

[文章编号]1672-3244(2013)02-0161-04

·专家共识·

Expert Consensus

编者按:

普萘洛尔已经代替皮质类固醇激素,成为治疗婴幼儿血管瘤的一线药物,但其合适剂量、用药时机、用药方案和不良反应等,仍有很大争议。本文介绍的普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤专家共识,可供国内相关专业人员临床参考,但其用药方案比较复杂,不能机械硬搬。期望在不久的将来,根据国内相关资料和成熟经验,制订符合国情的治疗指南,以指导血管瘤的临床治疗。

普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤专家共识

郑家伟,张凌,陈正岗

(上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院 口腔颌面外科,
上海市口腔医学重点实验室,上海 200011)

[提要] 血管瘤是儿童最常见的良性血管肿瘤,在 1 岁以内儿童中的发病率约为 10%。对于生长迅速及出现并发症的患者,需要积极治疗。目前的治疗手段包括药物治疗、激光治疗和手术治疗,首选药物治疗。自 2008 年偶然发现对血管瘤有效以来,普萘洛尔已经成为治疗血管瘤的一线药物,但其剂量、用药方案、疗程、不良作用监测等均无统一标准。2012 年 12 月,来自 12 家单位、5 个不同专业的 28 名专家汇集芝加哥,根据现有文献资料,就普萘洛尔治疗血管瘤的相关问题达成了共识。

[关键词] 婴幼儿;血管瘤;普萘洛尔;共识会议

[中图分类号] R739.8 [文献标志码] A

Introduction to a consensus conference on the use of propranolol for infantile hemangioma ZHENG Jia-wei, ZHANG Ling, CHEN Zheng-gang. (Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai Key Laboratory of Stomatology. Shanghai 200011, China)

[Summary] Infantile hemangioma (IH) is the most common benign vascular tumor of childhood, with an incidence of about 10% at the end of the first year. The majority of infantile hemangiomas can be closely observed, while infants with rapidly growing and complicated IH should be treated aggressively. The documented treatment options for IH included drug therapy, laser therapy and surgical excision, with drug therapy as the treatment of choice. Since the serendipitous discovery of its efficacy in IH in 2008, propranolol has become the first-line treatment for these benign tumours. However, dose initiation, protocol, adverse events monitoring were extremely variable among different institutions. A multidisciplinary, multiinstitutional expert panel met in December 2012 in Chicago to develop a standardized, consensus derived set of best practices for the use of propranolol in infants with IH. As more information accumulates, this provisional set of best practices will be updated.

[Key words] Infants; Hemangioma; Propranolol; Consensus conference

China J Oral Maxillofac Surg, 2013, 11(2):161-164

婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)是常见的良性肿瘤,由增殖活跃的内皮样细胞构成。其

生长速度在个体间差异很大,有些生长缓慢,有些则生长迅速,难以预测。尽管大多数血管瘤不需处理,但约 12% 的病例表现复杂,出现一系列并发症,包括畸形、溃疡、出血、视力损害、呼吸道堵塞、充血性心衰甚至死亡,需要积极治疗。遗憾的是,目前尚无公认的血管瘤治疗指南,治疗方法的选择主要基

[收稿日期] 2012-11-20; [修回日期] 2012-12-25
[作者简介] 郑家伟(1964-),男,博士,教授,博士研究生导师
[通信作者] 郑家伟, Tel:021-23271073, Fax:021-63121780,
E-mail:zhjw@omschina.or.cn
©2013 年版权归《中国口腔颌面外科杂志》编辑部所有

于专家意见和观察性研究,缺乏对药物治疗效果和安全性评价的前瞻性研究资料,也缺乏对治疗标准和疗效评价客观指标的共识意见。

目前,用于治疗血管瘤的药物主要有皮质类固醇激素、 α 干扰素、长春新碱以及最近用于临床的普萘洛尔。自2008年首次报道口服普萘洛尔治疗血管瘤以来^[1],大量临床研究(病例报告和病例系列报告)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。但多数为回顾性研究,缺乏临床、期前瞻性临床随机对照试验,用药时机、剂量、方案、不良作用监测等,各个单位很不一致。

2012年12月,来自12家单位、5个不同专业的28名专家汇集芝加哥,举行共识会议。与会专家临床经验丰富,治疗病例逾千例。根据现有文献资料,就普萘洛尔治疗血管瘤的相关问题达成了共识^[2]。现介绍如下,供临床治疗参考。

