

凝血酶激活纤溶抑制物基因 *CPB2* 单核苷酸多态性与不明原因复发性流产的关系

李晓庆 徐晓敏

【摘要】 目的 探讨温州地区女性凝血酶激活纤溶抑制物(TAFI)的基因羧肽酶 B2(*CPB2*)单核苷酸多态性与不明原因复发性流产(URSA)的相关性。方法 采集就诊的 96 例 URSA 患者(URSA 组)和 103 例同期常规体检、有正常妊娠和生育史、无自然流产史的生育期妇女(对照组)的外周血,提取 DNA 后应用目标区域捕获测序法检测两组 *CPB2* 单核苷酸多态性,并采用飞行时间质谱验证。比较两组基因型和等位基因频率,并分析连锁不平衡性以及位点与血栓指标的相关性。结果 URSA 组 rs3742264 等位基因 A 和 rs9316179 等位基因 C 频率均低于对照组(19.8% vs 33.5%、20.3% vs 33.5%),经 Bonferroni 法和 FDR 法多重检验校正,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。URSA 组基因型频率 rs3742264 GA 35.4%、AA 2.1%和 rs9316179 GT 36.5%、TT 2.1%,分别低于对照组 rs3742264 GA 53.4%、AA 6.8%和 rs9316179 GT 53.4%、TT 6.8%,基因型分布差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。连锁不平衡分析表明,rs2296642-rs7337140($D' = 0.91, r^2 = 0.83$)和 rs3742264-rs9316179($D' = 1, r^2 = 0.98$)为强连锁不平衡($D' > 0.9, r^2 > 0.33$)。URSA 组基因型组合 rs3742264-rs9316179 GGTT 频率显著高于对照组(61.5% vs 39.8%, $OR = 2.411, 95\%CI: 1.364-4.263, \chi^2 = 9.318, P < 0.05$)。URSA 组 rs3742264 GG 携带者血小板最大聚集率(PAgT)中 PAgT(ADP)均显著低于 rs3742264 GA 和 AA 携带者(均 $P < 0.05$)。rs3742264 不同基因型间 FIB、D-Dimer 和 PAgT(AA)的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 温州地区 URSA 人群存在 *CPB2* 基因遗传易感性,rs3742264 等位基因 A 是 URSA 保护等位基因,rs3742264 基因型间 PAgT(ADP)具有显著差异,rs3742264 等位基因 A 可维持正常血浆 TAFI 水平和血小板功能,有利于正常妊娠。

【关键词】 凝血酶激活纤溶抑制物 羧肽酶 B2 单核苷酸多态性 复发性流产

Relationship between polymorphisms of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor gene *CPB2* and unexplained recurrent spontaneous abortion LI Xiaoqing, XU Xiaomin. Department of Gynecology and Obstetrics, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Wenzhou Municipal Key Laboratory of Gynecology and Obstetrics, Wenzhou 325000, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between polymorphisms of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor gene *CPB2* and the unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA). Methods Peripheral blood samples were collected from 96 URSA women (URSA group) and 103 normal pregnant women (control group). The alleles of *CPB2* gene were analyzed by target sequence capture combined with high-throughput sequencing technique, and identified by MassARRAY system in all samples. The frequency distribution of alleles and genotypes in each group, and the linkage disequilibrium of alleles were analyzed. Results After Bonferroni and false discovery rate correction, the allele frequency distributions of rs3742264 allele A and rs9316179 allele C in URSA group were significantly lower than those in control group(19.8% vs 33.0%, 20.3% vs 33.5%; both $P < 0.05$). There were significant differences in genotype distributions of rs3742264 and rs9316179 between the URSA group and control group($P < 0.05$). Linkage disequilibrium analysis showed that rs2296642-rs7337140($D' = 0.91, r^2 = 0.83$) and rs3742264-rs9316179($D' = 1, r^2 = 0.980$) had strong linkage disequilibrium($D' > 0.9, r^2 > 0.33$). The combined genotype rs3742264-rs9316179 GGTT ($D' > 0.9, r^2 > 0.33$) was significantly associated with URSA (61.5% vs 39.8%, $OR = 2.411, 95\%CI: 1.364-4.263, \chi^2 = 9.318, P < 0.05$). URSA subjects with rs3742264 GG had lower PAgT(ADP) levels compared to those with the GA or AA genotype ($P < 0.05$).

