

中图分类号: R979.9 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0001-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.001



硬化剂临床应用研究进展*

洪峻^{1,2}, 赵志刚^{1,2Δ}

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070; 2. 首都医科大学药学院, 北京 100069)

摘要:目的 为临床合理使用硬化剂提供参考。方法 检索 PubMed、中国生物医学文献数据库及国家药品监督管理局、美国食品和药物管理局、日本医药品医疗器械综合机构、欧洲药物管理局的官方网站自建库起至 2023 年 3 月的相关文献资料, 总结国内外已上市的硬化剂及具有硬化治疗适应证药物的相关信息。检索 UpToDate 数据库及中国知网查询自建库起至 2023 年 3 月涉及硬化疗法和硬化剂的相关指南及文献, 汇总其临床应用, 并对硬化疗法进行循证评价。通过中国、欧盟及美国的临床试验登记网站查询硬化剂临床试验注册及硬化疗法相关内容(截至 2023 年 3 月), 并分析其发展趋势。结果 硬化剂根据作用机理可分为清洁剂类、渗透型、化学性硬化剂, 批准的适应证主要为静脉曲张、血管扩张等。相关指南中硬化疗法的临床应用多为高质量或中等质量证据; 硬化疗法性价比高、操作简单, 可作为主要治疗方案或术中的辅助手段; 无水乙醇联用聚桂醇在静脉曲张畸形等方面疗效及安全性较好。共获得临床试验 107 项, 包括硬化剂辅助手术治疗安全性的评估(39 项, 36.45%), 新型硬化剂的探索及原有硬化剂的安全性、有效性评估(61 项, 57.01%), 硬化剂联用效果评估(7 项, 6.54%); 硬化剂联用比单用的疗效更好, 泡沫硬化疗法的疗效、安全性均较好。结论 硬化剂种类多样, 建议国内临床医师和药师全面、系统总结硬化剂的种类及使用方法, 推出规范指南, 从而更好地指导临床实践。

关键词: 硬化剂; 硬化疗法; 临床应用; 研究进展

Research Progress on Clinical Application of Sclerosants

HONG Jun^{1,2}, ZHAO Zhigang^{1,2}

(1. Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100070; 2. College of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing, China 100069)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of sclerosants in clinical practice. **Methods** The relevant literature and data in the PubMed, the China Biology Medicine disc, the official websites of National Medical Products Administration, Food and Drug Administration, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and European Medicines Agency from the inception of each database to March 2023 were searched to summarize the relevant information on the sclerosants and drugs with indication for sclerotherapy that had been launched at home and abroad. The guidelines and studies involving sclerosants and sclerotherapy in the UpToDate database and CNKI from the inception of each database to March 2023 were searched to summarize their clinical application, and the evidence-based evaluation was conducted. The relevant information on clinical trial registration of sclerosants and sclerotherapy up to March 2023 was obtained by the clinical trial registration websites of China, the European Union and the United States, and the development trend of sclerosants was analyzed. **Results** Sclerosants could be classified into cleaning agents, penetrating agents and chemical agents based on their mechanism. The approved indications were mainly varicose veins, vasodilation and so on. The clinical application of sclerotherapy in relevant guidelines was mostly based on the high- or moderate-quality evidence. Sclerotherapy was cost-effective and simple to operate, which was a main treatment plan or an auxiliary method during surgery. Absolute ethanol combined with lauromacrogol was effective and safe in the treatment of venous malformations and others. A total of 107 clinical trials were obtained, including the safety evaluation of sclerotherapy assisting surgery (39 cases, 36.45%), the exploration of new sclerosants and safety and efficacy evaluation of existing sclerosants (61 cases, 57.01%), the effect evaluation of the combination of sclerosants (seven cases, 6.54%). The combined use of sclerosants was more effective than their single use, and foam sclerotherapy was effective and safe. **Conclusion** There are many kinds of sclerosants. It is suggested that domestic clinical physicians and pharmacists should comprehensively and systematically summarize the types and usage of sclerosants, and formulate standardized guidelines to better guide the clinical practice.

