

皮肤病的光动力治疗

Photodynamic Therapy in Dermatology

主编 Michael H. Gold

主译 王秀丽



人民卫生出版社

R 751.05
2014/

阅 览

皮肤病的光动力治疗

Photodynamic Therapy in Dermatology

主 编 Michael H. Gold

主 译 王秀丽

副主译 王宏伟 黄 正

译 者 (按姓氏笔画排序)

丁蕙琳 石 磊 吉 杰 吕 婷

李晶晶 张云凤 张玲琳 范志霞

涂庆峰 赖永贤



人民卫生出版社

Translation from the English language edition;
Photodynamic Therapy in Dermatology by Michael H. Gold
Copyright © 2011, Springer US
Springer US is a part of Springer Science+Business Media
All Rights Reserved

图书在版编目 (CIP) 数据

皮肤病的光动力治疗/(美)格德(Gold, M. H.)主编;
王秀丽译. —北京:人民卫生出版社, 2013
ISBN 978-7-117-17048-2

I. ①皮… II. ①格…②王… III. ①皮肤病-光疗法
IV. ①R751.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 043099 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

图字:01-2012-5159

皮肤病的光动力治疗

主 译: 王秀丽

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 12

字 数: 292 千字

版 次: 2013 年 8 月第 1 版 2013 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17048-2/R·17049

定 价: 90.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

译者序

时光易逝,岁月如飞。自从20世纪90年代初光动力疗法于皮肤科兴起以后,它在国内外的应用历史已逾20多年。10年前我和徐世正教授在国内率先采用光动力治疗尿道内尖锐湿疣,引起全世界的关注,也开启了我与光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)的不解之缘。而今,光动力疗法已经得到了国内广大患者和临床医师的认可,特别是对头面部及生殖器部位的病变具有明显优势。星星之火已呈燎原之势,兼有不断发展之态。鉴于此,我们选择并译校了近年来国外皮肤科和光动力疗法领域里的一部最新权威著作——《皮肤病的光动力治疗》,以供广大同仁参考和交流。该书由美国田纳西州皮肤科医生 Michael H. Gold 先生主编,由来自美国、加拿大、德国、西班牙、荷兰、瑞典、丹麦和澳大利亚八国的二十三位皮肤病和美容专家联合撰写,由 Springer 出版社于 2011 全球出版发行。

《皮肤病的光动力治疗》全书共有十七个章节,主要围绕在欧美已获得批证的光敏剂前体药 5-氨基酮戊酸(aminolevulinic acid, ALA)及其甲基酯(MAL)的代表药物,如 Levulan Kerastick™ 和 Metvix™。该书更多地从临床应用的角度,对相关的光动力治疗理念和技术的发展历程及相关的适应证作了详细地描述。有的作者对各个前体药和光敏剂、光源、治疗参数、治疗过程、机理和临床结果作了完整的综述性的讨论,有的作者则根据多年的个人临床经验对如何在日常临床实践中合理使用光动力疗法的每一个步骤和环节作了细致的解释。有的作者还收集整理了部分非皮肤科光动力疗法的新资料。

《皮肤病的光动力治疗》一书图文表并茂,参考文献详尽,较全面地涵盖了光动力疗法在欧美皮肤科多个病种使用的现状,反映了皮肤光动力疗法的临床研究成果和未来发展的方向。这本书对于从事光动力临床已经有一定经验医师来说有非常强的指导意义,即使是皮肤光动力医学没有基础的初学者,也能体会到其中的乐趣,增加对光动力的兴趣。因此这是一本极具参考和收藏价值的工具书。

本书收纳的大多为欧美文献,所以书中所述的药物制剂和光源与我国皮肤科医生实际使用的有一些差异;另外,本书资料所基于的人种和皮肤类型等因素也与我国的患者有一些差异,因此,读者在参阅本书中文版时应注意到这些差异及其可能的影响。

本书的译校者均具有多年皮肤光动力治疗的临床和基础研究经验,对当前我国和国际上光动力研究状况以及发展趋势,有着深刻的了解。他们的翻译准确流畅、忠实原著。由于本书很多作者的第一语言并非英语,这也给翻译带来了难度。译校者力求在语言和专业两方面完整准确地反映作者和书稿原意,不断润色修改,确保文字流畅易懂,并精心对原书中的一些错误作了更正和勘误。他们在时间紧、任务重的情况下,殚精竭思、不遗余力地按时完成了全书的译校任务,保证了及时出版。在此谨向各位译校者致以衷心的感谢!

当然,由于主客观条件所限,译文必然还存在某些欠缺和失当之处,敬希各位同仁和读者加以指正。

本书中文翻译版是一本很实用的皮肤科光动力疗法和光动力诊断的参考资料,为皮肤科疾病的治疗打开了一种新思路。相信本书的正式出版将有助于推动光动力医学在皮肤科的进一步发展。

王秀丽

序

PDT 是在全球广泛使用的一种疗法,可用于治疗很多炎症性疾病和皮肤问题。如书中所述,PDT 的使用方式和范围是多种多样的,从日光性角化病到浅表皮肤肿瘤到痤疮、皮脂腺增生、汗腺炎、顽固的疣和传染性软疣等。我很荣幸曾经有机会多次访问中国,与中国同事分享激光、光源、皮肤美容和 PDT 方面的经验。

