

抗 β 2-糖蛋白1抗体的临床意义

赵雅婷, 帕丽达·阿布利孜

新疆医科大学第一附属医院皮肤科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月21日; 录用日期: 2023年12月14日; 发布日期: 2023年12月22日

摘要

抗 β 2-糖蛋白1抗体($\alpha\beta$ 2-GP1)是以磷脂结合蛋白为靶抗原的抗磷脂抗体。20世纪90年代初,三个研究小组同时发现抗磷脂综合征病人的抗心磷脂抗体识别的是血浆中的 β 2-糖蛋白1(β 2-GP1),而非心磷脂,由此打开了研究者对 β 2-GP1的兴趣大门。随着研究进展,目前发现 $\alpha\beta$ 2-GP1在多种疾病的发生发展中起着十分重要的作用。本文将对 $\alpha\beta$ 2-GP1在多种临床疾病中的意义作一综述。

关键词

抗 β 2-糖蛋白1抗体, 抗磷脂抗体, 综述

Clinical Significance of Resist β 2-Glycoprotein 1 Antibody

Yating Zhao, Palida·Abulizi

Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Nov. 21st, 2023; accepted: Dec. 14th, 2023; published: Dec. 22nd, 2023

Abstract

Resist β 2-Glycoprotein 1 antibody ($\alpha\beta$ 2-GP1) is an anti phospholipid antibody targeting phospholipid binding proteins. In the early 1990s, three research groups simultaneously discovered that the anticardiolipin antibodies in patients with antiphospholipid syndrome recognize the presence of β 2-Glycoprotein 1 (β 2-GP1), rather than cardiolipin, thus opening up researchers' understanding of β 2-GP1 interest gate. With the progress of research, it has been found that a β 2-GP1 plays a crucial role in the occurrence and development of various diseases. This article will focus on a β Review the significance of 2-GP1 in various clinical diseases.

Keywords

Anti- β 2-Glycoprotein 1 Antibody, Antiphospholipid Antibody, Summary

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, APL)是一组异质性抗体,与抗磷脂综合征患者的血栓或产科事件相关[1]。最常见的 APL 抗体包括狼疮抗凝物、抗心磷脂抗体和抗 β 2-糖蛋白 1 抗体,这些抗体在以抗磷脂综合征为代表的多种免疫性疾病的发病中起重要作用[2] [3] [4]。

抗心磷脂抗体(anti-cardiolipin antibody, ACL)是一种多克隆免疫球蛋白,存在于内皮细胞膜以及血小板细胞膜上,是以带负电荷的心磷脂为靶抗原的抗磷脂抗体[5]。ACL 与多种疾病的发生发展有关,ACL 可抑制血栓调节素,促进血栓形成,影响血小板和内皮细胞的功能,促进高凝状态,进而造成反复流产、不孕[6] [7]。自 20 世纪 90 年代起,研究者发现在感染性疾病中抗磷脂抗体则主要识别心磷脂。在自身免疫性疾病中抗磷脂抗体识别的是磷脂结合蛋白 β 2-GP1。

β 2-糖蛋白 1 (β 2 glycoprotein 1 antibody, β 2-GP1)是一种存在于血浆中,由肝细胞产生的单链糖蛋白,属于短工重复序列超家族成员,临床上将其又称为载脂蛋白 H, β 2-GP1 免疫应答类型分为 IgG 型、IgM 型、IgA 型, $\alpha\beta$ 2-GP1 是针对 β 2-GP1 的自身抗体,以上两者结合,对多种疾病的发生发展起着十分重要的作用[8]。

2. $\alpha\beta$ 2-GP1 在多种临床疾病中的意义

2.1. 自身免疫性疾病

2.1.1. 抗磷脂综合征

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种罕见的自身免疫性血栓性疾病,由血管血栓形成和妊娠发病率定义。1990 年,研究者发现 β 2-GP1 为该综合征中最重要的自身抗原。2006 年悉尼国际 APS 会议修订的分类标准提出,间隔 12 周仍可复现的 IgG/IgM 型 $\alpha\beta$ 2-GP1 是其实验室诊断标准之一。近年来,关于 $\alpha\beta$ 2-GP1 参与 APS 发病机制可分为血栓形成和免疫炎症反应两个方面[9]。 β 2-GP1 在血管(动/静脉)系统和微循环中,可活化血小板和单核细胞,使其释放血栓素和组织因子,引起凝血反应和血栓形成,在 APS 相关的习惯性流产中, β 2-GP1 促使血栓形成,从而使胎盘供血不足,进一步导致胎儿缺氧,流产等病理妊娠结局[10]。此外,关于 $\alpha\beta$ 2-GP1 介导的免疫炎症方面,血液中循环的 β 2-GP1 与细胞膜负电荷磷脂结合后,在电荷作用下 β 2-GP1 构象发生改变,暴露了表面的结合位点,与抗磷脂抗体结合形成复合物,单核细胞、内皮细胞、血小板等细胞被激活,内皮细胞激活后,可释放炎症因子,白细胞粘附增强,从而引发炎症[11]。

