

· 综述 ·

## 光动力疗法治疗微静脉畸形的研究进展

黄雪蕾<sup>1</sup>综述 林李嵩<sup>2\*</sup> 杨栋<sup>3</sup>审校

(1. 中国人民解放军第一七四医院口腔颌面外科 福建 厦门 361003

2. 福建医科大学附属第一医院口腔颌面外科; 3. 厦门大学抗癌研究中心光动力医学研究室)

[中图分类号] R782.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-7651(2007)05-0582-03

微静脉畸形 (venular malformation) 过去被称为鲜红斑痣, 又称葡萄酒色斑 (portwine stains PWS)。该病为一种常见的先天性毛细血管后微静脉扩张畸形, 无明显性别差异, 发病率为 0.3% ~ 0.5%, 颜面部多发, 且随年龄增长有颜色加深和增厚的趋势, 严重影响患者身心健康<sup>[1]</sup>。以往的传统治疗方法如冷冻、放射性核素贴敷、单纯激光照射、硬化剂注射、手术治疗等等, 疗效均不理想。光动力疗法 (photodynamic therapy PDT) 原称光辐射疗法 (phoradiation therapy PRT)、光化学疗法 (photochemical Therapy PCT), 它是利用光动力反应进行疾病诊断和治疗的一种新技术, 形成于上个世纪的七十年代后期, 临床上主要用于肿瘤的诊断、治疗和许多非肿瘤性疾病的治疗。目前, PDT已成为微静脉畸形的首选治疗方法, 本文拟就 PDT治疗微静脉畸形的研究进展情况, 作一简要综述。

## 1 PDT的基本作用原理及相关进展

1.1 PDT的基本作用原理 PDT的作用机制目前一般可从化学机制和生物机制两方面来解释其机理。其化学机制主要包括I型反应和II型反应<sup>[2,3]</sup>。在特定波长的光源照射下, 光敏剂吸收光能后, 迅速形成短寿命的单线态, 经过系统内交联, 跨跃到寿命较长的三线态。在I型反应中, 光敏剂的三线态与底物发生电子转移, 生成的光敏剂的自由基与周围的氧发生能量传递, 产生各种氧化物。II型反应是光将能量直接转移给氧, 形成单线态氧, 产生的单线态氧直接作用于细胞膜及胞内膜结构上的不饱和脂肪酸, 发生氧化反应, 形成脂质过氧化物, 破坏了细胞膜的正常结构和功能, 从而影响细胞对正常生理活性物质的摄取。生物机制则以化学机制为基础, PDT在肿瘤治疗方面的研究表明: PDT在直接杀伤肿瘤细胞的同时, 也可损伤微血管内皮细胞, 引起血栓形成和血管闭塞<sup>[4-6]</sup>, 并诱导机体产生抗肿瘤免疫反应。其中 PDT对微血管的这种损伤机制同时也为治疗微静脉畸形提供了理论依据<sup>[7]</sup>。

1.2 光敏剂的开发进展 血卟啉衍生物 (hematoporphyrin derivative HpD) 是最早用于 PDT的卟啉化合物, 并于 1994

年以商品名光敏素 II (photofrin II) 被批准投入临床应用。目前国产第一代光敏剂如癌卟啉 (HpD 北京)、癌光卟啉 (PD-007 上海) 等均为卟啉化合物, 在国内仍广泛应用于微静脉畸形的临床治疗, 但组织选择性和光动力损伤强度都很差, 容易引起皮肤光过敏反应。近年来, 研究的光敏剂都是单体化合物, 大多为卟啉类化合物的衍生物, 其它还有金属酞菁、稠环醌类化合物等, 在光敏活性、吸收光谱和组织选择性方面比第一代光敏剂有很大改进。目前, 在国外应用于微静脉畸形实验研究及临床治疗的光敏剂主要有苯卟啉衍生物单环酸 A (benzoporphyrin derivativemonoacid ring A BPD-MA)<sup>[8-10]</sup>、5-氨基酮戊酸 (5-aminolevulinic acid 5-ALA)<sup>[11]</sup>。国内正在开发应用的光敏剂主要有: 血卟啉单甲醚 (hematoporphyrin monomethyl ether HMME)、竹红菌素、二氢卟吩衍生物、叶绿素衍生物。另外, 氨基酸偶联光敏剂、聚合物偶联光敏剂、蛋白质或糖偶联光敏剂等是在光敏剂上粘附或引入一些具有生物特性的“化学装置”, 这种“化学装置”可将光敏剂运输或靶对指定的细胞, 从而增强了光敏剂的靶组织选择性和富集能力<sup>[12]</sup>。

