

## · 综 述 ·

## 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的研究进展

黄长瑾 宋维铭

【摘要】 血管瘤为整形外科的常见疾病,目前尚缺少对血管瘤的有效治疗手段。普萘洛尔作为治疗婴幼儿血管瘤的新兴药物,已于 2014 年被美国食品药品监督管理局批准用于婴幼儿血管瘤的系统性治疗。普萘洛尔因其治疗效率较高,不良反应较少,从而日渐取代了糖皮质激素成为治疗问题性婴幼儿血管瘤的首选药物,但其药物作用机制尚不完全明了。现就普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的最新研究进展作一综述。

【关键词】 婴幼儿血管瘤;普萘洛尔;药物机制

婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)是一种常见于婴幼儿时期的良性肿瘤,也是整形外科的常见疾病。瘤体多于出生几周后开始变得明显,之后快速增生并且多在 3~5 个月内达到其最大体积的 80%(LC Chang, 2008 年)。增生期结束后进入消退期,瘤体逐渐萎缩。因为过去传统命名方法的不统一,导致真正的婴幼儿血管瘤发病率不甚明确,粗略统计 IH 的发病率为 3%~10%<sup>[1]</sup>,在女性及高加索人种中的发病率更高。Anderson 等<sup>[2]</sup>根据长期人群统计发现,近 30 年 IH 发病率稳步升高,这种现象可能与生育年龄降低和患儿出生时体质量增加相关。虽然为自限性良性肿瘤,但是部分 IH 会引起永久性局部组织损伤、溃疡、感染、出血功能障碍、疼痛等并发症而需要系统性治疗(LC Chang, 2008 年)。

糖皮质激素过去一直是治疗 IH 的主要药物。2008 年, C Léauté-Labrèze 等使用  $\beta$  受体抑制剂普萘洛尔治疗合并先天性充血性心力衰竭的血管瘤患儿时,首次发现血管瘤萎缩的现象。之后有大量研究证明,普萘洛尔能安全有效地抑制血管瘤生长,促进血管瘤消退。普萘洛尔在 2014 年已被美国食品药品监督管理局批准用于 IH 系统性治疗。普萘洛尔治疗效率高,不良反应更少<sup>[3]</sup>,已日渐取代糖皮质激素而成为治疗问题性 IH 的首选药物。

### 1 治疗机制

普萘洛尔治疗血管瘤的机制尚不完全明了。普萘洛尔为一种脂溶性非选择性  $\beta$  受体阻滞剂。 $\beta$  受体( $\beta$ -AR)家族是 G 蛋白偶联受体的一种,分为 3 个亚型,分别为  $\beta$ 1-AR、 $\beta$ 2-AR 和  $\beta$ 3-AR。 $\beta$ 1-AR 和  $\beta$ 3-AR 通常与 Gs 蛋白(激活型)偶联,而  $\beta$ 2-AR 可能与 Gs 蛋白或者 Gi 蛋白(抑制型)相偶联<sup>[4]</sup>。正常血管内皮细胞中存在 3 种  $\beta$ -AR,优势型受体主要为  $\beta$ 1-AR 和  $\beta$ 2-AR。IH 血管内皮细胞(hemangioma endothelial cells, HemEC)中存在  $\beta$ 1-AR 和  $\beta$ 2-AR 两种,亦有报道  $\beta$ 3 型受体存在于血管瘤所有阶段<sup>[4]</sup>。近期有学者发现,血管瘤干细胞(hemangioma stem cells, HemSC)主

要表达  $\beta$ 2 和  $\beta$ 3 受体, $\beta$ 1-AR 表达水平仅为前二者的十分之一<sup>[5]</sup>。鉴于普通血管内皮细胞和 IH 血管内皮细胞均表达  $\beta$ -AR,推测普萘洛尔可能通过不同的优势受体或不同的信号通路产生不同的治疗效果。

1.1 促进血管收缩 普萘洛尔通过  $\beta$ -AR 介导的抗血管舒张作用使 IH 血管收缩,降低血管密度,减少瘤体血流。这些可以解释普萘洛尔治疗后,血管瘤的迅速缩小和肉眼颜色变暗以及瘤体表面变柔软的现象<sup>[6]</sup>。另有研究表明,普萘洛尔逆转肾上腺素诱导的体外血管瘤周细胞(hemangioma pericyte, HemPericyte)松弛现象,减少小鼠体内 HemPericyte/HemEC 源性血管的体积。普萘洛尔引起 HemPericyte 收缩性增加,也可以解释普萘洛尔治疗后 IH 明显的血管收缩现象<sup>[7]</sup>。

