



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.020

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.03.020>

· 病例报告 ·

HRG 基因突变致易栓症一例

彭婷 唐禹 曾梅 刘剑平

[关键词] 易栓症; HRG 基因; 基因突变

[中图分类号] R543.6

[文献标识码] B

患者,女,54岁,因“反复呼吸困难3年余,加重伴胸痛5天余”,于2023年12月23日收入我科。入院3年前无明显诱因出现反复呼吸困难,活动后加重,病程中偶有咳嗽、咳痰、头痛、头晕,间断出现脱发、口腔溃疡、右下肢疼痛,无其他不适,外院完善检查后诊断为肺栓塞,长期口服华法林抗凝治疗,但未规律复查凝血功能。5天前,患者无明显诱因出右侧胸部持续性疼痛,呼吸困难较前明显加重,无畏寒、发热、盗汗等,于外院就诊后诊断为急性肺栓塞,予溶栓、抗凝等治疗(具体不详),治疗后患者出双侧阵发性胸痛,且无明显缓解表现,遂于2023年12月18日收入我院呼吸科。结缔组织相关抗体定性提示抗核抗体1:100,抗剪接体复合蛋白抗体阳性,经我科会诊考虑结缔组织疾病可能。为求进一步诊治,患者于12月23日以“肺栓塞、系统性红斑狼疮?”转入我科就诊。患者既往慢性胃炎病史20年余,胃溃疡病史10年余,痔疮术后5年余,右侧下肢静脉血栓病史1年余,余无特殊。患者父亲既往有下肢静脉血栓病史,且因脑卒中去世。入院体格检查:T 36.5℃、P 81次/min、R 20次/min、Bp 106/75 mmHg,慢性病容,发量稀疏,面部未见明显皮疹、红斑,口腔未见溃疡及出血点,右下腹、左肘部可见少量瘀斑,心肺腹体格检查未见异常。辅助检查:血浆凝血酶原百分活动度47.7%(70.0~130.0%,括号内为正常参考值范围,以下相同),原国际标准化比值(INR)1.51(0.80~1.20),凝血酶原时间(PT)18.3s(10.0~14.0s);结缔组织相关抗体定性结果示抗核抗体1:100,抗剪接体复合蛋白抗体阳性;24h尿白蛋白55.6mg(0.1~30.0mg),24h尿N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶4.4U(0.1~3.0U);甘油三酯2.79mmol/L(0.50~1.80mmol/L)、极低密度脂蛋白胆固醇1.69mmol/L(0.25~0.81mmol/L);红细胞沉降率、超敏C反应蛋白、血常规、随机尿蛋白定量、类风湿因子抗体谱、体液免疫、磷脂综合征相关抗体、非标准抗磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)、心肌肌钙蛋白T(cTnT)、脑利钠肽前体(ProBNP)、肿瘤标志物、IgG4、血清同型半胱氨酸、空腹血糖、肝肾功能、血浆D-二聚体、血栓弹力图、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、二便常规、输血免疫全套均未见明显异常。肺部CT血管造影

(CTA)提示双侧多支肺动脉分支内线条状低密度影,考虑多系栓子形成。女性全腹彩超检查结果:脂肪肝、右肾小结石。双侧乳腺+腋窝、锁骨上下淋巴结彩超检查结果:1.双侧乳腺实性结节,乳腺影像报告和数据系统(BI-RADS)拟分类:大者4a类,余处3~4a类;2.双侧乳腺囊性结节,BI-RADS拟分类:2类。常规心电图示T波轻微异常。双侧下肢血管彩超、心脏彩超结果未见明显异常。易栓症相关基因筛查(采用二代基因测序)结果:3号染色体HRG基因(NM_000412.5)外显子发生点突变c.425C>T(p.Pro142Leu),突变类型为杂合突变。未发现抗凝蛋白相关基因突变。考虑患者反复发生静脉血栓栓塞(VTE),存在易栓症可能,进一步完善易栓症基因筛查,结果提示:患者HRG基因杂合突变。患者拒绝进一步完善家系基因筛查及血浆富含组氨酸的糖蛋白(HRG)水平检测。结合患者临床表现及相关检查结果,据2021版易栓症诊治指南^[1]诊断为HRG基因突变引起的易栓症。遂予以华法林3mg、每日1次口服抗凝,并于使用初期联合使用依诺肝素4000AxaIU、每日1次皮下注射以预防血栓事件,1周后停用肝素。患者临床症状缓解,12月30日复查INR 2.44达标(服用华法林后,2.00~3.00),遂于12月31日出院。出院后继续规律服用华法林,门诊随访8个月后,患者无新发血栓形成,复查结缔组织相关抗体较前无明显变化。

