维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)06-0886-03

瘤内注射治疗婴幼儿颌面部血管瘤

董欣竞,周德凯,李晓庆

(重庆医科大学附属儿童医院普外科,重庆 400014)

【摘 要】目的:观察和总结瘤内注射治疗颌面部血管瘤的疗效。方法:采用醋酸曲安奈德注射液加平阳霉素局部注射治疗婴幼儿颌面部血管瘤,如一次注射治疗未愈的,间隔 4~6 周重复给药,4 次为一个疗程,醋酸曲安奈德总量不超过 100mg,平阳霉素总量不超过 40mg;观察肿瘤消退情况。结果:84 例患儿,经 1 年随访,治愈率(90.4%),显效率(7.1%),无效率(2.4%)。结论:本方法疗效可靠、副作用小、外观较满意,适合婴幼儿颌面部血管瘤的治疗。

【关键词】醋酸曲安奈德;平阳霉素;瘤内注射;血管瘤

【中国图书分类法分类号】R739.81 【文献标识码】B 【收稿日期】2006-04-05

Intratumoral injection for infant maxillofacial hemangioma

DONG Xinjing, et al

(*Department of General Surgery, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe and summarize the therapeutic effects of intratumoral injection with Triamcinolone Acetonide Acetate and Pingyangmycin on infant maxillofacial hemangioma. *Methods*: Local injection with Triamcinolone Acetonide Acetate (TAA) and Pingyangmycin (PYM) was executed to treat infant maxillofacial hemangioma. If the lesion did not disappear, the treatment would be performed again every four to six weeks at intervals, and the total dose of TAA and PYM could not be more than 100mg and 40mg respectively. The injection treatment was repeated 4 times for one course and the therapeutic effects of maxillofacial hemangioma were detected. *Results*: 84 cases with maxillofacial hemangioma, treated by local injection with TAA and PYM, had been followed up for one to three years. The cure rate was 90.4%, the notable rate was 7.1%, and the ineffective rate was 2.4%. *Conclusions*: The intratumoral injection with Triamcinolone Acetonide Acetate and Pingyangmycin is the reliable therapy method with less side effects. It is valuable for treatment of infant maxillofacial hemangioma.

【Key words】Triamcinolone Acetonide Acetate; Pingyangmycin; Intratumoral Injection; Hemangioma

小儿血管瘤是婴幼儿时期的一种良性错构瘤,属肿瘤样畸形,发病率高达 3%~8%。虽然部分血管瘤可自行消退,但不消退者治疗则比较困难,特别是颜面部及重要器官部位的血管瘤,如不及时治疗常导致不同程度的畸形和功能障碍。笔者对 1996~2004 年在重庆儿童医院血管瘤专科进行醋酸曲安奈德加平阳霉素注射治疗,并且疗程结束已满 1 年的 84 例颌面部血管瘤患者资料进行分析总结,以评价醋酸曲安奈德加平阳霉素局部注射治疗对颌面部血管瘤的治疗效果。

1 材料和方法

作者介绍:董欣竞(1964-),男,硕士,主治医师,主要研究方向:小儿血管瘤。

1.1 一般资料

对 1996~2004 年采用瘤内注射醋酸曲安奈德(TAA)加平阳霉素(PYM)治疗,并且疗程结束已满 1 年的颌面部血管瘤进行随访,共获得 84 例。其中,男 38 例,女 46 例,男女之比为 1:1.21;治疗时的年龄 1 月 ~3 岁;小于 6 月 69 例(占 82%);草莓状血管瘤 47 例,海绵状血管瘤 15 例,混合性血管瘤 22 例;发生部位:舌部 5 例,唇部 12 例,颊部 8 例,颌下区 5 例,额部 10,眼睑 7 例,颧面部 10 例,鼻部 6 例,腮部 8 例,颈部 7 例,多部位 6 例;瘤体大小:最小 0.5cm × 0.5cm,最大 14.0cm × 10.5cm。

1.2 治疗前准备

注意患儿营养状况,有无感冒及腹泻症状、预防接种情况等,无异常及近 1 周无预防接种者可行治疗。

1.3 治疗方法

采用上海第九制药厂生产的醋酸曲安奈德注射液 50mg/5ml/瓶。平阳霉素 8mg(天津河北制药厂产)用注射用水 5ml 溶解后,加入适量地塞米松和 2%利多卡因,配制成

维普资讯 http://www.cqvip.com

1mg/ml 药液。注射前根据患儿的年龄、部位及血管瘤的大小、类型各抽取适量的药液（TAA0.5~1mg/cm²,PYM0.25~0.5ml/cm²），在注射器内混匀，严格消毒皮肤或粘膜血管瘤，用 5 号针头距血管瘤边缘 1~2mm 处进针，将药液均匀注入瘤体内，拔针后针眼用消毒棉球按压 2~3min。其中草莓状血管瘤注射部位应表浅些，混合性血管瘤、海绵状血管瘤瘤体内应多方向注射药液。根据肿瘤大小决定用药剂量，大面积血管瘤可分次注射。一般每次注药不超过 5ml，注射后血管瘤变苍白饱满为佳。注药后 1~2 周局部可有肿胀，无需处理。注射药物后观察 4~6 周，若病变未完全消失可再次重复注射；4 次为 1 个疗程，醋酸曲安奈德总量不超过 100mg，平阳霉素总量不超过 40mg。

