中华高血压杂志（中英文）
CHINESE JOURNAL OF HYPERTENSION
ISSN 1673-7245
CN 11-5540/R
主管：国家疾病预防控制局
主办：中华预防医学会
福建医科大学

疑似磷酸酶及张力蛋白同源物基因变异致遗传性出血性毛细血管扩张症伴全心扩大1例

别自东，李 征，王竟靖，徐 振，陈秀华，迟相林

在线阅读 View online: https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0264

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

低氧通过抑制HectH9介导的肺动脉平滑肌细胞己糖激酶2泛素化和降解诱导肺血管重塑

中华高血压杂志. 2025, 33(12): 1176-1186 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0118

原发性高血压患者血清碱性磷酸酶与颈股动脉脉搏波传导速度的关系

中华高血压杂志. 2023, 31(4): 360-366 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.04.011

活化素受体激酶1基因突变引起肺动脉高压一家系报告

中华高血压杂志. 2024, 32(5): 496-499 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.05.015

高流量动静脉瘘漏诊致肺动脉高压并反复心力衰竭1例

中华高血压杂志. 2024, 32(5): 492-495 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.05.014

成年自发性高血压大鼠肠系膜动脉蛋白组学分析

中华高血压杂志. 2023, 31(4): 338-346 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.04.008

核纤层蛋白A基因突变(c.1621C>T, p.R541C)致家族性扩张型心肌病1例

中华高血压杂志. 2024, 32(12): 1190-1193 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.12.016

关注微信公众号，获得更多资讯信息

• 病例报告 •

疑似磷酸酶及张力蛋白同源物基因变异致遗传性出血性毛细血管扩张症伴全心扩大 1 例

别自东[1]，李征[1]，王竟靖[2]，徐振[1]，陈秀华[1]，迟相林[3]
1. 山东省高等医学专科学校附属费县人民医院心内科，山东 临沂 273400；2. 宁夏医科大学总医院心内科；
3. 青岛大学附属威海市中心医院全科医学科

摘要：磷酸酶张力蛋白同源物(*PTEN*)基因变异所致遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)合并全心扩大的病例临床罕见。该文报道 1 例 27 岁男性全心扩大患者，7 年随访中，患者逐渐出现胸闷、憋喘等症状，影像学检查示心影进行性增大、肺动脉高压进展、三尖瓣反流加重并出现脱垂，氨基末端脑利尿钠肽前体(NT-proBNP)水平持续升高。肺及肝动脉 CT 血管成像(CTA)提示肺动脉、肺静脉、肝动脉弥漫性增粗，肝周及胸腹壁迂曲血管影，存在肝动脉-门静脉/肝静脉瘘。基因检测显示为疑似致病变异，经典 HHT 致病基因未见异常。

关键词： 遗传性出血性毛细血管扩张症； 磷酸酶及张力蛋白同源物 (*PTEN*) 基因； 全心扩大； 肺动脉高压

Hereditary hemorrhagic telangiectasia caused by suspected phosphatase and tensin homolog (*PTEN*) gene mutation complicated with global cardiomegaly: a case report

BIE Zidong[1], LI Zheng[1], WANG Jingjing[2], XU Zhen[1], CHEN Xiuhua[1], CHI Xianglin[3]
1. Department of Cardiology, Feixian People's Hospital Affiliated to Shandong Higher Medical College, Linyi, Shandong 273400, China; 2. Department of Cardiology, General Hospital of Ningxia Medical University; 3. Department of General Practice, Weihai Central Hospital Affiliated to Qingdao University

Abstract: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) caused by phosphatase and tensin homolog (*PTEN*) gene variation complicated with global cardiac enlargement is clinically rare. Herein, we report a case of a 27-year-old male patient with global cardiac enlargement. During a 7-year follow-up, the patient gradually developed chest distress, dyspnea and other symptoms. Imaging examinations showed progressive cardiomegaly, progressive pulmonary hypertension, aggravated tricuspid regurgitation with subsequent prolapse, and persistently elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels. Pulmonary and hepatic artery CT angiography (CTA) revealed diffuse thickening of the pulmonary arteries, pulmonary veins and hepatic arteries, tortuous vascular shadows around the liver as well as in the thoracic and abdominal walls, accompanied by the presence of hepatic artery-portal vein/hepatic vein fistulas. Genetic testing indicated a suspected pathogenic variant, while no abnormalities were detected in the classic HHT-causing genes.