2.1.2. 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以全身多系统、多脏器受累,反复活动及复发,产生自身抗体及形成免疫复合物为主要临床特点的慢性自身免疫性疾病。2009 年美国风湿病学会提出新的 SLE 分类标准,将 ACL 及 $\alpha\beta$ 2-GP1 纳入临床诊断 SLE 的六项免疫学标准之一[12] [13]。目前多

项研究结果显示 $\alpha\beta 2$ -GP1 与 SLE 病情活动、多系统受累之间均存在显著相关性[8][14][15][16]。首先, $\alpha\beta 2$ -GP1 与 SLE 血栓/栓塞等并发症的关系一直是国内外研究的热点。我国姚文瑛等研究发现 IgG/A/M 型、IgA 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 阴性组及阳性组间 SLE 患者血栓发生率差异有统计学意义[16]。但是 Mehrani 等一项研究纳入 796 例 SLE 患者, 结果显示 IgG 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 与 SLE 血栓形成的相关性最强, 同时发现 IgM 型和 IgA 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 也与 SLE 患者血栓事件相关[17], 并且与 IgM 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 相比, IgA 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 与深静脉血栓形成和中风的关系更密切[18]。近年来, 我国多项研究显示 $\alpha\beta 2$ -GP1 与 SLE 肾脏病变有显著相关性[8][19]。张文兰等研究中, 108 例 $\alpha\beta 2$ -GP1 阳性 SLE 患者中 76 例有肾脏病变, 提示 $\alpha\beta 2$ -GP1 与 SLE 肾脏病变存在显著相关性[15]。于淼琛等研究发现 IgG 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 阳性的 SLE 患者更容易并发狼疮性肾炎[20]。曾晓红等研究结论支持了这一观点, 同时曾晓红等研究提出 IgG 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 在 SLE 患者发生溶血后加重肾损害, 该抗体可能通过参与溶血形成, 溶血后血液黏稠度增加, 高脂血症等进一步使微血栓形成的风险增加[21]。该结论与多数报道一致, 认为 $\alpha\beta 2$ -GP1 可能参与狼疮性肾炎患者肾小球微血栓的形成[22]。相关研究中, Mehrani 等研究却发现 IgM 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 对狼疮性肾炎和肾损害有保护作用[17], 该项结论争议较多, 故仍需进一步研究证实。除此之外, 陈华良等研究发现 SLE 患者 ACL 和 $\alpha\beta 2$ -GP1 抗体滴度均与血小板呈负相关, 提示 ACL 和抗 $\alpha\beta 2$ -GP1 与 SLE 血小板减少有关[23]。Ergeta Ktona 等研究表明血小板减少、病情活动度是预测 SLE 疾病发展的指标[24], 由此可说明 ACL、 $\alpha\beta 2$ -GP1 和血小板共同参与疾病的发生发展。值得关注的还有, 多数研究均提出 $\alpha\beta 2$ -GP1 是 SLE 患者发生心血管并发症的独立危险因素, 提示 $\alpha\beta 2$ -GP1 在 SLE 患者心血管病变的发生发展中具有重要意义[25][26]。除上述外, 少数研究发现, $\alpha\beta 2$ -GP1 与 SLE 患者的白细胞减少[14]、溶血性贫血[15]等也存在一定的相关性。

2.1.3. 类风湿关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、炎症性的自身免疫性关节疾病。RA 的特点是产生自身抗体(主要包括类风湿因子和抗瓜氨酸蛋白质抗体)。风湿性关节炎可导致关节损伤累积和不可逆转的残疾[27]。Sarra Melayah 等研究对 90 例抗环瓜氨酸抗体阳性 RA 患者和 90 例健康献血者进行研究, 使用 ELISA 检测 IgG 型、IgA 型和 IgM 型 $\alpha\beta 2$ -GP1, 研究结果显示 RA 患者 $\alpha\beta 2$ -GP1 阳性率显著高于对照组(32.2% vs 11.1%, $P = 0.0005$), 并发现 IgA 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 在 RA 患者中的发生率明显高于健康献血者。同时 RA 患者中, IgA 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 显著高于 IgG 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 和 IgM 型 $\alpha\beta 2$ -GP1。该研究还发现, IgA 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 滴度与抗环瓜氨酸抗体滴度呈显著相关($r = 0.235$, $P = 0.026$) [2]。其研究结论与 Pahor 等发现的阳性率相似(37%) [28]。由此可知, RA 患者中多数研究发现 $\alpha\beta 2$ -GP1 的阳性率较高, 并且 IgA 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 和抗环瓜氨酸抗体之间存在相关性。关于 IgA 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 是否参与了 RA 的发病机制暂无定论, 这需要进一步的研究证实。

