

遗传性凝血因子 VII 缺乏症一例

赵婷, 刘安生, 王华

西安市儿童医院血液肿瘤科, 陕西 西安 710003

【关键词】 遗传性凝血因子 VII 缺乏症; 隐性遗传; 颅内出血

【中图分类号】 R394 【文献标识码】 D 【文章编号】 1003-6350(2020)04-0536-03

遗传性凝血因子 VII 缺乏症是由 FVII 基因突变所致的一种常染色体隐性遗传性疾病, 发病率极低, 临床表现为出血异常。临床出血表现为异质性, 从无任何症状到严重的颅内出血。本病临床罕见, 现将一例报道如下:

1 病例简介

患儿男, 30 d, 因“发热、呕吐 4 d, 精神差 2 d”于 2017 年 10 月 13 日入我院。患儿系 G1P1 足月顺产, 出生体质量 3.8 kg, 出生时否认窒息、抢救史。父母非近亲结婚, 无家族史。入院前 4 d 出现发热, 体温波动于 37.8℃~39.0℃, 伴喷射性呕吐, 精神差, 烦躁不安, 无抽搐。入院查体: 神志清楚, 精神反应差, 面色苍白, 全身皮肤黏膜无皮疹及出血点, 浅表淋巴结未触及肿大, 呼吸平稳, 前囟 2.0 cm×2.0 cm, 隆起, 张力高, 心肺腹无异常, 双侧巴氏征阳性。头颅 CT 示: 左侧额颞部、双侧顶部硬膜下血肿, 左侧颞部蛛网膜下腔出血, 左侧脑肿胀, 右侧顶部头皮血肿(见图 1)。血常规示: 白细胞(WBC) 18.02×10⁹/L ↑, 中性粒细胞绝对值(NEUT #) 9.0×10⁹/L ↑, 中性粒细胞百分比(NEUT) 50.1% ↑, 淋巴细胞百分比(LYMPH) 38.6% ↓, 红细胞(RBC) 2.19×10¹²/L ↓, 血红蛋白(HGB) 67.2 g/L ↓, 血小板(PLT) 594×10⁹/L ↑。凝血示: 凝血酶原时间(PT) 40 s ↑ (参考值 12~14 s), 部分凝血活酶时间(APTT) 43.20 s ↑ (参考值 28~44 s), 遗传性凝血因子: FVII 3.9% ↓ (参考值 70%~120%), FVIII 78.2%, FIX 59.8%, FX 179.6%, FXI 57.9%, FXII 45.7%。治疗予以头孢曲松钠抗感染, 输注人凝血酶原复合物及维生素 K₁ 止血, 输注红细胞悬液纠正贫血等。21 d 后患儿复查头颅 CT 颅内出血明显吸收, 精神反应恢复正常, 予出院。间隔 2 d 后患儿

无明显诱因再次因“喷射性呕吐”入院, 查头颅 CT 再次提示颅内出血并脑疝形成。查体: 嗜睡状, 面色苍白, 前囟张力高, 双侧瞳孔不等大, 右侧约 3 mm, 对光反应迟钝, 左侧约 2 mm, 对光反应欠佳, 心肺腹无异常, 双侧巴氏征阳性。入院后间断抽搐, 持续约半分钟至 1 min, 表现为左侧肢体不自主抖动, 伴有口角抽动, 抽搐缓解后患儿呈嗜睡状。治疗上: 输注人凝血酶原复合物、重组 FVII 因子及降颅压、输注红细胞悬液纠正贫血等。凝血示: PT 48.2 s ↑, APTT 41.5 s ↑, FVII 3.7% ↓, 血常规示: WBC 11×10⁹/L, NEUT # 5.0×10⁹/L ↑, NEUT 45.4%, LYMPH 54.6%, RBC 2.02×10¹²/L ↓, HGB 59.2 g/L ↓, PLT 285×10⁹/L。同时基因检测回报该患儿 F7 基因的第 5 号内含子和第 9 号外显子上各发生一杂合突变, c.430+1G>A 和 c.1261delA, 两个突变分别来自于其父亲和母亲, 诊断遗传性凝血因子 VII 缺乏症(表 1、图 2、图 3), 告知病情后家长放弃治疗出院。

