

口服普萘洛尔治疗威胁视功能的婴儿眼部血管瘤的临床观察

罗瑜琳,王曦琅,熊丹,李芬,谢琳辉,陶利娟

引用:罗瑜琳,王曦琅,熊丹,等.口服普萘洛尔治疗威胁视功能的婴儿眼部血管瘤的临床观察.国际眼科杂志 2020;20(7):1275-1278

作者单位:(410007)中国湖南省长沙市,湖南省儿童医院眼科
作者简介:罗瑜琳,毕业于中南大学,博士,副主任医师,研究方向:弱视发病机制及小儿眼病的研究。

通讯作者:王曦琅,毕业于中南大学,硕士,副主任医师,眼科副主任,研究方向:斜弱视、儿童眼整形、眼眶病、小儿眼底病。
wxlery@sina.com

收稿日期:2019-12-02 修回日期:2020-06-10

摘要

目的:观察口服普萘洛尔治疗威胁视功能的婴儿眼部血管瘤的有效性及安全性。

方法:前瞻性观察 2016-06/2018-06 在我院口服普萘洛尔治疗威胁视功能的眼部血管瘤患儿 54 例 54 眼,随访 6mo 以上,观察患儿血管瘤外观,通过血管瘤彩超或眼眶核磁共振评估血管瘤体积及瘤体变化,通过散瞳检影检测患眼散光度,并记录患儿的全身及局部不良反应情况。

结果:本研究最终纳入患儿 51 例 51 眼,治疗 1wk 后所有患儿眼部血管瘤均逐渐出现不同程度的颜色变浅或质地变软。治疗后 1、3、6mo 时,治疗有效率分别为 88%、96%、98%,治愈率分别为 25%、35%、67%。治疗前伴随眼部功能障碍的患儿,治疗后随着血管瘤体缩小,上睑下垂、眼球运动障碍及眼球突出逐渐改善并在停药时均表现为正常。治疗前,本组患儿检影验光确诊患眼散光者 36 眼,治疗前血管瘤体积为 $3254.00(2016.00,7600.00)\text{mm}^3$,停药时缩小至 $150.00(0.00,378.00)\text{mm}^3(P<0.001)$;治疗前散光度数为 $2.25(1.00,3.50)\text{D}$,停药时降低至 $0.75(0.50,1.44)\text{D}(P<0.001)$ 。所有患儿治疗后均未发生严重的不良反应。

结论:详尽评估患儿全身情况后,口服推荐剂量的普萘洛尔治疗威胁视功能的婴儿巨大眼部血管瘤是一种安全有效的方法。

关键词:普萘洛尔;婴儿;眼部血管瘤;视功能;散光

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.35

Clinical study on oral propranolol for treatment of vision function - threaten infantile ocular hemangioma

Yu-Lin Luo, Xi-Lang Wang, Dan Xiong, Fen Li, Lin-Hui Xie, Li-Juan Tao

Department of Ophthalmology, Hunan Children's Hospital, Changsha

410007, Hunan Province, China

Correspondence to: Xi-Lang Wang. Department of Ophthalmology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, Hunan Province, China. wxlery@sina.com

Received:2019-12-02 Accepted:2020-06-10

Abstract

• AIM: To evaluate the clinical efficacy and safety of oral propranolol for treatment of vision function - threaten infantile ocular hemangioma.

• METHODS: This is a prospective observational study. A total of 54 infants with huge ocular hemangioma were treated with oral propranolol. The changes of tumor appearance, tumor size evaluated by color ultrasound or MRI were examined before treatment, 1mo, 3mo, 6mo and 1a after treatment. In addition, the astigmatism degree of hemangioma eyes were measured with cycloplegic refraction before treatment and at the stage of drug withdrawal, the local and general adverse reactions were recorded during the treatment.

• RESULTS: One week after treatment, all of the cases had different degrees of tumor color or texture changes gradually. 1mo, 3mo and 6mo after treatment, the effective rates were 88%, 96% and 98%, the cure rates were 25%, 35% and 67% respectively. The patients with ocular dysfunction such as ptosis, ocular motility disorder or exophthalmos became better gradually during the treatment, and were fully recovered finally as the hemangioma shrinking. At the stage of drug withdrawal, the $M(P_{25}, P_{75})$ of the hemangioma average volume were $150.00(0.00, 378.00)\text{mm}^3$ which decreased from $3254.00(2016.00, 7600.00)\text{mm}^3$ before treatment; and the $M(P_{25}, P_{75})$ of astigmatism values were $0.75(0.50, 1.44)\text{D}$ compared with $2.25(1.00, 3.50)\text{D}$ measured pre-treatment. The difference of hemangioma volume and astigmatism values before and after treatment was statistically significant ($P<0.001$).

