

•论著•

## 博来霉素联合地塞米松治疗儿童眼睑眶周血管瘤的疗效观察

刘 杉, 史俊虎, 杨俭伟, 郝兰燕, 王健民

(河北省眼科医院眼整形泪器科 河北 邢台 054001)

**[摘要]**目的: 探讨应用博来霉素联合地塞米松局部注射治疗儿童眼睑及眶周血管瘤的临床疗效。方法: 回顾性分析眼睑及眶周血管瘤患者23例, 对其使用博来霉素联合地塞米松局部注射治疗, 对治疗注射后瘤体容积变化以及总体治疗效果进行分析和评价。结果: 本组总有效率达到100.0%, 其中治愈率为47.8%, 基本治愈26.1%, 好转26.1%; 治疗前平均体积为 $(3.58 \pm 0.24) \text{ cm}^3$ , 治疗后为 $(0.60 \pm 0.16) \text{ cm}^3$ , 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。且并发症较少, 包括注射后一过性体温升高, 注射局部肿胀, 短时间内均可消退, 未见严重并发症出现。结论: 博来霉素联合地塞米松局部注射治疗眼睑眶周血管瘤安全有效, 费用低廉, 操作简便, 并发症少, 且可多次重复进行, 可作为儿童眼睑眶周血管瘤的有效治疗方法。

**[关键词]** 血管瘤; 儿童; 眼睑; 眶周; 博来霉素; 地塞米松; 局部注射

**[中图分类号]** R622 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2019) 01-0009-03

## Clinical Observation of Therapeutic Effect of Bleomycin Combined with Dexamethasone in the Treatment of Eyelid and Periorbital Hemangioma in Children

LIU Shan, SHI Jun-hu, YANG Jian-wei, HAO Lan-yan, WANG Jian-min

(Ophthalmic Plastic and Lacrimal Disease Ward, Hebei Eye Hospital, Xingtai 054001, Hebei, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of bleomycin combined with dexamethasone injection in the treatment of eyelid and periorbital hemangioma in children. **Methods** Retrospective analysis of 23 cases of eyelid and periorbital hemangioma treated with bleomycin combined with dexamethasone local injection. The volume of tumor and the overall therapeutic effect after treatment were analyzed and evaluated. **Results** The total effective rate was 100.0%, the cure rate was 47.8%, the basic cure rate was 26.1%, and the improvement rate was 26.1%. The mean volume before treatment was  $(3.58 \pm 0.24) \text{ cm}^3$  and after treatment was  $(0.60 \pm 0.16) \text{ cm}^3$ , and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Complications were rare, including transient elevated body temperature, local swelling after injection, and subsidence within a short period of time without serious complications. **Conclusion** Bleomycin combined with dexamethasone local injection in the treatment of eyelid hemangioma is safe and effective, low cost, simple operation, fewer complications, and can be repeated many times, can be used as an effective treatment for children with eyelid hemangioma.

**Key words:** hemangioma; children; eyelids; periorbital; bleomycin; dexamethasone; local injection

血管瘤是体表常见的良性肿瘤, 部分有自愈倾向, 但发生在眼睑、眶周的血管瘤, 由于瘤体生长迅速, 易出血或侵犯周围器官组织, 严重影响美观及器官功能, 因此需早期积极治疗<sup>[1]</sup>。目前血管瘤临床治疗方式多种多样<sup>[2-3]</sup>, 国内于1991年应用平阳霉素局部注射治疗取得了较好的疗效, 得到大家一致认可, 具有安全、创伤小、可重复治疗、并发症少等多种优点; 其后该药作为血管瘤治疗的一线用药被临床广泛应用<sup>[4-7]</sup>。2015年平阳霉素因各种原因逐渐停产, 临床急需寻找可替代药物来实现对血管瘤的微创、有效、可重复治疗。本研究选取注射用博来霉素(BLM A2、BLM B2)联合地塞米松局部注射治疗眼睑、眶周血管瘤23例, 取得良好效果, 现报道如下。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料: 选择2015年11月-2016年3月于河北省眼科

医院门诊就诊的眼睑眶周血管瘤患者共23例, 其中男4例, 女19例; 就诊年龄3个月~12岁, 平均 $(19.52 \pm 1.32)$ 个月; 发生部位: 上睑17例, 颞窝3例, 眉上区3例; 均无手术及其他治疗史。治疗前测体温、检查胸片、血常规、肝肾功能等生化标准, 正常者纳入此项研究。该研究通过河北省眼科医院医学伦理委员会批准, 并向每位患者家属交代博来霉素的毒副作用及超说明书用药的利弊, 取得每位患者/家属的知情同意书。

