

# $\beta$ 2GP I 及其抗体与抗磷脂综合征的研究进展\*

孙娜, 张文静, 高飞, 刘彦虹 (哈尔滨医科大学附属第二医院检验科, 哈尔滨 150086)

**摘要:** 抗磷脂综合征(APS)是一种以血栓形成和(或)习惯性流产为临床特征的自身免疫性疾病。 $\beta$ 2 糖蛋白 I ( $\beta$ 2GP I) 是该病的主要抗原, 抗  $\beta$ 2GP I 抗体是以  $\beta$ 2GP I 为靶抗原的自身抗体。研究表明,  $\beta$ 2GP I 及其自身抗体在 APS 血栓形成的致病过程中起到重要作用。目前 APS 的诊断与治疗也越来越受到人们的重视, 检测抗  $\beta$ 2GP I D I 抗体能特异性诊断 APS, 分子水平的研究也成为治疗 APS 的新方向。该文就  $\beta$ 2GP I、抗  $\beta$ 2GP I 抗体与 APS 的相关性进展作以综述。

**关键词:**  $\beta$ 2 糖蛋白 I; 抗  $\beta$ 2GP I 抗体; 抗磷脂综合征

**中图分类号:** R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2015)01-019-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.006

## Research Progress of $\beta$ 2 Glycoprotein I and Anti- $\beta$ 2GP I Antibodies and Antiphospholipid Syndrome

SUN Na, ZHANG Wen-jing, GAO Fei, LIU Yan-hong (*Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital for Harbin Medical University, Harbin 150086, China*)

**Abstract:** Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune multisystem disorder characterized clinically by recurrent thrombosis and pregnancy morbidity.  $\beta$ 2-glycoprotein I ( $\beta$ 2GP I) is the major antigen in the APS. Anti- $\beta$ 2GP I antibody is the autoantibody which targets to  $\beta$ 2GP I. There is overwhelming evidence that  $\beta$ 2GP I and anti- $\beta$ 2GP I antibody play an important role in the pathogenesis of APS. Now the diagnosis and treatment of anti- $\beta$ 2GP I antibody are more and more get

---

\* 基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81270394)。

作者简介: 孙娜(1988—), 女, 在读硕士, E-mail: 765235815@qq.com。

通讯作者: 刘彦虹(1964—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事自身免疫病学研究。

people's attention, detection of anti- $\beta$ 2GP I D I antibody can specifically diagnose APS and research of the molecular level may provide a new therapeutic target for APS. In this paper,  $\beta$ 2GP I, anti- $\beta$ 2GP I antibody and APS associated development were reviewed.

**Keywords:**  $\beta$ 2-glycoprotein I; anti- $\beta$ 2GP I antibody; antiphospholipid syndrome

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种抗体介导的自身免疫性疾病,临床上以动、静脉血栓形成、习惯性流产和血清中持续存在抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, aPL)为主要特征。aPL主要包括抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, aCL)、抗 $\beta$ 2糖蛋白I抗体(anti- $\beta$ 2 glycoprotein I antibody, anti- $\beta$ 2GP I antibody)及狼疮抗凝物(lupus anticoagulant, LA)。尽管抗体多样,但现在普遍认为,抗 $\beta$ 2GP I抗体比aCL和LA更具有特异性,它是APS患者血栓形成和习惯性流产的独立危险因素<sup>[1]</sup>。抗 $\beta$ 2GP I抗体分为不同亚群,最新研究发现抗 $\beta$ 2GP I D I抗体与APS的临床症状更相关<sup>[2]</sup>。目前对APS的治疗多为抗凝治疗,但仍有30%的患者会复发血栓,因此针对 $\beta$ 2GP I及其抗体在APS发病机制中的作用,开发新的治疗靶点成为当前研究的重点。

