

· 临床研究 ·

液氮冷冻联合光动力疗法对尖锐湿疣患者 HPV 感染的影响

刘杰 袁静萍 罗波 姚鹏

【摘要】目的 探讨液氮冷冻联合盐酸 5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)治疗对尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒(HPV)感染的影响。**方法** 按照年龄、性别、疣体大小及病程长短配对选取单纯液氮冷冻法治疗患者及冷冻联合 ALA-PDT 治疗患者各 60 例,分别作为对照组和综合治疗组。2 组患者均在治疗后 4 周行 HPV 检测。**结果** 单纯液氮冷冻治疗患者 HPV 检测 39 例患者阴性,21 例阳性;液氮冷冻法联合 ALA-PDT 患者 HPV 检测 52 例患者阴性,8 例阳性。**结论** 冷冻法联合 ALA-PDT 与单纯冷冻法相比能有效降低尖锐湿疣患者的 HPV 感染。

【关键词】 尖锐湿疣; 冷冻疗法; 光动力疗法; 人乳头瘤病毒

尖锐湿疣是由人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)引起的性传播疾病,确诊尖锐湿疣依赖检测到低危型 HPV 感染,即 6,11 型 HPV 感染,其高复发率一直是临床上治疗的难点。治疗尖锐湿疣的方法包括液氮冷冻、外用药物、电烧、微波、激光、手术切除等,这些方法可除去肉眼可见的疣体,对亚临床感染和潜伏感染治疗效果不明显。Smetana 等^[1]的研究表明,在尖锐湿疣皮损周围 1 cm 以内的皮肤有 HPV 感染,这是导致尖锐湿疣高复发率的一个重要因素。近年来也有研究表明^[2],甚至在尖锐湿疣皮损周围 2 cm 以内的皮肤有 HPV 感染。盐酸 5-氨基酮戊酸光动力疗法(aminolevulinic acid-photodynamic therapy, ALA-PDT)是治疗尖锐湿疣的一种高效、创伤小、不良反应少的新疗法,尤其对于亚临床及潜伏感染的尖锐湿疣疗效确切,在治疗中有其独特的优势^[3],但其仍然不能完全治愈尖锐湿疣。近年来有研究^[4]联合高频电离子与 ALA-PDT 治疗尖锐湿疣取得一定的疗效,但冷冻法联合 ALA-PDT 治疗尖锐湿疣少见有报道。本研究旨在探讨冷冻联合 ALA-PDT 对尖锐湿疣患者 HPV 感染的影响。

资料与方法

一、研究对象

入选标准:①外生殖器部位有乳头状、菜花样新生物,疣体直径不超过 1.5 cm 患者;②初次就诊;③检测到 6 型和(或)11 型 HPV 阳性;④均签署知情同意书。排除标准:①光过敏及卟啉症患者;②患有多种性传播疾病;③严重免疫功能低下者;④主观不合作;⑤严重心脑血管等重要器官功能衰竭。

选取 2010 年 1 月至 2011 年 12 月武汉市中心医院皮肤科诊治且符合上述标准的外阴尖锐湿疣患者 60 例,作为对照组,单纯液氮冷冻治疗,其中男 38 例,女 22 例,年龄 20~41 岁,54 例有不洁性生活史。

另选取年龄、性别、疣体大小、病程长短等与对照组匹配的 60 例外阴尖锐湿疣患者作为综合治疗组,行液氮冷冻联合 ALA-PDT 治疗。

二、治疗方法

2 组患者外阴皮损及周围组织清洁消毒,行常规液氮冷冻治疗,冷冻时间按皮损大小而定,每次冻融 15~30 s,至皮损及周围 1~2 mm 处皮肤发白,反复冻融 3~4 次。综合治疗组行液氮冷冻治疗联合应用 ALA-PDT 进行治疗。

