

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.11.001

· 专家论坛 ·

婴幼儿血管瘤与脉管畸形的循证治疗研究进展

郑家伟, 赵泽亮

上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院口腔颌面-头颈肿瘤科, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海市口腔医学研究所, 上海(200011)



【通信作者简介】 郑家伟, 医学博士, 教授, 博士(后)研究生导师。现任上海交通大学口腔医学院党总支副书记, 兼任国际脉管异常研究学会委员, 中华口腔医学会口腔医学教育专业委员会副主任委员、口腔颌面外科专业委员会常委、脉管疾病学组副组长, 《Front Oral and Maxillofac Med》主编, 《中国口腔颌面外科杂志》主编, 《上海口腔医学》常务副主编, 全国统编教材《口腔颌面外科学》编委, 《Chinese J Med》(SCI 收录)、《J Oral Maxillofac Surg》(SCI 收录)、《Head & Neck Oncology》(SCI 收录)、《中华医学教育探索杂志》、《口腔疾病防治》等多本专业杂志编委。承担国家自然科学基金课题7项, 国家级及院、校级教学课题9项。主编著作4部(其中英文1部), 主译专著2部, 包括世界权威、经典著作《Mulliken 和 Young 脉管疾病——血管瘤和脉管畸形》; 副主编专著1部, 参编著作23部(其中英文2部)。

发表论文338篇, 其中被SCI收录91篇, 教学论文40篇(SCI收录6篇)。参与制定“中国口腔医学本科教育标准”、“口腔各科临床实习标准”、“中国口腔医学技术高职高专教育教学标准”, 主持制订7部头颈部血管瘤和脉管畸形诊治指南(规范、共识)和1部口腔颌面部恶性肿瘤治疗指南, 其中5部在国际杂志发表, 获得了广泛认可。2014~2019年连续6年荣获好大夫网站评选的“年度好大夫”, 在复杂血管瘤、静脉畸形、淋巴管畸形和混合畸形治疗方面积累了丰富的经验。作为主要完成人, 荣获国家科学技术进步奖二等奖2项, 国家级教学成果奖二等奖1项。在血管瘤与脉管畸形分类、创新治疗方法、制订指南和基础研究方面做出了突出贡献。承担五年制、七年制、八年制本科生理理论授课任务, 指导硕士研究生、博士研究生10余名, 博士后2名。

【摘要】 血管瘤及脉管畸形是临床上常见的疾病, 根据临床及影像学表现, 国际脉管异常研究学会(International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)对其进行了详细分类, 得到广泛认可和应用。迄今为止, 大多数脉管畸形涉及PI3K/Akt/mTOR和RAS/MAPK/ERK这两条信号通路, 这一发现对脉管畸形的诊疗产生了3个重大影响: 增强了对脉管畸形生物学的理解; 细化了基于基因型的脉管畸形分类; 促进了治疗脉管畸形靶向药物的研发。随着基因测序、分子生物学和放射成像技术的发展, 脉管畸形分类的相关性和诊断的准确性不断提高, 硬化治疗、介入栓塞及靶向疗法取得了不断进步。目前, 关于脉管畸形的研究多为回顾性临床研究或者低级别临床试验。本文旨在全面回顾婴幼儿血管瘤、淋巴管畸形、静脉畸形和动静脉畸形治疗的文献资料, 对婴幼儿血管瘤与脉管畸形循证治疗研究进展作一述评。

【关键词】 婴幼儿血管瘤; 静脉畸形; 淋巴管畸形; 动静脉畸形; 基因突变; 信号通路抑制剂; 治疗; 循证研究

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)11-0721-12

【引用著录格式】 郑家伟, 赵泽亮. 婴幼儿血管瘤与脉管畸形的循证治疗研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(11): 721-732. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.11.001.

Progress in evidence-based research on the clinical treatment of infantile hemangioma and vascular malformations ZHENG Jiawei, ZHAO Zeliang. Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【收稿日期】2021-03-27; 【修回日期】2021-04-20

【基金项目】国家自然科学基金项目(81771087)

【通信作者】郑家伟, 教授, 博士, Email: davidzhengjw@hotmail.com, Tel: 86-21-53315290

People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China

Corresponding author: ZHENG Jiawei, Email: davidzhengjw@hotmail.com, Tel: 86-21-53315290

【Abstract】 Hemangiomas and vascular malformations are common clinical diseases. According to their clinical and imaging characterizations, the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) has systematically classified infantile hemangioma and vascular malformations, and the classification has been widely recognized and applied. To date, most vascular malformations involve the following important signaling pathways: PI3K/Akt/mTOR and RAS/MAPK/ERK. This discovery has major impacts on the diagnosis and treatment of vascular malformations including the following: the understanding of the biology of vascular malformations has been increased; the understanding of vascular malformations based on genotype has been refined; and the development of targeted drugs for the treatment of vascular malformations has been promoted. Despite facing many challenges, with the development of gene sequencing, molecular biology and imaging technology, the relevance of vascular malformation classification and the accuracy of diagnosis are improving, and this is accompanied by innovations in surgical treatment and sclerotherapy, interventional embolization, and continuous progress in targeted therapy. At present, investigations on vascular malformations are mostly retrospective clinical studies or low-level clinical trials. The purpose of this paper is to review the literature on the treatment of infantile hemangioma, lymphatic malformation, venous malformation and arteriovenous malformation and to review the research progress in evidence-based treatment of infantile hemangioma and vascular malformation.

【Key words】 infantile hemangioma; venous malformation; lymphatic malformations; arteriovenous malformations; gene mutation; signaling pathway inhibitor; treatment; evidence-based research

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(11): 721-732.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81771087).

血管瘤及脉管畸形是临床上常见的疾病,其中40%~60%发生于头颈部^[1-2]。2018年版的国际脉管异常研究学会(International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)最新分类已得到广泛认可与应用。临床常见的良性血管肿瘤和脉管畸形主要包括婴幼儿血管瘤、静脉畸形、淋巴管畸形、动静脉畸形等。根据管腔内液体的流速,脉管畸形分为高流速型和低流速型^[3]。近年来,出现了基于基因检测结果的新的脉管畸形分类方法^[1]。大多数脉管畸形是非遗传性的,但病变组织常携带可导致血管生成紊乱及其他并发症的体细胞突变。大多数脉管畸形涉及PI3K/Akt/mTOR和RAS/MAPK/ERK这两条信号通路^[4],这一发现对脉管畸形的诊疗产生了3个重大影响:增强了对脉管畸形生物学的理解;细化了基于基因型的脉管畸形分类,例如新增PIK3CA相关过度生长谱(PIK3CA-related overgrowth spectrum, PROS)一类疾病;促进了治疗脉管畸形的靶向药物的研发。脉管畸形的基因检测,正从单纯的学术研究转化为对临床治疗具有指导意义

的关键要素。

循证医学是现代临床医学研究和实践的新模式,强调应用完善设计与执行的研究(证据)将决策最佳化,对证据依据知识论上的强度进行分级。本文采用牛津循证医学中心证据分级和推荐标准,将证据级别分为5个等级,推荐强度从A~D表示由强到弱(表1)^[5]。

