

口腔颌面部静脉畸形诊治:经验与进展

吴海威^{1,2}, 于森², 郑家伟³

- (1.山东第一医科大学附属省立医院 口腔颌面外科,山东 济南 250021;
- 2.山东大学附属山东省立医院 口腔颌面外科,山东 济南 250021;
- 3.上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院 口腔颌面-头颈肿瘤科,上海 200011)

[提要] 静脉畸形是临床上最常见的先天性血管畸形,可发生于全身各个部位。其病变位置及范围的多样性,使得静脉畸形的诊断和治疗富有挑战性。目前,口腔颌面部静脉畸形的治疗方法主要包括硬化治疗、手术治疗、激光治疗等。本文通过对近几年文献的回顾,结合作者经验,对静脉畸形诊断和治疗的相关进展进行了总结。

[关键词] 静脉畸形;脉管畸形;硬化治疗;激光治疗;口腔颌面部

[中图分类号] R739.8 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.19438/j.cjoms.2021.02.017

Treatment of venous malformations in oral and maxillofacial region: clinical experiences, update and challenges

WU Hai-wei^{1,2}, YU Miao², ZHENG Jia-wei³. (1.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University. Jinan 250021, Shandong Province; 2.Department of Oromaxillofacial Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University. Jinan 250021, Shandong Province; 3. Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200011, China)

[Summary] Venous malformation is one of the most common types of congenital vascular malformations, which can be found in any location in the body. It is still a challenge to diagnose and treat complicated venous malformations, owing to the diversity of the site and range of diseased regions. There are various treatment approaches for venous malformations in oral and maxillofacial region, such as systemic targeted drugs, open surgery, sclerotherapy, cryoablation and laser photocoagulation. Based on the experience and the recent available literatures, this article summarized the current status and recent progress in diagnosis and treatment of venous malformation of oral and maxillofacial region.

[Key words] Venous malformation; Vascular malformation; Sclerotherapy; Laser photocoagulation; Oral and maxillofacial region

China J Oral Maxillofac Surg, 2021, 19(2):186-192.

静脉畸形(venous malformation, VM)是一种由于血管内皮细胞形态异常而导致的先天性脉管系统发育异常,组织学上主要表现为血管生成紊乱和内膜平滑肌增生^[1-3]。根据位置不同,其出现症状的年龄不同。临床上主要表现为病灶持续性生长所导致的慢性疼痛和肿胀,若有血栓形成,还可能引发炎症反应,使局部疼痛与肿胀加重^[4]。静脉畸形往往仅根据临床检查即可进行早期诊断,超声和磁共振检查可用来揭示其与周围组织的关系并协助后续治疗^[4]。

目前,其主要治疗方法包括靶向药物治疗、手术治疗、硬化治疗、冷冻治疗和激光治疗等,以硬化治疗为主。本文旨在通过回顾静脉畸形的相关文献资料,结合作者经验,总结近几年静脉畸形诊断和治疗的研究进展。

1 流行病学与自然病程

静脉畸形占先天性脉管畸形的66%,发病率约为1%^[5-7]。可能发生于身体的任何部位,包括头颈部(40%)、四肢(40%)和躯干(20%)^[3, 8-9]。从浅表无症状的静脉扩张到深部广泛性病变,静脉畸形可能累及多个组织及器官。

静脉畸形一般出生时就已经存在,随着生长发

[收稿日期] 2020-04-13; [修回日期] 2020-08-08

[基金项目] 国家自然科学基金(81901022, 81470755, 81570992)

[作者简介] 吴海威(1989-),男, E-mail: hewty@qq.com

[通信作者] 郑家伟, E-mail: davidzhengjw@hotmail.com

©2021年版权归《中国口腔颌面外科杂志》编辑部所有

育过程不断发展^[4, 10-11], 青春期和妊娠期生长最为显著^[1, 2, 8-10]。其发病无明显性别倾向, 一般在成年之前即可发现, 主要取决于位置、大小及其对邻近组织的影响等^[12]。

根据国际脉管异常研究学会(International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA)2018年审议通过的新分类, 静脉畸形可分为普通 VM、家族性皮肤黏膜 VM(VMCM)、蓝色橡皮疱痣(Beau)综合征、球形细胞静脉畸形(GVM)、脑海绵状血管畸形(CCM)、家族性骨内血管畸形(VMOS)、疣状静脉畸形等^[13], 其突变基因已经明确。虽然静脉畸形多为散发性(94%), 但 VMCMs 和 GVMs 属于常染色体显性遗传病(1%~5%)^[13-14]。

