

ALA-PDT治疗女性下生殖道疾病合并HPV感染的临床疗效及机制研究进展

艾日松, 宋淑芳*

内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月14日

摘要

本文旨在对ALA-PDT (5-氨基酮戊酸光动力治疗)在治疗女性下生殖道疾病合并HPV感染中的临床疗效及作用机制进行综述。近年来, ALA-PDT因其微无创、可重复治疗、保留器官功能等优点逐渐受到临床重视。本文总结了ALA-PDT在女性下生殖道疾病合并HPV感染的治疗效果, 此外结合国内外已有研究, 对ALA-PDT对于肿瘤细胞增殖与凋亡、免疫微环境、肿瘤微环境的影响进行总结分析。研究表明, ALA-PDT在治疗女性下生殖道HPV感染及其相关病变中具有显著疗效, 并且相较于传统治疗方式, 具有保留器官结构以及功能完整性的优势。未来的研究应制定更加个体化的治疗方案, 并探讨其与其他治疗方式的联合使用, 以期提高临床疗效和降低疾病复发率。

关键词

ALA-PDT, 女性下生殖道疾病, HPV, 免疫调节, 肿瘤微环境

Research Progress in the Clinical Efficacy and Mechanisms of ALA-PDT for Treating Lower Genital Tract Diseases in Women with HPV Infection

Risong Ai, Shufang Song*

The First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 14th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 艾日松, 宋淑芳. ALA-PDT 治疗女性下生殖道疾病合并 HPV 感染的临床疗效及机制研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 1064-1072. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42278

Abstract

This article aims to review the clinical efficacy and mechanism of ALA-PDT (5-aminolevulinic acid photodynamic therapy) in the treatment of female lower reproductive tract diseases complicated with HPV infection. In recent years, ALA-PDT has been paid more and more attention in clinic because of its advantages of minimal invasion, repeatable treatment and preservation of organ function. In this paper, the therapeutic effect of ALA-PDT on female lower reproductive tract diseases complicated with HPV infection was summarized. In addition, the effects of ALA-PDT on tumor cell proliferation and apoptosis, immune microenvironment and tumor microenvironment were summarized and analyzed. Studies have shown that ALA-PDT has a significant effect in the treatment of HPV infection and related diseases in female lower reproductive tract, and compared with traditional treatment methods, it has the advantage of preserving organ structure and functional integrity. Future research should formulate more individualized treatment plans and explore their combined use with other treatment methods in order to improve clinical efficacy and reduce the recurrence rate of diseases.

Keywords

ALA-PDT, Female Lower Genital Tract Diseases, HPV, Immune Modulation, Tumor Microenvironment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

女性下生殖道疾病是影响全球女性健康的重要问题, 其包括由多种因素引起的宫颈、阴道以及外阴病变。目前研究表明, 引起女性下生殖道疾病发生发展的病因多样且复杂, 如: HPV 感染、炎症刺激、激素水平变化、遗传因素以及生活习惯等。其中, HPV 感染是引发女性下生殖道疾病的主要病因。HPV 感染是全球最为常见的性传播病毒[1], 大部分患者依靠自身免疫系统可清除体内 HPV, 低危型 HPV 感染主要引起外阴和阴道的良性病变, 如尖锐湿疣等生殖器疣, 高危型 HPV 持续感染可引起女性下生殖道器官的癌前病变、甚至是恶性肿瘤的发生。目前尚无针对 HPV 治疗的特异性治疗方式。宫颈癌(cervical cancer, CC)占女性 HPV 相关癌症的 90%以上, CC 是目前全球女性排名第 4 的恶性肿瘤, 并且在 45 岁以下女性最为常见的恶性肿瘤之一[2], 经统计, 2020 年中国 15 至 44 岁的女性中, CC 的发病率以及死亡率均居女性肿瘤的第三位[3], CC 的病因与高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papilloma virus, HR-HPV)的持续感染密切相关, 其中 HPV16 和 18 型共同导致全球约 70%的 CC 病例[4], HPV31、33、45 等其他高危型也与 CC 的发生相关, 但其致癌风险相对较低。CC 是全球女性健康的重大挑战之一, 对于全球公共卫生造成了严重的卫生、经济负担, 2020 年世界卫生组织发布了《加速消除作为公共卫生问题的子宫颈癌全球战略》的一项全球倡议, 提出通过疫苗接种、宫颈癌筛查、及时治疗宫颈癌及癌前病变的三级预防措施能够有效防控并最终可能实现消除 CC, 并提出了 90%确诊患有宫颈疾病的患者接受治疗的观点[5]。

