



首都医科大学附属北京佑安医院
Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University

HRG突变导致特发性门脉高压1例



汤珊 首都医科大学附属北京佑安医院肝病中心一科



首都医科大学附属北京佑安医院
Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University

男性，22岁

主诉：腹部不适3月余，加重10天

现病史

入院3个月前 患者无明显诱因出现**腹部不适**，偶有隐痛，可耐受
入院10天前 **腹部不适**症状加重
入院5天前 于当地医院完善腹部CT检查提示**肝硬化可能、脾大、门脉高压**

个人史：抽烟史7年，20支/天；饮酒7年，平均5两/次，2-3次/周

家族史：否认肝病家族史

入院查体：神志清，肋下可触及脾脏，无蜘蛛痣、黄疸等

入院诊断

门脉高压症
肝硬化？
特发性门脉高压？
脾大



实验室检查

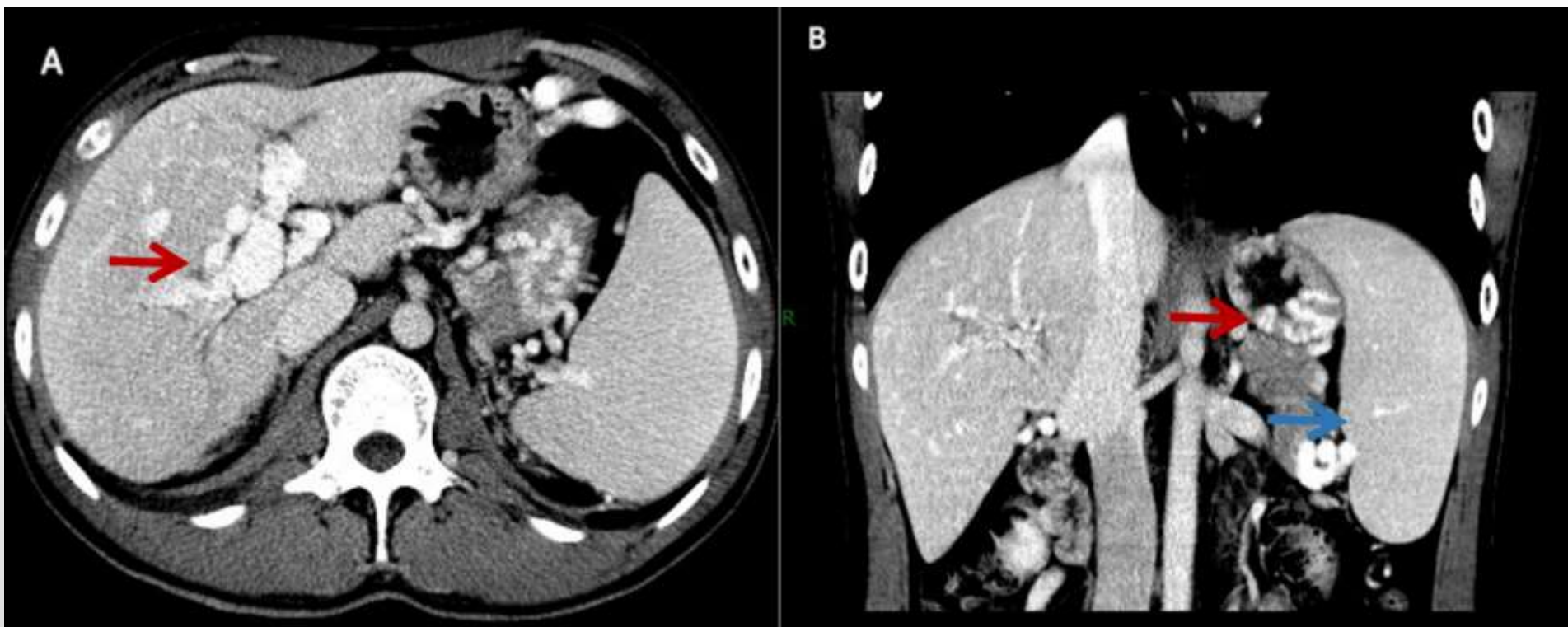
- HBV(-)
- HCV(-)
- ANA(-)
- ASMA(-)
- IgG、IgA、IgM、IgE 正常

