



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.010

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.010

• 论著 •

遗传性出血性毛细血管扩张症临床表型异质性研究

孙菲 王海燕 韩媛媛 甘立军 程云涛 孟凡华

[摘要] **目的** 系统分析遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)患者的临床特征及诊疗策略。**方法** 回顾性纳入2015年6月~2024年12月于济宁医学院附属医院确诊的12例HHT患者。通过电子病历系统收集患者基线特征、病程进展、现病史、既往史、影像学检查、治疗及随访数据。**结果** 12例患者中女性占91.67%(11/12),平均确诊年龄(47.2 ± 12.3)岁,中位病程20(14,26)年。主要临床表现为鼻出血(91.7%)、颜面部毛细血管扩张(58.3%)及内脏血管畸形(50.0%),包括肝/肺动静脉畸形(各33.3%)及胃肠道出血(16.7%)。并发症方面,75.0%患者合并缺铁性贫血,25.0%并发肺动脉高压(PAH),PAH死亡率达66.7%(2/3)。治疗策略涵盖鼻黏膜保湿(100%)、铁剂替代(75.0%)、栓塞术(25.0%)及抗血管生成治疗(贝伐珠单抗应用率16.7%)。**结论** HHT以多系统血管发育异常为特征,具有显著临床异质性。

[关键词] 遗传性出血性毛细血管扩张症; 鼻出血; 肺动脉高压; 动静脉畸形

[中图分类号] R543.7 **[文献标识码]** A

基金项目:山东省博士后创新项目(SDCX-ZG-202400010);济宁市重点研发项目(2023YXNS008)

作者单位:272000 山东济宁,济宁医学院临床医学院(孙菲),附属医院心内科(王海燕、韩媛媛、甘立军、程云涛、孟凡华)

通讯作者:孟凡华,E-mail:mengfh@doctor.email.cn

- [5] 麻佑锋,韩利红,王梦丽,等.肿瘤相关成纤维细胞分泌体对乏氧条件下肺癌细胞自噬的影响及其机制研究[J].临床肺科杂志,2024,29(8):1206-1212.
- [6] Yıldırım F, Karaman I, Kaya A. Current situation in ARDS in the light of recent studies: Classification, epidemiology and pharmacotherapeutics[J]. Tuberk Toraks, 2021, 69(4):535-546.
- [7] Xu H, Sheng S, Luo W, et al. Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup[J]. Front Immunol, 2023, 14(11):1277161-1277165.
- [8] 高税,刘平,陈建锋,等.血清外泌体微小RNA-146a、微小RNA-92a对重症社区获得性肺炎患者发生急性呼吸窘迫综合征评估价值研究[J].创伤与急危重病医学,2021,9(5):377-381.
- [9] 刘久江,林华.急性呼吸窘迫综合征血清生物标记物的研究进展[J].实用临床医药杂志,2021,25(23):124-128.
- [10] Zoulikha M, Xiao Q, Bofo GF, et al. Pulmonary delivery of siRNA against acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(2):600-620.
- [11] 程东良,董跃丽,申志强,等.脓毒症及脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患儿外周血单个核细胞miRNA表达谱分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(9):916-920.
- [12] Wang Y, Zou M, Zhao Y, et al. Exosomal microRNA/miRNA dysregulation in respiratory diseases: from mycoplasma-induced respiratory disease to COVID-19 and beyond[J]. Cells, 2023, 12(19):2421-2424.
- [13] Mitsuyama Y, Matsumoto H, Togami Y, et al. T cell dysfunction in elderly ARDS patients based on miRNA and mRNA integration analysis[J]. Front Immunol, 2024, 15(3):1368446-1368450.
- [14] 张节平,孙京焕,吴文娟,等.肺部感染相关急性呼吸窘迫综合征影响因素及其miRNA表达水平[J].中华医院感染学杂志,2020,30(23):3622-3625.
- [15] 冷晓雪,李柏新,陈之光.天麻素抑制Notch/NF- κ B信号通路对呼吸道合胞病毒感染大鼠的肺组织损伤及Th17/Treg细胞平衡的影响[J].中国病原生物学杂志,2023,18(1):6-11.
- [16] 赵兴艳,汤正珍,岳春,等.橙皮苷调控Jagged1/Notch1通路对巨噬细胞极化及细支气管炎小鼠肺损伤的影响[J].中国医学科学院学报,2022,44(5):777-784.
- [17] 蔡维霞,曹涛,赵明,等. Notch 信号通路对烧伤大鼠血清诱导的肺血管内皮细胞细胞间黏附分子-1 的影响[J].中华损伤与修复杂志(电子版),2022(4):292-299.
- [18] Xiao K, Liu C, Wang H, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells overexpressing CXCR7 facilitate treatment of ARDS-associated pulmonary fibrosis via inhibition of Notch/Jag1 mediated by the Wnt/beta-catenin pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165(9):115124-115128.
- [19] Lu Z, Meng S, Chang W, et al. Mesenchymal stem cells activate Notch signaling to induce regulatory dendritic cells in LPS-induced acute lung injury[J]. J Transl Med, 2020, 18(1):241-245.
- [20] 李懿,侯旭阳,吴益蓉,等. Caveolin-1/MCP-1/IL-12 在 LPS 诱导的急性肺损伤模型中的作用[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2018,15(2):9-13.
- [21] Zhang W, Dai H, Lin F, et al. Ly-6C(high) inflammatory-monocyte recruitment is regulated by p38 MAPK/MCP-1 activation and promotes ventilator-induced lung injury[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78(1):106015-106019.
- [22] Liao X, Zhang W, Dai H, et al. Neutrophil-derived IL-17 promotes ventilator-induced lung injury via p38 MAPK/MCP-1 pathway activation[J]. Front Immunol, 2021, 12(12):768813-768816.

