

平阳霉素复合剂治疗口腔颌面部脉管畸形的有效性和安全性

曹琮沅 黄烁金 何倩婷 王安训

中山大学附属第一医院口腔颌面外科, 广州 510080

通信作者: 王安训, Email: wanganx@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨口腔颌面部脉管畸形(VM)患者瘤腔内注射平阳霉素(PYM)复合剂治疗的有效性及安全性。方法 纳入2007—2021年中山大学附属第一医院口腔颌面外科收治的64例口腔颌面部VM患者,其中42例PYM复合剂治疗、22例传统PYM治疗,观察两组治疗前后的瘤体体积变化,评定疗效,评估术中及术后并发症发生情况。根据影像学检查结果确诊,治疗效果按照Achauer's分级标准评估。应用SPSS 25.0软件对数据进行独立样本 t 检验和卡方检验统计学分析。结果 PYM复合剂治疗静脉畸形的疗效明显优于传统PYM组,两组差异有统计学意义($\chi^2=6.141, P=0.013$)。同时,在仅注射一次硬化剂的患者中,PYM复合剂组有效率(85%)明显高于传统PYM组(40%),差异有统计学意义($\chi^2=7.704, P=0.006$)。对于淋巴管畸形,PYM复合剂治疗大囊型病变的疗效优于微囊型($\chi^2=10.585, P=0.001$)。整体上,PYM复合剂组显著提高了治疗效果,并减少了治疗次数。结论 采用PYM复合剂治疗口腔颌面部VM,可以有效缩小瘤体体积、提升治疗效果、减少治疗次数,有利于提升患者的治疗满意度和降低的医疗负担,并具有良好的安全性。

【关键词】 口腔颌面部脉管畸形; 静脉畸形; 博来霉素; 平阳霉素复合剂; 硬化治疗

基金项目:广东省自然科学基金(2020A151501091)

引用著录格式:曹琮沅,黄烁金,何倩婷,等. 平阳霉素复合剂治疗口腔颌面部脉管畸形的有效性和安全性[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2024, 18(6):368-374.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.06.004

The therapeutic efficacy and safety of pingyangmycin complex in the treatment of oral and maxillofacial vascular malformations

Cao Congyuan, Huang Shuojin, He Qianting, Wang Anxun

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Wang Anxun, Email: wanganx@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of pingyangmycin (PYM) complex in the treatment of oral and maxillofacial vascular malformations (VMs). **Methods** A total of 64 patients with oral and maxillofacial VMs admitted to our department from 2007 to 2021 were enrolled, including 42 patients treated with PYM complex and 22 patients treated with traditional PYM solution. Diagnosis was confirmed based on imaging findings, and treatment outcomes were evaluated according to Achauer's grading criteria. Statistical analyses, including independent sample t -tests and chi-square tests, were performed using software (SPSS, $v=25.0$). **Results** The efficacy of PYM complex group was significantly better than that of traditional PYM group ($\chi^2=6.141, P=0.013$). Moreover, in patients with only one injection, the effective rate of PYM complex group (85%) was significantly higher than that of traditional PYM group (40%) ($\chi^2=7.704, P=0.006$). For lymphatic malformations, the efficacy of PYM complex treatment was superior in macrocystic lesions compared to microcystic ones ($\chi^2=10.585, P=0.001$). PYM complex had a good and safe therapeutic effect, especially for venous malformations and macrocystic lymphatic malformations. Overall, the PYM complex group significantly enhanced therapeutic outcomes and reduced the number of treatment sessions. **Conclusions** The use of PYM complex in the treatment of

oral and maxillofacial vascular malformations could effectively reduce the tumor volume, improve the treatment effect, reduce the number of treatments, and improve the treatment satisfaction of patients with less medical burden and good safety.

