

# 普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的疗效及安全性评价

金兰, 丁媛, 康晓静

新疆维吾尔自治区人民医院皮肤科, 新疆 乌鲁木齐 830000

**摘要:** **目的** 探讨口服普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的临床疗效、安全性及不良反应。**方法** 收集 2015 年 12 月至 2017 年 12 月新疆维吾尔自治区人民医院皮肤科病房收治的血管瘤患儿 101 例, 排除禁忌后予以口服普萘洛尔  $0.5 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗, 并监测服药前后患儿的心率、血压、血糖等变化情况。每月住院复诊, 根据体重调整用药剂量, 记录瘤体变化, 每位患儿至少随访 6 个月, 观察其疗效、安全性及不良反应。**结果** 101 例血管瘤患儿疗效: I 级(差)5 例, II 级(中等)3 例, III 级(好)13 例, IV 级(优)80 例, 有效率(III 级 + IV 级)为 92.08%, 其中 4 例停药后出现瘤体反弹。治疗过程中可出现低血压、稀便、低血糖、上呼吸道感染等不良反应, 大部分于用药早期出现, 经随诊或对症治疗后可好转。**结论** 口服普萘洛尔治疗婴儿血管瘤效果较好, 部分患儿效果显著, 不良反应少, 但为确保安全性, 需要在严密监测下服用。

**关键词:** 血管瘤; 婴儿; 普萘洛尔; 疗效; 安全性

中图分类号: R 732.2 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)05-0650-05

## Efficacy and safety of propranolol in the treatment of infantile hemangiomas

JIN Lan, DING Yuan, KANG Xiao-jing

Department of Dermatology and Venereology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Corresponding author: KANG Xiao-jing, E-mail: drkangxj666@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy, safety and adverse reactions of oral propranolol for the treatment of infantile hemangiomas. **Methods** A total of 101 children with hemangioma admitted to the Dermatology Ward of the Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital from December 2015 to December 2017 were enrolled and given oral propranolol  $0.5 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  after excluding contraindications. The changes of heart rate, blood pressure and blood glucose were monitored before and after medication. During monthly in-hospital and follow-up for at least 6 months, the dosage of propranolol was adjusted according to body weight, and the volume change of hemangioma was recorded to observe the efficacy, safety and adverse reactions. **Results** In the curative efficacy, there were 5 cases of grade I (poor), 3 cases of grade II (medium), 13 cases of grade III (good) and 80 cases of grade IV (excellent). The effective rate (grade III + grade IV) was 92.08%, and the tumor rebounded in 4 cases after drug withdrawal. During the treatment, there were some adverse reactions such as hypotension, loose stool, hypoglycemia and upper respiratory tract infection, most of which occurred in the early stage of medication and were improved after follow-up or symptomatic treatment. **Conclusion** Oral propranolol is effective in the treatment of infantile hemangiomas and has obvious curative effect in some children with less adverse reactions, however, it needs to be taken under strict monitoring to ensure safety.

**Key words:** Hemangioma; Infant; Propranolol; Efficacy; Safety

**Fund program:** General Project of Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2019D01C128); Special Scientific Research Project of Young Medical Science and Technology Talents of Health and Family Planning Commission of Xinjiang Uygur Autonomous Region (WJWY201804)

婴儿血管瘤(以下简称血管瘤)是婴幼儿期常见的良性肿瘤,发病率为 4% ~ 5%<sup>[1]</sup>。常见的治疗方法包括手术切除、注射硬化剂、激光治疗、口服类固醇

激素等,但对于瘤体发展迅速,出现溃疡、出血、感染等病例疗效欠佳。2008 年,β-肾上腺素能受体(β-AR)阻断剂普萘洛尔被首次应用于血管瘤的治

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2020.05.019

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2019D01C128); 新疆维吾尔自治区卫生计生委青年医学科技人才专项科研项目(WJWY201804)