CC 是可预防、可治疗的疾病, 其关键在于对宫颈上皮内病(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)、早期浸润癌、浸润癌这三个阶段病变发展过程中的及时诊断和正确处理[6]。阴道上皮内病变(vaginal

intraepithelial neoplasia, VaIN)是局限于阴道上皮内不同程度的不典型增生性改变,多为阴道浸润癌的癌前病变[7]。VAIN 的早期病变多无明显症状,进展至晚期可能出现阴道出血、性交痛、分泌物异常等临床症状,因此 VAIN 具有发病隐匿的特点,并且鉴于阴道解剖结构特殊,目前国内外学术界对 VaIN 存在认识不足及明显低估现象。大多数患者诊断多依赖于阴道镜检查以及活组织检查,其发病与 HPV 持续感染、CIN、CC 的发生密切相关。近年来,随着子宫颈癌筛查、子宫颈病变规范化诊治工作的推进, VaIN 的发病率总体呈上升趋势[8],但可能受 HPV 筛查率、公共卫生水平等原因影响,其发病率在全球范围内存在显著差异。

目前大多数研究认为低级别上皮内病变(Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL)易逆转,可接受严密观察随访。然而多项研究表明,长期高频的随访常常引起患者的焦虑,并且有部分患者在随访过程中出现病理升级,导致患者面临较高的手术风险,目前在临床中许多患者在随访过程中要求积极治疗。因此在临床处理 LSIL 时应综合评估患者年龄、生育要求、个人意愿等,制定更为个体化的方案[9]。目前临床上治疗 CIN 的常用方法,以宫颈环形电切、冷刀锥切手术治疗为主[10],然而手术破坏了宫颈结构,术后可能发生宫颈瘢痕、狭窄、粘连等并发症,有增加术后不孕、流产、胎膜早破、早产等风险。手术仅切除了病变[6],大部分患者 HPV 感染持续存在,后期会再次引发病变。VaIN 患者在临床上以 CO₂ 激光、电灼等物理疗法和手术切除为主,由于阴道解剖特殊性,导致手术难度高、风险大,CO₂ 激光、电灼等物理疗法患者疼痛感强烈[7],手术或手术治疗可能会影响阴道正常解剖结构,甚至局部瘢痕挛缩导致患者阴道缩窄、对患者性生活产生影响。另外随着女性宫颈及阴道病变发病年轻化,人们对在疾病治疗中保留器官生理功能及结构、保护生育能力等需求日益增加,亟需一种有效、微创、不良反应小的治疗方法。

外阴鳞状上皮内病变(vulvar squamous intraepithelial lesion, VSIL)是指是指发生于女性外生殖器皮肤和黏膜的鳞状上皮内病变[11],其可引起女性外阴瘙痒、溃疡、肿块等不适,影响女性生活质量,若病变进一步发展可引发外阴鳞状细胞癌(Vulvar Squamous Cell Carcinoma, VSCC)。目前较为明确的是 VSIL 的病因有两种: HPV 感染相关和非 HPV 依赖性病变。对病变进行活组织检查后送检病理通常为外阴病变诊断金标准,可分为低级别鳞状上皮内病变(LSIL)、高级别鳞状上皮内病变(High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL)、分化型上皮内瘤变(Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia, dVIN)。LSIL 通常与低危型人乳头瘤病毒(HPV)感染相关,多见于年轻女性,大多自然消退但若病变持续或进展应选择药物、物理治疗等; HSIL 主要由高危 HPV 持续感染所引起,引起癌前病变的风险较高,故应积极干预,治疗方式包括药物治疗、物理治疗、手术切除等;而 dVIN 多发生于老年女性,其属于非 HPV 依赖性 VSIL,常与外阴慢性皮肤病如硬化性苔藓(Lichen Sclerosus, LS)相关,且具有较高的恶变潜力,因此推荐手术积极干预切除病灶,并且密切随访。对于外阴病变治疗依据其病理类型、严重程度、患者个人健康情况制定治疗方案,常见治疗方式有局部手术切除、免疫治疗、局部药物治疗等,但由于其复发率高,仍需要探索新型治疗方式[12],为患者提供更为有效的治疗方案。

光动力治疗(Photodynamic Therapy, PDT)是近年来新型的非侵入性治疗方式,近年来在多种临床领域的应用不断扩大。其在妇产科、皮肤科、口腔科均开展了广泛应用,并且在肿瘤治疗中也展现出了良好的前景。近年来,ALA-PDT (Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy)在宫颈病变、阴道病变和外阴病变治疗中的应用得到了广泛研究,是一种微无创、可重复治疗、副作用低、安全有效治疗女性下生殖道上皮内病变的药械结合的新型治疗方式,与目前临床使用的治疗方式相比具有保留器官结构及功能完整性的优点,成为许多传统治疗的有力补充,为治疗女性下生殖道疾病提供更优质的个性化治疗新方法[13]。

本综述旨在对 ALA-PDT 在治疗女性下生殖道病变合并 HPV 感染患者的临床疗效、治疗机制以及面

临的挑战进行探讨。

2. ALA-PDT 的治疗原理与机制

2.1. 治疗原理

5-氨基酮戊酸(5-Aminolevulinic Acid)作为光敏剂,具有高选择性和低毒性的特点,可特异性浓集于生长异常、增生活跃的病变组织中,可在病变组织内被代谢为原卟啉 IX (PpIX), PpIX 具有光敏性,在红光(630 nm)或蓝光(417 nm)照射下可产生单线态氧($^1\text{O}_2$)和自由基,达到了选择性破坏病变细胞的 DNA、线粒体及细胞膜,导致细胞坏死和凋亡的同时,避免了对正常组织的损伤[13]。

