

·专题·脉管异常类疾病·

婴幼儿血管瘤的治疗进展

杨浩¹ 综述 舒强² 郭晓东³ 审校

【摘要】 婴幼儿血管瘤 (Infantile hemangiomas, IH) 是婴幼儿最常见的良性肿瘤, 瘤体在早期迅速增长, 随后逐渐消退, 消退后部分瘤体仍有残余。部分 IH 患儿可出现瘤体出血、溃疡、影响呼吸、视力或美观, 甚至危及生命等, 因此需积极干预。目前常规治疗 IH 的方法包括激光治疗、外用药物治疗、口服药物治疗、局部注射治疗、手术切除等。本文旨在对上述治疗婴幼儿血管瘤的方法及进展予以综述。

【关键词】 婴儿; 血管瘤/治疗; 激光; 药物/ β 受体阻滞剂; 外科手术

【中图分类号】 R543 R732.2

Recent advances in the treatment of infantile hemangiomas. Yang Hao¹, Shu Qiang², Guo Xiaodong³. 1. Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; 2. Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310052, China; 3. Department of Pediatric Surgery, Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua 321000, China. Corresponding author: Guo Xiaodong, Email: guoxiaodong@zju.edu.cn

【Abstract】 As one of the most common benign tumors during early infancy, infantile hemangiomas (IH) tend to undergo rapid growth followed by gradual involution. The complications of hemorrhage, ulceration, obstruction of airway, impairment of vision, disfigurement or even death require aggressive therapeutic interventions. Currently conventional treatments of IH include LASER, topical or oral medications, local injection therapy and surgical resection, etc. This article reviews the treatment options and recent advances of IH.

【Key words】 Infant; Hemangioma/TH; Lasers; Drug/ β Receptor Blockers; Surgical Procedures, Operative

婴幼儿血管瘤 (infantile hemangiomas, IH) 是来源于血管内皮细胞的先天性良性肿瘤, 一般于出生后 7 d 左右出现, 男女比例约 1:3, 新生儿总体发病率为 4.5%, 足月儿约 3.9%, 而早产儿可达 14.3%^[1]。瘤体多于 1 岁以内快速增长, 增生期结束后进入消退期, 瘤体逐渐萎缩。1 岁时血管瘤的消退率约为 10%, 5 岁时约 50%, 7 岁时约 70%。

IH 临床表现各具特点, 瘤体部位、大小、生长方式、是否伴有并发症以及瘤体与器官毗邻关系等差异较大。由于部分患儿瘤体消退后仍有美容方面的后遗症, 少数增长迅速的重症 IH 还可导致严重的外观畸形和功能障碍, 甚至危及生命; 另外, 心理因素对患儿身心发育的影响也越来越受到重视。因此早期适当治疗, 既可控制瘤体迅速增长, 也能改善美观、缓解患儿及家属的心理压力。基本治疗

原则是控制瘤体生长、促进瘤体消退、减少并发症、保留器官功能及保持美容外观等。目前, IH 的治疗方法多种多样, 但很难用一种治疗方式来对不同类型血管瘤进行治疗。根据血管瘤的部位、大小、范围、深度、分期、功能影响以及对患儿心理影响等因素的不同, 其治疗方法选择也不尽相同。常规治疗 IH 的方法包括局部外用药物、瘤体内药物注射、局部激光、系统治疗和手术治疗。IH 可通过其典型的临床表现和自然病程、辅助影像学检查, 与脉管畸形、其他血管源性肿瘤相鉴别。本文就婴幼儿血管瘤的治疗进展予以综述。

一、局部外用药物治疗

1. β 受体阻滞剂。2010 年, Guo 等^[2]首次报道局部外用 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗眼睑血管瘤有效。随后, 局部应用 β 受体阻滞剂治疗 IH 被广泛应用, 并且疗效确切^[3]。口服 β 受体阻滞剂治疗 IH 的副作用主要有传导阻滞、心动过缓、低血压、气道高反应性、支气管痉挛、低血糖及高血压等, 因此限制了其在临床上的应用^[4]。与此相比, 局部涂抹 β 受体阻滞剂全身副作用轻微, 安全性高。

DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.005

作者单位: 1. 浙江大学医学院儿科学 (小儿外科) (浙江省杭州市, 310058); 2. 浙江大学医学院附属儿童医院 (浙江省杭州市, 310052); 3. 浙江大学金华医院小儿外科 (浙江省金华市, 321000)

通信作者: 郭晓东, Email: guoxiaodong@zju.edu.cn

适用于治疗浅表型 IH 或用于混合型 IH 的辅助外用,尤其适用于口服药物不耐受的 IH 患儿。局部用药还可与口服用药联合应用,降低全身用药的剂量、减少副作用^[5]。Puttgen 等^[6]通过随机对照试验发现局部外用 β 受体阻滞剂治疗 IH 是安全有效的。一项纳入 10 个随机对照试验的 Meta 分析,比较单独使用局部噻吗洛尔治疗 IH 与其他单一疗法的反应率和不良事件发生率,发现与激光、安慰剂和观察组相比,单独外用噻吗洛尔治疗反应率更高,不良事件发生率更低^[7]。对于患严重心脏疾病、支气管哮喘或气道高敏感性疾病及对 β 受体阻滞剂过敏的患儿,应避免使用噻吗洛尔。用于治疗 IH 的 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液,每间隔 6~8 h 使用 1 次,将药液滴在脱脂棉或干薄纸巾上使之均匀浸湿,敷于瘤体表面,保持湿润状态至少 15 min,持续 6 个月,其有效率达 64.0%,明显高于生理盐水涂抹的对照组(有效率 17.65%)^[8]。除此以外,还有其他剂型,如 1% 普萘洛尔气溶胶、0.5% 噻吗洛尔软膏等,用法类似。除个别报道有变态反应性接触性皮炎外,还有可能有发红及蜕皮等局部不良反应^[9]。与口服 β 受体阻滞剂相比,局部用药不良反应轻微、用药方式简单,家长依从性好,但目前关于外用 β 受体阻滞剂的剂型种类选择、药物浓度、用药时间及停药时机均无统一标准,如何规范化给药,有待更多的临床研究。

2. 咪喹莫特。咪喹莫特是一种免疫抑制剂,治疗 IH 机制为诱导产生干扰素、肿瘤坏死因子 α 等,通过对血管内皮细胞的选择性细胞毒作用抑制血管增殖和生成^[10]。局部外用 5% 咪喹莫特乳膏可用于治疗浅表性 IH。Hu 等^[11]对 54 例 IH 患儿的临床结果进行分析,发现 5% 咪喹莫特乳膏和 0.5% 噻吗洛尔滴眼液治疗 IH 的有效率分别为 81.4% 和 88.9%,咪喹莫特乳膏外涂治疗血管瘤可能出现瘤体红肿、起疱甚至溃烂等并发症,因此用药时需注意正确的操作及护理。

二、局部注射治疗

1. 糖皮质激素。 β 受体阻滞剂出现之前,病灶内局部注射糖皮质激素治疗 IH 效果较好,有报道其有效率达 64%,但不良反应明显,主要有血管栓塞、皮肤脱色素、局部脂肪萎缩等不良反应,且需多次注射,甚至有部分患儿停药后易反弹^[12]。Couto 等^[13]指出,对于直径<3 cm 的瘤体,曲安奈德注射剂量<3 mg/kg,效果佳且不良反应少,但复发率达 40%。目前临床上用于治疗 IH 的注射用的糖皮质

激素包括曲安奈德和倍他米松,用于治疗增殖过程中的鼻、唇等部位的局灶性、瘤体较小及瘤体较厚的 IH,还可用于系统性治疗效果不佳或不耐受时的替换选择。一般 4~6 周注射 1 次,可重复多次注射,但治疗眼周血管瘤需警惕视网膜中心动脉栓塞的发生。

