

- [12] 梁国庆,戴小华. 中医药对冠心病经皮冠状动脉介入术后再狭窄的防治研究[J]. 中医药临床杂志,2010,22(4):374-376.
- [13] 苏海丽. 冠状动脉支架再狭窄研究进展[J]. 疾病监测与控制,2015,9(4):253-254,213.
- [14] 郑俊晨,马晓媛,高波,等. 冠状动脉介入术后再狭窄的影响因

- 素研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,24(2):16-19.
- [15] 崔其峰,刘彬. 急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入术后冠脉无复流的影响因素[J]. 贵阳医学院学报,2015,40(11):1272-1275.

收稿日期:2016-12-12 修回日期:2017-01-21 编辑:周永彬

· 临床研究 ·

普萘洛尔不同给药途径对浅表型小面积婴幼儿血管瘤的疗效及安全性

陈剑伟, 原博, 张再重, 张敏新, 陈淑明, 鲁阳春, 王烈
南京军区福州总医院普通外科, 福建 福州 350025

摘要: 目的 评价普萘洛尔不同给药途径治疗浅表型小面积婴幼儿血管瘤的疗效及安全性。方法 选取 2012 年 12 月至 2013 年 5 月的 60 例浅表型小面积(小于 $7.0\text{ cm} \times 7.0\text{ cm}$)婴幼儿血管瘤患儿,随机分为 3 组,分别采用口服普萘洛尔片剂(口服组, $n=20$)和 3% 普萘洛尔凝胶外涂(外涂组, $n=20$)以及减量口服加外涂普萘洛尔凝胶治疗(口服+外涂组, $n=20$)。用药 1 个月后监测血药浓度;随访 6 个月,动态观察用药部位皮肤、瘤体变化及不良反应;按 Achauer 法对疗效进行评价。**结果** 2 例因反复上呼吸道感染被迫停止治疗。对完成治疗的 58 例进行疗效评价:I 级 1 例(1.72%),II 级 16 例(27.59%),III 级 20 例(34.48%),IV 级 21 例(36.21%)。口服组与口服+外涂组的疗效优于外涂组($P<0.05$),口服组与口服+外涂组疗效无统计学差异($P>0.05$)。口服+外涂组的血药浓度($21.69 \pm 11.48\text{ ng/ml}$)与外涂组($13.32 \pm 5.30\text{ ng/ml}$)比较无统计学差异($P>0.05$),但均低于口服组[($109.25 \pm 16.42\text{ ng/ml}$), P 均 <0.05]。不良反应:外涂组 1 例(5.00%),口服+外涂组 1 例(5.00%),口服组 6 例(33.33%)。口服组不良反应发生率高于外涂组和口服+外涂组(P 均 <0.05)。**结论** 普萘洛尔的不同给药途径治疗浅表型小面积婴幼儿血管瘤,口服联合外涂的疗效优于单纯外涂;口服联合外涂的血药浓度较单纯口服更低,不良反应发生较少,安全性更高。

关键词: 普萘洛尔; 血管瘤; 婴幼儿, 小面积; 凝胶; 给药途径; 安全性

中图分类号: R 732.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)05-0639-03

婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)是起源于血管内皮细胞的良性肿瘤,是婴幼儿最常见的血管疾病。流行病学调查显示,1 岁以下的婴幼儿发病率可达 10%^[1],超过 60% 的 IH 主要发生在头、面、颈部^[2]。目前,IH“等待观察”和对症治疗的传统治疗策略已经逐步改变,国内外学者均认为应根据血管瘤生长的不同部位和阶段,采取积极恰当的治疗^[3]。2008 年首次报道用普萘洛尔口服治疗 IH,随后的临床研究证实普萘洛尔对各部位的血管瘤都有作用,且起效快、疗效好^[4]。我科自 2009 年开始应用普萘洛尔凝胶外涂瘤体表面治疗血管瘤取得良好效果,且避

