

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.32.017

普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤过程中致腹泻的机制探讨*

刘海金¹,陶超^{2#},黄海金¹,许露^{1,3},刘金平¹,徐仙贇²,彭威¹,刘潜^{1,2△}

(1. 赣南医学院第一附属医院小儿外科/江西省脉管性疾病临床研究中心,江西赣州 341000;

2. 赣南医学院,江西赣州 341000;3. 广东省妇幼保健院新生儿,广东广州 511400)

[摘要] **目的** 探讨普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤过程中致腹泻发生率、严重程度及后续处理。**方法** 对 213 例口服普萘洛尔治疗的婴幼儿血管瘤患儿进行回顾性分析,按腹泻严重程度进行区分,记录相应处理和预后。**结果** 腹泻发生率为 16.9%,其中轻度 13.2%,占腹泻发生率的 91.6%;腹泻 28 例出现在服药后的前 3 d(药量递增的 3 d),8 例发生在服药后的 4~6 d;腹泻 69.4%持续 1~3 d 可自行缓解,91.6%持续 4~6 d 缓解,极少严重腹泻者需对症处理后缓解或停药处理;0~3、>3~6、>6 个月以上 3 阶段腹泻发生情况组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤过程中腹泻的发生率较高,多数腹泻较轻,可耐受继续用药,但严重的腹泻建议及时停药。

[关键词] 血管瘤;普萘洛尔;不良反应;腹泻;婴幼儿**[中图分类号]** R739.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4514-03**Study of mechanism of diarrhea resulted from oral propranolol treatment of infantile hemangioma***Liu Haijin¹, Tao Chao^{2#}, Huang Haijin¹, Xu Lu^{1,3}, Liu Jinping¹, Xu Xianyun², Peng Wei¹, Liu Qian^{1,2△}

(1. Department of Pediatric Surgery, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University/Jiangxi Provincial Clinical Research Centre of Vascular Anomalies, Ganzhou, Jiangxi 341000, China;

2. Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 3. Department of Neonatology,

Guangdong Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Guangzhou, Guangdong 511400, China)

[Abstract] **Objective** To study the incidence rate, severity and subsequent treatment of diarrhea occurred during the process of oral propranolol for treating infantile hemangioma. **Methods** A total of 213 cases oral propranolol for treating infantile hemangioma were analyzed retrospectively and were grouped according to the severity of diarrhea. The corresponding management and prognosis of diarrhea were recorded. **Results** The incidence rate of diarrhea was 16.9%. Among them, the incidence rate of the mild and moderate one was 13.2%, accounting for 91.6% of diarrhea incidence rate. The diarrhea symptoms in 28 cases appeared on the first 3 d after medication (on 3 d with the gradually increasing propranolol dose), while which in 8 cases occurred on 4~6 d after medication; diarrhea could be spontaneously relieved after 1~3 d sustaining in 69.4% of the cases, 91.6% of the cases lasted for 4~6 d and then relieved. Few cases of severe diarrhea needed symptomatic treatment for relief or drug withdrawal for treatment. The diarrhea severity had no statistical difference among the age groups of 0~3 months, 3~6 months and 6 months above ($P>0.05$). **Conclusion** The diarrhea incidence rate is higher during propranolol treatment process of infantile hemangioma. Most diarrheas are mild, and can be tolerated to continue the medication, but severe diarrhea is recommended to timely discontinue medication.

[Key words] hemangioma; propranolol; side effect; diarrhea; infants

自 2008 年 Leaute-Labreze 等^[1]发现普萘洛尔用于婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)患儿后血管瘤明显消退,进而在新英格兰杂志上发表这一发现。之后掀起了普萘洛尔治疗 IH 的研究的热潮,近年来的许多研究也发现普萘洛尔在治疗 IH 过程中疗效良好,并逐渐被推荐为 IH 一线治疗方案,但有关其不良反应尚不完全清楚,需进一步研究^[2-5],尤其是对大多数小于 1 岁幼龄人群中副作用更是不明确。腹泻是治疗过程中较常见的副作用,部分患儿因不能耐受腹泻而放弃治疗;因此,探讨腹泻的严重程度和有效的对症处理,可提高 IH 患儿用药的耐受性,有助于普萘洛尔在临床上安全应用。本研究将回顾性分析赣南医学院第一附属医院小儿外科收治的 213 例口服普萘洛尔的 IH 患儿,探讨腹泻的发生率,严重程度及

