DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.10.15

· 综述 ·

β2-糖蛋白Ⅰ的多重作用及其抗体在血液系统疾病中的研究进展*

王诗雨,李莉娟,黄梅,郭晓嘉,张连生(兰州大学第二医院血液科,兰州 730030)

摘要:β2-糖蛋白Ⅰ(β2-GPⅠ)是一种具有双重调节补体系统和凝血系统的功能蛋白。β2-GPⅠ不仅具有抗凝、抗血小板和促凝作用,还具有调节补体、调节血管生成及调节免疫的作用。近些年新方法的应用不仅提升了 β2-GPⅠ分离纯化的能力,更进一步提升了抗 β2-GPⅠ抗体的检测灵敏度及特异性。在临床上,β2-GPⅠ及其抗体可能参与了免疫性血小板减少症、白血病、淋巴瘤等多种血液系统疾病的发生发展。该文综述了 β2-GPⅠ的作用、相关指标检测方法、β2-GPⅠ及其抗体在血液系统疾病中的研究进展。

关键词:β2-糖蛋白Ⅰ;抗 β2-糖蛋白Ⅰ抗体;血液系统疾病
中图分类号:R446　　**文献标志码**:A

β2-糖蛋白Ⅰ(β2-glycoprotein Ⅰ,β2-GPⅠ)是一种由肝细胞合成的糖蛋白,在血浆中根据其功能活性的不同以游离形式和脂蛋白相关形式存在。抗 β2-GPⅠ抗体是抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid syndrome,APS)最具特征的抗体之一,其与抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody,aCL)及狼疮抗凝物质(Lupus anticoagulant,LA)等其他磷脂或磷脂复合物共同组成了抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody,aPL)。许多健康人的血浆中有低滴度、低亲和力的天然抗 β2-GPⅠ抗体,其血浆浓度随着年龄的增长而增加[1-2]。

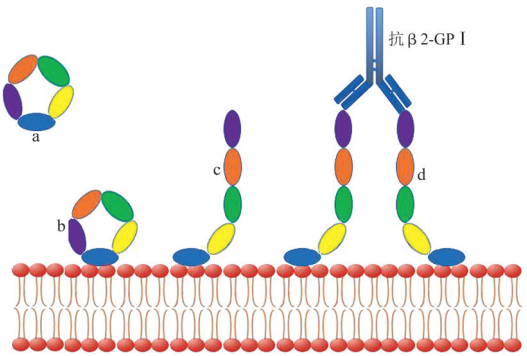
现有研究表明,β2-GPⅠ在调节出凝血、补体、血管生成及免疫等方面具有重要作用,其作为一种存在于血浆中的多功能磷脂结合糖蛋白,对 β2-GPⅠ功能的研究可能对临床上多种血液系统疾病的辅助诊断、治疗及预后判断有重要价值。在检验方面,分离纯化 β2-GPⅠ对研究其功能具有重要意义,临床上对抗 β2-GPⅠ抗体的检测也逐渐从 ELISA 过度到灵敏度及特异性更高的化学发光免疫分析法(chemiluminescence immunoassay,CLIA)。

本文从 β2-GPⅠ的结构入手,综述了 β2-GPⅠ的作用、β2-GPⅠ及其抗体相关检测方法、其在血液系统疾病中的研究进展,为进一步辅助临床诊断及治疗提供一定依据。

1　β2-GPⅠ结构

β2-GPⅠ属于补体控制蛋白超家族,由 5 个高度同源补体控制结构域串联而成,即结构域Ⅰ(Domain Ⅰ,DⅠ)-结构域Ⅴ(Domain Ⅴ,DⅤ)[3]。研究表明,β2-GPⅠ在血浆中至少有“O”、“J”、“S”三种构型;游离状态时,DⅠ和DⅤ之间相互作用形成闭合的环状“O”型;当遇到暴露的阴性磷脂表面时,由于DⅤ与阴性磷脂亲和性强,闭合环状会打开,并形成鱼钩状结构“J”型,锚定在阴性磷脂表面,DⅠ此时可完全暴露,“J”型可能是 β2-GPⅠ在血浆中的活性形式[4-5]。

