

不同浓度 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗 CIN I~II 级合并 HPV 感染的临床效果

刘新宇¹, 仇雅芬¹, 姚广²

(1. 临汾市中心医院妇产科, 山西 临汾 041000; 2. 兰州大学第一医院妇产科·甘肃省妇科肿瘤临床研究中心, 甘肃 兰州 730013)

【摘要】目的: 观察不同浓度 5-氨基酮戊酸光动力疗法(5-ALA-PDT)治疗宫颈上皮内瘤变(CIN)I~II 级合并人乳头状瘤病毒(HPV)感染的临床效果。**方法:** 选取 104 例 CIN I~II 级合并 HPV 感染的患者为研究对象,按照药物浓度不同分为高浓度组和低浓度组,每组各 52 例。高浓度组给予 20% 5-ALA-PDT 治疗;低浓度组给予 10% 5-ALA-PDT 治疗,疗程均为 6 个月。比较两组患者临床疗效、HPV 转阴率、宫颈功能(宫颈管狭窄、宫颈粘液分泌异常和宫颈粘连)及不良反应发生情况。**结果:** 高浓度组和低浓度组中 CIN I 级和 CIN II 级患者总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);高浓度和低浓度治疗 CIN II 级患者的总有效率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 6 个月后,高浓度组中 CIN I 级和 CIN II 级患者 HPV 转阴率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);低浓度组中 CIN I 级患者 HPV 转阴率高于 CIN II 级患者($P<0.05$);高浓度和低浓度治疗 CIN I 级患者的 HPV 转阴率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);高浓度治疗 CIN II 级患者的 HPV 转阴率高于低浓度治疗($P<0.05$);高浓度组和低浓度组患者宫颈管狭窄、宫颈粘液分泌异常和宫颈粘连的总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。高浓度组患者不良反应发生率高于低浓度组($P<0.05$)。**结论:** 高浓度 5-ALA-PDT 治疗 CIN II 级合并 HPV 感染的疗效好,HPV 转阴率高,但高浓度 5-ALA-PDT 在提高 CIN I 级合并 HPV 感染患者疗效和 HPV 转阴率方面的作用较小,且会增加不良反应发生风险。

【关键词】 宫颈上皮内瘤样病变; 乳头状瘤病毒感染; 光动力疗法; 氨基酮戊酸; 治疗结果; 复发

【中图分类号】 R737.33; R730.57 **【文献标志码】** A

Efficacy of different concentrations 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of grade I-II CIN combined with HPV infection

LIU Xin-yu¹, QIU Ya-fen¹, YAO Guang²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Linfen Central Hospital, Linfen 041000, Shanxi; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Hospital of Lanzhou University/Gansu Provincial Clinical Research Center for Gynecological Tumors, Lanzhou 730013, Gansu, China)

【Abstract】Objective: To observe clinical efficacy of different concentrations 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (5-ALA-PDT) in grade I-II cervical intraepithelial neoplasia (CIN) combined with human papillomavirus (HPV) infection. **Methods:** A total of 104 patients with grade I-II CIN and HPV infection were enrolled as the research objects. According to different interventions, they were divided into high-concentration group (20% 5-ALA-PDT) and low-concentration group (10% 5-ALA-PDT), 52 cases in each group. Both groups were treated for 6 months. The efficacy, negative conversion rate of HPV, cervical function (cervical canal stenosis, abnormality of cervical mucus secretion, cervical adhesion) and adverse reactions (scar formation, infection, pain, increased vaginal discharge, lower abdominal distension) were compared between the two groups. **Results:** After 6 months of treatment, there was no significant difference in total response rate between patients with grade I CIN and those with grade II CIN in high-concentration group and low-concentration group ($P>0.05$), but there were significant differences in total response rate between high-concentration treatment and low-concentration treatment for patients with grade II CIN ($P<0.05$). In high-concentration group, there was no significant difference in 6-month negative conversion rate of HPV between grade I CIN and grade II CIN ($P>0.05$). In low-concentration group, 6-month negative conversion rate of HPV in grade I CIN was higher than that in grade II CIN ($P<0.05$). For patients with grade I CIN, there was no significant difference in negative conversion rate of HPV between high-concentration treatment and low-concentration treatment ($P>0.05$). For