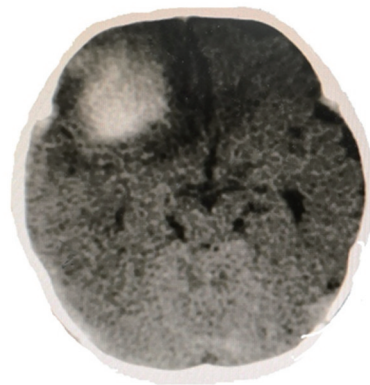


图 1 颅内出血 CT 表现

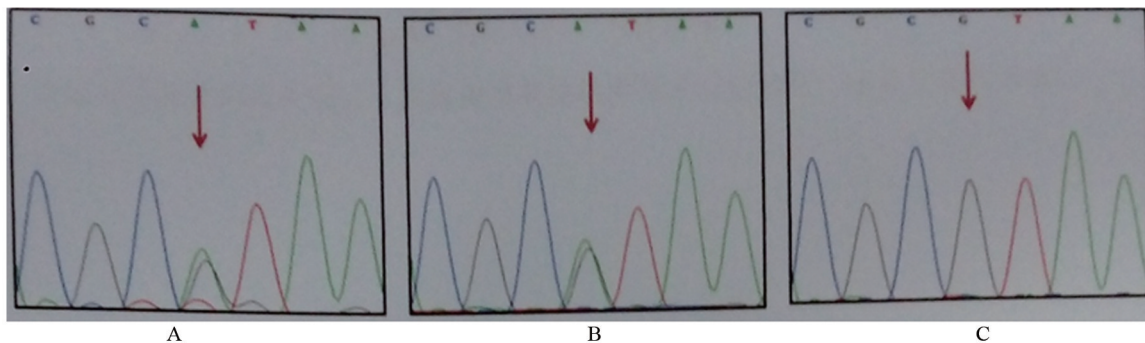


图 2 F7 基因 c.430+1G>A 突变检测的测序峰图, 红色箭头所指为突变位点

注: A, 受检者; B, 受检者父亲; C, 受检者母亲。

通讯作者: 赵婷, E-mail: 279754271@qq.com

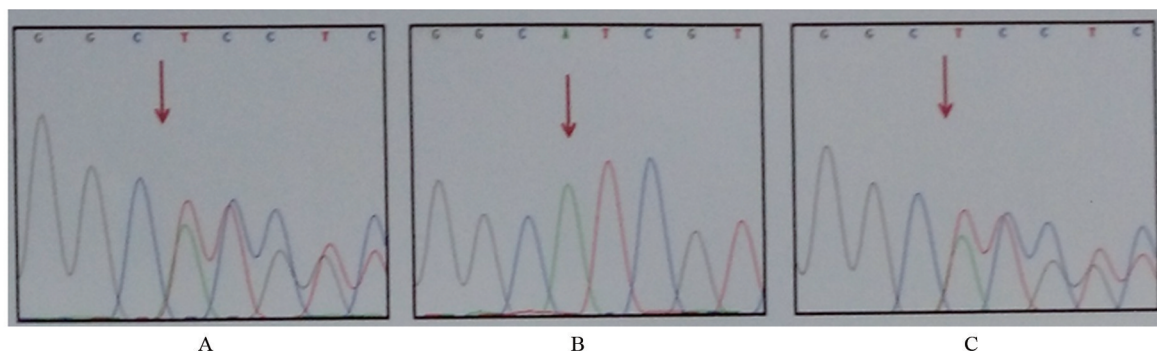


图3 F7基因c.1261delA突变检测的测序峰图,红色箭头所指为突变位点

注:A,受检者;B,受检者父亲;C,受检者母亲。

表1 受检者F7基因突变检测结果

核苷酸改变	蛋白质改变	突变位置	杂合/纯合	遗传方式	突变类型	变异来源
NM-00131.4c.430+1G>A	-	IVS5	杂合	AR	剪切突变	父亲
NM-00131.4c.1261delA	p.IIe421Ser	E9	杂合		剪切突变	母亲

