

“阶梯加量法”口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤疗效分析

刘超 张蕾 李香 孙超 周琦 孙皓

【摘要】 目的 探讨“阶梯加量”口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的疗效及安全性。 **方法** 2013 年 12 月至 2014 年 12 月,共 56 例血管瘤婴幼儿(共计 72 枚瘤体)在本院接受住院“阶梯加量”口服普萘洛尔治疗;治疗前全面评估,并行心电图、血糖、肝功能、心肌酶及血常规检查,排除禁忌症后,均给予“阶梯加量”口服普萘洛尔,剂量从 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 逐渐增加至 $1.5 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,每日一次性顿服,服药后予心电监测 2~3 h,动态观察瘤体大小、质地、颜色等变化,以及患儿有无相关不良反应,出院后定期随访,按 4 级评分法进行疗效评价。 **结果** 56 例患儿服药 72 h 内,50 例出现瘤体不同程度颜色变浅或质地变软,剂量增加至 $1 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 后的前 3 d 内瘤体性质变化最快。服药后随访 1~3 个月者 12 例,3~6 个月者 16 例,6~12 个月者 26 例,超过 12 个月者 2 例;疗效评价:Ⅳ级(优)10 例(10/56,17.86%),Ⅲ级(好)30 例(30/56,53.57%),Ⅱ级(中)14 例(14/56,25%),Ⅰ级(差)2 例(2/56,3.57%)。草莓状血管瘤的疗效优于海绵状及混合型血管瘤($P < 0.05$)。主要不良反应为心率减慢 56 例(56/56,100%),嗜睡 6 例(6/56,10.7%),腹泻 3 例(3/56,5.4%),低血糖 1 例(1/56,1.8%),肝功能轻度异常 1 例(1/56,1.8%),给予对症处理后均恢复正常。 **结论** “阶梯加量”口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤疗效确切,用药时应密切注意不良反应。

【关键词】 阶梯加量;普萘洛尔;婴幼儿;血管瘤

Treatment of infantile hemangioma by oral “ladder dosage” propranolol: a study of 56 cases. LIU Chao, ZHANG Lei, LI Xiang, et al. Department of Pediatric Surgery, Qilu Hospital, Shandong University, Qingdao 266035, China, Corresponding author: LIU Chao, Email: liuchao3707@163.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of “ladder dosage” propranolol for infantile hemangioma. **Methods** From December 2013 to December 2014, a total of 56 infants with hemangioma (72 tumors) were treated by taking a gradually incremental dose of propranolol. Prior to treatment, comprehensive assessments of electrocardiogram (ECG), blood glucose, liver function, myocardial enzymes and blood routine were conducted. After excluding contraindications, the dose of propranolol gradually increased from $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ to $1.5 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Propranolol was taken once daily. After medication, ECG was monitored for 2~3 hours. Dynamic observations were made of tumor size, texture, color and other changes or an onset of adverse reactions. After discharge, regular follow-ups were performed with a 4-grade method. **Results** Within 72 hours after dosing, 50 cases had different degrees of color change or tumor consistency softening. During the first three days after $1 \sim 1.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, the change of tumor was the fastest. After medications, 12 cases were followed up for 1~3 months, 16 for 3~6 months, 26 for 6~12 months and 2 for >12 months. According to the 4-grade method, ($n = 10$, 17.86%) were evaluated as grade Ⅳ (excellent), ($n = 30$, 53.57%) grade Ⅲ (good), ($n = 14$, 25%) grade Ⅱ (medium) and ($n = 2$, 3.57%) grade Ⅰ (poor). The curative effect of strawberry hemangioma was better than that of spongy/mixed type hemangioma ($P < 0.05$). According to the statistics of major adverse reactions, 56 cases developed bradycardia (100%), drowsiness ($n = 6$, 10.7%), diarrhea ($n = 3$, 5.4%), glucopenia ($n = 1$, 1.8%) and mild liver dysfunction ($n = 1$, 1.8%). After treatment, all adverse reactions disappeared. **Conclusions** The efficacy of oral “ladder dosage” propranolol is definite for infantile haemangioma. During medication, close attention should be paid to the

occurrences of adverse reactions.

