

· 指南 ·

doi: 10.3969/j.issn.1673-0364.2024.01.001

血管瘤与脉管畸形诊疗指南(2024 版)

中华医学会整形外科分会血管瘤脉管畸形学组

【提要】 血管瘤和脉管畸形统称为 Vascular anomalies, 涵盖近百种疾病, 包含颅外/周围血管起源的良恶性肿瘤和各类血管/淋巴管畸形, 及未分类疾病。疾病间存在共性, 但诊断和鉴别标准也在不断变更, 需要个性化的深入研究与实践, 制定更有效的治疗方案。尽管针对其中某一类型, 国内外都在推出共识或者指南, 但更多疾病研究还处于初期, 缺乏高证据等级的研究结果来形成规范的指导性意见。本指南由整形外科、儿科/儿外科、介入科、口腔颌面外科、眼科、耳鼻咽喉科、皮肤科、手外科、激光医学、放射科、超声科、理疗科、血管瘤与脉管畸形科专家团队完成, 兼顾了国内外进展和特色治疗, 旨在进一步规范和指导多学科血管瘤与脉管畸形的诊断和治疗。本指南已在“国际实践指南注册与透明化平台”注册, 注册号: PREPARE-2024CN126。

【关键词】 血管瘤 脉管畸形 诊断 治疗 指南

【中图分类号】 R732.2 【文献标志码】 A 【文章编号】 1673-0364(2024)01-0001-050

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方法, 将此前传统意义的“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, 国际脉管性疾病研究学会 (ISSVA) 于 2018 年对该分类系统进行再次修订, 附上如下分类系统:

表 1 血管瘤与脉管畸形分类 (参照 ISSVA 2018 版)

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 1-4
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 血管肿瘤的 ISSVA 分类

肿瘤类型	名称	肿瘤类型	名称
良性血管肿瘤	婴幼儿血管瘤(详见附录 3)	良性血管肿瘤	相关性病变
	先天性血管瘤		小汗腺血管瘤样错构瘤
	快速消退型(RICH)*		反应性血管内皮细胞瘤病
	不消退型(NICH)		杆菌性血管瘤病
	部分消退型(PICH)		
	丛状血管瘤*°		
	梭形细胞血管瘤		局部侵袭性或交界性
	上皮样血管瘤		血管肿瘤
			卡波西型血管内皮瘤*°
			网状血管内皮瘤
	化脓性肉芽肿(又称分叶状毛细血管瘤)	血管肉瘤	乳头状淋巴管内血管内皮瘤(PILA), Dabska 瘤
	其他		复合性血管内皮瘤
	靴钉样血管瘤		假肌源性血管内皮瘤
	微静脉血管瘤		多形性血管内皮瘤
	交织状血管瘤		未另列明的血管内皮瘤
	肾小球样血管瘤		卡波西肉瘤
	乳头状血管瘤		其他
	血管内乳头状内皮增生		恶性血管肿瘤
	皮肤上皮样血管瘤样结节		上皮样血管内皮瘤
	获得性弹性组织变性血管瘤		其他
	脾窦岸细胞血管瘤		

*某些病变合并血小板减少和/或消耗性凝血(详见附录 5)

°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

反应性增生的血管肿瘤被列入良性肿瘤

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)	单纯血管痣 / 鲑鱼斑(亦称新生儿红斑)
	皮肤和/或黏膜 CM(又称葡萄酒色斑,鲜红斑痣)
	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/或眼部异常(Sturge-Weber 综合征)
	弥散型 CM 伴过度生长发育(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)
	卡波西型淋巴管瘤病(KLA)
	Gorham-Stout 综合征中的淋巴管畸形
	管道型淋巴管畸形
	“获得性”进行性淋巴管异常(又称获得性进行性“淋巴管瘤”)

续表

畸形类型	名称
静脉畸形(VM)*	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/不伴脉络膜视网膜病变,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
动静脉畸形(AVM)	普通静脉畸形
	家族性皮肤黏膜静脉畸形(VMCM)
	蓝色橡皮乳头样痣(Beau)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)
动静脉瘘(AVF)(先天性)	其他
	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
	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,在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(详见附录4)
**当出现过度生长时,一些病变应归于PIK3CA相关过度生长疾病谱系(PROs)(详见附录5)。

表 1-3 混合性血管畸形*的分类

混合脉管畸形组成成分	名称
CM+VM	毛细血管-静脉畸形 CVM
CM+LM	毛细血管-淋巴管畸形 CLM
CM+AVM	毛细血管-动静脉畸形 CAVM
LM+VM	淋巴管-静脉畸形 LVM
CM+LM+VM	毛细血管-淋巴管-静脉畸形 CLVM
CM+LM+AVM	毛细血管-淋巴管-动静脉畸形 CLAVM
CM+VM+AVM	毛细血管-静脉-动静脉畸形 CVAVM
CM+LM+VM+AVM	毛细血管-淋巴管-静脉-动静脉畸形 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 血管畸形的其他分类

类型	分类	特征或表现
主要知名血管的血管异常 (又称“通道型”或“血管干”血管畸形)	累及脉管	淋巴管 静脉 动脉
	病变脉管特征	来源 路径 数量 长度 口径(发育不全,过度发育,膨胀/动脉瘤) 瓣膜 交通(AVF) 存在时间(胚胎血管的)
血管畸形合并其他病变	Klippel-Trenaunay 综合征*	CM + VM +/- LM+肢体过度发育
	Parkes-Weber 综合征	CM + AVF + 肢体过度发育
	Servelle-Martorell 综合征	肢体 VM + 骨骼生长不良
	Sturge-Weber 综合征	面部及软脑膜的 CM + 眼部异常 +/- 骨和/或软组织过度生长
	KT综合征	四肢 CM+先天性非进行性肢体过度发育
	Maffucci 综合征	VM +/- 梭形细胞血管瘤+内生软骨瘤
	巨头畸形-CM(M-CM / MCAP)*	巨头畸形伴毛细血管畸形
	小头畸形-CM(MICCAP)	小头畸形伴毛细血管畸形
	CLOVES综合征*	LM + VM + CM +/- AVM +过度生长的脂肪瘤
	Proteus 变形综合征	CM, VM 和/或 LM + 不对称性躯体过度发育
暂未归类的血管性病变*	Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征	AVM + VM +巨头畸形,过度生长的脂肪瘤
	CLAPO综合征*	下唇 CM+面颈部 LM+不对称及部分或广泛过度生长
	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)	
	纤维脂肪性血管性病变(FAVA)	

*这些病变属于PIK3CA相关过度生长疾病谱系(PROS)(详见附录5)
*某些病变合并血小板减少和/或消耗性凝血(详见附录4)
**该病有别于婴幼儿血管瘤,肌间普通静脉畸形,PHOST/AST,FAVA以及动静脉畸形

附录

附录 1 术语缩写表

缩写	疾病名称	缩写	疾病名称
AST	软组织血管瘤病	GVM	球形细胞静脉畸形
AVF	动静脉瘘	HHT	遗传性出血性毛细血管扩张症
AVM	动静脉畸形	IH/HI	婴幼儿血管瘤
CAT	皮肤内脏血管瘤病合并血小板减少	JPHT	幼年性息肉病伴遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)
CAVM	毛细血管动静脉畸形	KHE	卡波西型血管内皮瘤
CCM	脑海绵状畸形	KLA	卡波西型淋巴管瘤病
CLAVM	毛细血管淋巴管动静脉畸形	KMP	Kasabach-Merritt 现象
CLAPO	CLAPO综合征:下唇CM+面颈部LM+不对称部分或广泛过度生长	LM	淋巴管畸形
CLOVES	CLOVES综合征: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	LVM	淋巴管静脉畸形
CLM	毛细血管淋巴管畸形	MCAP	巨脑畸形-毛细血管畸形-多小脑回
		M-CM	巨头畸形-毛细血管畸形

续表

缩写	疾病名称	缩写	疾病名称
CLVAVM	毛细血管淋巴管静脉动静脉畸形	MICCAP	小头畸形-毛细血管畸形
CLVM	毛细血管淋巴管静脉畸形	MLT	多发性淋巴管内皮瘤病合并血小板减少
CM	毛细血管畸形	NICH	不消退型先天性血管瘤
CM-AVM	毛细血管畸形-动静脉畸形	PHACE	颅后窝畸形,血管瘤,动脉异常,心血管异常,眼部异常
CMTC	先天性毛细血管扩张性大理石样皮肤	PHOST	PTEN 软组织错构瘤
CNS	中枢神经系统	PILA	乳头状淋巴管内血管内皮瘤
CVAVM	毛细血管静脉动静脉畸形	PICH	部分消退型先天性血管瘤
CVM	毛细血管静脉畸形	PROS	PIK3CA 相关过度生长疾病谱系
DCMO	弥散型毛细血管畸形伴过度发育	RICH	快速消退型先天性血管瘤
DIC	弥散性血管内凝血	TA	丛状血管瘤
FAVA	纤维脂肪性血管性病变	VM	静脉畸形
GLA	泛发性淋巴管畸形	VMCM	家族性皮肤黏膜静脉畸形
GSD	Gorham-Stout 综合征		

附录 2 血管异常的致病基因

致病基因	疾病名称	致病基因	疾病名称
<i>ACVRL1</i>	毛细血管扩张症,HHT2 中的 AVM 和 AVF	<i>KP1T1</i>	脑海绵状畸形 CCM1
<i>AKT1</i>	变形综合征	<i>Malcavernin</i>	脑海绵状畸形 CCM2
<i>BRAF</i>	化脓性肉芽肿(PG)	<i>MAP2K1</i>	动静脉畸形(散发型)
<i>CAMTA1</i>	上皮样血管内皮瘤(EHE)	<i>MAP2K1</i>	动静脉瘘(散发型)
<i>CCBE1</i>	原发性泛发性淋巴管畸形(Hennekam 淋巴管扩张-淋巴水肿综合征)	<i>MAP3K3</i>	疣状静脉畸形(躯体型)
<i>ELMO2</i>	家族性骨内血管畸形	<i>MYC</i>	放射后血管肉瘤
<i>ENG</i>	毛细血管扩张症,HHT1 中的 AVM 和 AVF	<i>NPM1</i>	Maffucci 综合征
<i>EPHB4</i>	CM-AVM2	<i>PDCD10</i>	脑海绵状畸形 CCM3
<i>FLT4</i>	Nonne-Milroy 综合征(又称 VEGFR3)	<i>PIK3CA</i>	普通(囊性)LM(躯体型)*,普通 VM(躯体型)*,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)*
<i>FOS</i>	上皮样血管瘤(EH)	<i>PTEN</i>	Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征,PTEN(型)软组织错构瘤/软组织“血管瘤病”
<i>FOSB</i>	假肌源性血管内皮瘤	<i>PTPN14</i>	淋巴水肿-鼻后孔闭锁
<i>FOXC2</i>	淋巴水肿-双睫症	<i>RAS</i>	化脓性肉芽肿(PG)
<i>GATA2</i>	原发性淋巴水肿伴脊髓发育不良	<i>RASA1</i>	CM-AVM1,Parkes-Weber 综合征
<i>GJC2</i>	原发性遗传性淋巴水肿	<i>SMAD4</i>	毛细血管扩张症,幼年性息肉病伴 HHT(JPHT)中的 AVM 和 AVF
<i>Glomulin</i>	球形细胞静脉畸形	<i>SOX18</i>	稀毛症-淋巴水肿-毛细血管扩张
<i>GNA11</i>	先天性血管瘤(CH),CM 伴骨和/或软组织增生,DCMO	<i>STAMBP</i>	小头畸形-毛细血管畸形(MIC-CAP)
<i>GNA14</i>	丛状血管瘤(TA),化脓性肉芽肿(PG),卡波西型血管内皮瘤(KHE)	<i>TEK(TIE2)</i>	普通 VM(躯体型),家族性皮肤黏膜 VM(VMCM),蓝色橡皮乳头样痣(Beau)综合征(躯体型)
<i>GNAQ</i>	先天性血管瘤(CH),单纯性 CM(葡萄酒色斑,或称鲜红斑痣),Sturge-Weber 综合征中的 CM	<i>TFE3</i>	上皮样血管内皮瘤(EHE)
<i>IDH1</i>	Maffucci 综合征,梭形细胞血管瘤	<i>VEGFC</i>	原发性遗传性淋巴水肿
<i>IDH2</i>	Maffucci 综合征,梭形细胞血管瘤	<i>VEGFR3</i>	Nonne-Milroy 综合征(基因又名 FLT4)
<i>KIF11</i>	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		

*这些病变合并过度生长时属于 PIK3CA 相关过度生长疾病谱系(PROS)(详见附录 5)。

附录3 婴幼儿血管瘤

项目	成分
分型	单发型
	多发型
	节段型
	中间型
	分类
分类	浅表性
	深在性
	混合性(浅表+深在)
	网状性/顿挫性/微增生性
	其他
合并其他病变	PHACE 综合征(颅后窝畸形,血管瘤,动脉病变,心血管病变,眼病变,胸骨裂和/或脐上裂缝) LUMAR(SACRAL/ PELVIS)综合征(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)

附录4 可能合并血小板数量或凝血异常的血管性病变

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	持续性、波动性、中重度血小板减少伴胃合并血小板减少/皮肤肠道出血或肺出血
内脏血管瘤病合并血小板减少	
卡波西型淋巴管瘤病	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

附录5 PIK3CA 相关过度生长疾病谱系

PIK3CA 相关过度生长疾病谱系(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(注:因为包含部分非综合征的单一疾病,故不称为综合征群)。

该疾病谱系包括:

- 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)巨脑畸形-CM(M-CM / MCAP);
- 7)发育不良性巨脑畸形(DMEG);
- 8)Klippel-Trenaunay 综合征。

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。

本次修订要点主要体现在以下 11 个方面:

1. 在血管肿瘤部分,增加了诸多新的病种。包括良性血管肿瘤中的靴钉样血管瘤(Hobnail hemangioma)、微静脉血管瘤(Microvenular hemangioma)、交织状血管瘤(Anastomosing hemangioma)、肾小球样血管瘤(Glomeruloid hemangioma)、乳头状血管瘤(Papillary hemangioma)、血管内乳头状内皮增生(Intravascular papillary endothelial hyperplasia)、皮肤上皮样血管瘤样结节(Cutaneous epithelioid angiomatous nodule)、获得性弹性组织变性血管瘤(Acquired elastotic hemangioma)、脾窦岸细胞血管瘤(Littoral cell hemangioma of the spleen)、小汗腺血管瘤样错构瘤(Eccrine angiomatous hamartoma)、反应性血管内皮细胞瘤病(Reactive angioendotheliomatosis)、杆菌性血管瘤病(Bacillary angiomatosis);局部侵袭性或交界性血管肿瘤中的假肌源性血管内皮瘤(Pseudomyogenic hemangioendothelioma)、多形性血管内皮瘤(Polymorphous hemangioendothelioma)、未另列明的血管内皮瘤(Hemangioendothelioma not otherwise specified)。

2. 推荐单用“血管瘤(Hemangioma)”一词时,特指“婴幼儿血管瘤(Infantile hemangionma)”。

3. 在暂未归类的血管性病变中增加了肌间血管瘤(Intramuscular hemangioma)。肌间血管瘤是一种罕见的良性血管肿瘤,既往报道病例较少,约占血管瘤总病例的0.8%。因既往病例报道较少,目前对该病认识尚不全面,故将其归为暂未归类的血管性病变。有学者研究表明肌间血管瘤最多见于四肢和躯干的骨骼肌,约10%~15%发生在面颈部区域,尤以咬肌部位多见。多数的肌间血管瘤表现为无症状的生长缓慢的肿物,肿物过大时可影响功能和外观,治疗需要根据病灶部位、大小、浸润深度、患者年龄及外观等因素综合考虑。

4. 在毛细血管畸形部分,增加了网状毛细血管畸形(Reticulate capillary malformation)。毛细血管畸形的概念十分广泛,在不同的综合征中有着明显不同的表现形式。在小头畸形-毛细血管畸形(MIC-CAP)和巨脑畸形-毛细血管畸形-多小脑回(MCAP)中的毛细血管畸形表现为先天性网状青斑,斑块为密集网状的毛细血管扩张症皮肤改变。该斑块不同于先天性毛细血管扩张性大理石样皮肤(CMTC),后者

斑块表现为粗大的网状“破碎”斑块,且可出现表皮破溃,既往文献常将两者混为一谈。新的分类中增加了网状毛细血管畸形的概念,用以强调本类型的毛细血管的特征表现。

5. 特别强调了一些毛细血管扩张症(Telangiectasia)中的毛细血管畸形性质不明。毛细血管扩张症广泛存在于各类疾病中,如各类遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)。在某些毛细血管扩张症亚型中,毛细血管畸形的性质存在争议,在将来可能会重新分类。

6. 在淋巴管畸形部分增加了获得性进行性淋巴管病变(Acquired progressive lymphatic anomaly)。获得性进行性淋巴管病变又称获得性进行性淋巴管瘤(Acquired progressive lymphangioma)、良性淋巴管内皮瘤(Benign lymphoendothelioma),首次报道于1964年,是一种罕见的淋巴管来源的血管性病变。该病好发于头颈部及下肢,表现为红褐色至紫色的浸润性斑块。该病进展缓慢,病理性质尚未完全清楚,其可能具有肿瘤性质,也可能是一类获得性迟发的淋巴管畸形。

7. 在静脉畸形部分增加了疣状静脉畸形(Verrucous venous malformation)。疣状静脉畸形在以前的分类中被称为“疣状血管瘤(Verrucous hemangioma)”,既往报道显示该病同时存在血管内皮增生和脉管畸形证据,因此性质尚存争议。本次分类将其归入静脉畸形大类中。该病在患者出生时或儿童期出现,90%以上的病灶发生于四肢,尤其多见于腿部,少量病灶发生于躯干部。该病为累及皮下的淡红或暗紫色肿物,伴不断加重的表皮过度角化。疣状静脉畸形生长缓慢,可通过手术切除。

8. 在静脉畸形部分增加了家族性骨内血管畸形(Familial intraosseous vascular malformation, VMOS)。家族性骨内血管畸形又称遗传性骨内血管畸形(Hereditary intraosseous vascular malformation),该病为常染色体隐性遗传,表现为颅面骨或脊椎骨内严重的弥漫性脉管畸形,但不累及软组织。该病既往被称作“骨内血管瘤”,后发现其病灶主要以静脉畸形为主。Vargel等通过4例家族性病例将该病称为家族性骨内血管畸形,其CT表现为畸形扩张的颅面骨,伴骨质结构破坏;DSA造影显示增粗的供血动脉和骨内多处类似低流量血管畸形的造影剂聚集显影;病灶骨活检可见单层薄壁畸形血管。

9. 在暂未归类的血管性病变部分增加了纤维脂肪性血管性病变(Fibro adipose vascular anomaly, FAVA),窦状血管瘤(Sinusoidal hemangioma),肢端动静脉“瘤”(Acral arteriovenous “tumour”)。

FAVA的典型临床表现为持续性疼痛、不适、肢体挛缩及其他失能症状。组织学上表现为密集的纤维组织,纤维组织包绕神经致神经周围纤维化,大量的静脉畸形伴有静脉石及血栓形成,骨骼肌内淋巴浆细胞浸润。FAVA疼痛可能是神经及周围纤维瘢痕及静脉瘀滞等所致,并因疼痛导致肢体功能

受损。

窦状血管瘤是一种特殊类型的血管肿瘤,由Calonje和Fletcher于1991首次提出,多为单发的皮下孤立性病灶。病灶由大量囊性扩张的薄壁血管组成,部分管腔内可见假乳头样凸起。

肢端动静脉“瘤”多发生在面部尤其是口周的皮肤,为单发的局部结节,易与化脓性肉芽肿混淆,治疗以手术切除为主。组织病理学显示病灶多位于真皮浅层,包含大量厚壁迂曲静脉及性质未明的血管,表现类似于脉管畸形。因此,该病的性质是否属于肿瘤尚不明确。

