

·述评·
Editorial

口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识

郑家伟^{1*},王绪凯²,秦中平³,范新东⁴,李凯⁵,杨耀武⁶,霍然⁷,刘少华⁸,赵吉宏⁹,汪小勇¹⁰,周德凯^{11*}

- (1.上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院 口腔颌面-头颈肿瘤科,上海 200011;
- 2.中国医科大学口腔医学院 口腔颌面外科,辽宁 沈阳 110001;
- 3.山东省临沂市肿瘤医院 省 A 级血管瘤特色专科,山东 临沂 276001;
- 4.上海交通大学医学院附属第九人民医院 介入科,上海 200011;
- 5.复旦大学附属儿科医院 外科,上海 201102;
- 6.第四军医大学口腔医学院 头颈肿瘤外科,陕西 西安 710032;
- 7.山东省立医院 烧伤整形美容外科,山东 济南 250021;
- 8.山东大学齐鲁医院 口腔颌面外科,山东 济南 250012;
- 9.武汉大学口腔医学院 口腔外科,湖北 武汉 430079;
- 10.上海曹安医院 血管瘤科,上海 201804;
- 11.重庆医科大学附属儿童医院 胃肠新生儿外科血管瘤专科,重庆 400014)

[提要] 婴幼儿血管瘤是儿童最常见的良性血管肿瘤,过去曾采用过多种方法进行治疗,包括口服或注射途径的药物(激素、长春新碱、 α 干扰素、平阳霉素),激光治疗,放射性核素贴敷或局部注射,冷冻治疗,手术治疗等,其疗效不一,副作用或并发症多且较严重。自 2008 年意外发现 β 受体阻滞剂普萘洛尔对血管瘤具有显著效果以来,口服普萘洛尔已经成为婴幼儿血管瘤的首选治疗,但有关药物剂量、次数、用药年龄、疗程、用药方案、监测、不良反应等,仍无统一意见。为规范普萘洛尔在婴幼儿血管瘤治疗中的应用,避免过度治疗或治疗不足,减少并发症的发生,经国内多名不同专业从事婴幼儿血管瘤诊治的知名专家共同讨论,形成普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的中国专家共识,供临床医师参照执行。

[关键词] 普萘洛尔;婴幼儿血管瘤;专家共识

[中图分类号] R739.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-7248(2016)03-0257-04

Chinese experts consensus on the use of oral propranolol for treatment of infantile hemangiomas ZHENG Jia-wei¹, WANG Xu-kai², QIN Zhong-ping³, FAN Xin-dong⁴, LI Kai⁵, YANG Yao-wu⁶, HUO Ran⁷, LIU Shao-hua⁸, ZHAO Ji-hong⁹, WANG Xiao-yong¹⁰, ZHOU De-kai¹¹. (1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200011; 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Stomatology, China Medical University; Liaoning Institute of Dental Research. Shenyang 110001, Liaoning Province; 3. Special Department of Hemangioma, Tumor Hospital of Linyi City. Linyi 276001, Shandong Province; 4. Department of Intervention Therapy, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200011; 5. Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University. Shanghai 201102; 6. Department of Head and Neck Tumor Surgery, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University. Xi'an 710032, Shaanxi Province; 7. Department of Aesthetic Plastic and Burn Surgery, Shandong Provincial Hospital, Shandong University. Jinan 250021, Shandong Province; 8. Department of Oral and Maxillofacial

[收稿日期] 2016-01-18;[修回日期] 2016-03-20

[基金项目] 国家自然科学基金(81470755);国家临床重点专科建设项目

[国卫办医函(2013)544 号]

[作者简介] 郑家伟(1964-),男,医学博士,教授,博士(后)研究生导师,主要从事血管瘤与脉管畸形的临床与基础研究

[通信作者] 郑家伟, E-mail: davidzhengjw@sjtu.edu.cn; 周德凯,

E-mail: zhoudekai6267@qq.com。* 共同通信作者

©2016 版权归《上海口腔医学》编辑部所有

Surgery, Qilu Hospital, Shandong University. Jinan 250012, Shandong Province; 9. Department of Oral Surgery, School of Stomatology, Wuhan University. Wuhan 430079, Hubei Province; 10. Department of Infantile Hemangioma, Shanghai Cao'an Hospital. Shanghai 201804; 11. Department of Infantile Hemangioma, Gastrointestinal and Neonatal Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University. Chongqing 400014, China)

