

分类号：R751

学校代码：10601

密 级：公 开

编 号：Y1502118



桂林医学院
GUILIN MEDICAL UNIVERSITY

硕 士 学 位 论 文

**聚桂醇注射联合激光与口服普萘洛尔治疗婴幼儿血
管瘤的临床研究**

学 科 专 业 :	皮肤病与性病学
研 究 方 向 :	美容性皮肤病学研究
研 究 生 姓 名 :	周怡彤
学 号 :	Y1502118
学 位 类 型 :	专业学位
导 师 姓 名 :	黄 熙

二〇一八年六月

目 录

聚桂醇注射联合激光与口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的临床研究	1
中文摘要	3
ABSTRACT	5
英汉缩略词对照表	9
前言	11
正文	15
1 研究内容与方法	15
1.1 研究对象	15
1.2 纳入标准与排除标准	16
1.2.1 纳入标准	16
1.2.2 排除标准	17
1.3 分组标准	18
1.4 研究中使用的药物和仪器	18
1.5 治疗前准备	18
1.6 治疗方案	19
1.7 治疗目标	21
1.8 严重程度评价标准	21
1.9 观察终点	22
1.10 疗效评价标准	22
1.11 观察指标	23
2 统计结果	23
2.1 严重程度评分	23
2.2 治疗效果	24

2.3 治疗时间	24
2.4 不良反应	25
3 讨论	25
3.1 婴幼儿血管瘤严重程度评分	25
3.2 疗效	26
3.3 治疗时间	26
3.4 不良反应	27
4 结论	27
参考文献	28
附录（综述）	32
攻读学位期间发表的学术论文目录	45
致谢	46

聚桂醇注射联合激光与口服普萘洛尔治疗 婴幼儿血管瘤的临床研究

中文摘要

目的：研究聚桂醇泡沫硬化剂注射联合长脉宽 1064nm ND:YAG 激光局部治疗与口服普萘洛尔系统治疗混合性婴幼儿血管瘤的疗效及安全性差异，探索治疗混合性婴幼儿血管瘤的安全、有效方法。方法：收集从 2016 年 1 月 1 日到 2017 年 5 月 31 日在桂林医学院附属医院皮肤科就诊的混合性婴幼儿血管瘤患儿的资料。根据纳入标准，总共纳入 45 例（50 处病变），获得随访 44 例（49 处病变），1 例在未达到观察终点时停止治疗。根据患儿家属的意愿选择治疗方案，分为聚桂醇泡沫硬化剂注射联合长脉宽 1064nm ND:YAG 激光治疗组，简称局部联合治疗组（32 例）和口服普萘洛尔治疗组，简称系统治疗组（12 例）。以控制瘤体增长、改善局部瘤体压迫症状、改善容貌为治疗目标。治疗前采用血管瘤活动性和严重性评分量表（Hemangioma Activity and Severity Index，HASI）中的严重程度量表对所有患儿进行评分。治疗开始后每 1 个月随访 1 次，随访时通过视诊、触诊及彩色多普勒超声对瘤体变化进行评估，确定“观察终点”，根据治疗前及达到“观察终点”时的磁共振检查结果的变化评价疗效。记录从治疗开始到“观察终点”的时间，对比两组治疗时间的统计学差异。观察两组患儿治疗过程中出现的不良反应，并对其进行分析。结果：本研究采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计，结果如下：1、采用独立样本 t 检验比较局部联合治疗组及系统治疗组的病例严重程度，差异无统计学意义（ $p>0.05$ ），即两组患儿的病情严重程度相似；2、对比患儿治疗前后磁共振结果的变化，参考 Achauer 等提出

的疗效评价标准进行评分,采用独立样本 t 检验方法对两组分值均数进行比较,差异无统计学意义 ($p>0.05$),提示两组疗效相近;3、采用独立样本 t 检验,分别比较两组治疗前的深度及治疗后深度,结果显示:两组治疗前及治疗后的深度差异均无统计学意义 ($p>0.05$),提示两个治疗组的比例选择具有可比性,治疗后深度变化相近,疗效相似;4、达到“观察终点”时,局部联合治疗组的治疗时间平均为 (3 ± 1.59) 个月,系统治疗组治疗时间平均为 (6 ± 0) 个月,采用独立样本 t 检验方法对两组治疗时间的长短进行比较,差异有统计学意义 ($p<0.001$),即局部联合治疗可在更短时间达到治疗目的5、观察期间内,两组均未见严重不良反应。结论:聚桂醇泡沫硬化剂注射联合长脉宽 1064nm ND:YAG 激光局部治疗混合性婴幼儿血管瘤疗程短、疗效好、短期不良反应轻,但由于样本量较少,观察时间较短,有待更大样本及更长时间的随访研究。

关键词:混合性婴幼儿血管瘤,聚桂醇泡沫硬化剂,长脉宽 1064nm ND:YAG 激光,普萘洛尔

Clinical study of Lauromacrogol injection combined with laser treatment and oral propranolol treatment of Infantile Hemangioma.

ABSTRACT

Objective: To study the hardener is gather cinnamyl alcohol foam injection combined with long pulse 1064nm ND: YAG laser localized treatment with oral propranolol system treatment efficacy and safety of mixed Infantile Hemangioma differences, to explore safe and effective method for the treatment of mixed Infantile Hemangioma. **Methods:** Collected children with mixed infantile hemangioma from January 1, 2016 to May 31, 2017 in the dermatology department of the Affiliated Hospital of Guilin Medical College. According to the inclusion criteria, a total of 45 cases (50 lesions) were included, 44 cases (49 lesions) were followed up, and 1 patient stopped treatment before the end of observation. Choose according to the will of the families of children. Of which is divided into Lauromacrogol foam sclerotherapy combined with long pulse 1064nm ND: YAG laser localized treatment group, referred to as localized combination treatment group (32 cases) and oral propranolol treatment, referred to as systematic treatment group (12 cases). The Severity scale of Hemangioma Activity and Severity Index (HASI) was used to grade all children before treatment. After treatment began to 1 time per 1 month follow-up, follow up through diagnosis, palpation and

colour to exceed to evaluate changes in tumors, sure to observe the end, according to the change of magnetic resonance imaging (MRI) results before and after the treatment curative effect evaluation. The difference in the treatment cycle was compared between the treatment period and the treatment cycle. The adverse reactions in the treatment of the two groups were observed and analyzed statistically. **Results:** SPSS 18.0 statistical software was used in this study, and the results were as follows. 1, Using independent sample *t* test to compare the local joint severity cases in two treatment group, the difference was statistically insignificant($p>0.05$), the illness severity of two groups of children was close; 2, The change of contrast before and to the end of observation in children with MRI findings, using independent sample *t* test method to compare two groups of mean score, there was no statistically significant difference($p>0.05$); 3, When it comes to the time if the end of observation, the treatment time of localized combination treatment group is 3 ± 1.586 months on average, systematic treatment group treatment cycle for an average of 6 ± 0 months, using independent sample *t* test method to compare two groups of treatment duration, the difference was statistically significant($p<0.001$), localized combination treatment group can achieve therapeutic goals in a shorter time; 4, During the observation period, no serious adverse reactions were observed in both groups. **Conclusion:** Lauromacrogol foam sclerotherapy combined with long pulse 1064nm ND:YAG laser local treatment of mixed infantile hemangioma with shorter time, good efficacy and short-term mild adverse reaction. However, due to the lack of sample size, the observation time was shorter, and larger samples and longer follow-up studies were needed.

