

# 以反复腹痛为主要表现的遗传性血管性水肿1例并文献复习



王畅畅<sup>1</sup>, 李 巍<sup>1</sup>, 董 翔<sup>1</sup>, 高亚东<sup>1, 2</sup>

1. 武汉大学中南医院过敏反应科 (武汉 430071)
2. 浙江大学医学院附属第一医院变态反应 (过敏) 科 (杭州 310003)

**【摘要】**遗传性血管性水肿 (hereditary angioedema, HAE) 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 以上呼吸道、消化道及皮肤粘膜水肿为特征, 其主要发病机制为 C1 酯酶抑制物 (complement 1 esterase inhibitor, C1-INH) 浓度和 (或) 功能下降。当水肿累及消化道黏膜时常表现为腹痛, 与外科急腹症较难鉴别, 常被误诊误治。本文报道了一例以反复腹痛为主要表现的 HAE 患者, 病情隐匿, 诊断过程复杂, 最终通过检测 C1-INH 功能及浓度得以确诊, 并在给予拉那利尤单抗预防性治疗后达到满意的临床效果。

**【关键词】**遗传性血管性水肿; 腹痛; C1 酯酶抑制物

## Hereditary angioedema with recurrent abdominal pain: a case report and literature review

WANG Changchang<sup>1</sup>, LI Wei<sup>1</sup>, DONG Xiang<sup>1</sup>, GAO Yadong<sup>1,2</sup>

1. Department of Allergology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
2. Department of Allergy, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: GAO Yadong, Email: gaoyadong@zju.edu.cn

**【Abstract】**Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant condition characterized by episodes of swollen of the upper airway, intestines, and skin. The primary pathogenesis is the reduction in the function and/or plasma concentration of complement 1 esterase inhibitor (C1-INH). When edema involves the gastrointestinal tract, abdominal pain will be the main manifestation, which is often difficult to differentiate from surgical acute abdomen and may lead to misdiagnose and mistreatment. This paper reported a case of HAE with recurrent abdominal pain as the main manifestation, which diagnostic course was rugged and complicated. Eventually, the diagnosis was confirmed by testing the function and concentration of C1-INH, and a satisfactory clinical outcome was achieved after prophylactic treatment with Lanndelumab.

**【Keywords】**Hereditary angioedema; Abdominal pain; Complement 1 esterase inhibitor

遗传性血管性水肿 (hereditary angioedema, HAE) 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 据估计约有 1.5/100 000 人受 HAE 困扰<sup>[1-2]</sup>。临床

上, HAE 患者常表现为反复发作的、局限性、自限性皮肤及黏膜下水肿, 水肿可累及身体多个部位, 最常见的部位包括四肢、颜面、生殖器、

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202402043

通信作者: 高亚东, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: gaoyadong@zju.edu.cn

消化道及呼吸道黏膜<sup>[3]</sup>。胃肠道受累占临床表现的80%，常与其他胃肠道疾病混淆，如阑尾炎、胆囊炎、胰腺炎和缺血性肠炎，因此，HAE常被误诊误治<sup>[4]</sup>。本文报告了1例以反复腹痛为主要临床表现的HAE病例，通过分析该患者的临床表现、实验室检查、影像学结果、治疗方案及转归，并检索相关文献进行系统复习，以供临床参考。

## 1 病例报告

患者，女性，36岁，因反复腹痛3年余，于2023年8月在武汉大学中南医院就诊。2020年7月，患者无明显诱因出现腹痛，以脐周绞痛为主，无恶心、呕吐、便秘、腹泻、血便等不适，外院肠镜检查未见明显异常，后腹痛自行缓解，期间腹痛间断发作，性质基本同前，偶伴恶心、呕吐不适，3~5天内均可自行缓解，遂未予特殊诊治。2021年10月，患者腹痛再次发作，性质同前，伴呕吐，外院腹部CT提示中下腹小肠肠壁广泛增厚伴腹盆腔积液，行剖腹探查术示右下腹部分小肠粘连、部分肠管明显水肿、肠腔狭窄，遂行小肠部分切除术+肠粘连松解术，术后腹痛好转出院。院外仍有间断腹痛，曾给予小剂量激素、抗组胺药、抗感染治疗，均未见明显改善。2023年8月24日，患者腹痛再次发作，性质同前，外院检查结果显示：白细胞 $13.4 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞百分比84.8%，腹部CT局部小肠壁明显增厚伴周围渗出、腹水（图1），小肠镜检查未见明显异常（图2）。为求明确诊断，患者遂于2023年8月28日来我院就诊，既往无慢性病史，否认雌激素及血管紧张素转化酶抑制（angiotensin-

converting enzyme inhibitor, ACEI)等特殊药物使用史，体格检查：体温36.5℃，脉搏68次/分钟，呼吸19次/分钟，血压110/61 mmHg，颜面、口唇皮肤正常，咽部无红肿，腹平软，有压痛，无反跳痛，肝脾肋下未及，肝区及双肾区叩痛(-)，Murphy征(-)，移动性浊音阴性，双下肢无水肿，其余查体无异常。

