

儿童低凝血酶原血症 - 狼疮抗凝物综合征： 临床特征的分析及探讨

田一彤, 张 磊, 庄 超, 梁 卉*

青岛大学附属妇女儿童医院血液肿瘤科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

摘 要

目的: 研究低凝血酶原血症 - 狼疮抗凝物综合征(HLAS)患儿的临床特点, 以提高儿科医师对此病的认识, 在面对危急出血倾向或症状时尽早认识并及时诊断, 启动适当的管理和干预, 避免误诊, 以减少发生危及生命的并发症的危险。方法: 回顾性分析我院诊治的3例HLAS患儿, 并结合文献报道加以归纳总结。结果: 报道的3例HLAS患儿, 其中2例合并活动性出血症状, 当中1例患儿多次出现凝血指标的危急值, 并且合并了出血及大剂量甲泼尼龙冲击治疗不耐受的危急症状。结论: HLAS是SLE患者出血的罕见原因, 在评估SLE儿童时需警惕。当SLE患儿存在PT和aPTT的延长, 没有任何脓毒症、DIC或巨噬细胞活化综合征的证据时则提示该病。因此, 对于患有SLE的患儿且合并了LA抗体阳性, 尤其存在出血倾向或症状, 需监测患儿的凝血功能及凝血因子活性, 早期识别HLAS, 尽早使用免疫抑制治疗, 为大多数患儿提供了良好的预后, 避免出现危及生命的出血症状及脏器损伤。而不合并SLE的HLAS, 无活动性出血表现, 需定期随访, 警惕后续合并SLE。

关键词

狼疮抗凝物, 低凝血酶原血症, 出血, 系统性红斑狼疮

Analysis and Exploration of Clinical Features of Children with Low Prothrombinemia Lupus Anticoagulant Syndrome

Yitong Tian, Lei Zhang, Chao Zhuang, Hui Liang*

Department of Hematology and Oncology, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 26th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 田一彤, 张磊, 庄超, 梁卉. 儿童低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征: 临床特征的分析及探讨[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19703-19709. DOI: 10.12677/acm.2023.13122773

Abstract

Objective: To study the clinical characteristics of children with low prothrombin associated lupus anticoagulant syndrome (HLAS), in order to improve pediatricians' understanding of this disease, recognize and diagnose critical bleeding tendencies or symptoms as soon as possible, initiate appropriate management and intervention, avoid misdiagnosis, and reduce the risk of life-threatening complications. **Method:** A retrospective analysis was conducted on 3 cases of HLAS diagnosed and treated in our hospital, and literature reports were summarized and summarized. **Results:** Among the 3 reported cases of HLAS, 2 cases had symptoms of active bleeding, and 1 case had multiple critical values of coagulation indicators, as well as severe symptoms of bleeding and intolerance to high-dose methylprednisolone pulse therapy. **Conclusion:** HLAS is a rare cause of bleeding in SLE patients, and caution should be exercised when evaluating children with SLE. When SLE patients have prolonged PT and aPTT without any evidence of sepsis, DIC, or macrophage activation syndrome, it indicates the disease. Therefore, for children with SLE who have a positive LA antibody, especially those with bleeding tendencies or symptoms, it is necessary to monitor their coagulation function and coagulation factor activity, identify HLAS early, and use immunosuppressive therapy as early as possible, providing a good prognosis for most children and avoiding life-threatening bleeding symptoms and organ damage. HLAS without SLE has no active bleeding manifestations and requires regular follow-up to be vigilant for subsequent SLE complications.

Keywords

Lupus Anticoagulant, Hypothrombopenia, Bleeding, Systemic Lupus Erythematosus

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征(hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome, HLAS)表现为狼疮抗凝物(LA)阳性的患儿体内具有非中和性的抗凝血酶原抗体(antiprothrombin, aPT), 该抗体与凝血酶原(prothrombin, F)结合后被清除, 进而引起低凝血酶原血症。体外试验中狼疮抗凝物会干扰磷脂依赖的凝血功能监测, 使活化部分凝血活酶时间(APTT)延长, 但在人体内, LA 更容易引起血栓的形成, 极少引起出血。HLAS 的特征是自身免疫系统疾病或感染的患者的出血和血栓形成, 在儿科年龄组出现不同程度的出血症状, 比如从轻微的皮肤黏膜出血到危及生命的颅内出血等。现报道我院诊治的 3 例 HLAS 患儿, 其中 2 例合并了活动性出血正常, 当中的 1 例患儿多次出现凝血指标的危急值, 并且合并了出血及大剂量甲泼尼龙冲击治疗不耐受的危急症状, 总结 HLAS 的临床特点, 以提高儿科医师对此病的认识, 在面对危急出血倾向或症状时及时诊断及治疗, 改善预后。

