

◇ 药物与临床 ◇

普萘洛尔和聚桂醇分别治疗小儿血管瘤的临床效果比较

吕文强, 王亮, 徐兵, 王忠荣, 苏义林

(安徽省立医院小儿外科, 安徽 合肥 230001)

摘要:目的 探讨普萘洛尔和聚桂醇分别治疗婴幼儿浅表皮肤血管瘤的临床疗效及不良反应。方法 60例符合入组条件的浅表皮肤血管瘤患儿按随机数字表法分为普萘洛尔口服治疗组(32例)和聚桂醇局部注射治疗组(28例)。普萘洛尔组观察时间为6个月~1年。聚桂醇组总注射次数不超过3次,治疗结束后采用Achauer标准方法进行临床疗效评价,并记录两组治疗时间及不良反应。结果 普萘洛尔组、聚桂醇组有效例数分别为26例(81.25%)、21例(75.00%),普萘洛尔组有效率偏高,但两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);普萘洛尔组、聚桂醇组不良反应的发生分别为12例(37.50%)、18例(64.29%),普萘洛尔组不良反应更少,且两组之间差异有统计学意义($P < 0.001$);普萘洛尔组、聚桂醇组治疗时间分别为(160.73 ± 43.79)、(54.93 ± 14.96) d,聚桂醇组治疗时间较普萘洛尔组短($P < 0.001$)。结论 口服普萘洛尔和局部注射聚桂醇治疗能有效治疗小儿浅表皮肤血管瘤,且普萘洛尔口服治疗不良反应更少。

关键词:普萘洛尔;聚桂醇;皮肤血管瘤

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.036

A comparative analysis of propranolol and lauromacrogol injection in treatment of infantile hemangiomas

LYU Wenqiang, WANG Liang, XU Bing, WANG Zhongrong, SU Yiling

(Department of Pediatric Surgery, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230001, China)

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of oral propranolol and lauromacrogol injection for treatment of infant superficial skin hemangiomas. **Methods** Sixty cases of infantile hemangiomas were randomly assigned into oral propranolol treatment group (32 cases) and 1% lauromacrogol injection group (28 cases). Propranolol treatment time was 6 months to 1 year, while the total dose times of 1% lauromacrogol injection was no more than 3 times. We used Achauer standard methods for clinical effect assessment, and recorded the clinical efficacy and side effects of the two groups. **Results** The effective rates of propranolol group and lauromacrogol injection group were 81.25% (26 cases) and 75.00% (21 cases), respectively. The effective rate of propranolol group was higher, but there was no significant difference between two groups ($P > 0.05$). The side effects rates of propranolol group and lauromacrogol injection group were 37.50% (12 cases) and 64.29% (18 cases), respectively. The side effects rate of propranolol group was lower, and there was significant difference between two groups ($P < 0.001$). The courses of treatment of propranolol group and lauromacrogol injection group were (160.73 ± 43.79) d and (54.93 ± 14.96) d, respectively, and 1% lauromacrogol injection group had a shorter course of therapy ($P < 0.001$). **Conclusions** Propranolol and 1% lauromacrogol injection can effectively treat infant superficial skin hemangioma, and oral administration of propranolol had fewer side effects.

Key words: Propranolol; 1% Alcohol ethoxy sclerosis; Skin hemangioma

婴幼儿血管瘤(IHs)是婴幼儿最常见的先天性良性软组织肿瘤,来源于血管内皮细胞,其发生率国内约为4%^[1],国外为5%~10%^[2],其发病有性别及种族差异,女童多见,男女发病率为1:(3~5),白种人发病多见。低出生体质量是IHs发生的危险因素,出生体质量每降低500g,其风险会增加40%^[3]。另外,早产、多胎产、孕母高龄、体外受精、

妊娠期先兆子痫、胎盘异常等均是IHs的危险因素。大多数血管瘤患儿不需要临床干预,约10%需要接受治疗。发生在气道和肝脏的血管瘤往往会危及生命,发生于眼周、鼻、唇、腮腺、耳、乳房等部位的血管瘤主要引起功能损伤,血管瘤也可出现溃烂。早期治疗并给予适当的伤口护理是十分必要的。目前IHs的治疗方法主要包括药物治疗(局部治疗或全身系统性治疗)、手术切除、激光等,但各种治疗方法均存在不同程度的副作用或不良反应^[4-5]。口服普萘洛尔和局部注射聚桂醇是两种常用的有

