

## ·血管介入 Vascular intervention·

## 聚桂醇联合不同浓度平阳霉素介入治疗肢体低流速静脉畸形的疗效

王 蒙, 陈晓峰, 张 强, 何晓奇, 韩 宁, 杨 晔

**【摘要】 目的** 对比聚桂醇联合不同浓度平阳霉素治疗肢体低流速静脉畸形的疗效。**方法** 纳入 2021 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 1 日西安儿童医院胸外科/肿瘤(血管瘤)介入中心收治的肢体低流速静脉畸形患儿 83 例,随机分为 A 组 42 例,B 组 41 例。两组分别在介入下给予聚桂醇混合平阳霉素,A 组平阳霉素配置为 2 mg/mL,B 组平阳霉素 1 mg/mL,影像引导下缓慢注射于静脉畸形瘤腔内部,使药物充盈留置瘤腔内。比较两组患儿治疗效果、6 个月内治疗次数及发生不良反应的情况。**结果** A、B 两组患儿均成功给予介入硬化治疗。随访 6 个月时,A 组患儿治疗有效率 92.9%(39/42),B 组患儿治疗有效率 87.8%(36/41)。A 组共行介入治疗 88 次,B 组共行介入治疗 137 次,差异有统计学意义( $\chi^2=3.282, P=0.047$ )。A 组 10 例患儿发生不良反应,B 组 8 例患儿发生不良反应,差异无统计学意义( $P=0.709$ )。**结论** 较高浓度的平阳霉素与聚桂醇混合液与较低浓度的治疗效果和不良反应相仿,但较高浓度平阳霉素与聚桂醇混合液可降低患儿治疗次数。

**【关键词】** 静脉畸形;介入治疗;血管内硬化治疗

中图分类号:R543.6 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2024)-05-0483-05

**Lauromacrogol combined with different concentrations of pingyangmycin for low-flow venous malformations of limbs: analysis of therapeutic effect** WANG Meng, CHEN Xiaofeng, ZHANG Qiang, HE Xiaoqi, HAN Ning, YANG Ye. Thoracic Surgery/Tumor (Hemangioma) Intervention Center, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi Province 710002, China

Corresponding author: YANG Ye, E-mail: yangye099@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare the therapeutic effect of lauromacrogol combined with different concentrations of pingyangmycin in the treatment of low-flow venous malformations of limbs. **Methods** A total of 83 child patients with low-flow venous malformations of limb, who were admitted to the Xi'an Thoracic Surgery/Tumor(Hemangioma) Intervention Center of China between 1 January 2021 and 1 June 2022, were enrolled in this study. The child patients were randomly divided into group A ( $n=42$ ) and group B ( $n=41$ ). Under imaging guidance, lauromacrogol mixed together with pingyangmycin (2 mg/mL in group A, and 1 mg/mL in group B) was slowly injected into the cavity of venous malformations until the drug mixture filled the tumor cavity. The curative effect, number of treatments within 6 months, and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Successful interventional sclerotherapy was accomplished in all the 83 child patients of both groups. During the follow-up period of 6 months, the effective rate in group A and group B was 92.9% (39/42) and 87.8% (36/41) respectively. A total of 88 interventional procedures were performed in group A and 137 interventional procedures in group B, the difference between the two groups was statistically significant( $\chi^2=3.282, P=0.047$ ). Adverse reactions occurred in 10 child patients of group A and in 8 child patients of group B, the difference between the two groups was not statistically significant( $P=0.709$ ). **Conclusion** In treating low-flow venous malformations of limbs, the use of higher concentration pingyangmycin and lauromacrogol mixture has quite the same curative effect and incidence of adverse effects as the use of lower concentration pingyangmycin and lauromacrogol mixture, although the use of higher concentration pingyangmycin and lauromacrogol mixture can reduce the number of treatments in child patients. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 483-487)

