

口服普萘洛尔治疗血管瘤对儿童生长发育的影响

汤陈璐,沈卫民,崔杰,陈建兵,高庆文

(南京医科大学附属南京儿童医院烧伤整形科,江苏 南京 210008)

[摘要] 目的:通过对口服普萘洛尔治疗血管瘤的临床研究,评估其对儿童生长发育的影响,从而进一步论证普萘洛尔用于治疗婴幼儿血管瘤的安全性。方法:收集2013年9月至2015年1月南京医科大学附属南京儿童医院烧伤整形科婴幼儿血管瘤患儿116例,根据开始服药月龄分为1月龄组、2月龄组、3月龄组、4月龄组,各组均连续服药超过1年。门诊随访观察,分别测量各组身长、体重、头围、胸围,记录其视觉、听觉检测结果及运动标记完成的时间。结果:①各组男童身长均高于女童,差异有统计学意义($P < 0.01$);②各组身长、体重均低于正常标准值,且治疗前期患儿身长及体重低于正常标准值2个标准差,差异有统计学意义($P < 0.01$);③各组间比较显示1月龄组身长、体重均低于其余3组($P < 0.01$),2月龄组身长、体重低于3月龄及4月龄组($P < 0.01$),3、4月龄组间身长、体重无明显差异($P > 0.05$);④各组头围、胸围均无明显差异($P > 0.05$);⑤各组均通过视力及听力检测,运动发育标志完成月份无显著差异($P > 0.05$)。结论:口服普萘洛尔治疗血管瘤对婴儿身长及体重发育存在一定影响,且服药早期普萘洛尔对生长发育的影响较大,开始服药年龄越小对身长及体重影响越大。

[关键词] 血管瘤;普萘洛尔;儿童;生长发育

[中图分类号] R732.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)01-117-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160126

先天性血管病变依据血管内皮细胞的生物特性、自然病程以及临床表现的区别,可分为血管瘤和血管畸形两类。婴幼儿血管瘤(infantile hemangiomas, IH)是婴幼儿时期最常见的先天性良性血管内皮细胞增生性肿瘤,占婴幼儿良性肿瘤的5%~10%^[1-2]。2008年法国波尔多医学中心的Leaute-labreze等^[3]偶然发现普萘洛尔使先天性心脏病患儿的血管瘤萎缩变小,随后有许多文章对其作用和临床效果进行了研究。普萘洛尔现已成为治疗婴幼儿血管瘤的一线用药。但由于其临床应用时间较短,目前对其远期安全性的研究尚未有明确结果。本研究通过对口服普萘洛尔治疗血管瘤的临床研究,评估其对儿童生长发育的影响,从而进一步论证普萘洛尔用于治疗婴幼儿血管瘤的安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究的对象为2013年9月至2015年1月于南京医科大学附属南京儿童医院烧伤整形科就诊的116例增生期婴幼儿血管瘤患儿,男43例,女73例,均为体表血管瘤。按开始服药时的月龄分为4组,其中1月龄组39例,男16例,女23例,体重2.8~4.9 kg;2月龄组33例,男12例,女21例,体重

3.1~6.6 kg;3月龄组30例,男11例,女19例,体重3.9~7.1 kg;4月龄组14例,男4例,女10例,体重4.9~7.6 kg。

1.2 方法

1.2.1 用药前准备

检测患儿血常规、肝功能、肾功能、空腹血糖、心电图、彩色多普勒超声心动图,并排除口服普萘洛尔禁忌证和其他系统及脏器疾病。测量患儿生命体征(体温、脉搏、呼吸频率)、身长、体重、头围、胸围。告知家长口服普萘洛尔的安全性及相关风险,并签署知情同意书。

1.2.2 用药方案

普萘洛尔口服1.5 mg/(kg·d),3次/d。每月随诊,根据患儿体重调整服药剂量。

1.2.3 收集数据

对116例患儿进行系统观察和随访,记录其视觉、听觉筛查结果及运动标记完成的时间,并测量患儿4~12月龄(± 7 d)的身长、体重、头围及胸围。

1.3 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行数据分析,采用多元方差分析、重复测量方差分析、单因素方差分析, LSD法进行两两比较,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患儿4~12月龄体格发育状况

测量患儿4~12月龄(± 7 d)的身长、体重、头围及胸围。各组男童身长均高于女童,差异有统计学意义($P < 0.01$)。其余3项指标男女无显著性差异。为排除性别因素对结果的影响,对各组患儿身长指标进行重复测量方差分析,结果表明分组 \times 性别 \times 月龄交互作用无统计学意义,说明分组因素在不同测量时间对患儿身长的影响与性别无关。

