

# 不明原因出血和无法分类的出血性疾病的研究进展

## Advances in the research of bleeding of unknown causes and unclassified bleeding disorders

吴灏洋<sup>1,2</sup>, 丁秋兰<sup>1,2\*</sup>, 王学锋<sup>1,2\*</sup>

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科, 上海 200025;

2. 上海交通大学医学院医学技术学院, 上海 200025

1. Department of Laboratory Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China;

2. College of Health Science and Technology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**摘要:** 不明原因出血和无法分类的出血性疾病(BUC/UBD)是在实验室检查指标基本正常时,却有明显临床出血表现的疾病。当这类疾病患者面临出血挑战时,临床医生无法采用针对性的止血措施。因此,本文对目前该领域国际上的研究进行综述。BUC/UBD患者主要以女性为主,部分患者存在家族史,绝大多数患者确诊时年龄较大、出血表现较轻。在对BUC/UBD患者的临床诊断中,首先需要运用出血评分工具,其次需要明确患者的病史及家族史,以寻找潜在遗传性致病因素。实验室检查是诊断出血性疾病必不可少的一环,合理运用一、二线止血检测,有助于提高诊断率,减少检测费用。对BUC/UBD患者而言,由于常规止血检测无法发现他们的致病原因,目前国际上采用基因检测结合研究性实验如凝血酶生成实验等阐明了部分出血性疾病致病的新机制,如凝血酶调节蛋白突变,凝血因子V异构体突变等。在此基础上临床医生可以制定更有针对性的治疗方案,避免出血给患者带来的健康危害。

**关键词:** 不明原因出血;无法分类的出血性疾病;出血评分工具

[中图分类号] R442.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)02-0081-08

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.02.007

不明原因出血(bleeding of unknown cause, BUC)和无法分类的出血性疾病(unclassified bleeding disorders, UBD)是指在实验室常规止血检测指标基本正常的情况下,却有明显出血倾向的疾病<sup>[1-2]</sup>。因此,这类患者也没有得到确切的诊断。BUC/UBD在过去很少被人们提出,随着实验室检查和遗传学诊断的进步,对出血性疾病的诊断率不断提高,但仍存在BUC/UBD患者。本文主要就BUC/UBD患者的诊断思路及可能的致病原因进行综述,为今后进一步诊断BUC/UBD患者,研究BUC/UBD的发病机制提供参考。

### 1 BUC/UBD概述

根据英国血友病中心医生组织(United Kingdom haemophilia centre doctors' organisation, UKHCDO)

提供的数据,2015年前每年新确诊的BUC/UBD患者数量不足百例,2016年后每年新确诊的BUC/UBD患者数量均超过100例(图1A),女性占比超过70%(图1B),新确诊的BUC/UBD患者人数逐年提高<sup>[3]</sup>。

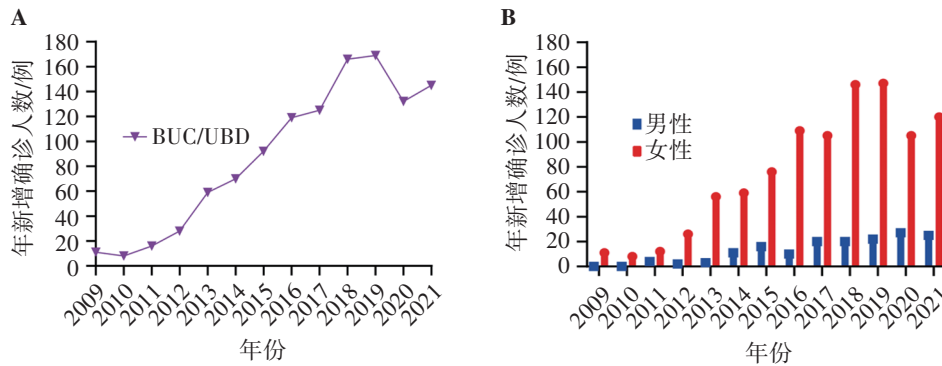
同时,对近几年国际上的4组(Veen等人<sup>[4]</sup>, Zegers等人<sup>[2]</sup>, Gebhart等人<sup>[5]</sup>, Veen等人<sup>[6]</sup>)出血性疾病队列研究中BUC/UBD患者数据进行总结后(图2),发现这类患者具备以下特征:

