

凝血因子 XIII 缺乏症的诊治进展

陈珏材¹ 杜小清² 吴红卫^{*}

(成都医学院第一附属医院 四川 成都 610500)

【摘要】凝血因子 XIII(FXIII) 缺乏是一种罕见的出血疾病, 主要表现为伤口愈合延迟、反复皮下血肿、自发性流产、脐带出血以及颅内出血等。FXIII 缺乏分为遗传性或获得性, 遗传性 FXIII 缺乏与基因突变相关, 获得性 FXIII 缺乏主要包括免疫介导以及非免疫性 FXIII 过度消耗或合成功能低下所致。识别 FXIII 缺乏及其潜在原因是必要的, 目前治疗手段包括血浆置换、丙种球蛋白、补充凝血因子 XIII、免疫抑制剂如糖皮质激素、环磷酰胺以及利妥昔单抗等。本综述将针对凝血因子 XIII 缺乏的病因、诊断、临床特征和治疗选择进行梳理, 提高临床医生对本病的认识。

【关键词】凝血功能障碍; FXIII 缺乏; 遗传性; 获得性

Progress in diagnosis and treatment of coagulation factor XIII deficiency

Juecai Chen¹ Xiaoqing Du² Hongwei Wu^{*}

(The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, 610500)

[Abstract] The deficiency of coagulation factor XIII (FXIII) is a rare bleeding disease, mainly manifested as delayed wound healing, repeated subcutaneous hematoma, spontaneous abortion, umbilical cord hemorrhage and intracranial hemorrhage. FXIII deficiency can be classified as hereditary or acquired. Hereditary FXIII deficiency is related to gene mutation. Acquired FXIII deficiency mainly includes immune mediated and non immune FXIII excessive consumption or low synthesis function. It is necessary to identify the lack of FXIII and its potential causes. Current treatment methods include plasma exchange, gamma globulin, coagulation factor XIII supplementation, immunosuppressants such as glucocorticoid, cyclophosphamide and rituximab. This review will focus on the etiology, diagnosis, clinical characteristics and treatment options of coagulation factor XIII deficiency, so as to improve clinicians' understanding of the disease.

[Key words] Coagulation dysfunction; Lack of FXIII; Genetic; Acquirability

前言

凝血因子 XIII(FXIII) 是凝血级联中最后被激活的酶, 活化的 FXIII 可使纤维蛋白形成稳定的纤维蛋白多聚体, 在止血过程中起重要作用^[1]。凝血因子 XIII 缺乏表现为伤口愈合延迟、自发性流产、脐带出血、皮下肌肉血肿以及颅内出血等^[2]。FXIII 因子缺乏分为先天性或获得性两类, 先天性 FXIII 缺乏是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病, 通常与基因突变所致遗传缺陷有关, 常在幼年时即表现出血的体征和症状, 出血通常较轻微但也可合并颅内出血, 孕期可出现反复流产及新生儿脐出血等症状; 获得性 FXIII 缺乏可能由于存在特定自身抗体而导致, 也可能是由于潜在疾病导致 FXIII 的合成减少或消耗增加, 最常见的临床表现是软组织血肿^[3]。

1 凝血因子 XIII 的结构及功能

凝血因子 XIII (FXIII) 是谷氨酰胺转氨酶家族的一个酶原, 活化后可共价交联两个纤维蛋白, 从而稳定纤维蛋白凝块^[1]。FXIII 具有四聚体的分子结

构, 由 2 个 A 亚单位和 2 个 B 亚单位以非共价键结合而成。A 亚单位含有催化位点、激活肽、钙离子结合位点和自由基群, 是 FXIII 功能亚单位。B 亚单位是一种糖蛋白, 作为载体蛋白稳定 A 亚单位, 作为连接蛋白将 A 亚基单位结合到纤维蛋白原分子上, 作为刹车蛋白中止 FXIII 的活性作用^[4]。凝血酶可作用于 A 亚单位的肽键并使之断裂, 随后钙离子参与作用, 引起 FXIII 构象改变, B 亚单位分离, FXIII 活化成 FXIIIa。FXIIIa 发挥转氨酶活性, 在纤维蛋白 γ - γ 、 γ - α 和 α - α 链之间引入共价键, 催化相互接近的纤维蛋白单体的 γ - γ 、 γ - α 和 α - α 链的交联, 修饰纤维蛋白凝块结构, 形成稳定的纤维蛋白多聚体, 同时也催化 α 2-纤溶抑制物与纤维蛋白的共价键结合, 增加对纤溶的抵抗力, 达到正常稳定的止血作用^[5]。