Key words: sclerosant; sclerotherapy; clinical application; research progress

硬化剂是一种腐蚀性化学制剂, 与血管内皮接触后可使细胞受损脱落, 引起血液中的血小板和各种凝血因子在胶原组织中裸露聚集, 并在凝血因子的作用下形成血栓, 以达到治疗静脉曲张或血管畸形的目的。

硬化疗法自 19 世纪发展至今经历了数次变革, 主要分为液体硬化疗法和泡沫硬化疗法。ORBACH 在 1944 年提出使用泡沫的空气阻塞技术; CABRERA 在 1993 年实现了以十四烷基硫酸钠(STS)或聚多卡醇的泡沫治疗

*基金项目: 北京市医院管理局重点医学专业发展计划[ZYLX201827]。

第一作者: 洪峻, 男, 朝鲜族, 硕士, 药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)junhong0324@163.com。

Δ通信作者: 赵志刚, 男, 汉族, 博士, 主任药师, 研究方向为医院药学与药事管理, (电子信箱)1022zzg@sina.com。

静脉曲张;TESSARI在2000年提出“涡旋技术”,降低了微泡沫的制造成本^[1]。泡沫硬化疗法可使硬化剂与血管壁的接触更充分、持久,疗效较好;且较传统的液体硬化剂,使用剂量更少,不良反应发生率更低^[2-3]。在此总结硬化剂临床应用的进展,为其临床合理使用提供参考。现报道如下。

1 已上市的硬化剂

检索PubMed、中国生物医学文献数据库及国家药品监督管理局、美国食品和药物管理局、日本医药品医疗器械综合机构、欧洲药物管理局的官方网站自建库起至2023年3月(下文检索时间同)的相关文献资料,总结国内外已上市的硬化剂及具有硬化治疗适应证的药物,详见表1。根据作用机理可分为清洁剂类、化学性、渗透型3类^[4]。前两类应用较多,其中鱼肝油酸钠、聚多卡醇、无水乙醇在我国较常见。渗透型中,高渗盐水由于安全性问题已不再使用,高渗葡萄糖溶液在美国较常用^[5],Sclerodex为二者的复合物,由于其盐浓度低,故注射时引起的疼痛较轻,且发生皮肤坏死和溃疡的风险较小。化学性硬化剂包括铬酸甘油酯和无水乙醇^[6]。铬酸甘油酯与其他硬化剂相比硬化效力弱,主要用于小血管的硬化治疗^[7];但由于其溶液黏稠、注射困难,具有高度致敏性,故可能导致剧痛。

该类药使用中有较多注意事项,以最常见的清洁剂类硬化剂为例介绍如下:1)鱼肝油酸钠。上市时间较久,临床应用较多^[8]。但作为生物提取物,其成分变化较大,且溶液不稳定,溢出血管外可发生皮肤坏死,并发生过敏反应。2)STS。其作用机制为刺激细胞组织产生

炎症反应,包括血管痉挛和血小板聚集,从而形成静脉血栓致使静脉闭塞。但过多的STS会迅速被血流稀释而失效,吸附于红细胞,最终导致溶血。截至2023年3月27日,STS仍未在国内上市。3)聚多卡醇。其在我国常见的种类包括聚多卡醇和聚桂醇,聚多卡醇注射液主要有0.5%和1%的2种规格,聚桂醇注射液仅有1%的规格,二者的适应证无差异。聚多卡醇血管内注射时无痛,过敏反应少见,不会产生溶血现象,故发生色素沉着的可能性小;但可发生血管外坏死和溃疡,通过调整浓度可降低该风险。4)乙醇胺油酸酯。其在美国较常见,主要用于治疗食管静脉曲张、静脉曲张和先天性血管畸形等血管病变,且在治疗反应性血管损伤方面具有潜力^[9]。其治疗食管静脉曲张和单纯性肾囊肿的疗效与无水乙醇相当,安全性和耐受性均较高^[10-11]。缺点为黏滞性高,注射困难,具有产生红细胞溶血和血红蛋白尿的倾向;大剂量使用可致肾功能衰竭;且其硬化效力相对其他硬化剂有不足。与氰基丙烯酸酯或乙醇胺联用可降低静脉曲张再出血的风险^[12-13]。

