

光动力在妇科疾病的临床应用进展

李 聪¹, 李 玢², 甘 露², 成怡娟¹, 陈丽宏^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²陕西省人民医院妇科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月11日; 发布日期: 2023年2月17日

摘 要

光动力诊断和光动力治疗是以光、光敏剂和氧的相互作用为基础的新的疾病诊疗手段。本综述简述了光动力诊断(PDD)及光动力治疗(PDT)在妇科疾病中的应用, 希望能够为妇科疾病提供更为多样化、更优的诊治思路, 使PDT/PDD在妇科领域得到推广和应用。

关键词

光动力治疗, 光动力诊断, 妇科疾病

Progress in the Clinical Application of Photodynamics in Gynecological Diseases

Cong Li¹, Bin Li², Lu Gan², Yijuan Cheng¹, Lihong Chen^{2*}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Gynecology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 11th, 2023; published: Feb. 17th, 2023

Abstract

Photodynamic diagnosis and photodynamic therapy are new methods of disease diagnosis and treatment based on the interaction of light, photosensitizer and oxygen. This review briefly describes the application of photodynamic diagnosis (PDD) and photodynamic therapy (PDT) in gynecological diseases, hoping to provide more diversified and optimal ideas for the diagnosis and

*通讯作者。

treatment of gynecological diseases, so that PDT/PDD can be popularized and applied in the field of gynecology.

Keywords

Photodynamic Therapy, Photodynamic Diagnosis, Gynecological Diseases

Copyright © 2023 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

光动力治疗是以光、光敏剂和氧相互作用为基础的新的疾病治疗手段,它具有特异性强对正常组织损伤小的特点。20世纪90年代德国的Oscar Raab在研究新抗疟药的过程中偶然发现吡啶经闪电激发可杀死草履虫,他猜想这可能是光的能量转移给了化学物质的产生的结果[1]。自此拉开的光动力的科学探索的序幕。1976年泌尿外科医师Kelly [2]报道了HpD-PDT对5例膀胱癌患者的治疗,PDT正式应用于人体疾病治疗临床试验研究。随着PDT研究的进展及光敏剂的更新换代,PDT治疗在泌尿外科、皮肤科、眼科及消化内科等疾病诊治中有着良好的效果。近年来在妇科疾病的临床治疗中也有着独特的优势。

2. 光动力治疗原理及技术机制

2.1. 光动力基本原理及机制

光敏剂(photosensitizer, PS)选择性的浓集于病变组织细胞,在波长375~475 nm紫/蓝光照射下可发出红色荧光,基于这一特性,光动力用于疾病诊断[3]。当选择性富集在病变组织的光敏剂经过特定波长的激光照射下,光敏剂会吸收光子的能量从基态S₀跃迁到激发态S₁,激发态的光敏剂作用有两种化学反应机制:1)直接与病变组织(主要是细胞膜或一些生物大分子)发生反应产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)(I型反应);2)将能量直接传递给氧分子,形成单线态氧(II型反应)直接杀伤靶细胞[4] [5] [6]。I、II型反应可同时发生,相互促进,其中II型反应被认为是PDT中的主要反应[7]。在细胞水平,PDT杀伤病变细胞主要有以下三种机制:1)形成的氧自由基及单线态氧化损伤细胞内生物大分子(如蛋白质、脂类、RNA和DNA),从而诱导细胞的凋亡和坏死;2)形成活性氧损伤病变组织血管内皮细胞激活凝血过程,形成血栓阻塞病变组织血管,使病变组织缺血坏死;3)活性氧损伤病变细胞暴露抗原诱导、调节机体自身免疫系统及炎症反应;三种机制相互作用、相互影响[7]-[12]。

2.2. 光敏剂

光敏剂(photosensitizer, PS)是PDT的三大关键要素之一。光敏剂是指能够吸收特定波长的光,引发光化学或光物理反应的物质。目前光敏剂有三代。第一代光敏剂是一种血卟啉衍生物的混合物(HpD),它本身没有毒性且进入人体后可在短时间内被肿瘤细胞高浓度摄取但会在皮肤蓄积且半衰期长,导致接受光动力治疗的病人之后需长时间避光否则照光皮肤会出现灼痛、肿胀、溃疡等光敏反应。此外混合卟啉类光敏剂的化学纯度低、组织穿透性差等特点也使其的临床推广应用受到限制[13] [14] [15]。第二代光敏剂都是单体化合物,大多为四吡咯类化合物的衍生物,包括卟啉、卟吩、二氢卟吩、内源性卟啉前体等,其它还有金属酞菁、稠环醌类化合物等。氨基酮戊酸(aminolevulinic, ALA)是人体血红蛋白生物合成的前

