

[13] 刘云,甘为,张正龙,等. miR-182 在前列腺癌组织中的表达及其对前列腺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 现代生物医学进展,2018,18(9):1674-1678.

[14] HU C,CHEN J,YOU P,et al. Suppression of cell migration and invasion by bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-187 in prostate cancer [EB/OL]. (2020-07-23) [2020-08-09]. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3582709](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3582709).

[15] CASANOVA-SALAS I, RUBIO-BRIONES J, CALATRAVA A, et al. Identification of miR-187 and miR-182 as biomarkers of early diagnosis and prognosis in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy[J]. J Urol, 2014, 192(1): 252-259.

[16] FUSE M, KOJIMA S, ENOKIDA H, et al. Tumor suppressive microRNAs (miR-222 and miR-31) regulate molecular pathways based on microRNA expression signature in prostate cancer[J]. J Hum Genet, 2012, 57(11): 691-699.

[17] 郑兴明,唐超来,牟建,等. miRNA-34b 联合 PSA 检测对前列腺癌的诊断价值[J]. 中国性科学, 2020, 29(6): 1-4.

(收稿日期:2021-09-01 修回日期:2021-12-08)

• 短篇论著 •

# 1 例凝血因子Ⅺ缺乏症基因突变及临床表现分析

张婷婷<sup>1</sup>, 薛卫斌<sup>1</sup>, 蒋一斓<sup>1</sup>, 杨霞<sup>1</sup>, 王浩园<sup>2</sup>, 罗福康<sup>1△</sup>

1. 重庆市第九人民医院医学检验科, 重庆 400700; 2. 西南大学医学研究院, 重庆 400700

**摘要:**目的 对 1 例凝血因子Ⅺ(FⅪ)缺乏症患者进行基因突变检测, 结合临床表现初步探讨其发病机制, 丰富 FⅪ缺乏症数据库。方法 检测患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、血浆纤维蛋白原水平(Fbg), 完善 APTT 纠正试验及凝血因子Ⅱ活性(FⅡ:C)、凝血因子Ⅴ活性(FⅤ:C)、凝血因子Ⅶ活性(FⅦ:C)、凝血因子Ⅷ活性(FⅧ:C)、凝血因子Ⅸ活性(FⅨ:C)、凝血因子Ⅹ活性(FⅩ:C)、凝血因子Ⅺ活性(FⅪ:C)、凝血因子Ⅻ活性(FⅫ:C)检测; 采用基于二代测序技术检测 FⅪ相关基因的变异, 再用一代测序验证突变位点; 采用生物信息学工具预测突变位点致病的可能性及突变后对蛋白质功能的影响。结果 患者 APTT 明显延长, APTT 纠正试验显示可以纠正, FⅪ:C 明显下降; 基因测序结果发现与 FⅪ相关的基因 F11 变异, 变异位点为 c. 1550C>A/p. Thr 517Asn, 序列信息上传至 NCBI(SRA Accession: PRJNA763306)。生物信息学分析预测该突变是有害的, 可能是患者出现凝血功能异常的原因。结论 该研究发现遗传性 FⅪ缺乏症致病突变位点, 可能有助于今后该病的诊断和治疗。

**关键词:**凝血因子Ⅺ缺乏症; 基因突变; 二代测序技术; 生物信息学分析

**DOI:**10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2022. 06. 027 **中图法分类号:**R554+. 1

**文章编号:**1673-4130(2022)06-0762-05 **文献标志码:**A

凝血因子Ⅺ(FⅪ)又称血浆凝血酶原前质(PTA), 是由肝脏和巨核细胞所产生的一种丝氨酸蛋白酶原。早期凝血理论认为 FⅪ是内源性凝血途径的重要因子, 由 FⅫa 激活参与凝血过程; 修正后的凝血理论则认为 FⅪ更重要的作用在于放大凝血级联反应, 促进凝血酶的持续生成, 抑制纤溶, 稳定血凝块<sup>[1]</sup>。FⅪ缺乏症首次报道是在 1953 年, 相关学者发现该病是一种有别于抗血友病球蛋白(AHG)缺乏(血友病 A)和血浆凝血活酶成分(PTC)缺乏(血友病 B)的出血性疾病, 称为 PTA 缺乏病(血友病 C)<sup>[2]</sup>; 该病的遗传方式为常染色体不完全隐性遗传, 与血友病 X 染色体连锁的隐性遗传方式不同, 故被剔除, 现普遍称为 FⅪ缺乏症。FⅪ缺乏症在人群中较罕见, 发病率仅为 1/10<sup>6</sup>~1/10<sup>5</sup><sup>[3]</sup>。迄今为止, 人类基因突变数据库[HGMD® gene result (cf. ac. uk)]报道了 FⅪ基因的 280 多个

