

• 病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.08.029

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240115.1424.017\(2024-01-16\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240115.1424.017(2024-01-16))

主动脉壁间血肿合并溃疡样突起患者的流体力学分析 1 例报道*

谢明¹, 陈俊健¹, 赵伯英¹, 郑伟², 冯江毅³, 杨德淑¹, 孔令文^{1△}

(重庆市急救医疗中心/重庆市第四人民医院:1. 胸心外科;2. 医学影像科;3. 普通外科, 重庆 400016)

[关键词] 计算流体力学; 血流动力学; 主动脉壁间血肿; 溃疡样突起; 急性主动脉综合征; 主动脉夹层; 病例报道

[中图分类号] R654.3 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2024)08-1274-05

急性主动脉综合征 (acute aortic syndrome, AAS) 是一组起病急骤、致死率极高的急危重症, 常常给临床工作带来极大挑战, 早期、精准识别该类疾病对制订治疗策略、改善患者预后至关重要^[1]。AAS 可以分为 3 种不同的亚型, 即主动脉夹层 (aortic dissection, AD)、穿透性溃疡 (penetrating aortic ulcer, PAU) 及主动脉壁间血肿 (intramural hematoma, IMH)^[2]。其中, IMH 占 AAS 的 10% ~ 25%^[3]。KRUKENBERG 教授于 1920 年首次在尸检时发现并报道 IMH, 描述其为“没有内膜破口的夹层”。IMH 现定义为在无明确主动脉内膜破口的情况下, 主动脉壁中层形成的血肿呈环形或星月型增厚 > 5 mm, 伴或不伴 PAU、溃疡样突起 (ulcer-like projection, ULP) 或血肿内局限性强化灶 (intramural blood pools, IBP)^[4-5]。

约 40% 的 IMH 经药物治疗可完全消退, 但其中约 80% 的 Stanford A 型和 10% 的 Stanford B 型 IMH 会转变为更凶险的 AD, 最终形成动脉瘤并有可能破裂导致死亡。单纯药物保守治疗的 A 型 IMH 患者不良临床事件 (进展为 AD、需手术治疗和死亡) 的发生率约 32%^[6], 若合并心包积液、升主动脉溃疡、升主动脉瘤, 一旦确诊后若无明确手术禁忌均应急诊手术治疗, 手术方式与 Stanford A 型 AD 类似^[7]。合并主动脉明显扩张或 ULP 的 Stanford B 型 IMH 患者, 如果疼痛等症状持续、反复发作, 或随访过程中发现主动脉扩张速度较快, 应密切随访并更积极地考虑介入或手术等治疗方式^[8-9]。但单纯以影像学表现预测 IMH 进展及破裂的风险存在一定局限性, 有许多没有升主动脉溃疡、心包积液等表现的患者亦会突发主动脉破裂导致猝死, 同样也有部分存在心包积液或者主动脉溃疡等危险因素的患者能长期生存, 而应用计算流体力学的模拟血管内血流动力学参数并通过建模分析其血流动力学特点的研究方法已在主动脉疾

病中广泛应用。本研究通过计算机断层扫描获取患者的血流动力学参数, 将 1 例随访过程中出现进展的 IMH 合并 ULP 的患者进行计算流体力学建模, 以描述其血流动力学特点, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 81 岁, 因胸痛于 2022 年 3 月 13 日于本院就诊, 增强 CT 显示升主动脉、主动脉弓壁间血肿形成, 并升主动脉 ULP。使用计算机断层扫描 (德国 Siemens 公司, 型号: Trio Tim 3.0T), 最大切换率 $200 \text{ T} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{ms}^{-1}$, 最大梯度强度 45 mT/m , 平面分辨率 512×512 , 像素大小 0.7 mm , 切片厚度 1.25 mm , 图像共 1 200 张, 应用相控阵线圈, 心电门控扫描获得受试者的全主动脉图像信息。

