

艾拉光动力疗法治疗宫颈上皮内瘤变I级的200例临床疗效研究

李贝贝, 孙华芹, 刘 铭, 郭璐璐, 王 蓁*

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年2月16日; 录用日期: 2022年3月9日; 发布日期: 2022年3月18日

摘 要

目的: 探讨艾拉光动力疗法(ALA-photodynamic therapy, PDT)治疗宫颈上皮内瘤变Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I级合并高危HPV持续感染的临床疗效研究。方法: 回顾性研究2018年7月至2020年7月经阴道镜检查活检及病理确诊为CINI级且合并高危HPV持续感染者200例, 行光动力治疗后3个月、6个月及12个月的临床疗效评估。结果: 200例CINI级患者行ALA-PDT治疗后3个月、6个月、12个月复查病变逆转率分别为61.5% (123/200)、78.3% (155/198)、91.3% (179/196)。结论: ALA-PDT作为一项新兴的无创医疗手段对CINI合并高危HPV持续感染的治疗具有良好应用前景。

关键词

艾拉光动力疗法, 宫颈上皮内瘤变I级, 高危人乳头瘤病毒感染

Clinical Study of 200 Cases of Intraepithelial Neoplasia I Treated with ALA-Photodynamic Therapy

Beibei Li, Huaqin Sun, Ming Liu, Lulu Guo, Zhen Wang*

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 16th, 2022; accepted: Mar. 9th, 2022; published: Mar. 18th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy of ALA-photodynamic therapy (PDT) in the treatment

*通讯作者 Email: mountain@163.com

文章引用: 李贝贝, 孙华芹, 刘铭, 郭璐璐, 王蓁. 艾拉光动力疗法治疗宫颈上皮内瘤变I级的200例临床疗效研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1929-1933. DOI: 10.12677/acm.2022.123278

for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) I with high-risk HPV persistent infection. Methods: A total of 200 patients with CIN I and high-risk HPV persistent infection in our hospital from July 2018 to July 2020 were enrolled in the study. The clinical efficacy was evaluated 3 months, 6 months and 12 months after photodynamic therapy. Results: ALA-PDT was performed in 200 patients with CIN I, the reversion rate of the lesion was 61.5% (123/200), 78.3% (155/198) and 91.3% (179/196) at 3, 6 and 12 months, respectively. Conclusions: As a new non-invasive medical method, ALA-PDT has a good application prospect in the treatment of CIN I with high-risk HPV persistent infection.

Keywords

ALA-PDT, CIN I, High-Risk HPV Infection

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌作为妇科常见的恶性肿瘤，其发病率与病死率均居所有女性恶性肿瘤第4位[1]，且近年来其发病年龄趋于年轻化，现已明确人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)的持续感染是导致宫颈癌的最重要因素[2]，而从 HPV 感染进展至宫颈癌存在长时间且可逆的癌前病变阶段，即宫颈上皮内瘤变(CIN)，有效治疗 CIN 可减少宫颈癌发生。虽然目前观点多认为 CIN I 无需处理，但证据表明高危 HPV 持续感染是 CIN 持续及进展的独立危险因素[3]，且实际临床工作中关于 CIN I 的处理存在较多困境，众所周知，HPV 主要通过性接触传播，这就决定了性活跃阶段的年轻未生育妇女占 HPV 感染的绝大多数，此年龄段患者在确诊后由于心理压力及社会关系等原因强烈要求治疗。此外，研究表明，阴道镜下活检组织病理学确诊为低级别鳞状上皮内病变的患者中，合并隐匿性高级别鳞状上皮病变者约占 10% [4]。因此，为防止疾病进展，提高患者生活质量，有必要对 CIN I 合并高危 HPV 持续感染患者进行早期干预及治疗。光动力作为近年来新兴的无创治疗技术，已在尖锐湿疣、痤疮等疾病的治疗中发挥了独特优势。本研究拟探索艾拉光动力疗法治疗 CIN I 合并高危 HPV 持续感染的临床疗效，现报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 病例资料

收集 2018.07~2020.07 月在我院经阴道镜检查及组织病理学确诊的 CIN I 患者为研究对象(该研究已获得伦理许可)，共 217 例，其中 17 例患者随访过程中失访，共 200 例患者纳入研究，年龄 19~60 岁，病程 12~26 个月，纳入标准：1) 3 个月内阴道镜活检宫颈组织病理学确诊为 CIN I 且合并高危 HPV 持续感染；2) 治疗期间无性生活；3) 均签署治疗知情同意书。排除标准：1) 患有相关光诱导、光激惹性疾病者；2) 伴有严重脏器功能损伤者；3) 妊娠或哺乳期患者；4) 患有严重生殖道炎症者；5) 免疫功能障碍，需长期口服激素类药物或免疫制剂者。

