

· 论 著 ·

多西环素注射治疗儿童大囊型和混合型囊性淋巴管畸形的疗效与安全性探讨



全文二维码

时豪 吕志宝 陈舟

上海市儿童医院,上海交通大学附属儿童医院普外科,上海 200062

通信作者:陈舟,Email:chenz@shchildren.com.cn

【摘要】 目的 探讨多西环素注射治疗儿童大囊型和混合型囊性淋巴管畸形的有效性及安全性。

方法 回顾性分析 2018 年 9 月至 2020 年 12 月上海市儿童医院/上海交通大学附属儿童医院普外科收治,并进行多西环素注射治疗的 13 例大囊型和混合型囊性淋巴管畸形患儿临床资料。患儿均经术前超声及 MRI 明确诊断和分类。其中男 6 例,女 7 例;年龄(3.9 ± 3.6)岁(3 个月至 13 岁)。均全身麻醉后在超声/腹腔镜引导下穿刺、引流囊液,并注射多西环素。术后透视评估囊腔范围,并确认药物无溢出。术后 4~6 周进行初次随访。收集术前、术后影像学资料评价疗效,将疗效分为治愈(体积减小 > 90%)、有效(体积减小 > 50%)、部分有效(体积减小 < 50%)、无效(体积减小 < 10% 或体积无减小)。如第一次注射后疗效未达到有效标准,则予重复注射。若再次注射后仍疗效欠佳,则予手术治疗。 **结果** 13 例中,病变位于头颈部 7 例,腋下 1 例,上臂 1 例,胸壁 1 例,腹膜后 2 例,腠窝 1 例;其中 1 例有头颈部手术史。随访时间(9 ± 6.17)个月(4~27 个月)。总有效率为 100%,治愈率为 69.2%。部分患儿术后出现肿胀、疼痛或呕吐,均自行缓解或经对症治疗缓解;1 例出现囊内出血,予止血治疗后好转。13 例均未出现四环素牙或神经损伤。 **结论** 多西环素注射治疗大囊型和混合型囊性淋巴管畸形效果满意,不良反应较少。

【关键词】 多西环素/副作用;淋巴管畸形/药物疗法;淋巴管畸形/外科学;治疗结果;儿童**基金项目:**上海市儿童医院临床研究培育专项重点项目(2020YLYM02)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202104014-011

Efficacy and safety of doxycycline injection for macrocystic and mixed-cystic lymphatic malformations in children

Shi Hao, Lyu Zhibao, Chen Zhou

Department of General Surgery, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China

Corresponding author: Chen Zhou, Email: chenz@shchildren.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of doxycycline injection for macrocystic and mixed-cystic lymphatic malformations in children. **Methods** From September 2018 to December 2020, retrospective review of clinical data was performed for 13 children hospitalized with macrocystic and mixed-cystic lymphatic malformations receiving doxycycline injection. There were 6 boys and 7 girls with an average age of (3.9 ± 3.6) (0.25–13) years. Preoperative ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) confirmed the diagnosis and classification. After general anesthesia, cyst was punctured, fluid drained and drug injected under ultrasound/laparoscopic guidance. Fluoroscopy was performed after injection to further evaluate the range of cysts and confirm that there was no drug overflow. During an initial follow-up period of 4–6 weeks after injection, physical and imaging examinations were performed. Based upon a comparison of preoperative and postoperative imaging data, the clinical responses were characterized as cure (volume reduction > 90% or surface invisible), effective (volume reduction > 50%), partially effective (volume reduction < 50%) and no response. If the efficacy failed to reach the effective standard (no response or no change in appearance), protocol was repeated. Surgery was performed if re-injection remained ineffective. **Results** The lesions were located in head and neck ($n=7$), armpit ($n=1$), upper arm ($n=1$), chest wall ($n=1$), retroperitoneum ($n=2$) and poplit-

eal fossa ($n=1$). One child had an operative history of head and neck. There was an average of $19(1.46 \pm 0.77)$ injections. The average follow-up period was $(9 \pm 6.17)(4-27)$ months. The overall effective and cure rate was 100% and 69.2% respectively. Swelling, pain and vomiting after injection were relieved spontaneously or symptomatically. One case of hemorrhage in cyst improved after hospitalization for hemostasis. None of them had tetracycline tooth or nerve damage. **Conclusion** Doxycycline injection is effective for macrocystic and mixed-cystic lymphatic malformations with few adverse reactions.