**【Key words】** venous malformations; interventional therapy; intravascular sclerotherapy

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.05.004

作者单位: 710002 陕西西安 西安儿童医院胸外科/肿瘤(血管瘤)介入中心

通信作者: 杨 晔 E-mail: yangye099@163.com

静脉畸形是临床上最常见的一种脉管畸形,可导致外观畸形和肢体/器官的功能受损,严重者可能致残、致死<sup>[1-2]</sup>。国外报道发病率为 1.5%以上,多在儿童起病,且随身体等比例生长<sup>[3]</sup>。静脉畸形可分为 4 型:Ⅰ型造影特点为孤立型病变不伴有回流静脉,Ⅱ型造影特点为病变引流到正常回流静脉,Ⅲ型造影特点为病变引流到扩张回流静脉,Ⅳ型造影特点为病变为异常扩张的静脉。临床医师多认为Ⅰ及Ⅱ型流速相对较慢<sup>[4]</sup>。

临床上治疗静脉畸形的方案较多,血管内硬化治疗已成为临床推荐的方案<sup>[5]</sup>。血管内硬化治疗常用的硬化药物有:泡沫硬化剂(聚多卡醇、聚桂醇等)、抗肿瘤抗生素(平阳霉素、博来霉素)、化学制剂(5%鱼肝油酸钠、40%尿素等)、无水乙醇等。泡沫硬化剂及抗肿瘤抗生素具有药性温和、不良反应少等特点,已广泛应用于临床;而单一使用聚桂醇或平阳霉素的疗效仍不能满意,目前多推荐两者联合使用<sup>[6]</sup>。本研究分析对比不同浓度平阳霉素与聚桂醇混合后介入治疗肢体低流速静脉畸形的疗效及并发症发生率。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

2021 年 1 月 1 日至 2022 年 6 月 1 日西安儿童医院胸外科/肿瘤(血管瘤)介入中心收治的静脉畸形患儿 226 例,术前均行 MRI 及彩色多普勒超声检查,证实为典型静脉畸形表现。其中肢体静脉畸形 115 例,根据《血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗指南(2019 版)》<sup>[7]</sup>标准,排除经外院治疗者 14 例,广泛肢端静脉畸形 2 例,静脉流速较快的患儿 16 例,最终纳入肢体低流速静脉畸形患儿共 83 例。

### 1.2 治疗方案

根据入院先后顺序将 83 例肢端低流速静脉畸形患儿随机分为 A、B 两组。两组分别在介入引导下给予不同配比的平阳霉素-聚桂醇治疗。A 组:平阳霉素 2 mg/mL,聚桂醇 10 mg/mL;B 组:平阳霉素 1 mg/mL,聚桂醇 10 mg/mL。最终根据患儿体表面积计算平阳霉素用量(平阳霉素 10 mg/m<sup>2</sup>),两种药物与空气配置成为泡沫备用。

### 1.3 设备和药物

大型 C 型臂血管造影机:西门子数字平板造影系统(DSA)Axiom Artis dTA。术中使用药物包括:注射用平阳霉素(哈尔滨莱博通药业有限公司);聚桂醇注射液(陕西天宇制药有限公司);对比剂:碘佛

醇注射液(加拿大 Mallinckrodt Canada ULC)。

### 1.4 介入治疗

术前磁共振、彩超联合初步评估患儿病灶大小及深度,血流信号丰富程度。使用头皮针直接穿刺至畸形血管团,注入对比剂明确病灶大小,及引流静脉情况(有无扩张、流速等)。硬化治疗前均于患儿病灶近心端 5~10 cm 处予止血带加压,使畸形血管团处于充盈状态,造影明确畸形血管团后,使用路径图模式,血管团 80%以上被药物充填停止注入。常规消毒后纱布覆盖。