各类静脉畸形的基因学研究已成为该领域研究的热点之一。欧洲正逐步建立成熟的基因筛查流程, 通过大规模的基因筛查, 加强对临床静脉畸形诊断及治疗的帮助。相关基因研究证实, 静脉畸形(VMs)的发生与编码内皮细胞 TEK 酪氨酸激酶(TIE2)或磷酸肌醇 3 激酶催化亚基(PIK3CA)的基因发生突变, 激活 TIE2/PI3K/Akt 信号通路相关^[15]。VMCM 和 BRBN 可能与血管内皮细胞染色体 9p 的 TIE2/TEK 基因突变有关^[1, 4, 8, 16-20], VMCM 患者血管内皮细胞 TIE2 受体基因的第 849 位点发生精氨酸-色氨酸的错义突变(R849W)^[15, 20-21]。40%的散发性静脉畸形由血管内皮细胞 TIE2 受体基因第 914 密码子 CTT 突变为 TTT(L914F)引起^[15, 20]。

TIE2 受体与血管生成素(Ang)结合, 通过 TIE2-PI3K-AKT-mTOR 途径在血管生成和退化中起重要作用, 与微血管的出芽、整合及生存有直接关系^[22-24]。基因突变导致的 TIE2-Ang 信号通路异常, 影响下游 STAT、AKT、p52ShcA 蛋白、ERK2 等信号分子^[25-27], 使得血管内皮细胞的增殖能力提高, 迁移、成管能力降低, 对平滑肌细胞、周细胞等参与血管壁构成的重要细胞的募集能力下降; 同时分泌纤溶酶的能力增强, 血管壁中纤维成分遭到破坏, 导致病理性血管的发生、发展^[3, 4, 16]。GVMs 类似于静脉畸形, 系由肾小球蛋白基因(GLMN)突变引起功能缺失所造成, 而这一点我们知之甚少^[14, 17, 28]。体外研究表明, GLMN 的作用与其调节血管平滑肌血管生成的功能有关^[28-29]。另外有研究表明, 在 Sturge-Weber 综合征(SWS)患者中, 70%存在 GNAQ 或 GNA11 基因突变^[30]。

2 临床特点

大多数静脉畸形最初没有症状, 其疼痛通常是由于邻近结构受到压迫引起的, 由静脉血流淤滞产生血栓, 或出血造成周围组织或关节间隙内积血而造成的疼痛也很常见^[16, 30-32]。静脉畸形在创伤、青春期或妊娠期等激素水平波动期可迅速增大, 从而诱发相应症状。

体格检查时, 静脉畸形一般为表面呈蓝色、柔软、可压缩、无波动的肿块, 偶可触及血栓及静脉石。瓦氏动作(Valsalva maneuver)或体位改变可能导致其体积增大。如发现同时伴有充血、搏动和可触及的震颤等生理症状, 应考虑其他诊断如动静脉畸形。

静脉畸形的血流动力学缓慢、静脉结构异常易导致血栓形成。其中凝血级联被反复诱导, 消耗凝血因子, 纤溶增加^[12, 32-33]。持续的血栓形成过程可能导致局部血管内凝血病, 其特征是血浆纤维蛋白原、V 因子、VIII 因子、XIII 因子降低, 而 D 二聚体升高^[33]。局部血管内凝血障碍增加了严重出血病灶内血栓形成的风险, 并可能发展为弥漫性血管内凝血(DIC)^[16, 32-35]。此外, 在严重的局部血管内凝血障碍(D 二聚体 > 1.8 g/mL)病例, 纤维蛋白原水平也可能明显降低^[2, 9]。

临床上, 如果患者没有其他合并症, 如肺栓塞、恶性肿瘤或炎症性疾病等, D 二聚体升高可能是局部血管内凝血障碍的有效标志^[2, 9, 35-36]。据报道, 33%~42%的患者存在 D 二聚体升高, 在可触及静脉石的多灶性静脉畸形或 Klippel-Trenaunay 综合征患者中最常见^[8, 33]。在静脉畸形较大的患者中, 术前凝血指标检查、血小板计数、纤维蛋白原和 D 二聚体水平至关重要。

虽然多数静脉畸形通常是单独发生的, 但也可能与 VMCM、BRBNS 和 GVM 以外的综合征有关, 包括 Maffucci 综合征、Klippel-Trenaunay 综合征、Gorham-Stout 综合征、Parkes Weber 综合征、Sturge-Weber 综合征、毛细血管畸形-动静脉畸形、Bockenheimer 家族性脑静脉畸形、Proteus 综合征、Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征和 CLOVE/S 综合征等^[2, 15-16]。另外, 静脉畸形还可能伴有其他血管畸形, 包括淋巴管、毛细血管和动静脉畸形。

