

· 临床研究 ·

⁹⁰Sr-⁹⁰Y 小剂量敷贴与噻吗洛尔局部外用及其联合应用治疗浅表型婴幼儿血管瘤的前瞻性队列研究

余丰文 刘德军 冯彦林 黄克敏 苏少弟 肖菊梅

广东省佛山市第一人民医院核医学科 528000

通信作者:冯彦林, Email: fylin@fsyyy.com

【摘要】目的 探讨⁹⁰Sr-⁹⁰Y β射线小剂量敷贴治疗与噻吗洛尔局部外用及其联合应用治疗浅表型婴幼儿血管瘤的疗效及安全性。**方法** 前瞻性纳入 2013 年 5 月 14 日至 2017 年 4 月 11 日广东省佛山市第一人民医院核医学科的 400 例浅表型血管瘤患儿[男 126 例,女 274 例,5.3(3.9,7.1)月龄]。按 1:1:1:1 比例采用随机数字表法分为 4 组,分别采用噻吗洛尔局部外用(A 组,对照组)、⁹⁰Sr-⁹⁰Y β射线小剂量敷贴(B 组)、单程敷贴联合噻吗洛尔(C 组)、多程敷贴联合噻吗洛尔(D 组)治疗。随访至第 104 周(W104),以 W104 前病灶治愈率为主要结局指标,比较不同治疗方案的疗效和安全性,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验、Mann-Whitney U 检验、logistic 回归等分析数据。**结果** 400 例患儿共 438 处病灶,4 组患儿及其病灶基线特征差异均无统计学意义(χ^2 值:1.709~11.616, H 值:3.681~7.653, 均 $P>0.05$)。截止至 W104,失访病灶 11 处(2.51%,11/438)、早期退出 32 处(7.31%,32/438)、治愈 357 处(81.51%,357/438)、残留 15 处(3.42%,15/438)、反弹式增长 23 处(5.25%,23/438),4 组患儿均未出现严重不良事件。多因素分析示,病灶厚度 [<3 mm 组比 ≥ 3 mm 组比值比(OR)及其 95% CI 为 16.689(7.908~35.223); $\chi^2=54.555, P<0.001$] 和治疗方案 [以 A 为对照组,B,C,D 组 OR 值(95% CI)分别为 16.842(6.179~45.901)、4.801(2.167~10.638)、39.127(10.468~146.243); $\chi^2=47.663, P<0.001$] 是 W104 前治愈率的独立影响因子,⁹⁰Sr-⁹⁰Y 小剂量敷贴治疗明显优于噻吗洛尔局部外用($OR=16.842, 95\% CI: 6.179~45.901$)。联合噻吗洛尔可明显减少敷贴治疗累积吸收剂量[D 比 B:16(8,16)与 16(16,24) Gy; $z=-4.947, P<0.001$]。**结论** 对于浅表型婴幼儿血管瘤,⁹⁰Sr-⁹⁰Y 小剂量敷贴治疗明显优于噻吗洛尔局部外用,二者联合应用能明显减少敷贴治疗累积吸收剂量。

【关键词】 血管瘤;婴儿;噻吗洛尔;近距离放射疗法;锶放射性同位素;钇放射性同位素

基金项目:佛山市科技创新专项资金(2015AG10009)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200615-00232

Efficacy of ⁹⁰Sr-⁹⁰Y low dose applicator, topical timolol maleate, and the combination in the treatment of superficial infantile hemangioma: a prospective cohort study

Yu Fengwen, Liu Dejun, Feng Yanlin, Huang Kemin, Su Shaodi, Xiao Jumei

Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital of Foshan 528000, China

