

【引文格式】 诸葛若男, 李萍, 李建红, 等. 口服普萘洛尔治疗婴儿血管瘤第一周不良反应研究[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2019, 26(3): 138-143. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8468.2019.03.003.

· 论 著 ·

口服普萘洛尔治疗婴儿血管瘤第一周不良反应研究

诸葛若男¹, 李萍², 李建红², 刘建中², 唐鹏跃², 冯思航², 罗珍²

(1. 遵义医学院珠海校区, 广东 珠海 519041; 2. 深圳市儿童医院皮肤科, 广东 深圳 518038)

【摘要】 目的: 研究口服普萘洛尔治疗婴儿血管瘤第一周发生不良反应的比率及严重程度, 评估住院流程是否必须。方法: 回顾性分析 502 例高风险婴儿血管瘤患儿口服普萘洛尔治疗第一周的临床资料, 分析不良反应发生的种类、比率及相关因素。结果: 502 例患儿中男 152 例, 女 350 例, 男: 女 = 1: 2.3; 平均年龄 (3.29 ± 2.22) 个月。皮损主要分布于头颈(315 例, 占 62.75%)、躯干(97 例, 占 19.32%)、四肢(40 例, 占 7.97%), 多发性血管瘤(≥ 5 个病灶)26 例(5.18%), 其中 2 例累及肝脏。合并溃疡 7 例(1.39%)。有早产史 38 例(7.57%), 有低出生体重史 17 例(3.39%), 有心脏病史 47 例(9.36%)。服药前发现肝功能异常 21 例(4.18%), TSH 增高 31 例(6.18%)。总不良反应发生率为 18.52% (93/502), 其中心动过缓 4.58% (23/502)、I 度房室传导阻滞 0.40% (2/502), 均无临床症状; 胃肠道反应 12.55% (63/502); 食欲减退 0.40% (2/502); 嗜睡 0.20% (1/502); 手足湿冷 0.40% (2/502)。比较不同性别、年龄患儿以及是否有早产史或低出生体重史、是否存在先天性心脏病史、服药前 TSH 是否升高、肝功能是否异常患儿在服用普萘洛尔 1 周后发生心动过缓和胃肠道反应的百分比, 差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。结论: 口服普萘洛尔治疗高风险婴儿血管瘤相对安全、不良反应发生率低, 非特殊人群、无明显禁忌症的患儿可选择在门诊服药后短期监测、定期随诊调整剂量的模式, 免去住院流程。

【关键词】 婴儿血管瘤; 普萘洛尔; 住院; 不良反应

【中图分类号】 R732.2 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1674-8468.2019.03.003

Study on adverse reactions to oral propranolol in the first week treatment of infantile hemangiomas

ZHUGE Ruo-nan¹, LI Ping², LI Jian-hong², LIU Jian-zhong², TANG Peng-yue², FENG Si-hang², LUO Zhen²

(1. Zhuhai Campus of Zunyi Medical College, Zhuhai 519041, China; 2. Department of Dermatology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China)

Corresponding author: LI ping, E-mail: liping20081110@126.com

【Abstract】 **Objective:** To investigate the side effects of oral propranolol for infantile hemangiomas in the first week of treatment, and to assess the necessity of hospitalization. **Methods:** Data from 502 inpatients with high-risk infantile hemangiomas in the first week of treatment with oral propranolol were retrospectively analyzed. **Results:** The patient male to female ratio was 1: 2.3 (152 versus 350), with mean age of 3.29 ± 2.22 months. Lesions on the head/neck, trunk and limbs accounted for 62.75% (315), 19.32% (97) and 7.97% (40), respectively. Among 26

