

·专家共识·  
Experts Consensus

## 外用马来酸噻吗洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识

郑家伟<sup>1</sup>, 王绪凯<sup>2</sup>, 江成鸿<sup>3</sup>, 秦中平<sup>4</sup>, 范新东<sup>5</sup>, 李凯<sup>6</sup>, 杨耀武<sup>7</sup>, 霍然<sup>8</sup>, 刘少华<sup>9</sup>,  
赵吉宏<sup>10</sup>, 汪小勇<sup>11</sup>, 周德凯<sup>12</sup>, 雷少榕<sup>13</sup>

- (1.上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院 口腔颌面-头颈肿瘤科, 上海 200011;
- 2.中国医科大学口腔医学院 口腔颌面外科, 辽宁 沈阳 110001;
- 3.福建医科大学附属协和医院 整形外科, 福建 福州 350001;
- 4.山东省临沂市肿瘤医院省 A 级血管瘤特色专科, 山东 临沂 276001;
- 5.上海交通大学医学院附属第九人民医院 介入科, 上海 200011;
- 6.复旦大学附属儿科医院 外科, 上海 201102;
- 7.第四军医大学口腔医学院 头颈肿瘤外科, 陕西 西安 710032;
- 8.山东省立医院 烧伤整形美容外科, 山东 济南 250021;
- 9.山东大学齐鲁医院 口腔颌面外科, 山东 济南 250012;
- 10.武汉大学口腔医学院 口腔外科, 湖北 武汉 430079;
- 11.上海曹安医院 血管瘤科, 上海 201804;
- 12.重庆医科大学附属儿童医院 胃肠新生儿外科血管瘤专科, 重庆 400014;
- 13.中南大学湘雅医院 整形美容外科, 湖南 长沙 410008)

[提要] 非选择性  $\beta$  受体阻滞剂普萘洛尔已被美国 FDA 批准为治疗婴幼儿血管瘤的首选药物, 并取得了显著效果。为减少口服普萘洛尔带来的全身不良反应, 外用马来酸噻吗洛尔近年来正在被越来越多地作为全身用药以及众多观察等待患者的替代选择。但有关适应证、药物剂型、剂量、用药次数和方法、疗程、用药监测和不良反应等, 仍无统一意见。为规范外用马来酸噻吗洛尔制剂在婴幼儿血管瘤治疗中的应用, 避免过度治疗或治疗不足, 减少并发症的发生, 经国内多名不同专业从事婴幼儿血管瘤诊治的知名专家共同讨论, 形成外用马来酸噻吗洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识, 供临床参照执行。

[关键词] 噻吗洛尔; 婴幼儿血管瘤; 专家共识

[中图分类号] R739.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-7248(2016)06-0744-04

**Chinese expert consensus on the use of topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas** ZHENG Jia-wei<sup>1</sup>, WANG Xu-kai<sup>2</sup>, JIANG Cheng-hong<sup>3</sup>, QIN Zhong-ping<sup>4</sup>, FAN Xin-dong<sup>5</sup>, LI Kai<sup>6</sup>, YANG Yao-wu<sup>7</sup>, HUO Ran<sup>8</sup>, LIU Shao-hua<sup>9</sup>, ZHAO Ji-hong<sup>10</sup>, WANG Xiao-yong<sup>11</sup>, ZHOU De-kai<sup>12</sup>, LEI Shao-rong<sup>13</sup>. (1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200011; 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Stomatology, China Medical University; Liaoning Institute of Dental Research. Shenyang 110001, Liaoning Province; 3. Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Fujian Medical University, Union Hospital. Fuzhou 350001, Fujian Province; 4. Special Department of Hemangioma, Tumor Hospital of Linyi City. Linyi 276001, Shandong Province; 5. Department of Intervention Therapy, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200011; 6. Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University. Shanghai 201102; 7. Department of Head and Neck Tumor Surgery, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University. Xi'an 710032, Shanxi Province; 8. Department of Aesthetic Plastic and Burn Surgery, Shandong Provincial Hospital,

[收稿日期] 2016-07-02; [修回日期] 2016-10-20

[基金项目] 国家自然科学基金(81070846, 81470755)

[作者简介] 郑家伟(1964-), 男, 博士, 教授, 博士(后)研究生导师,

E-mail: davidzhengjw@sjtu.edu.cn

[通信作者] 王绪凯, E-mail: wangxukai757892@sina.com

©2016 年版权归《上海口腔医学》编辑部所有

Shandong University. Jinan 250021, Shandong Province; 9. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Qilu Hospital, Shandong University. Jinan 250012, Shandong Province; 10. Department of Oral Surgery, School of Stomatology, Wuhan University. Wuhan 430079, Hubei Province; 11. Department of Infantile Hemangioma, Shanghai Cao'an Hospital. Shanghai 201804; 12. Department of Infantile Hemangioma, Gastrointestinal and Neonatal Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University. Chongqing 400014; 13. Department of Plastic and Esthetic Surgery, Xiangya Hospital Central South University. Changsha 410008, Hunan Province, China)

