

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.11.006

· 临床研究 ·

口服普萘洛尔联合局部外用马来酸噻吗洛尔治疗婴幼儿颌面部混合性血管瘤的临床效果

李嘉朋¹, 陈巨峰¹, 张国润¹, 洗淡¹, 李金¹, 王磊¹, 张国义²

1. 佛山市第一人民医院口腔医学中心, 广东 佛山(528000); 2. 佛山市第一人民医院鼻咽放疗二科, 广东 佛山(528000)

【摘要】 目的 观察口服普萘洛尔与局部外用马来酸噻吗洛尔联合应用治疗婴幼儿颌面部混合性血管瘤的疗效,为临床治疗提供证据。方法 选取婴幼儿颌面部混合性血管瘤97例,随机分成A、B 2组,A组50例,以口服普萘洛尔联合局部外用马来酸噻吗洛尔进行治疗,B组47例,仅口服普萘洛尔治疗。治疗前后记录瘤体颜色、体积、质地的变化,并完善彩超检查。随访时间为1~12个月。比较2组的疗效差异、显效时间及不良反应的差异。结果 A组有效率为92.0%(46/50),B组有效率为74.5%(35/47),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。A组平均治疗时间为4.2个月,B组平均治疗时间为5.5个月,相较于B组,A组治疗显效时间较快,差异具有统计学意义($t = 3.211, P < 0.05$)。2组均未见严重不良反应。结论 口服普萘洛尔与局部外用马来酸噻吗洛尔联合应用治疗婴幼儿颌面部混合性血管瘤效果良好。

【关键词】 混合性血管瘤; 婴幼儿; 普萘洛尔; 马来酸噻吗洛尔; 局部治疗; 疗效; 不良反应

【中图分类号】 R782 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)11-0718-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 李嘉朋,陈巨峰,张国润,等.口服普萘洛尔联合局部外用马来酸噻吗洛尔治疗婴幼儿颌面部混合性血管瘤的临床效果[J].口腔疾病防治,2019,27(11):718-722.

Study of the therapeutic effect of oral propranolol combined with topical timolol maleate in the treatment of mixed maxillofacial hemangioma in infants LI Jiapeng¹, CHEN Jufeng¹, ZHANG Guorun¹, XIAN Dan¹, LI Jin¹,

WANG Lei¹, ZHANG Guoyi². 1. Stomatological Center, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, China; 2. Nasopharyngeal Radiotherapy Department 2, Foshan First People's Hospital, Foshan 528000, China

Corresponding author: ZHANG Guoyi, Email: guoyizhff@163.com, Tel: 86-757-83162735

【Abstract】 Objective To observe the treatment effect of oral propranolol combined with topical timolol maleate for infantile maxillofacial mixed hemangioma and provide evidence for clinical treatment. **Methods** Ninety-seven cases of infantile maxillofacial mixed hemangioma were enrolled. The cases were randomly divided into A and B groups: 50 cases in group A were treated with oral propranolol combined with topical timolol maleate, and 47 cases in group B were treated with oral propranolol only. The changes in the color, volume, and texture of the tumors were recorded before and after treatment, and color ultrasonography of the lesion area was performed. The follow-up time was 1-12 months. The differences in the curative effect, effective time and adverse reaction between the two groups were compared. **Results** The effective rate of group A was 92.0% (46/50) and that of group B was 74.5% (35/47), with a statistical significance ($P < 0.05$). The mean time of treatment in group A was 4.2 months and that in group B was 5.5 months. Compared with group B, the treatment time of group B was shorter ($t = 3.211, P < 0.05$), and no serious adverse reactions occurred in both groups. **Conclusion** Oral propranolol combined with topical timolol maleate is effective in the treatment of mixed hemangioma of the maxillofacial region in infants.

【收稿日期】 2019-04-04; **【修回日期】** 2019-05-16

【基金项目】 广东省科技计划项目(2017A020215128)

【作者简介】 李嘉朋,副主任医师,硕士,Email:18038862068@189.cn

【通信作者】 张国义,主任医师,硕士,Email: guoyizhff@163.com, Tel: 86-757-83162735

【Key words】 mixed hemangioma; infant; propranolol; timolol maleate; topical therapy; curative effect; adverse reactions

J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(11): 718-722.

