

## 血栓性非硬化门脉高压症的遗传易感性研究进展\*

马文霞<sup>1</sup>, 贺子龙<sup>2</sup>, 丁惠国<sup>1</sup>, 吕翎娜<sup>1△</sup>

1. 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化中心/首都医科大学基础临床联合实验室, 北京 100069;

2. 北京航空航天大学医学科学与工程学院, 北京 100191

**摘要:**肝外型非硬化门脉高压症(NH-PH)是以肝外非硬化门静脉血栓形成和 Budd-Chiari 综合征(布加综合征)为代表的门脉高压疾病, 二者的病因都归于内脏静脉血栓, 具有多种共同的遗传易感因素。该文综述了血栓性 NH-PH 的遗传易感性研究进展, 并对已报道的遗传易感基因及其突变位点进行整理分析, 同时提示其他潜在的遗传易感基因靶点, 以期为后续临床大样本验证提供筛选靶标, 为 NH-PH 的早期诊断和发病机制研究提供新思路。

**关键词:**非硬化门脉高压症; 血栓; 布加综合征; 遗传易感性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.001

中图分类号:R575.2

文章编号:1673-4130(2024)19-2305-06

文献标志码:A

## Research progress on genetic susceptibility to thrombotic non-cirrhotic portal hypertension\*

MA Wenxia<sup>1</sup>, HE Zilong<sup>2</sup>, DING Huiguo<sup>1</sup>, LYU Lingna<sup>1△</sup>

1. Department of Gastroenterology and Hepatology, Beijing You'an Hospital/Laboratory for Clinical Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. School of Engineering Medicine, Beihang University, Beijing 100191, China

**Abstract:** Extrahepatic non-cirrhotic portal hypertension (NH-PH), a disease of portal hypertension represented by extrahepatic non-cirrhotic portal vein thrombosis and budd-chiari syndrome, both of which are caused by splanchnic vein thrombosis and share a variety of common genetic susceptibility factors. The review summarized the research progress on genetic susceptibility to thrombotic NH-PH in recent decades, collating the reported genetic susceptibility genes and their mutation loci, as well as suggesting other potential gene targets. The results of the study provided screening targets for subsequent large-sample validation in clinic, and delivered new ideas for the development of early diagnostic methods and pathogenesis of NH-PH.

**Key words:** non-cirrhotic portal hypertension; portal vein thrombosis; budd-chiari syndrome; genetic susceptibility



吕翎娜

门脉高压症是由多种原因引起的一种病理状态, 表现为门脉系统内的压力升高, 即门静脉与下腔静脉或肝静脉之间的压力差 $>5$  mmHg。门静脉高压症的病因有多种, 从解剖和血液动力学角度来看分为肝前、肝内和肝后型, 其中本文所关注的肝前型和肝后型属于肝外型非硬化门脉

高压症(NH-PH)。肝前型通常不伴有肝脏病变, 是由于肝外门静脉或其分支发生梗阻所致, 主要包括门静脉血栓(PVT)形成、门静脉海绵状血管畸形、门静脉闭塞或狭窄及外界压迫等; 肝后型主要是由于肝静脉流出道发生梗阻性病变或回流障碍引起, 细分为 Budd-Chiari 综合征(布加综合征)、缩窄性心包炎和慢性右心衰竭等<sup>[1]</sup>(表 1)。遗传易感性指的是个体对特定疾病、疾病风险因素或其他影响健康因素的遗传倾向, 通常涉及基因的遗传变异, 这些变异可能增

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82372260); 北京市自然科学基金海淀原始创新联合项目(L202023); 北京佑安医院人才库项目(YARCKB2023003)。

**专家介绍:** 吕翎娜, 副研究员, 副教授, 硕士研究生导师; 长期从事传染及感染性疾病的临床与基础科学研究; 担任中国防痨协会结核病基础研究分会青年委员, 慢病防治工作总站中医药慢病工程委员, 先后入选北京市优秀青年人才、北京市医管局青苗人才、北京市通州区两高人才工程领军人才等, 并获国家自然科学基金青年和面上等项目资助, 北京市自然青年和联合基金资助等; 近 5 年以第一作者或通信作者在《Clinical Microbiology and Infection》《Frontiers in Immunology》《Nucleic Acids Research》《Frontiers in Microbiology》等国际期刊上发表论文十余篇。

△ 通信作者, E-mail: lvlingna003@mail.ccmu.edu.cn.