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia; phosphatase and tensin homolog (*PTEN*) gene; global cardiomegaly; pulmonary arterial hypertension

遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)是一类常染色体显性遗传的罕见血管发育异常疾病，估计患病率为 1∶5000～1∶8000[1]。目前已明确 5 种亚型(HHT1～HHT5)，经典致病基因包括类激活素受体 1 型(activin A receptor like type 1, *ACVRL1*)、内皮抑制素基因(endoglin, *ENG*)、SMAD 家族成员 4(SMAD family member 4, *SMAD4*)等，其中 *SMAD4* 基因突变可导致 HHT 伴幼儿性息肉综合征[2-3]。HHT 典型临床表现为反复鼻出血、皮肤黏膜毛细血管扩张、内脏动静脉畸形(如肺、肝、脑动静脉瘘)，而合并全心扩大的病例报道极少，临床易误

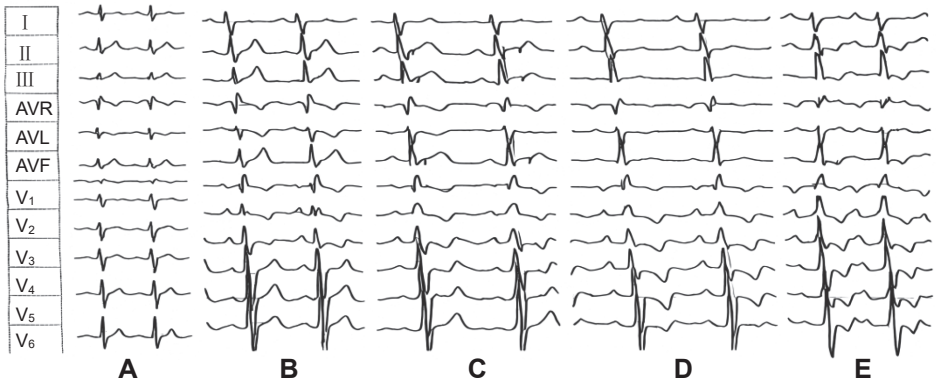
doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0264
基金项目(Fund program)：宁夏回族自治区科技惠民专项项目(2024CMG03011)
通信作者(Corresponding authors)：陈秀华(CHEN Xiuhua)；迟相林(CHI Xianglin)(别自东，李征并列第一作者)

诊为扩张型心肌病。磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)基因是重要的抑癌基因，主要调控细胞生长、增殖及凋亡，其变异多与错构瘤肿瘤综合征相关，尚未见与 HHT 明确关联的报道。本文报道 1 例疑似 *PTEN* 基因变异致 HHT 合并全心扩大的病例，结合 7 年完整随访数据，分析其临床特征及遗传背景，旨在为 HHT 的遗传机制探索及心血管并发症管理提供新的临床证据。

1　临床资料

1.1　一般情况　患者男性，27 岁，因“发现心脏扩大 7 年余，胸闷、憋喘 4 年余，加重 5 d”入院。既往史：儿童时期起反复鼻出血，胃肠息肉病史 7 年，高血压史 1 年。家族史：父亲有反复鼻出血史，无其他遗传病家族史。

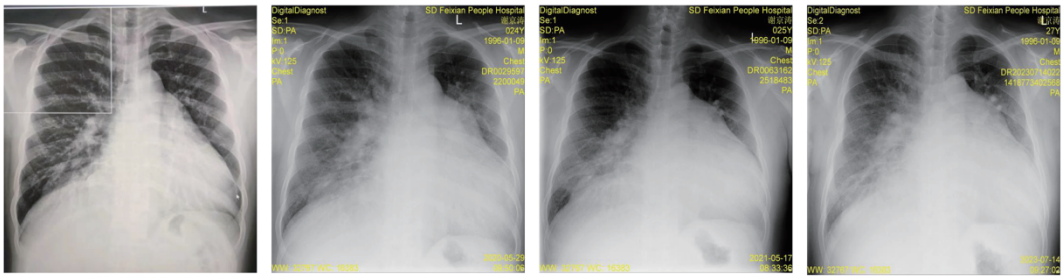
1.2　病史演变　2016 年 9 月 19 日，患者因拟行内镜下胃肠息肉切除术入住千佛山医院消化内科。入院后完善检查：心电图示窦性心律、不完全性右束支传导阻滞(图 1A)；胸片示心影增大，形态呈梨形、肺动脉段突出，提示肺动脉高压(图 2A)；心脏超声示左心房前后径 48 mm、左心室舒张末内径 64 mm、主肺动脉内径(main pulmonary artery diameter, MPAD)39 mm、右心房上下径 49 mm、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)65%、左心室缩短分数(fractional shortening, FS)30%、肺动脉压 55 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)、轻度三尖瓣反流(表 1)；冠状动脉 CT 血管成像(coronary computed tomography angiography, CCTA)未见异常。住院期间行胃镜检查提示胃肠多发息肉，考虑 Cowden 综合征可能，因与遗传因素相关，无法内镜下去除。给予利尿、营养心肌、改善微循环、预防心肌重构、抑酸、保护胃黏膜治疗，出院诊断为“扩张型心肌病、胃肠多发息肉”，带药培哚普利叔丁胺、琥珀酸美托洛尔、呋塞米、螺内酯及辅酶 Q_{10} 片，患者出院后自行停药。



