

## 经导管动脉栓塞联合普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤疗效观察

覃汉德<sup>1</sup>,余雷<sup>1</sup>,易小宇<sup>1</sup>,陈家诚<sup>2</sup>

1.广西壮族自治区人民医院普通介入科,广西 南宁 530021;

2.海南医学院附属海南医院肝胆胰外科,海南 海口 570311

**【摘要】目的** 观察采用经导管动脉栓塞(TASE)联合普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤患儿的临床疗效。**方法** 回顾性分析广西壮族自治区人民医院普通介入科2014年1月至2018年1月收治的30例婴幼儿血管瘤患儿的临床资料,15例按常规进行经导管动脉栓塞(TASE)治疗者作为对照组,15例按常规经导管动脉栓塞治疗且同时服用普萘洛尔(用法:3次/d,每次剂量0.5 mg/kg,疗程3~6个月)者作为观察组。治疗后随访3~6个月,随访期结束后比较两组患儿的治疗效果。**结果** 观察组患儿的治疗总有效率为60.00%,高于对照组的26.67%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 采用经导管动脉栓塞联合普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤患儿疗效显著,可在临床治疗中推广使用。

**【关键词】** 经导管动脉栓塞;普萘洛尔;婴幼儿血管瘤;介入栓塞;血管瘤

**【中图分类号】** R729 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)14-1847-03

**Therapeutic effect of transcatheter arterial embolization combined with propranolol on infantile hemangioma.**  
QIN Han-de<sup>1</sup>, YU Lei<sup>1</sup>, YI Xiao-yu<sup>1</sup>, CHEN Jia-cheng<sup>2</sup>. 1. Department of General Intervention, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, CHINA; 2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical University, Haikou 570311, Hainan, CHINA

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical efficacy of transcatheter arterial embolization (TASE) combined with propranolol in the treatment of infantile hemangiomas. **Methods** A retrospective analysis was performed on clinical data of 30 infants with hemangioma admitted to the Department of General Interventional at the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from January 2014 to January 2018. Fifteen patients who underwent conventional transcatheter arterial embolization (TASE) were used as control group, and 15 patients who underwent conventional TASE and received propranolol (Dosage: 0.5 mg/kg three times daily for 3 to 6 months) were used as observation group. The patients were followed up for 3 to 6 months after treatment, then the therapeutic effects were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was 60.00%, which was higher than 26.67% in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Transcatheter arterial embolization combined with propranolol is effective in the treatment of infantile hemangioma, which can be used in clinical treatment.

**【Key words】** Transcatheter arterial embolization; Propranolol; Infantile hemangioma; Interventional embolism; Hemangioma

婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)是婴幼儿期儿童常见多发病,发病率在新生儿中占2%~3%<sup>[1]</sup>。一般于出生后1~2周出现,分为增殖期、稳定期和消退期。患者出生后头3个月为快速增殖期,3~8个月为慢性增殖期,绝大部分婴幼儿血管瘤在1岁后逐渐消退,大部分消退期3~5岁,婴幼儿血管瘤自然消退率为90%以上。但部分病例于快速增殖期出现感染、溃疡、坏死、出血、继发畸形及功能障碍等严重后果<sup>[2]</sup>,同时很多情况下由于患儿家长无法正确辨别与胎记、痣等的区别,耽误治疗,导致患儿就医时病程已进入稳定期,增加治疗难度。DSA下经导管动脉栓塞治疗(TASE)是治疗婴幼儿血管瘤的主要方法之一,同时普萘洛尔在婴幼儿血管瘤中的应用亦成为一线治疗方案<sup>[3-4]</sup>。目前国内对于两者联合治疗婴幼儿血管瘤的报道不

多。我院对婴幼儿血管瘤患儿采用经导管动脉栓塞联合普萘洛尔治疗的方案,现将研究结果报道如下:

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2014年1月至2018年1月在广西壮族自治区人民医院普通介入科接受治疗的30例婴幼儿血管瘤患儿的临床资料,其中单侧腮部11例,单侧颌面部14例,肩背部2例,四肢3例。所有患儿均有部分瘤体处于稳定期,瘤体皮肤呈鲜红色、暗紫色,草莓样,大部分凸于皮肤表面,质软,局部皮温增高。超声检查提示瘤体内血供丰富,有动静脉频谱成分。以15例接受经导管动脉栓塞(TASE)治疗者作为对照组,15例接受经导管动脉栓塞治疗的同时服用普萘洛尔者作为观察组。对照组中男性9例,女性6例;年龄4个月~8岁,平均(3.6±1.1)岁;瘤体

基金项目:国家自然科学基金(编号:81660489)

通讯作者:余雷, E-mail: yl95417@163.com

4.2 cm×3.4 cm×2.7 cm~5.8 cm×5.5 cm×4.5 cm。观察组中男性8例,女性7例;年龄4个月~8岁,平均(3.8±1.0)岁;瘤体大小4.5 cm×3.3 cm×2.9 cm~6.3 cm×5.3 cm×4.3 cm。两组患儿的一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 治疗方法

1.2.1 栓塞剂的配置 所有患儿液体栓塞剂使用博来霉素超液化碘油乳剂(bleomycinlipiodol emulsion, BLE),由博来霉素(海正辉瑞制药有限公司)、超液化碘油(Laboratoire Guerbet, 法国)、地塞米松和碘佛醇注射液(江苏恒瑞医药有限公司)混合组成,博来霉素剂量为8~12 mg/m<sup>2</sup>体表面积,碘油0.8~2 mL,地塞米松5 mg,乳剂总液量3~5 mL<sup>[1]</sup>。根据数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)下病灶的供血动脉显影时间与回流静脉显影时间的的时间差选择聚乙烯醇颗粒(杭州艾力康医药科技有限公司)的颗粒直径,循环时间差>3 s选择350~560 μmPVA, 2~3 s选择560~710 μmPVA, <2 s以内提示微小动静脉瘘存在,不推荐应用BLE及PVA颗粒栓塞<sup>[5]</sup>。

1.2.2 对照组 该组患儿给予全身静脉复合麻醉,采用Seldinger技术法穿刺股动脉,置入4F小儿动脉导管鞘(日本Terumo),沿超滑泥鳅导丝经导管鞘引入4.0F造影导管(4F-cobra, 日本Terumo)至载瘤动脉主干,进行数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA),分析患处供血动脉及分支。采用2.7F微导管(progreat, 日本Terumo)超选择插管入病灶供血动脉,注入硬化剂博来霉素碘油乳剂,再用聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)颗粒栓塞供血动脉至残留主干并造影证实。

1.2.3 观察组 该组患儿经导管动脉栓塞术后服用普萘洛尔片(广州白云山光华制药股份有限公司, 10 mg/片, 批号:国药准字H44020393),剂量为3次/d,每次0.5 mg/kg。将药片溶入温开水,给予患儿口服,一般建议q8 h,术后口服3~6个月。

1.3 观察指标 所有患儿均定期随访3~6个月,随访时记录瘤体局部皮温、质地变化,有无破溃等并发症,行门诊超声了解瘤体缩小情况并详细记录。

1.4 疗效评价标准<sup>[5]</sup> ①完全缓解:瘤体缩小≥75%,外观明显缩小,表面颜色变暗,瘤体温度明显下降或正常,超声检查瘤体内血流信号明显减少或消失,随访3~6个月无复发。②部分缓解:瘤体缩小≥50%,表面皮肤变暗,B超检查提示血流较术前减少。③稳定:瘤体缩小≥25%。④进展:瘤体缩小<25%,外观变化不明显或仍有增大,颜色无明显变化或变鲜红。

1.5 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 手术情况 所有30例患儿均行TASE术1次,技术操作成功率为100%,无一病例出现瘤体表面皮肤坏死、肺栓塞或脑栓塞等并发症。

