

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.33.016

口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的临床研究*

郭 军¹, 王 宇², 张 毅¹, 余 静^{1△}, 刘亚琼¹, 谢 坚¹

(四川省绵阳市中心医院:1. 儿科;2. 药剂科 621000)

摘要:目的 研究口服不同剂量普萘洛尔治疗不同类型婴幼儿血管瘤(IH)的疗效及不良反应。方法 150 例 IH 患儿采用口服不同剂量普萘洛尔治疗,治疗前行相关检查排除服药禁忌证。分为低剂量组($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 45 例)及高剂量组($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 95 例),服药方式为在心电监护下,分 2~3 次于喂奶后 30 min 服用。住院观察 6~24 h 后出院,出院后每月返院复查,每月复查 1 次心电图及血常规,必要时行肺功能检查。结果 普萘洛尔治疗草莓状 IH 效果优于扁平状 IH,深部 IH 疗效优于浅表 IH,低剂量组及高剂量组之间治疗效果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但低剂量组不良反应发生相对轻微。结论 口服普萘洛尔治疗 IH 安全有效。

关键词:普萘洛尔;婴幼儿血管瘤;疗效

中图分类号:R725.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)33-4464-03

Clinical research on the effects of propranolol on infantile hemangiomas*

Guo Jun¹, Wang Yu², Zhang Yi¹, Yu Jing^{1△}, Liu Yaqiong¹, Xie Jian¹

(1. Department of Pediatrics; 2. Department of Pharmacy, Mianyang Central

Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

Abstract: Objective To study the efficacy and adverse reactions of the treatment on different types of infantile hemangiomas (IH) with different doses of propranolol. **Methods** One hundred and fifty cases of IH without contraindications were randomly treated with different doses of propranolol (low dose group: $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; high dose group: $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) under ECG monitoring inferior half an hour to breastfeeding taking, and stay in hospital for observation for 6 to 24 hours after the treatment. The patients returned to the hospital for review every month (ECG and blood RT; lung function in necessary). **Results** The curative effect is better on strawberry IH than that on flat IH, also better on deeply IH than that on superficial IH. The adverse reactions occurred relatively slight in the low dose group and there was no significantly statistical differences on the treatment effects between the both groups ($P > 0.05$). **Conclusion** It is safe and effective to treat IH with propranolol.

Key words: propranolol; infantile hemangiomas; curative effect

婴幼儿血管瘤(infantile hemangiomas, IH)是儿童期最常见的血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)的良性肿瘤,好发于女婴和早产儿,其发生率为 5%~10%^[1],男女发病率比例约为 1:3~1:5^[2]。在多胎妊娠、高龄产妇、前置胎盘以及有先兆流产者的后代中其发病率增加^[3]。目前 IH 的治疗方法效果不一,并有不同程度的并发症^[4-6]。普萘洛尔治疗 IH 的作用直到最近才被发现,为了探讨其治疗婴幼儿血管瘤的疗效及不良反应,本科于 2010 年开始对口服不同剂量普萘洛尔治疗不同类型的 IH 的疗效进行研究,收到了满意的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 150 例 IH 患儿,其中男 32 例,女 118 例,年龄 35 d 至 12 岁,平均(0.68 ± 0.45)岁,其中 1 岁以内 143 例,根据口服普萘洛尔计量分为低剂量组($n=45$),高剂量组($n=95$)。既往未经任何治疗 132 例,既往经激素或局部硬化剂注射等其他治疗措施但无明显疗程者 18 例,血管瘤分布范围,见表 1。将普萘洛尔治疗 IH 的可能不良反应告知家属,征得家属同意并签署同意书,并获得医院医学伦理委员会通过。150 例患儿均以症状结合 B 超按照 Youngae 等^[7]分类

方法进行诊断。两组患儿年龄、治疗时间及 IH 大小间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗前均排除低血压、心动过缓、房室传导阻滞、严重的先天性心血管畸形、喘息、低血糖、急性心衰等普萘洛尔治疗禁忌证。给药方式:在心电监护下,分 2~3 次于喂奶后 30 min 予以口服不同剂量普萘洛尔(低剂量组: $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;高剂量组: $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。同时分别于用药前、用药后 1 h 及用药后 3 h 监测患儿血糖、血压、心率、血氧饱和度及床旁 12 导联心电图检查。

