

·专家共识·
Expert Consensus

局限性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识

邵茂众^{1*},秦中平^{1#},郑家伟^{2#},李克雷^{1*},刘学键^{3*},李凯^{4#},袁斯明⁵,范新东⁶,
周德凯⁷,董长宪⁸,吉毅⁹,顾松¹⁰,霍然¹¹,杨耀武¹²,王绪凯¹³

- 1.山东省临沂市肿瘤医院 省级血管瘤特色专科,山东 临沂 276001;
- 2.上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔颌面-头颈肿瘤科,上海 200011;
- 3.山东省第一康复医院 肿瘤科,山东 临沂 276000;
- 4.复旦大学附属儿科医院 普外科,上海 201102;
- 5.南京大学医学院附属金陵医院(中国人民解放军东部战区总医院) 烧伤整形科,江苏 南京 210002;
- 6.上海交通大学医学院附属第九人民医院 介入科,上海 200011;
- 7.重庆医科大学附属儿童医院 胃肠新生儿外科血管瘤专科,重庆 400014;
- 8.河南省人民医院·郑州大学人民医院·河南大学人民医院 血管瘤科,河南 郑州 450003;
- 9.四川大学华西医院 小儿外科,四川 成都 610041;
- 10.上海交通大学附属上海儿童医学中心 肿瘤外科,上海 200127;
- 11.山东第一医科大学附属省立医院·医学科技创新中心 整形美容外科,山东 济南 250021;
- 12.空军军医大学第三附属医院 颌面头颈肿瘤科,陕西 西安 710032;
- 13.中国医科大学口腔医学院·附属口腔医院 口腔颌面外科,辽宁 沈阳 110002]

[提要] 局限性血管内凝血(localized intravascular coagulopathy, LIC)特指静脉畸形(venous malformations, VMs)合并血栓形成、出血等凝血功能障碍表现,表现为D二聚体(D-dimer, DD)水平异常升高,伴或不伴纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)减少,一般不伴血小板减少。LIC可并发急性疼痛、大出血、关节挛缩畸形等,目前对其诊断和治疗尚存在分歧。为提高国内同行的认识和诊疗水平,规范临床治疗,我们组织国内相关学科专家制定本专家共识。该共识对LIC的发生机制、临床表现、诊断方法和治疗流程给出了指导性建议,以供临床实践参考。

[关键词] 静脉畸形;局限性血管内凝血;D二聚体;纤维蛋白原;专家共识

[中图分类号] R543.6

[文献标志码] A

DOI: 10.19438/j.cjoms.2024.04.001

Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of localized intravascular coagulopathy TAI Mao-zhong¹, QIN Zhong-ping¹, ZHENG Jia-wei², LI Ke-lei¹, LIU Xue-jian³, LI Kai⁴, YUAN Si-ming⁵, FAN Xin-dong⁶, ZHOU De-kai⁷, DONG Chang-xian⁸, JI Yi⁹, GU Song¹⁰, HUO Ran¹¹, YANG Yao-wu¹², WANG Xu-kai¹³. (1. Special Department of Vascular Anomalies, Tumor Hospital of Linyi City, Linyi 276001, Shandong Province; 2. Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011; 3. Department of Oncology, First Rehabilitation Hospital of Shandong, Linyi 276000, Shandong Province; 4. Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102; 5. Department of Burn and Plastic Surgery, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA-Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu Province; 6. Department of Intervention Therapy, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011; 7. Department of Infantile Hemangioma,

[收稿日期] 2023-03-20; **[修回日期]** 2023-04-10

[作者简介] 邵茂众(1982-),男,在读博士研究生,副主任医师, E-mail: doudebao@163.com; 李克雷(1971-),男,硕士,主任医师, E-mail: likelei@sina.com; 刘学键(1970-),男,硕士,主任医师, E-mail: yhl_228@sina.com。* 并列第一作者

[通信作者] 秦中平, E-mail: qinzhongping1962@163.com; 郑家伟, E-mail: davidzhengjw@hotmail.com; 李凯, E-mail: likai2727@163.com。# 共同通信作者

©2024 年版权归《中国口腔颌面外科杂志》编辑部所有

Gastrointestinal and Neonatal Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University. Chongqing 400014; 8. Department of Hemangioma, Henan Provincial People's Hospital. Zhengzhou 450003, Henan Province; 9. Department of Pediatric Surgery, West China Hospital, Sichuan University. Chendu 610041, Sichuan Province; 10. Department of Pediatric Oncologic Surgery, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200127; 11. Department of Plastic and Esthetic Surgery, Medical Science and Technology Innovation Center, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University. Jinan 250021, Shandong Province; 12. Department of Maxillofacial Head and Neck Oncology, Air Force Medical University of PLA. Xi'an 710032, Shaanxi Province; 13. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School and Hospital of Stomatology, China Medical University. Shenyang 110002, Liaoning Province, China)

[Summary] Localized intravascular coagulopathy(LIC) refers to coagulation disorders such as thrombosis and bleeding that occurred in venous malformations(VMs). It is characterized by abnormally elevated D-dimer(DD) levels, with or without decreased fibrinogen (FIB), and generally without thrombocytopenia. LIC can be complicated with acute pain, excessive bleeding, arthrogryposis, etc. Controversies in its diagnosis and treatment still existed. In order to improve the diagnosis and standardize treatment of LIC in China, we invited relevant experts to discuss and formulate Chinese expert consensus. The consensus provides standardized suggestions on the pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic methods and treatment process of LIC, which can provide reference for clinical practice.

[Key words] Venous malformations; Localized intravascular coagulopathy; D-dimer; Fibrinogen; Expert consensus
China J Oral Maxillofac Surg, 2024, 22(4): 313-321.