我与本书的主译王秀丽教授多年前在上海的一次国际会议上相识,看到近几年她所带领的光动力课题组所做成绩,以及对光动力疗法在中国兴起所作贡献,感到无比欣慰。当王秀丽教授通知我《皮肤病的光动力治疗》这本书已经被翻译成中文,并约我对她主译的这本书写序言时,作为原著主编的我感到非常骄傲和高兴,这能够让我的中国同事从撰写本书的作者那里学到一些相关的 PDT 知识,不可否认这是一本很好的参考书。本书的译校者们为翻译出版这本 PDT 书籍倾注了很多心血,而且对本书原版中存在的微小瑕疵也作了解读及批注,我非常欣赏他们准确流畅的翻译和严谨的态度,感谢他们和人民卫生出版社翻译出版本书的中文版。

我真切地希望通过阅读本书,你能更好地了解 PDT 在临床医学,特别是皮肤科的应用;更好地了解 PDT 的机制、使用方法和预期疗效。

我也希望本书会鼓励你在自己的诊所和医院的临床实践中更多、更深入地研究 PDT 的用途,使 PDT 发挥更好的作用。比如在 PDT 治疗鲜红斑痣领域,中国同事所做的工作也曾让我们对 PDT 的技术和理解上升到新的高度。

不断地研究和学习,并分享心得和知识,这将使我们大家都获益良多。

Michael H. Gold

目 录

第一章 光动力疗法的历史·····	1
第二章 氨基酮戊酸治疗日光性角化病及其光子嫩肤作用·····	5
第三章 5-氨基酮戊酸治疗寻常型痤疮·····	31
第四章 光动力疗法治疗皮脂腺增生·····	45
第五章 光动力疗法治疗化脓性汗腺炎·····	49
第六章 局部氨基酮戊酸甲酯光动力治疗日光性角化病·····	57
第七章 氨基酮戊酸甲酯在皮肤癌中的应用·····	73
第八章 氨基酮戊酸甲酯应用于光子嫩肤·····	79
第九章 光动力疗法治疗痤疮·····	87
第十章 光动力疗法治疗疣、尖锐湿疣和传染性软疣·····	93
第十一章 光动力疗法与炎症性疾病·····	99
第十二章 光动力疗法治疗其他疾病·····	117
第十三章 光动力疗法对皮肤癌的化学预防作用·····	133
第十四章 荧光指导的光动力疗法·····	143
第十五章 临床实践中进行 ALA 光动力治疗的经验·····	153
第十六章 临床实践中进行 MAL 光动力治疗的经验·····	165
第十七章 光动力疗法的未来·····	173

摘要:

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 的历史可追溯到 20 世纪初。1900 年 Raab 首次报道草履虫细胞 (草履虫属尾状核) 暴露于吖啶橙 (acridine orange) 或光源下时, 其生存状态不受影响, 而当同时暴露于吖啶橙和光源下, 草履虫两个小时内即发生死亡。此后, PDT 的研究转向了其他可应用的光敏剂, 主要是卟啉类相关化合物。通过众多临床研究, PDT 对人类肿瘤细胞的作用机制逐渐明朗, PDT 已成为皮肤病患者可供选择的常用治疗方法之一。

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 的历史可追溯到 20 世纪初。1900 年 Raab^[1] 首次报道当草履虫细胞 (草履虫属尾状核) 分别暴露于吖啶橙或光源时, 其生存状态没有受到影响; 如果同时暴露于吖啶橙和光源时, 两个小时内即发生死亡。吖啶橙作为一种光敏剂, 经光线激活后对草履虫细胞产生效应。1904 年 Von Tappeiner 和 Jodblauer^[2] 发现苯胺染料处理的原虫细胞经荧光灯照射后发生了耗氧反应, 并首先将这种现象命名为光动力学效应。1905 年, Von Tappeiner 和 Jodblauer^[3] 报道了他们外用伊红的经验。5% 伊红作为光敏剂局部外用, 配合人工光源照射, 可成功治疗非黑素瘤皮肤癌、寻常狼疮和尖锐湿疣。推测其作用机制与吖啶橙类似, 伊红一旦进入细胞, 若有光源和氧分子存在, 就能够产生细胞毒性反应。1905 年首次报道的 PDT 在人体中的应用, 也是未来 PDT 在皮肤科应用的雏形, 即光敏剂外用于皮肤, 在氧和适当光源的作用下在

皮肤中产生光毒反应。

其他光敏剂

此后, PDT 的研究转向了其他有潜力的光敏剂, 主要是与卟啉相关的光敏剂。1911 年 Hausman 等^[4] 报道了血卟啉的应用, 发现光激活的血卟啉能够使豚鼠和小鼠产生光敏; 1913 年 Meyer-Betz^[5] 将血卟啉注射在自己身体内, 观察发现当注射区暴露于光源下会出现肿胀和疼痛, 这种光毒性反应持续了两个月, 这也增添了常规使用血卟啉的难度。1942 年 Auler 等^[6] 报道了在某些皮肤肿瘤组织中血卟啉的浓度比周围组织高, 照光后肿瘤组织发生坏死, 表明了血卟啉的光动力学反应。随后 Figgeet 等^[7] 报道血卟啉也会被其他细胞选择性吸收, 包括胚胎、受损的皮肤及肿瘤组织。

