

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.024

普萘洛尔与阿替洛尔治疗增殖期婴幼儿血管瘤的临床疗效及安全性对比*

孙龙龙 孙 斌 马玉春 雷红召 董长宪[△]

(郑州大学人民医院 河南省人民医院血管瘤科 河南 郑州 450003)

摘要 目的:对比普萘洛尔与阿替洛尔对增殖期婴幼儿血管瘤临床疗效及安全性。**方法:**选择 2015 年 2 月至 2016 年 7 月符合入选标准的血管瘤患儿患者 173 例,分为普萘洛尔组 91 例和阿替洛尔组 82 例,分别给予普萘洛尔与阿替洛尔连续治疗 24 周。初始 1 周为每天随访,之后为每月随访一次。治疗 6 个月后,比较两组患儿血管瘤的消退面积、不良反应率、反应的频率和严重程度。**结果:**普萘洛尔组 57 例(63%)患者治愈(瘤体缩小 75%-100%),阿替洛尔组 46 例(56.3%)患者治愈(瘤体缩小 75%-100%),两组治愈率对比差异无统计学意义($P>0.05$)。普萘洛尔组有 11 例因不能耐受药物不良反应及患者家属原因退出治疗,阿替洛尔组有 2 例因不能耐受药物不良反应及患者家属原因退出治疗,阿替洛尔组重度不良反应率显著低于普萘洛尔组($P=0.025$)。普萘洛尔组轻中度不良事件为 85 例(94%),阿替洛尔组为 62 例(75%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。阿替洛尔组治疗时间较普萘洛尔缩短(314 天 vs 297 天)($P<0.05$)。**结论:**普萘洛尔与阿替洛尔治疗婴幼儿血管瘤的临床疗效和安全性相当,但阿替洛尔的耐受性和依从性更好,重度不良反应明显减少。

关键词:婴幼儿血管瘤;普萘洛尔;阿替洛尔;治疗

中图分类号:R722;R732.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)01-108-05

Comparison of the Efficacy and Safety of Propranolol and Atenolol in the Treatment of Infant Hemangioma*

SUN Long-long, SUN Bin, MA Yu-chun, LEI Hong-zhao, DONG Chang-xian[△]

(People's Hospital of Zhengzhou University, Department of Hemangioma Surgery in Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan, 450003, China)

ABSTRACT Objective: To compare the efficacy and safety of propranolol and atenolol in the treatment of infantile hemangioma during proliferative stage. **Methods:** From February 2015 to July 2016, 173 cases of patients with infantile hemangioma selected and divided into 91 patients in the propranolol group and 82 patients in the atenolol group. They were continuously given propranolol or atenolol treatment for 24 weeks. The first week was followed up for each day, followed by once a month. At 6 months after treatment, the regression area, adverse rate of response, frequency and severity of response were compared between the two groups. **Results:** 57 patients (63%) were cured (Tumor size decreased 75% -100%) in the propranolol group and 46 patients (56.3%) cured (Tumor size decreased 75% -100%) in the atenolol group, no statistically significance difference was found between the two groups($P>0.05$). 11 cases in the propranolol group were unable to tolerate adverse drug reactions and patients withdrawn from the treatment, 2 cases in the atenolol group can not tolerate adverse drug reactions and patients withdrawn from treatment, the rate of severe adverse reactions in the atenolol group was significantly lower than that in the propranolol group ($P=0.025$). The incidence of mild to moderate adverse events was 85 cases (94%) in the propranolol group, 62 cases (75%) in the atenolol group, there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). The average duration of treatment of atenolol group was shorter (312 days vs 297 days)($P<0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy and safety of propranolol in the treatment of infantile hemangioma were equal to atenolol, however, atenolol was more tolerant and more adherent and severe adverse events were significantly reduced.

