

• 肿瘤介入 Tumor intervention •

介入栓塞联合普萘洛尔治疗婴幼儿弥漫型肝血管瘤 7 例

赵磊, 丁语, 徐伟洋, 皮梦奇, 徐森, 范新东

【摘要】目的 探讨介入栓塞联合普萘洛尔治疗弥漫型婴幼儿肝血管瘤(IHH)的安全性和有效性。**方法** 回顾性分析 7 例弥漫型 IHH 患儿临床资料。采用介入栓塞联合口服普萘洛尔治疗方案。微导管超选择瘤体供血动脉,选用平阳霉素碘化油乳剂和聚乙烯醇(PVA)颗粒栓塞病灶,根据有无动静脉分流选择不同注射顺序,40%~50%病灶栓塞后停止栓塞,经肝固有动脉灌注平阳霉素稀释液。随访观察疗效、不良反应及并发症。**结果** 7 例弥漫型 IHH 患儿超选择性肝动脉栓塞术均获成功。术后口服普萘洛尔,逐渐增加剂量至 2 mg/kg(2 次/d)。术后随访 5~14 个月,4 例完全缓解,2 例部分缓解,总有效率为 85.7%(6/7),1 例死亡。未发生与介入栓塞及普萘洛尔相关并发症。**结论** 介入栓塞联合口服普萘洛尔治疗弥漫型 IHH 安全有效。弥漫型 IHH 病情进展较快,建议在出现严重临床症状前尽早治疗。

【关键词】 婴幼儿肝血管瘤;介入栓塞术;普萘洛尔;弥漫型

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-09-0861-05

Interventional embolization combined with propranolol for the treatment of diffuse infantile hepatic hemangioma: preliminary results in 7 cases ZHAO Lei, DING Yu, XU Weiyang, PI Mengqi, XU Miao, FAN Xindong. Department of Interventional Hemangioma and Vascular Surgery, Affiliated Children's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province 450018, China

Corresponding author: DING Yu, E-mail: 53232587@qq.com

【Abstract】Objective To explore the safety and efficacy of interventional embolization combined with propranolol in the treatment of diffuse infantile hepatic hemangioma(IHH). **Methods** The clinical data of 7 pediatric patients with diffuse IHH who received interventional embolization combined with oral propranolol were retrospectively analyzed. Superselective catheterization of the feeding artery of the hemangioma with a microcatheter was performed, which was followed by embolization of the hemangioma using pingyangmycin iodized oil emulsion and polyvinyl alcohol(PVA) granules. Based on the presence or absence of an arteriovenous shunt, the different injection orders were adopted. When 40%~50% volume of the lesion was embolized, the embolization was stopped, and the perfusion of pingyangmycin dilution via the proper hepatic artery was carried out. The pediatric patients were followed up to observe the clinical efficacy, adverse reactions and complications. **Results** Successful superselective hepatic artery embolization was accomplished in all the 7 pediatric patients with diffuse IHH. After surgery, propranolol was administered orally and the dose was gradually increased to 2 mg/kg (twice a day). After treatment, the patients were followed up for 5~14 months, the complete remission was obtained in 4 pediatric patients and partial remission in 2 pediatric patients, with a total response rate of 85.7%(6/7), and one pediatric patient died. No interventional embolization-related or propranolol-related complications occurred. **Conclusion** For the treatment of diffuse IHH, interventional embolization combined with propranolol is clinically safe and effective. As the progression of diffuse IHH disease is usually rapid, the pediatric patients should be treated as early as possible before the severe clinical symptoms occur. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 861-865)

【Key words】 infantile hepatic hemangioma; interventional embolization; propranolol; diffuse type

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2023.09.005

基金项目:河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20220739)

作者单位:450018 河南郑州 郑州大学附属儿童医院介入血管瘤和血管外科(赵磊、丁语、徐伟洋、皮梦奇、徐森);上海交通大学医学院附属第九人民医院介入科(范新东)