2 硬化剂的临床应用与循证评价

检索UpToDate、中国知网数据库查询涉及硬化疗法和硬化剂的相关指南及文献,汇总其临床应用情况,并对硬化疗法进行循证评价。参考美国胸科医师学会的指南评定方式,将推荐强度分为强推荐(记为1,患者获益明显高于风险及所承受负担)和弱推荐(记为2,患者获益与所承受风险和负担尚需评估);证据级别分为A级(高质量,来自无重要局限的随机对照试验或观察性研究的确定性证据),B级[中等质量,来自有重要局

表1 已上市的硬化剂及具有硬化治疗适应证的药物

Tab.1 Sclerosants and drugs with indication for sclerotherapy that had been launched

种类	药品名称	商品名	国别	适应证
清洁剂类	鱼肝油酸钠		中国	血管瘤、静脉曲张、内痔、颞颌关节病(脱位或半脱位);妇科、外科等
			美国	创面渗血和出血
	STS	Fibro - Vein	爱尔兰	小静脉及网状静脉的硬化治疗
		Tromboject	加拿大	下肢静脉曲张
		Fibro vein	英国	大、中、小、网状静脉的静脉曲张
	聚多卡醇	Asclera	德国	蛛网样静脉的中心静脉、网状静脉及小静脉曲张的硬化治疗、内镜下
		Sclerovein	瑞士	食管曲张静脉出血的急诊止血及曲张静脉的硬化治疗
		聚桂醇	中国	
	乙醇胺油酸酯	Ethamolol	美国	血管病变,如食管静脉曲张、静脉曲张和先天性血管畸形
		オルダミン注射用	日本	食管、胃部静脉曲张及出血
渗透型	高渗盐水		美国	下肢毛细血管扩张症
		高渗葡萄糖溶液		
	Sclerodex	加拿大	细小的血管如毛细血管扩张、微静脉扩张和血管丛生的治疗	
化学性	铬酸甘油酯	Scleremo或Chromex	欧洲	小血管的硬化治疗
	无水乙醇		中国	单纯性肾囊肿

限的随机对照试验(结果不一致或有方法学缺陷)或观察性研究的确切证据],C级(低质量或极低质量,来自观察性研究或病例分析的证据)^[14]。详见表2。

硬化疗法无需全身或局部麻醉,与手术相比,其花费时间少,且更经济,多数指南和协会已将其列为主要治疗方案或术中的辅助手段^[21]。

无水乙醇治疗静脉、动脉、淋巴管畸形与手术相比,操作简单、安全,外形恢复好,无明显瘢痕^[22]。且无水乙醇是治疗门静脉栓塞和面、颈部静脉畸形安全、有效的治疗手段^[23-25]。Meta分析结果表明,无水乙醇和聚多卡醇治疗静脉畸形效果无统计学差异($P > 0.05$),二者联用时疗效更佳,且能降低不良反应发生率^[26]。无水乙醇还可作为肥厚型梗阻性心肌病经皮室间隔心肌消融术及心律不齐的消融剂,显著减少心房颤动、房性心动过速的复发^[27-28]。

聚桂醇属新型清洁剂类血管硬化剂,于2008年作为国家专利新药上市,其成分与德国 Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH生产的安束喜相同,均为聚多卡醇。由于良好的起泡性,与同等剂量的液体硬化剂相比,聚桂醇治疗面积大、过敏反应发生率低,且具有麻

醉作用,常见的不良反应为皮肤色素沉着^[29-32]。可用于治疗下肢静脉曲张、儿童内痔、儿童化脓性肉芽肿等^[33-35]。腮腺区解剖结构复杂,使用硬化剂进行血管畸形的治疗可能引起组织创伤,但有远期观察研究表明,聚桂醇治疗腮腺区、面神经、肌肉组织均无明显损伤^[36]。此外,无水乙醇联合聚桂醇治疗颌面部静脉畸形的有效率较高^[37]。

