

局部外用噻吗洛尔治疗婴幼儿血管瘤的研究进展^Δ

王霞^{1,2*}, 胡焰^{1,2}, 王琼³, 武会芝^{1,2}, 江爱³, 李勇⁴, 李健和^{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;3.湖南师范大学化学化工学院,长沙410012;4.南华大学附属南华医院,湖南衡阳421000)

中图分类号 R732.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4212-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.29

摘要 目的:为促进临床合理使用相关药物治疗婴幼儿血管瘤(IH)提供参考。方法:检索PubMed、Medline、EMBase/EM、IPA及中国期刊全文数据库(CNKI)等数据库收录的2008年5月—2013年12月发表的有关β-受体阻滞药噻吗洛尔局部外用治疗IH的国内外文献,就该方面的研究进展进行综述。结果:针对婴幼儿眼睑、脸部、臀部等多个部位的浅表型血管瘤,局部外用噻吗洛尔溶液剂或凝胶剂等可使血管瘤尺寸、厚度和颜色明显减小和消退,效果显著且不良反应较少。结论:局部外用噻吗洛尔治疗IH简便、安全、有效,可作为增生期浅表型血管瘤的首选外用药物,或者辅助全身口服药物治疗,适合在各级医疗卫生机构推广应用。

关键词 噻吗洛尔;局部外用;婴幼儿血管瘤

婴幼儿血管瘤(Infantile hemangioma, IH)是一种儿童时期最常见的良性肿瘤,新生儿发病率为10%~12%,男女比例为1:3~1:5^[1]。通常根据病灶位置分为浅表型、深部型和混合型;根据病变发展过程分为增生期、消退期和消退完成期。其典型临床表现是出生后1年内快速增殖,以后逐渐缓慢消退。自法国医师Leaute-Labreze C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IH的治疗后,此方法立即引起了各国学者的关注,为血管瘤的治疗开辟了新途径,开创

了β-受体阻滞药治疗血管瘤的先河。近年来,其他β-受体阻滞药如噻吗洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔在治疗IH方面也显示出巨大的潜力,疗效被不断证实。笔者检索PubMed、Medline、EMBase/EM、IPA及中国期刊全文数据库(CNKI)等数据库收录的2008年5月—2013年12月发表的有关β-受体阻滞药噻吗洛尔局部外用治疗婴幼儿血管瘤的国内外文献,就该方面的研究进展进行综述,旨在为促进临床合理使用相关药物治疗IH提供参考。

扰相对较少,故选择235 nm作为本方法的检测波长。

3.2 流动相的选择

4-氨基苯酚、2,5-二羟基苯甲酸、美沙拉嗪均为酸性化合物,故本方法在流动相中添加了离子对试剂TBAH,以保持色谱条件的稳定。

3.3 样品的稳定性

本研究结果发现,本品在酸性、碱性、氧化、高温、光照条件下均不稳定,长期放置易受环境因素影响导致杂质的产生^[9]。因此,本品在贮藏过程中应注意酸、碱、氧化、高温、光照对质量的影响。

综上所述,本方法准确、简便、灵敏度高、专属性好,可用于美沙拉嗪栓的质量控制。

参考文献

[1] 国家药典委员会.国家药品标准:WS1-(X-038)-2003Z[S].2003.

[2] 宋冬梅,杨永健.美沙拉嗪中有关物质的HPLC-电化学检

Δ基金项目:湖南省发改委科研项目(No.湘发改高技[2012]1493号)

* 硕士研究生。研究方向:新制剂新剂型。电话:0731-85292093。E-mail:wangxiajn1020@163.com

通信作者:副主任药师,硕士研究生导师。研究方向:新药开发及药物经济学。电话:0731-85292093。E-mail:lijianhexy@126.com

测法测定[J].中国医药工业杂志,2010,38(6):442.

[3] Brian SK, Tom C, Yury R. Ion-pairing high-performance liquid chromatographic method for the determination of Saminosalicylic acid and related impurities in bulk chemical[J]. *J Chromatogr*, 1991, 588(1/2):187.

