

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2026.13.020

液氮冷冻联合5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗日光性角化病的有效性与安全性

王懿珊

(泰州市人民医院皮肤科, 江苏 泰州 225300)

[摘要]目的 探究液氮冷冻联合5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗日光性角化病的有效性与安全性。方法 选择2022年1月-2024年1月我院收治的80例日光性角化病患者,按照治疗方式不同分为对照组($n=40$)和观察组($n=40$)。对照组采用液氮冷冻疗法,观察组采用液氮冷冻联合5-氨基酮戊酸光动力疗法,比较两组临床疗效、皮损面积消退率、皮损严重程度、疼痛程度、不良反应发生情况及复发率。结果 观察组总有效率为92.50%,高于对照组的62.50% ($P<0.05$);观察组治疗后4、12、24周皮损面积消退率均高于对照组,皮损严重程度评分均低于对照组 ($P<0.05$);两组术后即刻及术后24、72 h VAS评分比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);观察组不良反应发生率低于对照组 ($P<0.05$);观察组治疗后12、24周复发率及总复发率均低于对照组 ($P<0.05$)。结论 液氮冷冻联合5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗日光性角化病的临床疗效更佳,可有效促进皮损消退,降低不良反应发生率及复发率,且不会增加治疗疼痛程度,安全性良好。

[关键词] 液氮冷冻; 5-氨基酮戊酸光动力疗法; 日光性角化病

[中图分类号] R751.05

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-4949 (2026) 13-0078-04

Efficacy and Safety of Liquid Nitrogen Cryotherapy Combined with 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis

WANG Yishan

(Department of Dermatology, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu, China)

[Abstract]**Objective** To investigate the efficacy and safety of liquid nitrogen cryotherapy combined with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis. **Methods** A total of 80 patients with actinic keratosis admitted to our hospital from January 2022 to January 2024 were selected, and they were divided into the control group ($n=40$) and the observation group ($n=40$) according to different treatment regimens. The control group received liquid nitrogen cryotherapy, and the observation group received liquid nitrogen cryotherapy combined with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. The clinical efficacy, regression rate of lesion area, lesion severity, pain intensity, adverse reactions and recurrence rate were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 92.50%, which was higher than 62.50% of the control group ($P<0.05$). At 4, 12 and 24 weeks after treatment, the regression rates of lesion area in the observation group were higher than those in the control group, and the lesion severity scores were lower than those in the control group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in VAS scores between the two groups immediately after treatment, 24 h and 72 h after treatment ($P>0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The recurrence rates at 12 weeks, 24 weeks and total recurrence rate in the observation group after treatment were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Liquid nitrogen cryotherapy combined with 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy achieves better clinical efficacy in the treatment of actinic keratosis. It can effectively promote lesion regression, reduce the incidence of adverse reactions and recurrence rate, without increasing treatment-related pain. It has favorable safety.

[Key words] Liquid nitrogen cryotherapy; 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy; Actinic keratosis

日光性角化病 (solar keratosis) 又称光线性角化病, 是日光长期曝晒损伤皮肤所引起的一种慢性进行性癌前损害, 中老年男性发生率高。临床表现主要为淡褐色角化性丘疹, 表面覆盖干燥粘连性鳞屑。临床依据皮损数量及角化分级分为单点靶向治疗与区域场治疗两大体系^[1]。液氮冷冻作为临床中单点一线治疗方法, 其操作简单, 费用低, 主要针对单发、少发皮损治疗, 但无法清除皮损周围亚临床病灶^[2]。光动力疗法作为多发皮损场域治疗主流, 针对肥厚角化皮损, 药物穿透不足, 单独应用疗效受限。二者联合应用可全域清除病变组织, 其中液氮冷冻可消融增厚角质、破坏深层增生病灶, 松解皮肤屏障以提升光敏剂渗透效率; 光动力疗法可清除冷冻无法覆盖的小隐匿病灶, 调节局部抗肿瘤免疫; 此外, 联合应用可减少单一疗法治疗频次与皮肤损伤, 降低复发风险。目前关于二者联合方案的对照研究仍有待完善, 故本研究旨在系统对比液氮冷冻联合5-氨基酮戊酸光动力疗法与单用液氮冷冻治疗日光性角化病的临床疗效与安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年1月-2024年1月泰州市人民医院皮肤科门诊收治的80例日光性角化病患者为研究对象, 按照治疗方式不同分为对照组 ($n=40$) 和观察组 ($n=40$)。对照组男23例, 女17例; 年龄43~76岁, 中位年龄[58.00 (51.25, 66.75)]岁; 病程6个月~9年, 中位病程[2.00 (1.00, 3.75)]年; 皮损面积2.3~11.5 cm², 平均皮损面积 (7.08 ± 2.13) cm²。观察组男26例, 女14例; 年龄40~88岁, 中位年龄[58.50 (50.00, 69.50)]岁; 病程3个月~10年, 中位病程[2.00 (0.88, 3.63)]年; 皮损面积3.14~15.7 cm², 平均皮损面积 (7.55 ± 2.34) cm²。两组性别、年龄、病程及皮损面积比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 研究可比。本研究患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: 通过临床和组织病理检查确诊为日光性角化病, 皮损均位于面部; 年龄40~90岁; 病例资料完整且认知功能正常。排除标准: 合并有精神病、其他严重皮肤病、恶性肿瘤; 近6个月内接受过任何相关治疗; 依从性差, 无法遵守避光、随访要求者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用液氮冷冻疗法: 使用生理盐水对

