

心得安治疗婴儿血管瘤相关研究进展

祝秀丹 葛 莉

血管瘤是由于血管内皮细胞增生所形成的良性肿瘤。婴儿血管瘤 (infantile hemangioma, IH) 是婴儿时期最常见的肿瘤^[1-3]。约 60% 的婴儿血管瘤分布在头颈部,其次是躯干、四肢,还可分布在肝、胃肠道、中枢神经系统、椎体、胰腺、胆囊、胸腺、脾、淋巴结、气管、肺、膀胱和肾上腺等^[1,3,4]。约 20% 的婴儿血管瘤为多发病变^[3]。通常在出生时不显著,出生后经历一个快速生长阶段并逐渐退化^[1,2,5]。血管瘤的自然周期分为增生期 (Proliferating Phase)、退化期 (Involuting Phase)、退化完成期 (Involved Phase)^[5]。增生期始于血管瘤出现时 (一般在出生后 2 周内),通常持续 1 年。在增生期间,病变呈深红色不规则突起^[1]。典型婴儿血管瘤在患儿 18 个月前进入退化期,表现为病变颜色减退、体积缩小、质地变软。约 50% 的患儿 5 岁前完全消退,约 70% 的患儿 7 岁前完全消退。多数患儿在 10 岁前达到退化完成期,可遗留瘢痕^[5]。有学者认为,快速增生期出现在患儿出生后 3~6 个月,之后进入缓慢增生期,至患儿 6~12 个月时病变达最大径^[4-6]。患儿多在病变快速增生期引起家长警觉并就医^[3,7]。以下介绍心得安治疗婴儿血管瘤的相关研究。

一、婴儿血管瘤的治疗决策

早在 1997 年美国皮肤病学会就指出,尽管血管瘤有自限趋势,但其生长可能危及生命,损害功能,造成毁容、溃疡、出血、感染及带给患儿与家长心理压力等,因此在适当情况下给予治疗非常有必要^[8]。目前临床常用的治疗方法包括:口服皮质类固醇,局部应用皮质类固醇,静脉应用干扰素 α -2a,静脉应用长春新碱或环磷酰胺等,激光、栓塞及手术治疗等^[1,4,5]。上述治疗方法都是为了控制血管瘤的生长或等待其自发消退。但这些方法都存在潜在的严重副作用^[1,4,9]。如皮质激素目前作为一线治疗被广泛应用,但长期应用可引起 Cushing 综合征、

生长迟滞、多毛症、高血压、肥厚性心肌病、伤口愈合延迟、免疫抑制和感染等,由于对激素治疗的反应不一,治疗无效的病例不少见;局部应用皮质激素可引起瘢痕、皮肤萎缩、感染、视网膜动脉堵塞而导致视力受损等;干扰素常用于激素治疗无效或由激素引起并发症的患儿,但干扰素有可能引起痉挛性瘫痪等并发症;此外,长春新碱可引起便秘、腹痛、感觉异常 (周围神经病变) 等;激光可以引起病理性瘢痕形成,并继发狭窄;手术仅用于药物治疗无效或药物治疗后残余病灶的治疗及容貌修复等。目前临床尚缺乏一种单一有效、相对安全的治疗方法。

二、心得安治疗的有效性

2008 年 Léauté-Labrèze C 首次报道应用心得安治疗 2 例严重婴儿血管瘤,随后报道经治疗的 11 例严重或面部婴儿血管瘤获得明显效果^[10]。自此,一种新的治疗婴儿血管瘤的方法引起临床关注。为了解心得安治疗婴儿血管瘤的研究进展,以 hemangioma 和 propranolol (心得安,普萘洛尔) 搜索 PubMed 数据库,结果显示,截至 2009 年 6 月共有相关病例报告 3 篇;其中 2 篇为 2009 年 1 例危及生命的婴儿血管瘤和 2 例喉气管婴儿血管瘤,应用心得安后病情均迅速得到控制,病例信息见附表^[11,9];1 篇为应用心得安治疗的 14 例婴儿血管瘤,起效快 (用药第 2 天病变即由红色变紫色,且变软),绝大多数病变明显缩小,甚至完全消失,但 14 例中只有 7 例单独使用心得安治疗,其余 7 例先用糖皮质激素治疗后加用心得安,因而难以评估心得安的治疗效果,需要大规模随机对照实验进一步证实心得安的疗效。关于心得安治疗血管瘤的机制目前研究极少,Léauté-Labrèze C^[10] 提出 3 种可能的机制:①缩血管作用;②下调血管内皮生长因子 (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) 和基本成纤维细胞生长因子 (basic Fibroblast Growth Factor, bFGF) 基因的表达;③启动内皮细胞凋亡。

