



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.019

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.019>

· 继续教育园地 ·

抗磷脂综合征相关病态妊娠发病机制的研究进展

冯艳英 刘秀梅

[摘要] 抗磷脂综合征(APS)是一种以反复动、静脉血栓形成、习惯性流产、血小板减少及抗磷脂抗体(APLs)持续中高滴度阳性为主要特征的自身免疫性疾病。除反复动、静脉血栓形成外,产科并发症是 APS 最主要特征之一,已严重影响育龄女性的生殖健康,对患者及其家庭产生严重不良影响。近年来,APS 导致的病态妊娠结局(APOs)愈加引起重视,对该病发病机制的认识不断更新,现就 APS 相关病态妊娠发病机制的研究进展作一综述。

[关键词] 抗磷脂综合征; 抗磷脂抗体; 病态妊娠; 发病机制

[中图分类号] R593.9

[文献标识码] A

抗磷脂综合征(APS)又称休斯综合征,是一种抗磷脂抗体(APLs)持续高滴度阳性的自身免疫性疾病,临床上以动、静脉血栓形成及病态妊娠为主要特征。APS 病态妊娠包括复发性流产(RSA)、子痫和先兆子痫、胎儿宫内窘迫、宫内发育迟滞、死胎或早产等,对患者及其家庭产生严重不良影响。APS 被认为是 15% 患者反复早期流产的原因^[1]。近年来,APS 引起的病态妊娠愈加引起重视,对其发病机制的认识不断深入。现就 APS 相关病态妊娠发病机制的研究进展作一综述。

一、病因及发病机制

1. APLs

(1) 标准 APLs: 标准 APLs 主要包括狼疮抗凝物(LA)、抗心磷脂抗体(ACL)和抗 β_2 糖蛋白(β_2 GPI)抗体。目前研究主要集中在由 APLs 与滋养层细胞及内皮细胞之间的相互作用诱导炎性细胞因子的释放、血小板聚集增强致凝血异常和滋养层细胞损伤^[2]。APLs 通过激活内皮细胞和血小板诱导血栓形成,也可与胎盘抗凝蛋白结合,抑制 X 因子、凝血酶原及磷脂依赖的凝血因子活化,使胎盘的局部抗凝能力下降,导致胎盘血栓形成及自发流产。此外,APLs 可直接与滋养层细胞结合,导致细胞损伤,引起细胞凋亡,胎盘及蜕膜组织发生炎症反应,人绒毛膜促性腺激素(HCG)分泌减少和胎盘形成障碍,引起病态妊娠^[3-4]。体外实验也表明,APLs 与滋养层细胞表达的靶分子相互作用会损害滋养层细胞的多项功能,包括增殖、合体形成、侵袭母体蜕膜及 HCG 和生长因子的分泌^[5]。Mulla 等^[6]的研究发现,APLs 可抑制胎盘滋养细胞 Toll 样受体和炎症信号的负调节,从而触发炎症反应,引起病态妊娠。

在 APS 导致的病态妊娠结局(APOs)患者中,抗 β_2 GPI 抗体是已知的致病性 APLs,以胎盘为靶点,导致不良妊娠结局。APS 妊娠患者胎盘及蜕膜表面可大量表达 β_2 GPI^[7],增加了 APLs 的致病可能,低滴度的抗 β_2 GPI 抗体也可造成病态妊娠。

β_2 GPI 分子定位于无抗体的妊娠小鼠胎盘,主要分布于合体滋养细胞、绒毛外滋养细胞及蜕膜内皮细胞,抗 β_2 GPI 抗体通过 V 区的磷脂结合位点及多种受体与人滋养细胞及内皮细胞结合,可直接损伤细胞,引起细胞凋亡,抑制滋养层细胞增殖、合体形成及对母体蜕膜的侵袭,并影响蜕膜内的子宫内膜细胞,从而阻碍受精卵着床,导致病态妊娠。其与滋养层细胞相互作用促进血管生成因子产生,激活补体,同时与血小板结合,生成血栓素 B_2 ,引起血栓形成、炎症发生^[8-9],这都是导致 APOs 的重要因素。故与其他单一抗体阳性相比,抗 β_2 GPI 抗体阳性对 APOs 的预测意义更大。但也有研究结果报道,LA 持续阳性患者妊娠并发症的发生率非常高,严重影响了胎儿和母亲^[10],其病理机制尚不完全清楚。ACL 引起病态妊娠的可能原因是其与血管内皮细胞及血小板细胞膜上的磷脂成分结合后,损伤内皮细胞并阻止其释放花生四烯酸,导致前列环素合成量明显减少,造成胎盘及蜕膜血管病变并引发流产^[11]。对 APOs 患者的 APLs 谱进行探究发现,APOs 组患者 ACL-IgM、抗 β_2 GPI 抗体-IgG、抗 β_2 GPI 抗体-IgA 及 LA 等的阳性率均显著高于非 APOs 组,ACL-IgG 及抗 β_2 GPI 抗体-IgG 与自然流产相关性更大,这可能与参与了动脉血栓形成有关^[12]。与 ACL-IgM、抗 β_2 GPI 抗体-IgM 相比,ACL-IgG、抗 β_2 GPI 抗体-IgG 阳性与 APOs 相关性更大。然而,ACL、抗 β_2 GPI 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^[13]。

