

## <sup>32</sup>P 敷贴联合盐酸卡替洛尔滴眼液局部外涂治疗婴幼儿浅表血管瘤的疗效观察

冯方, 梁九根, 卢献平, 刘生, 蒋宁一, 张弘, 刘幸光, 陈少雄  
(中山大学孙逸仙纪念医院核医学科, 广东 广州 510120)

**摘要:** 【目的】探讨 <sup>32</sup>P 敷贴联合盐酸卡替洛尔滴眼液局部外涂治疗婴幼儿浅表血管瘤的临床疗效和安全性。【方法】将 235 例浅表血管瘤患儿随机分成 3 组: 观察组 82 例, 采用 <sup>32</sup>P 敷贴+盐酸卡替洛尔滴眼液联合外涂治疗; 对照组 77 例, 采用相同剂量 <sup>32</sup>P 敷贴+生理盐水局部外涂治疗; 单用组 76 例, 采用盐酸卡替洛尔滴眼液+生理盐水局部外涂治疗, 对比观察 3 组的疗效并比较观察组和对照组的不良反应。【结果】①观察组有效率和显效率分别为 97.6% 和 92.7%, 治愈率为 86.6%; 对照组有效率和显效率分别为 94.8% 和 89.6%, 治愈率为 81.8%; 单用组有效率和显效率分别为 86.8% 和 39.5%, 治愈率为 6.6%, 三组疗效不完全相同 ( $P < 0.001$ ), 其中观察组与对照组疗效相当 ( $P = 0.394$ ), 但均优于单用组 ( $P < 0.001$ ;  $P < 0.001$ )。②观察组与对照组的的治疗时间中位数分别为 9.0 个月和 10.0 个月, 两者差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 观察组可有效缩短治疗时间。③观察组和对照组的色素脱失发生率分别为 19.5% 和 33.8%; 干性皮炎发生率分别为 24.4% 和 40.3%, 两组比较差异均有统计学意义 ( $P = 0.042$ ;  $P = 0.032$ ), 观察组的色素脱失及干性皮炎发生率均低于对照组。【结论】<sup>32</sup>P 敷贴联合盐酸卡替洛尔滴眼液局部外涂治疗婴幼儿浅表血管瘤整体疗效满意, 并可有效缩短治疗时间和减少不良反应的发生, 具有临床应用价值。

**关键词:** 32 磷; 盐酸卡替洛尔滴眼液; 血管瘤; 婴幼儿

中图分类号: R739.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2016)03-0433-05

### Observation of Clinical Efficacy of <sup>32</sup>P Applicator Combined with Carteolol Hydrochloride Eye Drops Treatment on Infantile Superficial Hemangiomas

FENG Fang, LIANG Jiu-gen, LU Xian-ping, LIU Sheng, JIANG Ning-yi, ZHANG Hong,  
LIU Xing-guang, CHEN Shao-xiong

(Department of Nuclear Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Corresponding to: LIANG Jiu-gen, E-mail: liangjiugen@sohu.com

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the clinical efficacy of <sup>32</sup>P applicator combined with Carteolol hydrochloride eye drops (CHED) treatment for infants with superficial hemangiomas. 【Methods】 235 infants with superficial hemangiomas were randomly divided into three groups: study group ( $n = 82$ ) were treated by <sup>32</sup>P applicator in conjunction with CHED, control group ( $n = 77$ ) were treated by <sup>32</sup>P applicator in conjunction with normal saline and the third group by CHED in conjunction with normal saline. The results of curative effects among the three groups and the adverse reaction between the first two groups were analyzed using rank sum test and test. 【Results】 ①The cure rate, remission rate and effective rate of the study group were 86.6%, 92.7% and 97.6%, respectively, and the corresponding rates of the control group were 81.8%, 89.6% and 94.8%, also, the corresponding rates of the third group were 6.6%, 39.5% and 86.8%. The effect was not exactly the same as the three groups ( $\chi^2 = 119.425$ ,  $P < 0.001$ ), nevertheless, the study group got a similar effect with the control group ( $\chi^2 = 0.726$ ,  $P = 0.394 > 0.0167$ ), but both were better than

收稿日期: 2015-04-09

作者简介: 冯方, 硕士, E-mail: 1096276306@qq.com; 梁九根, 通信作者, 副教授, 硕士生导师, E-mail: liangjiugen@sohu.com

the third group ( $\chi^2 = 88.673, P < 0.001$ ;  $= 71.972, P < 0.001$ ). ②The period of treatment of the study group and the control group median were 9.0 months and 10.0 months. The difference was statistically significant ( $Z = 5.455, P < 0.001$ ), the study group could effectively shorten the treatment period. ③Depigmentation incidence of the study group and the control group were 19.5% and 33.8%, respectively; the incidences of dry dermatitis were 24.4% and 40.3%, the difference was also statistically significant ( $\chi^2 = 4.151, P = 0.042 < 0.05$ ;  $\chi^2 = 4.590, P = 0.032 < 0.05$ ), the study group depigmentation and dry dermatitis were lower than the control group. 【Conclusion】  $^{32}\text{P}$  applicator combined with CHED topical coated of infantile superficial hemangiomas has satisfactory therapeutic effect, can effectively shorten the treatment period, reduce the incidence of dry dermatitis. To sum up, the method is of considerable clinical value.

