

普萘洛尔治疗婴儿血管瘤 28 例的临床观察

吴平辉,徐芳,冯起放[△],刘潜,刘海金

(赣南医学院第一附属医院,江西赣州 341000)

摘要:目的 探讨普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的临床效果及用药安全性。方法 对该院 2010 年 1 月至 2011 年 12 月收治的 28 例婴儿血管瘤采用口服普萘洛尔治疗。全组均按 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 9:00、17:00 时点 2 次口服。服药后第 1 天严密监测心率,每 4 小时 1 次,第 2 天开始 6~8 h 监测心率 1 次;用药第 1 天、第 2 天连续监测用药后 1 h 末梢血糖,若血糖稳定,第 3 天开始每天测末梢血糖。住院 1 周后出院,详细交代家长务必遵照医嘱按时、按量服药,服药中若出现不适随时回院复诊;出院后每 2 周回院复查血常规,电解质,肝、肾功能,空腹血糖。结果 Achauer 等分级标准评价疗效 I 级 0 例,II 级 0 例,III 级 9 例,IV 级 19 例,总有效率 100%。心率变缓 18 例,均在基础心率的 10% 以内,未行处理。5 例出现腹泻,经过对症处理后痊愈;3 例在服药后出现胃肠道反应,服药后 7~10 d 缓解。无肝、肾功能损害,哮喘发作,血小板减少,高血钾,低血糖,兴奋等不良反应。结论 普萘洛尔有能控制血管瘤生长,促进血管瘤消退,并且还具有良好的不良反应轻的特点,可以作为血管瘤治疗的推荐药物。

关键词:血管瘤;婴儿;治疗;普萘洛尔

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.01.016

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)01-0048-02

Clinical observation of Propranolol in the treatment of 28 cases of infant hemangioma

Wu Pinghui, Xu Fang, Feng Qifang[△], Liu Qian, Liu Haijin

(the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of propranolol in the treatment of infantile hemangioma. Methods 28 infants admitted to our hospital from January 2010 to December 2011 with hemangioma underwent with oral propranolol treatment. The whole group took the propranolol according to the criterion of $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, and took the medicine two times a day, namely 9:00 and 17:00. On the first day after taking propranolol, the heart rates were monitored every 4 hours; from the next day on, monitor the heart rate every 6-8 hours; continuous monitoring of peripheral blood sugar 1 hour after taking propranolol were carried out on the first and second day of taking propranolol, and if the blood sugar were stable, a daily monitoring of peripheral blood sugar would be implemented from the third day on. All patients were discharged one week after hospitalization, doctors' advices should involve details including the time and dose of taking medicine, and if there were medicine discomfort, patients should come back for referral; come back to the hospital two weeks after discharge to review blood count, electrolytes, liver and kidney function, fasting blood glucose. Results Achauer grading standards evaluate the efficacy Class I : 0 cases; II : 0 cases; III : 9 cases; IV grade: 19 cases; efficiency reached 100%. 18 cases showed heart rate slow, all remained within 10% of the basis of heart rate, and underwent no treatment. There were 5 cases of diarrhea, healed after symptomatic treatment; 3 cases of gastrointestinal reactions and relieved 7-10 days after taking the medicine. No adverse reactions like liver and kidney dysfunction, asthma attacks, thrombocytopenia, hyperkalemia, hypoglycemia, excitement, etc occurred. Conclusion Propranolol can control the growth of hemangiomas, promoting hemangioma regression, and cause a light side reaction, thus it can be used as the recommended drugs for treatment of vascular tumors.

Key words: hemangioma; infants; treatment; propranolol

血管瘤是婴幼儿最常见的良性肿瘤之一,发病率为 10%^[1];约有 20% 的血管瘤称为难治性血管瘤^[2]。尽管有报道^[3]在 1 岁左右进入缓慢消退期,50% 在 5 岁以内可完全消退,但是生长在特殊部位的血管如颜面、乳头、会阴,手术治疗存在相当大的困难,所以药物治疗成为血管瘤治疗的一个热点。目前用于婴幼儿血管瘤治疗的主要药物有普萘洛尔、皮质激素、干扰素、环磷酰胺等。由于皮质激素、干扰素、环磷酰胺等均具有不同程度的不良反应,目前在临床上使用越来越少。本院 2010 年 1 月至 2011 年 12 月收治的 28 例婴儿血管瘤患者采用口服普萘洛尔治疗,获得满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 28 例,男 13 例,女 15 例;年龄 4~19 个月,平均年龄 4.3 个月。额部血管瘤 2 例,上唇血管瘤 4 例,下

