

- cancer in patients who had biliary – enteric drainage for benign disease: a follow – up study of more than 1000 patients[J]. *Ann Surg*, 2001, 234(2): 210 – 214
- 8 Bittner R. Laparoscopic surgery: 15 years after clinical introduction [J]. *World J Surg*, 2006, 30(7): 1190 – 1203
- 9 Polychronidis A, Botaitis S, Tsaroucha A, *et al.* Laparoscopic cholecystectomy in elderly patients[J]. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2008, 17(3): 309 – 313
- 10 Yi NJ, Han HS, Min SK. The safety of a laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis in high risk patients older than sixty with stratification based on ASA score[J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2006, 15(3): 159 – 164
- 11 Pessaux P, Tuech JJ, Derouet N, *et al.* Laparoscopic cholecystectomy in the elderly: a prospective study[J]. *Surg Endosc*, 2000, 14(11): 1067 – 1069
- 12 Su HY, Lee WJ. Laparoscopic cholecystectomy in older patients: clinical experience from 56 consecutive patients in a rural community hospital in Taiwan[J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2009, 19(3): 227 – 230
- 13 Tranter SE, Thompson MH. Comparison of endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct[J]. *Br J Surg*, 2002, 89(12): 1495 – 1504
- 14 Anbok L, Seog KM, Jae JP, *et al.* Laparoscopic common bile duct exploration for elderly patients: as a first treatment strategy for common bile duct stones[J]. *J Korean Surg Soc*, 2011, 81(2): 128 – 133
- 15 Paganini AM, Feliciotti F, Guerrieri M, *et al.* Laparoscopic cholecystectomy and common bile duct exploration are safe for older patients [J]. *Surg Endosc*, 2002, 16(9): 1302 – 1308
- 16 Parra – Membrives P, Martínez – Baena D, Lorente – Hecce JM, *et al.* Laparoscopic common bile duct exploration in elderly patients: is there still a difference? [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2014, 24(4): 118 – 122
- 17 刘东斌, 刘家峰, 徐大华, 等. 老年胆石症患者腹腔镜胆总管切开取石一期缝合 35 例分析[J]. *实用老年医学*, 2013, 27(10): 56 – 58
- 18 Vecchio R, MacFadyen BV. Laparoscopic common bile duct exploration. *Langenbecks*[J]. *Arch Surg*, 2002, 387(1): 45 – 54

(收稿日期: 2016 – 11 – 02)

(修回日期: 2016 – 11 – 23)

普萘洛尔凝胶治疗小儿血管瘤的病理分析

陈剑伟 原 博 张再重 陈淑明 高 建 余英豪 王 烈

摘 要 **目的** 从病理学角度探讨普萘洛尔凝胶治疗婴幼儿血管瘤的优越性。**方法** 选取南京军区福州总医院普外科 2012 年 6 月 ~ 2014 年 9 月手术切除的 13 例血管瘤标本进行分析, 所有患儿手术前均进行过激光、冷冻或普萘洛尔凝胶治疗, 对比不同治疗方式治疗后的病理表现。**结果** 经普萘洛尔凝胶治疗的瘤体表面未见明显瘢痕形成, 病理切片下见少量管腔狭窄, 管壁薄的血管, 血管周围纤维组织少量增生, 增生的组织排列较整齐。畸形的静脉少且细小, 尽管血窦仍不规则, 但血窦较小, 且血窦之间腔隙相通较少。而激光和冷冻疗法后复发的患者, 病灶表面可见瘢痕形成, 光镜下纤维组织增生杂乱, 可见炎性细胞密集浸润。同时, 在较厚的纤维组织下可见密集的微血管管腔, 管腔内血窦相通。**结论** 普萘洛尔凝胶治疗婴幼儿血管瘤较激光、冷冻治疗具有疗效确切、不良反应少等优势。