β2-GPⅠ在机体中的构型变化可由分子相互作用、翻译后修饰、遗传改变或内环境变化引起,这种构型上的转化暴露了DⅠ中的隐秘表位,从而使抗 β2-GPⅠ抗体与之结合,β2-GPⅠ抗原抗体复合物的形成会导致自身免疫病患者血栓形成风险增加[4,6]。有学者认为 β2-GPⅠ可能存在几种中间形式,这些中间形式可能导致了 β2-GPⅠ在机体内的多种反应活性,但这些中间形式的稳定性及作用目前还亟待研究。β2-GPⅠ的大致结构如图 1。



注:a,循环中“O”型 β2-GPⅠ;b,结合于细胞膜上“O”型 β2-GPⅠ;c,结合于细胞膜上“J”型 β2-GPⅠ;d,细胞膜上 β2-GPⅠ与抗体的可能结合方式。

图 1　β2-GPⅠ的“O”型及“J”型结构及其与抗体的可能结合方式

2　β2-GPⅠ的多重作用

2.1　调节出凝血　β2-GPⅠ不仅具有抗凝作用,还具有促凝

*　**基金项目**:国家自然科学基金地区科学基金(31660112);兰州大学萃英科技创新计划重点培育项目(CY2017-ZD04);兰州大学萃英科技创新计划应用基础研究项目(CY2019-MS14)。
作者简介:王诗雨,1996 年生,女,硕士研究生,研究方向为血液肿瘤免疫治疗。
通信作者:张连生,主任医师,教授,E-mail:zhanglsh@lzu.edu.cn。

及调节血小板的作用,其对出凝血的调节平衡取决于周围环境,但机体中这种平衡是如何维持的目前尚不清楚,并且β2-GPⅠ在血液中的各种作用并不是独立存在的,各种作用之间可能互相影响。

2.1.1 抗凝作用 β2-GPⅠ作为一种磷脂结合糖蛋白,具有生理抗凝剂的作用,其可以下调凝血酶生成、抑制凝血酶诱导的纤维蛋白生成和血小板聚集,并可以抑制血栓调节蛋白复合物形成,使正常血浆中的活化的部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长[7-9]。但在疾病状态中,其多表现为促凝作用。

2.1.2 促凝作用 对 APS 的研究表明,β2-GPⅠ DⅠ的表位甘氨酸 40-精氨酸 43(Glycine 40-Arginine 43, G40-R43)主要负责结合血栓形成相关的抗体,可能与其促凝作用密切相关[10]。β2-GPⅠ可通过抑制蛋白 C 活化和破坏抗凝血膜联蛋白Ⅴ(annexin 5)的晶体防护层来实现其促凝作用[8]。临床上,抗 β2-GPⅠ DⅠ和抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原抗体及 aCL 等 aPL 的共存提示严重的血栓形成风险,对存在血栓形成风险的患者,需积极予以监测 aPL 水平及出凝血指标[11-12]。Kelchtermans 等[13]对抗 β2-GPⅠ抗体类别的 meta 分析表明,抗 β2-GPⅠ IgG 与血栓形成的相关性更高,但在少数疾病中抗 β2-GPⅠ IgM 与血栓形成更为相关。

2.1.3 调节血小板作用 β2-GPⅠ具有调节血小板的作用,这种调节作用会对出凝血产生不同程度的影响。在疾病状态中,β2-GPⅠ抗原抗体复合物的形成可以激活血小板受体如糖蛋白Ⅰb-α(glycoprotein Ⅰb-α, GPⅠb-α)、载脂蛋白 E 受体 2(apolipoprotein E receptor 2, ApoER2)、G 蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)和血小板糖蛋白受体Ⅵ(glycoprotein Ⅵ, GPⅥ)等,并与血小板因子 4(platelet factor4, PF4)相互作用,从而影响血小板活化,而血小板活化后会表达组织因子(tissue factor, TF),并释放其他不同的促凝介质,促进血栓的形成,乙酰肝素酶抑制剂可以抑制这一过程;在另一方面,β2-GPⅠ能够抑制血小板与血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)的结合,干扰 vWF 依赖性血小板粘附,进而抑制血栓形成[14-18]。这种促凝与抗凝的反向作用体现了 β2-GPⅠ在调节出凝血平衡中的重要性。

2.2 调节补体 β2-GPⅠ属于补体控制蛋白超家族,其在体内外均有补体调节作用,其在生理上对补体的调节程度是未知的[8]。Gropp 等[19]认为 β2-GPⅠ具有作为补体抑制的辅助因子的作用,其可通过经典及旁路两种不同的途径抑制补体激活,"J"型 β2-GPⅠ可以更好的结合 C3,为补体因子 H 提供结合位点,从而介导补体因子Ⅰ对 C3 降解及 C3b 裂解,在调节补体中起重要作用。aPL 对补体的激活会产生 C5a,从而诱导中性粒细胞组织因子依赖性促凝活性[20]。β2-GPⅠ这种对补体的调节作用可能使其参与了血栓形成及炎症免疫等多种机体反应。

