

• 血管介入 Vascular intervention •

经导管动脉硬化栓塞联合注射硬化治疗婴儿颌面部巨大高流量血管瘤

张 靖, 周少毅, 陈昆山, 谢小斐, 李海波, 牛传强, 谭小云

【摘要】目的 评价行经导管动脉硬化栓塞(TASE)联合局部注射硬化(IS)治疗婴儿颌面部巨大血管瘤的疗效及安全性,并与单纯动脉硬化栓塞治疗比较。方法 收治 32 例婴儿颌面部巨大血管瘤病例,行经股动脉插管血管瘤硬化栓塞治疗。血管瘤供血动脉插管,依次使用碘油博莱霉素乳剂及聚乙烯醇泡沫颗粒栓塞。术后 2 周对残余病灶行博莱霉素局部 IS 治疗。对照组 25 例仅行单纯动脉硬化栓塞治疗。结果 32 例共行 TASE 术 35 次,其中 3 例行 2 次。32 例术后共行博莱霉素 IS 治疗 112 次,每例行 3~5 次,平均 3.5 次。32 例中达治愈标准 25 例(78.1%),达显效标准 7 例(21.9%),无效 0 例,显效率 100%,治疗结束后平均随访 13 个月(6~16 个月),无复发病例。单纯 TASE 组 25 例共行 TASE 术 35 次,每例行 1~3 次,平均 1.4 次。其中达治愈标准 19 例(76.0%),达显效标准 6 例(24.0%)。TASE + IS 组治疗次数较单纯 TASE 组明显减少,差异有统计学意义($P = 0.0205$)。两组间治疗效果差异无统计学意义($P = 0.8495$)。本组未出现肺栓塞、脑栓塞等严重并发症。结论 婴儿巨大血管瘤经导管动脉硬化栓塞治疗联合局部 IS 治疗具有创伤小、安全、疗效显著、大多数病例术后不留瘢痕等优点,可较单纯经导管动脉硬化栓塞治疗减少手术次数。

【关键词】血管瘤;栓塞,治疗性;聚乙烯醇;博莱霉素碘油乳剂

中图分类号:R543.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-11-0848-05

Transcatheter arterial sclerosing embolization with injection sclerotherapy for the treatment of huge and high-flow maxillofacial hemangiomas in infants ZHANG Jing, ZHOU Shao-yi, CHEN Kun-shan, XIE Xiao-fei, LI Hai-bo, NIU Chuan-qiang, TAN Xiao-yun. Department of Interventional Radiology, Guangzhou Municipal Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: ZHANG Jing, E-mail: fejr@foxmail.com

【Abstract】Objective Infantile hemangiomas frequently occur in the maxillofacial region as an extensive mass involving many vital structures. For this reason, many infants are found to have an unresectable hemangioma even at the initial diagnosis. In the present study simple transcatheter arterial sclerosing embolization (TASE) by using bleomycin-lipiodol and polyvinyl alcohol emulsion as embolization agents or the combination use of TASE with local injection of bleomycin-lipiodol has been employed with an attempt to improve the therapeutic results of these lesions. In this paper the clinical effectiveness and the technical safety of the two procedures for the huge maxillofacial hemangiomas in infants are presented and discussed. Methods A total of fifty-seven infants with huge maxillofacial hemangiomas were enrolled in this study. Selective TASE followed by percutaneous injection sclerotherapy (IS) was adopted in 32 consecutive cases (study group). During TASE the feeding arteries of the lesion were embolized with pingyangmycin-lipiodol emulsion (PLE) and polyvinyl alcohol (PVA) particles in turn. Two weeks after TASE the residual hemangiomas were treated by percutaneous injection of pingyangmycin-lipiodol emulsion. Simple selective TASE was employed in another 25 cases (control group). The clinical data were analyzed and the results were compared between the two groups. Results All the infants showed an excellent response to both TASE or TASE together with IS treatment. The size of hemangiomas body markedly decreased after the treatment. In 32

cases of the study group, a total of thirty-five times of TASE procedure were conducted with a mean of 1.1 times per case, while a total of 112 times of IS procedure were performed with a

基金项目:广州市医药卫生基金资助(2006-YB-220)

作者单位:510120 广州市妇女儿童医疗中心介入血管瘤科

通信作者:张 靖

mean of 3.5 times per case. The curative rate was 78.1% (25/32), obvious effective rate was 21.9% (7/32) and ineffective rate was 0% in study group. The patients were followed up for a mean period of 13 months (6-16 months) and no recurrence was seen. A total of thirty-five times of simple TASE procedure were carried out in 25 cases of control group with a mean of 1.4 times per case. The curative rate and obvious effective rate were 76.0% (19/25) and 24.0% (6/25), respectively. The number of procedure times in study group was much smaller than that in control group, the difference between the two groups was statistically significant ($P = 0.0205$). No significant difference in therapeutic effectiveness existed between the two groups ($P = 0.8495$). No serious complications, such as pulmonary infarction or cerebral infarction, occurred in this series.