(收稿日期:2024-11-26)

(本文编辑:余晓曼)

遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 亦称 Osler-Weber-Rendu 综合征, 是一种较罕见的常染色体显性遗传性血管疾病。其外在特征主要表现为皮肤和黏膜出现毛细血管扩张, 整体以异常血管形成为特征^[1]。常见症状包括复发性鼻出血、皮肤黏膜毛细血管扩张, 以及多脏器 (如肺、脑、肝、胃肠道等) 出现动静脉畸形^[2-3]。HHT 在全球范围内均有分布, 男性和女性的患病率相近; 最新一项 Meta 分析结果显示, 其患病率为 1:5 000 ~ 8 000^[1-2]。我国尚缺乏基于人群的流行病学研究, 单中心数据显示初诊误诊率高达 63.8%^[4]。建立标准化诊疗路径对改善患者预后具有重要的临床意义。本文通过总结 HHT 的临床特征, 基于多学科协作的理念, 构建精准诊疗路径, 以期规范 HHT 的临床诊疗、改善患者生存质量提供科学依据。

对象与方法

1. 对象: 回顾性纳入 2015 年 6 月 ~ 2024 年 12 月于济宁医学院附属医院确诊的 12 例 HHT 患者。HHT 诊断遵循 Curaçao 临床诊断标准^[5]: 符合下列标准中 3 条及以上者, 可临床确诊为 HHT; 符合 2 条者为疑似病例; 符合 0 ~ 1 条者基本可排除 HHT 诊断。(1) 存在反复发作自发性的鼻出血; (2) 在特定部位, 如唇部、鼻部、手指及口腔黏膜等出现毛细血管扩张; (3) 内脏受累 (如肺、肝、脑或脊髓动静脉畸形或胃肠道毛细血管扩张); (4) 阳性家族史, 尤其是符合上述标准 HHT 患者的一级亲属。排除电子病历不完整, 包括既往病史资料、明确诊断结果、相应检查数据及随访资料不完整患者。本研究经济宁医学院附属医院伦理委员会审核批准 (2023-12-C012)。
2. 方法: 采用病例回顾分析方法, 系统收集并整理患者的基线特征、病程进展、现病史与既往史等基础数据。重点评估临床表现维度: (1) 自发性鼻出血发生频率与严重程度; (2) 皮肤黏膜毛细血管扩张的解剖

