

光动力联合皮肤微创清除术治疗重度痤疮的临床疗效观察

华海康,李 飞,陶诗沁,曹 蕾,夏汝山,范 华,范 莹,杨莉佳

(南京医科大学附属无锡第二医院皮肤科,江苏 无锡 214002)

[摘 要] 目的:探讨 3.6% 5-氨基酮戊酸光动力疗法联合皮肤微创清除术治疗重度痤疮的临床疗效和安全性。方法:85 例重度痤疮患者应用 3.6% 5-氨基酮戊酸光动力疗法联合皮肤微创术,共 3 次,每次间隔 2 周,从开始治疗后 2、4、8、12 周记录疗效及不良反应。结果:大部分患者经 3 次治疗后皮损明显减少,随着治疗次数的增加有效率和痊愈率逐渐增加,在完成治疗后 4 周疗效最佳,总有效率 90.59%,痊愈率 49.41%。治疗不同阶段的有效率比较差异有显著性,而不同性别的治疗效果差异无统计学意义。不良反应轻微,为一过性。结论:3.6% 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗重度痤疮简单、高效、安全。

[关键词] 重度痤疮;氨基酮戊酸;光动力疗法

[中图分类号] R758.73

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)11-1403-04

doi:10.7655/NYDXBNS20161129

痤疮是最常见的皮肤病之一,超过 95% 的青少年有过不同程度的痤疮,11~17 岁的患者中 2%~12% 有重型痤疮,临床表现为炎性丘疹、脓疱、结节、囊肿及瘢痕形成,对患者容貌影响极大,患者求治愿望强烈。以往治疗方案中外用药物效果欠佳、系统用药不良反应较大,所以需要寻找一种安全有效、不良反应小的新方法^[1]。近年光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)成为治疗重度痤疮的选择,但光敏剂的浓度、封包时间、光源,仍处于探索阶段。本研究采用低浓度 5-氨基酮戊酸光动力疗法(aminolevulinic acid photodynamic therapy, ALA-PDT)短时间封包治疗 85 例重度痤疮患者,取得较好的疗效,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

入选标准:根据 Pillsbury 分级^[2]入选均为Ⅳ级面部重度痤疮患者,即结节或囊肿性痤疮,聚合性痤疮,总病灶数超过 100 个,结节或囊肿多于 3 个者。

排除标准:治疗前 6 个月内服用维甲酸类药物者;治疗前 1 个月内系统性使用抗生素或激素者;治疗前 2 周内使用痤疮外用药物者;有严重心肝肾疾病者;妊娠或哺乳期妇女及有备孕计划者;系统性使用避孕药或光敏性药物者;有光敏史或瘢痕疙瘩史。

所有患者均来自本院 2011 年 7 月—2014 年 12 月的皮肤科门诊,共 85 例,其中男 57 例,女 28 例,年龄 19~31 岁,平均 24.37 岁,病程 6 个月~4 年半,

平均病程 37.9 个月。皮疹主要位于前额部、两颊、口周和下颌处。所有患者既往均接受过多种方法治疗,其中 85 例患者口服或外用过抗生素,24 例患者口服或外用过维甲酸,23 例患者接受过红蓝光治疗,其他少数患者用过中药、锌制剂、激素等治疗,但效果均不理想。

1.2 方法

1.2.1 光敏剂及光源使用方法

采用上海复旦张江生物制药有限公司生产的 ALA 散,光源采用二极管激发(LED)光能治疗仪(Omnilux Revive, Photo Therapeutics 公司,英国)。参数:波长(633 ± 3)nm,输出功率 66 mW/cm²,照射总能量 126 J/cm²,照射时间为 20 min,面罩距离面部为 10 cm。

1.2.2 治疗过程

治疗前告知患者治疗相关内容,签署知情同意书,告知患者治疗期间严禁接受其他任何治疗方法。2 周做 1 次治疗,共 3 次,每次治疗前均拍摄正面、侧面照片共 3 张。每次治疗前用洁面泡沫洗净面部,并给予皮损微创清除术:用 75% 酒精擦除较厚黄痂,大囊肿触疹有波动感者,用碘伏消毒患处,用无菌注射器抽出内容物,部分囊肿结节处用 5 号无菌针头刺破 4~5 个小孔,第 2 次及第 3 次治疗前,用粉刺针将白头粉刺及黑头粉刺去除。配置药物时特别注意在暗室内操作,将 ALA 散与温敏凝胶配置成 3.6% 的胶液,涂药时关闭房间日光灯,用棉签将凝胶涂在面部皮损处,再用保鲜膜及光敏挂耳

膜遮光封包 90 min, 然后用净颜面巾清洁皮肤表面, 或用清水洗净。治疗过程中患者使用护目镜。照光后即刻用蒸馏水冷喷 20 min, 最后发放给患者术后注意事项健康教育单。

