

·综述 General review·

博莱霉素类药物硬化疗法在囊肿性疾病中的应用

劳永浩, 李 龙

【摘要】 博莱霉素类药物硬化疗法已经广泛地应用于治疗各种囊肿性疾病。博莱霉素类药物的致硬化作用机制可推测为早期通过非特异性炎性反应破坏内皮细胞, 晚期出现组织纤维化使囊壁塌陷和萎缩。位置浅表的囊肿行博莱霉素类药物硬化疗法时可在直视下进行, 实质脏器内或解剖位置复杂的病变则需在影像设备引导下进行; 抽尽囊液后注入药物并保留于囊腔内。对淋巴管畸形、肝囊肿、肾囊肿、囊性颅咽管瘤和支气管囊肿等常见囊肿性疾病的总体有效率分别为 91.04%~100%、100%、98.5%、73%和 100%; 并发症轻微, 主要为轻度发热、局部疼痛、皮肤溃疡等, 均未见严重并发症。

【关键词】 博莱霉素; 硬化疗法; 囊肿

中图分类号: R978 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2019)-01-0092-06

Clinical application of bleomycin sclerotherapy for cystic diseases LAO Yonghao, LI Long. Department of Radiology, Guangdong Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong Province 510507, China

Corresponding author: LI Long, E-mail: raiolilong@hotmail.com

【Abstract】 Bleomycins sclerotherapy has been widely used in the treatment of cystic diseases. The sclerosing effect of bleomycins might be speculated that the epithelial destruction was result from the nonspecific inflammatory response in the early stage, and the collapse and shrink of the capsule wall was result from tissue fibrosis in the late stage. Bleomycins sclerotherapy of the superficial cysts can be performed under direct vision, and the treatment of the deep lesions and the visceral cysts must be performed under imaging guidance. As much liquid content of each cyst was aspirated as possible, and bleomycin was injected and remained in the cyst. The overall response rates were 91.04~100% for lymphatic malformations, and 100% for hepatic cysts, and 98.5% for renal cysts, and 98.5% for cystic craniopharyngiomas and 100% for bronchogenic cysts, respectively. The complications were minor, including low-grade fever, localized pain, skin ulcers and so on. No major complications were encountered. (J Intervent Radiol, 2019, 28: 92-97)

【Key words】 bleomycin; sclerotherapy; cyst

囊肿性病变是囊壁内衬有上皮细胞、内含液体或其他成分的一类呈囊腔结构的良性病变^[1]。现囊性疾病主要治疗手段包括保守治疗、传统外科切除或剥离、腹腔镜下切除、硬化疗法等。硬化疗法是指通过注射化学药物刺激人体局部形成纤维结缔组织, 使病变硬化萎缩从而达到祛除病变或治疗疾病的治疗方法^[2]。影像引导下硬化疗法以定位精确、范围广和创伤小等优势, 已成为囊肿性疾病的主要治

疗手段^[3-4]。博莱霉素类药物已经运用于治疗囊肿性疾病如淋巴管畸形、肝囊肿、肾囊肿、囊性颅咽管瘤和支气管囊肿并取得良好疗效^[5]。本文对博莱霉素类药物的致硬化作用机制、操作方法作一概述, 并评价上述常见囊肿性疾病的疗效和并发症。

1 博莱霉素类药物的致硬化作用机制

博莱霉素类药物是一族糖肽类化合物, 1962 年由日本东京微生物化学研究所梅沢浜夫, 首先从轮枝链霉菌(*Streptomyces verticillus*) 培养液中分离得到^[6]。天然博莱霉素具有 11 种组分, 分别为 bleomycin A1、demethyl-A2、A2、A2'-a、A2'-b、A2'-c、A5、A6、B1'、B2 和 B4; 其主链由 1 个二糖和 1 条六肽链组

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.01.020

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金(A2015530)

作者单位: 510507 广州医科大学附属武警广东省总队医院放射科

通信作者: 李 龙 E-mail: raiolilong@hotmail.com

成,各个组分的唯一区别在于末端带正电荷的 R 基团不同(图 1)^[7]。其中主要为 A2 组分,占 55%~70%;其次为 B2 组分,占 25%~32%;而 A5 只占