患者入院后完善相关检查，实验室检查结果见表1，提示血液常规、肝肾功能、尿便常规等均未见明显异常，超敏C反应蛋白 $5.53 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，补体C4 $< 0.0735 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，自身免疫性抗体、ANCA抗体谱未见异常，EB病毒、巨细胞病毒、结核菌素试验、结核T-SPOT、传染病四项均未见异常。CT小肠结肠造影示小肠各段管壁未见明显增厚及肿块、升结肠可见管腔稍扩张（图3）。结合上述检查结果，排除炎症性肠病、肠结核、感染性疾病、肿瘤引起的腹痛，排除药物、过敏、肾病或活动性免疫复合物性疾病所致水肿，高度怀疑HAE诊断。遂进一步检测C1酯酶抑制物（complement 1 esterase inhibitor, C1-INH）浓度及功能如下：C1-INH功能 $< 7.0\%$ （参考值范围 $\geq 58.9\%$ ）；C1-INH浓度 $15.12 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ （参考值范围 $81.46 \sim 291.29 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ）；补体C4浓度 $15.14 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ （参考值范围 $72.85 \sim 372.95 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ）。根据2021版世界变态反应组织/欧洲变态反应与临床免疫学会（WAO/EAACI）管理指南诊断标准<sup>[5]</sup>，患者确诊为HAE，后续维持治疗方案为拉那利尤单抗注射液，每两周一次，每次300 mg。随访期间患者腹痛症状较前好转，无反复发作，随后进行家系调查，其一子一女的C1-INH浓度和功能、C4水平均明显低于正常值。