### 1.5 疗效评判标准和随访

疗效评估标准<sup>[8-9]</sup>:①治愈,指注射后畸形血管团基本完全消失(由彩超或 MRI 评估体积缩小 95%以上),表面色泽正常,无疼痛及功能障碍,随访无复发;②基本治愈,指注射后畸形血管团基本消失(由彩超或 MRI 评估体积缩小 80%以上),皮肤色泽接近正常或有轻度色素沉着,无疼痛及功能障碍;③有效(好转),指畸形血管团明显缩小,但缩小不足 80%(由彩超或 MRI 评估体积),轻度疼痛伴/不伴功能障碍,需继续治疗;④无效,指畸形血管团无缩小,疼痛伴/不伴功能障碍。有效率=(治愈例数+基本治愈例数+有效例数)/总例数×100%。并发症/不良反应为:皮肤肿胀、色素沉着,水泡、恶心呕吐等。

所有患儿每次治疗后 1 个月复查并评估治疗效果。如低于有效,则再次介入治疗,治疗方法同前。连续统计 4 次治疗效果,所有患儿以第 1 次治疗后 6 个月 MRI/彩超及疗效评判标准结果为最终疗效。

### 1.6 统计学方法

使用 SPSS 19 软件进行分析。计数资料以例数(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肢体低流速静脉畸形患儿肢体发病部位

83 例肢体低流速静脉畸形患儿中左侧肢体静脉畸形 41 例,右侧肢体 42 例。A 组 42 例患儿,上肢 20 例,下肢 22 例;B 组 41 例患儿,上肢 17 例,下肢 24 例,差异无统计学意义( $P=0.741$ )。

### 2.2 治疗效果

A、B 两组患儿均成功给予介入硬化治疗。随访 6 个月时,A 组患儿治愈 23.8%(10/42),基本治愈 54.8%(23/42),好转 14.3%(6/42),无效 7.1%(3/42),治疗有效率 92.9%(39/42)。B 组患儿治愈 14.6%(6/41),

基本治愈 39%(16/41), 好转 34.1%(14/41), 无效 12.2%(5/41), 治疗有效率 87.8%(36/41)。

### 2.3 不良反应

A 组 4 次治疗中发生术后肿胀 6 例, 均 1 个月内恢复; 术后疼痛 4 例, 均在 1 周内恢复; 色素沉着 2 例, 均在 1 个月内消退; 无发热、恶心呕吐、其他严重并发症。B 组 4 次治疗中发生术后肿胀 4 例, 均 1 个月内恢复; 术后疼痛 3 例, 均在 1 周内恢复; 色素沉着 1 例, 在 1 个月内消退; 无发热、恶心呕吐、其他严重并发症。2 组差异无统计学意义( $P=0.709$ )。

### 2.4 治疗次数与治疗效果

所有患儿治疗后 1 个月复查并评估治疗效果。如疗效无好转, 则再次介入治疗, 治疗方法同前。连续统计 4 次治疗效果, A 组共行介入治疗 88 次(见表 1), B 组共行介入治疗 137 次(见表 2), 差异有统计学意义( $\chi^2=3.282, P=0.047$ )。第 1 次治疗有效率两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=15.35, P=0.002$ ), 第 2 次治疗有效率两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=13.67, P=0.003$ ), 第 3 次及第 4 次治疗有效率两组比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.045, 5.95, P=0.79, 0.114$ )。3 例患儿治疗前后的影像学表现见图 1~3。

表 1 A 组累积治疗频次(例)

A 组	治愈	基本治愈	好转	无效
1 次	4	12	20	6
2 次	5	10	6	5
3 次	1	1	5	4
4 次	0	0	6	3
总计	10	23	6	3

