

·综述·

婴幼儿肝血管瘤诊治现状

杨开颖¹ 彭素华¹ 综述 陈思源² 吉毅¹ 审校

全文二维码



开放科学码

【摘要】 婴幼儿肝血管瘤(infantile hepatic hemangioma, IHH)是儿童肝脏最常见的良性肿瘤,临床上分为3类:局灶性、多发性及弥散性。不同类型 IHH 的临床特点及症状严重性不同,其中弥散性 IHH 常合并消耗性甲状腺功能减退、心力衰竭和(或)腹腔间隔室综合征等严重并发症。近年研究表明,皮肤多发血管瘤和弥散性病变分别是其发病和致死的危险因素,口服普萘洛尔治疗多发性与弥散性 IHH 疗效显著。本文将从 IHH 的临床特征、并发症、危险因素、影像学特点、病理学特征及治疗等方面进行综述,为临床诊治提供参考。

【关键词】 婴幼儿;肝血管瘤;诊断与治疗

【中图分类号】 R657.3 R726

Current status of diagnosing and treating infantile hepatic hemangioma. Yang Kaiying¹, Peng Suhua¹, Chen Siyuan², Ji Yi¹. 1. Department of Pediatric Surgery; 2. Department of Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China. Corresponding author: Ji Yi, Email: jijiyuanyuan@163.com; Chen Siyuan, Email: siy_chen@163.com

【Abstract】 As the most common benign tumor of liver in children, infantile hepatic hemangioma (IHH) may be classified into three morphologic patterns of focal, multifocal and diffuse. The clinical characteristics and symptoms of 3 different subtypes of IHH vary widely. Major complications of diffuse IHH include consumptive hypothyroidism, heart failure and abdomen compartment syndrome. As demonstrated by recent studies, two risk factor for IHH and death are multiple cutaneous infantile hemangiomas and diffuse IHH. Oral propranolol is efficacious for multifocal and diffuse IHHs. For providing guidance for diagnosing and treating IHH, this review focuses upon the clinical characteristics, major complications, risk factors, imaging manifestations, pathological features and treatments of IHH.

【Key words】 Infant; Hepatic Hemangioma; Diagnosis and Treatment

婴幼儿肝血管瘤(infantile hepatic hemangioma, IHH)是婴幼儿肝脏最常见的肿瘤,本质是婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)累及肝脏时导致的一种良性病变^[1-4]。组织学上, IHH 主要由增殖的血管内皮细胞组成,故 IHH 也被称为婴幼儿肝血管瘤内皮瘤(hepatic hemangioendothelioma, HHE)^[2]。IHH 需要与成人肝血管瘤相鉴别:成人肝血管瘤的本质是静脉畸形,来源于上皮样血管内皮瘤,不会

消退^[2,3]。用“IHH”命名这种疾病比“HHE”更符合疾病自身的特点,因为“IHH”与“皮肤 IH”有着相似的生长特点,即先快速增殖后缓慢消退^[2,3]。2007 年 Christison-Lagay 等^[3]通过分析 55 例 IHH 患者的临床资料、影像学及病理学结果后,首次将 IHH 分为局灶性、多发性和弥散性 3 类,其中局灶性 IHH 占 27%,多发性 IHH 占 57%,弥散性 IHH 占 16%^[5]。本文将着重从 IHH 的临床特征、并发症、危险因素、影像学表现、诊断与鉴别诊断以及治疗等方面进行综述。

一、临床特征

IHH 的临床表现不一,轻者无症状,严重者可危及生命。常见的临床表现包括肝脏肿大、腹胀、黄疸、贫血、血小板减少等,严重者可导致呼吸困难、心力衰竭和甲状腺功能减退等并发症,其中肝脏肿大是最常见的症状^[5-9]。不同类别的 IHH 其临床特点及症状的严重程度又有所不同。

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.08.016

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81401606/81400862);四川大学优秀青年学者基金资助项目(编号:2015SU04A15);四川大学华西医院学科卓越发展 1·3·5 工程临床研究孵化项目(编号:2019HXFH056);四川省科技厅重点研发项目(编号:2019YFS03202)

作者单位:1. 四川大学华西医院小儿外科(四川省成都市, 610041); 2. 四川大学华西医院重症医学科(四川省成都市, 610041)

通信作者:吉毅, Email: jijiyuanyuan@163.com; 陈思源, Email: siy_chen@163.com.

