

蛋白S缺乏

为什么首选游离蛋白S抗原检测？

市场上，有许多不同类型的蛋白S (PS) 检测方法。过去数十年间，许多医院实验室已用新型游离蛋白S免疫测定法替代了旧式凝固法的蛋白S活性测试¹。大多数主流协会和期刊也坚称游离蛋白S应作为蛋白S缺乏症的首选筛查方法^{2,3,4}。在此简要解释其原因。

官方规范

应避免使用蛋白S活性测试，如要使用且应仅用于特殊案例检测。反而，则应首选游离蛋白S抗原测试法^{2,3}。国际实验室血液学协会的官方期刊发表了一篇综述，简要总结了蛋白S检测规范⁴：



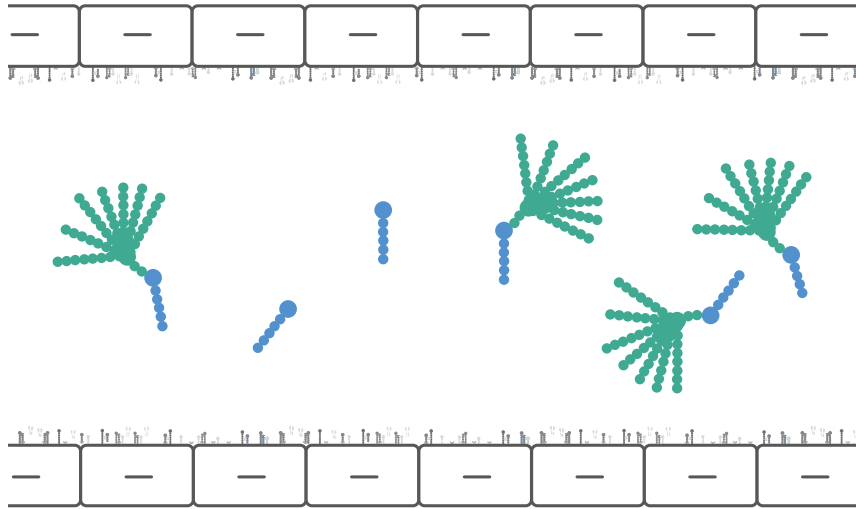
- ▶ 初查或筛查方法应为游离蛋白S抗原测试。
- ▶ 初查或筛查方法不应为PS活性测试。
- ▶ 如果游离蛋白S抗原测试结果异常，再进行PS活性和总PS抗原检测，以确认其缺乏症类型（I型，II型或III型）。
- ▶ 根据PS测试方法，将患者结果值与年龄相应的参考区间和性别特定的参考区间进行比对，继而判定PS缺乏症。
- ▶ 孕期、激素治疗、维生素K拮抗剂（VKA）或DOAC治疗期间，不应进行PS测试。