光动力疗法的应用

这些早期的临床研究确立了 PDT 对癌细胞的作用机制。光敏剂,如血卟啉能被癌变细胞吸收并富集,在合适的光源激发及氧存在的条件下可以对这些细胞产生细胞毒作用。1978 年 Dougherty 等^[8]展示了他们研究的新光敏剂,系一种被称为纯化的血卟啉衍生物(hematoporphyrin derivative, HPD)的血卟啉亚基及其代谢产物的复杂混合物。他们显示使用 HPD 和红光为主要光源可成功地治疗皮肤恶性肿瘤。HPD 系统用药成为 PDT 研究的标准,并涌现大量 PDT 在肿瘤及非肿瘤疾病治疗中的临床应用。这些临床应用详见表 1-1。

表 1-1 光动力疗法在皮肤科领域的应用

日光性角化病
光损伤及其相关的光光性角化病 ^a
鲍恩病
浅表性基底细胞癌
浅表性鳞状细胞癌
皮肤 T 细胞淋巴瘤
Kaposi 肉瘤
恶性黑色素瘤
光化性唇炎
角化棘皮瘤
寻常型银屑病
人类乳头瘤病毒感染
传染性软疣
斑秃
多毛症
寻常型痤疮
皮脂腺增生
化脓性汗腺炎

5-氨基酮戊酸光动力疗法在美国的应用现状

由于皮肤独特的自然特性,无论人工还是自然光源的体表照射均易于实现,PDT 研究因此也逐渐集中在皮肤病学领域。然而,由于 HPD 带来的光毒性反应在皮肤中可延续数月,使得它在皮肤科的应用受限。1900 年 Kennedy 等^[9]首次提出了一种可局部使用的卟啉衍生物,即氨基酮戊酸(aminolevulinic acid, ALA),彻底改变了 PDT 的面貌。这种物质被称为光敏剂前体,可以在皮肤内转化为活性状态。他们发现 ALA 能穿透皮肤角质层,被光化性损伤的皮肤细胞选择性吸收,还能被非黑色素瘤皮肤癌细胞以及皮脂腺细胞选择性吸收。Kennedy 因此提出了 ALA 的 PDT 反应,即 ALA 穿透皮肤角质层,转化为具有光敏性的原卟啉 IX(protoporphyrin IX PpIX)。

如图 1-1 所示,ALA 是血红素合成途径中 PpIX 的天然前体,即光敏剂 PpIX 的前体药物。在美国,PpIX 的研究主要采用 ALA 和蓝光;然而欧洲则多采用氨基酮戊酸甲酯

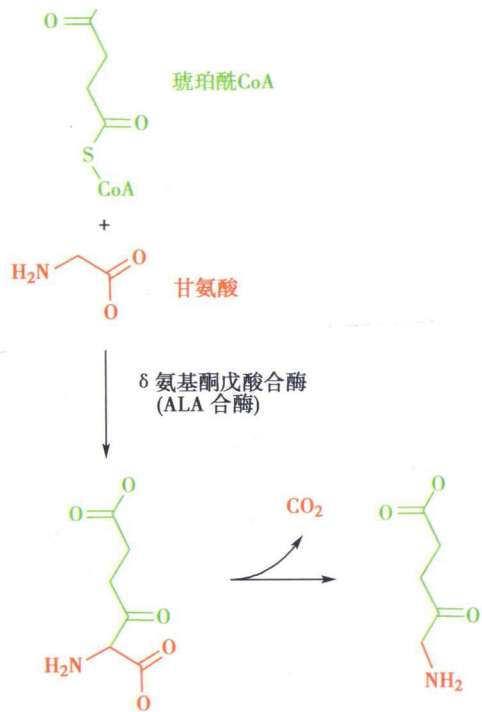


图 1-1 PpIX 的体内吸收转化过程(小鼠皮肤), ALA 是 PpIX 在血红素合成途径中的天然前体。

(MAL)和红光,下面会进行详细描述。如图 1-2 所示, PpIX 可被多种激光和光源激活。根据图 1-2 所示的 PpIX 吸收光谱,可见其在蓝光又被称为 Soret 带和红光波段中均出现吸收峰值。在图 1-2 中还可以看到在吸收波段主峰中间还有若干相对较小的能量峰值。这些都是激活 PpIX 的重要光源,它们对推进 PDT 在二十一世纪的发展起着非常重要的作用^[10]。

血红素生物合成途径(图 1-1)具有非常严密的负反馈机制,以防止组织中血红素或它的前体物质如 PpIX 的过度积累。由外源性的 ALA 形成的 PpIX 从机体中被清除的速度比早先的 HPD 光敏剂更快。因此,由 ALA 产生的 PpIX 所带来的光毒性时限将大大缩短,只存在数天而不是数月。而且 ALA 只能渗透进入光损伤部位的皮肤并被吸收,因此增加了 ALA-PDT 的特异性。

正如前言中所述,自从 Kennedy 引入了局部外用 ALA 后, PDT 的发展呈现两种独立

的体系。美国的研究集中于 20% 的 5-ALA (Levulan[®] Kerastick[™], Dusa Pharmaceuticals, Wilmington, MA), 在众多病种中,侧重其对日光性角化病(AK)、光子嫩肤、炎症性寻常痤疮、皮脂腺增生和化脓性汗腺炎的治疗;欧洲的研究则集中于甲酯化的 5-ALA, 即 16.8% 的 MAL (Metvix[®] in Europe, Metvixia[®] in the US, Galderma Laboratories, Ft. Worth, TX) 及其对非黑素瘤皮肤癌和日光性角化病的治疗应用。近来对 MAL 应用于光子嫩肤和治疗炎症性寻常痤疮的兴趣也在高涨^[10]。