婴幼儿血管瘤是婴幼儿常见的肿瘤,发病率为4.5%^[1],60%发生于头颈部。婴幼儿血管瘤具有自限性,在新生儿期发生,随后瘤体生长增大,进入快速增长期,1岁左右停止生长,进入缓慢消退期,半数以上的患儿在5岁左右完全消退^[2]。尽管婴幼儿血管瘤具有自限性,但有部分患儿病变不能完全消退,可能影响婴幼儿的容貌及功能,甚至危及生命,对患儿的家属造成较大的身心负担,因此对于增长明显的婴幼儿血管瘤需要积极干预治疗^[3]。2008年,法国Bordeaux儿童医院Léauté-Labrèze等^[4]首次报道将普萘洛尔用于婴幼儿血管瘤的治疗,并取得了良好效果,近年来众多学者研究表明,普萘洛尔治疗血管瘤疗效显著,已成为血管瘤治疗的一线用药。但是对于少数病例,特别是混合性血管瘤效果不够理想。Puttgen等^[5]的大样本多中心研究表明,局部使用噻吗洛尔治疗浅表性血管瘤疗效显著。笔者所在科室尝试采用口服普萘洛尔联合外用马来酸噻吗洛尔治疗婴幼儿颌面部混合性血管瘤,并进行随访报道如下。

1 资料和方法

1.1 病例来源

2016年10月~2018年10月在佛山市第一人民医院口腔颌面外科收治的97例婴幼儿颌面部混合性血管瘤患儿,其中男35例,女62例,月龄2~10个月,平均5.3个月。病变部位包括眶周、颞部、颧部、鼻部、颊部、腮腺咬肌区、唇部、耳部,瘤体表面积:0.5 cm × 0.5 cm ~ 6 cm × 8 cm。根据治疗方法随机将病例分成A、B 2组:A组采用口服普萘洛尔(江苏亚邦爱普森药业有限公司,国药准字H32020133)联合局部外用马来酸噻吗洛尔(辰欣佛都药业有限公司,国药准字H37022028)治疗,共50例,男16例,女34例,平均月龄5.5个月,平均瘤体表面积为2.1 cm × 2.5 cm;B组单纯采用口服普萘洛尔治疗,共47例,男19例,女28例,平均年龄5.2个月,平均瘤体表面积为2.7 cm × 2.0 cm。2组病例年龄、性别、发生部位、瘤体表面积、瘤体深度差异均无统计学意义差异($P > 0.05$)。本治疗方

案经佛山市第一人民医院医学伦理委员会批准。治疗前家长均签署知情同意书。

纳入标准:符合《血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南(2016版)》^[6]的诊断标准;无脉管性疾病;未接受任何治疗。排除标准:患有支气管哮喘、窦性心动过缓,Ⅱ度及以上房室传导阻滞的婴幼儿。

1.2 治疗方法

A组予口服普萘洛尔及外用马来酸噻吗洛尔,普萘洛尔按1.5~2.0 mg/kg剂量,口服,每天1次,第一天以普萘洛尔按1.5 mg/kg剂量给药,服药后如无明显不良反应,第二天开始按2.0 mg/kg剂量给药;马来酸噻吗洛尔滴眼液用纱块湿敷于病灶区,用保鲜膜覆盖纱块以保持局部药物浓度,每天3次,每次0.5 h。B组单纯给予口服普萘洛尔,普萘洛尔按1.5~2.0 mg/kg剂量,口服,每天1次。第一天以普萘洛尔按1.5 mg/kg剂量给药,服药后如无明显不良反应,第二天开始按2.0 mg/kg剂量给药,用药期间注意监测心率、血压,观察患儿有无食欲减退、恶心、呕吐、气喘、气急、嗜睡、低血糖等不良反应,一旦出现以上情况,停药观察,待症状缓解后再继续给药。随诊,观察瘤体颜色、体积、质地变化,测量瘤体表面温度,采集数码照片,进行疗效评价。

