

电离子联合光动力对肛管尖锐湿疣的治疗效果及血清 iNOS 和 HIF-1 α 水平的影响*

吴然¹, 杨轩¹, 黄增阳¹, 黄微¹, 张翊强¹, 曾义燕¹, 贺爱娟¹, 文昌晖¹,
章君仪², 冯浩^{2**}

(1. 贵阳中医学院第一附属医院 皮肤科, 贵州 贵阳 550001; 2. 湖南省人民医院 皮肤科, 湖南 长沙 410005)

[摘要] 目的: 探讨电离子联合光动力治疗对肛管尖锐湿疣(CA)患者的治疗效果及血清诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平的影响。方法: 将90例肛管CA患者随机均分为电离子治疗组、光动力治疗组及联合治疗组,电离子治疗组采用单纯高频电离子灼烧治疗,光动力治疗组采用单纯5-氨基酮戊酸光动力(ALA-PDT)治疗,联合治疗组采用两种方案联合治疗;比较3组患者治疗后6个月时的疣体清除率及复发率,比较治疗前、治疗后6个月时3组患者血清iNOS及HIF-1 α 水平。结果: 治疗后6个月时,联合治疗组患者疣体清除率显著高于电离子组及光动力组($\chi^2 = 7.081, P = 0.029$),联合治疗组患者疣体复发率显著低于电离子组及光动力组($\chi^2 = 8.444, P = 0.015$);治疗后6个月时,3组患者血清iNOS及HIF-1 α 水平较治疗前显著降低($P < 0.05$),联合治疗组血清iNOS及HIF-1 α 水平显著低于电离子组及光动力组($P < 0.05$)。结论: 电离子联合ALA-PDT治疗肛管CA效果优于单独使用高频电离子或ALA-PDT治疗,其机制可能与降低血液iNOS及HIF-1 α 水平有关。

[关键词] 电离子; 5-氨基酮戊酸光动力疗法; 尖锐湿疣; 诱导型一氧化氮合酶; 缺氧诱导因子; 治疗结果

[中图分类号] R752.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2019)03-0314-04

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2019.03.015

Clinical Effect of Electro-Ionization Combined Photodynamic Therapy on Anal Condyloma Acuminatum and Its Influence on Serum Levels of iNOS and HIF-1 α

WU Ran¹, YANG Xuan¹, HUANG Zengyang¹, HUANG Wei¹, ZHANG Hongqiang¹, ZENG Yiyan¹,
HE Aijuan¹, WEN Changhui¹, ZHANG Junyi², FENG Hao²

(1. Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, Guizhou, China; 2. Department of Dermatology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, Hunan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effect of electro-ion combined photodynamic therapy on anal condyloma acuminatum and the serum iNOS and HIF-1 α levels. **Methods:** 90 diagnosed patients with perianal condyloma acuminatum were randomly divided into three groups with equal number: electro-ion therapy group, photodynamic therapy group and combined therapy group; each group adopted single high frequency electric ion cauterization treatment, single 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) and combined therapy respectively. Comparing the clearance rate of warts and the recurrence rate 6 months after treatment of three groups; the serum levels of iNOS and

*[基金项目] 贵州省科技计划项目[黔科合 LH 字(2016)7506 号]; 贵州省卫生计生委科学技术基金项目(gywj2018-1-053); 贵州省中药管理局基金项目(QZYY-2018-049)

** 通信作者 E-mail: doctorfenghao@126.com

网络出版时间:2019-03-23 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20190323.1455.015.html>

HIF-1 α were compared among the three groups 6 months after treatment. **Results:** Half a year after treatment, the clearance rate and recurrence rate of warts in-combined group were significantly higher than those of electrotherapy and photodynamic therapy group ($\chi^2 = 7.081, P = 0.029; \chi^2 = 7.081, P = 0.029$). The levels of iNOS and HIF-1 in serum were significantly lowered in all groups 6 months after treatment ($P < 0.05$). The levels of iNOS and HIF-1 in serum of combined group were significantly lower than other two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Electro-ion combined with rod-5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) has a better effect on condyloma acuminatum, which is superior to the single use of high frequency electric ion or photodynamic therapy for condyloma acuminatum in anal canal. The mechanism might be relevant with the lowered serum level of iNOS and HIF-1.