1%。日本学者通过往发酵液中加入各种氨基化合物,得到了许多含有新侧链结构的博来霉素,培罗霉素(peplomycin, PEP)是其中的一种。

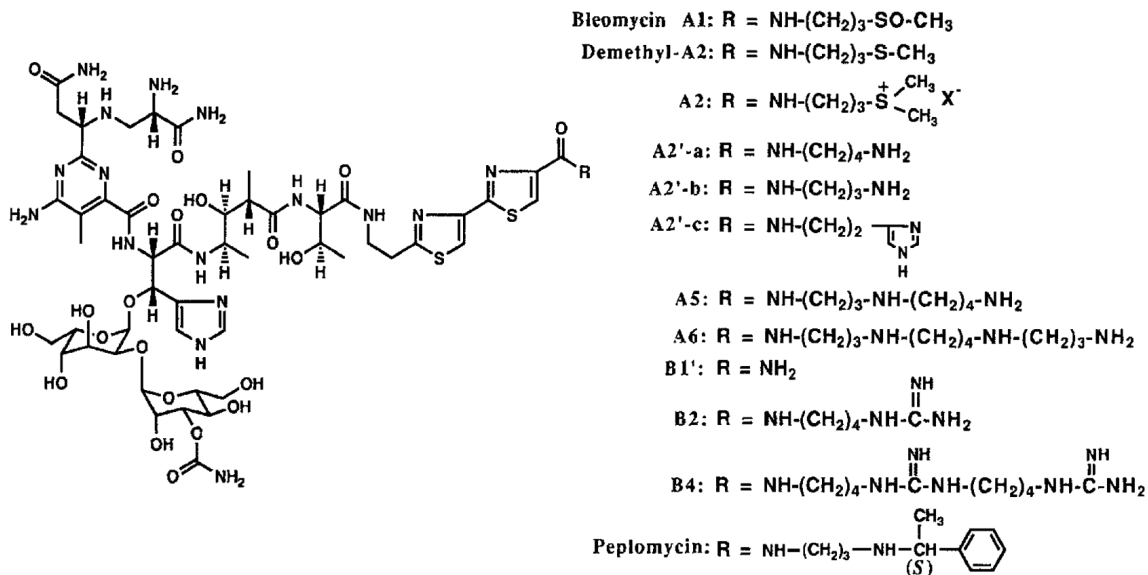


图 1 博来霉素类药物的结构式(引自 Takeuchi T^[7])

平阳霉素是 1969 年由中国医学科学院抗生素研究所从我国浙江平阳县土壤中的放线菌新种 72 号菌株产生的争光霉素分离提纯后得到的新型抗肿瘤抗生素^[8],为博来霉素 A5 单一组分化合物^[9]。平阳霉素和博来霉素通过相同的分子信号通路发挥其细胞毒性作用^[10]。

博来霉素类药物最早用于肿瘤治疗,临床上联合其他化疗药物用于治疗生殖细胞肿瘤、淋巴瘤、卡波济肉瘤、宫颈癌和头颈部鳞状细胞癌。其作用机制常认为是自由基反应引起 DNA 的氧化损伤,通过内源、外源等通路,最终引起 DNA 链断裂^[11]。其还可以通过非特异性炎症反应作用于内皮细胞,发挥破坏内皮细胞作用。作为硬化剂,博来霉素首先在 1976 年用于治疗恶性胸腔积液,因其可致纤维化和瘢痕形成。数十年来,博来霉素类药物硬化疗法已经成功地应用于治疗淋巴管畸形、血管瘤、血管畸形、囊性颅咽管瘤和支气管囊肿。

博来霉素诱导的肺纤维化动物模型的病理特点主要是早期的弥漫性肺泡炎,和后期成纤维细胞大量增殖及基质胶原大量沉积并逐渐取代肺组织正常结构^[12]。在使用博来霉素类药物行硬化治疗的临床实践中发现,单纯性肾囊肿行博来霉素硬化治疗具有一个重要的特点,即硬化治疗后早期出现“囊液”再积聚,随着随访时间的延长,再积聚的“囊液”逐渐减少,囊腔逐渐塌陷及至消失^[13]。所以可推

测博来霉素硬化治疗后可使囊肿壁早期出现炎症渗出,晚期出现组织纤维化使管腔塌陷和萎缩^[13]。

2 博来霉素类药物硬化疗法的操作技术

2.1 基本原则

为发挥博来霉素硬化疗法的疗效和提高其安全性,必须坚持以下基本原则:①尽可能使药物以有效的浓度和合适的时间保持与整个病变的内皮细胞接触;②尽可能控制药物不溢出病变范围;③尽可能使相关并发症和药物不良反应控制在最低水平。

