

普萘洛尔影响婴幼儿血管瘤患儿中枢神经系统功能的新进展

邱桐¹ 综述 杨开颖¹ 陈思源² 吉毅¹ 审校

【摘要】 婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)是婴儿期最常见的良性肿瘤,目前 β 肾上腺素能受体阻滞剂普萘洛尔是IH的主要治疗药物,但是这种亲脂性药物能够透过血脑屏障,可能会对婴幼儿中枢神经系统功能产生潜在影响。本综述将从短期和长期记忆、精神运动功能、睡眠质量和情绪几个方面来阐述普萘洛尔对IH患儿中枢神经系统功能的潜在影响,以期评估普萘洛尔治疗IH的安全性研究提供方向。

【关键词】 婴儿;血管瘤/治疗;普萘洛尔;中枢神经系统;潜在影响

【中图分类号】 R543 R732.2 R741 R91

Potential effects of propranolol on central nervous system in children with infantile hemangioma. Qiu Tong¹, Yang Kaiying¹, Chen Siyuan², Ji Yi¹. 1. Department of Pediatric Surgery; 2. Department of Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China. Corresponding author: Ji Yi, Email: jijiyuan@163.com

【Abstract】 Infantile hemangioma (IH) is the most common benign tumor during infancy. Propranolol, a beta-adrenergic receptor blocker, is a major treatment for IH. However, this lipophilic drug passes through blood-brain barrier (BBB) and may have potential effects on central nervous system in infants. This review mainly describes the potential effect of propranolol on central nervous system, including short/long-term memory, psychomotor function, sleep quality and mood, in IH children and provides rationales for future safety studies of propranolol treatment.

【Key words】 Infant; Hemangioma/TH; Propranolol; Central Nervous System; Potential Effect

婴幼儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)是婴儿期最常见的良性肿瘤,发病率为4%~5%^[1]。虽然IH是一种良性肿瘤,但有可能导致严重的畸形和并发症。过去对于需要治疗或干预的IH主要依靠激素治疗,但其可导致青光眼、骨髓抑制、暂时的生长停滞、增加感染风险及引起行为改变等^[2]。普萘洛尔在IH中的应用始于2008年,有研究证实其治疗IH的效果良好,而且可以避免激素治疗引起的严重副作用,因此普萘洛尔迅速成为IH的主要治疗药物^[3-7]。

普萘洛尔是一种亲脂性非选择性 β 肾上腺素能受体阻滞剂,与亲水性 β 肾上腺素能受体阻滞剂不同,这种亲脂性药物容易透过血脑屏障,而 β 肾上腺素能受体激动剂在大脑早期发育过程中起重要作用,可见使用 β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗IH可能影响婴幼儿的中枢神经系统功能^[8,9]。已有研究发现普萘洛尔可能会影响成年人短期和长期记忆、精神运动功能、睡眠质量和情绪^[10]。婴幼儿期是儿童大脑发育的关键阶段,但目前缺乏确切研究证实普萘洛尔对患儿的中枢神经系统功能产生影响,特别是普萘洛尔应用于治疗IH始于2008年,对患儿中枢神经系统功能的影响还需长时间观察。目前,已经有越来越多的研究者开始关注普萘洛尔对患儿中枢神经系统功能的影响。

一、对记忆的潜在影响

口服普萘洛尔可能影响记忆。人的记忆由短期和长期记忆组成。人的长期记忆由短期记忆巩固形成,记忆的巩固与学习和检索信息时产生的情

DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.08.006

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81401606);国家自然科学基金资助项目(编号:81400862);四川省科技厅重点研发项目(编号:2019YFS0322);四川大学优秀青年学者基金资助项目(编号:2015SU04A15)

作者单位:1. 四川大学华西医院小儿外科(四川省成都市, 610041); 2. 四川大学华西医院重症医学科(四川省成都市, 610041)

通信作者:吉毅, Email: jijiyuan@163.com

感体验密切相关。有研究表明去甲肾上腺素能系统在记忆形成中有重要作用,它主要来源于中枢神经系统中脑桥、蓝斑背腹的一组神经元,蓝斑产生的去甲肾上腺素支配杏仁核,再由杏仁核投射到海马^[11-13]。当遇到压力或情绪事件时,应激反应激活蓝斑神经元,蓝斑释放的去甲肾上腺素与杏仁核具有协同作用,促进海马体中去甲肾上腺素的释放,从而加强了记忆形成。普萘洛尔是 β 肾上腺素能受体阻滞剂,从而阻断了去甲肾上腺素与杏仁核、海马内 β 肾上腺素能受体的结合,从而影响这两个区域的功能^[13]。因此,普萘洛尔可能与短期和长期记忆密切相关^[14]。

Muller等^[15]在随机对照研究中纳入了24例年龄在19~27岁的健康成年人,男女比例相同。在他们设计的数字记忆测试中,参与者记忆4个数字序列,4s后改变数字序列并让参与者指出其变化,口服普萘洛尔者识别数字变化少于口服安慰剂者和亲水性 β 肾上腺素能受体阻滞剂阿替洛尔者。Loneragan等^[16]分析短期记忆的10项随机对照试验和长期记忆的7项随机对照试验,发现口服普萘洛尔者的短期和长期记忆能力较口服安慰剂者差。虽然有研究表明普萘洛尔对于健康成年人的短期和长期记忆能力可能会造成损害,但成年人记忆的测试并不能完全适用于婴幼儿。Nieves等^[17]将23例年龄在5~7.5岁,接受过普萘洛尔治疗的IH患儿纳入试验组,采用记忆学习测验法(test of memory and learning, TOMAL)对记忆功能进行评估,评估内容包括语言功能(故事记忆、单词选择记忆、数字转换、配对回忆)、非语言功能(面部记忆、视觉选择记忆、抽象视觉记忆、视觉序贯记忆、记忆内存)和延迟记忆功能(故事容量、面部记忆、单词选择记忆、视觉选择记忆)。该研究以正常儿童为对照组,发现试验组与对照组的分数分布相似,这说明普萘洛尔治疗并没有损害IH患儿记忆力,普萘洛尔对儿童的记忆功能可能产生了潜在影响,但这些影响却被其它途径所代偿弥补,其具体机制有待于进一步研究。

二、睡眠障碍

口服普萘洛尔的不良反应还包括睡眠习惯改变与睡眠障碍^[18]。Betts等^[19]对10例年龄在17~20岁的正常女性进行双盲交叉研究,通过记录夜间肌肉紧张度、眼球运动、心率和脑电图,发现口服普萘洛尔者失眠、早醒和梦境的次数明显增加,这提示普萘洛尔可能会影响睡眠质量。在3项关于普萘

洛尔对正常成年人睡眠质量影响的双盲交叉研究中,发现使用40~120mg剂量的普萘洛尔后睡眠质量显著受损,而这种影响并没有在使用阿替洛尔(剂量为50~100mg)的受试者中发现^[19-21]。一项囊括39项研究的普萘洛尔治疗IH的系统评价描述了睡眠障碍(包括疲劳、失眠、噩梦和躁动)是普萘洛尔治疗IH患儿最常见的中枢神经系统不良反应^[22]。而睡眠障碍和睡眠习惯改变是患儿中枢神经系统受到影响的最直观体现。Dennis等^[23]进行了一项关于减少1h睡眠的前后对照试验,该试验共纳入6名6.6~8.3岁儿童,受试对象分别完成适应性、语言感知和执行力3项任务,比较脑电图相关电位变化,结果发现受试儿童大脑活跃程度有所下降。同样,Dean等^[24]对睡眠与大脑功能相关研究结果综合分析,发现睡眠质量差和睡眠时间不足,可能与注意力不能集中、认知功能和行为功能缺陷有关,甚至可能对患儿智力发育产生影响。

三、对心境的影响

除了记忆和睡眠,研究者还发现 β 肾上腺素能受体阻滞剂可能会通过其他机制影响中枢系统的功能,包括5-羟色胺受体和 β_1 肾上腺素能受体阻滞剂相互作用导致褪黑素的减少,这些机制可能会对心情产生影响。研究者通过脑电图对中枢神经系统功能进行主观评估后,观察到口服40mg的普萘洛尔可以减少患者主观焦虑感,口服100mg的普萘洛尔可使患者心境愉悦,口服剂量为160mg的普萘洛尔可使患者出现嗜睡状态^[15,19,25]。从另一项关于脑电图的研究中,发现普萘洛尔可导致使用者主观情绪发生改变,其影响方式和一些提高兴奋性的药物相似,而这种影响并没有在阿替洛尔中被发现。一项关于普萘洛尔治疗儿童创伤后应激障碍的队列研究表明每日服用剂量约为100mg(儿童为 $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)的普萘洛尔者创伤后应激障碍的症状显著改善^[26]。因此,普萘洛尔亦被尝试用于减轻焦虑和预防创伤后应激障碍,可见普萘洛尔有可能通过其他机制影响中枢神经系统功能^[27]。

四、对精神运动功能的影响

有研究发现,在成年志愿者中,通过对指令的反应时间、双闪光融合阈值和听觉反应时间等测量,发现口服普萘洛尔者反应时间较口服安慰剂者或阿替洛尔者均延长,在数字符号替代测试和数字重复测试的认知功能测试中,口服普萘洛尔者认知功能也出现降低,这表明普萘洛尔对健康成年人的精神运动功能会产生一定影响^[20,28]。

在IH患儿中,精神运动功能体现在儿童神经心理发育方面,包括感知、运动、语言和心理等各个方面。Wang等^[29]使用Gesell发育量表对IH患儿进行适应性行为、大动作行为、精细动作行为、语言行为和个人-社交行为5个方面进行评估,使用领域发育商(developmental quotient, DQ)进行计算,该研究将研究对象分为普萘洛尔组、阿替洛尔组和对照组,发现与对照组比较,普萘洛尔组和阿替洛尔组中IH患儿,5个方面的评分没有差异,这说明普萘洛尔和阿替洛尔对于IH患儿精神心理运动的发育无明显影响,且与用药时长无关。Gonzalez-Llorente等^[17]进行的一项回顾性研究,将23例年龄在5~7.5岁接受过普萘洛尔治疗的IH患儿纳入研究,采用韦氏儿童智力量表-第四版,包括方块设计、信息处理、矩阵推理、图片命名、找类同六个模块,通过语言测验IQ和操作测验智商IQ数值进行评分,发现普萘洛尔对于IH患儿中枢神经系统认知功能无明显影响。以上研究均认为口服普萘洛尔不会影响患儿的认知功能。尽管在成年人的研究中,我们发现了口服普萘洛尔对精神运动功能有影响,但这些影响在婴幼儿中可能被其它神经机制途径所代偿弥补,从而维持了患儿精神运动功能的正常发育。Phillips等^[30]进行了一项前瞻性观察研究,共纳入了188例口服普萘洛尔的IH患儿,对普萘洛尔疗效和不良反应进行了观察,有51例家庭报告患儿运动量减少,其中13例大运动出现异常,但在后面的随访中都恢复了正常。最近, Mahon等^[31]研究调查了年龄在10~60个月,口服普萘洛尔治疗至少3个月以上的IH患儿,使用年龄与发育进程问卷(ASQ)对儿童发育状况进行评估,结果表明普萘洛尔治疗的IH患儿粗大运动发育较平均水平明显迟缓。由此可见,虽然部分研究揭示普萘洛尔对患儿认知功能的正常发育无明显影响,但是对于患儿粗大运动的影响值得我们进一步的研究。

五、展望

目前,越来越多的研究开始关注普萘洛尔治疗IH可能对中枢神经系统功能产生影响,但是目前主要是回顾性研究,而报道的副作用往往具有高度可变性,因此很难确定中枢神经系统副作用确切的发生率,一些潜在影响也可因随访时间较短而没有被发现。而且在接受长期普萘洛尔治疗后,中枢神经系统功能变化可能会有时间上的迟滞。此外,很多量表的评估反馈是通过家长而不是患儿本身直观地表达出来,儿童中枢神经系统功能的变化并不容

易被发现,因此需要更客观科学的评估方式来检查这些细微的变化。此外,亲水性非选择性 β 肾上腺素能受体阻滞剂如阿替洛尔等,对其安全性及有效性的探索也应该是未来研究的重点^[32,33]。

参考文献

- 1 Leaute-Labreze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma [J]. Lancet, 2017, 390(10089): 85-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
- 2 Ji Y, Chen S, Xiang B, et al. Safety and tolerance of propranolol in neonates with severe infantile hemangiomas: a prospective study [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1503. DOI: 10.1038/s41598-017-01321-2.
- 3 Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy [J]. New Engl J Med, 2008, 358(24): 2649-2651. DOI: 10.1056/NEJM0708819.
- 4 Prey S, Voisard JJ, Delarue A, et al. Safety of propranolol therapy for severe infantile hemangioma [J]. JAMA, 2016, 315(4): 413-415. DOI: 10.1001/jama.2015.13969.
- 5 Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma [J]. New Engl J Med, 2015, 372(8): 735-746. DOI: 10.1056/NEJMoa1404710.
- 6 Droitcourt C, Kerbrat S, Rault C, et al. Safety of oral propranolol for infantile hemangioma [J]. Pediatrics, 2018, 141(6). DOI: 10.1542/peds.2017-3783.
- 7 Ji Y, Chen S, Xiang B, et al. Clinical features and management of multifocal hepatic hemangiomas in children: a retrospective study [J]. Sci Rep, 2016, 6: 31744. DOI: 10.1038/srep31744.
- 8 Al-Majed AA, Bakheit AHH, Abdel Aziz HA, et al. Propranolol [J]. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2017, 42: 287-338. DOI: 10.1016/bs.podrm.2017.02.006.
- 9 Tozzi A. Oral propranolol for infantile hemangioma [J]. New Engl J Med, 2015, 373(3): 284. DOI: 10.1056/NEJM1503811.
- 10 Langley A, Pope E. Propranolol and central nervous system function: potential implications for paediatric patients with infantile haemangiomas [J]. Brit J Dermatol, 2015, 172(1): 13-23. DOI: 10.1111/bjd.13379.
- 11 Riegel M, Wierzbica M, Grabowska A, et al. Effect of emotion on memory for words and their context [J]. J Comp Neurol, 2016, 524(8): 1636-1645. DOI: 10.1002/cne.23928.
- 12 Young MP, Scannell JW, Burns GA, et al. Analysis of connectivity: neural systems in the cerebral cortex [J]. Rev Neuroscience, 1994, 5(3): 227-250.

- 13 Pitkanen A, Pikkarainen M, Nurminen N, et al. Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review[J]. *Ann Ny Acad Sci*, 2000, 911 :369-391.
- 14 Hurlmann R, Walter H, Rehme AK, et al. Human amygdala reactivity is diminished by the beta-noradrenergic antagonist propranolol[J]. *Psychol Med*, 2010, 40 (11) : 1839 - 1848. DOI:10. 1017/s0033291709992376.
- 15 Muller U, Mottweiler E, Bublak P. Noradrenergic blockade and numeric working memory in humans[J]. *J Psychopharmacol*, 2005, 19 (1) : 21 - 28. DOI:10. 1177/0269881105048888.
- 16 Lonergan MH, Olivera-Figueroa LA, Pitman RK, et al. Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants : a meta-analysis[J]. *J Psychiatr Neurosci*, 2013, 38 (4) : 222-231. DOI:10. 1503/jpn. 120111.
- 17 Gonzalez-Llorente N, Del Olmo-Benito I, Munoz-Ollero N, et al. Study of cognitive function in children treated with propranolol for infantile hemangioma [J]. *Pediatr Dermatol*, 2017, 34(5) :554-558. DOI:10. 1111/pde. 13229.
- 18 Ji Y, Chen S, Wang Q, et al. Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: frequency, risk factors and management [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 4264. DOI:10. 1038/s41598-018-22787-8.
- 19 Betts TA, Alford C. Beta-blockers and sleep: a controlled trial[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985, 28(1) :65-68.
- 20 Frcka G, Lader M. Psychotropic effects of repeated doses of enalapril, propranolol and atenolol in normal subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1988, 25 (1) : 67-73.
- 21 Kostis JB, Rosen RC. Central nervous system effects of beta-adrenergic-blocking drugs: the role of ancillary properties [J]. *Circulation*, 1987, 75 (1) : 204-212.
- 22 Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, et al. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review [J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30 (2) : 182 - 191. DOI: 10. 1111/pde. 12089.
- 23 Molfese DL, Ivanenko A, Key AF, et al. A one-hour sleep restriction impacts brain processing in young children across tasks: evidence from event-related potentials [J]. *Dev Neuropsychol*, 2013, 38 (5) : 317 - 336. DOI: 10. 1080/87565641. 2013. 799169.
- 24 Beebe DW. Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2011, 58(3) :649-665. DOI: 10. 1016/j. pcl. 2011. 03. 002.
- 25 Landauer AA, Pocock DA, Prott FW. Effects of atenolol and propranolol on human performance and subjective feelings [J]. *Psychopharmacology*, 1979, 60(2) :211-215.
- 26 Famularo R, Kinscherff R, Fenton T. Propranolol treatment for childhood posttraumatic stress disorder, acute type. A pilot study [J]. *Am J Dis Child*, 1988, 142(11) : 1244-1247.
- 27 Mahabir M, Ashbaugh AR, Saumier D, et al. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder [J]. *J Affect Disorders*, 2016, 192:98 - 103. DOI: 10. 1016/j. jad. 2015. 11. 051.
- 28 Salem SA, McDevitt DG. Central effects of single oral doses of propranolol in man [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 1984, 17 (1) : 31-36.
- 29 Wang C, Wang Q, Xiang B, et al. Effects of Propranolol on neurodevelopmental outcomes in patients with infantile hemangioma: a case-control study [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018 :5821369. DOI:10. 1155/2018/5821369.
- 30 Phillips RJ, Penington AJ, Bekhor PS, et al. Use of propranolol for treatment of infantile haemangiomas in an outpatient setting [J]. *J Paediatr Child Health*, 2012, 48 (10) : 902-906. DOI:10. 1111/j. 1440-1754. 2012. 02521. x.
- 31 Mahon C, Heron G, Perkins D, et al. Oral propranolol for infantile haemangioma may be associated with transient gross motor delay [J]. *Brit J Dermatol*, 2018, 178 (6) : 1443 - 1444. DOI:10. 1111/bjd. 16334.
- 32 Ji Y, Chen S, Xu C, et al. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action [J]. *Brit J Dermatol*, 2015, 172 (1) : 24-32. DOI:10. 1111/bjd. 13388.
- 33 Ji Y, Wang Q, Chen S, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study [J]. *Medicine*, 2016, 95 (24) : e3908. DOI:10. 1097/md. 0000000000003908.

(收稿日期:2019-03-07)

本文引用格式: 邱桐, 杨开颖, 陈思源, 等. 普萘洛尔影响婴幼儿血管瘤患儿中枢神经系统功能的新进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(8) :646-649. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 08. 006.

Citing this article as: Qiu T, Yang KY, Chen SY, et al. Potential effects of propranolol on central nervous system in children with infantile hemangioma [J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18(8) :646-649. DOI:10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 08. 006.