

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.05.015

❖ 临床研究 ❖

# 5-氨基酮戊酸光动力疗法联合液氮冷冻治疗男性复发性肛周尖锐湿疣的疗效

李娜, 马蕾, 任娜, 安荣真, 李媛, 胡海友

(滨州医学院附属医院皮肤科, 山东 滨州 256600)

**【摘要】目的:** 探讨 5-氨基酮戊酸光动力疗法 (ALA-PDT) 联合液氮冷冻治疗男性复发性肛周尖锐湿疣的疗效及安全性。**方法:** 选取 86 例男性复发性肛周尖锐湿疣患者为研究对象, 按照治疗方案不同分为对照组 ( $n=43$ ) 与观察组 ( $n=43$ )。对照组患者给予液氮冷冻治疗; 观察组患者在对照组的基础上联合 ALA-PDT 治疗, 两组均治疗 4 周。治疗后随访 6 个月, 比较两组患者皮肤受损面积、性功能、复发及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 两组患者皮肤受损面积均较治疗前缩小 ( $P < 0.05$ ), 且观察组小于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后 6 个月, 观察组患者治疗有效率高于对照组 (88.37% vs. 69.77%,  $P < 0.05$ )。治疗后 1、3、6 个月, 观察组患者国际勃起功能障碍指数 (IIEF-5) 评分均高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后 1、3、6 个月, 观察组患者复发率均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组中重度疼痛、排便疼痛、瘙痒、水肿及大便出血等不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:** 相较于单独行液氮冷冻治疗, ALA-PDT 联合液氮冷冻治疗有利于促进男性复发性肛周尖锐湿疣患者皮肤愈合及性功能恢复, 降低复发率, 临床疗效更优且不增加不良反应发生风险。

**【关键词】** 光动力疗法; 液氮冷冻; 男性; 复发性肛周尖锐湿疣; 不良反应

**【中图分类号】** R752.5 **【文献标志码】** A

## Efficacy of ALA-PDT combined with liquid nitrogen cryotherapy for male recurrent perianal condyloma acuminatum

LI Na, MA Lei, REN Na, AN Rong-zhen, LI Yuan, HU Hai-you

(Department of Dermatology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the efficacy and safety of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) combined with liquid nitrogen cryotherapy in the treatment of male recurrent perianal condyloma acuminatum. **Methods:** 86 male patients with recurrent perianal condyloma acuminatum were selected as the study objects. They were divided into control group ( $n=43$ ) and observation group ( $n=43$ ) according to different treatment plans. The control group was given liquid nitrogen cryotherapy. The observation group was combined with ALA-PDT on the basis of the control group. The treatment time was 4 weeks, and the follow-up period was 6 months after treatment. The area of skin damage, sexual function, recurrence, and incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results:** After treatment, the area of skin damage in both groups was smaller than that before treatment ( $P < 0.05$ ), and the observation group was smaller than the control group ( $P < 0.05$ ). 6 months after treatment, the effective rate of patients in the observation group was higher than that in the control group (88.37% vs. 69.77%,  $P < 0.05$ ). At 1, 3 and 6 months after treatment, the score of international index of erectile function (IIEF-5) in the observation group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). At 1, 3 and 6 months after treatment, the recurrence rate of patients in the observation group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions such as moderate and severe pain, defecation pain, itching, edema and stool bleeding between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Compared with liquid nitrogen cryotherapy alone, ALA-PDT combined with liquid nitrogen cryotherapy is beneficial to reduce the area of skin damage, promote the recovery of sexual function and reduce the recurrence rate of male patients with recurrent perianal condyloma acuminatum. The clinical effect is better and does not increase the risk of adverse reactions.