2 讨论

1951年ALEXANDER等^[1]首次报道了遗传性凝血因子FⅦ缺乏症,流行病学表明其男女患病率无明显差异,发病率为1/300 000~1/500 000,大多于新生儿期发病,不超过6个月龄。FⅦ是外源性凝血途径的重要组成部分,在肝脏中合成,以49 kDa的单链糖蛋白形式分泌,是一种维生素K依赖的凝血因子。人FⅦ基因位于13号染色体长臂(13q34),紧靠凝血因子X基因上游28 kb的位置,长度为12 850 bp,mRNA长3 141 bp,cDNA长2 462 bp,由9个外显子和8个内含子组成^[2]。国际目前已报道的遗传性FⅦ缺乏的基因突变有287种(2014.4 FⅦ基因突变数据库),FⅦ基因突变包括错义、无义、剪切位点、启动子、小的插入或缺失等6种,其中错义突变占70%、缺失突变占10%、剪切位点突变占9%、启动子突变占6%^[3]。

遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症的临床出血严重程度主要取决于基因突变数量、突变位点对FⅦ功能的影响程度和基因多态性等,与FⅦ的活性并不相关^[4-5]。2009年HERRMANN等^[5]对717例分别来自于欧洲和拉丁美洲的遗传性FⅦ功能缺陷症的患者研究中发现73例纯合子突变,145例复合杂合子突变和499例杂合子突变,不同的突变类型总共131种。单纯杂合子突变几乎不引起出血表现,其FⅦ活性一般为16%~32%;而纯合性和复合杂合性突变患者临床常出现严重出血(颅内出血及胃肠出血),危及生命,其FⅦ活性为1%~5%^[6-7]。

该例患儿经PCR-Sanger测序方法检测到F7基因的第5号内含子和第9号外显子上各发生一杂合突变,c.430+1G>A和c.1261delA,两个突变分别来自于其父亲和母亲,这两个位点的致病性在HGMD数据库及相关文献均未见报道。c.430+1G>A突变发生在F7基因的第5号外显子的剪切位点处,经过

www.mutationtaster.org/网站预测其很有可能致病。c.1261delA突变发生在F7基因的第9号外显子上,该缺失突变可以引起蛋白质过度翻译,使得F7基因编码的蛋白质氨基酸数量从467个变为495个,影响蛋白正常功能的发挥,经过http://www.mutationtaster.org/网站预测其很有可能致病。家系验证结果显示受检者父亲和母亲分别携带c.430+1G>A和c.1261delA,符合遗传共分离规律。本例患儿基因突变系复合杂合性突变,测得FⅦ活性<5%,且并发多次严重的颅内出血,与文献中学者研究所得结论一致。

遗传性凝血因子Ⅶ缺乏症治疗方面主要依靠输注新鲜血浆、人凝血酶原复合物及重组FⅦ因子替代治疗^[8],替代治疗各有优缺,由于FⅦ半衰期很短,仅3~4 h,需要频繁补充。血浆输注不但能导致输血相关疾病,还可能增加患儿尤其是小婴儿的循环负担,而凝血酶原复合物的输注会带入不必要的凝血因子,重组FⅦ因子非常有效且注射方便,社区医院及家庭治疗均可给药,但缺点是价格较高,家庭经济负担重,治疗依存性差。基因治疗仍需医学工作者努力突破。

本例患儿发病早且出血重,生后1个月龄即出现颅内出血,凝血功能提示PT延长,APTT正常,查FⅦ因子活性明显减低,后经基因检测发现FⅦ基因突变位点,本例突变位点文献未见报道,因此可纳入基因突变库,为该病的研究提供依据。对于此类患儿,医务人员在凝血因子活性检测的同时应尽早完善基因检测及家系验证。先天性遗传性FⅦ缺乏症属遗传性出血性疾病,目前以替代治疗为主,无根治办法。因此,基因诊断及家系验证意义重大,在“以人为本”的现代社会,只有实现优生优育,全民健康才能有保障。