**[Summary]** Non-selective  $\beta$ -blocker propranolol has been proved by FDA as the first-line agent for infantile hemangioma (IH) with dramatic response. To reduce the side effects caused by systemic administration of propranolol, timolol maleate treatment has been increasingly used as an alternative to systemic  $\beta$ -blockers and watchful waiting for many IH patients in recent years. However, the appropriate indications, drug dosage, dosing regimen, time for initiation, optimal duration, monitoring for side effects still remains controversial. To standardize the use of topical timolol in treating IH, avoid overtreatment or under-treatment, as well as minimize complications, a Chinese expert consensus on the use of topical timolol treatment of IH has been approved and written by a multidisciplinary experts group based on an up-to-date literature review and repeated discussion, which can be used to reduce inappropriate variations in clinical practice and to promote the delivery of high quality, evidence-based health care for IH patients.

**[Key words]** Timolol maleate; Infantile hemangioma; Expert consensus

Shanghai J Stomatol, 2016, 25(6): 744-747.

婴幼儿血管瘤 (infantile hemangioma, IH) 是儿童最常见的良性肿瘤, 发病率约为 4%~5%<sup>[1]</sup>, 且呈逐年升高趋势。头面部为好发部位, 约占 60% 以上, 其次是躯干和四肢。通常根据病变深度分为表浅型 (位于乳头状真皮层)、深部型 (位于网状真皮层或皮下组织) 和混合型 (同时具有表浅血管瘤和深部血管瘤的特点)<sup>[2]</sup>。根据病变发展的过程, 分为增殖期、消退期和消退完成期。虽然文献报道大多数血管瘤可以自行消退, 但自行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<sup>[3]</sup>。因此, 目前主张, 除位于非美观部位、局限、稳定的小血管瘤外, 其他血管瘤均应积极治疗而不是等待观察<sup>[4]</sup>。

婴幼儿血管瘤的治疗方法有多种, 包括口服或局部应用糖皮质激素、局部注射平阳霉素、手术、激光和冷冻等, 但目前公认的一线治疗是口服非选择性  $\beta$  受体阻滞剂普萘洛尔<sup>[5]</sup>。口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤显效快、疗效明显, 患儿耐受性良好, 能够显著缩短血管瘤病程, 但仍存在一定的全身不良反应, 包括心动过缓、低血压、支气管痉挛、低血糖、嗜睡或失眠、梦魇、食欲降低、手足发凉等<sup>[6]</sup>。另外, 口服普萘洛尔后肝脏首过效应强, 生物利用度低, 个体差异大, 容易与其他药物发生相互作用, 且药物半衰期短, 血药浓度波动大, 需要重复给药。因此, 对于面积较小和位置表浅的病变, 并非特别适宜。

2010 年, Guo 等<sup>[7]</sup>报道局部外用 0.5% 马来酸噻

吗洛尔眼药水 (每天 2 次, 每次 2 滴) 治疗眼睑血管瘤有效。随后, 局部应用普萘洛尔、马来酸噻吗洛尔治疗婴幼儿血管瘤的相关报道逐渐增多<sup>[8-10]</sup>, 所用剂型包括溶液或滴眼液、乳膏、凝胶、油剂、霜剂、纳米制剂<sup>[11]</sup>等。Chambers 等<sup>[9]</sup>纳入 23 例婴幼儿血管瘤患儿, 分别采取外用 0.25% 噻吗洛尔滴眼液 (13 例) 和等待观察 (10 例) 2 种治疗方式, 2 个月后对治疗效果进行评估。结果显示, 噻吗洛尔组有 8 例 (61.5%) 取得较好疗效, 4 例 (30.8%) 疗效一般, 仅 1 例 (7.7%) 疗效较差; 而等待观察组无一例取得较好疗效, 1 例 (10%) 疗效一般, 9 例疗效较差 (90%)。Semkova 等<sup>[12]</sup>对 25 例婴幼儿血管瘤患儿做了为期 6 个月的前瞻性研究, 涂抹噻吗洛尔凝胶 1 滴/cm<sup>2</sup> 于血管瘤表面, 每天 5 次, 通过比较治疗前、后瘤体的变化进行 GAS (global assessment score) 评分, 平均改善率达 85%, 其中 4 例彻底消失。噻吗洛尔治疗斑片状血管瘤效果较好, 对增殖期及消退期血管瘤均有效, 但增殖期优于消退期。许露等<sup>[13]</sup>最近所做的 meta 分析表明,  $\beta$  受体阻滞剂局部外用疗效和口服普萘洛尔疗效无显著差异, 但全身不良反应显著少于口服普萘洛尔; 而且, 局部治疗给药方便, 刺激性小, 患儿耐受性好, 成本低, 家长更容易接受。因此, 局部外用  $\beta$  受体阻滞剂, 正在成为某些类型血管瘤的首选治疗, 得到越来越广泛的应用, 可作为全身  $\beta$  受体阻滞剂以及众多观察等待患者的替代选择<sup>[14]</sup>。