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.20.2018-2905

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2019KY666,2019ZD048)

作者单位:325000 温州市人民医院、温州市妇女儿童医院妇产科实验室、温州市妇产科学重点实验室

通信作者:徐晓敏, E-mail:385127352@qq.com

However, there were no significant differences in FIB, D-Dimer and PAgT(AA) among different genotypes of rs3742264 ($P > 0.05$).

Conclusion The SNPs of CPB2 may contribute to the susceptibility of URSA in pregnant women. The rs3742264 allele A may display a protective effect against URSA. Different genotypes of rs3742264 may be associated with platelet aggregation. The allele A of rs3742264 may maintain normal plasma TAFI level and platelet function, which is beneficial to normal pregnancy.

【Key words】 Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor Carboxypeptidase B2 Single nucleotide polymorphism Spontaneous abortion

正常生理性高凝状态下的凝血-纤溶系统精确调控对正常的胚胎植入和滋养层细胞侵袭具有重要作用,而凝血机制异常可能是导致不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)的原因之一^[1-2]。有研究表明,血液凝血酶激活纤溶抑制物(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)水平与早期 URSA 的发生呈负相关,高水平 TAFI 可降低早期 URSA 发生的风险^[3-4]。TAFI 是由羧肽酶 B2(carboxypeptidase B2, CPB2) 基因编码并调控凝血-纤溶平衡的羧肽酶原,其功能主要为:(1)TAFI 被凝血酶、凝血酶-血栓调节蛋白复合体或纤溶酶激活后,降解纤维蛋白 C 端赖氨酸残基以抑制纤溶酶介导的纤溶系统^[1,3];(2)血小板聚集后,血小板源性 TAFI 在血栓内部发挥抗纤溶作用^[5];(3)激活后的 TAFI 可抑制纤溶和凝血系统引起的下游免疫反应,并抑制胎盘滋养细胞凋亡^[6]。目前,已有的 CPB2 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)检测研究结果显示,位点如 rs2146881(-438G>A)、rs3742264(505A>G)和 rs1926447(1040C>T)与血浆 TAFI 水平和纤溶活性相关,且在 URSA 患者和正常人群中的分布具有显著差异^[7-9]。本研究对温州地区女性人群中 URSA 患者及正常妊娠者 TAFI 编码基因 CPB2 SNPs 进行基因型分析,探讨 CPB2 SNPs 与 URSA 的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在温州市人民医院就诊并诊断为 URSA 的 96 例患者作为 URSA 组。纳入标准:(1)夫妇双方均为温州地区人,既往体健,无家族遗传病史;(2)女方为生育期妇女,常规行超声、内分泌、抗卵磷脂抗体、抗子宫内膜抗体、染色体、传染病检查结果均正常,符合 URSA 诊断标准^[10];(3)男方精液常规、DNA 碎片分析及传染病检查结果均正常。另以 103 例同期在我院健康体检的女性作为对照组。纳入标准:(1)夫妇双方均为温州地区人,既往体健,无家族遗传病史;(2)女方为生育期妇女,成功分娩一胎以上,无自然流产史,常规行超声、内分泌、抗卵磷脂抗

体、抗子宫内膜抗体、染色体、传染病检查结果均正常;(3)男方无传染性疾病。排除两组蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶 III 水平异常,以及已知血栓相关 SNPs 位点、凝血因子 V G1691A Leiden、凝血因子 II G20210 A 和 MTHFR C677T 突变。随访并记录患者纤维蛋白原(FIB)、D-D 二聚体(D-Dimer)和血小板最大聚集率(PAgT)中 PAgT(ADP)、PAgT(AA)水平。本研究经温州市人民医院伦理委员会同意,受试者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料比较 收集两组对象的一般资料并进行比较,包括年龄、BMI、妊娠史、流产史,以及有无孕期乙肝病毒携带、子宫肌瘤、瘢痕子宫、甲状腺功能减退症、癫痫、心血管系统疾病、胆道系统疾病史。