效治疗方法^[6]。

自从2008年法国 Bordeaux 儿童医院 Christine Léauté-Labrèze 等^[7]偶然发现普萘洛尔在治疗婴幼儿肥厚性心肌病同时也可以治疗 IHs, 鉴于其疗效好、副作用少^[5,8], 近年来已得到广泛应用, 尤其是大面积的、多发的、深部增生期 IHs。2014年美国食品药品监督管理局(FDA)批准该药用于增殖期 IHs 的系统治疗, 但口服普萘洛尔对浅表皮肤 IHs 治疗效果与聚桂醇局部注射是否存在差异未见报道。聚桂醇即1%乙氧硬化醇, 是国际上广泛公认的理想硬化剂。国内外使用1%乙氧硬化醇治疗血管瘤已有大量文献报道^[9]。普萘洛尔口服治疗和聚桂醇局部注射均存在不良反应。普萘洛尔治疗过程主要不良反应^[10-11]包括: 乏力、嗜睡、头晕、皮疹、低血糖、低血压、心率减慢、心动过缓、支气管痉挛、手足发绀、胃肠道症状及睡眠障碍等。聚桂醇治疗可出现: 疼痛、头晕、头痛、针刺点出血、感染、皮肤坏死、发热、注射次数多、剂量大、瘢痕形成等不良反应。现将我们采用口服普萘洛尔和聚桂醇局部注射分别治疗浅表皮肤血管瘤患儿的临床效果报道如下, 以期为同行提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年11月—2014年11月在安徽省立医院小儿外科门诊治疗的浅表皮肤血管瘤患儿60例, 其中男24例, 女36例; 年龄3个月~3岁。唇部4例, 头面部32例, 胸背部16例, 会阴部8例, 瘤体面积6.88~78.22 cm²。

1.2 浅表 IHs 的诊断标准 (1) 出生时即有或出生后1个月内开始出现, 肉眼呈红色点状皮损、凸起皮肤表面、指压褪色及迅速生长病史; (2) 超声检查^[12]提示: 声像图呈椭圆形、欠规则形, 低回声肿块; 彩色血流表现为条状或点状, 边缘及内部信号大多较丰富, 频谱多普勒可探及动静脉频谱。超声下血管瘤皮下厚度≤3 mm。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准: (1) 符合浅表血管瘤诊断; (2) 年龄3个月~3岁; (3) 患儿无其他方法治疗史(激光、手术、口服药物等)。排除标准: (1) 患儿有心、肺、肝等器官疾病; (2) 治疗过程中失访或家属强烈要求退出; (3) 治疗过程中出现与治疗副作用无关的其他疾病; (4) 治疗过程中采用了其他治疗方法; (5) 深部血管瘤患者; (6) 排除2个或2个以上不同解剖部位血管瘤患者。本研究经安徽省立医院医学伦理委员会批准, 患儿家长签署知情同意书。

1.4 分组及治疗 60例 IHs 患儿按随机数字表法

分为普萘洛尔组(口服, 32例)和聚桂醇组(局部注射, 28例)。用药前排除普萘洛尔用药禁忌证: 如心动过缓、低血压、低血糖、房室传导阻滞、严重的先天性心血管畸形、喘息、急性心衰等。主管医护人员提供家长完善的用药指导及舒适的护理干预^[13], 核对药物后发放给家长。给药方式: 入组患儿首日给予0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服, 监测血压、血糖、心率、呼吸、胃肠道反应等, 若无不良反应则以0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹剂量递增, 至2.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹维持治疗。每月复诊, 行心电图检查, 血糖、心率、血压检测, 记录瘤体大小及颜色变化等。随时调整剂量及处理不良反应, 最长观察时间为1年。聚桂醇组患儿常规消毒瘤体及周围皮肤, 从距离瘤体约0.5 cm的正常组织进针, 穿刺进入瘤体并回抽, 回抽有血时注射聚桂醇, 待瘤体苍白和肿胀时停止注射(瘤体较大的采取分点注射, 使药物分布均匀)予消毒绵球压迫防止药液渗出及出血。第1次注射未消退者, 于2~4周后再次注射, 总数在3次以内, 随访时间为1年。临床疗效评估治愈或有效时, 计算治疗时间。记录不良反应, 主要包括感染、色素改变、溃疡坏死、变态反应及瘢痕增生等。