【Key words】 Oral and maxillofacial region vascular anomalies; Venous malformations; Bleomycin; Pingyangmycin complex; Sclerotherapy

Fund program: Natural Science Foundation of Guangdong Province(2020A151501091)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.06.004

脉管畸形(vascular malformations, VM)是软组织中常见的疾病,可发生在全身不同部位,约60%病变累及头部、颈部和口腔颌面部^[1]。部分病变虽无明显的临床症状,但是发生在口腔颌面部的VM可导致明显的畸形或功能障碍,如气道阻塞、视力或听力障碍、吞咽障碍和出血等,对患者的正常生活造成严重困扰。

临床上,口腔颌面部VM的治疗方式包括药物治疗、手术治疗、激光治疗和硬化治疗等。其中血管内硬化治疗因微创易行、疗效显著已成为VM的主要治疗方法。平阳霉素(pingyangmycin, PYM),又称为博莱霉素A5,作为硬化剂应用于VM的研究逐渐增多^[2-3]。相较于其他硬化剂, PYM的诱导血管闭塞效果好,并发症少而被广泛使用,但其仍然存在药剂容易局部稀释降解,作用时间短等缺点^[3]。有研究表明,明胶、白蛋白或纤维蛋白等作为药物缓释载体,可使硬化剂在局部停留更长的时间,从而提高治疗效果^[4-6]。本研究中心从2017年至今尝试联合联合PYM、沙培林(OK-432)和纤维蛋白黏合剂(即PYM复合剂)治疗口腔颌面部VM,旨在克服PYM的局部作用时间短、疗效不理想等问题。因此,本回顾性研究比较了PYM复合剂和传统PYM注射液治疗口腔颌面部VM的疗效和安全性,以期对口腔颌面部VM的治疗提供临床指导。

资料与方法

一、一般资料

本研究纳入了2007—2021年在中山大学附属第一医院口腔颌面外科治疗的64例口腔颌面部VM患者。本研究获得中山大学附属第一医院伦理委员会批准,批文号:[2021]489-1号;所有受试者均同意参加本研究并签署知情同意书。

1. 纳入标准:(1)根据《血管瘤及脉管畸形的诊断和治疗指南(2019版)》中VM的诊断标准,患者临床诊断为口腔颌面部VM;(2)治疗过程中应用PYM复合剂和传统PYM注射液进行瘤腔内注射硬化治疗。

2. 排除标准:(1)已经接受过手术或其他治疗方式;(2)随访资料缺失。

二、治疗方法

1. 药剂配置:(1)PYM复合剂的配制:8 mg PYM冻干粉和2KE OK-432冻干粉分别用地塞米松(2 mg/mL)溶解,溶解后分别加入双联注射器的A、B管中,将纤维蛋白原溶液和凝血酶溶液置于双联注射器内,与PYM溶液和OK-432溶液相混合,且2个注射器中溶液等体积,制备成2 mg/mL的PYM复合剂。(2)传统PYM溶液的配制方法:8 mg PYM冻干粉和2KE OK-432冻干粉分别用地塞米松(2 mg/mL)溶解,之后再加入2 mL 0.9%氯化钠溶液,制成含2 mg/mL PYM溶液混合后备用。

2. 手术操作:注射前,患者均进行沙培林皮试,确保患者无沙培林过敏。随后尽量抽出VM瘤腔中的液体(血液和淋巴液)。根据临床检查、超声、计算机断层摄影术(CT)、磁共振成像(MRI)确定VM的体积,每次注射的剂量为1 mL/cm²。PYM复合剂使用双联注射器,传统PYM组使用5 mL注射器,从病变边缘进针,缓慢推进,禁止在注射过程中停留过长时间,以防针头被凝胶堵塞。注射过程中密切观察病灶变化情况及患者的不良反应。对于浅表病变,注射针通过正常皮肤或口腔黏膜刺入,在病灶2~4个不同方向注射药物。对于深部病变,在超声引导下进行注射(图1、视频1)。注射完拔出针头后压迫止血。每隔1~3个月返院复诊。当VM治愈、患者拒绝再次注射或PYM总使用剂量达到80 mg时终止治疗。

3. 术后处理:为避免发热、肺纤维化和过敏等不良反应,每次注射PYM 4~8 mg,注射用量不超过70 mg。PYM复合剂组和传统PYM组的患者术后均口服强的松10 mg,儿童根据体质量调整剂量,1次/d,连续3 d。如果需要再次治疗,治疗间隔应不少于4周。直径大于5 cm的病灶通常需要2~5个疗程。