2. 病例报告

病例 1: 女, 8 岁, 因“发现颈部肿物近 3 周, 鼻衄 2 周余”于 2015.04.12 入院。入院后完善相关辅助检查: 血常规示重度贫血。尿常规示血尿。凝血常规示凝血酶原时间 38.1 s、凝血酶原活动度 37.80%、国际标准化比值 3.25、部分凝血酶原时间不凝、抗凝血酶原 III 71.3%。外院查凝血因子 IX 活性 5.8%、

凝血因子 XI 2.1%、凝血因子 VIII 12.6%。免疫球蛋白补体示免疫球蛋白 G 18.20 g/L、免疫球蛋白 E 420.20 g/L、补体 C3 < 0.184 g/L、补体 C4 < 0.0667 g/L。抗核抗体 1:3200, 阳性。抗核抗体谱: 天然 SSA+、双链 DNA+++、核小体+++、组蛋白(+)、核糖体 P 蛋白+++、铁蛋白 150.90 ng/ml。ANCA 全套阴性。直接抗人球蛋白试验(Coombs 试验)阳性。抗心磷脂抗体弱阳性。抗 β 2-GP1 抗体阳性。T-SPOT 阴性。影像学检查提示患儿存在胸膜炎。骨髓细胞形态学分析未见明显异常。综合评估, 该患儿确诊为系统性红斑狼疮(重型、活动性), SLEDAI 评分 12 分(血尿 4 分、皮疹 2 分、胸膜炎 2 分、低补体 2 分、抗 ds-DNA 抗体滴度增高 2 分)。治疗上, 予输注去白细胞浓缩红细胞、冷沉淀凝血因子、凝血酶原复合物, 免疫球蛋白免疫调节, 甲泼尼龙、环磷酰胺冲击, 羟氯喹抑制皮肤损害, 低分子肝素钙、潘生丁抗凝, 重组人促红素升血细胞, 抗感染等治疗。出院诊断: 1) 系统性红斑狼疮; 2) 肺炎; 3) 狼疮性肾炎; 4) 低凝血酶原血症 - 狼疮抗凝物综合征。患儿出院后定期回院评估病情, 于 2023.07.20 首次加用贝利尤单抗靶向治疗, 后每月至今回院行靶向治疗巩固病情。

