

## 成人获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症伴多部位出血 1 例

方艳玲 尤可可 沈镇文 陈建能 郑瑞丹

DOI:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2015.09.029

患者,男,62岁,因“反复牙龈出血,血尿3月余,腹痛,便血3d。”为主诉入院。患者缘于入院3月余前无明显诱因始出现反复牙龈出血,偶伴血尿,无尿频、尿急、尿痛;也无发热、畏冷;曾在当地治疗,好转后出院,入院3d前无明显诱因出现腹痛,脐周明显,伴排稀水便,初为黑色,后为鲜红色,2~3次/d,无恶心、呕吐,也无返酸、嗝气。

查体:体温36.2℃、脉搏96次/min、呼吸20次/min、血压BP142/90mmHg,肥胖体型,体质量指数29.24kg/m<sup>2</sup>、腰围102cm,面色、睑结膜及指甲床苍白,牙龈可见血泡,口腔粘膜见瘀斑,全身皮肤及巩膜无黄染,左前臂皮肤可见片状瘀斑,无肝掌及蜘蛛痣;浅表淋巴结无肿大,心肺检查无异常发现;腹肌软,全腹无压痛及反跳痛;肝、脾肋下未触及;莫菲氏征阴性,腹部无移动性浊音,肠鸣音亢进且活跃,7次/min,双下肢无浮肿。

实验室检查:血常规 WBC 11.67×10<sup>9</sup>/L, N 71.3%, Hb 121g/L, HCT 35.6%, PLT 244×10<sup>9</sup>/L, 尿常规正常, 大便常规未见异常、粪潜血阳性, 血生化血清前白蛋白0.14g/L, 总蛋白57g/L, 白蛋白37g/L, 总胆红素24.2μmol/L, 直接胆红素8.8μmol/L, ALT 47.6U/L, AST 51.7U/L, TC 2.62mmol/L, TG 0.22mmol/L, BUN 5.82mmol/L, CRE7 2.3μmol/L, 血钾3.3mmol/L, OGTT 试验检查空腹葡萄糖5.51mmol/L, 胰岛素5.1μU/mL, 餐后1h葡萄糖16.71mmol/L, 胰岛素47.1μU/mL, 餐后2h葡萄糖13.52mmol/L, 胰岛素39.2μU/mL, 胰岛素抗体阴性; C-反应蛋白108.9mg/L, 血沉30.0mm/h, 乙型肝炎病毒标志物 HBsAg 阳性、抗-HBe 阳性(+), 抗-HBc 阳性, HBV DNA 小于500拷贝/mL, 凝血酶原时间51.10s, 活化部分凝血活酶时间52.50s, 纤维蛋白原7.47g/L, 国际标准化比值4.92, D-二聚体0.1mg/L, 凝血因子活性检测 FCⅡ 10%(70~120%)、FCⅦ 27%(55~170%)、FCⅨ 6%(60~150%)、FCⅩ 2%(70~120%)、蛋白 S 活性10.2%(76~135%)、蛋白 C 活性35%(60~140%), Fibroscan 检测提示: E 5.3kPa, CAP252dB/m, 心脏彩色多普勒提示:左心房增大主动脉瓣、二尖瓣少量反流、主动脉瓣钙化、左心室舒张功能减低, 腹部彩色多普勒超声检测:肝脏体积增大、形态饱满、近场回声增强、远场回声衰减, 肝实质回声强度大于肾回声, 肝内静脉变细不清; 诊断中度脂肪肝, 彩色多普勒超声检测颈动脉内膜未发现异常, 肝组织病理提示:肉眼见灰白色组织2段, 长

2.5cm、直径0.1cm; HE染色示肝组织大部分结构正常, 肝板排列整齐、肝细胞肿胀变性、约20%肝细胞脂肪变性、汇管区扩大、间质纤维组织增生, 间质散在炎细胞浸润; Masson及网染示纤维组织少量增生, 病理诊断:轻度脂肪肝。