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240805.1533.004.html\(2024-08-05\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240805.1533.004.html(2024-08-05))

加或降低个体患某种疾病的风险。既往研究报道,以肝外非硬化 PVT 和布加综合征为代表的 NH-PH 均归因于内脏静脉血栓(SVT)的形成,在没有潜在肝病的情况下,二者具有许多共同的遗传易感因素<sup>[2]</sup>。因此,本文将探讨血栓性 NH-PH 与遗传易感性之间的关系,为其早期诊断、临床治疗和机制研究提供理论支持。

表 1 门脉高压症的分类和病因

分类	阻塞部位	病因
肝前	肝外门静脉	PVT
	脾静脉	海绵状血管畸形
	肠系膜静脉	门静脉阻塞或狭窄
		外部压迫
肝内	窦前性	门静脉肝窦血管病
		原发性胆汁性胆管炎
		血吸虫病
		多囊性肝病和先天性肝纤维化
		类肉瘤病
	窦性	肝脏结节性再生性增生 淀粉样变性等浸润性疾病
	肝硬化	
	窦后性	窦道阻塞综合征
肝后	肝静脉流出道	布加综合征
		缩窄性心包炎
		慢性右心衰竭
		肺动脉高压

### 1 肝外非硬化 PVT

既往研究表明,37%的非硬化 PVT 患者伴有骨髓增殖性肿瘤(MPN),具体包括真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化(PMF)<sup>[3]</sup>。MPN 是一种易导致血栓形成的疾病,而大部分血栓形成是由基因突变引起的,因此对 MPN 中血栓形成的遗传易感性研究有助于更好地理解遗传因素在非硬化 PVT 中的作用。

目前,MPN 血栓形成的遗传易感基因研究已取得一定进展,其中最常见的是 Janus 激酶 2(JAK2)基因(c. 1849G>T, p. V617F)突变,通常引发不可逆的血栓形成。该突变广泛存在于约 90%的 PV 患者、50%~60%的 ET 患者及 PMF 患者中<sup>[4-5]</sup>,且携带这一基因突变的患者预后较差。一方面,JAK2 基因突变会导致 JAK2 蛋白结构功能发生改变,引发细胞因子信号传导异常、细胞增殖失控,血细胞异常增殖增加了血液黏度,增强了血小板和内皮细胞促凝作用,最终形成血栓<sup>[6-8]</sup>。另一方面,JAK2 基因突变通过增加抗 Lutheran 血型/基底细胞黏附分子(Lu/BCAM)

的修饰,从而提高了红细胞的黏附性,异常功能性红细胞可能与血栓形成相关<sup>[9]</sup>。此外,该突变对促血小板生成素受体(MPL)水平有影响,如 JAK2 基因突变的 MPN 患者中可溶性 p-选择素水平升高等均与凝血密切相关<sup>[10-13]</sup>。以上研究提示,JAK2 基因突变可通过增加血液黏度、促凝作用等增加 SVT 的风险,是非硬化 PVT 的潜在遗传易感位点。一项荟萃分析显示,该突变在 24%~27%的 PVT 患者中可检测到<sup>[14]</sup>,美国肝病研究学会(AASLD)肝脏血管疾病诊疗指南和门脉高压症共识推荐将其作为常规筛查项目<sup>[15-16]</sup>,鉴于 JAK2 基因突变在中国非肝硬化 PVT 患者中的患病率与西方国家相近,因此我国对该基因的常规筛查也是必要的。但目前仍缺乏临床大队列研究验证,该基因的作用靶点和促进血栓形成的具体分子机制还需更深入的研究。