2.2. ALA-PDT 诱导免疫原性细胞死亡

ALA-PDT 通过光敏剂在特定波长光照射下产生活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS),直接杀伤肿瘤细胞。大量研究表明,这一过程不仅导致肿瘤细胞的凋亡以及坏死,还能诱导免疫原性细胞死亡(Immunogenic Cell Death, ICD),即死亡的肿瘤细胞免疫原性增强,在机体受到死亡细胞的抗原刺激后会产生产生特异性的抗肿瘤免疫反应,从而达到类似注射“抗肿瘤疫苗”的治疗效果[14]。ICD 的特征在于肿瘤细胞死亡时表达一系列被称为损伤相关分子模式(Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs)的分子,主要包括高迁移率族蛋白 B1 (High Mobility Group Box 1, HMGB1)、干扰素(Interferon, IFN)三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate, ATP)和热休克蛋白(Heat Shock Proteins, HSPs)等。这些 DAMPs 通过与树突状细胞(DCs)和巨噬细胞上的受体结合,促进抗原呈递、激活特异性 T 细胞免疫反应等,从而增强机体对肿瘤的免疫识别能力和清除能力。进一步分析 ALA-PDT 诱导的 ICD 机制,可以发现其通过多种信号通路协同作用。Wang X 等人结果表明发现,ALA-PDT 增强了在鳞状细胞肿瘤(Squamous Cell Carcinoma, SCC)小鼠模型中热休克蛋白 70 (Heat Shock Proteins 70, HSP70)和 HMGB1 的表达,研究证明了 PDT 疗法可通过促进免疫原性细胞死亡(ICD)来提高免疫疗法的抗肿瘤疗效[15] [16]。此外,免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)治疗是逆转肿瘤免疫抑制微环境的有效治疗方法之一,其中免疫检查点分子如:细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CT-LA-4)、程序性细胞死亡 1 (programmed death receptor 1, PD-1)、程序性死亡配体 1 (programmed cell deathLigand 1, PD-L1)等免疫检查点分子均被认为是抗肿瘤免疫治疗的关键靶点。PD-L1 抑制剂是一类免疫检查点抑制剂[17],主要用于肿瘤免疫治疗中,其意义在于改善肿瘤细胞的免疫抑制作用,可降低免疫逃逸的可能性。Zeng Q 等人的一项研究表明 PD-L1 抑制剂与 ALA-PDT 联合使用可增强 ALA-PDT 的抗肿瘤作用,并改善皮肤鳞状细胞癌(Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, cSCC)的肿瘤微环境,此外,也有研究指出 ALA-PDT 与抗 PD-L1 mAb 结合通过细胞凋亡和/或铁蛋白酶介导的免疫原细胞死亡(ICD)增强了肿瘤免疫应答[18] [19]。

通过这些研究,可以看出 ALA-PDT 不仅通过直接的光毒作用引发肿瘤细胞死亡,还通过诱导 ICD 及激活免疫反应来增强治疗效果。不同机制间的相互作用,如 ROS 的生成、DAMPs 的释放以及免疫检查点的抑制,共同塑造了 ALA-PDT 在肿瘤免疫治疗中的重要作用。

2.3. ALA-PDT 抑制肿瘤细胞异常增殖

p16 是人体中十分重要的抑癌基因之一,其编码表达的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor, CKI)是一种细胞周期抑制蛋白,可直接参与细胞增殖周期,在正常细胞增殖、分化以及肿瘤细胞的增殖、侵袭过程中起重要作用[20]。研究发现[21],p16 的表达与宫颈癌的发生发展中关系密切,尤其是在高危型 HPV 感染引起的病变中,(如 CIN 2 和 CIN 3)患者中,p16 的表达明显上调,这是因为,HPV E6 蛋白通过阻止视网膜母细胞蛋白(retinoblastoma protein, pRb)的细胞周期循环,促进细

胞进入 S 期, 导致细胞周期异常, HPV E7 蛋白可直接结合 Rb 蛋白, 进一步加强细胞周期的异常, 导致 p16 过度表达。研究发现, 随着宫颈病变的加重, HPV E6、E7 蛋白的表达也越高, p16 的表达与其成正比关系, 现已成为癌前病变和宫颈癌的重要标志物。Ki-67 是一种细胞核内分裂增殖相关蛋白质, 其表达在细胞周期的 G1、S、G2 和 M 期中均可观察到, 特别是 S 期和 M 期的细胞中表达最为强烈, Ki-67 的表达与细胞增殖的活跃程度相关, 故在临床 Ki-67 广泛应用于评估细胞增殖活性。HPV E6 蛋白可让 Ki-67 在宫颈及阴道上皮内病变组织中呈现高水平表达, 可作为反应病变进展的标志物之一[22]。目前已将 p16 与 Ki-67 视为可有效预测宫颈癌上皮内病变转归的标志物[23] [24]。

