

以自发性脑出血为首发表现的遗传性异常纤维蛋白原血症一例

郑文飞¹, 周泽平², 吴崇潇¹, 茶润妹³, 白云^{1*}

¹双江自治县人民医院内分泌科, 云南 临沧

²昆明医科大学第二附属医院血液内科, 云南 昆明

³临沧市中医医院风湿免疫科, 云南 临沧

收稿日期: 2026年8月4日; 录用日期: 2026年8月27日; 发布日期: 2026年9月7日

摘要

目的: 报告1例以自发性脑出血为首发表现的遗传性异常纤维蛋白原血症, 以提高临床对该病罕见严重类型的认识。方法: 回顾性分析1例49岁女性患者的临床资料、凝血功能动态变化、基因检测结果及家系调查情况。结果: 患者以突发意识障碍为首发表现, 头颅CT示左侧基底节巨大血肿, 急诊行开颅血肿清除术。凝血功能示纤维蛋白原活性低于检测下限, 抗原4.93 g/L, 凝血酶时间延长。基因检测示FGA基因c.104G>A (p.R35H)杂合突变, ACMG分级致病。家系调查显示其女儿纤维蛋白原0.43 g/L但无症状。经围手术期纤维蛋白原替代及综合治疗, 病情好转出院, 随访3个月无再出血。结论: 遗传性异常纤维蛋白原血症可长期无症状, 在高血压等诱因下可发生严重自发性脑出血。对出血程度与危险因素不相称的患者, 应及时完善纤维蛋白原活性/抗原比值检测及基因筛查以明确诊断。

关键词

遗传性异常纤维蛋白原血症, FGA基因, 脑出血, 高血压, 家系分析

A Case of Hereditary Dysfibrinogenemia with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage as the Initial Manifestation

Wenfei Zheng¹, Zeping Zhou², Chongxiao Wu¹, Runmei Cha³, Yun Bai^{1*}

¹Department of Endocrinology, Shuangjiang Autonomous County People's Hospital, Lincang Yunnan

²Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

³Department of Rheumatology, Lincang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lincang Yunnan

Received: August 4, 2026; accepted: August 27, 2026; published: September 7, 2026

*通讯作者。

文章引用: 郑文飞, 周泽平, 吴崇潇, 茶润妹, 白云. 以自发性脑出血为首发表现的遗传性异常纤维蛋白原血症一例[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 640-645. DOI: 10.12677/acm.2026.1693090

Abstract

Objective: To report a case of hereditary dysfibrinogenemia presenting with spontaneous intracerebral hemorrhage as the initial manifestation, in order to improve clinical awareness of the rare severe phenotype of this disease. **Methods:** The clinical data, dynamic changes in coagulation function, genetic testing results, and pedigree investigation of a 49-year-old female patient were retrospectively analyzed. **Results:** The patient presented with sudden disturbance of consciousness. Cranial CT revealed a huge hematoma in the left basal ganglia, and emergency craniotomy with hematoma evacuation was performed. Coagulation tests showed that fibrinogen activity was below the lower limit of detection, fibrinogen antigen was 4.93 g/L, and thrombin time was prolonged. Genetic testing revealed a heterozygous mutation of c.104G>A (p.R35H) in the FGA gene, which was classified as pathogenic according to ACMG criteria. Pedigree investigation showed that her daughter had a fibrinogen level of 0.43 g/L but remained asymptomatic. After perioperative fibrinogen replacement and comprehensive treatment, the patient improved and was discharged, with no rebleeding during 3 months of follow-up. **Conclusion:** Hereditary dysfibrinogenemia may remain asymptomatic for a long time but can lead to severe spontaneous intracerebral hemorrhage when triggered by hypertension or other predisposing factors. For patients with hemorrhage severity disproportionate to risk factors, fibrinogen activity/antigen ratio testing and genetic screening should be performed promptly to establish a definite diagnosis.