1.2 抑制细胞增生及血管生成 在体外培养的 HemEC 研究中,普萘洛尔可使 cyclin A2 和 cyclin D2 表达降低,p21 和 p27 表达升高,使细胞增殖停滞在 G0/G1 期,表明普萘洛尔通过调节 HemEC 细胞周期来抑制其增生<sup>[8]</sup>。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和一氧化氮是最重要的血管生成调节因子,能有效促进血管内皮细胞的增殖。VEGF 浓度与血管瘤病变大小显著相关,普萘洛尔可降低患者血清中 VEGF 水平,且下降程度与药物剂量呈相关性<sup>[9]</sup>。普萘洛尔能同时降低 VEGF、NO 这 2 个潜在血管生成因子水平。激活  $\beta$ -AR 受体后,下游的 G 蛋白亚单位可引发磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)活化。有研究表明<sup>[10]</sup>,PI3-K 家族参与多种细胞的信号通路,调节细胞增殖、分化、存活和迁移,并与血管生成密切相关。普萘洛尔抑制  $\beta$  受体介导的 Akt 活化。Akt 能激活下游内皮 eNOS,诱导 eNOS 磷酸化和释放 NO、诱导内皮细胞分化增生和迁移,并且诱导血管生成。此外, $\beta$ -AR 信号还可能通过不依赖 G 蛋白的途径,直接通过  $\beta$ -抑制蛋白( $\beta$ -arrestin)作用于有丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)<sup>[11]</sup>。在体外培养中,普萘洛尔可通过阻断  $\beta$ 2-AR 抑制其下游的 PI3、Akt、MAPK 信号通路引起血管瘤细胞缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )表达下降,这一现象表现出剂量、时间依赖性<sup>[10-11]</sup>。这可以解释为患者服用普萘洛尔后,血浆、尿液和血管瘤组织中 HIF-1 $\alpha$  表达水平明显降低的现象<sup>[11]</sup>。HIF-1 $\alpha$  有大量

DOI:10.3969/j.issn.1673-7040.2017.12.022

作者单位:中国医学科学院 北京协和医学院 整形外科医院  
面颈中心,100144 北京

通信作者:宋维铭,Email:songweimingzx@163.com

的下游目标分子,其中包括 VEGF、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等与内皮细胞增生、血管生成相关的生长因子<sup>[12]</sup>。普萘洛尔使 HIF- $\alpha$  表达降低后,可观测到内皮细胞的迁移性和血管增生能力降低、血管瘤内皮细胞凋亡现象。相反,HIF-1 $\alpha$  过度表达会抵消普萘洛尔对 VEGF 表达和细胞生长的抑制作用<sup>[13]</sup>。总之,普萘洛尔可能通过阻段 PI3K/Akt/eNOS/VEGF 信号通路,降低 VEGF 和 NO 水平抑制细胞增生和血管形成。

表皮生长因子样结构域 7 (epidermal growth factor-like domain 7, EGFL7) 基因是一个在血管内皮特异性表达的基因,EGFL7 属于分泌型蛋白,在促进血管内皮迁徙、调节内皮细胞黏附以及抑制血管平滑肌迁徙等构建血管床结构和保持血管稳定中起着重要作用。虽然 EGFL7 并不能刺激内皮细胞的增殖,但 EGFL7 基因是血管管腔发育过程中的关键基因,EGFL7 表达下降能使内皮细胞的增生能力明显降低,间接地影响了血管的发育。在 EGFL7 和 VEGF 共同作用下,血管瘤得以快速增殖。凌彬等<sup>[13]</sup>发现,在服用普萘洛尔治疗 4 周及 12 周后,患者血清及尿液的 VEGF 及 EGFL7 表达量明显减低,二者呈同步下降的趋势。研究结果提示,普萘洛尔治疗 IH 可能是通过降低 EGFL7 的表达,降低新生血管的稳定性;同时 VEGF 表达下降,内皮细胞增殖受阻,血管新生活力下降,使得血管瘤瘤体变小。

1.3 诱导细胞凋亡 体外培养 HemEC,在普萘洛尔作用下,细胞表现出典型的凋亡形态:细胞逐渐变圆,细胞膜保持完整但细胞质缩小,染色体固缩<sup>[14]</sup>。这说明普萘洛尔能诱导血管瘤内皮细胞凋亡。