既往每天饮酒90g, 饮酒史30余年, 否认肝炎病史, 无长期腹泻病史, 无服用抗凝药史, 无长期使用抗生素史, 无接触毒物史, 无出血性家族病史。

诊断:成人获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症伴多部位出血、酒精性肝病、糖尿病。

治疗经过:补充人凝血酶原复合物400IU、同时输注新鲜冰冻血浆400mL、维生素 K1 20mg, 静脉注射, 2次/d、铝碳酸镁1g 3次/d、二甲双胍缓释片0.5g, 1次/d; 患者住院5d, 牙龈出血停止, 腹痛、腹胀消失, 无黑便, 大便颜色转黄, 二周后血糖控制正常范围, 复查粪隐血阴性; 凝血酶原时间21.20s, 部分凝血酶原时间23.8s, 纤维蛋白原2.63g/L, 国际标准化比值1.87; 入院第六天停用维生素 K1, 予以维生素 K4, 120mg, 3次/d; 治疗2周凝血酶原时间、部分凝血酶原时间恢复正常, 凝血因子活性检测 FCⅡ 65%、FCⅦ 65%、FCⅨ 72%、FCⅩ 72%、蛋白 S 活性53.2%、蛋白 C 活性48%; 皮肤瘀斑血肿消退, 吸收; 痊愈出院。门诊随访凝血酶原时间、部分凝血酶原时间均在正常值范围内, 现仍随访中。

讨论 维生素 K 是凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ合成时所需的辅因子, 在肝脏通过相应的羧化酶, 致凝血因子前体中的谷氨酸羧基化, 合成了羧基谷氨酸, 后者可结合钙离子, 启动凝血过程<sup>[2]</sup>。正常人体蛋白 C(PC)抗凝系统是机体内重要的抗凝系统, 主要由 PC、蛋白 S(PS)、蛋白 C 抑制物(PCI)和血栓调节蛋白(TM)组成<sup>[3]</sup>, PC 是维生素 K 依赖性的血浆糖蛋白, 是一种无活性的丝氨酸蛋白酶原, 主要在肝脏中合成, PS 也是维生素 K 依赖的非酶性的血浆糖蛋白, 是活化 PC(APC)的重要辅因子, PC 是 PC 抗凝系统最主要的组成成分, 是体内重要的抗凝因子, 其抗凝活性占全血的20%~30%, 体内正常的 PC 水平直接影响凝血与抗凝血机制的平衡; 维生素 K 是凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、蛋白 C、蛋白 S 合成时所需的辅因子, 在机体血液凝固和纤溶过程中起着重要的平衡作用。当体内维生素 K 缺乏或维生素 K 拮抗剂存在时, 可造成4种凝血因子、蛋白 C 与蛋白 S 含量减少, 使凝血过程发生障碍<sup>[4]</sup>, 表现为皮肤、黏膜, 甚至重要脏器出血如颅内出血而形成脑疝<sup>[5,6]</sup>。临床已有报道,

作者单位:363000 漳州正兴医院肝病内科(方艳玲, 尤可可, 沈镇文, 陈建能, 郑瑞丹); 现厦门大学医学院(尤可可)

通信作者:郑瑞丹, Email:zhengruidan@tom.com

一旦维生素 K 缺乏, 维生素依赖的 4 种凝血因子(凝血因子 II、VII、IX、X)及 PC、PS 含量显著减少, 机体凝血过程发生障碍, 临床上常伴自发性出血倾向, 如皮肤、黏膜渗血、出血; 静脉穿刺部位片状瘀斑, 甚至内脏出血<sup>[6]</sup>, 在外伤或手术伤口部位可有渗血, 甚至发生蛛网膜下腔出血<sup>[7]</sup>。

本例患者临床上表现多部位的出血, 反复牙龈出血, 血尿及消化道出血, 检测凝血因子(凝血因子 II、VII、IX、X)活性明显下降, 同时蛋白 S、C 也明显下降, 给予凝血酶原复合物、新鲜冰冻血浆、维生素 K 治疗, 临床症状迅速改善, 出血停止, 凝血酶原时间恢复正常, 符合成人获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症诊断<sup>[8]</sup>。长期使用抗生素, 可抑制肠道中合成维生素 K 的菌群, 导致肠道菌群失调, 致内源性维生素 K 合成减少而造成出血, 尤其是应用头孢哌酮类抗生素<sup>[9]</sup>。