【Key words】 Doxycycline/AE; Lymphatic Abnormalities/DT; Lymphatic Abnormalities/SU; Treatment Outcome; Child

Fund program: Shanghai Children's Hospital's Special Key Project of Clinical Research Incubation (2020YLYM02)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202104014-011

囊型淋巴管畸形(cystic lymphatic malformation, cLM)是儿童最常见的低流速脉管畸形,发病率为 $1/16\ 000 \sim 1/2\ 000$,无性别或种族差异^[1]。其内部分隔可将结构划分成大小不同的囊腔,cLM按最小囊腔直径可分为大囊型、微囊型及混合型。本病好发于头颈部,也可发生于腋下、纵隔、腹膜后等淋巴丰富的区域^[2]。结合患儿病史、体格检查及影像学检查较容易诊断。目前治疗该病的方法有手术切除、硬化剂注射、口服药物、激光治疗等^[3]。相较于传统手术治疗,硬化剂注射具有操作简便、易重复、不留瘢痕、创伤小、不易损伤周围组织结构的优势,已逐渐取代手术切除,成为应用最广泛的治疗方式^[4]。硬化剂注射药物选择多,不同药物之间的疗效和不良反应差异大。多西环素属四环素类抗生素,过去广泛认为四环素类药物禁用于8岁以下儿童,是出于对永久性牙齿色素沉着并发症的担忧,许多研究中心并未将多西环素列为治疗cLM的常规药物。目前国内对于多西环素注射治疗cLM的报道不多。本研究回顾性分析单中心采用多西环素注射治疗的大囊型和混合型cLM患儿临床资料,探讨该方法治疗cLM的有效性与安全性。

材料与方法

一、一般资料

回顾性分析2018年9月至2020年12月上海市儿童医院/上海交通大学附属儿童医院普外科收治并进行多西环素注射治疗的13例大囊型和混合型cLM患儿资料,其中男6例,女7例,年龄3个月至13岁;病变位于头颈部7例,腋下1例,上臂1例,胸壁1例,腹膜后2例,腘窝1例。1例有头颈部手术史。所有患儿术前经体格检查、超声、CT或MRI检查诊断,并根据影像学结果归类为大囊型或

混合型cLM。如患儿处于囊腔出血期或感染期,则先行保守治疗,待囊肿稳定后再予注射治疗。根据既往各中心的经验,我们将患儿单次注射最大剂量设置为 $\leq 20\text{ mg/kg}$ ^[5-7]。通过影像学资料呈现的最大长径、宽径和厚径按椭球体积公式评估囊腔内液体总量。本研究已通过上海市儿童医院/上海交通大学附属儿童医院伦理委员会批准(编号:2021R015),并获得患儿家属知情同意。

二、治疗方法

患儿全身麻醉后取合适体位,喉罩插管,术野常规消毒铺巾。选用每瓶100 mg的多西环素(海南通用康力制药有限公司)粉剂,加入5 mL生理盐水(或灭菌注射用水)和5 mL欧奈派克,配置成浓度为10 mg/mL的注射液。将三通管(德国贝朗公司)连接头皮针(浙江康德莱医疗器械股份有限公司)并在一端外接注射器,开启血管显影的超声模式,在该模式引导下经皮穿刺。超声图像确定针尖位于囊腔内后,打开三通管阀门,抽尽囊腔内液体。按抽液量体积的 $1/3 \sim 1/2$ 标准注射多西环素(注射量根据术前评估的囊腔内液体量平均分配),在药物注入囊腔时注意观察穿刺针尖的位置,确保针尖始终位于囊腔内;同时记录注射后囊腔的大致形态,避免重复穿刺误将药物引流。术后即刻行床旁透视。浅表病变用弹力绷带加压包扎伤口24 h,防止药物自穿刺口外溢。若患儿出现发热、疼痛症状,予以对症处理。