1.2.2 随访 若住院 6~24 h 期间用药及监测无明显异常,可带药出院,由患儿家属监护用药,每个月复诊并监测心率、观察血管瘤颜色、形态面积变化,并行心电图及肺功能监测。根据体质量调整剂量,处理不良反应。

1.2.3 停药标准 用药后血管瘤停止生长并消退,根据病情决定是否需要第 2 疗程,治疗即将结束时剂量逐渐减少,分 2~3 次,然后停药。

1.2.4 疗效评价 治疗结束后采用 Achauer 等^[8]提出的 4 级标准进行疗效评价 I 级:差,瘤体缩小 $< 25\%$; II 级:中,瘤体缩

* 基金项目:四川省卫生计生厅科研课题(100320);绵阳市中心医院课题(2014YJ22)。 作者简介:郭军(1985-),医师,硕士,主要从事小儿心血管研究工作。 △ 通讯作者, Tel:13700968666; E-mail: yujingjing62666@163.com。

小 26%~50%;Ⅲ级:好,瘤体缩小 51%~75%;Ⅳ级:优,瘤体缩小>75%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,以秩和检验分析血管瘤类型、用药方法与疗效的关系,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效分析

2.1.1 不同就诊年龄与 IH 治疗效果关系 IH 患儿中,年龄越小,其治疗有效率越高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 就诊年龄与疗效关系[n(%)]

年龄(月)	I 级	II 级	III 级	IV 级	合计
<3	2(2.40)	8(9.60)	17(20.50)	56(67.50)	83(55.30)
3~6	3(8.57)	5(14.30)	6(17.10)	21(60.00)	35(23.30)
>6	2(6.25)	6(18.50)	8(25.00)	16(50.00)	32(21.33)
合计	7(46.70)	19(12.70)	31(20.70)	93(62.00)	150(100.00)

2.1.2 不同类型 IH 治疗关系 IH 患儿中,深部血管瘤疗效优于浅表血管瘤,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 血管瘤种类与疗效关系[n(%)]

血管瘤各类	n	I 级	II 级	III 级	IV 级
浅表型	83	5(6.0)	13(15.7)	11(13.3)	49(59.4)
深部型	41	1(2.4)	4(9.7)	14(34.1)	27(65.8)
混合型	26	1(3.8)	2(7.7)	6(23.1)	17(65.4)
合计	150	7(46.7)	19(12.7)	31(20.7)	93(62.0)

2.1.3 不同病理类型血管瘤疗效分析 IH 患儿中,草莓状血管瘤疗效优于扁平状血管瘤,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同病理类型血管瘤与疗效关系[n(%)]

血管瘤各类	n	I 级	II 级	III 级	IV 级
扁平状	37	4(8.51)	11(23.40)	7(14.90)	15(31.90)
草莓状	87	1(1.15)	3(34.50)	15(17.20)	68(78.20)
混合型	26	2(7.70)	5(19.20)	9(34.60)	10(34.50)
合计	150	7(46.70)	19(12.70)	31(20.70)	93(62.00)

2.1.4 不同剂量普萘洛尔治疗 IH 疗效关系 两组 IH 患儿用药后 24 h 均出现血管瘤颜色变浅,体积不同程度的缩小。多数患儿 6 个月后瘤体基本消失,给予停药,将两组患儿综合分析,发现疗效随普萘洛尔用药时间增加而显著。但高剂量组与低剂量组疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 不同剂量普萘洛尔治疗 IH 疗效关系[n(%)]

组别	n	I 级	II 级	III 级	IV 级
小剂量组	55	2(3.6)	3(5.5)	10(18.2)	40(72.7)
大剂量组	95	5(5.2)	16(16.8)	21(38.2)	53(55.8)
合计	150	7(46.7)	19(12.7)	31(20.6)	93(62.0)