病例 2: 女, 9 岁, 因“面部皮疹 8 天, 间断发热 5 天”于 2023.09.14 入院。病程中患儿合并了口唇皸裂、牙龈肿胀出血、口腔黏膜溃疡、面部红斑、盘状红斑、双上肢疱疹、四肢肌肉疼痛。既往体健, 否认家庭出血性疾病及结缔组织疾病史。入院后完善相关辅助检查: 血常规示轻度贫血。凝血常规: 凝血酶原时间 36.30 s (10~14 s)、凝血酶原活动度 13.40% (70%~130%)、国际标准化比值 3.10 (0.8~1.5)、活化部分凝血活酶时间 118.70 秒 (23 s~35 s)。外送凝血因子活性“见表 1”所示。生化示肝功异常; 离子测定提示低钾。铁蛋白 443.70 ng/ml。异常红细胞形态大致正常。网织红细胞分析: 网织红细胞绝对值 $0.1242 \times 10^{12}/L$ 、网织红细胞百分比 4.21%。甲状腺激素五项提示甲状腺功能减低。甲状旁腺激素 20.60 pg/mL。肺炎支原体抗体阳性, 滴度 1:160。I、II 单纯疱疹病毒 IgM 抗体阳性。EB 病毒衣壳抗原 IgM 抗体阴性。外科常规: 乙型肝炎病毒表面抗体阳性, 余阴性。抗 O 抗体阴性。直接抗人球蛋白试验(Coombs 试验)阳性。抗心磷脂抗体 IgG 23.50 AU/mL、抗心磷脂抗体 IgM 18.00 AU/mL。抗核抗体 > 500.00 AU/mL。抗 β 2 糖蛋白抗体 IgG 25.90 AU/mL、抗 β 2 糖蛋白抗体 IgM 231.00 AU/mL。抗核抗体 IgG 阳性、ANA (核型 1)核均质型滴度 1:1000、ANA (核型 2)线粒体型滴度 1:320。ENA 抗体谱(抗核抗体谱): 抗 Ro-52 抗体 45、抗线粒体 M2 亚型抗体 27、抗核小体抗体 52、抗核糖体 p 蛋白抗体 91、抗 nRNP/Sm 抗体 97、抗 Sm 抗体 70、抗双链 DNA 抗体 IgG 151 IU/mL。抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA): 抗中性粒细胞胞浆抗体 IgG 阳性、抗中性粒细胞胞浆抗体 IgG (核周型)阳性。抗双链 DNA 抗体 IgG 阳性。ANCA 抗体谱: 抗肾小球基底膜抗体 11、抗髓过氧化物酶抗体 37。外送血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS13 酶)活性 132.59% (42.16~126.37), ADAMTS13 活性抑制性抗体阴性。r-干扰素释放实验阴性。血清总补体 CH50 11.1 u/ml (23~46); 狼疮抗凝物筛查: 狼疮抗凝物初筛试验 177.4 秒 (31~44)、狼疮抗凝物确定试验 103.5 秒 (30~38)、狼疮初筛/狼疮确认 1.71 (0.8~1.2)。影像学检查未见异常。眼底检查无异常。综合评估 SLEDAI 评分 19 分(血管炎 8 分、肌炎 4 分、黏膜溃疡 2 分、低补体 2 分、抗双链 DNA 阳性 2 分), 合并多系统受累, 诊断 SLE 明确, 提示疾病重度活动。患儿存在凝血酶原活性降低、LA 阳性, 诊断 HLAS。

该患儿入院后凝血功能明显异常, 凝血酶原时间(PT)延长、活化部分凝血活酶时间(APTT)明显延长, 凝血酶原活动度下降, 合并牙龈、口腔溃疡出血不止, 立即予甲泼尼龙免疫抑制, 丙种球蛋白封闭抗体。经专业组讨论, 予大剂量甲泼尼龙冲击治疗及环磷酰胺冲击治疗控制病情, 羟氯喹免疫抑制, 低分子肝素钙抗凝, 谷胱甘肽、肌苷片护肝及抗感染、退热、补液等治疗。患儿甲泼尼龙冲击近结束时出现哭闹、烦躁、手足湿冷且全身紫色花纹、末梢循环差等表现, 持续心电监测下生命体征尚可, 立即予 0.9%氯化钠溶液 100 ml 迅速扩容治疗并保暖处理, 安抚患儿后渐好转, 停用大剂量甲泼尼龙冲击, 予足量甲泼尼龙免疫抑制。复查凝血常规仍报危急值, 继续当前免疫抑制治疗, 后续多次复查凝血常规渐好转。

Table 1. Coagulation factor activity test results
表 1. 凝血因子活性检测结果

项目	检测方法	结果(%)	提示	参考区间(%)
凝血因子 II 活性	凝固法	5.0	下降	70~120
凝血因子 V 活性	凝固法	87.6	正常	70~120
凝血因子 VII 活性	凝固法	42.0	下降	70~120
凝血因子 VIII 活性	凝固法	66.6	下降	70~120
凝血因子 IX 活性	凝固法	38.0	下降	70~120
凝血因子 X 活性	凝固法	61.0	下降	70~120
凝血因子 XI 活性	凝固法	37.8	下降	70~120
凝血因子 XII 活性	凝固法	42.9	下降	70~150

