

- [16] XIE JW, LU J, LIN JX, et al. Different long-term oncologic outcomes after radical surgical resection for neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma of the stomach [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34):57495-57504.
- [17] 陶曙, 桂林, 蒋鹏程. 27例胃神经内分泌肿瘤的诊疗分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(10):815-817.
- [18] KNIGGE U, HANSEN CP, YUCEL B, BABACAN NA, KACAN T, et al. Surgery for GEP-NETs [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2012, 26(6):819-831.
- [19] YUCEL B, BABACAN NA, KACAN T, et al. Survival analysis and prognostic factors for neuroendocrine tumors in Turkey [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 14(11):6687-6692.
- [20] 刘丹, 沈琳, 陆明. 胃神经内分泌肿瘤的诊断和治疗[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, (6):549-554.
- [21] GARCIA-CARBONERO R, SORBYE H, BAUDIN E, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2):186-194.
- [22] TIANHANG L, GUOEN F, JIANWEI B, et al. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(7):1263-1267.
- [23] YAMAGUCHI T, MACHIDA N, MORIZANE C, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(9):1176-1181.
- [24] GARCIA-CARBONERO R1, CAPDEVILA J, CRESPO-HERREIRO G, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the national cancer registry of Spain (RGETNE) [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(9):1794-1803.
- [25] 冯强, 郑朝旭, 冯晓莉, 等. 胃神经内分泌肿瘤临床病理特点及预后分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2012, 21(6):704-708.
- [26] ISHIDA M, SEKINE S, FUKAGAWA T, et al. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: morphologic and immunohistochemical characteristics and prognosis [J]. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37(7):949-959.
- [27] BASUROY R, SRIRAJASKANTHAN R, PRACHALIAS A, et al. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10):1071-1084.
- [28] SORBYE H, STROSBURG J, BAUDIN E, et al. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma [J]. *Cancer*, 2014, 120(18):2814-2823.

(收稿日期:2018-09-12, 修回日期:2019-09-29)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.040

◇临床医学◇

二氧化碳激光治疗外阴白色病变 15 例疗效观察

董玲燕, 强琰, 刘艳波, 谢静燕

作者单位: 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)妇科, 江苏 南京 210006

通信作者: 谢静燕, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为女性盆底功能障碍性疾病, E-mail: xiejingyan2001@163.com

摘要: **目的** 观察二氧化碳激光治疗外阴白色病变的临床疗效。 **方法** 选取2016年5月至2017年5月南京医科大学附属南京医院门诊外阴白色病变病人34例, 单双号法分组, 15例为激光组, 采用二氧化碳激光治疗, 余19例为超声组, 采用超声聚焦治疗。从治疗前后瘙痒评分、疗效评分、术后并发症发生、治疗满意度调查等情况进行比较。 **结果** 两组病人治疗后均取得较好疗效。治疗后瘙痒评分超声组为 (1.11 ± 0.88) 分, 而激光组为 (1.13 ± 0.83) 分, 两组比较, $t = 0.244$, $P = 0.80$ 。激光组显效4例, 好转11例, 超声组显效6例, 好转13例, 两组比较, $U_c = 135.5$, $P = 0.811$ 。超声组5例术后出现水泡, 激光组的满意度高于超声组。 **结论** 二氧化碳激光治疗外阴白色病变副作用轻; 治疗剂量易掌握, 安全性高; 疗效肯定, 病人依从性好。

关键词: 外阴白色病变; 二氧化碳激光; 高强聚焦超声消融

A clinical observation of white lesions of the vulva treated by carbon dioxide laser

DONG Lingyan, QIANG Yan, LIU Yanbo, XIE Jingyan

Author Affiliation: Department of Gynaecology, Nanjing First Hospital, Nanjing, Jiangsu 210006, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of CO₂ laser in treating white lesions of the vulva. **Methods** 34 patients with white lesions of the vulva from May.2016 to May.2017 in Nanjing First Hospital were selected. Fifteen of them were randomly selected as the laser group and treated by CO₂ laser. The remaining 19 cases were the ultrasonic group, treated with and ultrasonic focalization. Compare with the itch score pretherapy and post-treatment, efficacy score, postoperative complications, treatment satisfaction and so on of the two groups. **Results** All patients the curative effect were good after treatment. After treatment, the score of pruritus