血管瘤细胞中表达信号传导及转录活化子-3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是一种重要的肿瘤信号分子和抗凋亡蛋白 Bcl-2。普萘洛尔通过阻断  $\beta$  2-AR,抑制血管瘤细胞表达 STAT3 和 Bcl-2,使细胞生长停滞并且诱导细胞凋亡。在小鼠血管瘤异种移植模型中,过度表达的 HIF-1 $\alpha$  能明显减弱普萘洛尔治疗效果,使 VEGF、磷酸化 STAT3、总 STAT3 和 Bcl-2 蛋白水平显著上调<sup>[10-11]</sup>,抑制普萘洛尔诱导的血管瘤细胞凋亡。这些证据提示,普萘洛尔可能通过降低 HIF-1 $\alpha$ 、STAT3 和 Bcl-2 的方式促进血管瘤细胞凋亡。

凋亡蛋白(caspase)-3、-8、-9 是重要的细胞凋亡调节因子,介导内源(caspase-3 和 9)或外源性(caspase-8)凋亡途径,在凋亡过程中使染色体凝集,DNA 断裂。普萘洛尔处理血管瘤细胞后 caspase-3、-9、-8 水平升高<sup>[14]</sup>,说明普萘洛尔可能与血管瘤内皮细胞内源性和外源性凋亡途径相关。

普萘洛尔处理体外培养的血管瘤细胞后,内皮细胞 annexin V 水平(与凋亡程度负相关)下降,而干细胞组未下降。干细胞和内皮细胞的增生抑制程度与普萘洛尔剂量相关。普萘洛尔处理组相比对照组,普萘洛尔处理 HemEC 细胞之后,前凋亡基因 C/EBP $\beta$ 、RXR $\gamma$ 、PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\delta$ 、RXR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  转录水平显著升高<sup>[15-16]</sup>,说明普萘洛尔有直接促进血管瘤内皮细胞凋亡的作用。普萘洛尔处理干细胞组后脂肪生成加

速,说明普萘洛尔对干细胞有加速其脂肪生成的作用。

1.4 通过 RAS 系统作用于血管瘤  $\beta$  1- 肾上腺素受体分布于肾脏,可通过调节肾素释放进一步调整 RAS 系统。肾素将血管紧张素原转化为血管紧张素 I (angiotensin I, AT I); AT I 在血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)的作用下转换为血管紧张素 II (angiotensin II, AT II)。AT I 和 AT II 能促进体外血管瘤细胞增殖<sup>[17]</sup>。普萘洛尔和手术切除血管瘤后血清肾素活性水平(plasma renin activity level, PRA)、ACE、AT II 水平降低,ACE 抑制剂卡托普利治疗后血管瘤缩小,但仅有 AT II 水平降低<sup>[18]</sup>。该研究结果提示,普萘洛尔的生物学效应可能是通过调节 RAS 系统,降低 AT I、ACE 或 AT II 水平发挥作用。切除血管瘤后 PRA、ACE、AT II 降低,提示血管瘤病变本身可使血浆肾素、ACE、AT II 水平升高,或者血管瘤和 RAS 系统之间存在正反馈途径。这些研究提示,血管瘤可能涉及更多 RAS 机制,值得进一步深入研究。

## 2 IH 治疗及治疗时机的选择

IH 为良性自限性疾病,出生数月内瘤体迅速生长然后逐渐退化。局灶型为浅表的圆形或卵圆形病灶,除了位于气道或眼眶等重要结构附近时,局灶型病变多为良性,这类病变因表浅、面积较小,可完全或几乎完全消退,所以患儿无需特殊干预。但深部 IH 和涉及多个胚胎节段的 IH 以及重要器官处生长等血管瘤,在生长和消退过程中,可成为永久性的外形损毁和功能减退,并出现疼痛、溃疡、出血等严重并发症,因此,需要药物或外科手术干预治疗<sup>[19]</sup>。血管瘤的特征,如病变类型、大小、位置、生长速度、持久性、患者年龄、功能影响,会影响手术或药物治疗方案的选择。随着人们对外表要求的提升,治疗指征也随之扩大。80%患儿在 3 个月龄时,病变达到最大体积,所以根据婴幼儿血管瘤这一生长特征(LC Chang, 2008 年),应尽量在增生期开始治疗。但国外有报道患儿的平均就诊年龄为 5 个月龄,因此,尽早就诊且早期采取有效治疗,不仅能减轻症状,而且对血管瘤的预后也有重要意义(LC Chang, 2008 年)。

