

婴幼儿血管瘤临床治疗的研究现状

单玮碧, 朱雅琳*

新疆医科大学第一附属医院皮肤科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月8日; 录用日期: 2023年3月2日; 发布日期: 2023年3月9日

摘要

婴幼儿血管瘤(Infantile Hemangioma, IH)是血管内皮细胞及其周围组织的良性增殖性疾病, 是婴幼儿时期最常见的良性血管肿瘤。尽管IH是良性的, 但仍有部分IH持续进展造成很多可能的不良后果, 例如: 溃疡、功能影响、毁容、合并其他疾病甚至可能危及生命, 因此正确的评估及治疗对患者后期的转归尤为重要。IH的治疗选择在过去的十年发生了巨大的变化, 越来越多的国内外学者提出了个体化及联合治疗方案。故本文探讨了IH的多种治疗方法及其转归情况。

关键词

婴幼儿血管瘤, 局部治疗, 系统治疗, 联合治疗

Research Status of Clinical Treatment of Infantile Hemangioma

Weibi Shan, Yalin Zhu*

Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 8th, 2023; accepted: Mar. 2nd, 2023; published: Mar. 9th, 2023

Abstract

Infantile hemangioma (IH) is a benign proliferative disease of vascular endothelial cells and surrounding tissues, which is the most common benign vascular tumor in infants. Although IH is benign, there are still some of it will continue to progress and cause plenty of possible adverse consequences, such as ulcer, functional impact, disfigurement, other complications and sometimes it could even be life-threatening. Therefore, appropriate assessment and treatment are particularly

*通讯作者。

important to the prognosis of patients in the later stage. The choice of IH treatment has changed dramatically in the past decade, while an increasing number of domestic and foreign scholars proposed individualized and combined treatment protocols. Hence, this paper discusses various treatments of IH and the subsequent outcomes of patients in different therapeutic schedules.

Keywords

Infantile Hemangioma, Local Treatment, System Treatment, Combined Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

传统意义上的皮肤血管瘤(vascular anomalies)主要分为脉管畸形(vascular malformations)和血管肿瘤(vascular tumors), 一些复杂的脉管畸形与血管肿瘤难以区分。但同脉管畸形相比, 血管肿瘤具有局部生长、消失和远处转移的增殖能力。[1]这些疾病的正确分类对于疾病的正确评估、指导治疗和随访管理是十分重要的。根据 2018 年 ISSVA 于阿姆斯特丹对于血管肿瘤的最新分类, 提取良性血管瘤的部分信息: 婴儿血管瘤、先天性血管瘤、丛状血管瘤、梭形细胞血管瘤、上皮样血管瘤、化脓性肉芽肿、靴钉样血管瘤、微静脉血管瘤、交织状血管瘤、肾小球样血管瘤、乳头状血管瘤、血管内乳头状内皮增生、皮肤上皮样血管瘤样结节、获得性弹性组织变性血管瘤、脾窦岸细胞血管瘤。[1] [2]皮肤良性血管瘤中最常见的是婴幼儿血管瘤(Infantile Hemangioma, IH): IH 是血管内皮细胞及其周围组织的良性增殖性疾病, 是婴幼儿时期最常见的良性血管肿瘤, 发病率约为 4%~5%, 多发生于出生后的数周内。[3]常见的潜在危险因素包括: 早产、低出生体重儿、女性、遗传、多胎妊娠、黄体酮治疗和家族史等。[4]且研究发现, IH 存在典型的生长模式: 增殖早期、增殖后期、稳定期和消退期。[5]尽管婴幼儿血管瘤是良性的, 80%的血管瘤在 3 个月大时达到最终大小。大部分血管瘤面积较小无需处理, 但仍有 10%~15% IH 持续进展造成很多可能的不良后果, 例如: 溃疡、功能影响、毁容、合并其他疾病甚至可能危及生命。[5] [6] [7]因此正确的评估及治疗对患者后期的转归尤为重要。常用的治疗方法包括, 局部药物治疗: 局部外用 β 受体阻滞剂、皮损内注射和局部外用皮质类固醇、皮损内博来霉素、干扰素- α 注射治疗; 系统性治疗: 系统使用 β 受体阻滞剂、系统使用皮质类固醇、其他系统用药: 卡托普利、雷帕霉素(西罗莫司); 激光治疗; 外科手术; 放射性核素贴敷或局部注射; 冷冻治疗。[6] [7]本综述主要讨论了皮肤良性血管瘤的多种治疗方法及不同治疗下患者的转归情况。

