

F2, F5 基因同时错义突变致颅内静脉窦血栓形成 2 例报道

马佳佳 杨军

【中图分类号】 R743.32 【文献标识码】 A
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.016

【文章编号】 1007-0478(2022)04-0379-03

颅内静脉血栓形成(Cerebral venous thrombosis, CVT)是一种由多种病因导致颅内静脉系统中主要脑静脉窦完全或部分闭塞(脑静脉窦血栓形成)或较小的皮质静脉(皮质静脉血栓形成)的一类疾病。在所有脑卒中类型中 CVT 占 0.5%~1%。其形成的风险因素通常与血液淤滞、血管壁变化和血液成分变化的 Virchow 三联体有关。据报道,中国人群 CVT 的遗传倾向包括 V 因子 Leiden 突变、凝血酶 G20210A 突变、高同型半胱氨酸血症、蛋白 C、蛋白 S 或抗凝血酶Ⅲ缺陷等。本研究中的 2 例患者为亲兄弟,先后发生 CVT,基因筛查提示两者均同时存在 F2, F5 基因突变,现报道如下:

1 病例

病例 1 患者,男,44 岁,因“头痛 1 周,左侧肢体无力 3 d,反复抽搐伴意识障碍 1 d”为主诉于 2015 年 12 月 15 日入院。患者入院前 1 周饮酒后出现头痛,起初呈持续性胀痛,阵发性加重,偶感爆炸样疼痛,伴呕吐,在家自服“头痛粉”等无好转,3 d 前出现左侧肢体活动不灵,至当地医院就诊,行头颅计算机断层扫描(Computed tomography, CT)检查示颅内高密度影,按“脑出血”处理,症状无明显好转;1 d 前无明显诱因出现反复抽搐,伴意识丧失,持续时间长达 2 h 左右,于当地医院按“癫痫持续状态”治疗,症状控制不佳急诊转本院。既往史无特殊。入院查体:神志恍惚,烦躁不安,双侧瞳孔等大等圆,直径约为 3 mm,对光反射灵敏,右侧肢体可见自发活动,左侧肢体无活动,肌力检查不合作,双侧巴氏征阳性,脑膜刺激征阴性;心肺腹体检无异常。辅助检查:白细胞(White blood cell, WBC) $12.4 \times 10^9/L$,中性粒细胞(Neutrophils, N) $9.29 \times 10^9/L$;降钙素原(Procalcitonin, PCT) 0.07 ng/mL;D-二聚体(D-dimer, DD) $12.2 \mu g/mL$,血浆鱼精蛋白副凝试验(Plasma protamine paracoagulation test, 3P) 试验(+),血纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB) 17.9 mg/mL;肝肾功能、电解质、输血前检查正常。急诊头部磁共振(Magic resonance imaging, MRI)平扫+磁共振静脉造影(Magnetic resonance venography, MRV)示双侧额叶小灶性出血,右侧额叶血肿形成;右侧基底节多发缺血灶;上矢状窦部分流空信号消失,提示静脉窦血栓形成可能(图 1)。考虑诊断 CVT,给予低分子肝素及华法林抗凝治疗,3 d 后患者意识逐渐转清,左侧肢体肌力逐渐恢复,复查头部 MRI 平扫+MRV 示两侧额叶多发血肿范围较前有所缩小,周围脑

组织水肿有所吸收;MRV 示上矢状窦内血栓基本吸收(图 2);6 d 后腰椎穿刺检查测脑脊液压力 200 mm H₂O,脑脊液生化、常规未见明显异常,排除因颅内感染所致 CVT;3 周后患者肢体肌力完全恢复出院,院外继续口服华法林抗凝治疗 3 个月,随访 1 年无复发。

病例 2 患者,男,59 岁,为病例 1 患者的哥哥。因“头痛 1 周,加重伴肢体抽搐 1 d”为主诉于 2018 年 8 月 3 日入院。患者入院前 1 周饮酒后出现头痛,呈持续性头部闷痛,当时未在意;1 d 前头痛加重,并出现肢体抽搐伴意识障碍 2 次,每次持续约 2 min 后缓解,于当地医院就诊,头颅 CT 示“左侧额叶出血”,按“脑出血”处理,患者出现意识障碍并逐渐加重,遂转入本院治疗。既往史无特殊。入院后查体:神志浅昏迷,格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)评分 7 分,双侧瞳孔等大等圆,直径约为 2 mm,对光反射减弱,球结膜水肿,四肢可见不自主活动,双侧巴氏征阴性,颈强 2 横指,右侧 Kernig 征阳性;心肺腹体检无异常。辅助检查:血常规 WBC $13.27 \times 10^9/L$, N $10.51 \times 10^9/L$; DD $9.75 \mu g/mL$, PCT 0.19 ng/mL, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 116.02 mg/L;肝肾功能、电解质无异常;1 d 后腰椎穿刺术检查测脑脊液压力 220 mmH₂O,脑脊液常规、生化正常。头部 MR 平扫+MRV 检查示左侧额叶大面积淤血性脑水肿,内见少量出血;上矢状窦及左侧横窦内血栓形成(图 3)。诊断考虑 CVT,给予低分子肝素及华法林抗凝治疗;1 周后患者神志转清,未再发肢体抽搐;2 周后复查头部 MR 平扫示左侧额叶内水肿明显减轻(患者家属未同意复查 MRV)(图 4);3 周后患者病情稳定出院,出院后继续服华法林抗凝治疗 3 个月,随访 1 年无复发。