[4] 李伟,程传玲,徐桂清.美沙拉嗪中有机杂质的探讨[J].中国医药工业杂志,2002,33(11):554.

[5] 郑小丹,高丽,王锦刚.高效液相色谱法测定美沙拉嗪控释胶囊的有关物质[J].黑龙江医药,2012,25(3):375.

[6] 高青,赵明.离子对色谱法测定颇得斯安灌肠剂中美沙拉嗪的含量及其降解产物[J].中国药科大学学报,1999,30(5):370.

[7] 朱淑芳,李晓华,王耀华.高效液相色谱法测定美沙拉嗪/甲硝唑结肠靶向微丸的含量[J].河北职工医学院学报,2007,24(2):3.

[8] 韩伟,刘瑞丽,张晓坚.反相高效液相色谱法测定美沙拉嗪结肠靶向微丸的含量[J].中国临床保健杂志,2009,12(1):51.

[9] 丁立新,韩宁.美沙拉嗪肠溶片稳定性的研究[J].黑龙江医药科学,2007,30(1):20.

(收稿日期:2014-06-24 修回日期:2014-10-06)

1 国外应用研究进展

噻吗洛尔是一种非选择性β-受体阻滞药,无内源拟交感活性,多采用外用溶液及凝胶给药治疗IH。

1.1 溶液剂

Guo S等^[9]首先报道了1例4个月大的眼睑浅表毛细血管瘤患儿局部应用噻吗洛尔的疗效。以0.5%噻吗洛尔溶液2滴涂抹在血管瘤表面,2次/d,治疗5周后血管瘤尺寸、厚度和颜色都显著减小,并恢复了视觉轴;第7周停药并在第11周重复视网膜镜检查,结果左眼屈光度从+4.00-3.75×180°OS改善到了+4.00-1.50×180°OS。对该患儿随访4个月,显示其对局部应用噻吗洛尔耐受良好,未出现局部或全身不良反应。Calvo M等^[10]也报道了0.5%噻吗洛尔溶液治疗婴幼儿眼睑处血管瘤的疗效。以0.5%噻吗洛尔溶液涂抹于血管瘤表面,2次/d,2周后血管瘤尺寸、厚度减小,颜色变浅;并持续用药5个月后血管瘤消退。在此治疗过程中,患儿未出现不良反应,适应性良好。Oranje AP等^[11]局部应用0.5%噻吗洛尔溶液治疗20例浅表型(眼睑11例、头部4例、鼻部2例、手及臂部3例)IH。经过1~4个月的治疗,浅表型血管瘤的生长得到抑制,出现缓慢消退,其中除2例鼻深部和1例下眼睑无效外,其余均响应良好。Ni N等^[12]进一步研究报道了7例眼周和面部毛细血管瘤患儿局部应用0.5%噻吗洛尔溶液后的治疗效果。所有患儿之前均无干预治疗,将0.5%噻吗洛尔溶液2~3滴涂抹在血管瘤表面,2次/d。所有患儿治疗1~6个月后血管瘤体积减小55%~95%,血管瘤的颜色均从鲜红色转为淡粉色或正常的皮肤颜色。治疗期间心率未发生显著变化,且未出现局部或全身不良反应。Rizvi SA等^[13]对2例毛细血管瘤患儿局部应用0.5%噻吗洛尔溶液后的疗效进行了研究。一例2个月大女孩鼻上部左眼处患有血管瘤,尺寸20 mm×15 mm,且呈暗红色;另一例1个月大的男孩左眼睑部患有血管瘤,尺寸30 mm×25 mm,眼睑严重下垂。2例患儿均局部应用0.5%噻吗洛尔溶液,每次4滴,2次/d,治疗12个月后血管瘤均减小,颜色由暗红色变为粉色,且未出现局部或全身不良反应。Xue K等^[8]对93名眼睑部血管瘤患儿局部应用0.5%噻吗洛尔溶液,结果91例(98%)患儿对其反应良好,仅2例深部和混合型血管瘤无显著疗效;1例出现睡眠障碍。该研究还比较了噻吗洛尔与普萘洛尔的不良反应,表明普萘洛尔的不良反应较多,如支气管痉挛、心动过缓、低血压和低血糖,而噻吗洛尔较少出现上述不良反应。

