



小儿肝脏血管瘤的诊疗进展

曲志博¹ 综述 刘连新² 审校

肝脏血管瘤(hemangioma of the liver)是婴幼儿时期最常见的肝脏良性实体肿瘤,多发于女孩。其虽属良性病变,大多生长缓慢,但仍有潜在的危险性。进展迅速者可出现顽固性心力衰竭、消耗性凝血功能障碍、肝脏破裂等而致死^[1-2]。随着医学的进步,其治疗思维及治疗手段已呈多元化发展,本文就小儿肝脏血管瘤的治疗进展作一综述。

一、病因与病理

小儿肝脏血管瘤发病机制尚未明确,有研究表明,血管瘤早期可能起源于血管瘤内皮细胞的体壁调控传导途径上的某个环节变异,进一步引起变异内皮细胞的单克隆系过度繁殖扩增,在多种肿瘤生长促进因子的作用下导致血管瘤形成^[3]。另有文献报道肝脏血管瘤的发生可能与雌激素有关,病因可能与母亲口服避孕药物相关^[4]。

小儿肝脏血管瘤主要分为 2 种类型,即婴儿型血管内皮瘤(infantile hemangioendothelioma)和海绵状血管瘤(cavernous hemangioma),前者较后者多见^[5]。婴儿型血管内皮瘤常见于新生儿期和 6 个月以内婴儿,生后数月增大。部分患儿于生后 1 年有自然消退的可能^[6]。组织学上是以血管内皮增生、肿瘤样增殖为基本病变的良性肿瘤;其可单发或多发,单发病变一般为 1~2 cm 的红灰色病变;多发性基本遍布于肝内,无包膜,由多层内皮细胞构成,且存在一定的恶变倾向。病理分为两种组织亚型:I 型最常见,肿瘤组织由大小不等的血管构成,管腔内壁可见肿胀增生的血管内皮细胞,有黏液基质和小胆管成分,核分裂相少见;II 型少见,主要表现为血管内皮细胞明显增生,不形成管腔或管腔结构不清楚,部分可形成乳头样结构,无散在小胆管成分。II 型具有潜在恶性。有些病例介于 I 型和 II 型之间,混杂存在。

海绵状血管瘤常发生于婴幼儿,常为单发性,两

叶均可发生,肉眼呈紫红色,质软,表面有大血管散布,剖面可见由多数索条状或筛网状腔隙构成,间以纤维组织充塞,血窦内有大量血液,时有血栓形成。

二、临床表现与诊断

患儿临床表现缺乏特异性表现^[7]。多数为无症状的上腹部包块,也有因心力衰竭、血小板减少或因贫血而就诊,半数以上病例同时有皮肤表面血管瘤存在;亦有因超声检查而偶然发现;由于血管瘤的普遍特性,可出现血小板减少,出现皮肤瘀点或瘀斑;偶尔因肿瘤破裂而导致急腹症及腹膜炎;有的病例在出现休克后方查明病因为肝脏血管瘤破裂所致。小儿肝脏血管瘤实为良性病变,大多数发展缓慢,但仍存在潜在危险性及致命性,归纳如下:①K-M 综合征(kasabach-merritt syndrome):即血小板减少综合征,是由于血小板在瘤体内消耗或积蓄,而致血小板减少,导致出血倾向,少数病例可发生致命的弥散性血管内凝血(DIC);②由于瘤体内动脉与静脉之间存在分流,常导致高排出量的充血性心力衰竭;③由于肝脏血管瘤自发破裂出血,导致腹腔内出血,出现急腹症及腹膜炎,重者导致出血性休克、死亡;④肝脏广泛性血管瘤极度增大,从而导致呼吸衰竭。