注：凝血因子 VII、VIII、X、XII 经 16 倍稀释，凝血因子 IX、XI 经 32 倍稀释。

病例 3：女，12 岁，因“发现凝血异常 1 天”于 2023.08.02 入院。患儿因“拟行眼部手术”完善凝血功能示 PT、APTT 延长，血小板计数正常。患儿无牙龈出血、鼻衄，无血尿、血便，无瘀点、瘀斑。入院查体无特殊。既往多次鼻衄史，均可快速按压止血。否认家庭出血性疾病及结缔组织疾病史。入院后完善相关检查：血常规、尿常规、肝肾功、心肌酶、离子测定未见异常。凝血常规：凝血酶原时间(PT)16.1 秒、活化部分凝血活酶时间 82.5 秒、凝血酶原活动度 51.8%。血栓弹力图试验：CI-8.8 (-3~3)、R14.2 min (5~10)，提示凝血因子性低凝；K3.8 min (1~3)、纤维蛋白原功能 43.5 deg (53~72)，提示纤维蛋白原功能性低凝。ENA 抗体谱均阴性。抗心磷脂抗体阴性。抗双链 DNA 抗体阴性。狼疮抗凝因子-DRVVT 筛选阳性、狼疮抗凝因子-DRVVT 确认阳性、DRVVT 比值 2.1，提示狼疮抗凝物存在。凝血因子活性测定“见表 2”所示。血管性假性血友病因子抗原 158.3% (50%~160%)、血管性血友病因子活性 51.1% (48.8~163.4)。治疗上，予口服维生素 k1 片预防维生素 k 依赖性凝血因子过低导致的凝血障碍。患儿无活动性出血，动态监测血常规及凝血常规，家属要求自动出院。综上诊断低凝血酶原 - 狼疮抗凝物综合征(HLAS)。出院后，定期门诊随访，患儿血常规未见异常，凝血常规示凝血酶原时间(PT)渐降至正常、活化部分凝血活酶时间(APTT)渐降低。

Table 2. Coagulation factor activity test results
表 2. 凝血因子活性测定

项目	检测方法	结果(%)	提示	参考区间(%)
凝血因子 II 活性	凝固法	33.2	下降	50~120
凝血因子 V 活性	凝固法	78.3	正常	50~120
凝血因子 VII 活性	凝固法	83.3	正常	50~120
凝血因子 VIII 活性	凝固法	≥61.5 (19.9)	正常	50~120
凝血因子 IX 活性	凝固法	≥69.6 (17.6)	正常	50~120
凝血因子 X 活性	凝固法	75.6	正常	50~120
凝血因子 XI 活性	凝固法	≥59.0 (9.2)	正常	50~120
凝血因子 XII 活性	凝固法	≥104.3 (26.4)	正常	50~120

注：凝血因子 VIII、IX、XI、XII 结果分别对应为稀释度 1:8 (1:1)时的因子活性。

3. 讨论

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病,往往与抗磷脂综合征(APS)相关,后者是一种全身性炎症性疾病,其特征是狼疮抗凝物的存在和血栓事件的发生[1] [2]。狼疮抗凝物(LA)的存在会延长凝血时间,部分 SLE 患者会出现持续性出血,可能是由于感染引起的免疫介导的血小板减少;在部分患者还可能是因为获得性凝血因子缺乏,即低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征(HLAS),该类患儿往往会出现频繁的出血事件,比如鼻出血、血尿等。这恰恰是矛盾的,一名 HLAS 的患者同时合并了出血倾向和血液高凝,如何治疗将是一个难题。该文献报道了 3 例 HLAS 患儿,其中 2 例为 SLE 患儿因凝血因子活性下降引起患儿出血,当中 1 例患儿大剂量甲泼尼龙冲击治疗是出现了末梢循环差、烦躁哭闹等症状,予迅速扩容等抢救治疗后渐缓解。

狼疮抗凝物(LA)是抗磷脂抗体(anti-phospholipid antibody, APA)这类抗体中的一种,其作用靶点为凝血酶原(因子 II)、 β_2 糖蛋白 I (β_2 -GP1)等。约 30%~40%的患者合并静脉和/或动脉血栓。LA 偶尔也可以引起出血,可能的原因为:1) 血小板减少;2) 血小板功能降低;3) 出现 F VIII 抑制物;4) 凝血酶原缺乏,即低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征(HLAS) [3]。也有文献报道 SLE 出血可能是由于弥散性血管内凝血(DIC)、感染和巨噬细胞活化综合征[4] [5] [6]。

