



· 病例讨论 ·

# JAK2基因c.1849G>T突变致反复颅内动静脉梗死1例

■ 姜季委, 李子孝, 董可辉, 李汶逸, 邹昕颖, 徐俊, 龚浠平

## 基金项目

北京市自然科学基金  
资助项目 (Z20016)

## 作者单位

北京 100070  
首都医科大学附属北京  
天坛医院神经病学中心;  
国家神经系统疾病临床  
医学研究中心

## 通信作者

龚浠平  
13611266242@163.com

**【关键词】** Janus激酶2; 动脉栓塞; 颅内静脉窦血栓形成; 基因突变**【DOI】** 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.04.015

## 1 病例介绍

患者女性, 73岁, 主诉“头痛半月, 加重伴意识丧失1天”, 于2021年8月22日收入外院急诊科。患者入院半个月前无明显诱因出现头痛, 呈全脑持续胀痛、右侧为著, 伴颈部僵硬感, 不伴恶心、呕吐, 自行口服止痛药后头痛较前未见明显减轻; 1 d前突发意识丧失, 无肢体抽搐, 无舌咬伤, 无口吐白沫, 无尿便失禁, 3 min后意识转清后不能回忆刚发生的事, 无胸闷、喘憋, 无言语不清, 无肢体麻木无力。

既往史: 高血压病史4年, 血压最高达160/110 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 平素口服硝苯地平控释片, 30 mg 1次/日, 血压控制在130/90 mmHg。否认糖尿病、冠心病病史, 否认中耳炎、乳突炎等病史, 否认药物滥用及毒物接触史, 否认外伤史。

入院查体: 体温36.6 °C, 血压180/88 mmHg, 心率84次/分, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音, 双肺呼吸音清, 余胸腹部查体未见明显异常。

神经系统查体: 意识清楚, 言语流利, 瞳孔等大正圆, 直径3.0 mm, 光反射灵敏, 眼球向各方向运动充分, 无眼震。左侧鼻唇沟稍浅, 伸舌居中; 四肢肌力5级, 肌张力正常, 双侧指鼻试验、轮替试验、跟膝胫试验稳准; 痛、温、触觉、运动觉、位置觉、振动觉未见异常。四肢腱反射正常, 双侧Babinski征阴性。Romberg征阴性。颈强阳性 (2横指), Kerning征阴性, Brudzinski征阴性。

辅助检查: 血常规示红细胞计数 $3.78 \times 10^{12}/L$ , 白细胞计数 $5.04 \times 10^9/L$ , 血小板计数 $381 \times 10^9/L$ ; 血清D-二聚体 $2.23 \mu g/mL$  (0.01~0.5  $\mu g/mL$ ); 凝血4项示凝血酶原时间14.2 s (11~15 s); 国际标准化比值1.08 (0.8~1.2); 活化部分凝血活酶时间44.5 s (25~43.5 s); 纤维蛋白原3.7 g/L (2~4 g/L)。肝肾功能、离子、尿酸、Hcy、甲状腺功能等未见明显异常。头颅MRI+增强+MRV (2021-08-21), 示右侧颞叶、双侧尾状核头、豆状核、丘脑急性静脉梗死, 右侧颈内静脉上段及部分双侧横窦、直窦静脉血栓形成 (图1)。颈静脉超声示右侧颈内静脉J3及J3以远端血栓形成 (急性期, 部分型), 右侧颈内静脉流量减低。双下肢静脉超声血流通畅, 未见深、浅静脉血栓形成。

## 初步诊断:

颅内静脉窦血栓形成 (右侧横窦-乙状窦-颈内静脉、直窦-大脑大静脉)

不明原因

高血压2级, 高危

诊疗经过: 低分子肝素0.8 mL 皮下注射1次/12小时, 甘露醇125 mL 静脉滴注1次/12小时。完善DSA示直窦、右侧横窦、乙状窦静脉血栓形成, 在泥鳅导丝引导下将5F多功能管携带8F导引导管送至右侧颈静脉上段, 以尿激酶持续滴注接触溶栓, 用20 mL空针反复抽吸仅吸出少量血栓; 随后导引导管在泥鳅导丝带引

