doi:10.11659/jjssx12E022113

·临床研究·

马来酸噻吗洛尔联合冷冻治疗婴幼儿皮肤血管瘤的临床研究

张均秀[1],齐 帅[2],高 磊[3] (1.保定市儿童医院皮肤科,河北 保定 071000;2.石家庄市栾城人民医院普外科,河北 石家庄 051430;3.保定市第一医院皮肤科,河北 保定 071066)

[摘 要] **目的** 探究马来酸噻吗洛尔联合冷冻治疗婴幼儿皮肤血管瘤的临床效果。**方法** 将240例皮肤血管瘤患儿随机分为对照组(120例)和联合组(120例),其中对照组患儿给予马来酸噻吗洛尔治疗,联合组患儿给予马来酸噻吗洛尔联合冷冻治疗。比较2组患儿临床疗效、瘤体直径、血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平、血管内皮生长因子(VEGF)水平及不良反应发生情况。**结果** 联合组患儿治疗总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后3个月、治疗后6个月2组患儿瘤体直径均逐渐减小($P<0.05$),且联合组患儿治疗后3个月、治疗后6个月瘤体直径减小更明显($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后3个月、治疗后6个月2组患儿血清MMP-9及VEGF水平均逐渐降低($P<0.05$),且联合组患儿治疗后3个月、6个月MMP-9及VEGF水平均明显低于对照组($P<0.05$)。2组患儿湿疹、溃疡、糜烂及红肿等不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 马来酸噻吗洛尔联合冷冻治疗婴幼儿皮肤血管瘤疗效显著,可有效降低血清MMP-9、VEGF水平,缩小瘤体,安全有效。

[关键词] 婴幼儿皮肤血管瘤;冷冻疗法;马来酸噻吗洛尔;血管内皮生长因子;基质金属蛋白酶-9
[中图分类号] R732.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2022-12-21

Clinical study of timolol maleate combined with cryotherapy for infantile cutaneous hemangioma

ZHANG Jun-xiu[1], QI Shuai[2], GAO Lei[3] (1. Department of Dermatology, Baoding Children's Hospital, Baoding Hebei 071000, China; 2. Department of General Surgery, Shijiazhuang Luancheng People's Hospital, Shijiazhuang Hebei 051430, China; 3. Department of Dermatology, Baoding First Hospital, Baoding Hebei 071066, China)

Abstract: Objective To explore the clinical effect of timolol maleate combined with cryotherapy for infantile cutaneous hemangioma. **Methods** A total of 240 infants with cutaneous hemangioma were randomly divided into the control group (120 cases) and the combined group (120 cases). The control group was treated with timolol maleate, and the combined group was treated with timolol maleate combined with cryotherapy. The clinical efficacy, tumor diameter, levels of serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) and the occurrence of adverse reactions of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of the combined group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the tumor diameter 3 months and 6 months after treatment in the two groups gradually decreased ($P<0.05$), and the tumor diameter 3 months and 6 months after treatment in the combined group decreased more obviously ($P<0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum MMP-9 and VEGF 3 months and 6 months after treatment in the two groups gradually decreased ($P<0.05$), and the levels of serum MMP-9 and VEGF 3 months and 6 months after treatment in the combined group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions such as eczema, ulcer, erosion or redness between the two

[基金项目] 河北省卫生和计划生育委员会科研基金项目(20190186)
[通信作者] 高 磊,E-mail:278457384@qq.com

[17] Cho Y,Park S, Byun HK,et al. Impact of treatment-related lymphopenia on immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2019,105(5):1065-1073. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.08.047.

[18] Jiang X, Xu J, Liu M, et al. Adoptive $CD8^+$ T cell therapy against cancer: challenges and opportunities[J]. Cancer Lett, 2019, 462(10):23-32. doi:10.1016/j.canlet.2019.07.017.

[19] Bonta I, Isac JF, Meiri E, et al. Correlation between tumor mutation burden and response to immunotherapy[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(15_suppl):e14579. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e14579.

[20] Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Nivolumab (NIVO)+ipilimumab (IPI) combination therapy in patients(pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): results from CheckMate040[J]. J Clin Oncol,2019,37(15_suppl):4012. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4012.

[21] Deng L, Liang H, Burnette B, et al. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote anti-tumor immunity in mice[J]. J Clin Invest,2014,124(2):687-695. doi:10.1172/JCI67313.