STS多用于治疗硬化浅表性静脉曲张及毛细血管扩张,也可用于血管瘤、化脓性肉芽肿、卡波西肉瘤、环状淋巴管瘤、神经节囊肿、肾小球瘤、毛囊炎等,但可能导致严重的神经系统不良反应(发生率约为1.00%)^[38-40]。在一项使用STS治疗647例静脉畸形患儿的研究中,37例(5.72%)发生了并发症,其中包括过度肿胀11例,皮肤损伤9例,感染、疼痛各2例,运动或神经损伤7例及其他并发症6例^[41]。与STS比较,高渗葡萄糖溶液治疗血管扩张的效果更佳,且不易发生色素沉着和血管内凝块^[42]。一项以硬化剂治疗肾囊肿的报告显示,无水乙醇组和STS组分别有28例(82.35%)、26例(76.47%)囊肿完全消融,3例(8.82%)、6例(17.65%)部分消融,3例(8.82%)、2例(5.88%)治疗失败,两组均未发生严

表2 硬化疗法的临床应用与循证评价

Tab.2 Clinical application and evidence - based evaluation of sclerotherapy

临床应用	推荐强度	证据级别	证据来源
对于隐静脉功能不全患者,不建议首选液体或泡沫硬化剂治疗慢性静脉疾病(静脉曲张、水肿、色素沉着或湿疹、脂质硬化、静脉溃疡愈合、活动性静脉性溃疡)	2	A	Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) ^[15]
泡沫硬化剂法被推荐作为静脉曲张治疗的第二选择,对于隐静脉功能不全的晚期慢性静脉疾病(水肿、色素沉着或湿疹、脂质硬化或白色萎缩、静脉溃疡愈合、活动性静脉性溃疡)患者,不适合行手术或静脉内消融	1	A	
泡沫硬化剂法应考虑作为复发性静脉曲张患者及老年和体弱患者静脉溃疡的主要治疗方案	2	B	
液体硬化剂法应考虑作为毛细血管扩张和网状静脉曲张的治疗方案	2	B	
对有症状的支静脉曲张(可见)可采用液体硬化剂法或泡沫化学消融治疗	1	B	Treatment of Superficial Venous Disease of the Lower Leg ^[16]
采用超声引导下液体硬化剂法或泡沫化学消融治疗(不可见)有症状的支静脉曲张	1	B	
硬化剂法适用于所有类型静脉曲张,尤其是隐静脉功能不全、网状静脉曲张、微血管扩张(蜘蛛状静脉)	1	A	European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders ^[14]
硬化剂法适用于支静脉曲张、穿通静脉功能不全、既往干预后残余和复发的下肢静脉曲张、腿部溃疡附近曲张静脉(回流静脉)和静脉曲张、盆腔源性下肢静脉曲张	1	B	
液体硬化剂法被推荐作为祛除微血管扩张和网状静脉曲张首选治疗方案	1	A	
泡沫硬化剂法被推荐用于治疗隐静脉曲张	1	A	
泡沫硬化剂法用于治疗静脉曲张及既往治疗后复发性静脉曲张、隐静脉属支曲张	2	B	
泡沫硬化剂法用于治疗非隐静脉曲张和穿通静脉功能不全	1	C	
单纯性肾囊肿若出现出血、感染、疼痛等,可进行干预(注入硬化剂、引流)或手术	2	B	CUA guideline on the management of cystic renal lesions ^[17]
可用无水乙醇对肝癌进行局部消融治疗	1	A	《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》 ^[18]
肝脏肿瘤直径<2cm时,可用无水乙醇进行局部消融	1	A	2018年欧洲肝脏研究学会(EASL)肝癌临床实践指南 ^[19]
经皮室间隔无水乙醇心肌消融术可作为不能手术或不愿手术的成人肥厚型心肌病的替代疗法	2	A	2014欧洲心脏病学会肥厚型心肌病诊断和管理指南 ^[20]

重并发症^[43]。Meta分析显示,STS相较于聚桂醇对血管内皮的损伤程度更轻,安全性更好^[44]。

3 硬化剂临床试验注册及发展趋势分析

在中国、欧盟及美国的临床试验登记网站查询硬化剂、硬化疗法相关内容,排除无关内容,共获得107项硬化剂临床试验,主要涉及硬化剂辅助手术治疗安全性的评估(39项,36.45%),新型硬化剂的探索及原有硬化剂的安全性、有效性评估(61项,57.01%),硬化剂的联用效果评估(7项,6.54%)。