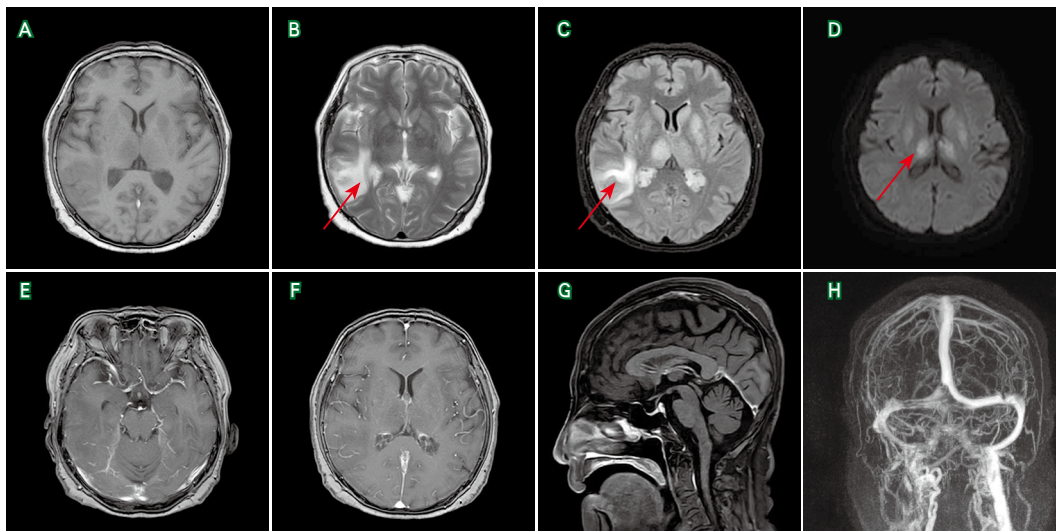
下送至右侧横窦,同时分别于右侧横窦、乙状窦抽吸血栓。复查造影示右侧横窦、乙状窦显影欠佳,将PILOT150导丝置于上矢状窦,将机械取栓器送至右侧横窦以远行取栓治疗,而后将STERLING 8×20 mm球囊送至横窦、乙状窦,对位准确后分段扩张并进行机械碎栓。再次复查造影示右侧横窦、乙状窦显影仍较差,撤除球囊,予以WALLSTENT9-40送至右侧横窦和乙状窦交界处,对位准确后释放支架。复查造影示右侧横窦、乙状窦显影良好。术后复查头颅MRI+增强(2021-08-26)示右侧横窦走行区术后改变,直窦、左侧横窦血栓形成,右侧颞叶、双侧基底节区多发新发静脉性脑梗死,较前减少(图2)。复查血常规(2021-09-09)示红细胞计数 $3.49 \times 10^{12}/L$ ,白细胞计数 $10.02 \times 10^9/L$ ,血小板计数 $210 \times 10^9/L$ ;血清D-二聚体 $0.88 \mu g/mL$ 。患者意识转清,头痛较前明显好转,生命体征平稳,于2021年9月14日出院。出院后给予达比加群酯口服110 mg 2次/日,硝苯地平控释片口服30 mg 1次/日。

2022年2月17日,该患者主诉“发作性双眼向左视物不全20天,左下肢无力13天”收治入

首都医科大学附属北京天坛医院。20 d前突发双眼向左视物不全,约30 s后完全恢复,此后间断发作,频率约每2天1次,每次均30 s~1 min后完全恢复;13 d前午饭后突发左下肢无力,伴头晕,伴恶心,呕吐非喷射性、非咖啡样胃内容物1次,约1~2 min后完全缓解;1 d前晨起后再次出现左下肢无力,无肢体麻木,伴口角向右歪斜,发作较前频繁,约10次/日,约5 min后完全缓解。