体物质,本身无光敏性,但在体内经过一系列酶促作用可生成强光敏物质原卟啉 IX (PpIX)。外源性 ALA 进入体内后,可被增生活跃的细胞选择性吸收浓集,并在细胞内经过一系列生化反应转化成具有强光敏性的 PpIX。5-ALA (艾拉)是近年来应用较广泛的第二代光敏剂,与第一代相比具有靶向性强,高度的细胞选择性,组织穿透性强,较高的单性氧生产量,对正常细胞组织的损害小等优点。第三代光敏剂是具有特异性或分子识别功能的化学物质(如癌细胞特异性抗原的单克隆抗体或靶受体及低密度脂蛋白等)与第二代光敏剂结合,使其与病变组织更具亲和力,靶向性更强[16]。目前尚处于实验研究阶段。

2.3. 光源

原卟啉 IV 的吸收光谱中,最高吸收峰在 410 nm,在 505、540、580、635 nm 有小的吸收峰。因此 PDT 的可用光源有宽光谱连续光源或可见光(白光、蓝光、红光、绿光)、强脉冲光(LPL)、氙弧灯、激光、金属卤素灯和发光二极管(LED) [17]等。LED 灯具有发射光谱窄、成本低等优点而被临床广泛应用。

光源在组织内的穿透力随波长增加而增加,而光源能量随波长增加而下降。目前临床上用于 ALA-PDT 最常用的光源是红光(波长 630~635 nm)。

3. 光动力在妇科疾病临床应用

3.1. 宫颈上皮内瘤变

子宫颈鳞状上皮内病变(cervical squamous intraepithelial lesion, SIL),是与子宫颈浸润癌密切相关的一组子宫颈病变,常发生在 25~35 岁性活跃妇女。WHO 女性生殖器肿瘤分类(2014)二级分类法分为:低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)主要包括宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)I 级和 CIN II 级 P16 免疫组化阴性。高级别上皮内瘤变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)主要包括 CIN II 级 P16 免疫组化阳性、CIN III 级和原位癌。LSIL 可持续或者进展为 HSIL 的概率高达 35%~50%,且随年龄呈显著差异[18]。对于 LSIL 合并高危型 HPV (HR-HPV)感染患者原则上无需治疗,需要严密随访观察。LSIL 持续 2 年以上治疗方法可选用宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)和消融性治疗。对于 HSIL 建议“即诊即治”即在患者初次就诊即完成宫颈病变手术治疗,诊治同步进行。手术治疗包括切除性治疗治疗和消融性治疗。切除性治疗包括冷刀锥切、激光锥切、LEEP 锥切和移行带电针切除术(NETS);消融性治疗包括激光消融、冷冻、电烫和冷凝等[19]。手术治疗可增加术后妊娠发生早产、足月前胎膜早破和低出生体重儿的风险[19]。手术只是清除了病变组织,术后仍然存在 HPV 潜伏感染、HPV 亚临床感染及复发再感染等问题[20]。

3.2. PDT 对宫颈低级别上皮内瘤变的治疗

王秀丽等[21]用 623 nm 的红光 ALA-PDT 治疗 21 例病程在 1~2 年的 CINI 合并高危型 HPV 感染的患者,治疗 3 次后第 3、6 个月随访痊愈率为 71.4% (15/21)和 85.7% (18/21),第 6、12 个月随访 HR-HPV 转阴率为 81% (17/21)和 90.5% (19/20)。而未治疗随访的 21 例患者第 3、6 个月痊愈率分别为 21.7% (5/23)和 30.4% (7/23),第 6、12 个月 HR-HPV 转阴率仅 30.4% (7/23)和 43.5% (10/23)。Hillemanns 等[22]采用六氨基乙酰丙酸酯(HAL)光动力疗法(PDT)治疗 47 例 CIN I,HAL-PDT 组有 57%的患者 CIN 病变已清除,而联合对照组 23 例患者只有 25%病变清除,病变清除率差异具有统计学意义。[23]研究比较了 5-氨基乙酰丙酸光动力疗法与 CO₂激光治疗 LSIL 合并 HR-HPV 感染的疗效(其中 5-ALA PDT 组 176 人,CO₂激光组 101 人)。治疗 12 个月后,与 CO₂激光组比较,5-ALA PDT 组病变完全缓解率(87.0%)明显高于 CO₂激光组(67.3%),复发率和 HR-HPV 再感染率(2.0%)明显低于 CO₂激光组(8.3%)。