外用盐酸氨基酮戊酸(5-aminolaevulinic acid, ALA)(上海复旦张江生物医药股份有限公司,规格:118 ml/瓶)。光源为上海产 FD-400-A 型 635 半导体激光治疗仪,输出波长为 635 nm,输出功率为 0~300 mW 可调。取 0.5 ml 保湿凝胶加入 ALA 中配制成 20% 的 ALA 溶液,待其充分溶解后,滴于脱脂纱布上。均匀贴在疣体及其周围 2 cm 内的正常皮肤上。用塑料薄膜封包,持续封包 3 h。光源照射,距离皮损 10~15 cm,光源轴心与皮面垂直。照射时间为 20 min,维持能量密度 100 J/cm²。照射时如患者感觉疼痛明显者,适当调低输出功率,但不能低于 150 mW,同时按总功率大小延长照光时间。

三、疗效评定标准

所有患者于治疗 4 周后行 HPV 检测。取材时用专用采集器刷取皮损组织及皮损周围 2 cm 内正常皮肤表面组织。用 PCR-反向定点杂交法方法检测 HPV 感染情况。检测试剂盒均由亚能生物技术(深圳)有限公司提供。所有阴性患者,追踪观察 12 周。

四、统计学方法

应用 SPSS 13.0 版统计软件进行统计分析,组间比较采用 2 个配对样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

治疗 4 周后,2 组患者均复查行 HPV 检测,对照组患者 HPV 检测 39 例患者阴性(65.0%),21 例阳性(35.0%);综合治疗组患者 HPV 检测 52 例患者阴性(86.7%),8 例阳性(13.3%)。综合治疗组患者与对照组患者比较,治疗后 HPV 转阴率明显高于后者,HPV 的残存率明显低于后者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。且 HPV 阴性的患者追踪随访观察 12 周未见复发。详见表 1。

表 1 2 组患者治疗 4 周后 HPV 感染情况比较(例)

组别	例数	HPV 阳性	HPV 阴性
对照组	60	21	39
综合治疗组	60	8	52

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.07.015

作者单位:430014 武汉,武汉市中心医院病理科(刘杰、袁静萍、罗波),皮肤科(姚鹏)

通信作者:袁静萍,Email:yuanjingping2003@yahoo.com.cn

讨 论

ALA 是生物内源性物质,本身不具有光敏作用,但在体内可经生物转化成具有光毒作用的原卟啉 IX (protoporphyrin IX, Pp IX)。正常情况下,因体内含量少而不产生光敏作用。当源性 ALA 作用于病灶区域后,可以选择性地进入被病毒感染、且增生异常活跃的细胞中,并转化为大量原卟啉 IX,此时在特定波长的光激发下产生单态氧及自由基,从而导致被病毒感染的细胞发生凋亡,以达到治疗目的,而周围正常组织则不受影响。

PDT 治疗的原理:系统或外用光敏剂后,在特定时间内应用特定波长的光照射,光敏剂产生一系列光化学和光生物学反应,引起组织损伤,达到治疗疾病的目的^[5]。ALA-PDT 应用于尖锐湿疣的治疗时,ALA 可进入尖锐湿疣的疣体及亚临床感染和潜伏感染部位并被吸收,而正常的组织因不含 ALA 而不受影响^[6-7]。ALA-PDT 可以通过细胞凋亡和坏死两条途径选择性地杀伤病变区域内的增生活跃的细胞。研究显示^[8],ALA-PDT 治疗尖锐湿疣后 1 h,真皮水肿,较多的嗜酸性粒细胞及中性粒细胞浸润,表皮也可见少量中性粒细胞浸润;电镜示线粒体肿胀、嵴断裂、消失。3 h 后,表皮内可见大量中性粒细胞浸润,角质形成细胞间及细胞内水肿明显,并可见角质形成细胞变性和坏死;电镜下可见角质形成细胞凋亡(染色质边集、块状)等。治疗后 5 h 表皮明显变薄,大量角质形成细胞变性、坏死。本实验综合治疗组 ALA-PDT 治疗后局部皮肤表现与上述表现相似。

本实验联合应用冷冻法和 ALA-PDT 治疗尖锐湿疣,结果表明,既能在较短的时间内清除大量的疣体组织,又能清除残存的 HPV,减少亚临床感染和潜伏感染,降低复发率。文献报道^[9],液氮冷冻法治疗尖锐湿疣的复发率为 12.9%~44.1%。本实验单纯液氮冷冻法治疗尖锐湿疣后 HPV 检测的阳性率为 35.0%,与文献报道的尖锐湿疣复发率相一致。液氮冷冻法联合 ALA-PDT 治疗后 HPV 检测的阳性率仅为 13.3%,与单纯应用