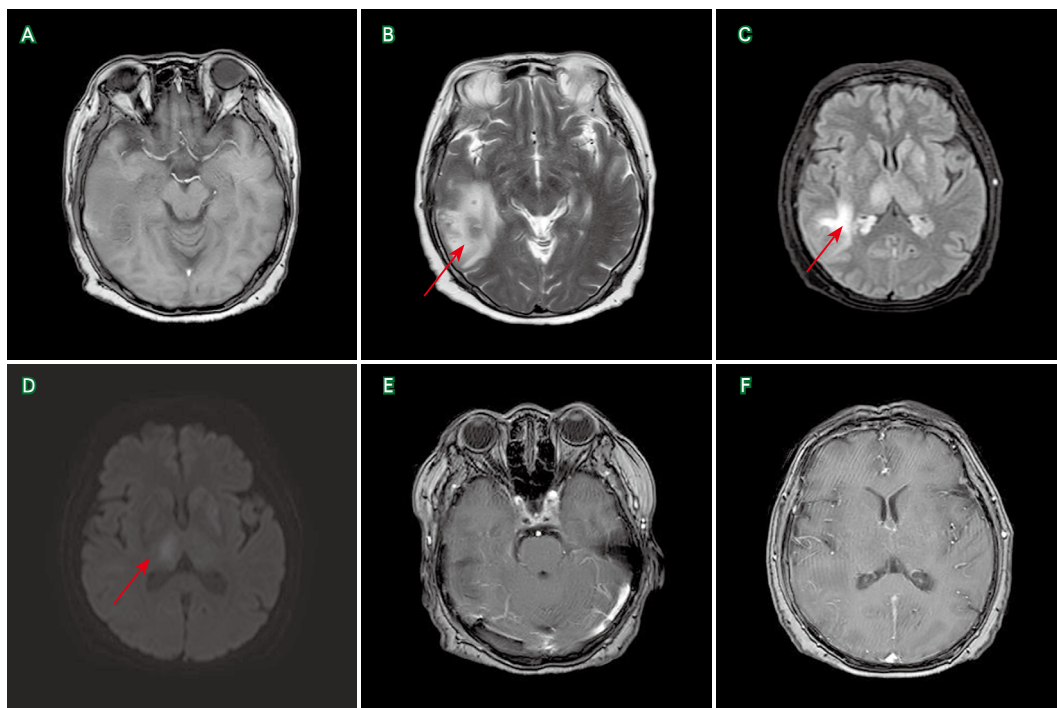
入院查体:体型偏瘦,血压158/78 mmHg,心率76次/分,律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音,双肺呼吸音清,余胸腹部查体未见明显异常。神经系统查体:意识清楚,言语流利,双眼左侧同向性偏盲,余四肢肌力、肌张力、共济、四肢腱反射、病理征等检查未见明显异常。NIHSS评分3分(视野2分,面瘫1分)。

辅助检查:血常规示红细胞计数 $5.99 \times 10^{12}/L$ ,白细胞计数 $10.20 \times 10^9/L$ ,血小板计数 $560 \times 10^9/L$ ,网织红细胞2.3%(0.5%~1.5%)。外周血细胞形态学示:中性杆状核粒细胞9%(0~8%),中性分叶核粒细胞72%(50%~70%),血小板量多,可见



A~B: 右侧颞叶、双侧尾状核头、豆状核、丘脑多发长 $T_1$ 、长 $T_2$ 信号影(箭头所示); C: FLAIR序列相应区域呈高信号(箭头所示); D: 相应区域DWI呈高信号,提示新发静脉性梗死(箭头所示); E~G:  $T_1$ 加权增强扫描示双侧横窦、直窦静脉血栓形成,窦汇区出现“空三角”征; H: 头颅MRV示右侧颈内静脉上段、乙状窦、横窦、直窦和大脑大静脉血栓形成。

图1 头颅MRI+增强+头颅MRV



A~D: 右侧颞叶、双侧尾状核头、豆状核、丘脑多发新发静脉性脑梗死, 较入院时(图1)减少(箭头所示); E: 右侧横窦走行区术后改变; E~F: 直窦、左侧横窦血栓形成。