(5.18%) patients with multiple hemangiomas (≥ 5 lesions), 2 patients exhibited liver involvement. Seven cases were complicated with ulcers. Premature birth and low birth weight accounted for 7.57% (38) and 3.39% (17), respectively. Forty seven (9.36%) patients had a history of heart diseases. Prior to the treatment, 21 (4.18%) cases displayed abnormal liver function and 31 (6.18%) with high level of blood TSH. The total adverse reaction rate was 18.52% (93/502), including 4.58% (23/502) with bradycardia and 0.40% (2/502) with grade I atrioventricular block, all of which were asymptomatic. Gastrointestinal reactions were observed in 12.55% (63/502) of patients, while 0.40% (2/502) of patients had poor appetite. Other adverse reactions included hypersomnia (1/502, 0.20%) and cold extremities (2/502, 0.40%). Following treatment with oral propranolol, the rates of bradycardia and gastrointestinal reactions did not differ between genders, ages and with or without premature birth, low birth weight, elevated basal TSH, abnormal basal liver function or a history of congenital heart disease (all $P > 0.05$). **Conclusions:** Oral propranolol for high-risk infantile hemangiomas is relatively safe, with minor side effects. Patients without special conditions or contraindications can be treated in the clinic, without necessity of hospitalization. Dosage can be adjusted at regular follow-up visit.

[**Keywords**] infantile hemangiomas; propranolol; hospitalization; adverse reaction

婴儿血管瘤(infantile hemangiomas, IH)是婴幼儿常见的先天性良性脉管肿瘤,一般在10岁前可以自行消退,高风险IH^[1]需积极干预,口服普萘洛尔目前被认为是一线治疗方法。但普萘洛尔属 β 受体阻滞剂,其潜在副作用包括心动过缓、低血压、支气管痉挛及低血糖等,又属超说明书用药,因此国内医疗机构在选择口服普萘洛尔治疗IH开始的第1周多采取住院方式,而必须住院的过程也确实给患者家庭造成不便,且医疗支出增加。为此本文回顾分析了近年来在深圳市儿童医院皮肤科被确诊为高风险IH、需要口服普萘洛尔治疗、服药第一周住院观察的502例患儿的临床资料,总结分析住院期间不良反应的发生几率和严重程度,评估住院流程是否必要。

1 对象与方法

1.1 研究对象

患儿来自2013年4月至2017年4月期间在深圳市儿童医院皮肤科首诊者。入组标准:①临床诊断符合IH的标准、风险等级为高风险^[2];②需要口服普萘洛尔治疗并排除禁忌证;③属非特殊人群。④患儿的法定监护人同意并签署知情同意书。排除标准:①临床诊断符合IH的标准、风险等级为中低风险^[2];②0~4周的新生

儿;③同时在服用以下药物包括普罗帕酮、奎尼丁、胺碘酮、利多卡因等抗心律失常药物、钙通道阻滞剂、洋地黄药物、利福平、苯巴比妥、二氢吡啶类、非甾体抗炎药、降脂药、皮质类固醇;④合并支气管哮喘、Ⅱ~Ⅲ度房室传导阻滞、心动过缓、低血压;⑤出现心脏衰竭;⑥有低血糖倾向的代谢性疾病如糖原贮积病;⑦对盐酸普萘洛尔过敏;⑧嗜铬细胞瘤;⑨雷诺综合征;⑩特殊人群,包括早产儿(胎龄小于37周出生的婴儿),低体重儿(出生时体重小于2500g的新生儿),矫正胎龄 ≤ 8 周,合并可能威胁生命、影响心血管系统、呼吸系统或正常血糖的并发症患儿。研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 病例分组 根据年龄将患儿分为4组,即<5周、5周~<3个月、3~<6个月、 ≥ 6 个月组,分析住院第1周的临床资料,并比较各组发生不良反应的差别。

1.2.2 治疗及不良反应观察 口服普萘洛尔治疗IH前均行血常规、生化、随机血糖、甲状腺功能、心电图、心脏超声、皮损超声检查。排除用药禁忌症。服药初始剂量按照0.5~1 mg/(kg·d),分2~3次口服,服药后行24小时心电监护,监测心率、血压、血氧饱和度,连续1~2天,无不良反应则加量,每

