

• 诊疗技术 •

浙江地区健康女性抗心磷脂抗体和抗 β_2 糖蛋白 I 抗体参考区间的建立

王琼, 李帅

(浙江大学医学院附属妇产科医院检验科, 浙江 杭州 310003)

摘要:目的 建立浙江地区健康女性抗心磷脂抗体(aCL)和抗 β_2 糖蛋白 I 抗体(anti- β_2 GP I)参考区间。方法 选取 2020 年 1 月-2021 年 5 月在浙江大学医学院附属妇产科医院体检的健康妇女 225 例,检测患者血清 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平。结果 健康妇女 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 数据均呈偏态分布; <30 岁组与 ≥ 30 岁组 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平分别比较,差异无统计学意义($P>0.05$);浙江地区健康妇女 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 参考区间的 P_{95} 分别为:6.04 PL-U/ml、3.44 PL-U/ml、25.57 RU/ml 和 6.47 RU/ml; P_{99} 分别为:12.67 PL-U/ml、5.75 PL-U/ml、36.86 RU/ml 和 8.44 RU/ml。结论 年龄不作为 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平参考区间的分组因素。本研究初步建立了浙江地区健康妇女 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 的参考区间,这对于 APS,尤其是非典型 OAPS 的诊断具有重要意义。

关键词:抗心磷脂抗体;抗 β_2 糖蛋白 I 抗体;参考区间

中图分类号:R446.6

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.10.042

文章编号:1006-1959(2022)10-0165-03

Establishment of Reference Intervals for Anticardiolipin Antibody and Anti- β_2 Glycoprotein I Antibody in Healthy Women in Zhejiang Province

WANG Qiong, LI Shuai

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital of Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310003, Zhejiang, China)

Abstract: Objective To establish the reference intervals for anticardiolipin antibody and anti- β_2 glycoprotein I of healthy women in Zhejiang province. **Methods** From January 2020 to May 2021, 225 healthy women were selected as the participants at the Affiliated Obstetrics and Gynecology Hospital of Medical College of Zhejiang University. The levels of aCL IgM/IgG and anti- β_2 GP I IgM/IgG were measured for all the participants. **Results** The data of aCL IgM/IgG and anti- β_2 GP I IgM/IgG in healthy women showed a skewed distribution. There was no significant difference in the levels of aCL IgM/IgG and anti- β_2 GP I IgM/IgG between <30 years old group and ≥ 30 years old group ($P>0.05$). The P_{95} of aCL IgM/IgG and anti- β_2 GP I IgM/IgG levels in healthy women in Zhejiang province were: 6.04 PL-U/ml, 3.44 PL-U/ml, 25.57 RU/ml, and 6.47 RU/ml, respectively. The P_{99} of aCL IgM/IgG and anti- β_2 GP I IgM/IgG levels in healthy women in Zhejiang province were: 12.67 PL-U/ml, 5.75 PL-U/ml, 36.86 RU/ml, and 8.44 RU/ml, respectively. **Conclusion** Age is not used as a grouping factor in the reference interval. In this study, the reference intervals for aCL IgM/IgG and anti- β_2 GP I IgM/IgG of healthy women in Zhejiang province are preliminarily established, which is of great value for the diagnosis of APS, especially atypical OAPS.

Key words: Anticardiolipin; Anti- β_2 glycoprotein I; Reference interval

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种非炎症性的自身免疫性疾病,主要表现为动、静脉血栓形成和病态妊娠,实验室检查为持续的抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL)阳性^[1-3]。根据临床表现可分为血栓性 APS (thrombotic APS, TAPS)和产科 APS (obstetric APS, OAPS);根据发病原因,可分为原发性 APS 和与其他疾病相关的 APS,后者通常发生于 SLE 等自身免疫病。APS 的诊断主要基于临床表现和严格定义的实验室标准^[4-6]。目前,在国内外 APS 的实验室诊断标准中均提及抗心磷脂抗体(anticardiolipin, aCL)和抗 β_2 糖蛋白 I 抗体(anti- β_2 glycoprotein I, anti- β_2 GP I)滴度需大于第 99 百分位数。然而,多数试剂厂家并未提供抗体滴度的第 99 百分位数值,部分厂家虽然提供了该

