

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.02.041

遗传性蛋白 C 缺乏症的研究进展

高 波^{1,2} 周荣富^{2△} 徐 勇² 李 萍²

(1 东南大学医学院 江苏 南京 210009; 2 南京大学医学院附属鼓楼医院 江苏 南京 210008)

摘要: 蛋白 C (Protein C) 是一种维生素 K 依赖性糖蛋白, 它在凝血酶或凝血酶-血栓调节蛋白复合物的作用下转变为活化蛋白 C, 即 APC (activated protein C), APC 有灭活 Va、VIIIa 及增加纤溶的活性, 因此具有抗凝作用。蛋白 S 是蛋白 C 系统的重要组成部分, 蛋白 C/S 缺乏是由编码蛋白 C/S 的基因突变或多态性引起的常染色体遗传性疾病, 易产生深静脉血栓, 特点是首次发生血栓的年龄小, 血栓发生次数多, 且静脉血栓形成易造成肺栓塞, 所以当临床上遇到有上述特点的静脉血栓患者时, 应进行血浆蛋白 C 系统检测, 近年来随着分子生物学技术的发展, 对遗传性蛋白 C/S 基因的基因突变和基因多态性研究进入了一个新的阶段。治疗上无临床症状的 PC 缺乏症者无需治疗, 在术前或分娩前的抗栓治疗中, 可输注 PC 浓缩剂、新鲜血浆、凝血酶原复合物或肝素, 血栓形成时需做溶栓治疗。

关键词: 蛋白 C; 蛋白 S; 血栓; 基因检测

中图分类号: Q591 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)02-362-03

A Review of Research on Inherited Protein C Deficiency Syndrome

GAO Bo^{1,2}, ZHOU Rong-fu^{2△}, XU Yong², LI Ping²

(1 Southeast University, Nanjing, Jiangsu, 210009, China; 2 Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT: Protein C (PC) is a vitamin K-dependent plasma protein that is synthesized in the liver. With thrombin and prothrombin complex, it becomes activated protein C (APC), which can inactivate factor Va and VIIIa and increase the fibrinolytic ability with the help of protein S. Thus protein C is a kind of anticoagulant protein. Protein S is a member of protein C system. Inherited protein C and/or S deficiency is an inherited disease due to mutation of the gene codes the protein. This disease is often manifested with repeatedly deep vein thrombosis, especially with young individuals, which usually leads to pulmonary thrombosis. Thus, the detection of protein C system is important. With the development of the technique in molecular medicine, there comes the new era of gene mutation detection and polymorphism of protein C deficiency patients. The treatment for this disease includes the protein C concentrates, FFP, prothrombin complex and heparin. Thrombolytic therapy is necessary when thrombus formed.

Key words: Protein C; Protein S; Thrombus; Gene detection

Chinese Library Classification (CLC): Q591 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)02-362-03

蛋白 C 是一种肝脏产生的具有抗凝作用的维生素 K 依赖性糖蛋白, 血浆蛋白 C 相对分子质量为 62kDa, 它在凝血酶或凝血酶-血栓调节蛋白复合物的作用下转变为活化蛋白 C, 即 APC (activated protein C), APC 与其辅因子蛋白 S 形成复合物, 有灭活 Va、VIIIa 及增加纤溶的活性, 因此具有抗凝作用。当蛋白 C 缺乏时, 因子 Va 和 VIIIa 灭活减少及血循环纤溶能力降低, 因此促使纤维蛋白形成过多而发生血栓^[1]。蛋白 C 血浆含量在新生儿期大约为成人的 50%, 儿童期大约是成人的 80%, 这一生理性的降低并不会在儿童期产生血栓风险^[2]。静脉血栓是一个由多种遗传和环境因素共同作用产生的疾病, 蛋白 C 和蛋白 S 缺乏所致血栓在亚洲人群中发生率高^[3]。

1 蛋白 C、蛋白 S 的生物学特点

作者简介: 高波 (1988-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 出凝血性疾病, E-mail: michellbo@163.com

△通讯作者: 周荣富, 电话: 13605142342,

E-mail: rfuzhoucn@163.com

(收稿日期: 2014-05-15 接受日期: 2014-06-12)

