

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.04.013

论著·临床研究

婴幼儿血管瘤患者口服小剂量普萘洛尔 前后动态心电图的比较

易兰芬¹ 文红霞¹ 黄穗² 邱梅¹ 张京杨¹ 曹晓晓¹

(武汉市妇女儿童医疗保健中心 / 武汉市儿童医院 / 武汉市妇幼保健院,

1. 心电图室; 2. 放射科, 湖北 武汉 430016)

[摘要] **目的** 探讨口服小剂量普萘洛尔在治疗婴幼儿血管瘤过程中对患儿心率变异性(HRV)、心率加速力(AC)、心率减速力(DC)以及心脏传导功能等方面的影响。**方法** 对118例1岁以内血管瘤患儿口服小剂量普萘洛尔[1 mg/(kg·d)]治疗前及治疗1个月后进行24 h动态心电图检查,观察治疗后HRV时域指标[RR间期总体标准差(SDNN)、RR间期平均值的标准差(SDANN)、相邻RR间期差值的均方根(RMSSD)、NN50占有NN间期个数的百分数(PNN50)]与频域指标[低频功率(LF)、高频功率(HF)]、AC、DC的变化,同时观察治疗后有无心脏传导功能及其他方面的异常。**结果** 普萘洛尔治疗后SDNN、RMSSD、LF、HF、PNN50均大于治疗前($P<0.01$);治疗后AC、平均心率(HR)、最慢心率均小于治疗前($P<0.01$)。治疗后24 h动态心电图结果异常比例高于治疗前,但差异无统计学意义。**结论** 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤可抑制交感神经活性,使心脏传导功能受阻,但不会造成严重不良后果。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(4): 345-349]

[关键词] 血管瘤; 普萘洛尔; 心率变异性; 心率加速力; 心率减速力; 婴儿

Changes in ambulatory electrocardiographic findings after oral administration of low-dose propranolol in infants with hemangioma

YI Lan-Fen, WEN Hong-Xia, HUANG Sui, QIU Mei, ZHANG Jing-Yang, CAO Xiao-Xiao. Department of Electrocardiogram, Wuhan Medical Health Care Center for Women and Children/Wuhan Children's Hospital/Wuhan Maternal and Child Health Care Hospital, Wuhan 430016, China (Wen H-X, Email: 380947312@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the effects of oral administration of low-dose propranolol on heart rate variability (HRV), acceleration capacity (AC), deceleration capacity (DC), and cardiac conduction in the treatment of infantile hemangioma. **Methods** A total of 118 infants with hemangioma (≤ 1 year) were enrolled, and 24-hour ambulatory electrocardiography was performed before oral administration of low-dose propranolol and after one month of administration. The changes in time-domain indices [standard deviation of all normal sinus RR intervals (SDNN), standard deviation of all mean 5-minute RR intervals (SDANN), root mean squared successive difference (RMSSD), and percentage of successive normal sinus RR intervals >50 ms (PNN50)] and frequency-domain indices [low frequency (LF) and high frequency (HF)] for HRV, AC, and DC were observed, as well as abnormalities in cardiac conduction and other aspects after administration of propranolol. **Results** After administration of propranolol, the infants had significantly increased SDNN, RMSSD, LF, HF, and PNN50 ($P<0.01$), and significantly reduced AC, mean heart rate (HR) and minimum HR ($P<0.01$). The 24-hour ambulatory electrocardiographic findings showed a nonsignificantly higher abnormal rate after administration of propranolol. **Conclusions** In the treatment of infantile hemangioma, propranolol can inhibit the activity of sympathetic nerve and block cardiac conduction, but without any serious adverse effect.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(4): 345-349]

Key words: Hemangioma; Propranolol; Heart rate variability; Heart rate acceleration capacity; Heart rate deceleration capacity; Infant

