

• 综 述 General review •

无水乙醇在外周动静脉畸形栓塞治疗中的应用进展

韩仟昀, 沈禹辰, 王德明, 苏立新, 李 晓, 范新东

【摘要】 动静脉畸形是一类高流速的脉管畸形。动静脉畸形有多种分类方式,包括组织胚胎学分类、血流动力学分类等。目前,用于指导外周动静脉畸形栓塞治疗的两种主流分类系统是由 Cho 和 Yakes 分别基于病灶的血管造影形态提出的。介入栓塞是动静脉畸形的一线治疗方法。在诸多栓塞剂中,无水乙醇是永久性的液体栓塞剂。无水乙醇因能够直接破坏血管内皮细胞而取得良好的疗效,被广泛应用于外周动静脉畸形的治疗。而 Yakes 分类是将血管造影分类与无水乙醇栓塞治疗相结合。在使用无水乙醇治疗过程中,需要密切关注肺动脉压升高等并发症。虽然动静脉畸形的治疗仍存在挑战,但是分子遗传学的快速发展使靶向药物辅助治疗动静脉畸形成为可能。传统疗法结合靶向药物的模式或将为动静脉畸形治疗带来突破。

【关键词】 动静脉畸形;血管造影;栓塞治疗;硬化治疗;乙醇

中图分类号:R654.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2024)-11-1244-09

Progress in the application of absolute ethanol in interventional embolization treatment of peripheral arteriovenous malformations HAN Qianyun, SHEN Yuchen, WANG Deming, SU Lixin, LI Xiao, FAN Xindong. Department of Interventional Therapy, Affiliated Shanghai Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200011, China

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

【Abstract】 Arteriovenous malformations (AVMs) are a kind of high-flow vascular malformation. AVMs can be classified in many ways, including histo-embryological classification, hemodynamic classification, etc. At present, the two mainstream classification systems used to guide the embolization treatment of peripheral AVMs are proposed by Cho and Yakes respectively based on the angiographic morphology of the lesions. Interventional embolization is the first-line treatment for AVMs. Among the many embolization agents, absolute ethanol is a permanent liquid embolization agent. Absolute ethanol can directly destroy the vascular endothelial cells to achieve a good curative efficacy, therefore, it has been widely used in the treatment of peripheral AVMs. Yakes classification combines the angiographic classification with absolute ethanol embolization therapy. During absolute ethanol treatment, close attention should be paid to the occurrence of complications such as elevated pulmonary artery pressure. Although there are challenges remaining in the treatment of AVMs, the rapid development of molecular genetics has made targeted drug adjunctive treatment for AVMs possible. Perhaps, the novel therapeutic mode of combination use of traditional therapy targeted drug may be able to make a breakthrough in the treatment of AVMs.

【Key words】 arteriovenous malformation; angiography; embolization therapy; sclerotherapy; ethanol

动静脉畸形 (arteriovenous malformations, AVMs) 是一种先天性疾病,属于高流速的血管畸形^[1]。AVMs 是由于血管发育阶段发生的基因体细胞突变而引起的毛细血管网发育异常,这种异常

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2024.11.018

基金项目: 国家自然科学基金(81871458), 上海九院基础研究助推计划资助项目(JYZZ225), 上海交通大学医学院附属第九人民医院罕见病注册登记项目(JYHJB202301), 上海九院横向科研项目(JYHX2022007)

作者单位: 200011 上海 上海交通大学医学院附属第九人民医院介入科

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

状态最终导致动、静脉之间直接相连。AVMs 常见于中枢神经系统,也可发生于外周^[2]。外周 AVMs 的临床表现多样,但具有一定的共性。搏动性的包块是浅表 AVMs 最常见的表现,触诊可能伴有震颤。患处皮肤表面可泛红,皮温增高,部分患者会感觉疼痛。随着病变进展,由于“盗血”现象,肢端可出现溃疡、出血,甚至组织坏死。若 AVMs 发生于手、足等位置,疼痛、溃疡及组织坏死则更为常见^[3]。在进展期 AVMs 中,由于动脉血直接进入静脉系统,毛细血管缓冲床的缺乏导致了静脉压力的增高,患者体格检查中可能观察到增粗的引流静脉,晚期会发展为充血性心力衰竭^[3-4]。

本文通过对文献的复习与回顾,结合笔者的临床经验,详细阐述单纯型外周 AVMs 的主流分类及乙醇在 AVMs 栓塞治疗中历史与发展,以期给临床医生提供参考。

1 AVMs 分类方法

随着对 AVMs 的认识逐渐深入,学者们致力于将 AVMs 从组织胚胎学、血流动力学以及血管造影特点进行分类以更好地区分和鉴别不同类型的病灶,以期对诊断与治疗提供参考和指导意义。

1.1 基于血管内皮细胞生物学行为的脉管疾病分类

1982 年, Mulliken 与 Glowacki^[5] 根据血管内皮细胞的生物学行为区别将脉管性疾病分为血管瘤与脉管畸形。其中血管瘤分为快速增殖期血管瘤和消退期血管瘤,而脉管畸形进一步被分为微静脉畸形、静脉畸形、淋巴管畸形、动静脉瘘以及 AVMs。血管瘤的内皮细胞具有旺盛的增殖功能,在患儿出生后快速增长;而脉管畸形的内皮细胞具有正常的细胞周期,随患者年龄的增加成比例地增长。

