

•血管介入 Vascular intervention•

JAK2V617F 基因突变与非突变布-加综合征患者介入术后再狭窄对比观察

李华伟, 张庆桥, 徐浩, 祖茂衡, 肖晋昌, 神斌, 杨晶

【摘要】目的 探讨 JAK2V617F 基因突变对布-加综合征 (BCS) 患者介入术后再狭窄的影响。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 9 月在徐州医科大学附属医院接受介入术治疗的 JAK2V617F 基因突变 BCS 患者 (突变组, $n=18$) 和非突变 BCS 患者 (对照组, $n=36$) 临床资料, 比较两组患者基线数据和介入术后再狭窄率。**结果** 突变组血小板计数、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及国际标准化比值均高于对照组 ($P<0.05$)。突变组介入术后患者再狭窄率显著高于对照组 (43.8% 对 13.9%, $P=0.037$)。突变组和对照组患者介入术后 1、2、3 年首次通畅率分别为 67.0%、67.0%、40.2% 和 93.8%、84.0%、78.8%, 突变组患者首次通畅率均显著低于对照组 ($P=0.015$)。**结论** JAK2V617F 基因突变可能增加 BCS 患者介入术后再狭窄发生率。

【关键词】 布-加综合征; JAK2V617F 基因突变; 再狭窄

中图分类号: R657.34 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-12-1196-04

Postoperative restenosis of Budd-Chiari syndrome after interventional treatment: comparison between patients with JAK2V617F gene mutation and patients with no JAK2V617F gene mutation LI Huauei, ZHANG Qingqiao, XU Hao, ZU Maoheng, XIAO Jinchang, SHEN Bin, YANG Jing. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu Province 221006, China

Corresponding author: ZHANG Qingqiao E-mail: 1427286069@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the influence of JAK2V617F gene mutation on the occurrence of restenosis in Budd-Chiari syndrome (BCS) patients after receiving interventional treatment. **Methods** The clinical data of 18 BCS patients with JAK2V617F gene mutation (mutation group) and 36 BCS patients with no JAK2V617F gene mutation (control group), who underwent interventional treatment from January 2015 to September 2019 at the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University of China, were retrospectively analyzed. The baseline data and postoperative restenosis rates were compared between the two groups. **Results** The platelet count, prothrombin time, partially activated prothrombin time and international standardized ratio in the mutation group were remarkably higher than those in the control group ($P<0.05$). Restenosis rates in the mutation group and the control group were 43.8% and 13.9% respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P=0.037$). The overall cumulative 1-, 2- and 3-year primary patency rates in the mutation group were 67.0%, 67.0% and 40.2% respectively, which were strikingly lower than 93.8%, 84.0% and 78.8% respectively in the control group ($P=0.015$). **Conclusion** JAK2V617F gene mutation may increase the restenosis rate in BCS patients after receiving interventional treatment. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 1196-1199)

【Key words】 Budd-Chiari syndrome; JAK2V617F gene mutation; restenosis

布-加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)发病机制尚不清楚。有研究认为 JAK2V617F 基因突变是 BCS 病因之一^[1]。西方国家 BCS 患者 JAK2V617F 基因突变检测率高达 35%^[2], 国内 BCS 患者 JAK2V617F 基因突变发生率约为 2.4%^[3]。但迄今有关 JAK2V617F 基因突变对 BCS 患者介入术后疗效影响的研究尚未见报道。本研究通过与非 JAK2V617F 基因突变 BCS 患者介入术后治疗结果进行对比, 探讨 JAK2V617F 基因突变对 BCS 患者介入治疗后再狭窄的影响。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 9 月徐州医科大学附属医院采用 JAK2V617F 基因检测并介入开通术治疗的 233 例原发性 BCS 患者临床资料。其中检测到 JAK2V617F 基因突变患者 18 例(突变组), 按照 1:2 比例随机筛选出同期未检测到 JAK2V617F 基因突变 BCS 患者 36 例(对照组)。所有患者入院后行血常规、凝血功能和肝肾功能等检查, 收集患者性别、年龄、临床表现等基线数据, 根据以上数据获取 Child-Pugh 分级、Rotterdam 分级和终末期肝病模型(MELD)评分。所有患者入院时均行肝脏彩色多普勒超声检查, 突变组行肝脏 MRA 15 例、CTA 3 例, 对照组行肝脏 MRA 28 例、CTA 8 例。患者主要临床表现包括脾肿大、腹水、腹胀、腹壁静脉曲张和下肢静脉曲张、色素沉着及溃疡。所有患者均根据临床表现和影像学检查结果, 明确诊断为原发性 BCS。术前均签署知情同意书。