• CONCLUSION: With the detailed assessment of the general condition of patients, oral propranolol of recommended dosage for treatment of vision function - threaten infantile ocular hemangioma was a safe and effective regimen.

• KEYWORDS: propranolol; infantile; ocular hemangioma; vision function; astigmatism

Citation:Luo YL, Wang XL, Xiong D, et al. Clinical study on oral propranolol for treatment of vision function - threaten infantile ocular hemangioma. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(7):1275-1278

0 引言

婴儿血管瘤是婴幼儿最常见的良性肿瘤,发病率约为3%~10%^[1]。发生于眼部的血管瘤较为常见,浅表血管瘤可影响外观,眼眶深部血管瘤则常常导致视功能的损害,一旦确诊需早期治疗^[2]。我科从2010年开始使用普萘洛尔治疗眼部血管瘤并获得较满意的疗效。本研究旨在对54例威胁视功能的婴儿眼部血管瘤患儿进行观察,评价口服普萘洛尔对促进血管瘤消退的治疗效果,比较治疗前后患儿视功能的改善情况,并分析药物治疗过程中对患儿可能导致的不良反应,为临床上使用普萘洛尔治疗该类患儿的疗效及安全性提供客观依据。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。收集2016-06/2018-06在我科住院口服普萘洛尔治疗威胁视功能的眼部血管瘤患儿54例54眼。纳入标准:(1)根据病史、临床表现及影像学结果确诊为眼部血管瘤;(2)血管瘤伴发以下眼部异常之一:1)上睑下垂遮挡视轴;2)血管瘤压迫眼球导致患眼散光 $\geq 1.50D$,或患眼较健眼散光差值 $\geq 1.00D$,有弱视发生风险;3)血管瘤导致眼球运动障碍或斜视;4)血管瘤位于肌锥内或导致眼球突出,眼睑不能正常闭合;(3)之前未接受过任何方法治疗。排除标准:(1)根据Waner等^[3]关于脉管性疾病分类,确诊为脉管畸形的患儿;(2)早产、低体质量等全身情况不能耐受口服普萘洛尔治疗;(3)存在普萘洛尔治疗禁忌证的患儿,如支气管哮喘、心脏传导阻滞、重度心衰、心源性休克、甲状腺功能低下、肝肾功能不全。本研究经本院伦理委员会审批通过。治疗前与患儿监护人沟通,了解普萘洛尔治疗可能出现的并发症并理解,签署知情同意书及治疗同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗前收集患儿详细病历资料,完善全身体格检查,心电图、心脏彩超、腹部彩超、血糖、肝肾功能、心肌酶、血常规、甲状腺功能、血管瘤彩超及眼眶、头颅核磁共振(MRI)检查,评估口服普萘洛尔治疗血管瘤的可行性,制定治疗方案并经医院伦理委员会批准同意。所有患儿均住院治疗,口服普萘洛尔的剂量为 $2mg/(kg \cdot d)$,分2次给药,治疗时密切监测患儿心率、血压、呼吸72h,无异常者则带药出院回家继续治疗,治疗后1、3、6mo,1a按要求定期复查。停药指征:治疗6mo以上,血管瘤进入消退期并稳定或瘤体基本消退,则在2wk内逐渐减量至停药。

1.2.2 观察指标 所有患儿在治疗前及治疗后复查时均完善血管瘤彩超或眼眶MRI检查,确诊血管瘤并测量追踪血管瘤体的体积,拍照记录瘤体的颜色、表面形态(是否突出于皮肤面)、质地及张力。治疗前及治疗停药复查时,使用阿托品眼用凝胶散瞳验光测定散光度数,了解血管瘤对患儿散光的影响及治疗后散光变化情况。治疗前及治疗后每周检测血压、心率、呼吸,每月复查血糖、心血管功能相关指标并记录。治疗前均对监护人进行健康科普教育,告知在治疗过程中可能出现的不良反应,并嘱家属进行密切观察,如出现相应的不良反应均及时就诊告知医生、评估并处理。

