

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.28.020

文章编号: 1005-8982(2018)28-0113-04

盐酸氨酮戊酸光动力治疗外阴硬化性苔藓的 疗效观察

赵慧霞¹, 贾振宇¹, 张嘉², 张建中³, 崔晓琴¹, 栗江霞¹

(1. 长治医学院附属和济医院 皮肤科, 山西 长治 046011; 2. 山西省长治市人民医院 皮肤科, 山西 长治 046000; 3. 北京大学人民医院 皮肤科, 北京 100044)

摘要: 目的 探讨盐酸氨酮戊酸光动力(ALA-PDT)治疗外阴硬化性苔藓(LS)的疗效及安全性。**方法** 选取40例经病理检查确诊为外阴硬化性苔藓的患者, 随机分为实验组和对照组, 每组各20例, 实验组采用20% ALA-PDT, 每2周治疗1次, 治疗6次。对照组局部外用0.1%他克莫司软膏, 2次/d, 治疗3个月, 观察两组治疗效果和不良反应。**结果** 两组均完成19例, 治疗后, 实验组总有效率为89.47%(17/19), 对照组总有效率为78.95%(15/19), 两组疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组的皮损面积(2.89 ± 3.25) cm²、白斑(1.67 ± 1.21)、瘙痒(0.87 ± 1.32)、症状/体征总分(7.64 ± 5.63)分与对照组皮损面积(4.15 ± 3.04) cm²、白斑(2.98 ± 1.05)、瘙痒(1.45 ± 1.24)、症状/体征总分(9.72 ± 6.47)分, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均未见明显的不良反应发生。**结论** ALA-PDL治疗LS疗效高且安全性好。

关键词: 盐酸氨酮戊酸; 光动力; 外阴硬化性苔藓

中图分类号: R711.7

文献标识码: A

Clinical efficacy of 5-aminolevulinic acid hydrochloride in photodynamic therapy for lichen sclerosus vulva

Hui-xia Zhao¹, Zhen-yu Jia¹, Jia Zhang², Jian-zhong Zhang³, Xiao-qin Cui¹, Jiang-xia Li¹
(1. Department of Dermatology, Heji Hospital of Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046011, China; 2. Department of Dermatology, Changzhi People's Hospital, Changzhi, Shanxi 046000, China; 3. Department of Dermatology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of 5-aminolevulinic acid hydrochloride photodynamic therapy (ALA-PDT) in the treatment of lichen sclerosus vulva (LS). **Methods** Forty patients diagnosed with lichen sclerosus vulva were randomly divided into an experimental group and a control group with 20 patients in each group. The patients in the experimental group were treated with 20% ALA-PDT every 2 weeks for 6 times. The patients in the control group were treated with 0.1% Tacrolimus ointment in any on-spot treatment, twice per day for 3 months. The treatment effect and adverse reactions were observed in both groups. **Results** In each group, 19 patients completed the treatment. The total effective rate was 89.47% (17/19) in the experimental group and 78.95% (15/19) in the control group, there was a significant difference in therapeutic effect between the two groups ($P < 0.05$). In the experimental group, the lesion area was (2.89 ± 3.25) cm², white spot score was (1.67 ± 1.21), pruritus score was (0.87 ± 1.32), symptoms/signs score was (7.64 ± 5.63); while in the control group the lesion area was (4.15 ± 3.04) cm², white spot score was (2.98 ± 1.05), pruritus score was (1.45 ± 1.24), symptoms/signs score was (9.72 ± 6.47), the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). There was no obvious adverse reaction in either group. **Conclusions** ALA-PDL is an effective and safe method for the treatment of LS.

Keywords: aminolevulinic acid hydrochloride; photodynamic therapy; lichen sclerosus vulva