局灶性 IHH 由于 IH 特异性标志物葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter-1, GLUT-1) 染色阴性, 因而不是真正的 IH, 而是先天性快速消退型血管瘤^[5,10]。局灶性 IHH 通常在出生前就已经生长完成, 出生后不会继续增长, 而是进入快速消退阶段^[3,5,11]。故大多数局灶性 IHH 没有明显的临床症状, 部分患者可有轻微的贫血或血小板减少的表现, 少数患者还可因伴发动静脉瘘或门静脉分流而引发心力衰竭^[3,5]。此外, 局灶性 IHH 很少伴发皮肤血管瘤, 有研究发现约 15% 单发性病变会合并皮肤血管瘤, 但确切的概率目前尚不清楚^[5]。

多发性和弥散性 IHH 是真正的 IH, 因为二者 GLUT-1 表达均为阳性^[3,5]。二者的临床特征也与局灶性 IHH 有明显不同, 它们通常在出生时不会被发现, 生后与皮肤 IH 有着相似的生长特征, 即先快速增殖后缓慢消退^[1,5,6,12]。另外, 二者与皮肤 IH 的联系比局灶性 IHH 更加紧密, 但多发性又比弥散性病灶更易伴有皮肤 IH^[5,7,9,13]。虽然目前并没有确切的伴发率, 但国外文献报道 60%~80% 的多发性病变和 50%~60% 的弥散性病变会合并皮肤 IH^[5,12,13]。大部分多发性 IHH 也是无症状的, 往往因为存在多发皮肤 IH 在筛查有无合并肝脏病变时被发现; 部分未能早期发现的多发性 IHH 患者, 可随着病灶的生长出现腹胀、消耗性甲状腺功能减退等症状, 或出现动静脉瘘或门静脉分流所导致的高输出量型心力衰竭^[1,3,5,8,12]。

弥散性 IHH 的临床症状较局灶性或多发性 IHH 更严重, 因为弥散性 IHH 正常肝实质极大可能被病灶所替代^[3,6]; 这会导致肝脏肿大, 增加腹腔内压力, 发生腹腔间隔室综合征, 最终出现多器官功能衰竭而死亡^[1,3,5,6]。此外, 在弥散性 IHH 患者中, 约 50% 会出现心力衰竭的表现, 以及大部分患者会出现消耗性甲状腺功能减退的表现^[5-7]。

依据 Christison-Lagay 等^[3]提出的 IHH 分类标准, 多发性和弥散性 IHH 的本质区别为弥散性 IHH 内, 正常肝实质组织被瘤体广泛替代, 病灶发生融合; 而多发性 IHH 尚存在正常肝实质组织, 病灶未出现融合^[1,3]。由于 IHH 具有先增殖后消退的生长特点, 未能及早发现且又未及时治疗的多发性病变会继续生长最终转化为弥散性病变^[6,7]。因而在这种转化过程中, 会存在一种介于二者之间的“中间型病灶”, 使其临床表现与弥散性病灶接近, 而依据目前分型却属于多发性病变。这一新观点虽然尚未形成共识, 但是近来已有研究支持这一观点。有

研究发现“中间型 IHH”较传统上多发性 IHH 症状更为严重, 发生心力衰竭、甲状腺功能减退等严重并发症的概率更高, 与弥散性 IHH 患者临床症状相似, 且都需要积极治疗^[8,12]。但是, 这一观点还需要进一步的临床研究来证实, 尤其是多中心、前瞻性临床随机对照试验。

