

· 专题论坛 | 病例讨论 ·

同型半胱氨酸代谢基因突变的致死性青年椎动脉夹层1例

■ 霍康¹, 谭颖¹, 颜雪珍², 镇磊³, 荐志洁⁴, 鱼丽萍⁵, 陈晨¹

作者单位

¹710061 西安

西安交通大学第一附属医院神经内科

²陕西省中医医院针灸科³荆州职业技术学院⁴西安交通大学第一附属医院影像科⁵咸阳市第一人民医院

通信作者

霍康

huokang8204@xjtu.edu.cn

【关键词】 同型半胱氨酸代谢基因; 椎动脉夹层; 青年卒中

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.10.006

头颈动脉夹层年发病率为2.5~3/10万, 椎动脉夹层为1.0~1.5/10万, 头颈动脉夹层引起的缺血性卒中约占全部缺血性卒中的2%^[1], 占青年缺血性卒中的8%~25%^[2-3]。血管壁受到外力及血流动力学因素引起动脉内膜撕裂是动脉夹层的重要病因^[4]。本文报道一例同型半胱氨酸代谢基因突变的致死性青年椎动脉夹层。

1 病例介绍

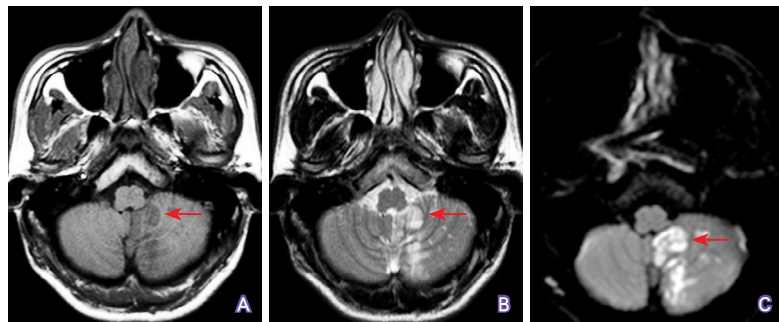
患者男性, 20岁, 主诉“头痛3天, 加重伴左侧肢体无力1天”于2017年11月1日入院。患者于入院3 d前运动后出现左侧枕部头痛, 为突然发作、单侧持续、霹雳样剧烈头痛, 低头时明显, 并持续出现左眼视野缺损, 无头晕、恶心、呕吐等症状, 于当地医院就诊给予阿司匹林300 mg, 阿托伐他汀钙40 mg口服后症状无明显改善。1 d前上述症状加重, 伴随出现颈部疼痛, 活动

受限, 伴恶心呕吐3次, 呕吐物为胃内容物, 量约1000 mL, 并出现左侧肢体无力, 左上肢抬举费力, 不能独立行走, 为求进一步诊治, 遂转来本院就诊, 门诊以“脑梗死”收住。

既往史: 既往体健, 否认“高血压、冠心病、糖尿病”病史, 否认“乙肝、结核”等传染病史, 预防接种史不详, 无手术史、输血史、食物药物过敏史。否认卒中、头外伤、按摩、车祸史。否认吸烟、饮酒史, 无特殊不良嗜好, 否认家族性疾病遗传史。

入院查体: 血压145/95 mm Hg, 心率65次/分。双肺呼吸音清, 未闻及明显干、湿性啰音或其他明显异常呼吸音。心前区无异常隆起, 未闻及明显病理性杂音, 腹平软, 肝、脾肋下未扪及, 全腹未触及明显包块。神经系统查体: GCS 14分, NIHSS 11分。嗜睡, 右侧视野缺损, 左侧鼻唇沟变浅, 伸舌左偏, 左上肢肌力Ⅲ级, 左下肢肌力Ⅲ级, 左侧肢体肌张力偏低, 左侧偏身感觉减退, 左侧指鼻试验及跟膝胫试验欠稳准, 左侧巴氏征阳性。

