

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.12.013

综述

婴儿血管瘤合并 PHACE 综合征的 发病机制与诊治进展

彭素华¹ 杨开颖¹ 综述 陈思源² 吉毅¹ 审校

(四川大学华西医院 1. 小儿外科; 2. 重症医学科, 四川 成都 610041)

[摘要] 婴儿血管瘤(IH)是儿童时期最常见的良性肿瘤,以出生后迅速增长和后期缓慢自然消退为其典型的临床特征。部分面部节段型IH患者可合并PHACE综合征。PHACE综合征为累及全身多个系统的血管神经、血管皮肤病变,常常造成机体结构以及功能损害。近期的研究表明,PHACE综合征发病的可能机制主要包括:缺氧假说、中胚层血管内皮细胞异常假说、基因异常假说、胎盘绒毛膜绒毛间质干细胞假说。目前,IH合并PHACE综合征的治疗药物主要包括 β 受体阻滞剂、糖皮质激素、mTOR受体抑制剂。本文主要针对IH合并PHACE综合征的发病机制、诊断以及治疗进展进行综述,以期为该病的临床诊治提供帮助。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(12): 1291-1296]

[关键词] 婴儿血管瘤; PHACE综合征; 发病机制; 诊断; 治疗; 儿童

Research progresses in the pathogenesis, diagnosis and treatment of infantile hemangioma with PHACE syndrome

PENG Su-Hua, YANG Kai-Ying, CHEN Si-Yuan, JI Yi. Department of Pediatric Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China (Email: jijiyuanyuan@163.com)

Abstract: Infant hemangioma, the most common benign tumor in children, is characterized by rapid proliferation, followed by slower spontaneous involution. However, some patients with facial segmental hemangioma are associated with PHACE syndrome. PHACE syndrome is characterized by vascular nerve and vascular cutaneous lesions of multiple systemic systems, often resulting in structural and functional impairments. Recent studies have demonstrated that the possible pathogenesis of PHACE syndrome mainly include hypoxia, abnormality of mesodermal vascular endothelial cells, genetic abnormality, and abnormality of interstitial mesenchymal stem cells. The current medications for hemangioma with PHACE syndrome include beta blockers, glucocorticoids, and mTOR inhibitors. This review article mainly describes the pathogenesis, diagnoses and treatments of PHACE syndrome, in order to provide directions for diagnosis and treatment of this disorder.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(12): 1291-1296]

Key words: Infantile hemangioma; PHACE syndrome; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment; Child

婴儿血管瘤(infantile hemangiomas, IH)是儿童时期最常见的良性肿瘤,其发病率在儿童中约为4%~5%^[1]。IH常于出生后快速生长至一定大小后自然缓慢消退^[2-3]。大部分IH并不引起严重的并发症,但少数IH可导致毁容或功能障碍,其中,约有1/3的头面部节段型IH患者可伴发PHACE(posterior fossa anomalies, hemangioma, arterial lesions, cardiac abnormalities/coarctation of the aorta,

eye anomalies)综合征^[4]。PHACE综合征主要包括后颅窝畸形、血管瘤、动脉损害、心脏畸形/主动脉缩窄、眼部畸形,是一种合并多种先天缺陷的神经皮肤病变^[5]和神经血管病变^[6]。在IH患儿中,男性与女性发病比例约为1:3^[7],而在PHACE综合征中,男性与女性发病比例约为1:9^[8-9]。PHACE综合征于1996年被Frieden等^[10]第一次正式命名。绝大部分PHACE综合征合并存在IH,

[收稿日期] 2017-08-18; [接受日期] 2017-10-27

[基金项目] 国家自然科学基金(81401606); 四川大学优秀青年学者基金(2015SU04A15)。

[作者简介] 彭素华,女,硕士研究生。

且IH为其特征性病变^[4]。随着相关临床研究的深入,目前将PHACE综合征分为确诊型PHACE综合征与可能型PHACE综合征两类^[8,11]。

1 发病机制

目前,虽然IH合并PHACE综合征的发病机制尚未完全阐明,但存在多种假说。

1.1 缺氧假说

Hess等^[12]提出,大脑内动脉在脑部血管发育中起到至关重要的作用。宫内缺氧可以导致后颅窝以及幕上畸形,由于胚胎动脉发育异常以及血流动力学发生改变,从而导致缺氧,缺氧与PHACE综合征的发生存在密切联系^[13]。大量证据表明缺氧同时与IH的进展相关^[14]。葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)作为IH细胞的表面标志物,同样是缺氧的介质,在间叶源性肿瘤的缺氧区域,以及当脐带间叶细胞处于缺氧环境时, GLUT1表达均上调^[15]。在缺氧的环境中,祖细胞在缺血组织中游走聚集,而内皮细胞产生的缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)在此过程中发挥了重要的作用。研究证实, HIF-1 α 及其下游的血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)同样在增殖期IH组织中表达上调^[16]。VEGF-A与MMP-9作为促血管生成因子,在内皮细胞的出芽过程中发挥了作用^[14]。