10. 在血管畸形合并其他病变部分增加了CLAPO综合征(CLAPO syndrome)。CLAPO综合征是一组包含下唇毛细血管畸形(CM),面颈部淋巴管畸形(LM),不对称的部分或广泛过度生长的生长症候群。2008年首次提出,后又明确了CLAPO综合征中存在PIK3CA的体细胞激活突变,因此推测该综合征应属于PIK3CA相关过度生长疾病谱系(PROs)。

11. 在血管性病变的致病基因附录中增加了新的相关致病基因,如增加了与丛状血管瘤(Tufted angioma, TA)、化脓性肉芽肿(Pyogenic granuloma, PG)和卡波西型血管内皮瘤(Kaposiform hemangioendothelioma, KHE)致病相关的GNAI4基因,增加了与VMOS致病相关的ELMO2基因,增加了与散发型动静脉畸形致病相关的MAP2K1基因。

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,有助于开发新的治疗方法。

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或周细胞的异常增殖,其病因及来源尚不清楚,存在多种假说,主要分为两大类:内在的缺陷假说和外部缺陷假说。内在的假说为一个或多个增殖相关的基因发生体细胞突变导致相关细胞异常增殖从而促进IH的形成。2001年发现血管瘤来源的内皮细胞(HemEC)表现出类似的X染色体失活的表型,这支持了增殖细胞来源于相同干/祖细胞的观点。在IH组织中可分离出拥有多向分化潜能的CD133⁺的血管瘤来源干细胞(HemSC),将HemSC注射到裸鼠皮下可导致血管瘤样病变,也为这一观点提供了支

持。IH发病也被发现可能与基因突变存在一定关联,也有报道在IH中检测到血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)的错义突变,而在邻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年发现覆盖增殖期IH的表皮增生及血管新生增加,然而在消退期IH的邻近组织中未观察到类似的现象,提示增殖期IH附近的表皮处可能存在促增殖及抑增殖信号的不平衡。一系列信号通路参与了IH发病,如VEGF/VEGFR, ANGPT/TIE2, NOTCH 以及 IGF-2等,其中较为关键的是VEGF-A信号。研究发现增殖期IH患儿血清VEGF-A水平显著高于消退期,而VEGFR-1水平显著低于消退期。此外,发现HemEC低表达VEGFR-1,从而使VEGFR-2及其下游通路激活促进细胞增殖和迁移,可能引起HemEC快增殖以及IH瘤体的迅速增大。一种具有内在成分的外在假设—胎盘起源假说也被提出,发现了血管瘤内皮表达部分胎盘生物学标志物如GLUT-1、Lewis Y antigen、merosin、Fcγ receptor II,等。通过基因芯片表达谱检测也证实IH和胎盘组织具有较高的相似性,此外,前置胎盘可以增加血管瘤的发生率,这均提示胎盘与血管瘤形成的密切联系。

尽管是良性肿瘤,IH瘤体的主要细胞成分HemEC的生长特点却与恶性肿瘤细胞存在相似之处。近年来IH发病被证实与HemEC代谢的异常存在一定关联,与糖代谢相关的细胞功能及信号通路可能参与IH发生发展过程。

1.2 先天性血管瘤(Congenital hemangioma, CH)

传统的CH包括3种类型:快速消退型(RICH)、部分消退型(PICH)和非消退型(NICH)。近来新增的一个新的类型:迟发性先天性血管瘤(TECH)。CH与IH的不同之处在于其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信号转导的组成性激活,该途径也可能参与了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,反映出潜在细胞来源,推测*BRAF p.Val600Glu*突变也是PG的驱动因素。此外,*HRAS*突变,也在PG发病中发挥作用。以上突变位点均被发现与丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路相关,从而为PG发病机制中的关键驱动因素提供了支持证据。

1.4 卡波西型血管内皮瘤(Kaposiform hemangio-endothelioma, KHE)

KHE是较罕见的具有局部侵袭性的交界性脉管肿瘤,KHE的发病很可能是多因素的,遗传因素是其中之一。在细胞核型中存在正常的KHE病变中,10%的中期细胞带有13q14和16p13.3带的13号和16号染色体之间存在体细胞易位。1/3的KHE患者具有*GNA14 c.614A>T (p.Gln205Leu)*突变,该突变引起的MAPK通路变化可能是KHE的发病原因。*GNAQ*家族编码Gα亚基,与Gβ和Gγ亚基形成异三聚体,并结合G蛋白偶联受体(GPCRs)。Gα亚基蛋白在其受体被激活时将GDP交换为GTP,最终激活下游RAS-MAPK(Raf/MEK/ERK通路)和PI3K/Akt/mTOR通路。此外,血小板聚集、葡萄糖分泌和炎症也是GPCRs影响的生理过程。*P.Gln205Leu*替代可通过上调MAPK/ERK1/2通路诱导细胞形态变化并促进相关细胞生长因子发挥作用。致癌基因(*APC*、*BCL2*、*TP16*、*FOS*、*MYC*、*TP53*、*RAS*和*VHL*)存在情况下发现生殖细胞TP53的单核苷酸突变(Single nucleotide variants, SNV)可能与KHE发病存在一定联系,体细胞突变的二次打击在发病过程中可能也发挥了重要作用。约70%的KHE可合并卡梅现象(Kasabach-Merritt phenomenon, KMP),表现为顽固性血小板减少合并凝血功能障碍。血小板捕获是KMP的启动过程,血小板和血管内皮之间的相互作用也是KMP发生的重要环节。被激活的血小板释放大量炎症因子及促血管生成介质,诱导血小板捕获、活化、聚集与消耗,从而促进血管持续异常增生、病灶持续出血及扩大。

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也称为葡萄酒色斑(PWS),CM和Sturge-Weber综合征(Sturge-Weber Syndrome, SWS)与体

细胞 *GNAQ* 基因 *p.Arg183Gln* 突变有关,这与在 CH 中发现的 *Gln209* 突变不同。在散发性或综合征性 (SWS) CM 中,有 85.6% 的患者出现 *GNAQ p.R183Q*, 且与内皮细胞 *GNAQ* 等位基因突变频率与疾病严重程度有关。*GNAQ p.Q209R* 可能是一个与 CM 发病存在关联的新的突变位点。

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), 其特征是多灶性皮肤病变和 1/3 的 AVM 风险, 也包括 Parkes Weber 综合征 (过度生长的肢体伴随弥漫性 AVM)。CM-AVM 是常染色体显性遗传, 由 *RASA1* 基因种系突变引起, *RASA1* 突变导致功能丧失, 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。

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, 造成所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* 的相互作用而参与内皮细胞 (EC) 运动。*p120RasGAP* 还通过与 AKT 结合, 保护细胞减少其凋亡。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。

全基因组关联性分析表明, 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, 较少发生脑内高流速病变。*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 EC 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 和下游 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* 信号转导, 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 增殖和迁移, 从而维持内皮静息状态。这些基因的功能丧失可导致 EC 迁移、增殖和血管形成能力增强。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 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 信号转导。

2.3 静脉畸形 (Venous malformation, VM)

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 (BRBNS)

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为 VM 靶向用药进行的探索。2017 年, 提出 BRBNS 是由 TEK 基因体细胞突变引起的非遗传性疾病, 并将 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。它们在不存在配体的情况下,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,紧接着它们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,例如散发性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信号转导似乎是主要的下游信号转导机制。通过鉴定编码磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α (p110 α)的*PIK3CA*突变,更加证实了这一点。p110 α 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信号转导。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(Hyperkeratotic cutaneous capillary venous malformation, HCCVM)

HCCVM是与先天性海绵状血管畸形(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信号转导及其靶基因*KLF2*、*KLF4*、*RHO*和*ADAMTS*。

2.3.3 疣状静脉畸形(Verrucous venous malformation, VVM)

VVM是一种罕见的先天性血管畸形,表现为皮肤血管斑块、丘疹或结节,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。VVM在临床上与HCCVM相似,有研究发现部分VVM患者病变部位存在体细胞*MAP3K3*突变,提示*MAP3K3*异常可能与VVM发病有关,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ANGPT1/TIE2信号转导的下游靶点,但其与ERK信号转导途径有关。

2.3.4 球细胞静脉畸形(Glomovenous 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。组织学特征是位于扩张的静脉周围被称为血管球细胞的异常分化的血管平滑肌细胞(vSMCs),被看起来正常的ECs覆盖。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,它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FKBP12结合蛋白12(FKBP12)结合,通过TGF- β I型受体(T β R I)而抑制TGF- β 信号。

2.4 淋巴管畸形(Lymphatic malformation, LM)

LM可以发生在外周或中央,而后者构成复杂淋巴异常(CLAAs)。CLAAs包括全身性淋巴管异常

(GLA)、Gorham-Stout病(GSD)、卡波西型淋巴管瘤病(KLA)和中枢传导性淋巴管异常(CCLA)。CLAs可能与原发性淋巴水肿有关。导致LM及复杂淋巴管异常的单发体细胞突变大多发生在编码致癌生长因子信号转导途径成分的基因中。

与静脉畸形类似,大多数LM在PIK3CA中具有类似的体细胞点突变,包括 *p. Glu542Lys*、*p. Glu545Lys* 和 *p. Glu545Gly* (螺旋结构域) 以及 *p. His1047Arg* 和 *pHis1047Leu*。虽然相同的突变可以导致LM和VM,但它们的细胞起源分别为淋巴ECs与静脉ECs。PI3K,尤其是其催化亚基p110 α ,已成为血管发育的关键调节剂。在淋巴脉管系统中,PI3K信号转导调节血管的出芽与成熟。*PIK3CA*中的突变可以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级联调节促进对应细胞异常大量生长、增殖和迁移。在小鼠发育过程中激活*PIK3CA*^{H1047R}突变的时间决定了LM类型。如果*PIK3CA*^{H1047R}在胎儿发育早期在淋巴ECs中表达,则更可能形成巨囊型LM;而此突变在出生后淋巴脉管系统中表达会导致淋巴管过度出芽,从而更易导致微囊型LM发生。随着对CLAs的关注增多及研究逐渐深入,越来越多相关的基因体细胞突变被报道,例如NRAS及CBL体细胞激活突变与KLA相关,KRAS体细胞激活突变与GSD相关,ARAF体细胞激活突变与CCLA相关等。

2.5 动静脉畸形(Arteriovenous malformation, AVM)

颅外动静脉畸形在组织学上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提取培养的ECs显示出活性活力的增加及细胞凋亡的减少,表明此类细胞存在细胞正常周期调控缺陷。AVM形成的遗传学机制目前尚不清楚。目前已知的是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,发现颅外动静脉畸形与*MAP2K1*体细胞突变相关,2018年,发现*KRAS*基因体细胞突变与颅内动静脉畸形相关,颅内AVM中检测到体细胞激活*KRAS*突变(c.35G→T和c.35G→A)。源自颅内AVM的EC显示出增加的ERK活性,以及血管生成相关基因和Notch信号转导的增强表达。Al-Olabi等在颅外AVM检测到*KRAS*、*BRAF*和*MAP2K1*的突变,这支持了RAS/RAF/MAPK信号在AVM中的作用。

而颅内动静脉畸形的*KRAS*基因与*MAP2K1*基因间的联系以及相互作用,以及CM-AVM与AVM发生之间的联系与相关性,仍未能科学性地解释阐述。

3 PIK3CA相关过度生长疾病谱系(PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS)

PROS根据病损异质性、节段性过度生长表型分类,无论有无脉管畸形,其病因均是体细胞*PIK3CA*激活突变。随着研究的不断深入,PROS的疾病亚类也在不断丰富完善。例如:变形综合征(Proteus综合征)被证实由*AKT1*突变引起。CLOVES综合征由*PIK3CA*基因的镶嵌功能获得性突变引起。K-T综合征发病也被证实与*PIK3CA*突变相关。在PROS中报告的*PIK3CA*基因中突变较少,其中5个(*p. C420R*、*p. E542K*、*p. E545K*、*p. H1047R*和*p. H1047L*)已被证实发生频率相对更高,从机制上讲,Rheb-GTP复合体中激活的mTOR1磷酸化下游靶标,如S6激酶(S6K)和4E-BP1,导致eIF4E的释放,从而刺激翻译的启动。此外,mTOR1还激活聚合酶I和聚合酶III从而刺激翻译。因此,PI3K到mTOR1在翻译、细胞生长和增殖的调节中都发挥着关键作用。

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

婴幼儿血管瘤是指由胚胎期间的血管及周围组织增生而形成的,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、红点或毛细血管扩张性斑片。出生后前6个月为增殖早期,瘤体迅速增殖,明显隆起皮肤表面,形成草莓样斑块或皮下肿块,大小可达到最终面积的80%。之后增殖变缓,6~9个月为增殖晚期。节段型血管瘤和深部型血管瘤增殖期可持续至9~12个月,少数患儿甚至增殖期持续至出生后24个月。极少数患儿还可能出现晚期增殖现象,增殖期可延长至3岁以后。有一小部分瘤体表现为微小增殖或不增殖,主要位于四肢,常呈节段性分布,这部分瘤体应注意与毛细血管畸形区别。90%

的患儿在4岁时瘤体部分消退,瘤体累及较深、节段型及头颈部血管瘤消退时间较晚。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,需要进一步修复。

建议将婴幼儿血管瘤分为3个风险等级(表2)。

表2 婴幼儿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>5 cm——面部	伴随结构异常(PHACE),瘢痕,眼/气道受累
节段型血管瘤直径>5 cm——腰骶部、会阴区	伴随结构异常(LUMBAR),溃疡
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)	组织变形,有形成永久瘢痕/毁容性风险
早期有白色色素减退的血管瘤	溃疡形成的标志
面中部血管瘤	高度存在毁容性风险
眼周、鼻周及口周血管瘤	功能损害,毁容性风险
胡须区域血管瘤	可能伴声门下血管瘤,气道受累
中风险	
面部两侧、头皮、手、足血管瘤	毁容性及较低的功能受损风险
躯体皱褶部位血管瘤(颈、会阴、腋下)	高度形成溃疡的风险
节段型血管瘤>5 cm-躯干、四肢	溃疡形成风险和皮肤永久的残留物
低风险	
躯干、四肢(不明显)	低度毁容和功能损害的风险

1.2 诊断及鉴别诊断

婴幼儿血管瘤根据病史、临床表现、影像学检查可诊断。浅表型婴幼儿血管瘤早期应与微静脉畸形区别;深部型婴幼儿血管瘤应与脉管畸形(静脉畸形、动静脉畸形等)区别(表3)。部分婴幼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以鉴别。此外,深部型血管瘤还应与钙化上皮瘤、皮样囊肿、少见的平滑肌肉瘤、淋巴瘤等其他肿瘤和新生物相鉴别。

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、重要器官周围的瘤体,需要行MRI检查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,需要眼科、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。肝脏多发血管瘤,需要进行凝血功能及血小板检查,了解有无DIC。当存在3个及以上皮肤血管瘤时,应行腹部超声检查排除肝脏血管瘤。对于大面积血管瘤、全身多发血管瘤或合并内脏血管瘤的患儿,需进行甲状腺功能检查,了解有无甲状腺功能低下。

表3 婴幼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	阳性
体位试验	阴性	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

1.4 治疗

1.4.1 治疗方法及适应证

婴幼儿血管瘤主要以局部外用和系统用药为主,辅以激光、局部注射及手术等,目的是抑制血管瘤相关细胞增生,促进瘤体消退,减少瘤体残留,修复受损容貌。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中风险血管瘤:尽早治疗。早期而非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方案。③低风险血管瘤:如果很稳定,可以选择密切观察,或尝试使用外用药物,如果瘤体生长迅速,则遵循中风险血管瘤方案。④消退期和消退完成期血管瘤的进一步治疗,如早期皮肤红斑的激光治疗,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

适用于浅表型增生期婴幼儿血管瘤。常用的

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。用法及疗程: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,皮肤褶皱区域的血管瘤使用时,需注意诱发溃疡的风险。②5%咪喹莫特:疗效与噻吗洛尔无显著差异,但该药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,故在临床上已较少使用。

1.4.2.2 其他局部治疗

①糖皮质激素局部注射治疗:主要适用于局限性、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而导致眼动脉及其他动脉栓塞缺血而导致并发症,故采用单点少量注射等手法预防。

②博来霉素、平阳霉素及其他抗肿瘤药物:用于口服药物或局部注射糖皮质激素效果不佳,尤其深在的病灶时,为防止偶发的过敏,建议在注射过程中保持静脉补液通畅。过度治疗可诱发晚期注射区域的发育迟缓或障碍,形成医源性畸形。多次注射时为防止患儿出现肺纤维化,应注意控制药物总剂量。

③激光治疗:通常为585或595 nm脉冲染料激光,主要用于浅表型婴幼儿血管瘤增殖期抑制瘤体增殖,加速血管瘤溃疡愈合减轻溃疡所带来的疼痛、消退期后减轻血管瘤的颜色或毛细血管扩张性红斑。

婴幼儿血管瘤的传统硬化剂注射,尚需更多远期安全性和有效性证据的支持。

1.4.2.3 系统治疗

①普萘洛尔: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的体格检查,包括血常规、血糖、肝肾功能、心肌酶谱、心脏彩超等。对于可疑PHACE综合征或LUMBAR综合征的患儿,应额外行颅脑MRI/MRA或脊柱MRI、腹部和骨盆的MRI/MRA/MRV检查,以避免发生普萘洛尔可能导致的异常血管灌注的进一步加重。治疗前应尽量对病灶部位进行彩色多普勒超声检测及留取照片用于疗效评估。对于月龄>1个月的患儿或矫正月

龄>2个月的早产儿可门诊用药,初始用药剂量建议为 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分2次、间隔12 h服用,进食中或进食后半小时内服药。嘱患儿家长关注患儿有无肢端湿冷、精神萎靡、呼吸、心率异常和明显烦躁等现象,若服药后患儿无明显异常,可在服药第3天调整剂量为 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。对于月龄<1个月的患儿及矫正月龄<2个月的早产儿,初始用药剂量建议为 $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,服药前3天住院监测心率、血压、血氧饱和度及血糖水平,若无不良反应发生,则在第2天调整剂量为 $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,第3天调整剂量为 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,均分2次、间隔12 h服药,进食中或进食后半小时内服药。服药期间定期复诊,服药前3个月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。每次复诊可复查血生化及病灶部位彩超,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。口服普萘洛尔瘤治疗婴幼儿血管瘤无确切停药年龄限制,瘤体基本完全消退(临床及彩超结果),即可考虑停药。大多数瘤体服药后不能达到完全消退,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,复查应至少持续至患儿停药后半年以上。

②其他 β 受体阻滞剂类药物:常用药物为阿替洛尔,服药剂量建议为 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,每日1次,饭中或饭后半小时内服用。此外,其他 β 受体阻滞剂还包括纳多洛尔等。

③糖皮质激素:口服泼尼松 $3\sim 5\text{ mg/kg}$ (总量不超过50 mg),隔日早晨1次顿服,共服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周重复同样疗程。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,请予说明,并密切监测,服药期间应停止疫苗接种,直至停药后6周以上。

1.3.2.4 手术治疗

部分IH患儿即使经过及时的非手术治疗,包括普萘洛尔治疗,仍会遗留明显外观或功能问题,如瘤体消退后仍残留明显畸形、增生期出现溃疡而遗

留永久性瘢痕、非手术治疗不足以及及时解决功能障碍等。手术在改善外观、减少溃疡痛苦、快速去除病灶、美容性重建及改善功能障碍等方面有其独特优势,并在部分病例中作为最终治疗选择。

婴儿期(IH增生期)在非手术治疗无法达到有效控制病情的情况下,不排除选择手术治疗,比如如下情况:①影响视力发育;②呼吸道阻塞;③预计远期仍需要手术的外观畸形,比如可手术切除的头皮IH、窄蒂的IH等;④出血;⑤对非手术治疗无效的溃疡。因婴儿期手术术后瘢痕消退可能较儿童期对心理影响更小,故不排除在婴儿期进行手术。

