

# 胶体<sup>32</sup>磷酸铬联合小剂量地塞米松瘤体内注射治疗小儿皮肤海绵状和混合型血管瘤

刘生, 卢献平, 梁九根, 蒋宁一, 张弘, 刘幸光, 陈少雄, 吴桂霞

(中山大学孙逸仙纪念医院核医学科, 广东 广州 510120)

**摘要:**【目的】观察胶体<sup>32</sup>磷酸铬联合小剂量地塞米松瘤体内注射治疗小儿皮肤海绵状血管瘤或/和混合型血管瘤的疗效。【方法】638例皮肤海绵状血管瘤或/和混合型血管瘤, 共计778个皮损分别接受1~3个疗程<sup>32</sup>磷酸铬联合地塞米松瘤体内注射治疗, 平均注射剂量为 $(673 \pm 275)$  kBq/cm<sup>2</sup>, 混合型血管瘤皮损辅助<sup>32</sup>磷敷贴治疗, 根据血管瘤大小及患者年龄评价治疗效果。【结果】①平均疗程1.59个, 按瘤体面积判定: 1~3个疗程的累计治愈率分别为64.27%、89.08%和96.14%, 累计有效率分别为91.90%、97.17%和98.07%。瘤体越小, 其治疗效果越好, 差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.001$ )。②按患儿年龄判定: 1~3个疗程患儿的累计治愈率分别为62.70%、88.25%和94.67%, 累计有效率为89.66%、96.08%和98.12%。年龄越小, 效果越明显, 各疗程差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.001$ )。【结论】胶体<sup>32</sup>磷酸铬联合小剂量地塞米松瘤体内注射是一种治疗小儿皮肤海绵状血管瘤/混合型血管瘤安全有效且操作简便的方法, 值得临床选用。

**关键词:** 磷酸铬-32; 地塞米松; 海绵状血管瘤; 混合型血管瘤

中图分类号: R445

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2016)04-0562-06

## Treatment of Cavernous Angioma by Injecting the Mixture of Radiocolloid Chromium Phosphate and Dexamthasone in Younger Children

LIU Sheng, LU Xian-ping, LIANG Jiu-gen, JIANG Ning-yi, ZHANG Hong, LIU Xing-guang,

CHEN Shao-xiong, WU Gui-xia

(Department of Nuclear Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Corresponding to: LIU Sheng, E-mail: E-mail: liusheng-gz@126.com

**Abstract:** 【Objective】 To observe the effect of injection of the mixture of radiocolloid chromium phosphate-32 and dexamethasone in skin cavernous angioma or and mixed angioma in younger children. 【Methods】 778 angiomas of 638 patients with skin cavernous angioma or and mixed angioma were received one to three course treatment of intra-angioma injection with this mixture, the average injection dosage was  $(673 \pm 275)$  kBq/cm<sup>2</sup>, and the mixed angioma also received therapy with phosphate-32 applicator simultaneously. The effect was evaluated according to the size of angioma and the patient's age. 【Results】 ① 778 angiomas were received 1.59 courses treatment. According to the angioma area, the one course, two-course total and three-course total cure rate were 64.27%, 89.08%, and 96.14%, respectively. The total effective rate were 91.90%, 97.17%, and 98.07%, respectively. The less size of angioma, the better treatment effect, there was a significance ( $P < 0.001$ ). ② According to the patient's age, the one course, two-course total and three-course total cure rate in 638 patients were 62.70%, 88.25% and 94.67%, respectively. The total effective rates were 89.66%, 96.08% and 98.12%; The younger received treatment, the better therapeutic effect, there was a significance ( $P < 0.001$ ). 【Conclusion】 It is a simple, safe, and greatly effective therapy for patients with skin cavernous angioma or and mixed angioma with injection of the mixture of radiocolloid chromium phosphate and dexamethasone, and worth for clinical application.

