

引用本文:王丽萍,王峥,张琪琪,等.不孕合并凝血因子XI、XII缺乏症病人体外受精-胚胎移植后妊娠2例及文献复习[J].安徽医药,2024,28(5):977-980.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.05.027.

◇临床医学◇



不孕合并凝血因子XI、XII缺乏症病人体外受精-胚胎移植后妊娠2例及文献复习

王丽萍¹,王峥¹,张琪琪¹,刘学杰²,张桐²,姜爱芳²

作者单位:¹潍坊医学院临床医学院,山东 潍坊 261053;

²潍坊医学院附属医院生殖医学中心,山东 潍坊 261042

通信作者:姜爱芳,女,副教授,硕士生导师,研究方向为妇产科学生殖医学,Email:wjaf@sina.com

摘要 目的 分析行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的不孕病人合并凝血因子XI、XII缺乏症的临床表现、实验室检查及治疗。**方法** 通过分析2020—2021年潍坊医学院附属医院生殖医学中心收治的2例不孕合并凝血因子XI、XII缺乏症病人的临床资料,结合文献复习进行回顾性分析。**结果** 2例病人均无出血史及血液系统疾病史,既往无月经过多;实验室检查结果均为活化部分凝血酶原时间(APTT)延长,血浆凝血酶原时间(PT)正常,凝血酶时间(TT)正常,凝血因子XI、XII减少;1例病人在严密监测下未出现取卵术中、术后出血,1例病人预防性输注新鲜冷冻血浆(FFP)后未出现术中、术后出血;2例病人分娩前均未预防性输注FFP,分娩过程顺利,未发生产后出血。**结论** 凝血因子XI、XII缺乏症病人自发性出血少见,无出血症状或出血轻微;APTT、PT、TT是该疾病的常规检查,凝血因子XI、XII活性与出血量无相关性,血栓动力学(TD)可对该疾病进行出血预测,目前缺乏大量前瞻性研究;术前充分评估可有效降低出血风险。

关键词 遗传性联合凝血因子缺乏症; 因子XI缺乏; 经阴道取卵; 因子XII缺乏; 病例报告; 文献复习

Two cases of pregnancy after IVF-ET in patients with infertility and factors XI and XII deficiency and literature review

WANG Liping¹, WANG Zheng¹, ZHANG Qiqi¹, LIU Xuejie², ZHANG Tong², JIANG Aifang²

Author Affiliations:¹School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China;

²Center for Reproductive Medicine, The Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261042, China

Abstract Objective To analyze the clinical manifestations, laboratory examination and treatment of infertility patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) with coagulation factors XI and XII deficiency. **Methods** By analyzing the clinical data of 2 patients with infertility combined with factors XI and XII deficiency who were admitted to Center for Reproductive Medicine of The Affiliated Hospital of Weifang Medical University from 2020 to 2021, a retrospective analysis was carried out in combination with literature review. **Results** Both patients had no history of bleeding and hematologic diseases, and had no previous menorrhagia. Laboratory test results showed that the activated partial thromboplastin time (APTT) was prolonged, the prothrombin time (PT) and the thrombin time (TT) were normal, and the coagulation factors XI and XII were reduced. One patient did not have intraoperative or postoperative bleeding from transvaginal oocyte retrieval under close monitoring, and the other patient had no intraoperative or postoperative bleeding after preventive transfusion of fresh frozen plasma (FFP). Neither patient received prophylactic FFP before delivery, and the delivery process was smooth without postpartum bleeding. **Conclusions** Spontaneous hemorrhage is rare in patients with factors XI and XII deficiency, with no bleeding symptoms or mild bleeding. APTT, PT, TT are routine examinations of the disease, coagulation factors XI, XII activity has no correlation with bleeding volume, and thrombodynamics (TD) can predict bleeding of the disease, but there is currently insufficient number of prospective studies. Adequate evaluation of patient's condition before surgery can effectively reduce the risk of bleeding.