三、疗效评判

在初次注射后4~6周,对患儿进行初次随访。随访内容包括体格检查、超声或其他影像学检查。根据手术前后病变范围判断体积缩小程度。将疗效分为治愈(体积减小 $>90\%$ 或病变消失)、有效(体积减小 $>50\%$)、部分有效(体积减小 $<50\%$)和无效(体积减小 $<10\%$ 或体积无减小)。如患儿治疗效果未达

到有效标准(即治疗无效或外观体积无明显变化者),则予重复注射。若再次注射后仍疗效欠佳,则选择手术治疗。总有效率=(治愈+有效+部分有效)例数/总例数,治愈率=治愈例数/总例数。

结 果

13 例患儿围手术期均不使用抗生素,共进行 19 次注射,其中 2 例治疗 3 次,2 例治疗 2 次,其余均治疗 1 次。治疗剂量(174 ± 201)mg(50~810 mg)。随访时间(9 ± 6.17)个月(4~27 个月)。病变体积缩小 40%~100%,平均 85.6%。9 例达到治愈标准,2 例有效,2 例部分有效,体积缩小均超过 40%;总体有效率 100%,治愈率 69.2%。术后 1 例出现呕吐,次日自行缓解。2 例出现局部疼痛,对症处理后缓解;3 例术后 2 周内出现局部肿胀,均在第 1 次随访时好转;1 例发生囊内出血,再次入院予止血治疗后好转。13 例均未发生四环素牙、神经损伤等并发症。典型病例照片见图 1。

讨 论

淋巴管畸形属低流速血管畸形,其发病机制目前尚未明确。PIK3/AKT/mTOR 是调控正常脉管生成及发育的信号通路。Luks 等^[8]发现大多数 LM 都是由编码体细胞 PIK3 催化亚基的 PIK3CA 突变导致,该突变增强了其与细胞膜的结合,进一步激活激酶,促进细胞的生长、增殖和迁移。此外,PIK3/AKT/mTOR 信号通路上下游的分子表达异常也可能导致该病的发生,包括 LYVE1、VEGFR3 及其配体 VEGFC 和 VEGFD、PROX1、NRP2、ANGPT2 等,以上都是治疗 LM 的潜在靶点^[9]。

一、多西环素治疗 cLM 概况

多西环素于 1995 年首次被 Molitch 等^[10]尝试用于治疗 cLM,并取得良好疗效。尽管已被用于治

疗 cLM 近 30 年,但多西环素的作用机制仍未明确,可能与以下机制有关:①多西环素诱导的炎症反应能使异常的淋巴内皮细胞瘢痕化和皱缩;②多西环素通过抑制基质金属蛋白酶和淋巴管生成过程中的血管内皮生长因子,致使胶原蛋白和纤维蛋白沉积,导致内皮细胞粘连和纤维化^[11-13]。

在疗效方面,Cheng^[14]对多西环素注射治疗头颈大囊型和混合型 cLM 的疗效进行总结,总有效率为 84.2%,仅接受单次注射者有效率可达 60.5%。但长久以来,所有治疗手段对微囊型 cLM 疗效均不佳,因此也限制了该疾病总体疗效的提升。近年来,一些研究者尝试在药物剂型上进行创新以提高疗效。Markovic 等^[15]将聚多卡醇和十四烷基硫酸钠制备成泡沫硬化剂,对低流速脉管畸形进行注射治疗,疗效满意。在本研究中,我们发现当囊腔体积较大时,无法按引流液体量的 1/3~1/2 进行注射,仅能按照单次极量(即 ≤ 20 mg/kg)治疗。因此,改变多西环素的剂型或许能解决这一矛盾。泡沫剂型不仅能减少注射总剂量、降低不良反应的发生率,还能增加药物与管壁接触的表面积,从而更有效发挥药物对异常内皮细胞的作用^[16]。然而,泡沫硬化剂的稳定性与多重因素有关,包括温度、药物浓度、气体-液体比例、气体种类等^[17]。如何制备稳定泡沫剂型的多西环素,还需进一步研究。