钙网蛋白(CALR)基因突变是另一个与 MPN 血栓形成相关的重要遗传易感位点,通常发生在第 9 外显子单碱基对的缺失或插入,导致 C-结构域发生功能性改变,与 25%~30%的 ET 患者相关<sup>[17-19]</sup>。其中,两种最常见的 CALR 基因突变包括经典 1 型 c. 1092\_1143del, p. L367fs46 和经典 2 型 c. 1154(1155insTTGTC, p. K385fs47<sup>[20-21]</sup>, 占有 CALR 基因突变病例的 80%~85%<sup>[22-23]</sup>。一项评估 CALR 基因突变的大型 SVT 患者队列研究发现,高达 88%的 PMF 患者检测到 CALR 基因突变,ET 患者中占 67%<sup>[24]</sup>。CALR 基因突变会导致其发生同源多聚化,同时破坏与内质网结合的赖氨酸-天冬氨酸-谷氨酸-亮氨酸基序,CALR 被运输出细胞外与 MPL 蛋白相互作用,最终导致血小板异常增殖<sup>[25-27]</sup>。此外,CALR 基因突变后可能通过影响 SOCE 途径活化引起 MPN 患者钙活性的丧失和细胞质钙水平的升高<sup>[28]</sup>。有研究发现,在没有 JAK2 基因突变的 MPN 相关 SVT 患者中,CALR 基因突变的阳性率更高,这表明 CALR 基因突变在 MPN 中发挥着独特的作用<sup>[29]</sup>。临床研究发现,CALR 基因突变在 PVT 患者中的比例为 1.59%<sup>[14]</sup>,无 JAK2 基因突变的情况下,CALR 基因突变在 PVT 中的发生率为 1.82%<sup>[14]</sup>。综上所述,基于 MPN 在 PVT 中的高发率,除了 JAK2 基因突变,CALR 基因突变也是非硬化 PVT 患者重要的筛查靶点。

近年来,系统回顾性的荟萃分析发现凝血因子 V Leiden(F V L)和凝血酶原 F2 基因突变与非硬化 PVT 的风险增加有关<sup>[30]</sup>。与此一致的是,荷兰一项研究证实了非硬化 PVT 患者血栓复发的唯一重要预测因素是促血栓形成因子<sup>[31]</sup>。欧洲肝脏血管疾病网络组的 2 项大型前瞻性多中心病例系列报告证实了非硬化 PVT 患者中凝血酶原基因突变的高发生

率<sup>[32]</sup>。FVL 基因突变是一种增加患者静脉血栓风险的基因变异,是与遗传相关的凝血异常中最常见的一种<sup>[33]</sup>,通过引发活化的蛋白 C 抵抗,进而导致止血和血栓形成的平衡失调,增加异常血栓形成的风险<sup>[34]</sup>。凝血酶原 F2 基因突变会增加凝血酶原浓度,提高凝血因子 II 的合成速率,从而增加血栓形成的风险,特别是可导致静脉血栓栓塞的发生<sup>[35]</sup>。这 2 种基因单独突变或与其他危险因素叠加都可增加静脉血栓栓塞症的发生率<sup>[36-37]</sup>,因此被广泛应用于确定静脉血栓栓塞症发生的原因<sup>[38]</sup>(表 2)。AASLD 和美国胃肠病协会<sup>[30]</sup>均支持了对非硬化 PVT 患者进行 FVL 和凝血酶原 F2 基因突变常规筛查的必要性。

## 2 布加综合征

布加综合征是一种罕见的从肝小静脉水平直至下腔静脉入右心房处的任何部位所发生的肝静脉出口阻塞导致的疾病<sup>[39]</sup>。血栓形成是主要的病理特征之一,约有 75% 的患者由于遗传或获得性高凝状态更容易形成血栓<sup>[40]</sup>。因此,与非硬化 PVT 一致的遗传易感基因,包括 JAK2 基因、CALR 基因、FVL 基因和凝血酶原 F2 基因。PATEL 等<sup>[41]</sup>在 41 例布加综合征、20 例 PV 患者和 27 例健康者中进行了等位基因特异性聚合酶链式反应,结果发现 JAK2 基因在布加综合征患者中的检出率很高,且 JAK2 基因突变患者的平均血红蛋白浓度和血细胞比容明显更高。有趣的是,SCOTT 等<sup>[42]</sup>在 10 例 JAK2 基因阴性患者中发现了 4 个影响 JAK2 第 12 外显子的体细胞获得性功能的突变,包括 c. 1614\_1616del (p. H538QK539L)、c. 1611\_1616del (p. F537\_K539delinsL)、c. 1624\_1629del (N542-E543del) 和 c. 1615\_1616AA>TT(p. K539L)。该突变体组成性激活 Ras-ERK 信号通路,导致异常的细胞增殖<sup>[43-44]</sup>。布加综合征患者中 CALR 基因突变的发生率较低。BHATTACHARYYA<sup>[45]</sup>报道了 99 例布加综合征患者中仅 1 例存在 CALR 基因突变。TURON 等<sup>[24]</sup>报