CT 数据处理: (1) 数值模型建立。根据 CT 数据建立主动脉的数值模型, 通过图像处理软件 Mimics21.0 进行图像分割并进行表面的平滑处理后重构为三维模型。导出 STL 格式并通过 Ansys 的建模软件 SpaceClaim 进行模型实体化与修复, 直至得到可用来仿真的实体模型。生成的主动脉模型包括窦管交接处直至主动脉弓末端, 并在主动脉瘤部分分为 3 个平面, 其中平面 1 为 ULP 区域入口处主动脉横截面, 平面 2 为 ULP 最深处主动脉横截面, 平面 3 为 ULP 区域出口处主动脉横截面。(2) 图像的网格化。采用 ANSYS 内置网格划分工具 mesh 划分网格和进行计算的前处理。模型采用四面体元素, 元素大小设定为 0.0014 m , 并在进出口位置进行局部加密网格, 网格尺寸为 0.0010 m 。网格划分好后进入 fluent 界面进行求解, 使用双精度、十核心进行求解。为了提高网格质量, 进入 fluent 界面后, 划分完成后的四面体转换为多面体网格。(3) 边界条件和流动模型。假设模型为瞬态流, 且血管壁是刚性管壁, 没有滑移。数值模拟以三维不可压缩的 Navier-Stokes 方程为基础。血液设定为均匀、各向同性、连续、不可压缩

的牛顿流体,并为层流模型,动态黏度为 $1\ 050\ \text{kg}/\text{m}^3$ 。输入正弦波形流速给主动脉入口,指定进入无名动脉、左、左锁骨下动脉的流量分别为 12%、5%、8% 的主动脉入口血流量。入口平面中央位置设为压力参照处零点,其余点位相对值测算压力强度。模型中以峰值收缩期平均流速为基准的雷诺数平均值为 1 149。Womersley 数(α)为 22.5。计算时间步长和心动周期分别设定为 0.01 s 和 0.80 s。采用基于有限元体积的计算流体力学求解器 Fluent2020r1(美国 ANSYS 公司)进行模拟分析。设置解析器数值法,反复迭代,直到收敛为止。为了尽量减少初期流动条件的影响,对 6 个心动周期进行分析,以达到周期解的目的,本研究介绍的是在第 6 个心动周期中获得的结果。

结果显示:(1)流线与流速。从 1 个心动周期中选择了 3 个特征性时间点进行描述,包括等容收缩

期、收缩峰值期及收缩末期。沿瞬时速度矢量的切线方向绘制心动周期中 3 个时间点的流线,与正常的主动脉入口速度(1.0~1.7 m/s)相比,模型中入口平面的流速变快,最高可达 2.4 m/s,且血流速度呈现偏心性,这在收缩峰值期中尤为明显。然而,由于血流在进入 ULP 区域后会形成大量反流,血流的速度急速下降,这使得 ULP 里的血流变得紊乱。当血流到达 ULP 的出口截面(平面 3)时,血流的流速趋于均匀,见图 1。(2)压力。在等容收缩期和收缩峰值期中,主动脉压力始终是由近端至远端呈逐渐下降的阶梯式分布;而在收缩末期,主动脉压力由近端至远端呈逐渐升高的趋势,见图 2。(3)壁面切应力(wall shear stress, WSS)。在等容收缩期及收缩峰值期中,ULP 及其附近区域的 WSS 较周围始终偏低,而在收缩末期与周围区域的 WSS 差异不明显,见图 3。

