

临床经验

外用普萘洛尔凝胶在婴幼儿浅表血管瘤中的应用

祁敏¹ 陈翔² 谢红付² 丁劲松³ 简丹² 张江林²

(1. 中南大学湘雅医院整形美容外科, 湖南长沙 410008;
2. 中南大学湘雅医院皮肤科, 湖南长沙 410008; 3. 中南大学药学院, 湖南长沙 410013)

婴幼儿血管瘤 (infantile hemangiomas) 是最常见的儿童良性肿瘤, 如果生长迅速、出现出血或溃疡、影响美观 (如颜面部血管瘤) 或者严重损害功能则需要积极治疗^[1]。2008年 Leaute-Labreze 等^[2]在《新英格兰医学》首次报道口服普萘洛尔能够抑制血管瘤增生, 引起世界各国的儿科、整形外科、皮肤科和口腔颌面外科医师的关注和效仿, 随着临床实践的病案的增加, 口服普萘洛尔在血管瘤治疗中的确切疗效得到证实和认可, 现已成为治疗婴幼儿血管瘤的首选治疗方案。

但口服普萘洛尔治疗血管瘤需要较长时间, 文献报道为 1.5~27 个月, 平均为 7.5 个月^[3-5], 在这个过程中会导致不良反应的出现, 有文献报道发生率高达 32%^[5], 如睡眠紊乱、焦虑、腹泻、支气管痉挛、肢端凉、低血压、低血糖等^[5-7]; 有的患儿还会出现多重副反应, 需要中断治疗, 导致复发。为了提高药物的疗效, 减少不良反应, 我们对普萘洛尔的给药途径进行了改进, 由口服改成外用, 经医院伦理委员会批准, 对 82 例浅表血管瘤婴幼儿进行了前瞻性自身对照研究, 获得较好疗效, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2010 年 1 月至 2012 年 6 月门诊使用外用盐酸普萘洛尔凝胶治疗的浅表血管瘤婴幼儿 82 例。其中女 59 例, 男 23 例; 面颈部浅表血管瘤 53 例, 四肢 18 例, 躯干 11 例; 患儿年龄 2~27 个月, 平均年龄 5.8 个月。浅表血管瘤的诊

断主要依据病史和体格检查。

排除标准: 既往采用激光或地塞米松等治疗过的血管瘤者; 血管瘤伴有出血或溃疡者; 伴心血管病患者 (心血管系统畸形、心力衰竭、心律失常、低血压等); 伴肺部病患者 (哮喘、气管支气管炎); 伴雷诺综合征者; 伴 PHACES 综合征者; 伴低血糖者^[8]。

1.2 用药方法

盐酸普萘洛尔凝胶系本研究首创, 由中南大学湘雅医院与中南大学药学院自行研究制备, 并获国家专利 (专利号: 201210420731.2), 制备及质量评价如文献所述^[9]。其用药指征为^[8]: 血管瘤生长迅速, 严重影响美观或功能, 将来可能会影响生理功能或美观。患儿入院后, 经检查符合入选标准者, 治疗前与患儿家长签署知情同意书。以盐酸普萘洛尔凝胶局部涂于患处, 每天 2 次, 疗程为 3~12 个月。接受治疗后起初每周复诊 1 次, 1 个月以后每月复诊 1 次, 以便动态观察和记录血管瘤大小、质地、颜色变化, 并随时处理治疗过程中出现的不良反应。

外用普萘洛尔凝胶终止治疗标准为: 用药后出现顽固性心动过缓、低血压、支气管痉挛、低血糖等不良反应, 不适宜继续用药; 瘤体缩小明显, 达到治愈标准; 用药疗效差, 效果不显著^[10]。

1.3 疗效观察

疗效判断标准包括: (1) 瘤体停止生长; (2) 瘤体体积缩小或者变平坦; (3) 瘤体表面颜色变淡。符合以上 2~3 条标准属于疗效好, 符合以上 1 条标准属于部分有效, 不符合以上任何一条标准属于无效^[11]。