2 病因

遗传性 FXIII 缺乏是由于 FXIII 相关基因 F13A 或 F13B 基因的突变导致的罕见的出血性疾病。FXIII 缺

分为 FXIII-A 亚基 (2 型) 缺陷症和 FXIII-B 亚基 (1 型) 缺陷症, 其中 FXIII-A (2 型) 缺陷占所有遗传性 FXIII 出血性疾病的 95%, 呈常染色体隐性遗传, 错义突变在所有遗传缺陷中最为常见。B 亚基作为 A 亚基的载体, 当 B 亚基的缺乏或缺陷可使 FXIII A₂-B₂ 复合物不稳定并导致 A 亚基的相对缺乏。获得性 FXIII 缺乏症继发于自身免疫性疾病, 如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎, 还可见于恶性肿瘤、意义不明的单克隆丙种球蛋白病等和非免疫性疾病 (过度消耗和合成不足), 过度消耗常见于外科手术、弥散性血管内消耗、炎症性肠病、过敏性紫癜、败血症、血栓形成等疾病; 合成不足主要见于肝病、白血病等疾病^[6]。

3 临床表现

FXIII 缺乏症可表现为自发性皮下或肌肉血肿、伤口愈合不良、自然流产以及颅内出血等严重出血症状。严重遗传性 FXIII 缺乏症的患者通常血浆 FXIII 水平低于 1%, 与轻度 FXIII 缺乏症患者相比, 重度 FXIII 缺乏症患者通常出现在新生儿期, 脑出血是 80% 的病例中常见的特征性表现^[7]。创伤后颅内出血 (ICH) 通常可能是大龄儿童 FXIII 缺乏的第一个迹象, FXIII 缺乏症患者的复发性 ICH 与较高的死亡率相关^[8]。颅内出血的发生率为 25% ~ 30%, 是先天性 FXIII 缺陷患者死亡或致残的主要原因。除了止血功能外, FXIII 可影响伤口愈合和组织修复的过程, 伤口愈合延迟和习惯性自然流产都是严重 FXIII 缺乏症的常见症状。遗传性 FXIII 缺乏为常染色体隐性遗传病, 患者终身有出血倾向, 在 FXIII 缺陷患者中, 血块可正常形成, 但由于纤维蛋白的交联较弱, 血块在 24-48 小时后开始破裂, 导致随后的出血事件, 发生瘀斑、肌肉血肿、手术后出血和拔牙后黏膜出血。患者自幼年起即可反复出现口腔黏膜、牙龈、全身皮肤或肌肉较严重的出血现象而需经常住院治疗, 极少数遗传性 FXIII 缺乏患者在手术后出现延迟性出血而被诊断^[7]。

获得性 FXIII 缺乏症的表现主要取决于病因, 可分为免疫和非免疫介导的。免疫介导的获得性 FXIII 缺陷主要由于靶向 FXIII 表位的自身抗体产生, 常见于年龄大于 70 岁的老人^[7]。非免疫原因可能是由于 FXIII 合成减少和 / 或 FXIII 消耗增加。大多数获得性 FXIII 缺乏症病例不是免疫介导的, 通常可无临床症状。相比之下, 免疫介导的 FXIII 缺陷通常表现为自发性或延迟性术后出血。在自发性出血患者中, 70%

发生皮下和肌间血肿。颅内出血是这部分患者主要死亡原因^[8]。临床上诊断获得性 FXIII 缺乏需要排除遗传性 FXIII 缺乏。免疫介导的获得性 FXIII 缺乏主要由 FXIII 抑制物所致自身抗体结合血浆 FXIII 并干扰其正常功能。FXIII 抑制物所致获得性 FXIII 缺乏病例报道并不多, 主要表现为发病年龄偏大, 以老年人居多, 无明显性别差异; 患者既往没有出血现象和出血性疾病家族史, 常规凝血机制初筛正常, 但同时还需与无纤维蛋白血症、低纤维蛋白原血症、异常纤维蛋白原血症加以鉴别, 血浆纤维蛋白凝块尿素溶解试验不能被正常人混合血浆纠正, 常规止血效果及输注血浆效果差; 临床表现为反复发作的自发性出血现象, 出血部位广泛, 常见有皮肤黏膜出血、皮下、肌肉和软组织血肿, 泌尿系出血等^[5]。

4 诊断

首先进行详细的病史询问及体格检查, 其次进行实验室检查。实验室评价主要包括凝块溶解度试验、FXIII 活性测定、FXIII 抗原测定、抑制剂测定和分子诊断等。尿素溶解试验常作为临床检测 FXIII 活性的定性试验, 凝块溶解时间少于 1h 为定性试验阳性。如果患者的 FXIII 水平 <1%, 使用 5M 尿素溶液会溶解凝块。凝块溶解度测试仅在 FXIII 水平非常低时敏感, 如果 FXIII 活性水平上升至 1-3% 则是可能正常的, 因此特异性稍低。如果尿素凝块溶解度测试结果呈阳性, 则可进行 FXIII 活性的定量分析, 包括氨释放测定、胺掺入法、异肽测定等检测手段。酶联免疫检测: 确认 FXIII 缺陷后, 可进一步区分 FXIII 亚基 A、B 和 FXIII-A₂B₂ 复合体。FXIII 抑制剂检测: (1) 中和针对 FXIII A 亚基的自身抗体, 可通过夹心酶免疫分析; (2) 非中和抑制剂: ELISA 检测用于检测 IgG 或 IgM 抗体。基因分析: A 亚基基因位于 6 号染色体上, B 亚基基因位于 1 号染色体上, 错义突变更为常见。