1.4 疗效评定

疗效评价根据治疗后 1 年随访时临床观察并结合 B 超检查的血管瘤大小变化来判定，标准为：(1)治愈：注射后血管瘤完全消退，随访无复发。(2)显效：注射 4 次后血管瘤明显缩小，但未完全消退，随访无继续发展并逐渐退化。(3)无效：注射 4 次以上无明显变化或体积缩小小于 50%。

2 结 果

2.1 各型血管瘤疗效

本组病例注射 2~6 次不等，绝大多数只注射 2~4 次，治疗时间平均 6 月。草莓状血管瘤疗效最好，混合性血管瘤的疗效较海绵状血管瘤好。如表 1 所示。

表 1 各型血管瘤的疗效(例%)

类 型	例数	治愈	显效	显效
草莓状血管瘤	47	45(95.7)	2(4.3)	-
混合性血管瘤	22	20(90.9)	2(9.1)	-
海绵状血管瘤	15	11(73.3)	2(13.3)	2(13.3)
合计	84	76(90.4)	6(7.1)	2(2.4)

2.2 并发症

本组 84 例中有注射局部及邻近组织肿胀 17 例(20.2%)，注射前向家长说明、出现后密切观察，一般均在 1 周左右自行消退。局部感染或坏死 2 例(2.3%)，多在注射后 3 周出现局部发黑痂壳，连同血管瘤组织坏死脱落，经换药处理，组织修复后，留有少许疤痕组织，这两例是早期治疗病例，为注药过多或浓度过高所致。皮肤出现色素改变 10 例(11.9%)，包括色素沉着和色素脱失，一般在 2~3 月逐渐减轻，无须处理。注射后出现局部皮下组织萎缩变薄 5 例(5.9%)，停药后 3~6 月后，恢复正常。过敏反应 1 例(1.1 %)。本组未出现呕吐或腹泻等消化道症状，未出现生长发育障碍、满月脸、多毛及真菌感染，无发热，无肺炎样变及肺纤维化等严重并发症。

3 讨 论

3.1 血管瘤分类及治疗指征

Mullikon 和 Glowacki 根据血管瘤的细胞学特性、临床表现、自然演变及预后不同将血管病变分为血管瘤(Hemangioma)和血管畸形(Vascular malformation) 两类，前者的临床类型分为草莓状血管瘤、混合性血管瘤及部分海绵状血管瘤，它们具有幼稚胚胎血管内皮的特征[1]。虽然婴幼儿血管瘤一般在 1 岁之后开始有自行消退的趋势，但是增值期血管瘤可能发生各种并发症，如溃疡、出血、感染，常可导致毁容后果，位于眼睑、结膜的血管瘤将影响视力，位于口、咽、鼻部等呼吸道则会导致呼吸障碍。所以，对头面部，尤其是累及眼、耳、鼻、口咽等的婴幼儿血管瘤应予积极治疗。

3.2 醋酸曲安奈德加平阳霉素治疗血管瘤的机理

TAA、PMY 治疗血管瘤药理机制不同，但最终都可使小儿血管瘤缩小和萎缩。TAA 是一种长效皮质类固醇，根据动物实验和临床研究发现，皮质类固醇促使血管瘤退缩的作用机理可能与以下三方面有关：(1)促使血管收缩；(2)抑制未成熟的血管组织的生长；(3)抑制雌二醇与受体结合[2,3]。由于皮质类固醇具有抑制细胞有丝分裂和 DNA 合成，新生毛细血管形成受到抑制，同时提高胶原酶活性，对生长繁殖活跃的组织作用尤为明显，因而具有对血管瘤的消退治疗作用。局部注射后，吸收缓慢，对全身毒、副作用小，且在瘤体内长时间维持其高浓度而使生长迅速的血管瘤组织停止生长。而 PYM 主要成分是博莱霉素 A5，能抑制胸腺嘧啶核苷进入 DNA，并使之分解破坏，从而抑制 DNA 的合成和切断 DNA 链，是一种较安全、副作用小，对造血系统和免疫系统功能基本无损害的新型抗肿瘤药物[4]。由于草莓状血管瘤、混合性血管瘤和海绵状血管瘤具有幼稚胚胎血管内皮特征的血管瘤，瘤内注射 PYM 可迅速抑制内皮细胞增生，促使血管瘤退化[5]。