- ISTH



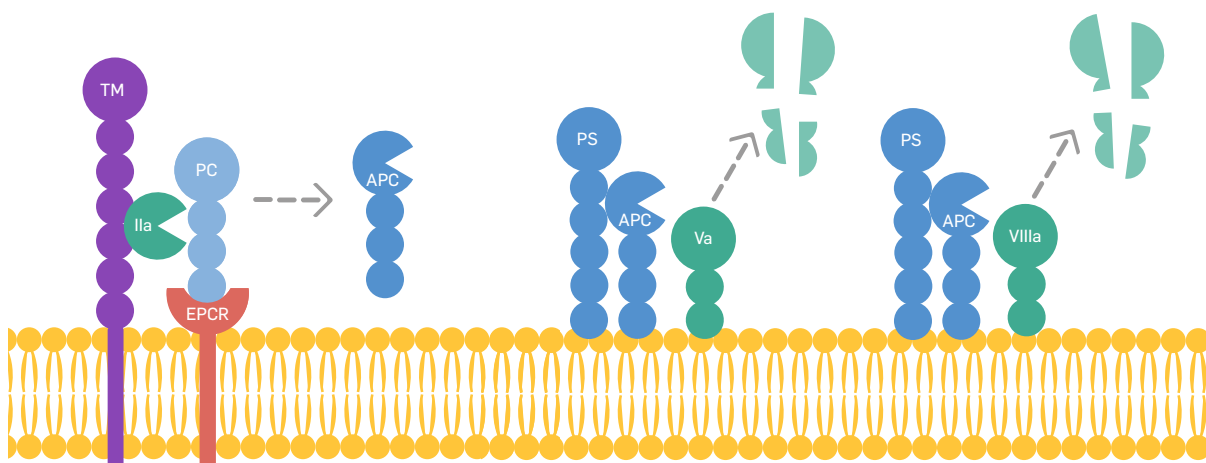
蛋白S生理机能

蛋白S是一种维生素K依赖性糖蛋白，其在凝血调控中发挥重要作用。人体血浆中，蛋白S正常值大约为25mg/L，一般情况下，约2/3的蛋白S与补体C4b结合蛋白（C4BPβ+）紧密结合⁵。



血管示意图和简略图，不包含大多血液成分，仅展示此文所讨论成分。在正常人体血浆中，大约2/3的总蛋白S（蓝色）与C4BPβ+（绿色）紧密结合。其他1/3则是“游离”蛋白S（FPS）。

在正常人体血浆中，小部分未与C4BPβ+结合的总蛋白S，即为“游离”蛋白S（FPS），其作为辅因子，能与活化蛋白C（APC）相互作用，进而加速灭活凝血因子Va和VIIIa⁵。因此，游离蛋白S具有抗凝功能，且患者FPS降低会增加血栓形成的风险。因此，当调查静脉血栓栓塞（VTE）病例时，监测游离蛋白S非常重要。



当凝血酶（IIa）与凝血酶调节蛋白（TM）结合时，不再具有促凝作用，反而剪切蛋白C（PC）使其成为活化蛋白C（APC）。因为内皮细胞蛋白C受体（EPCR），以及TM，都固定于细胞膜上，因此上述过程主要发生在血管内皮细胞附近，APC（不管是结合于EPCR，还是通过其N端Gla结构直接固定在细胞膜表面）的主要活性作用是剪切，进而灭活凝血因子Va和VIIIa；当蛋白S作为辅因子与APC结合时，该剪切活性会显著增强。结合于C4BPβ+的蛋白S不能参与该过程，因此仅“游离”蛋白S（FPS）具有抗凝活性。

蛋白S缺乏症类型 – 检测方法的使用

蛋白S缺乏症可分为3种类型。I型患者游离蛋白S和总蛋白S均降低；II型为功能性缺陷，其蛋白S水平正常；而III型表现为游离蛋白S降低、总蛋白S浓度正常。

类型	总蛋白S	游离蛋白S	蛋白S活性
I型	低	低	低
II型	正常	正常	低
III型	正常	低	低

既然三种类型都表现出蛋白S活性减低，或许自然而然会使用蛋白S活性测试进行初步筛查。然而，近期国际血栓和止血协会²和英国血液学协会³的相关指南已明确提出应使用游离蛋白S免疫分析法用于蛋白S缺乏症的初筛。其主要原因是，蛋白S活性测试不可靠。多种可能性干扰物质，如狼疮抗凝物、因子VIII、因子V莱顿突变、直接口服抗凝药（DOACs）、维生素K拮抗剂和肝素，可导致蛋白S活性测试出现假性结果。

此外，蛋白S活性测试的室内和室间精密度均不好；活性测试的室间精密度变异系数（CV）常高于30%，而FPS胶乳免疫浊度测定的CV低于10%¹。其原因主要是活性检测试剂开瓶稳定性时间短、试剂操作不便捷。

正是由于可能的干扰物繁多、试剂精密度低，所以蛋白S活性测试作为常规方法很不可靠。官方规范明确提出蛋白S活性测试应仅用于特殊案例，且应使用游离蛋白S测试进行疑似蛋白S缺乏症的初筛。