

遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症43例回顾性研究

曲翠云 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 探讨遗传性凝血因子Ⅶ(FⅦ)缺乏症的发病机制、临床表现、实验室检查、诊断、治疗及预后。方法 对1999年4月至2019年9月就诊于中国医学科学院血液病医院的43例遗传性FⅦ缺乏症患者进行回顾性分析。结果 全部43例患者中,男16例,女27例,中位年龄16(1~70)岁,6例有家族史。29例(67.4%)有出血症状,皮肤/黏膜出血13例(30.2%),口腔黏膜出血13例(30.2%),鼻出血9例(20.9%);27例女性患者中,11例有月经过多(占育龄期女性的47.6%)。实验室检查均见凝血酶原时间(PT)延长、活化部分凝血活酶时间(APTT)正常、FⅦ活性(FⅦ:C)减低。10例患者接受F7基因检测,发现3个新的突变位点。输注凝血酶原复合物(PCC)14例(32.6%),输注新鲜冰冻血浆(FFP)12例(27.9%),输注重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa)3例(7.0%),20例(46.5%)无出血症状或轻微出血患者未接受替代治疗。9例(20.9%)患者未再发生先前出血症状,5例(11.6%)既往出血症状复发或持续存在,8例仍有月经量大,9例(20.9%)失访。**结论** 多数遗传性FⅦ缺乏症患者出血症状轻微或无症状,但在手术或创伤后有过度出血倾向。FⅦ:C与出血症状严重程度之间无显著相关性。出血症状较重者应接受预防治疗。F7基因突变检测对诊断和预后评估具有一定意义。

【关键词】 凝血因子Ⅶ缺乏症; 遗传性; 临床资料; 回顾性分析

基金项目:“十三五”国家重点研发计划精准医学研究重点专项(2016YFC0901503);中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2016-I2M-1-002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.006

Congenital factor VII deficiency: a retrospective analysis of 43 cases

Qu Cuiyun, 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 explore the pathogenesis, clinical characteristics, laboratory findings, diagnosis, treatment, and prognosis of congenital factor VII (FVII) deficiency. **Methods** Clinical data of 43 patients with congenital FVII deficiency diagnosed from April 1999 to September 2019 were retrospectively analyzed. **Results** There were 27 females and 16 males. Median age was 16 (1 - 70) years. Family history was found in 6 cases. There were 29 (67.4%) cases with bleeding symptoms, most common of which were mucocutaneous bleeding (13 cases, 30.2%), oral bleeding (13 cases, 30.2%), and epistaxis (9 cases, 20.9%). Menorrhagia occurred in 11 cases (47.6% of female patients who were in fertile age). Laboratory findings were characterized by significantly prolonged prothrombin time (PT), normal partial thromboplastin time (APTT), and decreased F VII activity (F VII : C). Ten cases received gene mutation analysis and 3 new mutations were found. Fourteen cases (32.6%) were treated with prothrombin complex concentrates (PCC), 12 (27.9%) with fresh frozen plasma (FFP), and 3 (7.0%) with human recombinant activated F VII (rF VII a). Twenty cases (46.5%) with no or mild bleeding symptoms did not receive any replacement therapy. Previous bleeding symptoms recurred in 5 patients (11.6%), 8 females still had heavy menstrual bleeding, and 9 patients (20.9%) were lost to follow-up. **Conclusion** Most patients with congenital F VII deficiency have mild or no bleeding symptoms, but have a tendency to excessive bleeding after surgery or trauma. There is no significant correlation between F VII : C and severity of bleeding symptoms. Prophylaxis should be applied in patients with severe bleeding symptoms and rF VII a is the first

choice. Gene mutation test is significant for screening, diagnosis, and prognosis prediction of the disease.

