

# 遗传性出血性毛细血管扩张症诊断和治疗的国际指南

M E Faughnan,<sup>1,2</sup> V A Palda,<sup>3</sup> g Garcia-Tsao,<sup>4</sup> U W Geisthoff,<sup>5,6</sup> J McDonald,<sup>7</sup> D D Proctor,<sup>8</sup> J Spears,<sup>9</sup> D H Brown,<sup>10</sup> E Buscarini,<sup>11</sup> M S Chesnutt,<sup>12</sup> V Cottin,<sup>13</sup> A Ganguly,<sup>14</sup> J R Gossage,<sup>15</sup> A E Guttmacher,<sup>16</sup> R H Hyland,<sup>1</sup> S J Kennedy,<sup>17</sup> J Korzenik,<sup>18</sup> J Mager,<sup>19</sup> A P Ozanne,<sup>20</sup> J F Piccirillo,<sup>21</sup> D Picus,<sup>22</sup> H Plauchu,<sup>23</sup> M E M Porteous,<sup>24</sup> R E Peyeritz,<sup>25</sup> D A Ross,<sup>26</sup> C Sabba,<sup>27</sup> K Swanson,<sup>28</sup> P Terry,<sup>29</sup> M C Wallace,<sup>30</sup> C J Westermann,<sup>19</sup> R I White,<sup>31</sup> L H Young,<sup>32</sup> R Zarrabeitia<sup>33</sup>

< 其他表格仅在线发布。  
要查看这些文件，请在线访问期刊 (<http://jmg.bmj.com>)。

关于编号的从属关系，请参见文章结尾。

## 通讯作者

M E Faughnan, St. Michael's Hospital, University of Toronto, St. Michael's Hospital, 30 Bond St, Toronto, M5B-1W8, Canada; faughnanm@smh.ca

HHT 指南工作组计划在大约5年内生成更新的临床指南。具有公认的 HHT 诊断和管理专业知识的中心可位于 <http://www.hht.org/HHT> Foundation International 的网站。

接收日期：2009年05月02日  
2009年05月22日修订  
接受日期：2009年05月30日首次在线发表  
日期：2009年06月23日

摘

## 要

背景 HHT 是一种常染色体显性遗传病，估计患病率至少为1/5000，通常并发脑、肺、胃肠道和肝脏存在具有临床意义的动静脉畸形。HHT 诊断不足，家属可能不知道现有的筛查和治疗，导致不必要的卒中和

儿童和成人中危及生命的出血。目的本国际 HHT 指南流程的目标是就 HHT 的诊断、HHT 相关并发症的预防和症状性疾病的治疗制定循证共识指南。

方法使用 AGREE 框架，使用系统检索策略和文献检索，在缺乏已发表文献的结构化共识过程中纳入专家证据，开发总体指南过程。指南工作组包括来自11个国家的 HHT 所有方面的专家（临床和遗传学）、指南方法学家、医护人员、医疗保健管理者、HHT 诊所工作人员、医学学员、患者倡导代表和 HHT 患者。工作组在会前过程中确定了临床相关问题。使用 OVID MEDLINE 数据库进行文献检索，时间范围为1966年至2006年10月。工作组随后在准则会议上召开，参加了

使用系统检索生成的证据表的结构化共识过程。

结果会议的结果是生成了33项关于 HHT 诊断和管理的建议，专家小组对33项建议中的30项达成了至少80%的一致。

## 引言

遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 是一种常染色体显性遗传病，估计患病率为1/5000<sup>1</sup>，被认为存在于世界所有种族和地区。虽然鼻出血是 HHT 最常见的症状，皮肤粘膜毛细血管扩张是最常见的体征，<sup>2</sup>但 HHT 也常并发动静脉畸形

脑、肺、胃肠道 (GI) 和肝脏中的 AVM。

不幸的是，HHT 通常不能被诊断，因此整个家庭仍然不知道可用的筛查和治疗，儿童和成人不必要地发生卒中或危及生命的出血。国际 HHT 指南过程的目标是为 HHT 的诊断、HHT 相关并发症的预防和症状性疾病的治疗制定基于证据的共识指南。

## 方法

使用 AGREE 框架<sup>3</sup>与指南方法学家开发了总体指南过程 (图1)。其结构是在缺乏证据的结构化共识过程中纳入专家证据的系统性循证过程。我们预计大多数领域的证据较弱或较差，但选择这种方法是为了最大限度地提高指南的质量和适用性，并为未来 HHT 的研究和指南提供基础。

## 确定指南需求

HHT 国际基金会 (HHT 患者的国际倡导组织) 以及该基金会的科学和医学顾问委员会确定了 HHT 临床指南的必要性。这是基于他们对 HHT 护理差距的一致观察，特别是 HHT 诊断不足，诊断通常存在延迟，并且大多数 HHT 患者和家庭未接受适当的预防性治疗。除肝脏血管畸形 (VM) 指南外，该疾病的多系统表现无相关临床指南。<sup>4</sup>

HHT 指南工作组的成员由临床医生、科学家、方法学家、患者和基金会成员组成的组织委员会选择了 HHT 指南工作组的成员。这包括来自11个国家的 HHT 所有方面的专家 (临床和遗传学)、指导原则方法学家、医务工作者和管理者、HHT 基金会代表，

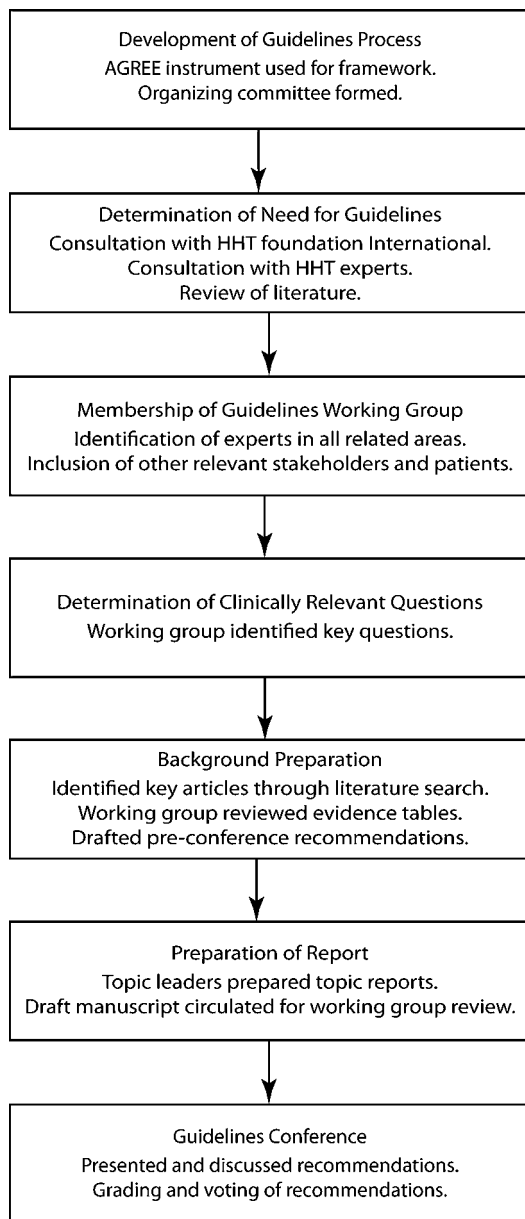


图1 指导原则制定采用的过程。HHT，遗传性出血性毛细血管扩张症。

和 HHT 患者。每个成员也是一个主题亚组（诊断、鼻出血、脑血管畸形 (CVM)、肺 AVM (PAVM)、GI 出血和肝 VM）的成员。患者对临床相关问题和建议的发展做出了贡献，并对建议的价值进行了特殊输入。

#### 临床相关问题的确定

在会前过程中，主题亚组通过电子邮件开发临床相关问题。亚组通过几次迭代传播和编辑这些内容。这些形成了文献综述的基础。

#### 背景准备

使用 OVID Medline 数据库从 1966 年到 2006 年 10 月进行了文献检索，以识别相关的英文出版物，使用表 AI 中概述的检索策略（请参见在线）。手动检索相关文章

还对每个临床相关问题进行了文章和综述。对检索到的出版物的参考书目进行了审查，以识别我们检索中没有获得的来源。纳入摘要形式的出版物，以尽量减少发表偏倚。一名作者 (MEF) 和文献综述助理 (J Silver) 独立综述了摘要，并提取了任何相关研究进行综述。研究选择的入选和排除标准列于表 AI 中（参见在线）。将选定研究的结果提取到证据表中，并与原始论文一起发送给参与者进行审查，并确定是否缺失任何相关文献。

#### 临床建议的确定

与会者在准则会议上召集，利用证据表参加结构化的共识进程。在专业指南促进者的协助下，主题亚组优先考虑临床相关问题，然后生成这些问题的建议。所有参与者在之后都会投票支持所有提出的建议。对那些达到 80% 以下一致率的建议进行了进一步讨论，与主持人再次修订，并再次投票。建议的措辞被认为是最终的，它们以最终投票获得的一致百分比表示。在该过程中还确定了未来研究的优先级（见在线表 AII）。

#### 证据分级

使用加拿大定期健康检查工作组的分类系统对每项建议进行分级，以表明可用的证据等级<sup>5</sup>（表 1）。此外，使用 GRADE 工具<sup>6,7</sup>生成建议值，并将其报告为“建议强度”。“推荐强度”纳入了证据和非证据因素，包括结局的基线风险、治疗获益、治疗的潜在危害、点估计值的确定性和证据水平。还纳入了价值观，例如某些结果对利益攸关方的重要性和其他因素，例如某些测试的可用性。

#### 一般组织

会议前进程在 6 个月内通过电子邮件进行，直至 2006 年 11 月在加拿大多伦多附近举行为期 2 天的指南会议。会议在具有匿名键盘投票技术的机构举行。记录（音频）并记录大型小组会议。

#### 报告撰写

主题负责人生成了本文的每个领域，然后由 MEF、VP 和每个小组的主题成员进行修订，然后由其他作者进行审查。文献检索

表 1 证据质量的分类

质量证据	描述	
I	证据来自至少一项适当随机化、对照试验 II-I 随机化	证据来自设计良好的对照试验，无
II-2	证据来自精心设计的队列或病例 e 对照分析研究，最好来自多个中心或研究组	
II-3	通过比较有或无干预的时间和地点获得的证据，或非对照实验中的显著结果	
III 期	受尊敬的权威机构基于临床经验、描述性研究或专家委员会报告的意见	

表2遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 的 Cura cao 临床诊断标准

标准	描述
鼻衄	自发性和复发性
毛细血管扩张	多发, 特征性部位: 唇、口腔、手指、鼻内脏病变 胃肠道毛细血管扩张, 肺、肝、脑或 脊髓动静脉畸形
家族史	根据这些标准, 一级亲属患有 HHT

参考2006年10月获得的结果。在最终手稿审查时, 采取了两个步骤, 以确保没有生成的建议需要立即修订。首先, 对HHT的任何中期随机对照试验进行了文献检索, 未发现任何结果。其次, 对工作组进行了轮询, 以了解任何可能导致任何建议发生重大变化的近期出版物, 但均未发现。