2.2 不良反应及处理 143 例(143/150)患儿在口服普萘洛

尔后均出现一过性心率下降,平均心率下降约 5~15 次/分,均在正常心率波动范围内,未出现明显心动过缓及房室传导阻滞;无明显血压波动;高剂量组有 1 例(1/95)患儿于口服普萘洛尔后出现面色苍白,肢端湿冷等低血糖反应,追问病史患儿约 10 h 未进食,立即予以喂食以后低血糖症状明显缓解;高剂量组有 4 例(4/95)及低剂量组有 1 例(1/55)于口服普萘洛尔后 1 个月左右反复出现轻微咳嗽伴有吼喘症状,予以完善肺功能检查提示轻-中度气道高反应,予以停药后患儿未再咳嗽吼喘。

2.3 随访结果 本组共计 150 例 IH 患儿,随访时间 1~13 月,1 例患儿因口服 2 个月后自行停药病情复发,中断用药 3 个月后再继续用药,5 例患儿因为用药后出现咳嗽症状,予以停止用药。

3 讨 论

目前,IH 的治疗手段仍然存在一定的局限性,所以有必要通过对其发病机制进行研究,来寻找新的治疗方案。增殖期 IH 中的内皮细胞表达 β_2 肾上腺受体,能调节一氧化氮的释放,导致内皮依赖性血管舒张。普萘洛尔作为非选择性的 β -受体阻断剂,其中的机制可能包括血管收缩、抑制成纤维细胞生长因子和血管内皮生长因子的表达、加速瘤体增生内皮细胞的凋亡^[9-10],从而达到加速血管瘤消退的作用。

本院自 2010 年开始对口服普萘洛尔治疗 IH 进行研究,收到了满意的治疗效果,Ⅵ级治疗效果达 62%。本研究结果表明,就诊年龄越小,其有效率越高,1~3 个月治疗效果最为明显。对于不同类型的血管瘤研究结果表明草莓状血管瘤疗效明显优于扁平状血管瘤,可能与草莓状血管瘤本身即具有一定的自限性相关^[11]。

对于普萘洛尔治疗 IH 的剂量目前报道不一。Siegfried 等^[12]提出在治疗的最开始,给予 0.5 mg/kg,无明显异常时可增加到 1.0 mg/kg,最终剂量可增加到 2.0 mg/kg。Schiestl 等^[13]报道,应用剂量为每天 2.0 mg/kg,效果较好,平均治疗时间为 10.4 个月。Holmes 等^[14]报道,应用剂量为每天 3 mg/kg 疗效明显且患儿同样耐受较好。目前,尚未能为 6 岁以下的 IH 患儿提供普萘洛尔标准的剂量计算。为尽量避免患儿停药后复发,国外目前的治疗方案多坚持用药至患儿超过 1 岁。

也有学者指出,华裔人群对 β 受体阻断药的敏感性较白种人至少高 2 倍,这就表明中国人可能对普萘洛尔的耐受能力更差,敏感性更高。本结果表明,高剂量组与低剂量组疗效差异无统计学意义($P>0.05$),但由于低剂量组临床不良反应发生更小,故更推荐可以采用低剂量口服普萘洛尔来进行 IH 的临床治疗,可以进一步减少或避免不良反应的发生。

普萘洛尔治疗过程中可能出现的不良反应包括低血压、支气管痉挛、减慢心率及低血糖等。这些不良反应最容易出现在出生 1 周以内的新生儿中,而在年龄较大的婴幼儿中出现概率较小,故新生儿不推荐使用。普萘洛尔减少脂解作用、糖原分解和糖异生作用造成低血糖,特别是 3 个月以下的婴儿用普萘洛尔治疗诱发低血糖的风险很高,该年龄组的婴儿最好住院监测。普萘洛尔是非选择性 β 受体阻滞剂,可以引起支气管痉挛,从而导致哮喘的发生,本研究中有 5 例患儿在用药后均出现不同程度喘息症状,予以停药后症状明显缓解,肺功能检查提示轻-中度气道高反应,故对于有哮喘倾向或既往有喘息症

