

抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识



扫一扫下载指南原文

¹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 ²国家风湿病数据中心 ³国家免疫疾病临床医学研究中心

通信作者:曾小峰,中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科,100730,Email:zengxfpumc@163.com

【提要】 抗磷脂抗体(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。aPLs是抗磷脂综合征的重要血清标志物,亦是血栓形成和病理妊娠的危险因素。aPLs检测的标准化对其临床应用至关重要。

【关键词】 抗磷脂抗体; 抗心磷脂抗体; 抗 β_2 糖蛋白 I 抗体; 抗磷脂综合征

基金项目:“十三五”国家重点研发计划精准医学项目(2017YFC0907600);国家自然科学基金(81771780);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(2017-I2M-3-001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.07.003

Experts consensus on clinical application of antiphospholipid antibodies detection

¹The Committee of the Autoantibodies Detection of Rheumatology and Immunology Physicians Committee of Chinese Medical Doctor Association; ²Chinese Rheumatism Data Center; ³Chines Clinical Medicine of Immune Diseases Research Center

Corresponding author: Zeng Xiaofeng, Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: zengxfpumc@163.com

【Summary】 Antiphospholipid antibodies (aPLs) are a group of autoantibodies that target phospholipids and/or phospholipid-binding proteins. aPLs are important serum markers of anti phospholipid syndrome and are also risk factors for thrombosis and pathological pregnancy. Standardization of aPLs detection is critical to its clinical application.

【Key words】 Antiphospholipid antibody; Anticardiolipin antibody; Anti-beta-2 glycoprotein I antibody; Antiphospholipid syndrome

Fund program: Chinese National Key Research and Development Program(2017YFC0907600); National Natural Science Foundation of China (81771780); Chinese Academy of Medical Sciences Initiative for Innovative Medicine(2017-I2M-3-001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.07.003

抗磷脂抗体(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。aPLs主要存在于抗磷脂综合征(APS)等自身免疫病患者中,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。同时,aPLs可见于恶性肿瘤、感染性疾病、某些药物使用后,甚至部分健康人群中亦可出现^[1]。其中狼疮抗凝物(LA)、抗心磷脂(aCL)抗体、抗 β_2 糖蛋白 I (β_2 GP I)抗体作为APS分类标准中的实验室指标^[2],目前临床上广泛应用,亦成为临床实验室最为常见的自身抗体检测项目之一。aPLs检测的标准化对其临床应用至关重要,关于LA、aCL抗体、抗 β_2 GP I抗体检测的临床应用标准化,已有不同国际学术组织发表的相关共识、指南^[3-9]。

尽管已发表的国际共识、指南对规范aPLs的检测及明确其临床应用具有重要意义,但目前尚缺乏适合我国国情的aPLs检测相关临床应用共识,供临床及实验室遵循。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于2017年9月组织国内临床和实验室专家召开关于相关自身抗体检测临床应用共识会,由8位临床和实验室专家依据国内外相关文献,并结合国内实际情况及aPLs检测应用临床经验,分别独立起草共识草案,随后对草案进行讨论汇总形成共识初稿,经召开专家讨论会由所有专家组成员逐条审议讨论,达成一致意见后形成本共识,旨在提高我国临床医务工作者对aPLs检测的正确应用、解读等方面的认识水平,规范aPLs检测,为临床提供规范可靠的aPLs检测报告。

一、aPLs分类

aPLs根据靶抗原的特性主要分为:(1)LA:一组能与负电荷磷脂和磷脂蛋白质复合物相结合的免疫球蛋白,主要基于LA在体外能延长磷脂依赖的不同途径的凝血试验时间来进行检测;(2)抗负电荷磷脂抗体:aCL抗体、抗磷脂酰丝氨酸抗体、抗磷脂酸抗体、抗磷脂酰肌醇抗体等;(3)抗中

