

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.20.016

普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤临床疗效及安全性观察

蒋震¹,刁庆春^{2△},陈德宇^{3▲},李杰¹,王俊¹,简国江¹,张润¹

(1. 四川省泸州市人民医院皮肤科,四川泸州 646000;2. 重庆市第一人民医院皮肤科 404100;
3. 四川医科大学附属医院皮肤科,四川泸州 646000)

[摘要] **目的** 观察普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤(IH)的临床疗效,评价其安全性。**方法** 100 例 IH 患儿随机分为治疗组(普萘洛尔 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和对照组。观察 12 个月,通过瘤体体积变化比较 2 组临床疗效,监测治疗前后 2 组心率、血糖、血压、血常规、心电图、肝肾功变化。**结果** 治疗组有效率高于对照组有效率($P<0.01$),疗效随时间延长逐步提高,且在 3~7 个月增长较快($P<0.01$)。治疗组心率低于对照组,治疗组血糖、血压、血常规、心电图、肝肾功与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 普萘洛尔口服治疗婴幼儿 IH 临床疗效有效,不良反应少,建议疗程在 7 个月以上。

[关键词] 普萘洛尔;血管瘤;肿瘤;婴幼儿血管瘤

[中图分类号] R732.2+3;R751.05 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)20-2782-03

The clinical effect and safety observation of propranolol treatment for infantile hemangioma

Jiang Zhen¹, Diao Qingchun^{2△}, Chen Deyu^{3▲}, Li Jie¹, Wang Jun¹, Jian Guojiang¹, Zhang Run¹

(1. Department of Dermatology, Luzhou People's Hospital, Luzhou, Sichuan 646000, China;

2. Department of Dermatology, the First People's Hospital of Chongqing, Chongqing 404100, China;

3. Department of Dermatology, the Affiliated Hospital of Sichuan Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical effect and assess the safety of propranolol therapy for infantile hemangioma (IH). **Methods** One hundred IH cases were randomly divided into Treat group (Propranolol 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹) and control group. They were observed for 12 months, the effective rate between two groups with volume change, the heart-rate, blood glucose, blood pressure, blood routine test, electrocardiogram, hepatic renal function between the two groups were compared. **Results** The effective rate of treat group was higher than the effective rate in control group ($P<0.01$). The effective rate of treat group rises quickly in 3 to 7 months ($P<0.01$). The heart-rate of treat group was slower than the heart-rate of control group. There were no difference between the two groups on blood glucose, blood pressure, blood routine test, electrocardiogram and hepatic renal function ($P>0.05$). **Conclusion** Propranolol has a certain inhibitory effect in IH with less adverse reactions, the course of treatment should more than 7 months.

[Key words] propranolol; hemangioma; neoplasms; infantile hemangioma

婴幼儿血管瘤(infantile hemangiomas, IH)是一种婴幼儿常见的良性肿瘤,有自愈性。部分婴幼儿血管瘤因影响美观、生理功能或形成溃疡、遗留畸形或威胁患儿生命,需及时治疗。2008 年由 léatuté-labrèze^[1] 首先报道用普萘洛尔治疗 IH,引起世界医学关注。从 2012 年起,泸州市人民医院皮肤科、儿科联合重庆市第一人民医院皮肤科、四川医科大学附属医院皮肤科采用普萘洛尔对 IH 患者进行治疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选标准:符合婴幼儿血管瘤诊断标准^[2]。排除标准:不能配合治疗;疗程不足 6 个月痊愈且无复发者;血管畸形;支气管哮喘;心源性休克;心传导阻滞(Ⅱ至Ⅲ度房室传导阻滞);重度心力衰竭;窦性心动过缓;过敏史;充血性心力衰竭;糖尿病;肺气肿或非过敏性鼻炎;肝功能不全;甲状腺功能低下;雷诺综合征或其他周围血管疾病;肾功能减退。最后收集到 100 例患者,男 44 例,女 56 例,年龄 3~11 个月,以完全随机法分为治疗组和对照组(每组 50 例)。两组患儿在性别、月龄、体质量、发病时间、病程、瘤体大小及分布等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗组:予盐酸普萘洛尔片剂(常州康普药