【Key words】 Factor VII deficiency; Congenital; Clinical data; Retrospective analysis

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901503); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-1-002)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.006

遗传性FⅦ缺乏症是由编码FⅦ的F7基因突变造成的一种常染色体隐性遗传性出血性疾病,发病率约为1/500 000,为除血友病和血管性血友病以外的罕见出血性疾病中发病率最高者,在近亲结婚地区发病率可能更高^[1-2]。该病患者临床表现异质性较大,可发生威胁生命的中枢神经系统出血、消化道出血,亦可为轻微的皮肤/黏膜出血、齿龈出血、鼻出血;有创伤或药物诱发的出血,也有自发性出血。实验室检查表现为凝血酶原时间(PT)明显延长而APTT正常,FⅦ活性(FⅦ:C)不同程度减低。遗传性FⅦ缺乏症的严重程度分类标准有ISTH-BAT(分为轻、中、重度)^[1]、Peyvandi(分为无症状、I、II、III级)^[2]、Mariani(分为无症状、轻、中、重度)^[3]三种。该病的治疗方法包括凝血酶原复合物(PCC)、重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa)、新鲜冰冻血浆(FFP)、抗纤溶药物、短效避孕药等^[4-6]。遗传性FⅦ缺乏症的诊断主要依靠实验室检查。FⅦ缺乏是唯一一种只导致PT延长而APTT正常的凝血因子缺乏症,据此可对FⅦ缺乏症进行初步诊断,确诊需测定FⅦ:C^[7]。更准确的方法是在相关家系中确定F7基因突变,并在家系成员中追踪该基因突变^[7]。此外,必须与获得性FⅦ缺乏症鉴别^[7]。

本研究对43例于1999年4月至2019年9月在中国医学科学院血液病医院就医的遗传性FⅦ缺乏症患者进行回顾性分析,旨在探讨该病的发病机制、临床特征及预后。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入1999年4月至2019年9月就诊于中国医学科学院血液病医院的43例遗传性FⅦ缺乏症患者。对每例患者分别采用ISTH-BAT、Peyvandi和Mariani标准进行出血评分。

2. 随访:通过查询住院/门诊病历以及电话进行随访。随访截止时间为2019年9月30日,中位随访时间46(1~245)个月。

3. 统计学处理:定量资料以“中位数(范围)”表示;定性资料以数量、百分比表示。应用非参数检验比较连续性数据, $P < 0.05$ 为差异有统计学意

义。采用Spearman相关系数进行两变量的相关性分析。应用GraphPad Prism 8画图,SPSS 22进行数据分析。

结 果

1. 一般资料:43例患者中,男16例(37.2%),女27例(62.8%),中位年龄16(1~70)岁。6例患者有家族史,其中包含1对姐妹和一对姐弟,故本研究共涉及41个家系。因同一家系患者临床表现并非完全一致,数据统计仍按43例患者计算。

2. 临床表现:至随访截止,43例患者中29例有出血病史(男8例、女6例),14例未发生出血事件(男8例、女21例)。出血事件包括:皮肤/黏膜出血13例(30.2%),口腔出血13例(30.2%),齿龈出血10例,口腔血疱1例,拔牙、换牙时出血各1例,鼻出血9例(20.9%),肉眼血尿2例(4.7%),咯血1例(2.3%),脐带残端出血2例(4.7%,双胞胎姐妹),关节出血3例(7%),中枢神经系统出血2例(4.7%)。女性月经过多11例,占育龄期女性的47.6%;其中7例已生育,8次分娩中顺产5次、剖宫产3次,仅1例在顺产后2h内有大出血倾向,经替代治疗后好转;其他患者均未使用替代治疗,分娩过程均顺利。可获得生育资料的13例女患者中,共顺产12次,其中2次发生出血倾向(1例及时应用替代治疗后未发生严重出血,另1例发生大出血);共剖宫产5次,未应用替代治疗,未发生严重出血。在发生妇产科相关出血(月经过多、产后出血)的12例女性中,4例仅有妇产科出血;5例以皮肤/黏膜出血为首发症状,在初潮或初潮后出现月经过多;2例皮肤/黏膜出血发生于月经量过多之后,1例几乎同时出现。多数有症状患者严重程度分类为II级(18例,41.8%)和轻度(16例,37.2%)(表1、2)。全部43例患者中位ISTH-BAT出血评分为4(0~13)分。

3. 实验室检查:主要表现为凝血功能异常和FⅦ:C减低。前者主要特点是PT明显延长而APTT基本正常。所有43例患者PT中位数为41.8(15.0~158.8)s,FⅦ:C中位数为3.8%(0.9%~37.3%)。有症状患者FⅦ:C中位数为2.4%(0.9%~37.3%),无