诊断主要依靠影像学检查,其可确定肿瘤的位置与范围。超声是首选和最常见的影像诊断,超声显示肝内均质、强回声病变,边界大多清楚,或病变区内强回声伴不规则低回声,病变内显示扩张的血窦。CT 特征是平扫时为低密度影像,边界较清,增强时周边为浓染的高密度区,中央部位为低密度区^[8]。MRI 检查颇具有特异性,在 T1 加权图像上多呈均匀的低信号或等信号强度,T2 加权图像上呈均匀的高信号,弛豫时间延长,并随回波时间延长信号强度增强,边界清楚。肝脏血管造影最有价值,具有特征性,营养血管的肝动脉扩张,肿瘤内分布的动脉呈弧状,末梢枝的造影剂渗入,动脉相早期可见树枝状的静脉样形态的异常血管出现,并较早期消失,毛细管相可见内部不均一,地图状的造影剂滞留像,并长期停滞,但本法临床应用常需全身麻醉,且为有创检查,实际应用受到很大限制。核素血池扫描病

变部位显示充盈缺损,边缘清晰光整,有明显的放射性浓聚区。值得注意的是婴儿肝脏血管内皮瘤 AFP 会有增高,这可能与 AFP 在婴儿至 6 岁期间良性肿瘤、肝损伤或肝再生相关^[1]。

三、治疗

由于小儿肝脏血管瘤具有自行消退的特点,其治疗方法的选择一直颇具争论,主要为以下几种观点。

(一) 期待、观察疗法

对于无任何临床症状,肿瘤较小的患儿可以采用观察、定期复查的方法,期待血管瘤自行消退。von-Schweinitz 等^[9]报告 7 例年龄 3 个月以下患儿,肝脏 I 型血管内皮细胞瘤在生后 6 个月至 3 年自动消退,临床表现为肝体积缩小,体征逐渐消失和肿瘤进行性钙化。

(二) 外科干预治疗

外科干预方法主要有血管瘤切除术、肝叶切除、肝动脉结扎术、肝动脉栓塞术等。对于弥漫性肝血管瘤或者无法切除的巨大血管瘤,如肝功能失代偿,或合并严重并发症,如 Kasabach-Merritt 综合征,也可行肝移植治疗。

1. 血管瘤切除或肝叶切除术:对于单发病变,肿瘤位于容易切除的部位,且心力衰竭和血小板减少综合征能适度控制者,在患儿全身情况允许下考虑手术切除肝脏血管瘤^[10]。主要有血管瘤剥离和肝切除两种术式^[11-12]。由于肝血管瘤膨胀生长,对正常肝组织和胆管、血管推挤压迫后形成一疏松间隙,通过这一疏松间隙进行剥离,可以将血管瘤完整切除。此方法为国内外许多学者所推崇。其优点在于剥离术可以最大限度保留正常肝组织,减少出血量,并且不需要进行肝静脉控制^[12]。但有的病例术中确认血管瘤与肝实质之间的间隙比较困难,剥除可能会出血较多,特别是靠近肝静脉主干、肝后下腔静脉等重要结构的血管瘤,钝性剥离易撕裂大血管或损伤瘤体,导致难以控制的大出血。因此,肝脏血管瘤的手术方式应根据血管瘤的位置、大小不同而定。瘤体位于肝脏周边、远离肝内大血管者,可选择血管瘤剥离法;若肿瘤为多发或位于肝实质中间,尤其是位于第二、三肝门区,有撕裂下腔静脉和肝静脉危险者,选择规则性肝叶切除更为安全、可靠。巨大或超大型肝脏血管瘤患儿常伴有较为显著的临床症状,其手术切除较为复杂,手术并发症发生率较高。且巨大的肝脏血管瘤通常与肝脏内、外重要的血管间有复杂的关系,如将下腔静脉包绕、压迫,包

围第二肝门和主要肝静脉、下腔静脉移位、膈肌或腹膜粘连等,术前应详细了解,权衡手术利弊^[11]。

2. 肝动脉栓塞术(TAE):TAE 治疗肝血管瘤是基于肝血管瘤主要由肝动脉供血,栓塞动脉后瘤体内可形成血栓,血栓机化、纤维化使瘤体形成纤维瘤样结构而达到缩小、硬化血管瘤的目的。目前常用的栓塞剂为碘化油,血管硬化剂为平阳霉素。但对 TAE 治疗肝血管瘤仍有争议,其原因是大血管瘤的长期效果差,难以使瘤体缩小机化。有文献报道其可造成一些严重的并发症,常见的有肝细胞坏死、肝脓肿、胆道缺血性狭窄及胆管动脉瘘等^[13]。因此,选择肝动脉栓塞治疗肝血管瘤时,应权衡必要性和可能发生的严重并发症^[14]。

