光动力治疗中重度痤疮的疗效观察

王 莎[1],刘博强[2],陈小强[1] (1. 解放军第 161 医院皮肤科;2. 解放军 95133 部队医院,湖北 武汉 430000)

[摘 要] **目的** 探索 5-氨基酮戊酸光动力疗法(5-aminolevulinic acid photodynamic therapy ,ALA-PDT)治疗中重度痤疮的安全性及不同浓度疗效比较。**方法** 将 160 例中重度痤疮患者随机分成 4 组,其中 1 组不敷药(0%)直接红光照射,另 3 组分别予以 5%、10%、20% ALA 外敷 3 h 后红光照射,每周 1 次,共 4 次。在第 2 周、第 4 周、第 6 周时分别进行疗效及不良反应的比较。**结果** 治疗结束后第 6 周各组(0%、5%、10%、20%)有效率分别为 35.0%、67.5%、77.5%、92.5%,给予不同浓度 ALA 组疗效优于直接光照组($P<0.05$),各浓度组间随浓度增加,有效率增加($P<0.05$),不良反应的发生率亦越高。**结论** ALA-PDT 治疗中重度痤疮疗效优于单用红光治疗,ALA 浓度越高,PDT 治疗疗效越好,但不良反应发生率越高。

[关键词] 痤疮;氨基酮戊酸;光动力疗法;疗效
[中图分类号] R758.733 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2013)01-0076-02

Photodynamic therapy in the treatment of moderate to severe acne

WANG Sha, LIU Bo-qiang, CHEN Xiao-qiang (Department of Dermatology, 161st Hospital of PLA, Wuhan Hubei 430000, China)

Abstract: Objective To investigate the safety and compare the efficacy of different concentrations of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) in the treatment of moderate to severe acne. **Methods** 160 Patients with moderate to severe acne were randomly divided into four groups. One of these groups was directly irradiated with red light(0%), and the other three groups were applied with different concentrations (5%, 10%, 20%) of ALA for 3 hours before been irradiated with red light. The treatment were conducted once a week for 4 times in total. The patients were evaluated at the second week, the fourth week, and the sixth week after the last treatment. Adverse effects were recorded at each visit. **Results** Six weeks after the last treatment, the different effective rates of each group(0%、5%、10%、20%) were 35.0%、67.5%、77.5%、92.5% respectively. The efficacy of different concentrations (5%, 10%, 20%) of ALA was superior to that of red light alone. With the elevation of different ALA concentrations, both the effective rate and incidence of adverse reactions increased (all $P<0.05$). **Conclusion** The clinical effect of ALA-PDT is more effective than that of red light alone in the treatment of moderate to severe acne. The efficacy increases with the increase of ALA concentration, and the incidence of adverse reactions increase as well.

Keywords: acne; aminolevulinic acid; photodynamic therapy; efficacy

痤疮好发于青春期,是一种毛囊皮脂腺的慢性炎症性皮肤病。中重度痤疮产生的色素沉着、瘢痕对患者的心理造成严重影响。目前对痤疮的治疗主要有外用药物、系统用药及物理治疗等,由于致病菌耐药性的增加和患者对药物副作用的担忧,物理治疗更容易被患者所接受。随着光敏物质和光源系统的日益发展,光动力疗法(photodynamic therapy,PDT)成为近年来用于治疗中重度痤疮的一种特殊物理疗法。我们将 160 例中重度痤疮患者用随机对照分组的方法探讨 PDT 对中重度痤疮的治疗作用,观察 PDT 治疗痤疮的疗效和不良反应,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

