



优秀病例

光动力治疗慢性增殖性念珠菌病 1例

徐 偲 周 璿

摘 要

慢性增殖性念珠菌病属于口腔潜在恶性疾患，可能导致癌变，其癌变率高于单纯白斑。传统的治疗方法主要是局部及全身的抗真菌治疗，对于药物治疗效果较差的患者考虑外科切除，因抗真菌药物可能出现耐药情况，而切除创伤较大，在治疗中应考虑避免抗药性与治疗方法的微创性。光动力治疗是近年来在口腔疾病中一种较为新兴的治疗手段，是一种由光敏剂介导，联合光源进行反应选择性破坏病变组织的技术，具有靶向性、微创性、低抗药性、低毒性、可重复操作等优点。本病例应用光动力疗法对慢性增殖性念珠菌病进行治疗。

关键词

慢性增殖性念珠菌病；光动力治疗；5-氨基酮戊酸

1 引言

慢性增殖性念珠菌病是一种慢性感染性口腔黏膜疾病，又称为念珠菌性白斑，属于口腔潜在恶性疾患，可能导致癌变，其癌变率高于单纯白斑^[1]。念珠菌为隐形球菌科的念珠菌属，属于真菌。在53%人群口腔中作为一个共生生物体^[2]。目前已经发现口腔中有150余种念珠菌，其80%都是白色念珠菌，其可单独或联合寄生在口腔中，口腔微环境改变可以作为诱发因素使白色念珠菌从共生生物体转变为病原体引起感染^[3]。慢性增殖性念珠菌病的

病理特征包括角化不全、棘层肥厚、上皮增生、微脓肿形成以及固有层乳头的炎细胞浸润等。念珠菌性白斑的癌变率比单纯白斑更高。由于慢性增殖性念珠菌病的病理表现存在鳞状上皮增生，单纯局部抗真菌治疗往往效果不佳，对于无法耐受口服药物的患者，需要探索新的治疗方式。

2 病例报告

2.1 一般情况

患者刘某，55岁，2018年3月30日就诊于首都医科大学附属北京朝阳医院。

作者单位 首都医科大学附属北京朝阳医院口腔科

通讯作者 周璿

联系方式 010-85231344

电子邮箱 xuanzhou@sina.com

通讯地址 北京市朝阳区工体南路8号,100020

主诉：舌苔部分消失1年。

现病史：1年来舌苔部分消失，表面发白，进食刺激性食物疼痛，平日稍口干，进食不需水送，双口角偶有破溃，否认糖尿病、免疫性疾病等全身性疾病，不喜甜食，否认吸烟、饮酒。平时思虑较重，睡眠欠佳。

既往史及家族史均无特殊，无药敏史。

2.2 口腔检查

舌背中后1/3可见大小约 $1.0 \times 2.5\text{cm}^2$ 舌苔消失区域，表面白色角化，色红，触质地较韧，有增生感，基底未及明显湿润感，未见明显充血糜烂(图1)，余口内黏膜未及明显异常。

牙周检查：口腔卫生情况一般，菌斑软垢少量，无明显牙石，牙龈无明显红肿。

辅助检查：外院唾液真菌培养(2018-4-6)白色念珠菌阳性。

2.3 诊断

慢性增殖性念珠菌病。

2.4 病情分析

患者舌苔消失1个月，外院唾液真菌培养阳性，明确口腔内存在真菌感染。应先进行抗真菌治疗。如局部抗真菌疗效欠佳，需考虑手术切除或微创治疗去除感染组织。因病损面积较大，位于舌背，手术切除痛苦较大，而且不易缝合，愈合缓慢，考虑应用激光治疗。

口腔黏膜激光治疗主要有弱激光促进愈合以及

高能激光切割组织，弱激光对真菌没有抗菌效果，高能激光切割组织同样存在创伤大、可能存在深层组织损伤的问题。光动力治疗作为靶向治疗方法，具有微创、精确的特点，目前正在逐渐广泛应用于口腔黏膜疾病的治疗^[4]。

