

## · 病例报告 ·

# 新型冠状病毒感染后获得性凝血因子 V 抑制物患者 1 例报告并文献复习

## Acquired factor V inhibitor after SARS-Cov-2 infection: a case report and literature review

王栋 (Wang Dong), 谢妍 (Xie Yan), 梁佩淇 (Liang Peiqi), 刘子溢 (Liu Ziyi),  
李渭阳 (Li Weiyang), 余自强 (Yu Ziqiang), 吴德沛 (Wu Depei), 付建红 (Fu Jianhong)\*  
苏州大学附属第一医院血液内科, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 苏州 215000

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, National Clinical Research Center for  
Hematological Diseases, Suzhou 215000, China

**摘要:** 患者为老年男性, 无遗传性凝血因子缺乏病史及家族史, 亦无潜在相关疾病, 既往有高血压、脑梗死和慢性肾衰竭病史。临床表现为新型冠状病毒(SARS-Cov-2)感染后 1 月余乏力纳差不缓解, 全身无出血点, 实验室检查提示凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)显著延长, 血浆 PT、APTT 纠正实验未纠正, 凝血因子 V 活性降低, 凝血因子 V 抑制物水平阳性。予甲泼尼龙治疗后 PT 和 APTT 显著下降, V 因子水平回升, V 因子抑制物水平下降, 患者好转出院。

**关键词:** 新型冠状病毒; 凝血因子 V; 凝血因子 V 抑制物

[中图分类号] R446

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)03-0121-04

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.03.005

获得性凝血因子 V 抑制物(acquired factor V inhibitor, AFVI)所致的凝血功能障碍是一种罕见的凝血系统疾病, 每年患病率小于 0.5/100 万<sup>[1-2]</sup>。抑制物多数为 IgG 型抗体, 少数为 IgM 或 IgA 型, 通过凝血因子 V 轻链的磷脂酰丝氨酸结合位点与凝血因子 V 结合, 中和其凝血活性, 从而影响其在凝血系统中的作用<sup>[3]</sup>。AFVI 可由感染、药物、肿瘤、自身免疫性疾病等多种因素诱发, 临床表现各异, 可表现为仅实验室指标异常的无症状患者, 也可出现危及生命的大出血。AFVI 目前的治疗是以糖皮质激素为基础的的经验性治疗, 多数患者预后良好。本文介绍 1 例在新型冠状病毒感染后发生 AFVI 的患者, 报告其临床特征、实验室指标、诊疗过程和疾病转归, 并进行相关文献复习。

## 1 病例资料

男性, 68 岁, 因“乏力纳差 1 月余”于 2023 年 02 月 03 日入苏州大学附属第一医院血液科。患者于 2022 年 12 月下旬感染新型冠状病毒, 查新型冠状病毒核酸阳性, 予退热等对症治疗好转。后自觉乏

力纳差不缓解, 就诊于当地医院, 查血常规: WBC:  $9.7 \times 10^9/L$ , Hb: 69 g/L, PLT:  $258 \times 10^9/L$ ; 血凝常规: 凝血酶原时间(prothrombin time, PT): 71.1 s, 活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT): 123.1 s, 纤维蛋白原(FIB): 4.90 g/L, D-二聚体(D-D): 0.87  $\mu g/mL$ ; 肌酐(Cr-S): 424.0  $\mu mol/L$ ; 尿蛋白: 2+; 血钾: 6.99 mmol/L; 血浆脑钠肽(BNP): 4 808.0 pg/mL。当地医院予纠正贫血、保护肾脏、利尿等治疗后患者血凝指标和肌酐仍进行性升高, 遂转入我院。患者既往有高血压及脑梗死病史, 遗留右侧肢体偏瘫, 有肌酐升高病史, 治疗情况不详。询问病史否认华法林服用史及灭鼠药接触史, 否认家族遗传性出血疾病史, 病程中无活动性出血。查体: 生命体征平稳, 中度贫血貌, 全身无出血点, 右上肢中度凹陷性水肿, 右侧肢体肌力 1 级, 左侧正常。入院后查新型冠状病毒核酸: 阴性; 血常规: WBC:  $11.26 \times 10^9/L$ , Hb: 65 g/L, PLT:  $267 \times 10^9/L$ ; 血凝常规: PT: 47.5 s, APTT: 168.2 s, FIB: 5.94 g/L, D-D: 0.88  $\mu g/mL$ , DIC 评分 2 分; 凝血因子活性测定: II 因子 29.7%, V 因子 1.3%, VII 因子 42.7%, VIII 因子 274.8%, IX 因子

