

获得性维生素K依赖性凝血因子缺乏症诊治进展

杨文舒, 李永萍*

大理大学第一附属医院血液科, 云南 大理

收稿日期: 2022年4月6日; 录用日期: 2022年4月29日; 发布日期: 2022年5月9日

摘要

在临床工作中, 相当一部分出血性疾病由获得性维生素K依赖性凝血因子缺乏症(acquired deficiency of vitamin K-dependent clotting factors, ADVKCF)所致, 其可能原因包括维生素K (vitamin K)的合成障碍、吸收减少及维生素K拮抗剂的过量摄入等。常见的临床表现为各个部位不同程度的出血, 该病在治疗过程中由于维生素K种类及剂量的选择不同可能造成该病不同的治疗效果, 本文将就此进行综述。

关键词

获得性维生素K依赖性凝血因子缺乏症, 维生素K, 凝血因子, 维生素K拮抗剂

Progress in the Diagnosis and Treatment of Acquired Vitamin K-Dependent Coagulation Factor Deficiency

Wenshu Yang, Yongping Li*

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Apr. 6th, 2022; accepted: Apr. 29th, 2022; published: May 9th, 2022

Abstract

A significant proportion of bleeding disorders in clinical work are caused by acquired deficiency of vitamin K-dependent clotting factors (ADVKCF), which may be caused by disorders of vitamin K synthesis, decreased absorption, and excessive intake of vitamin K antagonists. Common clinical manifestations are different degrees of bleeding in various parts, and the disease may have dif-

*通讯作者。

ferent therapeutic effects due to different types and doses of vitamin K during treatment, and this article will review this article.

Keywords

Acquired Deficiency of Vitamin K-Dependent Clotting Factors, Vitamin K, Clotting Factor, Vitamin K Antagonists

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症(acquired deficiency of vitamin K-dependent clotting factors, ADVKCF)是常见的急性凝血功能障碍性疾病,指一些显著凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)明显延长的原因未明的出血性疾病,维生素 K 治疗对其有效,但是停药后容易复发。本文通过简述此病的病因、临床表现、诊断、治疗、预防等方面,以期在临床诊疗过程中早期诊断该病,尽早干预,获得较好的疗效。

2. 维生素 K

维生素 K (vitamin K)是一种参与肝细胞微粒体羧化酶的辅酶,其本质的化学结构为 2-甲-1, 4-萘醌的衍生物。肝脏内的凝血因子 II、VII、IX、X 和蛋白 S、C 的激活均需依赖维生素 K 使其谷氨酸羧基化,最终发挥作用。维生素 K 可分为天然合成和人工合成,天然维生素 K 为脂溶性维生素,其来源有: 1) 绿叶蔬菜的 K₁; 2) 腐败的鱼、肉或肠道微生物合成的 K₂。人工合成的是水溶性维生素 K₃、K₄。维生素 K 因性质不同,导致其吸收方式及部位不同,维生素 K₁、K₂ 为脂溶性维生素,主要依赖于胆汁吸收,通常在肝内迅速代谢,经胆道及肾脏排泄。而维生素 K₃、K₄ 则不需经胆汁代谢,经口服后在肝脏中吸收利用[1] [2]。

3. 病因

1) 合成障碍: a) 肝脏是凝血因子合成的主要部位,急性或慢性肝脏疾病均可能引起多种凝血因子合成障碍,如各类病毒性肝炎、药物或毒物所致肝损害、肝硬化及肝癌等疾病,且各种凝血因子缺乏程度与肝病的严重程度相关;其中又以 VII 因子缺乏出现得最早,是肝实质性损害的敏感指标[3] [4] [5]。b) 部分肝炎病人在治疗过程中使用两种抗病毒药物时[6] [7],出现了自身免疫性疾病,从而导致相关因子的过度免疫性灭活。