1.3 疗效评价

随访1~12个月,通过临床检查、彩色多普勒超声检查和清晰的数码照片,多角度记录患儿瘤体变化,注意观察瘤体范围、体积、颜色和表面温度、表面张力变化。对治疗效果进行评估,即治疗无效(Ⅰ级)和治疗有效(Ⅱ级、Ⅲ级和Ⅳ级)。

疗效分级标准:Ⅰ级(差):瘤体缩小 $\leq 25\%$ 或无法控制瘤体生长;Ⅱ级(中):瘤体缩小26%~50%;Ⅲ级(好):瘤体缩小51%~75%;Ⅳ级(优):瘤体缩小 $\geq 76\%$ 。疗效评价由2名未参与治疗的专业医生进行评价。并对不良反应进行记录包括:心率或血压降低、气喘、低血糖、胃肠道反应、嗜睡、皮肤异常等。

1.4 统计学方法

使用SPSS24.0对数据进行分析,卡方检验和 t 检验,比较2组的疗效差异、治疗时间及不良反应

的差异, $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

所有病例治疗后血管瘤颜色由深红色变为淡红色或皮肤色, 质地变软, 皮温降低, 其中A组43例在用药24 h后瘤体颜色明显变淡, 质地变软,

皮温降低, 1例用药1个月后复诊, 血管瘤基本消退, 其中2例1月龄患者在治疗4个月后血管瘤消退, 但停药后复发, 经再次治疗后血管瘤完全消退。所有病例在停药后复查B超, 结果显示病灶深浅部位异常血流信号较治疗前消失或明显减少(图1)。



B组30例在用药24 h后瘤体颜色明显变淡, 质地变软, 皮温降低。其中3例在用药半年后, 瘤体缩小75%以上, 但瘤体表面仍有红斑残留, 其中4例2月龄患者在治疗5个月后血管瘤基本消退, 停药后复发, 经再次治疗后血管瘤消退。B超复查

结果显示病灶深部血流明显减少或消失, 接近真皮层处仍有少量异常血流信号。

2组治疗效果如表1所示。A组有效率为92.0%, B组有效率为74.5%, A组疗效高于B组, 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.406, P = 0.02$); A组平

均治疗时间为4.2个月,B组平均治疗时间为5.5个月,相较于B组,A组治疗显效时间较快,差异具有统计学意义($t = 3.211, P < 0.05$)。

表1 2组患者治疗效果比较

Table 1 Comparison of the treatment effects between the two groups of patients

| 组别 | 例数 | IV级(优) | III级(好) | II级(中) | I级(差) | n | 有效率 |
|----|----|--------|---------|--------|-------|-------|-----|
| A组 | 50 | 21 | 19 | 6 | 4 | 92.0% | |
| B组 | 47 | 11 | 16 | 8 | 12 | 74.5% | |

注 A组:口服普萘洛尔联合局部外用马来酸噻吗洛尔;B组:口服普萘洛尔; $\chi^2 = 5.406, P = 0.02$

2组患儿中,A组2例出现食欲减退、腹泻,1例出现心率显著减慢,82次/分,停药后症状缓解后继续给药。1例出现皮肤糜烂、湿疹,对症治疗后继续给药。B组2例出现心率显著减慢,心率分别为83次/分、80次/分,1例出现食欲减退。其余患儿予对症治疗后,生命体征平稳,未见明显异常。2组差异无统计学意义($\chi^2 = 1.556, P = 0.459$)(表2)。

表2 2组患者的不良反应比较

Table 2 Comparison of the adverse reactions between the two groups of patients

| 组别 | 低血压/ 心率降低 | 哮喘 | 低血糖 | 胃肠道 反应 | 嗜睡 | 皮肤瘙 痒、糜烂 | n | 合计 |
|----|--------------|----|-----|-----------|----|-------------|---|----|
| A组 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 4 | 4 |
| B组 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 3 |