注射多西环素治疗 cLM 的不良反应包括疼痛、局部肿胀、发热、呕吐、皮肤水泡和瘢痕等^[3]。其引起的局部炎症反应可致压迫或加重压迫,威胁患儿生命。本研究中有 3 例患儿注射后出现反应性水肿,并发生相关症状。结合既往文献及本研究结果,我们认为多西环素注射治疗 cLM 的指征为:①无压迫症状的大囊型 cLM;②以大囊型为优势的混合型 cLM。治疗后神经损伤如 Horner's 综合征等也有报道,但发生率极低,且大多能自行恢复^[5,18]。我们采用超声引导、全身麻醉下注射,能够清晰显示病变内部结构,精确监测注射全过程,避免误伤血

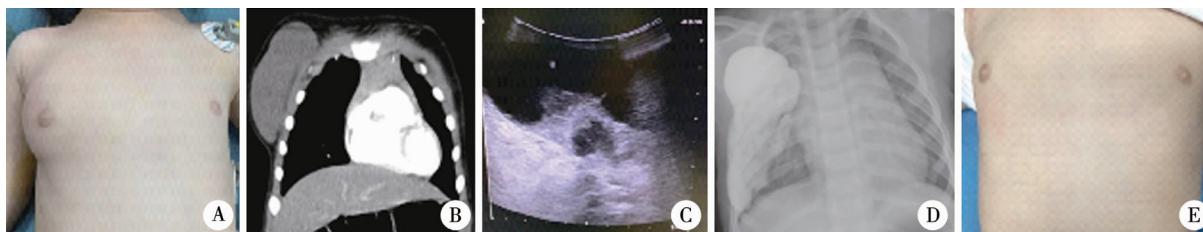


图 1 1 例 2 岁女性右侧胸部大囊型淋巴管畸形患儿照片 A:术前胸部正面观;B:术前胸部 CT 冠状位片;C:术中超声引导图,可见注射器针尖;D:术后床旁正位 X 线片,囊腔向下延伸,边界清晰,未见药物溢出;E:术后 6 周胸部正面观,肿块明显缩小

Fig. 1 Photograph before and after injection in a 2-year-old girl with right chest macrocystic lymphatic malformation. Radiography before, during and after injection

管及遗漏未注射的囊肿。此外,我们在溶剂中加入水溶性造影剂,并在注射后即刻透视,这不但有利于观察整个囊肿的范围、结构、交通性等,还能判断药物是否溢出或误入血管及其他组织中。

本研究虽然基本达到了预期的研究目的,但也存在一些不足之处。首先,cLM的病灶多为不规则型,我们仅利用三维空间中各轴最大径,按照椭球体积计算病变范围,对比术前和术后瘤体的变化来评估疗效,存在一定的系统误差。其次,本研究中我们采用的药物浓度为10 mg/mL,而世界范围内目前也没有治疗的最佳药物浓度及剂量建议,其合理性还有待进一步研究。最后,因随诊时间较短,患儿可能在将来复发或出现迟发性不良反应,这需要更长时间的随访来确证。

综上所述,多西环素注射用于治疗大囊型和混合型囊性淋巴管畸形的有效性和安全性较高,可作为该病的治疗选择之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为时豪、陈舟,论文调查设计为陈舟,数据收集与分析为时豪、陈舟,论文结果撰写为时豪,论文讨论分析为时豪、陈舟、吕志宝