1.2 基于组织胚胎学的 AVMs 分类

1988 年, Belov^[6] 从组织胚胎学的角度对 AVMs 的分类进行了细化,并命名为 Hamburg 分类。AVMs 分为两个亚型:干型(truncular)和干外型(extra truncular)。干型 AVMs 分为表浅型及深在型。干型 AVMs 通常在胚胎发育的晚期形成,由于内皮细胞缺乏干细胞特征,预后通常较好,复发率较低,但更易受到血流动力学的影响。而干外型 AVMs 分为弥散型和局限性,通常在胚胎发育的早期形成。由于内皮存在间充质细胞(成血管细胞),当病灶受到刺激时(例如创伤、手术、激素变化等),

这些具有干细胞性质的细胞可能发挥增殖的作用。因此干外型 AVMs 具有相对较高的复发率。但是,目前如何将 Hamburg 分类应用于 AVMs 临床诊断是一个重要难题。

1.3 根据血流动力学的脉管畸形分类

1993 年, Jackson 等^[7] 根据病变内血液的流速将脉管畸形分为血管畸形和淋巴管畸形,其中血管畸形进一步分为低流速脉管畸形和高流速脉管畸形。低流速脉管畸形包括微静脉畸形、静脉畸形。Jackson 等提出应根据病变的不同分型采取不同的治疗策略:对于低流速脉管畸形,尤其是静脉畸形,首选硬化治疗,应当在血管造影的指导下进行;对于高流速的脉管畸形,即 AVMs,应在血管造影的基础上进行栓塞治疗,以解决病变内异常的血流动力学影响。此外,由于动脉存在侧支循环,单纯栓塞供血动脉对于 AVMs 并不适用,应尽可能地对病灶进行完全的栓塞治疗。

1.4 国际脉管异常研究学会分类

根据国际脉管异常研究学会(International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)对脉管性疾病的最新分类,脉管畸形可分为:单纯型(不合并其他类型的脉管畸形)和混合型(合并其他类型的脉管畸形)^[8]。对于 AVMs 来说,单纯型 AVMs 即动静脉瘘/动静脉畸形;混合型 AVMs 包括微静脉-动静脉畸形,微静脉-淋巴管-动静脉畸形,微静脉-静脉-动静脉畸形及微静脉-淋巴管-静脉-动静脉畸形。而最新版的 ISSVA 分类将基因突变型引入,虽然大部分的脉管性疾病的突变基因仍有待确定,但是 ISSVA 分类为脉管性疾病,尤其是脉管畸形及其相关综合征的基因分型起到了极大的推动作用。

1.5 基于血管造影的 AVMs 分类

增强电子计算机断层扫描(contrast-enhanced computed tomography)及血管造影(angiography)是 AVMs 诊断的主要影像学手段。其中血管造影能显示 AVMs 的供血动脉、畸形血管团和早显的引流静脉。因此,AVMs 的血管造影分类对于指导治疗和评估预后十分重要^[3]。

根据供血动脉和静脉的数量和大小以及它们之间的血管连接将单纯型外周 AVMs 分为 3 类^[9]。其中 I 型 AVMs (Type I) 由 3 条或 3 条以下的供血动脉及 1 条引流静脉构成,供血动脉直接分流至单一的引流静脉。II 型 AVMs (Type II) 由 3 条以上的供血动脉分流至引流静脉。根据引流静脉的形

态,Ⅱ型 AVMs 又分为 3 个亚型:Ⅱa,Ⅱb,Ⅱc。Ⅱa型的特点是多条小动脉共同分流至单个引流静脉;Ⅱb型的特点是形成静脉囊,且多条小动脉分流至静脉囊,并伴有多条引流静脉;Ⅱc型的特点是多条小动脉分别引流至静脉的延长段。Ⅲ型 AVMs (TypeⅢ)在小动脉和小静脉之间有多处相互独立的瘘口,并分为 TypeⅢa,TypeⅢb 两个亚型。TypeⅢa 具有未扩张的瘘口在血管造影上表现为细条状的图像,而 TypeⅢb 表现为扩张的瘘口和更复杂的血管结构。

有研究根据 AVMs 的血管造影特点提出了分类^[10]。其中Ⅰ型 AVMs (TypeⅠ)为单纯的动静脉瘘,即单一的动脉与单一静脉直接相连,没有畸形的血管团。Ⅱ型 AVMs (TypeⅡ)分为两个亚型:TypeⅡa,TypeⅡb。TypeⅡa 特点为多条动脉和小动脉直接相连形成一个典型的畸形血管团,且引流静脉单一,无囊样扩张,而 TypeⅡb 的引流静脉呈现出囊样的扩张。Ⅲ型 AVMs (TypeⅢ)分为两个亚型:TypeⅢa,TypeⅢb。TypeⅢa 特点为多条动脉及小动脉分流至囊样扩张的静脉,且只有一条引流静脉。TypeⅢb 为多条供血动脉分流至单一的囊样扩张的引流静脉,但有多条引流静脉。Ⅳ型 AVMs (TypeⅣ)中动脉分出众多微动脉,且微动脉与微静脉之间直接联通,最终形成弥散的微型动静脉瘘。

