

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.050

1 例凝血因子Ⅺ缺乏症个案分析并文献复习

殷雨梅¹,白 洁¹,李 芳^{1,2},黄 鑫¹,朴文花^{1,2△}

1. 宁夏回族自治区人民医院临床医学检验诊断中心,宁夏银川 750002;2. 西北民族大学第一附属医院
检验科,宁夏银川 750002

关键词:凝血因子Ⅺ缺乏症; 遗传性; 活化部分凝血活酶时间

中图分类号:R725.5

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2020)15-2264-03

凝血因子Ⅺ缺乏症是由自身凝血因子Ⅺ基因异常或其他基础疾病继发引起的凝血因子Ⅺ活性下降而导致的一种凝血因子缺乏症。患者常无出血等临床表现,但有血栓形成倾向,多在外科手术前筛查凝血功能时发现活化部分凝血活酶时间(APTT)延长^[1-2]。2018 年 10 月,宁夏回族自治区人民医院收治 1 例因凝血功能异常而最终诊断为凝血因子Ⅺ缺乏症的产妇,现将病例报道如下。

1 病例资料

患者,女,回族,19 岁,妊娠期高血压病-早发型子痫前期重症,第一胎孕 34⁺₂ 周先兆早产,于 2018 年 10 月 28 日晚就诊于宁夏回族自治区人民医院产科,2018 年 10 月 29 日凌晨行剖宫术产子,产中无异常出血。剖宫术前筛查发现:APTT 升高,为 68.1 s(正常参考范围 26.0~42.0 s),凝血酶原时间(PT)10.7 s(正常参考范围 8.8~13.8 s),凝血酶时间(TT)14.8 s(正常参考范围 10.0~18.0 s),纤维蛋白原(FIB)3.94 g/L(正常参考范围 2.20~5.00 g/L),纤维蛋白原降解产物(FDP)5.59 μg/mL(正常参考范围 0.00~2.01 μg/mL),超敏 D-二聚体(D-D)0.720 μg/mL(正常参考范围 0.000~0.243 μg/mL),肝、肾功能正常,考虑可能与子痫前期重度有关。术后 2018 年 10 月 29 日复查凝血功能示 APTT 为 50.8 s,为预防术后静脉血栓,患者皮下注射低分子肝素。2018 年 10 月 31 日复查凝血功能示 APTT 升高,为 82.7 s,暂停低分子肝素,因患者无活动性出血,继续观察。2018 年 11 月 1 日 APTT 继续升高至 103.2 s,因患者无出血,心、肺、肝、脾未见异常,仍考虑为术后引起的内源性凝血消耗过多,请血液科会诊考虑为内源性凝血功能异常,建议完善相关检查,自身抗体谱及抗核抗体基本正常,并输注普通冰冻血浆及维生素 K₁。2018 年 11 月 2 日输完血浆后复查 APTT 降至正常(31.0 s),2018 年 11 月 4 日出院前复查凝血功能示 APTT 为 36.6 s,建议定期复查凝血功能。

患者 2018 年 12 月初无明显诱因出现头痛、头晕、呕吐、晕厥、意识丧失,在当地医院复查凝血常规,APTT 升高至 112.9 s,随后收住宁夏回族自治区人民医血液科,查凝血全套,APTT 明显升高,为 356.6

s,其他结果正常。APTT 纠正实验:患者血浆与健康者血浆 1:1 混合,立即纠正,考虑凝血因子缺乏,给予输注血浆、冷沉淀及维生素 K₁ 补充凝血因子。2018 年 12 月 12 日复查凝血功能恢复正常,APTT 为 33.9 s,凝血因子Ⅺ为 134.5%(正常参考范围为 50.0%~150.0%),排除凝血因子Ⅺ缺乏,12 月 13 日复查 APTT 为 34.9 s,因患者凝血功能已纠正,病情平稳,家属要求出院,嘱咐患者定期复查、随诊。由于宁夏回族自治区人民医未开展凝血因子异常的其他相关检测,为明确诊断建议患者去上级医院进一步检查以明确诊断。2019 年 1 月 17 日患者在北京协和医院做了 APTT 纠正实验、凝血因子、凝血因子抑制物、病理性抗凝物及自身免疫相关检查,最后考虑为凝血因子Ⅺ缺乏症。

