

了随访,有 61.22% 的患者(221/361)至少合并一种肝外 AD,最常见的是 AITD<sup>[2-4]</sup>。常见的 AITD 包括 Graves 病和 HT。其患者血液中存在多种针对甲状腺的抗体,最主要的是甲状腺球蛋白抗体和 TPOAb。在 AITD 不同临床阶段,TPOAb 水平不同,临床缓解期患者的 TPOAb 水平均低于疾病初发期,临床医生可根据动态变化判断 AITD 的治疗效果<sup>[5]</sup>。回顾本病例,患者同时合并有三种与自身免疫相关的疾病,因 PBC 和 HT 处于早期且本身症状不典型,因此只表现了支气管哮喘的临床症状。患者及时检查了肝功能、甲状腺功能、甲状腺彩超,从而确诊了 PBC 和 HT,有效避免了漏诊。

各种 AD 在治疗方面也有着盘根错节的复杂关系。1944 年 Fainberg 认识到甲状腺功能亢进可导致支气管哮喘发作或加重<sup>[6]</sup>,因此甲状腺功能减退合并支气管哮喘的患者补充甲状腺素可能会诱发或加重支气管哮喘。本病例中患者在确诊了 HT 之后开始服用优甲乐(25 μg,每天 1 次),半年后支气管哮喘复发。至于复发的原因,可能是由于气候、环境等不可控因素,也可能是由于过度补充了甲状腺激素诱发了支气管哮喘。但是复查结果提示该患者甲状腺功能和肺功能正在好转,此时应维持原最小剂量,并严格检测肺功能和甲状腺功能,根据结果调整甲状腺素片的剂量。熊去氧胆酸是 PBC 首选药物,而对于早期患者,布地奈德联合熊去氧胆酸治疗效果显著<sup>[7]</sup>。因此 PBC 与支气管哮喘二者合并出现时,该药为首选治疗药物。

AD 多症状不典型,两种及以上疾病同时存在时,诊断有一定的难度。因此当确诊某种 AD 时,应及时行甲状腺功能、肝功能、肺功能等及相应的抗体检测,

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.14.038

可有效避免漏诊。同时还要了解两病甚至多病存在时的治疗特点,充分认识各种疾病治疗用药之间的相互关系,注意统筹兼顾,谨防治疗不当延误病情。

## 参考文献

- [1] SHI T Y,ZHANG L N,CHEN H. Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis[J]. World J Gastroenterol,2013,19(7):1111-1118.
- [2] PAMFIL C,CANDREA E,BERKI E,et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with dermatomyositis, autoimmune thyroiditis and antiphospholipid syndrome[J]. J Gastrointest Liver Dis,2015,24(1):101-104.
- [3] FLOREANI A,FRANCESCHET I,CAZZAGON N,et al. Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis[J]. Clin Rev Allergy Immunol,2015,48(2/3):192-197.
- [4] GHORBEL I B,FEKI N B,SALEM T B,et al. Microscopic polyangiitis associated with primary biliary cirrhosis,Sjogren's syndrome and Hashimoto's thyroiditis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl,2015,26(2):359-362.
- [5] 李惠萍,武晓泓,茅晓东. 甲状腺疾病患者 300 例甲状腺过氧化物酶抗体的临床变化[J]. 南京医科大学学报,2004,24(6):635-637.
- [6] JEREZ F R,PLAZA V,TARREGA J,et al. Thyroid function and difficult to manage asthma[J]. Arch bronconeumol,1998,34(9):429-432.
- [7] SILVEIRA M G,LINDOR K D. Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis [J]. Expert Opin Pharmacother,2014,15(3):365-372.

