

婴幼儿体表血管瘤 非手术治疗

主编 刘永义



科学出版社

婴幼儿体表血管瘤 非手术治疗

主 编 刘永义

副主编 梁 杰 张文广 张培华

编 委 (按姓氏笔画排序)

刘 咏 刘永义 李 瑾

李雪萍 肖小娜 张文广

张培华 梁 杰

主编助理兼制图 李 瑾 陈 伟

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书总结了我科从事婴幼儿体表血管瘤诊治的经验,并参阅了大量国内外最新专业研究进展,精心编写而成。全书共五章,主要介绍了血管瘤病因、分类、自然消退、治疗指征以及治疗方法等,重点对非手术治疗方法进行了详细阐述。

本书配有大量图片,内容科学、实用,可供全科医生、儿科医生、整形外科医生、皮肤科医生及医学生参考使用,也可供广大患者及其家属阅读。

图书在版编目(CIP)数据

婴幼儿体表血管瘤非手术治疗 / 刘永义主编. —北京:科学出版社, 2014.2

ISBN 978-7-03-039611-2

I. 婴… II. 刘… III. 小儿疾病-血管瘤-治疗 IV. R732.2

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第011977号

责任编辑:杨鹏远 周万灏 / 责任校对:韩 杨

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014年2月第 一 版 开本: 787×1092 1/32

2014年2月第一次印刷 印张: 3 插页: 16

字数: 56 000

定价: 39.80元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

前 言

婴幼儿血管瘤是婴幼儿时期的先天性良性血管瘤，发病率在 1%~3%，病变可发生在身体的各个部位，以体表多见，易被家属发现，头面部发生病变较多。家属担心患儿的病变有危险，不知如何治疗，治疗效果如何而求医。婴幼儿血管瘤治疗方法有两种：①手术治疗：小面积的病变切除后可直接缝合，大面积的病变切除后需要行皮肤及其他组织修复，手术有出血、麻醉意外等风险。由于婴幼儿年纪小、抵抗力低，家属难于承受上述风险，因而选择手术治疗的比较小。②非手术治疗：治疗方法多种，如类固醇治疗、硬化剂注射治疗、激光治疗、放射治疗、高频电灼治疗、同位素治疗、中医中药治疗等。非手术治疗方法不但可以治愈小的血管瘤，对大面积及较复杂的血管瘤也可以促进其好转甚至治愈，深受家属的欢迎。

本书介绍婴幼儿体表血管瘤非手术治疗的各种常见方法、适应证等，可供全科医生、儿科医生、整形科医生、皮肤科医生及医学生参考、使用。患儿家属学习本书后能够了解血管瘤的相关知识，对配合治疗婴幼儿血管瘤有很大的帮助。

刘永义

2013 年 11 月

目 录

第一章	血管瘤病因探讨	1
第二章	血管瘤分类	5
第三章	血管瘤的临床类型	10
第一节	血管胎痣	10
第二节	动静脉畸形	21
第三节	动静脉瘘	24
第四节	丛状血管瘤	26
第五节	樱桃样血管瘤	28
第六节	梭形细胞血管内皮瘤	29
第七节	Dabska 瘤	31
第八节	网状血管内皮瘤	32
第九节	上皮样血管肉瘤	33
第十节	婴儿血管外皮细胞瘤	33
第四章	自然消退现象与治疗指征	35
第一节	血管瘤增生退化的临床观察与机制的探讨	35
第二节	婴幼儿血管瘤的自然消退	39
第五章	婴幼儿体表血管瘤非手术治疗方法	41
第一节	类固醇治疗	41
第二节	普萘洛尔治疗	44
第三节	硬化剂注射治疗	52
第四节	激光治疗	57
第五节	高频电灼治疗	66
第六节	冷冻治疗	70
第七节	同位素敷贴治疗	71
第八节	放射治疗	71