1.2.2 基因组 DNA 提取 抽取外周静脉血 2ml,采用血液基因组 DNA 提取试剂盒(德国凯杰公司)提取全血 DNA,保存于-80℃。

1.2.3 URSA 相关基因目标区域捕获和测序 目标捕获芯片设计及测序由深圳华大基因科技服务有限公司完成。去除接头污染和低质量数据后,采用 SAMtools (<http://samtools.sourceforge.net/>)、GenomeAnalysisTK(<https://software.broadinstitute.org/gatk/>)分析样本突变位点,筛选基因分型率>90%且位点覆盖度>10reads 为可信 SNPs 位点。通过 dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>)和 HapMap 数据库(<http://www.internationalgenome.org/category/hapmap>)对位点注释,并采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱对 SNPs 位点进行验证。探针设计及位点检测由深圳华大基因科技服务有限公司 MassARRAY 平台完成。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,1<理论频数(T)<5 时采用连续性校正的 χ^2 检验, $T < 1$ 时采用 Fisher 确切概率法检验。Hardy-Weinberg 平衡定律吻合度检验、两组基因型和等位基因频率分布比较均采用 χ^2 检验;关联分析采用 95% 可信区间(CI)的比值比(OR)表示,并采用 Bonferroni 法和 FDR 法对结果进行多重检验校正。URSA 患者不同

CPB2 SNPs 基因型间 FIB、D-Dimer、PAgT(ADP)和 PAgT(AA)差异比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。检验水准设为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组间除妊娠次数和流产次数外,其他一般资料的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),详见表 1。部分混杂因素在两组中无分布。

2.2 CPB2 SNPs 基因型和等位基因频率分布 6 个已知 SNPs 位点(rs2296642、rs3742264、rs7337140、rs9316179、rs2277440、rs1926447)在两组中存在多态性且分布符合 Hardy-Weinberg 平衡($P>0.05$)。URSA 组 rs2296642(检验效能为 0.649)等位基因 C、rs3742264(检验效能为 0.873)等位基因 A、rs7337140(检验效能为 0.630)等位基因 G 和 rs9316179(检验效能为 0.844)等位基因 C 频率分别低于对照组。经 Bonferroni 法和 FDR 法多重检验

表 1 两组一般资料的比较

项目	URSA 组 (n=96)	对照组 (n=103)	t 或 χ^2 值	P 值
年龄(岁)	34.33 $\pm$ 3.59	35.16 $\pm$ 3.49	1.65	0.687
BMI(kg/m ²)	21.91 $\pm$ 3.51	21.74 $\pm$ 3.38	0.35	0.678
妊娠史(次)	2.68 $\pm$ 0.98	2.02 $\pm$ 0.15	6.75	3.043e-09
流产史(次)	2.58 $\pm$ 0.87	0	-	-
孕期乙肝病毒携带[n(%)]	9(9.4)	8(7.8)	0.02	0.879
子宫肌瘤[n(%)]	11(11.5)	9(8.7)	0.16	0.688
瘢痕子宫[n(%)]	35(36.5)	36(35.0)	0.01	0.941
甲状腺功能减退症[n(%)]	1(1.0)	1(1.0)	-	1.000
癫痫史[n(%)]	1(1.0)	1(1.0)	-	1.000
心血管系统疾病史[n(%)]	2(2.1)	3(2.9)	-	1.000
胆道系统疾病史[n(%)]	3(3.1)	2(1.9)	-	0.674

校正,rs3742264 和 rs9316179 等位基因和基因型频率分布两组间的差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),详见表 2。