- 学分布特征; (3) 内脏血管病变的影像学证据; (4) 缺铁性贫血相关实验室指标; (5) 超声心动图提示的肺动脉高压 (PAH) 征象; (6) 符合 Curaçao 诊断标准的家族遗传特征^[5]。同时记录治疗干预措施, 并对患者预后转归指标进行纵向追踪分析。
3. 统计学处理: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料采用例数和百分比表示。

结 果

1. 12 例患者基线资料与临床资料情况: 12 例患者中男性占比 8.3% (1/12), 女性占绝对优势 (91.7%, 11/12), 确诊年龄 21 ~ 64 岁, 平均确诊年龄 (47.2 ± 8.3) 岁, 病程中位数达 20 (14, 26) 年。临床表现方面, 91.7% (11/12) 存在反复鼻出血症状, 58.3% (7/12) 可见典型颜面部毛细血管扩张征象。内脏血管受累率达 50.0% (6/12), 其中 4 例 (33.3%) 分别累及肺循环系统 (图 1) 及肝脏 (图 2), 包括 2 例 (16.7%) 多脏器受累; 另有 16.7% (2/12) 存在消化道出血史 (图 3)。血液系统并发症方面, 75.0% (9/12) 发生缺铁性贫血 (Hb < 110 g/L), 58.3% (7/12) 需接受输血支持, 25.0% (3/12) 合并 PAH (平均肺动脉压 ≥ 25 mmHg; 图 4)。遗传及干预特征显示, 50.0% (6/12) 具有 HHT 阳性家族史, 41.7% (5/12) 存在直系亲属鼻出血或毛细血管扩张表型。针对血管畸形, 25.0% (3/12) 接受介入栓塞治疗, 包括肝动脉栓塞术 (16.7%, 2/12) 及肺动脉栓塞术 (8.3%, 1/12) 等血管介入治疗。见表 1。
2. 12 例患者预后情况: 12 例患者中位随访时间 38 (30, 58) 个月, 总病死率 16.7% (2/12), 死因均与进行性心力衰竭相关。存活患者中 83.3% (10/12) 存在持续性贫血 (Hb 80 ~ 105 g/L), 且生存质量评分 (SF-36) 均低于正常人群 20% 以上, 提示长期预后不良。

表 1 12 例 HHT 患者基线资料与临床资料特征

器官系统	临床表现	例数	干预措施	关键特征
鼻部系统	复发性鼻出血	11 (91.7%)	鼻黏膜保湿 (11/12), 射频消融 (3/12), 贝伐珠单抗 (2/12)	中位起病年龄 12 (9, 14) 岁
	鼻黏膜毛细血管扩张	7 (58.3%)	局部凝血酶应用 (5/12)	平均年出血次数 (23 ± 9) 次
皮肤黏膜系统	颜面部毛细血管扩张	7 (58.3%)	激光治疗 (1/12)	-
	肝动静脉畸形	4 (33.3%)	肝动脉栓塞术 (2/12)	合并门静脉高压 2 例
内脏血管系统	肺动静脉畸形	4 (33.3%)	肺动脉栓塞术 (1/12)	-
	胃肠道血管畸形	2 (16.7%)	内镜下止血 (2/12)	平均输血量 (8.5 ± 3.2) U/年
血液系统	缺铁性贫血	9 (75.0%)	静脉铁剂治疗 (9/12)	最低 Hb 32 g/L
	输血依赖性贫血 ^a	7 (58.3%)	去白红细胞输注 (7/12)	年输血中位数 4 (2, 5) 次
心血管系统	PAH ^b	3 (25.0%)	他达拉非 (2/3)	死亡患者 2 例
	高输出性心力衰竭	2 (16.7%)	利尿剂治疗 (3/12)	