静脉畸形(venous malformations, VMs)是一种低流速脉管畸形,由胚胎时期静脉发育不良引起^[1],出生时即存在,随年龄缓慢生长,病情进展可出现体积增大、疼痛、血栓形成、出血和功能障碍等,甚至可发展为严重的弥散性凝血功能障碍而危及生命。其诱因包括硬化治疗、手术、骨折、长期制动、妊娠和脓毒症等。局限性血管内凝血(localized intravascular coagulopathy, LIC)是一个病理生理学概念,特指VMs合并血栓形成、出血等凝血功能障碍表现,表现为D二聚体(D-dimer, DD)异常升高,伴或不伴纤维蛋白原减少,一般不伴血小板减少^[2-3]。临床上对LIC认识不足,容易将其与Kasabach-Merritt现象(Kasabach-Merritt phenomenon, KMP)等相混淆^[4]。目前,国内外尚缺乏统一的LIC诊断和治疗标准^[5]。为提高国内同行对其认识和诊疗水平,我们组织国内相关学科专家,结合各自学科领域临床经验,参考国内外文献,制定本专家共识,希望对LIC的临床规范诊治起到指导作用。

1 病因与发病机制

一般认为,VMs特有的组织结构是LIC发生的病理生理学基础。VMs病变为低流速脉管畸形,由衬有内皮细胞的无数血窦组成。血窦大小不等,形状各异,多呈海绵状结构。窦腔壁平滑肌细胞覆盖较少,呈蜂窝状管腔结构,腔内局部血流瘀滞^[6-7]。如有

血液凝固而形成血栓,常钙化为静脉石。以上特点易导致VMs病变内局限性凝血因子激活,触发凝血级联反应并激活凝血酶原生成凝血酶,激活纤维蛋白原形成纤维蛋白单体,再经VIIIa交联后形成交联纤维蛋白凝块,进一步反应导致局部微血栓或血栓形成^[8]。血栓形成激活纤溶系统,激活的纤溶酶作用于交联纤维蛋白凝块,降解产生DD。与弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)不同的是,LIC仅表现为凝血因子局限性过度激活,不伴原发性纤溶亢进,也不伴血小板减少。血栓形成和纤维降解引起特征性的表现,具有以下特点:①原发病为VMs,可以是单独的VMs,也可以是VMs为主,合并其他血管畸形或病变,例如静脉淋巴管畸形、Klippel-Trenaunay综合征(KTS);②局限性血栓形成,实验室检查外周血DD升高,一般不伴血小板和红细胞减少;③伴全身凝血因子消耗,实验室检查出凝血时间延长、纤维蛋白原减少,其他凝血因子水平(FV、FVIII、FXIII等)和抗凝血酶Ⅲ降低;④外伤、手术、硬化治疗后可出现病情加重,DD水平异常升高。合并创面者可出现大面积渗血、出血,甚至危及生命。

LIC发生和发展的细胞及分子生物学机制尚不完全清楚,可能是多种因素共同作用的结果。目前最佳的解释是Virchow三联征—静脉血液淤滞、静脉壁内皮细胞损伤及血液高凝状态。49.1%~56.7%散发性VM存在内皮受体酪氨酸激酶TIE2基因突变,

同时,散发静脉畸形中,25%存在 PIK3CA 突变(以 E542、E545 和 H1047 最常见)。其可能的发病机制包括^[5,7-10]:①VM 病变内血流速度缓慢;②TIE2 突变,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,加之细胞外基质(ECM)及纤维连接蛋白(FN)丢失,在两者共同作用下,导致内皮排列失去正常的“单层鹅卵石外观”;③基底膜失去正常形态,胶原纤维暴露;④TIE2 突变,诱导纤溶酶原/纤溶酶蛋白水解系统表达上调等。

2 流行病学

VMs 是最常见的脉管畸形,在普通人群中的患病率为 1%,在新生儿中的发病率约为 0.01%~0.02%,无明显性别差异^[3-5]。VMs 患者中,出现 LIC 的发生率文献报道不一,加之诊断标准不一,最高可达 42%(59/140)^[11]。大面积、多个解剖部位、深部肌肉受累、躯干或下肢病变患者,发生 LIC 风险增大^[12-14];单纯头面部病变发生 LIC 者较少。

3 临床表现及并发症

LIC 初期主要表现为 VMs 的原发症状,因受累部位、深度和大小不一,VMs 的临床表现差异较大^[15]。病变部位表浅者,出生时即可发现,与身体成比例生长;位置深在者,多以疼痛或突然出现的局部肿块就诊。肿块呈淡蓝色,皮肤温度不高,质地软,可被轻易压缩,导致体积、形状改变。被动低体位时体积增大,解除压力或复原体位后,病变恢复原貌(体位移动实验阳性)^[16]。侵犯重要组织或器官时,可影响功能,出现发音障碍、呼吸困难及吞咽受阻等症状^[15,17]。

随着病情进展,可出现疼痛、关节挛缩畸形、出血等并发症。反复疼痛和局部肿胀是最常见的症状,两者通常伴随出现。深部弥漫性病变更易发生疼痛^[1,18],呈现急性发作、间断缓解、长期进行性加重的临床特点^[9]。部分患者可出现静脉石,长期慢性疼痛可导致活动受限,进一步继发关节挛缩畸形^[19]。当病变直接引流至下肢深静脉,或通过扩张的交通支静脉与其相通时,继发深静脉血栓、肺栓塞风险增大,多见于 Klippel-Trenaunay 综合征(KTS)病例^[20]。月经期、外伤、硬化剂注射治疗、手术后可出现凝血紊乱加重,诱发难以控制的活动性出血^[21-22],严重者可出现 DIC^[23]。

4 实验室和影像学检查

血常规检查,少数病例可出现红细胞和血红蛋白

轻度降低,呈轻度贫血状态。急性疼痛发作合并感染时,可出现白细胞计数升高,中性粒细胞计数和百分比升高。凝血功能检查 DD 明显高于参考值上限,严重者可出现 PT、APTT 时间延长、纤维蛋白原水平降低。血栓弹力图(thrombelastogram, TEG)是以血凝块物理特性为基础的检测手段,能快速、动态反映患者的凝血功能,实现对凝血因子功能、血小板功能、纤维蛋白溶解等的全面监测^[24-25],对指导凝血因子补充、抗凝治疗和止血药物应用具有重要价值^[26-28]。

