

硬化剂治疗头颈部静脉畸形临床疗效及作用机制研究

曾德筠, 廖良忠, 杨维竹

【摘要】 目的 探讨聚桂醇泡沫硬化剂、无水乙醇治疗头颈部静脉畸形的临床疗效及作用机制。方法 总结分析福建医科大学附属协和医院 2012 年 3 月至 2014 年 3 月住院治疗的 71 例静脉畸形患者共 82 病灶,分为 A 组($n=40$,接受聚桂醇泡沫硬化剂治疗)和 B 组($n=42$,接受无水乙醇注射治疗)。A 组中高回流型病灶 23 个(A1 组),低回流型病灶 17 个(A2 组);B 组中高回流型病灶 25 个(B1 组),低回流型病灶 17 个(B2 组)。对比分析 A、B 两组以及 A1、A2 组,B1、B2 组,A1、B1 组,A2、B2 组临床疗效,并记录术后不良反应情况。结果 A 组、B 组总有效率分别为 70.0%、95.2%($P<0.05$),A1 组、A2 组总有效率分别为 56.5%、88.2%($P<0.05$),B1 组、B2 组总有效率分别为 92.0%、100%($P>0.05$);A1 组、B1 组有效率间差异有统计学意义($P<0.05$),A2 组、B2 组有效率间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 无水乙醇硬化治疗头颈部静脉畸形较聚桂醇泡沫硬化剂更有效,其主要机制在于能更彻底地栓塞回流静脉;聚桂醇泡沫硬化剂治疗安全、不良反应少,对低流速型静脉畸形有较好疗效。

【关键词】 静脉畸形;聚桂醇;泡沫硬化剂;无水乙醇

中图分类号:R543.6 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-12-1049-05

The utilization of hardening agent for the treatment of cephalocervical venous malformations: study of its clinical efficacy and mechanism ZENG De-jun, LIAO Liang-zhong, YANG Wei-zhu. Department of Radiology, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Department of Interventional Radiology, Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University, Xiamen, Fujian Province 361009, China

Corresponding author: YANGWei-zhu, E-mail: 116509136@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and mechanism of polyvinyl alcohol foam hardening agent (lauromacrogol) and ethanol, used as hardening agents, in treating cephalocervical venous malformations. **Methods** A total of 71 patients with cephalocervical venous malformations (82 lesions in total), who were admitted to the Affiliated Union Hospital of Fujian Medical University during the period from March 2012 to March 2014 to receive sclerotherapy, were enrolled in this study. The patients were divided into group A ($n=40$, receiving lauromacrogol therapy) and group B ($n=42$, receiving ethanol injection therapy). Based on the amount of venous return blood flow of the lesion, the lesions in group A were subdivided into subgroup A1 (high venous return type, $n=23$) and subgroup A2 (low venous return type, $n=17$), and the lesions in group B were also subdivided into subgroup B1 (high venous return type, $n=25$) and subgroup B2 (low venous return type, $n=17$). The clinical effects were compared between group A and group B, between subgroup A1 and subgroup A2, between subgroup B1 and subgroup B2, between subgroup A1 and subgroup B1, as well as between subgroup A2 and subgroup B2. The postoperative adverse reactions were recorded. **Results** The total effective rates of group A and group B were 70.0% and 95.2% respectively ($P<0.05$); the total effective rates of subgroup A1 and subgroup A2 were 56.5% and 88.2% respectively ($P<0.05$); the total effective rates of subgroup B1 and subgroup B2 were 92.0% and 100% respectively ($P>0.05$).