相应处理。

1 资料与方法

1.1 一般资料 赣南医学院第一附属医院 2012 年 1 月至 2015 年 6 月收治 213 例 IH 患儿,均采取口服普萘洛尔治疗,其中男 92 例,女 121 例,就诊年龄 1~27 个月,平均 4.6 个月。瘤体体积最小为 1.5 cm×0.2 cm×0.2 cm,最大 17.0 cm×13.5 cm×2.5 cm。其中小于或等于 3 个月患儿占 40.4%,>3~6 个月患儿占 32.9%,>6 个月患儿占 26.8%,见表 1。其中 1 例患儿伴发右侧腹股沟斜疝,1 例伴有脑瘫。纳入标准:(1)符合 IH 诊断,诊断标准参照国际脉管畸形学会指南(ISSVA,2010);(2)治疗前大便正常;(3)未接受过其他任何治疗。排除标准:(1) β -受体阻滞剂用药禁忌,如过敏、窦性心动

* 基金项目:江西省赣鄱英才“555 工程”创新人才项目[赣才字(2012)1 号];人力资源与社会保障部 2011 年度留学人员科技启动项目[赣人社字(2011)474 号];江西省自然科学基金资助项目(2010GZY0016)。

作者简介:刘海金(1977—),副教授,副主任医师,硕士,主要从事小儿普外、小儿肿瘤外科小儿微创外科的研究。 # 共同第一作者:陶超(1987—),住院医师,硕士,主要从事小儿胸外、小儿肿瘤外科的研究。

△ 通讯作者, E-mail:liuqiangmu@126.com。

过缓、房室传导阻滞(Ⅱ~Ⅲ度房室传导阻滞)、支气管哮喘、甲状腺功能降低、心力衰竭等;(2)治疗前存在腹泻或便秘情况者;(3)接受过其他方式处理者。本研究经医院伦理委员会批准并征得家属同意,签署治疗知情同意书。

表 1 患儿一般信息

年龄(月)	性别(n)		合计[n(%)]
	男	女	
≤3	37	49	86(40.4)
>3~6	27	43	70(32.9)
>6	28	29	57(26.8)
合计	92	121	213(100.0)

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有首诊患儿均收治入院,予以编号,拍照。完善相关检查后,排除用药禁忌。初始给予普萘洛尔剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,均分 3 次 3 餐后短时间内立即口服,服药 1 h 后监测血压、心率、血糖;未见明显异常后第 2 天按同样方法给予日总量普萘洛尔 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、第 3 天给予 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,加药过程中连续监测血压、心率、血糖 3 d,第 4 天按日总量 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 均分 3 次口服维持。服药满 7 d 后,无明显不良反应后予以出院。出院后第一次门诊复诊在患儿出院后 3 周复诊,之后每间隔 4 周来门诊复诊。复诊观察指标包括:测量患儿体质量及瘤体大小、色泽、皮温等,抽血留取血样标本,观察疗效及不良反应,调整用药,拍照。本研究主要是研究在治疗过程中出现腹泻症状的婴幼儿患儿,对所有出现腹泻患儿均常规予以大便细菌培养+药敏、致婴幼儿病毒性腹泻最常见的轮状病毒和腺病毒的检测。

1.2.2 评价指标 正常大便:1~2 次/天,呈黄色条状物;轻度腹泻:3~4 次/天,呈黄色稀便;中度腹泻:4~10 次/天,呈稀便或水样便;重度腹泻:腹泻伴有轻度以上脱水表现。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS18.0,计数资料采用率表示,组间采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 普萘洛尔所致腹泻的鉴别、发生率、程度等情况 治疗过程中出现 36 例腹泻,腹泻发生率为 16.9%。其中轻度腹泻 28 例(13.2%),中度腹泻 5 例(2.4%),重度腹泻 3 例(1.4%)。所有腹泻患儿行大便轮状病毒和腺病毒检测及大便培养,未发现细菌感染或病毒感染。有 1 例患儿治疗第 3 天出现重度腹泻,伴咳嗽、发热,考虑院内感染,停药后转入儿科治疗。

