

## 5-氨基酮戊酸光动力疗法 治疗尖锐湿疣的疗效及其对患者病灶 HPV DNA 载量的影响

刘秀英

(北京市仁和医院皮肤科, 北京 102600)

**【摘要】** 目的 观察 5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)对尖锐湿疣患者的治疗效果,并检测病灶局部人乳头瘤病毒(HPV) 6/11 型 DNA 载量的变化。**方法** 将 2011 年 3 月至 2014 年 3 月于我院皮肤性病科门诊接受治疗的 100 例尖锐湿疣采用随机数表法将患者随机分为观察组和对照组各 50 例,观察组给予 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗,对照组给予传统电离子手术治疗。观察两组患者治疗后的 HPV 6/11 型 DNA 载量、病毒转阴、近期疗效、血清肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白介素 6 (IL-6) 水平、复发及不良反应情况,并进行对比分析。**结果** 治疗 3 个月,观察组病毒载量为 $(0.2\pm 0.6)\times 10^6$  copies/ml,明显低于对照组的 $(1.3\pm 2.2)\times 10^6$  copies/ml,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );观察组的 HPV DNA 阴转率为 89.7%,对照组为 68.4%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组治疗有效率为 90.0%,明显高于对照组的 56.0%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后 3 个月,观察组 TNF- $\alpha$  水平高于对照组,而 IL-6 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组的复发率及不良反应发生率分别为 8.0%、16.0%,明显低于对照组的 30.0%、46.0%,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** ALA-PDT 能有效降低尖锐湿疣患者病灶局部 HPV 病毒载量,其复发率及不良反应发生率较传统治疗方法低。

**【关键词】** 尖锐湿疣;5-氨基酮戊酸;光化学疗法;人乳头状瘤病毒;DNA 载量

**【中图分类号】** R759 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)22-3307-04

**Clinical effect of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with condyloma acuminatum and its impact on DNA load of human papillomavirus.** LIU Xiu-ying. Department of Dermatology, Renhe Hospital of Beijing City, Beijing 102600, CHINA

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical effect of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) in the treatment of patients with condyloma acuminatum (CA), and to detect the changes in DNA loads of human papillomavirus (HPV) type 6/11 in lesions of the patients before and after ALA-PDT. **Methods** One hundred patients with CA in our hospital from March 2011 to March 2014 were randomly divided into observation group and control group by random number table. The observation group ( $n=50$ ) was treated with ALA-PDT, and the control group ( $n=50$ ) received traditional electric ion surgery. DNA load of HPV type 11/6, virus negative situation, short-term clinical effect, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), recurrence, and adverse reactions were analyzed. **Results** After 3 months of treatment, the DNA loads of HPV in the observation group was

通讯作者:刘秀英。E-mail:lx710311@sina.com

\*\*\*\*\*

[9] Rahman M, Xie D, Feldman HI, et al. Association between chronic kidney disease progression and cardiovascular disease: results from the CRIC Study [J]. Am J Nephrol, 2014, 40: 399-407.

[10] Kuznik A, Mardekian J, Tarasenko LI. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data [J]. BMC Nephrol, 2013, 14: 2001-2010.

[11] Ohsawa M, Tanno K, Itai K, et al. Comparison of predictability of future cardiovascular events between chronic kidney disease (CKD) stage based on CKD epidemiology collaboration equation and that

based on modification of diet in renal disease equation in the Japanese general population-I [J]. Circ J, 2013, 77: 1315-1325.

[12] Matsushita K, Selvin E, Bash LD, et al. Risk implications of the new CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. Am J Kidney Dis, 2010, 55: 648-659.

[13] Mc Cullough PA. Cardiorenal risk: an important clinical intersection [J]. Rev Cardiovasc Med, 2002, 3: 71-76.

