

# 产科抗磷脂综合征实验室检查研究进展

陈柒七<sup>1,2</sup>, 蔡泊<sup>1,2</sup>, 高睿<sup>1,2</sup>, 秦朗<sup>1,2\*</sup>

基金项目: 国家妇产疾病临床研究中心开放项目(项目编号: BYSYSZKF2023002); 四川省科技厅青苗工程项目(项目编号: MZGC20230024)

作者单位: 610041 四川 成都, 四川大学华西第二医院, 1. 妇产科生殖医学中心; 2. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室

作者简介: 陈柒七, 毕业于四川大学华西临床医学院, 硕士研究生, 住院医师, 主要研究方向为生殖医学

\* 通信作者, E-mail: cacier@126.com

【关键词】 产科抗磷脂综合征; 抗体检测; 狼疮抗凝物;  $\beta 2$  糖蛋白 I; 心磷脂

【中图分类号】 R 714.2; R 593.2 【文献标志码】 A 【文章编号】 1674-4020(2024)12-020-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.12.06

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种以反复动静脉血栓形成和/或病态妊娠为主要临床表现的自身免疫系统疾病,伴有抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, aPLs)检测持续阳性。APS单独发生时为原发性 APS,继发于其他自身免疫性疾病时为继发性 APS。根据临床表现,APS 主要被分为血栓性 APS(thrombotic APS, TAPS)和产科 APS(obstetric APS, OAPS)<sup>[1]</sup>。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。针对 OAPS 的临床标准,2006 年 Sydney 分类定义了不良妊娠表型:至少连续 3 次妊娠 10 周前的流产;妊娠 10 周后 1 次或多次的胎儿丢失;妊娠 34 周前因子痫或重度子痫前期导致的死胎或早产<sup>[2]</sup>。而 2023 年更新的 ACR/EULAR APS 分类标准进一步划分了不同孕周 APS 的病理妊娠表现<sup>[1]</sup>。实验室标准主要针对 aPLs 开展检测,包括狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)、抗心磷脂抗体(anticardiolipin, aCL)、抗  $\beta 2$  糖蛋白 I 抗体(anti- $\beta 2$ -glycoprotein I, a $\beta 2$ GPI)等,至少间隔 12 周检测出 2 次<sup>[2]</sup>。

OAPS 严重威胁孕妇和胎儿健康,可能导致流产、早产等并发症<sup>[3]</sup>。因此需要及早识别 OAPS,而 aPLs 实验室检查对于诊断 OAPS 至关重要。然而,目前 OAPS 的实验室检查缺乏统一的标准,给 OAPS 的诊断和治疗带来了挑战。

本文系统回顾了 OAPS 相关 aPLs 实验室检查的进展,总结适用于当下临床应用的实验室检测方法 with 合理解读方式,为临床医生提供参考。

## 1 aPLs

aPLs 是一组以磷脂和/或磷脂结合蛋白为靶抗原的自身抗体总称,是 APS 最具特征的实验室指标。aPLs 亦是血栓形成和病理妊娠的危险因素。

APS 的实验室诊断涉及标准和非标准 aPLs 的检

测<sup>[4]</sup>。目前国际血栓与止血学会修订的 APS 分类标准中纳入的实验室指标被称为标准抗体,尚未纳入 APS 分类标准的被称为非标准抗体。其中标准抗体包括 LA、IgG/IgM 亚型的 aCL 和 a $\beta 2$ GPI。最新的 APS 实验室诊断标准对 aPLs 不同结果给予了量化评分,合计 3 分即达到实验室标准。aPLs 的检测类型并未增加,LA 单次和持续阳性分别计 1 分和 5 分<sup>[1]</sup>。LA 通常通过功能性凝血试验来检测,而 aCL 和 a $\beta 2$ GPI 的检测采用固相免疫检测法<sup>[4]</sup>。由于传统的酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)与自动化检测平台的相关阈值之间存在较大差异,为保证临床研究同质性和可比性,暂不推荐使用自动化平台替代 ELISA 来设定参考阈值<sup>[1]</sup>。