图2 头颅MRI与增强成像

大血小板。血清D-二聚体 $0.60 \mu\text{g}/\text{mL}$  ( $0.01 \sim 0.50 \mu\text{g}/\text{mL}$ )。血脂: LDL-C  $2.25 \text{ mmol}/\text{L}$ , TC  $4.68 \text{ mmol}/\text{L}$ , TG  $1.84 \text{ mmol}/\text{L}$  ( $0.50 \sim 1.70 \text{ mmol}/\text{L}$ )。血糖、尿酸、Hcy、甲功、肝肾功、抗磷脂抗体谱、狼疮抗凝物、蛋白C、蛋白S、补体、自身抗体谱等未见明显异常。24 h动态心电图示: 窦性心律, 未见心房颤动。经胸超声心动图示: 左房稍大, 射血分数正常范围, 未见附壁血栓形成。TCD发泡试验阴性。头颅MRI+MRA (2022-02-18) 示: 右侧基底节区、颞枕叶、海马多发急性小梗死, 基底动脉及双侧大脑后动脉轻度狭窄(图3)。头颅CTV+CTA示: 右侧横窦内支架影; 相应支架腔内、窦汇、直窦、右侧乙状窦、颈内静脉, 双侧大脑内静脉可见血栓形成; 右侧颈内动脉虹吸段局部狭窄, 双侧大脑中动脉上干局部狭窄, 基底动脉及双侧大脑后动脉狭窄(图4)。双侧下肢静脉超声未见深静脉血栓形成。完善血栓与止血基因Panel检测(北京海斯特医学

检验实验室, 探针捕获+高通量测序) 显示: 9号染色体上JAK2基因13号外显子c.1849G>T位点突变, 使617位缬氨酸(V)被苯丙氨酸(F)取代(图5)。

最终诊断:

多发性脑梗死

椎-基底动脉系统

其他病因

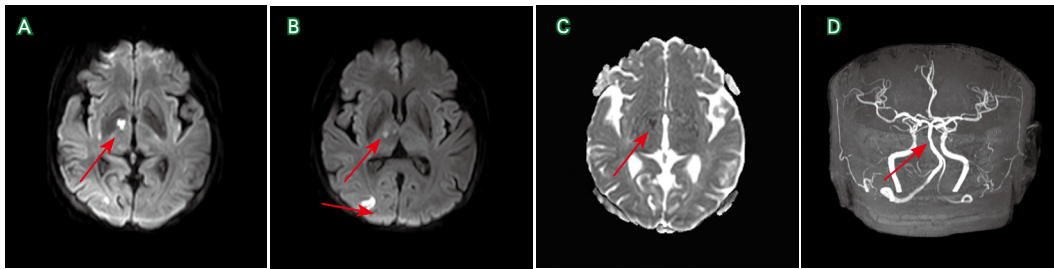
颅内静脉窦血栓形成(右侧横窦-乙状窦-颈内静脉、直窦-大脑大静脉)

其他病因

原发性血小板增多症?

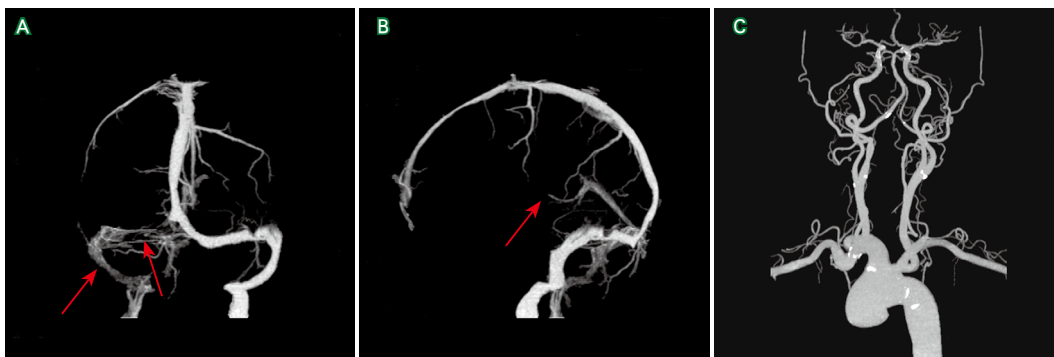
治疗与随访: 阿司匹林 $100 \text{ mg}$  1次/日口服, 瑞舒伐他汀 $10 \text{ mg}$  1次/晚口服, 那曲肝素钙 $0.4 \text{ mL}$  1次/日皮下注射。复查血常规(2022-02-25): 红细胞计数 $6.02 \times 10^{12}/\text{L}$ , 白细胞计数 $11.99 \times 10^9/\text{L}$ , 血小板计数 $1195 \times 10^9/\text{L}$ 。血液科会诊建议骨髓穿刺、活检明确骨髓增殖性疾病类型, 患者家属拒绝完善检查。经治疗患





