

• 论 著 •

狼疮抗凝物阳性系统性红斑狼疮患者凝血功能研究

乔 斌, 龚卫杰, 李 艳[△]

(武汉大学人民医院检验科, 湖北武汉 430060)

摘要:目的 分析狼疮抗凝物(LA)阳性系统性红斑狼疮(SLE)患者凝血功能的变化。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2017 年 3 月于该院住院的 SLE 患者 90 例,根据 LA 标准化比值结果分为 LA 阳性组(40 例)和 LA 阴性组(50 例),同时选取同期健康体检者 50 例为对照组。比较 3 组血栓事件、出血事件发生率及血小板计数、LA 标准化比值水平;比较 3 组凝血功能指标[活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)]水平。**结果** LA 阳性组 LA 标准化比值均明显高于 LA 阴性组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);LA 阳性组血栓事件发生率明显高于 LA 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);LA 阳性组与 LA 阴性组出血事件发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。LA 阳性组 APTT、PT、Fib 水平均高于 LA 阴性组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);LA 阴性组 APTT、PT 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);TT 水平在 3 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** LA 阳性 SLE 患者凝血功能异常,血栓形成风险增加,临床上应注重对该类患者血栓风险的防治。

关键词: 系统性红斑狼疮; 狼疮抗凝物; 凝血功能; 血栓; 出血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.12.012

中图法分类号:R593.24

文章编号:1673-4130(2020)12-1457-04

文献标识码:A

Study on coagulation function of lupus anticoagulant positive systemic lupus erythematosus patients

QIAO Bin, GONG Weijie, LI Yan[△]

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: Objective To analysis the coagulation function of lupus anticoagulant (LA) positive systemic lupus erythematosus (SLE) patients. **Methods** A total of 90 patients with SLE who were admitted to the hospital from January 2013 to March 2017 were selected and divided into LA positive group (40 cases) and LA negative group (50 cases) based on the results of LA standardized ratio. And 50 healthy people underwent physical examination were selected as the control group. The incidence of thrombotic events, bleeding events, levels of platelet count and LA standardized ratio were compared among the 3 groups. The levels of blood coagulation function indicators [activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), fibrinogen (Fib)] in the 3 groups were compared. **Results** The LA standardized ratio in the LA positive group was significantly higher than that in the LA negative group and the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of thrombotic events in the LA positive group was significantly higher than that in the LA negative group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); There was no significant difference in the incidence of bleeding events between the LA positive group and LA negative group ($P > 0.05$). The levels of APTT, PT and Fib in the LA positive group were higher than those in the LA negative group and control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the levels of APTT and PT in the LA negative group were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); there was no significant difference in TT levels between the 3 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Patients with LA positive SLE have abnormal coagulation function and higher risk of thrombosis, the clinical should pay more attention to the prevention and treatment of thrombosis risk.

Key words: systemic lupus erythematosus; lupus anticoagulant; coagulation function; thrombus; bleeding

系统性红斑狼疮(SLE)是一种免疫失调性疾病,因自身免疫细胞和细胞因子调节失控导致免疫系统、

作者简介:乔斌,男,主管技师,主要从事个体化医疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: liyan@whu.edu.cn.

本文引用格式:乔斌,龚卫杰,李艳.狼疮抗凝物阳性系统性红斑狼疮患者凝血功能研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(12):1457-1459.

循环系统、内分泌系统等全身多个器官、系统受累^[1-4]。凝血功能异常是 SLE 患者的主要特征之一,临床常表现为紫癜、血栓、不明原因的习惯性流产等。目前研究表明,狼疮抗凝物(LA)是 SLE 患者凝血功能异常的主要原因之一,30%~40%的 SLE 患者可检测到 LA 阳性^[5]。LA 是一类免疫球蛋白复合物,在体内可以与 β_2 -糖蛋白 I、凝血酶原等蛋白质结合,进而与带负电荷的磷脂形成抗磷脂复合物,抑制与磷脂相关的前列环素、蛋白 C 等内源性抗凝物质的功能,诱导血管内皮细胞凋亡而引起血栓。但在体外研究中,因为活化部分凝血活酶时间(APTT)的检测需要磷脂的参与,而 LA 能与磷脂结合,从而使 APTT 及其他一些相关凝血指标异常^[6-7]。正是由于 LA 在体内和体外发挥的功效不同,导致临床无法对 LA 阳性 SLE 患者出血或血栓风险进行正确判断,从而影响了患者的正确治疗。因此,对 LA 阳性 SLE 患者凝血功能进行研究,可以为临床医师正确判断患者的出血与血栓风险提供依据。目前,基于 LA 阳性 SLE 患者凝血功能的研究较少,本研究系统地评估了此类患者的凝血功能,以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2017 年 3 月在本院住院的 SLE 患者 90 例为研究对象,其中男 28 例、女 62 例,平均年龄(39.3±11.6)岁。SLE 符合 SLE 的相关诊断标准^[5]。根据 LA 标准化比值>1.2 为阳性,≤1.2 为阴性,将 SLE 患者分为 LA 阳性组 40 例,LA 阴性组 50 例。LA 阳性组中男 12 例、女 28 例,平均年龄(41.3±14.6)岁;LA 阴性组中男 16 例、女 34 例,平均年龄(38.7±9.5)岁。收集同期本院健康体检者 50 例为对照组,其中男 12 例、女 38 例,平均年龄(36.5±12.2)岁。纳入标准:同意加入本研究,并签署知情同意书。排除标准:LA 阳性与阴性组排除类风湿关节炎、高血压、感染性疾病、肾病及糖尿病患者;对照组排除自身免疫性疾病史及近 6 个月内出现感染性疾病、高血压、肾病、糖尿病和其他全身性疾病史者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 入选者采血前 2 周内均未接受肝素、口服抗凝药、抗血小板药物及溶栓药物治疗。空腹 12 h 采集静脉血分别置于专用试管中,其中 2 mL 置