性磷脂抗体:抗磷脂酰胆碱抗体等;(4)抗两性磷脂抗体:抗磷脂酰乙醇胺抗体等;(5)抗磷脂结合蛋白抗体:抗 β_2 GP I 抗体、抗凝血酶原抗体、抗蛋白C抗体、抗蛋白S抗体、抗膜联蛋白A₂抗体、抗膜联蛋白A₁抗体等^[10]。其中LA、aCL-IgG 抗体、aCL-IgM 抗体、抗 β_2 GP I -IgG 抗体、抗 β_2 GP I -IgM 抗体已作为国际血栓与止血学会(ISTH)2006年修订的APS 分类标准中的实验室指标^[2]。

但随着新的生物标志物不断被研究发现,极大拓展了对aPLs的认识。许多新的aPLs已被证实可存在于LA、aCL-IgG 抗体、aCL-IgM 抗体、抗 β_2 GP I -IgG 抗体、抗 β_2 GP I -IgM 抗体阴性的临床高度疑似的APS患者中,且这些新的aPLs可与患者血栓形成或病理妊娠等临床表现具有一定的相关性^[11-13]。如在我国APS患者新的aPLs研究显示,抗磷脂酰丝氨酸-凝血酶原复合物抗体(aPS/PT)存在APS患者,特别是aCL抗体和抗 β_2 GP I 抗体阴性的APS患者,与APS患者的血栓形成密切相关,亦与LA存在一定的相关性^[14-15]。抗 β_2 GP I 结构域 I -IgG 阳性能增加APS患者的血栓形成风险,与抗 β_2 GP I -IgG 抗体显著相关^[16]。因此,这些新的aPLs有望成为APS分类标准中的实验室指标。

二、aPLs 检测的临床应用

1. APS 筛查及诊断:aPLs 作为 APS 特征性的生物学标志物,已成为 APS 分类标准中的实验室指标。根据 ISTH 2006 年修订的 APS 分类标准,至少满足 1 条临床标准和 1 条实验室标准方可诊断 APS,见表 1。

随着对 aPLs 的认识不断深入,aPLs 与多种分类标准外的临床表现有密切关联,包括血小板减少症、溶血性贫血、肾脏病变(如血栓性微血管病相关肾病、恶性高血压)、心脏瓣膜病变、皮肤病变(如网状青斑、皮肤溃疡)、神经系统病变(偏头痛、舞蹈症、癫痫、原因未明的认知功能障碍)等。

综上,临床上建议检测 aPLs 的群体不仅限于动脉或静脉血栓事件患者、病理妊娠患者,还应包括出现上述 APS 分类标准外的临床表现的患者^[17-20]。

2. 血栓及病理妊娠的风险评估:LA、aCL 抗体、抗 β_2 GP I 抗体的联合检测不仅用于 APS 的诊断,还有助于 APS 患者血栓事件再发风险分层。与 aCL 抗体、抗 β_2 GP I 抗体比,LA 阳性与血栓、病理妊娠等临床事件有更强的相关性^[1]。与 aCL-IgM 抗体、抗 β_2 GP I -IgM 抗体比,aCL-IgG 抗体、抗 β_2 GP I -IgG 抗体阳性与发生的临床事件相关性更大。LA、aCL 抗体、抗 β_2 GP I 抗体同时阳性(即 3 种抗体阳性),与 1 种或 2 种自身抗体阳性比,血栓形成或病理妊娠的发生几率更高。aCL 抗体、抗 β_2 GP I 抗体的 IgG、IgM 亚型,阳性检测值高低与临床事件的相关性尚不明确。

血栓风险评估:国外已有研究提示,国际 APS 评分(GAPSS)系统[包括高血压 1 分,高脂血症 3 分,LA 4 分,aCL-IgG/IgM 抗体 5 分,抗 β_2 GP I -IgG/IgM 抗体 4 分,抗磷脂酰丝氨酸(aPS)-凝血酶原(PT)复合物抗体 3 分]能有效预测 SLE 和 APS 患者血栓再发风险;GAPSS \geq 10 分为血栓再发高危人群。