肝功能正常！

	入院时	1年后
ALT(U/L)	11.5	12
AST (U/L)	12.8	15
总胆红素(μmol/L)	10.2	19.6
直接胆红素(μmol/L)	4.6	7.8
TBA(μmol/L)	7.9	10.9
ALP(U/L)	57	55
γ-GT(U/L)	14	12
总蛋白(g/L)	67	64.2
乳酸脱氢酶(U/L)	128	None done
白蛋白(g/L)	46.7	43
肌酐(μmol/L)	75.7	71
肾小球滤过率(mL/min/1.73m ²)	123.31	125.7
尿酸(μmol/L)	361.3	377
胆固醇(mmol/L)	3.04	2.39
甘油三酯(mmol/L)	0.66	0.61
WBC(*10 ⁹ /L)	5.463	5
RBC(*10 ¹² /L)	4.77	4.7
血红蛋白(g/L)	157	155
PLT(*10 ⁹ /L)	109	101
INR	1.17	None done
Na ⁺ (mEq/L)	143.2	140.9
K ⁺ (mEq/L)	4.07	3.88
PT(%)	79	None done



上腹部CT



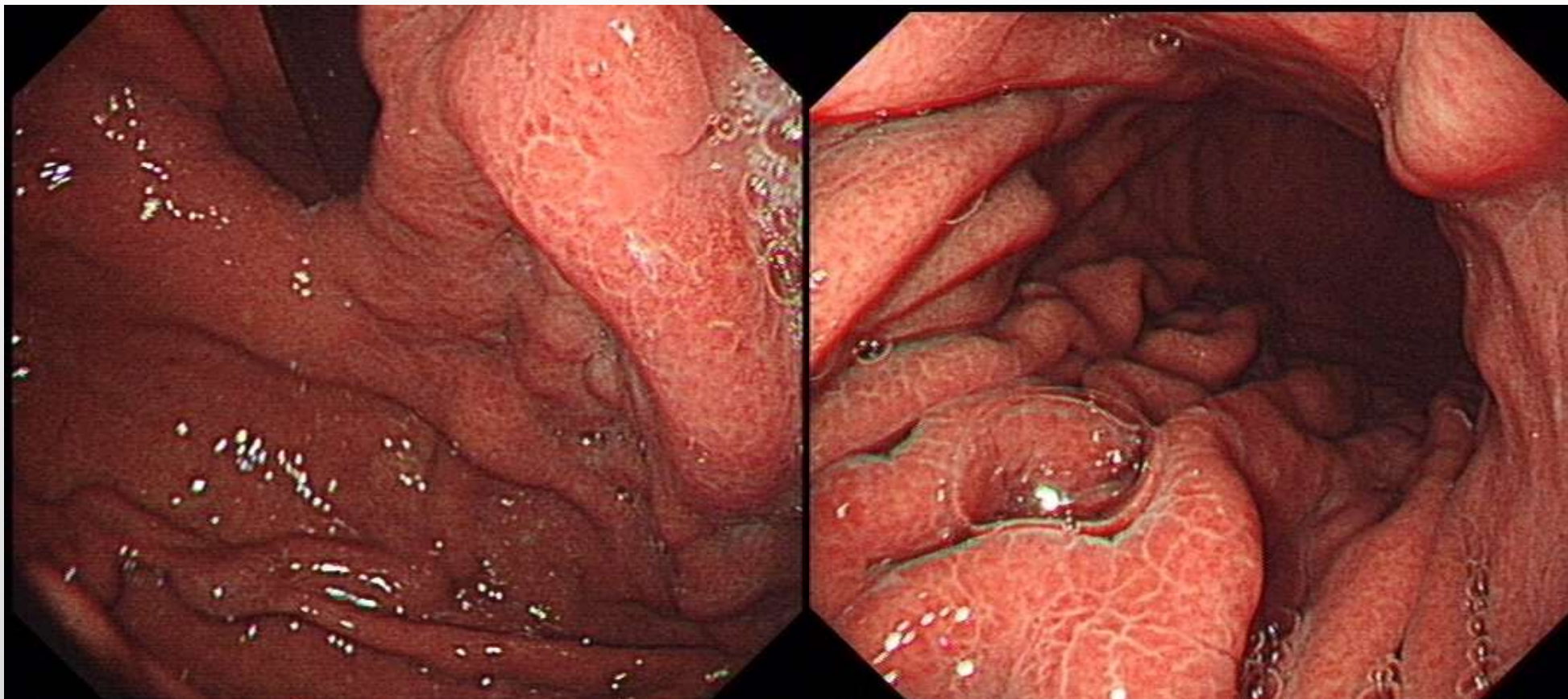
肝脏大小形态未见异常，肝脏表面光滑，各叶比例基本适中。平扫肝右叶见结节样钙化影，余肝实质密度较均匀，CT值约62HU.增强扫描平扫动脉期肝内见多发斑片状强化，延迟期未见明确显示；余肝内未见异常密度改变。肝门部门脉主干周围、胃底周围见多发迂曲扩张的血管影。脾脏大，形态及密度未见异常。脾静脉显示欠佳，脾门周围见迂曲扩张的血管影。胆囊壁光滑，囊内未见异常密度影。肝内外胆管未见扩张。动脉期肝静脉提前显影。