通讯作者: 康晓静, E-mail: drkangxj666@163.com

疗,并取得显著疗效<sup>[2]</sup>,已成为治疗婴儿血管瘤的一线药物。同时,普萘洛尔也是治疗特殊部位及巨大、合并溃疡、感染等血管瘤的理想方法。笔者对101例体表血管瘤患儿采用口服普萘洛尔进行治疗,对其疗效、安全性及不良反应报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 2015年12月至2017年12月新疆维吾尔自治区人民医院皮肤科病房共收治101例体表血管瘤患儿,其中男31例,女70例;年龄44~425(141±74)d;汉族50例,维吾尔族28例,哈萨克族10例,其他13例;皮损位于头颈部45例,躯干及四肢50例,全身多发(皮损≥3处)6例;其中伴心脏彩超异常的有26例,包括卵圆孔未闭19例,房间隔缺损5例(缺损直径≤3 mm),二尖瓣、三尖瓣反流1例,房水平左向右分流1例。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)结合临床表现及局部超声、磁共振成像(MRI)或CT诊断为血管瘤;(2)瘤体直径>1 cm;(3)未接受过其他治疗<sup>[3]</sup>。排除标准:(1)患有哮喘、支气管炎、肺炎、房室传导阻滞、窦性心动过缓、心功能障碍、肾病及甲状腺疾病或因其他先天性疾病有口服普萘洛尔禁忌证者;(2)临床上考虑为脉管畸形的患儿;(3)不愿接受口服药物治疗者<sup>[3]</sup>。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3 治疗前准备 患儿入院后进行血常规、生化全项(包含电解质、肝功能、肾功能、心肌酶等)、心电图、心脏超声、局部软组织超声、局部MRI或CT。测量患儿体重及生命体征(体温、呼吸频率、心率、血压),测量血管瘤瘤体大小,签署知情同意书。

1.4 用药方法 排除禁忌后给予盐酸普萘洛尔片(规格:10 mg/片,江苏亚邦爱普森药业,国药准字:H32020133,批号:1708316)口服。首次入院治疗起始量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,分3次餐后口服,每次用药后监测患儿心率、血压、血糖等,若患儿未出现不良反应,则次日剂量增加至 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,第3日剂量为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,此后以该剂量维持治疗,疗程4~8个月,按血管瘤消退程度酌情减量直至停药。

1.5 治疗后监测 每次用药前及用药后1、2 h监测患儿心率、呼吸、血压、血糖,所有患儿入院观察3~5 d,若住院期间上述指标大致正常,未出现心率减慢、血压降低、低血糖、反应迟钝、精神差、睡眠障碍、肢端发凉、呼吸困难、恶心、腹泻等药物相关不良反应,则出院后,在父母或监护人指导下继续服药。

1.6 疗效观察 每4周需入院复诊1次,根据体重

增长情况调整用药剂量。每次入院前后对血管瘤瘤体大小进行测量、拍照,每月以局部观察、前后照片对比、测量和血管瘤局部超声为监测手段,监测患儿用药后瘤体的变化情况,观察疗效。根据复查血生化(包含电解质、肝肾功能、心肌酶等)、心电图、血压、血糖等,了解患儿用药后的安全性,对药物相关不良反应做详细记录。

1.7 血管瘤的分类及疗效判定 血管瘤分类采用Schwartz等<sup>[4]</sup>分类方法。浅表型:位于真皮浅层,临床表现常为突出于周围组织呈朱红色的瘤体。混合型:位于真皮浅层与真皮网状层之间,兼具浅表型和深部型血管瘤的特征。深部型:位于真皮网状层或皮下,临床表现常为淡蓝色质软被正常皮肤所覆盖的瘤体。按部位分为:头颈部、躯干四肢及全身多发。临床疗效评估采用Achauer疗效评定法:I级(差),瘤体缩小<25%;II级(中等),瘤体缩小26%~50%;III级(好),瘤体缩小51%~75%;IV级(优),瘤体缩小>75%<sup>[5]</sup>。有效率=[(III级例数+IV级例数)/总例数]×100%。