a) BUC/UBD的出血原因可能是遗传性的。在4组疾病队列中,平均28%的BUC/UBD患者有出血家族史,主要原因可能是常染色体隐性遗传类型的单基因突变引起;也可能是多个基因异常共同作用引起<sup>[7]</sup>。

b) BUC/UBD女性患者居多。月经量增多是最常见的出血表现<sup>[8]</sup>,这类出血表现可能也是导致女性BUC/UBD患者占比较多的原因。

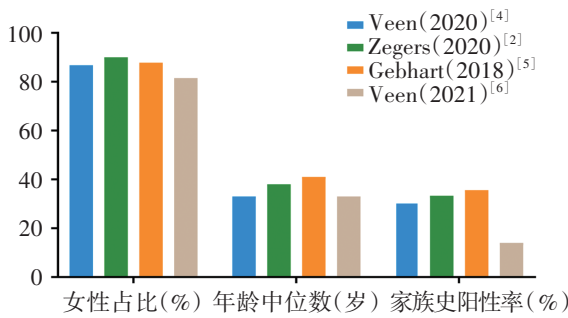
基金项目:国家自然科学基金(82270129)

\*通讯作者:丁秋兰, Email: qiulan\_ding@126.com; 王学锋, Email: xfwang63@shsmu.edu.cn



注:A. 2009年至2021年新增确诊的BUC/UBD患者人数;B. 2009年至2021年新增确诊的BUC/UBD患者中性别组成

图1 英国血友病中心统计年新增确诊BUC/UBD患者人数



注:4组队列中女性占比均超过80%,年龄中位数均超过30岁,家族史阳性率平均在28%

图2 4组BUC/UBD患者队列研究统计患者组成特征

c) BUC/UBD患者确诊年龄偏大,确诊年龄中位数大于30岁。Veen等人<sup>[4]</sup>统计的队列中,80%的BUC/UBD患者确诊年龄均在成年后,与之形成对比的是,有明确诊断的出血性疾病患者在成年期确诊的占比仅有33%<sup>[4]</sup>。

d) BUC/UBD患者的出血表现相对较轻。在Veen等人<sup>[4]</sup>与Gebhart等人<sup>[5]</sup>统计的病例队列研究中,出血评分中位数仅有5;Zegers等人<sup>[2]</sup>统计的BUC/UBD病例中,月经量过多,皮肤出血,轻微伤后出血是占比最多的出血表现。

## 2 BUC/UBD 诊断思路

### 2.1 出血评分

一套能够客观评价出血风险的出血评分工具(bleeding assessment tool, BAT)对BUC/UBD患者的诊断至关重要。目前国际血栓与止血学会(international society on thrombosis and haemostasis, ISTH)推荐采用ISTH-BAT来评价出血风险或诊断出血性疾病<sup>[9-10]</sup>。如果男性的出血评分在4分以上,女性的出

血评分在6分以上,儿童出血评分在2分以上,表示该患者有较大可能患有出血性疾病。运用ISTH-BAT评分能够辅助医生客观有效地评估患者的出血表现。

### 2.2 临床检查

临床医生需要对BUC/UBD患者进行完整的病史收集和体格检查<sup>[11]</sup>。重点询问患者的出血史,出血表现,出血时间,出血部位和出血方式及患者的出血家族史。体格检查需要重点关注患者皮肤上是否存在瘀点或瘀斑,关节、肌肉及软组织是否存在出血等。

### 2.3 实验室检查

出血性疾病的病因诊断需要依赖实验室检查。欧洲血液学协会成立的国际工作小组推荐将止血检测分为一线检测和二线检测,以便在提高诊断率的同时降低检测费用<sup>[12]</sup>。一线止血检测(表1)往往

表1 国际推荐的BUC/UBD实验室诊断一线和二线检查项目

实验室检查	
一线止血检测	血常规和血涂片
	APTT/PT/TT/纤维蛋白原/D-二聚体
	VWF:Act, VWF:Ag, FVIII:C, FIX:C
	ABO血型鉴定
二线止血检测	血小板聚集试验
	FII:C, FV:C, FVII:C, FX:C, FXI:C
	VWF多聚体分析
	$\alpha$ 2抗纤溶酶活性

注:APTT:活化的部分凝血活酶时间;PT:凝血酶原时间;TT:凝血酶时间;VWF:血管性血友病因子;VWF:Act:VWF活性检测;VWF:Ag:VWF抗原检测;FII:C, FV:C, FVII:C, FX:C, FXI:C, FVIII:C, FIX:C:凝血因子凝血活性检测