**【Key words】** Photodynamic therapy; Liquid nitrogen freezing; Male; Recurrent perianal condyloma acuminatum; Adverse reactions

尖锐湿疣是由人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 引发的良性病变, 以低危 HPV6、HPV11

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划 (2019WS326)

作者简介: 李娜 (1985 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: a413041858@163.com

通讯作者: 胡海友。E-mail: huhaiyou1988@126.com

为主要感染亚型,临床表现为皮肤黏膜疣状增生,男女均可患病,其中男性尖锐湿疣以肛周及外生殖器为主要受累部位<sup>[1-3]</sup>。尖锐湿疣具有高传染性、高复发率的特点,性传播是其主要传播途径,与感染者密切接触也可导致间接感染<sup>[4]</sup>。男性尖锐湿疣以肛周及外生殖器为主要受累部位<sup>[5]</sup>。尖锐湿疣的治疗难点就在于其高复发率,尖锐湿疣复发定义尚无统一评判标准,通常以3~6个月内是否有新生疣产生为主要判断依据。药物治疗、物理治疗及免疫疗法是尖锐湿疣主要治疗手段,其中免疫疗法因副作用较大不推荐使用。液氮冷冻是常用的皮肤病治疗方法,以液氮喷涂等方式将液态氮直接作用患处,通过低温灭杀病灶组织细胞以达到治疗目的<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>发现,液氮冷冻治疗痛感较强,且治疗后复发率较高。5-氨基酮戊酸光动力疗法(5-aminolevulinic acid photodynamic therapy,ALA-PDT)是以ALA为光敏剂结合特定波长光源与氧产生光化学反应进行治疗的新兴治疗方法,该方法能够有效灭杀异常增生细胞且对正常细胞伤害较小<sup>[8]</sup>。目前,ALA-PDT、液氮冷冻单独或与其他方式联合用于治疗尖锐湿疣已有报道,但二者联合应用的相关研究较少,特别是用于治疗男性复发性肛周尖锐湿疣尚未见报道。基于此,本研究在液氮冷冻的基础上联合ALA-PDT,从皮肤受损面积、性功能、复发及不良反应发生情况等方面评估其疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年3月至2022年6月滨州医学院附属医院收治的86例男性复发性肛周尖锐湿疣患者为研究对象。纳入标准:(1)经病理检查确诊为尖锐湿疣,复发次数 $\geq 2$ 次;(2)男性,皮损位于肛周及肛门齿状线外;(3)临床资料完整;(4)患者自愿参加试验并签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他性传播疾病患者;(2)合并免疫系统疾病患者;(3)合并恶性肿瘤患者;(4)1周内应用激素、抗生素或免疫抑制剂患者;(5)光过敏、ALA过敏患者;(6)合并其他感染或龟头炎等炎症性疾病患者。按照患者接受治疗方案不同,将86例患者分为对照组( $n=43$ )与观察组( $n=43$ )。对照组给予液氮冷冻治疗;观察组在对照组的基础上联合ALA-PDT治疗。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

对皮损部位进行常规清洁消毒后,采用新鲜配制的20%ALA(上海复旦张江生物医药股份有限公司)溶液浸湿薄棉片,对患者皮损及周围2cm处进行湿敷,塑料薄膜封包3h,采用LED-IA光动力治

疗仪(武汉亚格光电技术有限公司)对皮损区域进行照射,光斑直径2.0cm,单个光斑照射时间20min,能量密度 $120\text{ J/cm}^2$ 。治疗过程中若患者发生明显疼痛可适当降低输出功率并相应延长照射时间。ALA-PDT治疗后采用棉签蘸取液氮对肉眼可见的疣体进行压迫,至皮损与其周围2mm处皮肤完全结冰形成白霜后将棉签移除,直至皮损缓慢解冻,以上述过程为1个冻融周期,每个皮损处进行3个冻融周期。每周治疗1次,两组均治疗4周,于治疗后1、3、6个月进行随访。

### 1.3 观察指标

(1)收集并比较两组年龄、病程、疣体数量、疣体直径等一般资料。(2)测定并比较两组治疗前后皮肤受损面积,采用透明的不规则损伤面积测量尺测定,以 $1\text{ mm}^2$ 为最小测量面积。(3)治疗后6个月,参照《中国尖锐湿疣临床诊疗指南(2021完整版)》<sup>[9]</sup>评估两组治疗效果,治愈指患处疣体全部消失;显效指皮损面积缩小 $>60\%$ ;有效指皮损面积缩小 $20\% \sim 59\%$ ;无效指尚未达到上述标准。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(4)分别于治疗后1、3、6个月采用国际勃起功能障碍指数(International index of erectile function, IIEF-5)评估患者性功能,该量表包含5个条目,每个条目0~5分,分数范围0~25分,分数越高表示性功能越好, $\leq 21$ 分为存在勃起功能障碍。(5)分别于治疗后1、3、6个月,评估两组复发情况,复发指在治疗范围内和疣体周围2cm内出现新疣体。(6)记录并比较两组中重度疼痛、排便疼痛、瘙痒、水肿及大便出血等不良反应发生情况。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS23.0统计分析进行数据处理与分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前一般资料比较