1.2 治疗方法: 治疗前详细记录血管瘤部位、形态、颜色并依据B超提示计算瘤体的体积(体积=长度×宽度×厚度, 单位:  $\text{cm}^3$ )。治疗时选用成分为BLM A2、BLM B2的注射用博来霉素(白色冻干块状物, 1.5万博来霉素单位/支, 浙江海正辉瑞制药有限公司)联合地塞米松注射液, 注射剂量视瘤体的大小、深浅和范围而定。注射前用4.5ml生理盐水、2.5mg地塞米松磷酸钠注射液共5.0ml稀释成0.3万博来霉素

单位/ml的溶液;首次注射剂量不超过0.3万博来霉素单位及0.5mg地塞米松磷酸钠注射液,以后注射剂量视瘤体变化而定,单次注射剂量掌握在0.15~0.6万博来霉素单位/次,地塞米松针剂0.5~1mg/次,一般以瘤体局部皮肤轻度发白为准,每2周注射1次,直至外观瘤体消失或明显改善。注药时每次选择不同的部位进针,且进针点位于瘤体周边的正常皮肤。进针后在不同部位不同层次多点注药。穿刺瘤体回吸见血后,将药物注入瘤体内,注射后用棉棒轻压进针部位5~10min。

所有患者每2周复诊,根据瘤体消退情况判断是否重复注射,注射及复诊均由同一位医师完成,复诊时记录血管瘤颜色、质地的变化,并进行彩色多普勒超声检测。观察治疗过程中可能出现的药物副作用及其眼前节情况、体重是否有变化、局部色素沉着、发热、皮疹、皮肤松弛等。根据病变大小及恢复情况,本组患者注射次数为2~6次。停止治疗后1周、1个月、3个月、半年进行复查。随访时间3~8个月,平均 $(5.35 \pm 0.27)$ 个月。

1.3 疗效判断标准:根据治疗前后血管瘤外观和容积变化情况分为以下四个等级。①无效:瘤体无缩小或持续增大,超声血流信号无改变或较前有增强;②好转:瘤体缩小或闭塞 $<2/3$ ;颜色变浅、皮肤有硬结,超声血流信号明显减弱;③基本治愈:瘤体缩小或闭塞 $>80\%$ ,皮肤色泽接近正常或有轻度色素沉着、硬结偶见,无功能障碍,超声血流信号局限;④治愈:瘤体完全消失或全部闭塞,皮肤色泽正常、无硬结,无功能障碍,超声血流信号消失或仅见少量异常血流信号但随访无复发。好转、基本治愈、治愈均认为有效<sup>[8-11]</sup>。

1.4 统计学分析:使用SPSS 17.0软件进行统计学处理。计量资料以均值±标准差表示,行配对 $t$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

本组共23例患者,总有效率100.0%,其中治愈率为47.8%(11/23),基本治愈26.1%(6/23),好转26.1%(6/23)。平均治疗次数2次,治疗前体积为 $(3.58 \pm 0.24)$  cm<sup>3</sup>,治疗后为 $(0.60 \pm 0.16)$  cm<sup>3</sup>,差异有统计学意义( $t=14.010$ ,  $P=0.016$ )。

一过性体温升高2例,均为38℃以下,经对症处理24h内得到控制;局部色素沉着3例,注射药物后局部有不同程度肿胀者10例,约占43.5%。未出现明显皮疹、红斑、肺间质纤维化等病例。典型病例见图1~2。

## 3 讨论

血管瘤是常见的先天性良性肿瘤,其总体发病率约8%~12%,大多位于口腔颌面部<sup>[12]</sup>,一般在出生后4周左右进入快速增殖期,约持续6个月,大约于1岁末逐渐进入消退期;但通常消退期较长,约35%~50%的患儿在学龄期仍留



