

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.08.10

抗磷脂酰丝氨酸-凝血酶原复合物抗体在狼疮抗凝物阳性患者中的危险预测价值*

褚雅歆¹, 林博之², 张云聪², 郭晗¹, 乔蕊¹ (1. 北京大学第三医院检验科, 北京 100191; 2. 北京大学国际医院检验科, 北京 102206)

摘要:目的 研究抗磷脂酰丝氨酸-凝血酶原复合物抗体(aPS/PT)在狼疮抗凝物(LA)阳性患者中的临床事件危险预测价值。方法 连续入选2018年1月至2019年9月在北京大学第三医院2次及2次以上LA检测阳性的患者,且每次检测间隔12周及以上,共167例。将研究对象分为发生临床事件组($n=115$)和未发生临床事件组(即LA携带者组, $n=52$),发生临床事件组中又分为发生血栓栓塞事件(TE)组($n=18$)、不良妊娠结局(APO)组($n=91$)及TE+APO组($n=6$)。通过化学免疫分析方法检测研究对象的抗心磷脂抗体(aCL)、抗 β_2 糖蛋白I抗体(a β_2 GP I)和aPS/PT并进行统计学分析。结果 与LA携带者组相比,临床事件组aPS/PT IgG阳性率(37.4% vs 9.6%, $P<0.001$)以及aPS/PT IgG和IgM同时阳性率(31.3% vs 5.8%, $P<0.001$)升高;且临床事件组aPS/PT IgG浓度也升高[(49.2 \pm 5.2)units vs (20.1 \pm 3.4)units, $P<0.01$]。aPS/PT IgG阳性率在TE+APO组(100.0%)、TE组(55.6%)以及APO组(29.7%)高于LA携带者组(9.6%), $P<0.05$; aPS/PT IgG浓度在TE+APO组[(125.7 \pm 40.3)units]、TE组[(76.3 \pm 61.4)units]和APO组[(40.9 \pm 50.2)units]也高于LA携带者组[(38.6 \pm 22.1)units], $P<0.05$ 。aPS/PT IgM阳性率只在TE+APO组(100.0%)高于LA携带者组(38.5%), $P<0.05$, 浓度也升高[(116.3 \pm 40.0)units vs (46.5 \pm 52.1)units, $P<0.05$]。而aPS/PT IgG和IgM同时阳性率在TE+APO组(100.0%)、TE组(44.4%)以及APO组(24.2%)高于LA携带者组(5.8%), $P<0.05$ 。aPS/PT阳性与抗磷脂抗体谱(aCL、a β_2 GP I和LA)3种抗体全阳组具有一致性($Kappa=0.114$, $P=0.012$), 且aPS/PT IgG与IgM浓度在3种抗体全阳组[(64.6 \pm 62.8)units, (84.3 \pm 51.8)units]都高于LA单阳组[(19.7 \pm 16.7)units, (29.3 \pm 40.8)units, $P<0.05$]。结论 LA阳性患者在aPS/PT阳性情况下发生临床事件的危险增高,且IgG与发生临床事件相关度优于IgM;抗磷脂抗体谱中3种抗体全阳组与aPS/PT阳性具有一致性且发生临床事件危险度最高。

关键词:抗磷脂酰丝氨酸-凝血酶原复合物抗体;狼疮抗凝物;血栓栓塞;不良妊娠结局

中图分类号:R446

文献标志码:A

Risk prediction value of antiphosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in the patients with positive lupus anticoagulant

CHU Yaxin¹, LIN Bozhi², ZHANG Yuncong², GUO Han¹, QIAO Rui¹ (1. Department of Laboratory Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191; 2. Department of Laboratory Medicine, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

