

沙培林囊内注射治疗儿童淋巴管瘤的疗效观察

左海亮 许海华 黄巍 崔华雷

【摘要】 目的 探讨沙培林在儿童淋巴管瘤治疗中的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2009 年 6 月至 2013 年 10 月我们收治的 61 例淋巴管瘤患儿临床资料,均采取沙培林囊内注射治疗。**结果** 61 例患儿沙培林注射治疗后经过 1 个月、2 个月、3 个月、18 个月的随访,总有效率达 96.7%,无一例复发。**结论** 沙培林注射治疗儿童淋巴管瘤是一种起效快、疗效可靠、安全、创伤小的方法。

【关键词】 淋巴管瘤;注射,淋巴管内;治疗结果;儿童

Clinical Observation on Treatment of Children Lymphangioma by Sapylin Intracapsular Injection. ZUO Hai-liang, XU Hai-hua, HUANG Wei, et al. Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of Sapylin in the treatment of lymphangioma in children by intracapsular injection. **Methods** A total clinical data of 61 children with lymphangioma undergoing surgical treatment from June 2009 to October 2013 were analysed retrospectively. **Results** Sapylin injection in the postoperative treatment underwent follow-ups of 1 month, 2 months, 3 months and 18 months; the total effective rate was up to 96.7% without relapse. **Conclusion** Sapylin for lymphangioma in children is safe and reliable and has minimal injury.

【Key words】 Lymphangioma; Injections, Intralymphatic; Treatment Outcome; Child

淋巴管瘤 (lymphangioma, LA) 是一种儿童常见错构瘤,是由于淋巴管内皮细胞扩张增生,与周围结缔组织共同构成的先天性肿瘤^[1]。治疗方法包括手术切除、瘤内注射药物等。颈部是大血管、神经聚集地,手术治疗并发症多,甚至危及生命。因而人们一直在探索有效的非手术治疗方法。上世纪 80 年代末日本学者荻田 (Ogita) 创用 OK-432 注射治疗淋巴管瘤,并取得良好的效果。我国开发了同类药品沙培林并应用于临床。我们近年来采取沙培林囊腔内注射治疗儿童淋巴管瘤 61 例,效果良好,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

2009 年 6 月至 2013 年 10 月,本院整形外科收治 61 例儿童淋巴管瘤患儿,其中男 27 例,女 34 例,年龄最小 29 d,最大 8 岁,中位年龄 1.4 岁。均经 B 超、MRI 和囊肿穿刺活检确诊,36 例为囊性淋巴管

瘤,15 例为毛细淋巴管型,10 例为海绵型。囊肿最大为 6.6 cm × 5.4 cm × 4.9 cm,最小为 3.1 cm × 1.5 cm × 1.0 cm。病变位于头面颈部、躯干、四肢,以颈部居多,约占 80%。

二、方法

使用药物为沙培林 (白色固体块状,1 支含有约 0.1 mg 干链球菌和 2 700 U 青霉素,注射用 A 型链球菌,山东鲁亚医药集团)。患儿先做青霉素皮试,皮试阴性者方可治疗。将 1 g 沙培林完全溶解于 10 mL 生理盐水中。选取瘤体饱满处,予 B 超定位,定位点 1~3 个,视瘤体大小及瘤体内囊腔多少而定。于定位点穿刺,尽量抽尽囊液,向囊内注入不多于抽出液量的沙培林溶液,总量不超过 20 mL (2 g);注意患儿呼吸、循环功能变化。注射时保持患儿制动,5 例年龄较大、可配合者采用局麻下注射,其余采用气管插管、静脉全身麻醉完成注射。操作时间 5~20 min。术后针孔处用无菌棉球加压,防止药液外溢。术后随访时间 1 个月、2 个月、3 个月、18 个月。

三、疗效评估标准

疗效评估于注射后 3 个月进行:①治愈:瘤体消失;②好转:瘤体缩小 50% 以上,需再次注射治疗;③显效:瘤体缩小,但在 50% 以下;④无效:瘤体无明显变化。

结 果

61 例中,治愈 42 例,好转 13 例,显效 4 例,无效 2 例,总有效率 96.7%;其中囊肿型治愈或好转 36 例(100%),毛细淋巴管瘤治愈、好转及显效 14 例(93.3%),海绵型淋巴管瘤好转及显效 9 例(90%)。随访期间无一例复发或加重。注射治疗次数:囊状型 30 例为 1 次,6 例为 2 次;毛细淋巴管

瘤 10 例为 1 次,5 例为 2 次;海绵型 9 例为 3 次,1 例为 4 次。患儿注射治疗后均有局部疼痛、肿胀。8~20 h 后局部肿胀明显;10~13 d 开始缩小。治疗中均未出现过敏反应,均有持续 2~4 d 的发热, T 37.5~39.9℃,多于注射后 8~12 h 出现,20~30 h 达高峰,后逐渐消退;其中 13 例发热超过 38.5℃,最高 39.9℃,予口服退热药物效果明显,4 例持续高热,局部肿胀严重,皮色欠佳者,予以地塞米松 1~2 mg 静脉注射 1 次或 2 次,无皮瓣坏死。