三、治疗疗效评定标准

本研究纳入的患者通过门诊复诊、电话等方式进行随访。随访时间>2个月,平均随访时间为

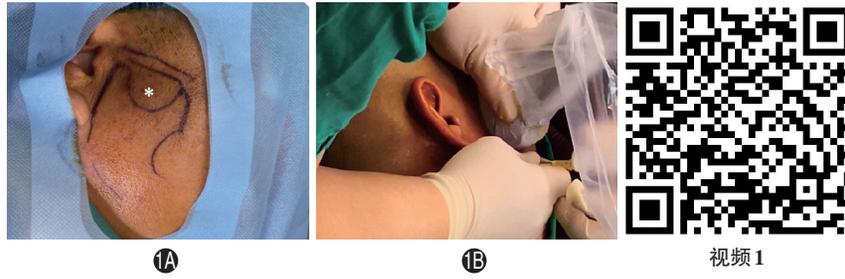


图1 超声引导下口腔颌面部脉管畸形(VM)瘤腔内注射平阳霉素(PMY)复合剂 1A:确认颧弓和下颌骨升支位置,确认进针点,*表示颧下窝的位置;1B:超声探头置于耳屏前 视频1 超声引导下口腔颌面部VM瘤腔注射PMY视频,注射器针头达瘤腔内,注射后瘤腔内PYM复合剂表现为高回声(扫码观看)。

(4.19 ± 3.25)年,随访内容包括患者的主观症状、体征和影像学辅助检查等。在影像学专业人员指导下,通过临床检查、超声、CT和MRI对比治疗前后的疗效。效果根据 Achauer's 分级标准^[7]分为4个等级:IV级(显然治愈或接近正常,体积减小76%~100%)、III级(显著,畸形改善明显,体积减小51%~75%)、II级(改善,体积减小26%~50%)、I级(不改变或更糟糕,体积减小0%~25%)。90%~100%的体积缩小被定义为治愈。

四、统计学处理方法

应用SPSS 25.0软件对数据进行统计学分析,采用独立样本 t 检验比较PYM复合剂组和传统PYM组治疗前VM瘤体体积大小差异。用卡方检验检测PYM复合剂组和传统PYM组的组间差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料比较

本研究最终纳入42例PYM复合剂组患者和22例传统PYM治疗VM患者。两组患者在性别、年龄、部位和病程等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

二、平阳霉素复合剂组和传统平阳霉素组疗效对比

PYM复合剂组和传统PYM组患者的年龄、性别、病变大小和病损部位的治疗有效率差异无统计学意义。根据影像学评估,治疗前PYM复合剂组瘤体体积为(26.41 ± 27.42) cm^3 ;传统PYM组瘤体体积为(23.29 ± 26.47) cm^3 ,差异无统计学意义($t=0.437$, $P=0.663$)。

如表2所示,PYM复合剂组治疗静脉畸形的有效率达到100%;传统PYM组有效率为80%。PYM复合剂组有效率明显高于传统PYM组,差异有统计学意义($\chi^2=6.141$, $P=0.013$)。PYM复合剂治疗静脉曲张畸形疗效显著。

表1 两组口腔颌面部脉管畸形患者治疗前的基本临床特征 [例(%)]

项目	PYM复合剂组($n=42$)	传统PYM组($n=22$)
年龄(岁)		
≤10	4(9.52)	5(22.73)
>10	38(90.48)	17(77.27)
性别		
男	17(40.48)	9(40.91)
女	25(59.52)	13(59.09)
病理类型		
静脉畸形	24(57.14)	15(68.18)
淋巴管畸形	8(19.05)	5(22.73)
动静脉畸形	7(16.67)	1(4.55)
微静脉畸形	1(2.38)	0(0)
混合畸形	2(4.76)	1(4.55)
病损部位		
唇部和颊部	14(33.33)	16(72.73)
腮腺咬肌区	5(11.90)	1(4.54)
舌和口底	12(28.57)	1(4.54)
口腔黏膜	4(9.52)	3(13.64)
其他部位	7(16.67)	1(4.54)
病变大小(cm)		
≤5	31(73.81)	16(72.73)
>5	11(26.19)	6(27.27)
治疗次数		
1~3	37(88.10)	20(90.91)
4~5	5(11.90)	2(9.09)

注:PYM为平阳霉素。

同时,课题组对比了两组中仅注射1次硬化剂的患者们的肿瘤体积变化,发现PYM复合剂组的有效率达到85%(17/20);传统PYM组有效率为40%(6/15)。PYM复合剂组有效率明显高于传统PYM组(图2~3),差异有统计学意义($\chi^2=7.704$, $P=0.006$)。说明PYM复合剂组可以减少患者硬化治疗的次数和提高治疗疗效。

