

## • 血管介入 Vascular intervention •

## 无水乙醇和泡沫硬化剂治疗儿童四肢静脉畸形的体会

丁 语, 王梦宇, 靳三丁, 范新东

**【摘要】 目的** 探讨无水乙醇和泡沫硬化剂治疗儿童四肢静脉畸形(VM)的安全性和有效性。**方法** 回顾性分析 21 例四肢 VM 患儿,根据 Puig 分型采用单纯无水乙醇/泡沫硬化剂治疗或联合应用治疗,随访观察疗效、不良反应和并发症。**结果** 21 例患儿共治疗 32 次(1~3 次/例),均达到症状或功能改善,有效率为 100%。术中无水乙醇平均单次应用剂量为  $(0.21 \pm 0.12)$  mL/kg,3%聚多卡醇泡沫硬化剂平均单次应用剂量为  $(5.10 \pm 2.70)$  mL。术后随访 6~14 个月,患儿加拿大东安大略儿童医院疼痛量表(CHEOPS)评分均值  $(4.51 \pm 2.32)$  较术前  $(10.25 \pm 2.44)$  明显下降,表明患儿症状明显改善;无明显症状复发、不良反应和严重并发症。**结论** 根据 Puig 分型选择无水乙醇、泡沫硬化剂或两者联合治疗四肢 VM 病灶安全有效,尤其是对部分病灶联合应用,可降低无水乙醇应用量,进一步提高治疗安全性和疗效。

**【关键词】** 无水乙醇; 泡沫硬化剂; 静脉畸形

中图分类号:R697 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2019)-010-0938-04

**Ethanol combined with foam hardening agent for venous malformation of extremities in child patients: preliminary experience** DING Yu, WANG Mengyu, JIN Sanding, FAN Xindong. Department of Burn and Plastic Surgery, Affiliated Children's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450007, China

Corresponding author: FAN Xindong, E-mail: fanxindong@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the safety and efficacy of sclerotherapy with ethanol and foam hardening agent in the treatment of venous malformation (VM) of extremities in child patients. **Methods** The clinical data of 21 child patients with VM of extremities were retrospectively analyzed. According to Puig classification, the patients received sclerotherapy by using simple ethanol, or simple foam hardening agent, or combination use of both. The patients were followed up to observe the curative efficacy, adverse reactions and complications. **Results** A total of 32 times of treatment were carried out in 21 child patients (mean of 1-3 times for each patient), and improvement of clinical symptoms and/or function was achieved in all patients, the effective rate was 100%. The average single dose of ethanol was  $(0.21 \pm 0.12)$  mL/kg, and the average single dose of 3% polypocarnitol foam hardener was  $(5.10 \pm 2.70)$  mL. The patients were followed up for 6-14 months. The mean score measured by Canadian Eastern Ontario Children's Hospital pain scale (CHEOPS) was  $(4.51 \pm 2.32)$  points, which was dramatically lower than preoperative  $(10.25 \pm 2.44)$  points, indicating that there was remarkable improvement of symptoms in child patients. No obvious recurrence of symptoms, adverse reactions, or serious complications occurred. **Conclusion** In treating VM of extremities in child patients with sclerotherapy, the Puig classification-based selection of hardening agents, i.e. ethanol, foam hardener, and combination use of both, can ensure a safe and effective treatment. For certain VM lesions, combination use of hardening agents can reduce the used amount of ethanol, which can further improve the safety and efficacy of treatment. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 938-941)

**【Key words】** ethanol; foam hardener; venous malformation

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.010.006

基金项目: 国家自然科学基金(81071243)

作者单位: 450007 郑州大学附属儿童医院烧伤整形科(丁 语、王梦宇、靳三丁);上海交通大学附属第九人民医院介入科(范新东)

通信作者: 范新东 E-mail: fanxindong@aliyun.com

静脉畸形(venous malformation, VM)是先天性脉管畸形中最常见类型之一,可累及全身任何部位,但以头、颈、颌面为好发部位,四肢、躯干次之;出生即存在,与身体等比例生长,不会自行退化,发病率无明显性别差异;可导致明显外观畸形和功能受损,严重者可致残甚至致死<sup>[1]</sup>。临床上对头面部和伴有疼痛的肢体病灶均应尽早治疗,控制病情进一步发展。目前国际主流治疗和国内专家共识推荐血管内硬化治疗为 VM 主要治疗方法<sup>[2]</sup>。2017 年 10 月至 2018 年 6 月本中心采用硬化疗法治疗 21 例四肢 VM 患儿,效果良好。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