X 线平片可见局部略高密度软组织影,有助清晰显示静脉石^[29],严重病例可见骨皮质破坏、关节挛缩畸形表现。CT 可提供病变局部的横断面信息,呈现略高密度软组织影,可清晰显示静脉石和骨质改变信息^[30]。VMs 超声表现为可压缩的低回声病变,血供不丰富,压缩后血流方向改变,少数表现为等回声或高回声病变。彩色多普勒呈单向低流速病变,少数表现为双向低流速或无流速病变^[5]。圆形强回声团伴后方声影为静脉石表现,具有诊断特异性^[31]。MRI 检查 T1 加权像呈低或等肌肉信号,其内合并的脂肪、亚急性出血或钙化呈现混杂的高信号表现;T2 加权像压脂序列,表现为高信号;特异性静脉石在 T1 加权像、T2 加权像压脂序列均呈现规则的圆形低信号^[14,32-33]。

5 组织病理学表现

原发病可以是单独的 VMs,也可以是 VMs 为主,合并其他血管畸形或病变,例如静脉淋巴管畸形、KTS。局部穿刺时可抽出暗红色静脉血,放置一段时间后可凝固,穿刺细胞学检查可见血液成分和少量内皮细胞。切除病变内可见网格状内皮成分、血栓样物、静脉石。

组织病理学上,VMs 是以静脉异常汇集为特征的一组病变,无明显可见的内皮细胞或周细胞有丝分裂活动,取而代之的是,各年龄组的 VMs 都衬有扁平、外观成熟的内皮细胞,管壁中出现不同数量的平滑肌,缺乏内弹力膜。管腔内充满红细胞。

6 诊断与鉴别诊断

6.1 原发病的诊断与分型

伴发局限性血管内凝血病的 VMs 多为较大面积或肌肉深部病变或多发性病变,浅表部位的 VMs 通过临床检查容易诊断;位于深部者,仅凭临床检查

有时难以做出正确诊断,需进一步行影像学检查辅助诊断。鉴别困难者,必要时行穿刺检查。彩色多普勒超声检查经济实惠,建议作为首选检查^[5]。CT不推荐作为VMs的常规检查,除非考虑或怀疑病变累及骨骼,或为了明确骨内VMs病变范围^[30,34]。MRI可提供丰富的软组织信息^[14,32],具有较高的灵敏度和特异性,对于累及深部组织的VMs,建议MRI作为常规影像学检查。局部经皮穿刺病变造影不作为VMs常规诊断方法,仅在诊断有困难时,或需要诊断与治疗同时进行时才应用。Puig等^[35]根据病变造影回流静脉的影像学特点,将VMs分为4型:I型无明显回流静脉,II型回流静脉正常,III型回流静脉增粗,IV型病灶为异常扩张静脉。该分型对指导VMs的硬化治疗具有重要意义。

6.2 LIC的诊断

DD水平定量检测是必要的确诊标准,伴随症状是重要的补充诊断指标。文献报道DD水平诊断标准不一^[2,4,11,14,22]。结合文献和具体临床实践,专家组建议诊断标准为:原发病为VMs;合并DD升高,达标准参考值上限(upper limit of normal value, ULN)2倍以上,即 $DD > 2 \text{ ULN}$ 。应注意的是,不同检测方法参考值不同,检测结果数值单位亦有差异。目前DD定量检测有DD单位(DDU)和纤维蛋白原当量单位(FEU)2种。同一份标本用FEU表达的DD的量相当于用DDU表达的1.7~2.0倍。由于检测仪器和检测方法不同,各中心通常直接采用厂家的建议单位。不同文献报道的标准单位有所不同,常用的单位有g/dL、mg/dL、 $\mu\text{g/mL}$ 、ng/mL等。为方便交流,应注意单位换算,常用的单位换算公式如下: $1 \text{ g/dL} = 10 \text{ g/L} = 10^3 \text{ mg/dL} = 10^4 \text{ mg/L} = 10^4 \mu\text{g/mL} = 10^7 \mu\text{g/L} = 10^7 \text{ ng/mL}$ 。

临床上应注意与引起DD升高的其他原因或疾病相鉴别,如活动性出血、静脉血栓形成、肺栓塞等。不合并静脉畸形原发病时,一般容易鉴别。合并静脉畸形原发病时,除考虑LIC诊断外,应仔细检查,排除以上疾病,以选择正确的治疗方法。还应注意与引起血小板减少、凝血因子消耗的其他脉管性疾病相鉴别^[36],包括卡波西样血管内皮瘤/丛状血管瘤伴KMP、卡波西样淋巴管瘤病、多发性淋巴管内皮瘤病合并血小板减少/皮肤内脏血管瘤病合并血小板减少、快速消退型先天性血管瘤初期等^[4,37]。卡波西样血管内皮瘤/丛状血管瘤伴KMP,多见于婴幼儿,病情发展快,病变外观呈现特征性的暗紫色,肿胀明

显。实验室检查主要表现为血小板中、重度减少,可合并轻中度DD异常,伴有纤维蛋白原水平降低。卡波西样淋巴管瘤病常累及多个部位或器官,实验室检查与卡波西样血管内皮瘤/丛状血管瘤伴KMP类似。多发性淋巴管内皮瘤病合并血小板减少/皮肤内脏血管瘤病合并血小板减少一般不伴DD异常和纤维蛋白原水平降低,主要表现为中、重度持续性、波动性血小板减少,易出现胃肠道或肺出血。快速消退型先天性血管瘤初期多出现轻度的一过性血小板减少,轻度DD升高,可伴或不伴纤维蛋白原水平轻度降低。

