

# 以遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症为例浅析青海地区罕见病诊疗

李满桂<sup>1</sup> 解承娟<sup>1</sup> 马萍<sup>1</sup> 陈骄华<sup>2</sup> (通信作者)

(1.青海红十字医院 青海西宁 810000; 2.湖北省阳新县人民医院 湖北阳新 435200)

**【摘要】**目的 通过本案例报道旨在剖析病例诊疗过程,总结经验,为提升该地区罕见病诊疗水平、完善医疗保障体系提供依据,助力医学发展与患者康复。方法 依据实验室检查,排除其他凝血因子缺乏可能,锁定凝血因子Ⅶ缺乏症,进一步排查直系亲属凝血因子。结果 经凝血因子活性检测及直系亲属排查,明确该患者为FⅦ缺陷症,医患沟通,患者因经济原因选择放置曼月乐环治疗后出血停止出院。结论 本病例提示在临床工作中,对于PT单独延长的患者应考虑凝血因子Ⅶ缺乏症的可能,检验人员需准确检测并及时与临床沟通,同时也反映了罕见病诊断与治疗面临的经济困境及对少数民族地区医疗保障的关注需求。

**【关键词】**凝血因子Ⅶ缺乏症; 少数民族; 异常子宫出血; 诊断; 治疗

**【中图分类号】**R554

Analysis of the Diagnosis and Treatment of Rare Diseases in Qinghai Region Using Hereditary

Coagulation Factor VII Deficiency as an Example

Li Mangui<sup>1</sup> Xie Chengjuan<sup>1</sup> Ma Ping<sup>1</sup> Chen Jiaohua<sup>2</sup> (corresponding author)

(1.Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, Qinghai; 2.Yangxin County People's Hospital Hubei Yangxin 435200)

**[Abstract]** The purpose of this case report is to analyze the diagnosis and treatment process, summarize experience, and provide a basis for improving the diagnosis and treatment level of rare diseases in the region, perfecting the medical security system, and assisting medical development and patient rehabilitation. **Method:** Based on laboratory tests, exclude the possibility of other coagulation factor deficiencies, identify coagulation factor VII deficiency, and further investigate coagulation factors in immediate family members. As a result of coagulation factor activity testing and investigation by immediate family members, it was determined that the patient had FVII deficiency. After communication between doctors and patients, the patient chose to receive treatment with a Mirex ring due to economic reasons, but stopped bleeding and was discharged. **Conclusion:** This case suggests that in clinical practice, for patients with prolonged PT alone, the possibility of coagulation factor VII deficiency should be considered. Testing personnel need to accurately detect and communicate with clinical staff in a timely manner. This also reflects the economic difficulties faced by rare disease diagnosis and treatment, as well as the need for attention to medical security in ethnic minority areas.

**[Key words]** coagulation factor VII deficiency; ethnic minority; Abnormal uterine bleeding; diagnosis; treatment

**[Classification number]** R554

凝血因子Ⅶ (Coagulation VII, FⅦ) 亦称血清凝血酶原转化加速因子或者稳定因子,它与FⅡ、FⅨ、FⅩ都是一种维生素K (Vitamin K, VitK) 依赖性凝血因子,主要以单链酶原形式存在于血液中,浓度仅为0.5ug/ml,半衰期为4-6小时。遗传性FⅦ缺陷症是由编码FⅦ基因发生突变而引起的一种罕见出血性疾病,呈常染色体隐性遗传,临床出血症状通常分为大出血者、轻微出血者和无症状者。为了预防或治疗遗传性FⅦ缺陷症患者出血及其并发症,主要使用凝血因子替代物来纠正凝血缺陷,包括新鲜冰冻血浆、凝血酶原复合物(PCC)、血浆源性FⅦ浓缩液以及重组活化FⅦ等。本研究通过青海省1例撒拉族遗传性FⅦ缺陷症的研究,深入探究青海地区异纤症的发病机制、临床特征与诊疗策略,

充分利用地域及多民族资源优势,攻克该罕见病在本地诊疗过程中的诸多难题,提升诊疗精准度与有效性,填补青海省在异纤症领域的研究与防治空白,同时兼顾生态与社会效益,促进区域医疗协同发展及罕见病保障体系完善。

