

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

王浩¹⁾, 郭丽英²⁾, 宋艳萍¹⁾, 胡凯¹⁾, 李冬民³⁾

(1) 西安市中心医院西安市血液病研究所, 陕西 西安 710003; 2) 西安市第八医院功能科, 陕西 西安 710061; 3) 西安交通大学医学部遗传学与分子生物学系, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 分析序贯治疗对获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症 (ADVCKF) 的临床疗效. **方法** 选择获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症患者 44 例, 随机分为对照组及观察组, 分别有 21 例、23 例. 分别采用常规治疗及序贯治疗, 对治疗后凝血常规、凝血因子、凝血酶原前体蛋白 (PIVKA-II) 进行检测. **结果** 观察组及对照组治疗后 PT、INR、APTT、FII、FVII、FIX、FX 较治疗前有改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组治疗后 PT、INR、APTT、FII、FVII、FX 较对照组有改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 2 组治疗后 PIVKA-II 较治疗前有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组患者接受维生素 K4 治疗后 3 周 T2 时较对照组有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). **结论** 大剂量维生素 K 序贯疗法可有效治疗 ADVCKF, 对 PIVKA-II 及凝血常规、凝血因子进行监测有助于明确患者的病情变化.

[关键词] 获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症; 凝血因子; PIVKA-II; 序贯治疗

[中图分类号] R552 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 10-0042-04

Analysis of the Clinical Curative Effect of Sequential Treatment on Acquired Vitamin K Dependent Clotting Factor Deficiency

WANG Hao¹⁾, GUO Li-ying²⁾, SONG Yan-ping¹⁾, HU Kai¹⁾, LI Dong-min³⁾

(1) Xi'an Hematology Institute, Xi'an Center Hospital, Xi'an Shaanxi 710003; 2) The Function Department, Xi'an Eighth Hospital, Xi'an Shaanxi 710061; 3) Dept. of Medical Genetics and Molecular Biology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical curative effect on sequential treatment on acquired vitamin K dependent clotting factor deficiency (ADVCKF). **Methods** 44 ADVCKF patients were randomly divided into control group and observation group, there were 21 cases and 23 cases respectively. Patients in control group and observation group were given conventional treatment and sequential treatment, then the coagulation routine, clotting factors, prothrombin precursor protein (PIVKA-II) were tested. **Results** INR, APTT and PT, FII, FVII, FIX, FX of the observation group and control group after treatment were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). INR, APTT and PT, FII, FVII, FX of the observation group after treatment were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). PIVKA-II of the two groups after treatment were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$), the observation group at 3 weeks after vitamin K4 treatment were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** High-dose vitamin K sequential therapy can effectively treat ADVCKF, PIVKA-II and blood coagulation routine, blood coagulation factor monitoring could help to make clear the patient's condition changes.

[Key words] Acquired vitamin K dependent clotting factor deficiency; Clotting factor; PIVKA-II; Sequential treatment

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81370952)

[作者简介] 王浩 (1974~), 男, 陕西户县人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事临床血液病学工作.

[通讯作者] 李冬民. E-mail: lidongm@mail.xjtu.edu.cn

获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症是较为少见的血液系统疾病之一, 发病原因多与香豆素类药物过量或鼠药中毒有关^[1]. 由于部分患者缺乏明确的中毒史, 且中毒后到出血发生有一段时间的潜伏期, 症状可表现为血尿、深部肌肉及关节腔出血^[2], 严重者可发生内脏、颅内出血等, 来势凶险, 因而极易延误治疗的时机, 且部分患者出现维生素 K 依赖性凝血因子合成长时间受抑制^[3], 在给予常规治疗剂量维生素 K1 的基础上加用口服维生素 K4 有助于促进血浆凝血酶原时间 (PT) 等指标恢复正常. 因此, 笔者对 2007 年 1 月至 2013 年 12 月西安市中心医院西安市血液病研究所收治的 44 例维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症患者采用序贯治疗, 取得较好的临床疗效, 现报告如下.