2 AVMs 治疗方式

AVMs 的治疗方法包括介入栓塞、手术切除等。单纯手术切除具有诸多限制,如术中可能出现无法控制的出血;病灶切除不彻底易复发;病变周围重要器官或组织损伤风险大及病灶新形成的细小、迂曲的侧支循环增大后续治疗难度等^[3,11]。因此单纯外科手术仅适用于治疗病变范围小而局限的 AVMs^[12]。相比于手术切除,介入栓塞治疗 AVMs 具有创伤小、直达病灶等优势,是外周 AVMs 的一线疗法。在诸多栓塞剂中,乙醇作为永久性的液体栓塞剂,能够破坏血管内皮细胞引起血管的闭塞,因而广泛应用于 AVMs 的治疗中^[13]。

3 乙醇在医学中的应用与历史

乙醇作为药物用于医学领域已有超过 100 年的历史。1894 年,Fermie 等^[14]提出将乙醇应用于失眠、发热及霍乱的治疗中。在 19 世纪末至 20 世纪

初期,乙醇被用作心脏激动剂、解热剂、营养辅助剂、镇静剂、吸入麻醉剂并被用于心绞痛的治疗^[15]。但是,随着人们对“乙醇相关疾病”的病理生理学逐渐认识和理解,乙醇在治疗领域的推广进入了“瓶颈期”。1949 年,乙醇的主要适应证是预防震颤性谵妄^[15]。直至今日,乙醇仍广泛应用于医学领域。

3.1 医用消毒

目前,乙醇在医学中最广为人知的用途是作为消毒剂和防腐剂。乙醇对包括细菌、病毒、结核杆菌、真菌在内的病原体有着广泛的杀灭作用^[16]。乙醇通过使细胞膜和细胞质蛋白质变性而发挥作用,干扰细胞代谢,产生细胞裂解效应^[17]。浓度在 60%~85%范围内的乙醇具有安全的杀菌活性,在 80%~85%范围内为最佳;当浓度低于 50%时,其杀菌效果大幅度减小^[18]。乙醇作为皮肤消毒剂,因极易挥发而不残留,常与其他消毒剂混合使用,如氯己定、碘伏等。

3.2 医用解毒

乙醇在体内被乙醇脱氢酶和细胞色素 P4502E1 (CYP2E1)分解代谢产生乙醛。而乙醛是一种毒性较大的物质,在体内被乙醛脱氢酶分解生成无害的醋酸盐而代谢^[19]。在甲醇或乙二醇中毒的情况下,乙醇可以作为竞争性乙醇脱氢酶底物显著减少甲醇和乙二醇有毒代谢物(甲醛、乙醇酸和草酸)的产生^[20-21]。

3.3 神经松解术

乙醇也用于神经松解术和痉挛治疗以达到镇痛的目的。主要的适应证包括:瘢痕神经瘤,癌性疼痛(如肿瘤侵袭引起的神经病理性疼痛)^[22],病毒感染性疼痛(如带状疱疹引起的神经痛)以及难治性慢性神经疼痛(如三叉神经痛)^[23]和交感神经介导的疼痛^[24]。乙醇通过使神经细胞的膜蛋白凝固,产生脱髓鞘作用和沃勒变性,进而对神经组织产生非选择性破坏。通常应用浓度 50%以上的乙醇,在电刺激引导下局部注射到病变神经的髓质、髓质周围或周围神经丛以达到治疗效果^[17]。

3.4 栓塞作用

作为一种液体栓塞剂,乙醇能够切断血细胞蛋白质分子的氢键而使其发生三维结构的破坏和凝固。高浓度乙醇进入血液后,与之直接接触的红细胞、血管内皮细胞发生变性和坏死,最终在血管内部形成血栓,导致血管闭塞^[25]。基于这一作用,无水乙醇的血管内注射用于 AVMs 和肿瘤的栓塞治疗。1980 年,Ellman 等^[26]在实验犬上应用无水乙醇进

行选择性肾动脉栓塞,证实了无水乙醇的栓塞作用。1984 年,Sasaki 等^[27]与 Hayakawa 等^[28]应用无水乙醇血管内注射成功治疗肾动静脉瘘,这是文献记载中无水乙醇最早用于动静脉瘘/AVMs 治疗的案例。

在 Medline 数据库中,以“arteriovenous fistula or arteriovenous malformation”和“ethanol embolization”为关键词进行检索,得到共计 171 项结果。以 10 年为间隔进行统计,有关无水乙醇栓塞治疗 AVMs 的研究逐年增加,见表 1。1980 年至 2000 年期间北美研究数位居世界前列,进入 21 世纪后亚洲学者在相关研究中占据主要地位,见图 1。

表 1 Medline 数据库“乙醇栓塞动静脉畸形” 相关研究文献统计(1980 年至今)		
年份	地区	研究文献数(%)
1980-1990	总计	16(100.0)
	北美	11(68.8)
	亚洲	5(31.2)
1991-2000	总计	28(100.0)
	北美	14(50.0)
	亚洲	8(28.6)
2001-2010	欧洲	6(21.4)
	总计	48(100.0)
	亚洲	27(56.3)
	北美	16(33.3)
	欧洲	4(8.3)
2011 至今	南美	1(2.1)
	总计	79(100.0)
	亚洲	48(60.8)
	北美	20(25.3)
	欧洲	10(12.7)
	南美	1(1.3)

