

# 胎儿期凝血因子 VIII、IX、XI 的生成趋势

林琳华 袁红 任景慧 霍梅 姚秋璇

(暨南大学第二临床医学院附属深圳市人民医院, 广东 深圳 518020)

**【摘要】** 目的 分析人类胎儿期三种凝血因子的生成趋势及正常范围, 以探讨凝血因子活性测定对血友病胎儿的产前诊断价值。方法 检测 327 例 18 周以上胎儿脐带血中凝血因子 VIII、IX、XI (F VIII、F IX 及 F XI) 的活性, 分析胎儿期三种凝血因子的增长趋势及正常范围。统计学方法采用 SPSS10.0 软件探索性分析、相关分析及 t 检验。结果 ① 妊娠中晚期胎儿 F VIII 的活性已超过 30%, 95% 置信区间为 47.57% ~ 50.55%; F IX 的活性在 20% 以下, 95% 置信区间为 10.37% ~ 11.60%; F XI 的活性在 40% 以下, 95% 置信区间为 22.86% ~ 25.35%。② F VIII、F IX、F XI 活性与胎龄均呈正相关关系。③ 胎儿 F VIII、F IX 的活性在 34 周后才出现明显增长; F XI 的活性随胎龄的增加逐渐上升, 但上升的幅度无统计学差异。结论 ① 20 周以上正常胎儿的 F VIII 活性已达 30% 以上, F VIII 活性测定结合基因检测可能降低血友病甲胎儿产前诊断的误诊率和漏诊率。② 胎儿期 F IX、F XI 的活性均较低下, 尚不适合于作为血友病乙、血友病丙产前诊断的指标。③ 胎儿期凝血因子活性的增长趋势与胎龄成正比。

**【关键词】** 凝血因子 VIII; 凝血因子 IX; 凝血因子 XI; 胎儿; 血友病; 产前诊断

## Development of human coagulation factor VIII, IX, XI in the healthy fetuses

Lin Lin-hua, Yuan Hong, Ren Jing-hui, Huo Mei, Yao Qiu-xuan.

(Shenzhen People's Hospital, Jinan University Medical School, Shenzhen 518020, China)

**【Abstract】 Objective** To study the development of human coagulation factor VIII, IX, XI (F VIII, F IX, F XI) in the healthy fetuses and the value of coagulation factors determination in the diagnosis of hemophilia.

**Methods** The umbilical cord blood of 327 fetuses between 18 and 37 weeks of gestational age was collected by cordocentesis. The Level of coagulation factor VIII, IX and XI were determined. **Results**

① During the second and third trimester, the activity of F VIII was greater than 30% of adult, the 95 percent confidence intervals were 47.57 to 50.55 percent. The activity of F IX and F XI were lower than 20% and 40% of adult, respectively.

② The coagulation factor activity increased with the gestational age. ③ The coagulation factor VIII and IX increased sharply after 34 weeks of gestational age. The coagulation factor XI increased with the gestational age, but no significant difference was found.

**Conclusion** ① The F VIII activity of normal fetuses of greater than 20 weeks of gestation age was higher than 30% of adult.

Determination of F VIII activity of umbilical cord blood combined with F VIII gene detection might reduce the rate of misdiagnosis and missed diagnosis of hemophilia A.

② The F IX and F XI activity are low in the healthy fetuses. The determination of F IX and F XI activity might not be helpful in the diagnosis of hemophilia B and C.

③ The coagulation factor activity increased with the gestational age.

**【Keywords】** Coagulation factor VIII; Coagulation factor IX; Coagulation factor XI; Fetus; Hemophilia; Prenatal diagnosis

血友病为一组遗传性凝血功能障碍的出血性疾病, 血友病甲、乙、丙患者分别表现为凝血因子 VIII

IX、XI (Factor VIII, Factor IX, Factor XI, F VIII, F IX, F XI) 缺乏。严重患者可能需要长期输注凝血因子,

血制品的应用为患者带来血源性传染病的危险。儿童和成人血友病以凝血因子的活性为诊断标准,由于缺乏正常胎儿期凝血因子活性标准,目前对血友病胎儿的产前诊断主要采用变异基因的检测和胎儿性别的鉴定。有些血友病胎儿的基因在母亲遗传的基础上发生新的变异,产前基因检测可能会漏诊部分患病胎儿。血友病甲、乙均为性连锁隐性遗传病,携带变异基因的母亲仅有一半的机会遗传给胎儿,鉴定为男性胎儿即终止妊娠的措施将造成其中50%的正常胎儿被无辜地淘汰。本文旨在分析胎儿期FⅧ、FⅨ、FⅪ的生长趋势及正常范围,探讨应用凝血因子活性测定能否降低血友病产前诊断的误诊率和漏诊率。