[**Key words**] electric ion; 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy; condyloma acuminatum; inducible nitric oxide synthase; hypoxia inducible factor 1 α ; curative efficacy

尖锐湿疣 (CA) 是一种由人类乳头瘤病毒 (HPV) 感染引起的、较易在肛门生殖器区域导致疾病发生的最常见性传播疾病^[1]。近年来由于性接触的年龄下降、性伴侣数量增加、同性性行为等的概率增加,导致尖锐湿疣发病率有上升的趋势,尤其以肛管 HPV 感染的发病率增高较为显著^[2]。因肛管结构的复杂性以及 HPV 的高复发率,使得肛管 CA 的治疗尤为棘手。目前,临床上常用的高频电离子治疗是尖锐湿疣的治疗手段之一,但其复发率较高^[3]; 5-氨基酮戊酸光动力疗法 (ALA-PDT) 是目前治疗尖锐湿疣的一种新型的非创伤性方法,具有痛苦小、选择性好及不良反应少等优势,但若临床上患者疣体较大时,治疗效果往往欠佳^[4]。研究发现,尖锐湿疣疣体具有增长速度快、血运丰富的特性^[5],而诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 及缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 与细胞增殖和血管的增生密切相关^[6-8],本研究将高频电离子和 ALA-PDT 联合用于治疗肛管尖锐湿疣 (CA),并对治疗前后患者血清 iNOS、HIF-1 α 水平进行比较,探讨电离子和 ALA-PDT 联合对肛管 CA 的治疗效果,分析患者血清 iNOS、HIF-1 α 水平变化与肛管 CA 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2017 年 1 月~2018 年 6 月确诊的肛管 CA 患者 90 例,纳入标准:(1)肛管 CA 患者有明显病变疣体,(2)经聚合酶链反应 (PCR) 鉴定为 CA,(3)对 ALA-PDT 光动力疗法耐受,(4)患者术后接受一定时间的随访观察。排除合并影响正常治疗的严重妇科疾病、合并感染梅毒及 HIV 等疾病患者,

排除精神疾病者,排除哺乳期、孕期妇女及未能接受随访的患者。随机将 90 例患者分为电离子治疗组、光动力治疗组及联合治疗组,每组 30 例;电离子治疗组采用单纯高频电离子灼烧治疗,光动力治疗组采用 ALA-PDT 治疗,联合治疗组采用电离子联合 ALA-PDT 治疗。3 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会评审通过,且所有患者均知情同意。

1.2 治疗方法

电离子组患者采用高频电离子手术治疗仪 (维信医疗) 进行高频电离子灼烧治疗:患者取胸膝位,常规消毒铺巾,以 2% 的利多卡因进行局部麻醉,去除可见疣体后进行压迫止血。光动力治疗组患者给予 ALA-PDT 治疗:先将 20% 盐酸氨基酮戊酸溶液 (上海复旦张江生物医药股份有限公司) 均匀涂抹于患处,避光 3 h 后采用 LED 光动力激光治疗仪 (武汉亚格光电技术有限公司) 进行治疗,能量密度设为 100 J/cm²,照射时间为 20 min,若出现明显疼痛者可适当降低输出功率、但可延长照射时间,每 7~10 d 治疗 1 次,共治疗 3 次。联合治疗组采用电离子联合 ALA-PDT 治疗。疗程结束后嘱患者如复发立即复诊,无复发第 1 个月每周复诊 1 次,第 2 个月每半月复诊 1 次,以后每月复诊 1 次,6 个月后判断治疗效果。

1.3 观察指标

治疗后 6 个月,比较 3 组患者疣体清除率及复发率,于治疗前、治疗后 6 个月时采集 3 组患者清晨空腹静脉血 6 mL,3 000 r/min 离心分离血清,采用化学比色法测定血清 iNOS 水平 (试剂盒购自南京建成生物工程研究所),采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 测定血清 HIF-1 α 水平 (试剂盒均购自上

海劲马实验设备有限公司)。

1.4 统计学方法

数据统计分析采用 SPSS 16.0 进行处理,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用单因素方差分析,两两比较采用 *t* 检验;计数资料采用率(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表明有统计学意义。