Key words: Infantile hemangioma; Propranolol; Atenolol; Treatment

Chinese Library Classification(CLC): R722; R732.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-108-05

前言

婴幼儿血管瘤(infant hemangiomas, IH)是婴幼儿最常见的良性肿瘤,在新生儿中发生率高于 4%^[1,2]。婴幼儿血管瘤在 10

岁前有增殖期、消退期、消退完成期三个时期,其患者大多数可自行消退,但 12% 的血管瘤会伴发溃疡、出血、感觉器官功能受损、气道压迫和面部区域永久性畸形等病变,所以需要考虑早期治疗^[3]。2008 年,法国医生 Léauté-Labrèze 偶然发现普萘洛

* 基金项目:河南省医学科技攻关项目(201403152)

作者简介:孙龙龙(1990-),男,硕士研究生,主要研究方向:血管瘤与脉管畸形, E-mail: sun831717@163.com

[△] 通讯作者:董长宪(1963-),男,硕士生导师,教授,主要研究方向:血管瘤与脉管畸形,

E-mail: zzchangxiand@126.com, 电话:0371-65580791

(收稿日期:2017-08-20 接受日期:2017-09-15)

尔对婴幼儿血管瘤有良好的治疗作用,之后口服 β -受体阻滞剂替代全身皮质类固醇作为婴幼儿血管瘤的首选药物^[4]。但普萘洛尔为非选择性 β -受体阻滞剂,临床中有多种不良反应,如腹泻、低血糖、失眠烦躁、支气管痉挛等风险^[5]。阿替洛尔为水溶性极性分子,相比普萘洛尔为脂溶性非极性分子,不易透过血脑屏障,对中枢神经系统影响较小^[6,7]。且阿替洛尔为选择性 β_1 -受体阻滞剂,主要影响 β_1 -受体介导的心肌收缩性、传导性,对 β_2 -受体相关的支气管平滑肌、血管平滑肌影响较小^[8]。本研究主要比较了普萘洛尔与阿替洛尔治疗增殖期婴幼儿血管瘤疗效及安全性,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 纳入标准和停药退出实验标准

选择2015年2月至2016年7月符合入选标准的婴儿血管瘤患者173例。普萘洛尔与阿替洛尔均为连续服药24周。初始1周为每天随访,之后为每4周随访,每次随访对瘤体拍照

存档,并记录血压、血糖、心率、瘤体面积、颜色及超声测量瘤体深度等。纳入标准:①首诊年龄 <20 周,并确诊为处于增殖期的婴幼儿血管瘤,未经过其他临床药物治疗及激光治疗;②患者家属接受培训,能识别低血糖、低血压和心动过缓等症状;③瘤体长径 >1.5 cm且厚度 >0.5 cm;④无其他严重的器质性器官疾病,生命体征平稳,发育良好;⑤家属知情同意,签署书面同意书自愿加入该实验。停药退出实验标准:4个月内IH完全消退;连续2个月病变未见明显改善;发生与治疗相关的严重的,甚至危及生命的不良反应;⑥患者家属或主管医生要求停药;⑦治疗1个月无任何临床改善。最后一个标准作为确定药物治疗无效标准,并作为增殖期婴幼儿血管瘤患者的保护机制。

将所有患儿分为普萘洛尔组91例和阿替洛尔组82例。其中,男性52例,女性121例,男女比例1:2.33。首诊年龄73天(35~150天),首诊体重5.12 kg(3.14~7.83 kg)。两组首诊年龄、性别分布、瘤体面积、溃疡等指标比较均无明显的统计学差异($P>0.05$),具有可比性,具体见表1。

表1 两组患儿一般资料的对比

Table 1 Comparison of the general information between two groups of children

Group		Propranolol	Atenolol	P value
Number of cases		91	82	
Male		29	23	
Female		62	59	0.21
First visit age(d)		65(31~148)	73(37~164)	0.362
Age distribution	30~90 d	56	53	
	>90 d	35	29	0.753
Average area of tumor(cm^2)		11.3(2.4~53.2)	13.1(2.1~62.7)	0.664
Type of hemangioma	Surface	23(25.6)	26(31.7)	
	Deep	23(25.6)	17(20.7)	
	Mix	45(48.8)	39(47.6)	0.578
	0 Grade	76(83.5)	64(78.0)	
Ulcer grade of First diagnosis	I Grade	9 (9.8)	10(12.2)	
	II Grade	5 (5.5)	8 (9.9)	0.510
	III Grade	1 (1.1)	0 (0.0)	

