



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.017
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.017
China Journal of General Surgery, 2023, 32(4):622-626.

· 简要论著 ·

遗传性蛋白C缺陷症合并上消化道大出血1例报告并文献复习

邓佳文, 木出布都木, 欧阳森

(中南大学湘雅医院 消化内科, 湖南 长沙 410008)

摘要

背景与目的: 遗传性蛋白C缺陷症(HPCD)即常染色体显性遗传性易栓症,分为纯合子型和杂合子型。HPCD临床极为罕见,当发生门静脉栓塞,导致门静脉海绵样变(CTPV)和食管胃底静脉曲张形成,出现急性上消化道出血(AUGH)并发症常危及生命。本文回顾性总结1例杂合子型HPCD在内镜下成功止血的临床资料,并结合相关文献报道对本病例特点进行总结,以期加深对该病的认识,重视该病的并发症。

方法: 回顾性分析中南大学湘雅医院消化内科收治的1例杂合子型HPCD患者行内镜下止血治疗的临床资料,并结合国内外文献对该病的CTPV、临床特点、并发症、治疗方法及预后进行分析总结。

结果: 患者为37岁男性,既往基因检测确诊杂合子型HPCD。因食管胃底静脉曲张破裂大出血入院,属于再次发生AUGH。胃镜检查发现胃底静脉曲张破裂出血,并在内镜下成功止血。术后调整患者抗凝方案为(华法林2.5 mg口服,1次/d;3.75 mg口服,1次/d,交替服用),维持国际标准化比值(INR)在2左右,随访5个月,患者未发生血栓栓塞及出血不良事件。

结论: 杂合子型HPCD是一种罕见疾病,其临床表现多样;一旦确诊门静脉血栓形成引起CTPV可以导致食管胃底静脉曲张破裂出血;尽可能创造条件进行安全有效内镜下止血治疗,可提高抢救成功率。

关键词

蛋白C缺陷症;上胃肠道;出血;病例报告

中图分类号:R656.6

遗传性蛋白C缺陷症(hereditary protein C deficiency, HPCD)亦称之为常染色体显性遗传性易栓症,是一种罕见的遗传病^[1],其临床表现多样,发生静脉血栓栓塞、急性肺栓塞、门静脉海绵样变(cavernous transformation of portal vein, CTPV)合并静脉曲张性消化道大出血等并发症常危及生命。目前其病理机制尚不十分清楚,可能与蛋白C(protein C, PC)合成异常有关。PC是一种依赖维生素K的血浆糖蛋白酶原,在肝细胞中合成,由凝血酶-凝血调节蛋白复合物激活^[2]。活化的PC通过蛋白水解作用不可逆灭活FVa和FVIIIa而下调凝血过程,是一种强力抗凝酶^[3]。基因突变导致PC缺陷或活性下降,是静脉血栓形成

的危险因素^[4]。对于反复发生栓塞事件的患者,需长期口服抗凝药物治疗或PC对症补充^[5]。门静脉血栓形成继发的CTPV,加重门脉高压、侧支循环建立,引起食管胃底静脉曲张、脾功能亢进及反复上消化道出血等表现。PC缺乏所引起的CTPV常因其他并发症发生而偶然发现。本文回顾性分析1例杂合子型HPCD并发CTPV致急性上消化道出血(acute upper gastrointestinal hemorrhage, AUGH)患者临床资料,并结合相关文献报道对HPCD临床特点进行总结,以期加深对该病的认识,提高该病并发症的抢救成功率。

1 病例报告

患者 男,37岁。因“呕血、黑便半天”收入中南大学湘雅医院消化内科。既往史:2007年9月因“肠系膜动脉栓塞”导致小肠坏死行小肠切除吻合术,2008年因“消化道大出血”胃镜检查发