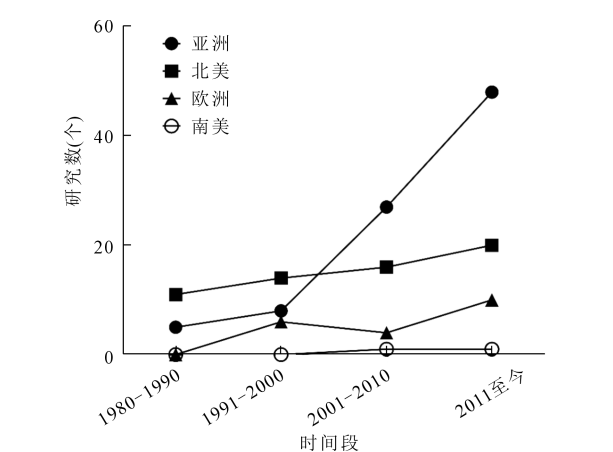


图 1 全球有关“乙醇栓塞动静脉畸形”发表研究文献数量变化趋势(1980 年至今)

关于中国学者在乙醇栓塞治疗 AVMs 研究中的贡献,在中国知网数据库中以“动静脉畸形/动静脉瘘”及“乙醇/酒精”为主题词进行检索,得到共计 71

项研究结果,见图 2。这些研究和报道在 2010 年进入了快速发展的阶段,这反映了国内学者对相关问题重视程度日益提高,对应用乙醇治疗 AVMs 逐渐认可并广泛使用。上海交通大学医学院附属第九人民医院发表共计 21 项研究结果,占总量的近 30%,为国内最多的机构。

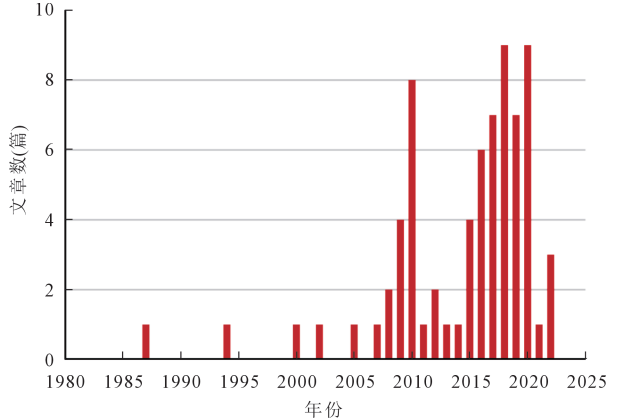


图 2 国内有关“乙醇栓塞动静脉畸形”研究文献数量变化趋势(1980 年至今)

4 无水乙醇在不同类型 AVMs 治疗中的应用

无水乙醇的栓塞作用通常在短时间即可发生,且不可逆^[29]。自首次报道用于治疗肾脏动静脉瘘以后,乙醇逐渐用于静脉畸形的硬化治疗及动静脉瘘、AVMs 的栓塞治疗中。

Cho 分类 I 型/Yake 分类 III a 型 AVMs 的治疗部位是供血动脉和引流静脉之间的瘘口。因此,临床上常采取动脉入路,应用弹簧圈封闭瘘口。对于 Cho 分类 II 型/Yake 分类 III b 型 AVMs 来说,首先应用弹簧圈降低 AVMs 静脉端的血流速度,其次应用乙醇对血管内皮进行破坏以达到栓塞的效果。对于 Cho 分类 II a 型 AVMs 来说,应采用经皮直接穿刺或经静脉途径进入 AVMs 的引流静脉,并用弹簧圈进行栓塞。但是,由于单纯使用弹簧圈不足以消除动静脉分流,因此需要通过微导管经动脉超选择或经皮穿刺直接进入局部病灶,并注射高浓度乙醇(乙醇浓度:80%~100%)进行栓塞。对于 Cho 分类 II b 型 AVMs 来说,直接穿刺进入静脉囊是最有效的方法。将静脉囊通过弹簧圈进行填充后,注射乙醇以破坏血管内皮,达到充分的栓塞效果。当 AVMs 的静脉囊较小不足以放置弹簧圈时,可以直接注射乙醇来进行栓塞。对于 Cho 分类 II c 型 AVMs,采用经静脉入路或经皮直接穿刺的方法,用弹簧圈填塞引流静脉的延长段。在弹簧圈之间的空隙部分应补充注射乙醇,以进一步完善瘘口的

栓塞^[3]。

Cho 分类Ⅲ a 型/Yakes 分类Ⅳ型 AVMs 由诸多微动静脉瘘构成,常常无法通过直接穿刺进行栓塞。应通过供血动脉入路,注射稀释乙醇(乙醇浓度:50%~60%)进行治疗。此时,可以将高浓度乙醇与造影剂混合,在稀释乙醇浓度的同时赋予乙醇 X 线下显影的能力。由于此类 AVMs 大多数位于浅表区域(仅累及皮肤或皮下组织),动脉内注射高浓度乙醇可能会导致严重的皮肤组织坏死。因此通常使用低浓度乙醇,而不是高浓度乙醇。如果在多次乙醇栓塞治疗后临床症状没有得到明显改善,可以嘱患者穿戴弹力袜来缓解病灶区的肿胀和疼痛。

Cho 分类Ⅲ b 型/Yake 分类Ⅱ型 AVMs 通常采用经动脉入路或直接经皮穿刺的方法进行治疗。与 Cho 分类Ⅲ a 型不同的是,Cho 分类Ⅲ b 型 AVMs 应采用高浓度乙醇进行栓塞。当瘘口较大时,必须放置弹簧圈,同时可以减少乙醇的用量。然而,动脉内注射乙醇可能导致某些血管造影上不易显影的小动脉接触高浓度乙醇,从而容易造成皮肤组织的坏死。相对来说,直接穿刺扩张的瘘口并注射乙醇进行栓塞能够有效地弥补这一不足,见表 2^[3]。

