

International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Toronto, 2009)

遗传性出血性毛细血管扩张症诊断和治疗国际指南

编译/籍灵超, 贾靖杰, 张静, 尤少华, 白银

审校/王洪田

[关键词] 指南 (Guidelines); 鼻出血 (Epistaxis); 遗传性出血性毛细血管扩张症 (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia); 动静脉畸形 (Arteriovenous malformation); 血管扩张症 (Telangiectasia)

摘要

遗传性出血性毛细血管扩张症 (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT) 是一种常染色体显性遗传性疾病, 发病率保守估计为1/5000, 经常可以并发具有临床意义的动静脉畸形, 多见于脑、肺、胃肠道和肝脏。HHT患者常不能及时诊断, 其家人也不了解现有的筛查和治疗方法, 常导致儿童和成人患者发生中风和危及生命的出血。HHT诊疗指南的目的是为HHT诊断、治疗、并发症预防建立循证的共识和指南。主要方法是在结构式的共识过程中, 利用达成共识的组织结构 (AGREE framework)、系统的搜索策略、文献回顾和纳入的专家意见等, 制定产生总的指南。指南工作组包括来自11个国家的33名临床和遗传学专家, 涉及HHT的所有方面, 包括指南方法学家、医护工作者、HHT的诊所工作人员、医疗保健管理员学员、患者权益代表和HHT患者。工作组在会议前确定了需讨论的临床相关问题。文献搜索使用 OVID MEDLINE (1996~2006.10) 数据库。工作组在随后召开的指南会议上分享了结构化共识的过程, 验证了从系统搜索生成的证据表。本次会议的重要成果是产生了HHT的诊断和治疗的33项推荐, 其中有30项推荐在专家团的同意率为80%以上。

简介

HHT是一种常染色体显性遗传性疾病, 估计发病率为1/5000, 见于各个种族和地区。鼻出血是HHT最常见的症状, 皮肤黏膜的毛细血管扩张是最常见的体征, HHT也常并发脑、肺、胃肠道 (GI) 和肝脏等的动静脉畸形 (arteriovenous malformation, AVM)。遗憾的是, HHT经常得不到及时诊断。因此, 整个家庭对现有的筛查和治

疗方法一无所知, 这导致儿童和成人患者常发展成中风或危及生命的出血。HHT国际指南的目标是, 为HHT的诊断、治疗和并发症的预防提供循证医学的证据和指南。

方法

指南制定应用了指南方法论者的共识框架 (AGREE framework)。它以系统证据为基础, 结合纳入专家证据的一个结构式化的共识过程。预计大部分地区的证据单薄而缺乏, 于是选择了这种方法来最大限度地提高指南的质量和适用性, 并为今后HHT的研究和指南制定提供基础。

指南的必要性

HHT的国际基金会, HHT的国际宣传组, 基础科学和医学咨询委员会认定了HHT指南制定的必要性。它们一致认为在HHT诊疗方面存在巨大差距, 特别是HHT的诊断方面, 延误诊断很普遍, 很多HHT的患者和家人未能接受适当的预防性治疗。除了最近公布的肝血管畸形的指南, 对于该疾病累及多系统的临床症状根本没有临床指导原则。

HHT指南工作组成员

临床医师组委会, 科学家, 方法论者, 患者和基金会成员选出了HHT指南工作组的成员。指南制定工作组包括来自11个国家的专家, 他们涉及在HHT的所有方面, 指南方法论者、医护工作者、HHT的诊所工作人员、医疗保健管理员学员、患者权益代表和HHT患者。每个成员也是一个主题小组的成员, 主题分为诊断、鼻出血、脑血管畸形 (CAVM)、肺动静脉畸形 (PAVM)、消化道出血和肝动静脉畸形 (LAVM)。患者为临床相关的问题和推荐的制定作出了贡献, 特别是推荐的价值评定。

作者单位: 解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科, 北京 100853

通讯作者: 王洪田 (wht301@263.net)

临床相关问题的决议

在会议前，主题小组通过电子邮件交流来决定需讨论的临床相关问题。每个小组反复多次传阅和编写这些问题。这些构成了文献回顾的基础。

幕后准备

为查找相关的英语出版物，使用OVID MEDLINE 数据库（1996~2006.10）进行文献检索。每个临床相关问题也手工检索了其有关文章和综述。对检索文献的参考文章进行回顾，以查找在检索中未找到的资料。摘要形式的出版物也纳入在内，以尽量减少文献遗漏。一位作者（MEF）和文献回顾助理（J. Silver）独立地审查摘要和各种相关研究，再共同复审。选择性研究所得结果提炼为证据表，它和原始文献一起被送往与会者复审，以查寻是否存在相关数据的不足。

临床推荐的决议

与会者召开指南会议，参与结构化的共识过程，应用证据表。在专业指南调解者的协助下，主题小组优先明确临床相关的问题，然后制定针对这些问题的推荐。然后所有与会者都聚在一起，为产生的所有推荐投票。同意率小于80%的推荐需要进一步的讨论，再修订和重新投票。推荐的措辞是最终版本，并显示它最终投票获得的同意率。会议期间还确定了未来研究的重点。

证据分级

每项推荐使用加拿大定期健康检查专责小组的分类制度分级，以显示可用的证据水平（表1）。此外，分级系统用于划分推荐的价值，然后报道为“推荐力度”。“推荐力度”纳入了证据和非证据因素，包括结果的基准风险、治疗益处、治疗的潜在危害、点估计的确定性、证据分级。某些价值也被纳入，如某些成果对患者的重要性和其他因素，如某些测试的可用性等。

大会组织

会议前期的电子邮件交流超过6个月，会议为期2天，召开于2006年11月加拿大多伦多附近。这次会议应用了键盘匿名投票技术。大会进行了会议录音和会议记录。

报道编制

主题带头人完成各个主题的初稿，经MEF、VP、每个

主题组成员修订后，再请其他作者审查。引用的检索文献截止到2006年10月。在最后审稿时，两步操作，以确保这些推荐没有明显失误。首先，对HHT随机对照试验进行文献检索，无一发现。其次，工作组调查是否有导致推荐重大改动的近期发表文献，并确定没有。

基金会的作用

虽然基金会并没有直接参与推荐和指南制定过程，一些与会者也是HHT的国际基金会及其科学医学咨询委员会的董事会成员。其它基金组织在设计、实施、研究报道和结果出版决议方面无任何干涉。

缩略词

ACVRL1	激活素A型受体II样1基因
AgNO ₃	硝酸银
APC	氩离子凝固
AV	动静脉
AVF	动静脉瘘
AVMs	动静脉畸形
BIL	胆道
CAVM	脑动静脉畸形
CO ₂	二氧化碳
CT	电脑断层扫描
CVMs	脑血管畸形
DVA	进行性静脉异常
EGD	胃镜
ENT	耳鼻喉咽喉
GI	胃肠道
HA	肝动脉
HF	肝衰竭
HHT	遗传性出血性毛细血管扩张症
HHT1	遗传性出血性毛细血管扩张症1型
HHT2	遗传性出血性毛细血管扩张症2型
IV	静脉
MR	磁共振
MRI	磁共振成像
PaCO ₂	动脉氧分压
PAVMs	肺动静脉畸形
PHT	门脉高血压症
PV	门脉
TCD	经颅多普勒超声
TTCE	经胸壁超声心动图+对比
VMs	血管畸形

1 HHT诊断

1.1 背景

HHT的诊断使得患者及其受累的家属可以进行适当的筛查和预防性治疗。HHT传统上是依据其临床特点确诊，但现在也可以用基因检测诊断。我们回顾了HHT临床和遗传诊断的证据和专家经验。通过描述确定或可能的HHT患者及其近代亲属的临床表现，HHT的临床诊断特征已明确。鼻出血的发病平均年龄是12岁，40岁时接近100%患者发病。大多数病例报道鼻出血发病后的5~30年里出现嘴唇、颜面或手部的毛细血管扩张，最常见于第20~30年期间。遗憾的是，目前尚无HHT临床表现的纵向自然史研究以及这些表型如何随基因型变化。