Abstract: Objective To investigate the risk prediction value of antiphosphatidylserine/prothrombin complex antibodies (aPS/PT) in the clinical events of the patients with positive lupus anticoagulant (LA). **Methods** A total of 167 patients with LA positive tested for two or more times at intervals of 12 weeks or more were enrolled in the study from Peking University Third Hospital during January 2018 and September 2019. The patients were divided into the group with clinical events ($n=115$) and the group without clinical events (LA carrier group, $n=52$), and the former were further divided into the thromboembolism (TE) group ($n=18$), adverse pregnancy outcome (APO) group ($n=91$) and TE+APO group ($n=6$). The anticardiolipin antibody (aCL), anti- β_2 glycoprotein I antibody (a β_2 GP I) and aPS/PT of the patients were detected by the chemiluminescence immunoassay, and the results among different groups were compared. **Results** The positive rates of IgG aPS/PT and IgG/IgM aPS/PT in the group with clinical events were significantly higher than those in the LA carrier group (37.4% vs 9.6%, $P<0.001$; 31.3% vs 5.8%, $P<0.001$). Moreover, the concentrations of IgG aPS/PT in the group with clinical events were significantly higher than that in the LA carrier group (49.2 \pm 5.2 units vs 20.1 \pm 3.4 units, $P<0.01$). The positive rates and concentrations of IgG aPS/PT in the TE+APO (100.0%, 125.7 \pm 40.3 units), TE (55.6%, 76.3 \pm 61.4 units) and APO (29.7%, 40.9 \pm 50.2 units) groups were significantly higher than those in the LA carrier group (9.6%, 38.6 \pm 22.1 units, $P<0.05$). The positive rate and concentrations of IgM aPS/PT in the TE+APO group (100.0%, 116.3 \pm 40.0 units) were also significantly higher than those in the LA carrier group (38.5%, 46.5 \pm 52.1 units, $P<0.05$). The positive rates of IgG/IgM aPS/PT in the TE+APO (100.0%), TE (44.4%) and APO (24.2%) groups were significantly higher than that in the LA carrier

* 基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7192222);北京大学第三医院临床重点项目(BYSY2017008)。

作者简介:褚雅歆,1996年生,女,硕士研究生,研究方向为血栓与止血。

通信作者:乔蕊,副主任医师,E-mail:qqiaorui@163.com。

group (5.8%, $P < 0.05$). There was good consistency between the positive aPS/PT and positive aCL/a β 2GP I/LA groups ($Kappa = 0.114$, $P = 0.012$). In addition, the concentrations of IgG and IgM aPS/PT in the positive aCL/a β 2GP I/LA group (64.6 ± 62.8 units and 84.3 ± 51.8 units) were significantly higher than those in the positive LA group (19.7 ± 16.7 units and 29.3 ± 40.8 units, $P < 0.05$).

Conclusion The patients with positive LA have higher risk of clinical events when aPS/PT is positive, and IgG aPS/PT is more correlated with clinical events than IgM aPS/PT. The positive aCL/a β 2GP I/LA has good consistency with positive aPS/PT, and has the highest risk of clinical events.

Key words: antiphosphatidylserine/prothrombin complex antibody; lupus anticoagulant; thromboembolism; adverse pregnancy outcome

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种持续携带抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, aPL) 的自身免疫病。根据 2006 年修订的 APS 分类标准^[1], 诊断 APS 需要至少满足 1 个实验室标准和 1 个临床标准。满足实验室标准是指抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, aCL)、抗 β 2 糖蛋白 I 抗体 (anti- β 2 glycoprotein I antibody, a β 2GP I) 和狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LA) 3 种 aPL 至少有 1 项检测阳性^[2]; 临床标准指的是发生 APS 相关的临床事件: 血栓栓塞事件 (thromboembolism, TE) 和不良妊娠结局 (adverse pregnancy outcomes, APO) 等。其中, LA 是诊断 APS 的功能试验, 是判断 APS 危险度最好的抗体, 与 TE 和 APO 的关系密切^[3]。尽管如此, 仍有为数不少的 LA 阳性患者并不发生 TE 或 APO, 因此需要与临床事件相关性更好的指标辅助 aPL 谱进行危险度判断。抗磷脂酰丝氨酸-凝血酶原复合物抗体 (anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies, aPS/PT) 是一种磷脂结合蛋白抗体, 是导致 LA 阳性的抗体之一, 与 LA 具有良好的一致性, 有研究认为 aPS/PT 可作为 LA 的替代实验^[4]。目前, 可通过包被有磷脂酰丝氨酸/凝血酶原 (phosphatidylserine/prothrombin, PS/PT) 抗原的微孔板检测 aPS/PT。研究发现, aPS/PT 与血栓事件的发生具有强相关性^[5-6], 且研究提出 aPS/PT 是最有价值纳入 APS 诊断的 aPL 谱的新型 aPL^[7-10]。本课题旨在研究 aPS/PT 对 LA 阳性患者发生临床事件的危险预测价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象 连续入选北京大学第三医院 2018 年 1 月至 2019 年 9 月 2 次及 2 次以上 LA 检测阳性的患者, 且每次检测间隔 12 周及以上, 共 167 例, 年龄 (33.4 ± 6.3) 岁, 其中女性 157 例, 男性 10 例。由于老年人 LA 假阳性率较高, 因此排除年龄 ≥ 70 周岁者。收集入选病例的临床数据, 并根据 APS 的分类标准^[1]将研究对象分为 TE 组、APO 组、TE+APO

