

## • 综述 •

## 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的思考

陈 舟 综述 吕志葆 审校

血管瘤是婴幼儿常见的良性肿瘤之一,发病率约 5%~10%,女:男约 3:1<sup>[1]</sup>。好发于头颈部。低出生体重儿及有血管瘤家族史的婴幼儿是发病的危险因素<sup>[2]</sup>。Mulliken 于 1982 年提出细胞生物学分类标准将先天性血管病变分为血管瘤和血管畸形,其中婴幼儿血管瘤为真性肿瘤,一般在出生后 1 个月内被发现,随后进入快速增长期,1 年后开始消退,约 90% 的患儿在 7~9 岁左右基本或完全消退,消退后病变被纤维-脂肪组织所替代,少数有瘢痕形成<sup>[3]</sup>。虽然许多学者对血管瘤进行了多种详细研究,并提出包括基因缺陷、胎盘来源细胞、血管内皮细胞异常增殖、外源性细胞因子介导等多种假说,但其病因及病理生理机制尚未明确<sup>[4,5]</sup>。

## 一、概况

婴儿型血管瘤包括增生期和消退期,也有作者提出“消退后期”(postinvolution)的观点。增生期一般是出生后 1 年内,从初期发现时的单个红色小丘疹,逐渐增大,生长速度不一,可观察到明显的双峰式增长模式,第 1 个高峰出现在出生后前几个月,第 2 个高峰出现在出生后第 4~6 个月<sup>[6]</sup>。增生的血管瘤在组织学上表现为大量内皮细胞分裂增生、肥大细胞浸润及基底膜层增厚,几乎无明显的血管管腔。此后进入消退期,表现为血管瘤的生长逐渐停止,瘤体变小,皮肤颜色由鲜红色转暗红色,病变部位出现灰色斑点并逐渐扩散,且从最初坚硬有张力的肿块变成分叶状、柔软、触压后体积变小的肿块,出现血管管腔。增生期和消退期血管瘤内部有不同程度肥大细胞浸润,血管周围开始出现逐渐明显的纤维组织和脂肪组织沉积,伴血管管腔数量减少并融合成膨大的管腔,临床表现为浅表毛细血管扩张和皮下纤维脂肪残留物。

## 二、传统治疗

由于婴幼儿血管瘤有明显的自然消退趋势,在过去几十年间,对于是否需要积极治疗存在不同观

点。20 世纪中叶发表的很多文章认为,血管瘤最后都可完全自然消退,不会遗留任何畸形。到 20 世纪末期,许多学者对以前有关婴幼儿血管瘤自然转归的论述进行了重新评估,其结论被作为是否进行积极主动治疗的依据。认为一般婴幼儿血管瘤可给予“善意忽略”(benign neglect),对于在第 1 个增生高峰出现溃疡或由于体积迅速增长危及生命,影响器官功能(生长在口腔、眼睛、气道等部位)的重度血管瘤患儿应给予积极治疗。儿童在第 18 至 24 月龄时开始出现自我意识,以往未被重视的血管瘤对患儿心理的负面影响,应在选择治疗时纳入考虑。

血管瘤的治疗选择与多种因素相关,包括瘤体大小、病变部位及范围、社会环境、手术医生的操作习惯等。治疗方法包括保守观察、病灶局部或系统激素治疗、同位素敷贴治疗、抗肿瘤药物治疗、脉冲染料激光、冷冻疗法和手术切除。目前口服激素仍被作为血管瘤干预治疗的一线药物。全身应用激素治疗血管瘤效果确切,但长期用药及大剂量使用存在严重不良反应,包括感染、水钠潴留、生长发育迟缓、高血压、免疫抑制以及局部病灶出现溃疡后导致的组织缺失等。也有一些瘤体增长迅速的严重病例对激素治疗不敏感。其他疗法还包括干扰素  $\alpha 2a$ 、干扰素  $\alpha 2b$ 、氩激光、激光治疗等。以上疗法都存在非特异性,选择上存在诸多争议<sup>[7-10]</sup>。