2000年临床诊断标准的共识——“库拉索标准（Curaçao Criteria）”颁布（表2）。根据这些准则，如果符合3条及其以上标准，则认为HHT的诊断“明确”；若是符合2条标准，HHT的诊断“可能或疑似”；如果为0或1条标准符合，则认为HHT“不可能”。

目前尚无库拉索标准灵敏度和特异性的研究报道，但专家小组普遍认为在以下两种情况下库拉索标准应用价值极高：鉴别成人中的患病者和非患病者，是青少年和儿童诊断的主要方法。专家小组特别关注儿童和青少年漏诊的风险，他们可能没有鼻衄或可见的毛细血管扩张，却伴有PAVMs或CVMs。对于这些群体，基因检测尤为适用。

HHT基因检测的目的是，明确HHT患病家系的具体突变位点，使得不符合HHT临床诊断标准的亲属（通常是儿童和年轻人）也能够及时确诊。家庭中的先证者首先进行基因检测，检测内容包括ENG基因和ACVRL1基因编码外显子的DNA测序与缺失/重复分析。这两个基因的突变占HHT突变的大多数。至少还有两个HHT基因位点已有描述，然而其他特定的基因尚未明确。Smad4基因突变可以导致一种罕见的综合征，即幼年性息肉合并HHT。相对于其他遗传疾病，HHT的基因检测较复杂。原因如下：多致病基因中的单个基因单个突变即可导致发病，HHT的全部致病基因尚未明确，大多数家系有自己的“私有突变”，缺乏“共同突变”。

一些作者报道ENG和ACVRL1测序分析的临床灵敏度（即突变的检出率）约为75%。加用大片段缺失/重复检测分析可以增加约10%的检出率。最近有报道表明，HHT临床确诊患者中约有1%~3%可以检测到Smad4基因突变，约10%的ENG和ACVRL1基因突变检测为阴性。

ENG突变和ACVRL1突变的患者临床表现有许多重

合，这两种亚型的血管畸形也存在于相似器官。专家小组一致认为，血管畸形的筛查推荐普遍适用于ENG与ACVRL1两种突变基因型。据当前报道，SMAD4突变的HHT患者多发生幼年性息肉，是消化道恶性肿瘤的高危人群。

关于HHT产前检测的影响目前尚无相关数据。产前诊断对怀孕或分娩方式将有何种影响，专家之间也没有达成共识。专家的经验是，人们并不热衷于HHT的产前诊断，而常常是在出现一些临床特征时选择产后诊断检测。

1.2 推荐

专家组建议，医师诊断HHT时使用库拉索标准或明确致病突变。

临床思考：使用HHT临床诊断的库拉索标准需要一个针对HHT的多代家庭史，因为大多数HHT患者有受累的父母、祖父母或外祖父母及其他近亲。当采用库拉索标准时，临床医师应考虑患者的年龄，考虑到HHT的症状和体征经常延迟出现。患者到40岁时至少有90%符合HHT临床诊断标准，但在10岁时几乎没人符合。如果患者有HHT的临床特征，却无家族史，那么此患者可能为新发突变，因此诊断是“可能的HHT”。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：82%

专家组建议，医师在患者符合库拉索标准的一条或多条时考虑诊断HHT。

临床思考：应用库拉索标准进行临床诊断，经过体格检查和病史问询后只有2条或不足2条标准符合，尚不能够充分排除HHT的诊断，特别是对年轻患者。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：91%

专家组建议，HHT患者无症状的幼年子女看作是可能的HHT，除非通过基因检测排除。

临床思考：鉴于库拉索标准对儿童临床诊断的敏感性差，若该家系的基因突变已明确，医师可以利用基因检测的方法为儿童确诊。如果基因检测无法实现，这些儿童应按HHT患者处置，并考虑适当筛查内脏动静脉畸形。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：87%

专家组建议，临床医师应实行HHT患者的诊断性基因检测：

- 1 以明确临床确诊HHT家系中的致病突变
- 2 患者致病突变明确后，可以为其亲属诊断，包括：
 - a 无症状者或症状轻微者
 - b 要求产前诊断者
- 3 协助不符合临床诊断标准的HHT患者明确诊断

临床思考：HHT基因检测是一个多步骤过程。在成熟的实验室，先证者的ENG和ACVRL1基因行测序分析和大片的缺失/重复分析。缺失/重复分析，可以与测序分析同时进行，也可以在测序分析为阴性或可疑后再实行。如果在先证者找到HHT致病突变（测试为阳性），所有高危的亲属都可以行基因检测诊断。靶向测序可以发现这些亲属共有的“家族特异性”基因突变。

如果在先证者没有发现基因突变（测试阴性），则不能对其他家庭成员行基因检测诊断。此类家庭应该了解，随着新基因的发现和新检测方法的兴起，目前检测不到的HHT突变以后将能够检测。与此同时，高危家庭成员的诊断和治疗保健将依赖于HHT的临床表现和自然病程。

如果在先证者中查到意义不明确的基因变异（测试结果可为可疑），为查明此基因变异是良性变异还是致病突变，可以行其它的验证测试，未来的信息知识或可以解释此现象。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：80%

专家组建议，ENG和ACVRL1编码序列突变测试为阴性的患者，考虑行SMAD4基因检测以查明致病突变。

临床思考：如果ENG和ACVRL1的全基因测序分析结果为阴性，临床医师下一步就要做Smad4全基因测序分析。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：93%

专家组建议，Smad4基因突变的HHT患者及家属，应当按国家筛选推荐行胃肠道息肉和胃肠道恶性肿瘤的筛查。

临床思考：Smad4基因突变患者适当的筛查包括结肠镜筛查结肠息肉，首次筛查始于15~18岁，每隔1~2年复查。第1次结肠镜检查时间应比家系中最年轻结肠癌患者的发病年龄提前5年以上。受累的患者也应该用食道胃十二指肠镜（EGD）、肠镜、小肠镜系列研究监测上消化道情况，从25岁开始，每隔1~2年复查。

证据等级：III 推荐强度：强 共识度：97%

2 鼻衄

2.1 背景

反复自发性鼻出血是HHT的最常见症状，常会导致缺铁性贫血。约50%的患者在20岁之前出现鼻衄，78%~96%的HHT患者最终出现鼻衄。在指南制定过程中，患者认定鼻出血为最主要HHT相关健康问题，严重影响了他们的日常生活；文献表明鼻出血是降低HHT患者生活质量的一个重要因素。我们回顾了HHT相关性鼻出血治疗的证据，检索的研究文献包括日常慢性复发性鼻出血的治疗，以及急性大发作的鼻出血治疗。

当前HHT慢性反复鼻衄非侵入性护理的重点是预防鼻衄，采取各种措施以维持鼻腔黏膜的完整性，如鼻腔加湿。加湿的依据是鼻内结痂和气流损伤鼻内扩张的毛细血管，导致继发性出血，而加湿有助于防止鼻内结痂。多个系列的各种外用药物可以用于鼻出血的防护，包括润滑油（生理盐水、抗生素药膏等），外用雌激素霜或软膏和抗纤维蛋白溶解药，这些药物在减少HHT相关性鼻出血方面疗效不一。外用药物的推荐证据不足，但是专家的经验是，加湿疗法有适当益处且外用润滑剂和生理盐水的副作用很小。