3 影像学表现

3.1 超声表现

超声是检查浅表软组织中静脉畸形的首选方式,并有助于滋养血管的识别^[1,15]。在超声检查中,约80%的静脉畸形为低回声可压缩性病变,20%为中等回声或高回声^[1,36]。表现为高回声团块伴后方阴影的静脉石影像是静脉畸形的特征性表现。然而,从超声上难以对静脉畸形和淋巴管畸形进行区分,因为淋巴管畸形的病理体征(如不可压缩性,囊内有较厚的隔膜和液平)常不表现,甚至可能伴有囊内出血^[15]。

多普勒超声显示静脉畸形中血流为缓慢的单相流动。然而,在约16%的病例中检测不到血流,这可能是由于血栓形成、持续局部血管内凝血障碍或血流太慢而无法检测到血流影像。若发现其中存在高流量血管,则可能提示其他诊断,如动静脉畸形或血管瘤。

3.2 CT表现

CT通常用于骨静脉畸形的诊断、手术方案制订和术后随访^[2,9,15]。在软组织VM,MRI对静脉畸形的诊断显著优于CT^[28-9,12,15]。静脉畸形在未增强CT上表现为均质性等密度影像,若涉及脂肪组织,则可能表现为异质性^[2]。此外,静脉石很容易在CT上显示出来。在增强CT上,静脉畸形影像可获得均匀增强^[8-9,17]。

3.3 磁共振(MRI)表现

MRI是诊断静脉畸形的金标准。大量研究证实,MRI对静脉畸形的诊断敏感度为98.9%,特异度为90%^[37]。T1加权像上,静脉畸形主要表现为低信号或等信号,如果病变包含脂肪、亚急性出血区或钙化,则可能出现亮信号区^[2,8-9,12,15]。在脂肪饱和的T2加权像上,静脉畸形表现为间隔性高信号^[8]。T2加权是了解静脉畸形病变程度及其与周围软组织关系的最佳序列。在梯度回声序列上,钙化(静脉石)、含铁血黄素或血栓均表现为低信号。Goyal等^[38]根据MRI显示的大小和边缘情况对静脉畸形进行分类,1级:<5cm,边界清晰;2A级:>5cm,边界清晰;2B级:<5cm,边界不清;3级:>5cm,边界不清。一般而言,边缘清晰的小病变(1级)行硬化治疗效果更好。

3.4 静脉造影表现

静脉造影多用于明确静脉畸形血管解剖形态,定位引流静脉,观察周围深静脉系统通畅情况等^[2,8]。Puig等^[2]通过造影观察回流静脉情况,将静脉畸形分为以下形态学类型(图1)。I型:孤立的畸形静脉团(无回流静脉),II型:回流静脉为正常静脉,III型:回流静脉迂曲、增粗,IV型:病变区域主要由扩张静

脉构成。该分型对制订治疗计划和治疗过程中并发症的预防具有重要参考价值,I型和II型对硬化治疗的反应最好,而III型和IV型发生并发症的风险更高^[2]。

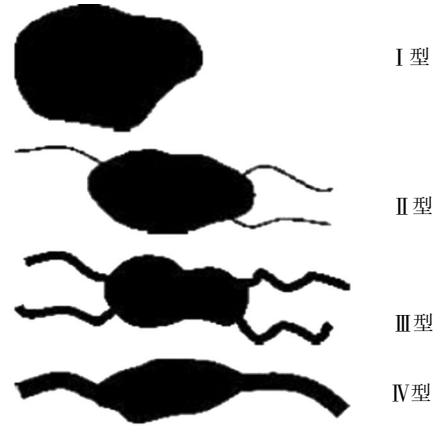


图1 静脉畸形的影像学分型
Figure 1 Radiologic types of VM based on venous drainage

4 治疗方法

考虑到静脉畸形临床表现、症状、部位和范围的多样性,应采用多学科联合的个体化治疗方案。病变的大小和范围决定了治疗方案的选择,小而局限的静脉畸形常可通过单一方式一次性成功治疗(如硬化治疗、手术切除)。相反,累及周围结构的大面积静脉畸形难以治愈,并且可能需要多种治疗方式联合。无论如何,让患者了解治疗目标是至关重要的。复杂病例的首要目标应该是减轻症状而非根除病变。当外貌可能会对患者的生活质量产生巨大影响时,制订治疗决策时应兼顾功能和美观,而不能盲目追求“根治”。