收稿日期: 2018-02-11

外阴硬化性苔藓 (lichen sclerosus, LS) 是以外阴、肛周皮肤黏膜萎缩变薄、局部瘙痒、色素减退变白为特征, 治疗难度大的一种炎症性皮肤病, 其发病机制尚不清楚。盐酸氨酮戊酸光动力疗法 (aminolevulinic acid photodynamic therapy, ALA-PDT) 是近年发展的一种无创治疗技术, 用于治疗尖锐湿疣、重度痤疮、皮肤肿瘤等病, 已有研究证明, ALA-PDT 治疗 LS 安全有效^[1-2]。长治医学院附属和济医院采用 ALA-PDT 治疗 20 例外阴硬化性苔藓患者, 观察疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院皮肤科和妇科门诊检查确诊为 LS 的患者 40 例。其中, 男性 2 例, 女性 38 例; 年龄 7 ~ 64 岁, 平均 (53.56 ± 8.35) 岁; 病程 1 ~ 5 年, 平均 (3.78 ± 1.12) 年。临床均为典型 LS, 最常见受累部位是阴蒂、大小阴唇、后联合、肛门周围。入选标准: 符合外阴硬化性苔藓的诊断标准^[3], 皮损为淡白色、瓷白色扁平丘疹或萎缩性斑片, 周围有红晕, 质地硬且有光泽, 皮肤萎缩如羊皮纸样, 后期可出现萎缩性斑块、表面萎缩、糜烂、皲裂。主要症状瘙痒明显, 夜间加重, 影响患者睡眠 (见图 1)。排除标准: 所有患者均无严重心血管和肝肾疾病, 无外阴、子宫、卵巢的肿瘤或癌前病变; 治疗前未用过糖皮质激素或免疫抑制剂。

病理结果示: 表皮角化亢进, 棘层萎缩变薄, 上皮角下延, 基底层未见色素沉积, 局部基底细胞液化, 真皮浅层可见带状分布均质淡然区域, 真皮浅层及小血管周围可见淋巴细胞浸润。见图 2、3。

1.2 治疗方法

实验组用 20% ALA-PDT 治疗, 部分患者在照射前 30 min ~ 1 h 给予口服镇痛药物 (洛索洛芬钠片, 120 mg, 口服)。指导患者取膀胱截石位, 皮损处行常规消毒后, 用干棉球把敷药部位擦干, 将盐酸氨



图 1 硬化性苔藓

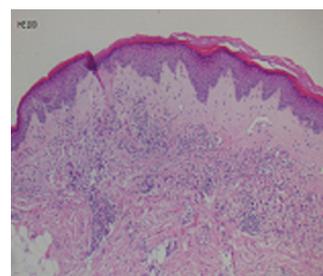


图 2 低倍镜皮损组织病理 (HE × 100)

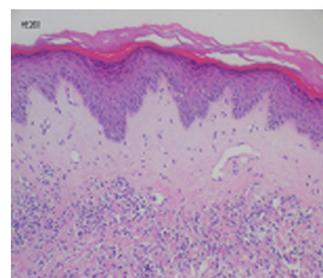


图 3 高倍镜皮损组织病理 (HE × 200)

酮戊酸散 (上海复旦张江生物医药有限公司, 国药准字 H20070027) 与温敏凝胶新鲜调配浓度至 20%, 用无菌脱脂棉块浸湿后外敷于皮损及周围 0.5 cm 皮肤或黏膜上, 保鲜膜封包固定 3 ~ 4 h, 然后用 LED-IB 型光动力治疗仪 (武汉亚格光电技术有限公司) 以波长 (633.0 ± 10.0) nm 垂直皮损局部, 照射总能量 80 ~ 100 J/cm², 照射时间 20 ~ 30 min 每 2 周 1 次, 共 6 次, 照射过程中每 5 ~ 10 min, 观察患者疼痛反应。照射结束后用蘸有生理盐水的无菌纱布冷敷 5 min, 保持外阴清洁, 预防感染。治疗后每 2 周对患者进行随访, 并安排下一次治疗, 1 个月后评估疗效结果和不良反应。对照组局部皮损外用 0.1% 他克莫司软膏。2 次/d, 治疗时间为 3 个月。每 2 周随访 1 次, 两组均随访半年时间, 并记录发生的不良反应。

1.3 疗效评估

1.3.1 临床评分标准^[4] 女性外阴分为 5 个区域 (大阴唇、小阴唇、阴蒂、后联合、肛门周围), 男性分为 5 个区域 (龟头、冠状沟、包皮、后联合、肛门周围), 皮损按照以下标准进行症状评分, 皮损面积: 0 为无; 1 为直径 ≤ 2 cm; 2 为直径 2 ~ 5 cm; 3 为直径 ≥ 5 cm。白斑、萎缩、糜烂、皲裂、瘙痒程度: 0 为无; 1 为轻度; 2 为中度; 3 为重度。5 个部位各症状分值相加得出症状/体征总分。