两组年龄、病程、疣体数量等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

表1 两组患者治疗前一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	病程(月)	疣体数量(个)	疣体直径(mm)
对照组( $n=43$ )	$37.16 \pm 8.24$	$5.11 \pm 3.04$	$8.08 \pm 2.77$	$7.24 \pm 2.64$
观察组( $n=43$ )	$37.62 \pm 7.90$	$4.97 \pm 2.85$	$7.85 \pm 3.15$	$7.30 \pm 2.77$
$t/\chi^2$ 值	0.264	0.220	0.360	0.103
$P$ 值	0.792	0.826	0.720	0.918

## 2.2 两组患者治疗前后皮肤受损面积比较

治疗前,两组皮肤受损面积比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组皮肤受损面积均较治疗前缩小,且观察组小于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后皮肤受损面积比较( $\bar{x} \pm s, \text{cm}^2$ )

组别	治疗前	治疗后
对照组( $n = 43$ )	1.77 ± 0.60	1.02 ± 0.34 *
观察组( $n = 43$ )	1.81 ± 0.51	0.73 ± 0.29 *
$t$ 值	0.333	4.255
$P$ 值	0.740	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 2.3 两组患者临床疗效比较

治疗后 6 个月,观察组有效率高于对照组(88.37% vs. 69.77%,  $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较[ $n(\%)$ ]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组( $n = 43$ )	10(23.26)	8(18.60)	12(27.91)	13(30.23)	30(69.77)
观察组( $n = 43$ )	16(37.21)	14(32.56)	8(18.60)	5(11.63)	38(88.37)
$t$ 值					4.497
$P$ 值					0.034

## 2.4 两组患者治疗前后性功能比较

治疗前,两组 IIEF 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后 1、3、6 个月,观察组 IIEF 评分均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 IIEF 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组( $n = 43$ )	23.26 ± 2.16	29.28 ± 2.39	32.01 ± 2.27	33.47 ± 2.96
观察组( $n = 43$ )	23.44 ± 2.38	30.40 ± 2.66	33.17 ± 2.41	35.04 ± 2.84
$t$ 值	0.367	2.054	2.298	2.510
$P$ 值	0.714	0.043	0.024	0.014

## 2.5 两组患者复发率比较

治疗后 1、3、6 个月,观察组复发率均低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组患者复发率比较[ $n(\%)$ ]

组别	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
对照组( $n = 43$ )	4(9.30)	8(18.60)	11(25.58)
观察组( $n = 43$ )	0(0.00)	2(4.65)	4(9.30)
$\chi^2$ 值	4.195	4.074	3.957
$P$ 值	0.041	0.044	0.047

## 2.6 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计

学意义( $P > 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[ $n(\%)$ ]

组别	中重度疼痛	排便疼痛	瘙痒	水肿	大便出血	合计
对照组( $n = 43$ )	3(6.98)	2(4.65)	2(4.65)	3(6.98)	1(2.33)	11(25.58)
观察组( $n = 43$ )	1(2.33)	1(2.33)	3(6.98)	2(9.30)	2(4.65)	9(20.93)
$\chi^2$ 值	1.049	0.345	0.212	0.156	0.345	0.261
$P$ 值	0.306	0.557	0.645	0.693	0.557	0.610