Keywords Hereditary combined coagulation factor deficiency; Factor XI deficiency; Transvaginal oocyte retrieval; XII deficiency; Case reports; Literature review

经阴道取卵是体外受精-胚胎移植(IVF-ET)获得成功的奠基石。其目的在于控制性卵巢刺激后

获得成熟的卵母细胞-卵丘复合体。自1985年Wickland等^[1]第一次描述该技术之后,便迅速普及

并成为获卵的首选方法。但当病人合并凝血因子 XI、XII 缺乏时,手术创伤引发的出血应得到重视。对该疾病的诊断、治疗以及如何预防手术出血则是重中之重。

1 病例资料

病人 1,女,28 岁,因同居未避孕未孕 1.5 年于 2020 年 2 月 15 日就诊于潍坊医学院附属医院生殖医学中心,病人月经规律,12 岁 6~7/28~29 d,量中等,孕 0 产 0。子宫输卵管造影结果提示双侧输卵管不全梗阻,建议病人行 IVF-ET 助孕。术前行常规检查,凝血功能检查提示活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT) 50.9 s(参考值 22~38 s),血浆凝血酶原时间(prothrombin, PT) 13.3 s(参考值 10~14 s),凝血酶时间(thrombin, TT) 18.7 s(参考值 14~21 s),纤维蛋白原(fibrinogen, FIB) 2.61 g/L(参考值 2~4 g/L),凝血酶原时间比值(APTT-R) 1.50(参考值 0.66~1.19)。7 d 后复查凝血四项提示 APTT 48.1 s, APTT-R 1.41,余指标未见异常。补体、抗核抗体谱、免疫功能检测均未见异常。病人既往无高血压、糖尿病等慢性病史,否认血液疾病史。体格检查:平素无发热、鼻衄、黑便,皮肤黏膜无出血,大小便正常。父母体健,否认家族遗传病及传染病史。凝血因子检查提示凝血因子 XI 39%,凝血因子 XII 44.9%,基因检测提示遗传性凝血因子 XI(FXI)错义变异,我院血液科会诊意见提示:凝血因子 XI、XII 缺乏症,建议围手术期输注新鲜冷冻血浆(FFP)。病人完善相关检查,于我科行促排卵治疗,取卵前 2 日复查凝血功能检查提示 APTT 42.7 s, APTT-R 1.26,余未见异常。取卵前 1 d 血小板聚集功能-AA 检测普通杯提示凝血功能无明显异常。AA 杯提示病人应用阿司匹林类药物对血小板膜受体通道的抑制率为 100%,有出血风险。阴道超声引导下穿刺取卵手术顺利,无异常出血。取卵当日复查凝血功能检查提示 APTT 32.2 s, APTT-R 0.95。取卵后 3 d 内复查凝血功能检查, APTT 分别为 37.8 s、34.8 s、35.8 s。考虑病人情况稳定,术前、术后均未输注 FFP。冻融胚胎移植 1 颗囊胚后单胎妊娠。病人孕期无出血等症状,规律产前检查,未见明显异常,未行特殊治疗。于孕 40⁺ 周顺娩 1 女婴,出生体质量 3 680 g。分娩过程顺利,无产后出血,未行特殊处理。

病人 2,29 岁,因同居未避孕未孕 2 年于 2021 年 5 月 10 日就诊于潍坊医学院附属医院生殖医学中心。病人月经规律,15 岁 5/28~29 d,量中等,孕 0 产 0。子宫输卵管造影结果提示双侧输卵管不全梗阻,建议行 IVF-ET 助孕。术前行常规检查,凝血功

能检查提示:APTT 50.2 s, PT 10.9 s, TT 16.4 s, FIB 2.19 g/L, APTT-R 1.88。多次复查凝血功能检查均提示 APTT 异常。补体、抗核抗体谱、免疫功能检测均未见异常。病人既往无高血压、糖尿病等慢性病史,否认血液疾病史。父母及弟弟均体健,否认家族遗传病及传染病史。体格检查:平素无发热、鼻衄、黑便,皮肤黏膜无出血,大小便正常。凝血因子检查提示凝血因子 XI 22.8%,凝血因子 XII 36.5%。我院血液科会诊意见提示凝血因子 XI、XII 缺乏症,建议取卵前输注 FFP。病人完善相关检查,于我科行促排卵治疗,取卵前 1 日复查凝血功能检查提示 APTT 41.8 s, APTT-R 1.35,余未见异常。取卵日输注 FFP 8 U,输注结束后行全身静脉麻醉下经阴道超声引导下穿刺取卵术,手术顺利,无异常出血。取卵当日复查凝血功能提示 APTT 46.5 s, APTT-R 1.5。新鲜周期移植 1 颗囊胚后单胎妊娠,病人孕期无出血等症状,规律产前检查,未见明显异常,未行特殊治疗。于孕 40 周顺娩 1 男婴,出生体质量 3 000 g。分娩过程顺利,无产后出血,未行特殊处理。