patients with grade II CIN, negative conversion rate of HPV after high-concentration treatment for 6 months was higher than that after low-concentration treatment ($P < 0.05$). After 6 months of treatment, there was no significant difference in the incidence of cervical canal stenosis, abnormal cervical mucus secretion and cervical adhesion between high-concentration group and low-concentration group ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions in high-concentration group was higher than that in low-concentration group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The efficacy of high-concentration 5-ALA-PDT is significant in grade II CIN combined with HPV infection, and negative conversion rate of HPV is considerable. However, the effect of high-concentration 5-ALA-PDT is few in improving efficacy and negative conversion rate of HPV in patients with grade I CIN and HPV infection, and it will instead increase the incidence of adverse reactions.

【Key words】 Cervical intraepithelial neoplasia; Papillomavirus infections; Photodynamic therapy; Aminolevulinic acid; Treatment outcome; Recurrence

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是与宫颈浸润癌密切相关的一组癌前病变,发生发展与高危型人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染密切相关^[1-2]。近年来,随着 HPV 疫苗接种的普及和宫颈癌筛查技术的进步,CIN 的检出率呈逐年上升趋势,且发病群体逐渐年轻化^[3]。CIN I~II 级是最常见的类型,约占 CIN 的 70%。对于 CIN I 级患者临床多采用随访观察或保守治疗,但部分患者可因 HPV 持续感染导致病变进展,而 CIN II 级患者若不及时干预则进展为宫颈浸润癌的风险明显升高,需采取积极的治疗措施。5-氨基酮戊酸光动力疗法(5-aminolevulinic acid photodynamic therapy, 5-ALA-PDT)是一种新型微创治疗技术,原理是外源性 5-ALA 被增生活跃的病变细胞选择性吸收后转化为光敏性物质原卟啉Ⅸ(protoporphyrin, PPⅨ),在特定波长红光照射下产生活性氧物质,选择性破坏病变细胞,而对正常组织损伤轻微^[4]。5-ALA-PDT 具有微创、保留器官功能、可重复治疗等优势,已广泛应用于女性下生殖道病变治疗^[5]。近年有研究^[6]指出,高浓度 5-ALA-PDT 对 CIN II 级合并 HPV 感染患者的治疗效果优于低浓度,但高浓度是否会增加不良反应风险及对不同分级 CIN 患者的疗效目前还尚未形成

统一结论。本研究旨在观察不同浓度 5-ALA-PDT 治疗 CIN I~II 级合并 HPV 感染的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 6 月至 2025 年 6 月临汾市中心医院收治的 104 例 CIN I~II 级合并 HPV 感染的患者为研究对象,按照药物浓度不同分为高浓度组和低浓度组,每组各 52 例。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)经细胞学检查、HPV 检测及阴道镜下活检病理证实为 CIN I 级或 CIN II 级^[7]。(2)HR-HPV 检测阳性;(3)近 3 个月内未接受相关治疗,治疗前排除急性生殖道炎症;(4)年龄 18~60 岁,有性生活史;(5)无生育禁忌证或有保留生育功能需求;(6)临床资料完善。排除标准:(1)病理检查提示 CIN III 级、原位腺癌或宫颈浸润癌;(2)精神状态异常,无法配合研究;(3)对 5-ALA、红光光源或光动力治疗相关成分过敏或不耐受;(4)患有卟啉症或其他光敏性疾病;(5)妊娠期、哺乳期女性;(6)合并严重肝肾功能不全、凝血功能障碍、免疫功能低下等全身性疾病。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	年龄(岁)	病程(月)	HPV 分型		孕次(次)	产次(次)	CIN 分级	
			16 和 18 型	其他			I 级	II 级
高浓度组($n=52$)	30.24 $\pm$ 4.53	7.51 $\pm$ 2.26	22(42.31)	30(57.69)	2.94 $\pm$ 0.38	2.05 $\pm$ 0.29	20(38.46)	32(61.54)
低浓度组($n=52$)	28.62 $\pm$ 4.17	6.83 $\pm$ 2.14	29(55.77)	23(44.23)	2.82 $\pm$ 0.34	1.97 $\pm$ 0.27	28(53.85)	24(46.15)
t/χ^2 值	1.898	1.574	1.885		1.699	1.456	2.476	
P 值	0.061	0.119	0.170		0.092	0.140	0.116	