基金项目: 国家自然科学基金(82300246), 苏州大学横向课题(H211284)

\* 通讯作者: 付建红, Email: fujianhong@suda.edu.cn

70.7%, X 因子 37.5%, XI 因子 31.7%, XII 因子 48.0%, (参考值 50%~150%); 血浆 PT、APTT 纠正实验: 未纠正; Cr-S: 863  $\mu\text{mol/L}$ ; BNP: 16 166  $\text{pg/mL}$ ; 尿蛋白: 3+; 抗核抗体: 弱阳性; 狼疮抗凝物检测: LA1 200.6 s, LA2 90.0 s, LA1/LA2 比值 2.24 (参考值 0.8~1.2); 抗心磷脂抗体 IgM: 19.89 MPLU/mL (参考值  $\leq 12$  MPLU/mL); 抗磷脂酶 A2 受体抗体: 阴性; Rosner 指数: 33.17; 血栓弹力图、溶血实验、TTP 全套、肿瘤全套及外周血形态分析无异常。诊断: 凝血功能异常, 慢性肾脏病 5 期, 慢性肾脏病贫血, 高血压 3 级 (极高危), 心功能不全, 脑梗死。予维生素 K、凝血酶原复合物、补充血浆、冷沉淀, 辅以利尿、补充蛋白、护肾、促进造血等治疗。02 月 08 日复查凝血因子活性: 凝血因子 V 活性: 8.3%, 余凝血因子活性正常; V 因子抑制物: 1.05 BU/mL (参考值  $< 0.6$ ), 诊断“获得性凝血因子 V 抑制物”明确。02 月 08 日起予甲泼尼龙 40 mg 每天 1 次治疗, 免疫相关指标请风湿科会诊暂不考虑风湿免疫系统疾病。经治疗, 患者 PT、APTT 逐渐下降, 02 月 13 日甲泼尼龙减量为 30 mg 每天 1 次, 02 月 17 日查 PT: 22.8 s, APTT: 35.5 s, 凝血因子 V 活性: 29.7%; V 因子抑制物: 0.8 BU/mL; 狼疮抗凝物检测: LA1 104.5 s, LA2 61.9 s, LA1/LA2 比值 1.70; Cr-S: 566.6  $\mu\text{mol/L}$ ; BNP: 3495  $\text{pg/mL}$ , 病程中无活动性出血, 患者好转出院, 激素逐渐减量。随访

至出院后一个月, 患者 PT 及 APTT 基本恢复正常, 未发生出血事件 (图 1)。

## 2 讨论

AFVI 所致的凝血功能异常是一种罕见的凝血系统疾病, 每年发病率不足百万分之一<sup>[1-2]</sup>。与遗传性 V 因子缺乏症相比<sup>[4]</sup>, AFVI 更常见于老年人, 且多数患者合并高血压、糖尿病等慢性疾病, 本例患者亦是如此。AFVI 的临床表现十分多变, 超过一半的患者并无出血症状, 在常规检查中得以发现<sup>[5]</sup>, 本例病例中, 患者也是在 SARS-Cov-2 感染后持续不适就诊才得以发现。

目前为止, V 因子抑制物形成的病理生理学尚不明确。研究显示, 该疾病的致病因素多种多样, 包括自身免疫性疾病、恶性肿瘤、产后状态、药物、牛凝血酶暴露史等。早期报告外科手术中使用牛凝血酶制剂是 AFVI 的直接因素<sup>[6]</sup>, 近年来该类凝血酶制剂已不再使用。感染和抗生素的使用逐渐成为 AFVI 的主要诱发因素, 占比达到约 70%, 常见的诱发 AFVI 的抗生素主要包括  $\beta$ -内酰胺酶类、氨基糖苷类药物 (尤其是链霉素)、头孢菌素类药物、四环素类药物和氟喹啉类药物 (特别是环丙沙星), 可能的机制是抗生素与凝血因子 V 结合或改变其抗

