

获得性凝血因子V缺乏症1例并文献复习

文 琼, 高 燕, 张姝敏, 王吉波*

青岛大学, 山东 青岛

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月30日

摘 要

目的: 探讨获得性凝血因子V缺乏症(acquired factor V deficiency, AFVD)的临床特点, 病因诱因及治疗方法。方法: 报告一例AFVD患者的诊治经过, 以“AFVD”、“狼疮抗凝物”、“抗磷脂抗体综合征”的中英文为检索词分别在PubMed、CNKI和万方数据知识服务平台检索国内外相关病例, 总结AFVD的临床特点、治疗方案及相关诱因。结果: 本文报道1例胃癌术后患者凝血功能发生异常, 反复发生鼻出血, 症状持续1月余并不断加重, 医院就诊查血常规: 凝血酶原时间(PT) 54.90 s, 抗凝血酶III (AT-III) 51.40%, 活化部分凝血活酶时间(APTT) 144.70 s, PT国际标准化比值(PT-INR) 4.69 INR, PT百分活度(PT%) 21.90%, APTT比值4.67R。进一步检查发现狼疮抗凝物(+), 凝血因子V明显减少(1%), 最终确诊为获得性凝血因子V缺乏症。通过PubMed、CNKI和万方数据知识服务平台检索, 共检索到文献206篇, 选取2014年到2022年其中9例病例进行临床特点分析, 发现出血症状从轻微的粘膜出血到严重的和危及生命的出血均有发生, 与凝血因子V水平无明显相关。结论: AFVD是一种罕见的凝血功能异常, 通常难以通过单一的病因解释AFVD的发生, 治疗上, 可以通过血浆置换与免疫抑制治疗使AFVD患者获益。

关键词

获得性凝血因子V缺乏症, 狼疮抗凝物, 免疫抑制剂, 糖皮质激素

Acquired Factor V Deficiency: A Case Report and Literature Review

Qiong Wen, Yan Gao, Shumin Zhang, Jibo Wang*

Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 26th, 2022; accepted: Dec. 21st, 2022; published: Dec. 30th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the clinical features, etiological factors, and treatment of acquired factor

*通讯作者。

V deficiency (AFVD). Methods: This paper reports the diagnosis and treatment of a patient with AFVD. In addition, the Chinese and English search terms of “AFVD”, “lupus anticoagulant” and “antiphospholipid antibody syndrome” were used to search the relevant cases in PubMed, CNKI and Wanfang data knowledge service platform in order to summarize the clinical characteristics, treatment and related causes of AFVD. **Results:** In this paper, we report a case of a postoperative gastric cancer patient with abnormal coagulation function and recurrent nosebleeds, with symptoms persisting for more than one month and worsening, who presented to the hospital for blood coagulation routine: prothrombin time (PT) 54.90 s, antithrombin III (AT-III) 51.40%, activated partial thromboplastin time (APTT) 144.70 s, PT international normalized ratio (PT-INR) 4.69 INR, PT percent activity (PT%) 21.9%, APTT ratio 4.67R. Further examination revealed lupus anticoagulant (+) and a significant decrease in coagulation factor V (1%), resulting in a diagnosis of acquired coagulation factor V deficiency. A total of 206 publications were retrieved through PubMed, CNKI, and Wanfang Database. Nine of the cases from 2014 to 2022 were selected for clinical characteristics analysis, which revealed that bleeding symptoms ranged from mild mucosal bleeding to severe and life-threatening bleeding, with no significant correlation with coagulation factor V levels. **Conclusions:** AFVD is a rare coagulation abnormality that is often difficult to explain by a single etiology, and treatment can benefit patients with AFVD through plasma replacement with immunosuppressive therapy.