参 考 文 献

- [1] Kulungowski AM, Patel M. Lymphatic malformations[J]. Semin Pediatr Surg, 2020, 29(5): 150971. DOI: 10.1016/j.sempedsurg. 2020. 150971.
- [2] 王燕妮, 齐鸿燕, 张学军. B超引导下微创负压抽吸技术治疗儿童肢体淋巴管畸形的疗效探讨[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(3): 221-224. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.012.
Wang YN, Qi HY, Zhang XJ. Efficacy of mini-invasive negative pressure aspiration guided by B-ultrasound for limb lymphatic malformation in children[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(3): 221-224. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.012.
- [3] Mimura H, Akita S, Fujino A, et al. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017[J]. Pediatr Int, 2020, 62(3): 257-304. DOI: 10.1111/ped.14077.
- [4] 中华医学会整形外科学分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗指南(2019版)[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2019, 15(5): 277-317. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0364.2019.05.001.
Chinese Society for the Study of Vascular Anomalies (CSSVA). CSSVA Guidelines for Vascular Anomalies 2019[J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2019, 15(5): 277-317. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0364.2019.05.001.
- [5] Burrows PE, Mitri RK, Alomari A, et al. Percutaneous sclerotherapy of lymphatic malformations with doxycycline[J]. Lymphatic Research and Biology, 2008, 6(3-4): 209-216. DOI: 10.1089/lrb.2008.1004.
- [6] Zamora AK, Barry WE, Nowicki D, et al. A multidisciplinary approach to management of abdominal lymphatic malformations[J]. J Pediatr Surg, 2021, 56(8): 1425-1429. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.10.007.
- [7] Bouwman FCM, Kooijman SS, Verhoeven BH, et al. Lymphatic malformations in children: treatment outcomes of sclerotherapy in a large cohort[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(3): 959-966. DOI: 10.1007/s00431-020-03811-4.
- [8] Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA[J]. J Pediatr, 2015, 166(4): 1048-1054. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.069.
- [9] Fereydooni A, Dardik A, Nassiri N. Molecular changes associated with vascular malformations[J]. J Vasc Surg, 2019, 70(1): 314-326. e311. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.12.033.
- [10] Molitch HI, Unger EC, Witte CL, et al. Percutaneous sclerotherapy of lymphangiomas[J]. Radiology, 1995, 194(2): 343-347. DOI: 10.1148/radiology.194.2.7529933.
- [11] Shaye DA, Burks CA, Gadkaree SK, et al. Self-compounded doxycycline sclerotherapy for the treatment of lymphatic malformations in low-resource settings[J]. World J Surg, 2020, 44(11): 3616-3619. DOI: 10.1007/s00268-020-05667-z.
- [12] Lee CZ, Xu B, Hashimoto T, et al. Doxycycline suppresses cerebral matrix metalloproteinase-9 and angiogenesis induced by focal hyperstimulation of vascular endothelial growth factor in a mouse model[J]. Stroke, 2004, 35(7): 1715-1719. DOI: 10.1161/01.STR.0000129334.05181.b6.
- [13] Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, et al. Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck[J]. Head Neck, 2011, 33(11): 1649-1655. DOI: 10.1002/hed.21552.
- [14] Cheng J. Doxycycline sclerotherapy in children with head and neck lymphatic malformations[J]. Journal of Pediatric Surgery, 2015, 50(12): 2143-2146. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.051.
- [15] Markovic JN, Nag U, Shortell CK. Safety and efficacy of foam sclerotherapy for treatment of low-flow vascular malformations in children[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8(6): 1074-1082. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.11.023.
- [16] 杨耀武, 郑家伟, 孙沫逸, 等. 聚桂醇硬化剂治疗口腔颌面部血管瘤和脉管畸形专家共识[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2018, 16(3): 275-278. DOI: 10.19438/j.cjoms.2018.03.017.
Yang YW, Zheng JW, Sun MY, et al. Expert consensus on the treatment of oral and maxillofacial hemangiomas and vascular malformations by lauromacrogol sclerotherapy[J]. China J Oral Maxillofac Surg, 2018, 16(3): 275-278. DOI: 10.19438/j.cjoms.2018.03.017.
- [17] Bai T, Liu Y, Jiang W, et al. A Review of sclerosing foam stability in the treatment of varicose veins[J]. Dermatol Surg, 2020, 46(2): 249-257. DOI: 10.1097/dss.0000000000002039.
- [18] Shergill A, John P, Amaral JG. Doxycycline sclerotherapy in children with lymphatic malformations: outcomes, complications and clinical efficacy[J]. Pediatric Radiology, 2012, 42(9): 1080-1088. DOI: 10.1007/s00247-012-2406-2.

(收稿日期: 2021-04-09)

本文引用格式: 时豪, 吕志宝, 陈舟. 多西环素注射治疗儿童大囊型和混合型囊性淋巴管畸形的疗效与安全性探讨[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(6): 558-561. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202104014-011.

Citing this article as: Shi H, Lyu ZB, Chen Z. Efficacy and safety of doxycycline injection for macrocystic and mixed-cystic lymphatic malformations in children[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(6): 558-561. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202104014-011.