收稿日期:2022-11-21; 修订日期:2023-02-21。

作者简介:邓佳文,中南大学湘雅医院住院医师,主要从事消化内科方面的研究。

通信作者:欧阳森, Email: oym3399@csu.edu.cn

现食管胃底静脉曲张,完善门静脉造影发现CTPV,予以行“胃左动脉及脾动脉造影+栓塞术”,2009年、2010年消化道出血药物保守治疗;2014年因再发“上消化道大出血”行内镜下“食管静脉套扎及胃底静脉曲张硬化治疗”,同年出现肺栓塞,蛋白S活性(protien S, PS) 92.3% (76%~135%), PC活性16.0% (60%~140%)。基因检测确诊PROC基因(PC编码基因)杂合核苷酸变异(c.565C>T, p. Arg189Trp、c.767A>G, p. Asp256 Gly),之后服用华法林抗凝治疗;2017年出现肺栓塞及双下肢深静脉血栓形成,行“下腔静脉永久性滤器置入术”,改用利伐沙班抗凝;2018年、2019年反复消化道出血住院,改利伐沙班为华法林抗凝(2.5 mg口服,1次/d),并用药至今;2020年因小肠静脉曲张出血并小肠内血栓形成,行“十二指肠部分切除术+空肠小肠切除吻合术+十二指肠空肠吻合术”。家族史:母亲及女儿PROC基因c.565C>T变异。体查:体温36.8℃,脉搏98次/min,呼吸18次/min,血压70/50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。神志清楚,四肢皮肤湿冷,全身皮肤苍白,心肺未见特殊异常;上腹部压痛无反跳痛,肝脾未触及,沿腹中线可见一长约15 cm

的手术瘢痕。双下肢无水肿。辅助检查:血红蛋白90 g/L,红细胞 $2.98 \times 10^{12}/L$,网织红细胞百分比3.88%。血乳酸3.22 mmol/L。凝血功能:凝血酶时间35.4 s,活化部分凝血酶时间36.5 s,国际标准化比值(INR) 3.3, D-二聚体0.04 mg/L。经多学科讨论:(1)入院后患者间断呕血,休克状态,首选胃镜下止血;(2)内镜下无法成功止血可介入或剖腹手术止血。

急诊床旁胃镜检查,胃底黏液湖可见大量血性液体及血凝块(图1A)。因出血量多,视野清晰度差,出血点找寻困难,综合考虑后,立即将患者体位由左侧卧位翻转为右侧卧位,利用重力作用,将胃底黏液湖的血液聚集至右侧卧位胃的最低点,充分暴露胃底,观察到曲张静脉破裂出血(图1B-C),予以注射组织胶1.5 mL,聚桂醇10 mL后,成功止血(图1D)。止血后完善腹盆腔增强CT证实CTPV、门静脉血栓与大量侧支循环开放(图2A-B)。经止血后,患者无再次出血,住院8 d后出院。出院后患者口服华法林治疗(2.5 mg口服,1次/d; 3.75 mg口服,1次/d,交替服用),维持INR在2左右。复查胃镜未见出血。随访患者无不适反应。

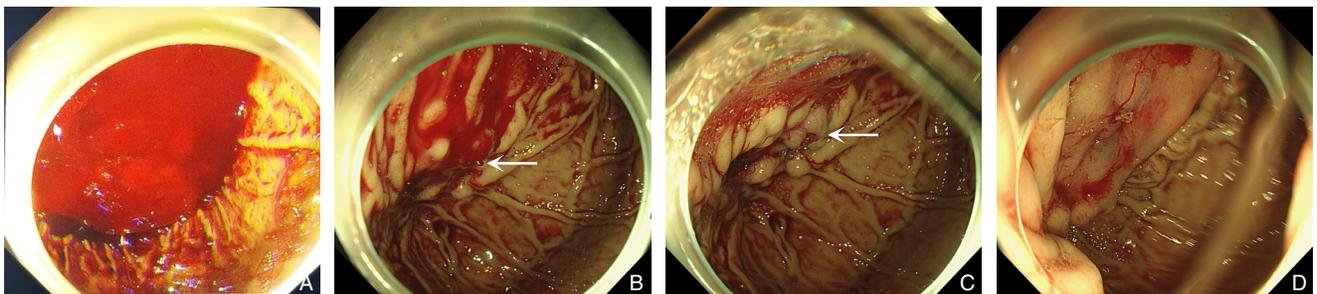


图1 术中胃镜图片 A: 胃底黏液湖见大量血性液体及血凝块; B: 体位翻转后,充分暴露胃底,可见活动性出血(箭头所指处); C: 可见曲张静脉及胃底溃疡形成(箭头所指处); D: 成功止血