道了 69 例布加综合征患者中有 2 例存在 CALR 基因突变。IMAI 等<sup>[17]</sup>报道了 2011—2017 年 210 例布加综合征患者中 2 例患者存在 CALR 基因突变。此外,研究还发现 FVL 基因突变会显著增加布加综合征的风险<sup>[30]</sup>。

凝血系统中的抗凝血酶、抗凝因子蛋白 C (PROC)和蛋白 S(PROSI)缺乏与布加综合征有关。BHATTACHARYYA 等<sup>[45]</sup>对印度的 57 例布加综合征患者进行基因检测发现有 7 例患者存在 PROC 缺乏,4 例患者存在 PROSI 缺乏。2024 年中国研究团队报道了 1 例因缺乏 PROC 而患布加综合征的患者,以急性肝功能衰竭为首发症状,抗凝治疗后病情好转<sup>[46]</sup>。抗凝血酶的主要作用是抑制凝血酶和其他凝血因子如凝血因子 V 和 VIII 的活性,当其缺乏或出现异常时,可能导致凝血抑制功能减弱,从而增加血栓形成的风险<sup>[47-49]</sup>。

甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因在布加综合征中较为罕见,但却不容忽视。该基因常见的变异型包括 c. 677 C>T 和 c. 1298 A>C,其中 c. 677 C>T 纯合突变被认为是布加综合征的潜在风险因素,特别在亚洲人群中更为显著<sup>[50]</sup>。另一项研究在 29 例布加综合征患者中发现了 6 例携带 MTHFR(c. 677 C>T)杂合突变<sup>[45]</sup>。其作用机制可能是 MTHFR 基因突变引起的高同型半胱氨酸症,导致血管内皮损伤和血栓形成<sup>[3]</sup>。此外,MPL 和接头蛋白(LNK)基因突变是 MPN 血栓形成相关的易感基因。LUQUE 等<sup>[50]</sup>在 10% 的 JAK2 基因阴性 ET 或 MF 患者中,鉴定出 MPL 基因突变(c. 1544G>T,p. W515K),导致 JAK-STAT 通路激活,与 MPN 发病密切相关。2010 年,OH 等<sup>[51]</sup>首次在 2 例 JAK2 基因突变阴性的 MPN 患者中发现了 LNK 基因突变(c. 622G>C,p. E208Q),这导致异常的 JAK-STAT 通路激活,产生强烈且持续的血小板生成素依赖性生长和信号传导(表 2)。

表 2 肝外非硬化 PVT 和布加综合征的潜在遗传易感基因

基因	突变位点	机制
JAK2	c. 1849G>T (p. V617F) # <sup>[4-5]</sup> Exon 12 <sup>[42]</sup> ; c. 1614_1616del (p. H538QK539L) c. 1611_1616del (p. F537_K539delinsL) c. 1615_1616AA>TT(p. K539L) c. 1624_1629del(p. N542-E543del)	增加抗 Lu/BCAM 修饰提高细胞黏附性,FERM 结构域提高细胞表面 TpoR 水平和 JAK2 在 TpoR 信号传导中起作用,增加血小板聚集,激活 JAK/STAT 通路和增高可溶性 P 选择素水平,影响凝血 导致细胞对生长因子的超敏反应并激活与促红素信号传导相关的生化通路

