

平阳霉素和曲安奈德治疗血管瘤临床对比研究

张莉, 王君, 张成书, 徐静, 李旭文, 高嵩

[摘要]目的:寻找治疗血管瘤简单、有效、达到理想美容效果的方法。方法:将增生期血管瘤随机分为瘤体内注射平阳霉素组和注射曲安奈德组各60例,观察治疗效果和并发症。结果:平阳霉素的疗效明显优于曲安奈德组($P < 0.05$),两组的并发症除色素沉着等($P < 0.005$)外,其余并发症均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:瘤体内注射平阳霉素是治疗血管瘤安全、有效、简单易行的方法。该方法最大限度地保留了外露部位以及重要功能部位正常的解剖形态和功能,且对其它方法治疗失败的患者仍可治愈,值得临床推广应用。

[关键词] 血管瘤; 平阳霉素; 曲安奈德; 外科手术; 整形

[中国图书资料分类号] R 732.2 [文献标识码] A

Comparison of effects of intralesional bleomycin A5 and triamcinolone acetonide in treatment of cutaneous hemangioma

ZHANG Li WANG Jun ZHANG Cheng shu XU Jing LIXu wen GAO Song

(Department of Plastic Surgery, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College Bengbu 233004 China)

[Abstract] **Objective** To find a simple effective and aesthetic method for the treatment of cutaneous hemangioma in children. **Methods** One hundred and twenty children with cutaneous proliferating hemangioma were randomly divided into two groups. Sixty children were treated with intralesional bleomycin A5 hydrochloride injection (1 mg/ml) while 60 children were treated with intralesional triamcinolone acetonide acetate injections (10 mg/ml). The treatment outcome and complications were observed. **Results** The cure rate and response rate in the bleomycin group were significantly higher than that of triamcinolone groups ($P < 0.005$). The side effects were different but not statistically significant. **Conclusions** Intralesional bleomycin for the treatment of cutaneous hemangioma in children is very effective, simple and safe. It is better than intralesional triamcinolone acetonide and should be recommended.

[Key words] hemangioma; bleomycin A5; triamcinolone acetonide; surgery; plastic

对于生长迅速的血管瘤一直未找到很好的治疗方法。冷冻、放射治疗不可避免地产生瘢痕或皮肤色素性改变;硬化剂注射适用于低流量的脉管畸形;激光治疗的穿透能力只有1~2mm,与冷冻一样,难以到达较深部位的病灶;手术会造成瘢痕,影响功能和外观。所以人们一直在寻找能够简单、有效、达到理想美容效果的血管瘤治疗方法。本文对比研究平阳霉素和曲安奈德瘤体内注射治疗血管瘤的疗效和并发症,以期找到一种治疗增生期血管瘤的理想方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2004年3月~2006年10月在我院门诊就诊的增生期血管瘤患儿120例,男32例,女88例;年龄1~9个月。随机分为平阳霉素组(瘤体内注射平阳霉素)和曲安奈德组(瘤体内注射曲安奈德),各60例。

1.2 药物 平阳霉素为天津太河制药有限公司生

产(每支8mg粉剂);曲安奈德为上海通用药业股份有限公司生产(每支5ml 50mg混悬液)。

1.3 方法

1.3.1 平阳霉素瘤内注射法 术前胸透、查血常规、出凝血时间,正常者可注射治疗。注射方法:用生理盐水8ml溶解平阳霉素粉剂,浓度为1mg/ml,用1ml的注射器从瘤体外2~3mm处进针,放射状、均匀地将药液注入瘤体实质内,至瘤体表面发白为止,拔针后穿刺点压迫3min。一次注射的最大量不超过8mg,尽量把平阳霉素注射到瘤体的各部位。间隔3周根据情况重复治疗,剂量与方法同上。

1.3.2 曲安奈德瘤内注射法 曲安奈德,为乳白色混悬液,用1ml注射器和皮试针头,离血管瘤边缘外正常皮肤或黏膜2~3mm处进针,将药液均匀地注射到瘤体的各部位,直至瘤体肿胀发白为止,一次注射最大量为50mg。经注射有效者,间隔2周重复注射。

1.4 疗效判断 (1)特效:注射1次后瘤体完全消退,有轻度色素沉着,皮色1年后转正常,无功能障碍,经随访2年无复发;(2)显效:注射2~4次瘤体全消,随访2年以上无复发;(3)有效:注射数次后瘤体明显缩小,但未完全消失,随访有复发;(4)无