门脉高压、脾大、门静脉海绵样变、侧支循环形成



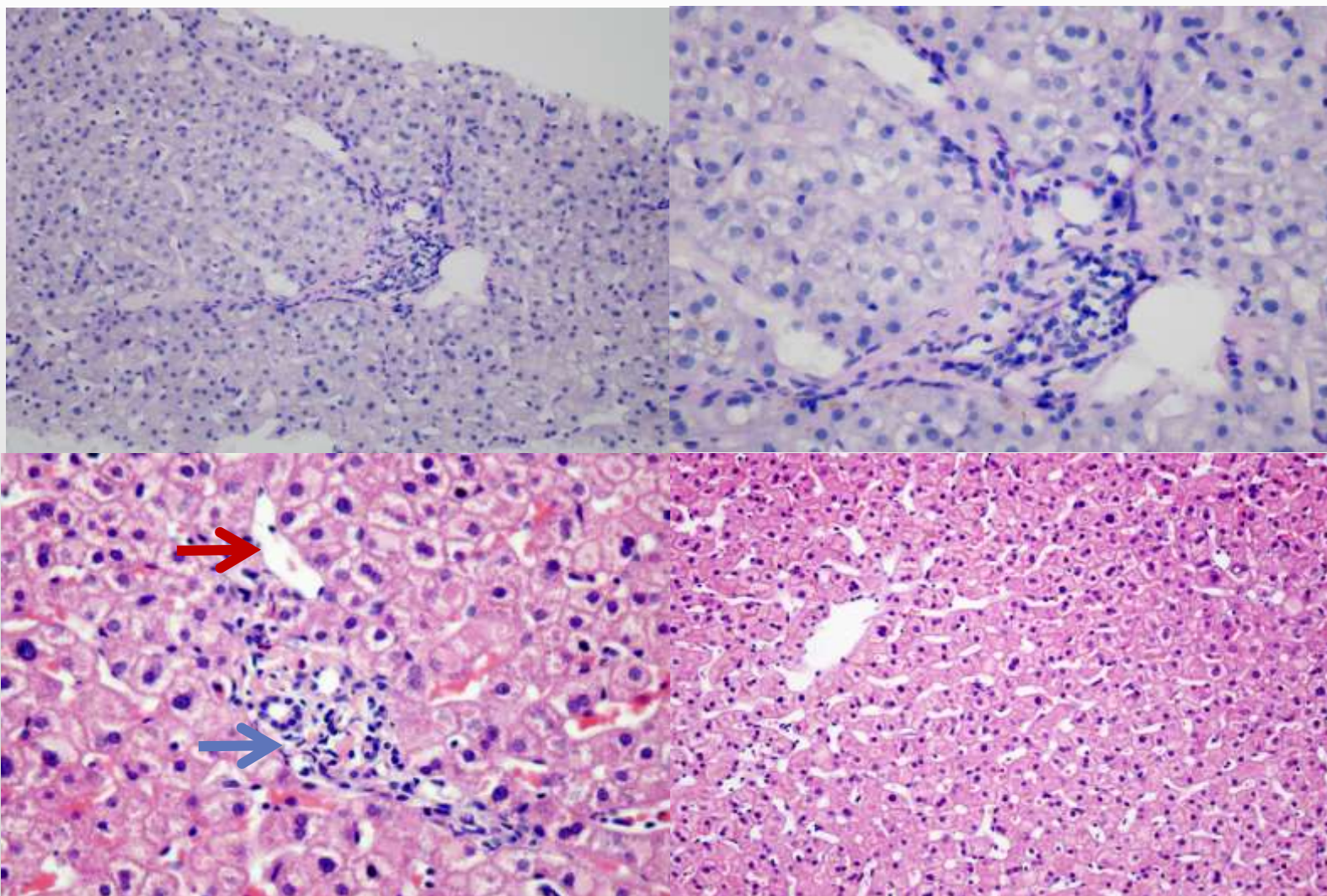
首都医科大学附属北京佑安医院
Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University

