

• 综 述 •

β 受体阻滞剂治疗婴儿血管瘤的研究进展*

张 敏¹, 李 玲¹综述, 常明泉^{2△}审校(1. 十堰市茅箭区人民医院药剂科, 湖北 十堰 442012; 2. 湖北医药学院
附属太和医院药剂科, 湖北 十堰 442000)

[摘要] 婴儿血管瘤(IH)是一种良性脉管肿瘤,多见于婴幼儿。近年来,国内许多学者在 β 受体阻滞剂治疗 IH 的疗效、安全性、作用机制、不良反应方面逐渐形成一些共识。 β 受体阻滞剂治疗 IH 时主要从病灶部位、分类、深度及大小等方面综合决定使用药物种类及给药途径,其治疗效果良好、不良反应用可控。该文对 β 受体阻滞剂在治疗 IH 方面的临床效果、不良反应及其对策进行了综述。

[关键词] β 受体阻滞剂; 婴儿血管瘤; 不良反应

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.06.025 **中图分类号:**R729

文章编号:1009-5519(2023)06-1015-04 **文献标识码:**A

Research progress in the treatment of infantile hemangioma with β blockers*

ZHANG Min¹, LI Ling¹, CHANG Mingquan^{2△}(1. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Maojian, Shiyan, Hubei
442012, China; 2. Department of Pharmacy, Taihe Hospital Affiliated to
Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

[Abstract] Infantile hemangioma(IH) is a benign vascular tumor, which is common in infants. In recent years, many domestic scholars have gradually formed some consensus on the efficacy, safety, mechanism of action and adverse reactions of β blockers in the treatment of IH. In the treatment of IH with β blockers, the type and route of administration of drugs are mainly determined from the aspects of the location, classification, depth and size of the lesion. The treatment effect is good and the adverse reactions are controllable. The article reviews the clinical effects, adverse reactions and countermeasures of β blockers in the treatment of IH.

[Key words] β brocks; Infantile hemangioma; Adverse reaction

婴儿血管瘤(IH)是一种良性脉管肿瘤^[1],多见于婴幼儿,发生率为 4%~5%,好发于头面部、颈部、四肢等皮肤,其根据病变深度分为表浅型、深部型、混合型三类^[2]。瘤体多在出生后 3 个月迅速增殖,之后速度变缓,可持续至出生后 1 岁,在稳定数月后逐渐进入消退期,此过程一般持续数年^[3]。目前研究认为, IH 的发生主要与血管瘤细胞来源、血管内皮生长因子(VEGF)信号传导通路及缺氧等机制相关^[4],且可能受早产、性别、低出生体重、多胎妊娠和家族遗传等因素影响^[5-6]。IH 大多在幼儿期可自行消退,消退后出现瘢痕、毛细血管扩张、色素沉着等。10%~15% 的患儿可在增殖时发生溃疡、毁形,少数会损害器官功能,甚至危及生命^[7],因此应尽早治疗。目前,糖皮质激素、干扰素、激光等常用于 IH 的治疗。近年来,国内许多学者在 β 受体阻滞剂治疗 IH 的疗效、安全

性、作用机制、不良反应方面逐渐形成一些共识^[8],但在用药和治疗上仍存在一些争议。本文对 β 受体阻滞剂在治疗 IH 方面的临床效果、不良反应及其对策进行了综述。

1 普萘洛尔

普萘洛尔是临床上常用的非选择性 β 受体阻滞剂,可同时作用于 β_1 受体(心肌细胞)和 β_2 受体(血管、消化道、支气管平滑肌)起作用^[9]。2008年,有学者首次报道了普萘洛尔在治疗血管瘤方面有显著疗效。普萘洛尔开始从治疗心血管疾病逐渐被用于 IH 的治疗,而后因疗效突出、安全性高而成为 IH 治疗的一线用药。普萘洛尔治疗 IH 的作用机制尚未完全明确,目前有多种推论:(1)血管收缩,抑制周细胞上的肾上腺素素体(β_2 -AR)使周细胞收缩;(2)血管生成抑制,抑制促血管生成因子表达;(3)阻滞血管内皮细胞及