突变个体。本研究通过基因测序技术, 对 1 例 FⅪ缺乏症患者进行 FⅪ基因的全外显子扩增并测序, 确定其基因的突变位点, 同时利用生物信息学工具分析该突变的致病可能性, 初步探讨该病例的发病机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 患者, 女, 汉族, 30 岁, 停经 52 d, 要求终止妊娠, 术前检查发现凝血功能异常。进一步完善活化部分凝血活酶时间(APTT)纠正试验和凝血因子活性检查确诊为 FⅪ缺乏症。肝功能、血常规等检查均无明显异常。该患者身体健康, 无出血及血栓倾向, 月经规律, 量中, 无痛经。适龄结婚, 孕 3 产 2, 顺产 2 女, 丈夫及女儿均体健。

## 1.2 方法

**1.2.1 标本采集及处理** 采集 2 管患者静脉血标本 2.7 mL, 以 3.2%枸橼酸钠 1:9 抗凝, 1 管在规定的

△ 通信作者, E-mail: 2860788276@qq. com.

本文引用格式: 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.

条件下(室温,1 500×g、15 min)离心得到乏血小板血浆(血小板计数<10×10<sup>9</sup>/L)用于凝血指标检测。另 1 管静脉全血标本送重庆浦洛通医学检验实验室进行基因测序分析。

**1.2.2 凝血指标检测** 采用 SYSMEX CS5100 全自动凝血分析仪和 SIEMENS 配套凝血试剂检测患者凝血酶原时间(PT)、APTT、血浆纤维蛋白原水平(Fbg)、凝血酶时间(TT)及完善 APTT 纠正试验和凝血因子Ⅱ活性(FⅡ:C)、凝血因子Ⅴ活性(FⅤ:C)、凝血因子Ⅶ活性(FⅦ:C)、凝血因子Ⅷ活性(FⅧ:C)、凝血因子Ⅸ活性(FⅨ:C)、凝血因子Ⅹ活性(FⅩ:C)、凝血因子Ⅺ活性(FⅪ:C)、凝血因子Ⅻ活性(FⅫ:C)检测。

**1.2.3 二代测序** 使用 HiPure Blood DNA Mini Kit 血液 DNA 小量提取试剂盒(产品编号:D3111-03,生产批次号:DJC31-01)提取患者外周血 DNA。通过超声打断的方式将患者血浆 DNA 打断并制备文库,之后用 IDT xGen Exome Research Panel v1.0 对目标区域进行捕获,再使用高通量测序平台对变异进行检测。本研究检测平均测序深度 100X;Q30≥85%,Q20≥90%,参考基因组 GRCh37/hg19。

**1.2.4 一代测序验证** 对含突变位点在内的 220 bp 碱基序列进行扩增,利用 Primer Premier5.0 软件设计特异性引物。引物序列为:正向 5'-ATC TTT CTT TGG GGT TCA AGA A-3',反向 5'-TGG CAC TCT TCG TTG GTC ACT A-3'。第一轮 PCR(聚合酶链式反应)总反应体积 25 μL;扩增体系为 2×T5 Direct PCR Mix(Blood):12.5 μL;ddH<sub>2</sub>O:9.5 μL;正向引物:1 μL;反向引物:1 μL;DNA 模板:1 μL。扩增程序:98 ℃预变性 3 min,98 ℃变性 10 s,60 ℃退火 10 s,72 ℃延伸 15 s,一共进行 35 个循环;72 ℃再次延伸 3 min,4 ℃保存。将 5 μL PCR 产物放在 2.0%的琼脂糖凝胶上,通过电泳检测扩增效果。第一轮扩增完成后用磁珠(MagPure P1)纯化法进行纯化,然后进行第二轮 PCR,总体积 10 μL,扩增体系为 Seq Buffer,1.9 μL,ddH<sub>2</sub>O:5.9 μL;Big Bye:0.25 μL。反向引物或正向引物:1 μL;DNA 模板:1 μL。扩增程序:96 ℃预变性 1 min,96 ℃变性 10 s,50 ℃退火 5 s,60 ℃延伸 4 min,共进行 25 个循环,4 ℃保存。第二轮扩增完成后,再用磁珠(DTR)进行纯化,最后取 15 μL 纯化完成后的 DNA 上机测序(上机仪器为一代测序仪 ABI 3500)。