我院 2010 年 1 月至 2012 年 6 月年皮肤科门诊的中重度痤疮患者共 160 例,其中男 73 例,女 87 例;年龄 17~35 岁,平均 26.2 岁;病程 3 个月至 10 年。患者的皮疹限于面部,以炎性丘疹、脓疱、结节、囊肿为主。用 SPSS 软件随机分成 4 组(ALA 0%、5%、10%、20%),每组 40 例,各组患者的年龄分别是(25.3±2.8)岁、(27.4±3.4)岁、(24.6±2.9)岁、(23.4±3.0)岁,男性患者数分别是 18、16、22、20 例,重症患者数分别是 15、12、14、14 例,平均病灶数分别是 89、84、94、83 个,各组数据均无统计学差异。参照 Cunliffe 分级法[1]:轻度以白头及黑头粉刺为主,总病灶数少于 30 个;中度以炎性丘疹及脓疱为主,总病灶数 31~100 个之间,结节少于 3 个;重度为炎性丘疹严重,以结节及炎性囊肿为主,病灶数多于 100 个,结节或囊肿多于 3 个。所有的患者在治疗前均签署知情同意书,中途无患者退出试验,即所有的患者均达到 6 周的观察终点。排除标准:治疗前 4 周口服或者外用抗生素及维 A 酸制剂者;面部有过敏性皮炎、光敏感、瘢痕疙瘩史者;妊娠、哺乳期、口服避孕药者;系统应用糖皮质激素者;精神病患者、嗜酒、吸毒者。

1.2 治疗方法

每次治疗前使用生理盐水清洁面部,新鲜配制成 5%、10%、20%的 5-氨基酮戊酸(ALA)外敷于皮损处,避光 3 h 后照

DOI:10.11659/jjssx.1672-5042.2013010033
[收稿日期] 2012-10-13 [修回日期] 2012-10-25

射。对照组(0% ALA 组)为生理盐水清洁面部后直接照射。照射方式为:LED-IB 光动力治疗仪照射,波长为(633 ± 10) nm,输出功率 100 mW/cm^2(根据患者耐受能力进行调整),时间 20 min。在照射过程中患者采用护目措施,保持光束与照射区的垂直,治疗结束后立即用冰袋冷敷 15 ~ 30 min。每周治疗 1 次,共治疗 4 次,治疗期间嘱受试者严格防晒,治疗结束后第 2、4、6 周进行随访,记录治疗结果及不良反应。

1.3 疗效判定

痤疮皮损计数:由同一名皮肤科医师记录每次的皮损数量,包括粉刺、丘疹、脓疱、囊肿结节。皮损消退率 =(治疗前皮损总数 - 治疗后皮损总数)/治疗前皮损总数 × 100%。疗效判定参照 A. R. Shalita 疗效评判标准[2]:痊愈为皮损消退不小于 90%,显效为皮损消退 60% ~ 89%,有效为皮损消退 30% ~ 59%,无效为皮损消退小于 30% 或加重。有效率 =(痊愈例数 + 显效例数)/总例数 × 100%[3]。

1.4 统计学方法

利用 SPSS 10.0 统计软件,各组间计数资料比较采用 χ^2 检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

0%、5%、10%、20% ALA 组在治疗后有效率在第 2 周、第 4 周、第 6 周各组比较 $P < 0.05$,差异具有统计学意义(见表 1),且 ALA 浓度越高,皮损消退越明显。

表 1 直接光照组(0%)及 ALA-PDT 治疗后疗效比较(n = 40)

分组	2 周					4 周					6 周				
	痊愈	显效	好转	无效	有效率(%)	痊愈	显效	好转	无效	有效率(%)	痊愈	显效	好转	无效	有效率(%)
0%	0	5	25	11	12.5	3	6	24	7	22.5	6	8	24	2	35.0
5%	5	6	20	9	27.5	8	11	16	5	47.5	12	15	13	0	67.5
10%	7	9	18	6	40.0	10	13	13	4	57.5	13	18	9	0	77.5
20%	12	14	10	4	65.0	17	15	6	2	80.0	21	16	3	0	92.5

2.2 不良反应

所有患者在治疗开始时都会出现灼热感,随着照光时间的持续,灼热感减轻,治疗结束后患者局部会出现烧灼感、潮红、水肿,使用冰袋冷敷可缓解,直接光照组 1 ~ 2 d 后消退,外敷 ALA 浓度越高,上述症状消退时间越长,均在 1 周内完全消退;之后患者出现不同程度色素沉着,分别为 0% ALA 组无、5% ALA 组 1 例、10% ALA 组 4 例、20% ALA 组 11 例,卡方检验显示四组间存在显著差异($P < 0.05$),5% ALA 组第 4 周完全消退,10% ALA 组第 4 ~ 8 周完全消退,20% ALA 组第 6 ~ 14 周完全消退;10% ALA 组 1 例、20% ALA 组 4 例治疗后局部出现脱屑,χ^2 检验显示两组间差异不显著($P > 0.05$),10% ALA 组第 2 周完全缓解,20% ALA 组第 4 周完全缓解。所有患者均未出现溃疡、瘢痕等严重不良反应。