Corresponding author: Feng Yanlin, Email: fylin@fsyyy.com

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of ⁹⁰Sr-⁹⁰Y β-ray low dose applicator, topical timolol maleate, and their combination in the treatment of superficial infantile hemangioma (IH). **Methods** From May 14, 2013 to April 11, 2017, 400 children (126 males, 274 females, age 5.3 (3.9,7.1) months) with superficial IH in Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital of Foshan were prospectively enrolled. All patients were randomly divided into 4 treatment groups according to the proportion of 1:1:1:1 by the method of random number table: topical timolol maleate (group A, control group), ⁹⁰Sr-⁹⁰Y β-ray low dose applicator (group B), single course applicator combined with timolol (group C), and multi-course applicator combined with timolol (group D). Lesions were followed up to the 104th week (W104). Cure rate of W104 was considered as primary end point. Efficacy and safety of different treatment were compared. Kruskal-Wallis rank sum test, Mann-Whitney U test, and logistic regression analysis were used for statistical analysis. **Results** Totally, 438 lesions in 400 cases were included in this prospective study. There was no significant difference in baseline characteristics among 4 groups (χ^2 values: 1.709~11.616, H values: 3.681~7.653, all $P>0.05$). As of W104, 11 lesions (2.51%,11/438) were lost follow-up, 32 lesions (7.31%,32/438) were with early withdrawal, 357 lesions (81.51%,357/438) were

cured, 15 lesions (3.42%, 15/438) were with residual, 23 lesions (5.25%, 23/438) were with rebound growth, and no serious adverse events occurred in the 4 groups. Multivariate analysis showed that lesions thickness (<3 mm vs ≥ 3 mm, odd ratio (*OR*) = 16.689, 95% CI: 7.908–35.223; $\chi^2 = 54.555$, $P < 0.001$) and treatment (considering group A as reference category, *OR* (95% CI) of group B, C and D were 16.842(6.179–45.901), 4.801(2.167–10.638) and 39.127(10.468–146.243), respectively; $\chi^2 = 47.663$, $P < 0.001$) were independent factors affecting the cure rate of W104. ^{90}Sr - ^{90}Y low-dose fractionation radiotherapy was significantly better than topical timolol maleate ($OR = 16.842$, 95% CI: 6.179–45.901), and the combination with timolol could significantly reduce the cumulative absorbed dose of radiotherapy (group D vs B: 16(8,16) vs 16(16,24) Gy; $z = -4.947$, $P < 0.001$). **Conclusion** ^{90}Sr - ^{90}Y low dose applicator therapy is superior to topical timolol maleate for superficial IH, and the combination with timolol could significantly reduce the cumulative absorbed dose of applicator.

【Key words】 Hemangioma; Infant; Timolol; Brachytherapy; Strontium radioisotopes; Yttrium radioisotopes

Fund program: Foshan Science and Technology Innovation Special Fund (2015AG10009)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200615-00232

婴幼儿血管瘤 (infantile hemangioma, IH) 是婴幼儿常见的软组织肿瘤^[1], 放射治疗效果确切, 但因辐射暴露而受到争议^[2]。普萘洛尔是美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 新近批准的一线治疗药物^[3], 但仍存在全身性不良事件风险; 噻吗洛尔局部外用有望成为浅表型 IH 的首选治疗方案^[4-5]。本前瞻性随机队列研究以病灶治愈为主要结局指标, 比较 ^{90}Sr - ^{90}Y β 射线多次小剂量敷贴治疗与噻吗洛尔局部外用及其联合应用治疗浅表型 IH 的疗效及安全性, 现报道如下。

资料与方法

1. 病例资料。前瞻性纳入 2013 年 5 月 14 日至 2017 年 4 月 11 日间于广东省佛山市第一人民医院核医学科就诊的血管瘤患儿 400 例, 其中男 126 例, 女 274 例, 5.3(3.9, 7.1) 月龄。

入选标准:(1)年龄≥1 月龄;(2)病灶在出生时或出生后数天出现, 随后迅速增殖, 隆起皮肤表面, 形成“草莓样”斑块或肿瘤, 彩色多普勒超声明确病灶未累及皮下组织, 参照国际血管瘤和脉管畸形研究学会分类标准符合浅表型 IH^[6]; (3)未接受其他治疗; (4)家属同意随机化分组治疗方案。排除标准^[4]: (1)彩色多普勒超声诊断为微静脉畸形; (2)病灶位于皮肤黏膜处; (3)病灶表面溃疡; (4)患儿伴有凝血功能障碍、血小板减少症或其他危及生命的严重并发症; (5)患儿有心动过缓、窦房传导阻滞、心力衰竭或严重心脏畸形或有哮喘及哮喘家族史。入选患儿需登记人口统计学资料, 完善体格检查、实验室检查及影像学检查, 直尺结合彩色多普勒超声测量病灶基线(第 0 周, W0)厚度、面积与长径。