1.2.3 疗效判定^[3]

由同一皮肤科医师在基线, 开始治疗后 2、4、6、8、12 周记录面部的皮损数量, 包括炎性丘疹、脓疱、囊肿、结节。疗效评价标准: 痊愈为皮损消退 $\geq 90\%$; 显效为皮损消退 $60\% \sim < 90\%$; 好转为皮损消退 $20\% \sim < 60\%$; 无效为皮损消退 $< 20\%$ 及皮损无变化; 加重为皮损增多; 痊愈率(%) = 痊愈例数/总例数 $\times 100\%$ 。有效率(%) = (痊愈例数 + 显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.4 安全性评价

从第 1 次治疗开始详细记录不良反应, 包括照光时或照光后即刻不良反应如红斑、水肿、疼痛, 以及每次治疗前及随访阶段观察到的不良反应。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 软件进行数据分析, 不同组的比较用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效

85 例患者均完成 3 次治疗, 结果见表 1。大部分患者经 3 次治疗后炎性丘疹、脓疱、结节、囊肿的数量和大小明显减少, 瘢痕软化, 皮脂分泌减少, 面部皮肤外观明显改善(图 1、2)。随着治疗次数的增加, 有效率和痊愈率逐渐增加; 在完成治疗后 4 周疗效最佳, 有效率达 90.59%, 痊愈率达 49.41%; 完成治疗 8 周时有效率和痊愈率略有下降, 提示部分患者皮疹有轻度复发, 主要为少量炎性丘疹和粉

刺。在治疗不同阶段的有效率比较, 差异有统计学意义($\chi^2=199.171, P < 0.05$); 男女有效例数比较(男: 有效 50 例, 无效 7 例; 女: 有效 23 例, 无效 5 例), 差异无统计学意义($\chi^2=0.482, P > 0.05$)。在第 1 次治疗后 2 周和第 2 次治疗后 2 周, 分别有 31 例(34.12%)和 20 例(22.35%)患者皮疹增多, 主要表现为炎性丘疹、脓疱及囊肿增多, 部分患者囊肿变大甚至破溃, 但在第 3 次治疗后 4 周均达到痊愈或显效。治疗中患者的白头粉刺和黑头粉刺通过 ALA-PDT 治疗 1 次无明显反应, 只有少数皮疹变成炎性丘疹, 但原有粉刺较治疗前更容易用粉刺针去除, 所以在第 2 次和第 3 次治疗前常规做粉刺支出, 经观察在完成 3 次治疗后 2、4、8 周仅有少量新发粉刺。

2.2 不良反应

所有不良反应包括疼痛、红斑、水肿、脓疱、水疱、渗出、表皮剥脱、色素沉着等, 在每次治疗前、治疗中及随访时均详细记录在案。85 例患者在照光时局部均有灼热感, 23 例(27.06%)患者出现轻微疼痛但均能耐受, 无 1 例放弃治疗。85 例患者在照光结束即刻照光部位出现轻中度红斑、肿胀, 无皮损处红斑不明显; 部分患者皮疹处还出现新发脓疱和少许渗出, 第 2~3 天达到高峰, 都未予特殊处理, 10 d 左右自行消退; 14 例(14.12%)患者在开始治疗后 3 周出现

表 1 光动力治疗后 2、4、6、8、12 周的临床疗效

时间	痊愈 (例)	显效 (例)	好转 (例)	无效 (例)	增多 (例)	有效率 (%)	痊愈率 (%)
第1次治疗后2周	0	5	25	24	31	5.88	0
第2次治疗后2周	0	24	23	18	20	28.24	0
第3次治疗后2周	23	41	9	12	0	75.29	27.06
第3次治疗后4周	42	35	0	8	0	90.59	49.41
第3次治疗后8周	28	45	3	9	0	85.88	32.94