迄今为止, 口服普萘洛尔是美国 FDA 批准用于

治疗婴幼儿血管瘤的唯一药物,其他治疗药物均为“标签外(off label)”使用。为规范噻吗洛尔在婴幼儿血管瘤治疗中的应用,避免过度治疗,减少并发症的发生,经国内多名不同专业从事婴幼儿血管瘤诊治的知名专家共同讨论,形成外用噻吗洛尔治疗婴幼儿血管瘤的中国专家共识。

## 1 适应证与禁忌证

### 1.1 适应证

全身各处(口腔黏膜、结膜除外)、各期婴幼儿血管瘤,尤其是表浅型、混合型血管瘤的表浅部分。

### 1.2 禁忌证

(1)严重心脏疾病:心源性休克、窦性心动过缓、低血压、一度房室传导阻滞、心力衰竭者。

(2)支气管哮喘、气道敏感性疾病、通气困难或其他肺部疾病者。

(3)对 $\beta$ 肾上腺素受体阻滞剂过敏者。

## 2 治疗前检查

(1)询问病史:是否早产、出生时体重、母亲孕期间用药史(特别是黄体酮);有无心血管系统疾病、呼吸系统疾病家族史;有无产伤史和出生后重症急救史。

(2)体格检查:营养状况,呼吸状况,血管瘤专科检查。

(3)辅助检查:常规心脏彩超检查,具有下列情形之一者,辅助进行心电图检查。①心率过低。新生儿( $<1$ 个月)少于120次/min,婴儿(1~12个月)少于100次/min,1~3岁幼儿少于90次/min;②患儿有家族史。先天性心脏病或心律失常(如传导阻滞、长Q-T间期、猝死),或者母亲有结缔组织病;③患儿具有心律失常病史或听诊时出现心率失常。

通过治疗前检查,排除心律失常、重度传导阻滞、先天性心脏病、气管炎、肺炎、哮喘等。其他检查,如血常规、凝血试验、胸部正侧位片、甲状腺素水平、血糖、心肌酶水平、肝功能、肾功能均不作为常规。

## 3 用药方法

市售0.5%马来酸噻吗洛尔滴眼液,每天3次,间隔6~8h 1次(早、中、晚各1次),将药液滴在脱脂棉或1~2层纱布上( $30\sim 40\ \mu\text{L}/\text{cm}^2$ )<sup>[15]</sup>,使之均匀浸湿,敷于瘤体表面,保持湿润状态5~15min(根据瘤体厚度和治疗反应而定)。使用时,尽量避免药液

滴入或渗入眼内或生殖道内。其他自制剂型,按医嘱使用。

用药监测:门诊用药者,嘱家长或监护人在每次用药后观察面色、呼吸和心率变化,尤其是记录用药前、后患儿安静或睡眠时的心率改变。若低于上述心率下限,需及时停药。发现异常情况,及时去医院就诊处理。

治疗后反应:0.5%马来酸噻吗洛尔外用后3d~3周起效,平均起效时间为8d,治疗有效率为88.9%,对薄的、表浅型血管瘤效果最好。治疗后1个月,瘤体张力均有不同程度降低,颜色变淡,体积缩小,原有溃疡者渗出减少、创面缩小;用药后3个月,病灶变化更加明显;以后血管瘤逐渐缩小,颜色继续变浅。

停药指征:血管瘤完全或基本消失。

停药方法:根据瘤体消退程度,评估停药时间。可采取逐渐减量或减少使用频率的方式,逐渐停药。

无效病例:外敷噻吗洛尔治疗无效的病例,需加服普萘洛尔或配合其他治疗。

## 4 安全性和不良反应

在局部使用普萘洛尔的人皮肤体外试验证明,药物剂量在皮肤中积累的比例为10.4%~36.6%,只有很小剂量透过皮肤而进入血液系统<sup>[6]</sup>。噻吗洛尔属于非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂,其药理作用是普萘洛尔的4~10倍<sup>[17-18]</sup>。该药首先于1978年在美国用于治疗青光眼,且在小儿人群中的治疗具有安全性,小儿眼科医师将其作为青光眼的一线治疗药物已经超过30年<sup>[15]</sup>。研究证实,局部使用马来酸噻吗洛尔滴眼液治疗婴幼儿血管瘤具有安全、有效且价格便宜等优势。美国皮肤病医师协会、美国儿科医师协会将其推荐为治疗表浅型局限性婴幼儿血管瘤(面积较小)的首选用药之一<sup>[19]</sup>。