1  $\beta$ 2GP I 近年研究发现 $\beta$ 2GP I是APS的主要抗原<sup>[3]</sup>,其结构及构象改变对抗 $\beta$ 2GP I抗体的产生起到重要作用。 $\beta$ 2GP I是一种磷脂结合蛋白,由326个氨基酸组成,形成5个高度同源的补体控制蛋白(CCP)结构域,从蛋白质分子的氨基端到羧基端依次命名为DI~V。DI~IV的结构相似,每个区域大约包含62个氨基酸,呈直线排列;而DV结构稍有不同,由82个氨基酸组成,包括一个由6个氨基酸构成的嵌入物,一个由19个氨基酸组成的C端延伸,以及一个包含C端半胱氨酸的二硫键,与其它区域形成J型。DI是主要的抗原表位,能与抗 $\beta$ 2GP I抗体相结合。DV的末端由于含有大量的赖氨酸,导致在其底部形成了一个带正电荷的区域,增强了其与阴离子磷脂(phospholipids, PLs)的亲合性。同时该区还有一个柔性疏水环可促使DV插入脂质膜内。

$\beta$ 2GP I以两种不同的构象存在:闭合构象和开放构象。在循环血液中 $\beta$ 2GP I的DI与DV相互作用形成闭合构象,DI的抗原表位被隐藏起来,不能与抗 $\beta$ 2GP I抗体结合。而当 $\beta$ 2GP I的DV与PLs结合,展开成为开放构象时,暴露出DI抗体结合位点,可以被抗 $\beta$ 2GP I抗体识别<sup>[4]</sup>。

2 抗 $\beta$ 2GP I抗体 抗 $\beta$ 2GP I抗体是以 $\beta$ 2GP I为靶抗原的aPL。aPL,特别是抗 $\beta$ 2GP I抗体阳性是APS的重要特征。所以,了解抗 $\beta$ 2GP I抗体的产生和功能有助于APS发病机制的研究。

2.1 抗 $\beta$ 2GP I抗体的产生 Laa<sup>[5]</sup>等用 $\beta$ 2GP I结合磷脂或破坏其内部二硫键等方法诱导 $\beta$ 2GP I构象发生变化,暴露出DI隐藏的抗原表位从而导致抗 $\beta$ 2GP I抗体的产生。说明 $\beta$ 2GP I中DI隐藏抗原表位的表达是产生抗 $\beta$ 2GP I抗体的一个先决条件。另外,许多研究表明抗 $\beta$ 2GP I抗体的出现与感染有关。外源蛋白与 $\beta$ 2GP I之间序列的相似性可以使免疫耐受减弱,导致抗 $\beta$ 2GP I抗体的形成。巨细胞病毒中有一段20个氨基酸肽段(TIFILF-CCSKEKRRKK QAAT, TIFI)与 $\beta$ 2GP I DV的PLs结合位点高度同源,用TIFI免疫小鼠,能诱导抗 $\beta$ 2GP I抗体的

产生<sup>[6]</sup>。感染性病原体也可以作为佐剂增强免疫反应,暴露隐藏的抗原表位,从而产生抗 $\beta$ 2GP I抗体。化脓性链球菌的膜蛋白H能诱导 $\beta$ 2GP I的构象由闭合式转变为开放式,给小鼠注射蛋白H可使其产生抗 $\beta$ 2GP I抗体<sup>[7]</sup>。同样,革兰氏阴性细菌外膜的主要成分之一-脂多糖(LPS)也可以使 $\beta$ 2GP I暴露出隐藏的抗原表位,形成抗 $\beta$ 2GP I抗体<sup>[8]</sup>。

2.2 抗 $\beta$ 2GP I抗体与APS APS的主要临床表现是动、静脉血栓形成和习惯性流产。大量实验证明,抗 $\beta$ 2GP I抗体能促进血栓形成。Fischetti等<sup>[9]</sup>的研究表明,无论是给仓鼠还是大鼠注射单克隆和多克隆的抗 $\beta$ 2GP I抗体,均能使其形成血栓。Arad等<sup>[10]</sup>利用微点激光系统诱发小鼠形成血栓的模型中证实了亲和纯化的抗 $\beta$ 2GP I抗体与血栓形成具有剂量依赖的关系。另外,抗 $\beta$ 2GP I抗体与习惯性流产密切相关。Reshetniak等<sup>[11]</sup>研究发现在习惯性流产的患者中抗 $\beta$ 2GP I抗体的总阳性率为43.0%,明显高于对照组。Kawaguchi等<sup>[12]</sup>给孕鼠多次注射抗 $\beta$ 2GP I抗体能够导致胎儿生长受限。