【Key words】 Ladder Dosage; Propranolol; Infantile; Hemangioma

血管瘤是婴幼儿最常见的良性血管性肿瘤,具有独特的生命周期,常在出生时或出生后 3~6 个月内出现,一般 2~8 个月生长较为迅速^[1]。部分血管瘤可逐渐自发消退,无需特殊治疗,但由于血管瘤的生长速度、生长部位等特殊特性,可能危及生命、影响机体功能或破坏容貌,部分血管瘤仍需积极治疗。2008 年 Léauté-Labrèze 等^[2]发现普萘洛尔对血管瘤有显著的治疗效果,使普萘洛尔成为药物治疗血管瘤的一种新选择, Siegfried 等^[3]曾提出逐渐增加药量的“阶梯”用药方案;现回顾性分析 2013 年 12 月至 2014 年 12 月在山东大学齐鲁医院(青岛)儿外科接受“阶梯加量”普萘洛尔治疗的 56 例血管瘤患儿临床资料,评价其疗效,并探讨其安全性。

材料与方法

一、临床资料

本组共 56 例婴幼儿,共计 72 枚瘤体。其中男性 20 例,女性 36 例;年龄 2 个月至 3 岁,平均 5 个月;按照形态学分类,草莓状血管瘤 38 枚,海绵状血管瘤 23 枚,混合型血管瘤 11 枚;瘤体分布:头颈部 42 枚,胸、腹、背部 13 枚,四肢 9 枚,阴唇 6 枚,阴囊 2 枚;服药后随访 3~14 个月,平均 9.5 个月。

二、纳入标准

符合下列条件中的 1 条即可纳入:①瘤体位于颜面部,影响容貌;②位于会阴部等无法经手术或其他方法治疗;③瘤体进行性增大;④多发血管瘤;⑤瘤体经其他治疗方案治疗后效果不佳或表面存在破溃;⑥瘤体不再增大后保守观察 1 年无明显变化。

三、治疗方法

56 例均行全面评估,并行心电图、血糖、肝功能、心肌酶及血常规检查,未发现明显服药禁忌,给予“阶梯加量”方案。具体方案:首次服药剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,第 3 天增加剂量至 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,第 5 天增加剂量至 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,部分年龄较大的患儿剂量增加至 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,所有服药方法均为一次性顿服,服药后给予心电监测 2~3 h,密切观察患儿生命体征及精神状态的变化。若患儿无严重不良反应,则出院后继续按 $1.5 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量口服。

四、随访方法

患儿随访均为门诊复查,复查日期为出院后第 7 天、第 15 天、第 30 天、其后改为每月复查 1 次,复查至瘤体完全消失后半年结束。复查时行血常规、肝功能、血糖及心电图测定,同时询问、观察患儿有无腹泻、嗜睡等表现。

五、疗效评价标准

观察患儿瘤体颜色、大小、质地等改变,采用 Achauer 等^[4]提出的 4 级标准疗效评价,Ⅳ级(优):瘤体大部分消失或肉眼难以发现瘤体(瘤体缩小 $> 75\%$);Ⅲ级(好):瘤体明显变小、变软,颜色明显变浅(瘤体缩小 $51\% \sim 75\%$);Ⅱ级(中):瘤体变小或颜色变浅,但临床表现仍较明显(瘤体缩小 $26\% \sim 50\%$);Ⅰ级(差):瘤体无明显变化或变化不明显(瘤体缩小 $< 25\%$)。

六、统计学处理

应用 SP17.0 软件,对 3 个病理分组数据进行卡方检验,并将三组数据进行两两比较的卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、临床疗效

56 例患儿服药 72 h 内,50 例出现瘤体不同程度颜色变浅、质地变软,剂量增加至 $1 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 后的前 3 天内瘤体质地、颜色等改变最快。随访 3~14 个月后综合统计,56 例患儿中,54 例有临床改变,其中疗效Ⅳ级(优)10 例(10/56, 17.86%),Ⅲ级(好)30 例(30/56, 53.57%),Ⅱ级(中)者 14 例(14/56, 25%);Ⅰ级(差)者 2 例(2/56, 3.57%),2 例Ⅰ级病例瘤体分别位于右侧胸部、右下肢,分别服药 5 个月、7 个月仍无明显改变,均行手术切除;根据瘤体类型及疗效分类,行 Ridit 分析,草莓状血管瘤的疗效优于海绵状及混合型血管瘤($P < 0.05$)。

二、不良反应

服药后主要不良反应为心率减慢 56 例(56/56, 100%),嗜睡 6 例(6/56, 10.7%),腹泻 3 例(3/56, 5.4%),低血糖 1 例(1/56, 1.8%),肝功能轻度异常 1 例(1/56, 1.8%),均经对症处理后恢复正常。

表 1 口服普萘洛尔疗效与血管瘤瘤体部位的关系(个,%)

