

遗传性血管性水肿的诊断和治疗专家共识

中华医学会变态反应学分会, 中国医师协会变态反应医师分会

支玉香, 安利新, 赖 荷, 刘瑞玲, 孙月眉, 文利平, 顾建青, 关 凯, 汤 蕊, 李 宏, 孙劲旅
张建中, 王良录, 尹 佳

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(过敏)反应科(支玉香、文利平、顾建青、关凯、汤蕊、李宏、孙劲旅、王良录、尹佳); 150001 哈尔滨, 哈尔滨医科大学附属第一医院变态反应科(安利新); 510260 广州, 广州医科大学附属第二医院变态反应科(赖荷); 300052 天津, 天津医科大学总医院变态反应科(刘瑞玲); 264000 烟台, 烟台毓璜顶医院变态反应科(孙月眉); 100044 北京, 北京大学人民医院皮肤科(张建中)

通信作者: 支玉香, E-mail: yuxiang_zhi@126.com

DOI:10.3969/j.issn.1673-8705.2019.01.001

【关键词】遗传性血管性水肿; 临床表现; 诊断; 治疗

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81472870); 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(2016YFC0901501); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助项目(2016-I2M-1-002)

1888 年 William Osler^[1]首次报道了遗传性血管性水肿(hereditary angioedema, HAE), 当时对此病的描述是“此病具有非常强的遗传倾向, 水肿可以发生在任何部位, 具有局限性, 伴有胃肠道症状”, 认为该病病因不清。随着对 C1 酯酶抑制物(C1-inhibitor, C1-INH)的认识^[2], 逐渐对 HAE 发病机制有了深入了解, 并继之研发出了有效的治疗药物。我国张宏誉等^[3]从 20 世纪 80 年代起开始对此病进行报道, 但因其罕见, 至今医生和患者对 HAE 认知度仍然很低, 因此本病常被误诊、误治, 严重影响着患者的生活质量和寿命, 为家庭和社会带来了沉重的经济负担。

1 病因和流行病学

HAE 是一种常染色体显性遗传病, 主要表现为反复发生的皮肤和黏膜水肿。文献报道患病率约 1.5/100 000^[4], 我国目前仍然缺乏流行病学数据。

目前所知, HAE 发病是由于 C1-INH、FXII、ANGPT1、PLG 基因突变, 导致相应的蛋白质水平和(或)功能异常, 进而引起缓激肽等水平增高, 毛细血管扩张, 最终导致水肿的发生。部分患者发病机制至今不明。根据致病机制不同, 目前国际上将 HAE 分为 C1-INH 缺乏型(HAE-C1-INH)和非

C1-INH 缺乏型(HAE-nC1-INH)^[5]。HAE-C1-INH 型是由于 C1-INH 基因突变导致 C1-INH 水平降低或者功能缺陷, 临床上分为 1 型和 2 型。HAE 1 型患者 C1-INH 浓度及功能均降低, 约占 85%; HAE 2 型患者 C1-INH 浓度正常或增高, 但功能降低, 约占 15%。2000 年德国学者 Bork 等^[6]发现了 C1-INH 浓度和功能均正常的 HAE 患者, 此类患者绝大多数发生于女性, 称为 HAE-nC1-INH, 其中部分患者是由于 FXII 基因突变所致的 HAE-FXII。最近又发现血管生成素-1 基因(ANGPT1)突变^[7]和纤溶酶原基因(PLG)^[8]突变导致的 HAE, 而且发现 HAE-PLG 患者以面部和舌体肿胀为多见。此外, 还有些患者致病基因不明。

北京协和医院研究结果表明, 我国患者 HAE 1 型比例更高, 占 98.73%; 2 型仅占 1.27%; 目前尚未见 HAE-nC1-INH 型报道^[9]。