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2007 年 1 月至 2013 年 1 月西安市中心医院西安市血液科接诊的维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症患者 44 例, 年龄 23 ~ 65 岁, 平均 (43.8 ± 19.5) 岁, 其中男性 18 例, 女性 26 例. 所有患者均出现不同程度的自发性出血表现, 首发部位以血尿最常见 (19 例)、其次口腔黏膜出血 12 例、鼻腔出血 5 例、胃肠道出血 3 例、肌肉关节出血 3 例、中枢神经系统出血 2 例. 所有患者入院后均行血常规及凝血常规、凝血因子检查明确凝血功能异常, 并结合病史、临床表现及维生素 K 治疗有效明确诊断. 将所有入选患者采用随机数字表法分为对照组及观察组, 分别有 21 例、23 例, 2 组患者在性别、年龄等方面比较具有可比性 ($P > 0.05$).

2 组中颅内出血患者接受血浆输注 2 ~ 3 d. 观察组接受序贯治疗, 入院后接受维生素 K1 60 ~ 240 mg/d 静脉滴注, 治疗过程中检测凝血指标, 至出血症状停止且凝血功能恢复后改为口服维生素 K4 60 mg/d, 并根据服药过程中凝血功能恢复情况进行减量, 若凝血功能无异常则维持该剂量 1 月后再行减量. 对照组在采用上述维生素 K1 静脉滴注的基础上, 接受常规剂量维生素 K4 (24 mg/d) 进行治疗, 并结合凝血指标等逐渐减量.

1.2 观察指标

1.2.1 凝血常规检测 采用 ACL-200 型全自动凝

血分析仪对患者治疗前 (T0) 及接受维生素 K4 治疗后 1 周 (T1) 检测 (PT)、部分活化凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT) 及国际标准化比率 (INR).

1.2.2 凝血因子测定 所有入选患者分别入院后 (T0) 及接受维生素 K4 治疗后 1 周后 (T1) 空腹抽取静脉血 5 mL, 离心后取血清 -70 °C 保存待检, 检测凝血因子 II、VII、IX、X 活性, 采用 ACL-200 凝血仪进行检测, 由西安市中心医院检验科完成.

1.2.3 凝血酶原前体蛋白检测 对患者入院后 (T0) 及接受维生素 K4 治疗后 1 周后 (T1)、3 周 (T2) 凝血酶原前体蛋白 (PIVKA-II) 进行检测, 检测采用 ELISA 法, 试剂由陕西先锋生物科技公司提供. 以上检测保证试剂在有效期内使用且质控符合标准.

1.3 统计学处理

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组凝血常规比较

对各组治疗后凝血常规进行分析, 观察组及对照组治疗后 PT、INR、APTT 较治疗前均有改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), TT 差异无统计学意义 ($P > 0.05$). 比较 2 组治疗后的临床疗效, 观察组治疗后 PT、INR、APTT 较对照组有改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1.

2.2 各组凝血因子比较

对各组凝血因子进行比较, 观察组及对照组患者治疗后 FII、FVII、FIX、FX 较治疗前有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 比较 2 组治疗后临床疗效, 观察组患者经治疗后 FII、FVII、FX 较对照组有升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2.

2.3 2 组 PIVKA-II 比较

对不同时间点 PIVKA-II 进行比较, 2 组治疗后 T1 及 T2 较治疗前升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 比较 2 组治疗后临床疗效, 观察组患者经治疗后 T2 时较对照组升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3.