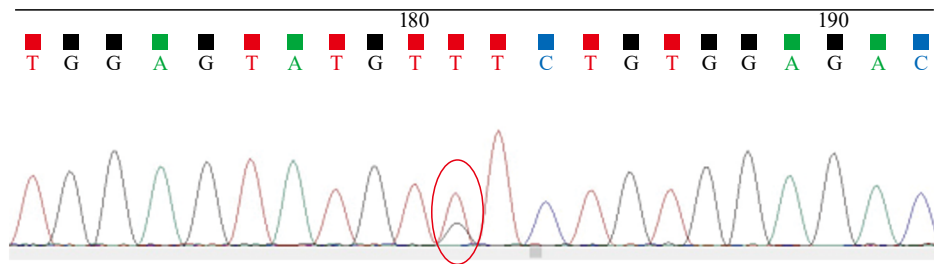
A~B: 右侧基底节区、丘脑、颞枕叶、海马多发DWI高信号 (箭头所示); C: 相应ADC呈低信号, 提示新发脑梗死, 右侧横窦支架置入术后改变 (箭头所示); D: 头颅MRA示, 左侧侧大脑中动脉M1段狭窄, 基底动脉及双侧大脑后动脉轻度狭窄 (箭头所示)。

图3 头颅MRI+MRA



A: 头颅CTA示, 右侧横窦内支架影, 支架腔内、窦汇、直窦、右侧乙状窦、颈内静脉 (箭头所示); A~B: 双侧大脑内静脉可见血栓形成 (箭头所示); C: 头颅CTA示右侧颈内动脉虹吸段局部狭窄, 双侧大脑中动脉上干局部狭窄, 基底动脉及双侧大脑后动脉狭窄。

图4 头颅CTA检查结果



9号染色体上JAK2基因13号外显子c.1849G>T位点突变, 使617位缬氨酸(V)被苯丙氨酸(F)取代; 根据ACMG/AMP指南, JAK2该位点突变评级为致病性 (PS3+PS4) (PS3: 在小鼠模型中, 该变异导致结构性酪氨酸磷酸化活性增加, 促进细胞因子超敏反应并诱导红细胞增多; PS4: 在至少6个骨髓增生性肿瘤患者中检测到该变异, 且在患者中的频率显著高于对照人群)。

图5 血栓与止血基因Panel检测 (探针捕获+高通量测序)

者偏盲较前好转, 未再出现左下肢无力, 2022年2月26日出院。出院后继续阿司匹林、瑞舒伐他汀、达比加群酯治疗, 于北京大学人民医院血液科门诊就诊, 给予羟基脲0.5 g 2次/日口服。2022年3月15日复查血常规: 红细胞计数 $5.03 \times 10^{12}/L$ , 白细胞计数 $10.51 \times 10^9/L$ , 血小板计数 $545 \times 10^9/L$ 。2022年3月23日随访, 患者

再次以“突发左侧肢体活动不灵5天”就诊于北京中医医院顺义医院。头颅MRI: 急性脑梗死 (家属诉, 具体不详)。治疗和预后不详。

## 2 讨论

JAK2基因是衰老过程中血细胞最常见的突变基因之一<sup>[1]</sup>, 被认为是和年龄相关



的骨髓增生性肿瘤 (myeloproliferative neoplasia, MPN) 的中心驱动因素<sup>[2]</sup>。既往研究表明, MPN中 $JAK2^{V617F}$ 的杂合性突变很常见, 尤其是在原发性血小板增多症 (essential thrombocythemia, ET) 中<sup>[3]</sup>。 $JAK2^{V617F}$ 突变的ET患者有较高的血小板活化标志物、P-选择素和CD40配体水平<sup>[4]</sup>。近期研究显示,  $JAK2^{V617F}$ 突变的ET患者在血小板活化和黏附试验中比其他类型MPN患者更活跃, 故血栓并发症的风险增加<sup>[5]</sup>。一项基于MPN的人群研究发现, 与对照组相比, MPN患者在确诊3个月内静脉血栓形成率增加10倍, 动脉血栓形成率增加3倍<sup>[6]</sup>。本例患者虽积极进行抗血栓和血管内治疗, 1年内仍反复发生3次颅内静脉窦血栓形成 (cerebral venous sinus thrombosis, CVST) 和动脉血栓栓塞血管事件, 属于罕见情况。患者 $JAK2$ 基因突变, 血小板计数显著升高, 外周血提示血小板量多, 可见大血小板, 虽未进行骨髓穿刺活检, 但 $JAK2$ 突变结合血小板异常升高, 仍考虑ET可能性大; 而且, 除年龄和高血压外, 该患者缺乏经典的血管危险因素, 也未发现心源性卒中的证据, 故考虑 $JAK2$ 突变为短时间内反复血栓事件的病因。