慢性HHT相关鼻衄的手术疗法包括鼻内激光、电凝或化学凝固、皮肤或口腔黏膜替代脆弱的鼻内黏膜（植皮）、鼻动脉栓塞术、鼻腔闭合术（被称为Young手术）等。这些疗法在急性或慢性HHT相关性鼻出血的疗效方面，尚无设计良好的对照研究。鼻内凝固法用于治疗中度HHT相关鼻衄，其相关病例组报道和专家意见说明鼻内凝固法风险较低，多数患者得到主观改善。化学烧灼（如硝酸银）和CO₂激光凝固治疗HHT的预后较差，术中出血的风险较高。在严重鼻衄的病例组无对照的回顾性研究报道中，鼻中隔植皮可减少平均输血需要量，并提高主观生活质量；但治疗患者的随访率<50%及发生鼻内结痂干燥等并发症。一些小规模的严重鼻衄病例组证明，Young手术可以终止鼻出血并提高生活质量，而患者反映其有慢性张口呼吸的副作用。鼻动脉栓塞术因其疗效较短暂，一般不用于治疗慢性鼻出血。报道称，经黏膜下或鼻内血管注射各种物质大多减少鼻衄；但亦有并发症报道，如严重的过敏反应及失明等。

专家组一致认为，鉴于慢性HHT相关鼻衄手术治疗的学习难度，具备此方面专长的外科医师的参与，更有利于患者选择适当的治疗及疗效的改善。专家组还认为，此建议同样适用于HHT患者其他手术指征的判断。

药物治疗HHT相关性鼻出血已见报道，但其有效性缺乏设计良好的研究支持，大多数研究缺少兼具有效性和敏感度的结果指标。一个雌激素的随机安慰剂对照的双盲试验结果为阴性，另一个氨甲环酸（tranexamic acid）的试验也为阴性，研究者无法证明患者血红蛋白水平有明显提高（主要结果），但确定主观鼻衄有显著的改善（次要结果）。

虽然鼻腔填塞经常用来控制急性出血，但关于急性鼻出血的一线治疗尚无设计优良的试验研究。然而，鼻内扩张的毛细血管极其脆弱，填塞物的撤除可引起再出血。可以用无创伤性的填塞物使摩擦伤最小化，如使用润滑的或充气性填塞物，后者填塞物在气瘪的状态下填入和撤除。低压充气填塞物也可以减少黏膜的缺血性损伤。对于严重而持续的鼻衄患者，鼻腔填塞无效时行栓塞治疗。两个无对照的栓塞治疗病例组，报道即时成功率很高（80%~100%），但可能鼻出血早期复发或发生严重的手术并发症（中风、组织坏死等）。

专家组还讨论了HHT患者抗血小板或抗凝治疗的指征。HHT抗凝剂使用尚无研究报道，专家经验是抗凝剂治疗的效果多种多样，一些HHT患者耐受抗凝治疗，另一些患者可能发展为危及生命的大出血。

2.2 推荐

专家组认为，医师应建议HHT相关性鼻出血患者使用加湿鼻黏膜的药物，以预防鼻出血。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：94%

专家组建议，对于需手术治疗的HHT相关鼻出血，首选鼻内凝固法。

临床思考：鼻内凝固应由经验丰富的医师谨慎操作，宁可重复多次治疗，也要避免并发症。若发生鼻中隔穿孔，将会导致更严重的鼻衄。如果反复鼻内凝固无效，鼻出血又较严重，可以考虑更具创伤性的手术，如鼻中隔植皮或Young手术。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：93%

专家组建议，鼻衄且需求治疗的HHT患者咨询具备HHT专长的耳鼻喉科医师，以进行病情评估和合理治疗。

临床思考：基层医师在HHT患者的护理中起关键作用，尤其是在紧急情况下。对于需求治疗的严重鼻衄患者，咨询

HHT专长的耳鼻喉科医师，可以帮助指导治疗这个罕见的终身疾病，以最大限度的提高效益和降低风险。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：87%

专家组建议，除鼻衄外因其他原因考虑鼻手术时，患者和医师咨询具备HHT相关鼻衄专长的耳鼻喉科医师。

临床思考：HHT患者因无关耳鼻喉科的问题需要手术时，咨询HHT专长的耳鼻喉科医师，可以帮助指导治疗，以尽量减少鼻衄加重的风险。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：100%

专家组建议，治疗需处理的急性鼻出血，可以用润滑的低压填塞物止血，这种材料撤除时造成再出血的可能性很低。

临床思考：为了实现无创伤填塞，临床医师可以使用润滑的填塞物或气囊。气囊可以瘪气状态行填塞和撤除。气囊填塞时最好用低压。据了解患者往往选择自己行鼻腔填塞，专家特别建议此操作由医师执行。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：93%

专家组建议，HHT相关鼻衄不是抗凝/抗血小板治疗的绝对禁忌证。抗凝/抗血小板治疗可以增加鼻衄风险和和这些药物的使用应根据患者的个体情况权衡利弊。

临床思考：HHT相关鼻衄很少会导致猝死，抗凝血剂/抗血小板药物可以预防危重病情。HHT患者若已排除危重的内脏大出血可能（即重大的PAVMs和CVMs）且有指征时，可以试用抗凝剂。建议在开始抗凝治疗之前，请HHT专长的耳鼻喉科医师会诊，以拟定危重大出血事件的治疗方案及手术方式。

证据等级：III 推荐强度：强 共识度：100%

3 脑血管畸形

3.1 定义

脑血管畸形（CVM）是指各种各样的血管异常，根据形态不同而分类，包括：①动静脉畸形（CAVM）（包括<1 cm的微小AVMs）；②海绵状血管瘤；③静脉血管瘤/进行性静脉异常（DVA）；④毛细血管扩张，扩张的小血管；⑤静脉盖伦（Galen）畸形；⑥动静脉瘘（AVF）；⑦混合性畸形。这些类型的脑血管畸形都可见于HHT患者，而HHT典型表现为动静脉畸形、动静脉

脉瘘、微小AVMs和毛细血管扩张。

3.2 背景

约23%HHT患者伴发CVM。HHT患者筛查CVMs的理由是，检测到的CVM可以早期治疗，不致出现严重并发症危及生命。因此，我们回顾了关于CVMs的并发症、筛查效果、CVMs治疗的有效性方面的医学证据。鉴于HHT相关的CVMs较罕见，大多数医学证据中的CVMs为散发病例。据回顾性分析估计HHT的CVMs出血风险约为0.5%/年，目前尚无前瞻性的病史研究。大宗病例的散发性CAVMs报道血管破裂率为2%~4%/年。根据病例研究，CAVMs和AVF的自然病程侵蚀破坏性更强；而报道也可见于HHT的CM，毛细血管扩张和DVA，其自然史更具良性。病例组研究报道，儿童时期CVMs和脊髓动静脉瘘发生大出血后可有后遗症。据报道CVMs很少自愈。典型HHT的CVMs影像学特征包括多发的大脑皮层微动静脉畸形或由单个供血动脉和单引流静脉构成的动静脉瘘。导管造影仍然是多数CVMs诊断的金标准，但中风的风险为0.5%。磁共振成像（MRI）是一种安全，非侵入性的CVMs筛查方式，但尚无研究评估其在HHT的效用。有MRI筛查非HHT的CVMs调查研究，但受限于小样本，回顾性设计和缺乏双盲的临床表现，但显示筛查大中型CVMs的灵敏度为80%~95%。MRI检测微动静脉畸形的敏感度较差，但加用对比增强剂（钆，用于>2岁患者）可增加其灵敏度。使用血流信号测定（目前的梯度回波序列）也增加了MRI对微小动静脉畸形和无症状出血的灵敏度。遇到其他类型CVMs时，可能会出现“假阳性”的结果，如毛细血管扩张，其自然病史多呈良性，需要进一步造影确诊。经颅多普勒（TCD）超声检查也用于筛查CVMs，报道说大中型CVMs筛查敏感性约80%，但研究受样本大小和设计的限制。初查阴性的病例未行复查，因为尚无证据表明，成年HHT患者可发展出现新CVMs。

MRI提供了一个相对安全的、敏感的检测方式，以筛查儿童CVMs。虽MRI本身带来的风险较小，但专家组承认用于诊断过程的儿童镇静/麻醉存在风险。最令人关注的风险是呼吸抑制，但合适的心肺监测可使之最小化。尚无研究证据表明，初查阴性的儿童需定期复查随访；但建议儿童时期初查MRI为阴性者，成年后再做一次MRI筛查。