3. 肝脏动脉结扎术:肝动脉结扎术主要用于无法切除的巨大血管瘤。其主要机制为肝血管瘤主要由肝动脉供血,结扎肝动脉后可暂时使瘤体缩小变软。对改善症状、控制肿瘤生长有一定作用。但其失败率较高,主要原因是术后血管的再通和侧支循环的建立,疗效多难以维持,长期效果有限。故单纯肝动脉结扎术治疗肝血管瘤已很少采用。

(三) 药物治疗

1. 普萘洛尔(propranolol):普萘洛尔是非选择性肾上腺 β 受体阻滞药,能竞争性拮抗神经递质和儿茶酚胺对 β -受体的激动作用。临床上通常用于治疗高血压、室上性心动过速、缺血性心脏病、心律失常等。自 2008 年法国 Leaute'-Labrèze C 等^[15]意外发现普萘洛尔可用于治疗婴幼儿血管瘤后,即受到医学界的广泛关注,并被积极探索应用。文献报道普萘洛尔不仅对皮肤血管瘤有效,还对肝脏血管瘤有效^[16]。国内孙磊^[17]等 14 报道口服普萘洛尔治疗婴幼儿肝脏血管瘤安全有效。大量临床实践证明普萘洛尔治疗血管瘤起效快,疗效确切,个体差异小,不良反应少。其治疗机制不十分明确,推测可能为多因素作用的结果,对血管瘤早期、中期和长期的作用可能有 3 个不同机制:在应用早期,通过降低 NO 释放,使血管收缩;中期疗效机制可能与阻断血管形成的相关信号通路有关;长期疗效机制是通过诱导血管内皮细胞凋亡,促进肿瘤消^[18-20]。口服普萘洛尔治疗增生期血管瘤安全有效,不良作用远低于激素,有望成为治疗重症血管瘤的一线药物。

2. 激素:自 1967 年 Zarem 等^[21]首次报道应用皮质激素治疗血管瘤以来,口服激素治疗一直是治疗重症血管瘤的一线药物。尤其伴发充血性心力衰竭、消耗性凝血障碍、血小板减少症、影响视力或呼

吸等重要功能以及病变位于易产生畸形的解剖部位等的血管瘤,包括肝脏血管瘤在内的都是口服激素治疗的适应证^[21-22]。关于口服泼尼松剂量,国内常用方案为口服泼尼松 3~5 mg/kg,隔日早晨 1 次顿服,共服 8 周;第 9 周减量 1/2;第 10 周,每次服药 10 mg;第 11 周,每次服药 5 mg;第 12 周停药,完成 1 个疗程。如需继续,可间隔 4~6 周重复同样疗程。郑家伟等^[23]通过临床研究发现,采用此方法服药更符合激素的分泌代谢规律,并使不良反应减轻,疗效稳定。

(四) 放射治疗

有文献报道,放射性治疗可用于严重危及生命或功能的重症血管瘤患儿,如血管瘤伴充血性心衰、呼吸困难以及 K-M 综合征导致的小血小板减少症等^[18]。放射剂量每次 2 Gy,总量不超过 10 Gy。其治疗原理是利用放射性核素所产生的 γ 射线对病损区组织细胞核进行轰击,使其中的 DNA 链、RNA 链断裂,终止核蛋白的合成造成细胞死亡和解体,再通过组织修复过程达到治疗目的^[24]。由于放射治疗可能导致对患儿的潜在危害,且与远期肿瘤发生的相关性还不明确,因此,放射治疗及放射性核素治疗已逐渐被其他治疗方法替代。

四、总结

小儿肝脏血管瘤与其他血管瘤一样,存在自然消退的可能性,因此在确定治疗原则时需特别慎重。是采取期待、观察的方法?还是积极地进行外科干预?不同学者之间存在较大争议,肝血管瘤切除手术在缺乏必要的设备和技术条件下,有一定危险性和并发症,因而必须根据每个患儿的具体情况、肿瘤的大小和位置、有无明显临床症状等,做出手术或非手术治疗的决策。对于无任何临床症状者,多数学者的观点仍是观察随访。对于需要治疗的肝血管瘤,应综合多种因素考虑,以患儿获益、安全、有效为原则,依据医生的技术水平和经验,多种因素间权衡,选择处理方法^[25]。