将各组身长、体重与正常标准值^[4-5]对比,发现各组身长、体重均低于正常标准值。其中1月龄组男童6月龄前身长低于正常标准值2个标准差(2s),9月龄前体重低于正常标准值2s;1月龄女童10月龄前身长低于正常标准值2s,6月龄前体重低于正常标准值2s;2月龄男童8月龄前身长、体重均低于正常标准值2s;2月龄组女童7月龄前身长低于正常标准值2s,6月龄前体重低于正常标准值2s;3月龄组、4月龄组患儿身长、体重虽低于正常标准值,但不低于正常标准值2s。

2.2 各组间体格发育指标比较

2.2.1 身长

各组患儿身长随月龄增长均呈线性增加,且各组间身长发育存在差异(表1)。通过LSD两两比较,结果显示1月龄组身长较其余3组低,差异有统计学意义($P < 0.01$);2月龄组身长较3月龄组、4月龄组均低,差异有统计学意义($P < 0.01$);3月龄组与4月龄组身长无显著性差异,但高于1月龄组和2月龄组,2月龄组身长发育居中,1月龄组身长发育较低。

2.2.2 体重

各组患儿体重随月龄增长均呈线性增加,且各组间体重发育存在差异(表2)。通过LSD两两比较,

结果显示1月龄组体重较其余3组低,差异有统计学意义($P < 0.01$);2月龄组患儿9月龄前体重较3月龄组、4月龄组低,差异有统计学意义($P < 0.01$),9~12月龄时体重与3月龄组、4月龄组无显著性差异。3月龄组和4月龄组体重差异不明显,但均高于1月龄组和2月龄组,2月龄组体重发育居中,1月龄组体重发育较低。

2.2.3 头围及胸围

患儿头围及胸围随着月龄增长均呈现线性增加,且各组间无显著性差异。

2.3 感知觉及运动发育

4组患儿均通过视力及听力筛查,视力、听力发育与正常儿童相仿。表3记录了4组患儿运动标记完成月份,通过组间比较发现各组运动标记完成月份无显著性差异。

3 讨论

普萘洛尔是一种非选择性 β 受体阻滞剂,目前已成为治疗血管瘤的一线用药并被广泛应用于婴幼儿血管瘤的治疗。与其他治疗血管瘤的方法相比,普萘洛尔具有见效迅速,疗效显著,不良反应少见的特点^[6-8]。但普萘洛尔治疗血管瘤时对低龄患儿生长发育到底有没有影响,影响有多大,目前尚未有相关文献报道。

本研究随访观察了116例口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的患儿,测量其生长发育指标并进行统计学分析。结果表明口服普萘洛尔治疗血管瘤时普萘洛尔对患儿身长及体重发育存在一定影响。4组患儿身长体重均低于正常标准,且治疗前期患儿身长及体重低于正常标准值2s。随着观察时间的延长,患儿身长、体重均呈线性增长,且逐渐接近正常标准值,说明服药早期普萘洛尔对生长发育的影响较大,且普萘洛尔对生长发育的影响与服药时间长短

表1 各发育阶段身高在不同分组的比较

(cm, $\bar{x} \pm s$)

发育阶段	1月龄组	2月龄组	3月龄组	4月龄组	F值	P值
4月龄	57.0 \pm 3.5	57.9 \pm 2.5*	59.9 \pm 1.6**	60.1 \pm 2.4**	10.794	<0.001
5月龄	58.7 \pm 3.4	59.9 \pm 2.7*	61.5 \pm 1.8**	61.3 \pm 2.5**	7.605	<0.001
6月龄	60.4 \pm 3.7	61.4 \pm 2.2*	63.4 \pm 2.2**	63.0 \pm 2.8**	8.087	<0.001
7月龄	62.3 \pm 4.0	63.3 \pm 2.3*	65.7 \pm 2.6**	65.0 \pm 2.7**	8.715	<0.001
8月龄	63.9 \pm 4.0	65.2 \pm 2.1*	67.5 \pm 2.6**	67.2 \pm 2.7**	10.494	<0.001
9月龄	65.8 \pm 3.9	67.1 \pm 2.4*	69.4 \pm 2.6**	69.1 \pm 2.8**	10.082	<0.001
10月龄	67.5 \pm 3.8	69.2 \pm 2.4*	71.3 \pm 2.6**	71.0 \pm 2.9**	10.583	<0.001
11月龄	69.2 \pm 3.7	71.1 \pm 2.2*	72.8 \pm 2.6**	72.5 \pm 2.9**	10.021	<0.001
12月龄	70.9 \pm 3.4	72.3 \pm 2.7*	74.0 \pm 2.4**	73.6 \pm 2.8**	7.087	<0.001