本书将探讨多种光敏药物、每种光敏药物的适应证及该药相关的试验研究,让读者可以有机会去评判 PDT 在日常临床实践中是否能发挥重要作用。每一章节和每一作者都经过精心筛选,将各自顶尖的专业知识融入本书中——我深信我们达到了这个目标。

PDT 已经真正成为皮肤科收治的许多患者的一种整体治疗方法。

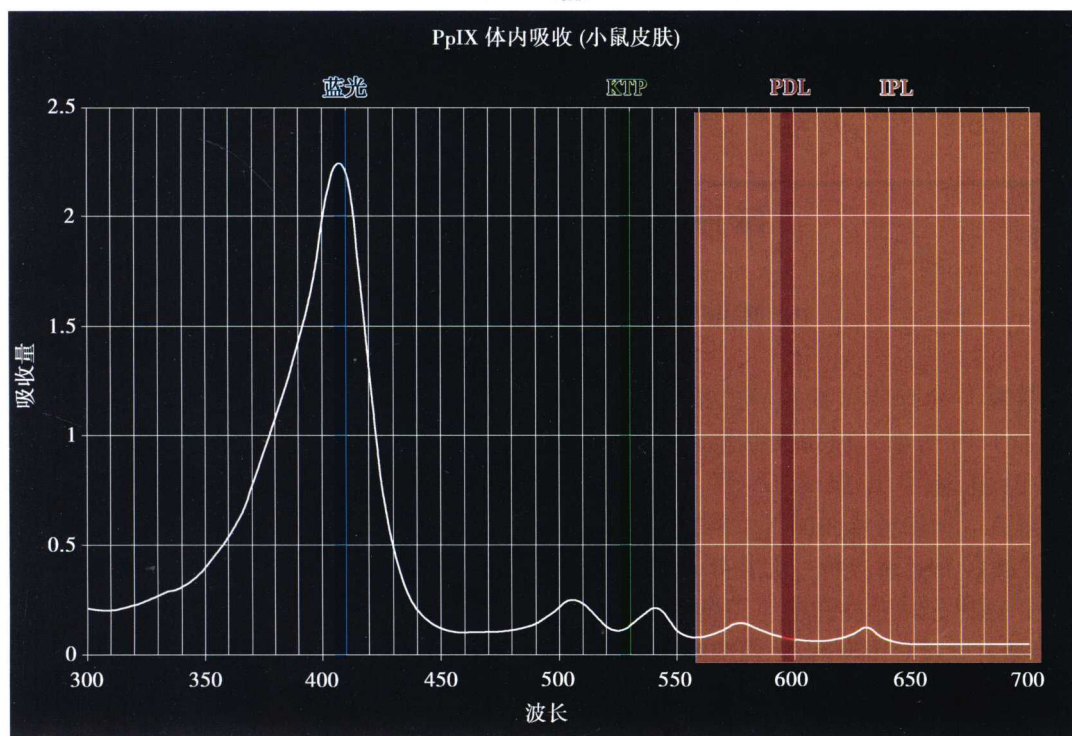


图 1-2 PpIX 在体内吸收光谱(小鼠皮肤),吸收峰在蓝光波段,即 Soret 带和红光波段。在吸收主峰之间可以看到一些小峰。这些也是激活 PpIX 的重要光源。

(张云凤 译)

参考文献

1. Raab O. Ueber die wirkung fluoreszierenden stoffe auf infusorien. Z Biol. 1900;39:524-6.
2. Von Tappeiner H, Jodblauer A. Über die wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) stoffe auf protozoan und enzyme. Dtsch Arch Klin Med. 1904;80:427-87.
3. Jesionek A, Von Tappeiner H. Behandlung der hautcarcinome mit fluoreszierenden stoffen. Dtsch Arch Klin Med. 1905;85:223-7.
4. Hausman W. Die sensibilisierende wirkung des hamatoporphyrins. Biochem Zeit 1911;30:276-316.
5. Meyer-Betz F. Untersuchungen über die biologische (photodynamische) wirkung des hamatoporphyrins und anderer derivative des blut-und gallenfarbstoffs. Dtsch Arch Klin Med. 1913;112:476-503.
6. Auler H, Banzer G. Untersuchungen über die rolle der porphyrine bei geschwulstkranken menschen und tieren. Z Krebsforsch. 1942;53:65-8.
7. Figge FHJ, Weiland GS, Manganiello LDJ. Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic embryonic and traumatized tissue for porphyrins and metalloporphyrins. Proc Soc Exp Biol Med. 1948;68:640.
8. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res. 1978;38:2628-35.
9. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experiences. J Photochem Photobiol B. 1990;6:143-8.
10. Gold MH, Goldman MP. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going. Dermatol Surg. 2004;30:1077-84.