1.8 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行数据分析。计数资料以例表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床疗效 服用普萘洛尔24~48 h后,患儿瘤体张力均有不同程度减少,颜色开始变淡,体积开始缩小;原有溃疡及渗出、出血者在服药24 h后渗出及出血明显减少,第3天出院时基本无渗出及出血,以后血管瘤逐渐缩小,颜色继续变浅。101例血管瘤患儿经普萘洛尔治疗完成停药后进行疗效判定,最终判定I级疗效5例,II级疗效3例,III级疗效13例,IV级疗效80例,有效率为92.08%。部分血管瘤患儿治疗效果观察如图1和图2所示。

2.2 疗效与治疗起始年龄的关系 治疗起始年龄<5个月的疗效显著高于治疗起始年龄≥5个月的疗效,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表1。

2.3 疗效与血管瘤类型的关系 使用普萘洛尔治疗后,不同类型的血管瘤的有效率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

2.4 疗效与血管瘤生长部位的关系 使用普萘洛尔治疗后,不同生长部位的血管瘤的有效率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

2.5 不良反应 101例口服普萘洛尔的患儿中,出现低血压3例,低血糖3例,稀便2例,上呼吸道感染



注:1a:服药前;1b:服药后3个月。

图1 头部血管瘤患儿



注:2a:服药前;2b:服药后3个月。

图2 臀部血管瘤患儿

表1 不同治疗起始年龄口服普萘洛尔的疗效 (例)

治疗起始年龄	例数	I级	II级	III级	IV级	有效率(%)
<5个月	59	1	0	6	52	98.31
≥5个月	42	4	3	7	28	83.33
$\chi^2$ 值						8.090
P值						0.004

表2 口服普萘洛尔治疗不同类型血管瘤的疗效 (例)

类型	例数	I级	II级	III级	IV级	有效率(%)
浅表型	78	5	2	6	65	92.21
混合型	16	0	1	5	10	93.75
深部型	7	0	0	2	5	100.00
$\chi^2$ 值						0.782
P值						0.676

表3 口服普萘洛尔治疗不同部位血管瘤的疗效 (例)

部位	例数	I级	II级	III级	IV级	有效率(%)
头颈部	45	1	1	5	38	95.56
躯干四肢	50	4	2	6	38	88.00
全身多发	6	0	0	2	4	100.00
$\chi^2$ 值						2.403
P值						0.301

4例。这些不良反应经相关科室会诊及对症处理后均消退,不影响普萘洛尔继续用药。此外,26例心脏彩超异常的患儿在治疗期间未出现恶性心律失常等重大不良心脏事件,其中6例卵圆孔未闭的患儿随年龄增长卵圆孔已闭合,1例二尖瓣、三尖瓣反流和1例房水平左向右分流的患儿也在随访期间心脏恢复正常血流,其余5例房间隔缺损和13例卵圆孔未闭的患儿仍在随访中。

### 3 讨论

本研究对101例血管瘤患儿给予口服普萘洛尔

治疗,并对其疗效、复发情况和并发症进行探讨。101例患儿疗效评I级5例,II级3例,III级13例,IV级80例,有效率达到92.08%。以往很多研究报道,治疗起始年龄<5个月的疗效比≥5个月的疗效更显著,美容和功能恢复效果也越好<sup>[6-7]</sup>,故本研究又分析了以5月龄为界的不同治疗起始年龄的有效率,发现<5个月开始治疗的有效率为98.31%,≥5个月的有效率为83.33%,差异有统计学意义。但也有学者认为4~6个月的患儿治疗反应会更明显,而最小的年龄组(1~3个月)的临床反应较其他年龄组差<sup>[8]</sup>。故关于服药的最佳起始年龄仍存在争议,但一般认为如无用药禁忌还是尽早开始治疗为宜。