注：A, 2016 年 9 月入院心电图，窦性心律，不完全性右束支传导阻滞；B, 2020 年 4 月，窦性心动过速，完全性右束支传导阻滞，电轴右偏，右心室高电压；C, 2020 年 8 月，窦性心律，完全性右束支传导阻滞，电轴右偏，右心室高电压；D, 2021 年 9 月，窦性心律，完全性右束支传导阻滞，电轴右偏，右心室高电压；E, 2023 年 5 月，窦性心律，电轴右偏，完全性右束支传导阻滞，ST-T 改变。

图 1　不同时间点心电图表现对比图

Figure 1　Comparison of ECG findings at different time points



注：A(2016 年 9 月检查)，显示心影增大(梨形)，肺动脉段突出(提示肺动脉高压)，主动脉结无增大；B(2020 年 5 月检查)，显示心影持续增大(梨形)，肺动脉段突出，右下肺动脉干增宽，心尖圆钝上翘(提示右心室增大)；C(2021 年 5 月检查)，显示心影增大(梨形)，肺动脉段突出，心尖圆钝上翘加重；D(2023 年 7 月检查)，显示心影增大(由梨形转为普大型)，肺动脉段突出，心尖圆钝上翘持续加重。

图 2　胸部 X 线片心影变化趋势图

Figure 2　Trends in cardiac silhouette changes on chest radiographs

2017 年 3 月 11 日及 2018 年 10 月 27 日,患者两次于临沂市人民医院复查心脏超声:2017 年 3 月示左心房前后径 51 mm、左心室舒张末内径 63 mm、MPAD 35 mm、右心房上下径 69 mm、LVEF 60%、FS 32%、肺动脉压 40 mmHg、中度三尖瓣反流;2018 年 10 月示左心房前后径 44 mm、左心室舒张末内径 65 mm、右心房上下径 59 mm、LVEF 54%、FS 29%、肺动脉压 55 mmHg、中度三尖瓣反流(表 1),期间未接受系统治疗。2019 年(入院前 4 年),患者出现活动时胸闷、憋喘,伴心慌、下肢水肿,夜间不能平卧,未就诊。2020 年 4 月 2 日,患者因症状加重入住费县人民医院心内科。查血清氨基末端脑利尿钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)2 442 ng/L;心电图示窦性心动过速、完全性右束支传导阻滞、电轴右偏、右心室高电压(图 1B);胸部 CT 示肺水肿、心脏明显增大、肺动脉高压;心脏超声示左心房前后径 41 mm、左心室舒张末内径 57 mm、右心房上下径 60 mm、LVEF 60%、FS 32%、肺动脉压 60 mmHg、中度三尖瓣反流(表 1)。

表 1 不同时间心脏超声检查结果

Table 1 Cardiac ultrasound findings at different time points

时间	医院名称	左心房前后径 (mm)	左心室舒张末内径 (mm)	右心房上下径 (mm)	LVEF (%)	FS (%)	肺动脉压 (mmHg)	三尖瓣反流
2016-09-30	山东省千佛山医院	48	64	49	65	30	55	轻度
2017-03-01	临沂市人民医院	51	63	69	60	32	40	中度
2018-10-27	临沂市人民医院	44	65	59	54	29	55	中度
2020-04-02	费县人民医院	41	57	60	60	32	60	中度
2020-08-26	费县人民医院	44	65	63	64	35	55	中度
2021-09-09	费县人民医院	52	65	69	56	30	59	中度
2022-06-14	重庆医科大学第三附院	52	69	61	57	31	78	中度伴脱垂
2023-05-25	费县人民医院	47	63	60	57	31	75	中度伴脱垂