氨基酮戊酸治疗日光性角化病及其光子嫩肤作用

第二章

Melanie Palm

Mitchel P. Goldman

摘要:

ALA-PDT 是一种治疗非角化过度型皮肤病的安全有效的方法。虽然美国食品和药品管理局(FDA)批准的是一种蓝光光源,但在治疗日光性角化病的过程中证实,激光以及其他光源也可用于 PDT。在保证日光性角化病治疗效果的基础上,缩短封包时间可以降低光毒性反应。只要选择病例合适,ALA-PDT 是一个治疗皮肤癌前病变,同时能改善大面积皮肤光损伤的良好选择。该法美容效果显著,患者的满意度很高。

氨基酮戊酸(aminolevulinic acid, ALA)是首个被 FDA 批准而用于局部光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)的光敏剂前体药物。在此后十年中,人们开展了很多关于 ALA-PDT 的实验研究,研究内容涉及多个方面。其中 ALA-PDT 治疗非角化过度型日光性角化病(AK 或 AKs)的研究取得突出进步,研究人员通过缩短 ALA 封包时间,联合使用多种光源减少了光毒性反应,还发现了 ALA-PDT 的美容功效。ALA-PDT 的背景将在下文介绍。此外,笔者将对 ALA-PDT 治疗 AK 和 ALA-PDT 在光子嫩肤治疗中的临床研究进行总结。最后,为避免治疗中的常见问题,完善治疗方案,笔者将为读者提供一个可行的治疗指南。

PDT 的机制

PDT 作用机制

PDT 的过程主要是在氧分子富集的环境中经照光激活光敏剂。体表 PDT 主要是在局部使用 ALA 或其甲基化衍生物(MAL),并给予不同的封包时间。在这一过程中,ALA 转化为一种内源性光敏剂 PpIX。PpIX 主要蓄积于癌前病变和恶性病变中快速增殖的细胞内^[1],同样也可蓄积在黑色素、血管和皮脂腺中^[2]。在有氧情况下经光源激活的光敏剂(PpIX)可被氧化,此过程称为“光漂白”^[3]。这一反应产生自由基单线态氧,通过诱导肿瘤细胞凋亡选择性地破坏肿瘤组织,而对周围正常组织无损害^[4,5]。恶

性细胞被选择性杀伤的部分原因是因为这些细胞的亚铁螯合酶活性降低,导致细胞内 PpIX 的过度蓄积^[6]。最近有体外实验研究表明,PDT 后任何尚存的恶性细胞的存活率均降低^[7]。笔者将对 PDT 的作用机制进行详细说明。

ALA

δ -或 5-ALA 是血红素生物合成途径中的一种亲水性小分子物质^[1,8],是一种光敏剂前体^[9],在体内可以转变为介导 PDT 反应的光敏剂——PpIX。在美国,ALA 被制成浓度为 20% 的外用溶液,商品名为 Levulan Kerastick (DUSA Pharmaceuticals, Inc., Wilmington, MA)。Levulan 于 1999 年被 FDA 批准,联合蓝光如 Blu-U (DUSA, Wilmington, MA),用于非角化过度型 AK 的治疗^[10]。Levulan 的纸质套管内有两个密封的安瓿瓶,一个装有 354mg ALA 盐酸粉末,另一个装有 1.5ml 溶剂^[6],临用前将二者混合即可。

ALA 的酯类衍生物具有亲脂性,化学结构使其脂溶性增加。因此与 ALA 相比,酯类衍生物更容易通过细胞膜的脂质双分子层结构,从而使渗透性增强^[2,11]。与 ALA 相比,MAL 的肿瘤选择性较高^[11-14],治疗过程中的疼痛较轻^[14,15],患者的不适感也较少^[15]。

照光

根据英国皮肤科学组以及美国光动力疗法协会^[9,16,17]的观点,目前尚缺乏“PDT 的最佳光源、最佳波长和最佳照光剂量”的标准化治疗指南。尽管如此,某些激光和光源仍是 PDT 的预期选择,因为它们的波长与卟啉曲线的四个吸收峰值接近。根据 PpIX 吸收光谱曲线,其中 Soret 带为 400~410nm,最大吸收峰值出现在 405~409nm,为曲线的最

高峰。还有一些较小的吸收波峰被称为“Q 带”,大致在 505~510nm、540~545nm、580~584nm 及 630~635nm^[1,2,8]处。在 PDT 中,无论使用 Soret 还是 Q 波段的光源都既有优点又有缺点。Soret 峰值的光吸收比 Q 波段高 10 至 20 倍,因此经常使用蓝光光源来激活 PpIX,其穿透深度可达 2mm^[14]。长波长的 Q 波段红光能穿透更深(深达皮肤内 5mm),但需要更高的能量^[1,8]。

光源

PDT 所用的光源有不同的分类方法,包括非相干光源与相干光源,或通过颜色(波长)来分类。非相干光源作为一种不平行的光束,可由宽频灯泡、发光二极管(LEDs)和强脉冲光(IPL)系统产生。非相干光源使用方便、价格便宜、容易获得,并且体积小巧便于携带^[18]。最早用于 PDT 的光源为加了合适滤光片的白光幻灯机^[1]。金属卤素灯如 Curelight (Photocure, Oslo, Norway, 570~680nm)具有省时、高能、高性价比的特性,是一种常用的 PDT 光源^[1,19]。在欧洲,PDT 1200 灯 (Waldmann Medizintechnik, VS-Schwennigen, Germany)较受欢迎,在 600~800nm 范围内能产生高能量密度的环状照射野^[12,19]。400~1200nm 短弧可调氙灯也曾被采用^[12]。目前,唯一容易购得的用于 PDT 的荧光灯是 BLU-U (DUSA, Wilmington, MA),其发射峰值为 417 ± 5 nm。LEDs 由一个结构紧凑、质地坚固、能量强大的半导体器件组成,发射的光谱较窄(如 20~50nm)^[1,20]。LEDs 不仅操作简单,而且体积小巧,发射的电磁波谱涵盖紫外线(UV)到红外线(IR)波段^[20]。因 LEDs 板面较小,当治疗面积较大的病变时需要给予多次光照。[译者注:现在国内外已有多板面 LEDs 器件面世,可照射头面部大面积皮损。]IPL 是另一种非相干光源,能发射 500~1200nm 波段的光^[20],不同的截止滤光片能够实现输出