人类蛋白 C 基因 (PROC) 位于第 2 号染色体 2q(13-14) 上, 分子量 62kD, 基因组 DNA 全长 11kb, 有 9 个外显子 (1790bp), 其中 8 个编码蛋白。半衰期约为 6 小时, 明显低于 FII、FIX、FX 这些维生素 K 依赖性凝血因子。在体内, 蛋白 C 在凝血酶或凝血酶-血栓调节蛋白复合物作用下激活形成活化蛋白 C (activated protein C, APC), APC 需要血浆协调因子: 蛋白 S、V 因子、钙离子和磷脂的参与。目前已报道大于 300 种蛋白 C 基因突变, 其突变谱已被多篇文献报道, 但大部分报道限于西方人群, 只有小部分涉及亚洲人群^[4-7]。蛋白 S 是蛋白 C 系统的重要组成部分, 蛋白 S 是一种相对分子质量为 69kDa 的维生素 K 依赖的非酶性的单链血浆糖蛋白, 可增加活化蛋白 C 与血小板或磷脂表面的亲和力, 加速活化蛋白 C 灭活因子 Va 和 VIIIa, 成为 Vi 和 VIIi, 从而降低凝血酶的生成及凝血酶的凝血活性。人类蛋白 S 基因 (PROS) 含 15 个外显子, 跨越长度 80kb。具有转录活性的蛋白 S 基因位于染色体 3p11.1-11.2^[8]。

2 蛋白 C、S 缺乏遗传学特点和分类

蛋白 C 缺乏性血栓栓塞症可分为先天性和获得性两种, 先

天性即为遗传性蛋白 C 缺乏性血栓栓塞症, 存在蛋白 C 基因突变等异常。先天性蛋白 C 缺乏症是与静脉血栓形成高度相关的常染色体遗传病, 大部分遗传性蛋白 C 缺乏患者其血浆水平呈轻度下降, 此型呈常染色体显性遗传, 杂合子型突变, 而严重蛋白 C 缺乏患者呈常染色体隐性遗传, 纯合子或复杂杂合子型突变^[9]。先天性蛋白 C 缺乏症分为杂合子型和纯合子型, 杂合型 PC 缺乏在正常人群中发生率为 1/500~1/200, 纯合型约为 1/(500000-750000)。

纯合突变型患者临床症状较重, 常发生于婴幼儿, 表现为爆发性紫癜, 患儿通常在数小时内死亡。爆发性紫癜也可由严重感染、自身免疫反应所致的获得性蛋白 C 缺乏、蛋白 S 缺乏或抗磷脂综合征引起, 早期检测其致病因素并予以适当治疗可减少死亡率并预防长期并发症^[10]。杂合型蛋白 C 缺乏症常表现为深静脉血栓反复发作, 临床症状较一般血栓较重, 首次发病年龄较小, 静脉血栓常以下肢深静脉血栓最为多见, 也可表现为浅静脉血管炎^[11]。但大部分突变受累人群仍然保持无症状状态, 仅有 2~5% 表现出临床症状, 这意味着单因素的蛋白 C 缺乏是血栓形成的一个低危因素, 还要与其他遗传与环境因素共同作用^[12]。蛋白 C 突变大部分(约 75%)为单个碱基改变而导致的错义突变或无义突变^[13]。

蛋白 C 缺乏可为蛋白 C 量的异常(I 型)和质的改变(II 型), II 型根据分子结构异常又可分为 IIA 到 IIE 型, 大部分病例为 I 型, 特点为蛋白 C 抗原(PC:Ag)和蛋白 C 活性(PC:A)同步下降^[13]。

研究表明, 蛋白 C 缺乏在临床表现和基因特点上存在明显的种族差异, 不同于白种人群, 亚洲人群的复杂基因型和蛋白 C 缺乏合并蛋白 S 缺乏等是导致静脉血栓形成的主要影响因素, 且此研究第一次发现中国人群中, 蛋白 C 缺乏的男性患者其血栓发生率高于女性患者^[1]。

