

- ryngeal muscle after laryngectomy[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1990,99:507-508.
- [7] DAVIS R K, VINCENT M E, SHAPSHAY S M, et al. The anatomy and complications of "T" versus vertical closure of the hypopharynx after laryngectomy [J]. *Laryngoscope*, 1982, 92:16-22.
- [8] MONTOYA F, RUIZ DE GALARRETA J C,

SÁNCHEZ DEL REY A, et al. Comparative Study between the Use of Manual versus Mechanical Sutures in the Closing of the Mucous Defect Following a Total Laryngectomy [J]. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 2002,53:343-350.

(收稿日期:2015-06-19)

尿素联合平阳霉素等局部注射治疗咽喉部血管瘤 The treatment of pharyngeal and laryngeal hemangioma by injection with urea combined with pingyangmycin

范芳芳¹ 臧艳姿¹ 贾晓东¹ 万保罗¹

[关键词] 血管瘤;尿素;平阳霉素;局部注射

Key words hemangioma; urea; pingyangmycin; intralesional injection

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.24.019

[中图分类号] R766.5 [文献标志码] B

咽喉部血管瘤较少见,易出血,一旦发生有出现窒息的危险。对于较局限的小范围的血管瘤^[1],平阳霉素局部注射较为普遍,但注射局部组织易出现坏死。尿素是人体正常代谢产物而且是良好的栓塞剂和硬化剂,高浓度的尿素可使病变的血管内皮细胞萎缩,局部病变组织纤维化^[2]。我科对原方案进行改良,应用尿素联合平阳霉素等混合液对13例咽喉部血管瘤进行局部注射,疗效较满意,报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

13例患者中男10例,女3例;年龄18~52岁,平均38.5岁。患者均表现为咽部异物感。7例伴有声嘶,11例偶伴痰中带血,8例偶伴夜间或运动后呼吸困难。血管瘤累及部位:下咽后壁及侧壁、室带、喉室、声带、杓会厌襞等,其中1例咽部血管瘤伴发全身体表多处血管瘤。电子喉镜下见血管瘤直径2.1~4.3 cm,类圆形,突出黏膜表面,瘤体表面光滑且呈结节状,颜色多为暗红,触诊时肿块柔软,无压痛。挤压时瘤体缩小,解除压力后则复旧。术前常规完善相关辅助检查,如胸片、血常规、肝肾功能等,术后定期复查。

1.2 手术方法

术前取尿素10 ml,平阳霉素1支(8 mg),地塞米松1 ml,2%利多卡因5 ml及生理盐水2 ml。取约20 cm长细头皮针,剪去针柄并固定在喉腔长

吸引器上,另一头接上装有尿素及平阳霉素等混合液的注射器。患者取仰卧位,全身麻醉成功后常规消毒铺巾,置入开口器或支撑喉镜,充分暴露术腔。持针进入手术区域,在瘤体边缘及中心多点注射,根据瘤体大小可选4~6个注射点,进针0.5~1.0 cm后回抽,若有血即向瘤体内注射药液,表面黏膜变为白色肿胀为止。注射过程尽量避免药液外漏,并及时用吸引器吸净漏出药液。拔针后观察注射点出血情况,可用肾上腺素棉片压迫止血。每点注射1.0~1.5 ml,每次注射平阳霉素总量不超过8 mg。若肿瘤体积过大,可分次注射。仔细检查无活动性出血后,缓慢退出开口器或支撑喉镜,予预防感染、止血及支持治疗,床边备气管切开包。术后24 h需注意有无局部水肿引起的呼吸困难以及患者咽喉部出血情况,术后常规每天静脉滴注地塞米松5~10 mg,连续3 d;术后1周内注意注射局部是否出现坏死溃疡情况。通常平均每7~10 d注射1次,平阳霉素每次总剂量<8 mg^[1],治疗期间每3天复查1次喉动态镜以了解病情变化情况,每2个月复查1次X线胸片及肝肾功能。出院半年后复查,若有复发可重复注射。

1.3 疗效评价

术后随访半年,疗效观察主要根据电子喉镜。综合参照郭浪等^[3-6]的疗效评价指标。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≥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。

¹郑州大学人民医院(河南省人民医院)耳鼻咽喉科(郑州,450003)

通信作者:万保罗, E-mail: wanbaoluo2013@126.com

2 结果

13 例患者注射 2~5 次,平均 3 次;治愈 10 例(76.9%),显效 3 例(23.1%)。其中出现局部溃疡 1 例,经激素、雾化、抗炎等对症治疗后痊愈。伴发全身血管瘤的 1 例患者,咽部血管瘤在本科室治愈后转入血管瘤科进一步治疗。3 例显效患者中,2 例由于血管瘤过大,在局部注射致肿瘤明显缩小后行低温等离子射频消融术完整切除肿瘤;另 1 例患者由于个人依从性差,无法完成治疗。所有患者胸片、肝肾功能检查均无异常改变。