## 3 治疗效果

大多数患儿首次服用普萘洛尔 24 h 后,血管瘤颜色由深红色变暗紫色,质地也更加柔软,若继续治疗血管瘤,其颜色、质地还会持续改变,通常在治疗 6 周后血管瘤变得平坦(C Léauté-Labrèze, 2008 年)。

大量研究表明,普萘洛尔治疗组较空白对照组、安慰剂组或其他治疗方法能更有效地使血管瘤缩小<sup>[20-23]</sup>。有报道对 41 篇普萘洛尔治疗 IH 的相关文献进行统计得出有效率为 82%~100%,平均有效率为 98%;其消退率在 25%~100%<sup>[24]</sup>。Izadpanah 等<sup>[25]</sup>通过对 1965—2012 年皮质醇治疗 IH 和普萘洛尔治疗 IH 的数据进行 meta 分析发现,低于 90%的患儿对皮质醇治疗有反应,而 99%的患儿用普萘洛尔治疗 12 个月有效,皮质醇和普萘洛尔的治疗成功率分别为 71%和 97%( $P < 0.05$ )。Léauté-Labrèze 等<sup>[26]</sup>通过多中心临床随机双盲对照试验发现,88%的患儿每天接受 3 mg/kg 的治疗剂量后,第 5 周病情出现明显改善,而安慰剂组改善率仅为 5%。



Chinnadurai 等<sup>[27]</sup>对药物治疗 IH 相关文献进行 Meta 分析,其对象为 1982—2015 年药物干预 IH 的相关文献,其中包括 2 个 RCT 试验和 1 个队列试验(每天口服普萘洛尔 1~4 mg/kg 与安慰剂组或空白对照组对比)、1 个 RCT 试验(对比不同形式普萘洛尔疗效)。对比口服普萘洛尔组与安慰剂组或对照组的研究,其可信度(strength of evidence, SOE)较高,普萘洛尔治疗的平均退化率为 95%(95% BCI:88%~99%),为所有药物干预种类中最高。关于病变内注射普萘洛尔的数据较少,总体统计的血管瘤退化率为 9%(95% BCI:0~45%),口服皮质醇组血管瘤退化率为 43%(95% BCI:21%~66%),而对照组仅为 6%(95% BCI:1%~11%)。

Chang 等<sup>[28]</sup>通过随访门诊患者发现,家长接受完善的评估后,可筛选部分门诊患者,在不住院的情况下使用普萘洛尔治疗,治疗至患儿 1 岁时,其有效率超过 90%,治疗效果同样确切有效。

#### 4 安全性及不良反应

成人服用同等剂量的普萘洛尔后,中国人血药浓度则较低。对于药物清除率中国人是白种人的 2 倍(沈志和,1991 年),但中国人对普萘洛尔的药物敏感性较白种人高,可能是由于中国人血清游离普萘洛尔浓度高于白种人(HH Zhou, 1993 年)。但目前暂时缺乏关于婴儿口服普萘洛尔的药代动力学和安全性研究,其治疗适应证和剂量多由年龄较大的婴儿相关研究中推测而来<sup>[29]</sup>,目前也缺乏普萘洛尔治疗婴幼儿远期并发症随访的报道。