与1月龄组比较,* $P < 0.01$;与2月龄组比较,** $P < 0.01$ 。

表 2 不同分组体重在各发育阶段的比较

(kg, $\bar{x} \pm s$)

发育阶段	1 月龄组	2 月龄组	3 月龄组	4 月龄组	F 值	P 值
4 月龄	4.94 ± 0.78	4.92 ± 0.53*	5.41 ± 0.63**	5.66 ± 0.67**	5.432	0.002
5 月龄	5.28 ± 0.67	5.34 ± 0.48*	5.65 ± 0.57**	5.80 ± 0.74**	3.126	0.029
6 月龄	5.67 ± 0.68	5.75 ± 0.49*	6.01 ± 0.61**	6.05 ± 0.77**	2.318	0.080
7 月龄	6.04 ± 0.73	6.26 ± 0.48*	6.48 ± 0.61**	6.52 ± 0.77**	3.264	0.024
8 月龄	6.45 ± 0.79	6.75 ± 0.49*	6.95 ± 0.64**	6.97 ± 0.74**	3.741	0.013
9 月龄	6.90 ± 0.77	7.23 ± 0.48*	7.45 ± 0.63*	7.46 ± 0.78*	4.260	0.007
10 月龄	7.37 ± 0.81	7.73 ± 0.50*	7.93 ± 0.64*	7.93 ± 0.79*	4.118	0.008
11 月龄	7.81 ± 0.84	8.23 ± 0.47*	8.41 ± 0.64*	8.42 ± 0.83*	4.876	0.003
12 月龄	8.32 ± 0.87	8.66 ± 0.91*	8.91 ± 0.65*	8.91 ± 0.81*	3.182	0.027

与 1 月龄组比较,* $P < 0.01$;与 2 月龄组比较,** $P < 0.01$ 。

表 3 各组运动标记完成月份

(月, $\bar{x} \pm s$)

运动标记	1 月龄组	2 月龄组	3 月龄组	4 月龄组
抬头	2.05 ± 0.32	2.09 ± 0.38	2.03 ± 0.24	2.06 ± 0.33
翻身	4.46 ± 0.88	4.54 ± 0.24	4.37 ± 0.85	4.50 ± 0.85
用全掌抓小玩具	6.03 ± 0.16	6.12 ± 0.54	6.10 ± 0.40	6.15 ± 0.43
坐稳(双手自由活动)	6.54 ± 0.88	6.64 ± 0.24	6.37 ± 0.85	6.50 ± 0.85
向前爬	7.56 ± 0.88	7.36 ± 0.24	7.40 ± 0.77	7.45 ± 0.84
拇、食指对指	10.03 ± 0.28	10.04 ± 0.34	10.07 ± 0.25	10.06 ± 0.32
独站	11.05 ± 0.22	11.03 ± 0.30	11.03 ± 0.18	11.07 ± 0.27

无明显关联。对各组进行组间差异分析及两两对比,1 月龄组身高、体重均低于其余 3 组,2 月龄组身高、体重均低于 3 月龄及 4 月龄组,而 3 月龄组与 4 月龄组间无显著差异,表明开始服药年龄越小对身高及体重影响越大。

普萘洛尔通过降低血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子及缺氧诱导因子-1 的表达,阻断促血管生成的信号通路,从而促进血管瘤的消退^[9-10]。丁涛等^[11]对普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的作用机制进行动物实验研究,发现普萘洛尔组裸鼠血管瘤组织中胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)蛋白表达较对照组下降。目前研究表明 IGF-1R 蛋白表达下降可导致矮身材的发生^[12]。由此推测普萘洛尔引起患儿生长发育迟缓可能与此有关。但婴幼儿期儿童生长发育主要与营养摄入有关,与 IGF-1R 相关性较小,且目前尚没有相关临床观察及动物实验支持这一假设,故还需延长临床随访观察时间,进行大样本、前瞻性病例对照研究及相关基础研究。

婴儿期是儿童生长发育最迅速的时期,每日需要的总热量和蛋白质相对较高,该阶段患儿生长发育与营养摄入关系密切。但婴儿期儿童消化功能尚不完善,易发生消化和营养紊乱。普萘洛尔作为一种非选择性 β 受体阻滞剂,其对迷走神经的影响可导致患儿出现胃肠道反应及睡眠改变等不良反应。

目前国内外口服普萘洛尔的不良反应主要为呕吐、食欲减退、腹泻等胃肠道反应及睡眠改变等^[13]。国内应用普萘洛尔治疗血管瘤的给药剂量较国外略小,不良反应发生率相对较低^[14-16],以呕吐、食欲减退及腹泻为主。