2. 局部药物治疗

2.1. 局部外用 β 受体阻滞剂

在过去的 10 年里 β 受体阻滞剂在皮肤科的应用越来越多, 许多文献数据表明, β 受体阻滞剂是许多皮肤病安全有效的治疗方法。而局部使用 β 受体阻滞剂被认为是口服 β 受体阻滞剂的一种有效替代疗法。[3] [8] IH 中最常见的局部 β 受体阻滞剂是普萘洛尔和噻吗洛尔。[9] Zhenying Lin 等人于 2020 年的研究中, 对 91 名浅表性婴儿血管瘤患者和 89 名对照组进行的四项研究比较认为, 局部应用噻吗洛尔与口服普萘洛尔治疗浅表性婴儿血管瘤的疗效相当。[10]在 2018 年的一项研究中显示, 局部使用每日 2 次, 每

次 2 滴的噻吗洛尔比每日 2 次, 每次 1 滴的噻吗洛尔有更高的全身吸收风险。[11]同时有文献提到: 局部使用亲水性的乳膏和凝胶能更好的促进局部吸收。[6] 2018 年, 郑等人比较了 0.5% 局部噻吗洛尔与激光治疗 IH, 评估认为局部噻吗洛尔不仅比激光更有效, 而且更安全。[12]同时在 Zhenying Lin 等人的研究中涉及 99 例浅表性 IH 病例和 99 例对照的三项研究显示, 外用噻吗洛尔治疗浅表性 IH 比外用咪喹莫特更有效。并且通过比较治疗浅表性 IH 的反应率, 认为外用噻吗洛尔与口服普萘洛尔一样有效, 与口服普萘洛尔相比, 外用噻吗洛尔导致不良事件的发生率更低。[10]

2.2. 皮损内注射和局部外用皮质类固醇

糖皮质激素是人体应激反应主要调节分子, 对机体代谢与免疫具有重要调节作用, 是临床广泛使用的抗炎和免疫抑制剂。有研究认为, 皮损内注射和局部外用糖皮质激素可以促进局部皮肤血管收缩、抑制血管内皮细胞增生和成纤维细胞分泌、进而抑制胶原纤维增生, 改善瘤体结构。[13] Zhang JY 的研究中观察了, 2018 年 3 月至 2020 年 3 月期间, 对增殖期 IH 婴儿采用得宝松联合噻吗洛尔局部治疗, 并每隔 4 周进行随访。其中 31 例(86.1%)患者出现消退, 5 例(13.9%)患者病情未出现治疗失败。治疗后, 所有的 IHs 在颜色和高度上都有所改善。[14]也有研究显示, 局部皮质类固醇激素治疗, 但反应率仅为 58%。副作用可能出现皮肤色素沉着和局部萎缩, 因此较适合局灶性的病变治疗。[15] [16]

2.3. 皮损内注射博来霉素

博来霉素是众所周知的抗肿瘤药物及硬化剂, 也被用于治疗皮肤良性血管瘤的二线治疗方案。推荐的治疗剂量和持续时间取决于患者的年龄和病变的大小。最常用的治疗方法是使用利多卡因、地塞米松和博来霉素的混合物进行局部注射治疗, 另外也可使用博来霉素静脉注射治疗。局部皮损内注射博来霉素的治疗方式多用于早期病灶或参与病灶。[16]

2.4. 局部注射干扰素- α

干扰素- α 在历史上曾被用于严重的或是对心得安、皮质类固醇没有反应的血管瘤的治疗, 但现在由于其潜在的致瘫风险, 已经很少被用于临床上的治疗。不过仍有研究评价了干扰素 α 的疗效及不良反应。在 Novoa M 的研究中, 选用了 11 名对心得安或皮质类固醇治疗没有反应的患儿, 患儿均患有巨大的多灶性或节段性血管瘤。接受了干扰素- α 的皮下注射治疗, 治疗持续时间从 2~4.5 个月不等, 9 名患者的肿瘤质量减少了 95%; 两名患者的肿瘤体积缩小了 75%。总体回应率为 100%。主要不良反应包括发热、腹泻和厌食, 停药后症状消失。没有观察到严重的副作用。在这项研究中没有发现干扰素- α 的神经毒性, 作者认为可能是由于样本不够多或是治疗时间短, 因此认为短期内使用干扰素- α 治疗可能是一个有效的替代选择。[17]

