

# 凝血因子 VII 和 XI 异常的研究进展

杨纪春 马端

(复旦大学出生缺陷研究中心、复旦大学代谢与分子医学教育部重点实验室,上海 200032)

**【摘要】** 罕见出血紊乱(RBDs)包括先天性纤维蛋白原、因子(F) II、F V、F V + F VIII、F VII、F X、F XI 和 F XIII 缺乏,通常为常染色体隐性遗传病。该类疾病发生率低,对其研究也不够深入。RBDs 患者临床表现不尽相同,循环血液中的凝血因子水平与出血程度及出血发生率并没有明确的相关性,使得诊断与治疗存在许多不确定性。本文就研究相对较多的遗传性凝血因子 VII 缺陷症和遗传性凝血因子 XI 缺陷症两种 RBDs 做一综述。

**【关键词】** 罕见出血紊乱; 遗传性凝血因子 VII 缺陷症; 遗传性凝血因子 XI 缺陷症; 临床特点; 诊断; 治疗

**【中图分类号】** R714.55 **【文献标识码】** A

罕见出血紊乱(rare bleeding disorders, RBDs) 占有遗传性出血疾病的 3%~5%, 包括先天性纤维蛋白原、因子(F) II、F V、F V + F VIII、F VII、F X、F XI 和 F XIII 的缺乏。它们的患病率从 1/50 万~1/300 万, 分别所占的比例如图 1 所示<sup>[1]</sup>。各种类型罕见出血紊乱疾病的出血症状各有不同, 即使是同一类型的罕见出血紊乱的出血程度也存在很大差异。本文对其中两种最常见的罕见出血紊乱(遗传性凝血因子 VII 缺陷症和遗传性凝血因子 XI 缺陷症) 的临床特点、诊断和治疗的研究进展进行介绍。

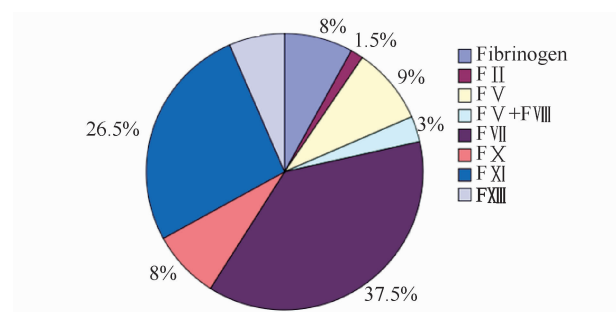


图 1 各种罕见出血紊乱所占比例<sup>[1]</sup>

## 1 遗传性凝血因子 VII 缺陷症

遗传性凝血因子 VII 缺陷症(hereditary factor VII

deficiency, F VII D)<sup>[2]</sup> 是一种罕见出血紊乱疾病。Alexander 等<sup>[3]</sup>于 1951 年首次报道此病, 发病率约为 1/50 万, 约 18% 的患者与近亲婚配有关。该病是一种常染色体隐性遗传病, 由于 F VII 基因突变(包括错义突变、无义突变、插入或缺失突变、启动子或剪切位点突变等)导致 F VII 蛋白结构或表达水平异常, 从而使其促进凝血的活性下降。其中最主要的突变类型为错义突变, 其次为剪接位点及缺失突变<sup>[4]</sup>。

F VII 基因位于 13 号染色体长臂(13q34), 长度为 12.8kb, 紧靠凝血因子 X 基因上游 2.8kb 处, 包含 9 个外显子。迄今已发现外显子区有 130 多个突变, 其中大部分突变位于编码催化结构域的第 8 号外显子<sup>[5, 6]</sup>。F VII 是一种维生素 K 依赖的凝血因子, 在肝脏中合成, 以 49kd 的单链糖蛋白形式分泌, 是外源性凝血途径的重要组成部分。在所有的凝血因子中, F VII 具有最短的半衰期(3~6 小时), 常用作肝功能异常的分子标志物<sup>[7]</sup>。