Jha AK等^[9]研究了噻吗洛尔溶液对IH的疗效。1例6个月

大的男孩在左脸和上嘴唇患有血管瘤,自出生以来,血管瘤逐渐变大,血象检查和血细胞均在正常范围内,且未观察到全身性反应。该患儿给予0.5%噻吗洛尔溶液0.5 ml,2次/d,经3周的局部治疗,血管瘤有显著变化,尺寸变小、颜色变浅;治疗5周后随访,发现疗效进一步提高。治疗期间未见不良反应出现。Yu L等^[10]进行了一项前瞻性研究,评价了噻吗洛尔溶液治疗浅表型血管瘤的短期疗效和安全性。124例浅表型血管瘤患儿的年龄1~6个月88例,7~12个月36例,分为治疗组(101例,给予噻吗洛尔溶液,3次/d,同时涂抹红霉素软膏,以防噻吗洛尔溶液流散)和观察组(23例,不做任何治疗),响应结果分为I:无效、II:控制生长、III:促进消退三个等级。治疗组:治疗的1周内血管瘤变软,颜色变浅;治疗4个月等级I 8例(7.9%)、等级II 36例(35.6%)、等级III 57例(56.4%),血管瘤完全消退的有12例,且未观察到不良反应。观察组:等级I 15例(65.2%)、等级II 7例(30.4%)、等级III 1例(4.3%)。提示噻吗洛尔治疗浅表型血管瘤安全、有效。

Cante V等^[11]首次报道了0.5%噻吗洛尔溶液治疗2例臀部溃疡性血管瘤的疗效。一例为出生24 d的女孩,其右臀部出现12 mm长的溃疡性血管瘤,局部应用0.5%噻吗洛尔溶液,2次/d,且每次用药后用水胶体敷料处理,15 d后溃疡基本痊愈。此后回访中为避免皮肤撕伤,改为1次/d,135 d后停止治疗,未再复发。另一例为出生12 d的男孩,臀部出现20 mm长的溃疡性血管瘤,用药方法同上,45 d后改为1次/d,9个月后溃疡未再复发。表明噻吗洛尔治疗溃疡性血管瘤安全、有效。类似地,Thomas J等^[12]应用0.5%噻吗洛尔溶液也成功治疗了1例溃疡性血管瘤患儿。该患者为出生17 d的女孩,左臀部患有溃疡性血管瘤,局部应用0.5%噻吗洛尔溶液,每次3滴,2次/d,且每天监测脉搏、血压、心率、呼吸频率,血糖水平和血小板计数监测1周。通过第一周的监测,未发现全身不良反应,该患儿对噻吗洛尔适应性良好,3个月后血管瘤萎缩,6个月后再未复发。0.5%噻吗洛尔溶液局部外用治疗IH的临床研究情况详见表1。

1.2 凝胶剂

Chakkittakandiyil A等^[13]进行的一项回顾性、多中心、队列研究深入探索了0.1%或0.5%噻吗洛尔凝胶治疗IH的疗效和安全性。该研究患儿来自于5个中心(加拿大2个、美国2个、澳大利亚1个),每例患儿均应用0.1%或0.5%噻吗洛尔凝胶,并且对IH进行照相和采用视觉模拟评分法评价主要终点的变化,且至少进行1次随访。最终分析时73例患儿的数据有