* 基金项目:湖北省科技进步奖励项目(2019J-244-2-086-068);武当特色中药研究湖北省重点实验室项目(2020DFA009);湖北省科技成果(EK2016D150088001938)。

△ 通信作者, E-mail:907622985@qq.com。

干细胞增殖,并诱导前者凋亡、后者分化;(4)抑制缺氧诱导因子的过度表达^[10]。普萘洛尔可能通过以上作用机制治疗 IH。

1.1 口服 口服普萘洛尔适用于治疗中高风险 IH,包括具有毁容风险、溃疡风险、功能障碍、潜在生命危险及合并其他结构异常的 IH,以及发生于呼吸道、肝、眼周、唇部、鼻部、耳部、会阴及肛周等部位的 IH^[11-14]。口服普萘洛尔禁忌证包括存在心功能障碍、II~III度传导阻滞、低血压、低血糖、哮喘、呼吸道感染、过敏等^[15-16]。因此,口服前应通过询问相关病史、进行必要体格检查以排除相关禁忌证。口服普萘洛尔时常规推荐使用剂量为 1.50~2.00 mg/(kg·d)。有研究表明,IH 患儿口服普萘洛尔 2.00 mg/(kg·d)时有效率较高且不良反应较少^[17]。也有研究表明,在治疗高风险 IH 患儿时,1.50 mg/(kg·d)组疗效、复发率、不良反应发生率与 2.00 mg/(kg·d)组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[18],因此在治疗高风险 IH 患儿时建议给药剂量为 1.50~2.00 mg/(kg·d)。无特殊情况的 IH 患儿经过门诊检查确诊后在医生、药师指导下使用普萘洛尔,第 1 天初始剂量为 0.75 mg/(kg·d)或 1.00 mg/(kg·d),分 3 次服用;若患儿无明显异常,第 2 天给予 1.50 mg/(kg·d)或 2.00 mg/(kg·d),分 3 次服用。当出现停药指征如瘤体及 B 超显示消退时,可在 1 个月内逐渐减少剂量至停药,12~14 个月时基本停药^[16]。治疗期间,2~3 个月复诊 1 次,根据临床疗效及不良反应程度调整给药方案。若停药后出现复发,按原方案给药。有文献报道,用药疗程不超过 6 个月、停药时年龄小于 1 岁时,IH 复发风险显著升高^[19]。因此,可通过延长疗程及停药时间来降低 IH 复发率。

目前,口服普萘洛尔时较少发生不良反应且程度轻微,其中不良反应包括腹泻、窦性心动过缓、睡眠障碍、四肢发凉等,但多为一过性,对症处理或药物减量后可恢复;严重不良反应如低血压、心动过缓、房室传导阻滞、低血糖及支气管痉挛等极少发生,个别患儿可通过减少剂量或停药后改善症状^[20]。目前,普萘洛尔尚未见对患儿呼吸系统、神经系统、心理方面产生不良影响,对于生长发育、中枢神经系统因时间迟滞而未表现出来的远期不良反应则需要进一步跟踪研究^[20-21]。

1.2 外用普萘洛尔 口服用药治疗 IH 的疗效虽然突出,但存在首过效应及系统不良反应等缺陷。为克服这些缺陷,一些学者对普萘洛尔的剂型进行优化研究,并研制出外用乳膏和凝胶 2 种剂型^[22-23]。研究发现,外用普萘洛尔治疗浅表型 IH 时有显著疗效,且不良反应少,值得临床推广应用,其具体治疗方案为:将 1%普萘洛尔乳膏或凝胶涂于血管瘤表面,按摩约 1

min 以促进吸收,每天涂抹 2~3 次,当出现停药指征时可在 2 周内逐减量直至停药。该方案在用药期间未出现心率变慢、低血压、低血糖、支气管痉挛等不良反应,个别患儿会出现皮肤潮红、皮疹、瘙痒,对症处理后症状缓解或消除,如局部可外用抗过敏药物氢化可的松乳膏、具有保湿润肤效果的舒敏保湿润肤膏等。普萘洛尔外用制剂具有良好的透皮性能、局部用药浓度高便于发挥治疗效果的特点。