本组四肢 VM 患儿共 21 例,男 13 例,女 8 例,平均年龄( $10.95 \pm 4.91$ )岁,最小 7 个月,最大 15 岁。根据 2016 年版血管瘤与脉管畸形诊疗指南<sup>[3]</sup>,所有患儿病史、体位试验结合 MRI 检查均符合肢体 VM 诊断。病变主要涉及上肢关节附近、手掌、小腿、膝关节、足趾等部位。所有患儿均以症状性病变就诊,具体表现为拒触、活动减少、酸胀、疼痛或压痛。采用加拿大东安大略儿童医院疼痛量表(CHEOPS)<sup>[3]</sup>评分评估疼痛,术前评分均值为  $10.25 \pm 2.44$ 。所有患儿均由父母签署手术知情同意书。

### 1.2 治疗方法

患儿均接受全身麻醉,手术开始前静脉推注 2~5 mg 地塞米松。术前根据病灶 MRI 所作标记处,用 7 号头皮针穿刺,可见暗红色静脉血缓慢流出,挤压病灶可快速流出,判断到达畸形血管团中。DSA 下经皮作病灶造影,证实与 MRI 所显示病灶一致,并进行 Puig 分型<sup>[4]</sup>。根据分型结果,对 I 型患儿单纯给予 1:4 与空气混合的 3%聚多卡醇(60 mg:2 mL),Tessari 法制备泡沫硬化剂<sup>[5]</sup>,根据病灶充盈对比剂的量等量给予;对 II、III 型患儿,先给予病灶充盈对比剂 2/3 量无水乙醇(单次治疗最大剂量不超过 0.5 mL/kg,10 min 内不超过 0.1 mL/kg),注射完毕 10 min 后复查造影,如病灶不显影停止注射,如仍残留病灶给予补充注射 3%聚多卡醇泡沫硬化剂,注射结束后持续压迫病灶近心端 3 min,以延长硬化剂在病灶内作用时间,单次泡沫硬化剂剂量不超过 10 mL;对 IV 型患儿,仅给予病灶充盈对比剂 2/3 量无水乙醇,病变改善即可,无需压迫病灶近心端。治疗过程中严密监测患儿血压、心率和氧饱和度。术后静脉注射地塞米松 2~5 mg/d,持续 3 d,以

防止迟发性过敏反应和减轻病灶肿胀。6 周后复诊,如症状未完全缓解且有病灶残留,给予再次治疗;如症状消失,无明显大病灶残留,可暂不处理,门诊随访。

疗效判定标准<sup>[6]</sup>:治愈——注射后畸形血管团完全消失,表面色泽正常,无功能障碍,随访无复发;基本治愈——畸形血管团大部分消失(缩小 > 80%,以 MRI 上病灶最大横径减小比较),症状消失或改善,但外观未完全恢复正常,尚需治疗;有效(好转)——畸形血管团明显缩小,症状消失或改善,但缩小 < 80%,需继续治疗;无效——畸形血管团无缩小,保持不变或继续增大症状无改善。有效率=(治愈例数+基本治愈例数+有效例数)/总例数×100%。