Keywords

Hereditary Dysfibrinogenemia, FGA Gene, Intracerebral Hemorrhage, Hypertension, Pedigree Analysis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

遗传性纤维蛋白原缺陷症(Congenital Fibrinogen Deficiency, CFD)是由 FGA、FGB 或 FGG 基因突变导致的一类罕见常染色体显性遗传性出血性疾病,全球发病率约 1.1%,亚洲地区约 1% [1]。根据纤维蛋白原血浆水平及功能状态,可分为无纤维蛋白原血症、低纤维蛋白原血症、异常纤维蛋白原血症和低异常纤维蛋白原血症四种类型[2]。其中,异常纤维蛋白原血症以纤维蛋白原抗原水平正常或接近正常而活性显著降低为特征,凝血酶时间延长,纤维蛋白原活性/抗原比值(FIB:C/FIB:Ag)明显降低,诊断需依赖凝血功能检测结合基因分析[3]。

该病临床表现具有高度异质性,约 50%~65%的患者终身无症状,约 20%~25%表现为出血倾向,10%~15%表现为血栓形成[4]。出血表现多为轻度皮肤黏膜出血,严重出血事件如自发性颅内出血相对罕见,更多见于先天性无纤维蛋白原血症,而异常纤维蛋白原血症合并自发性脑出血的病例报道极为少见[5]。FGA 基因 c.104G>A (p.R35H)是异常纤维蛋白原血症中报道频率最高的热点突变之一,该突变位于纤维蛋白肽 A (fibrinopeptide A, FPA) N 端,影响凝血酶对 FPA 的裂解,导致纤维蛋白单体聚合障碍[6]。既往报道显示,携带该突变者多无症状或仅表现为轻度出血,严重出血事件罕见[6]。

高血压是脑出血最常见的获得性危险因素,当基础凝血功能障碍与高血压并存时,二者可能协同削弱止血屏障,显著增加严重出血风险。本文报道 1 例 FGA p.R35H 突变致异常纤维蛋白原血症合并自发

性脑出血患者，该患者既往无出血史，以突发意识障碍为首表现，需急诊行开颅血肿清除术。通过回顾其诊疗经过并结合家系分析，旨在提高临床医师对该突变所致罕见严重表型的认识，并为合并凝血障碍的脑出血患者的围手术期管理提供参考。

2. 病例资料

患者，女性，49岁，因“突发意识障碍伴恶心、呕吐1小时余”于2025年11月9日入院。患者于当日18:50左右无明显诱因突发意识丧失，呼之无应答，伴言语含糊，频繁呕吐咖啡色胃内容物，无肢体抽搐及大小便失禁。19:10到达我院急诊科时呈浅昏迷状态，呼之可睁眼。急诊头颅CT示左侧基底节区脑出血，血肿最大层面约6.4 cm × 3.4 cm，左侧侧脑室受压，中线结构向右偏移(见图1(a))。神经外科会诊后认为具备急诊手术指征，经家属知情同意，急诊行“显微镜下左侧基底节脑内血肿清除术 + 颅骨去骨瓣减压术”，术毕转入ICU。患者既往无牙龈出血、皮下瘀斑、关节出血或出血难止病史，否认高血压、血液病、肝病病史及抗凝药物服用史。父母已故，死因不详；育有1子1女，其姐姐的女儿亦有凝血功能异常史(具体检查结果不详)。

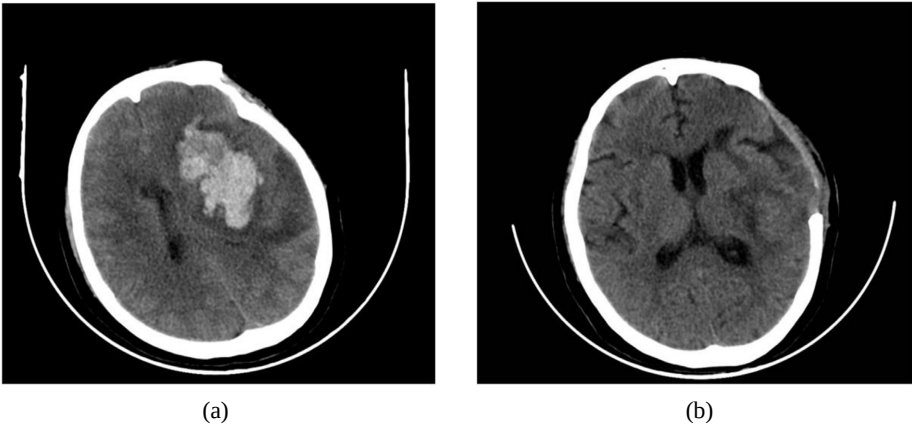


Figure 1. Pre- and post-surgery imaging of the patient's head. (a) Pre-surgery; (b) Post-surgery follow-up
图1. 患者手术前后头颅影像学图像。(a) 手术前；(b) 手术后复查