研究发现, ALA-PDT 可通过调节 Ras/Raf/MEK/ERK/和 PI3K/AKT/mTOR 途径介导的自噬和凋亡影响 Hela 细胞病毒载量[25]。使用体外实验所用 HPV16/18 型感染的宫颈癌细胞株, 发现 ALA-PDT 可显著下调 E6、E7 病毒致癌基因的表达, 从而重新编程 HPV 感染细胞的异常增殖状态, 促使细胞转化为凋亡[26]。并且研究表明[27], ALA-PDT 可通过调节 miR-152-3p/JAK1/STAT1 轴来抑制宫颈癌 SiHa 细胞的生存、浸润和迁移。多项研究表明[28]-[30], 在 ALA-PDT 治疗后发现病变局部皮损 Ki-67 细胞表达阳性率显著降低, 提示 ALA-PDT 治疗可以使病变局部角质细胞增殖受抑制, 进而导致病变细胞坏死及凋亡。

综上, ALA-PDT 可通过抑制 HPV 相关信号通路抑制病变的发生, 经 ALA-PDT 治疗后组织中的 p16、Ki-67 的表达显著减弱或消失, 这一现象可能表明 ALA-PDT 有恢复细胞周期正常调控的作用, 进一步降低了病变更加恶化的风险。

2.4. ALA-PDT 对肿瘤微环境产生影响

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是指肿瘤中存在的非肿瘤细胞和成分, 包括它们产生和释放的分子。肿瘤细胞与 TME 之间的持续相互作用在肿瘤发生、进展、转移和对治疗的反应中起着决定性作用[31]。在 TME 中, 与癌症相关的成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)已被证明在肿瘤的发展中发挥了多种作用, 包括具有分泌多种细胞因子及合成细胞基质蛋白的能力, 同时伴有很强的增殖、迁移、抑制正常免疫应答的功能[32]。成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是 CAF 最具潜力的分子标志物, 其能够促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭, 重塑细胞外基质, 诱导肿瘤新生血管生成[33]。多项研究表明[34]-[36], FAP 在 CC 与 CIN 组织中均有表达, 而在宫颈慢性炎组织中无表达, 并且随着宫颈病变程度加重, 其表达率也有所增加, 提示了 FAP 参与了宫颈癌的发生发展。有研究表明[37], ALA-PDT 可使 FAP 的表达减少, 对 cSCC 中 CAF 的激活产生了抑制作用, 进一步改善 TME, 抑制病变发展。

国内外研究发现, 自噬是宫颈癌发生的关键环节, 而 TGF- β 1 介导的 TGF- β 1/Smad4 信号通路是自噬的重要通路之一, 在宫颈癌中可观察到 TGF- β 1/Smad4 信号通路的失调, 这可能是由于 HPV 感染宫颈基底细胞后, E6、E7 基因通过转录 mRNA 导致癌基因蛋白的表达, 从而诱导了 TGF- β 1 异常表达[38]。TGF- β 1 作为 HPV 相关女性下生殖道病变的重要调控因子, 在宫颈癌的发生发展中起着双重作用, 表现为对于正常宫颈上皮细胞有强效的抑癌作用, 但随着宫颈癌的发展, 肿瘤细胞可能利用该因子作为细胞运动、侵袭、转移和肿瘤干细胞维持的启动子, 表现出促进癌变的作用。此外, TGF- β 1 可抑制机体的免疫功能, 能帮助肿瘤细胞逃避宿主的免疫监视。并且在 CIN 患者中[39], TGF- β 1 蛋白的表达随病理级别的升高表达增加, 在宫颈癌上皮细胞中也可见大量的 TGF- β 1 的表达, 明显高于正常宫颈上皮细胞和宫颈上皮内瘤变上皮细胞, 这也证实了 TGF- β 1 的异常表达可能导致了 TGF- β 1/Smad4 信号通路的失活, 促进了 CIN 的发生和发展。研究发现, 因 TGF- β 1 可诱导癌组织中反应性间质产生, 所以 CC 组织中 FAP 的表达与 TGF- β 1 表达呈正相关, 从而促进 FAP 表达和肿瘤演进[40]。CAFs 有众多来源途径, 其中之一为上皮细胞通过上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)失去细胞极性, 并发生细胞骨架重组和形态变

化, 获得间充质表型和侵袭能力, 进而转变为 CAFs [41], TGF- β 通过 Smad 经典通路和多条非 Smad 通路诱导 EMT 过程。有研究发现[42] [43], TGF- β 1 可在体外诱导 NFs 向宫颈癌相关成纤维细胞转变, 已有大量研究发现[44]-[47] PDT 治疗后可有效地下调 TGF- β 1 水平, 并有研究表明[48], PDT 治疗可能通过影响 TGF- β -SMAD 通路抑制 EMT, 从而抑制肿瘤细胞的转移以及侵袭。