通信作者:丁语 E-mail: 53232587@qq.com

婴幼儿肝血管瘤(infantile hepatic hemangioma, IHH)是儿童最常见良性肝脏肿瘤,高发于出生后6个月内,女性多见^[1-2]。成人“肝血管瘤”实际上是静脉畸形^[3-4],两者存在区别。IHH虽为良性肿瘤,但病变进展也会出现危及生命的并发症^[5-6]。局灶型IHH临床症状轻微,病变进展缓慢,绝大部分患儿不经治疗也可自然消退^[7-8],而弥漫型和多灶型IHH未经治疗大多可进展为高输出性充血性心力衰竭,虽经积极治疗两者总体死亡率仍高达16%,弥漫型IHH死亡率更高^[9-11],应予积极治疗。本研究采用介入栓塞联合口服普萘洛尔治疗7例弥漫型IHH患儿,效果显著,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集2019年1月至2022年1月在郑州大学附属儿童医院接受介入栓塞联合口服普萘洛尔治疗的弥漫型IHH患儿临床资料。男性3例,女性4例;中位年龄2个月10天,范围1个月20天至5个月12天;体质量(6.0±1.2) kg,范围4.8~8.2 kg。5例为本院首诊,2例由外院转入(曾单纯口服普萘洛尔治疗,效果不理想)。术前CT或MRI检查均显示有肝肿大表现,6例出现腹胀,3例伴发婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH, 即皮肤血管瘤),其中1例IH有3枚,2例分别有5枚以上。4例出现甲状腺功能减退,2例出现呼吸困难,1例出现心力衰竭。术前患儿家长均签署手术知情同意书。7例患儿临床资料见表1。

1.2 介入栓塞治疗指征(符合3~4项)

①CT或MRI明确诊断为弥漫型IHH;②影像学检查提示可能存在动静脉或门静脉分流;③有临床症状,尤其是并发心力衰竭、呼吸困难等;④单纯口服普萘洛尔治疗控制不佳。

1.3 治疗方法

介入栓塞术在全身麻醉下进行,患儿取仰卧位,选择右侧或左侧股动脉为穿刺点,彩色超声导

引下以改良Seldinger技术穿刺股动脉,置入4 F动脉鞘,经静脉推注肝素(75~100 U/kg)予以全身肝素化,引入4 F Cobra导管至肝固有动脉造影,显示肝内病变弥漫性分布,部分病变相互融合;明确肝血管瘤分布、大小、位置及是否存在明显动静脉分流,优先栓塞具有明显动静脉分流的病灶;2.4 F微导管超选择有动静脉分流病灶的供血动脉,缓慢注射粒径350~560 μm聚乙烯醇(PVA)栓塞颗粒,复查造影提示动静脉分流消失后缓慢注射平阳霉素碘油乳剂(碘化油5 mL+平阳霉素5 mg+地塞米松2 mg),病灶外围被碘油覆盖后再缓慢注射粒径350~560 μm栓塞供血动脉主干(若无明显动静脉分流,栓塞病变分布较多的肝段,2.4 F微导管超选肝段动脉缓慢注射平阳霉素碘油乳剂,病灶外围被碘油乳剂覆盖后再缓慢注射PVA,肝段动脉各血管瘤供血动脉流速缓慢后即停止栓塞;若在注射碘油乳剂过程中发现有大量碘油乳剂经肝静脉回心现象发生,提示存在微瘘,或栓塞过程中出现门静脉显影,均及时停止注射,改用PVA进行栓塞),40%~50%病灶被栓塞后停止栓塞,于肝固有动脉灌注5 mL平阳霉素稀释液(1 mg/mL,速率1 mL/min);术毕拔除动脉鞘,适当压力压迫10 min,自黏性弹力绷带压迫穿刺点,下肢制动8 h。术后第1天口服普萘洛尔1 mg/kg(2次/d),无明显不良反应增至2 mg/kg(2次/d)。