胃镜-门脉高压性胃病





肝脏病理结果 符合特发性非硬化性门脉高压病

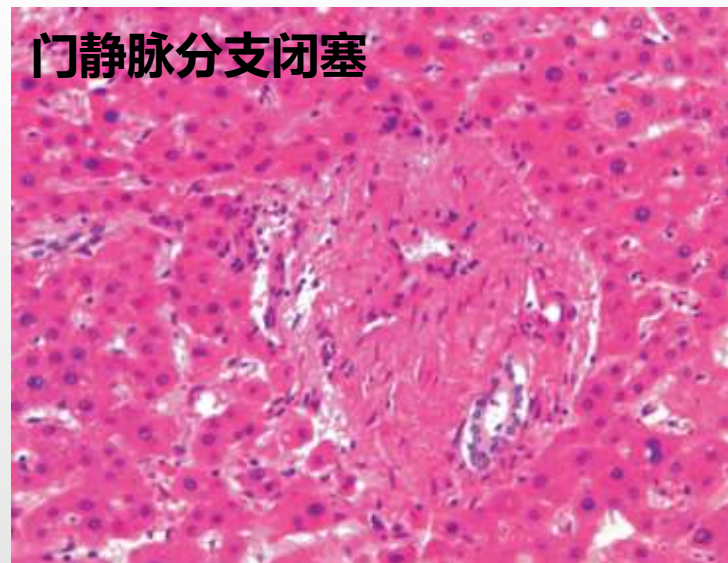


切片见7个中小汇管区，间质纤维化，炎症轻，有的缺相应管径的门静脉支，可见门脉小支向邻近周围膨出。终末支亦可见到门脉小支膨向周围肝实质。

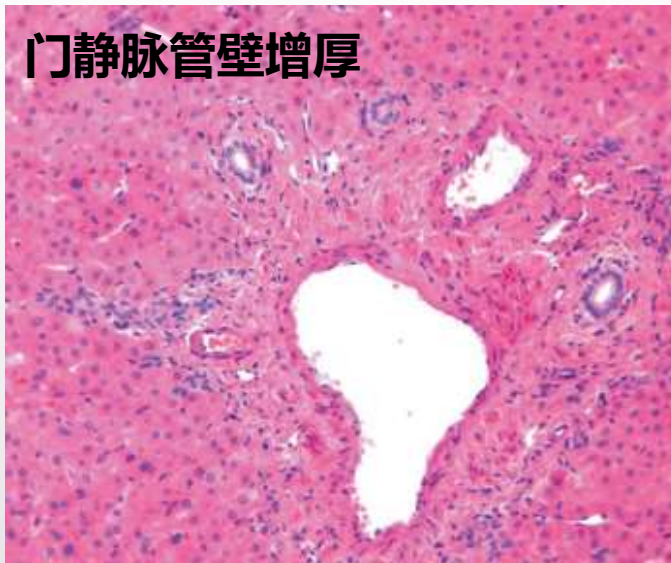
- 注：
- 汇管区缺乏门静脉支（蓝色箭头）
 - 门脉小支膨向周围肝实质（红色箭头）



