

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2023.04.012

医学生物物理

光动力疗法联合钬激光治疗尖锐湿疣的疗效与安全性

汪静文,王静,王娜,李晴,张婷芳,杨春俊
安徽医科大学第二附属医院皮肤科,安徽 合肥 230601

【摘要】目的:旨在研究光动力疗法联合钬激光治疗尖锐湿疣的疗效与安全性。**方法:**采用光动力疗法和钬激光治疗尖锐湿疣120例,根据治疗方法将其分为3组:钬激光治疗组、光动力疗法组和联合治疗组,每组40人,对其治疗后的效果、不良反应及后续复发情况进行统计分析,比较3种方案治疗尖锐湿疣的效果与安全性。**结果:**治疗后联合治疗组的效果显著优于另外两组,钬激光治疗组与光动力治疗组之间差异无统计学差异。在治疗和随访过程中,3组之间均未出现明显不良反应。在治疗随访6个月后显示联合治疗组的复发率为10%,光动力治疗组复发率为17.5%,钬激光治疗组复发率为30%,3组之间差异具有统计学意义($P=0.001$)。**结论:**光动力疗法联合钬激光是一种治疗尖锐湿疣安全、有效、快速的方法。

【关键词】光动力疗法;钬激光;尖锐湿疣

【中图分类号】R759

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)04-0469-04

Therapeutic efficacy and safety of photodynamic therapy combined with holmium laser in condyloma acuminatum

WANG Jingwen, WANG Jing, WANG Na, LI Qing, ZHANG Tingfang, YANG Chunjun

Department of Dermatology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

Abstract: Objective To study the therapeutic efficacy and safety of the treatment combining photodynamic therapy with holmium laser in condyloma acuminatum. **Methods** According to the treatment schemes, 120 cases of condyloma acuminatum were divided into 3 groups for holmium laser treatment, photodynamic therapy and the combined treatment, with 40 in each group. The treatment outcome, adverse reactions and recurrence rate were statistically analyzed to explore the therapeutic value of the 3 treatment schemes for condyloma acuminatum. **Results** The combined treatment was superior to holmium laser treatment and photodynamic therapy in therapeutic efficacy, and the latter two had similar therapeutic efficacy. During treatment and follow-up, none of the patients had obvious adverse reactions. After 6 months of follow-up, the recurrence rates differed significantly in the combined treatment group, photodynamic therapy group and holmium laser treatment group which were 10.0%, 17.5%, and 30.0%, respectively ($P=0.001$). **Conclusion** Photodynamic therapy combined with holmium laser can serve as a safe, effective and rapid method for the treatment of condyloma acuminatum.

Keywords: photodynamic therapy; holmium laser; condyloma acuminatum

前言

尖锐湿疣(Condyloma Acuminatum, CA)是由人类乳头状病毒(HPV)感染引起的一种常见的性传播疾病,多发生于生殖器、肛周等部位,表现为皮肤粘膜疣

状增生,具有高度传染性^[1]。90%的CA由HPV-6和HPV-11感染所引起^[2]。CA的治疗方法众多,包括局部应用药物(鬼臼毒素酊、咪喹莫特等),系统药物,物理治疗(冷冻、激光、光动力疗法)以及光动力治疗等^[3-9]。但该病治疗后经常反复发作,需长期反复治疗,严重影响患者的生活质量。5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)是目前治疗CA的主要方法^[10-13]。钬激光有极好的切割能力和组织切除能力^[14-15]。既往研究显示ALA-PDT疗法治疗效果较好,但是要经过多次治疗^[16],钬激光治疗CA可一次性解决,但是其存在较高的复发率^[17]。本研究将ALA-PDT与钬激光联合治疗CA,探讨其疗效和安全性。

【收稿日期】2022-11-15

【基金项目】安徽省高校自然科学基金项目(KJ2020ZD19, KJ2020A0186);
安徽医科大学校科研基金(2022xkj048, 2019xkj033)

【作者简介】汪静文,硕士,主治医师,研究方向:等离子体皮肤应用、
单基因遗传病, E-mail: wjw987414@163.com

【通信作者】杨春俊,博士,主任医师,研究方向:等离子体皮肤应用、
皮肤外科, E-mail: yangchunjun9@163.com

1 资料和方法

1.1 一般资料

纳入于2018年5月~2022年4月就诊于安徽医科大学第二附属医院皮肤科的CA患者120人,分为3组:联合治疗组40人,年龄 (30.65 ± 7.52) 岁;钬激光治疗组40人,年龄 (33.7 ± 10.84) 岁;光动力学治疗组40人,年龄 (31.52 ± 7.08) 岁。入组标准:年龄18~75岁;临床表现结合醋酸白试验阳性诊断为CA;病变分布在外生殖器或肛周;单个疣体直径 <0.5 cm。排除标准:既往药物严重过敏史者;既往存在卟啉症、光敏症者;既往存在凝血功能障碍者;既往存在严重瘢痕体质者。