**1.2.5 生物信息学分析** 用 ClustalX-2.1-win 软件将人的 FⅪ氨基酸序列与 6 个同源物种[褐家鼠(Rattus norvegicus)、小家鼠(Mus musculus)、猕猴(Macaca mulatta)、牛(Bos troglodytes)、马(Equus caballus)、猪(Sus scrofa)]的氨基酸序列进行比对,分析突变氨基酸位点在物种进化过程中的保守性。在 Uniprot 数据库中查找 FⅪ的 ID 并获取该蛋白质

FASTA 格式的氨基酸序列,用生物信息学在线工具 Polyphen2 预测突变位点的危害性,再利用蛋白质变异效应分析软件 PROVEAN 分析突变是否影响蛋白质功能。用 SWISS-MODEL 预测野生型和突变型 FⅪ的三维结构,在 Pymol 软件中查看 Thr517 和 Asn517 周围的氢键情况,分析第 517 位的 Thr 突变为 Asn 后蛋白质空间结构及分子间作用力的变化情况,参考蛋白质 FⅪ的名称为“P03951”。

2 结 果

**2.1 凝血指标检测结果** 对患者进行凝血 4 项及 APTT 纠正试验,结果显示,患者 APTT 为 74.6 s,高于参考范围上限;Fbg 为 4.32 g/L,比参考范围上限稍高。APTT(1:1 混合血浆即刻检测)、APTT(1:1 混合血浆孵育 2 h)均在参考范围内,可以纠正,见表 1。凝血因子活性检测结果显示患者 FⅪ:C 仅为 4.1%,低于参考范围下限,其他凝血因子活性均正常,见表 2。

表 1 患者凝血 4 项及 APTT 纠正试验结果

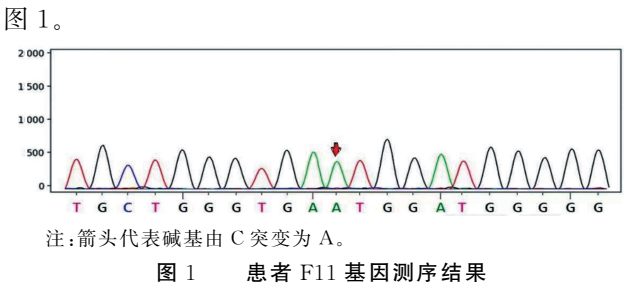
| 序号 | 检验项目                      | 患者检测<br>结果 | 参考范围          |
|----|---------------------------|------------|---------------|
| 1  | PT                        | 11.2 s     | 9.0~14.0 s    |
| 2  | APTT                      | 74.6 s     | 24.8~33.8 s   |
| 3  | Fbg                       | 4.32 g/L   | 2.00~4.00 g/L |
| 4  | TT                        | 15.4 s     | 14.0~21.0 s   |
| 5  | APTT(正常血浆)                | 25.3 s     | 24.8~33.8 s   |
| 6  | APTT(1:1 混合血浆即刻检测)        | 32.1 s     | —             |
| 7  | APTT(患者血浆孵育 2 h)          | 76.9 s     | —             |
| 8  | APTT(正常血浆孵育 2 h)          | 25.9 s     | —             |
| 9  | APTT(1:1 混合血浆孵育 2 h)      | 33.7 s     | —             |
| 10 | APTT(分别孵育 2 h 后 1:1 混合血浆) | 35.0 s     | —             |