本研究方案通过本院医学伦理委员会审查通过(审查号:L[2020]第 12 号), 患儿家长或监护人签

署书面知情同意书。

2. 患儿分组与治疗。采用随机数字表法按 1:1:1:1 将 400 例患儿随机分为 4 组(各 100 例)行前瞻性队列研究。(1)A 组为对照组, 采用噻吗洛尔 [武汉五景药业有限公司生产的质量分数 0.5% 马来酸噻吗洛尔滴眼液 (25 mg/5 ml, 国药准字号 H42021078)] 局部外用治疗: 治疗时由监护人视病灶大小滴 1~3 滴于瘤体表面, 局部缓慢轻揉 1~2 min, 早晚各 1 次, 持续至病灶显效时终止。

(2)B 组采用 ^{90}Sr - ^{90}Y β 射线多次小剂量敷贴治疗: 敷贴器由北京原子高科股份有限公司生产(编号 98-210, 初始活度 973 MBq, 活性区面积 4 cm×3 cm), 1998 年 9 月 28 日出厂检测其表面剂量率 $D_0 = (1.731 \pm 0.173) \times 10^{-2} \text{ Sv/s}$ 。治疗时以 2 mm 厚橡皮屏蔽正常皮肤, 敷贴器紧贴病灶表面, 按公式 $t = 1 \text{ Gy} \div (D_0 e^{-\ln 2 \div T_{1/2} \times T})$ 计算衰减校正后的每 Gy 吸收剂量所需敷贴时间 t [D_0 为出厂时表面剂量率, $T_{1/2}$ 为 ^{90}Sr 半衰期 28.5 年, T 为衰变时间(年)], 1 个疗程总剂量 8 Gy, 分 8 次、1 Gy/次、2 次/周给予, 疗程结束后间歇 2~3 个月评估疗效, 显效时终止, 否则行下一疗程敷贴。

(3)C 组采用单程敷贴联合噻吗洛尔治疗, 无论疗效如何仅执行 1 个疗程敷贴; D 组采用多程敷贴联合噻吗洛尔治疗, 根据疗效不同可执行 1 个或多个疗程敷贴。C 与 D 组噻吗洛尔均需持续至病灶显效时终止。同一患儿的多处病灶采用相同方案治疗, A~D 组治疗期最长 1 年(至 W52), 无论疗效如何均终止治疗, 进入随访。

3. 随访及疗效与安全性评估。初始治疗的前 4 周行门诊随访, 确认未出现严重不良反应后, 可借助互联网图片或信息传播形式每 3 个月随访 1~4 次。

(1) 疗效评估。采用目测法, 对比病灶 W0 和上

一次随访情况,将疗效分为:①无效,持续治疗>3个月病灶仍继续增长;②有效,病灶任何程度的消退;③显效,病灶消退 90% 以上,局部仅残余扩张的毛细血管;④治愈,病灶完全消失,局部无扩张毛细血管,但允许少许皮肤皱褶或痕迹存在;⑤残留,随访 2 年(至 W104),局部仍残存 IH 组织或扩张毛细血管;⑥反弹式增长,终止治疗后的随访期内病灶再次增长或局部残余毛细血管变红、增粗、增大。鉴于医学伦理,治疗无效者需更改治疗方案,疗效不佳者也可提前退出、更改方案,但在后续评估中均认定为治疗失败。

(2) 不良反应监测。噻吗洛尔治疗初期监测有无低血糖和低血压,由监护人观察患儿有无过度兴奋、嗜睡、气促、吐奶等全身性及局部不良反应^[4],由治疗医师决定是否需终止治疗、对症处理,若需终止治疗则记录为噻吗洛尔相关严重不良反应,无需终止则记录为轻微不良反应。⁹⁰Sr-⁹⁰Y 治疗和随访期均需观察局部有无急性辐射损伤,将≥6 个月以上的色素沉着或缺失、毛发缺失、放射性溃疡或瘢痕形成、发育异常等记录为放射治疗相关严重不良反应,局部泛红、短暂停(<6 个月)色素沉着记录为轻微不良反应。外伤性破裂和病灶消退后的皮肤皱褶不记为治疗相关不良反应。