**Key words:** radiocolloid chromium phosphate-32; dexamethasone; cavernous angioma; mixed angioma

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(4): 562-567]

收稿日期: 2015-03-23

作者简介: 刘生, 通信作者, 博士, 硕士生导师, 主任医师, 研究方向: 影像医学与核医学, E-mail: liusheng-gz@126.com

皮肤血管瘤是小儿最常见的良性肿瘤和先天性畸形,发病率 3% ~ 8%<sup>[1]</sup>,可发生于机体任何部位的体表及皮下,以头面部多见,主要分为单纯型、混合型和海绵状血管瘤。放射性 <sup>32</sup> 磷酸钠敷贴对单纯型血管瘤具有较好的疗效<sup>[2]</sup>,但它对海绵状血管瘤/混合型血管瘤的疗效较差。冷冻、电化学、激光、微波方法创伤较大,疼痛明显,小孩难以配合治疗;注射硬化剂法常常因局部吸收差形成硬结、并易形成疤痕影响美观,治愈率较低;手术切除需住院费用高、创伤大、组织缺损明显等,这些方法仍不理想。从 1997 年 6 月至 2011 年 12 月期间,本研究试图应用胶体 <sup>32</sup> 磷酸铬联合小剂量地塞米松瘤体内注射治疗小儿皮肤海绵状血管瘤/混合型血管瘤,分析其疗效情况。

1 材料与方 法

1.1 临床资料患儿入选标准

①病史、体征、体检和 B 超检查确诊为皮肤海绵状血管瘤/混合型血管瘤;②进展期或稳定期血管瘤患儿;③家长签署治疗知情同意书;④治疗前无发热、胃肠道不适和感冒等病史;⑤年龄 6 个月至 12 岁。排除标准:①有明显动-静脉畸形;②与重要器官相毗邻和与大血管相沟通的血管瘤患儿。共入选小儿皮肤海绵状血管瘤 423 例,其中男 165 例,女 258 例;混合型血管瘤 215 例,其中男 122 例,女 93 例。年龄 < 1 岁 458 例,2~5 岁 148 例,> 6 岁 32 例。皮损部位:头面部 273 例,躯干 203 例,四肢 162 例。单发血管瘤 545 例,多发血管瘤 93 例,共 778 个血管瘤。皮损面积: < 5 cm<sup>2</sup> 485 个,6 ~ 10 cm<sup>2</sup> 246 个,11 ~ 20 cm<sup>2</sup> 38 个,> 20 cm<sup>2</sup> 9 个。共入选 638 例患儿计 778 个皮肤海绵状血管瘤/混合血管瘤皮损。

1.2 胶体 <sup>32</sup> 磷酸铬和地塞米松稀释混合注射液的配制

取胶体 <sup>32</sup> 磷酸铬注射液 (北京原子高科股份有限公司提供,放射性比活度 54.4 ~ 108.8 MBq/mL,颗粒直径 0.5 ~ 5 mm,呈浅绿色,无毒)适量,用生理盐水注射液调配混合液,达到 74 MBq/mL 胶体 <sup>32</sup> 磷酸铬(含入地塞米松 5 mg),即配即用。

1.3 治疗方法

1.3.1 胶体 <sup>32</sup> 磷酸铬和地塞米松稀释混合液瘤体内注射方法 常规消毒局部皮损,头皮病变局部

备皮后再常规消毒,用一个穿刺点法或多个穿刺点法进行瘤体内注射。一个穿刺点法是将针尖沿皮损中央或偏基底部处刺入,并在缓慢进针同时匀速将配置好的混合注射液注入瘤体内,然后将针尖后退至邻近穿刺点,变换针头方向,呈扇形注射(瘤体较大时,还需要上、下注射),使混合注射液均匀分布于血管瘤体内,拔针后立即用无菌纱布压迫止血,轻柔瘤体,使混合液能均匀分布,至无渗血止,预防局部破损及感染;适用于面积较小的瘤体。多个穿刺点法适用于面积较大血管瘤。按 370 kBq/cm<sup>2</sup> 计算注射剂量,瘤体厚者可适当增加剂量,但是单次剂量 < 11.1 MBq;瘤体较大者(超过 20 cm) 需要分次治疗,3 个月再行其余瘤体治疗,并监测血液学和瘤体局部反应。除特殊情况,每 3 个月随访 1 次,至治疗结束后 2 年。未痊愈患者再次局部注射,同一病灶注射 ≤ 3 次。

