

遗传性凝血因子XI缺乏症80例临床分析

王夕妍 张冬雷 刘晓帆 薛峰 刘葳 陈云飞 付荣凤 张磊 杨仁池

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:杨仁池,Email:rcyang65@163.com

【摘要】 目的 分析遗传性凝血因子XI(FXI)缺乏症的临床表现、实验室检查、治疗及转归。方法 对2006年9月至2020年10月就诊于中国医学科学院血液病医院的80例遗传性FXI缺乏症患者进行回顾性分析。结果 80例患者中,男33例(41.3%),女47例(58.8%),中位年龄32(2~66)岁。28例(35.0%)存在出血事件,其中自发性出血11例(13.8%),皮肤磕碰后瘀斑或出血9例(11.3%),手术后出血9例(11.3%),女性患者月经过多11例(23.4%),阴道分娩后出血1例(2.1%)。实验室检查表现为活化部分凝血活酶时间(APTT)延长、凝血酶原时间(PT)正常、FXI活性(FXI:C)减低。9例(11.3%)患者接受F11基因检测,共检测到11种突变。27例(33.8%)患者接受新鲜冰冻血浆(FFP)治疗,15例(18.8%)手术前预防性输注患者均未发生术中、术后出血。**结论** 多数遗传性FXI缺乏症患者无出血症状或症状轻微,FXI:C与出血严重程度之间缺乏相关性,FXI:C与F11基因纯合或杂合突变类型具有较好的一致性。预防性输注FFP可有效降低手术出血风险。

【关键词】 凝血因子XI缺乏症; 遗传性; 回顾性分析

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-3-018、2016-I2M-1-002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.005

Congenital factor XI deficiency: a retrospective analysis of 80 cases

Wang Xiyan, Zhang Donglei, Liu Xiaofan, Xue Feng, Liu Wei, Chen Yunfei, Fu Rongfeng, Zhang Lei, Yang Renchi

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Renchi, Email: rcyang65@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical manifestation, laboratory examination, treatment and prognosis of congenital factor XI (FXI) deficiency. **Methods** The clinical data of 80 patients with congenital FXI deficiency in our hospital from September 2006 to October 2020 were analyzed retrospectively. **Results** Among the 80 patients, there were 33 males (41.3%) and 47 females (58.8%), with a median age of 32 (2–66) years. Twenty-eight cases (35.0%) had bleeding events, including 11 cases of spontaneous bleeding (13.8%), 9 cases of ecchymosis or bleeding after skin trauma (11.3%), 9 cases of postoperative bleeding (11.3%). Among the female patients, there were 11 cases of menorrhagia (23.4%) and 1 case of bleeding after vaginal delivery (2.1%). Laboratory examination were characterized by prolonged activated partial thromboplastin time (APTT), normal prothrombin time (PT), and decreased FXI activity (FXI:C). Nine patients (11.3%) were tested for FXI gene (F11) with 11 mutations. Twenty-seven patients (33.8%) received fresh frozen plasma (FFP) treatment, 15 patients (18.8%) were received for prophylaxis with no bleeding occurred during and after operation. **Conclusion** Most patients with congenital FXI deficiency have no or mild bleeding symptoms. There was no significant correlation between FXI:C and the severity of bleeding symptoms, and there was a well consistency between FXI:C and F11 homozygous or heterozygous mutation type. Prophylactic infusion of FFP can effectively reduce the risk of operative bleeding.