次加量 0.5 mg/(kg·d),直至 2 mg/(kg·d),如加量过程中出现不良反应,则停止加量或适当减量,继续观察 3~5 天,如无异常则 1 周后出院继续服药,定期皮肤科门诊随访。

不良反应主要记录心血管系统异常(心动过缓定义:0~1 个月:心率小于 120 次/分;1~12 个月:心率小于 110 次/分;12~36 个月:心率小于 100 次/分)、胃肠道反应、嗜睡、手足湿冷及相关化验指标包括肝功能异常[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)≥80 U/L 为异常]、甲状腺功能异常[促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)≥6.27 uIU/mL 为增高]的发生率。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 20.0 软件进行分析,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 502 例患儿,其中男 152 例,女 350 例,男:女=1:2.3;年龄 1~16 个月,平均(3.29±2.22)个月,其中<5 周 28 例(5.58%),5 周~<3 个月 218 例(43.43%),3~<6 个月 205 例(40.84%),≥6 个月 51 例(10.16%)。

皮损位于头颈 315 例(62.75%)、躯干 97 例(19.32%)、四肢 40 例(7.97%)、头颈及躯干 13 例(2.59%)、躯干及四肢 3 例(0.60%)、头颈及四肢 8 例(1.59%),多发血管瘤(≥5 个病灶)26 例(5.18%),其中 2 例(0.40%)累及肝脏。合并溃疡 7 例(1.39%),其中唇、腋下、胸壁、颈、会阴、前臂、头各 1 例。

所有患儿中,有早产史 38 例(7.57%);低出生体重史 17 例(3.39%);心脏病史 47 例(9.36%),其中房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)28 例、室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)3 例、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)3 例、ASD 合并 VSD 1 例、三尖瓣反流 3 例、VSD 合并三尖瓣轻度反流 1 例、肺动脉瓣狭窄 2 例、主动脉瓣轻度狭窄 1 例、微小动脉瘘 5 例。肝功能异常 21 例(4.18%)、TSH 增高 31 例(6.18%)。

2.2 不良反应

2.2.1 总不良反应发生率 502 例患儿共发生不良反应 93 例,发生率为 18.52%。心血管系统相关 25 例(4.98%),其中心动过缓 23 例(4.58%)、I 度房室传导阻滞 2 例(0.40%),均无临床症状。消化系统相关 65 例(12.95%),其中胃肠道反应 63 例(12.55%),包括腹泻 62 例、呕吐 1 例;食欲减退 2 例(0.40%)。其他 3 例(0.60%),包括嗜睡 1 例(0.20%)、手足湿冷 2 例(0.40%)。

2.2.2 各年龄组不良反应发生率 比较不同年龄组患儿口服普萘洛尔 1 周后出现的不良反应发生率,差异无统计学意义($\chi^2=7.78, P=0.051$)。详见表 1。

2.2.3 不同临床因素服用普萘洛尔后发生心动过缓或胃肠道反应情况的比较 比较不同性别、年龄患儿及是否有早产史或低出生体重史、是否存在先天性心脏病史、服药前肝功能是否异常、服药前 TSH 是否升高患儿之间服用普萘洛尔后心动过缓或胃肠道反应的发生率,结果显示差异均无统计学意义(P 值均>0.05)。详见表 2。

表 1 各年龄组不良反应发生率的比较 例(%)

Tab.1 Comparson of the adverse reaction rate among different age groups Case(%)

年龄	总例数	不良反应类型						不良反应总计
		胃肠道反应	食欲减退	心动过缓	I 度房室传导阻滞	嗜睡	手足湿冷	
<5 周	28	3(10.71)	0	0	0	0	0	3(10.71)
5 周~<3 个月	218	22(10.09)	1(0.46)	6(2.75)	0	1(0.46)	1(0.46)	31(14.22)
3~<6 个月	205	31(15.12)	1(0.49)	14(6.83)	2(0.98)	0	1(0.49)	49(23.90)
≥6 个月	51	7(13.73)	0	3(5.88)	0	0	0	10(19.61)