以上结果可见 PDT 不仅对 LSIL 有良好的治疗效果而且对 HR-HPV 感染有良好的病毒清除率。从长

期疗效看, PDT 对病变复发及 HPV 再感染有一定疗效。

3.3. PDT 对宫颈高级别上皮内瘤变的治疗

Bodner 等[24]报道了 11 例接受冷刀锥切和 11 例接受 ALA-PDT 治疗宫颈 CIN II 合并 HR-HPV 感染患者治疗效果对比。治疗后 3 个月随访两组 HPV 转阴率均为 73%; 12 个月病变清除率冷刀锥切组为 100%, ALA-PDT 组为 91%。ALA-PDT 中 1 例治疗后第 6 个月随访 HPV 持续感染并怀疑疾病进展转行了宫颈锥切术, 术后病理提示 CIN I。该项研究表明 ALA-PDT 对于治疗宫颈 CIN II 合并 HR-HPV 感染较传统手术方法(冷刀锥切)效果相当, 但对宫颈创伤小、无局部坏死、塌陷及固定。最近, 上海交通大学仁济医院妇产科医生对 31 例年龄在 20~38 岁 HSIL/CIN2 合并高危人乳头瘤病毒感染的患者进行了回顾性研究。所有患者用 20% 5-氨基乙酰丙酸(5-ALA)PDT 治疗 3 次, 间隔 7~14 天。随访 12 个月, 结果显示组织学病变消失 21 例(77.78%), 组织学病变消退 4 例(14.81%)。没有患者进展到 CIN3 或癌症。HPV 缓解率为 62.96% (17/27) [25]。

Agnieszka Maździarz 对 10 名接受 PDT 治疗的年轻女性进行了为期 2~7 年的随访观察, 10 名患者均未出现不孕症, 且都生下健康足月婴儿[26]。一项对 29 名 CIN II-III 有妊娠要求的患者进行长期随访研究, 其中 18 名患者实现了 25 次妊娠, 15 例次足月分娩(11 例阴道分娩、4 例剖腹产), 2 例妊娠中晚期无任何产科并发症, 且在随访期间(6~120 月)没有因宫颈内口不全而导致的流产[27]。

PDT 治疗宫颈上皮内瘤变患者可能会出现阴道灼烧、刺痛感、阴道分泌物增加, 大部分不良反应短暂轻微患者都可耐受, 不经处理可自动缓解。现宫颈上皮内病变的光动力治疗光敏剂多采取局部外用, 大大减少了接受 ALA-PDT 治疗后患者因避光不当导致的全身光敏反应。

综上, 光动力治疗宫颈上皮内瘤变较传统治疗方法具有选择性高, 创伤小, 安全性高, HR-HPV 病毒清除率高等显著优势。尤其对有生育要求的育龄期妇女, PDT 能够不损伤正常宫颈结构、对妊娠及妊娠结局无明显影响。

3.4. 子宫恶性肿瘤

5ALA-PDD 联合宫腔镜可快速直观发现宫腔子宫内膜恶性病变。Yusuke Matoba 等[28]报道了对可疑子宫内膜恶性病变的患者口服 5-ALA 3 小时后行宫腔镜使用 5ALA-PDD 观察子宫腔并进行子宫内膜活检。术后对标本进行组织病理学诊断, 结果显示经宫腔镜 5ALA-PDD 诊断宫腔恶性肿瘤的敏感性和特异性分别为 93.8% 和 51.9%。