(2) 非标准 APLs: 非标准 APLs 包括抗凝血酶原/丝氨酸复合物抗体(aPT/PS)、IgA 亚型 APLs、抗 β_2 GPI 结构域 1(抗 D1)抗体、抗蛋白 C、抗蛋白 S 及抗补体成分抗体等。APLs 干扰蛋白 C、蛋白 S 的抗凝活性,并可能通过抑制组织因子途径抑制酶诱导 APS 患者高凝状态,导致血栓事件,故抗蛋白 C、蛋白 S 抗体水平与妊娠障碍及先兆子痫有关。在动物模型研究中发现,单克隆抗磷脂酰丝氨酸抗体可减少卵黄囊的生长,在人类中也发现其可减少胎盘滋养层细胞的生长和增殖^[14]。此外,抗 D1 抗体也被发现与 APS 临床症状高度相关。一项研究采用人单克隆 IgG 直接证明了抗 D1 抗体的致病作用,该抗体在妊娠小

鼠中引起胎儿损失,并在大鼠肠系膜微循环中形成血栓^[15]。尽管如此,有关非标准 APLs 与 APS 患者病态妊娠发病率的关系及相关病理生理学机制仍存在较大争议,需要更多大规模的前瞻性研究证实。

2. 补体激活

目前对于 APS 患者中补体 C 激活的机制尚不完全清楚,几种激活的补体可能导致 APS 患者病态妊娠。抗 β_2 GPI 抗体与 β_2 GPI 可形成复合物,是激活 C 级联的经典途径^[16],将 C3 和 C5 裂解,最终形成 C5a 和 C5b, C5a 与其受体 C5aR 相互作用,刺激中性粒细胞和单核细胞产生肿瘤坏死因子(TNF)、组织因子(TF)及可溶性血管内皮生长因子受体 1,引起滋养层细胞损伤、血管生成因子失衡及胎盘功能受损。而 C5b 与相应补体系统列及附近细胞膜结合形成 C5b-9 膜攻击复合物(C5b-9MAC),其插入细胞膜,破坏细胞,并激活促炎途径以溶解靶细胞^[17-20],与 C5a 共同导致 APOs 的发生。 β_2 GPI 膜结合型作为 C3 的结合位点, β_2 GPI 和 C3 的复合物可能起到了双重作用,除调理凋亡细胞外,该结合还提供了 H 因子的结合位点,通过活性因子 I 介导 C3 的降解^[21]。体外研究结果表明, C3 转换酶抑制剂在体内抑制补体级联,可阻止 APLs 诱导的胎儿丢失和生长迟缓,并抑制 APLs 介导的血栓形成,缺乏 C3 和 C5 的小鼠表现出对血栓形成、内皮细胞激活和 APLs 诱导的胎儿丢失的抵抗力^[8],可知 C3、C5 激活是 APOs 发病机制中的关键阶段。在 APS 患者的血浆中发现,在调节分子无异常的情况下,补体激活产物水平升高,表明补体级联的激活是 APLs 与靶抗原结合的结果,而不是调节缺陷的结果^[22]。低补体血症提示补体激活,已在原发性 APS 和产科 APS 患者中观察到,产科 APS 人体研究支持补体在 APLs 介导的妊娠并发症中的作用^[8]。据报道,约 1/3 的 APS 患者血清补体 C4 和 C3 水平降低,这些患者在整个妊娠期间的随访结果显示,与正常妊娠 3 个月的对照组相比,其 C4 和 C3 水平持续较低^[16,22],故低补体血症和低 C3、C4 水平与 APOs 相关。综上所述,补体激活在 APOs 的发病机制中起重要作用,然而 APLs 激活补体的确切机制仍有待确定。