(编辑:刘 艺)

groups (P>0.05). **Conclusion** Timolol maleate combined with cryotherapy for infantile cutaneous hemangioma has significant curative effect, which can effectively reduce the levels of serum MMP-9 and VEGF, and shrink the tumor body, with safety and effectiveness.

Keywords: infantile cutaneous hemangioma; cryotherapy; timolol maleate; vascular endothelial growth factor; matrix metalloproteinase-9

婴幼儿皮肤血管瘤为婴幼儿时期常见的良性肿瘤,发病率为4%~5%,其主要发生在白种人、低体质量儿、早产儿及双胞胎中[1-2]。迅速发展的婴幼儿皮肤血管瘤可引发秃发、出血、溃疡等严重并发症,影响患儿健康,需要早期加以干预[3]。马来酸噻吗洛尔属于非选择性β受体阻滞剂,是目前临床治疗婴幼儿皮肤血管瘤的常用药物,效果较好,但单独使用起效较缓慢[4-6]。冷冻疗法是利用低温(-196 ℃)作用,使病灶细胞破裂、组织坏死,进而使瘤体消退,达到治疗目的,已广泛用于口腔科、皮肤科等领域,具有安全、便捷、见效快的特点,但需要反复多次治疗,且有复发风险,存在一定局限性[7-8]。

目前马来酸噻吗洛尔联合冷冻治疗婴幼儿皮肤血管瘤鲜有报道,其疗效还需更多研究证实。因此,本研究观察马来酸噻吗洛尔联合冷冻治疗婴幼儿皮肤血管瘤的效果,以期为该病的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年1月至2021年10月在保定市儿童医院接受治疗的240例皮肤血管瘤患儿,随机分为对照组(120例)和联合组(120例)。患儿病变均位于四肢,且病变直径均小于3 cm。联合组患儿年龄(5.31±0.78)个月;男42例,女78例;血管瘤厚度(1.75±0.31)mm;体质量(7.23±1.15)kg。对照组患儿年龄(5.25±0.75)个月;男49例,女71例;血管瘤厚度(1.78±0.32)mm;体质量(7.18±1.12)kg。2组患儿基线资料比较,差异无统计学意义(P>0.05)。纳入标准:①符合《儿童皮肤病学》[9]中皮肤血管瘤的诊断标准;②厚度小于3 mm的浅表型血管瘤;③入组前未接受过任何治疗。排除标准:①有外用糖皮质激素禁忌证;②存在窦性心动过缓、心脏传导阻滞及支气管哮喘等马来酸塞吗洛尔禁忌证;③皮损局部合并其他皮肤性疾病;④存在2个及以上不同部位的血管瘤。本研究经保定市儿童医院医学伦理委员会批准(20181106),患儿监护人对治疗方式及研究均知情同意,且自愿签署知情同意书。

1.2 方法

对照组患儿给予0.5%马来酸噻吗洛尔滴眼液(武汉五景药业有限公司;规格5 mL;批号:20181109)滴于病变部位及其周围,使用保鲜膜封包1 h,每天2次。联合组患儿在对照组的基础上给予冷冻疗法,根据皮损大小选用皮肤科专用冷刀(刀头直径12.5 mm、10 mm、7 mm、6 mm、5 mm、4 mm、2.5 mm、1.5 mm),将其置于液氮瓶中3~5 min,再将冷却好的冷刀与皮损面直接接触,稍加压,停留3~10 s至皮损表面冰冻,缓慢解冻,再重复加压。术后1~2周待局部组织水肿消退后观察病灶色泽及瘤体消退程度,待上次治疗形成的痂皮脱落后进行二次治疗。

1.3 观察指标

治疗后随访6个月,由2名皮肤科医生对瘤体质地、大小及颜色等改变进行评估,B超检查了解瘤体厚度,然后根据Achauer等[10]的Ⅳ级分类法评估治疗有效率,瘤体颜色及大小较前改善≤25%为Ⅰ级;瘤体颜色及大小较前改善26%~50%为Ⅱ级;瘤体颜色及大小较前改善51%~75%为Ⅲ级;瘤体颜色及大小较前改善≥76%为Ⅳ级。总有效率=(Ⅲ级例数+Ⅳ级例数)/总例数×100%。分别于治疗前、治疗后3个月、治疗后6个月通过影像学检查记录2组患儿瘤体直径(取瘤体最长直径)。分别于治疗前、治疗后3个月、治疗后6个月取患儿空腹静脉血3 mL,采用ELISA法检测患儿血清基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平,试剂盒购自北京普尔伟业生物科技有限公司。统计2组患儿湿疹、溃疡、糜烂及红肿等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