Conclusion As a mini-invasive, safe and effective technique, transcatheter arterial sclerosing embolization together with percutaneous injection sclerotherapy should be regarded as the treatment of first choice for huge maxillofacial hemangiomas in infants. This therapy carries fewer complications and leaves no ugly scar, and can also shorten the hospitalization days. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 848-852)

【Key words】 hemangioma; interventional embolization, therapeutic; polyvinyl alcohol; bleomycin-lipiodol emulsion

血管瘤多发于婴儿期,其中 50%发生于颌面部,具有增生期、平稳期及消退期的自然病程^[1-2]。婴儿早期血管瘤处于快速增长期,生长迅速,巨大瘤体常破溃出血、合并感染,经久不愈,或形成明显瘢痕,损毁容貌,甚至危及生命,给患儿带来极大痛苦^[3]。少数病例发展成 Kasabach-Merritt 综合征,病死率高^[4]。近年来随着介入技术和器材的发展,经导管动脉栓塞(TAE)术已应用于成人血管畸形的治疗,并取得了良好效果^[5],但用于婴儿血管瘤治疗的报道较少^[6-7]。本研究选择我院 2007 年至 2009 年婴儿颌面部巨大血管瘤 32 例,使用博莱霉素碘油乳剂(PLE)联合聚乙烯醇(PVA)泡沫颗粒,行血管瘤供血动脉超选择插管,经导管动脉硬化栓塞(transcatheter arterial sclerosing embolization, TASE)治疗,术后联合局部博莱霉素注射硬化治疗(injection sclerotherapy, IS),取得良好效果,并与 2005 年至 2007 年仅用 TASE 治疗的 25 例相似病例进行比较,报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本组病例为 2005 年至 2007 年连续病例。其中男 21 例,女 11 例,年龄 2 ~ 11 个月,平均(4.2 ± 1.5)个月,体重 4.3 ~ 8 kg,平均(6.52 ± 0.86)kg。本组所有患儿瘤体都具有明显的快速增长特征,并行彩色多普勒超声检查,提示血流丰富,临床确诊为儿童血管瘤。根据国际脉管性疾病研究学会(International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)分类^[8],其中混合型血管瘤 23 例,深部血管瘤 9 例。血管瘤位置:单侧腮部 10 例,

单侧颌面部 12 例,单侧腮部+颌面部 4 例,单侧腮部+颌面部+颈部 5 例,单侧颌面部+颈部 1 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 经右或左股动脉行 Seldinger 穿刺插管,使用 4 F 超滑 Cobra 导管(日本 Terumo 公司产品)选择性插入患侧颈总动脉,行 DSA。对较大病灶或跨越中线病灶先行对侧造影再行患侧造影。根据造影表现判断血管瘤供血动脉,使用 2.7 F Progreat 导管(日本 Terumo 公司产品)行供血动脉超选择性插管,成功后缓慢注入 PLE。复查造影,对供血动脉血流较快,血管瘤体仍有染色的病例,再行 PVA(300 ~ 500 μm)栓塞供血动脉。所有病例治疗 1 个月后进行评价,对剩余瘤体超过 50%的病例行第 2 次介入治疗;剩余瘤体小于 50%的病例,行经皮局部 IS 治疗。

1.2.2 PLE 用量及配制 PLE 由博莱霉素、碘油及对比剂组成。其中博莱霉素用量为 8 ~ 12 mg/ m^2 体表面积,碘油配制成 20% ~ 33% 浓度(V/V),乳剂总液量为 6 ~ 12 ml。

1.2.3 颗粒栓塞剂选择 本组均使用 PVA 行动脉栓塞。根据血管瘤循环时间(供血动脉显影至回流静脉显影的时间差)选择 PVA 颗粒大小。循环时间为 3 s 以上选择 300 ~ 500 μm 直径 PVA,2 ~ 3 s 选择 500 ~ 700 μm PVA,2 s 以内不建议使用 PVA 栓塞,因过大 PVA 颗粒难以经微导管注射。