对于有生育需求的年龄 ≤ 40 岁病变局限于子宫内膜的 IA 期患者可考虑接受以孕激素为基础的保留生育保守疗法, 但该疗法存在治疗无效、复发率高, 无进展生存期差的缺点。Choi 等[29]回顾分析 PDT 治疗年龄在 35 岁以下且病变局限于子宫内膜的 16 名子宫内膜癌患者, 其中 11 例患者是接受激素治疗后复发采用 PDT 治疗, 5 例患者 PDT 作为辅助治疗。在接受 PDT 治疗 1~2 个疗程后 12 例(75%)完全缓解; 在 7 名试图怀孕的妇女中, 4 人成功怀孕 7 次顺利分娩 6 名活胎。此外, Choi 等[30]报道了一名 31 岁的未生育确诊子宫内膜间质肉瘤的患者应用光动力治疗联合口服非甾体芳香化酶抑制剂(来曲唑 2.5 mg)辅助治疗 6 个月, 随访 99 个月无复发的病例。该患者成功在治疗后 32 个月通过辅助生殖实现双胞胎妊娠, 并在孕 32 + 2 周经剖宫产分娩两名男婴。光动力治疗病灶局限于子宫内膜无子宫肌层浸润或浅肌层浸润的早期子宫恶性肿瘤效果值得肯定, 并可保留生育力。

3.5. 卵巢恶性肿瘤

卵巢恶性肿瘤不论是全面分期手术还是细胞减灭术多强调尽可能切除病灶。然而对于卵巢癌腹腔 ≤ 1 cm 的转移灶超声、CT 的敏感度大大下降[31], 而 ALA 介导的 Pp IX 荧光诊断对微小病变和隐匿病变仍

具有高的灵敏度和特异度。5-ALA 介导的光动力诊断用于卵巢癌术后或者化疗后经腹腔镜二次探查较普通腹腔镜二次探查手术发现病灶更为灵敏[32]。Löning M. [32]等应用腹腔灌注 ALA 进行卵巢癌腹膜转移病灶荧光光动力诊断。PDD 诊断卵巢癌的特异性和敏感性分别为 92% 和 95%，并且成功发现了 0.5 mm 的病灶。两年后，Löning M. [33]对 36 名卵巢癌和输卵管癌患者进行腹腔注射 5-ALA，5 小时后进行 PDD，结果发现腹腔镜 PDD 诊断卵巢癌和输卵管癌的敏感性和特异性分别为 100% 和 88%。同时发现肿瘤细胞越多的部位荧光越强。PDD 作为卵巢恶性肿瘤术中荧光诊断可以更直观发现腹膜微小转移灶，帮助术者更全面准确的切除病灶，避免对正常组织损伤。

卵巢癌临床治疗以手术为主，辅以化疗，强调综合治疗。但术后耐药及手术病灶切除不彻底是卵巢癌复发、死亡率高的主要原因。PDT 有望成为卵巢癌腹腔镜手术难以切除的病灶及化疗耐药的卵巢癌的新的辅助治疗方法。但由于光动力治疗光组织穿透力局限于 10 mm 左右，使得 PDT 用于肿瘤治疗受限。

3.6. 外阴硬化性苔藓

光动力治疗用于治疗外阴硬化性苔藓(vulvarlichen sclerosis, VLS)最早是 1999 年 Hillemanns [34]等用 20% 5-ALA 治疗了 12 例 VLS 患者,治疗 6~8 周后其中 10 例患者的瘙痒的症状明显缓解。Maz'dziarz [35]等用 5% ALA PDT 治疗了 102 名 VLS 患者,每个疗程照光 10 分钟,每周 1 次,共 10 个疗程。治疗期间 39 例(38.24%)患者感觉异常(治疗区域有“针刺感”), 12 例(11.76%)患者出现了治疗区域肿胀。在这两种情况下,病人没有给予任何药物。所有的病人都完成了为期 10 周的治疗。治疗后 3 个月随访完全缓解或部分缓解者达 87.25% (89 例), 在为期 12 个月的随访期间外阴镜检查没有发现任何疾病进展或转化为 VIN 或癌症的病例。Lan [36]报道了用 ALA-PDT 治疗了局部应用药物治疗失败的 VSL 患者, 其中 9 名患者瘙痒症状完全缓解, 1 名患者瘙痒症状减轻。所有接受 ALA-PDT 治疗的患者均未出现严重不可逆的副作用, 肿胀、红斑等副作用都是短暂、可以忍受的。