2.5. 局部注射贝伐珠单抗、聚桂醇或曲安奈德

已有文献证明病灶内注射聚桂醇或曲安奈德治疗婴儿血管瘤的疗效, 但因有报道过严重或罕见的不良反应, 所以病灶内注射聚桂醇或曲安奈德也不作为一线治疗方案。在一项纳入 1039 名 IH 患者的研究显示, 当聚桂醇和曲安奈德的剂量分别小于 3.5 和 2.0 mg/kg 时, 没有观察到严重的副作用。无论此治疗方法是否与口服普萘洛尔联合使用且间隔超过 4 周, 对儿童的身高和体重都没有显著影响。聚桂醇联合曲安奈德病变内注射治疗 IH 是一种安全有效的方法。[18]也有研究显示, 在早期增殖性 IH 中, 短期治疗时间内, 病灶内注射贝伐珠单抗和曲安奈德均是安全有效的治疗, 但在六次治疗后, 曲安奈德注射明显优于贝伐珠单抗。[19]

3. 系统性治疗

3.1. 系统使用 β 受体阻滞剂

口服非选择性 β 受体阻滞剂普萘洛尔目前被认为是全身治疗 IH 的一线药物, 其中可能的作用机制主要包括: 血管收缩, 通过抑制血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子来抑制血管生成, 促进内皮细胞、血管来源的干细胞、内皮细胞的凋亡。IHs 的这一临床应用基于随机对照试验, 显示了 60% 的成功治疗率, 而接受安慰剂的患者只有 4%。口服普萘洛尔的推荐剂量为 3 mg/kg/天, 分两次服用, 持续至少六个月。[16]在 Amy K. Hutchinson 的文章中总结了 227 名使用系统 β 受体阻滞剂治疗的患者, 并认为系统使用 β 受体阻滞剂治疗总体耐受性良好, 副作用多为疲劳、胃肠不适或腹泻、躁动或睡眠障碍、轻微喘息和四肢冰冷等不严重的副作用。在篇研究报告的患者中, 只有 2 名患者出现了严重到需要停止治疗的并发症。[20]由于局部 β 受体阻滞剂的使用日渐增多, 有研究对比了局部使用 β 受体阻滞剂和口服 β 受体阻滞剂的差异。有趣的是, 有文献表示局部使用 β 受体阻滞剂的疗效更加缓慢和温和, 也有学者评估它们的疗效无明显差异。一项来自美国、加拿大和西班牙的 9 个儿科皮肤病和血管异常中心进行的一项回顾性多中心队列研究中提出: 外用噻吗洛尔使浅表性相对较薄的 IHs 的大小改善了 30%, 并且与口服 β -受体阻滞剂相比, 外用噻吗洛尔的反应更加缓慢和温和。[21]在 2021 年发表的一篇文章中收集了 514 例使用普萘洛尔治疗血管瘤的患者。其中 378 例(73.5%)患者有极好的反应, 75 例(14.5%)有部分反应, 61 例(11.8%)无反应。总共 82 例(15.9%)患者经历了至少一种不良反应。腹泻伴体重下降(27.32.9%)和易怒伴睡眠减少(21.25.6%)是最常见的不良反应。22 例(4.2%)发生不良反应, 导致停用普萘洛尔。[22]林等人在 2020 年的文献中提到, 局部使用普萘洛尔和口服普萘洛尔引起的不良反应没有显著差异。[10]另一方面, 很多学者认为, 口服 β 受体阻滞剂和局部使用普萘洛尔引起的不良反应的严重程度有很大不同。已知局部应用噻吗洛尔和普萘洛尔主要会引起局部不良反应, 如湿疹、溃疡、皮疹、脱屑和红斑, 而口服普萘洛尔可能会诱发胃肠道疾病、睡眠障碍、心动过缓、低血压、低血糖甚至喘息。[10]也有研究显示: 口服心得安联合局部外用噻吗洛尔的有效平均治疗时间优于单纯口服心得安, 而在副作用方面两组并没有显著差异。[23]