续表 2 肝外非硬化 PVT 和布加综合征的潜在遗传易感基因

基因	突变位点	机制
CALR	Exon 9:1 型 c. 1092_1143del (p. L367Tfs * 46)	CALR 蛋白与 MPL 相互作用导致血小板增殖, CALR 基因突变体活性的丧失和细胞质水平的升高, SOCE 途径的激活
	2 型 c. 1154_1155insTTGTC (p. K385Nfs * 47) <sup>[20-21]</sup>	
	c. 1142A>C (p. E381A) <sup>[18]</sup>	
FVL	c. 1691G>A (p. R506Q) # <sup>[34]</sup>	活化蛋白 C 抵抗可能导致止血和血栓形成失衡
凝血酶原 F2	c. 20210G>A # <sup>[35]</sup>	凝血酶原浓度和合成增加
MPL	c. 1544G>T (p. W515L) <sup>[50]</sup>	激活 JAK-STAT 通路
	c. 1543_1544TG>AA (p. W515K)	
	c. 1543_1544TG>GC (p. W515A)	
	c. 1543T>A/C (P. W515R)	
	c. 1073G>A (p. S505N)	
	c. 1546C>G (p. Q516E)	
	c. 664C > T (p. P222S)	
	p. A497-L498 ins4	
LNK	c. 622G>C (p. E208Q) <sup>[51]</sup>	激活 JAK-STAT 通路, 血小板生成素依赖性生长和信号传导增强
	PROC	c. 565C>T (p. R189W) <sup>[47-48]</sup>
PROS1	c. 970G>A (p. G82S)	抗凝功能减弱
	c. 677A>T (p. Q226L)等	
	c. 1063C>T (p. R355C) <sup>[49]</sup>	
SERPINC1	c. 1095T>G (p. N365K)	
	c. 1916G>A (p. C639Y)等	
	c. 79T>C (p. W27R) <sup>[47]</sup>	
MTHFR	c. 391C>T (p. L131F)	血管内皮损伤致血栓形成
	c. 236G>A (p. R79H)等	
	c. 677C>T	
	c. 1298A>C # <sup>[3]</sup>	

注: # 表示已在非硬化 PVT 或布加综合征病例中报道过的基因突变; 变异类型中 fs \* 表示移码变异; ins 表示插入变异; delins 表示多碱基置换; del 表示缺失变异; > 表示单碱基置换。

### 3 小结与展望

由于 NH-PH 疾病的复杂性、门静脉区侵入性手术适用人群的局限性等原因, 有关导致 NH-PH 主要遗传决定因素的研究及现有数据很少且缺乏大队列样本验证, 目前尚未获得应用于临床筛查的易感基因靶点。尽管如此, 以非硬化 PVT 和布加综合征为代表的 NH-PH 均归因于 SVT 形成, 因此, 任何影响血管内皮健康和血栓形成的因素都可能与该病的发生有关。本文以血栓形成相关的遗传易感性为切入点, 综述了血栓性 NH-PH 中已报道的遗传易感基因及其突变位点, 探索总结了其他潜在的与血栓形成相关的遗传易感基因靶点, 并概括了它们在非硬化门脉高压疾病中的作用机制和临床诊断方面的研究进展。对于其中已经在肝外非硬化 PVT 和布加综合征患者

中得到初步证实的少数遗传突变基因, 包括 JAK2、FVL、凝血酶原 F2 和 MTHFR 基因, 通过进一步前瞻性、多中心、大样本的临床验证, 同时建立涵盖这些基因的高通量测序或芯片技术, 有望全面精准地实现 NH-PH 高危人群的个体化诊断。对于与血栓生成有关的其他门脉高压疾病包括海绵状血管畸形(脾静脉血栓)和门静脉阻塞或狭窄(肠系膜静脉血栓)等, 部分患者因无症状或临床症状不明而得不到及时有效的诊断, 这些遗传易感基因的检测为其早筛早诊提供了可能性。对于本文总结的潜在遗传易感基因, 仍需大样本队列研究进行验证和评价。此外, 密切关注其他遗传性易栓症的基因突变, 如导致遗传性溶血性贫血的基因突变, 导致抗凝蛋白缺陷的基因突变, 影响纤溶和凝血功能的基因突变等, 这将为全面揭示 NH-

