

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.23.002

获得性凝血因子Ⅺ缺乏患者的临床特征分析*

原 琴¹, 谢惠杰², 黄美娟¹, 陈 萍^{1△}

(1. 福建省血液病研究所/福建省血液病学重点实验室/福建医科大学附属协和医院血液科, 福州 350001; 2. 福建医科大学附属协和医院检验科, 福州 350001)

摘 要:目的 探讨获得性凝血因子Ⅺ(FⅪ)缺乏的病因、临床表现、临床诊断与治疗。方法 对 2017 年 1 月至 2018 年 1 月诊断的 10 例获得性 FⅪ 缺乏患者的临床资料进行回顾性分析。10 例患者中,男 7 例,女 3 例;年龄 27~82 岁,中位年龄 48 岁。结果 患者的中位 FⅪ 活性为 33.5%。10 例患者均无出血、血栓表现,所有患者活化部分凝血酶原时间(APTT)均延长,中位时间为 57.3 s;凝血酶原时间(PT)正常或略微升高,APTT 纠正试验(即刻和延迟)均不能纠正。3 例患者手术后 FⅪ 水平恢复到正常,APTT 部分或完全纠正。结论 获得性 FⅪ 缺乏患者虽然 APTT 延长但无出血症状,在治疗上不建议立即补充血浆,对于原发疾病为肿瘤的患者,如果手术中有高凝风险可酌情考虑抗凝治疗。

关键词:获得性凝血因子Ⅺ缺乏; 自身抗体; 回顾性研究

中图法分类号:R552

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)23-3488-04

Clinical features of patients with acquired coagulation factor Ⅺ deficiency*

YUAN Qin¹, XIE Huijie², HUANG Meijuan¹, CHEN Ping^{1△}

(1. Department of Hematology, Fujian Institute of Hematology/Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou, Fujian 350001, China)

Abstract: **Objective** To discuss the clinical features, diagnosis and treatment of acquired coagulation factor Ⅺ deficiency. **Methods** The clinical data and laboratory tests results of 10 patients with acquired coagulation factor Ⅺ deficiency from January 2017 to January 2018 were retrospectively analyzed. Among 10 patients, there were 7 males and 3 females with the median age of 48 (27—82) years old. **Results** A total of 10 patients with acquired coagulation factor Ⅺ deficiency were enrolled in our study. The median activity of factor Ⅺ of the 10 patients was 33.5%. One case didn't have basic disease. In addition to clinical manifestations of basic disease, there was no tendency of hemorrhage in all patients. In laboratory testing, all patients had prolonged activated partial prothrombin time (APTT), normal prothrombin time (PT), decreased factor Ⅺ and plasma APTT hybrid test cannot be corrected with normal plasma. After operation, the level of factor Ⅺ increased and APTT was corrected totally or partially in three cases. **Conclusion** Patients with acquired coagulation factor Ⅺ deficiency are not hemorrhage with extended APTT. It is suggested that supplying plasma is not necessary. If the cancer patients have the risk of hypercoagulability, anticoagulant treatment could be considered.

Key words: acquired coagulation factor Ⅺ; autoantibody; retrospective study

凝血因子Ⅺ(FⅪ)是肝脏合成的一种丝氨酸蛋白酶,在血循环中以丝氨酸蛋白酶原形式存在,是凝血接触途径的重要组成因子。在分子量激肽(HK)和血浆激肽释放酶(PK)共同参与下,除了激活内源性凝血途径,还参与纤维蛋白溶解系统的激活、补体的活化及炎症反应^[1-2]。获得性 FⅪ 缺乏是由于循环血中出现抗 FⅪ 自身抗体的一种疾病。获得性 FⅪ 缺乏患者多数由于常规检查或手术前凝血检测发现活化

部分凝血酶时间(APTT)延长无法纠正而发现,临床多表现为原发疾病。目前对于获得性 FⅪ 缺乏患者国外仅有个案报道,国内较少^[3-5]。本中心对 10 例获得性 FⅪ 缺乏患者的临床特征进行回顾性分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2018 年 1 月福建医科大学附属协和医院诊断的 10 例获得性 FⅪ 缺

* 基金项目:福建省血液医学中心建设资助项目[闽政办(2017)4 号]。

作者简介:原琴,女,技师,主要从事临床检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail:lycp428@163.com。

乏患者为研究对象。所有患者均无自幼出血病史。其中男 7 例,女 3 例;年龄 27~82 岁,中位年龄 48 岁。诊断标准:(1)既往均无遗传性凝血因子缺乏病史及家族史,无出血史、血栓史;(2)实验室检测均有 APTT 延长,凝血酶原时间(PT)正常或延长<3 s;(3)APTT 纠正试验不能纠正;(4)FⅪ活性下降。