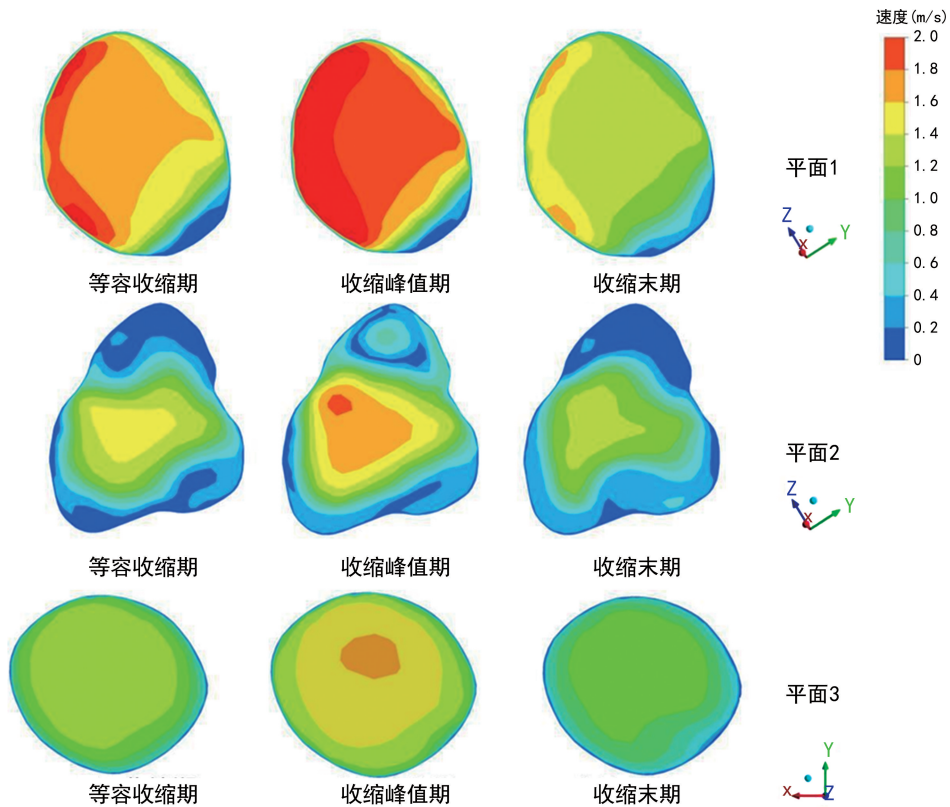


图 1 计算流体力学 IMH 合并 ULP 模型显示的主动脉各平面、时间点的血流速度分布

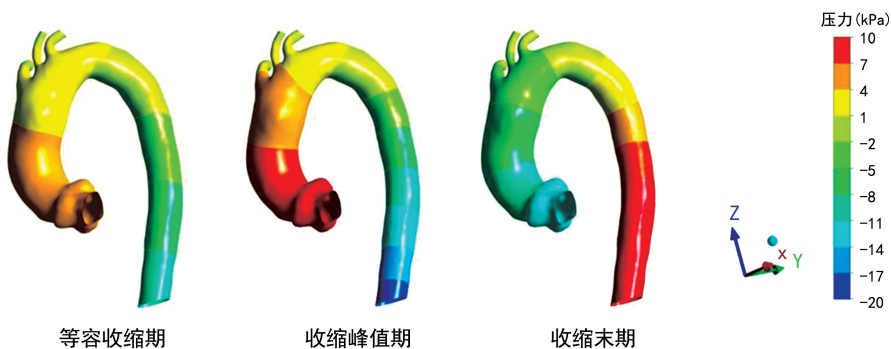


图 2 计算流体力学 IMH 合并 ULP 模型显示的主动脉各时间点的压力分布



图 3 计算流体力学 IMH 合并 ULP 模型显示的主动脉各时间点的 WSS 分布

2 讨 论

目前预测主动脉壁间血肿病情进展危险因素的研究相对较少。部分研究表明,IMH 合并 ULP 的患者往往预后更差,ULP 直径越大、内陷越深,疾病进展的风险越大^[10-11]。ULP 发生在升主动脉,也提示预后不良^[12]。但其对 IMH 合并 ULP 患者病情转归的预测仅仅是基于部分影像学特征,临床应用存在一定局限性。计算流体力学可以动态模拟流体流动时的各种相关物理现象及参数,自 2002 年 SHAHCHER-AGHI 等首次报道计算流体力学应用于主动脉血流模拟的研究以来,计算流体力学在心血管领域的应用逐渐得到推广^[13-17]。但 IMH 合并 ULP 的血流动力学特点尚不明确,其能否预测病变的转归还有待进一步研究确认。本研究患者病变为 IMH 合并 ULP,且 ULP 位于升主动脉,根据指南建议应行手术治疗,预防病变进展为 AD、动脉瘤甚至发生破裂。但因患者拒绝手术,因此可在后期随访过程中观察到 ULP 局部进展至 AD 形成的全过程。

本研究通过计算流体力学分析发现,IMH 合并 ULP 的血流动力学参数发生了明显的改变:(1)入口平面血流速度更快,进入 ULP 区域后明显降低;(2)入口平面血流速度呈现偏心性,在收缩峰值期中尤为明显;(3)在等容收缩期及收缩峰值期中,ULP 及附近区域的 WSS 较低,而夹层形成后的假腔位于 ULP 对侧的相对高 WSS 区域。

血流动力学异常是心血管疾病进展的关键因素。在本研究中,IMH 合并 ULP 的血流模式、WSS 等参数显示出差异。该患者病变最终进展为主动脉夹层,但内膜破口并非先前预测的 ULP 区域,而是位于 ULP 水平的主动脉大弯侧。从计算流体力学模型中可以看出,内膜破口所处区域相较于 ULP 区域具有高流速、高 WSS 的特点。理论上受冲击的血流速度更快、压力更高,主动脉壁的功能将受到更明显的影响。既往多项研究表明,由血流紊乱引起的压力改变是导致动脉进行性扩张、动脉瘤生长进而破裂的重要因素^[18-19]。此外,主动脉的 WSS 发生了明显改变,而 WSS 与血管壁内皮细胞功能密切相关,是动脉瘤进展的关键因素,高 WSS 可在一定程度上破坏内皮细胞