为达目的,介入性硬化疗法应在清晰的影像学设备引导下进行,以清楚掌握囊肿性质、浸润范围、位置、大小和毗邻、血供及是否与周围血管或重要解剖结构相沟通。

2.2 引导方式

目前,硬化疗法引导方式分为直视性注射、影像学设备引导两类。

2.2.1 直视性注射 肉眼下注射针直接从肿块最明显处穿刺抽吸囊液,然后注射硬化剂入靶病灶。适用于浅表且解剖结构较清晰的囊肿。此方式简便易行,但是不能实时监测药物在病灶内的分布范围或是否溢出,合适的治疗程度依赖术者的经验。

2.2.2 影像设备引导下注射 在 X 线透视、超声或 CT 透视引导下,将导管或穿刺针插入病灶内注射硬

化剂,适用于实质脏器内或解剖位置复杂的囊性病变。其优点可动态观察硬化剂的注射过程,控制硬化剂的作用范围,以防不足或过量;缺点为操作复杂,费用较高。

2.3 注射方式

用不同引导方式将穿刺针穿刺入囊内进行抽吸囊液并注射硬化剂。注射硬化剂前应完全排空囊肿,再注入稀释对比剂排除外漏。若对比剂溢入血管或淋巴管、胆管树、肾集合系统或腹腔等,则禁行硬化治疗。大囊肿或有特殊引流要求的囊性病变,可用猪尾导管^[14],因多侧孔导管可增加硬化剂与病变组织接触面积,使药物更好扩散而提高疗效。但硬化治疗前应核实导管位置,确保导管侧孔位于囊肿内,避免硬化剂溢出。

如无对比剂外渗,则完全抽出对比剂后注入硬化剂。将配置好的博莱霉素类药物与少量碘对比剂混合后注入并保留在病灶内,通过简单的单次穿刺-抽吸囊液再注入药物硬化治疗即可达良好的效果。少量残留于囊肿内的残液并不明显降低博莱霉素浓度,从而不影响治疗效果。若患者年龄较小使药物用量受限时,或为更强分泌能力的囊性病灶,可分多次行硬化治疗,以保证其浓度。硬化治疗次数早期常为 1~2 次,近年来治疗次数 1~5 次^[15],平均 2.6~3.9 次。每次硬化治疗用药间歇周期为 30 d。术后随访时间为治疗后 6~48 个月,一般建议术后每 3 个月行 CT 扫描随访,比较囊肿体积改变。

2.4 药物用量

博莱霉素类药物用量根据囊肿部位、病变大小和患者体格决定。早期文献认为其用量不高于 64 mg/次即可。现认为注射剂量一般不高于 0.2~0.3 mg/kg 至 0.6~0.8 mg/kg^[13,16],对于年龄较小的患者每次硬化治疗用药总剂量不高于 8 mg^[17]。使用前将药物溶于稀释的对比剂中(对比剂与 0.9% NaCl 溶液体积比例为 1:1),且稀释对比剂用量为原囊内容物体积的 5%~10%。有报道使用浓度为 0.15 mg/mL(即每 15 mg 博莱霉素溶于 0.9% NaCl 溶液 100 mL)的硬化剂取得良好治疗效果^[13]。对于药物局部注射淋巴管畸形的浓度要求较高,药物使用浓度为 1.0~4.0 mg/mL^[18]。

大部分术者只选择药物局部注射,部分病例联合高渗氯化钠溶液治疗^[19]。少数病例制作博莱霉素泡沫硬化剂治疗^[20],并联合白蛋白以增加泡沫稳定性。有报道平阳霉素联合曲安奈德行硬化治疗,比单用平阳霉素疗效更佳。曲安奈德可以直接抑制病