1.2 方法

1.2.1 凝血功能检测 空腹条件下采集外周血 3 mL(枸橼酸钠 1:9 抗凝),于 1 h 内 2 000 r/min 离心 10 min,分离乏血小板血浆。采用法国 Stago 公司全自动血凝检测仪及配套试剂进行 APTT、PT 及纤维蛋白原(FIB)。所有标本检测 2 次。

1.2.2 凝血因子测定 采集外周血 3 mL(枸橼酸钠 1:9 抗凝),于 1 h 内 2 000 r/min 离心 15 min,分离乏血小板血浆。采用法国 Stago 公司全自动凝血因子检测仪及配套试剂进行。所有标本检测 2 次。

1.2.3 其他常规检测 所有患者均进行肝肾功能、

抗核抗体全套、抗双链 DNA 抗体、抗心磷脂抗体、肿瘤标志物、直接抗人球蛋白试验、头颅 CT、胸部 CT、腹部 CT 或者腹部 B 超等检查。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 对数据进行整理分析。

2 结 果

2.1 临床特点 所有患者临床均无出血、血栓表现。10 例患者中,肿瘤占 6 例,瘤样病变 1 例,妊娠 1 例,原因不明 1 例,感染 1 例;肿瘤患者中恶性肿瘤有 4 例,见表 1。

2.2 凝血功能检查结果 10 例患者 APTT 均延长,为 48.9~132.8 s,中位时间为 57.3 s,且即刻和 2 h 均无法纠正;FⅪ活性均降低,为 2%~41%,中位数值为 33.5%,其余内源性凝血因子活性基本正常,见表 2。

2.3 其他实验室检查结果 肝肾功能、抗核抗体、抗心磷脂抗体、肿瘤标志物检查结果见表 3。

表 1 10 例获得性 FⅪ缺乏患者一般临床资料

序号	性别	年龄(岁)	既往病史	原发疾病
1	男	46	无	无
2	男	50	无	急性粒细胞白血病(骨髓增生异常综合征转化),异基因造血干细胞移植术后
3	男	28	无	T 淋巴瘤细胞淋巴瘤、治疗相关急性髓系白血病(伴 TP53、CDKN1B)
4	女	53	甲状腺肿物切除术	宫颈上皮内瘤变Ⅲ级
5	男	75	无	(右颊部)高分化鳞状细胞癌
6	男	27	无	右额部海绵状血管瘤
7	女	70	甲状腺癌切除术	阑尾低级别黏液性肿瘤
8	男	35	无	弥漫大 B 细胞淋巴瘤
9	女	29	无	晚期妊娠
10	男	82	高血压、糖尿病	皮肤溃疡并肺部感染

表 2 10 例获得性 FⅪ缺乏患者凝血指标检测结果

序号	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	APTT (即刻纠正)	APTT (2 h 后纠正)	FⅢ:C (%)	FⅨ:C (%)	FⅪ:C (%)	vWF:C (%)	FⅪ:C (%)
1	14.3	58.7	3.07	34.2	36.1	99	105	110	110	41
2	13.3	56.7	3.72	39.5	42.1	147	99	100	127	39
3	15.2	57.9	5.57	40.5	46.5	299	120	100	193	34
4	13.0	132.8	2.78	64.9	66.1	138	89	60	104	3
5	13.3	55.9	4.07	41.2	43.7	87	65	81	89	33
6	16.1	59.6	3.88	39.8	42.8	62	65	186	102	36
7	12.8	54	5.76	40.1	44.2	146	163	200	78	39
8	12.9	150.9	5.01	63.5	66.9	181	126	156	84	2
9	12.7	101.5	5.32	60.7	64.8	110	117	96	108	12
10	16.2	48.3	4.77	35.6	37.1	175	96	78	96	28

注:vWF 为血管性血友病因子

表 3 10 例获得性 FⅪ缺乏患者其他实验室检查结果

序号	肝功能	肾功能	抗核抗体	抗心磷脂抗体	肿瘤标志物
1	正常	正常	阴性	未查	未查
2	正常	正常	阴性	阴性	未查
3	正常	正常	阴性	阴性	未查
4	正常	正常	阴性	未查	未查
5	正常	正常	未查	未查	未查
6	正常	正常	阴性	阴性	阴性
7	正常	正常	阴性	未查	癌胚抗原,14.0 ng/mL
8	正常	正常	阴性	未查	糖类抗原 125,54.71 U/mL
9	正常	正常	阴性	阴性	未查
10	正常	正常	阴性	阴性	神经元特异性烯醇化酶,33.92 ng/mL