3.3 醋酸曲安奈德加平阳霉素治疗血管瘤的优越性

TAA 和 PYM 这些作用都可使小儿血管瘤生长受到抑制，和促进萎缩。但临床上不容忽视的是：药物的不良反应对小儿可能造成的影响，如 TAA 的激

维普资讯 http://www.cqvip.com

素性诸多的不良反应，和 PYM 的有发热、厌食恶心等不适症状。将 TAA 和 PYM 联合使用，不仅可使两种药物发生协同增效作用，而且可以通过减少各药物的用药量，而使其副作用减少。本组随访数据没有出现发热、厌食、恶心等不适症状。由于 TAA 是混悬液，其药物颗粒不能通过毛细血管，不能进入血液循环，以免发生微血管痉挛、栓塞，造成过敏性休克或组织缺血坏死。本组病例中 1 例过敏性休克估计与此有关，经过积极的抗休克治疗，患儿完全恢复。

国内郑勤田应用 PYM 局部注射治疗小儿血管瘤首获成功后[5]，很多报道是注射一次未能消退者每隔 7 天重复 1 次，间隔时间太短，我们在此基础上加用 TAA，并延长了注射间隔时间，可以使药物总量至少减半，副作用亦随之减少。

Chiller 观察到血管瘤出生时出现，好发于头面部，在开始 6 个月中，增长非常迅速，此后，增长速度逐渐减慢，到 1 岁左右，开始进入消退期[6]。本组病例中，6 月以下患儿占 82%，此时是血管瘤病变发展迅速的增值期，对患儿的容貌美观及家长心理影响大，就诊率较高，同时也是血管瘤治疗的最佳时机。由于血管瘤的病理演变包括几个不同时期，每一时期在组织学上和临床上都表现不同。我们采用联合用药方式的目的，旨在最大限度地充分发挥皮质类固醇可能竞争性结合血管瘤内皮细胞膜受体，抑制血管瘤细胞的快速增值及 PYM 抑制血管瘤细胞的 DNA 的合成，影响细胞代谢的相互协同作用，克服彼此间单独用药时的局限性，降低皮质类固醇及 PYM 的副作用，减少药物用量，提高治疗效率，对婴幼儿应该是一种更安全的治疗方法，较单一用药亦更可靠，取得了良好的治疗效果。

参 考 文 献

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

[2] Kushner BJ.Intralesional corticosteroids injection for infantile adnexal hemangioma[J]. Am J Ophthmol ,1982 ;93(4):496-506.

[3] Ahmed Assaf.Corticosteroids in the management of adnexal hemangioma in infancy and childhood[J]. Ann Ophthmol, 1992;24(1):12-18.

[4] 陈新谦，金有豫，汤 光，等.新编药物学 [M].北京：人民卫生出版社，2003.677-678.

[5] 郑勤田，伍连康，容文星，等.平阳霉素局部注射治疗小儿血管瘤[J].中华外科杂志，1991;29(5):290-291.

[6] Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex[J]. Arch Dermatol, 2002;38:1567-1576.

(上接第 856 页)

参 考 文 献

[1] Biggins S, Murray A. W.2001, The budding yeast protein kinase ipl1/Aurora allows the absence of tension to activate the spindle checkpoint [J]. Genes Dev, 2001;15(23):3118-3129.

[2] Fang G.Checkpoint protein BubR1 acts synergistically with Mad2 to inhibit anaphase-promoting complex[J].Mol.Biol Cell, 2002;13:755-766.

[3] Hardwick KG, Weiss E, Luca FC, et al.Activation of the budding yeast spindle assembly checkpoint without mitotic spindle disruption [J].Science, 1996;273:953-956.

[4] Jablonski S.A., Chan.The hBUB1 and hBUBR1kinases sequentially assemble onto kinetochores during prophase with hBUBR1 concentrating at the kinetochore plates in mitosis[J].Chromosoma, 1998;107:386-396.

[5] Rieder C. L., Schultz A., Cole R, et al.Anaphase onset invertebrate somatic cells is controlled by a checkpoint that monitors sister kinetochore attachment to the spindle[J]. J Cell Biol, 1994;127(5):1301-1310.

[6] Sudakin V., Chan G.K., Yen T.J.Checkpoint inhibition of the APC/C in HeLa cells is mediated by a complex of BUBR1, BUB3, CDC20, and MAD2[J]. Cell Biol, 2001; 154:925-936.

[7] Tang Z., Bharadwaj R., Li B., et al.Mad2-independent inhibition of APCCdc20 by the mitotic checkpoint protein BubR1[J].Dev.Cell, 2001;1:227-237.

[8] Todd W. Seeley, 1 Ling Wang, and Julia Y. Zhen. Phosphorylation of Human MAD1 by the BUB1Kinase in Vitro[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1999;257:589-595.

[9] Volker M. Stucke. Christoph Baumann. Erich A. Nigg.Kinetochore localization and microtubule interaction of the human spindle checkpoint kinase Mps1[J].Chromosoma, 2004;113:1-15.

[10] Yu H.Regulation of APC Cdc20 by the spindle checkpoint.Curr.Opin [J].Cell Biol, 2002;14:706-714.

[11] 张 洁，符传孩，缪 勇，等.蛋白激酶 TTK 与 CENP-E 相互作用并共定位于人细胞的动粒[J].科学通报，2002;47(19):