(收稿日期:2017-10-17 修回日期:2018-02-24)

## 1 例遗传性凝血因子 V 缺乏症家系的基因分析

梁枫萍<sup>1</sup>,程 鹏<sup>2△</sup>

(1. 广西壮族自治区玉林市第一人民医院肿瘤血液科 537000;

2. 广西医科大学第一附属医院血液内科,南宁 530021)

[中图法分类号] R554+9 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)14-1970-05

遗传性凝血因子 V(FV)缺乏症是一种罕见出血性疾病,由 FV 结构或功能缺陷导致的常染色体隐性遗传性疾病。本研究通过凝血功能及 FV 活性的检测,确诊了 1 例 FV 缺乏症患者,并对其家系成员的 FV 基因进行测序,以寻找致病突变基因,探讨其发病机制。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 先证者,男,33 岁,广西宾阳人,汉族,自幼无异常出血表现,2014 年因不育症就诊。查体:无阳性体征。实验室检查:凝血酶原时间(PT)

38.7 s、活化部分凝血活酶时间(APTT)133.3 s;凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)正常;FV 促凝活性(FV:C)0.6%,其他凝血因子活性正常;血常规、肝功能正常。先证者父母,广西宾阳人,非近亲婚配;对先证者的直系家系成员包括先证者父亲、母亲、妹妹均进行凝血功能及基因检测。家系成员中无皮肤、牙龈出血或外伤后出血不止等出血及出血倾向,家系成员血常规、肝功能均正常,未曾使用抗凝剂。本研究经广西医科大学第一附属医院伦理委员会批准并征

得先证者及其家系成员知情同意。家系图见图 1。

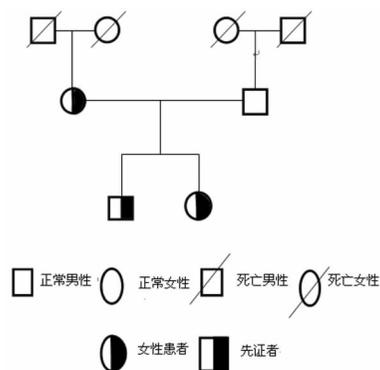


图 1 遗传性凝血因子 V 家系图

1.2 方法

1.2.1 实验仪器 PCR 反应扩增仪(东胜龙), 3130xl 测序列分析仪(美国 ABI 公司), DK-8D 型电热恒温水槽(上海森信实验仪器有限公司), DYCP-31E 型稳压稳流电泳仪(北京六一), YXJ-2 离心机(湘仪离心机仪器有限公司), H6-1 微型电泳槽(上海精益有机玻璃制品仪器厂), 凝胶成像系统(美国 Gene Genius 公司), 移液器(范围 100~1 000 μL, 20~200 μL, 0.5~10 μL)(德国 Eppendorf 公司)。

1.2.2 主要试剂 Phusion Hot Start II High-Fidelity DNA Polymerase(美国 Thermo 公司 F-549S); Marker, 6×DNA Loading Dye(上海生工生物技术有限公司); PCR 产物纯化回收试剂盒(上海生工生物技术有限公司 SK1141); 10×TAE(400 mmol/L Tris-acetate and 10 mmol/L EDTA, pH 8.0)。

1.2.3 标本采集和处理 所有研究对象抽取外周静脉血 4 mL, EDTA 抗凝, 标本分 2 份, 分别用于凝血功能分析及 DNA 提取。DNA 提取后进行浓度和纯度测定, 将 DNA 分装并冻存于 -80 °C 备用。

1.2.4 凝血功能分析 对先证者及家系成员进行 PT、APTT、FII : C、FV : C、FVII : C、FVIII : C、FIX : C、FX : C、FXI : C、FXII : C 测定。

1.2.5 引物设计 参照文献[1]设计了 30 对引物(表 1), 由上海生工生物技术有限公司合成。

表 1 PCR 引物序列表

引物	序列	退火温度 (°C)	产物长度 (bp)
E1L	5'-CCAATCAAATAGGGTGCT -3'	50	782
E1U	5'-ACTGCTTCCGTGGTGT -3'		
E2L	5'-AATAATATGAACAAGGGGACTC -3'	58	485
E2U	5'-CAGGATATTTTTGAAGAGACCA -3'		
E3L	5'-CAAAACTTACAACAGCAACAAT -3'	57	323
E3U	5'-GCCTTTGATGACCCGTAA -3'		
E4L	5'-TCCTGACCAATCCAACATT -3'	55	342
E4U	5'-ATCCCAGATTTGAGAGTG -3'		
E5L	5'-CCTTTTGAAATGCTGGTT -3'	55	621
E5U	5'-ATGAGCGTCTTCTATCTGC -3'		
E6L	5'-AAGGGAGAAAGAGGGAGTT -3'	57	453