数值,但因其来源于不同地域、不同人群导致不一定适用于本实验室。因此,建立基于本实验室方法学及本地区人群的 aCL 和 anti- β_2 GP I 特异性参考区间具有重要价值。本研究通过对浙江地区健康女性 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平进行分析,初步建立上述指标在本地区健康女性中的参考区间,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月-2021 年 5 月在浙江大学医学院附属妇产科医院体检的健康妇女 225 例,年龄 20~45 岁,平均年龄 30.3 岁。纳入标准:①有正常生育史;②年龄 18~45 岁;③医疗记录完整。排除标准:①血栓性或出血性疾病史;②不明原因流产史;③存在自身免疫性疾病;④恶性肿瘤。本研究经过浙江大学医学院附属妇产科医院伦理委员会批准(批准号:IRB-20210199-R),研究对象知情同意并签署同意书。

作者简介:王琼(1974.4-),女,浙江绍兴人,本科,检验技师,主要从事临床化学及免疫学检验工作

1.2 方法 所有研究对象采空腹静脉血 3.5 ml, 室温放置 30 min, 以 3000 r/min 离心 10 min, 分离血清。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG。仪器为山东烟台艾德康 ELISA600 全自动酶免分析仪, 检测试剂盒由欧蒙医学实验诊断公司提供。按照年龄分为 <30 岁组与 ≥ 30 岁组, 比较不同年龄段 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。首先采用 Kolmogorov-smimov 检验对检测结果进行正态性检验, 数据呈偏态分布以中位数及百分位数 [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 表示。两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康女性 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平正态性检验 对健康女性 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平进行 Kolmogorov-smimov 检验结果显示, 各项目数据均呈偏态分布($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 不同年龄段 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平比较 <30 岁组与 ≥ 30 岁组 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 浙江地区健康女性 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平参考区间 浙江地区健康女性 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平参考区间的 P_{90} 、 P_{95} 和 P_{99} 数据见表 3。

表 1 健康女性 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平正态性检验($n=225$)

检验值	aCL IgM	aCL IgG	anti- β_2 GP I IgM	anti- β_2 GP I IgG
K-S	3.049	3.641	2.243	2.003
P	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 不同年龄段 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	n	aCL IgM(PL-U/ml)	aCL IgG(PL-U/ml)	anti- β_2 GP I IgM(RU/ml)	anti- β_2 GP I IgG(RU/ml)
<30 岁组	102	1.30(0.80~2.23)	1.15(0.80~1.50)	7.05(2.40~12.90)	3.70(2.40~5.10)
≥ 30 岁组	123	1.60(1.00~2.70)	1.20(0.90~1.60)	6.10(3.80~11.80)	3.50(2.50~4.40)
U		5604.500	5506.500	6166.500	5914.500
P		0.169	0.114	0.827	0.461

表 3 浙江地区健康女性 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 水平参考区间

百分位数	aCL IgM(PL-U/ml)	aCL IgG(PL-U/ml)	anti- β_2 GP I IgM(RU/ml)	anti- β_2 GP I IgG(RU/ml)
P_{90}	4.08	2.10	19.44	5.74
P_{95}	6.04	3.44	25.57	6.47
P_{99}	12.67	5.75	36.86	8.44

3 讨论

APS 是一种以 aPL 持续阳性, 以易栓症和病态妊娠为主要临床特点的免疫性疾病^[7,8]。aPL 是针对磷脂及磷脂结合蛋白的异质抗体, 主要靶抗原是 β_2 GP I 和凝血酶原。aPL 具有高度异质性, 根据识别抗原的不同, 主要分为狼疮抗凝物(LA)、aCL 和 anti- β_2 GP I^[9-11]。其中 aCL 主要针对的抗原是双磷脂酰甘油(心磷脂), 实际是心磷脂和 anti- β_2 GP I 形成的复合物, anti- β_2 GP I 主要针对的是 β_2 GP I (载脂蛋白 H)^[12]。健康人群及某些疾病状态(梅毒、恶性肿瘤、药物等)也可出现 aPL 低滴度阳性。aPL 持续阳性是 APS 的血清学标志^[13,14]。在 APS 的诊断和分类标准中, 2006 年国际血栓与止血学会修订的抗磷脂综合征分类标准是广泛接受的标准。该标准规定诊断 APS 必须同时具备至少 1 项临床标准和至少 1 项实验室标准。临床标准包括血栓形成和病理妊娠, 实验室标准包括 LA、aCL 和 anti- β_2 GP I。实验室标准定义为: ①血浆中 LA 2 次检测阳性, 2 次间隔至