表1 0.5%噻吗洛尔溶液局部外用治疗IH的临床研究情况

研究	病灶部位	例数	起始年龄	用量	疗程	疗效	不良反应
Guo S等 ^[9]	眼睑	1	4个月	2滴/次,2次/d	5周	血管瘤尺寸、厚度和颜色显著减小,视觉轴恢复	未出现
Calvo M等 ^[10]	眼睑	1	1个月	2次/d	5个月	血管瘤明显减小,颜色变浅	未出现
Oranje AP等 ^[11]	浅表型	20	2~10个月	3~4次/d	1~4个月	除2例鼻子深部和1例下眼睑无效外,其余响应良好	未出现
Ni N等 ^[12]	眼周、面部	7	未说明	2~3滴/次,2次/d	1~6个月	血管瘤体积减小55%~95%,颜色由鲜红色转为淡粉色或正常肤色	未出现
Rizvi SA等 ^[13]	鼻上部左眼处	2	2个月,1个月	4滴/次,2次/d	12个月	血管瘤减小,颜色由暗红色变为粉色	未出现
Xue K等 ^[8]	眼睑	93	未说明	未说明	未说明	98%患儿反应良好,2例深部和混合型无显著疗效	1例睡眠障碍
Jha AK等 ^[9]	左脸和上嘴唇	1	6个月	0.5 ml/d,2次/d	3周	血管瘤尺寸变小,颜色变浅	未出现
Yu LJ等 ^[10]	浅表型	124(治疗组101、观察组23)	1~6个月(88例),7~12个月(36例)	未说明	4个月	治疗组疗效显著优于观察组(P<0.05)	未出现
Cante V等 ^[11]	臀部	2	24 d,12 d	2次/d,后改为1次/d	4~9个月	溃疡性血管瘤基本痊愈,未复发	未出现
Thomas J等 ^[12]	左臀部	1	17 d	3滴/次,2次/d	3~6个月	响应良好,6个月后再未复发	未出现

效。85% (62/73) 的患儿应用0.5%噻吗洛尔凝胶,其余患儿则应用0.1%噻吗洛尔凝胶,均为2次/d。治疗初患儿的平均年龄为4.27个月,治疗时间为(3.4±2.7)个月。除1例患儿外,其余患儿均有所改善,平均视觉模拟评分改善了(45±29.5)%。对该药响应较好的独立因素有浅表型血管瘤($P=0.01$)、涂抹0.5%噻吗洛尔($P=0.01$)和疗程超过3个月($P=0.04$)的患儿。有1例患儿出现睡眠障碍。该研究进一步阐明了噻吗洛尔局部用药有效且安全性较好,浅表型血管瘤患儿症状随着治疗时间的延长而逐步改善。类似地,Pope E等^[14]采用0.5%噻吗洛尔凝胶治疗6例浅表头颈部IH患者,2次/d,疗效良好,且治疗期间所有患者均未出现局部或全身不良反应。

Weissenstein A等^[15]评价了局部应用0.1%噻吗洛尔凝胶治疗2例婴幼儿毛细血管瘤的疗效。患儿年龄分别为5个月和6个月,其中1例患儿血管瘤生长于腰背部,尺寸10 mm×6 mm;另1例患儿血管瘤生长于头部右侧,尺寸11 mm×7 mm。涂抹0.1%噻吗洛尔凝胶于血管瘤处,2次/d,连用2周后儿科医师确认2例患儿血管瘤颜色由深红色变为浅红色或近乎正常肤色,未发现全身或局部副作用。

Moehrl M等^[16]研究了噻吗洛尔局部应用对抑制IH生长和促进其消退的作用。以11例IH患儿为研究对象,其中6例早产儿,均给予0.5%噻吗洛尔凝胶,1次/d,5~30周;结果根据血管瘤的尺寸和颜色用半定量的方法进行评价:血管瘤基本消退(消退面积>80%)、血管瘤变小及颜色变浅(消退面积在50%~80%)。8~30周后,发现7例患儿血管瘤基本消退,4例患儿血管瘤变小及颜色变浅。但是,噻吗洛尔凝胶的透皮量未有数据表明,虽不少研究显示噻吗洛尔可有效治疗IH,但其给药剂量、给药时间、给药方式仍需进一步研究。

Chan H等^[17]通过一项随机对照试验,研究了0.5%噻吗洛尔凝胶对5~24周浅表型血管瘤患儿的治疗效果。以无溃疡且未在黏膜附近的41例浅表型血管瘤患儿为研究对象,随机分为安慰剂组和0.5%噻吗洛尔凝胶治疗组(剂量:0.5 mg/d)。于0、1、2、3、4、8、12、16、20和24周时分别测量血管瘤尺寸,并在0、12、24周时进行视觉模拟评分,以确定药物疗效;于0、1、2、3、4、8、12、16、20和24周分别记录患儿心率、收缩压和舒张压,以评价药物安全性。结果,治疗组中15例患儿、安慰剂组中22例患儿完成此项研究;24周时治疗组患儿血管瘤颜色明显改变($P=0.003$),20周和24周时血管瘤尺寸减小>5%($P<0.02$),16周时治疗组患儿血管瘤的体积与安慰剂组相比也显著缩小($P<0.05$),且治疗期间治疗组和安慰剂组患儿的心率、血压差异无统计学意义。