免了口服药的诸多不良反应及用药不便。但外涂给药对于小面积血管瘤疗效较差,故采用外涂加口服联合给药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 12 月至 2013 年 5 月南京军区福州总医院普通外科收治的符合入组标准的 60 例婴幼儿小面积血管瘤患儿,男 21 例,女 39 例,年龄 40 d ~ 16 个月,平均(5.90 ± 1.28)个月。血管瘤大小为 $2\text{ cm} \times 3\text{ cm} \sim 6\text{ cm} \times 7\text{ cm}$,按照发病部位分类,头颈部 35 例,躯干 14 例,四肢 11 例。随机分为 3 组,分别采用口服普萘洛尔片剂(口服组)和 3% 普萘洛尔凝胶外涂(外涂组)以及减量口服加外涂普萘洛尔凝胶治疗(口服+外涂组),各 20 例。

1.2 纳入标准 (1)年龄 ≤ 16 个月,血管瘤位置较浅表,瘤体小于 $7\text{ cm} \times 7\text{ cm}$,非多发血管瘤,瘤体生

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2017.05.016

基金项目: 福建省科技厅社会发展重点项目(2011Y0042); 社会基金项目(2015SH40)

通讯作者: 王烈, E-mail: fzptwk@126.com

长不影响呼吸、视觉、运动等功能；(2) 无普萘洛尔治疗禁忌证，如窦性心动过缓、房室传导阻滞、支气管哮喘、支气管炎、肺炎等；(3) 未合并先天性心脏疾病、皮肤疾病或其他系统疾病；(4) 未接受过其他血管瘤治疗；(5) 患儿家属同意治疗并签署知情同意书^[5]。

1.3 停药标准 (1) 患儿血管瘤消退，停药 2 周不复发；(2) 出现心动过缓(超过基础心率的 20%)、严重低血压、低血糖、高血钾等全身性副反应，及过敏、皮肤破溃、瘤体溃疡等其他不适合继续治疗情况。

1.4 治疗方法 口服组：采用盐酸普萘洛尔片剂口服，每天 2 mg/kg，2~3 次/d；外涂组：采用盐酸普萘洛尔凝胶(我院药学科自制药)外涂，以覆盖瘤体为标准，2~3 次/d，涂药前温水擦去上次涂药残留药膜；口服+外涂组：口服普萘洛尔凝胶片剂每天 0.5 mg/kg，2~3 次/d，同时以盐酸普萘洛尔凝胶外涂，以覆盖瘤体为标准，2~3 次/d，涂药前温水擦去上次涂药残留的药膜。

1.5 观察方法 所有患儿初始用药后住院观察 48 h，监测血药浓度，并定时检测患儿一般生命体征、理化指标及药物反应。同时指导患儿家属用药，由家属负责院外继续治疗，嘱其注意观察患儿精神、睡眠、饮食等一般情况及用药部位皮肤、瘤体变化等情况，如有异常及时反馈。随访 6 个月后对治疗效果进行评价。

1.6 疗效判定标准 按参考文献[6]分级标准对治疗效果进行评价。(1) I 级(差)：瘤体缩小小于 25%；(2) II 级(中)：瘤体缩小 26%~50%；(3) III 级(好)：瘤体缩小 51%~75%；(4) IV 级(优)：瘤体缩小大于 75%。

1.7 不良反应处理 观察患儿在接受治疗及随访期间出现的与治疗药物相关的不良反应情况，并根据不良反应诊断标准给予对症处理或退出研究。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析，非参数资料采用 Ridit 分析，参数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗情况 60 例患儿中，2 例因反复上呼吸道感染停药。58 例患儿治疗随访 6 个月，治疗 2 个月后患儿血管瘤均出现不同程度的变化，外涂组及口服+外涂组相对单纯口服较早出现颜色变淡，瘤体变小，质地变软。治疗 3 个月后，部分外涂组及口服+外涂组可见明显结痂，继续予以结痂周围涂抹凝胶治疗。

2.2 3 组疗效比较 口服组与口服+外涂组疗效比

较无统计学差异(*P* > 0.05)。口服组与口服+外涂组疗效均优于外涂组(*P* < 0.05)。见表 1。

2.3 3 组用药后血药浓度比较 用药后 1 个月，外涂组血药浓度为 (13.32 ± 5.30) ng/ml，口服+外涂组血药浓度为 (21.69 ± 11.48) ng/ml，口服组血药浓度为 (109.25 ± 16.42) ng/ml，口服组血药浓度明显高于外涂组和口服+外涂组(*P* 均 < 0.05)。

