

普萘洛尔与平阳霉素治疗婴儿血管瘤疗效的比较

龚伟,余强,程继文,王怀杰,吴宣林

(西安交通大学第二附属医院小儿外科,陕西 西安 710004)

摘要:目的 比较普萘洛尔与平阳霉素在婴儿血管瘤治疗上的疗效。方法 将143例婴儿血管瘤患者分为平阳霉素组和普萘洛尔组,其中,平阳霉素组患者80例,给予局部定期注射平阳霉素治疗血管瘤,普萘洛尔组患者63例,给予规律口服普萘洛尔治疗血管瘤,观察比较两组患者血管瘤治疗效果。结果 两组患者在性别分布($\chi^2 = 1.13, P = 0.26$)、病灶部位分布($\chi^2 = 1.23, P = 0.54$)以及年龄分布($Z = -0.665, P = 0.51$)上均差异无统计学意义($P > 0.05$);平阳霉素组患者有效率88.75%,瘤体缩小超过一半的患者占61.25%,普萘洛尔组患者有效率95.24%,瘤体缩小超过一半的患者占84.13%。两组有效率及瘤体面积缩小超过一半比例的差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均有不同程度和比例的不良反应发生,程度较轻,经对症处理后均好转。结论 普萘洛尔治疗婴儿血管瘤安全有效,不良反应轻,值得作为婴儿血管瘤临床一线治疗来推广。

关键词:平阳霉素;普萘洛尔;婴儿血管瘤

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.044

Compare the efficacy of propranolol and Pingyangmycin on infant hemangioma treatment

GONG Wei, YU Qiang, CHENG Jiwen, WANG Huaijie, WU Xuanlin

(Department of Pediatric Surgery, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy of propranolol and Pingyangmycin on infant hemangioma treatment. **Methods** 143 cases of infantile hemangioma were selected and randomly divided into two groups: pingyangmycin group (80 patients included), who were given locally regular injections of pingyangmycin as a treatment of infantile hemangioma; propranolol group (63 patients included), who were given oral propranolol, therapeutic effects were compared between the two groups. **Results** The distributions of gender ($\chi^2 = 1.13, P = 0.26$), lesion ($\chi^2 = 1.23, P = 0.54$) and age ($Z = -0.665, P = 0.51$) had no significant difference between the two groups ($P > 0.05$); efficiency in pingyangmycin group was 88.75%, and the ratio of reduction that more than half was 61.25%, which in propranolol group were 95.24% and 84.13%, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Both groups had adverse reactions occur, but all side effects were mild, and they were improved after symptomatic treatment. **Conclusions** Propranolol is a safe and effective treatment of infant hemangioma, light adverse reactions are controlled, it should be promoted as a first-line treatment of infant hemangioma.

Keywords: pingyangmycin; propranolol; infantile hemangioma

血管瘤是一种常见的良性肿瘤,包括由先天性血管畸形所形成的海绵状血管瘤和鲜红斑痣,以及先天性血管瘤两类组成。其中,以海绵状血管瘤和先天性血管瘤两类在临床多见,且治疗效果满意,而鲜红斑痣的治疗目前效果尚难以让人满意。血管瘤在成人及婴幼儿均可发生,以婴幼儿多见。发病部位多见于头颈部以及面部,此外,躯干及四肢也可见到。婴幼儿血管瘤多于出生时或出生后3~6个月出现,因其特有的增生性,常会侵犯周围皮肤及深层组织,进而影响患儿的面容及外观。因此,患儿近亲属往往对此类疾病的求治很迫切^[1]。目前,关于临床婴幼儿的血管瘤治疗主要集中在海绵

状血管瘤及先天性血管瘤两类,治疗手段有多种,其中,药物治疗仍是其治疗的重要手段之一。普萘洛尔是2008年初被报道应用于临床婴幼儿血管瘤治疗的新药物^[2],而平阳霉素是临床治疗血管瘤的常用药物,实践证实其有很好的治疗效果。本研究通过分析普萘洛尔与平阳霉素在婴儿血管瘤(海绵状血管瘤及先天性血管瘤)治疗中的疗效,以评价上述两种药物临床治疗效果的优劣。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月—2014年12月西安交通大学第二附属医院小儿外科收治的婴儿血管瘤患者。经纳入和排除标准筛选后,共入组

143 例。其中单用普萘洛尔治疗的患者 63 例,单用平阳霉素治疗的患儿 80 例。男 73 例,女 70 例,年龄 29 ~ 328 d,中位年龄 65 d。本研究经医院伦理委员会批准,患儿近亲属均知情同意。

