

两种方案治疗小儿淋巴管畸形效果比较*

张朋¹, 赵成鹏¹, 王晓晖²

(1. 郑州大学附属医院、河南省南阳市中心医院小儿外科, 南阳 473000; 2. 河南省人民医院小儿外科, 郑州 450003)

摘要 **目的** 比较两种方案治疗小儿淋巴管畸形的效果。**方法** 采用回顾性方法, 将 183 例淋巴管畸形患儿按瘤内注射药物分成两组, A 组 96 例, B 组 87 例。A 组将注射用平阳霉素 8 mg 用 0.9% 氯化钠注射液 8 mL 稀释, 按平阳霉素 $0.2 \sim 0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 2% 盐酸利多卡因 2 mL + 地塞米松 5 mg 混合。1 mL 皮试针头在彩超引导下穿刺, 抽尽淡黄色淋巴液, 彩超显示无液性暗区后, 将混合药物注入瘤体。每个月注射 1 次, 4 个月为一个疗程, 平阳霉素总剂量不超过 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。B 组将 A 群链球菌制剂 1 KE 溶于 0.9% 氯化钠注射液 10 mL, 按 A 群链球菌制剂 (初次剂量不超过 2 KE, 再次注射每次不超过 3 KE) + 2% 盐酸利多卡因 2 mL + 地塞米松 5 mg 混合, 注射方法同 A 组。评价两种方案的安全性和有效性。**结果** 两组有效率、治愈率、不良反应、不良反应发生率差异无统计学意义, B 组微囊型有效率明显高于 A 组 ($P < 0.05$)。**结论** A 群链球菌制剂和平阳霉素瘤内注射治疗淋巴管畸形疗效相当, 但 A 群链球菌制剂注射治疗微囊型淋巴管畸形有效率优于平阳霉素。

关键词 平阳霉素; A 群链球菌制剂; 淋巴管畸形/儿童

中图分类号 R979.1; R645

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2019)03-0348-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.03.014

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



淋巴管畸形 (lymphatic malformation, LM) 是一种常见先天性脉管畸形, 多见于儿童, 成人罕见。可以发生在全身任何部位, 主要以淋巴系统所在区域最为常见, 颈部发病率最高, 约占 75%, 腋下 20%, 腹股沟、纵隔、腹膜后次之, 躯干及四肢最低^[1]。目前, LM 的治疗方法有手术切除、激光治疗、硬化剂注射治疗等。以往认为手术是 LM 的首选治疗方法, 但术后易留下瘢痕, 且较大的瘤体需植皮, 术后易并发淋巴漏、病灶复发、切口感染、积液, 亦有可能损伤邻近血管和神经等^[2]。近年来抗生素类抗肿瘤药物 (常用药有平阳霉素及 A 群链球菌制剂^[3]) 瘤内注射治疗 LM 取得较大进展。笔者采用回顾性病例对照研究, 分析我科 2011 年 6 月—2016 年 6 月收治的 LM 患儿病历资料, 比较 A 群链球菌制剂 (沙培林) 和平阳霉素瘤内注射治疗 LM 的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 **诊断标准:** 依据典型临床症状, 结合超声、诊断性穿刺及磁共振成像 (MRI) 检查, 必要时辅以计算机断层扫描 (CT) 检查及活检。纳入标准: ①巨

囊型和混合型 LM; ②家长拒绝手术并要求药物注射治疗的微囊型患儿; ③术后复发患儿。排除标准: ①病灶较小, 位置较好可完全切除; ②有症状的微囊型 LM; ③硬化治疗后仍有症状的巨囊型及混合型 LM; ④有危及生命的并发症; ⑤对外观影响较大。

共纳入 LM 患儿 183 例, 根据瘤内注射药物不同分成两组, A 组 (平阳霉素组) 96 例, B 组 (A 群链球菌制剂组) 87 例。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

1.2 治疗方法 两组患儿年龄均 > 3 个月, 治疗前常规检查胸部 X 线片、血常规及肝、肾、凝血功能, 结果正常者接受瘤内注射治疗。A 组: 将注射用平阳霉素 (天津河北制药总厂, 批准文号: 国药准字 20020103) 8 mg 用 0.9% 氯化钠注射液 (四川科伦药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字 H20056626) 8 mL 稀释成 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 按平阳霉素 $0.2 \sim 0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + 2% 盐酸利多卡因 2 mL + 地塞米松 5 mg 混合备用, 1 mL 皮试针头在彩超引导下穿刺, 抽尽淡黄色淋巴液, 彩超显示无液性暗区后, 将混合药物注入瘤体。若囊腔较小, 可一次注射, 囊腔大者则可多点、多方向注射; 多房性瘤则在彩超引导下多房处分点注射。注射完毕, 针孔处用消毒棉球按压 2 ~ 3 min, 以防药液外溢。每个月注射 1 次。每个疗程 4 个月, 平阳霉素总剂量不超过 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。每 2 周复查血常规、彩超、肝肾功能变化及胸部 X 线平片。