1.2.4 局部 IS 治疗 术后 2 周复查,如瘤体缩小达 50%以上,选择行注射治疗。瘤体缩小 50%以下选择行第 2 次 TASE 治疗。按参考文献[9]用法,血管瘤的局部 IS 本组使用博莱霉素+地塞米松联合瘤体注射,博莱霉素为 2 ~ 4 mg,地塞米松为 2 mg,液量

3 ml, 以生理盐水稀释后行瘤体深部多角度注射。间隔 2 周行第 2 次局部 IS, 每例行 3~5 次注射治疗。

1.2.5 疗效评价标准^[5] ①治愈: 瘤体完全消失, 外形好, 体位试验阴性, 随访半年以上无复发。②显效: 瘤体缩小 80%, 但未完全消失, 体位试验可阴性或阳性, 但时间延长。③有效: 瘤体缩小 50%。④无效: 瘤体缩小小于 50%, 或继续增大。

1.3 统计分析

所有数据使用 SAS 9.2 行统计分析, 两组治疗次数的差异使用 *t* 检验, 治疗效果差异使用卡方检验, 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前诊断

32 例术前超声均提示局部肿物, 血流丰富, 临床见瘤体大, 生长迅速, 瘤区皮肤温度明显升高、供血动脉搏动增强等特点, 属高流量血管瘤。本组每例每次平均碘油用量为 1.9 ml (1.5~2.5 ml), 博莱

霉素平均用量为 3.9 mg (3~5 mg)。

2.2 造影表现

①动脉期多数病例可见血管瘤供血动脉不同程度增粗、扩张, 走行迂曲。②实质期瘤体明显染色, 循环时间明显延长, 半数病例实质晚期可见结节状染色, 以腮部病灶明显。③回流静脉明显扩张, 走行迂曲(图 1、2)。

2.3 疗效

32 例共行 TASE 术 35 次, 每例行 1~2 次, 平均 1.09 次。32 例术后共行博莱霉素 IS 治疗 112 次, 每例行 3~5 次, 平均 3.5 次。32 例中达治愈标准 25 例 (78.1%), 达显效标准 7 例 (21.9%), 无效 0 例, 显效率 100%, 治疗结束后平均随访 18 个月 (10~27 个月), 无复发病例(表 1)。

单纯 TASE 组 25 例共行 TASE 术 35 次, 每例行 1~3 次, 平均 1.4 次。平均住院 3.2 d (2~5 d)。25 例中达治愈标准 19 例 (76.0%), 达显效标准 6 例 (24.0%), 无效 0 例, 显效率 100%, 治疗结束后平均