Semkova K等^[18]通过一项前瞻性的研究,评价了局部应用0.1%噻吗洛尔凝胶治疗IH的有效性和安全性。25例患儿中女性15例,男性10例;年龄12~68周,平均(30±19)周。均涂抹噻吗洛尔凝胶1滴/cm²于血管瘤表面,5次/d。结果,除1例患儿外其余患儿均完成治疗,2个月时血管瘤基本消退并停药,在随后的4个月随访中未复发。治疗过程中每4周由2名独立的血管瘤专科医师评价其有效性,采用大体评定量表法(GAS)与基线照片对比确定血管瘤的级别,完全消退时GAS值为3。结果,所有患儿的血管瘤均改善,GAS值平均为2.56

(范围1.67~3),与之相对应的消退面积(相比基线)平均为85%(范围为55.6%~100%),其中3例增生期患儿和1例消退期患儿血管瘤完全消退;并且治疗斑块比结节病灶区更有效,GAS值分别平均为2.67(89%)、1.83(61%);治疗增生期血管瘤比消退期更有效,GAS值分别平均为2.61(87%)、2.21(73.7%);未观察到局部或全身不良反应。进一步证明噻吗洛尔治疗IH安全、有效。

Chambers CB等^[19]评价了局部应用0.25%噻吗洛尔凝胶治疗婴幼儿眼周毛细血管瘤的疗效。治疗组13例,对照组10例,平均年龄分别为4.8个月和3.7个月($P=0.31$)。治疗组局部应用0.25%噻吗洛尔凝胶,2次/d,对照组不作任何治疗,2个月后治疗组结果优于对照组($P=0.001$),随访3~41个月亦如此。病损处于表皮层($n=5$)和混合层($n=7$)的患儿对噻吗洛尔响应良好,而1例深层病损患儿无响应。未观察到眼周和全身的不良反应。

Fernández-Ballesteros MD等^[20]将0.1%噻吗洛尔凝胶用于治疗1例2个月大眼睑浅表毛细血管瘤早产患儿,涂抹在血管瘤表面,2次/d。治疗1周后血管瘤明显缩小,增殖速度也减缓;治疗4个月后血管瘤几乎全部消失,治疗5个月后血管瘤未再复发。治疗期间未出现局部或全身不良反应。Tlougan BE等^[21]报道,1例6个月大小的女婴会阴部自出生以来出现节段性局部萎缩、血管斑块,其增殖虽然很缓慢,但病损部位出现了溃疡,临床排除LUMBAR综合征(下半身血管瘤/脂肪瘤或其他皮肤异常、泌尿生殖异常、脊髓病、骨畸形、肛门直肠动脉异常和肾功能异常),对腹部、脊柱和骨盆进行超声和多普勒检查,结果均为阴性。局部应用噻吗洛尔凝胶,2次/d,很快溃疡部位治愈,血管瘤缓慢消退,且该凝胶中加入的利多卡因可缓解患儿疼痛,提高其依从性^[21]。噻吗洛尔凝胶局部外用治疗IH的临床研究情况详见表2。