1.2 方法

治疗前,行超声心动图及十八导联心电图,排除有心脏缺损及房室传导障碍的患者,随机测量血糖以排除服用 β -受体阻滞剂的禁忌症。符合入选标准的患者采用计算机随机数原理随机分组,奇数分入普萘洛尔组,偶数分入阿替洛尔组。普萘洛尔以2.0 mg/kg·d (1.0 mg/kg 口服,bid;10 mg 片剂 河北石家庄制药有限公司);阿替洛尔以1.0 mg/kg·d(1.0 mg/kg 口服,qd;12.5 mg 片剂 北京益民药业有限公司)。服药前,确认患者正常心电图基线后,服药的前三次接受心电监测,监测生命体征。每次给药后1小时检查血压、心率和血糖。当血糖低于70 mg/dL或者心率或血压降低超过同龄人、同体重和身高的基线标准的5%以上,给药量降低至75%,并根据情况适时停药。

1.3 疗效和评估标准

治疗开始前,记录婴幼儿血管瘤:类型(浅表、深部或混合),是否存在溃疡,瘤体总面积(测量瘤体的横向和纵向的平方毫米),累及正常皮肤程度(有无深部病变;表面和混合病变),并拍照存档。根据Achaer^[9]的分级标准对治疗效果进行评价:I级:瘤体缩小 $\leq 25\%$;II级:瘤体缩小25%-50%;III级:瘤体缩小50%-75%;IV级:瘤体缩小75%-100%。I级为无效,II级、III级为有效,III级为治愈。在治疗中因不良反应患者不能耐受药物或因家属原因主动退出,按治疗失败纳入统计。且在临床中将瘤体面积缩小75%以上,评价为临床治愈。婴幼儿血管瘤溃疡评价等级:0级:无溃疡;I级: $\leq$ 瘤体面积50%;II级:瘤体面积的50%-100%;III级: $\geq$ 瘤体面积100%。

治疗期间要求患者家属每天评估是否有药物相关不良反应 AEs(Adverse Reactions),包括:低血糖、低血压、支气管痉挛;

腹泻、呕吐、呼吸系统疾病、间歇性发热、咳嗽、喘息以及饮食睡眠或排便习惯发生变化^[10]。AEs按照不良事件常规术语标准(CTCAE)的身体系统和严重程度进行分类:1级,轻度;2级,中等;3级,严重;4级,危及生命;5级,致命。

每月复查由科室专业人员对瘤体拍照,并测量面积(瘤体的横向和纵向的平方毫米),并根据患者家属每天记录的瘤体情况及不良反应进行评估下一步治疗方案。依据单位时间内瘤体的变化面积评估 β -受体阻滞剂的疗效,依据腹泻、低血糖、低血压、呼吸系统疾病等不良反应的发生率评估其安全性。

1.4 统计学分析

应用SPSS 22.0软件进行统计学分析,正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,两组之间比较采用t检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组药物疗效的比较

本研究理论随访量共1038次,实际完成随访量为954次,随访率为91.8%。符合入选标准173例患者中,普萘洛尔组91例中80例完成治疗,阿替洛尔组82例中80例完成治疗。除因不良反应及患者家属原因退出分组的病例,从治疗开始至瘤体完全消退的普萘洛尔组平均天数为314(95%CI,215~443天),阿替洛尔组为297天(95%CI,176~543天)($P<0.05$)。

根据疗效评估标准^[9]对比两组药物,普萘洛尔组患者78%的患者在第4周显示出改善(瘤体缩小25%-50%);阿替洛尔组患者65%的患者在第4周显示出改善(瘤体缩小25%-50%),见图1、图2。治疗6个月后普萘洛尔组和阿替洛尔组疗效对比,瘤体消退等级:I级(瘤体缩小 $\leq 25\%$)、II级(瘤体缩小25%-50%)、III级(瘤体缩小50%-75%)、IV级(瘤体缩小75%-100%),均未见统计学差异($P>0.05$)。普萘洛尔组有11例因不能耐受药物不良反应及患者家属原因退出治疗,阿替洛尔组有2例因不能耐受药物不良反应及患者家属原因退出治疗,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组药物疗效对比

Table 2 Comparison of the efficacy between two groups

Groups	Propranolol	Atenolol	P value
	(n=91)	(n=82)	
IV Grade(Tumor regression 75%-100%)	57	46	0.709
III Grade(Tumor regression 50%-75%)	17	23	0.294
II Grade(Tumor regression 25%-50%)	5	7	0.557
I Grade(Tumor regression $\leq 25\%$)	2	4	0.429
Withdrawal test	11	2	0.025



1周 (1 week)



1月 (1 month)



6月 (6 month)

图1 普萘洛尔治疗组瘤体随时间变化

Fig.1 The tumor changes over time in Propranolol treatment group



1周 (1 week)



1月 (1 month)



6月 (6 month)

图2 阿替洛尔治疗组瘤体随时间变化

Fig.2 The tumor changes over time in Atenolol treatment group

2.2 两组药物的安全性评价

两组药物均未出现低血压、低血糖、心动过缓、支气管痉挛等致命不良反应。普萘洛尔组总体不良事件发生率为 85 例(94%),阿替洛尔组为 62 例(75%)。普萘洛尔组腹泻发生率为 23%,在初始剂量和随后的调整剂量的 4 小时内,平均心率约下降 7 次/分,平均收缩压降低约 3 mmHg,心率降低通常发生在给药后 1 小时内。阿替洛尔组最常见的事件是腹泻,初次剂量和第一次剂量调整后的 4 小时,心率下降平均约 9 次/分。阿替洛尔给药后 2 小时心率降低最明显,发生时长多在 1 小时内。

两组患者在第 1 周、1 月、3 月、6 月等时间观察点,所有患者累计不良反应发生的频次,见表 3。治疗 6 月后两组药物轻度不良反应对比: β_2 -受体相关的腹泻、呕吐、便秘不良反应对比,普萘洛尔组共 47 例,阿替洛尔组共 34 例, $\chi^2=1.993$, $P=0.171>0.05$;脑血屏障相关的睡眠障碍、烦躁不良反应对比, $\chi^2=2.186$, $P=0.147>0.05$;呼吸道感染相关不良反应对比, $\chi^2=1.425$, $P=0.255>0.05$ 。严重不良反应对比,普萘洛尔组 11 例,阿替洛尔组 2 例, $\chi^2=5.788$, $P=0.020<0.05$ 。普萘洛尔与阿替洛尔安全性相当,但阿替洛尔的重度不良反应明显减少。

表 3 两组药物不良反应随时间对比

Table 3 Two groups of adverse drug reactions over time

	1 week		1 month		3 months		6 months	
	Propranolol	Atenolol	Propranolol	Atenolol	Propranolol	Atenolol	Propranolol	Atenolol
Diarrhea	7	6	13	12	15	14	25	17
Vomiting	6	3	7	5	9	7	12	10
Constipation	5	1	7	2	8	4	10	7
Respiratory tract infection	12	6	14	7	19	9	21	13
Cold hang and feet	0	4	0	5	1	5	9	6
Decreased appetite	3	0	4	1	4	4	5	4
Sleep disorder	9	4	14	7	17	9	20	11
Agitation	8	3	11	7	13	10	17	11

3 讨论

婴幼儿血管瘤是以毛细血管增殖为主的良性肿瘤,传统的治疗方法有手术切除、平阳霉素注射剂、口服糖皮质激素、局部涂抹咪喹莫特^[11,12]。2008 年,Léauté-Labrèze 等在 NEJM 发表的普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤效果的病例报道开启了 β -受体阻滞剂治疗的新时代^[4]。普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的作用机制包括降低血管内皮 NO 的释放、抑制促血管生成的信号通路、诱导血管内皮细胞的凋亡^[13,14]。临床上对治疗婴幼儿血管瘤的研究较多,但大多数是围绕非选择性 β -受体阻滞剂普萘洛尔进行。近来,研究表明口服阿替洛尔在减少 IH 的进程中发挥了积极作用,但这些发现是基于相对较小的样本^[15]。本研究中,我们进一步成功验证口服阿替洛尔的临床疗效及对于年龄较小的患者患有增殖性婴幼儿血管瘤的耐受性及安全性。本研究严格控制普萘洛尔组(平均年龄 65 天)与阿替洛尔组(平均年龄 73 天)的首诊年龄,且两组患者年龄分布无统计学差异,保证婴幼儿血管瘤处于增殖期,有助于提高实验结果的准确性。

本研究采用相同时间不同药物的横向研究和同一药物不同时间的纵向研究,结果显示阿替洛尔组和普萘洛尔组在 6 个月时在病变区域的消退面积及瘤体颜色变化程度无统计学差异,但是普萘洛尔的病变外缘随时间消退的速率更快。11 名普萘洛尔治疗的参与者和 7 名阿替洛尔治疗参与者在中断药物后再次婴幼儿血管瘤再次生长,患者均恢复了相应的药物治疗。大多数发生在治疗开始后 3 个月内,且多为轻度或中度,与之前文献报道的类似^[16]。阿替洛尔与普萘洛尔相比耐受性更好,严重不良反应明显减少,且阿替洛尔为每日给药 1 次,药物

依从性也好于普萘洛尔。在我们的研究中,婴幼儿血管瘤的自然病程大大缩短,特别是处于增殖期早期。这些数据进一步支持早期评估和早期干预,可改善血管瘤预后的观点。对于需要治疗的血管瘤,开始治疗的理想时间是在瘤体增大之前,最好是增殖早期^[17]。未来随着对选择性 β -受体阻滞剂安全性研究的深入,婴幼儿血管瘤首次治疗年龄可能会进一步降低^[18]。

据相关文献报道,普萘洛尔的支气管痉挛和低血糖的发生率高于阿替洛尔,且在某些患者因呼吸道痉挛对普萘洛尔不能耐受,而对阿替洛尔效果尚可^[19]。这可能与选择性阻滞 β_1 -受体而较少阻断 β_2 -受体有关,降低低血糖、低血压和支气管高反应的风险^[20,21]。在本研究中,普萘洛尔组呼吸系统疾病的发生率较高,尤其是上呼吸道感染,但还需大样本研究进一步确认。与脂溶性 β -受体阻滞剂相比,阿替洛尔在理论上不太可能产生与中枢神经系统(CNS)相关的不良反应,例如失眠和烦躁等^[22,23]。然而,22 名患有阿替洛尔的患者患有失眠和烦躁等,表明尽管阿替洛尔为亲水性,但在足够高的浓度下依然可以穿过血液屏障,进而诱导 CNS 相关的不良反应^[24]。目前,血管瘤的研究主要限制是缺乏公认的客观指标来衡量瘤体的生长特征,并对药物疗效作出更加准确的评价。临床中主要通过测量瘤体面积和不良反应评价来评价疗效和安全性。尽管阿替洛尔在婴幼儿心血管疾病中广泛应用,但是婴幼儿血管瘤的应用还处于起步阶段^[25]。下一步研究将增加对普萘洛尔和阿替洛尔血药浓度及药物半衰期的监测,更加客观的研究阿替洛尔的疗效、不良反应与药物用量和药效曲线的关系^[26,27]。在本文中仅观察了药物的短期疗效和不良反应,未来还应扩大样本量和延长观察时间。1 岁内婴幼儿正处于神经系统发育和器官功能完善时期,

需要把观察时间延长至学龄前,以对远期影响做出更加科学的评价。

参考文献(References)

- [1] Kanada KN, Merin MR, Munden A, et al. A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(2): 240-245
- [2] Darrow D H, Greene A K, Mancini A J, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma.[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(4): 1060-104
- [3] Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, et al. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. Guidelines of care for hemangiomas of infancy [J]. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 37 (4): 631-637
- [4] 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
- [5] Prey S, Voisard J J, Delarue A, et al. Safety of Propranolol Therapy for Severe Infantile Hemangioma[J]. *Jama*, 2016, 315(4): 413
- [6] Fernandez-Pineda I, Williams R, Ortega-Laureano L, et al. Cardiovascular drugs in the treatment of infantile hemangioma [J]. *World journal of cardiology*, 2016, 8(1): 74
- [7] Visser T, Ea V D W, Aren Waarde V, et al. Synthesis and biodistribution of [C-11]procaterol, a beta(2)-adrenoceptor agonist for positron emission tomography[J]. 2015, 52(4): 857-863
- [8] De Graaf M, Raphael MF, Breugem CC, et al. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison with a historical propranolol group[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66(12)
- [9] Achauer B M, Chang C J, Vander Kam V M. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients[J]. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 1997, 99(5): 1301-1308
- [10] Chantasart D, Hao J, Li S K. Evaluation of Skin Permeation of β -Blockers for Topical Drug Delivery [J]. *Pharmaceutical Research*, 2015, 32(2): 866-877
- [11] Xia L X, Stomatology D O. Effect observation of Pingyangmycin combined with Dexamethasone in the treatment of maxillofacial hemangioma[J]. *China Modern Medicine*, 2017
- [12] 中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组. 血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南 (2016 版)[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2016,12(2): 63-93
The School group of hemangioma and vascular malformations in the Chinese Medical Association. The guideline of diagnosis and treatment in Hemangioma and vascular malformation (2016)[J]. *Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery*, 2016, 12(2): 63-93
- [13] Kum J J, Khan Z A. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma[J]. *Dermato-endocrinology*, 2015, 6(1): e979699
- [14] Ji Y, Chen S, Xu C, et al. The use of propranolol in the treatment of infantile hemangiomas: an update on potential mechanisms of action [J]. *British Journal of Dermatology*, 2015, 172(1): 24-32
- [15] De Graaf M, Raphael MF, Breugem CC, et al. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: comparison with a historical propranolol group[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66: 1732-1740
- [16] Abarzua-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, et al. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70: 1045-1049
- [17] Darrow D H, Greene A K, Mancini A J, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(4): e1060
- [18] Zhong-Da L I, Peng Z, Orthopedics D O. Research progress of beta-blockers in the treatment of infantile hemangioma[J]. *Hainan Medical Journal*, 2016
- [19] Graaf M D, Raphael M F, Breugem C C, et al. Treatment of infantile haemangiomas with atenolol: Comparison with a historical propranolol group [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2013, 66 (12): 1732-1740
- [20] Wong G W, Boyda H N, Wright J M. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3(2): CD007451
- [21] Mishra A, Holmes W, Gorst C, et al. Management of complicated facial hemangiomas with Beta-blocker (propranolol) therapy[J]. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 2011, 127(4): 1742-1743
- [22] Day M D, Roach A G. Central Action of β -Adrenoreceptor Blocking Agents[J]. *Oncology*, 2015
- [23] Westerlund A. Central nervous system side-effects with hydrophilic and lipophilic beta-blockers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985, 28(Suppl. 73e76)
- [24] Neildwyer G, Bartlett J, Mcainsh J, et al. Beta-adrenoceptor blockers and the blood-brain barrier[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1981, 11(6): 549-553
- [25] Ji Y, Wang Q, Chen S, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: A prospective study [J]. *Medicine*, 2016, 95 (24): e3908
- [26] Bayart C B, Tamburro J E, Vidimos A T, et al. Atenolol Versus Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas During the Proliferative Phase: A Retrospective Noninferiority Study [J]. *Pediatric Dermatology*, 2017, 34(4)
- [27] Mcainsh J, Baber N S, Smith R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies with long-acting propranolol[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2012, 6(2): 115-121