1 普萘洛尔的药理特性

普萘洛尔是一种人工合成的非选择性 β 肾上腺素能受体阻滞剂,可阻断 β_1 和 β_2 受体,引起心率和血压下降。普萘洛尔呈高度亲脂性,口服后经肝脏代谢,约25%进入血液循环。细胞色素P450系统的多条通道参与其代谢,需注意与其他药物如异喹啉4-羟化酶(CYP2D6)和细胞色素氧化酶(CYP1A2)抑制剂之间的相互作用。

普萘洛尔在临床上被用于治疗 and 预防儿童心律失常、高血压、先天性心脏流出道堵塞和肥厚性心肌病等,但其治疗血管瘤的机制不清,推测的作用包括血管收缩、肾素合成减少,抑制血管生成和促进细胞凋亡。

表1. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的并发症

Table 1. Complications of propranolol in treatment of infantile hemangioma

并发症	例数(总例数)	发生率(%)	85篇论文、1175例患者中的并发症发生率(%)
无症状低血压或低血压	33/228	14.5	2.8
伴发症状的低血压	3/46	6.5	0.3
肺部症状(支气管狭窄、细支气管炎、哮喘、肺动脉阻塞、窒息发作)	16/201	8.0	1.4
低血糖	10/88	11.4	0.9
无症状心动过缓	11/126	8.7	0.9
伴发症状的心动过缓	1/2	50	0.1
睡眠紊乱(包括恶梦)	44/326	13.5	3.7
嗜睡	26/220	11.8	2.2
四肢冰冷或出现斑点	20/225	8.9	1.7
腹泻	9/53	17.0	0.8
胃食管反流或胃肠道不适	8/133	6.0	0.7

2 疗效评价

以“propranolol”和“hemangioma”为检索词,在PubMed和Google Scholar上检索2011年12月7日前发表的相关论文,共检索出177篇,其中115篇以英文发表,剔除30篇不符合要求者,对85篇论文的1175例患者进行评价(中国学者发表的论文仅1篇被纳入,作者是郑家伟)^[3]。大多数研究纳入的病例<5例,且几乎全部是回顾性报道,仅1篇前瞻性试验^[4],1篇meta分析^[5]。35/85项研究为中间报告,患者仍在治疗中,副作用可能被低估。79篇论文对治疗效果进行了讨论,但对疗效的定义相差甚大,从血管瘤趋于稳定到完全消退。86%的论文报道有效,14%报道不同程度的失败。在报道的1175例患者中,19例无效,占1.6%。治疗时的平均年龄为5.1个月,中位年龄4个月。

3 不良反应

普萘洛尔的安全性高,仅在静脉使用或过量时会导致死亡或急性心衰。多数作者采用初始剂量0.5~1.0 mg/kg·d、目标剂量2.0 mg/kg·d的用药方案,分2~3次给药。少数报道为先分3次给药,6~12个月后改为2次。85篇论文中,48篇报道无严重不良反应,常见的副作用包括心动过缓、低血糖、支气管痉挛和高血钾,详见表1。

4 共识建议

4.1 治疗时机

当血管瘤患者出现并发症,如溃疡、出血、视力损害或畸形时,应及时治疗。

治疗PHACE综合征:PHACE综合征为皮肤神经血管综合征,约在1/3的大型面部血管瘤患者中

出现,特征是头颈部大型、节段性血管瘤,先天性脑、心、眼和(或)胸壁畸形。此类患者服用普萘洛尔,有引起急性缺血性休克的可能,治疗前应行头颈部MRI或MRA检查,以及心脏影像学检查。如服药利大于弊,建议用最小剂量,逐步加量,住院密切观察。

4.2 禁忌证和询问病史

治疗前,应对患者潜在的风险进行评估,并仔细询问病史,检测心率、血压和心肺功能。病史询问应侧重于喂养情况,有无呼吸困难、呼吸急促、出汗、哮喘、心脏杂音、心传导阻滞或心律不齐家族史。相对禁忌证包括心衰、心源性休克、窦性心动过缓、低血压、度以上传导阻滞、支气管哮喘、药物过敏等。