$\chi^2=199.171, P < 0.05$ 。

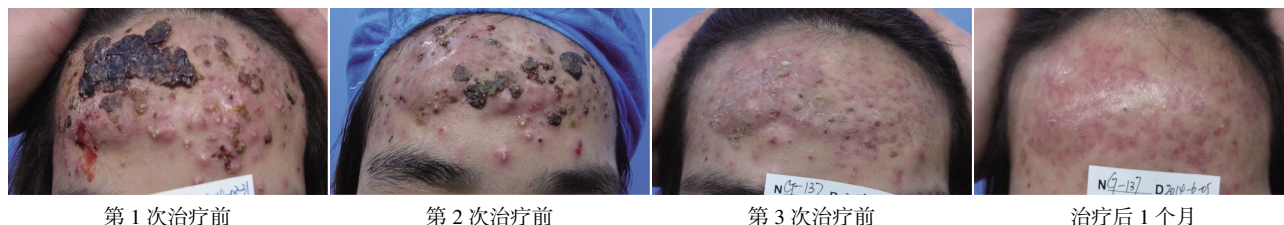


图 1 1 例男性患者图片



图 2 1 例女性患者图片

色素沉着,多数与原有痤疮皮损一致,但有少数出现全面部色素沉着,在完成治疗后 8 周无特殊处理均自行消退;在每次治疗后 1 周内患者均感面部皮肤轻度干燥,有紧绷感,过后均自行恢复。有 4 例患者在第 1 次治疗后面颊部出现表皮剥脱和渗液;1 例患者在第 2 次治疗时出现面颊部表皮剥脱和渗液,均给予生理盐水冷湿敷,约 1 周后消退。所有病例均未出现溃疡、瘢痕、过敏或其他严重不良反应。

3 讨 论

2008 年我国痤疮治疗指南提出重度痤疮需要系统治疗。如口服抗生素、口服雌激素或抗雄激素药物(对女性患者)、口服维 A 酸,暴发性痤疮或聚合性痤疮可联合口服糖皮质激素等综合治疗^[4]。但即使用了最佳的治疗措施,难治性痤疮及复发仍常见。长期应用抗生素的不良反应令人担忧^[5];异维 A 酸为治疗重型痤疮的一线药物,它作用于痤疮发病的所有病理生理环节,但不良反应显著,如致畸作用。采取一种安全、有效的新方法来治疗重度痤疮势在必行,外用 ALA-PDT 成为一种新选择^[6]。

美国 Hongcharu 和日本 Itoh 及其同事首次用 20%ALA-PDT 结合红光照射来治疗中重度痤疮,结果显示 ALA-PDT 能有效治疗痤疮^[7-8]。虽然目前国内 ALA 说明书上适应证未包含痤疮,但大量临床应用证实 ALA-PDT 是治疗难治性痤疮及对口服维甲酸治疗反应差患者的安全有效方法^[9]。

本研究应用低浓度(3.6%)ALA、短时间的封包治疗,随着治疗次数的增加,疗效逐渐增加。结果显示第 1 次和第 2 次治疗后无痊愈病例,但第 3 次治疗后 75.29%有效,27.06%痊愈,疗程结束后 4 周,疗效最佳,有效率达 90.59%,痊愈率 49.41%。Wang 等^[10]用 10%ALA 在面部封包 3 h,红光照射,22%患者在 1 次治疗后皮损显著改善(清除 90%),34%患者在 2 次治疗后显著改善,44%的患者 3 次治疗达显著改善。与之相比,本研究前两次的痊愈率比其低,但 3 次治疗后痊愈率相当。

口服异维 A 酸是治疗严重痤疮的标准方法,国内常应用泰尔丝 0.5 mg/(kg·d)口服治疗重型痤疮,有效率 57.6%~89.8%。所观察到的起效时间多为 1~4 周,6~8 周时出现明显疗效。本研究结果起效时间、有效率与泰尔丝治疗相当^[11]。

疗效与正确的预处理有关,为了使 ALA 能更直接渗透到毛囊皮脂腺,本研究联合使用微创术,用针刺法在结节囊肿处打开多个微小通道,可在短时

间 ALA 封包后提高皮损内 ALA 浓度,更有效地选择性杀伤痤疮丙酸杆菌和破坏毛囊皮脂腺单位。Wang 等^[12]将 10%的 ALA 封包 3 h 后测粉刺、炎性丘疹、脓疱及囊肿中的荧光,结果显示粉刺中最弱,而囊肿中最强,提示光敏剂较难进入粉刺,也证实了 ALA-PDT 对粉刺疗效欠佳而对囊肿疗效好。所以在治疗前采取粉刺针去除粉刺,随访中发现仅有少数患者有少数新发粉刺,提示 ALA-PDT 对预防粉刺产生有效。

本研究中还发现在第 1 次治疗后 2 周和第 2 次治疗后 2 周,部分患者皮疹增多,特别是第 1 次治疗后 2 周,皮疹增多患者为 36.47%,所以此时需要医生说服患者坚持完成 3 次治疗,因为在第 3 次治疗后皮疹会明显好转。本研究还显示重型痤疮男性发病率高于女性,但 ALA-PDT 疗效无性别差异。

关于 ALA-PDT 治疗痤疮的安全性,本研究结果显示,所出现的红斑、肿胀及部分患者出现的表皮剥脱、少许渗出,均为一过性,无需特殊治疗。文献报道疼痛为主要不良反应,一些患者因疼痛中止治疗,但本研究中患者照光时疼痛轻微,考虑与低浓度 ALA 应用有关。本组中色素沉着发生率为 14.12%,较国内其他研究发生率低^[12-13]。

