



优秀病例

光动力治疗扁平苔藓转为红斑 1 例

金建秋^{1,2} 韩莹¹ 杨刚³ 鲁明星¹ 郭倩云¹ 王兴⁴ 徐偲⁵ 程喆²
郭骧⁶ 李淑芳¹ 王倩² 刘宏伟^{1*}

摘要

口腔扁平苔藓是口腔潜在恶性疾患之一，其恶变路径鲜有报道。本文报道 1 例口腔扁平苔藓，经传统治疗疗效不佳，并转化为口腔红斑，经 5-氨基酮戊酸光动力治疗法，结合牙周系统治疗和口服白芍总苷胶囊等方法，口腔红斑被成功治愈，阻止了癌变，取得良好的临床效果。

关键词

5-氨基酮戊酸；光动力治疗；口腔扁平苔藓；口腔红斑

1 引言

口腔白斑、口腔红斑、口腔扁平苔藓 (oral lichen planus, OLP) 和口腔黏膜下纤维性变等是可能发生癌变的口腔黏膜疾病，统称为口腔潜在恶性疾患 (oral potentially malignant disorders, OPMDs)。迄今为止，鲜有口腔潜在恶性疾患互相转化的报道，而本例患者正是从 OLP 转化为口腔

红斑的病例。OLP 治疗方法较多，但若治疗不当，未能很好地控制长期糜烂，可能致 OLP 癌变；而口腔红斑的治疗方案极少，且效果较差。

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是一种联合应用光敏剂和激光光源，通过氧分子参与的光化学反应选择性破坏病变组织的技术，可以治疗多种皮肤疾病。近年来，已经有学者将 PDT 应用于口腔黏膜病的临床治疗中，并逐步在多个病

作者单位 ¹ 北京大学口腔医学院·口腔医院 口腔黏膜科 国家口腔医学中心，国家口腔疾病临床医学研究中心，口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室

² 北京医院口腔科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院

³ 北京大学口腔医学院·口腔医院 牙周科 国家口腔医学中心，国家口腔疾病临床医学研究中心，口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室

⁴ 中国人民解放军总医院口腔科

⁵ 首都医科大学附属北京朝阳医院口腔科

⁶ 中国科学院北京市中关村医院口腔科

通讯作者 刘宏伟

联系方式 010-82195226

电子邮箱 hongwei12569@163.com

通讯地址 北京市海淀区中关村南大街 22 号, 100081

基金项目 国家自然科学基金项目 (81771071)；国家自然科学基金项目 (U19A2005)

种展开了广泛和深入的研究。口腔黏膜病损一般位置相对表浅，光源容易进入，而且部分口腔黏膜潜在恶性疾患常伴有不同程度的上皮异常增生。采用5-氨基酮戊酸作为光敏剂的5-氨基酮戊酸光动力疗法(5-Aminolevulinic acid PDT, ALA-PDT)能有效治疗此类疾病^[1]。

2 病例报告

2.1 基本情况

患者女，71岁，于6年前就诊于北京大学口腔医学院口腔黏膜科，自述发现两颊白色网纹20余年，触之疼痛，近两个月发现进食刺激食物时疼痛，来我科就诊。曾于外院诊断为“扁平苔藓”，服用一清片、维生素B₁₂、口炎清颗粒，涂抹他克莫司软膏，以及醋酸曲安奈德注射液与康复新液混合漱口，效果不明显。否认皮损史。无饮酒、吸烟史，睡眠好，饮食好，大便正常。脾气急躁，平时易焦虑，情绪波动大。

2.2 口内检查

7654|颊侧牙龈和龈颊沟可见浅白色网纹，周围黏膜充血发红，腭侧牙龈黏膜充血发红约2×1.5cm²，糜烂面约0.8×0.5cm²，上覆黄色伪膜，自体荧光检查(VELscope)见荧光缺失，甲苯胺蓝染色阳性；76|颊侧牙龈和龈颊沟可见浅白色网纹，纹理浅；4567|颊侧牙龈和龈颊沟见浅白纹，腭侧牙龈黏膜充血发红约2×0.8cm²；左侧翼颌皱襞可见浅白色网纹，约2×1cm²(如图1)。