临床上存在一些高度怀疑 APS 但标准 aPLs 检测阴性的患者,这类患者被归类于血清学阴性 APS(seronegative APS, SAPS)<sup>[5]</sup>。研究表明,抗凝血酶原抗体(antithrombin antibodies, aPT)、抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原复合物(anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies, aPS/PT)、抗膜联蛋白 5(anti-annexin 5, aA5)、抗  $\beta 2$ GPI 结构域 I 等非标准抗体的检测对于 SAPS 诊断具有潜在价值,有助于 APS 的风险分层和评估<sup>[6]</sup>。

## 2 标准 aPLs

### 2.1 LA

LA 最早在系统性红斑狼疮患者血清中发现,体外抗凝,但在体内却促凝,与血栓发生密切相关。该类物质不抑制凝血因子,而是通过结合带负电荷的磷脂阻断凝血酶原激活复合物而形成<sup>[7]</sup>。

LA 是预测 APS 患者血栓形成和妊娠并发症的最强风险指标<sup>[8]</sup>。Gebhart 等<sup>[9]</sup>随访持续 LA 阳性的育龄期妇女,其妊娠并发症的发生率达到 70%;并且发生不良妊娠的患者同时具有较高的循环抗凝指数。

2.1.1 LA 检测方法 LA 的检测原理是基于其磷脂依赖性凝血时间的延长能力。目前检测方式多种多样,

包括稀释的 Russell 蛇毒时间法 (dRVVT)、活化部分凝血活酶时间法 (APTT)、硅凝固时间法 (SCT)、大斑蛇凝血时间法 (TSVT) 及蛇静脉酶时间法 (ET) 等<sup>[4]</sup>。目前 dRVVT 和 SCT 是最常用的两种检测方法。SCT 利用硅土激活 XII 因子;而 dRVVT 利用 Russell 蛇毒激活 X 因子,相较于 SCT,涉及的下凝血因子更少<sup>[7]</sup>。

根据最新指南,“三步两筛查”被认为是确证 LA 存在的必要过程。“三步”是指筛查-混合-确证试验。“两筛查”是指需要采用两种针对不同凝血途径的方式检测。确认 LA 存在需要至少一种检测方式在完成整个三步试验后得出阳性结果<sup>[1]</sup>。这两种检测方式均采用三步法试验。具体流程如下:当血浆中存在 LA 时,其可竞争性结合磷脂从而导致依赖磷脂的凝血时间延长(筛查试验),加入过量磷脂则可纠正延长的凝固时间(确证试验),而将患者血浆与正常混合血浆 1:1 混合不能将凝固时间纠正至正常(混合试验)。筛查比值 LA1 = 筛查试验时间/正常对照凝血时间(选取至少 20 例健康人的检测均值作为正常对照,每次更换试剂应重新计算);确证比值 LA2 = 确证试验时间/正常对照凝血时间;标准化比值 = LA1/LA2。混合试验同理得到对应的 LA1、LA2、LA1/LA2。建议选取至少 120 例具有代表性健康人群的检测结果,排除离群值,选择 99 百分位数和 97.5 百分位数作为判定阈值。受条件限制,可验证后采用商品提供的判定阈值,至少 20 例健康人的血浆进行全套检测,90% 以上样本 ≤ 判定阈值视为通过。

