

· 论著 ·

腹腔镜辅助多西环素注射治疗 巨大腹膜后淋巴管畸形



全文二维码

时豪 吕志宝 陈舟

上海市儿童医院 上海交通大学医学院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 探讨腹腔镜辅助多西环素注射治疗在巨大腹膜后淋巴管畸形 (retroperitoneal lymphatic malformation, rLM) 中的应用效果。 **方法** 回顾性分析 2020 年 7 月至 2021 年 7 月上海市儿童医院普外科采用腹腔镜辅助多西环素注射治疗的 3 例巨大 rLM 患儿临床资料, 总结患儿治疗次数及结局, 并进行相关文献复习。 **结果** 3 例中男 1 例, 女 2 例; 年龄 2 岁 2 个月至 5 岁 8 个月; 2 例表现为腹痛及腹股沟肿块, 1 例于体检过程中被发现。3 例共进行了 5 次注射治疗, 其中 2 例治疗 2 次。病例 1 治疗后病变最大长径由 14.7 cm 缩小至 4.0 cm, 体积缩小约 95.2%; 病例 2 治疗后病变最大长径由 11.8 cm 缩小至 5.5 cm, 体积缩小约 95%; 病例 3 治疗后病变最大长径由 9.0 cm 缩小至 2.5 cm, 体积缩小约 98.9%。3 例均达到治愈标准且症状消失。1 例术后出现呕吐, 自行缓解。随访 6~12 个月未见复发及其他并发症。 **结论** 多西环素注射治疗巨大 rLM 疗效显著, 安全性高, 可作为临床治疗 rLM 的优先选择。腹腔镜辅助下治疗巨大 rLM 创伤小, 可提高注射精准度, 减少并发症的发生。

【关键词】 淋巴管畸形; 腹膜后间隙; 腹腔镜检查; 多西环素; 注射, 病灶内; 治疗结果

基金项目: 上海市儿童医院院级课题临床研究培育面上项目 (2020YLYM02)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202202006-015

Laparoscopic-assisted doxycycline injection for giant retroperitoneal lymphatic malformation

Shi Hao, Lyu Zhibao, Chen Zhou

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

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

【Abstract】 Objective To explore the application of laparoscopic-assisted sclerotherapy for giant retroperitoneal lymphatic malformation (rLM). **Methods** From July 2020 to July 2021, retrospective review was conducted for clinical data of 3 children with giant retroperitoneal lymphatic malformation receiving laparoscopic-assisted doxycycline injection. And the relevant literature was retrieved for discuss the approaches of injection therapy, efficacy and cautions. **Results** There were 1 boy and 2 girls with an age range of (26–68) month. Two cases presented with abdominal pain and inguinal masses. A total of 5 injections were performed and 2 cases treated twice. In case No. 1, the maximal diameter of lesion decreased from 14.7 to 4.0 cm after treatment with a volume reduction of 95.2%; In case No. 2, the maximal diameter of lesion dropped from 11.8 to 5.5 cm after treatment with a volume reduction of 95%; In case No. 3, the maximal diameter of lesion declined from 9.0 to 2.5 cm after treatment with a volume reduction of 98.9%. All of them reached the standard of cure and the symptoms disappeared. Only one case of postoperative vomiting resolved spontaneously. No recurrence or other complications were observed during a follow-up period of (6–12) months. **Conclusions** Sclerotherapy injection for giant retroperitoneal lymphatic malformation has a marked efficacy and a high safety. And laparoscopic assistance may offer minimal invasion, improve accuracy of injection and reduce complications.