## 1 材料与实验方法

### 1.1 病例资料收集

患者为撒拉族女性,出生于2008年3月15日,于3个月前月经初潮时出现出血不止的情况,在我省某医院就诊(检验结果未提供),当时接受了红细胞悬液、血浆输注等对症治疗后,阴道出血自行停止并出院。2个月前第二次月

经期,再次出现大量阴道出血不止,于首次就诊医院再次接受相同治疗后好转出院。此次为第三次月经期,阴道大量出血且伴有头晕乏力1天,遂就诊于我院,急诊以“异常子宫出血、失血性贫血”收入院。患者自发病以来,精神、睡眠、饮食欠佳,大小便正常,未发现其他明显阳性体征。

### 1.2 临床观察

患者阴道大量出血伴头晕乏力,这是其主要症状。除阴道出血外,患者未发现其他明显阳性体征。患者在三次月经期出血情况逐渐加重,每次出血后均采取相应的治疗措施,病情得到缓解。

### 1.3 实验室检查

凝血检查显示 PT: 47.9s ↑↑, APTT 22.1s、TT 15.1s、D-dimer 0.19mg/L FEU、FDP 1.9μg/ml, Fib 2.03g/L; 血常规 HGB: 55g/L ↓, PLT:  $210 \times 10^9/L$ ; 生化指标 ALB: 34g/L, TBIL 18.2μmol/L, 其余指标未见明显异常。凝血因子Ⅶ活性 1.5%,同时对患者直系亲属进行检测,发现患者父亲和二姐的Ⅶ因子活性分别为 42.2%, 40.2%, 较正常参考范围(70%–120%)偏低,患者弟弟Ⅶ因子活性为 2.7%,初步考虑该患者是家族性遗传性Ⅶ因子缺陷症。

## 2 诊疗过程及结论

(1) 患者入院后,实验室检查发现 PT 单独延长。鉴于内源性凝血因子缺乏通常会致使 APTT 等指标异常,而共同凝血因子缺乏同样会引发多项凝血指标改变,此患者仅 PT 延长,故可排除内源性凝血因子、共同凝血因子缺乏的可能性,高度怀疑为Ⅶ因子缺乏。随即紧急进行Ⅶ因子活性检测,结果为 1.5%极低。(2) 检验人员与临床医生展开深入沟通,鉴于患者Ⅶ因子缺乏的状况,建议输注凝血酶原复合物(PCC),其含有凝血因子Ⅶ等多种凝血因子,能够快速补充患者体内所缺,改善凝血功能;其次,考虑到维生素 K 在凝血因子合成过程中的关键作用,建议同步补充维生素 K,以促进患者自身凝血因子Ⅶ的合成,同时补充铁剂,用以纠正患者因长期出血可能导致的缺铁性贫血。需要特别说明的是,本地区医疗资源有限,当时并无诺其(重组凝血因子Ⅶa 浓缩剂)这一更为精准有效的治疗药物可供使用。(3) 家族遗传因素排查,为进一步明确病因,判断是否存在遗传因素,建议患者直系亲属前来医院进行Ⅶ因子活性检测。患者家庭情况较为复杂,母亲已离世,家中同胞姐弟共四人,且患者父母同姓,尽管患方否认近亲婚姻,但仍需通过检测排查遗传隐患。大姐因在外地工作,无法及时到院参与检测。最终,患者的父亲、二姐和弟弟配合来院检测Ⅶ因子活性,结果显示,患者父亲和二姐的Ⅶ因子活性相较于正常参考范围偏低,而患者和弟弟Ⅶ因子活性处于极低水平。综合家族

成员检测情况,初步考虑该患者患有遗传性Ⅶ因子缺陷症。依据 FⅦ因子活性检测数据进行遗传推断,可认定患者父母和二姐均应为Ⅶ因子缺陷基因携带者。遗憾的是,由于经济条件限制,患方拒绝了进一步的基因检测,使得遗传诊断无法深入至基因层面。(4) 治疗方案,经医患双方充分且深入地沟通后了解到,患方因经济困难,实在无法承担诺其、PCC 或血浆治疗所产生的高额费用。在此困境下,为切实解决患者面临的月经期大出血风险,医疗团队结合患者实际情况,与患方共同商议后提出“放置曼月乐环”的替代治疗方案。曼月乐环作为一种含有孕激素的宫内节育器,能够通过缓慢释放孕激素,促使子宫内膜变薄,进而有效减少月经量,达到预防月经期再次大出血的目的。患者接受该治疗方案后,术后出血情况逐渐停止,身体状况逐步恢复,最终顺利出院。