少 12 周; ②采用标准化的 ELISA 方法检测到血清中存在中-高滴度 aCL (aCL IgM 抗体 >40 MPL; aCL IgG 抗体 >40 GPL; 或滴度大于 99 百分位数)。至少间隔 12 周发现 2 次; ③采用标准化的 ELISA 方法检测到血清中存在中-高滴度 anti- β_2 GP I (滴度大于 99 百分位数)。至少间隔 12 周发现 2 次^[15]。从上述诊断标准可以看出, aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 滴度的 99 百分位数值对于 APS 的诊断非常重要。然而国内许多实验室并未建立基于本地人群的参考区间, 这已成为限制 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 临床应用的重要原因。

目前, 建立参考区间国内通用的行业标准是 WS/T 402-2012《临床实验室检验项目参考区间的制定》。该行业标准对于纳入数据的分布以及参考个体的分组均有明确规定。在本研究中 aCL IgM/IgG 和 anti- β_2 GP I IgM/IgG 数据均为非正态分布, 这与既往一些研究报道有所不同。导致这一差异的重要原因可能是纳入人群不同, 本研究中纳入的均为健

康女性,而已有研究纳入人群多集中于抗磷脂综合征、自身免疫病以及复发性流产等患者^[2,16]。因为数据呈非正态分布,本研究结果以百分位数 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示,参考区间以 P_{90} 、 P_{95} 以及 P_{99} 表示。

在aCL IgM/IgG和anti- β_2 GP I IgM/IgG水平的影响因素中,自身免疫性疾病、肿瘤、梅毒非特异性抗体、服用某些药物等是较为明确的因素,对于年龄因素研究相对较少^[17-19]。根据WS/T 402-2012《临床实验室检验项目参考区间的制定》要求,年龄是参考区间建立过程中重要的分组因素。目前,aCL IgM/IgG和anti- β_2 GP I IgM/IgG检测试剂盒在用参考区间只有基于国外人群的笼统数据,并未根据年龄进行分组,也未明确年龄是否为上述指标的影响因素。因此,本研究对<30岁组与 ≥ 30 岁组间aCL IgM/IgG和anti- β_2 GP I IgM/IgG水平进行比较。结果显示,不同年龄段aCL IgM/IgG和anti- β_2 GP I IgM/IgG水平无明显变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此,年龄不作为上述指标参考区间的单独分组因素。

本研究根据浙江地区健康女性的aCL IgM/IgG和anti- β_2 GP I IgM/IgG数据,初步建立了本地区上述指标的99百分位数值:12.67 PL-U/ml(aCL IgM),5.75 PL-U/ml(aCL IgG),36.86 RU/ml(anti- β_2 GP I IgM)和8.44 RU/ml(anti- β_2 GP I IgG)。上述4个指标中,厂家提供的aCL IgM/IgG诊断阈值为12 PL-U/ml,anti- β_2 GP I IgM/IgG诊断阈值为20 RU/ml。除aCL IgM两者较为接近,其它项目差异均较大,这可能是因为厂家数据基于国外人群,而本研究针对浙江地区健康女性人群,两者研究人群不同所致。

OAPS是APS的一种重要类型,2020年发布的《产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识》对OAPS的诊断及分类做了详细说明。该指南明确了非典型OAPS的诊断标准:具有APS的临床表现与不典型的实验室检查,或者具有APS的实验室检查与不典型的临床表现。2次aPL阳性,但检测时间间隔小于12周,或者aCL IgM/IgG和anti- β_2 GP I IgM/IgG水平滴度为第95~99百分位数可以定义为不典型的实验室检查^[6]。本研究进一步分析了浙江地区健康女性aCL IgM/IgG和anti- β_2 GP I IgM/IgG水平的95百分位数,分别为6.04 PL-U/ml,3.44 PL-U/ml,25.57 RU/ml和6.47 RU/ml。这对于非典型OAPS的诊断具有一定的实用价值。

