

# 124 例遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症患者基因型与临床表型

王安资,陈 姝<sup>△</sup>

重庆医科大学附属第二医院血液内科,重庆 400010

**摘要:****目的** 探讨 124 例遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症患者基因型、临床表型及二者间的关系。**方法** 从 PubMed、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库(CBM)搜集 1981—2019 年全部关于凝血因子Ⅶ缺陷症的文献,并筛选出符合标准的共计 124 例患者的临床资料进行回顾性分析。**结果** 124 例凝血因子Ⅶ缺陷症患者共有 57 种基因突变,高危出血基因型有 Arg304Trp、Thr359Met、His408Gln、IVS5-1G>A、Arg277Cys、Arg152Leu、Tyr128Cys、Arg364Gln、27/28delCT、11520/11521insT、11487-9CCCdelC、26/27delTC;在纯合子患者中,出现中枢神经系统出血的是 IVS5-1G>A、IVS6-1G>A 基因型者;出现消化道出血的是 IVS5-1G>A、Thr359Met、27/28delCT 基因型者;出现关节血肿的是 26/27delTC、Tyr128Cys 基因型者。出血程度与构成基因的合子型有关( $P=0.040$ );杂合子与纯合子的出血程度差异有统计学意义( $P=0.036$ )。出血程度与凝血酶原时间(PT)、凝血因子Ⅶ活性(FⅦ:C)无关( $P=0.320、0.326$ )。**结论** 遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症在我国目前有 57 种凝血因子Ⅶ基因突变,12 种高危出血基因型,出血程度与合子型有关,杂合子患者出血程度轻,纯合子患者出血程度重,出血程度与 PT、FⅦ:C 无关。

**关键词:**遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症; 基因型; 临床表型

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)22-3233-04

## Genotype and clinical phenotype of 124 patients with hereditary coagulation factor Ⅶ deficiency

WANG Anzi, CHEN Shu<sup>△</sup>

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

**Abstract:****Objective** To investigate the genotype, clinical phenotype and the relationship between 124 patients with hereditary coagulation factor Ⅶ (FⅦ) deficiency. **Methods** All clinical data on hereditary FⅦ deficiency from 1981 to 2019 were collected from the Pubmed, China National Knowledge Infrastructure(CNKI), Weipu Chinese Science, Technology Journal Database and Wanfang Date Knowledge Platform and Chinese Biomedical Literature Database (CBM), and 124 cases of the clinical data meeting the criteria were selected for retrospective analysis. **Results** There were 57 FⅦ gene mutations in 124 patients with hereditary FⅦ deficiency, the high-risk bleeding genotypes were Arg304Trp, Thr359Met, His408Gln, IVS5-1G>A, Arg277Cys, Arg152Leu, Tyr128Cys, Arg364Gln, 27/28delCT, 11520/11521insT, 11487-9CCCdelC, 26/27delTC. For homozygous patients, the genotypes of central nervous system bleeding were IVS5-1G>A, IVS6-1G>A; the genotypes of gastrointestinal bleeding were IVS5-1G>A, Thr359Met, 27/28delCT; the genotypes of joint hematoma were 26/27delTC, Tyr128Cys. The degree of bleeding was related to different zygosity of genes( $P=0.040$ ), and the degree of bleeding between heterozygous and homozygous patients was statistically significant( $P=0.036$ ). The degree of bleeding was not related to PT and FⅦ:C ( $P=0.320, 0.326$ ). **Conclusion** There were 57 FⅦ gene mutations and 12 high-risk bleeding genotypes for hereditary FⅦ deficiency in China. The degree of bleeding was related to zygosity. The bleeding degree of heterozygous patients was mild, while homozygous patients was severe. The degree of bleeding was unrelated to PT and FⅦ:C levels.