2 实验室及其他检查

2.1 APTT 纠正实验 按照图 1 进行纠正实验:Rosner 指数(RI)=(纠正-立即 APTT-健康者混合血浆 APTT)×100/患者血浆 APTT,当 RI≤11.0,表示纠正,提示凝血因子缺乏[血浆激肽释放酶(PK)、高分子量激肽(HMWK)、凝血因子Ⅺ、Ⅻ、Ⅸ、Ⅷ、Ⅹ、Ⅴ]。当 RI>11.0,表示未纠正,提示存在凝血因子抑制物及抗心磷脂抗体等抗凝物(如Ⅷ抑制物、抗心磷脂抗体、抗 β₂-GPI 抗体、狼疮抗凝物等),需进一步做步骤 4~7 纠正实验。当(纠正-2 h APTT-患者、正常血浆分别孵育 2 h 后混合检测 APTT)>3.0 s,提示存在因子抑制物。

该患者 2018 年 12 月收住宁夏回族自治区人民医血液科后 APTT(纠正-立即)实验 RI=(33.7-28.5)×100/356.6=1.5,RI≤11.0,被纠正,提示凝血因子缺乏,由于该患者平日无自发出血或凝血异常,且凝血因子中 FⅪ缺乏不容易引起出血,因此,宁夏人民医院初步推测凝血因子Ⅺ缺乏的可能性大。

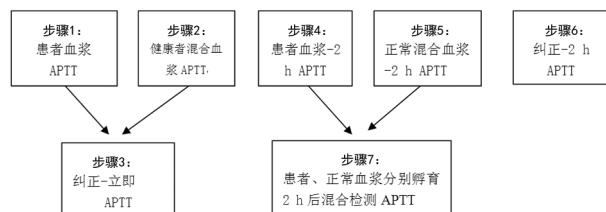
2.2 其他检查 血常规、肝、肾功能、抗核抗体、自身抗体谱、风湿、免疫球蛋白等结果基本正常,体格检查结果基本正常。

2.3 北京协和医院检查 患者血浆 APTT 为 119.3 s,健康者混合血浆的 APTT 为 25.5 s,纠正-立即 APTT 为 27.3 s,RI=(27.3-25.5)×100/119.3=

△ 通信作者,E-mail:wenuhuapiao@163.com。

1.5, RI $\leq$ 11.0, 被纠正, 提示凝血因子缺乏。内源性凝血因子检查结果为凝血因子Ⅻ活性(FⅫ:C)减低 44.6%(正常参考范围为 50.0%~150.0%); 其他的凝血因子Ⅷ:C、Ⅷ:I、Ⅸ:C、Ⅺ:C、血管性血友病因子(VWF:Ag)均正常, 狼疮抗凝物(LA)、抗心磷脂抗体 IgA(ACL-IgA)、抗 β 2 糖蛋白 1-IgA(β 2-GP1-IgA)、抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、自身抗体谱均阴性。

2.4 个人及家族史 患者自诉平日身体健康, 无自发出血或凝血异常, 无流产史, 无各种慢性病、传染病、自身免疫病、肿瘤及血液病史。



注: 纠正-立即 APTT 为患者血浆和正常混合血浆 1:1 混合后立即检测结果; 患者血浆-2 h APTT、健康者混合血浆-2 h APTT 分别为患者血浆、健康者混合血浆 37℃ 孵育 2 h 后检测结果; 纠正-2 h APTT 为患者血浆和健康者混合血浆 1:1 混合 37℃ 孵育 2 h 后检测结果。

