



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.018

## · 论著摘要 ·

# 30 例以消化道出血为主要表现的遗传性出血性毛细血管扩张症的系统回顾分析

吴婷 刘晓波 周梦 戴得天 童强

[关键词] 遗传性出血性毛细血管扩张症; 消化道出血; 临床特征; 诊疗策略; 早期诊断

[中图分类号] R543.7 [文献标识码] A

遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)又称 Osler-Weber-Rendu 病,是一种常染色体显性遗传病,患病率为 1/5 000 ~ 1/8 000,以复发性鼻出血、黏膜皮肤毛细血管扩张、内脏动静脉畸形(AVM)和 HHT 家族史为特征<sup>[1]</sup>。约 80% 的 HHT 患者有胃肠毛细血管扩张,可通过纤维电子胃镜和肠镜或胶囊内镜检查发现,其中 1/3 受到胃肠道出血的影响,40 岁以后开始出现,50 岁以后多发<sup>[2]</sup>。病变可累积全消化道及肠系膜血管,更多见于胃和十二指肠,小肠的出血往往难以察觉<sup>[3]</sup>。由于 HHT 较为罕见,往往患者幼年时的反复鼻出血常常被忽视,而当其发展到消化道出血时,部分患者已出现了严重的贫血及休克,甚至合并内脏器官血管的 AVM,危及生命。鉴于此,本研究系统分析以消化道出血为主要症状的 HHT 患者的临床特点,以期为该病的早期诊断提供帮助。

## 资料与方法

1. 资料:以“消化道出血、肠出血、遗传性出血性毛细血管扩张、血便、黑便”为主题词检索“万方数据库”及“中国知网”,筛选出建库至 2020 年 8 月所有符合条件的文献,去除重复及信息不完整的文献。HHT 均符合 2000 年临床诊断标准的共识“库拉索标准”中 4 项诊断条件中的 3 项及以上:(1)鼻出血;(2)毛细血管扩张(多发于嘴唇、口腔、手指和鼻子等特征性部位);(3)内脏病变(如肺、肝、脑或脊髓 AVM 或胃肠道毛细血管扩张);(4)与 HHT 有一级亲属关系的家族史<sup>[4]</sup>。

2. 方法:逐篇对纳入文献进行数据摘录和汇总,包括患者的年龄、性别、一般情况、症状及体征、个人史及家族史、实验室、病理、胃肠镜、影像学检查结果及诊治随访等信息,综合分析疾病的临床特征。数据由两名作者独立提取,并进行对比,如有不同意见请第三位作者经讨论决定结果。结合实验室、内镜、影像学等辅助检查及个人史、家族史,综合确诊 HHT 合并消化道出血患者,符合条件如下:有呕血、黑便或血便症状,内镜下可见消化道毛细血管扩张或出血;有皮肤黏膜毛细血管扩张,伴或不伴皮肤血管瘤或出血。对可能合并内脏血管畸形的患者进行超声、CT、血管造影和 MRI 检查。将 Hb ≥ 90 g/L 但低于参考值下限(男性 < 120 g/L,女性 < 110 g/L,6 个月 ~ 5 岁 < 110 g/L,5 ~ 12 岁 < 115 g/L,12 ~ 15 岁 < 120 g/L)定义轻度贫

血,Hb 60 ~ 90 g/L 为中度贫血,Hb 30 ~ 60 g/L 为重度贫血,Hb < 30 g/L 为极重度贫血<sup>[5]</sup>。缺铁性贫血的诊断标准为血清铁、血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度降低,总铁结合力升高<sup>[6]</sup>。

## 结果

1. 一般资料:共检索出 77 篇文献,逐一阅读筛选出符合条件的相关文献,共纳入 30 例患者进行分析,其中男 13 例,女 17 例,发病年龄 6 个月 ~ 77 岁,主要集中于 40 岁以上(20 例,66.7%),病程 2 天 ~ 23 年;病例分布在广东、天津、山东、上海等 15 个省市,其中广东省 5 例,天津 4 例,山东 4 例,上海 3 例,其他多为散发单个病例。

2. 症状和体征:患者以呕血、黑便或血便为主要症状,其中 19 例(63.3%)表现为贫血貌,15 例(50.0%)出现头晕,13 例(43.3%)有乏力症状,2 例(6.7%)出现休克,1 例(3.3%)有一过性晕厥。眼结膜、口唇、舌、双手掌面、四肢及前胸后背等部位毛细血管扩张共 20 例(66.7%),皮肤出血 1 例(3.3%),肛门撕裂感伴肛门肿块 1 例(3.3%);腹痛 4 例(13.3%),压痛 5 例(16.7%),部位主要在脐周;肠鸣音活跃、肝脾肿大、双下肢水肿各 2 例(6.7%)。