病理妊娠风险评估:LA、aCL 抗体、抗 β_2 GP I 抗体同时阳性(即 3 种抗体阳性),既往明确病理妊娠史,以及合并 SLE 等其他结缔组织病是 APS 患者发生病理妊娠的高危因素。

三、aPLs 检测

(一)LA

LA 的检测方法包括:(1)筛查试验:包括稀释的蝰蛇毒磷脂时间法(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^[21]。目前,ISTH、临床实验室标准化协会(CLSI)等国际指南^[3,22]推荐,对 LA 采用 2 种不同凝血途径的方法进行检测,其中 dRVVT 和 APTT 是国际上最常用的检测方法,通常 dRVVT 作为第一种选择的方法,敏感性较好的 APTT(低磷脂或二氧化硅作为活化剂)作为第二种方法。(2)混合试验:将患者血浆与正常血浆(1:1)进行混合,以证实凝血时间延长并不是由于凝血因子缺乏导致。(3)确

表 1 2006 年国际血栓与止血学会修订的抗磷脂综合征分类标准^[2]

·临床标准
1. 血栓形成:任何器官/组织发生的 1 次或 1 次以上动、静脉或小血管血栓形成(浅表静脉血栓不作诊断指标);必须有客观证据(如影像学、组织病理学等);组织病理学如有血栓形成,必须是血栓部位的血管壁无血管炎表现
2. 病理妊娠:
(1) 1 次或多次无法解释的形态学正常的胎龄 \geq 10 周胎儿死亡,必须经超声检查或对胎儿直接体检表明胎儿形态学正常
(2) 在妊娠 34 周前,因重度子痫或重度先兆子痫或严重胎盘功能不全所致 1 次或多次形态正常的新生儿早产
(3) 连续 3 次或 3 次以上无法解释的胎龄 $<$ 10 周的自然流产,需除外母亲生殖系统解剖异常,或激素水平异常,或因母亲或父亲染色体异常等因素所致
·实验室标准
(1) 狼疮抗凝物阳性:需按照国际血栓与止血学会修正的 2006 年抗磷脂综合征分类标准,在血浆中测得狼疮抗凝物至少 2 次,每次间隔至少 12 周
(2) 采用标准化的 ELISA 法检测血清或血浆中抗心磷脂(aCL)抗体:IgG/IgM 型中高滴度阳性(aCL-IgG 抗体 $>$ 40 GPL;aCL-IgM 抗体 $>$ 40 MPL;或滴度大于 99 百分位数)
(3) 采用标准化的 ELISA 法检测血清或血浆中抗 β_2 糖蛋白 I (β_2 GP I) 抗体:IgG/IgM 型阳性(滴度大于 99 百分位数)

注:ELISA 为酶联免疫吸附试验;上述检测均要求间隔 12 周以上,至少 2 次或 2 次以上阳性,如果 aPLs 结果阳性与临床表现之间间隔 $<$ 12 周,或间隔超过 5 年,则不能诊断

证试验:采用改变磷脂的浓度或组成来确证LA的存在。LA的相关检测流程见图1。但在临床实践中,会出现混合试验由于加入正常血浆后引起的稀释作用,从而导致本来弱阳性的LA出现假阴性检测结果,另外亦会由于其他原因引起混合试验的假阴性。因此CLSI^[22]提出,对LA的检测程序为筛查试验-确证试验-混合试验,当筛查试验和确证试验检测结果难以解释时再进行混合试验。同样第14届抗磷脂抗体国际会议上亦提出^[13],LA的检测程序为筛查试验-确证试验,当筛查试验或确证试验阴性,如临床疑似APS时,需进行混合试验。