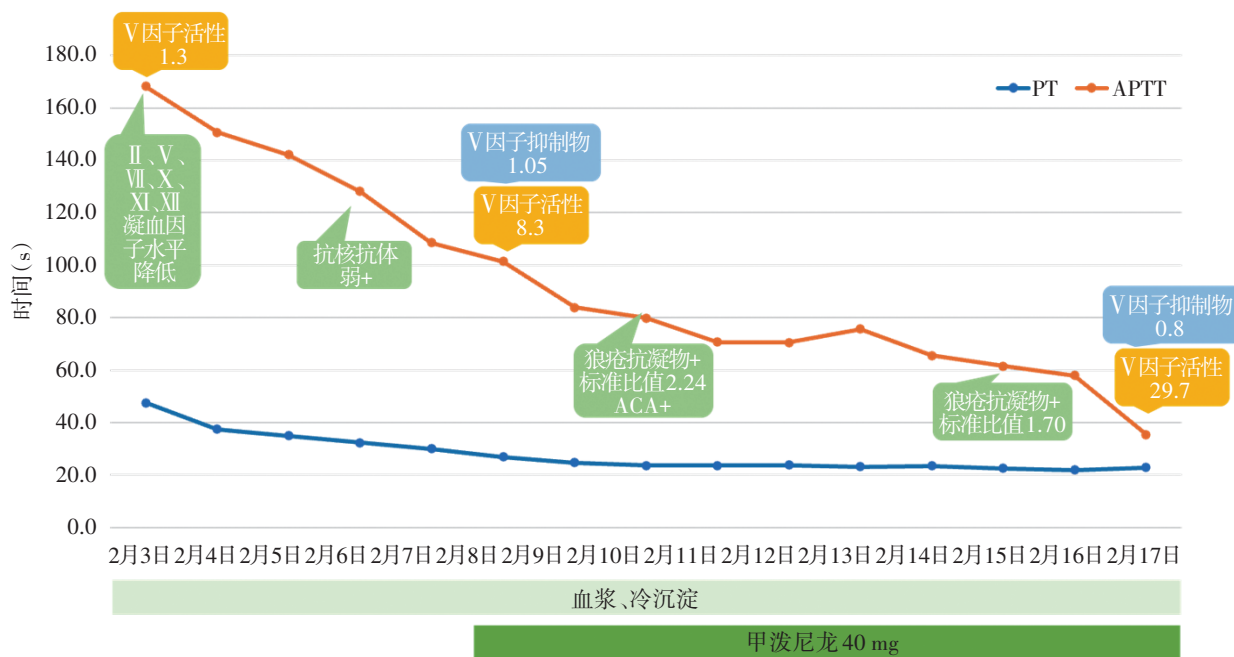


图 1 患者 PT 和 APTT 变化情况

原性<sup>[7]</sup>。因此,患者出现凝血功能异常时应尽快终止或更换上述抗生素治疗。自身免疫性疾病与凝血系统异常密切相关,AFVI患者检出狼疮抗凝物、抗磷脂抗体和中性粒细胞胞浆抗体等自身免疫性疾病相关抗体阳性报道屡见不鲜<sup>[8-9]</sup>。本例患者治疗过程中发现合并狼疮抗凝物和抗心磷脂抗体阳性,但确诊自身免疫性疾病证据不足。华法林、阿哌沙班等抗凝药物引发的AFVI也有报道,患者均表现为PT、APTT和INR显著延长<sup>[10-11]</sup>。此外,病例报告显示胺碘酮治疗、血液透析等也可诱发AFVI<sup>[12-13]</sup>。