注:LVEF为左室射血分数;FS为缩短分数。

2020 年 5 月 29 日复查胸片示心影持续增大(仍呈梨形)、肺动脉段突出、右下肺动脉干增宽、心尖圆钝上翘(提示右心室增大)(图 2B);2020 年 8 月 24 日查 NT-proBNP 4 530 ng/L,心电图示窦性心律、完全性右束支传导阻滞、电轴右偏、右心室高电压(图 1C),心脏超声示左心房前后径 44 mm、左心室舒张末内径 65 mm、右心房上下径 63 mm、LVEF 64%、FS 35%、肺动脉压 55 mmHg、中度三尖瓣反流(表 1),胸部 CT 仍提示肺水肿、心脏明显增大、肺动脉高压。2021 年 5 月 17 日复查胸片示心影增大(形态梨形)、肺动脉段突出、心尖圆钝上翘加重(图 2C);2021 年 9 月 8 日因胸闷、憋喘再次入院,查 NT-proBNP 4 966 ng/L,心电图示窦性心律、完全性右束支传导阻滞、电轴右偏、右心室高电压(图 1D),心脏超声示左心房前后径 52 mm、左心室舒张末内径 65 mm、右心房上下径 69 mm、LVEF 64%、FS 35%、肺动脉压 55 mmHg、中度三尖瓣反流(表 1),胸部 CT 示肺水肿、心脏增大。2022 年 6 月 14 日,患者于重庆医科大学第三附院复查心脏超声:左心房前后径 52 mm、左心室舒张末内径 69 mm、右心房上下径 61 mm、LVEF 57%、FS 31%、肺动脉压 78 mmHg、中度三尖瓣反流伴脱垂(表 1)。2023 年 5 月(入院时),患者因胸闷、憋喘加重 5 d 再次入院,查 NT-proBNP 6 288.78 ng/L,完善相关检查以明确诊断。

1.3 辅助检查

1.3.1 心电图检查 2016 年 9 月(图 1A):窦性心律,不完全性右束支传导阻滞;2020 年 4 月(图 1B):窦性心动过速,完全性右束支传导阻滞,电轴右偏,右心室高电压;2020 年 8 月(图 1C):窦性心律,完全性右束支传导阻滞,电轴右偏,右心室高电压;2021 年 9 月(图 1D):窦性心律,完全性右束支传导阻滞,电轴右偏,右心室高电压;2023 年 5 月(图 1E):窦性心律,电轴右偏,完全性右束支传导阻滞,ST-T 改变。

1.3.2 胸部影像学检查

1.3.2.1 胸片 2016 年 9 月(图 2A):心影增大(梨形),肺动脉段突出(提示肺动脉高压),主动脉结无增大;2020 年 5 月(图 2B):心影持续增大(梨形),肺动脉段突出,右下肺动脉干增宽,心尖圆钝上翘(提示右心室增大);2021 年 5 月(图 2C):心影增大(梨形),肺动脉段突出,心尖圆钝上翘加重;2023 年 7 月(图 2D):心影增大(由梨形转为普大型),肺动脉段突出,心尖圆钝上翘持续加重。

1.3.2.2 胸部 CT 2020 年 4 月至 2021 年 9 月多次检

查均示肺水肿、心脏明显增大、肺动脉高压；2023 年 5 月检查示肺动脉及肺静脉弥漫性增粗，上腔静脉增粗，下腔静脉明显增粗，胸壁、腹壁静脉迂曲扩张。

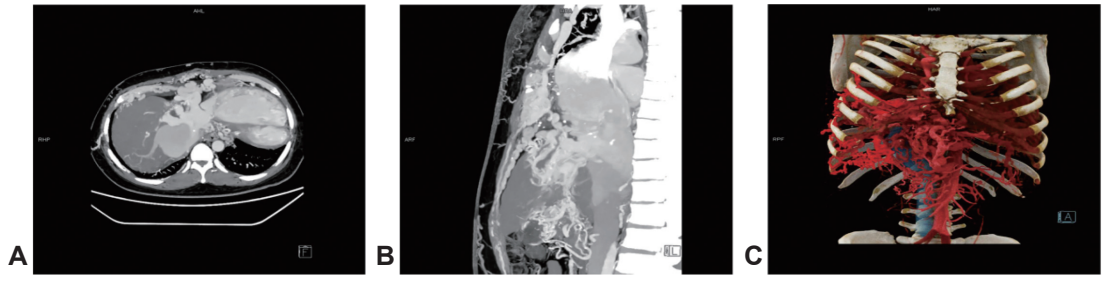
1.3.3　心脏超声检查　7 年随访期间共行 8 次心脏超声检查，结果见表 1。整体趋势为：左心房、左心室径线波动于 41～52 mm、57～66 mm，右心房径线波动于 49～69 mm，肺动脉压进行性升高(40～78 mmHg)，三尖瓣反流由轻度进展为中度伴脱垂，LVEF 及 FS 维持在 54%～65%、29%～35%(左心室收缩功能未见明显波动)。