业有限公司),第 1 天 0.25 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 3 次口服(均于餐后服用),第 2 天 0.50 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第 3 天 1.00 mg·kg⁻¹·d⁻¹,自第 4 天起 2.00 mg·kg⁻¹·d⁻¹;治疗前 5 d 住院监测生命体征,记录服药前肝肾功,出院时详细告知治疗期间的各种注意事项及应对方法;每周称质量调整剂量、复查心率,每月复查患儿心电图、血常规、血糖、血压、肾功能,监测药物治疗不良反应。观察血管瘤体积变化并做记录;根据病情调整疗程,疗程超过 IH 增生期,皮损消退后规则减量停药(减量时间 2 周,不计入疗程)。无论用药时间长短,均随访时间 12 个月。

1.2.2 观察指标 瘤体大小:通过采用测量、彩超或 MRI 等动态测量血管瘤大小;采用 Achauer^[3] 疗效评定法,Ⅰ级:瘤体缩小小于 25%,Ⅱ级:瘤体缩小 26%~50%,Ⅲ级:瘤体缩小 51%~75%,Ⅳ级:瘤体缩小大于 75%;以Ⅲ、Ⅳ级为有效范围[有效率=(Ⅲ+Ⅳ)/50×100%]。其他指标:服药前后心率、血糖、血压、血常规、心电图、肝肾功。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析。计

作者简介:蒋震(1981—),主治医师,硕士,主要从事免疫性皮肤病疾病方向的研究。 △ 通讯作者, Tel:13983735555; E-mail: qchdiao@vip.sina.com. ▲ 共同通讯作者, Tel:18982779797; E-mail: chendy@163.com.

数资料以率表示,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 疗效比较、疗效与治疗时间关系 治疗组与对照组疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。以时间(月份)为 X 轴,疗效为 Y 轴,求得治疗组 Logistic 曲线方程: $y \approx 1/(1 + 16.214 \times 0.663^x)$,治疗时间与疗效正相关($r^2 = 0.967, P<0.01$),见表 1、图 1。

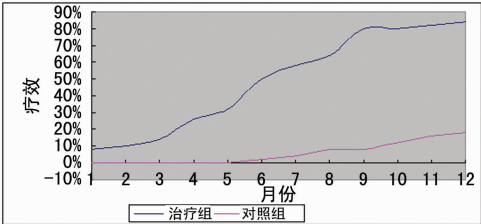


图 1 两组疗效与治疗时间关系图

2.2 服药前、服药后 1 h 心率比较 以单因素方差分析治疗前治疗组与对照组间心率差异无统计学意义($P>0.05$),治疗期间治疗组与对照组间总体心率差异有统计学意义($P<0.05$);以重复测量方差分析治疗 1~5 d 治疗组与对照组间心率差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 服药前后餐后 2 h 血糖比较 以单因素方差分析治疗前治疗组与对照组间血糖差异无统计学意义($P>0.05$),治疗期间治疗组与对照组间总体血糖差异无统计学意义($P>0.05$);以重复测量方差分析治疗 1~5 d 治疗组与对照组间血糖差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 两组疗效与治疗时间

组别	月											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
治疗组												
I	35	33	20	11	8	4	2	0	0	0	0	0
II	11	12	23	26	26	21	19	18	10	10	9	8
III	4	4	5	9	12	13	14	14	22	21	21	22
IV	0	1	2	4	4	12	15	18	18	19	20	20
有效率(%)	8	10	14	26	32	50	58	64	80	80	82	84
对照组												
I	50	50	50	50	48	46	43	38	36	34	31	29
II	0	0	0	0	2	3	5	8	10	10	11	12
III	0	0	0	0	0	1	2	3	3	4	6	7
IV	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
有效率(%)	0	0	0	0	0	2	4	8	8	12	16	18
P	0.04	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

表 2 两组服药前、服药后 1 h 心率比较($\bar{x} \pm s$, 次/min)

组别	治疗前	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	治疗期间总体值
治疗组	138.74±6.91	131.42±5.87	125.96±5.58	121.96±7.36	125.50±5.43	122.76±6.75	123.53±7.50
对照组	136.28±6.88	135.62±7.64	135.62±7.25	136.36±7.73	135.94±8.26	137.78±7.53	133.54±7.05

表 3 两组餐后 2 h 血糖比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	治疗前	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	治疗期间总体值
治疗组	5.68±0.53	5.71±0.53	5.64±0.46	5.72±0.44	5.66±0.50	5.69±0.52	5.70±0.51
对照组	5.86±0.52	5.66±0.41	5.61±0.80	5.75±0.49	5.76±0.45	5.73±0.47	5.66±0.40