第九节 恒定磁场治疗	72
第十节 中医中药治疗简介	72
第十一节 弹性压迫治疗	75
第十二节 非手术综合治疗	75
参考文献	86
附录	

第一章 血管瘤病因探讨

血管瘤的发病机制目前仍不清楚。其可能的发病机制如下。

1. 成血管细胞理论

血管生长主要有两种方式：①由血管内皮祖细胞增殖、扩增形成细胞团块，细胞团块中央分化形成早期血液细胞；外层细胞分化形成血管腔，后进一步形成血管网，这一过程称为血管形成。②血管壁内皮细胞在血管生长因子作用下，先形成血管芽胞，向外延伸生长，即血管生成。以上两种方式仅同时存在于胚胎生长和病理条件下的血管生长。成年人体内生理性血管生长只有第二种方式。Boye 等研究表明：血管瘤内皮细胞具有单克隆扩增特性，提示血管瘤内皮细胞可能来源于血管内皮祖细胞。成血管细胞理论认为血管瘤发育于全能成血管细胞，由停滞在血管分化早期发育阶段的胚胎全能成血管细胞（如血管内皮祖细胞）形成一个原基，未能连接于正常的血管系统，其在局部聚集并增生发展成为血管瘤；抑或血管瘤是一个原始细胞型的肿瘤，该细胞具有向内皮细胞和周细胞方向分化的能力。血管瘤增生期内皮 CD34、淋巴细胞特异标志物 LYVE-1 共同表达，而消退期 LYVE-1 的表达下调，提示血管瘤增生期内皮细胞停滞在血管分化的早期发育阶段。血管瘤增生期内皮细胞表达 CD14、CD83，提示血管瘤内皮细胞可能来源于髓样细胞。血管瘤增生期内皮细胞 CD133⁺、VEGFR⁺，外周血中 CD133⁺、CD34⁺、内皮祖细胞（EPCs）是正常对照的 15 倍，提示血管内皮祖细胞可能是血管瘤的细胞来源。

2. 胎盘起源理论

Barnes 等用基因芯片筛查发现血管瘤和胎盘组织有强相似性。临床上绒膜绒毛取样的妇女出生的婴儿血管瘤发生率增加 3~4 倍,而且血管瘤还表达其他一些与胎盘相关的血管性标志物,如 Lewis Y、CD32、FcrR II merosin 等,提示血管瘤可能来源于胎盘细胞的脱落栓塞。因此在妊娠期应减少胎盘的损伤,防止胎盘细胞脱落后嵌顿于胎儿体内。GLUT1 仅表达于血组织屏障的微血管内皮细胞,如中枢神经系统(CNS)、胎盘滋养层等,不存在于正常脉管系统。North 等证实 GLUT1 在血管瘤内皮上高表达持续至消退全程,但在其他良性血管性肿瘤和血管畸形中 GLUT1 不表达,可成为血管瘤和血管畸形的鉴别诊断工具。

3. 发育区缺陷理论

少数面部血管瘤存在的节段分布特征,血管瘤合并颅、心、眼部和动脉异常的 PHACE 综合征,以及骶部血管瘤伴发泌尿生殖器异常的病例,均提示其可能是发育区缺陷的表现。例如,面部血管瘤的分布是非随机的,有显著的节段性模式,并偏向于胚胎的融合区域。面部发育有 5 个独特的胚胎始基:即 1 对下颌始基、1 对上颌始基、1 个额鼻始基。据此面部血管瘤分为 4 个节段模式:额颞节段、上颌节段、下颌节段和额鼻节段。

4. 血管发生失衡理论

自从 Folkman 提出血管瘤发生于血管生成失调或血管生成和抑制因子间的失衡,许多学者致力于血管瘤中促血管生成因子和抑制因子的表达水平研究,仍未获得期待中的核心调控因子。此类研究发现:①增生期血管瘤的血管生成关

键因子 VEGF mRNA、bFGF mRNA 均上调。②基因芯片发现 IGF-2 在增生期血管瘤中高表达, 体外促进血管瘤组织的血管枝芽萌出, 低氧水平驱动血管瘤增生。③增生期血管瘤患儿血清 VEGF 水平显著高于消退期血管瘤、血管畸形和正常对照组患儿血清 VEGF 水平, 系统激素治疗后, 血清 VEGF 水平显著降低。④体外培养血管瘤内皮细胞 TIE2 表达增加, Angiopoietin-1 促血管生成反应增强。⑤婴幼儿血管瘤 (IH, infantile hemangioma) 好发于女婴, 且 IH 患儿血清雌二醇-17 β 水平高于对照组和血管畸形组 4 倍, 雌激素体外同样刺激血管瘤内皮细胞的增殖。