2 噻吗洛尔

噻吗洛尔属于一种强效的 β 受体阻滞药,上市剂型为片剂和滴眼液,片剂主治高血压,滴眼液主治青光眼。噻吗洛尔滴眼液对浅表型 IH 有显著疗效。有学者对噻吗洛尔滴眼液外用(噻吗洛尔组)和普萘洛尔口服(普萘洛尔组)治疗浅表型 IH 的疗效和安全性进行了回顾研究,结果显示二组疗效相近,但噻吗洛尔组不良反应显著低于普萘洛尔组^[24-25]。外用噻吗洛尔局部治疗浅表型 IH 不仅疗效显著,与口服普萘洛尔相比安全性更好、不良反应更少,可推为一线用药。此外,噻吗洛尔滴眼液也被推荐用于治疗除口腔黏膜与眼结膜以外的混合型 IH^[26],禁用于严重心脏疾病、支气管哮喘、气道敏感性疾病、对 β 受体阻滞剂过敏的患儿,也不宜用于瘤体出现局部湿疹、溃疡的患儿。噻吗洛尔滴眼液作用机制与普萘洛尔相似。有研究表明,噻吗洛尔可通过阻滞 VEGF 传导通路的表达,抑制内皮细胞增殖、肿瘤细胞生长,促进其凋亡,从而治疗 IH^[27]。也有研究指出,噻吗洛尔滴眼液治疗 IH 的作用可能是通过对血管生成能力的阻滞来实现的^[28-29]。噻吗洛尔滴眼液治疗 IH 的常见方法:将棉签浸入 0.5%的噻吗洛尔滴眼液蘸湿,均匀涂抹于瘤体表面,每天 3~6 次。当出现停药指征时,可根据瘤体的消退程度逐渐减少剂量或用药频次直至停药。有研究将 87 例浅表型 IH 患儿随机分 2 组,分别采用 0.25%和 0.50%水平噻吗洛尔滴眼液外敷治疗,每天 3 次,持续 6 个月,结果显示,前者有效率为 63.4%,后者有效率为 82.6%,二者比较差异有统计学意义($P<0.05$)^[30]。有研究证实,噻吗洛尔滴眼液每天外涂 6 次最佳^[31]。

局部外用噻吗洛尔滴眼液时极少吸收入血,全身不良反应甚微,常见的局部不良反应包括局部红斑、皮肤干燥、脱屑、湿疹和溃疡等。如出现局部不良反应应立即停止用药,使用糖皮质激素乳膏(如地耐德乳膏)、保湿润肤剂(如维生素 E 乳膏)外擦并进行对症处理,待反应消退后继续之前的方案^[32]。

3 卡替洛尔

卡替洛尔属于强效的非选择性 β 受体阻滞药,目前国内常以 2%卡替洛尔滴眼液用于治疗 IH。应用卡替洛尔治疗 IH 时采用外敷法^[33],具体如下:将医

用纱布(4~6层)修剪成约与瘤体大小,用滴眼液浸湿以不漏滴为度,将纱布敷于患处,外面包裹保鲜膜固定,每天湿敷2~3次,每次1h,湿敷至30min时打开1次保鲜膜观察纱布干湿情况,必要时由纱布外添加滴眼液。一项随机对照研究采用外敷2%卡替洛尔(卡替洛尔组)和0.5%噻吗洛尔滴眼液(噻吗洛尔组)治疗IH患儿时发现,卡替洛尔组、噻吗洛尔组治疗1个月时有效率分别为18.10%和22.92%,治疗6个月时分别82.86%和91.67%,阶段性治疗结果比较差异无统计学意义($P>0.05$)。提示,外用2%卡替洛尔滴眼液治疗中低风险、浅表性及增殖期IH具有一定疗效。

采用卡替洛尔滴眼液治疗IH时较少发生不良反应。有研究显示,卡替洛尔组不良反应发生率为6.67%,高于噻吗洛尔组的4.17%,差异有统计学意义($P<0.05$)。采用卡替洛尔滴眼液治疗时常见的不良反应包括皮肤湿疹和溃疡^[34]。为减少湿疹和溃疡的发生,每次外敷结束后,可在患处均匀涂抹促进溃疡愈合剂(如喜疗妥乳膏)以抑制溃疡的发生,涂药范围略大于瘤体,按摩直至完全吸收^[35]。