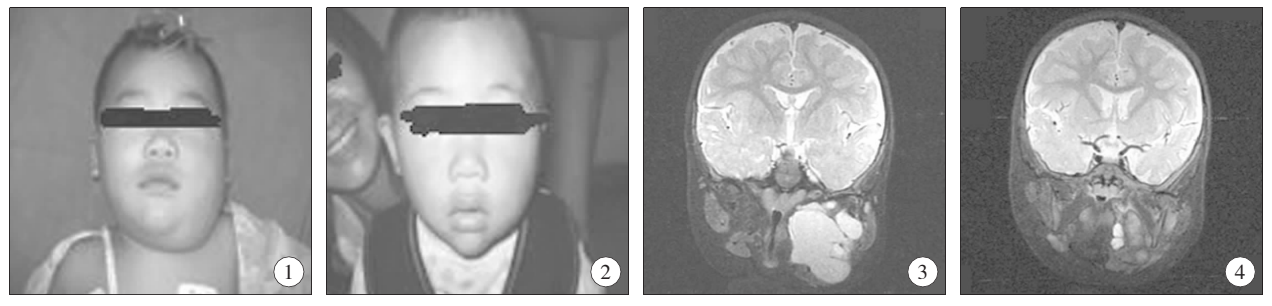


图 1 术前外观; 图 2 术后 3 个月外观; 图 3 术前 MRI 检查结果; 图 4 术后 MRI 检查结果

Fig. 1 Preoperative appearance; **Fig. 2** 3 months after operation; **Fig. 3** Preoperative coronal MRI examination; **Fig. 4** Postoperative coronal MRI examination

讨 论

淋巴管瘤是因胚胎淋巴组织发育异常所致的错构瘤,具有先天畸形及肿瘤双重特征。特点是可呈浸润性生长,广泛侵及组织间隙,甚至侵犯周围神经系统。淋巴管瘤包括 3 种:毛细淋巴管瘤、海绵状淋巴管及囊状淋巴管瘤。一般不会自行消退,原则上应积极治疗。

平阳霉素是一种抗肿瘤药物,具有 DNA 合成抑制性,细胞毒性强,主要副作用是发生间质性肺炎和肺纤维化,且具有非剂量相关性,是临床应用的重大顾虑。以平阳霉素为代表的硬化剂对于淋巴管瘤虽然具有一定的疗效,但由于副作用及治疗时间长等,也限制了其在临床中的应用。

淋巴管瘤可在全身含有淋巴组织的各部位出现,以头颈部最常见,绝大多数在 2 岁以内被发现。常由于感染、外伤、出血而迅速增大,不仅导致外貌损害,并且对呼吸、吞咽、讲话等造成严重损害^[2]。虽然淋巴管瘤是良性病变,但由于它的浸润性,与周围组织关系密切,手术完整切除十分困难,且术后伴有严重并发症,如面神经麻痹(口角歪斜),皮下积液,创口乳糜漏,呼吸道梗阻,声音嘶哑,呛咳等。另外,即使手术切除,术后也较易复发^[3]。以上制约了手术作为淋巴管瘤治疗的优先选择。

沙培林(Sapylin)的通用名是链球菌制剂,异名为 Picinabil、OK-432,是一种经青霉素 G 钾盐处理,失去溶血性链球菌 S 产物性能的人源性 A 群链球菌Ⅲ型,低毒 Su 菌株的冻干培养混合物。作为一种非特异性免疫激活剂,引发无菌性炎症^[4];可以活化中性粒细胞、自然杀伤细胞、细胞毒性 T 细胞,注射后使淋巴囊内中性粒细胞、巨噬细胞等增加,并促使免疫细胞释放炎症介质,包括白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)等;日本 Masataka 体外实验研究 OK-432、博来霉素、普萘洛尔对淋巴管瘤的直接作用,发现这些药物都可以降低肿瘤活性细胞的数量,其中 OK-432 通过细胞内吞作用介导细胞死亡^[5]。这些作用联合起来一方面增加了淋巴囊的通透性使淋巴液回流^[6],另一方面,剧烈的炎症反应诱发、促使淋巴管内皮细胞凋亡,促进纤维组织增生,使淋巴管、血管闭塞而缩小,甚至使囊性瘤体完全消失。

近年来,注射硬化剂作为治疗淋巴管瘤的新方法逐渐发展起来,为淋巴管瘤患者提供了一种手术替代方法。其操作简单容易,创伤小,危险小,疗效确切,逐渐得到临床医生认可。

既往用于淋巴管瘤治疗的硬化剂有平阳霉素,

据 Okazaki T 等^[7]报道首先接受链球菌制剂治疗的淋巴管瘤中,有效率单囊、大囊、微囊、海绵状分

别为 90.9%、100%、68.0% 和 10.0%。Poldervaart MT 等^[8]报道 27% 的囊性淋巴管瘤缩小超过 90%，33% 的患者缩小超过 50%，治疗中均无明显不良反应发生。本组疗效类似。研究发现沙培林对复发性淋巴管瘤或手术后淋巴积液反复抽液无法治愈的病例也有较好的疗效，且对于不可切除淋巴管瘤更宜用链球菌制剂硬化治疗。关于麻醉方式，我们认为如果颈部淋巴管瘤形态复杂、或者局部解剖与周围重要组织十分紧密，可在全麻气管插管下操作，以确保安全；否则还是人工制动，减少麻醉药物对呼吸、循环功能的影响。