入院体格检查：血压 197/105 mmHg，体温 36.7℃，脉搏 63 次/分，呼吸 20 次/分。浅昏迷状态，格拉斯哥昏迷评分(GCS)评分 8 分(E3V1M4)，美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 23 分，双侧瞳孔等大等圆，对光反射灵敏，疼痛刺激左侧肢体可见活动，右侧肢体无活动，左侧巴宾斯基征阳性。实验室检查：入院时纤维蛋白原(Clauss 法)活性低于检测下限，纤维蛋白原抗原为 4.93 g/L，凝血酶时间延长。输注新鲜冰冻血浆 300 ml、冷沉淀 5 U 及人纤维蛋白原 4 g 后复查，纤维蛋白原活性回升至 0.96 g/L，但2026年2月1日复查时再次低于检测下限(见表1)。基因检测示 FGA 基因外显子 2 存在 c.104G>A (p.R35H) 杂合突变，ACMG 分级为致病。综合上述结果，诊断为：1) 遗传性异常纤维蛋白原血症；2) 自发性左侧基底节区脑出血；3) 高血压 3 级(很高危组)。

Table 1. Changes in the clotting function test results of patients
表1. 患者凝血功能检测结果变化

项 目	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	TT (s)
2025 年 11 月 9 日	14.4	25.8	****	39
2025 年 11 月 11 日	12.5	26	0.96	23.5

续表

2026 年 2 月 1 日	14	33.1	****	28.9
参考值	9.8~12.1	20~40	2~4	14~21

注：2025 年 11 月 11 日为输注新鲜冰冻血浆(300 ml)、冷沉淀(5 U)及人纤维蛋白原(4 g)后复查的结果。“****”为结果测不出。

术后予持续降压、护胃、抗感染、预防癫痫及营养支持等综合治疗，病情好转后出院。2026 年 1 月 1 日复查头颅 CT 示血肿明显吸收，中线结构恢复(见图 1(b))；2026 年 2 月 1 日复查凝血功能纤维蛋白原仍低于检测下限，但无新发出血表现，未行特殊替代治疗，嘱动态监测凝血功能。家系调查(见图 2)：先证者父母已故，死因不详，无法获取凝血功能及基因检测信息。先证者姐姐的女儿(II-3)自述有“凝血功能异常”史(具体检查结果不详)，本次未能获取其血样进行检测。先证者育有 1 子 1 女，儿子(III-1)凝血功能筛查正常(纤维蛋白原 2.08 g/L)，未行基因检测；女儿(III-2)凝血功能示纤维蛋白原仅 0.43 g/L (见表 2)，但无任何出血、瘀斑或血栓事件史，日常活动正常。因女儿年幼且无症状，暂未行基因检测，计划定期随访复查。

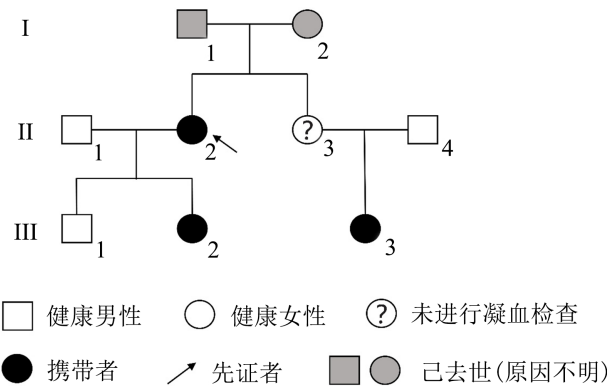


Figure 2. Genetic pedigree diagram of hereditary fibrinogen deficiency in a patient's family
图 2. 患者家系遗传性纤维蛋白原缺陷症遗传系谱图