起筛查作用。通过血常规和血涂片来检查血小板的数量与形态。通过凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化的部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及纤维蛋白原(FIB)检测来筛查低于正常下限的关键凝血因子。检测血管性血友病因子(VWF)抗原及活性水平,凝血因子Ⅷ(factor Ⅷ, FⅧ)和凝血因子Ⅸ(factor Ⅸ, FⅨ)的活性来排除常见的出血病,如血管性血友病,血友病A和血友病B<sup>[13]</sup>。使用花生四烯酸、ADP、肾上腺素、胶原等作为诱导剂进行血小板聚集实验;使用瑞斯托霉素进行血小板凝集试验,以鉴别血小板功能异常和血管性血友病。检测患者ABO血型,既往研究表明O型血BUC/UBD患者相较于其他血型的患者出血表现更重<sup>[14]</sup>。当一线止血检测结果经重复后均在正常范围内时,可以进行二线止血检测(表1)。检测少见的凝血因子(Ⅱ, V, Ⅶ, X, XI, XIII)的活性来排除这些凝血因子缺乏引起的出血性疾病,通过VWF多聚体电泳分析以对血管性血友病患者进行分型,检测 $\alpha$ 2-抗纤溶酶的活性,以排除纤溶亢进引起的出血性疾病。当二线止血检测结果经重复后也处于正常范围时,结合该患者的出血评分,可以将该患者诊断为BUC/UBD。

#### 2.4 鉴别诊断

止血系统通过完整的血管内皮、血小板、凝血和纤溶的精细协调相互作用,在保持血液流动的同时避免出血<sup>[15]</sup>。需要鉴别的是,临床上常见不属于上述止血系统的异常引起的出血如外伤、肝病、尿毒症等。临床医生需通过全面的病史和相关临床及实验室检测进行鉴别。而对于一些隐匿性的病理性因素(表2)引起的出血,临床医生需关注患者的临床表现来进行鉴别诊断,并开展下一步检查。如患者存在呕血、便血等情况需要进行胃肠内窥镜的检查来进行鉴别。而对于因药物的副作用引起的出血,需关注患者的病史及用药史,并对药物浓度进行监测。

#### 2.5 基因检测

目前对于明确致病基因的遗传性疾病,通常直接采用一代测序技术、基因芯片技术等方法检测相关的致病性突变<sup>[16]</sup>。全外显子测序(whole-exome sequencing, WES)和全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)等技术的发展有助于发现导致部

表2 BUC/UBD需要与下列有出血表现的疾病鉴别

出血原因	类型
胃肠道问题	消化性溃疡、炎症性肠病、癌症
妇科疾病	子宫内腺异位症、子宫肌瘤
血管问题	动脉瘤、血管炎
器官损伤	没有明显外部伤口
药物副作用	长期服用影响凝血功能药物
肾脏问题	狼疮肾损

分BUC/UBD患者出血的致病基因或是已知基因的新致病性基因突变。如目前报道的凝血酶调节蛋白突变,组织因子突变, $\alpha$ 2抗纤溶酶突变,纤溶酶原激活抑制物1突变等。有出血家族史的BUC/UBD患者,结合家族成员进行相关基因检测,有助于提高未知致病基因或已知基因新突变的检出率。

#### 2.6 研究性实验

由于无法明确诊断BUC/UBD的病因,这给临床医生治疗方案的选择带来了极大的挑战。因此,在传统止血检测的基础上,需使用研究性实验方法来分析可能存在的凝血、抗凝及纤溶的异常,以寻找可能的致病原因。总的来看,在目前的研究中被较为广泛运用的实验方法有如下几种:

**2.6.1 凝血酶生成实验** 凝血酶生成实验(thrombin generation test, TGT)是通过用组织因子、钙和磷脂触发凝血,用发色底物动态测量凝血酶的生成。相比于传统的止血检测,如APTT、PT等只能反映凝血的早期过程,TGT可以通过实时监测凝血酶的生成量有效反映凝血的全过程<sup>[17]</sup>。

**2.6.2 血栓弹力图** 血栓弹力图(thromboelastography, TEG)通过检测凝块形成和溶解的动力学和强度,可以综合反映凝血能力和纤溶状况<sup>[18]</sup>,从而指导血液制品的运用。最近的研究显示,TEG检测的异常提示需要及时使用血液制品<sup>[19]</sup>,同时,TEG现在也被广泛运用于肝移植术中管理、心脏手术后管理以及创伤诱发的凝血病的管理中<sup>[20]</sup>。