**Key words:**  $^{32}\text{P}$ ; carteolol hydrochloride eye drops; hemangioma; infant

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2016, 37(3): 433-437]

婴幼儿皮肤血管瘤 (infantile hemangiomas 简称 IH) 是儿童期最常见的起源于皮肤血管的一种良性肿瘤, 好发于头颈部, < 1 岁的婴幼儿发病率高达 12%, 且女性多于男性 (男女比例为 1: 3 ~ 4)<sup>[1]</sup>。目前的治疗方法主要包括有核素敷贴治疗、激光治疗、外科手术治疗、血管栓塞及硬化剂注射等。自法国医生 Leaute-Labreze C 等<sup>[2]</sup>于 2008 年 6 月在《新英格兰医学杂志》上首次报道  $\beta$ -受体阻滞剂普萘洛尔可用于 IH 的治疗后, 引起了各国学者的关注和研究。近年来, 如噻吗洛尔、醋丁洛尔、卡替洛尔等  $\beta$ -受体阻滞剂在治疗婴幼儿皮肤血管瘤上也显示出潜力。因  $^{32}\text{P}$  敷贴有效率高而应用较广泛, 但其多次敷贴可导致色素脱失或沉着及皮炎等不良反应。我们将具有明显收缩血管作用的盐酸卡替洛尔滴眼液联合  $^{32}\text{P}$  敷贴治疗婴幼儿皮肤血管瘤, 以期提高疗效, 减少这些不良反应的发生。自 2013 年 6 月始, 选择了 235 例婴幼儿浅表血管瘤, 均征得患儿家长或监护人同意并签署治疗同意书。现将临床研究结果报道如下。

## 1 材料与方 法

### 1.1 一般资料

选取 2013-06-01 至 2013-11-30 半年内首次就诊于中山大学孙逸仙纪念医院核医学科的婴幼儿浅表血管瘤患儿, 纳入标准: 出生时即为片状或出生后一段时间出现蚊咬状或针尖样红点, 之后出现斑片状扩大或皮下质软肿物, 表面呈草莓状, 压之褪色或缩小。排除标准: 严重的较厚的皮下混合型血管瘤; 支气管哮喘、急性上呼吸道感染等严重呼吸道疾病患儿; 重度或急性心力衰竭患儿; 严

重腹泻等患儿。符合纳入标准的一共 235 例, 其中草莓状 172 例, 海绵状 45 例, 混合型 18 例, 男性 90 例, 女性 145 例, 男: 女为 1: 1.6, 年龄为 1 ~ 36 个月, 平均年龄 12.2 个月, 中位数年龄 10 个月。将 235 例患儿随机分为 3 组: 观察组 82 例, 采用  $^{32}\text{P}$  敷贴+2%盐酸卡替洛尔滴眼液 (中国大冢制药有限公司生产) 外涂治疗; 对照组 77 例, 采用相同剂量  $^{32}\text{P}$  敷贴+生理盐水局部外涂治疗; 单用组 76 例, 采用盐酸卡替洛尔滴眼液+生理盐水局部外涂治疗。三组性别、年龄及病情差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

1.2.1  $^{32}\text{P}$  敷贴的制作 将患儿血管瘤的形状、大小绘制在滤纸上, 然后裁剪, 再将放射性  $^{32}\text{P}$  溶液 (中国原子高科生产) 进行适当稀释后均匀涂抹在各个裁剪好后的滤纸上, 待其稍干后, 用塑封膜将其封住,  $^{32}\text{P}$  敷贴膜制作完成。