三、平阳霉素复合剂组组内比较

此外,本课题组对PYM复合剂组中的患者根据不同病理类型及治疗疗效进行分组,其中PYM复合剂

表2 平阳霉素(PYM)复合剂组 and 传统PYM组治疗脉管畸形(VM)的疗效比较

病理类型	PYM复合剂组(n=42)		传统PYM组(n=22)		χ^2 值	P值
	例数	有效[例(%)]	例数	有效[例(%)]		
静脉畸形	24	24(100.00)	15	12(80.00)	6.141	0.013
淋巴管瘤	8	5(62.50)	5	3(60.00)	0.008	0.928
动静脉畸形	7	5(71.43)	1	0(0)	2.209	0.137
微静脉畸形	1	0(0)	0	0(0)	-	-
混合畸形	2	1(50.00)	1	0(0)	1.046	0.306

注:有效为肿瘤缩小76%~100%;-为无数据。

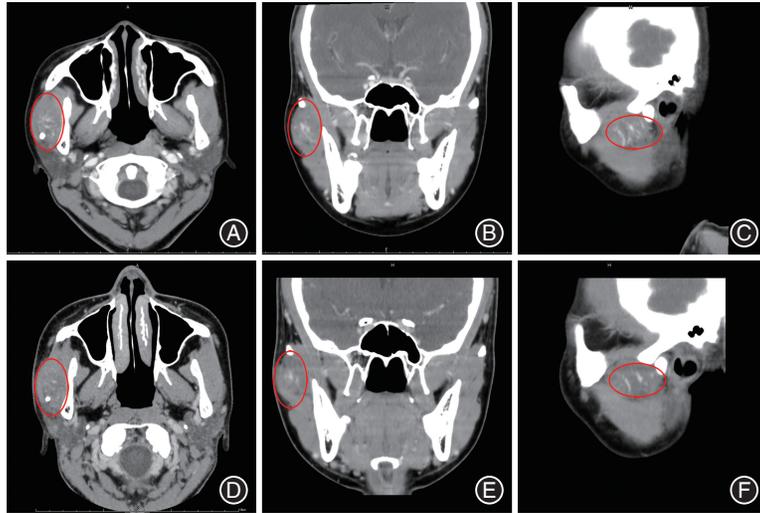


图2 传统平阳霉素(PYM)治疗右腮腺区静脉畸形前后的计算机断层摄影术(CT)影像 接受传统PYM治疗的1例静脉畸形患者资料(女, 25岁,主因发现右侧耳前区肿物约1年入院)。A、B、C分别为术前横断位、冠状位和矢状位CT,病灶大小约2.5 cm × 3.5 cm × 3 cm;D、E、F:为2次PYM治疗后3个月复查CT影像(横断位、冠状位和矢状位),治疗效果欠佳。红色圈内为静脉畸形病灶位置。