**2.6.3 凝块形成和溶解实验** 凝块形成和溶解实验,是将钙、磷脂、组织因子和组织型纤溶酶原激活剂添加到血浆中来检测凝块形成和溶解的过程。Hofer等人<sup>[21]</sup>通过凝块形成和溶解试验比较了BUC/UBD患者与健康人群,发现BUC/UBD患者的凝块形成率更低、凝块溶解时间缩短,表明这类患者存在纤溶亢进。

### 3 BUC/UBD 特殊致病机制

在最近的临床实践中,结合 WES 和 WGS 等技术与研究性实验,研究人员阐明了部分 BUC/UBD 患者的致病机制,总结见表 3。在常规止血检测中无法测定组织因子(tissue factor, TF)的活性,然而, Sol Schulman 等人<sup>[22]</sup>通过基因检测发现了杂合型 TF 突变(Ser117Hisfs\*10),突变产生截短的蛋白可能被提前降解,导致 TF 的活性减低,引起出血表现。同样,运用基因检测发现 α1-抗胰蛋白酶匹兹堡突变(p.Met358Arg)引起患者出血。p.Met358Arg 突变蛋白显示出与抗凝血酶相似的功能,对凝血酶等活化的凝血因子均产生显著的抑制作用。对 Qubuec 综合症的致病原因分析发现,包含编码尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase type plasminogen activator, uPA)的基因 *PLAU* 片段串联重复,在巨核细胞的分化过程中引起 *PLAU* 转录增加,使血小板中含有的 uPA 增加<sup>[23]</sup>。抗纤溶成分(如 α2-抗纤溶酶、纤溶酶原激活抑制物 1)的缺乏也可能引起出血<sup>[24]</sup>,然而由于缺乏常规筛查实验,很难对这类病人进行诊断。J.L. Saes 等人<sup>[25]</sup>的回顾性研究发现 118 例 α2-抗纤溶酶缺乏的患者中 14 例携带 α2-抗纤溶酶纯合突变和 104 例携带 α2-抗纤溶酶杂合突变。他们还发现有 36 例纤溶酶原激活抑制物 1 缺乏的患者。这些患者普遍的出血表现主要为创伤或术后出血。部分患者有严重的出血表现如胃肠道出血、关节出血等<sup>[26]</sup>。下面具体介绍凝血酶调节蛋白和凝血因子 V 两种蛋白突变导致的 BUC/UBD 特殊致病机制。

#### 3.1 凝血酶调节蛋白突变导致的出血性疾病的发病机制

凝血酶调节蛋白(thrombomodulin, TM)是由

表 3 目前报道的部分 BUC/UBD 的特殊致病机制

疾病	致病机制
组织因子缺乏 <sup>[22]</sup>	杂合型组织因子缺乏、低水平组织因子导致不足以完全启动凝血反应
α1-抗胰蛋白酶匹兹堡突变 <sup>[41-42]</sup>	突变蛋白对凝血酶、FXa、FIXa、FXIa 和 FXIIa 均产生抑制作用
α2-抗纤溶酶突变 <sup>[25]</sup>	引起纤溶功能亢进
纤溶酶原激活抑制物 1 突变 <sup>[25]</sup>	引起纤溶功能亢进
Scot 综合征 <sup>[43]</sup>	血小板磷脂外翻异常
Qubuec 综合征 <sup>[44]</sup>	血小板 α 颗粒尿激酶型纤溶酶原激活物增加

*THBD* 编码的 557 个氨基酸残基组成的单链 1 型跨膜糖蛋白,主要表达于血管内皮细胞表面<sup>[27]</sup>, TM 蛋白由 N 端 C 型凝集素样结构域(Lectin-like)、疏水区(hydrophobic)、6 个表皮生长因子样结构域(EGF)、富含丝氨酸/苏氨酸结构域、跨膜结构域和胞质区构成(图 3)<sup>[28]</sup>。TM 最重要的功能是调节凝血、抗凝和纤溶。可溶性 TM(soluble thrombomodulin, sTM)是由细胞膜表面的 TM 蛋白水解脱落而形成的<sup>[29]</sup>。Yesim Dargaud 等<sup>[30]</sup>报道了 1 例 37 岁女性患者,尽管该患者常规止血实验结果均正常,但在卵巢囊肿手术中发生严重的腹腔出血,输注红细胞、新鲜冰冻血浆、氨甲环酸等均不能有效止血。作者通过 TGT 实验发现患者凝血酶生成潜力和凝血酶生成峰值均显著降低,这与患者出血表现吻合。Gael B. Morrow 等<sup>[31]</sup>同样报道了两例常规止血实验均正常而有月经量增多、产后出血的女性患者,通过 TGT 发现患者凝血功能存在异常。