专家组同意，CVM闭塞术能有效消除将来出血的风险。虽然此治疗大大降低了脑出血的相对危险度，但手术风险是显著的。尚无各种疗法在HHT患者CVMs的疗效

和安全性研究报道。然而，几个大宗病例研究（200例患者，大多是单中心）栓塞术，微创外科和立体定向放射在治疗非HHT-CAVMs的研究，显示各方法疗效不一。以研究以及专家经验为依据，可认为有效的治疗策略包括栓塞，微创外科和立体定向放射或各疗法组合。鉴于CVMs的罕见性和治疗相关风险，专家组认为，每个病例的管理应个性化，应该由在各疗法方面皆具丰富经验和专业知识的治疗中心决定有创性检查和治疗的方式。虽然没有证据显示，诊治专业知识的差异可以引起病例结局的不同；专家小组一致认为，HHT相关CVMs具备经验的医疗中心更清楚HHT患者护理方面的重要问题，手术效果也会更好。

CVMs可见于HHT婴幼儿患者。6岁前，这些畸形往往是高流速的脑膜瘘（脑或脊髓动静脉瘘）。专家意见是，这些畸形比病灶类型的CAVMs自然病史更为严重，包括脑出血、认知障碍、心功能不全、癫痫和脑积水。由具有专门知识、专长于儿童治疗的神经血管中心进行幼儿的高流速脑膜瘘的栓塞或显微闭塞，可能效果更好。

尚无医学证据来指导CVMs怀孕和分娩期间的护理，亦无证据报道怀孕和分娩期间CVM并发症或治疗的风险。

3.3 推荐

专家组建议，成人为HHT确诊或可疑患者时行脑血管畸形筛查。

临床思考：意见分歧主要是由于缺乏HHT的无症状CVMs治疗成效的证据，因此也就无法证明筛查的受益。筛查的方法在下一项推荐中有详述。无证据表明初查阴性的成人需要复查MRI。HHT可疑患者筛查到CVM的可能性较少，但若无法通过基因排除HHT的诊断，对这些患者行筛选也是合理的。

由于其稀有性和证据缺乏，专家组不建议筛查脊髓动静脉瘘，但如果考虑为HHT儿童行脊髓动静脉瘘的筛查，矢状位T2的MRI较为适当。

证据等级：III **推荐强度：**强 **共识度：**73%

专家组建议，对HHT确诊或可疑的成年患者，常规行MRI筛查脑动静脉畸形，对比增强可选择性应用，血流信号检测可以最大限度提高敏感度。

临床思考：如果患者已接受过栓塞治疗，MR检查前必须确认线圈与MRI兼容性。专家组认为，成人筛选的最佳年

龄尚未得知，但18岁较合适，因为患者已进入成年阶段。若成年患者MRI筛查结果为阴性，无需进一步筛查。检测到梗死灶或HHT的其他中枢神经系统并发症时，MRI检查可以对病情初步评估

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：100%

专家组建议，HHT确诊或可疑的儿童患者小于6月龄时（或诊断当时）即可行无增强的MRI筛查脑动静脉畸形。建议MRI筛查结果为阳性的患者去神经血管专长的医疗中心就诊，行介入治疗。

临床思考：意见分歧主要是由于缺乏HHT的无症状CVMs治疗成效的证据，因此也就无法证明筛查的受益，且儿童筛检的风险较大。

MRI筛查儿童时使用镇静剂与麻醉剂，在检查过程中需监测心肺功能参数，并提供与手术室同等水平的护理。婴儿MRI筛查时的镇静/麻醉需遵循专科要求，避免不必要的风险。在HHT诊断时，即可考虑行MRI检查。小于6月龄最好，因为此时风险最小受益最大。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：64%

若成人出现继发脑血管畸形的急性出血，建议就诊于神经血管专长的医疗中心以彻底治愈。

证据等级：III 推荐强度：强 共识度：94%

专家组建议，其他伴脑血管畸形成人要考虑去神经血管专长的医疗中心行侵入性检测和个体化治疗。

临床思考：专家组认为HHT患者筛查发现的无症状CVMs自然病史更具良性。此类患者应个体化治疗。由于一些CVMs自然病史更缓慢，建议在行介入性影像检查（经导管造影）前咨询神经血管专长的医疗中心，可能避免不必要的检查。

证据等级：III 推荐强度：强 共识度：84%

专家建议，HHT确诊或疑似的孕妇在怀孕期间检出无症状的CAVM，其治疗应延至产后。孕妇患者的生产遵循胎儿分娩原则。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：80%

4 肺动静脉畸形

4.1 背景

肺动静脉畸形在HHT患者中发病率约为15%~50%，是威胁生命的严重并发症。对于HHT患者进行肺动静脉畸形的筛查，能够早期发现并予以处理，避免严重并发症的发生。在此，我们就肺动静脉畸形的相关并发症、筛查方法及有效的治疗方案做一介绍。

肺动静脉畸形相关的严重致残、致死性的并发症有：中风、短暂性脑缺血发作（TIA）、脑脓肿、咯血、自发性血胸。神经系统并发症的发生原因主要是由于反常栓塞，而出血主要是由于肺动静脉畸形血管破裂出血所致。这些并发症在儿童及成人HHT患者中均有发现，但儿童患者中比例较小。有个别报道指出，这些并发症在孕妇中也有发生，并且怀孕会使其危险性增加。

肺动静脉畸形出现临床症状和体征早于其并发症，许多针对肺动静脉畸形的筛查方法正在探索之中，包括肺内分流的测量方法、不同的显像模式等。在一项对比研究中（表3），经胸腔心脏超声造影（TTCE）已被证实与传统的检查方法（CT和肺血管造影）相比在成人肺动静脉畸形诊断中具有较高的敏感性和较低的危险性。目前尚无针对儿童HHT患者肺动静脉畸形检查的对比研究。

栓塞术是治疗肺动静脉畸形有效且安全的方法，在对患者5~10年的随访过程中发现，术后并发症少见（表4）。这些研究表明，栓塞术的成功率很高而且可在短期内显著改善血氧饱和度（表4），同时可取得满意的长期疗效：畸形血管再灌注的发生率约为15%，新生小动静脉畸形发生率约18%，但临床并发症罕见。上述报道主要指出，可以通过栓塞直径3 mm或更粗的供血动脉治疗肺动静脉畸形，但专家认为，栓塞更小的供血动脉也可达到相同效果。栓塞术的安全性和有效性在成人和儿童是一致的，但对4岁以下儿童进行肺动静脉畸形栓塞的经验尚不充足。仅有很少文献报道了妊娠期间对孕妇进行栓塞是安全的。然而，没有证据表明，经验丰富的专家进行肺动静脉畸形的栓塞的结果与其他专家的结果有区别。专家小组认为，有经验的中心进行此操作要比无经验的中心可获得更好的结果。

应用胸部CT进行长期肺动静脉畸形随访，这样可发现栓塞术后1年内新生的非对合的动脉瘤所致的再灌注，以及新生小肺动静脉畸形残余，这种情况在HHT很常见。由于TTCE在栓塞术后患者筛查中仍有90%是阳性结果，所以TTCE在术后复查中无意义。

专家推荐：对所有怀疑或确诊的HHT肺动静脉畸形患者的临床检查

临床思考：检查应在HHT的首次临床评价时进行.即使证据不足的儿童，专家建议仍推荐对其进行筛查，因为他们仍然面临致命并发症的风险，早期治疗是十分有效的。

初筛阴性的患者，应在其青春后期、妊娠后、准备怀孕的5年内进行复查，每5~10年复查一次。

证据等级：III 推荐强度：强 共识度：96%

专家推荐：临床医师应用经胸腔的超声造影检查对肺动静脉畸形进行初筛。

临床思考：该检查应由专业HHT中心的临床医师执行，以达到检查的精确性和安全性。TTCE如果发现左心房内气泡，即可认为是阳性结果。阳性筛查结果应由薄层平扫胸部CT（如：1~2 mm）进行复核。考虑到射线照射，所以CT不作为常规筛查推荐，但是在没有TTCE的中心，可用其对肺动静脉畸形进行筛查。