【Key words】 Lymphatic Abnormalities; Retroperitoneal Space; Laparoscopy; Doxycycline; Injections, Intralesional; Treatment Outcome

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

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202006-015

淋巴管畸形 (lymphatic malformation, LM) 是儿童常见的低流速脉管畸形,发病率为 $1/4\,000 \sim 1/2\,000$ ^[1]。其中腹部 LM 约占所有 LM 的 5%,腹膜后淋巴管畸形 (retroperitoneal lymphatic malformation, rLM) 则更为罕见^[2]。rLM 的临床表现及体征隐匿,无特异性,症状主要取决于病灶的部位及范围,多因影像学检查偶然被发现。如病灶持续增大可引起压迫不适,也可继发出血、感染。由于病变部位的解剖学特点及自身生物学特征, rLM 治疗困难,其病变范围广、病变部位深、手术创伤大,难以完全切除,术后易并发淋巴漏,因此手术不再是 rLM 的首选治疗方法。近年来,注射治疗日益流行。临床上最常使用的硬化治疗药物是博来霉素,但由于其治疗累积剂量大,发生不可逆性肺纤维化及呼吸道严重不良反应的风险高,也成为了阻碍治疗的难点之一。本文结合文献复习探讨腹腔镜辅助多西环素注射在巨大 rLM 治疗中的应用价值。

资料与方法

一、一般资料

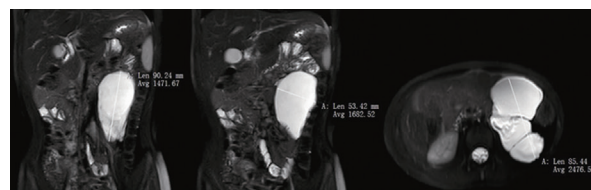
回顾性分析 2020 年 7 月至 2021 年 7 月上海市儿童医院普外科收治的 3 例巨大 rLM 患儿临床资料。鉴于目前盐酸多西环素用于 LM 治疗尚属超说明书范围使用的情况,故于术前详细向所有患儿家属交代其在 LM 治疗中的实际应用情况、可能出现的并发症及其应对方法。患儿家属均知情同意并签署特殊药物使用同意书。本研究经上海市儿童医院医学伦理委员会审核批准(2021R015)。

二、腹腔镜辅助多西环素注射治疗方法

通过 MRI 或增强 CT 测量病变最大长、宽、高 (图 1),参照椭球体积公式 ($V = 4/3\pi abc$) 预估囊腔液体总量 ($V_{\text{囊腔}}$),并得到预期注射量 ($V_{\text{注}}$,即 $1/2V_{\text{囊腔}}$)。根据患儿体重,计算最大用药剂量 ($V_{\text{max}} \leq 20 \text{ mg/kg}$)。得到 $V_{\text{注}}$ 及 V_{max} ,取二者中较小值。预制方法:于 100 mg 的多西环素粉剂中加入 5 mL 生理盐水和 5 mL 碘海醇水溶性造影剂,多西环素注射液最终浓度为 10 mg/mL。

患儿均采取全身麻醉,取脐旁切口,分别置入 2 枚 3 mm Trocar,建立人工气腹。于腹腔镜下探查腹腔,明确病灶部位及大小 (图 2)。调整腹腔镜二氧

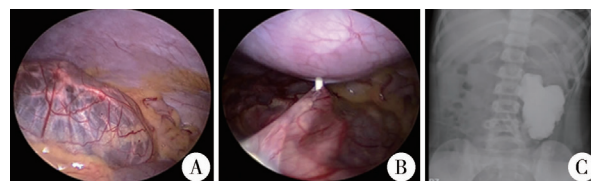
化碳充气流量及压力,使病变部位靠近腹壁,在腹腔镜直视下经皮穿刺入囊腔,尽可能抽尽囊液。计算实际引流液体量的 $1/2$ (即 $V_{\text{引流}}$),并与 V_{max} 比较,取较小值为注射量 (表 1),注入药物至囊腔。拔除穿刺针,电钩凝结囊壁破口,组织胶水闭合切口。即刻拍摄床旁腹部 X 线片,可清晰显示囊腔边界,确认药物无外漏 (图 2)。