A组:口服普萘洛尔联合局部外用马来酸噻吗洛尔;B组:口服普萘洛尔; $\chi^2 = 1.556, P = 0.459$

3 讨论

血管瘤是一种以血管内皮细胞增殖为特征的良性肿瘤^[2]。尽管血管瘤可以消退,但消退时间及消退程度因人而异,颌面部畸形给患者及家属带来不同程度的精神压力,也影响儿童的心理发育和社会交流。血管瘤早期未进行有效控制,也会增加后期治疗的难度。目前并不主张“等待观察”,而应根据血管瘤的性质及部位进行适当的干预,控制其增长。根据血管瘤累及组织的深度可分为浅表性、深部性及混合性。浅表性血管瘤位于乳头真皮层,深部性血管瘤位于网状真皮层或皮下组织,混合性血管瘤则两者都有。临床上应根据其部位、范围、深浅等因素制定针对性的治疗方案^[7-8]。

大量的研究已经证明普萘洛尔可有效治疗血

管瘤,其有效率约为90%,且较少发生不良反应。对于浅表性血管瘤,单纯使用马来酸噻吗洛尔可以达到良好疗效^[9]。但在课题组既往临床观察中,发现单纯口服普萘洛尔虽然可以使深部血管瘤体积缩小,瘤体变软,但是对于瘤体表面的红斑消退效果欠佳。因此,本研究采用口服普萘洛尔联合外用马来酸噻吗洛尔治疗婴幼儿颌面部混合性血管瘤,以探讨该种治疗方法的疗效。

Léauté-Labrèze等^[10]的随机对照试验表明,口服普萘洛尔治疗血管瘤,每日剂量为3 mg/kg较1 mg/kg更有效。Hoeger等^[11]关于口服普萘洛尔治疗血管瘤的研究表明:每日2次较每日3次的血药浓度高,推荐普萘洛尔的用法为每日2次。然而,国人对普萘洛尔的耐受性较差、敏感性较高,因此临床应用普萘洛尔的剂量较国外小。按照《血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南(2016版)》^[6],普萘洛尔目前建议剂量为1.5~2.0 mg/kg·d,分2次服用。治疗起始剂量为每天1.0 mg/kg,分2次口服。首次服药后观察患儿有无异常反应。如患儿仍然无明显异常,第2天增量至每天1.5 mg/kg,分2次口服,并密切观察。如无异常反应,第3天增量至每天2.0 mg/kg,分2次口服,后续治疗以此剂量维持。在本研究中普萘洛尔的剂量为1.5~2.0 mg/kg·d,每日1次顿服,方便给药,患者依从性好,疗效与国内外报道^[11]一致,未见严重不良反应。

普萘洛尔是一种非选择性β肾上腺素受体阻滞剂,目前其治疗血管瘤的完整机制尚不清楚,但是β肾上腺素受体阻滞剂已经被发现可干扰血管内皮细胞、血管张力、血管生成和凋亡^[12],通过抑制一氧化氮生成促进血管收缩,下调血管瘤生长因子(如血管内皮生长因子VEGF、碱性成纤维细胞生长因子bFGF、基质金属蛋白酶MMP2/MMP9)被阻断,导致血管瘤生长停滞。体外研究结果表明,β肾上腺素受体阻滞剂阻断β-肾上腺素受体可导致细胞凋亡。这种晚期凋亡是β肾上腺素受体阻滞剂治疗血管瘤的另一种可能机制^[13]。

马来酸噻吗洛尔外涂治疗婴幼儿血管瘤,对婴幼儿皮肤有良好的渗透性及亲脂性,对组织刺激性小,且全身反应轻微,其作用效果却是普萘洛尔的8倍^[14],用于治疗表浅性血管瘤效果良好。不同学者报道使用马来酸噻吗洛尔治疗婴幼儿浅表血管瘤的疗效不一。於林军等^[15]外敷马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿浅表血管瘤,每日3~4次,每次20 min以上,有效率为58%。Wu等^[16]局部涂

擦噻吗洛尔,每天3次,病变明显控制后逐渐减量至停药,有效率约为84.5%。造成疗效不一的原因可能是药物容易蒸发,药物作用时间不同。本研究中,马来酸噻吗洛尔滴眼液用纱块湿敷于病灶区,每天3次,每次30 min,用保鲜膜覆盖以保持局部药物浓度,减少了药物的蒸发,保持药物局部浓度。本研究显示:单独使用口服普萘洛尔有效率为74.5%,口服普萘洛尔联合局部外用马来酸噻吗洛尔,有效率提高至92.0%,并缩短了治疗时间。

β 肾上腺素受体阻滞剂的副作用包括低血压、心动过缓、低血糖、睡眠障碍、嗜睡、胃肠症状等。这些不良反应是轻微的、可逆的、剂量依赖性的^[17]。Léauté-Labrèze等^[18]回顾文献,共3766例接受普萘洛尔治疗的婴幼儿血管瘤,发生不良反应发生率为33.2%,其中睡眠障碍、肢端冰冷最为常见。在本研究中,联合治疗组50名儿童中4名儿童出现副作用:1名儿童心动过缓,2名儿童发生胃肠道反应,1名儿童发生皮肤湿疹。单独口服普萘洛尔组47名儿童中,1名儿童心动过缓,2名儿童发生胃肠道反应。2组患者都没有发生严重的不良反应,与文献报道接近,联合用药安全有效。本研究中,部分病例在治疗4~5个月后血管瘤完全消退,但停药后复发,恢复用药后血管瘤继续消退。停药后应继续观察,随访观察3~6个月,如血管瘤出现反弹现象,应按原方案继续服药直至血管瘤不再增长。

综上所述,对于混合性血管瘤应用普萘洛尔与噻吗洛尔联合治疗,较单纯使用普萘洛尔的治疗效果更明显。

参考文献

- [1] Hoeger PH, Harper JL, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(7): 855-865.
- [2] Mull JL, Chamlin SL, Lai JS, et al. Utility of the hemangioma severity scale as a triage tool and predictor of need for treatment[J]. *Pediatr Dermatol*, 2017, 34(1): 78-83.
- [3] 邓佳欣,陈悦,陈媛,等.口腔颌面部血管瘤治疗的研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2019, 27(1): 50-55.
- [4] Léauté-Labrèze Christine, Dumas D, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2649-2651.
- [5] Puttgen K, Lucky A, Adams D, et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(3): e20160355.
- [6] 中华医学会整形外科学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.
- [7] Li G, Xu DP, Tong S, et al. Oral Propranolol with topical timolol maleate therapy for mixed infantile hemangiomas in oral and maxillofacial regions[J]. *J Craniofac Surg*, 2016, 27(1): 56-60.
- [8] Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS, et al. Topical timolol for infantile hemangiomas: evidence for efficacy and degree of systemic absorption[J]. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(2): 184-190.
- [9] Wu HW, Wang X, Zhang L, et al. Topical timolol vs. Oral propranolol for the treatment of superficial infantile hemangiomas[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 605.
- [10] Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 735-746.
- [11] Tian Y, Xu DP, Tong S, et al. Oral propranolol for the treatment of infantile hemangiomas in the post-proliferative phase: a single center retrospective study of 31 cases[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 74(8): 1623-1629.
- [12] Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas[J]. *Surv Ophthalmol*, 2016, 61(1): 51-58.
- [13] 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]. *Br J Dermatol*, 2015, 172(1): 24-32.
- [14] Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, et al. The Role of topical timolol in the treatment of infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Derm Venereol*, 2017, 97(10): 1167-1171.
- [15] 於林军,许嘉川,苏宝利,等.马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿表浅血管瘤的临床研究[J]. *中华整形外科杂志*, 2015, 31(6): 440-445.
- [16] Wu HW, Liu C, Wang X, et al. Topical application of 0.5% timolol maleate hydrogel for the treatment of superficial infantile hemangioma[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 137.
- [17] Ge J, Zheng J, Zhang L, et al. Oral propranolol combined with topical timolol for compound infantile hemangiomas: a retrospective study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19765.
- [18] Léauté-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C, et al. Safety of oral propranolol for the treatment of infantile hemangioma: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(4), DOI: 10.1542/peds.2016-0353.

(编辑 张琳,曾曙光)



官网



公众号