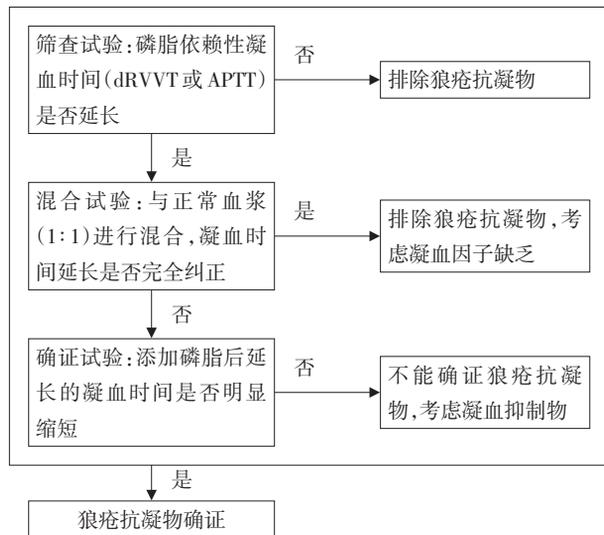


图1 狼疮抗凝物的检测流程图

注:该检测程序适用于未服用抗凝剂的患者;加入磷脂后凝固时间显著缩短,通常定义为加入磷脂前的凝固时间/加入磷脂后的凝固时间的比值大于1.3^[1];dRVVT为稀释的蝮蛇毒磷脂时间法;APTT为活化部分凝血活酶时间法

LA的检测应在抗凝药物治疗前或抗凝药物停用足够时间(至少1周)后采集血液标本。使用0.109 mmol/L枸橼酸钠进行抗凝,抗凝剂与血液的比例为1:9。血液标本采集后应及时进行离心(推荐2次离心),以确保离心后血浆中血小板计数小于 $10 \times 10^9/L$,确保凝血因子活性。不建议采用过滤法分离获得血浆。若不能及时检测,离心后的血浆标本需 -70°C 或更低温度保存,检测前使用 37°C 水浴复溶血浆标本,并充分混匀。LA混合试验(循环抗凝指数)和确证试验(纠正百分比、标准化比值)的检测结果显示采用待测患者血浆与正常血浆的比值来表示,LA检测结果除上述比值外,还应有阴性、阳性的结果判断。建议使用非参数的百分位数方法建立临界值,推荐采用99百分位数(99%),大于临界值判断为阳性^[3]。

(二)aCL抗体和抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体^[4]

1. 标本要求:建议使用血清标本,避免热灭活、溶血及脂血标本。血清标本 $2\sim 8^\circ\text{C}$ 可保存2~3 d, -20°C 及以下温度能更长时间保存,避免反复冻融。

2. aCL抗体、抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体的不同亚型:建议检测

aCL-IgG抗体和aCL-IgM抗体、抗 $\beta_2\text{GP I}$ -IgG抗体和抗 $\beta_2\text{GP I}$ -IgM抗体,若aCL抗体、抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体的IgG和IgM型阴性,但临床疑似APS时,建议检测aCL抗体、抗 $\beta_2\text{GP I}$ -IgA抗体。

3. 靶抗原:aCL抗体检测的靶抗原应包括心磷脂和 $\beta_2\text{GP I}$,抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体检测的靶抗原应采用包括全部氨基酸序列区域(结构域I~V)的人源性 $\beta_2\text{GP I}$ 。

4. 检测方法:ELISA作为aCL抗体、抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体的常规检测方法,目前在临床上广泛应用。但ELISA存在标准化的缺乏、实验操作的影响因素较多、实验室内检测结果的变异系数大等缺点^[23]。而化学发光法(CLIA)检测aCL抗体、抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体与ELISA比,具有较高的敏感性和特异性,能实现实验操作简单、快速、自动化、急诊模式进样、定量检测及变异系数小等^[24-26]。

另外,近年来美国病理家学会(CAP)关于aCL抗体、抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体检测室间质评结果显示,其检测方法已从最初的仅使用ELISA发展到CLIA、荧光酶免疫法(FEIA)和悬浮微阵列技术(xMAP)等。因此,CLIA、FEIA、xMAP等自动化、定量检测方法是aCL抗体、抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体今后发展的必然趋势,且会逐渐应用于国内的临床实验室。