(收稿日期:2015-05-10)

( $0.2 \pm 0.6$ ) $\times 10^6$  copies/ml, significantly lower than ( $1.3 \pm 2.2$ ) $\times 10^6$  copies/ml in the control group ( $P < 0.05$ ). After the treatment, 89.7% (26/29) of the patients in the observation group and 68.4% (13/19) in the control group became HPV DNA negative, with statistically significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). The effective rate of the observation group was 90.0%, significantly higher than 56.0% in the control group ( $P < 0.05$ ). After 3 months of treatment, TNF- $\alpha$  level of the observation group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ), while the IL-6 level was significantly lower ( $P < 0.05$ ). Recurrence rate and incidence of adverse reactions in observation group was 8.0% and 16.0%, respectively, which were significantly lower than 30.0% and 46.0% in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** ALA-PDT can reduce HPV DNA loads in lesions of patients with CA, with lower recurrence rate and reduced incidence of adverse reactions than traditional therapy.

**【Key words】** Condylomata acuminata; 5-Aminolevulinic acid; Photochemotherapy; Human papilloma virus (HPV); DNA load

尖锐湿疣(Condyloma acuminatum, CA)是临床常见的一种生殖器增生性改变,由人类乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)感染造成<sup>[1]</sup>,其发病率较高,在我国性传播疾病中位居第三位<sup>[2]</sup>,高危型 HPV 所致尖锐湿疣皮损角质形成细胞的过度增生,严重时可引发癌变,对公众健康的危害极大<sup>[3]</sup>。虽然目前临床上对 CA 的治疗有激光、电灼、冷冻、微波等多种方法<sup>[4-6]</sup>,但治疗后较高的复发率是困扰临床医生的主要问题之一,其复发原因与人类乳头瘤病毒潜伏感染及亚临床感染的存在、再活动密切相关<sup>[7]</sup>,降低治疗后的复发率已成为临床治疗 CA 的研究热点。5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)是近年来治疗 CA 的一种新型疗法,近年来笔者采用 ALA-PDT 疗法治疗 CA 患者,取得了较好的临床疗效,现报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 3 月至 2014 年 3 月于我院皮肤性病科门诊就诊的尖锐湿疣患者 100 例,其中男性 61 例,女性 39 例,平均年龄( $42.6 \pm 4.3$ )岁。纳入标准:(1)首次治疗的临床表现和组织病理均确诊为尖锐湿疣的患者;(2)单个疣体直径均 $\leq 0.5$  cm,疣体数量 $\leq 3$ 个;(3) HPV6/11 型 DNA 检测为阳性;(4)所有入组患者签署知情同意书。排除标准:(1)排除合并有淋病、HIV 感染、非淋菌性尿道炎、宫颈炎及使用糖皮质激素者;(2)排除患有皮肤光过敏症及疤痕体质的患者;(3)排除严重免疫功能障碍、严重心、肝、肾等重要脏器功能障碍的患者。将 100 例患者根据随机数字表法分为观察组和对照组,每组各 50 例。两组患者的年龄、性别、病程、疣体个数及直径等一般临床资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。

1.2 治疗方法 观察组患者给予 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗,具体方法如下:首先对疣体及周围皮常规消毒,将 20%盐酸氨基酮戊酸溶液(上海复旦

表 1 两组患者基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	男/女	平均年龄 (岁)	病程 (月)	疣体个数 (个)	疣体直径 (cm)
观察组( $n=50$ )	29/21	41.9 $\pm$ 4.6	5.7 $\pm$ 1.3	2.1 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 0.7
对照组( $n=50$ )	32/18	43.1 $\pm$ 3.8	6.1 $\pm$ 1.5	1.9 $\pm$ 1.1	2.4 $\pm$ 0.6
$t/\chi^2$ 值	0.692	0.709	0.902	0.419	0.658
$P$ 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