3 蛋白 C 的临床检测方法

临床检测蛋白 C 是在人血浆中检测蛋白 C 抗原含量, 即 PC:Ag, 对其进行含量的检测, 常用方法有火箭电泳法, 放射免疫分析法, 酶联免疫法(ELISA)等。另一种常用方法为对其活性检测, 即 PC:A, 正常范围为 60~140%。常用活化部分凝血活酶时间(APTT)法和发色底物法(CSA)。对蛋白 C 抗原的检测对于 II 型蛋白 C 缺乏不敏感, 对于区分 I 型和 II 型具有意义。即便蛋白 C 活性正常, 但伴有活性和抗原比值降低, 提示其为 II 型基因携带者^[14]。蛋白 C 血浆含量的解读具有复杂性, 因年龄、产后、DIC 患者等多种因素可使其存在差异, 并且多种情况可导致获得性蛋白 C 缺乏。一项长期研究中在实验室建立线性回归模型比较不同蛋白 C 测定方法表明, 发色底物法测定蛋白 C 水平比凝血活酶法更加精确, 故目前最常用发色底物法, 但是却无法测定 II 型患者, 对于此小部分人群具有较高敏感性, 但缺乏特异性^[15]。

4 蛋白 C 基因分析及其基因多态性

基因分析对于严重蛋白 C 缺乏家系具有重要意义, 对于潜在基因缺陷的认知可促进患者咨询相关知识和作出准确诊断^[15], 产前检测促进妊娠后期和生产前及时治疗, 大部分杂合子

携带者无临床症状, 故也可用于携带者检测。大部分蛋白 C 缺乏为单个碱基突变, 其对于某个确定病例的基因分析, 要包含整个蛋白 C 基因外显子序列(其中包含剪切位点和启动子区域)的核苷酸序列分析, 当序列分析不能揭示其突变时, 可进一步定量分析基因删除/复制, 用 Southern-blot 方法检测基因重排^[9]。

启动子区域多态性: 蛋白 C 启动子区域存在三个多态性位点(-1654C/T, -1641A/G, -1476A/T), 位于 5' 非转录区^[16]; γ -谷氨酰羧化酶多态性: 位于 1 号外显子和 8 号外显子的 γ -谷氨酰羧化酶基因(GGCX)^[17]; 烟酰胺腺嘌呤磷酸二氢脱氢酶多态性: 报道称在西班牙人群中, 位于烟酰胺腺嘌呤磷酸二氢脱氢酶基因(NQO1)上的固有多态性与蛋白 C 水平降低呈高度相关^[18]。一项印度前瞻性试验证明 70% 蛋白 C 水平下降的印度静脉血栓患者, 可以用蛋白 C 基因启动子多态性解释, 外源性基因对于蛋白 C 水平影响不大^[19]。尽管多个可影响蛋白 C 血浆水平的蛋白 C 基因启动子多态性被发现, 但它们似乎并不影响其临床严重程度^[9]。

5 蛋白 C 缺乏症与临床病例报道

蛋白 C 缺乏可导致其血栓发生风险提高, 轻型表现为静脉血栓, 最常累及双下肢, 重型为爆发性紫癜, 由皮肤血管栓塞引起的急性进展性皮肤出血性坏死^[10], 一些由蛋白 C 缺乏所导致的其他罕见临床综合征也颇有报道。如一例蛋白 C 合并蛋白 S 缺乏所致门静脉血栓形成^[20], 一例儿童蛋白 C 缺乏所致主髂动脉血栓栓塞症^[21], 蛋白 C 缺乏的成人动脉栓塞家系报道^[22], 蛋白 C 缺乏致反复血栓和眶腔室综合征(orbital compartment syndrome)^[23], 蛋白 C 合并蛋白 S 缺乏所致左冠状动脉血栓^[24], 一例蛋白 C 缺乏致肺动脉血栓反复发生^[25] 和一例蛋白 C 致 Budd-Chiari 综合征^[26], 故除常见静脉血栓要考虑蛋白 C 缺乏因素外, 其他类型血栓形成也可由蛋白 C 缺乏所致。

6 蛋白 C 缺乏治疗

蛋白 C 缺乏症大部分无临床表现, 无需特殊治疗, 对于严重蛋白 C 致反复血栓形成和多发血管栓塞需要行包括输注 PC 替代物或肝移植在内的紧急治疗。20 世纪 80 年代出现人类蛋白 C 浓缩制品前, 严重患者输注新鲜冰冻血浆(FFP)或冷沉淀治疗, 很多患者死亡^[27]。人类蛋白 C 浓缩物上市后, 文献报道了许多患者应用其治疗成功^[28]。IX 因子浓缩物和富含蛋白 C 的凝血酶原复合物浓缩物(PCC)被成功应用于严重蛋白 C 缺乏患者^[29,30], 90 年代相继出现了病毒灭活 PC 浓缩物, 同时重组 PC 浓缩制剂(drotrecogin alfa, Xigris®)也成功应用, 但因增加儿童出血风险而被限制于儿童患者^[31]。严重患者治愈性方法为肝移植, 至目前为止, 已有 4 例患者应用肝移植成功重建蛋白 C 活性^[32-35]。