二、主要并发症

虽然 IHH 是良性病变, 大多数 IHH 可自然消退不伴发任何并发症, 但是部分多发性和所有弥散性 IHH 患者在未及时治疗的情况下可产生严重并发症, 甚至死亡。

1. 消耗性甲状腺功能减退 (consumptive hypothyroidism): 2000 年, Huang 等^[14]首次报道 1 例儿童 IHH 患者伴有甲状腺功能减退。之后, 陆续有文献报道 IHH 患者合并甲状腺功能减退^[15,16]。IHH 合并甲状腺功能减退的患者, 体内促甲状腺激素的水平会高于正常值, 而 T3 (3,5,3'-triiodothyronine)、T4 (3,5,3',5'-tetraiodothyronine) 水平可以正常, 也可以降低, 这与患者确诊时症状严重程度有关。另外, 甲状腺功能减退的程度又取决于 IHH 病灶数量, 这与临床报道甲状腺功能减退症状在弥散性 IHH 中较多发性 IHH 中发生率更高的情况一致^[5,9,16]。生理条件下, 体内含有 3 种脱碘酶 (deiodinases, D1-3) 和 2 种主要的甲状腺激素 T3 和 T4。T3 是具有生物活性的甲状腺激素, 而 T4 必须转化为 T3 后才能发挥生物学作用。D1、D2 可以将甲状腺素转化为具有生物活性的 T3; D3 能将 T4 和 T3 分别转化为失去生物活性的 rT3 (reverse triiodothyronine) 和 T2 (diiodothyronine)^[17]。消耗性甲状腺功能减退症状的出现, 是因为在多发性和弥散性 IHH 的血管内皮细胞中 D3 过表达, 从而降低了体内甲状腺激素水平^[14]。甲状腺功能减退进而会引起心肌收缩力降低, 导致心输出量减少而出现心力衰竭^[3,17]。此外, 甲状腺功能减退还会降低身体代谢速率, 影响婴幼儿神经系统发育, 导致永久性智力受损。

2. 心力衰竭 (heart failure, HF): 研究报道 20%~30% 的 IHH 患者会有心力衰竭的表现^[6]。多发性和弥散性 IHH 患者发生高输出量心力衰竭常常是由于这类患儿伴有大动静脉分流, 导致外周血管阻力降低, 从而需心脏泵出更多的血液来维持机体各器官或组织的正常血供。另外, 如前所述, IHH 患者并发甲状腺功能减退时, 会导致心肌收缩力减弱, 使心排出量减少, 进而导致低输出量型心力

衰竭。

3. 腹腔间隔室综合征(abdominal compartment syndrome, ACS):多发性或弥散性 IHH 患者,正常的肝实质组织被病灶所代替,在未及时发现及治疗的情况下,病灶会逐渐增长致肝脏肿大。肿大的肝脏不仅导致肝脏自身功能减退,还会压迫周围组织,导致腹腔内压力增高。腹腔内压力升高主要通过2种方式引起器官功能紊乱,一是压力直接传递到周围的器官或组织,如腹腔内压力升高后挤压横膈导致胸腔内压力升高,引起呼吸困难;二是影响全身血流动力学的稳定^[18]。当腹腔内压力 > 20 mmHg 时会导致 ACS, ACS 可以进一步导致多器官功能衰竭,这是 IHH 致死的主要原因之一,也是弥散性 IHH 患者死亡的主要原因^[6]。