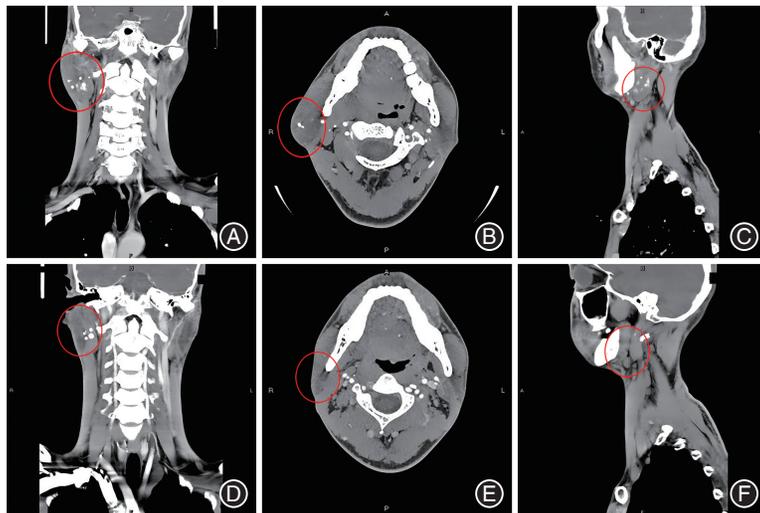


图3 平阳霉素(PYM)复合剂治疗右腮腺区静脉畸形前后的计算机断层摄影术(CT)影像 接受PYM复合剂治疗的1例静脉畸形患者资料(男,35岁,主因发现右腮腺区肿物半年入院)。A、B、C分别为术前冠状位、横断位和矢状位CT,病灶大小约3.8 cm × 2.5 cm × 5.1 cm;D、E、F为2次PYM复合剂治疗后3个月复查CT影像(冠状位、横断位和矢状位),病灶基本消失。红色圈内为静脉畸形病灶位置。

治疗静脉畸形有效率达100%,而治疗淋巴管畸形、其他VM的有效率分别为62.5%、60%,说明PYM复合剂治疗静脉畸形(在VM中最为常见)的疗效最佳(表3)。

对于淋巴管畸形,PYM复合剂治疗大囊型淋巴

管畸形与微囊型淋巴管畸形疗效存在明显差异($\chi^2=10.585, P=0.001$),治疗大囊型淋巴管畸形更有效(表4)。CT影像学检查结果显示,PYM复合剂治疗后大囊型淋巴管畸形患者的病灶明显缩小(图4)。

表3 42例平阳霉素(PYM)复合剂组患者疗效统计分析

病理类型	例数	Achauer's 分级[例(%)]			
		Ⅳ级	Ⅲ级	Ⅱ级	Ⅰ级
静脉畸形	24	24(100.00)	0(0)	0(0)	0(0)
淋巴管畸形	8	5(62.50)	0(0)	3(37.50)	0(0)
动静脉畸形	7	5(71.43)	2(28.57)	0(0)	0(0)
微静脉畸形	1	0(0)	0(0)	0(0)	1(100.00)
混合畸形	2	1(50.00)	1(50.00)	0(0)	0(0)

注: Achauer's 分级标准^[7]分为4个等级: Ⅳ级(显然治愈或接近正常, 体积减小76%~100%)、Ⅲ级(显著, 畸形改善明显, 体积减小51%~75%)、Ⅱ级(改善, 体积减小26%~50%)、Ⅰ级(不改变或更糟糕, 体积减小0%~25%)。90%~100%的体积缩小被定义为治愈。

表4 平阳霉素(PYM)复合剂组治疗淋巴管畸形疗效的统计分析

病理类型	例数	Achauer's 分级				χ^2 值	P值
		Ⅳ级	Ⅲ级	Ⅱ级	Ⅰ级		
大囊型淋巴管畸形	5	5	0	0	0	10.585	0.001
微囊型淋巴管畸形	3	0	2	1	0		

注: Achauer's 分级标准^[7]分为4个等级: Ⅳ级(显然治愈或接近正常, 体积减小76%~100%)、Ⅲ级(显著, 畸形改善明显, 体积减小51%~75%)、Ⅱ级(改善, 体积减小26%~50%)、Ⅰ级(不改变或更糟糕, 体积减小0%~25%)。90%~100%的体积缩小被定义为治愈。