5. 细胞因子调节通路的突变理论

研究表明散发血管瘤未见遗传征象, 然而 5 例罕见家族性血管瘤中, 连锁分析定位于常染色体 5q31~33, 其中涉及血管生长的 3 个基因: *PDGFRB*、*FGFR4*、*FLT4* (VEGFR3)。在一些散发血管瘤中, 5q 染色体片断可以发生显著的杂合性丢失。陈达等发现增生期血管瘤组织 HIF-1 α 蛋白表达水平明显增高, 与 VEGF 和血管新生数量成正相关。有研究发现 VEGF 和 bFGF 通路的异常上调引起血管瘤的增生。另一研究也发现血管瘤内皮细胞 VEGF、HIF-2 α 、TP 表达阳性, 提示 HIF/VEGF 通路活化可能对血管瘤生成起重要作用。

6. 血管瘤形成中的非内皮细胞理论

血管瘤内包含很大的非内皮细胞群。从血管瘤提取的基质细胞能释放 VEGF。增生期血管瘤肥大细胞释放 VEGF、Ⅷ型胶原刺激血管形成, 促进血管瘤的增生。增生期血管周围平滑肌细胞表达 MCP-1 mRNA, 促使巨噬细胞 (macrophage) 聚集于血管瘤, 产生 IL-8、VEGF、bFGF 等

血管因子，在血管瘤生长中发挥作用。Ritter 等发现在血管瘤增生期病灶内出现大量髓样细胞，消退期数量明显减少，缺氧会刺激增生期髓样细胞分泌血管生成因子。

7. 免疫与炎症学说

血管瘤内聚集 $CD8^+$ 细胞毒性 T 淋巴细胞，可能通过释放细胞因子促进血管内皮细胞的增殖。增生期血管瘤高水平的吲哚胺-2, 3-双加氧酶 (IOD)，色氨酸降解增加，抑制 T 细胞功能使血管瘤逃脱免疫监视。当然，血管瘤消退机制研究相对较少，推测肥大细胞、线粒体 cyt b 等促进内皮细胞凋亡。

第二章 血管瘤分类

1863年细胞病理学之父 Virchow 把血管瘤分为单纯型血管瘤、海绵状血管瘤和蔓状血管瘤。1969年 WHO 将血管瘤分成良性血管瘤与恶性血管瘤两大类。1974年前苏联学者 Краковский 提出形态学分类,在 Virchow 和 WHO 分类的基础上,加入新分类血管畸形,包括先天性血管斑痣和毛细血管扩张症。20世纪以后, Virchow 所称的单纯型血管瘤被改为意义相同的毛细血管瘤。在我国,基本沿用 Virchow 分类,将血管瘤分为毛细血管瘤、海绵状血管瘤、蔓状血管瘤和混合性血管瘤,其中毛细血管瘤又进一步分为葡萄酒色斑和草莓状血管瘤。这些分类方法主要反映的是血管瘤外观及组织形态学特点,没有根据细胞生物学特性进行区别,没有说明血管瘤的胚胎学、血流动力学及自然病程的特性。理想的血管瘤分类应该能说明其胚胎组织病理特点、临床体征特点及其生物学行为的发展趋势,能在选择治疗方式、治疗时机及判断疗效方面提供帮助。

1982年,美国哈佛大学的 Mulliken 和 Glowacki 根据血管内皮细胞特征、临床表现和自然病程的不同,将血管瘤分为两大类。一类为真性血管瘤,分为增殖期和退化期。其特征是血管瘤通常出生时不存在,大多数发生在出生后1个月内,初起为小的红色斑点,迅速增长后逐渐退化,增殖期内皮细胞增生,结合 ^3H 胸腺嘧啶增高。退化期内皮细胞结合 ^3H 胸腺嘧啶减少,伴脂肪沉积和纤维化。另一类为血管畸形,包括微静脉畸形、静脉畸形、动静脉畸形等。其特征是

通常在出生时即有病变,随年龄增大而逐渐生长,不会自行消退,无内皮细胞增生及不结合³H 胸腺嘧啶。此种分类方法有助于治疗时机和方法的选择。

Jackson 等于 1993 年根据血液流速和动静脉分流速度,将血管畸形进一步分为高流量和低流量两种。此分类的意义在于有助于临床上对血管畸形实施硬化治疗和栓塞的选择。进一步病理学研究表明毛细血管畸形实质是毛细血管后微静脉畸形。据此,1995 年 Waner 和 Suen 提出新分类方法,得到了国际同行广泛认同,其中包括国际脉管疾病研究学会 (ISSVA),新分类方法成为世界范围内不同学科研究者交流的共同标准。