尽管有一定的研究基础,  $JAK2$ 相关血栓形成的病理生理学机制仍复杂不清。最新研究表明, 过度激活的JAK信号通路可能是免疫疾病的标志, 严重影响凝血、血栓形成和炎症反应过程<sup>[7]</sup>。首先,  $JAK2$ 突变可导致3种血细胞和内皮细胞的结构和功能异常, 进而加重细胞聚集并激活内皮诱导的高凝状态<sup>[8]</sup>; 活化的血小板和内皮细胞可以表达P-选择素和组织因子, 呈现促凝和蛋白水解特性<sup>[9]</sup>。其次,  $JAK2$ 突变可以通过影响血流动力学特征增加血栓形成的风险<sup>[10]</sup>。红细胞计数、红细胞压积或红细胞性质的改变均可以加速红细胞与血管壁的黏附, 诱导血小板附壁反应<sup>[11]</sup>。此外,  $JAK2$ 突变所致JAK持续性激活和级联反应可进一步促进诱导骨髓增殖和血栓形成的炎症反应发生<sup>[7]</sup>。

最近的一项研究发现,  $JAK2$ 突变强化JAK-STAT信号通路, 导致DNA复制应激和AIM2炎症小体激活, 从而加重动脉粥样硬化<sup>[12]</sup>。因此, 考虑为上述多因素、多途径病理生理学, 包括高凝状态、血流动力学改变、免疫炎症反应等共同作用导致反复血栓事件发生。

鉴于 $JAK2$ 相关血栓形成的病理生理学机制复杂不清, 迄今为止仍无此类患者最佳干预策略应用于临床。本例患者首次CVST给予积极的血管内治疗、溶栓、抗凝等仍未阻止随后的动脉栓塞事件, 提示针对血栓并发症的单一抗血栓治疗不能预防 $JAK2$ 相关血栓疾病进展。根据真性红细胞增多症和ET的最新指南建议, 降细胞治疗的一线化疗药物是羟基脲, 因为它可以逆转 $JAK2^{V617F}$ 表达内皮P-选择素的过程预防血栓形成<sup>[13]</sup>, 或者抑制下游促炎细胞因子和NLRP3炎症小体的表达, 改善内皮损伤<sup>[14]</sup>。由此可见, 与单纯抗血栓治疗相比, 针对 $JAK2$ 突变及其信号通路的病因治疗才能纠正紊乱的病理生理学状态, 预防血栓复发。本例患者给予羟基脲剂量不足, 血小板水平虽然较前下降但仍较正常值高, 提示现有剂量羟基脲并未完全纠正患者的高凝状态或炎症改变, 这可能是患者再次出现血栓事件的原因。

综上,  $JAK2$ 突变是一个未被充分认识的反复颅内动脉或静脉血栓栓塞的病因。 $JAK2$ 相关血栓形成的病理生理学机制复杂不清, 高凝状态、血流动力学改变、免疫炎症反应等可能共同促进血栓形成。因发病机制不确定, 使得迄今为止仍无预防或急性期治疗此类患者的最佳干预策略, 严重影响患者预后。靶向 $JAK2$ 突变信号通路, 综合降细胞和抗血栓治疗以纠正患者的病理生理学状态是预防复发性血栓的基本策略。

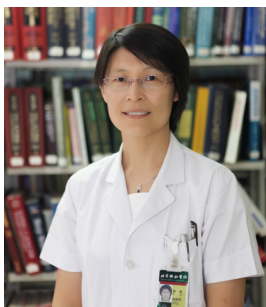
#### 参考文献

- [1] MERCHANT S. The  $JAK2$  mutation[J/OL]. Int Rev Cell Mol Biol, 2021, 365: 117-162[2022-10-30]. <https://doi.org/10.1016/bs.ircomb.2021.09.002>.
- [2] PERNER F, PERNER C, ERNST T, et al. Roles