注:—表示该项无数据。

表 2 患者凝血因子活性检测结果

| 序号 | 检验项目 | 结果(%) | 参考范围(%)    |
|----|------|-------|------------|
| 1  | FⅡ:C | 73.9  | 70.0~120.0 |
| 2  | FⅤ:C | 72.2  | 70.0~120.0 |
| 3  | FⅦ:C | 102.5 | 70.0~120.0 |
| 4  | FⅧ:C | 122.8 | 70.0~150.0 |
| 5  | FⅨ:C | 102.2 | 70.0~120.0 |
| 6  | FⅩ:C | 82.2  | 70.0~120.0 |
| 7  | FⅪ:C | 4.1   | 70.0~120.0 |
| 8  | FⅫ:C | 76.1  | 70.0~150.0 |

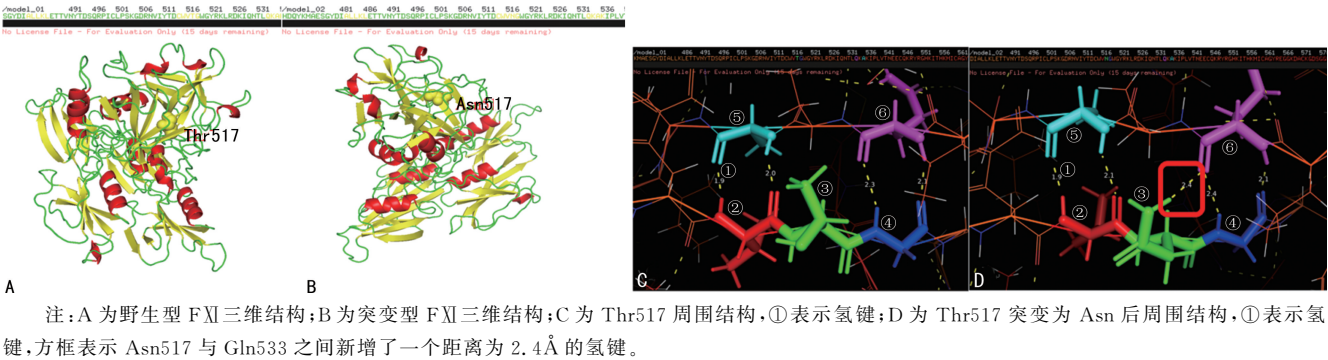
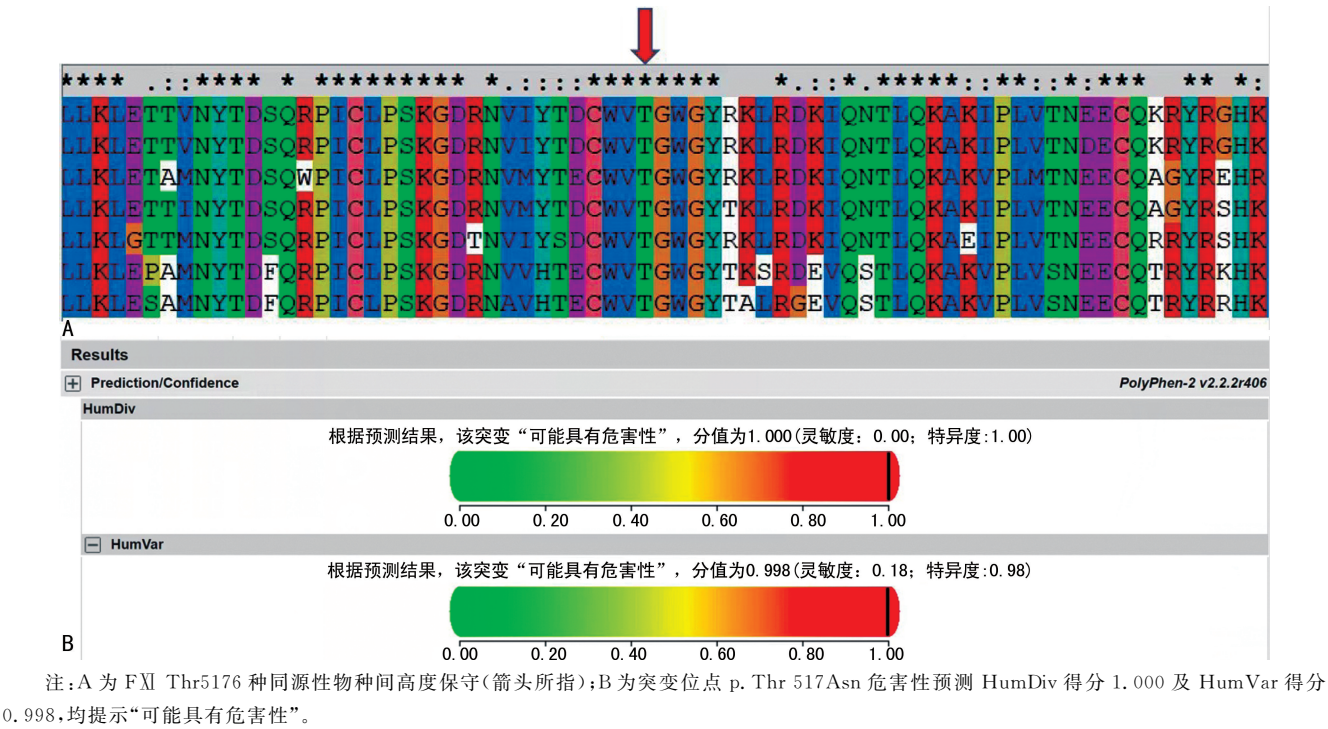
**2.2 基因分析结果** 全外显子高通量测序结果显示,患者 F11 基因的第 13 外显子出现了新的突变,新的突变位点为 c.1550C>A/p. Thr 517Asn,一代测序验证此结果。与参考序列(NM\_000128.3)相比,F11 基因的 CDS 序列的第 1 550 个碱基由 C 变为了 A,且为纯和突变,序列信息上传至 NCBI(SRA Accession: PRJNA763306)。该突变在数据库中未见报道。见