虽然在病例中很难验证确切的因果关系,但多项研究已证实SARS-Cov-2感染与凝血系统异常、静脉血栓、狼疮抗凝物阳性等疾病息息相关。SARS-Cov-2患者常见的凝血系统相关的异常实验室指标包括PT延长、D-D升高和FIB升高,APTT和血小板水平多为正常,临床症状以静脉血栓最为常见,轻中症患者中出血事件较为罕见<sup>[14-15]</sup>。一项对于SARS-Cov-2流行早期的多中心研究显示46.4%的患者D-D和FIB水平升高,危重患者中更为显著,且与急性呼吸窘迫综合征发生率和死亡率呈正相关<sup>[16]</sup>。Tang等<sup>[17]</sup>研究发现,与SARS-Cov-2治疗后生存患者相比,死亡患者D-D显著升高,PT和APTT显著延长。此外,已有研究显示SARS-Cov-2感染与获得性A型血友病相关<sup>[18]</sup>。然而,SARS-Cov-2感染对于V因子水平的影响观点各异。多数研究认为SARS-Cov-2患者中V因子水平显著升高,不仅与静脉血栓事件发生率相关,还与疾病严重程度以及30 d死亡率呈正相关<sup>[19]</sup>。然而,Zhang等<sup>[20]</sup>回顾性分析了19例SARS-Cov-2患者的临床资料,危重患者中,V因子和Ⅶ因子水平均显著降低。关于SARS-Cov-2感染后发生AFVI目前仅有2例文献报道,国内尚无报道。2例均为老年患者,合并高血压、糖尿病等慢性疾病。其中一例患者因合并细菌性肺炎接受了左氧氟沙星、哌拉西林-他唑巴坦等抗生素治疗<sup>[21]</sup>,一例因SARS-Cov-2感染接受了依诺肝素常规抗凝治疗<sup>[22]</sup>。本例患者在SARS-Cov-2感染后除了长期服用的阿司匹林、降压药等未接受其他特殊治疗,且患者后续检查合并狼疮抗凝物阳性,因此我们认为SARS-Cov-2感染是该患者AFVI的主要诱发因素。

AFVI的治疗主要包括两个方面:控制出血和清除抑制物。根据患者出血部位和程度进行个体化治疗,包括止血药物应用和血小板、血浆输注等,部分患者凝血指标异常经血小板输注后即出现明显改善,研究指出不仅因为有小部分凝血因子V本身就储存在血小板中,且血小板能够保护结合凝血因子V不被降解<sup>[23]</sup>。糖皮质激素和大剂量免疫球蛋白冲击治疗则用于降低抑制物抗体滴度,多数患者经上述治疗后可达到指标正常,本例患者PT和APTT在接受小剂量甲泼尼龙治疗后有了显著好转。激素治疗无效患者可行环磷酰胺、环孢素等免疫抑制剂治疗,必要时可使用血浆置换和免疫吸附等清除抑制物抗体。此外,有研究报道CD20单抗成功应用于糖皮质激素和免疫球蛋白治疗无效的AFVI,CD20单抗治疗后(375 mg/m<sup>2</sup>)V因子活性恢复迅速<sup>[24]</sup>。

AFVI患者整体预后较好,在目前已发表的AFVI报道中,超过一半的患者经治疗达到疾病缓解后未再发生出血事件或实验室指标异常。在Goulenok等<sup>[25]</sup>对38例AFVI患者长达一年的随访中,仅有3例患者在疾病缓解后再次发生了出血事件,该研究还指出初诊时的高水平的抑制物滴度和治疗后抑制物清除速率缓慢是发生出血的危险因素。另有研究显示疾病预后与患者基础疾病密切相关,因感染、抗生素等因素诱发的AFVI往往随着危险因素的解除能够得到迅速恢复,而伴随术后并发症、自身免疫性疾病和恶性肿瘤的患者往往抑制物清除较为缓慢,因此预后较差<sup>[7]</sup>。本例患者高龄,合并高血压、糖尿病、肾功能不全等慢性疾病,且伴随狼疮抗凝物阳性,激素治疗后PT和APTT恢复迅速,但抑制物抗体滴度下降缓慢,与文献报道一致。

综上,我们汇报了一例SARS-Cov-2感染后发生AFVI的病例。AFVI是极为罕见的且临床表现多样化的凝血障碍疾病,SARS-Cov-2可能是其诱发因素之一,具体的发病机制仍需进一步探索。