2.2. 方法

光敏剂：盐酸氨酮戊酸外用散(商品名艾拉，规格 118 mg/支)，1 次 3 支(或根据病变面积调整用量)，光源：半导体激光治疗仪(LD600-C)及 LED 治疗仪(LED-IIB) (武汉亚格光电技术股份有限公司)。于患者月经干净后 3~7 天治疗，嘱患者排空膀胱，取截石位，暴露宫颈和阴道，将盐酸氨酮戊酸散溶于 2 ml 温

敏凝胶, 涂抹于宫颈表面及宫颈管内, 敷药时间 3 h, 调整激光治疗仪照光参数 80 mw/cm^2 , 照射宫颈并柱状光纤导入宫颈口共照射 30 min。1 周 1 次, 共治疗 6 次。治疗期间禁止性生活和盆浴。

2.3. 观察指标

1) HPV 检测 (1) HPV 分型: 采用深圳亚能生物技术有限公司提供的试剂盒检测患者宫颈脱落细胞中的 HR-HPV; (2) HC2: 采用美国 FDA 批准的 HPV DNA 杂交捕获试验(Hybrid Capture HPV DNA Assay) 检测患者宫颈脱落细胞中 HR-HPV。

2) TCT: 采用液基薄层制片仪检测, 根据 TBS 分类法行诊断: ① 未见上皮内病变细胞和恶性细胞; ② 不典型鳞状细胞(ASC), 包括无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(ASC-US)和不能排除高级别鳞状上皮内病变不典型鳞状细胞(ASC-H); ③ 低级别鳞状上皮内病变(LSIL), 与 CINI 术语符合; ④ 高级别鳞状上皮内病变(HSIL); ⑤ 鳞状细胞癌(SCC); ⑥ 不典型腺上皮细胞(AGC); ⑦ 腺原位癌(AIS); ⑧ 腺癌(AC)。

3) 阴道镜活检: 随诊过程中对 TCT 结果为 ASC-US 及以上病变伴 HPV 阳性者、TCT 结果无异常但 HPV16 或 18 阳性者行阴道镜活检, 必要时行宫颈管搔刮。

2.4. 疗效判定

患者分别于治疗结束后 3 个月、6 个月及 12 个月进行随诊, 根据 HPV 检测、TCT、及阴道镜活检病理将治疗效果归为逆转、持续及进展, 逆转: 阴道镜活检病理无病变; 或 TCT 未见上皮内病变且 HR-HPV 阴性; 持续: 阴道镜活检病理提示 CINI 级或 HR-HPV 阳性; 进展: 阴道镜活检病理为 CINI 级以上病变。治疗及随访过程密切关注患者反应。

2.5. 统计学处理

采用 SPSS22.0 对数据进行统计学分析。数据的组间差异采用 χ^2 检验, 当期望频数小于 1 时, 采用 Fisher 精确经验, 组间两两比较采用 Bonferroni 法。检验水准 $\alpha = 0.05$ (双侧)。

3. 结果

本研究结果中, CINI 级患者经过 6 次光动力治疗, 3 个月复查宫颈病变逆转者为 123 例, 2 名患者分别因进展为 CINII 级、CINIII 级行宫颈锥切术; 6 个月复查宫颈病变逆转者为 155 例, 其中 1 名患者因活检病理仍提示 CINI 级行宫颈 LEEP 术, 另 1 名进展为 CINII 级行宫颈锥切术; 12 个月复查宫颈病变逆转者为 179 例, 治疗效果显著, 其中 2 名患者因进展为 CINIII 级行宫颈锥切术, 1 名进展为 CINII 级患者因多发子宫肌瘤行全子宫切除术(见表 1)。部分患者治疗过程中有下腹坠胀不适感, 程度轻可耐受, 且治疗结束后均缓解; 少部分患者治疗后出现黄色稀水样阴道分泌物, 1~2 周即自行好转, 无需特殊处理。所有患者均未出现过敏、感染、出血, 粘连、瘢痕及宫颈狭窄等不良反应。且通过行病变逆转在不同时间的差异性分析可以得出, 行光动力治疗后, 随着复查时间延长, 病变逆转率增高且差异有统计学意义(见表 2), 所以行光动力治疗后, 短期复查并不能完全评价其治疗效果。

Table 1. Clinical efficacy of ALA-photodynamic therapy in treating CINI

表 1. 艾拉光动力疗法治疗 CINI 级的临床疗效

复查时间	逆转 n (%)	持续 n (%)	进展 n (%)
3 月	123 (61.5)	75 (37.5)	2 (1.0)
6 月	155 (78.3)	42 (21.2)	1 (0.5)
12 月	179 (91.3)	14 (7.1)	3 (1.5)