注: ^a: 输血依赖定义为年输血量 ≥ 4 U; ^b: PAH 定义为右心导管测量平均肺动脉压 ≥ 25 mmHg

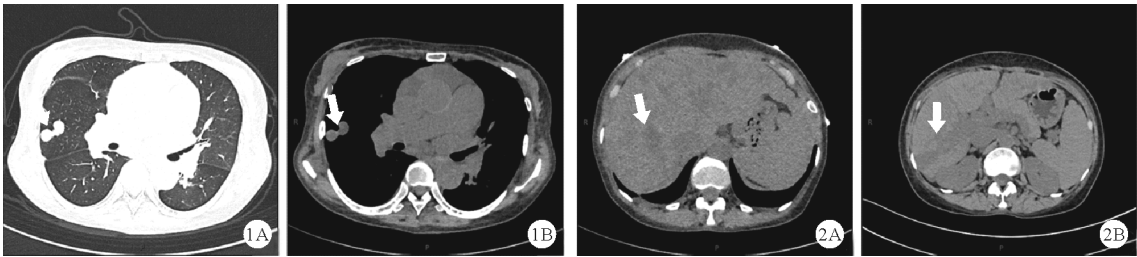


图1 2019 年 10 月 1 日患者 1 胸部 CT 结果(A:肺窗;B:纵膈窗;箭头所示为右肺中叶增粗迂曲血管) 图2 2022 年 7 月 24 日患者 1 腹部 CT 结果(软组织窗不同层面示肝动静脉畸形术后改变,肝内及肝门部多发血管迂曲增宽,如箭头所示;A:肺窗;B:纵膈窗)

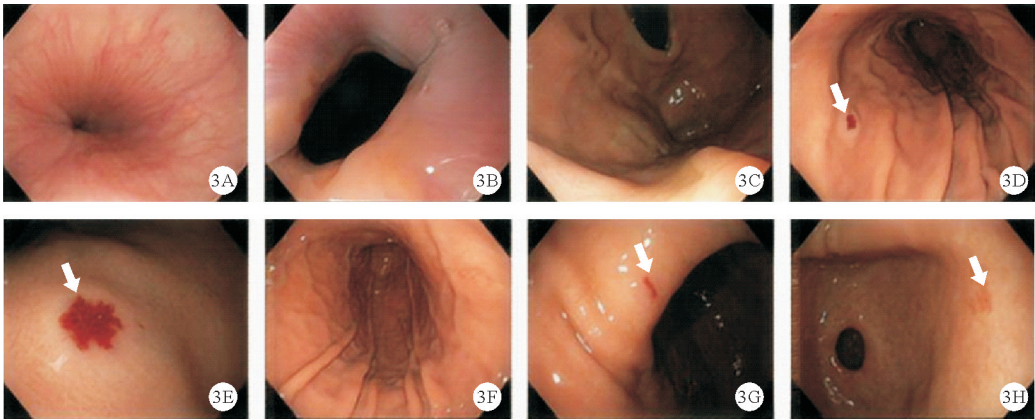


图3 2024 年 10 月 23 日患者 1 胃镜结果[A:食管;B:贲门;C:胃底;整体黏膜充血,胃体中部前壁远景(D)、近景(E)可见直径约 0.5 cm 毛细血管扩张,如箭头所示;F:胃体中下部全景;G:胃角弧形,黏膜充血,前壁可见条形毛细血管扩张,如箭头所示;H:胃窦,黏膜充血,红白相间,以白为主,黏膜下血管透见,后壁可见毛细血管扩张,如箭头所示]

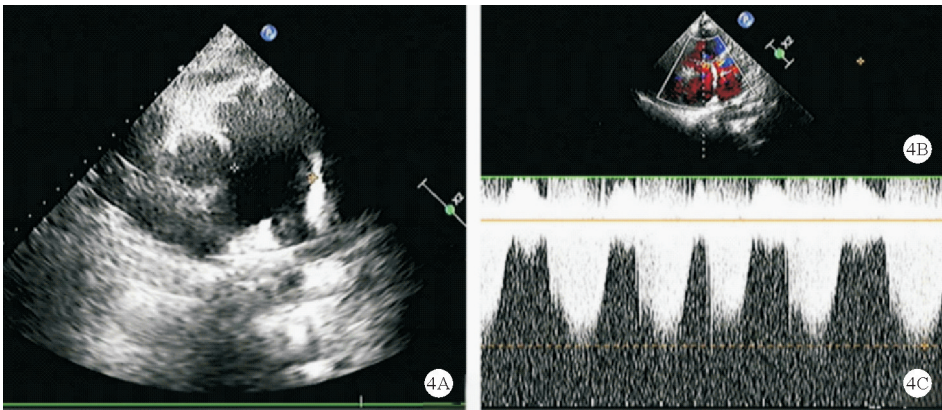


图4 2024 年 6 月 4 日患者 2 心脏彩超结果(A:肺动脉长轴切面示主肺动脉增宽;B:彩超可见三尖瓣反流;C:频谱多普勒测量三尖瓣反流速度,估测肺动脉压力)