2.3 调节血管生成 β2-GPⅠ对血管生成的调节作用同样取决于 DⅠ。研究显示,β2-GPⅠ对血管生成的调节作用有剂量依赖性,N-β2GPⅠ(nicked β2-GPⅠ)在较低浓度下具有血管生成特性,在较高浓度下则具有抗血管生成特性[21]。一方面,β2-GPⅠ可以下调内皮细胞上的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体激酶插入域受体/胎肝激酶 1(kinase insert domain receptor/fetal liver kinase 1, KDR/Flk1)的表达,并阻止丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK)和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/糖原合酶激酶-3β(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinaseB/glycogen synthase kinase-3β, PI3K/Akt/GSK3β)途径中 VEGF 下游效应分子的磷酸化;另一方面,β2-GPⅠ衍生的肽还以剂量依赖性反应增加了可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1(soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1)的表达,从两个方面起到了抗血管生成的作用[22-24]。β2-GPI的这种抗血管生成作用可能在实体肿瘤治疗中有一定价值。

2.4 调节免疫 β2-GPⅠ具有结合并中和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的能力,其与 LPS 的结合可以直接或间接触发凝血,在感染免疫中具有一定的调节作用。体外研究证实,β2-GPⅠ可以抑制 LPS 诱导的单核细胞和内皮细胞表达促炎因子,对炎症有负性调控作用;另一方面,β2-GPⅠ及其抗体释放的信号可以刺激内皮细胞释放出微粒/细胞外囊泡,这些微粒/囊泡可以以自分泌或旁分泌的方式刺激周围的静止细胞,进而有一定的促炎作用[25]。感染患者 β2-GPⅠ水平与 C 反应蛋白(C reaction protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症指标水平及体温呈显著负相关,因此高水平的 β2-GPⅠ可能抑制了炎症进展,并且可以作为感染程度的判定指标之一[26-27]。

此外,β2-GPⅠ在细胞免疫中也起到一定程度作用。体外研究表明树突状细胞(dendritic cell, DC)可以将 β2-GPⅠ衍生的肽呈递给 T 细胞,并激活 β2-GPⅠ反应性 $CD4^+$T 细胞的增殖和活化,导致 Th1 细胞因子如 γ-干扰素(interferon-γ, IFN-γ)为主的产生,并可以促进 B 细胞产生抗 β2-GPⅠ抗体,形成抗原抗体复合物导致动脉粥样硬化等疾病的发生[6,28-29]。He 等[30]研究表明 β2-GPⅠ可以促进骨髓衍生树突状细胞(bone marrow derived dendritic cells, BMDCs)的增殖,DC 分泌的细胞因子和 DC-T 细胞相互作用可以增强 β2-GPⅠ诱导的 Th2 分化,导致部分患者的免疫失衡。DC、T 细胞和 B 细胞在 APS 患者针对 β2-GPⅠ的免疫反应的启动和持续中起着重要作用。对于存在血栓形成高危因素的患者,可以同时检测 β2-GPⅠ及淋巴细胞亚群的水平,预测血栓形成风险。

3 β2-GPⅠ及其抗体分离检测

β2-GPⅠ是由肝细胞合成的具有 326 个氨基酸的单链蛋白,平均相对分子量(*Mr*)为 54 200,人血浆含量约为 200 μg/mL[3]。获得纯化 β2-GPⅠ对研究其功能有重要意义,纯化 β2-GPⅠ常用的方法是通过高氯酸沉淀,但高氯酸可能会影响分子的完整性,而利用聚乙二醇(PEG)4000 沉淀配合 Heparin-Sepha-rose CL-6B 亲和层析和 Source 15S 离子交换层析的方法可以有效地从人血浆中提取纯度>95%的完整 β2-GPⅠ[1,31]。将纯化的人 β2-GPⅠ用 DL-二硫苏糖醇(DL-dithiothreitol, DTT)激活的硫氧还蛋白-1(Thioredoxin-1, TRX-1)脱氧,然后用谷胱甘肽(Glutathione, GSH)来阻断