2. 硬化剂。硬化治疗是脉管疾病的常用治疗方法之一,过去常用药物有无水酒精、鱼肝油酸钠等。近年来,聚桂醇及聚多卡醇也越来越广泛应用于脉管疾病的治疗,药物作用机制是使瘤体内血栓形成并产生无菌性炎性反应,促使结缔组织增生、纤维化,使瘤体萎缩、消退。适应证主要有:增殖期婴幼儿血管瘤、不消退型先天性血管瘤、血管瘤遗留的毛细血管扩张、化脓性肉芽肿及各种动静脉畸形等;禁忌证包括:心肺功能不全、伴有感染或坏死的婴幼儿血管瘤、对硬化剂过敏等。以聚桂醇为例,推荐将 1% 的聚桂醇与空气混合制备成 1:3 或 1:4 的泡沫硬化剂后,在瘤体周围多点注射,每个穿刺点推注 0.5~1.0 mL,总量不超过 5 mL,可重复注射,治疗间隔时间为 4 周^[14]。蔡仁慧等^[15]报道聚桂醇硬化注射治疗 IH 有效率可高达 93.67%,且无严重不良反应发生。一项荟萃分析报道聚多卡醇局部注射治疗相对传统治疗方法(平阳霉素局部注射、乙醇局部注射、口服泼尼松等)更安全,疗效也不亚于其他治疗方法,且联合平阳霉素局部注射治疗效果更佳^[16]。然而,硬化剂治疗若因适应证选择不当、操作技术不当及不合理,也会给患儿带来不必要的并发症和风险,如泡沫硬化剂中的气体可能形成气栓,引起严重并发症;或注射后引起局部组织缺血坏死、溃疡,影响美观及功能。因此,聚桂醇及聚多卡醇硬化剂仅作为血管瘤的辅助治疗。

3. 抗肿瘤药物。常用抗肿瘤药物包括平阳霉素、博莱霉素及其他抗肿瘤药物。平阳霉素及博莱霉素为同类化学结构的抗肿瘤药物,它们具有切割 DNA 链及诱导 DNA 损伤的作用,从而抑制细胞增殖。相关文献报道抗肿瘤药物治疗婴幼儿血管瘤疗效确切,不良反应有肿胀、红斑、发热、头痛、色素沉着过度、溃疡、过敏反应和肺纤维化及软组织萎缩甚至过敏性休克^[17]。虽然不良反应发生率较低,但是存在发生过敏性休克等严重不良反应的可能,因此虽然临床上有一定效果,但需警惕严重不良反应。药物浓度与总剂量的控制、注射时的方向及层次等均与不良反应的发生有一定关系,一般注射剂量不超过 0.5 mg/kg,加用糖皮质激素瘤内注射可

减轻不良反应,提高疗效,效果不佳者可8~12周后重复注射。对于口服普萘洛尔疗效不佳的患儿,抗肿瘤药物局部注射可作为替代选择^[18]。

其他局部治疗,如超导射频消融治疗,对婴幼儿血管瘤也有一定疗效,超声微介导术是利用超声医学技术治疗血管瘤的新方法,在三维可视化下,将药物或激光直达血管瘤瘤体中心病灶,达到微创精准治疗。超导射频消融治疗适用于瘤体体积不大、一般直径<5 cm的中小血管瘤,尤其对深部血管瘤,止血效果确切,靠近血管神经及重要脏器的血管瘤经手术治疗创伤大、并发症多的大小可放宽,但对于较大的血管瘤要反复多次治疗才能达到疗效^[19]。