张江生物医药股份有限公司)滴于脱脂棉球,并均匀敷于疣体上,局部避光 3 h 后采用氩氦激光照射治疗(XD-635AB 型光动力激光治疗仪)。治疗中出现明显疼痛者可适当降低输出功率,但不低于 150 mW,同时延长照光时间。每 7~10 d 治疗 1 次,共两次。对照组:采用电离子手术去除疣体,若在随访过程中出现复发,则对复发患者进行电离子手术去除疣体或外用咪喹莫特去除疣体。

1.3 观察指标 两组患者经过末次治疗后连续随访 3 个月,第 1 个月每 7~10 d 随访 1 次,以后每月随访 1 次。随访期间的观察指标包括:(1)病毒检测:两组患者分别于治疗前、治疗后 7~10 d 和治疗后 3 个月采集病灶局部表皮脱落细胞 HPV 6/11 型 DNA 载量检测,HPV 载量 $< 10^3$ 定义为 HPV 阴性,检测方法参照参考文献<sup>[8]</sup>。两组复发病患者不再进入 HPV DNA 载量检测的统计。为确保病灶局部表皮脱落细胞取材的一致性,固定 1 名护士负责所有患者的样本采集,用生理盐水浸润过的无菌棉拭子反复擦拭原病灶部位 3 次,用无菌生理盐水将棉拭子在无菌管中充分漂洗后弃棉拭子,做好标记, $-20^\circ\text{C}$ 冰箱保存。(2)肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白介素 6 (IL-6)测定:患者在治疗前及治疗后 3 个月采用上海晶美生物工程有限公司的 ELISA 试剂盒检测 TNF- $\alpha$ 和 IL-6 水平。(3)不良反应:随访期间对患者发生的不良反应进行记录。

1.4 疗效评价 在末次治疗后第一周进行疗效评价,参照徐标等<sup>[9]</sup>的疗效标准,即痊愈(疣体完全消

失)、显效(皮损直径的总和缩小在 60%~99%)、进步(皮损直径总和缩小在 20%~59%)、无效(皮损直径总和缩小在 20%以下或增大)。有效率=(痊愈+显效)/总例数×100%。

1.5 统计学方法 应用 SPSS16.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,治疗前后各观察指标比较采用 *t* 检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者 HPV 6/11 型 DNA 载量检测结果比较 剔除复发 19 例患者,最终 81 例患者进入病毒载量检测统计。3 个月后两组病例病毒 HPV 载量均有大幅下降,观察组 HPV 6/11 型 DNA 载量低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组 HPV 转阴率为 89.7%,明显高于对照组的 68.4%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者 HPV 6/11 型 DNA 载量检测结果比较( $\bar{x}\pm s, \times 10^6$  copies/ml)

组别	治疗前	除疣后 7~10 d	除疣后 3 个月
观察组( $n=46$ )	8.7±4.4	8.4±4.1	0.6±0.2 <sup>a</sup>
对照组( $n=35$ )	8.3±4.3	7.9±3.7	2.2±1.3 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值	0.410	0.575	7.206
<i>P</i> 值	0.341	0.283	0.000

注:<sup>a</sup>表示与除疣后 7~10 d 比较, $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗效果比较 在末次治疗结束 1 周后对全部患者进行疗效评价,结果显示:观察组患者治疗有效率为 90.0%;对照组为 56.0%,两组患者治疗有效率差异有统计学意义( $\chi^2=16.941, P<0.05$ ),见表 3。

表 3 两组患者的临床疗效比较(例)

组别	痊愈	显效	进步	无效	有效率(%)
观察组( $n=50$ )	30	15	5	0	90.0
对照组( $n=50$ )	16	13	19	2	56.0

2.3 两组患者的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平比较 治疗前两组患者 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后 3 个月,观察组 TNF- $\alpha$  水平高于对照组,而 IL-6 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 两组患者治疗后的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平比较( $\bar{x}\pm s, \text{pg/ml}$ )

组别	TNF- $\alpha$	IL-6
观察组( $n=50$ )	85.3±24.9	8.7±3.1
对照组( $n=50$ )	105.4±26.1	6.9±2.9
<i>t</i> 值	3.75	2.804
<i>P</i> 值	0.000	0.003