1.2 方法

所有患者于月经干净后 3~7 d 进行治疗。取膀胱截石位,常规消毒外阴、阴道及宫颈,暴露宫颈后,用无菌棉签清除宫颈表面分泌物及黏液,阴道镜下定位病灶范围。将盐酸氨酮戊酸外用散(上海复旦张江生物医药股份有限公司)用无菌生理盐水溶解配置成 10%和 20%浓度的 5-ALA 药液。低浓度

组和高浓度组患者用无菌脱脂纱布分别浸透 10% 5-ALA、20% 5-ALA 药液,外敷于宫颈病灶表面及周边 0.5~1.0 cm 范围,无菌阴道塞纱条封包,保留 3.5 h,确保药物充分被病变细胞吸收。随后,取出阴道塞纱条及纱布,采用 YGL-500 型红光光动力治疗仪器(武汉亚格光电技术公司),波长 630~635 nm,功率密度 80 mW/cm²,能量密度 100 J/cm²,照

射范围覆盖病灶及周边 0.5 cm 区域,照射时间 20~25 min。CIN I 组患者给予 1 个疗程治疗,3 次为 1 疗程,每次治疗间隔 7 d;CIN II 组患者给予 2 个疗程治疗,两个疗程间隔 1 个月。治疗后嘱患者保持外阴清洁干燥,避免阴道冲洗、盆浴及性生活 1 个月。两组患者均持续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

(1)临床疗效^[8]:痊愈为接触性出血、白带异常等临床症状完全消失,阴道镜检查无病变,组织学活检提示宫颈上皮细胞正常;显效为临床症状明显减轻,阴道镜检查病变范围缩小≥50%,组织学活检提示病变级别降低≥1 级;有效为临床症状有改善,阴道镜检查病变范围缩小 25%~49%,组织学活检提示病变无进展;无效为未见达上述标准。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。(2)HPV 转阴率:治疗前及治疗 6 个月后采用 HPV DNA 杂交捕获实验检测患者宫颈脱落细胞 HPV DNA,并进行 HPV 型别鉴定,操作严格依据试剂盒说明书。HPV DNA 含量≤1 pg/mL 为 HPV 转阴,根据 HPV 转阴率=治疗后 HPV 转阴例数/总例数×100%。(3)宫颈功能:治疗 6 个月后,观察记录患者宫颈管狭窄、宫颈粘液分泌异常和宫颈粘连情况。(4)不良反应发生情况:包括瘢痕形成、感染、疼痛、阴道分泌物增多、小腹坠胀等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

高浓度组、低浓度组中 CIN I 级和 CIN II 级患者总有效率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。高浓度和低浓度治疗 CIN I 级患者的总有效率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.000, P=1.000$);治疗 CIN II 级患者的总有效率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者 HPV 转阴率比较

治疗 6 个月后,高浓度组中 CIN I 级和 CIN II 级患者 HPV 转阴率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);低浓度组中 CIN I 级患者 HPV 转阴率高于 CIN II 级患者($P=0.001$);高浓度和低浓度治疗 CIN I 级患者的 HPV 转阴率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);高浓度治疗 CIN II 级患者的 HPV

转阴率高于低浓度治疗($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率	χ^2 值	P 值
高浓度组						0.000	1.000
CIN I 级($n=20$)	5(25.00)	9(45.00)	4(20.00)	2(10.00)	18(90.00)		
CIN II 级($n=32$)	12(37.50)	10(31.25)	8(25.00)	2(6.25)	30(93.75) ^①		
低浓度组						2.641	0.104
CIN I 级($n=28$)	5(17.86)	7(25.00)	12(42.86)	4(14.29)	24(85.71)		
CIN II 级($n=24$)	3(12.50)	7(29.17)	6(25.00)	8(33.33)	16(66.67)		

