

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.24.025

ALA - PDT 联合咪喹莫特治疗皮肤基底细胞癌临床观察*

李向荣, 李 萍, 吴一文, 刘晓丽[△]

(湖北省孝感市中心医院肿瘤科, 湖北 孝感 432100)

摘要:目的 探讨5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)联合咪喹莫特治疗皮肤基底细胞癌(BCC)的疗效及对免疫功能的影响。方法 选取医院2015年3月至2018年3月收治的BCC患者104例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各52例。两组患者均予ALA-PDT治疗,观察组患者加用咪喹莫特,两组均治疗12周。结果 观察组的临床总有效率和创面美容效果优良率分别为88.46%和86.54%,显著高于对照组的76.92%和65.38% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 、自然杀伤(NK)细胞和 CD_8^+ 水平显著降低,且观察组患者上述细胞改善程度显著优于对照组 ($P < 0.05$);观察组 CD_3^+ 水平显著升高 ($P < 0.05$);观察组和对照组的不良反应发生率相当(11.54%比13.46%, $P > 0.05$)。结论 ALA-PDT联合咪喹莫特治疗BCC有一定创面修复疗效和美容疗效,并可提高患者的免疫功能。

关键词:皮肤基底细胞癌;5-氨基酮戊酸光动力疗法;咪喹莫特;抗前列腺干细胞抗原;血管内皮生长因子;创面修复;免疫功能

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)24-0077-03

Clinical Observation on ALA - PDT Combined with Imiquimod in the Treatment of Cutaneous Basal Cell Carcinoma

LI Xiangrong, LI Ping, WU Yiwen, LIU Xiaoli

(Department of Oncology, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan, Hubei, China 432100)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy(ALA-PDT) combined with imiquimod in the treatment of cutaneous basal cell carcinoma(BCC) and its effect on immune function. **Methods** Totally 104 patients with BCC admitted to our hospital from March 2015 to March 2018 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, 52 cases in each group. The patients in the two groups were treated with ALA-PDT, on this basis, the patients in the observation group were treated with imiquimod. Both groups were treated for 12 weeks. **Results** The total clinical effective rate and the excellent and good rate of cosmetic effect in the observation group were 88.46% and 86.54%, which were significantly higher than 76.92% and 65.38% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ , natural killer(NK) cells and CD_8^+ in the two groups were significantly decreased, and the improvement of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The level of CD_3^+ in the observation group was significantly increased ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group and the control group was similar(11.54% vs. 13.46%, $P > 0.05$). **Conclusion** ALA-PDT combined with imiquimod in the patients with BCC has significant efficacy of wound repair and cosmetic effect, and it also can effectively improve the immune function of patients.

Key words: cutaneous basal cell carcinoma; 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy; imiquimod; anti-prostate stem cell antigen; vascular endothelial growth factor; wound repair; immune function

皮肤基底细胞癌(BCC)为低度皮肤恶性肿瘤,临床表现以侵蚀性溃疡、斑块、结节为主,其诱发因素主要与阳光照射、紫外线、放射线等有关,多发于中老年群体^[1-2]。

临床针对BCC的治疗主要以手术、化学治疗(简称化疗)、放射治疗(简称放疗)等传统手段为主,虽可明显抑制肿瘤细胞增殖,但有一定不良反应,复发率高,且不利

*基金项目:湖北省卫生厅科研项目[WJ2017M238]。

第一作者:李向荣,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)zhao57115397@163.com。

[△]通信作者:刘晓丽,女,大学本科,副主任护师,研究方向为肿瘤学,(电子信箱)lixiaoli0055@163.com。

- [7] 高玉珠. 丹参多酚酸盐联合康复教育对冠心病患者血浆同型半胱氨酸、血清转化生长因子- β_1 的表达及生活质量的影响[J]. 中国药业,2018,27(8):40-42.
- [8] LI HY, ZHAO X, LIU YZ, et al. Plasma MicroRNA-126-5p is associated with the complexity and severity of coronary artery disease in patients with stable angina pectoris[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(3):837-846.
- [9] 刘恒东. 氯吡格雷联合丹参多酚酸盐治疗不稳定型心绞痛

的临床价值研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(36): 5532-5533.