4 小 结

常用的治疗IH的 β 受体阻滞剂有普萘洛尔、噻吗洛尔、卡替洛尔3种,其中普萘洛尔既可口服也可外用,噻吗洛尔和卡替洛尔主要是外用。 β 受体阻滞剂治疗IH时主要从病灶部位、分类、深度及大小等方面综合决定使用药物种类及给药途径。其中,普萘洛尔因疗效显著、安全性高成为IH治疗的首选用药,但存在首过效应及系统不良反应,局部外用普萘洛尔克服了系统给药的缺点,且疗效显著,被推荐用于中低风险、浅表性及增殖期IH的治疗。常见 β 受体阻滞剂药物联用如噻吗洛尔与普萘洛尔^[36-37]、卡替洛尔与普萘洛尔^[38],可缩短起效时间与疗程、增强疗效、扩大适应证、降低不良反应发生率。噻吗洛尔和卡替洛尔滴眼液用于治疗IH时存在局部皮肤脱屑、湿疹、溃疡等不良反应,使用时剂量不容易掌握是其缺陷。由于婴幼儿生理特点及无自述能力,用药后的不良反应全靠家属、医生观察获得,口服用药的不良反应、后遗效应应引起足够重视,远期不良反应应跟踪观察。局部药物浓度、剂型、用药方法亟需根据婴幼儿生理特点予以优化,应根据临床治疗需要与药师合作开发适合IH治疗的外用乳膏剂,方便治疗用药。局部外用药物治疗IH时可增加辅助用药以抑制出现的脱屑、湿疹、溃疡、瘢痕、色沉等不良反应,完善和规范治疗方法,提高患儿生活质量,消除家属顾虑。

参考文献

[1] 中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学

组. 血管瘤和脉管畸形的诊断及治疗指南(2019版)[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2019, 15(5): 277-317.

- [2] 顾达, 霍然, 徐广琪, 等. 局部外用 β 受体阻滞剂治疗婴幼儿血管瘤的临床应用研究进展[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2020, 18(4): 375-380.
- [3] 中华医学会皮肤性病学分会儿童学组, 中华医学会儿科学分会皮肤性病学组, 中国医师协会皮肤科医师分会儿童皮肤病专业委员会, 等. β 受体阻滞剂治疗婴儿血管瘤中国专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(7): 493-500.
- [4] 林伟鸿, 何渊彬, 李凯, 等. 婴儿多发型和弥漫型肝血管瘤临床特征比较与新亚型探索[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(11): 977-981.
- [5] 严文杰, 李宗香, 杨风元, 等. 婴幼儿血管瘤2761例流行病学及临床特点分析[J]. 实用皮肤病学杂志, 2018, 11(2): 71-73.
- [6] DING Y, ZHANG J Z, YU S R, et al. Risk factors for infantile hemangioma: A meta-analysis [J]. World J Pediatr, 2019, 16(4): 377-384.
- [7] 于鲁, 李丽, 马琳. β 受体阻断剂在婴儿血管瘤中的应用[J]. 世界临床药物, 2019, 40(12): 821-825.
- [8] 蔡艳桃, 李富利, 郑丽, 等. 浅表婴儿血管瘤分布特点与疗效的关系探讨[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2020, 27(5): 321-324.
- [9] 金兰, 丁媛, 康晓静. 普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的疗效及安全性评价[J]. 中国临床研究, 2020, 33(5): 650-653.
- [10] 姜集聪, 吴建洛, 高宇. 普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(7): 573-576.
- [11] 王宪, 李珂瑶, 岳淑珍, 等. 影响婴幼儿肝血管瘤治疗选择的因素分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(5): 437-440.
- [12] 陈泳琪, 钟礼立, 丁小芳. 普萘洛尔治疗婴幼儿呼吸道血管瘤的疗效分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(7): 785-789.
- [13] 尹瑞瑞, 纪尧峰, 陈萍, 等. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿鼻部血管瘤的临床观察及随访[J]. 实用皮肤病学杂志, 2020, 13(4): 198-200.
- [14] 丁语, 靳三丁, 范新东. 口服普萘洛尔治疗婴儿会阴部溃疡性血管瘤8例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(08): 904-907.
- [15] 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(25): 257-260.