4.1 药物治疗

静脉畸形药物治疗的目标是控制疼痛,预防静脉扩张及其相关的局部血管内凝血障碍,以及治疗继发症状(如出血引起的贫血)^[1,4,8,18,39];必要时,可采用压迫疗法,辅助治疗肿胀和血栓性静脉炎。压迫方法要选择适当,常用的方法包括绷带、空气压缩装置等^[17]。选择应用时,舒适性应是一个优先考虑的因素,以最大限度地提高患者依从性。

消炎药和温和止痛药常用于减轻浅表静脉炎或血栓形成引起的疼痛^[17]。对于静脉畸形伴发血栓而产生疼痛的患者,低剂量阿司匹林可缓解疼痛,但其疗效尚不明确^[8]。有3例病例通过口服达比加群酯(新一代口服抗凝药物)减轻伴有局限性血管内凝血(LIC)的疼痛、肿胀及沉重感,但其可能引起血肿、鼻

出血等并发症^[4]。如果疼痛与局部血管内凝血障碍有关,可给予低分子量肝素 2 周,同时可能阻止 DIC 在严重病例中的进展^[8,39]。

最近,利用 mTOR 抑制剂(如雷帕霉素等)进行靶向治疗,在对其他治疗不敏感的血管异常尤其是广泛 VM 和(或)复杂脉管畸形的治疗中显示出良好的效果,成为静脉畸形精准化治疗的新研究方向^[40]。雷帕霉素又名西罗莫司,具有免疫抑制、抗增殖及抗血管生成作用。在体内,mTOR 蛋白复合物是多种细胞内信号通路的整合中枢,能调控多种上游信号节点,特别是酪氨酸激酶受体,如血管内皮细胞生长因子(VEGF)受体及 PI3K/Akt 通路。雷帕霉素还能通过与 FK506 结合蛋白(FKBP12)形成复合物,作为特异性变构抑制剂与 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 结合,抑制 mTOR 下游信号通路,下调 VEGF 表达,抑制血管内皮细胞对 VEGF 的应答,从而抑制血管生成^[41]。在对 41 例接受雷帕霉素治疗的各种血管畸形患者的回顾性研究中,80.4%的患者在中期(10 周)出现症状改善和相应的影像学改善。值得注意的是,其中 4 例静脉畸形患者显示有效^[39]。在儿童疣状静脉畸形治疗中,雷帕霉素的应用能减少病变体积达 90%,但该研究尚存在病理结果缺乏等问题^[42]。目前该药的安全性、有效性和最佳剂量仍需进一步研究。

4.2 手术治疗

通常,手术切除是多阶段、多方式综合治疗计划的一部分,目的是纠正容貌畸形、减少功能障碍或缓解疼痛^[39]。在某些情况下,手术切除比硬化治疗更适宜,如静脉畸形范围小(<2~4 cm),易触及,且不涉及重要结构时。在这些病例中,广泛的局部切除后治愈率接近 100%。此外,在某些特定部位,部分或全部手术切除是合适的,包括下颌下静脉畸形或颞肌区静脉畸形,因为在这些部位进行硬化治疗可能会导致神经损伤。对部分罕见的下颌骨静脉畸形,超声骨刀系统(piezosurgery)的使用在静脉畸形切除中能有效保留下牙槽神经^[43]。此外,对于累及关节间隙的静脉畸形,手术切除关节内部分被认为可以限制关节出血和相关的软骨变性^[44]。

即便在多方式综合治疗中,对于边界不清且邻近重要结构的大型侵入性静脉畸形(如 Goyal 3 级)进行手术切除非常具有挑战性。在这些病例中,术前硬化治疗可以减少术中失血量并提高重要结构的可视性。例如,面部静脉畸形的术前硬化治疗可减少手

术时间和术中出血量^[45]。此外,在部分或全部切除静脉畸形之前,先用正丁基氰基丙烯酸酯胶栓塞病变也是可行的方法。部分文献报道指出,经皮注射氰基丙烯酸正丁酯后的急性炎症反应会使静脉畸形和健康组织之间形成一条清晰的分界线,从而有助于手术切除。该技术的安全性和可行性在 11 例单次注射氰基丙烯酸正丁酯胶治疗面部静脉畸形的回顾性分析中得到了证实^[46-47]。然而,这种技术的应用目前尚缺乏大样本长期研究。