在 2020 年的一篇文献中记录了一位早产的左肩部血管瘤的患儿, 在经过长达 14 个月的普萘洛尔系统治疗后得到了很好的治疗效果, 即便在停止治疗后很久, 局部病灶一直呈平坦而苍白的状态。直到患儿在 26 个月大时因为急性发作严重的阻塞性支气管炎伴呼吸衰竭而住进 ICU, 接受了沙丁胺醇和异丙托溴铵吸入治疗和静脉注射沙丁胺醇及甲强龙的治疗。有趣的是, 在她接受静脉注射沙丁胺醇的 24 小时内就能看到血管瘤的红肿明显增加。并且, 在患儿停止沙丁胺醇的注射治疗后, 血管瘤虽有所缩小, 也依然没有恢复到使用沙丁胺醇治疗前的状态。[24]这则病例不仅证实了 β 受体阻滞剂良好疗效, 同时也提高了使用沙丁胺醇等 β 受体激动剂对血管瘤增殖或复发的认识。

系统的 β 受体阻滞剂治疗除了口服的给药方式, 同时还有静脉注射的给药方式。Shanik J. Fernando 提到: 静脉注射由于避免了首过效应, 静脉注射普萘洛尔的低剂量能够达到与口服剂量相当的全身浓度, 并且由于肝脏的高血流量也能很快被肝脏代谢清除。[25]

3.2. 系统使用皮质类固醇

系统性使用皮质类固醇是婴儿血管瘤的标准治疗方法, 平均有效率为 84%。[26]在系统使用普萘洛尔成为一线治疗方案之前, 系统性使用皮质类固醇是 IH 的主要治疗方案。现在全身性皮质类固醇的使用仅限于有 β -受体阻滞剂禁忌症的患者或系统性使用普萘洛尔治疗失败的患者。[27]由于考虑到疗效和安全性, 多数治疗常常在合并系统其它部位的血管瘤时才进行系统使用糖皮质激素或口服药物与其它治疗

联用。当血管瘤停止生长或是瘤体开始缩小时逐渐减小剂量。全身性糖皮质激素的副作用包括胃肠道溃疡、失眠、库欣样面容、肾上腺抑制、发育迟缓、胰岛素抵抗、消化不良和肾上腺危象。[27]根据 Couto 等人的报告, 长期皮质类固醇治疗与许多不良事件相关, 包括肾上腺功能不全(71%)、生长迟缓(42%)、胃刺激(21%)和免疫抑制(6%)。尝试局部使用皮质类固醇, 但仅有 58%的缓解率以及皮肤色素减退和局部萎缩。小范围的病变可用皮损内注射类固醇治疗。[28]在 2019 年的一篇研究中调查了 652 例 IH 患者中, 其中 52 例口服糖皮质激素治疗, 195 例单用心得安治疗。经治疗后 14 例(27%)使用类固醇的患者需要手术干预, 18 例(9%)使用普萘洛尔的患者需要手术干预。最终认为使用心得安治疗的患者比使用皮质类固醇治疗的患者需要更少的手术干预, 且无论何种治疗方法, 早产的患儿需要手术干预的可能性更大。[29]在 Stephanie F. Polites 的研究中, 还针对了溃疡型 IH 的治疗进行了对比, 其中 29 例患者采用心得安治疗, 23 例采用类固醇治疗, 并进行了随访。结果发现两组间病变愈合百分比和中位愈合时间无显著差异。总体并发症发生率也没有明显差异。[30]

3.3. 其他系统用药

卡托普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂, 由于其抑制血管生成和血管生成的作用, 也被用于治疗 IH。Hesham Zaher 在他的研究中, 选择了 30 例 IH 患者和 35 例健康对照者作为研究对象。患者被随机分配到普萘洛尔或卡托普利治疗组并随访。结论认为, 普萘洛尔治疗组比卡托普利组的治疗终点更短。针对不良反应, 普萘洛尔组中所有患者的 IH 均有临床改善, 其中 7 名患者(35%)最终反应良好, 9 名患者(45%)最终反应中等, 4 名患者(20%)最终反应轻微。卡托普利组的最终反应明显更差($P = 0.001$), 没有一个患者表现出良好的最终反应。两名患者(13.3%)显示中度最终反应, 8 名患者(53.3%)显示轻度最终反应, 5 名患者(33.3%)显示不良最终反应。其中 3 名患者没有改善, 2 名患者出现副作用, 需要停止治疗。[31]