**作者贡献声明** 王栋、刘子溢、梁佩淇、谢妍负责收集数据、讨论文章思路;王栋负责撰写文章;李渭阳和余自强负责提出修改意见;吴德沛和付建红负责具体指导修改和撰写

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Ng HJ, Ng CH, Kuperan P, et al. Acquired factor V inhibitor [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 101(05):852-859.
- [2] Wang IE, Copper G, Mousa SA. Diagnostic approaches for COVID-19 and its associated complications [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(11): 2071.
- [3] Ortel TL, Quinn-allen MA, Charles LA, et al. Characterization of an acquired inhibitor to coagulation factor V. Antibody binding to the second C-type domain of factor V inhibits the binding of factor V to phosphatidylserine and neutralizes procoagulant activity [J]. *Clin Invest*, 1992, 90(6): 2340-2347.
- [4] Naderi M, Tabibian S, Alizadeh S, et al. Congenital factor V deficiency: comparison of the severity of clinical presentations among patients with rare bleeding disorders [J]. *Acta Haematol*, 2015, 133(2):148-154.
- [5] Tabibian S, Shiravand Y, Shams M, et al. A comprehensive overview of coagulation factor V and congenital factor V deficiency [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(5): 523-543.
- [6] Knobl P, Lechner K. Acquired factor V inhibitors [J]. *Baillieres Clin Haematol*, 1998, 11(2):305-318.
- [7] Franchini M, Lippi G. Acquired factor V inhibitors: a systematic review [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31(4):449-457.
- [8] Cia CO, Leung MH. Acquired factor V inhibitor in systemic vasculitis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2012, 15(2):e19-e22.
- [9] Olson NJ, Robert D, Hedayat AA, et al. Fatal hemorrhage due to a spontaneous factor V inhibitor with lupus anticoagulant properties [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(5): 407-410.
- [10] Khalafallah A, Grabek J, Hayes R, et al. Bleeding associated with acquired factor V inhibitor in a patient on warfarin treated successfully with prednisolone [J]. *BMJ Case Rep*, 2013, bcr2013010018.
- [11] Fortuna GMG, Guerra V, Chaaya G. Acquired factor V inhibitor presenting as life threatening bleeding after initiation of apixaban [J]. *Haemophilia*, 2021, 27(5): e636-e637.
- [12] Shreenivas AV, Lipshitz J, Patel D. A rare case of factor V inhibitor in a patient on amiodarone therapy [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, 23(4):342-344.
- [13] Ogawa H, Sourri M, Kanouchi K, et al. A high titer of acquired factor V inhibitor in a hemodialysis patient who developed arterial thrombosis [J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(2):214-220.
- [14] Terpos E, Ntanasis-stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19 [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(7):834-847.
- [15] Devreese KMJ. COVID-19-related laboratory coagulation findings [J]. *Int J Lab Hematol*, 2021, 43 Suppl 1(Suppl 1):36-42.
- [16] Song JY, Yun JG, Noh JY, et al. Covid-19 in South Korea - Challenges of Subclinical Manifestations [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19):1858-1859.
- [17] Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(5):1233-1234.
- [18] Kapur R, Rebetz J, Van der velden S, et al. Pancreatic involvement in murine antibody-mediated transfusion-related acute lung injury?[J]. *Transfusion*, 2021, 61(3):987-989.
- [19] Von meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, et al. Elevated factor V activity and antigen levels in patients with Covid-19 are related to disease severity and 30-day mortality [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(4):E98-E100.
- [20] Zhang Y, Cao W, Jiang W, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 50(3):580-586.
- [21] Bennett J, Cunningham M T, Howard C, et al. Acquired factor V inhibitor in the setting of coronavirus disease 2019 infection [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2021, 32(4):1294-297.
- [22] Chiurazzi F, Tufano A, Esposito M, et al. Acquired factor V inhibitor after coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2022, 48(1):124-126.
- [23] Wang X, Qin X, Yu Y, et al. 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 [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(4):334-341.
- [24] Chartier AR, Hillert CJ, Gill H, et al. Acquired factor V inhibitor after antibiotic therapy: a clinical case report and review of the literature [J]. *Cureus*, 2020, 12(7):e9481.
- [25] Goulenok T, Vasco C, Faille D, et al. Acquired factor V inhibitor: a nation-wide study of 38 patients [J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(5):892-899.

(收稿日期:2024-02-18)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)