[Summary] Infantile hemangioma (IH) is one of the most common benign vascular tumors in children. A variety of treatment methods have been documented for the management of IH over the past years, including pharmacotherapy via oral administration or injection of corticosteroids, vincristine, alpha interferon and bleomycin; laser therapy, radionuclide therapy, cryotherapy and excisional surgery. The therapeutic efficacy of each treatment modality is variable, while adverse effects or complications are common and sometimes serious. Since the serendipitous discovery of propranolol, a nonselective beta-adrenergic receptor blocker, being very efficacious in treating IH in 2008, oral propranolol has earned a role as a first-line medical therapy for complicated IH. However, the appropriate drug dosage, dosing regimen, time for initiation, optimal duration, monitoring for side effects remains controversial. To standardize the use of propranolol in treating IH, avoid overtreatment or under-treatment, as well as minimize complications, a Chinese experts consensus on the use of oral propranolol for treatment of IH has been approved and written by a multidisciplinary experts group based on an up-to-date literature review and repeated discussion.

[Key words] Propranolol; Infantile hemangioma; Experts consensus

Shanghai J Stomatol, 2016, 25(3): 257-260.

血管瘤又称为婴幼儿血管瘤 (infantile hemangioma, IH), 是婴幼儿最常见的良性血管肿瘤, 发病率约为 4%~5%^[1], 且呈逐年升高趋势。该病以女性多见, 男女发病比例为 1:3~1:5, 约 60% 发生于头颈部。血管瘤往往在出生后几天至 1 个月内出现, 早期表现为红色小斑点, 随后体积迅速增大, 在患儿 1 个月及 4~5 个月时快速增殖, 达到其最终体积的 80%^[2]。1 岁以后进入自然消退过程, 可持续 3~8 年甚至更长时间^[3]。

大量临床观察表明, 虽然部分血管瘤可以自行消退, 但消退后局部往往遗留红斑、色素改变、毛细血管扩张、萎缩性瘢痕和纤维脂肪组织赘生物, 不同程度地影响美观。等待观察期间, 血管瘤, 尤其是头颈部血管瘤给生长发育期患儿及家长带来的社会心理伤害显而易见。另外, 约 10% 的血管瘤生长快速, 如不积极处理, 可出现各种并发症, 例如呼吸道阻塞, 影响视力, 血管瘤发生溃疡、感染、出血, 影响美观等, 少数甚至危及生命。因此, 除生长在隐蔽部位, 体积较小或处于稳定状态的血管瘤可以“等待观察”外, 其他情况下均需要积极治疗。治疗越早, 美容和功能效果越好^[4]。

糖皮质激素是传统的治疗血管瘤的一线药物^[5], 自 2008 年 Léauté-Labrèze 等^[6]首次报道普萘洛尔对血管瘤具有显著作用以来, 大量临床研究对其疗效和安全性进行了评价, 发现其对血管瘤迅速有效, 患者耐受性良好, 诱导血管瘤消退的作用优于其他治

疗方法, 已经替代激素成为治疗血管瘤的一线药物, 美国^[7]和欧洲^[8]相继发布了普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的专家共识或专家建议。法国跨国企业 Pierre Fabre Dermatologie 的儿科药物 Hemangeol™ 口服溶液 (propranolol hydrochloride, 盐酸普萘洛尔) 已于 2013 年 9 月获得美国 FDA 批准上市销售, Hemangeol™ 成为首个也是唯一用于增殖期婴幼儿血管瘤的治疗药物。

自 2009 年以来, 国内应用普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的报道陆续出现^[9], 对其安全性和有效性进行评价, 认为口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤安全有效, 副作用少, 应成为婴幼儿血管瘤的一线治疗。但是, 鉴于中国地广人多, 各地区经济发展水平、医疗水平差异很大, 血管瘤患儿就诊于多个不同学科, 而且黄种人对普萘洛尔更加敏感^[10], 完全遵照执行欧美标准并不现实。为规范普萘洛尔在婴幼儿血管瘤治疗中的应用, 避免过度治疗或治疗不足, 减少并发症的发生, 经国内多名不同专业从事婴幼儿血管瘤诊治的知名专家共同讨论, 形成普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的中国专家共识。

