

支撑喉镜下平阳霉素联合地塞米松局部注射 治疗下咽及喉部巨大血管瘤*

李烁¹ 杨海弟² 杜政德¹ 高进良¹ 张红伟¹ 高春生¹

[摘要] 目的:探讨支撑喉镜下平阳霉素联合地塞米松局部注射治疗下咽及喉部巨大血管瘤的方法及疗效。
方法:采用平阳霉素联合地塞米松在支撑喉镜下局部注射治疗下咽及喉部巨大血管瘤。结果:16 例患者中,注射 3 次 4 例,注射 4 次 3 例,注射 5 次 9 例。治愈 12 例(75%),显效 4 例(25%)。结论:支撑喉镜下平阳霉素联合地塞米松局部注射治疗下咽及喉部巨大血管瘤是一种安全、疗效佳、创伤小的方法。

[关键词] 血管瘤;平阳霉素;地塞米松;支撑喉镜

[中图分类号] R767.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1781(2013)15-0801-03

Intralesional bleomycin-A5 with dexamethasone injection under pedestal laryngoscope for huge laryngopharyngeal and laryngeal hemangiomas

LI Shuo¹ YANG Haidi² DU Zhengde¹ GAO Jinliang¹
ZHANG Hongwei¹ GAO Chunsheng¹

(¹Department of Otolaryngology, Nanshan Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Shenzhen, 518052, China; ²Department of Otolaryngology, the Second Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou)

Corresponding author: GAO Chunsheng, E-mail: szgaocs@hotmail.com

Abstract Objective: To investigate the therapeutic effect of intralesional bleomycin-A5 with dexamethasone injection under pedestal laryngoscope for huge laryngopharyngeal and laryngeal hemangiomas. **Method:** Intralesional bleomycin-A5 with dexamethasone injection under pedestal laryngoscope was performed in huge laryngopharyngeal and laryngeal hemangiomas. **Result:** The injection frequencies were 3 times in 4 cases, 4 times in 3 cases, and 5 times in 9 cases. Twelve cases(75%) were cured, and 4 cases (25%) were improved. **Conclusion:** Intralesional bleomycin-A5 with dexamethasone injection under pedestal laryngoscope is a safe, effective and minimally invasive therapeutic method for huge laryngopharyngeal and laryngeal hemangiomas.

Key words hemangioma; bleomycin-A5; dexamethasone; pedestal laryngoscope

下咽及喉部巨大血管瘤较为少见,因其位于气道及消化道入口,可有吞咽、呼吸功能障碍,而且由于其位置较深、术野小、出血不易控制等因素,手术切除较为困难^[1]。目前治疗血管瘤的方法较多,有瘤体内局部注射细胞毒药、抗肿瘤抗生素、硬化剂、皮质类固醇激素以及对瘤体局部行激光治疗和放疗等。其中,平阳霉素是博莱霉素类抗肿瘤抗生素的新品种,它通过抑制细胞 DNA 合成和切断 DNA 链,影响癌细胞代谢功能,促进癌细胞变性坏死^[2]。我们总结深圳南山医院耳鼻咽喉科近年来在支撑喉镜下局部注射平阳霉素联合地塞米松治

疗下咽及喉部巨大血管瘤 16 例的情况,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

16 例患者,男 10 例,女 6 例;年龄 11~62 岁,平均 42.32 岁;病程 1 个月~2 年,平均 1.2 年。所有患者均有咽部异物感症状,8 例痰中带血,6 例声嘶,6 例有 I 度吸气性呼吸困难。血管瘤部位:1 例位于声门下区,其余 15 例均覆盖下咽部或喉腔至少 2 个解剖部位。电子喉镜下瘤体外露横径 4~8 cm,5 例首次电子喉镜检查未能完全窥见声门及声门下。所有患者均未行任何治疗,术前行血常规、肝功能、肾功能、出凝血时间、胸片及心电图检查,结果正常者则进行治疗。

1.2 手术器械

支撑喉镜联合显微镜;数字成像系统;喉显微

* 基金项目:深圳市南山区重点实验室资助项目(No: 2012031)

¹ 广东医学院附属深圳南山医院耳鼻咽喉科(广东深圳, 518052)

² 中山大学附属第二医院耳鼻咽喉科

通信作者:高春生, E-mail: szgaocs@hotmail.com

手术器械;自制注射针头。

1.3 手术方法

所有患者手术均采用静脉内复合麻醉,手术在气管插管后进行,其中 6 例在麻醉前行气管切开术。将支撑喉镜与显微镜结合,与数字成像系统连接。患者全身麻醉成功后,垫肩,暴露声门,固定支撑喉镜及显微镜,调节焦距,使病变组织清晰地暴露在显微镜目镜及显示器中。采用平阳霉素 8 mg、地塞米松 5 mg、2%利多卡因 4 ml 配成混合注射液,按每 1 cm×1 cm 瘤体内注射 1ml 混合注射液,每次平阳霉素最大注射量不超过 8 mg。通过支撑喉镜,在显微镜下将自制的注射针头插入瘤体,先从周边再到根部进行多点位注射,注射前先用注射器回抽,若有明显回血,则药物局部不能滞留,应从其他点位进针,进针后向瘤内注射药液至瘤体表面肿胀稍变白,周围稍隆起为止,注射过程尽量避免药液外漏。拔针后观察注射点出血情况,有少量出血用肾上腺素棉片压迫数分钟即止血。瘤体不消退者,可每隔 10~14 d 再次注射,随着瘤体的逐渐消退,注射间隔时间延长至 4 周,总量不超过 40 mg。治疗期间,每 2 周复查 1 次血常规,每 1 个月复查 1 次胸片及肝、肾功能。

