

doi:10.3969/j.issn.1673-0364.2019.05.001

血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗指南(2019版)

中华医学会整形外科学分会血管瘤和脉管畸形学组

【中图分类号】 R732.2 【文献标识码】 A 【文章编号】 1673-0364(2019)05-0277-41



扫一扫下载指南原文

第一部分 血管瘤和脉管畸形分类

1982年, John B.Mulliken首次提出基于血管内皮细胞生物学特性的分类法, 将传统的“血管瘤”(Vascular anomalies)重新分为血管瘤(Hemangioma)

和脉管畸形(Vascular malformation)。这一分类观点被广泛认同,ISSVA于2018年对该分类系统再次修订。本文就此次修订的主要变动进行介绍,并附上最新的分类系统。

表 1 血管瘤与脉管畸形分类

血管肿瘤	脉管畸形			
	单纯性	混合性 #	知名血管畸形	并发其他病变
良性	毛细血管畸形	毛细血管-静脉畸形	详见表 1-4	详见表 1-5
局部侵袭性或交界性	淋巴管畸形	毛细血管-淋巴管畸形		
恶性	静脉畸形	淋巴-静脉畸形		
	动静脉畸形 *	毛细血管-淋巴-静脉畸形		
	动静脉瘘 *	毛细血管-动静脉畸形 *		
		毛细血管-淋巴-动静脉畸形 *		
		其他		

定义为同一病灶中含有两种或两种以上血管畸形。* 高血流量病灶
某些病变的性质是肿瘤还是畸形并未完全清楚,这些病变单独列于“暂未归类的血管性病变”

表 1-1 血管瘤

类型	名称
良性脉管肿瘤	婴幼儿血管瘤
	先天性血管瘤:快速消退型(RICH)*、不消退型(NICH)、部分消退型(PICH)
	丛状血管瘤* ^o
	梭形细胞血管瘤
	上皮样血管瘤
	化脓性肉芽肿(又称分叶状毛细血管瘤)
	其他:靴钉样血管瘤、微静脉血管瘤、交织状血管瘤、肾小球样血管瘤、乳头状血管瘤、血管内乳头状内皮增生、皮肤上皮样血管瘤样结节、获得性弹性组织变性血管瘤、脾窦岸细胞血管瘤
	其他相关病变:小汗腺血管瘤样错构瘤、反应性血管内皮细胞瘤病、杆菌性血管瘤病
	卡波西型血管内皮瘤* ^o
	网状血管内皮瘤
局部侵袭性或交界性脉管肿瘤	乳头状淋巴管内血管内皮瘤(PILA), Dabska瘤
	复合性血管内皮瘤
	假肌源性血管内皮瘤
	多形性血管内皮瘤
	其他未另列明的血管内皮瘤
	卡波西肉瘤
	其他
恶性脉管肿瘤	血管肉瘤
	上皮样血管内皮瘤
	其他

* 某些病变合并血小板减少和/或消耗性凝血(详见表 1-6)

^o 众多学者认为丛状血管瘤和卡波西型血管内皮瘤是病变的不同时期,而非完全不同的疾病

婴幼儿血管瘤的分型包括单发型、多发型、节段型、中间型。其临床分类可分为浅表性、深在性、混合性(即浅表性+深在性)、网状性/顿挫性/微增生性和其他。

婴幼儿血管瘤还可合并其他病变,如 PHACE

综合征(表现为:后颅凹畸形、血管瘤、动脉病变、心血管病变、眼病变、胸骨裂和/或脐上裂缝等), LUMAR(SACRAL/ PELVIS)综合征(表现为:下半躯体血管瘤,泌尿生殖系统病变,溃疡,脊髓病变,骨畸形,肛门直肠畸形,动脉病变,肾脏病变等)。

表 1-2 单纯性血管畸形的分类

畸形类型	名称
毛细血管畸形 (CM)	单纯血管瘤 / 鲑鱼斑 皮肤和/或粘膜 CM(又称葡萄酒色斑):单纯型 CM(非综合征型) CM 伴骨和/或软组织增生 CM 伴中枢神经系统和/或眼部畸形 (Sturge-Weber 综合征) 弥散型 CM 伴组织增生 (DCMO) 网状毛细血管畸形:小头畸形-毛细血管畸形 (MIC-CAP) 中的 CM 巨脑畸形-毛细血管畸形-多小脑回 (MCAP) 中的 CM 毛细血管畸形-动静脉畸形 (CM-AVM) 中的毛细血管畸形 先天性毛细血管扩张性大理石样皮肤 (CMTC) 其他 毛细血管扩张症*:遗传性出血性毛细血管扩张症 (HHT) (HHT1, HHT2, HHT3, JPHT) 其他
淋巴管畸形 (LM)**	普通(囊性)淋巴管畸形***:巨囊型淋巴管畸形、微囊型淋巴管畸形、混合囊型淋巴管畸形 泛发性淋巴管异常 (GLA);卡波西形淋巴管瘤病 (KLA) Gorham-Stout 综合征中的淋巴管畸形 管道型淋巴管畸形 “获得性”进行性淋巴管病变(又称获得性进行性“淋巴瘤”) 原发性淋巴水肿:Nonne-Milroy 综合征、原发性遗传性淋巴水肿、淋巴水肿-双睫症、 稀毛症-淋巴水肿-毛细血管扩张、原发性淋巴水肿伴脊髓发育不良、 原发性泛发性淋巴管畸形 (Hennekam 淋巴管扩张-淋巴水肿综合征)、 小头畸形伴 / 不伴脉络视网膜病变,淋巴水肿,或智力发育迟缓综合征、 淋巴水肿-鼻后孔闭锁 其他
静脉畸形 (VM)**	普通静脉畸形 家族性皮肤粘膜静脉畸形 (VMCM) 蓝色橡皮乳头样痣 (Bean) 综合征中的静脉畸形 球形细胞静脉畸形 (GVM) 脑海绵状畸形 (CCM) (CCM1, CCM2, CCM3) 家族性骨内血管畸形 (VMOS) 疣状静脉畸形 (旧称疣状血管瘤) 其他
动静脉畸形 (AVM)	散发型动静脉畸形 遗传性出血性毛细血管扩张症中的动静脉畸形 (HHT1, HHT2, HHT3, JPHT) 毛细血管畸形-动静脉畸形中的动静脉畸形 其他
先天性动静脉瘘 (AVF)	散发型动静脉瘘 遗传性出血性毛细血管扩张症中的动静脉瘘 (HHT1, HHT2, HHT3, JPHT) 毛细血管畸形-动静脉畸形中的动静脉瘘 其他

* 在某些毛细血管扩张症亚型中的毛细血管畸形性质有争议,将来可能会重新分类。

** 某些病变合并血小板减少和/或消耗性凝血(详见表 1-7)。

*** 当出现过度生长时,一些病变应归于 PIK3CA 相关过度生长综合征群 (PROS)。

表 1-3 混合性脉管畸形* 的分类

混合脉管畸形组成成分	名称
毛细血管-静脉畸形 (CM+VM)	CVM
毛细血管-淋巴管畸形 (CM+LM)	CLM
毛细血管-动静脉畸形 (CM+AVM)	CAVM
淋巴管-静脉畸形 (LM+VM)	LVM
毛细血管-淋巴管-静脉畸形 (CM+LM+VM)	CLVM
毛细血管-淋巴管-动静脉畸形 (CM+LM+AVM)	CLAVM
毛细血管-静脉-动静脉畸形 (CM+VM+AVM)	CVAVM
毛细血管-淋巴管-静脉-动静脉畸形 (CM+LM+VM+AVM)	CLVAVM

* 定义为两种或两种以上的畸形出现在同一病灶中

表 1-4 累及主干/知名脉管的畸形

类型	分类方式	种类
主要知名血管的畸形 (又称"通道型"或"血管干"血管畸形)	按累及脉管种类	淋巴管 静脉 动脉
	按病变脉管特征	脉管起源 走行 累及数量 长度 累及脉管口径(发育不全,过度发育,膨胀/动脉瘤) 存在瓣膜病变 存在异常沟通(AVF) 存在原始胚胎脉管未退化

表 1-5 脉管畸形合并其他病变

疾病	脉管畸形及其他病变
Klippel-Trenaunay 综合征 ★	毛细血管畸形 + 静脉畸形 +/- 淋巴管畸形+肢体过度发育
Parkes-Weber 综合征	毛细血管畸形 + 动静脉瘘 + 肢体过度发育
Servelle-Martorell 综合征	肢体畸形畸形 + 骨骼生长不良
Sturge-Weber 综合征	面部及软脑膜毛细血管畸形 + 眼部畸形 +/- 骨和/或软组织过度生长
先天性非进行性肢体过度发育	四肢毛细血管畸形
Maffucci 综合征	静脉畸形 +/- 梭形细胞血管瘤+内生软骨瘤
巨头畸形-毛细血管畸形(M-CM / MCAP) ★	巨头畸形+毛细血管畸形
小头畸形-毛细血管畸形(MICCAP)	小头畸形+毛细血管畸形
CLOVES 综合征 ★	淋巴管畸形 + 静脉畸形 + 毛细血管畸形 +/- 动静脉畸形 +过度生长的脂肪瘤
Proteus 综合征	毛细血管畸形,静脉畸形和/或淋巴管畸形 + 不对称性躯体过度发育
Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征	动静脉畸形 + 静脉畸形 +巨头畸形,过度生长的脂肪瘤
CLAPO 综合征 ★	下唇毛细血管畸形+面颈部淋巴管畸形+不对称部分或广泛过度生长

★这些病变属于 PIK3CA 相关过度生长综合征群(PROs)。PIK3CA 相关过度生长综合征群(PROs)是由于躯干 PIK3CA 基因激活突变导致的包含多部位过度生长表现, 伴或不伴有血管性病变的疾病群。该综合征群包括: ①纤维脂肪性增生或过度生长(FAO);②偏侧增生伴多发性脂肪增多症(HHML);③先天性脂肪瘤过度生长、血管畸形、表皮痣、脊柱侧弯/骨骼畸形和脊髓异常(CLOVES)综合征;④巨指(趾)畸形;⑤纤维脂肪性浸润性脂肪瘤病/面部浸润性脂肪瘤病;⑥巨头畸形-CM(M-CM / MCAP);⑦发育不良性巨头畸形(DMEG);⑧Klippel-Trenaunay 综合征

表 1-6 可能合并血小板数量或凝血异常的脉管性病变

疾病名称	血液学异常
丛状血管瘤/卡波西型血管内皮瘤	严重而持续的血小板减少合并严重低纤维蛋白原血症, 消耗性凝血和高 D-二聚体浓度(Kasabach-Merritt 现象)
快速消退型先天性血管瘤	一过性轻中度血小板减少, 伴或不伴消耗性凝血和高 D-二聚体浓度
静脉畸形/淋巴管-静脉畸形	慢性局限性肌间凝血伴 D-二聚体浓度升高, 伴或不伴低纤维蛋白原血症, 伴或不伴中度血小板减少(如手术治疗, 可能进展为 DIC)
淋巴管畸形	慢性局限性肌间凝血伴高 D-二聚体浓度, 伴或不伴轻中度血小板减少(考虑为卡波西型淋巴管瘤病, 如手术治疗, 可能进展为 DIC)
多发性淋巴管内皮瘤病合并血小板减少/皮肤内脏血管瘤病	持续性、波动性、中重度血小板减少伴胃肠道出血或肺出血
合并血小板减少	
卡波西形淋巴管瘤病	轻中度血小板减少, 伴或不伴低纤维蛋白原血症和 D-二聚体浓度升高

表 1-7 脉管性病变的致病基因

基因	疾病
ACVRL1	毛细血管扩张症, HHT2 中的 AVM 和 AVF
AKT1	Proteus 综合征
BRAF	化脓性肉芽肿 (PG)
CAMTA1	上皮样血管内皮瘤 (EHE)
CCBE1	原发性泛发性淋巴管畸形 (Hennekam 淋巴管扩张 - 淋巴水肿综合征)
ELMO2	家族性骨内血管畸形
ENG	毛细血管扩张症, HHT1 中的 AVM 和 AVF
EPHB4	CM-AVM2
FLT4	Nonne-Milroy 综合征
FOS	上皮样血管瘤 (EH)
FOSB	假肌源性血管内皮瘤
FOXC2	淋巴水肿-双睫症
GATA2	原发性淋巴水肿伴脊髓发育不良
GJC2	原发性遗传性淋巴水肿
Glomulin	球形细胞静脉畸形
GNA11	先天性血管瘤 (CH), CM 伴骨和/或软组织增生, DCMO
GNA14	丛状血管瘤 (TA), 化脓性肉芽肿 (PG), 卡波西形血管内皮瘤 (KHE)
GNAQ	先天性血管瘤 (CH), 单纯性 CM (葡萄酒色斑), Sturge-Weber 综合征中的 CM
IDH1	Maffucci 综合征, 梭形细胞血管瘤
IDH2	Maffucci 综合征, 梭形细胞血管瘤
KIF11	小头畸形伴 / 不伴脉络膜视网膜病变, 淋巴水肿, 或智力发育迟缓综合征
KPIT1	脑海绵状畸形 CCM1
Malcavernin	脑海绵状畸形 CCM2
MAP2K1	动静脉畸形 (散发型)
MAP2K1	动静脉瘘 (散发型)
MAP3K3	疣状静脉畸形 (散发型)
MYC	放射后血管肉瘤
NPM11	Maffucci 综合征
PDCD10	脑海绵状畸形 CCM3
PIK3CA	普通 (囊性) LM (散发型) ★, 普通 VM (散发型) ★, Klippel-Trenaunay 综合征 ★, MCAP ★, CLOVES 综合征 ★, CLAPO 综合征 ★, 纤维脂肪性血管性病变 (FAVA) ★
PTEN	Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征, PTEN (型) 软组织错构瘤/软组织"血管瘤病"
PTPN14	淋巴水肿-鼻孔闭锁
RAS	化脓性肉芽肿 (PG)
RASA1	CM-AVM1, Parkes-Weber 综合征
SMAD4	毛细血管扩张症, 幼年性息肉病伴 HHT (JPHT) 中的 AVM 和 AVF
SOX18	稀毛症-淋巴水肿-毛细血管扩张
STAMPB	小头畸形-毛细血管畸形 (MIC-CAP)
TEK (TIE2)	普通 VM (散发型), 家族性皮肤粘膜 VM (VMCM), 蓝色橡皮乳头样痣 (Bean) 综合征 (散发型)
TFE3	上皮样血管内皮瘤 (EHE)
VEGFC	原发性遗传性淋巴水肿
VEGFR3	Nonne-Milroy 综合征 (基因又名 FLT4)

★这些病变合并过度生长时属于 PIK3CA 相关过度生长综合征群 (PROS)

暂未归类的脉管性病变*包括: 肌间血管瘤**、角化性血管瘤、窦状血管瘤、肢端动静脉“瘤”、多发性淋巴管内皮瘤病合并血小板减少/皮肤内脏血管瘤病合并血小板减少 (MLT/CAT)、PTEN (型) 软组织错构瘤/软组织"血管瘤病" (PHOST) 和纤维脂肪性血管性病变 (FAVA) 等。其中, 某些疾病合并血小板

减少和/或消耗性凝血功能障碍 (表 1-6); 肌间血管瘤不同于普通 IH。

虽然, 在脉管畸形领域多个学科都有各自的分类方案, 但鉴于 ISSVA 分类具有前瞻性和实用性, 已经在脉管畸形领域长期、广泛使用, 故本学组采用 ISSVA 分类 (2018) 方案为本指南分类方案。

第二部分 血管瘤和脉管畸形的发病机制

大多数类型的脉管系统病变是由生殖细胞种系突变和(或)体细胞突变引起的。深入研究血管瘤与脉管畸形相关的遗传学基因突变效应,可更好地理解疾病潜在的分子层面的致病机制,有助于研发新的治疗方法。

1 脉管肿瘤的病因和发病机制

1.1 婴幼儿血管瘤(Infantile hemangioma, IH)

IH主要表现为大量血管内皮细胞增生,其病因及来源尚不清楚,存在多种假说,主要分为两大类:内在的缺陷假设和外部缺陷假设。内在假说为一个或多个内皮细胞增殖相关的基因发生体细胞突变导致肿瘤的形成。这一假说提示血管瘤中的内皮细胞起源于单一干细胞或祖细胞,意味着这些内皮细胞都是克隆增殖而来。在IH组织中可分离出CD133(+)的干细胞,这类细胞拥有多项分化潜能,将这种“血管瘤干细胞”注射到裸鼠体内,可导致裸鼠出现血管瘤样病变,为这一观点提供了支持。2001年,Boye等检测了血管瘤组织中内皮细胞的甲基化表型,发现血管瘤来源的内皮细胞表现出类似的X染色体失活表型,这一发现支持了内皮细胞来源于同一个干/祖细胞的观点。此外,还有一系列研究也提供了相应的证据支持存在体细胞突变。Walter等报道,在血管瘤中检测到血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)的错义突变,而在临近的正常组织中未发现相应突变。与内在缺陷理论相反,外在缺陷理论提示肿瘤微环境造成了血管瘤生成。1999年,Bielenberg等发现,覆盖增生期血管瘤的表皮增生及血管新生增加,然而在消退期血管瘤的临近组织中未观察到类似的现象。这提示增生期血管瘤附近的表皮处可能存在促增殖及抑增殖信号的不平衡,这可能促进了血管瘤的进展。

一种具有内在成分的外在假设也被提出来解释血管瘤的发生。North等发现,血管瘤内皮表达部分胎盘生物学标记物,如GLUT-1、Lewis Y antigen、merosin、Fcγ receptor II等。其中,GLUT-1被证实可在血管瘤内皮细胞中可全程持续高表达直至消退,而在其他良性血管性肿瘤和血管畸形中不表达,因此提出了胎盘起源假说。Barnés等通过检测表达谱的基因芯片也证实血管瘤和胎盘组织具有较高的相似性。Itinteang等也发现增生期的血管瘤内皮细胞表达人绒毛膜促性腺激素(hCG)和人胎盘催乳素

(hPL),支持其来源于胎盘绒毛膜间充质细胞。此外,孕期内的绒毛膜取样可以增加血管瘤的发生率。这些均提示胎盘与血管瘤形成的密切联系。有观点认为,侵入性手术导致胎盘细胞脱落,进入血液循环堵塞在患儿的毛细血管中,而出生后新生儿体内的特殊微环境使其快速增长。

血管内皮细胞生长因子(VEGF)A信号疑是IH形成的关键,因为血管瘤内皮细胞(EC)中VEGF-A信号通路变化会导致IH形成。对参与EC增殖、迁移、黏附或VEGF-A调节的24个基因进行测序,发现整合素样分子肿瘤内皮标志物8(TEM8)和VEGFR2的种系“风险因子”变异型。TEM8的变异型可以显性-阴性方式起作用,而VEGFR2中的变异型起到功能丧失性改变的作用。突变的TEM8和VEGFR2在复合体中隔离β整合素,并负向调节β整合素活性和NFAT转录功能,导致VEGFR1表达降低。

1.2 先天性血管瘤(Congenital hemangioma, CH)

先天性血管瘤包括3种类型:快速消退型(RICH)、部分消退型(PICH)和不消退型(NICH)。该病与婴幼儿血管瘤的不同之处在于不表达葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)。

目前已鉴定出GNAQ和GNA11的谷氨酰胺209(Gln209)位点的互斥和镶嵌错义突变。GNAQ编码鸟苷酸结合蛋白G(q)α,而鸟苷酸结合蛋白G(q)α是复合体中的一个可将GTP水解为GDP的亚基。据报道,80%以上的葡萄膜黑色素瘤存在相同的体细胞突变。其中,Gln209错义突变激活GTP依赖性信号,导致MAPK和(或)YAP信号传导的组成性激活,这些途径也可能参与了RICH和NICH的形成。

1.3 化脓性肉芽肿(Pyogenic granuloma, PG)

PG是一种常见的良性血管肿瘤,继发性PG中存在体细胞GNAQ p.Arg183Gln突变,反映出潜在的CM的细胞来源。另有研究推测BRAF p.Val600Glu突变是孤立性PGs的驱动因素。此外,在结肠癌患者中发现的HRAS突变,也在PG中发挥作用(p.Q61R、p.E49K、Q61R和p.G13S)。RAS/MAPK信号通路上调可能是PG发生的关键机制。

2 脉管畸形的病因和发病机制

2.1 毛细血管畸形(Capillary malformation, CM)

CM也称葡萄酒色斑(PWS),CM和Sturge-Weber综合征与体细胞GNAQ基因p.Arg183Gln突变有关,这与在先天性血管瘤中发现Gln209突变不同。如在黑色素瘤中所见,GNAQ p.Gln209Leu和GNAQ

p.Arg183Gln 在转染 HEK293T 细胞后诱导 ERK 活化,但对 p.Arg183Gln 的作用比对 p.Gln209Leu 温和。

非典型 CM 患者有时伴有动静脉畸形(Arteriovenous malformation, AVM), 此类病变称为毛细血管畸形-动静脉畸形(Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation, CM-AVM)。CM-AVM 是常染色体显性遗传, 由 RASA1 基因种系突变引起, 1/3 的患者合并高流速脉管畸形。约半数 CM-AVM 患者可鉴定出 RASA1 突变, 该类病变称为 CM-AVM。RASA1 突变导致功能丧失。在超过 100 个 CM-AVM 家族中, 报道了超过 40 个截短突变。根据表型异质性和外显率降低(98%), CM-AVM 患者中 RASA1 基因种系突变为前提, 在病灶组织细胞的等位基因处出现体细胞突变, 使得 RASA1 基因的一对等位基因完全失活, 所造成编码的蛋白质完全缺失。这一“二次打击”理论解释了 CM-AVM 为何会出现程度不同的高流速脉管畸形。

RASA1 编码 RAS p21 蛋白激活因子 1 (p120RasGAP), p120RasGAP 通过增强其较弱的内在 GTP 酶活性而使 RAS 失活。p120RasGAP 单独或通过膜联蛋白 A6 募集到受体酪氨酸激酶活化的细胞膜上。p120RasGAP 对于 EC 网络的组织, 细胞生长、分化和增殖至关重要。此外, 它通过与 p190RhoGAP 或 FAK16 的相互作用而参与 EC 运动。p120RasGAP 还通过与 AKT 结合, 保护细胞免于凋亡。因此, 在 CM-AVM1 患者中, RAS / MAPK 激活时间延长, 可导致几种细胞行为的改变。

目前, 通过使用全基因组关联性分析, 在 RASA1 基因突变阴性, 但临床表现为 CM-AVM 的患者中, 发现了第 2 种分子分型的 CM-AVM 病变, 称为 CM-AVM2。CM-AVM2 由 EPHB4 基因种系突变所造成的功能丧失突变引起, 患者在唇和上胸部周围具有典型的小毛细血管扩张, 较少发生脑内快流速病变。

EPHB4 是在血管发育过程中优先在静脉 EC 中表达的跨膜受体, 配体 EphrinB2 也是一种跨膜蛋白, 在动脉 ECs 上表达。EPHB4 主要通过 RAS/MAPK/ERK1/2 途径发挥作用, 在与 p120RasGAP 相互作用时发挥抑制效应, 后者是 EPHB4 的直接效应物。因此, EPHB4 (CM-AVM2) 或 p120RasGAP (CM-AVM1) 的功能丧失具有类似的作用—激活 RAS 和 MAPK/ERK1/2 通路。

2.2 遗传性出血性毛细血管扩张症 (Hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)

HHT 属于常染色体显性遗传病。有 5 个位点与 HHT 有关; 已鉴定出的 3 种基因中, 90% 的患者至少有 1 个基因发生突变。HHT1 由内皮素 (ENG) 中的功能丧失突变引起, HHT2 由激活素受体样激酶 1 (ALK1) 中的功能丧失突变引起。编码下游效应物 SMAD4 的 MADH4 功能缺失突变, 导致青少年息肉病/HHT 综合征。连锁研究发现, 染色体 5q31.3 至 32 (HHT3) 和 7p14 (HHT4) 的其他突变位点。

这些突变基因都编码参与 BMP 信号通路的蛋白质。ALK1 和内皮素在 EC 膜上表达受体复合体。内皮素作为共同受体, 增加 BMP9/BMP10/ALK1 信号传导, 导致受体磷酸化和 R-SMAD1/5/8 和 co-SMAD、SMAD4 的激活。它们可作为转录因子, 抑制 EC 迁移和增殖, 维持静息内皮状态。此外, 人脐静脉内皮细胞中 Alk1 缺失和 BMP9 / 10 配体阻断后, VEGF 和 AKT 信号增强。这是由于 BMP9/10 调节的 PTEN 活性抑制丧失所引起, 可导致不受抑制的 PI3K/AKT 信号传导。

2.3 静脉畸形

2.3.1 散发性静脉畸形、多灶性静脉畸形、遗传性皮肤黏膜静脉畸形和蓝色橡皮疱痣综合征

静脉畸形 (Venous malformation, VM) 是临床上最常见的脉管畸形之一, 由大小不等的扩张静脉构成, 是一种低流速的脉管畸形, 随身体的发育呈一定速度的生长, 无自愈性, 不会自行消退, 约 40% 发生于头、面颈部, 其中以口腔颌面部及气道内多见。遗传性皮肤黏膜静脉畸形 (Hereditary cutaneomucosal venous malformations) 非常罕见, 患者的临床特征是蓝色瘤体特征性地发生于口腔黏膜, 形成突出的蓝紫色瘤体, 病变很少累及内脏器官。蓝色橡皮疱痣综合征 (Blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS) 可累及全身不同部位, 主要累及皮肤和消化道。二代基因测序以及分析分型颠覆了以往对 VM 的认识, 开始了 VM 的系统分子分型以及靶向用药精准治疗进行了有效的探索。2017 年, Vikkula 等更新以往对于蓝色橡皮疱痣综合征 (Blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS) 的遗传性的认识, 提出 BRBNS 是由 TEK 基因体细胞突变引起的非遗传性疾病, 并且将 VM 分为单一静脉畸形、多发静脉畸形、家族遗传性静脉畸形 (Familial VM cutaneo-mucosal, VMCM) 以及 BRBNS, 其基因突变形式分别为 TEK (L914F) 体

细胞突变、TEK(R915C)嵌合突变合并 TEK(Y897C)体细胞突变、TEK(R849W)种系突变合并 TEK(Y1108*)体细胞突变以及 TEK(T1105N-T1106P)体细胞双突变。VM、VMCM 和 BRBNS 是由编码 TEK 基因的内皮受体酪氨酸激酶 TIE2 突变引起的。突变位于细胞内酪氨酸激酶中、激酶插入点或羧基末端尾部,导致氨基酸取代或产生 C 末端过早终止密码子。在不存在配体的情况下,可诱导 TIE2 受体磷酸化。