3  $\beta$ 2GP I/抗 $\beta$ 2GP I抗体复合物在APS血栓形成中的作用 血栓形成是APS的主要临床症状。抗 $\beta$ 2GP I抗体介导血栓形成的具体机制还不是十分清楚。目前普遍接受的理论是循环血液中的 $\beta$ 2GP I接触到细胞表面带负电荷的PLs后,构象发生变化诱导抗 $\beta$ 2GP I抗体的产生。抗 $\beta$ 2GP I抗体与 $\beta$ 2GP I形成 $\beta$ 2GPI/抗 $\beta$ 2GP I抗体复合物,激活不同类型的细胞,如内皮细胞、单核细胞、血小板,释放促凝因子和炎症因子,参与止血平衡的调节。

3.1  $\beta$ 2GP I/抗 $\beta$ 2GP I抗体复合物与内皮细胞活化 血管内皮细胞的活化是引起并加速APS血栓形成的一个重要病理基础。许多研究表明,抗 $\beta$ 2GP I抗体激活内皮细胞是通过与 $\beta$ 2GP I形成复合物,结合到内皮细胞表面特定的含负性磷脂的受体上,通过特异性的信号传导通路引发炎症、血栓形成等一系列病理变化的。已有研究证明,内皮细胞表面的膜联蛋白A2(annexin A2, ANXA2)是 $\beta$ 2GP I的一个受体。但ANXA2是一种无跨膜区域的膜蛋白,不能单独诱导胞内信号传导通路。因此,它需要共受体来帮助诱导细胞信号传导。Raschi等<sup>[13]</sup>在实验中发现Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)能作为ANXA2的共受体,活化内皮细胞,引起细胞黏附分子、组织因子(tissue factor, TF)的表达增加。而最近,Allen等<sup>[14]</sup>的研究发现,内皮细胞表面存在一个由TLR4, ANXA2、钙网蛋白及核仁素组成的多聚蛋白信号复合体, $\beta$ 2GPI/抗 $\beta$ 2GP I抗体复合物可以通过它导致核转录因子(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)活化,进而激活内皮细胞。

3.2  $\beta$ 2GP I/抗 $\beta$ 2GP I抗体复合物与单核细胞活化 单核细胞被激活后可以表达TF和促凝因子也参与到APS血栓形成的过程中。Sorice等<sup>[15]</sup>研究发现在单核细胞脂筏内, $\beta$ 2GPI/抗 $\beta$ 2GP I抗体复合物通过与ANXA2和TLR4相互作用,导致白细胞介素-1受体相关激酶(inter-

leukin-1 receptor-associated kinase, IRAK)磷酸化和 NF- $\kappa$ B 易位,使细胞释放肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和 TF,引起促炎症反应和血液高凝状态。Xie 等<sup>[16]</sup>研究表明,  $\beta$ 2GPI/抗  $\beta$ 2GPI 抗体复合物可以通过 TLR4 介导的髓样细胞分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)和  $\beta$  干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing adaptor inducing interferon- $\beta$ , TRIF)依赖的两条信号转导通路,诱导 TNF- $\alpha$  和 TF 的表达。