表 1 各组凝血常规比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 Comparison of the routine indexes of blood coagulation between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	n	PT (s)	INR	APTT (s)	TT (s)
观察组	T0	23	91.32 ± 21.46	5.34 ± 1.37	98.01 ± 24.50	17.35 ± 5.23
	T1	23	24.80 ± 2.67* [△]	1.07 ± 0.21* [△]	32.41 ± 8.46* [△]	16.89 ± 5.15
对照组	T0	21	90.27 ± 15.83	5.18 ± 1.24	96.98 ± 23.15	17.42 ± 4.19
	T1	21	51.36 ± 8.24*	2.32 ± 0.87*	54.19 ± 12.83*	16.23 ± 4.07

与T0比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$.

表 2 各组凝血因子比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Comparison of blood coagulation factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间点	n	F II	F VII	F IX	F X
观察组	T0	23	9.17 ± 3.52	7.12 ± 2.64	26.17 ± 6.53	17.12 ± 6.74
	T1	23	91.32 ± 12.25* [△]	85.37 ± 15.96* [△]	81.32 ± 12.13*	92.37 ± 15.92* [△]
对照组	T0	21	9.49 ± 3.67	7.04 ± 2.98	25.49 ± 5.67	17.04 ± 5.93
	T1	21	73.58 ± 11.84*	63.98 ± 13.07*	74.19 ± 11.06*	82.23 ± 14.35*

与T0比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$.

表 3 2组 PIVKA-II 比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Comparison of PIVKA-II between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	T0 (AU/mL)	T1 (AU/mL)	T2 (AU/mL)
观察组	23	1.21 ± 0.45	3.16 ± 0.92*	5.27 ± 1.58* [△]
对照组	21	1.18 ± 0.51	2.38 ± 0.57*	4.08 ± 1.29*

与T0比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, [△] $P < 0.05$.

3 讨论

人体在正常情况下, 饮食中可提供生理需要量的维生素 K, 另外大肠中的细菌可合成维生素 K, 以弥补总量不足的情况^[4]. 成人获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症多 (ADVCKF) 见于香豆素类药物过量或鼠药中毒, 特别是第二代香豆素类抗凝药存在脂溶性高、半衰期延长等特点^[5], 导致 ADVCKF 治疗过程容易出现反复, 且内脏及颅内出血等增加了患者死亡的风险. 维生素 K 属于脂溶性维生素, 可在肝脏线粒体内修饰 γ -Gla 参加的羧化反应^[6], 进而参与到凝血因子 II、VII、IX、X 分子结构的形成. 因此, 维生素 K 的缺乏直接影响到凝血因子的合成及功能, 是导致凝血功能障碍的重要因素^[7].

维生素 K 治疗的理论基础在于大剂量维生素 K 可逆转鼠药中毒等导致的维生素 K 循环利用障碍, 但随着新型鼠药等的使用, 治疗过程中出现反复对患者的预后造成较大的影响^[8]. 从本研究可

以看出, 观察组及对照组治疗后 PT、INR、APTT、F II、F VII、F IX、F X 较治疗前均有显著改善, 观察组治疗后 PT、INR、APTT、F II、F VII、F IX 较对照组均有显著改善. 相对于常规治疗, 采用序贯治疗笔者提高了口服维生素 K 的剂量, 该治疗方式也是基于新型鼠药等的代谢特点, 可能的机制在于早期大剂量的维生素 K 可以较好的稳定患者肝脏内线粒体功能^[9], 在结束静脉注射之后, 由于剂量的降低, 部分患者可出现病情的波动, 因而维持较高剂量的维生素 K 口服, 可以在前期治疗的基础上, 稳定微粒体内 γ -Gla 残基的形成, 进而有助于促进下游凝血因子的合成^[10]. 对治疗后 PIVKA-II 进行分析, 2 组治疗后 PIVKA-II 较治疗前均有显著性升高, 观察组患者接受维生素 K4 治疗后 3 周 T2 时较对照组显著升高. 该指标近年来获得应用, 是反映维生素 K 体内水平的重要敏感指标, 作为凝血酶原前体蛋白, 在凝血常规等指标出现异常之前, 该指标即可出现显著性变化, 且与维生素 K 缺乏同步出现, 因而可以实时反映维生素 K 代谢及水平^[11], 因而在对常规指标进行监测的基础上采用 PIVKA-II 进行动态观察, 有助于早期反应维生素 K 治疗的临床效果并及时调整剂量^[12], 这对于在治疗过程中调整维生素 K 用量有重要的参考意义.