儿童早期(IH消退期)即1岁左右至学龄前期,手术切除IH的指征包括:①非手术难以改善的皮肤松弛、溃疡后瘢痕、难以消退的纤维脂肪组织残留等,如推迟手术无助于获得更好外观却可能构成心理影响者;②预计手术后功能及外观效果均较理想者,如手术瘢痕不明显或符合亚单位分区等美学原则等。

儿童后期(IH消退后期)即入学后的小学期间,手术切除指征为所有非手术难以改善但预计通过手术可得到较理想改善的皮肤松弛、皮肤损害、溃疡后瘢痕、难以消退的纤维脂肪组织残留等。

在拟定IH手术方案前,需要对IH的特殊性有清晰的认识。IH是良性肿瘤,如何获得尽可能完美的术后外观和功能改善是IH手术重点关注的问题。手术要注意以下几点:①首先矫正畸形最明显的部位;②手术切口尽可能隐蔽或不明显;③尽可能将切除的组织充分利用;④设计方案和操作严格按照美容性整形重建原则。总之,外科医生应以患儿为中心,从患儿外观、功能、心理发育以及手术风险等多方面综合考虑,并结合医生本人手术经验,谨慎权衡利弊,以获得最大限度的外观和功能改善。

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。传统的ISSVA分类中,将先天性血管瘤分成三类:快速消退型先天性血管瘤(Rapidly involuting congenital hemangioma, RICH),不消退型先天性血管瘤(Non-involuting congenital

hemangioma, NICH),部分消退型先天性血管瘤(Partially involuting congenital hemangioma, PICH)。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,罕见节段性及多灶性分布。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)被报道。病灶形态多为隆起或色斑,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,平均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,PICH的存在是RICH可转化为NICH的可能证据。近来,第四种新的先天性血管瘤——迟发增殖性先天性血管瘤(Tardive expansion congenital hemangioma, TECH)由我国学者命名及报道,并被国际同行认可。与以往的先天性血管瘤类型不同,TECH在出生后初始临床表现类似NICH,表现为等比例生长,但在其后某一时间开始出现明显增殖现象,这与以往所认为的先天性血管瘤在出生后不会出现增殖所不同。目前,几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几种先天性血管瘤。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,其在婴幼儿血管瘤小叶内皮细胞均阳性表达,而在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是常见的。 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。早期文献中常有将 NICH 诊断为 AVM 的病例。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诊断。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,病理活检十分重要。 PICH 的临床及影响学表现与 NICH 有相似处, PICH 与其他疾病的鉴别诊断要点与 NICH 类似。 TECH 较为特殊,由于存在明显增殖现象,在诊断与鉴别诊断方面除与 NICH、PICH 相类似处外,尚需特别注意排除其他血管源性或非血管源性的肿瘤。

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、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 因其具有快速消退的特点,往往不需要提前治疗干预。治疗主要针对巨大 RICH 本身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: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心理障碍。手术切除病灶是有效的治疗方式,多数病灶可做到一期完整切除,术后复发少见。 TECH 因其具有明显增殖的特点,一旦发生明显增殖现象将出现瘤体的明显增大,当以手术治疗为主。

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 hemangio-endothelioma, KHE)、丛状血管瘤(Tufted angioma, TA)和其他少见血管内皮瘤,如复合性血管内皮瘤、网状血管内皮瘤、假肌源性血管内皮瘤、多形性血

管内皮瘤、乳头状淋巴管内血管内皮瘤(Dabska瘤)。这一类肿瘤生物学行为介于良恶性之间。在局部往往呈侵袭性生长。

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0.7/1 000万,在血管肿瘤中约占2%。绝大多数KHE病例在患儿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,边缘因瘀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。治疗后残留病灶性状不一,常有局部色素沉着,部分呈葡萄酒色斑样改变及毛细血管扩张,可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),这是在脉管性肿瘤的基础上伴发严重血小板减少、微血管病性溶血性贫血、继发性纤维蛋白原降低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,死亡率可达12%~30%。胸腹腔、纵隔、腹膜后的KHE病灶往往累及重要脏器,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。但就单个病例而言,KHE病程难以预测,创伤、感染甚至服用活血药物食物、疫苗接种、血制品输注都可能触发瘤体增大、紫癜和疼痛,进而继发KMP。TA属于良性血管肿瘤,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。由于KHE和TA在临床和组织学上的重叠,提示KHE和TA属于同一疾病谱。TA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。然而体积较大、累及至肌肉的TA也可能引发KMP,病灶可因红肿热痛而被误诊为局部炎症。

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

Kasabach-Merritt现象(下按英文缩写简称为

“KMP”)是KHE和TA特有的重症临床表现,确切发病率不详,通常发生在1岁以内的婴幼儿,尤其以新生儿多见,占有病例的38.5%~60%。在所有KHE/TA患者中,50%~71%最终会发生KMP。随着年龄增长,KMP的发生率逐渐下降。肿瘤体积也与KMP发生率相关,肿瘤体积越大,KMP发生概率越高。因此,发病年龄较小、肿瘤体积较大、位于胸腔及后腹膜的病变,是KHE/TA发生KMP的高危因素。KHE中发生KMP、肌肉骨骼累及和压迫重要脏器结构的概率高于TA。KMP的自然病程始于KHE/TA病灶异常增殖的血管内皮细胞对血小板的捕获,促使血小板黏附、聚集和活化,进而在局部激活凝血级联反应,纤维蛋白大量沉积,形成微血栓,加剧血小板和凝血因子的消耗。同时导致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,最终诱发弥散性血管内凝血(Disseminated intravascular coagulation,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T1WI序列呈等、低信号,T2WI序列呈等、高信号,增强呈不均匀显著强化。超声影像上与TA相比,KHE的病灶深度和血管密度显著增加,伴有KMP的KHE病灶的动脉收缩峰值血流速度明显高于不伴有KMP的病例,三维彩色多普勒显示KHE病变呈树枝状血流而TA显示斑点状条纹状血流。上述这些影像学特征可以协助临床医生进行鉴别诊断。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(大于正常值高限2倍以上,严重病例可达 $1\,000\,\mu g/L$ 以上),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,周围可见大量扩张的淋巴管,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 LYVE1,不表达婴幼儿血管瘤相关抗原表达 GLUT-1 和 LeY。TA 病灶多局限在真皮层内,微血管被紧密压缩成小叶状,肿瘤结节呈特征性“炮弹”样改变,其分布不如 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 D2-40 染色为阳性,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 的治疗手段分为三类:①手术切除;②介入栓塞;③全身用药和血制品。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要积极治疗,由于能够完整切除且不遗留功能毁损的病灶极少,因此全身用药应作为首选;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改善凝血功能。

手术切除仅对少数局限、表浅的病灶有效,且能治愈,但大多数 KHE 或 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性,因此一般不选择手术治疗。

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,除凝血功能恶化的危重病例之外,不推荐作为首选。

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使其作为一线药物,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。普萘洛尔在较多研究中证实对于 KMP 效果不佳,不建议单独使用。

雷帕霉素(西罗莫司)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,维持在 $10\sim 15 \text{ ng/mL}$ 的谷值水平,比较低的血药浓度对肿瘤消退有更好的疗效,而超过 15 ng/mL 的血药浓度不会进一步有利于肿瘤消退,这一浓度范围也被证明在幼儿中具有良好的耐受性。伴发 KMP 时应联合应用泼尼松龙 $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 口服或甲强龙 $1.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注。大多数 KHE 患者接受单用西罗莫司作为一线治疗,是否需要联合激素视疾病的严重程度而定。雷帕霉素的常见副作用为口腔溃疡和血脂升高,通常在减量和停药后可逐步恢复。由于 KHE 病例中以婴幼儿居多,在用药过程中务必严格控制血药谷浓度,并预防性使用抗生素以预防感染,如应用复方新诺明以预防卡氏肺孢菌肺炎等。避免和减轻副作用的关键在于设定合理的治疗目标,即有效控制临床症状,缩小病灶,而不是让肿瘤彻底消退。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。治疗的疗程和停药策略目前还没有定论,初步临床证据建议服药周期 2 年,一般服药前半年肿瘤缩小显著,后期消退减缓(进入平台期),服药两年后可在半年内逐步减量最后维持在低血药浓度(5 ng/mL)时停药,停药后部分患儿可能会复发,再次用药仍然有效。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 $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 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0.05 mg/kg,每周4次后改为每月6次。常见副作用为腹痛、深腱反射缺失与易怒。长春新碱和激素是否联合使用也要视疾病严重程度而定。

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(使用2~3 d)抑制环氧酶活性以阻止血小板聚集,噻氯匹定(使用4~7 d)则可阻断ADP诱导的血小板聚集和血小板释放促血管新生作用的 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,输注的血小板半衰期极短(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进行术前准备的病例。血红蛋白 <80 g/L的贫血患儿需要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,应首先考虑补充经过病毒灭活的纤维蛋白原浓缩物,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。

近年使用外用药物(如西罗莫司)来控制浅表型的KHE或TA,得到较有效的临床治疗效果,但对用药剂量、类型等尚未达成共识。

3.5.2 其他少见血管内皮瘤

其他血管内皮瘤发生率较低,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/黏膜毛细血管扩张畸形,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,压之退色或不完全退色。红斑颜色常随气温、情绪等因素而变化。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,甚至骨组织的增生,导致患部增大变形等。临床可分为三型:①粉红型,病变区平坦,呈浅粉红至红色,指压完全褪色。②紫红型,病变区平坦,呈浅紫红至深紫红,指压褪色至不完全退色。③增厚型,病变增厚或有结节增生,指压不完全退色至不退色。但该分型无法直观反映治疗的难度,也无法满足对疗效判断的需求。

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月龄以下患儿需与婴幼儿血管瘤区别,早期两者都可表现为红斑,但婴幼儿血管瘤有明显的增生过程,表现为可逐渐隆起、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V1、V2皮区分布的红斑,需排除伴有Sturge-Weber综合征(Sturge-Weber syndrome)。此综合征因病变侵犯软脑膜,有8%的患儿在婴幼儿期即出现癫痫发作,因可导致智力障碍和神经功能损害,需神经内科早期干预,对于药物难治性癫痫患者,可进行大脑半球切除术、脑叶切除术或胼胝体横断术等神经外科手术。此外70%此综合征患儿出现脉络膜受累,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3个临床特点:①患肢大面积红斑;②先天性静脉(淋巴管)畸形;③骨和软组织增生肥大(或相反)。另外,葡萄酒色斑还需要与毛细血管畸形-动静脉畸形(CM-AVM)相鉴别,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。对于伴

发软组织、骨组织增生肥大的患者,可进行CT检查三维成像显示骨骼畸形,增强MRI检查软组织增生。临床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,还需眼科的眼压、眼底检查筛查青光眼及脉络膜血管畸形,因70%拥有*GNAQ*或者*GNAI1*的突变基因,早期基因检测有助于诊断。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需要进行CTA三维血管成像、增强MRI或血管造影来确诊AVM病灶,必要时可行基因检测。

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,为国际上本病的通用治疗。需根据患者个体和病情、局部反应等确定治疗参数,剂量过大将致热损伤瘢痕。重复治疗间隔1~3个月。

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;有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。缩短治疗间隔,并不增加副作用,却可以减少疗程总时间。治疗前使用表面麻醉剂有效减轻疼痛,并不影响激光疗效。

1.4.1.2 脉冲倍频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、呈灰紫色即可。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。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,需密切关注治疗终点反应,治疗后色素沉着和瘢痕发生率较PDL高。

1.4.1.5 双波长激光

波长595 nm的PDL和1 064 nm的Nd:YAG激光顺序发射,PDL,脉宽0.5~20 ms,能量密度6~11 J/cm²;Nd:YAG,脉宽10~40 ms,能量密度20~35 J/cm²。双波长激光对于紫红色型、增厚型病灶改善更为明显;对于粉红型平坦病灶,双波长无明显疗效提升,但增加了皮损和并发症的风险。

1.4.1.6 激光增效方法

PDL治疗联合外用雷帕霉素无显著的疗效增加,光学透明剂尚不能显著增加激光治疗的总体疗效。联合激光应用等增效方法尚需更多后续临床依据支持。

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):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,选择性破坏畸形毛细血管网,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、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。按说明书进行静脉推注,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/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,但请注意深层正常血管网破坏风险。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,可以作为光动力学治疗的光源,但需要设定特定的光照距离来保证光源的稳定性,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及均匀性。③照光剂量:功率密度即照射强度一般为60~100 mW/cm²,照光时间一般为15~40 min,能量密度即照射光量一般为60~360 J/cm²。对特殊部位如鼻翼、上唇、颧部、肢体等应适当缩短照射时间,儿童患者需要适当降低光照的功率密度。④用海姆泊芬后须避强光直射皮肤2~4周,用血卟啉注射液后约需1~3个月。⑤重

复治疗间隔期: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。⑦治疗后局部皮肤的有效冷敷及皮肤护理可减少皮肤损伤并发症风险。

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。需要根据皮肤类型选择合适的能量密度和脉宽同样需要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,或者既往治疗已形成瘢痕,或者病灶已增厚,可考虑一期手术切除后直接缝合关闭创面。对于切除后拉拢缝合时张力较大时,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,再行皮瓣修整达到较好的外观。在皮瓣组织量供区充足的情况下,尽可能遵循亚单位、自然皱褶、皮纹等相关的美容性重建原则。

1.4.4.3 皮片移植

既往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,但术后皮片的颜色、质地与受区难以匹配,并可能出现局部挛缩,故已经较少使用,目前仅适用于面部大面积病灶无法用正常扩张皮肤修复、年龄大或其他因素受限且对外观需求很低的患者,或对前期修复后游离缘需要进行的补充植皮等。

1.4.4.4 扩张皮瓣

面部皮肤质地具有特殊性,远位组织移植后无法呈现面部组织特性。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,能够获得皮肤的质地、色泽、弹性、厚度与原位组织最接近的外观,是头面颈部病灶外科修复的主流选择。

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,转移和利用率都将会受到很大影响。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,减少皮瓣的坏死率。

1.4.4.6 软组织减容

对于面部葡萄酒色斑伴发皮下全层组织增厚,需要在面神经解剖的基础上,对全层增厚组织个性化去除,以达到整体体积减小的目的,改善面部对称度。葡萄酒色斑伴发厚唇,需要根据唇部美学测量,分期去除畸形的唇组织,从横向和纵向权衡来改善唇部外观。

1.4.4.7 轮廓整形与正畸正颌手术

对于面部葡萄酒色斑合并的轮廓畸形,如眶颧骨、上下颌骨肥大及颈后缩可行截骨手术、错颌畸形可联合正畸与正颌手术予以矫正。涉及的牙龈瘤增生,可以同期或分期进行手术、激光和/或注射治疗。

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,病理上表现为从毛细血管到腔穴不等的扩张血管腔窦,腔内壁衬以正常扁平的内皮细胞。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。根据TEK突变的类型将静脉畸形进一步分为单一静脉畸形(TEK L914F体细胞突变)、多发静脉畸形(TEK R915C嵌合突变合并TEK Y897C体细胞突变)、VMCM(TEK R849W种系突变合并TEK Y1108体细胞突变)和蓝色橡皮乳头样痣综合征(BRBNS)(TEK T1105N-T1106P体细胞双突变)。

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;在四肢者,肢体抬高缩小,低垂或上止血带则充盈增大。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,在面部多数表现为骨骼变形及肥大,而在四肢者多数表现为骨骼脱钙和萎缩。淋巴静脉畸形则多表现为肥大和变形。疼痛是静脉畸形不可忽视的症状之一,四肢静脉畸形患者的疼痛发生率高,深部组织受累和静脉石的患者更易出现疼痛,病灶体积和年龄也是疼痛的相关因素。局限性血管内凝血(LIC)是静脉畸形的重要症状之一,由于静脉畸形管腔内慢性、局限性凝血因子激活与消耗,导致D二聚体、FDP水平升高,伴或不伴有纤维蛋白原降低,不同于卡梅现象(KMP)通常不伴有血小板降低。患者可伴有病灶处肿胀、疼痛或无特殊不适主诉,但在其他因素刺激下(如病灶自发破溃出血)导致体内稳态失衡,可进展为全身弥漫性血管内凝血(DIC)并进一步加剧凝血因子耗竭,危及生命。

2.2 诊断、鉴别诊断和辅助检查

由病史及详细的体格检查可以确诊大部分静脉畸形,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,可以进行下列检查,其中核磁共振影像是静脉畸形诊疗的基本依据。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包块。②X线平片:可用于确定瘤体范围及骨质的变化;可以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。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,用MRI在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,可以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: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,在抑脂像中,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:可以显示瘤体的营养和回流血管,对是否存在动静脉瘘有帮助。由于是创伤性检查,可酌情考虑。

纤维脂肪血管畸形(Fibro-Adipose vascular anomaly, FAVA)和软组织血管瘤病(Angiomatosis of soft tissue)容易与肌肉间VM混淆,前者是一种特殊类型的血管畸形合并纤维脂肪变性,MRI上可见肌肉间混杂脉管畸形成分和纤维脂肪成分;后者是一种良性的肌间血管病灶,病理特征包括肌肉间广泛纤维组织和脂肪、蜂窝状血管腔隙、厚壁小动脉样血管、不规则的平滑肌束。

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,可出现不同程度的疼痛,甚

至引起功能障碍。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。伴有症状的LIC可以通过注射或口服抗凝药治疗,如低分子肝素、达比佳群酯等。

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,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(Intravascular sclerotherapy)

目前国际主流的治疗方法为血管内硬化治疗,即通过无水乙醇、博来霉素(平阳霉素)、鱼肝油酸钠或泡沫硬化剂(聚多卡醇、聚桂醇、十四烷基硫酸钠)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,对于广泛而弥散的病灶,则需多次治疗,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,否则有可能进入动脉或动脉穿支,导致严重并发症。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超引导下或CT、MRI导航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天,患部应高于心脏位置以便肿胀消退。对于累及气道的弥漫性面颈部VM,建议应用血管内硬化治疗(博来霉素或泡沫硬化剂)联合喉镜下激光治疗,术后带管,安全有效。

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,需要保持必要的康复锻炼;如有神经穿过瘤体,将可能造成可逆性的周围神经损伤,在面神经区域恢复后可能存在联动;如采用平阳霉素

治疗,有诱发过敏性休克可能,并可在多次治疗后才出现,故治疗前需要做好静脉开放等休克抢救准备;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,需事先告知风险,并尽量避免。治疗还常导致水泡和局部皮肤坏死等治疗并发症;另外,无水乙醇快速应用还可导致心肺危象,甚至导致死亡,虽机制不清,但需随时警惕。减缓静脉回流是提高疗效、减少并发症的重要措施,利用乙醇栓塞回流静脉、载药泡沫技术等不同机制的联合应用,都可实现治疗疗效的叠加。

2.3.2.2 手术治疗

静脉畸形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,此类型的组织肥大、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、功能重建也需要手术辅助,对下肢VM继发的马蹄足畸形,可根据畸形类型和程度采取不同的手术方式(跟腱Z延长、Hoke技术,腓肠肌腱膜松解以及外固定支架);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组织充填,游离脂肪注射在静脉畸形中要慎用;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,特别是膝关节受累的VM,手术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畸形的首选激光,其穿透深度可达 4~6 mm,因此能有效作用于浅表病灶。脉宽选择在 7~8 ms 时,治疗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,能有效避免出现上述不良反应,总体而言具有较高的安全性。此外,810 nm、980 nm 和 1 470 nm 波长的半导体激光也可用于治疗浅表静脉畸形。

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、功能损害等。1990 年,ISSVA 采纳了 Schobinger 分期(表 4),将动静脉畸形按照疾病进展的严重程度分为 4 期。

表 4 AVM 的 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 的高流量特征可与毛细血管畸形、静脉畸形或淋巴管畸形区别开来。

3.3 辅助检查:

通过临床表现如不能明确,可利用影像学检查辅助诊断。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。数字减影血管造影(Digital subtraction angiography, 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 治疗棘手,复发率高。病灶供血动脉结扎或供血动脉近端栓塞,因病灶未充分处理,通常加重病情,且不利于后期治疗,这种有害无益的治疗方式应予废弃。AVM 治疗方式包括无水乙醇介入治疗、外科手术、常规介入栓塞、间质注射治疗、射频消融治疗、联合治疗。此外,靶向治疗的相应研究正引起关注,尤其针对目前难以用无水乙醇介入、手术等手段控制的疑难高危病例。

3.4.1 无水乙醇介入栓塞治疗

无水乙醇可破坏血管内皮细胞,是一种效果彻底的独立治疗,可作为一线治疗。但如快速误入正常动脉,可引起周围正常组织器官、肢体坏死,重要器官功能丧失(如失明),还可能突发心肺危象而死亡。该治疗建议由经验丰富的专科医师参与实施,以尽可能减少严重并发症的发生。对于很多颅外 AVM,如果能够有效控制很低的并发症率,无水乙醇介入是颅外 AVM 首选的、有治愈潜力且实现高度选择性的主要治疗方案。

3.4.2 常规介入栓塞

常规的介入栓塞剂可以是液体,如 NBCA(n-Butyl cyanoacrylate)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,常规介入栓塞主要用于手术前准备或预防性栓塞沟通支保护重要动脉。

3.4.3 外科手术

外科手术在无水乙醇介入栓塞治疗出现以前一直是 AVM 治疗的金标准。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。

彻底的手术切除可以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。术前需要进行详细的血管造影和影像学评估病灶范围,需特别注意截骨术前需要进行骨内病灶评估。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,也可能选择截肢。

无水乙醇介入治疗的出现虽然改变了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,或因为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,需依靠整形手术重建功能或改善外观。

3.4.4 热消融治疗

热消融是利用射频或微波等瞬间热力直接作用于肿瘤及/或畸形的血管,破坏病变组织的一种微创疗法。热消融对动静脉畸形可实现深部核心病变的彻底损毁,能有效控制危及生命的大出血,对介入栓塞硬化、手术等治疗效果不佳的弥漫性动静脉畸形可以进行替代治疗。

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。

3.4.6 药物治疗

3.4.6.1 靶向药物治疗

随着颅外AVM在遗传学研究上的突破性进展,靶向治疗近年来引起关注。MEK抑制剂如曲美替尼、司美替尼等治疗复杂AVM显示出一定疗效,可缩小AVM病灶体积,可一定程度上缓解疾病或相关并发症的症状,相较西罗莫司等具有更好的治疗反应。在体外实验中,也观察到BRAF抑制剂维罗非尼可恢复*BRAFV600E*突变诱导的斑马鱼血管畸形的血流模式,提示具有潜在的靶向治疗的可能。对于手术及介入均困难的病例,靶向治疗是可供选择的方案,但该类药物对AVM的安全性、有效程度和用药指征等仍需进一步验证。

3.4.6.2 抗血管药物治疗

主要包括抗血管生成药物沙利度胺、来那度胺

等,以及抗VEGF药物贝伐珠单抗。这类药物施用可减少AVM内皮细胞增殖,减少发育不良血管和出血的数量,并增加血管平滑肌细胞和周细胞的覆盖率。这一过程可能是通过上调PDGFB表达来实现的。然而,由于沙利度胺(即“反应停”)、来那度胺具有被广泛证实的毒性与致畸作用,度胺类药物用于AVM的临床治疗还须谨慎开展。

3.4.7 早期间质注射治疗

对于早期动静脉畸形,博来霉素间质注射呈现良好疗效。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。注射以多点穿刺进行。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。常见的轻微并发症包括色素沉着过度、恶心、瘙痒和大疱,有出现过敏性休克的可能。这证明病灶内间质注射博来霉素治疗早期AVM安全有效。

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。淋巴管畸形的分类使用ISSVA分类,该分类方法把淋巴管畸形(Lymphatic malformations, LM)分为普通形或囊性淋巴管畸形(Common or cystic LM)、泛发性淋巴管异常(Generalized lymphatic anomaly, GLA)、卡波西型淋巴管瘤病(Kaposiform lymphangiomatosis, KLA)、Gorham-Stout综合征中的淋巴管畸形(LM in Gorham-Stout disease, GSD)、管道型淋巴管畸形(Channel type LM, central conducting lymphatic anomaly, CCLA)、“获得性”进行性淋巴管病变,又称获得性进行性“淋巴管瘤”(“Acquired” progressive lymphatic anomaly, so called acquired progressive “lymphangioma”)、原发性淋巴水肿。而普通(囊性)LM根据淋巴管囊腔的大小将其又分为巨囊型(Macrocytic LM)、微囊型(Microcystic LM)、混合囊型(Mixed cystic LM)。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 cm³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。同样ISSVA分类又把Gorham-Stout病(Gorham-Stout disease, GSD)、全身性淋巴管异常(Generalized lymphatic anomaly, GLA)、卡波西型淋巴管瘤病(Kaposiform lymphangiomatosis, KLA)和中央集合淋巴管异常(Central conducting lymphatic anomaly, CCLA)等定义为复杂性淋巴管畸形(Complex Lymphatic Anomaly, CLA)。LM的发病率为1/4 000~1/2 000,尚未发现有性别和种族的差异。该病约50%患者出生时发现,其余多在2岁前发现。LM可发生在身体具有淋巴管网的任何部位,约75%病变发生在头、颈部,其次为腋窝、纵隔及四肢。

4.1 淋巴管畸形组织病理和发病机制

LM的发病机制尚不清楚,但有微囊型和大囊型LM、GLA和GSD的动物模型。发现*PIK3CAH1047R*体细胞突变,导致*p110α PI3K*的组成性激活,它是人类大囊型和微囊型LM的基础。病灶的淋巴内皮细胞均可能来源于脉管系统发育的早期。利用*PIK3CAH1047R*驱动的LM小鼠模型,可以证明两种类型的畸形(大囊型和微囊型LM)都是由于淋巴管内皮细胞(Lymphatic endothelial cell, LECs)自主缺陷引起的,而*p110α*激活的时间决定了LM的亚型。在正常的胚胎期,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,如出现淋巴管系统紊乱,造成淋巴管非恶性的异常生长和扩张,即形成LM组织。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。波士顿儿童医院Luks等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,再结合超声、诊断性穿刺及磁共振检查,必要时依据情况辅以CT检查及活检,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,这也是为什么颈部及腋下发病率最高,腹股沟、纵隔、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,囊腔之间可以相通或不相通。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病灶相对较实心。淋巴管畸形的临床表现受病变的类型、范围和深度的影响差异很大。有些表现为皮肤黏膜上充满液体的小泡,而有些表现为巨大的肿物。

结合病史和体征后怀疑为淋巴管畸形时,应常规先行超声检查,可明确瘤体的部位、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)检查是LM的诊疗基础,其可提供比较可靠的客观图像并鉴别淋巴管和血管。深入了解瘤体的位置及与周围组织的关系,对于颈部较复杂位置以及腹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 复杂性淋巴管畸形(CLA)

CLA的特点是面积大淋巴管畸形伴有多器官的累及(通常伴有乳糜胸或腹腔乳糜瘘)和骨破坏症状。目前对于CLA的诊断和鉴别诊断仍非常困难,骨破坏症状的不同是鉴别诊断的要点之一。GSD的骨破坏症状以颅骨脊柱为主,呈浸润性,进展迅速,骨皮质破坏严重,周围软组织异常淋巴管增生明显,很容易引起病理性骨折。GLA和KLA骨溶解呈多灶性,可以发生在肋骨、锁骨、颈椎、颅骨等,进展较慢或不进展。KLA是GLA的一种亚型,病理上可看到卡波西型梭形淋巴管内皮细胞增生,临床特点为相比GLA进展更快更严重,出现严重血小板减少症、消耗性凝血病和出血可能性更高。CLA最重要的辅助检查为同位素淋巴管造影和淋巴管MRI造影,用于判断淋巴瘘的部位。

4.4 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医疗干预措施。而对于单侧颈部的没有引起重要器官压迫的巨囊型LM,有很高概率自发消退,观察随访是最佳选择。

淋巴管畸形的治疗方法包括手术切除,激光治疗,消融治疗,硬化剂注射(如注射博来霉素、强力霉素、无水乙醇及OK-432),负压硬化治疗,口服药物治疗等。但是目前尚无一种方法可以治疗所有类型的LM。

4.4.1 硬化治疗

硬化治疗为淋巴管畸形患者提供了重要的治疗手段,适用于巨囊型和混合型淋巴管畸形。巨囊型淋巴管畸形硬化治疗通常可以取得令人满意的效果,而微囊型淋巴管畸形疗效较差。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。若气管切开区域有病灶,可先行治疗。目前常用的硬化剂有博来霉素(Bleomycin),平阳霉素(Pingyangmycin)、溶血性链球菌制剂OK-432(国产称沙培林)、强力霉素(Deoxycycline)、无水乙醇(Absolute ethanol)、泡沫硬化剂等。

4.4.2 手术治疗

手术治疗是过去最主要的治疗手段,现在认为,尽管LM呈缓慢增大倾向,但其并不会侵犯周围组织,只有极少数病例需要在婴幼儿期行手术切除。随着硬化治疗的开展和经验的积累,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需要考虑对重要神经血管和组织的保护。手术指征:①病灶较小,可完全切除而对外观和功能影响不大;②有症状的微囊型淋巴管畸形;③硬化治疗后无法消除且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对病灶内重要神经血管和重要结构的保护,也可选择次全切除或部分切除,残留病灶可行进一步的注射治

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且有上呼吸道压迫的患者手术应为首选治疗。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。联合激光、硬化等治疗,对于大面积的病灶也很关键。

4.4.3 药物治疗

4.4.3.1 口服药物治疗

目前最广泛使用的为西罗莫司。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通路可以调节作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。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,可以在患者知情同意下使用。初始剂量为 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或 $0.8\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,后续调整剂量使血药浓度维持在 $10\sim 15\text{ ng/mL}$,对于婴幼儿患者需同时口服复方新诺明预防肺部感染。西罗莫司在脉管畸形使用中最常见的副作用为免疫力下降,口腔黏膜炎和骨髓抑制。服药过程中建议定期复查血常规、肝肾功能等。

4.4.3.2 外用药物治疗

外用西罗莫司对毛细淋巴管畸形和浅表微囊性淋巴管畸形的治疗有效。用法为0.1%西罗莫司乳膏每天一次,治疗12周一个疗程。而且外用西罗莫司耐受性好,副作用小。

4.4.4 复杂性淋巴管畸形(Complex lymphatic anomaly, CLA)的治疗

CLA的治疗非常困难,目前主要以对症治疗为主,西罗莫司对于改善CLA患者症状有一定效果,可以作为一线治疗。磷酸二酯酶-5抑制剂对于CLA也有一定治疗效果。MEK抑制剂曲美替尼(Trametinib)和索鲁美替尼(Solimetinib)治疗CLA也有效。

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 综合征是一组以颅后窝畸形(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)为表现的综合征,无家族遗传倾向,发病机制不清。高加索裔和西班牙裔中更常见,女男比例高达9:1。面部节段型血管瘤是其特征性表现,有报道中31%患有PHACE综合征,病灶表面积大,累及3个或以上部位者更易患。脑血管异常是最常见表现,如报道多达91%患儿存在,通常发生在面部血管瘤的同侧大脑,表现为一侧动脉发育不全或缺失,并可能引起中枢神经系统后遗症,其他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

2009 诊断标准于 2016 年进行了更新,共分为 2 类,PHACE 综合征和疑似 PHACE 综合征。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大于 5 cm 直径的血管瘤和一条主要诊断标准或 2 条次要诊断标准即可确诊 PHACE 综合征,疑似 PHACE 综合征的诊断需要满足头面部大于 5 cm 直径的血管瘤和一条次要诊断标准。

表 5 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

初期易与 Surge-Weber 综合征相混淆,随着血管瘤独特的病程的呈现而易于鉴别。

1.3 辅助检查

面部节段型血管瘤患儿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。临床应涉及头颈部、气道、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,内分泌相关血液检查有助于排除甲状腺激素不足。

1.4 治疗

治疗时应请神经外科、眼科、心脏科等专科一起进行多学科联合开展对症诊治,当心脏科医师施行心血管手术治疗时,勿忽略可能合并的脑血管异常及声门下血管瘤,前者在术中有可能并发脑血管意外,而后者可因影响气道易发生气道梗阻、窒息;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普萘洛尔治疗时,应注意用量,避免普萘洛尔可能引起的低血压,影响大脑血流灌注,引起神经系统后遗症。多中心临床研究表明合并有 PHACE 综合征的 IH 患儿口服普萘洛尔时无明显不良反应,口服普萘洛尔联合口服激素治疗患儿较传统口服激素更有优势,其既能减少普萘洛尔和激素用量,又可增效。

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 综合征是 GNAQ 体细胞突变所致的散发综合征,发病率为两万到五万分之一。临床表现:面部葡萄酒色斑(鲜红斑痣),伴有软脑膜血管畸形和青光眼,癫痫为最常见的神经系统表现,初次发病常位于出生后数月内,青光眼可先天或后天出现。标准化的治疗方案包括葡萄酒色斑的治疗,癫痫对症治疗,软脑膜血管畸形治疗,及药物或手术的青光眼治疗。

2.1.2 色素血管性斑痣性错构瘤病

通常指葡萄酒色斑伴黑素细胞痣或贫血痣,临床表现为以血管畸形为主与色素异常性疾病镶嵌或单独存在,部分血管及色素异常可进行性消退,共分五型(表 6),最常见的是第 II 型。

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

Klippel-Trenaunay (KT) 综合征是一种由

PIK3CA 基因突变引起的综合征,目前归类于 *PIK3CA* 相关过度生长疾病谱系 (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum) 中,后者简称 PROS,它以皮肤血管瘤畸形、静脉/淋巴管畸形和软组织及骨肥大(或不对称)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。好发于单侧下肢,双侧受累和躯干受累很少见,KTS 三联征中出现 2 个及以上时可临床诊断。

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

2.1.4 变形综合征

是一种罕见的散发性疾病,同属于 *PIK3CA* 相关过度生长疾病谱系(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。皮肤和深部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。变形综合征的心胸表现以骨质过度增生引起的脊柱侧弯最常见,其诊断主要根据临床表现和影像学诊断。

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、会阴部尤其是阴茎雀斑样痣和血管畸形。其皮肤表现通常与潜在的胃肠道疾病相关,并在许多情况下可能是首发表现。由于皮肤检查结果的强烈相关性,早期发现和筛查可能是可行的,是降低发病率和死亡率的关键。

2.1.6 Cobb 综合征

Cobb 综合征(皮肤-脊椎脊髓-血管畸形)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浅表毛细血管畸形,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、运动功能障碍、感觉异常和痉挛性麻痹。Cobb 综合征的早期

诊断很重要,早期治疗可以最大限度地减少未来的神经功能障碍,特别是瘫痪或感觉障碍。具有皮节分布的皮肤血管畸形提示了需要进一步评估潜在脊髓血管病变。当患者出现以下五个因素中的三种或三种以上时,可诊断 Cobb 综合征:(1)脊髓内血管畸形,(2)脊柱硬膜外静脉血管畸形,(3)椎骨血管病变,(4)椎旁血管畸形,(5)皮肤/皮下血管畸形。

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,与染色体 11p15 区域的遗传或表观遗传缺陷有关,主要特点为内脏肥大、巨舌、毛细血管畸形,各种发育缺陷以及新生儿低血糖。它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,一些患者可延伸到鼻和上唇。

2.1.8 Maffucci 综合征

一种少见的先天性非遗传性疾病,其特点在于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、可压缩的蓝紫色丘疹和结节。静脉畸形有时伴有血栓形成,在普通放射平片中可见钙化的静脉石。需注意内生软骨瘤可转变为软骨肉瘤。

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 *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,表层菲薄,松开后立即恢复原样。

2.1.10 Gorham 综合征

Gorham 综合征(Gorham-Stout 病,大块骨溶解或消失)是一种原因不明的以进行性骨质破坏伴脉管系统血管为特征的罕见疾病。许多受累的患者有皮肤血管病变。

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)、面颈部淋巴管畸形(Lymphatic deformity, LM)和不对称的部分或广泛过度生长的生长症候群。2008 年首次提出,因 CLAPO 综合征中存在 *PIK3CA* 的体细胞激活突变,属于 *PIK3CA* 相关过度生长疾病谱系的一种。

2.1.12 Parkes-Weber 综合征

Parkes-Weber 综合征(Parkes-Weber syndrome,

PKWS)亦称 Klippel-Trenaunay-Weber 综合征,是一组包含大面积不规则的葡萄酒色斑、患肢动静脉畸形或动静脉瘘、患肢过度增生、增长增粗的特殊综合征。PKWS 也可能合并静脉或淋巴管畸形,但概率较 KT 综合征小。其发生可能与 *RASAI* 等基因突变相关。儿童时期动脉造影可发现增粗的动脉和血管过度形成;动静脉瘘通常在青春期或外伤后发现。对于病程较长的患者,由可伴难治性皮肤溃疡,并可能引起充血性心力衰竭,偶尔可合并 DIC,其预后明显差于 KT 综合征。

2.1.13 CLOVES 综合征

CLOVES 综合征是一种罕见的、散发型、节段性过度生长综合征,属于 *PIK3CA* 相关过度生长谱系 (PROS)。术语“CLOVES”是指先天性脂肪瘤性过度生长、血管畸形、表皮痣和脊柱(脊柱侧弯)和/或骨骼异常的首字母缩写,畸形几乎累及全身。

2.1.14 纤维脂肪血管畸形 (FAVA)

纤维脂肪血管畸形 (Fibro-adipose vascular anomaly, FAVA) 是一种特殊类型的血管畸形合并纤维脂肪变性,2014 年提出,其好发于小腿,累及腓肠肌最为常见,其次多见于前臂。有学者通过病理学检查发现 FAVA 同时包含了静脉畸形和淋巴管畸形,故推测它是由 PI3K/AKT/mTOR 信号通路引起的一种间充质畸形。FAVA 最常见的症状为疼痛及挛缩,在磁共振上可见肌肉内混杂脉管畸形成分及纤维脂肪成分,T2WI 呈不均质的高信号。FAVA 的治疗方法根据症状不同多种多样,包括观察随访、物理治疗、硬化治疗、激素注射、手术(切除病灶、神经松解或神经离断术、跟腱延长)以及冷冻消融等。

2.1.15 Bockenheimer 病 (Bockenheimer disease)

Bockenheimer 病 (Bockenheimer disease),初名为真性弥漫静脉扩张 (Genuine diffuse phlebectasia) 于 1907 年提出,表现为上肢及同侧胸部弥漫静脉畸形,自幼起病,病灶缓慢生长,可累及包括皮肤、肌肉、骨在内多种组织,但不包括毛细血管、淋巴管或动脉成分。症状轻微患者可仅有轻微疼痛,严重者可致肢体肿胀变形、关节畸形、运动功能受限、大量静脉石形成等。该类患者通常伴有凝血功能异常,处于局限性血管内凝血状态 (Localized intravascular coagulopathy, LIC),部分患者可进展为弥散性血管内凝血 (Diffused intravascular coagulopathy, DIC)。该病需要与其他累及肢体的脉管畸形综合征相鉴别,包

括 Klippel-Trenaunay 综合征、Parkes Weber 综合征、Servelle-Martorell 综合征和 Gorham-Stout 综合征等。

2.1.16 毛细血管畸形-动静脉畸形 (CM-AVM)

毛细血管畸形-动静脉畸形 (Capillary malformation-arteriovenous malformation, CM-AVM) 是一种罕见的高流量血管畸形综合征。患者具有不典型的毛细血管畸形,通常表现为小红斑、多发、圆形、周边有白色晕圈。个别患者红斑多达数十个,直径从 1~15 cm 不等,并可合并颅外及中枢神经系统 AVM。