1.3.4　血管影像学检查

1.3.4.1　肺、肝动脉 CTA　2023 年 5 月检查(图 3A、B、C)：肝动脉扩张，肝固有动脉径线约 20 mm，肝周可见多发迂曲血管影(与右侧内乳动脉关系密切)，双侧内乳动脉增粗(右侧明显)；肝缘欠光整，肝内可见径线约 30 mm 低密度灶(边界清晰)；内乳动脉迂曲扩张并瘘入下腔静脉，肝动脉与门静脉、肝静脉间存在异常交通支(较大瘘口为肝动脉右支-门静脉瘘口、肝动脉左支-肝静脉左支瘘口)。

1.3.4.2　肺动脉 + 肝动脉造影　2023 年 5 月检查：肝动脉干、左右肺各级动脉增粗、迂曲、瘤样扩张，未发现动静脉瘘；MP1 导管压力测定：肺动脉远端收缩压 18 mmHg，肺动脉干收缩压 40 mmHg，右心室收缩压 18 mmHg，右心房收缩压 15 mmHg。

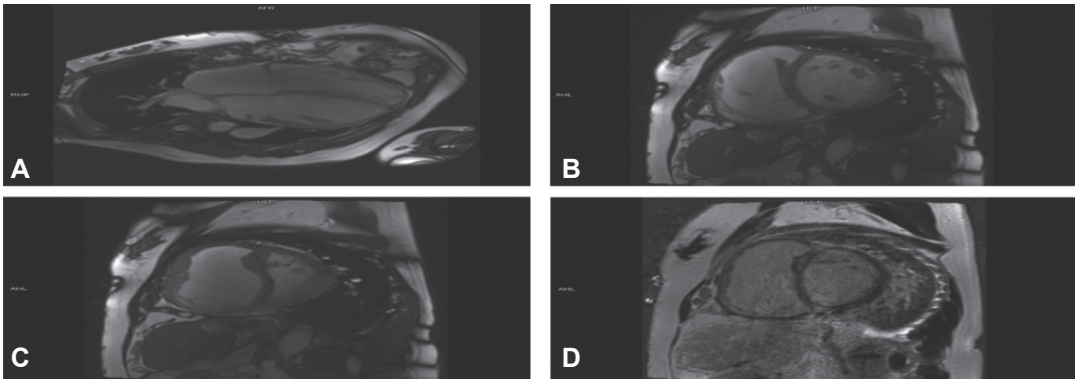
1.3.5　心脏 MRI 检查　2023 年 5 月检查(图 4)：4 腔心电影舒张期示心脏体积增大(以右心房、右心室增大为显著)，左心室受压致形态失常(图 4A)；短轴位电影舒张期示左心室壁略变薄，左心室收缩与舒张幅度基本正常但运动协调性欠佳(图 4B)；短轴位电影收缩期示室间隔反向运动，右心系统运动减弱，右心室壁略增厚，右心室心腔内肌小梁增多增粗(图 4C)；短轴位延迟强化扫描示中间段右心室上、下插入点处心肌内及心外膜下斑片状延迟强化灶(边界欠清晰)(图 4D)。



注：A 显示迂曲增粗的异常血管瘘入下腔静脉，瘘口处见点状钙化。B 显示右内乳动脉迂曲扩张，肝内异常血管团，二者均瘘入下腔静脉。C 显示右内乳动脉、右侧多支肋间后动脉迂曲扩张，经肝上方异常血管瘘入下腔静脉；同时可见肝总动脉、肝固有动脉、肝左动脉、肝右动脉局部扩张，经肝内异常血管团瘘入下腔静脉。

图 3　不同角度显示异常血管瘘入下腔静脉及相关血管、血管团表现

Figure 3　Abnormal vascular fistula draining into the inferior vena cava, along with the manifestations of relevant blood vessels and vascular plexus shown in different views



注：A，4 腔心电影舒张期图像：示心脏体积增大，以右心房、右心室增大为显著表现，左心室受压致形态失常。B，短轴位电影舒张期图像：示左心室壁略变薄，左心室收缩与舒张幅度基本正常，但运动协调性欠佳。C，短轴位电影收缩期图像：示室间隔可见反向运动；右心系统运动减弱，右心室壁略增厚，右心室心腔内肌小梁数量增多且增粗。D，短轴位延迟强化扫描图像：示延迟强化扫描中，中间段右心室上、下插入点处心肌内及心外膜下可见斑片状延迟强化灶，病灶边界欠清晰。

图 4　心脏影像学检查各序列表现

Figure 4　Imaging findings of each sequence on cardiac imaging examination

1.3.6 颅脑 MRI 检查 2023 年 5 月检查：双侧额叶少许缺血灶，未见明显血管畸形。

1.3.7 实验室检查 NT-proBNP 水平呈进行性升高：2020 年 4 月 2442 ng/L, 2020 年 8 月 4530 ng/L, 2021 年 9 月 4966 ng/L, 2023 年 5 月 6288.78 ng/L。