1.1 F VII D 的临床特点 F VII D 的临床表现主要是各种部位的出血, 最常见的是鼻出血和经血过多, 致残性出血及危及生命的出血比较少见<sup>[1]</sup>。致死性出血以中枢神经系统和胃肠道出血为主, 主要发生于

doi: 10.13470/j.cnki.cjpd.2016.02.011

基金项目: 国家自然科学基金(81371269); 上海市科委项目资助(14DJ1400103、14140902600)

\* 通讯作者: 马端, E-mail: duanma@fudan.edu.cn

出生不到一周的新生儿<sup>[8,9]</sup>。少数 FⅦD 患者会出现自发性血栓形成<sup>[10]</sup>,有些 FⅦD 患者的死亡原因还与肺栓塞和下腔静脉的血栓形成有关。

约 30% 的 FⅦD 病人没有出血症状<sup>[9]</sup>。在发生出血的患者中,女性更为普遍,2/3 的 FⅦD 育龄女性经血过多;较男性更易出现皮下淤血和牙龈出血<sup>[11]</sup>。研究报道,FⅦ水平小于 1% 却没有出血症状的情况并不罕见;另一方面,FⅦ的水平大于 5% 也有可能出现严重的出血。故可以推断,出血与否与 FⅦ水平无明确的相关性<sup>[12]</sup>。Herrmann 等<sup>[5]</sup> 研究发现,FⅦD 的临床表现可能与 FⅦ 基因突变类型有着非常重要的关系:纯合子和复合杂合子的基因突变,临床出血多数较为严重;而杂合子几乎无临床出血表现。手术后的出血情况与患者的出血史、FⅦ水平以及手术类型相关<sup>[13]</sup>。

1.2 FⅦD 的诊断 FⅦD 的实验室诊断比较简单,原因在于 FⅦ属于外源性凝血系统。当 FⅦ异常时,反应外源性凝血系统活性的凝血酶原时间(prothrombin time,PT)会发生变化,而反应内源性凝血系统活性的活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)正常。

FⅦ分为非活化和活化两种状态。活化的凝血 FⅦ减少是 FⅦD 的重要生化特征。正常情况下,活化的凝血 FⅦ范围为 5~15ng/ml<sup>[2]</sup>。轻、中度 FⅦD 患者 FⅦ活性水平在 1%~52% 之间。但是,仅仅检测活化的 FⅦ水平及 FⅦ活性仍然不足以判断疾病的严重程度,还必须对 FⅦ 基因进行检测。也有研究表明,对血凝块形成能力及纤维蛋白溶解能力的分析,结合 FⅦ活性水平检测,能够提高预测 FⅦD 患者出血严重程度的准确性<sup>[14]</sup>。

1.3 FⅦD 的治疗 维生素 K 治疗对 FⅦD 没有效果。临床治疗主要依靠输注新鲜冰冻血浆、凝血酶原复合物或人重组活化因子Ⅶ制剂(human recombinant FⅦ, hrFⅦ)。FⅦ半衰期很短,频繁输注血浆既增加患者的循环负担,又易导致输血相关疾病。凝血酶原复合物治疗可造成维生素 K 依赖凝血因子增多,增加动脉和静脉血栓的发生风险。