变组织内的结缔组织和内皮细胞的增生,加快淋巴管畸形的消退,并可减轻治疗过程中的组织纤维化程度和局部肿胀。

3 博莱霉素类药物硬化疗法的效果评价

3.1 淋巴管畸形

淋巴管畸形是淋巴系统发育障碍或某些原因引起发病部位淋巴液排出障碍,造成淋巴液滞留,进而导致淋巴管扩张增生而形成的一种先天性良性脉管性疾病^[21]。

近年来,国内外淋巴管畸形硬化疗法的报道越来越多。推测其通过刺激淋巴细胞产生非特异性炎症反应,促进淋巴管壁纤维化增生,从而使淋巴管闭塞而达到缩小病变的目的^[22]。使用博莱霉素治疗淋巴管畸形的文献中,其硬化治疗方式、用药手段、药物浓度、注射(总)剂量略有差别,总体有效率 91.04%~100%。常见的并发症包括注射部位局部疼痛、轻度发热、食欲下降^[23]。浅表部位淋巴管畸形硬化治疗后产生皮疹、皮肤溃破等症状。其他较常用硬化剂如 OK-432 治疗淋巴管囊肿,囊肿完全消失与囊肿体积缩小一半以上病例之和占 86%^[24]。无水乙醇治疗淋巴管囊肿有效率可达 100%,但其并发症发生率,如局部皮肤溃疡、疼痛,心律失常甚至严重并发症呼吸抑制远高于博莱霉素类药物^[25]。

3.2 肝囊肿

肝囊肿可分为寄生虫性、先天性或发育异常的肝囊肿和继发性肝囊肿。单纯性肝囊肿可单发或多发囊肿,一般认为胚胎发育期肝内胆管、淋巴管上皮异常增生和分泌物储留所致^[4]。随着对硬化治疗方式以及硬化剂的不断研究,硬化治疗为单纯性肝囊肿常见的治疗方式^[26]。

目前,使用博莱霉素类药物作为硬化剂行肝囊肿治疗的文献不多。Souftas 等^[19]使用高渗氯化钠溶液及博莱霉素行硬化治疗,经 12 个月随访,14 例肝囊肿占中 12 例囊肿消失,剩余囊肿缩小 98.7%和 68.9%,总有效率达 100%,可认为博莱霉素硬化疗法为非手术方式治疗有症状单纯性肝囊肿的治疗手段。而孟凡喆等^[27]比较无水乙醇与平阳霉素治疗肝囊肿硬化疗效,结果发现,无水乙醇组与平阳霉素组的总有效率无显著性差异。但平阳霉素组并发症发生率明显较低,可认为平阳霉素治疗肝囊肿操作简便、疗效显著且安全可靠。常见并发症包括发热、腹痛、腹胀、呕吐、头晕、乏力、厌食等^[13,19]。应用最广泛硬化剂为浓度 95%~99%乙醇,有效率达 91%

以上,且单纯性肝囊肿比多囊性肝囊肿治疗效果更佳^[28]。乙醇中毒为乙醇硬化治疗特征性并发症,常因一过性的血清浓度升高所致^[26]。

3.3 肾囊肿

肾囊肿是由肾小球和集合管发育异常进而扩张而成,部分由后天因素和退行性变所致,从而使肾囊性病分类多样繁杂。其中以单纯性肾囊肿最多见,占肾占位性病变的 80%~85%,成人更常见。自 1981 年报道肾囊肿穿刺硬化治疗经验以来,随着医学影像学技术的发展,超声或 CT 引导下肾囊性病变的穿刺硬化治疗已逐步取代外科治疗。

肾囊肿(一般为单纯性肾囊肿或肾盂旁囊肿)的博来霉素硬化疗法报道不多,Li 等^[13]通过对 53 例患者共计 66 个肾囊肿通过注射博来霉素行硬化治疗,并对囊肿体积进行多次随访,总随访时间 1 年。结果显示总体有效率高达 98.5%,只有 3 例出现轻度发热症状,未经处理而好转。Souftas 等^[19]使用高渗性氯化钠溶液及博来霉素硬化治疗 3 例单纯性肾囊肿,结果所有囊肿体积减小、患者症状明显减轻。治疗后 3 个月复查囊肿体积缩小 90%以上,1 年后复查囊肿缩小 100%。可认为使用博来霉素进行单次经皮穿刺注射硬化剂治疗是一种简单、安全、有效、耐受性好的单纯性肾囊肿替代治疗方法。值得注意的是,诸多文献已描述,在囊肿接受硬化治疗的初始阶段囊液可再次填充,然后再次消退^[13]。无水乙醇亦是肾囊肿硬化治疗常见硬化剂,通过乙醇硬化治疗后囊肿完全消失达 28%~100%,其余囊肿体积均不同程度缩小,但其并发症发生率高,包括剧烈疼痛、乙醇中毒、心动过速、休克等^[29]。