PH 的遗传易感性及其发病机制提供有潜力的研究靶标,为开发 NH-PH 早期诊断技术和预防性治疗手段提供新思路。

## 参考文献

- [1] ISIDRO R A, ZHAO L. Evolving understanding of non-cirrhotic portal hypertension[J]. *Surg Pathol Clin*, 2023, 16(3):549-563.
- [2] ELKRIEF L, PAYANCÉ A, PLESSIER A, et al. Management of splanchnic vein thrombosis[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(4):100667.
- [3] DI GIORGIO A, DE ANGELIS P, CHELI M, et al. Etiology, presenting features and outcome of children with non-cirrhotic portal vein thrombosis: a multicentre national study[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(8):1179-1184.
- [4] CAMPBELL P J, SCOTT L M, BUCK G, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study[J]. *Lancet*, 2005, 366(9501):1945-1953.
- [5] ANTONIOLI E, GUGLIELMELLI P, PANCRAZZI A, et al. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia[J]. *Leukemia*, 2005, 19(10):1847-1849.
- [6] ABRAHAM B G, HAIKARAINEN T, VUORIO J, et al. Molecular basis of JAK2 activation in erythropoietin receptor and pathogenic JAK2 signaling[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(10):eadl2097.
- [7] KOGAN I, CHAP D, HOFFMAN R, et al. JAK-2 V617F mutation increases heparanase procoagulant activity[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 115(1):73-80.
- [8] LIU Y, WANG Y, HUANG G, et al. The role of leukocytes in myeloproliferative neoplasm thromboinflammation[J]. *J Leukocyte Biol*, 2024, 115(6):1020-1028.
- [9] WAUTIER M P, EL NEMER W, GANE P, et al. Increased adhesion to endothelial cells of erythrocytes from patients with polycythemia vera is mediated by laminin  $\alpha 5$  chain and Lu/BCAM[J]. *Blood*, 2007, 110(3):894-901.
- [10] KUBOTA Y, TANAKA T, OHNISHI H, et al. Constitutively activated phosphatidylinositol 3-kinase primes platelets from patients with chronic myelogenous leukemia for thrombopoietin-induced aggregation[J]. *Leukemia*, 2004, 18(6):1127-1137.
- [11] ROYER Y, STAERK J, COSTULEANU M, et al. Janus kinases affect thrombopoietin receptor cell surface localization and stability[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(29):27251-27261.
- [12] KRALOVICS R, TEO S S, BUSER A S, et al. Altered gene expression in myeloproliferative disorders correlates with activation of signaling by the V617F mutation of Jak2[J]. *Blood*, 2005, 106(10):3374-3376.
- [13] GUY A, HELZY K, MANSIER O, et al. Platelet function studies in myeloproliferative neoplasms patients with calreticulin or JAK2V617F mutation[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(2):100060.
- [14] LI M M, DE STEFANO V, SONG T, et al. Prevalence of CALR mutations in splanchnic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Res*, 2018, 167:96-103.
- [15] DE FRANCHIS R, BOSCH J, GARCIA-TSAO G, et al. Baveno VII-renewing consensus in portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4):959-974.
- [16] DELEVE L D, VALLA D C, GARCIA-TSAO G. Vascular disorders of the liver[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5):1729-1764.
- [17] IMAI M, ARAKI M, KOMATSU N. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(6):743-747.
- [18] XU K, GE Q, ZHANG Y, et al. Expression properties, structural features and functional analysis of CALR E381A in MPN patients[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(7):4718-4726.
- [19] ELF S, ABDELFATTAH N S, BARAL A J, et al. Defining the requirements for the pathogenic interaction between mutant calreticulin and MPL in MPN[J]. *Blood*, 2018, 131(7):782-786.
- [20] PIETRA D, RUMI E, FERRETTI V V, et al. Differential clinical effects of different mutation subtypes in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms [J]. *Leukemia*, 2016, 30(2):431-438.
- [21] CABAGNOLS X, DEFOUR J P, UGO V, et al. Differential association of calreticulin type 1 and type 2 mutations with myelofibrosis and essential thrombocythemia; relevance for disease evolution[J]. *Leukemia*, 2015, 29(1):249-252.
- [22] PÉREZ ENCINAS M M, SOBAS M, GÓMEZ-CASARES M T, et al. The risk of thrombosis in essential thrombocythemia is associated with the type of CALR mutation: a multicentre collaborative study [J]. *Eur J Haematol*, 2021, 106(3):371-379.
- [23] COTTIN L, RIOU J, ORVAIN C, et al. Sequential mutational evaluation of CALR-mutated myeloproliferative neoplasms with thrombocytosis reveals an association between CALR allele burden evolution and disease progression[J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(6):935-944.
- [24] TURON F, CERVANTES F, COLOMER D, et al. Role of calreticulin mutations in the aetiological diagnosis of splanchnic vein thrombosis[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1):72-74.
- [25] ARAKI M, KOMATSU N. The role of calreticulin mutations in myeloproliferative neoplasms[J]. *Int J Hematol*, 2020, 111(2):200-205.
- [26] VENKATESAN A, GENG J, KANDARPA M, et al. Mpl is activated by dimers of MPN-linked calreticulin mutants stabilized by disulfide bonds and ionic interactions[J]. *Cl Lymph Myeloma Leuk*, 2020, 20:S335.