## 3 讨论

男性尖锐湿疣多发生于肛周部位多存在隐藏疣体清除不易,加之男性因烟、酒、熬夜等原因导致免疫能力下降致使尖锐湿疣反复发作,复发性高,治疗难度大<sup>[10]</sup>。ALA-PDT 与液氮冷冻作为尖锐湿疣的常见治疗方式,在临床中广泛应用并取得了一定治疗效果<sup>[11-13]</sup>。Yin 等<sup>[14]</sup>指出,ALA-PDT 用于治疗儿童尖锐湿疣效果显著。赵一栋等<sup>[15]</sup>对 79 例复发性尖锐湿疣患者进行分组治疗后,发现在 CO<sub>2</sub> 激光治疗的基础上联合 ALA-PDT 有利于提升治疗效果、降低复发率。赵峰等<sup>[16]</sup>以 120 名女性尖锐湿疣患者为研究对象,发现在肌内注射卡介苗多糖核酸的基础上联合液氮冷冻疗法可进一步提升治疗效果、降低炎症因子水平。张翠等<sup>[17]</sup>提出,对尖锐湿疣患者进行患处液氮冷冻后再进行 CO<sub>2</sub> 激光治疗的疗效及复发率均优于单独行 CO<sub>2</sub> 激光治疗。上述研究均证实了两种治疗方式单独用于治疗尖锐湿疣的疗效,但二者结合研究较少,特别是目前二者联合用于男性复发性肛周尖锐湿疣的疗效及安全性仍有待探讨。

本研究发现,观察组治疗后皮肤受损面积小于对照组,治疗有效率高于对照组,IIEF-5 评分高于对照组,复发率均低于对照组,提示 ALA-PDT 联合液氮冷冻治疗有利于促进患者皮肤愈合及性功能恢复,提升治疗效果并降低复发风险,这是由于液氮治疗主要通过 -196 °C 低温对细胞进行杀伤,其作用机理包括以下几方面<sup>[18-19]</sup>:(1)细胞内水分在冻融过程中形成冰晶刺破细胞膜,引起细胞凋亡;(2)细胞电解质紊乱导致细胞中毒死亡;(3)血液流速降低,血管收缩形成血栓导致组织坏死;(4)脂蛋白复合物变性破坏细胞膜。但值得指出的是,液氮冷冻治疗后患者复发率较高<sup>[7]</sup>。为此本研究将其与 ALA-PDT 相结合,ALA 是卟啉前体,其在细胞内生成原卟啉 IX 物质,正常细胞内原卟啉在亚铁螯合酶的作用下转化为血红素,在进行 ALA-PDT 过程中病灶组织会在封包过程中大量吸收 ALA,由于异常增生细胞内铁螯合酶活性下降且亚铁螯合酶含量不

足,原卟啉IX无法生成血红素,使病灶细胞内原卟啉IX含量大幅增高,而原卟啉IX是一种强光敏物质,此时通过相应波长光照使原卟啉IX吸收光能由基态转换为激发态,并在此过程中生成大量活性氧自由基物质及单态氧破坏相应细胞组织,引起细胞死亡,且由于原卟啉IX物质在亚临床感染及潜伏感染的病灶组织内会发生大量聚集,故ALA-PDT能够降低其复发率<sup>[20-21]</sup>。罗杰夫等<sup>[22]</sup>以尖锐湿疣患儿为研究对象,证实ALA-PDT联合液氮冷冻疗效显著,与本研究结果一致。丁徐安等<sup>[23]</sup>以复发性尖锐湿疣患者为研究对象,发现经过ALA-PDT联合液氮冷冻治疗后患者复发率明显降低,并与Kim等<sup>[24]</sup>均认为治疗部位HPV病毒载量高与复发风险增加密切相关。此外,本研究中两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义,提示二者联合未增加不良反应发生风险,是一种安全可行的治疗方式。

综上,相较于单独行液氮冷冻治疗,ALA-PDT联合液氮冷冻有利于促进男性复发性肛周尖锐湿疣患者患处皮肤愈合及性功能恢复、降低其复发率,临床疗效更优且不增加不良反应发生风险,值得在临床中推广应用。