1.2 设备与材料

DSA 机(美国 GE 公司);5 F、6 F、8 F 导管鞘(日本 Terumo 公司);5 F 猪尾导管、4 F 单弯导管、260 cm 长 0.035 英寸超滑交换导丝(日本 Terumo 公司);长 40 mm, 直径 10、12、14 mm 球囊导管(美国 Abbott 公司);长 40 mm, 直径 20、26 mm 球囊导管(美国 Bard 公司);长 40、60 mm, 直径 8、10 mm 肝静脉植入支架(美国 Abbott 公司);长 75 mm、直径 30 mm 下腔静脉 Z 型支架(北京安泰生物医用材料公司)。

1.3 治疗方法

两组患者治疗方案相同, 所有操作均由 3 名副主任医师以上介入科医师执行。患者仰卧于 DSA 检查台上, 局部麻醉下经右侧股静脉置入 6 F 导管鞘, 普通导丝引导下将 5 F 猪尾导管送至下腔静脉远端行造影, 了解下腔静脉通畅及肝静脉/副肝静脉开口

等情况;置入 4 F 单弯导管, 经导管送入导丝或头端呈弧形钢针, 穿通下腔静脉或肝静脉闭塞处, 换入超滑交换导丝, 引入球囊导管扩张下腔静脉或肝静脉闭塞处, 若球囊扩张后造影显示管腔回缩 > 50%, 行支架植入术; 若下腔静脉闭塞伴发血栓形成, 先行置管溶栓术, 血栓清除后再行血管开通治疗。具体过程见参考文献^[4-6]。测量血管开通前后肝静脉、下腔静脉及右心房压力。

1.4 术后处理、随访及治疗成功标准

患者术后重叠接受低分子肝素(6 000 U/12 h, 皮下注射)和华法林(2.5 mg/d, 口服)3~4 d, 随后停用低分子肝素, 根据凝血功能调整华法林用量。口服华法林 12 个月并维持国际标准化比值(INR)为 2~3。术后 1、3、6、12 个月及其后每半年门诊随访, 复查彩色多普勒超声。BCS 分为肝静脉型、下腔静脉型和混合型^[7], 肝静脉型以开通 1 支肝静脉为治疗成功, 下腔静脉型以开通下腔静脉为成功, 混合型以两者均开通为成功, 若副肝静脉或 1 支肝静脉通畅, 则以开通下腔静脉为成功。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计数资料组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间差异比较用独立样本 t 检验。血管开通前、后压差比较用配对样本 t 检验。Kaplan-Meier 曲线评估累积通畅率, Log-rank 检验进行组间比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

突变组与对照组临床资料对比见表 1、2。突变组治疗成功 16 例(开通下腔静脉 6 例, 开通肝静脉 8 例, 肝静脉和下腔静脉联合开通 2 例), 下腔静脉闭塞开通失败 2 例, 技术成功率 88.9%; 对照组均治疗成功(开通下腔静脉 23 例, 开通肝静脉 9 例, 肝静脉和下腔静脉联合开通 4 例), 技术成功率 100%。突变组 3 例植入支架(下腔静脉 2 例, 肝静脉 1 例), 对照组 7 例植入支架(下腔静脉 5 例, 肝静脉 2 例)。两组患者血管开通后造影均示血流通畅, 开通前后压差比较见表 3。所有患者术中和术后均未发生血管破裂出血、血栓脱落、支架移位等并发症。

