



电子、语音版

·临床研究·

遗传性出血性毛细血管扩张症并发多次脑出血临床分析

王旭锋^{1,4}, 彭永^{1,2}, 甘棋心³, 郭文龙^{1,4}, 朱淑雅¹

1. 湖南中医药大学附属省直中医医院神经内科, 湖南 株洲 412000

2. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院神经内科, 湖南 株洲 412000

3. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院放射科, 湖南 株洲 412000

4. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院重症医学科, 湖南 株洲 412000

摘要:遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病,常表现为鼻出血、胃肠道出血、贫血、肝脑肺动静脉畸形、皮肤黏膜血管扩张等。HHT并发多次脑出血的病例在国内暂无报道。该文报道1例通过中西医结合成功治疗HHT并发多次脑出血病例。总结了患者发病、病情变化、诊疗过程,并复习相关文献资料,以期达到提高此类患者临床救治率的目的。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(5): 41-45]

关键词:遗传性出血性毛细血管扩张症;脑出血;中西医结合;病例报道

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.05.009

Hereditary hemorrhagic telangiectasia complicated by multiple cerebral hemorrhage events: A cases report and literature review

WANG Xu-Feng^{1,4}, PENG Yong^{1,2}, GAN Qi-Xin³, GUO Wen-Long^{1,4}, ZHU Shu-Ya¹

1. Department of Neurology, Affiliated Provincial TCM Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China

2. Department of Neurology, Affiliated First Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou, Hunan 412000, China

3. Department of Radiology, Affiliated First Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou, Hunan 412000, China

4. Department of Intensive Care Unit, Affiliated First Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou, Hunan 412000, China

Corresponding author: PENG Yong, Email: 1779342446@qq.com

Abstract: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is a rare autosomal dominant hereditary disease and often manifests as nosebleed, gastrointestinal bleeding, anemia, hepatic/cerebral/pulmonary arteriovenous malformation, and vasodilation of the skin and mucosa. There are currently no reports on the cases of HHT complicated by multiple cerebral hemorrhage events in China. This article reports a case of HHT complicated by multiple cerebral hemorrhage events successfully treated by integrated traditional Chinese and Western medicine therapy and summarizes the onset, progression, diagnosis, and treatment of this patient, and a literature review was also performed, so as to improve the clinical treatment rate of such patients.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(5): 41-45]

基金项目:湖南省中医药管理局重点课题(201915);湖南省卫计委课题(B20180815);湖南中医药高等专科学校附属第一医院优秀科研创新团队(B2021-003)。

收稿日期:2022-03-06;**修回日期:**2022-07-28

作者简介:王旭锋(1995—),男,在读硕士,从事重症医学疾病研究。Email:1282984559@qq.com。

通信作者:彭永(1970—),男,硕士研究生导师,副主任医师,从事神经系统疾病研究。Email:1779342446@qq.com。

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia; cerebral hemorrhage; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy; case report

遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT),又称 Osier-Weber-Rendu 病,是一种罕见的常染色体显性遗传疾病,具有遗传性、罕见性的特点,患病率约为 1/5 000 ~ 1/10 000^[1],男女发病比例无差异,发病人群多为青中年,外显率随年龄增加而增加,常见首发症状是鼻出血^[2]。HHT 临床常见的症状有鼻出血、胃肠道出血、贫血、肝动静脉畸形、脑动静脉畸形、肺动静脉畸形、皮肤黏膜血管扩张等。症状常累及身体多个部位及脏器,临床表现多样。

1 病例资料

1.1 病史资料

患者,女,65岁,因“反复头痛5d,右下肢乏力2d”,于2021年6月11日收入湖南中医药高等专科学校附属第一医院(湖南省直中医医院)重症医学科。

患者5d前无明显诱因感头痛,双额部为甚,程度较重,无放射性,交流可,活动可,无二便失禁,无肢体抽搐,5d来头痛逐渐加重,2d前逐渐感右下肢运动及感觉变差,遂来我院就医。

既往有 HHT 病史,自幼间断性鼻腔内出血,30年前因工作导致鼻腔内异物进入,自行清洁后,鼻出血次数和出血量均增加,常难以控制。20年前于湘雅医院被确诊为 HHT。多次因鼻、口腔、消化道、皮肤等部位出血就诊于我院。