临床疗效评定标准:通过血管瘤彩超或眼眶MRI测量血管瘤体大小,采用Achauer疗效评定法^[4]进行疗效判定,将治疗效果分为4级:1级(无效)为治疗后瘤体缩小小于25%或瘤体表面颜色较前变浅;2级(好转)为治疗后

瘤体缩小26%~50%或瘤体表面颜色较前明显变浅;3级(基本治愈)为治疗后瘤体缩小51%~75%且瘤体表面颜色较前明显变浅;4级(治愈)为治疗后瘤体缩小大于75%或瘤体表面颜色消退。治疗有效率=(2级+3级+4级)眼数/总眼数 $\times 100\%$ 。治愈率=4级眼数/总眼数 $\times 100\%$ 。

统计学分析:采用SPSS 18.0统计软件进行统计学分析。治疗前后血管瘤体积及散光度数为非正态分布的计量资料,采用中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,治疗前后的比较采用配对样本的Wilcoxon秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 本研究纳入患儿54例54眼,其中男25例(46%),女29例(54%);左眼24眼(44%),右眼30眼(56%)。所有患儿在口服普萘洛尔治疗前血管瘤均存在威胁视功能的高危因素,其中伴上睑下垂者16眼(30%),伴随斜视、眼球运动障碍或眼球突出者23眼(42%),散瞳验光检查确诊患眼散光 $\geq 1.50D$ 或患眼较健眼散光差值 $\geq 1.00D$ 者36眼(67%)。治疗的初始年龄为1.1~10.2(3.55 \pm 1.96)月龄,随访时间为6~26(平均11.03 \pm 5.92)mo。失访3例3眼。

2.2 临床疗效 口服普萘洛尔治疗后1wk,51眼眼部血管瘤均逐渐出现不同程度的颜色变浅或质地变软;治疗后1mo,本组患儿治疗的有效率为88%(45/51),治愈率为25%(13/51),普萘洛尔对其中6眼治疗无效;从治疗后3mo开始,随访到6mo至停药,本组患儿治疗的有效率分别为96%(49/51)、98%(50/51)、98%(50/51),治愈率分别为35%(18/51)、67%(34/51)、69%(35/51),停药时仅有1眼对血管瘤治疗无反应,见表1。图1示患儿口服普萘洛尔治疗前后随访过程中眼部照片。

2.3 治疗前后血管瘤体积变化及视功能障碍的观察 本组患儿口服普萘洛尔治疗1wk内均开始出现血管瘤瘤体缩小,颜色变淡,质地变软。治疗前伴随眼部功能障碍的患儿,治疗后随着血管瘤瘤体缩小,上睑下垂、眼球运动障碍及眼球突出逐渐改善并在停药时均表现为正常。治疗前,本组患儿检影验光确诊患眼散光者36眼,治疗前血管瘤体积为3254.00(2016.00,7600.00) mm^3 ,停药时缩小至150.00(0.00,378.00) mm^3 ,差异有统计学意义($Z = -6.476, P < 0.001$);治疗前散光度数为2.25(1.00,3.50)D,停药时降低至0.75(0.50,1.44)D,差异有统计学意义($Z = -3.573, P < 0.001$)。

2.4 不良反应情况 本组患儿治疗后均未发生严重的不良反应,其中2例患儿在治疗第1d时出现心率及血压轻度下降,均在患儿可耐受波动范围内,进行相应的对症处理后自行恢复正常;治疗后3mo复查时,有2例患儿出现低血糖,3例患儿出现肝功能轻度异常;另有2例患儿出现皮疹,1例患儿出现轻度腹泻,1例患儿睡眠障碍或易惊醒,均进行对症治疗后好转。

3 讨论

婴幼儿血管瘤是血管内皮细胞异常增殖性病变,由于大部分血管瘤具有自然消退的特性,一般主张随访观察为主。但是对于处于血管瘤增殖期、特殊部位或影响美观及功能,可能导致并发症的中高风险血管瘤,仍然需要积极干预及治疗^[5]。婴幼儿眼部血管瘤较为常见,瘤体在婴儿期生长迅速,表浅型血管瘤常常影响外观,导致患儿心理发育障碍;发生于上、下睑的血管瘤常并发上睑下垂及眼