1.2 治疗原理

1.2.1 ALA-PDT

1.2.1.1 基本原理 在局部病灶上涂抹光敏剂后,光敏剂主动富集在病毒负荷高的细胞内,当其吸收外源性能量后,其在病灶细胞内形成活性氧,活性氧的形成非常短暂,所以其在治疗病变的过程中能显著减少对周围正常组织的损伤^[4-6]。5-氨基酮戊酸(5-ALA)是强光敏剂原卟啉IX的前体,其在人体内正常合成量较少,参与血红蛋白的形成过程。在局部涂抹5-ALA后,PDT产生的能量从光转移到氧,从而形成活性氧对组织进行有效杀伤。

1.2.1.2 药物及设备 光敏剂:5-ALA(上海复旦张江生物医药股份有限公司,国药准字:H20070027);光疗设备:LED治疗仪(武汉亚格光电技术有限公司,规格:LED-IB,波长 $633\text{ nm}\pm 10\text{ nm}$,功率密度大于 80 mW/cm^2 ,输出方式:连续输出)。根据患者的皮疹位置和耐受程度调节光照能量密度 $85\sim 100\text{ J/cm}^2$,每次光照时间30 min。

1.2.2 钬激光

1.2.2.1 基本原理 钬激光是以钇铝石榴石(YAG)为激活媒质,掺敏化离子铬(Cr)、穿能离子铥(Tm)、激光离子钬(Ho)的激光晶体制成的脉冲固体激光装置产生的新型激光^[18-20]。利用氮闪烁光源激活嵌在钇-铝石榴石晶体上的稀有元素钬而产生的脉冲式近红外线激光,波长为 $2\,140\text{ nm}$,恰好位于水的吸收范围,激光的脉冲时间为 0.25 ms ,远远小于组织的热传导时间(1 ms),故对周围热损伤极小,组织穿透深度小于 0.4 mm ,其余热损深度可达 $0.5\sim 1.0\text{ mm}$,组织的凝固界面局限于 $3\sim 4\text{ mm}$ 。钬激光在水中有很高的吸收系数,因为组织主要由水组成,所以主要的能量集中在表层,使钬激光有极好的切割能力和组织切除能力^[14-15]。

1.2.2.2 设备 医用钬激光(Ho:YAG)治疗机,规格型号:DHL-1-C,无锡市大华激光设备有限公司生产,输出功率: 45 W ,激光波长: $2.1\text{ }\mu\text{m}$,频率: $(50\pm 1)\text{ Hz}$ 。

1.3 治疗过程

1.3.1 钬激光治疗过程 病变部位进行消毒铺巾后,进行局部麻醉,待麻醉满意后,调节钬激光参数,峰值能量 $1.2\sim 1.5\text{ J}$,脉冲频率 $8\sim 12\text{ Hz}$,平均功率 10 W 。将激光终端光纤插入CA病变内部对其进行消融。在治疗过程中助手用纱布清理治疗中产生的坏死组织。待病变部位被处置到可清楚见到基底部位即可停止操作。在治疗过程中,处理范围稍微超越病变组织 $1\sim 2\text{ mm}$,同时对其他正常组织进行保护。操作人员应佩戴护目镜,以防损伤眼睛。

1.3.2 ALA-PDT治疗过程 在上一步钬激光清除皮损后,将ALA散剂用生理盐水稀释成20%溶液涂抹在病变位置,超过病变范围至少 1 cm ,局部避光封包 $3\sim 4\text{ h}$ 。再用LED治疗仪对局部进行照射,能量密度 $100\sim 120\text{ J/m}^2$,功率密度约 80 mW/cm^2 ,照射时间30 min,一般1~2周照射1次,3~4次为1个疗程。

1.4 疗效观察

在治疗前对CA大小进行记录。治疗前进行分级,I级:CA总面积 $\leq 1\text{ cm}^2$,II级: $1\text{ cm}^2 < \text{CA总面积} \leq 2\text{ cm}^2$,III级:CA总面积 $> 2\text{ cm}^2$ 。治疗后进行效果评价,显效:治疗后CA面积下降2个数量级,有效:治疗后CA面积下降1个数量级,无效:治疗后CA面积下降0个数量级。统计时间截止治疗后6个月。在末次治疗结束的1个月内,每周复查1次,之后每月复查1次,采用门诊、微信或电话随访等形式。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS22.0软件,作图采用Prism8.0。计数资料采用Wilcoxon检验,率间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 清除效果