总之,本研究通过检测健康女性血清aCL IgM/IgG和anti- β_2 GP I IgM/IgG水平,分析了浙江地区健康女性aCL IgM/IgG和anti- β_2 GP I IgM/IgG水平的 P_{90} 、 P_{95} 和 P_{99} ,初步建立了上述项目的参考区间,这对于APS,尤其是非典型OAPS的诊断具有重要价值。

参考文献:

- [1]何国才,罗兆芹,白清,等.孕产妇抗磷脂抗体水平检测及其临床意义[J].检验医学与临床,2019,16(14):2044-2046.
- [2]张蜀澜,吴子燕,张文,等.抗磷脂综合征病态妊娠患者中抗磷脂抗体谱的临床意义[J].中华临床实验室管理电子杂志,2017,5(4):226-231.
- [3]陈晓辉,崔丽艳.抗磷脂抗体谱与病理妊娠[J].中华检验医学杂志,2018,41(12):922-927.
- [4]Högdén A,Antovic A,Berg E,et al.Obstetric outcomes in patients with primary thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome and its relation to the antiphospholipid antibody profile[J].Lupus,2019,28(7):868-877.
- [5]Qi M,Weaver JC,Kriliš SA,et al.Quantitation of total and free thiol β_2 -glycoprotein I levels for diagnostic and prognostic purposes in the antiphospholipid syndrome[J].Methods Mol Biol,2019,1967:275-283.
- [6]中华医学会妇产科学分会.产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J].中华妇产科学杂志,2020,23(8):517-522.
- [7]陆姿赢,王晓栋,严金,等.以静脉血栓为主要表现的抗磷脂综合征2例[J].浙江医学,2018,40(5):500-501.
- [8]董瑶佳,吴冰,郭卉.抗心磷脂抗体与习惯性流产的关系[J].实验与检验医学,2017,35(6):924-925.
- [9]Liu T,Gu J,Wan L,et al."Non-criteria" antiphospholipid antibodies add value to antiphospholipid syndrome diagnoses in a large Chinese cohort[J].Arthritis research & therapy,2020,22(1):33.
- [10]陈玉阁.抗心磷脂抗体及抗 β_2 糖蛋白抗体与自然流产的相关性研究[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(6):71-72,112.
- [11]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.
- [12]李明英,王仁军,张帆,等. β_2 糖蛋白I第五结构域及其突变体、短肽片段的原核表达及活性分析[J].中国生物工程杂志,2018,38(8):1-9.
- [13]周建伟,孔翠,蔡淑静,等.抗核抗体和抗心磷脂抗体在梅毒患者的检测及临床意义[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2018,17(4):317-319.
- [14]吴晚怡,董海展,李建海.甲苯胺红不加热血清试验阳性与自身免疫性疾病的相关性研究[J].中国性科学,2016,25(2):63-65.
- [15]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 Thromb Haemost,2006,4(2):295-306.
- [16]徐佩,张静峥,朱森,等.抗磷脂综合征患者妊娠期间抗磷脂抗体水平测定的意义[J].临床血液学杂志,2017,30(3):202-205.
- [17]中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会,国家风湿病数据中心,国家免疫疾病临床医学研究中心.抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识[J].中华内科杂志,2019,58(7):496-500.
- [18]赵伟,刘庆平. β_2 -糖蛋白I及其抗体复合物在APS发生发展及临床诊断治疗中的作用[J].中国生物化学与分子生物学报,2019,35(9):923-930.
- [19]王斌,黄勃,唐宁,等.554例抗磷脂抗体阳性病例的临床分析[J].国际检验医学杂志,2017,38(22):3185-3187.

收稿日期:2021-07-29;修回日期:2021-08-11

编辑/肖婷婷