症状患者为 8.1% (1.6% ~ 34.2%)。37 例 (86.0%) 患者 FVII:C < 10% (表 1、2)。

表 1 43 例遗传性凝血因子 VII 缺乏症患者 Peyvandi 严重程度分级

组别	例数	FVII活性[例(%)]		
		<10%	10% ~ <20%	20% ~ <50%
无症状	14	9(20.9)	2(4.7)	3(7.0)
I 级出血	4	4(9.3)	0	0
II 级出血	18	17(39.5)	0	1(2.3)
III 级出血	7	7(16.3)	0	0

表 2 43 例遗传性凝血因子 VII 缺乏症患者 Mariani 严重程度分级

组别	例数	FVII活性[例(%)]		
		<10%	10% ~ <20%	20% ~ <50%
无症状	14	9(20.9)	2(4.7)	3(7.0)
轻度	16	15(34.9)	0	1(2.3)
中度	8	8(18.6)	0	0
重度	5	5(11.6)	0	0

单因素方差分析显示, Peyvandi III 级组中位 FVII:C [1.9% (0.9% ~ 5.9%)] 低于无症状组 [8.1% (1.6% ~ 34.3%)] ($P = 0.027$); I、II 级组中位 FVII:C 分别为 4.7% (1.4% ~ 5.7%)、2.8% (1.0% ~ 37.3%), 与无症状组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Mariani 中度 [2.8% (1.0% ~ 6.8%)]、重度组 [1.5% (0.9% ~ 7.7%)] 中位 FVII:C 低于无症状组 [8.1% (1.6% ~ 34.3%)] (P 值分别为 0.047、0.046), 而轻度组 [3.05% (1.0% ~ 37.3%)] 与无症状组差异无统计学意义 ($P = 0.363$)。两种分类方法有症状各组患者之间 FVII:C 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。FVII:C 与 ISTH-BAT 评分之间无显著相关性 ($r = -0.48, P = 0.001$) (图 1)。

4. F7 基因突变分析: 10 例患者接受 F7 基因检测, 其中 8 例检出复合杂合突变, 1 例检出纯合突变,

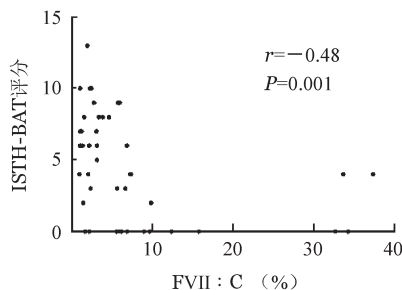


图 1 遗传性凝血因子 VII 缺乏症患者 ISTH-BAT 评分与凝血因子 VII 活性 (FVII:C) 相关性分析

1 例未检出突变。共检测到 11 种突变, 包括 9 种错义突变、1 种移码突变和 1 种剪接位点突变。检索文献和 HGMD 数据库 (The Human Gene Mutation Database), 11 种 F7 基因突变中, 移码突变 c.1205_1217dup、错义突变 c.1337G > A、c.473G > T 为新突变。

5. 治疗: 14 例 (32.6%) 患者输注 PCC; 12 例 (27.9%) 输注 FFP, 但多为偶尔使用或 PCC 无药时的替代选择, 仅 1 例月经过多女性规律输注 FFP (每次 600 ml), 月经量可控制; 3 例 (7.0%) 患者输注 rFVIIa, 其中 2 例为手术时替代治疗 (20 μg/kg, 维持 FVII:C 15% ~ 20%), 1 例为经阴道分娩后大出血替代治疗 (具体剂量不详); 4 例 (9.3%) 使用抗纤溶药物。3 例 (7.0%) 患者使用短效避孕药治疗月经过多, 仅 1 例有效。9 例患者在确诊前应用维生素 K, 但 PT、FVII:C 及出血症状均无明显改善。出血较重造成贫血的患者接受口服铁剂或输注红细胞。20 例 (46.5%) 患者未接受替代治疗, 其中 16 例 FVII:C < 10% (无出血、轻微出血各 8 例)。