关于沙培林注射治疗淋巴管瘤的适应类型，我们认为对囊性淋巴管瘤疗效确切，可作为首选治疗方法。对于囊肿型，由于药液可以触及整个囊腔，直接杀死几乎所有的瘤体细胞，效果很好；对于毛细淋巴管型及海绵型，尤其是海绵型，可通过瘤体内多点注射，由于囊腔狭小，注射药物未必在囊腔内，只要在病区即可，但药量不宜过大，以免引起病区内重要神经、血管受损，海绵型淋巴管瘤往往需要 3~4 次注射，可以获得较好的疗效，只是治疗次数较囊肿型多。沙培林也可以对淋巴管瘤进行手术前预处理，为后续手术治疗打下基础，降低手术操作的难度^[9,10]。本组 2 例显效后接受手术治疗，术中证实瘤体明显缩小，瘤体内粘连与周围组织分界更加清晰，操作难度较前明显降低。特别是对于无法手术治疗的病例，也可以作为首选方法选用^[11,12]。

参 考 文 献

1 李世荣. 淋巴管瘤//整形外科学[M]. 人民卫生出版社,

2009;320-321.

- 2 Zhou Q, Zheng JW, Mai HM. et al. Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck[J]. Oral Oncol, 2011, 47(12):1105-1109.
- 3 Yetiser S, Karaman K. Treatment of lymphangioma of the face with intralesional bleomycin: case discussion and literature review[J]. J Maxillofac Oral Surg, 2011, 10(2):152-154.
- 4 魏海刚, 邱雅, 陈玉婷, 等. 沙培林瘤内注射治疗体表血管瘤、脉管畸形的国内文献系统评价[J]. 中国美容医学, 2010, 19(10):1472-1475.
- 5 姚伟, 李凯. 第 46 届太平洋小儿外科医师协会年会会议纪要[J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(7):
- 6 Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, et al. OK-432 therapy for lymphangioma in children: why and how does it work? [J]. J Pediatr Surg, 1996, 31(4):477-480.
- 7 Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases [J]. J Pediatr Surg, 2007, 42(2):386-389.
- 8 Poldervaart MT, Breugem CC, Speleman L, et al. Treatment of lymphatic malformations with OK-432 (Picibanil): review of the literature[J]. J Craniofac Surg, 2009, 20(4):1159-1162.
- 9 Knipping S, Bau V. Lymphatic malformations in the head and neck: experiences with sclerotherapy [J]. HNO, 2011, 59(7):683-688.
- 10 Okazaki T, Iwatani S, Yanai T, et al. Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases [J]. J Pediatr Surg, 2007, 42(2):386-389.
- 11 赵旭飞, 姜润松 戴叶峰, 等. 沙培林病灶内注射治疗儿童淋巴管瘤[J]. 浙江医学, 2008, 30(12):1388-1389.
- 12 燕春义. 沙培林治疗颌面部淋巴管瘤 208 例临床分析[J]. 辽宁医学院学报, 2008, 29(2):177-178.

· 书 讯 ·

国家出版基金项目《张金哲小儿外科学》由人民卫生出版社出版

《张金哲小儿外科学(套装上下册)》是由中国工程院院士、中国小儿外科学创始人之一——张金哲院士担任主编, 汇聚全国小儿外科各专业几十位专家共同智慧的一本小儿外科学专著, 是国家出版基金资助项目, 并被中华医学会小儿外科学分会推荐作为新中国小儿外科专业发展的时代性记录, 定期更新。

该书面向基层与临床, 秉承基础理论与临床实践并重, 反映现代小儿外科疾病的诊疗水平, 指导常见疾病诊疗与手术的具体实施; 顺应医学模式的转变, 拓展医学思维, 融入社会医学、人文医学观点; 在回顾小儿外科各专业发展史的基础上, 将近年来各专业新进展、新技术全部纳入其中; 具有较强的科学性、先进性、实用性、全面性。全书共 33 章, 涉及小儿麻醉、头颈外科、心胸外科、腹部外科、泌尿生殖外科、骨科等专业各种疾病诊治, 并对一些重要技术, 如小儿腹腔镜技术等, 进行了专门描述。除了介绍一般性小儿外科专业性特点, 诸如小儿外科门诊、接诊、麻醉、常用技术、护理技术、感染、输血等内容外, 还对小儿外科专门性的疾病, 如小儿肿瘤、畸形、创伤等内容, 进行了重点介绍, 是小儿外科专业医生的案头工具书, 并作为小儿外科住院医师、临床研究生和基层医生专业培训教材使用。