

## 遗传性血管性水肿的诊断及其鉴别

李丽莎, 支玉香\*

**[摘要]** 血管性水肿作为一种临床症状,因常伴发风团疹而被诊断为荨麻疹。但对于不伴有风团的血管性水肿,目前应视为一种独立的疾病。引起血管水肿的原因,大体上可分为遗传性和获得性,而遗传性血管水肿因其发病率不高,尽管临床症状较重,甚至危及生命,但却常被误诊误治。因此非常有必要了解遗传性血管水肿的相关知识,提高对遗传性血管水肿的认知度。

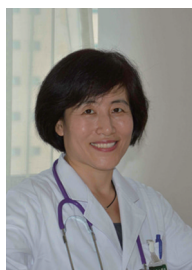
**[关键词]** 血管性水肿;遗传性;诊断;鉴别

**[中图分类号]** R593.1;R97

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1674-0440(2017)02-0190-04

**DOI:** 10.13220/j.cnki.jipr.2017.02.019



**支玉香**,北京协和医院主任医师、教授,博士生导师。中国医师协会变态反应医师分会副会长,中国医疗保健国际交流促进会过敏科学分会副主任委员,中华医学会变态反应分会常委兼副秘书长,中华医学会变态反应分会过敏性疾病特异性诊断和免疫治疗学组(筹)组长,中国研究型医院学会分会分支机构成员罕见病分会理事,中华临床免疫和变态反应杂志编委,国家药监局新药评审专家。从事疑难、罕见过敏性疾病治疗和基础研究,擅长荨麻疹和遗传性血管性水肿的研究。国内首次建立C1抑制物的功能检测方法。目前主持国家自然科学基金资助的遗传性血管研究。相关领域发表文章30余篇。

## Diagnosis and identification of hereditary angioedema

LI Li-sha, ZHI Yu-xiang\*

(Department of Allergy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

**[Abstract]** Angioedema, as a clinical symptom, is often combined with wheals and diagnosed as urticaria. As to angioedema without wheals, it is considered an independent disease. According to the causes, angioedema is divided into 2 types: hereditary angioedema and acquired angioedema. As a rare disease, hereditary angioedema is often misdiagnosed and mistreated, although it is severe and life-threatening sometimes. It is therefore necessary to introduce how to identify and treat hereditary angioedema patients.

**[Key words]** angioedema; hereditary; diagnosis; identification

血管性水肿是由于血管活性介质的释放引起血管通透性暂时增加,进而在皮下组织和黏膜下组织出现的局部自限性的水肿表现,常与荨麻疹伴发。当反复发作的血管性水肿不伴随荨麻疹单独存在时,应视作一种独立的慢性疾病,具有其特异的发病机制及诊治流程。

遗传性血管性水肿 (hereditary angioedema, HAE) 即为血管性水肿的一种,是常染色体显性遗传病,发病率为 1/1 万 ~ 1/10 万<sup>[1-2]</sup>,被视为一种罕见病。其临床表现主要是反复发生的皮肤和黏膜水

肿,当累及呼吸道时,如处理不及时,可导致窒息死亡。尽管其严重影响患者的生活质量甚至寿命,但因其相对少见,常被误诊误治。本文主要介绍 HAE 的特征及其鉴别,提高对该病的认知度。

2014 年国际联合工作组将 HAE 分为 3 个亚型<sup>[3]</sup>: ①遗传性 C1-INH 缺乏相关血管性水肿 (hereditary angioedema with C1-INH deficiency, C1-INH-HAE); ②遗传性因子 XII 突变相关血管性水肿 (hereditary angioedema with FXII mutations, FXII-HAE); ③原因不明的遗传性血管性水肿 (hereditary angioedema of

基金项目:国家重点研发计划精准医学研究重点专项“罕见病临床队列研究”资助项目(2016YFC0901500);国家自然科学基金资助项目(81472870)

作者简介:李丽莎,女,主治医师,研究方向:血管神经性水肿与变应性鼻炎,Tel: 010-69156346, E-mail: doctorlilisha@163.com