**Key words:** hereditary coagulation factor Ⅶ deficiency; genotype; clinical phenotype

遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症是由编码凝血因子Ⅶ的基因发生基因突变引起的一种罕见的常染色体隐性遗传病,发病率约为 1/50 万<sup>[1]</sup>。目前国内相关文献集中在个案报道,主要探讨的是个别病例发病的分

子机制及其与临床表型的关系。本研究归纳了 1981—2019 年关于凝血因子Ⅶ缺陷症的全部文献报道,旨在系统性地总结迄今为止我国凝血因子Ⅶ的基因型、临床表型特征及二者间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 搜集 1981—2019 年发表在中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed 关于中国遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症的报道,共计 71 篇文献;排除数据不完整及重复发表的文献后,确定符合本文研究标准的文献为 31 篇<sup>[2-32]</sup>。

1.2 方法 依据病例资料进行回顾性分析。收集包括性别、年龄、居住地、出血症状、外伤史、家族史,以及相关实验室检验结果,如凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血因子Ⅶ活性(FⅦ:C)等资料。病例入选标准为 PT 延长(正常范围 11~13 s, >16 s 为 PT 延长)、APTT 正常(正常范围 34~40 s, >50 s 为 APTT 延长)、FⅦ:C 水平降低(正常值为 103.0%±17.3%)。排除标准:原始资料数据不完整;重复发表的文献;原始资料未公开。出血症状包括中枢神经系统出血、消化道出血、关节血肿、月经过多、血尿、牙龈出血、鼻衄、易发性瘀斑、手术出血<sup>[1]</sup>。出血程度的判断:(1)重度,中枢神经系统出血和(或)消化道出血和(或)关节血肿;(2)中度,≥3 种症状(中枢神经系统出血、消化道出血、关节血肿除外);(3)轻度,1~2 种症状(中枢神经系统出血、消化道出血、关节血肿除外)<sup>[33]</sup>。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行统计处理;计数资料采用频数表示,非正态分布计量资料采用  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示,组间比较采用秩和检验,两两比较采用 Bonferroni 校正显著性水平后进行比较, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症基因突变类型 124 例遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症患者中,检测出 57 种不同的凝血因子Ⅶ基因突变。有 5 例及以上的基因突变为 Arg304Trp(16 例)、His348Gln(13 例)、Thr359Met(9 例)、His408Gln(9 例)、IVS6-1G>A(8 例)、Cys329Gly(8 例)、IVS5-1G>A(7 例)、Arg277Cys(5 例)、IVS1a+5G>A(5 例);有 4 例的为 Arg337Cys、Arg304Gln、Arg152Leu、Cys389Gly、Tyr128Cys、Phe40Cys;有 3 例的为 Gly343Ser、27/28delCT、Arg152Gln、IVS6+1G>T、Arg364Gln;有 2 例的为 Thr241Asn、11520/11521insT、Phe388Cys、Arg413Gln、Arg75Met、IVS5+1G>A、11487-9CCCdelC、Trp40Cys;有 1 例为 1261delA(Ile421Serfs)、Cys61-Term、Ser269Pro、11591/11592insT、Lys341Glu、Gln426stop、Ser250Phe、Arg337His、Gly406Asn、Gly343Asp、Arg350Cys、Thr419Met、26/27delTC、5078/5079delCT、Leu12Arg、8401C-THis、80/81delCT、Arg439Ser、Gln100Leu、Thr181Asn、Met306Val、Glu76Gln、Ile213Asn、

Glu280Ala、IVS7+1G>T、Tyr417stop、Tyr424stop、Val400Leu、Trp284Gly。基因突变位点出现频次依次为启动子(11 次)、内含子 1(5 次)、内含子 5(7 次)、内含子 6(11 次)、内含子 6(3 次)、外显子 1(6 次)、外显子 2(2 次)、外显子 3(3 次)、外显子 4(3 次)、外显子 5(4 次)、外显子 6(7 次)、外显子 7(1 次)、外显子 8(103 次)、外显子 9(12 次)。

2.2 临床表型分布 无症状 46%,鼻衄 19%,皮下出血 20%,牙龈出血 14%,月经过多 10%,血尿 3%,手术出血 5%,消化道出血 4%,关节血肿 8%,中枢神经系统出血 2%。

2.3 基因突变类型与临床表型的关系 纳入研究的 27 例纯合子患者出现了 16 种不同的突变,表现为无症状或轻度出血的纯合子患者基因型有:Arg304Trp、Arg277Cys、Cys329Gly、Cys389Gly、His408Gln、5078/5079delCT、His348Gln、Arg337Cys、Gly343Ser。出现中枢神经系统出血的纯合子患者基因型为 IVS5-1G>A、IVS6-1G>A。出现消化道出血的纯合子患者基因型为 IVS5-1G>A、Thr359Met、27/28delCT。出现关节血肿的纯合子基因型为 26/27delTC、Tyr128Cys。