Table 2. Results of coagulation function tests for patients' children
表 2. 患者子女凝血功能检测结果

项 目	年龄/岁	PT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	TT (s)
患者儿子	14	10.8	29.3	2.08	19.2
患者女儿	8	13.2	31.6	0.43	34.7
参考值		9.8~12.1	20~40	2~4	14~21

3. 讨论

遗传性异常纤维蛋白原血症是因纤维蛋白原分子结构异常导致功能缺陷的一类疾病，其典型实验室特征为纤维蛋白原抗原水平正常或接近正常，而活性显著降低，凝血酶时间延长[1]。本例患者符合上述典型特征，基因检测示 FGA 基因 c.104G>A (p.R35H)杂合突变，该突变位于纤维蛋白肽 A (FPA) N 端第 35 位精氨酸被组氨酸取代，是凝血酶裂解 FPA 的关键区域，突变后纤维蛋白原无法被凝血酶有效转化为纤维蛋白单体，凝块形成障碍。p.R35H 是全球报道最多的异常纤维蛋白原血症热点突变之一[6]，既往文

献多报道携带者无症状或仅表现为轻度出血，严重出血尤其是自发性颅内出血极为罕见[5]。本例患者以左侧基底节巨大血肿为首发表现，需急诊行开颅血肿清除及去骨瓣减压术，这在 p.R35H 突变相关病例中属于罕见严重表型。

本例患者既往无自发性出血史，49 岁以脑出血首次发病，具有明显的“迟发”特征。值得注意的是，患者入院时血压显著升高，而高血压是自发性脑出血最常见的获得性危险因素。高血压致脑出血的主要机制为长期血压升高致脑小血管玻璃样变及急性血压升高时血管壁应力增加。在纤维蛋白原功能正常时，凝血级联可迅速形成稳固凝块控制出血；而 FGA p.R35H 突变导致纤维蛋白单体聚合受阻，凝块结构疏松、力学强度降低，无法有效封堵破裂血管。高血压增加血管破裂风险，凝血功能障碍削弱止血能力，二者协同致出血量指数级放大。本例患者血肿最大层面达 $6.4\text{ cm} \times 3.4\text{ cm}$ ，远超一般高血压性脑出血范围，印证了“双重打击”的协同效应。这也解释了为何该患者既往虽携带致病突变却长期无症状，直至血压急剧升高时才发生严重出血。目前文献报道的遗传性纤维蛋白原缺陷症合并脑出血病例，绝大多数为先天性无纤维蛋白原血症患者且以新生儿和儿童发病为主，成人异常纤维蛋白原血症合并自发性脑出血极为罕见[7]。本病例警示，常规凝血功能筛查不能反映真实出血风险，严格管理血压等可控危险因素的意义可能不亚于凝血因子的替代治疗。

本例的诊疗过程也体现了凝血功能筛查在脑出血病因诊断中的价值。在脑出血急性期，由于组织因子大量释放、凝血激活与消耗，纤维蛋白原水平可继发性降低，但通常抗原与活性平行下降；而本例抗原正常、活性极低，这一“分离现象”是提示异常纤维蛋白原血症的重要线索[8]。因此，对于缺乏明确脑血管病危险因素、或出血表现与高血压程度不相称的患者，应警惕先天性凝血功能障碍的可能，及时完善 FIB:C/FIB:Ag 比值检测及基因筛查，以避免漏诊。此外，本例家系分析显示患者女儿纤维蛋白原仅 0.43 g/L 但完全无症状，儿子凝血功能正常，符合常染色体显性遗传模式但呈现显著的不完全外显和表型异质性。这种差异提示纤维蛋白原水平并非预测出血风险的唯一指标。年龄及血管状态是重要调节因素：儿童血管壁顺应性高，高血压及动脉硬化相关的血管脆性增加尚不显著；而本例患者已进入围绝经期，雌激素水平下降致血管内皮功能减退，加之长期血压控制不佳，脑血管结构完整性已受损。此外，其他凝血因子的代偿性上调、血小板功能个体差异及修饰基因等均可能参与表型调节。女儿虽目前无症状，但 FIB 仅 0.43 g/L ，随年龄增长及高血压等获得性因素叠加，其未来出血风险可能显著上升。对无症状携带者应建立长期随访计划，在进入青春期、妊娠期、围绝经期等特殊生理阶段前进行前瞻性评估。