数据采用SPSS 25.0软件分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间比较行独立样本t检验,组内不同时间点比较采用方差分析;计数资料以率(%)表示,行χ^2检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

联合组患儿总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

2.2 瘤体直径

与治疗前比较,治疗后3个月、治疗后6个月2组

表1 临床疗效[n=120,例(%)]

组别	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	总有效
联合组	8(6.67)	32(26.67)	61(50.83)	19(15.83)	80(66.67)
对照组	24(20.00)	35(29.17)	48(40.00)	13(10.83)	61(50.83)
χ^2					6.207
P					0.013

患儿瘤体直径均逐渐减小,且联合组患儿治疗后3个月、治疗后6个月瘤体直径减小更明显,差异均有统计学意义(P<0.05),见表2。

表2 瘤体直径($\bar{x}\pm s$,n=120,mm)

组别	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月
联合组	2.12±0.45	1.25±0.31*	0.47±0.10*#
对照组	2.03±0.42	1.46±0.28*	0.81±0.22*#
t	1.602	5.507	15.412
P	0.111	0.000	0.000

*:与同组治疗前比较,P<0.05;#:与同组治疗后3个月比较,P<0.05

2.3 血清MMP-9、VEGF水平

与治疗前比较,治疗后3个月、治疗后6个月2组患儿血清MMP-9及VEGF水平均逐渐降低,且联合组患儿治疗后3个月、6个月MMP-9及VEGF水平均低于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表3。

2.4 不良反应发生情况

2组患儿湿疹、溃疡、糜烂及红肿等不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表4。

表3 血清MMP-9、VEGF水平($\bar{x}\pm s$,n=120,ng/L)

组别	MMP-9			VEGF		
	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月
联合组	1 845.36±187.62	1 478.46±158.37*	1 123.57±145.63*#	3 578.42±361.74	2 246.37±286.34*	1 905.76±241.31*#
对照组	1 857.47±188.14	1 638.59±175.42*	1 224.78±165.32*#	3 595.23±362.58	2 442.78±305.68*	2 078.62±259.43*#
t	0.499	7.422	5.032	0.360	5.137	5.344
P	0.618	0.000	0.000	0.720	0.000	0.000

*:与同组治疗前比较,P<0.05;#:与同组治疗后3个月比较,P<0.05

表4 不良反应发生情况[n=120,例(%)]

组别	湿疹	溃疡	糜烂	红肿	总发生
联合组	2(1.67)	1(0.83)	3(2.50)	4(3.33)	10(8.33)
对照组	3(2.50)	0(0)	1(0.83)	2(1.67)	6(5.00)
χ^2					1.440
P					0.230

3 讨论

婴幼儿皮肤血管瘤为发生于软组织及皮肤的一种肿瘤,由胚胎期局部血管组织增生导致,血管内皮细胞异常增生为该病的主要特点。目前婴幼儿皮肤血管瘤的发病原因尚不清楚,多认为与前置胎盘、多胎妊娠、早产等因素有关。婴幼儿皮肤血管瘤易发生于婴儿出生时,早期皮损多为毛细血管擦伤样、充血性及扩张样等斑片,出生后6个月内为快速增殖期,6~12个月多为稳定期,12个月以后为消退期[11-12]。但是血管瘤的进展存在较大的个体差异,仅30%左右患儿可完全自行消退[13]。由于临床无法准确评估患儿血管瘤完全消退的程度、时间及其有无遗留症状等,因此血管瘤发生后应积极治疗。