1.2.2 治疗方法 采用每间隔 3 个月敷贴一次, 每次按血管瘤类型、临床表现和年龄制定不同的敷贴时间, 另外根据个体反应、治疗情况适当调整敷贴时间。观察组采用  $^{32}\text{P}$  敷贴膜贴于患处, 采用  $0.925 \text{ MBq/cm}^2$  的浓度计算敷贴剂量, 用医用纸胶布固定, 完成制定的敷贴时间后, 取下敷贴膜。每天涂抹盐酸卡替洛尔滴眼液早中晚共三次, 每次 1 ~ 2 滴, 直至 3 个月后回院复诊再次敷贴; 对照组同样采取  $^{32}\text{P}$  敷贴膜敷贴, 之后每天涂抹生理盐水早中晚共三次, 每次 1 ~ 2 滴, 直至 3 个月后回院复诊再次敷贴; 单用组采用盐酸卡替洛尔滴眼液联合生理盐水早中晚共三次, 每次各 1 ~ 2 滴, 直至 3 个月后回院复诊。3 组患儿治疗随访时间为 6 ~ 18 个月。

### 1.3 疗效判断<sup>[3]</sup>

①痊愈:血管瘤完全消失且肤色恢复正常或血管瘤消失而局部遗留少许痕迹。②显效:血管瘤停止生长、显著变平,颜色显著变浅,消退大于75%。③有效:血管瘤停止生长、变平,颜色变浅,消退大于50%但小于75%。④无效:血管瘤消退小于50%,或有增大、进展表现。主要不良反应:色素脱失、皮肤变白,色素沉着,放射性皮炎(皮肤水肿、出现水疱、破溃、脱屑、干燥等)。而治疗过程中以色素脱失和放射性皮炎常见,因此,笔者主要观察这两种不良反应在三组患儿中的差异。

### 1.4 统计学方法

应用SPSS 13.0统计软件进行数据分析。对于定性资料,组间疗效及不良反应的比较均采用卡方检验,三组比较 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,组间两两比较 $P < 0.0167$ 为差异有统计学意义。对于非正态分布或方差不齐的定量资料的比较,采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患儿疗效的比较

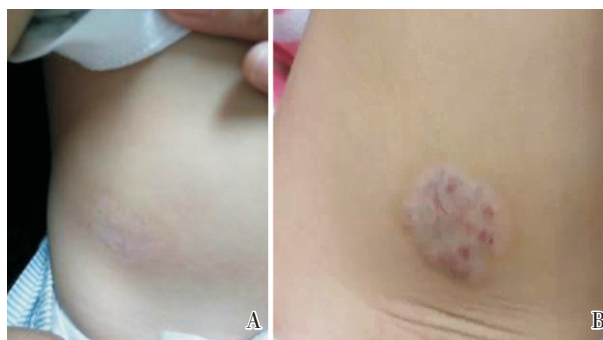
三组疗效不完全相同( $\chi^2 = 119.425, P < 0.001$ ),其中观察组有效率和显效率分别为97.6%和92.7%,治愈率为86.6%;对照组有效率和显效率分别为94.8%和89.6%,治愈率为81.8%,两者疗效相当( $\chi^2 = 0.726, P = 0.394 > 0.0167$ );单用组有效率和显效率分别为86.8%和39.5%,治愈率为6.6%。观察组及对照组均优于单用组( $\chi^2 =$



A: Before the treatment with <sup>32</sup>P applicator in conjunction with CHED; B: After the treatment with <sup>32</sup>P applicator in conjunction with CHED

图1 婴幼儿血管瘤<sup>32</sup>P敷贴联合盐酸卡替洛尔滴眼液治疗前后的改变

Fig.1 The change of <sup>32</sup>P applicator in conjunction with CHED treatment on infantile superficial hemangiomas



A: After the treatment with <sup>32</sup>P applicator in conjunction with CHED; B: After the treatment with <sup>32</sup>P applicator in conjunction with normal saline

图2 婴幼儿血管瘤采用不同治疗方法后不良反应的对比

Fig.2 The adverse reaction of contrast after different treatments on infantile superficial hemangiomas

表1 三组疗效统计结果及比较

Table 1 Statistical result and comparison of the efficacy of the three groups

Efficacy	Study group (n = 82)	Control group (n = 77)	Single group (n = 76)	Total group (n = 235)
Ineffective	2	4	10	16
Effective	4	4	36	44
Markedly	5	6	25	36
Effective Cure	71	63	5	139
Cure rate(%)	86.6%	81.8%	6.6%	
P	< 0.0011)	0.3942)	< 0.0013)	< 0.0014)

1)  $P < 0.001$  is comparison of the efficacy of the three group. Inspection level  $\alpha = 0.05$ ; 2)  $P = 0.394$  is result of the efficacy of the study group compare with the control group; 3)  $P < 0.001$  is result of the efficacy of the study group compare with the single group; 4)  $P < 0.001$  is result of the efficacy of the control group compare with the single group. Inspection level  $\alpha = 0.05/3 \approx 0.0167$