1.3 其他

一项关于2008—2010年北卡罗来纳大学医院收治的302例IH患儿的研究中,47例(15.6%)采用口服普萘洛尔治疗,17例(5.6%)采用局部外用噻吗洛尔(剂型不明确),7例(2.3%)两种药都用。普萘洛尔初始剂量为0.25~1 mg/(kg·d),目标剂量为1~4 mg/(kg·d)。54例应用普萘洛尔患儿中有6例(10.9%)出现嗜睡、心动过缓、低血压、低血糖和四肢斑点等严重不良反应。该研究证实了应用普萘洛尔治疗血管性病变的疗效并扩展了应用噻吗洛尔的用药经验。建议开始治疗或增加剂量的前2周必须每天对患儿进行家庭监护^[22]。Chu MB等^[23]报道了复方酒石酸溴莫尼定/马来酸噻吗洛尔滴眼液(商品名:Combigan,主要成分:0.2%溴莫尼定+0.5%噻吗洛尔)治疗的疗效。局部应用后,3例患儿血管瘤尺寸变小,颜色变浅;2例患儿未出现不良反应,但1例患儿在治疗过程中出现体温过低,停药后该症状仍出现,故排除该反应系治疗药物所致。尽管本品可能成为治疗血管瘤的备选药物,但其潜在的不良反应尚需进一步研究,用药需谨慎。此外,其他临床试验^[24]以及综合评价^[25-26]也进一步证实了局部应用噻吗洛尔治疗IH有良好的疗效。

表2 噻吗洛尔凝胶局部外用治疗IH的临床研究情况

研究	病灶部位	例数	起始年龄	药物浓度	用量	疗程	疗效	不良反应
Chakkittakandiyil A等 ^[9]	浅表型	73	平均4.27个月	0.1% (62例)或0.5% (11例)	2次/d	(3.4±2.7)个月	除1例外,其余均有所改善,平均视觉模拟评分改善(45±29.5)%	1例睡眠障碍
Pope E等 ^[4]	浅表头颈部	6	平均11.7个月	0.5%	2次/d	3.33个月	疗效良好	未出现
Weissenstein A等 ^[15]	腰背部、头部左侧	2	5个月,6个月	0.1%	2次/d	2周	血管瘤颜色由深红色变为浅红色或近乎正常肤色	未出现
Moehrl M等 ^[6]	浅表型	11	9~25周	0.5%	1次/d	5~30周	7例患儿血管瘤基本消退,4例患儿血管瘤变小及颜色变浅	未出现
Chan H等 ^[17]	浅表型无溃疡	41	5~24周	0.5%	0.5 mg/d	6个月	24周时治疗组血管瘤颜色明显改变(P=0.003),20和24周时血管瘤尺寸减小>5%(P<0.02),16周时治疗组血管瘤的体积与安慰剂组相比也显著缩小(P<0.05)	未出现
Semkova K等 ^[8]	浅表型无溃疡	25	12~68周	0.1%	1滴/cm ² 5次/d	2个月	2个月后血管瘤基本消退,4个月未复发	未出现
Chambers CB等 ^[9]	眼周	治疗组13例,对照组10例	治疗组4.8个月,对照组3.7个月	0.25%	2次/d	2个月	治疗组疗效优于对照组(P=0.001),1例深层病损患儿无响应	未出现
Fernández-Ballesteros MD等 ^[20]	眼睑	1	2个月	0.1%	2次/d	5个月	4个月后血管瘤几乎全部消失,5个月后血管瘤未再复发	未出现
Tlough BE等 ^[21]	会阴部	1	6个月	0.5%	2次/d	未说明	溃疡部位治愈,血管瘤缓慢消退	未出现

2 国内应用研究进展

王俞明等^[27]评价了0.5%噻吗洛尔溶液局部治疗浅表型IH的临床疗效和安全性。治疗组25例IH患儿给予0.5%噻吗洛尔溶液于血管瘤表面外用(30 μl/cm²);对照组17例IH患儿给予0.9%氯化钠注射液血管瘤表面外用(30 μl/cm²)。均每8 h 1次,3次/d。每个月定期门诊复查,持续治疗6个月,定期观察和记录血管瘤大小、质地、颜色变化,若出现严重症状和体征者及时给予对症治疗。结果,治疗组疗效评定:优1例,好4例,中11例,差9例,总有效率64.00%;对照组疗效判定:优0例,好0例,中3例,差14例,总有效率17.65%,两组比较差异有统计学意义(P<0.05)。且治疗组未见明显不良反应发生。表明0.5%噻吗洛尔溶液局部治疗浅表型IH疗效显著,安全性和耐受性好。