Rapaport 在 1960 年报告了首例病例,一名 11 岁患有 SLE 的女孩出现持续严重出血症状,并被发现有抗磷脂抗体(APLS)和低凝血酶原水平[7]。HLAS 常出现在年轻女性患者身上。这些抗原抗体复合物在年轻患者中清除得更快[8]。因此,LAHPS 更常见于儿童,超过 50%的报告病例发生在 16 岁以下的儿童中,最小的患者为 1.5 岁[9]。Mazodier 等人对 74 例 HLAS 病例的研究显示,55%的患者年龄在 15 岁以下,58%的患者是女性[10]。此外,Mulliez 等人对 89 例患者的研究显示,这些患者的诊断年龄中位数为 12 岁,女性与男性的比例为 1.5 比 1 [9]。在本报道中的 2 例 HLAS 患儿均为女性,首次确诊分别为 8 岁、9 岁,与既往文献报道一致。目前认为 HLAS 的发病机制主要是产生了抗凝血酶原抗体。这种抗体与抗其它凝血因子的抗体不同,其并不直接灭活凝血酶原,而是与其结合后加速其在体内的代谢,而使其减低[11]。故在体外试验时 PT 延长一般可以被正常混合血浆纠正。Fleck 等在 42 例 LA 阳性患者中发现 31 例有抗凝血酶原抗体,但其中只有 3 例有严重的低凝血酶原血症[11]。

既往文献报道,发现在儿科年龄组中患有 HLAS 疾病的患儿临床表现轻重不一,从轻微的皮肤黏膜出血到危及生命的关键部位出血[12],“见表 3”所示。HLAS 临床表现差异很大,与体内凝血酶原活性不完全平行。Mulliez 等人统计 89 例 HLAS 患者最常见的表现是瘀斑(占比 44%)和鼻衄(占比 35%),其次是血尿(占比 15%),而颅内出血和持续性手术出血等危及生命的出血很少见[9]。而在 Mazodier 的研究中,13%的 HLAS 患者在初次出血后出现了血栓的事件形成[10]。Sakamoto 的研究中报道了一例 9 岁的 HLAS 患儿合并了严重的肾上腺出血、狼疮性肾炎,出现急性肾上腺功能衰竭[13]。Fujiwara 的研究报道了两例患有免疫球蛋白-A 血管炎(IgAV)的日本兄弟,他们符合 LASPS 的诊断标准,表现出明显的紫癜和腹痛[14]。Omer 的研究报道了一例 16 岁沙特阿拉伯的 HLAS 合并假性脑瘤的患儿,出现了严重的双侧头疼、恶心、视力下降,其出现了反复的鼻出血和血尿[15]。通过以上的病例报道,警示我们在 SLE 的患者需及时监测凝血功能,虽然 LA 阳性的患者会引起血液高凝,但仍需警惕出血倾向及症状,及时诊断和治疗。

HLAS 常与自身免疫系统疾病相关,最常见的是与 SLE 相关。本文章报道的 2 例 HLAS 患儿均合并了 SLE,与既往的文献报道一致。Mulliez 等人的报道发现 HLAS 最常见的凝血功能异常是所有病例中均出现的 PT、APTT 延长,90%的患者 LA 阳性,75%的患者抗心磷脂抗体阳性[9]。本报道的 2 例患儿先诊断为 SLE,随后合并了凝血功能的异常故诊断为 HLAS,LA 和抗心磷脂抗体均为阳性,这也与既往的

文献报道一致。在 SLE 患者中, LA 被认为是比抗心磷脂抗体更强的血栓形成因素[16]。合并 SLE 的 HLAS 的 2 例患儿均存在高风险血栓形成因素, 虽然存在出血症状, 但是在治疗过程中仍加用了低分子肝素抗凝。

Table 3. Clinical manifestations of lupus anticoagulant low prothrombin syndrome
表 3. 狼疮抗凝物 - 低凝血酶原综合征相关临床表现

作者	年代	临床表现	引用文献
华宝来等	2009	间断牙龈出血、雷诺现象	[18]
Kim JS 等	2014	无法控制的肺出血	[19]
Fujiwara K 等	2019	紫癜、腹痛	[14]
Meireles E 等	2020	皮肤、鼻腔、牙龈等小出血	[20]
Sakamoto A 等	2021	肾上腺出血、急性肾上腺功能衰竭	[13]
Kocheril AP 等	2021	牙龈出血、鼻衄、血尿、月经过多 和蛛网膜下腔出血	[12]
Omer 等	2022	反复的鼻出血和血尿	[15]

