

# 普萘洛尔治疗婴儿型血管瘤溃疡

李 凯 董焱然 肖现民 姚 伟 王作鹏

【摘要】 目的 总结普萘洛尔治疗婴儿型血管瘤溃疡的经验。 方法 2010 年 1 月至 2012 年 12 月我们收治婴儿型血管瘤伴溃疡患儿 40 例,男 21 例,女 19 例。记录血管瘤溃疡的发病年龄、就诊年龄、血管瘤类型、部位、溃疡类型、普萘洛尔治疗后疗效及副作用。 结果 患儿平均就诊年龄( $5.1 \pm 1.9$ )个月,溃疡发生平均年龄( $4.3 \pm 2.1$ )个月。92.5% 的患儿为草莓状血管瘤,溃疡好发于四肢和臀部,溃疡平均深度( $2.8 \pm 1.3$ )mm。普萘洛尔治疗时间( $3.1 \pm 0.4$ )周,短于治疗前溃疡平均持续时间( $P = 0.04$ )。仅 1 例于服药期间出现出血、低血糖,1 例出现心率减慢,经纠治后好转。100% 的家属认为普萘洛尔对加速溃疡愈合有效。 结论 普萘洛尔治疗婴儿型血管瘤伴溃疡安全有效,值得推广应用。

【关键词】 普萘洛尔; 治疗; 血管瘤; 溃疡

**Propranolol, a promising treatment for ulcerative infantile hemangioma.** LI Kai, DONG Kui-ran, XIAO Xian-min, et al. Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, 201102, China. E-mail: likai2727@163.com.

【Abstract】 **Objective** To introduce treatment experience of propranolol in ulcerative infantile hemangioma. **Methods** 40 cases of ulcerative infantile hemangioma, 21 males, 19 females, medical history of age, type of hemangioma, location, type of ulceration, propranolol treatment and effect were recorded. **Results** The mean medical age was ( $5.1 \pm 1.9$ ) months, and age of initial was ( $4.3 \pm 2.1$ ) months. 92.5% were strawberry hemangiomas, which were most common seen at limbs and buttocks. The mean depth of ulcer was ( $2.8 \pm 1.3$ ) mm. The mean course of treatment by propranolol was ( $3.1 \pm 0.4$ ) weeks, which was much shorter than ulcer persistent time before treatment ( $P = 0.04$ ). 1 case suffered hypoglycemia and 1 case suffered heart drops during treatment and relieved after medication adjustment. 100% parents were satisfied with treatment. **Conclusion** Propranolol is effective and safe, which deserved to be extensive applied.

【Key words】 Propranolol; Therapy; Hemangioma; Ulcer

普萘洛尔治疗婴幼儿复杂难治性血管瘤逐渐受到重视。我们自 2009 年开始尝试使用普萘洛尔治疗婴儿型血管瘤,发现其在血管瘤溃疡、腮腺血管瘤和生长迅速的血管瘤方面效果独特。现总结我们应用普萘洛尔治疗婴儿型血管瘤溃疡的临床经验,报告如下。

## 材料和方法

2010 年 1 月至 2012 年 12 月,我们收治诊断为婴儿型血管瘤伴溃疡的患儿 40 例。分别记录患儿性别、溃疡发病年龄、就诊年龄,血管瘤类型、部位,溃疡发生的时段,治疗前溃疡存在的时间,溃疡的类

型、深度、并发症和相应的处理方法。40 例均采用普萘洛尔治疗,按每次 1 mg/kg,一日 2 次口服,治疗第 1~3 天记录患儿心率、脉搏、呼吸、血压,测量心电图和心脏超声,监测患儿血糖、肝功能和心肌酶谱的变化。记录治疗的年龄,血管瘤的变化,溃疡愈合时间,有无药物副反应及停药后有无病情反复。采用“有效、一般、无效”的评判标准,接受患儿家属对药物有效性的反馈。采用“优、良、差”的评判标准,接受患儿家属对药物副作用的耐受程度的反馈。

血管瘤溃疡:是指覆盖血管瘤的皮肤,因坏死脱落而形成缺损溃烂,造成皮肤的连续性丧失,持续时间达 1 周以上,可伴或不伴感染。溃疡分为浅表溃疡和深层溃疡,浅表溃疡是指浅的糜烂,深层溃疡是指溃疡并伴有周边肉芽组织的增生和突起。

## 结 果

### 一、一般情况

40 例患儿中,男 21 例,女 19 例,平均就诊年龄( $5.1 \pm 1.9$ )个月,溃疡平均发生年龄( $4.3 \pm 2.1$ )个月。37 例为草莓状血管瘤(占 92.5%),3 例为混合性血管瘤,40 例患儿溃疡发生时段均处于血管瘤增殖期。

### 二、发生部位

溃疡发生在臀部 13 例(占 32.5%),四肢 12 例(占 30%),躯干 8 例(占 20%),面部 7 例(占 17.5%)。40 例中,浅表溃疡 29 例(占 72.5%),深层溃疡 11 例(27.5%)。溃疡平均深度( $2.8 \pm 1.3$ )mm。

