



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.017

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.017

· 论著摘要 ·

凝血因子XIII缺乏症与纤溶亢进的临床分析

李可成 张华玲 唐宁

[关键词] 凝血因子XIII; 纤溶; 纤溶亢进

[中图分类号] R554+.1

[文献标识码] A

凝血因子XIII(FXIII)是凝血过程中最后一步的关键酶,因其具有促使纤维蛋白之间形成共价键交联、稳定血浆纤维蛋白凝块的作用,因而也被称作纤维蛋白稳定因子。此外,FXIII还可促进抗纤溶酶结合到纤维蛋白上,发挥抑制纤溶的作用^[1],因此FXIII缺乏可导致严重的反复自发性出血,出血部位广泛,常表现为皮肤黏膜淤斑、软组织及肌肉血肿、内脏出血、术后延迟性出血甚至颅内出血等^[2-3]。由于FXIII缺乏症不会导致常规凝血指标发生异常^[4],临床上容易出现漏诊。本研究通过分别分析FXIII缺乏症及继发性纤溶亢进症患者的临床表现及实验室检查结果,明确FXIII缺乏与纤溶亢进的相关性,辅助FXIII缺乏症与继发性纤溶亢进的临床诊疗。

对象与方法

1. 对象:2017年2月~11月在华中科技大学同济医学院附属同济医院就诊的原发性FXIII缺乏症患者11例(原发性FXIII缺乏症组),年龄21~86岁,中位年龄63(42,78)岁,其中男9例(81.8%),女2例(18.2%)。纳入标准:(1)因不明原因出血入院;(2)实验室检查确认有FXIII缺乏(FXIII活性<30%)^[5]。排除标准:有其他可能致出血的因素。同期随机纳入24例于该院就诊的继发性纤溶亢进症患者(继发性纤溶亢进组)^[5],年龄4~76岁,中位年龄为45(19,61)岁,其中男15例(62.5%),女9例(37.5%)。纳入标准:(1)纤溶酶原(PLG)的活性减低(<75%);(2)D-二聚体(D-D)水平升高(>0.5 μg/ml);(3)纤维蛋白(原)降解产物(FDP)>5 μg/ml。排除原发性纤溶亢进(D-D<0.5 μg/ml)患者。其中创伤患者4例、肝硬化患者3例、白血病或实体肿瘤患者17例。此外,再纳入同期于我院体检的健康者20例为对照组,年龄12~56岁,中位年龄41(21,49)岁,其中男12例(60.0%),女8例(40.0%)。3组受试者年龄、性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2. 方法

(1)临床资料收集:包括年龄、性别、出血症状。轻度出血包括出血点、瘀斑及紫癜,中度出血包括鼻出血、牙出血、血尿及血肿,严重出血包括胃肠道及蛛网膜下腔出血等。

(2)实验室检查:采集所有受试者的血液标本(接受治疗

前)用于检测。标本以1500g的离心力离心15min。D-D、FDP与纤维蛋白原(FIB)检测采用法国思塔高公司的STA-R全自动凝血仪及相配套的检测试剂盒,FXIII活性与PLG活性检测采用美国Instrumentation Laboratory公司生产的ACL-TOP700全自动凝血仪及相应配套的检测试剂盒。纤溶相关指标正常参考值范围:PLG 75%~140%,D-D 0~0.5 μg/ml,FDP 0~5 μg/ml,FIB 2~4 g/L。

3. 统计学处理:应用SPSS 19.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 原发性FXIII缺乏症组和继发性纤溶亢进组患者临床资料:原发性FXIII缺乏症组中11例患者均有出血表现,其中轻度出血4例(36.4%),中度出血4例(36.4%),严重出血3例(27.3%),以中重度出血多见,共7例(63.6%)。11例患者FXIII活性平均值为(20.8±5.5)%。纤溶相关指标(PLG、D-D、FDP、FIB)结果均提示11例患者的凝血系统处于纤溶亢进状态。见表1。24例继发性纤溶亢进组患者中大部分有出血表现,其中轻度出血8例(33.3%)、中度出血4例(16.7%)、严重出血8例(33.3%)、无出血4例(16.7%),以中重度出血多见,共12例(50.0%)。24例患者中有9例FXIII<30%,15例30%<FXIII≤60%。