4.3 硬化治疗

硬化疗法是指将硬化剂注射入病变区域,诱发病变管腔内栓子形成,达到阻塞病灶的目的。此方法可单独应用于大多数静脉畸形的治疗,也可在术前对局部血管进行栓塞,使其边界更清晰,以利于手术切除。其治疗效果与所用药物的效力和在血管中的停留时间有关^[19]。

目前已有多种不同硬化剂用于临床,包括醇类(如无水乙醇、玉米醇溶物和乙基纤维素)、清洁剂类(如十四烷基硫酸钠、聚多卡醇、鱼肝油酸钠和乙醇胺油酸酯)、抗肿瘤药物(如博莱霉素、平阳霉素和 A 群溶血性链球菌制剂 OK-432)和强力霉素。虽然目前无水乙醇因其复发率低而被认为是最有效的硬化剂,但其并发症发生率较高^[11,48],使用时应当慎重。聚多卡醇(或聚桂醇)泡沫是相对温和的硬化剂,注射后效果确切,并发症较少,临床应用越来越多,正逐步取代抗肿瘤药物用于治疗全身各部位静脉畸形。其使用方法参见专家共识^[49],缺点是血管再通和病变复发的几率较大^[48]。部分抗肿瘤药物也有治疗效果,但缺乏大型随机对照试验的相关研究^[10]。硬化剂也可与栓塞剂或栓塞装置(如弹簧圈)联合使用(Puig III 型或 IV 型)。

硬化剂的选择应基于病变位于皮下的深度,并充分控制静脉引流的情况,限制非靶向硬化剂作用和意外静脉血栓形成。强效硬化剂如无水乙醇适合用于深部静脉畸形的治疗,用于浅表静脉畸形可能导致皮肤坏死。部分研究者倾向于使用抗肿瘤药物如博莱霉素和泡沫硬化剂如十四烷基硫酸钠治疗浅表病变和关节间隙附近的病变^[50]。值得注意的是,在使用博莱霉素硬化疗法后 48 h 内,皮肤上不宜使用黏合剂,因为存在发生永久性皮肤色素沉着的风险,此风险与用药剂量无关^[51-53]。药物剂量应限制在 15 U/次和 90 U/周期,且注射治疗后 3 个月不接种活疫苗。

无论哪种硬化治疗,注射后可能发生的严重并发症如皮肤坏死、意外栓塞必须明确告知患者。患者还应了解其他并发症,如局部血管内凝血、弥漫性血管内凝血、疼痛、红斑、肿胀、感染甚至死亡。范围较大的静脉畸形,其发生局部血管内凝血障碍的风险较高,患者应进行弥散性血管内凝血影响因子的常规检查。

全麻下采用无水乙醇进行注射治疗时,静脉输液的剂量应是日常维持剂量的2倍,以减少急性肾损伤的发生率和硬化剂的全身潜在影响。此外,因为硬化剂可能会导致红细胞大量溶解,应使用导尿管监测尿量,以尽早发现血红蛋白尿。如果静脉畸形很大,有迹象表明存在严重的局部血管内凝血(D二聚体升高伴纤维蛋白原降低),应至少提前2周使用低分子肝素进行干预,防止其发展为DIC^[10,32-35]。

经皮穿刺病变置管应在透视或超声引导下进行。此时注射造影剂能够有效显示病变特征,确定回流静脉及其流速,并对充盈病变区域所需的硬化剂剂量进行定量估计^[2,8-9,50]。若回流静脉较粗(Puig III型或IV型),在注入硬化剂前,可用栓塞剂、阻塞器或扎止血带等方法使硬化剂在病灶内停留时间延长,增加其效力,并防止硬化剂进入体循环。在静脉畸形病灶内或分别在血窦和流出道内插入2根穿刺针(22G或21G)的注射方法称为双针技术(double-needle technique),当通过其中一根穿刺针行硬化剂注射时,可通过观察另一根针的流出液判断硬化剂走向及充盈效果,多余的硬化剂会从另一根针溢出,防止用药过量^[29,50]。注射完成后,应在静脉畸形周围放置压力装置或穿弹力袜,以排出血液并促进静脉壁塌陷。对硬化的静脉壁进行加压,使其最大限度塌陷,可促进血管内壁纤维化和瘢痕形成,有效限制血管再通。

尽管硬化剂的作用机制有所不同,但成功的硬化治疗均应导致病变部位血栓形成、炎症和纤维化。术后病灶区触诊质地坚硬,肿胀最严重期发生在硬化治疗后约24 h^[2]。镇痛药和抗炎药物以及冰敷、抬高和压迫治疗后的病灶区,可以有效减轻术后肿胀反应^[27]。