唇血管瘤 3 例,会阴部血管瘤 6 例,四肢血管瘤 8 例,颈部血管瘤 5 例。28 例中有 2 例为多发病例,1 例为颈部血管瘤合并上唇部血管瘤,1 例为会阴部血管瘤合并四肢血管瘤。全组通过症状、体征、影像学检查确诊为婴儿血管瘤。全组病例均为首次进行治疗干预,入选病例排除血管畸形、心脏器质性病变、感染及有哮喘家族史病例。

1.2 方法 治疗前行血常规,肝、肾功能,电解质,空腹血糖及心电图、心脏彩超检查,将治疗方案告知家属并征得同意后签署知情同意书。普萘洛尔口服方法:全组均按 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 分 9:00、17:00 时点 2 次口服。服药后第 1 天严密监测心率,每 4 小时 1 次,第 2 天开始 6~8 h 监测心率 1 次;用药第 1 天、第 2 天连续监测用药后 1 h 测末梢血糖,若血糖稳定,第 3 天开始每天测末梢血糖。在监测心率、血糖的同时,并对睡眠

等不良反应进行观察。住院 1 周后出院,详细交代家长务必遵照医嘱按时、按量服药,服药中若出现不适,应回院复诊;出院后每 2 周回院复查血常规,电解质,肝、肾功能,空腹血糖。血管瘤体停止生长、消退并稳定 1 周为停药指征,逐渐停药,减量时间 2 周以上。疗效评价标准采用 Achauer 等^[4]分级标准进行评价:Ⅰ级(差),瘤体缩小小于 25%;Ⅱ级(中),瘤体缩小 26%~50%;Ⅲ级(好),瘤体缩小 51%~75%;Ⅳ级(优),瘤体缩小 76%~100%。

2 结 果

本组 28 例患儿服药周期 3 个月 7 例,4 个月 11 例,5 个月 8 例,6~9 个月 2 例,无停药反弹病例,有效控制血管瘤体生长。Achauer 等分级标准评价疗效,Ⅰ级 0 例,Ⅱ级 0 例,Ⅲ级 9 例,Ⅳ级 19 例。11 例治疗后 48 h 血管瘤体表面张力明显变小,颜色明显变淡,血管瘤体逐渐变小。心率变缓 18 例,均在基础心率的 10%以内,未行处理。5 例出现腹泻,经过对症处理后痊愈;3 例在服药后出现胃肠道反应,服药后 7~10 d 缓解。本组中无肝、肾功能损害、哮喘发作、血小板减少、高血压、低血糖、兴奋等不良反应。

3 讨 论

血管瘤是胚胎期血管形成过程中出现的一种先天发育不良,是以血管内皮细胞增殖为特征的胚胎良性肿瘤,具有肿瘤和畸形的双重特性。尽管有些血管瘤有自行消退的可能,但是除了有部分血管瘤有增大可能外,还有部分大面积血管瘤即使完全消退后还会遗留皮肤松软下垂、色素改变,以及浅表瘢痕等并发症,特别是当血管瘤的生长危及患儿生命或脏器功能时更应及时治疗^[4]。所以积极有效的干预对血管瘤是非常必要的。目前血管瘤的治疗方法有激光、手术、药物治疗等措施,手术切除和激光治疗曾被广泛应用于血管瘤的治疗,目前已处于血管瘤治疗的边缘手段^[5]。药物治疗应用广泛,种类繁多且各有优缺点^[6]。自从 2008 年 Léauté-Labrèze 等发现普萘洛尔对婴幼儿血管瘤有抗增殖疗效的作用后,普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的临床应用和基础研究越来越受到各国学者的关注,即使较严重并危及生命的婴儿血管瘤,应用普萘洛尔治疗后病情也可得到有效的控制^[7-10],甚至国外有些医疗机构已将普萘洛尔作为婴幼儿血管瘤的一线治疗方案^[11]。普萘洛尔是一种非选择性的 β 受体阻断剂,临床上用于治疗各种快速性心律失常、高血压、心绞痛等疾病的心血管专科药物,具拮抗交感神经兴奋和儿茶酚胺、降低心脏收缩力与收缩速率、抑制血管平滑肌收缩、降低心肌耗氧量、抑制肾素释放及降低心排血量、抗血小板聚集作用。普萘洛尔常见的不良反应有低血压、中枢神经系统毒性、支气管痉挛、低血糖、胃肠反应等。普萘洛尔究竟是通过何种机制治疗婴幼儿血管瘤目前仍然没有一个普遍接受的观点^[12],Storch 等^[13]认为普萘洛尔可能是通过收缩血管、抑制血管生成、促进血管内皮细胞凋亡或所有这些机制共同促进血管瘤消退。