三、激光治疗

激光治疗血管瘤的理论基础是选择性光热作用。激光能量可以被病变血管内的血红蛋白(HB)特异性吸收,导致局部温度迅速升高,并造成血液凝固、管腔阻塞和血管内皮损伤。激光治疗的优点是操作简便,可重复操作。目前临床上常用治疗IH的激光主要有:脉冲染料激光、强脉冲光、Nd:YAG激光等,而氩激光及CO₂激光、铜蒸气激光等目前因副作用明显,已被淘汰。

1. 脉冲染料激光(pulsed dye laser, PDL)。PDL具有选择性光敏作用,可以在保持对血管选择性破坏的同时防止正常组织发生热损伤。由于选择性光热裂解,不良反应发生率较低,临床疗效显著,但由于其穿透能力有限,多用于治疗浅表型血管瘤。向芳等^[20]对40例IH患儿行波长595 nm的PDL治疗,结果显示18例(45%)治愈,15例(37.5%)明显改善,总有效率高达82.5%,临床效果显著。PDL治疗IH常见的近期并发症主要包括皮肤红斑、水肿、紫癜等^[21]。近年来,随着长脉宽和长波长PDL的使用,既可以对病变血管进行特异性损伤,又具有良好的穿透力,对于较深部位的血管瘤能发挥作用,但其疗效仍需进一步研究。

2. 强脉冲光(Intense Pulsed Light, IPL)。IPL是一组光谱在42~1400 nm非相干光源的强光。它的作用机制与激光类似。Li等^[22]对62例IH患儿行IPL治疗,发现IPL治疗IH疗效显著且安全性高,有效率高达80%,不良反应发生率低于5%。IPL多用于浅表型IH的治疗,易受到瘤体深度、类型、大小及部位的影响,主要局限性在于穿透深度浅,治疗时间较长,费用较高。

3. Nd:YAG激光。Nd:YAG激光根据波长分

532 nm和长脉冲1064 nm两种,前者又叫KTP激光。Nd:YAG激光适用于浅表的血管瘤。虽然532 nm的激光可被HB强烈吸收,但由于其作用深度仅为1~2 mm,对较厚的病变血管效果差;相比而言,长脉冲1064 nm的激光作用深度达4~10 mm,且黑色素吸收系数低,不良反应较KTP激光少见。Nd:YAG激光的不良反应主要有红斑和皮肤肿胀、水疱形成、皮肤变硬、溃疡形成、色素沉着或减退及脱发等,但其发生率低^[21]。Zhong等^[23]对794例IH患儿进行回顾性分析,发现长脉冲1064 nm Nd:YAG激光治疗IH的总有效率为87.6%,不良反应发生率为15.4%,最常见的不良反应为水疱形成,且不良反应均为暂时性,可自行消退。

激光治疗具有操作简单、可重复进行、安全性高,不影响婴幼儿生长发育等优点。激光主要适用于早期、浅表血管瘤的治疗,对发生溃疡变化的血管瘤及血管瘤消退后表面残余的毛细血管扩张尤为适用。目前临床上针对表浅IH多使用PDL激光治疗,对于皮下的深部型IH多使用Nd:YAG激光,对于残余和难治性病灶的治疗,激光也有重要作用^[21]。但激光治疗也存在以下缺点:①治疗过程中有明显的疼痛感,患儿不能配合,常需要镇静或麻醉辅助;②某些特殊部位应用受到限制,如眼球、颅内、气道、睾丸等部位;③治疗后可引起无溃疡瘤体出现溃疡、萎缩性瘢痕、色素及皮肤纹理变化等改变^[24]。