4.4 冷冻治疗

低温消融是治疗顽固性静脉畸形的可选方法^[37]。对14例因静脉畸形症状反复复发而行冷冻消融治疗的患者进行前瞻性研究,结果显示,6个月时,

85.7%的患者产生了临床效果,病灶疼痛和大小明显减轻,42.9%的患者同时出现临床和影像学改善。然而,其适应证选择、技术操作和长期疗效有待进一步观察。基于经验和已有的小样本研究结果,冷冻消融术可在超声引导的全麻下进行。其探头应穿过病变的长轴,当用于浅表病变时,应平行于皮肤^[35,52]。低温探头和皮肤或重要结构应保持5 mm以上距离,以防止表面冻伤^[53]。

4.5 其他治疗

一些小样本回顾性研究对半导体激光治疗静脉畸形进行了报道。在38例行超声引导下810 nm半导体激光治疗的患者中,70%的患者肿胀减轻,96%的患者症状改善,轻微并发症发生率为23%^[54]。此外,钕-钇铝石榴石(Nd:YAG)激光临床应用也取得了一定效果。对176例行Nd:YAG激光治疗的病例进行回顾性分析,结果显示,95%的患者无永久性并发症或长期皮肤问题^[55]。激光治疗可使浅表静脉畸形患者受益,然而,目前尚缺乏激光治疗与硬化治疗的疗效比较研究。

4.6 治疗方法的选择

(1)黏膜及浅表静脉畸形。可选用1%聚多卡醇(或聚桂醇)泡沫硬化剂注射、1.0~1.5 mg/mL博莱霉素(或平阳霉素)病变内注射、Nd:YAG激光治疗、手术治疗,首选1%聚多卡醇(或聚桂醇)泡沫硬化剂注射,其优点是操作容易掌握,注射方法正确时,一般不发生组织坏死,痛苦小,并发症少,外形与功能恢复良好。

(2)深部I、II型静脉畸形。可选用3%聚多卡醇(或聚桂醇)泡沫硬化剂注射、2.0 mg/mL博莱霉素(或平阳霉素)病变内注射、组织内Nd:YAG激光照射、手术治疗,首选3%聚多卡醇(或聚桂醇)泡沫硬化剂注射。

(3)深部III、IV型静脉畸形。推荐无水乙醇硬化治疗,配合使用栓塞剂或栓塞装置(如弹簧圈)。

(4)深浅混合静脉畸形。根据其深浅和部位不同,采用上述深部和浅表病变的相应治疗方法。以硬化剂注射治疗为主,配合手术、激光或其他治疗。

(5)累及口腔、咽喉部静脉畸形的治疗。对颌面部病变同时累及口底、舌根、咽喉者,需根据病变范围,选择硬化剂注射、Nd:YAD激光治疗、手术治疗以及联合治疗等。治疗需在气管插管全麻下进行,确保呼吸道通畅。对巨大舌病变,可先行硬化治疗,减

少巨舌缩小术的术中失血,术后再配合硬化剂注射。也可先行硬化治疗,后期再视情况进行舌成形术。对非气管切开的病例,根据病变部位和大小不同,于治疗后保留气管插管,观察 24~48 h 拔管或行预防性气管切开,以免因术后组织肿胀,导致上呼吸道梗阻而发生意外。

总之,由于静脉畸形临床表现、症状、部位和累及范围的多样性,主张多学科联合制订个体化治疗方案。可供选择的治疗方法包括药物治疗、手术治疗、硬化治疗、激光治疗、冷冻消融等,以硬化治疗为首选。

应当强调的是,除了一些范围小而局限的病变可以根除外,很多患者要一生与静脉畸形“共生”,不能将安全清除病变作为治疗目标,以免患者承受更多创伤和痛苦^[56]。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:王海威负责研究选题、资料收集、论文撰写;于淼协助论文撰写;郑家伟负责论文修改。

[参考文献]