并促使主动脉进行性扩张^[20-22]。因此,本研究提示高流速、高 WSS 环境可使动脉呈现内弹力层缺失、中膜变薄和凸起形成等动脉瘤性血管壁重塑特征,可能是促进内膜病变进展的危险因素^[23]。

腹主动脉瘤破裂大多发生在血液再循环区域(回流区域)内或其附近,而与流体的大小或构造无关。因为该位置的 WSS 降低更明显,血栓沉积更为明显,这些变化导致外膜变性更严重,最终出现主动脉破裂^[24-25]。从上述可以推论,IMH 合并 ULP 最终发生破裂的区域应该在 WSS 降低的区域,但在本例患者中结果与上述推论有所矛盾,因此认为腹主动脉中的血流由于流速、压力等特征均与升主动脉存在较大差别,且动脉壁结构也有所不同,其病理进展机制也应有所区别。故病变所处位置的不同对病变进展的影响值得进一步探索。

综上所述,对于 IMH 合并 ULP 的患者,使用计算流体力学数值模拟进行评估发现高流速及高 WSS 可能是 IMH 合并 ULP 进展的危险因素,可以为临床预测病变进展风险、手术时机决策提供更多的理论支持,并有助于阐明 IMH 合并 ULP 进展为 AD 或主动脉瘤的生物力学机制。本研究存在一定局限性,由于类似典型病例较少,且严格进行随访的患者更少,目前仅分析了 1 例 IMH 合并 ULP 患者的数据。未来将扩大样本量,并根据 IMH 分型及 ULP 位置进行分组分析。此外,本研究未考虑固态和液态耦合作用的固定边界条件,对于 WSS、轴向和周向分类并未考虑在内。

参考文献

- [1] VILACOSTA I, SAN ROMÁN J A, DI BARTOLOMEO R, et al. Acute aortic syndrome revisited: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(21): 2106-2125.
- [2] SHAO T, BORNAK A, KANG N. Penetrating aortic ulcer and aortic intramural hematoma: treatment strategy[J]. Vascular, 2023, 31(6): 1086-1093.

