

盐酸普萘洛尔溶液的制备及其治疗婴幼儿血管瘤的临床观察

林栋盛¹, 温添华¹, 蔡颖娴¹, 揭新明², 刘永义¹, 肖小娜¹, 东野广智², 沈 剑¹, 梁 杰^{1*}

(1. 广东医科大学附属第一医院整形外科, 广东湛江 524001; 2. 广东医科大学分析中心, 广东湛江 524023)

摘要: **目的** 制备盐酸普萘洛尔溶液并观察其对婴幼儿血管瘤的疗效。**方法** 将盐酸普萘洛尔片剂溶于0.9%氯化钠注射液中制备0.25%盐酸普萘洛尔溶液, 外涂治疗43例婴幼儿血管瘤, 用Achauer标准评定疗效。**结果** 制备的溶液为均匀的白色浑浊液。43例患儿疗程平均为2.8个月, 总显效率为60.46%, 其中I~IV级分别为13.95%、25.58%、41.86%、18.60%; 头颈部血管瘤疗效与躯干四肢血管瘤的疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 0.25%普萘洛尔溶液制备简单, 治疗婴幼儿血管瘤疗效显著。

关键词: 普萘洛尔; 婴儿血管瘤

中图分类号: R 739.5

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)05-0568-03

Preparation of propranolol hydrochloride solution and its efficacy for infantile hemangioma

LIN Dong-sheng¹, WEN Tian-hua¹, CAI Ying-xian¹, JIE Xin-ming², LIU Yong-yi¹, XIAO Xiao-na¹, DONG YE Guang-zhi², SHEN Jian¹, LIANG Jie^{1*} (1. Department of Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 2. Analysis Center of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: **Objective** To prepare propranolol hydrochloride solution and to observe its curative effect for infantile hemangioma. **Methods** 0.25% propranolol hydrochloride solution was prepared after propranolol hydrochloride tablets were dissolved in 0.9% sodium chloride injection. Forty-three patients with infantile hemangioma were treated with topical use of this solution, and their efficacy was evaluated by Achauer's standard. **Results** The propranolol hydrochloride solution was white turbid liquid. The average course of treatment was 2.8 months in 43 cases, and overall efficacy was 60.46%, of which Grades I-IV were 13.95%, 25.58%, 41.86% and 18.60%, respectively. There was no significant difference in curative effect between head/neck and trunk/limb hemangiomas ($P>0.05$). **Conclusion** 0.25% propranolol hydrochloride solution is simply prepared and effective for infantile hemangioma.

Key words: propranolol; infantile hemangioma

婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)是儿童期最常见的良性血管肿瘤, 发病率约为4%~5%^[1], 而且呈不断增加的趋势。该病以女性多见, 男女发病率比例为1.5~1.3, 约60%的血管瘤病变位于头颈部^[2], 具体的病因和发生机制目前尚未明了。IH多数在患儿出生后1个月及4~5个月时迅速增大^[3], 1岁以后自然消退, 但存在少数的血管瘤生长迅速容易造成严重的血流动力学异常甚至危及生命^[4]。因此除体积较小或处于稳定状态的血管瘤可以“等待观察”外, 其他情况下均需要早期积极治疗。2008年Leaute-Labreze等^[5]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, 随着临床病案

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。由于口服盐酸普萘洛尔治疗血管瘤周期长, 对心血管系统及呼吸系统会产生一定影响, 且口服因肝脏首关效应导致生物利用度不高, 吸收量也不规则, 会影响进一步治疗效果。2017年4月—2018年2月, 我们使用盐酸普萘洛尔水溶液外涂治疗婴幼儿血管瘤, 以了解其临床效果, 结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 材料与制备

1.1.1 仪器 制备盐酸普萘洛尔水溶液所需要的器械: 烧杯、研钵、50 mL注射器。

1.1.2 原料与药剂 盐酸普萘洛尔62.5片(本院药房提供, 62.5片盐酸普萘洛尔中含625 mg普萘洛尔)、

收稿日期: 2018-06-28; 修订日期: 2018-08-03

作者简介: 林栋盛(1994—), 男, 在读硕士研究生。

通信作者: 梁 杰, 男, 教授, liangjieplastic@163.com。

250 mL 0.9%氯化钠注射液。盐酸普萘洛尔水溶液质量浓度(c)=盐酸普萘洛尔质量(m)/溶液体积(v)×100%=0.625/250×100%=0.25%。

1.1.3 制备 将62.5片盐酸普萘洛尔片研磨成粉末状,抽取适量的氯化钠注射液将粉末溶解成质量浓度较高的混悬液,然后将所有混悬液加入到250 mL 0.9%氯化钠注射液中形成质量浓度为0.25%的盐酸普萘洛尔水溶液,摇匀,置于阴凉地方放置。

1.2 病例资料

随机抽取2017年4月-2018年2月我院收治的43例血管瘤患者作为研究对象,均确诊为皮肤浅表血管瘤。治疗前详细询问病史、家族史,进行详细的体格检查和病灶的专科检查。患儿常规给予血常规、血糖、心电图、肿块彩超、心脏彩超等检查。排除口服普萘洛尔禁忌证如哮喘、排除过敏性体质、心动过缓、心率不稳、低血压及心力衰竭等。之前未经过任何方法治疗。患者家属充分了解临床试验的风险及并发症,治疗方案征得患者家属同意并签署知情同意书。43例中男14例,女29例;年龄1个月~2岁,平均6.9月;17例头面部血管瘤,26例为躯干四肢血管瘤。所有患儿在年龄、肿瘤大小以及治疗时间方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 方法