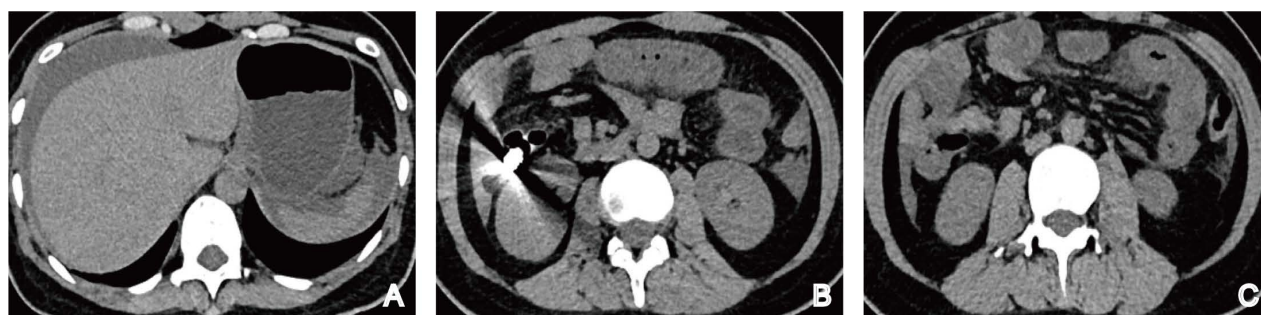


图1 患者急性发作期腹部CT

Figure 1. Abdomen CT during an acute attack of the patient

注：急性发作期腹部CT平扫示左上中腹小肠壁明显水肿增厚、肠腔狭窄，并伴周围渗出、腹腔积液。

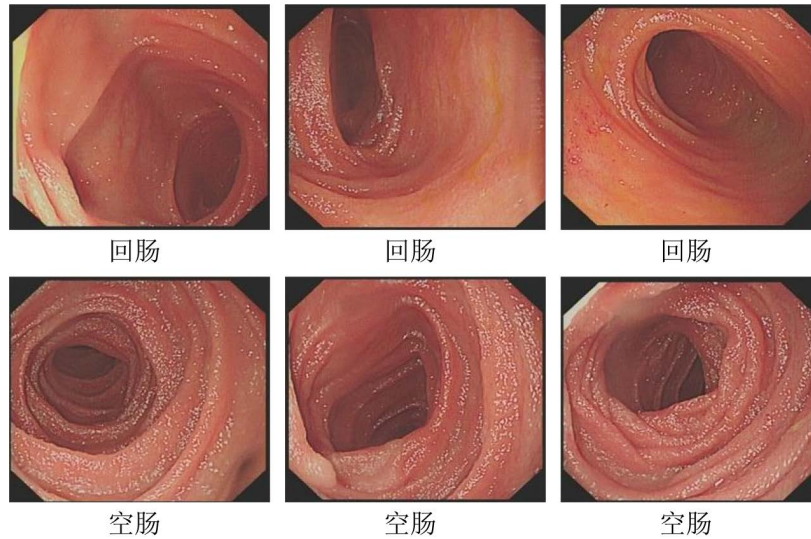


图2 小肠镜检查结果

Figure 2. Results of small intestine endoscopy

注：患者腹痛缓解后行小肠镜示各段空回肠肠粘膜及肠腔未见明显异常。

表1 实验室检查结果

Table 1. Results of laboratory test

项目	检测值	参考值范围
白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	5.53	3.5~9.5
中性粒细胞百分比 (%)	49.7	40~75
血红蛋白 ( $g \cdot L^{-1}$ )	4.26	3.8~5.1
血沉 ( $mm \cdot h^{-1}$ )	14	0~20
超敏C反应蛋白 ( $mg \cdot L^{-1}$ )	5.53	0~3.0
抗中性粒细胞胞浆抗体	阴性	阴性
抗肾小球基底膜 (GBM) 抗体	阴性	阴性
髓过氧化物酶抗体	阴性	阴性
补体C3 ( $g \cdot L^{-1}$ )	1.22	0.7~1.4
补体C4 ( $g \cdot L^{-1}$ )	<0.073 5	0.1~0.4
免疫球蛋白E ( $KU \cdot L^{-1}$ )	404	0~100

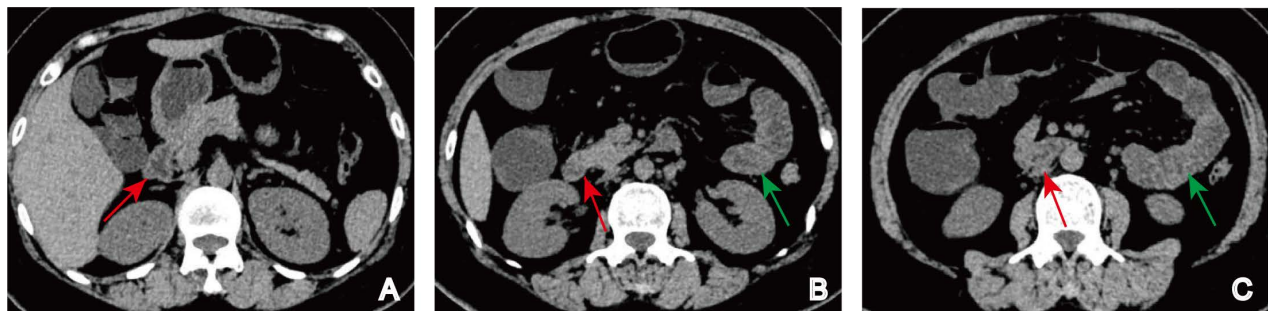


图3 CT小肠结肠造影

Figure 3. Small intestine and colon enterography

注：图中红色箭头示十二指肠、绿色箭头示空肠等各段管壁未见增厚及肿块，周围脂肪间隙清晰，腹腔内及腹膜后未见异常增多及肿大淋巴结。升结肠可见管腔扩张、积气积液。

## 2 讨论

HAE 是一种罕见的常染色体显性遗传病，其主

要发病机制为 C1-INH 基因缺陷导致血浆 C1-INH 含量和 (或) 功能低下。当 C1-INH 缺乏或功能不全时，激肽系统活性将失去调控，导致激肽水平增

高,进而使血管通透性增加、血浆外渗,最终导致水肿发生<sup>[6]</sup>。根据其发病机制的不同,HAE又被分为1型(type 1 hereditary angioedema, HAE-1)和2型(type 2 hereditary angioedema, HAE-2),HAE-1型患者C1-INH浓度及功能均降低;HAE-2型患者C1-INH浓度正常或增高,但功能降低<sup>[5]</sup>。极少数HAE患者C1-INH浓度和功能均正常,称为HAE-nC1-INH,目前国内尚未见报道<sup>[7]</sup>。