Key words: mixed Infantile Hemangioma, Lauromacrogol foam sclerotherapy, long pulse 1064nm ND:YAG laser, propranolol

英汉缩略词对照表

英文缩写	英文全称	中文全称
HAS	The Haemangioma Activity Score	血管瘤活动度评分表
HDCS	the Hemangioma Dynamic Complication Scale	血管瘤并发症动态评估表
HSS	the Hemangioma Severity Scale	血管瘤严重程度评分表
IH	Infantile Hemangioma	婴幼儿血管瘤
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies	国际血管瘤和脉管畸形研究学会
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁共振成像
LUMBAR	lower body hemangioma, urogenital anomalies, ulceration, myelopathy, bony deformities, anorectal malformations, arterial anomalies, and renal anomalies	LUMBAR 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)
PHACE	posterior fossa anomaly, hemangioma, arterial anomalies, cardiovascular anomalies, eye anomalies, sternal clefting and/or supraumbilical raphe	PHACE 综合征(后颅凹畸形, 血管瘤, 动脉病变, 心血管病变, 眼病变, 胸骨裂和/或脐上裂)

前 言

婴幼儿血管瘤 (Infantile Hemangioma, IH) 是婴幼儿最常见的良性血管肿瘤。通常在婴幼儿出生几周内出现并短时间内迅速增大, 随后自发性缩小^[1-2]。婴幼儿血管瘤的发病率约占正常足月儿的4.5%, 男女比例约为1:2.3~2.9^[3]。出生体重越低、胎龄越小, 婴幼儿血管瘤的发病率越高。并且体重小于1000g的早产儿的发生率高达23%^[4]。有家族史、患儿母亲怀孕时并发子痫或其他导致胎盘功能异常的疾病是婴幼儿血管瘤发生的重要危险因素^[3]。2014年4月, 国际血管瘤和脉管畸形研究学会 (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)^[5-6]制定的最新分类中, 婴幼儿血管瘤根据瘤体侵袭深度, 分为浅表性、深在性及混合性 (同时有浅表性及深在性损害); 根据形态、生长范围或分布部位将婴幼儿血管瘤分为单发型、多发型、节段型和中间型; 其中节段型婴幼儿血管瘤有两种特殊类型, 他们合并其他血管畸形或存在结构异常, 即PHACE综合征和LUMBAR综合征。早期婴幼儿血管瘤表现为毛细血管扩张性红斑或局部皮肤发白, 随后逐渐生长为典型皮损。浅表性婴幼儿血管瘤位于表皮及真皮浅层, 表现为“草莓状”鲜红色丘疹、结节或斑块, 增生期可见瘤体体积逐渐增大, 颜色加深。深在性婴幼儿血管瘤位于真皮深层及皮下组织, 表现为质地柔软的无色或浅蓝色圆形或类圆形皮损, 周围边界不清楚。混合性婴幼儿血管瘤位于表皮、真皮及皮下组织, 同时有浅表性和深在性婴幼儿血管瘤的表现。通常在前3个月, 特别是5到8周内生长迅速, 大约在3个月的时候可增长到最终瘤体体积的80%^[7]。深在性婴幼儿血管瘤可以持续生长至9~12个月^[8], 在罕见的情况下可持续增长至24个月。通常血管瘤在增生期过后出现一个稳定期, 在此期间, 瘤体体积增长相对缓慢。90%的病例在4岁之前^[9]完全

消退，但是深部血管瘤消退较慢，7~8岁才能完全消退。

若血管瘤不经任何治疗，待瘤体自发性消退后70%的病例会出现毛细血管扩张、纤维脂肪组织增生或皮肤松弛^[10]。并且，在消退的过程中可能发生如下并发症：1、局部组织器官受压导致器官功能障碍。生长于特殊部位的血管瘤可能导致组织变形，进而引起周围器官的功能障碍，甚至可能危及生命。例如：位于眼睑或眼周的婴幼儿血管瘤可能导致患儿永久性的弱视、散光、斜视、眼球突出、眼睑闭合障碍、视神经损伤等^[11]；位于声门附近或气管内的婴幼儿血管瘤可能堵塞上呼吸道，若不及时治疗，可能致命^[12]。2、瘤体破溃产生溃疡、出血。溃疡是婴幼儿血管瘤最常见的并发症之一，据相关文献报道，溃疡的发生率高达25%，并且在患儿出生后4~8个月发病率最高^[13]。早期存在于瘤体边缘的白色色素减退斑是溃疡形成的征兆。婴幼儿血管瘤的大小、分布的部位及类型是决定其是否会形成溃疡的重要因素。面积大、浅表性、节段型的婴幼儿血管瘤更易形成溃疡^[14]。溃疡常发生于唇部、颈部和其他容易摩擦到的部位，并且常常发生在持续暴露于潮湿环境的、长期浸渍的皮肤^[13, 15]。在一项前瞻性研究中，50%的婴儿血管瘤溃疡发生于尿布区，30%发生于下唇溃疡处。3、影响容貌。位于面中部或腮腺区域以及女性胸部区域等暴露部位的婴幼儿血管瘤直接影响患儿的容貌；鼻部及唇部血管瘤通常不能完全消退；腮腺周围的深在性婴幼儿血管瘤通常比较大，比其他类型持续的时间长。因此，大多数患儿家属迫于社会和精神压力选择积极的治疗。

根据患儿的临床表现通常即可诊断混合性婴幼儿血管瘤，但是需要继续完善影像学相关检查，如磁共振、B超等，确定其大小、侵袭深度及血流状况；需完善血液相关检查评估患儿的一般身体状况；特殊部位的婴幼儿血管瘤需完善专科检查，如位于眼周需完善眼科相关检查，位于鼻部需完善鼻内镜等检查，并根据具体的检查结果制定特

定的治疗方案。

国际上常用的评估血管瘤严重程度的标准有血管瘤严重程度评分表 (the Hemangioma Severity Scale, HSS)、血管瘤并发症动态评估表 (the Hemangioma Dynamic Complication Scale, HDCS)^[16]和血管瘤活动度评分表 (The Haemangioma Activity Score , HAS)^[17]。

混合性婴幼儿血管瘤的治疗目的是控制瘤体增长、改善局部瘤体压迫症状、改善容貌。

普萘洛尔 (商品名 : 心得安), 是非选择性 肾上腺素受体阻滞剂 , 自2008年Léauté-Labrèze C等在治疗2例合并心血管疾病患儿的过程中偶然发现普萘洛尔可用于治疗婴幼儿血管瘤起^[18] , 普萘洛尔逐渐成为临床上治疗难治性婴幼儿血管瘤的一线用药^[19, 20]。然而 , 普萘洛尔的不良反 应较多。在一项队列研究中发现^[21] , 109例接受 受体阻滞剂 (包括 : 普萘洛尔、阿替洛尔) 治疗的患儿副作用的发生率为81% , 常见副作用有四肢湿冷 (51%)、睡眠障碍 (43%) 和消化不良 (25%) 等 , 严重的不良反 应包括晕厥 (2%)、癫痫发作 (1%) 和疑似低血糖 (3%)。并且 , 由于普萘洛尔有亲脂性 , 容易通过血脑屏障。Langley A等^[22] 在一项荟萃分析中发现 , 普萘洛尔对中枢神经系统有损害 , 导致患儿记忆力下降、睡眠质量差和情绪不佳。因此 , 从长期不良反 应上看 , 普萘洛尔使用需慎重 , 需严格把握适应证。

聚桂醇化学名为聚氧乙烯月桂醇醚 , 国内常用的聚桂醇泡沫硬化剂原液为 1%聚醇注射液 , 是指将聚桂醇溶于乙醇及注射用水中 , 配置成 10ml : 100mg 的无色澄明液体。泡沫制剂应现用现配^[23] , 避免放置时间过长引起泡沫制剂的稳定性下降。据文献报道 , 聚桂醇治疗婴幼儿血管瘤安全有效。封志强等^[24]在对比聚桂醇与平阳霉素局部注射治疗婴幼儿血管瘤的疗效和不良反 应的研究中发现 , 聚桂醇治疗婴幼儿血管瘤的疗效肯定 , 不良反 应少 , 安全性高。蔡仁慧等^[25]对

79 例婴幼儿血管瘤行超声引导下聚桂醇泡沫硬化剂注射的效果进行了评价，治疗的有效率为 93.7%，均未发现严重的不良反应。单纯使用聚桂醇注射治疗婴幼儿血管瘤易导致浅表血管闭塞，导致瘤体表面坏死、出血、形成溃疡甚至继发感染、形成瘢痕，因此，并不推荐单纯使用聚桂醇泡沫硬化剂治疗婴幼儿血管瘤。

激光也是临床上治疗婴幼儿血管瘤的重要方法。激光波长越长，作用于血管的深度越深。长脉宽 1064nm ND:YAG 激光作用深度为 3~6mm^[26]。相对于 585/595nm 脉冲染料激光，1064nm ND:YAG 激光由于其波长较长，作用深度较深。然而，由于激光穿透皮肤作用于深部瘤体的能量较少，单纯使用激光治疗混合性婴幼儿血管瘤疗效欠佳，不易控制增殖期瘤体的生长速度。因此，不推荐单纯使用激光治疗混合性婴幼儿血管瘤。