考虑 2 例患者的特殊关系,不排除为遗传性因素相关的易栓症。遂对其家族 9 人(其母亲因结肠癌去世,父亲因肺癌去世)抽取血液样本进行易栓症相关检查(检测单位为上海宝藤医学检验中心),结果显示 2 例患者均检测到 F2 基因(c. 1787G>A; p. R596Q)和 F5 基因(c. 3865T>C; p. F1289L)变异,均为错义突变;仅有 1 个姐姐有 F2 基因同位点的杂合变异,无 F5 基因变异,其身体健康;其余家庭成员未检测到相关基因变异。故推测其姐姐未发病可能与 F5 基因未发生变异有关(图 5)。

2 讨论

F2 基因位于染色体(11p11-q1212)区域,主要是转录和翻译产生凝血因子 II(Coagulation Factor II, FII),参与人类血液凝固的最后阶段并控制凝血酶原的合成。凝血因子 II

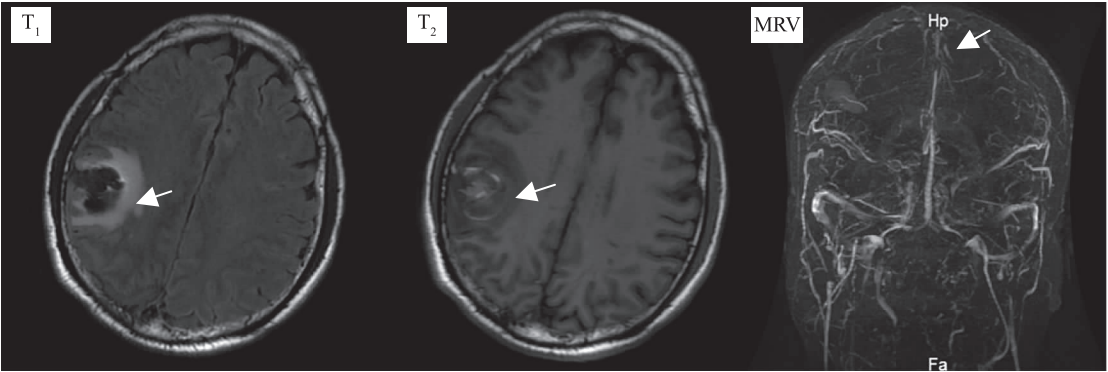


图 1 箭头所指处可见右侧额叶小斑片状、团片状混杂等高 T₁ 短 T₂ 异常信号影, 周围可见长 T₂ 信号水肿带; MRV 可见上矢状窦内部分流空信号消失

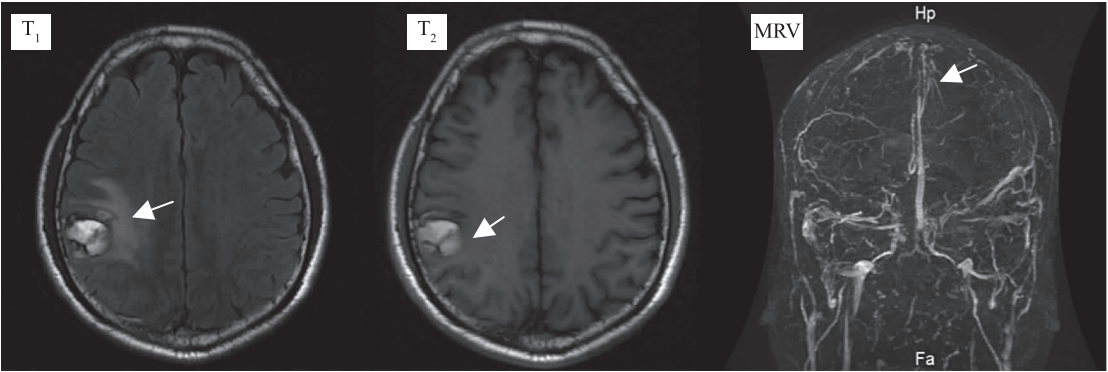


图 2 与前片复查相比, 两侧额叶多发血肿范围有所缩小, 周围脑组织水肿有所吸收; MRV 示上矢状窦血栓基本吸收

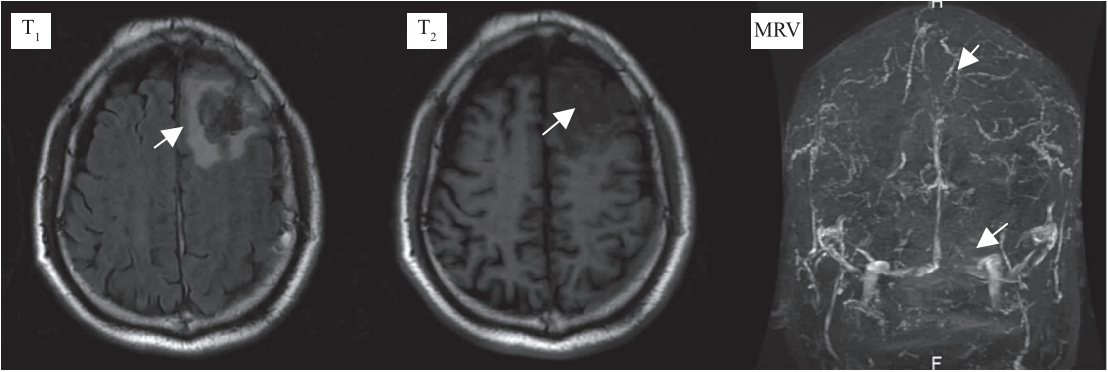