四、系统治疗

1. 口服糖皮质激素。在 β 受体阻滞剂广泛应用于IH的治疗之前,口服激素在相当长一段时间内是IH治疗的一线药物。随着对口服 β 受体阻滞剂的深入研究,大量临床随机对照试验研究表明口服糖皮质激素较口服 β 受体阻滞剂治疗IH的有效率低,不良反应发生率高,停药后瘤体更易反弹生长^[25]。口服糖皮质激素最佳剂量是 $2\sim3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,典型的治疗方案是4~12周的全剂量治疗,然后逐渐减量^[26]。口服糖皮质激素可出现严重的不良反应,如性格改变(烦躁)、Cushing面容、生长迟缓、增加感染风险等。用药期间应停止疫苗接种,直至停药6周以上。口服糖皮质激素目前仅限于用于重症、难治性IH(如婴幼儿血管瘤伴血小板减少症)或 β 受体阻滞剂治疗失败的IH。

2. 口服 β 受体阻滞剂。自2008年,发现 β 受体阻滞剂普萘洛尔对IH具有显著疗效以来, β 受体阻滞剂对IH治疗作用已被广泛认可。 β 受体阻滞

剂治疗 IH 的可能机制包括:收缩毛细血管、抑制新生血管形成以及诱导血管内皮细胞凋亡^[27]。一篇纳入 61 项研究(5 130 例 IH 患儿)的 Meta 分析发现,口服普萘洛尔治疗 IH 的有效率为 88.75%,是其他治疗方式(糖皮质激素、激光、长春新碱及手术治疗)的 1.19 倍,且不良反应发生率低^[28]。口服普萘洛尔适用于各种 IH,对处于增殖期的 IH 患儿效果最佳,最新临床指南指出口服普萘洛尔治疗 IH 的最佳年龄为出生后 1 个月,最佳推荐剂量为 $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[29]。口服 β 受体阻滞剂治疗 IH 的副反应主要有传导阻滞、心动过缓、低血压、气道高反应性、支气管痉挛、低血糖及高血钾等^[4]。通过询问病史及完善全身检查(包括心率、血压、心电图、心彩超及血糖等),排除心肺功能及结构异常等治疗禁忌证后,采用治疗初始阶段逐渐加量、中间阶段维持给药、末尾阶段缓慢减量的方式,可以获得较好的疗效及较低的不良反应发生率^[30]。口服普萘洛尔治疗 IH 尚无确切停药年龄,瘤体基本消退,可考虑在 1 个月内逐步减量停药。目前, β 受体阻滞剂因其良好的疗效和较高的安全性,已逐步成为治疗 IH 的一线用药。但 β 受体阻滞剂的亲脂性与其穿过血脑屏障的能力呈正比,存在潜在损害小儿神经发育或认知功能等方面的副作用,虽然已有小样本的临床对照试验研究发现 β 受体阻滞剂并不会损害神经发育及认知功能,然而需要更多、样本量更大的临床研究来证实水溶性 β 受体阻滞剂(如阿替洛尔、索他洛尔等)对中枢神经系统的副作用,以及脂溶性 β 受体阻滞剂(如普萘洛尔、美托洛尔等)是否因其易通过胎盘屏障可用于治疗胎儿期发现的需要干预的血管瘤等一系列问题^[31]。

五、手术治疗

目前,我们一般不主张将手术治疗作为治疗 IH 的首选方案,IH 度过增殖期后,瘤体进入消退期,多数能自行消退。在非手术治疗无法达到有效控制病情的情况下,可考虑选择手术治疗。手术治疗的适应证主要有:①颜面部残留的较大血管瘤,可能影响面容;②存在普萘洛尔禁忌证,或不能耐受、不敏感患儿;③经保守治疗,瘤体未消退,可在消退期行手术治疗^[32,33]。手术治疗目的是切除或修整残存病变、瘢痕、畸形、色素沉着、脂肪堆积等,进一步改善外观畸形和功能。手术前应充分估计出血量并做好应对准备,必要时可术前先行激光光凝病灶,以减少术中出血,或行其他非手术治疗缩小瘤体体积,待瘤体达稳定状态后再手术完整切除残余病

灶^[34]。最近,一项回顾性队列研究结果显示,手术切除前的药物干预治疗并不会影响手术的最终结局,却可加快手术干预时机的到来^[35]。婴儿血管瘤是良性肿瘤,如何获得尽可能完善的术后外观和功能改善是手术关注的重点问题。