1.2 中胚层血管内皮细胞异常假说

有学者提出PHACE综合征的发生是由于中胚层血管内皮细胞的异常克隆导致^[13]。长期以来, IH被认为是一种微血管肿瘤^[17]。后续研究表明, IH的发生与一种具有神经细胞表型的造血干细胞在胚胎时期的异常增殖分化有关。此种干细胞具有向血管内皮细胞、造血细胞、间叶细胞及神经元细胞分化的能力。因此,中胚层血管内皮细胞的异常克隆,可以形成PHACE这种以皮肤神经、皮肤血管损害为特征的综合征^[13]。

1.3 基因异常假说

PHACE患儿母亲在孕期前20周发生自发性流产的比例明显高于一般人群^[18]。研究发现, PHACE综合征可见更加细微和多样的细胞遗传学

异常,如:重复、缺失或者其他类型分子畸变^[7]。已有研究证实PHACE患者可出现RNF213基因变异型^[19]。RNF213基因变异会增加烟雾病(moyamoya disease, MMD)的遗传易感性^[20],部分PHACE综合征患者出现的脑血管异常包括MMD改变^[8,11]。此外,基因遗传学异常同样会导致母体的自发性流产。

1.4 胎盘绒毛膜绒毛间质干细胞假说

在增生期IH内皮细胞上,表达有人绒毛膜促性腺激素和人胎盘催乳激素,而细胞角蛋白7和人类白细胞抗原G未见表达。此种细胞表面标志物分布特点符合胎盘绒毛膜绒毛间质干细胞的细胞表型特征,因而有学者提出IH来源于胎盘绒毛膜绒毛间质干细胞。此种胎盘绒毛膜绒毛间质干细胞植入若发生在胎儿发育较晚时期,则仅表现为IH,若在胚胎发育早期植入胎儿的神经嵴细胞中,随着胎儿发育,引起节段性病变,或最终形成PHACE综合征^[6]。

1.5 其他

PHACE综合征以及IH在女性中的患病率明显高于男性,因而有学者提出PHACE综合征遗传的异质性属于X连锁基因突变的一部分。但在一项涉及31名女性PHACE综合征患儿初步X染色体失活研究中,未发现患儿及其母亲存在明显偏斜^[21]。IH的发生可能与胚胎时期胎盘异常,例如胎盘后血肿、梗塞^[22]有关。此类胎盘异常,对于PHACE综合征的发生同样有一定的作用^[7]。

2 PHACE综合征的诊断标准

2009年第一次制定了PHACE的诊断标准,该标准将PHACE综合征分为2类:确定型PHACE综合征和可能型PHACE综合征。同时制定了主要标准以及次要标准。PHACE综合征累及下列器官系统:脑血管、大脑结构、心血管、眼部和腹侧/中线。

当存在特征性节段性IH或位于面部或头皮的IH直径>5 cm,同时符合1个主要标准或2个次要标准时,则可诊断为确定型PHACE综合征;当位于面部或头皮的IH直径>5 cm;同时符合1个次要标准时,则可诊断为可能型PHACE综合征;当IH未出现于面部,而是出现在颈部或是上躯,

同时符合1个主要标准或2个次要标准时,可确立可能型 PHACE 综合征的诊断;当符合2个主要标准,即使没有出现 IH,同样可以诊断为可能型 PHACE 综合征^[8]。尽管有部分病人诊断为 PHACE 综合征未合并面部的节段型 IH^[23-24],但在98%的 PHACE 综合征患者中,头面部均存在 IH。因此,面部节段型 IH 依然是其特征性病变^[8]。面部的节段型 IH,根据其定义,即累及面部超过一个解剖位置的血管瘤。根据解剖位置,可将面部节段型 IH 分为4区,分别是:1区(额颞区)包括侧前额、侧面以及前面额颞头皮;2区(上颌区)包括鼻中沟以及延伸到两侧的面颊但不包括人中以及耳前区;3区(下颌区)包括耳前区下颌骨、下巴及下唇;4区(额鼻)包括前内侧头皮,鼻梁、鼻尖、鼻翼及人中^[25]。