血管生成是原发癌生长和转移的主要标志, VEGF 是众多的影响血管生长的因子中极其关键的一种, 与多种恶性肿瘤的早期转移和预后不良以及高血管密度相关[49]。研究表明[50], VEGF 的表达是随着病理级别升高逐渐升高的, 表明 VEGF 蛋白表达升高在 CIN 的发生发展中具有促进作用。此外, VEGF 可被 CAFs 分泌, 作用于血管内皮, 促进微血管增生[51]。ALA-PDT 不仅可以通过生成 ROS 损伤病灶中的血管, 从而抑制病灶的发展[52] [53]。而且已有研究发现[54], ALA-PDT 显著下调了过度增生的成纤维细胞中 TGF- β 1、 α -SMA、I 型胶原、III 型胶原、VEGFA 和 bFGF 的表达水平, 证明了 ALA-PDT 可抑制成纤维细胞对血管内皮细胞的促进生长作用。

3. ALA-PDT 在女性下生殖道病变中的临床应用

宫颈上皮内病变的病理改变只局限于子宫颈的上皮组织, 组织厚度约为 2~3 mm, 与 635 nm 激光波长的有效深度相一致。因此, 无论宫颈上皮内病变的程度, 其均可得到 PDT 的波长的治疗[55]。上海第一妇婴医院的研究中, 发现接受 ALA-PDT 治疗的 CINI 级患者病变总逆转为 85.7%。日本名古屋大学的一项前瞻性研究显示, 局部使用 ALA-PDT 治疗 51 例 CINI~III 级病变患者, 其中 70% 的患者获得组织学上的治愈, 79.4% 的患者 HPV 得到转阴。Li 等人[56]对 80 例接受 ALA-PDT 治疗的 CINI 级患者进行随访, 发现当治疗结束 3 月后复查 HPV, 缓解率可达 75.32%, 在治疗结束后 12 月复查其 HPV 缓解率可达 81.82%, 呈现了明显的上升趋势。上海交通大学附属仁济医院纳入了 258 例宫颈 LSIL 合并 HPV 感染的患者, 采用 ALA-PDT 进行治疗 3 个月后整体病灶消退率达到 84.88%。Feng 等人[57]对 176 例接受 ALA-PDT 治疗患者进行 4~6 月的随访, 发现 HR-HPV 的转阴率为 61.4%。北京大学第三医院妇产科[58]将接受 ALA-PDT 治疗与接受冷冻治疗的患者疗效进行对比, 发现 ALA-PDT 组患者的病灶缓解率(92.0%)明显优于冷冻治疗(81.4%)。Wu 等人对于 27 位 CIN2 级病变患者在治疗后 12 月复查组织学治愈率为 77.78% ALA-PDT 多项临床观察表明[59] [60], PDT 治疗 VIN 疗效良好, 并且相比于有创治疗, PDT 其在保护健康组织的前提下达到了良好治疗效果。对于 VaIN, Han 等人[61]对 56 例 VaIN2/3 级患者进行 ALA-PDT 治疗疗效观察, 发现组织学治愈率可达 87.5%。共识指出病灶完全缓解率可达 90% [13]。对于宫颈及阴道上皮内病变的治疗过程中出现的不适, 多数为阴道分泌物增多及轻微烧灼不适, 并且在治疗后 3~4 天便自然缓解无需治疗。此外后期随访接受治疗后患者均未发现宫颈、阴道、外阴等器官结构发生变化或影响正常生理功能。

综上所述, ALA-PDT 对于女性下生殖道疾病具有良好治疗效果, 目前已应用于宫颈、阴道、外阴的癌前病变, 并且与传统治疗方式相比, 具有微创、可重复治疗、保留器官结构和功能的优势, 目前临床广为肯定 ALA-PDT 在治疗女性下生殖道病变治疗效果, 且已发表相关专家共识[13]。

ALA-PDT 的疗效评估通过阴道镜检查、若有必要病变部位再次活检行病理学检测、对 HPV、TCT 等进行复查来综合评估。ALA-PDT 的副作用较少, 通常表现为治疗后出现阴道分泌物增多、治疗部位轻微的疼痛。这些副作用大多数在治疗后的几天内自行消失, 无需进行干预, 并不影响患者的日常生活。与传统治疗方法相比, ALA-PDT 的副作用明显较小, 且患者的耐受性较好, 治疗后的恢复期短。ALA-PDT 治疗后不会损伤器官原有解剖结构及生理功能, 保留了器官的完整性。

虽然 ALA-PDT 已在临床应用中显示良好的临床疗效, 但其仍面临一些挑战。对于光敏剂的吸收可能存在个体差异, 可能导致病变组织光敏剂浓度不均匀, 影响治疗效果。目前国内外尚无统一的指南共