hrFⅦ是一种有效的替代治疗方法,风险相对较小,使用剂量及次数可根据患者个体情况而定。

欧洲药品监督管理局给出的治疗参考方案是:15~30 $\mu$ g/kg,每 4~6 小时输注一次,直到成功止血。FⅦ治疗评估协会(seven treatment evaluation registry,STER)的研究认为每周使用 3 次 hrFⅦ,总量为 90~100 $\mu$ g/kg,可以有效的预防出血且无血栓形成等不良反应<sup>[15]</sup>。Wiszniewski 等<sup>[16]</sup> 对 2002~2011 年期间进行手术的 17 个 FⅦD 患者使用 hrFⅦ后,能有效减少患者血栓栓塞、出血及出血并发症的发生。对于儿童 FⅦD 患者(小于 12 岁),hrFⅦ制剂可用于长期预防治疗,剂量及使用的频率需要根据患儿的具体情况及其临床反应而定<sup>[17,18]</sup>。最近的一项研究也表明,对于严重 FⅦD 患者,长期的 hrFⅦ预防性治疗是可行的,剂量为 20~30mcg/kg,频率为 2~3 次/每周<sup>[19]</sup>。但是也有研究指出,预防治疗不能作为一种通用的治疗手段。Lisa 等<sup>[20]</sup> 对 1953~2011 年报道的 62 位 FⅦD 妊娠女性产后出血状况进行分析,发现接受预防治疗的患者有 10% 出现产后出血,未进行预防治疗的患者有 13% 发生产后出血,并且 FⅦ水平在两组间也无明显的差异。

还有研究表明,肝移植可有效治疗 FⅦD<sup>[21]</sup>。最近,Mohan 等<sup>[22]</sup> 报道了世界上第一例活体肝移植治疗 FⅦD,获得了成功。

## 2 遗传性凝血因子Ⅺ缺陷症

遗传性凝血因子Ⅺ缺陷症(hereditary factor Ⅺ deficiency,FⅪD)是一种常染色体隐性遗传病,由 Rosenthal 等<sup>[23]</sup> 于 1953 年首次报道,曾被称为血友病 C。FⅪD 的发病率约为 1/100 万,但是在德系犹太人中却非常普遍,杂合子比例高达 8%<sup>[24]</sup>。FⅪ 基因位于第 4 号染色体的长臂 4q35.2,包含 15 个外显子和 14 个内含子,全长为 23kb。在过去的 20 年间共报道了 220 多个 FⅪ 突变,其中 7 个具有奠基者效应。FⅪD 大部分是由于 FⅪ合成量减少所导致的,只有个别病例是由于 FⅪ功能异常造成的。

FⅪ是一种丝氨酸蛋白酶原,由两条多肽链通过二硫键连接形成二聚体,每一个 FⅪ包含 4 个 AP(apple domain)结构域和一个 C 末端的胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶结构域。FⅪ主要由肝细胞和巨核细胞合成,其编码基因在转录过程中可通过选择性剪接

方式产生不同亚型的 F XI,但它们的生理作用还有待进一步的阐明。

F XI能够被凝血酶或活化的凝血因子 XII通过不同的作用机制激活<sup>[25, 26]</sup>,然后活化凝血因子 IX,参与内源性凝血途径活化,并且能够抑制纤维蛋白溶解。研究发现,F XI可能在低组织因子环境下发挥重要作用<sup>[27]</sup>。动物实验表明,F XI敲除的小鼠并无出血倾向,并且对血栓的形成有抑制作用。F XI缺陷的患者中风和静脉血栓的发生机率也会降低。以上结果提示:F XI抑制剂有可能研发为抗血栓药物,这种药物在抗血栓的同时又不会带来出血副作用<sup>[27-29]</sup>。

**2.1 F XI D 的临床特点** F XI D 一般无自发性出血现象,主要表现为口腔和手术后出血,比例占 50%以上,关节出血和肌肉内出血非常少见。F XI 完全缺失的男性患者仅有潜在的出血风险,出血模式与其他严重凝血因子缺陷有显著不同。女性 F XI D 患者易出现经血过多。F XI D 的出血与 F XI 的水平也无明确的相关性。部分 F XI D 患者接受手术时不会发生凝血障碍,但部分患者可能发生严重的手术后出血,需要进行大量的替代治疗。

F XI D 的出血与基因突变类型关系不大,但是与损伤部位的纤维蛋白溶解活性有关。与损伤部位较低的纤维蛋白溶解活性(1.5%~40%)相比,较高的纤维蛋白溶解活性(49%~67%)会增加出血的风险<sup>[30]</sup>。