3. 中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)

越来越多的证据表明,NETs 可能在介导胎儿丢失方面起着至关重要的作用。2016 年 Marder 等^[23]对妊娠胎盘进行研究,发现先兆子痫患者胎盘中性粒细胞和 NETs 的数量增加,表明 NETs 在胎盘介导的病态妊娠中发挥了作用。2019 年,部分研究同样发现,与健康妊娠女性相比,产科 APS 患者 NETs 显著增加,支持上述结论^[3,24]。

既往研究结果显示,APLs 可通过激活补体级联,促进 TF 释放导致中性粒细胞激活,由此产生的活性氧(ROS)会对滋养细胞造成不可弥补的损害^[25]。还有研究结果发现,NETs 通过促进血小板的激活、聚集及凝血酶的生成来加速凝血,导致血栓形成,通过减少细胞增殖和增加细胞凋亡来触发内皮和上皮细胞毒性,诱导内皮功能障碍,降低滋养细胞的侵袭和迁移能力,进而导致 APS 患者病态妊娠结局^[3]。APLs-IgG 诱导 ROS 的产生,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶抑制剂可抑制由 APLs-IgG 触发的 ROS 和 NETs 的产生,表明 APLs 可通过触发 ROS 的产生来刺激 NETs 形成^[26],引起胎盘及蜕膜组织

发生炎症反应,导致 APOs。也有研究显示,APLs 经过丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)/Toll 样受体(TLR)4/MyD88 通路诱导中性粒细胞产生 ROS,促进 NETs 生成^[24]。ERK1/2 和 p38MAPK 是 MAPK 家族主要成员。既往研究显示,ERK1/2 和 p38MAPK 抑制剂仅部分抑制 APLs-IgG 诱导的 NETs^[3],表明 MAPK 通路 ERK1/2 和 p38MAPK 是 APLs 诱导的 ROS 产生和 NETs 形成所必需的途径,但还有其他途径参与 APLs 诱导的 NETs 形成,有待进一步研究。

4. B 细胞激活因子(BAFF)

BAFF 是一种重要的 B 细胞生长因子,其对 B 细胞的生存、稳态和浆细胞分化起着至关重要的作用,其水平升高可促进 B 细胞的存活和分化,导致 APLs 的产生和免疫复合物的进一步生成,这将导致 APLs 介导的病理改变,包括滋养层和蜕膜细胞的炎症反应、补体激活及血管血栓形成^[27-28]。B 细胞影响 APLs 的产生,因此 BAFF 可能参与 APOs 的发病过程。此外,BAFF 的增加还能激活单核细胞和其他抗原提呈细胞释放 IL-6、IL-17 及 IL-23,这些细胞因子是 APS 中的主要致炎细胞因子,可进一步激活中性粒细胞,从而维持炎症状态,诱导血栓形成和胎盘组织损伤,导致 APS 患者病态妊娠结局^[25]。

5. 内皮功能障碍

内皮功能障碍是 APS 的重要组成部分。在 APS 患者中,尽管血栓事件并不常见,但却常有内皮损伤形成^[29]。APLs 通过影响 APS 妊娠患者胎盘形成过程中的血管重塑和新的血管形成,引起胎盘功能不良,导致病态妊娠。内皮-滋养细胞相互作用受损,使胎盘形成所需的新血管受损,子宫螺旋动脉重塑减少,引发不良妊娠结局^[29-30]。Mayer-Pickel 等^[31]研究结果显示,APS 妊娠患者的不对称二甲基精氨酸(ADMA)和对称二甲基精氨酸(SDMA)水平升高,支持内皮功能障碍的理论。且与正常妊娠相比,APS 妊娠患者的内皮素(ET)-1 水平升高,进一步支持内皮功能障碍的理论。ET-1、ADMA 和 SDMA 作为抗血管生成因子,均可导致血管生成障碍,可能为 APOs 的发生机制提供新的认识。