3.4 囊性颅咽管瘤

颅咽管瘤作为鞍区或鞍旁区域的常见的先天性良性肿瘤^[30],常认为起源于残留的 Rethke 囊并沿颅咽管路径生长。12 岁以下儿童患者中 50%的颅咽管瘤为囊性改变。囊性颅咽管瘤为含上皮组织的良性囊性病变更,符合硬化疗法治疗囊性病变的适应症。使用博来霉素行硬化治疗主要适用于手术切除难度大的颅咽管瘤和不宜行放射治疗的儿童颅咽管瘤^[31]。

自 1985 年首先成功通过 Ommaya 囊使用博来霉素行囊内注射治疗 7 例儿童颅咽管瘤以来,国内外陆续使用此方式治疗囊性颅咽管瘤。Moussa 等^[32]通过对 53 例具有颅内高压、视力改变或内分泌紊乱的有临床症状的囊性颅咽管瘤患者进行博来霉素囊内注射治疗,并进行至少 7 年的随访,结果

73%患者临床症状得到明显改善,囊肿未见重新填充,被认为是一种简单有效的治疗囊性颅咽管瘤方法,且可以避免外科治疗或化疗的相关风险或并发症。而 Mettolese 等^[33]发现硬化治疗除疗效显著外,相对显微外科手术,其能给患者带来更高生活质量。

博来霉素囊内注射治疗在少数情况下观察到,因治疗过程中药物有可能漏入蛛网膜下腔而引起明显神经毒性反应^[34]:包括嗜睡、性格改变、记忆损害、体温失调等。另外,因治疗过程中肿瘤体积改变或引流管位置变化导致的药物扩散增加。少有误穿血管、神经等情况。目前除博来霉素囊内注射外, α -干扰素囊内注射亦可使新发或复发囊性颅咽管瘤,并少有神经毒性反应等严重并发症^[35]。

3.5 其他部位囊性病变更

支气管囊肿属于先天性肺囊性疾病,其主要形成过程为胚胎时期气管、支气管树或者肺芽的发育异常。支气管囊肿其部位可发生在纵隔、肺内或异位生长^[36],其病理类型多样,以液性囊肿型最常见。目前支气管囊肿治疗推荐方法为外科手术治疗,余治疗方式包括内科治疗、腔镜手术、达芬奇机器人手术等。其中经皮囊肿穿刺硬化疗法治疗支气管囊肿^[37-38],因其兼顾治疗及诊断,且有创伤小、费用低、效果佳等优点,亦成为常用治疗手段。Johnston 等^[39]使用乙醇和博来霉素硬化治疗症状性支气管囊肿患者,术后随访 10 个月,患者气管阻塞症状减轻且肺功能明显改善,囊肿体积明显缩小。Li 等^[38]在 CT 引导下对 4 例支气管囊肿注射博来霉素硬化治疗,有效率达 100%,其并发症包括轻微发热、轻微气胸,均未处理而好转。

博来霉素类药物硬化疗法还适用于舌下腺囊肿、胰腺囊肿、涎腺囊肿、前庭大腺囊肿等多种囊性病变更^[15,40]。其有效率分别为 100%(舌下腺囊肿)、79.2%(胰腺囊肿)、100%(涎腺囊肿)、94.2%(前庭大腺囊肿)。并发症包括局部肿胀、疼痛,偶有溃疡,对周围组织损伤罕见。

4 博来霉素类药物硬化疗法的并发症

博来霉素类药物硬化疗法并发症包括硬化剂相关并发症、病变相关并发症和操作相关并发症。各类囊肿硬化疗法并发症发生率差异性较大,部分报道未发现并发症,亦有报道并发症发生率达 100%。

硬化剂相关并发症为硬化剂本身所致过敏反应和不良反应。博来霉素类药物作为细胞毒性抗癌药物的硬化剂,除本身的细胞毒性作用外,还可以

产生直接化学刺激损伤。最常见为注射部位局部疼痛^[23]。此外,药物过敏反应罕见,常因多次注射后体内累及的致敏原所致。博莱霉素类药物硬化疗法可能致肺纤维化已经被大量的文献所否定,因为局部使用药物并不引起其血药浓度的显著增加,而且作为硬化剂使用时,单次用量和累积用量远低于全身使用时使肺纤维化风险增加所需的 450 mg^[41]。

病变相关并发症是指特殊病变所具有的特异性的并发症,包括轻度发热、皮疹、皮肤肿胀或破溃、腹胀、呕吐、头晕、乏力、食欲下降等,偶见囊腔内出血表现^[44],少有硬化剂经病变侧支血管、引流静脉或病变内动静脉瘘进入深静脉甚至肺循环的报道^[42]。