1.4 疗效判断标准

①完全缓解:病变和(或)症状完全消失;②部分缓解:病灶大小缩小>20%,症状改善和血流动力学紊乱影像学征象消失;③疾病进展:病灶大小扩大>20%、出现新病灶、症状加重^[9]。治疗有效率=(完全缓解+部分缓解)例数/总例数×100%。

2 结果

7例患儿超选择性肝动脉栓塞术均获成功。5例伴有异常动静脉分流,其中1例(外院转入)可见明显动静脉分流,4例造影未见明显动静脉分流,

表1 7例患儿临床资料

患儿	年龄	体质量(kg)	首发症状	并发症	随访时间(月)	疗效
1	5个月12天	8.2	肝肿大、腹胀	无	12	完全缓解
2	3个月21天	6.5	肝肿大	无	14	完全缓解
3	1个月15天	5.0	肝肿大、腹胀	无	11	完全缓解
4	2个月10天	6.4	肝肿大、腹胀	甲状腺功能减退	10	完全缓解
5	1个月20天	4.8	肝肿大、腹胀、多发血管瘤	甲状腺功能减退	6	部分缓解
6	1个月25天	5.1	肝肿大、腹胀、多发血管瘤	呼吸困难、甲状腺功能减退	5	部分缓解
7	3个月25天	6.0	肝肿大、腹胀、多发血管瘤	呼吸困难、心力衰竭、低氧血症、甲状腺功能减退	-	死亡

但栓塞过程中可见碘油乳剂经肝静脉回心,提示动静脉微瘘。术后造影显示 40%~50%病灶被栓塞,均未出现异位栓塞、穿刺点出血、穿刺肢体缺血等并发症。术后口服普萘洛尔均未出现与之相关不良反应。术后 1 例呼吸困难患儿明显缓解,1 例伴发心力衰竭、低氧血症持续加重,最终多脏器衰竭死亡。3 例甲状腺功能减退患儿口服优甲乐,3~4 个月后复查均恢复正常,停药后未复发。术后随访 5~14 个月,每月根据患儿体质量调整普萘洛尔剂量(2 mg/kg,2 次/d),最终 4 例完全缓解,2 例部分缓解,总有效率为 85.7%(6/7)。患者 1 介入栓塞过程和随访结果见图 1。