1.4 疗效评判标准

治愈:注射后瘤体完全消失,表面色泽正常,随访半年无复发;显效:注射后瘤体缩小 $\geq 50\%$,随访半年无复发;有效:注射后瘤体缩小 $< 50\%$;无效:注射多次后瘤体无变化^[3]。

2 结果

本组 16 例中,注射 3 次 4 例,注射 4 次 3 例,注射 5 次 9 例。治愈 12 例(75%),显效 4 例(25%)。经 6 个月以上随访未见复发。6 例术前行气管切开的患者最后均成功拔管。术后一过性低热 2 例,皮疹 1 例,轻度胃肠道反应 1 例,均自然消失。所有患者术后血常规、肝功能、肾功能及胸片监测均未见异常。

3 典型病例

患者,男,21 岁。咽部异物感 6 个月余,呼吸困难 1 周入院,我院电子喉镜检查发现喉腔及下咽

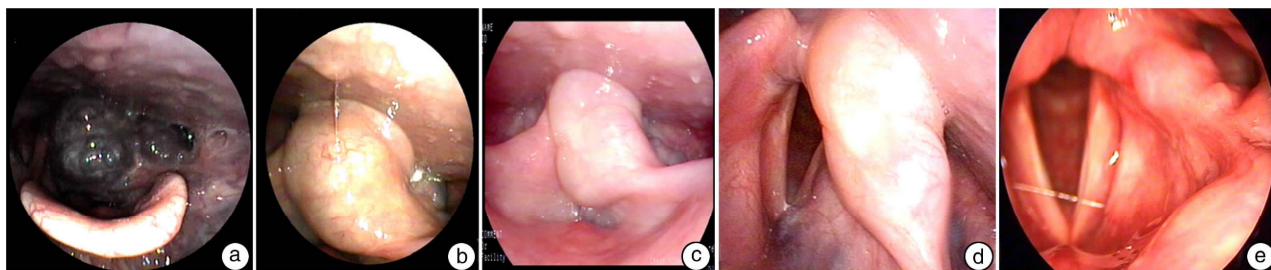
部有一暗红色海绵状新生物,表面光滑、质软,约 6 cm×5 cm 大小,覆盖喉腔及左侧梨状窝,声门未能窥见。初诊为血管瘤。术前施行气管切开。手术采用静脉内复合麻醉,通过支撑喉镜,在显微镜下,将自制的注射针头插入瘤体周边及根部分点注射平阳霉素混合液,约每 10 天 1 次,3 次后肿瘤明显缩小,改为 4 周 1 次,第 5 次后血管瘤消失,成功拔除气管插管。患者经平阳霉素联合地塞米松注射治疗前后的变化,见图 1。患者未见并发症,随访半年未见肿瘤复发。

4 讨论

咽喉血管瘤为耳鼻咽喉科常见疾病,是先天性良性肿瘤或血管畸形^[4],常为隐匿的咯血来源,如面积较大,不仅会破坏咽喉结构及功能,严重者可有吞咽及呼吸困难,甚至大出血危及生命。治疗咽喉血管瘤的方法主要有手术切除、激素、局部注射硬化剂或细胞毒药、抗肿瘤抗生素、激光、冷冻及放疗等^[5]。但对于咽喉巨大血管瘤,由于其位置较深、瘤体大、术野小、出血不易控制等因素,手术切除及激光治疗较为困难。冷冻、瘤体内注射硬化剂等办法治疗范围有限,常需反复治疗。而放疗由于其不良反应较多,目前应用较少。

平阳霉素是博来霉素类抗肿瘤药物的新品种,它属于博来霉素中的单一 A5 组分,其抗肿瘤作用和博来霉素基本相似,但比博来霉素的主要成分博来霉素 A2 强,而且毒性较低,对机体的免疫功能、造血功能无明显影响。其作用机制是通过抑制细胞 DNA 合成和切断 DNA 链,影响细胞的代谢功能从而促进细胞变性坏死。对于血管瘤,平阳霉素能抑制血管内皮细胞的增生,阻止血管内皮细胞 DNA 的合成,诱导血管内皮细胞凋亡,促进血管瘤的消退^[6]。