## 3 讨论

凝血因子Ⅶ缺乏症作为一种常染色体隐性遗传疾病,自 1951 年被首次报道后,便以其极低的患病率(约 1/500000)及复杂的临床表现,成为罕见病研究领域的重难点之一。其发病机制主要源于患者体内凝血因子Ⅶ生成不足或功能异常,致使凝血反应在起始阶段就受阻,难以形成正常血凝块。这类疾病在近亲结婚较为普遍的地区相对高发,且存在多种遗传及后天获得的可能模式,既可能与其他凝血因子缺乏症相伴遗传,又可能因肝脏疾病、维生素 K 缺乏或特定药物(如 Coumadin)的使用而后天引发<sup>[1]</sup>,这无疑极大地增加了诊断的难度与复杂性。

临床上, FⅦ缺乏症的表型以出血为主要特征,但表现形式极为多样。先天性患者可能在出生后短短 6 个月内,就因胃肠道或中枢神经系统的严重出血而被确诊<sup>[2]</sup>;病情较重者,关节、肌肉出血,频繁瘀伤、术后出血,以及口鼻、生殖器、泌尿道等部位的自发性出血屡见不鲜,女性患者还常常饱受月经过多的困扰。值得注意的是, FⅦ因子活性水平与出血严重程度之间并没有直接的、必然的关联,即便活性处于极低水平,临床症状与血友病相似,在采用重组 FⅦ治疗时,也需要全方位考量患者个体情况。

在本病例中, PT 单独延长成为了诊断凝血因子Ⅶ缺乏症的关键线索。然而,要确保这一诊断的准确性,检验人员肩负着至关重要的责任。一方面,必须严谨细致地排除患者用药、标本采集与处理、仪器操作、试剂质量等诸多检验前及检验中的影响因素,以保障 PT 结果真实可靠;另一方面,一旦察觉 PT 异常,需迅速、主动地联合临床医生,结合患者详细的病史与临床表现,及时建议开展Ⅶ因子活性检测等深入检查,为精准诊断筑牢根基,最大程度避免漏诊、误诊情况的发生。这一过程再次强有力地证明了检验人员在整个

临床诊断流程中的枢纽地位,精准无误的检验结果堪称打开疾病诊断大门的关键钥匙。

治疗方面,当前凝血因子Ⅶ缺乏症虽然拥有重组凝血因子Ⅶa 浓缩剂(诺其)、凝血因子Ⅶ浓缩剂、含凝血因子Ⅶ的凝血酶原复合物浓缩剂(PCC)以及新鲜冰冻血浆(FFP)等多种治疗手段<sup>[3]</sup>,但这些方法普遍存在费用高昂的问题,使得众多经济条件欠佳的患者望而却步。就如同本案例中的患者,囿于经济上的限制,无奈放弃了常规的凝血因子替代治疗方案,转而选择放置曼月乐环这一相对经济实惠的替代方式。尽管这一选择在一定程度上控制了出血症状,取得了阶段性疗效,但背后折射出的却是罕见病患者群体在治疗进程中所面临的严峻经济困境。尤其在少数民族聚居的青海西宁地区,受限于相对滞后的经济发展水平与稀缺的医疗资源,此类困境愈发凸显。

面对这一现状,加强少数民族地区医疗保障体系建设已然刻不容缓。从硬件设施与技术提升层面来看,政府需要持续加大对当地医疗卫生事业的资金投入,助力医疗机构突破技术瓶颈,切实具备开展各类罕见病相关检测与诊断工作的能力;从经济帮扶角度出发,构建完备且行之有效的罕见病医疗救助机制迫在眉睫,汇聚政府补贴、社会慈善等多方力量,切实减轻患者沉重的经济负担,确保他们能够在患病的第一时间获得及时、有效的救治;此外,普及罕见病知识、强化居民健康宣教同样不可或缺,通过提升民众对罕见病的认知与预防意识,从源头上降低疾病的发生风险。