结合基因检测, Yesim Dargaud 等人<sup>[30]</sup>和 Sarah K. Westbury 等人<sup>[32]</sup>分别报道了 TM Cys537\* 和



注:上方倒三角代表突变类型,下方倒三角显示突变氨基酸所在位置。Lectin-like: C 型凝集素样结构域;hydrophobic:疏水区;EGF1-6:表皮生长因子结构域;serine/threonine:富含丝氨酸/苏氨酸结构域;transmembrane:跨膜结构域;cytoplasmic:胞质区

图 3 TM 蛋白结构及已报道的导致出血的突变

P496Rfs\*10突变,Gael B. Morrow 等人<sup>[31]</sup>也在一个家系中发现了P496Rfs\*10突变。这两种无义突变分别位于跨膜结构域和胞质区(图3),编码截短的蛋白,使TM从血管内皮细胞脱落成为sTM,导致血浆中sTM含量显著升高,最高可达正常人的180倍,从而过度激活蛋白C,导致抗凝活性增强。

国际上还发现两例纤溶亢进引起出血表现的TM突变,分别为G412D<sup>[33]</sup>和C265S<sup>[34]</sup>。由于这两例突变发生在EGF区,导致TM结合凝血酶的能力减弱,使凝血酶可激活的纤溶抑制物(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)的活性降低,引起患者纤溶功能亢进。

### 3.2 凝血因子V新突变导致的出血性疾病的发病机制

凝血因子V( Factor V, FV )的B结构域包含700个氨基酸<sup>[35]</sup>。在凝血级联反应中,通过切除FV的B结构域,从而活化FV。FV的B结构域中存在两个重要的区域:碱性区(BR,氨基酸序列:963-1008)和酸性区2(AR2,氨基酸序列:1493-1537),BR与AR2的结合是维持FV球形结构避免被活化的关键<sup>[35]</sup>。

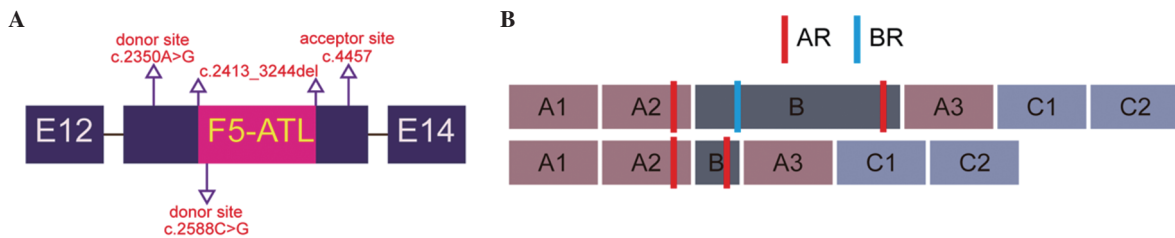
Shao-Qing Kuang 等人<sup>[36]</sup>在美国东德克萨斯州发现一个出血病家系,患者APTT与PT均延长但所有凝血因子活性均正常,该疾病也被称为病因未明的东德克萨斯出血性疾病(east Texas bleeding disorder, ET)。随后 Lisa M. Vincent 等人<sup>[37]</sup>在该家族中发现了位于F5第13号外显子c.A2350G突变。该突变使用异常剪接位点,产生缺少2106个碱基的转录本(图4A),编码缺失702个氨基酸的FV异构体(FV short)(图4B)。在该家族的受累者中,FV异构体血浆浓度相比于正常人升高了10~20倍。Marisa L.R. Cunha 等人<sup>[38]</sup>与 Karen L. Zimowski 等

人<sup>[39]</sup>也分别在有类似止血实验结果(APTT与PT均延长但所有凝血因子活性均正常)的患者中发现了F5第13号外显子上存在产生类似FV异构体的新突变:c.C2588G和c.2413\_3244del。相较于完整的FV,FV异构体缺少了BR区,而导致AR2区的暴露(图4B),使FV异构体易与含有类似BR区的组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)结合。Lisa M. Vincent 等人<sup>[37]</sup>通过免疫共沉淀实验证明了这一点,并发现受累者血浆TFPI浓度升高。通过TGT实验发现,在患者血浆中加入抗TFPI抗体可以部分恢复患者的凝血酶生成潜力和凝血酶生成峰值,纠正患者的低凝状态。这些结果说明患者血浆中FV异构体浓度的显著升高使其易与TFPI结合,增强了TFPI抗凝活性,使患者处于低凝状态,从而引起了出血表现。