2016年专家共识在2009年的诊断标准上进一步指出:当 IH 出现在颈部、上躯干和上肢近端等部位,同时符合2个主要标准时,则诊断为确定型 PHACE 综合征。新的专家共识将 PHACE 综合征累及的脑血管器官系统,修改为动脉异常^[11]。该诊断标准具体如下:

(1) 动脉器官系统病变的主要标准包括:主要大脑或颈动脉异常、大脑动脉的发育不全、动脉狭窄或闭塞,伴或不伴 MMD 样病变、大的脑动脉及颈动脉缺失或中度发育不良、大型脑动脉或颈动脉的异常发生或发展(不包括弓形变异)、颈动脉-椎基底动脉永久吻合;次要标准为任何脑动脉的动脉瘤。

(2) 脑结构病变主要标准包括:颅后窝大脑异常、Dandy-Walker 复合体、中脑或后脑发育不全;次要标准包括:大脑中线异常、皮质发育异常。

(3) 心血管异常主要标准包括:主动脉缩窄、动脉(颈内动脉、大脑中动脉、大脑前动脉、大脑后动脉、脊椎基底动脉)发育不良,动脉瘤、锁骨下动脉的异常发生伴或不伴血管环;次要标准包括:室中隔缺损、右主动脉弓/双主动脉弓异常、系统性静脉异常。

(4) 眼部异常主要标准包括:后段异常、玻璃体增生、持续性胎儿血管化、视网膜血管异常、视盘异常、视神经发育不全、视乳头周围的角膜葡萄肿;次要标准包括:前部异常、小眼畸形、硬化性角膜、眼缺损、白内障。

(5) 腹侧或中线(胸腹中线)异常主要标准包括:胸骨的缺陷、胸骨凹陷、胸骨裂、脐旁裂;次要标准包括:异位甲状腺垂体机能减退、正中胸骨丘疹或畸胎瘤。

同时,共识指出,同一个器官或系统发生的不同损害,不论发生的数量,均算作符合1条诊断标准^[8]。

3 治疗

大多数 IH 可以自然消退,只有涉及比较复杂的病例时需要积极治疗^[1,26]。IH 治疗指征包括:

(1) 危及生命的 IH,包括阻塞气道的 IH,导致神经组织受压、胃肠道出血、引起心功能或肝功能异常的较大 IH;(2) 导致局部功能障碍的 IH,包括会造成弱视的眼周 IH、阻塞鼻腔或者外耳道的 IH,继发溃疡的 IH;(3) 导致毁容的 IH,包括面部较大的 IH,尤其是位于鼻部、唇部、耳前等部位以及女孩乳头周围的 IH^[1,27]。治疗方法包括手术切除、栓塞、激光治疗、硬化疗法或药物治疗^[26,28]。其中药物治疗包括全身用药与局部用药。对于较小、比较浅表的 IH,或者对于全身用药存在禁忌时可选择局部用药;对于会造成功能损害,容貌毁损、面积较大的 IH,或是对初始治疗无效的 IH,则可选择系统性全身用药^[14]。

PHACE 综合征作为一个累及全身多系统的综合征,先天性血管异常是 PHACE 综合征最常见的皮肤外病变,其他的皮肤外表现还包括:脑部结构异常、眼部异常、胸骨裂、泌尿生殖系统异常、脊髓病、骨畸形、肛门直肠畸形、肾功能异常^[8,11]。因此在 IH 合并 PHACE 综合征的治疗选择中,需要结合病人的具体情况,多学科合作,制定治疗方案,必要时需要入院治疗,以便监测与防治并发症^[11]。位于面部皮肤的 IH,如果累及范围大,除了直接影响美观造成毁容,同时也会影响器官功能。例如位于1区的节段性 IH 常常会有眼部受累,造成斜视、弱视等视力损害^[29]。除了特征性的节段性 IH 外,部分 PHACE 综合征的患者同时存在气道 IH (airway IH, AIH)^[30-31]。AIH 的临床表现与其对气道堵塞的程度有关,可表现为喘鸣、甚至呼吸窘迫^[29]。Durr 等^[31]发现23名诊断 PHACE 综合征的病人中,其中有12名患者存在