表 2 URSA 组与对照组 CPB2 SNPs 基因型 / 等位基因分布

SNP 位点	基因型 / 等位基因	URSA 组 [n(%)]	对照组 [n(%)]	OR(95%CI)	χ^2 值	P 值	Bonferroni	FDR
rs2296642 (291T>C)	TT	5(5.3)	2(1.9)	1.0(reference)				
	TC	33(34.7)	24(23.3)	0.550(0.098-3.078)	5.377	0.063	0.378	0.084
	CC	57(60.0)	77(74.8)	0.296(0.055-1.581)				
	T	43(22.6)	28(13.6)		5.488	0.019	0.114	0.033
rs3742264 (505G>A)	C	147(77.4)	178(86.4)	0.538(0.319-0.908)				
	GG	60(62.5)	41(39.8)	1.0(reference)				
	GA	34(35.4)	55(53.4)	0.422(0.236-0.757)	11.075	0.004	0.024	0.018
	AA	2(2.1)	7(6.8)	0.195(0.039-0.987)				
rs7337140 (663A>G)	G	154(90.2)	137(66.5)		9.494	0.002	0.012	0.009
	A	38(19.8)	69(33.5)	0.490(0.310-0.775)				
	AA	5(5.2)	2(1.9)	1.0(reference)				
	AG	33(34.4)	24(23.3)	0.550(0.098-3.078)	5.141	0.070	0.420	0.084
rs9316179 (678T>C)	GG	58(60.4)	77(74.8)	0.301(0.056-1.608)				
	A	43(22.4)	28(13.6)		5.225	0.022	0.132	0.033
	G	149(77.6)	178(86.4)	0.545(0.323-0.920)				
	TT	59(61.5)	41(39.8)	1.0(reference)				
rs2277440 (753C>T)	TC	35(36.5)	55(53.4)	0.442(0.247-0.791)	10.229	0.006	0.036	0.018
	CC	2(2.1)	7(6.8)	0.199(0.039-1.004)				
	T	153(79.7)	137(66.5)		8.734	0.003	0.018	0.009
	C	39(20.3)	69(33.5)	0.506(0.321-0.798)				
rs1926447 (1040C>T)	CC	37(38.9)	57(55.3)	1.0(reference)				
	CT	50(52.6)	37(35.9)	2.082(1.150-3.768)	5.943	0.051	0.306	0.084
	TT	8(8.4)	9(8.7)	1.369(0.485-3.868)				
	C	124(65.3)	151(73.3)	151(73.3)	3.009	0.083	0.498	0.100
	T	66(34.7)	55(26.7)	1.461(0.951-2.245)				
	CC	61(63.5)	72(69.9)	1.0(reference)				
	CT	30(31.3)	29(28.2)	1.221(0.661-2.256)	1.969	0.378	1.000	0.378
	TT	5(5.2)	2(1.9)	2.951(0.553-15.753)				
	C	152(79.2)	173(84.0)	173(84.0)	1.538	0.215	1.000	0.215
	T	40(20.8)	33(16.0)	1.380(0.829-2.297)				

2.3 CPB2 SNPs 连锁不平衡分析 rs2296642-rs7337140 ($D'=0.91, r^2=0.83$) 和 rs3742264-rs9316179 ($D'=1, r^2=0.98$) 为强连锁不平衡 ($D'>0.9, r^2>0.33$)。URSA 组基因型组合 rs3742264-rs9316179:GGTT 频率显著高于正常组 (61.5% vs 39.8%, $OR=2.411, 95\%CI:1.364-4.263, \chi^2=9.318$, 校正后 $P<0.05$), 详见表 3。

2.4 URSA 组 CPB2 SNPs 不同基因型间血栓指标差异分析 rs3742264 GG 携带者 PAgT(ADP) 水平为 78.0 (72.8~83.6)%, 分别低于 rs3742264 GA 和 AA 携带者的 81.7 (76.5~86.8)% 和 82.65 (78.80~86.50)%, 携带一个或两个 A 等位基因与非携带者 PAgT(ADP) 水平差异有统计学意义 ($P=0.037$) (图 1)。rs3742264 不同基因型间 FIB、D-Dimer 和 PAgT(AA) 的差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。其他 SNPs 不同基因型间 FIB、D-Dimer、PAgT(ADP) 和 PAgT(AA) 的差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