7 临床分型

根据DD水平,有学者主张将LIC分为轻型和重型,具体标准不一^[11,22,38],且对临床治疗缺乏针对性指导。专家组建议结合DD、FIB水平和临床症状综合考虑,分为轻、中、重3型,对临床治疗更具指导性。轻型: $2 \text{ ULN} < DD < 10 \text{ ULN}$,FIB正常,无病变区急性肿痛、无活动性出血症状;中型: $10 \text{ ULN} \leq DD < 40 \text{ ULN}$,或 $1.0 \text{ g/L} \leq \text{FIB} < \text{LLN}$ (标准参考值下限值, lower limit of normal value, LLN),或伴病变区急性肿痛;重型 $DD \geq 40 \text{ ULN}$ 或 $\text{FIB} < 1.0 \text{ g/L}$,或有活动性出血/深部血肿。治疗过程中,LIC患者DD、FIB水平常处于变化状态,因此,所属类型也发生相应变化。

8 治疗

LIC的治疗主要是针对原发病VMs的治疗,目前的治疗方法有^[4,16,37]激光治疗、硬化治疗、手术、消融治疗、口服西罗莫司等,应根据病变特点(深浅、部位、体积、Puig分型等),参考相应的专家共识或临床指南,选择合适的治疗方法^[6]。

8.1 激光治疗

通常用于黏膜、表浅局限VMs病变,主要采用长脉冲1064 nm Nd:YAG激光^[39],作用原理为选择性光热作用,治疗方式包括体外照射和腔内激光^[40-41]。腔内激光治疗时,将光导纤维插入穿刺针至针头斜面,光导纤维与针头一起刺入病灶区;以此点为中心,将光纤呈扇形缓慢插入病灶的各个方向,边进针边照射。

8.2 硬化治疗

硬化治疗是静脉畸形的主要治疗方法,通过病变内注射硬化剂,诱发局部血栓形成,继发炎症反应

和纤维化,达到体积缩小和控制病变的目的。常用的药物有平阳霉素(或博莱霉素)、聚多卡醇/聚桂醇、无水乙醇、十四烷基硫酸钠、尿素等^[16]。临床上以平阳霉素、聚多卡醇/聚桂醇和无水乙醇最为常用^[29]。

无水乙醇治疗静脉曲张的作用机制主要是破坏血管内皮细胞、血红蛋白变性,继发血栓形成,进一步引起病变组织纤维化。其治疗静脉曲张具有良好的效果及较低的复发率,但如应用不当,可发生比较严重的并发症。主要用于治疗回流速度较快(Puig III型和IV型 VMs)和范围广泛的 VMs。操作要点和注意事项:①由于无水乙醇会导致剧烈疼痛,推荐使用全身麻醉。②无水乙醇注射剂量超过 0.5 mL/kg 者^[15-16],需开放静脉通路,术中监测血压、尿量,经静脉给予平衡液、碳酸氢钠碱化尿液,预防血红蛋白尿引起的急性肾功能衰竭。无水乙醇单个疗程最大剂量不超过 1.0 mL/kg^[15-16,37,42-43]。③建议在超声或透视引导下进行治疗。④对于有粗大回流静脉的病变,考虑使用指压、驱血带或者栓塞回流静脉的方法,避免硬化剂快速进入回流静脉而降低或失去硬化效能,以及增加全身不良反应的可能性。⑤推荐使用“双针”或“多针”技术,第二针可引出过量注射的硬化剂和血液,避免硬化剂过度充盈于病变内,从而维持病变内稳定的药量;同时,通过第二针静脉回血,进一步证实穿刺针位于病变内,避免硬化剂注入正常组织内。⑥病变位于舌根、咽旁及软腭咽峡区者,治疗前应对呼吸道情况进行充分评估,必要时行预防性气管切开,或术后留置气管插管 24~48 h,预防术后组织肿胀导致的上呼吸道梗阻。⑦Puig III型、IV型 VMs 病变回流静脉粗大、流速快,单纯硬化治疗往往效果不佳,需先用弹簧圈、无水乙醇、手术结扎或缝扎等进行回流静脉栓塞,待静脉回流速度降低后再行硬化治疗,以提高治疗效果,减少并发症。

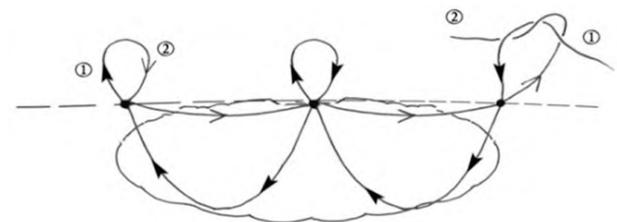
聚多卡醇或聚桂醇,属于清洁剂类硬化剂,优点是可配制成泡沫使用。静脉内注射后,可损伤血管内皮细胞、促进血栓形成、阻塞血管,进一步促进纤维结缔组织增生,病变萎缩,但作用较无水乙醇温和。用于治疗体积较小、位置表浅或 Puig I、II 型 VM;也可与无水乙醇联合使用,治疗 Puig III、IV 型 VM。治疗时,先从周围正常组织穿刺进入病变内,在病变腔内注射药物,注射到病变表面变苍白和肿胀为止。范围较大的病变,可分点注射。注射剂量根据病变部位、大小和患者年龄而定,单次治疗推荐使用剂量为

2 mg/kg,最多不超过 100 mg^[44]。注射 1 次未能消退者,间隔 3~4 周后重复注射。与一定量的空气混合(最常用的液气比为 1:4),制成泡沫硬化剂使用,其优点在于增加药物与血管壁接触面积、减少药物用量、降低异位栓塞并发症的概率。