VM 中的体细胞激活突变通常作为患者的特征性病变出现,在同一等位基因上是单突变或双突变。L914F 是最常见的,且仅在散发性 VM 中出现。一些散发性患者有多处病变(多灶性 VM, MVM)。这些患者往往是第一次突变的镶嵌,紧接着在病变区域产生二次打击。典型的组合是 Y897C-R915C。最常见的遗传性 VMCM 发生的突变是 R849W,其导致 TIE2 弱磷酸化。这需要一个体细胞的二次打击来形成病变,如散发性 MVM 患者的镶嵌突变。

目前已知 3 种 TIE2 配体:血管生成素 1 (ANGPT1)、血管生成素 2 (ANGPT2)和血管生成素 4 (ANGPT4)。ANGPT1 能够激活 TIE2,导致受体磷酸化,而 ANGPT2 是 TIE2 活性的背景依赖性调节剂。在 EC 中,配体结合引起 TIE2 的多聚化及其交叉磷酸化,不仅会引起经典 PI3K/AKT 途径的激活,也会导致 MAPK 途径激活。

在 VM 中,PI3K/AKT/mTOR 信号传导似乎是主要的下游信号传导机制。通过鉴定编码磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (p110alpha) 的 PIK3CA 突变,更加证实了这一点。p110alpha 是 PI3K 复合体的重要组成部分,存在于半数缺乏 TIE2 突变的 VM 中。PIK3CA 突变形式的过表达也可激活 AKT 并破坏特征性的 EC 单层形态,导致细胞外基质纤维连接蛋白缺失,ANGPT2 和 PDGF-B 表达下调。

BRBN 病变还包含 TEK 中的点突变,导致受体的配体非依赖性激活。大多数患者具有体细胞 TEK 双突变 (T1105N-T1106P、Y897F-R915L),并诱导 PI3K/AKT 信号传导。在 BRBN 的远中端病变中,鉴定出相同的双突变,尽管在血液中未检测到突变的痕迹。因此,暂时被限制的循环细胞活动,可能参与诱导新病变的形成。

2.3.2 过度角化性皮肤毛细血管静脉畸形

过度角化性皮肤毛细血管静脉畸形(Hyperker-

atotic cutaneous capillary venous malformation, HC-CVM)是与先天性脑海绵状血管畸形(Cerebral cavernous malformation, CCM) 相关的最常见的皮肤病变,9%的 CCM 患者会出现皮肤病变。一些患者有皮肤 CM,其他有结节型 VM。与 CCM1 一样,具有 CCM 的 HCCVM 患者在 KRIT1 中有先天性功能丧失突变。KRIT1 与 CCM2 和 CCM3 相互作用,以形成调节 MAP3K3 功能的复合体。CCM 复合功能的丧失,可激活 MAP3K3 信号传导及其靶基因 KLF2、KLF4、RHO 和 ADAMTS。

2.3.3 疣状静脉畸形

疣状静脉畸形(Verrucous venous malformation)是一种罕见的先天性血管畸形,表现为血管丘疹、斑块或结节,其特征是血管增生和从真皮到皮下组织的扩张,以及表皮的增殖反应。疣状静脉畸形在临床上与 HCCVM 相似,与 MAP3K3 中的体细胞激活突变有关,提示其生物学功能障碍类似于 HCCVM。MAP3K3 是 MAP3K 家族丝氨酸/苏氨酸激酶的成员,似乎也是血管生成素 1/TIE2 信号传导的下游靶点,但其与 ERK 信号传导途径有关。

2.3.4 球细胞静脉畸形(Glomerular malformation, GVM)

GVM 属于低流量血管畸形,大多为散发,少数为遗传性,为常染色体显性遗传。GVM 与散发性 VM 和 VMCM 不同,但小的病变在临床上难以区分。肾小球蛋白功能缺失(GLMN / FAP68)导致异常分化的血管平滑肌细胞(vSMCs)出现,称为“血管球细胞”,位于扩张的静脉管腔周围。文献报道了肾小球蛋白超过 40 种不同的突变。GVM 是先天性脉管异常,其中报道的体细胞二次打击数量最多,大多数是体细胞染色体改变(获得性单亲等位基因组),在异质组织中难以鉴定。

肾小球蛋白似乎在 EC 和 vSMC 中表达,与未磷酸化的肝细胞生长因子受体 c-Met 相互作用,但在与配体(肝细胞生长因子)结合后释放,导致肾小球蛋白磷酸化,触发包括 p70S6K 在内的 PI3K 下游靶标激活。此外,肾小球蛋白与 Cul7 相互作用,形成 Skp1-Cul1-Fbox 样复合体,通过泛素化作用于蛋白质降解。一些研究表明,肾小球蛋白通过与转化生长因子(TGF) β 信号相互作用,改变 vSMCs 表型。肾小球蛋白与 FK506 结合蛋白 12(FKBP12)结合,通过 TGF- β I 型受体(T β RI)而抑制 TGF- β 信号。

2.4 淋巴管畸形(Lymphatic malformation, LM)

淋巴管畸形由体细胞中的 PIK3CA 突变引起。虽然相同的突变可导致 LM 和 VM,但细胞起源有所不同:淋巴 ECs 与静脉 ECs。PIK3CA 突变可增强其与细胞膜的结合和(或)激活其激酶,导致 AKT/mTOR 级联激活,AKT/mTOR 级联调节细胞生长、增殖和迁移。雷帕霉素是 mTOR 通路的靶点抑制剂,对含有淋巴成分的病灶可能药物反应较好,可成为潜力最大的候选治疗用药。

2.5 动静脉畸形(Arteriovenous malformation, AVM)

动静脉畸形是最危险的脉管异常,表现为红色、温暖、有搏动感的病变。在组织学上,AVM 由在动脉化静脉中混合的发育不良动脉和增厚的内膜衬里组成。从 AVM 培养的内皮细胞显示出活性增加和细胞凋亡减少,表明存在固有的细胞缺陷。AVM 形成的遗传学机制目前尚不清楚,已知的是 TGF 转录信号的紊乱参与了 AVM 的形成,但仅限于 HHT 中的 AVM。2017 年,颅外(体表)动静脉畸形被发现与 MAP2K1 体细胞突变相关。2018 年,颅内动静脉畸形被发现与 KRAS 基因体细胞突变相关。然而,颅内外动静脉畸形的 KRAS 基因与 MAP2K1 基因间的联系及其相互作用,以及 CM-AVM 与 AVM 发生之间

的联系与相关性,仍未能得到科学的阐述。

第三部分 血管源性肿瘤的诊断和治疗

1 婴幼儿血管瘤

1.1 临床表现

婴儿血管瘤是指由胚胎期间的血管组织增生而形成的,以血管内皮细胞异常增生为特点,发生在皮肤和软组织的良性肿瘤。最早期的皮损表现为充血性、擦伤样或毛细血管扩张性斑片。出生后 6 个月为早期增殖期,瘤体迅速增殖,明显隆起皮肤表面,形成草莓样斑块或肿瘤,大小可达最终面积的 80%。之后增殖变缓,6~9 个月为晚期增殖期。节段型血管瘤和深在型血管瘤增殖期可持续至 9~12 个月,少数患儿增殖期甚至可持续至出生后 24 个月。有一小部分瘤体表现为微小增殖或不增殖,主要位于下肢,这部分瘤体应注意与毛细血管畸形区别。90% 的患儿在 4 岁时瘤体完全消退,瘤体累及越深,消退时间越晚。未经治疗的瘤体消退完成后有 25%~69% 的患儿残存皮肤及皮下组织退行性改变,包括瘢痕、萎缩、色素减退、毛细血管扩张和皮肤松弛等。

根据相关文献,建议将血管瘤分为 3 个风险等级(表 2)。

表 2 血管瘤的风险等级及分级依据

风险特征	分级依据
高风险	节段型血管瘤直径>5cm--面部 节段型血管瘤直径>5cm--腰骶部、会阴区 非节段型大面积血管瘤--面部 (厚度达真皮或皮下,或明显隆起皮肤表面) 早期有白色色素减退的血管瘤 面中部血管瘤 眼周、鼻周及口周血管瘤
中度风险	面部两侧、头皮、手、足血管瘤 躯体皱褶部位血管瘤(颈、会阴、腋下) 节段型血管瘤>5cm--躯干、四肢
低风险	躯干、四肢(不明显)

1.2 诊断及鉴别诊断

婴儿血管瘤依病史、临床和影像学可确诊。浅表型婴儿血管瘤早期应与微静脉畸形区别;深在型婴儿血管瘤应与脉管畸形(静脉畸形、动静脉畸形等)区

别(表 3)。部分婴儿血管瘤需与先天性血管瘤、卡波西型血管内皮瘤等鉴别,通过瘤体生长及消退特征、临床表现及病理检查等可鉴别。深在型血管瘤还应与钙化上皮瘤、皮样囊肿、平滑肌肉瘤、淋巴瘤等鉴别。

表 3 婴儿血管瘤与脉管畸形的鉴别诊断

	血管瘤	脉管畸形
发病时间	出生时或出生不久	多见于出生时
男/女	1/3-1/4	1/1
发展情况	增生期、消退期、消退完成期	与儿童的生长发育成比例
病变颜色	鲜红色或透出蓝色	视畸形的脉管种类而定
表面温度	正常或温度升高	温度升高
自觉症状	不明显	不明显
排空试验	阴性	可能阳性
体位试验	阴性	可能阳性
组织病理	血管内皮细胞增生	血管内皮细胞正常,血管形态乱,管腔异常

1.3 辅助检查

90%以上的患儿局部B超检查即可了解瘤体的范围及血供情况,少数位于头皮、骶尾部及重要器官周围的瘤体,需行MRI检查,以了解是否累及周围组织器官及侵及的程度。位于眼周、耳周等部位的瘤体,需眼科、耳鼻喉科等相关科室会诊,评估眼、耳等器官功能是否受损。巨大或多发的肝脏血管瘤、PHACES综合征、骶尾部的血管瘤,需行超声心动图检查,以了解有无心功能不全、心脏或主动脉结构异常等。肝脏多发血管瘤,需行凝血功能及血小板检查,了解有无DIC。全身多发血管瘤,需行甲状腺功能检查,了解有无甲状腺功能低下。

1.4 治疗

1.4.1 治疗方法及适应证

婴儿血管瘤主要以局部外用和系统用药为主,辅以激光或局部注射等,目的是抑制血管内皮细胞增生、促进瘤体消退和减少瘤体残留。①高风险血管瘤:尽早治疗。一线治疗为口服普萘洛尔,若有禁忌证,则系统使用糖皮质激素。②中等风险血管瘤:尽早治疗。早期而菲薄的病灶可给予外用 β 受体阻滞剂,也可加用脉冲染料激光;治疗过程中,若不能控制瘤体生长,则遵循高风险血管瘤治疗方案。③低风险血管瘤:如很稳定,可随诊观察,或尝试使用外用药物;如瘤体生长迅速,则遵循中等风险血管瘤治疗方案。④消退期和消退完成期血管瘤的进一步治疗,以唇部血管瘤的整形治疗为例,最佳年龄是3~4岁,因为之后血管瘤自发改善不再明显。如果推迟治疗,则可能对患儿心理或其他功能造成影响。

1.4.2 治疗方法的选择

1.4.2.1 局部外用药物

适用于浅表型婴幼儿血管瘤的常用药物:① β 受体阻滞剂类,如普萘洛尔软膏、噻吗洛尔乳膏、噻吗洛尔滴眼液、卡替洛尔滴眼液等。外涂于瘤体表面,每天2~4次,持续用药3~6个月或至瘤体颜色完全消退,通常用药第2~3个月时疗效最为明显。除个别报道有变态反应性接触性皮炎外,还可能有发红、脱屑等局部不良反应。②5%咪喹莫特:隔日夜间睡前薄层外涂于瘤体表面,次日洗去,疗程16周。常见皮肤反应有红斑、糜烂、溃疡、结痂等,发生不良反应时需及时停药,等待皮肤恢复后方可继续用药。由于该药物易引起皮肤强烈的免疫反应,导致后期皮肤质地改变甚至瘢痕形成,故建议慎用,包括有外用 β 受体阻滞剂禁忌证的患儿。

1.4.2.2 局部治疗

①糖皮质激素注射:主要适用于早期、局限性、深在或明显增厚凸起的血管瘤,治疗终点为病灶体积缩小,甚至接近平坦。在眼周甚至更远区域,偶有报道可能因注射物逆流导致眼动脉及其他动脉栓塞、缺血,从而导致严重并发症。

②博来霉素、平阳霉素及其他抗肿瘤药物注射:用于口服或局部注射糖皮质激素效果不佳时,为防止偶发的过敏,建议在注射过程中保持静脉补液通畅。过度治疗可晚期诱发注射区域发育迟缓或障碍。

③局部脉冲染料激光:通常为585 nm或595 nm脉冲染料激光,常用于浅表型婴儿血管瘤增殖期抑制瘤体增殖,血管瘤溃疡、消退期后减轻血管瘤的颜色或毛细血管扩张性红斑。该治疗方案并无病灶选择性,对深部病灶无法抑制其生长,以不形成新的皮肤损伤为前提。

1.4.2.3 系统治疗

①普萘洛尔:建议剂量为1.5~2 mg/Kg·d,分2次服用。校正年龄<3个月的患儿,给予1.5 mg/Kg·d,分2次服用;校正年龄>3个月患儿给予2 mg/Kg·d,分2次服用。使用本药物治疗时要注意适应证,用药前应对患儿进行全面体检,包括心肌酶、血糖、肝肾功能、心电图、心脏彩超、甲状腺功能等。校正年龄2个月以上的患儿治疗可在门诊进行,由家长对患儿服药后情况进行监测。校正年龄<2个月的患儿或体重<2 Kg的低体重儿,最初服药3天建议入院严密监测,治疗起始剂量为每天1 mg/Kg,分2次口服。首次服药后观察患儿有无肢端湿冷、精神萎靡、呼吸困难和明显烦躁等现象。如患儿能够耐受,首次服药12 h后继续给药,剂量仍为0.5 mg/Kg。如患儿仍然无明显异常,第2天增量至每天1.5 mg/Kg,分2次口服,并密切观察。如无异常反应,第3天增量至每天2 mg/Kg,分2次口服,后续治疗以此剂量维持。服药期间定期复诊,服药前3个月应4周复诊一次,3个月后可8周复诊一次,10个月后可12周复诊一次。每次复诊应复查生化、心电图、心脏彩超及局部B超,以评估不良反应及疗效,若出现心肌损害、心功能受损、喘息、低血糖等情况,应对症治疗或由相应科室会诊,在此期间,普萘洛尔剂量应减半,不良反应严重时需停用。口服普萘洛尔治疗婴儿血管瘤无确切停药年龄限制,瘤体基本消退(临床及B超结果证实)时可考虑停药。大多数患儿服药后瘤体不能达到完全消退,在瘤体达到最大消退程度超过

3个月且患儿年龄超过1周岁时,也可建议其缓慢停药,因为可能会出现停药后复发现象。停药时患儿年龄超过17月龄以上,则复发风险显著降低。

②糖皮质激素:口服泼尼松 3~5 mg/Kg(总量不超过 50 mg),隔日早晨 1 次顿服,共服药 8 周;第 9 周减量 1/2;第 10 周,每次服药 10 mg;第 11 周,每次服药 5 mg;第 12 周停药,完成 1 个疗程。如需继续,可间隔 4~6 周后重复上述疗程。该治疗现可用于具有全身用药适应证而不适合于普萘洛尔治疗的病例。用药期间可能有身高、体重和血压等的暂时性影响,应密切监测,服药期间应停止疫苗接种,直至停药后 6 周以上。

2 先天性血管瘤

2.1 临床表现

先天性血管瘤 (Congenital hemangioma, CH) 是一类特殊类型的良性血管瘤。不同于婴幼儿血管瘤,先天性血管瘤在母体子宫内发生发展,患儿在出生时即有明显病灶。先天性血管瘤区别于婴幼儿血管瘤的另一个特点是其缺乏出生后的增殖期。目前,ISSVA 分类系统中,将已知的先天性血管瘤分 3 类:快速消退型 CH (Rapidly Involuting Congenital Hemangioma, RICH), 不消退型 CH (Non-Involuting Congenital Hemangioma, NICH) 和部分消退型 CH (Partially Involuting Congenital Hemangioma, PICH)。不同于婴幼儿血管瘤的女性好发倾向,先天性血管瘤男女发病率接近 1:1。病灶好发于头面部和肢体,多为单发,偶见多发。绝大多数先天性血管瘤病灶累及皮肤软组织,完全位于皮下而不累及皮肤者极罕见,亦有发生于肝脏的先天性血管瘤(RICH)。病灶形态多为隆起或斑块状,边界清楚,紫红色或蓝紫色,表面有粗细不等的毛细血管分布,周围可见白色的晕环,病灶周围可见放射状分布的浅表扩张静脉。病灶皮温常高于周围皮肤,有时可触及搏动。不同类型的先天性血管瘤出生后呈现各自特征性的临床表现。RICH 在出生后不久即开始快速消退,大约 6~14 个月时病灶完全消退,残留松弛、菲薄的皮肤,皮下脂肪缺失。在 RICH 快速消退过程中可出现并发症,如出血、溃疡等。极少数巨大 RICH 可因病灶内动静脉瘘造成的动静脉分流而造成心功能衰竭。RICH 还可伴发凝血功能障碍,表现为血小板降低、纤维蛋白原降低、D-二聚体升高。NICH 在出生时往往与 RICH 难以鉴别,出生后其最显著的特点是病灶随

身体等比例生长,既不增殖也不消退。病灶表面皮肤可出现部分苍白,表面毛细血管往往较 RICH 更为粗大,病灶周围白色晕环较 RICH 更常见。PICH 在出生后先经历类似 RICH 样的快速消退期,然而在病灶尚未完全消退时消退中止。消退中止后的残留病灶与 NICH 难以区分。因此,有研究认为 PICH 的存在是 RICH 可转化为 NICH 的可能证据。目前,三种先天性血管瘤是否是同一起源尚无定论。

2.2 诊断与鉴别诊断

根据典型临床表现和出生后生长行为可诊断大多数先天性血管瘤。依据各自特征性的临床表现不难区分出 3 种先天性血管瘤。先天性血管瘤需与婴幼儿血管瘤相鉴别,先天性血管瘤病灶与婴幼儿血管瘤的前驱病灶在外观上并不相同。在出生时,婴幼儿血管瘤的前驱病灶多表现为皮肤白斑、红点或片状的毛细血管,而非先天性血管瘤那样显著增大的瘤体。出生后,先天性血管瘤与婴幼儿血管瘤的临床表现完全不同。病理上,先天性血管瘤与婴幼儿血管瘤的小叶结构特点不同。此外, GLUT-1 是鉴别先天性血管瘤与婴幼儿血管瘤的重要标志,婴幼儿血管瘤小叶内皮细胞均阳性表达,而先天性血管瘤中为阴性。先天性血管瘤还需与少见的中间性血管瘤(如卡波西型血管内皮瘤)鉴别。卡波西型血管内皮瘤在少数情况下可表现为先天性病灶。所不同的是,在出生后,多数卡波西型血管内皮瘤呈现进展性临床病程,病灶呈浸润性生长,质地较硬。需要注意的是,以往常将 RICH 伴发的凝血功能异常与卡波西型血管内皮瘤和丛状血管内皮瘤伴发的卡梅现象混淆。事实上, RICH 所伴发的凝血功能异常极为少见,而卡梅现象在卡波西型血管内皮瘤中并不少见。RICH 伴发的凝血功能异常血小板降低的程度与凝血功能紊乱的严重程度均明显轻于卡梅现象,且随着瘤体的快速消退,症状逐步缓解;与之相反,卡梅现象症状随卡波西型血管内皮瘤病情进展迅速加重。先天性血管瘤还需与脉管畸形相鉴别。NICH 与动静脉畸形的临床表现有相似性,两者均表现为高流量,病灶皮温均明显增高, NICH 的等比例生长方式也与 I 期动静脉畸形相似。早期文献中有将 NICH 诊断为 AVM 的先例。然而,动静脉畸形病灶主要由包含动静脉瘘的畸形血管团构成;而 NICH 病灶由大量增殖的内皮细胞和周细胞构成,是真性的软组织肿瘤,并非真正的动静脉瘘,影像学检查可协助鉴别。先天性血管瘤更需与其他少见的先天性软组织肿瘤

鉴别,特别是恶性肿瘤(如软组织肉瘤等),当遇到诊断及鉴别诊断困难时,病理活检是十分重要的手段。

2.3 辅助检查

多普勒超声是重要的辅助检查手段。产前超声检查可最早可在妊娠12周时检测到先天性血管瘤。然而,受病灶大小、部位、检查者水平和经验限制,并非所有先天性血管瘤均可在子宫内被检测到。出生后超声检查是一种简单、有效的方法。病灶多表现为边界清楚的软组织团块,具有丰富的动静脉血流,可见病灶内扩张的管道样结构。MRI和CT可用于进一步检查。MRI可清楚显示病灶大小、结构、范围以及与周围组织的关系。病灶特点是边界清楚,呈现T1低信号,T2高信号,均匀强化,病灶内的流空影提示高血流量特点。此外,在先天性血管瘤病灶内可发现动脉瘤、血栓及钙化,这在婴幼儿血管瘤中极罕见,有助于鉴别诊断。当需要与动静脉畸形鉴别时,CTA或DSA可明确病灶有无动静脉瘘。

2.4 治疗

RICH具有快速消退的特点,不需要提前治疗干预。治疗主要针对巨大RICH本身所致或快速消退时所伴发的并发症。巨大RICH病灶内动静脉瘘造成动静脉分流诱发心功能衰竭,或出现凝血功能异常时,可先采用药物对症治疗,当药物治疗无法缓解症状,且症状严重甚至威胁生命时,供血动脉栓塞,甚至手术切除病灶是需要考虑的治疗手段。RICH在消退过程中出现病灶表面溃疡或出血可先采用非手术治疗,压迫止血,保护和处理创面,随着病灶的消退,症状多可自行缓解,溃疡自行结痂愈合。包括手术和介入为主的外科治疗在非手术治疗无效或症状进行性加重时方考虑介入。RICH消退后残留松弛的皮肤和周围扩张静脉,皮下脂肪缺失。此时,治疗的主要目的是改善外观。可采用的方法有手术切除多余皮肤、局部脂肪充填、激光改善肤质、消除扩张静脉。NICH和PICH并非都有治疗指征。治疗指征主要包括当病灶位于特殊部位影响功能(如上睑病灶遮挡视野),或病灶影响外观,造成患儿及其家长的心理障碍。手术切除是有效的治疗方式,多数病灶可一期完整切除,术后复发少见。

3 血管内皮瘤

3.1 种类

血管内皮瘤指血管内皮来源的交界性肿瘤,包括卡波西型血管内皮瘤(Kaposiform hemangioen-

dothelioma,KHE)、丛状血管瘤(Tufted angioma,TA)和其他少见血管内皮瘤(混合性血管内皮瘤、网状血管内皮瘤、多形性血管内皮瘤、淋巴管内乳头状血管内皮瘤等)。这一类肿瘤生物学行为介于良、恶性之间,在局部呈侵袭性生长。

3.2 临床表现

3.2.1 KHE与TA

KHE属于交界性血管肿瘤,无远处转移,但具有局部侵袭性,可累及体表多个部位或深部脏器。新生儿中发病率约0.7/1000万,在血管肿瘤中约占2%。绝大多数KHE病例在1岁之内发病(90%),其中1月龄内发病占60%。体表KHE病灶通常表现为皮肤或皮下坚韧肿物,外观呈紫红色结节或斑块,色泽常深浅不一,边缘因淤斑或毛细血管扩张而界限不清。自然病程中,婴儿期发病的KHE常有快速增长期,之后虽有不同程度的缓慢缩小,但不能完全消退。残留病灶性状不一,常呈葡萄酒色斑样改变,皮肤表面散布丘疹及毛细血管扩张,伴有肿胀和纤维化的质地改变。KHE和TA可引起卡梅现象(Kasabach-Merritt phenomenon,KMP),这是在脉管性疾病基础上伴发血小板减少、微血管溶血性贫血和消耗性凝血功能障碍的一类临床表现,其病程凶险,患者往往因凝血功能紊乱、败血症以及重要器官的损害而预后不佳。胸腹腔、纵膈、腹膜后的KHE病灶常累及重要脏器,血流量较高而极易引发KMP,且发病隐匿,病程凶险,常因呼吸窘迫、腹部膨隆、肌张力减退或便血而就诊。此外,累及肌肉的KHE病灶同样因为血流丰富而比单纯的皮肤、骨骼病灶更易引发KMP。但就单个病例而言,KHE病程难以预测,创伤、感染甚至血制品输注都可能触发瘤体增大、紫癜和疼痛,进而伴发KMP。TA同样好发于婴幼儿,半数以上在婴儿期发病,近70%在10岁前发病,且发病越早则自然消退的趋势越明显。增生期通常为5个月至10年,此后保持稳定,自发消退仅占10%。TA的临床症状与KHE的皮肤病灶类似,但浸润深度浅,也无内脏的累及。因此,体积较大、累及至肌肉的TA可能引发KM现象,病灶可因红肿热痛而被误诊为局部炎症。

3.2.2 Kasabach-Merritt现象(Kasabach-Merritt phenomenon,KMP)

KMP是KHE和TA特有的重症临床表现,是在脉管性疾病基础上伴发血小板减少、微血管溶血性贫血和消耗性凝血功能障碍的一类临床表现,其病

程凶险,患者往往因凝血功能紊乱、败血症以及重要器官的损害而预后不佳。KMP的自然病程始于KHE/TA病灶对血小板的捕获,外周血中血小板减少,病灶微血管内血小板聚集形成血栓,致使红细胞流经狭窄管腔时被压碎、割裂发生血管内溶血。活化的血小板释放促血管新生介质,且纤溶系统的相应亢进可造成瘤内出血,病灶因此快速增大并引起新一轮的凝血物质消耗,最终诱发DIC,重症患儿常因颅内、消化道出血或重要脏器功能衰竭而死亡。

3.3 辅助检查

影像学检查可辅助诊断及鉴别诊断。彩色多普勒超声可检测病灶内血流量,与其他低流量或高流量脉管畸形相鉴别。增强CT及MRI对KHE/TA诊断亦有价值,CT平扫表现为均匀或不均匀的低密度灶,增强呈明显强化。MRI有利于明确病灶范围,MRI中T1W1序列呈等、低信号,T2W1序列呈等高信号,增强呈不均匀显著强化。实验室检查用于监测KMP的发生和进展,血小板通常低于 $50 \times 10^9/L$ 。诱发DIC时,纤维蛋白原明显降低,PT和APTT轻度延长,纤维蛋白降解产物(FDP)或D-二聚体增高,同时有一定程度的微血管病性溶血性贫血。