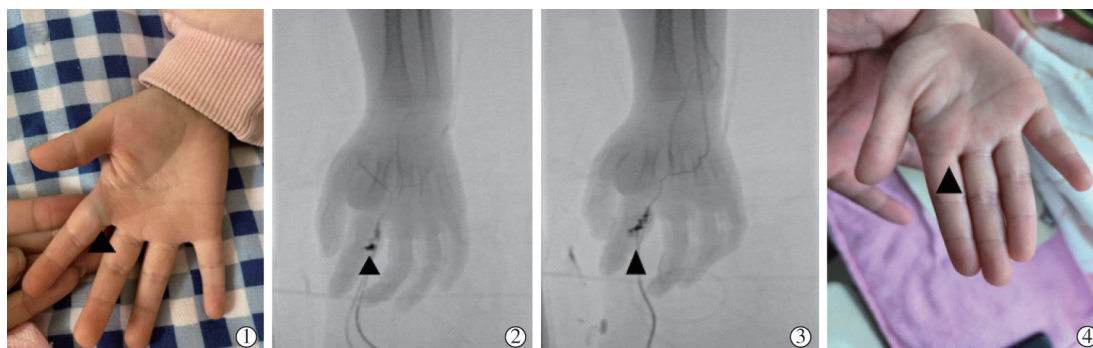
表 2 B 组累积治疗频次(例)

B 组	治愈	基本治愈	好转	无效
1 次	0	2	24	15
2 次	1	5	22	11
3 次	2	6	17	8
4 次	3	3	14	5
总计	6	16	14	5

## 3 讨论

静脉畸形是一种先天的血管发育畸形, 可发生于全身任何区域, 临床多表现为蓝紫色、柔软的包块, 随病情进展可出现疼痛<sup>[10-13]</sup>。广泛的静脉畸形, 因其内血液流速缓慢甚至会出现局限性血管内凝血, 导致广泛血栓形成<sup>[14]</sup>。研究报道, 头颈部与四肢静脉畸形各占 40% 左右, 躯干部占 20% 左右<sup>[15]</sup>。

静脉畸形曾被称为海绵状血管瘤, 直到 1982 年 Muliken 和 Glowacki<sup>[16]</sup>根据脉管疾病的细胞生物



①右手近掌指关节处静脉畸形;②③DSA 引导下予以聚桂醇混合平阳霉素(2 mg/mL);④经 1 次治疗后畸形血管团未见, 外观完全好转

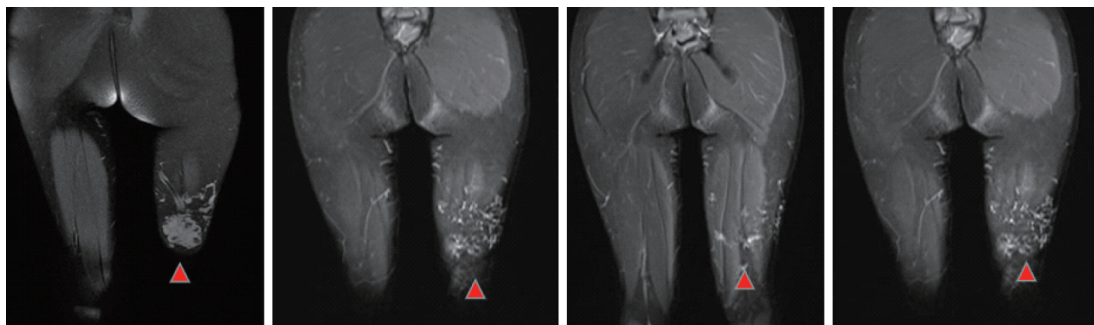
图 1 4 岁 2 个月患儿右手示指近掌指关节处静脉畸形



①右足底静脉畸形;②③DSA 引导下予以聚桂醇混合平阳霉素(2 mg/mL);④经 3 次治疗后畸形血管团外观明显改善, 但足底仍可见轻微隆起包块

图 2 3 岁 9 个月患儿右足底静脉畸形





①②术前磁共振显示畸形血管团呈团状,可见多个静脉石形成;③④聚桂醇混合平阳霉素(2 mg/mL),经2次治疗后疼痛消失,左下肢活动未见受限,磁共振显示畸形血管团明显缩小

