

β -受体阻滞剂治疗婴幼儿血管瘤的不良反应及防治对策

李健和¹, 胡焰², 赵子影², 易利丹¹, 刘新义¹, 彭六保^{1*} (1.中南大学湘雅二医院药学部, 长沙 410011; 2.中南大学药学院, 长沙 410013)

摘要: 在 PubMed、Medline、EMBASE/EM、IPA 及 CNKI 等数据库中对 2008 年 5 月—2012 年 9 月有关 β -受体阻滞剂治疗婴幼儿血管瘤临床试验中出现的不良反应的相关文献进行检索, 综述了 β -受体阻滞剂治疗婴幼儿血管瘤的不良反应及防治对策, 供临床和新药研发参考, 以促进临床安全合理用药, 为进一步开发 β -受体阻滞剂的新适应症和新制剂新剂型提供依据。

关键词: β -受体阻滞剂; 婴幼儿血管瘤; 临床试验; 不良反应; 防治对策

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2013)09-1022-06

Adverse Reactions and Prevention Countermeasures of Beta-blockers Treatment for Infantile Hemangiomas

LI Jianhe¹, HU Yan², ZHAO Ziyang², YI Lidan¹, LIU Xinyi¹, PENG Liubao^{1*} (1. Department of Pharmacy, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China; 2. Pharmacy of Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT: This paper reviewed the adverse reactions and prevention countermeasures of beta-blockers treatment for infantile hemangiomas. A search in PubMed, Medline, EMBASE/EM, IPA, CNKI and etc electronic database for all articles about adverse reactions in clinical trails of the beta-blockers treatment for infantile hemangiomas from May 2008 to September 2012 was conducted. This review could provide reference for clinical applications and development of new drug to promote rational use and clinical safety of the drug and then offer basis for the development of new indication and new formulation of beta-blockers.

KEY WORDS: beta-blockers; infantile hemangiomas; clinical trials; adverse reactions; prevention countermeasures

血管瘤是最常见的先天性血管系统发育异常, 是婴幼儿时期最常见的肿瘤, 属于错构瘤性质, 具有畸形和肿瘤双重特性, 常生长在机体的要害部位, 或因其生长迅速、面积巨大、不能消退而影响相应功能或肢体残疾, 严重的患者需要截肢, 甚至危及生命。目前治疗方法主要有等待观察、药物治疗、激光治疗、手术、冷冻、介入治疗等, 上述治疗方法对于难治性血管瘤疗效甚微、创伤或不良反应过大等, 使其临床应用受到限制^[1]。自从法国医师 Leaute-Labreze 等^[2]于 2008 年 6 月在《新英格兰医学杂志》上首次报道普萘洛尔用于婴幼儿血管瘤的治疗后, 此方法立即引起了各国学者的关注, 为血管瘤的治疗提供了新途径, 开创了 β -受体阻滞剂治疗血管瘤的先河。近年来, 其他 β -受体阻滞剂在治疗婴幼儿血管瘤方面也显示出巨大的潜力, 疗效被不断证实。 β -受体阻滞剂治疗婴幼儿血管瘤疗效确切, 耐受良好, 未见严重不良反应, 即便如此, 鉴于患者为

婴幼儿这一特殊群体, 其安全用药问题仍为首要考虑的问题。笔者概述 β -受体阻滞剂治疗婴幼儿血管瘤的不良反应及防治对策, 供临床和新药研发参考, 以促进临床安全合理用药, 为进一步开发 β -受体阻滞剂的新适应症和新制剂新剂型提供依据。

1 方法

在 PubMed、Medline、荷兰《医学文摘》(EMBASE/EM)、国际药理学文摘(IPA)和中国知网(CNKI)等数据库中分别用中英文搜索词“普萘洛尔(propranolol)、噻吗洛尔(timolol)、醋丁洛尔(acebutolol)、阿替洛尔(atenolol)、美托洛尔(metoprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、卡替洛尔(carbetolol)、喷布洛尔(penbutolol)”和“血管瘤(hemangioma)”, 对 2008 年 5 月—2012 年 9 月的论文进行搜索, 从检索到的参考文献列表也可查到更多相关文献, 搜索到的会议摘要也可作为相关的引文。检索并统计国内外近 4 年来 β -受体阻

