

平阳霉素治疗面部血管瘤引起肺纤维化1例

胡亚红¹ 朱学武¹ 陈兴学¹ 李 婷¹ 郑安元²

1. 喀什莎车县人民院-耳鼻咽喉头颈外科 新疆 莎车 844700

2. 武汉大学人民医院-耳鼻咽喉头颈外科中心 湖北 武汉 430000

摘要：目的：探讨平阳霉素治疗面部血管瘤引发肺纤维化的临床特征、发病机制及防治措施。方法：回顾性分析1例9个月零15天女患儿因面部（鼻部）血管瘤接受平阳霉素治疗的临床过程，采用瘤体局部注射平阳霉素（8mg+1mL 1%盐酸利多卡因+7mL生理盐水配制成1g/L溶液），按0.2-0.3mg/kg计算剂量（每次总量<8mg），观察治疗期间的不良反应及病情变化。结果：患儿前两次注射无不良反应，第三次注射后突发呼吸困难、面色发绀等症状，经抢救后症状缓解，但后续被诊断为肺纤维化，目前给予大量激素+抗纤维化治疗，治疗效果不佳。结论：平阳霉素治疗面部血管瘤时可能引发严重的肺纤维化并发症，临床应用时需谨慎，应重视术前评估，密切观察不良反应，早期诊断和干预，以降低并发症风险。

关键词：面部血管瘤；平阳霉素；肺纤维化；药物不良反应；临床治疗

面部血管瘤是婴幼儿常见的良性肿瘤，严重影响患儿外观及心理健康，及时有效的治疗至关重要。平阳霉素作为一种临床常用的抗肿瘤药物，因其对造血系统及免疫系统抑制作用小，在面部血管瘤治疗中应用广泛。研究表明，平阳霉素能通过抑制肿瘤细胞DNA合成、促进其凋亡来发挥治疗效果。然而，临床实践发现，平阳霉素在带来治疗益处的同时，也存在不容忽视的风险，其可引发肺纤维化这一严重并发症。

肺纤维化是一类病因复杂、发病机制尚未完全明确的慢性肺疾病，主要临床表现为运动性呼吸困难、干咳、喘憋等，病情严重时会危及生命，且目前缺乏特效治疗方法。研究表明，化学药物和放射性治疗引发的肺损伤早期常表现为肺泡炎，随着各种细胞因子和炎性介质大量释放，组织损伤不断扩大，后期易进展为肺纤维化，其中TGF-β1在这一进程中起着关键作用。

在本病例中，9个月零15天的女患儿因鼻部血管瘤接受平阳霉素治疗，前期注射未出现明显不良反应，但第三次注射后突发呼吸困难、面色发绀等严重症状，经一系列抢救措施后病情暂时缓解，后续却被诊断为肺纤维化，治疗效果不佳。这一病例凸显了深入研究平阳霉素治疗面部血管瘤引发肺纤维化风险的紧迫性。探讨如何在保障治疗效果的同时，最大程度降低该并发症的发生风险，对优化临床治疗方案、提高患儿生存质量具有重要意义。

1 资料与方法

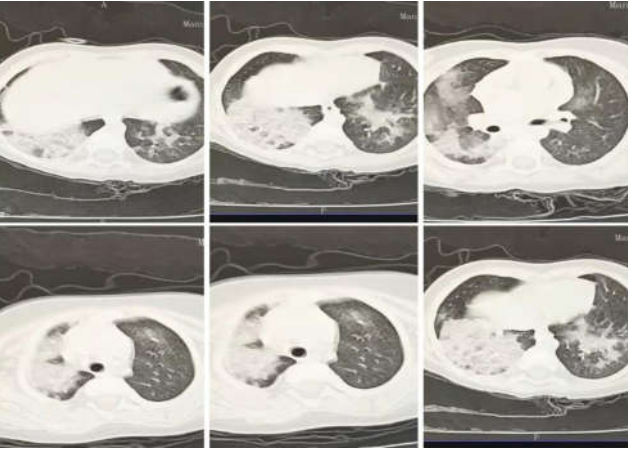
1.1 病例资料

临床资料：患者，女，9个月零15天，因“发现鼻部肿物9月”入院。专科查体：鼻部外形正常，双侧鼻腔通畅，鼻腔内未见新生物，鼻根部左侧可见大小约7x8mm质软肿物，界限清晰，肿物表面皮肤无破损发青，肿物压之缩小，无搏动，皮温正常。既往分别于2024年07月05日我科住院诊断鼻部血管瘤，瘤体大小为20x7mm。