表 2 观察组与对照组不良反应的比较

Table 2 Comparison of adverse reactions of the study group and the control group

Groups	Depigmentation			Dry dermatitis		
	Yes	No	Incidence rate	Yes	No	Incidence rate
Study group ( $n = 82$ )	16	66	19.5%	20	66	24.4%
Control group ( $n = 77$ )	26	51	33.8%	31	51	40.3%
$\chi^2$		4.151			4.590	
$P$		0.042 <sup>1)</sup>			0.032 <sup>2)</sup>	

1) $P = 0.042$  is result of the depigmentation of the study group compare with the control group; 2) $P = 0.032$  is result of the dry dermatitis of the study group compare with the control group

88.673,  $P < 0.001$ ;  $\chi^2 = 71.972$ ,  $P < 0.001$ )。结果见表 1 和图 1。

## 2.2 观察组与对照组疗程的比较

观察组与对照组有效和显效例数分别为 80 例和 73 例,其疗程中位数分别为 9.0 个月和 10.0 个月,两者差异有统计学意义 ( $Z = 5.455$ ,  $P < 0.001$ ),表明观察组的疗程缩短。

## 2.3 观察组与对照组不良反应的比较

观察组色素脱失 16 例,皮炎 20 例;对照组色素脱失 26 例,皮炎 31 例。两组均未出现心率明显减慢、低血压、嗜睡等严重不良反应。观察组和对照组的色素脱失发生率分别为 19.5% 和 33.8%,两组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.151$ ,  $P = 0.042$ );观察组和对照组的皮炎发生率分别为 24.4% 和 40.3%,两组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.590$ ,  $P = 0.032$ ),观察组的色素脱失及皮炎发生率均低于对照组。结果见图 2 和表 2。

## 3 讨论

婴幼儿血管瘤是婴幼儿常见的良性肿瘤,起源于皮肤血管,是由血管内皮异常增殖所致。通常分为草莓状血管瘤、海绵状血管瘤、混合型血管瘤和鲜红斑痣等类型。浅表血管瘤虽有自行消退的特点,但其发展结果不可预测,部分病例可出现严重后果,如溃疡感染、损害外观、严重畸形、功能障碍甚至危及生命等,平均发生率为 0.8%<sup>[4]</sup>。

$^{32}\text{P}$  敷贴器治疗皮肤血管瘤的效果较好,而且治疗方法安全、简单,操作容易,患者无痛苦,并且治疗后一般不留瘢痕,对各年龄患儿的皮肤血管瘤均适用。其机制为放射性核素  $^{32}\text{P}$  发出的  $\beta$  射线

在局部产生电离作用使病变组织发生形态及功能改变,血管内皮细胞肿胀、发生炎性改变、萎缩,以致于血管闭合,最后被纤维细胞所代替,达到治疗目的<sup>[5]</sup>。 $\beta$  射线在组织内最大射程仅为 2 ~ 8 mm,对儿童不会造成严重的不良影响,治愈后不会留下明显的瘢痕,但局部皮肤往往会有色素脱失或沉着,这可能是黑色素细胞内酪氨酸酶系统被  $\beta$  射线破坏所引起。皮炎的发生与治疗次数和年龄呈正相关,故减少敷贴次数和治疗时间可有效减少干性皮炎的发生<sup>[6]</sup>。总体来说, $^{32}\text{P}$  敷贴至今仍是治疗婴幼儿皮肤血管瘤的首选方法之一。

普萘洛尔也是目前治疗严重和复杂婴幼儿血管瘤的一线药物,但其对面积较小和位置浅表的血管瘤并不特别适合,并且由于首过代谢效应,生物利用度只有 15% ~ 23%,不良反应发生率较高,必须在医生的指导下应用<sup>[7]</sup>。至今多项研究均证实局部应用  $\beta$  受体阻滞剂如噻吗洛尔、醋丁洛尔、卡替洛尔治疗 IH 有效、安全并可减少并发症<sup>[8-10]</sup>。

盐酸卡替洛尔滴眼液是一种具有内在拟交感神经活性作用的非选择性  $\beta$  肾上腺素受体阻滞剂。目前,将盐酸卡替洛尔滴眼液局部外用治疗婴幼儿血管瘤的研究和报道很少,吕建美等<sup>[11]</sup>局部应用 2% 盐酸卡替洛尔滴眼液治疗 8 例眼部婴幼儿皮肤血管瘤证实效果显著,副反应小。本文研究结果显示,单独使用盐酸卡替洛尔滴眼液外涂治疗婴幼儿浅表血管瘤有效率为 47.37%,显效率为 32.89%,其治疗机制目前尚不清楚,推测可能与卡替洛尔有效成分经皮渗透到局部,通过促进血管收缩,抑制血管生成和诱导内皮细胞死亡等发挥作用有关<sup>[12-13]</sup>,血药浓度明显低于口服  $\beta$  肾上腺