2.3 实验室检查

化验血常规、血液生化、凝血象，并进行唾液真菌培养。结果显示除以下指标异常外，其余均为正常：血红蛋白112g/L(115~150)；尿酸377umol/L(90~360)；活化凝血活酶时间39.6秒(23~35)。唾液真菌培养阴性。

2.4 病理检查

切取7654|腭侧牙龈糜烂病损及邻近白纹病损



图1 初诊时临床和无创检查所见。
a. 7654|对应颊侧牙龈和龈颊沟可见浅白色网纹；b. 4567|颊腭侧牙龈黏膜见浅白纹；c. 76|对应颊侧牙龈和龈颊沟可见浅白色网纹，纹理浅；d. 4567|对应颊侧牙龈和龈颊沟见浅白纹；e. 7654|腭侧牙龈黏膜充血发红；f. 7654|腭侧牙龈甲苯胺蓝染色阳性；g. 自体荧光检查(VELscope)阳性。

活检。病理报告显示：（腭部黏膜）符合黏膜溃疡伴炎症。免疫组化：CK 被覆上皮+，CD34 血管+，CD31 血管+，ki67 约 7%+。提示黏膜炎症较重。

2.5 初步诊断

- ①扁平苔藓；
- ②右上腭红斑。

2.6 治疗计划

拟用全身和局部药物共同治疗的方法消除炎症，牙周系统治疗减轻或消除红斑病损所在牙龈组织的炎症，必要时辅之以弱激光治疗或光动力治疗。

2.7 治疗过程

口服白芍总苷胶囊，使用 0.1% 乳酸依沙吡啶溶液漱口，外用口腔溃疡散 5 个月后复查，VELscope 显示右侧上腭黏膜阳性，左侧上腭黏膜阴性，且两侧甲苯胺蓝染色均为阴性（如图 2）。随后 2 个月内，患者经过牙周系统治疗，7654 颊腭侧牙龈炎症均减轻，但 1 月后龈黏膜出现糜烂。辅之以弱激光照射治疗，糜烂 2 周愈合，并进一步完成牙周系统治疗。初诊后 9 个月复查时，牙周状况明显好转（如图 3）。

继续实施之前的治疗方案，拔除^[7]，每 3~6 个月复查。至初诊后 23 个月后复查时发现 7654 腭侧牙龈病损疼痛加重，发红并有糜烂复发，经 2 月全身及局部治疗未愈，拔除^[65]，同时切取腭侧牙

龈进行病理检查。病理考虑为炎症，过度角化，棘层增生，钉突内大量基底细胞排列紊乱，符合轻度异常增生表现（如图 4）。诊断为红斑，上皮轻度异常增生。遂行 7654 腭侧红斑病损 ALA-PDT 1 次，600mw 激光照射一个光斑（1×1cm²）3 分钟，108J/cm²，治疗后患者反应较重，照射部位黏膜糜烂持续 4 周方愈合，但红斑消失 15 个月。

继续口服白芍总苷胶囊，增加消炎清颗粒口服，他克莫司膏局部涂抹，定期复查，共行右上腭黏膜第 2~7 次无创检查，结果均为 VELscope 阳性，甲苯胺蓝染色阴性。至初诊后 40 个月第 8 次无创检查时，出现 VELscope 和甲苯胺蓝染色均阳性的结果。

立即跟进 ALA-PDT 4 次，前 2 次 PDT 后无糜烂，但红斑未消尽，但第 3 次 PDT 前，右上后缺牙区腭侧黏膜出现颗粒状增生，PDT 治疗连续 2 周 2 次后再次出现糜烂并持续 4 周方愈。1 月后，再次出现同部位黏膜颗粒状增生，再次切除病损活检，病理诊断为“上皮中度异常增生”。

继续之前全身及局部治疗 OLP 的方案；10 个月内对切除病损区黏膜进行密集临床随访及无创检查监测 6 次，直至最近次出现 VELscope 和甲苯胺蓝染色均阳性的结果。再行 ALA-PDT 1 次，未出现治疗后糜烂，红斑消退，已随访 7 个月，红斑未复发，无创检查结果均阴性。具体治疗过程和效果见表 1 和图 5。最终获得良好治疗效果。