1.3.2 <sup>32</sup> 磷简易药片敷贴治疗混合型血管瘤患儿

注射胶体磷酸铬+地塞米松稀释混合注射液 24 h 后行局部 <sup>32</sup> 磷敷贴治疗。按血管瘤表面积,用生理盐水配制 <sup>32</sup> 磷酸钠 0.925 MBq/cm<sup>2</sup> 溶液(<sup>32</sup> 磷酸钠有载体溶液,北京原子高科股份有限公司提供),备用。根据血管瘤表面皮损形态、大小,用厚 0.3 mm 的滤纸复印并剪去,制备体表血管瘤滤纸模型;然后用吸管将其均匀地涂在滤纸模型上,至滤纸刚好完整吸干;待滤纸模型自然晾干,用塑料薄膜将其密封,即制成 <sup>32</sup> 磷简易敷贴药片。治疗时,用医用胶布将其固定于血管瘤处,敷贴时间(剂量)参考文献[2],不同年龄患儿的治疗时间见表 1。由于不同年龄患儿皮损对敷贴辐射敏感性不同和我科既往的治疗经验,对局部照射剂量的调整以达到最佳的疗效或最大程度减少对局部皮肤的损伤,以敷贴时间估计辐射剂量,约 500 ~ 750 rad/cm<sup>2</sup>。

表 1 不同年龄患儿体表血管瘤的敷贴治疗时间表  
Table 1 The dosage of <sup>32</sup>P simple-drug membrane for children skin angioma (single exposure time)

| Age/months | t/h | Age/months | t/h | Age/months | t/h | Age/years | t/h |
|------------|-----|------------|-----|------------|-----|-----------|-----|
| 2          | 12  | 5          | 20  | 8          | 28  | 1 ~ 2     | 38  |
| 3          | 16  | 6          | 24  | 9 ~ 10     | 30  | 3 ~ 10    | 40  |
| 4          | 18  | 7          | 26  | 11 ~ 12    | 32  | 11 ~ 12   | 42  |

1.4 疗效判断标准

治愈为血管瘤完全消退,局部皮肤颜色正常或仅留较少痕迹;显效为瘤体面积缩小 $\geq 1/2$ ,局部皮肤颜色正常或接近正常;好转为瘤体明显缩小,但 $<1/2$ ,瘤体局部皮肤颜色有不同程度改变;无效为治疗后瘤体面积无变化甚至继续发展<sup>[5-7]</sup>。多个病灶的患儿以全部病灶效果为准。有效率以治愈加显效计。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 16 软件,进行卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血管瘤瘤体大小对治疗效果的影响

平均疗程 1.59 个。其中 276(35.48%)个瘤体和 83(10.67%)个瘤体分别接受 2 个和 3 个疗程的治疗,1~3 个疗程的累计治愈率分别为 64.27%、89.08%和 96.14%,累计有效率分别为 91.90%、97.17%和 98.07%。各疗程中均没有无效的瘤体。各疗程治愈率和有效率的差异均有统计

学意义( $P$ 均 $<0.001$ )。由表 2 可知,随着治疗疗程的增加,血管瘤的治愈率渐增高,不同瘤体大小在 1 个疗程、2 个疗程和 3 个疗程累计治愈率和有效率均随瘤体渐大而减低,其中 1 个疗程的瘤体面积为 $<5$ 、6~10 和 11~20 cm 的治愈率分别为 79.18%、41.46%和 36.84%,后两者与前者比较,差异有显著意义,提示瘤体越小,其疗效越明显(表 2)。