表 2 不同性别、年龄、病史患儿口服普萘洛尔后出现心动过缓和胃肠道反应情况比较

Tab.2 Comparison of bradycardia,gastrointestinal illness after oral propranolol between different gender, age and with or without other medical history

因素	总例数	心动过缓		χ^2 值	P 值	胃肠道反应		χ^2 值	P 值
		无	有			无	有		
性别									
女	350	336	14	0.90	0.343	307	43	0.07	0.880
男	152	143	9			132	20		
年龄									
<5 周	28	28	0	—	0.141 ⁽¹⁾	25	3	1.76	0.621
5 周 ~ <3 个月	218	212	6			196	22		
3 ~ <6 个月	205	191	14			174	31		
≥6 个月	51	48	3			44	7		
早产史									
无	464	443	21	0.00	1.001	403	61	1.34	0.249
有	38	36	2			36	2		
低出生体重史									
无	485	464	21	—	0.183 ⁽¹⁾	424	61	0.00	1.002
有	17	15	2			15	2		
心脏病史									
无	455	434	21	0.00	1.000	396	59	0.77	0.380
有	47	45	2			43	4		
TSH 升高									
无	471	451	20	0.92	0.341	413	58	0.12	0.734
有	31	28	3			26	5		
肝功能异常									
无	481	461	20	—	0.060 ⁽¹⁾	419	62	0.58	0.454
有	21	18	3			20	1		

注:(1)表示采用 Fisher 确切概率法。

3 讨论

目前口服普萘洛尔已经成为高风险 IH 的一线疗法,严重不良反应的发生几率较低,且一般在剂量大于 2 mg/(kg·d)时出现^[3]。国内学者认为最大安全剂量为 2 mg/(kg·d),国外报道最高可达 3 mg/(kg·d)^[2],但关于起始用药剂量、监测范围及疗程仍没有明确的指南可循,因此迄今为止国内大部分医院选择本疗法时,大多采用初始服药时至少住院 1 周的方式。随着本疗法的广泛应用及更多临床经验的积累,陆续有国内外专家提出口服普萘洛尔治疗 IH 可能不需要住院的说法^[1]。2010 年,Haider 等^[4]报告 17 例眼周 IH 患者在门诊接受普萘洛尔治疗未发现严重不良反应。随后,Dyme 等^[5]对 15 名 IH 儿童以 3 mg/(kg

·d)的剂量在门诊随访治疗,也没有观察到严重副作用。国内 Chang 等^[6]报道了一项对 679 例 IH 患者采用 2 mg/(kg·d)普萘洛尔在门诊口服治疗的前瞻性研究,79 例(11.6%)治疗过程中出现腹泻、呕吐、睡眠障碍等轻微不适,均未给予特殊处理后自行缓解,未发现严重不良反应,因此认为只要合理选择病例并排查禁忌症,在门诊应用普萘洛尔治疗 IH 是安全的。Puttgen 等^[7]进行了一项小于 12 个月的 50 例 IH 患者门诊口服普萘洛尔后血压和心率的波动情况的回顾性队列研究,认为在健康、血压正常的 IH 患者中门诊使用普萘洛尔治疗是一种相对安全的治疗方法,可以替代住院治疗。本研究病例均为服药开始第一周住院观察,发现 502 例患者总不良反应发生率是 18.52%,症状均较轻微,与既往报道一致^[8],且不