2) 吸收不良: a) 当发生阻塞性黄疸、胆瘘、胆汁分泌不足时,因伴有不同程度的胆汁淤积,诱发肠道菌群紊乱,导致维生素 K 吸收减少[8]。b) 肠道为维生素吸收的主要场所,当肠瘘、慢性腹泻、广泛肠切除等肠道疾病发生时,使得肠道功能紊乱,影响维生素 K 的吸收[9]。c) 脂肪摄入被严格限制。d) 长期使用抗生素: ① β -内酰胺类抗生素等抗菌药物多经胆道排泄,长时间或过量使用该类药物时会抑制肠道正常菌群,其中大肠杆菌作为维生素 K 合成的主要菌群,因此肠道菌群的紊乱会间接抑制肠道内维生素 K 产生及吸收。② 含有 N-甲基硫化四氮唑侧链的头孢类抗生素其结构与谷氨酸类似,因此在维生素 K 依赖性羧化反应的过程中会起抑制作用,减少了维生素 K 的产生[10] [11] [12] [13]。

3) 维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)的应用在没有严重肝脏疾病或吸收不良综合征的情况下, 与所有维生素 K 依赖凝血因子特异性缺乏相关的获得性出血性疾病很可能是由于意外或故意摄入 VKA 所致[14] [15]。维生素 K 发挥作用是通过维生素 K 结构中的对苯二酚被氧化成为了维生素 K 2,3-环氧化物, 然后维生素 K 环氧化物还原酶(vitamin K epoxide reductase, VKOR)将维生素 K 环氧化物还原为维生素 K 的形式, 上述物质均作为维生素 K 循环的一部分。当维生素 K 耗尽或 VKOR 被 VKA 抑制时, 维生素 K 依赖性因子翻译 γ -羧化停止, 相关物质不能与 Ca^{2+} 结合, 从而影响凝血因子的合成, 就会出现相应的临床症状。与此同时维生素 K 环氧化物与维生素 K 的比值可反映维生素 K 转化过程的抑制程度[14]。我们常见的 VKA 可分为: ① 4-羟基香豆素: 第一代华法林, 第二代溴鼠灵、溴敌隆等; ② 茚满二酮: 敌鼠、氯鼠酮、敌鼠钠等。4-羟基香豆素中第一代抗凝药为慢性毒物作用, 第二代被称之为超级华法林(long-acting anticoagulant rodenticides, LAARs)起急性毒物作用[15] [16] [17]。在降低维生素 K 依赖性凝血因子活性水平中 LAARs 的效力是华法林的 100 倍[17]。究其原因可能是 LAARs 具有体内半衰期长、脂肪溶解度高、分布体积大、在肝脏中浓度高、血浆消失率慢和对 VKOR 具有更强的亲和力等特点。同时 LAARs 毒性增强也可能是由于一些苯环的加入产生强烈的疏水性以致增加了组织的积累和滞留, 延长了在肝脏的蓄留时间, 增加了对 VKOR 的抑制, 这也解释了为何 LAARs 具有超长的生物半衰期[14] [15]。

4) 消耗增加在弥漫性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation, DIC)发生时内源性、外源性凝血因子活化启动, 以致大量凝血因子被消耗而严重缺乏[18] [19]。

4. 新生儿维生素 K 缺乏性出血症(Vitamin K Deficiency Bleeding, VKDB)又称新生儿出血症(Hemorrhagic Disease of Newborn, HDN)

病因

1) 储存量少: ① 孕期母亲体内的维生素 K 在胎盘中的转运效果不佳, 以致于维生素 K 很少能够通过胎盘到达胎儿体内; ② 新生儿因肝脏功能不够成熟, 肝脏内维生素 K 储存量较少, 而现有的维生素 K 相对半衰期较短导致利用率降低; 2) 摄入不足: ① 母乳中所含的维生素 K 太少, 不能满足新生儿的生理需求; ② 部分患儿长期饥饿或长期肠外营养、摄入的食物过少不能获得足够的维生素 K; 3) 合成少: 新生儿的肠道菌群未成熟建立, 或因使用了广谱抗生素抑制正常的肠道菌群, 抑制了维生素 K 有效合成; 4) 吸收少: 有的患儿因存在先天性疾病如胆道闭锁等或长期慢性腹泻, 导致维生素 K 的吸收受阻; 5) 母亲特殊用药史: 部分母亲在产前曾应用过一些药物如抗结核药、抗惊厥药、抗凝药等诱导了肝细胞内线粒体酶增加, 加速了维生素 K 的降解氧化或阻断了维生素 K 的循环从而导致了维生素 K 缺乏[20] [21]。