3. 个人史及家族史:既往反复出现鼻衄 14 例(46.7%),牙龈出血 5 例(16.7%),舌出血、双手手指血管扩张出血、月经量大、因痔疮反复出血各 1 例(3.3%);因反复呕血行胃部切除手术 2 例(6.7%),皮肤毛细血管扩张形成血管瘤 2 例(6.7%),其中 1 例行血管瘤手术切除史;既往病程长、因胃肠出血多次住院而未确诊病因 8 例(26.7%);有家族史 23 例(76.7%),其中仅 1 例行基因检测。

4. 实验室检查:26 例患者有 Hb 结果,Hb 下降 25 例(96.2%),其中轻度贫血 1 例(3.8%),中度贫血 12 例(46.2%),重度贫血 10 例(38.5%);14 例有红细胞指标结果的患者中,红细胞数量下降 10 例(71.4%);3 例行网织红细胞检查,结果显示网织红细胞百分比均上升。17 例行大便潜血试验,阳性 16 例(94.1%);2 例行铁四项检测,结果显示血清铁水平均下降,转铁蛋白饱和度均降低;2 例行骨髓穿刺,1 例提示缺铁性贫血,1 例提示增生活跃。凝血功能、肝肾功能、肿瘤标志物、红细胞沉降率、乙肝、风湿免疫等检查结果基本未见异常。

5. 内镜检查:21 例患者完善胃镜检查,其中胃毛细血管扩张 8 例,胃出血 2 例,胃血管扩张合并出血 1 例;食管、胃、十二指肠毛细血管合并扩张 3 例,胃十二指肠毛细血管扩张 2 例;胃黏

膜贫血相、萎缩性胃炎、浅表性胃炎、胃息肉各 1 例。3 例行胶囊内镜,其中 2 例同时行胃镜检查,提示食管、胃、十二指肠及小肠毛细血管扩张,1 例提示小肠毛细血管扩张。1 例患者行小肠镜检查,提示空肠毛细血管扩张。15 例患者行肠镜检查,其中结肠多发毛细血管扩张并出血 10 例,结肠血管瘤并出血 1 例。

6. 病理检查:3 例患者行病理检查,2 例回肠病理检查回报回肠毛细血管扩张,其中 1 例合并血管结构脆弱畸形;1 例提示右臀部皮下毛细血管扩张。

7. 影像学检查:15 例患者行超声检查,3 例提示肝血管畸形扩张,其中 1 例合并门静脉扩张。6 例患者行 CT 检查,提示肝门静脉分流,继发肝硬化 1 例;肝动脉、门静脉广泛畸形并瘘口形成 1 例;下消化道活动性出血(空肠明显)1 例;胃窦壁增厚、胆汁淤积 1 例;双肺内广泛渗出性改变 1 例。6 例患者行肠系膜血管造影检查,其中空、回肠并肝脏多发小结节状血窦 2 例,空回肠多发小结节状血窦 1 例,结肠毛细血管扩张出血 2 例,乙状结肠毛细血管扩张 1 例。其他行胸部 X 线(9 例)、胃肠道钡餐(6 例)及头颅 MRI(2 例)检查患者的相关结果未见明显异常。

8. 治疗及随访结果:病情轻中度患者行内科保守治疗,包括抑酸、止血、输血及补液等对症措施,症状缓解出院,缺乏随访资料。内镜下行氩离子凝固术(APC)治疗 3 例,2 例进行随访,其中 1 例随访 1 年,未再出血;另 1 例随访 8 个月,黑便、鼻衄情况均缓解,复查胃镜显示扩张毛细血管的数量减少,Hb 维持在 100~120 g/L。内镜下使用止血夹及尼龙绳封闭套扎出血灶 1 例,内镜下电凝 1 例,内镜下无水酒精硬化治疗 1 例,内镜下热探头凝固止血 2 例,止血效果满意,但缺乏随访资料。4 例患者行手术治疗,1 例于数字减影血管造影下使用弹簧圈封堵肝内动静脉瘘及右结肠动脉,复查造影未见对比剂外溢,术后效果佳,患者病情好转出院。3 例行肠段切除,其中 1 例病理检查回报回肠毛细血管扩张。4 例口服沙利度胺治疗(其中 2 例行 APC 术),患者的鼻出血、黑便、贫血症状均有明显改善,其中 1 例随访半年,期间偶有少许鼻出血,无舌出血和咯血,未再有黑便。1 例患者给予雌醇 0.04 mg/d、炔诺酮 1 mg/d 治疗,1 个月大便转黄,Hb 升至 90 g/L,维持治疗并随访 2 个月,未再出血,病情稳定。3 例缺铁性贫血患者接受长期口服和(或)间断静脉补铁治疗后,贫血改善。