本研究在随访观察的过程中也出现了胃肠道反应、睡眠改变等类似不良反应。故分析患儿身高、体重低于正常标准值的原因可能为口服普萘洛尔后引起的胃肠道功能紊乱导致消化和营养吸收障碍所致。国内外相关文献报道均认为口服普萘洛尔治疗血管瘤出现的腹泻等胃肠道反应在患儿逐渐适应药物作用或调整用药方案后会逐渐缓解甚至消失,故在治疗后期患儿喂养状况较前期明显改善。这与本研究中患儿在服药初期身高、体重增长较慢,而后逐渐接近正常标准值相符。

本研究提示服药年龄与儿童生长发育有一定关系。年龄越小对身高及体重影响越大,因此建议临床是否可以考虑延迟进行药物治疗或减低剂量治疗血管瘤。初步研究得出血管瘤的口服普萘洛尔治疗最好不要在新生儿期治疗,如果在这一时期瘤体生长迅速,则可以考虑减量口服以减少并发症的发生。由于本研究样本量较小,还需扩大样本量,长期随访进一步研究口服普萘洛尔治疗血管瘤时普萘洛尔对儿童生长发育的远期影响及停药后儿童生长发育的变化。

[参考文献]

[1] Aekens S, Verbeken E, Vandeputte M, et al. A novel animal for hemangioma; inhibitor of hemangioma development by the angio-genesis inhibitor TNP2470[J]. *Cancer Res*, 1999, 15 (10):2376-2383

[2] Eivazi B, Ardelean M, Baumler W, et al. Update on haemangiomas and vascular malformations of the head and neck[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266(2): 187-197

[3] Leautelabreze 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

[4] 九市儿童体格发育调查协作组, 首都儿科研究所. 2005 年中国九市七岁以下儿童体格发育调查[J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(8):609-614

[5] 首都儿科研究所, 九市儿童体格发育调查协作组. 中国七岁以下儿童体重、身长/身高和头围的生长标准值及标准化生长曲线[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(3):173-178

[6] Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(2):259-266

[7] 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 56 例[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2014, 10(4):187-190

[8] 杨舟, 李丽, 徐子刚, 等. 普萘洛尔治疗婴儿血管瘤的临床疗效及安全性[J]. *中华皮肤科杂志* 2012, 45(7):466-469

[9] Chim H, Armijo BS, Miller E, et al. Propranolol induces egression of hemangioma cells through HIF-1 alpha-mediated inhibition of VEGF-A[J]. *Ann Surg*, 2012, 256(1):146-156

[10] Chang J, Most D, Bresnick S, et al. Proliferative hemangiomas: analysis of cytokine gene expression and angiogenesis[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1999, 103(1):1-9

[11] 丁涛, 曹东升, 谢娟, 等. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤作用机制的动物实验研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(9):1238-1241

[12] Ranke MB, Feldt-Rasnussen U, Bang P, et al. How should insulin-like growth factor I be measured? A consensus statement[J]. *Hum Res*, 2001, 55 (suppl 12):105-109

[13] Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(26):2846

[14] 黄巍, 王欣, 李建鹏. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤[J]. *中华整形外科杂志*, 2012, 28(2):140-142

[15] 金英姬, 金哲虎, 崔笑怡, 等. 普萘洛尔口服治疗婴幼儿血管瘤的临床观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2011, 25(9):688-690

[16] 吴志贤, 李响, 梁杰. 普萘洛尔治疗血管瘤 35 例临床观察[J]. *广西医学*, 2014, 36(4):513-515

[收稿日期] 2015-05-25

科技出版物中阿拉伯数字的书写规则

1. 为使多位数字便于阅读, 可将数字分成组, 从小数点起, 向左或向右每 3 位分成 1 组, 组间留空隙(约为一个汉字的 1/4), 不得用逗号、圆点或其他方式。
2. 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。
3. 阿拉伯数字不得与除万、亿及法定计量单位词头外的汉字数字连用。如 453 000 000 可写成 45 300 万或 4.53 亿或 4 亿 5 300 万, 但不能写成 4 亿 5 千 3 百万; 三千元写成 3 000 元或 0.3 万元, 但不能写成 3 千元。
4. 一个用阿拉伯数字书写的数值, 包括小数与百分数, 不能拆开转行。
5. 表示用阿拉伯数字书写的数值范围, 使用波浪号“~”。如 10%~20%, (2~6)×10³ 或 2×10³~6×10³, 30~40 km。

(本刊编辑: 接雅俐)