### 1.3 统计学方法

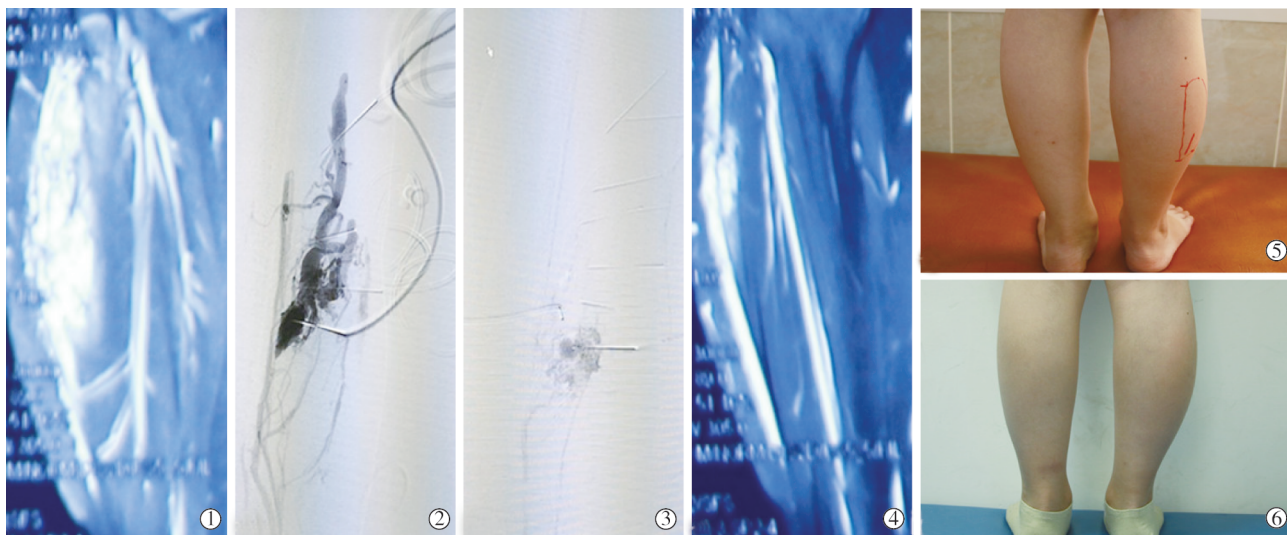
采用 SPSS19.0 软件作统计学分析。检验水平  $\alpha=0.05$ ,采用配对样本 *T* 检验和 95%置信区间。

## 2 结果

21 例患儿共接受 32 次治疗(1~3 次/例),治疗有效率 100%。其中 Puig I 型 8 例次,单纯应用泡沫硬化剂;II、III 型 23 例次,应用无水乙醇联合泡沫硬化剂;IV 型 1 例次,单纯应用无水乙醇。3%聚多卡醇泡沫硬化剂平均单次应用剂量为( $5.10 \pm 2.70$ ) mL,无水乙醇平均单次应用剂量为( $0.21 \pm 0.12$ ) mL/kg。所有患儿术后 3 d 内局部肿胀、触痛明显,局部硬结在 1~3 个月逐渐改善,无不适症状,无局部皮肤坏死、溃疡。12 例功能障碍患儿均恢复至发病前状态。4 例局部出现张力性水泡,3 例侵袭及皮肤病灶出现色素沉着,1 例术后 12 h 出现全身皮疹。患儿围术期和术后随访中未发现肺栓塞、肺纤维化、深静脉血栓、神经损害或死亡。术后随访 6~14 个月,患儿 CHEOPS 评分均值为  $4.51 \pm 2.32$ ,与术前均值  $10.25 \pm 2.44$  相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明患儿症状改善明显。典型病例见图 1。

## 3 讨论

VM 是常见的低流速型脉管畸形,占全身脉管畸形发病率 2/3,系胚胎形成和胎儿成熟期间脉管系统发育异常所致<sup>[7]</sup>。VM 在患儿出生时即存在,随身体生长等比例生长,与常见婴幼儿血管瘤不同,无法自行消退<sup>[8]</sup>。肢体区域最常见症状有肿胀、疼痛、病灶内凝血及关节功能障碍等,严重者无法行走,甚至截肢<sup>[9]</sup>。VM 病灶有丰富的血管腔窦和周围



①术前 MRI 示右小腿 T2 压脂高信号病变;②DSA 造影可见小腿处畸形紊乱血管团,回流静脉迂曲扩张;③无水乙醇和泡沫硬化剂联合治疗后,局部对比剂淤滞,畸形血管团明显改善;④MRI 示病变明显缩小;⑤⑥手术前后小腿局部所见,术后患儿疼痛消失

图 1 典型病例 VM 治疗前后图像

血管,绝大多数呈弥漫性且与正常组织界限不清,手术切除创伤大、出血控制难、复发快、功能和外观常受严重影响,毁容和致残率高,手术切除并非 VM 治疗首选方法<sup>[2,10]</sup>。近年国内外开始应用经皮穿刺硬化剂治疗头颈部 VM,该技术对于无法接受手术或手术后复发患儿具有重要意义。与外科手术相比,经皮穿刺硬化治疗微创,疗效确切,治疗后远期症状缓解率达 74%~90%,优势明显<sup>[11]</sup>。