皮损及周围皮肤进行清洁, 使用液氮冷枪[哈尔滨雪贝低温仪器有限公司, 黑药管械(准)字2001第2580060号, 型号: Cryoshell-500], 将喷头对准皮损, 采用接触式冷冻法进行治疗(液氮由常州长宇实用气体有限公司提供), 每个皮损冻融2个循环; 单次冷冻时间根据皮损厚度控制5~10 s, 范围至皮损边缘0.2 cm, 治疗反应以皮损及周围水肿为准。每2周治疗1次, 连续治疗3次。

1.3.2 观察组 采用液氮冷冻联合5-氨基酮戊酸光动力疗法: 使用液氮冷冻处理皮损, 治疗同对照组一致。将盐酸5-氨基酮戊酸散剂(上海复旦张江生物医药股份有限公司, 国药准字H20070027, 规格: 118 mg/瓶)用适量溶媒配制成浓度为20%的溶液, 根据皮损面积计算用量。均匀涂抹于患处及病灶边缘向四周扩展1 cm的区域, 外用黑色薄膜封包4 h。去除封包膜后, 清除皮损表面残余药液。使用光动力治疗仪(武汉亚格光电技术股份有限公司, 鄂械注准20132260940, 型号: LED-I BS), 予以635 nm红光连续照射20 min, 功率密度80 mW/cm², 治疗仪探头距离皮损垂直距离为5~10 cm。每2周治疗1次, 连续治疗3次。

1.4 观察指标

1.4.1 评估两组临床疗效 痊愈: 皮损消退, 仅有色素沉着或色素减退, 皮肤镜检查无日光性角化病特征性改变; 部分缓解: 皮损缩小50%~99%; 无效: 皮损缩小<50%或无明显改变。总有效率=痊愈率+部分缓解率。

1.4.2 记录两组皮损面积消退率 治疗后4、12、24周使用皮肤镜测量系统勾画皮损边界, 测算皮损面积; 皮损面积消退率=(治疗前基线面积-随访剩余皮损面积)/治疗前基线面积 $\times 100\%$ 。

1.4.3 评估两组皮损严重程度 治疗后4、12、24周从红斑、角化增厚、鳞屑、皮下浸润4项独立条目评分, 每项0~3分。0分=无异常表现; 1分=轻度; 2分=中度; 3分=重度。总严重指数=4项分值相加, 总分0~12分, 分值越高提示皮损病变程度越重。

1.4.4 评估两组疼痛程度 术后即刻及术后24、72 h使用视觉模拟疼痛评分(VAS)评估, 由患者独立自行打分, 0分为完全无痛, 10分为难以忍受的剧痛。

1.4.5 记录两组不良反应发生情况 观察治疗后24周患者原皮损部位出现的色素沉着及瘢痕。

1.4.6 记录两组复发率 治疗后12、24周对所有患者

再次进行皮肤镜检查, 查看有无日光性角化病特征性改变, 观察复发情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析, 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 行 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 行Mann-Whitney U 检验; 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 对照组痊愈9例, 部分缓解16例, 无效15例; 观察组痊愈31例, 部分