目前对于不同深度血管瘤的治疗效果尚无统一一定论,有研究表明普萘洛尔对厚度<1.2cm的血管瘤治疗反应较好,而对厚度<0.8cm和<1.0cm的血管瘤短期疗效无差异<sup>[6]</sup>。但Dong等<sup>[8]</sup>认为深在型病变的疗效更佳,而混合型的治疗时间相对更短。本研究分析了浅表型、深在型和混合型三种类型的疗效,三者有效率均达到90%以上,其有效率差异无统计学意义,即普萘洛尔对不同深度的血管瘤疗效均很显著。其次,还分析了不同部位血管瘤的疗效,头颈部、躯干四肢、全身多发(皮损≥3处)三种部位的有效率差异也无统计学意义,与既往文献报道一致<sup>[9-10]</sup>。但墨西哥一项研究认为头颈部血管瘤的治疗反应更好,尤其是位于腮腺、眶周、脸颊、颈部和多处病变的治疗反应达到100%,但是鼻周(72.22%)和前额(71.43%)病变对普萘洛尔的反应较差<sup>[7]</sup>。

本研究有26例患儿存在心脏彩超异常,如卵圆孔未闭、房间隔缺损等,经相关科室会诊排除用药禁忌证后也予以口服普萘洛尔治疗,严密监测生命体征,并随访至少6个月,随访期间未出现重大不良心脏事件,且随着年龄增长,有6例患儿卵圆孔自然闭合,1例二尖瓣、三尖瓣反流和1例房水平左向右分流的患儿心脏恢复正常血流,其余5例房间隔缺损和13例卵圆孔未闭的患儿仍在随访中。提示普萘洛尔对卵圆孔未闭、房间隔缺损等心脏结构异常影响较小,具有较高的安全性。卵圆孔通常在出生后即达到功能性闭合,在3岁以后仍未闭合称之为卵圆孔未闭<sup>[11]</sup>。新生儿期卵圆孔<5mm的患儿自然愈合率极高,在合并血管瘤时可以口服普萘洛尔,而新生儿期卵圆孔≥5mm的服药需谨慎<sup>[12]</sup>。房间隔缺损直径≤3mm的自然愈合率极高,通常无症状,但缺损直径>3mm的不易愈合,必要时还需手术治疗<sup>[11]</sup>。因此合并房间隔缺损的血管瘤患儿,其缺损直径≤3mm可酌情口服普萘洛尔,若缺损直径>3mm的则

用药需谨慎,可选用其他治疗方法。

治疗期间出现的不良反应主要包括低血压、低血糖、稀便、上呼吸道感染,所有低血压和低血糖患儿无明显症状,经对症处理或严密监测后均能恢复正常。有 2 例出现稀便,无发热、咳嗽、烦躁不安等伴随症状。本研究发现服用普萘洛尔后出现上呼吸道感染的患儿较多,分析其原因可能与患儿年龄增大从母体获得的抗体逐渐减少,引起免疫力下降有关,但也不排除与药物有关的因素,因为普萘洛尔可作用于支气管平滑肌阻断  $\beta_2$  受体,使支气管平滑肌收缩而增加呼吸道阻力。先前多次有报道称在患儿呼吸道感染期间服用普萘洛尔出现呼吸困难,甚至心脏骤停<sup>[13-14]</sup>。因此,在服用普萘洛尔期间,若患儿出现呼吸道感染应逐渐减少剂量或依据病情严重程度减停,避免引起气道高反应甚至心脏骤停等严重并发症,待病情好转后可继续服药。

此外,101 例患儿中有 4 例出现停药后瘤体复发,考虑与用药时间短有关,经进一步口服普萘洛尔治疗后复发瘤体可见逐渐消退。Chik 等<sup>[15]</sup>报道,在使用普萘洛尔治疗血管瘤的患儿在停药后部分存在瘤体复发的情况,且复发多见于用药时间较短的患儿,相对长的用药时间和缓慢的减量有助于防治血管瘤复发。Chang 等<sup>[16]</sup>在复发后的血管瘤病理切片中观察到复杂的脂肪组织,但仍存在大量增殖性内皮细胞。这种特征与增殖期血管瘤非常相似。因此,可以解释为什么复发后再次用普萘洛尔治疗是有效的。然而,增殖性内皮细胞是否由血管瘤干细胞或内皮细胞分化,这一问题需要进一步研究。因此,在用药时间的把握上不应该急于停药,建议在血管瘤消退后继续服药 1 个月并逐渐减量直至停药<sup>[9]</sup>。