## 4 总结与展望

随着对BUC/UBD的认识逐渐加深以及标准化出血评分工具的使用,新确诊的BUC/UBD患者会逐渐增多。对于患者而言,尽管常规的止血实验室检测基本正常,但他们通常有明显的出血表现,这会给学生带来额外的心理负担,包括过度关注生活方式以及担忧从事体育运动带来的出血风险等,同时会增加患者额外的检测以及医疗费用。在无法明确诊断出血性疾病病因的状况下,也会影响临床医生的治疗方案,包括推迟手术时间等。

目前,结合基因检测、TGT、TEG、凝块形成和溶解试验等实验方法帮助部分BUC/UBD患者明确了他们的出血原因。但并不是所有BUC/UBD患者都适用这些实验方法进行诊断:部分原因是因为BUC/UBD有不同的出血机制,需要更多的个体化研究,



注:A. F5第13号外显子产生异常转录本的突变,异常剪接供体位点以及剪接受体位点的分布,F5-ATL区域表示c.2413-3244del缺失区域;B.上方为完整FV蛋白结构域及AR、BR分布,下方为FVshort结构域及AR、BR分布

图4 3种导致FV异构体突变的分布以及突变所致的FV异构体结构

还有部分原因是在目前的临床病例队列统计中这些实验方法并未显示出足够的临床价值。因此,接下来的重点是将现有的研究性实验方法标准化,以便于在临床推广使用;同时需要研发新的检测方法手段,以适应个体化诊断。

针对明确致病机制的BUC/UBD患者,临床医生可以制定更有针对性的止血方案。例如,针对存在TM G412D和C265S突变的患者,治疗中可以选用重组野生型TM蛋白纠正患者的纤溶亢进。Masahiko Okada等人<sup>[33]</sup>与Makoto Osada等人<sup>[34]</sup>通过使用重组野生型TM蛋白治疗患者,改善了他们的出血表现。通过实验室监测发现,患者的纤维蛋白原降解产物,D-二聚体,凝血酶-抗凝血酶复合物,纤溶酶-抗纤溶酶复合物等均显著降低,表明患者的纤溶亢进已被纠正。针对存在TM Cys537\*突变的患者,使用重组野生型TM蛋白进行治疗只会适得其反。Yesim Dargaud等人<sup>[30]</sup>通过使用血小板和FVIII浓缩物联合治疗,纠正患者的出血表现。针对存在 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶匹兹堡突变的女性患者,临床医生需要加用雌激素-孕激素药片,以避免患者在月经期发生危及生命的出血<sup>[40]</sup>。针对 $\alpha$ 2-AP或PAI-1缺陷的患者,及时使用氨甲环酸和去氨加压素可以进行有效止血。目前氨甲环酸已被广泛应用于术前无出血性疾病的患者,这可显著减少围手术期出血<sup>[25]</sup>。

建立BUC/UBD患者数据库,为BUC/UBD患者“建档立卡”迫在眉睫。一方面,可以进行长期随访,并为患者提供生活方式的建议;另一方面,在患者需要进行手术、拔牙等有出血风险的治疗措施时,及时提供诊疗方案,以减少对血液制品的需求。目前,瑞金医院已经记录了近百例BUC/UBD患者,并在密切随访这些患者。期待未来能够和更多兄弟省市、医院合作,建立多中心联合BUC/UBD患者数据库,在满足患者治疗的同时为后续进一步研究BUC/UBD致病机制提供依据。