图1 患儿口服普萘洛尔治疗前后眼部照片 患儿,男,1月龄,因右眼上睑肿胀青紫1mo就诊。治疗前眼眶MRI提示右眼眶血管瘤,大小约2.5cm×2.0cm×1.3cm,右眼球及眼外肌受压外移。给予普萘洛尔2mg/(kg·d),分2次口服治疗,定期随访复查,治疗2mo复查眼眶MRI明显缩小,大小约1.8cm×1.7cm×1.3cm,眼球及眼外肌受压较前明显改善。治疗7mo复查眼眶MRI血管瘤体消退,将普萘洛尔逐渐减量至停药。治疗后26mo随访时血管瘤无复发。A:治疗前;B:治疗后5d;C:治疗后1mo;D:治疗后2mo;E:治疗后26mo。

表1 口服普萘洛尔治疗血管瘤的临床疗效

随访时间	1级(眼)	2级(眼)	3级(眼)	4级(眼)	有效率(%)	治愈率(%)
治疗后1mo	6	14	18	13	88	25
治疗后3mo	2	11	20	18	96	35
治疗后6mo	1	5	11	34	98	67
停药	1	3	12	35	98	69

睑闭合不全;深部眼眶血管瘤可因瘤体压迫眼球导致散光,部分病变累及眼外肌甚至视神经,造成眼球突出,眼球运动障碍以及斜视,严重影响视功能,必须尽早治疗^[6]。Fuchsmann等^[7]进行的一项多中心回顾性研究结果表明,口服普萘洛尔是眼眶血管瘤的有效治疗方法,并建议在肿瘤快速生长期尽早开始治疗。本研究对婴儿眼部血管瘤并伴发视功能损害或具有潜在视功能损害风险的患儿一经确诊并在符合适应证的情况下尽早给予口服普萘洛尔治疗,争取最佳的治疗时机,将患儿视功能的损害降低至最轻。最小患儿的治疗年龄仅1月龄,平均治疗年龄为3.55±1.96月龄,在治疗过程中并未发现普萘洛尔所导致的严重不良反应,提示对于1月龄及以上的患儿,如果眼部血管瘤威胁到视功能发育,可尽早使用推荐剂量的普萘洛尔口服治疗。

婴儿血管瘤的治疗方法繁多,常用的方法包括激光治疗、手术治疗和药物治疗^[8-11]。临床上激光治疗主要适用于位置表浅、扁平的早期血管瘤,对于退化期的血管瘤遗留红斑及毛细血管扩张也有较好的疗效。然而对于婴儿期眼周、眼眶深部的血管瘤,激光治疗存在以下缺点:(1)治疗时患儿因疼痛不能较好地配合;(2)血管瘤位置靠近眼球易损伤眼球组织并影响视力;(3)深部血管瘤激光治疗效果不确切;(4)治疗后色素沉着及激光瘢痕残留而影响美观。手术切除治疗血管瘤则增加全身麻醉的风险,对于累及眼睑、眼眶深部、眼外肌甚至靠近视神经的血管瘤风险大,瘤体不易完整切除,易损伤局部组织,术后易复发。糖皮质激素过去一直是治疗婴幼儿眼部血管瘤的一线药物,但治疗效果个体差异大,对于婴幼儿全身副作用也较多,尤其是停药后“反跳现象”明显,限制了其在临床的应用。近年来,β受体阻滞剂治疗血管瘤取得了令人振奋的疗效,其疗效确切,临床毒副作用发生率低,逐渐取代其他方法成为婴幼儿眼部血管瘤的一线治疗方式^[12-14]。Storch等^[15]认为普萘洛尔治疗血管瘤的机制可能为:(1)通过拮抗β受体抑制肾上腺素调控血管扩张的作用,引起血管收缩,血流量减少,使血管瘤体局部颜色变暗,质地变软;(2)通过阻滞Raf/丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)通

路,减少碱性成纤维因子(bFGF)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达,抑制血管生成,使血管瘤生长停止;(3)普萘洛尔通过半胱氨酸酶级联反应诱导瘤体增生内皮细胞的凋亡,使血管瘤逐渐消退。