HAE在临床上主要以反复发作、难以预测的皮肤和黏膜下水肿为特征,其水肿常为自限性,一般持续3~5天可自行缓解<sup>[8-9]</sup>。胃肠道受累是HAE的重要特征,也是常见并发症之一。胃肠道黏膜水肿会出现持续剧烈腹痛、恶心、呕吐和腹泻等症状,常被误诊为急腹症,导致不必要的腹部手术。腹痛在HAE患者中发生率高达93%,据报道,高达80%的HAE患者腹痛反复发作<sup>[10]</sup>。一项国外研究发现,在149例HAE患者的521次腹痛发作中,49%的腹痛是唯一症状,且有腹部手术史的患者比例较高,包括阑尾切除术、胆囊切除术和子宫切除术<sup>[11]</sup>。一项纳入107例患者的中国队列研究也发现,约70%的HAE患者在水肿发作时出现腹部症状,主要表现为疼痛、恶心、呕吐、腹泻和便秘,易误诊为胃肠炎和阑尾炎,其中24.7%患者接受了不必要的阑尾切除术或剖腹手术<sup>[12]</sup>。HAE患者腹痛可表现为急性或反复性疼痛,发作前多有情绪激动、饥饿及劳累等诱因<sup>[13-14]</sup>。这些腹痛症状可持续多年而无任何相关的呼吸道或皮肤受累<sup>[15]</sup>。更为少见的HAE患者表现为血便和肠套叠,国外一例病案报道提到,一位19岁女学生因期末考试压力诱发HAE,仅表现为急性腹痛,腹部CT提示结肠受累导致肠套叠<sup>[16]</sup>。部分HAE病例也有以月经及妊娠时出现腹水为主要表现,月经结束症状随之消失<sup>[17]</sup>。HAE的临床表现具有很大的异质性,不同患者水肿发作时间、部位、严重程度等存在较大差异,甚至同一患者每次发病症状也不尽相同<sup>[4]</sup>。这使得HAE的早期诊断、预防及个体化治疗面临巨大挑战。

HAE主要根据患者既往病史、临床表现及补体学检查进行诊断,C1-INH功能低下和含量的减少是诊断本病的关键<sup>[18]</sup>。由于其罕见性和不同的临床表现,HAE的诊断具有挑战性。既往的研究显示,中国患者确诊延迟12.6年,欧洲和美国患者延迟8~10年<sup>[7, 19-20]</sup>。HAE相关腹痛发作的

识别更加困难,特别是以胃肠道水肿为主要或唯一临床表现的患者。对于反复发作的腹痛且超声或CT可见肠壁水肿/腹水的患者,如伴以下任一情况应高度怀疑HAE:皮肤水肿史;呼吸道水肿史;阳性家族史;抗组胺药、糖皮质激素、奥马珠单抗和肾上腺素治疗无效;儿童或青少年期发病;肿胀前有前驱症状或诱发因素;不伴风团<sup>[5]</sup>。补体C4的测定可作为筛选实验,在HAE发作期间补体C4明显降低<sup>[11]</sup>。一项队列研究发现,8226例补体C4降低的患者中有2名确诊为HAE,HAE在补体C4下降人群中的患病率为2.43/10000<sup>[21]</sup>。因此,对于有临床症状且合并补体C4下降的HAE患者,应予重点关注。HAE急性期治疗的主要目的是缓解症状,可给予C1-INH浓缩剂、缓激肽受体拮抗剂艾替班特和血浆激肽释放酶抑制剂艾卡拉肽<sup>[22]</sup>。缓解期治疗以预防为主,除针对某些可能的诱发因素采取保护措施外,还可以采用弱雄性激素达那唑、激肽释放酶抑制剂拉那利尤单抗和抗纤溶剂氨甲环酸治疗<sup>[23]</sup>。既往研究表明,87%的HAE患者在长期预防使用弱雄性激素达那唑治疗后,腹痛发作次数及腹部症状的严重程度评分均较前明显下降<sup>[12]</sup>。

综上所述,HAE临床患病率较低,但现阶段临床医师对HAE的认识尚不足,HAE极易被误诊误治,确诊周期长,因此其早期诊断仍然是一个重大挑战。本文通过回顾性分析一例以反复腹痛为主要表现的HAE患者的发病及诊疗经过,并检索相关文献进行讨论,以期提高临床医师对HAE的认识。

## 参考文献

- 1 Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(12): 1136-1148. DOI: [10.1056/NEJMra1808012](https://doi.org/10.1056/NEJMra1808012).
- 2 Banerjee A, Bermudez N, Gould MB, et al. Hereditary angioedema[J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e42088. DOI: [10.7759/cureus.42088](https://doi.org/10.7759/cureus.42088).
- 3 Henao MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, et al. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 701-711. DOI: [10.2147/tcrm.S86293](https://doi.org/10.2147/tcrm.S86293).
- 4 Bork K, Meng G, Staubach P, et al. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and