辅助检查 (2017-11-01): 入院后急查血常规、肝肾功、电解质、血糖、风湿三项、凝血六项均正常。TC 5.8 mmol/L, HDL-C 4.12 mmol/L, 同型半胱氨酸47.2 μmol/L。行头颅MRI检查提示: 左侧海马、左侧枕叶及左侧小脑半球急性多发脑梗死 (图1), 头颈CTA提示: 左侧椎动脉向上至颈总动脉分叉平



左侧小脑半球急性缺血灶, A: T₁低信号; B: T₂高信号; C: DWI高信号。

图1 头颅MRI图像

面血流中断(图2)。

入院诊断:

脑梗死(左侧颞枕叶、小脑)

左椎动脉夹层

高同型半胱氨酸血症

诊疗经过:入院后给予双联抗血小板、调脂治疗,同时积极评估血管情况。考虑患者同型半胱氨酸水平明显升高,进一步行亚甲基四氢叶酸还原酶(methyltetrahydrofolate reductase, MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(methionine synthase reductase, MTRR)基因检测。入院10 h后患者意识障碍迅速加重,GCS下降至8分,并出现双侧瞳孔不等大,左侧瞳孔直径约5.0 mm,对光反射迟钝,右侧瞳孔直径约3.0 mm,对光反射灵敏,左侧肢体疼痛刺激无反应,左上肢落鞭征阳性,左下肢不能撑立床面,右侧肢体疼痛刺激可见自发活动。双侧巴氏征阳性,复查头颅CT见左侧海马、枕叶及小脑半球水肿扩大,占位效应明显,遂加用甘露醇及甘油果糖脱水,积极联系备行去骨瓣减压术,家属拒绝。又1 h后患者意识障碍加重呈深昏迷,出现呼吸减慢,血压下降,氧饱和度下降,经家属同意后行气管插管呼吸机辅助呼吸,考虑枕骨大孔疝形成。家属放弃治疗,死亡出院。

一个月后,同型半胱氨酸代谢基因检测遗传分析报告显示:*MTHFR*基因的C677T位点为纯合突变,*MTRR*基因的A66G位点为杂合突变(图3),患者在同型半胱氨酸的代谢能力方面具有先天遗传缺陷。

最终诊断:

脑梗死(左侧颞枕叶、小脑)

左侧椎动脉夹层

枕骨大孔疝形成

高同型半胱氨酸血症

MTHFR、*MTRR*基因突变

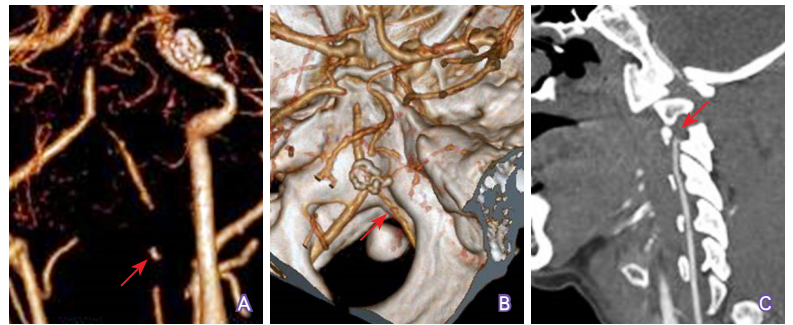


图2 头颈CTA图像
A: 左侧椎动脉纤细,V3段闭塞,中段可见瘤样扩张(箭头所示); B: 左侧椎动脉串珠状狭窄(箭头所示),局部瘤样扩张; C: 左侧椎动脉明显纤细,V3段闭塞,颅内段显示纤细(箭头所示),基底动脉约床突水平闭塞。