关键词 血管瘤 普萘洛尔凝胶 病理切片

中图分类号 R654.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.08.017

Pathological Analysis of Propranolol Gel in the Treatment of Infantile Hemangioma. *Chen Jianwei, Yuan Bo, Zhang Zaizhong, et al. Department of General Surgery, Fuzhou General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Fujian 350025, China*

Abstract Objective To evaluate the superiority of propranolol gel treatment of infantile hemangioma from the pathological point of view. **Methods** We Selected surgical resection specimens of 13 patients with hemangioma, which surgery by Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region General Surgery, between June 2012 and September 2014. We analyzed pathology in all patients. We Compared the respective pathology performance after different treatment. All patients auepted laser, freezing or propranolol gel treatment before surgery. **Results** The surface of the tumor without scar formation after the treatment by propranolol gel. Under the pathological section, a small amount of luminal stenosis and thin wall vessel were observed. Less proliferation of fibrous tissue around the vascular and hyperplasia

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2017J01216); 福建省科技厅社会发展重点项目(2011Y0042)

作者单位: 350025 中国人民解放军福州总医院普通外科

通讯作者: 王烈, 电子信箱: fzptwk@126.com

tissue were arranged in order. The malformed vein was few and small, although blood sinus was irregular, but small blood sinus and lacuna between blood sinus communicated less. In patients with recurrence after laser and freezing therapy, the surface of the lesion can be seen as a scar formation, and the proliferation of fibrous tissue was in disorder as well as dense infiltration of inflammatory cells in the optical microscope. At the same time, capillary lumen in the thick dense fibrous tissue, the inner lumen communicates sinusoids can be seen.

Conclusion Propranolol gel treatment of infantile hemangioma than laser, cryotherapy has the exact effect, less adverse reactions and other advantages.

Key words Hemangioma; Propranolol gel; Histology

婴幼儿血管瘤(infant hemangiomas, IH)是婴幼儿最常见的良性肿瘤之一,病理学上,主要与血管的内皮细胞(endothelial cells, ECs)在短期内的迅速增殖有关^[1]。以往认为, IH可等待观察、必要时给予对症治疗^[2]。2008年法国研究者初次报道口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤可能存在潜在的治疗作用后,许多关于这方面的研究也证实了普萘洛尔在这方面的疗效,且不良反应较小、治疗费用低,因而备受临床医生青睐。为简化用药方法、增加病灶血药浓度以及减少远期不良反应风险,笔者所在科室与药剂科共同研制了普萘洛尔凝胶(获军队院内制剂批号, 200mg/20g, 1%浓度),且临床试验表明普萘洛尔凝胶疗效确切、用药安全、不良反应小^[3]。笔者在临床中发现,一部分经过激光、冷冻治疗的患儿并未完全治愈,且有复发倾向,在笔者所在科室行手术治疗。为进一步观察激光、冷冻疗法后患者复发的原因及普萘洛尔凝胶治疗 IH 的优越性,笔者科室收集了这部分患儿的瘤体资料,从病理切片观察的角度分析,探讨普萘洛尔凝胶治疗 IH 的优越性。

对象与方法

1. 研究对象:① 12 例 16~36 个月患儿:选取笔者所在科室 2012 年 6 月~2014 年 9 月因激光或冷冻

治疗失败,而进一步手术切除的 12 例头面部血管瘤患儿;② 1 例 6 岁患儿:因家庭困难,加上等待观察等原因而长期未接受治疗,此次经过 2 个月普萘洛尔凝胶治疗后,头面部瘤体有萎缩,颜色变暗,但效果欠佳,且瘤体表面可见有溃破,不符合继续普萘洛尔凝胶治疗指征,故行手术切除。该实验经过笔者医院伦理委员会的审核及批准,所有患儿家属均签署知情同意书。

2. 实验方法:标本经甲醛溶液固定、石蜡包埋、切片、HE 染色。光镜下观察、比较、分析切片,取有代表性的表现者进行拍照。分析标本组织中微血管采用 SmartscapeTM2002,生物显微图像分析系统结合松下彩色 CCTV 相机进行分析。每张切片随机选取 10 个视野,拍照存档,统一进行图像分析。