缓解6例, 无效3例。观察组总有效率为92.50% (37/40), 高于对照组的62.50% (25/40) ($\chi^2=10.3200, P=0.0013$)。

2.2 两组皮损面积消退率比较 观察组治疗后4、12、24周皮损面积消退率均高于对照组 ($P < 0.05$), 见表1。

2.3 两组皮损严重程度比较 观察组治疗后4、12、24周皮损严重程度评分均低于对照组 ($P < 0.05$), 见表2。

2.4 两组疼痛程度比较 两组术后即刻及术后24、72 h VAS评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表3。

表1 两组皮损面积消退率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	治疗后4周	治疗后12周	治疗后24周
观察组	40	72.36 $\pm$ 8.42	86.71 $\pm$ 6.35	94.28 $\pm$ 4.16
对照组	40	41.53 $\pm$ 9.17	57.24 $\pm$ 8.63	65.37 $\pm$ 7.92
t		15.6624	17.3956	20.4384
P		0.0000	0.0000	0.0000

表2 两组皮损严重程度比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗后4周	治疗后12周	治疗后24周
观察组	40	3.21 $\pm$ 0.95	1.86 $\pm$ 0.72	0.73 $\pm$ 0.41
对照组	40	5.68 $\pm$ 1.24	4.15 $\pm$ 1.03	2.94 $\pm$ 0.87
t		10.0005	11.5248	14.5329
P		0.0000	0.0000	0.0000

表3 两组疼痛程度比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	术后即刻	术后24 h	术后72 h
观察组	40	4.26 $\pm$ 1.35	2.17 $\pm$ 0.86	0.85 $\pm$ 0.42
对照组	40	4.51 $\pm$ 1.42	2.32 $\pm$ 0.91	0.91 $\pm$ 0.38
t		0.8160	0.7520	0.6730
P		0.4160	0.4540	0.5020

2.5 两组不良反应发生率比较 观察组色素沉着发生率为25.00% (10/40), 低于对照组的62.50% (25/40) ($\chi^2=11.4300, P=0.0007$); 观察组瘢痕发生率为2.50% (1/40), 低于对照组的7.50% (3/40), 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.2600, P=0.6080$)。观察组不良反应发生率为27.50% (11/40), 低于对照组的70.00% (28/40) ($\chi^2=14.4600, P=0.0001$)。

2.6 两组复发率比较 观察组治疗后12周复发率为7.50% (3/40), 低于对照组的37.50% (15/40) ($\chi^2=5.1613, P=0.0231$); 观察组治疗后24周复发率为10.00% (4/40), 低于对照组的40.00% (16/40) ($\chi^2=4.8000, P=0.0285$)。观察组总复发率为17.50% (7/40), 低于对照组的77.50% (31/40) ($\chi^2=14.4361, P=0.0001$)。

3 讨论

日光性角化病作为最常见的癌前皮肤病变,其患病率逐年增长。冷冻疗法是日光性角化病的一线方案,适用于局限性皮损^[3, 4]。对于头面部、多发性或大面积日光性角化病,5-氨基酮戊酸-光动力疗法作为高级别循证医学证据(1++, A级推荐)支持的治疗方案,其机制在于外敷光敏剂后,异常增殖的上皮细胞选择性吸收大量5-氨基酮戊酸并转换成原卟啉IX,经过特定光源照射后生成氧活性物质,实现对异常细胞的选择性杀伤。该疗法尤其适用于高龄、免疫力低下等难以耐受手术的患者。但单一疗法复发风险较高,联合液氮冷冻治疗有助于提高增加疗效,缩短治疗周期^[5, 6]。