[收稿日期] 2014-02-26; [接受日期] 2014-04-11
[作者简介] 祁敏, 女, 博士, 主治医师。

2 结果

普萘洛尔凝胶治疗后 2 例患儿出现轻微局部皮肤刺激反应（瘤体边缘正常皮肤发红），遂停药改用其他方法治疗。其余 80 例患儿均耐受性良好，未诉不良反应。坚持用药的 80 例患儿中，疗效好的有 43 例，平均用药时间 4.1 个月（范围 3~7 个月）；部分有效的有 35 例，均坚持用药 12 个月；无效 2 例，用药 2 个月后停药，改用其他方法治疗。

疗效好或部分有效的患儿用药 1~2 周后，浅表血管瘤出现外观上改变，如体积缩小、质地变软，瘤体表面出现皱纹或厚度变薄；或颜色由鲜红色变暗红偏紫色；有的瘤体表面温度降低。典型病例治疗前后血管瘤的变化见图 1、2。



图 1 血管瘤治疗前 患儿，女，3 月龄，左膝关节处浅表血管瘤。箭头标示处为病变部位。



图 2 血管瘤治疗后 治疗 9 个月后复查，瘤体消退，颜色接近正常肤色（箭头标示处为原瘤体所在部位。）

3 讨论

婴幼儿血管瘤是最常见的儿童良性肿瘤，其发病率可达 3%~10%，而且多见于女童（男：女=1:3）^[12]，尤其是早产的女童。出生时或者出生后 1 周内出现，起初为淡淡的红晕样改变，以后迅速增长，尤其是半岁以内。第 2 年开始自行消退，一般 10 岁以前可以完全消退：50% 患儿 5 岁以前可以完全消退，70% 患儿 7 岁以前能消退。由于可自行消退，实际上 70%~80% 的患儿并不需特殊治疗。需要治疗的患儿，既往多采用系统或局部应用甾体类激素、局部注射硬化剂、激光、冷冻或手术治疗等。

普萘洛尔是非选择性肾上腺 β -受体阻滞药，既往在婴幼儿和儿童一般用来治疗心脏疾病^[13]或新生儿甲状腺功能亢进症。随着它在临床上治疗血管瘤的应用增多，其不良反应的报道也相应增多，它对循环系统、呼吸系统、内分泌和代谢、甚至神经系统均可能有不良影响^[14]，部分限制了口服普萘洛尔在血管瘤中的应用。

最近有文献报道，口服普萘洛尔治疗血管瘤疗效确切，但 38 例患儿中有 12 例患儿出现不良反应，其中出现睡眠紊乱 9 例，焦虑 4 例，腹泻 2 例，支气管痉挛 1 例，肢端凉 1 例^[15]。而本研究中副反应发生率低，82 例患儿中仅 2 例出现不良反应，相比于文献报道的发生率要低，且轻微（仅局部皮肤发红）。

研究者在努力优化口服普萘洛尔的用药方案，希望在起效好的情况下不良反应最少。实际上起效好需要在病灶内达到一定的浓度，这需要先达到相应的血药浓度才行；而不良反应的出现多与用药剂量相关，二者有一定冲突，很多研究者努力探索着在两者之间找到最恰当的平衡点。外用药物恰恰满足这些条件（血药浓度低，病灶内药物浓度高）。外用药是皮肤科用药的一大特色。部分皮肤科疾病由于病灶表浅，口服药物外用可以经皮吸收起效：由于可以将药物直接送达病损部位（皮肤）、使得皮肤中的药物浓度更高；由于不需要经过肝脏代谢，理论上可以避免全身毒性反应的^[15]。而婴幼儿浅表血管瘤起源于真皮浅层^[16]，位置表浅，理论上也可以使用普萘洛尔

外用治疗的。文献报道外用 β -受体阻滞剂噻吗洛尔也能诱导部分血管瘤的退化: Pope 等^[17]报道了应用噻吗洛尔凝胶 (timolol) 对 6 例头面部表浅血管瘤患者进行治疗, 取得了良好效果; Guo 等^[18]报道了局部使用噻吗洛尔溶液治疗 1 例左上睑巨大血管瘤的患儿, 数周后疗效显著, 提示外用 β -受体阻滞剂可以治疗浅表血管瘤。