2 讨论

在评估经阴道取卵术后并发症的研究中发现,约 3.1% 病人在取卵时和(或)取卵后发生少量阴道出血。其中,约 2.4% 的病人需局部压迫止血,约 0.05% 的病人经阴道填塞 2 h 后止血,仅约 0.2% 的病人需要缝合,且需缝合的病人在胚胎移植期间及之后均未出现严重的阴道出血^[2]。Nouri 等^[3]发现取卵后 24 h 内的正常失血量为 230 mL。El-shawarby 等^[4]通过研究经阴道取卵前后病人的连续全血细胞计数,证明红细胞压积水平无显著变化。文献报道不孕症病人经阴道取卵的 2 137 例手术中, APTT 延长者 62 例,仅有 1 例合并凝血功能障碍^[5]。这些研究表明,在大多数女性病人中,经阴道取卵后腹腔大量出血在临床中并不常见。然而,当不孕病人合并 FXI、XII 缺乏时,出血风险大大增加。Battaglia 等^[6]报道了 1 例经阴道取卵后发生严重腹腔出血的病例,该病人取卵后 3 h,血红蛋白 10.4 g/dL,红细胞压积 29.3%。取卵后 5 h,血红蛋白下降至 8.2 g/dL,红细胞压积 23.7%。经阴道和经腹超声均显示盆腔积血 250 mL。剖腹探查发现双侧卵巢表面弥漫性渗血,给予卵巢部分切除,缝合止血。回顾性分析病人控制性卵巢刺激前血液学检验, APTT-R 1.31,轻度延长(正常范围 0.82~1.24),进一步测定,发现凝血因子 XII 51%,略有下降(参考范围 60%~150%),凝血因子 XI 39%,下降明显(正常范围 60%~150%)。本病例报告中,2 例病人术前行凝血

功能检查及凝血因子检查结果均提示 APTT 延长, APTT-R 增高, 凝血因子 XI、XII 缺乏, 与文献报道一致。本报告中 2 例病人, 术前常规检查中发现凝血功能异常, 请血液科、多学科会诊给予充分评估, 术中、术后严密监测, 结局良好。在 1 例 FXI 缺乏症的病例报告中, 该女性病人既往月经过多, 甲状腺手术、第 1 次剖宫产手术均出现出血过多, 第 2 次剖宫产术中给予氨甲环酸及预防性输注 FFP, 手术顺利, 术后无出血过多^[7]。在对 80 例遗传性 FXI 缺乏症病人的临床分析中发现, 47 例女性病人所经历的 49 次妊娠中, 27 次阴道分娩均未预防性应用 FFP, 3 例病人发生产后出血, 其中 1 例输注 FFP 后出血得以控制^[8]。

FXI 缺乏症是一种常染色体隐性遗传病。FXI 缺乏症病人虽然自发性出血少见, 但在创伤或手术后可能会出现严重出血, 使得 FXI 缺乏症具有深刻的临床意义^[9]。Revel 等^[5]汇总分析, 534 次凝血试验检查中发现 1 例与凝血功能检查结果异常相关的出血。他们认为, 出血史对凝血功能异常病人的诊断价值更高, 而常规凝血筛查临床意义不大, 且成本高昂。Fatum 等^[10]提出, 取卵前检查应包括血常规、凝血酶原时间 (PT) 以及部分凝血活酶时间 (APTT) 检查, 在其纳入研究的 1 800 例拟行 IVF-ET 的病人中, 有 2 例病人在行 IVF-ET 之前因出血史而被发现凝血功能异常, 但有 6 例病人是通过常规血液学检查发现其出血倾向的。PT 或 APTT 延长, 表明凝血因子存在缺陷或最终共同通路受到抑制, 需要进行特定的凝血因子检测以确定哪些因子存在缺陷。在凝血因子活性水平与出血严重程度存在密切相关性的疾病中, 凝血因子的检测有助于对病人出血风险及严重程度进行评估, 具有重要的临床意义^[11]。一项对 489 例病人的信息进行横断面研究中发现凝血因子活性水平与纤维蛋白原、FX、FV 和 FVIII 联合缺陷的临床出血严重程度之间存在着强烈的相关性, FV 和 FVII 缺陷的相关性较弱, 凝血因子活性水平与 FXI 缺陷的临床出血严重程度之间无相关性^[12]。当 FXI 的血浆水平低于 20% 时, 为严重的 FXI 缺乏, 最常见于纯合子或复合杂合子。当 FXI 的血浆水平 20%~70% 时, 为部分 FXI 缺乏, 常见于杂合子^[13]。一般来说, 当 FXI 活性水平低于 30% 时, APTT 延长。然而, 虽然 APTT 结果正常排除了严重的 FXI 缺乏症, 但对部分 FXI 缺乏症难以检测, 这也为疾病的发现及诊断增加了难度^[14]。鉴于出血症状与基于 APTT 试验测得的 FXI 血浆水平无相关性, 导致凝血因子检查对病人的出血量难以预测^[15]。一项研究表明, 有临床出血史的 FXI 缺陷病人的血