3 讨 论

FⅪ是内源凝血途径中第一个启动的凝血因子,主要由肝脏合成。在早期的凝血理论中,FⅪ被认为是接触凝血系统的成分之一。FⅪ与负电荷物质表面或生理性促凝物质,如 RNA、多磷酸盐等接触后发生变化形成活化的 FⅪ(FⅪa),FⅪa 能激活 FⅫ变为 FⅪa,进一步启动凝血酶和纤维蛋白形成^[6]。但近 10 年的研究表明,FⅪ在血栓形成过程中起重要作用,在内源凝血过程中不是必需的。研究指出 FⅪ只参与血栓形成而不参与止血过程,对于血栓的形成是必需的^[7-9]。

FⅪ缺乏的患者只在实验室检查时表现为 APTT 延长,临床上并无自发出血或轻微损伤后严重出血等临床表现。因此 FⅪ缺乏患者常常漏诊。获得性 FⅪ缺乏是一种临床较为少见的疾病,目前有关其发病率的报道较少。这可能与多数患者无出血、血栓表现,未能及时诊断有关。本组患者均因原发疾病复诊或手术前常规凝血功能检查并通过进一步完善相关检查后诊断出。对于获得性 FⅪ缺乏的病因目前不十分清楚,在既往文献所报道的病例均有明确基础疾病,主要为器官移植、妊娠及血液系统疾病等^[10-13]。本组 10 例患者中有 9 例患者均明确诊断,主要为肿瘤、血液系统疾病、皮肤病、感染及妊娠,仅有 1 例无明确基础疾病,其中 3 例实体肿瘤患者手术后 APTT 恢复正常,FⅪ因子活性部分或全部恢复。

获得性 FⅪ缺乏的诊断因无特异性临床表现,目前主要依靠实验室检查,PT 和 FIB 水平正常,仅 APTT 延长,且无法被等量的正常新鲜血浆孵育所纠正时,则应考虑有内源性凝血因子抑制物的存在。检查 FⅧ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ活性,排除 FⅪ外的其他凝血因子活性减低后,确定 FⅪ因子减低。由于世界上第 1 例 FⅪ缺陷症患者是死于肺栓塞,为此不少研究一度认为 FⅪ缺陷或缺乏可导致血栓形成。然而国内对遗传性

FⅪ缺乏患者家系分析发现均无血栓形成史,国外对获得性 FⅪ缺乏患者也未见明显血栓形成^[14-16]。虽然如此,动物实验表明 FⅪ基因敲除的小鼠和人类一样表现为明显的 APTT 延长而无明显出血倾向,但小鼠可抵抗人为损伤诱导的动静脉血栓^[17-18]。在多个研究中也发现,在深静脉血栓、心肌梗死、冠心病及脑梗死患者中发现遗传性 FⅪ缺乏患者比例较高,尤其在动脉血栓患者中更明显。因此目前认为虽然 FⅪ因子缺陷或缺乏并不导致血栓形成,但却是血栓形成的危险因素。本研究通过对 10 例患者回顾性分析发现患者临床及辅助检查也均未提示患者血栓形成,但考虑到 FⅪ因子活性明显下降是血栓形成危险因素,因此在临床工作中对 APTT 异常延长无出血表现的患者,应首先进行因子活性的测定,在治疗上不建议立即补充血浆,对于原发疾病为肿瘤的患者,如果手术中有高凝风险可酌情考虑抗凝治疗。

参考文献

[1] RENNÉ T,SCHMAIER A H,NICKEL K F,et al. In vi-vo roles of factor Ⅺ[J]. Blood, 2012, 120(22): 4296-4303.

[2] STAVROUS E,SCHMAIER A H. Factor Ⅺ: what does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis or thrombosis[J]. Thromb Res, 2010, 125(3): 210-215.

[3] D'UVA M,STRINA I,MOLLO A,et al. Acquired factor Ⅺ deficiency in a Woman with recurrent pregnancy loss: working on a differential diagnosis in a single case[J]. J Transl Med, 2005, 3(1): 43.

[4] WANG Y,WANG Z,LI H,et al. Essential thrombocyto-sis accompanied by coagulation factor Ⅺ deficiency;a case report[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(10): 3725-3729.