六、总结与展望

自 2008 年以后,随着 β 受体阻滞剂在 IH 治疗的普及应用,越来越多的学者开始摒弃以往公认的观察和随访的策略(“wait-and-see”),逐渐认同 IH 患儿需早期干预治疗。目前, β 受体阻滞剂用于治疗 IH 已成为全球主流趋势,其作用机制和用药规范还有待进一步研究,但越来越多的临床随机对照试验研究已确定其安全性和有效性。联合使用两种或多种治疗方式可降低单一治疗方式的高剂量或高强度、减轻单一治疗对患儿不耐受及不良反应的影响,目前已有较多的相关研究在临床中开展^[36]。同时,新的治疗药物和给药方法一直在不断探索中,VEGF-Notch 通路等在 IH 患儿瘤体表达中的研究引发 VEGF 相关药物研究,其他类型 β 受体阻滞剂的临床试验也已有较多正在开展,包括纳多洛尔、阿替洛尔及醋丁洛尔等对 IH 疗效及安全性的研究^[37,38]。这些新机制及药物研究都可能使之成为未来治疗 IH 的新方法。

参考文献

- 1 Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies[J]. Br J Dermatol, 2014, 170(4): 907-913. DOI: 10.1111/bjd.12804.
- 2 Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution[J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(2): 255-256. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.370.
- 3 Borok J, Gangar P, Admani S, et al. Safety and efficacy of topical timolol treatment of infantile haemangioma: a prospective trial[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(1): e51-e52. DOI: 10.1111/bjd.15865.
- 4 Droitcourt C, Kerbrat S, Rault C, et al. Safety of oral propranolol for infantile hemangioma[J]. Pediatrics, 2018, 141(6): e20173783. DOI: 10.1542/peds.2017-3783.
- 5 Ge J, Zheng J, Zhang L, et al. Oral propranolol combined with topical timolol for compound infantile hemangiomas: a retrospective study[J]. Sci Rep, 2016, 6: 19765. DOI: 10.1038/srep19765.
- 6 Puttgen K, Lucky A, Adams D, et al. Topical timolol maleate