讨 论

HHT 以多系统血管畸形(VMs)为特征,主要累及鼻黏膜、胃肠道及内脏器官^[6],其病理基础为进行性血管结构异常,导致复发性出血及继发性贫血等临床隐患^[2]。本病的临床管理强调多维度干预策略,如对于鼻出血患者,鼻黏膜保湿疗法作为一线治疗方案,难治性病例需采用阶梯式综合管理,包括局部止血措施(鼻腔填塞、化学烧灼、电凝或激光凝固)、局部外用氨

甲环酸或贝伐珠单抗制剂,全身性止血药物(如氨甲环酸静脉/口服)、雌激素/孕激素治疗(尤其适用于绝经后女性)、免疫调节药物沙利度胺[通过抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 及促进血管成熟发挥作用],以及静脉或皮下注射抗血管内皮生长因子单抗—贝伐珠单抗(可显著减少出血频率并改善贫血),必要时行介入栓塞或手术干预^[7]。值得注意的是,鼻出血作为 HHT 最常见的初发症状^[7-8],11 例鼻出血患者中有 25% (3/12) 首诊于耳鼻喉科。然而,单纯针对出血症状的局

部处理易延误病因诊断,提示耳鼻喉专科医师亟需提升对 HHT 的鉴别诊断意识。

近年来,研究证实 PAH 已成为 HHT 的重要并发症,其病理机制具有双重特征:一方面源于内脏动静脉畸形引发的高动力循环状态,长期右心超负荷导致右心衰竭及肺动脉压力进行性升高;另一方面,HHT 可直接诱导肺血管内皮细胞功能紊乱,引发不可逆的血管重构^[9]。本研究 PAH 发生率(25.0%)显著高于国际报道(<1%)^[10],可能与以下因素相关:(1)纳入患者包含需住院治疗的严重病例;(2)研究机构为区域性转诊中心导致的病例富集效应;(3)亚洲人群可能存在独特的遗传易感性,需进一步开展基因型-表型关联研究验证。合并 PAH 的 HHT 患者(HHT-PAH)预后极差,国外研究结果显示其 1 年及 3 年生存率分别为 77.8% 和 53.3%,主要死因包括心源性事件、致命性出血及脓毒症^[11]。现行指南建议 HHT 患者每 5 年应接受超声心动图评估,或对不明原因呼吸困难者实施 PAH 主动筛查^[8]。而对于本组 3 例 HHT-PAH 典型病例分析显示,针对 HHT-PAH 需采取多学科联合干预:心内科通过利尿剂减轻容量负荷,联用达格列净改善心衰病理进程,辅以正性肌力药物(地高辛)及心肌能量代谢调节剂(曲美他嗪缓释片)强化心功能,后续加用 PAH 靶向药物(他达拉非)实现肺动脉压力调控。而探索性治疗中,全身性抗 VEGF 治疗(贝伐珠单抗)可能通过纠正高动力循环提供辅助获益,但需评估其对肺血管重构的潜在影响。此综合方案虽可使患者短期内恢复自主活动能力,但仍有 2 例患者最终因难治性心衰死亡。这些临床实践凸显当前 HHT-PAH 管理面临的双重挑战:既需深入解析其分子机制,又亟待开发特异性靶向疗法。分子病理学研究揭示,HHT 的核心发病机制涉及转化生长因子(TGF)- β 信号通路关键基因(*ENG*、*ACVRL1*、*SMAD4* 等)的功能性变异^[5,12],其中根据突变基因可分为不同类型:*ENG* 基因突变者为 HHT1,肺及脑动静脉畸形多见于此型;*ACVRL1* 基因突变者为 HHT2,该型主要导致反复鼻衄,易诱发肝血管畸形,偶尔可能发生 PAH。由 *SMAD4* 基因突变导致的 JP-HHT 综合征(幼年性息肉病-HHT 重叠综合征),其特点包括胃肠道息肉和更高的胃肠道出血风险;以及极其罕见的由 *GDF2* 突变导致的 HHT5 型,其中 *ENG*/*ACVRL1* 突变占已知遗传学异常的 90%^[5]。值得注意的是,我国人群存在独特的突变谱特征 *ACVRL1* 第 8 外显子突变检出率达 2.4:1^[13],为精准诊疗提供了重要的分子标志物。这些遗传缺陷通过破坏血管生成调控网络,导致促血管生成因子(如 VEGF)与抗血管生成因子(如 ENDOGLIN)的动态平衡失调,最终引发多器官血管发育异常^[5]。在