三、死亡危险因素

弥散性病变是 IHH 中最严重的一类,正常肝实质组织被病灶所替代,发生 ACS、HF 或消耗性甲状腺功能减退等严重并发症的概率也最高。对比多发性与弥散性 IHH 的临床特征发现,弥散性 IHH 出现肝脏肿大、心功能异常、呼吸困难和甲状腺功能减退等症状或并发症的概率更高^[9]。多因素分析发现弥散性 IHH 和呼吸困难是决定是否采取治疗的影响因素;而肝脏肿大和心力衰竭可能是影响治疗效果的主要因素^[9]。弥散性病变是 IHH 致死的危险因素,这一研究结论也在临床注册研究中得到了证实;但不同的是,有研究还发现充血性心力衰竭也是 IHH 致死的独立危险因素^[6]。此外,弥散性病变危害患者生命安全的个案研究也被陆续报道^[15,19]。虽然目前 IHH 患者死亡的危险因素并未完全阐明,但是以上研究表明:弥散性病变是 IHH 死亡的危险因素之一,所有确诊弥散性 IHH 患者应积极治疗。今后仍需要更多的研究加以证实并深入研究 IHH 发病和致死的危险因素。

四、影像学表现

局灶性 IHH 在超声下表现为单个球形或类球形低密度影病灶,CT 平扫显示呈向心性增强中央低密度影病灶,增强扫描时病灶外围密度高于周围的正常肝实质组织^[1]。磁共振 T1 加权像是低于周围肝正常组织边界清晰的低密度影,而 T2 加权像是高密度影^[1,3,12]。由于局灶性 IHH 在出生前就已经存在,故是3类 IHH 中唯一可在产前经超声检查发现的病变^[3,5]。多发性与弥散性病变在超声、CT 和磁共振影像学上表现相似,即表现为多个边界清晰的球形病灶^[5]。多发性与弥散性病灶的区别在

于:多发性 IHH 病灶之间被正常的肝实质组织分隔,而弥散性 IHH 整个肝脏被病灶广泛占满。CT 平扫为低于肝正常组织的相同的低密度影,增强 CT 显示高于肝实质组织的向心性增强病灶;磁共振扫描 T1 低密度影, T2 高密度影^[1,5,12]。在病灶内或病灶周围可见血管流空效应。

五、病理学特征

IHH 镜下由大量增生的血管构成,管腔直径大小不一。依据病理特征可以分为两型:I 型最常见,主要表现为瘤体由大小不等的血管构成,管腔内壁可见肿胀增生的单层内皮细胞,核分裂像少见。在疏松、粘稠的结缔组织间可见扩张的毛细血管,也可见到形态不规则的胆小管。II 型较 I 型少见,主要表现为血管内皮细胞增生明显,内皮细胞明显肿胀,呈多形性,核浓染,管腔结构不清或无正常的管腔形成。免疫组化表现为 Glut-1、CD31、CD34、Ⅷ因子阳性^[20]。

六、鉴别诊断

1. 肝母细胞瘤(hepatoblastomas, HB):HB 多发生于5岁以下儿童。CT 平扫时表现为信号强度不一,可为低密度、混杂密度或等密度实性肿块。瘤体内可见斑片状或点状钙化影。增强扫描瘤体呈不均匀强化,动脉期多为低密度,门脉期为高密度,但强化程度均较周围正常肝实质低。MRI 表现为 T1 呈低密度信号, T2 呈高密度信号,多由瘤体内出血、液化或坏死等所致。增强扫描见不均匀强化,但均低于周围正常肝实质;而 IHH 却与之相反,增强扫描时瘤体信号较周围正常肝实质信号高^[21]。HB 的免疫组化表现为 CK、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、和 Glypican-3 阳性^[22]。此外,在 HB 患者中,AFP 值会显著性升高,而在 IHH 患者中往往正常。

2. 肝间叶性错构瘤(mesenchymal hamartoma of the liver, MHL):MHL 多发病于2岁以下患儿,其超声表现具有鉴别意义:肝内可见单个边界清晰的多房囊实性肿物,以囊性为主,囊腔壁上可有高回声的壁结节^[23]。CT 平扫可见肝内低密度肿块,多为囊性改变,大部分病灶与周围正常肝实质分界清楚;增强扫描可见实性部分强化,而囊性部分无强化。MRI 表现主要取决于病灶内实性部分与囊性部分所占的比例。实性病灶在 T1、T2 像信号强度低于周围肝实质信号,而囊性部分在 T2 像中为水样信号^[23]。显微镜下可见瘤体内由胆管、干细胞、增生小血管、黏液基质和纤维组织等组成。此外,