虽然目前没有治疗 HLAS 的指南, 皮质类固醇药物仍是诊断治疗标准。目前 HLAS 患者的主要治疗方法包括以红细胞输注、凝血因子和其他血液成分的形式提供支持治疗。此外, 除了支持治疗外, 患者往往还会接受免疫抑制治疗, 包括皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤及利妥昔单抗和其他免疫抑制治疗[17]。上述免疫抑制疗法要么作为单一疗法, 要么与皮质类固醇疗法联合使用。在本文章的病例报道中的病例还联合使用了羟氯喹免疫抑制, 疗效较好, 患儿凝血指标逐渐好转。在某些情况下, 即药物和感染相关的 HLAS, 无需进一步治疗。而在 Fujiwara 的研究结果表明, 有些因素可用于预测治疗需求。以下情况可考虑强化治疗: 1) HLAS 与 SLE 相关; 2) 诊断时年龄较大, 特别是 10 岁以上; 3) 有严重出血症状的病例; 4) FII 水平低于正常值的 10%; 5) IgG α CL 和/或 IgG $\alpha\beta$ 2GPI 和/或 α CL/ β 2GPI 阳性[14]。年轻患者中, 病因常为合并结缔组织病和/或病毒感染[18]。若合并结缔组织病, 则治疗原发病为主, 通常激素治疗有效, 必要时联合免疫抑制或免疫支持等治疗; 若是合并病毒感染, 可观察有无活动性出血, 个别患者必要时使用激素治疗。本文章中描述的 3 例患儿, 2 例合并 SLE 的患儿加用激素和免疫抑制治疗, 疗效良好。1 例观察治疗, 定期复查, 凝血常规渐好转。

4. 结论

我们报道了 3 例 HLAS 的患儿, 均为女性, 存在凝血功能的异常, 其中 2 例合并 SLE。这两种疾病关联较少见, HLAS 的发病率极为罕见, 尤其是发生在儿科年龄组。HLAS 是 SLE 患者出血的罕见原因, 在评估 SLE 儿童时需警惕。当 SLE 患儿存在 PT 和 APTT 的延长, 没有任何脓毒症、DIC 或巨噬细胞活化综合征的证据时则提示该病。因此, 对于患有 SLE 的患儿且合并了 LA 抗体阳性, 尤其存在出血倾向或症状, 需监测患儿的凝血功能及凝血因子活性, 早期识别 HLAS, 尽早使用免疫抑制治疗, 为大多数患儿提供了良好的预后, 避免出现危及生命的出血症状及脏器损伤。而不合并 SLE 的 HLAS, 无活动性出血表现, 需定期随访, 警惕后续合并 SLE。

参考文献

[1] Vinet, E., Rich, E. and Senécal, J.L. (2006) Thromboembolism Complicating the Treatment of Lupus Anticoagulant Hypoprothrombinemia Syndrome. *The Journal of Rheumatology*, **33**, 2088-2090.