5. 临床表现

ADVCKF 是临床中不明原因出血疾病的病因之一, 常见的临床表现为多部位不同程度的出血。其中以皮肤、粘膜出血最为常见, 如皮肤瘀点、瘀斑, 齿龈或口腔粘膜出血, 鼻出血等; 血尿、月经增多、黑便、手术或外伤后创口渗血或出血, 深部血肿和关节腔出血; 严重者可能为腹膜后出血、颅内出血等, 而颅内出血为常见死亡原因。在超级华法林中毒时出血的情况常出现于接触后 3 至 9 天, 慢性或长期暴露则在数月内出现间歇性出血[17]。

新生儿出血按发病年龄可分为早期(出生后 <24 小时, 包括分娩时)、典型(2~14 天)和晚期(2~12 周), 可表现为轻微的皮肤出血、鼻出血、脐带残端渗血、消化道出血及血尿, 皮肤受压部位或穿刺部位出血等, 严重者可能出现内脏广泛出血、颅内出血, 甚至死亡。

6. 诊断

ADVCKF 诊断标准包括: 1) 有过量服药史或可疑鼠药中毒史、不同程度的出血症状、伴 PT 或 APTT 明显延长者; 2) 实验室指标: PT、APTT 延长, 凝血因子 II、VII、IX、X 活性减低; 纤维蛋白原、血小板计数、凝血酶时间正常; 3) 外周血中检测出长效抗凝物质(如鼠药等); 4) 应用维生素 K 或凝血因子治疗有效; 5) 同时排外遗传性凝血因子缺乏症; 6) 有条件者可完善维生素 K 浓度测定、相关物质血药浓度检测等[22] [23]。

在新生儿出血症中 PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence/antagonism, PIVKA-II)为反映患儿机体维生素 K 缺乏状态和评估维生素 K 疗效简单而准确的生化标准, 是诊断新生儿出血症的金标准[22] [24]。

7. 治疗

ADVCKF 的治疗原则是根据不同发病机制采取不同措施, 积极治疗原发疾病, 同时给予维生素 K 作为治疗和预防。

在使用维生素 K 时患者可采用的治疗方式有口服、皮下注射、肌肉注射或静脉注射, 如患者出血严重时则禁止采用肌肉注射。在一些文献中有学者[17] [25]认为: 选择不同治疗方式在逆转维生素 K 拮抗剂中毒效果的比较中, 静脉注射在 6 小时和 12 小时内纠正 INR (international normalized ratio, INR)的速度更快, 但静脉注射和口服两种方式在 24 小时内达到的效果是相同的, 同时两者都优于皮下给药。

在 ADVCKF 患者发生严重出血时短期内维生素 K 的应用常不能立即发挥明显作用, 因此常先静脉输注凝血酶原复合物(15 至 20 U/Kg)或新鲜血浆(15 至 20 ml/(kg·d))补充凝血因子, 以便迅速提升凝血因子水平[26]。

对于胆汁淤积及吸收不良患者通常以维生素 K₁ 5 至 10 mg, 每天肌肉注射或皮下注射, 或选择稍大剂量 25 至 50 mg 维生素 K₁ 静脉缓慢注射, 后期根据患者病情变化继续调整或维持治疗[19]。

