·临床研究·

激光联合口服普萘洛尔治疗小儿血管瘤的疗效观察

黎胜苗　黄敏燕　罗春芬　於林军

[摘要]　**目的**　观察激光联合口服普萘洛尔治疗小儿血管瘤的疗效。**方法**　选取103例血管瘤患儿为研究对象，随机分为两组，对照组口服普萘洛尔治疗的同时皮损处予以双波长激光治疗，每月1次，观察组先给予口服普萘洛尔治疗，至瘤体不因继续服药而消褪时停药，再行激光治疗。记录两组治疗瘤体变化情况，治疗结束后6个月比较两组疗效、临床指标、血流动力学指标及不良反应。**结果**　观察组临床有效率(84.21%)高于对照组(78.43%)，差异有统计学意义(χ^2=3.98，P<0.05)。治疗前，两组瘤体面积及瘤体厚度比较，差异均无统计学意义(t分别=1.81、1.77，P均>0.05)，治疗结束后6个月，观察组瘤体面积及瘤体厚度明显低于对照组，差异有统计学意义(t分别=6.75、9.53，P均<0.05)，观察组治疗时间明显短于对照组，差异均无统计学意义(t=7.76，P<0.05)。治疗结束后6个月，观察组血流峰值明显低于对照组，阻力系数明显高于对照组，差异均有统计学意义(t分别=3.08、2.09，P均<0.05)。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义(χ^2=1.73，P>0.05)。**结论**　普萘洛尔可有效控制小儿血管瘤增长，促进消退，但不宜长期服用，在符合停药指征时及时停药并配合激光治疗有助于提高临床疗效，降低不良反应。

[关键词]　激光治疗；　普萘洛尔；　小儿血管瘤；

Efficacy of laser therapy combined with oral administration of propranolol in the treatment of hemangioma in children LI Shengmiao, HUANG Minyan, LUO Chunfen, et al. Department of Pediatric Surgery, Taizhou Hospital, Wenzhou Medical University, Taizhou 317000, China.

[Abstract]　**Objective**　To observe the efficacy of laser therapy combined with oral administration of propranolol in the treatment of hemangioma in children. **Methods**　Totally 103 children with hemangioma were selected as the research subjects and randomly divided into two groups.The control group was treated with propranolol orally and dual-wavelength laser once a month on the skin lesions, and the observation group was given oral propranolol treatment at first, performed drug withdrawal until the fluid did not fade due to continued medication and then were given laser therapy.The changes of tumor were recorded in the two groups, and the efficacy, clinical parameters, hemodynamic parameters and adverse reactions of the two groups were compared at 6 months after the end of treatment. **Results**　The clinical effective rate was 84.21% in the observation group, which was higher than 78.43% in the control group (χ^2=3.98, P<0.05).Before treatment, there were no statistical differences in tumor area and tumor thickness between the two groups (t=1.81, 1.77, P>0.05).At 6 months after the end of treatment, the tumor area was smaller and thickness was thinner in the observation group(t=6.75, 9.53, P<0.05), and the treatment time was significantly shorter than that of the control group(t=7.76, P<0.05).At 6 months after the end of treatment, the peak blood flow of the observation group was significantly lower than that of the control group, while the resistance coefficient was significantly higher than that of the control group (t=3.08, 2.09, P<0.05).There was no statistical significance in the incidence rate of adverse reactions between the two groups (χ^2=1.73, P>0.05). **Conclusion**　Propranolol can effectively control the growth of children's hemangioma and promote its regression, but it is not suitable for long-term use.Timely drug withdrawal in accordance with indications of drug withdrawal and combining with laser therapy can help enhance the clinical efficacy and reduce the adverse reactions.

[Key words]　laser therapy;　propranolol;　infantile hemangioma

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.001.011

基金项目：浙江省台州市科技计划项目(1801ky06)