7 小结与展望

蛋白 C 与蛋白 S 等辅因子共同组成蛋白 C 抗凝系统, 抑制血栓形成, 体内血浆蛋白 C 水平下降可导致血栓形成, 故临床上对于血栓患者, 测定其蛋白 C 活性(PC:A)或含量(PC:Ag)有重要意义。蛋白 C 缺乏可由基因突变等遗传因素导致, 目前

已发现多种致病基因突变和多态性,丰富了人类基因突变谱,故基因检测对于产前诊断、疾病精确诊断及预防有广泛价值。大部分蛋白C缺乏症突变为单个碱基点突变,对于例患者的基因诊断应从初始核苷酸序列开始包括剪切位点和启动子区域在内的整段序列分析。序列分析不能揭示产生突变原因,未来对于基因删除、复制和可能的基因重排的研究可用Southern印迹法得以检测。一旦家系性突变得以证实,对于潜在携带者和产前诊断的基因分析将得到更多应用。临床上无症状的蛋白C缺乏患者无需治疗,在术前或分娩前抗栓治疗,治疗严重蛋白C缺乏症,包括PC替代治疗和肝移植等,目前已取得有效成果,但尚缺乏根治措施,故致病基因的检测和产前诊断可减少发病及提高人口素质。对于蛋白C和蛋白S基因的研究主要集中于欧美发达国家,我国对此类疾病基因诊断研究较少,故进行蛋白C、蛋白S基因研究有助于了解国人的基因突变方式,可完善中国人此类疾病的基因突变谱,帮助国人更好的认识、预防和治疗本类疾病。有条件医院可进行PC:A或PC:Ag和PS:A或PS:Ag检测,对于降低患者行PC、PS基因的外显子及其序列的扩增并进行序列分析明确是否存在基因突变,检测家系成员是否存在相同突变,以有效预防静脉血栓的形成。

参考文献(References)