治疗前3组之间无统计学差异($\chi^2=0.33$, $P=0.987$),治疗后3组之间具有显著性差异($\chi^2=16.22$, $P=0.013$),联合治疗组的效果显著优于另外两组,钬激光治疗组和光动力学治疗组治疗后两组之间无统计学差异,见表1。

2.2 不良反应

钬激光治疗组17例患者在治疗后出现病灶局部红肿、渗出;光动力治疗组9例患者治疗部位出现轻度糜烂、水肿、刺痛;联合治疗组11例照射部位出现轻度糜烂、水肿、刺痛,5位出现病灶局部渗出。所有患者均通过外用复方黄柏液等对症治疗后自行消退,3组均未出现明显溃疡、瘢痕形成等较严重术后并发症。

表 1 3组疗效比较

Table 1 Comparison of therapeutic efficacy among 3 groups

组别	治疗前			治疗后				χ^2 值	P 值
	I	II	III	0*	I	II	III		
联合组	7	18	15	10	25	5	0	42.47	0.000
钬激光组	8	18	14	3	18	14	5	11.61	0.009
光动力治疗组	9	17	14	4	18	13	5	11.79	0.008
χ^2 值	0.33			16.22					
P 值	0.987			0.013					

0表示疣体完全清除

2.3 复发情况

随访6个月,联合治疗组治愈人数36人,治愈率90.0%,复发率为10.0%,第1、2、3、4、5、6个月复发人数分别为0、1、1、2、0、0。光动力治疗组治愈人数33人,治愈率82.5%,复发率为17.5%,第1、2、3、4、5、6个月复发人数分别为0、2、2、2、0、1。钬激光治疗组治愈人数28人,治愈率70.0%,复发率为30.0%,第1、2、3、4、5、6个月复发人数分别为3、2、2、3、1、1。

3 讨论

CA是临床常见的性传播疾病,病毒寄生在基底细胞层,在表皮细胞间进行复制并入侵细胞内,可引起宿主细胞快速繁殖,形成特有的乳头瘤样改变。我国CA患者每年新增人数众多,为年增长率最快的性病,高达22.52%^[15-16]。其总体患病率已跃居我国性病患者率第2位,HPV在全球范围内的感染率达11.7%^[21]。CA疣体生长迅速,传染性较强,复发率高,常需反复多次的治疗,且部分巨大型CA的患者存在癌变可能^[22]。目前常用的CA的物理治疗手段有多种,包括手术切除、冷冻治疗、CO₂激光治疗、ALA-PDT、电凝或点灼术、钬激光治疗等^[23-26]。

有研究者对369名顽固性或未经治疗的CA病人进行钬激光治疗,参数为光斑尺寸5 mm,脉冲持续时间20 ms,能量200 J/cm²,随访显示清除率为96%^[27]。一项关于ALA-PDT治疗宫颈CA研究显示,161例CA患者随机分为ALA-PDT组和CO₂激光组,随访3个月,ALA-PDT组完全反应率为90.2%,CO₂激光组则为65.8%^[10]。

本次回顾性分析显示钬激光治疗组和ALA-PDT在治疗CA的效果方面相似,联合治疗组的疗效优于两者;在复发率方面,钬激光治疗组显著高于ALA-PDT治疗组和联合治疗组。综上所述,钬激光联合ALA-PDT可以显著提高CA的治疗效果,减少治疗次数,同时不会显著增加不良反应。

【参考文献】

[1] Hua H, Zhou S, Gu L, et al. Multiple-type HPV infection predicting condyloma acuminatum recurrence after aminolevulinic acid photodynamic therapy[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2021, 36: 102538.

[2] Niu L, Chu X, Jiang Y, et al. HPV infection upregulates the expression of ZNT-1 in condyloma acuminatum[J]. Eur J Histochem, 2021, 65 (2): 3228.

[3] Hirth J. Disparities in HPV vaccination rates and HPV prevalence in the United States: a review of the literature [J]. Hum Vaccin Immunother, 2019, 15(1): 146-155.

[4] Hu S, Yang Y, Jiang B, et al. Treatment of condyloma acuminatum using the combination of laser ablation and ALA-PDT [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2019, 25: 193-196.