【Key words】 Factor XI deficiency; Congenital; Retrospective analysis

Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences(2017-I2M-3-018, 2016-I2M-1-002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.005

遗传性凝血因子XI(FXI)缺乏症为F11基因突变导致的常染色体不完全隐性遗传性出血性疾病,全球发病率约1/百万,犹太人发病率最高^[1-2]。遗传性FXI缺乏症患者多无出血症状或症状轻微,出血常与创伤或手术部位纤溶活性相关,女性患者可表现为月经增多^[3-5]。目前,应用于FXI缺乏症患者的出血评分包括EN-RBD评分^[3]、ISTH-BAT评分^[6]和MCMDM-1 VWD评分^[7]。诊断主要依靠实验室检查:活化部分凝血活酶时间(APTT)延长,凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)正常,FXI活性(FXI:C)减低,在排除获得性FXI缺乏症后可初步诊断,检出F11基因突变即可确诊^[2]。大多数患者FXI:C与F11基因纯合或杂合突变类型具有一致性,一般认为FXI重度缺乏(FXI:C < 15% ~ 20%)为纯合或复合杂合突变,FXI部分缺乏(FXI:C 15% ~ < 70%)为杂合突变^[1,8-9]。治疗方法包括抗纤溶药物、新鲜冰冻血浆(FFP)、FXI浓缩物和重组FVIIa(rFVIIa)^[10]。本研究对我院80例遗传性FXI缺乏症患者进行回顾性分析,现报道如下。

病例与方法

1. 病例:纳入2006年9月至2020年10月我院收治的80例年龄>6月龄的FXI缺乏症患者,排除伴其他凝血因子共同缺乏、肝脏疾病、弥散性血管内凝血(DIC)、抗凝治疗及凝血因子抑制物及狼疮抗凝物(LA)阳性患者。

2. 临床资料:出血事件包括自发性出血、创伤后或术后出血、月经过多;手术类型根据手术部位纤溶活性分为高纤溶活性区域和非高纤溶活性区域。对每例患者分别采用EN-RBD、ISTH-BAT和MCMDM-1 VWD评分标准进行出血评分。由于预防性输注血浆可能会影响出血症状的严重程度,因此采用未接受预防治疗的事件计算出血评分。实验室检查包括血常规、凝血功能、APTT混合试验、凝血因子活性、凝血因子抑制物定性+定量、血管性血友病因子抗原(VWF:Ag)、LA、稀释蝰蛇毒时间试验(dRVVT)、硅凝血时间试验(SCT),9例患者行F11基因检测。患者接受的治疗主要为FFP输注。

3. 随访:通过电话询问、查阅门诊及住院病历的方式完成随访。中位随访时间为45(1~172)个月。

4. 统计学处理:计量资料采用中位数进行描述,计数资料采用计数(构成比)表示。两组间比较采用Mann-Whitney U检验;分类变量使用卡方检验

或Fisher精确概率法;两变量的相关性分析采用Spearman相关系数进行。应用SPSS 25.0软件进行数据分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般情况:80例患者中,男33例(41.3%),女47例(58.8%),中位年龄32(2~66)岁。FXI重度缺乏63例(78.8%),部分缺乏17例(21.3%)。1例合并原发免疫性血小板减少症(ITP),1例合并β型地中海贫血。80例患者均无血缘关系。7例诉一级亲属凝血功能检查存在异常,4例诉一级亲属存在出血史,但均未进行基因检测。

2. 临床表现:80例患者首次就诊原因主要为手术前检查发现凝血功能异常(76.3%)。追溯病史,28例(35.0%)存在出血事件,其中自发性出血11例(13.8%),包括鼻出血10例(12.5%)、皮肤自发性瘀斑或血肿2例(2.5%),另有1例(1.3%)同时存在血尿、消化道出血和中枢神经系统出血;皮肤磕碰后瘀斑或出血9例(11.3%)。52例患者经历手术,手术类型、出血情况及FFP治疗情况见表1。47例女性中,月经过多11例(占女性患者23.4%);47例女