1.5 疗效评价标准 治疗结束后采用 Achauer 等^[14]提出的4级标准进行疗效评价, 即 I 级: 差, 瘤体缩小≤25%; II 级: 中, 瘤体缩小>25%~50%; III 级: 好, 瘤体缩小>50%~75%; IV 级: 优, 瘤体缩小>75%。有效率=(IV级+III级+II级)/总例数×100%。同时观察有无血压、心率变化, 低血糖, 胃肠道反应、哮喘发作等口服普萘洛尔引起的不良反应及注射聚桂醇引起肿胀、麻木、疼痛、色素改变、溃疡坏死、感染、变态反应及瘢痕增生等。

1.6 统计学方法 统计学方法采用 SPSS17.0 统计软件。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组均数间的比较采用 *t* 检验, 样本率的比较采用 χ^2 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同就诊年龄与 IHs 治疗效果关系 年龄越小, 有效率越高, 但差异无统计学意义 (*U*_c = 1.202, *P* = 0.229), 具体数据见表1。

表1 就诊年龄与疗效关系/例(%)

年龄/月	I级	II级	III级	IV级	合计
3~12	2(10.0)	3(15.0)	4(20.0)	11(55.0)	20(33.3)
>12	11(27.5)	6(15.0)	5(12.5)	18(45.0)	40(66.7)
合计	13(21.7)	9(15.0)	9(15.0)	29(48.3)	60(100.0)

2.2 两组患儿治疗前 IHs 的瘤体面积比较 采用 Achauer 4 级标准疗效评价方法进行疗效评估:普萘洛尔组有效 26 例,其中Ⅳ级 15 例、Ⅲ级 5 例,Ⅱ级 6 例,Ⅰ级 6 例,有效率为 81.25%;聚桂醇组有效 21 例,其中Ⅳ级 14 例、Ⅲ级 4 例,Ⅱ级 3 例,Ⅰ级 7 例,有效率为 75.00%,两组有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),普萘洛尔口服和聚桂醇局部注射均可有效治疗 IHs,口服普萘洛尔有效率偏高,但两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表 2,两组患儿治疗前后 IHs 的瘤体面积对比见图 1。



图 1 两组患儿治疗前后 IHs 的瘤体面积对比图

2.3 两组患儿临床疗效及用药后不良反应的比较 口服普萘洛尔组有 12 例出现不良反应,其中 10 例表现为较口服药物前心率偏低,但均在正常值范围内,2 例出现恶心、呕吐等胃肠道症状,予对症处理后恢复正常。聚桂醇治疗组有 18 例出现了不良反应,其中 11 例为注射局部肿胀或疼痛,3 例存在色素改变,1 例溃疡为患儿自行揭痂所致,3 例合并感染的患儿卫生条件差,考虑和家庭护理欠佳有关。普萘洛尔组、聚桂醇组不良反应率分别为 37.50%

(12/32)、64.29% (18/28),普萘洛尔口服治疗不良反应明显降低,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。普萘洛尔组、聚桂醇组治疗时间分别为(160.73 ± 43.79)、(54.93 ± 14.96) d,聚桂醇组疗程明显短,两组治疗时间比较差异有统计学意义($P < 0.001$),具体数据见表 2。