液氮冷冻法相比明显降低($P < 0.05$),且差异有统计学意义($P < 0.05$)。这表明液氮冷冻法联合 ALA-PDT 能有效清除尖锐湿疣患者的 HPV,从而降低尖锐湿疣的复发率,有望成为彻底治愈尖锐湿疣的方法。

参 考 文 献

- [1] Smetana Z, Malik Z, Orensirn A. Treatment of viral infections with 5-aminolevulinic acid and light. *Lasers Surg Med*, 1997, 21: 351-358.
- [2] Wang HW, Wang XL, Zhang LL, et al. Aminolevulinic acid (ALA) assisted photodynamic diagnosis of subclinical and latent HPV infection of external genital region. *Photodyn Ther*, 2008, 5: 251-255.
- [3] 涂平,郑和义,顾恒,等.外用盐酸氨基酮戊酸光动力疗法治疗尖锐湿疣多中心随机对照研究. *中华皮肤科杂志*, 2007, 40: 67-70.
- [4] 尹光文,张恒坡,金芳草,等.高频电离子联合光动力疗法治疗肛周尖锐湿疣的疗效观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2010, 32: 150-151.
- [5] Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guideline for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol*, 2008, 159: 1245-1266.
- [6] Schneede P, Munch P, Wagner S, et al. Fluorescence urethroscopy following instillation of 5-aminolevulinic acid: a new procedure for detecting clinical and subclinical HPV lesion of the urethra. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000, 15: 121.
- [7] Gold MH. Introduction to photodynamic therapy: early experience. *Dermatol Clin*, 2007, 25: 1-4.
- [8] Wang XL, Wang HW, Wang HS, et al. Topical 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata. *Br J Dermatol*, 2004, 151: 880-885.
- [9] 安全平,于秉伦,王德旭,等.冷冻联合胸腺五肽局部注射治疗尖锐湿疣疗效观察. *中国皮肤性病学杂志*, 2009, 23: 166-167.

(修回日期:2013-06-29)

(本文编辑:汪 玲)

星状神经节阻滞治疗重度脑外伤后吞咽障碍的疗效观察

柴昌 宋来君

吞咽障碍是重度脑外伤患者常见并发症,患者通常表现为饮水呛咳、进食缓慢,病情严重时不得不依靠留置鼻饲管或胃造瘘供应营养,容易诱发脱水、营养不良、吸入性肺炎、窒息、反复心脏病发作甚至死亡,对脑外伤患者康复及预后均造成严重影响^[1]。本研究在常规吞咽康复训练基础上辅以星状神经节阻滞(stellate ganglion block, SGB)治疗脑外伤后吞咽障碍患者,发现治疗后患者吞咽功能较治疗前明显改善,临床疗效满意。现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2011 年 2 月至 2012 年 6 月期间在我院治疗的重度脑外伤后吞咽障碍患者 70 例,患者均有明确脑外伤史并经头颅 CT 或 MRI 检查确诊,经洼田饮水试验筛查均存在不同程度吞咽障碍。入选时患者均意识清楚,无理解功能障碍,生命体征平稳。患者排除标准包括:由非脑外伤因素所致吞咽障碍;有意识功能障碍;有明显脑积水且未被有效控制者;咽喉局部有病变者;病情危重的脑外伤患者等。采用随机数字表法将上述患者分为治疗组及对照组,每组 35 例。治疗组男 29 例,女 6 例;年龄 18~55 岁,平均(31.5±8.2)岁;病程 12~33 d,平均(19.5±7.2)d;洼田饮水试验评级:1 级 13 例,2 级 13 例,3 级 9 例。对

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.07.016

作者单位:450003 郑州,郑州大学第一附属医院(柴昌、宋来君);河南省人民医院(柴昌)

通信作者:宋来君,Email: chaichangsy@126.com