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医学院,北京协和医院变态反应科(李丽莎,支玉香)

\*通讯作者:支玉香,Tel:010-69151601,E-mail:yuxiang\_zhi@126.com

unknown origin, U-HAE)。

需要鉴别的血管水肿主要有:①获得性血管紧张素转换酶抑制剂相关血管性水肿(acquired angioedema related to ACEI, ACEI-AAE);②获得性C1-INH缺乏相关血管性水肿(acquired angioedema with C1-INH deficiency, C1-INH-AAE);③特发性组胺相关的血管性水肿(idiopathic histaminergic angioedema, IH-AAE);④特发性非组胺相关的血管性水肿(idiopathic non-histaminergic angioedema, INH-AAE);⑤其他原因导致的血管水肿。

## 1 遗传性血管水肿

### 1.1 C1-INH缺乏相关血管性水肿

HAE传统上即称之为C1抑制物(C1 inhibitor, C1-INH)缺乏症,是由于C1-INH基因突变导致C1-INH蛋白合成减少,低于正常的50%(I型),或合成无功能蛋白,最终导致C1-INH功能降低,低于正常的50%(II型)<sup>[4]</sup>。

II型约见于15%的HAE患者,其突变均发生于C1-INH的活性环(P444)和铰链区的错义突变,大多数突变为发生于Arg444-Thr445(P1-P1')反应环的点突变,以及单独发生于Arg444的点突变<sup>[5]</sup>。这些突变干扰了C1-INH与靶蛋白酶的结合,因此不能发挥其抑制功效。这些II型突变导致分泌C1-INH的量正常,但功能不正常。I型见于85% HAE患者,其突变发生于其他的任何部位,既影响C1-INH的产生,又影响C1-INH的分泌,临床上HAE患者C1-INH的水平常为健康人的10%~15%<sup>[5]</sup>。C1-INH基因突变具有很大的异质性,已报道的突变类型有200多种,我们对中国48 HAE患者进行了C1-INH基因突变的分析,发现了25种新的突变类型<sup>[6]</sup>。

C1-INH是早期补体蛋白酶、接触系统蛋白酶、血浆激肽释放酶和凝血因子XIIa的主要抑制因子<sup>[7]</sup>,C1-INH缺乏,导致补体系统、接触系统、激肽系统、纤溶系统的过度活化,最终缓激肽水平积聚增高,刺激缓激肽B2受体,通过细胞内NO通道,使血管渗透性增强,导致局限性水肿<sup>[8]</sup>。

C1-INH-HAE临床表现为反复发生的局限性水肿,水肿可发生在皮肤深层和黏膜,一般3~5 d即自行缓解。多发生在四肢、颜面和外生殖器,当水肿发生在喉头,有导致窒息死亡的风险。我们的研究表明<sup>[9]</sup>,有58.86%患者发生喉头水肿,如未恰当治疗,从水肿发生到窒息,平均时间约4.6 h<sup>[10]</sup>。中国34.18%的患者具有胃肠道表现<sup>[9]</sup>,主要表现为剧烈腹痛、恶心和呕吐。特征性的表现为腹痛时腹部B

超示少量腹水,而且腹痛消失后,腹水随即消失。

中国HAE患者的临床表现与欧洲国家的患者有如下差别<sup>[9]</sup>:①首起病年龄不同,中国患者大多数(75%)在10~30岁起病,仅11.54%的患者在<10岁起病,而德国患者中,约半数(51.2%)在<10岁起病(图1)<sup>[11]</sup>;②胃肠道受累频率不同,中国大陆患者中,约34.18%的患者发生胃肠道水肿,与日本和中国台湾地区相似<sup>[12-13]</sup>,但远低于欧洲国家(图2)<sup>[11,14-15]</sup>,这或许是遗传背景不同所致。