素受体阻滞剂,没有首过代谢效应,因此安全性高,全身不良反应明显减少。虽然观察组与对照组的临床疗效比较无统计学差异,但重要的是观察组有效缩短了皮肤血管瘤消退的时间,色素脱失和皮炎等不良反应的发生率也显著降低;随访显示患儿对局部应用盐酸卡替洛尔滴眼液耐受良好,未出现局部或全身严重不良反应。因此有望广泛应用于临床。

综上,<sup>32</sup>P敷贴联合盐酸卡替洛尔滴眼液局部外涂治疗婴幼儿浅表血管瘤,总体有效率和治愈率较高,治疗时长明显缩短,色素脱失和皮炎等不良反应的发生明显减少。由于直接外擦药物,仅对局部病灶起作用,尤其适用于面部、眼周区域或皱褶丰富如颈部、腋窝等部位的浅表血管瘤。由于盐酸卡替洛尔滴眼液在治疗婴幼儿血管瘤方面研究甚少,后续工作需加大样本量的研究和数据收集;其治疗浅表血管瘤的具体机制也有待进一步研究,尤其是对浅表血管瘤皮肤表面给药的局部吸收和全身吸收的药代动力学数据的分析和研究,以优化局部药物浓度和剂型从而达到更好的治疗效果。

#### 参考文献

- [1] OKSIUTA M, MATUSZCZAK E, DEBEK W, et al. Treatment of problematic infantile hemangiomas with propranolol: a series of 40 cases and review of the literature [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2014, 68(12): 1138-1144.
- [2] LEAUTE-LABREZE 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.
- [3] 郑家伟,周琴,王延安,等.口腔颌面部血管瘤治疗指南[J].*中国口腔颌面外科杂志*, 2011(01): 61-68.  
ZHENG JW, ZHOU Q, WANG YA, et al. treatment guidelines of Oral and maxillofacial hemangioma [J]. *China J Oral Maxill Surg*, 2011(01): 61-68.
- [4] HAMMOND GM, GORDON IK, THEON AP, et al. Evaluation of strontium Sr 90 for the treatment of superficial squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats: 49 cases (1990-2006) [J]. *J Am Vet Med Assoc*, 2007, 231(5): 736-741.
- [5] 张兰平,李宗良. <sup>32</sup>P敷贴治疗婴幼儿血管瘤 1619 例疗效分析[J].*海南医学*, 2013, 24(11): 1607-1608.  
ZHANG LP, LI ZL. Curative effect of <sup>32</sup>P applicator brachytherapy for infantile hemangioma: a report of 1 619 cases [J]. *Hainan Med J*, 2013, 24(11): 1607-1608.
- [6] 王景花. 美宝湿润烧伤膏治疗放射性皮炎的疗效观察[J].*现代肿瘤医学*, 2008(01): 157-178.  
WANG JH. Observation of MEBO treating radiation dermatitis Efficacy [J]. *J Modern Oncol*, 2008 (1): 157-178.
- [7] GUNTURI N, RAMGOPAL S, BALAGOPAL S, et al. Propranolol therapy for infantile hemangioma [J]. *Indian Pediatr*, 2013, 50(3): 307-313.
- [8] GUO S, NI N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using  $\beta$ -blocker solution [J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(2): 255-256.
- [9] WEISSENSTEIN A, STRAETER A, VILLALON G, et al. Topical timolol for small infantile hemangioma: a new therapy option [J]. *Turk J Pediatr*, 2012, 54(2): 156-158.
- [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): 388-390.
- [11] 吕建美,林婷婷,朱利民,等.局部应用  $\beta$  受体阻滞剂治疗婴幼儿眼部浅表型血管瘤观察[J].*中国实用眼科杂志*, 2014, 32(7): 886-890.  
LV JM, LIN TT, ZHU LM, et al. Observation of topical beta-blocker for superficial infantile hemangioma [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2014, 32(7): 886-890.
- [12] FEMANDEZ-BALLESTEROS MD, VERA-CASANO A, ESCUDERO-GOMEZ J, et al. Infantile hemangioma of the eyelid treated with timolol gel [J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2012, 103(5): 444-446.
- [13] ADEMOLA JI, CHOW CA, WESTER RC, et al. Metabolism of propranolol during percutaneous absorption in human skin [J]. *J Pharm Sci*, 1993, 82(8): 767-770.

(编辑 王晓鹰)