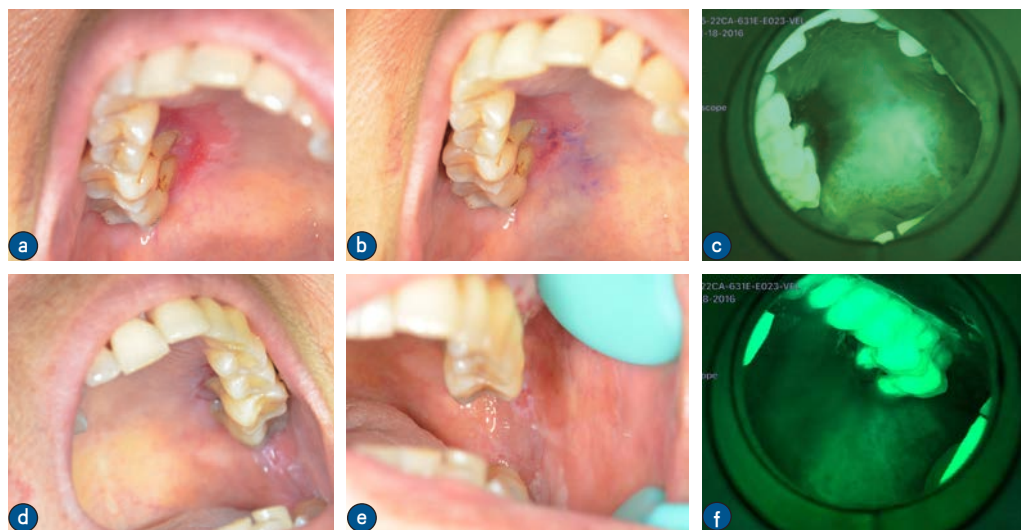


图 2 复诊时临床和无创检查所见。a. 7654 腭侧黏膜充血发红；b. 7654 腭侧黏膜甲苯胺蓝染色可疑阳性；c. 7654 腭侧黏膜自体荧光检查（VELscope）阳性；d. 4567 腭侧黏膜纹理浅；e. 左侧翼下颌韧带处可见大面积积白色斑块；f. 4567 腭侧黏膜自体荧光检查（VELscope）阴性。



图3 牙周治疗前后黏膜充血肿胀情况改善。a. 治疗前, 7654颊侧牙龈充血发红; b. 治疗后, 7654颊侧牙龈充血肿胀情况改善; c. 治疗前, 7654腭侧牙龈充血发红; d. 治疗后, 7654腭侧牙龈充血肿胀情况改善。