Table 1 Relationship between efficacy of oral propranolol and hemangioma location(*n*,%)

瘤体部位	I 级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	合计
头颈部	0(0.00)	8(11.11)	28(38.88)	6(8.33)	42(58.32)
胸、腹、背部	1(1.39)	4(5.56)	6(8.33)	2(2.78)	13(18.05)
四肢	1(1.39)	4(5.56)	4(5.56)	0(0.00)	9(12.51)
阴唇	0(0.00)	2(2.78)	2(2.78)	2(2.78)	6(8.34)
阴囊	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(2.78)	2(2.78)
合计	2(2.78)	18(25.00)	40(55.55)	12(16.67)	72(100%)

表 2 不同类型瘤体接受治疗后效果(个,%)

Table 2 Relationship between efficacy of oral propranolol and hemangioma location(*n*,%)

类型	I 级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	合计
草莓状	0(0.00)	5(6.94)	27(37.5)	6(8.33)	38(52.78)
海绵状	1(1.39)	7(9.72)	12(16.67)	3(4.17)	23(31.94)
混合型	1(1.39)	6(8.33)	1(1.39)	3(4.17)	11(15.28)
合计	2(2.78)	18(25.00)	40(55.55)	12(16.67)	72(100)

讨 论

血管瘤是婴幼儿常见先天性良性肿瘤之一,发病率约为 2% ~ 3%,1 岁以下儿童发病率约为 10%,头颈部可占全身的 60% 左右。血管瘤早期表现为淡红色斑点或斑痣,随后体积逐渐变大,呈红色草莓样斑块或皮肤淡蓝色的肿块。虽然血管瘤有自然消退率,但有作者对 130 例未做任何治疗的血管瘤跟踪观察 1 年,发现明显消退或好转 21 例(16.0%),增大 109 例(83.8%)^[5]。因此,目前对于血管瘤仍然倾向于积极治疗,而不是简单的观察。目前主要治疗手段有药物、激光、手术等手段,但对于部分位于颜面部或会阴的血管瘤、多发血管瘤、巨大血管瘤等仍缺乏较好的治疗方法^[6]。

自 2008 年 Léauté-Labrèze 等^[2]发现普萘洛尔对血管瘤有显著的治疗效果以来,许多学者进行了更多的研究。Buckmiller 等^[7]采用口服 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹普萘洛尔的方案治疗 32 例血管瘤,其中有效 31 例(97%),优良 16 例(51.6%);Haider 等^[8]采用口服 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹普萘洛尔的方案治疗 17 例血管瘤,有效 17 例(100%)、优良 10 例(58.8%)。法国 Carine Fuchsmann^[9]进行多中心研究,发现β受体阻断剂确实是小儿头颈部血管瘤的有效治疗药物。近几年国内多中心、多专家对普萘洛尔治疗血管瘤的疗效进行了研究,并取得了良好效果^[10-13]。本研究应用普萘洛尔治疗 56 例血管瘤,有效 54 例

(96.4%),优良 40 例(71.4%)。

β-受体阻滞剂类药物的不良反应主要有心动过缓和低血压。B-受体阻滞剂有减少脂肪分解、糖原分解和糖异生的作用,可引起低血糖^[4]。巨大血管瘤患儿有发生高输出量心力衰竭的可能,而普萘洛尔可能会掩盖早期心力衰竭、低血糖征象或抑制心功能^[14]。婴幼儿长期低血糖,可能导致神经系统损害^[15]。本组病例主要不良反应有心率减慢(100%),嗜睡(17.9%),腹泻(10.7%),低血糖(1.8%),肝功能轻度异常(1.8%),经过对症治疗后均恢复至正常,无重大不良反应事件。

为进一步确保患儿安全,Siegfried 等^[4]提出“阶梯”用药方案,治疗前检查心电图、血糖和生命体征,住院治疗 2 d,每天服药 3 次,初始剂量为 0.16 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。如果一切正常,每 2 周增加 1 倍剂量,最大剂量 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。本组病例均采用“阶梯加量”用药方案,具体方案为:首次服药剂量为 0.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,第 3 天增加剂量至 1.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,第 5 天再次增加剂量至 1.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,部分患儿增加至 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,所有服药方法均为一次性顿服。

目前普萘洛尔治疗血管瘤的作用机制尚不明确^[16],Léauté-Labrèze 等^[2]认为可能机制为:①促使血管收缩,使瘤体局部颜色变暗,质地变软;②抑制血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子的表达^[17];③促发瘤体毛细血管内皮细胞的凋亡。目前已有部分动物实验模型提示普萘洛尔对血管瘤移