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.12.007

作者单位: 361009 福建 厦门市中医院放射科(曾德筠、廖良忠);福建医科大学附属协和医院介入科(杨维竹)

通信作者: 杨维竹 E-mail: 116509136@qq.com

Statistically significant difference in the total effective rate existed between subgroup A1 and subgroup B1 ($P < 0.05$), and no statistically significant difference in the total effective rate existed between subgroup A2 and subgroup B2 ($P > 0.05$). **Conclusion** In treating cephalocervical venous malformations with sclerotherapy, injection of ethanol is more effective than the use of lauromacrogol, as ethanol can obstruct the draining veins more thoroughly. Nevertheless, the use of lauromacrogol, which is a kind of foam hardening agent, is safe with less side effects, and lauromacrogol is more effective for venous malformations of low venous return type. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 1049-1053)

【Key words】 venous malformation; lauromacrogol; foam hardening agent; ethanol

静脉畸形是先天性血管良性病变中最为常见的类型之一^[1],与身体发育呈同步增长,在受到刺激时可快速生长。头颈部静脉畸形不仅影响外观形态和功能,而且病灶增大侵及周围组织、血管、神经使治疗难度增大,因此宜尽早采用介入硬化、激光、铜针、外科手术切除等治疗^[2]。血管内介入硬化治疗目前居主导地位,常用硬化剂包括 5% 鱼肝油酸钠、平阳霉素、无水乙醇、聚桂醇(聚卡多醇)、十四烷基硫酸钠等。本文分析评价聚桂醇、无水乙醇注射治疗头颈部静脉畸形的临床疗效及作用机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2012 年 3 月至 2014 年 3 月在福建医科大学附属协和医院住院治疗的 96 例静脉畸形患者临床资料。根据《口腔颌面部血管瘤和脉管畸形治疗指南》^[3]和体检结合术中造影确诊静脉畸形。纳入标准:①有完整资料及随访记录;②既往未曾介入硬化治疗;③DSA 透视下直接穿刺造影确诊;④知情同意。排除标准:①资料不完整;②有既往接受硬化治疗有效的病灶;③伴有其它脉管性疾病,如静脉畸形伴动静脉瘘、动静脉畸形等。

共纳入 71 例患者 82 个病灶,分为两组。A 组 40 个病灶接受聚桂醇泡沫硬化剂治疗,B 组 42 个病灶接受无水乙醇注射治疗。A 组中高回流型病灶 23 个(A1 组),低回流型病灶 17 个(A2 组);B 组中高回流型病灶 25 个(B1 组),低回流型病灶 17 个(B2 组)。对比分析 A、B 组,A1、A2 组,B1、B2 组,A1、B1 组,A2、B2 组临床疗效及其差异原因,并记录术后不良反应情况。71 例患者中男 34 例,女 37 例,年龄 3~32 岁,中位年龄 18 岁。A、B 组单发病灶体积最小 2.0 cm×2.2 cm×3.5 cm,最大 3.0 cm×4.2 cm×5.0 cm; χ^2 检验患者性别,方差分析年龄、瘤体大小,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 硬化剂配制

聚桂醇泡沫硬化剂现用现配制:根据 Tessari 技术用 2 支 10 ml 一次性塑料螺口注射器,1 支抽取 1% 聚桂醇注射液(陕西天宇制药有限公司)2 ml,另 1 支抽取 8 ml CO₂,两注射器端口与 1 个三通开关连接呈 90°角;快速来回推送两注射器内药液 10 次,然后将通道口尽可能关小,再快速来回推送两注射器内药液 10 次^[4]。每次聚桂醇注射量不超过 10 ml,即泡沫硬化剂总量不超过 50 ml。99.7% 无水乙醇配制:无水乙醇(上海试一化学试剂有限公司)与碘化油(法国 Guerbet 制药公司)混合比例为 5:1。无水乙醇注射量成人每次 <1 ml/kg,儿童每次 <0.5 ml/kg,并视注射后患者反应、生命体征改变等酌情减少用量。

1.3 注射方法

根据术前 MR 或 CT 作体表定位,选定病灶瘤体范围内 2~5 个注射点并标记。术中根据标记用含生理盐水的 5 号一次性静脉输液针从每个点病灶外正常皮肤穿刺瘤腔,回抽见针管内充满血液,DSA 导引下经皮穿刺病灶作直接造影;诊断明确后,A 组在 DSA 导引下缓慢均匀注入配制的聚桂醇泡沫硬化剂,见硬化剂经回流静脉显示后停止注射,然后换注射点继续注射,方法同前(儿童需全身麻醉);B 组在 DSA 导引下注入 99.7% 乙醇-碘化油混悬液(无水乙醇用量不超过 1 ml/kg),见回流静脉显示后停止注射,然后换注射点继续注射(间隔 >5 min),方法同前(成人术前估计无水乙醇用量 >10 ml 病灶及儿童需全身麻醉)。面部中 1/3 静脉与海绵窦有交通支,注射硬化剂时要警惕栓塞可能,应尽量缓慢注射;腮腺区及面神经分支附近注射要慎重,以免损伤面神经,引起永久性面瘫。术毕拔出注射针,消毒棉球轻压包扎针眼,返回病房后定期换药,观察全身情况及局部变化情况。对病灶较大者,硬化治疗间隔为 8~12 周;对病灶较小者,3 个月后复查如未治愈可再次注射。