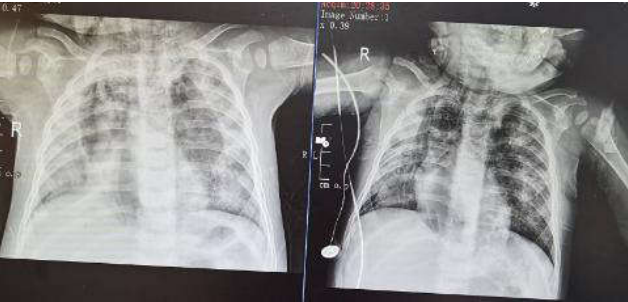
1.2 方法

注射用盐酸平阳霉素（吉林敖东药业集团延吉股份有限公司，批号230501）8mg+1mL 1%盐酸利多卡因+7mL生理盐水充分混合，配制为1g/L药物溶液备用，瘤体注射区域的皮肤进行碘伏消毒，患者已事先进行激素预防处理；根据瘤体大小注射剂量按0.2-0.3mg/kg计算，每次总量<8mg，从瘤体表面0.5cm周围进针，注射至瘤体表面苍白、肿胀，注射后局部施压1-3min。入院1针间隔8天出院时注射第二针，观察无不良反应，生命体征平稳后报出院，于2024年09月05日再次前来因鼻部血管瘤注射平阳霉素就诊，瘤体大小为10x19mm，治疗方案同第一次；观察无不良反应，生命体征平稳后报出院，于2024年10月21日前来因鼻部血管瘤注射平阳霉素就诊，瘤体大小为7x8mm，按照既定方案行局部注射平阳霉素，注射后患儿突发呼吸困难，面色发绀，呼之不应，初步考虑为药物不良反应，立即组织抢救，给予地塞米松10mg静推，葡萄糖酸钙1支+氯化钠50ml静滴，观察血氧饱和度为75%，心率110次/分，面罩吸氧，间隔5min血氧仍维持75-80%之间，再次给予地塞米松10mg静推，观察3min血氧饱和度88%，心率120次/分，联系儿科及

麻醉科协助抢救，必要时插管送重症医学科呼吸机辅助呼吸，期间出现心率下降，立即给予肾上腺素1支静推，患儿随即出现大量呕吐，抱起患儿飞机拖式拍背辅助呕吐避免误吸，儿科医生到场后交待治疗经过迅速评估病情，听诊双肺布满湿啰音，遂即指导给予0.9%氯化钠注射液180ml快速紧点扩容，纳洛酮注射液0.4mg醒脑，多巴胺、多巴酚丁胺3-5 μ g/min，泵入，改善循环，经抢救后患儿口唇发绀缓解，毛细血管再充盈时间小于3秒。予以1/2张液200ml，静滴，15滴/分，强化气道管理，及时吸痰避免误吸，禁食水，观察至下午患儿状态明显好转，哭闹有力，血氧88%，听诊双肺满布湿啰音，考虑药物不良反应引起的急性肺水肿，由于本院无PICU，建议转上级医院PICU进一步就诊，遂即联系本院120转往上级医院PICU，转院途中无病情加重，平稳送上级医院PICU后，评估患儿急性肺水肿，血氧饱和度90%嘱患儿哺乳后收治住院观察，在治疗期间入院排胸部X考虑过敏性肺炎，于11月03日因血氧下降病情加重插管上呼吸机，培养细菌未铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌，做一次肺泡灌洗，于11月12日上级医院组织MDT讨论后诊断为肺纤维化，治疗效果不佳，目前给予大量激素+抗纤维化治疗。