相信随着对BUC/UBD致病机制的研究逐步深入,对凝血、抗凝、纤溶的生理过程以及他们之间的平衡会有更深刻的理解,从而为出血性疾病的临床管理及治疗提供基础。

**作者贡献声明** 吴灏洋负责撰写文章;丁秋兰负责整体设计与文章校对;王学锋负责审阅

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Obaji S, Alikhan R, Rayment R, et al. Unclassified bleeding disorders: outcome of haemostatic challenges following tranexamic acid and/or desmopressin [J]. *Haemophilia*, 2016, 22(2):285-291.
- [2] Zegers SAM, Smit Y, Saes JL, et al. Diagnostic work up of patients with increased bleeding tendency [J]. *Haemophilia*, 2020, 26(2):269-277.
- [3] Thomas W, Downes K, Evans G, et al. Current practice and registration patterns among United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation centers for patients with unclassified bleeding disorders [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(11):2738-2743.
- [4] Veen CSB, Huisman EJ, Cnossen MH, et al. Evaluation of thromboelastometry, thrombin generation and plasma clot lysis time in patients with bleeding of unknown cause: A prospective cohort study [J]. *Haemophilia*, 2020, 26(3): e106-e115.
- [5] Gebhart J, Hofer S, Panzer S, et al. High proportion of patients with bleeding of unknown cause in persons with a mild-to-moderate bleeding tendency: Results from the Vienna Bleeding Biobank (VIBB) [J]. *Haemophilia*, 2018, 24(3):405-413.
- [6] Veen CSB, Huisman EJ, Romano LGR, et al. Outcome of surgical interventions and deliveries in patients with bleeding of unknown cause: An observational study [J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(11):1409-1416.
- [7] Thomas W, Downes K, Desborough MJR. Bleeding of unknown cause and unclassified bleeding disorders: diagnosis, pathophysiology and management [J]. *Haemophilia*, 2020, 26(6):946-957.
- [8] Relke N, Kuthiala S, Grabell J, et al. The bleeding score: Useful in predicting spontaneous bleeding events in adults with bleeding of unknown cause? [J]. *Haemophilia*, 2020, 26(2):e31-e33.
- [9] Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(9):2063-2065.
- [10] Rydz N, James PD. The evolution and value of bleeding assessment tools [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(11): 2223-2229.
- [11] Baker RI, O'donnell JS. How I treat bleeding disorder of unknown cause [J]. *Blood*, 2021, 138(19):1795-1804.

- [12] Rodeghiero F, Pabinger I, Ragni M, et al. Fundamentals for a systematic approach to mild and moderate inherited bleeding disorders : An EHA consensus report [ J ] . *Hemasphere*, 2019, 3(4) : e286.
- [13] Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia; communication from the SSC of the ISTH [ J ] . *J Thromb Haemost*, 2014, 12(11) : 1935-1939.
- [14] Mehic D, Hofer S, Jungbauer C, et al. Association of ABO blood group with bleeding severity in patients with bleeding of unknown cause [ J ] . *Blood Adv*, 2020, 4(20) : 5157-5164.
- [15] Troisi R, Balasco N, Autiero I, et al. New insight into the traditional model of the coagulation cascade and its regulation: illustrated review of a three-dimensional view [ J ] . *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(6) : 102160.
- [16] Freson K, Turro E. High-throughput sequencing approaches for diagnosing hereditary bleeding and platelet disorders [ J ] . *J Thromb Haemost*, 2017, 15(7) : 1262-1272.
- [17] Tripodi A. Thrombin generation assay and its application in the clinical laboratory [ J ] . *Clin Chem*, 2016, 62(5) : 699-707.
- [18] Whiting D, Dinardo JA. TEG and ROTEM; technology and clinical applications [ J ] . *Am J Hematol*, 2014, 89(2) : 228-232.
- [19] Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, et al. Effect of thromboelastography (TEG<sup>®</sup>) and rotational thromboelastometry (ROTEM<sup>®</sup>) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review [ J ] . *Critical Care (London, England)*, 2014, 18(5) : 518.
- [20] Subramanian M, Kaplan LJ, Cannon JW. Thromboelastography-guided resuscitation of the trauma patient [ J ] . *JAMA Surg*, 2019, 154(12) : 1152-1153.
- [21] Hofer S, Ay C, Rejtö J, et al. Thrombin-generating potential, plasma clot formation, and clot lysis are impaired in patients with bleeding of unknown cause [ J ] . *J Thromb Haemost*, 2019, 17(9) : 1478-1488.
- [22] Schulman S, El-Darzi E, Florido MH, et al. A coagulation defect arising from heterozygous premature termination of tissue factor [ J ] . *J Clin Invest*, 2020, 130(10) : 5302-5312.
- [23] Diamandis M, Paterson AD, Rommens JM, et al. Quebec platelet disorder is linked to the urokinase plasminogen activator gene (PLAU) and increases expression of the linked allele in megakaryocytes [ J ] . *Blood*, 2009, 113(7) : 1543-1546.
- [24] Mehic D, Pabinger I, Ay C, et al. Fibrinolysis and bleeding of unknown cause [ J ] . *Res Pract Thromb Haemost*, 2021, 5(4) : e12511.
- [25] Saes JL, Schols SEM, Van Heerde WL, et al. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review [ J ] . *J Thromb Haemost*, 2018.
- [26] Kordich L, Feldman L, Porterie P, et al. Severe hemorrhagic tendency in heterozygous alpha 2-antiplasmin deficiency [ J ] . *Thromb Res*, 1985, 40(5) : 645-651.
- [27] Loghmani H, Conway EM. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin [ J ] . *Blood*, 2018, 132(2) : 148-158.
- [28] Kokame K, Zheng X, Sadler JE. Activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor requires epidermal growth factor-like domain 3 of thrombomodulin and is inhibited competitively by protein C [ J ] . *J Biol Chem*, 1998, 273(20) : 12135-12139.
- [29] Lohi O, Urban S, Freeman M. Diverse substrate recognition mechanisms for rhomboids; thrombomodulin is cleaved by Mammalian rhomboids [ J ] . *Curr Biol, CB*, 2004, 14(3) : 236-241.
- [30] Dargaud Y, Scoazec JY, Wienders SJ, et al. Characterization of an autosomal dominant bleeding disorder caused by a thrombomodulin mutation [ J ] . *Blood*, 2015, 125(9) : 1497-1501.
- [31] Morrow GB, Beavis J, Harper S, et al. Characterisation of a novel thrombomodulin c. 1487delC, p. (Pro496Argfs\*10) variant and evaluation of therapeutic strategies to manage the rare bleeding phenotype [ J ] . *Thromb Res*, 2021, 197 : 100-108.
- [32] Westbury SK, Whyte CS, Stephens J, et al. A new pedigree with thrombomodulin-associated coagulopathy in which delayed fibrinolysis is partially attenuated by co-inherited TAFI deficiency [ J ] . *J Thromb Haemost*, 2020, 18(9) : 2209-2214.
- [33] Okada M, Tominaga N, Honda G, et al. A case of thrombomodulin mutation causing defective thrombin binding with absence of protein C and TAFI activation [ J ] . *Blood Adv*, 2020, 4(12) : 2631-2639.
- [34] Osada M, Maruyama K, Kokame K, et al. A novel homozygous variant of the thrombomodulin gene causes a hereditary bleeding disorder [ J ] . *Blood Adv*, 2021, 5(19) : 3830-3838.
- [35] Bos MH, Camire RM. A bipartite autoinhibitory region