- [10] 叶明, 艾辉, 曾玉杰. 丹参多酚酸盐对急性心肌梗死PCI术后患者血管内皮和血小板活化功能的影响[J]. 安徽医药, 2014, 18(11):2178-2181.

- [11] 薛梅苓, 冯琴琴. 丹参多酚酸盐治疗心血瘀阻型冠心病心绞痛临床疗效及安全性研究[J]. 中国药业, 2016, 25(18):31-34.

(收稿日期:2019-05-15)

于患者面容美观度的提高^[3]。氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)是新型肿瘤消融技术,具有安全性高、操作简便、对肿瘤选择性强、疾病复发率低等特点^[4-5]。咪喹莫特为可抗病毒、抑制肿瘤活性并提高机体免疫应答的免疫修饰因子调节剂,广泛应用于BCC、尖锐湿疣等的治疗^[6]。本研究中以ALA-PDT联合咪喹莫特治疗BCC,探讨其疗效及对免疫功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经临床和组织活检病理检查确诊为浅表型BCC;非侵袭性BCC;肿瘤直径在2.0 cm及以下;年龄55~85岁,病程8个月至4年;术前无化疗史。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:鳞状细胞癌、黑素瘤、角化棘皮瘤、脂溢性角化症及色素痣;免疫系统疾病;经光敏剂皮肤敏感试验测试结果为阳性;重要脏器器质性病变;近1个月内有糖皮质激素治疗史;严重认知功能障碍;严重沟通障碍;近1个月内有免疫制剂治疗史;对本研究存在禁忌证或对拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2015年3月至2018年3月收治的BCC患者104例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,各52例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=52$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	发病部位(例)				
				颜面部	口舌部	手部	肩部	腰腿部
观察组	28/24	64.82 $\pm$ 8.12	2.22 $\pm$ 0.54	37	7	3	3	2
对照组	30/22	65.02 $\pm$ 8.09	2.29 $\pm$ 0.51	35	8	5	3	1
$\chi^2/t/Z$ 值	0.156	0.126	0.680			0.956		
P 值	0.693	0.900	0.498			0.812		

1.2 方法

两组患者均予ALA-PDT治疗:0.9%氯化钠注射液清洗病变部位及周围皮肤表面,将新鲜配制的20%盐酸氨基酮戊酸溶液(ALA,上海复旦张江生物医药股份有限公司,国药准字H20070027,规格为每剂0.118 g)在BCC肿瘤部位及其周围正常皮肤表面0.5 cm涂抹均匀,并采用塑料薄膜封包4 h;封包后,采用XD-635AB型光动力激光治疗仪(桂林市兴达光电医疗器械有限公司)进行照射治疗(调节参数,波长为635 nm,总能量为100 J/cm²,输出功率为300 mW),根据光斑面积计算照射时间,每周治疗1次,4周为1个疗程,共治疗3个疗程。观察组患者加用5%咪喹莫特乳膏(四川明欣药业有限责任公司,国药准字H20030129,规格为每支3 g)治疗,在ALA-PDT治疗1周后开始使用,将软膏涂抹在BCC肿瘤部位及周围正常皮肤表面

处,每周1次,均在ALA-PDT治疗后进行,治疗时间同观察组。

1.3 观察指标及疗效判定标准

免疫指标:于治疗前及治疗12周后,采集两组患者空腹静脉血,经乙二胺四乙酸抗凝、红细胞裂解液裂解,常规离心,弃上清液,采用磷酸盐缓冲液冲洗,磷酸盐缓冲液悬浮细胞,加入相应抗体孵育后。应用AQUIOS CL型流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司)检测T淋巴细胞[CD₃⁺,CD₄⁺,CD₈⁺,计算CD₄⁺/CD₈⁺]和自然杀伤(NK)细胞水平。

创面修复疗效:依照Dougherty报告标准^[7]评估两组患者的临床美容疗效,完全缓解为瘤体完全消失,色素减退或仅残留暂时性色素沉淀,1年内未再复发皮肤病理改变;部分缓解为皮损面积缩小在50%及以上;无效为皮损面积缩小不足50%或皮损修复面积再次发生病理改变。总有效=完全缓解+部分缓解+稳定。