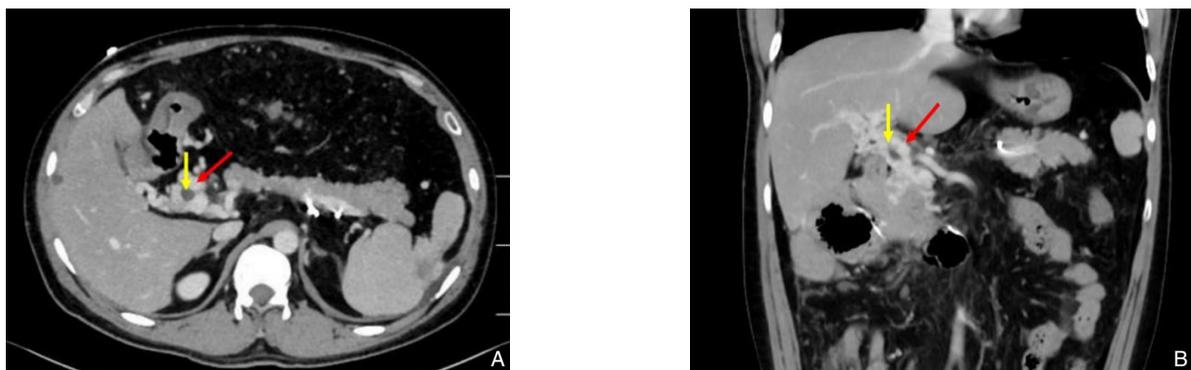


图2 腹部增强CT图片 A: 腹部横断面平衡期,门静脉血栓形成(黄色箭头所指),门静脉周围可见大量侧支循环开放(红色箭头所指); B: 腹部矢状面平衡期,门静脉血栓形成(黄色箭头所指),门静脉周围可见大量侧支循环开放(红色箭头所指)

2 讨论

HPCD是一种罕见的常染色体遗传疾病，可以分为纯合子型和杂合子型，编码PC的基因突变，导致PC数量降低或活性降低，引起机体的高凝状态，可有多种临床表现，从无症状到静脉血栓栓塞、肺栓塞等急性危及生命的并发症^[6]。HPCD有I和II型两种主要表型，75%~80%患者由于合成减少（I型）导致血浆PC水平降低，其特征是PC活性和抗原浓度一致降低。功能缺陷与蛋白水解功能降低（IIa型缺陷）有关，导致PC活性降低但PC抗原值正常^[7]。罕见的IIb型缺陷与辅因子/磷脂结合减少有关，约占所有缺陷的0.5%~1.0%^[8]。但I型与II型的区别对治疗并不是必需的^[9-10]。因此HPCD有两种主要的实验室检查：PC活性和PC数量测定。首选筛查实验是PC活性测定。PC抗原测定评估的是PC的数量，无法鉴定II型PC缺乏症患者。但应注意狼疮抗凝剂、维生素K拮抗剂（如华法林）、直接凝血酶抑制剂、维生素K缺乏症、慢性肝病、近期血栓形成等因素对实验结果产生的干扰^[10-13]。评估家庭成员的PC缺乏是确认HPCD的有用工具，对于疑似遗传性疾病病例，PROC基因测序与使用多重连接依赖性探针扩增分析患者和家庭成员的大量缺失/重复有很大价值^[13]，目前已经报道了400多种可能的致病性PROC变异^[4]。

HPCD患者的治疗取决于血栓栓塞的风险，低水平的PC不作为抗凝治疗的指标^[14]。治疗上，目前对于严重HPCD的治疗是基于PC的替代和使用口服抗凝治疗来治疗和预防血栓形成^[15-17]，但应避免超生理PC水平，因为存在潜在的出血风险，应根据临床反应、实验室标志物和血浆PC水平调整治疗方案^[18]。部分患者还可以通过低剂量的PC浓缩物（15 IU/kg，皮下注射，每周2次）与维生素K拮抗剂（目标INR 1.5~2.5）联合充分控制病情^[15]。除此之外，维生素K拮抗剂，如华法林，可单独用于HPCD，开始需同时给予PC浓缩物5~7 d，以保持显色PC水平超过0.25 IU/mL。这种情况下，为确保抗血栓效果，需维持INR 3~4。最初应每天或每隔几天进行INR监测。随后，每2周监测1次INR，但在并发感染或更换药物期间，可能需要更频繁的监测。如果病情及INR稳定，通常可以每月监测INR^[7,19]。同时进行D-二聚体测量可以对血栓形成事件进行早期预警。近期有报道^[20-21]使用凝血因子X抑制剂（利伐沙班、依度沙班）替代华法