游离硫醇,可以在体外获得稳定的还原 β2-GPⅠ,这种还原的 β2-GPⅠ在体外具有天然生物活性,并具有抗氧化应激和抗炎能力,有助于对其功能的进一步研究[32]。

抗 β2-GPⅠ抗体作为 APS 重要的抗体之一,在临床上主要的检测方法是 ELISA,其过程繁琐,需要 75~80 min 进行样本温育、酶结合物温育及底物温育等步骤,但 ELISA 对设备仪器条件及操作人员水平要求不高。2019 年《抗磷脂抗体检测的临床应用专家共识》指出可以应用 CLIA 对抗 β2-GPⅠ抗体进行检测,CLIA 是一种全自动的方法,并且仅需 20~25 min 孵育及 Meg-wash(利用磁力分离技术清洗掉无用底物)即可读取结果,较 ELISA 更快捷,并具有更高的灵敏度、特异性及准确性,可以提高抗体的检出率,但费用昂贵,因此在临床上较少应用,可作为 ELISA 的一种替代方法[33-34]。此外,还有斑点印记检测法、薄层色谱法等,由于灵敏度较差及检测流程复杂被淘汰[35-36]。

4　β2-GPⅠ及其抗体在血液系统疾病中的相关研究及意义

4.1　免疫性血小板减少症　免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种以自身抗体介导的血小板破坏和代偿性血小板生成不足为特征的疾病,该抗体可加速血小板破坏并抑制其产生。对具有抗 GPⅡb/Ⅲa 抗体的 ITP 患者体内和体外研究发现,低水平的 β2-GPⅠ与补体激活能力增强相关,β2-GPⅠ可以作为抗 GPⅡb/Ⅲa 介导的 ITP 治疗的潜在诊断生物标志物和治疗靶标[37]。

有 10%~70%的 ITP 患者出现一种或多种 aPL 阳性,具体取决于疾病的活动程度[38]。Dayama 等[39]研究表明,在约 12%的 ITP 患者中检测到 aPL 阳性,其中以慢性 ITP 患者比例最高,并以抗 β2-GPⅠ抗体最为常见,慢性 ITP 患者的血浆抗 β2-GPⅠ IgG 水平升高,并与激素耐药显著相关,抗 β2-GPⅠ抗体可能是 ITP 患者 APS 或其他自身免疫病进展风险的影响因素,并可以作为激素治疗反应的预测指标之一[40]。2020 版中国 ITP 治疗指南[41]提出,合并 GPⅠb 特异性自身抗体阳性的 ITP 患者使用丙种球蛋白的治疗效果不佳,建议有条件的患者检测糖蛋白特异性自身抗体,有助于丙种球蛋白的疗效预判。

目前并未发现除 ITP 外的其他血液系统自身免疫相关疾病与 β2-GPⅠ及其抗体的相关研究,对于其他血液系统自身免疫性疾病是否具有相关性,仍需进一步研究。

4.2　白血病　体外研究表明,用 β2-GPⅠ抗原抗体复合物处理单核细胞或 THP-1 细胞可以增加 TF、髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor88, MyD88)、β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing adaptor inducing interferon-β, TRIF)以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α, TNF-α)的表达,TLR4 及其信号转导途径有助于上述作用的形成[42-43]。β2-GPⅠ可能因其调节出凝血及抗血小板的作用参与了白血病的疾病进展,目前对于 β2-GPⅠ在白血病的研究仅限于对急性髓系白血病 THP-1 细胞系及相关信号通路,对其在临床上的应用研究相对较少,针对不同类型白血病 β2-GPⅠ是否有某种确切意义仍需相关实验佐证。

4.3　淋巴瘤　小样本研究表明新诊断的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)患者抗 β2-GPⅠ抗体水平升高,以 IgA 及 IgM 升高为主,抗 β2-GPⅠ抗体的升高与无事件生存期(events free survival, EFS)缩短呈正相关[44-45]。NHL 患者可能确实存在抗 β2-GPⅠ抗体等 aPL 的升高,但不一定会增加患者的血栓形成风险,并与疾病的严重程度,血栓形成风险,治疗结果或总体生存率无关[46-47]。

目前对于抗 β2-GPⅠ抗体在淋巴瘤中的作用观点不尽相同,但我们建议对于抗 β2-GPⅠ抗体阳性的肿瘤患者,在初始治疗期间应考虑进行预防性抗凝治疗,以预防血栓栓塞事件的发生。