本研究中,观察组总有效率高于对照组,治疗后4、12、24周皮损面积消退率高于对照组,治疗后12、24周复发率及总复发率均低于对照组($P<0.05$)。分析原因,液氮冷冻核心原理在于低温快速导致病变组织坏死脱落,其靶向性差,低温扩散范围具有不可控性,导致病灶及周围亚感染病灶无法完全清除,治疗效果欠佳,易复发^[2, 7]。联合治疗基于冷冻破坏显性病灶,可促进提高光敏剂渗透作用及药物富集浓度。光敏剂优先蓄积于增殖异常的角质形成细胞,配合定点红光照射,仅病变区域产生活性氧发挥细胞毒作用,精准限定损伤范围;同时作用于肉眼无法识别的亚临床病灶与潜伏异型细胞,具有高度靶向性以及对于亚感染及潜伏感染部位的杀伤性,从而加速皮损清除,提高疗效,同时降低复发率^[6, 8]。本研究中,观察组治疗后4、12、24周皮损严重程度评分均低于对照组,不良反应发生率及色素沉着发生率低于对照组($P<0.05$)。分析认为,冷冻联合光动力疗法可抑制炎症因子释放、改善微循环、减轻冷冻损伤,同时靶向清除亚临床病灶、消除慢性炎症刺激,从源头阻断色沉诱因,降低术后色素沉着等不良反应的发生率^[9-12]。两组术后即刻及术后24、72 h VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。分析认为,液氮冷冻瞬间低温刺激真皮神经末梢,可即刻产生刺痛、灼痛感;联合方案虽叠加光动力操作,但光敏剂外敷、红光照射引发的灼热不适感程度温和,两种操作的疼痛刺激相互中和抵消,因此两组整体疼痛分值差异无统计学意义^[13, 14]。

综上所述,液氮冷冻联合光动力疗法治疗日

光性角化病的临床疗效更佳,可有效促进皮损消退,降低不良反应发生率及复发率,且不会增加治疗疼痛程度,安全性良好,值得临床应用。

[参考文献]

- [1]王秀丽,中华医学会皮肤性病学分会.中国光线性角化病临床诊疗专家共识(2021)[J].中华皮肤科杂志,2021,54(12):1057-1065.
- [2]李丽,张玲.液氮冷冻单药治疗日光性角化病的临床局限与疗效分析[J].中国麻风皮肤病杂志,2023,39(5):289-292.
- [3]陈佳,杨敏.大面积头面部日光性角化病ALA-PDT循证医学证据分级研究[J].中国药房,2025,36(8):972-977.
- [4]张悦.5-氨基酮戊酸光动力产生活性氧诱导角质形成肿瘤细胞凋亡机制探究[J].中国皮肤性病学杂志,2022,36(7):778-782.
- [5]赵雪.高龄大面积日光性角化病手术与物理疗法预后对比分析[J].临床皮肤科杂志,2023,52(9):532-535.
- [6]吴雯.冷冻预处理联合ALA-PDT治疗肥厚型日光性角化病临床对照观察[J].中国麻风皮肤病杂志,2025,41(11):671-674.
- [7]林静.肥厚型日光性角化单用液氮冷冻疗效及复发危险因素分析[J].皮肤与性病,2024,46(3):329-331.
- [8]Qiao S, Tang H, Zhang Y, et al. Efficacy of cryotherapy combined with 5-ALA-PDT for actinic keratosis: A multicenter prospective randomized controlled study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2025, 39(8):1682-1689.
- [9]乔思,唐慧,夏静.5-氨基酮戊酸光动力联合液氮冷冻治疗日光性角化病随机对照研究[J].中国麻风皮肤病杂志,2023,39(8):457-461.
- [10]李沐阳,刘敏,王倩.光动力对冷冻术后局部炎症微环境及黑素代谢的调控作用[J].光诊断与光动力治疗,2024,21(3):389-394.
- [11]陈曦.日光性角化病单纯冷冻与冷冻联合光动力安全性对比[J].中华皮肤性病学杂志,2022,56(11):1012-1016.
- [12]Zhang L, Wang Y. Liquid nitrogen cryotherapy combined with PDT optimizes inflammatory response in actinic keratosis[J]. J Cosmet Dermatol, 2025, 24(6):2789-2796.
- [13]王艳,李娟.减量液氮冷冻联合ALA光动力治疗肥厚型日光性角化病的疼痛及疗效观察[J].中华医学美容杂志,2022,28(4):334-337.
- [14]刘思远,马勇.光动力预处理冷冻治疗多灶性光化性角化病安全性随机对照研究[J].中国皮肤性病学杂志,2024,38(5):521-525.

收稿日期: 2026-4-28 编辑: 刘雯