组; TE 定义为任何组织或器官的动脉、静脉或小血管的一次或多次临床栓塞事件; APO 定义为以下几个方面: < 10 周无法解释的自发性流产, 伴有母体激素水平异常; 或无法解释的 ≥ 10 周发育正常胎儿死亡; 或由于胎盘机能不全导致早产, 新生儿 < 34 周。对于 LA 检测阳性但没有以上相关事件发生的病例在本研究中定义为 LA 携带者。

1.2 标本采集与检测

1.2.1 血液采集与处理 针对 LA 检测, 用枸橼酸钠抗凝管采集患者血液, 充分混匀, $2\ 000 \times g$ 离心 15 min, 2 h 内收集乏血小板血浆 (poor platelet plasma, PPP), $-80\ ^\circ\text{C}$ 储存备用; 针对其他 aPL 的检测, 用血清分离管采集患者血液, $2\ 000 \times g$ 离心 10 min, 2 h 内收集血清, $-80\ ^\circ\text{C}$ 储存备用。

1.2.2 aPL 检测 LA 检测: 国际血栓与止血学会 (ISTH) 指南推荐至少选择 2 种磷脂依赖的凝固时间试验检测 LA。用 LA1 试剂 (德国 Siemens 公司) 进行稀释蝰蛇毒试验 (dilute Russell's viper venom time, dRVVT) 和用 Automated APTT 试剂 (爱尔兰 Trinity Biotech 公司) 进行以硅土作为激活剂的凝血试验 (silica clotting time, SCT) 以检测 LA。2 种实验均在 ACL TOP[®] 自动凝血分析仪 (西班牙 Werfen 公司) 上进行。2 种实验中任意 1 种阳性即为 LA 阳性。根据试剂盒说明书, dRVVT 或 SCT 的标准化比值分别高于 1.11 或 1.16 即为 LA 阳性。

aCL 和 a β 2GP I 检测: 血清 aCL (IgG, IgM, IgA) 和 a β 2GP I (IgG, IgM, IgA) 的检测均通过 BIO-FLASH 化学免疫分析仪及其配套 QUANTA Flash[®] 试剂盒 (西班牙 Werfen 公司) 以化学免疫分析法进行。根据说明书, 抗体的截断值为 20 CU, 抗体的任意亚型阳性即代表该抗体阳性。

血清 aPS/PT 检测: 血清 aPS/PT 检测用 BIO-FLASH 化学免疫分析仪 (西班牙 Werfen 公司) 及 QUANTA Lite[®] 酶联免疫吸附试剂盒 (美国 INOVA Diagnostics 公司) 进行, 根据说明书, aPS/PT (IgG 和 IgM) 的截断值为 30 units。

1.3 统计学分析 用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,用 GraphPad Prism 7.0 软件绘图。抗体阳性率比较采用卡方检验;不同组间抗体浓度水平的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床事件发生情况 167 例研究对象中,有 18 例(10.8%)发生 TE 事件,91 例(54.5%)发生 APO 事件,6 例(3.6%)既发生 TE 又合并有 APO 事件,共 52 例(31.1%)LA 抗体阳性但未发生临床事件(LA 携带者)。