图 3 箭头所指可见左侧额叶斑片状长 T₁ 短 T₂ 异常信号影, 周围斑片状长 T₂ 水肿信号; MRV 可见上矢状窦及左侧横窦见异常信号影

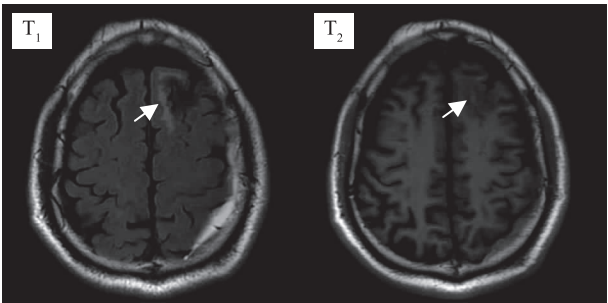


图 4 与前片复查相比, 可见左侧额叶内水肿明显减轻, 出血范围缩小

是一种在肝脏中合成的维生素 K 依赖性糖蛋白, 是丝氨酸蛋白酶 α -凝血酶的酶原, 在血浆中以 $1\sim 2\ \mu\text{M}$ 的水平循环。在磷脂、钙和因子 Va 存在下被因子 Xa 激活, 形成活性 IIa 凝血酶; 后者通过水解纤维蛋白原和甲酰纤维, 从而促进血凝块的形成。FII 在调节血液凝固方面有双重功能: ①促进纤维蛋白凝块的形成; ②通过激活血栓调节蛋白/蛋白 C 途径, 发挥抗凝作用。F2 G20210A 突变 (rs1799963, 该基因 3'-UTR 区域的变异) 是一种与 CVT 风险较高相关的特征性突变, 也是迄今为止报道最多的基因突变位点。1996 年 Poort 等人首次确定 F2 基因 G20210A 突变与深静脉血栓形

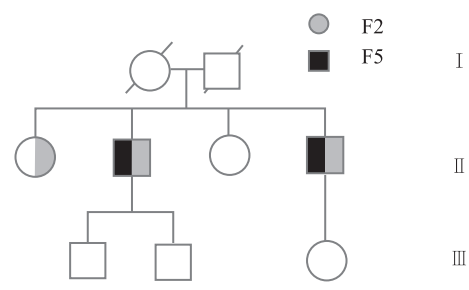


图 5 填充物体代表患有 CVT 且具有 F2、F5 基因同时突变的家庭成员；半填充物体代表只有 F2 基因突变且未患病家庭成员；空心物体代表未受影响家庭成员；正方体代表男性家庭成员；圆形代表女性家庭成员；被划叉的物体代表已故家庭成员