儿童在选择筛查手段时，应注意个体化方案，但应包括：临床评价（发绀、呼吸困难、杵状指），平卧位和直立时血氧饱和度，胸片和/或TTCE。

证据等级：II 推荐强度：弱 共识度：96%

专家推荐：经导管栓塞术用于临床治疗肺动静脉畸形。

临床思考：此推荐适用于所有肺动静脉畸形的成年人和有症状的儿童。对于无症状儿童（无发绀或杵状指、无运动耐受性差、无生长延迟、无早起并发症）应给予个体化的治疗方案。栓塞动静脉畸形的选择依据其供血动脉的直径，一般3 mm或以上，但目标畸形血管的供血动脉直径2 mm左右的也可以进行。

该操作应在专业的HHT中心进行，由经验丰富的专职医师负责肺动静脉畸形的栓塞，以获得良好的疗效和安全性。这一点在特殊患者进行栓塞治疗时尤其重要，如孕妇、中度肺动脉高压患者。一般认为外科手术在肺动静脉畸形的治疗方面无效，除了危机生命的大量出血时，此时栓塞术无效。

证据等级：II 推荐强度：强 共识度：96%

专家推荐：临床医师应为已确诊的肺动静脉畸形患者（已治疗或未治疗的）提供以下指导意见：

- 1 在有可能致菌血症的操作前预防应用抗生素
- 2 静脉输液时，要对输液部位特别注意，避免气泡产生
- 3 避免潜水

临床思考：对肺动静脉畸形患者在进行可能致菌血症的操作前预防性应用抗生素的原因如下：脑脓肿在此类患者中很常见（在肺动静脉畸形诊断前约有10%患者患有脑脓肿），脑脓肿最初由菌血症的并发症发展而来，事实上脑脓肿的发病率和死亡率相当高，预防应用抗生素可降低这一风险。

避免静脉内的气泡可以预防颅内空气栓塞，包括应用线内滤器排除气泡。一些理论依据认为，肺动静脉畸形患者应避免潜水，因为在上升减压过程中可增加并发症发生的危险。这些建议应当长期遵守，不管什么类型的肺动静脉畸形，如尚未确诊的肺动静脉畸形、微小肺动静脉畸形（如TTCE发现，但CT扫描没有发现的），即使是已经治疗过的患者也应警惕。

证据等级：II 推荐强度：强 共识度：87%

专家推荐：临床医师应对肺动静脉畸形患者进行长期随访，以发现新生的及再灌注的畸形血管。

临床思考：长期随访可发现肺动静脉畸形栓塞后再灌注和逐渐增大的肺动静脉畸形，在栓塞后6~12个月、每3年应复查胸部薄层CT。

对于可疑微小的或暂不治疗的小肺动静脉畸形患者，应制定个体化的CT随访周期（1~5年），同时尽可能减少放射线的照射。

证据等级：II 推荐强度：强烈 共识度：100%

5 胃肠道出血

5.1 背景

尽管80%的HHT患者在内镜检查或胶囊内镜检查时有胃或小肠的毛细血管扩张，但只有25%~30%的患者直到五六十岁以后才出现胃肠道出血症状。很少有患者在四十岁之前出现明显的胃肠道出血症状。女性患者出现胃肠道出血的比例约为（2~3）：1。

HHT合并胃肠道出血的患者可能伴有或不伴有症状，出血常常表现为一种缓慢的、长期的、周期性的形式，往往不伴有显著黑便。患者在出现贫血之前很少表现出征状。在严重患者，HHT出现胃肠道出血会增加死亡率，需要依赖输血。HHT患者胃肠道出血严重性评定一般依靠贫

血的严重性。胃及十二指肠毛细血管扩张较结肠毛细血管扩张更为常见，对慢性贫血贡献更大。

目前，内镜检查法被认为是诊断HHT患者胃肠道出血的“金标准”。虽然大部分HHT患者会出现胃肠道毛细血管扩张，然而内镜检查法主要应用于贫血或铁缺乏患者。已被证实，胃、十二指肠毛细血管扩张的存在度及数量可以预测空肠毛细血管扩张的存在度及数目，因此，在大部分病例中食管胃十二指肠镜检查足可以达到诊断目的。

HHT患者胃肠道出血的治疗包括治疗铁缺乏/贫血及减少胃肠道出血。贫血及铁缺乏包括补充活性铁，必要时输血治疗。尽管没有关于HHT患者铁剂补充的研究，专家们认为口服铁剂给药对于很多患者可能已足够，对于更严重的病例可以考虑静脉铁剂给药。目前尚没有关于给予HHT患者红细胞生成素治疗的研究，然而往往认为在一些严重的病例中，可以尝试红细胞生成素联合铁剂治疗以加速贫血的治疗。

当前治疗HHT患者慢性胃肠道出血的手段包括激素治疗（雌激素孕酮或达那唑）、抗纤维蛋白溶解药（氨基己酸或氨甲环酸）、其他单独病例报道过的药物（它莫西芬、干扰素、沙立度胺、西罗莫司）以及内镜治疗。曾有小型的随机双盲对照试验用药6个月（表5），实验组为联合激素治疗（炔雌醇0.05 mg加快诺酮1 mg），对照组为安慰剂；实验对象为严重的胃肠道出血依赖输血治疗的10个患者。其中实验组的6个HHT患者中的5个在用药期间没有出现胃肠道出血；所有的参加实验的患者对输血治疗的需求都明显下降。在一个43例的HHT伴有胃肠道出血的病例回顾中，23例接受药物治疗的患者（炔雌醇/快诺酮19位，达那唑2位，氨基己酸2位）血红蛋白中位数明显提高（从8.6上升到9.8， $P=0.0018$ ）。尽管仅有个案报道过达那唑治疗HHT患者的胃肠道出血，因达那唑没有女性化的副作用，所以在男性患者中相对雌激素/孕酮治疗达那唑可能是比较合理的选择。虽然仅个案报道过关于应用抗纤维蛋白溶解药治疗HHT患者的胃肠道出血，但是专业经验提示对于这些患者是有益的。总体来说，并没有足够的证据来推荐某一种药物作为治疗此类患者的一线药物，但是当单纯补充铁剂不足以控制贫血时，这些药物潜在的效应可能会起到作用。

一个小的病例组（表5）及专业经验提示内镜下应用氩离子凝固术（APC）或掺钕钇铝石榴石激光局部治疗对减少HHT相关性胃肠道出血是有益的。在3个关于反复掺钕钇铝石榴石激光治疗的病例系列中，有50%的患者对输

血治疗的需求降低。虽然病例组最初报道的是应用掺钕钇铝石榴石激光，专家组一致认为，APC是目前可用的最有效的内镜治疗手段。总体来说，并没有足够的证据来推荐内镜治疗是治疗HHT相关性胃肠道出血的一线治疗手段，但是对于那些补充铁剂不能控制的贫血患者，内镜治疗可起到一定作用。目前并没有证据或相关经验来支持烧灼结肠部位扩张毛细血管止血、手术或者经导管栓塞术这类治疗HHT相关性胃肠道出血的常规处理手段。尽管没有关于内镜治疗HHT患者的胃肠道出血的经验不同会导致不同结果的证据，但是专家们一致认为，治疗HHT相关性胃肠道出血有经验的医师会更好的决定何时处理HHT患者的胃肠道毛细血管扩张，并将在一系列治疗中取得更好的结局。

目前没有证据支持改变营养方式、生活习惯或者筛查幽门螺杆菌有益于HHT相关性胃肠道出血。HHT伴有胃肠道出血的患者应该避免使用抗凝药及其他改变血小板功能的药物。然而，对于并存其他疾病需要应用这些药物时，专业经验是应用可以耐药的药物，特别是剂量尽可能保持在最低水平。