注: A. 治疗前; B. 第1次治疗后2周复诊; C. 第3次治疗后3个月复诊,血管瘤基本消失

图1 眼睑结膜血管瘤治疗前后



注: A. 治疗前,局部明显隆起,睁眼困难; B. 第1次治疗后2周复诊,瘤体明显缩小,仍睁眼困难; C. 第3次治疗后2周复诊,睁眼困难好转

图2 右眼上睑血管瘤治疗前后

有病损<sup>[13]</sup>,自发性消退的病例,15%存在皮肤色素沉着或减退、毛细血管扩张、萎缩、皮肤皱褶或凹陷等。发生于眼睑眶周的血管瘤能从多方面影响患儿的健康,快速增殖期血管瘤因其体积不断增长,可严重影响患儿的美容及局部功能,尤其是位于上眼睑者可随瘤体的不断增大而导致机械性上睑下垂,严重者可形成斜视、弱视及散光等,部分可发生破溃,甚至继发感染最终形成明显的瘢痕,甚至畸形<sup>[6]</sup>;由于功能损害、容貌毁损性风险及其引发的各种心理问题;眼周的血管瘤在诊疗指南中被列入高风险等级<sup>[14]</sup>。所以对发生于该部位的血管瘤早期进行积极有效的治疗是有必要的。目前临床上针对性的治疗方法有很多,主要有局部冷冻、手术治疗、激素局部注射、口服药物、放射及激光治疗等方法。虽然上述方法在临床上都取得了肯定的治疗效果,但均存在一定的治疗副作用及并发症<sup>[15-18]</sup>。冷冻治疗难以掌握深度及强度易致局部瘢痕,手术可遗留手术瘢痕,尤其是眼周冷冻或手术后可致局部畸形及功能障碍;激素治疗因有局部及全身副作用而在剂量及时间上受限制,且很难治愈;同位素放射在血管瘤治疗中弊大于利已有共识,已逐渐被淘汰;激光不能从根本上治疗血管瘤,且容易产生瘢痕。

博来霉素(Bleomycin, BLM)是从轮枝链霉菌的培养液中分离得到一种氨基糖肽类天然产物,目前已经发现了十余种博来霉素的天然组分,现有博来霉素的主要成分为BLM A2(55%~70%)和BLM B2(25%~32%);博来霉素与核酸碱基可以部分插入的方式结合,通过静电吸附作用,使博来霉素对DNA的结合更加稳定,引发DNA降解、断链,干扰肿瘤细胞DNA的复制,从而抑制其DNA合成<sup>[19-21]</sup>。目前以BLM A2、BLM B2为主要成分的博来霉素在国内主要和其他药物联合使用以治疗各种癌症,在血管瘤的治疗方面该类报道偶见,但具体成分不详。目前研究已证实平阳霉素成分为BLM A5,同BLM A2与BLM B2这些组分的结构之间仅在其氨基取代侧链上有所差别,所以认为在血管瘤治疗中,以BLM A2、BLM B2为主要成分的博来霉素可以发挥其

对血管内皮细胞强烈的抑制作用,瘤体内局部注射后,高浓度的药物可抑制内皮细胞的增殖,并引起窦腔内的内皮细胞萎缩、变性或凋亡<sup>[22]</sup>,同时促进血小板局部黏附,导致血栓形成,最终使瘤体闭塞和纤维化,从而消除瘤腔,促进血管瘤的消退。

地塞米松是一种十分常用的皮质类固醇激素,具有较强的抗炎、免疫抑制及非特异性抑制新生血管生成等作用,并可有效地减少内源性致热原的分泌及抑制内皮细胞DNA的合成。二者联合使用,疗效叠加,减少了局部炎症反应,降低了博来霉素的全身副作用。

在有关平阳霉素的类似研究中有报道<sup>[6]</sup>:外观上几乎看不出甚至触诊已经摸不到任何肿块的病例经彩色多普勒超声检测仍然会报告一定大小的肿瘤存在;笔者在观察中也发现同样现象。故研究中将B超血流信号分级纳入疗效标准<sup>[9]</sup>,按其血流信号无改变、血流信号明显减弱、血流信号局限、血流信号消失或仅见少量异常血流信号但随诊无复发,来指导分级;通过目前观察认为将血流信号消失或仅见少量异常血流信号但随诊无复发认定为治愈是可行的,当然还需进一步延长随诊时间。

通过该研究笔者认为BLM A2、BLM B2为主要成分的博来霉素联合地塞米松治疗血管瘤可取得同平阳霉素联合地塞米松相同的效果;且创伤较小、可重复治疗、安全性较高,恢复快,不良反应少。本组23例均治疗有效,随诊3~8个月,目前无复发病例,治疗效果较满意,本组患者未出现高热、肺间质纤维化等严重并发症,出现较多的为局部肿胀反应,均通过局部消毒、湿敷等对症处理后于3~5d内好转。参照说明书该药物治疗的总量控制一般为300~400USP,相当于30~40万博来霉素单位,目前应用剂量远低于总量。

总之,博来霉素BLM A2、BLM B2可以用作血管瘤治疗的有效治疗药物,并发症较少,可重复性高。但具体应用中是否会出现眼部的一些相关并发症、不良反应,需进一步在治疗及随访中观察。目前仍需进一步扩大样本,延长随诊时间,在用药剂量的有效性及安全性方面加强观察,制定更完善的治疗流程。