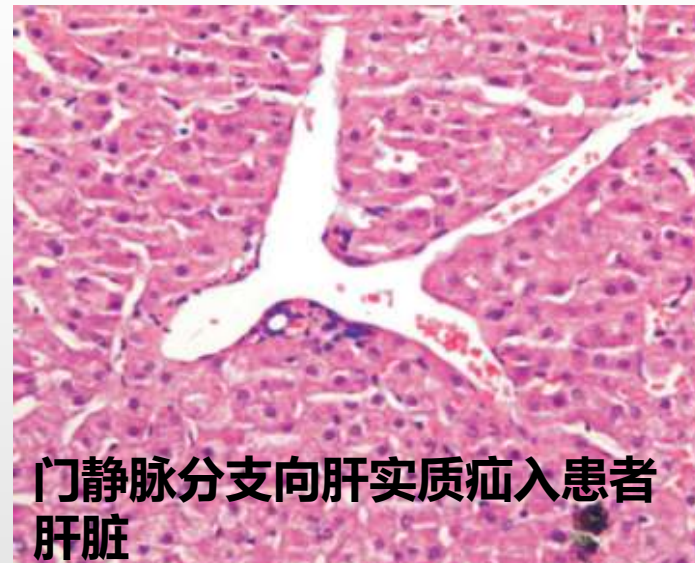
特发性门脉高压的常见病理表现



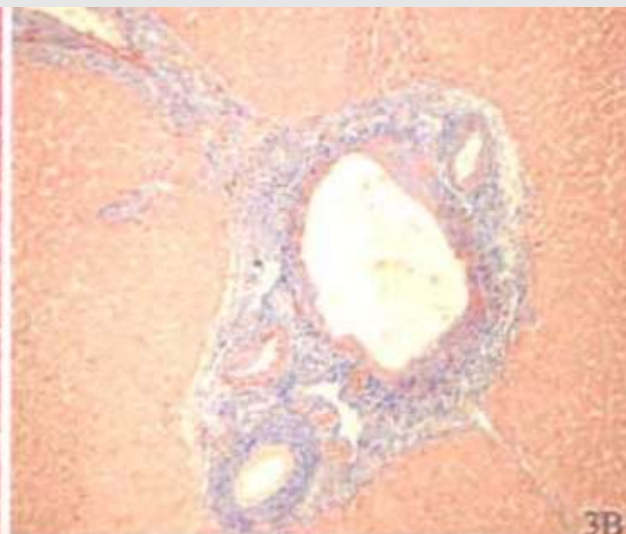
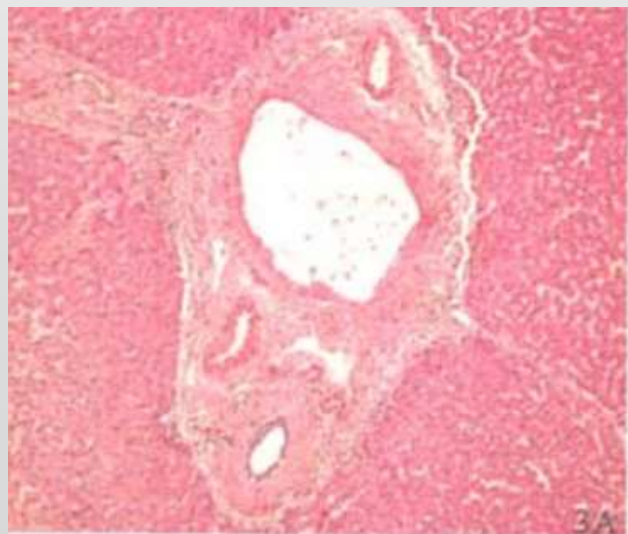
门静脉分支闭塞