操作相关并发症是指治疗操作引起的并发症,包括药物向周围组织渗漏而引起的相关症状,囊肿体积改变或引流管位置变化导致的药物扩散增加,误穿血管、神经等。

博莱霉素类药物作为硬化剂在不同器官、组织的囊肿性疾病成功应用,证明其为一种高效、安全且更简单、廉价、微创的治疗方法。但是,博莱霉素硬化疗法的基本机制仍需要对囊壁上皮细胞接受其硬化治疗后行病理分析及生物化学分析进一步证实。对于博莱霉素类药物的用量也不明确,有待于对最佳用量/疗效比进行深入研究。此外,对于博莱霉素硬化治疗的疗效评价也缺乏前瞻性随机对照临床试验来评估。

[参 考 文 献]

- [1] Cheng D, Amin P, Ha TV. Percutaneous sclerotherapy of cystic lesions[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2012, 29: 295-300.
- [2] 李 龙.《慢性静脉疾病硬化疗法欧洲指南》解读[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25: 743-749.
- [3] Danza FM, Falcione M, Bordonaro V, et al. Minocycline hydrochloride as a soft sclerotizing agent for symptomatic simple renal and hepatic cysts[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21: 408-415.
- [4] Wijnands TF, Ronot M, Gevers TJ, et al. Predictors of treatment response following aspiration sclerotherapy of hepatic cysts: an international pooled analysis of individual patient data[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27: 741-748.
- [5] Jin L, Chen J, Li X. Surgical excision with bleomycin irrigation: a better primary treatment choice for pediatric submandibular lymphatic malformations[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 75: 437e1-437.e7.
- [6] Umezawa H, Maeda K, Takeuchi T, et al. New antibiotics, bleomycin A and B[J]. *J Antibiot(Tokyo)*, 1966, 19: 200-209.
- [7] Takeuchi T. Antitumor antibiotics discovered and studied at the Institute of Microbial Chemistry[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1995, 121: 505-510.
- [8] 赵仪英,解美玉,王桂兰.争光霉素的研究 I.争光霉素产生菌轮枝链霉菌平阳变种分类学的研究[J]. *微生物学报*, 1979, 19: 361-364.
- [9] 许鸿章,张鹤龠.平阳霉素的分离和鉴别[J]. *药学学报*, 1980, 15: 609-614.
- [10] He Y, Lan Y, Liu Y, et al. Pingyangmycin and bleomycin share the same cytotoxicity pathway[J]. *Molecules*, 2016, 21: E862.
- [11] 王 燕,王 真,何琪杨.博来霉素族抗生素作用机制的研究进展[J]. *国外医药抗生素分册*, 2009, 30: 5-8.
- [12] Robbe A, Tassin A, Carpentier J, et al. Intratracheal bleomycin aerosolization: the best route of administration for a scalable and homogeneous pulmonary fibrosis rat model?[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 198418.
- [13] Li L, Chen CC, Zeng XQ. One-year results of single-session sclerotherapy with bleomycin in simple renal cysts[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23: 1651-1656.
- [14] 陈昆山,张 靖,申 刚,等.猪尾引流导管在淋巴管畸形硬化治疗中的应用及疗效分析[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25: 106-110.
- [15] Cai Y, Wang R, Yang SF, et al. Sclerotherapy for the mucoceles of the anterior lingual salivary glands with pingyangmycin[J]. *Oral Dis*, 2014, 20: 473-476.
- [16] Chaudry G, Guevara CJ, Rialon KL, et al. Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014, 37: 1476-1481.
- [17] 谭小云,张 靖,周少毅,等.新生儿颈部大囊型淋巴管畸形的介入硬化治疗[J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34: 725-728.
- [18] 陈昆山,申 刚,周少毅,等.平阳霉素白蛋白泡沫硬化治疗舌部微囊型淋巴管畸形临床应用[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2015, 24: 455-459.
- [19] Souftas VD, Kosmidou M, Karanikas M, et al. Symptomatic abdominal simple cysts: is percutaneous sclerotherapy with hypertonic saline and bleomycin a treatment option?[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015: 489363.
- [20] Luo QF, Gan YH. Pingyangmycin with triamcinolone acetonide effective for treatment of lymphatic malformations in the oral and maxillofacial region[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2013, 41: 345-349.
- [21] Elluru RG, Balakrishnan K, Padua HM. Lymphatic malformations: diagnosis and management[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2014, 23: 178-185.
- [22] Bai Y, Jia J, Huang XX, et al. Sclerotherapy of microcystic lymphatic malformations in oral and facial regions[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67: 251-256.
- [23] Macintosh PW, Yoon MK, Fay A. Complications of intralesional bleomycin in the treatment of orbital lymphatic malformations[J]. *Semin Ophthalmol*, 2014, 29: 450-455.
- [24] Rebuffini E, Zuccarino L, Grecchi E, et al. Picibanil(OK-432) in the treatment of head and neck lymphangiomas in children[J]. *Dent Res J(Isfahan)*, 2012, 9: S192-S196.