2.4 血压、血常规、心电图、肝肾功比较 治疗组血压、血常规、心电图、肝肾功与对照组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

约有 20% 的婴幼儿在出生后发生 IH,其发病机制不明。IH 是一种良性疾病,可自行消退,但部分病例不能消退或消退不完全。IH 可能出现出血、感染或溃疡;侵犯重要结构,导致毁容、功能障碍、影响生命功能等;伴血小板减少综合征;合并高输出量充血性心衰等并发症。

自 léauté-labrèze 以来,普萘洛尔被广泛应用于 IH 的治疗。一般认为,普萘洛尔治疗 IH 的作用机制有收缩血管(早期)、抑制血管生长(中期)、诱导血管内皮细胞凋亡(晚期)3 个方面:(1)收缩血管:普萘洛尔在治疗 IH 的 24~48 h 即出现颜色变化、质地变软、瘤体缩小。普萘洛尔通过阻断血管 β 受体,抑制心脏功能反射性兴奋交感神经,引起血管收缩^[4]。(2)抑制血管生长:IH 的内皮细胞呈单克隆系的表现,导致内皮细胞异常增殖、增多而形成^[5]。血管内皮因子(VEGF)与成纤维细胞生长因子(bFGF)激活 ERK/MAPK 通路而促进血管生成,在 IH 增生期的瘤体和血清中高表达,在消退期表达降低甚至不表达^[6-7],抑制 VEGF 与 bFGF 在血管内皮细胞或血管瘤干细胞中的表达,可显著地抑制细胞分化与血管生成^[5,8]。普萘洛尔能通过降低 VEGF 和 bFGF 水平来抑制 IH 血管内皮细

胞增生、分化,抑制 IH 血管生长^[9-10]。(3)诱导血管内皮细胞凋亡:凋亡导致细胞数量减少是 IH 自行消退的主要原因。消退期血管瘤组织中凋亡水平较增殖期升高 5 倍,且至少 1/3 的凋亡细胞是血管内皮细胞。普萘洛尔 DMSO 溶液能降低血管内皮细胞活性、抑制其增殖,并影响 caspase 等多种蛋白活性^[11],诱导包括毛细血管内皮细胞、胰腺癌细胞及胃癌细胞等多种细胞发生凋亡^[12-14]。说明普萘洛尔不仅能促使 IH 血管内皮细胞凋亡,还可能促使进入凋亡期。

本研究发现,普萘洛尔治疗 IH 在 12 个月随访时疗效明显高于对照组,且其疗效随时间延长逐渐增高。根据 Logistic 曲线计算快增期 $[(\ln a - 1.317)/b, (\ln a + 1.317)/b]$ ^[15],在 3~7 个月该时间范围内疗效快速增长,提示应用普萘洛尔治疗 IH,当其疗程超过该范围时,可能获得较好疗效。

由于普萘洛尔通过肝、肾代谢,可能会导致心率减慢、低血压、心力衰竭、血小板减少,引起糖尿病患者血糖降低,且以 2.00 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量为超说明书剂量用药,因此,本研究对患儿心率、血压、血糖、心电图、血常规、肝肾功进行观察,期望能较全面的评价普萘洛尔治疗 IH 的安全性。从统计结果来看,治疗组心率降低(但并无临床症状),但其他各项指标两组间均无差异,提示普萘洛尔治疗 IH 安全性较高。在本次临床观察中也未发现其他由普萘洛尔引起的不良反应。

在对我国近年来以普萘洛尔治疗 IH 相关文献进行 Meta

分析的研究报导均指出^[16-17],口服普萘洛尔治疗婴幼儿体表性血管瘤的疗效明确,不良反应少,较之糖皮质激素、放射核素、激光疗效及安全方面优越;普萘洛尔联合常规治疗则可以明显提高疗效,缩短疗程,减少不良反应的发生。这与笔者的观察结果是一致的。

国内对普萘洛尔治疗 IH 的报道多仅限于临床总体疗效,观察例数少,疗程多靠临床经验估计,对不良反应观察较局限,一定程度上阻碍其临床推广。本次通过较大样本的观察,严格执行入选和排除标准,初步估算普萘洛尔治疗 IH 的疗程,对普萘洛尔的不良反进行了长期观察,对普萘洛尔治疗 IH 临床用药有一定的参考意义。