3.4 诊断

特征性的临床表现结合辅助检查可临床诊断部分KHE与TA病例。然而,由于交界性肿瘤的生物化学性质,血管内皮瘤的确诊需要严格的组织病理学诊断。KHE病灶中可见大量形状各异、边界模糊的结节向周围浸润,边缘伴随着恶性肿瘤中常见的间质反应,结缔组织呈致密的玻璃样变。结节内部形态结合了婴幼儿血管瘤和卡波西肉瘤的特点,既有成团的梭形内皮细胞,也有高度迂曲、缠绕的微血管,还有大量发育不良的狭缝状管腔,其中充满红细胞,类似卡波西肉瘤。2/3的病灶中可见畸形的薄壁淋巴管包绕结节并向周围延伸,少数病灶旁中甚至可见大量的淋巴管增殖,类似淋巴管畸形。此外,病灶中还散布着由圆形透明细胞、含铁血黄素和微小空泡组成的肾小球样结构,其中可见血小板聚集形成的血栓。结节中内皮细胞表达CD31、CD34、VEGFR-3、D2-40、PROX-1和FLI1,不表达婴幼儿血管瘤相关抗原表达GLUT-1和LeY。TA病灶中的微血管被紧密压缩成小叶状,以炮弹形态分布于真皮网状层,较少浸润至皮下,分布不如KHE的结节集中,体积也较小。真皮深层的小叶较浅层更大,并常融合成簇。由于成管不完全,小叶中多种形状(圆形、椭圆和

梭形)的内皮细胞以及大量周细胞聚集成团,类似婴幼儿血管瘤。其周围分布的薄壁新月形血管腔和膨大的淋巴管腔也是TA的特征之一。此外,KHE病灶中央呈卡波西肉瘤样的微血管在D2-40染色中为阳性,周围扩张的淋巴管为阴性;TA则相反,周围扩张的淋巴管在该染色中为阳性,中央呈炮弹样分布的微血管小叶为阴性。其他少见血管内皮瘤亦有各自特征性的病理表现。

3.5 治疗

3.5.1 KHE与TA

KHE和TA的治疗方法包括手术切除、介入栓塞,以及全身用药和血制品等3类。根据病情进展的轻重缓急,治疗策略大体上可分为三类:①无临床症状,也无增大趋势的体表病灶可密切随访;②有临床症状或增大趋势的体表病灶,以及所有内脏病灶,均需积极治疗。由于可完整切除且不遗留功能毁损的病灶极少见,因此全身用药应是第一选择;③伴有KMP的病灶应在积极治疗肿瘤的基础上,酌情应用抗凝药物和血制品,以改善凝血功能。

手术切除通常是肿瘤的首选治疗,但KHE/TA病灶界限不清,常累及重要血管、神经甚至脏器,极大地增加了手术风险和功能毁损可能。因此,仅少数局限、表浅的病灶可手术完整切除。

介入栓塞可在DSA辅助下利用药物或材料封堵KHE/TA的主要滋养血管,暂时缩小病灶,改善凝血功能,为进一步的手术或药物治疗创造条件。由于存在肢体、器官缺血梗死的风险,不推荐在凝血功能恶化的危重病例之外作为首选。

全身用药是目前KHE/TA治疗的首选,但众多用药方案的循证医学证据等级普遍较低。近期的大样本临床试验表明,雷帕霉素的有效性和安全性足以作为一线药物,且联合糖皮质激素后可显著改善KMP。尽管雷帕霉素与常用一线药物长春新碱的临床对照试验尚未结束,但两者共同作为一线方案,互为备选,无疑是目前较为合理的治疗策略。普萘洛尔已被证实对KMP效果不佳,不建议单独使用。

雷帕霉素的推荐剂量为 0.8 mg/m^2 (体表面积),每日2次口服,每月监测血药浓度($10 \sim 15 \text{ ng/mL}$),伴发KMP时联合应用泼尼松龙 $2 \text{ mg/Kg} \cdot \text{d}$ 口服或甲强龙 $1.6 \text{ mg/Kg} \cdot \text{d}$ 静脉滴注,泼尼松龙、甲强龙和地塞米松之间可按20:16:3的比例换算。雷帕霉素的常见副作用为口腔溃疡、消化、血液和代谢功能的紊乱,通常在减量和停药后可逐步恢复。由于KHE病

例中以婴幼儿患者居多,在用药过程中务必严格控制血药浓度,并预防性使用抗生素以预防严重凶险性感染,如应用复方新诺明以预防卡氏肺孢子菌肺炎等。避免和减轻副作用的关键在于设定合理的治疗目的,即有效控制临床症状,缩小病灶而不是彻底消退。作为非恶性肿瘤,KHE/TA患儿的“带瘤生存”是常态,尤其是累及肌肉伴发KMP的病灶在治疗后期常发生致密的纤维化。雷帕霉素连续应用1年的病例中,后半年的瘤体消退进度明显慢于前半年,因此一旦病灶大小趋于稳定,症状也没有进一步改善的趋势时,应考虑逐步减量至停药,疗程一般不超过2年。此外,糖皮质激素在当凝血功能和血小板计数稳定后也应该逐渐减量至停药,通常为6~9周。

长春新碱推荐剂量为0.05 mg/Kg,每周1次静脉滴注,伴发KMP时联合泼尼松龙2 mg/Kg·d口服,可在1~3周内显著改善症状。长春新碱的具体疗程同样取决于症状改善、瘤体缩小与副作用耐受的程度,通常为20~24周。常见副作用为腹痛、深腱反射缺失与易怒。

KMP的对症治疗包括抗凝药物和血制品输注。抗凝药物应用于血小板显著减少的病例具有一定争议,但血小板的聚集活化和释放促血管新生介质是KMP起始和加重的主因,因此抗血小板药物是对症治疗的重要手段,能够缩短抗肿瘤治疗的疗程。大量针对KMP的临床研究已证实抗血小板治疗对无活动性出血病例的安全性,并不会增加出血风险,且联合用药效果优于单药治疗。常用方案为阿司匹林和噻氯匹定,其中阿司匹林(2~3 d)抑制环氧酶活性以阻止血小板聚集,噻氯匹定(4~7 d)则可阻断ADP诱导的血小板聚集和血小板释放具有促血管新生作用的 α 颗粒。

血制品输注包括血小板、红细胞、血浆、冷沉淀及纤维蛋白原。由于KMP源于KHE/TA病灶对血小板的捕获,而非血小板生成障碍,输注的血小板半寿期极短(1~24 h),并可促使瘤体增大、疼痛加重,因此输注血小板仅适用于有明显出血倾向或术前准备的病例。血红蛋白 <80 g/L的贫血患儿需输注红细胞悬液支持治疗。在纠正低纤维蛋白原血症(<1 g/L),尤其是合并活动性出血时,补充经过病毒灭活的纤维蛋白原浓缩物应首先考虑,其次是冷沉淀输注,最后才考虑输注冰冻血浆,因为通过血浆补充纤维蛋白原需要较大的用量。

3.5.2 其他的少见血管内皮瘤

其他血管内皮瘤治疗相对较棘手,发生率较低,

目前尚无治疗共识,手术治疗被认为是唯一的根治方法。病灶较小者可通过手术完整切除,但手术复发率较高。如无明显增长或并发症,可选择观察随访。

第四部分 脉管畸形的诊断和治疗

1 葡萄酒色斑

1.1 临床表现

葡萄酒色斑(port-wine stains,PWS)为最常见的毛细血管畸形(Capillary malformation,CM),又称鲜红斑痣,系先天性皮肤毛细血管扩张畸形,发病率为0.3%~0.5%,常在出生时出现,好发于头、面、颈部,也可累及四肢和躯干。表现为边缘清楚而不规则的红斑,压之褪色或不完全褪色。红斑颜色常随气温、情绪等因素变化。随着年龄的增长,病灶颜色逐渐加深、增厚,并出现结节样增生。部分严重的病变可伴有软组织和骨组织的增生,导致局部增大变形。可分为3型:①粉红型:病变区平坦,呈浅粉红至红色,压之完全褪色;②紫红型:病变区平坦,呈浅紫红至深紫红,压之褪色或不完全褪色;③增厚型:病变增厚或有结节增生,压之不完全褪色或不褪色。

1.2 诊断及鉴别诊断

单纯葡萄酒色斑根据病史、临床表现即可诊断。其组织病理学改变为真皮浅层毛细血管网扩张畸形,管壁仍为单层内皮细胞构成,表皮层及其周围组织正常。6月龄内患儿需与婴儿血管瘤区别,早期两者都可表现为红斑,但婴儿血管瘤有明确的增生过程,表现为可逐渐隆起且呈鲜红颗粒状,而葡萄酒色斑在幼儿期均呈平坦的红斑,病灶成比例增大。

发生在面部沿三叉神经分布的红斑,需排除伴有Sturge-Weber综合征(Sturge-Weber syndrome)。该综合征因病变侵及软脑膜,有8%的患儿在婴儿期即出现惊厥,因可导致智力障碍和神经功能损害,需神经内科干预。此外,70%的该综合征患儿可出现脉络膜受累,其中30%出现青光眼,早期眼科干预可避免失明。发生在肢体的葡萄酒色斑还需与KT综合征(Klippel-Trénaunay syndrome,KTS)鉴别。KTS有三个临床特点:患肢大面积红斑、先天性静脉(淋巴管)畸形,以及骨和软组织增生肥大。另外,葡萄酒色斑还需要与毛细血管畸形-动静脉畸形(CM-AVM)鉴别,后者为家族遗传性,可伴有全身多发的红斑,同时伴有深在的动静脉畸形病灶。

1.3 辅助检查

葡萄酒色斑根据临床表现即可诊断。辅助检查

主要用于鉴别综合征。Sturge-Weber 综合征需通过增强 MRI 显示软脑膜的异常,还需眼压、眼底检查以筛查青光眼及脉络膜血管畸形。Klippel-Trénaunay 综合征的影响主要是皮下组织的增生,血管造影或 MRI 有助于发现深部静脉畸形。CM-AVM 需要行 CTA 三维血管成像、增强 MRI 或血管造影来确诊 AVM 病灶。

1.4 治疗

1.4.1 激光治疗

利用血红蛋白吸收波段(532~1 064 nm)的脉冲激光治疗,是目前葡萄酒色斑的首选治疗方法。需根据患者个体和病情、局部反应等确定治疗参数,剂量过大将导致热损伤和瘢痕。重复治疗需间隔 1~2 月。

1.4.1.1 脉冲染料激光(Pulsed dye laser, PDL)

常用 595 nm PDL,脉宽 0.45~20 ms,需要根据光斑大小调节能量密度,能量密度 8~15 J/cm²;或 585 nm PDL,脉宽 0.45 ms,能量密度 5~7 J/cm²;或 585~600 nm 可调 PDL,脉宽 1.5 ms。治疗终点为皮肤即刻出现紫癜。通常使用动态冷却系统或冷风冷却系统来缓解疼痛,及避免热损伤等副作用。

1.4.1.2 脉冲变频 Nd:YAG 激光

波长 532 nm,脉宽 5~30 ms,能量密度 7~16 J/cm²。需根据治疗反应由小剂量开始逐步增加,病灶颜色变暗呈灰紫色即为治疗终点。因 532 nm 激光穿透较浅,黑色素吸收较多,色沉较其他波长激光治疗更为常见。

1.4.1.3 长脉冲 Nd:YAG 激光

波长 1 064 nm,脉宽 1~60 ms,能量密度 30~100 J/cm²。因 1 064 nm 激光穿透深,可用于增厚病变的治疗。该激光治疗时不易出现紫癜,但瘢痕发生率较其他激光治疗高。

1.4.1.4 长脉冲翠绿宝石激光

波长 755 nm,可用于增厚病灶,脉宽 3~20 ms,治疗后色素沉着和瘢痕发生率较 PDL 高。

1.4.2 光动力治疗(Photodynamic therapy, PDT)

又称血管靶向光动力疗法(Vascular-target photodynamic therapy, V-PDT),是利用激光激发富集于畸形毛细血管内皮细胞中的光敏剂所产生的单线态氧,选择性地破坏畸形毛细血管网。该方法是继选择性光热作用治疗之后,另一靶向性强、疗效好、安全性佳,且无热损伤的治疗新技术。需根据患者个体和病情,制定个性化方案,主要参数包括光敏药物与剂量,激光参量与治疗量,以及治疗区规划等。

①光敏药物:如血卟啉甲醚、血卟啉注射液等。按说明书进行皮试和静注,药量一般为 2~5 mg/Kg,给药后即予照光。②治疗光源:首选连续激光,如 532 nm 半导体激光或全固态激光等,其激发光敏药物效率最高;其次可用高频脉冲激光(准连续激光),如 511 nm 或 578 nm 铜蒸气激光等;再者可用 630 nm 半导体激光,其穿透深度更深,但需注意深层正常血管网破坏的风险。用有扩束或光束整形装置的点状光纤,要求光斑大、边界清、光强分布均匀(光强差≤10%)。非激光光源有发光二极管(LED)和强光(IPL)等,LED 波长选择 532 nm,可作为光动力学治疗的光源,但需设定特定的光照距离以保证光源的稳定性,IPL 的激发作用和光束质量远不及激光,无法经光纤传输,难以准确测量输出光量,使用时需检测照射区的光强度及均匀性。③光照剂量:功率密度即照射强度一般为 80~100 mW/cm²。照光时间 15~40 min,能量密度即照射光量为 60~360 J/cm²。对特殊部位(如鼻翼、上唇、颈部、肢体等)应适当缩短照射时间,儿童患者需适当降低光照的功率密度。④用海姆泊芬后需避强光直射皮肤 2~4 周,用血卟啉注射液后约需避光 1~3 个月。⑤重复治疗需间隔至少 2~4 个月。⑥麻醉:成人患者可局部使用表面麻醉剂或口服/肌注止痛剂,对于不能耐受疼痛的成人患者以及儿童患者可选择在全麻下进行,减少治疗时的疼痛造成治疗部位的移动。

1.4.3 非相干光治疗

强脉冲光治疗(Intense pulsed light, IPL),一般选用 560 nm 或 590 nm 的滤光片。需根据皮肤类型选择合适的能量密度和脉宽,同样需避免热损伤导致的瘢痕和疼痛等副作用。

1.4.4 手术治疗

对于非手术治疗无效的病例,可采用手术治疗来清除病灶,或改善外观畸形。

1.4.4.1 直接切除缝合

对于病灶较小的葡萄酒色斑,经多次非手术治疗无效,或既往治疗已形成瘢痕,或病灶已增厚,可考虑一期手术切除后直接缝合。对于切除后拉拢缝合张力较大时,可适当向创缘两侧皮下广泛分离,或延长切口线,动员邻近皮肤组织量,达到一期缝合。

1.4.4.2 局部皮瓣

对于按解剖亚单位分布的病灶,可考虑采用局部皮瓣转位修复,经一期皮瓣转位修复成活后,再行皮瓣修整以达到较好的外观。在皮瓣组织量供区充

足的情况下,尽可能一并切除亚单位内正常皮肤,以确保亚单位的完整重建,达到较好的美学效果。

1.4.4.3 皮片移植

大面积葡萄酒色斑病灶切除后,创面采用中厚皮片或全厚皮移植覆盖,是最传统的、简便易行的方法。该方法适用于面部大面积病灶无正常皮肤供区提供修复者、年龄较大的患者,以及自身条件无法耐受其他修复方法的患者。该方法最大的弊端就是术后皮片的颜色和质地无法与受区匹配,尤其是面部,存在明显的色差和面具样外观。

1.4.4.4 组织扩张

面部皮肤质地具有特殊性,其他部位的组织移植后无法重现面部组织的特性。采用组织扩张的方法获取病灶邻近的局部皮瓣或带蒂皮瓣,来修复病灶,能获得与原位组织最接近的修复效果。

1.4.4.5 预构扩张皮瓣

通过单纯组织扩张所获得的扩张皮瓣并不含有轴形血管,皮瓣转移时将会受到随意皮瓣的血运规律的限制,转移和利用率都将受到很大影响。预构扩张皮瓣的核心是预先在扩张皮瓣内植入知名的血管束,构建轴型皮瓣,改善皮瓣血液供应,可减少皮瓣的坏死率。

1.4.4.6 正畸正颌手术

对于面部葡萄酒色斑合并的上下颌骨轮廓畸形,如骨骼肥大、咬骀畸形,可联合正畸与正颌手术予以矫正。

2 静脉畸形

2.1 临床表现

静脉畸形(Venous malformation, VM),旧称海绵状血管瘤,是静脉异常发育产生的静脉血管结构畸形,病理表现为从毛细血管到腔穴不等的扩张血管腔窦,腔内壁衬以正常的扁平内皮细胞。内皮细胞下为一单层基底膜。血窦的管腔壁平滑肌稀少,外膜纤维变性。静脉畸形通常以单一静脉结构存在,也可与其他血管结构混合,形成毛细血管静脉畸形或淋巴静脉畸形等混合畸形。

静脉畸形临床表现不一,从独立的皮肤静脉扩张,或局部海绵状肿块,到累及多组织和器官的混合型。出生时即存在,大部分可以被发现,少部分在幼年或青少年时才被发现。头、颈、颌面为好发部位,四肢、躯干次之。其生长速度与身体生长基本同步,不会自行退化,发病无性别差异。覆盖在静脉畸形上的皮肤可以正常,如累及皮肤真皮层则表现为蓝色或

深蓝色;毛细血管静脉畸形的皮肤为深红色或紫色;淋巴静脉畸形混合型表现为皮肤淋巴小滤泡(常伴有过度角化)。局部为柔软、压缩性、无搏动的包块。包块体积大小可随体位改变或静脉回流快慢而发生变化。如静脉畸形在面颈部者,在低头、屏气或压迫颈浅静脉时充盈增大;小儿表现为哭闹或用力挣扎时膨大;病灶位于四肢者,肢体抬高时病灶缩小,低垂或上止血带时则充盈增大。有时可触及瘤体内有颗粒状静脉石。静脉血栓形成,表现为反复的局部疼痛和触痛,也可因血液淤滞于扩张静脉腔内造成消耗性凝血病。瘤体逐渐生长增大后,可引起沉重感和隐痛。位于眼睑、口唇、舌、口底、咽壁等部位的瘤体,常影响外观,并可引起相应的视力、吞咽、语音、呼吸等功能障碍;侵及关节腔可引起局部酸痛、屈伸异常。静脉畸形也可只发生于肌肉而不侵入皮肤,如常见的咬肌内静脉畸形。皮下静脉畸形可影响邻近的骨骼变化,在面部多表现为骨骼变形及肥大,而在四肢者多表现为骨骼脱钙和萎缩。淋巴静脉畸形多表现为肥大和变形。

2.2 诊断和辅助检查

由病史及详细的体格检查可以确诊大部分静脉畸形患者,但对于分布不明确的病灶,或为了下一步治疗提供治疗依据,可进行下列检查。①瘤体穿刺:从瘤体中央处穿刺,很容易抽到回血;但是,也无法完全排除非血管而血供十分丰富的疾病产生的包块。②X线平片:可用于确定瘤体范围及骨质的变化;可确认静脉畸形腔内钙化灶及静脉石。③B超:病灶表现为明显的液性暗区。该检查主要应用于硬化治疗中的穿刺引导,有助于更加准确地穿刺至血窦,特别是深部病灶,或多次治疗后残余的分散血窦。④MRI:由于静脉畸形内有丰富的血液及流动性,MRI加权下能清楚显示静脉畸形的范围,以及与周围组织紧密的关系,应作为首选的检查项目;同时进行血管增强,可区分是否存在其他非血流液体(如淋巴液等)。其典型影像学特征为在T1加权像为等信号或低信号,增强时可见不均匀的强化;T2加权像表现为明显的高信号,抑脂像更能清晰显示病灶。⑤瘤体造影:有经手背或足背浅静脉穿刺的肢体顺行静脉造影和瘤体直接穿刺造影两种静脉造影方法。顺行静脉造影适合于四肢部位的静脉畸形,尤其针对于广泛多发性的病例。静脉畸形的静脉造影特征为造影剂进入并滞留在与静脉沟通的异常血窦组织内,后者分隔为多腔,单或多发,形态各异。瘤体与主干

静脉之间常有数条引流静脉。但如瘤体过大或瘤体与静脉间的交通过细,顺行造影常不能充分显示整个瘤体,或造影剂不能进入瘤体使之不显影,此时应选用瘤体直接穿刺的造影法。直接穿刺方法,可确定穿刺的瘤腔大小,特别可以确认瘤体回流静脉血管与正常主干静脉的关系。另外,若瘤腔间交通不畅,需多点穿刺造影,才能较真实反映病灶情况。⑥选择性动脉造影:可显示瘤体的营养和回流血管,对是否存在动静脉瘘有帮助。因是创伤性检查,需酌情考虑。

2.3 治疗

2.3.1 治疗方法及适应证

静脉畸形可累及任何部位,但以头颈部最为好发,可导致明显的外观畸形和器官移位;巨大的病灶还可导致面部骨骼发育异常。在肢体和躯干静脉畸形,尤其是弥散型病变中,因血流缓慢淤滞会出现病灶内血栓形成,可引起不同程度的疼痛,甚至功能障碍。因此,对于头面部和伴有疼痛的肢体病灶,应尽早治疗,控制病情进一步发展。

治疗静脉畸形的主要方法是血管内硬化治疗,这是多年发展后的共识。当然,还有其他的非手术和手术方法,可根据畸形的范围、界限、部位单独或联合使用。非手术治疗包括血管内硬化治疗、激光治疗、铜针留置术、电化学及患肢压迫治疗等。手术切除治疗包括单纯手术切除、硬化术后手术切除、热凝及其他治疗后手术,以及相关的修复重建手术。

2.3.2 治疗方法的选择

2.3.2.1 血管内硬化治疗

目前国际主流的治疗方法为血管内硬化治疗(Intravascular sclerotherapy),即通过无水乙醇、博来霉素(平阳霉素)、泡沫硬化剂(聚多卡醇、聚桂醇、十四烷基硫酸钠)或鱼肝油酸钠等硬化剂破坏血管内皮细胞,造成病灶血管的纤维化闭塞和体积的萎缩,实现外观和功能的康复,复发概率较小。但是,广泛而弥散的病灶需多次治疗,而且效果相对较差。

治疗时,从病灶穿刺,回抽见缓慢静脉血流出,治疗在全麻、病灶内局麻或神经阻滞麻醉下进行,要切实保证必要的止痛才可治疗。如非在 DSA 下操作,则穿刺点至少两点以上,明确互相流通,才能再进行硬化剂注射,减少进入动脉或动脉穿支的可能性,以免引发严重并发症。单次治疗,无水乙醇剂量不超过 0.2 mL/Kg,聚桂醇单次剂量不超过 8 mL,博来霉素总剂量不超过 300~400 mg。当瘤体侵及眼眶球后、颈部等很多危险区域时,建议在 DSA 下评估治疗的安全性,再行血管内治疗。在多次治疗后因血

窦腔缩小致穿刺难度明显增加时,需在 B 超引导下精准定位残留病灶,以提高疗效。治疗完毕,穿刺点压迫片刻,局部制动 3 d,患部应高于心脏位置以便肿胀消退。

治疗伴随相关并发症,如深部瘤体侵犯肌肉,治疗后可产生短暂性肌肉痛,并较僵硬,1 个月后逐渐恢复正常;如有神经穿过瘤体导致的损伤多为可逆性损伤;如采用平阳霉素治疗可出现过敏性休克,并常在多次治疗后出现;如误入动脉系统可能导致灾难性的组织器官,甚至肢体坏死,即使没有注入动脉内,治疗也可能导致水泡和皮肤坏死。另有血管内治疗后出现心肺危象而导致死亡报道,其机理不清,需随时警惕。减缓静脉回流是提高疗效,减少并发症的重要措施。

2.3.2.2 手术治疗

静脉畸形病灶内有丰富的腔窦及周围血管,除了部分界限较清楚的局限性异常扩张病灶外,绝大多数是弥漫且与正常组织界限不清的病灶,难以手术切除,并对局部组织的功能和形态影响较大,创伤大、出血控制难、复发快、功能和外观影响大。因此,手术不是静脉畸形的首选治疗方法。

手术治疗仅在必要的情况下才使用,如弥散型的静脉畸形对硬化治疗反应差,需要手术修复达到外观改善,此类型的巨唇、眼睑臃肿、面部软组织萎缩等都是手术治疗的适应证;对血管内治疗后残留病灶的外观改善、功能重建(如继发跟腱短缩延长等)也需要手术辅助;头面部大范围静脉畸形经过多次过度硬化治疗后,可能导致局部凹陷畸形,或因并发症导致凹陷甚至瘢痕等,可应用吻合血管或游离的筋膜瓣或筋膜脂肪瓣充填;合并骨骼畸形的患者可以通过截骨和轮廓整形获得良好的美容效果。对于疑难静脉畸形病例,如涉及眼眶内、颅内外沟通或肢体骨骼畸形的 VM,手术也可能是很重要的配合手段之一,成为静脉畸形多学科、序列化、美容性治疗计划的一部分。手术原则应在保存基本功能的情况下,仔细分离,保护神经血管肌腱等重要组织结构,进行适当的切除。

2.3.2.3 激光治疗

皮肤或黏膜的浅表静脉畸形可采用激光治疗,分为非侵入性激光治疗和侵入性激光凝固技术,后者又可分为血管腔内激光凝固技术和组织内激光凝固技术。激光治疗体表静脉畸形的理论基础是选择性光热作用,激光光能被还原型血红蛋白选择性吸收,引起血管腔内血栓形成、血管壁损伤、血管闭合。

长脉冲 1 064 nm Nd:YAG 激光是治疗浅表静脉曲张的首选,其穿透深度为 4~6 mm,能有效作用于浅表病灶。脉宽选择在 7~8 ms 时,不会出现明显的血管爆裂和紫癜,能观察到病灶即刻凝固收缩,治疗后局部组织不出现萎缩,其主要不良反应为色沉、水泡和组织坏死。优化能量、脉宽和脉冲数量的组合,能有效避免上述不良反应,具有较高的安全性。

3 动静脉畸形

3.1 临床表现

动静脉畸形(Arteriovenous malformation, AVM)

是一种高流量的先天性血管畸形,由扩张的动脉和静脉组成,异常的动静脉之间缺乏正常毛细血管床。AVM 发生率低,无性别差异。40%~60%的患者出生时即发现,易被误诊为毛细血管畸形或血管瘤。头颈部相对好发,其次为四肢、躯干和内脏。病灶局部表现为皮肤红斑,皮温高,可触及搏动或震颤。局部可出现疼痛、溃疡或反复出血,严重者因长期血流动力学异常可致心力衰竭。AVM 还引起外观畸形,重要组织器官受压及功能损害等。AVM 按照疾病进展的严重程度分为 4 期(表 4)。

表 4 Schobinger 临床分期

Schobinger 分期	临床表现
I 期(静止期)	无症状,通常从出生到青春期。病灶不明显,或仅仅表现为葡萄酒色斑或血管瘤消退期的外观。触诊可及皮温升高
II 期(扩张期)	通常在青春期开始,肿物增大,肤色加深,侵及皮肤和深部结构。触诊可及搏动、震颤,听诊可闻及杂音
III 期(破坏期)	出现自发性坏死、慢性溃疡、疼痛或出血等症状
IV 期(失代偿期)	因长期血流动力学异常,并发高排低阻性心功能不全或心力衰竭