2.1.4. 多发性硬化症

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统自身免疫性疾病, 是一种中枢神经脱髓鞘疾病, 以多发病灶、缓解、复发病程为特点, 好发于视神经、脊髓和脑干, 好发于中青年。目前研究发现, 同时存在 APL 的 MS 患者可能年龄更早, 病情更严重, 血管病变更严重, 病程更严重。Mira Merashli 等人的一项研究, 跨越 20 多年, 包含 12 个病例对照研究的系统的回顾和荟萃分析, 多方面评价了 APL 和 MS 之间的联系。对活跃/复发与稳定/缓解的 MS 的相关研究进行了荟萃分析, 结果发现 IgM 型 ACL 和 IgM 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 阳性的患者的患病率在活跃/复发的 MS 中显升高, 无异质性[29]。目前已知, 在活跃的神经血管损伤过程中, 会产生抗氧化和硝化脂质部分的天然自身抗体[30][31][32][33], 可能是 IgM 型 ACL 和 IgM 型 $\alpha\beta 2$ -GP1 可能确实代表天然的自身抗体, 可能对疾病进展起到保护作用。除此之外, 一项对 100 名伴有慢性进行性脊髓病或脊髓小脑综合征的 MS 患者的前瞻性研究平均随访了 21 个月, 同样支

持了这一观点[34]。

2.2. 血栓/栓塞性疾病

2.2.1. 急性冠脉综合征/冠状动脉粥样硬化性心脏病

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发完全或不完全闭塞性血栓形成成为病理基础的一组临床综合征。包括不稳定型心绞痛(UA)、急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)及急性ST段抬高心肌梗死(STEMI)。关于 $\alpha\beta 2$ -GP1与ACS的临床相关性,我国彭文华等研究对168例ACS患者进行为期12个月的随访,依据患者体内 $\alpha\beta 2$ -GP1的浓度水平,分为高、中、低,三个浓度组,分析各组中抗体浓度与ACS临床分型(STEMI、NSTEMI、中危以上UA)的相关性。最终结果显示,ACS中STEMI、NSTEMI、UA患者 $\alpha\beta 2$ -GP1浓度依次降低,同时多因素回归分析提示 $\alpha\beta 2$ -GP1高浓度是预测ACS发生主要不良心血管事件的独立危险因素之一[35]。该结论与bily等研究结果一致,其研究发现抗心磷脂抗体可以作为ACS的独立危险因素,对评估ACS患者的近期预后和指导治疗具有一定的临床参考价值[36]。这种影响,甚至在年轻女性中也不例外,一项研究评估了172例45岁前因首次心肌梗死住院的病例和172例对照,测定ACL和 $\alpha\beta 2$ -GP1。研究表明心肌梗死与IgG型 $\alpha\beta 2$ -GP1和IgM型 $\alpha\beta 2$ -GP1显著相关,在调整吸烟和高血压因素后,结果得到了证实。 $\alpha\beta 2$ -GP1与心肌梗死之间的关系在有冠状动脉狭窄和没有冠状动脉狭窄的两个亚组中都被检测到,所以在年轻绝经前妇女中,IgG型 $\alpha\beta 2$ -GP1和IgM型 $\alpha\beta 2$ -GP1抗体阳性可能是独立于传统危险因素的心肌梗死危险因素[37]。