3. 结果观察和分析:仔细观察每张切片的各个部位,并比较分析,取有代表性者拍照。然后按肿瘤的发病年龄、部位、直径及病理学特点进行分类并进行回顾性分析。

结 果

1. 13 例血管瘤的一般资料:详见表 1。

表 1 13 例血管瘤的一般资料

肿瘤类型	总例数		患者年龄(月)		肿瘤部位(n)			是否溃疡(n)	
	男性	女性	范围	平均值	颊部	眼部	前臂	无	有
激光治疗后	4	2	16~32	27.2	3	1	2	6	0
冷冻治疗后	3	3	17~36	29.6	2	2	2	6	0
普萘洛尔凝胶	0	1		79.0	1	0	0	0	1
合计	7	6	-		6	3	4	12	1

2. 患者头面部血管瘤的临床表现:13 例血管瘤分别位于颊部、眼眶、眼睑和前臂。1 例颊部血管瘤与治疗前相比已萎缩,残留瘤体呈紫色,瘤体上部可见破溃口。余 12 例颊部、眼眶、眼睑、前臂部血管瘤瘤体均已萎缩变小,颜色变淡,但已萎缩的瘤体间可见散在的血红色凸起肿物。

3. 镜下肿瘤的病理特点:(1)激光及冷冻治疗后:本组激光和冷冻治疗失败的血管瘤共 12 例(92.3%),12 例瘤体组织间质都可见黏液变性,光镜下病变部位间质疏松,纤维组织排列杂乱,10 例(83.4%)有核大、深染的炎性细胞浸润,3 例(25%)血管腔内可见血栓形成。具体表现:①皮下结缔组织

增生:瘤体组织内可见大量排列疏松错杂、层数较厚的纤维结缔组织,纤维组织间、微血管周围可见密集堆积,核大、深染的炎性细胞;②畸形的血管:镜下实质内可见畸形静脉及扩张的血窦,血窦之间有腔隙相通,血窦多数不规则、呈沟渠状,结缔组织构成密度不一的小间隔充满窦腔之间,其间可见炎性细胞浸润,较多红细胞沉积管腔;③血管与结缔组织交错排列:血管瘤由许多不规则形状扩张的毛细血管组成,管腔内充满大量血液,血管间为数量不等的纤维结缔组织,血管瘤主要由厚壁静脉性血管组成,毛细血管瘤被纤

维组织分隔成许多小叶(图 1 中 A、B)。(2)普萘洛尔凝胶治疗后:①真皮层上可见表皮局部有破损,但未侵及真皮层,真皮层可见少量萎缩的血管及血管腔,血管壁薄,管腔变小,血窦数量少,但血窦相贯通部位萎缩,红细胞堆积少;②真皮层下可见少量管腔狭窄,管壁薄的血管,血管周围纤维组织增生少,增生的组织排列较整齐,畸形的静脉少且细小,尽管血窦仍不规则,但血窦较小,且血窦之间腔隙相通少。在萎缩的血管瘤周边有少量核大、深染的炎性细胞(图 1C)。

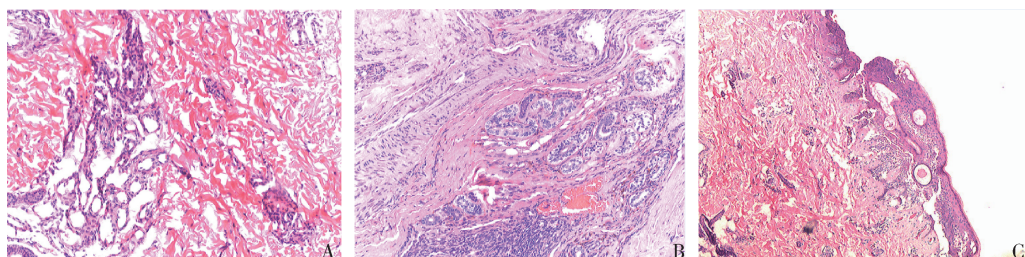


图 1 3 种方法治疗后婴幼儿血管瘤标本病理切片图(HE, $\times 400$)