表1 52例遗传性凝血因子XI缺乏症患者手术类型、术后出血和治疗情况

手术类型	例数	术前预防治疗(例)	术后出血(例)	术后输注FFP(例)
高纤溶活性区手术				
拔牙术	19	0	4	0
鼻腔手术	4	0	0	0
扁桃体切除术	3	0	1	1
尿道狭窄修复术	1	0	0	0
非高纤溶活性区手术				
人工流产术	9	1	0	0
子宫及附件手术	8	2	1	0
剖宫产	8	3	0	1
骨关节手术	8	3	1	1
皮肤肿物切除术	5	1	0	0
阑尾切除术	3	0	0	0
白内障晶体置换术	3	1	0	0
乳房手术	3	2	0	0
痔切除术	3	1	0	0
包皮环切术	2	0	1	0
睾丸鞘膜积液切除术	1	0	0	0
下肢血管瘤切除术	1	0	1	0
先天性耳前瘻管切除术	1	0	0	0
肾积水矫形术	1	1	0	0

注:FFP:新鲜冰冻血浆

性共经历49次妊娠,其中,阴道分娩27次,均未预防性应用FFP,发生产后出血3例(11.1%),其中1例输注FFP后出血症状得到控制。

80例患者出血评分情况见表2、3、4,中位ISTH-BAT出血评分为0(0~7)分,中位MCMDM-1 VWD出血评分为0(-2~7)分。

3. 实验室检查:80例患者主要表现为APTT延长和FXI:C减低。中位APTT为76.0(35.5~144.6)s,中位FXI:C为2.3%(0.4%~45.5%)。57例行APTT混合试验均可纠正,其中36例进一步行FXI抑制物定量检测,27例行FVIII抑制物定量检测,10例行FIX抑制物定量检测,均为0(Bethesda法)。45例行LA相关检查,均为阴性。21例行心磷脂抗体检

表2 80例遗传性凝血因子XI缺乏症患者EN-RBD出血评分及凝血因子XI活性检测结果

组别	例数	凝血因子XI活性[例(%)]	
		<15%	15%~<50%
无症状	55	44(55.0)	11(13.8)
I级出血	2	2(2.5)	0(0)
II级出血	21	16(20.0)	5(6.3)
III级出血	2	1(1.3)	1(1.3)

表3 80例遗传性凝血因子XI缺乏症患者ISTH-BAT出血评分及凝血因子XI活性检测结果

评分(分)	例数	凝血因子XI活性[例(%)]	
		<15%	15%~<50%
0	51	43(53.8)	8(10.0)
1	3	1(1.3)	2(2.5)
2	7	6(7.5)	1(1.3)
3	12	8(10.0)	4(5.0)
4	3	2(2.5)	1(1.3)
5	1	1(1.3)	0(0)
6	2	1(1.3)	1(1.3)
7	1	1(1.3)	0(0)

表4 80例遗传性凝血因子XI缺乏症患者MCMDM-1 VWD出血评分及凝血因子XI活性检测结果

评分(分)	例数	凝血因子XI活性[例(%)]	
		<15%	15%~<50%
-2	8	7(8.8)	1(1.3)
-1	12	11(13.8)	1(1.3)
0	32	25(31.3)	7(8.8)
1	2	2(2.5)	0(0)
2	7	5(6.3)	2(2.5)
3	12	8(10.0)	4(5.0)
4	2	1(1.3)	1(1.3)
5	1	1(1.3)	0(0)
6	3	2(2.5)	1(1.3)
7	1	1(1.3)	0(0)

注:VWD:血管性血友病

查,均为阴性。

有出血事件患者的中位APTT为69.6(35.5~135.9)s,中位FXI:C为2.3%(0.4%~36.2%);无出血事件患者的中位APTT为75.9(36.9~144.6)s,中位FXI:C为2.3%(0.5%~45.5%)。比较两组患者间连续性变量APTT、FXI:C、FVIII活性(FVIII:C)、VWF:Ag以及二分类变量“是否为O型血”,差异均无统计学意义。分别将连续性变量EN-RBD、ISTH-BAT、和MCMDM-1 VWD出血评分与上述变量进行相关性分析,未发现与出血评分显著相关的因素。

