

普萘洛尔与泼尼松比较治疗婴幼儿血管瘤疗效与安全性的Meta分析

周升铭*, 阳巧凤, 陈小葵, 杨亮, 肖大立(广东省妇幼保健院药学部, 广州 510160)

中图分类号 R969.4 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)16-1478-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.16.09

摘要 目的:系统评价普萘洛尔与泼尼松比较治疗婴幼儿血管瘤的疗效与安全性。方法:计算机检索 Pubmed、Medline、EMbase、Cochrane 图书馆和中国期刊全文数据库、维普数据库,并追溯已获文献的参考文献,纳入普萘洛尔与泼尼松比较治疗婴幼儿血管瘤的随机对照试验(RCT),对纳入文献采用 Rev Man 5.0 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 6 项 RCT,合计 373 例患儿。Meta 分析结果显示,普萘洛尔总有效率显著高于泼尼松[OR=5.72, 95% CI(3.55, 9.20), $P<0.01$],不良反应发生率显著低于泼尼松[OR=0.06, 95% CI(0.03, 0.11), $P<0.01$],两组比较差异均有统计学意义。结论:口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤与泼尼松比较,疗效和安全性均较好。

关键词 婴幼儿血管瘤;普萘洛尔;泼尼松;Meta分析

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Propranolol in the Treatment of Infantile Haemangiomas

ZHOU Sheng-ming, YANG Qiao-feng, CHEN Xiao-kui, YANG Liang, XIAO Da-li(Dept. of Pharmacy, Guangdong Provincial Maternal and Child Care Service Centre, Guangzhou 510160, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the therapeutic efficacy of propranolol vs. prednisone for infantile haemangiomas. METHODS: Pubmed, Medline, EMBASE, Cochrane library, CNKI, VIP Database were searched, and the references of all included studies were also traced with RCTs of propranolol vs. prednisone as object. Meta-analysis was conducted by using Rev Man 5.0 software using dominance ratio as response combined index. RESULTS: A total of 6 RCTs involving 373 patients were included. The total effective rate of propranolol was higher than that of prednisone [OR=5.72, 95% CI(3.55, 9.20), $P<0.01$], and the incidence of ADR of propranolol was lower than that of prednisone [OR=0.06, 95% CI(0.03, 0.11), $P<0.01$]; there was statistical significance between 2 groups. CONCLUSION: Therapeutic efficacy of propranolol is better than prednisone for infantile haemangiomas.

KEY WORDS Infantile haemangiomas; Propranolol; Prednisone; Meta-analysis

血管瘤是婴幼儿最常见的良性肿瘤,新生儿的发生率为 1.2%~10%^[1]。该病常见于早产儿,尤其是女性早产儿,有 2/3 的血管瘤患者累及头颈部。由于血管瘤发病率高,可能造成个体生理和心理方面的多种危害,其治疗方法也众多,常用的药物有糖皮质激素、干扰素 α 、环磷酰胺、长春新碱等^[2-4],但均存在一定不足和不良反应。法国医师 Léauté-Labrèze C 等^[5]于 2008 年在《新英格兰医学》上首次介绍普萘洛尔用于血管瘤的治疗,开创了普萘洛尔治疗血管瘤的先河。近年来,普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤开始应用于临床,且疗效显著。

目前,对于大面积、多发性及重症血管瘤的治疗,口服糖皮质激素是一线的治疗方法。为了更全面地比较普萘洛尔与泼尼松治疗婴幼儿血管瘤的优劣,本研究采用 Meta 分析的方法对其临床试验进行评价,以为临床提供更佳策略。

1 资料与方法

1.1 纳入/排除标准

1.1.1 纳入标准 研究类型:随机对照试验,无论是否采用盲法。研究对象:符合血管瘤的诊断标准,血管瘤通常在出生后几周内发现,一般通过询问病史和查体即可确诊。浅表血管瘤表现为鲜红色斑疹或丘疹,周围界限清晰;深部血管瘤表现为正常的颜色或蓝紫色。不分性别、部位,患儿年龄 ≤ 36 个