1.4 疗效评价及不良反应观察

观察并记录术后不良反应情况。注射后 3 个月开始复查 MR，记录术前术后 MR 图像测量值并进行比较。采用国际疗效评价标准^[5]：瘤体缩小 0%~25%为 I 级(差)，缩小 26%~50%为 II 级(中)，缩小 51%~75%为 III 级(好)，缩小 76%~100%为 IV 级(优)。III 级(好)和 IV 级(优)合计为有效，以此计算有效率。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理。两组患者计数资料用 χ^2 检验，计量资料用方差分析， $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 硬化剂注射次数对比

A 组平均注射次数多于 B 组，差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 1)。

2.2 疗效对比

经 χ^2 检验，A 组与 B 组间有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 2, 图 1、2)。

表 1 两组硬化剂治疗次数对比

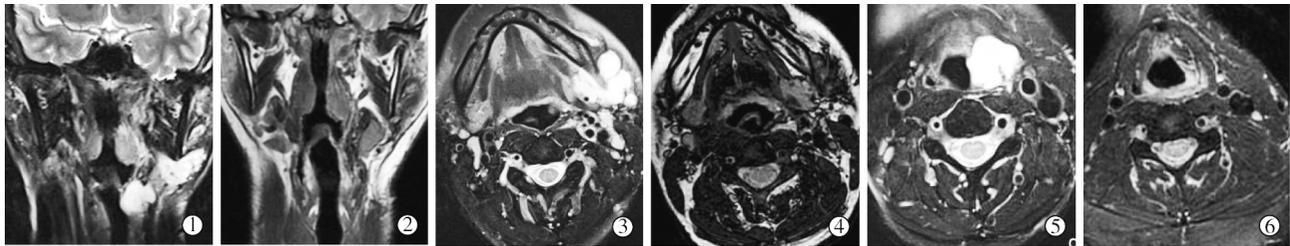
组别	病灶数	注射次数	平均注射次数
A 组	40	2~5	3.85±0.6
B 组	42	1~4	2.17±0.4
t 值			14.985
P 值			<0.001

表 2 A 组与 B 组疗效对比 病灶数(%)

组别	病灶数	优	好	中	差	有效率
A 组	40	17(42.5)	11(27.5)	8(20.0)	4(10.0)	28(70.0)
B 组	42	30(71.4)	10(23.8)	2(4.8)	0(0.0)	40(95.2)
χ^2 值						9.217
P 值						0.002

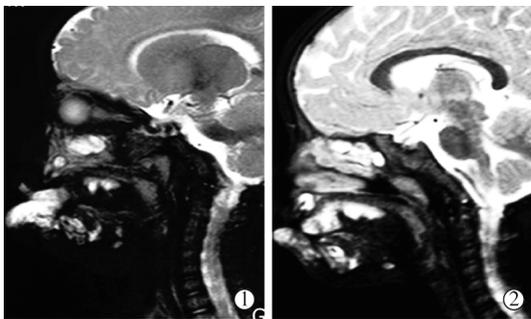
2.3 高回流型病灶疗效对比

经 χ^2 检验，A1 组与 B1 组间有效率差异有统计



①③⑤术前 MR 示左侧气管旁、喉壁高信号病灶；②④⑥全身麻醉下一次注射无水乙醇 25 ml，术后复查 MR 示病灶完全消失

图 1 无水乙醇治疗多发病灶前后影像



①术前 MR 示下嘴唇高信号病灶；②全身麻醉下一次注射聚桂醇 4 ml(加泡沫共 16 ml)，术后复查 MR 示病灶完全消失

图 2 聚桂醇泡沫硬化剂治疗前后影像

学意义($P < 0.05$)(表 3)。

2.4 低回流型病灶疗效对比

经 χ^2 检验，A2 组与 B2 组间有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 4)。

2.5 聚桂醇治疗高、低回流型病灶疗效对比

经 χ^2 检验，A1 组与 A2 组间有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)(表 5)。