血红蛋白浓度常年维持 60~70 g/L,最低达 20 g/L,平均每年至医院输血 5~6 次,每次输注相关血液约 200~300 mL。

患者家系 3 代 8 人,有 5 人确诊为 HHT(患者父亲、姐姐、妹妹、弟弟)。

1.2 诊疗经过

1.2.1 入院检查及诊断 入院查体:神志清楚;左侧肢体及右上肢肌力 5 级,右下肢肌力约 4 级;格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS)14 分;双侧鼻腔可见少量活动性出血;双侧病理征阴性。

入院头部 CT 检查示(图 1A):①双侧额、颞、顶部广泛硬膜下血肿(亚急性期);②脑水肿;③双侧额部硬膜下积液。头部 CTA 示(图 1B):未见明显异常。头部磁共振提示(图 1C、图 1D):双侧额颞顶部脑出血。

床旁腹部彩超:肝大;肝静脉、门静脉增宽;肝动脉增宽;肝右后叶蜂窝状回声及频谱改变,考虑为肝内动静脉瘘形成。脾大;脾静脉增宽。

血常规:白细胞计数 $1.44(\times 10^9/L)$ ↓;红细胞计数 $2.83(\times 10^{12}/L)$ ↓;血红蛋白浓度 $56.00(g/L)$ ↓;血小板计数 $66.00(\times 10^9/L)$ ↓。

肝功能:白蛋白 $25.64(g/L)$ ↓。

凝血功能:PT 国际标准化比值 $1.57 \uparrow$;活化部分凝血活酶时间 $60.10(s) \uparrow$;纤维蛋白原 $1.06(g/L)$ ↓;凝血酶时间 $24.40(s) \uparrow$ 。

入院诊断 HHT 并发脑出血。

1.2.2 治疗过程及转归 入院后即予以氨甲苯酸和酚磺乙胺止血;丙戊酸钠预防癫痫;尼莫地平预防脑血管痉挛;泮托拉唑护胃、头抱西丁钠预防肺部感染;卧床休息、心电监护、吸氧、控制血糖和血压等相关保守措施治疗脑出血,并输注白蛋白、血浆蛋白、红细胞。

入院 3 d 后病情好转,经家属要求转本院神经外科,神经外科停用止血药及抗感染药物。

入院第 6 天,因肺部严重感染出现神志嗜睡伴血氧下降转回重症医学科,予以经口气管插管呼吸机辅助呼吸;哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染;维生素 K1 止血;输注白蛋白等血液胶体物质;鼻饲中药千金苇茎汤加归脾汤等治疗。

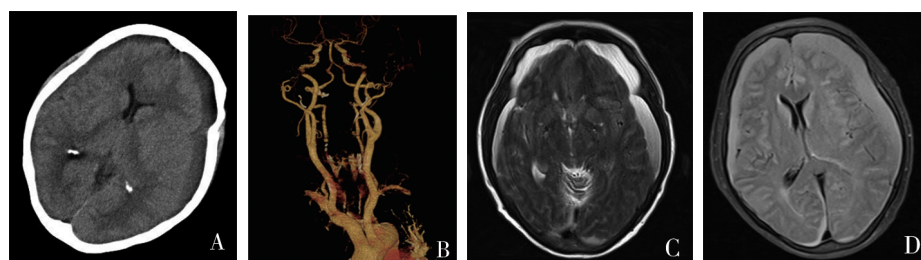
入院第 13 天肺部感染控制不佳,血氧进一步下降,胸腔彩超提示胸腔大量积液,虽然血小板计数为 $27.00(\times 10^9/L)$,但是为减轻肺部感染、促进氧合,仍予以双侧胸腔穿刺引流解除肺部压迫,每日胸腔引流量控制在 1 500 mL 左右,随后神志好转,降钙素原、C 反应蛋白及白细胞计数下降,体温正常,氧合指数逐渐升高,综合评估患者感染控制可,予以拔除气管导管。

入院第 16 天,复查头部 CT 后未发现新发出血,予以停用止血药。

入院第 20 天,患者神志再次昏迷,复查头部 CT(图 2A)提示:左侧额、颞、顶部硬膜下血肿及右侧颞、顶部硬膜下血肿较前密度增高,提示新发出血、蛛网膜下腔出血较前稍增多。此时血小板计数为 $38.00(\times 10^9/L)$ ↓,加用维生素 K1 止血,效果不佳,出现鼻、皮肤、下消化道出血,给予鼻腔栓塞止血(图 2B),鼻饲中药归脾汤加三七、大黄炭、白茅根、白芨、侧柏叶,消化道出血以口服云南白药止血,随后症状慢慢减轻,遂逐渐停用止血药。

入院第 30 天,复查头部 CT 示:①左侧额、颞、顶部及右侧颞、顶部硬膜下血肿较前有所吸收;②蛛网膜下腔出血较前吸收。患者症状好转,停用维生素 K1、白芨和云南白药。经治疗患者于第 60 天出院。

出院后 5 d,患者神志再次昏迷,入住我院神经外科,头部 CT 提示(图 2C):左额、颞、顶部硬膜下血肿较前略增大,密度增高,提示新发出血。经止血、保护脑神经、抗癫痫等治疗后,患者症状缓解,病情稳定。20 d 后出院。出院 11 个月后随访,该患者未再次脑出血。



A: 头部CT示双侧额、颞、顶部广泛稍高密度影,较厚处约15 mm,CT值约27 Hu,双侧额部内板下可见液性密度灶; B: 头部CTA未见明显异常; C: 头部磁共振示双侧额颞顶部颅骨内板下弧形T2WI序列高信号; D: 头部磁共振示双侧额颞顶部颅骨内板下弧形FLAIR序列高信号

图1 入院时的影像学检查



A: 入院第20天复查头部CT示左侧额、颞、顶部与右侧额、顶部内板下广泛稍高密度影,范围较前无显著变化,密度较前稍增高;大脑镰密度较前增高; B: 入院第20天鼻腔栓塞止血; C: 第1次出院后5 d复查头部CT示左侧额、颞、顶部颅板下新月形混杂密度影,较前略增大,密度较前略增高,CT值约27.7 Hu,最厚处约13.4 mm,邻近脑沟稍变浅

图2 治疗过程中的图示

1.3 病例特点

遗传性出血性毛细血管扩张症出现弥漫性脑出血;脑出血多次复发;住院期间多次鼻出血、消化道出血、皮肤出血;患者血红蛋白最低时为20 g/L,血小板计数为 $27(\times 10^9/L)$ 。

2 讨论

HHT诊断主要依据国际发布的Curacao criteria标准^[3]:①反复自发性鼻出血;②除鼻黏膜之外的皮肤黏膜毛细血管扩张(面部、躯干、掌指、结膜等部位);③脏器动静脉畸形(主要是肝、肺、脑);④家族遗传史。符合以上3条及以上可确诊;符合2条考虑疑似;仅1项符合,可基本排除。因为首发症状较晚,所以该病的诊断往往延迟,故HHT的国际诊断指南中补充了基因检测诊断,主要针对已确诊患者的直系亲属进行检测,包括无症状或少症状的个体和需要进行产前检查的人群进行基因筛查^[4]。HHT的致病基因包括:12号染色体的ACVRL1(activin receptor like kinase 1, 又称 ALK1)、9号染色体的ENG(Endoglin)和SMAH4(juvenile polyposis HHT overlap, 也称 SMAD4),分别可引起HHT1、HHT2和幼年性息肉病-HHT重叠综合征(JP-HHT)^[5]。ENG和ACVRL1基因突变导致的HHT约占85%^[6],故先筛查ENG和ACVRL1编码序列,突变检测为阴性的个体再应考虑SMAD4检测来识别致病突变。有研究表明,确诊HHT患者中约97%有以上突

变基因,仅约3%符合临床诊断标准,但未发现明确突变基因^[4]。不同基因所导致的发病机制及临床表现略有差异,例如小肠和结肠大血管扩张主要发生在HHT1,肝动静脉畸形主要见于HHT2^[7],SMAD4则可引起青少年息肉病^[8]。HHT的病理学基础是毛细血管发育不良,形成血管畸形与毛细血管扩张^[9]。

HHT目前的治疗没有十分有效的药物,以预防和对症治疗并发症为主。对血管畸形早期预防与纠正血管缺陷研究较多,以贝伐珠单抗或沙利度胺为主要药物^[10],以下就该病治疗研究做简单总结。

鼻出血的预防及治疗。HHT相关性鼻出血是该病最常见的症状^[11],保持鼻腔黏膜湿润可有效预防和减轻鼻出血症状,有相关实验表明用生理盐水湿润可降低鼻出血的严重程度^[12]。止血可使用口服氨甲苯酸等止血药^[13],若效果不佳可行鼻毛细血管消融微创手术,包括激光治疗、射频消融、电手术和激光消融。对于局部治疗无反应的患者可使用贝伐珠单抗^[14]。当严重影响生活时,则可行鼻中隔成形术及鼻闭合术^[4]。

胃肠道出血的预防及治疗。大约1/3的HHT患者可发生消化道出血^[15]。胃和十二指肠是胃肠道毛细血管扩张酶的主要集中部位,亦是常见的出血部位。胃肠道广泛受累与HHT-1关联性最大^[16],其次是SMAD4-HHT,相

关指南建议HHT-1患者或伴有结肠息肉患者每年行1次结肠镜检查,疑似或确诊SMAD4-HHT者应从15岁开始每3年行结肠镜检查,检查方式使用胶囊内窥镜检查效果更佳^[17]。其他HHT患者应按照一般人群指南进行结肠癌筛查。对于HHT相关胃肠道出血的治疗依据严重程度分级治疗,轻度HHT相关胃肠道出血可口服含铁剂促进血红蛋白生成,亦可口服抗纤溶药物;中度HHT相关胃肠道出血可静脉铁治疗提高血红蛋白值;严重HHT相关胃肠道出血需有足够的铁元素或输血。口服抗纤溶药物可治疗轻度HHT相关胃肠道出血;中重度HHT相关胃肠道出血患者,可使用静脉注射贝伐单抗或其他抗血管异常生成治疗^[16]。

贫血的治疗。贫血是HHT患者常见并发症之一,HHT相关性贫血应该找出病因,检测通常包括全血细胞计数和铁蛋白测量。贫血患者的铁蛋白没有降低时,应测量血清铁、总铁结合能力和转铁蛋白饱和度,叶酸缺乏和溶血也是HHT患者贫血的原因^[18],必要时予以测量叶酸、维生素B12、平均红细胞体积、促甲状腺激素、网织红细胞计数和溶血检查。常用铁替代疗法治疗缺铁症和贫血,口服或注射铁剂^[19]。血红蛋白应维持在100 g/L以上。对于难治性贫血或严重的慢性出血,可能需要定期输注铁剂。当血液动力学不稳定或休克等需要更高血红蛋白目标值时可予以输血。本病例患者是极重度贫血,经过多次输血、抗休克治疗,并在治疗中一直使用归脾汤补血止血,患者血红蛋白浓度明显高于发病前。

HHT相关性肺、脑和肝动静脉畸形的筛查、预防及治疗。部分HHT相关性肺动静脉畸形研究表明:儿童肺动静脉畸形的发生率与成人相似^[20],任何年龄均可发生危及生命的并发症,特别ENG突变的儿童^[21],整个儿童期持续随访是有必要的^[22]。所有疑似或确诊的HHT患者需进行肺动静脉畸形的筛查,通常先使用胸片^[23]或经胸超声心动图筛查^[24],阳性者再予以CT复查,经导管栓塞治疗肺动脉畸形效果良好^[4]。本病例患者考虑肺动静脉畸形,在治疗后期出现肺部感染,加之低蛋白血症,胸腔积液较多,双侧置入胸腔引流管,每天胸腔引流均可见大量液体,胸腔积液常规和生化为渗出液考虑肺动静脉畸形,肺动静脉血管畸形建立新的液体循环。为防止血压波动及大量蛋白流失,在控制胸腔液体出量的情况下,每天引流量控制在1 200 mL左右。部分研究表明HHT脑动静脉畸形是引起颅内出血的高危风险因素^[25],敏感的筛查指标是MRI。HHT相关性脑动静脉畸形人群中,小动静脉间血管床缺陷导致脑出血年发病率约0.27%~0.46%^[26],儿童比成人更容易发生脑出血,脑动静脉畸形的发生在儿童和成人之间没有显著差别,但随着年龄的增加脑动静脉扩张更为常见^[27]。因此与肺动静脉畸形相同,较早地做出处理例如手术切除脑动静脉畸形^[28],使用栓塞剂及有针对性的干预能有良好效果^[29]。该患者老年女性属于弥漫性脑

出血,由于使用止血药时间较短,复发脑出血,并且在出院后再发脑出血。这证实了之前的研究中该类病人对于止血药物耐受性高,应使用较长时间。遗憾之处在于没能完善进一步MRA确定脑动静脉是否有畸形。HHT患者有接受双抗(抗凝和抗血小板)预防或治疗的适应证时,虽然需考虑出血风险,但是非绝对禁忌证。有相关文献报道大多数HHT患者对双抗治疗的耐受性良好^[30]。

3 小结与思考

HHT是一种低发病率和低死亡率的疾病,相关病例资料报道较少^[31]。对于该病早期诊断、并发症预防和治疗依旧是国内外对该病研究的核心。该患者为HHT并发脑出血,止血药使用时间较长,但是患者仍再次出现脑出血,因此对于凝血功能异常或既往易出血的患者,治疗应该注意止血药物的使用,必要时延长或加强止血药的使用。该类脑出血患者也可开颅行颅内血肿清除术^[32]。HHT患者神志异常,如有鼻腔内、口咽或上消化道出血,有气道梗阻、窒息、误吸风险,要加强气道保护防止窒息。患者长期重度贫血,在入院治疗中使用中药归脾汤加加减补血止血促进血细胞的生成;在间断出血时予以加用相关止血的中药,在肺部感染加重时依据证型,予以加用千金苇茎汤;出现黑便等消化道出血症状时,使用鼻饲中药制剂云南白药和颗粒白芨止血,以上均取得良好效果。表明在治疗HHT相关症状时,活用中医中药可以取到意想不到的效果,如范愈燕和任大鹏使用玉女煎加味明显改善HHT的鼻出血的症状^[33-34]。总之,HHT并发脑出血临床极为罕见,预后不良,治疗既要HHT症状治疗又要对脑出血治疗,应加强止血药物使用时间及强度防止再次出血,尽可能使血色素维持较高水平,促进患者恢复,以此提高该病的救治率。

对于HHT的治疗方案和预后,仍需大量循证医学证据,为该疾病提供更多的理论依据以指导临床工作,并探求从基因水平对该病进行早期诊断和治疗。

参 考 文 献

- [1] DAIKISHI M, SHIOYA T, WADA Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan[J]. Hum Mutat, 2002, 19(2):140-148.
- [2] 傅琪琳,黄甫,唐颖慧,等. 遗传性出血性毛细血管扩张症合并肝硬化1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(5):940-942.
- [3] SHOVLIN CL, GUTTMACHER AE, BUSCARINI E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome)[J]. Am J Med Genet, 2000, 91(1): 66-67.
- [4] FAUGHNAN ME, MAGER JJ, HETTS SW, et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(7): 1035-1036.
- [5] 李伟峰. 遗传性出血性毛细血管扩张症相关肺动脉高压的临床和遗传学特点[D]. 北京:北京协和医学院, 2019.