3 讨论

IHs 是常见的良性肿瘤,多出生后数周出现,可以自行消退。大多数血管瘤不需要治疗,然而在出生后数周内识别高危血管瘤特别重要。多数血管瘤于出生后很快出现并迅速生长,可出现感染、溃疡、坏死、出血、功能障碍等,增生期可长达 5 个月,80% 的患儿 3 个月龄时停止生长,进入消退期并可维持数年。6 岁之后消退的患儿更易发生瘢痕、毛细血管扩张、多余皮肤等,影响少儿的美容及心理健康,因此应积极早期治疗。口服普萘洛尔和局部注射聚桂醇是常用的两种治疗方法,同时还包括激光、外科手术等方法,目前尚未发现一种可以同时治疗所有类型血管瘤的方法。治疗方法的选择应个体化,如应充分考虑血管瘤发生部位、面积大小、深浅、是否处于发病高峰期等情况。国内普萘洛尔治疗严重血管瘤、草莓状血管瘤、不分类型的血管瘤研究较多,本研究选择口服普萘洛尔、注射聚桂醇治疗 IHs,比较两种治疗方法的疗效差异及不良反应发生情况。

目前血管瘤有多种治疗方式,但其作用机制不是通过抑制细胞的增殖,而是从发病机制上阻断血管瘤的发生。普萘洛尔针对血管瘤的发病机制而起作用,近年在国内外广泛用于血管瘤的治疗。通过下调血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子的表达,减少一氧化氮(NO)释放、加速血管内皮细胞凋亡,拮抗神经递质和儿茶酚胺对 β_2 受体的激动、影响骨髓间质干细胞分化等作用机制^[15-16]使瘤体减小、消退。普萘洛尔口服治疗小儿皮肤血管瘤有效率在各报道之间存在差异,吕云霄等^[17]报道有效率为 70.2%,金英姬等^[18]报道其有效率为

表 2 两组患者血管瘤面积、临床疗效及不良反应发生的比较

组别	例数	治疗前血管瘤面积/ ($\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)	治疗后血管瘤面积/ ($\text{cm}^2, \bar{x} \pm s$)	有效数/ 例(%)	不良反应发生数/ 例(%)	治疗时间/ ($d, \bar{x} \pm s$)
普萘洛尔组	32	35.20 ± 20.31	12.84 ± 11.94	26(81.25)	12(37.50)	160.73 ± 43.79
聚桂醇组	28	28.62 ± 21.96	9.99 ± 6.77	21(75.00)	18(64.28)	54.93 ± 14.96
$t(\chi^2)$ 值		-1.210	-1.120	(0.340)	(4.290)	12.840
P 值		0.233	0.270	0.558	0.030	0.000

80.95%, 而郭军等^[19]报道的普萘洛尔治疗效果有效率达 95.3%。本研究发现, 普萘洛尔组有效率 81.25%, 可以治疗小儿浅表皮肤血管瘤。我们同时发现, 普萘洛尔治疗疗程较聚桂醇组时间长, 治疗时间为(160.73 ± 43.79) d。尽管普萘洛尔治疗血管瘤的共识已发表在美国和欧洲国家, 但是其起始剂量、维持剂量及持续时间存在很大差异。目前为止, 有 3 个随机对照试验证实了其治疗的有效性。其中, 最大的一个研究^[8] 纳入了 456 例患者, 分为 3.0、1.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 及对照组三组给予治疗 3 个月或 6 个月, 结果表明 3.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 治疗 6 个月效果最好。一项纳入 1 264 篇文献的荟萃分析^[11] 表明, 普萘洛尔口服治疗血管瘤的有效反应剂量均值是 2.1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ (1 ~ 4 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)。最近研究^[12] 发现 85.5% 的医师选择 2.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的维持量可以使 91.4% 的患儿治愈, 且较少发生不良反应, 大于 2.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 的维持量可以明显增加不良反应的发生。Ren 等^[20] 研究认为, 低剂量 1.0 ~ 1.5 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 无不良反应的发生。Tian 等^[21] 报道, 应用剂量为 2.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 疗效较好, 平均治疗时间为 10.1 个月。Holmes 等^[22] 报道, 应用剂量为 3.0 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 疗效明显且患儿耐受较好。因此考虑治疗疗程和治疗剂量有关。少数研究^[23] 认为中国人在治疗过程中更易出现低血压、支气管痉挛、心率减慢、低血糖发生等, 与中国人对普萘洛尔更敏感, 耐受能力更差有关。普萘洛尔的脂解作用、糖原分解、糖异生作用易诱发低血糖风险, 尤其是 3 个月以下婴儿。普萘洛尔为非选择性 β 受体阻滞剂, 可诱发支气管痉挛, 导致哮喘的发生。由于低剂量组不良反应发生更小, 故本研究主要使用低剂量组进行治疗, 可进一步减少或避免不良反应的发生。口服普萘洛尔不良反应主要包括: 恶心、呕吐、急性腹痛、失眠、夜惊、心率减慢、低血压、充血性心力衰竭、支气管痉挛等。普萘洛尔口服后瘤体停止生长、退缩并稳定或用药时间满 6 个月时为停药指征, 因疗程长, 更易发生不良反应。本研究中普萘洛尔口服治疗组不良反应发生率为 37.50%, 10 例表现为心率较基础值偏低, 约每分钟 9 ~ 15 次, 是正常范围低值。2 例出现轻微胃肠道反应, 以腹泻、恶心、呕吐为临床表现, 予对症处理后消失。普萘洛尔治疗血管瘤疗效确切、不良反应少, 尤其适于不宜激素、手术、物理治疗的患儿, 同时它也是一种非侵入性的、较易接受的治疗方法。