A. 激光治疗:不规则形扩张的毛细血管相通,血窦多,呈沟渠状;B. 冷冻治疗:错杂排列的纤维组织,大量核大、深染的炎性细胞浸润;
C. 普萘洛尔凝胶:毛细血管萎缩,管腔规则且小,皮下纤维组织增生少,血窦少

讨 论

冷冻治疗是以液氮的挥发作用导致强低温,通常状态下低于 -20°C 。利用低温环境使病变组织细胞内外形成冰晶,进而细胞碎裂、解体,最终死亡,从而起到治疗作用^[4]。此法对面积较小的毛细血管瘤疗效较好,缺点是常遗留瘢痕,且复发率高,治疗的即时疼痛常使患儿难以耐受,治疗方法上有待进一步改进和革新^[5]。

激光治疗 IH 是近些年的研究热点之一,尤其以脉冲染料激光(pulsed dye laser, PDL)的应用最为广泛,其主要是通过 PDL 的选择性光热作用,不同组织成分对激光的吸收峰不同,PDL 波长与氧合血红蛋白的吸收峰相近。当 PDL 照射瘤体时,病变部位的氧合血红蛋白吸收光能后产生的高热,可燃烧血管组织、蛋白发生变性,且将热量传导至血管壁,造成了血管损伤甚至闭合,瘤体细胞坏死后纤维化,从而达到治疗目的^[5]。激光治疗皮肤血管瘤较冷冻治疗起到了避免正常组织的损伤,且治疗后瘢痕遗留较少,但作为一种有创治疗,其治疗的即时疼痛以及穿透力的限制性,致使其常规应用于 IH 至今仍有争议^[6]。

目前的研究表明,普萘洛尔治疗 IH 的可能机制主要有:①诱导血管收缩,使瘤体色泽变浅,质地变软;②抑制血管瘤干细胞(hemangioma stem cells,

HemSCs)的血管发生潜力;③促使 HemSCs 的凋亡;④抑制瘤体组织中肾素-血管紧张素系统的作用。以上各种作用机制是通过细胞内信号通路的调控而实现的^[7-9],涉及的主要的信号通路有:(1)血管内皮生长因子(VEGF)信号通路:VEGF 作为促血管生成的重要因子,在 IH 的发生、发展过程中起到了极为重要的作用^[10],有研究表明,VEGF/VEGFR-2 是血管新生与再生的中心调节通路,VEGFR-2 是 VEGFR 家族中促进 ECs 增殖的真正功能受体。VEGFR-2 与 IH 密切相关,VEGFR-2 激活后可刺激 ECs 增殖、增加血管的通透性及促进新生血管的生成。 β 受体阻断剂中以普萘洛尔作为经典治疗,其通过阻断信号通路使 VEGF-2 表达减少,抑制血管生成,从而起到治疗意义^[11]。(2)Notch 信号通路:Notch 家族是一类高度保守的跨膜受体蛋白,在血管瘤组织病理标本中发现,Notch 受体与配体表达均显著增高^[12]。其中,Notch1 与配体 DLL4 因其在 IH 中的重要作用而成为研究的关键点,上调 Notch1 可刺激 VEGFR-1 的表达,促使血管瘤内皮细胞(hemangiomas endothelial cells, HemECs)增殖、凋亡受到抑制。除此之外,有研究显示 Notch3 基因在血管瘤干细胞(HemSCs)分化为 HemECs 时表达下降,而