研究表明，聚桂醇局部注射联合长脉宽 1064nm 激光治疗混合性婴幼儿血管瘤疗效好，不良反应少^[27, 28]。虽然已有研究认为局部聚桂醇泡沫硬化剂注射联合 1064nm ND:YAG 激光治疗对婴幼儿血管瘤疗效肯定，但是蒋丽君等研究中不是针对混合性婴幼儿血管瘤^[27]；孙杰等做的观察研究病例数较少^[28]，两项研究均未设置对照组。

因此，本研究着重对比聚桂醇泡沫硬化剂注射联合长脉宽 1064nm ND:YAG 激光局部治疗以及口服普萘洛尔系统治疗混合性婴幼儿血管瘤的疗效及安全性，探索治疗混合性婴幼儿血管瘤的安全、有效方法。

正 文

1 研究内容与方法

1.1 研究对象

收集从 2016 年 1 月 1 日到 2017 年 5 月 31 日在桂林医学院附属医院皮肤科就诊的混合性婴幼儿血管瘤患儿的资料。总共纳入 45 例 (50 处病变), 男 15 例 (33.33%), 女 30 例 (66.67%), 男女比例 1 : 2 (见图 1); 初次就诊平均年龄 5 月龄; 单发 40 例, 多发 5 例; 分布: 头面部 20 处 (40.0%), 颈部 3 处 (6.0%), 躯干 22 处 (44.0%), 四肢 4 处 (8.0%), 会阴部 1 处 (2.0%) (见图 2); 病变最大者位于右前臂桡侧, 约 40mm × 15mm × 40mm 大小; 病变最小者位于鼻尖, 约 6.7mm × 6mm × 5.6mm 大小; 治疗前深度 (瘤体基底部至瘤体表面距离) 为 12.24±4.10mm。获得随访 44 例, 聚桂醇泡沫硬化剂联合 1064nm ND:YAG 激光治疗 32 例, 简称局部联合治疗组; 口服普萘洛尔治疗的患儿 12 例, 简称系统治疗组。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($p>0.05$), 有可比性。

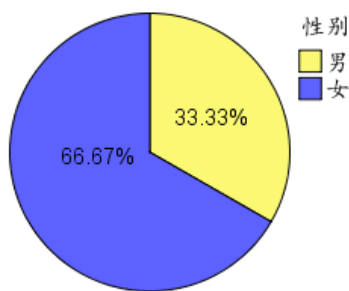


图 1 混合性婴幼儿血管瘤性别分布图

Figure 1 Sex profile of mixed Infantile Hemangioma

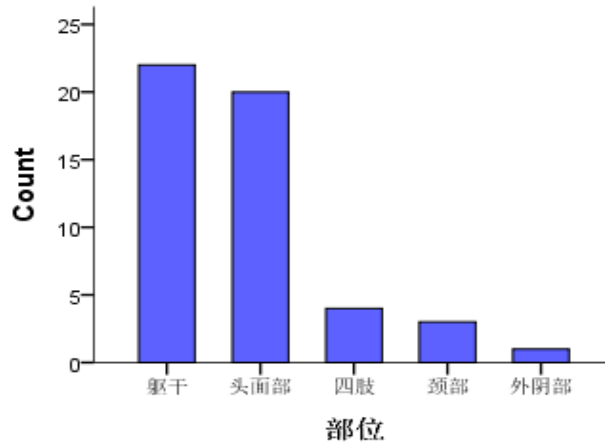


图 2 混合性婴幼儿血管瘤部位分布图

Figure 2 Distribution of hemangioma of mixed Infantile Hemangioma

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1) 初次就诊年龄 1 ~ 12 个月龄；

(2) 根据 2014 年国际血管瘤和脉管畸形研究学会 (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) 制定的分类标准, 通过影像学检查诊断为混合性婴幼儿血管瘤的患儿；

一般出生后数周出现, 瘤体可短时间迅速增长, 形成隆起于皮肤表面的肥厚性红色或暗红色斑块；

经彩色多普勒超声检查示: 瘤体呈低至高回声不等, 境界较清晰, 瘤体中血流信号丰富, 无动静脉分流；

经磁共振检查提示: 同时有浅表性及深在性损害, T1WI 呈等信号、T2WI 脂肪抑制序列呈高信号、均匀强化的软组织肿块, 可见婴幼儿血管瘤内部和周围有流空信号, 无静脉石^[29]；

(3) 磁共振测量瘤体基底部至瘤体表面距离 > 5mm；

(4) 不伴有心血管系统、呼吸系统、消化系统等严重疾病的, 或者伴有其他疾病经儿科医师评估可以行相应治疗的。

1.2.2 病例排除标准

- (1) 数据采集不完整的病例；
- (2) 不能配合治疗的家属；
- (3) 因血管瘤或其他疾病，既往服用过糖皮质激素或仍在服用糖皮质激素的患儿；
- (4) 治疗过程中发生其他系统病变不能继续治疗的患儿；
- (5) 皮肤血管瘤生长部位合并有溃疡或感染，或合并有其他皮肤病的有治疗禁忌的患儿；
- (6) 对聚桂醇或普萘洛尔及其化学结构类似的药物存在过敏的患儿；
- (7) 随访时间不足 6 个月的，因各种原因停止治疗的患儿；
- (8) 除上述标准外，普萘洛尔系统治疗组需排除以下患者：
 - 合并有上呼吸道感染、肺气肿，有哮喘或过敏性鼻炎病史等呼吸系统疾病；
 - 有窦性心动过缓、房室传导阻滞、心源性休克、低血压或充血性心力衰竭等心血管系统疾病；
 - 有雷诺综合征或其他周围血管疾病；
 - 空腹血糖、甲状腺功能异常的；
 - 治疗过程中未按体重增长而增加药物剂量的患儿。

1.3 分组标准

将两种治疗的具体方案，治疗过程中及治疗后可能发生的不良反应告知患儿家属，根据患儿家属的意愿分组。

1.4 研究中使用的药物和仪器

- (1) 聚桂醇注射液：10ml:100mg/支，陕西天宇制药有限公司（批准文号：国药准字 H20080445）。
- (2) 长脉宽 1064nm ND:YAG 激光：采用美国 Cutera 公司生产的激光治疗仪（型号：E14229）。
- (3) 盐酸普萘洛尔片：商品名：心得安，10mg/片，江苏亚邦药业

集团股份有限公司（批准文号：国药准字 H322020133）。

1.5 治疗前准备

（1）首次治疗前行胸片、病灶处磁共振检查。局部联合组患儿常规住院行泡沫硬化剂注射，入院后行血常规、尿常规、粪便常规、止血功能、肝功能、肾功能、心肌酶、电解质、空腹血糖、心电图（ECG）；系统治疗组的患儿，治疗前除上述基本检查外，需常规检测甲状腺功能，完善心脏彩超检查；

（2）告知患儿家属真实病情，治疗的必要性、替代性方案、可能发生的不良反应及应对措施，征得家属同意后确定治疗方案，并签署相关知情同意书；

（3）每次激光术前拍照，记录激光治疗相关数据，建立个人治疗信息档案；

（4）系统治疗组的患儿，每个月拍照一次，随访6个月。

1.6 治疗方案

1.6.1 局部联合治疗组（聚桂醇泡沫硬化剂注射联合长脉宽 1064nm ND:YAG 激光治疗组）：

（1）聚桂醇泡沫硬化剂注射：入院完善上述治疗前相关检查后，若无明显异常，则可进行治疗，复杂及疑难部位例行彩超引导下注射。

步骤一 治疗前准备物品。1%聚桂醇注射液、三通管、10ml 注射器 2 个、皮肤消毒液、棉签、污物杯、棉球、一次性无菌手套、一次性头皮针、一次性换药碗、孔巾、治疗护垫；

步骤二 配制泡沫硬化剂。采用 Tessari 法^[30]即用一个 10ml 注射器抽取 2ml 1%聚桂醇注射液，另一个注射器注入 8ml 空气（液体体积的 4 倍），用三通阀将两者连接，前后推动两个注射器活塞 20 次以上，直至形成均匀稳定的泡沫；

步骤三 注射泡沫硬化剂。用皮肤消毒液在拟进针处局部皮肤清洁消

毒 3 次，消毒范围的直径约 15cm。将配制好的泡沫硬化剂针于瘤体边缘 3~5mm 处的正常皮肤向瘤体切线方向刺入皮下，皮下潜行一段距离后，折转 60°~90°，刺入瘤体内，缓慢推注泡沫硬化剂，在该穿刺点处呈放射状进针。随后在其他多个注射点按上述方法注射，以便泡沫硬化剂在瘤体内均匀分布。治疗终点：瘤体轻微肿胀、表面颜色变苍白为止。按 1mm×1mm×1mm 体积注射 0.3~0.5ml 泡沫硬化剂，总用量控制在 8 ml 以内^[31]；