识对光照参数、照射时间等进行细化规范。此外, 考虑组织氧供受多种因素影响, 可能对 PDT 利用 ROS 进行细胞杀伤作用产生影响[62]。综上 ALA-PDT 进行更大样本的临床疗效观察, 分析影响 PDT 治疗效果的因素, 从而根据患者的个体化差异制定更为精细的治疗方案。需更加深入研究 ALA-PDT 对肿瘤细胞凋亡及坏死、抑制细胞增殖、参与调节肿瘤微环境以及机体免疫调节相关机制研究。以期可对目前肿瘤发生发展中观察到的免疫逃逸问题产生突破性的研究, 改变肿瘤微环境中的免疫抑制状态等, 从而减少恶性肿瘤的发生发展、提升肿瘤治疗疗效、改善患者预后。通过与多种治疗方式联合应用治疗疾病, 以期可更加提升患者治愈率, 通过对患者肿瘤微环境、免疫微环境等进行长期调控, 从而降低病变复发风险。

参考文献

- [1] Chen, Q., Yao, X., Quan, J., Jia, X., Li, Y., Zhu, K., *et al.* (2024) The Variations in the Natural History of High-Risk Human Papillomavirus Infections in Chinese Healthy Women Aged 27-45 Years Compared with 18-26 Years: A Prospective Cohort Study. *International Journal of Cancer*, **156**, 1043-1054. <https://doi.org/10.1002/ijc.35290>
- [2] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [3] Filho, A.M., Laversanne, M., Ferlay, J., Colombet, M., Piñeros, M., Znaor, A., *et al.* (2024) The GLOBOCAN 2022 Cancer Estimates: Data Sources, Methods, and a Snapshot of the Cancer Burden Worldwide. *International Journal of Cancer*, **156**, 1336-1346. <https://doi.org/10.1002/ijc.35278>
- [4] Bruni, L., Albero, G., Serrano, B., *et al.* (2019) ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17.
- [5] 关于印发加速消除宫颈癌行动计划(2023-2030 年)的通知[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2023(1): 1-3.
- [6] 郎景和. 子宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗[J]. 中华妇产科杂志, 2001(5): 4-6.
- [7] 宋芳, 王建东, 张师前, 王玉东, 隋龙, 薛凤霞. 阴道上皮内瘤变诊治专家共识(2020) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(8): 722-728.
- [8] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 阴道恶性肿瘤诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 546-560.
- [9] 陈静, 刘木彪. 子宫颈低级别鳞状上皮内病变的规范化处理及随访[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(7): 601-604.
- [10] 陈敏, 颜建英. 宫颈上皮内瘤变诊治的相关研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(4): 436-441.
- [11] 李静然, 隋龙, 吴瑞芳, 等. 外阴鳞状上皮内病变诊治专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(4): 441-445.
- [12] Hillemanns, P., Wang, X., Staehle, S., Michels, W. and Dannecker, C. (2006) Evaluation of Different Treatment Modalities for Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN): CO₂ Laser Vaporization, Photodynamic Therapy, Excision and Vulvectomy. *Gynecologic Oncology*, **100**, 271-275. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.08.012>
- [13] 邱丽华, 李静然, 陈飞等. 氨基酮戊酸光动力疗法在女性下生殖道疾病的临床应用专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(4): 446-448.
- [14] 袁士翔, 周正南, 罗成, 方昱栋. 光动力治疗与肿瘤细胞免疫原性死亡[J]. 广东医学, 2024, 45(4): 413-418.
- [15] Wang, X., Ji, J., Zhang, H., Fan, Z., Zhang, L., Shi, L., *et al.* (2015) Stimulation of Dendritic Cells by DAMPs in ALA-PDT Treated SCC Tumor Cells. *Oncotarget*, **6**, 44688-44702. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5975>
- [16] Sun, Z., Zhao, M., Wang, W., Hong, L., Wu, Z., Luo, G., *et al.* (2023) 5-ALA Mediated Photodynamic Therapy with Combined Treatment Improves Anti-Tumor Efficacy of Immunotherapy through Boosting Immunogenic Cell Death. *Cancer Letters*, **554**, Article ID: 216032. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.216032>
- [17] 严时佳, 孙蕾, 万国辉. PD-1/PD-L1 免疫治疗在肿瘤中的耐药机制和研究进展[J]. 药学报, 2019, 54(10): 1728-1734.
- [18] Zeng, Q., Yang, J., Ji, J., Wang, P., Zhang, L., Yan, G., *et al.* (2022) PD-L1 Blockade Potentiates the Antitumor Effects of ALA-PDT and Optimizes the Tumor Microenvironment in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *OncoImmunology*, **11**, Article ID: 2061396. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2022.2061396>
- [19] Selbo, P.K. and Korbelik, M. (2025) Enhancing Antitumour Immunity with Photodynamic Therapy. *Photochemical and*