① $P<0.05$,与低浓度组 CIN II 级比较。

表 3 两组患者 HPV 转阴率比较 $[n(\%)]$

组别	HPV 转阴率	χ^2 值	P 值
高浓度组		0.026	0.872
CIN I 级($n=20$)	18(90.00)		
CIN II 级($n=32$)	27(84.38) ^①		
低浓度组		11.078	0.001
CIN I 级($n=28$)	24(85.71)		
CIN II 级($n=24$)	10(41.67)		

① $P<0.05$,与低浓度组 CIN II 级比较。

2.3 两组患者宫颈功能比较

治疗 6 个月后,两组患者宫颈管狭窄、宫颈粘液分泌异常和宫颈粘连的总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.487, P=0.486$)。见表 4。

表 4 两组患者宫颈功能比较 $[n(\%)]$

组别	宫颈管狭窄	宫颈黏液分泌异常	宫颈粘连	合计
高浓度组($n=52$)	1(1.92)	2(3.85)	0(0.00)	3(5.77)
低浓度组($n=52$)	2(3.85)	3(5.77)	1(1.92)	6(11.54)

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

高浓度组患者不良反应总发生率高于低浓度组,差异有统计学意义($\chi^2=6.053, P=0.014$)。见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 $[n(\%)]$

组别	瘢痕形成	感染	疼痛	阴道分泌物增多	合计
高浓度组($n=52$)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.92)	18(34.62)	19(36.54)
低浓度组($n=52$)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	8(15.38)	8(15.38)

3 讨论

5-ALA-PDT 作为一种微创治疗技术,其优势在于能选择性破坏增生活跃的病变细胞,而对正常宫颈组织损伤轻微^[9-10]。本研究结果显示,高浓度 5-ALA-PDT 治疗 CIN II 级合并 HPV 感染的临床疗效、HPV 转阴效果均优于低浓度 5-ALA-PDT ($P<0.05$),而低浓度和高浓度 5-ALA-PDT 治疗

CIN I 级患者总有效率和 HPV 转阴率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。考虑原因为,5-ALA-PDT 的疗效取决于病变细胞内光敏物质 PpIX 的聚集量,而 PpIX 的生成量与 5-ALA 的浓度正相关。高浓度 5-ALA 能为病变细胞提供更充足的血红素合成前体,促进更多 PpIX 在细胞内聚集,在红光照射下产生大量活性氧物质,对细胞膜、线粒体和 DNA 造成不可逆损伤,直接破坏 HPV 感染的病变细胞,从而更有效地破坏增生活跃的病变细胞,而低浓度 5-ALA 由于 PpIX 聚集量不足,对病变细胞的破坏作用有限,且免疫激活效果较弱。高浓度 5-ALA 还能通过激活促进巨噬细胞活化、增强 T 淋巴细胞浸润等机体局部免疫反应,进一步清除残留的 HPV 病毒^[11-12]。同时,高浓度 5-ALA 的组织渗透深度更深,能覆盖隐匿性病变区域,提高治疗的彻底性^[5,13]。CIN II 级患者病变细胞增生活跃、核分裂象多,对 5-ALA 的摄取能力显著强于正常细胞,高浓度 5-ALA 能充分发挥靶向破坏作用,因此较低浓度 5-ALA 疗效优势显著^[14-15]。但对于 CIN I 级患者而言,其病变程度较轻,细胞增生不明显,对 5-ALA 的摄取能力较弱,往往具有较高的自然愈合率,部分患者可通过自身免疫力实现病变逆转和 HPV 清除,因此 CIN I 级患者选择高浓度与低浓度 5-ALA-PDT 的疗效差异不明显,高浓度药物的额外疗效不明显。