图 1 APTT 纠正实验步骤

3 讨论

凝血因子Ⅻ缺乏症的诊断目前主要依赖实验室检查^[3]。当 APTT 延长, PT 正常, 凝血因子Ⅻ:C<正常的 50.0%即可诊断。该患者 APTT 延长, PT 正常, 凝血因子Ⅻ:C 减低, 结果为 44.6%, 同时患者纠正-立即 APTT 实验可纠正, 提示凝血因子缺乏(可排除 APTT 不能纠正时的凝血因子抑制物、抗心磷脂抗体等抗凝物引起的凝血功能异常), 患者在宁夏回族自治区人民医检测凝血因子Ⅻ:C 正常, 而且输注普通血浆(不含凝血因子Ⅷ)APTT 可纠正, 进一步排除凝血因子Ⅷ缺乏, 一般当凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、vWF、V、X 缺乏时不仅表现为 APIT 延长, 同时伴严重出血, 且因患者平日及妊娠期间均无出血及血栓症状, 所以宁夏回族自治区人民医考虑凝血因子Ⅻ缺乏的可能性大[PK 和 HMWK 缺乏极罕见], 北京协和医院检查出凝血因子Ⅻ活性减低, 其他凝血因子(Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ)和 VWF:Ag 均正常, 病理性抗凝物(LA、抗 ACL-IgA、 β 2-GP1-IgA)均阴性, 抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、自身抗体谱均阴性, 与之前宁夏回族自治区人民医的检查及推测一致。由于经济原因患者未做基因检测, 家属也未做凝血功能及基因相关检测, 只能通过宁夏回族自治区人民医及北京协和医院的相关检查, 再结合患者的病历资料, 排除妊娠(产后 APTT 依然出现延长)及其他基础疾病继发的可能, 考虑遗传性凝血因子Ⅻ缺乏症可能性大。

凝血因子Ⅻ是由 596 个氨基酸组成的单链糖蛋白, 全长 2 044 bp, 相对分子质量为 80×10^3 , 基因定位于 5 号染色体长臂 5q33_qter, 长约 12 kb, 由 14 个外显子和 13 个内含子组成^[4]。它是肝脏合成的一种

丝氨酸蛋白酶, 是凝血接触途径的重要组成部分, 在 HMWK 和血浆 PK 共同参与下激活内源性凝血途径, 即接触途径, 参与生理性止血、纤溶^[5]。凝血因子Ⅻa 能激活两种丝氨酸蛋白酶——凝血因子Ⅺ和血浆前激肽释放酶, 前者通过激活内源性凝血途径促凝, 进而导致动静脉血栓的形成; 后者刺激激肽释放酶-激肽系统释放缓激肽来促进炎症反应, 其中血栓形成和炎症反应之间的相互作用又会导致缺血性脑卒中^[6]。此外, 凝血因子Ⅻ在调节血管通透性及活化补体途径方面也起到重要作用^[7]。也有研究认为, 凝血因子Ⅻ基因 c46T 的多态性可能与不明原因复发性流产的发生有关^[8]。

凝血因子Ⅻ缺乏症分为遗传性及获得性两种类型。遗传性凝血因子Ⅻ缺乏症是由位于染色体 5q33-qter 的凝血因子Ⅻ基因突变所致的常染色体隐性遗传病, 部分家系为显性遗传。遗传性凝血因子Ⅻ缺乏症是一种罕见的凝血因子缺陷症, 临床上无明显的出血表现, 仅表现为 APTT 延长, 多为术前、有创操作前或查体偶然发现。对于凝血因子Ⅻ缺乏无出血倾向的解释, 研究表明, 外源性凝血途径是体内凝血激活的主要途径, 而由接触系统启动的内源性凝血在体内凝血过程中不发挥主要作用, 同时, 外源性凝血途径激活形成的Ⅶa-TF 复合物也能激活内源性途径凝血因子Ⅸ(选择通路), 从而导致凝血激活, 单纯凝血因子Ⅻ缺乏对凝血过程无明显影响, 所以, 此类患者一般无出血倾向^[9]。虽然凝血因子Ⅻ缺乏常不引起出血表现, 但由于第一个被发现凝血因子Ⅻ缺乏的患者死于肺栓塞^[10], 因此, 多年来人们认为凝血因子Ⅻ缺乏与血栓生成有关。有学者通过动物实验提出, 凝血因子Ⅻ在止血过程中并不必需, 但可促成病理性血栓, 通过针对凝血因子Ⅻ来改善与其相关的凝血疾病在体内的发病情况, 认为凝血因子Ⅻ缺乏是预防血栓的保护性因素, 甚至提出在血栓栓塞疾病中可考虑将凝血因子Ⅻ作为抗栓治疗的靶点^[11]。