同年齡組出現不良反應的比率無統計學差異。

2013 年歐洲關於口服普萘洛爾治療 IH 的專家共識認為,以下人群開始服用普萘洛爾時建議住院,即矯正胎齡 ≤ 8 周、社會支持不足、合併可能影響心血管系統、呼吸系統包括有症狀的气道血管瘤或無法維持正常血糖水平的 IH 患兒^[9],本組研究病例中未納入以上人群。與正常胎齡體重的嬰兒相比,早產兒、低體重兒由於心、腦、消化系統等發育不完善,採用普萘洛爾治療時,出現心動過緩、低血壓、腹瀉或嘔吐等的風險會增加^[10],因此此類患者需評估其風險利弊並住院密切監測。本文比較了有無早產史或低出生體重史患兒口服普萘洛爾後心動過緩和胃腸道反應的發生率,結果顯示差異均無統計學意義(P 值均 > 0.05),分析可能因為患兒進行治療時已經達到正常嬰兒的各項指標,表明口服普萘洛爾用於正常健康兒童發生心臟相關不良反應和胃腸道反應的幾率非常小。此外,有文獻指出,心功能衰竭是口服普萘洛爾治療 IH 的禁忌症^[11],而先天性心臟病是心力衰竭的高危因素。本研究人群服藥前通過心臟超聲篩選出 47 例有心脏病史的 IH 患兒,排除了心功能不全後繼續給予口服普萘洛爾治療,患兒服藥後出現心動過緩情況與无心脏病史患兒相比並無明顯差異($P > 0.05$),因此認為合併先天性心脏病的 IH 患兒如果没有心功能不全可以选择口服普萘洛爾治療,但建議後續密切隨訪和監測。

關於服藥後的不良反應,有文獻回顧了 39 篇已發表文章中 1 189 例口服普萘洛爾的 IH 患者,發現僅有 5 例患者出現症狀性低血壓,1 例出現症狀性心動過緩^[12],可見嚴重的心臟相關不良事件很少發生。本研究發現 23 例(4.58%)患兒出現心動過緩,均未表現出口唇發紺,其中 19 例患者未行特殊處理後自行恢復正常,且在後期的監測中沒有再次出現該情況;另 4 例將藥物減量後恢復正常。2 例既往心電圖正常的患兒服藥後出現 I 度房室傳導阻滯,但無症狀,囑其門診隨訪心電圖。所有患兒均未停藥,也未發現低血壓,表明口服普萘洛爾發生心血管相關的副作用非常少,與既往報道一致。此外,在消化系統方面,既往文獻報道腹瀉和嘔吐較常見^[13],本研究中 63 例

(12.55%)患兒出現胃腸道反應,其中腹瀉 62 例(12.35%)、嘔吐 1 例(0.20%)。腹瀉患兒中有 4 例合併輪狀病毒感染,結合患者發病時間為秋冬季節,不除外季節流行因素。其餘 59 例患兒的腹瀉程度均為輕中度腹瀉(腹瀉次數小於 10 次),予蒙脫石散及益生菌口服後均好轉。表明口服普萘洛爾治療 IH 時,在服藥早期儘管出現胃腸道反應比較常見,但均較輕微,也不影響後續治療。其他較少的不良反應有食欲減退(2 例,3.17%),後自行好轉;手足濕冷(2 例,0.40%),皮溫降低類似雷諾現象,亦自行緩解,分析可能與末梢小血管的痙攣收縮相關^[14],注意保暖即可,與既往報道一致^[6]。本組患兒僅 1 例嗜睡,減藥後自行緩解,未發現其他神經系統不適,對比既往研究,陽性率偏低,考慮可能與臨床監測不足相關,需在今後臨床工作中注意加強。本研究未監測到低血糖表現,分析可能與服藥前指導家長服藥後及時進食有關。國內外文獻有報道高鉀血症^[15]及支气管痙攣^[16],但本組資料均未發現。

綜上所述,口服普萘洛爾治療高風險嬰兒血管瘤相對安全、不良反應發生率低,非特殊人群、无明显禁忌症的患兒可選擇在門診服藥後短期監測、定期隨診調整劑量的模式,免去住院流程。

[参考文献]