B 组: 瘤内注射前先做青霉素 G 钠皮试, 皮试阴性方可进行。将 A 群链球菌制剂 (商品名: 沙培林, 山东

收稿日期 2017-11-09 **修回日期** 2017-12-25

基金项目 * 2017 年度河南省医学科技攻关计划项目 (201702168)

作者简介 张朋 (1980-), 男, 河南南阳人, 主治医师, 硕士, 研究方向: 小儿外科。ORCID: 0000-0002-6637-1969, 电话: 0377-61660111, E-mail: 41479022@qq.com。

通信作者 王晓晖 (1979-), 男, 河南郑州人, 副主任医师, 博士, 研究方向: 小儿外科。ORCID: 0000-0002-1652-4402, 电话: 0371-87160331, E-mail: 7655100@qq.com。

表 1 两组患儿一般资料												$\bar{x}\pm s$
项目	例数	男	女	未手术	术后复发	单处	多处	头面颈	四肢躯干	治疗前瘤体	年龄/	体质量/
		例	例	例	例	例	例	例	例	体积/cm ³	个月	kg
A 组	96	54	42	79	17	89	7	61	35	12.5±5.7	6.2±1.4	8.2±2.9
B 组	87	39	48	65	22	79	8	45	42	13.2±6.0	6.3±2.1	7.9±3.1

鲁抗医药集团,批准文号:国药准字 S19980003) 1 KE 溶于 0.9%氯化钠注射液(四川科伦药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20056626) 10 mL,配成 1 KE·(10 mL)⁻¹备用。按 A 群链球菌制剂(初次用药剂量不超过 2 KE,再次注射时每次不超过 3 KE)+2%盐酸利多卡因 2 mL+地塞米松 5 mg 混合,注射方法同 A 组。术后每个月复查 1 次,对于疗效欠佳者多次注射。所用药物剂量主要根据瘤体大小及类型决定,患儿年龄及体质量不是影响药物剂量的主要指标。每个月监测血常规及肝功能。一个疗程 4 个月。

1.3 观察指标 瘤内注射药物后观察项目:药物瘤内注射停止后随访 2 年。LM 瘤内注射后效果判定,参考 ZULFIOAR 等^[4]制定的 4 级判断标准。①治愈:肿瘤完全消失或仅残留小的硬结;②显效:瘤体缩小>50%,美容上获得相当程度改善;③微效:瘤体缩小,但<50%;④无效:瘤体无缩小。符合①~③项为有效。国外常根据瘤体缩减大小^[5]分级来评价疗效,I 级:差,瘤体缩小 0~25%;Ⅱ级:中,瘤体缩小>25%~50%;Ⅲ级:好,瘤体缩小>50%~75%;Ⅳ级:优,瘤体缩小>75%~100%。不良反应:常见药物不良反应(ADR)有皮肤过敏,发热,胃肠道反应(厌食、恶心、呕吐、腹泻),肺纤维化,肝功能损伤,局部皮肤坏死。因不良反应而停止治疗计为微效。

1.4 统计学方法 所有纳入研究对象的病历资料采用双人双输法逐一盲法下登记录入数据库。采用 SPSS 19.0 版统计分析软件进行分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验、Fisher 确切概率法等。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

两组有效率、治愈率、不良反应、不良反应发生率差异无统计学意义(*P*>0.05),A 群链球菌制剂和平阳霉素疗效相当,结果见表 2。分析两组各亚型(巨囊

型、微囊型和混合型)有效率,结果见表 3。巨囊型和混合型 LM,两种方案效果相当,但 A 群链球菌制剂对微囊型 LM 疗效更明显。

3 讨论

LM 旧称“淋巴管瘤”,是一种常见先天性脉管畸形。根据囊腔大小,LM 可分为巨囊型、微囊型、混合型^[6-8]。巨囊型 LM 是由一个或多个体积≥2 cm³的 LM 囊腔构成(即往称囊肿型或囊性水瘤),微囊型则由多个体积<2 cm³囊腔构成(即往称毛细管型和海绵型),二者兼有即为混合型。LM 发病率为 1/4000~1/2000,尚未发现在性别和种族方面有差异,多在 2 岁前发病^[9]。既往临床上多采用手术治疗 LM,近年来瘤内注射疗法符合患儿家属期望,受到较多青睐,其优点如下^[10]:创伤小,不易损伤重要神经、血管、腺体、肌肉等组织结构;效果良好、治愈率高、不易复发;操作简便、安全;外形恢复良好,无明显瘢痕;可以免除手术造成的器官破坏和遗留瘢痕;同时也可避免核素及激光治疗后引起皮肤“白化”或色素沉着。其中较为常用的药物有平阳霉素和 A 群链球菌制剂。

平阳霉素即博来霉素 A5,是博来霉素类抗肿瘤抗生素,是一种新型抗肿瘤药,通过抑制细胞脱氧核糖核酸(DNA)的合成和切断 DNA 链,抑制内皮细胞、间质增生,进而抑制内皮细胞分泌,使其产生非特异性炎症反应,诱导组织修复,使基底细胞明显增生,并且平阳霉素对淋巴管瘤内皮细胞有硬化作用,从而达到治疗目的。平阳霉素注射后可有过敏、发热、胃肠道反应,然而对机体免疫功能影响小、对造血功能亦无明显损害。其注射过浅时会导致表皮水泡、坏死,继发感染,留下瘢痕,多次注射且剂量过大,易致肺纤维化^[10]。