2 临床表现

HAE 的临床表现具有很大的异质性, 甚至同一家系中的患者也有很大差异。HAE 通常在 30 岁前起病, 青春期加重, 水肿常呈急性发作。临床上以反复发作、难以预测的皮肤和黏膜下水肿为特征。水肿的特点是发作性, 自限性, 一般 3~5 d 自

然缓解,呈非对称性,非可凹性。水肿可累及身体任何部位,以四肢、颜面、生殖器、呼吸道和胃肠道黏膜较为常见。其中最致命的是上呼吸道黏膜水肿(upper airway angioedema, UAE),可因喉水肿迅速进展导致呼吸困难或窒息,如抢救不及时可窒息死亡,致死率高达 11%~40%,是 HAE 的主要死因之一。消化道黏膜水肿发表现为剧烈腹痛,伴恶心、呕吐,因此常被误诊为急腹症,导致不必要的腹部手术。

由于 HAE 相对罕见,医生和患者认知度极低,本病常被误诊、误治,患者经常多次辗转就医仍不能确诊。北京协和医院研究表明,患者从发病到明确诊断,约需 13 年^[8]。

3 诊断

3.1 家族史

HAE 是常染色体显性遗传,因此家族史对 HAE 的诊断非常重要,但有近 25% 的患者因自发突变所致,因此这部分患者没有 HAE 家族史。

3.2 典型的临床表现

反复发作性的皮肤和黏膜水肿,且抗组胺药、糖皮质激素和肾上腺素均无效。

3.3 C1 酯酶抑制物及补体检查

1 型 HAE 患者,血清补体 C4、C1-INH 浓度和

功能均低下;2 型患者,血清补体 C4 和 C1-INH 功能低下,但 C1-INH 浓度正常或稍增高。HAE-nC1-INH 型患者血清 C4 水平, C1-INH 浓度和功能均正常。以上补体检查均需重复 1 次。

3.4 基因检测

对于 HAE-nC1-INH 患者,需要进行相关基因(*HAE-FXII*、*ANGPT1*、*PLG*)的检测,以明确诊断。

对于 1 岁以下婴幼儿, C1-INH 浓度及功能正常不能排除 HAE 的诊断,需在满 1 岁后重复检查。

HAE 诊断流程如图 1。

4 鉴别诊断

HAE 主要与获得性血管水肿(acquired angioedema, AAE)相鉴别。

4.1 C1-INH 低下的 AAE

临床表现和 HAE1/2 型相似,但没有 HAE 家族史,并且常发生于 40 岁后,主要见于淋巴瘤和良性单克隆免疫球蛋白病。实验室检查 C1-INH 抗原水平和功能均低于正常,但多数情况下 C1q 水平低于正常。如果检测到肿瘤或 C1-INH 自身抗体,则强烈支持 AAE 的诊断。

4.2 C1-INH 正常的 AAE

4.2.1 血管紧张素转换酶抑制剂导致的血管水肿(angiotensin converting enzyme inhibitor-induced angi-

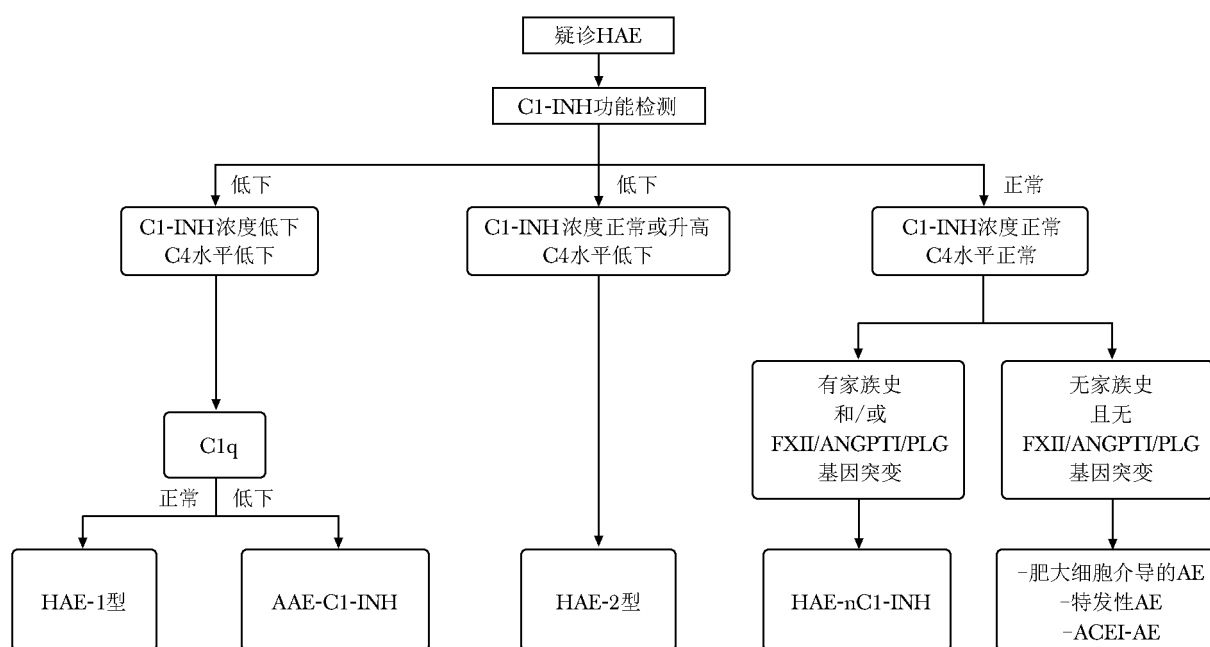


图 1 遗传性血管性水肿诊断流程

HAE: 遗传性血管性水肿; C1 INH: C1 酯酶抑制物; C4: 补体 C4; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; AE: 血管性水肿

oedema, ACEI-AE): 此类水肿多发生在面部、口唇和舌部, 较少累及胃肠道和四肢。这类患者有明确的 ACEIs 用药史。实验室检查 C1-INH 抗原浓度和功能均正常, C4 和 C1q 水平亦正常。

4.2.2 过敏所致水肿: 多伴有风团疹, 且有明确过敏史, 实验室检查 C1-INH 抗原浓度和功能均正常, C4 和 C1q 水平亦正常, 而且抗组胺药和糖皮质激素多有效。

4.2.3 特发性血管水肿: 基于除外已知原因的血管水肿。

5 治疗

尽管遗传性血管性水肿的发病率较低, 但由于近半数患者可出现 UAE 而引发窒息而危及生命, 因此对 HAE 的预防和治疗尤为重要。

5.1 急性发作期治疗

随着对 HAE 发病机制研究的不断深入, 用于治疗 HAE 急性发作的药物也应运而生, 其直接作用于 HAE 病理生理机制中的某一介质, 起效快, 疗效好。急性期治疗目的在于缓解症状。主要药物: (1) C1-INH 替代疗法, 包括血源性 C1-INH (pd-C1-INH) 和重组人 C1-INH (rh C1-INH)^[10]; (2) 缓激肽受体拮抗剂爱替班特 (ecatibant) 和血浆激肽释放酶抑制剂艾卡拉肽 (ecallantide)^[10]。这些药物对 HAE 急性发作均具有很好的控制作用, 美国 FDA 已经批准上市, 遗憾的是我国目前尚未批准上市。

目前我国对于急性 HAE 的治疗主要应用冻干新鲜血浆。水肿急性发作后, 给予 2~3 U 新鲜血浆, 约 30 min 到数小时后, 水肿逐渐消退, 不良反应主要为输血反应。