2.4 两组患者的复发情况 治疗 3 个月后,观察组的总复发率为 8.0%,对照组为 30.0%,差异有统计学意义( $\chi^2=24.641, P<0.05$ ),见表 5。观察组 4 例复发的病例继续给予 2~3 次 ALA-PDT 治疗后痊愈,对照组 15 例复发的患者改用 ALA-PDT 治疗,在 2~5 次治疗后痊愈。

表 5 两组患者的复发情况比较(例)

组别	第 4 周	第 8 周	第 12 周	总例数	复发率(%)
观察组( $n=50$ )	0	1	3	4	8.0
对照组( $n=50$ )	3	5	7	15	30.0

2.5 两组患者不良反应发生情况 术后疼痛是两组患者常见的不良反应,给予治疗后 1 周均有所缓解。观察组患者不良反应发生率为 16.0%,显著低于对照组的 46.0%,差异有统计学意义( $\chi^2=11.503, P<0.05$ ),见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况(例)

组别	剧烈疼痛	色素沉着	伤口感染	浅表瘢痕	尿道口狭窄	不良反应发生率(%)
观察组( $n=50$ )	5	2	1	0	0	16.0
对照组( $n=50$ )	10	5	5	2	1	46.0

## 3 讨论

尖锐湿疣是一种男女外生殖器及肛门部位的皮肤黏膜的良性增生性疾病,其主要由 HPV 6/11 亚型感染引起,是一种常见的性传播疾病<sup>[10-11]</sup>。采用电离子手术去除疣体治疗尖锐湿疣虽然有明确的治疗效果,但其复发率较高<sup>[12,12]</sup>。氨基酮戊酸(ALA)是一种光敏剂原卟啉 IX 的前提物质,在体内可被增生活跃的病毒细胞选择性的吸收,转化为较强的光敏剂(原卟啉 IX 等卟啉类物质),这些物质在特定波长的光照射后可产生活性氧,从而达到靶向性杀伤疣体内病毒的目的,减少而对周围正常组织的损伤<sup>[13]</sup>。

本研究于尖锐湿疣患者治疗前后检测其病灶局部 HPV 6/11 型 DNA 载量,结果显示:治疗前两组患者病毒载量差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 7~10 d 后,两组患者病毒载量较治疗前均有所下降,但组间差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 3 个月后,观察组病毒载量为  $(0.2\pm 0.6)\times 10^6$  copies/ml,显著低于对照组的  $(1.3\pm 2.2)\times 10^6$  copies/ml ( $P<0.05$ )。观察组中有 41 例患者 HPV DNA 转阴,阴转率为 89.7%;对照组有 24 例患者 HPV DNA 阴转,阴转率为 68.4%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。可见 ALA-PDT 能够有效地降低 CA 患者病灶局部 HPV DNA 载量,防止 CA 复发,其

机制可能与 AIA-PDT 治疗后感染病毒的细胞凋亡、坏死和脱落有关。

IL-6, TNF- $\alpha$  的水平反映了细胞的免疫水平, 研究报道 IL-6、TNF- $\alpha$  与 CA 的复发密切相关<sup>[14-15]</sup>。近期研究<sup>[16]</sup>发现 CA 患者治疗前血清 TNF- $\alpha$  显著高于正常人组, 治疗后显著下降; 而 IL-6 水平治疗前显著低于正常人, 治疗后有所升高。这一研究表明通过监测患者血清 IL-6, TNF- $\alpha$  水平对预测 CA 的复发及判断治疗效果有一定的价值。治疗后 3 个月, 观察组患者 TNF- $\alpha$  水平高于对照组, 而 IL-6 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示 ALA-PDT 治疗对于预防尖锐湿疣的复发优于对照组。本研究结果显示: 对照组治疗有效率为 56.0%, 观察组有效率为 90.0%, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗 3 个月后, 观察组总复发率为 8.0%, 显著低于对照组 (30.0%)。本研究中两种治疗方法的主要不良反应为剧烈疼痛, 其次为色素沉着及伤口感染, 而浅表瘢痕和尿道口狭窄较少见, 观察组不良反应发生率为 16.0%, 对照组不良反应发生率为 46.0%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。这一结果说明 ALA-PDT 在治疗尖锐湿疣时有疗效好、不良反应轻等特点。