Notch1、Notch4 表达增高^[13,14]。因此, IH 的发病与 Notch 通路有密切关系, 但普萘洛尔与 Notch 的关系目前还是一种猜测, 还未有较肯定的研究成果, 这也是值得探索的方向。(3) Ang/Tie 信号通路: 研究表明^[15,16] 促血管生成素 Ang/Tie2 配体-受体系统与婴幼儿血管瘤发生、发展密切相关。Ang I 主要表达于周细胞, 在增生期血管瘤组织中呈现低表达, 与受体 Tie2 结合后可激活细胞内信号通路, 促进 ECs 存活和一氧化氮(NO)合成, 参与血管成熟、迁移、黏附并对血管的稳定起一定作用。而普萘洛尔属 β -肾上腺素受体激动剂, 属 G 蛋白偶联受体家族(表达于血管内皮细胞)。当激动剂与受体结合后, 活化的 G 蛋白的亚基激活腺苷酸环化酶, 使 ATP 转化为 cAMP, cAMP 作为第二信使进入胞液, 并激活蛋白激酶 A(PKA); PKA 促使胞内蛋白磷酸化从而调节其活性。此外, 内皮细胞中 PKA 的活化还可以诱导 NO 合成酶的合成, 最终合成并释放 NO, 进入血管平滑肌细胞激活鸟苷酸环化酶, 形成环磷酸鸟苷(cGMP), 继而活化蛋白激酶 G(PKG); PKG 最终引起血管平滑肌的舒张。故普萘洛尔通过 HemECs 的 β 肾上腺素能受体抑制 NO 的合成与释放, 降低信号转导通路相关蛋白的活性, 以及 VEGF-1、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达下降, 最终导致血管收缩, 血管生成减少, 血流量减少, 从而使局部细胞发生凋亡。(4) 影响间充质干细胞分化: 研究发现, 肾上腺素及受体阻断药对间充质干细胞的分化能力存在一定的影响, 在氧化应激中, 肾上腺素作用于受体促使谷胱甘肽合成, 后者可选择性的保护间充质干细胞的分化能力。受体阻断药对婴幼儿血管瘤的作用可能就是阻断了这个信号转导通路, 抑制间充质细胞的分化能力, 从而使血管瘤消退^[8,17]。

为规范治疗并减少婴幼儿治疗后遗症的风险, 专家们不但达成 IH 的治疗共识, 而且有一些新治疗方案和专利发明出现, 减少了治疗的不良反应, 治疗周期减短, 更使费用降低^[18]。普萘洛尔凝胶^[3]是笔者科室和笔者医院药剂科共同研发的院内制剂, 前期动物及临床试验已证明该药物疗效确切、安全性高、给药方便、药物毒性轻微, 但在用药后瘤体细胞形态、细胞器结构、信号通路等方面的研究尚缺。而通过对比这 13 例患者的病理切片笔者发现, 激光和冷冻疗法后复发的患者, 病灶表面可见瘢痕形成, 光镜下纤维组织增生杂乱, 平滑肌细胞排列不整齐, 可见炎性细胞密集浸润。同时, 在较厚的纤维组织下可见密集的

微血管管腔, 管腔内血窦相通。而经普萘洛尔凝胶治疗的瘤体周围皮肤未见瘢痕形成, 病理切片下有少量纤维组织增生, 增生的少量纤维组织排列整齐, 平滑肌细胞增生排列整齐, 瘤体内微血管密度小, 微血管血窦未见相通。

从切片的对比可以看到, 激光或者冷冻疗法后, 患者局部组织发生坏死, 在组织修复的过程中会形成较多杂乱排列的纤维组织和平滑肌细胞, 同时有局部炎性细胞浸润表现, 这势必会在今后修复的过程中形成瘢痕, 影响美观。而普萘洛尔凝胶治疗后的瘤体切片里只见少许排列整齐的纤维组织、平滑肌细胞以及炎细胞, 血管壁变薄、管腔增宽、血窦减少, 可以认为普萘洛尔凝胶的作用是使局部血管内皮细胞增殖减少, 死亡增多, 即促进细胞凋亡而起到治疗作用, 但影响细胞凋亡信号通路的因素很多。笔者前期研发普萘洛尔凝胶的目的是为提高疗效、方便给药、降低治疗费用、降低药物毒性、降低近期远期不良反应风险, 这些目的基本已达到, 但普萘洛尔凝胶的药物代谢、作用机制以及影响的信号通路还需要开展进一步研究明确。