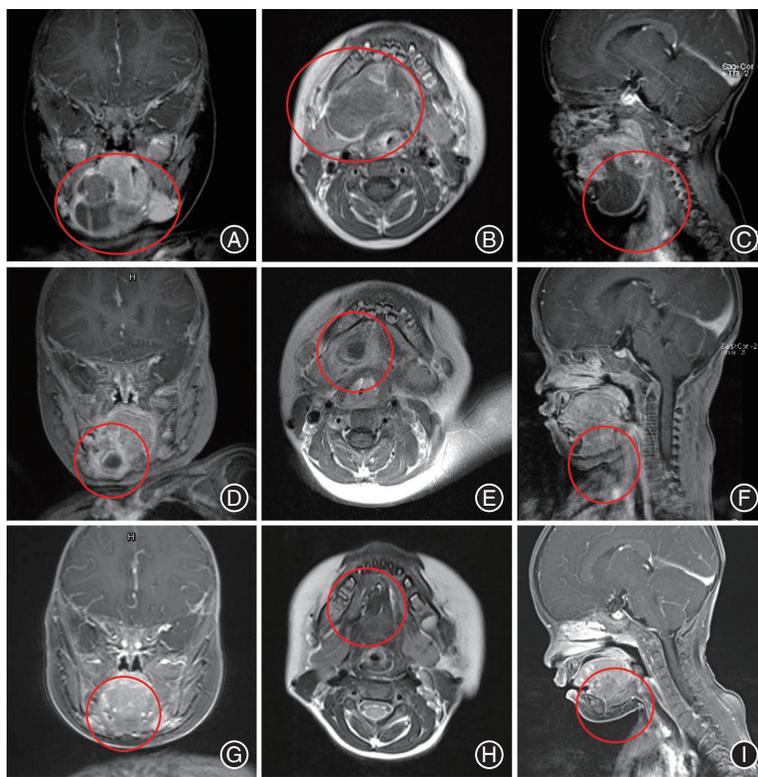


图4 平阳霉素(PYM)复合剂治疗大囊型淋巴管畸形前后磁共振成像(MRI)影像 接受PYM复合剂治疗的1例淋巴管畸形患儿资料(女, 1岁4个月, 主因发现右颌下区肿物1个月入院)。A、B、C分别为术前冠状位、横断位、矢状位MRI影像, 病灶大小约5.2 cm × 3.4 cm × 4.7 cm; D、E、F分别为第一次PYM复合剂治疗后3个月复诊冠状位、横断位、矢状位MRI, 病灶明显缩小; G、H、I分别为第二次注射治疗后5个月复诊冠状位、横断位、矢状位MRI, 病灶基本消失。红色圈内为大囊型淋巴管畸形病灶位置。

四、术后反应比较

PYM复合剂组患者接受治疗后, 病变区先出现局部肿胀、局部硬块, 持续5~7 d, 2~3周后开始缓慢萎缩, 1个月后完全消退; 而传统PYM治疗的患者

病变区术后局部肿胀程度较轻。PYM复合剂组14例(33.3%)患者出现轻微的一过性发热, 传统PYM组发热患者5例(22.7%), 两组差异无统计学意义。术后给予患者对症治疗, 症状缓解, 均在1~2 d内

痊愈。两组患者均未出现出血、感染、溃疡、过敏性休克、肺纤维化、局部坏死、神经损伤及瘢痕形成等并发症。

讨 论

VM是软组织中常见的疾病,有许多种治疗方法,如药物治疗、激光治疗、手术治疗及硬化治疗等^[8-12]。目前,硬化治疗因为其微创、并发症少、疗效佳等优点,已成为VM主要的治疗方式。Horbach等^[13]在一项回顾性研究中系统比较了各种硬化剂治疗颅面颈部静脉畸形和淋巴管畸形的有效性和并发症,结果显示所有硬化剂均有效,平均总体有效率71%~100%,但应用无水乙醇硬化治疗并发症发生率约为18%,明显高于其他硬化剂(0%~6%)。de Maria等^[8]对颈部、面部、头部静脉畸形硬化治疗的安全性和有效性进行了Meta分析,结果显示硬化治疗的总治愈率为64.7%,十四烷硫酸钠治愈率最低(55.5%),PYM最高(82.9%)。而根据Huang等^[14]的研究显示,PYM浓度为1 mg/mL时对血管内皮细胞的抑制率可达92.39%。Zheng等^[15]单用PYM治疗179例静脉畸形的患者,有效率(病变体积减小>50%)为86.04%。Chu等^[4]研究显示,注射博莱霉素结合纤维蛋白黏合剂在治疗颌面部静脉畸形中是一种很有效的治疗方法,45.45%(10/22)的患者彻底治愈和45.45%(10/22)的患者病变体积明显缩小。Chen等^[16]将纤维蛋白胶联合PYM及OK-432治疗大规模静脉畸形,66.67%的患者病变体积缩小>90%。

本研究使用传统PYM治疗VM的总体有效率为68.18%,其中对于静脉畸形有较好的治疗效果,有效率为80%,与文献报道基本一致。此外,PYM复合剂治疗VM的有效率为83.33%,治疗静脉畸形疗效最佳,有效率为100%。分析结果发现,PYM复合剂治疗静脉畸形的疗效明显优于传统PYM组,两组差异有统计学意义($P=0.013$)。同时,对比了两组中仅注射1次硬化剂的患者肿瘤体积变化,发现PYM复合剂组有效率(85%)明显高于传统PYM组(40%),差异有统计学意义($P=0.006$)。