普萘洛尔作为治疗心血管药物已有确定的用法用量,而用于血管瘤治疗方面还缺乏明确的用量标准,Léauté-Labrèze 等^[14]认为 $2\sim 3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 对血管瘤有着快速的疗效。本组按 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,分 9:00、17:00 时 2 次口服。由于普萘洛尔有降低心率、低血糖并发症,用药后动态监测心率、血糖,本组中无低血糖发生病例。Lawler 等^[15]认为即使服普萘洛尔后复测血糖低于正常水平,只要患儿无其他症状,不影响生长发育,也可在随访的基础上继续接受治疗。本组中有心率变缓 18 例,无明显不适,心率降低幅度均在基础心率的

10%以内。鲁建云等^[2]报道心率不低于基础心率 80%不需处理,在本组心率降低幅度均在基础心率的 10%以内,无需特殊处理。3 例在服药后出现胃肠道反应,表现为恶心,无呕吐,服药 7~10 d 后自行缓解。5 例出现不同程度腹泻,经过对症处理后痊愈。值得注意的是,婴幼儿中腹泻是小儿肠套叠的诱因之一,对于腹泻应及时处理。为了有效避免停药后血管瘤“反弹”现象,本组停药采用了逐渐减量的方法,逐渐减量时间均大于 2 周,与文献报道一致^[9]。本组 28 例接受普萘洛尔的患儿排除了有哮喘家族史病例,本组无支气管痉挛发作的病例。

普萘洛尔除了能有效控制血管瘤生长、促进血管瘤消退,还具有不良反应轻的特点,可以作为血管瘤治疗的推荐药物。普萘洛尔治疗血管瘤的机制迄今尚无统一的观点,并且普萘洛尔用于血管瘤的治疗也还没有被临床试验认可,所以在临床治疗方面除了要严格把握用药指征、严格选择入选标准外,还要对普萘洛尔用药安全性、作用机制进一步深化研究。

参 考 文 献:

- [1] Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(2): 360-367.
- [2] 鲁建云,秦桂芝,黄进华,等.普萘洛尔治疗难治性婴幼儿血管瘤的临床疗效观察[J]. *中南大学学报:医学版*, 2011, 36(11): 1102-1105.
- [3] Bruckner AL, rieden IJ. Hemangiomas of infancy[J]. *Am Acad Dermatol*, 2003, 48(4): 477-493.
- [4] Zvulunov A, Metzker A. Hemangiomas and vascular malformations: Unapproved treatments [J]. *Clin Dermatol*, 2002, 20(6): 660-667.
- [5] 王书军,刁永力.婴幼儿血管瘤临床治疗进展[J]. *中国美容医学*, 2011, 20(12): 2009-2011.
- [6] 王洋.小儿血管瘤的药物治疗[J]. *河北医学*, 2011, 17(1): 120-123.
- [7] Denoyelle F, Le Boulanger N, Enjolras O, et al. Role of propranolol in the therapeutics strategy of infantile laryngotracheal hemangioma[J]. *Int J Pediatr otorhinolaryngol*, 2009, 73(8): 1168-1172.
- [8] Theletsane T, Redfern A, Raynham O, et al. Life-threatening infantile haemangioma: A dramatic response to propranolol[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, 23(12): 1465-1466.
- [9] Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for haemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(26): 2846-2847.
- [10] Frazer K. Proceedings of the 67th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco California, USA, 6-10 March, 2009 [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2009, 10(3): 205-210.
- [11] Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, et al. Propranolol as first line treatment for rapidly proliferating infantile Haemangiomas[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011, 64(4): 445-451.
- [12] 袁尉力.普萘洛尔治疗血管瘤分子生物学机制及其临床应用研究进展[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2012, 5(2): 116-119.

均匀,接近软组织处密度未见钙化,强化均匀。弥漫性改变且伴结节性增生 104 例,在肿大的甲状腺中经 CT 可观察到多发结节性密度偏低,轻度强化,边界清晰。

3 讨论

甲状腺癌是内分泌系统中常见的恶性肿瘤,其发病率约为全身性恶性肿瘤的 1%,其中女性患者所占的比例高于男性患者^[2]。本研究结果显示,25 岁前男女发病率比例达到最大值,此后随着年龄增长,两者发病率趋于平稳,而 36~55 岁是男女甲状腺癌的高发年龄段,这可能与女性较男性更容易出现内分泌疾病有关,且人到中年,由于生活压力等的影响,容易导致体内内分泌系统出现紊乱,因此甲状腺癌发病率主要集中在中年人群中^[3]。同时本研究发现,乳头状癌发病比例较高,其原因可能与当地属沿海地区有关,由于沿海地区含碘较高,高碘可引发甲状腺乳头状癌,但肿瘤的发生与众多因素相关,碘营养状况的改变是否会导致甲状腺癌尤其是乳头状腺癌的发生,还需要进行更多的流行病学研究^[5]。