波长的设定。这种光源广泛用于光子嫩肤领域,靶向性作用于色素、血管,甚至是胶原。

激光能提供精确的照光剂量。作为准直的平行光源,激光能够为靶组织提供接近卟啉曲线峰值的特定波长的光能。在 PDT 中使用的激光器包括可调波长的氩染料激光器(蓝绿光,450~530nm)^[12]、铜蒸气泵浦染料激光器(510~578nm)、长脉冲染料激光器(PDL,585~595nm)、Nd:YAG KTP 染料激光器(532nm)、金蒸气激光器(628nm)和固态半导体激光器(630nm)^[19]。虽然激光器能让医生选择特定波长和能量密度的光,但为了避免对组织产生热损伤,功率密度应保持在 150~200mW/cm² 的范围内^[1,14]。事实上,有研究证明,当照光剂量累计达到 40J/cm² 以上时,其诱导的氧化反应可以消耗掉周围所有氧分子,因此在 PDT 中,没有必要使用过高的能量剂量^[3]。

临床应用

日光性角化病

背景及流行病学概况

日光性角化病(AK)是一种癌前病变,占皮肤科门诊量的 14%,是第三大常见的皮肤病^[21,22]。在美国,每年大约有四百万人被诊断患有 AK^[23]。一项澳大利亚的研究表明,澳大利亚 40 岁以上的高加索人群中,有高达 60% 的人出现这种情况^[24]。流行病学调查显示,AK 在美国人群中的发病率从 11%~26% 不等,其中,以美国南部和老年高加索人群发病率最高^[25]。

AK 未经治疗存在进展为皮肤鳞状细胞癌(SCC)的风险,所以引起了人们的重视。其中一部分 SCC 可能发生转移^[26],这主要好发在一些高危部位,如黏膜层(如唇部)^[27]。报道 AK 转化为 SCC 的概率有很大差别,每年每个皮损的转化率估计在

0.025%~16% 不等^[28-32]。由于 AK 属于癌前期病变疾病谱中的极端,最终可以破坏基底膜带,进展为侵袭性 SCC,所以 AK 可被认为是原位 SCC^[33,34]。有学者曾建议参照宫颈恶性肿瘤把 AK/SCC 命名为“皮肤上皮内瘤变”。组织病理学研究也证实了 AK 与 SCC 之间的联系。这两种疾病的肿瘤标志物表达相似,如抑癌基因 p53^[35]。此外,超过 90% 活检的 SCC 皮损周围存在 AK^[36]。

临床表现与诊断

典型的 AK 表现为 1~3mm 的红斑,表面伴有轻微鳞屑,发病前局部多有明显的日光损伤。由于其具有过度角化的特性,触诊比视诊更容易诊断出 AK^[37]。周围皮肤往往伴有中度至重度的光损伤迹象,包括异常的色素沉着、毛细血管扩张、胶原组织变性,使得皮肤呈现灰黄外观(图 2-1)。单个 AK 皮损可相互融合,形成较大面积的成片病变。多数 AK 处于肉眼不易分辨或难以触诊的亚临床状态,亚临床 AK 的证据是局部外敷 ALA 联合 Wood 灯或者专用的 CCD 相机采集到的特征性荧光^[38]。



图 2-1 该图显示一名 71 岁男性白人患者头皮中重度光损伤皮损的正面观,可见很多日光性角化病皮损,表现为广泛的日光性雀斑样痣基础上的大量伴有轻微鳞屑性红斑。

AK 通常没有自觉症状,也可伴有烧灼感、瘙痒、压痛或出血^[22]。AK 皮损可有多种类型的皮肤表现,如(薄)非角化过度型、角化

过度型、萎缩型、苔藓样变型、疣状增生型、角质增生型(皮角)、色素型^[25]。唇部的 AK 主要发生在下唇,被称为光化性唇炎^[27]。AK 通常由于长期的紫外线暴露所致,因此皮损主要发生在日光暴露部位,包括头皮、面部、耳朵、口唇、前胸、手背、前臂伸侧^[39]。AK 的危险因素包括:白皙的皮肤(Fitzpatrick I-III 型皮肤)、长期慢性日光暴晒、年龄增长、老年男性(紫外线暴露)、砷接触史以及免疫抑制^[21,22]。

组织病理学表现

日光性角化病的组织病理特点为非典型性角质形成细胞和结构异常^[22]。早期病变可见表皮基底层出现局灶性非典型性角质形成细胞,在表皮内向上延伸^[40]。细胞核呈多形性、深染、扭曲。结构异常表现在角化不全与角化过度交替出现,颗粒层减少,局部基底层细胞常呈芽蕾状向下增生至真皮上部^[22,25],真皮呈现明显的弹力纤维变性。典型皮损内包括:凋亡细胞的出现,明显的有丝分裂象,皮肤附属器结构受累,炎症细胞呈苔藓样浸润以及局部皮肤全层增厚(图 2-2)。当表皮全层出现非典型性细胞时提示已发展为原位 SCC^[25]。