- of JAK2 in aging, inflammation, hematopoiesis and malignant transformation[J]. *Cells*, 2019, 8 (8) : 854.
- [3] GRINFELD J, NANGALIA J, BAXTER E J, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (15) : 1416-1430.
- [4] ARELLANO-RODRIGO E, ALVAREZ-LARRÁN A, REVERTER J C, et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia; relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden[J]. *Am J Hematol*, 2009, 84 (2) : 102-108.
- [5] HAUSCHNER H, BOKSTAD HOREV M, MISGAV M, et al. Platelets from calreticulin mutated essential thrombocythemia patients are less reactive than JAK2 V617F mutated platelets[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95 (4) : 379-386.
- [6] HULTRANTZ M, BJÖRKHOLM M, DICKMAN P W, et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms; a population-based cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168 (5) : 317-325.
- [7] POLIZIO A H, PARK E, WALSH K. Clonal hematopoiesis; connecting aging and inflammation in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2023, 25(3); 105-111.
- [8] ARACHCHILLAGE D R, LAFFAN M. Pathogenesis and management of thrombotic disease in myeloproliferative neoplasms[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45 (6) : 604-611.
- [9] MCMULLIN M F F, MEAD A J, ALI S, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis; a British society for haematology guideline[J]. *Br J Haematol*, 2019, 184 (2) : 161-175.
- [10] HASSELBALCH H C, ELVERS M, SCHAFFER A I. The pathobiology of thrombosis, microvascular disease, and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2021, 137 (16) : 2152-2160.
- [11] WEISEL J W, LITVINOV R I. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17 (2) : 271-282.
- [12] FIDLER T P, XUE C Y, YALCINKAYA M, et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis[J]. *Nature*, 2021, 592 (7853) : 296-301.
- [13] TEFFERI A, BARBUI T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia; 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95 (12) : 1599-1613.
- [14] ZHU H, JIAN Z H, ZHONG Y, et al. Janus kinase inhibition ameliorates ischemic stroke injury and neuroinflammation through reducing NLRP3 inflammasome activation via JAK2/STAT3 pathway inhibition[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12; 714943[2022-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.714943>.

收稿日期: 2022-10-31

本文编辑: 王媛



点评专家: 倪俊

E-mail: pumchnijun@163.com

工作单位: 中国医学科学院北京协和医院神经科

主要研究方向: 脑血管病

出诊时间: 周二、周四上午

#### 专家点评:

本文报道一例JAK2基因c.1849G>T突变致反复颅内动、静脉梗死的老年女性患者,表现为短期内反复动脉源性脑梗死及脑静脉血栓形成,进一步血液检查发现血小板异常增多伴红细胞和白细胞不同程度升高,提示符合特发性血小板增多症的诊断。而针对系统性易栓、高凝及其他栓子来源的检查未见明显异常。因此进一步完善基因检测发现9号染色体上JAK2基因13号外显子c.1849G>T位点突变,使617位缬氨酸(V)被苯丙氨酸(F)取代,最终明确本例患者反复动脉、静脉梗死的病因。骨髓异常增生性肿瘤是一组克隆性造血干细胞疾病,以一系或多系骨髓系细胞增殖和外周血细胞数量增多为特征,真性红细胞增多症、特发性血小板增多症和骨髓纤维化均属于BCR-ABL融合基因阴性的骨髓异常增生性肿瘤。骨髓异常增生性肿瘤中JAK2<sup>V617F</sup>突变非常常见,本例患者外周血血小板异常增多,且白细胞和红细胞亦超出正常范围,这些均增加动静脉血栓风险,尽管目前认为JAK2相关血栓形成的机制并不单一。然而,积极抗血栓和血管内治疗仍短期内反复发生颅内血管事件却罕见报道。本例提示,临床不明原因反复静脉窦血栓形成或合并动脉栓塞患者,尤其外周血血小板增多时,推荐及时完善JAK2基因检测及骨穿检查,对于明确病因及进一步治疗非常关键。