#### 【参考文献】

- [1]Powell J,Blouin MM,David M,et al. Bleeding in congenital hemangiomas:crusting as a clinical predictive sign and usefulness of tranexamic acid[J].Pediatr Dermatol,2012,29(2):182-185.
- [2]Jochen Rössler.Other medical treatments for infantile hemangioma and congenital vascular tumors[J].Hemangiomas and Vascular Malformations,2015:103-107.
- [3]Sethuraman G,Yenamandra VK,Gupta V.Management of infantile hemangiomas:current trends[J].J Cutan Aesthet Surg,2014,7(2):75-85.
- [4]王健民.平阳霉素地塞米松联合应用治疗颌面部血管瘤[J].中国美容医学,2002,11(5):427-428.DOI:10.3969/j.issn.1008-6455.2002.05.008.
- [5]徐惠琴,章跃滨,熊起星.平阳霉素联合地塞米松瘤内注射治疗婴幼儿体表血管瘤45例分析[J].全科医学临床与教育,2014,12(1):70-71.DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2014.01.046.
- [6]崔燕辉,吴倩,白大勇,等.平阳霉素联合地塞米松局部注射治疗儿童眼眶眶周血管瘤的临床观察[J].中国斜视与小儿眼科杂志,2013,21(3):14-18. DOI:10.3969/j.issn.1005-328X.2013.03.004.
- [7]刘洪泉,张静,祁智勤.平阳霉素地塞米松联合瘤体注射治疗颌面部血管瘤[J].中国美容医学,2009,18(1):84-85.DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.2009.01.055.
- [8]郑家伟.口腔颌面部血管瘤及脉管畸形的诊断和治疗指南(草案)[J].中华口腔医学杂志,2005,40(3):185-186.DOI:10.3760/j.issn.1002-0098.2005.03.003.
- [9]赵红,宋国祥.彩色多普勒对婴儿型血管瘤的诊断及评价疗效[J].中国实用眼科杂志,2000,18(3):486-487,513. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2000.08.016.
- [10]孙杰,黄海峰,胡君,等.聚桂醇硬化剂联合长脉冲1 064nm Nd:YAG激光治疗婴幼儿混合型血管瘤疗效观察[J].中国美容医学,2015,24(2):40-42.DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.000142.
- [11]谭海松,王绪凯.口腔颌面部血管瘤治疗方法的研究进展[J].中国美容医学,2012,21(12):75-76.DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.2012.18.883.
- [12]张莉,陈涌,依光叫.口服普萘洛尔治疗40例颌面部婴幼儿血管瘤的临床观察[J].中国美容医学,2014,23(14):1177-1180.DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.2014.14.032.
- [13]郑家伟,王延安,周国瑜,等.头颈部血管瘤治疗适应证的探讨[J].上海口腔医学杂志,2007,16(4):337-342.DOI:10.3969/j.issn.1006-7248.2007.04.001.
- [14]中华医学会整形外科学分会血管瘤和脉管畸形学组.血管瘤和脉管畸形诊断和治疗指南(2016版)[J].组织工程与重建外科,2016,12(2):63-93,97. DOI:10.3969/j.issn.1673-0364.2016.02.001.
- [15]丁莹,宋国祥,信惠敏,等.52例婴儿型眼部血管瘤的临床观察[J].中华眼科杂志,2001,37(1):70.DOI:10.3760/j.issn.0412-4081.2001.01.024.
- [16]马挺,朱斌良,吴洁,等.眼睑再造治疗眼睑缺损及疤痕性眼睑退缩31例[J].国际眼科杂志,2003,3(4):139-140.DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2003.04.052.
- [17]孙超锋,郭波,扬琴,等.B超引导下无水酒精结合平阳霉素治疗体表血管瘤疗效分析[J].中国美容医学,2009,18(1):68-70. DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.001203.
- [18]汪城河,苏振民,林文雄,等.普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤的并发症分析[J].中国美容医学,2016,25(1):54-56.DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.000964.
- [19]常培利,赵乌云,郗燕,等.同位素<sup>32</sup>P胶体与博来霉素治疗海绵状血管瘤的对比研究[J].内蒙古医科大学学报,2018,40(2):114-116. DOI:10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2018.02.005.
- [20]渠海英,周罗,王茜.博来霉素治疗颌面部海绵状血管瘤临床分析及护理体会[J].全科口腔医学电子杂志,2017,4(10):61-62. DOI:10.16269/j.cnki.cn11-9337/r.2017.10.034.
- [21]谢新宇,王晶珂,邓佩佩,等.抗肿瘤抗生素博来霉素的研究进展[J].煤炭与化工,2016,39(3):76-78.DOI:10.19286/j.cnki.cci.2016.03.023.
- [22]伍尚敏,苏晓三,洪晓娅,等.地塞米松、平阳霉素对血管瘤内皮细胞的作用[J].中国美容医学,2015,24(1):30-34.DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.000169.

[收稿日期]2018-09-07 [修回日期]2018-10-16

编辑/朱婉蓉

本文引用格式:刘杉,史俊虎,杨俊伟,等.博来霉素联合地塞米松治疗儿童眼眶眶周血管瘤的疗效观察[J].中国美容医学,2019,28(1):9-11.