口服普萘洛尔治疗 IH 常见以下不良反应:低血压、心动过缓、低血糖症、血钾升高、支气管痉挛、噩梦、肠胃不适等。这些不良反应多可通过其他药物治疗解决。也有报道<sup>[8]</sup>口服普萘洛尔治疗 IH 后出现罕见严重并发症——肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS),患者可出现高钾血症、高磷血症、低钙血症和高尿酸血症。Chang 等<sup>[28]</sup>统计门诊患者每天口服普萘洛尔 2 mg/kg 治疗血管瘤,不良反应发生率为 10.4%。Hermans 等<sup>[30]</sup>通过对 174 例血管瘤患者的研究发现,增生期血管瘤患者每天口服普萘洛尔的剂量为 2~3 mg/kg 时,各种并发症发生率高达 61.2%。一项 meta 分析<sup>[24]</sup>得出平均口服剂量每天 2.12 mg/kg 时,并发症发生率为 31.0%。不良反应发生率和服药剂量成正比,接受 3 mg 剂量的婴幼儿比 1 mg 剂量的婴幼儿发生腹泻的概率更高(分别为 22.0%和 14.0%),气道痉挛发生率也更高(分别为 9.0%和 6.0%)<sup>[26]</sup>。有学者认为每天使用 3 mg/kg,6 个月可以达到最高效益-风险比(沈志和,1991 年)。普萘洛尔停药时应逐渐减量,建议减量时间 > 2 周,若长期服用普萘洛尔,突然停药可能导致心脏  $\beta$  肾上腺素兴奋性增加,引起高血压和心率加快,这些反应称之为普萘洛尔停药综合征<sup>[31]</sup>。由于目前尚缺乏远期并发症的大样本随访报道,因此,目前应以在保证疗效的前提下,选择合适的普萘洛尔治疗剂量、疗程,并且停药时逐渐减量,尽可能降低不良反应的发生率,减少药物对幼儿的不良损伤。

#### 5 治疗疗程及复发

Ahogo 等<sup>[32]</sup>通过单中心回顾性观察研究 158 例血管瘤患儿口服普萘洛尔的复发情况统计发现,患者总体复发率为

25.0%,其中约一半的复发患者无需新的治疗干预。单变量分析结果提示,不同普萘洛尔口服剂量及首次治疗年龄大于或小于 8 周之间,血管瘤的复发风险没有显著差别。多变量分析结果表明,而节段型血管瘤(病变范围超过 1 个胚胎体节)和深部血管瘤是影响复发的独立因素,节段型血管瘤较非节段型的复发率升高 9 倍,原因可能是节段型血管瘤增生期更长。Happle<sup>[33]</sup>根据单基因缺陷模型,提出了皮肤中嵌合缺陷基因理论,节段型血管瘤中单个显性基因突变造成杂合性丧失,可解释在治疗中节段型血管瘤时表现出更严重的药物抵抗性。另外,深部成分的血管瘤复发风险较高,病变越深复发概率也越高。血管瘤最深部的病变增生期更长<sup>[1]</sup>,深部异常的血管形成会造成局部缺氧环境,从而进一步促进血管新生<sup>[34]</sup>,这也许能解释为什么接受同样疗程的情况下,深部血管瘤复发率更高。有研究发现,1 岁前停药比 1 岁后停药复发概率更高。故有学者推荐至少 6 个月不减量口服普萘洛尔治疗,如有复发可能需要第 2 次 3~6 个月的治疗<sup>[35]</sup>。

普萘洛尔因其疗效高及安全性较好,已成为 IH 治疗的优选方法。近年来关于其疗效的临床研究较多,但仍缺乏大规模多中心随机双盲研究和临床用药指南,有待扩大样本量进行深入的研究评估。通过深入研究普萘洛尔治疗血管瘤的作用机制,可为 IH 的治疗提供更多的药物选择,并为降低药物不良反应提供更大可能。

#### 参考文献:

- [1] Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, et al. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight[J]. J Am Acad Dermatol, 2016,74(1):120-126.
- [2] Liu X, Qu X, Zheng J, et al. Effectiveness and safety of oral propranolol versus other treatments for infantile hemangiomas: a Meta-analysis[J]. PLoS One, 2015,10(9):e0138100.
- [3] Kum JJ, Khan ZA. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma[J]. Dermatoendocrinol, 2014,6(1):e979699.
- [4] Chisholm KM, Chang KW, Truong MT, et al.  $\beta$ -Adrenergic receptor expression in vascular tumors[J]. Mod Pathol, 2012,25(11):1446-1451.
- [5] Kum JJ, Khan ZA. Propranolol inhibits growth of hemangioma-initiating cells but does not induce apoptosis[J]. Pediatr Res, 2014, 75(3):381-388.
- [6] Cavalli R, Buffon RB, de Souza M, et al. Tumor lysis syndrome after propranolol therapy in ulcerative infantile hemangioma: rare complication or incidental finding? [J]. Dermatology, 2012,224 (2): 106-109.
- [7] Lee D, Boscolo E, Durham JT, et al. Propranolol targets the contractility of infantile haemangioma-derived pericytes[J]. Br J Dermatol, 2014,171(5):1129-1137.
- [8] Pan WK, Li P, Guo ZT, et al. Propranolol induces regression of hemangioma cells via the down-regulation of the PI3K/Akt/eNOS/VEGF pathway[J]. Pediatr Blood Cancer, 2015,62(8):1414-1420.
- [9] Ozeki M, Nozawa A, Hori T, et al. Propranolol for infantile heman-

- gioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor[ J ]. *Pediatr Int*, 2016,58(11):1130-1135.
- [10] Chim H, Armijo BS, Miller E, et al. Propranolol induces regression of hemangioma cells through HIF-1 $\alpha$ -mediated inhibition of VEGF-A[ J ]. *Ann Surg*, 2012,256(1):146-156.
- [11] Li P, Guo Z, Gao Y, et al. Propranolol represses infantile hemangioma cell growth through the beta2-adrenergic receptor in a HIF-1 $\alpha$ -dependent manner[ J ]. *Oncol Rep*, 2015,33(6):3099-3107.
- [12] de Jong S, Itinteang T, Withers AH, et al. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? [ J ]. *Arch Dermatol Res*, 2016,308 (4): 219-227.
- [13] 凌彬, 陈曼丽, 刘洁, 等. 普萘洛尔治疗增殖期血管瘤患者血管内皮生长因子 -A 及表皮生长因子样结构域 7 的表达分析[ J ]. *华西口腔医学杂志*, 2014,32(5):441-445.
- [14] Tu JB, Ma RZ, Dong Q, et al. Induction of apoptosis in infantile hemangioma endothelial cells by propranolol[ J ]. *Exp Ther Med*, 2013,6(2):574-578.
- [15] Wong A, Hardy KL, Kitajewski AM, et al. Propranolol accelerates adipogenesis in hemangioma stem cells and causes apoptosis of hemangioma endothelial cells[ J ]. *Plast Reconstr Surg*, 2012,130(5): 1012-1021.
- [16] England RW, Hardy KL, Kitajewski AM, et al. Propranolol promotes accelerated and dysregulated adipogenesis in hemangioma stem cells[ J ]. *Ann Plast Surg*, 2014,73 Suppl 1:S119-124.
- [17] Itinteang T, Marsh R, Davis PF, et al. Angiotensin II causes cellular proliferation in infantile haemangioma via angiotensin II receptor 2 activation[ J ]. *J Clin Pathol*, 2015,68(5):346-350.
- [18] Sulzberger L, Baillie R, Itinteang T, et al. Serum levels of renin, angiotensin-converting enzyme and angiotensin II in patients treated by surgical excision, propranolol and captopril for problematic proliferating infantile haemangioma[ J ]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2016,69(3):381-386.
- [19] Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy[ J ]. *Pediatrics*, 2013,131(1): 99-108.
- [20] Zaher H, Rasheed H, El-Komy MM, et al. Propranolol versus captopril in the treatment of infantile hemangioma (IH): A randomized controlled trial[ J ]. *J Am Acad Dermatol*, 2016,74(3):499-505.
- [21] Turhan AB, Bör Ö, Özdemir ZC. Treatment with propranolol for infantile hemangiomas: single-center experience[ J ]. *J Cosmet Dermatol*, 2016,15(3):296-302.
- [22] Stringari G, Barbato G, Zanzucchi M, et al. Propranolol treatment for infantile hemangioma: a case series of sixty-two patients[ J ]. *Pediatr Med Chir*, 2016,38(2):113.
- [23] Ng M, Knuth C, Weisbrod C, et al. Propranolol therapy for problematic infantile hemangioma[ J ]. *Ann Plast Surg*, 2016,76(3): 306-310.
- [24] Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review[ J ]. *Pediatric dermatology*, 2013,30(2):182-191.
- [25] Izadpanah A, Izadpanah A, Kanevsky J, et al. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis[ J ]. *Plast Reconstr Surg*, 2013, 131(3):601-613.
- [26] Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma[ J ]. *N Engl J Med*, 2015,372(8):735-746.
- [27] Chinnadurai S, Fonnesebeck C, Snyder KM, et al. Pharmacologic interventions for infantile hemangioma: a Meta-analysis[ J ]. *Pediatrics*, 2016,137(2):e20153896.
- [28] Chang L, Ye X, Qiu Y, et al. Is Propranolol safe and effective for outpatient use for infantile hemangioma? A prospective study of 679 cases from one center in China[ J ]. *Ann Plast Surg*, 2016,76(5): 559-563.
- [29] Goelz R, Poets CF. Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants[ J ]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015,100(1):F85-91.
- [30] Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, et al. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions[ J ]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(4):837-843.
- [31] Itinteang T, Withers AH, Davis PF, et al. Biology of infantile hemangioma[ J ]. *Front Surg*, 2014,1:38.
- [32] Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol[ J ]. *Br J Dermatol*, 2013,169(6):1252-1256.
- [33] Happle R. Superimposed segmental hemangioma of infancy[ J ]. *Dermatology*, 2010,220(2):180-182.
- [34] Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? [ J ]. *Arch Dermatol*, 2010,146(11):1295-1299.
- [35] Léauté-Labrèze C. Propranolol in infantile hemangiomas[ J ]. *Arch Pediat*, 2015,22(4):452-455.