OGITA 等^[11]将 A 群链球菌制剂用于临床治疗淋巴管瘤,高解春等也报道 A 群链球菌制剂治疗脉管畸形^[12],之后相关报道不断增多。A 群链球菌制剂是一

表 2 两组疗效比较									
项目	例数	治愈	显效	微效	无效	不良反应	不良反应发生率	治愈率	有效率
							%	%	%
A 组	96	72	13	9	2	5	5.21	75.00	97.92
B 组	87	59	10	14	4	3	3.45	67.82	95.40

表 3 两组不同类型 LM 疗效比较

瘤体类别 与组别	例数	治愈	显效	微效	无效	治愈率 %	有效率
巨囊型 LM							
A 组	31	29	1	0	1	93.54	96.77
B 组	26	23	2	1	0	88.46	100.00
微囊型 LM							
A 组	29	26	2	1	0	89.66	100.00
B 组	34	25	0	7	2	73.52	94.12
混合型 LM							
A 组	36	17	10	8	1	47.22	97.22
B 组	27	11	8	6	2	40.74	92.59

种低压冷冻干燥的生物制剂,是一种非特异性免疫增强剂,由经青霉素 G 处理过的溶血性链球菌组成。通过刺激脉管内皮细胞而产生无菌炎性反应,出现巨噬细胞和中性粒细胞等炎症细胞浸润到囊腔内,并产生大量白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子(TNF),TNF 能使囊腔内皮细胞通透性增加,致淋巴回流加快。这些细胞和递质能直接作用于内皮细胞而引起囊腔缩小和淋巴管瘤退化,促进纤维组织增生,进而使淋巴管、血管闭塞,从而促使囊性瘤体缩小,甚至完全消失。临床上 A 群链球菌制剂易受青霉素过敏限制,偶有胃肠道反应,但可以反复多次注射^[13]。

本研究结果显示,瘤内注射治疗 LM,A 群链球菌制剂和平阳霉素疗效相当,A 群链球菌制剂在注射治疗微囊型 LM 有效率优于平阳霉素。本研究采用回顾性对照研究,记录瘤体大小的数据不全、不标准,由于其方法学质量不高,各研究纳入病例数有限,故上述结果有待设计更加严谨的大样本、前瞻性、随机对照试验进一步验证,以增加证据的论证强度。同时建议临床分析 LM 类型,大小(注射前、反复注射前、随访不同时间段彩超测量瘤体),部位与疗效的关系。

参考文献

[1] BOLKIER M,GINESIN Y,LICHTIG C,et al. Lymphangioma of the bladder[J].J Urol,1983,129(5):1049-1050.

[2] 朱光莲,杨传民,董蓓.小儿淋巴管瘤的手术并发症的防治[J].中华小儿外科杂志,1995,16(2):73-74.

[3] BASKIN D,TANDER B,BANKAOGLU M. Local bleomycin injection in the treatment of lymphangioma [J].Eurpe Diatr Surg,2005,15(6):383-386.

[4] ZULFIQAR M A,ZALEHA A M,ZAKARIA Z, et al. The treatment of neck lymphangioma with intral esional injection of bleomycin [J].Med J Malaysia,1999,54(4):478-481.

[5] 陈向军,黄健健,李国义.平阳霉素局部注射治疗咽喉部血管瘤 22 例[J].医药导报,2015,34(5):621-623.

[6] 惠小刚,谷继卿.开窗置管注射 OK-432 治疗颈面部淋巴管瘤[J].临床小儿外科杂志,2006,5(5):324-327.

[7] 魏海刚,邱雅,陈玉婷,等.沙培林瘤内注射治疗体表血管瘤、脉管畸形的国内文献系统评价[J].中国美容医学,2010,19(10):1472-1475.

[8] 谢三祥,梁顺宇,朱声荣,等.超声引导下平阳霉素联合地塞米松注射治疗面颈部囊性淋巴管瘤 47 例[J].医药导报,2014,33(10):1341-1343.

[9] 中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组.血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南(2016 版)[J].组织工程与重建外科杂志,2016,12(2):63-97.

[10] 段于河,支运来,吴翮,等.沙培林在淋巴管瘤切除术后复发患者中的应用分析[J].临床小儿外科杂志,2015,14(5):441-442.

[11] OGITA S,TSUTO T,NAKAMURA K,et al. oK-432 therapy for cystic hygroma and cavernous lymphangioma [J].J Pediatr Surg,1993,25:371-376.

[12] 高解春,金百祥.沙培林囊内注射治疗淋巴管瘤的疗效比较[J].中国医刊,1993,28(3):29-30.

[13] 刘昭蓉,罗春芬.平阳霉素局部注射治疗肌间血管瘤 34 例[J].医药导报,2012,31(5):624-626.