**2.3 同源性与突变危害分析结果** ClustalX-2. 1-win 软件保守性分析结果表明,人类凝血因子Ⅺ突变位点 Thr517 在本文找的 6 种同源物种间高度保守。Polyphen2 对 F11 基因突变位点 p. Thr 517Asn 的危害性预测结果显示, HumDiv 和 HumVar 两个指标都是“PROBABLY DAMAGING”,得分分别为 1. 000

和 0. 998。见图 2。

**2.4 FXI 三维结构模型分析结果** 见图 3。结果显示, Thr517 位于  $\beta$ -折叠结构域。Asn517 也位于  $\beta$ -折叠结构域。同时, Thr517 周围没有氢键, Val516 与 Ala535 有两个距离分别为 1. 9Å 和 2. 0Å 的氢键, Glu518 与 Gln533 有两个距离分别为 2. 3Å 和 2. 1Å 氢键。图 3D 显示 Asn517 与 Gln533 有一个距离为 2. 4Å 的氢键, Val516 与 Ala535 有两个距离分别为 1. 9Å 和 2. 1Å 的氢键, Glu518 与 Gln533 有两个距离分别为 2. 4Å 和 2. 1Å 氢键。图 3C、图 3D 中标记为①的是氢键, 标记为②的柱状氨基酸为 Val516, 标记为③的柱状氨基酸为 Thr517, 标记为④柱状氨基酸为 Glu518, 标记为⑤的柱状氨基酸为 Ala535, 标记为⑥的柱状氨基酸为 Gln533。



### 3 讨 论

FXI 缺乏症的症状相对较轻, 自发性出血罕见, 主要见于受伤或手术相关的出血, 尤其是当创伤涉及具

有高纤维蛋白溶解活性的局部部位, 如口腔或鼻腔、前列腺和尿道<sup>[4]</sup>。多数患者在术前检查凝血功能异常时发现, 女性患者可因月经量过多而就诊<sup>[5]</sup>。研究