效:注射数次以上,瘤体无明显变化或继续长大。

1.5 统计学方法 采用 χ^2 检验。

2 结果

平阳霉素瘤内注射的临床疗效显著高于曲安奈德 ($P < 0.05$) (见表 1), 平阳霉素组色素沉着、局部组织凹陷并发症明显低于曲安奈德组 ($P < 0.05$), 两组的其余并发症差别均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2 及图 1、2)。

表 1 两组治疗血管瘤的疗效比较 (n)

分组	n	特效	显效	有效	无效	总有效率 (%)	χ^2	P
平阳霉素组	60	12	39	9	0	100.0		
曲安奈德组	60	3	27	20	10	83.0	21.75	< 0.005
合计	120	15	66	29	10	97.1		

表 2 平阳霉素和曲安奈德治疗血管瘤的并发症比较

分组	n	发热	厌食、 呕吐	色素沉着、 局部组织凹陷	局部坏死
平阳霉素组	60	6	3	2	4
曲安奈德组	60	3	6	23	3
合计	120	9	9	25	7
χ^2	—	0.48	0.48	22.28	0.00
P	—	> 0.05	> 0.05	< 0.005	> 0.05

3 讨论

血管瘤是婴幼儿最常见的血管性良性肿瘤,多数会自行消退,但何时开始消退,尚无有效的非创伤性检测手段;另外,其增生是快速的、且会持续发展,严重者损毁容貌,引起瘤体所在部位的功能障碍;且消退是一个相当缓慢的过程,范围大的血管瘤消退后还会残留一些纤维脂肪组织、局部组织坠积、瘢痕、色素沉着或脱色素等,所以在早期快速增生阶段若能有效地控制血管瘤的发展,促其早日消退,且不会留下明显的畸形,会减轻患儿父母的心理压力,较之动态观察易为患儿父母所接受。所以对具有以下特点的血管瘤应积极治疗:患儿年龄不超过 1 岁;血管瘤生长迅速,可能会损毁容貌或引起功能障碍;血管瘤侵犯眼、外耳道、口腔、鼻腔、肛门等重要器官,影响所在器官功能。

血管瘤的发病机制尚未完全阐明,目前认为它是一种血管形成性疾病,所以血管形成抑制剂如激素、干扰素和平阳霉素对其治疗具有针对性^[1]。局部用药可以减少全身服药的副作用,尤其适用于较小的局限性病灶,所以局部瘤体内注射激素或平阳霉

素就成为大多数医师的较好选择。

激素(曲安奈德)治疗血管瘤是通过抑制其血管形成而发挥作用的,另外,它还可抑制雌二醇分泌及阻止雌二醇与瘤细胞的特异性结合,从而抑制血管瘤的增生,促使血管内皮细胞退缩,血管瘤消退^[2]。曲安奈德局部注射后,可能出现出血,暂时性肾上腺功能障碍,本组 23 例患儿注射治疗后,出现局部组织萎缩、凹陷,影响美观(见图 2),家长不易接受。

平阳霉素是我国自产的新型抗肿瘤药物,进入瘤体后,与旺盛增生的细胞内 DNA 分子结合,使之断裂,从而有效地阻止细胞分裂增生,起到治疗血管瘤的作用。也有研究表明,平阳霉素是一血管形成抑制剂,通过抑制血管瘤的血管形成性来达到治疗作用^[3];另外,平阳霉素使组织发生纤维化的副作用也正是其治疗小儿血管瘤的机制之一。该药用于临床后,发现不良反应少,对骨髓、肝、肾及免疫功能很少抑制,可重复给药。常见的不良反应有:恶心、呕吐、腹泻等;发热;局部少许色素沉着;最严重的并发症为肺纤维化和肺炎样病变,促进肺纤维化的主要原因是累积用量超过 300 mg。特别需要提醒的是,有 1 例唇部血管瘤患儿,平阳霉素瘤内注射后引起局部坏死,这可能是由于唇部和会阴部血管瘤的自然病程中也易发生溃烂,平阳霉素注入后药物在局部积聚,更易引起局部组织坏死。所以,这些特殊部位的血管瘤注射浓度要低一些。经临床观察,注射平阳霉素较曲安奈德疗效好 ($P < 0.005$);另外,平阳霉素局部注射可作为术前治疗缩小瘤体,创造手术条件和减少术中出血,术后补充治疗防止复发;可单独应用,也可配合全身用药(见图 1);我们还将平阳霉素用于曲安奈德治疗失败的患儿,也取得较好的疗效。