续表 1 PCR 引物序列表

引物	序列	退火温度 (°C)	产物长度 (bp)
E6U	5'-GGGCACAAACTACAACCTGG -3'		
E7L	5'-TTTGGTGATTTGGGGGTAA -3'	55	519
E7U	5'-TCTTGCCTTTTCTGGATGC -3'		
F8L	5'-TGCCCCATATCTATCCC -3'	57	493
E8U	5'-GTTTTCCCCATCCTACCG -3'		
E9L	5'-CAAGGAGAATAGCAGAAAAAAT -3'	58	338
E9U	5'-TGAGGGGAGGTTACTGCT -3'		
E10L	5'-CCATTAITTTAGCCAGGAGACC -3'	58	386
E10U	5'-ATTGGTTCCAGCGAAAGC -3'		
E11L	5'-GCCCCCTTAGCGAGTAGATT -3'	58	249
E11U	5'-CCTTTCCCTAITGCTTGCT -3'		
E12L	5'-CTGGTAGCCTGGAGAGTTGC -3'	58	344
E12U	5'-TTTGTGGCATAGACTTGGAAAT -3'		
E13-6L	5'-GCAGTAATGGAAAAATGAGAATA -3'	57	479
E13-6U	5'-CACCTCCTCCAGACCTTGAT -3'		
E13-5L	5'-GAAGCAATGACTGACTAGATTC -3'	60	346
E13-5U	5'-GACCCAGCCATACAAC -3'		
E13-4L	5'-CTGGGTAAGGGGAATT -3'	54	893
E13-4U	5'-CACTGGTCAGGCAAGCT -3'		
E13-3L	5'-TGGGGAATGTTTGATAGTGT -3'	55	555
E13-3U	5'-TAAGATTTTGGTTGGGAGAT -3'		
E13-2L	5'-TCTACTCTTTCCTCCATCCT -3'	57	694
E13-2U	5'-CAATAACCTTGCAGAACCTC -3'		
E13-1L	5'-GGCTTCTGAGGTTCTGC -3'	58	463
E13-1U	5'-TTTTCCAGACTTCCAGAT -3'		
E14L	5'-GGAAAACAACAAATCACCT -3'	58	361
E14U	5'-ATTACTCATTTATCCACCAAG -3'		
E15L	5'-GAGGTTAGGGGAATGAGAA -3'	57	540
E15U	5'-CACTTCACATCCACTACC -3'		
E16L	5'-GCACTCATGCTCTAATCTTG -3'	57	372
E16U	5'-TGATTAICAGAAGCAAGGA -3'		
E17L	5'-TGCCCTTTCCCTGTATTTTC -3'	55	308
E17U	5'-CCCCATATTTCCCTTACCAC -3'		
E18L	5'-CACTCTCCTGCCAAACCAA -3'	58	385
E18U	5'-TAGTGAGGTGTGGTGTGATTT -3'		
E19L	5'-AAAAGCATAAAGAGAAAAACTG -3'	60	277
E19U	5'-GTCAGAAACATAATCCCTAAC -3'		
E20L	5'-TGCTAATTTCCCTTAACAACA -3'	57	417
E20U	5'-GAGGTGGTTGGCAGTTGAC -3'		
E21L	5'-TCAATTAAGCTTTTCTCCAT -3'	57	481
E21U	5'-AGGTACTCTGTGCCAAATA -3'		
E22L	5'-CTGTCGGCACTCTGATTGG -3'	58	542
E22U	5'-CAGGAGGAATAGGGCAAAGT -3'		
E23L	5'-GTCAAAGCTATCAAGTCCACAG -3'	57	438
E23U	5'-TGGTTAATGTTTTTGTCAITTTG -3'		
E24L	5'-GATGCCACTCTACCTTGTC -3'	58	436
E24U	5'-AAATGAAATAAGCCCTTACC -3'		
E25L	5'-AAAAGAAAGAGAAATAGTGAA -3'	55	381
E25U	5'-GTGCCACTGGACTCAAGC -3'		