**2.2 F XI D 的诊断** F XI D 患者的 APTT 延长,而 PT 正常。如果 2 次或 2 次以上 F XI 活性水平检测结果都降低且排除 F XI 抑制物和狼疮抗凝物(lupus anticoagulation, LA)影响,即可确诊为 F XI D。目前实验室传统的检测方法还不能有效地预测出血风险。研究表明,在富含血小板血浆 (PRP) 中测量凝血酶的生成有可能成为预测 F XI D 患者出血风险的有效方法<sup>[31]</sup>。最近的研究发现,相对于不易出血患者,易出血患者具有更低的纤维蛋白网络密度和血块稳定性,即通过血浆蛋白结构与稳定性分析能够区分出易出血患者<sup>[32]</sup>。此外,血栓弹力图(thromboelastography, TEG)和凝血酶生成试验(thrombin generation assay, TGA)等相关血栓检测项目也被

用于 F XI D 患者出血风险的评估<sup>[33, 34]</sup>。然而需要注意的是:TEG 和 TGA 并不适用于 F VII D 患者出血风险预测<sup>[35]</sup>。

**2.3 F XI D 的治疗** F XI 缺陷不同于其他的凝血因子缺陷,出血通常发生在手术和创伤之后,出血的严重程度与 F XI 的活性水平无关,替代性治疗有可能会带来血栓形成的风险<sup>[24, 36]</sup>。对不易出血的病人过度的预防性治疗,或者对易出血病人的不充分的治疗,都是治疗严重 F XI 缺陷过程中所面临的问题。

目前对 F XI D 患者采用的最常见治疗方法是输注新鲜冰冻血浆 (FFP)<sup>[24]</sup>。然而这种治疗方法存在潜在的副作用,如充血性心力衰竭患者的容量超负荷、肾功能衰竭等,而且输注 FFP 有可能会导导致输血相关疾病。研究表明,输注 FFP 的 F XI D 患者大部分会生成 F XI 抑制物。能够生成 F XI 抑制物的这类患者基本不会发生自发性出血,但是在手术后可能会出现严重的出血现象,所以含有抑制物的 F XI D 患者需要手术治疗时,血浆替代治疗是无效的,可选择其他治疗以预防出血<sup>[37]</sup>,如低剂量(15~30 $\mu$ g/kg)的重组活化凝血因子 VII 已经成功地用于严重 F XI D 的治疗。这种方法既可以治疗含有 F XI 抑制物的患者,也可以治疗不含有抑制物的患者<sup>[38-40]</sup>。需要注意的是,当使用较高剂量(达到用来治疗血友病 A 和 B 的剂量)时就会增加血栓形成的风险<sup>[41, 42]</sup>。

F XI 浓缩剂是治疗 F XI D 的另外一种方法。目前使用的 F XI 浓缩剂一种产自英国(BPL, Elstree),另一种产自法国(LFB, Lille)。与 FFP 相比,F XI 浓缩剂能够缩短输注的时间,并能避免引起其他凝血因子水平增高。这种方法能够根据剂量来有效预测治疗后 F XI 所能达到的水平。由于 F XI 的半衰期较长,所以输注可以隔天一次。考虑到接受输注者有血栓形成风险,F XI 浓缩剂在老年人特别是有血栓形成风险的人群中使用时需特别注意<sup>[24, 43, 44]</sup>。

大多数 F XI D 患者进行小手术时(如拔牙手术),抗纤溶药物氨甲环酸片或 6-氨基己酸通常被用于止血。这类药物在结构上与赖氨酸相似,能竞争性抑制纤溶酶原上纤维蛋白的结合位点,阻止纤溶酶原转变成纤溶酶。