β受体阻滞剂广泛应用于儿内科的临床治疗^[16],目前尚未见文献报道药物导致患儿死亡或出现严重并发症的记载。对于使用普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的剂量目前尚无统一标准^[17],通常是1~3mg/(kg·d),也有采用“阶梯疗法”^[18]给药以提高药物安全性,减少不良反应的发生。Meta分析结果证实普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的优选剂量至少为2mg/(kg·d)^[19],鉴于本组患儿初始治疗年龄均较小,为尽量减少药物不良反应,确保治疗效果,本研究选取2mg/(kg·d)的剂量分2次口服进行治疗,有3例患儿由于个人原因失访,最终收集到51例患儿的随访资料。按照Achauer分级标准,本研究中51例患儿在治疗后1wk内均开始出现不同程度的瘤体缩小,血管瘤颜色变淡,质地变软。治疗后1mo,治疗有效率为88%(45/51),治愈率为25%(13/51),证实普萘洛尔在血管瘤快速生长期治疗起效快,疗效佳,建议临床确诊后早期治疗以便取得最佳疗效。从治疗后3mo开始,逐渐随访到6mo至停药后,治疗有效率分别为96%(49/51)、98%(50/51)、98%(50/51),停药时仅有1例患儿对血管瘤治疗无反应。患儿口服普萘洛尔治疗后3、6mo及停药后眼部血管瘤的治愈率分别为35%(18/51)、67%(34/51)及69%(35/51)。本组血管瘤患儿的总体疗效与Léaute-Labrèz等^[20]和秦中平等^[21]研究结果接近。秦中平等^[21]对58例婴儿血管瘤患儿给予1~1.5mg/(kg·d)的普萘洛尔治疗,服药至约6mo观察,有效率为98.3%。近年来对我国采用普萘洛尔治疗血管瘤的文献进行Meta分析结果显示,口服普萘洛尔治疗婴儿体表血管瘤近期疗效确切,不良反应少,较强的松、放射核素、激光治疗方法在疗效及安全性方面均显示出优势,该治疗方法在我国范围内也在广泛推行使用^[22]。Léaute-Labrèz等^[23]和Hutchinson等^[24]对β受体阻滞剂治疗婴儿血管瘤的临床研究结果综述,均证实其确切的治疗效果及安全性,推荐在治疗前进行详细全身评估

排除禁忌证,治疗过程中严密监测减少不良反应的发生。为了进一步证实普萘洛尔治疗对患儿视功能的改善作用,我们对治疗前检验验光确诊患眼散光的患儿36眼治疗前及停药阶段血管瘤体大小及散光度数进行比较,结果显示,患儿治疗后血管瘤平均体积明显缩小甚至完全消退;由于血管瘤体缩小,对眼球的压迫解除,患儿散光度数较治疗前也明显降低。同时,本组患儿治疗前由血管瘤导致的上睑下垂、眼球运动障碍及斜视在治疗后也得到明显改善,极大可能地避免了弱视的发生及对视力的不可逆损害,并降低了患儿外观影响导致的心理障碍,该研究结果与 Herlihy 等^[25]报道一致。

本研究中,患儿均在普萘洛尔治疗至少6mo或瘤体缩小至消失后2wk内逐渐停药,先由2mg/(kg·d)减量至1mg/(kg·d)治疗1wk,再减至0.5mg/(kg·d)治疗1wk后停药,停药后均未见严重不良反应及血管瘤复发病例。考虑到长期服用普萘洛尔,突然停药可能导致心脏 β 肾上腺能受体兴奋性增加,出现血压升高、心率加快的反应,因此需要在2wk内逐渐减量并停药,减少不良反应的发生。本组患儿在治疗过程中,心率及血压轻度下降2例,低血糖2例,肝功能轻度异常3例,皮疹2例,轻度腹泻1例,睡眠障碍或易惊醒1例,严密观察各项不良反应并进行对症治疗后均好转,未影响药物治疗的过程。结合我们的研究结果及国内外文献报道^[26],我们认为口服普萘洛尔治疗婴幼儿眼部高危血管瘤,起效快,疗程短,可有效缩小瘤体体积,降低散光,改善患儿的视觉功能,不仅药物治疗效果显著,治疗过程中未见严重的不良反应,提示在严格掌握适应证,合理剂量给药及严密监控随访下,该药物治疗是合理安全的。然而,考虑到目前婴幼儿血管瘤治疗共识^[13,27],专家一致认为 β 受体阻滞剂是治疗婴幼儿难治性血管瘤的一线药物,从临床治疗伦理考虑,本研究对所有纳入治疗的血管瘤患儿,均给予口服普萘洛尔治疗,未设立安慰剂治疗对照组及传统激素治疗对照组,是本研究的缺陷所在。此外,普萘洛尔治疗婴幼儿型血管瘤至今尚无长期随访资料,用药剂量、时长、方式以及停药时机均未达成共识,其药物作用机制尚未完全明确,建议在使用时遵守《赫尔辛基宣言》,上报医院伦理委员会审批,严格把握患儿适应证,与患儿家属充分沟通,优化治疗方案,尽可能提高药物的有效性,减少不良反应的发生。我们也会进一步观察本组患儿治疗后的长期效果、停药后复发率以及全身远期不良反应的发生率,为临床患儿用药提供更客观的数据资料及参考依据。