2.5 治疗计划

在与患者充分沟通后，了解患者对于治疗的预期以及微创的倾向。因患者拒绝口服药抗真菌，与患者共同制定先行局部制霉菌素抗真菌治疗，如治疗周期后仍存在病损，选择盐酸氨酮戊酸散(ALA)为光敏剂的光动力治疗。

2.6 治疗过程

局部抗真菌治疗：制霉菌素50万IU TID舌背含化；3%碳酸氢钠TID含漱。6周后停药1周复查。

在进行6周抗真菌治疗，停药1周后仍存在舌苔消失病损(2018-5-7)，舌背中后1/3可见大小约 $1.0 \times 2.5\text{cm}^2$ 舌苔消失区域，表面未见明显白色角化，触质地较前软，未见明显充血糜烂(图2)，余口内黏膜未及明显异常。在与患者进行充分沟通后，行活检明确诊断，行PAS染色。

辅助检查：外院唾液真菌培养(2018-5-29)念珠菌阴性。

病理结果：鳞状上皮增生，上皮细胞未见明显异型性；间质纤维组织及血管增生；散在淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞浸润；PAS染色(+)；请结合临床综合分析，注意随访(图3)。

患者因考虑口服药物对肝肾代谢可能存在影响，



图1 初诊(2018-3-30)舌背中后1/3可见大小约 $1.0 \times 2.5\text{cm}^2$ 舌苔消失区域，表面白色角化。



图2 复诊(2018-5-7)舌背中后1/3可见大小约 $1.0 \times 2.5\text{cm}^2$ 舌苔消失区域，表面未见明显白色角化。

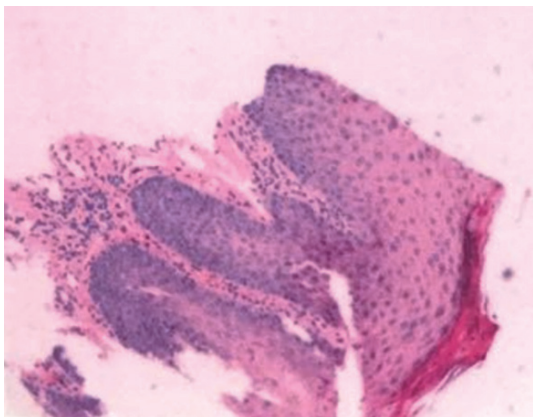


图3 病理HE染色(10x)镜下观:上皮不全角化,棘层增厚,固有层乳头炎症细胞浸润。

拒绝口服氟康唑,在充分沟通后,患者要求应用光动力治疗的治疗方式治疗口腔增殖型念珠菌病。

光动力治疗以5-氨基酮戊酸(5-Aminolevulinic acid, 5-ALA)为光敏剂【商品名艾拉(国药准字H20070027上海复旦张江)】,光动力仪采用半导体激光治疗机(型号规格LD600-C)。每隔2周进行光动力治疗。光动力治疗局部湿敷20%ALA 2h后,应用紫外灯检查药物吸收情况,吸收光敏剂组织呈现红色荧光反应(图4)。随后进行光源照射,光源波长635nm红光,300mW/cm²,照射时间360s,避光环境照射。间隔时间14天,治疗3次。患者术后疼痛约持续3天,疼痛可接受,基本不影响正常进食。