林取得满意疗效。据报道^[22-23]，接受肝移植治疗PC缺乏症的患者具有长期生存期，无血栓并发症，无需抗凝或PC替代治疗。也有文献^[24-26]报道，儿童和<40岁年轻患者肝脏具有极好的再生潜力，当移植物和患者条件有利时，可以考虑保留自体肝脏的部分肝移植术，在经验丰富的手术医师中，部分肝移植提供与原位肝移植相似的出色早期移植和患者生存率，其中2/3以上的患者有机会获得无免疫抑制的生活。关于重度HPCD患者远期预后的报道很少。对于杂合子HPCD患者，其预后与静脉血栓栓塞发作的次数、频率以及静脉血栓栓塞并发症密切相关^[27]，通过充分、密切监测的抗凝和PC替代治疗，血栓并发症的风险可以大大降低。然而，使用长期抗凝治疗会使患者面临出血的风险^[6]。

对于HPCD患者，当门静脉血栓形成时，门静脉血流受阻、血流淤滞致门静脉高压，为维持肝脏血流及肝功能，机体在周围形成类似海绵状丰富的侧支循环。门静脉受累部分和代偿机制的程度决定了临床表现^[28]。侧支循环可代偿部分门脉高压，但因分流不完全，仍存在门脉高压，可引起严重并发症，包括食管胃底静脉曲张破裂出血。回顾该患者病史，得知HPCD引起多处脏器静脉血栓形成，同时因CTPV导致食管胃底静脉曲张反复发生AUGH。针对该患者的CTPV，经颈静脉肝内门体静脉分流术（transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS）难度极大，可尝试经脾静脉通路行门体静脉分流术减轻门脉压力，但是仍面临着手术难度大、手术失败、分流支架堵塞导致术后再出血风险。急诊脾切除、门腔分流术等开腹外科手术，时间长、创面大，加之该患者既往多次的开腹手术及长期抗凝药物的使用，可能出现手术失败，术后可能出现多种并发症。综合考虑后，首选内镜下止血，止血效果明显，创伤小，为必要时择期进行外科手术治疗创造条件，使患者获益最大化。

HPCD患者在长期服用抗凝药物情况下，AUGH尤为凶险。这类患者常常急性发病，正如该患者突发AUGH。AUGH病死率为2%~10%^[29]，早期完善急诊胃镜非常重要，对于有进一步出血或死亡高风险的AUGH患者，建议6 h内进行内镜检查^[30]。对于急性静脉曲张破裂出血，指南推荐首选药物治疗（静脉应用生长抑素及其类似物）联合内镜下食管静脉曲张套扎术或胃静脉曲张组织

胶硬化治疗^[31]。笔者体会对于胃底静脉曲张出血,因常规胃镜体位(左侧卧位)导致黏液湖沉积在胃底,当出血凶猛时,简单吸引无法充分暴露出血点,在极危急情况下,内镜止血技巧也值得去强调。正如本案例,可通过改变体位,充分暴露掩盖于黏液湖下的出血点,尤其是胃底的出血。

虽然患者此次内镜成功止血,但食管胃底静脉曲张内镜下治疗无法缓解门静脉压力,再出血率高达20%~30%^[32]。据目前文献^[33]报道,CTPV仍以手术治疗为主,多数在TIPS基础上进行改良,包括经颈通路、经肝通路和经脾通路,以协助门静脉再通。有文献^[34]报道对CTPV行经肠系膜上静脉肝外门体分流术,有望为治疗CTPV提供一种新的手术方案。也有文献^[35-36]报道对于合并重度食管胃底静脉曲张的患者进行分流手术,后加行贲门周围血管离断术,以期更有效地控制出血。肝移植也许是能同时治疗HPCD和CTPV的最佳治疗方法^[22]。但手术适应证有待进一步探索,其可行性、有效性及安全性亦尚待进一步证明。为降低出血风险,质子泵抑制剂(proton-pump inhibitor, PPI)的应用是必要的,出血风险高的患者应加大PPI的剂量与频次^[29,37-38]。

综上所述,对肝功能无明显异常的食管胃底静脉曲张,尤其存在栓塞病史的患者,应考虑HPCD,其继发的CTPV致食管胃底静脉曲张破裂出血建议首选内镜下止血治疗,为必要的外科手术争取时机及减少急诊手术并发症。当常规操作下无法确定出血点,可尝试转换体位、使用先端透明帽或者更换大口径及带附送水内镜,充分暴露出血部位,更快及确切的内镜下止血治疗;对于出血凶猛、出血点暴露极其困难的患者,可先予以三腔二囊管压迫止血,稳定生命体征后行介入或外科干预治疗。在抗凝药物应用的基础上加入PPI在一定程度上可减少消化道大出血的风险。对于该疾病所引发的栓塞、出血、预防出血、抗凝药物引入时机及推荐剂量,需更多的临床数据及多学科的进一步探索。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:所有作者均直接参与构思和设计实验;邓佳文、欧阳森实施研究、采集数据及分析解释数据;邓佳文、木出布都木起草文章;欧阳森对文章的知识性内容作批评性审阅及指导。