月。干预措施:口服普萘洛尔 vs. 口服泼尼松。结局指标:总有效率及不良反应发生率。治疗效果采用 Achauer BM 等^[6]提出的 4 级标准进行分析:差(I 级)为瘤体缩小 $\leq 25\%$;中(II 级)为瘤体及皮损颜色消退 $\geq 26\%$ 且 $\leq 50\%$;好(III 级)为瘤体及皮损颜色消退 $\geq 51\%$ 且 $\geq 75\%$;优(IV 级)为皮损消退 $> 75\%$,瘤体消失及病损皮肤恢复或接近正常肤色。III 级例数+IV 级例数=治愈例数,总有效率=治愈例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.1.2 排除标准 非血管瘤诊断者;非对照比较口服普萘洛尔与泼尼松者。

1.2 检索策略

计算机检索 Pubmed、Medline、EMbase、Cochrane 图书馆和中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库,中文检索式为“普萘洛尔 and 泼尼松 and 血管瘤”;英文检索式为“propranolol and prednisone and infantile haemangiomas”。对所有检索到的文章,通过查阅其参考文献扩展检索的范围,以尽量查全资料。语言只限于中文和英文。

1.3 文献筛选和资料提取

2 位研究者独立阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的试验后,对可能符合纳入标准的试验阅读全文,以确定是否符合纳入标准。2 位研究者交叉核对纳入试验的结果,对有分歧而难以确定其是否纳入的试验通过讨论决定其是否纳入。

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:020-39151563。E-mail:362385496@163.com

1.4 质量评价

质量评价条目包括:是否采用双盲法;试验分组是否随机分配;是否对失访及退出的病例数进行描述。以上各条均采用正确方法者,其实施测量或选择性偏倚的可能性最低,其中任一条或多条不清楚者,存在中度偏倚的可能性;其中任一条或多条错误或未实施者,则存在高度偏倚的可能性。按照Jadad量表^[7]进行评价,得分1~2分为低质量研究,3~4分为较高质量研究,5分为高质量研究。由2位评价者独立进行质量评价,意见不同时讨论或交由第三方决定。

1.5 统计学方法

统计软件采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0。计数资料用比值比(OR)以及95%可信区间(Confidence intervals, CI)表示; χ^2 检验,检验水准=0.05;同时采用 I^2 定量分析异质性大小,检验水准设为50%。当 $P>0.1, I^2<50\%$ 时,表明各研究之间无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;当

$P\leq 0.1, I^2\geq 50\%$ 时,表示各研究间有统计学异质性,则采用亚组分析,若异质性仍存在,数据从临床意义角度能够进行合并者,则采用随机效应模型进行Meta分析,并谨慎解释所得结果。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检到相关文献367篇,根据纳入标准,阅读文题和摘要排除重复发表非临床研究文献,得到53篇文献,进一步阅读全文排除不符合纳入标准的文献后得到8篇文献,根据Jadad文献质量评定标准,去掉2篇评分为低的质量文献,共纳入6篇研究^[8-13],合计373例患儿。纳入研究的文献4篇为中文文献,2篇为英文文献。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 纳入研究方法学质量评价

纳入研究方法学质量较好,Jadad评分平均为2~5分,详见表2。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者	年份	组别	例数	男性/女性	平均年龄,月	剂量	疗程,月	治愈例数	不良反应例数	结局指标, %	
										不良反应发生率	总有效率
金英姬 ^[8]	2011	普萘洛尔组	42	20/53	10	2 mg/(kg·d), tid	6	34	2	4.76	80.9
		泼尼松组	31			3 mg/(kg·d), qod	6	18	22	70.9	58.2
李喜 ^[9]	2011	普萘洛尔组	36	26/42	10	2 mg/(kg·d), tid	6	28	2	5.55	77.8
		泼尼松组	32			3 mg/(kg·d), qod	6	19	20	62.5	59.3
Janie B ^[10]	2011	普萘洛尔组	12	7/17	3.8	2.8 mg/(kg·d)	10.6	11	2	16.6	91.7
		泼尼松组	12			2.7 mg/(kg·d)	12.7	3	7	58.3	25.0
Cynthia J ^[11]	2011	普萘洛尔组	68	34/76	4.9	2.8 mg/(kg·d), bid	7.9	56	3	4.41	82.4
		泼尼松组	42			2~4 mg/(kg·d)	5.2	12	14	33.3	28.6
熊师 ^[12]	2012	普萘洛尔组	31	27/25	1~26	1~1.5 mg/(kg·d), qd	6	25			80.6
		泼尼松组	21			2~3 mg/(kg·d), qd	6	9			42.8
纪影畅 ^[13]	2012	普萘洛尔组	27	17/29	7	2 mg/(kg·d), qd	3	25	4	14.8	92.6
		泼尼松组	19			3 mg/(kg·d), qd	3	11	14	73.6	57.9