血管瘤与脉管畸形的病变部位与其临床表现及治疗方法的选择均密切相关,临床症状主要包括气道损伤、进食困难、疼痛不适以及美容缺陷等,常因累及或接近重要解剖结构而无法彻底手术切除。因此,血管瘤与脉管畸形的治疗目标主要是改善功能和美容,而非一味追求彻底根治。2018年12月,美国儿科学会基于循证医学方法,发布了针对婴幼儿血管瘤处理的临床实践指南^[6]。目前,关于脉管畸形的研究多为回顾性临床研究或者低级别临床试验。本文旨在全面回顾婴幼儿血管瘤、淋巴管畸形、静脉畸形和动静脉畸形治疗的文献资料,对婴幼儿血管瘤与脉管畸形循证治疗研究进展做一述评。

表1 牛津循证医学中心证据分级和推荐强度

Table 1 Oxford center for evidence-based medicine: levels of evidence and grades of recommendation

| Grades of recommendations | Levels of evidence | Therapy/Prevention/Etiology |
|---------------------------|--------------------|--|
| A | 1a | Systematic reviews (with homogeneity) of randomized controlled trials |
| | 1b | Individual randomized controlled trials (with narrow confidence interval) |
| | 1c | All or none randomized controlled trials |
| B | 2a | Systematic reviews (with homogeneity) of cohort studies |
| | 2b | Individual cohort study or low quality randomized controlled trials (< 80% follow up) |
| | 2c | “Outcomes” research; ecological studies |
| | 3a | Systematic review (with homogeneity) of case-control studies |
| | 3b | Individual case-control study |
| C | 4 | Case-series (and poor-quality cohort and case-control studies) |
| D | 5 | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles” |

1 婴幼儿血管瘤

婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)是由血管内皮细胞增殖引起的良性肿瘤,是婴儿期最常见的软组织肿瘤,1岁以内发病率为3%~10%。IH常在出生后的最初几周内出现,其自然病程较为独特,包括快速增殖期、消退期和消退完成期。IH在1岁左右进入自然消退期,可持续3~8年,但是多数为不完全消退,消退后常遗留色素沉积、瘢痕、纤维脂肪增生、皮肤下垂等。约有10%的IH患儿在自然病程中出现溃疡、感染、疼痛,甚至出现失明、窒息等严重并发症;而且IH好发于头颈部的特点,对学龄期患儿及其监护人产生较大的负面心理影响。因此,目前主张对IH进行早期积极干预以减少并发症。IH的治疗方法主要包括口服 β 受体阻滞剂(普萘洛尔或阿替洛尔)、口服和(或)局部注射糖皮质激素、局部注射抗肿瘤药物、手术、激光治疗、硬化剂注射等。治疗方法的选择根据IH类型而各有侧重:浅表型IH首选局部使用 β 受体阻滞剂(马来酸噻吗洛尔、倍他洛尔等),部分难治性病例可联合激光治疗;深部型IH首选口服 β 受体阻滞剂,若有口服 β 受体阻滞剂的禁忌证或单纯口服 β 受体阻滞剂疗效欠佳,可考虑加服泼尼松、瘤体内注射博莱霉素(或平阳霉素)等;混合型IH可口服联合局部使用 β 受体阻滞剂,抑制瘤体快速增殖、促进瘤体尽早消退,并减少色素沉着和(或)毛细血管扩张。对位于某些关键解剖部位(例如唇)的局灶性团块状IH,可考虑行曲安奈德和(或)倍他米松瘤体内注射^[7](推荐强度B,证据等级3a)。自发现普萘洛尔对IH具有良好的治疗作用以来, β 受体阻滞剂已经成为治疗IH的一线药物(推荐强度B,证据等级2b)^[7-9]。美国食品药

品监督管理局批准的普萘洛尔推荐使用剂量婴幼儿为2 mg/(kg·d)或3 mg/(kg·d)^[10](推荐强度A,证据等级1a),在喂养时或喂养后服用,以减少口服摄入量或呕吐,并降低低血糖风险。普萘洛尔是一种高度亲脂性、非选择性 β 受体阻滞剂,能够穿透血脑屏障,理论上存在影响中枢神经系统的可能性^[11](推荐强度B,证据等级2c);且有文献报道部分IH患者对普萘洛尔耐药^[9,12](推荐强度C,证据等级4)。阿替洛尔是一种亲水性、选择性 β_1 受体阻滞剂,不会穿过血脑屏障, β_2 效应较小,推荐剂量为1 mg/(kg·d),一次性口服。目前尚无文献报道IH患者对阿替洛尔耐药,因此阿替洛尔有望取代普萘洛尔,成为治疗IH的一线药物^[13](推荐强度A,证据等级1b)。

局部注射药物治疗IH具有作用范围精确、局部药物浓度高和全身副反应少的特点,但是,某些药物也可引起强烈刺激,且某些抗肿瘤药物(例如博莱霉素和平阳霉素)具有细胞毒性。局部药物注射适合于消退期、局限性、深部或增厚的IH,常用药物包括博莱霉素(或平阳霉素)、糖皮质激素和洗涤剂类(如聚多卡醇、聚桂醇)等。研究已证实博莱霉素或平阳霉素对IH具有良好效果,然而,也有研究发现,局部注射平阳霉素治疗IH可导致软组织萎缩^[14](推荐强度C,证据等级4)。尽管如此,局部注射博莱霉素或平阳霉素仍是治疗对 β 受体阻滞剂耐药或治疗后残留病灶IH的良好选择^[15-16](推荐强度C,证据等级4)。除可用于口服治疗IH外,糖皮质激素也可用于局部病灶内注射治疗^[17](推荐强度C,证据等级4)。

对于可能破坏、阻塞或使重要解剖结构(例如气道或眼眶)变形或涉及美学敏感区的IH,在下列

情况下,可考虑手术切除^[6](推荐强度D,证据等级5):①局部伤口处理和(或)药物治疗未能改善病情;②病变位置局限,早期手术将简化后期重建(如突出的IH累及耳,或累及眼睑、导致上睑下垂);③病变位于解剖有利区;④病灶在将来也有可能被切除,且术后瘢痕无明显差异。

通过研究IH的发病机制,发现了一些潜在的治疗靶点(物质)(表2)^[18](推荐强度D,证据等级5),针对这些靶点开出的药物,有望成为治疗IH

的新选择。研究证实,肾素-血管紧张素系统在IH的发病过程中发挥作用。组织蛋白酶B促进肾素生成,继而促进血管紧张素生成。组织蛋白酶D促进血管紧张素原转化为血管紧张素I,而组织蛋白酶G促进血管紧张素I转化为血管紧张素II,并将血管紧张素原直接转化为血管紧张素II。靶向作用于组织蛋白酶B、D和G的药物,可能会阻断血管紧张素的产生,从而发挥抗血管生成作用。