- [3] KING R W, BONACA M P. Acute aortic syndromes: a review of what we know and future considerations[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2021, 10(10): 1197-1203.
- [4] ERBEL R, ABOYANS V, BOILEAU C, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(41): 2873-2926.
- [5] KANAGAMI T, SAITO Y, HASHIMOTO O, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute type A aortic intramural hematoma[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 391: 131355.
- [6] XIANG J, ZHANG K, PEN T, et al. Surgical treatment of acute type B aortic dissection concomitant with retrograde type A intramural hematoma and giant abdominal aortic aneurysm [J]. *Asian J Surg*, 2023, 46(9): 3999-4000.
- [7] SORBER R, HICKS C W. Diagnosis and management of acute aortic syndromes: dissection, penetrating aortic ulcer, and intramural hematoma[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(3): 209-216.
- [8] ZHANG Z, LIN F, HE Z, et al. Clinical characteristics and outcomes of Stanford type B aortic intramural hematoma: a single centre experience[J]. *Front Surg*, 2022, 9: 1071600.
- [9] LUO J, ZHAO W, XU J, et al. Comparative study on clinical efficacy of different methods for the treatment of intramural aortic hematoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11752.
- [10] MENG D, GU R, WANG Y, et al. Analysis of short-term clinical outcomes and influencing factors in patients with acute type B aortic intramural hematoma treated with optimal medical therapy[J]. *Int Heart J*, 2023, 64(4): 708-716.
- [11] 邹艳君, 肖振平. 主动脉壁间血肿影像学诊断及预后评估的研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40(6): 646-648.
- [12] CHEN L, YANG F, LIU J, et al. Risk stratification of ulcer-like projection in uncomplicated acute type B aortic intramural haematoma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021, 60(5): 1032-1040.
- [13] 胡圣懿, 孙境, 黄晓红, 等. 计算流体力学在心血管疾病评估中的进展及应用[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2024, 31(2): 319-324.
- [14] DOMANIN M, VERGARA C, BISSACCO D, et al. Computational fluid dynamics to assess hemodynamic forces in abdominal aortic aneurysm[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2022, 56(3): 349.
- [15] DE OLIVEIRA D C, OWEN D G, QIAN S, et al. Computational fluid dynamics of the right atrium: assessment of modelling criteria for the evaluation of dialysis catheters[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0247438.
- [16] 王仕奇, 王凌云, 林志鸿, 等. 基于计算流体力学的个性化 Stanford B 型主动脉夹层血流动力学研究[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2024, 31(4): 594-599.
- [17] 刘毅, 邓丽, 曹勇. 计算流体力学在主动脉瓣狭窄中的应用及研究进展[J]. *中国医学工程*, 2022, 30(11): 52-56.
- [18] 杨亚莲, 张赛, 涂悦, 等. 血液中提示颅内动脉瘤形成的潜在标志物研究进展[J]. *中国医药*, 2020, 15(7): 1136-1139.
- [19] 王佳美, 周志尊, 胡明成, 等. 颅脑动脉瘤模型构建与计算流体力学分析[J]. *软件*, 2018, 39(5): 70-74.
- [20] WANG Y, SUN J, LI R, et al. Increased aneurysm wall permeability colocalized with low wall shear stress in unruptured saccular intracranial aneurysm [J]. *J Neurol*, 2022, 269(5): 2715-2719.
- [21] TENG B, ZHOU Z, ZHAO Y, et al. Combined curvature and wall shear stress analysis of abdominal aortic aneurysm: an analysis of rupture risk factors [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022, 45(6): 752-760.
- [22] ZIMNY M, KAWLEWSKA E, HEBDA A, et al. Wall shear stress gradient is independently associated with middle cerebral artery aneurysm development: a case-control CFD patient-specific study based on 77 patients [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 281.
- [23] KOSEKI H, MIYATA H, SHIMO S, et al. Two diverse hemodynamic forces, a mechanical stretch and a high wall shear stress, determine intracranial aneurysm formation [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(1): 80-92.

[24] KIM G B, PARK K H, KIM S J. Hemodynamics and wall shear stress of blood vessels in aortic coarctation with computational fluid dynamics simulation [J]. *Molecules*, 2022, 27 (4): 1403.

[25] MICKAEL P, MARTIN R, BRUNO P, et al.

• 病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.08.030

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240105.1533.004\(2024-01-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240105.1533.004(2024-01-05))

Rupture of a totally occluded abdominal aortic aneurysm [J]. *Ann Vasc Surg*, 2019, 58: 3781-3783.

(收稿日期:2023-09-18 修回日期:2023-12-27)

(编辑:袁皓伟)

PAI-1 基因杂合突变合并 MTHFR 基因纯合突变致遗传性易栓症 1 例分析

周凤高, 苏瑜, 王雪娟, 肖志原

(昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院 MICU 科, 昆明 650021)

[关键词] 多基因突变; PAI-1 基因; MTHFR 基因; 易栓症

[中图分类号] R554

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2024)08-1278-03

易栓症是指因各种遗传性或获得性因素, 容易发生血栓形成和血栓栓塞的病理状态^[1]。易栓症导致的血栓事件反复发生, 会提高患者的致残率和致死率, 严重危害身体健康。因为生理性抗凝蛋白基因突变导致蛋白抗凝血功能缺失, 或促凝蛋白基因突变导致蛋白促凝功能增强, 最终引起血栓性疾病^[2]。而在遗传性血栓形成倾向患者中, 可能存在另一种血栓形成缺陷, 且与携带单一缺陷的亲属相比, 携带两种(或多种)缺陷的患者可能存在更高的血栓形成风险^[3]。目前关于合并两种(或多种)基因缺陷导致的易栓症报道较少, 笔者发现 1 例同时合并 PAI-1 基因杂合突变和 MTHFR 基因纯合突变致遗传性易栓症的病例, 其诊疗情况报道如下。