4. 结局指标。以病灶治愈为终点事件随访至 W104,W104 前治愈定义为治疗成功,否则为治疗失

败。主要结局指标为 W104 前治愈率(治愈病灶所占百分比),次要结局指标为 W52 前有效率和 W52 前显效率(有效和显效病灶所占百分比)。其中,有效包含显效和治愈病灶,显效包含治愈病灶。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 21.0 软件进行统计学分析。行正态性检验,符合正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。单因素分析采用 Spearman 秩相关、Kruskal-Wallis 秩和检验、Mann-Whitney U 检验和 χ^2 检验,多因素分析采用 logistic 回归和偏最大似然估计向前逐步回归法(引入水准 $\alpha=0.05$ 、剔除水准 $\alpha=0.1$), $P<0.05$ 为差异有统计学意义,多重比较采用 Bonferroni 校正后的检验水准($\alpha=0.05/6$)。

结 果

1. 一般资料(表 1)。400 例患儿共 438 处病灶,面积 $1.35(0.56, 3.57) \text{ cm}^2$, 范围为 $0.2 \times 0.2 \sim 7.0 \times 3.2 \text{ cm}^2$ 。厚度 <3 mm 的病灶 284 处,占 64.84%(284/438)、≥3 mm 的病灶 154 处,占 35.16%(154/438)。4 组患儿病灶基线特征差异均无统计学意义(χ^2 值:1.709~11.616, H 值:3.681~7.653, 均 $P>0.05$)。

2. 随访疗效分析(表 2)。至 W104,438 处病灶中,11 处(2.51%, 11/438)失访、早期退出 32 处(7.31%, 32/438)、治愈 357 处(81.51%, 357/438)、残留 15 处(3.42%, 15/438)、反弹式增长 23 处(5.25%, 23/438)。早期退出中,无效 13 处(2.97%, 13/438)、

表 1 400 例婴幼儿血管瘤患儿及其 438 处病灶的一般资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

基线特征	例数	男/女(例)	月龄(个月)	早产儿(例)	多灶(例)	病灶数(处)	病灶厚度(mm)	
							<3 mm	≥3 mm
A 组	100	31/69	5.6(3.7, 7.7)	25	12	112	76	36
B 组	100	30/70	5.2(4.1, 6.8)	23	8	109	70	39
C 组	100	28/72	5.5(4.3, 7.6)	18	9	110	66	44
D 组	100	37/63	4.6(3.6, 5.9)	20	7	107	72	35
合计	400	126/274	5.3(3.9, 7.1)	86	36	438	284	154
χ^2 值或 H 值	2.086		7.653 ^a	1.718	1.709		1.878	
P 值	0.555		0.054	0.633	0.635		0.598	
基线特征	病灶数(处)	病灶长径(mm)	病灶面积(cm^2)	病灶部位(处)				
				头颈部	面部	胸部	背部	四肢
A 组	112	12(8, 20)	1.20(0.38, 3.75)	15	17	34	15	31
B 组	109	15(10, 23)	1.40(0.80, 3.68)	23	14	34	12	26
C 组	110	15(10, 24)	1.70(0.60, 3.58)	20	15	30	24	21
D 组	107	15(8, 21)	1.50(0.45, 3.00)	14	14	30	16	33
合计	438	15(9, 21)	1.35(0.56, 3.57)	72	60	128	67	111
χ^2 值或 H 值	3.681 ^a		3.897 ^a			11.616		
P 值	0.298		0.273			0.477		

注:A 组采用噻吗洛尔局部外用治疗,B 组采用⁹⁰Sr-⁹⁰Y 小剂量敷贴治疗,C 组采用单程敷贴联合噻吗洛尔治疗,D 组采用多程敷贴联合噻吗洛尔治疗;^a 为 H 值,余为 χ^2 值