**2.1.2 LA 检测时间** 建议在怀疑 APS 或已确诊 APS 的患者中执行 LA 检测,对自身免疫疾病患者进行妊娠前/妊娠期评估。研究表明,妊娠前 3 个月检测 LA 结果较为准确,可反映 APS 风险,而妊娠期间生理性凝血因子水平升高,易出现假阴性结果,不推荐在妊娠期重复检测 aPLs<sup>[10]</sup>。建议在产后对 LA 进行再次检测,以确定其真实水平。妊娠引起的凝血因子升高在产后 6 周消除,LA 检测在产后 3 个月才能恢复到基线水平<sup>[10-11]</sup>;建议在抗凝治疗前或停药至少一周后进行 LA 检测,以避免急性期检测可能导致的假阳性结果<sup>[12]</sup>。常规凝血检测有助于识别这些因素。

**2.1.3 抗凝后的 LA 检测** LA 阳性结果无论强度如何,都应受到临床重视。检测报告应提供详细注释,并建议阳性患者 12 周后复查,同时注明抗凝剂使用和急性期反应物对结果的可能影响。此外,应根据个体情况提供患者的抗凝状态信息。

检测人员可遵循如下原则以降低抗凝药物对 LA 检测结果的干扰<sup>[12]</sup>。采用适宜的检测试剂:由于部分商品化 LA 试剂含有肝素中和剂,可中和 1.0 U/mL 以下的普通肝素或低分子肝素,检测结果可以保留;而有些试剂添加了 II 和 X 因子,可不受维生素 K 拮抗药物(如华法林)的影响。预先检测抗凝药物水平:实验室还可通过抗 Xa 检测明确是否有低分子肝素残留。选择合适的 LA 检测时间:建议在开始服用直接口服抗凝药前送检 LA,或服用后间隔至少 48 h 采样送检。

为降低抗凝治疗对 LA 检测的干扰,可考虑以下措施:使用抗凝药物中和剂、血浆稀释、采用 TSVT/VT 等新检测方法、暂时停用抗凝药物或进行桥接治疗<sup>[12]</sup>。但不建议通过将待测血浆与正常血浆混合的方式来消除抗凝药物的干扰。需注意,这些方法各有限制,需根据临床情况谨慎选择。

## 2.2 aCL 与 aβ2GPI

当前实验室标准纳入了 aCL、aβ2GPI 的 IgG 和 IgM 两种亚型,其中, IgG 诊断价值优于 IgM<sup>[13]</sup>。指南推荐 ELISA 作为 aCL 和 aβ2GPI 的固相免疫检测方式<sup>[14]</sup>。临床检测的 aCL 靶抗原为心磷脂-β2GPI 复合物,因此,在固相检测中应设立不含 β2GPI 的对照孔以进行区分;由于滴定板上仅涂覆有单一抗原,aβ2GPI 检测相较于 aCL 检测特异性更高<sup>[15]</sup>。

近年来,多种不同形式的固相检测系统,如化学发光法、荧光酶法、多重流式免疫分析、悬浮微阵列技术等已成为替代性检测技术。自动化平台的引入提高了检测速度和便利性,同时减少了不同实验室与操作者带来的误差变异<sup>[16]</sup>。但不同自动化固相平台检测 aCL 和 aβ2GPI 的参考区间建立方法、结果差异较大,是限制应用的主要原因<sup>[17]</sup>。临床应用时必须制定单独的参考值。

检测时推荐纳入至少 120 例健康人的血清,在去除离群值后取 99 百分位数作为 aCL/aβ2GPI 中高滴度的判断阈值<sup>[18]</sup>。其中 aCL 也可以 40 GPL 或 40 MPL 作为中高滴度阳性的阈值<sup>[2]</sup>。建议在临床应用时统一阈值的判定方法。

为了得到 aPLs 定量值,每次实验前需使用校准品确定校准曲线。无论使用多克隆还是单克隆校准品,aCL 结果单位均以 GPL(IgG 磷脂单位)或 MPL(IgM 磷脂单位)表示,1 GPL/MPL 相当于 1 μg/mL 纯化的 aCL 结合抗原的活性<sup>[19]</sup>;aβ2GPI 检测结果尚无统一的国际单位表示<sup>[16]</sup>。