1.2 纳入标准 (1)出生时或出生后数天,体表皮出现局部红斑或红点,并迅速增大,表面呈现为草莓色或淡蓝色,按压可褪色,B 超、CT 或 MRI 检查可证实为血管瘤;(2)年龄 ≤ 1 岁;(3)此前未做特殊治疗。

1.3 排除标准 (1)合并其他心血管系统疾病需使用普萘洛尔;(2)未遵照医嘱规律治疗和随诊。

1.4 治疗方法

1.4.1 治疗前的准备 治疗前均行血常规、肝肾功能、电解质、心肌酶、血糖、甲状腺功能、心电图、心脏 B 超等检查无明显用药禁忌。

1.4.2 治疗方法 平阳霉素组用药方法:平阳霉素皮试阴性者,8 mg 平阳霉素经 5 ~ 10 mL 生理盐水稀释,而后加用 2% 利多卡因 1 ~ 2 mL 局麻,瘤体内多点注射。平阳霉素用量为每次 0.1 ~ 0.2 mg $\cdot$ kg⁻¹,年龄越大,药量相应增大。每 1 个月用药一次,总剂量不超过 40 mg。普萘洛尔用药方法:1 mg $\cdot$ kg⁻¹为起始用量,口服,2 次/天,1 周后可增加药量至 2 mg $\cdot$ kg⁻¹,服药周期在 3 ~ 6 个月。

1.4.3 治疗后的相关检测及随访 两组患者用药后严密观察生命体征及局部用药部位情况,无明显异常者于用药第 3、7 天左右复查血常规、肝肾功能、血糖、电解质、心肌酶、心电图。并于第 7 天复查心脏 B 超。上述指标检测无明显异常后安排出院。两组患者出院后每 1 个月门诊复诊一次,治疗开始 3 个月后比较两组药物治疗效果。

1.5 疗效判定 最终的治疗效果按照 Achauer 评价标准分级^[2],即:Ⅰ级,指患者原有瘤体体积缩小及皮损颜色消退 $\leq 25\%$;Ⅱ级,患者瘤体及皮损颜色消退 $> 25\% \sim 50\%$;Ⅲ级,患者瘤体及皮损颜色消退 $> 50\% \sim 75\%$;Ⅳ级,患者瘤体体积或皮损消退 $> 75\%$ 。

1.6 统计学方法 运用 SPSS 18.0 软件对统计资料进行分析,计量资料因其分布为非正态分布,故两组均采用中位数表示,组间比较采用两独立样本

的非参数检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况的比较 本研究中男 73 例,女 70 例,年龄 29 ~ 328 d,中位年龄 65 d。其中,平阳霉素组男 44 例,女 36 例,中位年龄为 68.5 d;普萘洛尔组男 29 例,女 34 例,中位年龄为 65 d。两组性别、年龄分布上的差异无统计学意义($P > 0.05$)。肿瘤部位主要分布在头颈部、躯干及四肢,两组患者肿瘤部位分布上的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	例数	中位 年龄/d	性别/例		病灶部位/例		
			男	女	头颈	躯干	四肢
平阳霉素组	80	68.5	44	36	36	28	16
普萘洛尔组	63	65	29	34	30	17	16
Z(χ^2) 值		-0.665	(1.13)		(1.23)		
P 值		0.51	0.26		0.54		

2.2 两组患者治疗效果的比较 经 10 周用药治疗后,平阳霉素组患者有效率 88.75% (Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级),瘤体缩小超过一半的患者占 61.25% (Ⅲ级和Ⅳ级),普萘洛尔组患者有效率 95.24%,瘤体缩小超过一半的患者占 84.13%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者药物治疗早期不良反应的比较 平阳霉素组中,用药后出现发热 4 例,1 例超过 38.5 $^{\circ}\text{C}$,均于用药后 24 h 内出现,经退热对症处理后体温降至正常。注射部位皮肤发红瘙痒 7 例,均于用药后 2 ~ 3 d 内出现,经外用药物后好转。普萘洛尔组中,治疗期间出现低血压 1 例,于用药后 1 周时出现,最低血压 65/45 mmHg,药物减量 1/4 后,血压渐恢复至用药前水平。发生低血糖患者 1 例,于用药 1 周内出现,最低血糖水平为 3.0 mmol $\cdot$ L⁻¹。无症状性心动过缓 1 例,用药 1 周内出现,心率最低 80 次/分钟,药物减量 1/4 后,患者心率渐恢复到用药前最低水平。腹泻 5 例,均为用药 1 周内出现,粪便常规检查无异常,后经止泻对症处理后好转。经 χ^2 检验,两组间不良反应发生率差异无统

表 2 两组患者治疗效果的比较/例(%)