表2 纳入研究方法学质量评价

Tab 2 Methodological quality evaluation of included literatures

第一作者	年份	中心	类型	纳入标准	盲法	失访退出	统计方法	混杂因素	Jadad评分
金英姬 ^[8]	2011	单个	RCT	准确	不清楚	准确	准确	不清楚	3
李喜 ^[9]	2011	单个	RCT	准确	准确	准确	准确	不清楚	4
Janie B ^[10]	2011	单个	RCT	准确	准确	准确	准确	准确	5
Cynthia J ^[11]	2011	单个	RCT	准确	准确	准确	准确	准确	5
熊师 ^[12]	2012	单个	RCT	准确	不清楚	不清楚	准确	不清楚	2
纪影畅 ^[13]	2012	单个	RCT	准确	准确	准确	准确	不清楚	4

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率比较 6项研究^[8-13]报道了总有效率,其中普萘洛尔组216例,泼尼松组157例,各研究间无统计学异质性($P=0.13, I^2=42\%$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组总有效率比较差异有统计学意义[OR=5.72, 95% CI(3.55, 9.20), $P<0.01$],提示普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤疗效较好。

2.3.2 不良反应发生率比较 纳入的6项研究中,熊师^[12]等对于治疗的不良反应没有相关记录,其余5项研究^[8-13](共321例)报道了不良反应发生率,其中普萘洛尔组185例,泼尼松组136例,各研究间无统计学异质性($P=0.51, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组不良反应发生率比较差异有统计学意义[OR=0.06, 95% CI(0.03, 0.11), $P<0.01$],提示普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的安全性较好。

2.4 纳入研究的偏倚分析

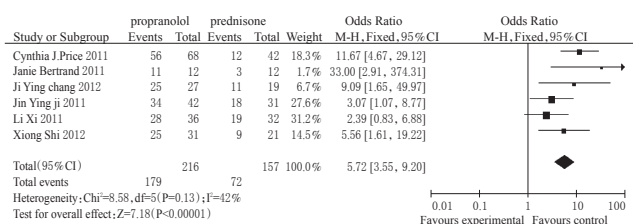


图1 两组总有效率比较的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

Meta分析本质上是一种观察性研究,在Meta分析的各个步骤中均有可能产生偏倚,其中发表性偏倚较为常见。绘制漏斗图可帮助识别有无发表性偏倚,本研究中以总有效率的OR值为横坐标,以OR值的倒数为纵坐标绘制倒漏斗图,详见图3。由图3可以看出,图形基本对称,表明本研究纳入文献的

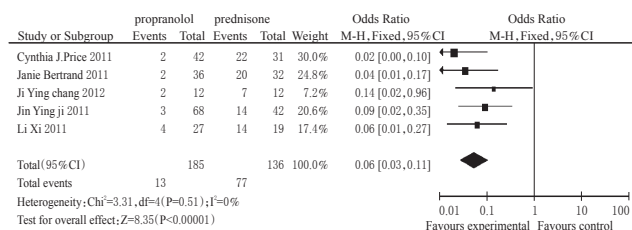


图2 两组不良反应发生率比较的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

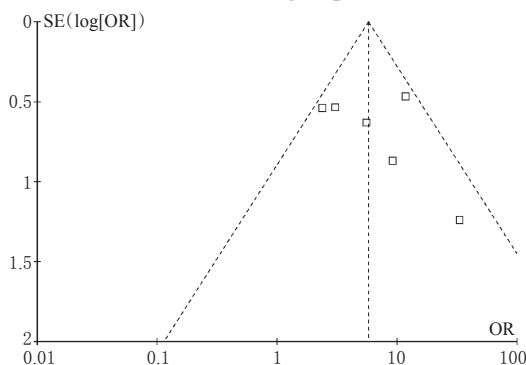


图3 两组总有效率的倒漏斗图

Fig 3 Funnel plot of total effective rate in 2 groups

发表性偏倚控制尚可。

3 讨论

血管瘤是婴幼儿常见的一种良性肿瘤,以毛细血管内皮细胞增生为主要特征,好发于头面部,常生长于浅表及功能美容区。传统的治疗方法很多,包括糖皮质激素、手术切除、放射治疗、低温冷冻等,但各有其局限性。口服激素一直是治疗血管瘤的一线药物,主要适用于面积较大、多发性或具有侵袭性的血管瘤。但口服激素的具体治疗剂量、用药时间及减药方法,迄今尚不统一,这主要与激素治疗血管瘤的机制尚未阐明有关。口服激素可引起一些严重且暂时性的并发症,包括真菌感染、高血压、库欣综合征及胃肠不适等。

普萘洛尔是非选择性β肾上腺素受体阻滞药,其治疗血管瘤的机制尚不明确。虽然普萘洛尔治疗高血压、缺血性心脏病、心律不齐、内分泌和神经功能障碍等疾病已使用了较长时间,但其安全性和有效性在儿科患者中至今还没有完全建立。普萘洛尔的不良反应主要包括低血压、低血糖、心动过缓、胃肠道不适及支气管痉挛等,一般不良反应较少,而且多发于应用高剂量后^[14]。因此,必须确保在患儿心肺功能正常的情况下,才能选择普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤。Siegfried EC^[15]等推荐首次用药48 h内,应监测个体生命体征及血糖水平,给药频次应为q8h,且初始剂量为0.16 mg/kg,并且48 h监测患儿生命体征及血糖水平,若患儿生命体征和血糖正常,则可加大剂量,最多可每天增加0.67 mg/kg,直至2 mg/(kg·d)。用药持续至血管瘤增生期结束或瘤体消退并不再生长,然后逐渐减量,直至停药,减量时间应大于2周,避免普萘洛尔的反跳作用。

本研究综合关于口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的随机对照试验进行Meta分析,结果显示普萘洛尔相对泼尼松有更好的治疗效果,有望成为治疗婴幼儿血管瘤的一线治疗药物。但是,普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的适应证、停药指征、

疗效判断和不良反应的监测^[15-16]还没有统一的标准,亟需进一步临床观察和循证医学论证。

参考文献

- [1] Schwartz RA, Sidor MI, Musumeci ML, et al. Infantile hemangiomas: a challenge in pediatric dermatology[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010,24(6):631.
- [2] Gangopadhyay AN, Sinha CK, Gopal SC, et al. Role of steroid in childhood haemangioma: 10 years review[J]. *Int Surg*, 1997,82(1):49.
- [3] Perkins JA, Duke W, Chen E, Manning, Emerging concepts in airway infantile hemangioma assessment and management[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141(2):207.
- [4] Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U, et al. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center[J]. *Laryngoscope*, 2010,120(4):676.
- [5] Léauté-Labrèze C, Dumas de, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008,358(24):2649.
- [6] Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1997,99(5):1301.
- [7] Jadad AR, Moore RA, C Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996,17(1):1.
- [8] 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.
- [9] 李喜.普萘洛尔口服治疗婴幼儿血管瘤的效果观察[J].*山东医药*,2011,51(34):103.
- [10] Janie B, Catherine M, Josee D, et al. Propranolol versus Prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective comparative study[J]. *Pediatric Dermatology*, 2011,6(28):649.
- [11] Cynthia J, Carol L, Bertha B, et al. Propranolol vs Corticosteroids for Infantile Hemangiomas[J]. *Arch Dermatol*, 2011,147(12):1371.
- [12] 熊师,罗俊,周立军,等.普萘洛尔在婴幼儿眼部血管瘤中的应用[J].*国际眼科杂志*,2012,12(1):157.
- [13] 纪影畅,蔡湘娜,许宏权,等.普萘洛尔治疗婴幼儿面部血管瘤的初步观察[J].*汕头大学医学院学报*,2012,25(1):27.
- [14] 肖寒露,陈军,李俊,等.普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的研究进展[J].*中国药房*,2012,23(4):375.
- [15] Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008,26(359):2846.
- [16] Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, et al. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma[J]. *Arch Dermatol*, 2010, 146(7):775.

(收稿日期:2012-08-31 修回日期:2013-01-23)