1 适应证与禁忌证

1.1 适应证

婴幼儿血管瘤, 年龄在 1 岁以内。

1.2 禁忌证

(1) 严重心脏疾病, 包括心源性休克、窦性心动

过缓、低血压、II-III度房室传导阻滞、心力衰竭者。

(2)支气管哮喘、气道敏感性疾病、通气困难或其他肺部疾病者。

(3)对 β 肾上腺素受体阻滞剂过敏者。

2 治疗前检查

2.1 询问病史 是否早产、出生时体重、母亲孕期用药史(特别是黄体酮);有无心血管系统疾病、呼吸系统疾病家族史;有无产伤史和出生后重症急救史。

2.2 体格检查 营养状况,呼吸状况,血管瘤专科检查。

2.3 辅助检查 常规心脏彩超检查,具有下列情形之一者,辅助进行心电图检查。①心率过低:新生儿(<1个月)少于120次/min,婴儿(1~12个月)少于100次/min,1~3岁幼儿少于90次/min;②患儿有家族史,先天性心脏病或心律失常(如传导阻滞、长Q-T间期、猝死),或者母亲有结缔组织病;③患儿具有心律失常病史或听诊时出现心率失常。

通过治疗前检查,排除心律失常、重度传导阻滞、先天性心脏病、气管炎、肺炎、哮喘等。其他检查,如血常规、凝血试验、胸部正侧位、甲状腺素水平、血糖、心肌酶水平、肝功能、肾功能均不作为常规。

3 用药方法

无特殊情况的患儿,不需要住院治疗,门诊用药,随访观察。用药剂量1.0~1.5 mg/(kg·d),最大剂量不超过2.0 mg/(kg·d)。1个月以下和(或)体重小于5 kg者,初始剂量为1.0 mg/kg,分2次口服,间隔6~8 h;如服药后无明显心血管或呼吸道不良反应,1~2 d后增加至1.5 mg/kg,分2次口服,间隔6~8 h;1周内增加至2.0 mg/kg,分2次口服,间隔6~8 h。1个月以上和(或)体重大于5 kg者,剂量为2.0 mg/kg,分2次口服,间隔6~8 h。

服药后1个月复诊,效果明显者,不调整剂量;效果不明显者,重测体重,调整剂量(2.0 mg/kg);继续生长者,加服泼尼松,剂量1 mg/kg,隔天1次,晨起进食后顿服。每3个月复诊1次,视情况继续用药或调整用药方案。

重症患儿、早产患儿、出生时低体重患儿、全身状况较差(合并心血管或呼吸系统疾病)者,以及瘤体位于气道、鼻部等重要脏器周围,出现呼吸困难等症状者,需住院观察,在密切监护下小剂量给药,起

始剂量0.5 mg/(kg·d),分2次口服;如无明显不良反应,则随着年龄和体重增长,逐渐将普萘洛尔加至足量(2 mg/kg)。

国内尚无普萘洛尔口服液,只有片剂,服药时需将药片碾碎,放在汤匙中,用10 mL糖水或奶水(奶粉)溶解成1.0 mg/mL,用带刻度注射器抽取相应剂量,一次性灌入口内。如患儿不配合将药水吐出,要设法按量补服。普萘洛尔应在餐间服用,以避免低血糖发生。用药期间应严格按照医嘱服药,除非出现严重并发症或其他系统疾病,不得擅自减量或停药,对避免复发或反弹至关重要。

用药监测:门诊用药者,嘱家长或监护人在每次服药后观察面色、呼吸和心率变化,发现异常情况,及时就诊处理。住院治疗者,需在心电监护下用药,严密监测血压、心率、呼吸、血糖等基本生命体征变化,若出现严重不良反应,及时做出处理。心率和血压的监测应在前3天每次服药后的1~2 h时进行。如果出现下列情况,应及时减量,直至心率、血压恢复到安全范围。①心动过缓:新生儿(<1个月)少于120次/min,婴儿(1~12个月)少于100次/min,1~3岁幼儿少于90次/min;②低血压(收缩压):新生儿<57 mmHg(5点示波值)或64 mmHg(2次听诊),6个月婴儿<85 mmHg(5点示波值)或65 mmHg(2次听诊),1岁幼儿<88 mmHg(5点示波值)或66 mmHg(2次听诊)^[7]。用药期间可以正常接种疫苗,对于过敏体质患者,建议预防接种前停药1~2 d。如因感冒出现高热(>38.5℃)、咳嗽,或者出现较严重的腹泻,需暂时停药观察,待痊愈后继续服药。出现其他特殊情况,需随时复诊。

治疗后反应:普萘洛尔的有效率高达90%以上。口服普萘洛尔后1周,瘤体颜色开始变淡、萎缩变软。治疗3个月后,大部分瘤体明显萎缩。至1岁时,瘤体基本消退,可遗留毛细血管扩张或纤维脂肪组织沉积。明显的变化多见于用药后的前8周和患儿5~6个月时。