5. 检测结果单位:aCL-IgG抗体、aCL-IgM抗体检测单位建议使用GPL/MPL,即1个GPL/MPL单位分别为 $1 \mu\text{g/ml}$ 纯化的IgG、IgM型aCL结合抗原的活性。抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体检测结果的国际单位正在进行有效性研究。使用国际单位可促进检测结果在不同实验室、方法学间的一致性和可比性。

6. 定标:建议使用多点定标,定标值与其预计值的相关系数应大于或等于0.90。

7. 精密度:建议免疫学方法检测aCL抗体、抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体的变异系数(CV)应小于或等于10%,CV值20%是最大可接受值。精密度评估应包括检测范围的多个水平值(包括临界值)。对厂家提供的检测试剂,应在说明书中明确预期达到的精密度。

8. 室内质控:每批次检测时,建议使用阴性和阳性质控物进行质控,推荐使用外部质控物,阳性质控至少应包括检测值接近临界值的质控物。若阴性或阳性质控物的检测结果超过既定的检测范围,如阴性质控检测为阳性,或阳性质控检测为阴性,则应拒绝该批次实验。

9. 参考值:(1)定性检测:建议使用非参数的百分位数方法建立临界值,推荐采用99的百分位数(99%),大于临界值判断为阳性;(2)定量检测:可参照美国临床和实验室标准协会制定的第3版《临床实验室如何定义、建立和验证生物参考区间》的要求,募集至少120例表观健康人群的血清标本建立参考区间,临床实验室可采用20~60例表观健康人群验证该参考区间。

10. 检测结果报告:建议aCL抗体、抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体的检测结果报告中应包括检测方法、检测结果及单位。aCL抗体、抗 $\beta_2\text{GP I}$ 抗体的中高滴度检测结果通常为99的百分位数(99%)的2倍以上。

四、aPLs 检测结果的临床解读^[1,13]

1. aPLs 阳性不仅是 APS 的诊断标准之一, aPLs 阳性亦可出现在 SLE 等自身免疫病、恶性肿瘤(如淋巴瘤、白血病、肺癌等)、感染性疾病(如梅毒、结核、传染性单核细胞增多症等)、某些药物(如普鲁卡因酰胺、氯丙嗪、避孕药等)使用后及部分健康人群中。

2. 接受华法林、肝素及新型口服抗凝剂治疗的患者可能出现 LA 假阳性, 因此对接受抗凝剂治疗患者的 LA 检测结果, 应谨慎解读。由于当前 LA 检测缺乏标准化, 若检测结果与临床不符时, 应进行实验室与临床的相互沟通, 以明确其确切意义。

3. aCL 抗体、抗 β_2 GP I 抗体检测通常包括 IgG、IgM、IgA 亚型。aCL-IgA 抗体、抗 β_2 GP I -IgA 抗体目前尚未纳入 APS 分类标准, 单独 aCL-IgA 抗体、抗 β_2 GP I -IgA 抗体中高滴度阳性临床上较少出现, 确切的临床意义仍有待深入研究。

4. aPLs 低滴度阳性可见于生理性、暂时性、感染或病理状态。尽管 APS 分类标准中要求 aPLs 持续中高滴度阳性, 但低滴度 aPLs 亦可能有临床意义(特别是病理妊娠), 需密切结合临床表现加以判断, 必要时重复检测。另外, 由于不同 aPLs 检测方法学间的差异, 检测结果数值不具可比性。因此, 在目前 aPLs 检测时缺乏参考物质、参考方法等情况下, 对 aPLs 低滴度阳性需结合患者临床表现, 并定期检测随访。

5. 新的 aPLs 检测项目: 虽然 LA、aCL-IgG 抗体和 aCL-IgM 抗体、抗 β_2 GP I -IgG 抗体和抗 β_2 GP I -IgM 抗体检测是 APS 分类标准中的实验室指标, 但其他新的 aPLs 检测项目(如 aPS/PT、aCL-IgA 抗体、抗 β_2 GP I -IgA 抗体、抗 β_2 GP I 结构域 I 抗体等)的相关临床意义, 仍有待在长期、前瞻性的研究及临床实践中深入探讨。