- [1] Colletti G, Ierardi AM. Understanding venous malformations of the head and neck: a comprehensive insight [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(3):42.
- [2] Puig S, Casati B, Staudenherz A, et al. Vascular low-flow malformations in children: current concepts for classification, diagnosis and therapy [J]. *Eur J Radiol*, 2005, 53(1): 35-45.
- [3] Kangas J, Natynki M, Eklund L. Development of molecular therapies for venous malformations [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(Suppl 5): 6-19.
- [4] Seront E, Vikkula M, Boon LM. Venous malformations of the head and neck [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2018, 51(1): 173-184.
- [5] Legiehn GM, Heran MK. Venous malformations: classification, development, diagnosis, and interventional radiologic management [J]. *Radiol Clin North Am*, 2008, 46(3): 545-597.
- [6] Boon LM, Mulliken B, Enjolras O, et al. Glomuvenous malformation (glomangioma) and venous malformation: distinct clinicopathologic and genetic entities [J]. *Arch Dermatol*, 2004, 140(8): 971-976.
- [7] Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB. Molecular genetics of vascular malformations [J]. *Matrix Biol*, 2001, 20(5-6): 327-335.
- [8] Cahill AM, Nijs EL. Pediatric vascular malformations: pathophysiology, diagnosis, and the role of interventional radiology [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(4): 691-704.
- [9] Behraves S, Yakes W, Gupta N, et al. Venous malformations: clinical diagnosis and treatment [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2016, 6(6): 557-569.
- [10] Ali S, Mitchell SE. Outcomes of venous malformation sclerotherapy: a review of study methodology and long-term results [J]. *Semin Intervent Radiol*, 2017, 34(3): 288-293.
- [11] Van der Vleuten CJ, Kater A, Wijnen MH, et al. Effectiveness of sclerotherapy, surgery, and laser therapy in patients with venous malformations: a systematic review[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014, 37(4): 977-989.
- [12] Choi DJ, Alomari AI, Chaudry G, et al. Neurointerventional management of low-flow vascular malformations of the head and neck [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2009, 19(2): 199-218.
- [13] 孙玉环, 车宗刚, 郑家伟. ISSVA 2018 脉管异常新分类 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2019, 17(1): 13-19.
- [14] Amyere M, Aerts V, Brouillard P, et al. Somatic uniparental isodisomy explains multifocality of glomuvenous malformations [J]. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(2): 188-196.
- [15] Vikkula M, Boon LM, Carraway KL, et al. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2 [J]. *Cell*, 1996, 87(7): 1181-1190.
- [16] Domp Martin A, Vikkula M, Boon LM. Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management [J]. *Phlebology*, 2010, 25(5): 224-235.
- [17] Nguyen HL, Boon LM, Vikkula M. Genetics of vascular malformations [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2014, 23(4): 221-226.
- [18] Dasgupta R, Patel M. Venous malformations [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2014, 23(4): 198-202.
- [19] Kolokythas A. Vascular malformations and their treatment in the growing patient [J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2016, 28(1): 91-104.
- [20] Limaye N, Wouters V, Uebelhoer M, et al. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(1): 118-124.
- [21] Boscolo E, Limaye N, Huang L, et al. Rapamycin improves TIE2-mutated venous malformation in murine model and human subjects [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3491-3504.
- [22] Wong AL, Haroon ZA, Werner S, et al. Tie2 expression and phosphorylation in angiogenic and quiescent adult tissues [J]. *Circ Res*, 1997, 81(4): 567-574.
- [23] Fiedler U, Krissl T, Koidl S, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 share the same binding domains in the Tie-2 receptor involving the first Ig-like loop and the epidermal growth factor-like repeats [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(3): 1721-1727.
- [24] Felcht M, Luck R, Schering A, et al. Angiopoietin-2 differentially regulates angiogenesis through TIE2 and integrin signaling [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(6): 1991-2005.
- [25] Korpelainen EI, Kärkkäinen M, Gunji Y, et al. Endothelial receptor tyrosine kinases activate the STAT signaling pathway: mutant Tie-2 causing venous malformations signals a distinct STAT activation response [J]. *Oncogene*, 1999, 18(1): 1-8.
- [26] Morris PN, Dunmore BJ, Tadros A, et al. Functional analysis of a