2.2 治疗效果 所有患儿随访3~6个月,随访结束后临床体检和超声检查结果显示3例(10.0%)达完全缓解,7例(23.3%)达部分缓解。观察组和对照组的总有效率(PR+CR)分别为60.00%和26.67%,观察组明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。治疗前婴幼儿血管瘤瘤体皮肤通常呈鲜红色或暗紫色,草莓样,局部皮温高,张力增高(图1)。两组患儿行经导管动脉栓塞术后瘤体均短时间内皮肤变暗,瘤体萎缩,局部张力下降(图2)。对照组2~3周后瘤体皮肤容易恢复鲜红色,呈现继续增长趋势,观察组则不易出现上述现象,瘤体持续呈现萎缩趋势。

表1 两组患儿的治疗效果比较(例)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率(%)
对照组	15	1	3	8	3	26.67
观察组	15	2	7	6	0	60.00
$\chi^2$ 值						22.620
$P$ 值						<0.05



图1 治疗前婴幼儿血管瘤瘤体皮肤通常呈鲜红色或暗紫色,草莓样,局部皮温高,张力增高



图2 经行经导管动脉栓塞后,瘤体张力下降,表面皮肤颜色变暗,呈现萎缩趋势

### 3 讨论

3.1 婴幼儿血管瘤的发生及分类 婴幼儿血管瘤是来源于血管内皮细胞的先天性良性肿瘤,一般于出生后1~2周出现,患儿出生后头3个月为快速增殖期,3~8个月为慢性增殖期,绝大部分婴幼儿血管瘤在1岁后进入缓慢消退期,婴幼儿血管瘤自然消退率达90%以上。目前婴幼儿血管瘤的发病机制仍不清楚,普遍认为,其发生可能与高龄产妇、多胎妊娠、前置胎盘或先兆子痫等有关,妊娠期间绒毛膜绒毛取样检查是导致血管瘤发生的较高风险因素之一<sup>[6]</sup>。当前按血管瘤的风险等级<sup>[2,6]</sup>主要分为高风险、中度风险及低风险级别。婴幼儿血管瘤大多无严重并发症,但部分患儿会发生出血、溃疡、视力损害、畸形、呼吸道堵塞、充血性心力衰竭,甚至死亡等危险。面部、眼周、口鼻周等重要器官可能因血管瘤的生长有导致毁容的风险,属于高风险级别,临床上常需积极干预及治疗。

3.2 普萘洛尔在婴幼儿血管瘤中的应用 自普萘洛尔被意外发现可用于治疗血管瘤后,诸多研究证实其在治疗IH方面的显著疗效<sup>[6-10]</sup>。吴书清等<sup>[9]</sup>对1162篇相关文献进行Meta分析,对治疗IH的一线药物糖皮质激素和普萘洛尔的疗效进行比较,其中,糖皮质激素的有效率为69%,普萘洛尔的有效率为97%,差异有统计学意义( $P=0.001$ )。目前,普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的作用机制尚未明确,推测其可能与下列机制有关:(1)普萘洛尔收缩早期婴幼儿血管瘤局部血管,缩小瘤体体积;(2)抑制中期婴幼儿血管瘤血管生成,阻滞IH生长;(3)诱导并加速末期婴幼儿血管瘤细胞凋亡,促进其消退。

3.3 婴幼儿血管瘤治疗时机及方法选择 婴幼儿血管瘤的治疗方式较多,如局部外敷 $\beta$ 受体阻滞剂、局部注射长效糖皮质激素或硬化剂如博来霉素等、脉冲染料激光治疗、口服激素及普萘洛尔、介入栓塞治疗及外科手术等<sup>[2,6]</sup>。治疗方法的选择,主要根据病灶的部位、血管瘤风险等级、临床医师的经验、技术水平及其所在医疗机构所拥有的相关设备设施等多重因素决定。汪松等<sup>[5]</sup>提出了“完美”治疗理念,即在血管瘤增殖期采用无创或微创方法抑制血管瘤生长,促使其退化,减少并发症发生,且不留任何痕迹,得到完美治愈,理念值得借鉴。张靖等<sup>[1]</sup>发现采用TASE治疗婴幼儿颌面部巨大血管瘤具有创伤小、安全性高、术后恢复快等显著疗效,可在较短的时间内控制血管瘤的发展,避免毁容性事件的发生和对儿童身心发育的影响。