平阳霉素是从平阳链球菌中提取的抗肿瘤药物,与博莱霉素 A5 具有相似的化学结构。作用机制为血管内皮细胞损伤,引发管壁不同程度增厚及管腔闭塞。适用于体积较小的黏膜病变或 Puig I 型、II 型 VMs 的治疗。具体使用方法为:平阳霉素 8 mg 粉针剂,以生理盐水稀释到 1~2 mg/mL。病变内注射,一般每次用药量不超过 8 mg。面积较大或多发者,可采取分次注药,一般先外周后中央,以防治疗期间病变向周围进一步扩展。为避免发生不可逆的肺纤维化并发症,应控制平阳霉素总剂量低于 400 mg^[45]。

8.3 局部缝扎

通过局部“网状缝扎”^[46]将较大的病变转变成各自独立的“网格化”病变后,再配合硬化剂注射可提高疗效,减少硬化剂用量和缩短疗程。具体做法为:用带针可吸收线自病变周边与正常组织交界处进针,弧形深入病变基底(参照影像学,深度达病变和正常组织交界处为宜),然后自病变皮肤表面出针(一般跨度 4.5 cm 左右),再自该针眼进针同法弧形贯穿深部病变,达对侧病变与正常组织交界处出针,再反方向沿病变皮下浅层进针至起始针眼内出针,收紧丝线打结。如此多方向间隔 2~3 cm 左右,深入浅出贯穿缝扎病变,呈网状收紧打结,丝线及线结均埋于组织内,无需拆线(图 1)。



注:①起始进针线头,②终末出针线头;①和②打结收紧

图 1 VMs 网状缝扎示意图

Figure 1 Schematic diagram of mesh suture for VMs

8.4 消融治疗

包括冷冻消融、微波消融和射频消融^[19,22,47],是通过冷或热作用使病变组织变性或凝固性坏死的一类微创治疗方法,临床上以射频消融应用居多^[48]。射频消融是利用射频电流发生器连接的电极针产生的瞬间热力直接作用于畸形血管病变,使组织内血管

内皮破坏、蛋白坏死凝固并最终机化^[48-49]。通常需在全麻下进行,彩超监视下将射频电极针垂直穿刺至病变深部,距基底约 1.0 cm,随针尖周围病变不断气化,逐渐后撤消融电极针至病变浅部。循同一穿刺针眼放射状斜行进针再至病变深部,两针间距约 3 cm,如此动态消融,覆盖设定区全部病变。通常治疗功率为 40~80 W^[49],相对浅表或 Puig I 型、II 型病变,消融功率偏低;深部、大面积或 Puig III、IV 型病变消融功率要高,总消融时间成人控制在 60 min 以内^[2, 49],儿童治疗时间相应缩短。注意事项:①彩超实时监视下根据汽化程度,动态移动消融,避免一个部位过度消融,继发组织坏死、感染;②避开重要神经走行,以免发生不可逆的神经损伤;③巨大广泛病变要分期消融,避免大面积长时间消融产生严重血红蛋白尿,导致肾功能衰竭。常见并发症包括术后发热、一过性血红蛋白尿等,通常应用糖皮质激素、碱化尿液等对症治疗。

8.5 手术治疗

手术不推荐作为首选治疗方法^[50],但下列情况应考虑手术切除^[9]:①范围局限的病变,可通过手术切除达到治愈目的;②病变区严重疼痛或合并功能障碍,单纯硬化等治疗效果不佳者,手术能消除或缓解疼痛,改善功能;③其他治疗方法无效或失败者,手术可作为最终选择手段。值得注意的是,可在手术前通过硬化、网状缝扎、射频消融等微创手段,多次分期治疗,使 VMs 病变缩小,再进行手术切除,可有效减轻术中出血,保留相对正常组织^[9]。肢体手术建议在气压止血带压迫下进行,可有效减轻出血和提供良好的术野,便于实施病变解剖性切除。对广泛性病变,手术要尽可能切除导致疼痛和功能障碍的主要病变,包括结石、血栓、钙化样物以及骨化性病变,同时还要注意保留相对正常的肌肉组织及重要神经、血管。对累及神经鞘膜的病变可直接切除,保留相对正常侧的神经血供。神经束膜受累者,需在显微镜下行束膜切开减压、精确切除束膜间病变,保留神经纤维间的嫁接以及血供。对于严重病例,必要时需做截肢手术。

8.6 口服西罗莫司

西罗莫司(sirrolimus)又名雷帕霉素,是一种特异性哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂,作用于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,阻断下游蛋白合成,进一步影响细胞增

殖及血管生成。西罗莫司主要用于 VMs 弥漫病变或其他方法治疗效果不佳的复杂病例。研究^[51]发现,难治性 VMs 患者服用西罗莫司,可减轻疼痛、减少出血、缩小病灶,并改善 LIC。对其他治疗方法无效、病变弥漫的复杂病例,可尝试口服西罗莫司^[51-53]。推荐剂量^[37, 53-55]为初始剂量 0.8 mg/(m²·d)或 0.08~0.1 mg/(kg·d),间隔 12 h 给药一次,后续调整给药,维持血药谷浓度在 5~15 ng/mL。西罗莫司属于大环内酯抗生素类免疫抑制剂,长期使用的不良反应包括口腔黏膜炎(31.9%)、血脂异常(16.5%)、白细胞减少(12.3%)、胃肠道症状(10.2%)、皮疹/湿疹(8.2%)和感染(5.5%)。在平均血药浓度 5~15 ng/mL 的情况下,不良反应的发生率约为 33.3%。多数不良反应可自行减退或在停药后消失。不良反应多数属于 1~2 级,多发生于治疗开始后的 1~6 个月内,个体差异较大。一旦出现不良反应,应及时调整药物剂量,积极对症处理,大多数可缓解。患者耐受度高,治疗依从性在 95%以上。