部分肝脏疾病患者中在积极治疗原发疾病的基础之上, 应用维生素 K₁ 10 至 30 mg/d 可以有效改善出血情况, 缩短凝血酶原时间[19]。

在维生素 K 拮抗剂中毒的患者中如因药物过量导致出血的患者则应立即停用相关药物。在使用或不使用凝血因子或新鲜冰冻血浆的基础上, 静脉注射或口服一定剂量维生素 K, 待患者凝血功能恢复后又以一定剂量的维生素 K 维持性治疗。对于使用维生素 K 种类和剂量, 不同的学者有不同的见解。如在治疗初期使用少量维生素 K 即能抑制出血症状, 说明凝血功能已全部需要外源性的维生素 K 供给。在临床生活中常使用维生素 K₁ 来进行治疗, 有报道的给药范围为 0.1 至 3 mg/(kg·d), 每日可分为 2 或 4 次给药, 患者应每天至少接受两次治疗, 定期持续监测的凝血功能和全身出血症状, 并根据复查的检验结果及临床表现调整给药剂量范围 10 至 800 mg/d 不等; 在后期每天至少也需超过 100 mg 的维生素 K 才能维持正常的凝血酶原时间[17]。同时也有部分学者[27] [28]建议采用序贯疗法, 在治疗早期即采用 60 至 240 mg/d 的维生素 K₁ 静脉注射治疗, 至患者出血症状消失且凝血功能恢复正常, 后以维生素 K₄ 60 mg/d 口服继续维持治疗。他们认为同时应用两种维生素 K 使得短期治疗时间内治疗效果更显著。因大剂量应用维生素 K 能够较快的维持肝细胞内线粒体酶的稳定性。在出血症状停止、凝血功能恢复正常后仍需长期、稍高剂量的维生素 K 持续治疗, 常用的维持剂量为 100 mg/d, 同时定期复查凝血功能, 遵医嘱逐渐减停[29] [30]; 若自行减药或停药出血症状可能“反弹”。

在治疗过程中需注意静脉注射维生素 K 时很可能出现过敏反应, 静脉注射维生素 K 过快可能导致面部潮红、出汗、胸闷、支气管痉挛、心动过速甚至血压下降等症状的出现, 严重时危及生命。因此强调使用维生素 K 时, 其注药速度每分钟不超过 1 mg [1] [17] [31]。

就新生儿出血症的治疗来说, 建议出生时即预防性单次肌肉注射 0.5 至 2 mg 或口服 2 至 4 mg 维生素 K₁。但注意不应给正在发生出血的婴儿进行肌肉注射治疗, 因为在注射部位可能会形成较大的血肿而影响治疗[32]。有消化道出血的患儿应暂时禁食同时肠外营养; 颅内压增高者可酌情使用脱水剂[24]。

对于出血严重的患儿, 应立即输注新鲜血浆(10 至 20 ml/kg)或凝血酶原复合物(10 U/kg), 以达到迅速止血的目的。至于两者的选择, 有观点认为血浆是治疗非危及生命的出血事件的首选产品, 而凝血酶原复合物浓缩物应考虑用于治疗危及生命的出血[32]。

8. 预防

在部分引起维生素 K 缺乏的病因中, 如肝病、阻塞性黄疸、吸收不良综合等患者每周补充维生素 K。当孕妇在孕期如有服用华法林等抗凝药物或抗惊厥药物者则应在预产期前予孕妇维生素 K 治疗, 或可将华法林改为肝素抗凝治疗[32] [33]。对新生儿来说应在出生即口服或肌注维生素 K₁, 而纯母乳喂养儿在出生后 3 个月内仍需每天口服 5 至 50 ug 的维生素 K₁, 或可在出生后的头几周多次口服, 或者其母每日适当补充维生素 K, 以防止新生儿出血症晚发型出现。对于晚发型的预防中有观点认为后期重复口服方案的疗效略高于出生时单剂肌注维生素 K, 但仍明显低于出生时单剂口服维生素 K, 因此出生即口服维生素 K 对于晚发型的新生儿出血症预防效果更佳[20]。