## 三、普萘洛尔对血管瘤的治疗作用

2008 年 Léauté-Labrèze 等在《新英格兰医学》上首次介绍普萘洛尔用于血管瘤的治疗<sup>[11]</sup>。他们在给 2 例出生不久的婴儿治疗心脏疾病时使用了普萘洛尔,婴儿均患血管瘤,结果在应用普萘洛尔之后,血管瘤颜色变浅,范围缩小。随后,他们给另外 9 例颜面部血管瘤患儿使用了普萘洛尔,结果显示所有患儿在用药后 24 h 内血管瘤颜色均变浅,且这 11 例患儿在治疗过程中均未出现严重不良反应,仅个别出现血压偏低。这一发现为血管瘤的治疗及血管瘤机制的研究提供了新的线索。

1. 药理作用:普萘洛尔(Propranolol)为非选择性竞争抑制肾上腺素  $\beta$  受体阻滞剂。其药理毒理作

用主要包括:①阻断心脏  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受体,拮抗交感神经兴奋和儿茶酚胺的作用,降低心肌收缩力与收缩速度,抑制血管平滑肌收缩,降低心肌耗氧量;②通过中枢、肾上腺素能神经元阻滞,抑制肾素释放以及降低心排出量等,用于治疗高血压;③竞争性拮抗异丙肾上腺素和去甲肾上腺素的作用,阻断  $\beta_2$  受体,降低血浆肾素活性,可致支气管痉挛。抑制胰岛素分泌,使血糖升高,掩盖低血糖症状,延迟低血糖的恢复;④有明显抗血小板聚集作用,这主要与药物的膜稳定作用及抑制血小板膜  $\text{Ca}^{2+}$  转运有关<sup>[12]</sup>。

普萘洛尔片剂口服后胃肠道吸收较完全,其广泛在肝内代谢,生物利用度约 30%。用药后 1 ~ 1.5 h 达血药浓度峰值,消除半衰期为 2 ~ 3 h,血浆蛋白结合率 90% ~ 95%。在心、肺、脑、肾中浓度较高,个体血药浓度存在明显差异,表观分布容积 ( $3.9 \pm 6.0$ ) L/kg。经肾脏排泄,主要为代谢产物,小部分 (<1%) 为母药,不能经透析排出<sup>[12]</sup>。

2. 治疗血管瘤的机制:普萘洛尔作为婴幼儿血管瘤的一线治疗药物,已进行了许多临床应用和基础研究<sup>[11,13,14]</sup>。由于血管瘤增殖凋亡的病理机制尚不明确,目前认为与多种内外因素相关,因此普萘洛尔治疗血管瘤的有效作用机制可能是多因素作用的结果:①用药 48 h 内可见瘤体颜色变浅,触诊质地变软,可能与血管收缩作用相关;②下调血管瘤增殖因子 bFGF (碱性成纤维细胞生长因子) 和 VEGF (血管内皮生长因子),同时加速毛细血管内皮凋亡<sup>[11,15]</sup>;③选择性抑制 MMP-9 (基质金属蛋白酶 9) 及 HBMEC (人脑微血管内皮细胞) 的表达。MMP-9 是 IV 型胶原酶,其主要功能是降解细胞外基质,参与胚胎发育、创伤修复、血管形成、炎症、肿瘤浸润及转移等生理病理过程,它的异常表达与肿瘤转移密切相关。HBMEC 在肿瘤血管新生过程中起重要作用。普萘洛尔对 MMP-9 和 HBMEC 的抑制可能参与其抗血管生成作用<sup>[16]</sup>。④血管瘤好发于早产儿特别是低出生体重儿,其原因尚不明确。“Tocolytics”是一类用于延迟孕妇过早分娩的药物,其中应用最多的特布他林 (Terbutaline) 是选择性  $\beta$  受体肾上腺素能激动剂,与肾上腺素  $\beta$  受体阻滞剂作用相反。普萘洛尔对血管瘤治疗有效,由此猜想血管瘤在早产儿中发病率较高,可能与其母孕期 Tocolytics 药物应用相关<sup>[17]</sup>。