Shi [37]等对 10% 5-ALA PDT 及 0.05% 氯倍他索治疗 VLS 疗效进行了研究对比, 结果显示 PDT 治疗的有效率达 70%, 而氯倍他索的有效率仅为 35%, 且随访中 PDT 治疗后的患者仅 1 例复发, 而氯倍他索治疗后的患者全部复发。杨丽云等[38]回顾性研究 120 例 VLS 患者, 其中 41 例给予光动力治疗, 79 例给予聚焦超声治疗, 治疗后 6 个月随访时 PDT 组有效率 100.00% (41/41), 聚焦超声组有效率 92.41% (73/79), 治疗后 6 个月随访时, PDT 组瘙痒程度、皮肤颜色评分低于聚焦超声治疗。以上研究表 ALA-PDT 治疗外阴硬化性苔藓疗效确切、治疗过程副反应轻微且短暂, 对目前临床治疗方法治疗效果不佳或失败的患者提供了一良好的替代治疗方法。PDT 较目前临床常用的治疗方法治疗 VSL 具有见效快、治疗过程中病人依从性高、治疗后复发率低等优势。

4. 总结

PDD 用于定位诊断, 在妇科常用联合腹腔镜技术对病灶识别和诊断有较高的特异性及敏感性。

PDT 作为一种新的药械结合的治疗方法目前在妇产科疾病诊治中主要用于外阴硬化苔藓样病变、阴道上皮内病变及宫颈上皮内病变治疗。较传统的物理及手术治疗方式, ALA-PDT 具有操作过程简单可在门诊完成全程随访治疗、疗效确切、可保留正常组织生理解剖结构, 不良反应轻微且自限等显著优势。此外, PDT 有良好的兼容性, 可根据病变的位置、大小等合理联合疾病的经典治疗方式可达到更好的治疗效果, 缩短疾病治疗疗程, 减少不良反应等。一些研究表明 PDT 与免疫细胞抑制剂联用, 可提高 PDT 疗效[38]。PDT 作为辅助治疗方法不会对原有治疗效果产生抵消, 可重复多次治疗。对于一些传统治疗失败或者有手术禁忌症患者 ALA-PDT 可作为优秀的替代治疗方法。尤其在妇科恶性疾病 ALA-PDT 可作为作为一种保守的保留年轻妇女生育能力辅助治疗方式。Min Chul Choi [29]等进行了光动力联合 LEEP/

锥切术治疗 21 例诊断为早期宫颈癌(IA~IIA 期)患者生育力保护的研究, 治疗结束后 13 名患者试图怀孕, 其中 10 名患者怀孕 11 次。最近一项研究[39]纳入了 34 名经锥切/LEEP 治疗术后切缘阳性的患者(25 例原位癌和 7 例 CIN III), 经 PDT 治疗后 1 年完全缓解率达到了 97.1%, 锥切/LEEP 术后 6 个月 HPV 检测 HPV 根治率为 96.9% (31/32)。此项研究表明对于锥切术/LEEP 治疗 CIN III 后切缘阳性的患者, PDT 可能成为一种有效的治疗选择, 同时可降低不良反应、减少残留病灶进展并降低疾病复发。随着社会发展及人们对性观念的改变, HPV 感染可能会趋向于年轻化。对于感染高危型 HPV 致病的年轻患者可能对保留泌尿生殖器的外观及功能的意愿更强烈。而 PDT 则可满足有效地治疗疾病同时尽可能保留了正常组织器官的功能和形态, 并且对高危型 HPV 病毒持续感染有着独特的治疗效果并减少了疾病进展及复发。但是临床上对 ALA-PDT 治疗 HR-HPV 感染后复发再感染的研究较少需要进一步探索研究。综上所述, PDT 不论是作为妇科疾病新的治疗方式或者疾病传统治疗方式的辅助治疗都有良好的效果, 故有望打破妇科疾病诊治的困境, 值得在临床推广使用。