于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管中颠倒混匀;2 mL 置于含 3.2%的枸橼酸钠硅化试管中,枸橼酸钠与血液按照 1:9 体积混合。

1.2.2 凝血功能指标检测 采用激光电阻抗法检测血小板计数,所用仪器为日本 Sysmex XE-2100 型血细胞分析仪,操作过程严格按照说明书要求进行。采用凝固法检测 APTT、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)水平,操作过程严格按照说明书要求进行,并在 4 h 内完成检测,所用仪器为日本 Sysmex CA7000 全自动血凝分析仪及德国 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH 系列配套试剂盒、稳定剂、缓冲液和冲洗液等。

1.2.3 LA 检测 待测血液标本进行 2 次离心,第一次 2 000×g 离心 10 min,取上层血浆再以 2 000×g 离心 10 min,获得乏血小板血浆。LA 筛查试验及确证试验采用稀释蝰蛇毒时间(dRVVT)法,在日本 Sysmex CA7000 全自动凝血分析仪上完成,试剂采用德国 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH 系列配套试剂盒,计算 LA 标准化比值。LA 标准化比值=LA 筛查试验值/LA 确证试验值。

1.2.4 临床资料收集 收集患者的临床资料,包括血栓事件:经彩色多普勒超声扫描、血管造影、磁共振、CT 等确诊;出血事件:包括血肿、鼻衄、牙龈出血、咳血、便血、紫癜、蛛网膜下腔出血、胃肠道出血等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床和实验室资料比较 LA 阳性组、LA 阴性组和对照组血小板计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);LA 阳性组 LA 标准化比值明显高于 LA 阴性组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);LA 阳性组血栓事件发生率明显高于 LA 阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);LA 阳性组出血事件发生率略低于 LA 阴性组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组临床和实验室资料比较

| 组别 | <i>n</i> | 血栓事件[<i>n</i> (%)] | 出血事件[<i>n</i> (%)] | LA 标准化比值($\bar{x} \pm s$) | 血小板计数[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/L$] |
|--------------------------------|----------|----------------------|---------------------|-----------------------------|---|
| LA 阳性组 | 40 | 7(17.5) [#] | 2(5.0) | 1.37±0.38 ^{*#} | 148(106,223) |
| LA 阴性组 | 50 | 2(4.0) | 4(8.0) | 1.07±0.12 | 161(117,239) |
| 对照组 | 50 | — | — | 1.03±0.07 | 174(129,264) |
| <i>F</i> / χ^2 / <i>H</i> | | 4.500 | 0.321 | 6.580 | —1.038 |
| <i>P</i> | | <0.05 | 0.571 | <0.05 | 0.299 |

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 LA 阴性组比较,[#] $P < 0.05$;—表示无数据。

2.2 3 组凝血功能指标水平比较 LA 阳性组 APTT、PT、Fib 水平均高于 LA 阴性组和对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); LA 阴性组 APTT、PT

水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); TT 水平在 3 组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组凝血功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | APTT(s) | PT(s) | TT(s) | Fib(g/L) |
|--------|----|-----------------|----------------|--------------|---------------|
| LA 阳性组 | 40 | 58.71 ± 13.65*# | 16.02 ± 3.55*# | 23.56 ± 3.63 | 4.51 ± 1.93*# |
| LA 阴性组 | 50 | 37.73 ± 8.94* | 13.57 ± 1.70* | 21.72 ± 3.15 | 3.37 ± 1.12 |
| 对照组 | 50 | 31.52 ± 3.61 | 11.47 ± 0.69 | 17.62 ± 2.34 | 2.84 ± 0.72 |
| F | | 18.400 | 9.620 | 2.852 | 6.334 |
| P | | <0.05 | <0.05 | 0.086 | <0.05 |