表2 婴幼儿血管瘤不同治疗方案组别的疗效^a及不良反应结果

组别	病灶数(处)	失访率	W52前有效率	W52前显效率	W104前治愈率		
A组	112	0.89%(1/112)	88.29%(98/111)	56.76%(63/111)	63.96%(71/111)		
B组	109	3.67%(4/109)	100%(105/105)	94.29%(99/105)	93.33%(98/105)		
C组	110	3.64%(4/110)	97.17%(103/106)	73.58%(78/106)	81.13%(86/106)		
D组	107	1.87%(2/107)	100%(105/105)	97.14%(102/105)	97.14%(102/105)		
合计	438	2.51%(11/438)	96.25%(411/427)	80.09%(342/427)	83.61%(357/427)		
χ^2 值		2.542	23.512	73.140	50.006		
P值		0.471	<0.001	<0.001	<0.001		
组别	病灶数 (处)	噻吗洛尔相关不良反应(n=329)			放射治疗相关不良反应(n=326)		
		无	轻微	严重	无	轻微	严重
A组	112	29.79%(98/329)	3.65%(12/329)	0.61%(2/329)	-	-	-
B组	109	-	-	-	22.39%(73/326)	11.04%(36/326)	0%(0/326)
C组	110	32.22%(106/329)	1.22%(4/329)	0%(0/329)	20.86%(68/326)	12.88%(42/326)	0%(0/326)
D组	107	31.61%(104/329)	0.91%(3/329)	0%(0/329)	19.02%(62/326)	13.80%(45/326)	0%(0/326)
合计	438	93.62%(308/329)	5.78%(19/329)	0.61%(2/329)	62.27%(203/326)	37.73%(123/326)	0%(0/326)
χ^2 值		10.696			1.888		
P值		0.005			0.389		

注:A组采用噻吗洛尔局部外用治疗,B组采用⁹⁰Sr-⁹⁰Y小剂量敷贴治疗,C组采用单程敷贴联合噻吗洛尔治疗,D组采用多程敷贴联合噻吗洛尔治疗;^a剔除失访病例,采用校正的意向治疗分析;W52即治疗52周,W104即治疗104周;括号内为对应的比例数据;-为未行对应治疗

疗效不佳19处(4.34%,19/438)。失访率<5.00%,且组间差异无统计学意义,剔除后对意向治疗分析结果影响不大。A~D组W52前有效率、W52前显效率、W104前治愈率组间差异有统计学意义(χ^2 值:23.512~73.140,均P<0.001)。

23处病灶终止治疗后出现反弹式增长,A~D组分别有18、0、5和0处(χ^2 =42.700,P<0.001),按 $\alpha=0.05/6$ 的检验水准两两比较,A与B、C、D组间的差异均有统计学意义(χ^2 值:8.904~21.162,均P<0.001),而C与B、D组间的差异并无统计学意义(χ^2 值:5.274、5.274,均P=0.022)。

3.结局影响因素分析。单因素分析显示,治疗方案($\chi^2=29.482$,P<0.001)、病灶面积($z=-4.959$,P<0.001)及厚度($\chi^2=63.035$,P<0.001)、初治月龄($z=-3.741$,P<0.001)、多灶性($\chi^2=4.556$,P=0.033)可能是影响病灶W104前治愈率的相关因素。多因素分析显示,仅病灶厚度($\chi^2=54.555$,P<0.001)、治疗方案($\chi^2=47.663$,P<0.001)是W104前治愈率的独立影响因子。厚度<3 mm组较≥3 mm组治愈比值比(odds ratio, OR)及其95% CI为16.689(7.908~35.223)。4个治疗方案组W104前治愈率由高到低依次为D>B>C>A,以A组为对照组,B、C、D组OR值(95% CI)分别为16.842(6.179~45.901)、4.801(2.167~10.638)、39.127(10.468~146.243),均有统计学意义(χ^2 值:30.472、14.943、29.712,均P<0.001);B与C组[OR(95% CI):3.508(1.326~

9.277); $\chi^2=6.395$,P=0.011]、D与C组[OR(95% CI):8.149(2.231~29.767); $\chi^2=10.074$,P=0.002]差异也有统计学意义;而D与B组间差异无统计学意义[OR(95% CI):2.323(0.561~9.619); $\chi^2=1.352$,P=0.245]。