- treatment of infantile hemangiomas[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(3): e20160355. DOI: 10.1542/peds.2016-0355.
- 7 Zheng L, Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis[J]. *Arc Dermatol Res*, 2018, 310(4): 261-269. DOI: 10.1007/s00403-018-1815-y.
 - 8 王俞明, 耿峰, 查宗煜, 等. 0.5% 噻吗洛尔溶液局部治疗婴幼儿血管瘤的疗效观察[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2012, 8(04): 208-212. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0364.2012.04.007.
Wang YM, Geng F, Zha ZY, et al. Effectiveness of 0.5% solution of topical timolol maleate for infantile hemangiomas[J]. *Journal of Tissue Engineering & Reconstructive Surgery*, 2012, 8(04): 208-212. DOI: 10.3969/j.issn.1673-0364.2012.04.007.
 - 9 Frommelt P, Juern A, Siegel D, et al. Adverse events in young and preterm infants receiving topical timolol for infantile hemangioma[J]. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(4): 405-414. DOI: 10.1111/pde.12869.
 - 10 Rocco R, Alegre N, Pozner R, et al. Selective hemangioma cell dysfunction and apoptosis triggered by in vitro, treatment with imiquimod[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 288: 82-88. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.01.016.
 - 11 Hu L, Huang HZ, Li X, et al. Open-label nonrandomized left-right comparison of imiquimod 5% ointment and timolol maleate 0.5% eye drops in the treatment of proliferating superficial infantile hemangioma[J]. *Dermatology*, 2015, 230(2): 150-155. DOI: 10.1159/000369164.
 - 12 Nguyen J, Fay A. Pharmacologic therapy for periocular infantile hemangiomas: a review of the literature[J]. *Semin Ophthalmol*, 2009, 24(3): 178-184. DOI: 10.1080/08820530902805602.
 - 13 Couto JA, Greene AK. Management of problematic infantile hemangioma using intralesional triamcinolone: efficacy and safety in 100 infants[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2014, 67(11): 1469-1474. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.07.009.
 - 14 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. DOI: 10.19438/j.cjoms.2018.03.017.
Yang YW, Zheng JW, Sun YM, et al. Expert consensus on the treatment of oral and maxillofacial hemangiomas and vascular malformations by lauromacrogol sclerotherapy[J]. *China Journal of oral and Maxillofac Surgery*, 2018, 16(3): 275-278. DOI: 10.19438/j.cjoms.2018.03.017.
 - 15 蔡仁慧, 吕萍. 聚桂醇泡沫硬化剂治疗婴幼儿血管瘤 79 例临床观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2017, 31(7): 740-742. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201701035.
 - 16 Cai RH, Lv P. Efficacy of lauromacrogol foam sclerotherapy in the treatment of 79 cases of infantile hemangioma[J]. *Chin J Derm Venereol*, 2017, 31(7): 740-742. DOI: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201701035.
 - 17 Gao Z, Zhang Y, Li W, et al. Effectiveness and safety of polidocanol for the treatment of hemangiomas and vascular malformations: a meta-analysis[J]. *Dermatol Ther*, 2017, 31(1): e12568. DOI: 10.1111/dth.12568.
 - 18 Qiu Y, Lin X, Ma G, et al. Eighteen cases of soft tissue atrophy after intralesional bleomycin a5 injections for the treatment of infantile hemangiomas: a long-term follow-up[J]. *Pediatr Dermatol*, 2015, 32(2): 188-191. DOI: 10.1111/pde.12422.
 - 19 Pandey V, Tiwari P, Sharma SP, et al. Role of intralesional bleomycin and intralesional triamcinolone therapy in residual haemangioma following propranolol[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 47(7): 908-912. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.03.024.
 - 20 董娟, 纪尧峰. 超声引导下射频消融治疗婴幼儿腮腺血管瘤[J]. *临床小儿外科杂志*, 2014, 13(6): 555-556. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2014.06.027.
Dong J, Ji YF. Ultrasound-guided RFA for the treatment of parotid gland hemangioma in infants[J]. *J Clin Ped Sur*, 2014, 13(6): 555-556. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2014.06.027.
 - 21 向芳, 丁媛, 于世荣. 595 nm 脉冲染料激光治疗婴幼儿皮肤真性血管瘤疗效观察[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2014, 7(4): 291-293. DOI: 10.11786/syfbxzz.1674-1293.20140418.
Xiang F, Ding Y, Yu SR. Curative effect analysis of 595 nm pulsed dye laser in the treatment of infantile hemangioma[J]. *Journal of Practical Dermatology*, 2014, 7(4): 291-293. DOI: 10.11786/syfbxzz.1674-1293.20140418.
 - 22 Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review[J]. *Lasers Surg Med*, 2016, 48(3): 221-233. DOI: 10.1002/lsm.22455.
 - 23 Li DN, Gold MH, Sun ZS, et al. Treatment of infantile hemangioma with optimal pulse technology[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2010, 12(3): 145-150. DOI: 10.3109/14764172.2010.487908.
 - 24 Zhong SX, Tao YC, Zhou JF, et al. Infantile Hemangioma: Clinical characteristics and efficacy of treatment with the long-pulsed 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet Laser in 794 Chinese patients[J]. *Pediatr Dermatol*, 2015, 32(4): 495-500. DOI: 10.1111/pde.12593.
 - 25 Stier MF, Glick SA, Hirsch RJ. Laser treatment of pediatric vascular lesions: Port wine stains and hemangiomas[J]. *J*