## 1 对象与方法

1.1 资料来源 327例胎儿胎龄18周~37周,家族中无血友病或其他出血性疾病史,因有其他产前诊断指征在产前抽取脐带血,取材前均取得孕妇的知情同意。所有胎儿足月出生后均无出血性疾病。

## 1.2 方法

1.2.1 脐静脉穿刺取材方法 采用经皮脐静脉穿刺术,在B超引导下穿刺抽取脐静脉血<sup>[1]</sup>。

1.2.2 标本处理 血样1.8 ml与3.8%枸橼酸钠以9:1比例混匀抗凝,以2 500 r/min离心10分钟,吸取上层血浆,立即测定FⅧ、FⅨ、FⅪ的活性。

1.2.3 测量方法 用美国IL公司的ACL Futura plus全自动凝血分析仪及美国Fisher科学公司配套试剂进行FⅧ、FⅨ、FⅪ的活性测定。每次实验均使用配套标准血浆制作标准曲线,并用配套缺乏因子血浆及质控血浆监测实验结果的准确性<sup>[2]</sup>。

1.2.4 统计学方法 采用SPSS 10.0软件探索性分析、相关分析及t检验。

## 2 结果

2.1 胎儿期各孕周FⅧ、FⅨ、FⅪ的活性 20周以上胎龄儿FⅧ的活性在30%以上,95%置信区间为47.57%~50.55%;FⅨ的活性在20%以下,95%置信区间为10.37%~11.60%;FⅪ的活性在40%以下,95%置信区间为22.86%~25.35%。见表1。

表1 胎儿期凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ活性的变化趋势

胎龄	例数	FⅧ		FⅨ		FⅪ	
		$\bar{x} \pm s(\%)$	95% CI (%)	$\bar{x} \pm s(\%)$	95% CI (%)	$\bar{x} \pm s(\%)$	95% CI (%)
18~19周	5	40.02±11.19	25.26~54.77	8.90±3.74	4.26~13.55	27.94±9.68	15.93~39.96
20~21周	25	50.28±11.72	45.90~54.67	9.51±4.09	7.82~11.20	23.41±9.19	19.62~27.20
22~23周	75	46.38±12.59	43.45~49.31	9.02±3.07	8.31~9.73	23.01±7.37	21.30~24.71
24~25周	66	46.32±17.27	43.24~49.40	9.23±3.09	8.47~9.99	20.33±6.38	18.76~21.89
26~27周	52	49.40±10.45	46.49~52.31	10.14±3.07	9.28~10.99	21.52±7.22	19.51~23.53
28~29周	26	48.02±14.67	42.10~53.95	11.13±3.19	9.84~12.42	23.87±6.00	20.44~25.29
30~31周	36	50.02±12.86	45.60~54.44	12.30±5.05	10.56~14.04	24.61±9.43	21.37~27.85
32~33周	19	54.44±22.73	43.14~65.74	18.03±11.39	12.36~23.69	35.69±23.45	24.02~47.35
34~37周	23	61.44±11.97	55.69~67.19	19.00±8.65	15.16~22.83	36.35±21.49	26.52~45.88
合计	327	49.06±13.59	47.57~50.55	10.98±5.61	10.37~11.60	24.11±11.40	22.86~25.35

2.2 胎儿期FⅧ、FⅨ、FⅪ活性的增长趋势 FⅧ、FⅨ、FⅪ活性与胎龄均呈正相关关系,见表2及图1。

2.3 胎儿不同时期FⅧ、FⅨ、FⅪ活性的增长幅度 胎儿FⅧ、FⅨ的活性在34周后才出现明显增长;FⅪ的活性随胎龄的增加逐渐上升,但上升的幅度无统计学差异。见表3。