步骤四 治疗结束后按压 10 min，随后观察注射部位是否有皮肤肿胀、出血、局部炎症反应等情况，密切监测患儿的体温、脉搏、呼吸、指脉氧饱和度、精神睡眠饮食情况等，连续观察 24 小时，若无明显异常可出院观察。

(2) 长脉宽 1064nm ND:YAG 激光治疗：通常在聚桂醇泡沫硬化剂注射治疗 2 周后进行。治疗前观察局部皮肤是否有破溃、感染，是否合并其他皮肤病，若无明显异常则可开始治疗。激光照射的能量密度、脉宽、光斑直径等参数，依据具体病灶的大小、颜色、深度、部位及激光治疗后的即刻反应而设定。治疗终点：病灶处红斑颜色变暗或周围皮肤呈灰白色。治疗后局部冰袋冷敷 5~10 分钟，予外喷洁悠神预防感染。

(3) 2 周后再次行聚桂醇泡沫硬化剂注射治疗，如此交替。

(4) 治疗方案的依据：1、临床观察到：激光治疗后部分患儿局部皮肤红肿、起水疱，继而结痂，待痂成熟并脱去的时间约 2 周；2、增生期婴幼儿血管瘤血管内皮细胞增殖快，为避免难以控制的增长，故以 2 周为治疗间隔期。

1.6.2 系统治疗组（口服普萘洛尔治疗组）：

(1) 口服盐酸普萘洛尔片治疗。服药前常规行床旁心电监测，若无明显异常，治疗第 1 天口服普萘洛尔按 0.5mg/kg 用药；服药后密切

检测患儿的心率、血压、呼吸频率、指脉氧饱和度，并观察患儿的精神睡眠状况、饮食情况及大小便等，如未见明显不良反应，第2天加量，改为口服普萘洛尔按 1mg/kg 用药；第3天口服普萘洛尔按 1.5mg/kg 用药，每天分2次口服，间隔12小时，按普萘洛尔 1.5mg/kg 剂量治疗3天后复查血常规、止血功能、肝功能、肾功能、心肌酶、电解质、空腹血糖等检查，若无明显异常可带药出院。服药1周后我科门诊复诊，若患儿无明显不良反应，用药剂量增加为普萘洛尔按 2mg/kg 用药。

(2) 出院后每个月随诊1次，拍照记录，并复查血常规、止血功能、肝功能、肾功能、心肌酶、电解质、空腹血糖、心电图、心脏彩超等，并根据患儿体重变化调整用药剂量。

1.7 治疗目标

控制瘤体增长、改善局部瘤体压迫症状、改善容貌。

1.8 严重程度评价标准

根据 Kristina Semkova^[32]等制定的血管瘤活动性和严重性评分量表 (Hemangioma Activity and Severity Index ， HASI) 中的严重程度评分标准，治疗前对所有患儿进行评分。详见表 1。

表 1 婴幼儿血管瘤严重程度评分

Table 1 Hemangioma Activity and Severity Index(HASI)

项目	参考值	分值
数目	1	0
	2-4	1
	5	2
大小	20 mm ²	0
	21 mm ²	1
类型 (形态学)	局灶型	0
	节段型	2
类型 (侵袭深度)	浅表性	0
	混合性、深在性	1
分布部位	皮肤	0
	黏膜、皱褶部位、面中部	1
是否累及其他器官	无	0
	1	1
	>1	2
功能障碍(视力、呼吸、进食)	无	0
	有	4
总分：严重程度 (0-13)		

1.9 观察终点

(1) 局部联合治疗组：

治疗时间未达 6 个月的，治疗后肉眼观察浅表性瘤体颜色明显消退，触诊深在性瘤体体积明显缩小，局部压迫症状减轻；完善彩超检查，对比治疗前后瘤体血供情况及瘤体大小，提示瘤体缩小 50%及以上的，此时作为观察终点；

治疗时间达 6 个月需继续治疗的患儿，以 6 个月为观察终点；

(2) 系统治疗组：以 6 个月为观察终点；

(3) 治疗时间：从治疗开始到观察终点的时间。

1.10 疗效评价标准

(1) 达到观察终点后复查磁共振，根据治疗前后磁共振测量瘤体各测量值乘积(表面长径 1*表面长径 2*瘤体表面至基底部的距离)，比较瘤体大小；

(2) 参考 Achauer 等^[33]提出的婴幼儿血管瘤疗效评价标准，对疗效等级进行赋值，详见表 2。

表 2 疗效等级与评分表

Table 2 Efficacy grade and rating scale

等级	分值	标准
级	1 分	瘤体缩小 0 ~ 25%
级	2 分	瘤体缩小 25% ~ 50%
级	3 分	瘤体缩小 50% ~ 75%
级	4 分	瘤体缩小 75% ~ 100%

1.11 观察指标

观察性别、初次就诊年龄、瘤体发生部位、治疗时间（月）、治疗前后瘤体大小、治疗前后瘤体深度、疗效。

2 统计结果

2.1 严重程度评分

采用统计软件 SPSS18.0 中独立样本 t 检验比较局部联合治疗组及系统治疗组的严重程度评分，差异无统计学意义 ($p>0.05$)，结果提示系统治疗组的危险度评分与局部联合治疗组相近。详见表 3。

表 3 两组严重程度评分

Table 3 Severity score of the two groups

分组	例数	评分	t	P
局部联合治疗组	32	2.56±0.91	-1.94	0.059
系统治疗组	12	3.17±0.94		

2.2 治疗效果

局部联合治疗组（聚桂醇泡沫硬化剂注射联合长脉宽 1064nm ND:YAG 激光治疗组）(32 例)：级 2 例，级 21 例，级 9 例，显效率为 93.75%；系统治疗组（口服普萘洛尔治疗组）(12 例)：级 3 例，级 7 例，级 2 例，显效率为 75%。两组患儿治疗后均有

效。采用统计软件 SPSS18.0，对两治疗组分值进行比较，采用独立样本 t 检验对两组疗效评分进行比较，差异无统计学意义 ($p>0.05$)。详见表 4 和图 3。

表 4 两组疗效统计结果

Table 4 The therapeutic effect of the two groups

分组	疗效评分		
	2分	3分	4分
系统治疗组	3	7	2
局部联合治疗组	2	21	9
Total	5	28	11



图 3-1 治疗前



图 3-2 局部联合治疗 3 次后



图 3-3 局部联合治疗 6 次后

图 3 混合性婴幼儿血管瘤局部联合治疗前后对比图

Figure 3 Before and after treatment of localized combination treatment group

2.3 治疗前后深度

局部联合治疗组（聚桂醇泡沫硬化剂注射联合长脉宽 1064nm ND:YAG 激光治疗组）（32 例）治疗前深度平均为 $12.81 \pm 4.11\text{mm}$ ，治疗后深度平均为 $6.84 \pm 2.27\text{mm}$ ；系统治疗组（口服普萘洛尔治疗组）（12 例）治疗前深度平均为 $10.72 \pm 3.82\text{mm}$ ，治疗后深度平均为 $5.75 \pm 1.77\text{mm}$ 。采用独立样本 t 检验，分别比较两组治疗前的深度及治疗后深度，结果显示：两组治疗前及治疗后的深度差异均无统计学意义 ($p>0.05$)，即聚桂醇泡沫硬化剂注射联合长脉宽 1064nm ND:YAG 激光治疗与口服普萘洛尔治疗前及治疗后的深度测量值相近，提示两个治疗组的比例选择具有可比性，治疗后深度变化相近，疗效相似。

详见表 5-1 和表 5-2。

表 5-1 治疗前深度

Table5-1 Pretreatment depth in both groups

分组	例数	深度	<i>t</i>	<i>P</i>
局部联合治疗组	32	12.81±4.11	-1.533	0.133
系统治疗组	12	10.72±3.82		