2.2 aPS/PT 阳性率及浓度情况 不同临床表现的 LA 阳性患者的 aPS/PT 阳性率情况见表 1。发生临床事件的 LA 阳性患者(TE 组, APO 组和 TE+APO 组,即所有事件组)的 aPS/PT IgG 阳性率(37.4%)高于 LA 携带者组(9.6%),差异有统计学意义($P <$

0.05);而所有事件组 aPS/PT IgM 阳性率(53.0%)与 LA 携带者组(38.5%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);所有事件组的 aPS/PT IgG 和 IgM 同时阳性的发生率(31.3%)高于 LA 携带者组(5.8%),差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。

进一步比较发现, aPS/PT IgG 阳性率在 TE 组(55.6%)、APO 组(29.7%)以及 TE + APO 组(100.0%)均高于 LA 携带者组(9.6%),差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。TE+APO 组 aPS/PT IgM 的阳性率(100.0%)高于 LA 携带者组(38.5%),差异有统计学意义($P < 0.05$);而 TE 组(55.6%)、APO 组(49.5%) aPS/PT IgM 的阳性率与 LA 携带者组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$); aPS/PT IgG 和 IgM 同时阳性率在 TE 组(44.4%)、APO 组(24.2%)以及 TE + APO 组(100.0%)均高于 LA 携带者组(5.8%),差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

表 1 不同临床表现的 LA 阳性患者的 aPS/PT 阳性率

分组	IgG			IgM			IgG+IgM		
	n(%)	χ^2	<i>P</i>	n(%)	χ^2	<i>P</i>	n(%)	χ^2	<i>P</i>
所有事件组(<i>n</i> = 115)	43(37.4)	12.167	<0.001	61(53.0)	2.331	0.127	36(31.3)	11.657	0.001
TE 组(<i>n</i> = 18)	10(55.6)	14.144	<0.001	10(55.6)	0.974	0.324	8(44.4)	12.322	<0.001
APO 组(<i>n</i> = 91)	27(29.7)	6.551	0.010	45(49.5)	1.199	0.274	22(24.2)	6.548	0.011
TE+APO 组(<i>n</i> = 6)	6(100.0)	23.016	<0.001	6(100.0)	5.936	0.015	6(100.0)	29.602	<0.001
LA 携带者(<i>n</i> = 52)	5(9.6)			20(38.5)			3(5.8)		