讨论

易栓症是一组以VTE为主要特征的多病因疾病,根据病因可分为获得性易栓症和遗传性易栓症两大类^[2]。获得性易栓症常继发于一些易栓疾病和(或)存在获得性危险因素,如抗磷脂综合征(APS)、恶性肿瘤、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、肾病综合征、骨髓增殖性疾病、高龄、手术、长期制动、妊娠、口服避孕药等^[3-4]。遗传性易栓症主要见于抗凝蛋白和(或)促凝蛋白结构及功能异常所致,主要为编码抗凝血酶(AT)、蛋白C(PC)、蛋白S(PS)等基因突变致抗凝因子功能减弱,而凝血因子V突变、凝血酶原G20210A等基因突变则是致促凝因子功能增强^[1],还包括纤溶蛋白缺陷、代谢缺陷等因素。遗传性易栓症涉及众多基因,Zhang等^[5]在一项系统评价中报道了21个与遗传性易栓症相关的基因,其中凝血因子II(F2)凝血因子V(F5)、SERPINC1、PROC和PROS1是排名前5的突变基因。以往研究表明,我国遗传性易栓症人群主要以AT、PC、PS功能缺陷为主^[6]。

HRG是一种含量较丰富的血浆蛋白,属于人类半胱氨酸蛋

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81972119)

作者单位:637000 四川南充,川北医学院附属医院风湿免疫科(彭婷、唐禹、刘剑平),风湿免疫研究所(曾梅)

通讯作者:刘剑平,E-mail:ljphr@sina.com

白酶抑制剂家族^[7]。HRG 具有多个结构域,可与 Zn^{2+} 、肝素、硫酸肝素、纤维蛋白原、纤溶酶原、补体蛋白和免疫球蛋白等多种配体相互作用,从而产生多种生物学效应,如参与纤维蛋白溶解、调节凝血、免疫反应、细胞凋亡、血管生成等^[7-8]。HRG 通过一系列复杂的生理机制参与凝血过程,临床研究证实,HRG 与肝素结合后,阻断了肝素与抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)结合,从而促进凝血过程,且 Zn^{2+} 会促进这一过程^[9]。HRG 通过以高亲和力与凝血因子Ⅻa(FⅫa)结合,表明 HRG 参与调节内源性凝血途径来抑制血栓形成^[9-10]。HRG 还可与激活的血小板、组织纤溶酶原激活物(t-PA)结合,参与正常凝血过程。此外,HRG 可通过与纤溶酶原结合竞争性抑制纤溶酶的作用,从而抑制纤溶过程^[8]。编码 HRG 的基因称为 *HRG* 基因,该基因位于 3q27,其突变可导致正常的凝血/抗凝血、纤溶/抗纤溶系统失衡,其在遗传性易栓症的致病机制还需深入研究。

目前在遗传性易栓症的已知致病基因中,*HRG* 是一种罕见基因,国内外对其相关报道有限。1993 年发现的一例 43 岁的日本女性脑窦血栓形成患者是首例被发现的 *HRG* 家族性缺陷患者,其 *HRG* 基因的第 3 外显子存在点突变,第 429 位核苷酸由 G 替换为 A,第 85 位的甘氨酸突变为谷氨酸,其 HRG 水平仅为正常水平的 21%,受影响的家族成员(包括患者姑姑、叔叔及 2 个女儿)的 HRG 水平也较低^[11],一项对沙特阿拉伯易栓症患者进行二代基因测序的研究中发现其中 1 例易栓症患者检测出 *HRG* 基因变异^[12]。Luo 等^[13]报道了我国一个家族性早发性静脉血栓形成,排除获得性致病因素后,通过基因测序及 ELISA 评估血浆 HRG 蛋白水平,位于患者 *HRG* 基因第 2 外显子存在 c. 271C > T(p. Pro72Ser) 错义突变,结果表明该家族性血栓形成与 *HRG* 基因突变相关。也有研究表明血浆 HRG 水平升高也可导致血栓栓塞形成,Falkon 等^[14]描述了两个具有血栓形成史的家族和高水平的 HRG 相关,一种可能的解释是 *HRG* 基因突变导致血浆 HRG 水平下降,而患者在血栓栓塞事件后血浆 HRG 水平代偿性升高^[13]。

在线人类孟德尔数遗传数据库亦表明 *HRG* 基因突变可导致易栓症,现有突变类型均为杂合突变。本例 *HRG* 基因第 4 外显子存在 c. 425C > T(p. Pro142Leu) 错义突变,目前暂无该位点突变的报道。通过通用蛋白质知识库、突变功能预测工具等数据库进一步了解 HRG 的结构及生物学功能,易栓症患者 *HRG* 基因第 142 位的脯氨酸(Pro)突变为亮氨酸(Leu),极有可能影响整个 *HRG* 基因的三级结构稳定性。脯氨酸是一种具有特殊结构的氨基酸,在蛋白质结构的稳定和折叠中可能起着特殊作用,亮氨酸是一种疏水性氨基酸,该位点的突变很可能会改变 *HRG* 基因的局部构象,可能影响 HRG 与肝素的结合以及与其他蛋白质的相互作用等正常生物学功能,从而影响正常的血液凝固过程,进一步导致血栓形成。使用多态性表型分析工具-2 对易栓症患者 *HRG* 基因突变的基因预测分析结果表明:蛋白替换得分为 0.871;通过耐受性排序工具(SIFT)预测该基因突变,SIFT 得分为 0.01,进一步验证其是易栓症致病性突变。