6. 遗传学机制

人类白细胞抗原(HLA)是 APS 最早的遗传关联,目前已证实 HLA-II 类基因与该病相关。Meta 分析结果显示, β_2 GPI Val/Leu247 多态性与 APS、血栓形成及抗 β_2 GPI 抗体的存在显著相关,已检测到 β_2 GPI 与 MACROD2 相关^[32],但与 APOs 相关的特异性基因及 HLA 等位基因仍很难识别。对于 APS,基因本体论分析揭示已知与人类妊娠相关的低甲基化基因包括 ETS1 和 EMP2。EMP2 是一种跨膜蛋白,表达于子宫上皮细胞表面和植入胚胎的滋养细胞上,在小鼠体内敲除 EMP2 会影响胚胎成功植入^[33]。对人类滋养层细胞系的体外研究表明,EMP2 可调节血管生成和滋养层细胞的侵袭,其缺陷与胎儿宫内生长受限有关^[34]。此外,膜联蛋白 A5(ANXA5)基因核心启动子的一组多态性基因型被称为 M2 单倍型,与复发性早期妊娠丢失风险增加相关。更为重要的是,ANXA5 基因中-1C→T 突变作为一个独立危险因素与流产显著相关($OR = 2.7, 95\% CI 1.1 \sim 6.7$)^[35]。

7. 代谢组学机制

部分研究发现嘌呤和氨基酸等代谢途径参与了 APOs 的发

生、发展^[36]。尿酸是由嘌呤核苷酸在代谢过程中分解产生的。有新的证据表明尿酸升高是由胎盘引起的,APLs 可增加滋养层细胞尿酸的产生,抗 β_2 GPI 抗体增加了细胞内和分泌的尿酸水平,体外研究发现,APLs 通过 TLR4 诱导尿酸反应,特别是在妊娠 20~23 周时,激活滋养层细胞中的 NALP3/ASC 炎性小体,促进 IL-1 β 的合成和分泌,进而诱导母胎界面炎症反应导致胎盘功能障碍和不良妊娠结局^[36]。因此,抑制尿酸途径对 APS 患者可能有益。

8. 感染

感染与 APS 间的关系是一个复杂的问题。感染可能是自身免疫性疾病恶化的触发因素,可诱导 APLs 的产生并引起临床事件。同时,感染的血清学诊断可能受到免疫反应的几个组成部分变化的影响,这可能导致血清试验的假阳性结果,而这些假阳性检测反映了 B 细胞的非特异性激活^[9]。未来研究有必要进一步明确该因素对 APOs 的影响机制。

二、总结与展望

综上所述,除胎盘内血栓形成外,胎盘及蜕膜组织的炎症反应是 APS 相关病态妊娠的另外一个主要特征。APLs 与 APS 及 APS 相关病态妊娠的发生密切相关,补体激活、BAFF 和 NETs 等因素也在该病发生、发展过程中产生了重要影响。此外,内皮功能障碍、感染、遗传和代谢组学等因素在该病发病过程中可能也有一定的作用,未来需进一步研究这些因素对妊娠结局的影响,为 APS 合并妊娠患者提供新的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Zhou Z, Teng J, Sun Y, et al. Characteristics of pregnancy complications and treatment in obstetric antiphospholipid syndrome in China[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(11): 3161-3168.
- [2] 陈恩荣, 吴玉萍, 汪雨萍. 妊娠合并抗磷脂综合征诊疗进展[J]. 妇产与遗传(电子版), 2018, 8(4): 48-53.
- [3] Lu Y, Dong Y, Zhang Y, et al. Antiphospholipid antibody-activated NETs exacerbate trophoblast and endothelial cell injury in obstetric antiphospholipid syndrome[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(12): 6690-6703.
- [4] Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment[J]. Clin Exp Med, 2017, 17(3): 257-267.
- [5] D' Ippolito S, Meroni PL, Koike T, et al. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(9): 901-908.
- [6] Mulla MJ, Weel IC, Potter JA, et al. Antiphospholipid antibodies inhibit trophoblast Toll-like receptor and inflammasome negative regulators[J]. Arthritis Rheumatol, 2018, 70(6): 891-902.
- [7] Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, et al. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases? [J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(1): 433-440.
- [8] Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome[J]. Front Immunol, 2019, 10: 449.
- [9] De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F, et al. Antiphospholipid syndrome: An update on risk factors for pregnancy outcome[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(10): 956-966.
- [10] 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.
- [11] 蒙国煌, 邱振华, 李芳飞. 习惯性流产患者自身抗体检测的临床价值[J]. 中国实用医药, 2019, 14(25): 21-23.
- [12] 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.
- [13] 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.