所有患者均采用盐酸普萘洛尔水溶液外涂,将适量水溶液均匀涂抹在患处,每日2~3次。开始用药治疗需要密切观察患者心率、呼吸、血压、用药处

皮肤、精神等情况的变化,同时指导患者家属用药。若出现不良反应需及时对症处理。用药至血管瘤完全消退或者瘤体趋于稳定时,终止用药。所有病例均观察随访至治疗结束后3个月,每次随访均对血管瘤进行体积测量、观察并记录血管瘤的质地颜色变化和局部彩超检查并进行照片拍摄。采用Achauer等^[6]提出的4级标准进行疗效评价,Ⅰ级(差):瘤体缩小<25%;Ⅱ级(中):瘤体缩小26%~50%;Ⅲ级(好):瘤体缩小51%~75%;Ⅳ级(优):瘤体缩小>75%。疗效分为不显效及显效,Ⅰ级+Ⅱ级为不显效,Ⅲ级+Ⅳ级为显效。总显效率=(Ⅲ级+Ⅳ级)例数/总例数×100%。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学处理,有序分类资料采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

43例患儿平均疗程2.8个月。盐酸普萘洛尔水溶液治疗患儿不同部位血管瘤后经Achauer评定疗效,43例中Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级患儿分别为6例(13.95%)、11例(25.58%)、18例(41.86%)、8例(18.60%),总显效率为60.46%(26/43)。头颈部与躯干四肢血管瘤的疗效差异无统计学意义($Hc=0.763$, $P>0.05$),详见表1。典型病例治疗前后情况见图1、2。

表1 盐酸普萘洛尔水溶液治疗不同类型血管瘤的疗效 例(%)

部位	n	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	显效
头颈部	17	2(4.65)	4(9.30)	8(18.60)	3(6.97)	11(25.58)
躯干四肢	26	4(9.30)	7(16.27)	10(23.26)	5(11.63)	15(34.88)
合计	43	6(13.95)	11(25.58)	18(41.86)	8(18.60)	26(60.46)

头颈部与躯干四肢的疗效比较: $Hc=0.763$, $P>0.05$



治疗前



治疗1个月后

图1 头面部浅表性血管瘤患儿治疗前后对比



治疗前



治疗1个月后

图2 右小腿浅表性血管瘤患儿治疗前后对比

在使用盐酸普萘洛尔水溶液治疗过程中,43例中仅1例(2.33%)出现轻度颜面潮红,可自行缓解,其他患儿均无明显不适症状。随访3个月,43例中均未见复发,也未出现因心率下降引起的不适及哭闹,患儿的血压、空腹血糖、睡眠及饮食均未出现明显异常。

3 讨论

婴幼儿血管瘤是一种以血管内皮细胞增殖为显著特征的良性肿瘤,先天性或婴儿期多见,好发于新生儿或1岁以内的小儿,瘤体快速增生期约在生后4周,1岁左右进入自然消退期,但具体发病机制仍未明确^[7]。虽然婴幼儿血管瘤属于良性病变,但其好发于头面部,严重者造成功能障碍影响美观,给其家属带来沉重的心理压力,因此国内外学者主张在血管瘤早期予以积极治疗而不是等待观察^[8]。过去临床主要采用药物、冷冻以及手术等方法治疗,对于病变较小的患儿采用手术往往能够彻底清除病变,同时也不会造成较为严重的面部畸形。但如果瘤体较大,此时采用手术治疗往往会由于需要切除大面积的组织而严重影响患儿的面部外形,对患儿的身心发育造成严重影响。目前婴幼儿血管瘤的首选治疗方法推荐口服普萘洛尔,但也会出现不良反应^[9],部分患儿家属担心不良反应而放弃尝试治疗。本研究中,43例患儿均采用用盐酸普萘洛尔水溶液外用治疗,过程中仅有1例患儿出现颜面潮红,休息后自行缓解,其他患儿均未出现明显不良反应。随访3个月时,均未发现复发病例,也未出现明显的不良反应。

采用盐酸普萘洛尔水溶液外涂的方法进行治疗,相比于传统的口服普萘洛尔具有以下优点:局部用药浓度高,不良反应大大减少,增加患儿治疗依从性,方便给药。盐酸普萘洛尔水溶液外用时易挥发,能否通过改变盐酸普萘洛尔剂型使得普萘洛尔能长时间作用于病灶,这个问题有待进一步研

究。本文结果显示,43例中有26例取得了Ⅲ级以上的临床疗效,总显效率为60.46%,同时盐酸普萘洛尔水溶液对头面部和躯干四肢血管瘤的疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。

综上所述,使用盐酸普萘洛尔水溶液外涂治疗婴幼儿血管瘤,疗效满意且不良反应少,值得推广,但能否通过改变普萘洛尔剂型使得药物能长时间作用于病灶,还需进一步研究。

参考文献:

- [1] Kilcline C, Frieden I J. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature [J]. *Pediatr Dermatol*, 2008, 25(2): 168-173.
- [2] Breur J M, De G M, Breugem C C, et al. Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report [J]. *Pediatr Dermatol*, 2011, 28(2): 169-171.
- [3] 郑家伟,王绪凯,秦中平,等.口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识[J]. *上海口腔医学*, 2016, 25(3): 257-260.
- [4] Tu J B, Ma R Z, Dong Q, et al. Induction of apoptosis in infantile hemangioma endothelial cells by propranolol [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(2): 345.
- [5] 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.
- [6] Achauer B M, Chang C J, Vander Kam V M, Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1997, 99(5): 1301-1308.
- [7] 任飞,罗少军.婴幼儿血管瘤发病机制的研究进展[J]. *广东医学院学报*, 2003, 21(4): 403-405.
- [8] 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.
- [9] Fuchsmann C, Quintal M C, Giguere C, et al. Propranolol as firstline treatment of head and neck hemangiomas [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 137(5): 471-478.