注 术前通过 MRI T2WI 加权像冠状位、横断位测量病变最大长径、宽度、厚度

图 1 1 例腹膜后淋巴管畸形患儿术前 MRI 图片

Fig. 1 Preoperative MRI images of retroperitoneal lymphatic malformation



注 A:腹腔镜探查明确病变来源于腹膜后; B:腹腔镜直视下器械辅助引流、注射并通过降低气腹压力和流量使病变靠近腹壁; C:床旁摄片明确药物无外漏,病变轮廓清晰,药物灌注满意

图 2 1 例腹膜后淋巴管畸形患儿首次腹腔镜下治疗情况及床旁 X 线片

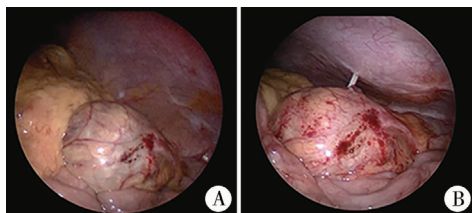
Fig. 2 Intraoperative status and bedside radiographs of initial laparoscopic-assisted treatment of retroperitoneal lymphatic malformation

三、随访及疗效评判

术后 6 周进行初次随访,随访内容为 MRI 或增强 CT 检查,采用术前肿瘤体积影像学测量方法,评估体积缩小程度。将疗效分为治愈 (病变体积缩小 $\geq 90\%$)、有效 (病变体积缩小 $50\% \sim 89\%$)、无效 (病变体积缩小 $0\% \sim 49\%$) 三个等级。如治疗效果未达到治愈标准,则予重复注射。若两次注射后病变体积无明显变化,则采取手术治疗。

结 果

3 例患儿中,男 1 例,女 2 例;年龄 2 岁 2 个月至 5 岁 8 个月;入院体重 13 ~ 26 kg;2 例有临床症状,表现为腹痛及腹股沟肿块,1 例体检时行腹部超声检查发现腹腔囊性占位。3 例共进行 5 次注射治疗,2 例因术后继发囊腔内出血行重复注射。

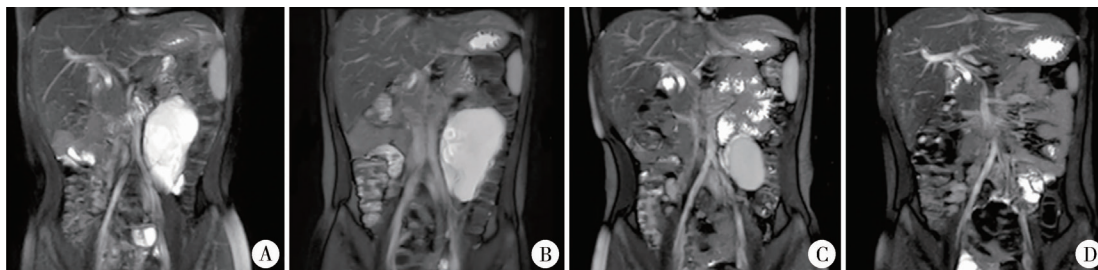


注 腹腔镜探查可透过囊壁观察到内部液体性质发生改变

图 3 1 例腹膜后淋巴管畸形患儿二次注射治疗情况(病例 3)

Fig. 3 Intraoperative status of a second injection of retroperitoneal lymphatic malformation (Case No. 3)

二次注射过程与初次注射一致(图 3)。注射总剂量 225 ~ 810 mg。病例 1 初次注射后囊腔大小无明显变化,经二次注射后,病变最大长径由 14.7 cm 缩小至 4.0 cm,体积缩小约 95.2%;病例 2 经过 1 次注射后,病变最大长径由 11.8 cm 缩小至 5.5 cm,体积缩小约 95%;病例 3 初次注射后囊腔缩小约 70%,经二次注射后,病变最大长径由 9.0 cm 缩小至 2.5 cm,总体缩小约 98.9%。1 例术后出现呕吐,禁食 1 d 后自行缓解。3 例均达到治愈标准且腹痛及体表肿块消失(图 4);术后门诊随访 6 ~ 12 个月(表 1),无一例发生牙齿色素沉着等并发症。