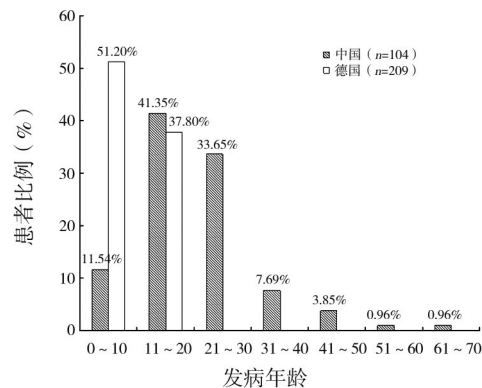


图1 中国与德国遗传性血管水肿(HAE)患者发病年龄比较

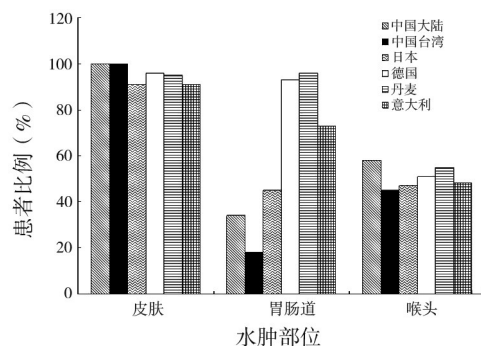


图2 中国与其他国家(地区)HAE患者水肿发生部位比较

由于该水肿的炎性介质不是组胺,因此传统的抗组胺药、糖皮质激素和肾上腺素无效。而C1-INH、缓激肽受体拮抗剂和激肽激酶抑制剂是治疗水肿急性发作的有效药物,遗憾的是国内尚无此类药物,因此预防治疗尤为重要。国内目前主要是应用雄性激素和抗纤溶制剂进行预防治疗。

### 1.2 遗传性凝血因子XII基因突变相关的血管性水肿

2000年,Bork等<sup>[16]</sup>发现了一种新型血管性水肿,临床表现与C1-INH-HAE相似,但几乎均发生于女性,且多在雌激素水平较高时发作,如口服含雌激素的避孕药或妊娠时发生<sup>[17]</sup>。亦表现为常染色体

显性遗传,但C1-INH水平和功能均正常,其基因缺陷发生在凝血因子FⅡ位点,最近的研究也表明该突变亦导致缓激肽水平增多<sup>[18]</sup>,中国迄今尚未见此患者的报道。

### 1.3 原因不明的遗传性血管性水肿

U-HAE发病机制至今不明<sup>[3]</sup>。最近有报道该类患者纤溶系统中纤维蛋白溶酶原激活抑制剂2(plasminogen activator inhibitor 2,PAI-2)缺乏和缓激肽的释放增多有关<sup>[19]</sup>。

对于HAE的诊断,有家族史则支持HAE,无家族史也不能排除HAE,因为有新发的散发病例。文献报道<sup>[20]</sup>有25% HAE患者无家族史。除家族史外,反复发生的血管性水肿的临床特点,以及血中补体C1-INH浓度及功能水平的检测,以及C1-INH和FⅡ基因突变筛查,均有助于HAE的诊断和分型<sup>[3]</sup>。

## 2 获得性血管性水肿

### 2.1 血管紧张素转换酶抑制剂相关的血管性水肿

诊断依据为患者服用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)类药物后反复发作血管性水肿,且排除其他类别<sup>[21]</sup>。发病机制与ACEI抑制ACE有关,其会使缓激肽降解减少,继而血浆中缓激肽水平升高,出现血管性水肿。常见水肿部位为面部及舌部和四肢,上气道也可受累,且不伴荨麻疹,胃肠道水肿罕见。

治疗ACEI-AAE的首要措施是停用ACEI类药物,使用抗组胺药物、糖皮质激素或肾上腺素治疗均效果不佳,予以缓激肽受体拮抗剂,补充C1-INH或新鲜冰冻血浆可能有效<sup>[22]</sup>,但多为病例报道,证据强度不足,需进一步开展随机双盲对照研究。