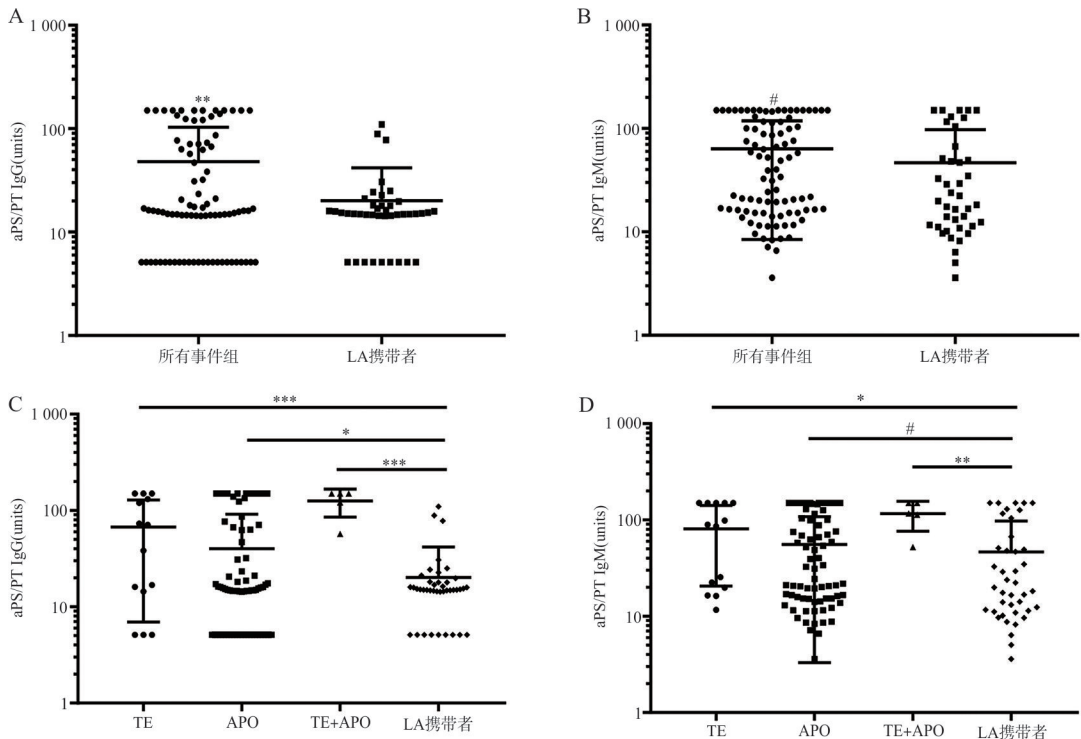
注: χ^2 、*P* 值均为各组与 LA 携带者比较的统计学分析结果。

不同临床表现的 LA 阳性患者的 aPS/PT 浓度情况见图 1。aPS/PT IgG 浓度在所有事件组高于 LA 携带者组, (49.2 ± 5.2) units vs (20.1 ± 3.4) units, $P = 0.0016$ (见图 1A)。aPS/PT IgM 浓度在所有事件组高于 LA 携带者组, (63.0 ± 5.8) units vs (46.6 ± 7.9) units, 但差异无统计学意义(见图 1B)。

aPS/PT IgG 浓度在 TE+APO 组 $[(125.7 \pm 40.3)$ units]、TE 组 $[(76.3 \pm 61.4)$ units] 和 APO 组 $[(40.9 \pm 50.2)$ units] 高于 LA 携带者组 $[(38.6 \pm 22.1)$ units], 差异均有统计学意义, *P* 值分别为 < 0.001 、 < 0.001 和 0.0189 (见图 1C)。aPS/PT IgM 浓度在 TE+APO 组 $[(116.3 \pm 40.0)$ units] 和 TE 组 $[(91.2 \pm 59.7)$ units] 高于 LA 携带者组 $[(46.5 \pm 52.1)$ units], 差异均有统

计学意义, *P* 值分别为 0.0051 和 0.0414; 而 APO 组 $[(54.6 \pm 51.3)$ units] 与 LA 携带者组 $[(46.5 \pm 52.1)$ units], 差异无统计学意义, $P > 0.05$ (见图 1D)。

2.3 aPL 谱阳性率及 aPS/PT 在 aPL 谱的浓度情况 167 例研究对象中有 61 例表现为只有 LA 阳性(LA 单阳), 66 例表现为 3 种抗体阳性(全阳)。aPL 谱在不同临床事件的阳性率情况见表 2。通过比较 aPL 谱在临床事件中的阳性率情况, 发现 aPS/PT 阳性组与全阳组相似, 一致性检验显示二者一致性系数 *Kappa* 为 0.114, $P = 0.012$; 将 aPS/PT 组分别与 LA 单阳组和双阳组进行比较, *Kappa* 一致性系数为 0.057 和 0.012, *P* 值分别为 0.287 和 0.810。



注:A、B 分别为所有事件组与 LA 携带者组 IgG 型、IgM 型 aPS/PT 的浓度情况;C、D 分别为不同事件组和 LA 携带者组的 IgG 型、IgM 型 aPS/PT 浓度情况;#, $P>0.05$; *, $P<0.05$; **, $P<0.01$; ***, $P<0.001$ 。