[收稿日期] 2015-12-08; [接受日期] 2016-02-14

[作者简介] 易兰芬, 女, 本科, 主治医师。

[通信作者] 文红霞, 女, 主任医师。

心率变异性 (heart rate variability, HRV) 作为判断心脏自主神经功能的一项非创伤性的定量检查指标已得到了广大学者的充分肯定。心率加速力 (heart rate acceleration capacity, AC) 是近年来发现的能定量评估交感神经张力高低的一项新的无创检测技术。交感神经兴奋性越高时心率越快, AC 值越高^[1]。血管瘤 (hemangioma) 是婴幼儿最常见的良性肿瘤, 在婴幼儿时期的发病率为 5%~10%, 女性多于男性^[2-3], 在 6 个月以内增长迅速^[4]。普萘洛尔是一种非选择性 β 受体阻滞剂, 目前已在临床上被国内外一些医疗机构认为是治疗血管瘤的一线用药^[5-7], 但其在治疗期间的安全性也一直倍受关注, 用药后不良反应之一为心动过缓。本研究对 1 岁以内血管瘤患儿普萘洛尔治疗前后的动态心电图进行对比分析, 以了解该药在治疗血管瘤期间对心脏传导及自主神经功能等方面的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2014 年 3 月至 2015 年 4 月来我院就诊的血管瘤患儿作为研究对象。入选标准: (1) 年龄 <1 岁; (2) 结合病史、症状、体征及影像学检查临床上确诊为婴儿血管瘤; (3) 来院前未接受其他治疗; (4) 患儿家属知情同意普萘洛尔治疗方案。排除标准: (1) 血管畸形; (2) 气道敏感性疾病、通气困难或其他肺部疾病; (3) 心源性休克、重度或急性心力衰竭、甲状腺功能低下、糖尿病、肝肾功能不全等疾病; (4) 治疗前 24 h 动态心电图提示 II ~ III 度房室传导阻滞、窦性心动过缓 (全天平均心率 <100 次/min) 者; (5) 普萘洛尔治疗期间患感染性疾病。

共入选 118 例, 其中男 35 例, 女 83 例, 普萘洛尔治疗前年龄 0.3~10 个月, 平均 3.0 ± 2.1 个月。为了排除患儿治疗后 1 个月与治疗前 24 h 动态心电图检查结果比较后的变化非月龄增加所致, 将血管瘤患儿中 2 月龄与 3 月龄婴儿治疗前的各项指标进行对比, 其中 2 月龄 42 例 (男 13 例, 女 29 例), 3 月龄 14 例 (男 4 例, 女 10 例)。另选择同期来我院门诊行健康体检的婴儿 21 例行 24 h 动态心电图检查, 其中 2 月龄 13 例 (男 4 例,

女 9 例), 3 月龄 8 例 (男 5 例, 女 3 例)。

1.2 治疗

给予患儿普萘洛尔 1 mg/(kg·d) 治疗, 早餐后顿服, 每日 1 次, 连续给药, 首次给药后即住院观察, 至少 7 d。出院后继续服药, 每隔 1 个月来院复诊 1 次, 观察瘤体表面颜色、张力、体积大小。

1.3 动态心电图检查

采用美国 DMS 公司所产 Version12.5 十二导同步动态心电图分析系统, 分别记录患儿普萘洛尔治疗前及治疗 1 个月后的 24 h 动态心电图。健康体检婴儿体检时行 24 h 动态心电图检查。计算机自动测得 AC、心率减速率 (heart rate deceleration capacity, DC) 及 HRV 各项指标。

1.4 AC 值的测定及计算

(1) 使用 500 Hz 数字化自动处理系统将 24 h 动态心电图转化为以心动周期 RR 值为纵坐标的序列图; (2) 将每一个心动周期的 RR 值与前一心动周期进行比较, 较前一个心动周期缩短者, 称为加速周期 (当实测的 RR 值比前一心动周期值延长或缩短超过 5% 时, 该周期则被自动剔除); (3) 以每一个加速点为心率段的中心, 依次取其两侧的 20 个心动周期组成一个心率段, 进行不同心率段的有序排列; (4) 经位相整序后, 分别计算对应周期的平均值 $X(i)$, 再将结果代入公式计算 AC 值。公式为: $AC = [X(0) + X(1) - X(-1) - X(-2)] \times 1/4$ 。X(0) 为所有中心点 RR 间期的平均值; X(1) 为中心点右侧紧邻的第 1 个心动周期的平均值; X(-1) 为中心点左侧紧邻的第 1 个心动周期的平均值; X(-2) 为中心点左侧相邻的第 2 个所有心动周期的平均值; (5) AC 值的单位为 ms。

1.5 HRV 检测

HRV 即窦性心律中逐次心动周期之间的时间变异数。HRV 时域指标包括: RR 间期总体标准差 (SDNN)、RR 间期平均值的标准差 (SDANN)、相邻 RR 间期差值的均方根 (RMSSD)、NN50 占所有 NN 间期个数的百分数 (PNN50); HRV 频域指标包括高频功率 (HF) 和低频功率 (LF)。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计学分析, 正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布数据用中位数 (四分位数间距) [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示。正态分布的数据治疗前后比较采用配