Table 2. Analysis of the difference of reversion in different time
表 2. 逆转在不同时间的差异性分析

时间	结局		χ^2 值	P 值
	否	是		
3 月	77 (38.5%)	123 (61.5%)	49.932	<0.001
6 月	43 (21.7%)	155 (78.3%) ^a		
12 月	17 (8.7%)	179 (91.3%) ^{ab}		

注: ^a表示与 3 月相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ^b表示与 6 月相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4. 讨论

近年来宫颈癌发病率逐渐增加, 中国每年宫颈癌发病数约占全球新增总数的 20%, 每年有近 3 万名女性因宫颈癌死亡[5]。成为威胁女性健康和生命的重要发病和死亡原因, 现已明确高危型 HPV 持续感染是宫颈癌的主要病因, 但 HPV 感染至罹患宫颈癌有一段较长的时间。在正常宫颈上皮和宫颈癌之间, 还存在着宫颈上皮内瘤变这一疾病进展过程。由此可见, 正确且及时处理 CIN, 宫颈癌即可防可控。

光动力疗法是利用可见光或波长范围与可见光相近的光能(如: 近红外光、紫外光)照射作为治疗手段的一种无创医疗方法。光动力疗法实施的核心要素取决于光敏剂, 第一代光敏剂为静脉给药, 组织毒性大, 避光时间长, 极大限制其临床使用, 第二代光敏剂以氨基酮戊酸(ALA)及其酯类药物为主, 其以光敏期短、毒性低、组织选择性高及渗透性强等特点在临床得到了更加广泛的应用[6]。ALA 作为光敏剂原卟啉的前体, 本身无光敏活性, 外源性 ALA 进入细胞内在血红素合成酶的作用下经光源照射生成内源性光敏物质原卟啉 IX (PpIX), 通过氧依赖性细胞毒作用杀伤病变细胞[7]。除此之外, 外源性光敏剂敷药后可被 HPV 感染细胞选择性的吸收及聚集, 使感染后病变细胞及潜在感染的细胞凋亡, 从而消灭病变组织并减少复发[8] [9], 且行激光治疗期间原卟啉IX被消耗殆尽, 此光漂白过程使得光动力疗法既达到了治疗目的又降低了过度治疗的风险[10]。

5. 结论

综上所述, 本研究结果表明 ALA-PDT 对 CINI 有显著的临床疗效, 且随时间延长, 治疗效果越明显。其优势不仅在于消除病变组织、逆转率高, 同时其组织选择性好、不良反应少、无创可控, 且可重复治疗。对 CINI 合并高危 HPV 感染的女性尤其是有生育需求的育龄妇女不失为一种最佳选择。

参考文献

- [1] 张韶凯, 赵方辉, 乔友林. 中国宫颈癌防治研究 20 年历程与成就[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(6): 809-812.
- [2] Song, D., Li, H., Li, H., *et al.* (2015) Effect of Human Papillomavirus Infection on the Immune System and Its Role in the Course of Cervical Cancer. *Oncology Letters*, **10**, 600-606. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3295>
- [3] 党敏玲, 王彩娥, 倚西红. 低级别宫颈上皮内病变患者 40 例治疗及随访[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 225-227.
- [4] Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., *et al.* (2014) WHO Classification of Female Reproductive Organs. 4th Edition, IARC, Lyon, 172-176, 183-184.
- [5] Wang, T., Wu, M.H., Wu, Y.M., *et al.* (2015) A Population-Based Study of Invasive Cervical Cancer Patients in Beijing: 1993-2008. *Chinese Medical Journal*, **128**, 3298-3304. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.171420>
- [6] Chen, J.J., Gao, L.J. and Liu, T.J. (2016) Photodynamic Therapy with a Novel Porphyrin-Based Photosensitizer against Human Gastric Cancer. *Oncology Letters*, **11**, 775-781. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3953>
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会光动力治疗研究中心. 氨基酮戊酸光动力疗法临床应用专家共识[J]. 中华皮肤科杂志

-
- 志, 2015, 48(10): 675-678.
- [8] 肖德秀. 5-ALA-PDT 联合微波治疗不同尖锐湿疣 HPV 病毒分型的疗效对比[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(23): 94-96.
- [9] 蔡微, 郑礼宝, 黄剑清, 等. 5-氨基酮戊酸光动力治疗宫颈高危型 HPV 病毒持续性感染的疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2018, 40(5): 678-680.
- [10] Wen, X., Li, Y. and Hamblin, M.R. (2017) Photodynamic Therapy in Dermatology beyond Non-Melanoma Cancer: An Update. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **14**, 140-152. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.06.010>