创面美容效果:优,无明显结节和硬化,无色素沉淀或残留暂时性轻度色素沉淀;良,无明显结节和硬化,残留暂时性中度色素沉淀;一般,伴有轻、中度的硬化和结节;差,广泛结节硬化。优良=优+良。

不良反应:治疗期间,定期监测两组患者的肝、肾功能,尿、血常规,统计两组患者的不良反应(剧烈疼痛、灼烧感、皮肤光敏反应)发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间数值行独立样本 t 检验,组内数值行配对 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

BCC好发于头、面及颈部,与多能性基底样细胞异常增生有关,可造成表皮或附属腺处的低度恶性肿瘤增

表2 两组患者创面修复疗效比较[例(%), $n=52$]

组别	完全缓解	部分缓解	无效	总有效
观察组	32(61.54)	14(26.92)	6(11.54)	46(88.46)
对照组	23(44.23)	17(32.69)	12(23.08)	40(76.92)
Z/χ^2 值		8.862		5.442
P 值		0.031		0.020

表3 两组患者创面美容效果比较[例(%), $n=52$]

组别	优	良	一般	差	优良
观察组	35(67.31)	10(19.23)	5(9.62)	2(3.85)	45(86.54)
对照组	22(42.31)	12(23.08)	10(19.23)	8(15.38)	34(65.38)
Z/χ^2 值		8.413			19.911
P 值		0.038			<0.001

表4 两组患者治疗前后的免疫指标对比($\bar{X} \pm s, n=52$)

组别	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		NK(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62.33 ± 5.36	68.36 ± 5.65 [#]	37.63 ± 3.55	42.15 ± 4.21 [#]	36.82 ± 3.55	29.66 ± 2.81 [#]	1.05 ± 0.25	1.48 ± 0.36 [#]	16.89 ± 1.54	19.87 ± 2.02 [#]
对照组	63.21 ± 5.41	64.33 ± 5.52	38.01 ± 3.41	40.02 ± 3.89 [#]	36.25 ± 3.41	33.25 ± 3.25 [#]	1.03 ± 0.24	1.31 ± 0.31 [#]	16.64 ± 1.49	18.02 ± 1.64 [#]
t值	1.173	5.178	0.783	3.771	1.175	8.480	0.586	3.632	1.184	7.216
P值	0.242	<0.001	0.434	<0.001	0.241	<0.001	0.559	<0.001	0.238	<0.001

注:与本组治疗前比较,[#]P<0.05。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=52]

组别	剧烈疼痛、灼烧感	皮肤光敏反应	合计
观察组	3(5.77)	3(5.77)	6(11.54)
对照组	4(7.69)	3(5.77)	7(13.46)
连续性校正 χ^2/χ^2	0.000	2.167	1.000
P值	1.000	0.141	0.317

殖、分化活性增强,若贻误最佳诊疗时机,严重者可危及生命^[8]。ALA-PDT具有治疗简单、无瘢痕、美观度良好、患者接受度高等优点,作用机制为通过激光、氧分布及光敏剂的相互作用而产生光动力学反应(PDT),进而精准定位病变组织,对肿瘤细胞的增殖及活性进行选择性地杀伤^[9]。咪喹莫特通过诱导多种免疫细胞分泌内源性细胞因子(肿瘤坏死因子、白细胞介素、干扰素等)增强机体免疫应答,达到抗病毒、抗肿瘤的目的,而非直接对病原微生物和肿瘤细胞产生杀伤作用^[10]。ALA-PDT针对小面积皮损治疗效果显著,而对于较大面积皮损难以根除,临床复发率较高^[11]。樊静媛等^[12]发现,将ALA-PDT联合咪喹莫特治疗BCC,可扩大患者治疗适应证,并获取较高治愈率。本研究中将上述2种治疗措施联合应用于BCC患者,其创面修复有效率及美容效果优良率均显著高于对照组,与康康等^[13]报道的结果相似。