### 2.2 获得性C1-INH缺乏相关的血管性水肿

C1-INH-AAE与HAE相似,但获得性水肿常见于中老年人。获得性水肿者常有原发病存在,如淋巴系统增殖性疾病和自身免疫病,无水腫家族史。实验室检查方面,获得性与遗传性水肿者同样有C1-INH抗原和功能水平的下降;不同的是,获得性患者血中C1q水平降低 $\geq 50\%$ ,且抗C1-INH自身抗体阳性<sup>[23]</sup>。

诊断依据为:患者C1-INH的抗原及功能水平下降 $\geq 50\%$ ,无水腫家族史,起病年龄 $> 40$ 岁,补体C1q水平 $< 50\%$ ,和(或)抗C1-INH自身抗体阳性。若只有C1-INH水平下降,C1q正常,也未检出C1-INH自身抗体时,结合患者无家族史,*SERPING1*基因无突变,亦可诊断C1-INH-AAE。

C1-INH-AAE的治疗包括两个方面,即治疗原发病和防治水肿。防治水肿的药物与C1-INH HAE一致,主要有C1-INH替代疗法、雄激素衍生物和抗纤溶药物<sup>[24]</sup>。但C1-INH和雄激素衍生物的疗效都比遗传性水肿者更差,而抗纤溶药的疗效较之更好,所以抗纤溶药为预防用药的首选<sup>[23]</sup>。

### 2.3 特发性组胺相关血管性水肿

这一类型患者所占比例最大,是临床中最常见的血管性水肿,所有年龄的患者均可能发病,水肿出现快,常在6 h内达峰,消失也快,往往当日即可缓解。最常见的受累部位为面部,胃肠道和上呼吸道水肿罕见,未见致死病例报道。使用抗组胺药物可防治水肿发作,提示发病与皮肤肥大细胞和(或)血中嗜碱粒细胞释放组胺有关,但具体机制尚不明确<sup>[3]</sup>。

诊断主要为排除性诊断,患者反复发作血管性水肿,无家族遗传史,无*F12*或*SERPING1*基因的突变,无C1-INH缺乏,无ACEI类药物使用史,并且服用2代抗组胺药可预防发作<sup>[21]</sup>。

若患者每月严重水肿发作 $\geq 2$ 次,则建议使用第2代抗组胺药长期预防性治疗,其中严重水肿定义为影响患者正常生活的水肿<sup>[25]</sup>。急性发作时除使用抗组胺药外,还可使用糖皮质激素及肾上腺素。

### 2.4 特发性非组胺相关血管性水肿

临床表现上,INH-AA男性患者稍多,面部受累最为普遍,有腹部症状者比例 $< 30\%$ ,上气道水肿者占26%~35%,因喉头水肿行气管切开的报道罕见。每次发作持续时间常 $< 2$  d,过半数患者因水肿频繁发作,需要长期预防性服药治疗<sup>[26]</sup>。

与IH-AAE相似,诊断也需排除继发病原因及家族遗传史,无C1-INH缺乏,同时患者服用4倍剂量抗组胺药也不能控制症状<sup>[21]</sup>。

抗组胺药对此类特发性水肿无效,而服用氨甲环酸可预防水肿,缓激肽受体拮抗剂可治疗急性发作<sup>[27]</sup>。

### 2.5 其他原因导致的血管性水肿

继发于食物、药物、昆虫叮咬过敏或物理刺激引起的血管性水肿,一般诱因明确,只要去除诱因,即可控制再发,因此患者大多不会出现反复发作。

综上所述,不伴发荨麻疹的血管性水肿是一种独立的疾病,遗传性血管性水肿是重要的表型之一。研究表明<sup>[25]</sup>,临床血管性水肿中,C1-INH-HAE为33%,FⅡ-HAE为0.6%,U-HAE为2%,ACEI-AAE为17%,C1-INH-AAE为5%,IH-AAE为36%,InH-AAE为7%,可见C1-INH-HAE和IH-AAE是临床最