2.2 患儿年龄对治疗效果的影响

1~3 个疗程患儿的累计治愈率分别为 62.70%、88.25%和 94.67%,累计有效率分别为 89.66%、96.08%和 98.12%,各疗程中均没有无效病例,各疗程治愈率还是有效率差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.01$ )。由表 2 可知,各疗程治愈率和有效率的差异均有统计学意义,随着患儿年龄的递增,在不同疗程中均显示血管瘤治愈率和有效率均渐减低,其中 1 个疗程中患儿年龄 $<2$ 、2~ $<5$ 、5~12 岁其治愈率分别为 66.81%、54.73%和 40.64%,差异有显著意义,提示年龄越小,治疗效果越明显(表 3)。

2.3 并发症

注射初期瘤体局部肿胀,数天后可自行缓解;

表 2 不同面积瘤体各疗程中的疗效比较

Table 2 Comparison of treatment efficacy of the angioma area in different courses

| Area/cm <sup>2</sup> | One course |     |       |     |       |    | Two courses |     |        |    |        |   | Three courses |    |        |    |       |   |
|----------------------|------------|-----|-------|-----|-------|----|-------------|-----|--------|----|--------|---|---------------|----|--------|----|-------|---|
|                      | n          | C   | %     | OE  | ER/%  | I  | n           | C   | total% | OE | TER/%  | I | n             | C  | total% | OE | TER/% | I |
| <5                   | 485        | 384 | 79.18 | 83  | 96.29 | 18 | 101         | 101 | 100.0  | 0  | 100.00 | 0 | 0             |    |        |    |       |   |
| 6~10                 | 246        | 102 | 41.46 | 122 | 91.06 | 22 | 144         | 79  | 73.58  | 56 | 96.34  | 9 | 65            | 47 | 92.68  | 10 | 96.75 | 8 |
| 11~20                | 38         | 14  | 36.84 | 8   | 57.90 | 16 | 24          | 12  | 68.42  | 4  | 78.95  | 8 | 12            | 5  | 81.58  | 2  | 86.84 | 5 |
| >20                  | 9          |     | 0     | 2   | 22.22 | 7  | 9           | 1   | 11.11  | 3  | 44.44  | 5 | 8             | 3  | 44.44  | 3  | 77.78 | 2 |
| total (%)            |            |     | 64.27 |     | 91.90 |    |             |     | 89.08  |    | 97.17  |   |               |    | 96.14  |    | 98.07 |   |

C = cure; OE = obvious effect; ER = effective rate; TER = total effective rate; I = improvement.  $\chi^2 = 129.9, 25.3, 53.24, P < 0.001$

表 3 不同年龄患儿各疗程中的疗效比较

Table 3 Comparison of treatment efficacy of the age in different courses

| Age/years | One course |     |       |     |       |    | Two courses |     |        |    |       |    | Three courses |    |        |    |       |   |
|-----------|------------|-----|-------|-----|-------|----|-------------|-----|--------|----|-------|----|---------------|----|--------|----|-------|---|
|           | n          | C   | %     | OE  | ER/%  | I  | n           | C   | total% | OE | TER/% | I  | n             | C  | total% | OE | TER/% | I |
| <2        | 458        | 306 | 66.81 | 120 | 93.01 | 32 | 152         | 108 | 90.39  | 34 | 97.82 | 10 | 44            | 34 | 97.82  | 8  | 99.56 | 2 |
| 2~<5      | 148        | 81  | 54.73 | 46  | 85.81 | 21 | 67          | 47  | 86.49  | 11 | 93.92 | 9  | 20            | 4  | 89.19  | 10 | 95.95 | 6 |
| 5~12      | 32         | 13  | 40.63 | 6   | 59.36 | 13 | 19          | 8   | 65.63  | 5  | 81.25 | 6  | 11            | 3  | 75.00  | 4  | 87.50 | 4 |
| total/%   |            |     | 62.70 |     | 89.66 |    |             |     | 88.25  |    | 96.08 |    |               |    | 94.67  |    | 98.12 |   |

C = cure, OE = obvious effect, ER = effective rate, TER = total effective rate, I = improvement.  $\chi^2 = 20.09, 9.06, 43.34, P < 0.01$