注 A:术前 MRI 显示病变范围大,T2WI 图像呈高信号;B:初次注射后随访,MRI T2WI 图像显示病变内部信号改变,提示囊腔内出血;C:二次治疗后 3 个月随访,MRI 显示病变明显缩小;D:治疗后 1 年随访,MRI 显示病变基本消失

图 4 1 例腹膜后淋巴管畸形患儿治疗前后病变 MRI 图像变化(病例 3)

Fig. 4 MRI image changes of retroperitoneal lymphatic malformation pre-and post-injection (Case No. 3)

表 1 3 例 rLM 患儿临床资料

Table 1 Clinical data of 3 children with retroperitoneal lymphatic malformation

病例序号	术前		术中			术后		治疗次数	住院天数(d)	注射总剂量(mg)	随访时间(月)	不良反应
	病变范围 (cm × cm × cm)	预估囊液 体积(mL)	V _{引流} (mL)	V _{max} (mL)	V _注 (mL)	病变范围 (cm × cm × cm)	缩小比例 (%)					
1	13.6 × 4.4 × 14.7	460	189.0 (第 1 次)	40	40	3.6 × 4.0 × 2.9	95.2	2	11 (第 1 次)	810	12	呕吐
			192.5 (第 2 次)	41	41				7 (第 2 次)			
2	4.7 × 7.5 × 11.8	217	55.0	26	26	3.1 × 5.5 × 1.2	95.0	1	17	225	12	无
3	9.0 × 5.3 × 8.5	212	158.5 (第 1 次)	45	45	1.5 × 1.2 × 2.5	98.9	2	4 (第 1 次)	700	6	无
			47.5 (第 2 次)	45	25				5 (第 2 次)			

注 rLM:腹膜后淋巴管畸形;V_{引流}:实际引流液体量的 1/2;V_{max}:单次最大用药剂量;V_注:预期注射量

讨 论

LM 由胚胎时期淋巴管发育异常导致,与静脉畸形同属于低流速脉管畸形。目前对 LM 亚型的分类尚未达成共识,普遍认同的分型是按囊腔最小直径分为大囊型(≥ 1 cm)、微囊型(< 1 cm)及混合型,也有学者将可通过抽吸囊液减小体积的病变均归为大囊型^[3-4]。LM 好发于头面颈部,也可发生于腋下、纵膈等淋巴管分布丰富的区域。腹部 LM 发病率低,包括大网膜、肠系膜、腹膜后和其他罕见部位。大网膜 LM 可通过腹腔镜完整切除,预后佳,复发率低。发生于肠系膜的 LM 可分为 4 型:Ⅰ型仅位于肠壁;Ⅱ型为不侵犯肠系膜血管的带蒂型;Ⅲ型紧贴肠系膜血管边界;Ⅳ型在腹腔内呈多中心、弥漫性、浸润性生长^[5]。病变局限时,通过手术切除病变和涉及肠管可取得较好疗效。病变范围广泛时,注射治疗能避免大范围切除肠管,防止短肠综合征^[5]。rLM 仅占腹部 LM 中极小部分,其病变位置较深,患儿可无任何症状或仅表现为腹痛、呕吐、腹胀等非特异性消化道症状^[6-7]。通常确诊时

病变体积已较大、分布广,难以手术切除,术后易发生难以处理的大量淋巴漏。由于病灶不会自行消退,伴有囊腔内出血或感染时体积迅速增大会产生或加重症状,严重时危及患儿生命,故一经确诊需进行临床干预。