2.4 临床表型影响因素

2.4.1 临床表型与合子型关系 出血程度与构成基因的合子型有关( $H=6.463, P=0.040$ ),见表 1。杂合子与纯合子患者的出血程度比较,差异有统计学意义(调整后  $P=0.036$ ),杂合子患者出血程度轻,纯合子患者出血程度较重。杂合子与复合杂合子,复合杂合子与纯合子患者的出血程度比较,差异无统计学意义(调整后  $P=1.000, 0.179$ )。

表 1 出血程度与合子型的关系(n)

| 临床表型  | 无症状 | 轻度出血 | 中度出血 | 重度出血 | 合计 |
|-------|-----|------|------|------|----|
| 杂合子   | 21  | 12   | 1    | 4    | 38 |
| 复合杂合子 | 27  | 19   | 7    | 6    | 59 |
| 纯合子   | 9   | 6    | 3    | 9    | 27 |

2.4.2 临床表型与凝血功能的关系 秩和检验显示,出血轻重程度与 PT、FⅦ:C 无关( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 出血轻重程度与凝血功能的关系[ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]

| 项目 | PT(s)           | FⅦ:C(%)       |
|----|-----------------|---------------|
| 轻度 | 36.3(23.0~58.6) | 2.0(0.5~54.0) |
| 中度 | 39.0(36.1~60.0) | 2.0(0.49~4.0) |
| 重度 | 40.5(28.2~60.0) | 1.8(0.2~5.5)  |
| H  | 6.911           | 2.240         |
| P  | 0.32            | 0.326         |

3 讨 论

遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症是凝血因子Ⅶ基因发

生突变,影响凝血因子Ⅶ合成和(或)分泌,造成其活性和(或)水平不同程度降低的一种罕见的常染色体隐性遗传病。凝血因子Ⅶ基因位于第 13 号染色体长臂 3 区 4 带(13q34),由 9 个外显子和 8 个内含子组成<sup>[3]</sup>。成熟的凝血因子Ⅶ是由 406 个氨基酸残基组成的单链糖蛋白,分为 4 个结构(功能区): $\gamma$ -羧基谷氨酸(Gla)区、2 个表皮生长因子区(EGF)和 1 个催化区(激活区和蛋白酶区)。凝血因子Ⅶ mRNA 的选择性剪接可生成含 38 或 60 个氨基酸的前导序列,由外显子 1a 或 1b 编码,而肝脏中 90%凝血因子Ⅶ转录本不存在外显子 1b,因此,前导序列多数情况下为 38 个氨基酸。外显子 2 和 3 编码部分前肽及 Gla 区,外显子 4 和 5 编码 2 个 EGF 区,外显子 6~8 编码催化区。

遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症患者大多数表现为无症状,少部分严重者表现为消化道及颅内出血,个别患者临床表现不典型,以血栓形成、肾上腺出血、黄体破裂、玻璃体出血等为表现。在对遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症患者进行终身出血倾向分层时,发现 50.5%始终表现为无症状,33.7%患者有轻微出血史,15.8%患者存在大出血史<sup>[5]</sup>,与本文结果相一致。文献[2]报道的 12 例颅内出血患者均为年龄<6 个月婴儿,且仅有 2 例存活,预后差。临床上如发生重度出血,且 PT 延长,APTT 正常,应用维生素 K 治疗不能纠正时,需考虑遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症可能,并及时治疗预防颅内出血及消化道出血,改善预后。

目前,国际上已报道的遗传性凝血因子Ⅶ基因突变有 200 余种,包括错义、无义、启动子、剪接位点、小插入、缺失突变 6 种突变,大多数以错义突变为主<sup>[34]</sup>,约 70%。我国基因突变位点以外显子 8 发生突变居多,其次依次为外显子 9、内含子 6、启动子。本文纳出迄今我国出现的所有基因突变类型共计 57 种,总结出 9 种突变热点基因:Arg304Trp、His348Gln、Thr359Met、His408Gln、IVS6-1G>A、Cys329Gly、IVS5-1G>A、Arg277Cys、IVS1a+5G>A。HERMANN 等<sup>[1]</sup>研究显示,中欧、拉丁美洲、美国等区域突变热点基因主要为 Ala294Val、404delC、Gly375Glu、Met298Ile,以上基因突变在我国目前均未出现,表明凝血因子Ⅶ缺陷症基因突变类型可能存在地区及人种差异,具体机制有待进一步研究。