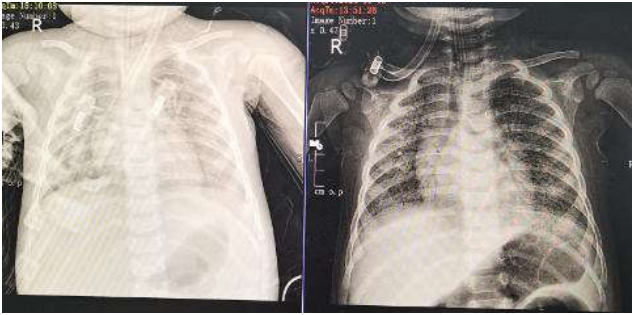


2024年10月25日肺部CT



左图2024年11月01日

右图2024年10月29日



左图2024年11月10日

右图2024年11月08日

2 结果

经过医院的积极治疗，患儿的病情逐渐好转。在大量激素与抗纤维化治疗的联合干预下，患儿的血氧饱和度得到显著提升，从最初的75%左右逐步上升至稳定在90%以上，毛细血管再充盈时间缩短至小于3秒，口唇发绀症状明显缓解，哭闹有力，表明其整体身体状况在向好的方向发展。

肺部听诊结果显示，湿啰音的范围和强度均有所减轻。在入院初期，双肺布满湿啰音，经过一段时间的治疗，湿啰音的分布范围缩小，强度减弱，这表明肺部的炎症和水肿情况得到了有效控制。虽然目前患儿仍未完全康复，但各项指标的改善都显示出治疗方案的有效性。在后续的治疗过程中，将持续密切关注患儿的各项生命体征和肺部状况，根据恢复情况适时调整治疗方案，以促进患儿肺部功能的进一步恢复，降低肺纤维化对患儿生长发育的长期影响，提高其生活质量，尽可能减少潜在的后遗症风险。

3 讨论

肺纤维化（pulmonary fibrosis, PF）是病因复杂，发病机制不明的慢性肺疾病^[1]。其主要临床表现为运动性呼吸困难，动则气短，干咳，喘憋，严重则危及生命。目前尚缺乏有效的治疗方法。肺纤维化是各种肺间质疾病的最终结局^[2]。化学药物和放射性治疗引起的肺损伤早期表现为肺泡炎^[3]，各种细胞因子和炎性介质大量释放，扩大了组织损伤，后期可发展为肺纤维化^[4-5]，在细胞因子网络中TGF- β 1是引起肺损伤及肺纤维化的关键细胞因子，在纤维化进程中TGF- β 1的水平是持续升高的^[6]。平阳霉素是常用抗肿瘤药物，对各类鳞癌及淋巴瘤效果颇佳，并且对造血系统及免疫系统无明显的抑制作用。但能引起肺纤维化。研究发现BLM致肺纤维化过程与许多弥漫性浸润性肺疾病（DILD）病变发生发展过程及其病理改变极为相似，因此利用该特征可以建立肺纤维化的动物模型。^[7]两周内以间质性炎症及水肿为主，可见典型的弥漫性肺泡损伤及血管栓塞的病理改变。2-4周出现明

显的细胞浸润及细胞增生。此时已经出现明显的纤维化改变,肺泡内及肺间质内纤维母细胞增生,胶原沉积。4周后纤维结缔组织增生更为明显。这一过程中夹杂着反复出现的间质性炎症。普通HE染色、VG染色及免疫组化均证实了这一纤维化过程。平阳霉素致肺弥漫性损伤分为三个期弥漫性肺泡损伤期、间质性炎症期、纤维化期^[8]。在面部血管瘤治疗中平阳霉素的使用应谨慎,若出现并发症应尽早干预积极治疗。