1.2.6 PCR 扩增 PCR 反应系为 20 μL, 包括 10 μL PCR Mix, 上下游引物各 1 μL, 模板 DNA 1 μL, 超纯水 7 μL。在 DNA 热循环仪上进行 PCR 扩增, 反应条件如下: 98 °C 预变性 2 min, 98 °C 变性 30 s, 60 °C 退火 35 s, 72 °C 延伸 20 s, 循环 35 次, 最后 72 °C 再延伸 5~8 min。取 PCR 产物 5 μL 上样于 1.8% 琼脂糖凝胶,

表 2 遗传性凝血因子 V 缺乏症家系成员凝血指标检测结果

成员	PT(s)	APTT(s)	FII : C(%)	FV : C(%)	FVII : C(%)	FVIII : C(%)	FIX : C(%)	FIX : C(%)	FXI : C(%)	F XII : C(%)
先证者	38.7	133.3	86.6	0.6	136.0	33.8	69.7	89.8	82.8	60.3
父亲	11.3	44.5	93.8	64.4	98.0	97.9	105.0	84.1	109.0	80.9
母亲	13.5	35.6	80.3	27.4	87.7	128.0	92.2	80.2	70.7	50.3
妹妹	34.8	93.4	80.2	0.3	56.6	80.3	65.7	77.4	86.7	30.3
参考值	9.9~12.8	25.1~36.5	79.0~131.0	62.0~139.0	50.0~129.0	50.0~150.0	65.0~150.0	77.0~131.0	65.0~150.0	50.0~150.0

1×TBE 缓冲液中 100 mV 电压电泳 30 min 后,将凝胶置于数字化凝胶成像分析仪内拍照分析。

**1.2.7 PCR 扩增产物纯化及测序** PCR 扩增产物回收纯化,严格按纯化试剂盒说明书操作,纯化产物进行直接测序。以美国 NCBI 基因库公布的序列 AY364535 为标准,采用 Chroma 软件对测序结果进行分析比对,寻找基因变异位点。变异位点与 NCBI 中的 SNP 数据库比对,确定是否存在人群基因多态性。最后对异常测序结果重新进行 PCR 扩增及正向、反向测序,进一步确定基因突变。

## 2 结果

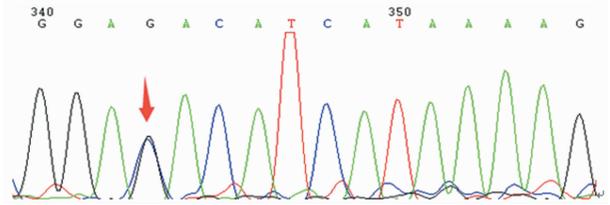
**2.1 凝血功能检测结果** 先证者及其妹妹 APTT、PT 明显延长,先证者 FV : C 0.6%,妹妹 FV : C 0.3%,母亲 FV : C 27.4%;先证者及其家系成员 FII : C、FVII : C、FVIII : C、FIX : C、FX : C、FXI : C、FXII : C 均在正常范围内,见表 2。

**2.2 测序结果** 先证者 FV 基因存在 1 个杂合错义突变 G16088C(Asp68His);8 个单核苷酸多态性(SNP)位点突变,杂合错义突变 A38529G(Arg485Lys),纯合错义突变 A58668G(Met1736Val)、A45888G(Lys830Arg)、A45909G(His837Arg)、A46088G(Lys897Glu)、纯合同义突变 C45523T(Ile708Ile)、T45550C(Asn717Asn)、A45616G(Ser739Ser);先证者妹妹的基因型与先证者完全一致;先证者父亲不存在杂合错义突变 G16088C(Asp68His),8 个 SNP 位点均为杂合突变。先证者母亲存在杂合错义突变 G16088C(Asp68His),8 个 SNP 位点均为杂合突变。这些 SNP 位点与 NCBI 的 SNP 数据库记录的相一致,见表 3、图 2~5。