3 讨论

痤疮好发于青少年,青春期雄激素分泌增加,皮脂腺快速发育、皮脂分泌过量,皮脂腺导管堵塞导致皮脂排出障碍,继发条件致病菌感染,如痤疮丙酸杆菌[4],此菌可以产生和聚集内源性卟啉(主要是粪卟啉Ⅲ),引起局部发生炎症反应,内源性卟啉是种荧光介质,氨基酮戊酸(ALA)作为 PDT 的光敏剂,可以选择性介导皮脂腺的荧光反应,皮损局部吸收 ALA 后代谢为原卟啉Ⅸ(PPⅨ),并上皮细胞和皮脂腺处[5]。PpⅨ经光动力反应将吸收的能量传递给氧分子生成单线态氧、超氧阴离子自由基、羟基自由基等活性氧分子,这些活性氧分子具有亲电性,能高效地氧化生物分子使皮脂腺和上皮细胞发生毒性反应如酶失活、核酸氧化、线粒体裂解、脂质过氧化,最终导致细胞凋亡、坏死、血管破坏[6],进而破坏毛囊及皮脂腺,从而对炎症性痤疮起到治疗的作用。根据以上原理,我们采用 ALA-PDT 治疗中、重度痤疮患者,结合临床疗效观察,中重度痤疮患者 ALA-PDT 治疗的有效率与 ALA 治疗浓度成正相关,不良反应的发生及严重程度也会随着浓度增加而加重,与红光引起真皮浅层毛细血管扩张、血管通透性增加一样,仅需对症处理即可[7],均可在数天至数月缓解,且所有患者均未出现溃疡、瘢痕等严重不良反应。采用适当浓度的 ALA、短时间的封包、红光照射的 PDT 能有效地治疗痤疮。本研究中治疗中重度痤疮既能取得理想临床疗效又能避免发生严重不良反应的 ALA 浓度在 10% ~ 20% 之间,与有些学者[8]认为的采用 10% 和 15% ALA 外敷能取得理想临床疗效相符合,但也有研究认为 ALA 最经济的适宜治疗浓度为 3%[9],所以最适宜的浓度或者浓度范围尚需在以后的临床工作中继续深入探索与总结。

[参考文献]

[1] Cunliffe WJ, Goulden V. Phototherapy and acne vulgaris[J]. Br J Dermatol, 2000, 142(5): 855 - 856.

[2] Zane C, Capezzera R, Pedretti A, et al. Non-invasive diagnostic evaluation of phototherapeutic effects of red light phototherapy of acne vulgaris [J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2008, 24(5): 244 - 248.

[3] Shalita AR, Berson DS, Thiboutot DM, et al. Effects of tazarotene 0.1%

(下接第 79 页)

腿下段、趾根部的经皮氧分压进行检测,共检测 20 min。观察症状、体征、血常规及肝肾功能变化、APTT 等有无变化。

1.4 统计分析

采用 SPSS 13.0 软件,资料比较采用 t 检验或方差分析,$P<0.05$表示有显著差异。

2 结果

两组比较,治疗组愈合率显著提高($P<0.05$),平均愈合时间显著缩短($P<0.05$),见表 1。超声水刀清创系统在清创治疗期间治疗组患者偶诉轻度疼痛灼热不适,后未诉特殊不适,无异常症状体征,肝肾功电解质正常,APTT 无明显异常。

表 1 2 组治疗效果比较

组别	例数 (n)	愈合率 (%)	平均愈合时间 (d)	经皮氧分压 (mmHg)
对照组	33	65.1 ±8.9	39.1 ±4.8	42.8 ±7.8
治疗组	29	78.1 ±6.6*	24.3 ±5.2*	69.5 ±6.7*

*:与对照组比较,$P<0.05$

3 讨论

糖尿病足溃疡是多种病因引起的严重糖尿病并发症,具有危害大、治疗难、易复发的临床特点。约 15% 的糖尿病患者在病程发展中会发生足部溃疡,其原因为长期的血糖、血压、血脂未能有效控制,容易合并血管并发症和周围神经并发症,导致足部皮肤供血供氧不足,经皮氧分压低下,加上糖尿病患者免疫力较正常人低,一旦出现伤口破溃即容易合并感染,难以愈合[2-4]。因此,在运用全身药物治疗同时,有效的局部清创治疗对于预后改善很有意义。