- within the B-domain suppresses function in factor V[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(31):26342-26351.
- [36] Kuang SQ, Hasham S, Phillips MD, et al. Characterization of a novel autosomal dominant bleeding disorder in a large kindred from east Texas[J]. *Blood*, 2001, 97(6):1549-1554.
- [37] Vincent LM, Tran S, Livaja R, et al. Coagulation factor V (A2440G) causes east Texas bleeding disorder via TFPI-alpha[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9):3777-3787.
- [38] Cunha ML, Bakhtiari K, Peter J, et al. A novel mutation in the F5 gene (factor V Amsterdam) associated with bleeding independent of factor V procoagulant function[J]. *Blood*, 2015, 125(11):1822-1825.
- [39] Zimowski KL, Petrillo T, Ho MD, et al. F5 - Atlanta: A novel mutation in F5 associated with enhanced East Texas splicing and FV - short production [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(7):1653-1665.
- [40] Hua B, Fan L, Liang Y, et al. Alpha1-antitrypsin Pittsburgh in a family with bleeding tendency[J]. *Haematologica*, 2009, 94(6):881-884.
- [41] Vidaud D, Emmerich J, Alhenc-Gelas M, et al. Met 358 to Arg mutation of alpha 1-antitrypsin associated with protein C deficiency in a patient with mild bleeding tendency[J]. *J Clin Invest*, 1992, 89(5):1537-1543.
- [42] Henneuse A, Suchon P, Chambost H, et al. Alpha (1)-antitrypsin Pittsburgh and plasmin-mediated proteolysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(10):2023-2026.
- [43] Suzuki J, Umeda M, Sims PJ, et al. Calcium-dependent phospholipid scrambling by TMEM16F[J]. *Nature*, 2010, 468(7325):834-838.
- [44] Hayward CPM, Rivard GE. Quebec platelet disorder [J]. *Expert Rev Hematol*, 2011, 4(2):137-141.

(收稿日期:2024-02-01)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)