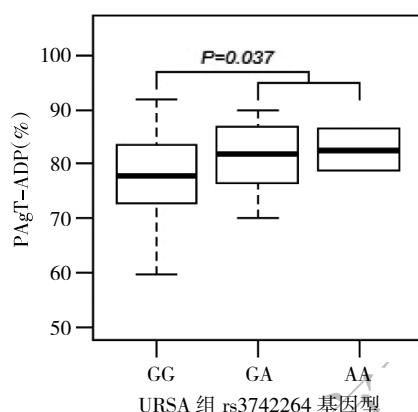


图 1 URSA 组不同 rs3742264 基因型患者 PAgT(ADP) 水平的比较

3 讨论

正常妊娠过程引起的生理性高凝状态将增加血栓形成风险,在这一状态下的凝血机制异常引起的胎盘微血栓和胎盘功能障碍可导致 URSA, 而 TAFI 对局部凝

血-纤溶系统精确调控至关重要^[1,9]。在血栓调节蛋白的活化作用下,TAFI 介导的纤溶抑制和蛋白 C 介导的凝血抑制可精确调控凝血功能,并共同抑制血栓导致的下游炎症反应,且 TAFI 的纤溶抑制调控仅作用于局部,对血栓外的正常凝血功能无显著影响^[6,11]。Knol 等^[3]和 Legnani 等^[4]分别对荷兰与意大利 URSA 与血浆 TAFI 相关性分析表明,早期 URSA 患者中 TAFI 水平显著低于正常人群,指出高浓度 TAFI 可降低 URSA 发病风险。ElDanasori 等^[9]对早期妊娠人群 TAFI 功能研究发现,除调控妊娠期凝血-纤溶平衡外,低纤溶状态下的高浓度水平 TAFI 可抑制纤维蛋白降解产物的形成,减少胎盘滋养细胞的凋亡,有利于正常妊娠,尤其是早期妊娠。目前,较多 CPB2 基因突变位点及多态性位点已被证明与 TAFI 活化、催化活性、失活及血栓疾病发生等密切相关^[6-8]。

本研究采取严格的选取标准,采用目标序列捕获测序方法和飞行质谱法,对温州地区人群中 96 例 URSA 女性和 103 例正常妊娠史女性 CPB2 基因测序分析表明,rs3742264 和 rs9316179 等位基因和基因型频率分布在两组间差异显著 (Bonferroni $<0.05, FDR<0.05$), rs3742264 A ($OR=0.490$) 和 rs9316179 C ($OR=0.506$) 与 URSA 的发生呈负相关,具有保护作用。携带 rs3742264-rs9316179 GGT ($OR=2.411$) 女性 URSA 发病风险显著高于正常女性。其中,rs3742264 (505G>A) 导致 Ala147Thr 错义突变,rs9316179 (678T>C) 为同义突变 (SIFT 和 Polyphen2 预测为良性突变),rs3742264 和 rs9316179 为强连锁不平衡 ($D'>0.9, r^2>0.33$),因此,我们认为强连锁导致 rs9316179 在两组分布差异,而 rs9316179 并不具有临床效应。Arauz 等^[12]发现 CPB2 基因多态性的改变能够机体的凝血和纤溶状态,人体内 TAFI 的水平与基因多态性有紧密的联系。Santos 等^[13]和 Wang 等^[14]对血栓患者的研究表明,rs3742264 (505G>A) 与血浆 TAFI 水平具有显著相关性,携带 rs3742264 等位基因 A 人群 TAFI 水平显著高于携带 G 位点人群。而 Masini 等^[7]

表 3 URSA 组与对照组 CPB2 SNPs 连锁基因型组合分析

位点组合	基因型组合	URSA 组 [n(%)]	对照组 [n(%)]	OR(95%CI)	χ^2 值	P 值	Bonferroni	FDR
rs2296642-rs7337140	TTAA	3(3.1)	2(1.9)	1.629(0.266-9.966)	0.006	0.674	1.000	0.683
	TCAG	55(57.3)	76(73.8)	0.477(0.262-0.866)	6.010	0.014	0.084	0.028
	CCGG	32(33.3)	23(22.3)	1.739(0.928-3.261)	3.003	0.083	1.000	0.683
rs3742264-rs9316179	GGTT	59(61.5)	41(39.8)	2.411(1.364-4.263)	9.318	0.002	0.012	0.012
	GATC	34(35.4)	55(53.4)	0.479(0.271-0.846)	6.499	0.011	0.066	0.028
	AACC	2(2.1)	7(6.8)	0.292(0.059-1.441)	1.581	0.172	1.000	0.260