1 临床资料

患者, 男, 39 岁, 因“呼之不应 2 月余, 气道出血 2 d”于 2023 年 4 月 4 日于本院就诊。患者家属诉 2023 年 1 月 10 日下午 16:55 患者上厕所后, 步行时突然出现呼之不应并跌倒在地, 无口吐白沫, 无牙关紧闭, 无大小便失禁, 期间可见四肢不自主活动; 30 min 后由 120 急救医生送至云南省红十字会医院, 患者到达医院后随即出现呼吸、心搏骤停, 积极心肺复苏及抢救约 35 min 后, 抢救成功并收入住院治疗。住院期间因肺部感染、意识障碍, 于 20 d 后行气管切开, 2023 年 1 月 30 日脱机转康复治疗; 后辗转多家康复医院康复治疗。2023 年 4 月 2 日患者出现气道出血, 出血量约 200 mL, 鲜红色, 无血凝块, 考虑患者无气道保护, 转入本科室。病程中患者昏迷状态, 体重减轻具体不详, 大小便正常。既往史: 2021 年 5 月突发晕厥到中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院就诊, 考虑为脑梗死, 经治疗后未遗留神经功能损伤体征,

出院后予抗血小板稳定血脂(氯吡格雷、阿托伐他汀)治疗; 2021 年 12 月突发晕厥、呼吸困难, 到中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院就诊, 诊断为肺栓塞, 先后使用华法林、利伐沙班片抗凝治疗 1 年余。2021—2023 年入住多家康复医院期间行头颅 MRI, 提示“双侧额顶颞枕叶基底节小脑半球脑白质高信号, 考虑缺血缺氧性脑病”; 胸部增强 CT 提示“肺栓塞”; 四肢 B 超提示“深静脉血栓形成”; 基因检测提示“易栓症”; 期间持续给予抗凝治疗。体温 37.5 °C, 脉搏 108 次/min, 呼吸频率 26 次/min, 血压 151/95 mmHg; 一般情况差, 醒状昏迷, 双侧瞳孔等大等圆, 直径 4.0 mm, 直接对光反射迟钝, 间接对光反射迟钝; 双侧额纹对称正常, 口角无偏斜, 鼻唇沟双侧对称, 伸舌无法配合, 气管切开处可见暗红色血凝块; 心率: 108 次/min, 律齐; 双肺呼吸音粗, 双下肢呼吸音低, 中上肺可闻及湿性啰音及痰鸣音; 腹平坦, 腹部未触及包块, 肠鸣音 3~5 次/min; 四肢肌张力高, 双上肢屈曲, 左下肢伸直状态, 右下肢疼痛刺激可见回缩, 左足下垂, 双下肢无水肿, 腱反射。病理反射检查结果: Babinski 征+, 颈部无抵抗。WBC 为 $14.78 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 82.30%, 血红蛋白为 119 g/L, PLT 为 $580 \times 10^9/L$; 弥散性血管内凝血筛选: 活化部分凝血活酶时间 35.9 s, 凝血酶原时间 13.0 s, 国际标准化比值 1.0 s, 凝血酶时间 18.1 s, 纤维蛋白原 4.45 g/L, D-二聚体 0.61 $\mu\text{g/mL}$; 降钙素原 1.26 ng/mL, 超敏 C 反应蛋白 191.80 mg/L; 肌红蛋白 135.42 $\mu\text{g/L}$, 肌钙蛋白 I 0.775 ng/L, B 型钠尿肽 104.53 pg/mL; 钠 136 mmol/L, 白蛋白 32.6 g/L, 尿素 11.07 mmol/L, 肌酐 59.80 $\mu\text{mol/L}$, 葡萄糖 6.80 mmol/L。

头胸部 CT 结果提示:(1)双侧脑沟增宽,侧脑室扩张;双侧大脑半球及小脑半球多发斑片状低密度影;(2)右肺上叶、双肺下叶多发结节状、斑片状、条片状影,多考虑炎性病变;(3)左肺上叶见实性结节,位于左肺上叶尖后段(SE9,IM78-80),大小为 3 mm×2 mm,多考虑炎性结节。

易栓症基因检测结果解读。(1)PAI-1(NM-000602.5):c.-820G[(4-5)](-675 4G/5G)。PAI-1 基因上游 820 位置的基因多态性,G 碱基的杂合缺失。该基因多态性与纤溶系统功能抑制和静脉血栓栓塞风险有关,OR 值大于 2。(2)MTHFR(NM-005957.5):c.665C>T,p. Ala222Val 基因纯合突变,MTHFR 基因 665 位置的碱基由 C 替换为 T,导致 222 位置的氨基酸由丙氨酸替换为缬氨酸,为纯合错义突变,突变导致叶酸生成不足,同型半胱氨酸水平相应提高,静脉血栓形成的风险增加。