目前关于 rLM 治疗的文献报道仅限于小样本回顾及病例报道,国际上尚无标准的治疗方案指导治疗。以往手术切除是应用最广泛的临床干预措施,然而 rLM 病变解剖部位特殊,病变范围广,一次完整切除的难度较大,术后复发率较高^[8]。同时可能面临二次手术难度增加,损伤周围血管和重要组织,术后出现淋巴漏、肠功能恢复缓慢、粘连性肠梗阻和切口较大影响美观等问题。近年来,硬化剂注射治疗逐步取代手术治疗,成为浅表 LM 治疗的首选方案。但 rLM 病变部位深,操作相对困难,术前难以明确诊断,药物一旦漏入腹腔或腹膜后可能造成严重后果,因而注射疗法并未广泛应用于 rLM 治疗。

超声引导是最常应用的注射治疗辅助技术,可准确测量囊腔并分类、判断是否合并出血以及定位金属针尖位置^[9]。行 rLM 注射治疗时,通常需要推移肠管,避免发生穿刺损伤;抽吸囊液后囊腔张力减小,针尖易滑脱,可能造成同一囊腔再次穿刺困难,尤其是存在分隔的多囊腔病变。受上述因素影响,超声引导下注射治疗 rLM 对操作者技术有一定要求。我们采用腹腔镜辅助下注射治疗具有以下优势:①可明确病变来源及范围。由于腹腔内 LM 一般体积较大,单从术前影像学检查难以判断病变的准确部位。若病变来源于大网膜或肠系膜节段病灶,可在腹腔镜探查的同时行手术切除。②方便暴露,减少损伤。腹腔镜直视下对囊腔进行确切穿刺,抓钳等可辅助将肠管推移,或将病灶提起以防止穿刺针滑脱、贴壁,从而尽可能达到抽尽囊液的目的,保证注射药物的有效浓度。③闭合囊壁,避免药物外漏。药物注入囊腔后,囊壁具有一定张力,药物可通过穿刺点漏入腹腔、腹膜后,引起腹腔积液、组织粘连等并发症。我们利用腹腔镜器械对囊壁穿刺点组织进行电凝,闭合囊壁,可确保药物无外漏^[10]。此外,我们在配置注射液时加入水溶性造影剂,术后即刻拍摄 X 线片,可实时判断治疗覆盖范围,也有助于观察药物是否溢出囊腔或误入血管及周围组织。有学者在囊腔内留置猪尾形引流管多次灌注药物以维持药物浓度,但目前对于该方法是否能提高疗效,并未达成基于可靠证据的专家共识^[11-12]。本研究中,我们在注射后未留置导管,

一方面考虑到感染风险增加,另一方面是为了避免导管意外滑脱而导致药物外漏。

在注射药物的选择上,不同文献报道也存在差异,博来霉素破坏内皮细胞之间的紧密连接,使内皮细胞向成纤维细胞转化,可用于治疗低流速脉管畸形(特别是微囊型病变),临床应用时间长、经验丰富、有效率高^[13-15]。然而,除注射治疗本身的不良反应外,博来霉素具有致肺纤维化风险。Méndez-Echevarría 等^[16]及 Khera 等^[17]报道使用低剂量博来霉素对静脉畸形或 LM 进行多次注射治疗,每次治疗间隔 1~3 个月,患儿出现急性肺损伤,最终通过激素冲击、高流量吸氧、机械辅助通气等好转。Cho 等^[18]则报道 1 例 15 月龄颊部大囊型 LM 患儿接受 7U 博来霉素治疗后最终因呼吸衰竭死亡。尽管博来霉素治疗 LM 致肺毒性的报道均为个案,发生率低,但一旦发生后果严重,死亡率高。通常认为该药的不良反应与剂量累积相关,然而报道中使用低剂量注射时依然出现严重呼吸道不良反应。rLM 病灶体积大,单次注射药物剂量大,且大多需要接受多次治疗,考虑到博来霉素剂量累积引发肺纤维化的可能性增加,一旦出现严重呼吸道并发症,其损害是不可逆的,因此我们未选用博来霉素。聚桂醇原液及泡沫化制剂也被应用于血管畸形及 LM 的硬化治疗,其有效性已得到证实^[19-20]。然而聚桂醇价格相对昂贵,药品有效期短,儿童专科医院大多未纳入药库常规备药,购买及获取相对困难。对于大囊型 LM 尤其是巨大腹膜后病灶,原液硬化治疗时用量有限,可能无法达到药物与内皮细胞足够有效接触而发挥破坏作用,往往需要多次治疗。而使用泡沫化的硬化剂对操作技术有一定要求,一旦气体进入正常组织、动脉内或邻近部位,可导致肺栓塞、心肌梗死、中枢神经系统缺血等严重危害^[21]。聚桂醇还存在过敏反应带来的严重风险,因此我们并未选择上述两种硬化剂。