3.2 诊断

绝大多数 AVM 可通过临床表现明确诊断。和血管瘤不同,AVM 病灶在婴儿期无明显增生变大的病程。AVM 的高流量特征可使之与毛细血管畸形、静脉曲张或淋巴管畸形等区别。

3.3 辅助检查

通过临床表现如不能明确诊断,可利用影像学检查辅助。彩色多普勒可检测 AVM 的高流量特征。MRI 有利于明确病灶范围。DSA 是 AVM 诊断的金标准,治疗前需进行 DSA 检查,为治疗方案的选择提供指导。如果病灶累及骨骼,则需行 CTA 检查。除了疑似恶性肿瘤不能明确诊断的病例,活检通常不必要,且活检创伤可能引起病灶出血和病情加重。

3.4 治疗

AVM 治疗困难,复发率高。病灶供血动脉结扎或供血动脉近端栓塞,因瘘口未充分处理,通常会加重病情,且不利于后期治疗,这种有害无益的治疗方式应予废弃。AVM 治疗方式包括常规介入栓塞、无水乙醇介入治疗、外科手术、联合治疗等。目前尚无成熟的药物治疗方式。

3.4.1 常规介入栓塞

常规的介入栓塞剂可以是液体,如 NBCA 或 Onyx 等,也可以是固体,如明胶海绵粉、PVA (Polyvinyl alcohol)及弹簧圈等。因常规栓塞剂不能破坏血管内皮细胞,无法去除 AVM 病灶,绝大多数患者最终都会复发,但该治疗可减少术中出血,目前的常规介入栓塞主要用于手术前准备。

3.4.2 无水乙醇介入栓塞治疗

无水乙醇可破坏血管内皮细胞,是一种效果彻底的治疗方法。但误栓可引起周围正常组织坏死、重要器官功能丧失(如失明),甚至是心肺衰竭死亡。该治疗必须由经验丰富的专科医师实施,以尽可能减少严重并发症的发生。对于很多颅外 AVM,如果能够有效控制并发症率,无水乙醇介入是颅外 AVM 首选的有治愈潜力和高度选择性的一线治疗方法。

3.4.3 外科手术

外科手术在无水乙醇介入栓塞出现以前,一直是 AVM 治疗的主要方法。彻底清除病灶是手术治疗的理想目标。病灶切除后的缺损,不建议直接植皮,可予局部皮瓣、扩张皮瓣或游离皮瓣修复。彻底的手术切除可实现病灶区域的长期稳定,不再复发,而不完全的切除通常与后期的复发有关。严重的、范围过大和已经导致严重并发症如出血、疼痛或坏死的肢体动静脉畸形,最终需要截肢。无水乙醇介入方法的出现虽然改变了 AVM 的治疗模式,但仍无法完全取代外科手术。

对于无水乙醇介入治疗潜在风险较大的患者,或因病灶难以通过介入途径实现有效治疗,以及畏惧严重并发症的病例,手术仍是必要的治疗方式。另外,无水乙醇介入栓塞治疗的并发症(如误栓所致的组织坏死),亦需依靠整形手术以改善外观。

3.4.4 联合治疗

无水乙醇介入栓塞技术和外科手术技术,包括

器官重建技术、显微外科技术、颌面外科技术、美容外科技术等均熟练掌握的联合治疗团队可有效实现针对同一患者应用多学科技术的联合应用,实现患者在疗效和安全性方面的利益最大化。

4 淋巴管畸形

淋巴管畸形(Lymphatic malformation, LM),以往称为“淋巴管瘤”,是常见的一种先天性脉管畸形疾病。根据淋巴管囊腔的大小,可将LM分为巨囊型、微囊型和混合型等三种类型。巨囊型LM由1个或多个体积 $\geq 2\text{ cm}^3$ 的囊腔构成(即以往所称的囊肿型或囊性水瘤),而微囊型LM则由多个体积 $< 2\text{ cm}^3$ 的囊腔构成(即以往的毛细管型和海绵型),二者兼而有之的则称为混合型LM。LM发病率为1/4 000–1/2 000,尚未发现有性别和种族差异。该病多在2岁前发病,约50%患者出生时即发现罹患此病。LM可发生在具有淋巴管网的任何身体部位,约75%病变发生在头、颈部,其次为腋窝、纵膈及四肢。

4.1 淋巴管畸形的组织病理和发病机制

LM的发病机制尚不清楚,一般认为其病变内皮细胞均可能来源于脉管系统发育的早期。在胚胎期,静脉丛中的中胚层首先形成原始淋巴囊,淋巴囊再逐渐形成有功能的毛细淋巴管,毛细淋巴管相互吻合成网,逐渐汇集成一系列由小到大的各级淋巴管。在此过程中,由于某种原因可使淋巴管系统紊乱,造成淋巴管非恶性的异常生长和扩张,即形成LM组织。其病理学特点:LM内皮细胞组成的壁薄、形态不规则及大小各异的淋巴管腔内充满淋巴液,周围则有大量的成纤维细胞、白细胞、脂肪细胞和肌细胞等。但是,在LM的整个病理过程中,无LM内皮细胞数量的增加,且其形态和功能也表现正常,仅淋巴管管腔直径发生变化。研究发现,淋巴管畸形伴有其他血管畸形或过度发育的综合征中存在体细胞PIK3CA突变。淋巴管畸形、CLOVES综合征、FAVA及KT综合征也称为PIK3CA相关过度发育疾病谱。

4.2 临床表现及诊断

淋巴管畸形的临床症状多比较典型,结合超声、诊断性穿刺、CT及磁共振检查,必要时依据情况辅以活检,基本可以确诊。

淋巴管畸形可以发生在全身任何部位,其中以主要淋巴系统所在区域最为常见,因此颈部及腋下发病率最高,腹股沟、纵膈、腹膜后次之,躯干及四肢最低。巨囊型淋巴管畸形通常由不止一个囊腔组成,囊腔之间可相通或不相通。囊腔中含有水样的透明

液体,有波动感,有时不透光或呈琥珀色。而微囊型淋巴管畸形的病灶相对较实质性。淋巴管畸形的临床表现受病变的类型、范围和深度的影响而差异很大。有些表现为皮肤黏膜上充满液体的小泡,有些则表现为巨大的肿物。

结合病史和体检怀疑为淋巴管畸形时,应常规先行超声检查,明确瘤体的部位、性质、大小及与周围组织的关系,为手术或药物注射治疗提供依据,并可用于监测预后情况。MRI(血管增强)检查可提供比较可靠的客观图像并区分淋巴管和血管。深入了解瘤体的位置及与周围组织的关系,对于颈颈部较复杂位置以及腹腔盆腔较深位置的瘤体,在超声不能明确诊断时可用于鉴别诊断,也可辅助诊断性穿刺,若穿刺抽出淡黄色清亮淋巴液即可诊断为淋巴管畸形,若抽出陈旧性血液结合细胞学检查可诊断为淋巴管瘤伴出血。

4.3 治疗

LM被认为是淋巴系统的良性病变,生长缓慢,很少自然消退。但在遭受创伤、感染及发生囊内出血或不适当治疗后,常突然增大。若LM生长在特殊部位,则可能导致毁容、畸形、压迫重要器官引起功能障碍,造成长期后遗症,甚至危及患者生命。故对该病需采取积极恰当的干预措施。

以往认为手术是LM最主要的治疗手段,但目前LM的治疗方法多种多样,包括手术切除、激光治疗、硬化剂注射(如注射博来霉素、强力霉素、无水乙醇及OK-432)等。但尚无一种方法可以治疗所有类型的LM。硬化治疗适用于巨囊型和混合型淋巴管畸形,其疗效令人满意;但对微囊型淋巴管畸形则疗效较差。相对于手术治疗,硬化治疗有以下优点:①创伤小,不易损伤重要神经、血管、腺体、肌肉等组织结构;②巨囊型效果良好、治愈率高、不易复发;③操作简便,比较安全;④外形恢复良好,无明显瘢痕。进行硬化剂注射治疗时,应根据病灶特点,进行分部位、多次囊腔内注射治疗,避免损伤重要神经、腺体等。一般应抽尽或接近抽尽每个囊腔中的淋巴液,再注入合适剂量与浓度的硬化剂。对于侵犯口底、咽旁、气道周围的病例,为避免治疗后肿胀引起的气道阻塞,治疗前需争取行气管切开术。若气管切开区有病灶,可先行治疗。目前常用的硬化剂有博来霉素(平阳霉素)、溶血性链球菌制剂OK-432(沙培林)、强力霉素、无水乙醇和泡沫硬化剂等。

手术治疗是过去最主要的,甚至是唯一的治疗手段,但随着硬化治疗的开展和经验的积累,目前

不主张毫无选择地对任何类型的 LM 都进行手术切除,只有极少数病例需要在婴幼儿期行手术切除。尽管 LM 呈缓慢增大倾向,但并不会侵犯周围组织。局限性大囊型病变可以手术完全切除,但弥漫性微囊型病变完全切除很困难。目前认可的手术指征:①病灶较小,位置较好,可完全切除;②有症状的微囊型淋巴管畸形;③硬化治疗后仍有症状的巨囊型及混合型淋巴管畸形;④有危及生命的并发症;⑤对外观影响较大。手术切除淋巴管畸形首先需考虑到其良性疾病的性质,保证重要结构的保留。考虑到病灶区重要神经血管的保护,大多数情况下次全切除或部分切除更为恰当。残留的病灶可通过注射硬化剂进一步治疗。对于头面部淋巴管畸形,巨囊型的舌骨下和舌骨上 LM 完全或次全切除的可能性较大,对于双侧较大病灶并伴有上呼吸道压迫的患者,手术切除应为首选治疗方法。手术必须将单侧或双侧颈部功能性结构解剖清楚,如病灶过大可分期手术。弥漫型的微囊型淋巴管畸形对手术亦是很大的挑战,其病灶浸润周围组织及器官,使解剖结构不清楚,难以分辨其边界。双侧舌骨上伴有上呼吸道压迫的 LM 只能行部分手术切除,术后应注意水肿引起的上呼吸道压迫症状。气管切开和放置胃管对于预防压迫发生很重要。联合应用激光、硬化等方法,对于大面积的病灶也很关键。

药物治疗是目前淋巴管畸形治疗研究的热点。目前,最广泛被使用的药物为西罗莫司。西罗莫司又名雷帕霉素,是 mTOR (Mammalian target of rapamycin)受体抑制剂。mTOR 在细胞合成分解代谢,细胞运动,细胞生长及血管生成方面均起到关键的作用。mTOR 通路可以调节做为淋巴管生成和血管生成的关键调节因子 VEGF 来影响脉管的生成。根据目前的病例报道及临床实验结果,建议对于严重的淋巴管畸形,如 GLA、KLA、Gorham-Stout Syndrome 及弥漫型淋巴管畸形,可在患者知情同意下

使用。初始剂量为 0.1 mg/Kg·d 或 0.8 mg/m²·d,后续调整剂量使血药浓度维持在 10~15 ng/mL,对于婴幼儿患者需同时口服复方新诺明,以预防肺部感染。

第五部分 血管瘤与脉管畸形相关综合征

1 血管瘤相关综合征——PHACE 综合征

1.1 临床表现

PHACE 综合征是一组包含后颅窝畸形(Posterior fossa defects)、血管瘤(Hemangiomas)、动脉异常(Arterial anomalies)、心脏畸形和主动脉缩窄(Cardiac defects and coarctation of the aorta)以及眼异常(Eye anomalies)等表现的神经皮肤综合征,以这一系列相关畸形的首字母命名。PHACE 综合征被认为没有家族遗传倾向,发病机制尚不完全清楚,或与孕第 6~8 周的胚胎发育异常有关。该综合征在高加索人种中更为常见,男女发病比例 1:9,面部节段型血管瘤是该综合征的特征性表现。根据一项对 108 例面部节段型大面积血管瘤患儿的前瞻性多中心研究,有 31% 患儿有 PHACE 综合征。脑血管异常是该综合征最常见的除皮肤组织外的表现,约有 91% 的患儿存在,通常发生在面部血管瘤的同侧大脑,主要表现为一侧动脉发育不全或缺失,因脑血管异常引起的中枢神经系统后遗症也是常见的临床表现。其他的皮肤组织以外的表现还包括心血管畸形(37%)、眼异常(16%)、腹侧发育异常(14%)等。

1.2 诊断与鉴别诊断

根据 PHACE 综合征研讨会于 2016 年进行的更新,目前诊断共分为 2 类,即 PHACE 综合征和疑似 PHACE 综合征。皮肤组织以外的表现可分为主要和次要诊断标准(表 5),当满足节段型面部血管瘤或头面部 >5 cm 直径的血管瘤和 1 条主要诊断标准或 2 条次要诊断标准时,即可确诊 PHACE 综合征;疑似 PHACE 综合征的诊断需要满足头面部 >5 cm 直径的血管瘤和 1 条次要诊断标准。

表 5 PHACE 综合征主要诊断标准和次要诊断标准

累及器官	主要诊断标准	次要诊断标准
动脉	大脑或颈动脉异常(狭窄、闭塞、发育不良)、持续性的颈动脉-椎基底动脉异常吻合	脑血管动脉瘤
脑结构	后颅窝异常(包括 Dandy-Walker 复合征、双/单侧小脑发育不全/萎缩)	髓外颅内血管瘤、中线异常、神经元移行障碍
心血管	主动脉弓畸形(包括主动脉弓缩窄、动脉瘤、锁骨下动脉起源异常)	室间隔缺损、右位主动脉弓(双主动脉弓)
眼部	眼后段畸形、视网膜血管异常	眼前段畸形、硬化性角膜、白内障、眼组织缺损、小眼球
腹侧或中线	胸骨缺陷(包括胸骨裂、脐上裂、胸骨缺陷)	垂体机能减退症、异位甲状腺、中线胸骨丘疹

PHACE 综合征患儿在疾病的初期易与 Surge-Weber 综合征混淆,后者是一种以面部葡萄酒色斑、软脑膜和眼脉络膜血管瘤为特征的先天性神经皮肤综合征,随着血管瘤独特的早期快速增生后期缓慢消退的病程,两者的鉴别并不是很难。

1.3 辅助检查

当面部节段型血管瘤患儿就诊时,除了常规的全身体检外,还应包括全面而详细的心脏、眼科及神经系统评估。临床检查应包括头颈部检查、气道检查、颅神经检查、颈部触诊排除甲状腺异常、胸骨检查排除胸骨裂和脐上裂。筛查试验包括超声心动图、头部 MRI、头颈部 MRA、心脏大血管 MRA 和全面的眼科检查。此外,内分泌相关的血液检查有助于排除甲状腺激素不足的情况。

1.4 治疗

由于 PHACE 综合征是一个多脏器累及的疾病,治疗时,应由整形外科、神经外科、眼科、心脏科等多学科分别对症诊治,但也需要专科医师注意在治疗各自专科疾病时对其他异常器官所可能产生的影响,如当心脏科施行心血管手术治疗时,切勿忽略可能合并的脑血管异常及声门下血管瘤,因前者在术中有可能并发脑血管意外,而后者因影响气道易

发生气道梗阻、窒息;当整形外科对面部血管瘤合并脑血管狭窄、发育不良或部分血管瘤缺失的患儿进行口服心得安治疗时,应注意用量,避免心得安可能引起的低血压,进而影响大脑血流灌注,引起神经系统后遗症。目前,已有临床研究证实,口服心得安联合口服激素治疗 PHACE 综合征患儿,较传统的口服激素治疗更有优势,因其既能减少心得安和激素的用量,又可以增强疗效。

2 脉管畸形相关综合征

2.1 临床表现及诊断

2.1.1 Sturge-Weber 综合征

Sturge-Weber 综合征(SWS,脑面或脑三叉神经血管瘤病)是因 GNAQ 体细胞激活突变所致的散发、先天性皮肤神经综合征,发病率为 1/20 000~1/50 000,特征是面部葡萄酒色斑,伴有软脑膜血管瘤病和青光眼,癫痫为最常见的神经系统表现,初次发病常在出生后数月内,青光眼可在出生时即存在,也可后天出现。标准化的治疗方案包括葡萄酒色斑的治疗、软脑膜血管瘤病的治疗,以及青光眼的药物或手术治疗。

2.1.2 色素血管性斑痣性错构瘤病

通常指葡萄酒色斑(鲜红斑痣)伴黑色素细胞痣或贫血痣,共分 5 型(表 6),最常见的类型是第 II 型。

表 6 色素血管性斑痣性错构瘤病分类

类型	表现
I	葡萄酒色斑(鲜红斑痣)合并表皮痣
II	葡萄酒色斑(鲜红斑痣)合并真皮色素病伴有或不伴有贫血痣
III	葡萄酒色斑(鲜红斑痣)合并斑痣伴有或不伴有贫血痣
IV	葡萄酒色斑(鲜红斑痣)合并真皮色素病和斑痣伴有或不伴有贫血痣
V	先天性毛细血管扩张性大理石样皮肤合并真皮色素病

2.1.3 Klippel-Trenaunay 综合征与 Parkes-Weber 综合征

Klippel-Trenaunay (KT)综合征是由 PIK3CA 基因突变引起的综合征,目前归类于 PIK3CA 相关过度生长综合征群(PIK3CA-related overgrowth spectrum)中,简称 PROS,以皮肤毛血管畸形、静脉/淋巴管畸形和软组织及骨肥大等三联征为主要表现,好发于下肢。当存在动静脉畸形时,被称为 Klippel-Trenaunay-Weber 综合征或 Parkes-Weber 综合征。

2.1.4 变形综合征

该综合征是一种罕见的散发性疾病,同属于 PIK3CA 相关过度生长综合征群(PROS),其特点是存在于皮肤、皮下组织、结缔组织、中枢神经系统和内脏等多种组织的发育过度,临床特点为斑片状(镶嵌式)和非对称生长,可以出现各种皮肤和皮下血管

畸形,包括毛细血管、静脉和淋巴管畸形,斑片状皮肤发育不良,后者导致皮肤静脉结构突出。

2.1.5 Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征

Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR)综合征是一种常染色体显性遗传的多发性错构瘤综合征,由 PTEN 基因突变造成。BRR 综合征的特点是巨头、脂肪瘤、阴茎雀斑样痣和血管畸形。

2.1.6 Cobb 综合征

Cobb 综合征(皮肤-脊椎脊髓-血管瘤病)是指皮肤血管畸形合并同一节段脊髓血管畸形,表现为伴或不伴有深部血管成分的皮肤毛细血管畸形,有时表面角化过度提示血管角皮瘤。脊髓畸形的神经病学表现包括神经根疼痛、运动障碍、感觉异常和痉挛性麻痹。

2.1.7 Beckwith-Wiedemann 综合征

Beckwith-Wiedemann 综合征(BWS)是一种遗

传性过度发育综合征,主要特点为内脏肥大、巨舌、各种发育缺陷以及新生儿低血糖,是最常见的过度发育综合征。BWS患者面部最常发生毛细血管畸形的区域包括前额正中、眉间和上眼睑。一些患者病变可延伸到鼻和上唇。

2.1.8 Maffucci 综合征

该综合征一种少见的先天性非遗传性疾病,亦属于PIK3CA相关过度生长综合征群,其特点在于多发性内生软骨瘤合并血管畸形。皮肤损害表现多发,为与血管畸形一致的可压缩的红蓝色丘疹和结节。静脉畸形有时伴有血栓形成,X线平片中可见钙化的静脉石。

2.1.9 蓝色橡皮疱样痣综合征

蓝色橡皮疱样痣综合征(BRBNS)是一种罕见的疾病,有报道发现其与15外显子上的TEK基因发生突变有关,其特点为皮肤和胃肠道静脉畸形。其他内脏器官有时也会受累。诊断的一个特点是可压缩结节,结节压之退缩,留下一个空的皱缩囊,松开后立即恢复原样。

2.1.10 Gorham 综合征

Gorham综合征(Gorham-Stout病,骨消失,消失骨病,大块骨溶解)是一种原因不明的以进行性骨质破坏伴脉管系统增生为特征的罕见疾病。许多患者伴有皮肤血管病变。

2.1.11 CLAPO 综合征

CLAPO综合征(CLAPO syndrome)是一组包含下唇毛细血管畸形(Capillary malformations, CM)、颈部淋巴管畸形(Lymphatic deformity, LM)和不对称的部分或广泛过度生长的生长症候群。CLAPO综合征于2008年首次提出,因CLAPO综合征中存在PIK3CA的体细胞激活突变,故推测该综合征应属于PIK3CA相关过度生长综合征群。

2.2 辅助检查

血管畸形相关综合征这一类疾病辅助检查主要有3个目的:①通过必要的辅助检查,包括基因检测,进一步明确病变累及的血管异常种类及基因突变类型;②通过辅助检查明确病变累及的范围、深度及与周围组织的关系,从而为选择合理的治疗方案提供依据;③通过辅助检查,评估血管病变对周围或全身器官的影响。

B超是首选的检查手段,可大体了解血管异常累及的范围;增强MRI是判断血管病变种类、累及范围的金标准;对于已明确的血管病变,由于治疗原因需进一步了解异常血管的走行,则可局部再行增

强CT检查;其他的辅助检查,如心脏彩超、腹部B超、双下肢长骨片、眼科检查、听力检查、脑电图及智力筛查等,则根据病变的部位和范围等综合决定。如Sturge-Weber综合征,需要的辅助检查包括:①眼科测眼压,看眼底;②头颅增强MRI了解颅内是否存在异常血管;③脑电图了解是否存在异常脑电波;④智力筛查了解智力是否受影响。如KT综合征,需要的辅助检查有:①局部B超了解血管异常累及的范围;②局部增强MRI了解皮肤血管及皮下血管异常情况,并了解皮下脂肪、肌肉及骨骼受累程度;③双下肢长骨片了解双下肢是否等长等。

2.3 治疗

2.3.1 治疗原则

①治疗前需对病情进行充分评估,包括病史、症状、体征及辅助检查,根据评估结果决定患者是需要相对根治治疗、对症姑息治疗或维持现状暂不治疗。②需与患者及家长进行充分沟通,告知疾病的转归、预后及治疗手段本身对疾病的影响,并进行心理辅导,降低对疾病预后的期望值,从而减少由于急于求治的心理而导致过度治疗造成的损害。③评估完成后,选择合适的治疗方法,目的是减少致死率及致残率,而不是根治疾病本身。

2.3.2 治疗方法的选择

需根据评估后决定治疗方法。①本病对大部分患者的容貌均有影响,如Sturge-Weber综合征主要位于头面部,对于这些浅表的血管畸形可以进行激光治疗或光动力治疗,以尽可能减少畸形外观对患者造成的心理影响,而且早期治疗对抑制将来血管增生形成的结节样损害有积极的意义。如KT综合征患者,在患者年龄很小时就给予局部束缚治疗,可以减缓两侧肢体不对称的发展速度,一定程度上提高患者的生活质量。②部分患儿存在功能受损,如Sturge-Weber综合征可能出现眼压升高,需进行眼小梁部分切除术,以降低眼压,预防青光眼甚至失明。同时,本病还可能出现癫痫症状,则需口服抗癫痫药物对症治疗。③少数患者可能出现生命威胁,如Sturge-Weber综合征存在脑血管异常时,可能出现脑血管破裂、脑出血等危及生命的风险。对这部分患者要密切监控,交待预后,在进行局部介入、栓塞等治疗无效时,可考虑手术治疗,以解除危及生命的症状或缓解严重的功能障碍。

2.3.3 治疗方法

多种治疗方法可供选择。①脉冲染料激光或光动力治疗适用于浅表型血管畸形患者。②局部约束

治疗适用于存在肢体过度增长,或双侧肢体不对称的患者,需根据年龄调整束缚衣大小。③局部注射治疗适用于病变较局限的深在性损害,常用的药物有博来霉素、聚桂醇、无水乙醇等。④介入或栓塞治疗适用于存在动静脉瘘的患者,常用的栓塞剂包括无水乙醇、聚桂醇等。⑤手术治疗主要适用于存在严重功能障碍或生命危险的患者,局部注射或栓塞治疗无效时,可试行手术姑息治疗,以缓解症状或挽救生命。特别需要注意的是,手术治疗的目的是为了根除病灶。⑥药物治疗:有报道针对 PIK3CA 相关过度生长综合征群进行口服低剂量的 mTOR 抑制剂西罗莫司治疗,可减少过度增生,但因注意服药过程中所伴发的不良反应。

第六部分 眶内血管瘤和脉管畸形的诊断和治疗

1 眶内血管瘤的诊断和治疗

1.1 眼眶血管瘤临床表现

血管瘤是婴幼儿最常见的眼眶良性肿瘤,绝大多数为后天病变,出生后数周到数月内发病;少数出生后即存在,为先天性病变。其自然病程可分为增生期、消退期和消退完成期。增生期病变生长迅速,大于身体生长速度;约 1 岁以后肿瘤缓慢消退,进入消退期;5 岁时约 50% 的眼部血管瘤可完全消退;9 岁时 90% 可完全消退。根据病变部位,眼眶血管瘤分为表浅、深部和混合型。表浅血管瘤仅限于皮肤层,主要表现为轻微隆起的鲜红色斑块(旧称草莓痣或毛细血管瘤);深部血管瘤位于眶隔后,表现为眶内的软组织肿块,眼球周围的深部病变可使局部皮下呈青紫色隆起,球后深部病变肉眼不可见,但可推挤眼球使之突出或/和移位。混合型兼有表浅和深部病变特征。表浅血管瘤极少影响功能,深部血管瘤则因上睑下垂造成视觉剥夺性弱视,或因眼球轴向改变导致散光、斜视,进而形成弱视。肌锥内的血管瘤可直接压迫视神经导致视力下降,但非常罕见。表浅血管瘤较深部病变生长更为迅速,有时可出现局部缺血、坏死、出血。彩色多普勒超声检查示病变血流丰富,为动静脉血混合频谱;磁共振检查显示 T1 加权像为低信号,T2 加权像为高信号,对比增强后明显强化。

1.2 眼眶血管瘤诊断和鉴别诊断

1.2.1 诊断

根据出生后不久发病、生长迅速、鲜红色斑块或青紫色肿块、眼球突出/移位、彩色多普勒超声和磁

共振检查等进行诊断。

1.2.2 鉴别诊断

与表浅血管瘤鉴别诊断:①葡萄酒色斑,先天性毛细血管畸形,病变无隆起,生长缓慢,部分患者合并先天性青光眼。②化脓性肉芽肿,有外伤史,青少年多见,皮肤面局限性隆起,质脆、易反复破溃出血。