表 2 AVMs 各血管造影分类的乙醇栓塞策略

Yakes 分类	Cho 分类	乙醇栓塞策略
Type I		机械栓塞(弹簧圈)
Type II a	Type III b	经动脉导管或直接经皮穿刺下高浓度乙醇栓塞
Type II b		经动脉导管或直接经皮穿刺高浓度乙醇栓塞+引流静脉放置弹簧圈
Type III a	Type I	经动脉导管或直接经皮穿刺高浓度乙醇栓塞+引流静脉放置弹簧圈
Type III b	Type II a/b/c	经动脉导管或直接经皮穿刺高浓度乙醇栓塞+所有引流静脉放置弹簧圈
Type IV	Type III a	经动脉导管或直接经皮穿刺低浓度乙醇栓塞

5 乙醇治疗 AVMs 经验

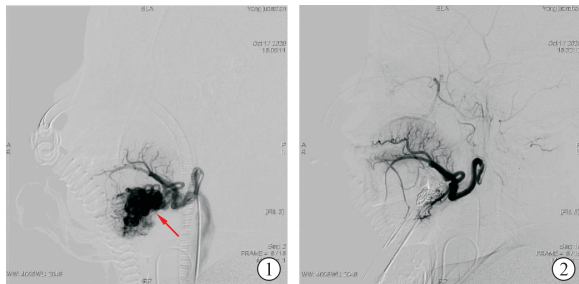
5.1 AVMs 单中心治疗经验

上海交通大学医学院附属第九人民医院介入科(下称“本中心”)成立于 2016 年 3 月,是目前国内主要的脉管畸形诊疗中心之一。1998 年,其在国内率先开展了颌骨 AVMs 的介入诊疗工作^[30]。2007 年在 ISSVA 前任主席(1986-1988)、现任美国 Yakes 脉管畸形诊疗中心主任 Wayne F·Yakes 教授的指导下,本中心的临床医生逐步应用并掌握乙醇治疗 AVMs 的栓塞技术。在颌骨 AVMs 的治疗中,本中

心积累了丰富的治疗经验;2008 年在国际上首次提出由“颞孔”经静脉入路栓塞治疗下颌骨 AVMs 策略并取得成功^[31];乙醇和弹簧圈的“双介入”栓塞模式维护了颌骨的连续性并保存了牙齿,避免了传统颌骨手术切除导致的外形与功能的丧失,使颌骨 AVMs 的治疗原则实现了根本性变革^[32-33]。2018 年、2019 年本中心牵头撰写并发布国内首个《静脉畸形中国专家共识》及其英文版^[34-35]。2020 年本中心牵头撰写并发表国内首个《动静脉畸形诊断与介入治疗专家共识》^[36],这一专家共识推动了外周 AVMs 的诊疗工作的成熟化和规范化。

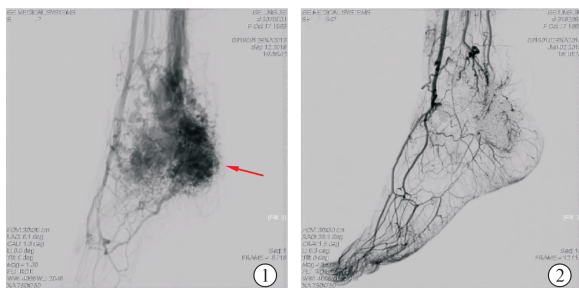
5.2 乙醇栓塞治疗 AVMs 疗效回顾

本中心应用乙醇在头皮 AVMs^[12]、耳 AVMs^[37]、唇颊 AVMs^[29],四肢及躯干等软组织 AVMs^[38]和骨内 AVMs^[39]等外周 AVMs 中均取得了良好的临床效果,见图 3、图 4。



①治疗前血管造影图片(箭头所指为畸形血管团);②治疗后血管造影图片

图 3 乙醇栓塞治疗头颈部 AVMs



①治疗前血管造影图片(箭头所指为畸形血管团);②治疗后血管造影图片

图 4 乙醇栓塞治疗足部 AVMs

5.3 乙醇栓塞治疗 AVMs 并发症的处理及预防

在进行乙醇栓塞治疗时,全身麻醉不但可以减少患者的不适,也可以降低治疗的风险^[40]。乙醇栓塞导致的组织水肿是常见的术后反应^[36]。在治疗过程中,严禁将乙醇注入正常组织,尽可能地避免正常组织与乙醇接触,从而防止组织坏死和神经损伤。直接穿刺、无水乙醇适当稀释、与稀释乙醇混用能有

效降低皮肤坏死等并发症的发生^[41]。为了避免乙醇血管内注射带来的心肺风险,全身麻醉的同时应予以密切的动脉血压、心肺监护。无水乙醇每疗程注射总量不超过 1.0 mL/kg,且单次注射无水乙醇的剂量应不超过 0.1 mL/kg;血管内注射乙醇后,每次注射建议间隔 10 min^[42]。当预估无水乙醇注射总量小于 0.5 mL/kg 时,可选择性监测肺动脉压;但是,当术前预估无水乙醇治疗总量超过 0.5 mL/kg 时,应术前经静脉留置 Swan-Ganz 导管全程监测肺动脉压^[43]。当平均肺动脉压的升高超过 25 mmHg 时,建议以 0.3~3.0 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速度通过 Swan-Ganz 导管连续输注硝酸甘油,且单次剂量 50~100 μg ,以舒缓肺动脉的收缩状态,达到降压效果^[3]。