1.3.8 基因检测 由广州金域医学检测中心完成，检测方法为全基因组测序。结果显示：患者及父亲的 *ACVRL1*、骨形态发生蛋白受体 2(bone morphogenetic protein receptor type 2, *BMPR2*)、*ENG*、*SMAD4* 基因均未见异常；患者及父亲均存在磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)基因变异，具体变异类型为 NM_000314.8: c.331T＞C(p.Trp111Arg)，该变异被定义为疑似致病变异。

1.4 诊断

1.4.1 临床诊断 依据 2000 年国际遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)基金科学顾问委员会临床诊断标准[4-5]，患者符合以下表现：反复自发性鼻出血、胃肠多发息肉、肺动静脉畸形、肝动静脉瘘、家族史，临床确诊为 HHT；结合 7 年随访中的心影增大、肺动脉高压进展、全心扩大表现，合并诊断为 HHT 相关全心扩大、肺动脉高压、三尖瓣反流。

1.4.2 基因诊断 排除 *ACVRL1*、*BMPR2*、*ENG*、*SMAD4* 等经典 HHT 致病基因变异；患者及父亲均存在 *PTEN* 基因疑似致病变异(NM_000314.8: c.331T＞C, p.Trp111Arg)，考虑该变异可能与 HHT 及全心扩大的发生相关。

1.4.2.1 *PTEN* 331T＞C 的 mRNA 结构分析图与蛋白结构分析图 331T＞C 的 mRNA 结构分析图见图 5，蛋白结构分析图见图 6。

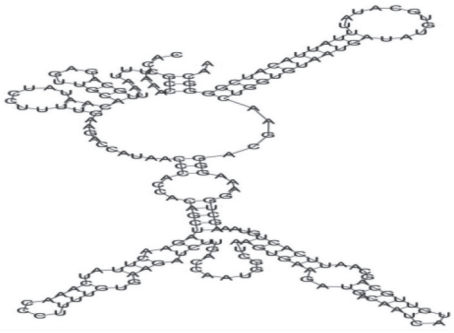
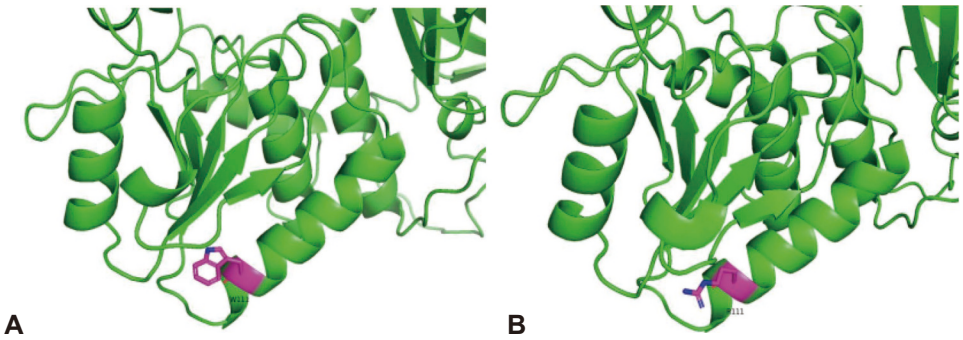


图 5 mRNA 结构分析图

Figure 5 Analysis of mRNA structure



注：A 为野生型(WT)局部可视化；B 为突变型(MUT)局部可视化(绿色：主链，玫红：突变残基)。(1)突变导致第 111 位氨基酸由色氨酸(W/TRP) 变为精氨酸 (R/ARG)。该位点位于磷酸酶及张力蛋白同源物 (PTEN) 蛋白的功能核心区域附近。(2) 极性变化显著：疏水性芳香族残基(W)→带正电的高度亲水残基 (R)。

图 6 蛋白结构分析图

Figure 6 Protein structure analysis diagram

1.4.2.2 与已报道的引起与该例患者类似表型的 *PTEN* 基因突变对比 *PTEN* 基因突变会引发与 HHT 相似的血管异常表型，二者在致病机制、突变位点、表型谱及伴随特征上存在明确差异，且不同 *PTEN* 突变的血管相关表型也有显著区分，见表 2。

1.4.2.3 *PTEN* 突变相关疾病的临床与遗传诊断要点鉴别 *PTEN* 基因是经典抑癌基因，其致病性变异会导致 PTEN 错构瘤肿瘤综合征，并非单一疾病，而是一组临床表型重叠的综合征总称，其临床与遗传诊断要点鉴别见表 3。

1.5 治疗与随访

1.5.1 治疗方案 患者多次住院期间均接受对症治疗：2016 年首次住院给予培哚普利叔丁胺、琥珀酸美托洛尔、呋塞米、螺内酯、辅酶 Q10 片；后续住院期间调整治疗方案为血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)、β 受体阻滞剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、醛固酮受体拮抗剂、If 通道阻断剂等规范抗心力衰竭治疗；2023 年入院后针对肺动脉高压给予西地那非治疗。因患者存在多发动静脉瘘，暂无法行介入封堵

治疗。

1.5.2　随访结果　7 年随访(2016—2023 年)显示：患者心功能症状可通过药物治疗改善，NT-proBNP 可降至正常范围，但心脏结构异常持续进展，心影由梨形转为普大型、肺动脉压由 55 mmHg 升至 78 mmHg、三尖瓣反流加重；左心室收缩功能(LVEF、FS)始终维持在正常范围，未出现明显下降；未发生严重并发症，如脑出血、肝衰竭。

表 2　与类似表型的 *PTEN* 基因突变对比

Table 2　Comparison with *PTEN* gene mutations in phenotypes of similar manifestations

PTEN 基因突变位点	变异类型	类似表型特征	对应疾病/综合征	与 HHT 合并全心扩大的表型关联点
c.388C＞T(p.R130X)	新生杂合突变(截断突变)	大头畸形、血管相关组织异常，PTEN 蛋白表达减少；可伴随肝脏稍大等脏器结构异常	PTEN 错构瘤综合征	均存在基因变异导致的脏器结构异常，该突变引发的脏器组织异常与全心扩大的病理逻辑(基因缺陷致组织功能紊乱)一致
c.406T＞C(p.Cys136Arg)	杂合错义变异	颅脑 MRI 提示血管畸形，伴甲状腺功能减退、大头畸形、神经发育障碍	PTEN 错构瘤综合征	核心相似点为血管畸形，而 HHT 的核心病理就是血管结构异常，且该突变存在多系统累及特征，与全心扩大的多系统影响特点契合
c.406T＞C(p.Cys136Arg)	杂合错义变异	严重紫绀型心脏畸形，手术风险高	PTEN 错构瘤综合征	直接导致心脏结构畸形，与全心扩大的心脏结构异常直接相关
多重变异	复合型变异	复杂的心血管表型，包括肺动脉高压、右心室扩张等	Cowden 综合征	表现为肺动脉高压和右心室功能障碍，与 HHT 合并全心扩大的心血管表型高度相似
外显子 5 热点变异	多种变异类型	磷酸酶功能完全丧失，导致多系统发育异常	PTEN 错构瘤综合征	外显子 5 是 PTEN 基因的突变热点区域，编码磷酸酶催化核心基序，该区域变异通常导致严重的多系统表型

注：*PTEN*基因为磷酸酶及张力蛋白同源物基因；MRI为磁共振成像；HHT为遗传性出血性毛细血管扩张症。

表 3　*PTEN* 基因突变相关疾病的临床与遗传诊断要点鉴别

Table 3　Key points for clinical and genetic diagnosis and differential diagnosis of *PTEN*-related disorders

相关疾病	临床要点	遗传诊断要点
考登综合征（Cowden syndrome, CS）	以累及所有三胚层分化组织的多器官、多发性错构瘤,包括乳腺、甲状腺、皮肤、中枢神经系统等,同时伴有乳腺癌、甲状腺癌、子宫内膜癌高发风险为特征	CS的先证者中 80%有PTEN基因种系突变大约2/3的突变发生在外显子5、7和8而40%发生在外显子5
班纳扬-赖利-鲁瓦尔卡巴综合征（Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, BRRS）	以早期出现的巨头但脑室大小正常、脂肪过多症、多发性血管瘤、胃肠道 错构瘤性息肉、血管畸形男性阴茎色素斑、桥本甲状腺炎以及轻度的智力发育迟缓为特征	突变方式包括10q23 缺失、易位等
普罗特斯综合征（Proteus syndrome, PS）	是一种罕见、散发而复杂的疾病以多发 性、过度生长的错构瘤、结缔组织痣、皮肤痣和骨质肥厚以及 巨头、多脂症、血管畸形为特征	*PTEN*基因种系突变
类普罗特斯综合征（Proteus-like syndrome, PS-like）	有脂肪瘤、错构瘤、组织过度生长但未达到CS或BRRS的诊断标准亦未达到PS的诊断标准	*PTEN*基因种系突变