普萘洛尔作为非选择性  $\beta$ -AR 阻断剂,可有效抑制儿茶酚胺介导的血管新生,抑制血管内皮细胞生长,促进血管收缩,有效率达到 90% 以上。然而,仍有不足 10% 的血管瘤患儿未能获得满意的临床疗效,因此有学者尝试开发其他治疗方法。2015 年,Ran 等<sup>[17]</sup>首次报道 6 例口服伊曲康唑成功治疗婴幼儿血管瘤的案例,并证明伊曲康唑是通过抑制血小板衍生生长因子活化,进一步抑制其下游经典信号通路磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称为 Akt)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 途径,达到显著抑制血管瘤内皮细胞的作用<sup>[18]</sup>。近年研究发现, mTOR 抑制剂西罗莫司在难治性脉管畸形中也取得优异的疗效,且患者耐受性良好<sup>[19-20]</sup>,但需要大量的临床研究进行证实。

相信在不久的将来,伊曲康唑和西罗莫司等治疗的新方法将为更多的血管瘤患儿带来福音。

综上所述,婴幼儿体表血管瘤采用口服普萘洛尔治疗效果理想,极少出现肝、肾功能异常等不良反应,药物安全性较高,对婴幼儿出生后的生理性心脏结构异常影响较小,但需严格把握适应证及禁忌证。此外,血管瘤的系统治疗应根据不同患儿的个体表现差异及药物的适应证和优缺点进行合理选择,必要时结合激光、手术、外用噻吗洛尔等其他治疗,方能有效提高临床疗效。

#### 参考文献

- [1] Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas; how common are they? A systematic review of the medical literature [J]. *Pediatr Dermatol*, 2008, 25(2): 168-173.
- [2] Léauté-Labrèze 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.
- [3] 杨舟, 李丽, 徐子刚, 等. 普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的临床疗效及安全性 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2012, 45(7): 466-469.
- [4] Schwartz RA, Sidor MI, Musumeci ML, et al. Infantile haemangiomas; a challenge in paediatric dermatology [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(6): 631-638.
- [5] Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1997, 99(5): 1301-1308.
- [6] Wu CH, Guo L, Wang L, et al. Associations between short-term efficacy and clinical characteristics of infantile hemangioma treated by propranolol [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(6): e14346.
- [7] Castaneda S, Garcia E, De la Cruz H, et al. Therapeutic effect of propranolol in Mexican patients with infantile hemangioma [J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2016, 3(1): 25-31.
- [8] Dong JY, Ning JX, Li K, et al. Analysis of factors affecting the therapeutic effect of propranolol for infantile haemangioma of the head and neck [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 342.
- [9] 郑家伟, 王绪凯, 秦中平, 等. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识 [J]. *上海口腔医学*, 2016, 25(3): 257-260.
- [10] 吕云霄, 陈少全, 王冰, 等. 口服普萘洛尔治疗婴儿血管瘤疗效观察 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2011, 32(5): 326-329.
- [11] 阮伟伟. 小儿继发性卵圆孔房间隔缺损与卵圆孔未闭自然愈合的超声心动图随访 [J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2017, 23(3): 261-265.
- [12] 于海梅, 王亚娟, 顾松, 等. 新生儿卵圆孔的自然闭合时限 [J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20(3): 219-222.
- [13] El Hachem M, Gesualdo F, Diociaiuti A, et al. Safety and effectiveness of oral propranolol for infantile hemangiomas started before 5 weeks and after 5 months of age: an Italian multicenter experience [J]. *Ital J Pediatr*, 2017, 43(1): 40.