无水乙醇血管内治疗 VM 后复发率低,目前逐渐取代外科切除术成为 VM 治疗的重要方法<sup>[12]</sup>。无水乙醇可直接作用于血管内皮细胞和血液中有形成分,引起蛋白质变性、管腔内血栓形成,从而使 VM 病灶缩小直至消失,达到治愈作用<sup>[10]</sup>。范新东等<sup>[13]</sup>报道认为,无水乙醇不仅可治疗 VM,而且可使病变萎缩,改善患者外观,治疗总有效率可达 95%以上。本组患儿经无水乙醇治疗有较高有效率,也证实无水乙醇治疗低流速脉管畸形效果明显。无水乙醇治疗 VM 技术以直接经皮穿刺为基础,同时须确保病灶一定范围内药物剂量,通常认为治疗区域内最大药物剂量应小于 1 mL/kg<sup>[14]</sup>。Yakes 等<sup>[15]</sup>研究发现,应用 Swan-Ganz 导管监测肺动脉压/10 min,单次注射无水乙醇剂量<0.1 mL/kg,对肺动脉压影响极低或无明显影响。无水乙醇引起组织坏死的作用颇为强烈,因此在具有较高治愈率和低复发率的同时,也常伴有各种并发症。本组患者均为儿童和婴幼儿,应用无水乙醇剂量十分谨慎,平均剂量仅为(0.21±0.12) mL/kg,远低于文献中成人最大剂量,一旦 DSA 下引流静脉大部分闭塞或完全闭塞即停止

注射。几乎所有体表 VM 病灶畸形血管团内注射乙醇治疗后,均会产生疼痛、肿胀症状,通常在 1~2 周内消失。虽然大部分不良反应通过对症处理呈可逆性,但处理不当或不及时也会造成永久性甚至致命性损害<sup>[16]</sup>。高阳等<sup>[17]</sup>报道无水乙醇强烈的破坏性极易引起神经损伤,泡沫硬化剂却较为安全,尚无神经损伤的报道。因为无水乙醇应用剂量受公斤体重限制,较大病变常需多次治疗方能获得满意疗效<sup>[13]</sup>。Hammer 等<sup>[18]</sup>研究发现,无水乙醇单次治疗剂量过高与并发症发生呈显著正相关,是发生并发症的重要危险因素。无水乙醇强烈的破坏作用易使体表皮肤破溃,影响美容,同时还可引起心肺功能异常和血尿等全身不良反应<sup>[19]</sup>。儿童急性乙醇中毒可导致低血糖、代谢性酸中毒、横纹肌溶解、癫痫发作,甚至昏迷<sup>[20]</sup>。

有研究显示无水乙醇可使高回流型 VM 病灶基本转变为低回流型,明显减慢回流静脉速度或使其不显影,联合应用泡沫硬化剂可减少无水乙醇剂量,明显提高有效率<sup>[21]</sup>。聚多卡醇硬化治疗 VM 原理是硬化剂进入目标血管后,可快速剥脱畸形血管团内皮细胞,引起血管纤维化、畸形血管团转化为纤维条索而永久闭塞<sup>[22]</sup>。

研究表明,年龄<18 岁患儿由于表达能力有限,如不伴有浅表明显病灶,容易被忽略<sup>[23]</sup>。疼痛是肢体 VM 常见症状之一,青少年和儿童对疼痛耐受较差常为就诊主因。本组患儿年龄均不满 18 岁,青少年居多,公斤体重低,无水乙醇应用剂量受限,且部分病灶较表浅、弥散。单纯无水乙醇治疗无法达

到单次疗效显著,且浅表病灶注射极易发生皮肤坏死、溃烂和瘢痕形成。Ribeiro 等<sup>[24]</sup>报道患儿疼痛与病灶大小显著相关,应用泡沫硬化剂可提高患儿临床满意度。因此,本研究对Ⅱ、Ⅲ型 VM 患儿应用无水乙醇改善引流静脉后,联合 3% 聚多卡醇进行补充治疗,防止单次无水乙醇应用剂量过高。此外,聚多卡醇可应用于治疗无明显引流静脉的Ⅰ型 VM 和浅表病灶,一期治疗即显著改善预后,提高治疗安全性。

经皮血管内硬化治疗的主要目的是使病变得控制并逐渐消退,切勿为追求短期内病灶消失,盲目增加药物剂量和短期内重复治疗次数。四肢 VM 对患儿肢体功能影响较大,临床上应树立控制病变进展、改善症状、最大限度保护患儿肢体外观和功能的治疗理念,通过充分沟通让患儿家长理解,使依从性提高,尽早适度治疗。