3 典型病例报告

患者,男,45 岁,2014 年 12 月 12 日以“咽部异物感半年”为主诉就诊于我科。门诊查喉动态镜示:右侧杓区见一紫红色新生物,大小约 2.5 cm×3.2 cm,表面光滑,右侧声带活动受限(图 1a)。颈部增强 CT 示:喉部声门上区右后壁软组织肿块,考虑血管瘤可能。颈部 MR(平扫+增强)示:喉部后方占位,考虑血管瘤可能。2014 年 12 月 19 日在全身麻醉支撑喉镜下行尿素联合平阳霉素等混合液局部注射,共注射 6 个点。治疗期间共注射 3 次,第 1 次注射后见肿瘤明显缩小,纤维喉镜检查见右侧杓区血管瘤明显缩小,注射部位发黄变韧,声带活动较注射前明显好转(图 1b);第 2 次注射后局部可见血管瘤继续缩小,撕裂运动正常,瘤体表面假膜及少许溃疡面(图 1c),及时行抗炎激素及雾化治疗,数日后恢复;第 3 次注射后血管瘤局部颜色、功能障碍及声带运动均恢复正常(图 1d)。

4 讨论

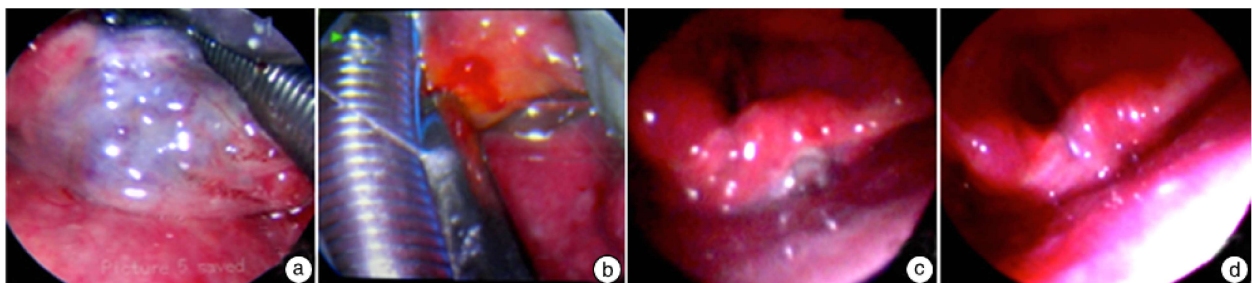
血管瘤是先天性良性肿瘤,以内皮细胞增殖为特征,根据 Mulliken 和 Glowacki 分类分为毛细血管瘤、海绵状血管瘤和混合血管瘤三型。咽喉部血管瘤可发生于咽喉部的所有部位,但常累及下咽后壁及侧壁、室带、喉室、声带及杓会厌襞等处。咽喉部血管瘤的临床表现通常为咽部异物感、咽部不适、声嘶、咯血等,而这些症状与其所处部位及瘤体

大小等有关^[7]。喉镜下肿瘤边界清晰、表面光滑且结节状隆起于黏膜表面,暗红色或紫红色,质地较软而有弹性,广基,表面可见血管纹。对怀疑血管瘤的包块,禁忌活检,以免出血难以控制而危及生命。必要时可行颈部 CT、MRI。

目前临床上治疗血管瘤的方法有平阳霉素局部注射、糖皮质激素治疗、冷冻、激光、放射、手术切除和硬化剂注射等^[7],但各有利弊。冷冻和激光照射主要用于表层病变的治疗,且治疗后容易形成瘢痕影响美观;放射线治疗颌面部血管瘤时可引起白内障及影响眶骨的发育;手术切除创伤大、出血多,术后易复发并且喉功能常受到影响,故常作为其他方案无效时的最后选择方案;硬化剂如鱼肝油酸钠、无水乙醇局部注射时对周围神经刺激大,肿痛明显,易引起组织坏死,且容易复发,常需多次重复注射;糖皮质激素能通过允许作用增加血管平滑肌对循环中缩血管物质的敏感性,局部注射血管瘤能使血管收缩,血液淤滞和机化,肿瘤萎缩^[8];地塞米松能抗炎、消肿、抗过敏并能抑制内源性致热原的释放,对于注射平阳霉素引起的并发症能有效地控制甚至避免^[5],但长期大量应用激素可造成代谢紊乱、免疫抑制等严重的全身并发症,故现已极少单独用于血管瘤的治疗。

我们改进了传统治疗方法,采用全身麻醉支撑喉镜或开口器下尿素联合平阳霉素及地塞米松等对瘤体进行局部注射,该方法具有痛苦小、最大程度保留喉功能的优点。与单一局部麻醉电子喉镜下注射血管瘤相比,全身麻醉支撑喉镜可直达喉部,瘤体暴露充分,直视下行瘤体多点注射,注射深度和注射点不受限,药液瘤体内分布均匀,目标性强,剂量控制好,出血容易处理,手术安全,注射次数明显减少。

平阳霉素是一种化疗药物,它通过抑制 DNA 的合成及引起 DNA 链断裂从而干扰细胞的分裂与代谢,诱导细胞凋亡。局部注射后,血管内皮细



a: 尿素及平阳霉素注射前;b: 第 1 次尿素及平阳霉素注射后,右侧杓区的血管瘤较之前明显缩小,注射局部黏膜发黄变韧;c: 第 2 次尿素及平阳霉素注射后,血管瘤继续缩小,局部可见假膜及少许溃疡面;d: 第 3 次注射后复查,黏膜色泽和声带运动恢复正常。