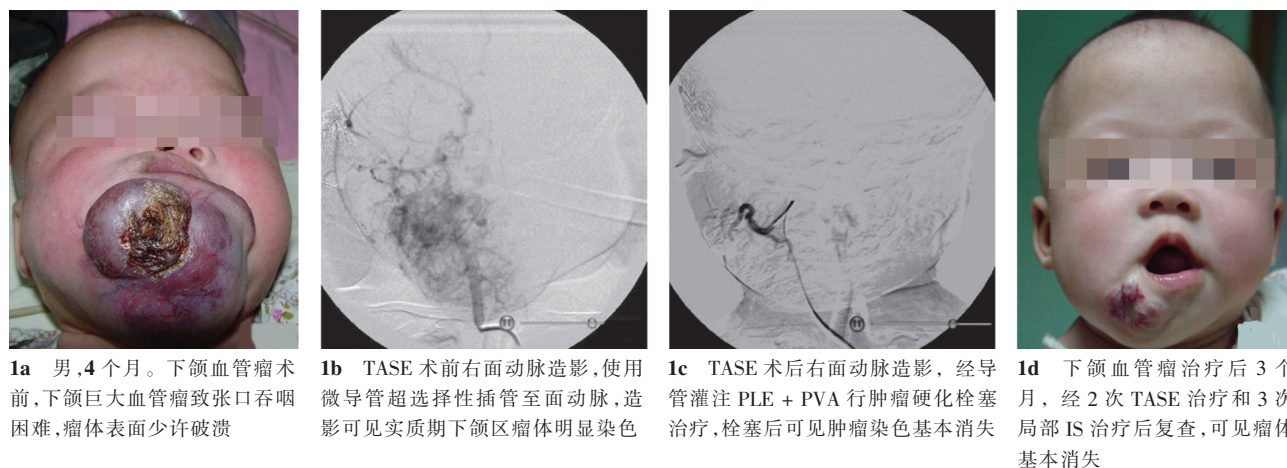


图 1 下颌血管瘤治疗前后

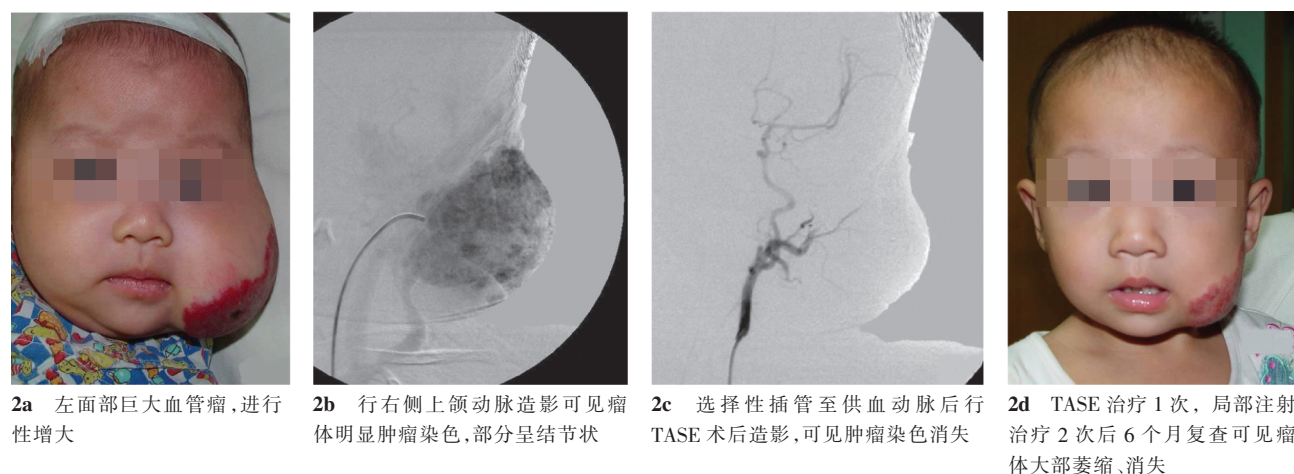


图 2 左面部血管瘤治疗前后

随访 10.4 个月(6 ~ 16 月),无复发病例。两组差异无统计学意义($P = 0.8495$)。

2.4 不良反应及并发症

本组术后部分病例出现发热、腹泻等不良反应,经支持对症处理后于术后 1 ~ 3 d 好转。未出现皮肤严重坏死及肺栓塞、脑栓塞等严重并发症。

3 讨论

3.1 血管瘤分类及治疗

血管瘤的分类在临床上比较混乱,传统的方法将其分为草莓状血管瘤、海绵状血管瘤、混合性血管瘤等。1982 年 Mulliken 等^[10]提出了细胞生物学新分类标准,即将传统意义上的血管瘤分为两大类:血管畸形和血管瘤。血管畸形是指血管结构的先天性发育畸形,出生时既有,但有时并不明显,出生后逐渐明显,不会自行消退,随着患者的生长发育而生长。血管瘤是指来源于血管内皮细胞异常增殖的良性肿瘤,一般在出生后 1 周左右出现,1 岁内快速增殖,1 岁左右逐渐进入消退期,绝大多数可自行消退。由于适用生物学分类科学,后来被国际脉管性疾病研究学会(International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)作为国际脉管性疾病研究学会分类系统的基础。按 ISSVA 的分类,婴幼儿血管瘤应分为浅表型、深部型和混合型。本文所述颌面部巨大血管瘤均属增生期深部型或混合型。增生期血管瘤一般采取循序渐进的治疗方案^[11-12],即药物治疗(包括口服普萘洛尔、局部涂咪喹莫特,皮下注射 α -干扰素 2a 或 2b)或 ^{90}Sr 敷贴进而激光治疗、注射治疗(包括平阳霉素、曲安奈德、倍他米松、无水乙醇等)及外科切除等,深部或大面积血管瘤,单一方法效果往往欠佳,需采用综合治疗。颌面部巨大血管瘤自发消退机会小且不易达到理想外观,传统手术切除术中出血量大,由于术野模糊易损伤神经,术后易形成长条形瘢痕、颌面部变形甚至面瘫。近年来国内外越来越多文献报道口服普萘洛尔治疗血管瘤疗效确切,服用简单,不良反应少^[13-16],逐步成为临床一线用药。然而,口服药物治疗颌面部巨大血管瘤的成功报道少见,国内刘学健等^[17]报道普萘洛尔对颌面部特别是腮腺部巨大深部血管瘤疗效显著。但由于其是一种非选择性 β 受体阻断剂,服用后可能引起低血糖、心动过缓、支气管痉挛、胃肠不适、嗜睡、手足冰冷、烦躁不安等并发症^[18],巨大血管瘤患儿容易并发高输出量性心脏损害^[19],而普萘洛尔可能会掩盖早期心力衰竭的临