AIH。因此，对于 PHACE 综合征合并存在的 IH 应采取积极治疗。目前主要存在以下几种治疗药物。

3.1 β 受体阻滞剂

普萘洛尔目前已成为治疗 IH 的一线药物。其可能作用机制包括收缩血管，抑制 VEGF-A、MMP 及白细胞介素 6 表达从而抑制血管生成，调节肾素-血管紧张素系统，减少 NO 的生成，促进内皮细胞凋亡等^[32]。为了避免溃疡、出血、视力损害、呼吸道阻塞等并发症^[14]，目前提倡对重症患儿应尽早使用^[1,26]。关于 PHACE 综合征系统性治疗，可选择口服盐酸普萘洛尔^[33-34]。值得注意的是，PHACE 综合征头部和颈部的动脉异常是 PHACE 综合征最常见的皮肤外合并畸形^[11]，普萘洛尔具有降压作用，理论上，对合并有血管缺失、梗阻或狭窄等病例，使用普萘洛尔会导致血流量减少，从而增加 PHACE 综合征患者卒中的风险^[35]。尽管 PHACE 综合征涉及的动脉异常类别较多，但患有长段狭窄，或主要脑或颈动脉侧枝循环不充分的情况下，尤其同时存在心脏和主动脉弓异常的情况，卒中风险最高^[36]。血压的波动也是卒中的一项已知危险因素，与选择性 β_1 受体阻滞剂相比，普萘洛尔作为非选择性 β 受体阻滞剂，导致血压波动的作用更强^[35]。Siegel 等^[36]报道 1 例患有严重动脉病的 PHACE 综合征患者在服用类固醇激素与普萘洛尔时发生急性缺血性脑卒中。

目前已有一些病例报道及病例研究对普萘洛尔在 PHACE 综合征病人中的安全应用进行了回顾性分析，但依然缺乏评估其整体安全性的前瞻性研究。因此，对于面部节段性 IH 的婴儿，由于其存在 PHACE 风险，在考虑应用普萘洛尔时，可选择对头部和颈部进行 MRI 或 MRA 检查，同时包括主动脉弓的心脏成像，以此确定是否属于卒中的高风险类别。对划为高风险类别的患者，采取普萘洛尔治疗方案时需要与专科医师进行讨论以及共同管理。当患者确定使用普萘洛尔进行治疗时，推荐使用较低的起始剂量，并缓慢增加剂量，加强监测。此外，对高风险患者可收入院治疗并按一日三次给药，以尽最大限度地减少收缩压的变化^[34]。目前已有学者尝试对 PHACE 合并存在的 IH 使用每日 1.5~2 mg/kg 体重给药，用药持续至病变完全消退，或直至患儿 14.2 月龄^[6]。

在治疗 IH 中，其他的 β 受体阻滞剂也逐渐在

临床中使用。阿替洛尔作为亲水的、选择性 β_1 受体阻滞剂，理论上不能通过血脑屏障，可减少普萘洛尔因亲脂性以及 β_2 受体被阻滞带来的副作用。使用阿替洛尔每天 1 mg/kg 体重持续治疗 24 周，对于治疗增殖性血管瘤是安全且有效的^[3]。噻吗洛尔凝胶具有使用方便、起效快、不需要接受入院治疗等优点，当 PHACE 综合征的患者存在脑血管异常时，局部使用噻吗洛尔是除外系统性使用 β 受体阻滞剂的另一种可供选择的治疗方案^[37-39]。然而，噻吗洛尔可通过婴儿皮肤吸收入血，因此当治疗的瘤体面积较大时，应该监测噻吗洛尔的血药浓度^[38-39]。纳多洛尔作为一种非选择性 β 受体阻滞剂，无内在拟交感活性，对心功能的影响较小^[40]；同时，与阿替洛尔相似，纳多洛尔不能透过血脑屏障^[41]；此外，纳多洛尔半衰期较普萘洛尔长，可以减少给药次数，从而增加治疗的依从性^[40]。因此，理论上纳多洛尔可减少普萘洛尔治疗时 PHACE 综合征患者发生急性缺血性卒中的风险^[29]。