(下转第 657 页)

- [2] Hendriksen RS, Vieira AR, Karlslose S, et al. Global monitoring of Salmonella serovar distribution from the world health organization global foodborne infections network country data bank: results of quality assured laboratories from 2001 to 2007 [J]. Foodborne Pathog Dis, 2011, 8(8): 887-900.
- [3] Abbassi-Ghozzi I, Jaouani A, Aissa RB, et al. Antimicrobial resistance and molecular analysis of non-typhoidal Salmonella isolates from human in Tunisia[J]. Pathol Biol, 2011, 59(4): 207-212.
- [4] Qin SM, Yang H, Zhang YX, et al. Full genome sequence of the first bluetongue virus serotype 21 (BTV-21) isolated from China: evidence for genetic reassortment between BTV-21 and bluetongue virus serotype 16 (BTV-16) [J]. Arch Virol, 2018, 163(5): 1379-1382.
- [5] Voetsch AC, van Gilder TJ, Angulo FJ, et al. FoodNet estimate of the burden of illness caused by nontyphoidal Salmonella infections in the United States [J]. Clin Infect Dis, 2004, 38(Suppl 3): S127-S134.
- [6] 魏金凤, 邵启民, 赵士勇, 等. 腹泻患儿沙门菌  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药性分析[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(3): 479-480.
- [7] 彭惠诗, 余一海, 卢敏. 1022 例腹泻患儿沙门菌感染调查[J]. 现代预防医学, 2014, 41(6): 1007-1009.
- [8] Gong JS, Wang CM, Shi SR, et al. Highly drug-resistant Salmonella enterica serovar Indiana clinical isolates recovered from broilers and poultry workers with diarrhea in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(3): 1943-1947.
- [9] 张静, 沈静, 唐漪灵, 等. 上海市虹口区 2010-2012 年腹泻病例沙门菌监测及分子型特征[J]. 上海预防医学, 2015, 27(3): 119-124.
- [10] 沈隽卿, 张旭, 牛娜, 等. 上海市宝山区 2015-2018 年腹泻病人沙门菌血清分型和分子分型[J]. 中国热带医学, 2019, 19(6): 503-507.
- [11] Elhadi N, Aljindan R, Aljeldah M. Prevalence of nontyphoidal Salmonella serogroups and their antimicrobial resistance patterns in a university teaching hospital in Eastern Province of Saudi Arabia[J]. Infect Drug Resist, 2013, 6: 199-205.
- [12] 邱少富, 端青. 沙门菌的耐药性机制研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2008, 36(2): 55-59.
- [13] Ballal M, Devadas SM, Shetty V, et al. Fatal case of diarrhea with acute kidney injury and hemiplegia due to Salmonella enterica serovar wangata: the first report from the Indian subcontinent[J]. Jpn J Infect Dis, 2015, 68(6): 530-531.
- [14] 袁展红, 郑悦康, 刘绮明, 等. 广东省中山市 2017 年沙门菌耐药菌谱及分子分型分析[J]. 中国热带医学, 2019, 19(5): 459-462.

收稿日期: 2019-09-19 编辑: 王娜娜

(上接第 653 页)

## 参考文献

- [14] Saidi W, Zaouali A, Saihi N, et al. Cardiorespiratory arrest following bronchiolitis in a child treated with propranolol for hemangioma[J]. Ann Dermatol Venereol, 2014, 141(8/9): 528-529.
- [15] Chik KK, Luk CK, Chan HB, et al. Use of propranolol in infantile haemangioma among Chinese children[J]. Hong Kong Med J, 2010, 16(5): 341-346.
- [16] Chang L, Ma G, Jin YB, et al. Recurrence of infantile hemangioma after termination of propranolol treatment[J]. Ann Plast Surg, 2014, 72(2): 173-175.
- [17] Ran YP, Chen S, Dai YL, et al. Successful treatment of oral itraconazole for infantile hemangiomas: a case series[J]. J Dermatol, 2015, 42(2): 202-206.
- [18] Chen S, Zhuang KW, Sun KY, et al. Itraconazole induces regression of infantile hemangioma via downregulation of the platelet-derived growth factor-D/PI3K/akt/mTOR pathway[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(7): 1574-1582.
- [19] 张斌, 马琳. 西罗莫司在脉管性疾病中的应用[J]. 皮肤科学通报, 2018, 35(5): 593-597.
- [20] Hammer J, Seront E, Duez S, et al. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 191.

收稿日期: 2019-09-02 修回日期: 2019-10-08 编辑: 石嘉莹