不同于 LA 检测,aCL/aβ2GPI 固相检测方法不受抗凝物质的影响,但样本存在溶血、黄疸、类风湿因子阳性等情况,可能会干扰检测结果分析<sup>[18]</sup>。在常规实验室检测中,aCL 和 aβ2GPI 常一并测定,两者检测结果可相互补充解释。当 aCL 检测结果为阳性而 aβ2GPI 为阴性时,建议使用另一固相分析方法再次检测 aβ2GPI,以确认 aCL 是否独立于 β2GPI 存在。反之,如果 aβ2GPI 检测结果为阳性而 aCL 为阴性,可能检测到的 aβ2GPI 是针对结构域 4/5 的抗体<sup>[20]</sup>。

## 2.3 标准抗体检测结果解读

aPLs 阳性可见于发生恶性肿瘤、感染、存在自身免疫性疾病的患者,甚至是健康人<sup>[21]</sup>。因此,诊断 APS 时必须结合临床标准来综合评估。临床实践中,LA 应与 aCL、aβ2GPI 共同检测。根据患者的检测结果与临床表现,悉尼标准定义了抗体风险谱<sup>[22]</sup>(下页表 1):三阳性指 LA、aCL 和 aβ2GPI 阳性,双阳性表示 aCL 和 aβ2GPI 均阳性,单阳性为任一抗体阳性。其中三阳性与不良妊娠相关性最强<sup>[23]</sup>。此外,不同抗体亚型的参考价值也不同,IgG 亚型优于 IgM,而 IgA 未被纳入标准<sup>[24]</sup>。

初次检测呈三阳性的患者,12 周后复检通常维持阳性。若检测存在干扰,应在 3 个月后复查确认<sup>[16]</sup>。妊娠可导致 aPLs 一过性阳性,故检测结果需结合临床,并建议产后重复检测以准确评估 aPLs 状态<sup>[10]</sup>。

## 3 非标准 aPLs

临床上怀疑 OAPS 但标准 aPLs 谱检测阴性的患者被归类于血清学阴性 OAPS (seronegative OAPS, SN-OAPS)。对 SN-OAPS 患者而言,传统的 aPLs 检测不能准确评估再次发生不良妊娠的风险,因此,非标准 aPLs 可作为替代指标<sup>[25]</sup>。LA 与多种非标准 aPLs 密切关

联<sup>[26]</sup>。但 LA 检测流程复杂,易受抗凝药物、急性期反应蛋白等因素的影响,这也是非标准 aPLs 在 APS 实验室检测中备受关注的原因之一。

表 1 抗磷脂抗体风险谱

分类	标准
高风险	LA 阳性,有或无中高滴度 aCL 或 aβ2GPI 抗体 (IgG/IgM) 阳性
中风险	LA 阴性,中高滴度 aCL 或 aβ2GPI 抗体 (IgG/IgM) 阳性
低风险	LA 阴性,低滴度 aCL 或 aβ2GPI 抗体 (IgG/IgM) 阳性

注:滴度分级:低滴度(20~39 GPL/MPL)、中高滴度(≥40 GPL/MPL)

### 3.1 凝血酶原依赖性抗体

凝血酶原是除 β2GPI 以外另一种重要的磷脂结合蛋白。凝血酶原依赖性抗体是一组异质性抗体,主要包括 aPT 和 aPS/PT<sup>[27]</sup>。体外实验表明,针对 PT 的抗体可激活内皮细胞和血小板,干扰凝血因子 Va,从而促进血栓形成<sup>[28]</sup>。

最新系统评价发现 aPS/PT IgG/IgM 阳性与不良妊娠有显著关联<sup>[29]</sup>。晚期有不良妊娠并发症患者的 aPS/PT 滴度较早期流产患者高,这可能意味着 aPS/PT 可作为 OAPS 特定妊娠并发症的生物标志物<sup>[30-31]</sup>。未来研究应聚焦于更具体的患者群体,深入探讨 aPS/PT 在产科并发症诊断中的潜在价值。