成和肺栓塞的风险增加有关。随后的研究共发现 6 个 F2 基因的 8 种不同突变。F2 基因 c. 1787G>A(编码区第 1787 号核苷酸由 G 变为 A)的杂合变异,导致 596 位精氨酸被谷氨酰胺取代(p. R596Q)。596 位的精氨酸是抗凝血酶结合位点之一,该突变可降低凝血酶与抗凝血酶(Antithrombin, AT)结合形成凝血酶-抗凝血酶复合物的能力,导致凝血酶灭活减慢,而使血液处于高凝状态。其存在于凝血酶的钠结合区,因此该位置的突变可能影响钠结合,从而影响蛋白酶活性和特异性;该点位的突变也可降低凝血酶与血栓调节蛋白的结合能力,影响蛋白 C 途径的抗凝作用,导致血栓形成倾向。2013 年 Djordjevic 报道了高加索人群中第 1 例 F2 c. 1787G>A;p. R596Q 抗凝血酶抵抗。到目前为止,塞尔维亚家系中有 2 例此位点致血栓形成报道,日本有 2 例报道,在国内未见此位点报道。

F5 基因位于第 1 条染色体(1q21-q25)上,主要编码凝血因子 V。凝血因子 V (Coagulation factor V, FV)是一种 330 kDa 的单链糖蛋白。在凝血级联反应过程中凝血因子 V 转换为活性形式因子 Va,在钙和磷脂膜存在的情况下活化的凝血因子 Va 激活因子 X (Coagulation factor X, FXa)催化

凝血酶原转化为凝血酶,从而促进凝血;并通过促进活化因子Ⅷ与活化蛋白 C(Activated protein C, APC)和蛋白 S 一起降解,在凝血级联反应中充当重要的辅助因子。F5 基因突变会降低因子 Va 的失活速率,从而导致凝血酶的产生增加;还会抵抗活化蛋白 C 的作用,导致凝血时间延长。目前报道最多的是 F5 Leiden 突变,即 FV Leiden (p. R506Q)突变,这种突变导致第 506 密码子的精氨酸被谷氨酰胺取代,导致 FVa 对活化蛋白 C 的抗性增加,使 FVa 在循环中持续存在;FVa 和 FVIII 的延迟中和导致血液高凝状态,促进静脉血栓形成。本病例中 F5 基因 c. 3865T>C(编码区第 3865 号核苷酸由 T 变为 C)的杂合变异导致第 1289 号氨基酸由苯丙氨酸变为亮氨酸(p. F1289L)。关于此位点的突变,目前临床意义未明,查阅大量文献未见相关报道。结合本研究 2 例患者,推测也可能与 CVT 的形成有关,结论尚需更加深入的研究来证实。

基因共突变所致血栓形成的报道以白种人居多,目前报道最多的主要是 F2G20210A 突变和 F5 Leiden 突变。1999 年 De Stefano 等人发现共 F2 G20210A 突变和 F5 Leiden 突变患者,复发性血栓的风险比仅 V 型莱顿的携带者高 2.6 倍。有研究发现,共突变患者首次无故血栓栓塞事件和复发血栓栓塞事件的发生率较高。

CVT 危险因素分为获得性因素和遗传性因素,前者包括手术、创伤、妊娠、产褥期、抗磷脂综合征、癌症、外源性激素;后者包括遗传性血栓形成倾向。本研究中 2 例患者均存在 F2、F5 基因同时突变,先后发病,但近亲属中有 1 例同胞姐姐存在 F2 基因同位点的杂合变异,无 F5 基因变异,截止目前未发病。因此,推测该 2 例 CVT 的致病因素为 F2、F5 基因同时突变,这在临床上极为少见。

总之,对于临床确诊但病因不明的 CVT,条件允许的情况下应行基因检测以明确病因,拟定合理的二级预防方案。

(2021-11-07 收稿)

(上接第 378 页)

青年隐性脑卒中患者反常栓塞比例较高。国外学者研究表明急性缺血性脑卒中人群中 PAVF 分布的模型差异最大,低氧血症、偏头痛、缺铁性贫血 (Iron deficiency anemia, IDA)、血栓形成、鼻衄、肺出血、卵圆孔未闭和肺动脉高压是独立的脑卒中风险标志。有和无 PAVF 的患者接受静脉溶栓治疗的比例相似,但有 PAVF 的患者很少接受机械血栓切除术。PAVF 患者接受长期抗凝治疗的可能性高 2.3 倍。

基于人群研究中的细微差别,可能低估了 PAVF 在急

性缺血性脑卒中的实际流行率,在超过 10 年的 400 万 AIS 患者住院治疗的研究发现 PAVF 占临床 AIS 的 0.02%,主要以年轻患者为主,因此对于青年脑卒中患者,需要更进一步检查明确是否有诊断 PAVF 的依据。北美研究发现,在住院的急性缺血性卒中患者中随着先进的影像学技术检查,PAVF 的诊断率在 2005 年-2014 年增加了近 2 倍。PAVF 是年轻人脑卒中的罕见且重要的原因,因此更加需要注意潜在的 PAVF,了解其因果关系,并最终转化为有意义的脑卒中二级预防措施。

(2022-01-27 收稿)