植模型中的增殖期血管瘤有一定治疗作用,其早期细胞机制与促进瘤体内皮祖细胞向成熟内皮细胞转化有关^[18]。本研究草莓状血管瘤的疗效优于海绵状及混合型血管瘤($P < 0.05$),具体机制不明,仍待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Lu Y,Zhang WJ. Research progress in pathogenesis of infantile hemangioma [J]. *Chine J Aesthet Med*,2009,18 (6): 874-876.
- 2 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.
- 3 Achauer BM,Chang CJ,Vander Kam VM. Management of hemangioma of infancy:review of 245 patients[J]. *Plast Reconstr Surg*,1997,99:1301-1308.
- 4 Siegfried EC,Keenan WJ,Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*,2008,359: 2846.
- 5 晏丹,黄泽春,余涵,等. 脉冲染料激光治疗婴幼儿体表血管瘤 150 例疗效分析[J]. *中国美容医学*,2010,1(2):233-235.
- 6 熊师,罗俊,周立军,等. 普萘洛尔在婴幼儿眼部血管瘤中的应用[J]. *国际眼科杂志*,2012,12(1):157-158.
- 7 Buckmiller LM,Munson PD,Dyamenahalli U,et al. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center[J]. *Laryngoscope*,2010,120(4):676-681.
- 8 Haider KM,Plager DA,Neely DE,et al. Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol

- [J]. *J AAPOS*,2010,14(3):251-256.
- 9 Fuchsmann C,Quintal MC,Giguere C,et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*,2011,137(5):471-478.
- 10 刘学健,邵茂众,秦中平,等. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的临床效果分析[J]. *中华医学杂志*,2014,94(24):1878-1881.
- 11 肖强,李勤,齐向东,等. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿头面部血管瘤[J]. *中华小儿外科杂志*,2012,33(9):644-646.
- 12 盛旭东,王少华,马伟元,等. 普萘洛尔口服治疗婴幼儿血管瘤的疗效及安全性[J]. *中国麻风皮肤病杂志*,2015,31(2):82-84.
- 13 李凯,董岍然,肖现民,等. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤溃疡[J]. *临床小儿外科杂志*,2013,12(5):381-383.
- 14 Gottschling S,Schneider G,Meyer S,et al. Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamide[J]. *Pediatr Blood Cancer*,2006,46:219-224.
- 15 秦中平,刘学健,李克雷,等. 小剂量普萘洛尔口服治疗婴儿血管瘤的近期疗效与安全性评价[J]. *中华医学杂志*,2009,44(12):3130-3134.
- 16 宫济春,詹江华. 血管瘤发病机制的研究进展[J]. *临床小儿外科杂志*,2008,8(5):45-47.
- 17 杨永勤,孙沐逸,李建虎,等. 普萘洛尔对血管瘤内皮细胞的抑制作用[J]. *中国美容医学*,2012,21(4):602-605.
- 18 植勇,廖凯男,熊耕,等. 普萘洛尔治疗血管瘤机制的研究[J]. *中华小儿外科杂志*,2014,35(2):89-92.

(收稿日期:2015-10-02)

(本文编辑:王爱莲)

(上接第 589 页)

- 12(6):503-505.
- 2 赵晓军,王昕,李爱琴,等. 儿童先天性食管裂孔疝伴食管狭窄的综合治疗策略探讨[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*,2014,23(6):699-700.
- 3 Namgoong JM,Kim DY,Kim SC,et al. Hiatal hernia in pediatric patients: laparoscopic versus open approaches [J]. *Ann Surg Treat Res*,2014,86(5):264-269.
- 4 吴燕,施成仁,王俊,等. 儿童食管裂孔疝术前术后 24h 食管 PH 监测的临床评估[J]. *实用医学杂志*,2008,24(6):429-430.
- 5 范国平,俞炬明,钟伟兴,等. 带囊导管扩张术治疗儿童良

- 性食管狭窄[J]. *介入放射学杂志*,2001,10(3):152-154.
- 6 Hegedüs V,Raaschou HO. Radiologically guided dilatation of stenotic gastroduodenal anastomosis [J]. *Gastrointestinal Radiology*,1986,11(1):27-29.
- 7 徐雷鸣,俞炬明,张弛,等. 临时食管支架植入治疗小儿食管化学性损伤狭窄[J]. *上海第二医科大学学报*,2005,25(7):733-735.

(收稿日期:2015-04-15)

(本文编辑:王爱莲)