4. 基因检测:9例患者接受基于高通量测序法的F11基因检测,其中2例为纯合突变,FXI:C分别为1.0%、2.3%;6例为复合杂合突变,中位FXI:C为1.2%(0.5%~4.3%);1例为杂合突变,FXI:C 16.0%。共检测到11种突变,包括错义突变6种、无义突变2种、剪接突变3种。检索文献和HGMD数据库(The Human Gene Mutation Database),剪接突变c.55G>A、c.1717-1G>A、c.1575_1576delAG和错义突变c.1771G>A为新突变。部分患者基因检测结果见文献[11]。

5. 治疗:共27例(33.8%)患者接受FFP输注治疗。20例(25.0%)为阴道分娩前或手术前预防性输注,中位输注量为400(100~1600)ml,其中4例未行手术,余16例完成手术者均未发生出血(表1)。3例(3.8%)在发现凝血功能异常后为预防出血输注FFP。1例(1.3%)扁桃体切除术后出现严重活动性出血,输注FFP及悬浮红细胞后出血控制。1例(1.3%)患者膝关节半月板修复术后出现关节血肿伴活动性出血,输注FFP 3300 ml后出血症状好转,复查APTT由52.7 s降至42.2 s,FXI:C由2.1%升至11.9%。1例(1.3%)FXI重度缺乏合并ITP患儿入院时存在皮肤瘀斑、血尿、消化道出血、颅内出血、呼吸道感染症状,经FFP、升血小板、抗感染及输注成分血治疗后症状控制不佳死亡。4例(5.0%)拔牙术后出血患者经口服药物(具体不详)、填塞及缝合治疗后出血症状得到控制,未应用FFP。11例(23.4%)月经过多女性患者中,1例(1.3%)需间断输注FFP和铁剂治疗,1例(1.3%)应用糖皮质激素治疗,3例(3.8%)间断口服铁剂治疗。

讨论

遗传性FXI缺乏症临床症状相对较轻,本研究中多数患者因术前检查发现凝血异常而就诊,少数

因出血或月经过多就诊。因此,相当一部分患者因无症状未能被诊断,导致发病率被低估^[12]。此外,新生儿FXI:C较低,约6个月达成人水平,这可能与肝合成功能不成熟有关^[13]。因此,我们未纳入≤6月龄的患者。

体内凝血过程由组织因子途径启动,由于组织因子途径抑制物的快速抑制作用,该过程仅形成微量凝血酶,这些凝血酶通过继续激活血小板和FXI爆发式生成大量凝血酶,进而促进纤维蛋白交联形成稳定的血凝块。修正的凝血瀑布学说认为,FXI主要作用于凝血酶的维持和爆发式生成阶段,对凝血启动阶段影响微弱,因此FXI缺乏较少导致自发性出血。此外,FXI可通过促进凝血酶活化的激活型纤溶抑制物(TAFI)抑制纤维蛋白溶解,增强血凝块对纤溶的抵抗。由于黏膜固有高纤溶活性,缺乏FXI可引起凝血酶和TAFI生成不足,手术或创伤后组织抗纤溶能力下降,易发生出血^[14-15]。然而,大多数患者并未发生出血事件。有学者发现血小板可以通过血小板膜糖蛋白Ib和载脂蛋白E受体2依赖的方式结合FXI,这种“血小板FXI”与血浆FXI mRNA剪切方式不同,某些类型的基因突变并不会导致血小板FXI减低^[16-17]。因此,血小板FXI可能替代缺乏的血浆FXI维持体内凝血过程,避免了出血事件的发生。