疗程:普萘洛尔对血管瘤的作用在第1周时最明显,其后的改善速度缓慢,有时甚至出现停滞期。药物治疗必须持续至少6个月,过早停药会导致血管瘤反弹性生长。

停药标准:血管瘤完全消退,或年龄超过1岁^[11],血管瘤增殖期结束。

停药方法:停药时应逐渐减量,前2周服药次数

减半,后2周剂量减半,第5周即可停药^[12]。停药后继续观察1个月,如无反弹性生长,停止服药;如反弹生长,按原方案继续服药1个月或更长时间。普萘洛尔使用超过2周后,如果突然停药,24~48 h内可能发生心脏超敏反应,又称为普萘洛尔停药综合征(propranolol withdrawal syndrome),即突然停药后心脏 β 肾上腺素兴奋性增加,引起血压升高和心率加快,在4~8 d内达到峰值,2周后逐渐减弱^[13]。

后续处理:血管瘤完全消失,皮肤上遗留毛细血管瘤扩张(telangiectasias)者,可配合激光治疗;遗留红色色素沉着(pigmentary change)者,可局涂0.5%马来酸噻吗洛尔滴眼液或行激光治疗。

4 不良反应及预防

普萘洛尔治疗血管瘤的不良反应发生率较低,且一般轻微,无需特殊处理,少数可发生严重不良反应,应予警惕和重视。常见的不良反应包括胃肠道反应(腹泻,少数患儿便秘,部分患儿呕吐反应较重)、睡眠紊乱(兴奋或嗜睡)、手足发凉、低血压、心率减慢(心动过缓)、呼吸道症状(哮喘发作、感染)、低血糖、心肌酶改变等。不良反应最快可在服药后20 min出现^[14],服药2 h后可引起低血压,3 h后可恢复正常^[15]。普萘洛尔对患儿生长发育及神经系统的影响,有待进一步观察。

低血糖的预防:年龄<3个月的婴儿用普萘洛尔治疗诱发低血糖的风险较高,应注意在进食后服药,给予患儿充足的热量摄入;频繁喂养及避免长时间睡眠可减少低血糖的发生^[16]。

心率减慢、低血压的预防:服用普萘洛尔后可出现心动过缓和低血压,对于高危患儿,应在心电监护下用药^[17]。如出现症状,应暂停服药,待症状消失后,按原剂量的1/3~1/2用药。如心率减低至该年龄段可接受最低心率的70%以下,或收缩压减低了基线血压的25%以上,则不再增加剂量。

利益冲突声明:无。

【参考文献】

- [1] Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature [J]. *Pediatr Dermatol*, 2008, 25(2): 168-173.
- [2] Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management [J]. *Pediatrics*, 2008, 122(2): 360-367.
- [3] Weiss I, Lipari BA, Meyer L, et al. Current treatment of parotid hemangiomas [J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(8): 1642-1650.
- [4] 郑家伟. 婴幼儿血管瘤“等待观察”的治疗策略应予改变[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2012, 10(2): 163-164.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference [J]. *Pediatrics*, 2013, 131(1): 128-140.
- [8] Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group [J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(7): 855-865.
- [9] 秦中平, 刘学键, 李克雷, 等. 小剂量普萘洛尔口服治疗婴儿血管瘤的近期疗效与安全性评价 [J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(44): 3130-3134.
- [10] 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.
- [11] Tan ST, Itinteang T, Leadbitter P. Low dose propranolol for infantile haemangioma [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011, 64(3): 292-299.
- [12] Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(26): 2846.
- [13] Rangno RE, Nattel S, Lutterodt A. Prevention of propranolol withdrawal mechanism by prolonged small dose propranolol schedule [J]. *Am J Cardiol*, 1982, 49(4): 828-833.
- [14] Love JN, Sikka N. Are 1-2 tablets dangerous? Beta-blocker exposure in toddlers [J]. *J Emerg Med*, 2004, 26(3): 309-314.
- [15] Cushing SL, Boucek RJ, Manning SC, et al. Initial experience with a multidisciplinary strategy for initiation of propranolol therapy for infantile hemangiomas [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 144(1): 78-84.
- [16] 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.
- [17] Shayan YR, Prendiville JS, Goldman RD. Use of propranolol in treating hemangiomas [J]. *Can Fam Physician*, 2011, 57 (3): 302-303.