专家组成员名单(按姓氏汉语拼音排序): 陈亚军(南京市妇幼保健院检验科); 戴冽(中山大学附属第二医院风湿免疫科); 董凌莉(华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科); 杜静(北京大学深圳医院检验科); 杜涛(中山大学附属孙逸仙纪念医院产前诊断中心); 高明(北京医院风湿免疫科); 耿玉兰(河北医科大学第一医院检验科); 关秀茹(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科); 何敏(广东省中医院检验科); 侯铁英(广东省人民医院检验科); 黄晶(吉林大学附属第一医院检验科); 黄珺(浙江大学医学院邵逸夫医院检验科); 黄清水(南昌大学第一附属医院检验科); 胡朝军(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科); 靳洪涛(河北医科大学第二医院风湿免疫科); 金卫东(浙江省人民医院检验科); 孔晓丹(大连医科大学附属第二医院风湿免疫科); 李鸿斌(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科); 李梦涛(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科); 李芹(云南省第一人民医院风湿免疫科); 刘冬舟(深圳市人民医院风湿免疫科); 刘刚(湖南中信湘雅医院检验科); 刘升云(郑州大学第一附属医院风湿免疫科); 刘坚(航天中心医院肾病风湿科); 刘晓敏(首都医科大学附属顺义医院风湿免疫科); 刘毅(四川大学华西医院风湿免疫科); 李晞(广西医科大学第一附属医院检验科); 罗卉(中南大学湘雅医院风湿免疫科); 罗静(山西医科大学第二医院风湿

免疫科); 卢文波(浙江宁波市妇女儿童医院检验科); 任伟宏(河南中医药大学附属第一医院检验输血科); 史晓敏(北京大学第一医院检验科); 陶洪群(温州医科大学附属第二医院检验科); 田新平(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科); 王春燕(郑州大学第一附属医院肾内科); 王友莲(江西省人民医院风湿免疫科); 武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科); 吴锐(南昌大学第一附属医院风湿免疫科); 武永康(四川大学华西医院实验医学中心); 徐健(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科); 杨程德(上海交通大学附属瑞金医院风湿免疫科); 杨国香(内蒙古自治区医院检验科); 姚中强(北京大学第三医院风湿免疫科); 应春妹(复旦大学附属妇产科医院检验科); 曾黎峰(江西省人民医院检验科); 曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科); 张道强(山东省威海市文登中心医院中心实验室); 张晓(广东省人民医院风湿免疫科); 赵静(内蒙古医科大学附属第一医院风湿免疫科); 赵久良(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科); 赵岩(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科); 郑冰(上海交通大学附属仁济医院检验科); 周仁芳(温州医科大学附属温岭医院检验科)

执笔者: 胡朝军(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科); 周仁芳(温州医科大学附属温岭医院检验科); 赵久良(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科); 刘冬舟(深圳市人民医院风湿免疫科); 李晞(广西医科大学第一附属医院检验科); 武永康(四川大学华西医院实验医学中心); 黄清水(南昌大学第一附属医院检验科); 郑冰(上海交通大学附属仁济医院检验科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(21): 2010-2021. DOI: 10.1056/NEJMr1705454.
- [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. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- [3] Pengo V, Tripodi A, Reber G, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on thrombosis and haemostasis [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(10): 1737-1740. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x.
- [4] Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(1): 1-10. DOI: 10.1002/art.33349.
- [5] Wong RC, Gillis D, Adelstein S, et al. Consensus guidelines on anti-cardiolipin antibody testing and reporting [J]. *Pathology*, 2004, 36(1): 63-68. DOI: 10.1080/00313020310001643615.
- [6] Wong RC, Favaloro EJ, Adelstein S, et al. Consensus guidelines on anti-beta 2 glycoprotein I testing and reporting [J]. *Pathology*, 2008, 40(1): 58-63. DOI: 10.1080/00313020701717720.
- [7] Wong RC, Adelstein S, Gillis D, et al. Development of