治疗原则

AK 的治疗方案 基于 AK 是癌前病变,存在转化为 SCC 的可能性,所以早期治疗对于防止病情恶化至关重要。AK 治疗方案的选择取决于多种因素,包括疾病的严重程度、持续时间、皮损表现、病人的耐受情况、美容要求、经济能力、保险覆盖范围以及医生现有的治疗设备^[22,32]。虽然仅靠临床检查就很容易诊断 AK^[41],但当皮损不典型或既往治疗无效的时候,应该做进一步的组织病理检查。

当只有单个或少数几个皮损存在时,可选择局部外科治疗,如:冷冻疗法、刮除法、手术切除或磨削术。当皮损数目多时,区域性治疗可能会更合适。同时,区域性治疗可以去除亚临床 AK。除了 PDT,区域性治疗方

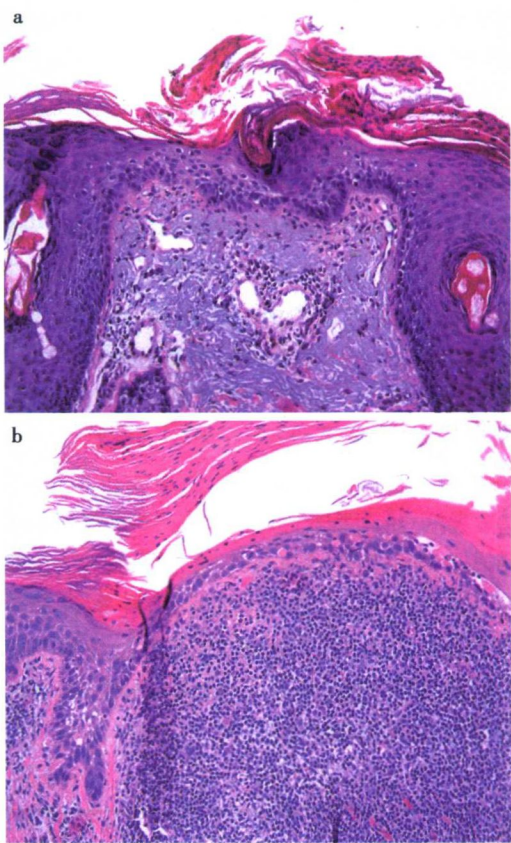


图 2-2 (a)日光性角化病皮损经苏木精伊红(HE)染色后于 20 倍物镜下观察组织病理切片,可见角化不全与角化过度交替出现,细胞排列紊乱,核异型性。皮损中央几乎全层可见异型的角质形成细胞。真皮乳头中的灰色碎片代表日光性弹力纤维变性。(b)日光性角化病苔藓样变的病理表现为表皮内异型角质形成细胞排列紊乱,伴随着真皮乳头出现淋巴细胞浸润,同时表皮内可见大量凋亡细胞(来源:Wenhua Liu, MD, Consolidated Pathology Consultants, Inc., Libertyville, IL)。

法还包括化学剥脱术、光子嫩肤术,局部外用 5-氟脲嘧啶(5-FU)、双氯芬酸、维甲酸类药物以及免疫调节剂(咪喹莫特),均是治疗 AK 合理可行的方案。

与治疗 AK 的其他疗法相比,PDT 具有同等的清除率^[42,43]。事实上,Ⅲ期临床试验表明,ALA-PDT 对 AK 的完全清除率为 72%,与 5-FU(72%)相当,优于咪喹莫特(49%)和双氯芬酸(48%)^[23]。Kurwa 等^[44]直接比较了 ALA-PDT 与 5-FU 对 AK 的清

除率,结果发现 ALA-PDT 为 73%,5-FU 为 70%,其疗效相当。

ALA-PDT 治疗 AK 的优缺点

PDT 对 AK 清除率的范围在 68%~98%^[45,46]。假定 PDT 具有与其他方法同等的清除率甚至更加显著的疗效,在这一前提下,采用 PDT 治疗 AK 将有若干优势。根据 Szeimies 等^[43]和 Goldman 与 Atkin 的两个研究结果^[46],PDT 治疗 AK 可以明显改善患者的光损伤,美容效果好,患者的满意度高。而其他操作如冷冻或化学剥脱术治疗 AK,可能会导致色素减退,甚至留下瘢痕^[43,47]。让一些人吃惊的是 PDT 治疗 AK 的性价比高,Gold 发现与 5-FU、咪喹莫特和双氯芬酸相比,ALA-PDT 联合蓝光是治疗 AK 最经济的方案。事实上,在治疗 AK 的过程中,相同疗程 ALA-PDT 的成本只有咪喹莫特的二分之一左右^[23],同时 PDT 还能清除亚临床病变^[47]。

PDT 的缺点主要是治疗带来的副作用,在治疗过程中或治疗结束后,可能会产生轻微疼痛和红斑,还可能产生少量的结痂和轻度的水肿,持续时间可达一周。然而,其他治疗 AK 的方法也需要与 PDT 相同甚至更长的恢复期。此外,开展 PDT 需要一定费用。对患者而言,如果选用 PDT 治疗 AK 和光子嫩肤,患者本人需承担一些费用;对临床医生而言,在最初引进 PDT 时,需要投资购买激光和照光设备,当然,这些光源除了用于 PDT,还可以用于其他治疗。