有研究表明运用超声水刀清创能有效治疗糖尿病足[5],但其用于糖尿病足皮肤溃疡的情况及其中的机制研究甚少,本研究发现,超声水刀清创系统能有效提高糖尿病足皮肤溃疡的愈合率,缩短平均愈合时间,其原因可能与提高局部的经皮氧分压有关。超声清创系统主要通过以下几个方面促进创面的愈合:①超声清创系统通过对水流的超声处理为创面提供一个湿润的环境,可加速愈合;②超声波空化效应可造成水滴雾化。通过超声探头在创面上反复的冲洗,可有效去除创面上的各种细菌和微生物。在使用超声水刀清创系统局部清创的过程中,因坏死组织和正常组织之间的抗张力强度差异,坏死组织抗张力强度较差,因此,选用合适的功率可以使超声波空化效应只造成创面坏死组织的细胞膜破裂,从而有效清除坏死组织,而对正常组织以及新生肉芽无损伤[5-7];此外,超声水刀清创系统利用空化效应和微射流的作用,不仅将伤口中坏死组织去除,还能提高局部氧分压,保护正常肉芽组织从而显著地加快创面的愈合,缩短了愈合天数[8]。这与我们的研究结果一致。同时,本研究也证明,超声水刀清创系统可用于糖尿病足皮肤溃疡的辅助治疗。

[参考文献]

[1] Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice, Neuropathic diabetic foot ulcers[J]. N Engl J Med, 2004, 351(1): 48 - 55.

[2] Sosenko J. The epidemiology of neuropathic foot ulcers in individuals with diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2002, 2(6): 477 - 481.

[3] Martini J. Diabetic foot: detection and prevention[J]. Rev Med Interne, 2008, 29(S2): 260 - 263.

[4] 吕 波,吴绮楠,陈 兵,等. 壳多糖组织工程皮肤治疗糖尿病足性溃疡[J]. 局解手术学杂志, 2011, 20(5): 501 - 503.

[5] Herberger K, Franzke N, Blome C, et al. Efficacy, tolerability and patient benefit of ultrasound-assisted wound treatment versus surgical debridement: a randomized clinical study[J]. Dermatology, 2011, 222(3): 244 - 249.

[6] Siegert R, Danter J, Jurk V, et al. Dermal microvasculature and tissue selective thinning techniques (ultrasound and water-jet) of short-time expanded skin in dogs[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1998, 255(6): 325 - 330.

[7] Gottrup F, Apelqvist J. Present and new techniques and devices in the treatment of DFU: a critical review of evidence[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28 (1): 64 - 71.

[9] Velasco M. Diagnostic and treatment of leg ulcers[J]. Actas Dermosifiliogr, 2011, 102(10): 780 - 90.

(编辑:左艳芳)

(上接第 77 页)

cream in the treatment of facial acne vulgaris: pooled results from two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-eontrolled, parallel-group trials[J]. Clin Ther, 2004, 26(11): 1865 - 1873.

[4] Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, et al. Topical ALA-photodnamic therapy for the treatment of acne vulgaris[J]. J Invest Dermatol, 2000, 115(2): 183 - 192.

[5] Fritsch C, Homey B, Stahl W, et al. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester[J]. Photochem Photobiol, 1998, 68(2): 218 - 221.

[6] 邬宗周,袁定芬. 光动力疗法治疗寻常型痤疮的研究进展[J]. 中国激光医学杂志, 2010, 19(3): 188 - 191.

[7] 樊 昕,刘丽红,岳丹霞,等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗中重度痤疮的临床观察[J]. 中国美容医学, 2010, 19(3): 363 - 365.

[8] 尹 锐,郝 飞,邓 军,等. 不同浓度氨基酮戊酸光动力治疗中重度痤疮疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(4): 245 - 248.

[9] 王秀丽,王宏伟,苏丽娜,等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗寻常痤疮临床应用研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2009, 42(8): 563 - 565.

(编辑:魏 源)