门静脉管壁增厚



门静脉分支向肝实质疝入患者
肝脏



肝楔形活检汇管区变圆，
门脉周围纤维化及管壁
平滑肌化，纤细纤维间隔
形成向肝实质延伸，胆管
周围同心板层状纤维

最终诊断

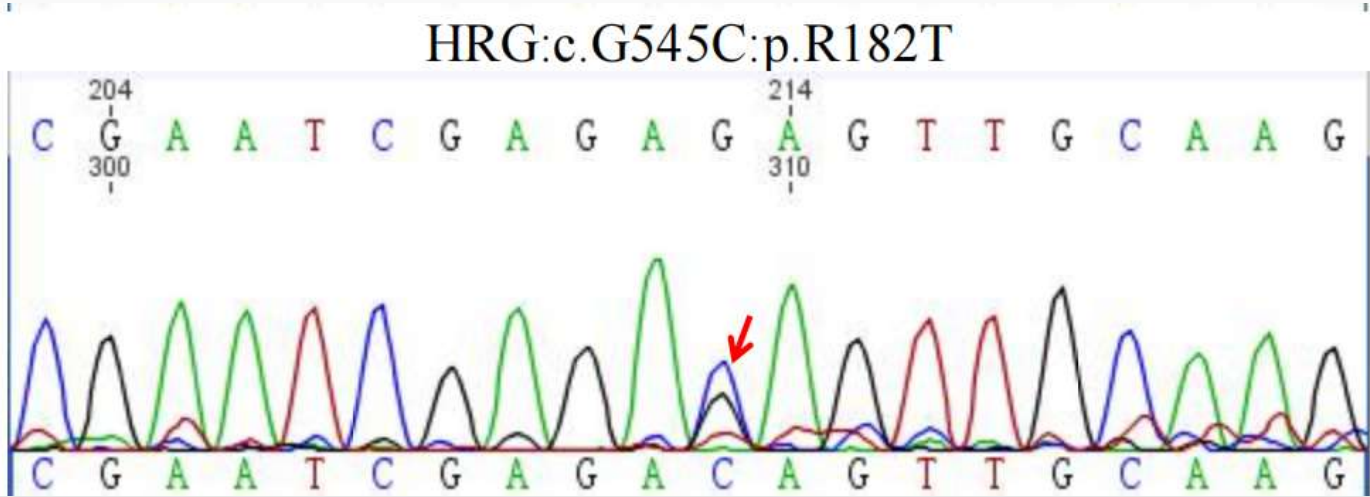
门脉高压症

特发性门脉高压症
门静脉海绵样变性
脾功能亢进

该患者IPH的病因是什么？



基因测序结果

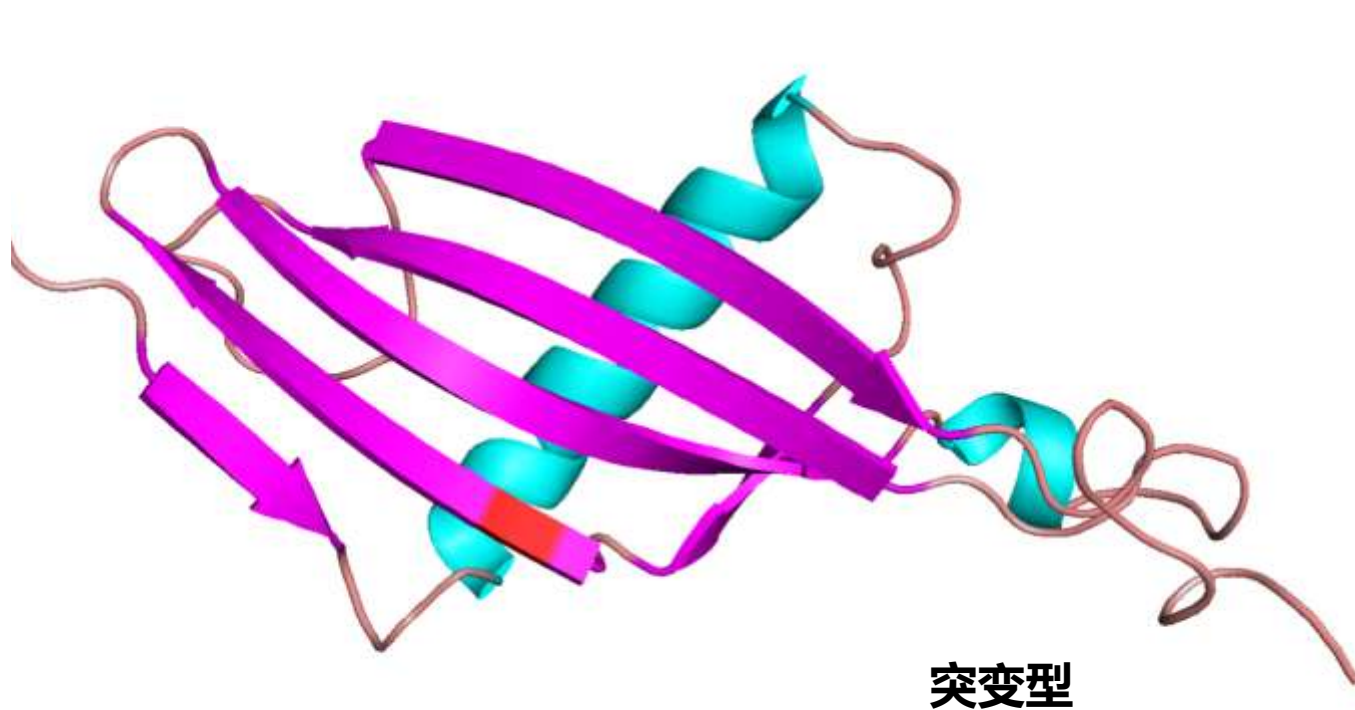
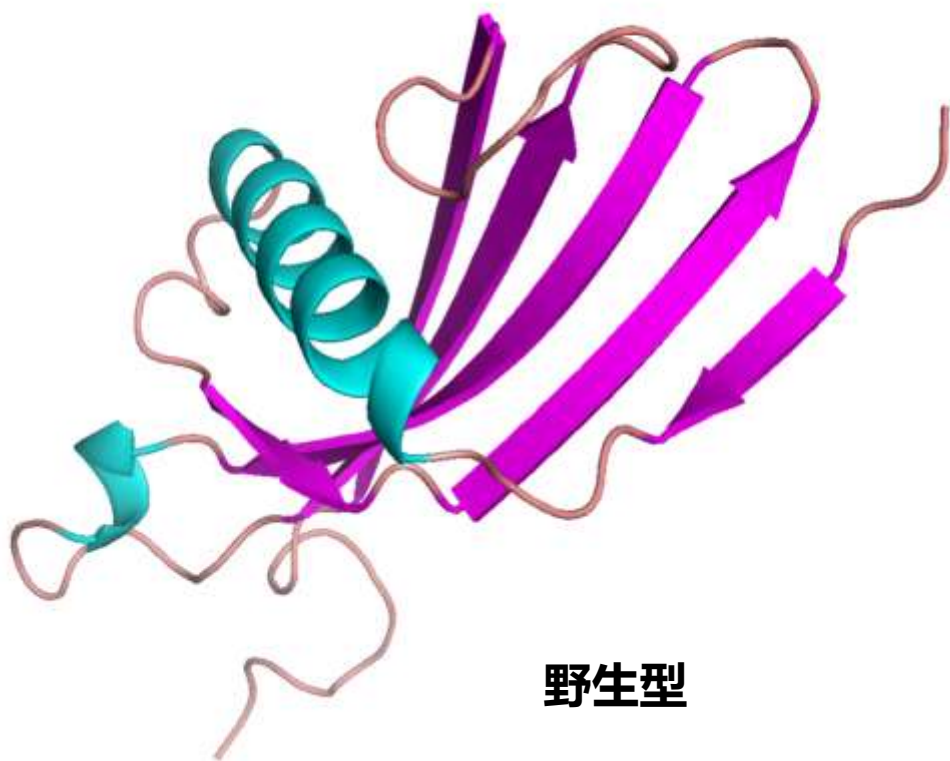