对样本 t 检验进行比较, 非正态分布数据治疗前后的比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。2 月龄和 3 月龄正常婴儿数据比较及 2 月龄和 3 月龄患儿数据比较采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。计数资料用百分率 (%) 表示, 样本率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 AC、DC 值及 HRV 各项指标的比较

普萘洛尔治疗 1 个月后 AC、平均心率 (HR)、最慢心率均小于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后 SDNN、RMSSD、LF、

HF、PNN50 均大于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗前后 DC 及 SDANN 值比较差异无统计学意义 (表 1)。

2.2 治疗前后 24 h 动态心电图诊断结果的比较

普萘洛尔治疗 1 个月后, 27 例 (22.9%) 患儿 24 h 动态心电图结果异常, 其异常比例高于治疗前 (24 例, 20.3%), 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.225$, $P > 0.05$)。治疗后与治疗前 24 h 动态心电图异常类型为: 各类早搏及窦性心动过速 8 例 vs 18 例, I 度房室传导阻滞 3 例 vs 1 例, 不完全性右束支传导阻滞 2 例 vs 1 例, 可见 u 波疑低钾血症 11 例 vs 4 例, 窦性心动过缓 1 例 vs 0 例, 疑低钾血症并窦性心动过速 1 例 vs 0 例; T 波改变 1 例 vs 0 例。

表 1 治疗前与治疗 1 个月后 AC、DC 及 HRV 各项指标的比较

组别	例数	AC(ms)	DC(ms)	HR(bpm)	最慢心率 (bpm)	SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	PNN50 [#] (%)
治疗前	118	-3.0 ± 0.9	3.5 ± 2.4	138 ± 10	89 ± 12	49 ± 10	44 ± 14	15 ± 7	176 ± 85	35 ± 27	0(0.1)
治疗后	118	-3.6 ± 1.1	3.9 ± 2.8	129 ± 9	82 ± 11	55 ± 12	47 ± 13	18 ± 8	216 ± 100	56 ± 44	1(0.3)
$t(Z)$ 值		6.32	-1.08	8.04	5.51	-5.98	-1.93	-4.18	-4.83	-6.32	(-2.81)
P 值		<0.001	0.285	<0.001	<0.001	<0.001	0.056	<0.001	<0.001	<0.001	0.005

注: [AC] 心率加速力; [DC] 心率减速力; [HR] 平均心率; [SDNN] RR 间期总体标准差; [SDANN] RR 间期平均值的标准差; [RMSSD] 相邻 RR 间期差值的均方根; [LF] 低频功率; [HF] 高频功率; [PNN50] NN50 占有 NN 间期个数的百分数。[#] 示以 P_{50} (P_{25} , P_{75}) 表示, 其余指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2.3 2 月龄与 3 月龄正常婴儿 AC、DC 及 HRV 各项指标比较

2 月龄与 3 月龄正常婴儿 AC、DC 及 HRV 各项指标比较, 差异均无统计学意义, 见表 2。

2.4 2 月龄与 3 月龄患儿治疗前 AC、DC 及 HRV 各项指标比较

2 月龄与 3 月龄患儿治疗前 AC、DC 及 HRV

各项指标比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.5 疗效观察

118 例患儿普萘洛尔治疗 1 个月后瘤体表面颜色均有不同程度变淡、张力降低、质地变软、体积缩小。典型病例治疗前及治疗 1 个月后血管瘤的变化见图 1~2。

表 2 2 月龄与 3 月龄正常婴儿 AC、DC 及 HRV 各项指标的比较

组别	例数	AC (ms)	DC (ms)	HR (bpm)	最慢心率 (bpm)	SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	PNN50 [#] (%)
2 月龄	13	-3.2 ± 0.7	3.2 ± 1.4	139 ± 13	90 ± 5	52 ± 12	45 ± 11	17 ± 10	214 ± 74	41 ± 20	0(0.15)
3 月龄	8	-3.6 ± 0.8	3.9 ± 1.9	132 ± 10	87 ± 7	61 ± 9	53 ± 10	19 ± 4	238 ± 90	55 ± 21	2.5(0.3,3)
$t(Z)$ 值		1.41	-0.99	1.40	1.41	-1.82	-1.48	-0.58	-0.65	-1.54	(-1.56)
P 值		0.175	0.335	0.178	0.175	0.085	0.155	0.567	0.521	0.139	0.119