1996 年 Enjolras、Boon 以及 Mulliken 提出了先天性血管瘤 (congenital hemangioma) 概念,他们对出生时即有病变的患儿进行临床、病例及影像检查,通过免疫组化法及组织学方法进行比较,认为先天性血管瘤是一种非进展性先天性血管瘤,具有以下特点:①病变组织的毛细血管小叶状增生,周围有大量含铁血黄素沉积,有纤维化变性的基质,缺乏正常的新生血管。②Ley 抗原及 Glu T₁ 抗原反应低下。③先天性血管瘤患儿出生时即有病变,出生后没有明显增殖期,而是直接进入自然消退期,快速消退 (迅速消退型先天性血管瘤 rapid involuting congenital hemangioma RICH); 或是不能消退 (不消退型先天性血管瘤 non-involuting congenital hemangioma NICH)。

2002 年,在中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会召开的全国口腔颌面部血管瘤治疗研讨会上,开始采用 Waner 和 Suen 的新分类。其分类见表 2-1。

表 2-1 ISSVA 的脉管性疾病分类

脉管肿瘤 (血管内皮细胞异常增生)	脉管畸形 (无血管内皮细胞异常增生)
婴幼儿血管瘤	低流量脉管畸形
先天性血管瘤 (RICH 和 NICH)* (表现为出生后即有, 1 岁左右几乎完全消退, 其临床、病理和影像学表现与婴儿血管瘤有明显差别);	毛细血管畸形, 葡萄酒色斑, 毛细血管扩张, 角皮性血管瘤, 静脉畸形, 普通单发静脉畸形, 蓝色橡皮奶头样痣, 家族性皮肤粘膜静脉畸形, 球状细胞静脉畸形, Maffucci 综合征
丛状细胞瘤(伴或不伴 Kasabach-Merritt 综合征);	淋巴管畸形
Kaposi 血管内皮瘤 (伴或不伴 Kasabach-Merritt 综合征);	高流量脉管畸形
梭状细胞血管内皮瘤;	动脉畸形
少见血管内皮瘤 (上皮样血管内皮瘤、混合性血管内皮瘤、多形性血管内皮瘤、网状血管内皮瘤、多形性血管内皮瘤、血管内乳头状血管内皮瘤、淋巴管内皮肉瘤);	动静脉瘘 动静脉畸形
皮肤获得性血管肿瘤 (化脓性肉芽肿、靶样含铁血黄素沉积性血管瘤、肾小球样血管瘤、微静脉型血管瘤)	复杂混合性脉管畸形 CVM/CLM/LVM/CLVM AVM-LM/CM-AVM

注: C: 毛细血管; A: 动脉; V: 静脉; L: 淋巴; M: 畸形; RICH: 迅速消退型先天性血管瘤; NICH: 不消退型先天性血管瘤

* RICH 和 NICH 是罕见的血管肿瘤, 在婴儿出生时即生长完全, 然后或者快速消退, 或者不能消退。而在婴儿血管瘤中平滑肌肌动蛋白 (α SMA) 阳性细胞常见于婴儿血管瘤的血管壁, 但是在 RICH 中却罕见。有报道伴有 NICH 的儿童血管瘤和婴儿血管瘤共存, 儿童 RICH 患者迅速好转但却不能完全消退。在这些病例中, 残存的损害演变为 NICH。Gorham's 征 (Gorham Stout 综合征) 表现为大块骨溶解 (骨消失), 伴有血管瘤样组织增生, 用 Bishopsphonates 治疗有效

新分类与旧分类对比有以下特点:①新分类中只有血管瘤为真性肿瘤,旧分类中的草莓样血管瘤大多属于此类;②临床上葡萄酒色斑应是微静脉畸形,旧分类中的海绵状血管瘤是静脉畸形;③淋巴管畸形的微囊型包括旧分类毛细管型和海绵状淋巴管瘤,大囊型相当于旧分类的囊肿型或囊性水肿;④混合型的静脉-淋巴管畸形应指旧分类的海绵状淋巴血管瘤,而微静脉-淋巴管畸形则应是旧分类中的毛细管型淋巴血管瘤或血管淋巴管瘤表 2-2。

表 2-2 脉管性疾病的新旧分类及命名对比

旧分类名称	新分类名称
草莓状血管瘤	婴幼儿血管瘤
鲜红斑痣、红胎记	葡萄酒色斑 先天性毛细血管和微静脉畸形
海绵状血管瘤	静脉畸形 低流量脉管畸形
蔓状血管瘤	动静脉畸形
淋巴管瘤	淋巴管瘤形 巨囊型 微囊型 先天性血管瘤 迅速消退型 不消退型
血管球瘤	血管球静脉