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 LA 阴性组比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨 论

血栓形成是 SLE 患者的主要临床表现之一, 除因广泛血管损伤导致凝血功能增强外, LA 水平升高对 SLE 患者血栓形成可能也起到重要的作用^[8]。本研究发现, LA 阳性组患者的血栓事件发生率明显高于 LA 阴性组 ($P < 0.05$)。抗磷脂抗体(包括 LA、抗 β_2 -糖蛋白抗体、抗心磷脂抗体)被认为是获得性高凝状态的主要原因之一。LA 可以结合到血管内皮细胞膜上, 激活血管内皮细胞, 释放组织因子, 活化血小板, 促进血小板的黏附和血栓形成, 同时干扰内皮细胞释放纤溶酶原激活物而抑制纤溶途径和抗凝血酶活性; LA 可抑制与磷脂相关的内源性抗凝物质, 例如抑制蛋白 C 抗凝途径, 增强血栓烷 A 的形成, 促进血小板的激活, 抑制血管内皮细胞前列环素的合成, 从而增强血液的凝固性。这些病理性变化导致凝血、抗凝血、纤溶间动态平衡失调, 使血栓形成的倾向更为显著。但抗磷脂抗体导致凝血异常的确切机制目前尚未明确^[9-10]。

LA 是一种 IgM、IgG 或两者混合存在的病理性抗磷脂抗体, 可以抑制凝血酶原、凝血因子 V 等与磷脂的结合, 产生抗凝效应, 引起凝血时间延长, 从而增加出血风险^[11-13]。本研究也观察到 LA 阳性组 APTT、PT 水平明显高于 LA 阴性组 ($P < 0.05$), 与饶绘等^[14]的研究结果一致。同时 LA 阴性组 APTT 和 PT 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), 这可能与 SLE 是一种复杂的全身性自身免疫性疾病, 患者体内存在其他类型的凝血因子抑制物或抗凝物相关。本研究中 LA 阳性组 Fib 水平明显高于 LA 阴性组和对照组 ($P < 0.05$)。这可能与 Fib 作为一种炎症反应指标, 在 SLE 患者体内与多种物质相互作用, 最终导致 Fib 水平明显升高有关。此外, Fib 是血栓形成的前体物质, 可以介导血小板聚集, 是反映体内高凝状态的敏感指标。Fib 增高反映凝血亢进和纤溶活力下降, 提示 SLE 患者凝血活性增强, 考虑这也是本研究观察到的 LA 阳性组血栓事件发生率明显高于 LA 阴性组的可能原因之一^[15-17]。LA 阳性患者被认为有较

高的血栓风险, 虽然 LA 阳性组患者 APTT、PT 水平均明显高于 LA 阴性组, 但是除非合并其他出血性疾病, 一般情况下极少有 LA 阳性患者发生出血事件^[9], 与本研究观察到的 LA 阳性组出血事件发生率较低相符。

4 结 论

综上所述, LA 阳性 SLE 患者凝血功能异常, 血栓形成风险增加。临床上应注重对 LA 阳性 SLE 患者血栓风险的防治, 采取有效的防治措施, 进一步做到早期合理治疗。

参考文献

- [1] TUNNICLIFFE D J, SINGH-GREWAL D, KIM S, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic review of clinical practice guidelines[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2015, 67(10):1440-1452.
- [2] RAHMAN A, ISENBERG D A. Systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2008, 358(9):929-939.
- [3] SHAIKH M F, JORDAN N, DCRUZ D, et al. Systemic lupus erythematosus[J]. Clin Med, 2017, 17(1):78-83.
- [4] TANG N, SUN Z Y, YIN S Y. Characteristics of Chinese patients with antiphospholipid syndrome and the ability of lupus anticoagulant assays to identify them[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(11):1787-1791.
- [5] 中华医学学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5):342-347.
- [6] RUIZ-IRASTORZA G, HUNT B J, KHAMASHTA M A. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies[J]. Arthritis Rheum, 2007, 57(8):1487-1495.
- [7] DIZ-KÜCÜKKAYA R A. Thrombosis and death[J]. Blood, 2015, 114(22):3371-3372.
- [8] POZ A, PRADELLA P, AZZARINI G A, et al. Lupus anticoagulant: a multicenter study for a standardized and harmonized reporting[J]. Blood Coagul Fibrin, 2016, 27(2):176-184.
- [9] GALLI M, LUCIANI D, BERTOLINI(下转第 1464 页)

间同源性低,所以菌株更趋向于产生 CTX-M 型 ESBLs^[10]。还有研究发现,在头孢菌素类抗菌药物的刺激下,产 CTX-M 型 ESBLs 菌株能够通过质粒水平传播给非产 ESBLs 菌株,从而引起产 CTX-M 型 ESBLs-E. coli 的流行^[11-13]。