表2 婴幼儿血管瘤的潜在治疗靶点

Table 2 Potential therapeutic targets for infantile hemangioma

| Literature | Research methods | Target/drug | Mechanisms |
|---|--|--|---|
| Zhang, et al (129) | <i>In vivo, in vitro</i> | Macrophages | Macrophages in IHs promoted the progression of hemangioma by promoting lesion proliferation and endothelial cell differentiation while inhibiting lipogenesis of hemangioma stem cells, thereby promoting the progression of hemangioma |
| Wu, et al (130) | <i>In vitro</i> | M1 macrophages | M1 macrophage induced the transformation of endothelial cells in hemangioma into mesenchyme, promoting hemangioma regression |
| Li, et al (131) | <i>In vitro</i> , immunohistochemistry, quantitative RT-PCR | PEDF | PEDF expression was increased during the IH regression phase and may have effects on promoting IH regression |
| Itinteang, et al (132) | <i>In vitro</i> , immunohistochemistry, enzyme activity assays, mass spectrometry, and Nano String gene expression assay | Cathepsins B, D, G | The expression of cathepsins B, D, and G was detected in various stages of IHs. Cathepsin B promoted the production of renin; cathepsin D induced the production of angiotensin I, and cathepsin G induced the conversion of angiotensin I to angiotensin II |
| Chisholm, et al (133); Dal, et al (134) | <i>In vitro</i> , histochemistry, immunohistochemistry, enzyme-linked immunosorbent assay, and colorimetry | β3-adrenergic receptor | the β3-adrenergic receptor was highly expressed in various stages of IHs and played a role in the pathogenesis of IHs, stimulating the release of VEGF and affecting various intracellular pathways and vascular functions |
| Amaya, et al (135) | <i>In vitro</i> , histochemistry, and immunohistochemistry | Programmed cell death protein - 1 (PD-1) | Programmed cell death protein 1 was highly expressed in endothelial cells, whereas expression of programmed death-ligand 1 was negative in six IH cases, which provided the possibility for immunotherapy |
| Cai, et al (136) | <i>In vivo, in vitro</i> | 15,16 - dihydro-tanshinone I | Increased expression of apoptosis-associated proteins and significantly inhibited angiogenesis. <i>In vivo</i> experiments showed significant inhibition of hemangiomas |
| Wang, et al (137); Liu, et al (138) | <i>In vitro</i> , histochemistry | Linc00152 | Linc00152 was highly expressed in IH tissues. Downregulation of Linc00152 expression inhibited Akt/mTOR and Notch1 pathways, thereby inhibiting the proliferation of endothelial cells and inducing apoptosis in the hemangiomas |
| Zhang, et al (139) | <i>In vitro</i> , histochemistry | UCA1 | UCA1 was upregulated during the proliferative phase of hemangiomas. Inhibition of UCA1 expression upregulated miR-200c expression subsequently and further inhibited mTOR, AMPK, and Wnt/β-catenin pathways, thereby inhibiting cell proliferation, migration, and invasion of hemangiomas. |

PEDF: pigment epithelium-derived factor; Linc00152: a long non-coding RNA; UCA1: urothelial carcinoma associated 1. The reference numbers in the table are those in reference 18 of this paper

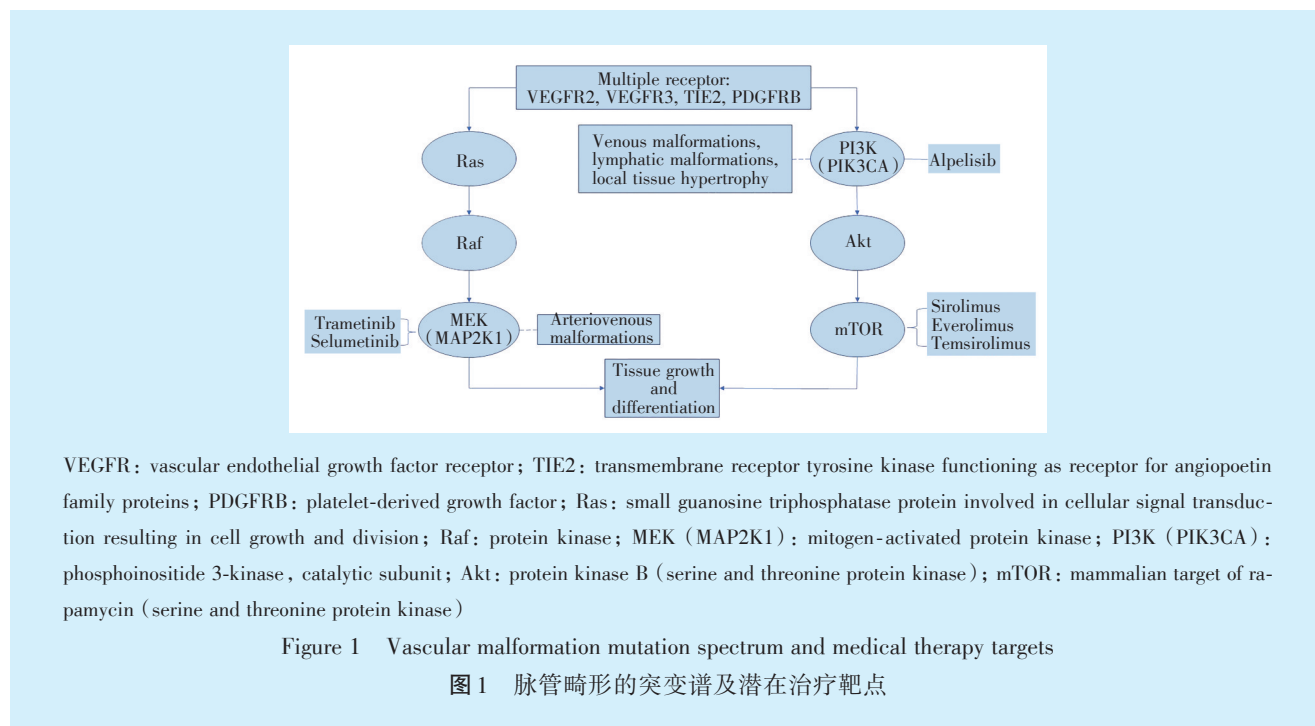
2 淋巴管畸形

淋巴管畸形(lymphatic malformations, LMs)是与体细胞PIK3CA激活突变相关的低流量病变(图1)。LMs多见于2岁以下的儿童,50%的患者出生时即被诊断。浅表LMs表现为软组织隆起,

伴或不伴表面皮肤变色。黏膜病变常表现为白色或深紫色突起,可伴出血。靠近气道的深部病变可引起气道损伤,气道受累最常见的部位是口腔、口咽和下咽,靠近食管的深部病变可引起吞咽障碍。

根据影像学特征,可将LMs分为大囊型、微囊型或混合型。超声检查可见大囊型LMs界限清晰,无内流多普勒信号;微囊型LMs则表现为增厚的回声灶,常浸润周围组织。MRI的T2序列显示

LMs高信号,大囊型LMs可呈边缘强化,而微囊型则微强化。MRI可充分显示病变范围和受累结构^[1](推荐强度B,证据等级2c),是诊断LMs的最佳影像学手段。



LMs出现疑似感染时应使用抗生素治疗,而呼吸道或牙源性感染继发炎症引起的LMs肿大可使用皮质类固醇治疗。伴或不伴外伤时,LMs均可能发生局部出血,常表现为挫伤和肿痛,可使用非甾体消炎药、皮质类固醇治疗,偶尔也可抽出囊液以缓解症状。大囊型LMs治疗难度较小,手术切除和硬化治疗均有较好效果。微囊型病变常由微淋巴管组成,可浸润正常软、硬组织,且边界不清,治疗较为复杂,手术切除和硬化治疗的效果有限,常需要多方法、分阶段治疗。1995年,de Serres等^[19]根据病变累及范围提出了头颈部LMs分类方法(推荐强度D,证据等级5),以中线和舌骨平面为参考,将LMs分为:单侧舌骨下病变(I级),单侧舌骨上病变(II级),单侧舌骨下及舌骨上病变(III级),双侧舌骨上病变(IV级),双侧舌骨上及舌骨下病变(V级)。LMs的复发率和出现并发症的风险均随病变累及范围增加而增加。

硬化治疗是LMs的首选方法,治疗时机需权衡患者年龄及麻醉风险,临床医师常需要与患者家属共同商定合适的治疗年龄。临床实践中,一般不推荐对年龄小于6个月的患儿进行过早干预。