对意大利 URSA 人群 *CPB2* 基因的 5 个高 TAFI 水平相关 SNPs 位点检测发现,505G>A 和 1583A>T 与 URSA 的发生呈负相关,携带 rs3742264 等位基因 A 可显著提高血浆 TAFI 水平,并降低 URSA 发病率。而我们分析 rs3742264 与 URSA 患者血栓相关指标发现,rs3742264 GG 患者 PAgT(ADP)水平显著低于 rs3742264 GA 和 AA 患者。外周血 TAFI 分为血浆源性 TAFI 和血小板源性 TAFI。Urano 等^[9]对血小板源性 TAFI 功能的综述提示,血小板源性 TAFI 可促进血小板聚集并在血栓内部迅速积聚以抑制血栓溶解。而 Dempsey 等^[15]分析复发性流产患者 4-7 周的血小板功能后指出,再次妊娠失败的 URSA 患者 PAgT(ADP)水平显著低于再次妊娠成功的 URSA 患者。据此,我们猜测 rs3742264 等位基因 A 可维持正常血浆 TAFI 水平和血小板功能,有利于正常妊娠。

综上所述,我们对温州地区 URSA 女性 *CPB2* 基因的 SNPs 分析发现,TAFI 与 URSA 具有相关性。但由于本研究样本量较小(部分位点检验效能小于 0.8),一方面需要加大样本量对实验结果进行验证,另一方面需要检测突变基因携带人群 TAFI 水平,观察基因突变是否影响 TAFI 抗纤溶功能,从而为温州地区临床 URSA 治疗提供可靠依据。

4 参考文献

- [1] Wang T, Kang X, He L, et al. Prediction of thrombophilia in patients with unexplained recurrent pregnancy loss using a statistical model[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 138(3):283-287. DOI: 10.1002/ijgo.12213. Epub 2017 Jun 21.
- [2] 金艳慧, 沈晓露, 王明山, 等. 凝血因子 XII 基因 C46T 多态性与原因不明复发性流产及凝血因子 XII 活性的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(8):597-601. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.08.009.
- [3] Knol HM, Veeger NJ, Middeldorp S, et al. High thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels may protect against recurrent fetal loss [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(6):903-906. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03336.x.
- [4] Legnani C, Bovara M, Valdre L, et al. Risk of early recurrent fetal loss and levels of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor [J]. *Thromb Res*, 2012, 130(2):237-241. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.09.029.
- [5] Urano T, Castellino FJ, Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin[J]. *J Thromb Haemost*, 2018. DOI: 10.1111/jth.14157.
- [6] Stanne TM, Olsson M, Lorentzen E, et al. A Genome-wide Study of Common and Rare Genetic Variants Associated with Circulating Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(2):298-308. DOI: 10.1160/TH17-04-0249.
- [7] Masini S, Ticconi C, Gravina P, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor polymorphisms and recurrent pregnancy loss [J]. *Fertility and sterility*, 2009, 92 (2):694-702. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.015.
- [8] Qian K, Xu J, Wan H, et al. Impact of genetic polymorphisms in thrombin activatable fibrinolysis inhibitor(TAFI) on venous thrombosis disease: A meta-analysis[J]. *Gene*, 2015, 569(2):173-181. DOI: 10.1016/j.gene.2015.06.014.
- [9] ElDanasori N, Abulata N, Shaheen IA, et al. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Gene Polymorphism(TAFI1040C/T) in Women With Recurrent Spontaneous Abortion[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(3):532-535. DOI: 10.1177/1076029617695485.
- [10] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016(1):3-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.01.002.
- [11] Santos IR, Fernandes AP, Carvalho MG, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels and its polymorphism rs3742264 are associated with dyslipidemia in a cohort of Brazilian subjects[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 433:76-83. DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.030.
- [12] Arauz A, Argüelles N, Jara A, et al. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor Polymorphisms and Cerebral Venous Thrombosis in Mexican Mestizo Patients[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(8):1291-1296. DOI: 10.1177/1076029618766267.
- [13] Santos IR, Fernandes AP, Carvalho MG, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels and its polymorphism rs3742264 are associated with dyslipidemia in a cohort of Brazilian subjects[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 433:76-83. DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.030.
- [14] Wang SW, Zhang HH, Dong CY, et al. Meta-analysis of TAFI polymorphisms and risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2). DOI: 10.4238/gmr.15026718.
- [15] Dempsey MA, Flood K, Burke N, et al. Platelet function in patients with a history of unexplained recurrent miscarriage who subsequently miscarry again[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 188:61-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.003.

(收稿日期:2018-11-25)

(本文编辑:沈叔洪)