有学者对既往文献进行回顾,发现多西环素是治疗大囊型和混合型 LM 疗效最佳的硬化剂^[22-23]。沙培林(Sapylin, OK-432)是 A 群化脓性链球菌和青霉素 G 的混合物,可以激活机体免疫反应,导致病灶腔内极小的局部纤维化。1987 年首先在日本得到应用,并在国际上发展起来,但是未得到美国食品药品监督管理局批准。Motz 等^[24]对比了 OK-432 和多西环素治疗大囊型 LM 的有效性和安全性,发现 OK-432 早期不良事件的发生率较高,且需要更多次数的注射治疗才能达到与多西环素相同的疗

效。多西环素通过抑制多种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^[25]。多西环素治疗 LM 有效率高,但其应用也受到一定限制,尤其在国内,尚未见多西环素治疗腹腔巨大囊性 LM 的研究。主要原因是由于多西环素属于四环素类药物,四环素能螯合骨骼及牙釉质中的钙离子,可能造成儿童骨骼发育异常及牙齿色素沉着,8 岁以下儿童不推荐使用。半个世纪以来,这一限制被广泛接受,很多医师也将多西环素列入低年龄儿童禁用药物。但关于这一问题的讨论和争议一直存在。2018 年,美国儿科学会建议短期(≤ 21 d)内使用多西环素可不考虑年龄^[26]。美国疾病控制与预防中心也提出多西环素可短期应用于儿童,并不会引起牙齿变色或牙釉质受损,原因在于多西环素螯合钙离子的能力(19%)低于四环素(39.5%)^[26-27]。但考虑到这一潜在风险的存在,我们还是将多西环素的单次注射量设定为 ≤ 20 mg/kg^[28]。本组病例 1 与病例 3 在完成初次注射后,按计划随访 MRI 时发现囊腔内继发出血,期间患儿无临床症状,病例 2 无继发囊内出血。谢民等^[29]分析大囊型 LM 并发囊内出血对硬化治疗的影响,虽然总体疗效好,但囊内出血会降低硬化治疗效果,使治疗次数增加。我们认为,病例 1 和病例 3 首次治疗后效果不如病例 2,除了病灶本身大小外,可能与囊内出血稀释药物浓度、影响疗效有关。我们还观察到,硬化治疗后囊壁增厚,病灶范围局限,更利于二次注射治疗操作,这也为我们提供了另一种思路,对于囊腔大、范围广的病灶,硬化治疗是否可以降低根治性手术难度,提高切除率,有待进一步验证。

本研究仍存在部分缺陷,LM 病变不规则,仅用椭球体积公式计算体积和评估疗效,存在一定误差。目前应用影像学图像构建三维模型精确评估病变范围在肿瘤领域已较为成熟,我们将尝试应用此技术指导 LM 的治疗、诊断及疗效评估。此外,病变体积大,引流囊液量多,受制于患儿年龄小、体重轻,有时无法依据实际引流量的 1/2 来进行治疗,仅可参照单次治疗剂量进行注射。我们认为这是影响疗效的原因之一,患儿可能需要进行多次重复注射才能达到预期疗效。文献中的药物浓度范围 10~20 mg/mL,由于本研究未限制患儿年龄,为避免药物浓度过高导致的潜在风险,而选用了较低的有效浓度 10 mg/mL,是否能进一步降低浓度达到同等有效率,还需进一步研究^[22,24]。本组 3 例患儿均