三、心得安治疗的安全性

心得安是一种非选择性 β -肾上腺素受体阻断剂,被广泛应用于心血管疾病,在儿童期主要用于治

疗高血压、心律不齐、甲状腺中毒、周期性偏头痛^[12]。心得安为脂溶性药物,可以阻断 β_1 、 β_2 肾上腺素受体及快钠通道(产生膜稳定作用)。主要副作用为:①膜稳定作用相关的心脏毒性,导致心肌收缩力降低、心律减慢、传导延迟,引起低血压;②高度脂溶性可快速透过血脑屏障,产生中枢神经系统毒性,如镇静、谵妄、昏迷。低血压或直接神经作用可能引起抽搐;③由于阻断 β_2 肾上腺素受体引起支气管痉挛,通常可诱发高气道反应,使患者发作轻度支气管痉挛;④由于阻断 β_2 肾上腺素受体,降低脂肪和糖原的分解及糖异生,引起低血糖。美国生产的盐酸普萘洛尔(propranolol hydrochloride)使用说明书上明确指出心得安的禁忌症为心源性休克、窦性心动过缓、I度以上传导阻滞、支气管哮喘及对盐酸普萘洛尔过敏者^[13]。经过40年临床实践,无一例六岁以下儿童服用心得安引起死亡或严重心血管疾病的报道,Love JN指出 β 肾上腺素受体阻断剂的心血管毒性可出现在服药后6 h,低血糖可出现在服药后12~24 h,因此用药后应常规监测患者血压、12导联心电图和血糖^[12]。Siegfried EC同样指出应用心得安后48 h应监测患者生命体征及血糖水平^[14]。Léauté-Labrèze C进一步指出,心得安可引起短暂的心律减慢、低血压,应在治疗开始后密切监测;高气道反应的患儿以及有过敏和反复喘息家族史的患儿应用心得安后可能诱发支气管痉挛发作;心得安应避免用于日龄1周以内的新生儿,因其更易发生自发性低血糖^[10]。在报告的14例婴儿血管瘤中,仅2例提及应用心得安后监测患儿血压、心律及血糖,未发现心脏、支气管副作用。

四、心得安的治疗剂量及疗程

14例婴儿血管瘤中,心得安的剂量按 $2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 给予。Siegfried EC提出每8 h给药1次,按 0.16 mg/kg 为初始剂量,如患儿生命体征和血糖正常,可增加至最大剂量 0.67 mg/kg (即 $2\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),最后逐渐减量至停药(减量时间应超过2周)^[14]。关于心得安治疗婴儿血管瘤的疗程,14例患儿差异很大,用药起始从患儿2个月到11个月不等,用药结束从患儿6个月到18个月不等(有些病例尚在治疗中)。由于目前报告的病例有限,对于何时开始、何时停止用药尚无统一标准。较合理的方法是从快速生长期(患儿3~6个月)开始用药,至退化期(患儿18个月)前停药。这与Denoyelle F^[9]提出的建议一致。

从目前报告的病例来看,心得安极有可能成为

新一代治疗婴儿血管瘤的可靠药物,取代其他药物及有创治疗,从而避免其他治疗可能导致的严重副作用。目前法国正在开展一项约50例的随机双盲安慰剂对照实验,实验对象为3个月以内的面部婴儿血管瘤患儿,实验的目的主要是验证心得安治疗婴儿血管瘤的有效性和安全性,实验方法为比较心得安治疗组(前15 d按 $3\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 给药,后15 d按 $4\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 给药)与安慰剂对照组(前15 d按 $3\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 给药,后15 d按 $4\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 给药)治疗1个月后病变的消退情况^[15]。可以预见,未来的研究方向主要集中在3个方面:①进一步明确心得安治疗血管瘤的机制;②开展大规模临床实践证实其有效性及安全性;③进一步探索和规范治疗剂量、疗程及使用中的注意事项。

参考文献

- Pandey A, Gangopadhyay AN, Upadhyay VD. Evaluation and management of infantile hemangioma: an overview [J]. *Ostomy Wound Manage*, 2008, 54(5): 16-29.
- Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management [J]. *Pediatrics*, 2008, 122(2): 360-367.
- Schlosser KA. Infantile hemangioma: how to treat this benign neoplasm of childhood [J]. *JAAPA*, 2009, 22(5): 46-49.
- Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48(4): 477-493.
- Beck DO, Gosain AK. The presentation and management of hemangiomas [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 123(6): 181e-191e.
- Ritter MR, Butschek RA, Friedlander M, et al. Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2007, 9(32): 1-19.
- Dinehart SM, Kincannon J, Geronemus R. Hemangiomas: evaluation and treatment [J]. *Dermatol Surg*, 2001, 27(5): 475-485.
- Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, et al. Guidelines of care for hemangiomas of infancy [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 37(4): 631-637.
- Denoyelle F, Le Boulanger N, Enjolras O, et al. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009, 27.
- 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.

(下转第481页)