普萘洛尔的发现及应用可视为血管瘤治疗的革命性变化。普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤疗效迅速、确切、安全,有可能成为治疗小儿肝脏血管瘤的一线药物^[26]。但其具体作用机制研究等均需要进一步探索与研究^[27]。随着分子生物学的发展及对血管瘤发病认识的加深,普萘洛尔治疗机制必将进一步阐明,可为以普萘洛尔为代表的 β -阻滞药在血管瘤治疗中的推广应用提供理论依据。

总之,小儿肝脏血管瘤的治疗方法甚多,且涉及

多方面因素,在选择治疗方法时,应根据患儿具体情况采取个体化治疗。

参考文献

- 1 Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants[J]. World J Hepatol, 2014, 6(7): 486-495.
- 2 Stanley P, Geer GD, Miller JH, et al. Infantile hepatic hemangiomas[J]. Cancer, 1989, 64(4): 936-949.
- 3 Hsi Dickie B, Fishman SJ, Azizkhan RG. Hepatic vascular tumors[J]. Semin Pediatr Surg, 2014, 23(4): 168-172.
- 4 Nime F, Pickren JW, Vana J, et al. The histology of liver tumors in oral contraceptive users observed during a national survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer[J]. Cancer, 1979, 44(6): 1481-1489.
- 5 董蓓. 小儿肝胆外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 247-251.
- 6 Lou Y, Peng WJ, Cao Y, et al. The effectiveness of propranolol in treating infantile hemangiomas: A Meta-analysis including 35 studies[J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(1): 44-57.
- 7 段恕诚, 董永绥, 朱启睿. 小儿肝胆系统疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 466-468.
- 8 Heidelberg SR, Heidelberg PM, Istanbul YF, et al. Examination using modern low dose Multislice-CT (MS-CT) in otorhinolaryngology in a six-week-old baby[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2016, 85: 62-64.
- 9 von-Schweinitz D, Gluer S, Mildenerberger H. Liver tumors in neonates and very young infants: diagnostic pitfalls and therapeutic problems[J]. Eur J Pediatr Surg, 1995, 5(2): 72.
- 10 祝秀丹, 何乐健, 陈幼荣, 等. 新生儿和小婴儿肝脏婴儿型血管内皮瘤的诊断治疗探讨[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(8): 466-468.
- 11 隋承军, 杨甲梅. 肝血管瘤诊治进展[J]. 中国实用外科杂志, 2009, 29(11): 949-952.
- 12 Yoon SS, Charny CK, Fong Y, et al. Diagnosis, Management, and Outcomes of 115 Patients with Hepatic Hemangioma[J]. J Am Coll Surg, 2003, 197(3): 392-402.
- 13 李洪波, 张学功, 牟玉华, 等. 肝血管瘤血流动力学特征与个性化介入治疗的临床研究[J]. 中国微创外科杂志, 2011, 11(10): 944-946, 952.
- 14 马新明, 王敬忠, 邢丽华, 等. 选择性肝动脉内栓塞治疗肝血管瘤两种栓塞方法的对照研究[J]. 介入放射学杂志, 2000, 9(1): 13-15.
- 15 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.

- 16 Kuroda T, Hoshino K, Nosaka S, et al. Critical hepatic hemangioma in infants: recent nationwide survey in Japan [J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(3):304-308.
- 17 孙磊, 汤建萍, 张力, 等. 普萘洛尔治疗婴幼儿肝脏血管瘤疗效初探[J]. *儿科药学杂志*, 2014, 20(9):6-7.
- 18 Cavalli R, Novotna V, Buffon RB, et al. Multiple cutaneous and hepatic infantile hemangiomas having a successful response to propranolol as monotherapy at neonatal period [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2013, 148(5):525-530.
- 19 Gondi JT, Gazula S, Rajasekhar A, Usharani G. Excellent response of infantile orofacio-orbital hemangioma to propranolol-pictorial depiction and literature review [J]. *Contemp Clin Dent*, 2016, 7(2):269-272.
- 20 Herman P, Costa ML, Machado MA, et al. Management of hepatic hemangiomas: a 14-year experience [J]. *J Gastrointest Surg*, 2005, 9(6):853-859.
- 21 Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisone therapy [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1967, 39:76-83.