本例患者共发生肺栓塞 2 次、下肢静脉血栓 1 次,长期口服华法林抗凝治疗,此次因肺栓塞起病,入院后积极完善相关辅助检查寻找血栓原因。患者无易栓高危因素,结缔组织相关抗

体检查结果示抗核抗体、抗 U1 核糖核蛋白(U1RNP)阳性,但标准及非标准抗磷脂抗体阴性,提示患者系统性红斑狼疮、APS 诊断依据不足。结合患者基因筛查结果、家族史及基因致病性预测分析,*HRG* 基因突变很可能是导致患者反复发生 VTE 的原因。患者 *HRG* 基因突变考虑为自发变异的可能性大,因其父亲有静脉血栓病史,不排除父母 *HRG* 基因突变的可能性,但家属未行基因筛查,故患者家系研究存在缺陷,且由于患者拒绝进一步完善血浆 HRG 水平检测,目前其血浆 HRG 水平尚不明确。患者出院后规律服用华法林并长期维持,随访 8 个月后无新发血栓形成,复查结缔组织相关抗体较前无明显变化,考虑患者结缔组织相关抗体结果稍异常可能与 HRG 调节免疫反应有关^[15],后期仍需长期随访。

综上,对于反复发生静脉血栓事件的患者,应警惕易栓症发生的可能,需积极完善相关检查明确病因,首先筛查与获得性易栓症方面的因素,若无异常,再完善基因检测筛查遗传性因素,以明确诊断,尽早干预,改善患者预后。遗传性易栓症患者尚无法根治,目前的主要治疗方案是预防血栓的形成和血栓形成后的长期管理^[16]。遗传性易栓症的诊断与治疗目前仍是一个难题,通过早期的基因检测,可以早期识别高危人群及指导个体化的抗凝治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 唐亮,胡豫.易栓症诊断与防治中国指南(2021 版)更新解读[J].临床血液学杂志,2022,35(7):457-460.
- [2] Gaddh M, Rosovsky PR. Venous Thromboembolism: Genetics and Thrombophilias[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2021, 42(2): 271-283.
- [3] Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update[J]. J Clin Oncol, 2023, 38(5): 496-520.
- [4] 王鑫,李燕玲,朱海,等.类风湿关节炎合并易栓症致肺栓塞 1 例[J].中国医药,2023,18(1):116-118.
- [5] Zhang Y, Zhang Z, Shu S, et al. The genetics of venous thromboembolism: a systematic review of thrombophilia families[J]. J Thromb Thrombolysis, 2020, 51(2): 1-11.
- [6] Long Z, Shuqin B, Jinhua F, et al. Retrospective Analysis of Fondaparinux and Low-Molecular-Weight Heparin in the Treatment of Women With Recurrent Spontaneous Abortion[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 717630.
- [7] Wakabayashi S. New Insights into the Functions of Histidine-Rich Glycoprotein[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2013, 304: 467-493.
- [8] Shange G, Masahiro N. Multiple Roles of Histidine-Rich Glycoprotein in Vascular Homeostasis and Angiogenesis[J]. Acta Med Okayama, 2021, 75(6): 671-675.
- [9] Sobczak SIA, Ajjan AR, Stewart JA. Zn^{2+} Differentially Influences the Neutralisation of Heparins by HRG, Fibrinogen, and Fibronectin[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 16662.
- [10] MacQuarrie JL, Stafford AR, Yau JW, et al. Histidine-rich glycoprotein binds factor XIIa with high affinity and inhibits contact-initiated coagulation[J]. Blood, 2011, 117(15): 4134-4141.
- [11] Shigekiyo T, Ohshima T, Oka H, et al. Congenital histidine-rich glycoprotein deficiency[J]. Thromb Haemost, 1993, 70(2): 263-265.
- [12] Athar M, Ghita IS, Albagenny AA, et al. Targeted Next-Generation Sequencing Reveals Novel and Known Variants of Thrombophilia Associated Genes in Saudi Patients with Venous Thromboembolism[J]. Clin Chim Acta, 2021, 519: 247-254.
- [13] Luo J, Zhang W, Zeng Q, et al. Familial early-onset deep venous thrombosis associated with a novel HRG mutation[J]. Eur J Med Genet, 2018, 61(2): 68-71.
- [14] Falkon L, Gari M, Montserrat I, et al. Familial elevation of plasma histidine-rich glycoprotein: A case associated with recurrent venous thrombosis and high PAI-1 levels[J]. Thromb Res, 1992, 66(2-3): 265.
- [15] Poon IK, Hulett MD, Parish CR. Histidine-rich glycoprotein is a novel plasma pattern recognition molecule that recruits IgG to facilitate necrotic cell clearance via FcγRI on phagocytes[J]. Blood, 2010, 115(12): 2473-2482.
- [16] Stevens MS, Woller CS, Kreuziger BL, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Compendium and Review of CHEST Guidelines 2012-2021[J]. Chest, 2024, 166(2): 388-404.

(收稿日期:2024-09-14)

(本文编辑:李昊阳)