CM-AVM 为常染色体显性遗传。约 50% 患者由 *RASAI* 基因种系突变引起,称为 CM-AVM1 型。1/3 的患者合并高流速脉管畸形,该基因编码 p120RasGAP,这种蛋白抑制了控制细胞增生和分化的 *RAS p21*。通过使用全基因组关联性分析,在 *RASAI* 基因突变阴性,但临床表现为 CM-AVM 的患者中,发现了第 2 种由 *EPHB4* 基因种系突变所造成的分型,称为 CM-AVM2。*EPHB4* 或 *p120RasGAP* 的功能丧失具有类似的作用——过度激活 RAS 和 MAPK/ERK1/2 通路。典型的临床症状结合基因检测结果可明确诊断。

单纯红斑仅造成外观影响,如合并 AVM 可导致搏动性肿物、出血、溃疡等表现,治疗包括介入、手术、间质注射等方法。CM-AVM 的 AVM 病灶通常瘘口弥散、分布于皮肤,介入栓塞较困难,风险较大,但在控制出血溃疡等并发症方面能发挥较重要作用。手术切除如能掌握良好的设计和修复能力,亦可获得满意的疗效。CM-AVM 患者可能合并颅内和脊髓高流量血管畸形,因此建议行相关检查以明确潜在危险。

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三个目的: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。局部 B 超可大体上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,由于治疗原因需要进一步了解异常血管的走行,则局部再做增强 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、范围等综合决定。如Sturge-Weber综合征,需要做的辅助检查包括:①眼科检查,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。又如K-T综合征,需要做的辅助检查有: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。

3 *PIK3CA* 基因相关过度生长疾病谱系(PROs)

3.1 发病机制

PIK3CA 基因相关过度生长疾病谱系(*PIK3CA* related overgrowth spectrum, PROs)是一类由 *PIK3CA* 基因突变引起的良性过度生长类疾病的统称。PROs 的发病机制较明确,是由突变的 *PIK3CA* 基因导致,这也是其命名的由来。*PIK3CA* 基因负责编码 Ia PI3K 激酶的 p110 α 催化亚基,PI3K 是 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的起始组成部分,该信号通路在调控细胞增殖、生长、血管生成、代谢等过程中起着重要作用。*PIK3CA* 基因突变可引起该通路过度激活,使正常细胞功能失调,从而致病。发生 *PIK3CA* 基因突变的体细胞的类型与部位决定了后续 PROs 患者的临床表现,例如,发生于神经祖细胞的突变可导致出生后巨脑和脑积水;根据发生突变的内皮细胞位置和数量,在身体不同部位可出现大小不一的脉管畸形。

3.2 临床表现

PROs 多为先天性或起于儿童生长发育时期,以脉管畸形和/或身体部分组织过度生长为典型表现。其临床表现丰富多样,从单独出现的孤立性巨指/趾,到主要表现为脉管畸形和肢体过度生长的 KT 综合征,再到累及身体多部位,内涵丰富的 CLOVES 综合征,这些都被归纳于 PROs 谱系内。目前被公认的谱系内疾病共有 9 种(表 7)。

复杂的临床表现与诊断为统计 PROs 发病率增添了难度。巨指/趾畸形发病率约为 1/18 000,其表现指/趾不成比例的增大,并影响到肢体功能。巨指/趾常呈进行性生长,在 10% 的病例中还合并有并指畸形。畸形区域的周围神经常发生相应增粗,一些患者可能会出现明显的腕管压迫性神经病变。

巨指/趾畸形可单独出现,也可表现为 CLOVES 综合征患者的伴发疾病。

表 7 *PIK3CA* 相关过度生长疾病谱中英文对照

疾病	英文
巨指/趾	Macrodactyly
面部浸润性脂肪瘤	Fibroadiopose infiltrating lipomatosis, FIL
CLOVES 综合征	Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformation, epidermal nevi, scoliosis and spinal deformities, CLOVES
KT 综合征	Klippel-Trenaunay syndrome, KTS
偏侧增生性多发性脂肪瘤	Hemihyperplasia multiple lipomatosis, HHML
纤维脂肪过度生长	Fibroadiopose hyperplasia or overgrowth, FAO
巨脑-毛细血管畸形	Megalencephaly-capillary malformation, MCAP
发育不良型巨脑	Dysplastic megalencephaly, DMEG
半侧巨脑	HemiMegalEncephaly, HMEG
肌肉偏侧发育过度	Muscle hemihyperplasia, Muscular HH
脂溢性角化病	Seborrheic keratoses, SK
良性苔藓样角化病	Benign lichenoid keratoses, BLK

CLOVES 综合征是 PROs 谱系内牵涉范围最广的疾病,其命名也是根据相应疾病特征,包括以下疾病。①先天性脂肪瘤过度生长 (Congenital lipomatous overgrowth, CLO); ②脉管畸形 (Vascular malformation, V); ③表皮痣 (Epidermal nevi, E); ④脊柱侧弯和脊柱畸形 (Scoliosis and spinal deformities, S), 患者往往还存在软组织和骨骼过度生长。软组织的浸润性生长可以损伤脊髓或周围神经功能,导致少数 CLOVES 综合征患者出现肌力丧失、肌反射消失、步态障碍、括约肌功能障碍等神经系统症状。

KT 综合征的病变常累计下肢,可同时存在皮肤毛细血管畸形、静管畸形、肢体过度增生。葡萄酒色斑往往最早被发现,脉管畸形则表现为静脉系统的曲张、静脉瓣膜功能不全,不对称的肢体过度增生,还可导致肢体长度差异。

纤维脂肪浸润性脂肪瘤主要集中于面部,其主要特征是面部的过度生长以及软组织的脂肪浸润。患者可有颅面部骨和软组织过度增生、黏膜神经瘤、舌偏侧肥大、巨齿等主要临床表现。面部的畸形不仅能影响到患者的容貌,还可以导致其视物及发音障碍。

纤维脂肪过度生长 (FAO), 表现为皮下、肌肉、内脏纤维脂肪组织的节段性、进行性过度生长,部分患者还存在骨骼异常。偏侧增生性多发性脂肪瘤 (HHML) 则以不对称、非进行性过度生长、多发性脂肪瘤和浅表血管畸形为特征。FAO、HHML 与

CLOVES 综合征的临床表现有一定重叠,特别是当 FAO、HHML 患者同时合并有表皮痣或脉管畸形时,其易于 CLOVES 综合征混淆。HHML 还被归纳与偏侧过度增生类疾病,有报道指出,此类偏侧过度增生患者发生相关肿瘤的风险约为 5.9%,常见的相关肿瘤包括肾母细胞瘤、肾上腺细胞癌和肝母细胞瘤,需要定期监测。

当 *PIK3CA* 突变发生于神经祖细胞时,患者可表现为 PROS 谱系内的一类巨颅畸形,包括巨脑-毛细血管畸形(MCAP)、发育不良型巨脑(DMEG)和半侧巨脑(HMEG)。MCAP 的特征包括巨脑畸形、可能发展为脑积水的脑室肿大、可能发展为 Chiari 畸形的小脑扁桃体异位和大脑皮质异常(尤其是多小脑回),患儿在出生时往往还伴有皮肤毛细血管畸形与局灶性、节段性身体过度生长。DMEG 和 HMEG 则同属皮质发育畸形(Malformations of cortical development, MCD),患者常表现为癫痫、精神运动障碍,以及畸形半球的对侧偏瘫、偏盲。

脂溢性角化病(SK)是最常见的良性表皮内肿瘤,白种人发病率更高。它起源于表皮,并可观察到未成熟的角质细胞增生。临床上可见表面油腻,呈褐色,边界明确的丘疹。SK 的外显子组测序显示约有 32% 的病例是由 *PIK3CA* 基因突变导致。良性苔藓样角化病(BLK)与 SK 相似,好发于白人女性,常位于躯干部,临床可见粉色至黄褐色的扁平病损。组织学上,可以发现特征性的苔藓样外观、角化不全,浆细胞和嗜酸性粒细胞的浸润以及病变周围残留的斑点样改变。BLK 中 *PIK3CA* 突变检出率约为 20%。

3.3 诊断与鉴别诊断

目前 PROS 的诊断标准于 2014 年提出(表 8)。

PI3K-AKT-mTOR 信号通路上,其他分子的编码基因突变也可引起脉管畸形和过度生长的表现,需要与 PROS 相鉴别。变形综合征(Proteus 综合征)也可表现为不对称的,畸形的肢体过度增长伴脉管畸形,但其致病机制是 *AKT1* 基因突变。又如 *PTEN* 编码基因缺失所导致的 *PTEN* 错构瘤肿瘤综合征,其不仅有与 PROS 相似的颅脑畸形表现,还会增加患者肿瘤发生风险。PI3K 信号通路以外的过度生长类疾病也有与 PROS 相似或重叠的临床表现。如复杂的先天性血管畸形:Parkes-Weber 综合征,其临床特点有患肢肥大、浅静脉曲张、毛细血管畸形,

并伴动静脉瘘,这与 KT 综合征十分相似。临床特征的广泛重叠使基因检测发现 *PIK3CA* 突变在鉴别诊断中显得尤为重要。

表 8 *PIK3CA* 相关过度生长疾病谱诊断标准

序号	内容
1	体细胞 <i>PIK3CA</i> 突变
2	先天性的或孩童早期起病
3	过度生长呈散发性、镶嵌性
4A	疾病谱(两种及以上特征)
1)	过度生长:脂肪组织,肌肉,神经,骨骼
2)	脉管畸形:毛细血管、静脉、动静脉畸形,淋巴管畸形
3)	表皮痣
4B	单独的特征
1)	大片独立的淋巴管畸形
2)	独立的巨指(趾)或过度生长的肢体、手足
3)	躯干脂肪组织过度生长
4)	巨脑畸形、发育不良型巨脑畸形、局部脑皮质发育不良
5)	表皮痣
6)	脂溢性角化病
7)	苔藓样角化病

3.4 辅助检查

3.4.1 基因检测

应利用最优的技术来检测低水平的镶嵌性变异(低变异等位基因分数),包括下一代测序(NGS)、Sanger 测序、数字液滴聚合酶链反应(ddPCR)检测。检测样本通常取自手术切除的组织。既往手术获得的福尔马林固定/石蜡包埋(FFPE)样本也可以用于基因检测,但此类样本的 DNA 可能发生降解,影响检测灵敏度。结合目前的研究进展,不建议对唾液、血液以及血液中分离的 DNA 进行检测。突变基因表达水平与患者临床症状整体严重程度无明显相关。考虑到组织样本取材于检测水平的局限性,对于高度符合上述临床表现的患者,即使其 *PIK3CA* 基因突变检测结果阴性,也不能彻底排除 PROS 的诊断,需进一步评估样本及检测技术的可靠性,并可进行尝试性药物治疗。

3.4.2 其他常规检查

CT 能够区分脂肪组织包膜完整程度,并且能够观察骨骼改变情况。MRI 则可以更准确定位瘤体位置及其与周围组织的浸润情况。PROS 患者的影像学资料为评估病灶体积、变化情况提供参考依据。血管造影可以帮助医生了解脉管畸形大小与形态以及是否影响周围主干静脉,可以选择多个穿刺部位,使造影剂能够到达病灶所有部位,提供全方位图像。位于头颈部的脉管畸形或

脂肪瘤可能压迫邻近的气管、声门,气管镜检查明确狭窄程度可以避免呼吸困难,窒息等意外的发生。

3.5 治疗

3.5.1 手术

手术方法可以切除身体局部的病灶,帮助患者获得美观和功能的改善。常见的手术方式包括减容手术、骺骨干固定术(Epiphyseodesis)、神经减压、脂肪抽吸、截骨、正颌正畸等,主要应用于PROS谱系内涉及半侧过度生长与纤维脂肪肿块的疾病,如巨指/趾、面部浸润性脂肪瘤,以及躯体其他部位的肿块或骨骼畸形。

3.5.2 血管内硬化治疗

硬化疗法是针对PROS中静脉畸形和淋巴管畸形等脉管畸形常用的治疗方法。相比于传统硬化剂,载药泡沫或其他联合使用的硬化剂能取得更佳疗效。

3.5.4 靶向药物

3.5.4.1 mTOR抑制剂

西罗莫司(Sirolimus)是最早发现的mTOR抑制剂,其对PROS相关的脉管畸形,主要是静脉畸形与淋巴管畸形,有显著治疗作用。西罗莫司在减少脉管畸形体积的同时,还能改善相关功能,包括缓解疼痛与减少出血。

3.5.4.2 PI3K抑制剂

Alpelisib(BYL719)是一种口服的生物利用性小分子,其能选择性抑制p110 α 催化亚基,Alpelisib在抑制病灶组织生长、维持脉管畸形稳定、促进功能恢复方面有较西罗莫司更为良好的效果。目前,Alpelisib已经成为FDA首个批准用于治疗成人及两岁以上儿童PROS患者的药物,推荐的口服治疗剂量为50~250 mg/d。常见药物相关不良反应有高血糖、腹泻、口腔溃疡等。

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,深部血管瘤则可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

① β 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 $1.0\text{ mg/kg}\cdot\text{d}$,分两次口服;第2天增量至每天 $1.5\text{ mg/kg}\cdot\text{d}$,分2次口服;第3天增量至每天 $2.0\text{ mg/kg}\cdot\text{d}$,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, $2\sim 3\text{ mg/kg}\cdot\text{d}$,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 malformations, VMs)、淋巴管畸形(Lymphatic malformations, LM)、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瘤(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瘤(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块状强化。

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 9 不同类型眼眶脉管畸形的鉴别要点

	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

附录一 血管瘤和脉管畸形主要治疗技术

1 血管瘤和脉管畸形相关激光治疗技术

1.1 血管瘤的激光治疗

婴幼儿血管瘤常以综合治疗为主,常用的方法有药物治疗、激光治疗、手术治疗等。其中激光治疗的适应证为:浅表局限或散在的病变,综合治疗或自然消退后残留的皮肤血管瘤病灶,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选择性光热作用理论。常用的有脉冲染料激光(Pulsed dye laser, PDL, 585 nm 或 595 nm)、KTP 激光(532 nm)、Nd:YAG 激光(1 064 nm)、点阵激光(二氧化碳点阵,铒激光点阵等)。各种激光均有不同的适应证。

1.1.1 脉冲染料激光

波长为 585 或 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以及表浅病灶,并可能阻止瘤体进一步增殖扩大,对消退期残留的浅表病灶也能加速其消退,改善功能

和外观。脉冲染料激光治疗皮肤血管瘤时,对深部或较厚的血管瘤需配合药物治疗或其他穿透较深的激光治疗。治疗即刻病灶呈现紫癜反应,7~10 天结痂脱落,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。

1.1.2 Nd:YAG 激光

波长为 1 064 nm 的红外激光,有连续和脉冲两种输出方式。通过非选择性光热作用,在病灶萎缩的同时,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 激光对粘膜血管瘤效果理想,一次性可消除瘤体且瘢痕不明显。因连续 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,但治疗极易导致瘢痕,因此不推荐用于治疗皮肤血管瘤。治疗后至少 2 周以上痂皮开始脱落,治疗间隔 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的改善,脉宽参数 0.25~300 ms 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,带有风冷或者喷雾动态冷却系统(Dynamic cooling device, DCD),避免了连续激光对周围正常组织的非特异性热损伤,同时因为波长更长,相比脉冲染料激光的穿透更深。

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(10 600 nm)和Er:YAG(2 940 nm)等剥脱性点阵激光治疗,达到改善消退后病灶区皮肤平整度和改善质地等效果,副作用小,恢复时间短且具有疗效。

1.1.4 激光治疗并发症

①红肿:激光治疗后即刻会出现红肿反应,通常需要术后冷敷降温,24小时内逐渐消退,如果红肿持续不退,且逐渐加重,并出现水泡,则有感染可能,可服用消炎消肿药。合并瘙痒处易被儿童搔抓,溃破感染后易遗留瘢痕。

②水泡:水泡的出现为皮肤热损伤的结果,通常治疗后24小时内出现,护理时及时将浆液性渗出引流且不损伤表皮的情况下,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,需要抗炎处理,且感染后易出现瘢痕。

③感染:常发生在易被污染及不易暴露、潮湿的位置,如腹股沟、会阴处等,表现为治疗区渗出较多,不易结痂或厚痂下有分泌物,处理则以局部清洁换药为主,可按需外用或口服抗生素,愈合后常遗留瘢痕及色素异常。

④瘢痕:激光治疗血管瘤出现瘢痕通常为热损伤过重所致。相比KTP激光及YAG激光,脉冲染料激光热损伤最小,瘢痕发生率低。但如治疗能量过大,且术中术后未及时冷却降温,则易发生水泡,而出现凹陷性瘢痕,少见由于感染导致的增生性瘢痕。连续YAG激光治疗皮肤血管瘤极易导致瘢痕,故除口腔、眼睑、阴道、宫颈等黏膜处血管瘤外应慎用。

⑤色素改变:多为暂时性色素沉着,数月内消退,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,反而使皮肤质地发生改变。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 毛细血管畸形的激光治疗

目前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, Cynergy等,波长585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)及婴幼儿葡萄酒色斑,选用较低能量密度,而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,而平坦病灶更主张单用染料激光治疗。

1.2.1.2 肽氧磷酸钾(KTP)激光

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,并用低能量密度,以免出现瘢痕。

1.2.1.3 强脉冲光

可发出波长500~1 200 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,治疗终点为术区即刻呈现浅灰色或暗红色。

1.2.2 静脉畸形的激光治疗

近年来,静脉畸形主要采取经皮病灶内硬化剂治疗,如泡沫硬化剂(载药泡沫等)、无水乙醇、博来霉素等,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。

1.2.3 获得性血管病变的激光治疗

一类由后天某些因素导致的血管异常性病变,称为获得性血管病变,其激光治疗详述如下。

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,典型病损为直径1 mm左右鲜红到紫色血管瘤样小点或小丘疹,稍隆起于皮肤表面,压之退色,群集发生,匍行发展。全身除掌、跖、黏膜外,身体任何部位均可发生,下肢最多见。治疗采用脉冲染料激光治疗(585 nm或595 nm),KTP激光(532 nm),通常治疗2~3次,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,为常染色体显性遗传病,临床上分为五型,即肢端型、阴囊型、丘疹型、限界型和弥漫型,以前两型最为常见。治疗采用脉冲染料激光,585或者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(585 nm/1 064 nm),通常治疗2~3次病变可部分消退。

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激光光纤从深部治疗,如采用双波长长脉冲激光(585 nm/1 064 nm)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,本病主要发生于成人躯干部,为多发性鲜

红色的小血管瘤,1872年由De Morgan首次报告。皮损为直径1~5 mm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,数目多少不定,压之可退色,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。本病可用脉冲染料激光(585或595 nm)、KTP激光(532 nm)及长脉宽Nd:YAG激光治疗。

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,常因瘤体反复出血而就医。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三种联合使用,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,也可继发于一些皮肤病及全身性疾病,有的也由物理、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。可有如下的表现和诱因:(1)部分皮肤病可出现毛细血管扩张的症状,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、雷诺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(如甲亢、卵巢和脑垂体疾患),结缔组织病(如系统性红斑狼疮、皮炎、全身性硬皮病),一些心脏病和铅中毒等都可有毛细血管扩张表现;(3)物理因素: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:高原地区引起的高原红;(5)药物因素: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,可用脉冲染料激光(585 nm或595 nm)、532 nm激光及强脉冲光治疗。

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。病理表现见扩张的静脉,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激光治疗去除静脉病灶。黏

膜病灶也可使用连续Nd:YAG激光或半导体激光(980 nm或808 nm)进行治疗。

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),它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。它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(HMME,复美达®),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分钟开始照光,20分钟内给药结束。

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,但它兼顾了有较强的光动力激发效应和较深的组织穿透深度。其次可用高频脉冲激光(准连续激光);再者可用630 nm半导体激光,但后者因穿透深度更深而呈现增加瘢痕发生的风险。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。应根据病灶分型适当调整光照参数不同。对于不同年龄段的患者也要微调光照参数,其中对于<14岁的患者,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、耳廓等,需在照射半程后提前局部贴敷缩短照射时间。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:治疗中疼痛、烧灼感和瘙痒;治疗后肿胀、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)、增生或萎缩性瘢痕(0.9%)。