8.7 VMs 合并 LIC 的治疗

包括 LIC 原发病 VMs 的治疗、LIC 凝血紊乱的内科处理和并发症的临床处理 3 方面。

8.7.1 LIC 原发病 VMs 的治疗选择 合并 LIC 的 VMs (venous malformations combined with localized intravascular coagulopathy, VMs-LIC) 的临床治疗策略:应依据分型选择治疗手段,再结合原发病特点(深浅、部位、体积、Puig 分型)选择具体治疗方法(如前述)。

临床分型符合轻型 LIC 标准者,可施行各种有创治疗,包括微创治疗、手术,术后抗凝治疗;中型 LIC 可选择各种微创治疗和中小范围的手术,大范围手术切除应慎重,围术期需抗凝治疗和补充凝血因子;重型 LIC 可行中小范围微创外科治疗,大范围微创外科治疗应慎重。除病变活动性出血需紧急缝扎止血或病变深部血肿清除外,不建议手术。同时,警惕纤溶亢进,积极抗凝治疗和补充凝血因子(图 2)。

8.7.2 LIC 凝血紊乱的内科处理

(1)抗凝药物:专家组推荐用于 LIC 抗凝治疗的药物主要包括新型口服抗凝药(new oral anticoagulants, NOACs)和低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)。新型口服抗凝药主要有凝血酶(II a)抑制剂(达比加群酯)和凝血因子 Xa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班)。相比传统口服抗凝药物华法林,具

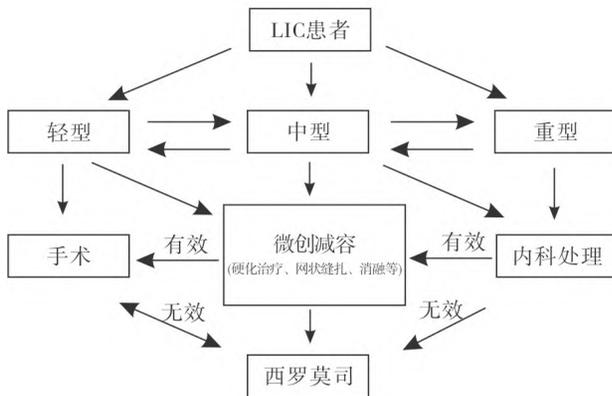


图2 LIC患者治疗流程图

Figure 2 Flow chart of treatment options for patients with LIC

有起效快、不需频繁监测国际标准化比值、与其他药物食物相互作用小等优势^[56-57]。临床应用较多的是达比加群酯及利伐沙班。达比加群酯推荐剂量为每次150 mg,每天2次;利伐沙班成年人推荐剂量为每次10 mg,每天2次。两药在儿童中的应用经验不足,确需应用时,建议根据体重换算。LMWH具有抗Xa因子作用与抗IIa因子作用,主要有那屈肝素钙、达肝素钠、依诺肝素钠等。LMWH主要通过肾脏排泄,需根据肾功能水平调整剂量和用药间隔。推荐剂量为每次100 AXa IU/kg,皮下注射,每天2次。

(2)止血药物:包括凝血酶、纤溶酶抑制剂(氨甲环酸、氨甲苯酸)等,会加重LIC高凝状态,一般不主张常规应用。当出现纤溶亢进时,可应用纤溶酶抑制剂(氨甲环酸、氨甲苯酸)。

(3)补充凝血因子:应在有效抗凝的情况下进行,小量、多次输注血液制品,如冷沉淀、血浆、凝血酶原复合等。不建议一次大量补充凝血因子,因大量输注后,凝血因子升高不明显,反而可能加重LIC病理过程^[22]。

8.7.3 并发症的处理

(1)疼痛:非甾体类抗炎药通常效果不佳,LMWH抗凝治疗通常有效,可采用较小剂量,NOACs服用方便,临床应用具有便利性^[38]。

(2)出血:首先应仔细检查有无活动性出血、过度抗凝^[57]或纤溶亢进。有手术创面活动性出血时,应尽早处理活动性出血;合并月经增多的育龄期女性,还要加用雌激素制剂,促进子宫内膜创面愈合。过度抗凝者需停用抗凝药物。纤溶亢进可通过血栓弹力图检查明确,一旦出现,应警惕DIC发生的可能和危险,加用氨甲环酸等纤溶酶抑制剂类药物。排除以上情况者,应考虑高凝状态引起的凝血因子消耗,处理

原则为:采用LMWH注射,足量抗凝,对抗凝血因子消耗,同时小量、多次输注血液制品,补充凝血因子。

(3)关节挛缩畸形:轻度挛缩畸形者,可采用理疗、康复训练恢复功能。经过系统康复治疗无明显改善或严重挛缩畸形者,通常需要手术矫正。应注意手术前采用多次消融、网状缝扎、硬化等微创治疗,有效减容原发病变,以及低分子肝素等全身药物治疗,使患者的凝血功能改善,LIC评价达到轻型标准后,方可实施矫形手术。

总之,应依据LIC临床分型,结合原发病特点(深浅、部位、体积、Puig分型)选择具体治疗方法。治疗手段以微创治疗为主,手术切除应慎重。围术期应注重凝血功能紊乱内科处理,包括抗凝治疗与补充凝血因子等。

利益冲突声明:无。

[参考文献]

- [1] Ali B, Panossian A, Taghinia A, et al. Diffuse venous malformations of the upper extremity (Bockenheimer disease): diagnosis and management[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 146(6): 1317-1324.
- [2] Swerdlin RF, Briones MA, Gill AE, et al. Coagulopathy and related complications following sclerotherapy of congenital venous malformations [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(5): e29610.
- [3] Hermans C, Dessomme B, Lambert C, et al. Venous malformations and coagulopathy [J]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2006, 51(4-5): 388-393.
- [4] Mack JM, Cray SE. How we approach coagulopathy with vascular anomalies[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69(Suppl 3): e29353.
- [5] Budge EJ, Khalil Allam MA, Mechie I, et al. Venous malformations: coagulopathy control and treatment methods [J]. *Phlebology*, 2021,36(5): 361-374.
- [6] Lee SY, Kim KR. Factors affecting adverse events after venous malformation sclerotherapy[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2022, 33(12): 1548-1557.
- [7] 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.
- [8] Soblet J, Kangas J, Nätyнки M, et al. Blue rubber bleb nevus (BRBN) syndrome is caused by somatic TEK (TIE2) mutations [J]. *J Invest Dermatol*, 2017,137(1): 207-216.
- [9] Limaye N, Wouters V, Uebelhoefer 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.
- [10] Nätyнки M, Kangas J, Miinalainen I, et al. Common and specific effects of TIE2 mutations causing venous malformations [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(22): 6374-6389.
- [11] Domp Martin A, Acher A, Thibon P, et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations [J]. *Arch Dermatol*, 2008, 144(7): 873-877.