52 例治疗成功患者随访 2~58 个月, 平均(26.3 ± 13.8)个月。突变组、对照组随访时间分别为(27.4 ± 14.8)个月、(25.9 ± 13.6)个月, 差异无统计学意义($t=0.374, P=0.71$)。突变组 7 例发生再狭窄(6 例为肝静

表 1 两组 BCS 患者基线数据比较

参数	突变组(n=18)	对照组(n=36)	P 值
年龄/岁	40.6±15.5	47.1±12.8	0.110
男/n	13	21	0.381
女/n	5	15	
凝血酶原时间/s	18.0±6.6	14.5±2.4	0.040
INR	1.6±0.6	1.3±0.2	0.031
活化部分凝血活酶时间/s	45.6±16.5	36.9±8.8	0.048
凝血酶时间/s	18.0±2.6	17.5±2.3	0.544
纤维蛋白原/(g/L)	2.7±1.0	2.2±0.7	0.084
白细胞计数/(×10 ⁹ /L)	8.0±8.1	4.4±1.8	0.078
红细胞计数/(×10 ¹² /L)	4.7±1.3	4.1±0.9	0.061
血小板计数/(×10 ⁹ /L)	211.4±148.8	103.7±57.8	0.008
Child-Pugh 分级/n	7.4±1.8	6.9±1.2	0.246
A 级	6	16	0.726
B 级	11	18	
C 级	1	2	
Rotterdam 分级/n	1.1±0.6	1.0±0.5	0.486
I 级	5	11	0.413
II 级	10	23	
III 级	3	2	
MELD 评分	8.8±7.4	6.6±4.1	0.264

表 2 两组 BCS 患者病变类型比较

参数	突变组(n=18)	对照组(n=36)	P 值
BCS 分型/n(%)			0.137
肝静脉型	8(44.4)	8(22.2)	
下腔静脉型	2(11.1)	2(5.6)	
混合型	8(44.4)	26(72.2)	
肝静脉膜性闭塞/n(%)	1(10.0)	2(15.4)	0.807
肝静脉节段性闭塞/n(%)	9(90.0)	11(84.6)	
肝静脉节段性闭塞长度/cm	24.8±14.6	28.7±14.7	0.577
下腔静脉膜性闭塞/n(%)	3(30.0)	8(29.6)	0.702
下腔静脉节段性闭塞/n(%)	7(70.0)	19(70.4)	
下腔静脉节段性闭塞长度/cm	91.2±54.4	62.4±40.1	0.273
代偿扩张的副肝静脉情况/n(%)			0.553
闭塞	3(27.3)	3(12.5)	
通畅	8(72.7)	21(87.5)	
伴有血栓形成/n(%)			0.260
下腔静脉	1(5.6)	8(22.2)	
肝静脉	2(11.1)	2(5.6)	
无	15(83.3)	26(72.2)	