- Am Acad Dermatol, 2008, 58(2): 261–285. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.10.492.
- 25 Ali A, Aiman U, Haseen MA, et al. The effect of oral propranolol versus oral corticosteroids in management of pediatric hemangiomas [J]. World J Plast Surg, 2018, 7(1): 16–24.
 - 26 Greene AK, Couto RA. Oral prednisolone for infantile hemangioma; efficacy and safety using a standardized treatment protocol [J]. Plast Reconstr Surg, 2011, 128(3): 743–752. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182221398.
 - 27 Laken PA. Infantile hemangiomas: pathogenesis and review of propranolol use [J]. Adv Neonatal Care, 2016, 16(2): 135–142. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000254.
 - 28 Liu X, Qu X, Zheng J, et al. Effectiveness and safety of oral propranolol versus other treatments for infantile hemangiomas: a meta-analysis [J]. Plos One, 2015, 10(9): e0138100. DOI: 10.1371/journal.pone.0138100.
 - 29 Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas [J]. Pediatr, 2019, 143(1): e20183475. DOI: 10.1542/peds.2018–3475.
 - 30 Oksiuta M, Matuszczak E, Debek W, et al. Treatment of problematic infantile hemangiomas with propranolol: a series of 40 cases and review of the literature [J]. Postepy Hig Med Dosw, 2014, 68: 1138–1344. DOI: 10.5604/17322693.1120990.
 - 31 Gonzalez-Llorente N, Del OI, Munoz-Ollero N, et al. Study of cognitive function in children treated with propranolol for infantile hemangioma [J]. Pediatr Dermatol, 2017, 34(5): 554–558. DOI: 10.1111/pde.13229.
 - 32 Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas; recommendations of a European expert group [J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(7): 855–865. DOI: 10.1007/s00431-015-2570-0.
 - 33 郑家伟, 杨秀娟. 血管瘤的治疗选择 [J]. 中国实用口腔科杂志, 2009, 2(5): 274–279. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1595.2009.05.006.
- Zheng JW, Yang XJ. Selection of treatment modalities for infantile hemangiomas [J]. Chinese Journal of Practical Stomatology, 2009, 2(5): 274–279. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1595.2009.05.006.
- 34 李田园, 贾仁兵, 范先群. 婴幼儿眼部血管瘤的治疗进展 [J]. 临床眼科杂志, 2017, 25(6): 560–564. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2017.06.024.
 - Li TY, Jia RB, Fan XQ. Advances in the treatment of peri-orbital infantile hemangiomas [J]. Journal of Clinical Ophthalmology, 2017, 25(6): 560–564. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2017.06.024.
 - 35 Tangtatco JA, Freedman C, Phillips J, et al. Surgical treatment outcomes of infantile hemangioma in children: does prior medical treatment matter [J]. Pediatr Dermatol, 2018, 35(6): e418–e419. DOI: 10.1111/pde.13658.
 - 36 Lou H, Xu G, Huo R. Curative effect and safety of propranolol combined with prednisone in the treatment of infantile hemangiomas [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 4677–4682. DOI: 10.3892/etm.2018.6035.
 - 37 Li S, Xu G, Gao F, et al. Expression and association of VEGF-Notch pathways in infantile hemangiomas [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(4): 3737–3743. DOI: 10.3892/etm.2017.4943.
 - 38 Bayart CB, Tamburro JE, Vidimos AT, et al. Atenolol versus propranolol for treatment of infantile hemangiomas during the proliferative phase: a retrospective noninferiority study [J]. Pediatr Dermatol, 2017, 34(4): 413–421. DOI: 10.1111/pde.13177.

(收稿日期: 2018–12–18)

本文引用格式: 杨浩, 舒强, 郭晓东. 婴幼儿血管瘤的治疗进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(8): 640–645. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.005.

Citing this article as: Yang H, Shu Q, Guo XD. Recent advances in the treatment of infantile hemangiomas [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(8): 640–645. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.005.