Mutation	SIFT		PolyPhen2		MutationTaster		FATHMM		PROVEAN		InterVar
	Score	prediction	Score	prediction	Score	prediction	Score	prediction	Score	prediction	prediction
HRG NM_000412 exon4 c.G545C p.R182T	0.018	deleterious	0.864	possibly_damaging	0.913	polymorphism	2.58	tolerated	-4.56	deleterious	Uncertain significance



首都医科大学附属北京佑安医院
Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University

HRG蛋白3D模型





血清HRG水平检测

- 分离血清并在-80°C保存
- ELISA试剂盒 (Abcam , Cambridge , UK) 检测血清中的HRG水平
- 样品稀释1000倍
- 与20名健康对照相比，患者的HRG浓度显着低于健康对照
平均值：52.85 $\mu\text{g/ml}$ vs. 145.69 $\mu\text{g/ml}$

考虑患者IPH为HRG基因突变所致！HRG基因突变为常染色体显性遗传疾病。

门脉高压与特发性门脉高压

- 门脉高压症是由不同原因引起的门静脉血流受阻或者血流异常增多而导致门静脉系统压力增高和广泛侧支循环形成的临床综合征。
- 特发性门脉高压是一种以门脉高压相关表现为主,肝功能正常,不伴肝静脉或门静脉梗阻的罕见疾病。

特发性门脉高压：诊断依据

- 临床明显门脉高压表现：食管胃静脉曲张，脾大、脾功能亢进，腹水，门静脉侧支循环
- HVPG正常或轻度升高
- 影像学检查提示门脉系统和肝静脉系统通畅
- 肝穿刺活检排除肝硬化
- 排除导致肝硬化的慢性肝病（病毒性肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、遗传代谢性肝病、肝豆状核变性、原发性胆汁淤积性肝硬化/胆管炎等）及引起非肝硬化门脉高压的其他疾病（门脉血栓形成、先天性肝纤维化、血吸虫病、布加综合征等肝外门静脉梗阻）

日本：

- 不明原因的脾大、贫血、不伴有肝硬化的门脉高压，并除外血液系统疾病、肝胆系统的寄生虫感染及肝门静脉闭塞
- 附加标准（不一定全部满足）
 - 肝功能正常或接近正常
 - 内镜或放射检查提示食管静脉曲张
 - 至少一种血液成分的下降
 - 肝脏影像学检查未见肝硬化
 - 门静脉通畅，肝静脉楔压正常或轻度升高
 - 肝脏表面符合非硬化的表现
 - 肝脏组织学检查未提示肝硬化
 - 肝外门静脉通畅，并伴有侧枝循环形成
 - 门脉压力升高

欧洲肝脏研究协会

- 门脉高压的临床症状(以下任何一个)：脾大/脾亢、食管静脉曲张、非肿瘤性腹水、肝静脉压力梯度轻度升高、门体侧枝循环形成
- 肝组织活检除外硬化
- 除外可能导致肝硬化或非硬化性门脉高压的慢性肝病：慢性乙型/丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝炎/酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、遗传性血色病、肝豆状核变性、原发性胆汁性肝硬化
- 除外可能导致非硬化性门脉高压的疾病：遗传性肝纤维化、结节病、血吸虫病
- 多普勒超声或CT证实门静脉及肝静脉通畅

亚太肝脏研究协会

- 中至重度的脾大
 - 门脉高压表现，静脉曲张和（或）侧支形成
 - 多普勒超声提示脾-门脉轴及肝静脉血流通畅
 - 肝功能正常或接近正常
 - HVPG 正常或者接近正常
 - 肝组织检查无肝硬化或肝实质受伤证据
- 其他特征
 - 无慢性肝病表现
 - 静脉曲张出血后可有一过性腹水，无肝功能失代偿表现
 - 除外 HBV、HCV感染
 - 无已知病因的肝脏疾病
 - 超声或其他影像学提示门脉扩张或增粗，外周门脉截断征，门脉周围高回声区

特发性门脉高压：发病机制

尚未完全明确。肝窦和肝门小静脉的损伤是始动机制，凝血的活化是可能的介导因素，可伴或不伴自身免疫过程

- 脾脏血流增加：脾窦内皮细胞高水平表达NO合成酶，大量合成的NO使得脾窦扩张、血流量增加，从而导致门静脉血流量增加
- 肝内外门静脉阻力增加：在前述致病因素的作用下，在肝内门静脉中小分枝内反复发生微血栓形成
- 过度表达的内皮素-1可增加门静脉血流阻力，促进门静脉周围胶原沉积，从而导致门静脉小分支狭窄闭塞，最终导致闭塞性门静脉病和窦前性门静脉高压