4.3 心电图(ECG)检查

不主张对所有患儿进行ECG检查,但下列情况下应考虑ECG检查:①新生儿(<1个月)心率<70次/min,婴儿(1~12个月)心率<80次/min,儿童(>12个月)心率<70次/min;②有先天性心脏病史;③有心律不齐病史或听诊有心律不齐。

4.4 用药方案

根据年龄,将患者分为2组,分别住院或在门诊治疗。年龄≤8周的婴儿,社会保障差或有其他伴发疾病影响心血管系统、呼吸系统(包括呼吸道血管瘤)或需要维持血糖水平的婴儿,建议住院治疗,方案见图1。年龄>8周、社会保障良好、无严重伴发疾病的婴儿,可在门诊治疗,定期监测,方案见图2。

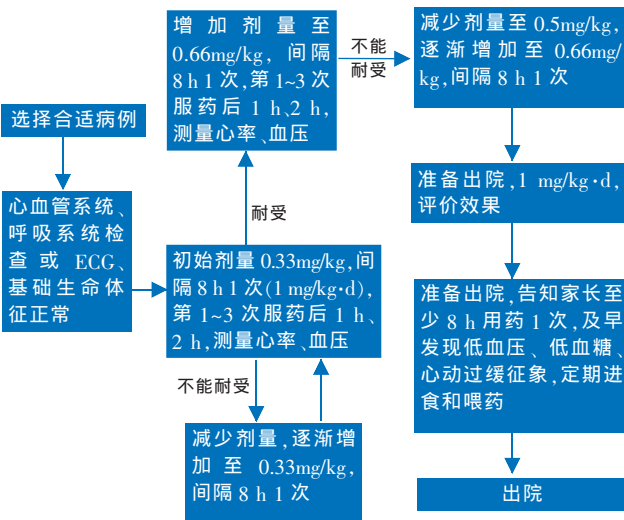


图1. 住院用药方案
Figure 1. Recommended dose initiation of propranolol for inpatients with IH

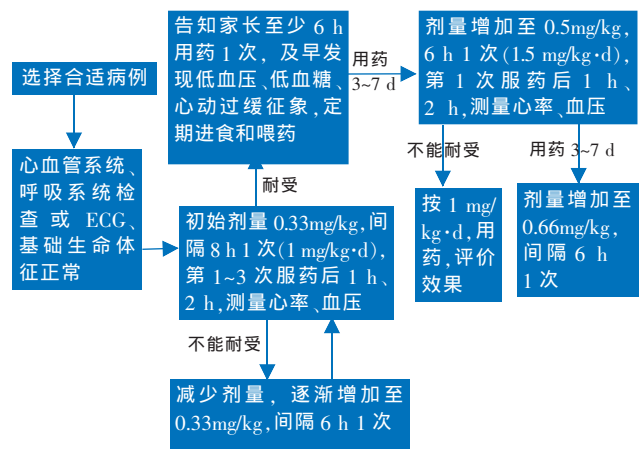


图2. 门诊用药方案
Figure 2. Recommended dose initiation of propranolol for outpatients with IH

4.5 心血管系统监测

口服普萘洛尔后1~3h,心率和血压的变化最明显,治疗前、开始用药后1h和2h,每次增加剂量(0.5 mg/kg·d)时,应监测心率和血压变化,包括在达到目标剂量时,至少检测1次。如果心率和血压不正常,应监测至正常为止。治疗效果在首次用药后通常最为显著,因此,在不改变剂量或未出现伴发疾病时,没有必要重复做心血管系统监测。心动过缓需及早发现,因为检测儿童的血压并不容易,而测定心率相对简单,且根据心率变化可以判断是否心动过缓,判定标准如下:①新生儿(<1个月)<70次/min,1~12个月婴儿<80次/min,>12个月儿童<70次/min。

1~6个月间,婴儿血压变化很大,无统一标准数据。而且,大多数儿童正常血压表格基于听诊测量,用于评价高血压或低血压。示波仪器虽使用方便,但读数与听诊不一致,因此,获得新生儿和婴儿的准确血压值十分困难,需要有经验的专科医师协助。婴儿应置于暖房、静息,清醒或睡眠均可。需使用大小合适的袖带,袖带的充气部分应覆盖上肢的75%以上,长度至少应为上肢长度的2/3。收缩压低于下列指标,应视为异常。①新生儿:<57 mm Hg(5点示波值)或64 mm Hg(2次听诊);②6个月:<85 mm Hg(5点示波值)或65 mm Hg(2次听诊);③1岁:<88 mm Hg(5点示波值)或66 mm Hg(2次听诊)。在开始用药或增加药物剂量期间,心率和收缩压低于上述指标的患儿,应作为高危人群予以密切监测。每次增加剂量后1、2h,应监测心率和血压,动态心电图监测(Holter monitoring)不作为常规监