- [12] 邵茂众,周善良,李克雷,等. 静脉畸形患者围术期D二聚体、纤维蛋白原的动态变化及临床意义 [J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2014, 12(4): 351-355.
Tai MZ, Zhou SL, Li KL, et al. Dynamic changes and clinical significance of D-dimer and fibrinogen in patients with malformations around perioperative period[J]. *China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014, 12(4): 351-355.
- [13] Mazoyer E, Enjolras O, Bisdorff A, et al. Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients [J]. *Arch Dermatol*, 2008,144(7): 861-867.
- [14] Koo KS, Dowd CF, Mathes EF, et al. MRI phenotypes of localized intravascular coagulopathy in venous malformations [J]. *Pediatr Radiol*, 2015, 45(11): 1690-1695.
- [15] 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.
Wang DM, Su LX, Fan XD, et al. Consensus of Chinese experts on venous malformations [J].*Journal of Interventional Radiology*, 2019, 28(4): 307-311.
- [16] 郑家伟, 赵怡芳, 秦中平, 等. 口腔颌面-头颈部静脉畸形诊治指南 [J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2011, 9(6): 510-517.
Zheng JW, Zhao YF, Qin ZP, et al. Treatment guideline of oro-maxillofacial head and neck venous malformations[J]. *China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2011, 9(6): 510-517.
- [17] 葛春晓, 邵茂众, 陈涛, 等. 累及咽峡区的颌面颈部静脉畸形143例治疗分析 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017,52(12): 909-914.
Ge CX, Tai MZ, Chen T, et al. Treatment analyses of 143 patients with maxillofacial and cervical venous malformations involved in isthmus faucium area [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*,2017,52(12): 909-914.
- [18] Aronniemi J, Långström S, Mattila KA, et al. Venous malformations and blood coagulation in children [J]. *Children (Basel)*, 2021, 8(4): 312-322.
- [19] Xu Z, Yang Y, Ge C, et al. Venous malformations of the lower limb with severe localized intravascular coagulopathy treated with radiofrequency ablation and resection [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2023, 56(1): 202-206.
- [20] Herman R, Kunisaki S, Molitor M, et al. Rectal bleeding, deep venous thrombosis, and coagulopathy in a patient with Klippel-Trénaunay syndrome [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(3): 598-600.
- [21] Chun HJ, Osuga K, Ukai I, et al. Spontaneous splenic rupture due to extensive venous malformation with consumptive coagulopathy: treatment with splenic artery embolization [J]. *Jpn J Radiol*, 2010, 28(5): 381-384.
- [22] Tai MZ, Wang YP, Chen T, et al. Venous malformations with severe localized intravascular coagulopathy treated with microwave ablation [J]. *Vascular*, 2022, 30(4): 779-786.
- [23] Zhuo K, Russell S, Wargon O, et al. Disseminated intravascular coagulopathy in a child with extensive venous malformations [J]. *J Paediatr Child Health*, 2017, 53(3): 320-321.
- [24] Shastry S, Mohan G, Pa P, et al. Role of Thromboelastogram in monitoring the activation of the coagulation pathway and assessing the associated risk factors for hypercoagulable state in transfusion dependent thalassemia patients [J]. *Transfus Apher Sci*, 2023, 62(2): 103583.
- [25] Khanna P, Sinha C, Singh AK, et al. The role of point of care thromboelastography (TEG) and thromboelastometry (ROTEM) in management of primary postpartum haemorrhage: a meta-analysis and systematic review [J]. *Saudi J Anaesth*, 2023,17(1): 23-32.
- [26] Sharma S, Chauhan A. Prophylactic blood product transfusions in post-endoscopic band ligation bleeding -tag in TEG [J]. *JHEP Rep*, 2021,4(1): 100395.
- [27] Eikelboom R, Manji RA. Commentary: reducing unnecessary transfusions in cardiac surgery: a TEG talk [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2024, 167(1): 254-255.
- [28] Phillips R, Moore H, Bensard D, et al. It is time for TEG in pediatric trauma: unveiling meaningful alterations in children who undergo massive transfusion [J]. *Pediatr Surg Int*, 2021, 37(11): 1613-1620.
- [29] Lee BB, Kim DI, Huh S, et al. New experiences with absolute ethanol sclerotherapy in the management of a complex form of congenital venous malformation [J]. *J Vasc Surg*, 2001, 33(4): 764-772.
- [30] Bhattacharjee K, Rehman O, Venkatraman V, et al. Blood within the bone: orbital intraosseous venous malformation [J]. *Orbit*, 2024,23: 1-13.
- [31] 李爱萍, 邵茂众, 秦中平. 面颈深部静脉畸形和淋巴管畸形的彩色多普勒超声鉴别诊断 [J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2015, 13(1): 54-57.
Li AP, Tai MZ, Qin ZP. Diagnosis of deep facial and cervical lymphatic malformation and venous malformation with color Doppler ultrasonography[J]. *China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2015,13(1): 54-57.
- [32] Razek AA, Ashmalla GA. Prediction of venous malformations with localized intravascular coagulopathy with diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. *Phlebology*, 2019,34(3): 156-161.
- [33] Hiruma H, Kitsukawa K, Ogawa Y, et al. Venous malformation of the foot: spontaneous regression postpartum on MRI [J]. *Radiol Case Rep*, 2020,16(1): 62-65.
- [34] Antúñez-Conde R, Navarro Cuéllar C, Salmerón Escobar JI, et al. Intraosseous venous malformation of the zygomatic bone: comparison between virtual surgical planning and standard surgery with review of the literature [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4565.
- [35] Puig S, Aref H, Chigot V, et al. Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy [J]. *Pediatr Radiol*, 2003,33(2): 99-103.
- [36] Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, et al. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome [J]. *Clin Lab Haematol*, 2002, 24(4): 243-251.
- [37] 中华医学会整形外科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.
Hemangioma and Vascular teratology Group, Plastic Surgery Branch, Chinese Medical Association. CSSVA guidelines for vascular anomalies 2019 [J]. *Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery*, 2019, 15(5): 277-317.
- [38] Liu H, Hu L, Yang X, et al. Dabigatran etexilate is efficacious in