从临床观察来看,平阳霉素瘤内注射血管瘤是一种安全、有效、简单易行的方法。但必须注意药物剂量、浓度、注射间隔时间及何时终止用药。(1)剂量:平阳霉素治疗婴、幼儿血管瘤使用时,放射状、均匀地将药液注入瘤体实质内,至瘤体表面发白为止,尽量把平阳霉素注射到瘤体的各部位,一次注射的最大量不超过 8 mg 以免过量对婴、幼儿的毒副作用。(2)浓度:平阳霉素的使用浓度高浓易造成病变区皮肤表层,甚或全层糜烂坏死,过低则不易达到治疗目的,对于未满月新生儿的血管瘤,药物浓度最好控制在 1 mg / 1.5 ml 婴儿可配制成 1 mg / 1 ml 幼儿可提高到 1 mg / 0.8 ml (3)疗程间隔时限:血管瘤的实验动物模型至今尚未能研究成功,因此,平阳霉素注入瘤内其组织学改变何时方终止,目前尚难

[文章编号] 1000-2200(2007)03-0283-03

· 临床医学 ·

多发性骨髓瘤的肾脏病变与临床表现

张凤^{1,2}, 夏瑞祥¹, 陈秋生³, 游建华³, 钱樱³, 张莉³, 沈志祥³

[摘要]目的: 提高对多发性骨髓瘤肾脏病变的认识。方法: 回顾性分析多发性骨髓瘤肾脏活检 17例。结果: 光镜下表现为慢性间质性肾炎 13例, 肾小球系膜增生性病变 11例, 管型肾病 9例, 肾淀粉样变性 5例, 肾小球硬化 4例, 间质动脉血管透明变性 4例。管型肾病较非管型肾病患者肾功能不全更为常见($P=0.0023$)。血清轻链蛋白阳性率为 88.2%, 尿中轻链蛋白阳性率为 58.8%, 以 λ 链蛋白为主。结论: 多发性骨髓瘤伴肾损害患者临床症候群以肾功能不全多见, 特征性病理改变主要表现为管型肾病。血清与尿液中轻链以 λ 链蛋白为主。多发性骨髓瘤伴肾损害、管型肾病患者其临床表现与病理改变均有一定的特点。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 肾疾病; 活组织检查; 病理学; 临床

[中国图书资料分类法分类号] R 733.3 [文献标识码] A

Renal disorders and clinical manifestations in multiple myeloma

ZHANG Feng^{1,2}, XIA Rui xiang¹, CHEN Qiu sheng³, YOU Jian hua³, QIAN Ying³, ZHANG Li³, SHEN Zhi xiang³

(1. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032)

(2. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004)

(3. Department of Hematology, Shanghai Ruijin Hospital, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective** To improve the recognition of renal disorders in multiple myeloma (MM). **Methods** The kidney biopsy of 17 cases of MM were analyzed retrospectively. **Results** The pathologic types included chronic interstitial nephritis ($n=13$), mesangial proliferative lesion ($n=11$), cast nephropathy ($n=9$), renal amyloidosis ($n=5$), glomerular sclerosis ($n=4$) and renal mesenchymal artery vessels and angiohyalinosis ($n=4$). Renal failure was significantly higher ($P=0.0023$) in patients with cast nephropathy ($n=9$) than in those with non cast nephropathy ($n=8$). Free light chain was detected in the serum of 88.2% patients and in the urine of 58.8% patients with λ chain as the dominant type. **Conclusions** The most frequent clinical syndrome of MM with renal lesion is renal insufficiency. Cast nephropathy is the most frequent pathological type. The clinical manifestations and pathological changes of MM patients with renal lesion and cast nephropathy have some common features.