根据病变范围,多数患者可能需要行1次以上的硬化治疗。如果需行多次硬化治疗,则可考虑给予口服西罗莫司,以减少全麻手术的几率。西罗莫司可抑制mTOR信号通路进而抑制血管生成,而PI3K/Akt/mTOR信号通路是细胞生长和增殖的基础,且可增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达。多西环素是国际上治疗大囊型LMs最常用的硬化剂^[20](推荐强度D,证据等级5),但可引起明显疼痛,目前国内很少使用。博莱霉素(或平阳霉素)是国内治疗微囊型LMs的首选药物^[21](推荐强度B,证据等级2a),治疗后肿胀反应较轻。其他硬化剂,如无水乙醇、十四烷基硫酸钠和OK-432(沙培林),目前已较少用于治疗LMs。LMs硬化治疗后的肿胀如累及或邻近眼眶时,应考虑测量眼压,以避免视神经受压,导致失明的风险;当肿胀累及或邻近气管时,可能需要行气管插管,并留置重症监护病房观察。

一项纳入25个研究、包括726例头颈部LMs患者的系统综述发现,使用任意硬化剂硬化治疗后,任何类型的LMs彻底治愈率为50.5%;大囊型LMs的治愈率为53.1%、微囊型为35.1%、混合型为

31.1%,大囊型病变治疗的有效率和安全性高于微囊型和混合型^[22]。与博莱霉素、OK-432和平阳霉素等硬化剂相比,多西环素的治愈率最高(62.4%),但安全性较差,并发症发生率为1.2%,无死亡病例出现^[22](推荐强度B,证据等级2a)。

对仅累及单个解剖结构的大囊型LMs,尤其是舌骨下方的颈部病变,手术切除效果较好^[23](推荐强度B,证据等级2c)。舌骨上方的LMs更易累及多个解剖结构,因此手术切除更为复杂,复发率和并发症发生率也更高^[24](推荐强度C,证据等级4)。如果LMs累及重要解剖结构,可能需要行次全切除,手术可分期多次进行,但缺点是多次手术会导致瘢痕形成及解剖畸变,使后续手术变得复杂。最新的临床经验表明,术前及术中使用西罗莫司可使淋巴液漏出减少,缩短术后引流时间^[1]。选择手术切除还是硬化疗法治疗LMs的有效性一直存在争议。一项多中心研究表明,手术切除或硬化疗法后,LMs在1年内无需接受进一步治疗的几率无显著差异,表明两种治疗方法疗效相同^[25](推荐强度B,证据等级3b)。

黏膜浅表微囊型LMs可采取多种治疗手段,包括激光消融(最常用的是CO₂激光)、射频消融、微吸切器切除术、博莱霉素(平阳霉素)注射和口服西罗莫司,这些治疗方法均可不同程度地缓解疼痛、减少出血。分娩时,若LMs损害胎儿气道稳定性,可从病灶内抽出囊液作为稳定措施。约15%的大囊型LMs患儿在治疗过程中需行气管切开术,如果LMs累及喉部,可能需永久放置胃管及气管切开。

西罗莫司最初被作为卡波西样血管内皮细胞瘤患者的同情用药,随后的研究发现其对LMs也有治疗作用^[26](推荐强度C,证据等级4),适合新生儿和婴幼儿LMs患者长期口服,且副作用小^[27](推荐强度B,证据等级2a)。有研究提出西罗莫司的最佳适应证是伴严重慢性疼痛的LMs,但是哪种类型LMs对西罗莫司有治疗反应、西罗莫司的最佳剂量和治疗时间仍不清楚^[28](推荐强度B,证据等级2c),需要进一步研究。尽管无法完全治愈LMs,但多数研究证实大多数LMs患者口服西罗莫司后可部分消退,且疼痛缓解。一项II期临床研究^[29](推荐强度B,证据等级2c)发现,57例LMs患者接受单一口服西罗莫司治疗48周后,82.5%(47例)有部分反应且耐受良好,临床症状及影像学表现均显著改善^[29]。随后,一组头颈部LMs病例报

告发现,19例患者出现不同程度的症状改善以及可耐受的毒性反应,无全身细菌感染^[30](推荐强度B,证据等级2c)。另一项纳入20项研究、包括71例接受西罗莫司治疗的LMs患者的系统综述(推荐强度B,证据等级2a)发现,口服西罗莫司后,60例患者部分缓解,3例病情进展,8例治疗结果未见报道^[31]。以上研究表明,西罗莫司治疗LMs在某种程度上是有效的,且耐受性良好,常见的不良反应为高脂血症和中性粒细胞减少。一般而言,西罗莫司可减少LMs的液体量,这一点可通过MRI的T2信号改善和LMs质地改变得以证实。囊液减少与淋巴囊泡减少、疼痛减轻、蜂窝织炎发作次数减少和病变不同程度缩小有关。虽然有些患者可成功停药而不出现复发,但多数患者需要持续口服西罗莫司以达到长期控制症状的目的。目前,如何将口服西罗莫司作为辅助或一线疗法最佳地整合到LMs治疗的多学科治疗中,仍是亟待解决的临床问题。现有证据仅是从病例报道中得出的有限结论,缺乏随机对照研究的有力支持。

依维莫司是一种西罗莫司衍生物,主要通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,起到抑制细胞生长和增殖的作用^[32](推荐强度B,证据等级2c)。依维莫司临床应用时间较短,因此对其治疗LMs详细作用的认识更加有限。依维莫司已被零星用于脉管畸形的治疗,但尚无前瞻性临床试验报道。有研究报道标签外使用依维莫司,成功治疗了卡波西样血管内皮细胞瘤^[33](推荐强度C,证据等级4)。

抑制PIK3CA是治疗PIK3CA突变相关脉管畸形的一种有前景的策略。阿培利司(Alpelisib, Piqray[®])目前在临床试验中表现出良好的耐受性,最近获得了美国食品药品监督管理局的批准,用于治疗PIK3CA突变相关的乳腺癌。根据前期临床观察,阿培利司同情用药对患有先天性脂肪瘤增生、血管畸形、表皮痣、脊柱侧凸、骨骼、脊柱异常为主要表现的临床综合征(CLOVES综合征)患者的生殖器LMs有明显改善作用,患者未出现任何不良反应^[34](推荐强度C,证据等级4)。对于PIK3CA突变的复杂脉管畸形(包括LMs),症状无法控制且生活质量较差时,可尝试使用阿培利司和其他可能的PIK3CA抑制剂进行治疗。阿培利司局部制剂也在开发中,这将有利于拓宽其在治疗局限性脉管畸形中的应用,同时减少副作用。与RAS/MAPK/ERK信号通路中体细胞突变有关的

LMs,可受益于MEK抑制剂(如曲美替尼)的治疗^[35-36](推荐强度B,证据等级2c)。其他PI3K/AKT通路抑制剂,如ARQ 092目前正在北美、南美以及欧洲进行治疗PROS综合征(LMs是其病症之一)患者的I、II期临床研究(NCT03094832)(推荐强度A,证据等级1a)。