作者单位：317000　浙江台州，温州医科大学附属台州医院小儿外科

通讯作者：於林军，Email:yulj@enzemed.com

小儿血管瘤是临床上常见的一种以血管内皮细胞过度增殖为主要特征的良性肿瘤，具有进展性发展趋势，在新生儿中发病率为1.1%～2.6%[1]。小儿血管瘤好发于头、面、颈部，部分瘤体生长迅速可引起患儿局部功能障碍，创面破溃出血亦可引发皮炎、瘢痕等并发症[2]。普萘洛尔是一种非选择性竞争性β受体阻断剂，可通过降低多种血管生成因子表达抑制血管生成，临床上用于治疗小儿血管瘤[3～5]。激光辅助药物治疗血管瘤可有助于提高治疗效果，其中激光对于消退期血管残留及部分溃疡性血管瘤具有较好的辅助治疗作用[6]。本次研究旨在探讨两种不同的激光辅助治疗方案对小儿血管瘤的治疗效果，以期为临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年2月至2020年7月期间温州医科大学附属台州医院收治的103例血管瘤患儿，其中男性40例、女性63例；年龄1~9个月，平均年龄(4.65±1.45)个月，血管瘤面积为(9.15±2.35)cm^2；血管瘤部位：头颈部52例、躯干32例、四肢19例。纳入标准为：①符合《血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南》[7]中小儿血管瘤的诊断标准，经临床特征及超声检查确诊；②年龄1个月～1岁；③血管瘤厚度＜3 mm；④本次研究经院方伦理委员会批准，且患者家属均知情同意。排除标准为：①深度、混合型血管瘤者；②入院前接受过相关药物治疗或激光治疗者；③合并严重器质性病变者；④瘢痕体质者；⑤存在普萘洛尔禁忌证者。按照随机数字表法分为观察组和对照组，观察组52例，其中男性19例、女性33例；年龄1～8个月，平均(4.53±1.52)个月；血管瘤面积为(9.56±2.43)cm^2；血管瘤部位：头颈部28例、躯干15例、四肢9例。对照组51例，其中男性21例、女性30例；年龄1～9个月，平均(4.77±1.33)个月；血管瘤面积为(8.73±2.21)cm^2；血管瘤部位：头颈部24例、躯干17例、四肢10例。两组患者的一般临床资料比较，差异均无统计学意义（P均＞0.05）。

1.2 方法

1.2.1 观察组先给予药物治疗再进行激光治疗：先给予普萘洛尔（由江苏亚邦爱普森药业生产）口服治疗，1.5～2 mg·kg^{-1}·d^{-1}，分早晚2次服用，初始剂量为0.75～1 mg·kg^{-1}·d^{-1}，根据患儿服药后的情况阶梯式增加药物剂量，之后根据患儿体重变化情况调整药物剂量，直至瘤体不因继续服药而消褪时逐渐减量停药。然后采用585 nm/1064 nm双波长激光系统行激光治疗，根据患儿年龄、皮损程度、瘤体深度等多种因素调节激光能量密度及脉宽，本次研究所用595 nm激光能量密度为8～12 mJ/cm^2，脉宽0.5～3 ms，1064 nm激光能量密度为20~50 J/cm^2，脉宽5～15 ms，配备Cynergy动态冷却设备，治疗时将激光垂直对准皮损处，治疗后用冰袋冰敷20～30 min并以红霉素软膏涂于患处，治疗后1周内避免阳光照射，以减少疼痛、红肿、水疱等不良反应发生。每月治疗1次，全程治疗需要1～5次。

1.2.2 对照组药物和激光治疗同时进行，药物和激光治疗方法同观察组，疗程同观察组。

1.3 观察指标 ①临床指标：评估两组患儿治疗前及治疗结束后6个月血管瘤面积、瘤体厚度，记录两组患儿血管瘤治疗时间。②血流动力学指标：采用B超检测两组患儿治疗前及治疗结束后6个月的血流峰值及阻力系数。③不良反应：治疗期间，统计两组患儿腹泻、食欲不振等不良反应发生情况，并记录皮肤色素沉着、水疱生成状况。

1.4 临床疗效评价标准 Ⅰ级：瘤体缩小或颜色消退≤25%；Ⅱ级：瘤体缩小或颜色消退＞25%且≤50%，Ⅲ级：瘤体缩小或颜色消退＞50%且≤75%；Ⅳ级：瘤体缩小或颜色消退＞75%，其中Ⅳ级及以上为显效，Ⅱ～Ⅲ级为有效，Ⅰ级为无效[8]。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两独立样本比较采用独立样本t检验，同组治疗前后比较采用配对t检验；计数资料比较采用χ^2检验。设P＜0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗结束后6个月临床疗效见表1

表1 两组治疗结束后6个月临床疗效比较/例(%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	52	29(55.77)	19(36.54)	4(7.69)	48(84.21)*
对照组	51	19(37.25)	21(41.18)	11(21.57)	40(78.43)