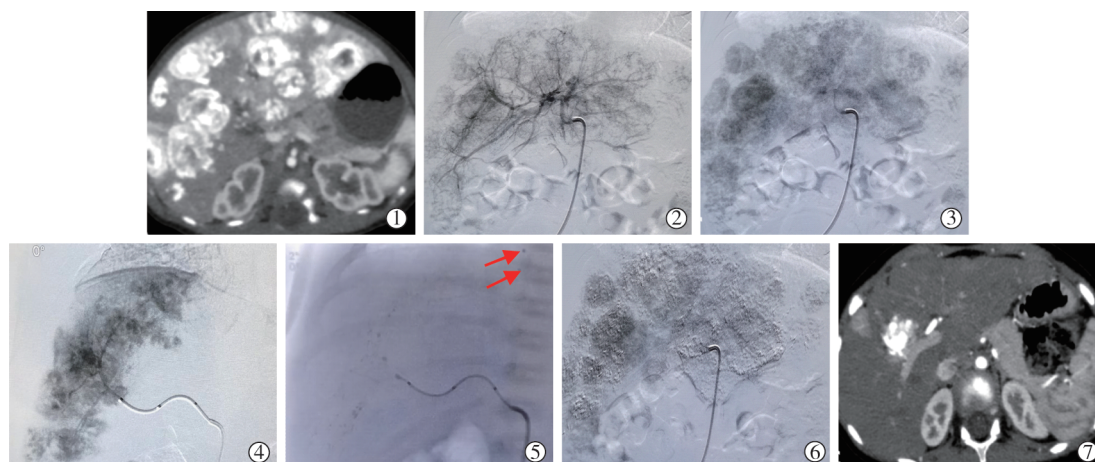
3 讨论

IHH 是儿童第三常见肝肿瘤^[12],由于许多无症状病变无法识别,其真实发病率并不确定^[2]。局灶型 IHH 葡萄糖转运蛋白-1(GLUT-1)染色阴性,被认为是先天性血管瘤,且大多为快速消退型^[13-14]。多灶型和弥漫型 IHH 是真正的 IH, GLUT-1 表达均为阳性,具有与 IH 相同的先快速增殖再缓慢消退的生长特性^[8,15]。在 3 种类型 IHH 中,局灶型占比最高(>50%)^[8]。IH 是筛查是否伴发 IHH 的重要临床表现,研究报道 60%~80%多灶型 IHH 和 50%~60%弥漫型 IHH 会伴有 IH^[7,16-17]。有研究建议对出现 5 枚或以上 IH 患儿行 IHH 筛查^[18]。本组患者有 3 例伴发 IH(1 例有 3 枚,2 例有 5 枚以上),伴发 IH 比例为 3/7,比上述研究报道的比例稍低,可能与患者数少有关。

IHH 临床表现不一,从无症状到肝肿大、腹胀、

黄疸、贫血、血小板减少等,严重者可发生呼吸困难、心力衰竭、腹腔间隔室综合征、消耗性甲状腺功能减退、卡-梅现象^[7,19-20]。本组患儿均有肝肿大影像学表现,6 例出现腹胀,两者是主要首发症状。弥漫型 IHH 患儿绝大多数正常肝组织被病变替代,临床症状较局灶型或多灶型 IHH 更严重^[10,15]。弥漫型 IHH 患儿中 50%会出现心力衰竭,大部分患儿会出现消耗性甲状腺功能减退^[7,10,21],可能是由于这类患儿病灶内伴有动静脉分流,导致回心血量增加^[19],同时甲状腺功能减退引起心肌功能收缩力降低,从而加重心力衰竭^[15,22]。肝脏弥漫性肿大增加腹腔内压力,向上挤压膈肌致使胸腔压力升高,引起呼吸困难,严重者出现腹腔间隔室综合征,最终发生多器官衰竭而死亡^[7,10,15,19]。本组患儿中 5 例伴有异常动静脉分流,其中 1 例可见明显动静脉分流,4 例存在广泛动静脉微瘘;仅 1 例出现心力衰竭,可能与及早干预有关;4 例出现消耗性甲状腺功能减退,经内分泌科会诊后给予口服左甲状腺素钠片,除 1 例死亡外,其余 3 例 3~4 个月后复查甲状腺功能正常后予以停药,未复发;2 例出现呼吸困难,未达到腹腔间隔室综合征诊断标准,考虑与肝肿大或心力衰竭有关。

目前普遍认为 IHH 无症状可予随访观察,有症状则进行药物治疗、介入治疗、外科手术或联合治疗^[23]。外科手术已不是 IHH 首选治疗方案^[8]。目前普萘洛尔已成为 IH 治疗一线药物,多灶型和弥漫型 IHH 与 IH 具有同样的生物学特性。有学者采用口服普萘洛尔或联合口服激素治疗 IHH 取得良好



①肝脏增强 CT 示弥漫型 IHH,残余正常肝组织较少;②动脉期示“树上挂果征”;③实质期示病变弥漫分布,部分病变相互融合,未见明显动静脉分流;④2.4 F 微导管超选至Ⅷ肝段动脉,造影未发现明显动静脉分流;⑤碘油乳剂栓塞,箭头处可见碘油漏出后进入下腔静脉;⑥术后造影示约 50%病灶被栓塞;⑦术后 12 个月复查 CT 示病变基本消失,高密度影为碘油沉积