参考文献

- [1] Rabb, O. (1900) Uber die wirkung fluorescirender stoffe auf infusorien. *Z Biol*, **39**, 524-546.
- [2] Kelly, J.F. and Snell, M.E. (1976) Hematoporphyrin Derivative a Possible Aid in the Diagnosis and Treatment of Carcinoma of Bladder. *The Journal of Urology*, **115**, 150-151. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)59108-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)59108-9)
- [3] Celli, J.P., Spring, B.Q., Rizvi, I., et al. (2010) Imaging and Photodynamic Therapy: Mechanisms, Monitoring, and Optimization. *Chemical Reviews*, **110**, 2795-2838. <https://doi.org/10.1021/cr900300p>
- [4] Castano, A.P., Demidova, T.N. and Hamblin, M.R. (2004) Mechanisms in Photodynamic Therapy: Part One—Photosensitizers, Photochemistry and Cellular Localization. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **1**, 279-293. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00007-4)
- [5] Castano, A.P., Demidova, T.N. and Hamblin, M.R. (2005) Mechanisms in Photodynamic Therapy: Part Two—Cellular Signaling, Cell Metabolism and Modes of Cell Death. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **2**, 1-23. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00030-X)
- [6] Agostinis, P., Buytaert, E., Breysens, H. and Hendrickx, N. (2004) Regulatory Pathways in Photodynamic Therapy Induced Apoptosis. *Photochemical & Photobiological Sciences*, **3**, 721-729. <https://doi.org/10.1039/b315237e>
- [7] Castano, A.P., Demidova, T.N. and Hamblin, M.R. (2005) Mechanisms in Photodynamic Therapy: Part Two—Cellular Signaling, Cell Metabolism and Modes of Cell Death. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **2**, 1-23. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00030-X)
- [8] Mallidi, S., Anbil, S., Bulin, A., et al. (2016) Beyond the Barriers of Light Penetration: Strategies, Perspectives and Possibilities for Photodynamic Therapy. *Theranostics*, **6**, 2458-2487. <https://doi.org/10.7150/thno.16183>
- [9] Allison, R.R. and Moghissi, K. (2013) Oncologic Photodynamic Therapy: Clinical Strategies That Modulate Mechanisms of Action. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **10**, 331-341. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.03.011>
- [10] Zhou, Z., Song, J., Nie, L., et al. (2016) Reactive Oxygen Species Generating Systems Meeting Challenges of Photodynamic Cancer Therapy. *Chemical Society Reviews*, **45**, 6597-6626. <https://doi.org/10.1039/C6CS00271D>
- [11] Van Straten, D., Mashayekhi, V., De Bruijn, H.S., et al. (2017) Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers (Basel)*, **9**, pii: E19. <https://doi.org/10.3390/cancers9020019>
- [12] Garg, A.D., Dudek, A.M., Ferreira, G.B., et al. (2013) ROS-Induced Autophagy in Cancer Cells Assists in Evasion from Determinants of Immunogenic Cell Death. *Autophagy*, **9**, 1292-1307. <https://doi.org/10.4161/auto.25399>
- [13] Zhang, J., Jiang, C., Figueiró Longo, J.P., et al. (2018) An Updated Overview on the Development of New Photosensitizers for Anticancer Photodynamic Therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **8**, 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.09.003>
- [14] 陈文晖. 光动力治疗药物 5-氨基酮戊酸的研究进展[J]. 中国激光医学杂志, 2005, 14(6): 375-384. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-9430.2005.06.010>
- [15] Chatterjee, D.K., Fong, L.S. and Zhang, Y. (2008) Nanoparticles in Photodynamic Therapy: An Emerging Paradigm. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60**, 1627-1637. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.08.003>
- [16] Nyman, E.S. and Hynninen, P.H. (2004) Research Advances in the Use of Tetrapyrrolic Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, **73**, 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2003.10.002>