尽管许多研究已证实 LA 与 aPS/PT 之间的关联,但因为重叠率较低,aPS/PT 不能完全取代 LA 作为 APS 的诊断指标<sup>[30]</sup>。目前倾向于同时检测 aPS/PT 与标准抗体谱,以帮助识别 SN-OAPS 并对患者进行风险分层<sup>[32]</sup>。

aPS/PT 的检测主要采用 ELISA,在钙离子存在的条件下,使用凝血酶原与磷脂酰丝氨酸复合物来进行<sup>[32]</sup>。钙离子有助于凝血酶原与磷脂酰丝氨酸的结合,触发凝血酶原结构发生重要构象变化,从而暴露出可供 aPS/PT 抗体结合的隐匿表位<sup>[33]</sup>。目前,针对抗凝血酶原抗体优势表位的研究发现 aPS/PT 的两种亚型<sup>[34]</sup>。不同亚型的 aPS/PT 可能具有不同的致病作用和检测价值。

### 3.2 抗 β2GPI 蛋白结构域的抗体

β2GPI 是补体调控蛋白家族成员,由 326 个氨基酸组成 5 个同源结构域 (domain, D)。其中,β2GPI 结构域 I (DI) 的 N 端是与 aβ2GPI 结合的抗原靶标<sup>[35]</sup>。

3.2.1 抗 β2GPI 蛋白结构域 I 抗体 (anti-β2-glycoprotein-I domain I, aDI) aDI 在 APS 血栓发生和产科并发症中起着关键作用。Moyle 等<sup>[36]</sup>发现 aDI 在预测不良妊娠结局方面的敏感性较高(91%),认为 aDI 是独立于 LA 的风险预测因素。aDI 与三阳性检出率也高度关联,而在单阳性患者中通常为阴性。相较于 aβ2GPI, aDI 诊断 APS 的特异性更高,但敏感性更低<sup>[37]</sup>。低风险 aPLs 阳性育龄女性易经历反复早期妊娠丢失,而高滴度 aDI 患者面临更高的晚期产科并发症风险,且可能对常规抗凝治疗反应不佳<sup>[38]</sup>。这可能与早晚期不良妊娠发生机制不同有关。

既往研究通常关注单一非标准抗体的诊断价值。Lee 等<sup>[39]</sup>首次联合检测 aDI 和 aPS/PT,发现双阳性患者血栓风险升高。后续研究也显示,这一检测组合与抗磷脂评分正相关,有助于风险评估和临床决策<sup>[40]</sup>。

ELISA 和化学发光法是 aDI 检测的两种常用方法。虽然自动化的化学免疫发光技术提高了 aDI 检测效率,

但 ELISA 在检测 β2GPI 隐匿表位上具有更高的特异性<sup>[14, 41]</sup>。

尽管已有较多研究证实了 aDI 的检测价值,但并未提高现有标准 aPLs 谱的诊断效能<sup>[41]</sup>,因此并不推荐作为常规检测项目。

3.2.2 抗 β2GPI 蛋白结构域 4/5 抗体 (anti-β2-glycoprotein-I domain 4/5, aD4/5) 研究发现,aD4/5 在 APS 患者中阳性率较低,且与高危 aPLs 风险谱呈负相关<sup>[42]</sup>,提示 aD4/5 具有预测 OAPS 患者临床不良妊娠风险的潜力。体外实验显示 aD5 可能通过竞争结合 β2GPI 来拮抗 aDI 的促凝活性<sup>[43]</sup>。因此有研究提出检测 aDI 与 aD4/5 的比值可作为新的预测指标<sup>[44]</sup>。这个比值对预测 APS 晚期产科并发症具有一定的诊断价值<sup>[42]</sup>。