MHL 肝功能检查往往正常,AFP 水平可有轻至中度增高,但 AFP 水平较 HB 患者低^[23]。

3. 肝未分化胚胎性肉瘤 (undifferentiated embryonal sarcoma of liver, UESL): UESL 通常发生于 5 岁以上患儿,肝功能及 AFP 水平均正常。UESL 的影像学表现无特异性。超声检查通常表现为肝脏巨大囊实性混合回声的肿块。CT 检查多表现为低密度囊性肿块。MRI 检查主要表现在 T1 像呈边界清晰的囊状低信号,而 T2 像呈高信号。UESL 的诊断主要依靠病理检查及免疫组化。UESL 显微镜下呈囊实性,多有假包膜,与周围分界清楚;肿瘤细胞形态呈梭形或星形,细胞核异形性明显^[24]。肿瘤细胞质或细胞外基质内可见到 PAS 染色阳性的嗜酸性小体,是 UESL 的特征之一^[24]。免疫组化中波形蛋白 (vimentin)、结蛋白 (desmin)、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 ($\alpha 1$ -antitrypsin)、CD68 和 CD10 多为阳性,而 S100、肌细胞生成素 (myogenin)、CD34 及 hepatocyte parafin 1 多为阴性^[24]。

七、治疗

无临床症状的局灶性或多发性 IHH 患者,只需用超声监测病灶变化直到病变消退即可^[20]。局灶性 IHH 几乎都无症状,且患者出生后都会进入快速消退期,因而大部分患者不需要接受进一步治疗^[25];多发性病变也主要采用观察治疗,除了因为病变会自动消退外,还因为大部分病变不会导致并发症,也不会增殖演化为弥散性病变,病灶之间存在足够的正常肝组织,它们通常没有任何表现。对于已经或将会引起并发症的多发性及弥散性 IHH 需要积极采取治疗,越早治疗效果越好。有研究发现在 IHH 增殖阶段或在这之前采取药物治疗能够有效的控制病灶增长,预防并发症发生^[7]。

激素在过去很长一段时间内被视为是皮肤 IH 和 IHH 的一线治疗方法。但是激素治疗的失败率高达 25%^[26]。此外,激素治疗还有着严重的副作用,如生长迟缓、高血糖、库欣综合征、高血压和免疫抑制等^[27]。

Léauté-Labrèze 等^[28]首次发现并报道普萘洛尔可以治疗难治性 IH 后,IH 的治疗进入了新纪元。虽然普萘洛尔在治疗中可能存在如低血压、哮喘、低血糖或睡眠障碍等并发症,但是这些并发症的发生率很低,通常不会影响普萘洛尔治疗的安全性^[29-31]。临床随机对照试验已经证实普萘洛尔治疗 IH 的疗效比激素更好,且副作用更少^[32,33]。普萘洛尔治疗 IH 的机制目前并未完全阐明,主要包

括诱导血管瘤内皮细胞凋亡,促进血管瘤周细胞收缩,抑制儿茶酚胺诱导的血管生成反应及调控 β 肾上腺受体等^[34]。虽然普萘洛尔已经成为治疗 IH 的一线治疗药物,但是尚没有普萘洛尔治疗 IHH 的共识。近期有临床研究证实,无论是多发性病变还是弥散性病变,普萘洛尔的治疗效果均较好,故建议将普萘洛尔作为治疗 IHH 的一线药物^[15,35,36]。通常治疗剂量为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分 3 次服用,服用数月。过早停药可能导致血管瘤复发,因而服药期间要进行严格的随访监测,评估治疗效果。今后研究应以大样本、前瞻性、随机对照临床试验为目标,以进一步证实普萘洛尔治疗 IHH 的疗效及安全性。