表2 FⅧ、FⅨ、FⅪ活性与胎龄的相关性

相关变量	相关系数(r)	P值
FⅧ与胎龄	0.245	0.000
FⅨ与胎龄	0.477	0.000
FⅪ与胎龄	0.282	0.000

### 3 讨论

3.1 胎儿期三种凝血因子的活性 正常成人及儿童 F VIII、F IX、F XI 的活性以 100% 为正常标准, 正常水平的凝血因子是维持凝血功能的基础<sup>[2]</sup>。F VIII 因子在出生时生成量已接近成人, 但其活性到满月时仅达正常成人的 80%, F IX、F XI 的生成量及活性则到半岁时才达到成人水平的 80%<sup>[3,4]</sup>。本研究结果显示, 20 周以上胎儿其 F VIII 的活性已达 30% 以上, 足月时达 60%; 而足月胎儿的 F IX 及 F XI 活性则分

别在 20% 及 40% 以下。

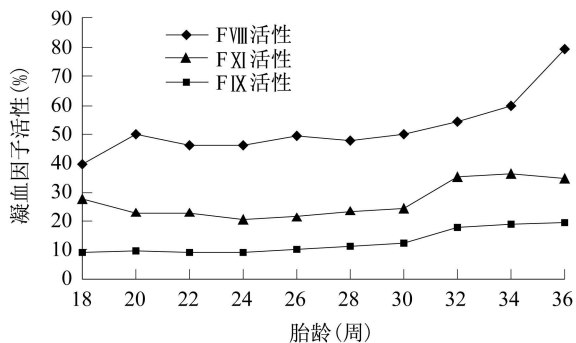


图 1 胎儿期 F VIII、F IX、F XI 活性的增长趋势

表 3 各组胎龄胎儿 F VIII、F IX、F XI 活性与 18~19 周胎儿比较的 *t* 和 *P* 值

胎龄	F VIII		F IX		F XI	
	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
20~21 周	-1.938	0.063	-0.304	0.764	0.999	0.328
22~23 周	-1.092	0.278	-0.082	0.935	1.454	0.150
24~25 周	-1.088	0.280	-0.223	0.824	2.483	0.015
26~27 周	-1.898	0.063	-0.844	0.402	1.848	0.070
28~29 周	-0.145	0.261	-1.393	0.174	1.567	0.128
30~31 周	-1.665	0.104	-1.441	0.158	0.738	0.465
32~33 周	-1.479	0.153	-1.819	0.082	-0.712	0.484
34~37 周	-3.343	0.003	-2.524	0.018	-0.845	0.406

3.2 胎儿期三种凝血因子活性的增长趋势 研究结果显示, 胎儿期 F VIII、F IX、F XI 的活性与胎龄均呈正相关关系, 提示随着胎龄的增长, 三种凝血因子的活性逐渐增加。但 F VIII、F IX 的活性在 34 周后才出现明显增长, 而 F XI 的活性增长幅度缓慢。胎儿在 34 周以后加速凝血功能的成熟过程, 除了肝脏、脾脏合成 F VIII 外, 胎盘也参与 F VIII 的合成<sup>[5]</sup>, F VIII 活性的 95% 置信区间为 55.69% ~ 67.19%, 已接近成人水平。F VIII 是凝血机制中最重要的辅助因子, 因此 34 周以上的正常胎儿出生后极少发生自发性出血。

3.3 凝血因子活性测定应用于血友病产前诊断的价值 血友病基因携带者因相应凝血因子活性不同程度的降低而表现为出血倾向。血友病甲、血友病乙患者均可在新生儿期发病, 但大多数在 2 岁后才发病, 诊断标准分别为 F VIII 及 F IX 因子的活性在 30% 以下。血友病甲、乙的基因均在 X 染色体上, 女性杂合子妊娠的男婴 50% 的机会为血友病患者

50% 的机会为正常人。20% ~ 50% 的血友病患者在 50 岁以前死于颅内出血<sup>[6]</sup>。由于需长期输注血制品补充凝血因子, 部分患者最终死于血源性传染病。血友病丙为常染色体隐性遗传病, F XI 活性低下的程度因人而异, 纯合子或杂合子都可能出现严重出血。

