

# 普萘洛尔治疗婴幼儿声门下血管瘤的疗效分析

陈伟<sup>1</sup> 陈佳瑞<sup>1</sup> 陈淑梅<sup>1</sup> 王颖<sup>1</sup> 赵利敏<sup>1</sup> 徐宏鸣<sup>1</sup> 李晓艳<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨婴幼儿声门下血管瘤(SGH)的临床特征,观察普萘洛尔治疗 SGH 的安全性和有效性。**方法:**回顾性分析 2015 年 11 月—2020 年 3 月于上海市儿童医院确诊为 SGH 并使用普萘洛尔治疗的 13 例患儿的基本资料并进行随访。13 例患儿均行纤维喉镜检查,10 例行颈部增强 CT 检查。2 例全身麻醉下行喉探查术。心电监测下给药,起始剂量 1 mg/(kg·d),分 3 次口服,如无不良反应,第 2 天调整剂量为 1.5 mg/(kg·d),并维持该剂量(不随体重增加而增加)直至疗程结束。**结果:**治疗结束年龄 9~38 个月,仅 2 例超过 2 岁,平均(19.3±7.7)个月;治疗时间 6~21.3 个月,平均(13.3±4.9)个月;随访 21~71 个月,平均(46.8±14.9)个月。13 例患儿全部治愈。**结论:**2 岁以内的婴幼儿喉喘鸣经常规治疗效果不佳或者病情反复,应考虑 SGH 的可能。纤维喉镜检查并结合颈部增强 CT 值得推荐。口服普萘洛尔治疗 SGH 安全有效,建议临床用药至 19 月龄以上以减少复发,2 岁龄可能是停药的最佳时机。

**[关键词]** 普萘洛尔;婴幼儿;声门下血管瘤

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2022.01.012

**[中图分类号]** R767.4 **[文献标志码]** A

## Treatment for infantile subglottic hemangioma with oral propranolol

CHEN Wei CHEN Jiarui CHEN Shumei WANG Ying ZHAO Limin  
XU Hongming LI Xiaoyan

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200062, China)

Corresponding author: LI Xiaoyan, E-mail: submissionent@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the clinical characteristics of infantile subglottic hemangioma(SGH), and to observe the safety and efficacy of propranolol in the treatment of SGH. **Methods:** The data of 13 children diagnosed with SGH and treated with propranolol in Shanghai Children's Hospital from November 2015 to March 2020 were retrospectively analyzed and followed up. All 13 cases underwent laryngoscopy and 10 cases underwent contrast-enhanced CT. Laryngeal exploration under general anesthesia was performed in 2 cases. Propranolol was started at 1 mg/(kg·d) divided into 3 doses. Heart rate and blood pressure were monitored during treatment. If no side effects were observed, then the dose was increased to 1.5 mg/(kg·d) on the second day. It was suggested to maintain this starting dose at diagnosis(1.5 mg/kg body weight), and not increase the number of milligrams as the child gained weight. **Results:** The age at therapy termination ranged from 9 months to 38 months, only 2 cases beyond 2 years old, with an average of (19.3±7.7) months. The treatment duration ranged from 6 to 21.3 months, with an average of (13.3±4.9) months. The follow-up time ranged from 21 to 71 months, with an average of (46.8±14.9) months. All 13 cases were cured. **Conclusion:** Infants under 2 years old with stridor have poor effect or repeated condition after routine treatment, SGH should be considered at this moment. Laryngoscopy combined with contrast-enhanced CT is recommended. Oral propranolol is safe and effective in the treatment of SGH. It is suggested to oral propranolol beyond 19 months old to reduce recurrence, furthermore, 2 years old may be the best time for therapy termination.

**Key words** propranolol; infant; subglottic hemangioma

婴幼儿声门下血管瘤(subglottic hemangioma, SGH)约占先天性喉部疾病的 1.5%<sup>[1]</sup>。该病可引起声门下狭窄、气道阻塞、呼吸窘迫甚至死亡,及早诊断并治疗至关重要<sup>[2]</sup>。2008 年 Léauté-Labrèze 等<sup>[3]</sup>偶然发现普萘洛尔可成功治愈婴幼儿皮肤血管瘤,随后口服普萘洛尔治疗血管瘤的方法被广泛使用。2009 年 Denoyelle 等<sup>[4]</sup>首次报道普

萘洛尔可治愈 SGH。SGH 由于位置特殊、深在,临床上开放性手术、气管切开、CO<sub>2</sub> 激光、局部注射硬化剂等方法,手术难度高,术后瘢痕形成继发喉气管狭窄的风险大,这些治疗方法目前仅用于普萘洛尔治疗无效或生命受到严重威胁的患儿<sup>[5-6]</sup>。目前关于普萘洛尔治疗 SGH 的报道仅见于一些零星的病例报告。现对我院使用普萘洛尔治疗 SGH 并已停药的 13 例患儿进行研究分析。

<sup>1</sup>上海市儿童医院上海交通大学附属儿童医院耳鼻咽喉头颈外科(上海,200062)  
通信作者:李晓艳, E-mail: submissionent@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入 2015 年 11 月—2020 年 3 月于我院确诊 SGH 并口服普萘洛尔的患儿 13 例,男 5 例,女 8 例;起病年龄 1 d~8 个月,中位数 1 个月;确诊年龄 1.3~13.2 个月,中位数 3 个月。SGH 位于左侧 5 例,右侧 8 例。临床表现喉喘鸣 13 例,呼吸窘迫 6 例,犬吠样咳嗽 5 例,喂养困难 4 例,三凹征 4 例,紫绀 2 例,声嘶 1 例。12 例有过误诊史,分别为支气管炎、肺炎 10 例,喉软化 3 例,哮喘 1 例,喉肿物 1 例。合并其他一个或多个部位血管瘤 5 例,分别为背部、双手、肩背部、双臂、臀部、颈部、舌、眼睑等。13 例患儿均行纤维喉镜检查,10 例行颈部增强 CT 检查。2 例全身麻醉下行喉探查术。13 例 SGH 患儿的一般资料见表 1。

1.2 方法

可疑 SGH 患儿均需行纤维喉镜检查,声门下单侧或双侧局部隆起,表面光滑、暗红色,阻塞声门下气道,则高度怀疑 SGH(图 1)。颈部增强 CT 可见声门下局部软组织增厚,气道变窄,增强扫描强化明显(图 2),诊断明确后给药。

用药前完善血糖、血压、生化、心电图、心脏超声等检查,排除禁忌后收住院。心电监测下给药,普萘洛尔起始剂量为 1 mg/(kg·d),分 3 次口服;如无异常,第 2 天加量至 1.5 mg/(kg·d),并维持该剂量出院继续居家服药,门诊定期随访内镜、血糖、血压、心电图等,剂量不再增加,直至治疗结束。当患儿无喉喘鸣等临床症状,内镜检查或者颈部增强 CT 显示 SGH 消失(图 1b),可以停药。

表 1 SGH 患儿一般资料

例序	性别	部位	临床表现	误诊漏诊史	出现临床症状时年龄/d	确诊时年龄/月	治疗结束时年龄/月	治疗时间/月	其他部位血管瘤	结果
1	男	左	喉喘鸣	喉肿物、喉软化	1	3.0	9.0	6.0	无	治愈
2	男	左	喉喘鸣、犬吠样咳嗽	支气管炎	33	2.0	13.0	11.0	无	治愈
3	男	右	喉喘鸣、紫绀、呼吸窘迫	支气管炎	1	6.2	23.2	17.0	无	治愈
4	女	右	喉喘鸣、喂养困难、三凹征	支气管炎	79	3.6	18.6	15.0	背部	治愈
5	女	右	喉喘鸣	无	58	3.0	13.0	10.0	无	治愈
6	女	右	喉喘鸣、犬吠样咳嗽、喂养困难	支气管炎、喉软化	36	1.6	11.6	10.0	无	治愈
7	女	右	喉喘鸣、声嘶、呼吸窘迫、三凹征、紫绀	肺炎	16	1.3	19.3	18.0	双手	治愈
8	男	右	喉喘鸣、犬吠样咳嗽	哮喘	240	13.2	25.2	12.0	无	治愈
9	女	左	喉喘鸣、喂养困难	支气管炎	30	2.4	21.0	18.0	上臂	治愈
10	女	右	喉喘鸣、呼吸窘迫	肺炎	28	28.0	38.0	10.0	无	治愈
11	男	左	喉喘鸣、犬吠样咳嗽、呼吸窘迫、三凹征	肺炎	60	7.0	13.0	6.0	肩背、双臂、臀部	治愈
12	女	左	喉喘鸣、犬吠样咳嗽、呼吸窘迫	支气管炎	20	2.7	24.0	21.3	无	治愈
13	女	右	喉喘鸣、喂养困难、三凹征、呼吸窘迫	肺炎、喉软化	30	4.0	22.0	18.0	颈部、舌、眼睑	治愈

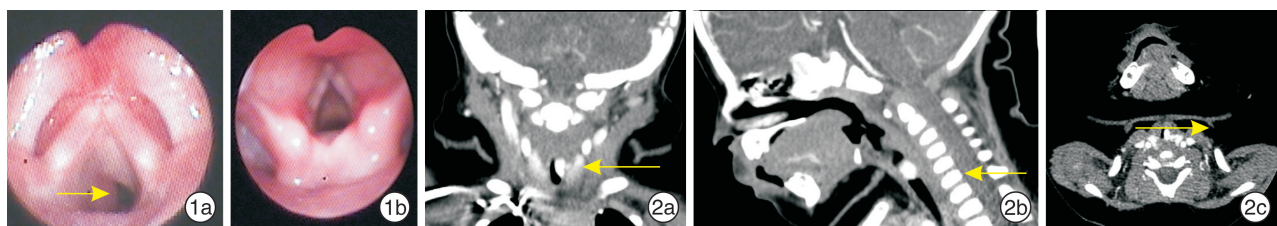


图 1 纤维喉镜检查 1a:治疗前见声门下左侧壁红色、光滑隆起(箭头所示);1b:口服普萘洛尔治疗 1 年后 SGH 消失;  
图 2 颈部增强 CT 箭头所指为左侧声门下局部软组织增厚,向气道内突起,强化明显 2a:冠状位;2b:矢状位;2c:水平位。

## 2 结果

随访 21~71 个月,平均(46.8±14.9)个月。13 例患儿全部治愈。治疗 6~21.3 个月,平均(13.3±4.9)个月;治疗结束年龄 9~38 个月,平均(19.3±7.7)个月。例 3 患儿口服普萘洛尔治疗,第 4 天开始出现呼吸困难、喉喘鸣,逐渐加重并于第 8 天行气管插管,继续口服普萘洛尔,第 13 天拔管;例 9 患儿口服普萘洛尔 1 年后停药,呼吸困难症状渐进性加重,来我院复诊,喉梗阻 II 度,收入院并在心电监测下给药,次日呼吸困难明显改善,出院后居家继续治疗 6 个月,痊愈;例 10 患儿于外院 42 d、4 个月分别行气管插管,5 个月行气管切开,28 个月于我科确诊后给药,30.3 个月拔管;例 13 患儿入 ICU 后插管,插管第 3 天确诊后给药,第 8 天拔管。

## 3 讨论

婴幼儿血管瘤是胚胎时期血管形成过程中出现的一种先天性的发育异常,发病率为 4%~5%<sup>[7]</sup>,但是 SGH 罕见,如诊治不及时,病死率可达 50%<sup>[8-10]</sup>。SGH 女性发病率高于男性,约 73% 为女性<sup>[6,11]</sup>,左侧好发<sup>[11-12]</sup>,约 50% 的患儿伴发其他部位皮肤血管瘤<sup>[9,13]</sup>。本研究中男女比例为 1:1.6。SGH 位于左侧 5 例,右侧 8 例,合并其他部位血管瘤占 38.5%(5/13),与文献报道有差异,可能与样本量太小有关。血管瘤一般在 2~6 个月进入快速增殖期,1 岁左右进入相对稳定期,18 个月后进入自然消退期<sup>[5]</sup>。80%~90% 的 SGH 患儿在 6 月龄前出现临床症状,平均确诊年龄为 2.56 个月<sup>[6,13]</sup>。本研究中,起病年龄 1 d~8 个月(中位数 1 个月),确诊年龄 1.3~13.2 个月(中位数 3 个月),与文献报道基本一致。临床表现常见的有喉喘鸣、犬吠样咳嗽、喂养困难和呼吸窘迫等<sup>[6,12]</sup>,其中喉喘鸣是最常见的临床症状<sup>[14]</sup>。当婴儿试图协调吸吮和呼吸时,喂养可能会受到影响,声嘶很少见。临床症状常常在合并上呼吸道感染时加重,容易被误诊为支气管炎、肺炎、喉软化、咳嗽等<sup>[12]</sup>,此时给予抗炎、激素、雾化治疗后症状减轻,使得 SGH 的诊断更加困难<sup>[9]</sup>。本组患儿临床表现喉喘鸣 100%,呼吸窘迫、三凹征和紫绀 53.8%(7/13),犬吠样咳嗽 38.5%(5/13),喂养困难 30.8%(4/13),声嘶 7.7%(1/13)。被误诊为支气管炎、肺炎 10 例(76.9%),喉软化 3 例(23.1%),与文献报道一致。内镜检查是 SGH 诊断的金标准<sup>[2]</sup>,临床工作中常同时结合颈部增强 CT/MRI 等检查,通常不需要病理活检<sup>[8-9]</sup>。血管瘤内镜下特征是声门下表面光滑、质软、圆形、血管样黏膜下病变<sup>[8]</sup>。颈部增强 CT 见声门下局部软组织增厚,相应气道受阻变窄,增强扫描强化明显。本组患儿均行纤维喉镜检查,76.9%(10/13)行颈部增强 CT 检查,2 例患

儿因用药后呼吸困难加重,不能配合检查,行全身麻醉下内镜检查。

SGH 的治疗方法有全身/局部激素、CO<sub>2</sub> 激光、博来霉素、气管切开、开放性手术等<sup>[8,12-13]</sup>。激素治疗仅对 30%~60% 的患儿敏感,长期激素治疗还能造成 10%~20% 的不良反应,如满月脸、多毛等库欣综合征症状,向心性肥胖,免疫力下降等<sup>[6,12-13]</sup>。博来霉素等硬化剂瘤内注射治疗,常需在全身麻醉下进行,需要多次注射,不能立即解除气道梗阻,且容易造成局部气道水肿明显,术后常常需要进 ICU 病房监护,目前应用较少<sup>[6,13]</sup>。使用 CO<sub>2</sub> 激光治疗具有瘢痕组织形成的风险并可能继发声门下狭窄<sup>[10]</sup>。Suehs 等(1940)首先将气管切开术用于 SGH 的治疗,术后容易出现感染、气管切开口肉芽增生、护理困难、继发喉气管狭窄等并发症,目前此方法少有采纳。颈部径路完全切除血管瘤被认为是一种有效的手术方式,虽然手术效果好,但是由于创伤较大,手术难度高,目前临床开展报道很少<sup>[15]</sup>。自 2008 年 Léauté-Labrèze 等<sup>[3]</sup>发现普萘洛尔对婴幼儿血管瘤疗效显著后,耳鼻咽喉科医师逐渐将之用于治疗 SGH 并取得了良好的效果,目前普萘洛尔治疗婴幼儿 SGH 被推荐为一线治疗方案<sup>[10,13,15-16]</sup>。普萘洛尔治疗血管瘤的副作用发生率较低,最常见的不良反应为低血糖、心率减慢、低血压等,严重并发症很少发生<sup>[13]</sup>。用药前需要向家长告知,尽量在进食后服药,并且初始用药需在心电监测下进行<sup>[15]</sup>。本组患儿用药前均完善血糖、肝肾功能、心电图、心脏超声等检查,排除禁忌后收住院,心电监测下给药。例 3 患儿口服普萘洛尔治疗,第 4 天开始出现呼吸困难、喉喘鸣,逐渐加重并于第 8 天行气管插管,继续口服普萘洛尔,第 13 天拔管;其余患儿用药过程中未出现明显不良反应,其中,例 10 患儿口服普萘洛尔 2 个月后拔除气管套管,例 13 患儿给药 5 d 后拔除气管插管。

尽管普萘洛尔治疗 SGH 越来越得到认可,但目前仍然没有诊疗指南,尤其是针对普萘洛尔的剂量和用药时间<sup>[6]</sup>,这可能是由于 SGH 罕见,缺乏随机临床试验<sup>[13]</sup>。通常推荐剂量为 1~3 mg/(kg·d),分 3 次给药,从较低剂量开始,通过心率、血压和血糖监测逐渐增加剂量<sup>[12,17]</sup>。Hardison 等<sup>[13]</sup>认为,用于治疗儿童 SGH 的普萘洛尔剂量远低于用于高血压[1~5 mg/(kg·d)]或四联症[(4~8 mg/(kg·d))]等心脏病的剂量,推荐 3 mg/(kg·d)作为常规维持剂量。本组患儿普萘洛尔起始剂量为 1 mg/(kg·d),分 3 次口服,如无异常,第 2 天加量至 1.5 mg/(kg·d),并维持该剂量出院继续居家服药,然而并没有因体重增长而增加药量,这就产生了与持续剂量减少同等的效果。本研究



结果证实了使用最小有效剂量的普萘洛尔治疗 SGH 的高效性。

Schwartz 等<sup>[6]</sup>研究发现复发时平均年龄在 19 月龄。鉴于血管瘤的生长周期特性,结合目前的研究综述,Hardison 等<sup>[13]</sup>建议治疗应至少持续到 12 月龄,并可能持续 18 月龄。本组患儿治疗时间平均 13.3 个月,治疗结束年龄平均 19.3 个月。例 9 患儿口服普萘洛尔 1 年后停药,此时 14.4 个月,随后 2 周内呼吸困难、喉喘鸣渐进性加重,收住院,心电监测下给药,次日喉喘鸣即改善,继续治疗 6 个月停药,随访未再复发,此时 21 月龄。结合本组患儿停药时年龄超过 2 岁仅 2 例,我们认为用药至 2 岁停药可能是最佳时机。Andersen 等<sup>[18]</sup>发现,随着年龄从 2 个月到 18 个月,患儿对普萘洛尔的反应有变差的趋势。所以一旦确诊,应尽快治疗<sup>[10]</sup>。

普萘洛尔治疗 SGH 的具体作用机制尚不完全清楚,其理论包括血管收缩、生长因子下调或细胞凋亡介导等<sup>[2,12]</sup>,仍需要进一步研究。

综上所述,临床工作中遇到 2 岁以内的婴幼儿喉喘鸣经常规治疗效果不佳或者病情反复,应考虑到 SGH 的可能。纤维喉镜检查并结合颈部增强 CT 值得推荐。口服普萘洛尔治疗 SGH 安全有效,及时诊断并给药是 SGH 治疗成功的关键,同时需要加强随访,建议用药至 19 月龄以上,2 岁龄停药可能是最佳时机。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Piram M, Hadj-Rabia S, Boccara O, et al. Beard infantile hemangioma and subglottic involvement: are median pattern and telangiectatic aspect the clue? [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(12): 2056-2059.
- [2] Liu Z, Yeo YH, Jackson C, et al. Treatment failure with propranolol for subglottic haemangioma[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(5): e227135.
- [3] Léauté-Labrèze 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] Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, et al. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009, 73(8): 1168-1172.
- [5] Parkes WJ, Propst EJ. Advances in the diagnosis, management, and treatment of neonates with laryngeal disorders[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(4): 270-276.
- [6] Schwartz T, Faria J, Pawar S, et al. Efficacy and rebound rates in propranolol-treated subglottic hemangioma: A literature review [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(11): 2665-2672.
- [7] McCormick AA, Tarchichi T, Azbell C, et al. Subglottic hemangioma: Understanding the association with facial segmental hemangioma in a beard distribution [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 113: 34-37.
- [8] Ajmi H, Mama N, Hassayoun S, et al. Life-threatening subglottic hemangioma in an infant successfully treated with propranolol[J]. *Arch Pediatr*, 2018, 5.
- [9] Kumar P, Kaushal D, Garg PK, et al. Subglottic hemangioma masquerading as croup and treated successfully with oral propranolol[J]. *Lung India*, 2019, 36(3): 233-235.
- [10] Li XY, Wang Y, Jin L, et al. Role of oral propranolol in the treatment of infantile subglottic hemangioma [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(9): 675-681.
- [11] Yang W, Wolter NE, Cushing SL, et al. Propranolol versus nadolol for treatment of pediatric subglottic hemangioma [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2021, 144: 110688.
- [12] Darrow DH. Management of Infantile Hemangiomas of the Airway[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2018, 51(1): 133-146.
- [13] Hardison S, Wan W, Dodson KM. The use of propranolol in the treatment of subglottic hemangiomas: A literature review and meta-analysis [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016, 90: 175-180.
- [14] Ozeki M, Nozawa A, Hori T, et al. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor [J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(11): 1130-1135.
- [15] 王桂香, 张丰珍, 张亚梅, 等. 普萘洛尔治疗婴幼儿声门下血管瘤临床疗效及远期随访观察 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2020, 27(8): 464-468.
- [16] Ting M, Roseby R, McAdam C. Subglottic infantile haemangioma: A rare but important consideration in young infants presenting with stridor [J]. *J Paediatr Child Health*, 2016, 52(12): 1111-1113.
- [17] 孙晓卫, 刘小芳, 房玉辉, 等. 彩色多普勒血流显像技术在婴幼儿先天性声门下血管瘤中的应用 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(4): 321-324.
- [18] Andersen IG, Rechnitzer C, Charabi B. Effectiveness of propranolol for treatment of infantile haemangioma [J]. *Dan Med J*, 2014, 61(2): A4776.

(收稿日期: 2021-10-22)