3.3  $\beta$ 2GPI / 抗  $\beta$ 2GPI 抗体复合物与血小板活化 血小板活化是血栓形成的始动因素,在 APS 血栓形成中起到至关重要的作用。一些研究表明  $\beta$ 2GPI/抗  $\beta$ 2GPI 抗体复合物能通过 GPI b $\alpha$  或 ApoER2 受体识别血小板,从而诱导 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPKs)的磷酸化,活化血小板和释放血栓素 B2 (thromboxane B2, TXB2),导致血栓形成。之后,Urbanus<sup>[17]</sup>等提出  $\beta$ 2GPI/抗  $\beta$ 2GPI 抗体复合物在活化血小板的过程中需要 GPI b $\alpha$  和 ApoER2 两个受体共同作用。Sikara 等<sup>[18]</sup>提出血小板因子 4(platelet factor 4, PF4)也参与这个过程。PF4 是由活化的血小板释放的,可以结合到血小板表面,有促凝和促血栓形成的作用。 $\beta$ 2GPI 能与 PF4 形成稳定的复合物,便于识别抗  $\beta$ 2GPI 抗体,从而形成血栓。

4 APS 的诊断 抗  $\beta$ 2GPI 抗体是 APS 的诊断指标<sup>[19]</sup>。目前,常规的检测方法是酶联免疫吸附试验(ELISA),但不同实验室和试验之间的检测结果会存在差异。原因是微孔板的种类、来源,  $\beta$ 2GPI 的纯化,包被  $\beta$ 2GPI 的浓度和构象等方面对抗体检测产生影响<sup>[20]</sup>。更主要的是抗  $\beta$ 2GPI 抗体的计量单位不能统一。根据这些问题,2012 年国际工作小组颁布了标准化检测抗  $\beta$ 2GPI 抗体的指导原则<sup>[21]</sup>。同时还在对抗  $\beta$ 2GPI 抗体标准化单位进行研究。

理论上抗  $\beta$ 2GPI 抗体与 APS 的临床表现最相关。但有些研究发现,部分抗  $\beta$ 2GPI 抗体阳性的患者却无 APS 临床症状<sup>[22]</sup>。为了提高抗  $\beta$ 2GPI 抗体对 APS 的诊断意义,一些研究调查了抗  $\beta$ 2GPI 抗体的不同亚群,发现 APS 患者中大多数抗  $\beta$ 2GPI 抗体识别的是  $\beta$ 2GPI 的 DI。而无 APS 症状患者,如麻风病或过敏性皮炎的幼儿体内抗体优先结合的表位是 DIV/V<sup>[23]</sup>。而且在一个国际多中心评估中,de Laat 等<sup>[24]</sup>发现抗 DI 抗体与血栓形成,尤其是静脉血栓形成密切相关,同时也与习惯性流产具有相关性。另一个大型的多中心患者群研究也表示在抗  $\beta$ 2GPI 抗体的亚群中,抗 DI 抗体与血栓形成关系更密切<sup>[25]</sup>。所以,抗  $\beta$ 2GPI DI 抗体能更特异的诊断 APS。

5 APS 的治疗  $\beta$ 2GPI 及抗  $\beta$ 2GPI 抗体在 APS 的致病过程中起到重要作用。当阻断抗  $\beta$ 2GPI 抗体与  $\beta$ 2GPI DI 的结合或阻断  $\beta$ 2GPI DV 与靶细胞结合均可能会改善它们的致病作用而又不影响机体的生理功能。Ioannou 等<sup>[26]</sup>首次在细菌胞质中表达出  $\beta$ 2GPI DI;研究者在 DI 中制造了一系列定点突变,发现 DI 上有两个明显的区域 8 至 9(D8-D9)和 39 至 43(R39-R43),其对结合抗体起到关键作用。同时还证明了相比于正常 DI, D8 和 D9 分别变异为丝氨酸和甘氨酸(D8S, D9G)后,其结合抗体的能力更强。最近 Ioannou 等<sup>[27]</sup>研究证明 DI 和 DI (D8S, D9G)均