近年来, 西罗莫司已成为一种安全有效的治疗不可切除血管病变的方法。在目前的研究中, Cho YJ 等人回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 11 月在其中心接受西罗莫司治疗的所有不可切除的血管瘤患者。中位治疗时间约为 13 个月。没有患者因不良反应而停止西罗莫司的治疗。认为西罗莫司可安全有效地用于不可切除的血管异常患者。然而, 需要进一步的研究来评估西罗莫司的长期疗效, 并明确早期干预的指征。[32]

4. 激光治疗

激光治疗为血管瘤和血管异常的治疗带来了创新。可以用激光治疗的浅表血管病变范围继续扩大。在我国, 激光装置的时间相对较晚, 从那时起, 这些技术已经促进了许多皮肤疾病的治疗。激光治疗的目标是最大限度地破坏血管, 同时尽量减少对周围健康的表皮和真皮组织的伤害。[33] Filaj V 分析了 2009 年 1 月至 2019 年 1 月期间被诊断为血管瘤并接受 IPL 激光治疗的 202 名患者的医疗记录。这项研究不仅证明了激光治疗的有效性, 也发现了一些小的不良事件。例如: 色素改变、溃疡及萎缩性瘢痕。由于新一代脉冲染料激光里改进的降温技术, 这些副作用较前明显减少。PDL 对处于消退期和消退完成期的血管瘤表面毛细血管扩张疗效也很好。Nd: YAG 激光可单独用于治疗血管瘤或者与 PDL 联用, 对于深部皮损, 可能比 PDL 有更好的疗效。[34]在 2018 年, 郑等人对外用 0.5% 噻吗洛尔与激光疗法治疗 IHs 进行了比较, 评估认为噻吗洛尔外用不仅比激光更有效, 而且更安全。[10]然而, 对于局部使用 β 受体阻滞剂和激光疗法的疗效, 有不同的文献提出了不同的结论。Ying 等人在 2017 年证明, 与 0.5% 局部噻吗洛尔乳膏相比, 595 nm 脉冲染料激光的疗效更好而且起效更快。在治疗浅表增生性 IH 时, PDL 比噻吗洛尔乳膏具有更好的效果。[35]另一方面, Danarti 等人调查了从印度尼西亚皮肤性病科门诊招募的 278 名诊断为浅表性 IH 的患者。对患者进行了长达 6 个月的随访并用 Image J 软件评估治疗情况后认为: 0.5% 马

来酸噻吗洛尔溶液和凝胶在缩小浅表 IH 方面明显优于外用超强皮质类固醇。[13]在 2020 年发表的一篇研究中, 共纳入 432 名患者: 71%接受一种或多种 IHs 治疗, 最终认为接受激光治疗或局部噻吗洛尔治疗的患者残余病变发生率最低。[36]

5. 外科手术

外科手术切除病灶常用于已消退或部分消退的皮损、纤维脂肪组织及多余的皮肤。手术的最佳时机取决于多种因素, 包括: 皮损的部位、大小和形态。有研究显示, 早期干预可通过完全切除来减少后遗症的发生, 尤其是在眼周及口周的皮肤血管瘤。在该研究中年龄较大(30 月)的 IH 经手术完全切除后也获得了良好的美观效果。[37] 2020 年的一篇研究总结了 15 位进行手术治疗的患儿, 术中术后均无并发症发生, 随访后也无血管瘤的复发。[38]一篇北卡罗莱纳州的文献纳入了 1180 例患者, 中位年龄为 3.2 岁。根据随访结果, 所有纳入患者均没有出现手术部位的深切口感染、神经损伤、败血症或死亡等并发症, 且切除大小对不良事件的发生率没有显著影响。不良事件的发生常常与计划外再次手术、再次入院、伤口感染或破裂有关, 与较高不良反应发生率有关的临床风险因素包括年龄、住院环境、早产以及患儿原有其他的疾病风险。因此该文献认为接受手术治疗的患儿发生不良事件的概率非常低, 对于对药物治疗无反应或反应不完全的婴幼儿血管瘤儿童, 手术切除可能是一种相对安全的治疗方法。[39]由于手术治疗的最终目的是尽可能减少对功能和外貌的影响, 所以也需要考虑手术形成瘢痕及皮损的进行所可能导致的后果。