有文献指出,小于1.5 cm的VM,PYM单次注射即有良好效果,而大于5 cm的巨大VM治疗仍充满挑战^[17]。据报道,PYM诱导血管纤维化闭塞的作用具有浓度和时间依赖性^[3],瘤腔内注射时,PYM可被血液稀释并随血流分布至全身。对于体积小的VM,瘤腔内血液含量及血流量少,PYM可在病变部

位维持较长时间的有效浓度;但体积较大血管,由于瘤腔内血液含量多、血流丰富,PYM容易被稀释,从而降低了治疗效果。纤维蛋白胶是凝血酶激活纤维蛋白原聚集形成的凝胶,其疏松多孔的结构可作为多种小分子药物的缓释载体,在止血、封闭、黏合及特定药物的靶向递送系统中具有广泛的应用。目前,已用于纤维蛋白胶类已被外科用于防止术后液体或血液的积聚及止血^[18]。在治疗VM方面,单纯注射纤维蛋白胶也显示出一定的潜力^[19],但仅见个别病例报道。虽然纤维蛋白胶可以提供短期的症状缓解和阻塞血管效果,但可能无法根本性地解决VM的问题,特别是当畸形较大或复杂时。在多数情况下,纤维蛋白胶的使用通常需要与其他治疗方法(如手术、激光治疗或药物治疗)结合,以达到更好的效果。在本研究中,当PYM复合剂(含有纤维蛋白胶)注入管腔时可迅速聚集成凝胶堵塞血流,既可将PYM滞留在VM瘤腔内,又可防止穿刺孔渗血。随着纤维蛋白胶在体内被纤溶酶逐渐溶解,其疏松孔隙内包含的PYM也缓慢释放,在病变部位持续平稳地发挥闭塞畸形血管的作用。在本研究中,对于≤5 cm的VM,传统PYM组和PYM复合剂组患者有效率均较高,分别为81.25%和90.32%,而>5 cm的VM,PYM复合剂组有效率(63.64%)高于传统PYM组(33.33%),但由于样本量较少,差异无统计学意义($P=0.232$)。其中,PYM复合剂对于大囊型淋巴管畸形有效率可达100%,而传统PYM组治疗大囊型淋巴管畸形的有效率为60%。因此,本研究结果表明,PYM复合剂组可延长PYM局部作用时间,提高单次疗效,减少治疗次数对提升口腔颌面部大体积VM的治愈率有重要意义。

对于PYM复合剂治疗VM的安全性,包括本研究以及多个PYM复合剂相关研究均未发生血管栓塞^[4-5],但在治疗前仍应充分告知患者PYM复合剂注入瘤腔后形成的凝胶团块有栓塞重要血管的风险。本课题组认为,单点小剂量(1~2 mL)注射可尽量避免将凝胶挤入正常血管形成栓塞。为避免发热、肺纤维化、过敏等不良反应,每次注射PYM 4~8 mg,注射总用量不超过70 mg^[20]。本研究中所有患者均未出现出血、感染、溃疡、过敏性休克、肺纤维化、局部坏死、神经损伤及瘢痕形成等并发症,仅少数患者出现轻微的一过性发热,予对症治疗后症状缓解。

本研究比较了传统PYM制剂和PYM复合剂治

疗口腔颌面部VM的疗效,PYM复合剂具有良好而安全的治疗效果,特别是静脉畸形和大囊型淋巴管畸形。PYM复合剂组可延长PYM局部作用时间,提高单次疗效,减少治疗次数,有利于提升患者依从性和降低的医疗负担。但由于受回顾性和样本量相对较小的限制,尚需更多大样本、前瞻性的随机对照试验进一步验证。