此次因康复治疗期间出现气道出血、呼吸困难转入本科室,医生积极予以保护通气、止血、抗感染、控制血压、补液、维持电解质平衡等对症治疗;治疗过程中仍反复出现气道出血,积极完善凝血功能,未发现凝血功能延长;床旁行纤维支气管镜检查,双肺未发现病灶血管;头颈 CT 血管造影检查未发现颈部大血管出血异常;血栓弹力图发现患者纤溶亢进、血小板聚集功能增强,积极抗纤溶(氨甲环酸)治疗,治疗 2 d 后,患者未再出血,再次复查血栓弹力图,患者纤溶正常;继续预防性抗凝治疗(口服利伐沙班片),共治疗 7 d,患者一般情况好转,感染指标下降,肝、肾功能正常,予以出院转康复科继续康复、抗凝预防血栓治疗。

2 讨论

易栓症是一种多因素疾病,血管壁因素、血流淤滞、血液成分异常都可导致血栓事件的发生,而遗传性因素通常主要因凝血-抗凝血、纤溶-抗纤溶失衡引起的血液高凝状态所致^[4]。

遗传性易栓症约占易栓症的 60%,最常见原因为凝血因子 V Leiden 突变和凝血酶原基因突变,其余大部分病例为蛋白 S、蛋白 C 和抗凝血酶缺陷;基因突变导致抗凝血功能减弱或促凝功能增强,最终引起血栓栓塞^[5]。ZHANG 等^[6]总结了家族易栓症相关遗传因素,共报道了 21 个相关突变基因,其中凝血因子 V 和 Serpin1 为报道最多的两个基因。欧美人群主要为凝血因子 V Leiden 突变和凝血酶原 G20210A 突变,会导致凝血因子功能增强并形成血栓,而我国和亚洲其他地区主要为抗凝血酶缺陷症、蛋白 C 缺陷症、蛋白 S 缺陷症,会导致抗凝蛋白缺陷并形成血栓^[7-8]。纤溶系统异常导致的遗传性易栓症较为罕见,且同时合并两种基因突变比仅一种基因突变的亲属发生血栓形成的风险更高。有学者纳入 4 项研究进行系统评价,发现同时合并两种基因突变的家族成

员约 75% 发生血栓形成,而仅一种基因突变者发生血栓形成的比例仅为 10%~30%^[3]。目前已知的变异型很多,但同时合并两种基因突变报道较罕见。

本病例中,该年轻患者短时间内多次发生脑梗死、肺栓塞、下肢深静脉血栓事件,且发病相互无明显关联,住院期间完善各种检查,排除了获得性相关因素:近期大手术史、恶性肿瘤、使用口服避孕药、骨髓增生性疾病、抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮、蛋白 C 缺乏、蛋白 S 缺乏及其他某些重大病况^[9]。结合患者病史、实验室检查及基因检测结果,遗传性易栓症诊断明确,考虑为 PAI-1 基因杂合突变合并 MTHFR 基因纯合突变型遗传性易栓症。

该患者检测出 2 个基因突变与易栓症相关,分别是 PAI-1(NM-000602.5):c.-820G[(4-5)](-675 4G/5G) 基因杂合突变和 MTHFR(NM-005957.5):c.665C>T,p. Ala222Val 基因纯合突变。PAI-1 是纤溶系统中的主要成分,对调节纤溶系统的平衡发挥重要作用。PAI-1 基因启动子序列中存在多个基因多态性,其中有一个 4G/5G 多态性,即鸟苷酸插入或缺失的基因多态性,调控 PAI-1 的表达水平^[10]。研究显示,PAI-1 基因启动子区 675 位的 4G/5G 基因多态性与 PAI-1 表达水平密切相关,4G 等位基因比 5G 等位基因存在更高的表达活性,即 4G4G 纯合子血浆 PAI-1 水平明显高于杂合子 4G 5G 和 5G5G 纯合子,且杂合子 4G5G 血浆 PAI-1 水平明显高于 5G5G 纯合子;4G 等位基因携带者血浆 PAI-1 水平高于 5G5G 型者,故其纤溶能力明显更低^[11-12]。也有专家研究年轻缺血性卒中患者并得出同样的结论:缺血性卒中患者血浆 PAI-1 水平高于健康组,且 4G4G 患者血浆 PAI-1 水平明显高于 4G5G、5G5G 基因型者^[13]。该患者基因检测结果显示:患者 PAI-1 基因 c.-820G[(4-5)](-675 4G/5G) 基因杂合突变会明显增加患者血栓风险。MTHFR 基因多态性存在种族和地域的差异,我国人群 TT 基因型的携带率远高于西方国家。在对中国人群进行的研究中发现,MTHFR 基因 C677T 位点的 T 等位基因是卒中发生的危险因素^[14]。中国人群 MTHFR C677T 的高遗传突变发生率是导致血浆同型半胱氨酸水平和卒中发生率明显高于欧洲人群的主要危险因素。该患者基因检测结果显示:患者 MTHFR(NM-005957.5):c.665C>T,p. Ala222Val 基因纯合突变,MTHFR 基因 665 位置的碱基由 C 替换为 T,导致 222 位置的氨基酸由丙氨酸替换为缬氨酸,为纯合错义突变,导致叶酸生成不足,同型半胱氨酸水平相应提高,静脉血栓形成的风险增加。该患者同时合并两种基因突变,短时间内发生多次血栓事件,已经导致严重的后果,所以遗传性易栓症应该引起足够关注。