婴幼儿血管瘤与脉管畸形的鉴别诊断十分重要,主要依据是临床表现和动态观察。此外,还可通过检测患儿血管内皮生长因子和血清雌二醇、尿碱性成纤维细胞生长因子等协助诊断,若能在隐蔽部位取组织行活检则更有利于鉴别诊

断，两者区别如表 2-3 所示。

表 2-3 血管瘤与脉管畸形的区别

	血管瘤	脉管畸形
出生时临床表现	通常 30%在出生时出现症状	100%出生时出现，症状可能不明显
男女发病比率	1 : 3~1 : 5	1 : 1
发病率	出生时发病率 1%~2.6%，一年内 发病率 10%~12%	0.3%~0.5%葡萄酒样痣
自然病程	增生期，稳定期及消退期	随年龄成比例生长
细胞学	内皮细胞增生	内皮细胞更新正常
骨骼改变	偶有邻近骨骼“肿块效应”	慢流速：变异、肥大或发育不全 快流速：毁损、变异或肥大

第三章 血管瘤的临床类型

第一节 血管胎痣

血管胎痣又称为先天性血管瘤，包括婴幼儿血管瘤（草莓状血管瘤）、葡萄酒色斑（鲜红斑痣、红胎记）及静脉畸形（海绵状血管瘤）。

血管胎痣的病因及发病机制如下：部分病例有家族聚集性，提示本病与遗传有一定关系，易感基因定位于染色体5q。合并动静脉畸形者可能与位于染色体5q的 *RASA1* 基因突变有关。

一、血管胎痣的组成

（一）葡萄酒色斑（port-wine stains）

1. 葡萄酒色斑的发病原因及机制

葡萄酒色斑易出现在三叉神经、脊神经、颈神经的分布区域，提示该病发病可能与神经有关。发生在三叉神经眼支分布区域的葡萄酒色斑常合并神经及眼部症状的现象，亦支持这种可能。葡萄酒色斑病变主要表现为血管扩张，而不是血管增殖，同时伴有与血管扩张相关的神经纤维数量下降（葡萄酒色斑病变部位的神经密度与非病变区相比显著降低），因此，有学者认为葡萄酒色斑可能是由于支配血管的交感神经缺乏导致。而神经支配减少导致神经对血管舒缩的调节能力减低，在血流灌注压的作用下，血管逐渐扩张，导致病变主要表现为血管扩张。

由于葡萄酒色斑的病变与神经有关，目前对该病的基因

研究亦集中在研究与神经有关的基因上。引起家族型葡萄酒色斑的基因中包含一系列与神经有关的基因,这些基因突变或缺失导致血管周围的神经分布减少。然而 *RASA1* 基因的缺陷并不是葡萄酒色斑所特有的,因而需要对葡萄酒色斑的有关基因及机制作进一步的研究。

2. 葡萄酒色斑的临床表现

葡萄酒色斑是一种先天性血管畸形,表现为皮肤毛细血管的扩张及畸形,而不表现为血管内皮细胞的增殖,在新生儿的发病率约为 0.3%~0.5%。获得性葡萄酒色斑的临床表现和组织学表现与先天性葡萄酒色斑一致,但获得性葡萄酒色斑发生较晚,也较少见。获得性葡萄酒色斑发生的最常见诱因是外伤,可能是由于外伤导致交感神经缺失,在灌注压作用下,局部毛细血管扩张引起。

葡萄酒色斑可以是某些综合征的临床表现之一。在葡萄酒色斑患者中,约 1%~2%伴有同侧脑、脑膜或者眼部血管畸形,称为 Sturge-Weber 综合征。Klippel-Trenaunay 综合征是包括葡萄酒色斑、静脉曲张、静脉发育不全、肢体肥大的另一种综合征,此综合征多累及较短侧肢体,表现为软组织及骨的过度肥大增生,常伴有静脉系统发育不全。Beckwith-Widemann 综合征是包括面部葡萄酒色斑、舌肥大、内脏过度发育及脐突出的另一种较少见的综合征。

葡萄酒色斑(鲜红斑痣)根据发病部位可分为以下两种。

(1)中线毛细血管扩张痣:中线毛细血管扩张痣较常见,病损好发于前额、眉间、眼睑及颈部等位置,其中以颈部最多见。病变表现为淡粉红色至猩红色斑片,扁平,不高出皮面,压之能褪色,剧烈活动、哭闹及发热时色泽多加深。巨大病损多数在 3 岁之前完全消退,颈部及眉间的病损可能持