叶肖肖等^[28]通过小样本的前瞻性临床研究,探讨了外用噻吗洛尔滴眼液治疗眼周浅表血管瘤的临床效果。从就诊于血管瘤专科门诊的432例IH患儿中,筛选出6个月龄以内的浅表血管瘤患儿51例。其中眼周病灶12例患儿每天外用噻吗洛尔滴眼液进行治疗,每12 h 1次,1个月后复诊。通过用药前和用药1个月后的标准图片来评价疗效,评价标准分为4个等级:继续增生(病灶可见增生表现)、稳定(病灶无明显变化)、有效(病灶范围、厚度、颜色的消退程度<50%)、明显有效(消退程度≥50%),由2位独立的血管瘤专科医师进行盲法评价。结果,用药1个月后,12例中明显有效4例,有效2例,稳定4例,2例病灶有继续增生表现,控制生长率为83.3%(10/12),总有效率为50%(6/12)。无患儿出现局部或全身的不良反应。表明外用噻吗洛尔滴眼液治疗眼周浅表血管瘤安全、有效,无全身或局部的不良反应,可作为增生期浅表型血管瘤的首选药物。

3 讨论

IH好发于女婴、早产儿,在多胎妊娠的高龄产妇、前置胎盘及先兆子痫者的后代中有较高的发病率^[29],以出生后早期的快速增生和随后出现的自发缓慢消退为特征^[30]。自然消退后局部往往遗留红斑、色素改变、毛细血管扩张、萎缩性瘢痕和纤维脂肪组织赘生物,不同程度地影响美观^[31]。由于血管瘤的

存在可以导致严重的外观畸形和心理障碍,所以多数家长迫切要求早期治疗。从整形外科的角度,IH的治疗应以无创、不留瘢痕及无继发损害为原则。目前,治疗浅表血管瘤的常见方法有激光、外用药物(咪喹莫特、激素)、同位素敷贴、注射治疗(平阳霉素、曲安奈德等)、口服药物治疗(泼尼松、普萘洛尔)等,前3种专用于治疗浅表的病灶,而后2种治疗方法对浅表及深部的病灶均有作用。

自2010年以来,局部应用普萘洛尔、噻吗洛尔治疗IH代表了一种新的、令人鼓舞的治疗途径,其作用机制可能与口服普萘洛尔相似。在局部使用普萘洛尔的人类皮肤体外试验证明,药物剂量在皮肤中积累的比例为10.4%~36.6%,仅仅只有很小剂量透过皮肤进入血液系统。噻吗洛尔是一种非选择性β-肾上腺素受体阻滞药,其药理作用是普萘洛尔的4~10倍。外用噻吗洛尔可以明显减少药物对全身的影响,仅对局部病灶起作用,更为安全,尤其适合于面部和眼周区域的浅表型病灶。未来则需要通过更进一步的研究来掌握从血管瘤皮肤表面给药的局部吸收以及全身吸收的药动学数据,从而能够优化局部药物的浓度和剂型。外用β-受体阻滞药治疗浅表血管瘤时,病灶厚度越小,疗效越明显(需要大样本量统计学验证)。因此,对于明显高出体表的病灶,不建议将该种治疗作为首选,而仍应以口服药物治疗为主,辅助外用药物治疗。

综上所述,随着治疗方式及治疗药物的更新,IH传统上的等待观察策略会逐渐被积极早期干预的策略所替代。局部外用噻吗洛尔治疗IH简便、安全、有效,可作为增生期浅表血管瘤的首选外用药物,或者辅助全身口服药物治疗,适合在各级医疗卫生机构推广应用。

参考文献

- [1] Metry D. Update on hemangiomas of infancy[J]. *Curr Opin-pediatr*, 2004, 16(4):373.
- [2] 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):2 649.
- [3] Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using-blocker solution[J]. *Arch Ophthalmol*,

2010,128(2):255.