[Key words] multiple myeloma; kidney diseases; biopsy; pathology; clinic

[收稿日期] 2006-06-23

[作者单位] 1 安徽医科大学第一附属医院 血液科, 安徽 合肥 230032 2 蚌埠医学院第一附属医院 血液科, 安徽 蚌埠 233004 3 上海瑞金医院 血液科, 200025

[作者简介] 张凤 (1970-), 女, 副主任医师, 讲师。

[通讯作者] 夏瑞祥, 男, 博士, 研究生导师, 主任医师。

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种恶性单克隆浆细胞异常增生恶性疾病, 可以产生大量的单克隆免疫球蛋白, 或 κ/λ 轻链蛋白即 M 蛋白 (monoclonal protein), 本病约占肿瘤发病的 1% ~ 2%, 占血液系统肿瘤 10%。肾脏损害是 MM 最常见和最严重的并发症之一, 现将 17 例多发性骨髓瘤

以确定。高庆红等^[4] 分别在兔耳后静脉注入平阳霉素, 均显示在注药后作用较为缓慢, 反应较为温和, 直到第 3 周末实验区组织学改变方终止。因而笔者建议: 平阳霉素局部注药后观察周期以 3 周为宜, 此时, 可再进行第 2 次注射。(4) 疗效判断及停止治疗时机: 终止治疗的临床指标是注药后瘤体不再增大, 颜色由鲜红转为暗红。病变完全性消退要在治疗后的几个月内出现。我们不主张在一两次注射后即将正在迅速增生血管瘤注射至消失或瘢痕化, 只要能控制住瘤体生长, 并使之能够逐渐退化萎缩即可, 从而杜绝日后出现严重纤维化、色素沉着或萎缩性瘢痕。

(本文图 1、2 见封三)

[参考文献]

- [1] Chang J, Most D, Bresnick S, et al. Proliferative hemangiomas: analysis of cytokine gene expression and angiogenesis [J]. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103(1): 1-9
- [2] Marker JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations [J]. *Clin Plast Surg* 2005; 32(1): 99-116
- [3] 高庆红, 王昌美, 温玉明, 等. 平阳霉素局部注射对周围血管作用的实验研究 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2001; 19(3): 184-187.
- [4] 高庆红, 郑根建, 王晓毅, 等. 平阳霉素白蛋白微球诱导兔耳中央动脉闭锁的实验研究 [J]. *上海口腔医学*, 2005; 14(1): 42-47

[参 考 文 献]