在证实药物治疗 IHH 有效之前,手术切除病灶或者栓塞治疗是主要的治疗方式。手术治疗的并发症包括内出血和肝坏死等,目前手术治疗已经很少使用,一般只用于当药物治疗无效时。栓塞治疗用于动静脉分流或门静脉-肝静脉分流且伴有高输出量型心力衰竭患者;当 IHH 消退时,血管分流情况通常也会消失。当所有治疗方法无效时,肝移植是治疗 IHH 的唯一方法。

对于合并消耗性甲状腺功能减退症状的患者,应密切监测甲状腺功能,并采取外源性甲状腺激素替代治疗,但常常需要高于常规治疗剂量的甲状腺激素才能维持甲状腺的正常功能^[14]。随着 IHH 治疗深入并开始消退,消耗性甲状腺功能减退的症状会逐渐缓解直至甲状腺功能恢复正常^[37]。

八、发病的预测因素

皮肤多发 IH (≥ 3 个)患者行超声筛查发现,合并 IHH 的概率为 14.5%^[38]。回顾性研究发现,IHH 患者皮肤多发 IH (≥ 5 个)的比例高达 69%^[25]。Horii 等^[39]前瞻性研究报道,16%的皮肤多发 IH (≥ 5 个)患者合并存在 IHH,而皮肤 IH < 5 个者中没有人伴发 IHH,且差异有统计学意义。将皮肤多发 IHs (≥ 5 个)分为组 1 (≥ 10 个)和组 2 (5~9 个)两组,进一步研究发现组 1 (≥ 10 个)中有 29.6% 的患者合并 IHH,而组 2 (5~9 个)中没有人合并 IHH^[40]。虽然尚没有大样本研究报道皮肤多发 IH 伴发 IHH 的发病率,但是有研究证实了皮肤多发 IH 与 IHH 之间有着紧密的联系,皮肤多发 IH 患者更易合并 IHH,这种联系的机制尚未阐明。当皮肤出现多发 IH 时,要积极进行肝脏 IHH 筛查。目前普遍认为, < 6 月龄伴皮肤多发 IH (≥ 5 个)者要及早进行肝脏超声筛查排除 IHH^[7,39]。不仅是因为皮肤多发 IH 更易合并危害性更大的多发性或弥散性

IHH,还因为早期筛查可为早期干预治疗提供可能,使心力衰竭和甲状腺功能减退等严重并发症发生的概率更小,从而降低多发性或弥散性 IHH 的病死率^[9,25,39];此外,有研究发现超声筛查是减少 IHH 死亡极其重要的因素^[7]。

综上所述,正确认识 IHH 的本质和临床特征,有助于提升临床诊治效果。对于多发皮肤 IH 患者需要积极行 IHH 筛查,弥散性病变不仅会引起严重的并发症,而且会增加 IHH 患者的病死率。普萘洛尔应作为治疗 IHH 的首选药物,未来应着力于大样本前瞻性研究来进一步证实普萘洛尔治疗 IHH 的有效性及安全性。