6. 随访结果: 中位随访时间 46 (1 ~ 245) 个月, 共 9 例 (20.9%) 患者失访。14 例无症状患者中, 2 例失访, 余 12 例 (27.9%) 仍无出血症状。9 例 (20.9%) 患者未再发先前出血症状, 其中包含 I ~ II 级/轻-中度 8 例, III 级/重度 1 例。5 例 (11.6%) 严重出血患者症状反复发作; 1 例患者脑出血未再发生, 但出现 2 次眼结膜下出血和持续刷牙后齿龈出血。月经量过多的 11 例女性中, 1 例失访, 2 例生育后月经量基本正常, 余 8 例患者仍有月经量大。另有 1 例女性患者, 69 岁时因冠状动脉性心脏病、风湿性心脏病行冠脉搭桥、二尖瓣及主动脉瓣置换及三尖瓣修补术, 术后发生大出血, 再次开胸止血后口服阿司匹林 100 mg/d, 持续口腔血疱、齿龈出血、鼻出血; 阿司匹林减量至 50 mg/d 后, 口腔血疱发生次数明显减少, 但仍存在齿龈出血、鼻出血。

讨 论

遗传性 FVII 缺乏症非常罕见, 国内临床医生 (包括血液病专科医生) 对本病的认识有待提高。重度遗传性 FVII 缺乏症患者发病年龄较早, 且多为威胁生命的严重出血; 中度者常在青春期发病, 尤其女性月经初潮时; 30% ~ 40% 的患者无症状, 多因妊娠、分娩、术前检查, 或者因手术、创伤后出血时间延长偶然发现^[1]。

遗传性 FVII 缺乏症男女发病率相等^[1,8], 但本组

病例中女性多于男性,其他研究也有相似的情况^[5,9]。月经、排卵、妊娠、分娩等都会使女性患者的出血风险增加^[5]。皮肤/黏膜出血与女性患者终身妇产科出血高风险相关。FVII:C < 3% 的女性与 3% ~ 26% 的女性相比,终身妇产科出血的风险较高($P = 0.008$)^[5]。对以皮肤/黏膜出血为首发症状、FVII:C 较低的月经过多女性,月经初潮及初潮后给予预防性替代治疗,可减少高达 80% 的失血^[5,10]。一项针对 94 例遗传性 FVII 缺乏症女性分娩结果的研究^[11]显示,分娩时替代治疗并非绝对必要,分娩方式的选择应根据产科情况决定,但所有患者都应在产前备好 rFVIIa 或 PCC。

c.473G > T 纯合突变会影响 FVII 的生成和活性,导致 FVII:C 重度减低,但患者并未出现严重的出血症状。c.1205_1217dup 和 c.1337G > A 突变与其他基因突变同时出现,使得 2 例患者的 FVII:C 重度减低,并造成出血,但是单个突变的意义仍有待探究。

FVII 半衰期为 4 ~ 6 h。在手术或有出血的情况下,推荐替代治疗的 FVII:C 谷浓度为 10% ~ 15%^[12]。PCC 推荐治疗剂量为 20 ~ 30 U/kg,但在发生威胁生命的出血时,应给予更大的剂量^[12-13]。rFVIIa 人体内半衰期为 2.96 (2.82 ~ 3.11) h,推荐 15 ~ 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 每 4 ~ 6 h 给药 1 次,才能达到并维持预防或治疗所需的活性水平。为了延长其半衰期,目前正在研究通过融合技术生产长效型 FVII^[14]。

根据 FVII 含量的多寡,PCC 分为 3 因子-PCC (3F-PCC) 与 4 因子-PCC (4F-PCC)。4F-PCC 主要用于治疗获得性 FII、FVII、FIX、FX 缺乏,3F-PCC 已被纯化的 FIX 浓缩物代替用于治疗血友病 B^[15]。在用药后 1 h 内,4F-PCC 可比 3F-PCC 更有效地将国际标准化比值 (INR) 降至 ≤ 1.5 ^[4],这对致命性出血(如中枢神经系统出血)而言有非常重要的临床意义。因此,我们在临床处理时应根据 FVII 含量选择合适的 PCC 产品,以获得最佳止血效果。