本研究不足之处在于仅观察了时间与疗效的关系,而在实际工作中影响疗效的因素很多,笔者将进一步寻找、扩大观察指标,期望找到能更全面评估疗效的方法。本研究观察随访时间仅有 12 个月,对普萘洛尔治疗 IH 的远期效果未能作出评估,对普萘洛尔是否能提高 IH 的治愈率未能进行观察。总之,普萘洛尔治疗 IH 疗效明确,安全性高,建议疗程 7 个月以上。

参考文献

- [1] Léatuté-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.
- [2] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 1168-1169.
- [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] 朱依淳, 殷明. 药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 111.
- [5] Greenberger S, Boscolo E, Adini I, et al. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(11): 1005-1013.
- [6] Kleinman ME, Greives MR, Shurgin SS, et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12): 2664-2670.
- [7] Przewratil P, Sitkiewicz A, Andrzejewska E. Local serum levels of vascular endothelial growth factor in infantile he-

mangioma: intriguing mechanism of endothelial growth[J]. *Cytokine*, 2010, 49(2): 141-147.

- [8] Jinnin M, Medici D, Park L, et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaig in infantile hemangioma[J]. *Nat Med*, 2008, 14(11): 1236-1246.
- [9] Al-Wadei HA, Al-Wadei MH, Schuller HM. Prevention of pancreatic cancer by the beta-blocker propranolol[J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(6): 477-482.
- [10] Lamy S, Lachambre MP, Lord-Dufour S, et al. Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells[J]. *Vascul Pharmacol*, 2010, 53(5/6): 200-208.
- [11] 吉毅, 肖现民, 李凯, 等. 普萘洛尔对婴幼儿血管瘤内皮细胞增殖与凋亡的作用[J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34(1): 1-6.
- [12] Zhang D, Ma Q, Shen S, et al. Inhibition of pancreatic cancer cell proliferation by propranolol occurs through apoptosis induction; the study of beta-adrenoceptor antagonist's anticancer effect in pancreatic cancer cell[J]. *Pancreas*, 2009, 38(1): 94-100.
- [13] Liao X, Che X, Zhao W, et al. Effects of propranolol in combination with radiation on apoptosis and survival of gastric cancer cells in vitro[J]. *Radiat Oncol*, 2010(5): 98.
- [14] Peng Q, Liu W, Zhou F, et al. An experimental study on the therapy of infantile hemangioma with recombinant interferon γ [J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(3): 496-501.
- [15] 崔党群. Logistic 曲线方程的解析与拟合优度测验[J]. *数理统计与管理*, 2005, 24(1): 112-115.
- [16] 陈旭日, 殷国前, 吴留成, 等. 口服普萘洛尔治疗国内婴幼儿体表性血管瘤近期疗效及安全性的系统评价[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2013, 24(5): 281-285.
- [17] 乔星, 马少林, 秦涛, 等. 普萘洛尔与糖皮质激素比较治疗婴幼儿血管瘤临床疗效的 Meta 分析[J]. *中国美容医学*, 2013, 10(22): 1942-1946.

(收稿日期: 2015-02-28 修回日期: 2015-04-16)

(上接第 2781 页)

- human p53 gene in treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10): 141-148.
- [7] Pan J. A phase II study of recombinant adeno-viral human p53 gene combined with radiotherapy in treatment of patients with locally advanced cervical carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(5): 135-139.
- [8] Li L. Phase II study of recombinant adenoviral human p53 (rAd-p53) gene therapy combined with surgery in treatment of melanomas of oral mucosa[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 9(6): 59-63.
- [9] Tian G, Liu JL, Sui J, et al. A patient with huge hepatocellular carcinoma who had a complete clinical response to p53 gene combined with chemotherapy and transcatheter

arterial chemoembolization[J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2009, 20(5): 403-407.

- [10] Pan JJ, Zhang SW, Chen CB, et al. Effect of recombinant adenovirus-p53 combined with radiotherapy on long-term prognosis of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *JCO*, 2009, 27(5): 799-804.
- [11] Gua YS, Liu YA, Li SX. Successful management of post-operative revurrence of hepatocellular carcinoma with p53 gene therapy combining transatheter arterial chemoembolization[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(24): 3803-3805.
- [12] 张春珍, 王俊生. 晚期食管癌化疗进展[J]. *实用癌症杂志*, 2008, 23(6): 679-680.

(收稿日期: 2015-02-20 修回日期: 2015-03-26)