常见的2种亚型。而由于医师和患者对C1-INH-HAE的知晓率低,常导致误诊误治,我们的研究表明<sup>[9]</sup>,部分患者从首次就诊到明确诊断可长达12.64年。因此,当遇到单独发生的无风团的水肿时,需行诊断C1-INH-HAE相关的补体C1-INH浓度和功能的检查,必要时行C1-INH基因突变筛查和FXII基因突变筛查。

#### 【参考文献】

- [1] Cicardi M, Agostoni A. Hereditary angioedema [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(25):1666-1667.
- [2] Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema [J]. *Lancet*, 2012, 379(9814):474-481.
- [3] Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group [J]. *Allergy*, 2014, 69(5): 602-616.
- [4] Lachmann PJ, Rosen FS. The catabolism of C1-inhibitor and the pathogenesis of hereditary angio-edema [J]. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1984, 284: 35-39.
- [5] Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and underlying mechanisms [J]. *Clin Rev Allerg Immunol*, 2016, 51(2): 216-229.
- [6] Xu YY, Zhi YX, Yin J, et al. Mutational spectrum and genotype correlation in Chinese families with hereditary angioedema [J]. *Allergy*, 2012, 67(11): 1430-1436
- [7] Davis AE 3<sup>rd</sup>. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency [J]. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2006, 26(4): 633-651.
- [8] Marceau F, Regoli D. Bradykinin receptor ligands: therapeutic perspectives [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(10):845-852.
- [9] Xu YY, Jiang Y, Zhi YX, et al. Clinical features of hereditary angioedema in Chinese patients: new findings and differences from other populations [J]. *Eur J Dermatol*, 2013, 23(4): 500-504.
- [10] Xu YY, Zhi YX, Liu RL, et al. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 112(6): 539-544.
- [11] Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course [J]. *Am J Med*, 2006, 119(3): 267-274.
- [12] Lei WT, Shyur SD, Huang LH, et al. Type I hereditary angioedema in Taiwan-clinical, biological features and genetic study [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2011, 29(4): 327-331.
- [13] Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, et al. Hereditary angioedema in Japan: genetic analysis of 13 unrelated cases [J]. *Am J Med Sci*, 2012, 343(3): 210-214.
- [14] Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients [J]. *Medicine*, 1992, 71(4): 206-215.
- [15] Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey [J]. *Br J Dermatol*, 2009, 161(5): 1153-1158.
- [16] Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women [J]. *Lancet*, 2000, 356(9225):213-217.
- [17] Bork K, Gul D, Hardt J, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course [J]. *Am J Med*, 2007, 120(11):987-992.
- [18] Bjorkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U, et al. Defective glycosylation of coagulation factor XIII underlies hereditary angioedema type III [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8):3132-3146.
- [19] Joseph K, Tholanikunnel BG, Wolf B, et al. Deficiency of plasminogen activator inhibitor 2 in plasma of patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor levels [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(6):1822-1829.
- [20] Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, et al. Frequent *de novo* mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(6): 1147-1154.
- [21] Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, et al. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts [J]. *Intern Emerg Med*, 2014, 9(1): 85-92.
- [22] Bas M, Greve J, Stelter K, et al. Therapeutic efficacy of icatibant in angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a case series [J]. *Ann Emerg Med*, 2010, 56(3): 278-282.
- [23] Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, et al. Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management [J]. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2006, 26(4): 669-690.
- [24] Castelli R, Zanichelli A, Cugno M. Therapeutic options for patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiencies: from pathophysiology to the clinic [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35(1): 181-190.
- [25] Mansi M, Zanichelli A, Cicardi M, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients [J]. *J Intern Med*, 2014, 277(5):585.
- [26] Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Drouet C, et al. Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema [J]. *Allergy*, 2010, 65(6):793-795.
- [27] Del Corso I, Puxeddu I, Sardano E, et al. Treatment of idiopathic nonhistaminergic angioedema with bradykinin B2 receptor antagonist icatibant [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 108(6): 460-461.

(收稿日期:2017-02-06 修回日期:2017-02-16)