#### 资金来源的作用

尽管资助组织未直接参与建议的生成, 但指南过程中的一些参与者也是 HHT 国际基金会及其科学和医学咨询委员会的董事会成员。其他资金来源在研究的设计、实施和报告或提交结果发表的决定中没有任何作用。

#### HHT 诊断

##### 背景

对患者做出 HHT 的诊断, 可使患者及其受累家庭成员承担适当的筛查和预防性治疗。HHT传统上是根据其临床特征来诊断的, 但现在也可以利用基因检测来诊断。我们回顾了 HHT 临床和基因诊断的证据和专家经验。通过描述已知或疑似 HHT 患者及其近亲的临床表现, 确定了 HHT 的临床诊断特征。鼻出血的平均发病年龄为12岁, 近100%受年龄40岁的影响。

<sup>28e10</sup>大多数患者报告在鼻出血发作后30年出现口腔、面部或手部毛细血管扩张, 最常见于30岁期间。不幸的是, 尚无 HHT 临床表现的纵向自然史研究以及这些临床表现如何随基因型。

2000年, 发表了称为Curaçao标准的共识临床诊断标准<sup>11</sup> (表2)。使用这些标准, 如果存在三个或三个以上标准, 则认为 HHT 诊断为“明确”, 如果存在两个标准, 则认为“可能或疑似”, 如果存在0或1个标准, 则认为“不太可能”。

尚 无 研 究 报 告 Curaçao标准, 但专家小组一致认为, Curaçao标准在以下两种情况下特别有用:

- (1) 区分受影响和未受影响的老年人以及
- (2) 纳入年轻成人和儿童的诊断。专家小组特别关注儿童和年轻成人的漏诊风险, 这些儿童和年轻成人可能没有鼻出血或可见毛细血管扩张, 但有未确诊的 PAVM 或CVM。<sup>12</sup>正是在这些群体中, 基因检测应该是最有用的。

HHT 基因检测的目的是阐明 HHT 家族中的特异性 HHT 突变, 以便在不符临床诊断标准的亲属 (通常为儿童和年轻人) 中进行诊断。首先对家族中的指示病例进行基因检测, 包括 DNA 测序和 endoglin 基因 (ENG, HHT1) 和激活素 A 受体 II 样1基因 (ACVRL1, HHT2) 编码外显子的缺失/重复分析。这些基因突变占 HHT 病例的大多数。已经描述了至少两个其他 HHT 基因座, 但这些基因座上的特定基因尚未确定。<sup>1314</sup>SMAD4基因突变可引起一种罕见综合征, 其结合了幼年性息肉病和HHT。<sup>15</sup>相对于许多其他遗传疾病, HHT的基因检测是复杂的, 因为多个基因中的一个突变可引起该疾病, 并非所有可引起 HHT 的基因都已被发现, 并且没有“常见突变”, 大多数家庭有自己的“私人”HHT突变。

一些作者报告<sup>1617</sup>ENG 和 ACVRL1 序列分析的临床灵敏度/突变检出率为75%。使用额外的方法检测大缺失/重复突变可使检出率增加10%。<sup>1617</sup>最近的报告表明, 约 1 e3% 临床诊断为 HHT 的患者将在 SMAD4 基因中检测到突变。或约10%的 ENG 和 ACVRL1 突变检测结果为阴性。<sup>17e19</sup>

ENG 突变患者/家族和 ACVRL1 突变患者之间存在相当大的临床重叠, 在两种类型的器官中报告了VM。<sup>20e22</sup>专家组一致认为, ENG与 ACVRL1 基因型相比, 不会显著影响 VM 的筛查建议。迄今为止, 报告的大多数携带 SMAD4 突变的 HHT 患者/家族患有幼年型息肉病, 因此有发生 GI 恶性肿瘤的风险。<sup>1518</sup>

目前还没有关于产前检测 HHT 效果的证据, 专家们也没有就胎儿诊断如何改变妊娠或分娩管理达成共识。专家经验是, 产前诊断在 HHT 中并不常见, 当已经存在在进行产前检测的另一个原因时, 最常被要求作为出生后诊断检测的替代方法。

表3使用参考标准对遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 患者进行肺动静脉畸形 (PAVM) 筛查试验的 II 级研究

研究	受试者人数	PAVM 的患病率	对照品	测试	灵敏度	特异性
Cottin et al(2004) <sup>82</sup>	105	45%	CT 或 PA	经胸超声心动图	93%	52%
				胸部 x 线检查	70%	98%
				A-A 梯度	68%	98%

A-A 梯度, 根据室内空气下动脉血气计算的肺泡 e 动脉梯度; CT, 胸部CT; PA, 诊断性肺血管造影; TTCE, 经胸超声心动图造影 (使用搅拌盐水)。

## 建议

专家小组建议临床医生使用 *Curacao* 标准（见表）或通过鉴定致病突变来诊断HHT。

临床考虑：应用 *Curacao* 标准临床诊断 HHT 需要有针对性的多代 HHT 家族史，因为大多数 HHT 患者的父母、祖父母和其他近亲都会受到影响。在应用 *Curacao* 标准时，考虑到 HHT 体征和症状通常延迟出现，临床医生应考虑患者的年龄。至少90%的 HHT 患者在40岁时符合临床标准，但在10岁前很少有人符合。如果患者具有提示 HHT 的临床特征，但无家族史，则患者可能存在新的突变，因此 HHT 的诊断仍然是可能的。

专家小组建议临床医生在符合一项或多项 *Curacao* 标准的患者中考虑 HHT 的诊断（见表）。

临床考虑：当应用 *Curacao* 标准进行临床诊断时，在临床检查和病史后确定2项或更少的标准不应被视为排除诊断的充分证据，尤其是在出生后的前几十年。

专家小组建议，父母患有 HHT 的无症状儿童被认为可能患有HHT，除非通过基因检测排除。

临床考虑：鉴于 *Curacao* 儿童临床诊断标准的预期敏感性较差，如果已确定家族性突变，临床医生可通过基因检测明确诊断。如果无法进行基因检测，临床医生应像儿童患有 HHT 一样进行，并考虑对内脏 AVM 进行适当的筛查。

专家小组建议临床医生将患者转诊进行 HHT 的诊断性基因检测

1. 确定一个临床确诊的 HHT 家系的致病突变
2. 确定具有已知致病突变的个体亲属的诊断，包括：
  - a. 无症状或症状轻微的个体
  - b. 希望进行产前检测的个体

3. 协助对不符合临床诊断标准的个体进行 HHT 诊断

临床考虑：HHT的基因检测是一个多步骤的过程。在有经验的实验室中，指示病例通常通过 *ENG* 和 *ACVRL1* 基因的序列和缺失/重复分析进行检测。缺失/重复分析与序列分析同时进行或仅在序列分析为阴性或不明确的情况下进行是合理的。

如果在指示病例中确定了 HHT 致病突变（检测为阳性），则可向所有高危亲属提供 HHT 的诊断性基因检测。这些亲属将通过靶向测序进行“家族特异性”突变检测。

如果在指示病例中未发现突变（检测为阴性），则不能向其他家庭成员提供诊断性基因检测。应该告知这类家族，未来，随着新基因和检测方法的发现，目前检测不到的 HHT 突变将变得可检测。同时，高危家庭成员的诊断和医疗管理将依赖于临床结果和 HHT 自然史的知识。

如果在指示病例中发现意义不确定的基因变异（检测不明确），则可能进行额外的确证性检测，或在未来获得额外的解释信息，以阐明所讨论的基因变异实际上是良性变异还是致病突变。

专家小组建议，对于 *ENG* 和 *ACVRL1* 编码序列突变检测结果为阴性的个体，应考虑进行 *SMAD4* 检测，以确定致病突变。

临床考虑：如果 *ENG* 和 *ACVRL1* 基因的全基因分析结果为阴性，则临床医生可要求对 *SMAD4* 基因进行类似检测。

专家小组建议，根据国家筛查建议，所有携带 *SMAD4* 基因突变的 HHT 患者及其家人均应接受息肉病和胃肠道恶性肿瘤的胃肠道筛查。临床考虑：对患者和携带 *SMAD4* 基因突变的患者进行适当筛查，包括从 15 岁开始进行结肠镜结直肠息肉筛查，此后每个人筛查至2年。首次结肠镜检查应在比最年轻家庭成员发生结肠癌的年龄小5岁时进行。受影响的患者还应根据之前发表的指南，从25岁开始以及此后每2年，接受食管胃十二指肠镜检查/肠镜检查/小肠镜检查或胶囊研究的上消化道监测。<sup>23</sup>

证

证据等级：III级

推荐强度：弱一致性：82%

证据等级：III级

推荐强度：弱一致性：91%

证据等级：III级

推荐强度：弱一致性：87%

证据等级：III级

推荐强度：弱一致性：80%

证据等级：III级

推荐强度：弱一致性：93%

证据等级：III级

推荐强度：强一致性：97%

## 鼻衄

## 背景

复发性自发性鼻衄是 HHT 的最常见症状，通常会导致缺铁性贫血。<sup>24</sup>约50%的患者在20岁之前出现鼻衄，78e96%的所有 HHT 患者最终会出现鼻衄。<sup>2</sup>在指南制定过程中，患者将鼻衄确定为影响其日常生活的 HHT 相关优先健康问题，文献表明，鼻衄是降低 HHT 患者生活质量的重要因素。<sup>25</sup>我们回顾了 HHT 相关鼻衄的治疗证据，检索了关于治疗常见慢性复发性鼻衄以及需要紧急医学咨询的急性鼻衄发作的研究。

迄今为止，HHT慢性复发性鼻出血的非侵入性治疗重点是预防鼻出血事件

通过保持鼻粘膜完整性的措施，如湿化。湿化的基本原理是鼻内结痂和气流导致鼻内毛细血管扩张损伤和继发性出血，而湿化应有助于防止鼻内结痂。有各种外用药物的小病例系列，包括润滑剂（例如，生理盐水、抗生素软膏），<sup>26</sup>