本研究未发现可预测FXI缺乏症患者出血表型的因素,与文献^[4, 18]结果类似。曾有研究报道出血表型与VWF活性、FVIII:C和“O型血”相关,结果差异性不排除与研究对于“出血者”的定义不同相关,Brenner等^[19]将“出血者”定义为存在两个或以上部位出血的患者;Peyvandi等^[18]认为患者对于“皮肤瘀斑”的描述具有一定的主观性,故未将其纳入出血事件,以上均可导致研究者对于“出血事件”和出血评分的判别存在差异。此外,中国人常见的突变基因型与韩国人、犹太人等其他人群不同,虽然目前尚无证据表明基因型与出血表型直接相关^[5, 9],但仍不排除出血表型存在人种差异。近年来有研究表明,新的血浆凝块形成试验有助于区分出血表型,出血者纤维蛋白网络密度和血凝块稳定性显著降低^[20],该结论有待前瞻性研究验证。另外,遗传性FXI缺乏症患者可合并其他出血性疾病,包括血管性血友病、血小板减少或功能异常性疾病等^[21-22]。出血表型是血小板、VWF、凝血因子等多种因素共同作用的结果。本研究中有一例合并ITP的患者,其严重出血事件的发生与血小板减少密切相关。

大多数FXI缺乏症为遗传性,获得性FXI缺乏症极少见,多发生于重度遗传性FXI缺乏症输注血浆后或与自身免疫性疾病、肿瘤、药物等因素相关,APTT混合试验不能纠正可将其与遗传性鉴别^[23]。在本研究中,仅57例患者行APTT混合试验,尽管其他患者通过病史及LA等检查排除了获得性因素初步诊断为遗传性FXI缺乏症,但仍需完善APTT混合试验或基因检测进一步确诊。

F11基因突变具有高度异质性。本研究中,9例患者检出11种F11基因突变,以错义突变为主。8例纯合或复合杂合突变患者FXI:C < 15%,1例杂合突变患者FXI:C 16%,验证了既往报道的FXI:C可较好地区分F11纯合或杂合突变类型的结论^[9]。但部分杂合突变患者FXI:C可达50%~80%,很难被识别^[24]。

FXI缺乏症的治疗主要包括抗纤溶药物、FFP和FXI浓缩物输注。抗纤溶药物可用于月经过多、鼻出血、齿龈出血和手术前;FFP输注是目前常用的治疗方法,本研究中,FFP对于预防出血以及术后出血的治疗均显示出较好的疗效,推荐按需治疗剂量为15~20 ml/kg,输注后FXI:C达15%~20%以上;FXI浓缩物有血栓形成、容量超负荷和超敏反应的风险,目前在国内尚无应用;低剂量rFVIIa也被成功应用于接受外科手术或合并FXI抑制物的患者^[2, 10]。对于女性FXI缺乏症患者,一项荟萃分析显示,月经过多、流产、终止妊娠和分娩后出血的风险增加^[25]。英国血友病中心建议,多数妊娠女性无需干预,对于FXI重度缺乏或阳性出血史的女性应在分娩开始或计划引产或剖宫产前接受预防治疗,产后应考虑使用氨甲环酸进行预防性治疗^[26]。

本研究结果显示,多数遗传性FXI缺乏症患者无出血症状或症状轻微,FXI:C与出血严重程度之间缺乏相关性。FXI:C可较好地区分F11基因纯合或杂合突变类型。但由于纳入的患者就诊时间跨度大,且多为门诊患者,因此对于口服止血药物的病史、输注FFP后凝血功能和FXI:C检测结果多无法获得。此外,F11基因检测例数偏少且未能纳入家系分析也是本研究的不足之处。

参考文献

- [1] Bolton-Maggs PH, Young Wan-Yin B, McCraw AH, et al. Inheritance and bleeding in factor XI deficiency [J]. Br J Haematol, 1988, 69(4): 521-528. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1988.tb02409.x.
- [2] Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment [J]. Blood, 2015, 125(13): 2052-2061.