参考文献

- Hsi Dickie B, Fishman SJ, Azizkhan RG. Hepatic vascular tumors[J]. Semin Pediatr Surg, 2014, 23 (4) : 168 - 172. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2014.06.018.
- Kassarjian A, Zurakowski D, Dubois J, et al. Infantile hepatic hemangiomas: clinical and imaging findings and their correlation with therapy[J]. AJR Am J Roentgenol, 2004, 182 (3) : 785 - 795. DOI:10.2214/ajr.182.3.1820785.
- Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry[J]. J Pediatr Surg, 2007, 42 (1) : 62 - 67; discussion 67 - 68. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2006.09.041.
- Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification[J]. Semin Pediatr Surg, 2014, 23 (4) : 158 - 161. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2014.06.016.
- Kulungowski AM, Alomari AI, Chawla AA, et al. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification[J]. J Pediatr Surg, 2012, 47 (1) : 165 - 170. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.037.
- Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, et al. Risk factors for mortality in patients with multifocal and diffuse hepatic hemangiomas[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50 (5) : 837 - 841. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2014.09.056.
- Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, et al. Impact of screening for hepatic hemangiomas in patients with multiple cutaneous infantile hemangiomas[J]. Pediatric Dermatology, 2015, 32 (6) : 808 - 812. DOI:10.1111/pde.12656.
- Ji Y, Chen S, Xiang B, et al. Clinical features and management of multifocal hepatic hemangiomas in children: a retrospective study[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31744. DOI:10.1038/srep31744.
- Li K, Wang Z, Liu Y, et al. Fine clinical differences between patients with multifocal and diffuse hepatic hemangiomas[J]. J Pediatr Surg, 2016, 51 (12) : 2086 - 2090. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.09.045.
- Hernandez F, Navarro M, Encinas JL, et al. The role of GLUT1 immunostaining in the diagnosis and classification of liver vascular tumors in children[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40 (5) : 801 - 804. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.01.046.
- Roebuck D, Sebire N, Lehmann E, et al. Rapidly involuting congenital haemangioma (RICH) of the liver[J]. Pediatr-Radiol, 2012, 42 (3) : 308 - 314. DOI:10.1007/s00247-011-2268-z.
- Gnarra M, Behr G, Kitajewski A, et al. History of the infantile hepatic hemangioma: From imaging to generating a differential diagnosis[J]. World J Clin Pediatr, 2016, 5 (3) : 273 - 280. DOI:10.5409/wjcp.v5.i3.273.
- Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors[J]. J Pediatr Surg, 2007, 42 (11) : 1797 - 1803. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.07.047.
- Huang SA, Tu HM, Harney JW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas[J]. N Engl J Med, 2000, 343 (3) : 185 - 189. DOI:10.1056/NEJM200007203430305.
- Varrasso G, Schiavetti A, Lanciotti S, et al. Propranolol as first-line treatment for life-threatening diffuse infantile hepatic hemangioma: a case report[J]. Hepatology, 2017, 66 (1) : 283 - 285. DOI:10.1002/hep.29028.
- Higuchi S, Takagi M, Hasegawa Y. Use of liothyronine without levothyroxine in the treatment of mild consumptive hypothyroidism caused by hepatic hemangiomas[J]. Endocr J, 2017, 64 (6) : 639 - 643. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0559.
- Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14 (1) : 39 - 55. DOI:10.1038/nrcardio.2016.174.
- De Waele JJ, De Laet I, Malbrain ML. Understanding abdominal compartment syndrome[J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (6) : 1068 - 1070. DOI: 10.1007/s00134-015-4089-2.
- Warren, Diaz L, Levy M. Diffuse Hepatic Hemangiomas Successfully Treated Using Sirolimus and High-Dose Propranolol[J]. Pediatr Dermatol, 2017, 34 (5) : e286 - e287. DOI:10.1111/pde.13219.
- Zhang Z, Chen HJ, Yang WJ, et al. Infantile hepatic hemangioendothelioma: a clinicopathologic study in a Chinese population[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16 (36) : 4549 - 4557. DOI:10.3748/wjg.v16.i36.4549.
- Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diag-