表 5-2 治疗后深度

Table5-2 Depth after treatment in both groups

分组	例数	深度	<i>t</i>	<i>P</i>
局部联合治疗组	32	6.84±2.27	-1.502	0.141
系统治疗组	12	5.75±1.77		

2.4 治疗时间

局部联合治疗组（聚桂醇泡沫硬化剂注射联合长脉宽 1064nm ND:YAG 激光治疗组）（32 例）治疗时间平均为 3 ± 1.59 个月，系统治疗组（口服普萘洛尔治疗组）（12 例）治疗时间平均为 6 ± 0 个月。采用独立样本 *t* 检验，比较两组治疗时间的总体均数，结果显示：两组差异有统计学意义（ $p < 0.05$ ），即聚桂醇泡沫硬化剂注射联合长脉宽 1064nm ND:YAG 激光治疗疗程较普萘洛尔治疗时间不同，提示局部联合治疗组可以在相对更短时间达到较好疗效。详见图 4。

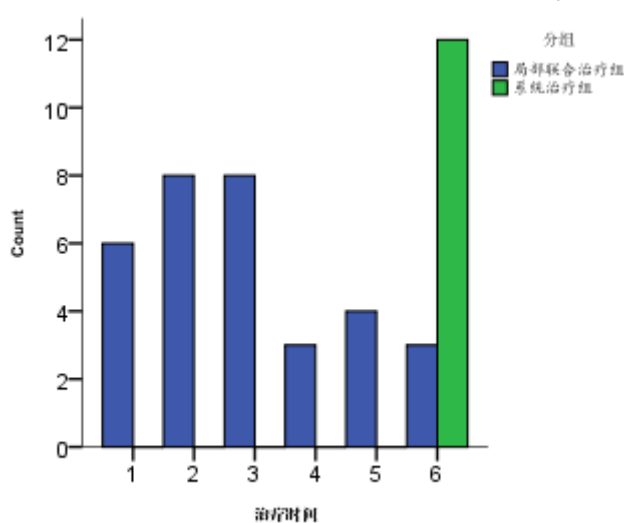


图 4 两组治疗时间对比

Figure 4 Comparison of treatment time between the two groups

2.5 不良反应

局部联合治疗组激光治疗后形成水疱、结痂 27 例（经局部护理后 2 周内掉痂愈合），其中继发暂时性色素沉着 2 例（3~6 个月色素沉着自行消退），继发感染 1 例（经外擦莫匹罗星 3~5 天后感染可控制），感染后形成瘢痕 1 例（发生于躯干处皮损，经激光治疗后可改善），注射治疗后出血 1 例（经压迫止血后，出血可停止）；系统治疗组口服普萘洛尔后出现四肢末端湿冷 4 例、睡眠欠佳 3 例、腹泻 1 例、心率减慢 1 例，经儿科会诊指导治疗后上述情况均可改善，两组均未发现严重不良反应，详见表 6。

表 6 两组不良反应对比

Table 6 Adverse reactions were compared between the two groups

	不良反应									
	形成水疱、结痂				四肢末 端湿冷	睡眠 障碍	腹泻	心率 减慢	无	总数
	无继发 性症状	暂时性 色沉	感染 瘢痕	出血						
局部联 合组	23	2	1	1					5	32
系统治 疗组					4	3	1	1	3	12

3 讨论

3.1 聚桂醇泡沫硬化剂的治疗机制

聚桂醇性质温和且具有麻醉作用，疗效安全。注射入血管内的泡沫硬化剂将破坏细胞膜的脂质双分子层，导致细胞破裂、溶解，从而促进纤维组织增生、粘连，继发微血栓形成，导致血管闭塞；当聚桂醇注射至畸形血管旁时，通过压迫血管，阻止血液流通，从而封闭血管，缩小静脉畸形的体积。

3.2 长脉宽1064nm ND:YAG 激光的治疗机制

脉冲掺钕钇铝石榴石激光，即ND:YAG激光，波长1064nm，属红

外光，在组织中主要产生热效应。根据“选择性光热作用理论”，激光释放出的能量可以选择性作用于血液中的氧合血红蛋白，而不作用或较少作用于正常组织。

3.3 婴幼儿血管瘤严重程度评分

国际上常用的评估血管瘤严重程度的标准有血管瘤严重程度评分表（the Hemangioma Severity Scale，HSS）、血管瘤并发症动态评估表（the Hemangioma Dynamic Complication Scale，HDCS）^[35]和血管瘤活动度评分表（The Haemangioma Activity Score，HAS）^[17]。在一项对比HAS和HSS的研究中发现，在评价婴幼儿血管瘤治疗效果时，HAS比HSS更好^[17]。Semkova K^[32]等设计了血管瘤活动性和严重性评分量表（Hemangioma Activity and Severity Index，HASI），是一个新的评分标准，并且认为它可以被用来作为婴幼儿血管瘤评分的客观工具。因此本研究用HASI中的严重程度评分量表来检验两组病例是否存在选择偏倚。

3.4 疗效

由于混合性婴幼儿血管瘤能够自发性消退，本研究的目的是控制瘤体进一步增长，避免产生溃疡、压迫组织器官及改善容貌等，因此，与Achauer等^[33]提出的疗效评价标准不同，本研究将等级量化，可以更加清晰地对比两组的疗效是否有差异。经过统计学分析，两组得分差异无统计学意义，可以认为两种治疗方法疗效肯定，均是治疗混合性婴幼儿血管瘤的有效方案。对比两组的显效率，局部联合治疗组显效率更高。

3.5 治疗时间

本实验的治疗时间是指从治疗开始到观察终点的时间，根据本研究的数据统计，局部联合治疗可在相对更短的时间内达到较好疗效。然而，此研究的观察时间较短，部分患儿仍需进一步治疗，因此

有待进一步随访观察，追踪病情变化。

3.6 不良反应

本研究中，两组均未发生严重不良反应，结果提示局部联合治疗及系统治疗短期内安全有效。然而，由于患儿年龄较小，局部皮肤及组织分化尚未完全，随着患儿年龄的增长，局部联合治疗是否会出现局部组织凹陷，系统治疗是否会在今后影响患儿的生长发育或者发生其他组织器官功能异常，需要进一步研究。

4 结论

4.1 研究结论

聚桂醇泡沫硬化剂注射联合长脉宽1064nm ND:YAG激光局部治疗混合性婴幼儿血管瘤疗程短、疗效好、短期不良反应轻。

4.2 不足之处

(1)由于口服普萘洛尔系统治疗的疗程至少为6个月，需覆盖患儿血管瘤生长的增殖期，因此，有待进一步观察、追踪；(2)由于本研究的观察时间有限，所搜集的病例数有限，代表性欠佳，有待更大样本量的研究，使研究结果更具有说服力；(3)由于单纯聚桂醇注射治疗及单纯长脉宽1064nm Nd:YAG激光治疗混合性婴幼儿血管瘤疗效欠佳，未能将单纯治疗组纳入研究中，若能将单纯治疗组纳入研究中，将更具有说服力。

4.3 展望

婴幼儿血管瘤是婴幼儿最常见的良性肿瘤，目前具体的发病原因、疾病发展的相关性仍不完全明确。局部治疗方案是否对于婴幼儿发病及生长机制有相关作用，有待进一步探讨及研究；并且有待更大的病例数及更长的观察时间的随访观察。

参考文献

- [1] Léaute-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review[J]. *Pediatrics*, 2016,138(4) 016-0353.
- [2] Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma[J]. *Lancet*, 2017,390(10089):85-94.
- [3] Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies[J]. *Br J Dermatol*, 2014,170(4):907-913.
- [4] Goelz R, Poets CF. Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015,100(1):F85-91.
- [5] Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies[J]. *Pediatrics*, 2015,136(1):e203-214.
- [6] 血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南(2016 版)[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2016,12(02):63-93+97.
- [7] Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management[J]. *Pediatrics*, 2008,122(2):360-367.
- [8] Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, et al. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series[J]. *Arch Dermatol*, 2008,144(12):1632-1637.
- [9] Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, et al. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions[J]. *Plast Reconstr Surg*,

2011,127(4):1643-1648.

- [10] Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006; 118: 882–87.
- [11] Reem RE, Golden RP. Periocular hemangiomas and lymphangiomas[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2014,61(3):541-553.
- [12] Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution[J]. *J Pediatr*, 1997,131(4):643-646.
- [13] Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas[J]. *J Pediatr*, 2007,151(6):684-689.
- [14] Drolet BA, Pope E, Juern AM, et al. Gastrointestinal bleeding in infantile hemangioma: a complication of segmental, rather than multifocal, infantile hemangiomas[J]. *J Pediatr*, 2012,160(6):1021-1026.
- [15] Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, et al. Differences between ulcerated and non-ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases[J]. *Eur J Dermatol*, 2009,19(2):152-156.
- [16] Moyakine AV, Herwegen B, van der Vleuten CJM. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017,77(5):868-873.
- [17] Janmohamed SR, van Oosterhout M, de Laat PC, et al. Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile hemangioma: A prospective study comparing the Hemangioma Activity Score (HAS) with the Hemangioma Severity Scale (HSS)[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015,73(2):258-263.

