



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.004

· 综述与讲座 ·

肝脏血管性疾病的遗传研究进展

陈淑如 崇雨田 李新华

[摘要] 肝脏血管性疾病是一大类涉及门静脉、肝窦、肝静脉和肝动脉的疾病,集中表现为血管阻塞和血管发育异常两大类型,与血液高凝状态、血栓形成、血管内皮炎症损伤和血管内皮生成信号通路异常有关,医学遗传学的进展促进了对肝脏血管性疾病遗传致病因素的研究,尤其是单基因疾病,并从凝血-免疫-炎症网络异常及信号通路等多方面理解遗传性血管性疾病的发病机制,寻找精准治疗的新靶点。

[关键词] 肝脏血管性疾病; 遗传学; 基因测序; 骨髓增殖性疾病; 易栓症; 脉管畸形

[中图分类号] R563.3 **[文献标识码]** A

肝脏血管性疾病是一大类涉及门静脉、肝窦、肝静脉和肝动脉的疾病,从血流动力学改变方面可分为血管阻塞、血管发育异常两大类型。肝脏相关的血管阻塞性疾病包括原发性肝外门静脉阻塞(EHPVO)、门脉肝窦血管病(PSVD)、肝窦阻塞综合征(HSOS)和布加综合征(BCS)等,还包括血管壁及其周围物质沉积引起的血管阻塞性病变,如系统性淀粉样变性等。血管发育异常包括先天性门体静脉分流(CPSS)、遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)、毛细血管畸形-动静脉畸形(CM-AVM)和动静脉瘘(AVFs)等。肝脏血管性疾病目前通过影像学、造影和组织病理学等多种检查方法,常可达到解剖水平的诊断,但病因诊断仍有不足。药物和毒性、外伤感染和自身免疫性疾病可通过病史、自身抗体谱的检测协助诊断,其余大部分病因与遗传因素相关。基因测序的发展和运用提高了该类疾病病因学诊断的水平,但也存在方法学的选择问题、非致病变异结果尤其是意义不明确变异的解读问题,给临床医生和患者带来困惑,若可确定合适的目标基因将会提高基因诊断的质量和可靠性^[1]。

一、肝脏相关的血管阻塞性疾病的靶基因

1. EHPVO 和 BCS: EHPVO 和 BCS 发病机制多为凝血-免疫-炎症网络异常,遗传因素从血液高凝状态、血栓形成、血管内皮炎症损伤等多个方面参与致病机

制,建立起临床与合适的目标基因之间的关系,有利于提高临床诊断和基因诊断的水平。

(1)骨髓增殖性肿瘤(MPN): MPN 是一组克隆性的、起源于造血干细胞的髓系肿瘤,骨髓表现为髓系细胞一系或多系不受控制的增殖,外周血一系或多系细胞增多。经典的慢性骨髓增殖性疾病(MPD)包括慢性粒细胞白血病(CML)、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)^[2]。MPN 有发生血栓的高风险,PV 患者自然病程中血栓事件的发生率为 34% ~ 39%,ET 患者为 10% ~ 29%,PMF 患者为 7.2% ~ 13.2%,可形成门静脉血栓(PVT)和(或)肝静脉血栓,易发生肝外门脉阻塞和(或)BCS,患者多以消化道出血、脾脏肿大、腹腔积液等门脉高压症临床表现起病,突出临床特征为脾脏肿大显著、血细胞一系或多系增多与脾脏肿大不相匹配,关注的目标基因见表 1。

结合上述分析,JAK2 基因(c. 1849G > T, p. V617F)

表 1 MPD 引起肝脏血管性疾病的关注目标基因^[3-4]

突变基因	发生率	相关机制
JAK2		
V617F 突变	PV95% ET 和 PMF50% ~ 60%	JAK/STAT 通路 相关基因
exon12 突变	PV1% ~ 3% ET20% ~ 25%	
CALR	PMF25% ~ 30%	
MPL	ET3% ~ 5% PMF5% ~ 10%	
CBL、LNK/SH2B3 TET2、EZH2、IDH1/2、 ASXL1、DNMT3A SF3B1、SRSF2、U2AF1	3% ~ 15% MPN 患者为 三阴性 MPN*,可能检出 的致病基因	信号传导表观修 饰 RNA 剪切