5　展望

目前对于 β2-GPⅠ的研究主要集中在 APS,其在机体中具有调节出凝血、调节补体、调节血管生成及参与免疫调节等多重作用,仍具有很大的研究空间。目前在临床检验方面,CLIA 法的使用很大程度上提升了抗 β2-GPⅠ抗体检测的效率及准确性。根据 β2-GPⅠ在不同疾病及宿主功能不同,给与针对性的治疗将有助于预防血栓形成、炎症感染及疾病进展等。β2-GPⅠ作为潜在的新型治疗靶点,其在血液系统出凝血疾病及自身免疫相关性疾病中具有一定的研究价值,并且对其免疫调节功能的研究将有助于炎症调控及部分血栓栓塞性疾病的风险预测。

6　参考文献

[1] de Groot PG, Urbanus RT. The significance of autoantibodies against β2-glycoprotein I[J]. Blood, 2012, 120(2): 266-274.

[2] Chen YC, Chi LM, Chow KC, *et al.* Association of anticardiolipin, antiphosphatidylserine, anti-β2 glycoprotein I, and antiphosphatidylcholine autoantibodies with canine immune thrombocytopenia[J]. BMC Vet Res, 2016, 12(1): 106.

[3] Bettacchioli E, Nafai S, Renaudineau Y. News and meta-analysis regarding anti-β2 glycoprotein I antibodies and their determination[J]. Clin Immunol, 2019, 205: 106-115.

[4] Ho Y, Ahuja K, Körner H, *et al.* β2GP1, anti-β2GP1 antibodies and platelets: key players in the antiphospholipid syndrome[J]. Antibodies, 2016, 5(2): 12.

[5] 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.

[6] Rauch J, Salem D, Subang R, *et al.* β2-glycoprotein I-reactive T cells in autoimmune disease[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2836.

[7] Pozzi N, Acquasaliente L, Frasson R, *et al.* β2-Glycoprotein I binds to thrombin and selectively inhibits the enzyme procoagulant functions[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(6): 1093-1102.

[8] McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, *et al.* The role of β2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS[J]. Blood Rev, 2020, 39: 100610.

[9] Agar C, van Os GM, Mörgelin M, *et al.* β2-glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome[J]. Blood, 2010, 116(8): 1336-1343.

[10] Pelkmans L, de Laat B. Antibodies against domain I of β2-glycoprotein I: the one and only?[J]. Lupus, 2012, 21(7): 769-772.

[11] Lee JS, Gu J, Park HS, *et al.* Coexistence of anti-β2-glycoprotein I

domain I and anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies suggests strong thrombotic risk[J]. Clin Chem Lab Med CCLM, 2017, 55(6): 882-889.

[12]秦韬, 杨峻, 全裔, 等. 抗心磷脂抗体及抗 β2 糖蛋白 I 抗体对系统性红斑狼疮患者发生血栓并发症的预测价值[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(5): 738-740.

[13]Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, *et al.* IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(8): 1530-1548.

[14]de Laat B, de Groot PG, Derksen RH, *et al.* Association between β2-glycoprotein I plasma levels and the risk of myocardial infarction in older men[J]. Blood, 2009, 114(17): 3656-3661.

[15]Capozzi A, Manganelli V, Riitano G, *et al.* Tissue factor over-expression in platelets of patients with anti-phospholipid syndrome: induction role of anti-β2-GP Ⅰ antibodies[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 196(1): 59-66.

[16]Zhang WJ, Gao F, Lu DH, *et al.* Anti-β2 glycoprotein I antibodies in complex with β2 glycoprotein I induce platelet activation via two receptors: apolipoprotein E receptor 2′ and glycoprotein I bα[J]. Front Med, 2016, 10(1): 76-84.

[17]Hulstein JJJ, Lenting PJ, de Laat B, *et al.* β2-Glycoprotein I inhibits von Willebrand factor dependent platelet adhesion and aggregation[J]. Blood, 2007, 110(5): 1483-1491.

[18]Capozzi A, Riitano G, Recalchi S, *et al.* Effect of heparanase inhibitor on tissue factor overexpression in platelets and endothelial cells induced by anti-β2-GP Ⅰ antibodies[J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(9): 2302-2313.

[19]Gropp K, Weber N, Reuter M, *et al.* β2-glycoprotein I, the major target in antiphospholipid syndrome, is a special human complement regulator[J]. Blood, 2011, 118(10): 2774-2783.

[20]Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome[J]. Front Immunol, 2019, 10: 449.