2 结果

2.1 疣体清除率及复发率

治疗后 6 个月时,联合治疗组患者疣体清除率显著高于电离子组及光动力组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.081, P = 0.029$);联合治疗组患者疣体复发率显著低于电离子组及光动力组,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.444, P = 0.015$)。见表 1。

表 2 治疗前及治疗后 6 个月时 3 组肛管 CA 患者血清 iNOS 及 HIF-1 α 水平($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Serum levels of iNOS and HIF-1 α before and after treatment of 6 months of three groups

组别	n	iNOS(U/mL)		HIF-1 α (ng/L)	
		治疗前	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 6 个月
联合治疗组	30	122.03 ± 13.97	70.61 ± 21.52 ⁽¹⁾	0.43 ± 0.14	0.13 ± 0.11 ⁽¹⁾⁽²⁾
电离子组	30	120.12 ± 14.23	92.79 ± 27.03 ⁽¹⁾	0.46 ± 0.22	0.26 ± 0.10 ⁽¹⁾⁽²⁾
光动力组	30	119.74 ± 13.63	91.53 ± 17.72 ⁽¹⁾	0.45 ± 0.07	0.29 ± 0.11 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与联合治疗组治疗后 6 个月时比较, $P < 0.05$

3 讨论

CA 是由 HPV 感染所致的最为常见的性传播疾病之一。目前研究表明,HPV 病毒通过皮肤黏膜的相互接触传播^[5]。HPV 家族包括超过 120 个病毒,其中一些具有较高的恶变率,其中 HPV 所导致的最常见的恶性肿瘤是宫颈癌和肛管癌。CA 的典型皮损表现为扁平或突起的丘疹或斑块,病变部位通常较湿润,可孤立或多个存在,病变很少产生严重的症状,但偶尔会产生肛门不适或瘙痒症状。肛管 CA 患者很多治疗方式主要集中在破坏或去除疣体本身而难以消除感染的病毒,目前常规治疗尖锐湿疣的物理方法包括冷冻、激光、微波等可以快速去除疣体,但不能消除潜伏感染和亚临床感染病灶。高频电离子是一种传统的治疗尖锐湿疣的方法,能快速、有效地清除显性病灶,但其创伤性大、复发率高,且仅能去除肉眼可见的显性疣体,而对周围亚临床感染及 HPV 潜伏感染区域毫无治

表 1 治疗后 6 个月时 3 组肛管 CA 患者疣体清除率及复发率比较($n, \%$)

Tab.1 Clearance rate of warts and the recurrence rate 6 months after treatment of three groups

组别	n	清除率	复发率
联合治疗组	30	28(93.33)	2(6.67)
电离子组	30	20(66.67) ⁽¹⁾	12(40.00) ⁽¹⁾
光动力组	30	21(70.00) ⁽¹⁾	9(30.00) ⁽¹⁾

⁽¹⁾与联合治疗组比较, $P < 0.01$

2.2 血清 iNOS 及 HIF-1 α 水平

治疗前,3 组患者血清 iNOS 及 HIF-1 α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 6 个月时,3 组患者血清 iNOS 及 HIF-1 α 水平较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),联合治疗组血清 iNOS 及 HIF-1 α 水平显著低于电离子组及光动力组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

疗作用^[6]。ALA-PDT 是具备有效清除潜伏感染和亚临床感染病灶的优势,是一种新兴的具有高选择性的治疗方法。ALA-PDT 是一种内源性的生化学物质,在体内可被 ALA 脱水酶及一系列酶促作用生成具有强光敏作用的原卟啉 IX(PPIX),而 PPIX 可在特定波长的光照下产生活性氧,达到靶向性杀伤病毒的目的^[4]。在国外研究中发现,ALA-PDT 能靶向富集于所有 HPV 感染组织,并在细胞内转化为具有光敏活性的 PPIX,在红光激发下发生光化学反应,引起感染细胞的坏死或凋亡。尖锐湿疣疣体具有快速增长、血运丰富的肿瘤性生长的特性,而 iNOS、HIF-1 α 与细胞增殖和血管的增生密切相关^[6-8],因此在本研究检测了患者治疗前后 iNOS、HIF-1 α 的表达水平,探讨 CA 与 iNOS、HIF-1 α 间可能存在的关系。一氧化氮(NO)是机体内一种重要的信使分子,同时也是一种重要的效应分子,其具有扩张血管、增加血管通透性和促进血管生成的作用,有研究表明,iNOS 与肿瘤血管生成之间存在相关性,其可能机制为 iNOS 诱导 NO 生成,进而