注: [AC] 心率加速力; [DC] 心率减速力; [HR] 平均心率; [SDNN] RR 间期总体标准差; [SDANN] RR 间期平均值的标准差; [RMSSD] 相邻 RR 间期差值的均方根; [LF] 低频功率; [HF] 高频功率; [PNN50] NN50 占有 NN 间期个数的百分数。[#] 示以 P_{50} (P_{25} , P_{75}) 表示, 其余指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

表3 2月龄与3月龄患儿治疗前AC、DC及HRV各项指标的比较

组别	例数	AC (ms)	DC (ms)	HR (bpm)	最慢心率 (bpm)	SDNN (ms)	SDANN (ms)	RMSSD (ms)	LF (ms ²)	HF (ms ²)	PNN50 [#] (%)
2月龄	42	-2.9 ± 0.6	3.6 ± 3.1	139 ± 10	89 ± 13	49 ± 8	43 ± 17	14 ± 7	183 ± 90	31 ± 20	0(0,0.3)
3月龄	14	-3.3 ± 1.5	4.2 ± 2.5	135 ± 1	87 ± 15	47 ± 12	44 ± 17	17 ± 8	184 ± 113	39 ± 47	0.5(0,5.3)
<i>t</i> (<i>Z</i>) 值		1.43	-0.66	1.40	0.40	0.74	-0.09	-1.25	-0.04	-0.86	(-1.73)
<i>P</i> 值		0.157	0.513	0.166	0.692	0.461	0.932	0.217	0.970	0.393	0.083

注: [AC] 心率加速力; [DC] 心率减速力; [HR] 平均心率; [SDNN] RR 间期总体标准差; [SDANN] RR 间期平均值的标准差; [RMSSD] 相邻 RR 间期差值的均方根; [LF] 低频功率; [HF] 高频功率; [PNN50] NN50 占有 NN 间期个数的百分数。[#] 示以 P_{30} (P_{25} , P_{75}) 表示, 其余指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示。



图1 血管瘤患儿治疗前 患儿,女,7月龄,左面部血管瘤。箭头标示处为病变部位。



图2 血管瘤患儿治疗1个月后 瘤体颜色由鲜红色变为淡红色、表面张力降低、质地变软、体积缩小、皮温降低。箭头标示处为病变部位。

剂,临床上主要用于治疗心肌梗死、心绞痛、心律失常、高血压等疾病^[10],在婴幼儿血管瘤治疗方面属于“老药新用”,其用药剂量、方案、疗效判断、停药指征及不良反应的监测均无统一标准。目前国外学者多按 2 mg/(kg·d)、分 2~3 次口服的方式给药^[9],考虑到华人对 β 肾上腺素能受体阻滞剂敏感性较白种人高至少 2 倍^[11],有研究按 1~1.5 mg/(kg·d)、每日 1 次、连续服药的方式给药^[4,7],疗效明显。同时考虑到服药便捷,且有研究认为顿服效果可能优于分次服用^[12]。故本研究采用小剂量 1 mg/(kg·d),早餐后顿服,每日 1 次,连续给药,取得了明显疗效。

有研究报道普萘洛尔治疗血管瘤多在 24~48 h 内起效,治疗 1~2 周内几乎完全起效^[8]。且有研究报道普萘洛尔治疗血管瘤多在用药初期发生不良反应,用药数天后可自行消失^[13]。为证明普萘洛尔在治疗婴儿血管瘤完全起效后对心脏的持续作用,本研究将患儿普萘洛尔治疗前及治疗 1 个月后的 24 h 动态心电图结果进行对比分析,发现治疗后 AC、HR 及最慢心率值均小于治疗前,SDNN、RMSSD、LF、HF、PNN50 均大于治疗前,差异有统计学意义。AC 可反映交感神经活性,且与 HR 呈正相关关系^[14],SDNN、LF 反映自主神经总张力的大小,RMSSD、HF、PNN50 反映迷走神经活性。由此可见普萘洛尔对心脏自主神经功能是有影响的,尤其是对交感神经张力有抑制作用,从而使迷走神经相对占优势,这也是普萘洛尔治疗后易致患儿心动过缓的原因,也证明了患儿治疗后心率减慢并非一过性改变。

迄今为止对普萘洛尔治疗血管瘤期间心率的监测尚不规范,患儿治疗前后的心率何时测量、在何种状态下测量,监测多长时间均无统一标准,且前后对比性不强。24 h 动态心电图中的 HR 及最