图 1 患儿 1 介入栓塞过程和随访结果

效果,但仍有部分患者服药期间病情进展,甚至死亡^[8,11]。本组 2 例患儿单纯口服普萘洛尔效果不理想由外院转入本院。介入栓塞术已广泛应用于成人肝脏疾病治疗,相对于外科手术治疗具有微创、风险低优势。有学者证实介入栓塞术治疗 IHH 安全,效果良好,尤其适用于口服药物治疗失败患者^[24]。介入栓塞术能较快纠正或减少肝动静脉分流,迅速减少血管瘤供血,促进萎缩,尽快缩小肝脏体积。平阳霉素为抗肿瘤抗生素,对血管内皮细胞有抑制和破坏作用,在介入治疗中对肝动脉进行灌注可起到辅助治疗作用^[25]。但需要注意平阳霉素具有剂量依赖的肺毒性,累计剂量>160 mg 后即有引发肺纤维化风险^[26]。本组患儿平阳霉素单次用量均<10 mg,未出现纤维化。考虑到本组患儿年龄偏小,尤其是症状较重患儿不能耐受较长时间的全身麻醉手术,故术中仅栓塞动静脉分流较严重病灶或病变较多的肝段,所有患者仅栓塞 40%~50% 病灶,尽量减少手术操作时间。由于弥漫型 IHH 患儿残余正常肝组织较少,本组术中并未行密实栓塞,同时在碘油乳剂栓塞中若出现“碘油门静脉征”^[27],即停止碘油栓塞,以降低肝坏死风险;若出现碘油经肝静脉回心,提示微动静脉瘘存在,即停止栓塞,改用 PVA 颗粒栓塞。婴幼儿卵圆孔往往闭合不完全,碘油回心除可能引起肺栓塞外,还可能引起脑栓塞。术前应常规行心脏彩色多普勒超声检查,若存在卵圆孔未闭,术中造影及栓塞过程中应仔细观察有无动静脉分流,及时调整栓塞方式。术后 24 h 内要密切观察患儿精神状态及肢体活动情况,出现昏睡、肢体活动障碍等应及时行 MRI 检查,评估有无脑梗死及颅内大血管缺失。本组患儿均接受微导管行超选择栓塞,栓塞剂在供血动脉流速缓慢后即停止栓塞,以避免发生栓塞剂反流引起胆囊动脉栓塞所致胆囊炎。本组患儿均无肺栓塞、脑栓塞、肝坏死、胆囊炎等异位栓塞事件发生。

婴幼儿介入术时股动脉穿刺是主要难点之一,需要有经验医师在彩色超声引导下尽量一次穿刺成功,避免多次穿刺引起血管痉挛,导致穿刺失败。虽然本组患儿年龄偏小,术前测量股动脉直径均>1.8 mm,4 F 动脉鞘完全可置入,术后均未出现动脉栓塞、肢体缺血坏死等并发症。

本组患儿 1 例死亡,其转入本院时有严重并发症,虽经积极抢救,仍死于多脏器衰竭。建议对弥漫型 IHH 患儿出现严重临床症状前应尽早治疗。

总之,本组患儿经介入栓塞联合普萘洛尔治疗

后 4 例完全缓解,2 例部分缓解,总有效率为 85.7% (6/7),且均未出现与治疗相关的并发症,表明介入栓塞联合普萘洛尔治疗弥漫型 IHH 安全有效。

[参考文献]