表明, FⅪ : C 与出血严重程度之间缺乏相关性, 一些轻度患者与重度患者的出血频率几乎相同<sup>[6]</sup>。目前实验室常规检测方法无法评估 FⅪ 缺乏症患者的出血风险, 在 FⅪ 缺乏症患者中出血表现具有高度异质性而 FⅪ 的替代治疗可能会增加患者发生血栓风险<sup>[7]</sup>。对非出血患者, 替代治疗存在过度使用的风险, 而对于出血患者可能存在治疗不足, 因此应该根据患者个体风险、手术部位及类型等采用个体化诊疗措施。

本研究中患者为育龄期女性要求终止妊娠, 术前检查发现凝血功能异常, APTT 延长, FⅪ : C 仅为 4.1%, APTT 纠正试验显示纠正, 可以排除凝血因子抗体及抑制物的影响<sup>[8]</sup>。患者肝功能、血常规等检查无明显异常, 并无出血与血栓表现, 已顺产 2 女且无异常出血。未纠正凝血功能行人工流产术中及术后亦未异常出血, 术后第 2 天出院。大多数 FⅪ 缺乏症为遗传性, 获得性 FⅪ 缺乏症非常罕见, 多为个案报道, 与免疫系统功能障碍、肿瘤及输血等因素相关, APTT 纠正试验不能纠正可将其与遗传性鉴别<sup>[9]</sup>。根据本研究中患者病史及相关实验室检查结果可初步诊断为遗传性 FⅪ 缺乏症。

FⅪ 是一种有助于止血的血浆丝氨酸蛋白酶酶原, 由两个 FⅪ 单体通过第 321 位的半胱氨酸产生的二硫键形成同源二聚体, 并以此种方式存在于血浆中<sup>[10]</sup>。每个单体包含 4 个串联的苹果 (Ap) 结构域 (A1~A4), 这些 Ap 结构域显示出彼此之间的序列同源性, 还包含 1 个丝氨酸蛋白酶 (SP) 域, 该域与其他凝血因子的丝氨酸蛋白酶域同源。FⅪ 的激活导致位于第 369 位的精氨酸 (Arg) 与第 370 位的异亮氨酸 (Ile) 之间的肽键断裂, 形成包含 Ap 结构域的重链和包含 SP 结构域的轻链, 在 His413、Asp462 和 Ser557 处具有催化三联体 (H413-A462-S557)。编码 FⅪ 的基因是 F11, F11 位于 4 号染色体长臂 (4q35), 由 15 个外显子和 14 个内含子组成<sup>[11]</sup>。1 号外显子编码 5' 端非转录区, 2 号外显子编码 18 个氨基酸的信号肽, 3~10 号外显子编码成熟蛋白位于氨基端的 4 个 Ap 结构域, 其中每两个外显子编码 1 个 Ap 结构域, 11~15 号外显子编码的是多肽链羧基端的 SP 结构域<sup>[1]</sup>。目前, F11 的突变位点约有 280 个, 不同位点的突变, 将对 FⅪ 产生不同的影响。

先前的研究中充分体现了氨基酸的变化引起蛋白质三维结构变化, 从而导致蛋白质中氨基酸相互作用力的改变并影响其功能的事实。如 LEE 等<sup>[12]</sup> 研究发现位于 F11 的 13 外显子 C. 1517A>G/Asp506Gly 的突变, C 端催化域中的 Asp506 残基通过形成氢键与 A3 域中的 Arg202 相互作用, 此突变造成了 Asp 完全被 Gly 取代并破坏了与 Arg202 的氢键相互作用, 这种破坏可能会导致 A3 结构域的构象变化, 从而造成患者凝血障碍; SU 等<sup>[13]</sup> 研究发现 Tyr503Cys 的突变中, 替换产生了半胱氨酸残基, 导致形成额外的

氢键和二硫键, 影响 FⅪ 蛋白的结构和功能, Tyr503 位于 FⅪ 催化结构域 (催化三联体: H413-A462-S557), 因此 Tyr503Cys 突变可能会导致 FⅪ 功能严重缺陷; GAILANI 等<sup>[14]</sup> 研究发现 Pro520Leu 突变导致 FⅪ 催化效率降低; ZIVELIN 等<sup>[15]</sup> 对 Gly555Glu 研究发现突变后将大大降低 FⅪ 激活率; 叶佳佳等<sup>[16]</sup> 研究发现 Cys482Trp 使 FⅪ 重要结构域缺失及作用力改变导致形成不稳定蛋白, 可能导致 FⅪ : C 下降。