目前对血友病胎儿的产前诊断主要采用变异基因的检测和胎儿性别的鉴定。由于 F VIII C 分子量较大, 目前仅了解其部分的基因序列, 有些血友病胎儿的基因在母亲遗传的基础上又发生新的变异, 产前基因检测可能会漏诊部分患病胎儿。Lakich、Naylor 等<sup>[7,8]</sup>发现仅约半数的重型血友病甲患者其 F VII 基因中第 22 内含子发生倒位突变。国内学者应用多种基因检测方法对血友病患者的家庭进行研究, 证实 F VIII 基因突变的多样性。个别患者的基因型非母亲遗传, 为自发变异, 基因检测会漏诊部分病例<sup>[9,10]</sup>。血友病甲、血友病乙传统的产前诊断方法是鉴定为男性胎儿即终止妊娠, 此措施将造成其中 50% 的正常胎儿被

无辜地淘汰,已逐渐不被人们所接受。

研究结果显示,20周以上的正常胎儿其FⅧ的活性已超过30%,高于血友病甲纯合子的诊断标准,提示了脐带血FⅧ的活性测定是产前排除血友病甲纯合子胎儿的可行性指标。将FⅧ活性低于30%的胎儿诊断为血友病患者,误诊率低于5%<sup>[11]</sup>。若结合基因检测,可进一步降低漏诊率。胎儿期FⅨ、FⅪ的活性均较低下,尚不适合于作为血友病乙、血友病丙产前诊断的指标。

#### 参 考 文 献

- [1] 李大慈. 现代产科治疗学[M]. 广州:广东科技出版社,1997. 424-425.
- [2] 陈文彬. 诊断学[M]. 第5版. 北京:人民卫生出版社,2002. 306-307.
- [3] 孔宏伟,孙琼,楼金吐,等. 足月新生儿凝血因子水平的研究[J]. 中国实用儿科杂志,1996,11:357-359.
- [4] Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of Human Coagulation System in the Healthy Premature Infant [J]. Blood, 1988, 72: 1651-1657.
- [5] Andrew M, Paes B, Johnston M, et al. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant[J]. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1990, 12: 95-104.
- [6] 邵宗鸿,杨天楹. 中国血友病患者率与八个地区生存率调查[J]. 中华血液学杂志,1992,13:461-463.
- [7] Lakich D, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, et al. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A[J]. Nat Genet, 1993, 5: 236-241.
- [8] Naylor J, Brinke A, Hassock S, et al. Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe haemophilia A is due to large DNA inversions[J]. Hum Mol Genet, 1993, 2: 1773-1778.
- [9] 梁燕,赵耘,王战勇,等. 血友病甲基因分析技术的改进及其在产前诊断中的应用[J]. 中华医学遗传学杂志,2007,24:437-439.
- [10] 慕凌燕,金春莲,林长坤,等. F8基因倒位检测及其在甲型血友病基因诊断中的应用[J]. 中华医学遗传学杂志,2007,24:405-408.
- [11] 林琳华,霍梅,袁红,等. 胎儿凝血因子活性及凝血功能初探[J]. 中国妇幼保健,2004,19:47-48.

(收稿日期:2009-07-11)

## 读者·作者·编者

### 本刊对参考文献格式的要求

参考文献按GB7714-87《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依参考文献在正文中首次出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号以角码注明,并按引用先后顺序排列于文末,一般不超过15篇。

各条项目之间的符号(“,”和“.”等)必须按要求使用(见下面的例子),三个以上作者保留3位再加“等”(中文文献)或“et al”(英文文献);

期刊文献的格式举例:

- [1] Brantigan JW, Cunningham BW, Warden K, et al. Compression strength of donor bone for posterior lumbar fusion[J]. Spine, 1993, 18: 1213-1221.
- [2] 张喆人,蔡春林,叶圣诞,等. 110例75岁以上老年人老年人腹部手术的临床分析[J]. 中华老年医学杂志,1995,14: 336-338.

注:页码之间连接用“-”(半字线),不能用“~”;起止页码注写完整,不能用“1213-21”的形式;题目后加“[J]”表示来源于期刊文献,注意各条项目之间的标点符号书写正确。

专著文献的格式举例:

- [1] Khan MG. Cardiac drug therapy[M]. 4th ed. London: WB Saunders Company, 1995.
- [2] 罗瑞德. 传染病讲座[M]. 北京:人民卫生出版社,2002. 25-27.

注:需加出版地项目,二版和二版以上加版次,页码之间连接用“-”(半字线),不能用“~”;起止页码注写完整,不能用“1213-21”的形式,如参考全书可不加页码项目;题目后加“[M]”表示来源于专著文献,注意各条项目之间的标点符号书写正确。