少数浅表部位皮损出现溃破,易磨擦部位较多。瘤体局部有胶体颗粒沉积,故呈浅绿色;23例患儿遗留瘢痕,9例局部皮肤萎缩。治疗中均未见白细胞和血小板减少等骨髓抑制现象,生长发育正常。联合敷贴治疗者瘤体表面颜色在1~2周后加深,随后逐渐变浅,仅36例出现水泡,经复方维生素B12溶液(内含庆大霉素)外洗患处,每天2次,约1周后消退。

### 3 讨论

激光、冷冻、电化学、微波、注射硬化剂或手术切除等是皮肤海绵状血管瘤和混合型血管瘤的常用方法,但常创伤大,遗留疤痕。目前,胶体<sup>32</sup>磷是深部血管瘤瘤体内注射治疗应用最为广泛的药物<sup>[3]</sup>,胶体<sup>32</sup>磷血管瘤瘤体内注射治疗属于组织间介入治疗。本研究配制的胶体<sup>32</sup>磷联合小剂量地塞米松瘤体悬液,既不变原胶体<sup>32</sup>磷酸铬物理性状,两者又不发生化学反应,即不改变其化学成份,结果也显示638例皮肤海绵状血管瘤/混合型血管瘤患儿接受该方法治疗后,除极少数患儿皮肤局部出现损伤和胶体沉积外,均未见骨髓抑制现象和生长发育异常,说明该治疗方法安全有效。

胶体<sup>32</sup>磷联合小剂量地塞米松瘤体内注射治疗血管瘤原理如下:①放射性核素<sup>32</sup>磷半衰期为14.3d,衰变过程中释放纯 $\beta$ 射线,平均能量为695 keV,组织内平均射程为3~4 mm。胶体<sup>32</sup>磷酸铬颗粒直径大小为0.5~5 mm,其胶体的性质使之不易随血液扩散,便于对瘤体局部集中照射,抑制或破坏增生的血管内皮,局部形成血栓、坏死,使瘤体纤维化达到治疗目的<sup>[4]</sup>;同时,辐射剂量较小和纯 $\beta$ 射线,因此,对邻近组织、器官及骨髓无明显影响。②生长迅速的小儿皮肤海绵状血管瘤和混合型血管瘤含有较高的雌二醇受体,此受体可促进血管瘤的形成和发展,皮质类固醇激素可与血管瘤内雌二醇受体竞争性结合,从而抑制血管瘤增生,另外类固醇激素可使毛细血管前括约肌收缩,增加血管对血液中活性胺的敏感性,抑制新生血管的增生速度和范围。同时,皮质激素具有抗炎、抗水肿、抗过敏及防止疤痕形成等作用。因此,胶体<sup>32</sup>磷酸铬联合地塞米松应用,可使两种药物治疗作用互补,既增加疗效,又互相抵消不良反

应,对海绵状血管瘤和混合型血管瘤能得到良好的治疗效果。

本研究中,638例皮肤海绵状血管瘤/混合型血管瘤患儿共计778个瘤体,平均接受1.59个疗程治疗,均取得显著的疗效,3个疗程累计有效率和治愈率分别98.07%和96.14%;高于李诗运等<sup>[5]</sup>报道单纯局部注射胶体<sup>32</sup>磷酸铬治疗海绵状血管瘤的有效率(77.8%)和混合性血管瘤的有效率(75%);魏敬军等<sup>[6]</sup>报道74例海绵状血管瘤单纯局部注射胶体<sup>32</sup>磷酸铬治疗的有效率为94.6%。也高于类似治疗方法的总有效率和治愈率<sup>[7-8]</sup>,原因如下:①病例选择的偏倚,本组患儿小面积血管瘤病灶数较多,而且治疗时间较早,疗效分析表明瘤体越小,效果越明显,其中表面积 $<5\text{ cm}^2$ 的血管瘤治愈率达100.00%,而 $>20\text{ cm}^2$ 的血管瘤治愈率仅44.44%,且治疗次数也增多。而较大血管瘤疗效差可能与其病理特征有关,瘤体大片相互吻合,大小不一的静脉窦或腔隙,腔壁衬有内皮细胞层,有时见血栓形成或钙化;其中较大的静脉窦、血栓形成和钙化组织对射线是不敏感的。同时,瘤体越大,组织相对缺氧可能越明显,而缺氧组织对辐射存在抵抗作用。②混合型血管瘤辅助局部<sup>32</sup>磷敷贴治疗,混合型血管瘤在接受胶体<sup>32</sup>磷酸铬联合地塞米松瘤体内注射后24 h再辅助局部<sup>32</sup>磷敷贴治疗,能使表面病灶和皮下病灶获较均匀剂量辐射,因此,即使皮下瘤体快速萎缩,又达到皮肤表面血管瘤颜色减退而不致皮损,取得良好的效;而文献并无辅助应用局部<sup>32</sup>磷敷贴治疗。