### 3.3 抗膜联蛋白抗体 (anti-annexin antibodies)

膜联蛋白属于 Ca<sup>2+</sup> 依赖的磷脂结合蛋白家族。其中,膜联蛋白 5 (annexin 5, A5) 是滋养细胞和血管内皮细胞的主要成分<sup>[45]</sup>。aPLs 可以干扰 A5 的抗凝作用,从而促进妊娠丢失和血栓形成。A5 检测以 ELISA 为主。但新的功能性检测手段,如流式细胞术膜联蛋白 A5 竞争试验,也展现出较高的特异性和敏感性<sup>[46]</sup>。

膜联蛋白 2 (annexin 2, A2) 在 β2GPI 与内皮及单核细胞的相互作用中发挥着重要作用。但目前 A2 抗体在 OAPS 患者中的研究仍然较少,未来能否纳入 APS 实验室检测中有待商榷<sup>[45]</sup>。

### 3.4 其他非标抗体

目前,OAPS 的诊断不常规推荐进行 IgA 亚型标准抗体的检测。而针对磷脂酰乙醇胺、磷脂酸、磷脂酰肌醇、波形蛋白/心磷脂复合物等的 aPLs,诊断价值也比较有限<sup>[5]</sup>。

## 4 总结

OAPS 的诊断依赖于 aPLs 的实验室检测。目前,标准抗体的检测虽相对成熟,但各种不同的检测方法仍缺乏统一的规范;而非标准抗体能否纳入诊断标准还有待更多研究验证。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

## 【参考文献】

- [1] Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria [J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(10): 1258-1270.
- [2] 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.
- [3] de Jesús GR, Benson AE, Chighizola CB, et al. 16th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on obstetric antiphospholipid syndrome [J]. Lupus, 2020, 29(12): 1601-1615.
- [4] Favaloro EJ, Pasalic L. An overview of laboratory testing for antiphospholipid antibodies [J]. Methods Mol Biol, 2023, 2663: 253-262.
- [5] Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of "non-criteria" antibodies for diagnosis and clinical management [J]. Haematologica, 2020, 105(3): 562-572.
- [6] Funke A, Staub HL, Monticelo OA, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies: a narrative review [J]. Rev Assoc Med