- [18] Léauté-Labrèze C, de la Roque E D, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008,358(24):2649-2651.
- [19] Varrasso G, Schiavetti A, Lanciotti S, et al. Propranolol as first-line treatment for life-threatening diffuse infantile hepatic hemangioma: A case report[J]. *Hepatology*, 2017,66(1):283-285.
- [20] Léauté-Labrèze C, de la Roque E D, Nacka F, et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age[J]. *Br J Dermatol*, 2013,169(1):181-183.
- [21] Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FA, et al. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas?: A cohort study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015,72(3):465-472.
- [22] Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas[J]. *Br J Dermatol*, 2015,172(1):13-23.
- [23] Rabe E, Pannier F. Sclerotherapy in venous malformation[J]. *Phlebology*, 2013,28 Suppl 1:188-191.
- [24] 封志强. 聚桂醇注射治疗小儿血管瘤的临床疗效观察[J]. *中国继续医学教育*, 2017,9(12):173-175.
- [25] 蔡仁慧, 吕萍. 聚桂醇泡沫硬化剂治疗婴幼儿血管瘤 79 例临床观察[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2017,31(07):740-742.
- [26] 张学军, 涂平. *皮肤性病学*, 2015,7(1):20.
- [27] 蒋丽君, 严文杰, 黄熙, 等. 聚桂醇局部注射联合 1064nm Nd:YAG 激光治疗婴儿血管瘤疗效观察[J]. *华夏医学*, 2016,29(05):95-97.

- [28] 孙杰, 黄海峰, 胡君, 等. 聚桂醇硬化剂联合长脉冲 1064nm Nd:YAG 激光治疗婴幼儿混合型血管瘤疗效观察[J]. 中国美容医学, 2015, 24(02): 40-42.
- [29] 郑家伟, 张凌, 陈正岗. 婴幼儿血管瘤的诊断与治疗[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2015, 13(04): 289-296.
- [30] Tessari L, Cavezzi A, Frullini A. Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins[J]. *Dermatol Surg*, 2001, 27(1): 58-60.
- [31] 郑艳, 徐春丽. 聚桂醇 400 临床应用进展[J]. 医药导报, 2012, 31(02): 190-192.
- [32] Semkova K, Kazandjieva J, Kadurina M, et al. Hemangioma Activity and Severity Index (HASI), an instrument for evaluating infantile hemangioma: development and preliminary validation[J]. *Int J Dermatol*, 2015, 54(4): 494-498.
- [33] Achauer BM, Vander KVM. Capillary hemangioma (strawberry mark) of infancy: comparison of argon and Nd:YAG laser treatment[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1989, 84(1): 60-69; discussion 70.
- [34] Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 735-746.
- [35] Moyakine AV, Herwegen B, van der Vleuten CJM. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(5): 868-873.

综 述

泡沫硬化剂注射治疗静脉畸形的新进展

摘要：静脉畸形（Venous malformations, VMs）是临床常见的脉管畸形，幼年时即可发病，随着年龄的增长而逐渐增大，不能自行消退，常影响美观，因此需尽早干预治疗。近年来，泡沫硬化剂（Sclerosant Foam）由于其延长了与血管内皮细胞的接触时间，并减少了硬化剂的剂量，降低硬化剂注射引起的副作用，因此，泡沫硬化疗法（Foam Sclerotherapy）成为目前静脉畸形治疗的主要方法，现就泡沫硬化剂治疗静脉畸形的新进展作一综述。

关键词：静脉畸形、泡沫硬化剂、治疗、进展

静脉畸形旧称海绵状血管瘤，是静脉系统在胚胎发育的不同阶段的生长停滞^[1]发病率约为 1.5%^[2]。根据 ISSVA 国际分类法，静脉畸形是一种低流速血管畸形，发病率约占血管畸形的 2/3^[3]，是最常见的血管畸形^[4]。最早是由美国哈佛大学的 Mulliken 和 Glowacki 于 1982 年提出^[5]。多数患者在出生时即有，少部分在幼年或青春期才被发现。发病无性别差异，随年龄增长而逐渐生长，不会自行消退，无血管内皮细胞增生且不结合 3H 胸腺嘧啶^[5-6]。病理：静脉畸形的血窦壁很薄、平滑肌细胞少，血窦半径与血窦壁厚度的比例明显大于正常中小静脉；静脉畸形的病理结构可分为蜂窝型、沟渠型和混合型 3 种

类型^[7]。临床上，典型的静脉畸形表现为具有压缩性的深蓝色质软肿块，病灶大小可以随体位改变或静脉回流快慢而变化，抬高患部后肿块可排空消失，阻止局部静脉回流可见肿块充盈增大。静脉畸形通常累及皮肤、黏膜，也可同时累及肌肉、骨骼、神经及内脏器官，导致不同的功能障碍，如：Maffucci 综合征 (Maffucci syndrome)，主要表现为皮肤和黏膜多发性静脉畸形和软骨损害，导致软骨发育不良；蓝橡皮乳头痣综合征 (Blue rubber bleb nevus syndrome) 则表现为皮肤及胃肠道的静脉畸形，如皮损破溃会继发消化道出血；Klippel – Trenaunay 综合征 (Klippel – Trenaunay syndrome) 表现为鲜红斑痣、静脉与淋巴管畸形及受累肢体软组织肥大，可表现为间歇性跛行、淋巴水肿等，因此需积极治疗干预。

1 静脉畸形的治疗

静脉畸形有多种治疗方法，传统治疗方法包括：手术治疗、激光切除、液氮冷冻、铜针留置术等，这些治疗方法由于创伤较大、操作复杂，已逐渐被摒弃。近年来，抗肿瘤药物、液体硬化剂、泡沫硬化剂注射治疗成为静脉畸形治疗的主要治疗方法，Carine J. M. van der Vleuten 等在一项系统性回顾研究中对静脉畸形的八种治疗方法，包括：无水乙醇、乙醇凝胶、博来霉素、聚多卡醇、十四烷基硫酸钠、Ethibloc、手术和激光治疗进行了系统评价，以治疗的有效性及其副作用的发生率为观察指标，认为泡沫硬化剂注射是治疗静脉畸形更合适的方案^[8]。

2 泡沫硬化剂的作用机制及制备

2.1 作用机制

泡沫硬化剂具有表面活性，有特定的亲水基团和亲油基团，在液体表面呈规律排列，能降低液体表面张力。当泡沫硬化剂注射至畸形血管腔后，通过改变液体与细胞界面的能量分布，能在数秒钟内析出细胞中的蛋白质，破坏细胞膜的脂质双分子层，导致细胞破裂、溶解，从而促进纤维组织增生、粘连，继发血栓形成，导致血管闭塞；当聚桂醇注射至畸形血管旁时，通过压迫血管，阻止血液流通，从而封闭血管，缩小静脉畸形的体积。因此，局部血管内及血管旁注射均能达到硬化治疗的目的^[9-10]。

2.2 泡沫硬化剂制备方法：

目前泡沫硬化剂的制备常用的是 Tessari 法^[11]，即用一个 10ml 注射器抽取一定量的聚桂醇注射液，另一个 10ml 注射器抽取 4 倍于液体体积的空气，将两者用三通阀连接，将两个注射器活塞来回推动 20 次以上，直至形成大小均匀的液气比为 1:4 的泡沫硬化剂，制成的泡沫硬化剂可稳定存在约 2 分钟，因此，泡沫制剂应现用现配^[12-13]，避免放置时间过长引起泡沫制剂的稳定性下降。2008 年 Wollmann 在研究泡沫稳定性与血液置换相互作用中的实验中证明：临时配制的泡沫硬化剂的液气比例为 1:4 时，泡沫硬化剂的液气稳定性最好，血液置换能力最佳^[14]。

3 泡沫硬化剂及其应用

聚多卡醇 (polidocanol, POL)、十四烷基硫酸钠 (sodium tetradecyl sulphate, STS)、鱼肝油酸钠 (sodium morrhuate,