目前认为,复杂的体表海绵状血管瘤/混合型血管瘤仍然以手术为主的综合治疗,而非手术方法亦倾向于综合方法,本文的治疗方法是一种非手术的综合治疗方法,取得了较好的效果,治愈率及有效率明显高于其他治疗非手术方法,杨青等<sup>[9]</sup>报道应用595 nm可调脉宽染料激光治疗体表海绵状血管瘤,无治愈病例,显效率及有效率仅分别为11.1%和66.7%;李金燕等<sup>[10]</sup>报道应用液氮冷冻治疗对海绵状血管瘤的冷冻治愈率仅为44.7%;徐益鸣等<sup>[11]</sup>报道应用硬化剂注射治疗对海绵状血管瘤的治愈率及显效率分别为68.4%和16.8%。

小儿皮肤血管瘤有自愈的倾向,其一般病程可分为增生期:出生后婴儿血管瘤不断增生扩展,时间为6~10个月;稳定期:婴儿血管瘤增长速度逐渐缓慢,婴儿血管瘤增生和退化交替进行,时间

为 3~6 个月;退化期:一般 1 岁以后婴儿血管瘤增长速度缓慢下来,部分婴儿毛细血管瘤开始退化,少数在 5 岁时可以完全退化。这种有自愈倾向的血管瘤仅见于少数的单纯型血管瘤,而海绵状血管瘤和混合型血管瘤退化很慢,只有极少数患儿可以自然消退,而绝大部分海绵状婴儿血管瘤不会自然消退,因此,临床上必须及时积极治疗,以免瘤体继续增大而影响外观、累及局部重要器官的功能和对小孩心理的影响。本研究入选患儿均为增生期或稳定期血管瘤,本组资料发现,越早给予治疗,效果越明显,小于 2 岁患儿的治愈率达 97.82%,而大于 6 岁者,治愈率仅为 75.00%,有显著性差异,这可能与年龄越小对辐射越敏感有关。是否包括极少数自愈因素的作用,有待严格的随机对照研究来证实。

虽然接受本方法治疗的患儿取得较理想的治疗效果,但极少数较浅表部位病灶出现溃破或局部浅绿色胶体颗粒沉积或局部遗留瘢痕,甚至局部皮肤萎缩的现象。因此,在治疗过程中,通过如下措施可减少或避免上述现象的发生:①治疗前必须行 B 超检查,除明确剔除治疗病例外,主要是确定血管瘤的大小和厚度,及与表面皮肤的关系。②瘤体小且较表浅者,剂量要偏小外,注射给药时应在瘤体中央偏深些,否则易使瘤体破损,并可能形成瘢痕;③吸药前及注射时前一定充分摇匀,注射时要均匀分布,大的瘤体要分层注射;④控制注射体积,使瘤体稍肿胀为宜,过大过小均影响治疗效果;⑤治疗前向患儿家属做好解释工作,以得到积极的配合;加强护理,避免局部摩擦破损或感染。