以剂量依赖的方式抑制抗  $\beta$ 2GPI 抗体诱导血栓形成的增加, DI (D8S, D9G)比 DI 更有效。另一方面, Ostertag 等<sup>[28]</sup>发现巨细胞病毒蛋白中一段含 20 个氨基酸的肽链(TIFD)与  $\beta$ 2GPI 的 DV 高度同源可以模拟其与 PLs 的结合,代替  $\beta$ 2GPI 与靶细胞的结合,能显著降低小鼠的血栓形成。而最近 Kolyada 等<sup>[29]</sup>构建了一个分子 A1-A1,它是由 ApoER2 第一配体结合域组成的二聚体,它能干扰  $\beta$ 2GPI 与细胞表面负性磷脂和 ApoER2 的结合。A1-A1 能有效的减小狼疮小鼠形成的血栓大小。这些实验都说明了分子水平的研究可能成为治疗 APS 的新方向。

6 结语 综上所述,在 APS 中  $\beta$ 2GPI 是主要的靶抗原,抗  $\beta$ 2GPI 抗体是其特异性抗体。随着临床研究的深入,发现  $\beta$ 2GPI 与抗  $\beta$ 2GPI 抗体结合形成复合物,激活相应的靶细胞,通过受体和通路,导致血栓形成。所以,  $\beta$ 2GPI, 抗  $\beta$ 2GPI 抗体对 APS 的诊断和治疗意义越来越大。抗  $\beta$ 2GPI 抗体分为不同的亚群,抗  $\beta$ 2GPI DI 抗体对诊断 APS 更具有特异性,而分子水平的研究可能成为临床预防和治疗 APS 新的靶点。

#### 参考文献:

- [1] Li R, Daguzan M, Vandermijnsbrugge F, et al. Both IgG and IgM anti-beta2 glycoprotein I antibodies assays are clinically useful to the antiphospholipid syndrome diagnosis[J]. Acta Clin Belg, 2014, 25(2): 246-250.
- [2] Chighizola CB, Gerosa M, Meroni PL, et al. New tests to detect antiphospholipid antibodies: anti-domain I beta2 glycoprotein I antibodies[J]. Curr Rheumatol Rep, 2014, 16(2): 402.
- [3] Rahgozar S. Revisiting beta 2 glycoprotein I, the major autoantigen in the antiphospholipid syndrome[J]. Iran J Immunol, 2012, 9(2): 73-85.
- [4] Agar C, van Os GM, Morgelin M, et al. Beta 2 glycoprotein I can exist in 2 conformations: implications for our understanding of the antiphospholipid syndrome[J]. Blood, 2010, 116(8): 1336-1343.
- [5] de Laat B, van Berkel M, Urbanus RT, et al. Immune responses against domain I of beta 2 glycoprotein I are driven by conformational changes: domain I of beta 2 glycoprotein I harbors a cryptic immunogenic epitope[J]. Arth Rheum, 2011, 63(12): 3960-3968.
- [6] Gharavi AE, Pierangeli SS, Espinola RG, et al. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo[J]. Arth Rheum, 2002, 46(2): 545-552.
- [7] van Os GM, Meijers JC, Agar C, et al. Induction of anti Beta 2 glycoprotein I autoantibodies in mice by protein H of *Streptococcus pyogenes*[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(12): 2447-2456.
- [8] Agar C, de Groot PG, Morgelin M, et al.  $\beta$  2 glycoprotein I: a novel component of innate immunity[J]. Blood, 2011, 117(25): 6939-6947.