图3 6岁1个月患儿左下肢静脉畸形磁共振表现

学特点,将血管瘤和脉管畸形进行了明确区分。治疗方法大致可分为:手术切除、血管内硬化治疗、激光射频消融、药物治疗4种。有研究报道,手术切除静脉畸形有1/4的患儿症状无改善或症状加重<sup>[17]</sup>,而激光、射频消融、基因靶向药物治疗的效果也仍未明确<sup>[18-20]</sup>。自应用血管内硬化治疗静脉畸形以来,不断优化硬化剂和入路途径,现已成为首选治疗方案<sup>[21-22]</sup>。

介入治疗静脉畸形的硬化剂有乙醇、博来霉素、平阳霉素、聚多卡醇、聚桂醇、十四烷基硫酸钠、尿素等,种类繁多的硬化剂使临床医师有时难以选择<sup>[23]</sup>。乙醇最为有效,但不良反应较为严重,且发生率高达48%<sup>[2]</sup>。聚多卡醇、聚桂醇、平阳霉素的性质温和,疗效较好,临床应用较多。有研究报道,平阳霉素与聚多卡醇按连续注入畸形静脉团中(先注入聚多卡醇泡沫后注入平阳霉素)疗效良好<sup>[24]</sup>。

动物实验发现,平阳霉素3 mg/mL可导致严重并发症<sup>[25]</sup>。目前使用平阳霉素治疗静脉畸形的浓度为1~2 mg/mL。聚桂醇与聚多卡醇均为泡沫硬化剂,其作用原理为:血管腔内血液被泡沫置换,泡沫的压力迫使静脉破裂后静脉壁接触并导致无菌炎症反应,在塌陷的静脉中形成颗粒组织并纤维化畸形静脉管腔,最终使静脉及周围组织形成纤维索达到治疗畸形静脉的目的<sup>[26]</sup>。平阳霉素是抗肿瘤抗生素,其主要作用是破坏DNA模板,阻止静脉畸形内皮细胞产生黏附分子ICAM-3,VCAM-1和ICAM-1、E-selectin,产生急性/慢性炎症和组织纤维化,达到破坏静脉内皮作用,表达呈时间和浓度依赖性<sup>[25, 27]</sup>。

联合使用平阳霉素或聚桂醇治疗静脉畸形,比如序贯畸形血管团灌注,多次治疗后部分患儿取得满意效果<sup>[6]</sup>。但单独使用聚桂醇、平阳霉素治疗次数较多<sup>[28]</sup>,患者依从性较差。为了降低静脉畸形患儿

反复就医的负担,本研究采用以聚桂醇为载体溶解不同浓度平阳霉素治疗肢体静脉畸形,磁共振断层扫描可粗略得出畸形血管团面积,畸形血管团囊腔内部每平方厘米接触的聚桂醇浓度相同,仅平阳霉素浓度不同。

本研究结果显示,较高浓度平阳霉素配比聚桂醇(A组)与低浓度平阳霉素(B组)多次治疗的效果相仿,不良反应亦无明显差异,但较高浓度平阳霉素可降低患儿手术次数,降低患儿就医负担,值得在临床工作中推广。但本研究未将单独使用平阳霉素或聚桂醇作为对照,后续应开展对照研究,以进一步探讨两者联合使用的优势。