- [4] Calvo M, Garcia-Millán C, Villegas C, *et al.* Topical timolol for infantile hemangioma of the eyelid[J]. *Int J Dermatol*, 2013,52(5):603.
- [5] Oranje AP, Janmohamed SR, Madern GC, *et al.* Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases[J]. *Dermatology*, 2011,223(4):330.
- [6] Ni N, Langer P, Wagner R, *et al.* Topical timolol for periorcular hemangioma: report of further study[J]. *Arch Ophthalmol*, 2011,129 (3):377.
- [7] Rizvi SA, Yusuf F, Sharma R, *et al.* Management of superficial infantile capillary hemangiomas with topical timolol maleate solution[J]. *Semin Ophthalmol*, 2013 [Epub ahead of print].
- [8] Xue K, Hildebrand GD. Topical timolol maleate 0.5% for infantile capillary haemangioma of the eyelid[J]. *Br J Ophthalmol*, 2012,96(12):1 536.
- [9] Jha AK, Mallik SK, Raihan M. Topical ophthalmic solution in infantile hemangioma[J]. *J Postgrad Med*, 2012, 58(2):163.
- [10] Yu L, Li S, Su B, *et al.* Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: evaluation of short term efficacy and safety in infants[J]. *Exp Ther Med*, 2013,6(2): 388.
- [11] Cante V, Pham-Ledard A, Imbert E, *et al.* First report of topical timolol treatment in primarily ulcerated perineal haemangioma[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012,97(2):F155.
- [12] Thomas JI, Kumar P, Kumar DD. Ulcerated infantile hemangioma of buttock successfully treated with topical timolol[J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2013,6(3):168.
- [13] Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, *et al.* Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study[J]. *Pediatric Dermatology*, 2012,29(1):28.
- [14] Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study[J]. *Arch Dermatol*, 2010,146 (5):564.
- [15] Weissenstein A, Straeter A, Villalon G, *et al.* Topical timolol for small infantile hemangioma: a new therapy option[J]. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2012, 54(2): 156.
- [16] Moehrle M, Léauté-Labrèze C, Schmidt V, *et al.* Topical timolol for small hemangiomas of infancy[J]. *Pediatr Dermatol*, 2013,30(2):245.
- [17] Chan H, McKay C, Adams S, *et al.* RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds[J]. *Pediatrics*, 2013,131(6):e1 739.
- [18] Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2013, 38 (2):143.
- [19] Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA, *et al.* A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas[J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2012,28(2):103.
- [20] Fernández-Ballesteros MD, Vera-Casaño A, Escudero-Gómez J, *et al.* Infantile hemangioma of the eyelid treated with timolol gel[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2012, 103 (5):444.
- [21] Tlougan BE, Gonzalez ME, Orlow SJ. Abortive segmental perineal hemangioma[J]. *Dermatol Online J*, 2011, 17 (10):8.
- [22] Blatt J, Morrell DS, Buck S, *et al.* β -blockers for infantile hemangiomas: a single-institution experience[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2011, 50(8):757.
- [23] Chu MB, Searcy G, Siegfried E. Efficacy of topical bromonidine-timolol for haemangioma of infancy and perils of off-label prescribing[J]. *BMJ Case Rep*, 2013:bcr2013 009365.
- [24] Moehrle M, Léauté-Labrèze C, Schmidt V, *et al.* Topical timolol for small hemangiomas of infancy[J]. *Pediatr Dermatol*, 2013,30(2):245.
- [25] McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in “cautiously optimistic”[J]. *Pediatric Dermatology*, 2012,29(1):127.
- [26] Ni N, Guo S, Langer P. Current concepts in the management of periorcular infantile (capillary) hemangioma[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011,22(5):419.
- [27] 王俞明,耿峰,查宗煜,等. 0.5%噻吗洛尔溶液局部治疗IH的疗效观察[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2012, 8 (4):208.
- [28] 叶肖肖,金云波,林晓曦,等. 外用马来酸噻吗洛尔治疗婴幼儿眼周浅表血管瘤的前瞻性研究[J]. *中国整形外科杂志*, 2012,28(3):161.
- [29] Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA *et al.* Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal and perinatal characteristics[J]. *J Pediatr*, 2007,150(3):291.
- [30] Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, *et al.* Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management[J]. *Pediatrics*, 2008,122(2):360.
- [31] Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003,48(4):477.

(收稿日期:2014-04-21 修回日期:2014-10-24)