2 超声引导在血管瘤和脉管畸形中的应用

血管瘤和脉管畸形是浅表软组织常见病变,临床上有广泛的治疗诉求。超声技术方便、无辐射,组织分辨率高,能够显示病变内部血供特点,且具有实时监测等优势,在浅表血

血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗中发挥着重要作用。

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儿科疾患,二者由于发病机制、治疗方式及预后有所不同,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常会侵及深方肌肉等多种组织结构,临床检查往往难以全面了解病变情况。

彩色多普勒超声不仅可以详细地展示病变的层次、深度、范围、回声类型以及与周围组织的关系,还能够判断病变血流的灌注程度及血流类型等,对病变类型作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 12~5 MHz),对于病变较大或位置深在时可结合低频凸阵探头(如 5~1 MHz)检查。当病变复杂时需要结合 CTA、MRI 或 DSA 检查。血管瘤是血管内皮或周细胞异常增殖所致,而脉管畸形表现为先天性血管结构异常。典型的血管瘤表现为血流丰富的实性团块,脉管畸形则表现为迂曲、扩张的无回声管道或管道与软组织相间的回声。婴幼儿血管瘤超声一般表现为边界清晰的实性团块,部分因侵袭性生长而边界不清,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,极少钙化,血流丰富,多数动静脉均可探及。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、扩张的管道或穿行于软组织内的密集管道样结构。静脉畸形超声表现为血流流速慢,管腔充盈差,窦腔内可见稀疏血流信号,或仅在加压、放松病变过程中以及 Valsalva 动作时显示有单相静脉频谱血流信号。部分可见静脉石强回声。当窦腔内有血栓形成或者流速太慢时可能无法显示血流信号,此时需要与大囊型淋巴管畸形鉴别,后者表现为无回声囊腔,内可见分隔,合并出血时可能出现液-液平面,探头加压可使囊腔变形但不会使之压闭,窦腔内无血流,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,管腔内充满动脉及静脉血流。多数患者无需加压,管腔内即有丰富的血流信号,不同病变、不同部位流速差异较大。

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,病灶内药物注射以其简单、方便、直接有效而并发症少等优点受到临床医生的青睐。但是以往的药物注射往往是凭借临床经验进行盲穿,对于位置深在、体积较大、血流丰富的病灶,药物注射的部位或剂量难以准确控制,不仅容易出现残存复发,也容易出现并发症,严重时甚至可能因误入动脉内注射而导致组织器官

坏死等。应用超声实时监测药物注射有助于提高治疗效果,降低并发症。

2.2.1 超声实时引导治疗的优点

应用超声监测有助于估算注射药物的剂量,量化治疗的标准和效果。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的浓度,从而达到更好的治疗效果,也避免误入动脉等而导致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、肌腱等器官组织。

2.2.2 超声引导下药物注射治疗

术前超声评估病变大小及层次,估算注射范围及药物注射剂量;设计进针路径及注射针数,病变范围大时选择多点注射,保证药物均匀地注射入病灶;避免重复操作,以减少组织损伤。

3 脉管畸形的介入栓塞治疗

介入治疗是指在医学影像设备的引导下,结合临床治疗学原理,通过导管等器材注入硬化、栓塞剂对病变进行治疗的一系列技术。它通过血管或非血管两种途径将硬化、栓塞剂置入病灶管腔内部以达到治疗目的。目前,介入治疗已成为脉管畸形必不可少的治疗方法。

3.1 常用介入治疗药物及栓塞材料选择:

临床使用的硬化剂与栓塞剂种类繁多。常用的硬化剂有平阳霉素/博来霉素、聚桂醇/聚多卡醇、无水乙醇等。栓塞剂可分为固体及液体栓塞剂,固体栓塞剂有 PVA 颗粒、微球、明胶海绵等,液体栓塞剂包括 Onyx、二氰基丙烯酸正丁酯(n-Butyl-2-cyanoacrylate, NBCA)等。此外,还可使用机械性阻塞装置,如弹簧圈、AMPLATZER 血管阻塞器等。选择硬化栓塞剂需考虑以下因素:①需要治疗的病灶部位及血管分布区域;②血管畸形的类型、流量特点;③超选择使用硬化栓塞剂的可行性;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、溃疡等治疗领域,介入治疗的地位日益重要。治疗前应通过常规病情评估和影像学检查制定合理的方案。MRI 可显示病灶累及范围、解剖层次与周围结构关系。增强 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缩小病灶,减少盗血现象,治疗及改善并发症,比如经久不愈的溃疡等;③配合手术治疗的术前栓塞减少病灶血流,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。

单纯行病灶供血动脉栓塞,不仅无法消除病灶,反而

会促进血流动力学紊乱、加速病灶进展。因此除非是遇到难以控制的大出血等紧急情况,不再主张单纯栓塞供血动脉。动静脉畸形介入治疗的核心是处理“瘤巢”,使硬化栓塞剂直接作用于病灶瘘口或尽量接近瘘口,成功的关键在于选择准确的栓塞位置以及硬化栓塞材料的选择。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瘘口核心区域或接近此区域,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理想位置。经动脉途径治疗效率很高,但要注意避免动脉反流风险;经静脉逆行途径较为安全,一般需联合其他辅助技术控制血流量以提高治疗效率及安全性;直接经皮穿刺是最常使用的治疗途径,由于外周动静脉畸形病灶多累及皮肤软组织,经皮穿刺更加简单高效,但需对病灶血管构筑、血流动力学、解剖特点充分掌握才能精确穿刺到理想的治疗位置。

动静脉畸形宜根据病变的范围、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是颗粒栓塞材料,使用时应将PVA和造影剂进行混合,然后把混悬液抽进注射器内立即进行超选灌注栓塞。推注时,应在实时透视下缓慢进行,不得反流。PVA栓塞后的病理改变为血管壁原发性炎性反应。PVA属于中期栓塞材料,经病理证实,其颗粒周围可发生再通。临床结果也显示PVA栓塞无法治愈动静脉畸形,后期通常会再通。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,但是长期的临床随访显示,NBCA和Onyx栓塞后,还会发生新生血管的形成或/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,不能实现减容和改善外观畸形。单独用弹簧圈栓塞也无法根治动静脉畸形,通常辅助其他硬化栓塞剂联合使用。弹簧圈用以栓塞病灶的回流静脉,以降低流速,提高治疗有效率。

无水乙醇作为液体硬化剂应用于动静脉畸形,使治愈这一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,可以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硬化剂。无水乙醇不同于其他硬化剂,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作为动静脉畸形复发根源的血管内皮细胞,从而达到动静脉畸形的治愈。即使是弥散杂的病变,使用无水乙醇作为硬化剂,可以减小病变体积,改善患者的临床症状,亦可以达到完全治愈的目的,避免出现急性出血和心衰等严重后果。无水乙醇硬化治疗动静脉畸形的关键,是将无水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,故手术常需在全麻状态下

进行。无水乙醇的注射量视病灶范围、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治疗动静脉畸形的效率,同时亦可减少无水乙醇用量,提高治疗安全性。

虽然无水乙醇用于动静脉畸形的介入治疗可能实现理想的临床效果,甚至实现治愈,但其可能带来的潜在并发症需要引起高度重视。与其他硬化剂一样,无水乙醇可因动脉反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以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,还有诱发心肺衰竭和死亡等严重并发症的可能,故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。鉴于介入硬化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硬化栓塞剂运用,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

低流量脉管畸形主要包括静脉畸形及淋巴管畸形。静脉畸形是最常见的先天性脉管畸形。静脉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四型: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型回流静脉发育异常;Ⅳ型为静脉扩张型。淋巴管畸形分为微囊型、巨囊型及混合型,也是一种常见常的低流量脉管畸形。

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,仅依靠手术治疗往往难以奏效,并且会导致大出血、神经损伤、畸形加重以及病变复发等并发症。低流量脉管畸形介入治疗的硬化剂主要包括平阳霉素/博来霉素、鱼肝油酸钠、聚桂醇/聚多卡醇和无水乙醇等。范围弥散的静脉畸形介入硬化治疗前建议行病变的瘤腔造影,以了解畸形静脉的回流状态。博来霉素/平阳霉素以及聚桂醇/聚多卡醇均是较温和、组织反应轻微的硬化剂,其中聚桂醇/聚多卡醇可与空气或CO₂以一定比例配成泡沫硬化剂,均适于回流较慢或分布很浅表的静脉畸形的治疗,对眼睑周围、鼻尖、口咽区、阴茎等特殊部位的静脉畸形可选用其进行硬化治疗。注射硬化剂前,须开放静脉通道,以防药物过敏等意外发生。而部分回流较快的畸形血管建议选择无水乙醇,其进入管腔后,对血

管内皮细胞发挥强烈的破坏作用,从而达到更好的治疗效果,还可使后续注入的其他硬化剂获得增效的治疗效果。

经皮穿刺DSA和/或超声监视下硬化治疗静脉畸形和淋巴管畸形是目前较高效的治疗方法。造影可以明确显示病灶范围、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身麻醉下进行,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。

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,必要时在DSA监视下进行动态的血管造影。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。MRI可以作为随访手段进行病情及疗效评估。

总之,介入治疗脉管畸形的临床运用日益广泛,相应的硬化、栓塞剂及治疗方法不断改进。介入治疗有手术治疗无法达到的优点和疗效,但也具有特有的高风险及有限适应证,不适于在经验不足、病例较少的中心过快推广。对于疑难、复杂脉管畸形(特别是动静脉畸形)仍需采用综合治疗方案,根据医疗资源、病情、解剖、血流动力学特点在介入及手术之间合理组合及取舍,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迅速引起病灶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要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

安全应用无水乙醇的技术要点如下: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0.5 mL每公斤体重(成人);④良好麻醉和术中监测;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密切随访疗效和制定后续治疗计划。

4.2 无水乙醇在静脉畸形治疗中的应用

静脉畸形病灶在磁共振T2像显影明确。根据磁共振图像,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。宜在DSA或彩超监测下进行,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。大多数静脉畸形经无水乙醇治疗可治愈或病灶明显缩小/消失。注射过程中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,避免误入正常组织,尤其动脉内,当然,这个原则同样适用于泡沫硬化剂及其他硬化剂。对于病变位于舌、口底、咽旁及软腭者,治疗前应应对患者术后的呼吸道情况进行充分估计,必要时行预防性气管切开,或术后留置气管插管1~2 d,以免因组织肿胀导致上呼吸道梗阻。

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,而且可以替代很多既往只有根治性手术才能达到的痊愈结果,因此正在改写动静脉畸形的治疗模式。只要可以超选择到达病灶瘘口,无论哪个临床分期,均可治疗。另一方面,无水乙醇治疗引发的并发症问题也引起了广泛关注。误栓或反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,防止误栓或过度反流。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(Foam sclerotherapy)是目前治疗静脉畸形最常用的方法之一,应用最为广泛的泡沫硬化剂是聚多卡醇(化学名称 α -异十三烷基- ω -羟基-聚氧-1,2-亚乙基,浓度为0.5%、1%和3%)和聚桂醇(化学名称聚氧乙烯月桂醇醚,浓度1%),二者都是洗涤剂类硬化剂,分子式 $C_{12}H_{25}(OCH_2CH_2)_nOH(n=9)$,可以直接与气体混合制成泡沫。泡沫硬化剂除了具有液体硬化剂的作用,即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,病灶萎缩消退之外,还具有以下优势:泡沫能减少药物用量,排挤置换血液,刺激血

管痉挛,使药物与血管内皮接触更充分、时间更长,从而增强疗效。泡沫硬化剂中加入少量透明质酸钠可以增强泡沫稳定性和置换血液能力,在头颈部静脉畸形治疗中是安全有效的。

近来混合博来霉素与泡沫硬化剂的细胞毒性药物的新型硬化剂正在兴起,称为载药泡沫,在临床上正在得到日益广泛的应用。展示了明显优于传统泡沫硬化剂的疗效,而并发症率相似。

5.1 适应证

泡沫硬化剂首选应用于局限型、血窦丰富的静脉畸形,也可用于广泛、弥散型静脉畸形的治疗。

5.2 禁忌证

对硬化剂(聚桂醇,聚多卡醇,博来霉素,平阳霉素等)过敏者;静脉畸形急性炎症期;流速快、回流静脉粗大的高回流静脉畸形;急性严重心脏病未经有效治疗者、心脏卵圆孔未闭者;急性肺部疾病(如支气管哮喘)伴有呼吸困难者。

5.3 硬化剂泡沫制备方法

制备硬化剂泡沫最常采用国际流行的Tessari法。所用器材有10 mL医用注射器2副和三通阀1个,按照液体:气体=1:4的比例配制泡沫。以其中一注射器抽取液体硬化剂(聚桂醇或聚多卡醇)2.0 mL,另一注射器抽取空气或CO₂气体8.0 mL,两注射器以三通阀相接,快速反复推注20次,形成均匀细腻的白色泡沫。

Tessari方法也可根据治疗需要调整液/气比例、注射器体积和推注次数。泡沫制备后应即刻使用,如久置需重新推注制备。

5.4 静脉畸形泡沫硬化治疗要点

①以带软连接管的22G~25G头皮针穿刺,有助于防止针尖移位和观察病变内的血液。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%;单次泡沫用量建议小于10 mL。如经审慎评估风险与疗效,用量也可超过10 mL。③微泡可用于造影,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首选治疗前后磁共振影像上的病灶体积变化进行疗效评价,同时充分考虑到患者的治疗诉求。⑥根据病变的体积、形态和血流类型,使用双针或多针灌注,可以增强疗效,降低不良反应。多针穿刺的针距依治疗区域大小可参考1~2 cm。

5.5 不良反应

常见不良反应是注射部位的肿胀、疼痛、瘀斑和溃疡,可给予对症处理。极少数发生比较严重的不良反应,神经系统方面有视力障碍、癫痫、面瘫、脑血管症状及偏头痛等;血管方面出现动脉痉挛、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;气道方面出现肿胀致气道梗阻、窒息;另外还可能出现剧痛、剧烈呛咳、过敏性休克、心肌梗死和死亡等。需要术前充分评估治疗风险,

严格把握适应证;术中注意泡沫注射速度,可用近心端压迫等方法调控泡沫流出速度;术后监控患者健康状况,一旦出现上述严重情况,及时进行处理。

5.6 其他注意事项

①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泡沫灌注法需要制备较多的泡沫,但滞留体内的泡沫不宜过多。④泡沫硬化剂的扩大应用还涉及淋巴管畸形、婴幼儿血管瘤、血管性肉芽肿等,但上述治疗,尤其婴幼儿血管瘤领域的安全性和有效性目前尚缺乏足够的临床证据,故需谨慎使用。

6 血管瘤外用药物治疗

6.1 β 受体阻滞剂类

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%,常用量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。此外,还需警惕外用药物系统性吸收对心率、呼吸及睡眠的影响,在黏膜及眼睑部位应谨慎使用。

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6~10小时后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5天停用2天),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

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,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mTOR通路的阻断剂雷帕霉素(Rapamycin, RAPA),又名西罗莫司(Sirolimus),能有效治疗脉管疾病。

7.1 雷帕霉素的作用机制

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,于1999年获准用于肾脏移植病人术后的免疫治疗,进一步研究发现雷帕霉素有抗冠状动脉再狭窄的作用,于2003年获准用于药物洗脱支架。因研究发现雷帕霉素具有抑制细胞增殖和阻断细

胞周期进程的作用,而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。近年来越来越多的研究发现雷帕霉素对于脉管疾病具有治疗效果。

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,而 mTORC2 则在形成细胞骨架和细胞存活方面发挥重要作用。雷帕霉素主要抑制 mTORC1。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,雷帕霉素与 mTOR 结合,阻断级联反应的进行,从而抑制细胞增殖与血管发生。

7.2 雷帕霉素在脉管肿瘤治疗中的应用

雷帕霉素治疗卡波西型血管内皮瘤(Kaposiform hemangioendothelioma, KHE)和簇状血管瘤(Tufted angioma, TA)有显著疗效。前期治疗包括环磷酰胺、干扰素、激素、长春新碱等效果较差的 KHE 患者应用雷帕霉素治疗后仍可取得明确疗效。KHE 或 TA 患者可按照如下剂量口服西罗莫司治疗(6个月以下患儿剂量为 $0.5\sim 0.8\text{ mg/m}^2$,一日两次;6个月以上儿童剂量为 $2\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,随后剂量调整至血清药物浓度为 $5\sim 15\text{ ng/mL}$)。

雷帕霉素还应用于治疗泛发性淋巴管异常(Generalized lymphatic anomaly, GLA),包括卡波西型淋巴管瘤病(Kaposiform lymphangiomatosis, KLA),这类先天性淋巴管疾病,表现为全身骨组织、胸腔和腹腔器官受累,病灶处淋巴管内皮细胞呈纺锤体样,管壁薄弱,结构畸形,淋巴液渗漏。KLA 是 GLA 的一种亚型,常规治疗通常无效,预后较差,但使用西罗莫司治疗则可能获显著疗效。

雷帕霉素也可用于治疗淋巴管肌瘤病(Lymphangiomyomatosis, LAM)。LAM 是一种罕见的由于 mTOR 信号通路异常激活而导致的进行性加重的系统性疾病,患者多为女性,表现为肺部的弥漫性囊性改变、乳糜胸、肾脏血管肌脂瘤(AMLs)等。LAM 病因为 mTOR 通路的异常激活,促使淋巴管平滑肌细胞异常增殖,而西罗莫司可能提供有效治疗。

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,但尚无法恰当而安全地解决所有复杂病例。普萘洛尔、皮质类固醇等已广泛应用在婴幼儿血管瘤治疗,但在脉管畸形的药物治疗几无效果。雷帕霉素有抗血管形成和抗增殖的作用,并在脉管畸形治疗中获得进展。

雷帕霉素可能可作为葡萄酒色斑染料激光治疗的辅助治疗以减少激光后血运重建。通过雷帕霉素局部外涂,抑制了血管发生通路,从而加强了激光疗效,如,激光加雷帕霉素口服疗效优于激光治疗,但尚无临床定论。

雷帕霉素可有效减少突变的 TIE2 诱导的 AKT 信号转导途径。在此基础上进行的静脉畸形临床治疗试验,显示雷帕霉素可有效减少疼痛、出血、病灶大小,而且可缓解功能障碍,改善外观。此外,在弥漫性微囊型淋巴管畸形、混合淋巴管畸形、毛细血管-淋巴管-静脉畸形等,病例的临床状态得到显著改善,且副作用可耐受。

7.4 雷帕霉素在复杂脉管畸形相关综合征治疗中的应用

雷帕霉素还可用于治疗复杂脉管综合征的个例或小样本有效报道,如毛细血管-淋巴-静脉畸形患者,蓝色橡皮疱痣综合征(Blue rubber bleb nevus syndrome, BRBNS),多发淋巴管畸形, Maffucci 综合征, PHACE 综合征(颅脑畸形、节段性血管瘤、动脉异常、心脏损伤及眼球异常)等,尚有待后期临床研究结果。

7.5 雷帕霉素相关副作用

雷帕霉素耐受性较好,主要副作用包括口腔黏膜炎、头痛、皮疹、恶心、头晕、鼻出血、高血压、关节疼痛、高胆固醇血症、高脂血症、疲劳和腹泻等,这些副作用与剂量相关,并可逆,未发现雷帕霉素明显肾毒性。实验室异常包括白细胞减少、淋巴细胞比例升高、血小板减少、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。与其他免疫抑制剂类似,雷帕霉素有增加感染的风险。Meta 分析结果显示,雷帕霉素耐受性较好,主要副作用是口腔黏膜炎。

总之,雷帕霉素作为 mTOR 信号通路阻断剂,已被证明在体外具有抗细胞增殖、抗血管生成作用,而被应用于治疗脉管疾病。在目前为数不多的病例报道中,雷帕霉素在治疗淋巴管畸形(LM)、静脉畸形(VM)、毛细血管畸形(CM)、卡波西型血管内皮瘤(KHE)、淋巴管肌瘤病(LAM)、泛发性淋巴管异常(GLA)、卡波西型淋巴管瘤病(KLA)以及复杂脉管综合征(如 BRBNS、Maffucci 综合征、PHACE 综合征)等脉管疾病时,取得一定疗效,同时其副作用较小,可耐受。因此,当其他治疗方式无效时,雷帕霉素可作为治疗复杂脉管疾病的选择之一,但尚无针对广泛疾病的随机对照临床试验验证它在血管肿瘤和脉管畸形治疗中的安全性和有效性。