聚桂醇注射液是以聚桂醇为主要成分的硬化

剂, 可有效治疗血管瘤。其机制是通过与细胞膜脂质相互作用, 使内皮细胞受损并脱落形成血管内血栓, 从而产生无菌性炎症反应使瘤体萎缩、消退。聚桂醇在国内外应用广泛, 疗效肯定。聚桂醇是一种安全、有效、简便易行的治疗血管瘤的方法。注射剂量和血管瘤大小有关, 瘤体越大, 剂量也越大, 不良反应的发生率也越高。常见的不良反应^[24] 有发热、疼痛、头痛、头晕、心悸、胸闷、全身过敏、皮肤潮红、局部组织坏死、溃疡形成等。本研究两组均能有效治疗血管瘤, 普萘洛尔治疗效果更好, 且不良反应发生率更低, 但治疗时间普萘洛尔组长, 考虑和两种药物的作用机制有关。普萘洛尔作用于信号分子, 通过促进细胞凋亡、抑制细胞增殖起作用, 而聚桂醇通过在瘤体内形成血栓而使肿瘤坏死萎缩, 明显要慢。总之, 普萘洛尔、聚桂醇治疗 IHs 疗效肯定, 且普萘洛尔用药方便、不良反应少。

参考文献

- [1] 董勇, 李文志. 血管瘤的基础研究与临床治疗现状[J]. 中国医药, 2010, 5(11): 1105-1107.
- [2] MUNDEN A, BUTSCHEK R, TOM WL, et al. Prospective study of infantile hemangiomas; incidence, clinical characteristics, and association with placental anomalies[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(4): 907-913.
- [3] DICKISON P, CHRISTOU E, WARGON O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors[J]. *Pediatr Dermatol*, 2011, 28(6): 663-669.
- [4] SHEPHERD D, ADAMS S, WARGON O, et al. Childhood wheeze while taking propranolol for treatment of infantile hemangiomas[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2012, 47(7): 713-715.
- [5] LÉAUTÉ-LABRÈZE C, HOEGER P, MAZEREEUW-HAUTIER J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 735-746.
- [6] 钟斌, 吴书清, 刘辉. 普萘洛尔口服联合聚桂醇局部注射治疗婴幼儿血管瘤临床观察[J]. *山东医药*, 2013, 53(3): 76-78.
- [7] 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.
- [8] LÉAUTÉ-LABRÈZE C, DUMAS DE LA ROQUE E, NACKA F, et al. Double-blind randomized pilot trial evaluating the efficacy of oral propranolol on infantile haemangiomas in infants < 4 months of age[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169(1): 181-183.
- [9] 余文林, 张斌, 李勤, 等. 聚桂醇局部注射治疗婴幼儿血管瘤疗效观察[J]. *临床皮肤科杂志*, 2014, 43(9): 567-569.
- [10] MARQUELING AL, OZA V, FRIEDEN IJ, et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review[J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30(2): 182-191.
- [11] WEDGEWORTH E, GLOVER M, IRVINE AD, et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European Propranolol In the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174(3): 594-601.