- [20] Liao, G., Sellors, J.W., Sun, H., Zhang, X., Bao, Y., Jeronimo, J., *et al.* (2013) P16^{ink4a} Immunohistochemical Staining and Predictive Value for Progression of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1: A Prospective Study in China. *International Journal of Cancer*, **134**, 1715-1724. <https://doi.org/10.1002/ijc.28485>
- [21] Huang, K., Li, L., Meng, Y. and Fu, X.Y. (2014) p16 Expression in Patients with Cervical Cancer and Its Prognostic Significance: Meta-Analysis of Published Literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **183**, 64-69. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.016>
- [22] Voidăzan, S.T., Dianzani, C., Husariu, M.A., Geréd, B., Turdean, S.G., Uzun, C.C., *et al.* (2022) The Role of p16/Ki-67 Immunostaining, Hterc Amplification and Fibronectin in Predicting Cervical Cancer Progression: A Systematic Review. *Biology*, **11**, Article No. 956. <https://doi.org/10.3390/biology11070956>
- [23] 隋琳, 曾靖, 尹如铁. 关于《P16/Ki67 双染检测用于 HPV 阳性者管理的建议》的解读[J]. 实用妇产科杂志, 2025, 41(1): 26-31.
- [24] 掌亚萍, 邵伟伟, 陈小平, 等. p16、Ki67 表达与宫颈上皮内瘤变患者 LEEP 术后 HPV 持续感染的相关性分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2024, 16(6): 99-102+108+114.
- [25] Xie, J., Wang, S., Li, Z., Ao, C., Wang, J., Wang, L., *et al.* (2019) 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy Reduces HPV Viral Load via Autophagy and Apoptosis by Modulating Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/AKT Pathways in Hela Cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **194**, 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.03.012>
- [26] Zhang, T., Zhang, Y., Tang, Y., Qin, L., Shen, Y., Wang, B., *et al.* (2022) The Effect of High-Risk HPV E6/E7 mRNA on the Efficacy of Topical Photodynamic Therapy with 5-Aminolevulinic Acid for Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **39**, Article ID: 102974. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102974>
- [27] Wang, X., Xu, L., Chen, J., Jin, Y., Tao, S., Chen, L., *et al.* (2024) 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy Inhibits the Viability, Invasion, and Migration of Cervical Cancer SiHa Cells by Regulating the miR-152-3p/JAK1/STAT1 Axis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **49**, Article ID: 104283. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104283>
- [28] 李艳阳. 光动力治疗对 Ki67 高/低表达宫颈癌细胞的杀伤作用[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- [29] 杨增俊. 低剂量 ALA-光动力疗法在皮肤创面愈合中的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2022.
- [30] Zhao, S., Liu, D., Shi, W., Kang, Y., Li, Q., Liu, Q., *et al.* (2019) Efficacy of a New Therapeutic Option for Vulvar Intraepithelial Neoplasia: Superficial Shaving Combined with Photodynamic Therapy. *Lasers in Surgery and Medicine*, **52**, 488-495. <https://doi.org/10.1002/lsm.23185>
- [31] Xiao, Y. and Yu, D. (2021) Tumor Microenvironment as a Therapeutic Target in Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **221**, Article ID: 107753. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107753>
- [32] Biffi, G. and Tuveson, D.A. (2021) Diversity and Biology of Cancer-Associated Fibroblasts. *Physiological Reviews*, **101**, 147-176. <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2019>
- [33] 陆楠, 刘晨雾, 陈俊, 等. 成纤维细胞激活蛋白在妇科恶性肿瘤中的作用研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(11): 1337-1343.
- [34] 王小玲, 张梦真. 成纤维活化蛋白 α 和尿激酶型纤溶酶原激活物在宫颈癌中的表达和意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(24): 4206-4209.
- [35] 徐丽伟, 张梦真. 宫颈癌和宫颈上皮内瘤变组织中成纤维活化蛋白 α 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2015, 50(3): 375-377.
- [36] 随雯雯. FAP α 和 CathepsinD 在宫颈癌及癌前病变组织中的表达及意义[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [37] Li, S., Wang, P., Zhang, G., Ji, J., Lv, T., Wang, X., *et al.* (2019) The Effect of ALA-PDT on Reversing the Activation of Cancer-Associated Fibroblasts in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **27**, 234-240. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.05.043>
- [38] 梁弘钢, 徐晓娜, 栾琳. IL-10、TGF- β 1 在 HPV 相关宫颈病变中的作用[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(11): 1362-1365.
- [39] 童丹, 宋文静. IL-17、IL-6 和 TGF- β 1 在宫颈上皮内瘤变和宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(24): 3984-3986.
- [40] 王秋艳, 邵洪江, 靳占峰. FAP 和 TGF β 1 在宫颈癌中的表达及其意义[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(3): 179-181.
- [41] 滕飞, 薛凤霞. 肿瘤相关成纤维细胞在宫颈癌中的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2022, 41(2): 166-171.
- [42] Wipff, P. and Hinz, B. (2009) Myofibroblasts Work Best under Stress. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*,