1.3.2 疗效评价 按 4 级疗效标准评定总体疗效: 总体疗效 ≥ 90% 为痊愈; 60% ~ 89% 为有效; 20% ~

59% 为显效; <20% 为无效。总有效率 = (痊愈例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.4 不良反应观察

ALA-PDT 治疗过程中询问患者疼痛的感受, 治疗后请患者对疼痛做个评分, 无痛: 0 分; 轻度疼痛: 1 分; 中度疼痛: 2 分; 重度疼痛: 3 分。用他克莫司软膏过程皮损局部有无瘙痒、疼痛、色素沉着、毛发增多等副作用。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验, 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

将入选的 40 例患者随机分为两组, 每组各 20 例。实验组男性 1 例, 女性 19 例; 年龄 7 ~ 61 岁, 平均 (49.75 ± 9.68) 岁; 病程 1 ~ 5 年, 平均 (3.25 ± 1.02) 年。对照组男性 1 例, 女性 19 例; 年龄 9 ~ 64 岁, 平均 (51.25 ± 10.15) 岁; 病程 1 ~ 5 年, 平均 (3.05 ± 1.32) 年。两组患者在年龄、病程方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=20$)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 / (岁, $\bar{x} \pm s$)
实验组	49.75 ± 9.68	3.25 ± 1.02
对照组	51.25 ± 10.15	3.05 ± 1.32
t 值	0.082	0.932
P 值	0.935	0.362

2.2 两组患者疗效比较

入组 40 例患者中实验组有 1 例治疗 1 次后失访, 对照组有 1 例患者去外地放弃后期治疗, 最终对 38 例患者进行治疗和随访。实验组 19 例患者进行 ALA-PDT 治疗, 1 次 / 2 周, 治疗 2 ~ 4 次, 其中有 14 例患者症状、体征完全消失, 痊愈率为 73.68% (14/19); 3 例患者皮损面积缩小 >60%, 有效率 15.79% (3/19); 2 例患者皮损面积缩小 <20%, 无效率 10.53% (2/19); 总有效率为 89.47% (17/19)。对照组 19 例, 其中 11 例患者症状、体征完全消失, 痊愈率为 57.89% (11/19); 其中 4 例患者皮损面积缩小 >60%, 有效率 21.05% (4/19); 4 例患者面积缩小 <20%, 无效率 21.05% (4/19); 总有效率为 78.95% (15/19)。实验组总有效率明显高于对照组。见表 2。

2.3 两组患者病灶评分比较

实验组与对照组皮损评分比较, 实验组在经过 ALA-PDT 治疗, 1 次 / 2 周, 治疗 2 ~ 4 次后, 患者的症状和体征比对照组改善明显。白斑 (1.67 ± 1.21) 分、瘙痒 (0.87 ± 1.32) 分、症状 / 体征总分 (7.64 ± 5.63) 分与对照组白斑 (2.98 ± 1.05) 分、瘙痒 (1.45 ± 1.24) 分、症状 / 体征总分 (9.72 ± 6.47) 分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的萎缩、糜烂 / 皲裂比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者疗效比较 ($n=19$)

组别	痊愈 / 例	有效 / 例	无效 / 例	痊愈率 / %	总有效率 / %
实验组	14	3	2	73.68	89.47
对照组	11	4	4	57.89	78.95
χ^2 值					56.000
P 值					0.000

表 3 两组患者病灶评分比较 ($n=38$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	白斑	萎缩	糜烂 / 皲裂	瘙痒	症状 / 体征总分
实验组	1.67 ± 1.21	2.89 ± 0.95	0.63 ± 0.56	0.87 ± 1.32	7.64 ± 5.63
对照组	2.98 ± 1.05	2.76 ± 1.06	0.79 ± 0.32	1.45 ± 1.24	9.72 ± 6.47
t 值	14.597	0.635	0.759	17.028	35.425
P 值	0.000	0.532	0.481	0.000	0.000