5.2 推荐

由于随着年龄增长胃肠道出血的风险明显增加，专家组建议大于35岁的患者需每年检测1次血红蛋白或红细胞比容水平。出现与鼻出血不相称的贫血的患者需接受直接内镜检查。专家组建议那些患有HHT不伴有贫血的患者无需胃肠内镜检查。

临床意见：家庭医师应把血红蛋白及铁蛋白血液检查列为每年体检的一部分。很少一部分40岁之前的患者在35岁开始出现胃肠道出血的问题，这就需要通过检测血红蛋白水平来寻迹胃肠道出血。超过50岁的患者，特别是女性，出现HHT相关性出血的风险更高。值得注意的是，因为胃肠道会运载吞咽下的鼻出血，大便潜血实验可出现假阳性结果，因此该实验无可适用性。

证据等级：III

推荐强度：强

共识度：89%

对于怀疑胃肠道出血的HHT患者，专家组建议上消化道出血为首选诊断检查。确诊HHT相关性胃肠道出血需存在贫血、内镜下可见的特征性胃肠道毛细血管扩张联合临床诊断。

临床意见：出现贫血的HHT患者需由有内镜检查经验的临床医师进行内镜检查来辨别胃肠道出血的来源。既然大部分出血发生于胃及近端小肠，上消化道内镜检查足以诊断

上消化道毛细血管扩张。临床医师必须意识到特征性胃肠道毛细血管扩张的存在并不代表它就是贫血或胃肠道出血的根源，并不能排除其他部位出血。当上、下胃肠道直接内镜检查无法充分解释贫血时可以考虑应用无线胶囊内镜检查。

HHT患者中胃肠道毛细血管扩张导致大量剧烈胃肠道出血者非常少见。因此，HHT患者出现严重胃肠道出血时，首先要像非HHT患者一样考虑其他原因。

证据等级：III 推荐强度：强 共识度：90%

对于轻度贫血及继发于HHT相关性毛细血管扩张的慢性出血，专家组建议口服和/或静脉铁剂作为一线治疗。

临床意见：补充储备铁时，临床医师可选择足量的口服铁剂形式，此给药方式可以最好的被患者耐受。如往往患者需要口服富马酸亚铁（300 mg，每天1次）6~12个月，但是剂量及持续时间需根据患者的血红蛋白及铁蛋白水平进行调整。如果某一种口服铁剂患者无法耐受，需考虑试验性应用另一种。当口服补充铁剂不足以达到疗效或不能耐受，需进一步考虑静脉补充铁剂，蔗糖铁是首选。

血红蛋白及铁蛋白水平应该有规律的检测，直至贫血及铁缺乏改善为止；检测频率取决于贫血的严重程度。很多患者可能需要长期或者终生补充铁剂。若考虑额外给予红细胞生成素治疗，由于红细胞生成素有形成血栓的可能性，在开始应用红细胞生成素之前需屏蔽、治疗肺动静脉畸形。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：97%

专家组建议当局部内镜治疗时禁止尝试应用多种手段，因为此种情况会增加出现并发症的风险，而没有相应的益处。

临床意见：HHT患者出现与铁剂补充不对应的贫血时，应由有内镜治疗HHT患者经验的临床医师进行治疗，可考虑应用一种或两种方法局部烧灼可见的扩张毛细血管。当应用氩离子凝固术并且由有相关经验的内镜医师操作将会是最有益的。由于大多数的出血发生在胃和近端小肠，因此在上消化道内镜下烧灼止血利益最大。如果某一患者接受最初的内镜烧灼术效果不明显，那么进一步的复杂的内镜下灼烧方法不太可能有效，而会给患者带来无保证的风险。专门的内镜检查，如肠内镜、外科手术中的演示内镜，不常规应用于HHT相关性胃肠道出血；但在一些较远端的病灶出血的病例中可以考虑（十二指肠的远端及末端回肠的近端）。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：90%

专家组建议临床医师可考虑给予一些HHT患者全身激素或抗纤维蛋白溶解的治疗以控制进行性胃肠道出血。

临床意见：当通过口服和（或）静脉补充铁剂无法将血红蛋白维持在一个可接受的水平（9~10 g/dl或者更高）时临床医师应考虑给予没有禁忌证的患者激素治疗或抗纤维蛋白溶解治疗。激素治疗HHT的剂量依据某一项研究，即炔雌醇0.050 mg加炔诺酮1 mg。对于用达那唑1次200 mg/d有效的男性患者给予3次200 mg/d口服是一个有益的选择，此用法副作用更小。另一种选择为应用氨基己酸及氨甲环酸抗纤维蛋白溶解治疗。

氨基己酸一般初始剂量为2次500 mg/d口服，最后增加到最大剂量每天两次2500 mg口服（10 g/d）。氨甲环酸一般初始剂量为500 mg/（8~12）h口服，增加至1~1.5 g/（8~12）h口服。由于有血栓形成的危险，患者在接受这些全身性的用药治疗前需屏蔽并治疗肺动静脉畸形。

证据等级：III 推荐强度：弱 共识度：100%

6 肝动静脉畸形

6.1 背景

虽然HHT患者肝血管畸形（VMs）的诊断和治疗指南已经发表了，但为了与其保持一致性，我们投票同意在本指南中包括这一主题。这样，我们对肝VMs的诊断和治疗也遵循与HHT患者其他方面一样的程序，并且回顾分析其诊治证据。本指南推荐的肝VMs治疗方案与原先的指南没有什么重大区别。

HHT患者的肝VMs出险率为32%~78%。虽然没有已经发表的有关肝VMs自然病史的资料，但HHT患者出现肝VMs症状者似乎仅为8%，这些症状包括高输出量心衰、门脉高压、胆管坏死等。最近的一篇文献中有详细的描述。

有肝VMs症状的HHT患者，为了治疗和预后的目的，建立肝VMs的诊断。这种诊断也有助于HHT的诊断。原因是内脏受累也是HHT临床诊断标准之一。几种不同的影像学检查方法已经被报道和研究，用于HHT患者肝VMs的筛查和诊断。从最小的创伤性到最大的创伤性，这些检查方法包括超声多普勒、MRI、CT和肠系膜血管介入导管造影。超声多普勒是创伤最小的检查，不需要对比剂，没有操作并发症。MRI的经验很少，MRI需要MR对比剂，但没有放射性危害。CT有放射性危害和对比剂过敏的风险。肠系膜血管介入导管造影已经被传统地认为是“金标准”，但创伤性最大，因此，应用最少。

典型的血管造影发现已经在HHT病例系列研究中描述过了，包括毛细血管扩张症、融合性VMs、肝动脉扩张和分流（动脉-门脉、动静脉、和/或门静脉）。CT发现也同样描述过了。HHT患者的超声多普勒已经证实肝动脉扩张、肝动脉血流增高、肝内血管过多。尽管超声多普勒的阳性预测值接近100%，但没有设计良好的实验研究这些检查方法的敏感性和特异性。HHT患者筛查研究已经报道用超声多普勒发现的肝VMs出现率为32%~72%。CT发现的肝VMs出现率为67%~78%。不像血管造影一样，这些研究没有一个是诊断的金标准，然而，这些检查发现的肝VMs出险率远远高于临床症状8%的出现率，提示这些检查方法是敏感的。儿童尚没有筛查研究。

虽然肝脏活检的组织学诊断是非常特异的，但不是必须的，肝VMs患者如果行肝脏活检是非常危险的，只要有典型的影像表现就行。灶状结节状增生常见于HHT患者，其发生率高于普通人群，可以通过影像来诊断，不需要活检。