4 结 论

产 CTX-M 型 ESBLs-E. coli 血流感染的发生率及菌株耐药率均较高,使用头孢菌素类抗菌药物是产 CTX-M 型 ESBLs-E. coli 感染的独立危险因素。临床可通过减少侵入性操作、合理使用抗菌药物等方法来减少产 CTX-M 型 ESBLs-E. coli 感染的发生率。

参考文献

- [1] 孙继德,黄世峰,蒲妹丽,等.产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌感染的危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(5):1001-1003.
- [2] 张文萍,叶飞娣,赖文杰,等.产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌感染分布及危险因素分析[J].国际检验医学杂志,2017,38(15):2048-2050.
- [3] 林海波,张国成.儿童 CTX-M 型超广谱 B-内酰胺酶研究进展[J].中国实用儿科杂志,2013,7(11):872-875.
- [4] ELHANI D. The widening challenge of extended spectrum β -lactamases [J]. Ann Biol Clin (Paris), 2012, 70 (2):117-140.
- [5] 何倚力,吴爱武.广州市番禺区基层医院产 ESBLs 大肠埃希菌耐药性以及常见基因型检测[J].热带医学杂志,2017,17(9):1192-1194.
- [6] YAN J, PU S, JIA X, et al. Multidrug resistance mechanisms of carbapenem resistant klebsiella pneumoniae strains isolated in Chongqing, China [J]. Ann Lab Med, 2017, 37(5):398-407.
- [7] CASSIER P, LALLECHERE S, AHO S, et al. Cephalo-

sporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-M β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a case-control study in a French teaching hospital [J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(11):1746-1751.

- [8] WOERTHER P L, ANGEBAULT C, LESCAT M, et al. Emergence and dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: lessons from the study of a remote and controlled population [J]. Infect Dis, 2010, 202(4):515-523.
- [9] PADMAVATHY K, PADMA K, RAJASEKARAN S. Multidrug resistant CTX-M-Producing *E. coli*: a growing threat among HIV patients in India [J]. J Pathog, 2016, 2016:4152704.
- [10] RAJIVGANDHI G, MARUTHUPANDY M, MANOHARAN N. Detection of TEM and CTX-M genes from ciprofloxacin resistant proteus mirabilis and *Escherichia coli* isolated on urinary tract infections (UTIs) [J]. Microb Pathog, 2018, 121(5):123-130.
- [11] ROBIN F, BEYROUTHY R, BONACORSI S, et al. Inventory of extended-spectrum- β -lactamase-producing enterobacteriaceae in France as assessed by a multicenter study [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(3): e01911-e01916.
- [12] KOBRA S R, SHAHIN N P, BITA B, et al. Prevalence of the bla CTX-M-1 group and their transferability in resistant clinical isolates of salmonella serogroups from Tehran [J]. Iran J Microbiol, 2015, 7(4):203-207.
- [13] ECKERT C, GAUTIER V, SALADIN A M, et al. Dissemination of CTX-M-type-Lactamases among clinical isolates of enterobacteriaceae in Paris, France [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(4):1249-1255.

(收稿日期:2019-07-31 修回日期:2020-03-20)

(上接第 1459 页)

- G, et al. Anti-beta 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome [J]. Blood, 2003, 102(8):2717-2723.
- [10] BESSELAAR A, DEVREESE K M, GROOT P G, et al. Lupus anticoagulant: case-based external quality assessment [J]. J Clin Pathol, 2015, 62(8):731-734.
- [11] LIER F A, URBANUS R T, ROOIJ N K, et al. Lupus anticoagulant in patients with subarachnoid haemorrhage [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(1):89-90.
- [12] ROUBEY R. Risky business: the interpretation, use, and abuse of antiphospholipid antibody tests in clinical practice [J]. Lupus, 2010, 19(4):440-445.
- [13] MULLIEZ S, KEYSER F, VERBIST C, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of two cases and review of the literature [J]. Lupus, 2015, 24(7):736-745.
- [14] 饶绘,李智山,赵建忠,等.系统性红斑狼疮合并血栓形成

患者狼疮抗凝物水平分析 [J]. 微循环学杂志, 2015, 25 (4):44-45.

- [15] AMENGUAL O, FORASTIERO R, SUGIURA-OGASAWARA M, 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.
- [16] YELNIK C M, URBANSKI G, DRUMEZ E, et al. Persistent triple antiphospholipid antibody positivity as a strong risk factor of first thrombosis, in a long-term follow-up study of patients without history of thrombosis or obstetrical morbidity [J]. Lupus, 2017, 26(2):163-169.
- [17] TRIPODI A. Laboratory testing for lupus anticoagulants: a review of issues affecting results [J]. Clin Chem, 2007, 53(9):1629-1635.

(收稿日期:2019-12-09 修回日期:2020-04-05)