- 22 Mackey WS. Infantile Hemangioma with a Focus on Airway Hemangioma [J]. *ORL Head Neck Nurs*, 2016, 34(2):18-23.
- 23 郑家伟, 杨秀娟. 血管瘤的治疗选择 [J]. *中国实用口腔科杂志*, 2009, 2(5):274-279.
- 24 Ogino I, Torikai K, Kobayasi S, et al. Radiation therapy for life-or function-threatening infant hemangioma [J]. *Radiology*, 2001, 218(3):834-839.
- 25 刘文英. 小儿血管瘤研究及诊治现状 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(11):805-807.
- 26 陈舟, 吕志葆. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的思考 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2012, 11(02):142-144.
- 27 徐仙赞, 谢琼琚, 黄海金. 噻吗洛尔和普萘洛尔体外调控小鼠血管瘤细胞增殖及凋亡作用的比较 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2014, 13(02):117-121.

(收稿日期: 2014-12-09)

(本文编辑: 肖雅玲)

(上接第 392 页)

- 位 [J]. *临床小儿外科杂志*. 2005(02):91-3 + 100.
- 2 Green JP, Waugh W, Wood H. Congenital lateral dislocation of the patella [J]. *J Bone Joint Surg Br*. 1968, 50(2):285-289.
- 3 Ghanem I, Wattincourt L, Seringe R. Congenital dislocation of the patella. Part I: pathologic anatomy [J]. *J Pediatr Orthop*. 2000, 20(6):812-6.
- 4 Ghanem I, Wattincourt L, Seringe R. Congenital dislocation of the patella. Part II: orthopaedic management [J]. *J Pediatr Orthop*. 2000, 20(6):817-822.
- 5 Eilert RE. Congenital dislocation of the patella [J]. *Clin Orthop Relat Res*. 2001(389):22-29.
- 6 Baker RH, Carroll N, Dewar FP, et al. The semitendinosus tenodesis for recurrent dislocation of the patella [J]. *J Bone Joint Surg Br*. 1972, 54(1):103-109.
- 7 Stanisavljevic S, Zemenick G, Miller D. Congenital, irreducible, permanent lateral dislocation of the patella [J]. *Clin Orthop Relat Res*. 1976(116):190-199.
- 8 Grannatt K, Heyworth BE, Ogunwole O, et al. Galeazzi semitendinosus tenodesis for patellofemoral instability in skeletally immature patients [J]. *J Pediatr Orthop*. 2012, 32(6):621-625.
- 9 Fondren FB, Goldner JL, Bassett FH, 3rd. Recurrent dislocation of the patella treated by the modified Roux-Goldthwait

- procedure. A prospective study of forty-seven knees [J]. *J Bone Joint Surg Am*. 1985, 67(7):993-1005.
- 10 Gordon JE, Schoenecker PL. Surgical treatment of congenital dislocation of the patella [J]. *J Pediatr Orthop*. 1999, 19(2):260-264.
- 11 Camathias C, Rutz E, Gotze M, et al. Poor outcome at 7.5 years after Stanisavljevic quadriceps transposition for patello-femoral instability [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2014, 134(4):473-478.
- 12 Mulford JS, Wakeley CJ, Eldridge JD. Assessment and management of chronic patellofemoral instability [J]. *J Bone Joint Surg Br*. 2007, 89(6):709-716.
- 13 符培亮. 关节镜下内侧紧缩及外侧松解加半髌腱止点移位术治疗复发性髌骨脱位 [J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2014, 8(1).
- 14 邵增务, 茅文斌, 刘建湘, 等. 传统术式联合股骨下端成形术治疗青少年先天性髌骨脱位 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2007(07):501-504.
- 15 胡锐明, 杨升平, 陈镇秋. 儿童髌骨脱位合并膝外翻畸形的手术治疗探讨 [J]. *岭南现代临床外科*, 2005(01):43-45.

(收稿日期: 2015-10-09)

(本文编辑: 赫荣国)