图2 头颈CTA图像

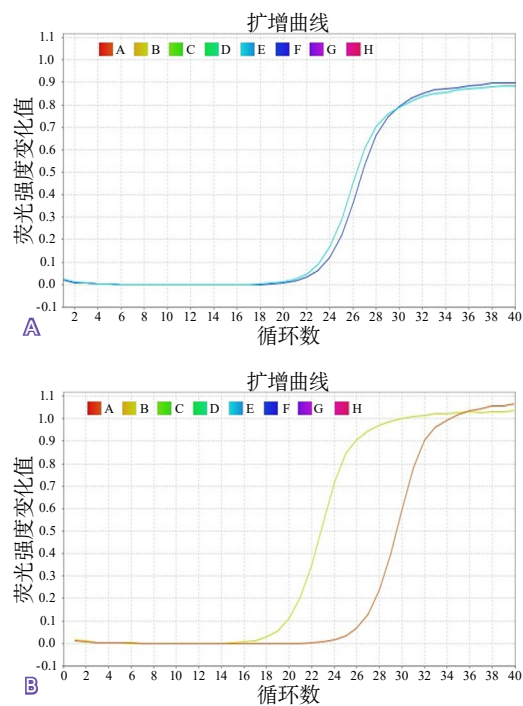


图3 同型半胱氨酸代谢基因检测遗传分析报告
A: 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因C677T位点纯合突变CC→TT; B: 甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)基因A66G位点杂合突变AA→AG。

图3 同型半胱氨酸代谢基因检测遗传分析报告

2 讨论

本例患者临床特点:①以突然剧烈的头痛症状起病;②病程中出现视野缺损症状;③头痛后迅速出现后循环缺血症状;④缺乏心脑血管病的常见因素,无诱发因素,无家族史。该患者既往无动脉粥样硬化病史,否认外伤及颈椎

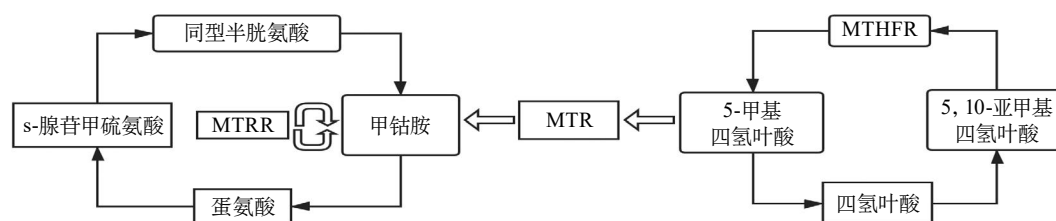
按摩史,无高血压、糖尿病等病史,结合临床症状及影像学符合椎动脉夹层诊断。

颅内动脉夹层是青年卒中的少见病因,但后果严重。症状性动脉夹层的临床表现有:头颈面痛、单侧搏动性耳鸣、部分Horner综合征、脑缺血症状、后组颅神经压迫症状等。突然出现的剧烈头痛是颅内动脉夹层的典型症状,可表现为后颈部疼痛,也可表现为前额部偏侧或双侧头痛。头痛症状发展到其他症状中位时间大约2周^[5]。椎动脉夹层向下延伸可合并出现硬脊膜外血肿^[6]。近90%患者脑梗死的好发部位为脑干、延髓背外侧、丘脑及小脑半球。椎动脉夹层发生率低,但可引起严重后果,运动时应配备个人防护装备,避免对颈部特定区域的外力冲击^[7],如佩戴保护耳后和下颌的头盔等。

颈动脉夹层多位于颈内动脉C1段,自发性椎动脉夹层多位于椎动脉V2、V3段^[8]。颅内动脉夹层诊断主要依靠影像学,MRI可见破损的血管壁或血管腔结构,当出现血管壁间血肿时血管外径增厚,管腔偏心性狭窄。并随血红蛋白磁效应不同出现特征的“曲线征”或“新月征”。DSA是颅内动脉夹层的金标准,造影剂注入后在狭窄的血管出现线征、串珠样、双腔征等征象,闭塞血管出现鼠尾样、火焰征等征象;当发生夹层动脉瘤时出现梭样扩张征象;狭窄或闭塞伴有壁内出血有时可见到漂浮内膜征象^[9]。CTA是将CT增强技术与薄层、大范围、快速扫描技术相结合的CT扫描技术,动脉夹层在CTA上的典型表现为血管串珠样狭窄、血管闭塞、不规则变细或假性动脉瘤等^[10],研究提示CTA在

诊断动脉夹层敏感性方面与DSA相当。本例患者由于病情进展迅速未能及时进行DSA,但MRI发现梗死区域符合椎动脉供血范围,CTA上左侧椎动脉终于寰枢椎段,远端瘤样扩张,符合椎动脉夹层诊断。