- [14] Ormoy A, Yacobi S, Matalon ST, et al. The effects of antiphospholipid antibodies obtained from women with SLE/APS and associated pregnancy loss on rat embryos and placental explants in culture[J]. Lupus, 2003, 12(7): 573-578.
- [15] Agostinis C, Durigutto P, Sblattero D, et al. A non-complement-fixing antibody to β_2 glycoprotein I as a novel therapy for antiphospholipid syndrome[J]. Blood, 2014, 123(22): 3478-3487.
- [16] Chighizola CB, Lonati PA, Trespidi L, et al. The Complement System in the Pathophysiology of Pregnancy and in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases During Pregnancy[J]. Front Immunol, 2020, 11: 2084.
- [17] Velásquez M, Rojas M, Abrahams VM, et al. Mechanisms of endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome: association with clinical manifestations[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1840.
- [18] Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 17103.
- [19] Stephanie L, Savelli, Robert AS, et al. Opposite Profiles of Complement in Antiphospholipid Syndrome(APS) and Systemic Lupus Erythematosus(SLE) Among Patients With Antiphospholipid Antibodies(aPL)[J]. Front Immunol, 2019, 10: 885.
- [20] Scambi C, Ugolini S, Tonello M, et al. Complement activation in the plasma and placentas of women with different subsets of antiphospholipid syndrome[J]. Am J Reprod Immunol, 2019, 82(6): e13185.
- [21] Brusca A. The Significance of Anti-Beta-2-Glycoprotein I Antibodies in Antiphospholipid Syndrome[J]. Antibodies(Basel), 2016, 5(2): 16.
- [22] Tedesco F, Borghi MO, Gerosa M, et al. Pathogenic Role of Complement in Antiphospholipid Syndrome and Therapeutic Implications[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1388.
- [23] Marder W, Knight JS, Kaplan MJ, et al. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies[J]. Lupus Sci Med, 2016, 3(1): e134.
- [24] 解鸿翔, 许国莹, 张巧云, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在抗磷脂综合征中的检测及形成机制的初步研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(8): 524-529.
- [25] Girardi G. Role of tissue factor in feto-maternal development: a xiphos[J]. Thromb. Haemost, 2011, 9(2): 250-256.
- [26] Garcia RJ, Francis L, Dawood M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorder scores are elevated and respond to N-acetylcysteine treatment in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(5): 1313-1318.
- [27] Thompson N, Isenberg DA, Jury EC, et al. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjogren's syndrome[J]. Rheumatology(Oxford), 2016, 55(9): 1548-1555.
- [28] Li XY, Duan HJ, Liu XY, et al. Change of serum B-cell activating factor level in patients with positive antiphospholipid antibodies and previous adverse pregnancy outcomes and its significance[J]. Chin Med J(Engl), 2020, 133(19): 2287-2294.
- [29] Viall CA, Chamley LW. Histopathology in the placentae of women with antiphospholipid antibodies: a systematic review of the literature[J]. Autoimmun, 2015, 14(5): 446-471.
- [30] Silva JF, Serakides R. Intrauterine trophoblast migration: a comparative view of humans and rodents[J]. Cell Adh. Migr, 2016, 10(1-2): 88-110.
- [31] Mayer-Pickel K, Kolovetsiou-Kreiner V, Mörtl MG, et al. Endothelin 1, ADMA and SDMA in pregnancies with obstetric and thrombotic antiphospholipid syndrome[J]. Reprod Immunol, 2016, 116: 86-92.
- [32] Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Genetics of Antiphospholipid Syndrome[J]. Curr Rheumatol Rep, 2019, 21(12): 65.
- [33] Wadehra M, Dayal M, Mainigi M, et al. Knockdown of the tetraspan protein epithelial membrane protein-2 inhibits implantation in the mouse[J]. Dev Biol, 2006, 292(2): 430-441.
- [34] Williams CJ, Chu A, Jefferson WN, et al. Epithelial membrane protein 2 (EMP2) deficiency alters placental angiogenesis, mimicking features of human placental insufficiency[J]. J Pathol, 2017, 242(2): 246-259.
- [35] Hiddink L, de Laat B, Derksen RH, et al. Annexin A5 haplotypes in the antiphospholipid syndrome[J]. Thromb Res, 2015, 135(2): 417-419.
- [36] Mulla MJ, Salmon JE, Chamley LW, et al. A role for uric acid and the Nalp3 inflammasome in antiphospholipid antibody-induced IL-1 β production by human first trimester trophoblast[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e65237.

(收稿日期: 2020-11-19)

(本文编辑: 周三凤)