SM)是目前国外常用的泡沫硬化剂,国内常用1%聚桂醇(Lauromacrogol)作为泡沫硬化剂。

3.1 鱼肝油酸钠(sodium morrhuate, SM),据文献报道,SM最早被用于治疗肺结核^[15],1935年作为泡沫硬化剂被用于治疗血管畸形^[16]。据文献报道,SM泡沫硬化剂对静脉畸形治疗效果肯定,不良反应少。Li L等^[17]在对23例周围静脉畸形患者进行的53次SM泡沫硬化剂治疗后进行评估,其中治愈率为65.2%,无重大并发症发生;李玉虎在对比SM泡沫硬化剂和无水乙醇硬化剂治疗静脉畸形的研究中发现,SM泡沫硬化剂治疗后的并发症少于无水乙醇,具有更可靠的临床应用价值^[18]。

3.2 十四烷基硫酸钠(sodium tetradecyl sulphate, STS),最早被用于治疗静脉曲张^[19]临床应用:临床研究发现,STS泡沫硬化剂与无水乙醇联合治疗静脉畸形疗效较好,Guevara等在对17位手和前臂远端的弥漫性和浸润性静脉畸形患者做的40次治疗的回顾性研究中发现,在影像设备引导下十四烷基硫酸钠泡沫及无水乙醇注射治疗对83%以上的患者有效^[20]。同时,在STS泡沫硬化剂的临床应用中,多位研究者发现静脉畸形的并发症的发生率及缓解时间与病灶距离表皮的关系。Park等^[21]在回顾性评估86例患者共91处静脉畸形病灶的十四烷基硫酸钠泡沫硬化疗法的临床结果中证明:十四烷基硫酸钠泡沫硬化疗法是一种安全有效的治疗方法,并发现静脉畸形病灶到表皮的距离与治疗后的疼痛缓解的时间呈正比。Delgado等^[22]在对16例(平均年龄14.6岁;6-27.3岁),接受34

次十四烷基硫酸钠泡沫硬化治疗的患者的回顾性分析中发现，治疗后，并发症的发生率与静脉畸形病灶距离表皮长度呈正比。上述两项研究对于评估并预测静脉畸形患者的预后提供了帮助。

3.3 聚多卡醇 (polidocanol, POL)，又称为乙氧硬化醇 (aethoxysklerol)，主要化学成分为聚氧乙烯月桂醇 (aethoxysklerol)，是一种较温和的具有局部镇痛作用的硬化剂。最早 Yamaki and Cabrera 首次将聚多卡醇泡沫硬化剂用于治疗静脉畸形，效果良好^[23]。由于泡沫硬化剂在制备后只能稳定存在约 2 分钟，Chen 等^[24]在研究聚多卡醇的稳定性的实验中发现，在聚多卡醇中加入少量透明质酸可以提高泡沫硬化剂的稳定性，延长聚多卡醇在病灶中停留的时间。目前，聚多卡醇是国外应用最广泛的泡沫硬化剂，对于不同类型的血管畸形及难治性静脉畸形疗效肯定，安全性高。Li K 等^[25]在实验中发现聚多卡醇与碘普罗胺为 1:2 时制备出的不透射线的泡沫硬化剂，可用于在 DSA 显影下治疗难治性静脉畸形；Blaise S 等^[26]在临床研究中发现，超声引导下聚多卡醇泡沫硬化剂治疗低流量型血管畸形，如：静脉畸形、淋巴管-静脉畸形或血管骨肥大综合征 (Klippel-Trenaunay syndrome, KTS) 疗效较好。Redondo P^[27]在探索 KTS 患者的治疗方案的过程中发现，经聚多卡醇泡沫硬化治疗后，静脉畸形病灶可以显著缩小，并且对于卵圆孔未闭的患者安全有效。由于聚多卡醇有良好的起泡性，相对于同等剂量的液体硬化剂，聚多卡醇具有治疗面积大、过敏反应发生率低、不良反应少、具有麻醉作用的优点，不会对机体产生剧烈的刺激^[28]，因此，临床上接受度高，

易于推广应用。

3.4 聚桂醇 (Lauromacrogol) ,化学名为聚氧乙烯月桂醇醚 ,与聚多卡醇化学结构、性质相似。国内常用的聚桂醇泡沫硬化剂原液为 1%聚醇注射液 ,是指将聚桂醇溶于乙醇及注射用水中 ,配置成 10ml : 100mg 的无色澄明液体 ,摇时有少量泡的沫产生。由于泡沫硬化剂使用 Tessari 法制得泡沫量不能满足于治疗范围较大的静脉畸形 ,2013 年徐杰等^[29]在泡沫硬化剂的制备中对制作流程做了改良 ,即采用 3 个 10ml 注射器连接两个三通阀 ,可以制备出更多稳定新鲜的泡沫 ,但是在临床中尚未得到广泛应用。同样 ,为加强静脉畸形治疗的精确性 ,陈安威等^[30]指出 1%聚桂醇、碘普罗胺和空气按照 2:1:7 的比值混合后制成的泡沫硬化剂 ,在实时 DSA 引导下治疗难治性静脉畸形安全有效 (泡沫硬化治疗头颈部静脉畸形_陈安威) 。在临床应用中的安全性上 ,曾德筠等^[31]曾在对比聚桂醇泡沫硬化剂与无水乙醇硬化剂治疗头颈部静脉畸形的临床疗效中发现 ,无水乙醇治疗组术后不良反应显著高于无水乙醇 ,且无水乙醇注射治疗对操作者要求较高 ,聚桂醇泡沫硬化剂由于其性质温和且具有麻醉作用 ,疗效安全 ,临床中操作性强 ,易于复制。同时 ,聚桂醇泡沫硬化剂治疗难治性静脉畸形有可靠疗效 ,梁雪婧等^[32]用聚桂醇泡沫硬化剂治疗的 19 例静脉畸形骨肥大综合征 (Klippel -Trenaunay syndrome) 患者中 ,16 例 (84.21%) 患者静脉畸形管腔完全或不完全闭塞 ,瘤体缩小大于或等于 80%。

4 泡沫硬化剂治疗的不良反应及预防

据文献报道 ,皮肤局部注射泡沫硬化剂常见的不良反应有 : 1、

疼痛：包括进针处皮肤的疼痛及注射后局部组织受压、牵拉引起的疼痛，经皮肤局部处理后 1~2d 疼痛症状可基本缓解；2、局部皮温升高：由药物吸收热引起，局部温度一般不超过 38.5℃，经镇静处理后，多在 2 d 后恢复正常。3、局部色素沉着：发生率约为 10% ~ 30%^[33]，一般在注射后 3 ~ 4 周显现，注意皮肤护理、避免暴晒可以减少局部皮肤色素沉着。4、局部皮肤坏死、结痂，部分形成瘢痕：局部注射后，聚桂醇注射液或泡沫制剂进入血管中破坏血管内皮细胞，进入血管周围组织，压迫血管及周围组织，使细胞坏死、脱落，形成痂，若痂皮未得到恰当处理，将遗留可触性瘢痕；5、暂时性的视觉功能障碍和眩晕：泡沫硬化剂局部治疗的发生率高于液体硬化剂，可能是因为注射入血液中的泡沫硬化剂部分进入血液循环中栓塞眼部及大脑周围小动脉^[34]，Frullini 等^[35-36]认为血液中血管内皮素（ET-1）升高也可能是导致暂时性视觉障碍及眩晕的原因；6、深静脉血栓形成：发生率为 0.5%^[37]；7、其他：如血栓性浅静脉炎、过敏性皮炎、接触性荨麻疹、坏死、硬结、肿胀等。

不良反应的预防：2006 年在德国第 2 届欧洲泡沫硬化剂（聚多卡醇）治疗共识会议中指出：如果将单次泡沫硬化剂注射剂量控制在 6~8ml 时，可以有效避免出现胸闷、干咳、黑蒙甚至一过性缺血性休克等不良反应的发生^[38]。

5 结语

泡沫硬化剂对于治疗静脉曲张疗效好，安全有效，并发症较少，值得推广应用；但在文献中，不同泡沫硬化剂之间的治疗疗效、不良

反应的对比鲜有报道，有待进一步研究；同时，泡沫硬化剂治疗后形成的瘢痕处理方法有待进一步探索，探索激光联合泡沫硬化剂注射治疗静脉畸形的方法有待进一步研究。

参考文献

- [1] Lee BB, Baumgartner I, Berlien P, et al. Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013[J]. *Int Angiol*, 2015,34(2):97-149.
- [2] Redondo P . Vascular malformations: concept, classification, pathogenesis and clinical features [J] . *Actas Dermosifiliogr* , 2007 , 98 (3) :141-158 .
- [3]Eifert S , Villavicencio JL , Kao TC , et al . Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance [J] . *J Vasc Surg* , 2000 , 31(3) : 462-471 .
- [4]Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations[J].*Clin Plastic Surg*,2005,32:99-116.
- [5]Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics[J]. *Plast Reconstr Surg*,1982, 69(3): 412.
- [6] Tan ST, Bialostocki A, Brasch H, et al. Venous malformation of the orbit[J]. *J O-ral Maxill of ac Surg*, 2004, 62: 1310-1311.
- [7]袁斯明,欧阳天祥,邢新,倪灿荣,郑唯强,温萍. 体表海绵状静脉畸形病理结构观察及意义 [J]. *临床与实验病理学杂*

志,2003,(06):598-600.