- [17] Wen, X., Li, Y. and Hamblin, M.R. (2017) Photodynamic Therapy in Dermatology beyond Non-Melanoma Cancer: An Update. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **19**, 140-152. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.06.010>
- [18] 魏丽惠, 沈丹华, 赵方辉, 等. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(二) [J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(3): 286-288.
- [19] 陈静, 刘木彪. 子宫颈低级别鳞状上皮内病变的规范化处理及随访[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(7): 601-604.
- [20] Kyrgiou, M., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P., *et al.* (2006) Obstetric Outcomes after Conservative Treatment for Intraepithelial or Early Invasive Cervical Lesions: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet*, **367**, 489-498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68181-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68181-6)
- [21] 王秀丽, 姚红霞, 缪飞, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗宫颈上皮内瘤样病变 I 级[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(16): 4751-4755.
- [22] Hillemanns, P., Petry, K.U., Soergel, P., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of Hexaminolevulinat Photodynamic Therapy in Patients with Low-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Lasers in Surgery and Medicine*, **46**, 456-461. <https://doi.org/10.1002/lsm.22255>
- [23] Wu, A., Li, Q., Ling, J., *et al.* (2021) Effectiveness of Photodynamic Therapy in Women of Reproductive Age with Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL/CIN2). *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **36**, Article ID: 102517. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102517>
- [24] Bodner, K., Bodner-adler, B., Wierrani, F., *et al.* (2003) Cold-Knife Conization versus Photodynamic Therapy with Topical 5-Aminolevulinic Acid (5-ALA) in Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) II with Associated Human Papillomavirus Infection: A Comparison of Preliminary Results. *Anticancer Research*, **23**, 1785-1788.
- [25] Niu, J., Cheng, M., Hong, Z., *et al.* (2021) The Effect of 5-Aminolaevulinic Acid Photodynamic Therapy versus CO₂ Laser in the Treatment of Cervical Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions with High-Risk HPV Infection: A Non-Randomized, Controlled Pilot Study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **36**, Article ID: 102548. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102548>
- [26] Maździarz, A. (2019) Successful Pregnancy and Delivery Following Selective Use of Photodynamic Therapy in Treatment of Cervix and Vulvar Diseases. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **28**, 65-68. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.07.004>
- [27] Choi, M.C., Jung, S.G., Park, H., *et al.* (2013) Photodynamic Therapy for Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia II and III in Young Patients and Obstetric Outcomes. *Lasers in Surgery and Medicine*, **45**, 564-572. <https://doi.org/10.1002/lsm.22187>
- [28] Matoba, Y., Banno, K., Kisu, I., *et al.* (2020) Hysteroscopic Photodynamic Diagnosis Using 5-Aminolevulinic Acid: A High-Sensitivity Diagnostic Method for Uterine Endometrial Malignant Diseases. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **27**, 1087-1094. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.08.012>
- [29] Choi, M.C., Jung, S.G., Park, H., *et al.* (2013) Fertility Preservation via Photodynamic Therapy in Young Patients with Early-Stage Uterine Endometrial Cancer: A Long-Term Follow-Up Study. *International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, **23**, 698-704. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31828b5ba2>
- [30] Choi, M.C., Kim, G. and Hwang, Y.Y. (2014) Fertility-Sparing Management Combined with Photodynamic Therapy for Endometrial Stromal Sarcoma: A Case Report. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **11**, 533-536. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.07.007>
- [31] Collinet, P., Sabban, F., Cosson, M., *et al.* (2007) Laparoscopic Photodynamic Diagnosis of Ovarian Cancer Peritoneal Micro Metastasis: An Experimental Study. *Photochemistry and Photobiology*, **83**, 647-651. <https://doi.org/10.1562/2006-04-13-RA-869>
- [32] Löning, M., Diddens, H., Küpker, W., *et al.* (2004) Laparoscopic Fluorescence Detection of Ovarian Carcinoma Metastases Using 5-Aminolevulinic Acid-Induced Protoporphyrin IX. *Cancer*, **100**, 1650-1656. <https://doi.org/10.1002/cncr.20155>
- [33] Löning, M.C., Diddens, H.C., Holl-Ulrich, K., *et al.* (2006) Fluorescence Staining of Human Ovarian Cancer Tissue Following Application of 5-Aminolevulinic Acid: Fluorescence Microscopy Studies. *Lasers in Surgery and Medicine*, **38**, 549-554. <https://doi.org/10.1002/lsm.20302>
- [34] Hillemanns, P., Untch, M., Prove, F., *et al.* (1999) Photodynamic Therapy of Vulvar Lichen Sclerosus with 5-Aminolevulinic Acid. *Obstetrics & Gynecology*, **93**, 71-74. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00321-4](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00321-4)
- [35] Maździarz, A., Osuch, B., Kowalska, M., *et al.* (2017) Photodynamic Therapy in the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **19**, 135-139. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.05.011>
- [36] Lan, T., Zou, Y. and Hamblin, M.R. (2018) 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy in Refractory Vulvar Li-

-
- chen Sclerosis et atrophicus: Series of Ten Cases. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **21**, 234-238. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.12.003>
- [37] Shi, L., Miao, F., Zhang, L.L., *et al.* (2016) Comparison of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy and Clobetasol Propionate in Treatment of Vulvar Lichen Sclerosis. *Acta Dermato-Venereologica*, **96**, 684-688. <https://doi.org/10.2340/00015555-2341>
- [38] 杨丽云, 成乐楠, 卢晓莉, 王凤莲, 葛利葱, 杨秋云. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗外阴硬化性苔藓的临床研究[J]. 宁夏医学杂志, 2021, 43(7): 642-644.
- [39] Kim, M., Choi, M.C., Lee, C., *et al.* (2022) Long-Term Outcomes of Photodynamic Therapy for a Positive Resection Margin after Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **37**, Article ID: 102639. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102639>