- DOI: 10.1182/blood-2014-08-532820.
- [3] 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. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04653.x.
- [4] Santoro C, Di Mauro R, Baldacci 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. DOI: 10.1111/hae.12628.
- [5] Salomon O, Steinberg DM, 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*, 2006, 12(5): 490-493. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01304.x.
- [6] Rodeghiero F, Tostetto 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. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x.
- [7] Tostetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD) [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(4): 766-773. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01847.x.
- [8] Kitchens CS. Factor XI: a review of its biochemistry and deficiency [J]. *Semin Thromb Hemost*, 1991, 17(1): 55-72. DOI: 10.1055/s-2007-1002590.
- [9] Shao Y, Cao Y, Lu Y, et al. Clinical manifestations and mutation spectrum of 57 subjects with congenital factor XI deficiency in China [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2016, 58: 29-34. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.01.004.
- [10] Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia [J]. *Blood*, 2019, 133(5):415-424. DOI: 10.1182/blood-2018-06-820738.
- [11] Zhang D, Zhang X, Sun B, et al. Molecular analysis in 12 factor XI deficiency patients from China: Identification of three novel splicing mutations [J]. *Thromb Res*, 2020, 192: 100-102. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.027.
- [12] Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT, et al. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds-- a clinical and laboratory study [J]. *Thromb Haemost*, 1995, 73(2): 194-202.
- [13] Gomez K, Bolton-Maggs P. Factor XI deficiency [J]. *Haemophilia*, 2008, 14(6): 1183-1189. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01667.x.
- [14] Tucker EI, Marzec UM, White TC, et al. Prevention of vascular graft occlusion and thrombus-associated thrombin generation by inhibition of factor XI [J]. *Blood*, 2009, 113(4): 936-944. DOI: 10.1182/blood-2008-06-163675.
- [15] Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. Diagnostics of Inherited Bleeding Disorders of Secondary Hemostasis: An Easy Guide for Routine Clinical Laboratories [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(5): 471-477. DOI: 10.1055/s-0036-1571311.
- [16] White-Adams TC, Berny MA, Tucker EI, et al. Identification of coagulation factor XI as a ligand for platelet apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(10): 1602-1607. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.187393.
- [17] Shirk RA, Konkle BA, Walsh PN. Nonsense mutation in exon V of the factor XI gene does not abolish platelet factor XI expression [J]. *Br J Haematol*, 2000, 111(1): 91-95. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02339.x.
- [18] Peyvandi F, Lak M, Mannucci PM. Factor XI deficiency in Iranians: its clinical manifestations in comparison with those of classic hemophilia [J]. *Haematologica*, 2002, 87(5): 512-514.
- [19] Brenner B, Laor A, Lupo H, et al. Bleeding predictors in factor-XI-deficient patients [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1997, 8(8): 511-515. DOI: 10.1097/00001721-199711000-00005.
- [20] 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. DOI: 10.1111/jth.12600.
- [21] Santoro R, Prejanò S, Iannacaro P. Factor XI deficiency: a description of 34 cases and literature review [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(5): 431-435. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32834689e4.
- [22] Berg LP, Varon D, Martinowitz U, et al. Combined factor VIII/factor XI deficiency may cause intra-familial clinical variability in haemophilia A among Ashkenazi Jews [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1994, 5(1): 59-62. DOI: 10.1097/00001721-199402000-00009.
- [23] 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. DOI: 10.1155/2014/626831.
- [24] Duncan EM, Casey GJ, Fenech MP, et al. Partial and severe factor XI deficiency in South Australia and the usefulness of factor XI mutation analysis for diagnosis [J]. *Pathology*, 2008, 40(4): 401-406. DOI: 10.1080/00313020801911462.
- [25] Bravo-Perez C, Ródenas T, Esteban J, et al. Gynaecological and obstetrical bleeding in Caucasian women with congenital factor XI deficiency: Results from a twenty-year, retrospective, observational study [J]. *Med Clin (Barc)*, 2019, 153(10): 373-379. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.01.029.
- [26] Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders--review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization [J]. *Haemophilia*, 2006, 12(4): 301-336. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01314.x.

(收稿日期:2020-12-04)

(本文编辑:徐茂强)