4.安全性分析(表2)。(1)噻吗洛尔治疗的安全性。A、C、D组共329处病灶行噻吗洛尔治疗,均未发现全身性不良反应。有21处(6.38%,21/329)病灶出现局限性皮疹,其中2处因严重脱皮需终止治疗,余19处对症处理后缓解,未影响治疗计划。A组不良反应发生率较高,明显高于C+D组[12.50%(14/112)与3.23%(7/217); $\chi^2=9.138$,P=0.003];A组噻吗洛尔治疗持续时间明显长于C+D组[245(168,364)与170(112,252)d;z=-4.182,P<0.001]。

(2)敷贴治疗辐射剂量与安全性。B~D组共326处病灶行小剂量敷贴治疗,每疗程累积吸收剂量按1 Gy×8计,C组累积吸收剂量均为8 Gy,剔除失访病例后,B与D组累积剂量8、16、24、32 Gy的病灶数分别为15、40、33、17和38、48、14、5处;D组累积剂量明显低于B组[16(8,16)与16(16,24)Gy;z=-4.947,P<0.001]。3组均未发现放射治疗相关严重不良事件,123处(37.73%,123/326)病灶局部出现轻微不良反应,各组放射治疗相关不良反应发生率近似(表2),患儿表现为短暂性皮肤泛红或色素沉着,无需处理,2~3个月自行消失。

讨 论

IH 是婴幼儿常见的软组织肿瘤^[1], 病因不明, 目前认为其起源于血管瘤干细胞(hemangioma stem cell, HemSC)^[7-9], 经增殖、分化形成有增殖活性的血管瘤内皮细胞(hemangioma-derived endothelial cell, HemEC)和周细胞(hemangioma-derived pericyte, Hem-Pericyte), 最终导致新生血管异常^[1]。大多数 IH 可自行消退, 但早期干预已逐渐成为主流策略^[4,10-11]。

欧美国家最初多采用 α 辐射体²²⁶Ra 或正压 X 射线, 通常一次给予“平均 8 Gy”的吸收剂量^[12], 疗效明显, 但易导致周围正常组织的急性辐射损伤、永久性并发症及多种恶性肿瘤罹患风险增高^[2,11], 因而倍受争议。

近年来, 普萘洛尔已取代糖皮质激素成为 IH 的一线治疗药物^[3], 病例对照研究和 Meta 分析则推荐噻吗洛尔局部外用作为浅表型 IH 的首选方案^[4-5]。然而, 普萘洛尔、噻吗洛尔等 β 受体阻滞剂仍存在残余病灶、反弹式生长或延期增殖等问题^[9-10,13-14]。Meta 分析显示, 普萘洛尔有效率(任何程度的消退)可达 95%^[15], 噻吗洛尔为 91%^[16], 但以病灶“完全或几乎完全消退”为结局指标的前瞻性研究显示, 普萘洛尔治疗成功率仅为 60%^[17], 残余病灶发生率约为 40%^[10,13], 反弹式生长发生率为 6%~25%^[14], 部分病灶会出现延期增殖^[9,18]。本研究中噻吗洛尔 W52 前有效率为 88.29%(98/111), 与 Meta 分析结果近似^[16], 但随访 2 年治愈率仅有 63.96%(71/111), 与 Léauté-Labrèze 等^[17]的随机对照试验结果(60%)近似。由于大多数 IH 在增殖期后无需治疗也可自行消退, 且一半以上[本研究 54.00%(216/400)]患者是因美容需求而就诊, 治疗有效但未愈并不能满足美容需求, 因此, 将病灶治愈作为主要结局指标对不同治疗方法进行疗效评估更为合理。

本次前瞻性队列研究以病灶治愈为主要结局指标, 比较⁹⁰Sr-⁹⁰Y 小剂量敷贴和噻吗洛尔局部外用治疗浅表型 IH 的疗效。根据预试验 A、B 组治愈率 65% 和 85%, 取双侧检验 I 类错误概率 $\alpha=0.05$ 、检验效能 $\beta=0.80$, 估计失访和多病灶病例约 10%, 计算每组所需样本量 $n=98$, 故各招募 100 例, C、D 联合治疗组治愈率略高于 A、B 组, 也各招募 100 例。结果显示小剂量敷贴明显优于噻吗洛尔治疗($OR=16.842, 95\% CI: 6.179 \sim 45.901$)。