#### [参考文献]

- [1] Markovic JN, Shortell CK. Venous malformations[J]. J Cardiovasc Surg(Torino), 2021, 62: 456-466.
- [2] Alsawailem A, Myer CM, Chaudry G. Vascular anomalies of the head and neck[J]. Semin Pediatr Surg, 2020, 29: 150968.
- [3] Colletti G, Valassina D, Bertossi D, et al. Contemporary management of vascular malformations[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2014, 72: 510-528.
- [4] Wang D, Su L, Fan X. Diagnosis and treatment of venous malformations in China: consensus document[J]. J Interv Med, 2018, 1: 191-196.
- [5] Barbera L, Fiedler H, Krauss M. The embolisation of venous malformations[J]. Zentralbl Chir, 2012, 137: 485-490.
- [6] Hage AN, Chick JFB, Srinivasa RN, et al. Treatment of venous malformations: the data, where we are, and how it is done[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2018, 21: 45-54.
- [7] 中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗指南(2019版)[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2019, 15: 277-317.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Pannier ERAF. Sclerotherapy in venous malformation[J]. Phlebology, 2013; 188-191.
- [11] Carqueja IM, Sousa J, Mansilha A. Vascular malformations: classification, diagnosis and treatment[J]. Int Angiol, 2018, 37: 127-142.
- [12] Dubois J, Soulez G, Oliva VL, et al. Soft - tissue venous malformations in adult patients: imaging and therapeutic issues [J]. Radiographics, 2001, 21: 1519-1531.
- [13] Legiehn GM. Sclerotherapy with Adjunctive Stasis of Efflux (STASE) in venous malformations: techniques and strategies[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2019, 22: 100630.
- [14] Domp Martin A, Acher A, Thibon P, et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations [J]. Arch Dermatol, 2008, 144: 873-877.
- [15] Kim H, Joh J, Labropoulos N, et al. Characteristics, clinical presentation, and treatment outcomes of venous malformation in the extremities [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2022, 10: 152-158.
- [16] Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics[J]. Plast Reconstr Surg, 1982, 69: 412-422.
- [17] Roh YN, Do YS, Park KB, et al. The results of surgical treatment for patients with venous malformations[J]. Ann Vasc Surg, 2012, 26: 665-673.
- [18] Spradley TP, Johnson AB, Wright HD, et al. Gentle ND: YAG laser therapy in the treatment of cutaneous venous malformations[J]. Facial Plast Surg Aesthet Med, 2021, 23: 289-293.
- [19] Yang X, Chen H, Gu H, et al. Interim results of bleomycin - polidocanol foam sclerotherapy as a highly efficient technique for venous malformations[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8: 1066-1073.
- [20] Verhaeghe L, Labarque V, Vranckx J, et al. Long-term outcome of single-session, ultrasound-guided, radiofrequency ablation for symptomatic small, lower limb, venous malformations[J]. J Belg Soc Radiol, 2022, 106: 68.
- [21] Yamaki T, Nozaki M, Fujiwara O, et al. Duplex-guided foam sclerotherapy for the treatment of the symptomatic venous malformations of the face[J]. Dermatol Surg, 2002, 28: 619-622.
- [22] Uka M, Sakurai J, Matsui Y, et al. A single - center, single - arm, prospective, open-label trial to evaluate the efficacy and safety of percutaneous sclerotherapy with polidocanol for painful venous malformations (SCIRO-2001): study protocol[J]. Nagoya J Med Sci, 2022, 84: 746-751.
- [23] Asdahl KR, Hedelund L, Keller J, et al. Outcome measures after sclerotherapy of venous malformations: a systematic review [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41: 1141-1151.
- [24] Song D, Wu C, Guo L, et al. Efficacy and safety of DSA-guided percutaneous sclerotherapy for venous malformations of penile region in children[J]. J Pediatr Surg, 2021, 56: 601-604.
- [25] Jia Y, Jia J, Zhao Y. Pingyangmycin - regulated expressions of adhesion molecules in human venous malformation endothelial cells[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2012, 32: 760-766.
- [26] Bai T, Liu Y, Jiang W, et al. A review of sclerosing foam stability in the treatment of varicose veins[J]. Dermatol Surg, 2020, 46: 249-257.
- [27] He Y, Lan Y, Liu Y, et al. Pingyangmycin and bleomycin share the same cytotoxicity pathway[J]. Molecules, 2016, 21: 862.
- [28] Yakes W, Yakes A, Rohlfes F, et al. Current controversies and the state of the art in endovascular treatment of vascular malformations[J]. J Interv Med, 2018, 1: 65-69.

(收稿日期:2023-06-21)

(本文编辑:新 宇)