- [1] 张宏余, 张冶. 仙人掌药理研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2000 11(2): 182.
- [2] Gorinstein S, Zamser M, Vargas A, Bores E, et al. Classification of seven species of cactaceae base on their chemical and biochemical properties [J]. *Biotech Biochem*, 1995 59(11): 2 022 - 2 027.
- [3] 徐叔云, 卞如瀛, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 第 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1 466 - 1 468.
- [4] 邱鹰昆, 陈英杰. 仙人掌属药用植物的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 1999 9(3): 235 - 239.
- [5] Elkossori RL, Villame G, Mejan L, et al. Composition of pulp, skin and seeds of prickly pears fruit (*Opuntia ficus indica* sp.) [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 1998 52(3): 263 - 270.
- [6] 武毅, 于晓风, 曲绍春, 等. 仙人掌茎粗多糖的抗衰老作用研究 [J]. 人参研究, 2000 12(4): 23 - 25.
- [7] 靳丹虹, 纪耀华, 崔玉辉, 等. 仙人掌茎粗多糖提取与总糖含量测定 [J]. 时珍国医国药, 2000 11(3): 199 - 200.
- [8] Qiu YK, Chen YJ, Pei YP, et al. Constituents with radical scavenging effect from *Opuntia dillenii*. Structures of new Apyrones and flavonoglycoside [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2002 50(11): 1 507 - 1 510.
- [9] 王桂秋, 姚月梅, 许伟. 仙人掌提取物对小鼠免疫功能的影响 [J]. 中医药学报, 2001 29(4): 38 - 39.
- [10] 余旭亚, 赵声兰, 李涛, 等. 仙人掌超氧化物歧化酶的纯化及其部分性质研究 [J]. 精细化工, 2002 19(4): 234 - 237.
- [11] 惠宏襄, 赵小宁, 全明, 等. 自由基与细胞凋亡 [J]. 生物化学与生物物理进展, 1996 23(1): 12.
- [12] Benzi G, Moretti A. Age peroxidative stress related modifications of the cerebral enzymatic activities linked to mitochondria and the glutathione system [J]. *Free Radic Biol Med*, 1995 19(1): 77.
- [13] 万绍华, 张道明, 晏年春, 米邦塔. 仙人掌抗衰老作用的实验研究 [J]. 湖北省卫生职工医学院学报, 2004 17(4): 12 - 14.
- [14] 崔美芝, 刘浩, 李春艳. 仙人掌粉延缓衰老的实验研究 [J]. 中国老年医学杂志, 2004 11(24): 1 080 - 1 081.
- [15] 许伟, 王桂秋, 许艳霞, 等. 仙人掌抗衰老作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2003 10(2): 101 - 102.
- [16] 陈淑冰, 孟华民. 仙人掌抗脂质过氧化作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 1997 13(3): 36 - 37.
- [17] Patrizia M, ecoci G, ioglio Fano, Stefania Fulk, et al. Age dependent increase in oxidative damage to DNA, lipids and proteins in human skeletal muscle [J]. *Free Radic Biol Med*, 1999 26(3 - 4): 303 - 317.
- [18] Wisman H, Kaur H, Halliwell B, et al. DNA damage and cancer measurement and mechanism [J]. *Cancer Lett*, 1995 93(1): 113 - 120.
- [19] Cutler RG. Antioxidant and aging [J]. *Am J Clin Nutr*, 1999 53(3): 373 - 379.
- [20] 喻泽兰, 秦静芬, 王俊杰, 等. 仙人掌清除·OH 自由基及对 DNA 损伤的保护作用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2005 12(6): 18 - 19.
- [21] 王桂秋, 聂晶, 朱黎霞, 等. 仙人掌抗诱变的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2001 8(4): 252 - 253.
- [22] 郭冬梅. 仙人掌水煎液拮抗重铬酸钾诱发小鼠骨髓微核的研究 [J]. 预防医学文献信息, 1999 5(2): 126 - 127.
- [23] Yoshiga CG, Higuchi M, Oka J, Senum. Lipoprotein cholesterol in older oarsmen [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2002 87(3): 228 - 232.
- [24] Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function [J]. *Physiol Rev*, 2002 82(1): 47 - 95.
- [25] Park EH, Loro JF, Rodriguez E, et al. Studies on the pharmacological action of cactus [J]. *Arch Pharm Res*, 1998 21(1): 30 - 34.
- [26] 王桂秋, 姚月梅. 仙人掌提取物对小鼠免疫功能的影响 [J]. 中医药学报, 2001 29(4): 38 - 39.
- [27] 季宇彬, 汲晨锋, 邹翔, 等. 2种仙人掌多糖对 S180 小鼠红细胞免疫功能影响的研究 [J]. 中国中药杂志, 2005 30(9): 690 - 693.
- [28] 姚月梅, 王桂秋, 张英艳. 仙人掌提取物对小鼠末梢血白细胞总数及其分类的影响 [J]. 中国中医药科技, 2002 9(6): 332.
- [29] 王桂秋, 强苓. 仙人掌对小白鼠不同应激状态的影响 [J]. 中国中医药科技, 2001 8(4): 250 - 251.
- [30] 陈蓉, 郑清梅, 高顺生. 仙人掌对小鼠抗疲劳作用的实验研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2001 16(4): 209 - 211.
- [31] 王贵林, 万绍华. 仙人掌对老龄小鼠抗应激作用的实验研究 [J]. 中国民族医学杂志, 2003 15(7): 385 - 386.
- [32] 徐霞, 许世华. 仙人掌提取物对小鼠抗疲劳、耐缺氧能力的影响 [J]. 河南医科大学学报, 2001 16(4): 209 - 211.

平阳霉素和曲安奈德治疗血管瘤的临床对比研究(正文见 281 页)



图1 头面部巨大血管瘤的治疗(a:就诊时出生后19天,血管瘤色红亮,快速增生,唇部溃烂,开始服用激素治疗;b:服用激素后10天,瘤体仍快速增生,尤以上下睑、颊区和颞区为剧,并出现鼻下端溃烂,开始注射平阳霉素;c:注射2次后,瘤体明显出现颜色变暗,体积由高突变为低平,内皮细胞增生的颗粒状(草莓样)外观也消失;d:患儿1岁半,经过一个疗程的激素治疗和4次平阳霉素局部注射后,达到了较好的美容效果)

图2 头皮血管瘤的治疗(a:患儿2个月,头皮增生期血管瘤,开始注射曲安奈德治疗;b:注射曲安奈德治疗2次后,血管瘤明显消退,但局部有凹陷畸形)