- 13, 121-127. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2008.04.031>
- [43] 侯文静. TGF- β 1 在宫颈癌相关成纤维细胞生成中的作用研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [44] 范虹鹤, 孙淑红, 王晓伟, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗 VLS 的疗效及对 TGF- β 1、p16 表达水平的影响[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(2): 179-183.
- [45] 蔡宏, 王毅侠, 李铀, 等. 光动力学疗法对瘢痕成纤维细胞中转化生长因子 β_1 的作用[J]. 中国美容医学, 2017, 26(2): 5-8.
- [46] Byun, J.Y., Lee, G.Y., Choi, H.Y., Myung, K.B. and Choi, Y.W. (2011) The Expressions of TGF- β (1) and IL-10 in Cultured Fibroblasts after ALA-IPL Photodynamic Treatment. *Annals of Dermatology*, **23**, 19-22. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.1.19>
- [47] Adamek, M., Kawczyk-Krupka, A., Mostowy, A., Czuba, Z., Krol, W., Kasperczyk, S., et al. (2005) Topical ALA-PDT Modifies Neutrophils' Chemiluminescence, Lymphocytes' Interleukin-1 β Secretion and Serum Level of Transforming Growth Factor Beta1 in Patients with Nonmelanoma Skin Malignancies: A Clinical Study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **2**, 65-72. [https://doi.org/10.1016/s1572-1000\(05\)00004-9](https://doi.org/10.1016/s1572-1000(05)00004-9)
- [48] 董立文, 李欣颖, 沈潇潇, 等. 光动力疗法抑制黑色素瘤的迁移、侵袭和上皮间质转化[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(6): 516-520.
- [49] 杨碧锋, 周晓明. 血清炎症因子、肿瘤标志物、血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9 表达在宫颈癌中的临床价值研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 70-72.
- [50] 范盼, 胡新荣, 庞天云, 等. Meta 分析宫颈上皮内肿瘤中 VEGF 表达及临床病理意义[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(1): 5-10.
- [51] 潘信信. ALA-PDT 对尖锐湿疣组织 VEGF 和 CD34 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [52] 钟依秀, 张志文, 肖紫璇, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗尖锐湿疣的免疫机制研究进展[J]. 实用皮肤病学杂志, 2022, 15(5): 283-286.
- [53] 谢玉珍, 姚运红. 癌相关成纤维细胞中的信号通路在宫颈癌肿瘤微环境中作用的研究进展[J]. 解剖学研究, 2023, 45(3): 273-277.
- [54] Wang, X., Cao, P., Liu, J., Du, P., Wang, Z., Chen, W., et al. (2017) 5-Aminolaevulinic Acid-Based Photodynamic Therapy Restrains Pathological Hyperplasia of Fibroblasts. *Medical Science Monitor*, **23**, 46-56. <https://doi.org/10.12659/msm.898221>
- [55] Zhang, W., Zhang, A., Sun, W., Yue, Y. and Li, H. (2018) Efficacy and Safety of Photodynamic Therapy for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Human Papilloma Virus Infection. *Medicine*, **97**, e10864. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010864>
- [56] Li, D., Zhang, F., Shi, L., Lin, L., Cai, Q. and Xu, Y. (2020) Treatment of HPV Infection-Associated Low Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia with 5-Aminolevulinic Acid-Mediated Photodynamic Therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **32**, Article ID: 101974. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101974>
- [57] Feng, C., Wang, L., Gu, L., Hong, Z., Wei, Y., Wu, D., et al. (2023) Effect of Topical 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy versus Therapy Combined with CO₂ Laser Pretreatment for Patients with Cervical High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **43**, Article ID: 103721. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103721>
- [58] Ma, L., Gao, X., Geng, L., You, K., Wu, Z., Li, Y., et al. (2021) Efficacy and Safety of Photodynamic Therapy Mediated by 5-Aminolevulinic Acid for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2: A Single-Center, Prospective, Cohort Study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **36**, Article ID: 102472. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102472>
- [59] Hillemanns, P., Wang, X., Staehle, S., Michels, W. and Dannecker, C. (2006) Evaluation of Different Treatment Modalities for Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN): CO₂ Laser Vaporization, Photodynamic Therapy, Excision and Vulvectomy. *Gynecologic Oncology*, **100**, 271-275. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.08.012>
- [60] Fehr, M.K., Hornung, R., Schwarz, V.A., Simeon, R., Haller, U. and Wyss, P. (2001) Photodynamic Therapy of Vulvar Intraepithelial Neoplasia III Using Topically Applied 5-Aminolevulinic Acid. *Gynecologic Oncology*, **80**, 62-66. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.6028>
- [61] Han, Q., Wu, Z., Guo, H. and Zhang, X. (2022) Efficacy and Safety of Photodynamic Therapy Mediated by 5-Aminolevulinic Acid for the Treatment of Vaginal High-Grade Intraepithelial Lesions. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **39**, Article ID: 102899. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102899>
- [62] Wyld, L., Reed, M.W.R. and Brown, N.J. (2001) Differential Cell Death Response to Photodynamic Therapy Is Dependent on Dose and Cell Type. *British Journal of Cancer*, **84**, 1384-1386. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1795>