ALA-PDT 治疗 AK 的结果

Kennedy 等^[48]于 1990 年率先开创了局部外用 5-ALA 治疗非黑素瘤皮肤癌。使用 20%ALA,经滤光的幻灯机为光源,AK 的治愈率高达 90%。此后,多种光源被用于 AK 的 PDT 治疗中。鉴于 PDT 的激活光谱范围为 400~800nm^[49],我们对 ALA-PDT 治疗 AK 文献进行了组织归纳,表 2-1 列出了文

献所用的光源。

紫光:关于紫光用于 ALA-PDT 研究的相对较新的文献是 Dijkstra 等^[49]于 2001 年发表的。使用这种光源的理论基础是紫光对 ALA 的光敏作用比红光强十倍^[49]。一项研究纳入 38 例患有不同皮肤病的人群,包括基底细胞癌(其中 2 例伴有 Gorlin-Goltz 综合征)、Bowen 病和 AK,局部使用 20%ALA 凝胶,封包 8 小时,采用的发光装置是一盏装有玻璃滤光器的灯泡,发射光谱为 400~450nm。由于 AK 样本量太小($n=4$),很难评价紫光 ALA-PDT 的疗效。这 4 例 AK 患者经过两次 PDT 治疗的皮损清除率为 50%^[49]。在本研究中,尽管其他几种皮损具有更令人满意的清除率,但还需要进一步研究以获得紫光在 PDT 治疗皮肤癌前病变有效性的结论。

蓝光:蓝光是唯一获得 FDA 批准用于 ALA 的激发光源(图 2-3),也是美国使用最

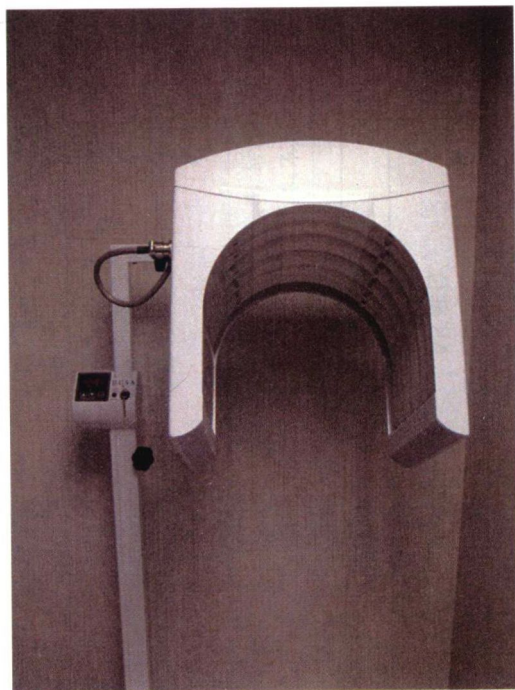


图 2-3 在美国,非相干性蓝光灯是激发 ALA 的常规选择。Blu-U(DUSA Pharmaceuticals, Inc.,Wilmington,MA)发射的光的波长约为 $417\pm 5\text{nm}$ (来源:DUSA Pharmaceuticals, Inc.,Wilmington,MA)。

表 2-1 ALA-PDT 治疗 AK 的临床研究

参考文献	ALA 性状	AK 部位	敷药时间 (小时)	治疗皮损数量 (患者例数)	光源(波长, 单位: nm)	治疗效果	随访 (月)
Kennedy 等 ^[48]	20% 乳液	无固定部位	3~6	10	钨(>600)	90% 完全缓解	18
Wolf 等 ^[5]	20% 乳液	面部和头皮	4~8	9	钨, 未经过滤	100% 完全缓解	3~12
Calzavara-Pinton 等 ^[1]	20% 乳膏	面部	6~8	50(85 例包括 AK, BCC, SCC, Bowen 病)	氩染料激光(630)	100% 完全缓解	24~36
Morton 等 ^[85]	20% 乳液	面部和头皮	4	4	氙(630)	100% 完全缓解	12
Füjan 等 ^[86]	20% 乳液	无固定部位	20, 封包	43(9)	卤素(570~690)	81% 完全缓解	3~20
Szeimies 等 ^[87]	10% 乳液	头部、手臂、双手	6, 封包	36(10)	Waldmann 红灯 (580~740)	头部 71% 完全缓解	1
Fink-Puche 等 ^[61]	20% 乳液	头部、颈部、前 臂和手背	4, 封包	251(28)	卤素幻灯机(300~ 800) 加用 515nm、 530nm、570nm 和 610nm 滤波片	71% 完全缓解	36
Fritsch 等 ^[54]	10% 软膏	面部和头皮	6, 封包	(6)	绿灯(543~548) 和 Waldmann 红灯(570~ 750)	绿光和红光均 100% 完全缓解	15
Jeffes 等 ^[56]	0~30% 乳液	面部、头皮、躯 干和四肢	3, 封包	240(40)	氩染料激光(630)	面部和头皮 91% 完 全缓解; 躯干四肢 45% CR	2
Karrer 等 ^[57]	20% 乳液	头皮、面部	6, 封包	200(24)	红灯(580~740) 或 PDL(585)	84% 完全缓解(红 光); 79% 完全缓解(PDL)	1