#### 参考文献

- [1] Sindhuja T, Bhari N, Gupta S. Asian guidelines for condyloma acuminatum [J]. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2022, 28 (7):845-852.
- [2] 牛理达,毕新岭,张瑞,等.尖锐湿疣患者皮损组织中Smac、BIRC5的表达及意义[J]. *广东医学*, 2022, 43(9):1124-1129.
- [3] Ikenoyama Y, Hamada Y, Katoh D, et al. Rectal condyloma acuminatum [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2022, 97(6):1156-1157.
- [4] Zhan MY, Tong ZZ, Chen S, et al. Establishing a prediction model for recurrence of condyloma acuminatum [J]. *European Journal of Medical Research*, 2022, 27(1):183.
- [5] Ren XQ, Qiu LX, Ke WJ, et al. Awareness and acceptance of HPV vaccination for condyloma acuminata among men who have sex with men in China [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2022, 18(6):2115267.
- [6] 刘青梅,李凤兰.液氮冷冻对久治难愈的尖锐湿疣治疗体会[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2018, 40(S1):167-168.
- [7] 马军格,李辉霞,杨长乐,等.冷冻联合龙珠软膏、派特灵治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(36):4035-4038,4048.
- [8] Hua H, Zhou S, Gu L, et al. Multiple-type HPV infection predicting condyloma acuminatum recurrence after aminolevulinic acid photodynamic therapy [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2021, 36:102538.
- [9] 中华医学会皮肤性病学会,中国医师协会皮肤科医师分会,

中国康复医学会皮肤性病委员会.中国尖锐湿疣临床诊疗指南(2021完整版)[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2021, 35(4):359-374.

- [10] 杨芸.复发性尖锐湿疣的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(10):2432-2440.
- [11] Chen K, Huang QA, Xu L, et al. Combination of pregabalin and 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy to reduce pain of condyloma acuminatum [J]. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2023, 39(2):175-177.
- [12] Zhou S, Gu L, Shi Z, et al. A novel nomogram based on a retrospective study of 346 patients to predict the recurrence risk of condyloma acuminatum after 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy [J]. *The Journal of Dermatology*, 2022, 49(2):272-281.
- [13] Golušin Z, Jovanović M, Matic M, et al. Clinical efficacy of combination therapy with podophyllotoxin and liquid nitrogen cryotherapy in the treatment of genital warts in men [J]. *Acta Dermatovenereologica Croatica*, 2019, 27(4):250-259.
- [14] Yin GW, Zhang YD, Liu JY, et al. Successful application of aminolevulinic acid/photodynamic therapy in the treatment of condyloma acuminatum in a young child [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2022, 38:102746.
- [15] 赵一栋,陈银雪,季孙平,等.二氧化碳激光联合5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗复发性尖锐湿疣的临床研究[J]. *临床皮肤科杂志*, 2021, 50(3):134-137.
- [16] 赵峰,李红娟,蔺秀香.卡介苗多糖核酸肌内注射联合液氮冷冻疗法对女性外阴尖锐湿疣的疗效及其对Patched-1、Gli-1、Smo蛋白的影响[J]. *中国性科学*, 2021, 30(9):142-145.
- [17] 张翠,李海燕,朱超华.液氮低温冷冻与局麻下CO<sub>2</sub>激光联合外用干扰素凝胶治疗女性外阴尖锐湿疣的效果比较[J]. *河北医药*, 2021, 43(11):1710-1713.
- [18] 李峥,徐宏慧,田秋.中药外洗联合液氮冷冻治疗寻常疣临床分析[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(6):974-976.
- [19] 张敏,陆燕,张芙蓉,等.液氮冷冻联合复方水杨酸封包治疗多发性难治性跖疣的疗效观察[J]. *海军医学杂志*, 2022, 43(3):336-337.
- [20] Ye EY, Wang W, Wu YF, et al. Cryotherapy combined with photodynamic therapy for successful treatment of condyloma acuminatum in special sites such as the nipple and the nasal vestibule: a series of two case reports [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2022, 39:102930.
- [21] Che QL, Huang XW, Li CX, et al. Effectiveness of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for Bowenoid papulosis: a retrospective study with long-term follow-up [J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2022, 39:102918.
- [22] 罗杰夫,谭杨,丁雯,等.液氮冷冻联合光动力疗法治疗儿童尖锐湿疣疗效观察[J]. *用皮肤病学杂志*, 2020, 13(3):150-152.
- [23] 丁徐安,袁定芬,肖德奇.光动力疗法联合液氮冷冻治疗复发性尖锐湿疣的临床疗效及对患者局部乳头瘤病毒6/11型载量的影响[J]. *应用激光*, 2022, 42(3):184-194.
- [24] Kim JK, Park YG, Kim BG. Correlation between recurrence of ano-rectal condyloma acuminatum and human papilloma virus subtype [J]. *Genes & Genomics*, 2022, 44(3):389-394.

(收稿日期:2023-01-02)

修回日期:2023-02-26)