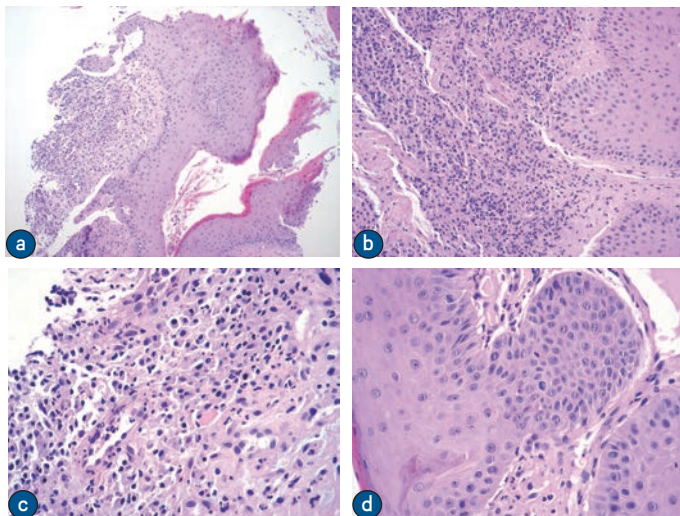


图4 右上后牙腭侧牙龈病理表现为炎症, 过度角化, 棘层增生, 钉突内大量基底细胞排列紊乱, 符合轻度异常增生表现。

表1 PDT 治疗过程中无创检查结果和不良反应的统计表

进行 PDT 的时间 (初诊后周数)	病损位置	红色斑块面积 (cm ²)	VELscope/ 甲苯胺蓝染色	照射 光斑数	术后 肿胀	术后 糜烂	疼痛天数/ VAS*
第1次 (105 周后)	6] 腭侧黏膜	2.0×1.5	+ / +	1	+	+	30/5
第2次 (208 周后)	6] 腭侧黏膜	2.0×1.5	/	1	+	-	1/1
第3次 (212 周后)	6] 腭侧黏膜	2.0×1.0	/	1	+	-	14/1
第4次 (218 周后)	6] 腭侧黏膜	2.0×1.0	/	1	+	+	7/2
第5次 (219 周后)	6] 腭侧黏膜	2.0×1.0	+ / +	1	+	+	28/1
第6次 (273 周后)	6] 腭侧黏膜	2.0×1.0	+ / +	1	+	+	28/1-3
末次复诊 (312 周后)	6] 腭侧黏膜	0	- / -	0	-	-	0/0

注: *疼痛评分标准——视觉模拟评分法 (Visual Analogue Scale, VAS), 具体做法是: 在纸上面划一条 10cm 的横线, 以 1cm 等分分隔, 横线的一端为 0, 表示无痛; 另一端为 10, 表示剧痛, 将疼痛的程度在横线上用 0 到 10 共 11 个数字对应分隔线。患者根据自身疼痛程度在这 11 个数字钟挑选一个数。

3 讨论

3.1 OLP 可转化为红斑

OLP 是常见的口腔黏膜慢性炎症性疾病, 口腔黏膜和皮肤可同时、先后或单独发病^[2]。以往研究认为以 T 淋巴细胞浸润为主的免疫紊乱在本病的发展中起着主导作用, 近年来认为焦虑抑郁等精神情绪障碍亦是本病主要诱导因素之一^[3], 且长期的

糜烂型 OLP 的潜在恶变风险更高, 如果长期得不到控制, 就会转成癌前病变, 甚至癌变^[4]。所以, 对 OLP 必须进行有效治疗。以往有 OLP 癌变的报道, 但鲜见 OLP 转化为红斑的报道, 本例提供此实证, 它们均属于口腔潜在恶性疾患, 但红斑的癌变风险更高于 OLP。本例提示: 除了积极治疗糜烂型 OLP, 重视和控制其他口腔潜在恶性疾患的出现, 也是阻止 OLP 癌变的措施之一。