8 抗肿瘤药物及其他注射治疗

用于在血管瘤和脉管畸形治疗的抗肿瘤药物包括博来霉素(平阳霉素)、泡沫硬化剂(聚桂醇、聚多卡醇等)、长春新碱、干扰素等,在处理疑难婴幼儿血管瘤和血管畸形中仍然扮演一定角色。

8.1 博来霉素(平阳霉素)

8.1.1 博来霉素(平阳霉素)治疗血管瘤和脉管畸形的机制

博来霉素为复合药,主要成分为 A2,平阳霉素为单一组分 A5。其作用原理是药入瘤体后与细胞内 DNA 发生特异性结合,促使二价铁氧化成三价铁,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。作为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,20世纪60~80年代国外已有个案报告,其在脉管畸形使用的机制是导致血管腔闭锁,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

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静脉畸形;②淋巴管畸形(微囊型和巨囊型);③部分早期或残留的动静脉畸形;④肝脏血管瘤;⑤慎重地用于婴幼儿血管瘤。

8.1.3 治疗方法

以平阳霉素为例,对于静脉畸形及巨囊型淋巴管畸形,注射浓度为2 mg/mL(8 mg + 2 mL生理盐水 + 2%利多卡因 + 1 mL地塞米松)。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。例如:8 mg + 2%利多卡因2 mL + 2 mL生理盐水 + 1 mL地塞米松,每次用量成人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。间隔一个月后重复注射,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,博来霉素为例,注射浓度为1.5 mg/mL(博来霉素15 mg+10 mL生理盐水,可在注射区域进行局部麻醉)。治疗应在心电监护下进行,注射应在病灶区域的间质内进行,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22G针头多点在间质穿刺进行,不入血,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,每月注射一次,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4种类型,其中以CHL居多。经导管肝动脉栓塞介入治疗现已成为治疗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。以平阳霉素为例,以高压注射器经导管注射对比剂(注射速率10 mL/s,总量15 mL),明确CHL的部位、大小、数目和供血动脉后,将导管超选择性插入供血动脉,根据病灶大小及血供情况,先缓慢灌注平阳霉素碘化油乳剂8~32 mg,溶于非离子型对比剂,加入碘油中,配制成乳剂。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,采用分次栓塞治疗,以减轻栓塞后反应。

治疗婴幼儿血管瘤时,考虑到可能出现远期局部不发育或生长受抑,不建议作为首选方案。注射时浓度为1 mg/mL(平阳霉素8 mg + 2%利多卡因1~2 mL + 5~6 mL生理盐水,也可加1 mL地塞米松),剂量为1 mg/cm²,每次用量一般不超过4 mg。病变范围大时一个月(视肿胀消退程度)后可重复注射,注射次数应尽量少,注射总量一般不超过20 mg。当病变得到控制并逐渐消退即可,切勿追求血管瘤短期内完全消失。注射时从瘤体周边进针,注射至瘤体表面肿胀,稍变白为度。位于眼睑、唇红及会阴等处的表浅病变,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,高度注意总量控制,尤其是不可逆的肺纤维化等严重并发症。

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。长期使用最令人担心的是其肺毒性,其发生与剂量大小密切相关。经静脉使用博来霉素累计剂量低于450 mg时,肺毒性发生率为3%~5%;高于450 mg时,肺毒性发生率明显升高。累计剂量超过160 mg,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。

博来霉素(平阳霉素)过度注射可导致注射组织发育不良和缺损,甚至不发育,治疗早期并无表现,但后期可能严重影响外观,需引起重视。

过敏性休克可在治疗多次后才发生。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。故治疗应在心电监护下进行,注射药物前,开放静脉通路,以便过敏性休克发生时进行抢救,并准备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。一旦发生过敏性休克,应:①立即停药,协助患者平卧、吸氧。②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。③发生心跳骤停应立即进行复苏抢救。

8.2 泡沫硬化剂

包括聚多卡醇,聚桂醇等,聚桂醇(Lauromacrogol)是一种非离子表面活性剂,化学名为聚氧乙烯月桂醇醚,与聚多卡醇(Polidocanol)是同一种化合物。其硬化治疗的主要机制:1)以浓度依赖方式破坏血管内皮细胞膜磷脂双层,较高浓度致使内皮细胞裂解,而较低浓度则可能损伤内皮细胞,激活

凝血系统,使作用部位的纤维蛋白、血小板、红细胞聚集沉积,形成血栓并阻塞血管;2)可使注射部位组织产生无菌性炎症,形成肉芽组织增生,最后形成致密的纤维组织,闭塞血管腔。

8.2.1 适应证

对比传统硬化剂,聚多卡醇具有毒性低、过敏风险低、麻醉效果好等优势。注射后不会导致局部软组织发育不良。一项Mata分析发现,聚多卡醇硬化治疗对婴幼儿血管瘤的有效性与传统硬化剂一致,并且不良反应更低。目前聚桂醇已被广泛应用于血管瘤及脉管畸形的治疗,包括:(1)静脉畸形;(2)淋巴管畸形;(3)动静脉畸形;(4)化脓性肉芽肿;(5)部分婴幼儿血管瘤。

8.2.2 治疗方法

注射前表面麻醉,聚桂醇为例(1% 10 mL, 100 mg),用盐酸利多卡因(5 mL, 40 mg)稀释,多点注射。首先在病灶基部注射较高浓度的溶液(1:1~2稀释度),然后在病灶浅层注射较低浓度的溶液(1:3~5稀释度),即分层梯度稀释注射,避免溃疡发生。注射时,沿瘤体周边正常皮肤刺入病灶,回抽无血后缓慢注射,至瘤体肿胀,表面稍发白为度。注射量据患儿体重和肿瘤大小确定,聚桂醇、盐酸利多卡因单次注射剂量分别不超过2 mg/kg与3 mg/kg,稀释后注射液总量约为0.1~0.2 mL/cm³。每3周注射一次,控制瘤体增殖,促其逐步消退,可获良好外观和肤质。面积较大或多发者,可分区交替治疗。

8.2.3 不良反应及防治

聚桂醇注射治疗血管瘤的常见并发症为水疱、溃疡、坏死等,致瘢痕形成、局部凹陷、色素沉着与减退等。溃疡常导致瘤体消退后出现瘢痕和凹陷,可通过分层梯度稀释减少溃疡发生概率。对于眼周、口周黏膜、会阴等易感染、难护理部位,需再降低聚桂醇浓度。若发生溃疡,需停止注射,待溃疡愈合后继续治疗。色素沉着一般会逐步自行消退,基于如上并发症考虑,不建议作为婴幼儿血管瘤的常规治疗。

以大剂量硬化剂在血管内注射治疗高流量性血管畸形时,可能导致严重并发症,如心肌梗死,心脏停搏,肺栓塞,视觉/神经系统疾病,过敏反应等。主要原因是大量硬化剂进入外周血后引发异位栓塞,导致动静脉血栓栓塞性疾病。过敏反应少见,但有时会带来严重风险,发生后应立即停药、抗过敏、对症等处理,避免发生过敏性休克。

8.3 长春新碱

8.3.1 长春新碱治疗血管瘤的机制

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。

8.3.2 适应证

①β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。

8.3.3 治疗方法

常用方案是体质量10 kg以下的儿童0.05 mg/kg, 10 kg以上的儿童1.0 mg/m²,然后逐渐增量至2 mg/m²。有证据表明,频繁低剂量给药时,这种细胞毒药物具有抗血管生成作用。该方案持续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,每周静脉推注一次,强的松龙2 mg·kg⁻¹·d⁻¹。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,长春新碱继续使用2~4周。

8.3.4 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,严重者出现大小便失禁。中枢神经受累可出现癫痫发作、一过性失明。用药过量会导致严重组织损伤,因此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,这与长春新碱影响自主神经系统有关。用药前给予轻泻剂及饮足够的水分有助于减轻此症。

③骨髓抑制:较轻,剂量较大或用药时间长者可出现白细胞和血小板下降。

④局部刺激性强,注射时避免药液外漏,药物漏出血管外可引起局部组织坏死。一旦漏出或可疑外漏,应立即停止输液,并采取下列措施: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。

8.4 干扰素

8.4.1 干扰素治疗血管瘤的机制

干扰素是通过重组DNA技术开发出的抗病毒制剂,IFNα-2a引起卡波西肉瘤消退是一项意外发现。实验研究显示,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抗血管生成活性需要每天使用合适的生物剂量,而不是最大耐受剂量。

8.4.2 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。目前无证据表明,IFN与皮质类固醇有协同作用。因此,两者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,并在几周内停药。

8.4.3 治疗方法

IFN经验用量为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绝对剂量应该上调,尤其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,干扰素(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,也能奏效。

8.4.4 不良反应及防治

IFN使用1~2周,通常引起低热。注射前1~2h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。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,其生长发育和体质量增加不受影响。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岁以下儿童的最后手段。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。如果出现长束征,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。

9 光动力治疗

又称血管靶向光动力疗法(Vascular-target photodynamic therapy, V-PDT):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,选择性破坏畸形毛细血管网。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/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,但请注意深层正常血管网破坏风险增加。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,可以作为光动力学治疗的光源,但需要设定特定的光照距离来保证光源的稳定性,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及均匀性。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,儿童患者需要适当降低光照的功率密度。④用血卟啉注射液后需避强光直射皮肤,约1~3月,用海姆泊芬需2~4周。⑤重复治疗间隔期: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及青少年,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。

附录二 国内部分单位开展的其他特殊治疗技术

1 电化学治疗

20世纪80年代兴起的一种治疗恶性肿瘤的微创疗法,后延伸到应用于脉管畸形的治疗,对大面积脉管畸形提供了一种独特的治疗选择。其基本原理是通过电化学治疗仪和特制电极针将直流电导入病变组织内,形成电化学反应,在局部产生强烈的酸碱化学性反应,导致组织细胞的死亡,产生凝血块和无菌性坏死,机化,使脉管腔实变,导致病变体积的缩小和临床症状的改善。

适应证:①手术切除和硬化难以施行的巨大弥漫性低流量脉管畸形(静脉畸形或淋巴管畸形);②部分手术切除和不完整的血管内介入硬化治疗后残留病变的辅助治疗;

在针对血管瘤及脉管畸形所采用的药物治疗、局部注射、血管内硬化治疗或介入栓塞硬化治疗、精准外科手术治疗已经成为主流治疗方法的情况下,电化学疗法只在国内少数医疗单位还在应用,在某些特定情况下仍有其独特的应用价值。

2 高频电凝治疗

通过连接高频电凝治疗仪的微电极针穿刺至血管瘤及血管畸形病变内直接作用于病变组织,导致血管壁及病灶实体结构破坏、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。体表浅层及黏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,以及实质性组织,在局部脉管内治疗、激光/光动力学等选择性治疗均受限制,又不希望选择手术时,高频电凝治疗

成为一种可选择的方法。

适应证包括:①增生期、发展快的中高风险婴幼儿血管瘤,可配合普萘洛尔治疗;②不消退型及部分消退型先天性血管瘤;③部分感染性肉芽肿;④体表浅层及黏膜(舌、口腔内)部位的薄层静脉畸形;⑤体表浅层及黏膜(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。

高频电凝疗法目前仍在国内少数医疗单位应用,作为上述适应证的辅助选择之一。

3 射频消融与微波消融

射频消融与微波消融统称为热消融治疗,均通过热介导的组织变性或凝固性坏死达到治疗目的,但其热量沉积原理不同。射频消融产热方式为组织中带电离子的高频振动。消融设备激发大于10 kHz的高频电流,组织中的钠、钾、氯等带电离子,在交流电场中高频振动,电能转化为动能;带电离子相互摩擦、碰撞,再将动能进一步转化为热能,加热肿瘤或畸形血管,破坏病变组织。微波消融产热方式包括组织极性分子转动和带电离子振动,以前者为主。热消融治疗在成功应用于多种实体肿瘤及肝血管瘤后,开始进入特殊类型疑难脉管畸形的治疗选择中。

以下以射频消融为例进行介绍,原理与微波消融相似。

3.1 射频消融术原理

利用射频电流发生器连接的电极针直接作用于肿瘤及/或畸形的血管,直接破坏病变组织的一种微创疗法。工作中消融设备激发大于10 kHz的高频电流,组织中的带电离子,在交流电场中高频振动,电能转化为动能,带电离子相互摩擦进一步转化为热能,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。

3.2 射频消融术在脉管畸形领域的应用

主要应用于:①难治性复杂弥漫性动静脉畸形的补充/替代治疗(作为脉管内栓塞硬化治疗及外科手术切除以外的补充/替代治疗);②静脉畸形合并严重凝血功能障碍的分期待治疗。③Kasabach-Merritt现象的二线治疗;④特殊部位低流量脉管畸形的辅助治疗(如和脊髓等重要结构存在丰富血管网交通的血管畸形等)。

3.3 射频消融术的治疗方法

通过临床及影像学资料明确病变范围,常规的术前检查,根据病变部位和范围选择麻醉方式。通常需在全身麻醉下进行,选择超声或CT定位,MRI导航等,将电极针穿刺至病灶内,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灶。根据病灶性质电极针尖端需和病灶边缘保持一定距离,避免损伤临近组织和表面皮肤。治疗时需要的工作功率和病灶性质相关。通常低流量脉管畸形所需的治疗功率较低,40 W左右或根据治疗部位的阻抗调整,但对深

在的大面积静脉畸形治疗功率要达60~80 W。高流量脉管畸形采用所需的治疗功率较高,深部中心病灶消融功率90~120 W,浅表或相对边缘病灶消融功率60~80 W。大范围病灶可分次治疗。

3.4 射频消融术的注意事项

注意事项包括:①需准确定位穿刺,根据病灶血供,调整消融功率,彩超实时监控下决定区域消融时间,避免过度消融并发组织坏死,继发术后感染。②术中必须避开神经走行区域,否则容易发生不可逆的神经热损伤。③射频消融需要体外电极板形成回路,电极板区域严禁覆盖,防止发生局部烫伤。④巨大广泛病灶要分期治疗,避免大面积长时间消融治疗产生严重血红蛋白尿,导致肾功衰竭。常见并发症包括术后发热、一过性血红蛋白尿等,通常应用糖皮质激素、碱化尿液等对症治疗即可。

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。20世纪70年代开始尝试采用尿素用于血管瘤治疗。

尿素注射治疗婴幼儿血管瘤的机制: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,高浓度尿素在病灶组织内滞留时,使其蛋白代谢受阻,酶促反应紊乱,局部发生无菌性炎症变,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,病灶区域内血管发生栓塞。高浓度尿素滞留于病灶区域血管内时,使其内膜细胞发生脱水、坏死、血管内凝血。上述诸因素使病灶区域内血管发生广泛栓塞,病灶组织因缺血、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、缩小脉管畸形病灶组织的作用,使手术更易进行,减少术中出血,降低手术复发率。

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,尿素是人体的一种正常代谢产物,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,在病灶内

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 尿素治疗血管肿瘤与脉管畸形的方法

将精制尿素配制成适当的溶液,通过四种具体方法应用。

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,注射剂量根据病灶的面积大小、部位深浅、生长速度等情况酌情考虑,一般每次1~4 mL,每日一次,连续注射5~8天(化脓性肉芽肿一般约3天)为1疗程。若瘤体仍有生长,间隔1~3个月可再注射1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:随着普萘洛尔及介入栓塞和血管内硬化等治疗方法的应用与完善,该技术仅在少数单位使用,主要应用于颌面部大面积重症血管肿瘤(如合并KM现象等)及静脉畸形。操作方法:①置管方法平卧头侧位(病灶侧在上),于颈动脉三角区,下颌角下2 cm做横切口,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。疗程主要根据病灶的严重程度来决定,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肿瘤合并KM现象时疗效确切,疗程短,副作用少,且能够达到较为理想的效果。

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。单纯手术切除,边界不清,术中出血多,不易彻底切除,复发率高。先行局部尿素注射,可使病灶组织硬化,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,复发率低。操作方法:术前行40%尿素溶液瘤体内多点分层注射治疗,每日1次,注射量为2~10 mL,连续注射治疗1周左右,注射剂量及次数依据病灶大小及具体病情而定,硬化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(颌面部、会阴部等)或合并溃烂等并发症的婴幼儿血管瘤,但要注意治疗可能导致皮肤溃疡和后期瘢痕,此外还适用于新生儿、早产儿、低体重儿或其他身体原因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指南的基本一样,药物剂量为1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,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疗程,使反弹得到控制。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“反弹”等。

参考文献

- [1] 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.
- [2] KHAN Z A, BOSCOLO E, PICARD A, et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice [J]. J Clin Invest, 2008, 118(7):2592-2599.
- [3] WALTER J W, NORTH P E, WANER M, et al. Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2002, 33(3):295-303.
- [4] BIELENBERG D R, BUCANA C D, SANCHEZ R, et al. Progressive growth of infantile cutaneous hemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversely correlated with expression of the endogenous angiogenesis inhibitor, IFN-β [J]. Int J Oncol, 1999, 14(3):401-408.
- [5] 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.
- [6] NORTH P E, WANER M, MIZERACKI A, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta [J]. Arch Dermatol, 2001, 137(5):559-570.
- [7] BARNÉS C M, HUANG S, KAIPAINEN A, et al. Evidence by molecular profiling for a placental origin of infantile hemangioma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(52):19097-19102.
- [8] GONG X, QIU T, FENG L, et al. Maternal and perinatal risk factors for infantile hemangioma: A matched case-control study with a large sample size [J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2022, 12(7):1659-1670.
- [9] YANG K, ZHANG X, CHEN L, et al. Microarray expression profile of mRNAs and long noncoding RNAs and the potential role of PFK-1 in infantile hemangioma [J]. Cell Div, 2021, 16(1):1.
- [10] STROBEL K, MAURUS K, HAMM H, et al. Recurrent alterations in the MAPK pathway in sporadic pyogenic granuloma of childhood [J]. Acta Derm Venereol, 2022, 102:adv00715.
- [11] PEREIRA T, DE AMORIM L S D, PEREIRA N B, et al. Oral pyogenic granulomas show MAPK/ERK signaling pathway activation, which occurs independently of BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, GNA11, and GNA14 mutations [J]. J Oral Pathol Med, 2019, 48(10):906-910.
- [12] HILDEBRAND M S, HARVEY A S, MALONE S, et al. Somatic GNAQ mutation in the forme fruste of Sturge-Weber syndrome [J]. Neurol Genet, 2018, 4(3):e236.
- [13] FRANCIS J H, MILMAN T, GROSSNIKLAUS H, et al. GNAQ mutations in diffuse and solitary choroidal hemangiomas [J]. Ophthalmology, 2019, 126(5):759-763.
- [14] BICHSEL C A, GOSS J, ALOMARI M, et al. Association of somatic GNAQ mutation with capillary malformations in a case of choroidal hemangioma [J]. JAMA Ophthalmol, 2019, 137(1):91-95.
- [15] GALEFFI F, SNELLINGS D A, WETZEL-STRONG S E, et al. A novel somatic mutation in GNAQ in a capillary malformation pro-

