

- by the IκB Family Protein Bel-3[J]. Cells, 2016, 5(2): pii: E14.
- [4] Zou Y, Uddin MM, Padmanabhan S, et al. The proto-oncogene Bcl3 induces immune checkpoint PD-L1 expression, mediating proliferation of ovarian cancer cells[J]. J Biol Chem, 2018, 293(40): 15483-15496.
- [5] Guan Y, Yao H, Zheng Z, et al. MiR-125b targets BCL3 and suppresses ovarian cancer proliferation[J]. Int J Cancer, 2011, 128(10): 2274-2283.
- [6] Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, et al. UALCAN: A portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. Neoplasia, 2017, 19(8): 649-658.
- [7] Brannon AR, Reddy A, Seiler M, et al. Molecular Stratification of Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Consensus Clustering Reveals Distinct Subtypes and Survival Patterns[J]. Genes Cancer, 2010, 1(2): 152-163.
- [8] Dutcher JP, Wiernik PH. Interleukin-2 Can Cure Kidney Cancer[J]. Oncologist, 2018, 23(9): e107.
- [9] 胡章威, 李芬, 左晶晶, 等. BCL3 与免疫及肿瘤相关性的研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2018, 13(6): 552-555.
- [10] 陈媛, 省新元, 刘文峰. 替吉奥联合奥沙利铂方案联合紫杉醇腹腔和静脉双途径化疗治疗晚期胃癌合并腹水患者的疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(2): 114-116.
- [11] 李冲, 吴双. 含铂类化疗方案同步放疗治疗局部晚期非小细胞肺

- 癌的临床疗效评价[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(4): 275-276.
- [12] Vuorinen RL, Paunu N, Turpeenniemi-Hujanen T, et al. Sunitinib First-line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Costs and Effects[J]. Anticancer Res, 2019, 39(10): 5559-5564.
- [13] Iacovelli R, Sternberg CN, Porta C, et al. Inhibition of the VEGF/VEGFR pathway improves survival in advanced kidney cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Curr Drug Targets, 2015, 16(2): 164-170.
- [14] Lontos M, Trigka EA, Korkolopoulou P, et al. Expression and prognostic significance of VEGF and mTOR pathway proteins in meta-static renal cell carcinoma patients: a prognostic immunohisto-chemical profile for kidney cancer patients[J]. World J Urol, 2017, 35(3): 411-419.
- [15] Zhao H, Wang W, Zhao Q, et al. BCL3 exerts an oncogenic function by regulating STAT3 in human cervical cancer[J]. Onco Targets Ther, 2016, 26(9): 6619-6629.
- [16] Dimitrakopoulos FI, Antonacopoulou AG, Kottorou A, et al. Variant of BCL3 gene is strongly associated with five-year survival of non-small-cell lung cancer patients[J]. Lung Cancer, 2015, 89(3): 311-319.

(收稿日期: 2019-10-31)

(本文编辑: 余晓曼)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.011

• 病例报告 •

真性红细胞增多症合并脑梗死一例

周红壮 曹非

[关键词] 真性红细胞增多症; 脑梗死

患者,男,53岁,因“右下肢麻木半年”于2020年7月2日入院。患者半年前无明显诱因出现右下肢麻木、无力,尚可独立行走,自感右下肢肌肉萎缩,无肌肉颤动、吐词不清、吞咽困难、意识障碍等不适。曾在当地医院就诊,具体经过不详,治疗后无明显好转。为求进一步治疗,门诊以“右下肢麻木”收入华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科。患者既往有高血压病史,血压最高达170/110 mmHg,平素服用尼福达治疗,每日1次,每次20 mg;吸烟20余年,每日20支。入院体格检查:T 36.2℃,P 79次/分,R 20次/分,BP 141/100 mmHg,神志清楚,心音正常,心律齐,无杂音,肺部听诊呼吸音正常,无胸膜摩擦感;腹部软,无压痛及反跳痛,未触及包块,肝脾肋下未触及,双下肢无水肿。神经系统专科检查:神志清楚,语言流利,查体配合,颅神经(-),颈部软,四肢肌力及肌张力正常,右下肢浅感觉减退,右膝反射、踝反射较左侧活跃,右臀肌稍萎缩,共济运动正常,病理征(-)。实验室检查结果:血常规:WBC计数 $9.55 \times 10^9/L$ ($3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$,括号内为正常参