综上所述,本研究认为低浓度的光敏剂、短时间的封包、红光为光源的 PDT 能有效治疗重型痤疮,不良反应较轻,不影响日常生活与工作,同时还减少了患者的治疗开支。但重型痤疮与易患基因、机体的激素水平、免疫功能等相关,所以单纯 PDT 的远期效果仍值得进一步观察,但从发病机制来看治疗前有必要对患者做全面体格检查及免疫功能、激素水平的检测,并给予必要的药物联合治疗。

[参考文献]

- [1] Zouboulis CC, Bettoli V. Management of severe acne[J]. Br J Dermatol, 2015, 17(Suppl 1):27-36
- [2] 张学军. 皮肤性病学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2004:164-165
- [3] Ma L, Xiang LH, Yu B. Low-dose topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of different severity of acne vulgaris [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2013, 10(4):583-590
- [4] 中国医师协会皮肤科医师分会. 《中国痤疮治疗指南》专家组中国痤疮治疗指南(讨论稿)[J]. 临床皮肤科杂志, 2008, 37(5):339-342
- [5] Garner SE, Eady A, Bennett C, et al. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 15(8):1002

- [6] van de Kerkhof PC, Kleinpenning MM, de Jong EM, et al. Current and future treatment options for acne[J]. *J Dermatolog Treat*, 2006, 17(4):198-204
- [7] Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris[J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 115(2):183-192
- [8] Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, et al. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical delta-aminolaevulinic acid and incoherent light in Japanese patients[J]. *Br J Dermatol*, 2001, 144(3):575-579
- [9] Riddle CC, Terrell SN, Menser MB, et al. A review of photodynamic therapy (PDT) for the treatment of acne vulgaris[J]. *J Drugs Dermatol*, 2009, 8(11):1010-1019
- [10] Wang XL, Wang HW, Zhang LL, et al. Topical ALA PDT for the treatment of severe acne vulgaris[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2010, 7(1):33-38
- [11] 周展超. 国产异维 A 酸治疗寻常痤疮的 10 年回顾[J]. *中华皮肤科杂志*, 2007, 40(5):320-321
- [12] Wang HW, Lv T, Zhang LL, et al. Prospective study of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris in Chinese patients[J]. *J Cutan Med Surg*, 2012, 16(5):324-333
- [13] Yin R, Hao F, Deng J, et al. Investigation of optimal aminolaevulinic acid concentration applied in topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of moderate to severe acne: a pilot study in Chinese subjects[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(5):1064-1071

[收稿日期] 2016-01-23

(上接第 1399 页)

定刺激,引起局部牙龈炎症,不利于牙周病的恢复,而且可能会引起龋坏的发生。由于咀嚼的长时间作用会引起修复体的破坏,导致修复失败。单颌固定后还可能导致对颌受力加大,且修整困难,价格昂贵,但经固定后咀嚼效率大幅提升。联冠固定作用稳定,能有效防止前牙的倾斜、移位、伸长,制作精密便可减少食物在龈间隙的嵌塞,有利于口腔卫生,而且联冠夹板修复对于有缺失牙的病例尤为适合。

在选择合适病例的前提下,Superbond C&B 粘结系统作为牙周夹板无需牙体预备,美观舒适,患者满意度较高,而且表面及邻接区光滑,不影响邻间隙的清洁,对牙周组织影响小,不影响菌斑控制。术后加强自我菌斑控制和定期专业牙周维护,Superbond C&B 粘结系统作为牙周夹板能提高咀嚼力,改善生活质量。但由于本研究病例数较少,观察时间较短,需扩大样本例数及延长观察时间以更好地评估其远期疗效。

[参考文献]

- [1] Johansson AS, Svensson KG, Trulsson M. Impaired masticatory behavior in subjects with reduced periodontal tissue support[J]. *J Periodontol*, 2006, 77(9):1491-1497
- [2] Takeuchi N, Yamamoto T. Correlation between periodontal status and biting force in patients with chronic periodontitis during the maintenance phase of therapy[J]. *J Clin Periodontol*, 2008, 35(3):215-220
- [3] Fardal Ø, Johannessen AC, Linden GJ. Tooth loss during maintenance following periodontal treatment in a periodontal practice in Norway[J]. *J Clin Periodontol*, 2004, 31(7):550-555
- [4] 孟焕新. 牙周病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:227
- [5] Bernal G, Carvajal JC, Muñoz-Viveros CA. A review of the clinical management of mobile teeth[J]. *J Contemp Dent Pract*, 2002, 3(4):10-22

[收稿日期] 2015-11-20