获得性凝血因子Ⅻ缺乏症是由基础疾病继发导致的, 如妊娠、药物、自身免疫性疾病、严重肝脏及肾脏疾病、血液病或者肿瘤等^[5], 其 APTT 延长而无法纠正, 是由于原发病导致体内出现了凝血因子抑制物、狼疮等病理性抗凝物。

对于怀疑凝血因子Ⅻ缺乏的患者(即 APTT 延长, 而无出血倾向的患者), 要完善患者的凝血功能、凝血因子及其抑制物、病理性抗凝物及基因相关检测, 以及有无基础疾病; 同时, 患者家属的相关检测, 尤其是基因检测, 对于鉴别遗传性还是获得性凝血因子Ⅻ缺乏症也至关重要。对于凝血因子Ⅻ缺乏的患者, 还需定期复查凝血功能, 以减低风险。

参考文献

- [1] 王世言, 梁梅英, 张晓辉. 妊娠合并凝血因子Ⅻ缺乏症 2 例及文献复习[J]. 中华妇产医学杂志, 2016, 19(3): 229-

- 232.
- [2] WHEELER A P, GAILANI D. The intrinsic pathway of coagulation as a target for antithrombotic therapy[J]. Hematol Col Clin North Am, 2016, 30(5):1099-1114.
- [3] YAMADA H, KATO E H, EBINA Y, et al. Factor XII deficiency in women with recurrent miscarriage[J]. Gynecol Obstet Invest, 2000, 49(2):80-83.
- [4] 王平平, 朱琴, 张善辉, 等. 凝血因子 XII 缺陷症 1 例报道[J]. 检验医学, 2016, 31(12):1099-1100.
- [5] 原琴, 谢惠杰, 黄美娟, 等. 获得性凝血因子 XII 缺乏患者的临床特征分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(23):3488-3491.
- [6] 黄天卓. 凝血因子 XII 的研究进展[J]. 海南医学杂志, 2018, 29(17):2463-2467.
- [7] 刘建新, 丛佳, 王景文, 等. 遗传性凝血因子 XII 缺乏 1 例
- [J]. 白血病·淋巴瘤, 2014, 23(4):255-256.
- [8] 章艳, 刘杨, 饶慧, 等. 凝血因子 XII 基因 C46T 多态性与不明原因复发性流产及凝血因子 XII 活性的相关性[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5):169-173.
- [9] WINTROBE M M, GREER J P. Wintrobe's clinical hematology[M]. Lippincott: Williams & Wilkins, 2009:1279-1281.
- [10] 金佩佩, 姜文理, 沈立松. 两个遗传性凝血因子 XII 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):378-381.
- [11] 韩艳鑫. 中国健康人群凝血因子 XII 正常值水平及其基因学研究[D]. 北京:北京协和医院, 2015:1-43.
- (收稿日期:2019-12-30 修回日期:2020-03-13)