状发生的患儿均应在用药前进行肺功能的检查以避免气道不良反应的发生。

综上所述,虽然本研究已观察到口服普萘洛尔治疗 IH 的确切疗效,但由于本实验临床观察时间相对较短,对于其远期疗效及并发症尚有待进一步的观察研究,并需要积极对其作用机制进行进一步探讨。

参考文献:

- [1] Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(3): 173-181.
 - [2] Metry D. Update on hemangiomas of infancy[J]. *Cyrt Opin Pediatr*, 2004, 16(4): 373-377.
 - [3] Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics[J]. *J Pediatr*, 2007, 150(3): 291-294.
 - [4] Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Management of parotid hemangioma in 100 children [J]. *Hast Reconstr Surg*, 2004, 113(1): 53-60.
 - [5] Gottsheling S, Schneider G, Meyer S, et al. Two infants with life threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamide[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 46(2): 239-224.
 - [6] Thompson LD. Hemangioma of the parotid[J]. *Ear Nose Throat J*, 2002, 81(11): 769.
 - [7] Youngae M, Birthmarks V. Hemangiomas and Vasculi Maformations [M]. Philadelphia: Saunders, 1988: 230-
- (上接第 4463 页)
- association between tinnitus and mental health in a general population sample: results from the HUNT Study[J]. *J Psychosom Res*, 2010, 69(3): 289-298.
- [2] 王洪田. 耳鸣的诊断治疗新进展[J]. *实用医学杂志*, 2005, 21(2): 114-116.
 - [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 突发性聋的诊断和治疗指南(2005 年济南)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 41(5): 325.
 - [4] Feldmann H. Tinnitus [M]. New York: Geofg Thieme Verlag Stuttgart, 1998: 76-83.
 - [5] 刘洋, 余力生, 俞琳琳, 等. 主观性耳鸣的分期治疗探讨及预后影响因素的分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2012, 20(3): 231-234.
 - [6] 王洪田, 李明, 刘蓬, 等. 耳鸣的诊断和治疗指南(建议案)[J]. *中华耳科学杂志*, 2009, 7(3): 185-187.
 - [7] 李辉, 李明. 国内耳鸣临床研究文献的质量评价[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2008, 16(3): 232-234.
 - [8] Azurek B, Fischer F, Haupt H, et al. A modified version of tinnitus retraining therapy: observing long-term out-

231.

- [8] Achauer BM, Chang CJ, Vander Karn VM. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients-Plast [J]. *Reconstr Surg*, 1997, 99(5): 1301-1308.
- [9] Léauté-Labréze C, Taieb A. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences [J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2008, 135(12): 860-862.
- [10] Léauté-Labréze 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.
- [11] Eivazi B, Ardelean M, Baumler W, et al. Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266(2): 187-197.
- [12] Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(26): 2846-2847.
- [13] Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas[J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(4): 493-501.
- [14] 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.

(收稿日期: 2014-06-12 修回日期: 2014-09-10)

come and predictors[J]. *Audiol Neurotol*, 2006, 11(5): 276-286.

- [9] 李明, 李辉, 曹奕. 一种非药物非行为学治疗耳鸣的新方法-经颅磁刺激[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2007, 15(5): 341-342.
- [10] 王洪田. 第九届瑞典国际耳鸣大会简介[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2008, 16(6): 521-522.
- [11] 张宗芬, 刘健. 前列腺素 E1 等药物治疗神经性耳鸣的疗效观察及分析[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2004, 4(2): 110-111.
- [12] 王洪田, 黄治物, 李明, 等. 耳鸣诊治基本原则与耳鸣习服疗法[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2007, 15(5): 346-347.
- [13] Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Tinnitus retraining therapy: A different view on tinnitus[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2006, 68(1): 23-29.
- [14] 王洪田, 姜泗长, 杨伟炎, 等. 耳鸣习服疗法治疗耳鸣患者 117 例临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2002, 82(21): 1464-1467.

(收稿日期: 2014-06-20 修回日期: 2014-08-22)