表 3 先证者及其家系成员 FV 基因突变位点

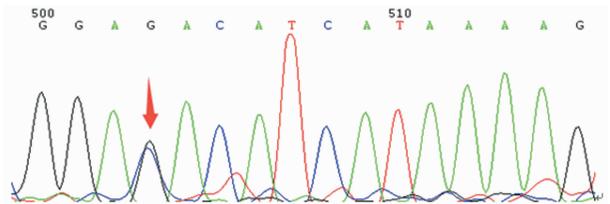
核苷酸位点	氨基酸位点	外显子	突变类型	先证者	父亲	母亲	妹妹
G16088C	Asp68His	3	错义突变	±	-	±	±
A38529G	Arg485Lys	10	错义突变	±	±	±	±
C45523T	Ile708Ile	13	同义突变	+	±	±	+
T45550C	Asn717Asn	13	同义突变	+	±	±	+
A45616G	Ser739Ser	13	同义突变	+	±	±	+
A45888G	Lys830Arg	13	错义突变	+	±	±	+
A45909G	His837Arg	13	错义突变	+	±	±	+
A46088G	Lys897Glu	13	错义突变	+	±	±	+
A58668G	Met1736Val	16	错义突变	+	±	±	+

核苷酸位点参照 Genbank 序列,AY364535;+:纯合突变;±:杂合突变;-:无突变



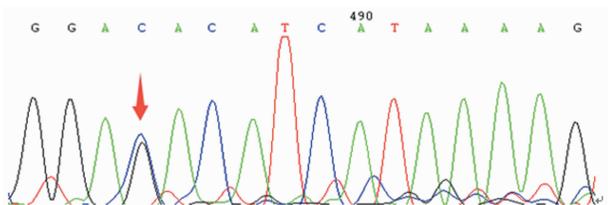
箭头示存在 G16088C 杂合子突变

图 2 先证者第 3 外显子正向测序结果



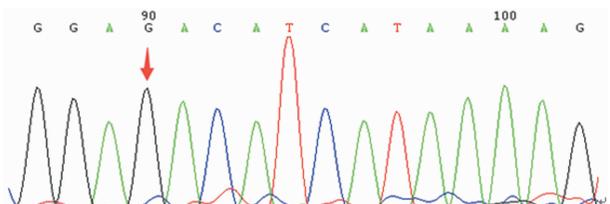
箭头示存在 G16088C 杂合子突变

图 3 先证者妹妹第 3 外显子正向测序结果



箭头示存在 G16088C 杂合子突变

图 4 先证者母亲第 3 外显子正向测序结果



箭头示相同位点与野生型一致

图 5 先证者父亲第 3 外显子正向测序结果

## 3 讨论

FV 缺乏症是由 FV 结构或功能缺陷导致的常染色体隐性遗传性疾病。患者常表现为皮肤黏膜出血、月经过多、创伤出血不止,但肌肉和关节出血少见,颅内出血更是罕见[2]。凝血筛查实验 PT、APTT 延长,即刻及孵育 APTT 纠正实验可排除狼疮抗凝物及 FVIII 因子抗体,进一步行 FV : C 测定具有诊断意义。基因分析一般在临床研究中进行,且由于传统基因测序技术的局限性,5%~10% 患者的基因突变无法检测出来[3],因此 FV : C 轻度下降的杂合突变患者,明确诊断仍面临着挑战。FV 缺乏症分为两型:I 型是

FV 抗原(FV : Ag)和 FV : C 同步下降; II 型是 FV 蛋白异常所致,呈 FV : Ag 正常而 FV : C 降低,或者 FV : Ag 和 FV : C 下降不平行。