注：*：与同组治疗前比较，P＜0.05。

由表1可见，治疗结束后6个月，观察组患者的临床有效率明显高于对照组，差异有统计学意义（χ^2=3.98，P＜0.05）。

2.2 两组治疗前后临床指标比较见表2

由表2可见，治疗前，两组患者的瘤体面积及瘤

体厚度比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.81、1.77,$P>0.05$),治疗结束后6个月,观察组患者的瘤体面积及瘤体厚度明显均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=6.75、9.53,P 均<0.05),观察组患者的治疗时间明显短于对照组,差异有统计学意义(t=7.76,$P<0.05$)。

表2 两组治疗前后临床指标比较

组别	瘤体面积/cm²		瘤体厚度/mm		治疗时间/d
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
观察组	9.56 ± 2.43	1.84 ± 0.54*	4.13 ± 0.67	0.92 ± 0.21*	114.53 ± 22.16*
对照组	8.73 ± 2.21	2.77 ± 0.83	3.92 ± 0.52	1.53 ± 0.41	147.27 ± 20.59

注:*:与对照组治疗后比较,$P<0.05$。

2.3 两组患者治疗前后血流动力学指标比较结果 见表3

表3 两组治疗前后血流动力学指标比较

组别	血流峰值/cm/s		阻力系数	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	71.53 ± 8.52	22.41 ± 5.62*	0.45 ± 0.15	0.73 ± 0.21*
对照组	69.86 ± 9.21	26.16 ± 6.69	0.43 ± 0.18	0.69 ± 0.59

注:*:与对照组治疗后比较,$P<0.05$。

由表3可见,治疗前,两组血流峰值和阻力系数比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.98、0.61,P 均>0.05);治疗结束后6个月,观察组血流峰值明显低于对照组,阻力系数明显高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=3.08、2.09,P 均<0.05)。

2.4 两组不良反应比较见表4

表4 两组不良反应比较/例(%)

组别	n	腹泻	食欲不振	心率降低	水疱	色素沉着	总发生率
观察组	52	2(3.85)	1(1.92)	0	2(3.85)	1(1.92)	7(11.54)
对照组	51	3(5.88)	2(3.92)	1(1.96)	3(5.88)	3(7.84)	12(23.53)

由表4可见,两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义(χ^2=1.73,$P>0.05$)。

3 讨论

小儿血管瘤是指患儿出生一年内快速增殖的一种良性血管肿瘤,其发病机制尚不明确,普遍认为其与患儿全身或局部缺氧、血管内皮因子异常生成、胎儿及围生期因素促进血管异常生成相关[9]。半数以上的血管瘤可自行消退,但部分增殖期血管瘤可对患儿器官功能及成长发育产生影响,如不给予积极有效的治疗可引发纤维组织和脂肪组织沉积,使局部皮肤呈现不同程度的萎缩、瘢痕、色素沉着,对患儿容貌产生不利影响[10]。

本次研究采用595 nm、1064 nm双波长激光治疗血管瘤患儿,符合国际治疗标准,治疗效果较好且安全性较高。不同波长脉冲激光的介质各异,可以是染料或Nd:YAG,其发出的激光可优先被氧合血红蛋白吸收,通过光热效应使血红蛋白受热凝固,促使增生血管封闭萎缩,进而达到治疗目的[11]。目前国内外主要采用585 nm、595 nm、1064 nm波长激光治疗小儿血管瘤,治疗过程中几乎不损伤皮肤,且周期性冷却处理可减少病变部位热损害,安全性较高[12]。普萘洛尔是治疗心血管疾病的常用药,可用于心绞痛、高血压、心率失常等多种心血管疾病的治疗,其主要通过去甲肾上腺素能神经递质或肾上腺素类药物竞争β受体发挥抑制作用[13]。2008年普萘洛尔首次被提出应用于治疗婴幼儿血管瘤后其临床应用逐渐被推广,药物安全性较高,临床应用以来未见严重不良反应及致死病例报道,目前已成为眼周等多个高风险部位血管瘤的首选治疗药物。普萘洛尔治疗小儿血管瘤的药物作用机制尚不明确,有报道表明,其可能是通过促进血管收缩,减少血管生长因子的生成、促进血管内皮细胞凋亡等机制促进血管瘤消退[14]。