NG 是由于促甲状腺激素(TSH)长期刺激引起甲状腺滤泡细胞持续增生所致的。相关研究^[6-7]指出 NG 中出现癌变的比例是正常人群的 3 倍甚至更高。李玺等^[8]通过光镜对结节癌变转移过程进行观察,其研究表明,NG 不典型增生可导致甲状腺癌的发生。本研究中随着年份的增加,合并 NG 的比例显著增加,从而提示结节性甲状腺增生可能与甲状腺癌有密切关系。本研究中甲状腺癌合并 NG 的发生率为 18.93%,远高于庞飞雄等研究,其原因可能与地区差异、个体差异以及样本容量有关。

TA 的发生是由于缺碘引起甲状腺增生而引起的,在以往的一些教材中认为 TA 是继 NG 发生的第二大甲状腺癌合并疾病,而研究结果与教材存在一定的出入,其原因可能与病理掌握诊断 TA 的标准及病理取材的细致程度有关,同时也与病例所在的地理因素有关^[9-10]。在以往动物实验中,给予研究动物缺碘食物、外照射、致甲状腺肿物、甲状腺部分切除等,研究表明这些因素均可诱发动物出现甲状腺癌,其原因在于这些因素会导致甲状腺激素缺乏,使得 TSH 增高从而对甲状腺产生刺激,在癌变的前期滤泡上皮细胞可出现增生,随后出现局部异形及癌变^[11]。

HT 为自身免疫性甲状腺炎,属于一种甲状腺非特异性炎症,目前我国大多数学者认为甲状腺炎是一种自身免疫性疾病。狄忠民等^[12]研究指出甲状腺癌合并 HT 比例呈上升趋势,本研究患者 HT 逐年呈递增趋势,卡方趋势检验差异具有统计学意义。HT 临床表现较为复杂,患者早期可出现甲状腺功能亢进,而随着病情的进展,甲状腺功能出现减退,从而导致不典型增生,因此容易出现误诊及漏诊,增加诊治的难度。通过对其变化趋势进行研究,可为临床诊断提供参考依据。

通过 CT 诊断可知,甲状腺癌 CT 表现为不均匀低密度肿块,边缘模糊,强化不均匀,且合并疾病不同,CT 特征存在一定的差异,从而提示通过 CT 诊断可提高甲状腺合并不同甲状腺疾病的临床诊断准确率,为该类疾病的治疗提供影像学诊断依据。

参考文献:

- [1] 梁正新. 桥本氏病合并甲状腺癌临床治疗分析[J]. 实用癌症杂志, 2011, 3(5): 639-640.
- [2] 王芬, 陈敏, 黄雅芳, 等. 甲状腺癌声像图特征及误诊分析[J]. 中华超声影像学杂志, 2010, 2(5): 421-422.
- [3] Li QS, Chen SH, Xiong HH. Papillary thyroid carcinoma on sonography[J]. *Clinical Imaging*, 2010, 5(4): 312-314.
- [4] Park CS, Kim SH, Jung SL. Observer variability in the sonographic evaluation of thyroid nodules[J]. *J Clin Ultrasound*, 2010, 6(2): 158-159.
- [5] 赵时梅, 罗宇, 史琳. 结节性甲状腺肿 1168 例临床病理分析[J]. 实用癌症杂志, 2013, 1(5): 698-699.
- [6] 刘钢, 史火喜, 袁又能, 等. 凋亡抑制基因 Survivin 在甲状腺癌组织中的表达及意义[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 3(4): 478-479.
- [7] Xu JH, Wang AX, Huang HZ. Survivin shRNA induces caspase-3-dependent apoptosis and enhances cisplatin sensitivity in squamous cell carcinoma of the tongue[J]. *Oncol Res*, 2010, 8(2): 345-348.
- [8] 李玺, 邱万寿, 郭卫平, 等. 甲状腺癌与甲状腺自身抗体的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2011, 11(5): 641-643.
- [9] Kim ES, Lim DJ, Baek KH. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules[J]. *Thyroid*, 2010, 20(5): 124-126.
- [10] 林彩娟, 李雪华, 梁燕霞, 等. 认知护理对甲状腺瘤手术患者应激反应的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2011, 12(2): 362-363.
- [11] Chen G, Zhu XQ, Zou X. Retrospective analysis of thyroid nodules by clinical and pathological characteristics, and ultrasonographically detected calcification correlated to thyroid carcinoma in South China [J]. *Eur Surg Res*, 2009, 42(3): 310-311.
- [12] 狄忠民, 燕敏. 桥本病合并甲状腺癌的诊治体会[J]. 中华普通外科杂志, 2010, 3(5): 468-469.

(收稿日期: 2013-09-18 修回日期: 2013-10-22)

(上接第 49 页)

- [13] Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(2): 269-274.
- [14] 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.

- [15] Lawley L P, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations [J]. *Pediatr Dermatol*, 2009, 26(5): 610-614.

(收稿日期: 2013-08-24 修回日期: 2013-09-21)