(收稿日期:2017-07-22)

本文引用格式:黄长瑾,宋维铭. 普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的研究进展[ J ]. 中国美容整形外科杂志, 2017,28(12):768,后插 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7040.2017.12.022.



(上接 761 页)

尿液反流;注意观察尿液性状、颜色,准确记录尿量,更换尿袋 1 次/d;操作时严格无菌原则,预防感染;用Ⅲ型安尔碘外涂尿道口,2 次/d,保持切口敷料清洁干燥。本组患者留置导尿管 10~14 d 拔除,未出现泌尿系感染情况,拔除尿管后鼓励患者多饮水,15 例患者均自行排尿。

**2.3.3 皮瓣的观察与护理** 术后移植皮瓣失败的首要原因是发生血管危象<sup>[9]</sup>,一般发生在术后 72 h 内。局部组织温度、颜色、张力及毛细血管充盈程度是评估血管危象的主要内容。发生静脉危象时皮瓣色泽青紫伴肿胀,毛细血管充盈延长,皮纹消失,可有细小水疱形成;发生动脉危象时,皮瓣颜色为苍白或蜡黄,皮瓣组织无张力,皮瓣温度低于正常皮肤的 3℃,毛细血管充盈缓慢或消失。临床观察按 3 个阶段进行<sup>[9]</sup>:(1)第 1 阶段为返回病房时,做好保暖措施,将室温调至 25~28℃,检查局部皮瓣情况,保持皮瓣局部环境温度 > 25℃,必要时患处可用 60 W 的红外线照灯照射,距皮瓣 20~30 cm。本组 5 例患者返回病房后,出现皮瓣温度下降而引起血管痉挛,经评估为室温偏低导致,予以保暖措施,8 h 后皮瓣温度恢复。(2)第 2 阶段为第 1 个 24 h,是皮瓣血管危象发生的高峰时期,应严密观察,1 次/15 min,并记录。此阶段本组 3 例患者出现血管危象,表现为皮瓣颜色加深、肿胀,及时向医师汇报,检查发现是因敷料包扎过紧造成静脉危象,立即松解敷料,3~4 d 血运恢复,静脉回流通畅,皮瓣成活。(3)第 3 阶段为第 1 个 24 h 后至 72 h,需加强观察记录,1 次/1~2 h,3 d 后视病情调整观察频率。此期无患者出现血管危象。

**2.3.4 疼痛护理** 疼痛是术后的常见症状,过度疼痛容易造成皮瓣血管痉挛,影响皮瓣血运而降低皮瓣存活率。本组 23 例患者主诉疼痛,经使用数字疼痛评分法对患者进行评分,疼痛 < 5 分者 10 例,通过听音乐、聊天等转移注意力的方法疼痛缓解;疼痛 ≥ 5 分以上者 13 例,及早按医嘱给予止痛药物。

**2.3.5 切口感染的观察与护理** 术后切口感染是影响皮瓣移植的成功和伤口愈合的重要原因<sup>[6]</sup>。本组 2 例患者分别于术后第 8、10 天诉伤口疼痛,检查见伤口轻度红肿、有少许淡黄色脓性分泌物。护理措施:(1)加强换药护理,用生理盐水清洗伤口后用Ⅲ型安尔碘消毒,2 次/d。(2)威伐光照射,1 次/d,20 min/次。威伐光照射可以减轻组织充血,促进渗液吸收<sup>[7]</sup>。照射前协助患者佩戴防护眼罩,照光过程加强巡视,保证照光到位;照射后用湿性愈合敷料包裹。(3)遵医嘱合理、正确使用抗生素,定期复查血常规。2 例感染患者经过精心治疗与护理,感染得到有效控制,皮瓣成活。