2.4 不良反应 58 例患儿在随访过程中，4 例(6.90%)患儿在用药第 1 个月出现明显心律下降，3 例降幅为 10~20 次/min，患儿未观察到特殊不适，予以血常规、血生化、心电图检查，均未见明显异常，1 例患儿心率下降 30 次/min，患儿未观察到特殊不适，查心电图示窦性心率未见异常，血常规、血生化未见明显异常，予以适当调整药物剂量后心率恢复正常水平。3 例(5.17%)患儿出现腹泻，对症处理后症状消失；1 例(1.72%)患儿出现皮疹，症状轻微，停药观察后恢复，继续涂药未再出现；未发现其他与药物相关的不良反应情况。口服组不良反应发生率高于外涂组和口服+外涂组(*P* 均 < 0.05)。见表 2。

表 1 3 组患儿疗效比较 例(%)

组别	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级
外涂组	20	1(5.00)	10(50.00)	7(35.00)	2(10.00)
口服+外涂组	20	0	4(20.00)	7(35.00)	9(45.00)
口服组	18	0	2(11.11)	6(33.33)	10(55.56)

表 2 普萘洛尔不同给药途径治疗婴儿血管瘤不良反应观察例(%)

组别	例数	不良反应			合计 (%)
		心率减慢	腹泻	皮疹	
外涂组	20	0	0	1(5.00)	5.00*
口服+外涂组	20	0	1(5.00)	0	5.00*
口服组	18	4(22.22)	2(11.11)	0	33.33

注：与口服组比较，* *P* < 0.05。

3 讨论

目前，在 IH 治疗方面国内外专家倾向于将普萘洛尔作为其一线药物^[7]，而关于普萘洛尔治疗血管瘤的机制尚不明确，有研究表明其治疗机制可能与肾素-血管紧张素系统(RAS)的全身作用相关^[8]。有研究表明，β 肾上腺素受体 2 在增生期呈强阳性表达，消退期呈阴性或弱阳性表达。血管内皮细胞生长因子(VEGF)在增生期呈强阳性表达，消退期呈弱阳性表达^[9]。我中心的研究也证实，血清肾素、血管紧张素 II、VEGF 在增殖期 IH 成高表达^[10]，在此基础上，我们进一步的实验结果显示，普萘洛尔凝胶可使 IH 患者血浆的 VEGF、bFGF 减少，这可能是普萘洛尔治疗 IH 的可能机制之一^[11]。动物实验结果显示，β-

受体阻滞剂可通过减少成纤维细胞生长的表因子(FGF-2)、缺氧诱导因子(HIF-1 α)、血管内皮生长因子165(VEGF165)、血管内皮生长因子受体2(VEGF-R2)等的表达从而抑制小鼠胚胎干细胞的血管生成^[12]。

口服普萘洛尔治疗IH的效果已为大量的临床试验所证实,但婴幼儿使用口服药有许多不便,如婴幼儿服药困难,口服普萘洛尔后产生的心率下降以及可能产生腹泻,在婴幼儿发生反复上呼吸道感染后不宜服用,先天性哮喘是普萘洛尔的绝对禁忌证^[13]。我科联合福州总院药学科共同研发了普萘洛尔凝胶外涂制剂,很好的解决了小儿用药不便的问题,在大量临床试验中,我们摸索出最佳普萘洛尔凝胶治疗IH的浓度,并且发现其效果与口服制剂并无差异;其优势在于可缩短治疗周期,局部给药不引起全身血药浓度过高,明显减少不良反应的发生,便捷的给药途径易被患儿及其家属接受^[5,14]。