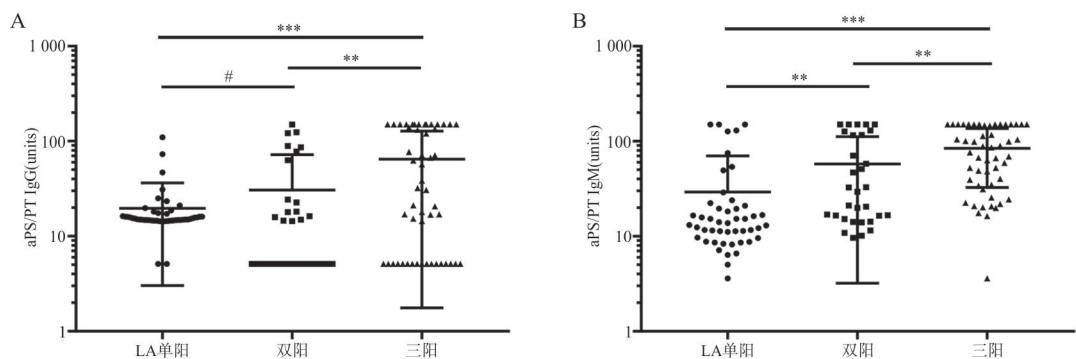
图 1 不同临床表现 LA 阳性患者的 aPS/PT 浓度情况

表 2 不同临床表现 LA 阳性患者的 aPL 谱阳性率[n(%)]

组别	只有 LA 阳性	LA+aCL 阳性、aβ2GP I 阴性及 LA + aβ2GP I 阳性、aCL 阴性(双阳组)	LA+aCL+aβ2GP I 阳性(三阳组)	LA+aPS/PT 阳性
TE(n=18)	3(16.7)	4(22.2)	11(61.1)	13(72.2)
APO(n=91)	33(36.2)	18(19.8)	40(44.0)	50(54.9)
TE+APO(n=6)	0(0)	1(16.7)	5(83.3)	6(100.0)
LA 携带者(n=52)	25(48.1)	17(32.7)	10(19.2)	23(44.2)

IgG 型 aPS/PT 抗体浓度在三阳组 [(64.6 ± 62.8)units] 高于 LA 单阳组 [(19.7±16.7)units], $P<0.001$ (见图 2A)。

IgM 型 aPS/PT 抗体浓度在三阳组 [(84.3 ± 51.8) units] 高于 LA 单阳组 [(29.3 ± 40.8)units], $P<0.001$ (见图 2B)。



注:A、B, IgG、IgM 型 aPS/PT 浓度在不同 aPL 阳性组合中的浓度情况;#, $P>0.05$; **, $P<0.01$; ***, $P<0.001$ 。

图 2 aPS/PT 在不同 aPL 阳性组合中的浓度情况

3 讨论

aPS/PT 是一种磷脂结合蛋白抗体,并没有被纳入 APS 实验室诊断的抗体检测。但大量研究表明

aPS/PT 在 APS 患者中表现为高阳性率,且与 LA 具有强相关性,是引起 LA 阳性的原因之一,有潜力作为 LA 的替代实验进行实验室检测^[11-12]。研究表

明, aPS/PT 是血栓栓塞(不论是动脉血栓或静脉血栓)的预测指标^[13]。本研究针对纳入的 LA 阳性患者分析 aPS/PT 阳性率及浓度, 评估了 aPS/PT 在 LA 阳性患者中的临床事件危险预测价值。