组别	例数	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	χ^2 值	P 值
平阳霉素组	80	9(11.25)	22(27.50)	21(26.25)	28(35.00)	10.3	0.016
普萘洛尔组	63	3(4.76)	7(11.11)	17(26.98)	36(57.15)		

计学意义($\chi^2=0.03, P=0.85$)。

2.4 典型病例 患儿,男,6个月,出生时即有左侧颜面部血管瘤,并进行性增大,后给予普萘洛尔口服治疗,6个月后颜面部血管瘤明显好转。见图1。



治疗前



治疗6个月后

图1 典型病例示意图

3 讨论

血管瘤是婴幼儿常见的血管病变,是婴儿在胚胎发育期形成的良性病变。主要表现为血管内皮的异常增生和血管结构的异常。多数血管瘤随患儿的生长发育可表现为自限性的特征,不需要特殊处理即可痊愈。但部分血管瘤因其生长部位的不同,以及生长速度及范围的不同,往往会对患儿的外貌造成一定的影响,部分居于重要脏器或易摩擦部位的血管瘤,常常易发生坏死、溃疡,乃至破裂出血等危及生命的情况。因此,这部分血管瘤的治疗就显得尤为重要。

血管瘤的治疗手段较多,包括:手术、激光、介入、口服药物及局部注射等方式。其中,口服药物应用最多的为地塞米松,局部注射应用最多的为硬化剂和平阳霉素。此外,伴随传统药物的临床应用效果出现瓶颈效应,新的药物逐渐被应用于血管瘤的治疗领域,最具代表性的就是普萘洛尔。

平阳霉素是临床血管瘤治疗中的常用药,其抗血管瘤的主要机制为切断内皮细胞结构,抑制异常内皮细胞增生,进而阻止血管瘤的生长,并导致其

萎缩。临床常用的作用方式为分次局部注射,临床治疗效果肯定。王晓晖等^[3]的研究中,通过局部注射平阳霉素治疗,最终有效率达78.6%。而在袁迅玲等^[4]的研究中,33例血管瘤患儿经平阳霉素单药治疗后总有效率高达90.9%。本研究治疗后随访3个月,总有效率88.75%,瘤体面积消退超过50%者占61.25%。研究结果与前者相近。

普萘洛尔是一种非选择性 β 受体阻滞剂,主要用于心室率的控制。2008年初被报道应用于临床婴幼儿血管瘤的治疗。在随后的多个临床研究中,其血管瘤治疗的效果进一步得到肯定。在汤建萍等^[5]关于225例血管瘤的疗效分析中,普萘洛尔用药3个月的总有效率达90.48%。卫风蕾等^[6]的研究中,普萘洛尔单药口服治疗婴幼儿血管瘤1年,最终有效率达94.96%,瘤体面积减小超过50%者占74.49%。本研究中普萘洛尔口服3个月后,总体有效率为95.24%,瘤体面积减小超过50%者占84.13%,显著高于平阳霉素治疗组。

普萘洛尔血管瘤治疗的机制,目前尚不完全明朗。植勇等^[7]的研究认为,普萘洛尔治疗血管瘤的可能机制包括:(1)通过降低血液内的血管内皮生长因子,进而达到阻碍血管瘤生长,致使其逐渐消退;(2)促使血管收缩,局部面积减少,同时,促进血管瘤内皮细胞的凋亡、坏死,进而促使血管瘤局部坏死萎缩。在Storch等^[8]的研究则认为,普萘洛尔具有下调丝裂原活化蛋白激酶通路,以及下调血液内血管内皮生长因子和碱性成纤维细胞生长因子的表达量,进而促进血管瘤的消退和萎缩。

普萘洛尔最早应用于心脑血管疾病,现今应用于婴幼儿血管瘤的治疗,其心血管系统相应的作用效应也同时存在,进而造成血管瘤治疗过程中的副作用。目前临床中已有报道的副作用包括:低血压或不伴相应症状、肺部症状(喘息、哮喘、窒息)、心动过缓、嗜睡、低血糖、四肢末端冰冷等^[9]。本研究中,用药早期不良反应也有发生(1周内),患儿用药期间出现低血压、低血糖各1例,无症状心动过缓1例,腹泻5例,不良反应发生率12.7%。上述不良反应经对症及药物减量治疗后均可控制。

普萘洛尔作为一种新近出现于血管瘤治疗领域的药物,其临床治疗效果肯定,总体效果满意,虽然有相应的一些副作用发生,但总体副作用轻微,且可控,均可经对症和(或)药物减量等处理后好转。其在婴幼儿血管瘤治疗方面值得推广。