[8] van der Vleuten CJ, Kater A, Wijnen MH, et al. Effectiveness of sclerotherapy, surgery, and laser therapy in patients with venous malformations: a systematic review[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014,37(4):977-989.

[9]Zimmet SE . Sclerotherapy treatment of telangi-ectasias and varicose veins [J . Tech VascInterv Radiol , 2003 , 6 (3) : 116 - 120 .

[10]Norris MJ ,Carlin MC ,R atz JL .Treatment of essential telangiectasia: effects of increasing concentrations of polidocanol [J] . J Am AcadDermatol , 1989 , 20 (4) : 643 - 649 .

[11] Tessari L ,Cavezzi A ,Frullini A ,et al . Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins [J] . DermatolSurg , 2001 , 27(1) : 58 - 60 .)

[12] Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, et al. Prospective randomize defficacy of ultrasound -guided foam sclerotherapy compared with ultra-sound guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations [J]. J Vasc Surg,2008,47 (3):578-584.

[13] Rabe E, Pannier F. Sclerotherapy in venous malformation [J].Phlebology,2013,28(1):188-191.

[14]Wollmann JC . The history of sclerosant foam: persons ,techniques , patents and medical improvements . In: John Bergan , Van Chen . Foam Sclerotherapy: a Textbook [M] . 1st ed . London , UK: Royal So-ciety

of Medicine Pree Ltd , 2008: 3 - 11 .

[15]Rogers L. A NOTE ON SODIUM MORRHUATE IN TUBERCULOSIS[J]. Br Med J, 1919,1(3032):147-148.

[16]Harrower G. TREATMENT OF CYSTIC HYGROMA OF THE NECK BY SODIUM MORRHUATE[J]. Br Med J, 1933,2(3785):148-160.4.

[17]Li L, Feng J, Zeng XQ, et al. Fluoroscopy-guided foam sclerotherapy with sodium morrhuate for peripheral venous malformations: Preliminary experience[J]. J Vasc Surg, 2009,49(4):961-967.

[18]李玉虎. 鱼肝油酸钠泡沫硬化剂在血管畸形治疗中的应用[J]. 海南医学,2015,26(10):1490-1492. 2015,26(10):1490-1492.

[19]COOPER WM. Clinical evaluation of sotradecol, a sodium alkyl sulfate solution, in the injection therapy of varicose veins[J]. Surg Gynecol Obstet, 1946,83(5):647-652.

[20]Guevara CJ, Gonzalez-Araiza G, Kim SK, et al. Sclerotherapy of Diffuse and Infiltrative Venous Malformations of the Hand and Distal Forearm[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2016,39(5):705-710.

[21]Park HS, Do YS, Park KB, et al. Clinical outcome and predictors of treatment response in foam sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy of venous malformations[J]. Eur Radiol, 2016,26(5):1301-1310.

[22]Delgado J, Bedoya MA, Gaballah M, et al. Percutaneous sclerotherapy of foot venous malformations: evaluation of clinical

response[J]. Clin Radiol, 2014,69(9):931-938.

[23]Yamaki T, Nozaki M, Fujiwara O, et al. Duplex-guided foam sclerotherapy for the treatment of the symptomatic venous malformations of the face[J]. Dermatol Surg, 2002,28(7):619-622.

[24]Chen AW, Liu YR, Li K, et al. An Investigation on the Influence of Hyaluronic Acid on Polidocanol Foam Stability[J]. Dermatol Surg, 2016,42(1):56-58.

[25]Li K, Liu YR, Chen AW, et al. A new method for using radiopaque sclerosing foam to treat venous malformations[J]. Dermatol Surg, 2015,41(6):726-730.

[26]Blaise S, Charavin-Cocuzza M, Riom H, et al. Treatment of low-flow vascular malformations by ultrasound-guided sclerotherapy with polidocanol foam: 24 cases and literature review[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2011,41(3):412-417.

[27]Redondo P, Bastarrika G, Sierra A, et al. Efficacy and safety of microfoam sclerotherapy in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome and a patent foramen ovale[J]. Arch Dermatol, 2009,145(10):1147-1151.

[28]Rabe E, Otto J, Schliephake D, et al. Efficacy and safety of great saphenous vein sclerotherapy using standardized polidocanol foam(ESAF) : a randomised controlled multicentre clinical trial [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg , 2008 , 35 (2) : 238 - 245 .

[29]徐杰. 泡沫硬化疗法治疗静脉畸形的基础和临床应用研究[D].

山东大学,2016.

[30]陈安威. 泡沫硬化治疗头颈部静脉畸形[D].山东大学,2016.

[31]曾德筠, 廖良忠, 杨维竹. 硬化剂治疗头颈部静脉畸形临床疗效及作用机制研究[J]. 介入放射学杂志,2016,25(12):1049-1053.
2016,25(12):1049-1053.

[32]梁雪婧, 李智贤, 覃忠. 超声引导下注射聚桂醇治疗静脉畸形骨肥大综合征疗效分析[J]. 重庆医学,2016,45(04):495-497.
2016,45(04):495-497.

[33]Cavezzi A , Parsi K . Complications of foam sclerotherapy [J]. Phle-bology , 2012 , 27(Supl 1) : 46-51 .

[34]王少博,尹乐平. 静脉畸形及其泡沫硬化治疗研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2015,12(01):171-173.

[35] Frullini A , Barsotti MC , Santoni T , et al . Significant endothelin release in patients treated with foam sclerotherapy [J]. DermatolSurg , 2012 , 38 (5) : 741 - 747 .

[36]Frullini A ,Felice F ,Burchielli S ,et al . High production of endothelin after foam sclerotherapy: a new pathogenetic hypothesis for neurological and visual disturbances after sclerotherapy [J]. Phlebology , 2011 , 26(5) : 203-208 .

[37]Parsi K . Paradoxical embolism , stroke and sclerotherapy [J]. Phle-bol / Venous Forum R Soc Med , 2011 , 10(1) : 98 .

[38] Breu FX , Guggenbichler S , Wollmann JC . Duplex ultrasound and

efficacy criteria in foam sclerotherapy from the 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy 2006 , Tegernsee , Germany [J]. Vasa , 2008 , 37 (1) : 90 - 95 .

攻读学位期间发表的学术论文目录

周怡彤, 黄熙. 泡沫硬化剂治疗静脉曲张的新进展. 华夏医学. 2017, 30 (6) : 150-153

致 谢

本人的学位论文是在我的导师黄熙老师的悉心指导、耐心教导下完成的。不管是从研究前的搜索资料,到论文写作过程中的数据整理,他都严格地要求,严肃地对待,严谨地批改。正如他说的一句话:“写论文就像写八股文,一字一句锱铢必较。”循证医学,讲究的是寻找证据,寻找充分的理由,写论文也是如此,讲究的是依据和科学,不能空谈道理。在医疗岗位上,不能马虎,面对病人,如履薄冰、如临深渊,每一项治疗都应该斟酌其优劣,才不至于出错。

三年的研究生生活即将结束,回顾这些年,在临床工作中感谢黄老师、杨老师和陈老师在查房时对我的批评和指导,医疗上没有小事,需精益求精。才能在救死扶伤的道路上越走越好;感谢“黄家军”严师兄、云师兄、赵师姐和冰冰对我的关心和照顾,皮肤科里你们是我的亲兄弟姐妹;感谢跟我一起进入皮肤科的研究生及规培同学,我们相亲相爱,互相帮助;感谢皮肤科里的所有老师,与你们相遇是最好的缘分。