2. 3组受试者纤溶相关指标比较:原发性FXIII缺乏症组和继发性纤溶亢进组患者D-D与FDP水平均高于对照组,PLG与FIB水平均低于对照组($P<0.01$)。原发性FXIII缺乏症组和继发性纤溶亢进组患者纤溶相关指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

3. 3组受试者FXIII活性比较:原发性FXIII缺乏症组患者FXIII活性(20.8±5.5%)低于继发性纤溶亢进组[(40.1±19.5)%, $P=0.03$]与对照组[(91.2±18.6)%, $P<0.01$],继发性纤溶亢进组患者FXIII活性低于对照组($P<0.01$)。

讨 论

FXIII缺乏可分为原发性FXIII缺乏症和获得性FXIII缺乏症。原发性FXIII缺乏症是由FXIII基因缺陷造成的一种少见的常染色体隐性遗传性出血性疾病,男女均可罹患并遗传,患者血浆中FXIII含量和活性均降低或缺乏,其主要临床表现为终生出血倾向、部分患者伤口愈合不良、纯合子女性患者的习惯性反复流产

作者单位:545006 广西壮族自治区柳州市人民医院检验科(李可成);柳州市中医医院肺病科(张华玲);华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科(唐宁)

通讯作者:唐宁, E-mail: tonyjesus@126.com

表 1 原发性 FⅢ缺乏症患者临床资料

病例号	性别	年龄(岁)	出血症状	FⅢ(%)	PLG(%)	D-D(μg/ml)	FDP(μg/ml)	FIB(g/L)
1	男	65	便血	29.6	34	8.81	24.2	2.03
2	男	80	牙齿出血	13.0	47	48.30	>150.0	2.26
3	男	63	血尿	18.0	41	1.62	6.1	1.04
4	男	84	痰中带血	17.0	48	38.29	131.0	0.66
5	女	32	皮下血肿	30.0	29	3.98	18.4	1.15
6	男	78	腰方肌血肿	24.5	77	6.46	23.9	1.47
7	女	53	胸壁血肿	16.9	61	5.67	23.4	2.35
8	男	86	舌尖出血	18.5	20	38.06	73.9	0.64
9	男	21	皮下瘀斑	17.2	38	66.64	>150.0	1.43
10	男	42	蛛网膜下腔出血	24.0	50	1.80	4.6	2.35
11	男	45	关节血肿	19.6	45	27.83	62.6	0.85

表 2 3 组受试者的纤溶相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PLG(%)	D-D(μg/ml)	FDP(μg/ml)	FIB(g/L)
FⅢ缺乏症组	11	44.5 ± 15.4 ^a	27.83(5.67,38.29) ^a	60.74 ± 57.50 ^a	1.48 ± 0.67 ^a
继发性纤溶亢进组	24	48.6 ± 16.9 ^a	29.12(4.68,80.00) ^a	65.62 ± 46.36 ^a	1.35 ± 0.51 ^a
对照组	20	86.8 ± 17.9	0.26(0.13,0.40)	3.65 ± 1.23	2.87 ± 0.32

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$

等,其中表现以出生数小时后脐带残端出血及外伤后的延迟性出血多见^[6]。先天 FⅢ缺乏症中,A 链的错位突变是一个普遍的原因,这些缺陷不仅导致 A 亚单位蛋白的缺乏,还会伴随 B 亚单位载体蛋白的减少^[7]。获得性 FⅢ缺乏原因包括 FⅢ因子合成减少、消耗过多及存在 FⅢ抑制物^[8]。

FⅢ缺乏症是一种罕见的出血性疾病,与临床出血症状的严重程度相关^[9]。本研究 11 例原发性 FⅢ缺乏症患者均有不同程度的出血表现。罕见出血性疾病的欧洲网络在 2007 ~ 2010 年期间进行的研究结果表明,FⅢ缺乏患者出血的严重程度与血浆中 FⅢ活性有很强的相关性。有关研究结果发现,FⅢ活性 < 15 IU/dl 时受试者自发性大出血的概率急剧增加,FⅢ活性为 15 IU/dl 时,自发性大出血的概率为 50%,而在 FⅢ活性为 5 IU/dl 或更低时,自发性大出血的概率为 90%^[5]。法国学者对 2017 年 10 月 ~ 2018 年 7 月登记的 33 例凝血因子Ⅲ缺乏患者进行分析,在确诊有出血表现的患者中最多者是脐带出血(UCB,57.6%),其次是颅内出血(ICH,27.3%)^[11]。