本次研究结果显示,治疗后观察组患者的血流动力学改善程度更为明显,提示其增生血管消退更为明显,表明普萘洛尔对小儿血管瘤具有较好的治

疗效果，且在一定用药范围内药物安全性良好。这是因为长期使用普萘洛尔治疗小儿血管瘤疗效虽好但存在不良反应，而降低普萘洛尔用药剂量可在一定程度上减少不良反应[15]，目前国内外应用普萘洛尔治疗小儿血管瘤剂量范围为1～3 mg/kg，本次研究所用剂量为1.5～2 $mg·kg^{-1}·d^{-1}$，符合国内外用药标准，结果显示，观察组临床疗效更高，治疗结束后6个月瘤体面积及厚度均明显小于对照组（P均<0.05），提示增殖期采用普萘洛尔治疗可有效抑制血管增生，而激光照射对血管损伤深度有限，因而在治疗前期采用激光配合治疗的效果并不明显，经过一段时间的药物治疗，患儿瘤体体积及深度均明显减小，此时血管瘤处于消退期，配合激光治疗可有助于加快血红蛋白凝固，促进血管萎缩，因而后期联合治疗效果更好，而对照组临床疗效低于观察组的原因在于，前期激光治疗皮损处血管瘤可减缓皮损愈合，延长色素消退时间，故而疗效欠佳。在不良反应方面，本次研究结果显示观察组不良反应总发生率为11.54%，对照组为23.53%，两组不良反应发生率比较无明显差异（$P>0.05$），提示普萘洛尔治疗小儿血管瘤较为安全，其中观察组腹泻、食欲不振、心率降低发生率稍低，可能是由于观察组用药周期较短，而对照组则治疗全程均服用普萘洛尔，因而观察组不良反应发生率更小；而观察组水疱、色素沉着发生率较低主要是由于进展期未采用激光治疗因而导致的皮损较小，故而色素沉积较少。

综上所述，口服普萘洛尔可有效控制小儿血管瘤增长，促进消退，但不宜长期服用，在符合停药指征时及时停药并配合激光治疗有助于提高临床疗效，降低不良反应。本次研究仍有不足，首先样本量较小，且为单中心研究，随访观察时间亦不够长，未来开展大样本的多中心研究，或可得出更有价值的结论。

参考文献

1 常锦萍.噻吗洛尔和卡替洛尔分别与普萘洛尔联合应用治疗婴幼儿血管瘤的疗效观察[J].中国合理用药探索，2019，16(5)：117-121.

2 张洪辉，陈艺宏，许秀宽，等.X线联合卡替洛尔治疗婴幼儿血管瘤疗效观察[J].中国麻风皮肤病杂志，2020，36(5)：302-303.

3 谭红梅，吴炜，赵居艳，等.婴幼儿血管瘤治疗进展[J].中国美容医学，2019，28(5)：163-166.

4 陈彬，仇雅璟，林晓曦.婴幼儿血管瘤外用药物治疗研究进展[J].中华整形外科杂志，2019，35(5)：502-506.

5 杨开颖，彭素华，邱桐，等.口服普萘洛尔治疗婴幼儿肝血管瘤的临床研究[J].临床小儿外科杂志，2020，19(2)：145-149.

6 杨竞，黄惠珍，张晶，等.长脉冲1064 nm Nd：YAG激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗婴儿血管瘤临床观察[J].中国美容医学，2019，28(5)：53-56.

7 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)[S].组织工程与重建外科杂志，2019，15(5)：277-317.

8 蔡文茜，孙莉，尹瑞瑞，等.口服普萘洛尔治疗婴幼儿眼周高风险血管瘤的临床观察[J].中国斜视与小儿眼科杂志，2017，25(4)：25，51-52.

9 接丽莉，白瑞雪，李晓冰，等.局部外用噻吗洛尔治疗婴幼儿血管瘤的研究现状[J].中国临床药理学杂志，2019，35(4)：402-405.

10 胡彩霞，程毅，崔瑜，等.595 nm脉冲染料激光联合聚桂醇注射液治疗婴幼儿血管瘤疗效观察[J].中国麻风皮肤病杂志，2019，35(11)：686-688.

11 王长凤，孙佳丽，吴长华，等.595 nm脉冲染料激光联合噻吗洛尔滴眼液治疗浅表性婴幼儿血管瘤的疗效观察[J].临床小儿外科杂志，2019，18(11)：953-958.

12 汪城河，苏晓灵，苏振民，等.激光治疗婴幼儿浅表性血管瘤的疗效及并发症分析[J].中国美容医学，2019，28(2)：56-59.

13 钟芳.稳心颗粒联合普萘洛尔对甲亢合并房颤患者相关激素水平及心脏功能的影响[J].心血管康复医学杂志，2018，27(5)：565-568.

14 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.

15 陈远征，白南，李雪晴，等.口服不同剂量普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的前瞻性随机对照研究[J].中华整形外科杂志，2018，34(5)：337-342.

（收稿日期　2021-05-18）
（本文编辑　葛芳君）