综上所述,采用PYM联合纤维蛋白黏合剂及沙培林(PYM复合剂)的方法治疗口腔颌面部VM,可以有效缩小瘤体体积、提升治疗效果、减少治疗次数,有利于提升患者的治疗满意度和降低医疗负担,并具有良好的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 曹琼沅:实验操作、数据收集、论文撰写;黄烁金:数据整理、统计学分析;何倩婷、王安训:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1982, 69(3):412-422. DOI:10.1097/00006534-198203000-00002.
- [2] 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. DOI:10.1001/jamadermatol.2021.3459.
- [3] Yuan W, Wang X, Xue L, et al. Clinical evaluation and animal experimental study of different mass concentrations of pingyangmycin in the local injection treatment of lip venous malformation [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(11):929. DOI:10.21037/atm-21-2018.
- [4] Chu H, Xu F, Xu X. Management of massive venous malformations by percutaneous injection of bleomycin combined with fibrin glue in the head and neck [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2020, 48(5):488-493. DOI:10.1016/j.jems.2020.02.024.
- [5] Yan Z, Wei J, Wu W, et al. Embolization and sclerotherapy of maxillofacial arteriovenous malformations with the use of fibrin glue combined with pingyangmycin [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2020, 130(1):25-31. DOI:10.1016/j.oooo.2020.02.003.
- [6] Jung R, Trivedi CM. Congenital vascular and lymphatic diseases [J]. *Circ Res*, 2024, 135(1):159-173. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.124.323181.
- [7] Theiler M, Walchli R, Weibel L. Vascular anomalies: A practical approach [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013, 11(5):397-405. DOI:10.1111/ddg.12046.
- [8] de Maria L, de Sanctis P, Balakrishnan K, et al. Sclerotherapy for venous malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis [J]. *Neurointervention*, 2020, 15(1):4-17. DOI:10.5469/neuroint.2019.00213.
- [9] Wang Y, Liu D, Xiao L, et al. Effect of interventional embolization based on absolute ethanol for peripheral arteriovenous malformations [J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2023;1-12. DOI:10.1080/02648725.2023.2217617.
- [10] Fraissenon A, Bayard C, Morin G, et al. Sotorasib for vascular malformations associated with KRAS G12C mutation [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(4):334-342. DOI:10.1056/NEJMoa2309160.
- [11] Shen YC, Wang DM, Yang XT, et al. Novel radiopaque ethanol injection: Physicochemical properties, animal experiments, and clinical application in vascular malformations [J]. *Mil Med Res*, 2024, 11(1):39. DOI:10.1186/s40779-024-00542-7.
- [12] Zerbib L, Ladraa S, Fraissenon A, et al. Targeted therapy for capillary - venous malformations [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):146. DOI:10.1038/s41392-024-01862-9.
- [13] Horbach SE, Lokhorst MM, Saeed P, et al. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016, 69(3):295-304. DOI:10.1016/j.bjps.2015.10.045.
- [14] Huang YD, Tong X, Chen Q, et al. Mechanism of pingyangmycin-induced apoptosis of cultured human umbilical vein endothelial cells [J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(2). DOI:10.4238/gmr16029298.
- [15] Zheng JW, Yang XJ, Wang YA, et al. Intralesional injection of pingyangmycin for vascular malformations in oral and maxillofacial regions: An evaluation of 297 consecutive patients [J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(10):872-876. DOI:10.1016/j.oraloncology.2009.02.011.
- [16] Chen WL, Huang ZQ, Zhang DM, et al. Percutaneous sclerotherapy of massive venous malformations of the face and neck using fibrin glue combined with OK-432 and pingyangmycin [J]. *Head Neck*, 2010, 32(4):467-472. DOI:10.1002/hed.21206.
- [17] Hage AN, Chick JFB, Srinivasa RN, et al. Treatment of venous malformations: The data, where we are, and how it is done [J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2018, 21(2):45-54. DOI:10.1053/j.tvir.2018.03.001.
- [18] Edwards SJ, Crawford F, van Velthoven MH, et al. The use of fibrin sealant during non - emergency surgery: A systematic review of evidence of benefits and harms [J]. *Health Technol Assess*, 2016, 20(94):1-224. DOI:10.3310/hta20940.
- [19] Jemec B, Sanders R. A facial low - flow venous malformation treated with fibrin glue [J]. *Br J Plast Surg*, 2000, 53(1):73-75. DOI:10.1054/bjps.1999.3198.
- [20] Horbach SER, Rigter IM, Smitt JHS, et al. Intralesional bleomycin injections for vascular malformations: A systematic review and meta-analysis [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 137(1):244-256. DOI:10.1097/PRS.0000000000001924.

(收稿日期:2024-05-27)

(本文编辑:王嫚)