预见性护理措施在经皮微创胸腔置管闭式引流术后结核性渗出性胸膜炎患者中的应用

王玉英, 郭苗, 汪晓琳

安康市中心医院传染科, 陕西 安康 725000

【摘要】 目的 研究预见性护理措施在经皮微创胸腔置管闭式引流术后结核性渗出性胸膜炎患者中的应用效果。**方法** 选择2016年6月至2018年6月在安康市中心医院传染科诊治的结核性渗出性胸膜炎患者90例进行研究,按照随机数表法分为观察组和对照组,每组45例。所有患者均经皮微创胸腔置管闭式引流术治疗,对照组采用常规护理措施,观察组采用预见性护理措施。比较两组患者的住院时间、胸水吸收时间、血沉恢复正常时间、护理前后的生活质量问卷(QOL)评分、患者对护理的满意度及并发症发生情况。**结果** 护理后,观察组和对照组患者的住院时间[(16.72±5.54) d vs (23.86±7.38) d]、胸水吸收时间[(10.81±3.23) d vs (14.65±4.17) d]、血沉恢复正常时间[(13.68±3.46) d vs (16.69±5.22) d]和体温恢复正常时间[(2.16±0.65) d vs (3.97±1.06) d]比较,观察组明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);护理前,两组患者的生活质量评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);护理后,观察组和对照组患者的物质生活状态评分[(90.59±1.56)分 vs (84.27±1.22)分]、躯体功能评分[(92.43±2.15)分 vs (87.32±1.32)分]、社会功能评分[(92.16±2.18)分 vs (85.33±1.13)分]和心理功能评分[(90.52±2.09)分 vs (83.37±1.03)分]比较,观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者对护理的满意度为95.56%,明显高于对照组的77.78%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的并发症总发生率为8.89%,明显低于对照组的33.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 预见性护理措施对经皮微创胸腔置管闭式引流术后结核性渗出性胸膜炎患者的并发症预防效果显著,且能改善患者生活质量,值得临床推广应用。

【关键词】 结核性渗出性胸膜炎;皮微创胸腔置管闭式引流;预见性护理;并发症;预防

【中图分类号】 R473.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)04—0538—04

Application of predictive nursing measures in patients with tuberculosis exudative pleurisy after percutaneous minimally invasive thoracic catheter drainage. WANG Yu-ying, GUO Miao, WANG Xiao-lin. Department of Infectious Disease, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To study the preventive effect of predictive nursing measures on complications of percutaneous minimally invasive thoracic drainage in patients with tuberculous exudative pleurisy, and to provide guidance for clinical treatment. **Methods** Ninety patients with tuberculous exudative pleurisy diagnosed and treated in Department of Infectious Disease of Ankang Central Hospital from June 2016 to June 2018 were selected for the study. According to random number table method, they were divided into the observation group and control group, with 45 patients in

基金项目:陕西省安康市科技计划项目(编号:2013AKZD03-22)

通讯作者:郭苗,E-mail:gmiiao1981@qq.com

参考文献

[1] ALEXANDER B, GOLDSTEIN R, LANDWEHR G, et al. Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions [J]. J Clin Invest, 1951, 30(6): 596-608.

[2] O'HARA PJ, GRANT FJ, HALDEMAN BA, et al. Nucleotide sequence of the gene coding for human factor VII, a vitamin K dependent protein participating in blood coagulation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84(15): 5158-5162.

[3] MCVEY JH, BOSWELL E, MUMFORD AD, et al. Factor VII deficiency and the FVIII mutation database [J]. Hum Mutat, 2001, 17(1): 3-17.

[4] LANDAU D, ROSENBERG N, ZIVELIN A, et al. Familial factor VII deficiency with foetal and neonatal fatal cerebral haemorrhage associated with homozygosity to Gly180Arg mutation [J]. Haemophilia, 2009, 15: 774-778.

[5] HERRMANN FH, 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 germ [J]. Haemophilia, 2009, 15(1): 267-280.

[6] ARELLANO-RODRIGO E, GIRONELLA M, NICOLAU I, et al. Clinical management of thrombosis in inherited factor VII deficiency: a description of two cases [J]. Thromb Haemost, 2009, 101(2): 402-404.

[7] MARTY S, BARRO C, CHATELAIN B, et al. The paradoxical association between inherited factor VII deficiency and venous thrombosis [J]. Haemophilia, 2008, 14(3): 564-570.

[8] LAPECORELLA M, MARIANI G. International registry on congenital factor VII deficiency. factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options [J]. Haemophilia, 2008, 14(6): 1170-1175.

(收稿日期:2019-08-12)