- [2] Setty, Y.N. and Komatireddy, G.R. (2001) Antiphospholipid Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus and the Antiphospholipid Syndrome. *Frontiers in Bioscience*, **6**, E207-E212. <https://doi.org/10.2741/Setty>
- [3] 王兆钺. 血栓与止血研究的最新进展——第十九届国际血栓与止血大会简介[J]. 血栓与止血学, 2003, 9(4): 188-191. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6213.2003.04.016>
- [4] Fayyaz, A., Igoe, A., Kurien, B.T., *et al.* (2015) Haematological Manifestations of Lupus. *Lupus Science & Medicine*, **2**, e000078. <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000078>
- [5] Martinez-Martinez, M.U., Sturbaum, A.K., Alcocer-Varela, J., *et al.* (2014) Factors Associated with Mortality and Infections in Patients with Systemic Lupus Erythematosus with Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Journal of Rheumatology*, **41**, 1656-1661. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130927>
- [6] Ardoin, S.P. and Schanberg, L.E. (2012) Paediatric Rheumatic Disease: Lessons from SLE: Children Are Not Little Adults. *Nature Reviews Rheumatology*, **8**, 444-445. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.109>
- [7] Rapaport, S.I., Ames, S.B. and Duvall, B.J. (1960) A Plasma Coagulation Defect in Systemic Lupus Erythematosus Arising from Hypoprothrombinemia Combined with Antiprothrombinase Activity. *Blood*, **15**, 212-227. <https://doi.org/10.1182/blood.V15.2.212.212>
- [8] Eberhard, A., *et al.* (1994) Hypoprothrombinemia in Childhood Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **24**, 12-18. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(94\)90095-7](https://doi.org/10.1016/0049-0172(94)90095-7)
- [9] Mulliez, S.M.N., Keyser, F.D., Verbist, C., *et al.* (2014) Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Lupus*, **24**, 736-745. <https://doi.org/10.1177/0961203314558859>
- [10] Mazodier, K., Arnaud, L., Mathian, A., *et al.* (2012) Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome: Report of 8 Cases and Review of the Literature. *Medicine*, **91**, 251-260. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31826b971f>
- [11] Fleck, R.A., Rapaport, S.I. and Rao, L.V. (1988) Anti-Prothrombin Antibodies and the Lupus Anticoagulant. *Blood*, **72**, 512-519. <https://doi.org/10.1182/blood.V72.2.512.bloodjournal722512>
- [12] Kocheril, A.P., Vettiyil, G.I., George, A.S., *et al.* (2021) Pediatric Systemic Lupus Erythematosus with Lupus Anticoagulant Hypoprothrombinemia Syndrome—A Case Series with Review of Literature. *Lupus*, **30**, 641-648. <https://doi.org/10.1177/0961203321988934>
- [13] Sakamoto, A., Ogura, M., Hattori, A., *et al.* (2021) Lupus Anticoagulant Hypoprothrombinemia Syndrome Associated with Bilateral Adrenal Haemorrhage in a Child: Early Diagnosis and Intervention. *Thrombosis Journal*, **19**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00271-0>
- [14] Fujiwara, K., Shimizu, J., Tsukahara, H., *et al.* (2019) Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome and Immunoglobulin-A Vasculitis: A Report of Japanese Sibling Cases and Review of the Literature. *Rheumatology International*, **39**, 1811-1819. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04404-7>
- [15] Omer, M.H., Salama, H., Alghaythi, A.M., Alharbi, A.A. and Al Johani, G. (2022) Lupus Anticoagulant-Hypoprothrombinemia Syndrome and Pseudotumor Cerebri as an Initial Presentation of Systemic Lupus Erythematosus in a 16-Year-Old Male Patient: A Case Report and Literature Review. *American Journal of Case Reports*, **23**, e938051. <https://doi.org/10.12659/AJCR.938051>
- [16] Galli, M., Luciani, D., Bertolini, G., *et al.* (2003) Lupus Anticoagulants Are Stronger Risk Factors for Thrombosis than Anticardiolipin Antibodies in the Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Blood*, **101**, 1827-1832. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-02-0441>
- [17] Kumar, P.R., Deepti, S., Kumar, J.A., *et al.* (2018) Lupus Anticoagulant Hypoprothrombinemia Syndrome Associated with Systemic Lupus Erythematosus in Children: Report of Two Cases and Systematic Review of the Literature. *Rheumatology International*, **38**, 1933-1940.
- [18] 华宝来, 范连凯, 李梦涛, 等. 低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征: 1例报道并文献复习[J]. 血栓与止血学, 2010, 16(2): 82-85+91.
- [19] Kim, J.S., Kim, M.J., Bae, E.Y., *et al.* (2014) Pulmonary Hemorrhage in Pediatric Lupus Anticoagulant Hypoprothrombinemia Syndrome. *Korean Journal of Pediatrics*, **57**, 202-205. <https://doi.org/10.3345/kjp.2014.57.4.202>
- [20] Meireles, E., Machado, F., Teles, L., Chumakova, A., Sequeira, J. and Spinola, A. (2020) A Case Report of Severe Bleeding Due to Lupus Anticoagulant Hypoprothrombinemia Syndrome. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **49**, 334-336. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01955-1>