- consumptive coagulopathy and pain associated with venous malformations[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2023,11(2): 397-403.e1.
- [39] Fresa M, Mazzolai L. Venous malformation of the penis treated with a combined Nd:YAG laser and sclerotherapy technique [J]. *Skin Health Dis*, 2022, 2(3): e114.
- [40] Gocal W, Hilal E, Tragon T. Nd:YAG laser treatment of massive tongue venous malformation: a case report [J]. *Ear Nose Throat J*, 2022: 1455613221086030.
- [41] Fresa M, Ney B, Qanadli SD, et al. Advances in the treatment of complex venous malformation: endovenous laser [J]. *Rev Med Suisse*, 2020,16(718): 2387-2390.
- [42] Lee BB, Baumgartner I, Berlien HP, et al. Consensus document of the International Union of Angiology(IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous management [J]. *Int Angiol*,2013,32(1):9-36.
- [43] 国际血管联盟中国分部血管畸形专家委员会. 动静脉畸形诊断与介入治疗专家共识[J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2020, 12(3): 180-184.
Expert Committee on Vascular Malformations, China Branch of the International Vascular Union. Expert consensus on diagnosis and interventional therapy of arteriovenous malformation [J]. *Chinese Journal of Vascular Surgery (Electronic Version)*, 2020, 12(3): 180-184.
- [44] 郭磊, 宋丹, 王亮. 泡沫硬化剂治疗静脉畸形中国专家共识 [J]. *血管与腔内血管外科杂志*,2022, 8(11): 1281-1285,1310.
Guo L, Song D, Wang L. Consensus of Chinese experts on the treatment of venous malformation with foam sclerosant [J]. *Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2022, 8(11): 1281-1285, 1310.
- [45] 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. 平阳霉素治疗脉管性疾病规范 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2011, 9(1): 68-69.
Vascular Diseases Group, Oral and maxillofacial Surgery Committee, Chinese Stomatological Association. Guideline of using pingyangmycin to treat hemangioma and vascular malformations[J]. *China Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2011, 9(1): 68-69.
- [46] Li K, Tai M, Qin Z, et al. Clinical observations in mesh suture treatment for infants of Kasabach-Merritt phenomenon [J]. *J Paediatr Child Health*, 2015, 51(5): 529-533.
- [47] Duteau V, Espitia O, Perret C, et al. Cryoablation of soft tissues low-flow vascular malformations: clinical outcomes and safety [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022, 45(12): 1784-1792.
- [48] 吴颖, 范卫君. 肿瘤消融治疗的发展历史、现状及展望 [J]. *中国研究型医院*, 2021, 8(1): 22-26.
Wu Y, Fan WJ. The past, present and future of tumor ablation therapy[J]. *Chinese Research Hospitals*, 2021, 8(1): 22-26.
- [49] 邵茂众, 葛春晓, 李克雷, 等. 彩色超声实时监测下经皮低功率动态射频消融治疗复杂静脉畸形的临床效果 [J]. *中华医学美容美容杂志*, 2018, 24(1): 42-45.
Tai MZ, Ge CX, Li KL, et al. Clinical efficacy of complex venous malformations treated by percutaneous radiofrequency dynamic ablation with low power under real-time color Doppler monitoring[J]. *Chinese Journal of Medical Aesthetics and Cosmetology*, 2018, 24(1): 42-45.
- [50] 乔军波, 李金, 马玉春, 等. 成人全身多发重症静脉血管畸形综合征的治疗探讨 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(18): 1430-1431.
Qiao JB, Li J, Ma YC, et al. Treatment of multiple severe systemic venous malformation syndrome in adults[J]. *National Medical Journal of China*, 2015, 95(18): 1430-1431.
- [51] 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.
- [52] Abdelbaky MA, Ragab IA, Abouzeid AA, et al. Sirolimus: a rescue drug to control complications of extensive venous malformation [J]. *European J Pediatr Surg Rep*, 2020, 8(1): e90-e94.
- [53] Ji Y, Chen S, Yang K, et al. A prospective multicenter study of sirolimus for complicated vascular anomalies [J]. *J Vasc Surg*, 2021,74(5): 1673-1681.e1673.
- [54] Adams DM, Trenor CC, 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies [J]. *Pediatrics*, 2016,137(2): e20153257.
- [55] Maruani A, Tavernier E, Boccara O, et al. Sirolimus (rapamycin) for slow-flow malformations in children: the observational-phase randomized clinical PERFORMUS Trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(11): 1289-1298.
- [56] Novelli PM, Tublin JM, Orons PD. Correcting coagulopathy for image-guided procedures[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2022, 39(4): 428-434.
- [57] Karcioğlu O, Yılmaz S, Afacan G, et al. An update of the efficacy and comparative characteristics of direct (new) oral anticoagulants (DOACs) [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2022, 20(2): 114-124.