目前临床主要采用放疗、激光、冷冻、局部注射激素、手术及药物(口服药物、外用药物或注射药物)进行治疗,其中放疗瘢痕遗留风险较大,口服药物存在副作用,不作为首选方式[14-15]。另外,激光治疗存在色素沉着、溃疡等并发症,且费用较高,仅可作为辅助治疗。马来酸噻吗洛尔能够通过诱导增生性血管内皮细胞凋亡、抑制血管生成及收缩血管等方式影响血管瘤生长,且不良反应发生率较低,成为了临床治疗婴幼儿皮肤血管瘤的一线药物[16],但其单独使用的疗效仍有待提高。冷冻疗法是将皮肤科专用冷刀置于液氮冷冻器内数分钟后,与皮损部位直接接触,使局部细胞形成冰晶,进而导致细胞死亡,组织坏死,机体修复后即可自然脱落,进而使血管瘤消失[17-18]。冷冻疗法经济、简单,患儿及其家属更易接受,已广泛用于临床皮肤疾病的治疗。本研究使用马来酸噻吗洛尔联合冷冻治疗婴幼儿皮肤血管瘤,结果显示,联合组患儿总有效率明显高于对照组,说明马来酸噻吗洛尔联合冷冻治疗婴幼儿皮肤血管瘤疗效显著,两者可能存在协同作用,冷冻疗法能够使血管瘤病灶坏死,给予马来酸噻吗洛尔外敷于血管瘤处,药物更易渗透进血管瘤内,促进血管瘤消退。本研究治疗后3个月、治疗后6个月,2组患儿瘤体直径均逐渐减小,联合组患儿瘤体直径减小更明显,提示马来酸噻吗洛尔联合冷冻可有效缩小瘤体。其原因可能是冷冻疗法能够使病灶细胞脱水、变性,造成血管闭塞、组织萎缩,从而使血管瘤消失[19];马来酸噻吗洛尔通过调控ERK、AKT、mTOR、FAK信号通路,抑制新生血管形成,使瘤体生长停滞,二者联合可有效促进血管瘤消退[20]。

MMP-9不仅可促进血管内皮细胞迁移、血管管腔形成,还可促进VEGF释放;VEGF在婴幼儿皮肤血管瘤增殖期的表达较消退期明显升高,其水平与血管瘤

增殖活性有关[20]。本研究结果显示,2组患儿治疗后3个月、6个月血清MMP-9、VEGF水平均逐渐降低,且联合组患儿低于对照组,说明联合治疗可降低婴幼儿皮肤血管瘤血清MMP-9、VEGF水平。其原因可能是马来酸噻吗洛尔可通过下调MMP-9、VEGF等促血管生成因子表达来抑制新生血管形成[20];同时,冷冻可抑制肿瘤细胞的MMPs、VEGF生成,降低血清中血管生成因子水平,减少血管瘤血供,使血管闭塞、纤维化,彻底杀灭血管瘤细胞,进而避免肿瘤细胞转移与复发[21]。湿疹、溃疡、糜烂及红肿为婴幼儿皮肤血管瘤常见的不良反应,可能是由于外敷、湿敷时间过长破坏了皮肤屏障,且在皮肤屏障破坏部位反复摩擦,加之护理方法不当,进而出现上述不良反应[22]。本研究发现,2组患儿湿疹、溃疡、糜烂及红肿等不良反应发生率无明显差异,表明马来酸噻吗洛尔联合冷冻治疗的安全性较高,但在使用冷冻时应严格掌握冷冻时间,以免损伤深部组织。

综上所述,马来酸噻吗洛尔联合冷冻治疗婴幼儿皮肤血管瘤可有效降低血清MMP-9、VEGF水平,缩小瘤体,安全有效。但是本研究为单中心研究,还需再进行多中心研究以进一步明确其疗效。

[参考文献]

[1] Kardasevic M, Dinarevic SM. Infantile sacral region hemangioma and combination treatment with propranolol and topical timolol: case review and reference review[J]. Med Arch, 2021, 75(2): 158. doi: 10.5455/medarh.2021.75.158-161.

[2] Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, et al. Infantile hemangioma. Part 1: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment[J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 85(6): 1379-1392. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.019.

[3] 韦海莲,韦智晓,庞筱安,等. ^{90}Sr敷贴治疗头发部位婴幼儿血管瘤的疗效及治疗对发量的影响[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2021,41(12):743-747. doi:10.3760/cma.j.cn321828-20210723-00248.

[4] 赵菊花,庄化迪,王 洁,等. 噻吗洛尔滴眼液联合卤米松外敷治疗婴幼儿皮肤表浅型血管瘤[J]. 西部医学,2020,32(5):745-748. doi:10.3969/j.issn.1672-3511.2020.05.028.