以及局部雌激素乳膏/软膏<sup>28</sup>和抗凝剂，<sup>29</sup>

减少 HHT 相关鼻衄的成功率不同。已发表的数据不足以推荐一种局部治疗而非另一种局部治疗；然而，专家经验是湿化有轻度益处，且局部润滑剂和生理盐水的风险非常低。

慢性 HHT 相关鼻出血的手术治疗包括鼻内激光、电凝或化学凝固技术，通过以下方式替代脆弱的鼻内粘膜

表4经导管栓塞（可解脱弹簧圈、球囊等）治疗肺动静脉畸形（PAVM）的II级非对照病例系列

研究	受试者/PAVM	HHT 的诊断	平均（范围） 年龄（岁）	干预	随访%	平均随访时间 （月）	栓塞后结局	栓塞后结局的频率	手术并发症	并发症发生 频率
Pollak et al 2006 <sup>85</sup>	155/415	95%	45(7 e77)	100%	100%	96	PAVM 退化 再灌注 生长小 PAVM	97% 3% 18%	长期 胸膜炎 心绞痛 短暂性脑缺血	0% 12% 2% 0.5%
Prasad et al 2004 <sup>96</sup>	54/306	94%	38	100%	100%	35	PAVM 退化 再灌注	93% 7%	长期 胸膜炎 反常栓塞 器械错位 PAVM 穿孔 短暂性脑缺血	0% 12% 应 < 0.5% 1% 1% 1%
Mager et al 2004 <sup>83</sup>	112/296	96%	45(7 e85)	100%	100%	62	改善治疗前后 Pa O <sub>2</sub> 改善给药前和给药后的分流 (100%O <sub>2</sub> ) 再灌注 生长小 PAVM 短暂性脑缺血 脑脓肿	p < 0.001 p < 0.001 13% (患者) 8%(PAVM) 14% (患者) 3% 2%	胸膜炎 心绞痛 卒中 短暂性脑缺血 反常栓塞 手术器械取出 肺动脉高压	13% 2% 1% 2% 2% 1% 1%
Gupta et al 2002 <sup>95</sup>	66/225	83%	44(13 e77)	100%	98%	27	给药前后 Sp O <sub>2</sub> 改善 改善分流 (Tc99 MAA)	p < 0.0001 p < 0.0001	长期 胸膜炎 心绞痛 反常栓塞 咯血	0% 3% 5% 1% 1%
Dutton et al 1995 <sup>93</sup>	53/e	79%	41(8 e70)	100%	100%	最少3个	给药前后 Sp O <sub>2</sub> 改善 改善分流 (Tc99 MAA)	p < 0.0001 p < 0.0001	长期 胸膜炎 心绞痛 意识模糊 卒中 反常栓塞 心肌穿刺	0% 9% 3% 2% 1% 2% 1%
Lee et al 1997 <sup>97</sup>	45/52 (大型PAVM)	87%	42(12 e73)	100%	100%	56	再灌注	15%	胸膜炎 空气栓塞 反常栓塞 深静脉血栓 肺梗死	31% 2% 4% 8% 8%
Chilvers et al 1990 <sup>94</sup>	15/e	73%	41(13 e63)	100%	100%	3	给药前后 Sp O <sub>2</sub> 改善 改善分流 (100%O <sub>2</sub> ) 给药前后 提高技术成功前后峰值工作能力	p < 0.05 p < 0.001 60%	胸膜炎 空气栓塞 反常栓塞 深静脉血栓	10% 5% 3% 1%
White et al 1988 <sup>92</sup>	76/276	88%	36(5 e76)	100%	95%	最少3个	改善给药前和给药后的 O <sub>2</sub> 短暂性脑缺血	100% 77% 2%	胸膜炎 空气栓塞 反常栓塞 深静脉血栓	29% 0% 0% 24%
Gershon et al 2001 <sup>98</sup>	7/13 妊娠	100%	28(24 e34)	100%	100%	30	技术成功 估计胎儿辐射剂量	100% 50 e220 mRad	胸膜炎 胎儿/儿童期并发症	2% 0%
Faughnan et al 2004 <sup>87</sup>	42/172 儿童	86%	12(4 e18)	100%	90%	84	改善治疗前后 Pa O <sub>2</sub> 无 PAVM 并发症 (FOCAL组) 无 PAVM 并发症 (DIFFUSE组) 再灌注	p < 0.003 100% 83% (2例死亡, 1例 来自 脑脓肿, 1例来自 肺移植) 15%	长期 胸膜炎 其他疼痛 心绞痛 反常栓塞 器械错位 臂丛神经损伤	0% 24% 2% 1% 0% 3% 1%

DVT, 深静脉血栓形成; Tc99 MAA, 使用得99标记的白蛋白大聚集体测量分流; TIA, 短暂性脑缺血发作。

皮肤或颊粘膜（皮肤成形术）、鼻动脉栓塞和鼻腔闭合（称为Young手术）。对于HHT-相关鼻出血的急性或慢性治疗，尚无任何这些手术的对照或设计良好的比较研究。鼻内凝血治疗中度HHT相关鼻衄的病例系列和专家意见表明，大多数类型的鼻内凝血似乎是低风险操作，大多数患者有主观改善。

24  
2630  
e  
34

化学烧灼（例如AgNO<sub>3</sub>）和CO<sub>2</sub>激光凝固治疗的HHT结局似乎较差，术中出血风险较高。<sup>26</sup>在一项重度鼻衄患者的非对照回顾性病例系列中，报告了间隔皮肤成形术，以减少平均输血需求并改善主观质量。

但  
<  
50%的治疗患者<sup>35</sup>，并发症包括鼻内结痂和干燥。Young的程序已在一些小的严重鼻出血患者病例系列中显示，可导致鼻出血停止，并改善生活质量，但患者报告了慢性张口呼吸的副作用。

36  
e  
38

鼻动脉栓塞通常不适用于治疗慢性鼻衄，因为作用通常是短期的。<sup>39,40</sup>已经报告了不同物质的粘膜下或血管内鼻内注射，<sup>41,42</sup>通常可以减少鼻衄，但也有并发症的报告，如严重过敏反应和失明。<sup>42</sup>

专家小组一致认为，鉴于手术治疗慢性HHT相关鼻出血的学习曲线，具有HHT相关鼻出血专业知识的外科医生参与可增加适当选择治疗的可能性并改善治疗结局。专家小组还同意，这适用于HHT患者鼻出血以外适应症鼻部手术。

已经报告了HHT-相关鼻衄的几种药物治疗，但没有设计良好的研究支持其有效性，并且大多数研究受到缺乏经验证的敏感结局指标的限制。一项阴性、随机、安慰剂对照、双盲雌激素试验<sup>43</sup>和另一项氨甲环酸试验<sup>44</sup>其中研究者无法证明血红蛋白的显著改善（主要结局），但确实证明了主观鼻衄的显著改善（次要结局）。

44

尽管鼻腔填塞通常用于控制急性出血，但尚无针对急性鼻衄一线治疗的精心设计的研 究。然而，鼻内毛细血管扩张剂脆弱，因此取出填塞物可能导致再出血。可通过无损伤包装将其降至最低

例如，使用润滑或气动包装，后者允许以指定尺寸插入和取出包装。低压气动填塞还可最大限度地减少粘膜缺血性损伤。栓塞的两个非对照病例系列，<sup>40</sup>

<sup>45</sup>在填塞后仍有重度持续鼻出血的患者中，报告了极佳的即刻成功率（80%）

但存在早期鼻衄复发和严重手术并发症（卒中、组织坏死）风险。

专家小组还讨论了HHT患者有抗血小板或抗凝治疗指征时的管理。目前尚无关于HHT患者使用抗凝剂的已发表研究，但专家经验显示了广泛的结局，一些HHT患者可耐受抗凝剂，而其他HHT患者发生危及生命的出血。

表5遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)的胃肠道(GI)出血治疗试验

研究	受试者	平均(范围)无HHT年龄	干预	随访%	平均随访时间(月)	治疗后结局	手术并发症	并发症发生率
Bown et al / 1985 <sup>109</sup> Case	18例，重度GI出血，输血依赖性	8/18 62(42-60)	2个APC	100%	14	减少输血无进一步输血	穿孔	0%
Gostout et al / 1988 <sup>111</sup> Case series	93，重度GI出血，输血依赖性	10/93 63	6次ND-YAG (平均7次治疗) 100%ND-YAG (2 e6)	100%	15	需要手术的复发减少输血	穿孔延迟出血 窦穿孔狭窄	3/93 (3%) 5/93 (5%)
Sargeant et al / 1993 <sup>110</sup> Case series	41例，重度GI出血，输血依赖性	9/41 66(55 e81)	100%ND-YAG (重复治疗)	100%	51	输血次数减少或稳定 治疗后e后平均在输血前e后平均输血减少治疗前e后平均输血量减少*		1/41 (2%) 2/41 (4%)
Van Cusem et al / 1990 <sup>106</sup> 安慰剂对照交叉试验	10例，VM引起的重度GI出血，输血依赖性	6/10 65	100%雌激素 + 缺诺酮 vs 安慰剂	100%	6	无进一步出血 给药前和给药后平均血红蛋白	死亡 (MI) 女性 化阴道出血 深静脉血栓	1/10 (10%) 1/10 (10%) ~10%
Longacre et al 2003 <sup>103</sup> 病例系列	43，HHT相关GI出血	43/43 57(33-73)	25/43 (58%) 药物治疗 19缺诺酮/缺诺酮 2达那克林 2氨基己酸	100%	18	蛋白		8.6 vs 9.9 p<0.0018

\*所有10例患者（HHT和非HHT）的平均值。  
APC: 氩离子凝固术; DVT, 深静脉血栓形成; MI, 心肌梗死; Nd-YAG: 掺钕钇铝石榴石激光。

## Recommendations

专家小组建议，医生建议 HHT 相关鼻出血患者使用湿化鼻粘膜的药物预防鼻出血。

证据等级：III级

推荐强度：弱一致性：94%

证据等级：III级

推荐强度：弱一致性：93%

专家小组建议，对于需要手术干预的 HHT 相关鼻出血，临床医生应考虑将鼻内凝血作为一线治疗选择。

临床考虑：应谨慎应用鼻内凝固，并经验丰富，以避免并发症，如中隔穿孔（通常导致鼻出血恶化），即使这意味着重复干预数次。如果复发性鼻内凝血效果不佳，鼻出血严重，则可考虑更多的侵入性操作，如中隔真皮成形术或 Young 术。

专家小组建议临床医生将伴有鼻出血且希望接受治疗的 HHT 患者转诊至具有 HHT 专业知识的耳鼻喉科医生进行评价和治疗。

证据等级：III级

推荐强度：弱一致性：87%

临床考虑：初级医生是护理 HHT 患者的关键因素，尤其是在紧急情况下。对于鼻出血问题严重到需要考虑治疗的患者，咨询具有 HHT 专业知识的耳鼻喉科医生应有助于指导这种终生罕见疾病的干预选择，以最大限度地提高有效性并降低风险。

专家小组建议，当考虑因鼻出血以外的原因进行鼻部手术时，患者和临床医生应咨询具有 HHT 相关鼻出血专业知识的耳鼻喉科医生。

证据等级：III级

推荐强度：弱一致性：100%

临床考虑：在 HHT 和需要手术的不相关 ENT 问题患者中，咨询具有 HHT 专业知识的耳鼻喉科医生应有助于指导手术干预，以尽量减少鼻出血恶化的风险。专家小组建议，需要干预的急性鼻衄的治疗包括使用不太可能导致取出时再出血的材料或产品进行填塞（例如，润滑的低压气动填塞）。临床考虑因素：为了进行无创包装，临床医生可以润滑包装或使用气动包装，允许以回缩尺寸插入和取出包装。使用气动填充物时，最好采用低压填充物。该建议专门针对医生进行的鼻腔填塞，尽管专家小组意识到患者经常选择自我填塞鼻腔。

证据等级：III级

推荐强度：弱一致性：93%

专家小组建议 HHT 相关鼻衄不是抗凝/抗血小板治疗的绝对禁忌症。抗凝/抗血小板治疗可增加鼻出血风险，应根据个体患者风险和获益决定是否使用这些药物。

证据等级：III级

推荐强度：强一致性：100%

临床考虑：HHT 相关鼻衄很少（如果有）会导致猝死，而使用抗凝剂/抗血小板药物可预防灾难性或危及生命的事件。在大多数已排除危及生命的出血内脏来源（即显著 PAVM 和 CVM）的 HHT 患者中，如有指征，可考虑进行抗凝试验。在开始抗凝治疗前，应考虑转诊至具有 HHT 专业知识的耳鼻喉科医生，以在发生灾难性出血事件时制定既往治疗计划，并考虑预防性外科手术。