3.2 糖皮质激素

由于系统应用糖皮质激素可导致暂时的生长停滞，增加感染风险，以及引起行为改变等^[26]，目前已经不再作为治疗 IH 的一线药物^[1]。但新的临床试验发现，系统性使用糖皮质激素治疗难治性 IH 的疗效并不低于普萘洛尔^[42]。对于瘤体面积直径 <5 cm 患者，病灶内局部使用糖皮质激素，95.7% 疗效明显^[43]。因此，对于 PHACE 综合征患者存在使用普萘洛尔禁忌时，可以选择使用糖皮质激素^[44]。

3.3 mTOR 受体抑制剂

西罗莫司，由链霉菌产生的一种大环内酯类免疫抑制剂，由 FDA 批准并广泛用于接受异体肾移植患者治疗。此外，西罗莫司作为 mTOR 受体抑制剂，已有学者将其用于治疗肺淋巴管平滑肌瘤、晚期恶性淋巴瘤、结节性硬化症（面部血管纤维瘤、肾血管平滑肌脂肪瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤）、地中海贫血等疾病^[45-46]。对于复杂的血管畸形，西罗莫司也具有较好的治疗效果，且患者的耐受较好^[46-47]；已有多中心研究证实西罗莫司治疗进展期卡波西样血管内皮瘤疗效确切^[48]。对于 PHACE 综合征，目前已有采用西罗莫司治疗的病例报道^[49]，但西罗莫司对 IH 治疗的疗效与安全性尚需更多临床研究证实。

4 展望

由于 PHACE 综合征常伴随心脑结构及血管异常,以及面部节段性 IH, 对患者的生活质量可产生较大影响。对于面部存在节段性 IH 的患儿,可选择 MRI、MRA、彩超等辅助检查,从而提高 PHACE 综合征的诊断率。PHACE 作为累及全身多个系统的综合征,无论是发病机制还是治疗,均存在较多疑问尚待解决。在明确发病机制基础上,选择安全、有效且副作用小的治疗是未来临床研究的重点。

[参 考 文 献]

- [1] Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma[J]. Lancet, 2017, 390(10089): 85-94.
- [2] Harbi S, Wang R, Gregory M, et al. Infantile hemangioma originates from a dysregulated but not fully transformed multipotent stem cell[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35811.
- [3] Ji Y, Wang Q, Chen S, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: a prospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(24): e3908.
- [4] Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas[J]. Pediatrics, 2010, 126(2): e418-e426.
- [5] Fernández-Ibieta M, López-Gutiérrez JC. Lymphatic malformation, retinoblastoma, or facial cleft: atypical presentations of PHACE syndrome[J]. Case Rep Dermatol Med, 2015, 2015: 487562.
- [6] Winter PR, Itinteang T, Leadbitter P, et al. PHACE syndrome — clinical features, aetiology and management[J]. Acta Paediatr, 2016, 105(2): 145-153.
- [7] Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, et al. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2012, 26(2): 156-162.
- [8] Metry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome[J]. Pediatrics, 2009, 124(5): 1447-1456.
- [9] Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy[J]. Pediatrics, 2013, 131(1): 99-108.
- [10] Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities[J]. Arch Dermatol, 1996, 132(3): 307-311.
- [11] Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, et al. PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations[J]. J Pediatr, 2016, 178: 24-33.e2.
- [12] Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW, et al. Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31(10): 1980-1986.
- [13] Itinteang T, Withers AH, Davis PF, et al. Biology of infantile hemangioma[J]. Front Surg, 2014, 1: 38.
- [14] Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, et al. Diagnosis and management of infantile hemangioma[J]. Pediatrics, 2015, 136(4): e1060-e1104.
- [15] Dai Y, Hou F, Buckmiller L, et al. Decreased eNOS protein expression in involuting and propranolol-treated hemangiomas[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 138(2): 177-182.
- [16] Kleinman ME, Blei F, Gurtner GC. Circulating endothelial progenitor cells and vascular anomalies[J]. Lymphat Res Biol, 2005, 3(4): 234-239.
- [17] Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics[J]. Plast Reconstr Surg, 1982, 69(3): 412-422.
- [18] Kim ME, Cancel M, Metry D, et al. Evaluation of maternal history of miscarriage, infertility, and in vitro fertilization as associated factors in PHACE[J]. Br J Dermatol, 2017, 177(4): e90-e91.
- [19] Schilter KF, Steiner JE, Demos W, et al. RNF213 variants in a child with PHACE syndrome and moyamoya vasculopathy[J]. Am J Med Genet A, 2017, 173(9): 2557-2561.
- [20] Cecchi AC, Guo D, Ren Z, et al. RNF213 rare variants in an ethnically diverse population with Moyamoya disease[J]. Stroke, 2014, 45(11): 3200-3207.
- [21] Sullivan CT, Christian SL, Shieh JT, et al. X chromosome-inactivation patterns in 31 individuals with PHACE syndrome[J]. Mol Syndromol, 2013, 4(3): 114-118.
- [22] Colonna V, Resta L, Napoli A, et al. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations[J]. Br J Dermatol, 2010, 162(1): 208-209.
- [23] Nabatian AS, Milgraum SS, Hess CP, et al. PHACE without face? Infantile hemangiomas of the upper body region with minimal or absent facial hemangiomas and associated structural malformations[J]. Pediatr Dermatol, 2011, 28(3): 235-241.
- [24] Brandon K, Burrows P, Hess C, et al. Arteriovenous malformation: a rare manifestation of PHACE syndrome[J]. Pediatr Dermatol, 2011, 28(2): 180-184.
- [25] Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, et al. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development[J]. Pediatrics, 2006, 117(3): 698-703.
- [26] Ji Y, Chen S, Xiang B, et al. Safety and tolerance of propranolol in neonates with severe infantile hemangiomas: a prospective study[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1503.
- [27] 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.
- [28] Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(12): 1579-1584.
- [29] Winter PR, Itinteang T, Leadbitter P, et al. PHACE(S) syndrome with absent intracranial internal carotid artery and anomalous