注: * : 三阴性 MPN; JAK2、CALR 和 MPL3 个基因均未检测到致病突变的 MPN

基金项目:广东省农村科技特派员项目(KTPYJ2022012);中山大学“5010”临床医学研究培育计划项目(2018024)
作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院感染性疾病科 罕见病中心
通讯作者:李新华,E-mail:ironman_nhd@163.com

突变是 MPN 导致肝脏血管性疾病重点关注的目标基因,在 24% ~ 27% 的 PVT 患者中可检测到该基因突变,临床上除针对门脉高压症的处理和并发症防治外,对有症状的 MPN 低危患者和中/高危患者可用 JAK2 靶向药物,如芦可替尼(ruxolitinib)进行原发病治疗,联合抗纤维化药物、抗贫血药物、免疫调节等药物。

(2)遗传性易栓症(IT):血管壁因素(内皮细胞损伤)、血流淤滞、血液成分异常(血小板、凝血因子、抗凝蛋白、纤维蛋白溶解系统、炎症因子等)是血栓形成的三要素,能够直接或间接影响上述三个基本环节中的各种病理生理变化,这些变化都可导致易栓症的发生^[5],通常主要因凝血-抗凝血、纤溶-抗纤溶失衡引起的血液高凝状态所致,个体对易栓症易感性的差异约 60% 归结于遗传因素^[6]。易栓症可引起急、慢性门静脉和(或)肝静脉血栓形成,导致非硬化性门脉高压,部分患者可监测到血栓形成过程中血小板-凝血的动态改变,如出现血小板计数一过性消耗下降、凝血酶原时间一过性延长和 D-二聚体动态升高,部分患者可检出与致病基因相关的抗凝、凝血、纤溶等物质水平或活性异常。肝脏血管相关性疾病可作为易栓症全身性疾病的局部脏器损伤,需要同时关注肠系膜静脉、颅内静脉、下肢深静脉、肺循环血栓的形成,关注的目标基因见表 2。

表 2 IT 引起肝脏血管性疾病的关注目标基因 ^[7-11]		
系统	致病基因和相关疾病	相关机制
抗凝系统	<i>SERPINC1</i> 抗凝血酶缺陷	抑制凝血酶及多种凝血因子功能减弱
	<i>PROC</i> 蛋白 C 缺陷症	蛋白 C 活性下降
	<i>PROS1</i> 蛋白 S 缺陷症	总蛋白 S 和游离型蛋白 S 抗原水平和(或)活性水平下降
	<i>THBD</i> 血栓调节蛋白缺陷	血浆凝血酶调节蛋白抗原活化异常
	<i>APOH</i> 抗磷脂综合征	产生狼疮抗凝物
凝血系统	<i>F5</i>	提高 F5 对活化的蛋白 C 抵抗
	<i>F2</i>	促进凝血酶原合成
	<i>F11</i>	FXI 水平增高
纤溶系统	<i>PAI-1</i> ^a	PAI-1 水平升高,纤溶障碍
	<i>CBP2</i>	TAFI ^b 水平升高,纤溶障碍
	<i>FGA, FGB, FGG</i> 异常纤维蛋白原血症	纤维蛋白原定量和(或)定性障碍
血管内皮系统	<i>MTHFR</i> ^c [同型半胱氨酸(Hcy)血症 2 型]	血液 Hcy 蓄积
	<i>NOS3</i>	内源性 NO 水平降低
血小板系统	<i>ABO</i>	vWF ^d 过度表达,促进血小板黏附和一、二级止血

注:^a:PAI-1 指纤溶酶原激活物抑制剂-1;^b:TAFI 指凝血酶活化纤溶抑制物;^c:MTHFR 指甲基四氢叶酸还原酶;^d:vWF 指血管性血友病因子