6 展望

6.1 “可视化”乙醇注射液研发的先进性与必要性

由于乙醇 X 线透射的性质,其在介入治疗过程中难以进行监控和追踪。对于初学者来说,乙醇介入治疗技术不易掌握且学习曲线较长,而术中一旦出现组织坏死等并发症会给患者带来不可挽救的伤害。因此亟须研发显影效果更理想的乙醇注射液,以便于临床医生实时监控乙醇的注射过程。Miyazono 等^[44]利用碘海醇粉末与乙醇溶液混合制备成碘己醇-乙醇溶液,乙醇体积分数为 72%,碘浓度 142 mg/mL。Wysoki 等^[45]发现威视派克(威视派克,碘浓度:320 mg/mL)在静脉畸形硬化治疗前与无水乙醇混合后会立即发生结晶。他们进一步测试了其他几种造影剂,比如泛影葡胺、钆双胺、碘克沙醇、碘海醇和碘肽葡胺,只有泛影葡胺和碘克沙醇与乙醇混合后会出现沉淀。在本课题组前期研究^[46]中除碘沙醇外,碘美普尔和碘佛醇与乙醇的相容性也很差。

Ethibloc[®]是一种黏性、X 线阻射的乳浊液,由玉米醇溶蛋白、泛影酸钠、无水乙醇和罂粟油组成。玉米醇溶蛋白不溶于水,与血液接触后立即沉淀。因此,经静脉注射时 Ethibloc[®]会立即硬化,并完全阻塞血管^[47]。其血管闭塞的原理与 Onyx[®]相似,均为机械性栓塞^[48]。由于引起多种严重并发症(如局部蜂窝织炎、骨坏死、肺栓塞等),美国食品和药品管理局(FDA)已不再批准其使用^[49-50]。除了 Ethibloc[®],在治疗肾癌和肝癌时,碘油通常与无水

乙醇混合以增强混合液的 X 线阻射性和黏滞度^[51]。然而,乙醇-碘油混合物是一种乳浊液,具有不稳定的性质,当这种异质体系与血液结合时,尤其在高速血流血管畸形中,容易发生两相分离,而无法实时监测乙醇的流向。因此,这种方法很少应用于血管畸形的治疗^[52]。此外,Sannier 等^[53]报道了乙基纤维素-乙醇(凝胶化乙醇)治疗静脉畸形的临床研究。虽然乙基纤维素-乙醇不显影,但其黏滞度比无水乙醇更高,在注射过程中与血液接触时迅速沉淀,能够膨胀并阻塞血管。他们后来又将乙基纤维素-乙醇与碘油混合以达到 X 线阻射的效果^[54]。但是,该应用在近十年内未推进相关临床试验,也无相关成熟的产品上市。

综上,“可视化”乙醇注射液的研发势在必行,其理想的产品应同时满足如下 4 个需求:①在数字减影血管造影技术下肉眼可视;②尽量减少患者的碘摄入量;③将乙醇的有效体积分数最大化;④具有优异的稳定性。“可视化”乙醇注射液的研发工作不但能显著提升无水乙醇的应用范围,便于临床医生的操作,缩短初学者的学习曲线,更能造福广大患者。

6.2 AVMs 解剖学分类

目前,基于乙醇的栓塞治疗已被广泛应用于外周 AVMs 中。虽然主流的 AVMs 血管造影分类具有一定的临床指导意义,但由于其病因尚不明确,结构复杂且变化繁多,现有的分类仍存在局限性,比如基于血管造影的分类虽然得到了广泛认可,但是这些分类系统只能在术中或术后应用。考虑到临床医生对 AVMs 的整体认识尚浅,误诊率不容忽视,因此本课题组收集了本中心超过 1 000 例外周 AVMs 患者相关资料,进行回顾性分析^[55]。最终提出了以原发灶解剖学特点为基础的新分类:I 型为原发于软组织的 AVMs(A 亚型:仅涉及单一解剖区域;B 亚型:涉及两个或以上解剖区域),II 型为原发于骨组织的 AVMs(A 亚型:骨皮质完整;B 亚型:突破骨皮质侵犯软组织),III 型为原发于脏器的 AVMs,IV 型为合并中枢神经系统病灶的 AVMs。并对各类型的临床表现和影像学表现进行了详细阐述,以期给 AVMs 的术前诊断提供参考和指导,见表 3。

6.3 分子遗传学相关研究

随着分子遗传学快速发展和分子生物学的研究深入,目前认为,部分 AVMs 的病因是基因发生了体细胞突变。与高流速脉管畸形密切相关的是鼠肉

表 3 外周 AVMs 的解剖学分类

分型	亚型
I 型 (原发于软组织的外周 AVMs)	A: AVMs 病灶仅涉及一个主要解剖区域 ¹ B: AVMs 病灶涉及两个及以上的主要解剖区域 ¹
II 型 (原发于骨组织的外周 AVMs)	A: 骨皮质完整(骨内 AVMs) B: 骨皮质破坏(侵及软组织)
III 型 (原发于内脏的外周 AVMs)	内脏 AVMs
IV 型 (外周 AVMs 合并中枢神经系统 AVMs)	外周 AVMs 与中枢神经系统 AVMs 相互独立或相互连通