1.3 激发光源 1) 非相干光: 应用非相干光-红光结合 PDT治疗微静脉畸形的动物实验研究及临床研究均见报道, 疗效理想<sup>[13]</sup>。但一般非相干光的方向性、单色性差, 强度低、能量不足, 较少单独应用于临床。2) 激光: 激光的单色性好、相干性好、功率大、发散角小、容易耦合于赖以传输的光导纤维, 因此临床上多采用激光作为激发光源。目前, 国外 PDT治疗微静脉畸形中常用的激光器主要为脉冲染料激光 (pulsed dye laser PDL)。国内应用较多激光器的有氩离子泵染料激光器、铜蒸汽激光器、氦激光器、金蒸汽激光器、KTP(倍频 Nd YAG) 激光器等。2000年以来, 半导体激光器及其泵浦的固体激光器的发展迅速, 它只需单相电和风冷却, 体积小, 耗电低, 使用方便, 大有取代其它激光器的可能。

## 2 PDT在微静脉畸形治疗中的应用进展

2.1 PDT治疗微静脉畸形的基础理论研究 PDT对微血管和毛细血管组织有很好的选择性损伤作用, 微静脉畸形的 PDT就是利用了这一效应。目前认为关于 PDT选择性治疗微静脉畸形的可能机制为: 光敏剂经静脉注射后立即在血液中形成浓度高峰, 并被血管内皮细胞迅速吸收, 而表皮层细胞吸收很少, 此时给予激光照射, 患部扩张畸形的微血管网

作者简介 黄雪蕾 (1975~), 女, 湖北人, 主治医师, 学士, 主要从事口腔颌面外科工作。

\* 通讯作者 林李嵩, 电话: (0591)87982602

因富含光敏剂而被破坏,正常表皮层因光敏剂含量低而不受损伤。另外,光敏剂的漂白特性也可能是 PDT微血管选择效应的主要机制,由于组织中同时进行着光敏剂漂白过程和光敏剂补充扩散过程,血管内皮细胞邻近血管腔、表面积大,细胞内通过光漂白消耗的光敏剂可以得到快速补充,而表皮层细胞内的光敏剂则不易得到补充,因此光漂白进一步扩大了二者间的光敏剂浓度差,产生更好的组织选择效应<sup>[14]</sup>。PDT治疗时激光照射需在光敏剂给药同时或给药后立即进行,可选择性祛除真皮浅层扩张畸形的微血管网,同时又不损伤位于其上的表皮层和紧接其下的真皮深层组织<sup>[15]</sup>。通过鸡冠动物模型研究发现<sup>[16]</sup>,光动力作用可造成鸡冠真皮乳头层毛细血管网损伤,初期表现为微血管轻度扩张、血流加速,之后出现血管收缩、血流速度减慢、微血栓形成、毛细血管数量减少和管周间隙扩张,而表皮层和真皮深层等非靶组织得到了很好的保护。Kelly等以鸡胚绒毛膜尿囊膜等为活体动物模型,采用光敏剂 BPD-MA 研究证实<sup>[18-9]</sup>,联合 PDT和 PDL照射治疗比单独应用 PDT或 PDL对血管造成的损伤更严重。

2.2 PDT治疗微静脉畸形的临床应用研究 与单独应用激光治疗相比,PDT治疗微静脉畸形时可降低激光照射剂量,减少由热效应造成的皮肤损伤,更有把握在提高疗效的同时不留疤痕,国内顾瑛等于1990年即开始探索用 PDT治疗微静脉畸形<sup>[17]</sup>,通过应用国产光敏剂 HMME或 HpD结合 PDT对1216例微静脉畸形患者进行治疗,对各型微静脉畸形均能有效消除病变颜色(有效率分别为94.8%、93.7%),治疗后所有病例均未见复发。其中 HMME-PDT具有不良反应少,安全度大,避光期短,愈合快,色素沉着轻,护理容易,重复治疗间隔期短等优点。治疗结果表明,病变分型与疗效关系密切,病变越轻一次治疗达到的效果越好,粉红型疗效明显优于紫红型,对增厚型病变的疗效低于前两者。周国瑜等提出“激光光源匹配光敏剂的 PDT治疗”理论,采用413 nm氩激光匹配 PSD-007光动力治疗微静脉畸形,538例中516例病灶消除率>50%,治疗后未出现渗出、水泡、结痂等不良反应,不遗留色素沉着和疤痕,疗效理想<sup>[18]</sup>。除采用激光 PDT治疗微静脉畸形外,临床上也有应用非相干光-红光 PDT治疗微静脉畸形的研究报道,治疗结果显示,对紫红型和肥厚型疗效良好,分析原因为红光的组织穿透力强,能有效损伤深部的血管<sup>[13]</sup>。