- consensus guidelines for anticardiolipin and lupus anticoagulant testing[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2005, 31(1): 39-48. DOI: 10.1055/s-2005-863804.
- [8] Tincani A, Allegrì F, Balestrieri G, et al. Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European forum on antiphospholipid antibodies[J]. *Thromb Res*, 2004, 114(5-6): 553-558. DOI: 10.1016/j.thromres.2004.06.035.
- [9] Reber G, Tincani A, Sanmarco M, et al. Proposals for the measurement of anti- β 2-glycoprotein I antibodies. Standardization Group of the European forum on antiphospholipid antibodies[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(10): 1860-1862. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00910.x.
- [10] Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL. *Autoantibodies*[M], 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Science BV, 2007.
- [11] Rodríguez-García V, Ioannou Y, Fernández-Nebro A, et al. Examining the prevalence of non-criteria anti-phospholipid antibodies in patients with anti-phospholipid syndrome[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2015, 54(11):2042-2050. DOI: 10.1093/rheumatology/kev226.
- [12] Nayfe R, Uthman I, Aoun J, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(8):1358-1367. DOI: 10.1093/rheumatology/ket126.
- [13] Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, 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. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.05.001.
- [14] Zhang S, Wu Z, Li J, et al. Clinical performance of antibodies to prothrombin and thrombin in Chinese with antiphospholipid syndrome: potential interest in discriminating patients with thrombotic event and non-thrombotic events[J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(4):579-584. DOI: 10.1007/s00296-016-3594-0.
- [15] 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. DOI: 10.1515 / cclm-2017-0811.
- [16] Zhang S, Wu Z, Chen S, et al. Evaluation of the diagnostic potential of antibodies to beta2-glycoprotein I domain 1 in Chinese patients with antiphospholipid syndrome[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23839. DOI: 10.1038/srep23839.
- [17] Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome[J]. *BMJ*, 2010, 340:c2541. DOI: 10.1136/bmj.c2541.
- [18] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断中国专家共识(2012年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11):982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.024.
- [19] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(1):3-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.01.002.
- [20] 中华医学会风湿病学分会. 抗磷脂综合征诊断和治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(6):407-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2011.06.012.
- [21] 寿玮龄, 陈倩, 吴卫, 等. 不同狼疮抗凝物检测试验的临床诊断效能研究[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(34):2760-2765. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.34.006.
- [22] Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory testing for the lupus anticoagulant; approved guideline[S]. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
- [23] Forastiero R, Papalardo E, Watkins M, et al. Evaluation of different immunoassays for the detection of antiphospholipid antibodies: report of a wet workshop during the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 428: 99-105. DOI: 10.1016 / j. cca. 2013.11.009.
- [24] Meneghel L, Ruffatti A, Gavasso S, et al. The clinical performance of a chemiluminescent immunoassay in detecting anti-cardiolipin and anti- β 2 glycoprotein I antibodies. A comparison with a homemade ELISA method[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(7):1083-1089. DOI: 10.1515/cclm-2014-0925.
- [25] Zhou J, Hou X, Zhang H, et al. The clinical performance of a new chemiluminescent Immunoassay in measuring anti- β 2 glycoprotein I and anti-cardiolipin antibodies[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:6816-6822. DOI: 10.12659/MSM.910369.
- [26] Zhang S, Wu Z, Li P, et al. Evaluation of the clinical performance of a novel chemiluminescent immunoassay for detection of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2015, 94(46): e2059. DOI: 10.1097/MD.0000000000002059.

(收稿日期:2019-04-04)

(本文编辑:胡朝晖)

·读者·作者·编者·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会杂志社对一稿两投问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种刊物的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部作出说明。(2)如1篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(4)凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)一稿两投一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。