表 3 A1 组与 B1 组疗效对比 病灶数(%)

组别	病灶数	优	好	中	差	有效率
A1 组	23	9(39.1)	4(17.4)	6(26.1)	4(17.4)	13(56.5)
B1 组	25	13(52.0)	10(40.0)	2(8.0)	0(0.0)	23(92.0)
χ^2 值						8.042
P 值						0.005

表 4 A2 组与 B2 组疗效对比 病灶数(%)

组别	病灶数	优	好	中	差	有效率
A2	17	8(47.1)	7(41.2)	2(11.8)	0(0.0)	15(88.2)
B2	17	17(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	17(100.0)
χ^2 值						2.125
P 值						0.242

表 5 A1 组与 A2 组疗效对比 病灶数(%)

组别	病灶数	优	好	中	差	有效率
A1 组	23	9(39.1)	4(17.4)	7(30.4)	3(13.0)	13(56.5)
A2 组	17	8(47.1)	7(41.2)	2(11.8)	0(0.0)	15(88.2)
χ^2 值						4.682
P 值						0.032

2.6 无水乙醇治疗高、低回流型病灶疗效对比

经 χ^2 检验，B1 组与 B2 组间有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 6)。

表 6 B1 组与 B2 组疗效对比 病灶数(%)

组别	病灶数	优	好	中	差	有效率
B1 组	25	13(52.0)	10(40.0)	2(8.0)	0(0.00)	23(92.0)
B2 组	17	17(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	17(100.0)
χ^2 值						1.428
P 值						0.348

2.7 术后不良反应

两组患者术后主要不良反应有发热、疼痛、消化道反应、局部软组织肿胀等,均未出现心肺、脑血管意外等危及生命的严重并发症。大部分患者不同程度肿胀均可自行消退。无水乙醇组疼痛发生率高达 84.6%,酌情予以镇痛处理;8 例(8.8%)发生局部组织坏死、溃烂(表 7)。

表 7 A 组与 B 组术后不良反应对比 次(%)

组别	总注射次数	发热	疼痛	消化道反应	局部肿胀	局部坏死溃烂
A 组	154	11(7.1)	6(3.9)	3(1.9)	106(68.8)	0(0.0)
B 组	91	15(16.5)	77(84.6)	3(3.3)	82(90.1)	8(8.8)

3 讨论

静脉畸形患者无血管内皮细胞异常增殖,是胚胎血管丛异常发育的结果。直接穿刺静脉造影是确诊静脉畸形的金标准,且可评价静脉畸形形态学和血流特征^[6]。有研究根据穿刺造影表现将静脉畸形分为 4 型^[7]。本研究根据直接穿刺造影表现中回流静脉的粗细、数量及回流速度,将静脉畸形分为高回流型和低回流型^[4]。高回流型指回流静脉粗大(内径>0.4 cm),一般有 ≥ 2 条回流静脉,回流速度快,造影 5 min 后瘤体内仅残留少量对比剂;低回流型指回流静脉纤细(内径<0.3 cm),一般有 1~2 条回流静脉,回流速度慢,造影 5 min 后瘤体内仍有明显对比剂残留。

3.1 硬化剂治疗作用机制及疗效评价

硬化剂治疗静脉畸形的效果取决于:①硬化剂对组织作用强弱;②硬化剂在血管腔内存留量及存留时间。对于低回流型或无引流静脉畸形病灶,硬化剂注射后滞留于瘤体,增加了硬化剂存留时间和存留量。本研究显示聚桂醇泡沫硬化剂注射治疗后有效率为 70%,无水乙醇治疗后有效率为 95.2%,差异有统计学意义($\chi^2=9.217, P=0.002$),说明无水乙醇对组织的破坏作用明显强于聚桂醇泡沫硬化剂。既往文献报道认为,无水乙醇对静脉畸形具有良好治疗效果和较低复发率,是治疗静脉畸形最有效的硬化剂,有效率达 100%^[5],且在安全剂量内对肝、肾功能无损害^[8]。