采用电灼烧的方式闭合穿刺点,后经课题组讨论,在之后的病例中采用 hem-o-lok 夹闭穿刺点,以达到更为可靠的闭合。另外,对于出血期患儿是否可以进行多西环素注射治疗,其疗效是否会被削弱,也需要进一步观察验证。

综上所述,多西环素注射治疗 rLM 疗效佳、安全性高,不仅可作为初始临床干预手段,还是手术难以完整切除时的可靠替代方法。腹腔镜辅助下注射,不但有益于准确判断病变的具体部位,还能提高注射精确度,避免损伤肠管和血管;可直视下充分引流囊腔液体以避免药物稀释,注射后关闭穿刺口可防止药物漏出。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 时豪、陈舟负责研究的设计、实施和起草文章;时豪负责病例数据收集及分析;陈舟负责研究实施;吕志宝负责对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Kalwani NM, Rockson SG. Management of lymphatic vascular malformations; a systematic review of the literature [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2021, 9 (4): 1077-1082. DOI: 10.1016/j.jvsv.2021.01.013.
- [2] Wohlgemuth WA, Brill R, Dendl LM, et al. Abdominal lymphatic malformations [J]. Radiologe, 2018, 58 (Suppl 1): 29-33. DOI: 10.1007/s00117-017-0337-5.
- [3] Defnet AM, Bagrodia N, Hernandez SL, et al. Pediatric lymphatic malformations: evolving understanding and therapeutic options [J]. Pediatr Surg Int, 2016, 32 (5): 425-433. DOI: 10.1007/s00383-016-3867-4.
- [4] 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.
- [5] Kim SH, Kim HY, Lee C, et al. Clinical features of mesenteric lymphatic malformation in children [J]. J Pediatr Surg, 2016, 51 (4): 582-587. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.11.021.
- [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] Kawamoto A, Inoue M, Uchida K, et al. A huge lymphovenous malformation in the retroperitoneum [J]. J Pediatr Surg, 2008, 43 (2): e21-e25. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.11.002.
- [8] Hathaway BA, Radu S, Wilson J, et al. Lymphatic and mixed malformations [J]. Lymphat Res Biol, 2021, 19 (1): 41-50. DOI: 10.1089/lrb.2020.0100.
- [9] Elbaaly H, Piché N, Rypens F, et al. Intra-abdominal lymphatic malformation management in light of the updated International Society for the Study of Vascular Anomalies classification [J]. Pediatr Radiol, 2021, 51 (5): 760-772. DOI: 10.1007/s00247-020-04930-8.
- [10] Silvaroli S, Merli L, Paradiso FV, et al. Video assisted sclerosis of endoabdominal lymphangiomas with OK432: an effective, safe and