患者在使用肿瘤部位平阳霉素之前,接受心肺功能评估,血常规和肝肾功能检查。由于婴幼儿的心肺功能还处在发展时期,心脏储备能力相对薄弱,因此,开展心肺功能评价显得尤为重要。虽然平阳霉素是一种局部的手术方式,但是,注射后的平阳霉素会被吸收,但平阳霉素注入体内后会经吸收进入血液循环,进而对心肺功能产生影响。

如果能准确的判断出患者的心脏状况,就能预判出可能存在的危险。对于心肺功能较差的儿童,要根据病情变化,采取较为保守的治疗方案,或者在治疗期间做好各种紧急情况的准备,减少治疗的风险。血常规的作用也是不容忽视的,因为其能够可以精确地反映出孩子的血液系统状况,有助于医生对是否存在感染、贫血等问题进行诊断。肝、肾功能检测是评价儿童体内平阳霉素代谢水平的重要指标,可以明确平阳霉素在肝、肾中的代谢状况。当肝脏、肾脏等器官出现异常时,平阳霉素就会在机体内积累,增加其毒副作用的风险。加强以上各项检测,对于保证儿童治疗安全有效,降低严重并发症的发生具有重要的意义。

平阳霉素所致肺纤维化是一种复杂而复杂的生物过程,其发病机理复杂。平阳霉素进入人体后,会在细胞及分子层面引发一系列的变化。在免疫细胞水平上,肺泡巨噬细胞是最先被活化。肺泡巨噬细胞活化后,可分泌大量的细胞因子及炎症介质,启动肺泡上皮及血管内皮损伤。当肺泡上皮损伤时,肺内的气体交换能力下降,肺内皮的损伤又会使肺内的血液流通受阻,两者结合,将严重干扰肺的正常生理功能。当细胞受到伤害时,身体就会启动自愈机制。但在此过程中,如果损伤修复的调节失调,将导致成纤维细胞的过度增殖和激

活。成纤维细胞以分泌含胶原为主的ECM。正常情况下,肺内ECM的分泌和分解维持着一种动态平衡,而平阳霉素可破坏肺内ECM的平衡,导致肺内大量ECM的异常沉积。长期下来,肺内沉积物会逐步取代正常的肺组织,造成肺的弹性与顺应性降低,诱发肺纤维化。另外,平阳霉素可影响肺组织的正常代谢及信号转导途径。肺组织的发育、分化及功能受多种信号通路的调控。平阳霉素干预后,可干扰上述信号通路,令其无法发挥其正常作用,加重肺部损害,推进纤维化进展。日后相关研究可基于以上机制,积极开发精确阻断有关细胞因子释放、调节异常信号传导通路的药物。

参考文献

- [1]孔勤,陈民利.特发性肺纤维化发病机制的研究进展[J].中国比较医学杂志,2012,22(8):74-80.
- [2]Szapiel S V,Elson N A,Fulmer J D,Bleomycin-induced interstitial pulmonary disease in the nude,athymic mouse[J]. Am Rev Respir Dis,1979,120(4):893-899.
- [3]McLoughlin R F,Tyler W,Canada R O. A study of the subgross pulmonary anatomy in various mammals[J]. Am J Anat,1961,108(1):149-165.
- [4]郭海,吉福志,魏凯峰,等.养肺活血方对平阳霉素所致肺纤维化大鼠肺部炎症的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(21):179-184.
- [5]Selman M. Montano M. Montfort L, et al. A new model of diffuse interstitial pulmonary fibrosis in the rat[J]. Exp Mol Pathol,1985,43(1):375-387.
- [6]Clark J G,Kostal K M,Marino B A. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters. An alveolar macrophage product increases fibroblast prostaglandin E2 and cyclic adenosine monophosphate and suppresses fibroblast proliferation and collagen production[J]. J Clin Invest,1983,72(6):2082-2091.
- [7]李英格,白梅荣,其木格,山丹,王欢.蒙古族药冬青叶-7胶囊对平阳霉素致大鼠肺纤维化的治疗作用及机制分析2016,22(9)98-99
- [8]王健,黄志兰.平阳霉素致犬纤维化的影像学基础研究.第四军医大西京医院放射科,2007(2)5-6