- [1] 中华医学会小儿外科学分会肝胆外科学组. 中华医学会小儿外科学分会肿瘤学组. 小儿肝血管瘤诊断和治疗专家共识[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41:963-970.
- [2] Zavras N, Dimopoulou A, Machairas N, et al. Infantile hepatic hemangioma: current state of the art, controversies, and perspectives[J]. Eur J Pediatr, 2020, 179: 1-8.
- [3] Jia K, Gao Z, Li M, et al. Interventional treatments for hepatic hemangioma: a state-of-the-art review[J]. J Interv Med, 2022, 5: 6-9.
- [4] Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, et al. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47: 165-170.
- [5] Zhang XT, Ren WD, Song G, et al. Infantile hepatic hemangiomas associated with high-output cardiac failure and pulmonary hypertension[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19: 216.
- [6] Lerut J, Iesari S. Vascular tumours of the liver: a particular story[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018, 3: 62.
- [7] Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla A, et al. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47: 165-170.
- [8] 姚伟, 李凯, 董岩然, 等. 婴幼儿肝血管瘤 82 例分类特点及疗效分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2018, 39:739-743.
- [9] Wang L, Li J, Song D, et al. Clinical evaluation of transcatheter arterial embolization combined with propranolol orally treatment of infantile hepatic hemangioma[J]. Pediatr Surg Int, 2022, 38: 1149-1155.
- [10] Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, et al. Risk factors for mortality in patients with multifocal and diffuse hepatic hemangiomas[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50: 837-841.
- [11] 韩立玲, 章均, 朱进, 等. 单中心儿童肝血管瘤诊治经验的回顾性分析研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41:982-988.
- [12] Avagyan S, Klein M, Kerker N, et al. Propranolol as a first-line treatment for diffuse infantile hepatic hemangioendothelioma[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 56: e17-e20.
- [13] Hernández F, Navarro M, Encinas JL, et al. The role of GLUT1 immunostaining in the diagnosis and classification of liver vascular tumors in children[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40: 801-804.
- [14] Iacobas I, Phung TL, Adams DM, et al. Guidance document for hepatic hemangioma (infantile and congenital) evaluation and monitoring[J]. J Pediatr, 2018, 203: 294-300.e2.
- [15] Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry[J]. J Pediatr Surg, 2007, 42: 62-67.
- [16] Gnarr M, Behr G, Kitajewski A, et al. History of the infantile hepatic hemangioma: from imaging to generating a differential diagnosis[J]. World J Clin Pediatr, 2016, 5: 273-280.

- [17] Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors[J]. J Pediatr Surg, 2007, 42: 1797-1803.
- [18] Ji Y, Chen S, Yang K, et al. Screening for infantile hepatic hemangioma in patients with cutaneous infantile hemangioma: a multicenter prospective study[J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 84: 1378-1384.
- [19] 杨开颖,彭素华. 婴幼儿肝血管瘤诊治现状[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19:746-751.
- [20] Kuroda T, Kumagai M, Nosaka S, et al. Critical infantile hepatic hemangioma: results of a nationwide survey by the Japanese Infantile Hepatic Hemangioma Study Group[J]. J Pediatr Surg, 2011, 46: 2239-2243.
- [21] Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, et al. Impact of screening for hepatic hemangiomas in patients with multiple cutaneous infantile hemangiomas[J]. Pediatr Dermatol, 2015, 32: 808-812.
- [22] Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14: 39-55.
- [23] Ernst L, Grabhorn E, Brinkert F, et al. Infantile hepatic hemangioma: avoiding unnecessary invasive procedures [J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2020, 23: 72-78.
- [24] 阴捷,王驰,刘玥. 肝血管内皮细胞瘤伴动静脉分流的影像学表现与介入治疗疗效评估[J]. 中华普通外科杂志, 2019, 34:689-692.
- [25] 顾祝新,黄健,赵苏鸣,等. 3种介入栓塞材料治疗巨大肝血管瘤临床效果比较[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:324-327.
- [26] 王文静,刘博策,毕见海,等. 超声引导下平阳霉素联合聚桂醇硬化治疗 94 例囊性淋巴管畸形的疗效[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60:72-78.
- [27] 孔鹏,鹿化伟,王家平,等. 平阳霉素碘油乳剂超选择硬化性栓塞治疗肝血管瘤[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20:123-126.
- (收稿日期:2022-11-14)
(本文编辑:谷珂)

《介入医学杂志(英文)》

journal of interventional medicine

国内统一刊号 CN 31-2138/R

国际标准刊号 ISSN 2096-3602

收录数据库:DOAJ, PubMed Central, Scopus

网址: www.keaipublishing.com/JIM