- [6] MCDONALD J, WOODERCHAK - DONAHUE W, VANSANT WEBB C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era[J]. *Front Genet*, 2015, 6: 1.
- [7] VAN TUYL SAC, LETTEBOER TGW, ROGGE-WOLF C, et al. Assessment of intestinal vascular malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and anemia[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 19(2): 153-158.
- [8] 胡健,王剑,许敏,等. 遗传性出血性毛细血管扩张症8例及相关文献复习[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(11): 1031-1034.
- [9] 王奕,邱江,陈国栋,等. 遗传性出血性毛细血管扩张症致肾移植术后反复消化道大出血一例[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2021, 15(3): 175-177.
- [10] 秦丽丽,高笑宇,孙德俊. 遗传性出血性毛细血管扩张症研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(6): 642-644.
- [11] 冷辉,张琦,石磊. 以鼻出血为主要症状的遗传性出血性毛细血管扩张症基因诊断及治疗[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(7): 591-592, 598.
- [12] WHITEHEAD KJ, SAUTTER NB, MCWILLIAMS JP, et al. Effect of topical intranasal therapy on epistaxis frequency in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 316(9): 943-951.
- [13] GEISTHOFF UW, SEYFERT UT, KÜBLER M, et al. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid - a double-blind placebo-controlled cross-over phase IIIB study[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(3): 565-571.
- [14] IYER VN, APALA DR, PANNU BS, et al. Intravenous bevacizumab for refractory hereditary hemorrhagic telangiectasia - related epistaxis and gastrointestinal bleeding[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(2): 155-166.
- [15] 刘文倩,唐庆林,张鸣青,等. 胃肠道毛细血管扩张症[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2021, 30(12): 1409-1415.
- [16] CANZONIERI C, CENTENARA L, ORNATI F, et al. Endoscopic evaluation of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and correlation with their genotypes[J]. *Genet Med*, 2014, 16(1): 3-10.
- [17] NAM SJ, LEE HS, LIM YJ. Evaluation of gastric disease with capsule endoscopy[J]. *Clin Endosc*, 2018, 51(4): 323-328.
- [18] THIELEMANS L, LAYTON DM, SHOVLIN CL. Low serum haptoglobin and blood films suggest intravascular hemolysis contributes to severe anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Haematologica*, 2019, 104(4): e127-e130.
- [19] FINNAMORE H, LE COUTEUR J, HICKSON M, et al. Hemorrhage-adjusted iron requirements, hematinics and hepcidin define hereditary hemorrhagic telangiectasia as a model of hemorrhagic iron deficiency[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76516.
- [20] LATINO GA, AL-SALEH S, ALHARBI N, et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations in children versus adults with hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(1): 282-284.
- [21] CURIE A, LESCA G, COTTIN V, et al. Long-term follow-up in 12 children with pulmonary arteriovenous malformations: confirmation of hereditary hemorrhagic telangiectasia in all cases[J]. *J Pediatr*, 2007, 151(3): 299-306.
- [22] RATJEN A, AU J, CARPENTER S, et al. Growth of pulmonary arteriovenous malformations in pediatric patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *J Pediatr*, 2019, 208: 279-281.
- [23] KARAM C, SELLIER J, MANSENCAL N, et al. Reliability of contrast echocardiography to rule out pulmonary arteriovenous malformations and avoid CT irradiation in pediatric patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Echocardiography*, 2015, 32(1): 42-48.
- [24] FERNANDOPULLE N, MERTENS L, KLINGEL M, et al. Echocardiography grading for pulmonary arteriovenous malformation screening in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *J Pediatr*, 2018, 195: 288-291.e1.
- [25] SALEH M, CARTER MT, LATINO GA, et al. Brain arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical presentation and anatomical distribution[J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 49(6): 445-450.
- [26] MAHER CO, PIEPGRAS DG, BROWN RD Jr, et al. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 877-882.
- [27] HETTS SW, COOKE DL, NELSON J, et al. Influence of patient age on angioarchitecture of brain arteriovenous malformations[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(7): 1376-1380.
- [28] MEYBODI AT, KIM H, NELSON J, et al. Surgical treatment vs nonsurgical treatment for brain arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a retrospective multicenter consortium study[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(1): 35-47.
- [29] KRINGS T, CHNG SM, OZANNE A, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in children: endovascular treatment of neurovascular malformations[J]. *Neuroradiology*, 2005, 47(12): 946-954.
- [30] EDWARDS CP, SHEHATA N, FAUGHNAN ME. Hereditary hemorrhagic telangiectasia patients can tolerate anticoagulation[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(12): 1959-1968.
- [31] 刘金荣,刘辉,王蓓,等. 遗传性出血性毛细血管扩张症2例并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(8): 674-678.
- [32] NEDUNCHEZHIAN AS, PRAVEEN R, SETHURAMAN M, et al. Anesthetic challenges in a child with hereditary hemorrhagic telangiectasia with coexisting pulmonary and cerebral arteriovenous malformations for intracerebral hematoma evacuation: a case report[J]. *J Clin Anesth*, 2021, 74: 110430.
- [33] 任大鹏,郑晓春,胡伟. 中西医结合治疗遗传性出血性毛细血管扩张症致鼻出血疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(3): 635-636.
- [34] 范愈燕,王向东,锡林,等. 玉女煎加味治疗遗传性出血性毛细血管扩张症的疗效观察[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2015, 22(3): 128-131.

责任编辑:龚学民