参考文献

- 1 Lou, Y, Peng WJ, Gao Y, *et al.* The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies[J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(1): 44-57
- 2 Frieden IJ, Haggstrom A, Drolet BA, *et al.* Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas[J]. Pediatr Dermatol, 2005, 22(5): 383-406
- 3 鲁阳春, 宋洪涛, 邹东东, 等. 不同浓度普萘洛尔凝胶治疗婴幼儿血管瘤疗效观察[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(19): 1510-1513
- 4 Höger PH. Hemangioma. New aspects of pathogenesis, differential diagnosis and therapy[J]. Hautarzt, 2012, 63(2): 112-120
- 5 Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T, *et al.* Laser treatment of infantile hemangioma: a systematic review[J]. Lasers Surg Med, 2016, 48(3): 221-233
- 6 Cerrati EW, O TM, Chung H, *et al.* Diode Laser for the Treatment of Telangiectasias following Hemangioma Involution [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 152(2): 239-243
- 7 Löffler H, Kosel C, Cremer H, *et al.* Propranolol therapy to treat problematic hemangiomas: a new standard therapy makes its debut [J]. Hautarzt, 2009, 60(12): 1013-1016
- 8 Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action[J]. Br J Dermatol, 2010, 163(2): 269-274
- 9 Marsciani A, Pericoli R, Alaggio R, *et al.* Massive response of severe infantile hepatic hemangioma to propranolol[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 54(1): 176

(下转第 75 页)

有研究应用中医扶正、祛邪理论于脓毒症的防治,取得了很好疗效^[8]。研究发现中医的清热解毒治法既解侵入病原微生物的外毒,又解内毒素及其诱生的炎性介质和细胞因子之内毒,与抗生素联用,能达到细菌、内毒素、炎性介质并治的目的,从而改善了炎症与组织损害。清瘟败毒饮具有清热解毒、凉血养阴之功效,主治因疫毒邪气内侵脏腑、外窜肌表、气血两燔、表里俱盛的火热实证,是中医治疗温热病的经典名方。

中药可对抗细菌毒素、改善微循环,阻断微循环障碍的病理过程。清瘟败毒饮清热解毒、凉血益阴的作用强,具有对抗细菌毒素、降低内毒素水平、调节免疫及炎性介质、改善微循环、保护血管内皮细胞的作用^[9]。研究表明清瘟败毒饮具有解热、拮抗血小板凝聚、降低血液黏度、抗炎、镇痛、镇静、抗菌、抗病毒、保肝、解毒、强心、利尿、抗休克、复苏等药理作用。清瘟败毒饮对内毒素诱发家兔温病气血两燔证模型发热有明显的抑制作用。对脓毒症患者凝血功能障碍有保护作用,使血浆凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间延长和血小板计数下降^[10]。采用清瘟败毒饮加减辅助治疗比单用西药治疗为佳。

TNF- α 是炎症早期机体分泌的主要炎性因子,IL-8 是介导 PMN 聚集的最重要趋化因子,可通过促进 PMN 的趋化、变形、脱颗粒、释放溶酶体酶等参与炎性反应。IL-10 是主要的内源性抗炎因子,能拮抗 TNF- α 、IL-8 促使机体内促炎性因子与抗炎因子达到平衡。

综上所述,笔者的实验结果显示,清瘟败毒饮高剂量组(C 组)12、24、36、48h 的血液标本中 TNF- α 、IL-8 明显低于清瘟败毒饮低剂量组(B 组)及 CLP 模型组;而 IL-10 明显高于 B 组及 CLP 模型组,差异有统计学意义。实验提示清瘟败毒饮对于盲肠穿

孔导致的急性腹膜炎、脓毒血症的急性炎性因子 TNF- α 、IL-8 具有明显的抑制作用,而且对于内源性抗炎因子 IL-10 的产生具有明显的促进作用,有效改善急性炎性反应导致的内环境紊乱状态,促进急性腹膜炎、脓毒血症疾病的愈后。