图 1 经尿素联合平阳霉素局部注射治疗前后效果比较

胞的分裂增殖受到抑制,同时诱导血管内皮细胞萎缩、凋亡,致血管纤维化,管腔变窄、闭锁,使瘤腔逐渐缩小,促使瘤体消退^[9]。但由于平阳霉素靶向性差,正常的血管内皮细胞也会凋亡,血管管腔闭锁。另外,在咽喉部注射平阳霉素时,若术者对进针部位、深浅把握不当或药液外渗,有可能出现声带固定^[10]。平阳霉素注射还可能致肺纤维化以及发热反应。研究表明,控制其总量可以有效预防注射平阳霉素带来的不良反应,当总量不超过 160 mg 时,几乎不会引起肺纤维化^[11];采用少量多次低浓度注射的方式,尽量避开环状关节及其周围,每次注射要间隔一定的时间。这样做虽然减轻了毒副作用,但是血管内皮细胞也在不断地修复,对血管瘤的疗效会产生影响。

尿素是人体的一种正常代谢产物,局部注射后的尿素均由肾脏随尿液原形排出,无需经过肝脏代谢,因此对肝脏无负担,作用温和,对人体无明显毒副作用。尿素的作用机制主要是使血管内皮细胞发生无菌性炎症,致使细胞萎缩、坏死,血管瘤组织退行性变及血管内凝血,形成结缔组织^[2]。作为一种强脱水剂,尿素还能使细胞脱水,干扰细胞新陈代谢及酶的代谢,细胞出现坏死,组织出现纤维化^[2]。尿素是良好的栓塞剂,其栓塞作用使平阳霉素可以长时间作用于该处,从而减少血管内皮细胞自我修复的机会^[6]。高浓度的尿素还能增加瘤体对激素的敏感性^[12]。通过上述机制,注射尿素既延长了平阳霉素的局部作用时间,又减少了平阳霉素的注射频率,在血管瘤的治疗中发挥着重要作用。由于在使用注射用水配置的尿素溶液时可能发生溶血反应,故应严格禁用注射用水^[13]。尿素溶液性质不稳定,久置可分解出氨,疗效减低而毒性增加^[13]。本组 13 例血管瘤均局部注射尿素、平阳霉素及地塞米松混合液,取得了较好的疗效,未见明显毒副作用发生,血管瘤完全消失,且不遗留瘢痕。另外,此种方法也为手术治疗血管瘤创造了条件,它既能缩小瘤体减小手术创面又能使血管闭塞减少术中出血,还可作为手术的后续治疗。因此,尿素、平阳霉素及地塞米松联合应用,既减少了平阳霉素的用量即减少其毒副作用,又使得三者的优势结合提高了治愈率。

参考文献

- [1] 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. 口腔颌面部血管瘤治疗指南[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2011, 9(1): 61-67.
- [2] 王志亮, 刘京龙, 段降龙, 等. 尿素免疫脂质体对人血管瘤内皮细胞影响的实验研究[J]. 生物医学工程研究, 2010, 29(4): 223-228.
- [3] 郭浪, 刘树森, 江萍, 等. 经支撑喉镜平阳霉素注射治疗咽喉巨大血管瘤 12 例临床研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(9): 647-649.
- [4] 李烁, 杨海弟, 杜政德, 等. 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[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27(15): 801-803.
- [5] 赵昱, 陈晓栋, 邓志宏, 等. 平阳霉素联合地塞米松注射治疗咽喉血管瘤的疗效观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(18): 1367-1373.
- [6] 李鹏, 郑百俊, 郭正团, 等. 平阳霉素联合尿素瘤内注射治疗海绵状血管瘤 40 例[J]. 陕西医学杂志, 2007, 36(2): 145-147.
- [7] WANG X, ZHAO X, ZHU W. Resection of a laryngeal hemangioma in an adult using an ultrasonic scalpel: A case report[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9: 2477-2480.
- [8] 侯明. 鱼肝油酸钠、平阳霉素、尿素治疗颌面部海绵状血管瘤的临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2008, 3(19): 103-104.
- [9] HUANG Y D, LI P, TONG X, et al. Effects of bleomycin A5 on caspase-3, P53, bcl-2 expression and telomerase activity in vascular endothelial cells [J]. *Indian J Pharmacol*, 2015, 47: 55-58.
- [10] 曹绿红, 张竞飞, 董兴睿, 等. 平阳霉素注射治疗喉部血管瘤致声带固定一例[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 21(5): 559-561.
- [11] 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.
- [12] 周红林, 董长宪, 马玉春. 尿素与糖皮质激素联合治疗婴幼儿血管瘤伴血小板减少综合征[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(23): 1820-1821.
- [13] 梁新亮, 陈琪, 董长宪, 等. 注射用尿素粉针的制备及治疗血管瘤疗效观察[J]. 医药导报, 2001, 20(2): 121-121.

(收稿日期: 2015-06-16)