3. 不良反应:普萘洛尔在儿童主要用于控制血压及治疗心脏疾病,其安全性及不良反应明确。可通过胎盘进入胎儿体内,有报道妊娠高血压患者用

后可致胎儿宫内发育迟缓,分娩时无力造成难产,新生儿可产生低血压、低血糖、呼吸抑制及心率减慢。在普萘洛尔治疗婴幼儿心脏病 40 多年的临床应用中,未见与药物相关的致死性不良反应报道。可能出现的与肾上腺素  $\beta$  受体阻滞剂相关的不良反应主要包括心动过缓、低血压、低血糖、皮疹、胃肠道不适及疲乏、支气管痉挛,较少见于大剂量使用后 ( $> 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )。有学者认为使用普萘洛尔前,医生必须进行详细的病史询问及体格检查,只有在确保心脏及呼吸道功能良好的前提下方可选择普萘洛尔治疗血管瘤<sup>[13,18]</sup>。

#### 四、临床应用

Léauté-Labrèze 等<sup>[11]</sup>在对 1 例肥厚型阻塞性心脏病患儿应用普萘洛尔 ( $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 的过程中偶然发现其鼻面部血管瘤改善。给予第 2 例患儿  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  普萘洛尔后,面部血管瘤得到改善。随后 9 例面部及前额血管瘤患儿都获得了确切疗效。Theletsane 等<sup>[19]</sup>报道了 1 例 2 周龄患有 PHACES 综合征的女婴,其血管瘤范围涉及面部及口咽喉部。在大剂量全身激素治疗后出现溃疡形成等不良反应,治疗 4 周后血管瘤未见消退。给予普萘洛尔 ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 治疗后呼吸道症状明显改善,伴皮肤血管瘤消退。Bigorre、Denoyelle<sup>[20,21]</sup>等分别报道了全身激素治疗不敏感及出现激素不良反应病例,给予醋丁洛尔 ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 或普萘洛尔 ( $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 口服治疗后,血管瘤显著改善。包括 Cremer 等<sup>[22]</sup>报道的 60 例普萘洛尔治疗的婴幼儿血管瘤在内,目前未见不良反应的相关报道。提示普萘洛尔治疗血管瘤有效,不良反应少,可能取代激素成为治疗婴幼儿血管瘤的一线药物。

目前推荐普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的用药方法及剂量为<sup>[13]</sup>:用药前行超声心动图检查,首次用药 48 h 内监测生命体征及血糖水平。给药间隔为 8 h,初始剂量按体重  $0.16 \text{ mg/kg}$  计算,在生命体征及血糖水平平稳情况下可增加剂量,最高为  $0.67 \text{ mg/kg}$  (每日总量不超过  $2 \text{ mg/kg}$ )。持续用药总剂量维持在  $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,分 2 ~ 4 次给药,用药持续至血管瘤增生期结束或瘤体消退并不再生长,停药 2 ~ 3 周后逐渐减量直至停药,以避免普萘洛尔的反跳作用。

#### 五、展望

血管瘤是婴幼儿常见肿瘤,临床转归通常良好,目前支持对部分血管瘤患儿实施积极治疗,改变其自然转归。对影响美观的重要部位且出现快速增生

或已出现、即将出现溃疡,或已影响到器官功能者,应立即治疗,而不是保守观察。以往很长一段时间内,激素是血管瘤非侵入性治疗的一线药物,但长期或大剂量使用可导致严重不良反应。其他治疗方法也存在效果不确切或不良反应较多等缺点。普萘洛尔为婴幼儿血管瘤的有效治疗提供了新的方法,也为血管瘤的基础研究提供了新的思路。但仍需进一步的临床试验来验证该方法的疗效和安全性,并建立更可靠的用药剂量和方法标准。