测手段。

4.6 预防低血糖

出现低血糖体征或症状时,需要及早干预,降低低血糖的风险。由于低血糖的发生个体差异很大且无法预测,不推荐作常规血糖监测。普萘洛尔应在白天进食后服用,<6周的婴儿应至少4h喂食1次,6周~4个月的婴儿至少5h喂食1次,4个月的婴儿至少6~8h喂食1次。如服药期间出现重病,尤其是限制经口进食的疾病,应予停药。因镇静需要禁食而进行手术操作或影像学检查时,应静滴含葡萄糖液体。早产儿或同时服用影响血糖水平的其他药物者,服用普萘洛尔应特别当心。

4.7 总结

(1)目前,美国FDA尚未批准在儿童使用普萘洛尔。

(2)普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的安全性监测和剂量增加方案尚无统一标准。

(3)如患儿心率低于正常,体检时发现心律不齐或有心律不齐、结缔组织疾病家族史,治疗前应做ECG检查。

(4)心脏和主动脉弓畸形常见于PHACE综合征患儿,需做ECG检查,评价心脏的解剖和功能。

(5)推荐口服20mg/5mL的普萘洛尔溶液(国内尚无此类制剂)。

(6)推荐分3次口服。

(7)初始剂量1mg/kg·d,分3次口服。

(8)服药后1~3h,心率和血压下降最明显。

(9)第1次服药后,剂量效应最显著。

(10)心动过缓可能是最可靠的毒性监测指标,因为在婴幼儿,监测血压并不容易。

(11)如果需要增加剂量(每次0.5mg/kg·d),用药前、用药后1h、用药后2h需监测血压变化。

(12)低血糖可能是最常见的严重并发症,进食后服药可予避免。

(13)服药期间出现严重疾病,尤其是必须限制进食时,应及时停药,以防低血糖。

利益冲突声明:无。

[参考文献]

[1] Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy [J]. N Engl J Med, 2008,12,358(24):2649-2651.
[2] 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.
[3] Zheng JW. Comment on efficacy and safety of propranolol in the treatment of parotid hemangioma [J]. Cutan Ocul Toxicol, 2011,30(4):333-334.
[4] Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas [J]. Pediatrics,2011,128(2):e259-266.
[5] Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, et al. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2011,75(4):455-460.

·国际文摘·

Current Literatures

10 诱导化疗后的同期化放疗(序列化放疗)与单独同期化放疗在晚期头颈癌中的比较:随机 期试验

Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomized phase 3 trial. Haddad R, O'Neill A, Rabinowitz G, et al. Lancet Oncol, 2013,14(3):257-264.

关于头颈癌患者术前诱导化疗联合化放疗与单独化放疗效果之间的差别仍不清楚。PARADIGM研究为多中心开放性临床 期试验,旨在比较多西紫杉醇、顺铂及氟尿嘧啶(TPF)诱导化疗联合顺铂为基础的同期化放疗与单独化放疗在晚期头颈癌患者治

疗中的价值。纳入未经治疗、无转移的头颈鳞癌成年患者,病变无法切除或手术治愈率很低(T3或T4, N2或N3)。患者(1:1)被随机分为2组,一组接受3个疗程的TFP诱导化疗,联合同期化放疗,另一组只接受2个疗程的同期化放疗。结果:对2004年8月24日-2008年12月29日符合纳入标准的患者治疗后发现,平均随访49个月(39~63个月),41例患者死亡,其中诱导化疗联合同期化放疗组20例,单独化放疗组21例。前者3年总生存率为73%,后者为78%。行诱导化疗组患者出现发热症状者更多(16:1),虽然2组患者的生存率较高,且无显著差别。但就此下结论为时尚早,还需要长期的临床观察。对于晚期局部复发或远处转移风险较高的头颈鳞癌患者,辅助诱导化疗仍然是较为合适的治疗方法。(张凌)