¹主要解剖区域(参考 *Gray's Anatomy*, 41st edition): ①头颈: 颈部、颊部、下唇、口腔、上唇、咽部、颊部、上颌部、鼻部、眶部、颧部、腮腺咬肌区、面侧深区、额部、颞部、耳、头皮; ②躯干: 胸部、腹部、背部; ③上肢: 肩部、上臂、肘部、前臂、手部; ④下肢: 臀部、股、膝部、腘窝、小腿、足部

瘤病毒基因(rat sarcoma, RAS)介导的有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路^[56]。Nikolaev 等^[57]发现 Kirsten 大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物^{G12V}(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog^{G12V}, KRAS^{G12V})功能获得性突变广泛存在于脑 AVMs 患者的病灶组织, 而 Schmidt 等^[58]发现 KRAS^{G12D}功能获得性突变存在于外周血管畸形中。Couto 等^[59]发现丝裂原活化蛋白激酶激酶 1(mitogen-activated protein kinase kinase 1, MAP2K1)突变广泛发生于颅内 AVMs。Al-Olabi 等^[60]发现鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)突变发生于颅内 AVMs。RAS 基因突变直接激活关键通路, 进而促进了血管内皮细胞的功能, 诱导血管内皮细胞形态改变、出芽行为增加、血管管腔扩大、不伴细胞增殖的动静脉间异常连接^[61]。相关结果也进一步提示, 以往用于肿瘤治疗的靶向药物(MAP2K1 抑制剂: 曲美替尼)或许能够应用于控制 AVMs 的进展, 并更好地治疗对传统疗法抵抗的难治性 AVMs^[62]。

7 总结

乙醇作为重要的栓塞材料已在 AVMs 的治疗中取得了良好的疗效, 可以安全、有效地对病灶进行控制。对于一些栓塞效果不佳的患者, 分子遗传学的发展使 AVMs 的发病机制更为明朗, 也使靶向药物配合无水乙醇栓塞治疗 AVMs 成为可能。目前介入栓塞是 AVMs 的一线治疗方式, 多学科联合治疗模式可更好地稳定、巩固对无水乙醇的治疗效果, 采纳并推广将有助于更为系统、有效地对 AVMs 进行治疗。

[参考文献]

- [1] Shen Y, Su L, Wang D, et al. Overview of peripheral arteriovenous malformations: from diagnosis to treatment methods[J]. J Interv Med, 2023, 6: 170-175.
- [2] Alshamekh S. Arteriovenous malformations [J]. Dermatol Clin, 2022, 40: 445-448.
- [3] Kim R, Do YS, Park KB. How to treat peripheral arteriovenous malformations[J]. Korean J Radiol, 2021, 22: 568-576.
- [4] 赵磊, 徐伟洋, 皮梦奇, 等. 50%乙醇栓塞治疗儿童 Yakes IV 型动静脉畸形[J]. 介入放射学杂志, 2023, 32: 1071-1074.
- [5] 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.
- [6] Belov S. Classification of congenital vascular defects[J]. Int Angiol, 1990, 9: 141-146.
- [7] Jackson IT, Carreno R, Potparic Z, et al. Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment [J]. Plast Reconstr Surg, 1993, 91: 1216-1230.
- [8] 中华医学会整形外科学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.
- [9] Khurana A, Hangge PT, Albadawi H, et al. The use of transarterial approaches in peripheral arteriovenous malformations (AVMs)[J]. J Clin Med, 2018, 7: 109.
- [10] Soulez G, Gilbert Md Frcpc P, Giroux Md Frcpc MF, et al. Interventional management of arteriovenous malformations [J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2019, 22: 100633.
- [11] 陈斯良, 李立恒, 韦文姜, 等. 肢体软组织血管畸形合并巨大静脉瘤的介入栓塞治疗[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2020, 8: 11-14.
- [12] Han Y, Fan X, Su L, et al. Absolute ethanol embolization combined with surgical resection of scalp arteriovenous malformations: interim results[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29: 312-319.
- [13] Dinh LN, Minh HT, Anh HL, et al. Diagnosis and management of calcaneal Yakes type IV AVM: two case reports[J]. Radiol Case Rep, 2021, 16: 3621-3627.
- [14] Fermie A. Alcohol as a therapeutic agent[J]. Ind Med Gaz, 1894, 29: 199.
- [15] Guly H. Medicinal brandy[J]. Resuscitation, 2011, 82: 951-954.
- [16] Aranke M, Moheimani R, Phuphanich M, et al. Disinfectants in interventional practices[J]. Curr Pain Headache Rep, 2021, 25: 21.
- [17] Le Dare B, Gicquel T. Therapeutic applications of ethanol: a review[J]. J Pharm Pharm Sci, 2019, 22: 525-535.
- [18] Sauerbrei A. Bactericidal and virucidal activity of ethanol and povidone-iodine[J]. Microbiologyopen, 2020, 9: e1097.