笔者认为,清瘟败毒饮可能是通过多成分、多信号、多靶点调控炎性反应,以维护机体炎症、抗炎反应的动态平衡,而这种综合性治疗作用对于脓毒症是有益的防治策略,为中西医结合提高脓毒症治疗效果提出了新思路。

参考文献

- 奚希相,杨豪杰,马金苗,等. 清瘟败毒饮治疗脓毒症邪陷肺卫证的临床观察[J]. 中国中医急诊,2015,24(8):1423-1425
- 张祺嘉钰,孙毅,张恩户,等. 清瘟败毒饮治疗感染性疾病的实验及其临床研究[J]. 海峡医学,2015,27(5):99-100
- Yu ZM, Liu ZH, Chen J. Anti-inflammatory effect of Qingwenbaidu decoction (清瘟败毒饮) in sepsis rats[J]. Chinese J Integrat Med, 2014,20(12):934-943
- 周健淞. 清瘟败毒散联合高容量血液滤过对脓毒症患者炎症介质及血流动力学的影响[J]. 中药药理与临床,2014,30(6):166-167
- Kumar A, Kumar A, Paladugu B. Transforming growth factor- β blocks in vitro cardiac myocyte depression induced by tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and human septic shock serum[J]. Crit Care Med, 2007,35(2):358-364
- Garcia-Lazaro JF, Thieringer F, Luth S. Hepatic over-expression of TGF- β promotes LPS-induced inflammatory cytokine secretion by liver cells and endotoxemic shock[J]. Immunol Lett, 2005, 101(2):217-222
- Remick, DG. Pathophysiology of Sepsis[J]. Am Pathol, 2007, 170(5):1435-1444
- 李雪苓. 中药热毒清口服液对内毒素性发热家兔血浆白细胞介素-8 和一氧化氮的影响[J]. 中国中医急诊,2006,15(8):887-889
- 于征森,刘志辉,陈晶,等. 清瘟败毒饮对温病暑热证大鼠炎症介质的影响[J]. 中药药理与临床,2010,26(3):3-6
- 傅晓燕,王卫星,张焰理. 清瘟败毒饮对脓毒症患者凝血功能的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2009,28(4):30-32

(收稿日期:2016-12-08)

(修回日期:2016-12-20)

(上接第 72 页)

- Boye E, Olsen BR. Signaling mechanisms in infantile hemangioma[J]. Curr Opin Hematol, 2009, 16(3):202-208
- Jinnin M, Medici D, Park L, et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma[J]. Nat Med, 2008, 14(11):1236-1246
- Marqueling A, LzaV, Frieden IJ, et al. Propranolol and infantile hemangioma as four years later: asystematic review[J]. Pediatr Dermatol, 2013, 30(2):182-191
- June K Wu, Jan K, Kitajewski. A potential role for notch signaling in the pathogenesis and regulation of hemangiomas[J]. J Craniofacial Surg, 2009, 20(1):698-702
- Funahashi Y, Shawber CJ, Vorontchikhina M, et al. Notch regulates

the angiogenic response via induction of VEGFR-1[J]. J Angiogen Res, 2010, 2(1):3

- Jeansson M, Gawlik A, Anderson G, et al. Angiopoietin-1 is essential in mouse vasculature during development and in response to injury[J]. J Clin Invest, 2011, 121(6):2278-2289
- Koh GY. Orchestral actions of angiopoietin-1 in vascular regeneration[J]. Trends Mol Med, 2013, 19(1):31-39
- Denoyelle F, Lehoullanger N, Enjolras O, et al. Role of propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma[J]. Int J pediatric Otorhinolaryngology, 2009, 73(8):1168-1172
- 郑家伟,张凌,陈正岗. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤专家共识[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2013, 11(2):161-164

(收稿日期:2016-11-28)

(修回日期:2016-12-22)