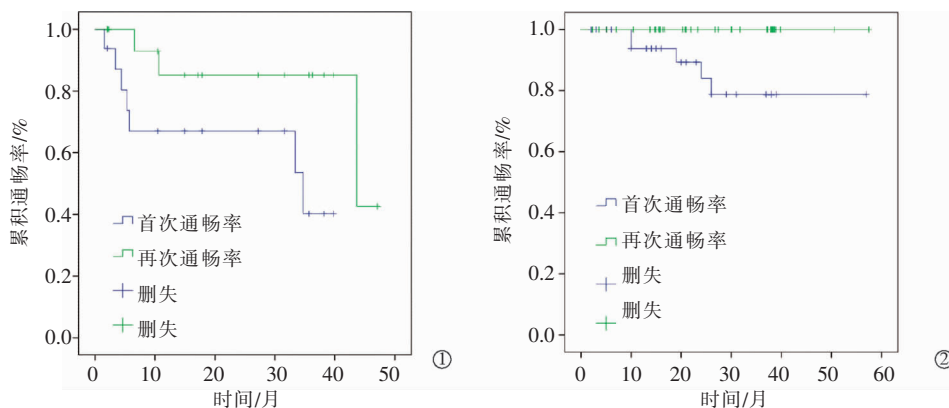
表 3 两组 BCS 患者靶血管开通前后压差比较

组别	下腔静脉-右心房压差				肝静脉-下腔静脉压差			
	开通前	开通后	t 值 **	P 值 **	开通前	开通后	t 值 **	P 值 **
突变组(n=18)	21.4±3.9	3.5±1.2	12.373	<0.01	23.6±4.1	4.1±1.4	18.453	<0.01
对照组(n=36)	20.3±3.2	3.2±0.8	30.791	<0.01	23.1±4.0	3.5±1.1	17.961	<0.01
t 值 *	0.824	0.880			0.296	1.146		
P 值 *	0.416	0.385			0.770	0.265		

* 突变组与对照组对比; ** 开通前与开通后对比; 1 cmH₂O=0.098 kPa

脉,1 例为下腔静脉),对照组 5 例发生再狭窄(3 例为下腔静脉,2 例为肝静脉),再狭窄率分别为 43.8%(7/16)、13.9%(5/36),差异有统计学意义($P=0.037$),均予球囊扩张术治疗成功。突变组、对照组再狭窄发生于介入术后 1~12 个月、1 年后分别为 5 例、2 例、2 例、3 例,差异无统计学意义($P=0.620$)。突变组术后 1、2、3 年首次通畅率分别为 67.0%、67.0%、40.2%,再次通畅率分别为 85.1%、85.1%、85.1%,首次通畅率与再次通畅率间差异无统计学意义($P=0.050$),见

图 1①;对照组术后 1、2、3 年首次通畅率分别为 93.8%、84.0%、78.8%,再次通畅率分别为 100%、100%、100%,首次通畅率与再次通畅率间差异有统计学意义($P=0.021$),见图 1②;突变组首次通畅率低于对照组,差异有统计学意义($P=0.015$)。至随访终点,突变组 2 例死于肝衰竭,1 例死于上消化道出血,1、2、3 年累积生存率分别为 93.8%、93.8%、93.8%,对照组均存活;突变组累积生存率低于对照组,差异有显著统计学意义($P=0.012$)。



①突变组;②对照组

图 1 两组术后 1、2、3 年首次通畅率和再次通畅率曲线图

3 讨论

原发性 BCS 发病与潜在的血栓性疾病有关, JAK2V617F 基因突变导致的血液失调被认为是 BCS 常见病因之一^[1]。JAK2 基因隶属于 Janus 激酶家族, 正常生理状况下介导白细胞介素、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、促血小板生成素、促红细胞生成素等多种细胞因子信号转导, 调节或促进细胞增殖^[8]。当发生 JAK2V617F 基因突变时, JAK2 蛋白空间结构发生改变, 失去原有的抑制作用, 与细胞因子及其受体持续产生激活信号, 引起血液失调, 继而可能形成 BCS^[9]。JAK2V617F 基因突变不仅是 BCS 病因之一, 而且对其发展和预后可能也起到重要作用。本研究突变组和对照组基线数据对比显示, 血常规和凝血功能指标具有明显差异。突变组血小板计数高于对照组, 这可能与 JAK2V617F 基因突变导致的血细胞异常增殖有关。在凝血功能对比中, 突变组凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间 & 国际标准化比值均显著高于对照组, 推测原因可能为 JAK2V617F 基因突变 BCS 患者凝血系统处于激活状态, 形成慢性血栓导致凝血因子消耗^[10]。上述指标的差异可能对两组 BCS 进展和预后产生不同影响。