### 参考文献

- Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management[J]. *Pediatrics*, 2008, 122: 360 – 367.
- Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ, et al. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants[J]. *J Pediatr*, 2008, 153(5): 712 – 715.
- 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.
- Eivazi B, Ardelean M, Baümler W, et al. Update on haemangiomas and vascular malformations of the head and neck, *Eur. Arch [J]. Otorhinolaryngol.* 2009, 266: 187 – 197.
- Werner JA, Dünne AA, Lippert BM, et al. Optimal treatment of vascular birthmarks, *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003, 4: 745 – 756.
- Smith SP Jr, Buckingham ED, Williams EF 3rd. Management of cutaneous juvenile hemangiomas[J]. *Facial Plast Surg*, 2008, 24(1): 50 – 64.
- Williams EF, Stanislaw P, Dupree M, et al. Hemangiomas in infants and children: an algorithm for intervention[J]. *Arch Facial Plast surg*, 2000, 2: 103 – 111.
- Nguyen J, Fay A. Pharmacological therapy for periorcular infantile haemangiomas: a review of the literature, *Semin. Ophthalmol*, 2009, 24: 178 – 184.
- Vlahovic A, Simic R, Djokic D, et al. Diffuse neonatal hemangiomatosis treatment with cyclophosphamide: a case report, *J. Pediatr. Hematol. Oncol*, 2009, 31: 858 – 860.
- Gottschling S, Schneider G, Meyer S, et al. Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamide, *Pediatr. Blood Cancer*, 2006, 46: 239 – 242.
- Léauté-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Taieb, Propranolol for severe haemangiomas of infancy, *N. Engl. J. Med*, 2008, 358: 2649 – 2651.
- 药典在线: 中国药典 CP2000 <http://www.newdruginfo.com/sms/hy126.htm>.
- Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S, More on propranolol for haemangiomas of infancy, *N. Engl. J. Med*, 2008, 359: 2846 – 2847.
- Frazer K. in: Proceedings of the 67th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco California, USA, 6 – 10 March, 2009; K. Frazer, *Am. J. Clin. Dermatol*, 2009, 10: 205 – 210.
- Le 'aute' -Labre 'ze C, Taieb A. Efficacy of beta-blockers in infantile haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences, *Ann. Dermatol. Venerol*, 2008, 135: 860 – 862.
- Annabi B, Lachambre MP, Plouffe K, et al. Propranolol adrenergic blockade inhibits human brain endothelial cells tubulogenesis and matrix metalloproteinase-9 secretion, *Pharmacol. Res.* (2009) (Epub ahead of print).
- Cremer HJ, Kachel W, Kosel C. Propranolol in der Behandlung problematischer Hämangiome, *Kinder-und Jugendarzt* 40. Jg, 2009 (Nr. 7).
- Buckmiller L, Dyamenahalli U, Richter GT. Propranolol for airway hemangiomas: case report of novel treatment, *Laryngoscope* (2009) (Epub ahead of print).
- Theletsane T, Redferjn A, Raynham O, et al. Khumalo, Life-threatening infantile haemangioma: a dramatic response to propranolol, *J Eur Acad Dermatol Venerol* (2009) (Epub ahead of print).
- Bigorre M, Van Kien AK, Valette H. Beta-blocking agent for treatment of infantile hemangioma, *Plast. Reconstr. Surg.* 123 (2009) 195e – 196e.
- Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, et al. Role of propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*, 2009, 73: 1168 – 1173.
- Cremer HJ, Kachel W, Kosel C. Propranolol in der Behandlung problematischer Hämangiome, *Kinder – und Jugendarzt* 40. Jg, 2009 (Nr. 7)