临床试验表明,聚桂醇泡沫硬化联合平阳霉素、半导体激光、局部弹力绷带加压治疗儿童大囊型淋巴管畸形,较单用平阳霉素效果更显著,副作用发生率更低^[45]。腔内激光联合泡沫硬化剂治疗下肢静脉曲张作为一种新兴术式,较传统的手术方式操作更简便,患者恢复更快,其最大的特点在于完全微创,多数患者可实现“零切口”治愈^[46];对局部静脉曲张团较严重的患者采取分次治疗,可有效保证中远期疗效,且花费较少、患者满意度高;该术式还可有效减少术中出血量,缩短手术时间,降低并发症发生率,促进患者恢复^[47]。

临床可用于硬化治疗的药物不仅限于硬化剂。如高渗盐水和高渗葡萄糖溶液可使血管壁脱水作为硬化剂使用,但属超药品说明书用药。平阳霉素是链霉素抗肿瘤药物,在与肿瘤血管内皮接触时能抑制DNA的合成,促进肿瘤细胞的变性、坏死,故可作为温和的血管硬化剂应用于临床。碘化油可有效渗入各级血管分支水平的病灶,通过促进血栓形成和血管内皮损伤,从而增加其在局部的稳定性,不易分散。Embosphere微球是一种终末动脉栓塞剂,形态均匀、膨胀系数小、安全性高、栓塞效果持久^[48]。其由丙烯酸聚合物微球和3%明胶制成,保存于氯化钠溶液中。微粒球直径范围为40~1 200 μm,根据微粒球尺寸和装量的不同分为不同规格。国内,Embosphere微球用于治疗栓塞血管、动静脉畸形、血管增大肿瘤;直径大于500 μm的微球还可用于治疗有症状的子宫纤维瘤栓塞。

试验表明,硬化剂联用比单用疗效更好。高渗葡萄糖溶液联合聚多卡醇的效果优于单用高渗葡萄糖溶液^[49]。平阳霉素/博来霉素与碘化油结合可形成相应的碘化油乳液;与单用博来霉素比较,博来霉素碘化油乳液治疗肝血管瘤费用更低、疗效更好^[50]。有研究表明,平阳霉素碘化油乳剂治疗肝癌效果显著、不良反应轻、创伤小^[51]。Embosphere微球联合平阳霉素碘化油乳液用于肝动脉栓塞术治疗肝血管瘤的近中期临床疗效显著,且安全性好、不良反应轻^[48]。超声引导下平阳霉素联合聚桂醇用于经皮硬化治疗囊性淋巴管畸形安全、有效,能减小病灶体积、缓解症状,不良反应轻、复

发率低^[45,52-53],且药物半衰期与单用聚多卡醇相同^[54]。网状Meta分析显示,无水乙醇联合聚桂醇治疗颌面部静脉畸形的有效率高高于二者单用。

4 结语

硬化剂主要通过形成血栓或管壁纤维化的方式达到疗效,血管硬化剂对静脉曲张、内痔、血管畸形的治疗较传统的手术具有更好的有效性、安全性、经济性,可作为主要治疗方案或术中的辅助手段。泡沫硬化疗法疗效、安全性均较好,已有逐步取代液体硬化疗法的趋势。临床还可以通过高渗葡萄糖溶液、平阳霉素、碘化油乳液及硬化剂联用的方式,为不同的诊断提供多样的硬化治疗方案。硬化剂种类虽多样,但国内缺少相关指南,建议对硬化剂的种类及应用进行归纳和总结,从而更好地指导临床实践。