Muir 等^[7]做的一前瞻性研究表明,平阳霉素局部注射治疗不良反应极少,常见的不良反应有一过性发热、局部疼痛、软组织肿胀、局部溃疡、胃肠道反应等。本组出现一过性低热 2 例,皮疹 1 例,轻度胃肠道反应 1 例,均自然消失。长期使用平阳霉素的最大不良反应是肺纤维化,但其发生与剂量



a: 治疗前; b: 注射 2 次后; c: 注射 3 次后; d: 注射 4 次后; e: 注射 5 次后。

图 1 咽喉血管瘤经平阳霉素联合地塞米松注射治疗前后的变化

大小密切相关,平阳霉素总剂量低于 450 mg 时,发生率为 3%~5%;高于 500 mg 时,发生率达 35.5%。总量不超过 160 mg 时,几乎不会引起肺纤维化^[8]。本组患者平阳霉素注射总量不超过 40 mg,无一例发生肺纤维化。

应用糖皮质激素治疗血管瘤已有多年的历史,全身应用或局部注射均可见报道。其中,局部注射地塞米松治疗血管瘤效果明显,不良反应极少^[9]。体外实验提示,糖皮质激素能抑制血管内皮生长因子诱导的血管内皮细胞增生及 IL-6 介导的新血管形成^[10]。而地塞米松还可通过增加载脂蛋白 J 及线粒体细胞色素 b 的转录而促进血管内皮细胞凋亡^[11]。除了上述作用,地塞米松具有抗炎消肿抗过敏作用。其与平阳霉素联用可减少并发症的发生,达到更好的临床效果。

咽喉部血管瘤因其解剖位置深,不易直接局部注射平阳霉素,因此,近年有报道于局部麻醉下经皮穿刺行平阳霉素局部注射治疗咽喉部血管瘤,但经皮穿刺难以精确控制注射位置,且需要穿透颈前各层结构,有损伤甲状腺等组织的风险,注射器内平阳霉素渗漏或误注射亦可能引起副损伤^[3]。

我们使用支撑喉镜,在显微镜下,从支撑喉镜的管道进入,用自制的注射针头对血管瘤直接进行局部注射治疗,主要有如下优点:①显微镜监视下,手术视野广,组织结构清晰;②注射的技术难度低,通过支撑喉镜管道可以使自制的针头直接到达血管瘤周围及根部,在清晰的视野下,手术操作准确安全。对于咽喉巨大血管瘤,平阳霉素注射后的药物作用时间能持续到术后 1 个月^[12],且因瘤体经多次注射后质地变得较韧,注射难度加大。因此,开始注射时,间隔时间为 10~14 d,随着瘤体逐渐消退,逐渐延长至 4 周。

对于下咽及喉部巨大血管瘤,支撑喉镜下平阳霉素联合地塞米松局部注射治疗是一种安全、疗效佳、创伤小的方法,值得临床推广。

参考文献

[1] PANDEY A, GANGOPADHYAY A N, GOPAL S C, et al. Twenty years' experience of steroids in infantile hemangioma—a developing country's perspective

[J]. *J Pediatr Surg*, 2009, 44: 688—694.

- [2] OMIDVARI S, NEZAKATGOO N, AHMADLOO N, et al. Role of intralesional bleomycine in the treatment of complicated hemangiomas: prospective clinical study[J]. *Dermatol Surg*, 2005, 31: 499—501.
- [3] 于刚,王洪明,赵宁,等. 电子喉镜引导下经管道针平阳霉素局部注射治疗咽喉部血管瘤[J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40(2): 157—161.
- [4] NORTH P E, WANER M, BRODSKY M C. Are infantile hemangioma of placental origin[J]? *Ophthalmology*, 2002, 109: 223—224.
- [5] DUMONT A S, DUMONT R J, CHOW M M, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation[J]. *Neurosurgery*, 2003, 53: 123—133.
- [6] MABETA P, PEPPER M S. A comparative study on the anti-angiogenic effects of DNA-damaging and cytoskeletal-disrupting agents[J]. *Angiogenesis*, 2009, 12: 81—90.
- [7] MUIR T, KIRSTEN M, FOURIE P, et al. Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations[J]. *Pediatr Surg Int*, 2004, 19: 766—773.
- [8] 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会脉管性疾病学组. 平阳霉素治疗脉管性疾病规范[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2011, 9(1): 68—69.
- [9] MABETA P, PEPPER M S. Hemangiomas—current therapeutic strategies[[J]. *Int J Dev Biol*, 2011, 55: 431—437.
- [10] EBRAHEN Q, MINAMOTO A, HOPPE G, et al. Triamcinolone acetonide inhibits IL-6- and VEGF-induced angiogenesis downstream of the IL-6 and VEGF receptors [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47: 4935—4941.
- [11] HASAN Q, TAN S T, XU B, et al. Effects of five commonly used glucocorticoids on haemangioma in vitro[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2003, 30: 140—144.
- [12] 黄益灯,陈建福,夏思文,等. 电子喉镜下平阳霉素注射治疗下咽及喉部巨大血管瘤[J]. *南方医科大学学报*, 2006, 26(4): 492—494.

(收稿日期:2012-12-12)