2.2 药物性腹泻与药物治疗进程的分布情况 治疗的前 3 d 为逐渐加药的过程,治疗的后 4 d,主要观察患儿对药物的反应及可能出现的意外情况。本研究加药过程中出现腹泻情况见表 2。

表 2 治疗过程中腹泻出现的时间(n)

腹泻分级	服药后 1~3 d	服药后 4~6 d
轻度	21	7
中度	4	1
重度	3	0

2.3 药物性腹泻发生后的处置 不同程度腹泻的处理,轻度

腹泻大多持续时间较短,密切观察,患儿多能够耐受,一般在 3 d 内(平均 2 d),可自行好转;中度腹泻的患儿,给予口服止泻药(蒙脱石散等),必要时补液,多数持续 3.5 d 左右可缓解;重度腹泻的患儿,停药后对症处理腹泻,主要通过补液、止泻等对症支持治疗,患儿一般可缓解,不能缓解者先行停药,待腹泻消失后可再次服药,患儿多能够耐受,不出现腹泻。1 例患儿因服药 3 d 后腹泻、发热,考虑院内感染,口服 7 d 普萘洛尔并作腹泻补液对症处理后腹泻仍未好转,8 d 停药后转入儿内科住院治疗 1 周,后重新服普萘洛尔,未出现腹泻,见表 3。

表 3 腹泻持续时间(n)

腹泻分级	腹泻持续时间		
	1~3 d	4~6 d	≥7 d
轻度	23	5	0
中度	2	3	0
重度	0	2	1

2.4 腹泻与患儿年龄 治疗过程中 0~3 个月患儿出现腹泻例数 12 例,>3~6 个月患儿出现腹泻例数 13 例,>6 个月患儿出现腹泻例数 11 例。治疗过程中不同年龄段出现腹泻的严重程度差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 治疗过程中不同年龄段 IH 患儿发生腹泻例数(n)

年龄(月)	n	腹泻例数(n=36)			合计
		轻度	中度	重度	
≤3	86	9	3	0	12
>3~6	70	12	1	0	13
>6	57	7	1	3	11
合计	213	28	5	3	36

3 讨论

IH 是小儿最常见的良性肿瘤,发病率约为 4%~5%,主要由不规则的血管和异常增殖的内皮细胞构成^[1]。大部分 IH 可自发性消退,但消退过程缓慢,病程持续时间长,可严重影响患儿及家属身心健康,大约有 1/4 的 IH 因并发症严重而需要积极治疗,这些并发症主要包括:溃疡、出血、感染、压迫和对局部精细结构的破坏等^[2]。IH 是临床常见病,治疗方法较多,包括口服激素、手术切除、激光、冷冻和近年来新发现的应有 β -受体阻滞剂等^[6-7]。各种方法均有一定的疗效,其中以口服普萘洛尔为代表的 β -受体阻滞剂治疗效果更佳,这是一种“老药新用”,既往的严重副作用相对较少见,并被建议为 IH 治疗的一线方案。但是临床应用普萘洛尔治疗 IH 过程中,由于普萘洛尔药理作用广泛,且药物是用于各个系统、组织、器官均未发育完善的幼龄人群中,其近期副作用及中远期副作用不十分清楚,可能出现多种副作用。包括血糖降低、心率减慢、腹泻、便秘、皮炎等,部分严重副作用可在患儿服药过程中密切监测而避免发生。

在很多报道中报道腹泻是最为常见的副作用,但是对腹泻出现的时间、腹泻的程度、腹泻与年龄等是否存在关系等详细观察少见报道。本研究中发现腹泻总发生率为 16.9%,以轻度为主,占本组腹泻病例的 91.67%,重度发生率 1.4%,占本组腹泻病例 8.33%,腹泻程度多较轻,一般无严重临床症状;腹泻开始出现的时间为服药后 3 d 内左右,占 77.78%,在服药后 4 d 后的约占 22.22%;大多数腹泻症状在服药后 7 d 内有自行缓解。且腹泻症状对各个年龄段影响是无差异的。

综上提示普萘洛尔治疗血管瘤出现腹泻症状副作用发生率较高,程度多轻中度,多数在服药后前 3 d 始出现;经密切观察或及时积极对症治疗多可缓解,无需停药处理,极少数中重度腹泻需给予补液及止泻治疗后可缓解。因而本研究优化后的给药方式是初始阶梯递增,服药满 7 d 后出院的治疗方案。