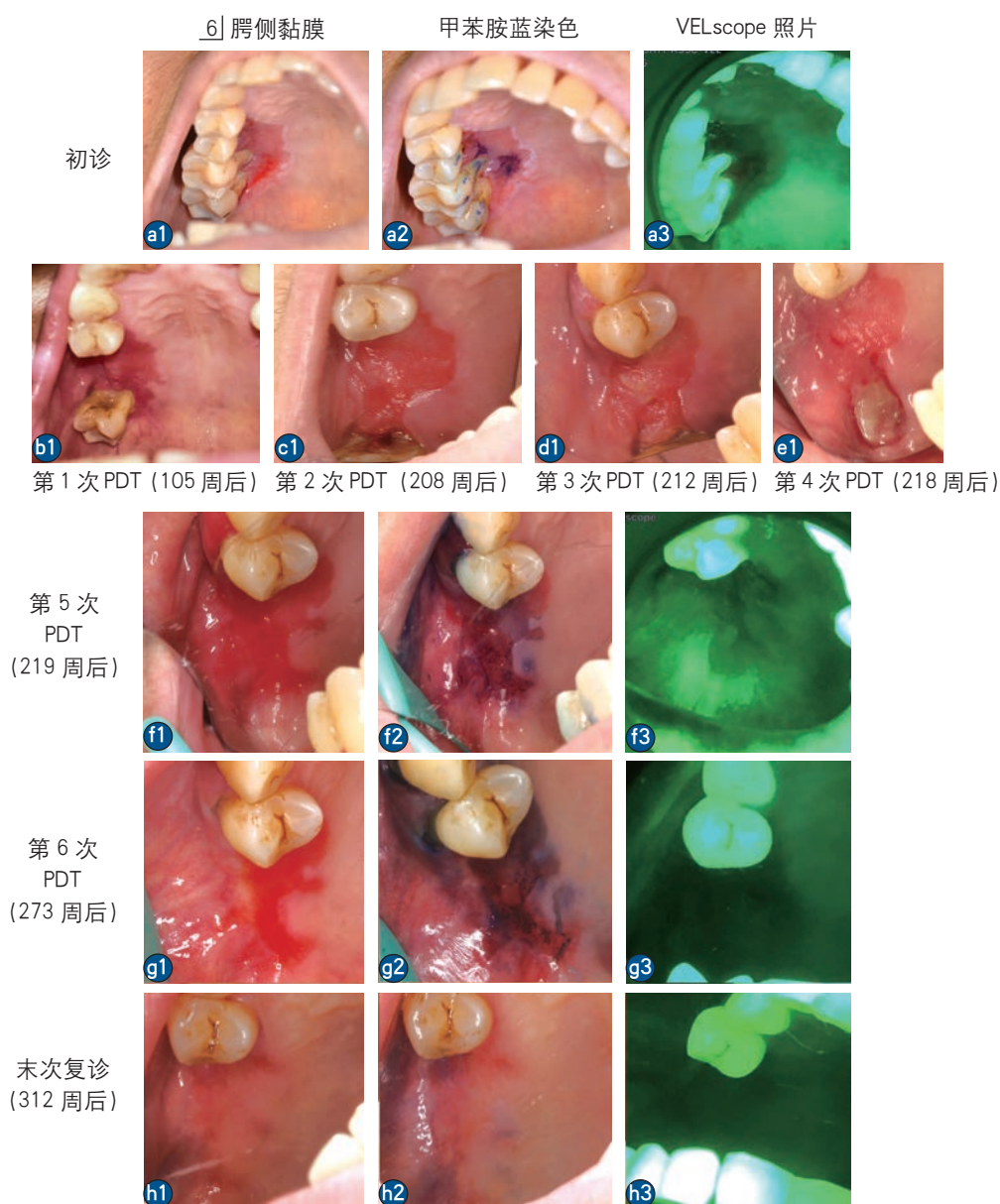


图5 PDT治疗过程及效果。a~g: 治疗前及第1~6次PDT; h: 最后一次复诊照片; a1~h1: 红斑临床照片; a2、f2、g2、h2: 甲苯胺蓝染色; h3、f3、g3、h3: VELscope照片。

3.2 综合治疗可有效控制 OLP

在经典治疗中,对 OLP 多采用局部和全身联合治疗,全身用药的原则以调节免疫为主^[5]。白芍总苷胶囊具有免疫调节的作用,其主要成分为白芍总苷,是从白芍中提取的有效成分,常用于类风湿关节炎、干燥综合征和强直性脊柱炎等免疫疾病的治疗^[6]。近年来,该药逐渐应用于 OLP 和盘状红斑狼疮、复发性口腔溃疡等口腔黏膜疾病的治疗^[7-9],并获得良好的疗效,且该药作用温和,不良反应小,适用人群范围大。单独使用或者与其他药物联合治

疗均可。本病例患者在过去 20 年间,经经典疗法治疗 OLP,效果不佳,在我们综合应用牙周系统治疗、拔除炎症严重的松动牙及 PDT 治疗红斑后,口服白芍总苷胶囊对口腔其他部位的 OLP 白斑纹病损控制效果好,左上腭 OLP 病损消退,且长期未复发。右上颊龈 OLP 白斑纹病损也明显好转,面积减小^[10]。

3.3 牙周炎促进 OLP 转化为红斑

炎症是癌变的有利环境,长期不控制而导致

口腔鳞癌发生的病例并不鲜见。长期以来,人们对慢性牙周炎是促进口腔黏膜癌变的因素缺乏认识。本例出现 OLP 白纹病损转化为红斑病损的部位正是牙周炎很严重的右上后牙腭侧牙龈,在拔牙前和牙周系统治疗前的该处的 OLP 治疗效果不佳,促进向红斑的转化^[11]。而当进行系统性的牙周治疗后,牙龈的炎症情况得到很大改善,说明控制牙菌斑,对改善牙龈受累的 OLP 的临床症状和疼痛具有一定作用^[12]。反之,患有牙周疾病的患者,牙龈出现口腔黏膜病变以后,会加重其牙周炎严重程度。