综上所述,根据 Puig 分型选择无水乙醇、泡沫硬化剂或两者联合治疗四肢 VM 病灶,尤其是复发病灶,可降低患儿和家长治疗恐惧感,减少创伤,安全有效。尤其是对部分病灶联合应用,可降低无水乙醇应用用量,进一步提高治疗安全性和疗效。

#### [参考文献]

- [1] Richter GT, Friedman AB. Hemangiomas and vascular malformations: current theory and management[J]. Int J Pediatr, 2012, 2012: 645678.
- [2] 中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南(2016 版)[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2016, 12: 63-93.
- [3] Mitchell P. Understanding a young child's pain [J]. Lancet, 1999, 354: 1708.
- [4] Puig S, Casati B, Staudenherz A, et al. Vascular low-flow malformations in children: current concepts for classification, diagnosis and therapy[J]. Eur J Radiol, 2005, 53: 35-45.
- [5] Cavezzi A, Tessari L. Foam sclerotherapy techniques: different gases and methods of preparation, catheter versus direct injection [J]. Phlebology, 2009, 24: 247.
- [6] 张靖,李海波,周少毅,等. 儿童静脉畸形介入治疗硬化剂无水乙醇与平阳霉素效果的对比研究[J]. 中华放射学杂志, 2012, 46: 350-353.
- [7] Adams RH, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8: 464-478.
- [8] Ernemann U, Kramer U, Miller S, et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of vascular anomalies[J]. Eur J Radiol, 2010, 75: 2-11.
- [9] Babiker MO, Yeo TH, Goodwin S. A venous malformation presenting as toe walking[J]. Pediatr Neurol, 2015, 52: 133-134.
- [10] Kim B, Kim K, Jeon P, et al. Long-term results of ethanol sclerotherapy with or without adjunctive surgery for head and neck arteriovenous malformations[J]. Neuroradiology, 2015, 57: 377-386.
- [11] Richter GT, Braswell L. Management of venous malformations [J]. Facial Plast Surg, 2012, 28: 603-610.
- [12] Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, et al. Diagnosis and treatment of venous malformations. consensus document of the international union of phlebology (IUP): updated 2013 [J]. Int Angiol, 2015, 34: 97-149.
- [13] 范新东,郑连洲. 头颈部血管瘤及血管畸形的诊断和介入治疗 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2012, 12: 137-144.
- [14] Rimón U, Garniek A, Galili Y, et al. Ethanol sclerotherapy of peripheral venous malformations [J]. Eur J Radiol, 2004, 52: 283-287.
- [15] Yakes W, Yakes A, Rohlfis F, et al. Current controversies and the state of the art in endovascular treatment of vascular malformations[J]. J Intervent Med, 2018, 1: 65-69.
- [16] Orlando JL, Caldas JG, Campos HG, et al. Ethanol sclerotherapy of superficial venous malformation: a new procedure [J]. Dermatology, 2010, 220: 376-380.
- [17] 高阳,陈辉,金云波,等. 常用硬化剂治疗静脉畸形导致神经损伤的回顾性研究[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2016, 12: 222-226.
- [18] Hammer FD, Boon LM, Mathurin P, et al. Ethanol sclerotherapy of venous malformations: evaluation of systemic ethanol contamination[J]. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12: 595-600.
- [19] Fan X, Qiu W, Zhang Z, et al. Embolization of the arteriovenous malformation of jaws with double route [J]. Chinese J Dent Res, 2004, 6: 44-48.
- [20] Lee BB. The treatment of venous malformations with percutaneous sclerotherapy at a single academic medical center [J]. Phlebology, 2016, 31: 601-602.
- [21] 曾德筠,廖良忠,杨维竹. 硬化剂治疗头颈部静脉畸形临床疗效及作用机制研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 1049-1053.
- [22] Balasundaram I, Al-Hadad I, Rehman K, et al. The use of foam sclerotherapy to treat low-flow vascular malformations of the head and neck [J]. J Surg Case Rep, 2014, 2014.pii: rju095.
- [23] 胡丽,陈辉,杨希,等. 肢体静脉畸形伴发关节功能障碍的危险因素分析[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2016, 12: 120-123.
- [24] Ribeiro MC, de Mattos Camargo Grossmann S, do Amaral M, et al. Effectiveness and safety of foam sclerotherapy with 5% ethanolamine oleate in the treatment of low-flow venous malformations in the head and neck region: a case series [J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2018, 47: 900-907.

(收稿日期:2018-12-26)

(本文编辑:边 皓)