通过 NO 扩张血管、增加血管通透性促进血管生成^[6-7]。其次,NO 可通过刺激血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达,从而促进血管生成^[9]。此外,研究证实,iNOS 还与细胞增殖密切相关^[10-13]。缺氧是肿瘤微环境中的重要现象,HIF-1 α 作为对缺氧反应的关键调节因子,在肿瘤的缺氧反应中起主要作用,有助于对抗肿瘤的侵袭性,HIF-1 α 活性的下调可能会立即发生对其靶基因的影响,对肿瘤造成不利影响生长和维持侵略性表型^[14]。

本研究发现电离子联合 ALA-PDT 治疗肛管 CA 较电离子治疗组和光动力治疗组治愈率更高,复发率更低。治疗后联合治疗组患者血清 iNOS、HIF-1 水平与电离子组及光动力组显著降低,但电离子组及光动力组间比较,差异无统计学意义,提示 iNOS、HIF-1 α 参与了 CA 的发生发展和复发,ALA-PDT 联合电离子治疗的 CA 的作用机制可能与降低 iNOS、HIF-1 α 有关,但具体机制还需进一步研究。

4 参考文献

- [1] NADAL S R, MANZIONE C R, HORTA S H C. Comparison of perianal diseases in HIV-positive patients in periods before and after HAART use. *Dis Colon Rectum* [J]. 2008,51(10):1491-1494.
- [2] WEINSTOCK H, BERMAN S, CATES W J R. Sexually transmitted diseases among american youth: incidence and prevalence estimates 2000[J]. *Perspect Sex Reprod Health*, 2004, 36:6-10.
- [3] Stone K M, Becker T M, Hagdu A, et al. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation [J]. *Genitourin Med*, 1990, 66:16-19.
- [4] 阮建波,张霞,王雅文,等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法联合胶原贴治疗中、重度痤疮 30 例临床观察[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2014,28(5):541-545.
- [5] SHENOY S. Perianal giant condyloma acuminatum (Buschk-Lowenstein tumor). *Skinmed*, 2014,12(2):114.
- [6] GOCHMAN E, MAHAJNA J, SHENZER P, et al. The expression of iNOS and nitrotyrosine in colitis and colon cancer in humans [J]. *Acta Histochemica*, 2012, 114(8):827-835.
- [7] MUNTAN J, BONAVIDA B. Special collection: Nitric oxide in cancer[J]. *Redox Biology*, 2015(6): 505.
- [8] OKABE T, KUMAGAI M, NAKAJIMA Y, et al. The impact of HIF1alpha on the Per2 circadian rhythm in renal cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109693.
- [9] 朱继锋,郑颖,齐显龙,等. 肛管尖锐湿疣的临床分析与治疗探讨. [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2012,5(1):16-18.
- [10] JANAKIRAM N B, RAO C V. Nitric oxide: Immune modulation of tumor growth [M]//*Nitric Oxide and Cancer: Pathogenesis and Therapy*. Springer International Publishing, 2015:159-175.
- [11] JANAKIRAM N B, RAO C V. iNOS-selective inhibitors for cancer prevention: promise and progress[J]. *Future Medicinal Chemistry*,2012, 4(17): 2193-2204.
- [12] ZHU W, YANG B, FU H, et al. Flavone inhibits nitric oxide synthase (NOS) activity, nitric oxide production and protein S-nitrosylation in breast cancer cells[J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2015, 458(3): 590-595.
- [13] JANAKIRAM N B, RAO C V. iNOS-selective inhibitors for cancer prevention: promise and progress[J]. *Future Medicinal Chemistry*, 2012, 4(17): 2193-2204.
- [14] HORSMAN M R, VAUPEL P. Pathophysiological basis for the formation of the tumor microenvironment [J]. *Frontiers in Oncology*, 2016,6(Suppl 2):312-317.

(2018-12-20 收稿,2019-03-01 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵毅