

• 临床经验与技术交流 •

595 nm 脉冲染料激光联合 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗婴儿浅表性血管瘤临床疗效及安全性观察

房慧, 欧阳飞[△], 万焰, 刘婷婷, 姚琴, 刘林莉, 曾慧, 于春水
629000 四川 遂宁, 遂宁市中心医院 皮肤病院区

[摘要] 目的: 探讨单独应用 595 nm 脉冲染料激光、0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液及两者联合应用治疗婴儿浅表性血管瘤的临床疗效及安全性。方法: 收集 2019 年 1 月至 2019 年 12 月来我院接受治疗的 134 例浅表性血管瘤婴儿作为研究对象, 按照不同的治疗方案分为激光治疗组($n=54$)、外用药物治疗组($n=42$)和联合治疗组($n=38$)。3 组均在治疗后的第 1、3、6 个月时随访, 通过拍照观察瘤体的变化情况, 分析 3 组的有效率及不良反应。结果: 3 组患儿治疗后 1、3、6 个月时的有效率均存在统计学差异, 表现为联合治疗组的治疗有效率高于激光治疗组和外敷药物组(均 $P < 0.05$)。3 组疗效评价为有效及以上等级患儿的瘤体大小、质地、颜色等均有不同程度好转。激光治疗组、外用药物治疗组和联合治疗的不良反应发生率分别为 22.2%、21.4%、15.8%, 3 组不良反应发生率之间差异无统计学意义($P > 0.05$); 3 组均无心率过低、血压异常、心律异常等严重不良反应或并发症出现。结论: 595 nm 脉冲染料激光联合外用 0.5% 马来酸噻吗洛尔作为治疗婴儿血管瘤的一种手段, 具有确切的疗效、不良反应少、治疗安全有效的优点。对于远期效果及联合治疗的特点还有待进一步深入研究。

[关键词] 血管瘤; 婴儿; 595 nm 脉冲染料激光; 马来酸噻吗洛尔滴眼液; 疗效

[中图分类号] R739.5 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.04.009

引文格式: Fang H, Ouyang F, Wan Y, et al. Clinical efficacy and safety of 595 nm pulsed dye laser combined with timolol maleate eye drops in the treatment of superficial infantile hemangioma[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(4): 342-347. [房慧, 欧阳飞, 万焰, 等. 595 nm 脉冲染料激光联合 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗婴儿浅表性血管瘤临床疗效及安全性观察[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(4): 342-347.]

Clinical Efficacy and Safety of 595 nm Pulsed Dye Laser Combined with Timolol Maleate Eye Drops in the Treatment of Superficial Infantile Hemangioma

Fang Hui, Ouyang Fei, Wan Yan, Liu Tingting, Yao Qin, Liu Linli, Zeng Hui, Yu Chunshui
Department of Dermatology, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China
Corresponding author: Ouyang Fei, E-mail: 945951664@qq.com

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy and safety of 595 nm pulsed dye laser, timolol maleate eye drops and their combination in the treatment of superficial infantile hemangioma. **Methods:** 134 infants with superficial hemangioma treated in our hospital from January 2019 to December 2019 were collected as study objects. According to different treatment schemes, the patients were assigned to the laser group (laser treatment, $n=54$), the medicine group (external medicine, $n=42$) and the joint group (the combined use of the above two, $n=38$). All the three groups were followed up at the first, third and sixth month after treatment. Changes in tumor body were observed by taking photos, and cure rates and adverse reactions were analyzed. **Results:** The proportion of the improved patients (cured + markedly effective + effective) 1, 3 and 6 months after treatment in the joint group were significantly higher than those in other two groups ($P < 0.05$).

Specifically, the size, texture and color of the tumor were improved. Incidences of adverse reactions were 22.2%, 21.4% and 15.8% in the laser group, the medicine group and the joint group, respectively; there was no statistically

[收稿日期] 2020-05-23 [修回日期] 2020-11-05

[通讯作者] [△] 欧阳飞, E-mail: 945951664@qq.com

significant difference among the three groups ($P > 0.05$). Serious adverse reactions/complications such as low heart rate, abnormal blood pressure and abnormal heart rhythm were not observed in three groups. **Conclusion:** The combined use of 595 nm pulsed dye laser and timolol maleate 0.5% is safe and effective in the treatment of infantile hemangioma for definite curative effect and less adverse reactions. Long-term effect and characteristics of the combined therapy need to be further studies.

[**Key words**] Hemangioma; Infants; 595nm pulsed dye laser; Timolol maleate eye drops; Efficacy

婴儿血管瘤 (infantile hemangioma, IH) 是婴幼儿皮肤毛细血管增生扩张所致的一种血管源性良性肿瘤, 发病率约 4% ~ 5%^[1], 女婴更为常见, 可发生在身体的任何部位, 以头颈部最为常见^[2-3]。根据病灶解剖位置的不同一般划分成浅表性、深部性和混合性血管瘤。其中浅表性血管瘤位于真皮浅层, 以红色斑块、丘疹等为主要表现形式, 具有较高的发生率^[4]。IH 属于良性肿瘤且具有一定的自限性, 在 1 岁左右进入消退期, 但对于生长迅速尤其是处于增殖期的瘤体需要早期干预, 否则可能持续终身, 影响患儿的身心健康^[5-6]。IH 的治疗一直是皮肤科治疗的热点问题, 595 nm 脉冲染料激光 (pulsed dye laser, PDL) 是第 3 代染料激光, 其治疗血管源性皮肤病疗效显著, PDL 治疗目前已经成为血管瘤治疗的一线方案, 但费用昂贵、治疗周期长使得其临床应用受到一定限制^[7-8]。近年来, 马来酸噻吗洛尔滴眼液作为 β -肾上腺素受体阻滞剂在治疗 IH 方面疗效确切、不良反应较少显示了较好的应用前景, 成为了新的治疗趋势^[9-10]。本研究旨在对比单独应用 595 nm PDL、0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液及两者联合应用治疗婴儿浅表性血管瘤的临床疗效及安全性, 现将相关结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2019 年 1 月至 2019 年 12 月来我院接受治疗的 134 例浅表性 IH 患儿作为研究对象。纳入标准: 1) 参照中华医学会整形外科分会血管瘤和脉管畸形学组制定的《血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南 (2016 版)》, 结合病史、临床表现及超声检查明确诊断为 IH; 2) 病灶的解剖部位位于乳突状真皮层和 (或) 网状真皮层的浅表性血管瘤; 3) 未经任何其他治疗; 4) 瘤体处于中低度风险, 瘤体厚度 < 3 mm; 5) 患儿年龄 < 12 月龄; 6) 患儿家属知情同意参与本研究, 并签署同意书及超药品说明书。排除标准: 1) 生长过于迅速、部位特殊、存在毁容风险的深部性血管瘤或可疑存在深部性血管瘤高风险的患儿; 2) 同时存在 2 个或 2 个以上解剖部位血管瘤的患儿; 3) 有 β -肾上腺素受体阻滞剂药物过敏史患儿;

4) 瘢痕体质、凝血功能异常及其他严重器质性疾病患儿; 5) 心电图显示有窦性心动过缓、P-R 间期延长、房室传导阻滞患儿; 6) 支气管哮喘史患儿; 7) 中途退出研究者。

1.2 治疗方法

1.2.1 激光治疗组 治疗前完成常规检查, 清洁皮肤, 为患儿佩戴护目镜眼罩, 拍照记录瘤体状态。使用 Vbeam 595 nm PDL 系统 (美国 Candela 公司生产, 波长 595 nm, 脉宽 0.45 ~ 1.5 ms, 光斑直径 5 或 7 mm, 能量密度 6 ~ 12 J/cm², 动态冷却系统喷射时长 20 ~ 60 ms、间隔时间 10 ~ 40 ms)。依据患儿瘤体部位、类型、颜色、厚度, 以及患儿年龄、皮肤类型、皮肤对激光照射的反应, 设置合适的治疗参数, 采用垂直照射的方式, 直至瘤体处经照射后出现轻度紫癜, 全疗程治疗 1 ~ 6 次, 每次治疗间隔 4 周。治疗结束后立即给予冰袋冷敷 15 ~ 30 min, 后给予物理抗菌敷料, 对较大治疗面积患儿可外敷抗生素软膏; 并保持治疗区清洁 5 ~ 7 d, 治疗后 1 周内注意防晒、避免摩擦、搔抓。

1.2.2 外用药物治疗组 治疗前完成常规检查, 清洁皮肤, 拍照记录瘤体状态。取与瘤体大小相当的医用纱布, 将 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液 (辰欣佛都药业有限公司, 国药准字 H37022028, 5 mL、25 mg) 滴于纱布上, 敷于瘤体部位, 每次持续 20 ~ 30 min, 每日 3 次, 必要时可以用保鲜膜固定纱布, 防止纱布滑落和避免药液过快挥发, 在患儿熟睡时进行, 并注意避免接触瘤体周围正常皮肤。

1.2.3 联合治疗组 使用 Vbeam 595 nm PDL 治疗 (方法同激光治疗组) 一周后, 联合应用 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液进行外敷治疗 (方法同外用药物治疗组)。

1.3 观察指标

1) 疗效评价: 参照中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会脉管性疾病学组制定的《口腔颌面部血管瘤治疗指南》分为治愈、显效、有效、无效 4 级。治愈: 瘤体完全消失且皮肤颜色恢复至正常或瘤体完全消失但局部遗留少许痕迹; 显效: 瘤体停止生长, 且缩小大于 75%, 颜色明显变浅; 有效: 瘤体停止生长, 且缩小 51% ~ 75%, 颜色变浅; 无效: 瘤体

有进展、增大表现,或瘤体缩小 <50%。总有效为治愈、显效、有效的代数和。2) 不良反应:记录 3 组患儿治疗期间不良反应的发生率,主要包括治疗期间有无血压、呼吸、心律等异常,有无疼痛、水肿、水疱、紫癜等;治疗后有无食欲减退、失眠或嗜睡、腹泻或便秘等;远期有无皮肤色素沉着、色素脱失,有无破溃、溃疡及瘢痕等。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行统计学分析,对服从正态分布或近似服从正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较

采用 LSD-*t* 检验;计数资料采用率/百分比/构成比 (%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

按照不同的治疗方案分为激光治疗组 ($n = 54$)、外用药物治疗组 ($n = 42$) 和联合治疗组 ($n = 38$),3 组患者在年龄、性别、瘤体部位之间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),基线资料具有可比性 (表 1)。

表 1 一般资料比较

Table 1. General Information

Variable	Laser group	Medicine group	Joint group	F/χ^2	P
Age* ($\bar{x} \pm s, m$)	2.5 ± 1.2	2.9 ± 1.5	2.8 ± 1.3	2.108	0.150
Sex[$n(\%)$]				1.105	0.602
Male	18 (33.3)	12 (28.6)	9 (23.7)		
Female	36 (66.7)	30 (71.4)	29 (76.3)		
Tumor site [$n(\%)$]				7.154	0.520
Head	3 (5.6)	6 (14.3)	4 (10.5)		
Face	22 (40.7)	13 (31.0)	14 (36.8)		
Neck	6 (11.1)	3 (7.1)	6 (15.8)		
Body	13 (24.1)	13 (31.0)	5 (13.2)		
Limbs	10 (18.5)	7 (16.7)	9 (23.7)		

* Analysis of variance; others were done by chi-squared test.

2.2 临床疗效比较

3 组患儿治疗后 1、3、6 个月时的有效率均存在统计学差异,均表现为联合治疗组的治疗有效率均

高于激光治疗组和外敷药物组 (均 $P < 0.05$)。见表 2。3 组疗效评价为有效及以上等级患儿的瘤体大小、质地、颜色等均有不同程度好转 (图 1 ~ 3)。

表 2 治疗后 1、3、6 个月的临床疗效比较

Table 2. Clinical Efficacy 1, 3 and 6 Months after Treatment

Follow-up time	Laser group	Medicine group	Joint group	χ^2	P
1 month after treatment				18.583	0.005
Cured	0	0	5		
Markedly effective	9	6	10		
Effective	25	21	18		
Proportion of the improved (%)	63.0	64.3	86.8		
3 months after treatment				45.187	<0.001
Cured	2	1	19		
Markedly effective	28	21	10		
Effective	16	11	7		
Proportion of the improved (%)	85.2	82.5	94.7		
6 months after treatment				20.626	0.002
Cured	9	7	22		
Markedly effective	29	23	13		
Effective	8	6	3		
Proportion of the improved (%)	88.5	85.7	97.4		

Improved = Cured + Markedly effective + Effective

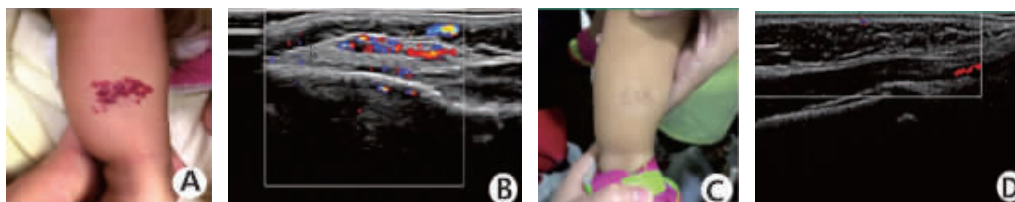


图 1 激光治疗组患儿治疗前后对比
Figure 1. Infants in the Laser Group before and after Treatment

Panel A and B show the photo and ultrasound image before treatment; Panel C and D show the photo and ultrasound 6 months after treatment.

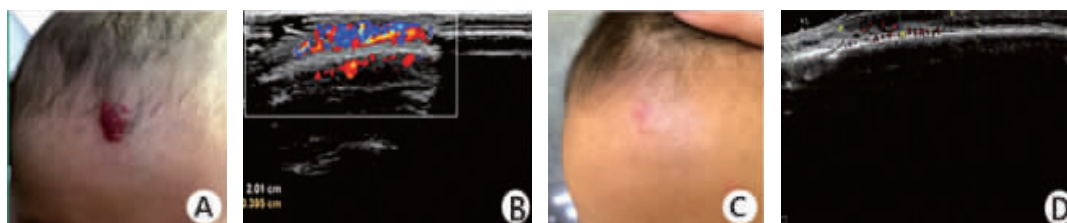


图 2 外用药物组患儿治疗前后对比
Figure 2. Infants in the Medicine Group before and after Treatment

Panel A and B show the photo and ultrasound image before treatment; Panel C and D show the photo and ultrasound 6 months after treatment.

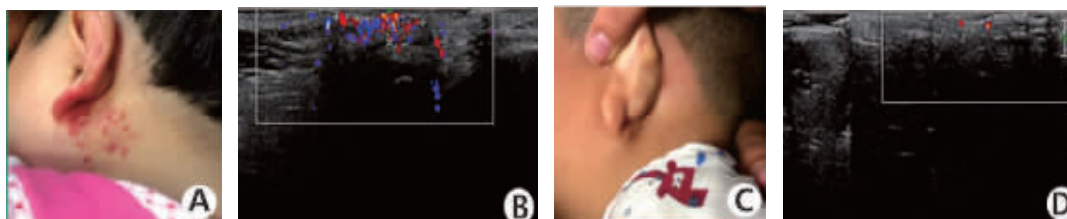


图 3 联合治疗组患儿治疗前后对比
Figure 3. Infants in the Joint Group before and after Treatment

Panel A and B show the photo and ultrasound image before treatment; Panel C and D show the photo and ultrasound 6 months after treatment.

2.4 不良反应比较

激光治疗组、外用药物治疗组和联合治疗的不良反应发生率分别为 22.2%、21.4%、15.8%，3 组

不良反应发生率之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；3 组均无心率过低、血压异常、心律异常等严重不良反应或并发症出现。见表 3。

表 3 不良反应比较
Table 3. Adverse Reactions

Adverse reaction	Laser group	Medicine group	Joint group	χ^2	P
Eczema	0	2	0	0.636	0.728
Broken skin	0	1	0		
Color sink	3	1	1		
Chromophore	2	1	2		
Blister	3	0	1		
Scar	2	2	1		
Scab	2	1	1		
Dry dermatitis	0	1	0		
Total [n(%)]	12 (22.2)	9 (21.4)	6 (15.8)		

3 讨论

IH 是指由胚胎时期血管内皮细胞异常增生而形成,发生于皮肤和软组织一种良性肿瘤,是 1 岁以下婴幼儿临床常见疾病。虽然大部分的血管瘤具有自行消退的临床特点,但是仍有少数一些增殖发展迅速在特殊部位如面部、身体褶皱部位的患者溃疡、出血、感染,导致毁容、影响器官功能等严重不良反应和并发症^[11-12]。目前专家共识都倾向于除外处于稳定期且很小的血管瘤,均需要采取积极的治疗措施而非保守观察。手术切除、冷冻治疗、局部封闭、口服糖皮质激素、硬化剂注射以及放射核素敷贴等传统血管瘤治疗方法,多存在治疗过程痛苦、不良反应较重、副作用较大等缺点,故其临床推广应用受到较大限制^[13]。

595nm PDL 是第 3 代染料激光,近年来 PDL 在血管瘤治疗方面的临床应用越来越多,并已逐渐成为血管瘤治疗公认一线治疗方案^[14]。595 nm PDL 作为第三代染料激光,其配备了动态冷却系统,既能达到对皮肤冷却麻醉减少疼痛的目的,又能实现对皮肤表面降温减少光热对皮肤的灼伤。已有研究证实 PDL 治疗,疗效确切、安全有效,不良反应主要表现为水疱、结痂等^[15-16]。本研究中,单独采用 PDL 治疗婴儿浅表性血管瘤在 1、3、6 个月的有效率分别为 63.0%、85.2% 和 88.5%。不良反应发生率为 22.2%,并未发生严重不良反应。与上述文献报道结果接近。

马来酸噻吗洛尔滴眼液是一种用于儿童青光眼治疗的一种 β -肾上腺素受体阻滞剂药物,最早是 Guo 等^[17]在 2010 年应用马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗婴儿眼睑血管瘤的报道,目前关于其对血管瘤的治疗机制尚不明确,普遍认为主要与局部应用马来酸噻吗洛尔滴眼液可抑制血管扩张和新的瘤体血管生成,并诱导血管内皮细胞凋亡来实现治疗血管瘤的目的^[18]。本研究显示,单独应用马来酸噻吗洛尔滴眼液外敷治疗婴儿浅表性血管瘤在 1、3、6 个月的有效率分别为 64.3%、82.5% 和 85.7%,不良反应发生率为 21.4%,也并未出现严重并发症和不良反应,治疗有效性和安全性均与 PDL 治疗组无统计学差异。

Park 等^[19]对 102 例 IH 患儿进行 0.5% 马来酸噻吗洛尔与 PDL 治疗的联合应用,发现两者联合使用可提高治疗效果,外用的马来酸噻吗洛尔可能与 PDL 在疗效上产生了叠加效应,疗效得到进一步加

强,同时不良反应也未见明显增加。本组研究观察到,外用 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液联合 595nm PDL 治疗婴儿浅表性血管瘤的疗效明显高于单独外用药物组和单独 PDL 治疗组。分析原因可能是由于 PDL 治疗血管瘤主要是利用了一定波长的激光会选择性的被病变的血管内氧合血红蛋白吸收,从而导致病变的血管组织被针对性的破坏,而同时将 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液外敷于血管瘤病变皮肤,可直接作用于血管瘤病变,在激光的作用下使血管、瘤体进一步萎缩,两者联合作用具有一定的协同作用,能干达到快速、有效的治疗效果^[20],且联合组的不良反应发生率也低于单独治疗组,由于样本量的影响,尚未显示有统计学意义。

综上所述,595nm PDL 联合外用 0.5% 马来酸噻吗洛尔作为治疗 IH 的一种手段,具有确切的疗效、不良反应少、治疗安全有效的优点。但本研究尚未涉及远期效应的随访评估,同时纳入的样本量也较小,对于远期效果及联合治疗的特点还有待进一步深入研究。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Reimer A, Ott H. Infantile haemangioma: An update [J]. *Hautarzt*, 2019, 70(6): 447-458.
- [2] Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, et al. Infantile Hemangiomas: An updated review on risk factors, pathogenesis, and treatment [J]. *Birth Defects Res*, 2017, 109(11): 809-815.
- [3] Novoa M, Baselga E, Beltran S, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin: Abridged cochrane systematic review and GRADE assessments [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(3): 527-533.
- [4] Cheirif-Wolosky O, Novelo-Soto AD, Orozco-Covarrubias L, et al. Infantile hemangioma: An update in the topical and systemic treatments [J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2019, 76(4): 167-175.

- [5] 魏景健, 司亚萌, 张爱侠, 等. 马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿增殖期浅表血管瘤的疗效[J]. 中华医学美容美容杂志, 2019, 25(3):248-249.
- [6] 房慧, 万焰, 刘婷婷, 等. 血管瘤患儿父母焦虑抑郁情绪调查及影响因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(5):318-323.
- [7] Zhang C, Ge HS, Yang S, *et al.* Clinical efficacy of 595-nm pulsed-dye laser in treatment of childhood facial spider nevi: A retrospective study of 110 patients [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(20):2417-2422.
- [8] Sadeghinia A, Moghaddas S, Tavakolpour S, *et al.* Treatment of port wine stains with 595-nm pulsed dye laser in 27 pediatric patients: A prospective study in the Iranian population [J]. J Cosmet Laser Ther, 2019, 21(7-8):373-377.
- [9] 陶超, 徐仙赞, 刘海金, 等. 不同 β -受体阻滞剂治疗婴幼儿型血管瘤临床应用的研究进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(3):272-276.
- [10] 陈彬, 仇雅璟, 林晓曦. 婴幼儿血管瘤外用药物治疗研究进展[J]. 中华整形外科杂志, 2019, 35(5):502-506.
- [11] Al-Rwebah H, Alkhodair R, Al-Khenaizan S. Propranolol-induced hyperkalemia in the management of infantile hemangioma [J]. JAAD Case Rep, 2020, 6(4):359-361.
- [12] Fowell C, Monaghan A, Nishikawa H. Infantile haemangiomas of the head and neck: Current concepts in management [J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2016, 54(5):488-95.
- [13] 钟宇眉, 陈秀娟, 郭婉玲, 等. 噻吗洛尔滴眼液联合糠酸莫米松乳膏治疗婴幼儿血管瘤的研究[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2017, 24(5):327-330.
- [14] Zutt M. Laser treatment of vascular dermatological diseases using a pulsed dye laser (595 nm) in combination with a Neodym:YAG-laser (1064 nm) [J]. Photochem Photobiol Sci, 2019, 18(7):1660-1668.
- [15] Lin MY, Lin CS, Hu S, *et al.* The application of 595-nm pulsed dye laser for vascular anomalies in a Chinese population: A 10-year experience [J]. J Cosmet Laser Ther, 2019, 21(3):171-178.
- [16] Yu W, Ying H, Chen Y, *et al.* In vivo investigation of the safety and efficacy of pulsed dye Laser with two spot sizes in port-wine stain treatment: A prospective side-by-side comparison [J]. Photomed Laser Surg, 2017, 35(9):465-471.
- [17] Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution [J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(2):255-256.
- [18] 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.
- [19] Park KH, Jang YH, Chung HY, *et al.* Topical timolol maleate 0.5% for infantile hemangioma; its effectiveness and/or adjunctive pulsed dye laser-single center experience of 102 cases in Korea [J]. J Dermatolog Treat, 2015, 26(4):389-391.
- [20] Ying H, Zou Y, Yu W, *et al.* Prospective, open-label, rater-blinded and self-controlled pilot study of the treatment of proliferating superficial infantile hemangiomas with 0.5% topical timolol cream versus 595-nm pulsed dye laser [J]. J Dermatol, 2017, 44(6):660-665.