### 三、并发症及处理

溃疡伴发症状主要有出血(23 例)、感染(3 例)、疼痛(22 例)以及伴随的喂养困难(3 例)、肢体活动受限(1 例)、睡眠障碍(7 例)等。在使用普萘洛尔治疗前,23 例(57.5%)患儿接受抗生素油膏局部涂抹治疗,3 例(7.5%)使用激素治疗,2 例(5%)接受同位素敷贴治疗,12 例(40%)未接受任何治疗。治疗前溃疡平均持续时间( $4.1 \pm 2.3$ )周。

### 四、普萘洛尔治疗时间

服药之日起至溃疡完全愈合时间平均为( $3.1 \pm 0.4$ )周,短于治疗前溃疡平均持续时间( $P = 0.04$ ),服药前患儿心率、呼吸、血压、心电图、心脏超声及肝肾功能、血糖结果均正常,服药期间,仅 1 例患儿出现冷汗,脸色苍白,测量血糖  $3.5 \text{ mmol/L}$ ,给予调整药物剂量及嘱咐患儿服药前后禁食,症状明显改善。1 例患儿出现心率减慢,达 55 次/min,予药物减量,并逐渐缓慢增大药量,未再出现心率减慢现象。28 例(70%)患儿有不同程度心肌酶谱的改变,经心内科会诊,未予特殊处理。对于药物有效性的家属评分,100% 的家属认为对加速溃疡愈合有效。对于药物的耐受性,100% 的家属认为患儿最终能耐受普萘洛尔口服治疗。3 例使用激素治疗的患儿在服用普萘洛尔期间逐渐缓慢撤离激素,并能耐受激素撤药。仅 1 例患儿在停药后(用药 4 个月)2 周再发溃疡,仍给予普萘洛尔治疗,溃疡愈合。

## 讨 论

血管瘤是婴幼儿常见良性肿瘤之一,发病率为 5%~10%,好发于头颈部,婴幼儿最多见<sup>[1]</sup>。由于

婴幼儿血管瘤为真性肿瘤,一般在出生后 6 个月之内处于瘤体快速生长期,容易并发溃疡。发生溃疡的原因目前尚无确切解释,有学者认为与瘤体生长迅速、瘤体相对缺血有关<sup>[2]</sup>。本组 40 例患儿平均溃疡发生年龄( $4.3 \pm 2.1$ )个月,均处于血管瘤快速增长期,符合溃疡发生的特征。这也提示我们,临床发现血管瘤增长较快时,可以根据情况适时干预,或密切随访,提醒患儿父母注意有无溃疡的发生,或采取适当的方法预防溃疡的发生。

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,从此普萘洛尔应用于血管瘤患儿逐渐增多<sup>[3]</sup>。尽管普萘洛尔治疗血管瘤的详细机理目前尚不明确,但在应用于血管瘤的临床治疗并未浅尝辄止,越来越多的学者发现该药物的有效性、低毒性和在溃疡治疗方面的独特性,使普萘洛尔有望取代激素成为婴幼儿血管瘤治疗的一线药物。

Hermans DJ<sup>[4]</sup>研究普萘洛尔治疗问世前血管瘤溃疡患儿的病史,总结溃疡的治疗和愈合时间,发现既往的治疗,包括激素治疗、激光治疗、口服抗生素,局部外用油膏等,平均愈合时间( $22.4 \pm 5.2$ )周。普萘洛尔治疗组与之相比,愈合时间明显缩短,约( $8.7 \pm 8.5$ )周。我们在临床工作中也发现普萘洛尔在治疗溃疡患儿方面具有愈合时间短的特点,平均( $3.1 \pm 0.4$ )周。由于本院既往血管瘤溃疡的非普洛萘尔治疗患儿均在门诊随访,因此无法获取对照组资料,因此,本研究无法进行普洛萘尔组和非普洛萘尔组的对照研究。但我们发现,许多患儿其实不是一发生溃疡即来就诊,患儿在普洛萘尔治疗前有程度和方式不一的“自我治疗”,包括局部护理、外用抗生素油膏、部分患儿服用过激素和激光治疗,溃疡的持续时间平均达( $4.1 \pm 2.3$ )周,明显高于普洛萘尔用药后溃疡愈合所需的时间。通过单样本  $t$  检验, $P = 0.04$ ,95%  $CI$  1.7~0.03。由此可见,普洛萘尔用药后可以明显缩短溃疡愈合时间,其相应的出血、疼痛,喂养困难等伴随症状迅速消失,可完全耐受激素的撤离。

Saint-Jean 报道<sup>[5]</sup>在其诊治的 33 例婴儿型血管瘤溃疡中,混合型血管瘤最常见,是导致溃疡发生的独立危险因素<sup>[2]</sup>。而我们的数据显示,92.5% 的患儿为草莓型,混合型血管瘤仅 7.5%。这可能与样本量小有关,尚不能得出溃疡发生与血管瘤类型有关的结论。头面部、臀部、四肢发生溃疡的比例高于躯干,可能与肿瘤较多暴露,易摩擦,会阴部潮湿,护