本研究表明,原发性 FⅢ缺乏症患者存在显著的纤溶亢进。FⅢ可通过以下两种机制影响纤维蛋白溶解:(1)纤维蛋白 α 链交联成高分子量聚合物可使凝块对纤维蛋白溶解更具抗性;(2)α₂-PI 的结合也许还有其他血浆成分,纤维蛋白可保护纤维蛋白凝块,并防止其被强大的纤维蛋白溶解系统迅速消除^[10]。由于本研究 11 例原发性 FⅢ缺乏症患者 FⅢ活性 < 30%,所以导致纤维蛋白容易被机体纤溶系统降解,使机体处于纤溶亢进。因此抗纤溶治疗可能有助于 FⅢ缺乏症患者止血。

另一方面,本研究发现,24 例患者中有 9 例 FⅢ < 30%,表明继发性纤溶亢进患者存在 FⅢ不同程度的消耗性减低,说明机体处于纤溶亢进时消耗了大量 FⅢ。其中 20 例患者有不同程度的出血表现,也提示继发性纤溶亢进患者出血表现与其 FⅢ不同程度的减低存在一定关联。

综上所述,一方面原发性 FⅢ缺乏症患者存在显著的纤溶亢进,所以抗纤溶治疗可能有助于止血;另一方面临床常见的

继发性纤溶亢进患者也存在 FⅢ不同程度的消耗性减低。本研究对临床治疗凝血因子Ⅲ缺乏症与纤溶亢进出血患者提供了依据,认为临床上在治疗凝血因子Ⅲ缺乏症患者时,应注意纤溶系统相关指标的变化,同样在治疗继发性纤溶亢进的患者时也应该关注 FⅢ活性的变化。

参 考 文 献

- [1] Thomas V, El Alaoui S, Massingnon D, et al. Development and evaluation of a modified colorimetric solid-phase microassay for measuring the activity of cellular and plasma(Factor XIII) transglutaminases[J]. Biotechnol Appl Biochem,2006,43(3):171-179.
- [2] Muszbek L, Bereczky Z, Bagoly Z, et al. Factor XIII; acoagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions[J]. Physiol Rev,2011,91(3):931-972
- [3] 项威,赵刚,杜波,等. 颅内迟发血肿的诊断和治疗[J]. 中华神经医学杂志,2008,7(8):815-816.
- [4] Gregory TF, Cooper B. Case report of an acquired factor XIII inhibitor: diagnosis and management [J]. Proc (Bay I Univ Med Cent),2006,19(3):221.
- [5] Menegatti M, Palla R, Boscarino M, et al. Minimal factor XIII activity level to prevent major spontaneous bleeds [J]. J Thromb Haemost, 2017,9(8):1717-1727.
- [6] Ivaskevicius V, Seitz R, Kohler HP, et al. International registry on factor XIII deficiency: a basis formed mostly on European data [J]. Thromb Haemost,2007,97(6):914-921.
- [7] 段保华,王鸿利,王学锋,等. 遗传性凝血因子Ⅲ缺陷症分子机制的研究[J]. 中华医学杂志,2003,25(83):2158-2161.
- [8] Nijenhuis AV, van Bergeijk L, Huijgens PC, et al. Acquired factor XIII deficiency due to an inhibitor: a case report and review of the literature [J]. Haematologica,2004,89(5):14.
- [9] Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders [J]. J Thromb Haemost 2012,10(4):615-621.
- [10] Muszbek L, Bagoly Z, Bereczky Z, et al. The involvement of blood coagulation factor XIII in fibrinolysis and thrombosis [J]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem,2008,6(3):190-205.
- [11] Br J Haematol. Congenital factor XIII deficiency: comprehensive overview of the FranceCoag cohort [J]. Br J Haematol,2019,14(8):86-88.

(收稿日期:2019-05-31)

(本文编辑:余晓曼)