考值范围,以下相同),红细胞计数 $6.97 \times 10^{12}/L$ ($3.80 \sim 5.10 \times 10^{12}/L$),血红蛋白207 g/L($115 \sim 150$ g/L),红细胞压积61.4%($35.0\% \sim 55.0\%$),PLT计数 $373 \times 10^9/L$ ($125 \sim 350 \times 10^9/L$),中性粒细胞百分比81.7%($40.0\% \sim 75.0\%$),淋巴细胞百分比8.5%($20.0\% \sim 50.0\%$),凝血功能:活化部分凝血活酶时间(APTT)47.9 s($25.0 \sim 37.0$ s),纤维蛋白原(FIB)1.73 g/L($2.0 \sim 4.0$ g/L),凝血酶时间(TT)21.7 s($12.0 \sim 16.0$ s),D-二聚体、肝肾功能、甲状腺功能、肿瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原125、糖类抗原199、糖类抗原153、神经元特异性烯醇化酶)、叶酸、维生素B₁₂、自身免疫抗体全套(类风湿因子、抗双链DNA抗体、抗Sm抗体、抗组蛋白抗体、抗SS-B抗体、抗着丝点抗体)检查结果均正常。心电图检查结果正常。双下肢血管超声检查结果:深静脉回流通畅,双下肢动脉少许细小粥样硬化斑块形成,血流通畅。头颅核磁共振(MRI)平扫+头颅动脉磁共振血管成像(MRA)+颈椎平扫检查结果:1.双侧顶叶、半卵圆中心、右侧小脑半球多发软化灶并胶质增生;2.脑萎缩;3.脑动脉粥样硬化;4.脊柱退行性改变。肌电图检查结果:1.放松:右股内肌、胫前肌、腓肠肌、肱二头肌未见异常自发电位,轻收缩受检肌运动单位电位平均波幅、时限未见异常,大力收缩受检肌呈混合相平均电位1.0~2.0 mV;2.双下肢H反射:H波潜

作者单位:430010 武汉,长江航运总医院老年病科(周红壮);华中科技大学同济医学院协和医院神经内科(曹非)

通讯作者:曹非, E-mail: caofyx@163.com

伏期正常,右侧波幅降低,所查神经运动及感觉传导未见异常,右胫神经 F 波未见异常。骨髓细胞学检查结果:骨髓有核细胞增生活跃,中性粒细胞、嗜碱性粒细胞占 52%,原始红细胞、早幼红细胞、中幼红细胞、晚幼红细胞占 39%,成熟红细胞排列密集,全片见巨核细胞 179 枚,成熟红细胞排列密集,骨髓像幼红细胞及成熟红细胞比值增高,考虑骨髓增殖性肿瘤(MPN)[真性红细胞增多症(PV)待排],见图 1。入院诊断:1. 脑梗死;2. MPN;PV 待排;3. 高血压病 3 级(极高危)。给予患者金路捷+倍清星+克林澳静脉滴注,口服尼福达+阿司匹林肠溶片+立普妥+泮立苏+丁苯肽治疗,待基因检测结果出来后再酌情使用羟基脲。2020 年 7 月 10 日患者复查血常规:红细胞计数 $7.23 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 208 g/L,红细胞压积 63.8%,PLT 计数 $414 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分比 77.2%,淋巴细胞百分比 11.7%,血清红细胞生成素(EPO):2.1 U/L(4.3~29.0 U/L),红细胞分布宽度标准差 52.5 fL。JAK2 V617F 突变定性检测报告:JAK2 基因 V617F 突变(+);MPLW515L/K 基因突变定性检测报告:MPL 基因 W515L/K 突变(-);CALR 基因 9 号外显子突变检测报告:CALR 基因(-)。嘱患者继续口服羟基脲(1.0 g 每日 3 次)、碳酸氢钠片(1.0 g 每日 3 次)、别嘌醇片(0.1 g 每日 3 次)、吡罗布芬片(0.1 g 每日 3 次)、邦之(2 mg 每晚 1 次)、尼福达(20 mg 每日 1 次)、必洛斯(8 mg 每日 1 次)、泮立苏(40 mg 每日 1 次)、恩必普(0.2 g 每日 3 次)。患者症状好转后带药出院。出院诊断:1. 脑梗死;2. 脑动脉粥样硬化;3. PV;4. 高血压病 3 级(极高危)。出院后随访 3 个月患者状态良好。

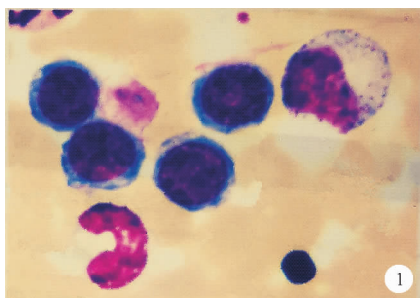


图 1 患者骨髓细胞学检查结果(免疫组织化学染色,×400)