遗传性易栓症的诊断和治疗仍为一个难题,由于

临床医生无法早期诊断易栓症相关基因缺陷,这会使得血栓事件的多次发生,导致严重后果甚至危及患者生命。遗传性易栓症目前尚无完全治愈的方法,高危人群早期筛查、识别是预防遗传性易栓症的主要措施之一,对于存在遗传性基因缺陷患者,其干预主要是预防血栓的形成和栓塞症形成后抗栓治疗,如加强物理预防、药物抗凝预防,消除和纠正易栓症诱发因素^[15-16]。易栓症长期管理的主要目标为预防血栓事件复发,应结合患者的易栓症病因、年龄、既往病史、获得性危险因素,确定抗凝药物种类、剂量、用药途径、抗凝时程,探索个体化防治方案^[1]。随着基因检测技术的发展,越来越多遗传性易栓症可以获得早期诊断,从而预防、减少血栓事件的发生。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 易栓症诊断与防治中国指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(11): 881-888.
- [2] GOODWIN A J, ADCOCK D M. Thrombophilia testing and venous thrombosis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(23): 2297-2298.
- [3] KOELEMAN B P, REITSMA P H, BERTINA R M. Familial thrombophilia: a complex genetic disorder[J]. Semin Hematol, 1997, 34(3): 256-264.
- [4] CAMPELLO E, SPIEZIA L, ADAMO A, et al. Thrombophilia, risk factors and prevention[J]. Expert Rev Hematol, 2019, 12(3): 147-158.
- [5] SOUTO J C, ALMASY L, BORRELL M, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic analysis of idiopathic thrombophilia[J]. Am J Hum Genet, 2000, 67(6): 1452-1459.
- [6] ZHANG Y, ZHANG Z, SHU S, et al. The genetics of venous thromboembolism: a systematic review of thrombophilia families [J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51(2): 359-369.
- [7] TANG L, YU H. Ethnic diversity in the genetics of venous thromboembolism [J]. Thromb Haemost, 2015, 114(5): 901-909.
- [8] 丁秋兰, 王学锋. 遗传性易栓症的表型和基因诊断流程[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(2): 127-132.
- [9] MULDER F I, CARRIER M, DOORMAAL F V, et al. Risk scores for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: results from an individual patient data meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(10): 2622-2628.
- [10] 蔡雪蓉. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2020, 40(2): 458-463.
- [11] ISTVAN S, NAGY A, EDINA G S, et al. PAI-1 5G/5G genotype is an independent risk of intracranial hemorrhage in post-lysis stroke patients [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(11): 2240-2250.
- [12] CHEN H, NIE S, LU M. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. J Reprod Immunol, 2015, 73(4): 292-300.
- [13] AKHTER M S, BISWAS A, ABDULLAH S M, et al. The role of PAI-1 4G/5G promoter polymorphism and its levels in the development of ischemic stroke in young Indian population [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(8): 107602961770572.
- [14] LI P, QIN C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a meta-analysis [J]. Gene, 2014, 535(2): 359-364.
- [15] MCCORMACK T, HARRISINGH M C, HORNOR D, et al. Venous thromboembolism in adults; summary of updated NICE guidance on diagnosis, management, and thrombophilia testing [J]. BMJ, 2020, 369: m1565.
- [16] STEVENS S M, WOLLER S C, KREUZIGER L B, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report [J]. Chest, 2021, 160(6): 545-608.

(收稿日期: 2023-05-26 修回日期: 2023-12-12)

(编辑: 张芃捷)