- [1] Ding Q, Shen W, Ye X, et al. Clinical and genetic features of protein C deficiency in 23 unrelated Chinese patients[J]. Blood Cells Mol Dis ,2013, 50(1): 53-58
- [2] Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant [J]. Blood, 1987, 70: 165-172
- [3] T Miyata, Y Sato, J Ishikawa, et al, Prevalence of genetic mutations in protein S, protein C and antithrombin genes in Japanese patients with deep vein thrombosis[J]. Thromb. Res, 2009, 124:14-18
- [4] S. Gandrille J.S, Greengard M. Alhenc-Gelas, et al. Incidence of activated protein C resistance caused by the ARG506GLN mutation in factor V in 113 unrelated symptomatic protein C-deficient patients [J]. The French Network on the behalf of INSERM [J]. Blood, 1995, 86: 219-224
- [5] Miyata T, Sakata T, Yasumuro Y, et al. Genetic analysis of protein C deficiency innineteen Japanese families: five recurrent defects can explain half of the deficiencies[J]. Thromb. Res, 1998, 92:181-187
- [6] Reitsma PH, Poort SR, Allaart CF, et al. The spectrum of genetic defects in a panel of 40 Dutch families with symptomatic protein C deficiency type I: heterogeneity and founder effects [J].Blood, 1991, 78: 890-894
- [7] M.C. Shen, J.S. Lin, W. Tsay. High prevalence of antithrombin III, protein C and protein S deficiency, but no factor V Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan[J]. Thromb. Res. 1997, 87: 377-385
- [8] ShenMC, LinJS, TsayW. Protein C and protein S deficiencies are the most important risk factors associated with thrombosis in Chinese venous thrombophilic patients in Taiwan [J]. ThrombRes, 2000, 99 (5):447-452
- [9] Millar D.S, Johansen B, Berntorp E, et al. Molecular genetic analysis of severe protein C deficiency [J]. Human Genetics, 2000, 106, 646-653
- [10] C halmers E, Cooper P, Forman K, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management [J]. Archives of Disease in Childhood, 2011, 96: 1066-1071
- [11] Sabine Kroiss, Manuela, Albisetti, et al. Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency[J]. Biologics: Targets & Therapy, 2010, 4: 51-60
- [12] J. Mateo, A. Oliver, M. Borrell, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism-results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study) [J]. Thromb. Haemost. 1997, 77: 444-451
- [13] Cooper PC1, Hill M, Maclean RM. The phenotypic and genetic assessment of protein C deficiency[J]. Int J Lab Hematol, 2012, 34(4): 336-346
- [14] Walker I, Greaves M, Preston F E. The BCSH (British Committee for Standards in Haematology) Haemostasis and Thrombosis Task Force: guideline: investigation and management of heritable thrombophilia [J]. British Journal Haematology, 2001, 114: 512-528
- [15] Takagi A, Tanaka R, Nakashima D, et al. Definite diagnosis in Japanese patients with protein C deficiency by identification of causative PROC mutations [J]. International Journal of Hematology, 2009, 89: 555-557
- [16] Spek CA, K oster T, R osendaal FR, et al. Genotypic variation in the promoter region of the protein C gene is associated with plasma protein C levels and thrombotic risk [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995, 15: 214-218
- [17] Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, et al. Polymorphisms in vitamin K-dependent gamma-carboxylation-related genes influence inter individual variability in plasma protein C and protein S activities in the general population[J]. Int J Hematol, 2006, 84: 387-397
- [18] Buil A, Soria JM, Souto JC, et al. Protein C levels are regulated by a quantitative trait locus on chromosome 16: results from the genetic analysis of idiopathic thrombophilia (GAIT) project[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24: 1321-1325
- [19] Pai NI, Ghosh K, Shetty S. Hereditary protein C deficiency in Indian patients with venous thrombosis[J]. Ann Hematol, 2012, 91(9): 1471-1476
- [20] Choi BK1, Yang SH, Suh KH, et al. A case of portal vein thrombosis by protein C and s deficiency completely recanalized by anticoagulation therapy[J]. Chonnam Med J, 2011, 47(3): 185-188
- [21] Yadav RK, Yadav VK, Pokharna P, et al. Acute aortoiliac thrombotic occlusion in an infant with protein C deficiency and small atrial septal defect--a rare case[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(3): 658-660
- [22] Tajima K, Yamamoto H, Yamamoto M, et al. Adult-onset arterial thrombosis in a pedigree of homozygous and heterozygous protein C deficiency[J]. Thromb Res, 2013, 131(1): 102-104
- [23] Sun MT, Chan W, McRae S, et al. Protein C deficiency with concurrent essential thrombocytosis and orbital compartment syndrome [J]. Clinical and Experimental Ophthalmology, 2011, 40(3): 325-326
- [24] Sayin MR. Left main coronary artery thrombus resulting from combined protein C and S deficiency [J]. Internal Medicine, 2013, 52 (6): 697-697

(下转第 315 页)