- Bras (1992), 2020, 66(11):1595-1601.
- [7] Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(11):2828-2839.
- [8] Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF, et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results [J]. *Lupus Sci Med*, 2016, 3(1):e000131.
- [9] Gebhart J, Posch F, Koder S, et al. High risk of adverse pregnancy outcomes in women with a persistent lupus anticoagulant [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(5):769-776.
- [10] Yelnik CM, Porter TF, Branch DW, et al. Brief report: changes in antiphospholipid antibody titers during pregnancy: effects on pregnancy outcomes [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(8):1964-1969.
- [11] Raia-Barjat T, Edebiri O, Chauleur C. Venous thromboembolism risk score and pregnancy [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:863612.
- [12] Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(7):1569-1575.
- [13] Chayoua W, Kelchtermans H, Gris JC, et al. The (non-) sense of detecting anti-cardiolipin and anti- $\beta$ 2glycoprotein I IgM antibodies in the antiphospholipid syndrome [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 18(1):169-179.
- [14] Vandevelde A, Devreese KMJ. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome: insights and hindrances [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(8):2164.
- [15] Cabrera-Marante O, Garcinuño S, Pleguezuelo DE, et al. Quantification of antiphospholipid antibodies: the importance of using an appropriate methodology for each clinical profile [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24):17373.
- [16] Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, et al. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(4):809-813.
- [17] Vandevelde A, Chayoua W, de Laat B, et al. Semiquantitative interpretation of anticardiolipin and anti $\beta$ 2 glycoprotein I antibodies measured with various analytical platforms: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies [J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(2):508-524.
- [18] Devreese KMJ. Testing for antiphospholipid antibodies: advances and best practices [J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42(Suppl 1):49-58.
- [19] Pierangeli SS, Favaloro EJ, Lakos G, et al. Standards and reference materials for the anticardiolipin and anti- $\beta$ 2 glycoprotein I assays: a report of recommendations from the APL Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies [J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(1-2):358-360.
- [20] Durigutto P, Grossi C, Borghi MO, et al. New insight into antiphospholipid syndrome: antibodies to  $\beta$ 2glycoprotein I-domain 5 fail to induce thrombi in rats [J]. *Haematologica*, 2019, 104(4):819-826.
- [21] Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management [J]. *BMJ*, 2023, 380:e069717.
- [22] 国家风湿病数据中心, 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.
- [23] Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, et al. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(10):102901.
- [24] Devreese KMJ. How to interpret antiphospholipid laboratory tests [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(8):38.
- [25] Truglia S, Mancuso S, Capozzi A, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies: bridging the gap between seropositive and seronegative antiphospholipid syndrome [J]. *Rheumatology*, 2022, 61(2):826-833.
- [26] Zhu R, Cheng CY, Yang Y, et al. Prevalence of aPhosphatidylserine/prothrombin antibodies and association with antiphospholipid antibody profiles in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Res*, 2022, 214:106-114.
- [27] Xiang JM, Pan YD, Bao R, et al. Correlation of antiphosphatidylserine/prothrombin and anti-phosphatidylserine antibodies with pregnancy outcomes [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2024, 92(1):e13890.
- [28] Noordermeer T, Chemlal S, Jansma JJ, et al. Anti- $\beta$ 2-glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies interfere with cleavage of factor V(a) by activated protein C [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(9):2509-2518.
- [29] Radin M, Foddai SG, Cecchi I, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies: an update on their association with clinical manifestations of antiphospholipid syndrome [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(4):592-598.
- [30] Vandevelde A, Gris JC, Moore GW, et al. Added value of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in the workup of obstetric antiphospholipid syndrome: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(7):1981-1994.
- [31] Hoxha A, Mattia E, Tonello M, et al. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies as biomarkers to identify severe primary antiphospholipid syndrome [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(6):890-898.
- [32] Ding ZT, Pan HY, Yang ZX, et al. Beyond the classics: the emerging value of anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies in antiphospholipid syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2023, 256:109804.
- [33] Atsumi T, Chighizola CB, Fujieda Y, et al. 16th international congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends [J]. *Lupus*, 2023, 32(14):1625-1636.
- [34] Chinnaraj M, Planer W, Pengo V, et al. Discovery and characterization of 2 novel subpopulations of aPS/PT antibodies in patients at high risk of thrombosis [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(11):1738-1749.
- [35] Yin D, de Laat B, Devreese KMJ, et al. The clinical value of assays detecting antibodies against domain I of  $\beta$ 2-glycoprotein I in the antiphospholipid syndrome [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(12):1210-1218.
- [36] Moyle K, Peterson LK, Guerra MM, et al. Anti- $\beta$ 2 glycoprotein-I domain 1 antiphospholipid antibodies as a marker for adverse pregnancy outcomes [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228(1, Supplement):S166.
- [37] Zhou YZ, Hu CJ, Qi WT, et al. Anti- $\beta$ 2GPI-domain I antibody is associated with extra-criteria manifestations in a large prospective antiphospholipid syndrome cohort in China [J]. *Lupus Sci Med*, 2023, 10(2):e000924.
- [38] Liu TT, Gu JY, Wan LY, et al. Anti- $\beta$ 2GPI domain 1 antibodies stratify high risk of thrombosis and late pregnancy morbidity in a large cohort of Chinese patients with antiphospholipid syndrome [J]. *Thromb Res*, 2020, 185:142-149.
- [39] Lee JS, Gu J, Park HS, et al. Coexistence of anti- $\beta$ -glycoprotein I domain I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies suggests strong thrombotic risk [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(6):882-889.