有几例非对照的病例研究肝VMs的治疗，特别是肝动脉栓塞和肝移植。肝动脉栓塞的目的是减少肝动静脉或动脉门脉分流（通过肝动脉栓塞后分支）。栓塞可改善与高输出量心衰和肠系膜盗血综合征有关的症状。然而，效果很短暂，症状通常会复发。更重要的是，缺血并发症（缺血性胆管炎、缺血性胆囊炎、和/或肝坏死，将导致移植或死亡（发生率30%），包括门脉高压患者的50%。栓塞后2年生存率约73%。专家组同意，肝VMs患者如果累及胆管系统，则栓塞后缺血的风险将更大。然而，较大宗病例研究报道5年生存率为83%，好于肝移植总的生存率。

6.2 推荐

专家组认为HHT患者肝酶异常和/或临床影像异常，提示肝VMs并发症

高输出量心衰（劳累性呼吸困难，端坐呼吸，水肿）

门脉高压（静脉曲张破裂出血，腹水）

胆管系统（黄疸，发热，腹痛）

门脉系统脑病

盗血综合征（肠缺血）

超声多普勒和CT应作为基础检查以便证实肝VMS

临床思考：在有症状的患者，肝VMs的确诊将有助于防止误诊、允许临床医师实施正确的治疗和随访。超声多普勒或CT扫描可用于证实诊断，尽管超声多普勒的风险较低，

但超声多普勒和CT扫描均可用于证实诊断。因为在许多中心缺乏有经验的超声多普勒专家，所以，CT可能更合适。另外，根据症状严重程度，可选择有创伤性的检查，如在心衰的患者，有心导管检查心脏指标和肺压力有助于知道治疗并建立极限值。在有肝衰症状和门脉高压患者，肝静脉导管检查术测定肝静脉压力梯度可帮助治疗。腹痛患者提示肠系膜缺血，血管造影可证实诊断。

证据等级：III

推荐强度：强

共识度：83%

为证实HHT诊断，专家组建议，在符合1条或2条HHT诊断标准的患者采用超声多普勒筛查肝VMs。遗传学检查也是非决定性的或者无效的。

临床思考：为证实HHT诊断而推荐肝VMs筛查的原则是，依据这样的事实，即内脏受累是HHT诊断标准之一。因此，在可能的HHT患者发现肝VMs能够帮助进一步证实HHT诊断。当进行筛查时，建议采用最小创伤的检查方法，如超声多普勒。当缺乏超声多普勒专家时，可选择螺旋CT。

证据等级：III

推荐强度：强

共识度：78%

专家组推荐不管是已经确诊的还是可疑的HHT患者都应避免肝脏活检。

临床思考：反对肝脏活检的原则是基于影像诊断即可，不需要肝脏活检。因为肝脏活检可将患者处于不必要的出血风险。

证据等级：III

推荐强度：强

共识度：97%

专家组推荐肝VMs患者应该避免肝动脉栓塞，因为栓塞的效果是暂时的，而且有显著的并发症和死亡率。

临床思考：如果栓塞后坏死的风险增加，甚至死亡，那么这种方法不应成为一线治疗方法供选择。仅在某些患者，临床医师可考虑肝动脉栓塞，如心衰的患者、最佳治疗方法无效者、没有胆管缺血或门脉分流者、不能肝移植者。栓塞和移植的风险和利益应个体化考量。依据分流类型、临床症状、患者特征、患者的喜好选择来决定。

证据等级：III

推荐强度：强

共识度：94%

**专家组建议下列肝VMs患者可考虑肝移植
缺血性胆管坏死**

顽固的心衰

顽固的门脉高压

临床思考：因为针对肝VMs的肝移植生存率很高，所以对顽固性严重并发症的肝VMs患者来说，肝移植无疑是理想的选择。患者发生胆管坏死时死亡率很高，尤其发生心衰者死亡率更高。因此，应优先考虑肝移植。同样，移植后患者发生胆管坏死时可再次肝移植。

证据等级：III **推荐强度：**强 **共识度：**94%

7 注释

HHT指南工作小组计划5年内更新临床指南：

想了解HHT诊断和治疗方面的权威专业知识可以登陆www.HHT.org，这个网站同时也是HHT的国际基金会网站。

所有作者都为本指南做出了贡献，他们之间没有任何相互竞争的利益冲突（11个国家的33位科学家，加拿大7人，美国16人，德国2人，意大利2，法国3，荷兰1，苏格兰1，西班牙1。中国学者在国外实验室也做出了贡献，但编委会成员没有中国科学家）。

表1 证据质量分类表

证据质量类别	说明
I	至少有1个证据来源于随机对照研究试验
II-1	证据来源于精心设计的对照试验而非随机试验。
II-2	证据来来源精心设计的对照试验或者来自病例对照分析研究，最好来源于一个以上的中心或者研究小组。
II-3	证据来源于不同时间或不同地区的对比干预或非干预研究，或者非对照试验的意外结果
III	证据来自权威专家根据临床经验或描述性研究而得出的观点。或者来源于专家委员会的报道。

表2 HHT的临床诊断的库拉索标准

诊断标准	描述
鼻出血	反复的自发鼻出血
毛细血管扩张	毛细血管扩张位于多个特征性部位：嘴唇，口腔，手指，鼻腔
内脏损坏	胃肠道的毛细血管扩张，肺、肝、脑或脊髓的动静脉畸形
家族史	一级亲属根据以上标准被诊断为HHT

表3 使用的参考标准对肺动静脉畸形的HHT患者进行筛选试验的II级研究

研究	受试人数	肺动静脉畸形的发生率	参考指标	检查	敏感性	特异性
Cottin等 2004	105	45%	CT或者PA	TTCE	93%	52%
				胸部X线	70%	98%
				A-a gradient	68%	98%

A-a gradient=在呼吸室内空气的条件下肺泡-动脉的血气梯度

CT=胸部的计算机断层扫描

PA=肺动脉造影

TTCE=经胸廓的心脏超声造影（应用激动盐水）

表4 经导管栓塞术治疗肺动静脉畸形患者的一系列非对照病例的II级研究：

研究	PVAM 患者编号	HHT的 诊断率	平均年龄 (年龄范围)	介入 完成率	随访率	平均随访 时间 (月)	栓塞术的结局	栓塞术的结局 发生率	手术并发症	并发症的 发生频率
Pollak 等 2006	155/415	95%	45 (7~77)	100%	100%	96	PAVM 卷绕	97%	长期操作并发症	0%
							再灌注	3%	胸膜炎	12%
							长出小的PAVM	18%	心绞痛	2%
									TIA	0.5%
Prasad 等 2004	54/306	94%	38	100%	100%	35	PAVM卷绕	93%	长期操作并发症	0%
							再灌注	7%	胸膜炎	12%
									反常	< 0.5%
									介入位置错误	1%
									PAVM穿孔	1%
									TIA	1%
Mager 等 2004	112/296	96%	45 (7~85)	100%	100%	62	治疗前-后血氧分压 提高	$P < 0.001$	胸膜炎	13%
							前-后分流改善 (100%O ₂)	$P < 0.001$	心绞痛	2%
							再灌注	13% (患者) 8%	卒中	1%
							长出小的PAVMs	14% (患者)	TIA	2%
							TIA	3%	反常	2%
							脑脓肿	2%	手术装置脱位	1%
									肺动脉高压	1%
Gupta 等.2002	66/225	83%	44 (13~77)	100%	98%	27	治疗前-后动脉血氧 饱和度提高	$P < 0.0001$	长期	0%
									胸膜炎	3%
							分流改善 (Tc 99 MAA)	$P < 0.0001$	心绞痛	5%
									反常	
									栓塞	1%
Dutton 等. 1999	53/--	79%	41 (8~70)	100%	100%	Min. 3	治疗前-后动脉血氧 饱和度提高	$P < 0.0001$	长期	0%
							分流改善 (Tc 99 MAA)	$P < 0.0001$	胸膜炎	9%
									心绞痛	3%
									意识障碍	2%
									卒中	1%
									反常	2%
									心肌穿孔	1%
Lee 等.1997	45/52 巨大 PAVM	87%	42 (12~73)	100%	100%	56	再灌注	15%	胸膜炎	31%
									空气栓塞	2%
									反常栓塞	4%
Chilvers 等. 1990	15/--	73%	41 (13~63)	100%	100%	3	治疗前-后动脉血氧 饱和度提高	$P < 0.05$	DVT	8%
							分流改善 (100%O ₂)	$P < 0.001$	肺梗死	8%
							治疗前-后 治疗前-后 治疗前-后劳动能力 高峰提高	60%		