与深部/混合血管瘤鉴别诊断:①眼眶皮样囊肿或表皮样囊肿,婴幼儿多见,生长缓慢,多表现为眼眶外上方肿块、质地坚韧、边界清楚,皮肤面无颜色改变,CT 显示病变内部低密度区,部分病例有局部骨质破坏,对比增强后无明显强化。②横纹肌肉瘤,是好发于儿童的眼眶恶性肿瘤,转移率高,死亡率高。以发展迅速的眼球突出和眶部肿物为最显著的特征。发病年龄较血管瘤晚,好发年龄 5~10 岁,部分患儿有外伤史,生长迅速,可在数周内造成上睑下垂、结膜水肿、眼球严重突出、移位和视力下降。影像学检查可见骨破坏或病灶内出血。③脉管畸形,包括眼眶静脉畸形、淋巴管畸形以及静脉淋巴混合畸形。

1.3 眼眶血管瘤治疗

1.3.1 治疗适应证

肿瘤位于眼睑,遮挡视轴,压迫眼球,导致形觉剥夺性弱视及散光;肿瘤位于球后,使眼球突出及移位,导致斜视。病变生长迅速,出现坏死、出血、溃疡形成;病变体积大、明显影响外观。

1.3.2 药物治疗

①β 受体阻滞剂:是排除哮喘等禁忌证后的首选方法。普萘洛尔口服,治疗起始剂量 1.0 mg/Kg·d,分两次口服;第 2 天增量至每天 1.5 mg/Kg·d,分 2 次口服;第 3 天增量至每天 2.0 mg/Kg·d,分 2 次口服;后续治疗以此剂量维持。②糖皮质激素:β 受体阻滞剂无效或不能耐受时给予激素治疗。口服泼尼松龙片,2~3 mg/Kg·d,用药 6~8 个月。

1.3.3 手术切除

适用病变范围包括:非手术治疗无效或不耐受,且影响视功能;不消退且明显影响外观。手术根据情况,在保证不损伤视神经、眼外肌等眶内重要结构的前提下,部分或全部切除病灶。

2 眶内血管畸形的诊断和治疗

按照 ISSVA 分类,根据组织学来源和血液动力学特点,眼眶脉管畸形可以分为低流量和高流量两种类型。

低流量血管畸形包含:静脉畸形(Venous mal-

formations, VMs)、淋巴管畸形(Lymphatic malformations, LMs)、淋巴管静脉混合畸形(Lymphaticovenous malformations, LVMs)。静脉畸形分为扩张型静脉畸形(Distensible VM)和非扩张型静脉畸形(Indistensible VM)。非扩张型静脉畸形最常见的是眼眶海绵状血管畸形(Cavernous VM, 或称 Cavernous hemangioma)。淋巴管畸形可分为巨囊型淋巴管畸形、微囊型管淋巴畸形和混合巨囊/微囊淋巴管畸形。根据血流动力学特点, 淋巴管静脉混合畸形可以分为静脉畸形成分占优势淋巴管静脉混合畸形(静脉淋巴畸形, Venous dominant malformation LVM, VD-LVM)和淋巴管畸形成分占优势淋巴管静脉混合畸形(淋巴静脉畸形, Lymphatic-dominant malformation LVM, LD-LVM)。高流量血管畸形包括: 动静脉畸形(Arteriovenous malformation, AVM)、先天性动静脉瘘(Congenital arteriovenous fistulas, AVF)。

2.1 临床表现

2.1.1 静脉畸形

静脉畸形是最常见的眼眶脉管畸形, 主要见于成人。根据病变部位, 眼眶静脉畸形分为浅表型、深部型和结合型。浅表型病变位于眼球赤道部前, 表现为深紫色的不规则团块; 深部型病变位于眼球赤道部后, 间接表现为眼球移位或突出度改变。根据病变与眼眶正常静脉系统交通的密集程度, 眼眶静脉畸形分为扩张型和非扩张型。扩张型静脉畸形与正常静脉系统广泛交通、血流丰富, 在静脉压回流压力增加(如低头、弯腰、Valsalva运动)时, 表浅病变扩张增大, 深部病变表现为眼球突出度增加, 且因眶压增高可伴有疼痛。MRI检查T1加权像低信号, T2加权像中高信号, 对比增强后明显强化。出血可在MRI上观察到液平。CT检查可显示病变中的静脉石形成。颈静脉加压后, 病变影像学显示范围扩大。值得注意的是, 小的扩张型静脉畸形并无Valsalva试验阳性的临床改变, 但影像学检查可以鉴定病变的扩张型特征。

眼眶非扩张型静脉畸形为海绵状血管畸形(Cavernous VM), 以往称为海绵状血管瘤(Cavernous hemangioma)。海绵状静脉畸形与正常静脉联系较少, 可有微小滋养血管, 但血流较慢, 静脉回流压力增加后病变无明显改变。海绵状静脉畸形多位于肌锥内, 以圆形或类圆形病变为主, 边界清楚, 包膜完整。主要表现为眼球突出、移位, 进程缓慢。病变发展到压迫视神经阶段, 患者可出现视力下降、视乳头水肿、视野缩小等改变。CT显示包膜完整, 边界清

晰的类圆形中等密度影, 增强呈渐进性强化。病变若侵犯及眶尖透明三角区, 可导致视力下降, 与视神经粘连严重, 手术风险大, 手术预后视力差。MRI检查T1加权像低信号, T2加权像中高信号, 对比增强后渐进性不均匀斑片状强化。

2.1.2 混合畸形

组织学上, 混合畸形包含静脉和淋巴管成分, 根据以静脉成分或淋巴管成分为主, 混合畸形分为静脉淋巴畸形或淋巴静脉畸形。静脉淋巴畸形临床上与非扩张静脉畸形临床表现非常接近, 往往需要通过术后病理检查才能区分。淋巴静脉畸形(以往称为淋巴血管瘤)主要发生于少年儿童, 与正常静脉系统无交通或仅有少量交通, 病变内部易反复出血, 产生液性囊腔, 称之为“巧克力囊肿”。患者发生上呼吸道感染时, 淋巴静脉畸形可随之加重, 并随感染病情缓解而减轻。淋巴静脉畸形对糖皮质激素治疗有效, 但仅有暂时性的作用。静脉淋巴混合畸形影像学表现与静脉畸形类似。淋巴静脉混合畸形MRI检查T1加权像低信号, T2加权像高信号, 对比增强后仅边缘增强, 中央不增强。

2.1.3 眼眶动静脉畸形

动静脉畸形在眼眶脉管畸形中所占比例很低, 系眼眶动脉血管绕过毛细血管与静脉直接发生沟通, 导致静脉血管压力增高, 血管迂曲、增粗。根据影响静脉部位的不同, 患者可表现为眶周皮肤局部隆起、念珠状或索状弯曲迂回的粗大血管, 并伴有搏动, 表面温度高于正常皮肤, 触之有震颤, 听诊可闻及吹风样杂音; 球结膜血管迂曲扩张; 眼球突出、移位、视力下降等。CT或MRI血管成像可清晰显示病变滋养动脉和回流静脉。数字血管减影(DSA)是诊断的金标准, 并可用于引导介入治疗。

2.2 诊断和鉴别诊断

2.2.1 诊断

眼眶脉管畸形根据年龄、病史、临床表现、影像学检查可明确诊断。

2.2.2 鉴别诊断

眼眶脉管畸形诊断包括: 与眼眶血管瘤鉴别(见眼眶血管瘤一节)、眼眶脉管畸形之间鉴别(表7)。

2.3 治疗

2.3.1 静脉畸形/混合畸形

根据病变类型、部位、血流情况进行个体化综合治疗, 一般先给予血管内硬化或激光治疗, 以降低病变血流、缩小体积, 再给予手术治疗。深部病变的硬化或激光治疗应在CT或MRI成像引导或导航引导

下进行。

2.3.1.1 扩张型

①表浅病变:翻瓣激光联合手术治疗。②深部肌锥外病变:病灶内激光联合手术治疗。③肌锥内病变:生物胶水硬化联合手术治疗。

2.3.1.2 非扩张型/混合畸形

①穿刺有回流的表浅病变:硬化治疗。②穿刺无

回流的表浅病变:病变弥散,翻瓣激光联合手术治疗;病变局限,手术治疗。③深部肌锥外病变:先博来霉素(平阳霉素)硬化治疗,无效再手术。④肌锥内病变:博来霉素(平阳霉素)硬化治疗。

2.3.2 动静脉畸形

无水乙醇介入治疗是首选方法,必要时可手术治疗(或配以术前 DSA 引导下的介入栓塞治疗)。

表 7 不同类型眼眶静脉畸形的鉴别要点

	静脉畸形		动静脉畸形	混合畸形
	扩张型	非扩张型(海绵状静脉畸形)		
出血	可见	少见	极少	多见
血栓	可见	少见	极少	多见
体位试验	60%阳性	阴性	阳性	有时阳性
搏动	无	无	有	无
血管杂音	无	无	有	无
影像学边界	弥漫、不清	清楚	多采用 DSA 观察	弥漫、不清
CT 增强	均匀强化,可有囊状分隔	斑片状或均匀强化	快速均匀增强	不规则斑片状影,囊内液体不强化
MRI	可显示病灶内出血后的液平	T1 加权低信号,T2 加权高信号	流空效应	新鲜和陈旧的血性囊肿
组织病理	扩张型:明显扩张的静脉,管壁变薄,可有血栓或出血	薄壁充血的管腔,可见平滑肌及纤维基质	动脉管壁厚薄不规则,可伴基质出血	血管壁扩张、壁薄、发育不良、淋巴细胞聚集

参考文献

[1] Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1982, 69(3): 412-422.

[2] 中华医学会整形外科学分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南(2016 版)[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2016, 12(2): 63-93.

[3] Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies [J]. *Pediatrics*, 2015, 136(1): e203-214.

[4] International Society for the Study of Vascular Anomalies. ISSVA classification for Vascular Anomalies [EB/OL]. [http://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA -Classification -2018.pdf](http://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA%20Classification%202018.pdf), 2018 -05/2018-06-30.

[5] Tennant LB, Mulliken JB, Perez-Atayde AR, et al. Verrucous hemangioma revisited. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(3):208-15.

[6] Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues) [J]. *Adv Dermatol*, 1997, 13: 375-423.

[7] Michel W, Francine B, Denise A, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the international society for the study of vascular anomalies [J]. *Pediatrics*, 2015, 136(1): 649-674.

[8] Alomari AI, Spencer SA, Arnold RW, et al. Fibro-adipose vascular anomaly: clinical-radiologic-pathologic features of a newly delineated disorder of the extremity [J]. *J Pediatr Orthop*, 2014, 34(1): 109-117.

[9] Calonje E, Fletcher CD. Sinusoidal hemangioma. A distinctive benign vascular neoplasm within the group of cavernous hemangiomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 1991, 15: 1130-1135.

[10] López-Gutiérrez JC, Lapunzina P. Capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth (CLAPO): report of six cases of a new syndrome/association [J]. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A: 2583-2588.

[11] Boye E, Yu Y, Paranya G, et al. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(6): 745-752.

[12] Jinnin M, Medici D, Park L, et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma [J]. *Nat Med*, 2008, 14(11): 1236-1246.

[13] Walter JW, North PE, Waner M, et al. Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002, 33(3): 295-303

[14] Vargel I, Cil BE, Er N, et al. Hereditary intraosseous vascular malformation of the craniofacial region: an apparently novel disorder [J]. *Am J Med Genet*, 2002, 109: 22-35.

[15] Salemis NS. Sinusoidal hemangioma of the breast: diagnostic evaluation management and literature review [J]. *Gland Surg*, 2017, 6(1): 105-109.

[16] Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169(1): 12-19.

[17] Ritter MR, Butschek RA, Friedlander M, et al. Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2007, 9(32): 1-19.

[18] Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma [J]. *Angiogenesis*, 2009, 12(2): 197-207.

[19] Greenberger S, Boscolo E, Adini I, et al. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(11): 1005-1013.

[20] Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations [J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(6): 1240-1249.

[21] Revencu N, Boon LM, Mendola A, et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(12): 1632-1641.

[22] Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(21): 1971-1979.

[23] Brouillard P, Vikkula M. Genetic causes of vascular malformations [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(2): R140-R149.

[24] Limaye N, Wouters V, Vikkula M. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous

- malformations [J]. *Nat Genet*,2009,41(1):118–124.
- [25] Bauland CG, Luning TH, Smit JM, et al. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions [J]. *Plastic Reconstr Surg*, 2011,127(4):1643–1648.
- [26] Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM. The natural history of the strawberry nevus [J]. *Arch Dermatol*,1960,82(5):667–680.
- [27] Luu M, Frieden IJ. Haemangioma:clinical course, complications and management [J]. *Br J Dermatol*,2013,169(1):20–30.
- [28] Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma [J]. *Lancet*,2017,390(10089):85–94.
- [29] Chang L, Gu Y, Yu Z, et al. When to stop propranolol for infantile hemangioma [J]. *Scientific Reports*,2017,7:43292.
- [30] Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD, et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European propranolol in the treatment of complicated haemangiomas (PITCH) taskforce survey [J]. *Br J Dermatol*,2016,174(3):594–601.
- [31] Xu G, Lv R, Zhao Z, et al. Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangioma [J]. *J Am Acad Dermatol*,2012, 67(6):1210–1213.
- [32] Kunzi-Rapp K. Topical propranolol therapy for infantile hemangiomas [J]. *Pediatr Dermatol*,2012,29(2):154–159.
- [33] Mouhari -Toure A, Azoumah KD, Tchamdja K, et al. Rapid regression of infantile haemangioma with 2% propranolol ointment [J]. *Ann Dermatol Venereol*,2013,140(6–7):462–464.
- [34] Weissenstein A, Straeter A, Villalon G, et al. Topical timolol for small infantile hemangioma: a new therapy option [J]. *Turk J Pediatr*,2012,54(2):156–158.
- [35] Bonifazi E, Milano A, Foti C. Allergic contact dermatitis caused by topical propranolol in a 5-month-old baby [J]. *Contact Dermatitis*, 2014,71(4):250–251.
- [36] Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study [J]. *J Am Acad Dermatol*,2007,56(1):63–68.
- [37] 马刚,林晓曦,江成鸿,等.咪喹莫特治疗婴幼儿血管瘤[J].中华整形外科杂志,2011,27(6):411–414.
- [38] 金云波,林晓曦,叶肖肖,等.普萘洛尔作为严重婴幼儿血管瘤一线治疗的前瞻性研究[J].中华整形外科杂志,2011,27(3):170–173.
- [39] 金云波,常雷,邹运,等.普萘洛尔治疗腮腺区巨大婴幼儿血管瘤远期疗效研究[J].组织工程与重建外科杂志,2015,11(4):246–247.
- [40] Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution [J]. *J Pediatr*,1996,128(3):329–335.
- [41] Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, et al. Noninvoluting congenita hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. Plastic and reconstructive surgery [J]. 2001;107(7):1647–1654.
- [42] North PE, Waner M, James CA, et al. Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma [J]. *Arch Dermatol*,2001,137(12):1607–1620.
- [43] Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features [J]. *Pediatr Dev Pathol*,2003,6(6):495–510.
- [44] Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links [J]. *J Am Acad Dermatol*,2004,50(6): 875–882.
- [45] 华晨,金云波,陈辉,等.部分消退型先天性血管瘤的临床病理分析[J].组织工程与重建外科杂志,2016,12(4):227–231.
- [46] Hall CW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management [J]. *Br J Haematol*,2001,112(4):851–862.
- [47] Requena L, Kutzner H. Hemangioendothelioma [J]. *Sem Diagn Pathol*,2013,30(1):29–44.
- [48] Drolet BA, Trenor CR, Brandao LR, et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma [J]. *J Pediatr*,2013,163(1):285–291.
- [49] Tlougan BE, Lee MT, Drolet BA, et al. Medical management of tumors associated with kasabach-merritt phenomenon: an expert survey [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*,2013,35(8):618–622.
- [50] Jena M, Suma MN, Jeyachandran P. Spindle-cell hemangioma (spindle-cell hemangioendothelioma): A diagnosis on fine-needle aspiration cytology [J]. *Diagn Cytopathol*,2012,40(Suppl 2):E153–E155.
- [51] Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case [J]. *Am J Dis Child*,1940,59(5):1063–1070.
- [52] Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas [J]. *J Pediatr*, 1997,130(4):631–640.
- [53] Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, et al. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma [J]. *Plast Reconstr Surg*,1997,100(6):1377–1386.
- [54] Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ, et al. Kasabach-merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*,2002,24(6):459–462.
- [55] Enjolras O, Mulliken JB, Wassef M, et al. Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients [J]. *J Am Acad Dermatol*,2000,42(2 Pt 1):225–235.
- [56] Chu CY, Hsiao CH, Chiu HC. Transformation between Kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. *Dermatology*,2003, 206(4):334–337.
- [57] Le Huu AR, Jokinen CH, Rubin BP, et al. Expression of prox1, lymphatic endothelial nuclear transcription factor, in Kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma [J]. *Am J Surg Pathol*, 2010,34(11):1563–1573.
- [58] Abass K, Saad H, Kherala M, et al. Successful treatment of kasabach-merritt syndrome with vincristine and surgery: a case report and review of literature [J]. *Cases J*,2008,1(1):9.
- [59] Alvarez-Mendoza A, Lourdes TS, Ridmn-Sanz C, et al. Histopathology of vascular lesions found in Kasabach-Merritt syndrome: review based on 13 case [J]. *Pediatr Dev Pathol*,2000,3(6):556–560.
- [60] Schmid I, Klenk A K, Sparber-Sauer M, et al. Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options [J]. *World Journal of Pediatrics*,2018,14 (4):322–329.
- [61] Mahajan P, Margolin J, Iacobas I. Kasabach-Merritt phenomenon: classic presentation and management options [J]. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders*,2017,10:1179545X-1769984X.
- [62] Adams DM, Trenor CR, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies [J]. *Pediatrics*,2016,137(2): e20153257.
- [63] 汤宏峰,周媛媛,顾伟忠,等.卡波西形血管内皮瘤临床病理特征 [J].中华外科杂志,2004,42(18):1132–1135.
- [64] Denise A. A study to compare vincristine to sirolimus for treatment of high risk vascular tumors [J]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02110069>,2014.
- [65] O'Rafferty C, O'Regan GM, Irvine AD, et al. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon [J]. *Br J Haematol*,2015,171(1):38–51.
- [66] Lyons LL, North PE, Mac-Moune LF, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma [J]. *Am J Surg Pathol*,2004,28(5):559–568.
- [67] Rodriguez V, Lee A, Witman PM, et al. Kasabach-merritt phenomenon: case series and retrospective review of the mayo clinic experience [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*,2009,31(7):522–526.

- [68] Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals [J]. *J Pediatr*,2013,162 (1): 142-147.
- [69] Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood: an aggressive neoplasia associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis [J]. *Am J Surg Pathol*,1993,17(4):321-328.
- [70] Respondek-Libenska M, Janisk K, Jakubek A, et al. Prenatal diagnosis of fetal face in a case of Kasabach-Merritt syndrome [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2002,19(6):627-629.
- [71] Panow C, Berger C, Willi U, et al. MRI and CT of a haemangioma of the mandible in Kasabach-Merritt syndrome [J]. *Neuroradiology*, 2000,42(3):215-217.
- [72] 邵虹,朱铭,李玉华,等.儿童 Kasabach-Merritt 综合征的临床和 CT、MRI 表现[J].*中华放射学杂志*,2007,41(6):637-640.
- [73] Baselga E, Cordiseo MR, Garzon M, et al. Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: 8 case series [J]. *Br J Dermatol*,2008, 158(6):1363-1370.
- [74] George M, Singhal V, Sharma V, et al. Successful surgical excision of a complex vascular lesion in an infant with Kasabach-Merritt syndrome [J]. *Pediatr Dermatol*,2002,19(4):340-344.
- [75] Drolet BA, Scott LA, Esterly NB, et al. Early surgical intervention in a patient with Kasabach-Merritt phenomenon [J]. *J Pediatr*, 2001,138(5):756-758.
- [76] Jiang RS, Hu R. Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome arising from kaposiform hemangioendothelioma by systemic corticosteroid therapy and surgery [J]. *Int J Clin Oncol*, 2012,17(5):512-516.
- [77] Kim MG, Choi YS, Park SJ, et al. Kaposiform hemangioendothelioma of the breast in an adult female [J]. *Clin Breast Cancer*,2011, 11(2):135-137.
- [78] Shen W, Cui J, Chen J, et al. Kasabach-Merritt syndrome: case reports of successful treatment with partial tumor resection and vincristine chemotherapy [J]. *Ann Plast Surg*,2010,65(3):361-363.
- [79] Tan ST, Wallis RA, He Y, et al. Mast cells and hemangioma [J]. *Plast Reconstr Surg*,2004,113(3):999-1011.
- [80] Blei F, Karp N, Rofsky N, et al. Successful multimodal therapy for kaposiform hemangioendothelioma complicated by Kasabach-Merritt phenomenon: case report and review of the literature [J]. *Pediatr Hematol Oncol*,1998,15(4):295-305.
- [81] O'Regan GM, Irvine AD, Yao N, et al. Mediastinal and neck kaposiform hemangioendothelioma: report of three cases [J]. *Pediatr Dermatol*,2009,26(3):331-337.
- [82] Ryan C, Price V, John P, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a single centre experience [J]. *Eur J Haematol*,2010,84(2):97-104.
- [83] Garcia-Monaco R, Giachetti A, Peralta O, et al. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon: successful treatment with embolization and vincristine in two newborns [J]. *J Vasc Interv Radiol*,2012,23(3):417-422.
- [84] Zhou SY, Li HB, Mao YM, et al. Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome with transarterial embolization and corticosteroids [J]. *J Pediatr Surg*,2013,48(3):673-676.
- [85] Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy [J]. *Plast Reconstr Surg*,1967,39(1):76-83.
- [86] Gidding CE, Kellie SJ, Kamps WA, et al. Vincristine revisited [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,1999,29(3):267-287.
- [87] Lopez V, Marti N, Pereda C, et al. Successful management of Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon using vincristine and ticlopidine [J]. *Pediatr Dermatol*, 2009,26(3):365-366.
- [88] Freeman I, Ganesan K, Emmerson AJ. Kasabach-Merritt syndrome in a term neonate [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*,2012,97 (2):F139-F140.
- [89] Thomson K, Pinnock R, Teague L, et al. Vincristine for the treatment of Kasabach-Merritt syndrome: recent New Zealand case experience [J]. *N Z Med J*,2007,120(1249):U2418.
- [90] Taki M, Ohi C, Yamashita A, et al. Successful treatment with vincristine of an infant with intractable Kasabach-Merritt syndrome [J]. *Pediatr Int*,2006,48(1):82-84.
- [91] Hu B, Lachman R, Phillips J, et al. Kasabach-Merritt syndrome-associated kaposiform hemangioendothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*,1998,20(6):567-569.
- [92] Hermans DJ, van Beynum IM, van der Vijver RJ, et al. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: a new indication for propranolol treatment [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011,33(4):e171-e173.
- [93] Arunachalam P, Kumar VR, Swathi D. Kasabach-Merritt syndrome with large cutaneous vascular tumors [J]. *J Indian Assoc Pediatr Surg*,2012,17(1):33-36.
- [94] Iacobas I, Burrows PE, Adams DM, et al. Oral rapamycin in the treatment of patients with hamartoma syndromes and PTEN mutation [J]. *Pediatr Blood Cancer*,2011,57(2):321-323.
- [95] Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Safety and efficacy study of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies [J]. *Pediatrics*,2016,137(2):1-10.
- [96] Blatt J, Stavas J, Moats-Staats B, et al. Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus [J]. *Pediatr Blood Cancer*,2010,55(7):1396-1398.
- [97] Jahnle J, Lackner H, Reiterer F, et al. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon: from vincristine to sirolimus [J]. *Klin Padiatr*,2012,224(6):395-397.
- [98] Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children [J]. *Pediatr Blood Cancer*,2011,57(6):1018-1024.
- [99] Nozaki T, Nosaka S, Miyazaki O, et al. Syndromes associated with vascular tumors and malformations: a pictorial review [J]. *Radiographics*,2013,33(1):175-195.
- [100] Rodriguez-Laguna L, Ibanez K, Gordo G, et al. CLAPO syndrome: identification of somatic activating PIK3CA mutations and delineation of the natural history and phenotype [J]. *Genet Med*, 2018,20:882-889.
- [101] Hochman M, Adams DM, Reeves TD. Current Knowledge and management of vascular anomalies, II: malformations [J]. *Arch Facial Plast Surg*,2011,13(6):425-433.
- [102] 顾瑛,主编.临床诊疗指南(激光医学分册)[M].北京:人民卫生出版社,2010.
- [103] 顾瑛,主编.临床技术操作规范(激光医学分册)[M].北京:人民军医出版社,2011.
- [104] 顾瑛,主编.光动力疗法[M].北京:人民卫生出版社,2012.
- [105] Brightman LA, Geronemus RG, Reddy KK. Laser treatment of port-wine stains [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*,2015,8:27-33.
- [106] Klein A, Baumler W, Landthaler M, et al. Laser and IPL treatment of port-wine stains: therapy options, limitations, and practical aspects [J]. *Lasers Med Sci*,2011,26(6):845-859.
- [107] Eivazi B, Ardelean M, Baumler W, et al. Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*,2009,266(2):187-197.
- [108] Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and