- [1] FRIEDEN I J, HAGSTROM A N, DROLET B A, et al. Infantile hemangiomas; current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA [J]. *Pediatr Dermatol*, 2005, 22(5):383-406.
- [2] LUU M, FRIEDEN I J. Hemangioma: clinical course, complications, and management [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 169(1):20-30.
- [3] MACISAAC Z M, NAYAR H S, GEHRIS R, et al. Treatment for infantile hemangiomas: selection criteria, safety, and outcomes using oral propranolol during the early phase of propranolol use for hemangiomas [J]. *J Craniofac Surg*, 2016, 27(1):159-162.
- [4] HAIDER K M, PLAGER D A, NEELY D E, et al. Outpatient treatment of periocular infantile hemangiomas with oral propranolol [J]. *J AAPOS*, 2010, 14(3):251-256.
- [5] DYME J L, THAMPAN A, HAN E J, et al. Propranolol for

- infantile haemangiomas; initiating treatment on an outpatient basis[J]. *Cardiol Young*, 2012, 22(4): 424-429.
- [6] CHANG L, YE X, QIU Y, et al. Is propranolol safe and effective for outpatient use for infantile hemangioma? A prospective study of 679 cases from one center in China[J]. *Ann Plast Surg*, 2016, 76(5): 559-563.
- [7] PUTTGEN K B, SUMMERER B, SCHNEIDER J, et al. Cardiovascular and blood glucose parameters in infants during propranolol initiation for treatment of symptomatic infantile hemangiomas[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2013, 122(9): 550-554.
- [8] LIU X, QU X, ZHENG J, et al. Effectiveness and safety of oral propranolol versus other treatments for infantile hemangiomas: a meta-analysis[J]. *Plos One*, 2015, 10(9): e0138100.
- [9] DROLET B A, FROMMELT P C, CHAMLIN S L, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(1): 128-140.
- [10] STILES J, AMAYA C, PHAM R, et al. Propranolol treatment of infantile hemangioma endothelial cells: a molecular analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(4): 594-604.
- [11] HOEGER P H, HARPER J I, BASELGA E, et al. Treatment of infantile haemangiomas; recommendations of a European expert group[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(7): 855-865.
- [12] MARQUELING A L, OZA V, FRIEDEN I J, et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review[J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30(2): 182-191.
- [13] YUN Y J, GYON Y H, YANG S, et al. A prospective study to assess the efficacy and safety of oral propranolol as first-line treatment for infantile superficial hemangioma[J]. *Korean J Pediatr*, 2015, 58(12): 484-490.
- [14] KHOURI C, JOUVE T, BLAISE S, et al. Peripheral vasoconstriction induced by β -adrenoceptor blockers: a systematic review and a network meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(2): 549-560.
- [15] HOGELING M, ADAMS S, WARGON O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(2): e259-e266.
- [16] PÉPIN V, GAGNÉ N, ROTTEMBOURG D. Recurrent hypoglycaemia in a toddler on β -blocker therapy[J]. *Cardiol Young*, 2018, 28(3): 511-513.

[收稿日期] 2019-04-08

[修回日期] 2019-05-20

本刊对一稿两投问题的处理声明

为维护本刊杂志的声誉和广大读者的利益,尊重编辑人员及审稿专家的劳动,现将本刊对一稿两投问题的处理声明如下:

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告,或尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向本刊编辑部做出说明。

2. 作者向本刊投稿,应由所在单位开具证明,并注明该文稿无一稿两投问题。

3. 凡来稿在接到编辑部投稿回执后满3个月未接到稿件处理意见,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与本刊编辑部联系并申述理由。

4. 一稿两投一经证实,立即退稿,书面通知作者退稿原因,给予警示,并留编辑部备案;2年内拒绝发表该作者作为第一作者及通信作者的一切稿件;重复发表一经证实,将择期在本刊刊出作者姓名、单位以及撤消该论文的通告,向作者所在单位科研管理部门和相关期刊通报情况。

《皮肤性病诊疗学杂志》编辑部