讨 论

脑梗死是各种原因导致的颅脑动脉粥样硬化,大动脉粥样硬化、小动脉闭塞和心源性栓塞是 3 种导致脑梗死的最主要病因。脑梗死常见的高危因素主要包括年龄、吸烟史、高血脂、糖尿病、高血压、高同型半胱氨酸血症、高尿酸血症及心脏疾病等^[1]。PV 所致的脑梗死临床上较少见,PV 是一种造血干细胞的克隆性慢性骨髓增殖性疾病,疾病发展分为两个阶段:首先是增殖期或红细胞增多期,表现为红细胞增多;其次是红细胞增多后期,表现为全血细胞减少、髓外造血、肝脾肿大、脾功能亢进及骨髓纤维化^[2]。PV 的两个主要临床表现是出血和血栓,少部分患者可发展为急性白血病。PV 致脑血管病以脑梗死多见,其中又以多发性脑梗死为主,引起颅内出血相对少见^[3]。脑梗死发生的机制不明,目前主要考虑是由于患者血细胞增多,血细胞比容升高,血容量增多,导致血流速度降低,使血液黏滞度增高,出现血管内压力增高,造成血管内膜损伤,尤

其伴有 PLT 增多时,会形成血栓。PV 导致的脑梗死发病隐匿、进展较缓慢,且特异性稍差,临床上很容易误诊、漏诊^[4]。

研究发现大多数 PV 患者中存在 JAK2 V617F 基因突变,JAK2 突变主要在造血祖细胞的造血干细胞集落中发现,V617F 突变位于 JAK2 的 JH2 假激酶区,JAK2 V617F 突变是 JAK2 基因第 14 号外显子上的鸟嘌呤点被胸腺嘧啶取代,导致 JAK2 中 JH2 结构域第 617 位的缬氨酸错义编码为苯丙氨酸,使 JH2 区域折叠结构发生改变,空间结构不稳定,JAK2 的激酶活性增强,JH2 活化环相互接近而造成受体磷酸化,引发一系列下游信号传导通路异常,导致细胞的过度增殖和细胞凋亡减少,引起内生性的红细胞系克隆性生成^[5]。因此,对于疑似 PV 患者,除血液和骨髓常规检查外,还应行基因检测,以明确诊断^[6]。本例患者入院后血常规检查结果提示血红蛋白为 207 g/L,且三系血细胞均增多,骨髓细胞学检查结果提示幼红细胞及成熟红细胞比值增高,基因检测结果发现 MPL 基因 W515L/K 突变阴性,JAK2V617F 基因阳性,CALR 基因阴性。根据 WHO 推荐 PV 的诊断标准,该患者符合 PV 诊断。PV 合并脑梗死的治疗首先需积极控制可逆转的危险因素,降低血液粘度,将红细胞比容(HCT)和血容量控制在正常范围,单纯的扩容及抗 PLT 聚集治疗疗效欠佳,需采用静脉放血及骨髓抑制疗法,能有效减少血细胞总量,减轻心脏负荷,改善循环,增强脑供养,更好地改善局灶性脑缺血损伤症状,提高患者生活质量^[7]。

本例患者为中年男性,有发生脑梗死的危险因素,如吸烟史、高血压病史,使 PV 易漏诊、误诊。在临床诊疗中,除需要注意脑梗死的常见危险因素外,还需要关注红细胞、PLT 等指标,若水平升高,需要多次复查,并根据病情行骨髓细胞学检查及相关的基因检测,找出脑梗死的发病原因,做到早诊断、早治疗,提高临床疗效^[8]。

参 考 文 献

- [1] 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. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志,2015,48(10): 838-844.
- [2] Quiroz-Cervantes KS, Juárez-Salcedo LM, Nuevo I, et al. Acquired elliptocytosis in a patient with a myelodysplastic syndrome associated [J]. Br J Haematol, 2019, 185(2): 206.
- [3] 刘一霖,郭涛. 骨髓增殖性肿瘤血栓并发症的研究进展[J]. 临床内科杂志,2020,37(1): 8-10.
- [4] Hu M, Xu CB, Yang C, et al. Discovery and evaluation of ZT55, a novel highly-selective tyrosine kinase inhibitor of JAK2 (V617F) against myeloproliferative neoplasms [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 49.
- [5] Lussana F, Carobbio A, Salmoiraghi S, et al. Driver mutations (JAK2-V617F, MPLW515L/K or CALR), pentraxin-3 and C-reactive protein in essential thrombocythemia and polycythemia vera [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 54.
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 真性红细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(4): 265-268.
- [7] Han F, Zhai FF, Wang Q, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample [J]. J Stroke, 2018, 20(2): 239-246.
- [8] Bertozzi I, Bogoni G, Biagetti G, et al. Thromboses and hemorrhages are common in MPN patients with high JAK2V617F allele burden [J]. Ann Hematol, 2017, 96(8): 1297-1302.

(收稿日期:2020-09-21)

(本文编辑:余晓曼)