参考文献

- [1] Dinarvand P, Moser KA. Protein C deficiency[J]. Arch Pathol Lab Med, 2019, 143(10):1281-1285. doi: 10.5858/arpa.2017-0403-RS.
- [2] Chakravarty S, Acharyya S, Mahapatra MK. Congenital protein C deficiency causing major arterial thrombosis in a neonate[J]. BMJ Case Rep, 2019, 12(7):e230034. doi: 10.1136/bcr-2019-230034.
- [3] Bereczky Z, Kovács KB, Muszbek L. Protein C and protein S deficiencies: similarities and differences between two brothers playing in the same game[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(Suppl 1):S53-66. doi: 10.1515/CCLM.2010.369.
- [4] Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Mauge L, et al. Genotype-phenotype relationships in a large French cohort of subjects with inherited protein C deficiency[J]. Thromb Haemost, 2020, 120(9):1270-1281. doi: 10.1055/s-0040-1714100.
- [5] Knoebl P. Severe congenital protein C deficiency: the use of protein C concentrates (human) as replacement therapy for life-threatening blood-clotting complications[J]. Biol Targets Ther, 2008, 2(2):285-296. doi: 10.2147/btt.s1954.
- [6] Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ. Protein C deficiency[J]. Haemophilia, 2008, 14(6):1214-1221. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
- [7] Minford A, Brandão LR, Othman M, et al. Diagnosis and management of severe congenital protein C deficiency (SCPCD): communication from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2022, 20(7):1735-1743. doi: 10.1111/jth.15732.
- [8] Marlar RA, Gausman JN. Laboratory testing issues for protein C, protein S, and antithrombin[J]. Int Jnl Lab Hem, 2014, 36(3):289-295. doi: 10.1111/ijlh.12219.
- [9] Kottke-Marchant K, Comp P. Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothelial cell protein C receptor[J]. Arch Pathol Lab Med, 2002, 126(11):1337-1348. doi: 10.5858/2002-126-1337-LIIDAO.
- [10] Khor B, Van Cott EM. Laboratory tests for protein C deficiency[J]. Am J Hematol, 2010, 85(6):440-442. doi: 10.1002/ajh.21679.
- [11] Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(12):1177-1187. doi: 10.1056/NEJMra1700365.
- [12] Mani H. Interpretation of coagulation test results under direct oral anticoagulants[J]. Int J Lab Hematol, 2014, 36(3):261-268. doi: 10.1111/ijlh.12235.
- [13] Adcock DM, Gosselin R, Kitchen S, et al. The effect of dabigatran on select specialty coagulation assays[J]. Am J Clin Pathol, 2013, 139(1):102-109. doi: 10.1309/AJCPY6G6ZITVKPVH.
- [14] Cho YP, Kwon TW, Ahn JH, et al. Protein C and/or S deficiency presenting as peripheral arterial insufficiency[J]. Br J Radiol, 2005, 78(931):601-605. doi: 10.1259/bjr/65615343.
- [15] Minford A, Behnisch W, Brons P, et al. Subcutaneous protein C concentrate in the management of severe protein C deficiency: experience from 12 centres[J]. Br J Haematol, 2014, 164(3):414-421. doi: 10.1111/bjh.12640.