- [7] 石梅,李亚萍.腹腔镜和腹式子宫肌瘤切除术效果对比[J].宁夏医科大学学报, 2011, 33(8): 773-774
Shi Mei, Li Ya-ping. The effect of laparoscopic and abdominal contrast effect of myomectomy [J]. Journal of Ningxia Medical University, 2011, 33(8): 773-774
- [8] Fulcher PH Jr, Granese M, Chun Y, et al. Intraoperative utilization of dexamethasone/bupivacaine/gentamicin solution in laparoscopic assisted vaginal hysterectomy and pain management [J]. W V Med J, 2014, 110(1): 10-15
- [9] Kim TJ, Song T, Choi CH, et al. Comparison of laparoendoscopic single-site hysterectomies: laparoscopic hysterectomy with some vaginal component versus laparoscopically assisted vaginal hysterectomy[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2014, 24(4):254-259
- [10] Minaglia S. Vaginal trachelectomy following laparoscopic supracervical hysterectomy and sacrocervicopexy [J].Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2014, 20(2): 116-118
- [11] Yang YS, Kim SY, Hur MH, et al. Natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted versus single-port laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy (NAVH vs. SP-LAVH): A case-matched study [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(14): 35-41
- [12] Dayaratna S,Goldberg J,Harrington C, et al. Hospital costs of total vaginal hysterectomy compared with other minimally invasive hysterectomy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 210(2): 11-16
- [13] DaCosta V, McIntosh A, Wynter S, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus vaginal hysterectomy at the University Hospital of the West Indies: a 5-year retrospective study [J]. West Indian Med J, 2012, 61(9): 865-869
- [14] Fanning J, Kesterson J, Davies M, et al. Effects of electrosurgery and vaginal closure technique on postoperative vaginal cuff dehiscence[J]. JSLS, 2013, 17(3): 414-417
- [15] 陈晓萍,唐艳. 腹腔镜辅助阴式与经腹全子宫切除术治疗大子宫的临床疗效比较[J].西部医学, 2011, 23(10): 1908-1909
Chen Xiao-ping, Tang Yan. Comparing of laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy in treatment of large uterus[J]. Medical Journal of West China, 2011, 23(10): 1908-1909
- [16] Smorgick N, Patzkowsky KE, Hoffman MR, et al. The increasing use of robot-assisted approach for hysterectomy results in decreasing rates of abdominal hysterectomy and traditional laparoscopic hysterectomy [J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(1): 101-105
- [17] Saceanu S, Cela V, Surlin V, et al. Hysterectomy for benign uterine pathology: comparison between robotic assisted laparoscopy, classic laparoscopy and laparotomy [J]. Chirurgia (Bucur), 2013, 108(3): 346-350
- [18] Lee T, Rosenblum N, Nitti V, et al. Uterine sparing robotic-assisted laparoscopic sacrohysteropexy for pelvic organ prolapse: safety and feasibility[J]. J Endourol, 2013, 27(9): 1131-1136
- [19] Nguyen ML, Kapoor M, Pradhan TS, et al. Two cases of post-coital vaginal cuff dehiscence with small bowel evisceration after robotic-assisted laparoscopic hysterectomy [J]. Int J Surg Case Rep, 2013, 4(7): 603-605
- [20] Choi YS, Park JN, Oh YS, et al. Single-port vs. conventional multi-port access laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy: comparison of surgical outcomes and complications[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 169(2): 366-369

(上接第 364 页)

- [25] Kim JK, Lee HY, Song IS, et al. A case of a patient with protein C deficiency presenting with concurrent thromboses in the pulmonary arteries and innominate artery: a suggestive computed tomographic finding of thrombophilia[J]. J Thorac Imaging. 2012, 27(6): W180-1
- [26] Raszeja-Wyszomirska J, Miezyńska-Kurtycz J, Marłucz W, et al. Primary Budd-Chiari syndrome-a single center experience [J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(118): 1879-1882
- [27] Albisetti M, Andrew M, Monagle P. Hemostatic abnormalities. In: Werner E, DeAlarcon P, editors. Neonatal Hematology[J]. New York, NY: Cambridge University Press, 2005: 310-348
- [28] Dreyfus M, Magny JF, Bridey F, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate[J]. N Engl J Med, 1991, 325(22): 1565-1568
- [29] Marlar RA, Sills RH, Montgomery RR. Protein C in commercial factor IX concentrates and its use in the treatment of "homozygous" protein C deficiency[J]. Blood, 1983, 62: 303
- [30] Marlar RA, Sills RH, Groncy PK, et al. Protein C survival during replacement therapy in homozygous protein C deficiency [J]. Am J Hematol, 1992, 41(1): 24-31
- [31] Sabine Kroiss, Manuela Albisetti, et al. Use of human protein C concentrates in the treatment of patients with severe congenital protein C deficiency[J]. Biologics: Targets & Therapy, 2010, 4: 51-60
- [32] Casella JF, Lewis JH, Bontempo FA, et al. Successful treatment of homozygous protein C deficiency by hepatic transplantation [J]. Lancet, 1988, 27: 435-437
- [33] Angelis M, Pegelow CH, Khan FA, et al. En bloc heterotopic auxiliary liver and bilateral renal transplant in a patient with homozygous protein C deficiency[J]. J Pediatr, 2001, 138: 120-122
- [34] Lee MJ, Kim KM, Kim JS, et al. Long-term survival of a child with homozygous protein C deficiency successfully treated with living donor liver transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2009, 13: 251-254
- [35] Monagle P, Ignjatovic V, Newall F, et al. Multi modal management of purpura fulminans due to homozygous protein C deficiency [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(Suppl 1): PO124