3 静脉畸形

静脉畸形(venous malformations, VMs)是由畸形扩张的静脉组成的低流量病变,约40%发生于头颈部,最常累及的部位是咀嚼肌、唇和舌体,累及气道可造成气道损害和吞咽困难。大多数VMs(>90%)为散发性和单灶性,散在的VMs与TIE2和PIK3CA基因的体细胞突变有关(图1)^[37-38](推荐强度B,证据等级2c)。VMs组织的TIE2中发现了20多个功能增强突变,以及突变诱导不依赖配体的酪氨酸磷酸化和PI3K/AKT信号通路的下游信号激活。在TIE2突变阴性的VMs中,编码PI3K催化亚基的PIK3CA经常被发现激活突变。研究表明,TIE2和PIK3CA参与相同的VMs致病信号通路^[37](推荐强度B,证据等级2c)。

Puig等^[39]根据解剖和血流动力学特征结合造影技术,对VMs进行了系统分类(图2)(推荐强度D,证据等级5)。临床上,可依据该分类,对VMs进行针对性治疗(推荐强度D,证据等级5):I型,彩超定位,穿刺,尽量将血液吸净,采用双针或多针技术,注射3%聚多卡醇(或聚桂醇)泡沫或2 mg/mL平阳霉素(或博莱霉素);II型,彩超定位,穿刺,采用双针或多针技术,注射3%聚多卡醇(聚桂醇)和(或)平阳霉素(或博莱霉素)泡沫;III型,DSA造影,无水乙醇或弹簧圈栓塞回流静脉或手术结扎回流静脉;采用双针或多针技术,注射无水乙醇,或3%聚多卡醇或聚桂醇(和/或平阳霉素或博莱霉素)泡沫;IV型,DSA造影,弹簧圈栓塞回流静脉或手术结扎回流静脉,采用双针或多针技术,注射无水乙醇,或3%聚多卡醇(或聚桂醇)和(或)平阳霉素(或博莱霉素)泡沫。

VMs的典型表现为质地柔软的肿块,无搏动感、可压缩、体位移动试验阳性,表面皮肤呈紫色或蓝色。超声显示VMs的静脉扩张,伴或不伴静脉石。VMs在MRI T2加权相表现为高信号,压脂相有助于显示病变范围^[1]。增强MRI和CT表现为初期不均匀强化,随后逐渐增强。VMs通常比LMs明显增强,后者通常仅在周围增强,这种差异有助

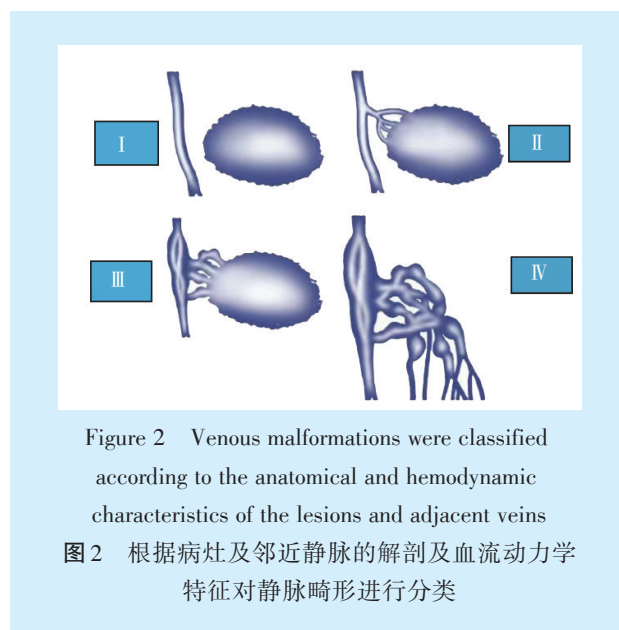


Figure 2 Venous malformations were classified according to the anatomical and hemodynamic characteristics of the lesions and adjacent veins
图2 根据病灶及邻近静脉的解剖及血流动力学特征对静脉畸形进行分类

于鉴别诊断。与其他脉管畸形一样,创伤、感染、性激素水平波动和不充分治疗均会刺激病灶发展,超过60%的VMs在青春期加重,因此主张对无症状的VMs进行积极干预^[40](推荐强度B,证据等级2c)。但也有学者主张对无症状或无潜在进展可能的VMs采取随访观察;在观察期间,一旦症状加重或美观和功能受到影响,应采取必要的干预措施^[41](推荐强度D,证据等级5)。

VMs可因皮肤颜色和外形改变而导致毁容,也可因静脉淤滞和局部血管内凝血伴血栓或静脉石形成而导致间歇性疼痛和炎症。非甾体类消炎药和热敷对缓解疼痛很有帮助,对于轻、中度血栓性静脉疼痛患者,低剂量阿司匹林[2~5 mg/(kg·d),每天最大剂量为81 mg]可预防或减轻疼痛。若单纯口服阿司匹林疗效不显著,可联合使用低分子肝素预防血栓形成,改善与静脉淤滞相关的疼痛^[42](推荐强度C,证据等级4)。

硬化疗法是VMs的首选治疗方法。十四烷基硫酸钠是国外最常用的药物,十四烷基硫酸钠泡沫可延长药物在VMs内的停留时间,增加硬化剂与血管内皮细胞的接触面积。由于十四烷基硫酸钠是腐蚀性药物,因此应尽量减少其外溢到邻近组织或流入正常静脉的可能性。建议使用双针技术,避免用过多的硬化剂填充病变,从而保持病变内容物的稳定性,并且降低非目标区硬化的风险^[41]。系统综述显示,所有硬化剂都是有效的,但是由于缺乏高质量的对照研究,目前尚不能在荟萃分析中比较这些药物。然而,在更有力的证据

出现前,并发症发生率的差异可能是硬化剂选择的决定性因素。由于无水乙醇并发症发生率高,局部并发症严重,故在头颈部应慎用^[43](推荐强度B,证据等级3a)。一项纳入9个研究、632例患者的荟萃分析显示,无水乙醇治疗VMs的疗效优于聚多卡醇和博莱霉素,但无水乙醇硬化疗法的不良反应明显多于聚多卡醇^[44](推荐强度B,证据等级3a)。聚多卡醇泡沫硬化剂可提高治疗效率,同时降低用药剂量,从而减少可能的全身性副作用^[41]。一项纳入37个研究、包括2067例患者的系统评价发现,硬化疗法是头颈部VMs非常安全有效的方法(表3)^[45](推荐强度B,证据等级3a)。使用任何一种硬化剂经皮硬化治疗后,总体完全治愈率为64.7%。中等强度硬化剂如博莱霉素和十四烷基硫酸钠的有效率较低,但总体上比强硬化剂如乙醇、乙醇胺更安全。十四烷基硫酸钠的完全治愈率最低,为55.5%,平阳霉素的完全治愈率最高,为85.9%。任何一种硬化剂经皮硬化治疗后,患者总体满意度为91.0%,总体生活质量改善为78.9%,总体永久并发症率为0.8%,无死亡病例。

表3 静脉畸形硬化治疗总体疗效总结

Table 3 Summary of the overall curative effect of sclerotherapy for venous malformations %

| | Overall (95% CI) |
|-----------------------------------|------------------|
| Complete cure | 64.7(57.4-72.0) |
| Partial cure | 28.0(22.1-34.0) |
| No benefit | 4.5(3.0-6.1) |
| Improvement in QoL | 78.9(67.0-90.8) |
| Patient satisfaction | 91.0(86.1-95.9) |
| Pulmonary complication | 0.6(0.2-1.0) |
| Skin necrosis/scar | 1.5(0.8-2.1) |
| Any permanent morbidity/mortality | 0.8(0.3-1.3) |
| Local temporary complication | 41.8(27.0-56.5) |