6. 放射性核素贴敷或局部注射

目前用于敷贴治疗皮肤血管瘤的放射性同位素主要有锶 90 和磷 32, 其主要原理均为 β 射线的电离作用。发射 β 射线, 通过电离作用使病变组织发生形态及功能变化, 血管内皮细胞肿胀、发生炎性改变、萎缩, 以至血管闭合, 最后被纤维细胞代替, 达到治疗目的。核素敷贴治疗相对于其它治疗方法而言, 具有使用简便、费用少、疗效明显、副作用少等明显优势, 特别适用于我国这样人口众多、经济尚不十分发达的国家。有研究显示, 多种良性血管瘤对于放射性核素的治疗效果满意, 操作简单, 且副作用较小。[40]

7. 冷冻治疗

20 世纪时冷冻治疗浅表的血管瘤取得了很好的疗效, 此方法主要是将皮损及其周围的皮肤及组织利用超低温进行冷凝, 使细胞破裂、解体并死亡。但多种研究显示, 液氮的极低温度易导致多种不良反应, 因此目前较少使用此种方法治疗血管瘤, 但也有报道称, 利用 -30°C 左右的温度对于血管瘤的治疗仍然有效。

8. 讨论

总之, 血管瘤的治疗方法多种多样, 且由于血管瘤的临床表现严重程度不一, 治疗方法需要个体化, 且治疗过程及治疗结束后需要积极处理不良反应, 随访预后。治疗目的主要是积极预防和逆转有损功能或是危及生命的并发症; 预防或积极治疗以减小对容貌的影响; 对于有较大可能自行消退的皮损行积极不干预原则。对于 IH 的未来治疗方向仍然有更多探索的可能方向, 个体化、医学多学科参与下的治疗方向有可能会对患者的预后有更加积极的影响。

参考文献

[1] Mansfield, S.A., Williams, R.F. and Iacobas, I. (2020) Vascular Tumors. *Seminars in Pediatric Surgery*, **29**, Article ID:

150975. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150975>
- [2] 邹运, 陈辉, 林晓曦. ISSVA 血管瘤和脉管畸形新分类(2018 版) [J]. 中国美容整形外科杂志, 2018, 29(12): 711-713+771-780.
- [3] Briones, M. and Adams, D. (2021) Neonatal Vascular Tumors. *Clinics in Perinatology*, **48**, 181-198. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.11.011>
- [4] Rodríguez Bandera, A.I., Sebaratnam, D.F., Wargon, O. and Wong, L.-C.F. (2021) MBBS Hons Mab, Owhm C, *et al.* Infantile Hemangioma. Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation and Assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **85**, 1379-1392. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.019>
- [5] Léauté-Labrèze, C., Harper, J.I. and Hoeger, P.H. (2017) Infantile Haemangioma. *Lancet*, **390**, 85-94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00645-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00645-0)
- [6] Sebaratnam, D.F., Rodríguez Bandera, A.I., Wong, L.-C.F. and Wargon, O. (2021) Infantile Hemangioma. Part 2: Management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **85**, 1395-1404. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.08.020>
- [7] Cîrstoveanu, C., Bizubac, A.M., Mustea, C., *et al.* (2021) Antiproliferative Therapy with Sirolimus and Propranolol for Congenital Vascular Anomalies in Newborns (Case Reports). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, Article No. 1097. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10531>
- [8] Xu, M.-N., Zhang, M., Xu, Y., Wang, M. and Yuan, S.-M. (2018) Individualized Treatment for Infantile Hemangioma. *Journal of Craniofacial Surgery*, **29**, 1876-1879. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004745>
- [9] Filoni, A., Ambrogio, F., De Marco, A., Pacific, A. and Bonamonte, D. (2021) Topical Beta-Blockers in Dermatologic Therapy. *Dermatologic Therapy*, **34**, e15016. <https://doi.org/10.1111/dth.15016>
- [10] Lin, Z., Zhang, B., Yu, Z. and Li, H. (2020) The Effectiveness and Safety of Topical β -Receptor Blocker in Treating Superficial Infantile Haemangiomas: A Meta-Analysis Including 20 Studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **86**, 199-209. <https://doi.org/10.1111/bcp.14196>
- [11] Muñoz-Garza, F.Z., Ríos, M., Roé-Crespo, E., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of Topical Timolol for the Treatment of Infantile Hemangioma in the Early Proliferative Stage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*, **157**, 583-587. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.0596>
- [12] Zheng, L. and Li, Y. (2018) Effect of Topical Timolol on Response Rate and Adverse Events in Infantile Hemangioma: A Meta-Analysis. *Archives of Dermatological Research*, **310**, 261-269. <https://doi.org/10.1007/s00403-018-1815-y>
- [13] Danarti, R., Ariwibowo, L., Radiono, S. and Budiyanoto, A. (2016) Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids—A Single-Center Experience of 278 Cases. *Dermatology*, **232**, 566-571. <https://doi.org/10.1159/000448396>
- [14] Zhang, J.-Y., Lan, S.-J., Liu, M., *et al.* (2021) Topical Timolol Combined Intralesional Injection of Diprosan in the Treatment of Elevated Localized Mixed Infantile Hemangiomas and a Discussion for Proper Timing for Injection. *Journal of Craniofacial Surgery*, **32**, 988-990. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007523>
- [15] Chinnadurai, S., Fonnesbeck, C., Snyder, K.M., *et al.* (2016) Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-Analysis. *Pediatrics*, **137**, e20153896. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3896>
- [16] Novoa, M., Baselga, E., Beltran, S., *et al.* (2018) Interventions for Infantile Haemangiomas of the Skin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **4**, Article ID: CD006545. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006545.pub3>
- [17] Zhang, L., Zheng, J.W. and Yuan, W. (2015) Treatment of Alarming Head and Neck Infantile Hemangiomas with Interferon- α 2a: A Clinical Study in Eleven Consecutive Patients. *Drug Design, Development and Therapy*, **9**, 723-727. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S67682>
- [18] Chai, Y., Zhou, Z., Song, J., *et al.* (2019) Safety of Intralesional Injection of Lauromacrogol Combined with Triamcinolone for Infantile Hemangiomas. *The Journal of Dermatology*, **46**, 770-776. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14992>
- [19] Sabry, H.H., Sorour, N.E. and Akl, E.M. (2020) Intralesional Injection of Bevacizumab versus Triamcinolone Acetonide in Infantile Hemangioma. *Journal of Dermatological Treatment*, **31**, 279-284. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1590521>
- [20] Hutchinson, A.K., Kraker, R.T., Pineles, S.L., *et al.* (2019) The Use of β -Blockers for the Treatment of Periocular Hemangiomas in Infants. *Ophthalmology*, **126**, 146-155. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.07.023>
- [21] Püttgen, K., Lucky, A., *et al.* (2016) Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*, **138**, e20160355. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0355>
- [22] Pandey, V., Tiwari, P., Imran, M., *et al.* (2021) Adverse Drug Reactions Following Propranolol in Infantile Hemangioma. *Indian Pediatrics*, **58**, 753-755. <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2286-3>