[5] 李晓飞,陈峻江. 普萘洛尔联合马来酸噻吗洛尔治疗不同分型婴幼儿血管瘤疗效观察[J]. 陕西医学杂志,2020,49(4):498-501. doi:10.3969/j.issn.1000-7377.2020.04.028.

[6] 黎胜苗,罗春芬,许嘉川,等. 不同浓度马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗浅表性婴幼儿血管瘤的临床研究[J]. 组织工程与重建外科杂志,2020,16(3):179-181. doi:10.3969/j.issn.1673-0364.2020.03.001.

[7] 罗丽芳,单孔荣,张 武,等. 冰醋酸与液氮冷冻治疗面部扁平疣的临床观察研究[J]. 中国现代医生,2018,56(23):78-80.

[8] 周金枝. 液氮冷冻治疗跖疣面积变化及与预后关系的临床研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(35):74-75. doi:10.3969/j.issn.2095-6681.2018.35.055.

[9] 马 琳. 儿童皮肤病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:156-166.

[10] Achauer BM, Chang CJ, Vander Kam VM. Management of hermangioma of infancy: review of 245 patients[J]. Plastl Reconstr Surg, 1997, 99(5): 1301-1308. doi: 10.1097/00006534-199704001-00014.

[11] 卢国坚. 口服普萘洛尔联合聚桂醇局部注射治疗婴幼儿血管瘤的疗效评价[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2020,36(2):80-82. doi:10.12144/zgmfskin202002080.

[12] 郑健敏,朱智胜,王朝阳,等. 口服阿替洛尔对比口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤疗效及安全性的meta分析[J]. 中华整形外科杂志,2022,38(3):275-283. doi:10.3760/cma.j.cn114453-20210927-00394.

[13] 侯 梦,张银苹,刘秋雨,等. 婴儿性血管瘤临床病理学特征[J]. 中华病理学杂志,2021,50(5):508-510. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20201204-00901.

[14] Jin WW, Tong Y, Wu JM, et al. Observation on the effects of 595-nm pulsed dye laser and 755-nm long-pulsed alexandrite laser on sequential therapy of infantile hemangioma[J]. J Cosmet Laser Ther, 2020, 22(3): 159-164. doi: 10.1080/14764172.2020.1783452.

[15] Guo L, Wu C, Song D, et al. Transcatheter arterial sclerosing embolization for the treatment of giant propranolol-resistant infantile hemangiomas in the parotid region[J]. J Vasc Interv Radiol, 2021, 32(2): 293-298. doi: 10.1016/j.jvir.2020.09.029.

[16] 郝明明. 二氧化碳激光结合液氮冷冻治疗寻常疣临床效果观察[J]. 中外医学研究,2020,18(4):42-43. doi:10.14033/j.cnki.cfmr.2020.04.018.

[17] 吴美乐,吕新翔,于希军,等. 液氮冷冻联合光动力疗法治疗男性包皮尖锐湿疣的疗效观察及HPV检测分析[J]. 皮肤病与性病,2021,43(5):640-642. doi:10.3969/j.issn.1002-1310.2021.05.012.

[18] 于 倩,许 鹏,黄惠真,等. 单纯口服普萘洛尔与联合外用0.5%马来酸噻吗洛尔乳膏治疗婴幼儿血管瘤效果的随机对照研究[J]. 中华整形外科杂志,2019,35(2):137-141. doi:10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2019.02.008.

[19] 黄子芮,马建军,杨浩强,等. 婴幼儿皮肤血管瘤的临床治疗及研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2021,42(21):1906-1912. doi:10.3969/j.issn.1002-1256.2021.21.018.

[20] 张娅琴,雷智贤,黄 婷,等. 马来酸噻吗洛尔与普萘洛尔联合治疗婴幼儿表浅型血管瘤临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(4):362-365. doi:10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.04.003.

[21] 谭 鑫,王高兴,王 佳,等. 氩氦刀并肝动脉介入治疗原发性肝癌及对血清VEGF及MMP的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(5):493-496. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2021.05.012.

[22] 刘建中,邓 霞,谭卫群,等. 外用2%盐酸卡替洛尔和0.5%马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗浅表性婴儿血管瘤临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2021,35(3):277-281. doi:10.13735/j.cjdv.1001-7089.202007183.

(编辑:魏 源)