- [25] Alomari AI, Karian VE, Lord DJ, et al. Percutaneous sclerotherapy for lymphatic malformations: a retrospective analysis of patient-evaluated improvement[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17: 1639-1648.
- [26] Wijnands TF, Gortjes AP, Gevers TJ, et al. Efficacy and safety of aspiration sclerotherapy of simple hepatic cysts: a systematic review[J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 208: 201-207.
- [27] 孟凡喆, 梅世伟, 常 钢. B 超引导下使用两种不同硬化注射治疗肝囊肿 120 例疗效观察[J]. 广东医学, 2010, 31: 2550-2552.
- [28] Jang SY, Park SY, Tak WY, et al. Long-term follow-up of large symptomatic hepatic cysts treated by percutaneous ethanol sclerotherapy[J]. Acta Radiol, 2016, 57: 1205-1209.
- [29] Skolarikos A, Laguna MP, de la Rosette JJ. Conservative and radiological management of simple renal cysts: a comprehensive review[J]. BJU Int, 2012, 110: 170-178.
- [30] Müller HL. Craniopharyngioma[J]. Endocr Rev, 2014, 35: 513-543.
- [31] 张沥元, 邓 侃, 姚 勇. 颅咽管瘤的综合治疗现状[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16: 490-493.
- [32] Moussa AH, Kerasha AA, Mahmoud ME. Surprising outcome of ommaya reservoir in treating cystic craniopharyngioma: a retrospective study[J]. Br J Neurosurg, 2013, 27: 370-373.
- [33] Mottolise C, Stan H, Hermier M, et al. Intracystic chemotherapy with bleomycin in the treatment of craniopharyngiomas[J]. Childs Nerv Syst, 2001, 17: 724-730.
- [34] 符 巍, 霍 钢. 囊内注射博莱霉素在治疗囊性颅咽管瘤中的价值及前景[J]. 重庆医学, 2014, 43: 3813-3815.
- [35] Dastoli PA, Nicacio JM, Silva NS, et al. Cystic craniopharyngioma: intratumoral chemotherapy with alpha interferon[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2011, 69: 50-55.
- [36] Tsai JH, Lee JM, Lin MC, et al. Carcinoid tumor arising in a thymic bronchogenic cyst associated with thymic follicular hyperplasia[J]. Pathol Int, 2012, 62: 49-54.
- [37] Sayir F, Cobanoglu U, Sehitogullar? A, et al. Our eight-year surgical experience in patients with pulmonary cyst hydatid[J]. Int J Clin Exp Med, 2012, 5: 64-71.
- [38] Li L, Zeng XQ, Li YH. CT-guided percutaneous large-needle aspiration and bleomycin sclerotherapy for bronchogenic cyst: report of four cases[J]. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21: 1045-1049.
- [39] Johnston SR, Adam A, Allison DJ, et al. Recurrent respiratory obstruction from a mediastinal bronchogenic cyst[J]. Thorax, 1992, 47: 660-662.
- [40] Chen WL, Zhang LP, Huang ZQ, et al. Percutaneous sclerotherapy of sialoceles after parotidectomy with fibrin glue, OK-432, and bleomycin[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2013, 51: 786-788.
- [41] Saitta P, Krishnamurthy K, Brown LH. Bleomycin in dermatology: a review of intralesional applications[J]. Dermatol Surg, 2008, 34: 1299-1313.
- [42] Zeng Q, Li Y, Chen Y, et al. Gigantic cavernous hemangioma of the liver treated by intra-arterial embolization with pingyangmycin-lipiodol emulsion: a multi-center study[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2004, 27: 481-485.

(收稿日期:2018-02-13)

(本文编辑:俞瑞纲)