在围手术期管理方面，异常纤维蛋白原血症患者接受神经外科手术面临双重挑战：一方面需提升纤维蛋白原活性至安全水平以保障术中止血，另一方面又要避免过度替代可能带来的血栓风险。本例在急诊手术前后给予新鲜冰冻血浆、冷沉淀及人纤维蛋白原替代治疗，术后出血得到控制，提示替代治疗在急性出血期是有效的。然而，本例患者术后复查纤维蛋白原活性仍持续低于检测下限，但未再发生活动性出血，出院后亦未行长期预防性替代治疗。这引出一个值得思考的问题：对于以脑出血为首发事件的异常纤维蛋白原血症患者，急性期后的长期管理策略应如何制定？本例提示，严格控制血压是预防再出血的核心策略，其重要性可能不亚于凝血因子的替代治疗。对于无出血及血栓病史的无症状患者，通常无需常规预防性替代治疗，但应在手术、创伤或妊娠前进行短期准备。建议每 6~12 个月复查凝血功能，并对无症状携带者进行健康宣教与长期随访。建立遗传性纤维蛋白原缺陷症合并脑出血的病例登记系统，通过多中心数据积累，可为制定个体化管理的临床共识提供依据。

4. 结论

遗传性异常纤维蛋白原血症可长期无症状，但在高血压等诱因下可致致命性脑出血。FGA p.R35H 热点突变的表型谱远较既往认知广泛，即使平素无出血倾向，仍不应低估其风险。若脑出血程度与高血压

等危险因素不相称,应警惕合并遗传性凝血功能障碍,及时行纤维蛋白原活性/抗原比值检测及基因筛查。确诊患者需严格控制血压,围手术期个体化替代治疗,并重视家系成员的遗传咨询与随访。

声 明

该病例报道已获得患者家属的知情同意。

参考文献

- [1] Casini, A., Neerman-Arbez, M., Ariëns, R.A. and de Moerloose, P. (2015) Dysfibrinogenemia: From Molecular Anomalies to Clinical Manifestations and Management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **13**, 909-919. <https://doi.org/10.1111/jth.12916>
- [2] Casini, A. and de Moerloose, P. (2021) How I Treat Dysfibrinogenemia. *Blood*, **138**, 2021-2030. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010116>
- [3] Casini, A., Undas, A., Palla, R., Thachil, J. and de Moerloose, P. (2018) Diagnosis and Classification of Congenital Fibrinogen Disorders: Communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **16**, 1887-1890. <https://doi.org/10.1111/jth.14216>
- [4] Casini, A., Blondon, M., Lebreton, A., Koegel, J., Tintillier, V., de Maistre, E., *et al.* (2015) Natural History of Patients with Congenital Dysfibrinogenemia. *Blood*, **125**, 553-561. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-582866>
- [5] Li, Y., Ding, B., Wang, X. and Ding, Q. (2022) Congenital (Hypo-)dysfibrinogenemia and Bleeding: A Systematic Literature Review. *Thrombosis Research*, **217**, 36-47. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.07.005>
- [6] Zhou, J., Ding, Q., Chen, Y., Ouyang, Q., Jiang, L., Dai, J., *et al.* (2015) Clinical Features and Molecular Basis of 102 Chinese Patients with Congenital Dysfibrinogenemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **55**, 308-315. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.06.002>
- [7] 周礼扬, 丁秋兰. 遗传性异常纤维蛋白原血症的临床诊断与治疗进展[J]. 血栓与止血学, 2024, 30(1): 33-41.
- [8] Castaman, G., Giacomelli, S.H., Biasoli, C., Contino, L. and Radossi, P. (2019) Risk of Bleeding and Thrombosis in Inherited Qualitative Fibrinogen Disorders. *European Journal of Haematology*, **103**, 379-384. <https://doi.org/10.1111/ejh.13296>