[21]Wahyuningsih AT, Shen L, Kobayashi K, *et al.* The function of β2-glycoprotein I in angiogenesis and its in vivo distribution in tumor xenografts[J]. Acta Med Okayama, 2016, 70(1): 13-24.

[22]Yu P, Passam FH, Yu DM, *et al.* β2-glycoprotein I inhibits vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor induced angiogenesis through its amino terminal domain[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(7): 1215-1223.

[23]Chiu WC, Chiou TJ, Chung MJ, *et al.* β2-glycoprotein I inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by suppressing the phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1/2, Akt, and endothelial nitric oxide synthase[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161950.

[24]Smalley H, Rowe JM, Nieto F, *et al.* β2 glycoprotein I-derived therapeutic peptides induce sFlt-1 secretion to reduce melanoma vascularity and growth[J]. Cancer Lett, 2020, 495: 66-75.

[25]Bai A. β2-glycoprotein I and its antibodies involve in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome[J]. Immunol Lett, 2017, 186: 15-19.

[26]Raschi E, Chighizola CB, Grossi C, *et al.* β2-glycoprotein I, lipopolysaccharide and endothelial TLR4: three players in the two hit theory for anti-phospholipid-mediated thrombosis[J]. J Autoimmun, 2014, 55: 42-50.

[27]Agar C, de Groot PG, Mörgelin M, *et al.* B_2-glycoprotein I: a novel component of innate immunity[J]. Blood, 2011, 117(25): 6939-6947.

[28]Conti F, Spinelli FR, Alessandri C, *et al.* Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: focus on β2GPI-specific T cell response[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(3): 661-668.

[29]Benagiano M, Gerosa M, Romagnoli J, *et al.* β2 glycoprotein I recognition drives Th1 inflammation in atherosclerotic plaques of patients with primary antiphospholipid syndrome[J]. J Immunol, 2017, 198(7): 2640-2648.

[30]He C, Zhang GT, Zhou H, *et al.* Effects of Toll-like receptor 4 on β2-glycoprotein I-induced splenic T cell subsets differentiation[J]. Immunol Lett, 2018, 198: 17-25.

[31]李治寰, 胡绍良, 卜春亚, 等. 提取人血浆中 β2GPI 的一种简便高效方法及其在自身免疫病诊断中的应用研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2007, 23(9): 834-836.

[32]Zhou SJ, Lu M, Zhao JT, *et al.* The purification of reduced β2-glycoprotein I showed its native activity in vitro[J]. Lipids Heal Dis, 2017, 16(1): 1-10.

[33]陈芳. 稽留流产患者 aCL 和 anti-β2GPI CLIA 法的检测和应用研究[D]. 镇江: 江苏大学, 2016.

[34]王杜平, 陈艳红, 祖蓓蓓, 等. 2 种不同方法检测抗磷脂抗体的结果比较[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(11): 867-868.

[35]Sorice M, Griggi T, Circella A, *et al.* Detection of antiphospholipid antibodies by immunostaining on thin layer chromatography plates[J]. J Immunol Methods, 1994, 173(1): 49-54.

[36]Forastiero RR, Martinuzzo ME, Carreras LO. Binding properties of antibodies to prothrombin and β2-glycoprotein I (β2-GPI) assayed by ELISA and dot blot[J]. Clin Exp Immunol, 1999, 118(3): 480-486.

[37]Zhu XL, Zhang JM, Wang QM, *et al.* Diminished expression of β2-GP Ⅰ is associated with a reduced ability to mitigate complement activation in anti-GP Ⅱb/Ⅲa-mediated immune thrombocytopenia[J]. Ann Hematol, 2018, 97(4): 641-654.

[38]Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, *et al.* The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity[J]. Blood, 2009, 113(26): 6511-6521.

[39]Dayama A, Dass J, Mahapatra M, *et al.* Incidence of antiphospholipid antibodies in patients with immune thrombocytopenia and correlation with treatment with steroids in north Indian population[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(6): 657-662.

[40]Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, *et al.* Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic *Purpura*[J]. Br J Haematol, 2008, 142(4): 638-643.

[41]中华医学会血液分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 20(3): 214-216.

[42]Xie HX, Zhou H, Wang HB, *et al.* Anti-β2GPI/β2GPI induced TF and TNF-α expression in monocytes involving both TLR4/MyD88 and TLR4/TRIF signaling pathways[J]. Mol Immunol, 2013, 53(3): 246-254.

(下转第 800 页)