- [9] Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, et al. Thrombus formation induced by antibodies to beta 2 glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor[J]. *Blood*, 2005, 106(7): 2340-2346.
- [10] Arad A, Proulle V, Furie RA, et al.  $\beta$  2-glycoprotein-1 autoantibodies from patients with antiphospholipid syndrome are sufficient to potentiate arterial thrombus formation in a mouse model[J]. *Blood*, 2011, 117(12): 3453-3459.
- [11] Reshetniak TM, Alekberova ZS, Aleksandrova EN. Clinico-immunological aspects of antiphospholipid syndrome[J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 2003 (7): 31-34.
- [12] Kawaguchi R, Nunomura S, Umehara N, et al. Multiple injections of anti-mouse  $\beta$ 2 glycoprotein 1 antibody induce Fc $\gamma$ -dependent fetal growth restriction (FGR) in mice[J]. *Placenta*, 2012, 33(7): 540-547.
- [13] Raschi E, Sroggini V, Borghi M, et al. TLR4 and anein A2 involvement in endothelial cell activation by antiphospholipid antibodies: specific silencing by small interfering RNAs[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 10(62): 135-136.
- [14] Allen KL, Fonseca FV, Betapudi V, et al. A novel pathway for human endothelial cell activation by antiphospholipid/anti-Beta2 glycoprotein I antibodies[J]. *Blood*, 2012, 119(3): 884-893.
- [15] Sorice M, Longo A, Capozzi A, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor alpha and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2007, 56(8): 2687-2697.
- [16] 解鸿翔, 周红, 王海波, 等.  $\beta_2$  PGPI/抗  $\beta_2$  GPI 抗体复合物激活 THP-1 细胞内 TRIF 途径[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(12): 1280-1283.
- Xie HX, Zhou H, Wang HB, et al. The activation of TRIF-dependent signaling pathway in THP-1 cells induced by  $\beta_2$  GPI/anti- $\beta_2$  GPI antibodies complex[J]. *Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2011, 27(12): 1280-1283.
- [17] Urbanus RT, Pennings MT, Derksen RH, et al. Platelet activation by dimeric beta2-glycoprotein I requires signaling via both glycoprotein Ib alpha and apolipoprotein E receptor 2'[J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(8): 1405-1412.
- [18] Sikara MP, Routsias JG, Samiotaki M, et al.  $\beta$ 2 glycoprotein I( $\beta$ 2 GPI) binds platelet factor 4(PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome[J]. *Blood*, 2010, 115(3): 713-723.
- [19] Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, et al. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(6): 330-339.
- [20] Iverson GM, Matsuura E, Victoria EJ, et al. The orientation of  $\beta$ 2 GPI on the plate is important for the binding of anti-beta2 GPI autoantibodies by ELISA[J]. *J Autoimmun*, 2002, 18(4): 289-297.
- [21] 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.
- [22] Forastieri R, Martinuzzo M, de Larranaga G, et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies from leprosy patients do not show thrombogenic effects in an in vivo animal model[J]. *J Thrombosis Haemost*, 2011, 9(4): 859-861.
- [23] Andreoli L, Nalli C, Motta M, et al. Anti-beta2-glycoprotein I IgG antibodies from 1-year-old healthy children born to mothers with systemic autoimmune diseases preferentially target domain 4/5; might it be the reason for their 'innocent' profile? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(2): 380-303.
- [24] de Laat B, Pengo V, Pabinger I, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2 glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(11): 1767-1773.
- [25] Zohoury N, Khamashta MA, Atsumi T, et al. Autoantibodies targeting domain 1 of beta 2 glycoprotein I as promising marker in the diagnosis and risk stratification of the antiphospholipid syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(10): S4-S5.
- [26] Ioannou Y, Giles I, Lambrianides A, et al. A novel expression system of domain I of human beta 2 glycoprotein I in *Escherichia coli*[J]. *BMC Biotechnol*, 2006(6): 8.
- [27] Ioannou Y, Romay-Penabad Z, Pericleous C, et al. In vivo inhibition of antiphospholipid antibody-induced pathogenicity utilizing the antigenic target peptide domain I of beta2 glycoprotein I: proof of concept [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(5): 833-842.
- [28] Ostertag MV, Liu X, Henderson V, et al. A peptide that mimics the Vth region of beta2 glycoprotein I reverses antiphospholipid-mediated thrombosis in mice[J]. *Lupus*, 2006, 15(6): 358-365.
- [29] Kolyada A, Porter A, Beglova N, et al. Inhibition of thrombotic properties of persistent autoimmune anti- $\beta$ 2 GPI antibodies in the mouse model of antiphospholipid syndrome[J]. *Blood*, 2014, 123(7): 1090-1097.