目前, 一些国家和地区采用⁹⁰Sr-⁹⁰Y、³²P 以及接触式 X 射线等近距离放疗治疗 IH, 并由 1 次大剂量照射转变为多次小剂量照射, 以降低急性辐射损伤和远期并发症风险^[19-21]。纯 β 辐射体⁹⁰Sr-⁹⁰Y 敷贴时, 周围组织吸收剂量可忽略不计^[11], 与非放疗组相比, 并未发现致癌风险增高[相对危险度(relative risk, RR)=0.71, 95% CI: 0.34~1.30]^[12]。本研究 B~D 组即采用⁹⁰Sr-⁹⁰Y 多次小剂量敷贴治疗, 未发现放射治疗相关的严重不良事件, 且结果提示多次小剂量敷贴能有效阻止病灶反弹式增长, 表明其存在不可逆的抗增殖或抗血管生成作用, 也已有动物模型研究证实多次小剂量敷贴能抑制角膜新生血管形成^[22]。本研究采用小剂量敷贴治疗的 326 处病灶中, 37.73%(123/326) 敷贴后局部出现短暂性皮肤泛红或色素沉着, 2~3 个月后自行消失; 单程与多程敷贴组不良反应发生率近似, 表明小剂量敷贴后局部轻微不良反应与累积剂量关系不大, 或许是敷贴治疗后病灶处皮肤的应急反应。与 Wu 等^[4]的研究结果一致, 本研究未发现噻吗洛尔治疗的全身性不良事件, 但有 21 处(6.38%, 21/329) 病灶出现局限性皮疹, 其中 2 处因严重脱皮而需终止治疗, 比例稍高于其他研究^[3,5], 分析原因可能与持续治疗时间较长有关。长时间扩血管状态下局部皮肤防御能力的降低值得关注, 但关于噻吗洛尔治疗持续时间以及施药方式、施药频次尚未达成共识。

本研究 2 个联合治疗组(C 与 D 组)的结果显示, 小剂量敷贴联合噻吗洛尔可降低病灶累积吸收剂量、提高病灶治愈率、缩短治疗时间、降低局部不良反应和反弹式增长的发生。本研究并未发现 2 种方法联合后不良反应有增高趋势。

本研究尚存不足:(1)因口服普萘洛尔治疗初期需留医观察其安全性, 本研究未与之进行疗效和安全性对照;(2)因 MRI 价格较贵及超声检查受医师技术影响较大, 本研究未采用影像学数据监测病灶疗效。

综上, 对于浅表型 IH, ⁹⁰Sr-⁹⁰Y 多次小剂量敷贴疗效明显优于噻吗洛尔局部外用, 联合噻吗洛尔能明显减少敷贴治疗的累积吸收剂量, 尽管未发现放射治疗相关的严重不良事件, 但仍需更严格的流行病学调查来证实其远期致癌效应的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma

- [J]. Lancet, 2017, 390(10089): 85-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00645-0.
- [2] Novoa M, Baselga E, Beltran S, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 4: CD006545. DOI: 10.1002/14651858.CD006545.pub3.
- [3] Püttgen K, Lucky A, Adams D, et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas [J]. Pediatrics, 2016, 138(3): e20160355. DOI: 10.1542/peds.2016-0355.
- [4] Wu HW, Wang X, Zhang L, et al. Topical Timolol Vs. Oral propranolol for the treatment of superficial infantile hemangiomas [J]. Front Oncol, 2018, 8: 605. DOI: 10.3389/fonc.2018.00605.
- [5] Lin Z, Zhang B, Yu Z, et al. The effectiveness and safety of topical β -receptor blocker in treating superficial infantile haemangiomas: a meta-analysis including 20 studies[J]. Br J Clin Pharmacol, 2020, 86(2): 199-209. DOI: 10.1111/bcpt.14196.
- [6] Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies[J]. Pediatrics, 2015, 136(1): e203-214. DOI: 10.1542/peds.2014-3673.
- [7] Munabi NC, England RW, Edwards AK, et al. Propranolol targets hemangioma stem cells via cAMP and mitogen-activated protein kinase regulation[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(1): 45-55. DOI: 10.5966/sctm.2015-0076.
- [8] Huang L, Nakayama H, Klagsbrun M, et al. Glucose transporter 1-positive endothelial cells in infantile hemangioma exhibit features of facultative stem cells[J]. Stem Cells, 2015, 33(1): 133-145. DOI: 10.1002/stem.1841.
- [9] O'Brien KF, Shah SD, Pope E, et al. Late growth of infantile hemangiomas in children >3 years of age: a retrospective study[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(2): 493-499. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.07.061.
- [10] Chellieri C, Monzani NA, Gelmetti C, et al. Residual lesions after pharmacological and dye-laser treatment of infantile hemangiomas: critical review of 432 cases[J]. Lasers Surg Med, 2020, 52(7): 597-603. DOI: 10.1002/lsm.23205.
- [11] Espinel AG, Bauman NM. Psychosocial impact of vascular anomalies on children and their families[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2018, 51(1): 99-110. DOI: 10.1016/j.otc.2017.09.018.
- [12] Fürst CJ, Lundell M, Holm LE, et al. Cancer incidence after radiotherapy for skin hemangioma: a retrospective cohort study in Sweden[J]. J Natl Cancer Inst, 1988, 80(17): 1387-1392. DOI: 10.1093/jnci/80.17.1387.
- [13] Yu Z, Cai R, Chang L, et al. Clinical and radiological outcomes of infantile hemangioma treated with oral propranolol: a long-term follow-up study[J]. J Dermatol, 2019, 46(5): 376-382. DOI: 10.1111/1346-8138.14853.
- [14] Shah SD, Baselga E, McCuaig C, et al. Rebound growth of infantile hemangiomas after propranolol therapy[J]. Pediatrics, 2016, 137(4): e20151754. DOI: 10.1542/peds.2015-1754.
- [15] Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, et al. Pharmacologic interventions for infantile hemangioma: a meta-analysis[J]. Pediatrics, 2016, 137(2): e20153896. DOI: 10.1542/peds.2015-3896.
- [16] Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, et al. The role of topical timolol in the treatment of infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Derm Venereol, 2017, 97(10): 1167-1171. DOI: 10.2340/00015555-2681.
- [17] Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma [J]. N Engl J Med, 2015, 372(8): 735-746. DOI: 10.1056/NEJMoa1404710.
- [18] Phillips RJ, Crock CM, Penington AJ, et al. Prolonged tumour growth after treatment of infantile haemangioma with propranolol [J]. Med J Aust, 2017, 206(3): 131. DOI: 10.5694/mja16.00846.
- [19] Zhu HJ, Liu Q, Deng XL, et al. Efficacy of low-dose ^{90}Sr - ^{90}Y therapy combined with topical application of 0.5% timolol maleate solution for the treatment of superficial infantile hemangiomas[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(3): 1013-1018. DOI: 10.3892/etm.2015.2609.
- [20] Yamamoto S, Akiyama K, Kaneko R, et al. Successful low-dose radiotherapy treatment for Kasabach-Merritt syndrome[J]. Pediatr Int, 2016, 58(10): 1084-1086. DOI: 10.1111/ped.13083.
- [21] 朱鸿剑, 刘庆红, 关晏星. ^{90}Sr - ^{90}Y 敷贴联合噻吗洛尔局部外治疗婴幼儿浅表血管瘤的疗效观察[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(6): 466-469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.06.011.
- Zhu HJ, Liu QH, Guan YX. Effectiveness of ^{90}Sr - ^{90}Y applicator combined with topical timolol maleate treatment for infantile superficial hemangiomas[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(6): 466-469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.06.011.
- [22] Zhou HY, Wang S, Zhang H, et al. Inhibiting the effect of ^{90}Sr - ^{90}Y ophthalmic applicators on rat corneal neovascularization induced by sutures[J]. Int J Ophthalmol, 2016, 9(9): 1251-1254. DOI: 10.18240/ijoo.2016.09.02.

(收稿日期:2020-06-15)