诚然,针对一些发生在特殊部位的血管瘤,如眼眶、鼻腔、口腔、生殖器,以及较严重的血管瘤,上述治疗方法仍有一定的局限性。自 2008 年 Léauté-Labrèze 等<sup>[12]</sup>首次报道应用普萘洛尔治疗 2 例并发颜面部血管瘤的心脏病患儿,并取得了明显的疗效以来,国内外进行了一定数量相关临床研究,发现其对血管瘤迅速有效,患者耐受性良好,诱导血管瘤消退的作用优于其他治疗方法<sup>[13]</sup>,但多数为回顾性研究,缺乏临床 I、II、III 期前瞻性临床随机对照试验,用药时机、剂量、方案、不良作用监测等各个单位很不一致<sup>[14]</sup>,作为婴幼儿血管瘤的一线治疗规范应仍有待进一步探讨。胶体<sup>32</sup>磷酸铬联合小剂量地塞米松瘤体内注射仍然是治

疗小儿皮肤海绵状和混合型血管有效的、简便的方法之一,值得临床选用。

#### 参考文献

- [1] CHILLER KG, PASSARO D, FRIEDEN IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics morphologic subtypes and their relationship to race ethnicity and sex[J]. Arch Dermatol, 2002, 138(12): 1567-1576.
- [2] 邵季书, 刘生, 陈少雄, 等. <sup>32</sup>P 磷简易敷贴药膜治疗小儿皮肤血管瘤 2450 例疗效分析 [J]. 现代临床医学生物工程专业杂志, 2003, 9(3): 205-208.  
SHAO JS, LIU S, CHEN SX, et al. Therapeutic assessment of 2450 cases of little children hemangioma with <sup>32</sup>P simple drug membranes[J]. J Modern Clin Med Bioengin, 2003, 9(3): 205-208.
- [3] 王建方, 赵新明, 戴春暖, 等. <sup>32</sup>P 治疗血管瘤疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(13): 1750-1752.  
WANG JF, ZHAO XM, DAI CN, et al. Observation of the effect of treatment with radioisotope <sup>32</sup>P for hemangioma[J]. Modern J Integr Trad Chin West Med, 2007, 16(13): 1750-1752.
- [4] 魏敬军, 王育敏, 王嘉军, 等. <sup>32</sup>P 治疗体表血管瘤的疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2003, 36(12): 685-686.  
WEI JJ, WANG YM, WANG JJ, et al. Efficacy of <sup>32</sup>P for the treatment of superficial hemangioma [J]. Chin J Dermatol, 2003, 36(12): 685-686.
- [5] 李诗运, 肖欢, 邱金成. 胶体磷酸铬-32 单用与联合平阳霉素局部注射治疗皮下深部血管瘤的对照研究[J]. 海南医学, 2010, 21(12): 55-57.  
LI SY, XIAO H, QIU JC. Compared with colloidal chromic phosphate phosphonium-32 alone and combined with local injection of bleomycin in the treatment of deep subcutaneous hemangioma [J]. Hainan Medical J, 2010, 21(12): 55-57.
- [6] 魏敬军, 王育敏, 王嘉军, 等. <sup>32</sup>P 磷胶体加平阳霉素与 <sup>32</sup>P 磷胶体治疗海绵状血管瘤疗效评[J]. 青海医药杂志, 2002, 32(11): 3-5.  
WEI JJ, WANG YM, WANG JJ, et al. Evaluation of treatment of cavernous hemangioma in <sup>32</sup>P colloid combined bleomycin and <sup>32</sup>P colloid alone [J]. Qinghai Med J, 2002, 32(11): 3-5.
- [7] 高志红. <sup>32</sup>P 胶体联合激素治疗海绵状血管瘤临床分析[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(7): 1038-1039.  
GAO ZH. Clinical analysis of <sup>32</sup>P colloid combined