除上述对因治疗以外, 急性发作期的患者还应给予对症治疗。当出现气道阻塞的报警症状 (如喘鸣、呼吸困难、呼吸骤停) 时, 应密切观察, 必要时行气管切开或环状软骨切开术, 挽救生命。对于胃肠道黏膜水肿引起的剧烈腹痛、恶心、呕吐、腹泻以及由于大量液体转移到肠壁、肠腔及腹腔内而引起低容量性休克需给予解痉镇痛药, 止吐药, 并积极补液。

5.2 预防性治疗

由于目前国内治疗急性发作期水肿的药物缺乏, 因此预防性治疗尤为重要。

5.2.1 短期预防: 即患者处于缓解期, 针对某些

可能诱发急性水肿的诱因所采取的措施, 诱发因素包括手术、口腔操作、有创检查, 或者有预知的情绪应激及过度疲劳。

目前国内推荐的方法是在诱发因素发生前 5 d 给予达那唑或者氨甲环酸, 持续使用至诱发因素终止后 2 d。

5.2.2 长期预防: 对于所有明确诊断的患者, 均推荐进行长期预防, 目的是减少 HAE 对日常生活的影响, 防止致命性水肿的发生。

5.2.3 预防用药:

5.2.3.1 国内推荐用于长期预防的药物, 目前主要是弱雄性激素达那唑和抗纤溶制剂。(1) 达那唑: 应用最为广泛, 该药起始剂量可视患者情况给予 400~600 mg/d, 后逐渐减量至最小有效剂量维持^[11-12]。不良反应有毛发增长、体重增加、女性男性化、月经紊乱、脂溢性皮炎、影响生长发育、肝损害等。禁忌证为妊娠、哺乳期妇女, 儿童, 前列腺癌患者。建议服用达那唑的患者每个月复查一次肝脏功能。(2) 抗纤溶制剂: 由于其安全性高于达那唑, 目前许多学者提倡将氨甲环酸作为儿童长期治疗的一线用药, 但疗效不确切。不良反应有肌痛、眩晕、直立性低血压、血栓形成。

5.2.3.2 国外用于预防的药物: C1 酯酶抑制剂, 已获得 FDA 批准用于青少年及成人 HAE 患者的预防性治疗。2018 年 8 月美国 FDA 批准了全人源单克隆抗体 Lanadelumab 抑制血浆激肽释放酶, 用于 12 岁以上患者的长期预防, 为 HAE 的预防提供了新选择^[13]。

致谢: 感谢美国华盛顿特区切维蔡斯哮喘和过敏研究所 Dr. Henry Li 的指导。

参 考 文 献

- [1] Osler W. Hereditary angio-neurotic oedema [J]. Am J Med Sci, 1888, 95: 362-367.
- [2] Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase [J]. Am J Med, 1963, 35: 37-44.
- [3] Zhang HY. Hereditary angioedema (with an analysis of 22 cases from 6 families) [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 1985, 65: 156-159. Chinese
- [4] Emel AP, Markus M, Andreas M, et al. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies [J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13: 73.
- [5] Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international

- WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update [J]. *Allergy*, 2018, 73: 1575-1596.
- [6] Bork K, Barnstedt SE, Koch P, et al. Hereditary angioedema with normal C1- inhibitor activity in women [J]. *Lancet*, 2000, 356: 213-217.
- [7] Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141: 1009-1017.
- [8] Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene [J]. *Allergy*, 2018, 73: 442-450.
- [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: 500-504.
- [10] Bork K, Davis-Lorton M. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency; assessment and clinical management [J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2013, 45: 7-16.
- [11] Zhang H. Long-term therapy of hereditary angioedema [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 1990, 70: 211-3. Chinese
- [12] 支玉香, 张宏誉. 达那唑多遗传性血管水肿的长期预防性治疗作用 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2007, 1, 175-179.
- [13] Busse PJ, Farkas H, Banerji A, et al. Lanadelumab for the prophylactic treatment of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: A review of preclinical and phase I studies [J]. *Bio Drugs*, 2019, 33: 33-43.

(收稿时间: 2019-03-05)