- [27] VENKATESAN A, GENG J, KANDARPA M, et al. Mechanism of mutant calreticulin-mediated activation of the thrombopoietin receptor in cancers[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(7): e202009179.
- [28] MICHALAK M. Calreticulin; endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> gatekeeper[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(5): e17839.
- [29] PLOMPEN E P C, VALK P J M, CHU I, et al. Somatic calreticulin mutations in patients with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis[J]. *Haematologica*, 2015, 100(6): e226-e228.
- [30] QI X S, REN W R, DE STEFANO V, et al. Associations of coagulation factor V leiden and prothrombin G20210A mutations with budd-chiari syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(11): 1801-1812.
- [31] SPAANDER M C W, HOEKSTRA J, HANSEN B E, et al. Anticoagulant therapy in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis: effect on new thrombotic events and gastrointestinal bleeding[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(3): 452-459.
- [32] PLESSIER A, DARWISH-MURAD S, HERNANDEZGUERRA M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1): 210-218.
- [33] EPPENBERGER D, NILIUS H, ANAGNOSTELIS B, et al. Current knowledge on factor V leiden mutation as a risk factor for recurrent venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 883986.
- [34] NAGUIB M, ABDEL-RAZEK W, ESTAPHAN S, et al. Impact of prothrombin and factor V Leiden mutations on the progression of fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0276592.
- [35] DAHLBÄCK B. Advances in understanding mechanisms of thrombophilic disorders[J]. *Hämostaseologie*, 2020, 40(1): 12-21.
- [36] SIMONE B, DE STEFANO V, LEONCINI E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of factor V leiden, prothrombin 20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls[J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28(8): 621-647.
- [37] RYU J, RÄMÖ J T, JURGENS S J, et al. Thrombosis risk in single-and double-heterozygous carriers of factor V leiden and prothrombin G20210A in FinnGen and the UK Biobank[J]. *Blood*, 2024, 143(23): 2425-2432.
- [38] STEFANO V D, ROSSI E, PACIARONI K, et al. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications[J]. *Haematologica*, 2002, 87: 1095-1108.
- [39] 邓玉婷, 周俊英. 布加综合征诊治研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(2): 156-159.
- [40] GARCIA-PAGÁN J C, VALLA D C. Primary budd-chiari syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(14): 1307-1316.
- [41] PATEL R K, LEA N C, HENEGHAN M A, et al. Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the budd-chiari syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(7): 2031-2038.
- [42] SCOTT L M, TONG W, LEVINE R L, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(5): 459-468.
- [43] POISSON J, PLESSIER A, KILADJIAN J J, et al. Selective testing for calreticulin gene mutations in patients with splanchnic vein thrombosis: a prospective cohort study[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(3): 501-507.
- [44] GORANTLA S P, MUELLER T A, ALBERS-LEISCHNER C, et al. A newly identified 45-kDa JAK2 variant with an altered kinase domain structure represents a novel mode of JAK2 kinase inhibitor resistance[J]. *Mol Oncol*, 2024, 18(2): 415-430.
- [45] BHATTACHARYA M, MAKHARIA G, KANNAN M, et al. Inherited prothrombotic defects in budd-chiari syndrome and portal vein thrombosis[J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 121(6): 844-847.
- [46] XU W, TANG W, YANG W, et al. Acute liver failure as initial presentation in a Chinese patient with Budd-Chiari syndrome due to protein C deficiency: a case report and literature review[J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e29776.
- [47] VRTEL P, SLAVIK L, VODICKA R, et al. Detection of unknown and rare pathogenic variants in antithrombin, protein C and protein S deficiency using high-throughput targeted sequencing[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(5): 1060.
- [48] XU F, ZHANG K, XU Q, et al. Analysis of PROC mutations and clinical features in 22 unrelated families with inherited protein C deficiency[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(2): 645-652.
- [49] 张冬雷, 薛峰, 付荣凤, 等. 遗传性蛋白 S 缺乏症 18 例临床表现与基因分析[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(1): 48-53.
- [50] LUQUE PAZ D, KRALOVICS R, SKODA R C. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2023, 141(16): 1909-1921.
- [51] OH S T, SIMONDS E F, JONES C, et al. Novel mutations in the inhibitory adaptor protein LNK drive JAK-STAT signaling in patients with myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2010, 116(6): 988-992.

(收稿日期: 2024-06-13 修回日期: 2024-07-18)

(本文编辑: 宣艳艳 张耀元)