QoL: quality of life

长脉冲Nd:YAG激光可改善浅表黏膜VMs的颜色和大小,目前已被用于治疗口腔、咽和喉内的黏膜VMs^[46](推荐强度C,证据等级4)。当VMs邻近重要解剖结构如面神经或视神经时,单纯手术切除可降低神经损伤风险。对伴持续疼痛或美观缺陷的患者,手术切除也是一种可行的治疗方法。VMs的手术计划根据病变的深度、与重要结构的接近程度以及是否有黏膜受累而有所不同。未累及重要解剖结构的局限性VMs可被完全切除。复杂VMs通常需要结合硬化治疗和手术减瘤

以控制症状,通常建议术前硬化治疗以缩小VMs体积并诱发局部血栓形成,从而减少术中出血和术后复发,且硬化治疗后的VMs纤维化可使其更容易被切除。

对于复杂VMs,其症状无法通过上述方法控制或缓解时,可考虑口服西罗莫司。一项应用西罗莫司治疗VMs的Ⅱ期临床试验已取得令人满意的临床效果,目前正在进行多项多中心、前瞻性Ⅳ期临床试验,以进一步评估西罗莫司治疗VMs的安全性和有效性^[47-48](推荐强度C,证据等级4)。西罗莫司可缓解与VMs相关的难治性疼痛、肿胀和凝血功能障碍^[38,49](推荐强度C,证据等级4)。一项包括10例口服西罗莫司治疗VMs患者的Ⅱ期临床试验证实,对于手术或硬化治疗难以取得满意疗效的广泛性VMs患者,西罗莫司是一种有效的治疗手段,可减轻疼痛,提高患者生活质量,且患者耐受性良好^[50](推荐强度A,证据等级1)。

4 动静脉畸形

动静脉畸形(arteriovenous malformations, AVMs)是一种高流量病变,在畸形动脉和回流静脉间存在异常联系。AVMs可单独发生,也可能是遗传性综合征的一种病症,如遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)、同源性磷酸酶(phosphatase and tensin homolog, PTEN)错构瘤综合征、CLOVES综合征(congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi syndrome, CLOVES),以及毛细血管-动静脉畸形(capillary malformation-arteriovenous malformation, CM-AVM)。颅外AVMs发生的分子遗传学基础尚不明确,可能与TGF-β/Ras/MAPK和PI3K/AKT信号通路有关。颅外AVMs最常见的突变是MAP2K1,而颅内AVMs是KRAS或BRAF。

约50%的颅外AVMs位于头颈部,主要集中于面中部和口腔。Schobinger分类系统详细描述了AVM的自然病史^[51](推荐强度D,证据等级5):Ⅰ期(静止期),皮肤变色和皮温升高;Ⅱ期(扩张期),病变增大、搏动明显;Ⅲ期(破坏期),由于静脉高压和淤滞、局部组织破坏、疼痛和大量出血而出现溃疡;Ⅳ期(失代偿期),高输出性充血性心力衰竭,在头颈部AVM中很少见。SchobingerⅠ期AVMs常无症状,Ⅱ期病变主要影响美观及损害功能,Ⅲ期和Ⅳ期病变则必须治疗。AVMs的Yakes分类和相应治疗方案(表4)(图3)^[52](推荐强度D,

证据等级5),主要用于确定血管内入路和AVMs栓塞药物^[53](推荐强度D,证据等级5),包括了按ISS-VA分类(2018版)归为动静脉瘘(AVF)而非动静脉畸形(AVM)的病变。

表4 动静脉畸形的Yakes分类及相应治疗建议

Table 4 Yakes classification of arteriovenous malformations and corresponding treatment recommendations

| Nidus type | Description | Treatment approach |
|------------|---|--|
| I a | Direct AVF | Mechanical occluding device |
| II a | Typical AVM nidus | Transcatheter and direct puncture ethanol embolization |
| II b | AVM nidus shunting into aneurysmal vein | Same as type II a as well as coiling outflow vein |
| III a | Aneurysmal small vein where nidus resides in vein wall with single outflow vein | Coiling single aneurysmal outflow vein |
| III b | Type IIIa with multiple outflow veins | Coiling each outflow vein |
| IV | Tissue infiltrative AVM | Transcatheter or direct puncture embolization |

AVF: arteriovenous fistulas; AVM: arteriovenous malformation

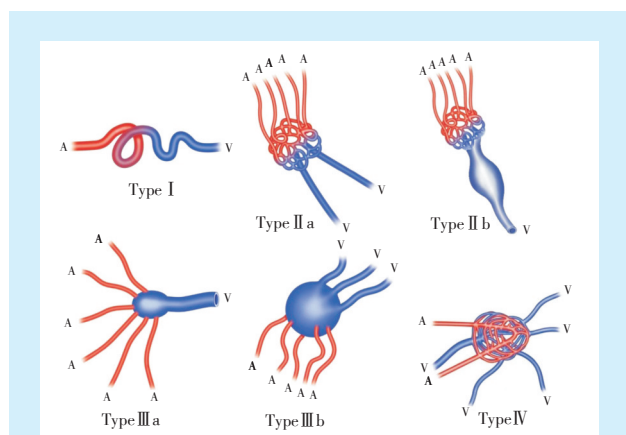


Figure 3 Yakes classification of arteriovenous malformations

图3 动静脉畸形的Yakes分类

AVMs的处理非常复杂,治疗经验在很大程度上依赖于回顾性研究和病例报告。AVMs无法根治,控制病情发展以缓解症状、保存重要功能是主要目标,治疗方法包括介入栓塞、手术切除、激光治疗及综合治疗。在确定AVMs治疗时机时,需确

保对患者进行长期的定期随访,以便及时发现复发。先期干预措施应治疗浅表病变,以便在深大的病灶表面形成健康的软组织形态。

AVMs的生物学行为特殊,可像血管性胎记一样发病,但又具有局部浸润性肿瘤的特征,破坏邻近的正常组织。不当治疗可加重AVMs病情,使后续治疗变得更加困难。有学者主张积极手术切除,以达到最佳疗效。但实际上,不当切除或广泛栓塞往往会导致病情恶化^[54](推荐强度B,证据等级2c)。所有颅外AVMs均会持续进展,并在成年期前引起组织破坏和功能缺陷^[55](推荐强度C,证据等级4),若不积极干预,所有AVMs最终都会发展为Schobinger III期病变。

组织学上,AVMs缺乏正常血管结构和毛细血管,影响氧气和营养在AVMs中的自然扩散梯度,进而导致慢性缺氧和炎症。病变血管较差的稳定性和功能会阻碍正常血液层流,增加剪切应力及后续的血管修复机制。因此,AVMs的这些特性可诱导伤口愈合、基质降解和血管生成相关分子的产生和隔离,这些分子包括血管生长因子、一氧化氮、转化生长因子、缺氧诱导因子和基质金属蛋白酶(特别是MMP-9)^[56](推荐强度B,证据等级2c)。遗憾的是,恰恰是这种上调的修复机制,诱导更多异常血管的生成,导致AVMs进一步发展。而旨在彻底消融AVMs异常血管的干预措施,可能会进一步损害AVMs的缺氧性血管床,刺激血管生成。这就解释了为什么过度干预常无法消除病变,反而可能导致病情加重。AVMs难以治疗且复发率极高,Liu等^[57]报道,AVMs手术切除后的复发率为81%,介入栓塞后的复发率为98%(推荐强度C,证据等级4)。AVMs的治疗终点难以确定,患者必须随访多年,直到病情稳定为止。