- nosis and management of liver tumors in infants[J]. World J Hepatol, 2014, 6(7): 486–495. DOI: 10.4254/wjh.v6.i7.486.
- 22 Sharma D, Subbarao G, Saxena R. Hepatoblastoma[J]. Semin Diagn Pathol, 2017, 34(2): 192–200. DOI: 10.1053/j.semdp.2016.12.015.
 - 23 Stringer MD, Alizai NK. Mesenchymal hamartoma of the liver: a systematic review[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(11): 1681–1690. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.07.052.
 - 24 Putra J, Ornvold K. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a concise review[J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139(2): 269–273. DOI: 10.5858/arpa.2013-0463-RS.
 - 25 Dickie B, Dasgupta R, Nair R, et al. Spectrum of hepatic hemangiomas: management and outcome[J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(1): 125–133. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.021.
 - 26 Kuroda T, Hoshino K, Nosaka S, et al. Critical hepatic hemangioma in infants: recent nationwide survey in Japan[J]. Pediatr Int, 2014, 56(3): 304–308. DOI: 10.1111/ped.12347.
 - 27 George ME, Sharma V, Jacobson J, et al. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas[J]. Arch Dermatol, 2004, 140(8): 963–969. DOI: 10.1001/archderm.140.8.963.
 - 28 Leaute-Labreze C, Dumas De La Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2649–2651. DOI: 10.1056/NEJMc0708819.
 - 29 Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference[J]. Pediatrics, 2013, 131(1): 128–140. DOI: 10.1542/peds.2012-1691.
 - 30 刘超, 张蕾, 李香, 等. 阶梯加量法“口服普萘洛尔”治疗婴幼儿血管瘤疗效分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2016, 15(6): 590–593. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2016.06.018.
Liu C, Zhang L, Li X, et al. Treatment of infantile hemangioma by oral “ladder dosage” propranolol: a study of 56 cases[J]. J Clin Ped Sur, 2016, 15(6): 590–593. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2016.06.018.
 - 31 Prey S, Voisard JJ, Delarue A, et al. Safety of propranolol therapy for severe infantile hemangioma[J]. JAMA, 2016, 315(4): 413–415. DOI: 10.1001/jama.2015.13969.
 - 32 Kim KH, Choi TH, Choi Y, et al. Comparison of efficacy and safety between propranolol and steroid for infantile hemangioma: a randomized clinical trial[J]. JAMA dermatol, 2017, 153(6): 529–536. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.0250.
 - 33 Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 140(4): 323–330. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.6723.
 - 34 Ji Y, Chen S, Xu C, et al. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action[J]. Br J Dermatol, 2015, 172(1): 24–32. DOI: 10.1111/bjd.13388.
 - 35 Vergine G, Marsciani A, Pedini A, et al. Efficacy of propranolol treatment in thyroid dysfunction associated with severe infantile hepatic hemangioma[J]. Horm Res Paediatr, 2012, 78(4): 256–260. DOI: 10.1159/000337253.
 - 36 Sciveres M, Marrone G, Pipitone S, et al. Successful first-line treatment with propranolol of multifocal infantile hepatic hemangioma with high-flow cardiac overload[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 53(6): 693–695. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182201a4e.
 - 37 Konrad D, Ellis G, Perlman K. Spontaneous regression of severe acquired infantile hypothyroidism associated with multiple liver hemangiomas[J]. Pediatrics, 2003, 112(6 Pt 1): 1424–1426.
 - 38 Hughes JA, Hill V, Patel K, et al. Cutaneous haemangioma: prevalence and sonographic characteristics of associated hepatic haemangioma[J]. Clin Radiol, 2004, 59(3): 273–280. DOI: 10.1016/S0009-9260(03)00267-8.
 - 39 Horii KA, Drolet BA, Frieden IJ, et al. Prospective study of the frequency of hepatic hemangiomas in infants with multiple cutaneous infantile hemangiomas[J]. Pediatr Dermatol, 2011, 28(3): 245–253. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2011.01420.x.
 - 40 Vredenburg AD, Janmohamed SR, De Laat PC, et al. Multiple cutaneous infantile haemangiomas and the risk of internal haemangioma[J]. Br J Dermatol, 2013, 169(1): 188–191. DOI: 10.1111/bjd.12229.

(收稿日期: 2018-09-16)

本文引用格式: 杨开颖, 彭素华, 陈思源, 等. 婴幼儿肝血管瘤诊治现状[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(8): 746–751. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.08.016.

Citing this article as: Yang KY, Peng SH, Chen SY, et al. Current status of diagnosing and treating infantile hepatic hemangioma[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(8): 746–751. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.08.016.