成熟的 FV 由 2 196 个氨基酸构成,分为 5 个功能区,即 A1-A2-B-A3-C1-C2。活化的 FV (FVa)是异二聚体,重链区包括 A1、A2 及 NH<sub>2</sub> 端,轻链区包括 A3、C1、C2 及羧基端,通过二价金属离子(2 个 Ca<sup>2+</sup> 和一个 Cu<sup>2+</sup>)非共价联结<sup>[4-6]</sup>。编码人类 FV 的基因定位于 1 号染色体 q24. 2,含 25 个外显子及 24 个内含子。第 1~12 外显子编码信号肽和 A1-A2 区,第 13 外显子编码 B 区,14~25 外显子编码 A3、C1 和 C2 区。

目前已发现了约 160 种与 FV 缺乏症有关的基因突变,包括无义突变、错义突变、删除、插入、剪切位点突变。错义突变通常引起单个氨基酸置换,影响了 FV 的折叠和构象改变,分泌途径的质量控制系统将其滞留在细胞内,导致细胞内降解和分泌障碍<sup>[7]</sup>,这是大部分错义突变导致 FV : Ag 和 FV : C 同步降低的 I 型 FV 缺乏症的机制。少数错义突变(His147Arg、Tyr91Asn、Ala221Val 和 His147Arg)<sup>[8-9]</sup>,影响了二价金属离子 Cu<sup>2+</sup> 的结合位点<sup>[9]</sup>、A1-A2-A3 结构域的相互作用,导致了轻链和重链的相对分离,影响了 FVa 的稳定性,从而导致 FV : Ag 和 FV : C 非同步下降的 II 型 FV 缺乏症。虽然大部分的错义突变位于 A2 和 C2 结构域,但越来越多发生在 A1 结构域的错义突变被证实<sup>[10]</sup>。A1 结构域是 FVa 和活化的 FX (FXa) 相互反应的重要区域,此外,A1 结构域存在重链与二价金属离子 Ca<sup>2+</sup> 相互作用的位点,影响着 FVa 的轻链和重链的相互联结<sup>[11]</sup>。因此,发生在 A1 结构域的突变不仅导致 I 型 FV 缺乏症,也导致 II 型 FV 缺乏症<sup>[12-13]</sup>。

曹丽娟等<sup>[1]</sup>通过分子建模分析发现,Asp68His 突变发生后,维持 A1 区 β 片层结构的氢键及分子表面范德华力发生偏移,降低了分子结构的稳定性,从而影响 FV-Asp68His 突变蛋白的折叠、细胞内转运、分泌。

2014 年台湾国立成功大学的学者对 FV-Asp68His 蛋白进行了体外表达研究证实,Asp68His 突变导致了 FV 分泌障碍,且 FV 细胞内降解增强,从而引起 FV : Ag 和 FV : C 同步下降<sup>[14]</sup>。

本研究中,先证者自幼无异常出血表现,因不育症就诊检查发现 PT 38. 7 s、APTT 133. 3 s,FV : C 仅 0. 6%,排除了肝病等获得性因素导致的 FV : C 减低,且先证者母亲和妹妹 FV : C 均降低,临床诊断 FV 缺乏症明确。基因测序结果显示先证者及其母亲、妹妹均存在杂合错义突变 G16088C(Asp68His),家系分析表明先证者母亲及妹妹均是 Asp68His 杂合错义突变(图 2、3、4),而父亲相同位点与野生型一致(图 5),提示该突变遗传自母亲,因此,基因水平诊断 FV 缺乏症明确。Asp68His 突变是本研究中先证者