本文总结出我国 57 种基因型与临床表型关系,出现重度出血的基因型有:Arg304Trp、Thr359Met、His408Gln、IVS5-1G>A、Arg277Cys、Arg152Leu、Tyr128Cys、Arg364Gln、27/28delCT、11520/11521insT、11487-9CCCdelC、26/27delTC,并将以上基因型定为高危出血基因型。纯合性突变临床出血症状相对严重,其中重度出血的纯合突变有:IVS5-1G>A、IVS6-1G>A、26/27delTC、Thr359Met、Tyr128Cys。在大多数情况

下,一个特定的纯合突变患者只表现出一种重度出血症状,国外文献发现 Gly375Glu、Ala294Val、404delC 出现两种严重出血<sup>[1]</sup>,而在本文中 IVS5-1G>A 也出现了颅内出血及消化道出血两种出血,此类型为极高危出血基因型,应引起高度重视。本文中绝大多数凝血因子Ⅶ基因突变均来自于家族遗传,在日后临床诊疗中,对检测出以上高危出血基因型的患者,应完善家族遗传系谱基因检测,有异常者密切随访,有条件建议短期应用新鲜冰冻血浆、重组活化凝血因子Ⅶ等预防治疗以改善患者预后。

本文结果说明,临床出血严重程度不仅与基因型有关,也与构成基因的合子型有关。一般而言,杂合子患者出血程度轻,纯合子患者出血程度重。HERMANN 等<sup>[1]</sup>研究发现 499 例杂合患者中,81%无症状,19%表现为黏膜和皮肤出血等轻度出血,与本文结论相一致。但临床出血轻重程度与 PT、FⅦ:C 无关( $P=0.320,0.326$ ),凝血功能指标主要为诊断提供参考。临床上对于 PT 延长,APTT 正常,FⅦ:C 水平降低的患者,应完善基因检测,这对重度出血患者的诊疗、手术患者的术前准备及术中、术后出血的预防、携带有凝血因子Ⅶ基因突变家系的遗传咨询、新生儿的产前诊断有一定价值。

综上所述,本文归纳出目前我国的 9 种凝血因子Ⅶ热点突变基因,12 种高危出血基因型,对日后遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症的诊断、基因治疗及预后判断具有一定价值。出血程度与基因型、合子型有关,杂合患者出血程度轻,纯合患者出血程度重,出血程度与 PT、FⅦ:C 无关。随着经济水平提高及基因检测的普及,会出现更多新的基因突变类型,也会有新的不同临床表型,尚需临床进一步探讨研究和归纳总结。

## 参考文献

- [1] HERRMANN F H, WULFF K, AUERSWALD G, et al. Factor Ⅶ deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene[J]. Haemophilia, 2009, 15(1): 267-280.
- [2] 梁伟玲, 韦红英, 林发全, 等. 遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症两家系基因分析[J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(11): 817-820.
- [3] 金艳慧, 王明山, 郑芳秀, 等. 九例遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症患者的分子发病机制与临床特性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29(4): 404-407.
- [4] 丁秋兰, 王鸿利, 王学锋, 等. 10 例遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症分子发病机制与临床特性分析[J]. 中国实验诊断学, 2003, 7(5): 374-378.
- [5] 胡雪莹, 焦卫云, 鲍扬漪, 等. 遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症患者成功分娩一例报告暨文献复习[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(1): 45-48.
- [6] 江明华, 王兆钺, 余自强, 等. 一种致遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症的新突变(Ser250Phe)的鉴定与功能分析[J]. 中华