本研究显示 A1 组与 B1 组间有效率分别为

56.5%、92.0%,差异有统计学意义($\chi^2=8.042, P=0.005$),表明无水乙醇对组织破坏明显强于聚桂醇,治疗高回流型病灶有效率明显较高。高回流静脉畸形静脉回流速度较快,无水乙醇具有即刻破坏血管和溶血功能,促使高回流静脉即刻闭塞或即刻血栓形成栓塞回流静脉,使无水乙醇基本停留在病灶内,而聚桂醇泡沫硬化剂即刻栓塞血管能力低于无水乙醇,因此注射后会经引流静脉进入体循环,减少了在瘤体内作用时间。高回流型静脉畸形治疗关键,在于栓塞回流静脉,或尽可能减少硬化剂经引流静脉冲刷入体循环,从而增加硬化剂在病灶内作用时间。

本研究显示 A2 组与 B2 组间有效率分别为 88.2%、100%,表明对低回流型静脉畸形,硬化剂注射后基本停留在病灶内,有效率明显提高。然而 A2 组治疗次数多于 B2 组,说明无水乙醇对组织的作用强于聚桂醇泡沫硬化剂。

本研究显示 A1 组与 A2 组有效率分别为 56.5%、88.2%,进一步说明聚桂醇泡沫硬化剂治疗高回流型静脉畸形时,硬化剂会经引流静脉进入体循环,滞留在病灶内药量明显减少,有效率降低,而乙醇注射后可即刻栓塞回流静脉或使大部分回流静脉回流速度减慢,增加硬化剂在瘤体内停留时间和药量,有效率明显提高。

本研究显示,无水乙醇回流静脉速度明显减慢或完全不显影,使高回流型病灶基本转变为低回流型,B1 组与 B2 组间有效率分别为 92%、100%。

3.2 硬化剂治疗安全性及不良反应处理

采用无水乙醇硬化治疗静脉畸形时,术者须有丰富经验,同时需要术中监控导引及术后护理。多数学者推荐无水乙醇使用量不高于 1.0 ml/kg,对儿童患者和一次注射剂量预计>20 ml 的成人患者最好予以全身麻醉,以增加安全性;一次治疗需多轮次注射时,每轮次至少间隔>10 min,且需再次静脉造影,以调整注射剂量及方式^[9]。对于病变范围较大患者,可采取多点、少量、多次注射方式,以避免单一部位集中注射大量无水乙醇导致的组织缺血坏死^[10]。无水乙醇一次注射量>30 ml,可能引起血红蛋白尿,此时应静脉给予平衡液及碳酸氢钠,预防肾功能损伤。本研究无水乙醇治疗组术后不良反应有发热(16.5%)、消化道反应(3.3%)、局部软组织肿胀(90.1%)、疼痛(84.6%),部分患者术后疼痛较严重,需要镇痛治疗;8 次注射(8.8%)发生局部组织坏死、溃烂,需要治疗。本研究术前严格掌握适应证,未发现其它严重不良反应。聚桂醇泡沫硬化剂治疗组患

者术后不良反应较轻,包括发热(7.1%)、消化道反应(1.9%)、局部软组织肿胀(68.8%),明显低于无水乙醇治疗组。聚桂醇过去曾作为麻醉剂使用,因此术后疼痛发生率较低(3.9%)。

综上所述,回流静脉有无、回流静脉粗细或回流速度,对于静脉畸形治疗方式选择起着关键性作用,栓塞回流静脉是提高静脉畸形治疗有效率的关健。无水乙醇治疗静脉畸形较聚桂醇泡沫硬化剂更有效,可用于病灶较大、回流静脉较多且回流速度较快患者^[11]。无水乙醇强烈的破坏作用易使体表皮肤破溃,影响美容^[12-14]。硬化剂治疗静脉畸形的主要目的是使病变得到控制并逐渐消退,切勿一味追求病变近期完全消失^[15]。头颈部静脉畸形会对患者及家庭成员造成心理影响,注射前需积极正确宣教,以达到最佳依从性^[16]。