3 讨论

自 2008 年法国 Bordeaux 儿童医院 Léauté-Labrèze 等^[8]在《新英格兰医学杂志》首次报道了普萘洛尔对血管瘤有良好疗效以来,国内外大量学者对其疗效和安全性进行了评价,发现其对诱导血管瘤消退的作用优于其他疗法^[9],且疗效迅速,患儿耐受性较好,家长易于接受。普萘洛尔是一种人工合成的非选择性 β 肾上腺素能受体阻滞

慢心率可以更客观真实地反映患儿治疗后心率的变化情况,更体现出了动态心电图在监测心率方面的优势。有研究显示AC、HR可随月龄增加而减小,HRV多项指标可随月龄增加而增大^[14]。为表明本研究结果非月龄增加所致,本研究将2月龄与3月龄正常婴儿的24h动态心电图各项指标进行对比,发现后者与前者相比确实AC、HR减小,HRV多项指标增大,但两者差异无统计学意义;本研究亦将2月龄与3月龄血管瘤患儿治疗前的24h动态心电图各项指标进行对比,结果同上。这些结果说明在婴儿成长期AC、HR及HRV多项指标确有以上规律,但月龄相差1个月各指标无显著差异,支持本研究所治疗前后AC、HR及HRV多项指标的显著差异乃普萘洛尔所致。

本研究还发现普萘洛尔治疗1个月后24h动态心电图诊断结果异常比例较治疗前高,但差异无统计学意义。其中治疗后I度房室传导阻滞增至3例,不完全性右束支传导阻滞2例,窦性心动过缓1例(全天HR 97次/min),说明普萘洛尔对心脏传导功能有抑制作用,但未达II度及以上传导阻滞,且治疗后各类早搏及窦性心动过速例数减少可显现出普萘洛尔的抗心律失常作用。治疗后共有11例患儿心电图可见“u”波,怀疑低钾血症;1例T波改变(表现为V5、V6导联T波低平),考虑可能与普萘洛尔的不良反应腹泻有关,嘱其注意饮食,多进食含钾食物(如香蕉等),继续观察。由此可见口服小剂量普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤在治疗1个月后虽对心脏有一定影响,但未造成严重后果,可继续在用药治疗期间行动态心电图监测,以防心脏传导及自主神经功能出现更为严重的不良反应。

综上,本研究显示,普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤可抑制交感神经活性,使心脏传导功能受阻,但不会造成严重不良后果;行24h动态心电图检

查可对整个用药期间进行定期监测,以便更好地协助临床在用药期间及时行相关处理,提高普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤用药期间安全性的监测与评估水平。

[参考文献]

- [1] 郭继鸿. 心率减速度检测[J]. 临床心电学杂志, 2009, 18(1): 59-68.
- [2] Shah S, Frieden IJ. Treatment of infantile hemangiomas with beta-blockers: a review[J]. Skin Therapy Lett, 2013, 18(6): 5-7.
- [3] 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.
- [4] 王亚飞, 周权, 王忠强. 小剂量盐酸普萘洛尔口服治疗不同月龄婴幼儿血管瘤临床疗效观察[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2015, 13(1): 38-41.
- [5] Holmes WJ, Mishra A, Gorst C, et al. Propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas[J]. Plast Reconstr Surg, 2010, 125(1): 420-421.
- [6] Gunturi N, Ramqopal S, Balaqopal S, et al. Propranolol therapy for infantile hemangioma[J]. Indian Pediatr, 2013, 50(3): 307-313.
- [7] 郑家伟, 周琴, 王延安, 等. 口腔颌面部血管瘤治疗指南[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2011, 9(1): 61-67.
- [8] 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.
- [9] 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): 161-164.
- [10] 王明森, 王洪光. 盐酸普萘洛尔缓释片的研究[J]. 西北药学杂志, 2009, 24(6): 469-471.
- [11] Zhou HH, Koshakji RP, Silberstein DJ, et al. Altered sensitivity to and clearance of propranolol in men of Chinese descent as compared with American whites[J]. N Engl J Med, 1989, 320(9): 565-570.
- [12] 付时章, 黄和平, 黄琳玲. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿体表血管瘤临床观察[J]. 中国美容医学, 2014, 23(17): 1449-1453.
- [13] 孙中运, 衣明纪. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的临床疗效及风险[J]. 中国药师, 2011, 14(1): 124-126.
- [14] 易兰芬, 文红霞, 邱梅. 健康婴儿心率减速度和心率变异性的变化及其相关性[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(1): 30-32.

(本文编辑: 邓芳明)