但口服药物改为外用药物, 还需要考虑多方面的因素, 如口服药品本身和赋形剂的理化性质、新制备外用药物的稳定性及无菌性, 药物的吸收及毒副作用等^[15]。本研究选取凝胶剂, 是因为其起效快, 作用时间长, 使用方便, 更重要的是盐酸普萘洛尔在凝胶中的透过速率和经皮累积渗透量远大于软膏 (近 3 倍), 能满足提高病灶内药物浓度的需求。本研究小组前期对普萘洛尔剂型进行转换^[10], 优化后选取载药量为 5% 的凝胶, 它性质稳定, 对皮肤刺激小, 初步证实普萘洛尔凝胶外用治疗血管瘤不会对皮肤造成明显刺激和损伤。

本研究显示, 外用普萘洛尔凝胶疗效确切, 82 例患儿中, 疗效好 43 例 (52%), 部分有效 35 例 (43%), 副反应轻微, 仅 2 例出现局部皮肤发红, 停药后很快消失。相比文献报道口服普萘洛尔的种种不良反应, 总体说来治疗婴幼儿浅表血管瘤, 外用普萘洛尔比口服更有优势: 在控制肿瘤生长、促进消退的同时, 又能最大限度减轻全身用药的不良反应, 使用方便, 家属易于接受。由于不良反应小, 用药坚持时间长, 可能使得临床疗效更为明显。

本研究尚有不足: (1) 由于是外用制剂, 仅限于浅表血管瘤的使用, 暂未在深部血管瘤、混合型血管瘤、合并溃疡巨大血管瘤中的应用; (2) 由于样本量不够大, 观察时间尚短, 且婴幼儿浅表性血管瘤本身具有自我消退的特点, 临床观察到的病变消退是其自身消退还是普萘洛尔的治疗作用不能确定; 其远期效果和和不良反应还需要更多的临床观察结果进行分析研究。

[参 考 文 献]

[1] Leaute-Labreze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma:

part II. Risks, complications and treatment[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(11): 1254-1260.

[2] Leaute-Labreze C, de la Roque ED, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2649-2651.

[3] de Melo JN, Rotter A, Rivitti-Machado MC, et al. Propranolol for treatment of infantile hemangiomas[J]. *An Bras Dermatol*, 2013, 88(6 Suppl 1): 220-223.

[4] Albuquerque JC, Magalhães RA, Félix JA, et al. Treatment of children and adolescents with hemangioma using propranolol: preliminary results from a retrospective study[J]. *Sao Paulo Med J*, 2014, 132(1): 48-54.

[5] Andersen IG, Rechnitzer C, Charabi B. Effectiveness of propranolol for treatment of infantile haemangioma[J]. *Dan Med J*, 2014, 61(2): A4776.

[6] Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas[J]. *Europ J Pediatr*, 2011, 170(4): 493-450.

[7] de Graaf M, Breur JM, Raphaël MF, et al. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65(2): 320-327.

[8] Szychta P, Stewart K, Anderson W. Treatment of infantile haemangiomas with propranolol: clinical guidelines[J]. *Plastic Reconstr Surg*, 2014, 133(4): 852-862.

[9] 张志华, 何周康, 何世英, 等. 盐酸普萘洛尔凝胶的制备及质量评价 [J]. *中南药学*, 2012, 10(5): 345-349.

[10] 卫裴, 梁杰, 吴志贤, 等. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的临床效果观察 [J]. *中国美容医学*, 2012, 21(8): 36-37.

[11] Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, et al. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2005, 52(2): 281-286.

[12] Leaute-Labreze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(11): 1245-1253.

[13] 王树水, 张智伟, 徐衍梅, 等. 小儿致心律失常性右室心病诊断和治疗分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(3): 165-168.

[14] 吴佳君, 宋维铭. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的新进展 [J]. *中国美容医学*, 2011, 20(1): 163-165.

[15] Chiu HY, Tsai TF. Topical use of systemic drugs in dermatology: a comprehensive review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65(5): 1048.e1-e22.

[16] 李丽, 马琳. 儿童皮肤血管瘤分类和治疗 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(7): 542-547.

[17] Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study[J]. *Arch Dermatol*, 2010, 146(5): 564-565.

[18] Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution [J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128 (2): 255-256.

(本文编辑: 邓芳明)