3.4 介入栓塞联合普萘洛尔的疗效 本研究患儿术中使用的硬化剂由博来霉素、碘油、地塞米松和对比剂混合而成。多个研究证实<sup>[9]</sup>,硬化剂通过抑制畸形血管内皮细胞DNA合成,进而抑制瘤体内异常血管生长,促使局部炎性反应,使血管平滑肌细胞增生,引发局部纤维化。碘油是超液化栓塞剂,可栓塞至毛细血管水平,与博来霉素混合后可延长博来霉素对血

管内皮细胞的破坏作用,使硬化作用更为彻底、持久。地塞米松不仅能抑制内源性致热原释放,还有抗炎、抗过敏及减轻组织水肿的作用,极大地增加治疗的安全性<sup>[10-11]</sup>。本研究栓塞剂依据造影循环时间,选择合适的PVA颗粒进行栓塞,有助于栓塞至瘤体供血动脉主干水平,效果明显。鉴于两种治疗方式均能取得良好治疗效果,先通过经导管动脉栓塞治疗,使血管瘤体积缩小,然后在术后服用普萘洛尔能够显著提升和巩固疗效,并将普萘洛尔的使用时间控制在3~6个月,明显降低普萘洛尔长期使用诱发的不良反应发生。而且联合治疗扩大适应证,减少禁忌证和并发症,对于瘤体巨大的患儿也能取得显著疗效。本研究表明:观察组60.00%的总有效率明显高于对照组的26.67%, $P=0.05$ ,经导管动脉栓塞联合普萘洛尔治疗具有创伤小、见效快和安全性高的特点,术后极少留下瘢痕,相互增效,与其他临床研究结果相符<sup>[5]</sup>。

3.5 存在问题及注意点 经导管动脉栓塞术在婴幼儿血管瘤治疗中优势显著,可以明显缩小血管瘤体积,但介入治疗实施过程中仍要注意一些问题:(1)婴幼儿股动脉纤细,动脉压低,在麻醉状态下难于定位,穿刺置管难度大。(2)为防止血栓发生,时常会注入肝素,易导致全身肝素化。(3)过度栓塞会导致皮肤软组织坏死<sup>[12]</sup>,而栓塞不足会降低疗效,关键在于栓塞程度的把握。(4)婴幼儿接受辐射的防护。

综上所述,采用经导管动脉栓塞联合普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤患儿疗效显著,安全性高,可在临床治疗中推广使用。

#### 参考文献

- [1] 张靖,单鸿,欧阳强. 儿科介入放射学[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2016:3.
- [2] 中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南(2016版)[J]. 组织工程与重建外科杂志,2016,12(2):463-493.
- [3] 郑家伟,王绪凯,秦中平,等. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识[J]. 上海口腔医学,2016,25(3):257-260.
- [4] 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.
- [5] 汪松,尹传高,潘登,等. 经导管动脉硬化栓塞联合普萘洛尔治疗婴幼儿颌面部巨大血管瘤[J]. 介入放射学杂志,2015,24(10):853-856.
- [6] 吴书清. 婴幼儿血管瘤的治疗进展[J]. 医学综述,2012,18(22):3803-3805.
- [7] 翟亚楠,宋洪涛,陈少全,等. 普萘洛尔凝胶治疗婴幼儿血管瘤的疗效观察[J]. 中华整形外科杂志,2013,29(1):25-28.
- [8] 张艳红. 平阳霉素联合普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的临床研究[J]. 中国现代药物应用,2017,11(11):117-118.
- [9] 刘召明,杨秀丽,李三林,等. 普萘洛尔联合聚桂醇治疗婴幼儿血管瘤的临床观察[J]. 河北医药,2018,40(18):2757-2760,2765.
- [10] 王秀琴,刘学健. 婴幼儿血管瘤的分型及治疗研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2015,31(11):662-665.
- [11] 田雨,郭雪松,南疆,等. 口服普萘洛尔无效的婴幼儿腮腺血管瘤的治疗及疗效观察[J]. 中华口腔医学杂志,2018,53(1):49-51.
- [12] 胡显良. 小儿颌面部巨大血管瘤的介入治疗[J]. 中华小儿外科杂志,2014,35(12):901-904.

(收稿日期:2019-04-19)