- [19] Cederbaum AI. Alcohol metabolism[J]. Clin Liver Dis, 2012, 16:667-685.
- [20] Jangjou A, Moqadas M, Mohsenian L, et al. Awareness raising and dealing with methanol poisoning based on effective strategies[J]. Environ Res, 2023, 228:115886.
- [21] Beaulieu J, Roberts DM, Gosselin S, et al. Treating ethylene glycol poisoning with alcohol dehydrogenase inhibition, but without extracorporeal treatments; a systematic review[J]. Clin Toxicol (Phila), 2022, 60:784-797.
- [22] Wang L, Lu M, Wu X, et al. Contrast-enhanced ultrasound-guided celiac plexus neurolysis in patients with upper abdominal cancer pain: initial experience[J]. Eur Radiol, 2020, 30:4514-4523.
- [23] Mahli A, Coskun D. Neurolysis for treatment of infraorbital neuropathy[J]. Case Rep Med, 2017, 2017:2389354.
- [24] Brock M, Frangakis C, Georgiades CS. CT-guided, percutaneous ethanol sympathectomy for primary hyperhidrosis[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41:477-482.
- [25] Kim R, Do YS, Park KB, et al. Therapeutic outcomes of embolotherapy of extremity bone intraosseous arteriovenous malformation with ethanol, coils, and n-butyl cyanoacrylate[J]. J Vasc Surg, 2021, 73:2090-2097.
- [26] Ellman BA, Green CE, Eigenbrodt E, et al. Renal infarction with absolute ethanol[J]. Invest Radiol, 1980, 15:318-322.
- [27] Sasaki M, Tadokoro S, Kimura S, et al. Two cases of renal arteriovenous fistula treated by transcatheter embolization with absolute ethanol[J]. Hinyokika Kiyo, 1984, 30:295-298.
- [28] Hayakawa M, Ao T, Nagakura K, et al. Intra-arterial injection therapy with ethanol for a patient with renal arteriovenous fistula[J]. Hinyokika Kiyo, 1984, 30:1069-1074.
- [29] Su LX, Li XY, Zhao ZJ, et al. Absolute ethanol embolization of lip arteriovenous malformations: observational results from 10 years of experience[J]. J Vasc Interv Radiol, 2022, 33:42-48.
- [30] Fan X, Zhang Z, Zhang C, et al. Direct-puncture embolization of intraosseous arteriovenous malformation of Jaws[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2002, 60:890-896.
- [31] Fan X, Zhu L, Zhang C. Treatment of mandibular arteriovenous malformation by transvenous embolization through the mental foramen[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2008, 66:139-143.
- [32] Fan XD, Su LX, Zheng JW, et al. Ethanol embolization of arteriovenous malformations of the mandible[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30:1178-1183.
- [33] Wang D, Su L, Han Y, et al. Absolute ethanol embolization of mandibular arteriovenous malformations following direct percutaneous puncture and release of coils via a microcatheter[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2017, 53:862-869.
- [34] 王德明, 苏立新, 范新东. 静脉畸形中国专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:307-311.
- [35] Wang D, Su L, Fan X. Diagnosis and treatment of venous malformations in China: consensus document[J]. J Interv Med, 2018, 1:191-196.
- [36] 苏立新, 范新东. 动静脉畸形诊断与介入治疗专家共识[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2020, 12:180-184.
- [37] Wang D, Su L, Han Y, et al. Ethanol embolotherapy of high-flow auricular arteriovenous malformations with electrolytically detachable coil-assisted dominant outflow vein occlusion[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2014, 48:576-584.
- [38] Li X, Su L, Yang X, et al. Embolotherapy for high-flow arteriovenous malformations in the hands using absolute ethanol with coil-assisted dominant outflow vein occlusion[J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30:813-821.
- [39] Yang XT, Su LX, Fan XD. Intraosseous arteriovenous malformations in the extremities managed with coils and absolute ethanol treatment[J]. Ann Vasc Surg, 2020, 65:152-159.
- [40] Saguchi T, Yasunori A, Seiji K, et al. Guidelines for absolute ethanol for use in vascular embolization, 2016 edition[J]. Intervent Radiol, 2018, 3:44-65.
- [41] 李臻, 余鹏, 詹鹏超, 等. 肢体动静脉畸形介入治疗效果初探[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31:290-293.
- [42] Su L, Wang D, Han Y, et al. Absolute ethanol embolization of infiltrating-diffuse extracranial arteriovenous malformations in the head and neck[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2015, 50:114-121.
- [43] Zheng L, Su L, Wang D, et al. Ethanol embolization of lingual arteriovenous malformations: positive experience in 52 patients during 11 years[J]. J Vasc Surg, 2020, 72:651. e4-657. e4.
- [44] Miyazono N, Ueno K, Nakajo M, et al. Transcatheter arterial renal and adrenal embolization with iohexol-ethanol solutions. Animal experimental study and clinical application[J]. Invest Radiol, 1996, 31:755-760.
- [45] Wysoki MG, White RI Jr. Crystallization when mixing contrast materials with ethanol for embolization of venous malformations[J]. J Vasc Interv Radiol, 2001, 12:264.
- [46] Shen YC, Wang DM, Yang XT, et al. Novel radiopaque ethanol injection: physicochemical properties, animal experiments, and clinical application in vascular malformations[J]. Mil Med Res, 2024, 11:39.
- [47] Loffroy R, Guieu B, Cercueil JP, et al. Endovascular therapeutic embolisation: an overview of occluding agents and their effects on embolised tissues[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2009, 7:250-263.
- [48] Hu J, Albadawi H, Chong BW, et al. Advances in biomaterials and technologies for vascular embolization[J]. Adv Mater, 2019, 31:1901071.
- [49] Cottalorda J, Louahem SD, Joly MP, et al. Minimally invasive treatment of aneurysmal bone cysts: systematic literature review[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2022, 108:103272.
- [50] Samargandi R, Alkameshki M, Barnawi M, et al. Efficacy of percutaneous treatment of primary aneurysmal bone cysts (ABCs): a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2023, 12:7213.
- [51] Yu S, Hui J, Chong C, et al. Comparison of survival outcomes