深入剖析本病例的诊断环节,凝血因子Ⅶ缺乏症作为常染色体隐性遗传疾病,近亲结婚史为诊断提供了重要的背景线索。实验室检测方面,PT 单独延长结合Ⅶ因子活性检测结果构成了核心诊断依据,但在实际操作过程中,必须时刻警惕并排除药物、标本、仪器、试剂等一系列潜在干扰因素,如此才能确保诊断结果的精准无误。遗传因素在该疾病的诊断中扮演着举足轻重的角色,患者家族近亲结婚的现实情况显著提升了遗传性Ⅶ因子缺陷症的发病风险,在治疗方案的抉择与管理上,因经济原因选择替代治疗方案,其治疗效果相对有限,且存在感染风险。因此,在为患者制定治疗方案时,必须综合考量病情严重程度、经济条件、治疗效果预期

等多方面因素,量体裁衣。对于病情复杂、危重的患者,联合运用多种治疗方法或许是更为明智的选择;而对于像本病例中经济条件较差的患者,则可优先考虑相对经济实惠的治疗方案。同时,建立完善的长期随访制度对于保障患者的预后质量至关重要。

从更宏观的研究视角来看,青海西宁地区发现的这例少数民族罕见病具有不可估量的独特价值<sup>[4]</sup>。一方面,它为罕见病研究领域注入了新的活力,开启了全新的研究视角与思路。以凝血因子Ⅶ缺乏症为例,不同民族在该疾病的表现形式、遗传特质等方面或许存在差异,通过深入研究这一病例,有望进一步挖掘这些潜在差异,为罕见病的精准诊断与个性化治疗提供更为坚实的依据<sup>[5]</sup>。另一方面,该病例丰富了罕见病研究的内涵,为相关领域的后续学术探索提供了崭新的素材与方向。构建多民族特色基因数据库,洞察遗传致病因素,立足青海汉族、藏族、回族、撒拉族等多民族聚居格局,开展大规模、长期家系追踪随访工作,深挖各民族独特遗传演化脉络,收集整理基因样本与信息,建成专属基因数据库;借助数据库精准捕捉地域特有高频突变与变异图谱,深入解析如撒拉族高发率与近亲婚配间关联,突破国际普适但缺乏地域针对性数据库局限,高效锁定本土患者基因异常,为精准诊疗提供遗传层面支撑。

回归临床实践层面,这例罕见病的诊断与治疗过程无疑为广大临床医生积累了宝贵的经验财富。在诊断方面,以PT 单独延长为突破口,结合系统全面的实验室检查与细致入微的临床症状分析,总结出一套行之有效的诊断方法与流程,为今后及时发现、精准诊断类似凝血异常病症提供了范例。在治疗方面,输注凝血酶原复合物、补充维生素 K 和铁剂,以及放置曼月乐环等治疗方案,拓宽了临床治疗的思路与选择,全方位提升了医疗服务水平,为更多患者带来了康复的希望之光。

综上所述,本病例研究无论是对于深化罕见病的科学认知,优化诊疗流程,还是强化少数民族地区医疗保障体系建设,均具有多维度、全方位的重大意义,有望为罕见病领域的持续发展与突破积累宝贵经验,推动医学进步,为患者点亮希望的灯塔。

#### 参考文献:

- [1]Mariani G, Bernardi F. Factor Ⅶ deficiency[J]. Semin Thromb Hemost, 2009, 35 (4): 400-406.
- [2]Peyvandi F, Mannucci PM. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment[J]. Thromb Haemost, 2009, 101 (1): 98-105.
- [3]Franchini M, Lippi G. Treatment of congenital factor Ⅶ deficiency[J]. Blood Transfus, 2010, 8 (2): 101-106.
- [4]Shaheen M, Taher A, Badawy S, et al. Prevalence and clinical manifestations of inherited bleeding disorders in the Egyptian population[J]. Haemophilia, 2010, 16 (3): 463-469.
- [5]中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国罕见病防治联盟血友病协作组. 罕见出血性疾病诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40 (3): 185-196.