博莱霉素和多西环素是治疗AVMs的有效硬化剂,已被广泛使用,这些药物在控制早期AVMs的进展方面非常有效,可能是通过破坏血管内皮细胞和控制AVMs中异常伤口愈合而发挥作用。Yan等^[58]联合使用纤维蛋白胶与平阳霉素成功缩小了颌面部AVMs(推荐强度C,证据等级4)。硬化治疗可与激光治疗结合使用。AVMs表面可联合使用2种激光治疗,首先使用585~595 nm波长的脉冲染料激光,然后使用1 064 nm的YAG激光。对于病变范围较大或弥漫性AVMs,首先处理皮肤和黏膜,有助于保护周围软组织和神经,从而利于维持功能并改善美观。可在成功治疗皮肤和

(或)黏膜后分阶段切除,并在术前行Onyx 胶栓塞治疗。AVMs的介入栓塞极具挑战性,需要先进的血管造影工具和高超的手术技巧,常用的液体栓塞剂有3种,即无水乙醇、乙烯-乙炔醇共聚物、Onyx 胶。

近年来,国内外研究者一直致力于寻找控制或治愈AVMs的潜在分子和遗传靶点,已提出多个潜在药物以控制AVMs。有证据表明,西罗莫司与介入治疗联合使用,可改善AVMs的总体复发率和预后。尽管有许多研究讨论了其潜在作用,但除辅助治疗手段外,西罗莫司无法根治AVMs。实际上, Triana等^[59]研究表明,单独使用西罗莫司治疗AVMs的效果较差(推荐强度C,证据等级4)。Couto等^[60]对来自不同个体的AVMs组织进行全外显子组和基因组测序发现,70%的AVMs组织中出现MAP2K1体细胞突变,因此认为内皮细胞功能障碍是由于MEK1活性增加所致(推荐强度C,证据等级4)。MAP2K1基因编码MEK1并可能成为未来抗血管生成治疗的靶点^[61](推荐强度C,证据等级4),用于治疗包括黑色素瘤和非小细胞肺癌在内的多种MEK1抑制剂,有望成为颅外AVMs的潜在治疗药物。曲美替尼是一种MEK1抑制剂,目前正在进行治疗复杂颅外AVMs的Ⅱ期临床试验(NCT04258046)。研究发现,携带MAP2K1突变基因的AVMs患者对曲美替尼治疗反应良好,患者病变缩小、症状缓解,且耐受性良好^[36]。一项使用曲美替尼治疗AVMs的前瞻性Ⅱ期临床试验即将在比利时启动(EudraCT Number: 2019-003573-26)。

总之, IH与脉管畸形的表现多样、治疗复杂,应遵循多学科综合治疗、个体化施策的理念。尽管存在诸多挑战,但随着基因测序、分子生物学和放射成像技术的发展,脉管畸形分类的相关性和诊断的准确性在不断提高,与之相伴的是手术治疗的创新,硬化治疗、介入栓塞及靶向疗法的不断进步。

【Author contributions】 Zheng JW wrote the article. Zhao ZL revised the article. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

参考文献

- [1] Gallant SC, Chewing RH, Orbach DB, et al. Contemporary management of vascular anomalies of the head and Neck-Part 1: vascular malformations: a review[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 147(2): 197-206. doi: 10.1001/jamaoto.2020.4353.
- [2] Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, et al. A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck[J]. Int J Clin Exp Med, 2013, 6(10): 851-860.
- [3] Lowe LH, Marchant TC, Rivard DC, et al. Vascular malformations: classification and terminology the radiologist needs to know [J]. Semin Roentgenol, 2012, 47(2): 106 - 117. doi: 10.1053/j.ro.2011.11.002.
- [4] Greene AK, Goss JA. Vascular anomalies: from a clinicohistologic to a genetic framework[J]. Plast Reconstr Surg, 2018, 141(5): 709e-717e. doi: 10.1097/PRS.0000000000004294.
- [5] Richards D. GRADING--levels of evidence[J]. Evid Based Dent, 2009, 10(1): 24-25. doi: 10.1038/sj.ebd.6400636.
- [6] Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas[J]. Pediatrics, 2019, 143(1): e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475.
- [7] Prasetyono TO, Djoenaedi I. Efficacy of intralesional steroid injection in head and neck hemangioma: a systematic review[J]. Ann Plast Surg, 2011, 66(1): 98 - 106. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181d49f52.
- [8] Léauté-Labrèze C, Dumas De La Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2649-2651. doi: 10.1056/NEJM0708819.
- [9] Dávila-Osorio VL, Iznardo H, Roé E, et al. Propranolol-resistant infantile hemangioma successfully treated with sirolimus[J]. Pediatr Dermatol, 2020, 37(4): 684-686. doi: 10.1111/pde.14163.
- [10] Leaute-Labreze 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. doi: 10.1056/NEJMoa1404710.
- [11] Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas[J]. Surv Ophthalmol, 2016, 61(1): 51-58. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.08.006.
- [12] Caussé S, Aubert H, Saint-Jean M, et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas[J]. Br J Dermatol, 2013, 169(1): 125 - 129. doi: 10.1111/bjd.12417.
- [13] Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 70(6): 1045-1049. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.905.
- [14] Qiu Y, Lin X, Ma G, et al. Eighteen cases of soft tissue atrophy after intralesional bleomycin a5 injections for the treatment of infantile hemangiomas: a long - term follow - up[J]. Pediatr Dermatol, 2015, 32(2): 188-191. doi: 10.1111/pde.12422.
- [15] Chang L, Chen H, Yang X, et al. Intralesional bleomycin injection for propranolol-resistant hemangiomas[J]. J Craniofac Surg, 2018, 29(2): e128-e130. doi: 10.1097/SCS.0000000000004152.
- [16] Düzenli KY, Ze Ö, Acu B, et al. Infantile hemangioma: efficacy of low-dose propranolol and of intralesional bleomycin injection for propranolol non-response[J]. Pediatr Int, 2019, 61(5): 459 - 464. doi: 10.1111/ped.13830.
- [17] Couto JA, Greene AK. Management of problematic infantile hemangioma using intralesional triamcinolone: efficacy and safety in 100 infants[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2014, 67(11): 1469-