国外已有临床研究表明, 长期饮酒与可导致维生素 k 依赖性凝血因子缺乏<sup>[10]</sup>。本患者长期饮酒, 且每日饮酒量达 90 g/d, 临床无创评估肝脂肪程度(fibrotouch)提示; CAP 252 dB/m, E 值: 5.3 kPa, 同时心脏彩色多普勒提示左心房增大, 左心室舒张功能减低, 颈动脉内膜检测提示为左侧椎动脉稍迂曲, 右侧椎动脉流速减低, 肝脏彩色多普勒提示中度脂肪肝, 肝组织病理报告为肝细胞脂肪变性、汇管区扩大、间质纤维组织增生; 这些临床与病理改变均与长期饮酒相关; 本例患者虽 HBsAg 阳性、但 HBV DNA 小于 500 拷贝/mL, ALT 与 AST 均正常, 肝组织病理仅提示间质散在炎细胞浸润, 可排除 HBV 相关严重肝病导致的维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症; 该患者无服用抗凝药史, 无长期使用抗生素史, 无接触毒物史, 无出血性家族病史, 可排除由上述原因导致的多部位出血; 结合患者 30 年的饮酒史, 推测本患者维生素 K 依赖性凝血因子缺乏可能与长期饮酒、进食少存在一定的关联; 长期饮酒者, 由于血液中乙醇的慢性作用, 且患者长期进食量少, 未能及时补充适量维生素 K, 导致体内维生素 K 利用不全而造成凝血机制障碍, 呈现出出血倾向; 本患者经补充人凝血酶原复合物、输注新鲜冰冻血浆、给予维生素 K 治疗, 出血停止, 出院后改为口服维生素 K<sub>4</sub> 治疗, 现病情稳定, 仍随访中; 我们体会, 临床上如发现患者皮肤、粘膜、牙龈及泌尿道、消化道出血, 应及时检测凝血因子(凝血因子 II、VII、IX、X), 同时检测蛋白 S、C, 一旦明确诊断, 积极

给予维生素 K 治疗; 针对本例患者, 戒酒也是一重要的治疗手段; 提示对于长期饮酒者也应补充维生素 K, 以预防出血倾向, 一旦有牙龈, 皮肤粘膜等的轻微出血现象时, 应暂时戒酒并补充维生素 K, 防止出血倾向扩大化; 近年来, 国人生活水平提高, 饮酒者骤增, 酒精性肝病导致的维生素 k 依赖性凝血因子缺乏症不容忽视。

#### 参 考 文 献

- 1 秦云. 31 例成人获得性维生素 K 缺乏症临床分析. 内科急危重症杂志, 2014, 20: 260-267.
- 2 丁训杰, 沈迪, 谢毅, 等. 实用血液病学. 上海: 上海医科大学出版社, 1991, 248.
- 3 易正戟. 血浆蛋白 C、蛋白 S 抗凝体系的研究进展. 上海生物医学工程, 2002, 23: 34236.
- 4 Matsuzaka T, Tanaka H, Fukuda M, et al. Relationship between vitamin K dependent coagulation factors and anticoagulants (protein C and protein S) in neonatal vitamin K deficiency. Arch Dis Child, 1993, 68:297-302.
- 5 Weston B W, Monahan P E. Familial Deficiency of Vitamin K-Dependent Clotting Factors. Haemophilia, 2008, 14: 1209-1213.
- 6 Gopakumar H, Sivji R, Rajiv P K. et al. Vitamin K deficiency bleeding presenting as impending brain herniation. J Pediatr Neurosci, 2010, 5: 55-58.
- 7 Chen H F, Wu T Q, Jin L J, et al. Treatment of vitamin K-dependent coagulation factor deficiency and subarachnoid hemorrhage. World J Emerg Med, 2011, 2: 73-76.
- 8 Weston B W, Monahan P E. Familial deficiency of vitamin K-dependent clotting factors. Haemophilia, 2008, 14:1209-1213.
- 9 王莉, 冯建明, 孙志新. 头孢哌酮致成人获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症 1 例. 临床荟萃, 2006, 21: 1385.
- 10 Iber FL, Shamszad M, Miller PA, et al. Vitamin K deficiency in chronic alcoholic males. Alcohol Clin Exp Res, 1986, 10: 679-681.

(收稿日期: 2015-03-07)

(本文编辑: 茹素娟)