- 医学遗传学杂志, 2013, 30(2): 152-156.
- [7] 江明华, 王兆钺, 余自强, 等. 四个遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症家系的基因与表型分析[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(3): 147-152.
  - [8] 金莱, 王香梅, 丁磊, 等. 一个遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症家系的基因与表型分析[J]. 诊断学理论与实践, 2005, 4(6): 444-446.
  - [9] 金艳慧, 杨丽红, 张锋, 等. 一例复合杂合突变导致的遗传性凝血因子Ⅷ缺陷症患者的临床与遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(10): 1006-1009.
  - [10] 金艳慧, 王莹宇, 郝秀萍, 等. 一个遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症家系的 F7 基因突变分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(2): 222-225.
  - [11] 刘珊, 张敬宇, 李峥嵘, 等. 一个遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症家系 F7 基因信号肽区 L12R 和 3' 非翻译区 c11814-in-sAA 复合性突变与表型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2): 508-515.
  - [12] 陆一一, 丁秋兰, 戴菁, 等. 9 例遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症患者的基因诊断与表型分析[J]. 检验医学, 2016, 31(4): 275-281.
  - [13] 阮玉凤, 梁茜, 孙璟, 等. 8 例遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症患者基因诊断与临床特征分析[J]. 诊断学理论与实践, 2014, 13(1): 44-48.
  - [14] 苏正仙, 张慧斐, 金艳慧, 等. 纯合子 Cys329Gly 导致的遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症家系基因突变分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(8): 21-23.
  - [15] 覃骏. 一例遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症家系基因突变及其临床表型关系的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
  - [16] 徐容. 一例遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症家系的基因突变及其临床表型分析[D]. 泸州: 西南医科大学, 2016.
  - [17] 唐兰艳. p. Thr241Asn 及 c. 681+1G>T 复合杂合突变导致遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
  - [18] 涂传清, 邓春艳, 吴建曾, 等. 一个新的双重杂合突变 Met306Val 和 Thr181Asn 导致的遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(2): 124-127.
  - [19] 王岱岳. 九例遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症患者的分子发病机制[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(20): 77.
  - [20] 朱钱迎, 江明华, 舒旷怡, 等. 遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症患者的基因诊断与表型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(3): 904-910.
  - [21] 李帆帆, 柳洁, 朱钱迎, 等. 两个遗传性凝血因子Ⅶ缺陷家系的表型及基因型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(3): 221-224.
  - [22] 郭志萍, 郭建利, 武瑞红, 等. 一个遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症家系的基因诊断和生物信息学分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(2): 163-165.
  - [23] 郭超, 高丽, 李振玲, 等. 遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症 1 例[J]. 中日友好医院学报, 2018, 32(4): 249-250.
  - [24] 彭薇, 张树欣, 刘欣, 等. 一个遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症家系的基因突变分析及产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 32(3): 357-360.
  - [25] 郑雷, 郝胜菊, 陈雪, 等. 遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症一家系基因突变分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(44): 3500-3502.
  - [26] 郑卫东, 刘艳辉, 陈志红, 等. 遗传性凝血因子Ⅶ缺陷症家系中 R152Q 及 IVS6+1G-T 突变的鉴定[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(1): 60-63.
  - [27] 乔明吟. 纯合子 IVS6-1 突变导致遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症 1 例[J]. 河南医学研究, 2018, 27(13): 2363-2364.
  - [28] HAO X P, CHENG X L, WANG Y Y, et al. A novel gene insertion combined with a missense mutation causing factor Ⅶ deficiency in two unrelated Chinese families[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26(6): 687-690.
  - [29] AU W Y, LAM C K, CHAN E C, et al. Two novel factor Ⅶ gene mutations in a Chinese family with factor Ⅶ deficiency[J]. Br J Haematol, 2000, 111(1): 143-145.
  - [30] LIU H, WANG H F, CHENG Z P, et al. Phenotypic and genotypic characterization of four factor Ⅶ deficiency patients from central China[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26(4): 408-413.
  - [31] HAO X P, CHENG X L, YE J J, et al. Severe coagulation factor Ⅶ deficiency caused by a novel homozygous mutation (p. Trp284Gly) in loop 140s[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2016, 27(4): 461-463.
  - [32] ZHANG T, SUN L, MENG Y. A novel homozygous missense mutation in the factor Ⅶ gene of severe factor Ⅶ deficiency in a pedigree: a description of two cases[J]. Haemophilia, 2013, 19(5): 298-300.
  - [33] MARIANI G, HERRMANN F H, DOLCE A, et al. Clinical phenotypes and factor Ⅶ genotype in congenital factor Ⅶ deficiency[J]. Thromb Haemost, 2005, 93(3): 481-487.

(收稿日期: 2020-02-10 修回日期: 2020-07-05)