在临床上,我们观察到部分面积较小的浅表型IH,单纯应用凝胶外涂的治疗并不理想,因此我们尝试适当调整给药途径,通过增加普萘洛尔减量口服的方式,以增加全身的血药浓度以期达到更好的治疗效果。在我们的系列研究中,也证实了口服联合外涂普萘洛尔的疗效同样可靠^[15]。本实验针对小面积血管瘤,外涂普萘洛尔凝胶的同时少量服药以增加血药浓度;其结果表明,口服加外涂组的治疗效果优于外涂组,与口服标准计量的治疗组疗效无差异。而相对于完全口服给药,口服加外涂普萘洛尔在达到相同治疗效果的同时较口服组有较低的血药浓度,不良反应较少,安全性较高。

单纯外涂普萘洛尔凝胶可产生一定的治疗效果,其治疗是否是通过某些局部系统即能起到治疗作用至今无研究证实,而其治疗又存在一定的局限性,本实验在一定程度上证明了普萘洛尔对血管瘤的治疗并非单纯的局部作用,可能通过机体的某一系统而发挥抑瘤作用。当然,我们也认识到本实验样本较小,存在一定的局限性,而关于普萘洛尔在治疗IH方面的机制及其如何改进其用药途径以方便婴幼儿用药,仍有待进一步的研究论述。

参考文献

[1] El Ezzi O, Hohlfield J, de Buys Roessingh A. Propranolol in infantile

haemangioma: simplifying pretreatment monitoring [J]. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144: w13943.

[2] Solman L, Murabit A, Gnarr M, et al. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol [J]. *Arch Dis Child*, 2014, 99 (12): 1132 - 1136.

[3] 郑家伟, 张凌. 婴幼儿血管瘤治疗理念与方法的转变 [J]. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2015, 9(2): 91 - 94.

[4] Léauté-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.

[5] 翟亚楠, 宋洪涛, 陈少全, 等. 普萘洛尔凝胶治疗婴幼儿血管瘤的疗效观察 [J]. *中华整形外科杂志*, 2013, 29(1): 25 - 28.

[6] Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1997, 99(5): 1301 - 1308.

[7] 郑家伟, 张凌, 陈正岗. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤专家共识 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2013, 11(2): 61 - 164.

[8] Itinteang T, Brasch HD, Tan ST, et al. Expression of components of the renin-angiotensin system in proliferating infantile haemangioma may account for the propranolol-induced accelerated involution [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011, 64(6): 759 - 765.

[9] 蔡湘娜, 林晓斌, 李吉林, 等. β 肾上腺素受体及血管内皮细胞生长因子在婴幼儿血管瘤组织中的表达 [J]. *中国临床研究*, 2015, 28(11): 1506 - 1508.

[10] Tang YJ, Zhang ZZ, Chen SQ, et al. Effect of topical propranolol gel on plasma renin, angiotensin II and vascular endothelial growth factor in superficial infantile hemangiomas [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2015, 35(5): 759 - 762.

[11] 唐玉娟, 陈少全, 张再重, 等. 外涂普萘洛尔凝胶对浅表型增殖期婴幼儿血管瘤患者血浆 VEGF、bFGF 和 MMP-9 的影响 [J]. *中华整形外科杂志*, 2015, 31(4): 268 - 273.

[12] Sharifpanah F, Saliu F, Bekhite MM, et al. β -Adrenergic receptor antagonists inhibit vasculogenesis of embryonic stem cells by downregulation of nitric oxide generation and interference with VEGF signaling [J]. *Cell Tissue Res*, 2014, 358(2): 443 - 452.

[13] Jian D, Chen X, Babajee K, et al. Adverse effects of propranolol treatment for infantile hemangiomas in China [J]. *J Dermatolog Treat*, 2014, 25(5): 388 - 390.

[14] 鲁阳春, 宋洪涛, 邹忠东, 等. 不同浓度普萘洛尔凝胶治疗婴幼儿血管瘤疗效观察 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(19): 1510 - 1513.

[15] 陈淑明, 宋洪涛, 陈少全, 等. 口服联合外涂普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的有效性与安全性评价 [J]. *国际外科学杂志*, 2015, 42(3): 182 - 186, 封3.

收稿日期: 2016 - 12 - 16 修回日期: 2016 - 01 - 13 编辑: 王宇