普萘洛尔治疗 IH 致腹泻的机制或原因尚不十分清楚。可能主要原因是拮抗神经递质和儿茶酚胺对 β 受体的激动作用,抑制肠道的蠕动和分泌^[8]。有统计表明腹泻是口服普萘洛尔治疗 IH 过程中最常见的不良反应^[9]。国内外有报道普萘洛尔可诱发或加重腹泻^[10-12],有研究统计 90 例普萘洛尔治疗 IH 腹泻的发生情况,其发生率为 20%^[9],与本研究结果偏大,考虑可能是样本偏差的影响所致。

综上所述,普萘洛尔治疗 IH 过程中,腹泻多数较轻,多数经过密切观察治疗、对症支持治疗可缓解,腹泻缓解大部分在服药后 7 d 内;严重的腹泻发生率仅为 2.5%。当然临床上部分严重的腹泻可导致脱水,危及患儿生命;腹泻迁延较久,可影响营养消化吸收,对生长发育不利,从而对患儿家属心理造成影响,降低治疗的依从性,因此仍需引起足够重视。

参考文献

[1] Léauté-Labrère 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.

[2] Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1982, 69(3): 412-422.

[3] Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(3): 173-181.

[4] 刘海金, 刘潜, 傅忠, 等. 普萘洛尔治疗婴幼儿头面部血管

瘤 21 例[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(19): 3285-3287.

[5] Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(4): 837-843.

[6] Craiglow BG, Antaya RJ. Management of infantile hemangiomas: current and potential pharmacotherapeutic approaches[J]. *Paediatr Drugs*, 2013, 15(2): 133-138.

[7] 卢新天. 儿童期血管瘤的药物疗法[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2015, 20(1): 6-9.

[8] Yi J, Chen S, Kai L, et al. The role of β -adrenergic receptor signaling in the proliferation of hemangioma-derived endothelial cells. [J]. *Cell Division*, 2013, 8(1): 98-103.

[9] 杨舟, 李丽, 徐子刚, 等. 普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的临床疗效及安全性[J]. *中华皮肤科杂志*, 2012, 45(7): 466-469.

[10] Robinson JD, Burtner DE. Severe diarrhea secondary to propranolol[J]. *Drug Intell Clin Pharm*, 1981, 15(1): 49-50.

[11] Ma X, Zhao T, Xiao Y, et al. Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China[J]. *Eur J Pediatr*, 2013, 172(5): 653-659.

[12] Lv MM, Fan XD, Su LX. Propranolol for problematic head and neck hemangiomas: an analysis of 37 consecutive patients[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2012, 76(4): 574-578.

(收稿日期: 2016-04-22 修回日期: 2016-07-26)

(上接第 4513 页)

Diseases[J]. *Am J Kidney Dis*, 1997, 29(4): 526-532.

[7] 沈姗, 柴华旗. 高脂血症与 IgA 肾病临床病理的相关性分析[J]. *中国血液流变学杂志*, 2013(2): 268-270.

[8] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2937-2944.

[9] Lee SM, Rao VM, Franklin WA, et al. IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease[J]. *Hum Pathol*, 1982, 13(4): 314-322.

[10] Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 534-545.

[11] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2012, 19(18): 5-15.

[12] Keane WF, Kasiske BL, O'donnell MP. Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to athero-

sclerosis[J]. *Am J Nephrol*, 1988, 8(4): 261-271.

[13] Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(1): 34-42.

[14] 刘攀, 曾玉纯, 李劲高, 等. 伴血脂异常的 IgA 肾病的临床及病理特征[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015(14): 2669-2672.

[15] Dominguez JH, Tang N, Xu W, et al. Studies of renal injury III: lipid-induced nephropathy in type II diabetes[J]. *Kidney Int*, 2000, 57(1): 92-104.

[16] Krämer S, Kron S, Wang-Rosenke Y, et al. Rosuvastatin is additive to high-dose candesartan in slowing progression of experimental mesangioproliferative glomerulosclerosis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(4): 801-811.

[17] Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(1): 167-175.

(收稿日期: 2016-06-22 修回日期: 2016-08-10)