- circle of willis[J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(4): e315-e317.
- [30] Vivas-Colmenares GV, Fernandez-Pineda I, Lopez-Gutierrez JC, et al. Analysis of the therapeutic evolution in the management of airway infantile hemangioma[J]. *World J Clin Pediatr*, 2016, 5(1): 95-101.
- [31] Durr ML, Meyer AK, Huoh KC, et al. Airway hemangiomas in PHACE syndrome[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(10): 2323-2329.
- [32] 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.
- [33] Metry D, Frieden IJ, Hess C, et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants[J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30(1): 71-89.
- [34] 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.
- [35] Webb AJ, Fischer U, Rothwell PM. Effects of β -blocker selectivity on blood pressure variability and stroke: a systematic review[J]. *Neurology*, 2011, 77(8): 731-737.
- [36] Siegel DH, Tefft KA, Kelly T, et al. Stroke in children with posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities (PHACE) syndrome: a systematic review of the literature[J]. *Stroke*, 2012, 43(6): 1672-1674.
- [37] Püttgen K, Lucky A, Adams D, et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(3): pii: e20160355.
- [38] Khunger N, Pahwa M. Dramatic response to topical timolol lotion of a large hemifacial infantile haemangioma associated with PHACE syndrome[J]. *Br J Dermatol*, 2011, 164(4): 886-888.
- [39] Fontana E, Causin F, De Corti F, et al. Phace syndrome: is timolol gel a chance for treatment?[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(7): e345-e346.
- [40] Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, et al. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(1): 222-224.
- [41] Tan CE, Itinteang T, Leadbitter P, et al. Low-dose propranolol regimen for infantile haemangioma[J]. *J Paediatr Child Health*, 2015, 51(4): 419-424.
- [42] 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.
- [43] Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, et al. Evaluation of topical steroids in the treatment of superficial hemangioma[J]. *Skinmed*, 2010, 8(1): 9-11.
- [44] Janmohamed SR, Madern GC, Nieuwenhuis K, et al. Evaluation of intra-lesional corticosteroids in the treatment of periocular haemangioma of infancy: still an alternative besides propranolol[J]. *Pediatr Surg Int*, 2012, 28(4): 393-398.
- [45] Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E, et al. Efficacy and safety of mammalian target of rapamycin inhibitors in vascular anomalies: a systematic review[J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(4): 448-452.
- [46] Triana P, Dore M, Cerezo VN, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies[J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2017, 27(1): 86-90.
- [47] Phillips JD, Zhang H, Wei T, et al. Expression of β -adrenergic receptor subtypes in proliferative, involuted, and propranolol-responsive infantile hemangiomas[J]. *JAMA Facial Plast Surg*, 2017, 19(2): 102-107.
- [48] Ji Y, Chen S, Xiang B, et al. Sirolimus for the treatment of progressive kaposiform hemangioendothelioma: a multicenter retrospective study[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(4): 848-855.
- [49] Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in a patient with PHACE syndrome[J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30(6): e194-e197.

(本文编辑: 万静)