- [16] Inoue K, Arakawa Y, Noguchi J, et al. Successful perioperative management using prothrombin complex concentrates in patients with severe congenital protein C deficiency[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(1):e29380. doi: 10.1002/pbc.29380.
- [17] Song U, Ryu YH, Hong K, et al. Severe protein C deficiency in a newborn caused by a homozygous pathogenic variant in the PROC gene: a case report[J]. *BMC Pediatr*, 2021, 21(1):453. doi: 10.1186/s12887-021-02923-6.
- [18] Manco-Johnson MJ, Bomgaars L, Palascak J, et al. Efficacy and safety of protein C concentrate to treat purpura fulminans and thromboembolic events in severe congenital protein C deficiency[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(1):58-68. doi: 10.1160/TH15-10-0786.
- [19] Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1):399-404. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.399.
- [20] Watanabe K, Arakawa Y, Yanagi M, et al. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban: a case report[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(6):e27686. doi: 10.1002/pbc.27686.
- [21] Menon N, Sarode R, Zia A. Rivaroxaban dose adjustment using thrombin generation in severe congenital protein C deficiency and warfarin-induced skin necrosis[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(2):142-145. doi: 10.1182/bloodadvances.2017012047.
- [22] 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(2):251-254. doi: 10.1111/j.1399-3046.2008.00972.x.
- [23] Boucher AA, Luchtman-Jones L, Nathan JD, et al. Successful liver transplantation for homozygous protein C deficiency with a type II mutation using a heterozygous living related donor[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3):462-466. doi: 10.1002/ajh.24998.
- [24] Rela M, Kaliamoorthy I, Reddy MS. Current status of auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure[J]. *Liver Transpl*, 2016, 22(9):1265-1274. doi: 10.1002/lt.24509.
- [25] Boudjema K, Jaeck D, Siméoni U, et al. Temporary auxiliary liver transplantation for subacute liver failure in a child[J]. *Lancet*, 1993, 342(8874):778-779. doi: 10.1016/0140-6736(93)91542-t.
- [26] Faraj W, Dar F, Bartlett A, et al. Auxiliary liver transplantation for acute liver failure in children[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(2):351-356. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bdfe6f6.
- [27] Brouwer JL, Lijfering WM, Ten Kate MK, et al. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(1):93-99.
- [28] Harmanci O, Bayraktar Y. Portal hypertension due to portal venous thrombosis: etiology, clinical outcomes[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(18):2535-2540. doi: 10.3748/wjg.v13.i18.2535.
- [29] Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *BMJ*, 2019:l536. doi: 10.1136/bmj.l536.
- [30] Lau JYW, Yu YY, Tang RSY, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(14):1299-1308. doi: 10.1056/NEJMoa1912484.
- [31] Karstensen JG, Ebigbo A, Bhat P, et al. Endoscopic treatment of variceal upper gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline[J]. *Endosc Int Open*, 2020, 8(7):E990-997. doi: 10.1055/a-1187-1154.
- [32] Spaander MC, Darwish Murad S, van Buuren HR, et al. Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding in patients with noncirrhotic extrahepatic portal vein thrombosis: a long-term follow-up study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(6):821-827. doi: 10.1016/j.gie.2007.08.023.
- [33] Wei B, Huang ZY, Tang CW. Optimal treatment for patients with cavernous transformation of the portal vein[J]. *Front Med*, 2022, 9:853138. doi: 10.3389/fmed.2022.853138.
- [34] 李卫校, 崔明哲, 李强, 等. 经肠系膜上静脉肝外门体分流术治疗门静脉海绵样变性1例[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(9):960-963. doi: 10.3969/j.issn.1008-794X.2021.09.023.
- Li WX, Cui MZ, Li Q, et al. Transmesenteric vein extrahepatic portosystemic shunt for the treatment of cavernous transformation of the portal vein: report of one case[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2021, 30(9):960-963. doi: 10.3969/j.issn.1008-794X.2021.09.023.
- [35] Wang RY, Wang JF, Liu Q, et al. Combined Rex-bypass shunt with pericardial devascularization alleviated prehepatic portal hypertension caused by cavernomatous transformation of portal vein[J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(7):768-776. doi: 10.1080/00325481.2017.1343646.
- [36] Ai Q, Chen W, Li YG, et al. Upper gastrointestinal tract IrAEs: a case report about sintilimab-induced acute erosive hemorrhagic gastritis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:840916. doi: 10.3389/fimmu.2022.840916.
- [37] Cheng HC, Wu CT, Chang WL, et al. Double oral esomeprazole after a 3-day intravenous esomeprazole infusion reduces recurrent peptic ulcer bleeding in high-risk patients: a randomised controlled study[J]. *Gut*, 2014, 63(12):1864-1872. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306531.
- [38] Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding[J]. *JAMA*, 2018, 320(21):2221-2230. doi: 10.1001/jama.2018.17242.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 邓佳文, 木出布都木, 欧阳森. 遗传性蛋白C缺陷症合并上消化道大出血1例报告并文献复习[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(4):622-626. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.017

Cite this article as: Deng JW, Mu CBDM, Ouyang M. Hereditary protein C deficiency with upper gastrointestinal bleeding: a case report and literature review[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(4):622-626. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.017