除关注上述表格中的目标基因外,临床医师还需重视以下几点内容:(1)易栓症的多数致病基因在我国和亚洲人群的热点突变相对集中,如 *PROC* 基因 p. Arg147Trp 及 p. Lys150del 热点突变、*SERPINC1* 基因 p. Val295Met 及 p. Arg294Leu 热点突变、*MTHFR* 基因 p. Ala222Val 热点突变,大部分致病突变为外显子的错义突变,也有热点突变位于内含子和启动子区域,如 *PROS1* 基因 c. 1155 + 5G > C 亦常见于我国患者,*THBD* 基因 c. -151G > T 为常见热点突变,杂合子可增加易栓症风险 2.80 倍,*PAI-1* 基因 5G/4G 等多态性、*CBP2* 基因启动子区及编码区(c. 505A/G 等)多种多态性也是易栓症易感的遗传因素^[7]。因此,当疑诊易栓症,但 Panel 测序或全外显子测序为阴性结果时,需注意测序的广度和深度,测序范围是否包含重要内含子或启动子区域,是否报告重要多态性位点突变。(2)随着研究进展,不断加深遗传致病基因与肝脏血管血栓形成的认识,2024 年 3 月 Paul 等^[12]分析了 *MTHFR* 基因型和 PVT 之间关系,研究结果发现纯合 *MTHFR* TT 基因型携带者与杂合型和野生型 *MTHFR* 携带者相比,发生 PVT 的时间要早 20 年,血浆 Hcy 水平高于临界值(12.5 μmol/L)的患者比例也更高。因此,对于纳入易栓症的筛查基因需要不断更新和审视,临床医师需要考虑送检的 Panel 是否包含目标基因。(3)易栓症的治疗主要针对血栓栓塞症进行抗栓治疗,但对于易栓症引起的肝脏血管性疾病需重点权衡食管胃底静脉曲张破裂出血风险,常需在降低门脉压力、实施一二级消化道出血预防及经颈静脉肝内门体静脉分流术(TIPS)后才开始启动抗凝治疗。(4)根据药物基因组特征、原发疾病或病理状态调整治疗方案有助于提升患者抗栓治疗的有效性和安全性。其中蛋白 C 和蛋白 S 缺陷患者不能使用华法林等香豆类抗凝剂作为初始抗凝治疗,因其可引起血栓倾向加重及皮肤坏死^[13-14],*MTHFR* 基因突变引起的高 Hcy 血症患者使用叶酸/活性叶酸和(或)甜菜碱联合维生素 B6 和维生素 B12 进行病因治疗。

2. PSVD:PSVD 的诊断核心在于病理学评估,是一类在组织学上以门静脉中小分支的闭塞性病变和结节性再生性增生(NRH)及不完全性纤维间隔为直接病理改变,同时伴随门静脉系统损伤后的代偿性病变(部分汇管区出现管径细小的静脉分支增生,异常增生血管可深入肝实质,形成门静脉疝入现象,汇管区周围血管增生,部分肝小叶的肝窦扩张,同时伴随窦周纤维化)为间接病理改变的疾病。除上述血液机制、血栓形成倾向、药物和毒物性、自身免疫炎症性疾病、肝炎等感染病因外,遗传因素也在家族聚集患者的研究

中被逐渐发现。PSVD 是 2017 年欧洲肝病学会肝血管病研究组提出的概念,而对门静脉闭塞病遗传因素的研究时间早于该概念提出时间,因此,文献检索包含了 PSVD、特发性门静脉高压 (IPH) 与非肝硬化性门静脉高压 (INCPH)。见表 3。

表 3 PSVD 的遗传因素

致病基因	临床表型
<i>TERT</i> 、 <i>TERC</i>	家族聚集,骨髓衰竭综合征、先天性肺纤维化和严重肝病 ^[15]
端粒复合体相关基因 <i>RTEL1</i>	家族性肺纤维化和 INCPH ^[16]
<i>CTC1</i>	伴钙化和囊变的脑视网膜微血管病 (CRM-CC)、INCPH ^[17]
跨膜受体蛋白 Notch-1 基因 (<i>NOTCH1</i>)	主动脉瓣钙化、Adams-Oliver 综合征、INCPH
家族性闭塞性门静脉病基因 (<i>FOPV</i>)	不完全外显的常染色体显性遗传,家族性门静脉闭塞 ^[18]
Ca ²⁺ 激活 K ⁺ 通道蛋白基因 3 (<i>KCNN3</i>)	心房颤动、癫痫和家族性 INCPH ^[19]
脱氧鸟苷激酶 (<i>DGUOK</i>)	INCPH、线粒体 DNA 耗竭综合征 ^[20]
富组氨酸糖蛋白 (<i>HRG</i>)	凝血障碍、深静脉血栓形成、INCPH ^[21]