参考文献

- Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, et al. Infantile hemangiomas: an updated review on risk factors, pathogenesis, and treatment. *Birth Defects Res* 2017; 109(11): 809-815
- Tamez HM, Sobel R. Review of the treatment of periocular infantile hemangiomas with beta blockers. *Int Ophthalmol Clin* 2017; 57(1): 169-176
- Waner M, Suen JY. Hemangioma and vascular malformations of the head and neck. New York: Wiley-Liss inc 1999; 3, 57-58, 93-169
- Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99(5): 1301-1308
- Koka K, Mukherjee B, Agarkar S. Effect of oral propranolol on periocular capillary hemangiomas of infancy. *Pediatr Neonatol* 2018; 59

- (4): 390-396
- Samuelov L, Kinori M, Rychlik K, et al. Risk factors for ocular complications in periocular infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2018; 35(4): 458-462
- Fuchsmann C, Quintal MC, Giguere C, et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137: 471-478
- Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015; 174(7): 855-865
- 钟淑霞,周俊峰,陶育纯,等.长脉冲1064nm Nd:YAG激光治疗婴幼儿血管瘤5年回顾分析. *中华皮肤科杂志* 2016; 49(1): 36-39
- 廖洪斐,王耀华,黄琴,等.不同手术方法治疗眼眶深部海绵状血管瘤的效果分析. *中华眼科杂志* 2017; 53(4): 288-293
- 许诗琼,贾仁兵,范先群.婴幼儿眼部血管瘤治疗进展进展. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2013; 15(10): 637-640
- Cheng JF, Gole GA, Sullivan TJ. Propranolol in the management of periorbital infantile haemangioma. *Clin Exp Ophthalmol* 2010; 38: 547-553
- Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 493-501
- 黄建美,刘文英.普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的历史与现状. *中华小儿外科杂志* 2018; 39(2): 150-154
- Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol* 2010; 163: 269-274
- 于鲁,李丽,马琳.口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的近期和远期安全性. *中华皮肤科杂志* 2019; 52(8): 586-589
- 钟淑霞,陶育纯,周俊峰,等.不同剂量普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的疗效评价. *吉林大学学报:医学版* 2014; 40(4): 880-883
- Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S, et al. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 35(26): 2846
- Liu X, Qu X, Zheng J, et al. Effectiveness and safety of oral propranolol versus other treatments for infantile hemangiomas: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(9): e0138100
- Léaute-Labrière C, Hoeger P. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 735-746
- 秦中平,刘学健,李克雷,等.小剂量普萘洛尔口服治疗婴幼儿血管瘤的近期疗效与安全性评价. *中华医学杂志* 2009; 89(44): 3130-3134
- 陈旭日,殷国前.口服普萘洛尔治疗国内婴幼儿体表性血管瘤近期疗效及安全性的系统评价. *中国美容整形外科杂志* 2013; 24(5): 281-285
- Léaute-Labrière C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C, et al. Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Pediatrics* 2016; 138(4): e20160353
- Hutchinson AK, Kraker RT, Pineles SL, et al. The use of β -blockers for the treatment of periocular hemangiomas in infants: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2019; 126(1): 146-155
- Herlihy EP, Kelly JP, Sidbury R, et al. Visual acuity and astigmatism in periocular infantile hemangiomas treated with oral beta-blocker versus intralesional corticosteroid injection. *J AAPOS* 2016; 20(1): 30-33
- 汪城河,苏振民,林文雄,等.普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的并发症分析. *中国美容医学* 2016; 25(1): 54-56
- 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤共识专家小组.口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤专家共识. *中华小儿外科杂志* 2019; 40(10): 865-869