9. 结论

ADVCKF 为常见凝血功能障碍原因之一, 该病常见的病因为合成障碍、吸收不良及相关抗凝血酶原药物的应用, 其主要的诊断条件是相关凝血指标(如 PT、APTT)出现明显延长, 同时应用维生素 K 治疗效果明显。在该类患者的治疗中常采用维生素 K 静滴或口服, 必要时联合间断使用新鲜血浆输注等治疗方式。在较多外文献中有学者[29] [34] [35]认为在开始治疗时即使用较大剂量的维生素 K₁, 在后续巩固治疗期间仍用稍大剂量的维生素 K₁进行巩固维持治疗, 直至患者凝血功能稳定, 能较大的减少患者后期出血风险, 能得到较好的疗效。因此在治疗过程应根据患者自身情况选择适合剂量维生素 K, 减少患者出血风险, 以期减低患者住院时长及住院次数。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目资助。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知: 化学药与生物制品卷[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 367-368.
- [2] Yang, R., Zhang, X., Wei, W., et al. (2010) Relationship between Acquired Deficiency of Vitamin K-Dependent Clotting Factors and Hemorrhage. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, **30**, 312-317. <https://doi.org/10.1007/s11596-010-0348-1>
- [3] Marks, P.W. (2013) Hematologic Manifestations of Liver Disease. *Seminars in Hematology*, **50**, 216-221. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.003>
- [4] 赵波. 不同 Child-Pugh 分级肝硬化患者凝血功能改变及与血清肿瘤标志物相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(4): 647-649.
- [5] 邓家栋, 杨崇礼, 杨天楹, 等. 临床血液学[M]. 上海: 科学技术出版社, 2001: 1434-1435.
- [6] 殷杰, 王兆钺. 维生素 K 依赖性凝血因子的临床意义[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(1): 1-4.
- [7] Docea, A.O., Gofita, E., Calina, D., et al. (2016) Autoimmune Disorders Due to Double Antiviral Therapy with Peginterferon and Ribavirin in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Farmacia*, **64**, 605-611.
- [8] 丁继红. 胆道疾病测定凝血酶原时间的应用价值[J]. 中国实用医药, 2013, 8(5): 144-145.

- [9] 王景明. 消化系统疾病的血液学改变[J]. 医师进修杂志, 2002, 25(12): 5-7.
- [10] 张燕, 赵娜. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致凝血功能障碍 1 例[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(58): 210+221.
- [11] 肖飞, 彭艳, 孙杰. 抗生素致全身多系统出血: 1 例报告并文献复习[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(10): 778-780.
- [12] 楼小华, 黄明伟, 严建平. 药物致获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症分析[J]. 浙江临床医学, 2017, 19(1): 107-108.
- [13] 李莞婷. 抗生素致凝血功能障碍 1 例临床分析[J]. 中国社区医师, 2015(31): 95-96.
- [14] Weitzel, J.N., Sadowski, J.A., Furie, B.C., *et al.* (1990) Surreptitious Ingestion of a Long-Acting Vitamin K Antagonist/Rodenticide, Brodifacoum: Clinical and Metabolic Studies of Three Cases. *Blood*, **76**, 2555-2559. <https://doi.org/10.1182/blood.V76.12.2555.2555>
- [15] Feinstein, D.L., Akpa, B.S., Ayee, M.A., *et al.* (2016) The Emerging Threat of Superwarfarins: History, Detection, Mechanisms, and Countermeasures. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1374**, 111-122. <https://doi.org/10.1111/nyas.13085>
- [16] Wojciechowski, V.V., Calina, D., Tsarouhas, K., *et al.* (2017) A Guide to Acquired Vitamin K Coagulopathy Diagnosis and Treatment: The Russian Perspective. *DARU Journal of Pharmaceutical*, **25**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s40199-017-0175-z>
- [17] King, N. and Tran, M.H. (2015) Long-Acting Anticoagulant Rodenticide (Superwarfarin) Poisoning: A Review of Its Historical Development, Epidemiology, and Clinical Management. *Transfusion Medicine Reviews*, **29**, 250-258. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2015.06.002>
- [18] Boral, B.M., Williams, D.J. and Boral, L.I. (2017) Disseminated Intravascular Coagulation. *American Journal of Clinical Pathology*, **146**, 670-680.
- [19] 贝内特·普拉姆. 西塞尔内科学[M]. 第 20 版. 西安: 世界图书出版公司, 1999: 1484-1491.
- [20] Schulte, R., Jordan, L.C., Morad, A., *et al.* (2014) Rise in Late Onset Vitamin K Deficiency Bleeding in Young Infants Because of Omission or Refusal of Prophylaxis at Birth. *Pediatric Neurology*, **50**, 564-568. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.013>
- [21] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕, 等. 实用新生儿学[M]. 第四版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 639-642.
- [22] Card, D.J., Gorska, R. and Harrington, D.J. (2020) Laboratory Assessment of Vitamin K Status. *Journal of Clinical Pathology*, **73**, 70-75.
- [23] Schmeits, P.C.J., *et al.* (2009) Investigating Unexpected INRs: In Search of the Culprit Adherence, Interactions, Genetics, and Superwarfarin. *The Netherlands Journal of Medicine*, **67**, 76-78.
- [24] 诸福棠, 胡亚美, 江载芳, 等. 实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 505-506.
- [25] Chong, Y.K. and Mak, T.W. (2019) Superwarfarin (Long-Acting Anticoagulant Rodenticides) Poisoning: from Pathophysiology to Laboratory-Guided Clinical Management. *Clinical Biochemist Reviews*, **40**, 175-185. <https://doi.org/10.33176/AACB-19-00029>
- [26] 张之南, 郝玉书, 赵永强, 等. 血液病学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1338-1343.
- [27] 王浩, 郭丽英, 宋艳萍, 等. 序贯治疗对获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症的临床疗效分析[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(10): 42-45.
- [28] 崔晓萍, 陆丽娜, 段佩霞, 等. 常规与序贯治疗对获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症的临床疗效对比研究[J]. 当代医学, 2016(1): 33-34.
- [29] Kapadia, P. and Bona, R. (2008) Acquired Deficiency of Vitamin K-Dependent Clotting Factors due to Brodifacoum Ingestion. *Connecticut Medicine*, **72**, 207-209.
- [30] Zupancic-Šalek, S., Kovacevic-Metelko, J. and Radman, I. (2005) Successful Reversal of Anticoagulant Effect of Superwarfarin Poisoning with Recombinant Activated Factor VII. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **16**, 239-244. <https://doi.org/10.1097/01.mbc.0000169215.70184.56>
- [31] 陈新谦, 金有豫, 汤光, 等. 新编药理学[M]. 第 18 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 616-617.
- [32] Andrew, M. (1997) The Relevance of Developmental Hemostasis to Hemorrhagic Disorders of Newborns. *Seminars in Perinatology*, **21**, 70-85. [https://doi.org/10.1016/S0146-0005\(97\)80022-5](https://doi.org/10.1016/S0146-0005(97)80022-5)
- [33] 林为果, 王吉耀, 葛均波, 等. 实用内科学[M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 1865.
- [34] Boettcher, S., Wacker, A., Moerike, K., *et al.* (2011) Acquired Coagulopathy Caused by Intoxication with the Superwarfarin-Type Anticoagulant Rodenticide Flocoumafen. *European Journal of Haematology*, **86**, 173-175.

- <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01550.x>
- [35] Tsutaoka, B.T., Miller, M., Fung, S.M., *et al.* (2003) Superwarfarin and Glass Ingestion with Prolonged Coagulopathy Requiring High-Dose Vitamin K₁ Therapy. *Pharmacotherapy*, **23**, 1186-1189.
<https://doi.org/10.1592/phco.23.10.1186.32755>