本研究结果显示,治疗 6 个月后,高浓度组和低浓度组患者宫颈管狭窄、宫颈黏液分泌异常和宫颈粘连发生率的总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),这可能是因为 5-ALA-PDT 仅选择性破坏病变细胞,对正常宫颈组织的损伤轻微,无论高浓度还是低浓度,均能最大限度保留宫颈的生理结构和功能。两组不良反应发生情况的结果显示,虽然所有不良反应均为轻度局部反应,无需特殊处理可自行缓解,无严重不良反应发生,提示两种浓度 5-ALA-PDT 的安全性相当,但高浓度组不良反应总发生率高于低浓度组($P<0.05$)。尤其对于 CIN I 级合并 HPV 感染患者,高浓度 5-ALA-PDT 对其疗效和 HPV 转阴率的改善效果有限,反而增加了其不良反应发生率。

综上,临床针对 CIN I 级合并 HPV 感染患者,应优先选择较低浓度 5-ALA-PDT 治疗,可在确保疗效和 HPV 转阴率的同时,降低不良反应发生率;但对于 CIN II 级合并 HPV 感染患者应考虑高浓度 5-ALA-PDT 治疗,确保治疗有效性。

参考文献

- [1] 代术蓉,胥巧云,覃倩.人乳头瘤病毒感染与宫颈上皮内瘤变在宫颈病变检查中的应用研究进展[J].中国计划生育学杂志,2023,31(5):1232-1236.
- [2] Wang M,Zou X,Wang Z. Meta-analysis about correlation between the human Papillomavirus infection and the incidence of cervical intraepithelial Neoplasia[J]. JPMA the Journal of the Pakistan Medical Association,2025,75(Suppl 2)(7):S158-S161.
- [3] Bowden SJ,Doulgeraki T,Bouras E,*et al.* Risk factors for human papillomavirus infection,cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer:an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies[J]. BMC Medicine,2023,21(1):274.
- [4] 陈婷婷,贾丽,周瑛.红色诺卡氏菌细胞壁骨架联合 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗宫颈环形电切术后 1 年宫颈高危型人乳头瘤病毒持续感染的效果分析[J].中国妇幼保健,2025,40(19):3518-3521.
- [5] 张宛玥,张云凤,卢悦,等.5-氨基酮戊酸光动力治疗宫颈上皮内瘤变 II 级临床疗效分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2024,38(4):382-385.
- [6] 涂红琴,吴伟庆,张婕,等.不同浓度 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗 CIN1/2 伴 HR-HPV 感染患者的效果比较[J].中国医药导报,2020,17(35):123-126.
- [7] 徐丛剑,华克勤.实用妇产科学[M].第 4 版.北京:人民卫生出版社,2018:212-214.
- [8] 刘亚南,卢艳阳,张荣,等.重组人干扰素- $\alpha 2b$ 联合 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗宫颈上皮内病变合并 HPV 感染患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2024,40(10):1414-1418.
- [9] Liu Q,Han Q,Shi J,*et al.* Ferroptosis promotes 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in cervical cancer[J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy,2025,54:104726.
- [10] Chen Y,Xu Y,Zhang Z,*et al.* 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy effectively ameliorates HPV-infected cervical intraepithelial neoplasia [J]. American Journal of Translational Research,2022,14(4):2443-2451.
- [11] Li Y,Chen J,Hu Y,*et al.* Effects of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cervical low-grade squamous intraepithelial lesions with HR-HPV infections[J]. Frontiers in Medicine,2024,10:1301440.
- [12] Ju Y,Zhou Q. The impact of photodynamic therapy on cellular immune function in patients with cervical HPV infection[J]. Clinics,2025,80:100537.
- [13] 熊加宝,朱丽君,闫婷,等.5-氨基酮戊酸介导的光动力疗法对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的影响[J].国际生物医学工程杂志,2024,47(3):213-218.
- [14] Qian J,Wang Y,Wu G,*et al.* The efficacy and safety of local 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in the treatment of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion: a single center retrospective observational study[J]. Frontiers in Oncology,2024,14:1390982.
- [15] Liu Y,Li Y,Wu H,*et al.* Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy versus loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia [J]. Holistic Integrative Oncology,2024,3(1):56.

(收稿日期:2026-01-15)

修回日期:2026-03-11)