床表现,普萘洛尔也可以减弱低血糖的临床表现,婴幼儿持续低血糖可引发长期神经后遗症^[20]。此外,该药治疗血管瘤机制尚不清楚,其安全性、远期并发症还有待于进一步研究,因而认为其广泛应用尚需谨慎。我们采用博莱霉素与碘油制成混悬剂经供血动脉灌注瘤体,然后再使用 PVA 栓塞供血动脉,两者可以协同作用,既可避免 PLE 所致组织严重坏死,又可增加单纯 PVA 栓塞的治疗效果。本组 32 例中 25 例(78.13%)达治愈标准,7 例(21.87%)达显效标准,显效率 100%,术后平均随访 18 个月无复发病例,疗效显著。

3.2 血管瘤治疗水平的概念

颌面部巨大血管瘤属高流量血管病变^[6],其病理改变除丰富的毛细血管组织,还包括因过度灌注而扩张的供血动脉,以及因循环血量增加所致的回流静脉迂曲、扩张,静脉窦形成。单纯使用 PLE 灌注瘤体破坏血管瘤组织毛细血管内皮细胞,术后可因仍存在的过度灌注而使 PLE 被排出瘤体,而且静脉端扩张的静脉窦易因虹吸作用导致血管瘤复发。因此,血管瘤的治疗应包括 3 个水平的治疗,即动脉水平、毛细血管水平和静脉水平。3 个水平的全程治疗可使血管瘤病变得得到较彻底治疗,减少复发机会。本研究即使用 PLE 作毛细血管水平的硬化栓塞治疗,再使用 PVA 作动脉水平栓塞治疗,并于术后动脉水平与毛细血管水平病灶明显好转后,利用博莱霉素局部 IS 以治疗残存静脉水平病灶,以减少复发及经导管动脉栓塞次数。

3.3 TASE 联合局部 IS 治疗的意义

博莱霉素局部 IS 治疗浅表血管瘤已有 20 余年,经大量临床验证可使血管瘤萎缩,颜色变淡,达到治疗作用^[7]。其作用机制可能为局部组织注射博莱霉素时,由于组织间压力增高,药液渗入病理血管中,破坏血管内皮细胞,并致纤维化,导致血管瘤萎缩。当血管瘤供血丰富,属高流量型时,局部注射进入血管中的药物被血液带走,疗效欠佳。所以本研究对高流量血管瘤先行经导管动脉硬化栓塞治疗,血管内硬化血管瘤的同时栓塞肿瘤供血动脉,使高流量血管瘤转化为低流量血管瘤,再结合术后局部 IS 治疗,以达到较彻底治疗病灶。本组 32 例术后共行博莱霉素 IS 治疗 112 次,每例行 3 ~ 5 次,平均 3.5 次,达到较好治疗效果。虽然治疗效果与单纯 TASE 组差异无统计学意义,但可显著减少治疗次数,因而减少了患儿所受 X 线辐射,有较大临床意义。