- minimally invasive choice[J]. J Pediatr Surg Case Rep, 2021, 67:101816. DOI:10.1016/j.epsc.2021.101816.
- [11] Madsen HJ, Annam A, Harned R, et al. Symptom resolution and volumetric reduction of abdominal lymphatic malformations with sclerotherapy[J]. J Surg Res, 2019, 233:256-261. DOI:10.1016/j.jss.2018.07.031.
- [12] Kulungowski AM, Patel M. Lymphatic malformations[J]. Semin Pediatr Surg, 2020, 29(5):150971. DOI:10.1016/j.sempedsurg.2020.150971.
- [13] Hashimoto N, Phan SH, Imaizumi K, et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 43(2):161-172. DOI:10.1165/rcmb.2009-0031OC.
- [14] Yılmaz H, Yılmaz Ö, Çamlıdağ İ, et al. Single center experience with intralesional bleomycin sclerotherapy for lymphatic malformations[J]. Jpn J Radiol, 2017, 35(10):590-596. DOI:10.1007/s11604-017-0672-5.
- [15] Sheng LL, Yu ZY, Li SL, et al. Bleomycin sclerotherapy for large diffuse microcystic lymphatic malformations[J]. Gland Surg, 2021, 10(6):1865-1873. DOI:10.21037/gs-21-70.
- [16] Méndez-Echevarría A, Fernandez-Prieto A, de la Serna O, et al. Acute lung toxicity after intralesional bleomycin sclerotherapy[J]. Pediatrics, 2018, 141(1):e20161787. DOI:10.1542/peds.2016-1787.
- [17] Khera D, Bhatnagar A, Khera PS, et al. Percutaneous sclerotherapy of superficial vascular malformation leading to bleomycin induced lung injury and lipoid pneumonia[J]. Indian J Pediatr, 2019, 86(1):97-98. DOI:10.1007/s12098-018-2718-9.
- [18] Cho AL, Kiang SC, Lodenkamp J, et al. Fatal lung toxicity after intralesional bleomycin sclerotherapy of a vascular malformation[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 43(4):648-651. DOI:10.1007/s00270-020-02420-w.
- [19] 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.
- [20] 刘雅榕, 李响, 林栋盛, 等. B 超引导下多点注射聚桂醇治疗头颈部淋巴管畸形[J]. 中国美容医学, 2019, 28(5):36-39. DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.003025.
- Liu YR, Li X, Lin DS, et al. Multi-point injection laurumacrogol foam sclerotherapy guided by ultrasound for lymphatic malformations in heads and necks[J]. Chin J Aesthet Med, 2019, 28(5):36-39. DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.003025.
- [21] 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会脉管性疾病学组. 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.
- Group of Vascular Disease, Specialty Committee of Oral and Maxillofacial Surgery, Chinese Association of Oral Medicine; Expert Consensus on the Treatment of Oral and Maxillofacial Hemangiomas and Vascular Malformations by Laurumacrogol Sclerotherapy[J]. China J Oral Maxillofac Surg, 2018, 16(3):275-278. DOI:10.19438/j.cjoms.2018.03.017.
- [22] Thomas DM, Wieck MM, Grant CN, et al. Doxycycline sclerotherapy is superior in the treatment of pediatric lymphatic malformations[J]. J Vasc Interv Radiol, 2016, 27(12):1846-1856. DOI:10.1016/j.jvir.2016.08.012.
- [23] 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.
- [24] Motz KM, Nickley KB, Bedwell JR, et al. OK432 versus doxycycline for treatment of macrocystic lymphatic malformations[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2014, 123(2):81-88. DOI:10.1177/0003489414523561.
- [25] 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.
- [26] Stultz JS, Eiland LS. Doxycycline and tooth discoloration in children: changing of recommendations based on evidence of safety[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(11):1162-1166. DOI:10.1177/1060028019863796.
- [27] Pöyhönen H, Nurmi M, Peltola V, et al. Dental staining after doxycycline use in children[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(10):2887-2890. DOI:10.1093/jac/dkx245.
- [28] Russell KW, Rollins MD, Feola GP, et al. Sclerotherapy for intra-abdominal lymphatic malformations in children[J]. Eur J Pediatr Surg, 2014, 24(4):317-321. DOI:10.1055/s-0033-1349058.
- [29] 谢民, 宁金波, 姚明木, 等. 囊内出血对儿童大囊型淋巴管畸形硬化治疗效果的影响[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(1):65-68. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.01.013.
- Xie M, Ning JB, Yao MM, et al. Effect of hemorrhage of large cystic lymphatic malformation on therapeutic efficacy of sclerotherapy in children[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(1):65-68. DOI:10.12260/lxewkzz.2021.01.013.
- (收稿日期:2022-02-06)
- 本文引用格式:**时豪, 吕志宝, 陈舟. 腹腔镜辅助多西环素注射治疗巨大腹膜后淋巴管畸形[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(12):1178-1183. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202006-015.
- Citing this article as:** Shi H, Lyu ZB, Chen Z. Laparoscopic-assisted doxycycline injection for giant retroperitoneal lymphatic malformation[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(12):1178-1183. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202202006-015.