浆在存在组织纤溶酶原激活剂的情况下, 纤维蛋白网络密度较低, 凝块稳定性较低^[16]。Kasonga 等^[17]研究发现, 凝血酶生成试验 (TGA) 可以预测富血小板血浆中的出血趋势, FXI 缺乏症病人的凝血酶生成总体减少, 但在出血和无出血病人差异无统计学意义, 无法用于评估 FXI 缺乏症病人的出血表型。Bertaggia 等^[18]发现了一种新的凝血评估指标, 血栓动力学 (TD) 评估的组织因子 (TF) 非依赖性凝血参数有助于区分 FXI 缺乏病人的出血表型, 该结论有待大量前瞻性研究验证。若在术前或术后发现 FXI 缺乏, 必要时建议输注 FFP、FXI 浓缩物、静脉注射免疫球蛋白 (IVIG)^[3]。但 FXI 浓缩物可能增加血栓形成的风险^[13]。有研究表明, FIX 浓缩物可能有助于 FXI 缺乏症病人术后出血的治疗以及手术出血的术前预防^[19]。

FVII 缺乏症是一种常染色体隐性遗传病, 在纯合子中完全表达, 大多数病人无症状, 部分病人有轻微的出血倾向。根据流行病学资料显示, FVII 在血栓形成中发挥的作用不及 FXI。此外, 在已知的先天性凝血因子缺乏中, 由组织因子引发的血栓中, 凝血因子 XII 发挥的作用可能很小, FVII 缺乏即使在外伤或手术后可能也不会引起异常出血, 其机制是凝血酶可能会重新激活 FXI, 从而绕过 FVII^[20-21]。APTT 延长可能是接触因子 (FXI、FVII, 激肽原, 前激肽释放素) 缺陷的典型表现。FVII 部分缺乏且无其他凝血异常、无出血史的病人不需要预防性治疗^[22]。已有研究证明, FVII 缺乏症病人在手术期间不会增加出血、血栓形成或感染的风险, 但也强调了血液学咨询的重要性, 从而对 FVII 缺乏症病人采取个性化治疗^[23]。

大量研究表明, 遗传性凝血因子缺乏与基因突变有关, 基因检测是出血风险评估和预测的直接检测方法。迄今为止, 人类基因突变数据库报道了有关 FXI 的 280 余个基因突变, 主要包括错义突变和无义突变^[24]。在交互式数据库中, 从文献检索中检索到的 657 例病例报告中的 272 个突变个体中, 227 个与疾病相关, 45 个与疾病的发生无相关性^[25]。近年来, 越来越多的研究致力于利用基因测序技术, 确定基因的突变位点, 利用生物信息学工具分析该突变是否具有致病性, 探讨疾病的发病机制。基因检测结合传统实验室检查, 可提高各种罕见单基因疾病的检出率, 寻找疾病的病因, 降低病人出血风险以及防止过度预防的发生^[26]。