**2.3.6 压疮的预防与护理** 本组患者为老年人,皮肤弹性差,术后卧床时间较长,是压疮的高危人群。责任护士在术后 2 h 采用 Braden 压疮危险评分量表进行评分,根据患者压疮发生危险等级,实施针对性预防措施:(1)采用气垫床或局部减压敷料等来减轻压力;(2)定时翻身,低危患者 2~4 h 翻身 1 次,中危者 2 h 翻身 1 次,按摩受压部位;(3)保持患者床单和衣服清洁、干燥、平整,操作时避免拖拉动作,以减少局部摩擦;(4)加强护肤,保持皮肤清洁干燥,每天用温水清洁皮肤,动作应轻

柔,避免皮肤暴露于潮湿环境中,对皮肤干燥者使用保湿剂,防止皮肤干燥、皲裂;(5)指导患者进食高蛋白、高热量和高维生素饮食,以改善全身营养状况;(6)向患者和家属说明皮肤情况及需采取的措施,讲解预防压疮的方法,使其积极配合。本组 5 例患者的足跟、踝部和尾骶部出现一期压疮,经实施有效压疮防护措施,术后 5~8 d 恢复。

**2.3.7 康复指导** 术后有计划地对患者进行功能锻炼指导,术后 3 d 协助患者在床上进行主动或被动的下肢伸屈、内收等活动,动作轻柔缓慢,活动范围由小到大,活动时皮瓣修复部位避免碰撞、挤压和牵拉;术后 1 个月内腰部以下应避免大幅度运动,注意加强局部皮肤护理与保护。指导患者出院后遵医嘱用药和复诊随访(时间为出院后 1、2 周和 1、3、6、12 个月),随访内容包括观察皮瓣修复、外观功能恢复及有无疾病复发转移情况,并有针对性地进行个体化健康宣教指导。

### 3 结果

经上述护理措施,28 例患者伤口一期愈合,皮瓣完全成活,平均住院日(14.38 ± 8.75) d;术后随访 5~24 个月,3 例局部复发;1 例合并尿毒症患者,随访 2 年因肝转移死亡。

### 4 体会

周围组织的 Mohs 显微描记手术是一有效和省时的治疗 EMPD 的新方法,手术操作复杂且精细对医师要求较高,因此护理工作也迎来了新的挑战。术前做好充分准备,术中注重病情观察与情绪调护;术后重视体位护理、皮瓣血运的观察和并发症的预防,发现问题及早处理,以及有针对性实施康复指导,是 EMPD 患者行周围组织的 Mohs 显微描记手术治疗成功的重要保证。

### 参考文献:

- [1] 李耀军,欧阳骏,王鑫,等. 阴囊乳房外 Paget 病 25 例分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2013,42(8):503-505.
- [2] 徐莹莹,王焱,方方. 乳房外 Paget 病的治疗进展[J]. 国际皮肤性病杂志, 2017,43(1):10-13.
- [3] 万苗坚,马寒,龚子鉴,等. Mohs 显微外科手术治疗头面部皮肤恶性肿瘤的临床观察[J]. 中国美容整形外科杂志, 2014,25(1):40-43.
- [4] 叶国凤,邵丽红,孙红燕,等. 45 例口腔颌面部游离组织瓣移植术并发症的观察与护理[J]. 中华护理杂志, 2014,49(11):1352-1355.
- [5] 许鑫,宋秋燕,王凤岩,等. 不同皮温检测方法在穿支皮瓣移植术后护理中的应用[J]. 解放军护理杂志, 2011,28(9):13-14.
- [6] 黄天雯,谭运娟,刘回芬,等. 19 例婴幼儿微血管吻合术的围手术期护理[J]. 中华护理杂志, 2016,51(10):1198-1200.
- [7] 魏建梅,万权,朱梦叶,等. 会阴侧切术切口威伐光照射治疗的应用效果[J]. 江西医药, 2016,51(6):560-562.

(收稿日期:2017-08-10)

本文引用格式:杨素莲,陈巧萍,尹颂超,等. 周围组织 Mohs 显微描记手术治疗乳房外湿疹样癌的护理观察[J]. 中国美容整形外科杂志, 2017,28(12):761,后插 12-4. DOI:10.3969/j.issn.1673-7040.2017.12.019.