及其妹妹、母亲 FV : C 下降的主要原因。

先证者及其母亲、妹妹基因突变类型均为杂合错义突变,但三者的 FV : C 差异较大。对目前文献报道的 Asp68His 突变 FV 缺乏症家系数据分析也发现 FV : C 水平的差异<sup>[1,15]</sup>,4 个 Asp68His 杂合子的 FV : C 波动在 45%~63%,1 个 Asp68His 纯合子突变的 FV : C 5%,提示纯合子突变患者的 FV : C 较杂合子突变下降明显。本研究的先证者及其母亲、妹妹都是 Asp68His 突变杂合子,但 FV : C 下降明显,与文献报道不一致,提示有其他的因素影响 FV : C。2010 年黄丹丹等<sup>[16]</sup>报道的 FV 缺乏症患者证实是 Asp68His 杂合错义突变,其 FV : C 5%,其基因分析结果发现了位于同一条染色体上的 4 个 SNP,分别导致了 Met413Thr、His1327Arg、Met1764Val 和 Asp2222Gly 突变,其研究结果认为,Asp68His 杂合错义突变和 4 个 SNP 共同导致了 FV : C 水平下降。YAMAZAKI 等<sup>[17]</sup>的体外表达研究证实这 4 个多态性(Met413Thr、His1327Arg、Met1764Val 和 Asp2222Gly)同时存在时,FV 的表达水平比野生型显著降低,约为野生型的 20%,其原因是蛋白质合成率明显降低并伴分泌障碍,其中 Asp2222Gly 是造成分泌障碍的关键因素。本研究的基因分析结果显示,先证者及其妹妹存在 4 个纯合错义突变多态性(Met1736Val、Lys830Arg、His837Arg、Lys897Glu)和 1 个杂合错义突变多态性(Arg485Lys),先证者母亲存在这 5 个 SNP 的杂合形式,据此推断,这 5 个 SNP 的存在影响了 FV : C 水平。此外,先证者及其母亲、妹妹均存在同义突变 C45523T(Ile708Ile)、T45550C(Asn717Asn)、A45616G(Ser739Ser),突变并未引起编码氨基酸改变,对 FV : C 无影响。

总之,Asp68His 突变是导致先证者及其母亲、妹妹 FV : C 下降的主要原因,Arg485Lys、Met1736Val、Lys830Arg、His837Arg、Lys897Glu 5 种 SNP 的存在可能影响着 FV : C。这 5 种 SNP 下调 FV : C 水平的具体机制有待进一步的研究。

## 参考文献

- [1] 曹丽娟,王兆诚. 五例遗传性凝血因子 V 缺乏症的基因分析[D]. 苏州:苏州大学,2007.
- [2] LAK M,SHARIFIAN R,PEYVANDI F,et al. Symptoms of inherited factor V deficiency in 35 Iranian patients[J]. Br J Haematol,1998,103(4):1067-1069.
- [3] PALLA R,PEYVANDI F,SHAPIRO A D. Rare bleeding disorders:diagnosis and treatment[J]. Blood,2015,125(13):2052-2061.
- [4] KENT W J,SUGNET C W,FUREY T S,et al. The human genome browser at UCSC[J]. Genome Res,2002,12(6):996-1006.
- [5] MANN K G,KALAFATIS M. Factor V:a combination of Dr Jekyll and Mr Hyde[J]. Blood,2003,101(1):20-30.
- [6] NICOLAES G A,DAHLBACK B. Factor V and throm-

- botic disease; description of a janus-faced protein[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(4): 530-538.
- [7] CAI X H, WANG X F, DING Q L, et al. Factor V C1149G and 5609-10INSCGTGGTT causing factor V deficiency: molecular characterization by in-vitro expression[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(3): 683-685.
- [8] STEEN M, MITEVA M, VILLOUTREIX B O, et al. Factor V New Brunswick: Ala221Val associated with FV deficiency reproduced in vitro and functionally characterized[J]. *Blood*, 2003, 102(4): 1316-1322.
- [9] LIU H C, LIN T M, ENG H L, et al. Functional characterization of a novel missense mutation, His147Arg, in A1 domain of FV protein causing type II deficiency[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(1): 153-159.
- [10] VOS H L. An online database of mutations and polymorphisms in and around the coagulation factor V gene[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(1): 185-188.
- [11] ADAMS T E, HOCKIN M F, MANN K G, et al. The crystal structure of activated protein C-inactivated bovine factor Va: Implications for cofactor function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(24): 8918-8923.
- [12] PARABOSCHI E M, KAYIRAN S M, ÖZBEK N, et al. Functional characterization of a novel missense mutation
- identified in a Turkish patient affected by severe coagulation factor V deficiency[J]. *Haemophilia*, 2012, 18(2): 205-210.
- [13] DELEV D, PAVLOVA A, HEINZ S, et al. Modelling and expression studies of two novel mutations causing factor V deficiency[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(5): 766-772.
- [14] LIU H C, SHEN M C, ENG H L, et al. Asp68His mutation in the a1 domain of human factor V causes impaired secretion and ineffective translocation[J]. *Haemophilia*, 2014, 20(4): e318-e326.
- [15] CAO L, WANG Z, LI H, et al. Gene analysis and prenatal diagnosis for two families of congenital factor V deficiency[J]. *Haemophilia*, 2011, 17(1): 65-69.
- [16] 黄丹丹, 王学锋, 陈华云, 等. 四个遗传性凝血因子 V 缺陷症家系临床表型和基因型变化的研究[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(3): 149-153.
- [17] YAMAZAKI T, NICOLAES G A, SRENSSEN K W, et al. Molecular basis of quantitative factor V deficiency associated with factor V R2 haplotype[J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2515-2521.