参考文献

- [1] BERGAN J, PASCARELLA L, MEKENAS L. Venous disorders: treatment with sclerosant foam[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2006, 47(1): 9-18.
- [2] 华 骋, 孙鹏飞, 吕乐乐, 等. 泡沫硬化剂与液态硬化剂注射治疗下肢静脉曲张临床疗效对比的 Meta 分析[J]. 中国美容整形外科杂志, 2018, 29(4): 217-219.
- [3] RABE E, PANNIER F. Sclerotherapy in venous malformation[J]. Phlebology, 2013, 28(Suppl 1): 188-191.
- [4] RAMELET AA. Sclerotherapy: old - or new - fashioned? [J]. J Cosmet Dermatol, 2002, 1(3): 113-114.
- [5] SALOMON JL, BOURGEOIS A, LE BALEUR A, et al. Product of choice for maintenance sclerosis: 66% glucose solution [J]. Phlebologie, 1983, 36(3): 249-254.
- [6] GOLDMAN MP, RAYMOND - MARTIMBEAU P. Clinical and histologic evaluation of polyiodinated iodine with and without hypertonic saline / dextrose in the rabbit ear vein model [J]. Dermatol Surg, 1997, 23(8): 701-704.
- [7] MARTIN DE, GOLDMAN MP. A comparison of sclerosing agents: clinical and histologic effects of intravascular sodium tetradecyl sulfate and chromated glycerin in the dorsal rabbit ear vein [J]. J Dermatol Surg Oncol, 1990, 16(1): 18-22.
- [8] RABAGO D, PATTERSON JJ, MUNDT M, et al. Dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: a prospective open - label trial [J]. J Altern Complement Med, 2014, 20(5): 383-391.
- [9] HONG SK, LEE HJ, SEO JK, et al. Reactive vascular lesions treated using ethanolamine oleate sclerotherapy [J]. Dermatol Surg, 2010, 36(7): 1148-1152.
- [10] MEIRELLES - SANTOS JO, CARVALHO JR AF, CALLEJAS - NETO F, et al. Absolute ethanol and 5% ethanolamine oleate are comparable for sclerotherapy of esophageal varices [J]. Gastrointest Endosc, 2000, 51(5): 573-576.
- [11] EL - KADER OA, MOHYELDEN K, METWALLY AH, et al.