颅内动脉夹层的危险因素包括:高血压、肌纤维发育不良、埃勒斯-当洛斯综合征(皮肤弹性过度综合征)、马方综合征、高同型半胱氨酸、呼吸道感染、外伤等。高同型半胱氨酸血症是本患者的唯一危险因素。研究显示,血浆同型半胱氨酸长期高于 $12\text{ }\mu\text{mol/L}$ 可诱发动脉夹层^[11],可能原因为升高的同型半胱氨酸促进血管内皮损伤和动脉粥样硬化形成,造成动脉中膜氧供和营养受损,促进缺血损伤和退行性改变。同型半胱氨酸还可通过激活金属蛋白酶和丝氨酸弹性蛋白酶,减少血管壁弹性蛋白和胶原蛋白,降解弹性纤维,使邻近细胞外基质退化,破坏动脉壁的稳定性和完整性,导致动脉夹层^[12]。同型半胱氨酸的代谢途径有两种(图4):一种是同型半胱氨酸以维生素 B_{12} 为辅助因子、5-甲基四氢叶酸作为甲基供体生成蛋氨酸,5-甲基四氢叶酸由5,10-亚甲基四氢叶酸通过MTHFR产生;另一途径同型半胱氨酸被甲硫氨酸合成酶(methionine synthase, MTR)和MTRR催化,甲基化生成甲硫氨酸代谢^[13]。MTHFR和MTRR影响甲硫氨酸和叶酸代谢循环,是血中同型半胱氨酸浓度的重要决定因素^[14]。研究表明叶酸代谢酶遗传基因多态性在马方综合征^[13]、非动脉粥样硬化性脑血管病^[15]等多种疾病中发挥作用。*MTHFR* 677



MTRR: 甲硫氨酸合成酶还原酶; MTR: 甲硫氨酸合成酶; MTHFR: 亚甲基四氢叶酸还原酶。

图4 同型半胱氨酸代谢模式图

C>T和1298 A>C的突变是目前报道较多的两种突变。*MTHFR* 677 CC型(野生型,正常未突变)时*MTHFR*酶活性可达100%,基因突变时*MTHFR*酶活性降低^[16],人群中有20%~53%个体携带有一个677位点T等位基因(677 CT型),3%~32%个体同时有两个T等位基因(677 TT型)^[17]。*MTHFR* C677T基因多态性与动脉夹层相关性之间存在争议,有报道TT基因型与动脉夹层相关^[18],也有Meta分析报告*MTHFR* 677 TT型与动脉夹层之间无显著相关^[19]。此患者除*MTHFR*基因C677T位点纯合突变外,还具有*MTRR*基因A66G位点的杂合突变。该突变与神经管发育缺陷、结直肠癌、心血管疾病和唐氏综合征风险增高有关^[20-21],该突变可能影响蛋氨酸合成酶还原酶,致血液和尿液中同型半胱氨酸升高。

本例患者两种重要的同型半胱氨酸代谢通路都存在障碍,导致椎动脉夹层,最终出现致死性卒中的严重后果。该病例提示我们对于自发性颈动脉夹层需要注意从遗传角度考虑易感因素,警惕高同型半胱氨酸血症作为青年卒中的危险因素。在遗传易感性基础上合并动脉夹层可出现致死性卒中,对于此类患者只检测*MTHFR*基因是不够的,需要全面检测相关通路上所有基因。