[5] Theresia C, Zheng J, Chen XY. Topical ALA-PDT as alternative therapeutic option in treatment-recalcitrant dermatosis: Report of 4 cases[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2017, 20: 189-192.

[6] Chen N, Cheng Q, Zeng Q, et al. Successful treatment with ALA-PDT of Refractory condyloma acuminatum of the whole anterior urethra[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2020, 31: 101918.

[7] Wieland U, Kreuter A. Prevention of HPV-induced diseases by prophylactic vaccination[J]. Hautarzt, 2021, 72(2): 106-113.

[8] Li X, Wang X, Gu J, et al. Needle-free injection of 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy for the treatment of condylomata acuminata[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(1): 236-240.

[9] Xu HX, Shen QL, Fan B, et al. Effectiveness of a combination therapy of traditional Chinese medicine and CO₂ laser treatment for condyloma acuminatum[J]. J Med Virol, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25923. Online ahead of print.

[10] Du J, Lu XN, Li F, et al. Comparison between photodynamic therapy with topical application of 5-aminolevulinic acid and CO₂ laser therapy in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized controlled trial[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 11342-11346.

[11] Chang R, Xu C, Liu Y, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and holmium laser treatment for intraurethral condylomata acuminata in a renal transplant patient[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2021, 36: 102496.

[12] Pontone S, Pironi D, Pontone P, et al. Combined approach for the treatment of anorectal condyloma. Carbon dioxide laser excision and endoscopic argon plasma coagulation in a case report[J]. Ann Ital Chir, 2011, 82(2): 159-162.

[13] Cao C, Chen L, Li S, et al. Clinical efficacy of carbon dioxide laser combined with ALA photodynamics in the treatment of condyloma acuminatum[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 7211055.

[14] Yang C, Liu S, Liu JB, et al. Holmium laser treatment of genital warts: an observational study of 1500 cases[J]. Acta Derm Venereol, 2008, 88(2): 136-138.

[15] Scoffone CM, Cracco CM. Holmium laser enucleation of the prostate [J]. Curr Opin Urol. 2019, 29(3): 304-305.

[16] Yang Y, Zhang Y, Zou X, et al. Perspective clinical study on effect of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) in treating

- condylomata acuminata in pregnancy[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2019, 25: 63-65.
- [17] Ghiasy S, Fallah-karkan M, Razzaghi MR, et al. Is holmium laser an appropriate modality to treat genital warts?[J]. J Lasers Med Sci, 2019, 10(1): 70-74.
- [18] Emiliani E, Talso M, Haddad M, et al. The true ablation effect of holmium YAG laser on soft tissue[J]. J Endourol, 2018, 32: 230-235.
- [19] Das AK, Teplitzky S, Humphreys MR. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): a review and update[J]. Can J Urol, 2019, 26 (4 Suppl 1): 13-19.
- [20] Corsini C, de Angelis M, Villa L, et al. Holmium: yttrium-aluminum-garnet laser with Moses: does it make a difference?[J]. Curr Opin Urol, 2022, 32(3): 324-329.
- [21] Tolstov Y, Hadaschik B, Pahernik S, et al. Human papillomaviruses in urological malignancies: a critical assessment[J]. Urol Oncol, 2014, 32(1): 19-46.
- [22] Yang C, Liu S, Wang Z, et al. Buschke-Lowenstein tumor in an old woman: cryotherapy and holmium laser treatment[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(1): 221-223.
- [23] Burati M, Chiarelli M, Terragni S, et al. Treatment of giant condyloma acuminatum of the anus. State of the art[J]. Ann Ital Chir, 2018, 89: 291-294.
- [24] Zheng Z, Zhang LL, Shi L, et al. What is the most relevant factor causing pain during ALA-PDT? A multi-center, open clinical pain score research trial of actinic keratosis, acne and condylomata acuminata[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2019, 26: 73-78.
- [25] Liao C, Sun X, Zhang G, et al. Advanced application of holmium: YAG laser combined ALA-PDT for the treatment of refractory condylomata acuminata in anal canal[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2020, 30: 101696.
- [26] Gay J, Johnson N, Kavuru V, et al. Utility of the human papillomavirus vaccination in management of HPV-associated cutaneous lesions[J]. Skin Therapy Lett, 2021, 26(2): 6-8.
- [27] Han TY, Lee JH, Lee CK, et al. Long-pulsed Nd:YAG laser treatment of warts: report on a series of 369 cases[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(5): 889-893.
- [27] SHIGEMURA K, FUJISAWA M. Current status of holmium laser enucleation of the prostate[J]. Int J Urol, 2018, 25(3): 206-211.

(编辑:黄开颜)