家族聚集性 PSVD 近年来逐渐被报道,早在 1987 年,Sarin 等^[22]对 4 个家庭聚集性 PSVD 进行人类白细胞抗原 (HLA) 研究,7 例中有 6 例 (85.7%) 为 HLA-DR3 阳性,提出非硬化性门脉高压的免疫遗传学基础的具有进一步研究的价值。此外,在 PSVD 患者中已发现端粒酶基因复合体 (*TERT* 和 *TERC*) 基因、发育 (*NOTCH1* 和 *CTC1*) 基因和 *FOPV* (家族性闭塞性门静脉病) 基因突变。此外,PSVD 在先天性疾病如亚当斯-奥利弗综合征、特纳综合征、囊性纤维化等中的患病风险增加,肯定了血管病变的遗传机制^[23]。

3. HSOS:其病因多与含吡咯生物碱的植物或中草药的毒性损伤、骨髓造血干细胞移植术及化疗药物 (如奥沙利铂、伊立替康、吉妥珠单抗等) 毒性损伤相

关,与 EHPVO、BCS 和 PSVD 相比,HSOS 遗传因素相关研究相对较少。Waespe 等^[24]在一篇综述中论述了谷胱甘肽 S 转移酶 M1 (*GSTM1*) 及 *GSTA1*、*MTHFR* 基因多态性、血色病 *C282Y* 等位基因等与 HSOS 发病风险增加有关。

4. 其他:肝动脉疾病相关遗传研究较少,其中,淀粉样变是一种可累及肝实质和肝脏血管的贮积性疾病,淀粉样蛋白沉积于血管壁和血管周围间质,继发血管壁完整性破坏,引起肝脏动脉炎改变。遗传性淀粉样变性常见基因突变有编码甲状腺素转运蛋白 (*TTR*)、编码载脂蛋白 A I (*APOA1*)、载脂蛋白 A II (*APOA2*)、载脂蛋白 C II (*APOC2*) 和载脂蛋白 C III (*APOC3*)、编码纤维蛋白原 α 链 (*FGA*)、编码凝溶胶蛋白 (*GSN*)、编码胱抑素 C (*CSN3*) 和编码溶菌酶 (*LYZ*) 基因等^[25]。

二、肝脏相关的血管发育异常的目标基因

1. HHT 和 CM-AVM: HHT 和 CM-AVM 均是罕见的常染色体显性血管疾病,主要表现为黏膜和皮肤毛细血管扩张及肺脏、肝脏和中枢神经系统的内脏动静脉畸形 (VAM)。HHT 遗传机制主要与 TGF- β /BMP 信号通路功能受损相关,导致血管生成调控失常,CM-AVM 则因静脉内皮细胞中缺乏鸟苷酸激活蛋白 (p120RASGAP) 或 Ephrin B 型受体 4 (EPHB4),导致 RAS-MEK-ERK 和 RAS-AKT-mTORC1 通路激活,内皮细胞分化异常,血管发育紊乱。HHT 和 CM-AVM 综合征关注的遗传基因和临床表型对比见表 4。

对 HHT 的遗传研究促进了抗血管生成靶向治疗的进展,血管内皮生长因子 (VEGF) 信号与 TGF- β 通路相互影响,贝伐单抗是一种重组人源化单克隆抗体,可与 VEGF 结合并减少内皮细胞增殖和血管生成,有助于控制患者出血。沙利度胺、来那度胺、泊马度胺也可通过抑制 VEGF 减少异常血管的数量和大小,从而

表 4 HHT 和 CM-AVM 综合征关注的遗传基因和临床表型对比

疾病名称	致病基因	临床表型
HHT	90% ~ 95% <i>ENG</i> (HHT1) 和 <i>ACVRL1</i> (HHT2) 基因致病突变,少部分 <i>SMAD4</i> (HHT4) 和 <i>GDF2/BMP9</i> 基因致病突变 ^[26]	1. HHT: (1) 反复鼻出血; (2) 唇部、口腔、手指、鼻黏膜、胃肠道毛细血管扩张; (3) 内脏器官动静脉畸形 (AVMs, 特别是肺脏、肝脏和大脑), 鼻出血和毛细血管扩张表现出年龄依赖性的发病和进展。其中,反复自发性鼻出血是 HHT 患者常见和主要临床症状,95% HHT 患者可发生鼻出血。 2. HHT4: 幼年息肉病/HHT 重叠综合征,发生早期结直肠癌风险增加。
CM-AVM 综合征	<i>RASA1</i> (CM-AVM1) 和 <i>EPHB4</i> (CM-AVM2) 基因致病突变 ^[27-28]	1. CM-AVM1: 皮肤多灶性毛细血管畸形 (CMs), 其发生率近 100% ^[29] , 伴或不伴 AVMs、AVFs 和患肢肌肉、血管增生肥大的 ParkesWeber 综合征。 2. CM-AVM2: 临床表型与 HHT 高度重叠,但鼻出血发生率低于 HHT,皮肤 CMs 表现与 HHT 有所不同,常呈多发性小灶性皮肤毛细血管畸形,典型表现为皮肤出现粉紫色或红褐色斑点 (葡萄酒色斑或鲜红斑痣), 病损外周围绕苍白色光晕 ^[30] 。

减轻 HHT、散发性 AVM 患者的致病基因的表达和活性,从而减轻患者的症状。此外,研究表明酪氨酸激酶受体抑制剂,如帕唑帕尼,在出血失控的 HHT 患者中显示出良好的疗效,可成为治疗 HHT 的重要药物^[31]。

2. 其他:脉管畸形(VMs)是由于局部血管发育缺陷而引起的病变,目前大多数 VMs 具有特异性基因突变,除 HHT 和 CM-AVM 的信号通路外,还涉及 G 蛋白偶联受体(GPCR)和 PIK3CA/mTOR 两种信号通路,疾病范畴更大,临床表型更丰富。此外,也有针对先天性门体分流的动物模型研究,随着对遗传家系和动物实验的研究,不断有新的致病基因被发现。如 *DDX24*、*VCAM1*、*WEE1* 和 *CCB1* 基因等。

三、小结

遗传学检测手段主要包括染色体核型分析、多重连接探针扩增技术(MLPA)、基因芯片、二代测序(NGS)、线粒体基因检测、一代测序(Sanger 测序)等。在进行肝脏血管性疾病遗传检测前,全面了解患者的病史、影像学、病理资料和家族史,明确检测的需求和目的,锁定目标基因,选择合适的检测方法,以提高检测阳性率和遗传结果判读准确性。基于遗传学检测结果,联合多学科制定个体化的治疗方案,来辅助个体化治疗和预后评估。

参 考 文 献

- [1] Manrai AK, Funke BH, Rehm HL, et al. Genetic misdiagnoses and the potential for health disparities[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(7): 655-665.
- [2] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(5): 359-365.
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data[J]. *Blood*, 2022, 140(11): 1200-1228.
- [4] 林凤茹, 王艳, 张敬宇. JAK2 V617F 基因突变阳性骨髓增殖性肿瘤治疗研究进展[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2015, 24(7): 392-393.
- [5] Campello E, Spiezia L, Adamo A, et al. Thrombophilia, risk factors and prevention[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(3): 147-158.
- [6] Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia[J]. *Am J Hum Genet*, 2000, 67(6): 1452-1459.
- [7] 李溪远, 李扬, 任静, 等. 静脉血栓栓塞症的遗传学研究有助于病因探索[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(8): 768-775.
- [8] Tang L, Hu Y. Ethnic diversity in the genetics of venous thromboembolism[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(5): 901-909.
- [9] Zhu TN, Ding QL, Bai X, et al. Normal ranges and genetic variants of antithrombin, protein C and protein S in the general Chinese population. Results of the Chinese Hemostasis Investigation on Natural Anticoagulants Study I Group[J]. *Haematologica*, 2011, 96(7): 1033-1040.
- [10] Simurda T, Brunclikova M, Asselta R, et al. Genetic variants in the FGB and FGG genes mapping in the beta and gamma nodules of the fibrinogen molecule in congenital quantitative fibrinogen disorders associated

- with a thrombotic phenotype[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4616.
- [11] Tao Y, Ma J, Feng Y, et al. Tissue-type plasminogen activator (tPA) homozygous Tyr471His mutation associates with thromboembolic disease[J]. *Med Comm*, 2023, 4(5): e392.
- [12] Paul RJ, Ames G, D'Andrea A, et al. Homozygous MTHFR C677T carriers develop idiopathic portal vein thrombosis 20 years earlier than wild type[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2024, 35(4): 180-186.
- [13] Alameddine R, Nassabein R, Le Gal G, et al. Diagnosis and management of congenital thrombophilia in the era of direct oral anticoagulants[J]. *Thromb Res*, 2020, 185: 72-77.
- [14] McCormack T, Harrisingh MC, Horner D, et al. Venous thromboembolism in adults: summary of updated NICE guidance on diagnosis, management, and thrombophilia testing[J]. *BMJ*, 2020, 369: m1565.
- [15] Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, et al. A spectrum of severe familial liver disorders associated with telomerase mutations[J]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7926.
- [16] Girard C, Laborde N, Marbach C, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: a pediatric study of 30 patients[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 74(6): e132-e137.
- [17] Besmond C, Valla D, Hubert L, et al. Mutations in the novel gene FOPV are associated with familial autosomal dominant and non-familial obliterative portal venopathy[J]. *Liver Int*, 2018, 38(2): 358-364.
- [18] Koot BG, Alders M, Verheij J, et al. A de novo mutation in KCNN3 associated with autosomal dominant idiopathic non-cirrhotic portal hypertension[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(4): 974-977.
- [19] Li JQ, Feng JY, Gong Y, et al. Case report: novel DGUOK variants associated with idiopathic non-cirrhotic portal hypertension in a Han Chinese child[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1236239.
- [20] Bisslerbe A, Tertian G, Buffet C, et al. Cerebro-retinal microangiopathy with calcifications and cysts due to recessive mutations in the CTC1 gene[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2015, 171(5): 445-449.
- [21] Tang S, Bai L, Zhang W, et al. A HRG novel mutation associated with idiopathic portal hypertension: case report and literature review[J]. *iLIVER*, 2022, 1(2): 90-95.
- [22] Sarin SK, Mehra NK, Agarwal A, et al. Familial aggregation in non-cirrhotic portal fibrosis: a report of four families[J]. *Am J Gastroenterol*, 1987, 82(11): 1130-1133.
- [23] De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(5): 399-411.
- [24] Waespe N, Strebel S, Jurkovic Mlakar S, et al. Genetic predictors for sinusoidal obstruction syndrome—a systematic review[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(5): 347.
- [25] 刘志红. 系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南(2021 年修订)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(22): 1646-1656.
- [26] Hermann R, Shovlin CL, Kasthuri RS, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2025, 11(1): 1.
- [27] Coccia E, Valeri L, Zuntini R, et al. Prenatal clinical findings in RASA1-related capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(3): 549.
- [28] Amyere M, Revencu N, Helaers R, et al. Germline loss-of-function mutations in EPHB4 cause a second form of capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM2) deregulating RAS-MAPK signaling[J]. *Circulation*, 2017, 136(11): 1037-1048.
- [29] Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, et al. Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations[J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(7): 959-965.
- [30] Wooderchak-Donahue WL, Akay G, Whitehead K, et al. Phenotype of CM-AVM2 caused by variants in EPHB4: how much overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)? [J]. *Genet Med*, 2019, 21(9): 2007-2014.
- [31] 王珺岚, 张真真. 脉管畸形的基因型-表型研究进展[J]. *中华整形外科杂志*, 2023, 39(11): 1255-1261.

(收稿日期: 2025-04-10)

(本文编辑: 李丹青)