- [16] 王杞章,郑家伟. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿增殖期血管瘤:英国儿科皮肤病学会共识及临床指南[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2020, 18(6): 548-552.
- [17] 肖洋,陈从柏. 口服不同剂量普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤疗效观察[J]. 中国美容医学, 2017, 26(6): 92-95.
- [18] 马琳,李丽,徐子刚,等. 普萘洛尔治疗婴儿血管瘤研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019, 33(2): 226-230.
- [19] 李丽,徐子刚,孙玉娟,等. 普萘洛尔治疗婴儿血管瘤复发因素分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(2): 77-80.
- [20] 于鲁,李丽,马琳. 口服普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的近期和远期安全性[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(8): 586-589.
- [21] 邱桐,杨开颖,陈思源,等. 普萘洛尔影响婴幼儿血管瘤患儿中枢神经系统功能的新进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(8): 646-649.
- [22] 袁进,晏聪慧,刘姗,等. 1% 盐酸普萘洛尔乳膏治疗婴幼儿浅表性血管瘤的疗效与安全性研究暨文献复习[J]. 药学服务与研究, 2019, 19(6): 418-422.
- [23] 温添华,林栋盛,蔡颖娴,等. 盐酸普萘洛尔凝胶的制备及其外涂治疗浅表性血管瘤的疗效观察[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(3): 349-352.
- [24] 郝媛媛,张瑜,张京珂. 两种药物治疗婴幼儿表浅型血管瘤的疗效及安全性分析[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(3): 83-85.
- [25] 张凯驰,徐大朋,程沫沙,等. 马来酸噻吗洛尔和普萘洛尔治疗婴幼儿表浅型血管瘤的疗效分析[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2017, 15(15): 529-533.
- [26] 郑家伟,王绪凯,江成鸿,等. 外用马来酸噻吗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(6): 744-747.
- [27] 隋琦佳,莘晓陶. 马来酸噻吗洛尔对人脐静脉内皮细胞 VEGF 传导通路表达的影响[J]. 口腔颌面外科杂志, 2018, 28(4): 204-208.
- [28] 莘晓陶,程嘉泽. 马来酸噻吗洛尔对人脐静脉内皮细胞 HUVEC 的增殖、凋亡、成管的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(8): 710-715.
- [29] 赵蓓,周夕媛,梁成琳,等. 马来酸噻吗洛尔治疗血管瘤的作用机制探讨[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(3): 54-56.
- [30] 黎胜苗,罗春芬,许嘉川,等. 不同浓度马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗浅表性婴幼儿血管瘤的临床研究[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2020, 20(3): 179-181.
- [31] 吴奇珍,石青梅,龙剑虹,等. 马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗浅表型婴幼儿血管瘤用药方法的探讨[J]. 中南大学学报(医学版), 2017, 42(6): 657-661.
- [32] 杨挺,李娣,浦洁. 噻吗洛尔滴眼液外敷治疗中低风险婴儿血管瘤 532 例疗效及安全性评价[J]. 中国美容医学, 2020, 29(4): 41-44.
- [33] 刘建中,邓霞,谭卫群,等. 外用 2% 盐酸卡替洛尔和 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗浅表性婴儿血管瘤临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2021, 35(3): 277-282.
- [34] 刘笑宇,李丽,尉莉,等. 2% 卡替洛尔溶液局部治疗婴儿血管瘤的疗效及安全性研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2017, 46(1): 68-70.
- [35] 王攀,郑源泉,卢静静,等. 2% 卡替洛尔滴眼液联合多磺酸粘多糖乳膏治疗婴儿血管瘤的疗效及安全性评价[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2021, 37(6): 360-364.
- [36] 张娅琴,雷智贤,黄婷,等. 马来酸噻吗洛尔与普萘洛尔联合治疗婴幼儿表浅型血管瘤临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4): 362-365.
- [37] 李晓飞,陈峻江. 普萘洛尔联合马来酸噻吗洛尔治疗不同分型婴幼儿血管瘤疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(4): 498-501.
- [38] 肖静. 卡替洛尔滴眼液与普萘洛尔联合治疗婴幼儿血管瘤的效果观察[J]. 中国现代医生, 2017, 55(9): 104-106.

(收稿日期:2022-08-16 修回日期:2022-12-18)