2.4 不良反应发生情况

治疗过程中, 实验组 3 例患者局部发生水肿 2 d, 伴轻度疼痛, 4 例患者当天回去有轻度水肿, 4 ~ 6 h

后消肿, 无 1 例患者发生糜烂、溃疡。对照组 6 例患者自觉有灼热感, 嘱咐患者把他克莫司软膏放在 4℃ 冰箱冷藏, 外用时患者的烧灼感明显减轻。2 例患者

瘙痒明显加重, 2 例患者皮损变化不明显。其余患者未见明显不良反应。对于两组的不良反应发生情况不再做比较。

3 讨论

外阴硬化性苔藓是以外阴, 肛周皮肤萎缩变薄、瘙痒、皲裂伴烧灼感和疼痛, 导致排尿困难和性交痛, 严重影响患者的生活质量, 约 4% ~ 6% 的 LS 患者可能引起外阴鳞状细胞癌, 既往主要治疗方法是外用糖皮质激素药膏或者手术切除, 部分有效, 部分效果也不令人满意。

文献报道, 盐酸氨酮戊酸光动力已成为治疗外阴硬化萎缩性苔藓的新趋势^[6], 也是近几年发展的一种无创治疗技术, 广泛用于治疗重度痤疮、尖锐湿疣、皮肤癌前病变和肿瘤等皮肤病的光化学疗法。作用原理是半导体激光光动力作为 PDT 的激发光源, 配合光敏药物 ALA, 经特定波长的光辐照作用于靶器官或细胞, 使指发生光化学反应, 生成具有杀伤作用的单线态氧或清除自由基或细胞毒性物质, 杀伤增殖活跃的细胞和组织, 导致局部 T 淋巴细胞凋亡; 通过光照射能让局部皮损改善微循环, 调控局部细胞免疫功能; 通过刺激成纤维细胞活性增加和合成 I 型、III 型胶原增加皮肤弹性, 达到治疗的目的。蔡艳桃等^[6]报道, ALA-PDT 治疗外阴硬化萎缩性苔藓疗效明显, 与本研究相一致。陈访梅等^[7]用 ALA-PDT 治疗女性 LS 的报道有效率达到 100%。他克莫司软膏是钙调蛋白和钙调磷酸酶构成的复合物, 从而抑制多种细胞因子和炎症介质的表达和释放, 产生强大的抗炎作用; 同时可促进皮肤胶原的合成和皮肤屏障功能的恢复。

本研究结果显示, ALA-PDT 治疗 LS 的疗效达 89.47% 明显优于他克莫司, 两组的皮损、症状和体征评分比较, 实验组的皮损面积、白斑、瘙痒的评分比对照组下降明显, 疗效有差异, 实验组依从性好, 外阴组织结构无破坏, 除有疼痛外, 4 例患者外阴有轻度水肿, 冷敷后可自行缓解。他克莫司治疗组虽有不同程度的改善, 但患者病情控制较慢, 用药时间长, 患者焦虑感明显。总之, ALA-PDT 治疗 LS 疗效高, 安全性好是一种新方法, 值得在临床推广。

参 考 文 献:

- [1] SOTIRIOU E, APALLA Z, PATSATSI A, et al. Recalcitrant vulvar lichen sclerosis treated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy: a report of five cases[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008, 22(11): 1398-1399.
- [2] OLEJEK A, STEPLEWSKA K, GABRIEL A, et al. Efficacy of photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosis treatment based on immunohistochemical analysis of CD34, CD44, myelin basic protein, and Ki67 antibodies[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(5): 879-887.
- [3] 张建中, 高兴华. 皮肤性病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [4] 陈静, 李振鲁, 朱雪峰, 等. 氨基酮戊酸光动力疗法治疗硬化萎缩性苔藓性疗效观察 [J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 6(47): 433-434.
- [5] ASCENCIO M, COLLINET P, COSSON M, et al. The place of photodynamic therapy in gynecology[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2007, 35(11): 1155-1165.
- [6] 蔡艳桃, 秦燕, 唐妍, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗外阴硬化性苔藓的疗效分析 [J]. 皮肤性病医学杂志, 2014, 12(21): 450-454.
- [7] 陈访梅, 黄壮峰, 张俊鹏. 氨基酮戊酸光动力治疗女阴萎缩硬化性苔藓的疗效观察 [J]. 临床医学工程杂志, 2015, 1(22): 49-50.

(张西倩 编辑)