- mutant form of the receptor tyrosine kinase Tie2 causing venous malformations [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2005, 83(1): 58–63.
- [27] Morris PN, Dunmore BJ, Brindle NP. Mutant Tie2 causing venous malformation signals through Shc [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 346(1): 335–338.
- [28] Tron AE, Arai T, Duda DM, et al. The glomuvenous malformation protein Glomulin binds Rbx1 and regulates cullin RING ligase-mediated turnover of Fbw7 [J]. *Mol Cell*, 2012, 46(1): 67–78.
- [29] McIntyre BA, Brouillard P, Aerts V, et al. Glomulin is predominantly expressed in vascular smooth muscle cells in the embryonic and adult mouse [J]. *Gene Expr Patterns*, 2004, 4(3): 351–358.
- [30] 林晓曦. 血管瘤和脉管畸形的诊疗进展(2018–2019)及关键性问题[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2019, 17(6): 486–495.
- [31] Martinez-Lopez A, Salvador-Rodriguez L, Montero-Vilchez T, et al. Vascular malformations syndromes: an update [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2019, 31(6): 747–753.
- [32] DompMartin A, Acher A, Thibon P, et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations [J]. *Arch Dermatol*, 2008, 144(7): 873–877.
- [33] Hung JW, Leung MW, Liu CS, et al. Venous malformation and localized intravascular coagulopathy in children [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2017, 27(2): 181–184.
- [34] Nakano TA, Zeinati C. Venous thromboembolism in pediatric vascular anomalies [J]. *Front Pediatr*, 2017, 5:158.
- [35] Chute C, Stein B, Sylvia MB, et al. Perioperative care of the vascular anomaly patient [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2014, 23(4): 233–237.
- [36] Trop I, Dubois J, Guibaud L, et al. Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients: diagnosis with Doppler US [J]. *Radiology*, 1999, 212(3): 841–845.
- [37] Lee BB, Choe YH, Ahn JM, et al. The new role of magnetic resonance imaging in the contemporary diagnosis of venous malformation: can it replace angiography? [J]. *J Am Coll Surg*, 2004, 198(4): 549–558.
- [38] Goyal M, Causer PA, Armstrong D. Venous vascular malformations in pediatric patients: comparison of results of alcohol sclerotherapy with proposed MR imaging classification [J]. *Radiology*, 2002, 223(3): 639–644.
- [39] Triana P, Dore M, Cerezo VN, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2017, 27(1): 86–90.
- [40] Maruani A, Boccara O, Bessis D, et al. Treatment of voluminous and complicated superficial slow-flow vascular malformations with sirolimus (PERFORMUS): protocol for a multicenter phase 2 trial with a randomized observational-phase design. [J]. *Trials*, 2018, 19(1): 340–349.
- [41] Li J, Kim SG, Blenis J. Rapamycin: one drug, many effects [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(3): 373–379.
- [42] Le Sage S, David M, Dubois J, et al. Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: a case series[J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(4): 472–477.
- [43] Zhang G, Chen H, Zhen Z, et al. Sirolimus for treatment of verrucous venous malformation: a retrospective cohort study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(2): 556–558.
- [44] Johnson JN, Shaughnessy WJ, Stans AA, et al. Management of knee arthropathy in patients with vascular malformations [J]. *J Pediatr Orthop*, 2009, 29(4): 380–384.
- [45] James CA, Braswell LE, Wright LB, et al. Preoperative sclerotherapy of facial venous malformations: impact on surgical parameters and long-term follow-up [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2011, 22(7): 953–960.
- [46] Tieu DD, Ghodke BV, Vo NJ, et al. Single-stage excision of localized head and neck venous malformations using preoperative glue embolization [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 148(4): 678–684.
- [47] Canter HI, Vargel I, Mavlll ME, et al. Tissue response to N-butyl-2-cyanoacrylate after percutaneous injection into cutaneous vascular lesions [J]. *Ann Plast Surg*, 2002, 49(5): 520–526.
- [48] Zhang J, Li HB, Zhou SY, et al. Comparison between absolute ethanol and bleomycin for the treatment of venous malformation in children [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(2): 305–309.
- [49] 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.
- [50] Qiu Y, Chen H, Lin X, et al. Outcomes and complications of sclerotherapy for venous malformations [J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2013, 47(6): 454–461.
- [51] Hassan Y, Osman AK, Altyeb A. Noninvasive management of hemangioma and vascular malformation using intralesional bleomycin injection [J]. *Ann Plast Surg*, 2013, 70(1): 70–73.
- [52] Mohan AT, Adams S, Adams K, et al. Intralesional bleomycin injection in management of low flow vascular malformations in children [J]. *J Plast Surg Hand Surg*, 2015, 49(2): 116–120.
- [53] Cornelis FH, Labreze C, Pinsolle V, et al. Percutaneous image-guided cryoablation as second-line therapy of soft-tissue venous vascular malformations of extremities: a prospective study of safety and 6-month efficacy [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017, 40(9): 1358–1366.
- [54] Lu X, Ye K, Shi H, et al. Percutaneous endovenous treatment of congenital extratruncular venous malformations with an ultrasound-guided and 810-nm diode laser [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 54(1): 139–145.
- [55] Poetke M, Philipp CM, Urban P, et al. Interstitial laser treatment of venous malformations [J]. *Med Laser*, 2001, 16(4): 111–119.
- [56] 王德明, 苏立新, 范新东, 等. 静脉畸形中国专家共识 [J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28(4): 307–311.