首先, 本研究根据是否发生临床事件对 LA 阳性患者进行分组, 发现 aPS/PT IgG 在所有事件组(TE 组、APO 组以及 TE+APO 组)的阳性率和浓度高于其在 LA 携带者组的阳性率和浓度, IgM 在所有事件组中的阳性率和浓度高于 LA 携带者组, 但差异无统计学意义, 提示与 aPS/PT 阴性组的患者相比, 在 aPS/PT 阳性时发生临床事件的可能性增高、危险度增大, 且 IgG 型抗体与临床事件的相关性优于 IgM 型。另外分析 LA 携带者组内的 aPS/PT 阳性率情况, 发现 aPS/PT IgM 阳性率高于 IgG 型, 也提示了 IgG 型 aPS/PT 相较 IgM 型具有更高的致病性。因此, 针对 LA 阳性患者且 aPS/PT 阳性的患者, 在临床管理方面需要采取预防措施, 对于 aPS/PT 阳性的患者尤其是 IgG 阳性的患者要采取干预措施以预防临床危险事件的发生。其次, 进一步分析每一种事件与 LA 携带者组的差异, 发现 aPS/PT IgG 阳性率在 TE+APO 组、TE 组以及 APO 组均高于 LA 携带者组, 其浓度在 TE+APO 组、TE 组和 APO 组均高于 LA 携带者组; 不同于 IgG, IgM 的阳性率仅在 TE+APO 组与 LA 携带者组间有差异, 其浓度在 TE+APO 组与 LA 携带者组间有差异, 提示 aPS/PT 阳性的患者发生 TE 或 APO 的风险增加, 且 aPS/PT IgG 型抗体与 TE 或 APO 事件的相关性优于 IgM 型, 进一步确证 aPS/PT IgG 型抗体阳性发生临床事件危险度高于 IgM 型。文献研究提示, 在体内凝血因子 Va 和 Xa 存在的条件下, aPS/PT 能够促进凝血酶的生成及凝血酶原与磷脂的结合, 从而促进更多的凝血酶生成^[14]。aPS/PT 促进凝血酶生成的作用可能是 aPS/PT 与 APS 中 TE 发生具有很强关联性的原因^[12, 15], 这使 aPS/PT 有潜力作为提示 APS 患者发生 TE 的良好关联指标。既往研究认为, 不论是对于动脉血栓或静脉血栓, aPS/PT 与 TE 具有良好的相关性^[5], 且 aPS/PT 与 TE 的相关性以及检测的敏感性均高于 aPS 和 aPT^[1, 9, 3-4]。除了 TE, 本研究也提示 aPS/PT 阳性与 APO 事件具有一定相关性, 但本研究并未对 TE 组与 APO 组的 aPS/PT 的差异进行比较。虽然针对 aPS/PT 与 APO 的相关性研究甚少, 目前针对 aPS/PT 在 APO 中的机制尚未完全阐明, 但有 2 种潜在的机制值得被深入探究: 其一, 在妊娠过程中胎盘滋养层细胞外表面

暴露大量磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS), 在 aPS/PT 的存在下, 胎盘微血管循环中会产生大量血栓, 导致胎盘发育不全以及胎儿丢失; 其二, 在小鼠体内, 凝血酶原在胎鼠发育过程中具有重要作用, aPS/PT 的存在会导致小鼠体内缺乏凝血酶原, 进而导致胚胎死亡。

限于某些患者 aPL 谱中抗体阳性但并不发生临床事件的局限性, 以及单独 aPL 谱评估 APS 发生临床事件风险不充足, 因此迫切需要具有良好临床事件相关性的抗体辅助 aPL 谱对临床事件的风险进行整体评估。目前 aPL 谱危险度划分定义 LA 阳性为高危, 即本研究纳入的研究对象均为高危人群, 但通过比较 aPS/PT 与 aPL 谱不同组合的一致性发现, aPS/PT 阳性组与 aPL 谱的三阳组具有一致性且 aPS/PT 浓度在三阳组高于另外两组, 说明 aPL 谱中三阳组相较于 LA 单阳组和双阳组发生临床事件的危险度更高, 是高危 aPL 谱中发生临床事件可能性最大的 aPL 谱, 针对 aPL 谱三阳组以及 aPS/PT 同时阳性的人群应做好预防。

以上结果提示 LA 阳性患者在 aPS/PT 阳性情况下发生临床事件的危险增高, 且 IgG 与临床事件相关度优于 IgM, aPL 谱中三阳组与 aPS/PT 具有一致性且发生临床事件危险度最高。

本次研究也有不足之处: 纳入研究对象主要为女性患者居多, 可能导致结果存在偏倚; 针对 aPS/PT 辅助 aPL 谱对患者进行危险分层仍需要样本量更大、多中心及前瞻性的研究。

4 参考文献

- [1] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) [J]. *J Throm Haemost*, 2006, 4 (2): 295-306.
- [2] David G, Doruk E. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 2010-2021.
- [3] Guo H, Zhang YC, Li AW, *et al.* Anti-domain 1 of β 2-glycoprotein I aids risk stratification in lupus anticoagulant-positive patients [J]. *Clin Exp Med*, 2019, 19(3): 339-345.
- [4] Devreese KMJ. Testing for antiphospholipid antibodies: advances and best practices [J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42(1): 49-58.
- [5] Maria LB, Olga A, Laura A, *et al.* 14th International congress on antiphospholipid antibodies task force. report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(9): 917-930.
- [6] 郭晗, 乔蕊. 抗磷脂综合征实验室检查项目的结果解读 [J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(9): 652-656.
- [7] Hui S, Hui Z, Yu FY, *et al.* Antiphosphatidylserine/prothrombin

- antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(4): 614-624.
- [8] Zhang S, Wu Z, Zhang W, et al. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) enhanced the diagnostic performance in Chinese patients with antiphospholipid syndrome [J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(6): 939-946.
- [9] Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, et al. Prevalence and significance of non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical APS criteria[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2971.
- [10] Shi H, Zheng H, Yin YF, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) as potential diagnostic markers and risk predictors of venous thrombosis and obstetric complications in antiphospholipid syndrome[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(4): 614-624.
- [11] Amengual O, Forastiero R, Ogasawara SM, et al. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome; results of an international multicentre study[J]. Lupus, 2017, 26(3): 266-276.
- [12] Žigon P, Perdan Pirkmajer K, Tomšič M, et al. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies are associated with adverse pregnancy outcomes[J]. J Immuno Res, 2015, 2015: 975704.
- [13] Hiroyuki N, Kenji O, Olga A, et al. First-line, non-criteria antiphospholipid antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in clinical practice: a combination of anti-β₂-glycoprotein I domain I and anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies tests [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2018, 70(4): 627-634.
- [14] Arsene M, Marie CB, Lionel C, et al. Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: prevalence and treatment efficacy in pregnancies [J]. Semin Arthritis Rheum, 2016, 46(2): 232-237.
- [15] Francesce P, Cecilia BC, Susan E, et al. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies: an additional diagnostic marker for APS? [J]. Immunol Res, 2013, 56(2-3): 432-438.
- (收稿日期:2020-05-29)
(本文编辑:王海燕)
-
- (上接第 596 页)
- [7] Rebelo AR, Bortolaia V, Kjeldgaard JS, et al. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* and *mcr-5* for surveillance purposes [J]. Euro Surveill, 2018, 23(6): 17-00672.
- [8] Borowiak M, Baumann B, Fischer J, et al. Development of a novel *mcr-6* to *mcr-9* multiplex PCR and assessment of *mcr-1* to *mcr-9* occurrence in colistin-resistant *Salmonella enterica* isolates from environment, feed, animals and food (2011-2018) in Germany [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 80.
- [9] Jayol A, Nordmann P, Brink A, et al. Heteroresistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae* associated with alterations in the PhoPQ regulatory system [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(5): 2780-2784.
- [10] Tacaõ M, Tavares RDS, Teixeira P, et al. *mcr-1* and *bla*_{KPC-3} in *Escherichia coli* sequence type 744 after meropenem and colistin therapy, Portugal [J]. Emerg Infect Dis, 2017, 23(8): 1419-1421.
- [11] Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China; a microbiological and molecular biological study [J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(2): 161-168.
- [12] Kieffer N, Royer G, Decusser JW, et al. *mcr-9*, an inducible gene encoding an acquired phosphoethanolamine transferase in *Escherichia coli*, and its origin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(9): e00965-19.
- [13] Carroll LM, Gaballa A, Guldman C, et al. Identification of novel mobilized colistin resistance gene *mcr-9* in a multidrug-resistant, colistin-susceptible *Salmonella enterica* serotype typhimurium isolate [J]. MBio, 2019, 10(3): e00853-19.
- [14] Macesic N, Nelson B, Mcconville TH, et al. Emergence of polymyxin resistance in clinical *Klebsiella pneumoniae* through diverse genetic adaptations; A genomic, retrospective cohort study [J]. Clin Infect Dis, 2019, 70(10): 2084-2091.
- [15] Hashemi MM, Holden BS, Coburn J, et al. Proteomic analysis of resistance of gram-negative bacteria to chlorhexidine and impacts on susceptibility to colistin, antimicrobial peptides, and ceragenins [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 210.
- [16] Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Emergence of colistin-resistant bacteria in humans without colistin usage: a new worry and cause for vigilance [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(1): 1-3.
- (收稿日期:2020-05-06)
(本文编辑:刘群)