Keywords

Acquired Factor V Deficiency, Lupus Anticoagulant, Immunosuppressants, Glucocorticoids

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

AFVD (acquired factor V deficiency, AFVD), 也被称为 Owren 病或副血友病, 是一种罕见的出血疾病 [1]。保罗·欧伦博士于 1943 年在挪威首次发现了这种疾病。该疾病的表现与其他因子缺乏症类似, 症状从轻微的粘膜出血到严重的和危及生命的出血均有发生。根据文献报道, 出血的严重程度一般与因子 Va 水平相关, 然而, 有些患者即使 Va 因子水平低于 1%, 也只会出现轻微出血症状 [2]。我们根据血浆中 V 因子的百分比, 可将 V 因子缺乏分为轻度、中度和重度(分别为 10%, 1%~10%, <1%) [3]。

2. 对象与方法

2.1. 1 例 AFVD 患者资料收集

2022 年 11 月 30 日我院收入 1 例 AFVD, 收集并分析其病史、体格检查、实验室检查、诊治过程与转归等临床资料。

2.2. 文献检索

以“获得性凝血因子 V 缺乏症”“狼疮抗凝物”“抗磷脂抗体综合征”的中英文为检索词分别在 PubMed、CNKI 和万方数据知识服务平台检索国内外相关病例, 检索日期为起始至 2022 年 11 月, 选取 2014 年到 2022 年其中 9 例病例, 总结 AFVD 的临床特点、相关诱因和治疗方案。

3. 结果

3.1. 1 例 AFVD 患者临床资料

3.1.1. 病史及体格检查

本例患者为老年男性, 71 岁。因“反复鼻出血 1 月”于 2021 年 11 月 30 日收入青岛大学附属医院血液科。既往有胃癌术后病史, 于 2017 年 2 月因“胃恶性肿瘤(低分化腺癌)”在全麻行根治性远端胃大部切除术 + 胰腺囊肿开窗术, 术后规律行 6 疗程 SOX 化疗。输血多次, 多次输血均为化疗骨髓抑制期支持输血, 最后一次输血为此次反复鼻出血就诊我院急诊时输血, 最后一次输血时间为 2021 年 11 月 29 日, 输注血浆及冷沉淀, 无输血反应, 血型为 A。吸烟 40 余年, 10~20 支/天, 现已戒烟 5 年, 有饮酒史 4 年, 平均 250 ml 高度白酒/天, 近 4 天未饮酒。结婚年龄 29 岁, 育有 1 女, 配偶及女儿均体健。父母已故, 死因不详, 有 3 妹, 均健在。患者 11 月初无明显诱因出现鼻出血, 多于凌晨 2~3 点左右出现, 为鲜红色血液, 出血量不等, 填塞压迫约 4~5 分钟可止血, 反复出血, 2~3 次/周, 未诊治。1 周前症状加重, 出现头痛, 伴恶心, 无其他伴随症状, 2021 年 11 月 26 日于我院急诊就诊, 查鼻窦 CT 提示鼻窦炎, 血凝常规(见表 1): PT 54.90 s, AT-III 51.40%, APTT 144.70 s, PT-INR 4.69 INR, PT% 21.90%, APTT 比值 4.67R。给予补充维生素 K、输注血浆、冷沉淀等治疗无明显好转。

体格检查: 无明显阳性体征。

Table 1. Routine changes of blood coagulation before and after treatment

表 1. 治疗前后血凝常规变化

检测时间	PT (s)	APTT (s)	AT-III (%)	PT-INR (INR)	PT 百分活度(%)	APTT 比值(R)	TT 比值(R)
	(10~14)	(22~38)	(75~125)	(0.8~1.2)	(70~200)	(0.92~1.4)	(0.93~1.53)
2017/3/28	12.7	36	72	1.08	79	1.44	1.23
2019/11/29	16.7	37.9	63.7	1.43	71.9	1.33	1.37
2021/11/26	54.9	144.7	51.4	4.69	21.9	4.67	1.12
2021/11/29	57.2	171.4	68.1	4.89	21	5.68	1.15
2021/11/30	43.2	138.5	60	3.69	18	4.86	1.16
2021/12/2	57.6	158.6	51.5	4.92	20.8	5.25	1.17
2022/1/2	14.7	36.1	77.2	1.26	81.6	1.2	1.19
2022/1/19	12.4	31.2	88.6	1.06	96.8	1.03	1.05

注: 患者于 2021-11-29 输注血浆及冷沉淀, 于 2021-12-21 开始服用激素及环磷酰胺, 2022-01-02 为患者用药后首次复查。

3.1.2. 实验室检查

入院前 2021 年 11 月 26 日血凝常规(见表 1): PT 54.90 s, AT-III 51.40%, APTT 144.70 s, PT-INR 4.69 INR, PT% 21.90%, APTT 比值 4.67R, 入院生化、电解质、血常规、尿便常规未见异常。2021-11-30 血凝常规: PT 43.20 s, AT-III 60.00%, APTT 138.50 s。X、IX、VIII 因子活性测定: IX 因子活性 60.70% (70%~120%), X 因子活性 49.80% (70%~120%), VIII 因子活性正常。免疫指标如下, 抗核抗体及滴度测定: 抗核抗体弱阳性(1:100), 补体测定: 补体 C4, 0.09 g/L (0.1~0.4 g/L), 补体 C3 0.50 g/L (0.9~1.8 g/L), 免疫球蛋白测定(血): 免疫球蛋白 G 19.10 g/L (7~16 g/L), 免疫球蛋白 A 4.58 g/L (0.7~4.0 g/L), 免疫球蛋白 E > 1130.00 IU/ml (0~100 IU/ml), 抗中性粒细胞胞浆抗体测定、抗磷脂抗体测定、ENA 酶谱: 未见明

显异常。肿瘤筛查：男性肿瘤标志物筛查：癌胚抗原 5.17 ng/ml (0~3.4 ng/ml)。2021-12-02 PET/CT 检查：提示右侧腮腺深面略高密度结节，代谢明显增高 SUVmax 约 8.4，双侧锁骨区略增大淋巴结，部分代谢轻度增高，SUVmax 约 2.2。

3.1.3. 诊疗过程及预后

患者就诊我院急诊急查血凝常规，PT 及 APTT 明显延长，较正常值延长 3 倍，急诊给予患者输注血浆及冷沉淀，血凝改善不明显，排查肿瘤及免疫指标轻微异常，不能解释患者严重的血凝异常。入院后给予患者酚磺乙胺止血并补充维生素 K 预防出血发生。输注维生素 K 后患者血凝未得到改善。为进一步排查患者出血原因给予患者外送抗磷脂抗体全套及凝血因子全套示：狼疮抗凝物 5.4 (0.8~1.2)，凝血因子 V 活性测定：1% (50%~120%)，凝血因子 XII 活性测定：39.9% (50%~120%)。患者外送血检结果为患者和正常人血浆 1:1 混合后，DRVVT (蛇毒试验)筛选 4.4，DRVVT 确认 2.6，DRVVT 比值 1.7，结论：提示狼疮抗凝物存在，SCT 筛选 2.21，SCT 确认 1.42，SCT 比值 1.56，结论：提示亢凝物存在。结合患者 DRVVT 和 SCT 检测结果，考疮抗凝物存在合并凝血因子缺乏。2021 年 12 月 21 日开始给予患者醋酸泼尼松 30 mg bid 联合环磷酰胺 50 mg bid 治疗原发病，辅以保胃补钙治疗，治疗过程中患者未再次发生鼻出血，门诊随访 1 月后血凝逐渐恢复至正常水平，逐渐减停激素及环磷酰胺，随访至今血凝正常，未再发生出血事件。

3.2. 文献复习

Table 2. Clinical characteristics, treatment plan and outcome of AFVD patients reported in the literature

表 2. 文献报道中 AFVD 患者的临床特点、治疗方案及结局

病例序号	性别	年龄	出血部位	可能病因	PT (S)	APTT (S)	凝血因子 V 含量(%)	对因治疗	结局
1 [4]	女	68 岁	血尿和下肢及臀肌血肿	特发性	未提及	未提及	1%	泼尼松 + 环磷酰胺	痊愈
2 [5]	男	90 岁	摔伤后皮肤大片瘀斑，CT 证实为肌内血肿		40.4	287.7	<1.0	甲强龙静滴，过渡到泼尼松	痊愈
3 [6]	女	79 岁	脑出血	抗生素?	60	120	3%	泼尼松	死亡
4 [7]	男	71 岁	术前筛查血凝异常，无出血症状		6.97	167	3%	泼尼松	痊愈
5 [8]	男	47 岁	浆膜腔出血性积液	淋巴液引流	52.8	180.1	2%	免疫球蛋白 + 因淋巴漏行淋巴管引流	痊愈
6 [9]	男	89 岁	动静脉瘘术后出血	感染和药物	76.6	86.1	<1.0%	泼尼松龙	痊愈
7 [10]	男	63 岁	外伤术后血肿	抗生素、手术、输血	66	>140	6%	甲泼尼龙联合免疫球蛋白无效，更换为甲泼尼龙联合环磷酰胺	痊愈
8 [11]	男	51 岁	口腔黏膜出血	手术、抗生素	30	167.5	2%	泼尼松龙	痊愈
9 [12]	男	64 岁	血尿，鼻扁桃体出血，牙龈出血和右下肢血肿		113.8	>180	2%	甲泼尼龙	痊愈

4. 讨论

AFVD 是由于凝血因子 V 抑制物的存在引起的一种罕见的凝血障碍性疾病, 目前全球已记录了约 200 例病例。AFVD 的发病率极低, 每年每百万人 0.023~0.09 例[13]。AFVD 的形成是由感染, 使用抗生素和其他药物, 手术和疾病引起的, 包括恶性肿瘤和自身免疫性疾病[13] [14] (见表 2)。关于 AFVD 病因至今尚未清楚, 结合本例患者, 老年男性, 既往胃恶性肿瘤病史, 多次输血病史, 目前该病例 AFVD 病因有可能为早期肿瘤复发或反复输血。该病例发病前 3 年确诊胃低分化腺癌, 手术并化疗治疗, 期间因反复化疗骨髓抑制多次输血, 输血与此次发病时间间隔较长, 并且患者 2019 年血凝常规为正常, 输血产生凝血因子抑制物可能性小。给予患者完善免疫检查, 抗核抗体 1:100 (弱阳性), 风湿科医师会诊不考虑自身免疫病, 此次入院高度怀疑患者肿瘤复发, 行 PET-CT 检查发现颈部淋巴结摄取增高, 未行穿刺活检未行胃镜检查, 未确切证实肿瘤复发, 有可能为患者早期肿瘤, 肿瘤细胞可产生抗多种自身抗原的抗体, 其中可能包含抗凝血因子 V 抗体, 从而诱发 AFVD [15]。

AFVD 临床表现各异, 从仅血凝异常而无出血症状到皮肤粘膜或内脏出血, 其中无出血表现的患者约占 40%, 其余患者可以表现为手术伤口出血、尿血、鼻出血、牙龈出血、血肿、脑出血[15]。本例患者表现为反复鼻黏膜出血。

AFVD 因发病率低, 故治疗现无规范指南可供指导, 一般治疗对于无出血症状的患者无需治疗, 监测血凝。对于存在明确出血, 包括轻微的皮肤粘膜出血, 脑出血、消化道出血等重要内脏出血以及术后出血患者还应启动止血治疗, 治疗上建议输注新鲜血浆或维生素 K 预防及控制出血, 清除抗体的治疗推荐含激素的方案作为一线治疗, 联合环磷酰胺可增加有效率, 丙种球蛋白治疗效果不明显[8] [10], 有报道利妥昔单抗治疗成功的案例[16]。本例患者应用激素及环磷酰胺半月余血凝逐渐恢复正常, 与国内外其他报道病例治疗及预后符合(见表 2)。

AFVD 作为罕见病, 临床表现各异, 发病隐匿, 病因多样, 内脏出血死亡率高, 希望本例报道可以为临床诊疗提供思路。

利益冲突

本文报道获得患者同意, 无利益冲突。

参考文献

- [1] Ehtisham, M., Shafiq, M.A., Shafique, M., *et al.* (2021) Owren's Disease: A Rare Deficiency. *Cureus*, **13**, e17047. <https://doi.org/10.7759/cureus.17047>
- [2] Sei, M., Mizuguchi, M., Yagi, H., *et al.* (2022) Clinical Features of Five Cases of Acquired Factor V Deficiency. *Rinsho Ketsueki*, **63**, 733-739.
- [3] Bernal, S., Pelaez, I., Alias, L., *et al.* (2021) High Mutational Heterogeneity, and New Mutations in the Human Coagulation Factor V Gene. Future Perspectives for Factor V Deficiency Using Recombinant and Advanced Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 9705. <https://doi.org/10.3390/ijms22189705>
- [4] Vetri, D., Lumera, G., Tarascio, S., *et al.* (2020) A Case of Acquired Factor V Deficiency in Patient with Bleeding. *TH Open*, **4**, e77-e79. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402024>
- [5] Takemoto, K., Hamada, O., Kitamura, K., *et al.* (2019) Challenges in Management of Unusual Acquired Factor V Deficiency: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e15259. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015259>
- [6] Hirai, D., Yamashita, Y., Masunaga, N., *et al.* (2016) Acquired Factor V Inhibitor. *Internal Medicine*, **55**, 3039-3042. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6459>
- [7] Nakashima, K., Hari, Y., Takagi, H., *et al.* (2021) A Case of Mitral Valve Repair Complicated by Acquired Factor V Deficiency. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **69**, 874-876. <https://doi.org/10.1007/s11748-020-01567-0>
- [8] Zhao, W.B., Chen, Y.R., Luo, D., *et al.* (2019) Severe Serous Cavity Bleeding Caused by Acquired Factor V Deficiency Associated with Lymphatic Leakage in a Hemodialysis Patient: A Case Report. *World Journal of Clinical Cas-*

-
- es, 7, 2556-2561. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i17.2556>
- [9] Katsuren, E., Kohagura, K., Kinjyo, T., *et al.* (2022) Acquired Factor V Inhibitor with Erythema and Eosinophilia in a Patient with End-Stage Renal Disease. *CEN Case Reports*, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s13730-022-00725-y>
- [10] Wu, A.H., Manje Gowda, A., Peng, S., *et al.* (2020) Successful Management of Life-Threatening Pelvic Hemorrhage from Acquired Factor V Deficiency with Immunosuppressive Therapy. *Cureus*, 12, e9972.
- [11] Li, F., Shu, K., Liu, J., *et al.* (2019) Acquired Factor V Inhibitor with Symptoms and Titer of Inhibitor Differences: Report of Two Cases. *Acta Haematologica*, 141, 148-150. <https://doi.org/10.1159/000496080>
- [12] Wang, X., Qin, X., Yu, Y., *et al.* (2017) Acquired Factor V Deficiency in a Patient with a Urinary Tract Infection Presenting with Haematuria Followed by Multiple Haemorrhages with an Extremely Low Level of Factor V Inhibitor: A Case Report and Review of the Literature. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 28, 334-341. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000581>
- [13] Yamada, S. and Asakura, H. (2020) Acquired Factor V Inhibitor. *Rinsho Ketsueki*, 61, 791-798.
- [14] Knöbl, P. and Lechner, K. (1998) Acquired Factor V Inhibitors. *Baillière's Clinical Haematology*, 11, 305-318. [https://doi.org/10.1016/S0950-3536\(98\)80050-4](https://doi.org/10.1016/S0950-3536(98)80050-4)
- [15] 吴丹阳, 王晓雪, 潘登, 等. 肿瘤诱发获得性凝血因子V缺乏 1 例并文献复习[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(22): 4002-4005.
- [16] Yamada, Y., Miyakawa, Y., Sawano, M., *et al.* (2014) Successful Treatment of Severe Lung Hemorrhage Caused by Acquired Factor V Inhibitor with Rituximab. *Internal Medicine*, 53, 1083-1085. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1552>