注：*PTEN*基因为磷酸酶及张力蛋白同源物基因。

2　讨　论

2.1　HHT 的临床特点与诊断要点　HHT 作为罕见的常染色体显性血管发育异常疾病，核心临床表现为反复鼻出血、皮肤黏膜毛细血管扩张、内脏动静脉畸形[6]，其中肺、肝动静脉畸形是导致心血管并发症的主要原因。本例患者的特殊性在于：经典 HHT 多以单一器官动静脉畸形为主，而本例同时存在肺、肝动静脉畸形，且合并全心扩大，此类病例报道极少，临床易误诊为扩张型心肌病。提示临床对于不明原因的全心扩大、肺动脉高压患者，若伴随反复鼻出血、胃肠息肉或家族史，需警惕 HHT 可能，及时完善肺、肝动脉 CTA、心脏 MRI 等检查筛查动静脉畸形，避免漏诊误诊[7]。

2.2　*PTEN* 基因变异的潜在致病意义　*PTEN* 基因是抑癌基因，主要通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路参与细胞生长、增殖及凋亡，其

变异常见于错构瘤肿瘤综合征(如 Cowden 综合征),与血管发育异常的关联尚未明确[8]。本例患者及父亲均存在 *PTEN* 基因 c.331T>C(p.Trp111Arg)疑似致病变异,该变异导致 PTEN 蛋白第 111 位色氨酸被精氨酸取代,可能影响蛋白结构与功能,进而干扰血管内皮细胞的正常增殖与分化,参与 HHT 的血管畸形形成及全心扩大的发生。目前,经典 HHT 致病基因仅覆盖约 80% 的病例[2-3],本例发现的 *PTEN* 基因变异可能为 HHT 的新遗传病因提供潜在线索,但具体致病机制(如是否通过调控血管内皮生长因子、转化生长因子-β 通路)仍需进一步的功能学实验验证。

2.3 HHT 合并全心扩大与肺高压的关联分析 HHT 相关肺高压分为两型:多数为肝内动脉畸形导致的高血流量状态及左心衰竭所致,少数与特发性肺高压表现相似。本例患者的肺高压符合第一型:肝动脉-门静脉/肝静脉瘘导致肝内血流动力学异常,长期高血流量负荷引发左心衰竭,进而导致肺动脉高压进展;右心导管检查显示肺动脉干收缩压 40 mmHg,证实为左心衰竭相关肺高压[8]。7 年随访中,患者左心室收缩功能(LVEF、FS)始终正常,但全心扩大持续进展,提示 HHT 相关的血管畸形可能通过"血流动力学负荷增加-心肌重构-心脏扩大"的路径导致心脏结构异常,而非直接损伤心肌细胞,这一特点与扩张型心肌病(以心肌收缩功能下降为核心)有显著区别,可作为临床鉴别要点。

2.4 本病例的临床启示与局限 本病例的临床价值在于:一是补充了 HHT 的遗传病因谱,首次报道 *PTEN* 基因变异与 HHT 合并全心扩大的关联,为后续遗传机制研究提供了临床案例;二是提供了 HHT 相关心血管并发症的 7 年长期随访数据,明确了心脏结构与功能的动态演变规律,有助于完善疾病进展认知。但本病例存在局限:仅为单病例报道,缺乏大样本数据支持;*PTEN* 基因变异的致病功能未通过体外实验验证,无法完全确认其与疾病的因果关系;患者未接受基因治疗或针对性介入治疗,长期预后仍需进一步随访。

未来研究需聚焦于:*PTEN* 基因变异在 HHT 患者中的携带率筛查、变异蛋白的功能学验证、HHT 相关肺高压的靶向治疗方案优化,以改善患者预后。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 别自东:研究设计、文章撰写;李征:研究实施、数据采集;王竟靖:研究设计、技术指导;徐振:数据采集及分析;陈秀华:数据采集、分析及文章撰写;迟相林:研究设计、技术指导

参考文献

[1] Zarrabeitia R, Albiñana V, Salcedo M, et al. A review on clinical management and pharmacological therapy on hereditary haemorrhagic telangiectasia(HHT)[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2010, 8(4): 473-481.

[2] 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.

[3] Ruiz-Llorente L, Gallardo-Vara E, Rossi E, et al. Endoglin and alk1 as therapeutic targets for hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(10): 933-947.

[4] Sautter NB, Smith TL. Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2016, 49(3): 639-654.

[5] 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.

[6] Faughnan ME, Granton JT, Young LH. The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia[J]. Eur Respir J, 2009, 33(5): 1186-1194.

[7] Cottin V, Dupuis Girod S, Lesca G, et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler disease)[J]. Respiration, 2007, 74(4): 361-378.

[8] Gallione CJ, Repetto GM, LegiusE, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4)[J]. Lancet, 2004, 363: 852-859.

收稿日期:2025-08-24 **修回日期**:2025-11-24
录用日期:2025-12-01 **责任编辑**:罗晓惠