虽然大多数经阴道取卵的出血并发症轻微, 但严重危及生命的出血也应引起重视。应特别注意凝血功能的筛查及严密监测, 并联合基因检测技

术,进一步进行术前出血的风险评估,降低病人的出血风险,保护病人生命安全。

参考文献

- [1] WIKLAND M, ENK L, HAMBERGER L. Transvesical and transvaginal approaches for the aspiration of follicles by use of ultrasound[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1985, 442: 182-194.
- [2] OZALTIN S, KUMBASAR S, SAVAN K. Evaluation of complications developing during and after transvaginal ultrasound - guided oocyte retrieval[J]. *Ginek Pol*, 2018, 89(1): 1-6.
- [3] NOURI K, WALCH K, PROMBERGER R, et al. Severe haemoperitoneum caused by ovarian bleeding after transvaginal oocyte retrieval: a retrospective analysis and systematic literature review [J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 29(6): 699-707.
- [4] EL-SHAWARBY S, MARGARA R, TREW G, et al. A review of complications following transvaginal oocyte retrieval for in-vitro fertilization[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2004, 7(2): 127-133.
- [5] REVEL A, SCHEJTER-DINUR Y, YAHALOMI SZ, et al. Is routine screening needed for coagulation abnormalities before oocyte retrieval?[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(3): 1182-1184.
- [6] BATTAGLIA C, REGNANI G, GIULINI S, et al. Severe intraabdominal bleeding after transvaginal oocyte retrieval for IVF-ET and coagulation factor XI deficiency: a case report [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2001, 18(3): 178-181.
- [7] GOTOVAC J K, BLAZEKOVIC A, HANCEVIC M, et al. Congenital factor XI deficiency caused by a novel F11 missense variant: a case report[J]. *Croat Med J*, 2020, 61(1): 62-65.
- [8] 王夕妍,张冬雷,刘晓帆,等.遗传性凝血因子XI缺乏症80例临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(3): 205-209.
- [9] MANDAL S, GAMI S, SHAH S. A case report on an extremely rare disease: factor XI deficiency [J/OL]. *Cureus*, 2020, 12(10): e10746. DOI: 10.7759/cureus.10746.
- [10] FATUM M, OZCAN C, SIMON A, et al. The safety of ultrasound-guided oocyte pick-up in IVF patients with haemostatic disorders[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 137(2): 259-261.
- [11] PEYVANDI F, AUERSWALD G, AUSTIN S K, et al. Diagnosis, therapeutic advances, and key recommendations for the management of factor X deficiency [J]. *Blood Rev*, 2021, 50: 100833. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100833.
- [12] PEYVANDI F, PALLA R, MENEGATTI M, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(4): 615-621.
- [13] BAUDUER F, DE RAUCOURT E, BOYER-NEUMANN C, et al. Factor XI replacement for inherited factor XI deficiency in routine clinical practice: results of the HEMOLEVEN prospective 3-year postmarketing study[J]. *Haemophilia*, 2015, 21(4): 481-489.
- [14] LEWANDOWSKA MD, CONNORS JM. Factor XI Deficiency[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021, 35(6): 1157-1169.
- [15] SANTORO C, DI MAURO R, BALDACCIO E, et al. Bleeding phenotype and correlation with factor XI (FXI) activity in congenital FXI deficiency: results of a retrospective study from a single centre[J]. *Haemophilia*, 2015, 21(4): 496-501.
- [16] ZUCKER M, SELIGSOHN U, SALOMON O, et al. Abnormal plasma clot structure and stability distinguish bleeding risk in patients with severe factor XI deficiency [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(7): 1121-1130.
- [17] KASONGA F, FEUGRAY G, CHAMOUNI P, et al. Evaluation of thrombin generation assay in factor XI deficiency [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 523: 348-354.
- [18] BERTAGLIA CD, ZERMATTEN MG, ALIOTTA A, et al. Tissue factor-independent coagulation correlates with clinical phenotype in factor XI deficiency and replacement therapy[J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(2): 150-163.
- [19] GAILANI D. Factor IX for treating factor XI deficiency? [J]. *Blood*, 2019, 134(6): 501-502.
- [20] WEITZ JI. Factor XI and factor XIII as targets for new anticoagulants [J]. *Thromb Res*, 2016, 141(Suppl 2): S40-S45.
- [21] ALQAHTANY FS, ALGAHTANI FH, ALSHEBLY MM, et al. Factor XIII deficiency in asymptomatic Saudi population: a retrospective cohort study [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(3): 2004-2006.
- [22] DUGA S, SALOMON O. Factor XI deficiency [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2009, 35(4): 416-425.
- [23] MOIZ B, SADIQ MW, JAVED MA, et al. Prolonged activated partial thromboplastin time secondary to factor XIII deficiency in two surgical patients [J]. *Oxf Med Case Reports*, 2021, 2021(3): a146.
- [24] 张婷婷,薛卫斌,蒋一斓,等. 1例凝血因子XI缺乏症基因突变及临床表现分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(6): 762-766.
- [25] HARRIS VA, LIN W, PERKINS SJ. Analysis of 272 genetic variants in the upgraded interactive FXI web database reveals new insights into FXI deficiency [J/OL]. *TH Open*, 2021, 5(4): e543-e556. DOI: 10.1055/a-1683-8605.
- [26] 陈静,李云霞,钟帆,等. 复合杂合突变导致的遗传性凝血因子XIII缺陷症家系分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(2): 571-576.

(收稿日期:2022-10-08,修回日期:2022-11-25)