光动力治疗后3个月(2018-11-15)检查:舌背乳头萎缩区域部分缩小,颜色变浅淡(图5)。

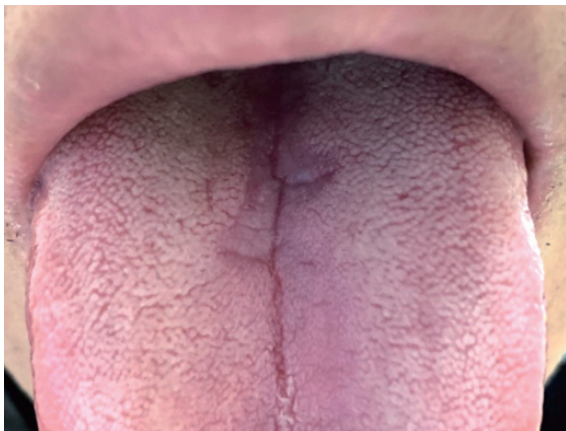


图5 复诊(2018-11-15)舌背乳头萎缩区域部分缩小,颜色变浅淡。

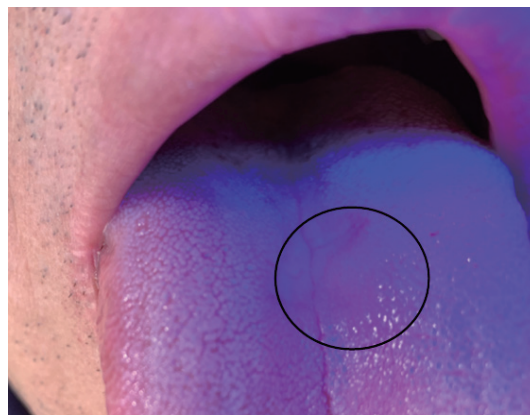


图4 伍德灯检查荧光反应,图示中为局部组织吸收ALA后呈现红色荧光反应。

3 讨论

3.1 光动力治疗的口腔应用

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是一种由光敏剂介导,联合光源进行反应选择性破坏病变组织的技术,具有靶向性、微创性、低抗药性、低毒性、可重复操作等优点^[5]。目前在口腔疾病的临床应用主要有牙周、牙体、口腔黏膜疾病。根据光敏剂的不同,PDT可以达到灭菌、治疗增生类疾病的治疗目的^[6]。其中由甲苯胺蓝介导的PDT具有良好的灭菌作用,在牙周疾病的袋内抗菌、牙体疾病根管治疗中的辅助灭菌治疗均有较好的疗效^[7-9]。口腔黏膜疾病应用PDT尚属较为新兴的治疗方法,其灭菌、破坏增生细胞的特点均在口腔黏膜疾病的治疗中有一定的应用^[10-13]。

3.2 5-氨基酮戊酸光动力疗法的口腔应用

5-氨基酮戊酸光动力疗法是一种由5-氨基酮戊酸介导的光动力治疗,5-氨基酮戊酸可在机体中通过代谢转化成为原卟啉IX,通过对特定光源吸收产生大量氧自由基,引起增生细胞氧化坏死^[14]。增生上皮由于DNA复制活跃,5-氨基酮戊酸会靶向吸收至增生上皮,在特定波长红光照射后,增生上皮坏死脱落,从而达到微创治疗的目的。有研究认为5-ALA在体外可有效杀死口腔癌前细胞和口腔癌细胞,显示出线粒体靶向杀伤作用^[15-16]。

口腔黏膜潜在恶性疾病均具有口腔鳞状上皮增生的特性,同时5-ALA具有抗真菌性能^[17],以往选用二甲基蓝为介导的光动力疗法治疗效果不如口服氟康唑^[18],但5-氨基酮戊酸光动力疗法应用于口腔白斑的治疗具有很好的疗效,并且具有复发率低

的特点^[19-21],可以应用于对于氟康唑不耐受的患者。

2021年中华口腔医学会公布《5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗口腔潜在恶性疾患的专家共识》,从此规范了5-氨基酮戊酸光动力疗法在口腔黏膜疾病的应用。共识中提到口腔潜在恶性疾患推荐治疗功率为100~150mW/cm²,辐照时间为

60~1000s。本病例中5-ALA浓度为20%,功率及辐照时间均与共识相同。

PDT近年来发展迅速,在口腔黏膜病的治疗具有其特有的优越性。但目前PDT在口腔黏膜病领域的应用时间尚短,还需要进一步探索,临床上仍需要大量临床观察随访以明确其有效性及安全性。