理不当有关,这与国外报道一致<sup>[6]</sup>。

普洛萘尔的不良反应包括心动过缓、低血压、低血糖、皮疹、胃肠道不适及上消化道反流、疲乏、支气管痉挛,但上述不良反应临床少见,并出现于大剂量使用后(剂量  $> 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )<sup>[7]</sup>。本组病例中并未出现明显的致命的不良反应,仅 1 例出现心率减慢和 1 例血糖降低,在调整用药剂量和改善喂药条件后逐渐耐受。100% 的患儿家属表示能耐受药物喂养和其所致的不良反应。大多数作者推荐从小剂量逐渐加量至每日  $1 \text{ mg/kg}$ ,一日两次。我们认为,对于年龄大于 2 个月的心肺功能正常的婴幼儿,开始剂量即为每次  $1 \text{ mg/kg}$ ,一日两次的用法也是安全的,但对于新生儿、早产儿,体重小于  $5 \text{ kg}$  的婴幼儿,宜从小剂量开始逐渐加量。

尽管普萘洛尔治疗血管瘤溃疡的机理尚不明确,大多数学者认为与药物导致血管收缩、瘤体缩小有关<sup>[8]</sup>。随机对照的研究有助于比较普萘洛尔和激素在治疗婴儿型血管瘤伴溃疡方面的效果优劣。相信,随着临床病例的积累和相关实验研究的进展,普萘洛尔有望成为治疗血管瘤溃疡的一线用药。

## 参考文献

1 Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth char-

- acteristics of infantile hemangiomas; implications for management[J]. *Pediatrics*, 2008, 122 (2): 360-367.
- 2 Hong, E. and G. Fischer, Propranolol for recalcitrant ulcerated hemangioma of infancy[J]. *Pediatr Dermatol*, 2012. 29(1): 64-67.
- 3 Leaute-Labreze 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.
- 4 Hermans DJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, et al. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls[J]. *J Am Acad Dermatol*, 64 (5): 833-838.
- 5 Saint-Jean M, Leaute-Labreze C, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas [J]. *J Am Acad Dermatol*, 64 (5): 827-832.
- 6 Hermans DJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, et al. Differences between ulcerated and non - ulcerated hemangiomas, a retrospective study of 465 cases [J]. *Eur J Dermatol*, 2009, 19 (2): 152-156.
- 7 Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (26): 2846; author reply 2846-2847.
- 8 汤建萍,蒋艳玲,常静,等. 普萘洛尔治疗 225 例儿童血管瘤疗效及安全性初步分析[J]. *临床小儿外科杂志*, 2011,10(1):33-35.

(上接第 377 页)

和彻底止血。常规在吻合口处放置引流管对术后了解腹腔内出血和胆瘘有重要帮助。本组有 4 例出现术后出血,分析原因为该 2 例患儿囊肿巨大,且囊肿炎症水肿,导致囊肿剥离创面渗血严重。经保守治疗出血停止。另有 1 例手术后有胆瘘,分析可能为胆肠吻合口位置较深,操作困难,吻合口吻合欠佳造成。我们认为:①术后常规放置腹腔引流管,在引出腹腔渗出、预防腹腔感染的同时观察有无胆漏、出血。如果无渗出,腹腔引流管放置时间一般在 5~7 d 左右,如果拔除过早,则发生吻合口瘘时成处理困难。如有胆漏出现,可继续放置引流管至引流液减少时拔出。②肝总管喇叭口处常因囊肿炎症而水肿、变脆,在与空肠吻合时要轻柔仔细操作,用无损伤线缝合,以防撕裂形成胆瘘。

总之,巨大先天性胆总管囊肿患儿常表现为典型的 Traid 三联症,术前常有胆管炎的症状。B 超是此类患儿首选的检查,而 MRCP 是最佳确诊方法。手术切除胆总管囊肿并行肝总管空肠 Roux-en-Y 吻合术仍为首选术式,疗效良好。

## 参考文献

- 1 Wiseman K, Buczkowski AK, Chung SW, et al. Epidemiology, presentation, diagnosis, and outcomes of choledochal cysts in adults in an urban environment [J]. *Am J Surg*, 2005, 189:527-531.
- 2 Cha SW, Park MS, Kim KW, et al. Choledochal cyst and anomalous pancreaticobiliary ductal union in adults: radiological spectrum and complications[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2008, 32:17-22.
- 3 Durgun AV, Gorgun E, Kapan M, et al. Choledochal cysts in adults and the importance of differential diagnosis [J]. *J Hepatobiliary Pancreatic Surg*, 2002, 9:738-741.
- 4 Waidner U, Henne-Bruns D, Buttenschoen K. Choledochal cyst as a diagnostic pitfall: a case report [J]. *J Med Case Reports*, 2008, 2:5.
- 5 孙喜元. 先天性胆管扩张症诊断及治疗方法的改进[J]. *实用临床医疗杂志*, 2009, 9(8): 48-51.