[参考文献]

- [1] 金龙,邹英华,佟小强,等.头颈部静脉畸形的经皮硬化治疗[J].中国医学影像技术,2003,19:1554-1556.
- [2] 姚伟.血管瘤分类及特殊血管瘤的研究进展[J].临床小儿外科杂志,2011,10:293-296.
- [3] 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.
- [4] Chen WL, Huang ZQ, Li JS, et al. Percutaneous sclerotherapy of juvenile nasopharyngeal angiofibroma using fibrin glue combined with OK-432 and bleomycin[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2010, 74: 422-425.
- [5] 张志愿,王延安.头颈部静脉畸形的综合序列治疗[J].中国

- 实用口腔科杂志,2009,2:257-260.
- [6] 李海波,张靖,申刚,等.儿童静脉畸形硬化治疗方法选择与技术[J].介入放射学杂志,2014,23:292-295.
- [7] Rautio R, Laranne J, Kahara V, et al. Long-term results and quality of Life after endovascular treatment of venous malformations in the face and neck[J]. Acta Radiol, 2004, 45: 738-745.
- [8] Deveikis JP. Percutaneous ethanol sclerotherapy for vascular malformations in the head and neck[J]. Arch Facial Plast Surg, 2005, 7: 322-325.
- [9] 郑家伟,王延安,周国瑜,等.头颈部血管瘤治疗适应证的探讨[J].上海口腔医学,2007,16:337-342.
- [10] 谭小云,张靖,周少毅,等.外科治疗静脉畸形术后残余静脉畸形的介入硬化治疗[J].中华小儿外科杂志,2013,34:90-93.
- [11] 劳均平,陈巨峰,洗淡,等.平阳霉素联合生物胶硬化治疗头颈部静脉畸形[J].广东牙病防治,2011,19:241-244.
- [12] 王延安,郑家伟,张志愿,等.无水乙醇硬化治疗头颈部静脉畸形的并发症及其预防[J].中国口腔颌面外科杂志,2009,7:389-391.
- [13] 王延安,范新东,郑家伟,等.经皮穿刺DSA引导下无水乙醇硬化治疗头颈部静脉畸形[J].中国口腔颌面外科杂志,2009,7:102-105.
- [14] 陈伟良,杨朝晖,白植宝,等.面颈部巨大静脉畸形区室硬化治疗的疗效观察[J].中国口腔颌面外科杂志,2007,5:17-20.
- [15] 刘军平,陈伟良,范松.两种硬化治疗方法对面颈部巨大静脉畸形的疗效比较[J].广东牙病防治,2013,21:296-300.
- [16] 梁洁萍,陈雁芳,李嘉朋.DSA介导下硬化治疗头颈部静脉畸形的护理问题及对策[J].介入放射学杂志,2013,22:251-253.

(收稿日期:2016-01-28)

(本文编辑:边 倩)

·消息·

“林贵-刘子江优秀介入论文奖”评选通知

《介入放射学杂志》编辑部为了鼓励大家积极投稿,表彰优秀介入论文,促进我国介入放射学的发展,每年举行一次“林贵-刘子江优秀介入论文奖”评选,希望广大作者积极参与此项活动。

2016年度“林贵-刘子江优秀介入论文奖”评奖活动由南京正大天晴制药有限公司赞助,现在开始申报,要求如下:

一、原则上凡是2016年在《介入放射学杂志》上发表的论文均可申报。

二、申报材料:作者、单位、题目、2016年期、页;申报理由:科学性,论点、论据、数据等;先进性,有何创新;实用性,有何推广价值。

三、申报方法:将申报材料与申报论文复印件各一式20份快递寄送至《介入放射学杂志》编辑部,以便函审。

四、寄送地址:上海市华山路1328号,邮政编码:200052;联系人:许秀芳,手机号:13601975500,单位电话:021-62409496,021-81818191。

五、申报时间:2016年12月25日起,至2017年2月1日(春节)截止。