本研究中二代测序结果表明患者 F11 基因中发现了新的突变位点 c. 1550C>A/p. Thr 517Asn, 并通过一代测序验证该突变位点。在 Ensemble 数据库搜索, 发现此位点位于 F11 第 13 外显子, FⅪ 氨基酸序列第 517 位苏氨酸被天冬酰胺取代。经同源序列比对, Thr517 在同源物种中高度保守, 说明该位点的重要性和功能特异性。PoliPhen2 在线预测蛋白突变影响的结果显示为“可能具有危害性”, HumDiv 和 HumVar 两个指标得分分别为 1.000 和 0.998, 表明此突变可能引起相关疾病。FⅪ 三维结构建模显示, Thr517 位于 FⅪ 的  $\beta$ -折叠域, 且 Thr 周围并无氢键, 但是与 Thr 相邻的 516Val 与 Ala535 有两个距离分别为 1.9Å 和 2.0Å 的氢键, Glu518 与 Gln533 有两个距离分别为 2.3Å 和 2.1Å 的氢键。但是当 Thr517 突变为 Asn 后, Asn517 与 Gln533 之间增加了一个距离为 2.4Å 的氢键, Val516 与 Ala535 之间的两个氢键有一个距离由 2.0Å 变为 2.1Å, Glu518 与 Gln533 之间的两个氢键有一个距离由 2.4Å 变为 2.1Å。由此可见, FⅪ 的 Thr517 突变为 Asn 后, 自身增加了额外的氢键, 同时还改变周围氨基酸的氢键作用强度, 从而影响了 FⅪ 的三维构象及其功能。此种改变可能导致 FⅪ 难以被 FⅪ 激活或催化活性显著降低, 患者出现 APTT 明显延长, 其分子机制有待进一步研究。

本研究发现 1 例 FⅪ 缺乏患者, 通过二代测序和一代测序证实其为遗传性 FⅪ 缺乏症, 突变位点 (c. 1550C>A /p. Thr 517Asn), 通过生物信息学分析, 认为此突变是造成的凝血因子Ⅺ活性降低原因。该位点突变导致 APTT 显著延长, 但患者不会出现凝血功能障碍, 诊疗过程中不需补充凝血因子。总之, 本研究丰富了 FⅪ 遗传变异的数据库, 也为临床工作中类似病例的诊疗提供了参考。

## 参考文献

- [1] 武文漫, 王鸿利. 遗传性凝血因子Ⅺ缺陷的分子发病机制研究进展[J]. 血栓与止血学, 2004, 10(4): 181-184.
- [2] ROSENTHAL R L, DRESKIN O H, ROSENTHAL N. New hemophilia-like disease caused by deficiency of a third plasma thromboplastin factor[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1953, 82(1): 171-174.
- [3] 翁妙珊, 杨立业, 吴教仁, 等. 7 例遗传性凝血因子Ⅺ缺陷症患者基因型与临床表型分析[J]. 分子诊断与治疗杂

志, 2021, 13(7): 1130-1133.

[4] SALOMON O, STEINBERG D M, SELIGSHON U. Variable bleeding manifestations characterize different types of surgery in patients with severe factor XI deficiency enabling parsimonious use of replacement therapy[J]. Haemophilia, 2010, 12(5): 490-493.

[5] WIEWEL-VERSCHUEREN S, MULDER A B, MEIJER K, et al. Factor 11 single-nucleotide variants in women with heavy menstrual bleeding[J]. J Obstet Gynaecol, 2017, 37(7): 1-7.

[6] 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.

[7] CALDERARA D B, ZERMATTEN M G, ALIOTTA A, et al. How to Capture the Bleeding Phenotype in F XI-Deficient Patients[J]. Hamostaseologie, 2020, 40(4): 491-499.