• 案例分析 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.051

急性胰腺炎并发乳糜性腹水的临床分析及治疗体会

王 丁¹, 赵 娅¹, 张 雷¹, 彭鲁建¹, 余自君¹, 陈 艳^{2△}

重庆市中医院:1. 普外科;2. 手术室, 重庆 400011

关键词:急性胰腺炎; 乳糜漏; 乳糜性腹水

中图分类号:R576

文献标志码:C

文章编号:1672-9455(2020)15-2266-03

急性胰腺炎是一种常见的急腹症,是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎性反应。临床以急性上腹痛、恶心、呕吐和血、尿淀粉酶增高为特点。病变程度轻重不等,轻者以胰腺水肿为主,临床多见,病情常呈自限性,预后良好,称为轻症急性胰腺炎。少数重症者的胰腺出血坏死,常继发感染、腹膜炎和休克等,病死率高,称为重症急性胰腺炎。临床病理常把急性胰腺炎分为水肿型和出血坏死型两种。急性胰腺炎常见并发症包括胰腺及胰腺周围组织坏死、胰腺及胰周脓肿、急性胰腺假性囊肿、胃肠道瘘等。乳糜漏是指胸导管或淋巴管主要分支破损引起乳糜液溢出,腹腔内乳糜漏则形成乳糜性腹水。笔者在回顾分析本院 5 年内胰腺炎并发症时,发现 2 例急性胰腺炎并发乳糜性腹水病例,此并发症在急性胰腺炎中较罕见。本文特分析了该并发症的发生原因及治疗措施,现报道如下。

1 临床资料

病例 1:女性,56 岁,体质量 66 kg,因上腹部胀痛伴恶心呕吐 3 h 入院,无畏寒发热,无反酸嗝气,无腹泻,无高血压、糖尿病史,无吸烟饮酒史,无药物过敏史。入院查体生命体征平稳,心肺未见明显异常。腹部丰满,中上腹压痛,无反跳痛及肌紧张,肝肾区无叩击痛。辅助检查行上腹部 CT 提示胰腺肿胀,胰腺周围脂肪间隙模糊,肝脏密度降低,考虑脂肪肝。胆囊

多发性结石,胆总管未见增宽及结石。尿胰蛋白酶原阳性,血淀粉酶 850 U/L(参考范围 25~125 U/L)。血常规:白细胞 $12.9 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率 90%,总胆固醇 12.56 mmol/L,肝、肾功能正常,血钙正常,血糖正常,大小便常规正常,血气分析正常,凝血功能正常。根据病史体征及辅助检查,诊断为急性胰腺炎、胆囊多发结石、脂肪肝、高脂血症。治疗经过:常规禁食、禁饮,给予胃肠减压、抗感染、质子泵抑制剂抑制胃酸分泌、生长抑素抑制胰腺外分泌、营养支持等治疗,辅以清胰汤治疗。5 d 后患者腹痛症状明显缓解,复查血常规:白细胞 $10.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞比率 80%。血淀粉酶降至正常。患者恢复流质低脂饮食,逐渐过渡到正常饮食后,无腹胀、腹痛、恶心、呕吐等不适。考虑患者急性胰腺炎可能为胆源性,建议患者择期行胆囊切除手术,住院 10 d 后患者治愈出院。嘱患者禁暴饮暴食,以低脂饮食为主,1~3 月内可行胆囊切除手术。患者出院后 20 d,再次出现上腹部疼痛伴恶心,症状与上次相同,遂再次来本院就诊,查腹部 CT 提示胰腺肿胀,胆囊多发结石,尿胰蛋白酶原阳性,血淀粉酶 650 U/L,再次因急性胰腺炎复发入院治疗,经过 7 d 治疗,患者好转后再次出院。离院 12 d 后,患者上腹部疼痛症状再次发作,再一次来本院就诊,经过检查,确诊为急性胰腺炎,保守治疗后,患者胰腺炎症状控制良好。由于患者近期反复发作胰腺炎,遂此次住院期间,在全身麻醉下行经腹腔镜

△ 通信作者, E-mail: ssschen136@163.com。