此外,也有学者报道肝移植可以有效治疗FXID<sup>[45]</sup>。

对罕见出血紊乱的病理生理、临床表现、诊断治疗的了解,有助于对病人的优化管理,并能促进遗传咨询的发展。虽然以往的研究已经取得了一些进展,但是对各种罕见出血紊乱疾病的发病机制、诊断和治疗还存在许多不确定性。数据库的完善和新遗传家系的发现对该病的诊断具有重要意义。加强基因治疗或干细胞治疗RBDs的研究,将有助于大幅度提高治疗的有效性。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment[J]. *Blood*, 2015, 125(13):2052-2061.
- [ 2 ] Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2009, 35(4):400-406.
- [ 3 ] Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, et al. Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions[J]. *J Clin Invest*, 1951, 30(6):596-608.
- [ 4 ] Kwon MJ, Yoo KY, Lee KO, et al. Recurrent mutations and genotype-phenotype correlations in hereditary factor VII deficiency in Korea[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(2):102-105.
- [ 5 ] Herrmann FH, Wulff K, Auerswald G, et al. Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene[J]. *Haemophilia*, 2009, 15(1):267-280.
- [ 6 ] Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, et al. Rare bleeding disorders[J]. *Haemophilia*, 2012, 18(4):148-153.
- [ 7 ] Hsieh L, Nugent D. Rare factor deficiencies[J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19(5):380-384.
- [ 8 ] Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency[J]. *ThrombHaemost*, 2005, 93(3):481-487.
- [ 9 ] Di Minno MN, Dolce A, Mariani G. Bleeding symptoms at disease presentation and prediction of ensuing bleeding in inherited FVII deficiency[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(6):1051-1059.
- [10] Mariani G, Herrmann FH, Schulman S, et al. Thrombosis in inherited factor VII deficiency[J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(10):2153-2158.
- [11] Mariani G, Dolce A, Marchetti G, et al. Clinical picture and management of congenital factor VII deficiency[J]. *Haemophilia*, 2004, 10(4):180-183.
- [12] Lapecorella M, Mariani G. Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options[J]. *Haemophilia*, 2008, 14(6):1170-1175.
- [13] Benlakhal F, Mura T, Schved JF, et al. A retrospective analysis of 157 surgical procedures performed without replacement therapy in 83 unrelated factor VII-deficient patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(6):1149-1156.
- [14] Greene LA, Goldenberg NA, Simpson ML, et al. Use of global assays to understand clinical phenotype in congenital factor VII deficiency[J]. *Haemophilia*, 2013, 19(5):765-772.
- [15] Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER)[J]. *Haematologica*, 2013, 98(4):538-544.
- [16] Wiszniewski A, Szczepanik A, Misiak A, et al. Prevention of bleeding and hemorrhagic complications in surgical patients with inherited factor VII deficiency[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(3):324-330.
- [17] Hedner U. Recombinant activated factor VII: 30 years of research and innovation[J]. *Blood Rev*, 2015, 29(1):S4-8.
- [18] Farah R, Al Danaf J, Braiteh N, et al. Life-threatening bleeding in factor VII deficiency: the role of prenatal diagnosis and primary prophylaxis[J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(3):452-455.
- [19] Siboni SM, Biguzzi E, Mistretta C, et al. Long-term prophylaxis in severe factor VII deficiency[J]. *Haemophilia*, 2015, 1-8.
- [20] Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Reding MT. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? [J]. *Haemophilia*, 2013, 19(6):827-832.
- [21] Guy SR, Magliocca JF, Fruchtmann S, et al. Transmission of factor VII deficiency through liver transplantation[J]. *Transpl Int*, 1999, 12(4):278-280.
- [22] Mohan N, Karkra S, Jolly AS, et al. First living-related liver transplant to cure factor VII deficiency[J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19(6):E135-138.
- [23] Rosenthal RL, Dreskin OH, Rosenthal N. New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1953, 82(1):171-174.
- [24] Duga S, Salomon O. Congenital factor XI deficiency: anup-