1474. doi: 10.1016/j.bjps.2014.07.009.
- [18] Chen ZY, Wang QN, Zhu YH, et al. Progress in the treatment of infantile hemangioma[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(22): 692. doi: 10.21037/atm.2019.10.47.
- [19] de Serres LM, Sie KC, Richardson MA. Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 121(5): 577 - 582. doi: 10.1001/archotol.1995.01890050065012.
- [20] Heit JJ, Do HM, Prestigiacomo CJ, et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(6): 611-617. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012255.
- [21] Horbach SE, Rigter IM, Smitt J, et al. Intralesional bleomycin injections for vascular malformations: a systematic review and meta-analysis[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 137(1): 244 - 256. doi: 10.1097/PRS.0000000000001924.
- [22] de Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, et al. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: systematic review and meta-analysis[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2020, 8(1): 154-164. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.09.007.
- [23] Boardman SJ, Cochrane LA, Roebuck D, et al. Multimodality treatment of pediatric lymphatic malformations of the head and neck using surgery and sclerotherapy[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 136(3): 270-276. doi: 10.1001/archoto.2010.6.
- [24] Khanwalkar A, Carter J, Bhushan B, et al. Thirty-day perioperative outcomes in resection of cervical lymphatic malformations[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 106(106): 31-34. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.12.034.
- [25] Balakrishnan K, Menezes MD, Chen BS, et al. Primary surgery vs primary sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(1): 41-45. doi: 10.1001/jamaoto.2013.5849.
- [26] Blatt J, Stavas J, Moats-Staats B, et al. Treatment of childhood kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55(7): 1396-1398. doi: 10.1002/pbc.22766.
- [27] Nadal M, Giraudeau B, Tavernier EA, et al. Efficacy and safety of mammalian target of rapamycin inhibitors in vascular anomalies: a systematic review[J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(4): 448-452. doi: 10.2340/00015555-2300.
- [28] Rodriguez-Laguna L, Agra N, Ibañez K, et al. Somatic activating mutations in PIK3CA cause generalized lymphatic anomaly[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(2): 407-418. doi: 10.1084/jem.20181353.
- [29] Adams DM, Trenor IC, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies[J]. *Pediatrics*, 2016, 137(2): 2015-3257. doi: 10.1542/peds.2015-3257.
- [30] Strychowsky JE, Rahbar R, O'hare MJ, et al. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(1): 269 - 276. doi: 10.1002/lary.26780.
- [31] Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of lymphatic malformations with the mTOR inhibitor sirolimus: a systematic review[J]. *Lymphat Res Biol*, 2018, 16(4): 330 - 339. doi: 10.1089/lrb.2017.0062.
- [32] di Blasio L, Puliafito A, Gagliardi PA, et al. PI3K/mTOR inhibition promotes the regression of experimental vascular malformations driven by PIK3CA-activating mutations[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 45. doi: 10.1038/s41419-017-0064-x.
- [33] Jenkins D, Mccuaig C, Drolet B, et al. Tuberous sclerosis complex associated with vascular anomalies or overgrowth[J]. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(5): 536-542. doi: 10.1111/pde.12946.
- [34] Parker V, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum [J]. *Genet Med*, 2019, 21(5): 1189-1198. doi: 10.1038/s41436-018-0297-9.
- [35] Li D, March ME, Gutierrez-Uzquiza A, et al. ARAF recurrent mutation causes central conducting lymphatic anomaly treatable with a MEK inhibitor[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1116 - 1122. doi: 10.1038/s41591-019-0479-2.
- [36] Lekwuttikarn R, Lim YH, Admani S, et al. Genotype-Guided medical treatment of an arteriovenous malformation in a child[J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 155(2): 256 - 257. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4653.
- [37] Castillo SD, Tzouanacou E, Zaw-Thin M, et al. Somatic activating mutations in *Pik3ca* cause sporadic venous malformations in mice and humans[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(332): 332ra43. doi: 10.1126/scitranslmed.aad9982.
- [38] Boscolo E, Limaye N, Huang L, et al. Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3491-3504. doi: 10.1172/JCI76004.
- [39] Puig S, Casati B, Staudenherz A, et al. Vascular low-flow malformations in children: current concepts for classification, diagnosis and therapy[J]. *Eur J Radiol*, 2005, 53(1): 35-45. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.07.023.
- [40] Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, et al. Venous malformation risk of progression during childhood and adolescence[J]. *Ann Plast Surg*, 2012, 68(2): 198 - 201. doi: 10.1097/SAP.0b013e31821453c8.
- [41] Wang DM, Su LX, Fan XD. Diagnosis and treatment of venous malformations in China: consensus document[J]. *J Intervent Med*, 2018, 1(4): 191-196.
- [42] Rosbe KW, Hess CP, Dowd CF, et al. Masseteric venous malformations: diagnosis, treatment, and outcomes[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 143(6): 779 - 783. doi: 10.1016/j.otohns.2010.08.053.
- [43] Horbach SE, Lokhorst MM, Saeed P, et al. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: a systematic review of sclerosing agents[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69(3): 295-304. doi: 10.1016/j.bjps.2015.10.045.
- [44] Sun Y, Guo Y, Chen X, et al. Effectiveness and safety of ethanol for the treatment of venous malformations: a meta-analysis[J]. *Dermatol Surg*, 2020, 46(12): 1514-1518. doi: 10.1097/DSS.0000000000002389.
- [45] de Maria L, de Sanctis P, Balakrishnan K, et al. Sclerotherapy for venous malformations of head and neck: systematic review and me-

- ta-analysis[J]. *Neurointervention*, 2020, 15(1): 4-17. doi: 10.5469/neuroint.2019.00213.
- [46] Gregory S, Burrows PE, Ellinas H, et al. Combined Nd: YAG laser and bleomycin sclerotherapy under the same anesthesia for cervicofacial venous malformations: a safe and effective treatment option[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 108: 30-34. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.02.005.
- [47] Kangas J, Nätyнки M, Eklund L. Development of molecular therapies for venous malformations[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123 Suppl 5: 6-19. doi: 10.1111/bcpt.13027.
- [48] Zhang G, Chen H, Zhen Z, et al. Sirolimus for treatment of verrucous venous malformation: a retrospective cohort study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(2): 556-558. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.014.
- [49] Mack JM, Verkamp B, Richter GT, et al. Effect of sirolimus on coagulopathy of slow-flow vascular malformations[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(10): e27896. doi: 10.1002/pbc.27896.
- [50] Hammer J, Seront E, Duez S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 191. doi: 10.1186/s13023-018-0934-z.
- [51] Mulligan PR, Prajapati HJ, Martin LG, et al. Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(135): 20130392. doi: 10.1259/bjr.20130392.
- [52] Khurana A, Hangge PT, Albadawi H, et al. The use of transarterial approaches in peripheral arteriovenous malformations (AVMs)[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(5): 109. doi: 10.3390/jcm7050109.
- [53] Frey S, Cantieni T, Vuillemin N, et al. Angioarchitecture and hemodynamics of microvascular arterio-venous malformations[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203368. doi: 10.1371/journal.pone.0203368.
- [54] Gheewala G, Ratnani I. Rapid formation of new peripheral arteriovenous malformations post-interventions[J]. *Pan Afr Med J*, 2019, 33: 128. doi: 10.11604/pamj.2019.33.128.19258.
- [55] Zou Y, Qiao C, Lin X, et al. Clinical course of extracranial arteriovenous malformations[J]. *J Craniofac Surg*, 2020, 31(2): 372-376. doi: 10.1097/SCS.00000000000006018.
- [56] Patel S, Maheshwari A, Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. Biomarkers for wound healing and their evaluation[J]. *J Wound Care* doi:10.12968/jowc, 2016, 25(1): 46-55. doi: 10.12968/jowc.2016.25.1.46.
- [57] Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, et al. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 125(4): 1185-1194. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181d18070.
- [58] Yan Z, Wei J, Wu W, et al. Embolization and sclerotherapy of maxillofacial arteriovenous malformations with the use of fibrin glue combined with pingyangmycin[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2020, 130(1): 25-31. doi: 10.1016/j.oooo.2020.02.003.
- [59] Triana P, Dore M, Cerezo VN, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. sirolimus in the treatment of vascular anomalies[J]. *Eur J Pediatr Surg*, Feb, 2017, 27(1): 86-90. doi: 10.1055/s-0036-1593383.
- [60] Couto JA, Huang AY, Konczyk DJ, et al. Somatic MAP2K1 mutations are associated with extracranial arteriovenous malformation [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(3): 546-554. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.01.018.
- [61] Soulez G, Gilbert MP, Giroux MM, et al. Interventional management of arteriovenous malformations[J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2019, 22(4): 100633. doi: 10.1016/j.tvir.2019.100633.

(编辑 罗燕鸿, 曾曙光)



官网



公众号