- Ethanolamine oleate vs. absolute ethanol as sclerosing agents for treating symptomatic simple renal cysts [J]. *Arab J Urol*, 2014, 12(4):294 – 298.
- [12] HU Z, ZHANG D, SWAI J, et al. Risk of rebleeding from gastroesophageal varices after initial treatment with cyanoacrylate; a systematic review and pooled analysis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1):181.
- [13] DUFFY DM. Ethanolamine oleate: a dangerous and outmoded sclerosant [J]. *Dermatol Surg*, 2011, 37(3):402.
- [14] RABE E, BREU F, CAVEZZI A, et al. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders [J]. *Phlebology*, 2014, 29(6):338 – 354.
- [15] WITTENS C, DAVIES AH, BÆKGAARD N, et al. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 49(6):678 – 737.
- [16] American College of Phlebology. Treatment of Superficial Venous Disease of the Lower Leg [EB / OL]. [2023 – 03 – 17]. <https://www.myavls.org/assets/pdf/VaricoseVeinGuidelines3.9.15.pdf>.
- [17] RICHARD PO, VIOLETTE PD, JEWETT MA, et al. CUA guideline on the management of cystic renal lesions [J]. *Can Urol Assoc J*, 2017, 11(3 – 4):E66 – E73.
- [18] 金保, 杜顺达, 毛一雷, 等. 《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》更新要点解读 [J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(5):789 – 795.
- [19] 薛同春. 2018年欧洲肝脏研究学会(EASL)肝细胞癌临床实践指南推荐要点 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(6):601 – 604.
- [20] 蒋金法, 孙冰. 2014欧洲心脏病学会肥厚型心肌病诊断和管理指南解读 [J]. *世界临床药物*, 2016, 37(5):289 – 292.
- [21] COLERIDGE SMITH P. Saphenous ablation: sclerosant or sclerofoam? [J]. *Semin Vasc Surg*, 2005, 18(1):19 – 24.
- [22] 中华医学会整形外科学分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗指南(2019版) [J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2019, 15(5):277 – 317.
- [23] IGAMI T, EBATA T, YOKOYAMA Y, et al. Portal vein embolization using absolute ethanol: evaluation of its safety and efficacy [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(9):676 – 681.
- [24] SU L, FAN X, ZHENG L, et al. Absolute ethanol sclerotherapy for venous malformations in the face and neck [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 68(7):1622 – 1627.
- [25] WANG YA, ZHENG JW, ZHU HG, et al. Sclerotherapy of voluminous venous malformation in head and neck with absolute ethanol under digital subtraction angiography guidance [J]. *Phlebology*, 2010, 25(3):138 – 144.
- [26] SUN YM, GUO Y, CHEN XF, et al. Effectiveness and Safety of Ethanol for the Treatment of Venous Malformations: A Meta – Analysis [J]. *Dermatol Surg*, 2020, 46(12):1514 – 1518.
- [27] 赵雪梅, 张宇辉, 张健, 等. 2020美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)肥厚型心肌病诊疗指南解读 [J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2020, 4(4):272 – 274.
- [28] 邢辰. 美国心脏病学会2020年会/世界心脏病学大会研究荟萃 [J]. *中华医学信息导报*, 2020, 35(7):21.
- [29] RATHBUN S, NORRIS A, STONER J. Efficacy and safety of endovenous foam sclerotherapy: meta – analysis for treatment of venous disorders [J]. *Phlebology*, 2012, 27(3):105 – 117.
- [30] RABE E, OTTO J, SCHLIEPHAKE D, et al. Efficacy and safety of great saphenous vein sclerotherapy using standardised polidocanol foam (ESAF): a randomised controlled multicentre clinical trial [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008, 35(2):238 – 245.
- [31] LUCIO FILHO CEP, BERTANHA M, PRATA MP, et al. Efficacy and safety of glucose, glucose and polidocanol combination, liquid polidocanol and polidocanol foam in the treatment of reticular veins: A randomized study in rabbits [J]. *Phlebology*, 2021, 36(4):303 – 312.
- [32] BOSSART S, DANELUZZI C, CAZZANIGA S, et al. Skin hyperpigmentation after sclerotherapy with polidocanol: A systematic review [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023, 37(2):274 – 283.
- [33] LI N, LI JH, HUANG M, et al. Efficacy and safety of polidocanol in the treatment of varicose veins of lower extremities: A protocol for systematic review and meta – analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(8):e24500.
- [34] WATANABE T, OHNO M, TAHARA K, et al. Efficacy and safety of sclerotherapy with polidocanol in children with internal hemorrhoids [J]. *Pediatr Int*, 2021, 63(7):813 – 817.
- [35] LI J, WU CH, SONG D, et al. Polidocanol Sclerotherapy for the Treatment of Pyogenic Granuloma in Children [J]. *Dermatol Surg*, 2021, 47(6):802 – 804.
- [36] 王延镞, 刘宇, 吴美娟, 等. 聚桂醇注射兔面部腮腺区组织的实验研究 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2012, 28(4):453 – 456.
- [37] 黄晓霖, 程方旭, 段晓峰. 硬化剂药物治疗颌面部静脉畸形网状 Meta 分析 [J]. *医学综述*, 2022, 28(5):1019 – 1025.
- [38] YOON YK, PARK JH, KIM J, et al. Sodium Tetradecyl Sulphate Sclerotherapy for Lateral Malleolar Bursitis of the Ankle [J]. *Clin Orthop Surg*, 2022, 14(2):289 – 296.
- [39] JENKINSON HA, WILMAS KM, SILAPUNT S. Sodium Tetradecyl Sulfate: A Review of Clinical Uses [J]. *Dermatol Surg*, 2017, 43(11):1313 – 1320.
- [40] DAVIES HO, WATKINS M, OLIVER R, et al. Adverse neurological events after sodium tetradecyl sulfate foam sclerotherapy – A prospective, observational study of 8056 treatments [J]. *Phlebology*, 2022, 37(2):97 – 104.
- [41] STUART S, BARNACLE AM, SMITH G, et al. Neuropathy after sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy of venous malformations in children [J]. *Radiology*, 2015, 274(3):897 – 905.
- [42] BUKINA OV, SINITSYN AA, PELEVIN AV. Sclerotherapy of