White 等.1988	76/276	88%	36 (5~76)	100%	100%	Min. 3	手术成功	100%	胸膜炎	10%
							治疗前-后O ₂ 提高	77%	空气栓塞	5%
							TIA	2%	反常栓塞	3%
									DAT	1%
Gershon 等.2001	7/13怀孕	100%	28 (24~34)	100%	100%	30	手术成功 估计的致命的辐射 剂量	100% 50~220mRad	胸膜炎	29%
									胎儿/儿童并发症	0%
Faughnan 等.2004	42/172 儿科	86%	12 (4~18)	100%	100%	84	治疗前-后血氧分压 提高	$p < 0.003$	长期	0%
							无肺动静脉畸形并 发症 (局灶组)	100%	胸膜炎	24%
									异常疼痛	2%
							无肺动静脉畸形并 发症 (弥漫组)	83% (2例死亡, 1例死于脑脓肿, 1例死于肺移植)	心绞痛	1%
									反常栓塞	0%
							再灌注	15%	手术装置脱位	3%
									臂丛损伤	1%

Tc 99 MAA=使用得99标记的白蛋白聚合物分流测量

表5 治疗HHT患者胃肠出血的试验研究

研究	受试者	HHT患者发生胃 肠出血的比率	平均年龄 (年龄范围)	干预情况	随访率	平均随访 时间(月)	栓塞术的结局	栓塞术的结局 发生率	手术并发症	并发症的 发生频率
Bown等 1985 系列案例	18例 严重的胃肠 出血需输血 维持	8/18 (44%)	62 (42~4)	100% 2APC6ND-YAG (平均7阶段)	100%	14	输血量减少 不需要进一步输血 因复发而需要再次手术	8/8 (100%) 3/8 (38%) 3/8 (38%)	穿孔	0%
Gostout等 1988 系列案例	93例 严重的胃 肠出血需 输血维持	10/93 (11%)	63	100% ND-YAG (2~6阶段)	100%	15	输血量减少	9/10 (90%)	穿孔 术后出血	3/9 (3%) 5/93 (5%)
Sargeant 等1993 系列案例	41例, 严重的胃 肠出血需 输血维持	9/41 (22%)	66 (55~81)	100% ND-YAG (多次)	100%	51	输血量减少或稳定 治疗前后平均每年 输血量的比较	6/9 (67%) 8 (4~42) vs 4 (0~44)	穿孔 胃肠道狭窄	1/41 (2%) 2/41 (4%)
Van Cutsem 等 1990 安慰剂交 叉对照试 验	10例, 严重的胃 肠出血来 自VMs 需要输血	6/10 (60%)	65~89	100% 炔雌醇+的炔 诺酮vs安慰 剂	100%	6	治疗前后平均输血 量减少 不再出血	$p < 0.002$ 5/6	死亡 (MI) 女性化 阴道出血	1/10 (10%) 1/10 (10%) 2/10 (20%)
Longacre 等 2003 系列案例	43例 与HHT 相关的胃 肠出血	43/43 (100%)	57 (33~78)	23/43 (53%) 药物治疗 19炔雌醇 雌二醇/ 炔诺酮 2炔雌醇 2氨基酸	100%	18	治疗前后平均血红 蛋白浓度	8.6 vs 9.9 $p=0.0018$	DVT	1/19 (5%)

* 所有10例患者 (HHT和非HHT的平均)

APC=氩离子凝固术

ND-YAG=掺钕钇铝石榴石激光器

表6 HHT患者中肝血管畸形的筛选研究

研究	N	患者	%HHT	研究类型	检查	发现肝血管畸形	各种肝血管畸形异常的发生率	肝血管畸形的患病率	金标准
Memeo 等2005	105	HHT 连续患者	100%	描述性筛选	CT	毛细血管扩张	50/78 (64%)	78/10 (78%)	否
						CVMs	20/78 (26%)		
						AV 分流	40/78 (51%)		
						AP 分流	16/78 (21%)		
						AV&AP分流	22/78 (28%)		
						灌注 abN	46/78 (59%)		
						PHT	46/78 (59%)		
Ravard 等 2004	24	HHT, 连续患者对照	100%	比较的描述性筛选	CT	扩张的 HA	16/16 (100%)	16/24 (67%)	否
						毛细血管扩张	12/16 (75%)		
						AV 分流	5/16 (31%)		
						AP 分流	3/16 (19%)		
Buscarini 等2004	346	HHT, 属于HHT家族成员	221 (64%)	描述性筛选	超声多普勒	轻度	11/92 (12%)	92/221 (41%)	否
						中度	70/92 (76%)		
						重度	11/92 (12%)		
Buscarini 等 1997	73	HHT, 同一个家庭	40 (55%)	描述性筛选	超声多普勒	轻度	3/13 (23%)	13/40 (32%)	血管造影 2/13
						中度	3/13 (23%)		
						重度	7/13 (46%)		
Ocran 等 2004	22	HHT 连续患者	100%	描述性筛选	超声多普勒	扩张的 HA	14/16 (88%)	16/22 (73%)	否
						肝内HA 膨胀	15/16 (94%)		
						AV 分流	16/16 (100%)		

abN=异常; AV=动静脉; CVM的=融合性血管畸形; HA=肝动脉; PHT=门脉高压症;
 PV=波尔图静脉, VM=血管畸形; *6例初步诊断为HHT患者中有4例“可能”成为明确的
 肝血管畸形患者。临床VMs = 伴有肝血管畸形的临床体征或症状的患者患者

表7 治疗HHT患者的肝血管畸形的系列案例

研究	N	临床类型	治疗	随访时间(月)	治疗结果	治疗结果的发生率	并发症	并发症的发生率
Lerut 等 2006	40	14 HF	经导管栓塞	58	5年存活率	83%	术中出血	1/40 (3%)
		12 BIL					消化道出血	1/40 (3%)
		5 PHT			HF改善	18/24 (75%)	CHF	1/40 (3%)
		6 HF+BIL			HF稳定	5/24 (21%)	急性排斥反应	1/40 (3%)
		2 HF+PHT					慢性排斥反应	1/40 (3%)
		1 HF+PHT+BIL			仅因HF死亡	1/24 (4%)	移植失败	1/40 (3%)
					BIL +/- HF 死亡	4/18 (22%)	脑出血	1/40 (3%)
					PHT +/- HF 死亡	3/8 (38%)	肺动脉畸形出血	1/40 (3%)
							非致命性并发症	24/40 (60%)

Chavan 等 2004	15	11 HF	阶段性的HA栓 塞	28	活动的	11/15 (73%)	肝坏死	1/15 (7%)
		5 侧枝循环			存在HF	10/11 (91%)	狭窄性胆管炎	3/15 (20%)
		4 PHT			HF 改善	10/11 (91%)	胆囊炎	
					侧枝循环存在	5/5 (100%)		
					侧枝循环改善	5/5 (100%)		
					PHT 存在	2/4 (50%)		
					PHT 改善	2/4 (50%)		
Azoulay 等 2002	6	3 BIL	移植	57	活动的	4/6 (67%)	化道出血	1/6 (17%)
		2 PHT			BIL 存在	3/3 (100%)	腹膜炎	1/6 (17%)
		1 HF+ BIL			PHT存在	1/2 (50%)		
					HF+BIL 存在	0/1 (0%)		

HA=肝动脉, HF=高输出心脏衰竭; PHT=门脉高压症; BIL=胆, †导致死亡

参考文献

- 1 Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet, 2011, 48: 73-87.

(收稿日期: 2013-11-19)

编辑 胡丹