- hormone in the treatment of cavernous hemangioma[J]. *J Modern Oncol*, 2007, 15(7): 1038-1039.
- [8] 朱鸿剑, 刘庆红.<sup>32</sup>P胶体加激素治疗颌面部海绵状血管瘤62例疗效分析[J]. *实用临床医学*, 2008, 9(11): 52-53.
- ZHU HJ, LIU QH. Efficacy of 62 cases of <sup>32</sup>P colloid combined hormone in cavernous hemangioma treatment [J]. *Pract Clin Med*, 2008, 9(11): 52-53.
- [9] 杨青, 马丽, 杨森, 等. 595nm可调脉宽染料激光治疗血管性皮肤病433例[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2004, 20(2): 146-147.
- YANG Q, MA L, YANG S, et al. 595nm adjustable pulse dye laser treatment of vascular dermatosis: a 433 cases report [J]. *China J Leprosy Skin Dis*, 2004, 20(2): 146-147.
- [10] 李金燕, 刘金花, 黄必然, 等. 569例血管瘤液氮冷冻治疗效果观察[J]. *中国医药导报*, 2008, 5(9): 168-169.
- LI JY, LIU JH, HUANG BR, et al. Observation of 569 cases hemangioma frozen treatment with liquid nitrogen [J]. *China Med Herald*, 2008, 5(9): 168-169.
- [11] 徐益鸣, 李昭辉, 于仁祥, 等. 硬化剂聚氧乙烯月桂醇醚治疗小儿体表血管瘤[J]. *中华小儿外科杂志*, 2012, 33(9): 710-711.
- XU YN, LI ZH, YU RX, et al. Hardener polyoxyethylene lauryl ether treatment of infantile hemangioma [J]. *Chin J Ped Surg*, 2012, 33(9): 710-711.
- [12] 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.
- [13] 陈萍, 安新江, 李婉丽, 等. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤临床观察[J]. *中华皮肤性病学杂志*, 2013, 27(1): 41-43.
- CHEN P, AN XJ, LI WL, et al. The clinical observation on the treatment of infantile hemangioma with propranolol [J]. *Chin J Derm Venereol*, 2013, 27(1): 41-43.
- [14] 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.
- ZHENG JW, ZHANG L, CHEN ZG. Introduction to a consensus conference on the use of propranolol for infantile hemangioma [J]. *China J Oral Maxill Surg*, 2013, 11(2): 161-164.
- (编辑 王晓鹰)
- 
- (上接第555页 from page 555)
- [16] BEKHIT MH. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance [J]. *Am J Ther*, 2010, 17(5): 498-510.
- [17] SALVEMINI D, LITTLE JW, DOYLE T, et al. Roles of reactive oxygen and nitrogen species in pain [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(5): 951-966.
- [18] CUI Y, LIAO XX, LIU W, et al. A novel role of minocycline: attenuating morphine antinociceptive tolerance by inhibition of p38 MAPK in the activated spinal microglia [J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(1): 114-123.
- [19] CUI Y, CHEN Y, ZHI JL, et al. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal microglia mediates morphine antinociceptive tolerance [J]. *Brain Res*, 2006, 1069(1): 235-243.
- [20] KIM HY, CHUNG JM, CHUNG K. Increased production of mitochondrial superoxide in the spinal cord induces pain behaviors in mice: the effect of mitochondrial electron transport complex inhibitors [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 447(1): 87-91.
- [21] PARK ES, GAO X, CHUNG JM, et al. Levels of mitochondrial reactive oxygen species increase in rat neuropathic spinal dorsal horn neurons [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 391(3): 108-111.
- [22] DOYLE T, BRYANT L, MUSCOLI C, et al. Spinal NADPH oxidase is a source of superoxide in the development of morphine-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 483(2): 85-89.
- [23] MUSCOLI C, CUZZOCREA S, NDENGELE MM, et al. Therapeutic manipulation of peroxynitrite attenuates the development of opiate-induced antinociceptive tolerance in mice [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(11): 3530-3539.
- [24] NDENGELE MM, CUZZOCREA S, MASINI E, et al. Spinal ceramide modulates the development of morphine antinociceptive tolerance via peroxynitrite-mediated nitroxidative stress and neuroimmune activation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329(1): 64-75.
- [25] LITTLE JW, CUZZOCREA S, BRYANT L, et al. Spinal mitochondrial-derived peroxynitrite enhances neuroimmune activation during morphine hyperalgesia and antinociceptive tolerance [J]. *Pain*, 2013, 154(7): 978-986.
- (编辑 刘清海)