相比较国内而言,近年来国外在 PDT治疗微静脉畸形上的临床研究较少,缺乏大规模的临床病例研究报道。Evans等以5-ALA为光敏剂,利用 PDT结合 PDL治疗微静脉畸形与单独应用 PDL治疗相比较<sup>[11]</sup>,在疗效、组织病理学改变及副作用上均无明显差别。作者推测产生以上结果的原因:1)PDT结合 PDL照射两种治疗间并无累加作用,2)光敏剂的给药剂量和激光照射的能量密度不够。Viator等设计了一种光声探头(photoacoustic probe),可无创性探测微静脉畸形病变深度<sup>[19]</sup>。另外,有报道应用光学多普勒断层摄影(optical doppler tomography ODT)在人皮肤中能够高空间分

辨率地显示血液流动,并且可以用于在原位上实时监测应用 PDT或 PDL照射时低于最低阈值时的反应,从而决定光照射的剂量及治疗终止点<sup>[20]</sup>。以上手段使得在 PDT治疗每一个微静脉畸形患者时实现最优化的个体治疗方案成为可能。

但总的来看,微静脉畸形的临床治愈率只在10%~25%左右(颜色完全消退、皮肤恢复正常),而其中表现为深紫色、增厚或结节型的病例治愈率更低。因此微静脉畸形的疗效在将来仍期望能有不断地提高。

### 3 问题及展望

目前,PDT治疗微静脉畸形所面临的问题主要包括:1)对 PDT治疗微静脉畸形的治疗机制还有待进一步地研究明确。2)目前尚没有一个统一的“光动力剂量”的定义和计算方法。能完成 PDT参数实时检测监控的辅助设备及 PDT规范和智能化信息处理平台有待开发,使 PDT的临床应用更科学化、规范化、定量化。3)开发更高效安全的光敏剂以及与光敏剂相匹配的光源,以进一步提高微静脉畸形的临床治疗效果。4)如何在减少治疗次数、提高临床治愈率的同时减少并发症、特别是对于增厚和结节型微静脉畸形的治疗仍是将来所要解决的一大难题。

尽管 PDT治疗微静脉畸形在很多方面还存在需要进一步研究解决的问题,但由于 PDT本身所特有的优势以及目前在医学领域所取得的令人鼓舞的成绩,相信随着 PDT治疗研究领域的近一步拓展和深入,在治疗微静脉畸形方面也一定会取得更大的进展。

### 参考文献

- [1] Fishman SJ, Mulliken JB. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood [J]. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40(6):1177-1200
- [2] Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work [J]. *Photochem Photobiol* 1992; 55(1):145-157
- [3] Hampton JA, Selman SH. Mechanism of cell killing in photodynamic therapy using a novel in vivo drug/in vitro light culture system [J]. *Photochem Photobiol* 1992; 56(2):235-243
- [4] Fingar VH, Siegel KA, Wieman TJ et al. The effects of thromboxane inhibitors on the microvascular and tumor response to photodynamic therapy [J]. *Photochem Photobiol* 1993; 58(3):393-399
- [5] Fingar VH, Wieman TJ, Hayden PS et al. The effects of thrombocytopenia on vessel stasis and macromolecular leakage after photodynamic therapy using photofrin [J]. *Photochem Photobiol* 1997; 66(4):513-517
- [6] Fingar VH, Taber SW, Hayden PS et al. Vascular damage after photodynamic therapy of solid tumors: A view and comparison of effect in pre-clinical and clinical models at the University of Louisville [J]. *In Vivo* 2000; 14(1):93-100
- [7] Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy [J]. *Anti-cancer Res* 2001; 21(6B):4271-4277
- [8] Kelly KM, Kinel S, Smith T et al. Combined photodynamic and photothermal induced injury enhances damage to in vivo model blood vessels [J]. *Lasers Surg Med* 2004; 34(5):407-413