- vascular malformations [J]. *Clin Plast Surg*,2005,32(1):99-116.
- [109] Duyka LJ, Fan CY, Coviello-Malle JM, et al. Progesterone receptor-identified in vascular malformations of the head and neck [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2009,141(4):491-495.
- [110] Lewin JS, Merkle EM, Ouerk JL, et al. Low-flow vascular malformations in the head and neck: safety and feasibility of MR imaging-guided percutaneous sclerotherapy—preliminary experience with 14 procedures in three patients [J]. *Radiology*,1999,211(2):566-570.
- [111] Li ZP. Therapeutic coagulation induced in cavernous hemangioma by use of percutaneous copper needles [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1992,89(4):613-622.
- [112] Uehara S, Osuga K, Yoneda A, et al. Intralesional sclerotherapy for subcutaneous venous malformations in children [J]. *Pediatr Surg Int*,2009,25(8):709-713.
- [113] 欧阳天祥,郭恩覃,邢新,等.海绵状血管瘤内压监测指导栓塞及硬化剂注射[J].*中华整形烧伤外科杂志*,1997,13(3):171-174.
- [114] Jin Y, Lin X, Li W, et al. Sclerotherapy after embolization of draining vein: a safe treatment method for venous malformations [J]. *J Vasc Surg*,2008,47(6):1292-1299.
- [115] Jin Y, Lin X, Chen H, et al. Craniofacial venous malformations: magnetic resonance imaging features that predict treatment outcome [J]. *J Oral Maxillofac Surg*,2009,67(11):2388-2396.
- [116] Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, et al. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management [J]. *Plast Reconstr Surg*,1998,102(3):643-654.
- [117] Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, et al. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment [J]. *Plast Reconstr Surg*,2010,125(4):1185-1194.
- [118] Jin Y, Lin X, Chen H, et al. Auricular Arteriovenous malformations: potential success of superselective ethanol embolotherapy [J]. *J Vasc Interv Radiol*,2009,20(6):736-743.
- [119] Greene AK, Orbach DB. Management of arteriovenous malformations [J]. *Clin Plast Surg*,2011,38(1):95-106.
- [120] Lee BB, Do YS, Yakes W, et al. Management of arteriovenous malformations: a multidisciplinary approach [J]. *J Vasc Surg*, 2004,39(3):590-600.
- [121] 金一波,林晓曦,胡晓洁,等.DSA下无水乙醇超选择性血管内治疗颅面部动静脉畸形[J].*中华整形外科杂志*,2009,25(6):406-411.
- [122] Giguère CM, Bauman NM, Sato Y, et al. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (picibanil) sclerotherapy; A prospective multi-institutional trial [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*,2002,128(10):1137-1144.
- [123] Kennedy TL, Whitaker M, Pellitteri P, et al. Cystic hygroma/lymphangioma: A rational approach to management [J]. *Laryngoscope*, 2001,111(11 Pt 1):1929-1937.
- [124] Ninh TN, Ninh TX. Cystic hygroma in children: A report of 126 cases [J]. *J Pediatr Surg*,1974,9(2):191-195.
- [125] Dadras SS, North PE, Bertocini J, et al. Infantile hemangiomas are arrested in an early developmental vascular differentiation state [J]. *Mod Pathol*,2004,17(9):1068-1079.
- [126] Sabin FR. The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as a whole [J]. *Am J Anat*,1909,9:43-91.
- [127] Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, et al. Lymphatic malformations: current cell ular and clinical investigations [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2010,142(6):789-794.
- [128] Veikkola T, Jussila I, Mäkinen T, et al. Signalling via vascular endothelial growth factor receptor-3 is sufficient for lymphangiogenesis in transgenic mice [J]. *EMBJ*,2001,20(6):1223-1231.
- [129] Adams RH, Diella F, Hennig S, et al. The cytoplasmic domain of the ligand ephrin B2 is required for vascular morphogenesis but not cranial neural crest migration [J]. *Cell*,2001,104(1):57-69.
- [130] Partanen TA, Alitalo K, Miettinen M. Lack of lymphatic vascular specificity of vascular endothelial growth factor receptor 3 in 185 vascular tumors [J]. *Cancer*,1999,86(11):2406-2412.
- [131] Norgall S, Papoutsi M, Rossler J, et al. Elevated expression of VEGFR-3 in lymphatic endothelial cells from lymphangiomas [J]. *BMC Cancer*,2007,7:105.
- [132] Huang HY, Ho CC, Huang PH, et al. Co-expression of VEGF-C and its receptors, VEGFR-2 and VEGFR-3, in endothelial cells of lymphangioma. Implication in autocrine or paracrine regulation of lymphangioma [J]. *Lab Invest*,2001,81(12):1729-1734.
- [133] Al-Rawi MA, Jiang WU. Lymphangiogenesis and cancer metastasis [J]. *Front Biosci*,2011,16:723-739.
- [134] Wigle JT, Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system [J]. *Cell*,1999,98(6):769-778.
- [135] Cursiefen C, Chen L, Dana MR, et al. Corneal lymphangiogenesis: evidence, mechanism, and implications for corneal transplant immunology [J]. *Cornea*,2003,22(3):273-281.
- [136] Liersch R, Detmar M. Lymphangiogenesis in development and disease [J]. *Thromb Haemost*,2007,98(2):304-310.
- [137] Oliver G. Lymphatic vasculature development [J]. *Nat Rev Immunol*,2004,4(1):35-45.
- [138] Waner M, Suen JY. Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck [M]. New York: Wiley-Liss,1999:69-74.
- [139] Fuentes S, Delgado D, Marti E, et al. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 sclerotherapy. Our experience [J]. *Cir Pediatr*,2010,23(2):88-91.
- [140] Laranne J, Keski-Nisula L, Rautio R, et al. OK-432 (picibanil) therapy for lymphangiomas in children [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2002,259(5):274-278.
- [141] Mathur NN, Rana I, Bothra R, et al. Bleomycin sclerotherapy in congenital lymphatic and vascular malformations of head and neck [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*,2005,69(1):75-80.
- [142] Sung MW, Lee DW, Kim DY, et al. Sclerotherapy with picibanil (OK-432) for congenital lymphatic malformation in the head and neck [J]. *Laryngoscope*,2001,111(8):1430-1433.
- [143] Nehra D, Jacobson L, Barnes P, et al. Doxycycline sclerotherapy as primary treatment of head and neck lymphatic malformations in children [J]. *J Pediatr Surg*,2008,43(3):451-460.
- [144] Cordes BM, Seidel FU, Sulek M, et al. Doxycycline sclerotherapy as the primary treatment for head and neck lymphatic malformations [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2007,137(6):962-964.
- [145] Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, et al. Lymphatic malformations: review of current treatment [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*,2010,142(6):795-803.
- [146] Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, et al. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature [J]. *J Craniolac Surg*,2009,20(4):1159-1162.
- [147] Renton JP, Smith RJH. Current treatment paradigms in the management of lymphatic malformations [J]. *Laryngoscope*, 2011,121(1):56-59.
- [148] Smith MC, Zimmerman MB, Burke DK, et al. Efficacy and safety of OK-432 immunotherapy of lymphatic malformations [J]. *Laryngoscope*,2009,119(1):107-115.
- [149] Ogita S, Tsuto T, Tokiwa K, et al. Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children [J]. *Brit J Surg*,1987,74(8):690-691.
- [150] Giguère CM, Bauman NM, Smith RJ. New treatment options for

- lymphangioma in infants and children [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*,2002,111(12 Pt 1):1066-1075.
- [151] Emery PJ, Bailey CM, Evans JN. Cystic hygroma of the head and neck. A review of 37 cases [J]. *J Laryngol Otol*,1984,98(6):613-619.
- [152] Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas [J]. *Pediatrics*, 2010,126(2):e418-e426.
- [153] Metry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome [J]. *Pediatrics*,2009,124(5):1447-1456.
- [154] Hartemink DA, Chiu YE, Drolet BA, et al. PHACES syndrome: a review [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*,2009,73(2):181-187.
- [155] Gnarr M, Solman L, Harper JJ, et al. Propranolol and prednisolone combination for the treatment of segmental haemangioma in PHACES syndrome [J]. *Br J Dermatol*,2015,173(1):242-246.
- [156] Rootman J. *Diseases of the orbit* [M], 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2003.
- [157] Rootman J. Vascular malformations of the orbit: hemodynamic concepts [J]. *Orbit*,2003,22(2):103-120.
- [158] Brazzo B, Douglas R. Smith and Nesi's ophthalmic plastic and reconstructive surgery [M], 3rd Edition. Berlin:Springer,2012.
- [159] Hernandez JA, Chia A, Quah BL, et al. Periocular capillary hemangioma: management practices in recent years [J]. *Clin Ophthalmol*,2013,7:1227-1232.
- [160] Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy [J]. *N Engl J Med*, 2008,358(24):2649-2651.
- [161] Xu S, Jia R, Ge S, et al. Treatment of periorbital infantile haemangiomas: a systematic literature review on propranolol or steroids [J]. *J Paediatr Child Health*,2014,50(4):271-279.
- [162] Xu SQ, Jia RB, Zhang W, et al. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review [J]. *World J Pediatr*,2013,9(3):221-229.
- [163] 范先群,主编.眼整形外科学[M].北京:北京科学技术出版社, 2009.
- [164] 许诗琼,贾仁兵,范先群.婴幼儿眼部血管瘤治疗进展[J].*中华眼视光学与视觉科学杂志*,2013,15(10):637-640.
- [165] Harris GJ. Orbital vascular malformations: a consensus statement on terminology and its clinical implications [J]. *AM J Ophthalmol*, 1999,127(4):453-455.
- [166] Jia R, Xu S, Huang X, et al. Pingyangmycin as first-line treatment for low-flow orbital or periorbital venous malformations: evaluation of 33 consecutive patients [J]. *JAMA Ophthalmology*,2014,123(8): 942-948.
- [167] Eivazi B, Wiegand S, Negm H, et al. Orbital and periorbital vascular anomalies--an approach to diagnosis and therapeutic concepts [J]. *Acta Otolaryngol*,2010,130(8):942-951.

附录一:通用的血管瘤和脉管畸形治疗技术

1 血管瘤和脉管畸形相关的光电治疗技术

1.1 激光在血管瘤治疗中的应用

1.1.1 血管瘤的激光治疗

婴幼儿血管瘤常以综合治疗为主,常用的方法包括药物治疗、激光治疗和手术治疗等。激光治疗适用于浅表局限或散在的病变,综合治疗或自然消退后残余皮肤的血管瘤病灶,遗留的松弛和不平整的

皮肤。尽管婴幼儿血管瘤中多数为实体的增生内皮细胞,但激光治疗血管瘤可能的机制仍然是通过选择性光热作用。常用的有脉冲染料激光(Pulsed Dye Laser,PDL)、KTP激光、Nd:YAG激光和点阵激光等。各种激光治疗均有不同的适应证。

1.1.1.1 脉冲染料激光

波长为585~595 nm,脉宽为0.45~20 ms,光斑大小为3~12 mm,能量密度为6~15 J/cm²;主要适用于增生早期的小范围点片状病灶,可阻止瘤体进一步增殖扩大,对消退期残留的浅表病灶也能达到加速消退,并改善功能和外观的效果。由于脉冲染料激光治疗血管瘤的最大穿透深度为1.2 mm,对深部或较厚的血管瘤需配合药物注射或其他穿透较深的激光进行治疗。治疗即刻病灶呈现紫癜反应,7~10 d可结痂脱落,病灶将明显变薄,浅表病灶经数次治疗后可彻底消除,治疗次数因血管瘤厚度而异。

1.1.1.2 Nd:YAG激光

系波长为1064 nm的红外激光,有连续和脉冲两种输出方式,其原理是通过非选择性光热作用导致病灶萎缩。但是,周围正常组织将不可避免地因热损伤而出现相应的皮肤损伤。

①连续Nd:YAG激光:连续Nd:YAG激光对黏膜血管瘤效果理想,可一次性消除瘤体且瘢痕不明显。连续Nd:YAG激光的穿透深度可达4~6 mm,对皮肤上较厚的瘤体可以较快去除,但治疗极易出现瘢痕,因此不推荐用于治疗皮肤上血管瘤。治疗后至少2周以上痂皮开始脱落,治疗间隔需8周以上。

②长脉冲Nd:YAG激光:长脉冲Nd:YAG激光较连续Nd:YAG激光在疗效及安全性上有很大改善,其脉宽参数在0.25~300 ms范围内可调,并有单脉冲、双脉冲和三脉冲形式,激光能量为10~600 J/cm²,带有喷雾动态冷却系统,避免了连续激光的非特异性热损伤,同时其穿透深度比脉冲染料激光更深。

1.1.1.3 点阵激光(Fractional Laser)

对于血管瘤自然消退后永久性的纤维脂肪残留,以及皮肤萎缩、粗糙、无弹性等改变,可用CO₂激光和Er:YAG等剥脱性点阵激光进行治疗,达到增加皮肤平整度和表面重建等效果,且副作用小,恢复时间短。

1.1.2 激光治疗的并发症

①红肿:激光治疗后即刻会出现红肿反应,通常24 h内逐渐消退。如持续不退且逐渐加重,并出现水泡,则有感染可能,可服用消炎消肿药。痒感,小儿

常去搔抓,造成日后出现瘢痕。

②水泡:是热损伤的表现,通常治疗后24 h内出现,及时将浆液性渗出引流,表皮勿损伤,愈合后可不留痕迹。但如果浆液性渗出变成脓性则为感染征兆,留下瘢痕的可能性很大。

③感染:常发生在易污染,及不易暴露且潮湿的部位,如腹股沟、会阴等,表现为治疗区分泌物多,难于结痂愈合,或结厚痂,痂下有分泌物。处理以局部清洁换药为主,可口服抗生素,愈合后常遗留瘢痕及色素异常。

④瘢痕:通常为热损伤过重所致。脉冲染料激光相对KTP激光及YAG激光热损伤小,瘢痕发生率低。如治疗能量过大,术中术后未使用冷却,则易发生水泡而出现凹陷性瘢痕,感染导致的增生性瘢痕较为少见。连续YAG激光治疗皮肤血管瘤后极易出现瘢痕,故除口腔、眼睑、阴道、宫颈等黏膜处血管瘤外的部位应慎用。

⑤色素改变:多为暂时性色素沉着,数月内可消退,色素减退少见,且出现时间较晚,处理也较困难。

⑥皮肤质地异常:过度治疗会出现表皮的纤维化,改变皮肤质地。进入消退期的血管瘤可选择观察,或仅采用小剂量治疗促进消退。

1.2 激光在脉管畸形治疗中的应用

1.2.1 毛细血管畸形

临床上常用于治疗葡萄酒色斑的激光有脉冲染料激光、KTP激光、长脉冲Nd:YAG激光和强脉冲光。

1.2.1.1 脉冲染料激光

包括Vbeam Perfecta和Cynergy等,波长585 nm或595 nm。治疗参数根据患者的皮肤类型、病变程度、部位、面积大小进行选择。通常深色皮肤、浅红色病灶、位于皮肤较薄或易出现瘢痕处(眼周、口周、鼻背、前胸、外阴)及婴幼儿的葡萄酒色斑,选用较低能量密度;对于紫色或增生或扩张病灶选用较高能量密度。双波长激光建议用于增厚的扩张病灶,而平坦病灶主张单用染料激光进行治疗。

1.2.1.2 肽氧磷酸钾激光(KTP)

波长532 nm(绿光),脉宽可调。治疗剂量的选择仍遵循不同肤色、不同部位、不同程度的个体化原则。脉宽的选择原则:较粗血管选择长脉宽,细小血管选用短脉宽。对扩张畸形严重的病变,如紫型、增厚型葡萄酒色斑选用7 ms、10 ms脉宽,而儿童浅红型葡萄酒色斑则选择2 ms、5 ms,并选用低能量密度,以免治疗后出现瘢痕。

1.2.1.3 强脉冲光

可发出波长500~1200 nm的复合光谱的脉冲强光,治疗葡萄酒色斑通常选用515 nm、560 nm、590 nm滤光片,治疗终点为组织开始呈现浅灰色或暗红色。

1.2.2 静脉畸形的激光治疗

微创血管内治疗已取代手术治疗而成为首选方法,主要采取局部经皮瘤内注入血管硬化剂类药物,如无水乙醇、博来霉素、聚桂醇等。因此,激光治疗仅适用于皮肤黏膜上的浅表静脉畸形,可分别使用长脉宽或连续Nd:YAG激光进行治疗。

1.2.3 获得性血管病变

因后天因素导致的血管异常性病变,称为获得性血管病变,详述如下。

1.2.3.1 匍行性血管瘤

匍行性血管瘤是一种在扩张的毛细血管内伴有内皮细胞增生的血管性疾病。其典型病损为直径1 mm左右的鲜红到紫色的血管瘤样小点或小丘疹,稍隆起于皮肤表面,压之褪色,群集发生,匍行发展。全身除掌、跖、黏膜外的任何部位均可发生,下肢最多见。采用脉冲染料激光治疗,585 nm或者595 nm波长,通常治疗2~3次后病变可消退。

1.2.3.2 血管角皮瘤

血管角皮瘤是一种以真皮浅层毛细血管扩张和表皮角化过度为特征的皮肤血管性疾病,分为肢端型、阴囊型、丘疹型、限界型和弥漫型,以肢端型和阴囊型最为常见。治疗采用脉冲染料激光,585 nm或595 nm波长,脉宽0.5~2 ms,能量5.5~7.5 J/cm²;也可采用双波长激光,通常治疗2~3次后病变可部分消退。

1.2.3.3 疣状静脉畸形

疣状静脉畸形伴有表皮疣状角化过度,该病在出生后或婴幼儿期发现,初为蓝红色结节,边缘清楚;随年龄增长瘤体逐渐扩大,表面凹凸不平,后渐变为蓝黑色并角化过度呈不规则疣状。好发于下肢和足部。病理表现为真皮内扩张的血管窦,表皮角化过度,继发棘层肥厚和乳头瘤样增生。治疗选择超脉冲CO₂激光汽化,瘤体较大者可用连续Nd:YAG激光从根部切除,如采用双波长长脉冲激光亦需早期多次治疗。

1.2.3.4 老年性血管瘤

老年性血管瘤(Senile Angioma or Senile Hemangioma)又称De Morgan斑,主要发生于成人躯干

部,为多发性鲜红色的小血管瘤。其皮损表现为直径1~5 mm的丘疹,鲜红或櫻桃色,逐渐增大,呈半球状,稍高出皮面,大小不一,质软,数目不定,压之可褪色,有时可见瘤体周围有缺血晕。本病亦可发生于青少年,随年龄增长而逐渐增多,主要发生于躯干和四肢近端,偶发于头皮和面部以及四肢远端,但不累及手足。可用585 nm、595 nm、532 nm激光及长脉冲Nd:YAG进行治疗。

1.2.3.5 化脓性肉芽肿

毛细血管扩张性肉芽肿(Granuloma Telangiectaticum),又称化脓性肉芽肿(Granuloma Pyogenicum)。本病是血管增生类疾病,多在皮肤穿通外伤后,新生成的血管形成息肉状病灶。可发生于任何年龄,常发生于身体易受伤部位,好发于头面部、手足等处,无明显症状,瘤体反复出血。治疗可用注射联合激光治疗,通常采用CO₂、连续Nd:YAG激光和脉冲染料激光。可单用一种激光也可3种联合使用,术中出血少,治疗彻底,瘢痕不明显。

1.2.3.6 血管痣

为局限性毛细血管扩张,表现为点状或小圆球状红色新生物,突出于皮肤表面,有的周围有放射状扩张的毛细血管,形如蜘蛛,故名蜘蛛痣。血管痣常见于儿童,蜘蛛痣可于妊娠或患慢性肝病时增多,其发生原因与雌激素增多有关。用脉冲染料激光治疗为佳,对于较大的血管痣,中心血管部分可用Nd:YAG激光进行治疗。

1.2.3.7 毛细血管扩张

毛细血管扩张(Telangiectasis)可作为一些疾病的主要症状,也可继发于部分皮肤病及全身性疾病,亦可由物理、地理因素造成,部分健康人也会无任何诱因地出现面部毛细血管扩张。表现和诱因:①部分皮肤病可出现毛细血管扩张症状,如酒渣鼻、慢性盘状红斑狼疮、着色性干皮病、放射性皮炎、硬皮病、皮肤异色症、毛细血管扩张性环状紫癜和雷诺氏病等,都可有明显的毛细血管扩张症;②毛细血管扩张的全身性疾病,如肝脏疾病、内分泌疾病(甲亢及卵巢、脑垂体疾患)、结缔组织病(如系统性红斑狼疮、皮炎、全身性硬皮病)、部分心脏病和铅中毒等,都可有毛细血管扩张表现;③物理因素,如长期日光照射、X线照射等,都能引起皮肤毛细血管扩张;④地理因素,如高原地区引起的高原红;⑤药物因素,如激素性皮炎等;⑥特发性毛细血管扩张(Idiopathic telangiectasis)。本病除治疗原发病外,可用585 nm、532 nm

激光及强脉冲光进行治疗

1.2.3.8 静脉湖

静脉湖可发生于任何年龄,但好发于中老年人暴露部位的皮肤和黏膜,如头、颈、耳、口唇等,呈深蓝色至黑色丘疹。病理表现为扩张的静脉,真皮浅层可见高度扩张的血管腔隙,其中充满红细胞,管壁由单层内皮细胞和薄层纤维组织构成。可采用长脉宽Nd:YAG激光治疗,以去除静脉病灶。

1.3 光动力治疗(Photodynamic therapy, PDT)

又称血管靶向光动力疗法(Vascular-target photodynamic therapy, V-PDT)。该方法是利用特定波长的激光,激发富集于畸形毛细血管中的光敏剂而产生的单线态氧等活性物质,后者进一步选择性地破坏畸形毛细血管而达到治疗目的。V-PDT是继选择性光热作用治疗之后的另一靶向性强、疗效好、安全性佳的治疗新技术。需根据患者个体和病情,制定个性化方案,主要参数包括光敏药物与剂量,光源与激光治疗参数,以及治疗区规划等。

①光敏药物:目前最常用的是海姆泊芬,该药治疗前无需皮试,药量为5 mg/Kg(±5%),成人稀释至50 mL,儿童(体重<20 Kg,)建议稀释至20 mL,静脉推注(推注速度:成人150 mL/h,儿童60 mL/h),一般给药后10 min开始照光,20 min内给药结束。

②治疗光源:首选连续激光,如532 nm半导体激光或全固态激光等,该波长虽然不是该光敏剂的最强激发波长,但兼顾了有较强的光动力激发效应和较深的组织穿透深度;还可用高频脉冲激光(准连续激光);亦可选用630 nm半导体激光。但后者因穿透深度更深,存在破坏真皮深层正常血管网的风险。非激光光源有发光二极管(LED)和强光(IPL)等,LED波长选择532 nm,可作为光动力学治疗的光源,但需设定特定的光照距离,以保证光源的稳定性,使用时需检测照射区的光强及均匀性。无论何种光源,都要求光斑大、边界清、光强分布均匀(光强差≤10%)。

③照光剂量:功率密度即照射强度一般为80~100 mW/cm²,照光时间为20~25 min,能量密度一般为105~120 J/cm²。应根据鲜红斑痣的分型适当调整光照参数。对于不同年龄段的患者也要微调光照参数,<14岁患者功率密度一般采用80~85 mW/cm²,能量密度为96~105 J/cm²。对于照光后10~15 min,治疗区疼痛不明显的患者,可按5~10 mW/cm²,5~10 J/cm²适当上调光照参数。对特殊部位,如鼻翼、

鼻唇沟、唇角、耳郭等,需在照射半程后提前局部贴敷并缩短照射时间。整个光照过程中,需对治疗局部进行皮温测定,建议控制在39℃以内。

④从注射光敏剂开始,全身皮肤需要避免阳光及强光直射2~4周。

⑤重复治疗间隔期为2~3个月。

⑥治疗反应:治疗中可出现疼痛、烧灼感和瘙痒感;治疗后发生肿胀、紫癜,部分患者出现结痂,极少部分出现水泡,一般1~2周自行恢复。

⑦不良反应:可自行恢复的色素沉着(30%左右)、极少的萎缩性瘢痕(0.9%)。

2 超声在浅表血管瘤和脉管畸形病变诊断和治疗中的应用

血管瘤和脉管畸形是浅表软组织常见病变。超声检查方便、无辐射,组织分辨率高,可显示病变内部血供特点,且具有实时监测等优势,在浅表血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗中具有重要作用。

2.1 超声对浅表血管瘤和脉管畸形的诊断

血管瘤及脉管畸形是临床上常见的疾患,两者在发病机理、治疗方式及预后等方面均有所不同,明确诊断及鉴别诊断具有重要临床意义。部分仅累及皮肤浅层或皮下脂肪层的病变,通过体格检查基本可以明确诊断;位置深在或较大的病变常会侵及深部肌肉等多层组织结构,临床检查难以全面了解病变情况。彩色多普勒超声不仅可以详细显示病变的层次、深度、范围以及与周围组织的关系,还能判断病变内血流灌注程度及血流动力学类型,对病变类型做出初步诊断及鉴别诊断。为了更好地显示浅表的血管瘤及脉管畸形,选用的超声探头常为高频线阵探头(如7~12 MHz);对于病变范围较大或位置深在时可结合低频凸阵探头(如3~5 MHz)检查;当病变复杂时需要结合CTA、MRI或DSA检查。血管瘤是血管内皮细胞异常增殖所致,而血管畸形表现为血管结构异常。典型的血管瘤表现为血流丰富的实性团块,血管畸形则表现为迂曲、扩张的无回声管腔或管腔与软组织相间的回声。婴幼儿血管瘤超声表现为边界清晰的实性团块,部分因侵袭性生长而边界欠清,内部因血管与间质成分比例不同而表现为低回声、高回声或等回声,罕见钙化,血供丰富,动静脉均可探及。先天性血管瘤常为单发,好发于头部、四肢近关节处,部分可见钙化,结合病史及典型临床表现不难鉴别诊断。需要指出的是,超声诊断血管瘤

具有一定的局限性,当病史不明确或进展较快时,可行超声引导下穿刺活检。血管畸形的超声特点常表现为迂曲、扩张的管腔或穿行于软组织内的密集管腔样结构。静脉畸形超声表现为管腔内血流充盈差,流速慢,探头挤压或低头试验后可见丰富血流信号,可测及静脉频谱,部分管腔内可见静脉石强回声。当管腔内有血栓形成或流速太慢时一般显示无血流信号,此时需与大囊型淋巴管畸形相鉴别,后者表现为无回声囊腔,内可见分隔,合并出血时可能出现密集光点,探头加压可使囊腔变形但不会使之压闭,囊腔内无血流信号,部分囊壁可见高阻的血流信号。动静脉畸形及动静脉瘘超声可见簇状管腔结构,病变可累及多层软组织以及邻近的骨质,管腔内动脉血流为主。无需加压,管腔内即可见丰富的血流信号,不同病变、不同部位流速差异较大,典型表现为高速低阻。

2.2 超声在血管瘤和血管畸形治疗中的作用

血管瘤和血管畸形的治疗方法较多,病灶内药物注射简单、直接有效且并发症少。但药物注射往往凭借经验进行盲穿,对于位置较深、体积较大、血流丰富的病灶,注射部位或剂量难以准确控制,易出现残存复发,也易出现并发症。应用超声实时监测,不仅可追踪注射部位,还可及时发现残留小病灶,有助于提高治疗效果,减少并发症。

2.2.1 超声实时引导治疗的优点

应用超声监测治疗有助于估算注射药物的剂量,量化治疗标准和效果。超声实时引导药物注射部位精准,可使药物在病灶内保持较高浓度,以达到更好的治疗效果,也避免了严重并发症的发生或病灶残留。对于位置较深或部位特殊的病变,超声引导下局部注射还能够选择最佳注射部位,有效避开重要血管、神经、肌腱等,减少并发症的发生。

2.2.2 超声引导下药物注射治疗

超声引导治疗前,可利用超声评估病变大小及层次,估算注射范围及药物注射剂量;术中,超声可用于设计进针路径及注射针数,病变范围大时选择多点注射,保证药物均匀地分散于病灶,避免重复操作,以减少周边正常组织的损伤。

3 脉管畸形的介入栓塞治疗

介入栓塞治疗是一种血管内治疗方法,是指在医学影像设备引导下,结合临床治疗学原理,通过导管等器材注入栓塞剂或其他药物对病变进行治疗的

一系列技术,包括血管或非血管二种途径将药物或装置送入到病灶血管腔内部,以达到治疗目的。目前,介入栓塞已成为脉管畸形必不可少的治疗方法。

3.1 常用介入栓塞药物及选择

临床使用的栓塞剂种类繁多,分为固体及液体栓塞剂。固体类的有PVA颗粒、明胶海绵、弹簧圈等;液体类的有Onyx、二氰基丙烯酸正丁脂(N-butyl-2-cyanoacrylate, NBCA)、无水乙醇等。选择栓塞剂需考虑的因素:①病灶部位及血管分布区域;②血管畸形的类型、流量特点;③超选择注射栓塞剂的可行性;④治疗目的以及预期栓塞的持久性。