综上所述, ALA-PDT 治疗尖锐湿疣的疗效优于传统电离子手术, ALA-PDT 对 HPV 病毒清除率高, 因此可以有效减少尖锐湿疣患者的复发率, 同时 ALA-PDT 引起不良反应较少, 是治疗尖锐湿疣的一种有效可行的方法。

#### 参考文献

- [1] Fathi R, Tsoukas MM. Genital warts and other HPV infections: established and novel therapies [J]. Clin Dermatol, 2014, 32(2): 299-306.
- [2] 朱伟, 曹萍. 尖锐湿疣的研究进展[J]. 皮肤病与性病, 2014, 36(6): 327-329, 336.
- [3] Wakeham K, Kavanagh K. The burden of HPV-associated anogenital cancers [J]. Curr Oncol Rep, 2014, 16(9): 402.
- [4] 周碧海. CO<sub>2</sub>激光联合斯奇康预防尖锐湿疣术后复发的疗效观察[J]. 海南医学, 2014, 25(15): 2302-2303.
- [5] 王星, 李中兴, 冯瑞, 等. 经尿道选择性绿激光汽化术与电切术治疗尿道内尖锐湿疣疗效观察[J]. 海南医学, 2012, 23(8): 39-40.
- [6] Huang J, Zeng Q, Zuo C, et al. The combination of CO<sub>2</sub> laser vaporization and photodynamic therapy in treatment of condylomata acuminata [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2014, 11(2): 130-133.
- [7] 徐楠, 胡小利, 覃兆伟, 等. 尖锐湿疣复发的防治进展[J]. 医学综述, 2013, 19(9): 1604-1606.
- [8] 王辉, 赵学良. 氨基酮戊酸光动力疗法治疗尖锐湿疣对病灶乳头瘤病毒复制的影响[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(10): 739-741.
- [9] 葛红芬, 臧运书, 汤占利, 等. 5-氨基酮戊酸-光动力疗法治疗尖锐湿疣疗效分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(1): 96-98.
- [10] 谭娟, 徐顺明, 蔡海斌, 等. 男性尖锐湿疣皮损 HPV 基因芯片型别分析[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2012, 26(3): 196-199.
- [11] Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, et al. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update [J]. Vaccine, 2014, 32(14): 1595-601.
- [12] McCormack PL, Joura EA. Spotlight on quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil(R)) in the prevention of premalignant genital lesions, genital cancer, and genital warts in women [J]. BioDrugs, 2011, 25(5): 339-343.
- [13] Wang HW, Zhang LL, Miao F, et al. Treatment of HPV infection-associated cervical condylomata acuminata with 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy [J]. Photochem Photobiol, 2012, 88(3): 565-569.
- [14] Aydogan K, Ozakin C, Saricaoglu H, et al. Relationship between the interleukin-6-174 gene and mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphisms and condyloma acuminatum [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(10): 1306-1312.
- [15] Liu D, Zhou L, Chen X. The lymphoblastoid cell lines of recurrence condyloma acuminatum patients produce lower level of tumor necrosis factor stimulated with LPS [J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2003, 23(3): 317-319.
- [16] 王希晶, 王谦可, 梁凤仪, 等. ALA-PDT 联合 CO<sub>2</sub>激光治疗尖锐湿疣疗效观察及治疗前后外周血 TNF- $\alpha$  和 IL-6 变化[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2012, 26(3): 233-237.

(收稿日期: 2015-04-24)