3.4 严重坏死的预防

婴幼儿颌面部血管瘤的治疗关系到日后患者的容貌,应力求完美,避免术后严重坏死导致明显瘢痕,意义重大^[6]。TASE+IS 术后严重坏死的预防主要有以下方面:①TASE 术栓塞程度的控制。颌面部巨大血管瘤一般血供丰富,应仔细分析血管造影表现,注药时密切观察药物在瘤内沉积情况,不要一味追求“栓塞完美”导致瘤体坏死。比如,瘤体主要呈外生性生长,位于皮下相对较浅表部位,且瘤体供血动脉与正常皮肤供血动脉广泛交通,应酌情减少平阳霉素与碘油乳化剂的用量,适当增加 PVA 用量即可。②行局部 IS 时,对于穿刺有回血,交通支发达的血管瘤,往往不易坏死;而穿刺回血较少,交通支不发达的血管瘤,则需特别注意,因药液不能均匀分布,聚积在一处,又不易被吸收,是导致瘤体坏死的重要因素。注射时应多点放射状注射,使药液较均匀分布于瘤体范围内,避免因平阳霉素在一处聚积过多而致瘤体局部并发坏死性溃疡。③术后细心的观察和及时处理非常重要。瘤体出现坏死前兆往往表现为瘤体肿胀明显,瘤周皮肤呈花斑样缺血改变,早期应该积极给予丹参、低分子右旋糖酐,可起到改善微循环,有效改善组织进一步缺血坏死,为临床进一步治疗赢得宝贵时间。④嘱按时随访,若出现溃烂应及时复诊,要求家属不要自行处理,赶紧入院给予抗炎及换药等对症处理,创面多可快速结痂,减少以后瘢痕形成的可能。

总之,TASE+IS 治疗婴幼儿颌面部巨大血管瘤具有创伤小、疗效可能、安全性高、住院时间短、术后恢复快,可减少患儿受 X 线照射次数及降低医疗费用,值得在临床进一步推广使用。

〔参考文献〕

- [1] Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management [J]. *Pediatrics*, 2008, 122: 360 - 367.
- [2] Calicchio ML, Collins T, Kozakewich HP. Identification of signaling systems in proliferating and involuting phase infantile hemangiomas by genome-wide transcriptional profiling[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174: 1638 - 1649.
- [3] Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma [J]. *Angiogenesis*, 2009, 12: 197 - 207.
- [4] Abass K, Saad H, Kherala M, et al. Successful treatment of kasabach-merritt syndrome with vincristine and surgery: a case report and review of literature[J]. *Cases J*, 2008, 1: 9.
- [5] 王伟昱, 郭长东, 张行明, 等. 介入栓塞术和平阳霉素腔内注射治疗颌面部血管畸形[J]. *介入放射学杂志*, 2006, 15: 333 - 335.
- [6] 张靖, 邓细河, 王洪涛, 等. 经导管动脉栓塞治疗婴儿颌面部巨大血管瘤[J]. *中华小儿外科杂志*, 2009, 30: 345 - 348.
- [7] 张靖, 徐宏文, 周少毅, 等. 经导管动脉栓塞联合局部硬化治疗儿童四肢巨大血管瘤[J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19: 527 - 530.
- [8] 张志愿, 赵怡芳. 头颈部血管瘤与脉管畸形[M]. 上海: 世界图书出版公司, 2007.
- [9] 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会脉管性疾病学组. 平阳霉素治疗脉管性疾病规范[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2011, 9: 68 - 69.
- [10] Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1982, 69: 412 - 422.
- [11] 郑家伟, 周琴, 王延安, 等. 口腔颌面部血管瘤治疗指南[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2011, 9: 61 - 67.
- [12] 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会脉管性疾病学组. 口腔颌面部血管瘤和脉管畸形治疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88: 3102 - 3107.
- [13] Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2649 - 2651.
- [14] Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U, et al. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120: 676 - 681.
- [15] Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, et al. Propranolol as first line treatment for rapidly proliferating infantile hemangiomas [J]. *J Plast Reconstr Surg*, 2011, 64: 445 - 451.
- [16] 秦中平, 刘学键, 李克雷, 等. 小剂量普萘洛尔口服治疗婴儿血管瘤的近期疗效与安全性评价[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89: 3130 - 3134.
- [17] 刘学键, 秦中平, 邵茂众, 等. 普萘洛尔治疗婴幼儿腮腺血管瘤的临床观察[J]. *中华口腔医学杂志*, 2010, 45: 292 - 294.
- [18] 李丽, 马琳. 普萘洛尔治疗婴儿重症血管瘤的疗效及不良反应[J]. *国际皮肤性病学杂志*, 2010, 36: 325 - 327.
- [19] Gottschling S, Schneider G, Meyer S, et al. Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamide[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46: 239 - 242.
- [20] Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, et al. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia[J]. *Pediatrics*, 2008, 122: 65 - 74.

(收稿日期:2011-06-21)