- [ 9 ] Smith TK, Choi B, Ramirez-San-Juan JC, et al. Microvascular blood flow dynamics associated with photodynamic therapy pulsed dye laser irradiation and combined regimens [ J ]. *Lasers Surg Med* 2006 38(5) :532-539
- [ 10 ] Kline S, Svaasand LO, Kelly KM, et al. Synergistic photodynamic and photothermal treatment of port-wine stain [ J ]. *Lasers Surg Med* 2004 34(2) :80-82
- [ 11 ] Evans AV, Robson A, Barlow RJ, et al. Treatment of portwine stains with photodynamic therapy using pulsed dye laser as a light source compared with pulsed dye laser alone: a pilot study [ J ]. *Lasers Surg Med* 2005 36(4) :266-269
- [ 12 ] Laura P, Giuliana V, Guilib J, et al. Low-density lipoprotein receptors in the uptake of tumor photosensitizers by human and rat transformed fibroblasts [ J ]. *Int J Biochem Cell Biol* 2002 34(1) :10-23
- [ 13 ] 欧阳天祥, 邢新, 李军辉, 等. 红光光动力疗法治疗葡萄酒色斑的实验研究与临床应用 [ J ]. *实用美容整形外科杂志*, 2002 13(1) :25-28
- [ 14 ] 刘凡光, 顾瑛, 于常青, 等. 光敏剂漂白特性在鲜红斑痣光动力治疗中的作用 [ J ]. *中国激光医学杂志*, 2002 11(3) :137-140
- [ 15 ] 刘凡光, 顾瑛, 富秋涛, 等. 光动力疗法治疗鲜红斑痣的基础研究—血卟啉甲醚与血卟啉衍生物吸收特性的比较 [ J ]. *中国激光医学杂志*, 2001 10(1) :9-12
- [ 16 ] 顾瑛, 张丽, 刘凡光, 等. 光动力作用对鸡冠皮肤微循环影响的研究 [ J ]. *中国激光医学杂志*, 2005 14(4) :222-227
- [ 17 ] 顾瑛, 刘凡光, 王开, 等. 光动力疗法治疗鲜红斑痣 1216例临床分析 [ J ]. *中国激光医学杂志*, 2001 10(2) :86-89
- [ 18 ] 周国瑜, 张志愿, 张陈平, 等. 口腔颌面部静脉畸形及血管瘤的激光治疗研究 [ J ]. *中华口腔医学杂志*, 2005 40(3) :200-202
- [ 19 ] Viator JA, Gigi A, Guenther P, et al. Clinical testing of a photoacoustic probe for portwine stain depth determination [ J ]. *Laser Surg Med* 2002 30(2) :141-148
- [ 20 ] Nelson JS, Kelly KM, Zhao Y, et al. Imaging blood flow in human portwine stain in situ and in real-time using optical Doppler tomography [ J ]. *Arch Dermatol* 2001 137(6) :741-744

[收稿日期: 2007-02-28]

(本文编辑 汪喻忠)

## 北京宣言

### ——号召在中国和东南亚地区行动起来应用氟化物促进口腔健康

2006年11月由世界卫生组织(WHO)、世界牙科联盟(FDI)以及国际牙科研究会(IADR)共同召开了“应用氟化物促进口腔健康全球会议”。2007年9月18~19日在中国北京又与中华口腔医学会(CSA)联合召开了后续会议。来自12个国家的70多名专家参加了此次会议,其中40多名专家来自中国。

口腔医学专家指出在中国和东南亚地区:1)饮食和生活方式改变使得人们面临更大的与饮食相关的龋病危险以及更大的慢性疾病风险,包括糖尿病、心血管疾病以及癌症。2)龋病问题越来越影响到儿童、成年人以及老年人,影响了人们的正常生活,造成很多的疼痛、痛苦以及经济上的困难。3)儿童龋病的患病率非常高,大多数龋病都还没有得到治疗,其结果将导致危险的感染、疼痛以及上课缺勤。

考虑到已经存在的科学证据,以及世界卫生组织健康大会决议和其他技术报告,口腔医学专家再次强调以下决议:1)应用氟化物预防龋病是减少龋病给人们带来的疾病负担的最现实的途径;2)每天使用适量的氟化物成本低、效率高、安全有效;3)本地区还有很多人没有暴露在能够预防龋病的适量氟化物水平;4)在全身用氟(如氟化水源和氟化食盐)和/或局部用氟(如提供优质价廉的含氟牙膏)方面,制订国家政策和开展国家项目很重要。

口腔医学专家们一致认为:1)应用含氟牙膏预防龋病仍然是全球范围内最广泛接受的、最明显的、同时也是经过最严格评价的方法;2)从上个世纪40年代开始已经有100多个临床试验研究的结果证实了使用含氟牙膏预防龋病的有效性;3)无论在低氟区、适氟区还是高氟区使用含氟牙膏都是安全的。

口腔医学专家强烈建议:1)促进含氟牙膏的广泛应用,每天用含氟牙膏刷牙两次以预防龋病;2)6岁以下儿童应在成人的监督下使用豌豆大小的含氟牙膏刷牙;3)婴幼儿使用含氟牙膏的推荐意见应该根据各国国家机构的相关法规和指南而定;4)国家政府卫生部门、教育部门(如学校健康促进项目)以及专业人员和企业界共同采取措施,确保公众充分认识到使用含氟牙膏的益处,并且敦促生产优质价廉的含氟牙膏。

适量应用氟化物,尤其是使用含氟牙膏,将会改善人们的口腔健康,提高人们的生活质量,并通过降低整个人群,特别是儿童口腔疾病的高患病率造成的疾病负担来达到联合国千年发展目标。