HHT 患者中,异常血管是观察到的所有并发症的根源,根据受影响的器官,后果会有所不同,因而尽早确定 HHT 基因型可指导精准筛查高危器官、实现高效家族风险管理,从而显著降低严重并发症风险。尽管本研究揭示了 HHT 的临床特征,仍需注意以下局限性:首先,单中心设计可能导致选择偏倚;其次,缺乏 12 例患者的系统基因检测限制表型-基因型关联分析深度,进而使本研究停留在临床表型描述层面,而非机制驱动的深度研究。

综上所述,HHT 作为多系统进行性疾病,其临床表现亦具有显著的时相演变特征。随着病程进展及年龄增长,患者可能相继出现新的血管畸形或器官功能障碍^[14]。未来研究方向应包括建立大规模 HHT 患者队列、开展长周期随访研究以阐明基因型-器官特异性表型关联,以及推动 HHT 纳入罕见病目录以完善筛查体系。

参 考 文 献

- [1] Lam S, Guthrie KS, Latif MA, et al. Genetic counseling and testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Clin Genet, 2022, 101 (3): 275-284.
- [2] Al Tabosh T, Al Tarrass M, Tourvieille L, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia; from signaling insights to therapeutic advances [J]. J Clin Invest, 2024, 134 (4): e17637.
- [3] 于杰,赵红艳,张兴光,等. 遗传性出血性毛细血管扩张症伴肝肺脾血管畸形 1 例[J]. 中国综合临床, 2025, 41 (4): 300-303.
- [4] Zhao Y, Zhang Y, Wang X, et al. Variant analysis in Chinese families with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7 (9): e893.
- [5] Hermann R, Shovlin CL, Kasthuri RS, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2025, 11 (1): 1.
- [6] 吴婷,刘晓波,周梦,等. 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[J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (2): 127-128.
- [7] Benaim EH, Kallenberger EM, Mirmozaffari Y, et al. Surgical Management of Moderate to Severe Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Am J Rhinol Allergy, 2025, 39 (2): 159-168.
- [8] Geithoff UW, Mahnen AH, Denzer UW, et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Osler's Disease): Systemic, Interdisciplinary, Relatively-Common-and Often Missed [J]. Dtsch Arztebl Int, 2024, 121 (18): 601-607.
- [9] Mathavan A, Mathavan A, Reddy R, et al. Pulmonary hypertension in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A clinical review [J]. Pulm Circ, 2023, 13 (4): e12301.
- [10] Li W, Xiong CM, Gu Q, et al. The clinical characteristics and long-term prognosis of pulmonary arterial hypertension associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. Pulm Circ, 2018, 8 (2): 2045894018759918.
- [11] Revuz S, Decullier E, Ginon I, et al. Pulmonary hypertension subtypes associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia: Haemodynamic profiles and survival probability [J]. PLoS One, 2017, 12 (10): e0184227.
- [12] Alagappan A, Sahoo B, Prakash JH, et al. Hepatic Vascular Variants in Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia: Imaging findings [J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2023, 23 (4): 551-555.
- [13] 王士洪,李菁. 遗传性出血性毛细血管扩张症 30 例临床特征研究 [J]. 中国全科医学, 2024, 27 (36): 4609-4614.
- [14] Lynch JM, Stevens E, Meek ME. Medical and Interventional Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia [J]. Semin Intervent Radiol, 2024, 41 (4): 325-335.

(收稿日期:2025-05-28)

(本文编辑:余晓曼)