本研究结果显示,治疗后,观察组患者的CD3⁺,CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺,NK细胞水平均显著高于对照组,提示ALA-PDT联合咪喹莫特可能是通过改善T淋巴细胞亚群水平、提高免疫应答能力的作用机制,以达到提高临床疗效的目的。分析原因,一方面利用600~800 nm波长的激光照射,对机体细胞产生光动力学反应,诱导靶细胞内的原卟啉IX(PpIX)高水平表达,促进PpIX生成单态氧,使单态氧对核酸、蛋白质、脂类大分子产生细胞毒性反应,破坏肿瘤细胞功能和结构,达到诱导肿瘤细胞凋亡,为提高免疫功能奠定基础^[14]。另一方面,利用咪喹莫特提高机体免疫应答能力,促使机体通过不同的免疫途径启动抵抗肿瘤无限侵袭生长的能力,从而达到根除皮损的目的^[15]。同时两组患者均未发生严重全身性不良反应,提示联合治疗BCC不增加不良反应。

综上所述,ALA-PDT联合咪喹莫特治疗BCC有一定创面修复疗效和美容疗效,并可提高患者的免疫功能。

参考文献:

- [1] 张 娅,王明刚,周杭城.面部基底细胞癌临床病理分析及安全切缘的关系[J].临床与实验病理学杂志,2017,33(1):68-72.
- [2] 赵佐芳,王 宁,王大庆,等.眼睑基底细胞癌相关成纤维细胞与正常成纤维细胞形态与生长增殖特性差异[J].眼科新进展,2016,36(4):327-330.
- [3] 林双娇,于 宇,林 琼.光动力疗法治疗颜面部皮肤基底细胞癌30例护理体会[J].中国激光医学杂志,2013,22(1):59-61.
- [4] 曹鸿伟,郑晓红,倪文琼,等.5-氨基酮戊酸光动力治疗老年表浅基底细胞癌患者的疗效观察[J].中华老年医学杂志,2014,33(1):79-80.
- [5] 庄另发,赵 莞,盛飞凤.重组人干扰素 α -2b栓联合光动力疗法治疗宫颈人乳头瘤病毒亚临床感染62例疗效评价[J].中国药业,2015,24(12):36-38.
- [6] 陈 欢,俞新民.咪喹莫特与重组人干扰素 α -2b对尖锐湿疣的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2016,32(2):147-149.
- [7] OLEJEK A, REMBIELAK - STAWECKA B, KOZAK - DARMASII, et al. Photodynamic diagnosis and therapy in gynecology - current knowledge[J]. Ginekolog Pol, 2004, 75(3):228-234.
- [8] 刘 妍,刘丁熙,高 丽.ALA-PDT联合手术治疗皮肤基底细胞癌的中远期疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2018,17(4):415-418.
- [9] 朴 冰,何 伟,孙文兰,等.氨基酮戊酸光动力疗法联合手术治疗皮肤基底细胞癌的疗效观察[J].现代肿瘤医学,2015,23(13):1905-1907.
- [10] 阮智通,底婷婷,王 燕,等.养血解毒汤对咪喹莫特诱导的STAT3转基因小鼠银屑病样皮损的干预作用[J].中国病理生理杂志,2016,32(6):1091-1098.
- [11] 张付贺,石 磊,罗 敏,等.咪喹莫特在皮肤肿瘤中的应用与机制[J].国际肿瘤学杂志,2016,43(12):953-955.
- [12] 樊静媛,李 娟,王素林,等.5-氨基酮戊酸光动力疗法、手术及咪喹莫特联合治疗皮肤基底细胞癌的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2016,9(4):74-75.
- [13] 康 康,韩明辉,丛 明,等.艾拉光动力联合咪喹莫特对基底细胞癌患者免疫指标的影响[J].肿瘤药,2018,8(2):258-261.
- [14] 陈 年,雷 霞,成琼辉,等.5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗27例皮肤肿瘤疗效观察[J].实用皮肤病学杂志,2017,10(1):1-3.
- [15] 曲 卉,涂 平,余 进,等.咪喹莫特治疗基底细胞癌致白癜风一例[J].实用皮肤病学杂志,2016,9(3):223-224.

(收稿日期:2018-11-21;修回日期:2019-05-02)