- course[J]. *Am J Med*, 2006, 119(3): 267–274. DOI: [10.1016/j.amjmed.2005.09.064](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.064).
- 5 Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update[J]. *Allergy*, 2022, 77(7): 1961–1990. DOI: [10.1111/all.15214](https://doi.org/10.1111/all.15214).
- 6 Wilkerson RG, Moellman JJ. Hereditary angioedema[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2022, 40(1): 99–118. DOI: [10.1016/j.emc.2021.09.002](https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.09.002).
- 7 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. DOI: [10.1684/ejd.2013.2105](https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2105).
- 8 Bernstein JA. Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations[J]. *Am J Manag Care*, 2018, 24(14 Suppl): S292–S298. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132643/>.
- 9 Tachdjian R, Banerji A, Guyer A, et al. Current characteristics associated with hereditary angioedema attacks and treatment: the home infusion based patient experience[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2015, 36(2): 151–159. DOI: [10.2500/aap.2015.36.3832](https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3832).
- 10 Staller K, Lembo A, Banerji A, et al. Consider hereditary angioedema in the differential diagnosis for unexplained recurring abdominal pain[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2022, 56(9): 740–747. DOI: [10.1097/mcg.0000000000001744](https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001744).
- 11 Rubinstein E, Stolz LE, Sheffer AL, et al. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14: 71. DOI: [10.1186/1471-230x-14-71](https://doi.org/10.1186/1471-230x-14-71).
- 12 Cao Y, Liu S, Zhi Y. Recurrent and acute abdominal pain as the main clinical manifestation in patients with hereditary angioedema[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2021, 42(2): 131–135. DOI: [10.2500/aap.2021.42.210001](https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210001).
- 13 Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, et al. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(3): 619–627. DOI: [10.1111/j.1572-0241.2006.00492.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00492.x).
- 14 Nzeako UC, Longhurst HJ. Many faces of angioedema: focus on the diagnosis and management of abdominal manifestations of hereditary angioedema[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(4): 353–361. DOI: [10.1097/MEG.0b013e3283517998](https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283517998).
- 15 Jalaj S, Scolapio JS. Gastrointestinal manifestations, diagnosis, and management of hereditary angioedema[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47(10): 817–823. DOI: [10.1097/MCG.0b013e31829e7edf](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31829e7edf).
- 16 Patel N, Suarez LD, Kapur S, et al. Hereditary angioedema and gastrointestinal complications: an extensive review of the literature[J]. *Case Reports Immunol*, 2015, 2015: 925861. DOI: [10.1155/2015/925861](https://doi.org/10.1155/2015/925861).
- 17 Geng B, Riedl MA. HAE update: special considerations in the female patient with hereditary angioedema[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2013, 34(1): 13–18. DOI: [10.2500/aap.2013.34.3635](https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3635).
- 18 Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(20): 2417–2429. DOI: [10.1001/archinte.161.20.2417](https://doi.org/10.1001/archinte.161.20.2417).
- 19 Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013, 9(1): 29. DOI: [10.1186/1710-1492-9-29](https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-29).
- 20 Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, et al. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2016, 55(10): 935–942. DOI: [10.1177/0009922815616886](https://doi.org/10.1177/0009922815616886).
- 21 Cui Q, Xu Q, Yang Y, et al. The prevalence of hereditary angioedema in a Chinese cohort with decreased complement 4 levels[J]. *World Allergy Organ J*, 2022, 15(1): 100620. DOI: [10.1016/j.waojou.2021.100620](https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100620).
- 22 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(1): 7–16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23678554/>.
- 23 Valeriewa A, Longhurst HJ. Treatment of hereditary angioedema—single or multiple pathways to the rescue[J]. *Front Allergy*, 2022, 3: 952233. DOI: [10.3389/falgy.2022.952233](https://doi.org/10.3389/falgy.2022.952233).

收稿日期: 2024 年 02 月 11 日 修回日期: 2024 年 03 月 07 日  
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 王畅畅, 李巍, 董翔, 等. 以反复腹痛为主要表现的遗传性血管性水肿1例并文献复习[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(4): 313–317. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202402043](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202402043).  
Wang CC, Li W, Dong X, et al. Hereditary angioedema with recurrent abdominal pain: a case report and literature review[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(4): 313–317. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202402043](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202402043).