参考文献

- [1] 曹婕,刘宏伟,金建秋.口腔念珠菌感染对口腔白斑癌变的作用[J].中华预防医学杂志,2007,41(z1):90-93.
- [2] 孙海燕.口腔念珠菌的分离及鉴定[J].中国美容医学,2013,22(2):317-321.
- [3] 张嵩,朱辉,宋英莉,等.口腔念珠菌病诊断和治疗进展[J].中国急救医学,2015,35(z2):432-434.
- [4] 姚一琳,吴岚.光动力疗法在口腔黏膜病治疗中的应用现状[J].临床口腔医学杂志,2018,34(3):186-188.
- [5] Chen Q, Dan H, Tang F, et al. Photodynamic therapy guidelines for the management of oral leucoplakia [J]. Int J Oral Sci. 2019; 11(2):14.
- [6] Wiench R, Skaba D, Stefanik N, et al. Assessment of sensitivity of selected Candida strains on antimicrobial photodynamic therapy using diode laser 635 nm and toluidine blue-In vitro research[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019; 27:241-247.
- [7] 王左敏,陈莉莉译.口腔激光治疗临床应用指南[M].郑州:河南科学技术出版社,2021.
- [8] da Mota AC, Gonçalves ML, Bortoletto C, et al. Evaluation of the effectiveness of photodynamic therapy for the endodontic treatment of primary teeth: study protocol for a randomized controlled clinical trial[J]. Trials. 2015; 16:551.
- [9] Melendez-Celis U, Spezzia-Mazzocco T, Persheyev S, et al. Organic Light Emitting Diode for in vitro Antimicrobial Photodynamic Therapy of Candida Strains[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021; 36:102567.
- [10] Pietruska M, Sobaniec S, Bernaczyk P, et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2014; 11(1):34-40.
- [11] 刘宏伟.光动力疗法在口腔黏膜病治疗中的应用[J].中国口腔医学继续教育杂志,2019,22(6):353-357.
- [12] Wang X, Han Y, Jin J, et al. Plum-blossom needle assisted photodynamic therapy:The therapy option for the treatment of oral potentially malignant disorder in the elderly[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2019; 25:296-299.
- [13] 韦帝远,闫志敏.光动力疗法在口腔念珠菌病中的应用前景及研究进展[J].口腔医学研究,2020,36(12):1087-1090.
- [14] 刘子建,王兴,韩莹,等.用德尔菲法确定5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗口腔潜在恶性疾患专家共识的临床问题及结局指标[J].口腔疾病防治,2022,30(5):330-337.
- [15] Wang X, Jin J, Li W, et al. Differential in vitro sensitivity of oral precancerous and squamous cell carcinoma cell lines to 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020; 29:101554.
- [16] Wang X, Li S, Liu H. Co-delivery of chitosan nanoparticles of 5-aminolevulinic acid and shGBAS for improving photodynamic therapy efficacy in oral squamous cell carcinomas [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2021; 34:102218.
- [17] Carmello JC, Alves F, G Basso F, et al. Treatment of Oral Candidiasis Using Photodithazine®-Mediated Photodynamic Therapy In Vivo[J]. PloS One. 2016; 11(6):e0156947.
- [18] 全昌园.抗菌光动力疗法(APDT)对AIDS合并口腔白色念珠菌病临床疗效观察[D].广西:广西医科大学,2017.
- [19] Han Y, Xu S, Jin J, et al. Primary Clinical Evaluation of Photodynamic Therapy With Oral Leukoplakia in Chinese Patients[J]. Front Physiol. 2019; 9:1911.
- [20] Li Y, Wang B, Zheng S, et al. Photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia: A systematic review[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019; 25:17-22.
- [21] 姚一琳,吴岚,唐国瑶.CO₂激光联合光动力疗法治疗口腔白斑病的临床研究[J].上海交通大学学报(医学版),2020,40(10):1330-1333.