证

## 脑血管畸形

## 定义

术语 CVM 是指根据形态学分类的各种血管异常，包括：(1) 动静脉畸形 (CAVM)（包括测量的 microAVM）

< 1 cm）；(2) 海绵状血管畸形；(3) 静脉血管瘤/发育性静脉异常 (DVA)；(4) 毛细血管扩张、毛细血管扩大；(5) Galen 静脉

畸形；(6) 高流量软脑膜瘘（动静脉瘘 [AVF]）；(7) 混合性畸形。<sup>46</sup>所有这些类型的 CVM 均可见于 HHT 患者，但通常 HHT 与 CAVM、AVF、微小 AVM 和毛细血管扩张相关。<sup>47</sup>

背

## 景

大约 23% 的 HHT 患者携带 CVM。<sup>48e50</sup>在 HHT 中筛查 CVM 的依据是筛查将在出现危及生命或使人衰弱的并发症之前检测出可治疗的 CVM。因此，我们审查了关于 CVM 并发症、筛查试验的性能和 CVM 治疗有效性的证据。鉴于 HHT 相关 CVM 的罕见性，综述的大多数证据与更常见的散发性 CVM 相关。

在 HHT 中，CVM 的出血风险回顾性估计为每年  $\approx 0.5\%$ <sup>51</sup>，但没有前瞻性自然病程研究。在较大的散发性系列中

表6遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 中肝血管畸形 (VM) 的筛查研究

研究	编号	人群	HHT%	研究类型	测试	肝脏 VM 的结果	肝脏 VM 异常的频率	检测到的肝脏 VM 患病率	金标准
Memeo et al 2005 <sup>112</sup>	105	HHT, 连续患者	100%	筛选期描述	CT	毛细血管扩张 CVM AV 分流 AP 分流 AV&AP 分流 灌注 abN PHT	50/78 (64%) 20/78 (26%) 40/78 (51%) 16/78 (21%) 22/78 (28%) 46/78 (59%) 46/78 (59%)	78/100 (78%)	No
Ravard et al 2004 <sup>113</sup>	24 24	HHT, 连续患者对照	100%	筛选期描述 比较的	CT	扩张 HA 毛细血管扩张 AV 分流 AP 分流	16/16 (100%) 12/16 (75%) 5/16 (31%) 3/16 (19%)	16/24 (67%)	No
Buscarini et al 2004 <sup>114</sup>	346	HHT, 成员 HHT 家族	221 (64%)	筛选期描述	多普勒超声	轻度 中度 重度	11/92 (12%) 70/92 (76%) 11/92 (12%)	92/221 (41%)	No
Buscarini 等 1997 <sup>115</sup>	73	HHT, 一个家族	40 (55%)	筛选期描述	多普勒超声	轻度 中度 重度	3/13 (23%) 3/13 (23%) 7/13 (46%)	13/40 (32%)	血管内给药 12/13
Ocran et al 2004 <sup>116</sup>	22	HHT 连续患者	100%	筛选期描述	多普勒超声	扩张 HA HA 内扩张 AV 分流	14/16 (88%) 15/16 (94%) 16/16 (100%)	16/22 (73%)	No

临床肝脏 VM，具有肝脏 VM 临床体征或症状的患者。

abN, 异常；AP, 动脉门静脉；AV, 动静脉；CVM, 融合性血管畸形；HA, 肝动脉；PHT, 门静脉高压；PV, 门脉；US, 超声检查。

表7治疗遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 中肝血管畸形 (VM) 的病例系列

研究	No	临床类型	治疗	中位随访时间 (月)	治疗结局	结局的频率	并发症	并发症频率
Lerut et al 2006 <sup>127</sup>	40	14 HF 12 BIL 5 PHT 6 HF + BIL 2 HF + PHT 1 HF + PHT + BIL	反式	58	5年生存率 HF 改善 HF 稳定 仅 HF 死亡 BIL +/HF死亡 PHT +/HF死亡	83% 18/24 (75%) 5/24 (21%) 1/24 (4%) 4/18 (22%) 3/8 (38%)	术中出血* GI 出血* CHF* 急性排斥反应* 慢性排斥反应* 移植失败*  大脑出血* PAVM 出血* 非致死性并发症 肝坏死* 胆管炎/胆囊炎*	1/40 (3%) 1/40 (3%) 1/40 (3%) 1/40 (3%) 1/40 (3%) 1/40 (3%)  1/40 (3%) 1/40 (3%) 24/40 (60%) 1/15 (7%) 3/15 (20%)
Chavan et al 2004 <sup>125</sup>	15	11 HF 5起窃血 4 PHT	分期 HA 栓塞	28	存活 存活 HF HF 改善 活盗 盗血改善 存活的 PHT PHT 改善	11/15 (73%) 10/11 (91%) 10/11 (91%) 5/5 (100%) 5/5 (100%) 2/4 (50%) 2/4 (50%)		
Azoulay 等 2002 <sup>126</sup>	6	3 BIL 2 PHT 1 HF + BIL	移植	57	存活 存活 BIL 存活的 PHT HF + BIL存活	4/6 (67%) 3/3 (100%) 1/2 (50%) 0/1 (0%)	GI 出血* 腹膜炎*	1/6 (17%) 1/6 (17%)

\*导致死亡。

CHF, 充血性心力衰竭; GI, 胃肠道; HA, 肝动脉; HF, 高输出量性心力衰竭; PAVM, 肺动静脉畸形; PHT, 门静脉高压; BIL, 胆道。

CAVM, 52年破裂率为 2 e4%/年。<sup>52</sup>根据病例系列, CAVM和 AVF 似乎具有更具侵袭性的自然史, 而海绵状畸形 (CM)、毛细血管扩张和 DVA 也报告发生在 HHT 中。<sup>49</sup>似乎具有更良性的自然史。<sup>1248515354</sup>有几个病例系列和报告显示儿童期发生 CVM 和脊髓 AVF 的灾难性出血后遗症。<sup>5055e58</sup>很少报告 CVM 自发消退。<sup>5960</sup>

HHT CVM 的典型成像特征包括存在多个皮质、微 AVM 或 AVF, 其携带单支供血动脉和单支引流静脉。<sup>125354</sup>导管血管造影术仍然是诊断大多数类型 CVM 的“金标准”, 但存在 0.5% 的永久性卒中风险。<sup>61</sup>MRI 被认为是筛查 CVM 的安全、非侵入性方式, 但不幸的是, 没有筛查研究评估其在 HHT 中的性能。非 HHT CVM 的 MRI 筛查研究受到样本量小、回顾性设计和对临床状态不设限的限制, 但提示中至大型 CVM 的灵敏度为 80 e95%。<sup>62e64</sup>MRI 检测微小 AVM 的灵敏度较低,<sup>64</sup>但增加了对比增强 (钆用于 > 2 岁的患者)

对 MRI 序列增加了对 microAVM 的敏感性。以下纳入旨在检测血液制品的序列 (目前为梯度回波序列) 也增加了 MRI 对微 AVM 和无症状性出血体征的灵敏度。<sup>55</sup>当遇到其他类型的 CVM 时, 可能会出现“假阳性”结果, 包括具有有利自然史的毛细血管扩张<sup>49</sup>, 不需要进一步侵入性成像。经颅多普勒超声 (US) 也被用于筛查 CVM,<sup>6566</sup>报告对中至大尺寸 CVM 的灵敏度为 80%, 但研究受到样本量和设计的限制。在初始阴性研究后, 不存在随访筛查的证据, 因为没有证据表明 HHT 成人患者发生新的 CVM。

MRI 提供了一种相对安全、敏感的检测方式来识别儿童的 CVM。<sup>67</sup>虽然 MRI 本身几乎没有风险, 但专家小组承认诊断程序中与儿童镇静/麻醉相关的风险。最值得关注的是呼吸抑制风险, 但应通过适当的心肺监测将其降至最低。否

目前有证据建议在儿童期初始阴性研究后进行随访筛选, 但应考虑在儿童期初始阴性 MRI 后进行一次成年期 MRI。

专家小组一致认为需要 CVM 闭塞以有效消除未来的出血风险。尽管治疗可大大降低脑出血的相对风险 (RR), 但手术风险显著。尚无关于任何形式的 CVM 治疗在 HHT 患者中的疗效或安全性的已发表研究。但几个大病例

非 HHT CAVM 的栓塞、显微外科手术和立体定向放射系列 (> 200 例患者, 大部分为单中心) 显示了每种模式的广泛有效性。<sup>49545668e78</sup>

基于此以及专家经验, 专家小组一致认为有效的治疗策略包括栓塞、显微外科手术和立体定向放射, 或这些方法的组合。由于 CVM 的罕见性和治疗的相关风险, 专家小组同意应以个体化方式管理每个病例, 并且应在所有治疗方式均具有丰富经验和专业知识的中心进行关于侵入性检测和治疗的决策。尽管根据这些病例的管理专业知识, 没有关于结局差异的证据, 专家小组同意具有 HHT 相关 CVM 经验的中心将更多地了解与 HHT 患者护理相关的重要问题, 并可能获得更好的手术和其他程序结局。

CVM 发生在 HHT 婴儿和儿童中。<sup>124750577980</sup>在 6 岁之前, 这些畸形往往是高流量软脑膜瘘 (脑或脊髓 AVF)。<sup>47</sup>专家意见是, 这些畸形的自然史比病灶型 CAVM 更具侵袭性。因此, 当由具备这些技术经验的神经血管中心对儿童进行栓塞或显微外科闭塞治疗时, 这些高流量软脑膜瘘可能会有显著获益。<sup>12477980</sup>

没有证据指导妊娠和分娩期间 CVM 的管理, 因为没有关于妊娠和分娩期间 CVM 并发症或治疗风险的良好证据。

## Recommendations

专家小组建议临床医生对可能或明确患有 HHT 的成年患者进行 CVM 筛查。临床考虑：分歧主要是由于缺乏无症状 CVM 治疗 HHT 的有效性证据，因此缺乏筛查获益的证据。

证据等级：III级  
推荐强度：弱一致性：77%

关于筛选方法的细节在下一个建议中详细描述。在初始阴性研究后，无证据表明重复 MRI 筛查在成人中有任何作用。在仅“可能”诊断为 HHT 的患者中，检测到 CVM 的可能性较低，但如果不能从遗传学上排除 HHT 的诊断，则在这些患者中进行筛查可能是合理的。专家小组无法提出关于筛查脊髓 AVF 的建议，因为其罕见且缺乏证据。但是，如果考虑对 HHT 儿童进行脊髓 AVF 筛查，则适合进行脊柱矢状面 T2 MRI 扫描。

专家小组建议在可能或明确 HHT 的成人中使用 MRI 进行 CVM 筛查，使用有和无造影剂给药方案，并使用检测血液制品的序列，以使灵敏度最大化。

证据等级：III级  
推荐强度：弱一致性：100%

临床考虑因素：如果患者之前接受过栓塞，必须在磁共振检查之前确认弹簧圈与磁共振成像的兼容性。专家小组承认，成人筛查的最佳年龄仍然未知，但认为随着患者进入成年期，18岁是合适的。在成年期 MRI 结果为阴性的情况下，不建议进行进一步的筛查试验。在初始评估时进行 MRI 检测 HHT 的梗死和其他中枢神经系统并发症可能有额外的益处。

专家小组建议临床医生在首次筛查可能或明确患有 HHT 的儿童是否患有 CVM

证据等级：III级  
推荐强度：弱一致性：64%

出生后6个月（或诊断时）接受非增强 MRI 检查，并将所有 MRI 显示这些病变阳性的患者转诊至具有神经血管专业知识的中心，考虑侵入性检查和进一步治疗。

临床考虑：分歧主要是由于缺乏无症状 CVM 治疗 HHT 的有效性证据，因此缺乏筛查获益的证据，以及儿童筛查风险更大。

当在幼儿中使用镇静和麻醉进行 MR 筛查时，有必要在手术过程中监测心肺参数，并提供与手术室相同的护理标准。用于镇静/麻醉婴儿进行 MRI 的技术应根据当地的专业知识进行，并且在获得此类筛查试验时不会带来不必要的风险。MRI 通常计划在 HHT 诊断时进行，最好在 6 月龄前进行，此时风险/获益比最佳。

专家小组建议，出现继发于 CVM 的急性出血的成人应考虑在具有神经血管专业知识的中心进行确定性治疗。

证据等级：III级  
推荐强度：强一致性：94%  
证据等级：III级  
推荐强度：强一致性：84%

专家小组建议，所有其他 CVM 成人患者均转诊至具有神经血管专业知识的中心，考虑进行侵入性检测和个体化管理。

临床考虑：专家小组认识到，在 HHT 患者筛查期间发现的无症状 CVM 可能具有更有利的自然史。应对这些患者进行个体化管理。由于一些 CVM 可能具有有利的自然史，在进行侵入性成像（导管血管造影术）之前转诊到具有神经血管专业知识的中心可以最大限度地减少不必要的检查。

专家小组建议，疑似或确诊 HHT 的孕妇在妊娠期间携带无症状的 CAVM，将其 CAVM 的确定性治疗推迟到胎儿娩出后。专家小组建议，胎儿的分娩应遵循产科原则。

证据等级：III级  
推荐强度：弱一致性：80%

证

## 肺动静脉畸形

### 背景

PAVM 存在于 15 e50% 的 HHT 患者中，并且与危及生命的并发症相关，如前所述。<sup>8182</sup>对 HHT 患者进行 PAVM 筛查的依据是，筛查将在出现危及生命或使人衰弱的并发症之前检测可治疗的 PAVM。因此，我们审查了关于 PAVM 并发症、筛查试验性能和 PAVM 治疗有效性的证据。

在回顾性系列研究中，PAVM 已被证明与致残性和危及生命的并发症相关，如卒中、短暂性脑缺血发作 (TIA)、脑脓肿、大咯血和自发性血胸<sup>8183e86</sup>。假定神经系统并发症是通过 PAVM 的反常栓塞发生的，而出血性并发症是由于自发性 PAVM 破裂发生的。这些并发症已在大多数成人 HHT 患者中得到证实，但在儿童 HHT 系列中也得到证实，<sup>87</sup>尽管样本量较小。还有小系列报告了妊娠期间的这些相同并发症<sup>8889</sup>，专家小组同意妊娠期间的并发症风险似乎更高。

由于 PAVM 的临床症状和体征在并发症发生之前往往是不存在的，因此人们研究了许多筛查试验，包括测量肺内分流的生理学方法以及多种不同的成像方式。在一项比较研究中（表 3），搅拌盐水经胸对比超声心动图 (TTCE) 已被证明是高灵敏度<sup>82</sup>和低风险<sup>9091</sup>的最佳组合

与参考标准检查（CT 和肺血管造影）相比，HHT 成人中 PAVM 的筛查检查。尚未在 HHT 儿童中进行 PAVM 的比较筛查研究。

几项非对照系列研究<sup>838592e96</sup>显示栓塞有效且安全性良好，5e10 年随访期间仅发生罕见的 PAVM 相关并发症（表 4）。在短期内，这些研究显示了非常高的即刻技术成功率和显著的氧合改善（表 4）。栓塞后较长期，再灌注发生率高达 15%，小 PAVM 生长高达 18%（表 4），但临床并发症非常罕见。这些系列主要报告了供血动脉直径 ≥3 mm 的 PAVM 的治疗结局，尽管专家经验表明较小 PAVM (2e3 mm) 的栓塞具有相似的结局。成人大型 PAVM 的安全性和有效性<sup>97</sup>以及儿童 PAVM 的安全性和有效性<sup>87</sup>相似，但在 4 岁以下儿童中栓塞 PAVM 的经验很少。妊娠期间栓塞只有一个小的病例系列，<sup>98</sup>表明安全性合理。尽管根据 PAVM 栓塞的专业知识没有关于结局差异的证据，但是专家小组同意具有该手术经验的中心比没有经验的中心更可能具有更好的结局。

使用胸部 CT 描述了 PAVM 的长期随访。这允许在栓塞后 1 年通过动脉瘤囊的非退化  $\blacktriangledown$  检测再灌注，也可以检测小的残留 PAVM 的生长，这在 HHT 中很常见。<sup>85</sup>TTCE 已被证明在栓塞后没有用处，因为其在栓塞后  $\blacktriangledown$ 90% 的患者中保持阴性。<sup>99</sup>

## 建议

专家小组建议临床医生对所有可能或确诊 HHT 的患者进行 PAVM 筛查。

临床考虑：应在 HHT 初始临床评价时进行筛选。尽管在儿童中的证据较少，但专家小组将儿童纳入筛查建议，因为他们也有发生危及生命的并发症的风险，治疗似乎同样有效。

在初始筛选结果为阴性的患者中，应考虑在青春后期、妊娠后、计划妊娠前5年内以及此后每 5 e10 年进行一次重复筛选。

专家小组建议临床医生使用 TTCE 作为 PAVM 的初步筛查试验。

临床考虑：应由在 HHT 方面具有显著专业知识的临床医生进行筛查，通常在 HHT 卓越中心进行，以达到文献中报告的准确性和低风险。如果在左心房中检测到任何气泡，则认为 TTCE 为阳性。阳性筛查应通过非增强多探测器胸部 CT 和薄层（例如，1 e2 mm）重建进行确认。由于相关的辐射暴露，不建议将 CT 作为筛查试验，但可以考虑在没有 TTCE 专业知识的中心进行 PAVM 筛查。

在儿童中，应根据具体情况决定筛选检查的选择，但可能包括临床评价（发绀、呼吸困难、杵状指）、仰卧位和直立位脉搏血氧饱和度、胸片和/或TTCE。

专家小组建议临床医生使用经导管栓塞治疗PAVM。

临床考虑：该建议适用于所有患有 PAVM 的成人和患有症状性 PAVM 的儿童。应根据具体情况决定对无症状儿童（无呼吸困难、无运动不耐受、无生长延迟、无发绀或杵状指、无既往并发症）进行治疗。栓塞用 PAVM 的选择基于供血动脉直径，通常为 3 mm 或以上，尽管以供血动脉直径低至 2 mm 的 PAVM 为目标可能是适当的。

该手术应由在栓塞 PAVM 方面具有丰富专业知识的临床医生进行，通常在 HHT 卓越中心进行，以达到文献中报告的有效性和低风险。当在罕见或高风险情况下考虑栓塞时，这尤其相关，例如妊娠期间和轻度 e 中度肺高血压患者。专家小组同意，除了在栓塞专业知识不可用的中心治疗危及生命的出血外，PAVM 的外科治疗没有任何作用。

专家小组建议临床医生对记录有 PAVM 的患者（治疗或未治疗）提供以下长期建议：

1. 有菌血症风险的手术的抗生素预防
2. 当有静脉通路时，应格外小心，避免静脉内空气进入
3. 避免 SCUBA 潜水

临床考虑：建议患有 PAVM 的患者进行菌血症手术时预防性使用抗生素的依据是：脑脓肿在这些患者中很常见（在 PAVM 诊断前为10%），脑脓肿在这些患者中主要是菌血症手术的并发症，脑脓肿的发病率和死亡率相当高，并且这种预防措施的风险较低。抗生素的选择应遵循美国心脏协会细菌性心内膜炎预防指南。同样，建议小心避免静脉内气泡，以防止脑内空气栓塞，这可能包括在线过滤器。仅有避免 SCUBA 潜水的理论论据表明，PAVM 患者减压并发症的风险可能增加。

无论 PAVM 的尺寸如何，即使在治疗 PAVM 后，也应终生遵循这些注意事项。在未排除 PAVM 或怀疑显微镜下 PAVM（例如，TTCE检测到但 CT 检测不到）的 HHT 患者中也应考虑这些预防措施。

专家小组建议临床医生对患有 PAVM 的患者进行长期随访，以检测未经治疗的 PAVM 的生长，以及接受治疗的 PAVM 的再灌注。

临床考虑因素：随访允许识别再灌注的栓塞 PAVM 和生长到足以考虑栓塞的其他 PAVM。多排螺旋 CT 联合薄层重建（1 e2 mm）应在栓塞后 6 e12 个月内进行，然后在栓塞后约每3年进行一次。

对于仅有较小的未经治疗的 PAVM 的患者和疑似显微镜下 PAVM 的患者（例如，在 TTCE 上检测到，但在 CT 上检测不到），应根据具体情况（大约每 1 e5 年一次）使用CT（如上所述）确定随访期，并考虑限制辐射暴露。

证

证据等级：III级

推荐强度：强一致性：96%

证据等级：II级

推荐强度：弱一致性：96%

证据等级：II级

推荐强度：强一致性：96%

证据等级：III级

推荐强度：弱一致性：87%

证据等级：II级

推荐强度：强一致性：100%

## 胃肠出血

## 背景

尽管80%的 HHT 患者在内镜或胶囊检查时有胃或小肠毛细血管扩张<sup>100</sup>，但只有 25 e30% 的患者会发生症状性 GI 出血<sup>12101102</sup>，通常在50或60岁时才出现。患者很少在40岁之前发生显著 GI 出血。<sup>12101102</sup>女性患者的 GI 出血比例为2 e3:1。<sup>103104</sup>

HHT 和 GI 出血患者可能有症状，也可能没有症状，因为出血通常是缓慢、慢性和间歇性的，通常没有明显的黑便。患者通常很少有症状，直到贫血。在重度病例中，HHT GI出血会导致发病、输血依赖性和死亡率增加。<sup>103</sup>HHT GI出血的严重程度通常基于贫血的严重程度。在 HHT 患者中，胃和十二指肠毛细血管扩张比结肠毛细血管扩张更常见，并且更容易导致总体 GI 出血和慢性贫血。<sup>105</sup>

目前，内镜评价被认为是评价 HHT 患者 GI 出血的金标准试验。尽管大多数 HHT 患者会出现 GI 毛细血管扩张，但在贫血或缺铁患者中使用内镜评价。胃和十二指肠的存在和数量

已证明扩张可预测空肠毛细血管扩张的存在和数量，<sup>104</sup>因此，出于诊断目的，食管胃十二指肠镜检查在大多数情况下是充分的。

HHT 中 GI 出血的管理包括治疗铁缺乏/贫血和减少 GI 出血的治疗。贫血和铁缺乏的治疗包括积极的铁替代治疗和必要时的输血。目前还没有关于 HHT 患者的铁替代治疗的研究，但专家认为口服补铁对于某些患者可能是足够的，尽管在更严重的病例中可能需要考虑静脉补铁。尚无促红细胞生成素治疗 HHT 的研究，但有时在严重病例中考虑与铁联合使用，试图加速贫血的治疗。

目前减少 HHT 慢性 GI 出血的治疗选择包括激素治疗（雌激素/孕激素制剂或达那克林）、抗凝药（氨基己酸或氨甲环酸）、其他仅作为孤立病例报告的药物（他莫昔芬、干扰素、沙利度胺和西罗莫司）和内镜治疗。一项小型双盲、安慰剂对照、交叉试验<sup>106</sup>（表5）在10例输血依赖性重度 GI 出血患者中比较了联合激素治疗（炔雌醇0.05 mg + 炔诺酮1 mg）与安慰剂，各治疗6个月。6例 HHT 患者中的5例在接受治疗期间未再发生 GI 出血，

并且,在整个组中,输血需求显著下降。在43例伴有GI出血的HHT患者的回顾性病例系列中<sup>103</sup>,接受药物治疗(19例接受炔雌醇/炔诺酮,2例接受达那克林,2例接受氨基己酸)的23

例患者的中位血红蛋白显著改善(8.6至9.8 mg/dL,  $p < 0.0018$ )。虽然只有其他单个病例报告<sup>107</sup>达那克林治疗HHT GI出血,但在男性患者中,它可能是雌激素/孕酮治疗的合理替代,因为它没有女性化作用。仅有个体病例报告证据表明抗凝药物可治疗HHT相关GI出血<sup>108</sup>,但有专家经验表明对这些患者有益。总体而言,考虑到潜在的副作用,尚无充分证据推荐将任何药物治疗作为这些患者的一线治疗;但是,当铁替代治疗不足以控制贫血时,这些药物可能发挥作用。小病例系列(表5)和专家经验表明,使用氩等离子体凝固(APC)或ND-YAG激光的局部内镜治疗可能有益于减少HHT相关GI出血。在重复ND-YAG治疗的三个小病例系列<sup>109e111</sup>中,超过50%的患者输血需求下降。专家小组一致认为,尽管报告的系列主要是使用ND-YAG

激光、APC是目前可用的最有效的内镜治疗方法。总体而言,尚无充分证据推荐内镜治疗作为HHT相关GI出血的一线治疗;然而,当铁替代治疗不足以控制贫血时,内镜治疗可能发挥作用。没有证据或经验支持结肠毛细血管扩张烧灼术或手术或经导管栓塞治疗常规治疗HHT相关GI出血。尽管根据HHT中GI出血的内镜治疗专业知识,没有关于结果差异的证据,但专家小组同意,具有HHT相关GI出血经验的临床医生将更好地准备何时治疗HHT中的GI毛细血管扩张症,并可能在这些手术中获得更好的结果。

没有证据表明HHT相关GI出血患者改变营养或生活方式或幽门螺杆菌筛查有任何益处。伴有GI出血的HHT患者应避免使用抗凝剂和改变血小板功能的药物。然而,当其他合并症需要使用这些药物时,专家经验是这些药物通常可以耐受,特别是当剂量保持尽可能低时。

## 建议

专家小组建议,所有35岁以上的患者应每年测量一次血红蛋白或红细胞压积水平,因为随着年龄增长,显著GI出血的风险增加。在贫血与鼻出血不成比例的患者中应进行定向内镜评价。专家小组建议在无贫血证据的HHT患者中不要进行GI内镜检查。

临床考虑:应由家庭医生进行血红蛋白和铁蛋白的血液检查,作为年度体格检查的一部分。首选35岁,因为很少有人会在40岁之前开始出现GI出血问题,这允许测量基线血红蛋白以跟踪GI损失。年龄超过50岁的患者,尤其是女性,发生HHT相关GI出血的风险更高。值得注意的是,由于吞咽鼻出血的GI转运,粪便隐血试验可能为假阳性,因此该试验无用。在疑似GI出血的HHT患者中,专家小组建议将上消化道内镜检查作为首选诊断试验。HHT相关GI出血的诊断是在存在贫血和特征性GI毛细血管扩张的内镜可视化结合临床判断的情况下进行的。

临床考虑:伴有贫血的HHT患者应转诊至具有HHT专业知识的临床医生进行内镜可视化,以确定其GI出血的来源。由于大多数出血发生在胃和近端小肠,上消化道内镜检查通常是足以诊断上消化道毛细血管扩张。临床医生必须意识到,特征性GI毛细血管扩张的存在并不一定表明它们是贫血或GI出血的来源,也不排除其他出血来源。当上消化道和下消化道内镜的直接内镜可视化不能充分解释贫血时,可以考虑无线胶囊式内镜。

在HHT中,GI毛细血管扩张引起大量急性GI出血并不常见。因此,在伴有急性GI出血的HHT患者中,应首先考虑非HHT患者的其他原因。

专家小组建议口服和/或静脉补铁作为继发于HHT相关毛细血管扩张的轻度贫血和慢性出血的一线治疗。

临床考虑:为了补充贮存铁,只要剂量充足,临床医生可以选择患者耐受性最好的口服铁制剂。患者通常需要6 e12个月,例如富马酸亚铁300 mg每日一次,但根据患者的血红蛋白和铁蛋白反应调整剂量和持续时间。如果一种口服铁制剂不耐受,则应考虑尝试另一种口服铁制剂。如果口服补铁不足或不能耐受,那么接下来应考虑静脉补铁,最好是蔗糖铁。应定期监测血红蛋白和铁蛋白水平,频率取决于贫血的严重程度,直至贫血和铁缺乏均消退。一些患者可能需要长期或终生补铁。如果考虑使用促红细胞生成素进行额外治疗,由于促红细胞生成素存在血栓形成风险,应在治疗开始前筛查患者并治疗PAVM。

专家小组建议不要在局部内镜治疗中多次尝试,因为不良事件的附加风险没有相应的受益。

临床考虑:对补铁无反应的HHT贫血患者应转诊至具有内镜治疗HHT患者专业知识的临床医生处,考虑一次或两次尝试局部烧灼可见的毛细血管扩张。当使用APC和具有相关经验的内镜医师进行时,这最有可能是有益的。由于大多数出血发生在胃和近端小肠,在上消化道内镜检查期间进行烧灼最有可能是有益的。如果初始内镜烧灼术对特定患者无益,进一步多次尝试内镜烧灼GI毛细血管扩张不太可能有益,但会使患者暴露于不必要的风险中。专业内镜检查(如肠镜检查)或在手术期间进行内镜检查并不常规用于治疗HHT相关出血,但在考虑治疗更远端病变的情况下(十二指肠远端和回肠末端近端)可以考虑。

专家小组建议临床医生在选定的HHT患者中考虑全身激素或抗纤溶治疗,以限制持续的GI失血。

临床考虑:当口服和/或

静脉补铁,则临床医生应考虑对无禁忌症的患者进行激素治疗或抗纤溶治疗。基于一项研究<sup>106</sup>,HHT激素治疗的常用剂量为每日炔雌醇0.050 mg和炔诺酮1 mg。

应答者口服达那克林200 mg,每日2次,共6周,随后每日200 mg,可能是男性有益的替代方案,副作用较少。另一种替代方案是使用氨基己酸或氨甲环酸进行抗纤溶治疗。氨基己酸通常以500 mg口服,每日4次开始,最多增加至2500 mg口服,每日4次(10 g/日)。氨甲环酸的起始剂量通常为500 mg口服,每8 e12 h一次,然后增加至1 e1.5 g口服,每8 e12 h一次。考虑到血栓形成风险,应在开始这些全身性治疗之前对患者进行PAVM筛查和治疗。

证

据等级: III级

推荐强度: 强一致性: 89%

证据等级: III级

推荐强度: 强一致性: 90%

证据等级: III级

推荐强度: 弱一致性: 97%

证据等级: III级

推荐强度: 弱一致性: 90%

证据等级: III级

推荐强度: 弱一致性: 100%

## 肝脏血管畸形

## 背景

尽管最近发表了关于 HHT 中肝脏 VM 诊断和管理的共识指南<sup>4</sup>，但为了保持一致，我们选择将该主题纳入本指南中。因此，我们遵循与 HHT 其他方面相同的肝脏 VM 指南过程，并审查了关于 HHT 中肝脏 VM 诊断和治疗的证据。本指南中报告的肝脏 VM 建议与既往指南无显著差异。<sup>4</sup>

32 e78% 的 HHT 患者存在肝脏 VM<sup>112e116</sup> (表6)。尽管没有关于 HHT 患者肝 VM 的已发表自然病程数据，但似乎只有约8%的 HHT 和肝 VM 患者出现症状<sup>114117</sup>。肝 VM 的临床表现包括高输出量性心力衰竭、门静脉高压和胆管坏死<sup>118</sup>。

对于有提示肝脏 VM 症状的患者，<sup>118</sup>确定肝脏 VM 的诊断对于治疗和预后非常重要。肝脏 VM 的诊断也可能有助于 HHT 的临床诊断，因为内脏受累是临床诊断标准之一。<sup>11</sup>已经报告并研究了几种不同的成像模式用于 HHT 肝脏 VM 的筛查和诊断。从侵入性最小到侵入性最大，这些检查包括多普勒超声、MRI、三期螺旋 CT 和肠系膜血管造影。多普勒超声是侵入性最小的检查，不需要造影剂，并且与手术并发症无关。MRI 的经验很少，这确实需要给予 MR 造影剂，但不涉及辐射暴露。CT 与辐射暴露和造影剂过敏风险相关。传统上，肠系膜导管血管造影术被认为是诊断金标准，但侵入性最大，很少使用。

在 HHT 患者的几个小病例系列中已经描述了典型的血管造影结果<sup>119e121</sup>，包括毛细血管扩张、持续性 VM、肝动脉扩张和分流（人工门静脉、动静脉和/或门脉静脉）。三期 CT 结果的描述相似。<sup>112113117</sup>在 HHT 患者中进行的多普勒 US 的几个病例系列已经证明了肝动脉扩张、肝动脉血流升高和

肝内富血供。<sup>11311411612123</sup>尚无设计良好的研究报告这些检测的灵敏度和特异性，但多普勒 US 的阳性预测值接近 100%。<sup>115</sup>

<sup>123</sup>HHT 患者的筛查研究 (表6) 报告肝脏 VM 的患病率为 32 e 多普勒 US 为 72%<sup>114</sup>和三期 CT 为 78%。<sup>112113</sup>这些研究均不是统一进行的诊断金标准 (血管造影)；然而，这些患病率均远高于症状发生率 (8%)，表明这些检查敏感。尚无儿童筛查研究。

肝活检组织的组织学诊断虽然具有相当的特征性，但<sup>118</sup>是不必要的，因为其具有典型的成像结果，并且在肝 VM 患者中存在风险。局灶性结节性增生在 HHT 患者中的发生率高于一般人群<sup>124</sup>，但无需活检即可通过影像学诊断。

有3个治疗肝 VM、特殊肝动脉栓塞和肝移植的非对照病例系列 (表7)。肝动脉栓塞的目的是通过栓塞肝动脉的分支来减少动静脉或动脉门静脉分流。栓塞似乎可有效改善与高输出量性心力衰竭和肠系膜盗血综合征相关的症状<sup>125</sup>；但是，该作用是一过性的，症状通常会复发。更重要的是，导致移植或死亡的缺血性并发症 (缺血性胆管炎、缺血性胆囊炎和/或肝坏死) 发生在 30% 的治疗病例中，包括 50% 的治疗门静脉高压症病例。<sup>125</sup>有栓塞的 2 年生存率为 73%。专家小组一致认为，栓塞后缺血的风险可能在具有肝脏 VM 的胆道表现的患者中最大。肝移植后，大多数患者的症状消退。<sup>126127</sup>肝移植与高输血需求、住院时间延长和相对较高的术后并发症发生率相关。然而，较大型研究<sup>127</sup>中报告的 5 年生存率为 83%，优于肝移植的总生存率。

## 建议

专家小组建议，在 HHT 和肝酶异常和/或提示肝脏 VM 并发症的临床表现的患者中：

- < 高输出量性心力衰竭 (劳力性呼吸困难、端坐呼吸、水肿)
- < 门静脉高压 (静脉曲张出血、腹水)
- < 胆道 (黄疸、发热、腹痛)
- < 门体分流性脑病
- < 盗血综合征 (肠缺血)
- < 应提供多普勒 US 或 CT 作为基线检查，以确认肝脏 VM

临床考虑：在有症状的患者中确诊肝脏 VM 将有助于防止误诊，并允许临床医生提供适当的治疗和随访。多普勒 US 或 CT 扫描均可用于确诊，尽管多普勒 US 的风险较低。在缺乏多普勒 US 诊断肝 VM 专业知识的中心，三期螺旋 CT 可能是适当的。此外，根据症状的严重程度和临床表现的类型，可以进行侵入性更强的检测。例如，在相关心力衰竭患者中，通过测量心脏指数和肺压进行右心导管插入术有助于指导治疗和建立基线值。在有心力衰竭与门静脉高压症状的患者中，通过测量肝静脉压力梯度进行肝静脉导管插入术可指导治疗。对于腹痛提示肠系膜缺血的患者，血管造影可明确诊断。

为了明确 HHT 的诊断，专家小组建议对符合 1 或 2 项 HHT 诊断标准且基因检测结果不确定或不可用的患者使用多普勒 US 进行肝脏 VM 筛查

临床考虑：建议筛查肝 VM 以明确 HHT 诊断的依据是内脏受累是 HHT 的诊断标准之一，因此在可能患有 HHT 的患者中发现肝 VM 有助于进一步明确 HHT 的诊断。在进行筛查时，建议使用侵入性最小的检测进行筛查，例如多普勒 US。在缺乏肝脏 VM 多普勒 US 专业知识的情况下，可采用三期 CT 诊断肝脏 VM。

专家小组建议，任何确诊或疑似 HHT 患者均应避免进行肝活检。

临床考虑：不建议使用肝活检诊断肝 VM 的依据是通过影像学检查确诊，而活检使患者暴露于不必要的出血风险。

证

据等级：III级

推荐强度：强一致性：83%

证据等级：III级

推荐强度：强一致性：78%

证据等级：III级

推荐强度：强一致性：97%

续

续

专家小组建议, 肝 VM 患者应避免肝动脉栓塞, 因为这只是一种与显著发病率和死亡率相关的暂时性手术  
临床考虑: 鉴于栓塞后坏死和死亡的风险升高, 该手术不应被视为一线治疗选择。对于某些患者, 临床医生考虑肝动脉栓塞可能是合理的, 例如最佳药物治疗无效、没有胆道缺血或门静脉分流且不是移植候选者的心力衰竭患者。栓塞和移植的风险和受益应基于分流类型、临床综合征、患者特征和患者偏好个体化考虑。

专家小组建议, 对于出现以下情况的肝 VM 患者, 应考虑转诊接受肝移植:

- < 缺血性胆管坏死
- < 难治性心力衰竭
- < 难治性门静脉高压症

临床考虑: 由于肝移植治疗肝 VM 具有良好的生存率, 对于药物治疗无效的肝 VM 严重并发症患者是一种合理的选择。发生胆管坏死的患者死亡率最高, 尤其是在心力衰竭背景下发生的患者, 因此应优先进行肝移植, 类似于发生胆管坏死的移植后患者。

证据等级: III级

推荐强度: 强一致性: 94%

证据等级: III级

推荐强度: 强一致性: 94%

## 作者单位

<sup>1</sup>Division of Respiriology, Department of Medicine, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>2</sup>Li Ka Shing Knowledge Institute, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>3</sup>Department of Medicine, Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>4</sup>美国康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学医学院内科消化疾病科

<sup>5</sup>University of the Saarland, Medical Faculty, Homburg/Saar, Germany <sup>6</sup>Department of Otorhinolaryngology, Holweide Hospital, Hospitals of the City of Cologne, Cologne, Germany

<sup>7</sup>Department of Radiology, University of Utah, Salt Lake City, Utah

<sup>8</sup>美国康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学医学院消化疾病科

<sup>9</sup>Department of Surgery, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>10</sup>Dept of Otolaryngology/Head&Neck Surgery, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

<sup>11</sup>UO di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Maggiore, Crema, Italy

<sup>12</sup>Portland VA Medical Center, HHT Center of Excellence, Dotter Interventional Institute, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA

<sup>13</sup>University of Lyon, Hospices Civils de Lyon, National reference center for rare pulmonary diseases, Lyon, France

<sup>14</sup>Department of Genetics, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, 美国宾夕法尼亚州

<sup>15</sup>Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, USA

<sup>16</sup>National Human Genome Research Institute, NIH, Bethesda, Maryland, USA <sup>17</sup>Ontario Newborn Screening Program and Regional Genetics Program, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, ON, Canada

<sup>18</sup>Massachusetts General Hospital Gastrointestinal Unit, Boston, Massachusetts, USA

<sup>19</sup>St Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands

<sup>20</sup>Interventional Neuroradiology, Hôpital de Bicêtre, Paris, France

<sup>21</sup>美国密苏里州圣路易斯华盛顿大学医学院耳鼻喉科-头颈外科

<sup>22</sup>美国密苏里州圣路易斯华盛顿大学医学院放射科

<sup>23</sup>National Reference Center for HHT Disease, Hôtel Dieu Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

<sup>24</sup>SE Scotland Genetic Service, Western General Hospital, Edinburgh, Scotland

<sup>25</sup>University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

<sup>26</sup>Department of Surgery, St Vincent's Medical Center, Bridgeport, Connecticut, USA

<sup>27</sup>Department of Internal Medicine and Public Health, University of Bari, Bari, Italy

<sup>28</sup>Mayo Clinic Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Rochester, MN, USA

<sup>29</sup>Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

<sup>30</sup>Division of Neurosurgery, Krembil Neuroscience Centre, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

<sup>31</sup>美国康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学医学院耶鲁血管畸形中心

<sup>32</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, 美国康涅狄格州

<sup>33</sup>Servicio de Medicina Interna, Unidad HHT, Hospital Sierrallana (Servicio C 'antabro de Salud) , Torrelavega (Cantabria) , Spain

致谢非常感谢在不同阶段为 HHT 指南做出贡献的以下人员: Marianne Clancy MPA、Justine Cohen-Silver MD MSc、Sharon Straus MD MSc、Dave Davis MD、Mary Eilyn Parker RN、Ana Carvalho、Joyce Fenuta RN BScN MHS、Beth Plahn RN MHA、David Stoner BS RPh、

Keith Williams、Cheryl Wilson MA MS、Jane ETumpson MAT MBA、Samir Gupta MD MSc、Kevin Sanders MD MSc、Anna R. Gagliardi PhD、Andrew Worster MD 和 Denise Feig MD MSc。

资助 John Abele 代表 Argosy 基金会、HHT 基金会国际公司、加拿大卫生研究院、圣米高医院医学部。MEF 的资金支持: Nelson Arthur Hyland Foundation, Li Ka Shing Knowledge Institute of St Michael's Hospital。

竞争利益 VP 因参加 HHT 指南会议而获得酬金。DP 获得了 EtheK FDonahue 基金会的资助 (已完成), 用于研究 HHT 的激素治疗。

贡献者所有作者均参与了指南制定和生成的手稿。

来源和同行评议未委托; 外部同行评议。

## 参考文献

1. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. 遗传性出血性毛细血管扩张症: 一项基于人群的丹麦患者患病率和死亡率研究。 *J Intern Med* 1999;245:31e9.
2. Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. 流行病学招募人群中遗传性出血性毛细血管扩张症的年龄相关临床表现。 *Am J Med Genet* 1989;32:291 e7.
3. 合作 TA. 研究和评价指南 (AGREE) 文件的评价。 <http://www.agreecollaboration.org/>, 2001.
4. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI Jr, Sabb'a C, Miller F, Saurin JC, Pelage JP, Lesca G, Marion MJ, Perna A, Faughnan ME. 遗传性出血性毛细血管扩张症的肝脏受累: 共识建议。 *Liver Int* 2006;26:1040 e6.
5. Goldbloom R, Battista RN. 定期健康体检: 1. 引言。 *CMAJ* 1986;134:721e3.
6. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bruf WF, El-Solh AA, Ernst A, Fahy BF, Gould MK, Horan KL, Krishnan JA, Mantous CA, Maurer JR, McNicholas WT, Oxman AD, Rubinfeld G, Turino GM, Guyatt G; ATS 文件制定和执行委员会。 ATS 官方声明: 对 ATS 指南和建议中的证据质量和建议强度进行分级。 *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605 e14.
7. Atkins DL, Kenney MA. 自动体外除颤器: 在儿童和青少年中的安全性和有效性。 *Pediatr Clin North Am* 2004;51:1443 e62.
8. Porteous ME, Burn J, Proctor SJ. 遗传性出血性毛细血管扩张症: 临床分析。 *J Med Genet* 1992;29:527 e30.
9. Berg J, Porteous M, Reinhardt D, Gallione C, Holloway S, Umasunthar T, Lux A, McKinnon W, Marchuk D, Guttmacher A. 遗传性出血性毛细血管扩张症: 一项基于问卷的研究, 描述 endoglin 和 ALK1 突变引起的不同表型。 *J Med Genet* 2003;40:585 e90.
10. Os AA, Friedman CM, White RI Jr. 遗传性出血性毛细血管扩张症鼻出血的自然史。 *Laryngoscope* 1991;101:977 e80.
11. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66 e7.
12. Morgan T, McDonald J, Anderson C, Ismail M, Miller F, Mao R, Madan A, Barnes P, Hudgins L, Manning M. Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics* 2002;109:E12.
13. Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. 遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT3) 的一个新位点定位于 5 号染色体。 *J Med Genet* 2005;42:577 e82.
14. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, Toydemir RM, Calderon F, Tuncali T, Tang W, Miller F, Mao R. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A* 2006;140:2155 e62.
15. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, Mitchell G, Drouin E, Westermann CJ, Marchuk DA. 与 MADH4 (SMAD4) 突变相关的幼年性息肉病和遗传性出血性毛细血管扩张症的联合综合征。 *Lancet* 2004;363:852 e9.

16. Bossler AD, Richards J, George C, Godmilow L, Ganguly A. 在200例接受遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) 临床基因检测的个体中发现了 ENG 和 ACVRL1 的新突变: 基因型与表型的相关性. *Hum Mutat* 2006;27:667 e75.
17. Prigoda NL, Savas S, Abdalla SA, Piovesan B, Rushlow D, Vandezande K, Zhang E, Ozcelik H, Gallie BL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations. *J Med Genet* 2006;43:722 e8.
18. Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TG, Rushlow D, Prigoda NL, Leedom TP, Ganguly A, Castells A, Ploos van Amstel JK, Westermann CJ, Peyeritz RE, Marchuk DA. 在未经选择的 HHT 患者中发现的 SMAD4 突变. *J Med Genet* 2006;43:793 e7.
19. Lesca G, Burnichon N, Raux G, Tosi M, Pinson S, Marion MJ, Babin E, Gilbert-Dussardier B, Riviere S, Goizet C, Faviere L, Plauchu H, Feubourg T, Calender A, Giraud S; French Rendu-Osler Network. ENG 和 ACVRL1 (ALK1) 突变在法国 HHT 患者中的分布. *Hum Mutat* 2006;27:598.
20. Kjeldsen AD, Moller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. 根据基因型的遗传性出血性毛细血管扩张症患者的临床症状. *J Intern Med* 2005;258:349 e55.
21. Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ, Koeleman BP, Lindhout D, Ploos van Amstel JK, Westermann CJ. 遗传性出血性毛细血管扩张症的基因型-表型关系. *J Med Genet* 2006;43:371 e7.
22. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, Lewin S, Miller F, Chou LS, Gedge F, Tang W, Coon H, Mao R. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A* 2006;140:463 e70.
23. Dunlop MG. 遗传性非息肉病性结直肠癌、家族性腺瘤性息肉病、幼年性息肉病和 黑斑息肉综合征. *Gut* 2002;51 (Suppl 5):V21 e7.
24. Shah RK, Dhingra JK, Shapshay SM. 遗传性出血性毛细血管扩张症: 76 例病例综述. *Laryngoscope* 2002;112:767 e73.
25. Pasculli G, Resta F, Guastamacchia E, Di Gennaro L, Suppressa P, Sabba C. Health-related quality of life in rare disease: hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber disease. *Qual Life Res* 2004;13:1715 e23.
26. McCaffrey TV, Kern EB, Lake CF. 遗传性出血性毛细血管扩张症鼻出血的治疗. 审查80例病例. *Arch Otolaryngol* 1977;103:627 e30.
27. McCabe WP, Kelly AP Jr. Osler-Weber-Rendu病中鼻出血的管理: 鼻皮肤移植中毛细血管扩张的复发. *Plast Reconstr Surg* 1972;50:114 e18.
28. Bergler W, Sadick H, Gotte K, Riedel F, Hormann K. Topical estrogens combined on argon plasma coagulation in the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:222 e8.
29. Klepfish A, Berrebi A, Schattner A. Intranasal tranexamic acid treatment for severe epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Intern Med* 2001;161:767.
30. Mahoney EJ, Shapshay SM. Nd:YAG激光光凝治疗遗传性出血性毛细血管扩张症相关的鼻出血. *喉镜* 2005;115:373 e5.
31. Werner JA, Lippert BM, Geisthoff UW, Rudert H. [Nd:YAG laser therapy of recurrent epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Laryngorhinotologie* 1997;76:495 e501.
32. Karapantzos I, Tsipiridis N, Goulis DG, Van Hoecke H, Van Cauwenberge P, Danielides V. Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Nd:YAG laser and quality of life assessment using the HR-QoL questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:830 e3.
33. Bergler W, Riedel F, Baker-Schreyer A, Juncker C, Hormann K. 氩等离子体凝固术治疗遗传性出血性毛细血管扩张症. *喉镜* 1999;109:15 e20.
34. Siegel MB, Keane WM, Atkins JF Jr, Rosen MR. Control of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;105:675 e9.
35. Fiorella ML, Ross D, Henderson KJ, White RI Jr. 遗传性出血性毛细血管扩张症患者中隔皮成形术的结局. *喉镜* 2005;115:301 e5.
36. Lund VJ, Howard DJ. 闭合鼻腔治疗难治性遗传性出血性毛细血管扩张症. *J Laryngol Otol* 1997;111:30 e3.
37. Hitchings AE, Lennox PA, Lund VJ, Howard DJ. 遗传性出血性毛细血管扩张症继发鼻出血的治疗效果. *Am J Rhinol* 2005;19:75 e8.
38. Gluckman JL, Portugal LG. 改良 Young 手术治疗遗传性出血性毛细血管扩张症所致难治性鼻出血. *喉镜* 1994;104:1174 e7.
39. Fischer M, Dietrich U, Labisch C, Zanella FE, Jahnke K. [Rendu-Osler病患者血管栓塞的批判性评价] (德语). *Laryngorhinotologie* 1997;76:490 e4.
40. Elden L, Montanera W, Terbrugge K, Willinsky R, Lasjaunias P, Charles D. Angiographic embolization for the treatment of epistaxis: a review of 108 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:44 e50.
41. Borsik M, Herbreteau D, Deffrennes D, Guichard JP, Aymard A, Merland JJ, Tran Ba Huy P. [通过粘膜内注射 ethibloc 治疗 Rendu-Osler 病中的鼻衄] (法语). *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1992;109:273 e6.
42. Jankowski R, Beaudouin E, Kanny G, Wayoff M, Moneret-Vautrin DA. [使用生物胶后发生的凝血酶敏感反应事件] (法语). *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1992;109:95 e9.
43. Vase P. 雌激素治疗遗传性出血性毛细血管扩张症. 一项双盲对照临床试验. *Acta Med Scand* 1981;209:393 e6.
44. Geisthoff UW. 遗传性出血性毛细血管扩张症的临床方面 [能力论文]. 洪堡萨尔: 萨尔兰大学, 2006年.
45. Andersen PJ, Kjeldsen AD, Nepper-Rasmussen J. 选择性栓塞治疗顽固性鼻出血. *Acta Otolaryngol* 2005;125:293 e7.
46. Ojemann RG, Ogilvy CS, Crowell RM, Heros RC. 神经血管疾病的手术治疗. 第3版巴尔的摩: Williams和Wilkins, 1995年.
47. Krings T, Ozanne A, Chng SM, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias PL. 根据年龄的遗传性出血性毛细血管扩张症患者的神经血管表型. 对50名1天-60岁的连续患者进行审查. *Neuroradiology* 2005;47:711 e20.
48. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, Friedman JA, Pollock BE. 321例遗传性出血性毛细血管扩张症的脑血管表现. *Stroke* 2001;32:877 e82.
49. Morgan MK, Zurin AA, Harrington T, Little N. Changing role for preoperative embolisation in the management of arteriovenous malformations of the brain. *J Clin Neurosci* 2000;7:527 e30.
50. Wilflibrigt RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, Fayad PB, Awad IA, White RI Jr. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:477 e84.
51. Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtoom TT, Mauser H, Wolbers JG. 遗传性出血性毛细血管扩张症中脑血管畸形的出血风险. *J Neurosurg* 2000;92:779 e84.
52. MacDonald RL, Stoodley M, Weir B. Vascular malformations of the central nervous system. *Neurosurgery Quarterly* 2001年12月;11:231 e47.
53. Matsubara S, Mandzia JL, ter Brugge K, Willinsky RA, Faughnan ME. 与遗传性出血性毛细血管扩张症相关的脑动静脉畸形患者的血管造影和临床特征. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1016 e20.
54. Willinsky RA, Lasjaunias P, Terbrugge K, Burrows P. Multiple cerebral arteriovenous malformations (AVM). 回顾我们对203例脑血管病患者的经验. *Neuroradiology* 1990;32:207 e10.
55. Cullen S, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias P. Spinal arteriovenous shunts presenting before 2 years: analysis of 13 cases. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1103 e10.
56. Berman MF, Hartmann A, Mast H, Sciaccia RR, Mohr JP, Pile-Spellman J, Young WL. 脑动静脉畸形治疗中资源利用的决定因素. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:2004 e8.
57. Mei-Zahav M, Letarte M, Faughnan ME, Abdalla SA, Cymerman U, MacLusky IB. 有症状的遗传性出血性毛细血管扩张症儿童: 儿科中心经验. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:596 e601.
58. Mandzia JL, ter Brugge KG, Faughnan ME, Hyland RH. 2例遗传性出血性毛细血管扩张症患者的脊髓动静脉畸形. *Childs Nerv Syst* 1999;15:80 e3.
59. Leung KM, Agid R, ter Brugge K. Spontaneous regression of acerebral arteriovenous malformation in achil with hereditary hemorrhagic telangiectasia. 病例报告. *J Neurosurg* 2006;105(5 Suppl):428 e31.
60. Cloft HJ. 遗传性出血性毛细血管扩张症中脑动静脉畸形的自发消退. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1049 e50.
61. Willinsky RA, Taylor SM, Terbrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2,899 procedures and review of literature. *Radiology* 2003;227:522 e8.
62. Gauvrit JY, Oppenheim C, Nataf F, Naggara O, Trystam D, Munier T, Frey D, Pruvo JP, Roux FX, Leclerc X, Meder JF. 三维动态磁共振血管造影用于评价放射外科治疗的脑动静脉畸形. *Eur Radiol* 2006;16:583 e91.
63. Mori H, Aoki S, Okubo T, Hayashi N, Masumoto T, Yoshikawa T, Tago M, Shin M, Kurita H, Abe O, Ohtomo K. 二维厚层 MR 数字减影血管造影在中小型颅内动静脉畸形评估中的应用. *Neuroradiology* 2003;45:27 e33.
64. Mukherji SK, Quising RG, Kubilis PS, Finn JP, Friedman WA. 颅内动静脉畸形: 对比 MR 血管造影术与梯度回波 MR 成像与传统血管造影术量级对比的定量分析. *Radiology* 1995;196:187 e93.
65. Mast H, Mohr JP, Thompson JL, Osipov A, Trocio SH, Mayer S, Young WL. 经颅多普勒超声在脑动静脉畸形中的应用. 诊断敏感性和血流速度与自发性出血和局灶性神经功能缺损的相关性. *Stroke* 1995;26:1024 e7.
66. Sommer C, Mullges W, Ringelstein EB. 颅内瘘和其他小动静脉畸形的微创评估. *Neurosurgery* 1992;30:522 e8.
67. Lundby B, Gordon P, Hugo F. MRI in children given gadodiamide injection: safety and efficacy in CNS and body indications. *Eur J Radiol* 1996;23:190 e6.
68. Haw CS, ter Brugge K, Willinsky R, Tomlinson G. Complications of embolization of arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 2006;104:226 e32.
69. Lawton MT, Du R, Tran MN, Achrol AS, McCulloch CE, Johnston SC, Quinlivan NJ, Young WL. 显微手术切除脑动静脉畸形后出现出血对预后的影响. *Neurosurgery* 2005;56:485 e93; discussion 485 e93.
70. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, Horton JA, Coffey RJ. 立体定向放射外科治疗脑动静脉畸形. *J Neurosurg* 1991;75:512 e24.
71. Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms: analysis of 305 cases from series of 662 patients. *Neurosurgery* 2000;46:793 e800; discussion 800 e2.
72. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1996;38:652 e9; discussion 659 e61.