- vides insight into molecular pathogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2022, 25(4):493–502.
- [16] LIMAYE N, KANGAS J, MENDOLA A, et al. Somatic activating PIK3CA mutations cause venous malformation [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 97(6):914–921.
 - [17] COUTO J A, VIVERO M P, KOZAKEWICH H P, et al. A somatic MAP3K3 mutation is associated with verrucous venous malformation [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(3):480–486.
 - [18] MÄKINEN T, BOON L M, VIKKULA M, et al. Lymphatic malformations: Genetics, mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Circ Res*, 2021, 129(1):136–154.
 - [19] QUEISSER A, SERONT E, BOON L M, et al. Genetic basis and therapies for vascular anomalies [J]. *Circ Res*, 2021, 129(1): 155–173.
 - [20] RODRIGUEZ-LAGUNA L, AGRA N, IBAÑEZ K, et al. Somatic activating mutations in PIK3CA cause generalized lymphatic anomaly [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(2):407–418.
 - [21] OZEKI M, AOKI Y, NOZAWA A, et al. Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1):215.
 - [22] BARCLAY S F, INMAN K W, LUKS V L, et al. A somatic activating NRAS variant associated with kaposiform lymphangiomatosis [J]. *Genet Med*, 2019, 21(7):1517–1524.
 - [23] MANEVITZ-MENDELSON E, LEICHNER G S, BAREL O, et al. Somatic NRAS mutation in patient with generalized lymphatic anomaly [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(2):287–298.
 - [24] NOZAWA A, OZEKI M, NIHORI T, et al. A somatic activating KRAS variant identified in an affected lesion of a patient with Gorham–Stout disease [J]. *J Hum Genet*, 2020, 65(11):995–1001.
 - [25] TILLET E, BAILLY S. Emerging roles of BMP9 and BMP10 in hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Front Genet*, 2015, 5:456.
 - [26] COUTO J A, HUANG A Y, KONCZYK D J, et al. Somatic MAP2K1 mutations are associated with extracranial arteriovenous malformation [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(3):546–554.
 - [27] NIKOLAEV S I, VETISKA S, BONILLA X, et al. Somatic activating KRAS mutations in arteriovenous malformations of the brain [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(3):250–261.
 - [28] AL-OLABI L, POLUBOTHU S, DOWSETT K, et al. Mosaic RAS/ MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1496–1508.
 - [29] HUA C, WANG L, JIN Y, et al. A case series of tardive expansion congenital hemangioma: A variation of noninvoluting congenital hemangioma or a new hemangiomatous entity? [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 84(5):1371–1377.
 - [30] LI D, MARCH M E, GUTIERREZ-UZQUIZA A, et al. ARAF recurrent mutation causes central conducting lymphatic anomaly treatable with a MEK inhibitor [J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1116–1122.
 - [31] MARUANI A, TAVERNIER E, BOCCARA O, et al. Sirolimus (Rapamycin) for slow-flow malformations in children: The observational-phase randomized clinical PERFORMUS trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(11):1289–1298.
 - [32] SHIMANO K A, ENG W, ADAMS D M. How we approach the use of sirolimus and new agents: Medical therapy to treat vascular anomalies [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69 Suppl 3:e29603.
 - [33] GREENE A K, GOSS J A. Vascular anomalies: From a clinicohistologic to a genetic framework [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2018, 141(5):709e–717e.
 - [34] LIM Y H, BACCHIOCCHI A, QIU J, et al. GNA14 somatic mutation causes congenital and sporadic vascular tumors by MAPK activation [J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(2):443–450.
 - [35] JI Y, CHEN S, YANG K, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: Current knowledge and future perspectives [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):39.
 - [36] YUE X, ZHAO X, DAI Y, et al. Episode of Kasabach–Merritt phenomenon following Japanese encephalitis vaccination: Case report [J]. *Vaccine*, 2017, 35(48 Pt B):6594–6597.
 - [37] VENOT Q, BLANC T, RABIA S H, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome [J]. *Nature*, 2018, 558(7711):540–546.
 - [38] LEE B B. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies [J]. *J Vasc Surg*, 2020, 71(1):328.
 - [39] EGASHIRA S, JINNIN M, HARADA M, et al. Exome sequence analysis of Kaposiform hemangioendothelioma: Identification of putative driver mutations [J]. *Am Bras Dermatol*, 2016, 91(6):748–753.
 - [40] CANAUD G, HAMMILL A M, ADAMS D, et al. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1):306.
 - [41] MIRZAA G M, DOBYNS W B. The "megalocephaly-capillary malformation" (MCAP) syndrome: The nomenclature of a highly recognizable multiple congenital anomaly syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161a(8):2115–2116.
 - [42] KEPPLER-NOREUIL K M, RIOS J J, PARKER V E, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167a(2):287–295.
 - [43] VAHIDNEZHAD H, YOUSSEFIAN L, UITTO J. Klippel–Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) [J]. *Exp Dermatol*, 2016, 25(1):17–19.
 - [44] PARKER V E R, KEPPLER-NOREUIL K M, FAIVRE L, et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum [J]. *Genet Med*, 2019, 21(5):1189–1198.
 - [45] GARNEAU A P, HAYDOCK L, TREMBLAY L E, et al. Somatic non-cancerous PIK3CA-related overgrowth syndrome treated with alpelisib in North America [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(3): 311–313.
 - [46] O'BRIEN K F, SHAH S D, POPE E, et al. Late growth of infantile hemangiomas in children > 3 years of age: A retrospective study [J]. *J Amer Acad Dermatol*, 2019, 80(2):493–499.
 - [47] PLANAS-CIUDAD S, ROÉ CRESPO E, SÁNCHEZ-CARPINTERO I, et al. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth associated with soft tissue hypertrophy: A case series of 10 patients [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(11): 1924–1929.
 - [48] CZECHOWICZ J A, BENJAMIN T, BLY R A, et al. Airway hemangiomas in PHACE syndrome: A multicenter experience [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 165(1):182–186.
 - [49] PIRAM M, HADJ-RABIA S, BOCCARA O, et al. Beard infantile hemangioma and subglottic involvement: Are median pattern and telangiectatic aspect the clue? [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(12):2056–2059.
 - [50] JI Y, CHEN S, YANG K, et al. Screening for infantile hepatic hemangioma in patients with cutaneous infantile hemangioma: A multicenter prospective study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 84(5):1378–1384.
 - [51] LÉAUTÉ-LABRÈZE C, HARPER J I, HOEGER P H. Infantile haemangioma [J]. *Lancet*, 2017, 390(10089):85–94.
 - [52] OLSEN G M, HANSEN L M, STEFANKO N S, et al. Evaluating

- the safety of oral propranolol therapy in patients with PHACE syndrome [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(2): 186–190.
- [53] IACOBAS I, BURROWS P E, FRIEDEN I J, et al. LUMBAR: Association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies [J]. *J Pediatr*, 2010, 157(5): 795–801.
- [54] SEBARATNAM D F, RODRÍGUEZ BANDERA A L, WONG L F, et al. Infantile hemangioma. Part 2: Management [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(6): 1395–1404.
- [55] CHANG L, GU Y, YU Z, et al. When to stop propranolol for infantile hemangioma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43292.
- [56] JI Y, CHEN S, YANG K, et al. Efficacy and safety of propranolol vs atenolol in infants with problematic infantile hemangiomas: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 147(7): 599–607.
- [57] POPE E, LARA-CORRALES I, SIBBALD C, et al. Noninferiority and safety of nadolol vs propranolol in infants with infantile hemangioma: A randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2022, 176(1): 34–41.
- [58] 李克雷, 姚伟, 秦中平, 等. Kasabach-Merritt 现象诊断与治疗中国专家共识[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2019, 17(2): 97–105.
- [59] 邵茂众, 葛春晓, 李克雷, 等. 经皮射频消融术治疗复杂弥漫性动静脉畸形 12 例[J]. *中华整形外科杂志*, 2018, 34(5): 347–352.
- [60] GE C X, TAI M Z, CHEN T, et al. Analysis of 18 complex diffuse arteriovenous malformation cases treated with percutaneous radio-frequency ablation [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 373.
- [61] SEEBAUER C T, WIENS B, HINTSCHICH C A, et al. Targeting the microenvironment in the treatment of arteriovenous malformations [J]. *Angiogenesis*, 2023, [Ahead of print].
- [62] JIN Y, ZOU Y, HUA C, et al. Treatment of early-stage extracranial arteriovenous malformations with intralesional interstitial bleomycin injection: A Pilot Study [J]. *Radiology*, 2018, 287(1): 194–204.
- [63] SHEN W, WEIPING S, CUI J, et al. Management of cystic lymphangioma in the head and neck region: endoscopic cauterization and postoperative intratumoral negative pressure [J]. *J Craniofac Surg*, 2010, 21(6): 1884–1886.
- [64] TAO H, CHEN H N, JIE C, et al. Management of macrocystic lymphatic malformation in the cervicofacial region ultrasound-guided iodine tincture cauterization combined with intralesional negative pressure [J]. *Ann Plast Surg*, 2022, 88(6): e9–e12.
- [65] MARTINEZ-CORRAL I, ZHANG Y, PETKOVA M, et al. Blockade of VEGF-C signaling inhibits lymphatic malformations driven by oncogenic PIK3CA mutation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2869.
- [66] HOMAYUN S N, MCCARTER A L, HELAERS R, et al. KRAS-driven model of Gorham-Stout disease effectively treated with trametinib [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(15): e149831.
- [67] HOMINICK D, SILVA A, KHURANA N, et al. VEGF-C promotes the development of lymphatics in bone and bone loss [J]. *Elife*, 2018, 7: e34323.
- [68] CHOWERS G, ABEBE-CAMPINO G, GOLAN H, et al. Treatment of severe Kaposiform lymphangiomatosis positive for NRAS mutation by MEK inhibition [J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(6): 1911–1915.
- [69] LEDUCQ S, CAILLE A, BARBAROT S, et al. Topical sirolimus 0.1% for treating cutaneous microcystic lymphatic malformations in children and adults (TOPICAL): Protocol for a multicenter phase 2, within-person, randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial [J]. *Trials*, 2019, 20(1): 739.
- [70] COTTON C H, JUSLEEN A, DANIEL M B, et al. Association of demographic factors and infantile hemangioma characteristics with risk of PHACE syndrome [J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(8): 1–8.
- [71] ALOMARI A I, SPENCER S A, ARNOLD R W, 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.
- [72] FERNANDEZ-PINEDA I, MARCILLA D, DOWNEY-CARMONA F J, et al. Lower extremity fibro-adipose vascular anomaly (FAVA): A new case of a newly delineated disorder [J]. *Ann Vasc Dis*, 2014, 7(3): 316–319.
- [73] SHAIKH R, ALOMARI A I, KERR C L, et al. Cryoablation in fibro-adipose vascular anomaly (FAVA): A minimally invasive treatment option [J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46(8): 1179–1186.
- [74] 约翰.B. 马利肯, 帕特丽夏.E. 巴罗斯, 史蒂文.J. 菲斯曼. *Mulliken & Young 脉管疾病: 血管瘤和脉管畸形* [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2018.
- [75] HORBACH S E R, VAN DE VEN J S, NIEUWKERK P T, et al. Patient-reported outcomes of bleomycin sclerotherapy for low-flow vascular malformations and predictors of improvement [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2018, 41(10): 1494–1504.
- [76] LIU Z, HU W, SUN J, et al. Effectiveness of polidocanol in the treatment of venous malformations: A meta-analysis [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 925318.
- [77] 胡丽, 陈辉, 林晓曦. 静脉畸形的泡沫硬化疗法进展[J]. *中华整形外科杂志*, 2016, 32(2): 155–157.
- [78] SONG D, GUO L, SHENG H, et al. DSA-guided percutaneous sclerotherapy for children with oropharyngeal low-flow venous malformation [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(5): 3405–3410.
- [79] SONG D, WU C, GUO L, et al. Efficacy and safety of DSA-guided percutaneous sclerotherapy for venous malformations of penile region in children [J]. *J Pediatr Surg*, 2021, 56(3): 601–604.
- [80] 葛春晓, 邵茂众, 陈涛, 等. 累及咽峡区的颌面颈部静脉畸形 143 例治疗分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科志*, 2017, 52(12): 909–914.
- [81] ZIYI L, XUANXUAN S, DONGJIAN L, et al. The role of hyaluronic acid in polidocanol foam: An in vitro study [J]. *Phlebology*, 2022, 37(10): 701–708.
- [82] CHEN A W, LIU S H, HUANG Y Y, et al. Preliminary experience with more stable polidocanol foam in sclerotherapy of head and neck venous malformations [J]. *Dermatol Surg*, 2018, 44(11): 1421–1426.
- [83] SUN Y, GU H, YANG X, et al. Bleomycin polidocanol foam (BPF) stability – In vitro evidence for the effectiveness of a novel sclerosant for venous malformations [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2020, 59(6): 1011–1018.
- [84] HANSHU Z, SHAOHUA L, ANWEI C. A novel compound sclerosant: Polidocanol-bleomycin foam [J]. *Dermatol Surg*, 2020, 46(12): 1712–1714.
- [85] YANG X, CHEN H, GU H, et al. Interim results of bleomycin-polidocanol foam sclerotherapy as a highly efficient technique for venous malformations [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2020, 8(6): 1066–1073.
- [86] NGUYEN Q D, STENDER C, BUR D, et al. Polidocanol: A review of off-label dermatologic uses [J]. *Dermatol Surg*, 2021, 48(9): 961–966.
- [87] DROLET B A, BOAKYE-AGYEMAN F, HARPER B, et al. Systemic timolol exposure following topical application to infantile hemangiomas [J]. *J Amer Acad Dermatol*, 2020, 82(3): 733–736.

- [88] BOROK J, GANGAR P, ADMANI S, et al. Safety and efficacy of topical timolol treatment of infantile haemangioma: A prospective trial [J]. Br J Dermatol, 2018, 178(1):e51-e52.
- [89] DOGANCI S, YILDIRIM V, EROL G, et al. Polidocanol (Lauro-macrogol 400) has anti-angiogenic effects in vitro and in vivo [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(7):1384-1389.
- [90] LIN P F, CHEN F C, CHEN J Y, et al. Aesthetic outcome of intral-lesional injection of lauromacrogol as a single-agent treatment for uncomplicated infantile hemangiomas: A long-term follow-up study [J]. J Dermatol, 2020, 47(10):1119-1125.
- [91] WINTER H, DRÄGER E, STERRY W. Sclerotherapy for treat-ment of hemangiomas [J]. Dermatol Surg, 2000, 26(2):105-108.
- [92] GAO Z, ZHANG Y, LI W, et al. Effectiveness and safety of polido-canol for the treatment of hemangiomas and vascular malforma-tions: A meta-analysis [J]. Dermatol Ther, 2018, 31(1).
- [93] 刘自芳, 杨青, 王春芳, 等. 聚桂醇注射治疗静脉畸形及其美学效果评价[J]. 中国美容整形外科杂志, 2021, 32(6):365-368.
- [94] 范晶, 王立丹, 黄穗, 等. 聚桂醇泡沫硬化剂治疗儿童头颈部大囊型淋巴管畸形疗效研究[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(9):1412-1415.
- [95] 许嘉川, 黎胜苗, 於林军, 等. 经皮聚桂醇泡沫硬化剂注射治疗浅表动静脉畸形的近期疗效和安全性分析[J]. 温州医科大学学报, 2016, 46(7):517-520, 525.
- [96] 薛小文, 赵涛, 马翠玲. 聚桂醇治疗化脓性肉芽肿疗效观察[J]. 中国美容医学, 2020, 29(10):104-105.
- [97] CHAI Y, ZHOU Z, SONG J, et al. Safety of intralesional injection of lauromacrogol combined with triamcinolone for infantile heman-giomas [J]. J Dermatol, 2019, 46(9):770-776.
- [98] ROSELLI A, KHOURI C, ROUSTIT M, et al. Safety profile of sclerosing agents: An analysis from the World Health organiza-tion pharmacovigilance database Vigibase [J]. Dermatol Surg, 2019, 45(12):1517-1528.
- [99] 吴颖, 范卫君. 肿瘤消融治疗的发展历史、现状及展望[J]. 中国研究型医院, 2021, 8(1):22-26.
- [100] IZZO F, GRANATA V, GRASSI R, et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: An update [J]. Oncologist, 2019, 24(10):e990-e1005.
- [101] CHOCKALINGAM A, KONSTANTINIDIS M, KOO B, et al. Sur-gical resection, radiotherapy and percutaneous thermal ablation for treatment of stage 1 non-small cell lung cancer: Protocol for a systematic review and network meta-analysis [J]. BMJ Open, 2022, 12(6):e057638.
- [102] TAI M Z, WANG Y P, CHEN T, et al. Venous malformations with severe localized intravascular coagulopathy treated with micro-wave ablation [J]. Vascular, 2022, 30(4):779-786.
- [103] 葛春晓, 邵茂众, 秦中平, 等. 经皮射频消融治疗小儿 Kasabach-Merritt 现象初步报道[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2019, 17(2):175-180.

中华医学会整形外科分会血管瘤与脉管畸形诊疗指南(2024)

指南制定组:

指南制定组长: 林晓曦

副组长: 霍 然 欧阳天祥 袁斯明 李 伟

通信作者: 林晓曦 上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科, 上海 200011, (linxiaoxi@126.com)

顾问(按姓氏笔画): 陈耀龙 范先群 符伟国 顾瑛 毛颖

指南统稿组组长: 杨 希 袁斯明

制定组主要成员:

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
刘学健 齐鸿燕 陈 辉

执笔及审稿组成员:

一、血管瘤和脉管畸形的分类: 陈 辉 邹 运 林晓曦 审稿: 郑家伟 王延安

二、血管瘤和脉管畸形的发病机制: 吉 毅 郑家伟 余 章 蔡 韧 审稿: 袁斯明

三、血管源性肿瘤的诊断和治疗:

1. 婴幼儿血管瘤: 马 琳 仇雅璟 常 雷 金云波 审稿: 霍 然 周启星 李 丽

2. 先天性血管瘤: 华 晨 高 玮 审稿: 林晓曦

3. 血管内皮瘤: 吉毅 杨希 欧阳天祥 应涵汝 审稿: 顾松 王丽珍 沈卫民 李凯

四、脉管畸形的诊断和治疗:

1. 葡萄酒色斑: 马刚 苑凯华 于文心 审稿: 陶娟 林晓曦

2. 静脉畸形: 欧阳天祥 杨希 胡丽 审稿: 苏立新 陈辉

3. 动静脉畸形: 金云波 秦中平 华晨 审稿: 范新东 杨晓楠 林晓曦

4. 淋巴管畸形: 沈卫民 李克雷 审稿: 欧阳天祥 杨希

五、血管瘤与脉管畸形相关综合征: 马琳 仇雅璟 陈辉 华晨 高玮 审稿: 雷少榕 林晓曦

六、眶内血管瘤和脉管畸形的诊断和治疗: 贾仁兵 林明 胡晓洁 审稿: 范先群

附录一、血管瘤和脉管畸形主要治疗技术

1. 血管瘤和脉管畸形相关激光治疗技术: 马刚 李勤 苑凯华 于文心 审稿: 沈玲悦 李伟

2. 超声引导在血管瘤和脉管畸形中的应用: 夏有辰 张莉 胡丽 审稿: 龚霞

3. 脉管畸形的介入栓塞治疗: 范新东 金云波 华晨 审稿: 郭磊 申刚

4. 无水乙醇在血管畸形治疗中的应用: 金云波 华晨 林晓曦 审稿: 范新东 秦中平 张靖

5. 泡沫硬化治疗: 周德凯 陈辉 审稿: 刘少华 杨希 林晓曦

6. 血管瘤外用药物治疗: 霍然 仇雅璟 审稿: 郑家伟

7. 雷帕霉素在脉管疾病治疗中的应用: 袁斯明 应涵汝 审稿: 顾松

8. 抗肿瘤药物及其他注射治疗: 李克雷 金云波 杨希 邹运 审稿: 秦中平 江成鸿 罗春芬

9. 光动力治疗: 马刚 林晓曦 审稿: 应涵汝 李伟

附录二、国内部分单位开展的其他特殊治疗技术

1. 电化学治疗: 李京宏 审稿: 林晓曦

2. 高频电凝治疗: 李京宏 李锁兰 审稿: 杨希 林晓曦

3. 射频消融与微波: 秦中平 杨希 审稿: 李京宏

4. 尿素治疗: 董长宪 审稿: 郭新奎 林晓曦

(收稿日期: 2024年1月10日 修回日期: 2024年2月5日)