特发性门脉高压：病因

- 感染：反复的肠道细菌感染可导致门脉小分支形成细菌栓子从而继发梗阻（细菌、HIV）¹
- 药物和毒物：广泛损伤肝门脉小静脉的血管内皮，造成窦周纤维化，影响血流动力学，最终导致门脉高压（巯基嘌呤、硫唑嘌呤等嘌呤类似物、甲氨蝶呤）²
- 免疫相关疾病：免疫复合物在肝窦周沉积引起血管纤维化（系统性硬化、硬皮病、白塞病、桥本甲状腺炎、肾小球肾炎、系统性红斑狼疮、POEMS综合征、混合性结缔组织病、器官移植后排斥反应、原发性低丙种球蛋白血症等）^{3、4}
- 遗传易感性：部分遗传性疾病（Adams-Oliver综合征、Turner综合征）、KCNN3基因突变、HLA-DR3^{5、6}
- 血栓形成倾向（西方）：原发性血栓形成倾向（蛋白C、蛋白S缺乏，亚甲基四氢叶酸还原酶缺乏以及凝血酶原基因突变）⁷

1、VISPO E, MORELLO J, RODRIGUEZ—NOVOA S, et al. Non-cirrhotic portal hypertension in HIV infection[J]. Curr Opin Infect Dis, 2011, 24(1):12-18.

2、MACHLAB S, MIQUEL M, VERGARA M. Idiopathic portal hypertension with regard to thiopurine treatment[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2018, 110(6):409.

3、CAMPOS S, AGOSTINHO C, CIPRIANO M A. POEMS syndrome and idiopathic portal hypertension: a possible association[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2017, 109(5): 393.

5、KOOTBG, ALDERSM, VERHEIJ, et al. A de novo mutation in KCNN3 associated with autosomal dominant idiopathic noncirrhotic portal hypertension[J]. J Hepatol, 2016, 64(4):974-977.

6、Jeoffrey NL, Schouten, Juan C, et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension[J]. Hepatol, 2011, 54(3):1071-1081. .

7、Hillaire, Bonte E, Denninger MH, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients[J]. Gut, 2002, 51(2):275-280.

HRG的生理作用

- HRG是一种单个多肽链 α -血浆糖蛋白，主要在肝实质细胞中合成。
- HRG可以与配体结合并调节许多重要的生理过程，包括凝血和纤溶。
- 富组氨酸糖蛋白(HRG)为一种多结构域血浆糖蛋白,可与多种配体结合而行使多种功能。HRG配体包括锌离子、肝素和硫酸肝素、纤溶酶原、纤溶酶、纤维蛋白原、凝血酶敏感素、原肌球蛋白、IgG、Fc γ R及补体。
- HRG与肝素具有高亲和力，可以通过抑制肝素抗凝血酶III复合物的形成来抑制肝素的抗凝血活性。

[1]Koide T, et al. Biochemistry, 1986, 25(8): 2220-2225.

[2] Leung L, Saigo K, Grant D. Blood, 1989, 73(1): 177-184.

HRG突变导致IPH的可能机制

Codon change	Amino acid change	Phenotype	Reference
GCC-GTC	Ala-Val	Pulmonary arterial hypertension ?	Song (2016) Clin Sci (Lond) 130, 2043
GGA-GAA	Gly-Glu	Histidine-rich glycoprotein deficiency	Shigekiyo (1998) Blood 91, 128 Functional characterisation report available to subscribers
CCC-TCC	Pro-Ser	Poor pregnancy outcome in IVF	Nordqvist (2011) Reprod Biomed Online 23, 213

2018年，Luo等发现突变c.271C > T (p. Pro73Ser)与深静脉血栓形成有关

- 正常人血浆中HRG的浓度为100-150μg/ ml 。患者的HRG血浆浓度为52.85μg/ ml。这证明了HRG R182T突变带来了表型变化。
- 既往研究表明HRG突变会导致血栓形成，有血栓形成倾向的患者可能会发展IPH
- 我们认为患者的IPH可能与HRG基因突变引起的凝血障碍有关

总结

患者特点：

- 22岁男性
- 腹部不适3月余
- 肝功能正常
- CT：门脉高压、脾大、门静脉海绵样变
- 病理无肝硬化表现
- 基因检测:HRG: c.G545C(p.R182T)杂合突变
- 血清HRG水平显著降低

最终诊断：

- **门脉高压症**
特发性门脉高压症
门静脉海绵样变性
脾功能亢进

- 该病例已投稿



首都医科大学附属北京佑安医院
Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University

THANKS