(收稿日期: 2017-10-16 修回日期: 2018-02-23)

• 短篇及病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.14.039

## 以精神行为异常为首表现的肺癌 1 例并文献复习

崔海英, 刚晓坤, 王 哲, 左迪迪, 崔梦钊, 王桂侠<sup>△</sup>  
(吉林大学第一医院内分泌代谢科, 长春 130021)

[中图法分类号] R589.4 [文献标识码] C [文章编号] 1671-8348(2018)14-1974-03

抗利尿激素分泌不适当综合征(syndrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)是以低钠血症为主要临床表现的少见病,其病因复杂,肺癌所致的 SIADH 偶可见于文献报道,而以精神症状为首表现伴有 SIADH 的肺癌却更为少见。现报道 1 例首发症状为精神行为异常的伴有 SIADH 的肺癌患者,并进行文献回顾。

### 1 临床资料

患者,男,58 岁,以“发作性精神行为异常 3 d”入院。入院前 3 d,患者无明显诱因表现为无法识别回家的路,记不清放东西的位置,持续约 4 h 后缓解如常人,上述症状间断发作,均可自行缓解。1 d 前,患者出现答非所问、自问自答、胡言乱语,持续约 5 h,现为求系统诊治入本院,门诊以“精神行为异常”收入神经内科。病程中,无头晕、头痛,无视物旋转、视物模糊,无抽搐、意识障碍,无胸闷、气短,无咳嗽、咳痰,无腹痛、腹泻,无尿频、尿急、尿痛。饮食及睡眠良好,大小便如常,近 2 个月体重减轻 5 kg 左右。既往史:体

健,饮酒史 30 余年,每天 450 mL,戒酒 15 d;吸烟史 30 余年,每天 40 支,未戒。患者的大哥脑出血病史,二哥脑梗死病史。入院查体:体温 36.3 °C,脉搏 67 次/分,呼吸 22 次/分,血压 124/80 mm Hg;神清语明;营养良好,发育正常;双侧瞳孔等大等圆,直径约 2.5 mm,直间接对光反射灵敏;双侧额纹、鼻唇沟等深、对称,伸舌居中;心肺腹查体未见异常,肠鸣音 4 次/分;四肢肌力 5 级,四肢肌张力正常,腱反射对称引出,深浅感觉未见明显异常,共济运动查体未见异常,双侧 Chaddock 征、Babinski 征阴性,颈软无抵抗, Kernig 征阴性;双下肢无水肿。

实验室检查结果:(1)生化,钠 122.00 mmol/L,钾 3.81 mmol/L,尿素 5.70 mmol/L,肌酐 51.70 μmol/L,尿酸 72 μmol/L,葡萄糖 5.47 mmol/L,血浆渗透压 262 mOsm/L。(2)尿常规,尿葡萄糖 3<sup>+</sup>,尿比重 1.010;24 h 尿量 1.60 L;尿钠 334 mmol/24 h,氯 300 mmol/24 h,钾 77.20 mmol/24 h,钙 9.48 mmol/24 h,磷 18.30 mmol/24 h;尿游离皮质醇 1 376.96