[5] OSBORN N K,USTUNDAG Y,ZENT C S,et al. Factor Ⅺ deficiency acquired by orthotopic liver transplantation;

- case report and review of the literature[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(7):1743-1745.
- [6] KAPLAN A P, JOSEPH K, SILVERBERG M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(2):195-209.
- [7] RENNE T, POZGAJOVÁ M, GRÜNER S, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XIII[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(2):271-281.
- [8] CHENG Q, TUCKER E I, PINE M S, et al. A role for factor XIIIa-mediated factor XII activation in thrombus formation in vivo[J]. *Blood*, 2010, 116(19):3981-3989.
- [9] MATAFONOV A, LEUNG P Y, GAILANI A E, et al. Factor XIII inhibition reduces thrombus formation in a Primate thrombosis model[J]. *Blood*, 2014, 123(11):1739-1746.
- [10] 戴利亚, 张德亨, 林杰, 等. 新的纯合子 Leu519Arg 导致的遗传性凝血因子 XIII 缺陷症家系分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(7):466-469.
- [11] 杨丽红, 郝秀萍, 王莹宇, 等. 杂合突变导致遗传性 F XIII 缺陷症一家系[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(3):343-347.
- [12] 金佩佩, 姜文理, 沈立松, 等. 两个遗传性凝血因子 XIII 缺陷症家系临床表型和基因型变化的分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(5):378-382.
- [13] KONINGS J, GOVERS-RIEMSLAG J W, PHILIPPOU H, et al. Factor XIIIa regulates the structure of the fibrin clot independently of thrombin Generation through direct interaction with fibrin[J]. *Blood*, 2011, 118(14):3942-3951.
- [14] 黄丹丹, 王学锋, 陈华云, 等. 四个遗传性凝血因子 V 缺陷症家系临床表型和基因型变化的研究[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(3):149-153.
- [15] 陆一一, 丁秋兰, 戴菁, 等. 9 例遗传性凝血因子 VII 缺陷症患者的基因诊断与表型分析[J]. *检验医学*, 2016, 31(4):275-281.
- [16] 刘珊. 一个遗传性凝血因子 VII 缺陷症家系的基因与表型分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [17] 刘珊, 张敬宇, 李峥嵘, 等. 一个遗传性凝血因子 VII 缺陷症家系 F7 基因信号肽区 L12R 和 3' 非翻译区 c11814-insAA 复合性突变与表型分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(2):508-515.
- [18] 苏正仙, 张慧斐, 金艳慧, 等. 纯合子 Cys329Gly 导致的遗传性凝血因子 VII 缺陷症家系基因突变分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(8):21-23.

(收稿日期: 2018-04-29 修回日期: 2018-07-28)

(上接第 3487 页)

- 测在肾功能损害诊断中的应用研究[J]. *实验与检验医学*, 2014, 32(2):197-199.
- [7] 王巍巍, 孟晓丽. 胱抑素 C 在肾功能病变程度中的诊断价值[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(17):61-62.
- [8] 陈顺仪, 陈慧谊, 朱丽梨, 等. 联合检测血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白和尿微量白蛋白对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(9):1678-1680.
- [9] 黄海樱, 陈波, 周强, 等. 肾功能早期损伤诊断指标联合应用的价值[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(4):298-302.
- [10] 谢基明, 冀虎岗, 杨国香, 等. 血清胱抑素 C 评价早期肾功能损害的临床意义探讨[J]. *标记免疫分析与临床*, 2013, 20(5):308-310.
- [11] 苗正友, 胡芙蓉. 血清胱抑素 C 在肾功能损伤中的应用[J]. *江西医学检验*, 2003, 21(1):19-20.
- [12] 俸家富, 罗军, 李少林. 胱抑素 C——肾小球滤过率肌酐替代标记物[J]. *国际检验医学杂志*, 2005, 26(3):168-172.
- [13] 李丽, 王喆, 郑鑫. 胱抑素 C 检测在新生儿窒息早期肾功能损伤中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(24):3359-3361.
- [14] 郑光敏, 李玮, 庞菲, 等. 胱抑素 C 在早期肾功能损伤中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(19):2696-2697.
- [15] 权翠侠, 王丽. 血清胱抑素 C、肌酐联合检测对早期肾功能损害的应用[J]. *医学检验与临床*, 2010, 21(3):45-46.
- [16] 黄晋, 刘皓. 血清胱抑素 C 对早期肾功能损伤的诊断意义[J]. *中国医学创新*, 2013, 10(18):102-104.
- [17] 邓瑛, 郭红霞, 俞泓, 等. 血清胱抑素 C 在评估早期肾功能损害中的价值[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(5):377-379.
- [18] 王慧, 罗玮. 血清胱抑素 C 对糖尿病肾病诊断价值的 Meta 分析[J]. *热带医学杂志*, 2010, 10(3):300-304.
- [19] 梁维君. 医药统计学[M]. 7 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2006:214-244.

(收稿日期: 2018-06-11 修回日期: 2018-09-17)