3.2 介入栓塞治疗在高流量脉管畸形(动静脉畸形)中的应用

无论在原发病变,还是动静脉畸形相关并发症(如出血、溃疡等)的治疗领域,介入治疗的地位日益日趋重要。治疗前应通过常规病情评估和影像学检查制定合理的治疗方案。MRI可显示病灶累及范围、解剖层次,以及与周围结构的关系。CT有助于显示骨内病灶。DSA造影是最重要的术前检查项目,不仅能直接显示病灶瘘口分布及引流情况、血流动力学特点,为制定治疗方案提供依据,更是疗效评价的通用指标。动静脉畸形的介入栓塞治疗目的包括①完全治愈动静脉畸形;②栓塞缩小病灶,减少盗血现象,治疗及改善并发症(如经久不愈的溃疡等);③配合手术治疗的术前介入栓塞可减少病灶血流,以利于手术切除;④改善局部异常的血流动力学,阻止静脉动脉化进程,控制病情。

单纯将病灶供血动脉栓塞,不仅无法消除病灶,反而会加速血流动力学紊乱而导致疾病加速进展。因此,除非是遇到难以控制的大出血等紧急情况,一般不主张单纯栓塞供血动脉。目前,动静脉畸形介入栓塞治疗的核心是使栓塞剂直接作用于病灶瘘口或尽量接近瘘口。栓塞治疗成功的关键在于输送器的准确放置位和栓塞材料的选择。输送器的准确置位是指将预备注入栓塞材料的输送器头置于病灶异常血管团的瘘口核心区域或尽量接近此区域,造影仅有血管团瘘口核心区域和回流静脉显示,而供血动脉不显示。一般可通过动脉途径、经静脉逆行途径及经皮穿刺到达输送器理想位置。经动脉途径治疗效率高,但有动脉返流风险;经静脉途径较为安全,一般需联合其他辅助技术控制流量以提高效率。颅外动静脉畸形病灶多累及皮肤软组织,直接经皮穿刺是简单和高效的治疗途径,但需对病灶血管构筑、血

流动力学、解剖特点充分掌握,才可能精确穿刺到理想的治疗位置。

动静脉畸形常用的栓塞材料有PVA颗粒、弹簧圈等固体材料和Onyx、二氰基丙烯酸正丁酯(N-butyl-2-cyanoacrylate, NBCA)、无水乙醇等液体栓塞剂。宜根据病变的范围、栓塞目的、回流静脉出现的早晚以及侧支循环情况,选择相应的栓塞材料。PVA是固体颗粒栓塞材料,使用前需先把PVA和造影剂混合,然后把混悬液抽进注射器内立即进行栓塞治疗。注射时,应在实时透视下进行。PVA栓塞后的病理改变有血管壁原发性炎性反应。PVA属于中期栓塞材料,但经病理证实,其颗粒周围可发生再通;临床结果也表明PVA栓塞无法治愈动静脉畸形,后期再通是大概率事件。单独用弹簧圈栓塞也无法根治动静脉畸形,弹簧圈通常辅助其他液体栓塞剂联合使用,一般用来栓塞病灶的回流静脉,其主要作用是降低流速,提高治疗效率。

目前,动静脉畸形的介入栓塞治疗以液体栓塞剂为主,液体栓塞剂主要包括组织胶NBCA、Onyx和无水乙醇。组织胶NBCA和Onyx的栓塞效果较PVA长久,曾被认为是动静脉畸形的永久栓塞剂,但长期临床随访显示,NBCA和Onyx栓塞后,还会发生新生血管的形成和血管再通,表现为栓塞治疗后病变复发。同时,NBCA和Onyx的栓塞不能解决动静脉畸形所致的占位效应,无法改善病变所致的外观畸形。

无水乙醇作为液体栓塞剂治疗动静脉畸形,使治愈这类最困难的脉管畸形成为可能,是动静脉畸形治疗史上的一个飞跃。无水乙醇流动性好,可浸润到毛细血管水平,是目前唯一能达到动静脉畸形根治效果的栓塞剂。无水乙醇不同于以往任何栓塞硬化剂,由于其脱水和剥蚀作用,使接触的血红蛋白变性,并直接破坏动静脉畸形复发根源的血管内皮细胞,从而治愈动静脉畸形。使用无水乙醇作为栓塞剂,即使是弥散复杂的病变,亦可达到完全治愈的目的,或至少可以减小病变体积,改善患者的临床症状,避免出现急性出血和心衰等严重后果。无水乙醇栓塞治疗动静脉畸形的关键,是将乙醇通过导管或直接穿刺的方法,注入到病变异常血管团内,而非其供血动脉或引流静脉。治疗的目标是通过一次或分次治疗,全部或部分消除病灶,直至取得令人满意的临床效果。无水乙醇注射时常引起患者剧烈疼痛和肺动脉压升高等一系列病理生理变化,故需在全麻状态下进行。无水乙醇的注射量以病灶范围、血管构

筑及血流动力学特征而定。注射无水乙醇前应先试验性注射造影剂造影,根据造影剂通过病灶畸形血管团及瘘口的情况,了解病灶的血管构筑和血流动力学特点,并以此为依据决定无水乙醇的注射量及注射时的压力和速率。对于伴有明显扩张回流静脉的动静脉畸形,可使用弹簧圈堵塞回流静脉端,以有效地降低病灶的血液流速,使乙醇与内皮细胞接触时间延长,更好地发挥无水乙醇的治疗效率,同时亦可减少无水乙醇用量,提高治疗安全性。

无水乙醇用于动静脉畸形的栓塞治疗已初步取得了令人满意的临床效果,但作为最具挑战性的栓塞剂,其带来的并发症必须引起足够的重视。与其他栓塞剂一样,无水乙醇可因动脉返流或危险吻合造成误栓。由于无水乙醇对血管内皮细胞的永久性破坏作用,及其可渗透入终末毛细血管网的特点,无水乙醇误栓正常血管可造成更广泛和严重的组织坏死。此外,无水乙醇介入栓塞治疗还存在发生心肺衰竭等严重并发症的可能。高效率的同时伴随着高风险,因此严格的术前造影评估、患者选择,以及严密的术中监测、术后管理缺一不可。鉴于介入栓塞治疗的高技术要求和高风险性,此类治疗需要在专业的脉管性疾病诊疗中心开展,任何不谨慎的操作及不合理的栓塞剂运用,都将造成不可挽回的灾难性后果。

3.3 介入硬化治疗在低流量脉管畸形(静脉畸形、淋巴管畸形)中的应用

低流量脉管畸形包括静脉畸形和淋巴管畸形。静脉畸形是最常见的先天性脉管畸形,主要采用经皮穿刺静脉造影的方式显示病变及其血流构筑,通过静脉造影观察病变的形态、静脉回流的速度、静脉回流的区域、不同区域的病变是否相通。静脉畸形按回流静脉的情况可分为4型:Ⅰ型为孤立型,无明显回流静脉;Ⅱ型为回流静脉系正常静脉;Ⅲ型回流静脉发育正常;Ⅳ型为静脉扩张型。淋巴管畸形分为微囊型及巨囊型,是少见的低流量脉管畸形。

以往对静脉畸形、淋巴管畸形的治疗大多提倡手术切除,但对于弥散型或范围巨大者,由于功能和解剖的限制,手术效果不佳,并会导致大出血、神经损伤、畸形加重和病变复发等并发症。低流量脉管畸形介入治疗的硬化剂主要包括平阳霉素、鱼肝油酸钠、聚桂醇和无水乙醇等。大型静脉畸形介入硬化治疗前应行病变的瘤腔造影,以了解畸形静脉的回流状态。低回流者一般可选用博来霉素和聚桂醇,高回流者则需选择无水乙醇。因为博来霉素等弱效硬化

剂进入管腔后立即流走,药物在血管腔内发挥作用的时间有限。而无水乙醇进入管腔后,对血管内皮细胞等结构发挥强烈的破坏作用,从而达到治疗目的。博来霉素、平阳霉素以及聚桂醇均是较温和、组织反应轻微的硬化剂,适于回流较慢或分布浅表的静脉畸形的治疗,可用于眼睑周围、鼻尖等特殊部位的静脉畸形的硬化治疗。注射硬化剂前,须开放静脉通道,以防药物过敏等意外发生。

在经皮穿刺数字减影血管造影监视下,无水乙醇介入硬化治疗静脉畸形和淋巴管是目前较高效的治疗方法。造影下治疗可明确显示病灶范围、形态、流量、引流情况,减少并发症风险。大面积、深在脉管畸形以及不合作患儿的介入硬化过程在全麻下进行,病变较小或合作的脉管畸形患者可局麻下进行。由于治疗后肿胀严重,所以对累及舌根、咽、喉部位的病变,注射时建议行预防性气管切开或带管观察到安全时拔管。脉管畸形介入硬化治疗的后期,病变囊腔变小,穿刺变得困难,此时可在超声引导下进行硬化剂的注射治疗。

MRI可在随访时进行疗效评估。无水乙醇介入硬化治疗脉管畸形疗效肯定,需结合具体病情多次、分阶段治疗,需结合动态的静脉造影于DSA监视下进行,特殊解剖部位尚需结合博来霉素硬化治疗。对于经硬化治疗病变得完全控制后,外观仍遗留有明显畸形的患者,可行整形手术治疗,以提高患者的生活质量。无水乙醇不仅对脉管畸形产生治疗作用,而且在治疗脉管畸形的同时,能使病灶缩小或消失而改善外观。

总之,介入栓塞血管内治疗高流量及低流量脉管畸形的临床运用日益广泛,相应的栓塞剂及治疗方法不断改进。介入栓塞治疗有手术治疗无法企及的优点和疗效,特别是无水乙醇介入治疗的疗效及复发率已优于手术治疗。然而,由于介入治疗特有的高风险及有限适应证,不适于在经验不足、病例稀少的中心过快推广。对于疑难、复杂的脉管畸形,仍需采用综合治疗方案。根据病情、解剖、血流动力学特点,在介入和手术的合理组合及取舍下,才能达到治疗效益合理化和最大化。

4 无水乙醇在血管畸形治疗中的应用

无水乙醇侵蚀性强,可使血红蛋白变性、血管内皮细胞脱水、原生质沉淀、血管壁内皮细胞层剥脱、血管壁内弹性膜层节段性损坏,这些过程联合在一

起,可迅速引起病灶的组织坏死和血栓形成。这种侵蚀作用是无水乙醇治疗血管畸形的机制。对于正常组织如神经、肌肉或结缔组织,要注意避免无水乙醇进入其供血动脉而导致正常组织坏死。因此,无水乙醇治疗血管畸形必须由经验丰富的专科医师操作,不恰当地应用无水乙醇,或使用经验不足,可能导致严重的并发症或高并发症率,甚至灾难性的后果。

4.1 安全应用无水乙醇的要点

①超选择抵达血管畸形病灶;②避免误栓正常血管;③无水乙醇用量每次不超过 0.4 mL/Kg (成人);④良好的术中监测;⑤及时的术后护理,包括恰当用药,以减少不良反应引起的后遗症;⑥密切随访疗效,并合理制定后续治疗计划。

4.2 无水乙醇在静脉畸形治疗中的应用

静脉畸形病灶在核磁共振 T2 像显影明确。根据核磁共振图像,经皮穿刺造影,能较好地显示病灶的血流动力学特征。

经皮穿刺直达病灶是最好的治疗方式。术中需仔细评估病灶的体积和回流静脉情况。反复评估充满病灶所需的造影剂体积和避免无水乙醇流入正常血管所需的压力。只要术中评估充分,操作得当,术后并发症通常很少。大多数静脉畸形患者经无水乙醇治疗可治愈或病灶明显缩小/消失。判断注射点不在动脉内,是安全治疗的核心,如果不能经过 DSA 造影确认,或经穿刺方法,比如双针法或多针法等确认在静脉血窦内,则应慎重注射,当然,这个原则同样适用于泡沫硬化剂及其他硬化剂。

4.3 无水乙醇在动静脉畸形中的应用

动静脉畸形(Arteriovenous malformations, AVM)缺乏正常的毛细血管床,病灶的特殊结构导致血流动力学异常,引起一系列效应,包括①供血动脉扩张、迂曲、增厚,血流量增加;②末梢动脉血流经血压较低的瘘口分流盗血;③末梢动脉压降低,引起末梢组织缺血;④外周静脉压升高,加重外周动脉缺血、疼痛、溃疡、肿胀和坏疽;⑤长期心排量升高,发展为心力衰竭。大多数患者会因病情发展而不得不进行治疗。

无水乙醇介入栓塞治疗 AVM 效果显著,不仅完全不同于其他固态或液态栓塞剂作为术前辅助治疗的作用,而且正在替代很多既往只有根治性手术才能达到的几乎痊愈的结果,因此正在改变传统的动静脉畸形的治疗模式。只要可以超选择到达病灶瘘口,无论临床分期如何,均可治疗。另外,无水乙醇

治疗引发的并发症问题也引起了广泛关注。误栓或返流可能引起周围正常组织和器官坏死、神经损伤(如面瘫)、重要器官功能丧失(如失明),甚至心肺衰竭而导致死亡。无水乙醇治疗要求导管或注射针必须超选择抵达病灶,防止误栓或过度返流。对病灶血流动力学状态的充分评估和精准的操作是保证治疗安全有效的前提,必须由经验丰富的专科医师实施或指导,尽可能避免严重并发症的发生。

5 泡沫硬化治疗

泡沫硬化治疗是目前治疗静脉畸形最常用的方法,主要使用的泡沫硬化剂为聚多卡醇(Polidocanol, POL)或聚氧乙烯月桂醇醚,国内的应用历史已有十余年,是目前应用最为广泛的栓塞硬化剂,常用浓度为 0.5%、1%和 3%。泡沫硬化剂可破坏血管内皮细胞膜的脂质双分子层,使细胞损伤裂解,血管内膜剥离及内膜下胶原纤维暴露,血小板聚集,凝血系统激活,形成血栓栓塞血管,并机化纤维化,使血管闭塞,病灶萎缩消退。泡沫硬化剂相较于传统液体硬化剂,优势在于:气体能排挤置换血液,使药物与血管内皮细胞更充分、更长时间的接触,从而增强疗效。

5.1 适应证

首选应用于局限型、血窦丰富的静脉畸形,也可用于广泛、弥散型静脉畸形。

5.2 泡沫硬化剂常规制备方法

器材:5 mL 带橡皮塞注射器 2 副和三通管。泡沫制备:以其中一注射器抽取液体药物 1.0 mL,另一注射器抽取空气或 CO₂ 气体 3 mL 或 4 mL,即液气比例为 1:3 或 1:4。两注射器以三通管相接,反复对冲 20~30 次,形成均匀细腻的白色泡沫。制备后需即刻使用,久置后需重新对冲制备。

5.3 静脉畸形泡沫硬化治疗要点

①以带软连接管(有效防止针尖移位)的 22~25 G 头皮针多点穿刺,针距 1~2 cm(依治疗区域大小),见通畅静脉回血后,缓慢均匀推注泡沫,避免强力高压推注。②推荐浓度选择为 1%或 3%,单次泡沫用量建议少于 10 mL。如经审慎评估风险与疗效,用量也可超过 10 mL。③推荐在 DSA 或 B 超引导下治疗。④同一部位治疗间隔以 4~6 周为宜。⑤首选以治疗前后的磁共振上病灶体积变化进行疗效评价。

5.4 不良反应

神经系统:视力障碍、癫痫、脑血管症状及偏头痛等。血管:动脉痉挛、深静脉血栓、肺动脉栓塞及血

栓性静脉炎,误入动脉致其供血的组织或器官坏死。气道:肿胀致气道梗阻、窒息。皮肤:淤斑、色素沉着、过敏性休克、注射区组织坏死及感觉异常等。其他:剧痛、剧烈呛咳、心肌梗死和死亡。

5.5 其他注意事项

①麻醉:推荐幼儿或儿童全麻治疗,较大儿童或成人可局麻或基础麻醉下治疗。②在动脉内应用泡沫硬化剂或误入动脉,可能造成广泛组织或器官坏死的严重后果,尤其是治疗四肢静脉畸形时。③泡沫硬化剂的其他应用领域还包括:婴幼儿血管瘤、淋巴管畸形、血管性肉芽肿、皮肤囊肿等,上述治疗的安全性和有效性尚缺乏足够的临床证据,需谨慎探索。

6 外用药物在浅表性婴幼儿血管瘤中使用

6.1 β 受体阻滞剂类

包括普萘洛尔软膏、噻吗洛尔乳膏、噻吗洛尔滴眼液、卡替洛尔滴眼液等。药物浓度方面,普萘洛尔(乳膏或凝胶)浓度为1%、3%,常用量为1%;噻吗洛尔、卡替洛尔(膏、凝胶或液)浓度为0.10%、0.25%、0.5%,常用0.5%。用法及疗程:外涂于瘤体表面,每天2~5次,持续用药12~24周或至瘤体颜色完全消退,通常用药第2~3个月时疗效最为明显。除个别报道有变态反应性接触性皮炎外,还可能有发红、蜕皮等局部不良反应。

6.2 5%咪喹莫特

患儿睡前薄层均匀外涂于瘤体表面,轻轻按摩,涂药后6~10h后以清水或中性肥皂清洗瘤体表面,每周3~5次(隔日外涂或连续外涂5d停用2d),疗程4~32周。常见皮肤反应:红斑、表皮剥落、结痂等,发生不良反应时需及时停药,等待皮肤恢复后方可继续用药。由于该药物容易引起皮肤强烈的免疫反应,导致后期皮肤质地改变甚至瘢痕形成,并发症较多,故建议慎用,包括有外用 β 受体阻滞剂禁忌证的患儿。

7 雷帕霉素在脉管疾病治疗中的应用

雷帕霉素是吸水链霉菌产生的一种大环内酯类抗生素。早期研究发现,雷帕霉素具有免疫抑制作用,首先被用于肾脏移植患者术后的免疫治疗;进一步研究发现,雷帕霉素有抗冠状动脉再狭窄的作用,又被用于药物洗脱支架。其后的研究发现,雷帕霉素具有抑制细胞增殖和中断细胞周期进程的作用,而被逐渐应用于肿瘤治疗,其衍生物坦西莫司和依维莫司已被批准用于治疗肾细胞癌。雷帕霉素的主要

靶向蛋白为哺乳动物雷帕霉素靶分子(Mammalian target of rapamycin, mTOR)属于磷酸肌醇3激酶(PI3K)相关激酶家族下游的信号转导因子,在细胞增殖生长、血管发生中起着重要作用,越来越多研究发现,雷帕霉素能有效治疗脉管异常疾病。

7.1 雷帕霉素的作用机制

mTOR有两种不同的复合物,分别是mTORC1和mTORC2。mTORC1主要调节蛋白质合成和细胞周期进程,经过上游信号通路活化的mTORC1磷酸化并活化核糖体蛋白S6和翻译抑制因子4E-BP1,后者形成eIF4E复合物,与S6一起参与翻译、编码细胞周期调节蛋白,通过mRNA编码蛋白的选择性翻译,来促进细胞增殖及促使血管形成。雷帕霉素主要通过mTOR复合物结合,阻断级联反应的进行,从而抑制细胞增殖与血管发生。近年来,越来越多的研究发现,雷帕霉素在治疗脉管异常疾病时有着较好的效果。

7.2 雷帕霉素在脉管肿瘤治疗中的应用

雷帕霉素在多种脉管源性肿瘤显示出较好的缓解率。但因疾病发病率较低,目前多为个案报道。在目前临床应用中,雷帕霉素在治疗卡波西样血管内皮瘤、卡波西样淋巴管瘤病(Kaposiform lymphangiomatosis, KLA)、淋巴管肌瘤病(Lymphangiomyomatosis, LAM)等脉管源性肿瘤中显示出较好疗效。雷帕霉素最早2011年即有报道在治疗伴有血小板减少(Kasabach-Merritt Phenomenon, KMP)的难治性卡波西样血管内皮瘤(Kaposiform Hemangioendothelioma, KHE)具有较好的治疗效果。后续又有多篇报道证实,该药在KHE治疗中的显著疗效,包括血小板提升、瘤体明显缩小,疼痛或伴随的功能障碍减轻或消失等。对于KLA及LAM的治疗,雷帕霉素同样显示出了一定的治疗效果,包括肿块的缩小,肺不张、胸膜融合等症状消失肺及肺功能的改善。

7.3 雷帕霉素在低流量脉管畸形治疗中的应用

脉管畸形包括来源于毛细血管、静脉、动脉、淋巴管的畸形,导致脉管结构异常,临床上用介入、手术等方式进行治疗。然而,可通过手术治愈的患者数量有限。普萘洛尔、皮质类固醇等已广泛应用在血管瘤的治疗中,但仍无法用于脉管畸形的治疗中。雷帕霉素有抗血管形成和抗增殖的作用,研究显示雷帕霉素用于脉管畸形的治疗具有较好的疗效。

应用脉冲染料激光治疗葡萄酒色斑时,同时外用雷帕霉素可增加PDL治疗PWS的疗效,可能是

通过抑制激光治疗后葡萄酒色斑病灶内的血管新生而达到疗效的。

对于其他低流量脉管畸形,包括静脉畸形、淋巴管畸形及复杂脉管畸形治疗等,均可应用雷帕霉素进行治疗。对于难治型 VM 患者,雷帕霉素的疗效主要体现在减少疼痛、病灶内出血、病灶大小、缓解功能障碍和改善外观,但是该药物用于治疗 VM 的停药时机的选择及停药后是否存在复发现象,仍待临床研究及长期随访以进一步确认。对于淋巴管畸形的治疗,雷帕霉素的优势主要在于不适用于硬化或手术切除的弥散性微囊型淋巴管畸形或无法手术的淋巴管畸形(如眶内淋巴管畸形),可通过该药物口服治疗来减少病灶体积,以谋求进一步的手术切除。

7.4 雷帕霉素在复杂脉管综合征治疗中的应用

雷帕霉素应用于复杂性脉管异常综合征的治疗也偶有报道,尤其对于前期常规一线治疗方式无效或复发的情况下,予以的尝试性治疗。目前已知有部分改善病情的复杂脉管性综合征包括但不限于 KT 综合征、蓝色橡胶水泡痣综合征(Blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS)、Maffucci 综合征及婴幼儿血管瘤相关的 PHACE 综合征等。因此,雷帕霉素在脉管性疾病的治疗适应证方面仍需进一步确认。

7.5 雷帕霉素相关副作用

已有的临床报道提示,雷帕霉素临床耐受性较好,副作用主要包括口腔粘膜炎、头痛、恶心、头晕、鼻出血、高血压和关节疼痛等,这些副作用与剂量相关,并且为可逆的,尚未发现雷帕霉素具有明显的肾毒性。实验室检查异常包括血小板减少,白细胞减少,血色素降低,高甘油三酯血症,高胆固醇血症,高血糖,肝酶升高,乳酸脱氢酶升高,低钾,低镁血症等。同时,与其他免疫抑制剂类似,雷帕霉素有增加感染的机会,并有导致感染死亡的病例报道,故在婴幼儿患者中应谨慎使用。

8 抗肿瘤药物注射治疗

用于血管瘤和脉管畸形的抗肿瘤药物包括平阳霉素(博来霉素)、长春新碱、干扰素等,这类药物在治疗婴幼儿血管瘤和血管畸形中仍具有重要作用。

8.1 博来霉素

8.1.1 作用机制

博来霉素为复合药,主要成分为 A2;平阳霉素则是国产的抗肿瘤抗生素,由我国自主研制并投入临床应用,单一组分为 A5。平阳霉素作用机制与博来霉素相似,其作用原理是药入瘤体后与细胞内 DNA

发生特异性结合,促使 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} ,产生游离基,再作用于 DNA,抑制细胞 DNA 的合成和切断 DNA 链,从而干扰细胞的分裂和增殖,影响癌细胞的代谢功能,促进癌细胞的变性、坏死。平阳霉素是细胞周期非特异性药物,对机体的免疫功能影响较少,对造血功能无明显影响。应用抗癌药物治疗血管瘤,对血管内皮细胞有抑制作用,可静注、肌注、瘤内注射和动脉内注射,不良反应小。其导致血管腔闭锁的机制是损伤血管内皮细胞及管壁,诱导血管平滑肌细胞和内皮细胞增生,使管壁增厚,管腔狭窄,最终闭锁。

8.1.2 适应证

近年来,大量临床研究表明,博来霉素(平阳霉素)注射治疗血管瘤和脉管畸形具有良好的效果,包括①各期婴幼儿血管瘤;②静脉畸形;③淋巴管畸形(微囊型和巨囊型);④部分早期或残留的动静脉畸形;⑤肝脏血管瘤。

8.1.3 治疗方法

博来霉素治疗婴幼儿血管瘤常用浓度为 1.5 mg/mL(博来霉素 15 mg+10 mL 生理盐水,也可再加 1 mL 地塞米松),博来霉素剂量为 1 mg/Kg,通常每次最大剂量不超过 15 mg;平阳霉素治疗婴幼儿血管瘤的常用浓度为 1 mg/mL(平阳霉素 8 mg+2%利多卡因 1~2 mL+5~6 mL 生理盐水,也可再加 1 mL 地塞米松),平阳霉素剂量为 1 mg/cm²,每次用药量一般不超过 4 mg,病变范围大时 1 个月(视肿胀消退程度)后可重复注射,注射次数应尽量少,平阳霉素注射总量一般不超过 20 mg,博来霉素注射累积总量不超过 150 mg。病变得控制并逐渐消退即可,切勿追求血管瘤短期内完全消失。治疗血管瘤时,可从瘤体周边进针,向瘤内注射药液至瘤体表面肿胀,稍变白为度。位于眼睑、唇红及会阴等处的表浅病变,每次注射药量应较其他部位相应减少,否则易出现溃疡坏死。面积较大或多发者,可采取分次注药治疗,一般先外周后中央,以防止治疗期间病变向周围进一步扩展。

对于静脉畸形及巨囊型淋巴管畸形,平阳霉素注射浓度为 2 mg/mL(平阳霉素 8 mg+2 mL 生理盐水+2%利多卡因 1~2 mL+1 mL 地塞米松),博来霉素治疗方法同婴幼儿血管瘤治疗。静脉畸形应穿刺抽出回血,并确认不在动脉内后再注射;治疗次数和病灶体积相关。对于巨囊型淋巴管畸形,抽净囊液后保持针头原位再行注射;微囊型淋巴管畸形的药物浓度为 1.5 mg/mL 左右,如:平阳霉素 8 mg+2%利多

卡因 2 mL+2 mL 生理盐水+1 mL 地塞米松,每次用药量成人 8 mg,小儿一般不超过 4 mg。宜从病变最明显的部位进针,向病变内注射药液至病变体表面明显肿胀、表面泡点变苍白为止。间隔 1 个月后重复注射,3~5 次为一个疗程。