5 治疗

FXIII 缺乏症的治疗方案取决于患者的表现, 针对急性出血期可用冷沉淀和新鲜冷冻血浆、FXIII 浓缩物输注。内源性 FXIII 的半衰期较长, 为 5-11 天, 可每 4-6 周给予 10mL/kg 剂量的新鲜冷冻血浆进行预防性治疗。冷沉淀可每 3-4 周以 1U/10-20kg 的剂量给药, 重组 FXIII 用于儿童和成人患者建议单次 35IU/kg。围手术期处理: FXIII 水平高于 5%, 一般不会发生自发性出血。但是存在较大创伤、手术等, 仍可能

会发生出血。如果在7天内接受了“预防性”剂量，则可以继续进行手术；在大手术中应达到50%的因子水平，否则将需要使用FXIII浓缩物。对于长时间和复杂的手术，FXIII水平目标应该是100%。重度先天性缺陷：对于重度(<1%)和中度(1%-4%之间)的患者，提倡预防性治疗，尤其是有颅内出血史患者^[9]。FXIII缺乏症的孕妇：对于妊娠而言，胎膜出血通常发生于妊娠5-6周，如果不进行替代治疗，会导致自然流产。围产期管理应保持FXIII水平至少2%-3%，理想情况下>10%以防止流产。每周以250IU FXIII浓缩液维持妊娠早期的血浆FXIII水平大于10%，每周500IU的剂量替代妊娠后期；分娩时，建议1000IU以达到大于30%的水平，以避免出血并发症。

获得性FXIII缺陷的患者：除了进行因子替代治疗外，还须解决潜在的疾病。轻度抑制剂可通过类固醇激素药物或环磷酰胺而清除，而更强的抑制剂可能需要B细胞靶向治疗，如利妥昔单抗。目前针对获得性FXIII缺乏病例治疗并没有一个指导性的方案，推荐类固醇药物联合环磷酰胺或利妥昔单抗作为一线治疗方案；若无效可使用霉酚酸酯、环孢霉素A等其他免疫药物作为二线治疗，也可以考虑免疫吸附、血浆置换、丙种球蛋白等治疗，目的在于降低抑制物浓度，提高FXIII活性，控制出血症状。

小结

FXIII缺陷是一种罕见的出血性疾病，需通过对FXIII活性水平、基因等进行检测。如需手术或创伤性出血时，及时提供血液制品，并进行预防措施。在怀孕的情况下，来自近亲婚姻的准父母须进行FXIII缺陷携带者的筛查，如发现阳性需注意孩子先天性FXIII缺陷的风险，患有严重FXIII缺乏症的妇女怀孕时必须补充FXIII以防止妊娠失败。对于获得性FXIII缺陷，治疗原发疾病的情况下，凝血因子替代外，还需清除或减少抑制物的生成。

参考文献：

[1] Muszbek L, Bereczky Z, et al. Factor XIII: a

coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev*[J]. 2011;91(3):931-972

[2] Naderi M, Dorgalaleh A, et al. Clinical manifestations and management of life-threatening bleeding in the largest group of patients with severe factor XIII deficiency. *Int J Hematol*[J]. 2014;100(5):443-449

[3] Dorgalaleh A, Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev* [J]. 2016;30(6): 461-475

[4] Sneha S, Johannes D, et al. Structure functional insights into calcium binding during the activation of coagulation factor XIII A. *Sci Rep*[J]. 2019 Aug 5;9(1):11:324

[5] Luo YY, Zhang GS. Acquired factor XIII inhibitor: clinical features, treatment, fibrin structure and epitope determination. *Haemophilia*[J]. 2011;17:393-398

[6] Kohler HP, Ichinose A, et al. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost*[J]. 2011;9(7):1404-6

[7] Mangla A, Hamad H. Factor XIII deficiency. *StatPearls*. 2022 May 15.

[8] Vural M, Yazar C. Spontaneous acute subdural hematoma and chronic epidural hematoma in a child with F XIII deficiency. *J Emerg Med*[J]. 2010;38:25-29

[9] Janbain M, Nugent DJ, et al. Use of factor XIII concentrate in patients with congenital FXIII deficiency undergoing surgical procedures. *Transfusion*[J]. 2015;55(1):45-50

作者简介：

1. 陈珏材(1986-), 女, 汉族, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 疾病、急性白血病。

2. 杜小清(1987-), 女, 汉族, 护士, 主管护师, 研究方向: 护理。

* 吴红卫(1967-), 女, 土家族, 本科, 主任医师(教授), 研究方向: 疾病、急性白血病。