## 讨 论

HHT 合并消化道出血在各年龄段均可发病,多数于 40 岁以后开始出现,占比达 66.7%。患者以呕血、黑便或血便为主要症状。回顾患者既往病史发现,约 1/3 的患者既往因胃肠出血入院,部分被误诊、漏诊,诊断延迟最长达 23 年,有学者报告类似的诊断延迟达(25.7±17.4)年<sup>[7]</sup>。有家族史的患者比例较高(76.67%),其父母或兄弟姐妹也有鼻衄或皮肤黏膜扩张出血症状,其中仅 1 例行基因检测诊断。HHT 的分子基因检测突变率约可达 80%<sup>[8]</sup>,对于早期诊断具有有效性和可行性。

实验室检查对 HHT 诊断没有特异性,但在以消化道出血为主要表现的 HHT 患者中,Hb、血清铁及网织红细胞均可以判断患者贫血程度及铁缺乏,更好地为患者提供输血及补铁治疗。HHT 患者消化道出血的风险随着年龄增长而增加,专家建议从 35 岁起每年测量 Hb 或红细胞压积和血清铁,当存在贫血且与鼻出血量不成比例的情况时,应进行内镜评估<sup>[9]</sup>。本研究中 1 例患者病理检查结果提示毛细血管扩张和血管壁脆弱畸形,临床上

若有条件行病理检查,将有助于疾病诊断。

消化道出血和内脏血管 AVM 均为 HHT 的并发症,当出现消化道出血时,更应当警惕内脏血管畸形的可能。本研究中,部分患者检查提示肝血管畸形扩张,表明影像学检查对诊断是否合并内脏血管畸形、预防和治疗并发症具有重要意义。

HHT 患者合并消化道出血通常为难治性。临床医生一般首先采用内科保守治疗,必要时可行外科手术切除坏死肠段。雌激素治疗有效,而随着对 HHT 血管畸形发病机制的进一步了解,新型药物沙利度胺作为一种抗血管生成和免疫调节剂,可使血管更坚固,更不容易断裂<sup>[10-11]</sup>。本研究中,4 例患者接受沙利度胺治疗,在鼻出血、黑便和贫血方面均获得较好改善。

国外一项研究对 43 例 HHT 合并消化道出血患者的诊疗经验进行总结,强调了治疗 HHT 中应考虑到毛细血管扩张的数量、出血的严重性及药物潜在不良反应<sup>[12]</sup>。2019 年的一项对 240 例 HHT 患者消化道出血危险因素和内窥镜检查结果的前瞻性研究发现,年龄、基因突变、吸烟和 Hb 水平与 HHT 患者的胃肠道病变相关。对于高度怀疑消化道出血的患者,即使食管胃十二指肠镜检查结果为阴性,也应考虑视频胶囊内窥镜检查<sup>[13]</sup>。而我们的病例缺乏毛细血管扩张数量及程度、Hb 治疗前后的数据对比、基因检测的结果及长时间的随访等资料,而这些对于以后临床的诊疗及回顾中有很借鉴意义。

本研究局限性包括:部分患者的随访资料缺如,无法判断其临床治疗的长期预后;同时样本量较小,研究结论需要进行大样本、长期随访的前瞻性研究进一步证实。

## 参 考 文 献

- [1] Garg N, Khunger M, Gupta A, et al. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. J Blood Med, 2014, 5: 191-206.
- [2] Butt MU, Yoo E, Khan U. Osler-Weber-Rendu syndrome [J]. QJM, 2016, 109(9): 615-616.
- [3] Cymerman U, Vera S, Pece-Barbara N et al. Identification of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1 in newborns by protein expression and mutation analysis of endoglin [J]. Pediatr Res, 2000, 47(1): 24-35.
- [4] 周洪青. 遗传性出血性毛细血管扩张症一例 [J]. 临床内科杂志, 2014, 31(8): 567.
- [5] 赵莉, 叶芳. 儿童贫血的诊治新进展 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(8): 51-54.
- [6] 郝正栋, 张连生. 贫血诊断思路 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(10): 649-652.
- [7] Pierucci P, Lenato GM, Suppressa P, et al. A long diagnostic delay in patients with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study [J]. Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: 33.
- [8] Prigoda NL, Savas S, Abdalla SA, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations [J]. J Med Genet, 2006, 43(9): 722-728.
- [9] Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia [J]. J Med Genet, 2011, 48(2): 73-87.
- [10] Lebrin F, Srun S, Raymond K, et al. Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Nat Med, 2010, 16(4): 420-428.
- [11] Invernizzi R, Quaglia F, Klersy C, et al. Efficacy and safety of thalidomide for the treatment of severe recurrent epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: results of a non-randomised, single-centre, phase 2 study [J]. Lancet Haematol, 2015, 2(11): e465-e473.
- [12] Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(1): 59-65.
- [13] Mora-Luján JM, Iriarte A, Alba E, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Risk Factors and Endoscopic Findings [J]. J Clin Med, 2019, 9(1): 82.

(收稿日期:2020-08-31)

(本文编辑:张一冰)