对于早期动静脉畸形或残余动静脉畸形病灶,博来霉素注射浓度为 1.5 mg/mL (博来霉素 15 mg+10 mL 生理盐水,可在注射区域给予局部麻醉)。治疗应在心电监护下进行,应注射在病灶区域的间质内,避免直接进入血管内参与体循环,增加肺损伤等并发症风险。注射推荐以 22 G 针头多点穿刺进行,每处注射以病灶稍变白或充分浸润为宜。每次注射剂量不超过 15 mg 或 1 mg/Kg,每月注射 1 次,6 次为一疗程。疗程前后均应进行 DSA 造影,确定治疗效果;并在疗程前后行血常规、肝肾功能、胸片、肺功能检查,明确有无相关并发症。对于眼动脉供血或颅内沟通的病灶,注射应减少剂量,防止失明及脑血管受损等。

肝脏血管瘤是肝脏最常见的良性肿瘤,包括海绵状血管瘤(Cavernous hemangioma of liver, CHL)、硬化性血管瘤、血管内皮细胞瘤和毛细血管瘤等 4 种类型,以 CHL 居多。经导管肝动脉栓塞介入治疗已成为治疗 CHL 的主要微创疗法之一。以改良 Seldinger 技术经股动脉穿刺成功后,以 5FRH 导管先行腹腔动脉-肝总动脉造影。以高压注射器经导管注射对比剂(注射速率 10 mL/sec,总量 15 mL),明确 CHL 部位、大小、数目和供血动脉后,将导管超选择性插入供血动脉,按病灶大小及血供情况,先缓慢灌注平阳霉素碘化油乳剂,即:平阳霉素 8~32 mg,溶于 5~10 mL 非离子型对比剂(欧乃派克 300 g/L),加入 10~20 mL 碘油中,配成乳剂。如发现 CHL 仅部分染色或为肝内广泛多发,则依次行肠系膜上动脉、膈下动脉造影,当发现存在变异供血时,则分别行相应供血血管超选择插管栓塞治疗。必要时选用同轴微导管,栓塞后重复造影证实栓塞成功。对于直径大于 15 cm 的 CHL,行分次栓塞治疗,减轻栓塞反应。

8.1.4 不良反应及防治

博来霉素(平阳霉素)注射治疗不良反应较小,常见的不良反应有发热、局部软组织肿胀、消化道反应、局部破溃坏死等,而过敏性休克、脱发、皮肤反应及白细胞降低等相对少见。过敏性休克可在治疗多次后才发生,长期使用平阳霉素的最令人担心是其肺毒性。肺毒性的发生与剂量大小密切相关。据博来霉

素经静脉化疗的文献报道,经静脉使用博来霉素累积剂量<450 mg 时,肺毒性发生率为 3%~5%;>450 mg 时,肺毒性发生率明显升高。累积剂量>160 mg 时即有引起肺纤维化的风险。因此,一般用于治疗血管瘤和脉管畸形的总剂量建议不超过 100 mg。

平阳霉素(博来霉素)过度注射可导致注射组织发育不良和缺损,治疗早期并无表现,但后期可能严重影响外观,需引起重视。使用平阳霉素(博来霉素)偶可引起过敏反应,多发生在多次注射后。过敏反应发病急,症状严重,如准备不足,抢救不及时,可导致患者死亡,必须引起高度重视。因此,建议在心电监护下进行,并事先准备好地塞米松及肾上腺素等急救药品或设备,或将地塞米松与平阳霉素(博来霉素)一起注射。注射药物前,开放静脉通路,以方便过敏性休克发生时进行抢救。一旦发生过敏性休克应立即停药,协助患者平卧、吸氧,并立即皮下注射 0.1% 盐酸肾上腺素 0.5~1.0 mL(小儿酌减);症状如不缓解,应立即静脉注射肾上腺素、地塞米松,直至脱离危险;发生心跳骤停应立即进行复苏抢救。

8.2 长春新碱

8.2.1 作用机制

长春新碱是夹竹桃科植物长春花中提取的生物碱,通过抑制微管蛋白的聚合而干扰有丝分裂纺锤体微管形成,从而使有丝分裂停止于中期,诱导细胞凋亡。长春新碱也能抑制内皮细胞增殖、促进血管内皮细胞凋亡。另外,长春新碱还是一种广泛用于淋巴增殖性疾病的化疗药物。

8.2.2 适应证

① β 受体阻滞剂或皮质类固醇治疗失败;②雷帕霉素使用禁忌;③长期全身使用皮质类固醇禁忌;④出现皮质类固醇并发症;⑤家长拒绝使用皮质类固醇及雷帕霉素的。

8.2.3 治疗方法

常用治疗方案是体重<10 Kg 的儿童 0.05 mg/Kg,体重>10 Kg 的儿童 1.0 mg/m²,然后逐渐增至 2 mg/m²。有证据表明,频繁低剂量给药时,该药物具有抗血管生成作用。该方案应持续 4~6 周,以后剂量间隔时间可延长至每 2~3 周 1 次,每月 1 次,直至肿瘤消退。起效时间一般为 2~4 周;平均治疗时间为 6 个月,有效率超过 80%。长春新碱常联合口服强的松龙,用法是长春新碱 0.05 mg/Kg,每周静脉推注 1 次,强的松龙 2 mg/kg·d。血小板上升到 100 × 10⁹/L 以上且稳定后,糖皮质激素经 1 个月断续减停,长春新

碱则继续使用 2~4 周。

8.2.4 不良反应及防治

①神经系统毒性:为剂量限制性毒性。以周围神经病变多见,如深反射消失、感觉异常、肌无力,也可见喉神经麻痹、腓神经麻痹、肠麻痹、暂时性尿潴留等,严重者出现大、小便失禁。中枢神经受累可致癫痫发作及一过性失明。用药过量会导致组织严重损伤,应严格按体表面积计算用量,每次限制在 2 mg/m² 以下。2 岁以下儿童的周围神经髓鞘形成尚不健全,应慎用。②消化道反应:恶心、呕吐、腹痛、便秘,严重时出现肠麻痹,这与药物影响自主神经系统有关。用药前给予轻泻剂及足量饮水有助于减轻此症。③骨髓抑制:较轻,剂量较大或用药时间长的患者可出现白细胞和血小板下降。④局部刺激性强,注射时应避免药液外漏,药物漏出血管外可使局部组织坏死。一旦漏出或可疑外漏,应立即停止输液,并抽吸出残留在针头、输液管中的药物或是疑有外渗的药物;8.4% 碳酸氢钠 5 mL 或透明质酸酶 1~6 mL 每隔数小时在外渗部位皮下多处注射,并给予热敷。⑤罕见的不良反应有 ADH 分泌异常所致的严重低钠血症。

8.3 干扰素

8.3.1 作用机制

干扰素 (IFN) 是通过重组 DNA 技术开发出的抗病毒制剂,IFN α -2a 引起卡波西肉瘤消退是一项意外发现。实验显示,IFN 在体外抑制毛细血管内皮细胞移动,在小鼠体内具有抗血管生成作用。IFN- α 诱导培养的人皮肤微血管内皮细胞凋亡,呈剂量依赖性。在培养的肿瘤细胞系中,IFN- α 和 β 下调 bFGF 的基因表达和蛋白合成;其机制独立于抗增殖作用。另外,IFN- α 抗血管生成活性需每天使用合适的生物剂量,而不是最大耐受剂量。

8.3.2 适应证

①皮质类固醇或长春新碱治疗失败;②长期全身使用皮质类固醇禁忌;③出现皮质类固醇并发症;④家长拒绝使用皮质类固醇。

目前虽无证据表明 IFN 与皮质类固醇有协同作用,但两者亦不能同时按治疗剂量使用。皮质类固醇与 IFN 毒性可能重叠。因此,如果皮质类固醇对瘤体无效,换用 IFN 后,皮质类固醇应当迅速减量,并在数周内停药。

8.3.3 治疗方法

IFN 经验用药量为 200 万~300 万 U/m²,皮下注射,每天 1 次。推荐初始剂量为 100 万 U/m²,逐渐增

加至常用剂量。与皮质类固醇效果相比较,IFN 的起效通常缓慢。随着患儿体重增加,IFN 绝对剂量应上调,尤其在出现反弹生长迹象时。通常 IFN 不需增加,因其随着婴儿生长而自然降低。治疗一般需要 6~12 个月,IFN 治疗血管瘤的成功率在 80% 以上,即使对皮质类固醇无效的肿瘤,也有明显效果。

8.3.4 不良反应及防治

IFN 使用 1~2 周时,常引起低热。注射前 1~2 h 用对乙酰氨基酚进行预处理,一般可改善这种发热反应。IFN 可引起可逆毒性,例如肝脏转氨酶升高、暂时性中性粒细胞减少和贫血等。轻度中性粒细胞减少或肝转氨酶升高不必中断用药,随着治疗继续通常会恢复。接受 IFN 治疗的婴儿,其生长发育和体重增加不受影响。IFN 最严重的毒性是痉挛性双瘫,发生率约 5%,精细运动和步态异常发生率 26%。与婴儿后期开始治疗者相比,出现这些体征的儿童,给予 IFN 时的年龄较小,出现神经后遗症的平均时间是开始治疗后 4.8 个月。

目前,IFN 被考虑为危害或危及生命的血管瘤的三线替代方案,只作为 1 岁以下患儿的最后治疗手段。这些重症病例需检测尿液 bFGF。如果尿液 bFGF 升高,IFN 是特异性拮抗剂;如果尿液 bFGF 正常,则选择长春新碱。给予 IFN 治疗的婴幼儿,必须由小儿神经科医师密切随访监测。如出现长束征,应停止使用 IFN。如果肿瘤引起的危及生命的情况持续存在,应降低剂量。通常,在结束 IFN 治疗的几周内,步态和精细运动异常会逐渐改善和消失。

附录二:国内少数单位开展的其他特殊治疗技术

本指南前面所描述的是国际上较为广泛使用并得到共识的推荐治疗方法或技术。但国内仍有一些既往使用过的治疗方法,或对其他领域治疗方法的扩大应用,这些方法目前仍在一些医疗机构开展,且形成一定的经验和治疗特色。但这些治疗方法大多存在效率或并发症控制方面的不足,在使用或掌握不当的情况下,可能造成严重的皮肤瘢痕、色素改变、远期复发、非特异性的深部组织损伤、注射后局部组织凹陷或发育障碍、重要血管结扎等。这些方法目前在临床的应用已日趋减少,或仍可能有待进一步改进,但很难形成共识或作为推荐的治疗方法。选择其中的几种技术介绍如下,仅供了解和参考。

1 电化学治疗

电化学疗法是上世纪 80 年代兴起的一种治疗

恶性肿瘤的微创疗法,上世纪90年代起应用于血管畸形的治疗,对大面积血管畸形提供了一种创伤小、恢复快和临床疗效确切的治疗选择。通常体积较小的低流量血管畸形可选择硬化剂注射,而巨大的弥漫性病灶导致硬化剂治疗受限,且因病灶边界不清、浸润性生长侵及血管神经等重要结构,导致传统的外科手术创伤大、并发症多、风险高,病灶难以彻底清除,复发率极高。电化学治疗因此成为一种选择。

1.1 电化学治疗的基本原理

通过电化学治疗仪和特制电极针,将直流电导入病灶内并产生强烈的化学反应,阳电极区 pH 值下降到 1~2,呈强酸性;阴电极区 pH 值上升到 12~13,呈强碱性;这种强酸强碱性可破坏病变组织,产生凝血块和无菌性坏死,最后凝血块和坏死组织的机化使血腔实性变,导致病变体积的缩小和临床症状的改善。

1.2 电化学治疗的适应证

①手术切除难以施行的巨大弥漫性低流量血管畸形(静脉畸形或淋巴管畸形);②介入栓塞及腔内硬化治疗后的巨大高流量血管畸形(动、静脉畸形);③部分手术切除和不完全腔内介入的辅助治疗。

1.3 电化学治疗的方法

①术前行凝血功能,及心、肺、肝、肾功能等常规检查。根据病变部位选择椎管或全身麻醉。②根据 MRI 或超声检查确定的病变部位和范围,通常沿肿瘤的纵轴方向,在病变旁约 2 cm 的健康皮肤处,应用 18 G 套管针穿刺进入病变区域。拔除套管针的针芯,将特制的铂金电极针沿套管送进病变区域。电极针要贯穿整个病变区域,电极针之间的距离约 1 cm 左右。根据病变大小可将电极针排列成单层或多层。调整套管针的位置令电极针和病变充分接触并保护正常组织。③将电极针分别连接于电化学治疗仪的阴阳极后通电治疗。治疗电压 8~12 V,电流 100~180 mA,电量约 80~100 C/cm²。治疗中能触摸到瘤体组织由软变硬。④治疗完成后,先停机再拔除电极针和套管针,纱布压迫针眼止血,局部加压包扎。④治疗结束后可根据情况辅以硬化剂注射治疗。

1.4 电化学治疗的注意事项

①邻近重要血管神经的病变是电化学治疗的相对禁忌症,解剖不清楚或治疗电量过大可造成血管神经的损伤;②治疗参数需根据病变的血腔大小及部位而调整,不能一概而论;③电极针的位置、数量和绝缘套管的位置,均和疗效及可能的并发症有关;④高流量血管畸形的电化学治疗通常在腔内介入治疗 48 h 内完成;⑤电化学治疗后局部肿胀通常会持

续 3~7 d,之后逐渐自行缓解;⑥再次治疗通常需间隔 6 个月以上。

1.5 电化学治疗的疗效评价

电化学治疗后局部坏死物质和凝固血块的吸收机化需 3~6 个月,故常于治疗后 3~6 个月时进行疗效评定。通过临床症状的改善、影像学检查所见病变大小的改变,以及病变处外观改善来评价治疗效果。

2 高频电凝治疗

高频电凝治疗是通过连接高频电凝治疗仪的电极针穿刺至血管瘤及血管畸形病变内直接作用于病变中的畸形血管,导致血管壁结构破坏、无菌性炎症及腔内血栓形成、蛋白坏死凝固等病理变化,最终导致畸形血管的机化闭塞。体表浅层及粘膜部位的血管瘤及脉管畸形,特别是由细小血管或淋巴管组成的网状薄层病变,当局部硬化剂注射及腔内介入治疗均受限制时,可选择高频电凝治疗。

2.1 高频电凝治疗的适应证

①增生期、发展快的中高风险婴幼儿血管瘤,可配合普萘洛尔进行治疗;②不消退型及部分消退型先天性血管瘤;③部分肢端难以一次性手术切除的感染性肉芽肿;④体表浅层及粘膜(舌、口腔内)部位的薄层静脉畸形;⑤体表浅层及粘膜(舌、口腔内)部位的淋巴管畸形(微囊型);⑥体表浅层含有丰富微小动静脉交通的脉管畸形。

2.2 高频电凝的治疗方法

通过临床、超声和/或 MRI 可明确病变范围,需行常规的术前检查,可根据病变部位和范围选择麻醉方式。术区消毒后在病灶周边或表面刺入微电极针,间断开启电凝模式,每次通电 1~2 sec,电量输出多在 5~10 W。当微电极针周围组织硬化后,改变针头的深度和方向重复治疗,距离病变边缘约 3 mm 处停止放电,以避免损伤正常组织。多次进针的针距约 5 mm,重复上述治疗直至覆盖全部病变组织。

2.3 高频电凝治疗的注意事项

①病变表面有溃疡及感染时不宜进行治疗;②安装心脏起搏器的患者慎用该方法;③治疗后局部肿胀可延续 3~5 d,之后可逐渐缓解;④局部坏死组织的吸收需 3~6 个月,再次治疗通常间隔 3~6 个月。影像学示异常血管明显减少、外观改善时停止治疗。

3 射频与微波消融

3.1 射频与微波消融术原理

射频治疗是利用射频电流发生器连接的电极针

直接作用于肿瘤和/或畸形的血管,直接破坏病变组织,属微创疗法。工作中射频电流发生器连接的电极针产生的瞬间热力直接作用于肿瘤及/或畸形血管,导致病变组织内血管内皮破坏、蛋白坏死凝固并最终机化。该方法在成功应用于多种实体肿瘤及肝血管瘤后,开始进入脉管畸形的治疗选择中。微波消融是通过组织中电解质的磁滞作用产生热量来破坏靶组织。当电磁能(微波频率范围为300 MHz~300 GHz)作用于组织时,易磁化的分子(如水等)会顺应电磁场的方向排列,随着磁场方向的变化高频震荡,从而吸收能量使组织加热。

3.2 射频与微波消融术在脉管畸形领域的应用

主要应用于:①难治性复杂弥漫性脉管畸形的辅助治疗(作为腔内硬化栓塞治疗及外科手术切除的辅助治疗);②特殊部位低流量脉管畸形的辅助治疗(腔内硬化栓塞治疗及外科手术切除受限的和脊髓等重要结构存在丰富血管网交通的病变等)。

3.3 射频与微波消融术的治疗方法

治疗前可通过临床及影像学资料明确病变范围,并进行常规的术前检查,可根据病变部位和范围选择麻醉方式。治疗时,在超声或CT定位下将电极针穿刺至病变组织内,多点位治疗、分次施行,通常先深部后浅部治疗直至覆盖全部病变组织。根据病变性质,电极针尖端需与病变组织边缘保持一定距离,避免损伤临近组织和表面皮肤。治疗所需的工作功率和病变性质有关,通常低流量脉管畸形所需的治疗功率较低,可根据治疗部位的阻抗调整;高流量脉管畸形所需的治疗功率较高,应用阻抗调节,病变范围较大者可分次治疗。

3.4 射频与微波消融术的注意事项

①根据治疗功率大小,需准确定位穿刺,巨大或丰富动静脉交通的病变应分期治疗,电极针位置不佳或过度消融可造成临近血管神经及软组织损伤,导致严重出血或局部软组织坏死。②常见并发症包括术后发热、溃疡或组织坏死,以及一过性血红蛋白尿等,通常对症治疗即可。

4 尿素治疗

4.1 尿素治疗血管瘤与脉管畸形原理

尿素属于人体相容性物质,对人体无毒性及副作用,20%的尿素是一种临床应用的脱水剂,可静脉注射及局部注射。上世纪70年代开始尝试采用尿素用于血管瘤治疗,至今已有40余年历史。

尿素注射治疗血管瘤的机制:①尿素注射后,血

管瘤组织立即出现无菌性急性炎症改变,1~2周后炎症消退,新生的结缔组织取代血管瘤组织;②尿素能破坏细胞基质,是一种细胞毒剂,能抑制肿瘤细胞的生长增殖,并直接作用于肿瘤细胞器酶系统,如碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶,或与多核苷酸合成有关的核酸酶等影响多核苷酸代谢;③高浓度尿素能打开蛋白链,使氨基酸侧链及蛋白多肽主链结构变化,导致蛋白质变性溶解;④尿素的高渗透压可对肿瘤细胞起杀伤作用,除对细胞本身的作用外,尿素还可能对机体免疫系统起作用。

对于脉管畸形,高浓度尿素在病变组织内滞留时,使其蛋白代谢受阻,酶促反应紊乱,局部发生无菌性炎性变,细胞坏死。尿素可引起小动脉收缩及内皮细胞代谢异常,内膜增厚,病变区域内血管发生栓塞。高浓度尿素滞留于病变区域血管内时,使其内膜细胞发生脱水、坏死、血管内凝血。上述诸因素使病变区域内血管发生广泛栓塞,病变组织因缺血、缺氧、代谢障碍而发生退行性改变,进而被结缔组织取代,从而达到硬化、缩小脉管畸形病变组织的作用,使手术更易进行,减少术中出血,降低术后复发率。

4.2 尿素疗法的主要特点

尿素疗法属硬化剂疗法的一种,与其他治疗血管瘤、脉管畸形的硬化剂不同,尿素是人体正常代谢产物,人体的相容性物质,不需要肝脏代谢,原型通过肾脏排除,对人体无明显的毒、副作用,在体内无蓄积,其安全性也是该疗法最突出的优点之一。

因血液在血管瘤的血管内流速较正常组织的血管内明显减慢,故当注入尿素后,在病变内作用时间较长,对组织的影响亦大;而当尿素随血液流入正常组织内后,随血流速度的明显加快而迅速流逝并很快被稀释,因此对正常组织影响甚微。

4.3 尿素治疗血管瘤(含KMP)与脉管畸形的方法

将精制尿素配制成适当的溶液,通过4种具体方法加以应用。

4.3.1 单纯局部尿素注射

适应证:体表的婴幼儿血管瘤、化脓性肉芽肿、部分特殊部位的静脉畸形。操作方法:将40%尿素溶液直接一点或多点注射于瘤体中,注射剂量根据病变的面积大小、部位深浅、生长速度等情况酌情考虑,一般每次1~4 mL,每日1次,连续注射5~8 d(化脓性肉芽肿一般约3 d)为1个疗程。若瘤体仍有生长,可间隔1~3个月后再注射1个疗程。

4.3.2 选择性颈外动脉结扎置管、尿素介入治疗

适应证:适用于颌面部大面积重症血管瘤(包括

并发 KMP 的重症病变)及静脉畸形。但随着普萘洛尔及介入等治疗方法的应用与完善,目前主要应用于颌面部 KMP 的治疗。操作方法:①置管方法,患者平卧位,头偏向一侧(病变侧在上),于颈动脉三角区、下颌角下 2 cm 行横切口(长约 2 cm),沿胸锁乳突肌前沿解剖颈动脉三角,显露颈总动脉及颈内、外动脉,确认颈外动脉后近心端结扎,远心端置入硅胶管,引出体外,肝素帽密封。②药物灌注,术后每日通过置管注入 40%尿素溶液 3~8 mL,连续注射 2~4 周后拔除硅胶管。疗程主要根据病变的严重程度来决定,较轻者 2 周,重者可达 4 周。合并 KMP 患儿,同时通过置管每日注入甲基强的松龙 3~5 mg/Kg,待血小板计数恢复正常后,减半量继续注射 1 周,然后改为口服强的松片 5~10 mg/d,逐渐减量停用。该治疗方法对颌面部重症血管瘤(KMP)疗效确切,疗程短,副作用少,且能够达到较为理想的美容效果。

4.3.3 局部尿素注射+手术切除

适应证:适用于脉管畸形及并发 KMP 的躯体重症血管性肿瘤。如行单纯手术切除,术中边界不清,出血多,不易彻底切除,术后复发率高。先行局部尿素注射,可使病变组织硬化,显现较为清晰的边界,且术中出血少,降低了手术难度及风险,易彻底切除,术后复发率低。操作方法:术前 40%尿素溶液瘤体内多点分层注射,每日 1 次,注射量为 2~10 mL,连续注射 1 周左右,注射剂量及次数依据病变大小及具体病情而定,注射治疗后即行手术切除。

4.3.4 尿素联合普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤

适应证:适用于大面积发展迅速婴幼儿血管瘤,尤其是特殊部位(如颌面部、会阴部等)或合并溃烂等并发症的婴幼儿血管瘤;也适合于新生儿、早产儿、低体重儿,或其他身体原因导致暂时不适合口服普萘洛尔的空档期。先行局部尿素注射,使快速生长的血管瘤及时得到控制,待禁忌证解除后,即可口服普萘洛尔。操作方法:尿素局部注射方法同“单纯局部尿素注射”;联合口服普萘洛尔的用药前检查及方法同本指南中的相关章节基本一致,只是药物剂量为 1~2 mg/Kg·d,分 2 次服用,疗程 6~10 个月。血管瘤大部消退后停药;若有反弹者,局部给予尿素注射

1 个疗程以控制反弹。该方法可以增强疗效,减少药物剂量,缩短疗程,减少不良反应及停药后的反弹。

血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南(2019 版)编写说明

本版指南由中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组发起和组织撰写,包括学组委员(排名不分先后):王彪、马琳、郑家伟、董长宪、李锁兰、李京宏、李克雷、逯岩、郑胜武、苏振民、江成鸿、夏有辰、周启星、雷少榕、晏丹、罗春芬、张莉、杨力、崔杰、郭亮、沈卫民、胡晓洁、陈深、金云波、李嘉朋、申刚、王志国、吴为民、杨晓楠、袁志明、张文显、许学文、袁华、刘学键、齐鸿燕、陈辉;学组组长林晓曦,副组长欧阳天祥、霍然、李伟、袁斯明。袁斯明和学组秘书杨希负责指南的发起、组织;此外,国内血管瘤和脉管畸形领域多学科学者及其所带领的团队对指南撰写的专业化和先进性做出了贡献。

一、血管瘤和脉管畸形的分类(陈辉、邹运、林晓曦);二、血管瘤和脉管畸形的发病机制(郑家伟、余章、蔡韧);三、血管源性肿瘤的诊断和治疗:1. 婴幼儿血管瘤(马琳、霍然、常雷、仇雅璟、金云波);2. 先天性血管瘤的诊断治疗(华晨、林晓曦);3. 血管内皮瘤(杨希、林晓曦);4. Kasabach-Merritt 现象(欧阳天祥、应涵汝、徐苗);四、脉管畸形的诊断和治疗:1. 葡萄酒色斑(鲜红斑痣)(李勤、苑凯华、顾瑛、马刚、于文心、林晓曦);2. 静脉畸形(欧阳天祥、陈辉、胡丽);3. 动静脉畸形(金云波、华晨、邹运、林晓曦);4. 淋巴管畸形(欧阳天祥、沈卫民、杨希);五、血管瘤与脉管畸形相关综合征(马琳、仇雅璟);六、眶内血管瘤和脉管畸形的诊断和治疗(范先群、贾仁兵、胡晓洁);附录一、国际通用血管瘤和脉管畸形治疗技术:1. 血管瘤和脉管畸形相关的激光治疗技术(李勤、苑凯华、马刚、于文心);2. 超声引导在血管瘤和脉管畸形中的应用(夏有辰、胡丽、龚霞);3. 脉管畸形的介入栓塞治疗(范新东、金云波、华晨);4. 无水乙醇在血管瘤畸形治疗中的应用(金云波、林晓曦);5. 泡沫硬化治疗(周德凯、陈辉);6. 血管瘤外用药物治疗(霍然);7. 西罗莫司在血管瘤与脉管畸形中的应用(袁斯明、应涵汝);8. 抗肿瘤药物注射治疗(李克雷、秦中平、金云波、杨希、邹运);9. 光动力学治疗在脉管畸形中的应用(李伟、林晓曦);附录二、国内少数单位开展的其他特殊治疗技术:1. 电化学治疗(李京宏);2. 高频电凝治疗(李京宏、李锁兰);3. 射频消融与微波(李京宏、杨希);4. 尿素治疗(董长宪)。

袁斯明、杨希负责本指南稿件的组织、汇总,杨希、华晨负责指南的编辑、出版工作。通讯作者:林晓曦(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科, E-mail: linxiaoxi@126.com)。

(收稿日期:2019年8月10日;修回日期:2019年10月14日)