[8] 王贤, 夏茂, 夏永泉, 等. APTT 纠正试验检测方法的建立及临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(4): 497-500

[9] VAZZANA N, SCARTI L, BELTRAME C, et al. Acquired Factor XI Inhibitor Presenting as Spontaneous Bilateral Subdural Hematoma in an Elderly Patient[J]. Case Rep Hematol, 2014, 2014: 626831.

[10] 周娜, 欧阳建, 周荣富, 等. 两例遗传性凝血因子XI缺乏症患者的基因分析[J]. 血栓与止血学, 2016, 22(3): 307-310.

• 短篇论著 •

[11] 李少禧, 金艳慧, 杨丽红, 等. 十例遗传性凝血因子XI缺陷症患者的临床特征与基因突变分析[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(12): 1041-1043.

[12] LEE J H, CHO H S, HYUN M S, et al. A Novel Missense Mutation Asp506Gly in Exon 13 of the F11 Gene in an Asymptomatic Korean Woman with Mild Factor XI Deficiency[J]. Korean J Lab Med, 2011, 31(4): 290-293.

[13] SU K, CAI X, XIA W, et al. A novel mutation (Tyr503Cys) in a severe factor XI deficiency[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2018, 29(3): 338-343.

[14] GAILANI D, SCHMIDT A, SUN M F, et al. A cross-reactive material positive variant of coagulation factor XI (F XI P520L) with a catalytic defect[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(4): 781-787.

[15] ZIVELIN A, OGAWA T, BULVIK S, et al. Severe factor XI deficiency caused by a Gly555 to Glu mutation (factor XI-Glu555): a cross-reactive material positive variant defective in factor IX activation[J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(10): 1782-1789.

[16] 叶佳佳, 杨丽红, 郝秀萍, 等. 一例遗传性凝血因子XI缺陷症患者表型诊断及基因分析[J]. 温州医科大学学报, 2017, 47(5): 356-360.

(收稿日期: 2021-09-10 修回日期: 2021-12-26)

# 138 例继发性肺结核患者营养筛查及分析\*

朱谷情, 苏世芳<sup>△</sup>

重庆市公共卫生医疗救治中心临床营养科, 重庆 400036

**摘要:**目的 调查继发性肺结核患者的营养状况, 分析营养风险筛查工具 NRS2002 在继发性肺结核营养评价中的应用价值。方法 选取 2018 年 6—12 月在重庆市公共卫生医疗救治中心住院的 138 例继发性肺结核患者作为研究对象, 在入院后 24 h 内采用营养风险筛查工具 NRS2002 对患者进行营养风险筛查, 并对营养相关指标进行检测。根据 NRS2002 评分情况, 将患者分为有营养风险组和无营养风险组, 比较两组间营养指标的差异, 并进行相关性分析。结果 采用 NRS2002 评价患者的营养状况, 发现继发性肺结核患者的营养风险发生率为 28.3%。和无营养风险组相比, 有营养风险组血清蛋白与血红蛋白水平均明显下降, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。相关性分析结果显示, 血清蛋白、血红蛋白与 NRS2002 评分均呈负相关 ( $P<0.05$ )。结论 NRS2002 简单易行, 适用于评价继发性肺结核患者的营养状况, 且与患者的营养指标明显相关, 继发性肺结核住院患者营养风险发生率较高。

**关键词:**继发性肺结核; 营养风险; 营养状况

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.06.028

**文章编号:**1673-4130(2022)06-0766-03

**中图法分类号:**R521.9

**文献标志码:**A

结核病是一种慢性传染性疾病, 由结核分枝杆菌感染引起, 同时也是全球十大死因之一<sup>[1]</sup>, 是最大的单一感染性病原体致死原因<sup>[2]</sup>。《全球结核病报告》

显示我国为结核高负担国家之一, 2018 年我国结核病例数占全球的 9%, 仅次于印度(27%)<sup>[3]</sup>。结核病严重影响和危害人类生命健康。以浸润性、纤维空洞

\* 基金项目: 佑安肝病感染病专科医疗联盟科研专项基金(LM202021)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 243370143@qq.com。

本文引用格式: 朱谷情, 苏世芳. 138 例继发性肺结核患者营养筛查及分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(6): 766-768.