目前观察到的全身不良反应包括心率下降、低血压、过敏、腹泻、呕吐、低血糖等,局部不良反应包括脱皮、皮疹、荨麻疹、血管性水肿等<sup>[20-21]</sup>。如果在黏膜表面或者更薄的皮肤部位以及血管瘤的溃疡区域局部给药,则可能增加药物的全身性吸收,导致全身不良反应。因此,对早产儿和低出生体重患儿,开始用药和用药期间,应密切监测体温、血压和心率变化<sup>[22-23]</sup>。

目前国内尚无商品化噻吗洛尔凝胶制剂,市售马来酸噻吗洛尔滴眼液为水溶液制剂,使用不方便,

敷药后容易蒸发, 剂量不容易掌握, 长期使用会致皮肤干燥、脱皮。未来亟须投入人力和财力进行开发、转化研究, 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代动力学数据, 优化局部药物的浓度和剂型<sup>[24]</sup>, 确定合适的用药次数、方法和疗程, 以造福广大婴幼儿血管瘤患者。

利益冲突声明: 无。

#### [参考文献]

- [1] Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature [J]. *Pediatr Dermatol*, 2008, 25(2): 168-173.
- [2] Waner M, Suen JY. A classification of congenital vascular lesions [C]// Waner M, Suen JY. *Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck* [M]. New York: Wiley-Liss, 1999: 1-12.
- [3] Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 48(4): 477-493.
- [4] 郑家伟. 婴幼儿血管瘤“等待观察”的治疗策略应予改变[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2012, 10(2): 163-164.
- [5] 郑家伟, 王绪凯, 秦中等. 口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤中国专家共识[J]. *上海口腔医学*, 2016, 25(3): 257-260.
- [6] Schiestl C, Neuhaus K, Zoller S, et al. Efficacy and safety of propranolol as first-line treatment for infantile hemangiomas [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(4): 493-501.
- [7] Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using  $\beta$ -blocker solution [J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(2): 255-256.
- [8] Ni N, Langer P, Wagner R, et al. Topical timolol for periocular hemangioma: report of further study [J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(3): 377-379.
- [9] Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA, Binenbaum G. 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): 103-106.
- [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] Chen ZG, Zheng JW, Yuan ML, et al. A novel topical nano-propranolol for treatment of infantile hemangiomas [J]. *Nanomedicine*, 2015, (11): 1109-1115.
- [12] 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): 143-146.
- [13] 许露, 刘海金, 陶超, 等.  $\beta$ 受体阻滞剂局部外用治疗婴幼儿血管瘤的 meta 分析. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2016, 21(2): 60-65.
- [14] Püttgen K, Lucky A, Adams D, et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas [J]. *Pediatrics*, 2016, 138(3): e20160355.
- [15] 王俞明, 耿峰, 查宗煜, 等. 0.5% 噻吗洛尔溶液局部治疗婴幼儿血管瘤的疗效观察[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2012, 8(4): 208-212.
- [16] 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.
- [17] Lohmoller G, Frohlich ED. A comparison of timolol and propranolol in essential hypertension [J]. *Am Heart J*, 1975, 89(4): 437-442.
- [18] Achong MR, Piasfsky KM, Ogilvie RI. Duration of cardiac effects of timolol and propranolol [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1976, 19(2): 148-152.
- [19] Coppens G, Stalmans I, Zeyen T, et al. The safety and efficacy of glaucoma medication in the pediatric population [J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2009, 46(1): 12-18.
- [20] Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds [J]. *Pediatrics*, 2013, 131(6): e1739-1747.
- [21] McMahon P, Oza V, Frieden IJ. Topical timolol for infantile hemangiomas: putting a note of caution in "cautiously optimistic" [J]. *Pediatr Dermatol*, 2012, 29(1): 127-130.
- [22] 王佳, 石静, 王绪凯. 0.5% 马来酸噻吗洛尔溶液联合普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的不良反应观察[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2014, 12(6): 539-542.
- [23] Frommelt P, Juern A, Siegel D, et al. Adverse events in young and preterm infants receiving topical timolol for infantile hemangioma [J]. *Pediatr Dermatol*, 2016, 33(4): 405-414.
- [24] 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]. *中华整形外科杂志*, 2011, 28(3): 161-162.