抗纤溶药物对于口腔出血、月经过多等纤溶活跃部位的出血效果较好,且价格便宜、使用方便、副作用少,尤其当凝血因子浓缩物获取困难时,可以减少对药物的需求^[16-17]。但是在 Napolitano 等^[5]针对遗传性 FVII 缺乏症女性患者的研究中,大多数替代治疗未联合使用抗纤溶药物,在联合使用的患者中也未观察到效果的差异。

本研究结果显示,多数遗传性 FVII 缺乏症患者出血症状轻微或无症状,但在手术或创伤后有过度出血倾向;FVII:C 与出血症状严重程度之间无显著

相关性;F7 基因突变检测对该病诊断和判断预后具有一定意义。本研究纳入的患者来自全国各地,多数不能规律门诊随访,电话随访时部分患者不能提供在当地治疗的详细情况;其次,使用 rFVIIa 患者数量少,合适的治疗剂量有待进一步探讨;此外,F7 基因检测例数少,难以明确基因突变类型与 FVII:C 水平和出血严重程度之间的相关性。因此,本研究结论尚需进一步研究验证。

参考文献

- [1] Jain S, Donkin J, Frey MJ, et al. Phenotypical variability in congenital FVII deficiency follows the ISTH-SSC severity classification guidelines: a review with illustrative examples from the clinic [J]. J Blood Med, 2018, 9: 211-218. DOI: 10.2147/JBM.S157633.
- [2] Borhany M, Boijout H, Pellequer JL, et al. Genotype and phenotype relationships in 10 Pakistani unrelated patients with inherited factor VII deficiency [J]. Haemophilia, 2013, 19 (6): 893-897. DOI: 10.1111/hae.12186.
- [3] Quintavalle G, Riccardi F, Rivolta GF, et al. F7 gene variants modulate protein levels in a large cohort of patients with factor VII deficiency: results from a genotype-phenotype study [J]. Thromb Haemost, 2017, 117 (8): 1455-1464. DOI: 10.1160/th17-02-0085.
- [4] Voils SA, Baird B. Systematic review: 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for warfarin reversal: does it matter? [J]. Thromb Res, 2012, 130(6): 833-840. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.10.001.
- [5] Napolitano M, Di Minno MN, Batorova A, et al. Women with congenital factor VII deficiency: clinical phenotype and treatment options from two international studies [J]. Haemophilia, 2016, 22(5): 752-759. DOI: 10.1111/hae.12978.
- [6] Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders [J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39 (6): 684-692. DOI: 10.1055/s-0033-1353391.
- [7] 杨仁池, 王鸿利. 血友病 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2017, 95-96.
- [8] Sevenet PO, Kaczor DA, Depasse F. Factor VII Deficiency: From Basics to Clinical Laboratory Diagnosis and Patient Management [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(7): 703-710. DOI: 10.1177/1076029616670257.
- [9] Napolitano M, Giansily-Blaizot M, Dolce A, et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER) [J]. Haematologica, 2013, 98 (4): 538-544. DOI: 10.3324/haematol.2012.074039.
- [10] Napolitano M, Dolce A, Celenza G, et al. Iron-dependent erythropoiesis in women with excessive menstrual blood losses and women with normal menses [J]. Ann Hematol, 2014, 93 (4): 557-563. DOI: 10.1007/s00277-013-1901-3.

- [11] Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Reding MT. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? [J]. *Haemophilia*, 2013, 19 (6): 827- 832. DOI: 10.1111/hae.12167.
- [12] 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.
- [13] Rajpurkar M, Cooper DL. Continuous infusion of recombinant activated factor VII: a review of data in congenital hemophilia with inhibitors and congenital factor VII deficiency [J]. *J Blood Med*, 2018, 9: 227-239. DOI: 10.2147/JBM.S184040.
- [14] 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.
- [15] Hellstern P. Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency [J]. *Thromb Res*, 1999, 95 (4 Suppl 1): S7-12. DOI: 10.1016/s0049-3848(99)00078-x.
- [16] Rodriguez-Merchan EC. Fibrin glue for local haemostasis in haemophilia surgery [J]. *Hosp Pract (1995)*, 2017, 45 (5): 187-191. DOI: 10.1080/21548331.2017.1384689.
- [17] Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid--an old drug still going strong and making a revival [J]. *Thromb Res*, 2015, 135 (2): 231-242. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.012.

(收稿日期:2019-12-18)

(本文编辑:徐茂强)