致谢:感谢北京贝瑞和康医学检验实验室有限公司对本文的帮助。

参考文献

- [1] EKKER M S, BOOT E M, SINGHAL A B, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (9) : 790-801.
- [2] SCHIEVINK W I. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (12) : 898-906.
- [3] SCHWARTZ N E, VERTINSKY A T, HIRSCH K G, et al. Clinical and radiographic natural history of cervical artery dissections[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18 (6) : 416-423.
- [4] GUILLON B, TZOURIO C, BIOUSSE V, et al. Arterial wall properties in carotid artery dissection: an ultrasound study[J]. *Neurology*, 2000, 55 (5) : 663-666.
- [5] SILBERT P L, MOKRI B, SCHIEVINK W I. Headache and neck pain in spontaneous internal carotid and vertebral artery dissections[J]. *Neurology*, 1995, 45 (8) : 1517-1522.
- [6] CRUM B, MOKRI B, FULGHAM J. Spinal manifestations of vertebral artery dissection[J]. *Neurology*, 2000, 55 (2) : 304-306.
- [7] SAW A E, MCINTOSH A S, KOUNTOURIS A. Vertebral artery dissection in sport: expert opinion of mechanisms and risk-reduction strategies[J/OL]. *J Clin Neurosci*, 2019, 68; 28-32[2020-06-15]. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.016>.
- [8] URASYANANDANA K, SONGSANG D, AURBOONYAWAT T, et al. Treatment outcomes in cerebral artery dissection and literature review[J]. *Interv Neuroradiol*, 2018, 24 (3) : 254-262.
- [9] GOTTESMAN R F, SHARMA P, ROBINSON K A, et al. Imaging characteristics of symptomatic vertebral artery dissection: a systematic review[J]. *Neurologist*, 2012, 18 (5) : 255-260.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国颈部动脉夹层诊治指南 2015[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (8) : 644-651.
- [11] HANELINE M T, ROSNER A L. The etiology of cervical artery dissection[J]. *J Chiropr Med*, 2007, 6 (3) : 110-120.
- [12] PEZZINI A, DEL Z E, PADOVANI A. Hyperhomocysteinemia: a potential risk factor for cervical artery dissection following chiropractic manipulation of the cervical spine[J]. *J Neurol*, 2002, 249 (10) : 1401-1403.
- [13] OLTEANU H, BANERJEE R. Human methionine synthase reductase, a soluble P-450 reductase-like dual flavoprotein, is sufficient for NADPH-dependent methionine synthase activation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (38) : 35558-35563.
- [14] BROWN C A, MCKINNEY K Q, KAUFMAN J S, et al. A common polymorphism in methionine synthase reductase increases risk of premature coronary artery disease[J]. *J Cardiovasc Risk*, 2000, 7 (3) : 197-200.
- [15] KIM Y J, LEE J K, AHN S H, et al. Nonatherosclerotic isolated middle cerebral artery disease may be early manifestation of moyamoya disease[J]. *Stroke*, 2016, 47 (9) : 2229-2235.
- [16] FROSST P, BLOM H J, MILOS R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a

- common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase[J]. Nat Genet, 1995, 10 (1) : 111-113.
- [17] WILCKEN B, BAMFORTH F, LI Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) : findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide[J]. J Med Genet, 2003, 40 (8) : 619-625.
- [18] KLOSS M, WIEST T, HYRENBACH S, et al. MTHFR 677TT genotype increases the risk for cervical artery dissections[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77 (8) : 951-952.
- [19] WU P P, TANG R N, AN L. A meta-analysis of MTRR A66G polymorphism and colorectal cancer susceptibility[J]. J BUON, 2015, 20 (3) : 918-922.
- [20] GAUGHAN D J, KLUIJTMANS L A, BARBAUX S, et al. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations[J]. Atherosclerosis, 2001, 157 (2) : 451-456.
- [21] HOBBS C A, SHERMAN S L, YI P, et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2000, 67 (3) : 623-630.

(收稿日期: 2020-06-21)



点评专家: 张桂莲 主任医师, 教授

E-mail: zhgl_2006@126.com

工作单位: 西安交通大学第二附属医院神经内科

主要研究方向: 脑血管病基础及介入诊疗

出诊时间: 周四、周五上午

专家点评:

头颈部动脉夹层是急性脑血管病的危险因素之一, 多由动脉粥样硬化、外伤引起, 是青年卒中较常见的病因之一, 病变可为双侧或单侧, 以后者多见。关于动脉夹层的遗传学研究较少, 本文报道的病例对卒中的临床具有重要启示: ①对以头痛为首发症状, 合并后循环症状的青年患者, 需要尽早评估头颈部血管情况, CTA不失为一种理想的检查手段; ②遗传因素是动脉夹层的少见病因, 对于具有高同型半胱氨酸血症的患者, 应及时进行全面的基因排查。