3.4 无创检查的作用

3.4.1 早期发现或监测癌变迹象

本病例多次使用了无创检查长期监测病损的进展情况,及时提示了长期红斑病损出现上皮异常增生的恶变趋势,并经病理检查评估证实^[13]。无创检查 VELscope 和甲苯胺蓝染色无创、无痛,易被患者接受,其阳性结果可早于口腔黏膜临床改变出现,相对于医生肉眼检查结果更精准,可为早发现早诊断癌变趋势发挥更大作用。

3.4.2 进行 PDT 的指征

本病例决定是否进行 PDT 治疗的依据有三项指标:①红斑的临床表现;② VELscope 阳性;③甲苯胺蓝染色阳性。当三项指标全部为真阳性时,必定要进行 PDT;当项三项指标全部为真阴性时,不必要进行 PDT;那么介于三项指标全真阴性和全真阳性之间,则可能出现 2 项全真阳性,如:既有红斑又有 VELscope 阳性,这时候要继续做 PDT;若 2 项全为真阴性,如:既无糜烂又 VELscope 阳性,可暂缓 PDT。由于 VELscope 和甲苯胺蓝染色对炎症、糜烂、溃疡性病损可能呈现假阳性,我们要根据临床情况和经验慎重判断和作出决定。

3.5 PDT 治疗的特色

3.5.1 PDT 可达到局部精准靶向

PDT 是在光敏剂参与下,通过一定波长光照射到病损组织,激发高能态氧释放的作用,使有机体的细胞或生物分子发生形态或机能变化,甚至导致细胞损伤坏死的方法。ALA 是一种血红蛋白前体物,可在人体体内合成,被细胞吸收转换成为原卟啉 IX,高选择性分布在增生活跃的细胞中,其药物含量是正常细胞的几十甚至上百倍,并且可以被特

定波长的红光所激发^[14]。PDT 可用于治疗 OLP、口腔白斑、口腔红斑、口腔疣状增生和口腔鳞状细胞癌等口腔黏膜疾病,且效果满意^[14-19]。PDT 对上皮异常增生及癌组织敏感,这种对潜在癌变细胞和癌细胞高选择性的特点,可选择性杀死恶性细胞,正常细胞不受影响,从而达到在非手术状态下既治疗了口腔潜在恶性疾患、又不破坏组织解剖形态的目标,治疗后局部无瘢痕,进一步维护了相应组织原有的功能。

PDT 适用于口腔潜在恶性疾患患者和早期口腔鳞癌患者及不能耐受手术、放化疗等治疗的患者。

3.5.2 PDT 的治疗间隔时间

一般 PDT 治疗间隔时间我们选择在 1 至 2 周,对于已经是口腔癌、又无不良反应的患者,我们要缩短治疗间隔时间在 1 周,争取最快时间内消除恶性病损。但在某些特殊人群中使用时,要考虑是否存在全身情况较差、或年迈体弱多病、或因故不能耐受 PDT 治疗后的不良反应,要适时延长 PDT 治疗的间隔时间。本例患者每次 PDT 后出现糜烂都比较难愈合,待糜烂愈合后再开始下次 PDT 治疗,治疗间隔时间都是 4 周。但是当无糜烂却出现了黏膜增生时,我们只间隔了 1 周就进行下次 PDT,再次进入 PDT 后糜烂 4 周,最终消除了病损。

3.5.3 PDT 的不良反应

PDT 治疗以后的不良反应较少,患者出现最常见的术后并发症是肿胀,部分患者出现术后疼痛,使用芬必得后可以缓解^[20],更少部分患者出现照射局部的黏膜糜烂,会逐渐愈合。本例患者年老体弱,对 PDT 反应较重,除肿胀外,疼痛和糜烂的时间都比其他患者长,处理原则除局部对症外,还要暂缓下次 PDT,直至疼痛和糜烂消失。这个患者在每次长时间疼痛和糜烂愈合后,都迎来了红斑病损的消失,获得了治愈的效果。PDT 阻止了口腔病损癌变。

3.5.4 PDT 治疗的疗程

当本例患者去除炎症之后,PDT 是治疗红斑的关键手段,共经历了三个疗程(6 次治疗)、二次复发。特点如下:

每个 ALA-PDT 疗程进行 1 至 4 次。

第一个疗程和第三个疗程都只进行了 1 次 ALA-PDT,度过 4 周糜烂反应,就消除了红斑病损。

第二个疗程经过4次PDT,前两次PDT后都未出现糜烂,但疼痛严重,且出现了黏膜增生。在后两次PDT治疗中缩短了间隔期,出现糜烂4周后,才又消除了红斑病损。

尽管ALA-PDT治愈红斑非常有效,但仍然不能完全避免红斑复发,本例红斑复发的间隔是24

个月(101周)和15个月(64周)。我们还要保持长期随访,及时发现恶变倾向,尽早消除癌前病损,阻止其向癌的发展。

综上所述,采用无创检查、牙周系统治疗和口服白芍总苷胶囊等多种方法,并结合ALA-PDT治疗OLP和红斑,能取得良好的临床效果。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Thongprasom K. Oral lichen planus:Challenge and management[J]. Oral Dis. 2018; 24(1-2):172-173.
- [3] Manczyk B, Gołda J, Biniak A, et al. Evaluation of depression, anxiety and stress levels in patients with oral lichen planus[J]. J Oral Sci. 2019; 61(3):391-397.
- [4] Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018; 125(6):582-590.
- [5] Wang Y, Zhang H, Du G, et al. Total glucosides of paeony (TGP) inhibits the production of inflammatory cytokines in oral lichen planus by suppressing the NF- κ B signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol. 2016; 36:67-72.
- [6] 余欣然,曹峰,陈云志.白芍总苷在自身免疫性疾病中的运用进展[J].中医药学报,2019,47(1):127-130.
- [7] 师海瑞,蔡扬,孔义华,等.枸橼酸铋钾与白芍总苷联用对口腔扁平苔藓患者的疗效及CD3+、CD4+、CD8+水平的影响[J].中国医药科学,2020,10(1):17-20.
- [8] 何浩,邹荣,万彬彬.白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊治疗系统性红斑狼疮的疗效分析及其作用机制研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(4):62-67.
- [9] Jiang H, Li J, Wang L, et al. Total glucosides of paeony:A review of its phytochemistry, role in autoimmune diseases, and mechanisms of action[J]. J Ethnopharmacol. 2020; 258:112913.
- [10] Warriar A, Mazumder N, Prabhu S, et al. Photodynamic therapy to control microbial biofilms [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021; 33:102090.
- [11] Dave A, Shariff J, Philipone E. Association between oral lichen planus and systemic conditions and medications:Case-control study[J]. Oral Dis. 2021; 27(3):515-524.
- [12] Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, et al. Oral lichen planus:A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies[J]. Periodontol 2000. 2019; 80(1):105-125.
- [13] Kordbacheh F, Bhatia N, Farah CS. Patterns of differentially expressed genes in oral mucosal lesions visualised under autofluorescence (VELscope™)[J]. Oral Dis. 2016; 22(4):285-296.
- [14] Jin J, Zhang Y, Lu Z. Successful treatment of oral human papilloma by local injection 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy:A case report[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019; 26:134-136.
- [15] Wang X, Han Y, Jin J, et al. Plum-blossom needle assisted photodynamic therapy for the treatment of oral potentially malignant disorder in the elderly[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019; 25:296-299.
- [16] Han Y, Xu S, Jin J, et al. Primary Clinical Evaluation of Photodynamic Therapy With Oral Leukoplakia in Chinese Patients[J]. Front Physiol. 2019; 22(9):1911.
- [17] 邱海霞,顾瑛,王颖.口腔黏膜肿瘤的光动力治疗[J].中国激光医学杂志,2011,20(1):29-32.
- [18] 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.
- [19] Schweitzer VG. PHOTOFRIN-mediated photodynamic therapy for treatment of early stage oral cavity and laryngeal malignancies[J]. Lasers Surg Med. 2001; 29(4):305-313.
- [20] 金建秋,张玉幸,陆支越.光动力疗法治疗老年口腔白斑病患者的疗效观察[J].中华老年医学杂志,2019,38(12):1395-1397.