2.2.2. 缺血性脑卒中

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS),是指因脑部血液循环障碍、缺血、缺氧所致的局限性脑组织缺血性坏死或者软化,是脑血管病中最常见的一种类型。现多数研究认为 $\alpha\beta 2$ -GP1是缺血性卒中的危险因素之一[38][39]。近年相关研究中,刘坦等研究收集了80例缺血性卒中患者为观察组,50例健康人群为对照组,通过比较缺血性卒中患者与对照组体内的 $\alpha\beta 2$ -GP1水平,发现观察组患者抗 $\beta 2$ GP1抗体水平高于对照组。因此,认为 $\alpha\beta 2$ -GP1可以作为缺血性脑卒中发生的一个风险因子[40]。关于 $\alpha\beta 2$ -GP1亚型与IS的关系,陶红群等研究纳入233例缺血性脑卒中患者,50例健康对照组,根据神经功能缺损程度评分将患者分为重型组和轻型组。检测疾病组和对照组血清不同亚型ACL和 $\alpha\beta 2$ -GP1浓度水平,结果显示IgG型ACL、IgM型ACL、IgG型 $\alpha\beta 2$ -GP1与缺血性脑卒中神经功能缺损程度有关,IgG型ACL、IgG型 $\alpha\beta 2$ -GP1可能是缺血性脑卒中的危险因素[41]。关于此项结论的相关发病机制,Horstman等[42]研究提出抗磷脂抗体可损伤血脑屏障,同细胞因子一起透过血脑屏障进入颅内,产生神经毒性,加重缺血性脑卒中神经功能损伤。

2.2.3. 动静脉血栓/栓塞

近年来,多数研究都支持 $\alpha\beta 2$ -GP1是血栓形成的指标之一,但是关于 $\alpha\beta 2$ -GP1介导血栓形成的具体机制还不是十分清楚。但是目前普遍接受的理论是循环血液中的 $\beta 2$ -GP1接触到细胞表面带负电荷的磷脂后,其构象发生变化,从而诱导 $\alpha\beta 2$ -GP1的产生。 $\alpha\beta 2$ -GP1与 $\beta 2$ -GP1形成 $\beta 2$ -GP1/ $\alpha\beta 2$ -GP1抗体复合物,进而可以激活不同类型的细胞,如内皮细胞、单核细胞、血小板,并释放促凝因子和炎症因子,参与止血平衡的调节[43][44][45][46]。

2.3. 妊娠相关疾病

2.3.1. 流产/复发性流产

流产是指妊娠不足28周、胎儿体重不足1000g而终止妊娠者。复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA),又称习惯性流产,是指妇女连续发生3次或3次以上的自然流产者。动物实验发现,大

鼠体内 ACL 的阳性率越高发生流产的风险越高[47]。已有报道表明, IgG 型 ACL、IgM 型 ACL 和 $\alpha\beta$ -GP1 水平是预测孕妇是否会发生死胎及流产的重要指标[48] [49]。基于以上研究发现, 李丽等研究对 208 例复发性自然流产患者体内血清 ACL、 $\alpha\beta$ -GP1 水平进行检测。通过对比分析, 复发性自然流产患者血清 ACL、 $\alpha\beta$ -GP1 的阳性表达率会显著升高, 对这两项指标进行检测有助于预测孕妇是否会发生自然流产[50]。程建华等人的研究结论也支持了这一观点[51]。然而, 关于不同亚型 ACL、 $\alpha\beta$ -GP1 与复发性自然流产的关系仍尚不明确[52] [53]。其相关发病机制可能是 ACL 和 $\alpha\beta$ -GP1 抑制胎盘合体滋养层细胞的形成、诱导胎盘血管收缩甚至血栓形成、诱导胎盘出现血管炎等[54] [55]。流产发生于妊娠 12 周前者称早期流产, 发生在妊娠 12 周至不足 28 周者称晚期流产。一项旨在研究 APL 与晚期流产的系统综述和 Meta 分析关于 $\alpha\beta$ -GP1 与晚期流产的关系中, 结果表明 $\alpha\beta$ -GP1 与晚期胎儿丢失之间没有显著关联。根据研究类型的亚组分析, 无论是在队列研究组(OR 3.53, 95% CI 2.74~9.79)还是在病例对照研究组(OR 3.07, 95% CI 0.51~5.63)中, $\alpha\beta$ -GP1 都没有显示出与晚期胎儿丢失的任何统计学关联[56]。

2.3.2. 不孕症

不孕症是一种由多种原因导致得生育障碍状态, 女性无避孕性生活至少 12 个月而未孕, 成为不孕症。2006 年, Shoenfeld Y 等一项研究纳入 69 名不孕妇女与 120 名有生育能力妇女的队列, 结果发现 APL 的患病率明显更高[57]。这与我国李娜等实验结果一致, 在不孕症组中 $\alpha\beta$ -GP1 阳性率更高, 其中 IgM 型 $\alpha\beta$ -GP1 阳性率达到了 20.29%, 显著高于健康体检组, 表明 $\alpha\beta$ -GP1, 尤其是 IgM 型 $\alpha\beta$ -GP1 与女性不孕有关[58]。目前, 大多数研究更关注接受体外生殖技术和体外受精的不孕症妇女中 APL 的情况。其中, 一项荟萃分析包括 2053 名因不孕症接受体外受精的妇女, 其中 703 名(34%)显示 APL (ACL 或 $\alpha\beta$ -GP1) 水平至少一项升高, 但未发现 APL 与体外受精结果之间存在任何关联[59]。2014 年, 一个法国研究小组发现, 与有生育能力的女性相比, 需要体外受精的不孕女性群体中 APL 水平升高(20%, $P < 0.0005$), 主要是 $\alpha\beta$ -GP1 [60]。有关发病机制方面, 最近的一项研究显示了 β -GP1 处理的蜕膜间质细胞基因表达分析的炎症反应 null 依赖性 APL 单克隆抗体, 干扰子宫脱个体化, 影响着床早期[61]。使用免疫调节剂治疗可能是改善 APL 患者生育能力的一种有效的方法[62]。

2.3.3. 妊高症

妊高症(pregnancy-induced hypertension syndrome, PIH)指的是妊娠期高血压疾病, 也是妊娠期特有的疾病, 包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期以及慢性高血压。我国发病率为 9.4%, 国外报道 7%~12%。本病严重影响母婴健康, 是孕产妇和围生儿发病和死亡的主要原因之一。目前关于 $\alpha\beta$ -GP1 与妊高症的关系并未明确。有研究认为 APS 孕妇是妊高症的高危人群。其中 Van Pampu 等的研究表明 11%~29%的 APS 孕妇伴发子痫前期, 特别是早发型子痫前期[63]。Branch 等研究指出 APS 孕妇妊娠高血压疾病的发生率高达 50% [64]。Faden 等前瞻性的调查 510 例健康孕妇, 结果发现 $\alpha\beta$ -GP1 升高的孕妇发生子痫前期为 10%, 较 ACL 阳性而 $\alpha\beta$ -GP1 阴性者明显升高, 而 ACL 与 $\alpha\beta$ -GP1 均阴性者 0.8%发生子痫前期[65]。但也有许多不同或相反的结论, 我国张红萍等研究纳入 361 例妊娠期高血压患者, 结果发现无论是 ACL 还是 $\alpha\beta$ -GP1 均与妊娠期高血压疾病无相关性($P > 0.05$) [66]。 $\alpha\beta$ -GP1 与妊娠期高血压疾病的相关性仍在争论中, 对于此需要理论与循证医学更深入的探讨。

3. 讨论

β -GP1 是一种带负电荷的磷脂, 存在于细胞膜和线粒体膜中, 广泛分布于全身, 可能在几种疾病发病的某些阶段发挥作用。以 β -GP1 为代表的抗体/抗体复合物主要参与多器官受累的系统性疾病, 如自身免疫性疾病、血栓/栓塞性疾病、妊娠相关疾病等。 β -GP1 在这些疾病发病机制中的作用有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Garcia, D. and Erkan, D. (2018) Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 2010-2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705454>
- [2] Melayah, S., Changuel, M., Mankaï, A. and Ghedira, I. (2020) IgA Is the Predominant Isotype of Anti- β 2 Glycoprotein I Antibodies in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23217. <https://doi.org/10.1002/jcla.23217>
- [3] Pontara, E., Bison, E., Cattini, M.G., Tonello, M., Denas, G. and Pengo, V. (2023) Close Link between Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibodies, Lupus Anticoagulant, and Activated Protein C Resistance in Tetra Antiphospholipid Antibody-Positive Subjects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **21**, 3138-3144. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.06.033>
- [4] Hisada, R. and Atsumi, T. (2023) An Antiphospholipid Antibody Profile as a Biomarker for Thrombophilia in Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*, **13**, Article No. 617. <https://doi.org/10.3390/biom13040617>
- [5] 宋佳敏, 达展云. 抗心磷脂抗体与系统性红斑狼疮患者凝血指标相关性研究[J]. 南通大学学报: 医学版, 2018, 175(3): 25-28.
- [6] Li, J., Xu, D., Li, H.L., et al. (2017) Evaluation of Failed Immunotherapy among Patients with Negative APLA Recurrent Spontaneous Abortion by Serum Anticardiolipin Antibodies and Mononuclear Cell of Tim-1. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **21**, 908-912.
- [7] Abdullahi, Z.G., Abdul, M.A., Aminu, S.M., et al. (2016) Antiphospholipid Antibodies among Pregnant Women with Recurrent Fetal Wastage in a Tertiary Hospital in Northern Nigeria. *Annals of African Medicine*, **15**, 133-137. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.188894>
- [8] 李成霞, 刘淑芳, 包金鸽, 等. 抗 β 2糖蛋白1抗体与系统性红斑狼疮临床表现的相关性[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(29): 88-89, 109.
- [9] 吕晓兰, 戴钰, 吴洪业, 等. $\alpha\beta$ -GP I 抗体、ACA 及免疫水平与 URSA 的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(23): 3401-3403.
- [10] 杜巍, 于玲, 葛文玉, 等. aCL 及 $\alpha\beta$ GP I 联合检测在 aPL 相关性习惯性流产诊断中的价值[J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(1): 58-61.
- [11] 于秀丽, 王晓玲, 李忠信, 等. 抗磷脂综合征的检测与诊断现状[J]. 医学检验与临床 2020, 31(11): 39-42.
- [12] Doley, D., Kakati, S., Saikia, L., et al. (2017) A Comparative Study of Anticardiolipin Antibodies among Systemic Lupus Erythematosus Patients from Western and Eastern India. *Journal of the Association of Physicians of India*, **65**, 14-19.
- [13] Fabrizio, C., Roberta, P., Cristiano, S., et al. (2017) Diagnosis of Catastrophic Anti-Phospholipid Syndrome in a Patient Tested Negative for Conventional Tests. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **35**, 678-679.
- [14] 张蜀澜, 吴子燕, 陈思, 等. 不同亚型抗磷脂抗体在系统性红斑狼疮诊断中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(8): 597-602.
- [15] 张文兰, 白力, 胡同平. 抗 IgG、IgM、IgA 型心磷脂抗体和抗 β 2 糖蛋白 1 抗体在系统性红斑狼疮患者中的意义[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(1): 59-62.
- [16] 姚文瑛, 须静. 不同亚型 ACL 和 $\alpha\beta$ GP I 在 SLE 患者发病及病情发展中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 202-205.
- [17] Mehrani, T. and Petri, M. (2011) IgM Anti- β 2 Glycoprotein I Is Protective against Lupus Nephritis and Renal Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, **38**, 450-453. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100650>
- [18] Mehrani, T. and Petri, M. (2011) Association of IgA Anti-beta2 Glycoprotein 1 with Clinical and Laboratory Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, **38**, 64-68. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100568>
- [19] 周红, 王美美, 陈巧林. 系统性红斑狼疮患者抗 β 2 糖蛋白 I 抗体检测的意义[J]. 检验医学, 2007, 22(2): 105-107.
- [20] 于淼琛, 姜艳, 梅, 潘立阳, 等. 抗磷脂抗体与狼疮性肾炎的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志 2022, 38(24): 3037-3040, 3045.
- [21] 曾晓虹, 薛原. 抗 β 2 糖蛋白 I 抗体在系统性红斑狼疮合并自身免疫性溶血性贫血中的意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2014, 8(1): 28-33.
- [22] Shen, Y., Chen, X.W., Sun, C.Y., et al. (2010) Association between Anti-Beta2 Glycoprotein Antibodies and Renal Glomerular C4d Deposition in Lupus Nephritis Patients with Glomerular Microthrombosis: A Prospective Study of 155 Cases. *Lupus*, **19**, 1195-1203. <https://doi.org/10.1177/0961203310368409>

- [23] 陈华良, 廖永强, 任妹, 等. 血清 IFN- α 、aCL 和抗 β 2-GP I 抗体与系统性红斑狼疮患者血小板减少的相关性[J]. 西部医学, 2021, 33(10): 1549-1552, 1556.
- [24] Ktona, E., *et al.* (2014) Evaluation of Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus and Correlation with Different Organs Damages. *Materia Socio-Medica*, **26**, 122-124.
- [25] 郭文玲, 薛原, 曾晓虹. 抗 β 2糖蛋白I抗体在系统性红斑狼疮患者血栓形成中的作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2014, 8(3): 211-215.
- [26] 廖书生, 叶腾, 倪显达, 等. 系统性红斑狼疮患者心脏瓣膜病变的超声心动图特征及危险因素分析[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(7): 695-700.
- [27] Smolen, J.S., Aletaha, D., Barton, A., *et al.* (2018) Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, 18001. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
- [28] Pahor, A., Hojs, R., Holc, I., *et al.* (2006) Antiphospholipid Antibodies as a Possible Risk Factor for Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Immunobiology*, **211**, 689-694. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2006.01.004>
- [29] Merashli, M., Alves, J.D., Gentile, F. and Ames, P.R.J. (2017) Relevance of Antiphospholipid Antibodies in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **46**, 810-818. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.010>
- [30] Greco, A., Minghetti, L., Sette, G., Fieschi, C. and Levi, G. (1999) Cerebrospinal Fluid Isoprostane Shows Oxidative Stress in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurology*, **53**, 1876-1879. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.8.1876>
- [31] Smith, K.J. and Lassmann, H. (2002) The Role of Nitric Oxide in Multiple Sclerosis. *The Lancet Neurology*, **1**, 232-241. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00102-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00102-3)
- [32] Hemmer, B., Kerschensteiner, M. and Korn, T. (2015) Role of the Innate and Adaptive Immune Responses in the Course of Multiple Sclerosis. *The Lancet Neurology*, **14**, 406-419. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70305-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70305-9)
- [33] Matsuura, E., Lopez, L.R., Shoenfeld, Y. and Ames, P.R. (2012) β 2-Glycoprotein I and Oxidative Inflammation in Early Atherogenesis: A Progression from Innate to Adaptive Immunity? *Autoimmunity Reviews*, **12**, 241-249. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.04.003>
- [34] Karussis, D., Leker, R.R., Ashkenazi, A. and Abramsky, O. (1998) A Subgroup of Multiple Sclerosis Patients with Anticardiolipin Antibodies and Unusual Clinical Manifestations: Do They Represent a New Nosological Entity? *Annals of Neurology*, **44**, 629-634. <https://doi.org/10.1002/ana.410440408>
- [35] 彭文华, 范书英, 王勇, 等. 抗 β 2 糖蛋白 I 型抗体与急性冠脉综合征相关性研究[J]. 内科急危重症杂志, 2011, 17(3): 142-144.
- [36] Bily, A., Moss, A.J., Francis, C.W., *et al.* (2000) Anticardiolipin Antibodies and Recurrent Coronary Events. *Circulation*, **102**, 1258-1263. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.11.1258>
- [37] Meroni, P.L., Peyvandi, F., Foco, L., Bernardinelli, L., Fetiveau, R., Mannucci, P.M. and Tincani, A. (2007) Anti-Beta2 Glycoprotein I Antibodies and the Risk of Myocardial Infarction in Young Premenopausal Women. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **5**, 2421-2428. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02763.x>
- [38] 吴雁, 胡进访. 缺血性脑卒中与同型半胱氨酸、尿酸、hs-CRP 水平的相关性分析[J]. 山东医药, 2013, 53(29): 80-81.
- [39] 翟莉红. 缺血性脑卒中患者血清同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 山东医药, 2015, 55(42): 94-95.
- [40] 刘坦, 孟晓峰. β 2 糖蛋白 I 抗体在缺血性脑卒中的作用研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(4): 448-450.
- [41] 陶洪群, 李小龙, 王慧燕, 等. 不同亚型抗磷脂抗体、同型半胱氨酸与缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(3): 297-299, 303.
- [42] Horstman, L.L., Jy, W., Bidot, C.J., *et al.* (2009) Antiphospholipid Antibodies: Paradigm Transition. *Journal of Neuroinflammation*, **6**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-6-3>
- [43] El-Assaad, F., Krilis, S.A. and Giannakopoulos, B. (2016) Posttranslational Forms of Beta2-Glycoprotein I in the Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome. *Thrombosis Journal*, **14**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0115-z>
- [44] Rikarni, D.R., Tambunan, K.L., Isbagyo, H., Dewi, B.E., Acang, N., Setiabudy, R. and Aman, A.K. (2015) Prothrombotic Effect of Anti-Beta-2 Glycoprotein-1 Antibodies on the Expression of Tissue Factor, Thrombomodulin, and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Endothelial Cells. *Acta Medica Indonesiana*, **47**, 31-37.
- [45] Ho, Y.C., Ahuja, K.D.K. and Adams, M.J. (2018) Further Investigations of the Effects of Anti- β 2GP1 Antibodies on Collagen-Induced Platelet Aggregation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **24**, 1128-1133. <https://doi.org/10.1177/1076029617736384>

- [46] Pérez, D. and Serrano, A. (2017) New Biomarker to Predict Thrombosis Inpatients with Antiphospholipid Antibodies: Immune Complexes of Beta2 Glycoprotein 1. *The Israel Medical Association Journal*, **19**, 646-647.
- [47] 张晓姗. 静脉用免疫球蛋白联合补肾化瘀汤治疗原因不明复发性自然流产的疗效及对血栓前状态和外周血 Th17/Treg 免疫失衡的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(35): 3903-3905, 3919.
- [48] 贾丽媛, 奚永志, 孙玉英. 免疫学因素在原因不明复发性自然流产发病机制中的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(4): 404-408, 412.
- [49] 曾国富, 章芸, 李梅桂, 等. 低分子肝素联合主动免疫治疗不明原因复发性自然流产的临床研究[J]. 北方药学, 2019, 16(11): 119-120.
- [50] 李丽, 王彬. 复发性自然流产患者血清抗心磷脂抗体、抗 β_2 糖蛋白 1 抗体的表达及临床意义[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(21): 148-149.
- [51] 程建华. 复发性自然流产与免疫因素的关系及其不同方法治疗的效果研究[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 6(9): 17-18.
- [52] 尹红, 魏然, 张振, 等. 原因不明复发性自然流产患者血清 IL-10 水平变化及其与 miR-513c-5p 的调控关系[J]. 山东医药, 2021, 61(2): 30-34.
- [53] 谷兆琪, 尹训强, 王东梅, 等. 原因不明复发性自然流产患者外周血 IL-6、let-7d-5p 水平变化及其关系[J]. 山东医药, 2019, 59(2): 23-27.
- [54] 李杰兰, 马卫军. 主动免疫治疗不明原因复发性自然流产的临床分析[J]. 齐齐哈尔医学院报, 2019, 33(14): 1865-1866.
- [55] 赵曼林, 林小民, 湛冰, 等. 联合免疫治疗对复发性自然流产患者外周血 Th1/Th2 的影响[J]. 广东医学院学报, 2012, 30(5): 496-497, 500.
- [56] Xu, J., Chen, D., Duan, X., Li, L., Tang, Y. and Peng, B. (2019) The Association between Antiphospholipid Antibodies and Late Fetal Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **98**, 1523-1533. <https://doi.org/10.1111/aogs.13665>
- [57] Shoenfeld, Y., Carp, H.J., Molina, V., Blank, M., Cervera, R., Balasch, J., Tincani, A., Faden, D., Lojcono, A., Doria, A., Konova, E. and Meroni, P.L. (2006) Autoantibodies and Prediction of Reproductive Failure. *American Journal of Reproductive Immunology*, **56**, 337-344. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00434.x>
- [58] 李娜, 荣扬, 王珍光. 抗- β_2 糖蛋白 1 抗体在女性不孕症及先兆性流产中的检测及意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015(2): 42-45.
- [59] Hornstein, M.D., Davis, O.K., Massey, J.B., Paulson, R.J. and Collins, J.A. (2000) Antiphospholipid Antibodies and *in Vitro* Fertilization Success: A Meta-Analysis. *Fertility and Sterility*, **73**, 330-333. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00498-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00498-7)
- [60] Paulmyer-Lacroix, O., Despierres, L., Courbiere, B. and Bardin, N. (2014) Antiphospholipid Antibodies in Women Undergoing *in Vitro* Fertilization Treatment: Clinical Value of IgA Anti- β_2 Glycoprotein I Antibodies Determination. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 314704. <https://doi.org/10.1155/2014/314704>
- [61] Chighizola, C.B., Pregnolato, F., Raschi, E., Grossi, C., Gentilini, D., Borghi, M.O., Chen, P. and Meroni, P.L. (2016) Antiphospholipid Antibodies and Infertility: A Gene Expression Study in Decidual Stromal Cells. *IMAJ*, **18**, 146-149.
- [62] Prieto-Garcia, A., Sloane, D.E., Gargiulo, A.R., Feldweg, A.M. and Castells, M. (2011) Autoimmune Progesterone Dermatitis: Clinical Presentation and Management with Progesterone Desensitization for Successful *in Vitro* Fertilization. *Fertility and Sterility*, **95**, 1121. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.038>
- [63] Van Pampu, M.G., Dekker, G.A., Wolf, H., et al. (1999) High Prevalence of Hemostatic Abnormalities in Woman with a Histoh of Severe Preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **180**, 1146-1150. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70608-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70608-3)
- [64] Branch, D.W., Sliver, R.M. and Blackwell, J.L. (1992) Outcome of Treated Pregnancies in Woman with a Antiphospholipid Syndrome: An Update of the Utah Experience. *Obstetrics & Gynecology*, **80**, 614-620.
- [65] Faden, D., Tincani, A., Tanzi, P., et al. (1997) Anti-Beta2 Glycoprotein I Antibodies Are Associated with Some Obstetrical Complications, Mainly Preeclampsia-Eclampsia. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **73**, 37-42. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(97\)02736-X](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(97)02736-X)
- [66] 张红萍, 何海珍, 郑加勇, 等. 妊娠期高血压疾病孕妇检测抗心磷脂抗体与 β_2 糖蛋白 1 型抗体的临床价值[J]. 温州医学院学报, 2010, 40(3): 286-288.