综上所述, 大剂量维生素 K 序贯疗法可有效治疗 ADVCKF, 对 PIVKA-II 及凝血常规、凝血因子进行监测有助于明确患者的病情变化. 由于 ADVCKF 发病机制中涉及到多个方面且有必要观察远期的临床效果, 因此本研究仍需进一步进行

随访, 为 ADVKCF 的治疗及预后判断提供理论依据.

[参考文献]

- [1] TODD T, PERRY D J. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies [J]. *Haemophilia*, 2012, 16(4):569 – 583.
- [2] BOETTCHER S, WACKER A, MOERIKE K, et al. Acquired coagulopathy caused by intoxication with the superwarfarin-type anticoagulant rodenticide flocoumafen [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86(2):173 – 175.
- [3] ROCHANDA L, DEL Z G, FEINSTEIN D I, et al. Approach to the treatment, characterization and diagnosis of an acquired auto-antibody directed against factors prothrombin, factor X and factor IX: a case report and review of the literature [J]. *Haemophilia*, 2012, 18 (1): 102 – 107.
- [4] 李国强. 基于能量摄入与体重指数关系的膳食营养问卷的评价 [J]. *国外医学医学地理分册*, 2012, 33(3): 183 – 186.
- [5] NAPOLITANO M, MARIANI G, LAPECORELLA M. Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 16 (1): 21 – 27.
- [6] THEUWISSEN E, CRANENBURG E C, KNAPEN M H, et al. Low-dose menaquinone-7 supplementation improved extra-hepatic vitamin K status, but had no effect on thrombin generation in healthy subjects [J]. *Br J Nutr*, 2012, 108(9):1 652 – 1 657.
- [7] LUNGI B, REDAELLI R, CAIMI T M, et al. Novel phenotype and gamma-glutamyl carboxylase mutations in combined deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors [J]. *Haemophilia*, 2011, 17(5):822 – 824.
- [8] DITURI F, BUONOCORE G, PIETRAVALLE A, et al. P-IVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(9):1 660 – 1 663.
- [9] ALMAWI W Y, AL-SHAIKH F S, MELEMEDJIAN O K, et al. Protein Z, an anticoagulant protein with expanding role in reproductive biology [J]. *Reproduction*, 2013, 146 (2):R73 – R80.
- [10] YANG R, ZHANG X, WEI W, et al. Relationship between acquired deficiency of vitamin K-dependent clotting factors and hemorrhage [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2010, 30(3):312 – 317.
- [11] KIDD P M. Pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy [J]. *Altern Med Rev*, 2010, 15 (3): 199–222.
- [12] HOLDEN R M, MORTON A R, GARLAND J S, et al. Vitamins K and D status in stages 3–5 chronic kidney disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 5(4):590 – 597.

(2014-06-10 收稿)

征稿启事

为进一步支持和推动昆明医科大学学科建设的发展, 使《昆明医科大学学报》的学术质量得到进一步的提升, 《昆明医科大学学报》编辑部决定自 2012 年 1 月 1 日起, 国家自然科学基金资助课题的综述可以在学报正刊发表, 另外对国家自然科学基金资助课题、云南省自然科学基金资助课题及昆明医科大学“十二五”省级、校级重点学科立项建设的研究论文, 给予优先刊登及优稿优酬的奖励机制. 欢迎广大科研教学人员、硕士及博士研究生踊跃投稿. 网上投稿 <http://kmykdx.cnjournals.cn>, 电话: 0871 – 65936489, 0871 – 65393133.

昆明医科大学学报编辑部
2014 年 1 月 1 日