- date[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(6):621-631.
- [25] Kravtsov DV, Matafonov A, Tucker EI, et al. Factor XI contributes to thrombin generation in the absence of factor XIII[J]. *Blood*, 2009, 114(2):452-458.
- [26] Geng Y, Verhamme IM, Smith SB, et al. The dimeric structure of factor XI and zymogen activation[J]. *Blood*, 2013, 121(19):3962-3969.
- [27] Muller F, Gailani D, Renne T. Factor XI and XIII as antithrombotic targets[J]. *Curr Opin Hematol*, 2011, 18(5):349-355.
- [28] Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, et al. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency[J]. *Blood*, 2008, 111(8):4113-4117.
- [29] Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, et al. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(2):269-273.
- [30] Kravtsov DV, Wu W, Meijers JC, et al. Dominant factor XI deficiency caused by mutations in the factor XI catalytic domain[J]. *Blood*, 2004, 104(1):128-134.
- [31] Rugeri L, Quelin F, Chatard B, et al. Thrombin generation in patients with factor XI deficiency and clinical bleeding risk[J]. *Haemophilia*, 2010, 16(5):771-777.
- [32] Zucker M, Seligsohn U, Salomon O, et al. Abnormal plasma clot structure and stability distinguish bleeding risk in patients with severe factor XI deficiency[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(7):1121-1130.
- [33] Zia AN, Chitlur M, Rajpurkar M, et al. Thromboelastography identifies children with rare bleeding disorders and predicts bleeding phenotype[J]. *Haemophilia*, 2015, 21(1):124-132.
- [34] Livnat T, Shenkman B, Martinowitz U, et al. The impact of thrombin generation and rotation thromboelastometry on assessment of severity of factor XI deficiency[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(2):465-473.
- [35] Tran HT, Tjonnfjord GE, Holme PA. Use of thromboelastography and thrombin generation assay to predict clinical phenotype in patients with severe FVIII deficiency[J]. *Haemophilia*, 2014, 20(1):141-146.
- [36] Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(9):1938-1943.
- [37] Salomon O, Zivelin A, Livnat T, et al. Prevalence, causes, and characterization of factor XI inhibitors in patients with inherited factor XI deficiency[J]. *Blood*, 2003, 101(12):4783-4788.
- [38] Livnat T, Tamarin I, Mor Y, et al. Recombinant activated factor VIII and tranexamic acid are haemostatically effective during major surgery in factor XI-deficient patients with inhibitor antibodies[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(3):487-492.
- [39] Riddell A, Abdul-Kadir R, Pollard D, et al. Monitoring low dose recombinant factor VIII a therapy in patients with severe factor XI deficiency undergoing surgery[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(3):521-527.
- [40] Bolton-Maggs P, Goudemand J, Hermans C, et al. FXI concentrate use and risk of thrombosis[J]. *Haemophilia*, 2014, 20(4):e349-351.
- [41] Schulman S, Nemeth G. An illustrative case and a review on the dosing of recombinant factor VIII a in congenital factor XI deficiency[J]. *Haemophilia*, 2006, 12(3):223-227.
- [42] O'Connell NM, Riddell AF, Pascoe G, et al. Recombinant factor VIII a to prevent surgical bleeding in factor XI deficiency[J]. *Haemophilia*, 2008, 14(4):775-781.
- [43] Mannucci PM, Bauer KA, Santagostino E, et al. Activation of the coagulation cascade after infusion of a factor XI concentrate in congenitally deficient patients[J]. *Blood*, 1994, 84(4):1314-1319.
- [44] Boehlen F, Casini A, Pugin F, et al. Pulmonary embolism and fatal stroke in a patient with severe factor XI deficiency after bariatric surgery[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(3):347-350.
- [45] Gupta E, Finn L, Johns G, et al. Correction of factor XI deficiency by liver transplantation[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 352(22):2357-2358.

(收稿日期:2015-10-03)

编辑:宋文颖