- [23] Li, G., Xu, D.-P., Tong, S., *et al.* (2016) Oral Propranolol with Topical Timolol Maleate Therapy for Mixed Infantile Hemangiomas in Oral and Maxillofacial Regions. *Journal of Craniofacial Surgery*, **27**, 56-60. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002221>
- [24] Knöpfel, N., Oesch, V., Theiler, M., Szello, P. and Weibel, L. (2020) Rebound of Involved Infantile Hemangioma after Administration of Salbutamol. *Pediatrics*, **145**, e20191942. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1942>
- [25] Fernando, S.J., Leitenberger, S., Majerus, M., Krol, A. and MacArthur, C.J. (2016) Use of Intravenous Propranolol for Control of a Large Cervicofacial Hemangioma in a Critically Ill Neonate. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **84**, 52-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.02.005>
- [26] Bennett, M.L., Fleischer Jr., A.B., Chamlin, S.L. and Frieden, I.J. (2001) Oral Corticosteroid Use Is Effective for Cutaneous Hemangiomas: An Evidence-Based Evaluation. *Archives of Dermatology*, **137**, 1208-1213. <https://doi.org/10.1001/archderm.137.9.1208>
- [27] Satterfield, K.R. and Chambers, C.B. (2019) Current Treatment and Management of Infantile Hemangiomas. *Survey of Ophthalmology*, **64**, 608-618. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.02.005>
- [28] Al-Haddad, C., El Salloukh, N.A. and El Moussawi, Z. (2019) β -Blockers in the Treatment of Periocular Infantile Hemangioma. *Current Opinion in Ophthalmology*, **30**, 319-325. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000591>
- [29] Polites, S.F., Watanabe, M., Crafton, T., *et al.* (2019) Surgical Resection of Infantile Hemangiomas Following Medical Treatment with Propranolol versus Corticosteroids. *Journal of Pediatric Surgery*, **54**, 740-743. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.08.001>
- [30] Polites, S.F., Rodrigue, B.B., Chute, C., Hammill, A. and Dasgupta, R. (2018) Propranolol versus Steroids for the Treatment of Ulcerated Infantile Hemangiomas. *Pediatric Blood & Cancer*, **65**, e27280. <https://doi.org/10.1002/pbc.27280>
- [31] Zaher, H., Rasheed, H., El-Komy, M.M., *et al.* (2016) Propranolol versus Captopril in the Treatment of Infantile Hemangioma (IH): A Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Academy of Dermatology*, **74**, 499-505. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.061>
- [32] Cho, Y.J., Kwon, H., Kwon, Y.J., *et al.* (2021) Effects of Sirolimus in the Treatment of Unresectable Infantile Hemangioma and Vascular Malformations in Children: A Single-Center Experience. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, **9**, 1488-1494. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.03.014>
- [33] Jin, W.-W., Tong, Y., Wu, J.-M., Quan, H.-H. and Gao, Y. (2020) Observation on the Effects of 595-nm Pulsed Dye laser and 755-nm Long-Pulsed Alexandrite Laser on Sequential Therapy of Infantile Hemangioma. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, **22**, 159-164. <https://doi.org/10.1080/14764172.2020.1783452>
- [34] Filaj, V., Jorgaqi, E. and Byzhyti, M. (2021) Our Experience in the Treatment of Hemangioma with Intense Pulsed Light Laser: A 10 Year Study in Albania. *Dermatologic Therapy*, **34**, e14880. <https://doi.org/10.1111/dth.14880>
- [35] Ying, H., Zou, Y., Yu, W., *et al.* (2017) Prospective, Open-Label, Rater-Blinded and Self-Controlled Pilot Study of the Treatment of Proliferating Superficial Infantile Hemangiomas with 0.5% Topical Timolol Cream versus 595-nm Pulsed Dye Laser. *The Journal of Dermatology*, **44**, 660-665. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13747>
- [36] Chelleri, C., Monzani, N.A., Gelmetti, C., *et al.* (2020) Residual Lesions after Pharmacological and Dye-Laser Treatment of Infantile Hemangiomas: Critical Review of 432 Cases. *Lasers in Surgery and Medicine*, **52**, 597-603. <https://doi.org/10.1002/lsm.23205>
- [37] Blevé, C., Conighi, M.L., Valerio, E., *et al.* (2022) Surgical Management of Large Scalp Infantile Hemangioma in 30-Month-Old Infant. *La Pediatria Medica E Chirurgica*, **44**, Article No. 279. <https://doi.org/10.4081/pmc.2022.279>
- [38] Men, C.J., Ediriwickrema, L.S., Paik, J.S., *et al.* (2020) Surgical Intervention of Periocular Infantile Hemangiomas in the Era of β -Blockers. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, **36**, 70-73. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001466>
- [39] Cheng, J., Liu, B. and Lee, H.-J. (2019) Outcomes of Surgical Treatment for Hemangiomas. *Pediatric Dermatology*, **36**, 207-212. <https://doi.org/10.1111/pde.13751>
- [40] 庞筱安, 韦智晓, 李俊红, 等. 90Sr 敷贴在皮肤血管瘤治疗中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(7): 435-437.