作者简介: 李健和, 男, 硕士, 副主任药师, 硕导 Tel: (0731)85292093 E-mail: lijianhexy@126.com *通信作者: 彭六保, 女, 主任药师, 博导 Tel: (0731)85292128 E-mail: pengliubao@126.com

滞剂治疗婴幼儿血管瘤与临床试验相关的文献总数，其国外/国内文献数普萘洛尔为 138/43、噻吗洛尔 9/0、醋丁洛尔 4/0、阿替洛尔 1/0。从其临床试验中找到发生的不良反应，并进行整理统计。

2 不良反应

2.1 普萘洛尔

2008 年 Leaute-Labreze 等^[2]在应用普萘洛尔片剂口服治疗出生后不久的婴儿心脏病时，意外发现 2 例婴儿所患血管瘤颜色变浅、范围缩小。此后，他们又应用普萘洛尔治疗了 9 例颜面部血管瘤患儿，结果均有明显疗效且未见严重不良反应，仅个别出现血压偏低。该报道立即引发了普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的临床应用与基础研究

的热潮。截至 2012 年，已有关于应用普萘洛尔成功治疗腮腺、颜面部、眼部、呼吸道、肝脏以及其他伴有并发症、多病变部位、甚至严重威胁患儿生命重症婴幼儿血管瘤的大量报道^[3-6]，并证实了普萘洛尔能改变婴幼儿血管瘤的自然病史、阻滞其增殖、介导并促进婴幼儿血管瘤的早期凋亡。进一步的研究表明，普萘洛尔对处于增殖期与消退期的婴幼儿血管瘤均有显著疗效^[7-8]。另外，不借助其他任何药物治疗或手术治疗等手段，单独使用普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤也已经被证实有确切疗效^[9-10]。诸多学者推荐其取代皮质类固醇激素，成为婴幼儿血管瘤的一线治疗手段^[11-12]。近 4 年来文献报道的普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的不良反应见表 1。

表 1 普萘洛尔片剂治疗婴幼儿血管瘤发生的不良反应

Tab 1 Adverse reactions of propranolol tablets in treating infantile hemangiomas

作 者	研究 例数	起始年龄/月		剂量/ mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	不良反应	不良反 应例数
		平均	范围			
赵忠芳等 ^[3]	12	3.3	1.5~8.5	2/tid	低血压 1	1
Rosbe 等 ^[4]	3	5	1~8	1.25/bid	嗜睡，心动过缓，和/或低血糖 2	2
Leboulanger 等 ^[5]	14	5.2	0.75~16	2~3	哮喘 1(患者改用醋丁洛尔)	1
Manunza 等 ^[6]	30	5.8	1.2~13.5	2	低血压 3	3
Sans 等 ^[7]	32	8.4	1~48	2~3/tid	低血压 1，哮喘 1，失眠 2，烦乱 2，噩梦 1，夜间盗汗 1，手凉 1	9
Buckmiller 等 ^[8]	32	7.2	1.5~30	2/tid	嗜睡 6，胃食管反流病 2，牛皮癣样皮疹 1，呼吸道合胞体病毒加重 1	10
Schupp 等 ^[9]	55	5.8		1~2/tid	哮喘加重 1，疲乏 1，其他 11 例反应较轻	13
詹明坤等 ^[10]	56	5.2	1~18	第 1 天 1/tid 第 2 天 1.5/tid 第 3 天 2/tid	肝功能不正常 1，肌酸激酶增加 1，肌酸激酶、乳酸脱氢酶、谷丙转氨酶、谷酰转氨酶的持续增长 1	3
金云波等 ^[11]	78	3.7	1.1~9.2	1~2/bid	夜间烦躁 3，嗜睡、精神萎靡 3，间断性腹泻 2，皮疹 2，无诱因一过性气喘 2	12
Holmes 等 ^[12]	31	3.9	1.2~9.7	3	低血压 1，胃食管反流病 1，坐立不安 1，毛细支气管炎 1	4
Lawley 等 ^[13]	2	1.7	1~2	2/bid	低血压 1，隐性低血糖 1	2
Tan 等 ^[14]	15	3.5	1~8.5	1.5	低血压 1	1
Holland 等 ^[15]	3	11.3	5~18	2/tid	严重低血糖(癫痫 1，无响应 2)	3
Breur 等 ^[16]	1	18		1~2/tid	低血糖 1	1
Corapcioglu 等 ^[17]	12	4.5		2/tid	短暂的心动过缓 1	1
Girón-Vallejo 等 ^[18]	1	18		2	上门牙龋齿 1	1
Pavlakovic 等 ^[19]	1	17		1~2/tid	重度高血钾症 1	1
刘海燕等 ^[20]	108	4	1~12	1~1.5/qd	腹泻 65，手脚冰凉 3，睡眠改变 31	99
林萍萍等 ^[21]	42	17	1.3~51	1~2/bid	心率异常 3，低血糖 3，高血钾 1，呕吐 1	8
冯进云等 ^[22]	23	3.8	1~9	0.5~0.75/tid	心率轻度减慢 8，睡眠障碍 2，腹泻 1	11
徐辉等 ^[23]	20	4		1/bid	腹泻 2，嗜睡 3	5
杨伟琴 ^[24]	8		1.5~3	1~1.5/tid	心率略有减慢 2	2
鲁建云等 ^[25]	68	4.6	0.9~8	1~2/bid 或 tid	返胃 2，血钾增高 4，心率减慢 14，睡眠改变 2	22
李喜 ^[26]	36	10	1~24	2	轻度呕吐及食欲减退 2	2
金英姬等 ^[27]	42	10	1~20	2/tid	呕吐及食欲减退 2	2
李志萍等 ^[28]	22	5.5	1.5~15	1~1.5/qd	血压降低 5，轻微腹泻 2，睡眠改变 4，血小板降低 1，低血糖 2	14

普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤疗效显著，不良反应发生率文献报道不一。经统计，可能出现的不良反应主要包括：睡眠改变、心率异常、低血糖、低血压、胃肠道不适、高血钾症、支气管痉挛、手足发冷、上消化道反流、皮疹、疲乏、食欲降低、发汗等，其中又以睡眠改变、心率异常、低血糖、低血压多见(占 46.7%)，多出现于高剂量(>2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)使用后，并且往往发生在治疗的初期，随着治疗时程的延长，其发生率并没有增加。通常无需特别的处理，大多不影响继续治疗，使用数天后均能自行消失。

表 2 噻吗洛尔治疗婴幼儿血管瘤发生的不良反应

Tab 2 Adverse reactions of timolol in treating infantile hemangiomas

作者	研究例数	起始年龄/月		药物	剂量	疗程/月	不良反应
		平均	范围				
Guo 等 ^[29]	1	4	/	0.5%溶液	每次 2 滴, bid	1.75	耐受良好, 未出现局部和全身不良反应
NI 等 ^[30]	7	/	/	0.5%溶液	每次 2~3 滴, bid	1~6	心率无显著变化, 未出现局部和全身不良反应
POPE 等 ^[31]	6	11.7	1~36	0.5%凝胶	适量, bid	3.33	未出现局部和全身不良反应
Chakkittakandiyil 等 ^[32]	73	4.27	2.63~7.21	0.1%(62 例)或 0.5%(11 例)凝胶	适量, bid	3.4±2.7	1 例睡眠障碍, 无局部灼烧、刺痛和刺激的感觉, 停药后 3~6 个月无复发
Chambers 等 ^[33]	13	4.8	/	0.25%凝胶	适量, bid	3~41	未观察到眼周和全身的不良反
Khunger 等 ^[34]	1	18	/	0.5%溶液	10 滴, bid	3	4 周后有轻微痒感, 导致脱皮和糜烂, 局部应用夫西地酸钠后好转
Calvo 等 ^[35]	1	1	/	0.5%溶液	适量, bid	5	耐受良好, 无不良反应
Moehrle 等 ^[36]	9	15.8	2.25~6.25	0.5%溶液	0.05 mL, qd	1.25~7.5	2 例复发, 继续用药后有效
Tlougani 等 ^[37]	1	1.5	/	0.5%凝胶	适量, bid	/	耐受良好, 无不良反应

2.3 醋丁洛尔

醋丁洛尔是选择性 β-受体阻滞剂，同时具有拟交感活性和膜稳定作用，比起普萘洛尔、美托洛尔、阿替洛尔等不良反应小得多。目前，关于醋丁洛尔治疗婴幼儿血管瘤的研究报道很少，只有 4 篇^[38-41]，研究例数也较少，1~5 例不等，共 13 例，起始年龄平均为 3~5 月(范围 1.5~13 月)，剂量 2~10 mg·kg⁻¹·d⁻¹，2 次·d⁻¹，疗程 1~13 月，均未见不良反应发生。文献[40]中 5 例患者服用普萘洛尔无法入眠而改用醋丁洛尔后睡眠改善；文献[41]中 1 例患者服用普萘洛尔产生严重哮喘而改用醋丁洛尔后血管瘤无复发及无严重支气管收缩，这些均证实了醋丁洛尔比普萘洛尔的不良反

2.2 噻吗洛尔

马来酸噻吗洛尔治疗婴幼儿血管瘤发生的不良反应见表 2。表 2 资料显示，采用马来酸噻吗洛尔溶液或凝胶局部治疗婴幼儿血管瘤疗效和耐受性均良好。在总共观察的 112 例婴幼儿血管瘤患者中，治疗或随访期间只有 1 例出现睡眠障碍，1 例治疗 4 周后有轻微痒感，导致脱皮和糜烂，局部应用夫西地酸钠后好转。但前瞻性的大型对照性研究证实最佳浓度的马来酸噻吗洛尔溶液或凝胶治疗婴幼儿血管瘤的有效性和安全性有待进一步开展。

洛尔在治疗血管瘤方面与普萘洛尔是否具有同等效果、更少的不良反应还有待进一步研究。

2.4 阿替洛尔

Raphael 等^[42]首次报道了 2 例由于不良反应不得不停用普萘洛尔改服阿替洛尔治疗婴幼儿血管瘤的初步结果。第 1 例患者患有鼻尖婴幼儿血管瘤，在 3 个月大的时候开始服用普萘洛尔治疗，由于严重的支气管高敏性反应需要住院给氧和使用支气管扩张剂治疗，后来又因低血压，普萘洛尔重复停药，且剂量未增大到 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹；在患者 9 个月大的时候，开始服用阿替洛尔，开始 7 d 0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹，之后 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹，阿替洛尔耐受性良好，且无支气管高敏性反应，血压也保持在正常范围内，血管瘤对阿替洛尔有响应，且在 2.5 个月的治疗后发生消退。第 2 例患者 3 个半月大，患有骶骨血管瘤伴随溃疡，溃疡切除后，开始服用普萘洛尔，治疗期间出现睡眠问题且睡着了也焦躁不安，停药后，睡眠恢复正常；患者 5 个月

大后又开始服用普萘洛尔 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，血管瘤响应良好，但不良反应复发，且停用后睡眠问题消失；患者 9 个月大时开始服用阿替洛尔，开始 7 d $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，之后 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，未出现不良反应。在患者年龄为 10 个半月时，血管瘤进一步减小消失。

据此分析，普萘洛尔为脂溶性非选择性 β -受体阻滞剂，而阿替洛尔为亲水性选择性 β_1 受体阻滞剂，相比于普萘洛尔在脑组织里浓度低，能避免普萘洛尔治疗产生的中枢神经系统相关的不良反应如噩梦和幻觉，故改用阿替洛尔后睡眠障碍解除，且剂量从 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 逐步达到 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，患者耐受良好。另外，阿替洛尔也不太可能产生肺部不良反应如哮喘。然而目前阿替洛尔治疗血管瘤的作用机制尚不清楚，且对阿替洛尔治疗婴幼儿血管瘤的研究甚少，有待进一步广泛随机对照研究阿替洛尔与普萘洛尔的等效性以及耐受性。

3 防治对策^[43-44]

3.1 严格掌握治疗指征，积极采取治疗措施

婴幼儿血管瘤变化属于良性的自限性过程，并非所有的婴幼儿血管瘤都需要治疗，约 10% 的婴幼儿血管瘤需要在增殖期治疗。不同部位血管瘤的并发症和治疗需求不一样。总的治疗原则如下：①预防或治疗严重危及生命或功能的相关并发症；②预防血管瘤消退后产生的畸形或面容缺陷；③预防溃疡及感染，对已经产生溃疡的患者，促进溃疡愈合，减少瘢痕产生，并缓解疼痛；④减轻患儿及其家属的心理压力；⑤避免对能够自行消退并且预后较好的病变进行过度治疗。在上述原则基础上，严格掌握治疗指征，采取积极、有效、安全的治疗措施以加速血管瘤缩小或消退的进程。

3.2 仔细询问病史，完善各项检查

使用 β -受体阻滞剂治疗前必须进行详细的病史采集及体格检查，在确保心肺功能良好的前提下方可选择 β -受体阻滞剂治疗血管瘤。支气管痉挛通常在原有反应性气道疾病的患儿中出现轻微加重，故用药前必须询问家长患儿有无过敏病史或喘息发作史。评估患儿的营养状况，有无能量摄入减少的情况。 β -受体阻滞剂能够降低脂肪分解、糖原分解和糖原异生，易使患儿出现低血糖，还会掩盖一些交感神经性低血糖症状，对于一些

能量摄入不足的患儿不建议使用。有心脏疾病、低血糖症和胃食管反流病的患儿也不建议使用。为积极防治低血压和心率减慢，用药前需记录基础血压和基础心率，并行心电图和心脏多普勒检查，与小儿心血管专家共同商酌。除掌握患儿的一般情况如用药前的心率、血压、血常规等检查结果外，详细记录血管瘤的类型、发生部位、表面颜色、形状大小、病变累及范围、是否高于皮肤等，可用记号笔在血管瘤周围做好记号或用相机拍照以便与用药后进行对比。

3.3 规范治疗方案，降低用药风险

β -受体阻滞剂治疗婴幼儿血管瘤至今尚未形成统一的治疗方案，且主要集中在给药剂量与治疗周期的差异。为更好监测和处理 β -受体阻滞剂的不良反应，最初治疗应该在医院内进行。普萘洛尔目前比较公认的治疗方案^[13]如下：首先详细了解患儿病史，经体格检查确认其心肺功能正常之后，以首剂量 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 分 2~3 次口服给药，在治疗初期应频繁喂食，并密切监测患儿的重要生命体征如脉搏、心率、血压等和血糖水平。若未发现明显的不良反应，则日剂量以 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的幅度(或倍量)递增直到产生明显的治疗效果或达到 $2 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的维持剂量，一般不超过 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，且已有研究证明 $1.5 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 即可加速血管瘤的消退^[14]。治疗周期一般要求持续到血管瘤的增殖期结束或者瘤体消退并持续稳定，以防止因过早停药而导致病情复发^[13]。此外，为预防普萘洛尔停药后的反跳作用，一般要求采用 2 周以上的时间跨度缓慢减少剂量直至停用。尤其值得注意的是，普萘洛尔用药的不良反应对于中国人来说可能有更高的发生率，因为华人对普萘洛尔的耐受能力较差，敏感性高。已有文献^[45]证明，华人对 β 受体阻滞药的敏感性较白种人至少高 2 倍，在使用普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤时，有必要适当地降低给药剂量。因此，国内治疗婴幼儿血管瘤的日剂量多在 $1 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，且已被证明安全有效。噻吗洛尔目前国外基本采用溶剂或凝胶剂的局部给药方式进行治疗，浓度有 0.1%，0.25% 和 0.5% 3 种， $2 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[28-37]。醋丁洛尔一般开始剂量为 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ， $2 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ，48 h 后如果耐受良好且第 2 次心电图检查后，则增加剂量至 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ， $2 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[39-40]；也有采用醋丁洛尔 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 代替皮质类固醇进行治疗的^[38]。阿替

洛尔一般开始 7 d 剂量为 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 之后 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ [42]。告知家长治疗可能要持续至患儿 1 岁以后, 服用的药量须随着患儿体重的变化适时调整。要求家长每天检测一次患儿的脉率, 并教会家长认识低血糖的临床表现: 精神萎靡、嗜睡、激惹、多汗、苍白、无力、哭声弱、喂养困难或饥饿感、心动过速等, 继而出现烦躁、震颤、眼球异常转动、阵发性青紫、惊厥、昏迷、呼吸不规则或暂停等。每月进行电话随访或门诊复诊。治疗结束时, 逐渐减量, 这个过程应至少持续 2 周, 同时注意观察血管瘤有无复发的倾向。

4 结语

口服或局部应用 β -受体阻滞剂治疗增生期血管瘤和非增殖期血管瘤安全有效, 耐受性良好, 相比皮质类固醇激素、抗癌药物、干扰素- α 有较少的不良反应, 有望作为第一线药物治疗婴幼儿血管瘤, 成为药物治疗血管瘤的新选择。普萘洛尔对婴幼儿血管瘤的治疗作用确切, 但其作用机制尚未完全明确, 治疗中有导致严重不良反应的可能, 盲目加大给药剂量往往会伴随更大的风险, 其安全用药问题不容忽视, 改变普萘洛尔的给药途径、剂型或采用选择性更高的其他 β 受体阻滞药用于治疗婴幼儿血管瘤可能更具优势。 β -受体阻滞剂应用于婴儿血管瘤的治疗还不到 4 年时间, 目前报道的病例仅限于临床观察, 其剂量-疗效的相关性、用药周期的确定、最佳治疗年龄选取、联合用药、远期疗效、具体作用机制以及给药途径等问题, 仍待进一步研究。 β -受体阻滞剂治疗婴幼儿血管瘤的适应症、停药指征、疗效判断和不良反应监测还没有统一的标准。所有的这些问题还需进行严格的临床对照试验以进一步评估其疗效和安全性。

REFERENCES

- [1] HE S Y, ZHANG J, DING J S. The research progress of mechanism and application on propranolol in the management of infantile hemangioma [J]. *Cent South Pharm(中南药学)*, 2011, 9(4): 274-278.
- [2] LEAUTE-LABREZE C, DUMAS D L R E, HU B T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2649-2651.
- [3] ZHAO Z F, LU R R, ZHANG J, et al. Oral propranolol in the management of periorbital proliferating phase infantile hemangioma [J]. *Chin J Plast Surg(中华整形外科杂志)*, 2011, 27(3): 174-177.
- [4] ROSBE K W, SUH K Y, MEYER A K, et al. Propranolol in the management of airway infantile hemangiomas [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 136(7): 658-665.
- [5] LÉBOULANGER N, FAYOUX P, TEISSIER N, et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: A preliminary retrospective study of French experience [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, 74(11): 1254-1257.
- [6] MANUNZA F, SYED S, LAGUDA B, et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: A case series of 30 infants [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(2): 466-468.
- [7] SANS V, DUMAS D L R E, BERGE J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report [J]. *Pediatrics*, 2009, 124(3): e423-e431.
- [8] BUCKMILLER L M, MUNSON P D, DYAMENAHALLI U, et al. Propranolol for infantile hemangiomas: Early experience at a tertiary vascular anomalies center [J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(4): 676-681.
- [9] SCHUPP C J, KLEBER J B, GUNTHER P, et al. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome [J]. *Pediatr Dermatol*, 2011, 28(6): 640-644.
- [10] ZHAN M K, XIE Y D, GUO Z H, et al. Preliminary clinical study on the treatment of severe infantile hemangioma with high-dose propranolol in China [J]. *Chin J Plast Surg(中华整形外科杂志)*, 2011, 27(3): 166-169.
- [11] JIN Y B, LIN X X, YE X X, et al. A prospective study of propranolol as first-line treatment for problematic infantile hemangioma in China [J]. *Chin J Plast Surg(中华整形外科杂志)*, 2011, 27(3): 170-173.
- [12] HOLMES W J, MISHRA A, GORST C, et al. Propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 125(1): 420-421.
- [13] LAWLEY L P, SIEGFRIED E, TODD J L. Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations [J]. *Pediatr Dermatol*, 2009, 26(5): 610-614.
- [14] TAN S T, ITINTEANG T, LEEADBITTER P. Low-dose propranolol for infantile hemangioma [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011, 64(3): 292-299.
- [15] HOLLAND K E, FRIEDEN I J, FROMMELT P C, et al. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma [J]. *Arch Dermatol*, 2010, 146(7): 775-778.
- [16] BREUR J M, DE G M, BREUGEM C C, et al. Hypoglycemia as a result of propranolol during treatment of infantile hemangioma: a case report [J]. *Pediatr Dermatol*, 2011, 28(2): 169-171.
- [17] CORAPCIOĞLU F, BÜYÜKKAPU-BAY S, BINNETOĞLU K, et al. Preliminary results of propranolol treatment for patients with infantile hemangioma [J]. *Turk J Pediatr*, 2011, 53(2): 137-141.
- [18] GIRÓN-VALLEJO O, LÓPEZ-GUTIÉRREZ J C, FERNÁNDEZ-PINEDA I, et al. Dental caries as a side effect of infantile hemangioma treatment with propranolol solution [J]. *Pediatr Dermatol*, 2010, 27(6): 672-673.
- [19] PAVLAKOVIC H, KIETZ S, LAUERER P, et al. Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma [J]. *Pediatrics*, 2010, 126(6): e1589-e1593.
- [20] LIU H Y, JIN D Q, LIU J Q, et al. Nursing care of 108 infants with hemangioma treated by oral propranolol [J]. *Chin J Nurs(中华护理杂志)*, 2011, 46(6): 574-575.
- [21] LIN P P, WU G Q, LIN J. Nursing care for children with hemangioma receiving oral administration of propranolol [J]. *J Nurs Sci(Surg Ed)(护理学杂志: 外科版)*, 2011, 26(22): 96-97.
- [22] FENG J Y, RAO G Z, PENG Z H. Clinical observations on infantile hemangiomas treated with low-dose propranolol [J]. *Chin J Aesthet Med(中国美容医学)*, 2011, 20(10): 1584-1586.
- [23] XU H, ZHANG T P. Clinical effect on infantile hemangiomas treated with low-dose propranolol [J]. *Qilu Pharm Aff(齐鲁药*

- 事), 2011, 30(9): 543.
- [24] YANG W Q. Nursing care of infants with hemangioma treated by oral administration of propranolol [J]. J Nurs Sci(护理学杂志: 综合版), 2011, 26(21): 63-64.
- [25] LU J Y, QIN G Z, HUANG J H, et al. Propranolol in the treatment of problematic infantile hemangiomas [J]. J Cent South Univ(Med Sci)(中南大学学报: 医学版), 2011, 36(11): 1102-1105.
- [26] LI X. Oral propranolol in the treatment of infantile hemangiomas [J]. Shandong Med(山东医药), 2011, 51(34): 103-104.
- [27] JIN Y J, JIN Z H, CUI X Y, et al. The clinical observation of propranolol taken orally to infantile hemangiomas [J]. Chin J Derm Venereol(中国皮肤性病学杂志), 2011, 25(9): 688-690.
- [28] LI Z P, MENG J. The intervention treatment of propranolol with proliferating infantile hemangiomas [J]. Chin J Clinicians(Elec Ed)(中华临床医师杂志: 电子版), 2011, 5(14): 4274-4276.
- [29] GUO S, NI N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using-blocker solution [J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(2): 255-256.
- [30] NI N, LANGER P, WAGNER R, et al. Topical timolol for periorcular hemangioma: report of further study [J]. Arch Ophthalmol, 2011, 129(3): 377-379.
- [31] POPE E, CHAKKITTAKANDIYIL A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study [J]. Arch Dermatol, 2010, 146(5): 564-565.
- [32] CHAKKITTAKANDIYIL A, PHILLIPS R, FRIEDEN I J, et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study [J]. Pediatr Dermatol, 2012, 29(1): 28-31.
- [33] CHAMBERS C B, KATOWITZ W R, KATOWITA J A, et al. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas [J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2012, 28(2): 103-106.
- [34] KHUMGER N, PAHWA M. Dramatic response to topical timolol lotion of a large hemifacial infantile haemangioma associated with PHACE syndrome [J]. Br J Dermatol, 2011, 164(4): 886-888.
- [35] CALVO M, GARCIA-MILLAN C, VILLEGAS C, et al. Topical timolol for infantile hemangioma of the eyelid [J]. Int J Dermatol, 2011, 52(5): 603-604.
- [36] MOEHRLE M, LÉAUTÉ-LABRÈZE C, SCHMIDT V, et al. Topical timolol for small hemangiomas of infancy [J]. Pediatr Dermatol, 2013, 30(2): 245-249.
- [37] TLOUGANL B E, GONZALEZ M E, ORLOWR S J. Abortive segmental perineal hemangioma [J]. Dermatol Online J, 2011, 17(10): 8.
- [38] BIGORRE, VAN K, AURELIE K, et al. Beta-blocking agent for treatment of infantile hemangioma [J]. Plast Reconstr Surg, 2009, 123(6): 195e-196e.
- [39] BLANCHET C, NICOLLAS R, BIGORRE M, et al. Management of infantile subglottic hemangioma: Acebutolol or propranolol? [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2010, 74(8): 959-961.
- [40] FUCHSMANN C, QUINTAL M C, GIGUERE C, et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 137(5): 471-478.
- [41] LÉBOULANGER N, FAYOUX P, TEISSIER N, et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: a preliminary retrospective study of French experience [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2010, 74(11): 1254-1257.
- [42] RAPHAEL M F, DE G M, BREUGEM C C, et al. Atenolol: a promising alternative to propranolol for the treatment of hemangiomas [J]. J Am Acad Dermatol, 2011, 65(2): 420-421.
- [43] SUN Z Y, YI M J. The effects and risks of propranolol in treating infantile hemangioma [J]. China Pharm(中国药师), 2011, 14(1): 124-126.
- [44] WU J J, CHEN Y, YANG Y, et al. The adverse reactions and nursing interventions of propranolol in treating infantile hemangioma [J]. Today Nurs(当代护士), 2011, 19(12): 64-66.
- [45] ZHOU H H, KOSHAKJI R P, SILBERSTEIN D J, et al. Racial difference in drug response: altered sensitivity to and clearance of propranolol in men of Chinese descent as compared with American whites [J]. N Engl J Med, 1989, 320(9): 565-570.

收稿日期: 2012-11-06

《中国现代应用药学》“浙八味”专栏组稿通知

中药“浙八味”指“白术、白芍、浙贝母、杭白菊、温郁金、玄参、麦冬、延胡索”这八味浙江地区道地药材, 具有品质稳定、临床效果佳等特点。中药“浙八味”历史悠久, 根据历史典籍的记载, “浙八味”作为浙江省道地药材种植已有一千多年的历史, 明代著名药学家李时珍在《本草纲目》引宋代的《图经本草》说: “白术生杭、越。”明代成化年间(公元 1465—1487 年)《新昌县志》记载: “白术出十四都彩烟山, 即《本草》所谓越州术”。随着历史的发展, 浙江道地药材的品类已远不止八种, 而“浙八味”也不仅仅指上述八味药材, 而是指以“白术、白芍、浙贝母、杭白菊、温郁金、玄参、麦冬、延胡索”为代表的浙江道地药材的总称。

近年来, 我国的医药科研人员对以“浙八味”为代表的浙江道地药材进行了很多卓有成效的研究, 为了国内外研究人员能够更好的了解浙产道地药材的现状与发展, 《中国现代应用药学》将于 2014 年编辑出版“‘浙八味’及浙江道地药材”专栏。欢迎国内外浙江道地药材研究工作者踊跃投稿, 征文内容包括: ①浙江道地药材的资源、分布、人文历史、品种和品质等研究; ②浙江道地药材栽培(方法、管理等)、收获和加工炮制技术研究; ③浙江道地药材活性化合物的筛选分离与结构修饰研究; ④浙江道地药材化学成分的含量测定及质量控制等研究; ⑤浙江道地药材的谱效学、药动、药代等研究; ⑥浙江道地药材药理活性和临床应用(包括传统应用)研究; ⑦浙江道地药材新产品开发研究。

征文要求: 稿件内容应属未在国内公开发表过的研究成果, 论文格式参考《中国现代应用药学》征稿简则。

投送稿件请登录 www.chinjmap.com 进行网上注册投稿, 并标明“‘浙八味’及浙江道地药材”专栏投稿, 以便杂志社及时进行稿件处理。