介入治疗目前已成为 BCS 首选治疗方式。本研究中采用了包含球囊扩张、支架植入、置管溶栓等在内的多种介入治疗方法, 术后突变组和对照组开通的血管血流均通畅, 两组术前压差比较差异无统计学意义, 术后压差比较差异亦无统计学意义, 说明两组患者介入术后即刻疗效相似。本研究随访结果表明突变组再狭窄率高于对照组, 考虑原因可能为: ①JAK2V617F 基因突变可导致细胞异常增殖; ②JAK2V617F 基因可诱导 P-选择素内皮细胞表面暴露, 增加血管内皮与血小板、单核细胞和中性粒细胞黏附, 诱发血管内微血栓形成^[11]。上述原因不仅导致突变组患者介入术后再狭窄发生率增加, 而且 JAK2V617F 突变基因可能仍持续影响 BCS 患者预后。本研究结果显示突变组患者再次通畅率较首次通畅率无明显改善, 提示 JAK2V617F 突变基因患者即使再次介入治疗, 效果仍可能欠佳, 对 JAK2V617F 突变基因自身干预才有可能改善这些 BCS 患者预后。国外文献报道采用 JAK2 抑制剂鲁索替尼(ruxolitinib)治疗存在 JAK2V617F 基因突变伴骨髓增生异常综合征的 BCS 患者, 可取得良好效

果^[12]。但目前国内尚未见这方面研究。

由于导致 BCS 患者介入术后再狭窄的原因较多, JAK2V617F 基因突变可能是其中之一, 更多更深的原因有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Khan F, Armstrong MJ, Mehrzad H, et al. Review article: a multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Budd-Chiari syndrome[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49: 840-863.
- [2] Hernandez-Gea V, De Gottardi A, Leebeek FWG, et al. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis[J]. J Hepatol, 2019, 71:175-199.
- [3] Qi X, Wu F, Ren W, et al. Thrombotic risk factors in Chinese Budd-Chiari syndrome patients. An observational study with a systematic review of the literature[J]. Thromb Haemost, 2013, 109: 878-884.
- [4] Huang Q, Shen B, Zhang Q, et al. Comparison of long-term outcomes of endovascular management for membranous and segmental inferior vena cava obstruction in patients with primary Budd-Chiari syndrome[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2016, 9: e003104.
- [5] 张文耀, 许伟, 徐浩, 等. 大球囊扩张治疗肝腔静脉阻塞型布-加综合征临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27:932-935.
- [6] 吴康, 许伟, 祖茂衡, 等. Budd-Chiari 综合征伴下腔静脉混合型血栓机械性抽吸联合溶栓疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25:534-538.
- [7] 中国医师协会腔内血管学专业委员会腔静脉阻塞专家委员会. 布-加综合征亚型分型的专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:195-201.
- [8] Rawlings JS, Rosler KM. The JAK/STAT signaling pathway[J]. J Cell Sci, 2004, 117: 1281-1283.
- [9] Murad SD, Plessier A, Guerra MH, et al. Prospective follow-up study on 163 patients with Budd-Chiari syndrome: results from the European Network for Vascular Disorders of the Liver(EN-Vie) [J]. J Hepatol, 2007, 46(Suppl 1):S4.
- [10] 吴蔚, 顾健, 王红, 等. 骨髓增殖性肿瘤患者 JAK2V617F 基因突变及凝血功能研究[J]. 血栓与止血学, 2013, 19:193-195.
- [11] Alexandre G, Gourdou-Latyszenok V, Le Lay N, et al. Vascular endothelial cell expression of JAK2V617F is sufficient to promote a pro-thrombotic state due to increased P-selectin expression[J]. Haematologica, 2019, 104: 70-81.
- [12] Coskun ME, Height S, Dhawan A, et al. Ruxolitinib treatment in an infant with JAK2+ polycythemia vera-associated Budd-Chiari syndrome[J]. BMJ Case Rep, 2017, 2017:ber2017-220377.

(收稿日期:2019-11-10)

(本文编辑:边 佑)