in ultrasonic group was (1.11 ± 0.88) , while that in laser group was (1.13 ± 0.83) , $t = 0.244$, $P = 0.80$. In the laser group, there were 4 cases with significant effect, 11 cases with improvement, 6 cases with significant effect and 13 cases with improvement in the ultrasonic group. Compared with the two groups, $UC = 135.5$, $P = 0.811$. 5 cases in the ultrasonic group showed vesicles after the operation. The satisfaction of laser group was higher than the ultrasonic group. **Conclusion** The CO_2 laser have certain effect, better safety and slight side effect. The treatment dosage is easy to handler. The patients compliance is good.

Key words: White lesions of the vulva; Carbon dioxide laser; Ultrasonic focalization

外阴白色病变是一组女性外阴皮肤和黏膜组织发生变性、色素改变的常见慢性疾病,包括外阴硬化性苔藓、鳞状上皮增生和其他皮肤病^[1]。临床上表现为外阴瘙痒、病变皮肤变白、皮肤粗糙增厚或变薄皲裂、弹性丧失或溃疡,是一种较难治愈、易复发的顽固性疾病。如何减轻病人瘙痒等不适,减少复发一直困扰着我们临床医生。为此,我们选择二氧化碳激光治疗外阴白色病变,经过临床应用,取得了一定的疗效,现将情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年5月至2017年5月南京医科大学附属南京医院门诊外阴白色病变病人34例,入组标准:明确外阴白色病变,瘙痒等症状明显;局部炎症、破溃治疗后;病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。排除标准:外阴上皮内瘤变、外阴恶性病变;急性生殖道、泌尿道感染;精神心理异常者。随机(分组方法按照门诊就诊号进行分组,单数为激光组,双数为超声组)选取其中15例为激光组,年龄范围为42~77岁,年龄 (57.3 ± 10.45) 岁。外阴病变病史年限范围为1~10年,外阴病变病史年限 (4.67 ± 3.27) 年。余病人19例为超声组,年龄范围为27~77岁,年龄 (50.9 ± 12.60) 岁。外阴病变病史年限范围为1~10年,外阴病变病史年限 (4.42 ± 2.61) 年。两组在年龄、病史等方面均差异无统计学意义($t = 1.59$, $P = 0.12$; $t = 0.24$, $P = 0.81$)。治疗前详细询问病史,常规取病变皮肤活检排除外阴上皮内瘤变、外阴恶性病变,取阴道分泌物检查排除生殖道感染。未绝经病人月经干净3~7 d进行治疗。所有病人均已完成全部疗程。

1.2 方法

1.2.1 设备 激光组采用飞顿菲蜜丽二氧化碳激光多功能工作平台,超声组采用重庆海扶公司海极星超声聚焦治疗仪。

1.2.2 治疗方法 激光组:术前40 min采用利多卡因乳膏局部浸润麻醉。病人取膀胱截石位,常规碘伏消毒外阴,纱布擦干治疗区,治疗探头紧贴治疗区皮肤进行激光治疗,逐步治疗覆盖整个治疗区

域。每次治疗2~3遍。治疗范围:病变区域及距病变边缘外5 mm。治疗参数:一般从40 mj/pixel开始,如病人能耐受,可增加能量密度,递增幅度5 mj/pixel,最高达60 mj/pixel,如病人刺痛感明显,可适当降低能量密度。疗程:1次/月,3~4次/疗程,以后每年一次的维效治疗即可。治疗后保持外阴清洁、干燥,3 d内保持治疗部位干燥,一周内避免性生活。

超声组:病人取膀胱截石位,碘伏溶液消毒外阴,给利多卡因双侧会阴阻滞麻醉后,进行超声治疗。治疗参数:频率5 MHz,采用连续扫描,治疗范围包括整个外阴病变区。治疗后治疗区皮肤黏膜轻微充血水肿,皮肤黏膜保持完整。治疗后局部涂抹紫草油或金霉素眼膏,24 h内予间断冰敷。

1.3 观察指标

1.3.1 采用视觉模拟评分法(VAS)对治疗前后瘙痒程度进行评分 0(无)~10分(最大程度)0分:无瘙痒,1~3分:轻度瘙痒,4~6分:中度瘙痒,7~10分:重度瘙痒。激光组每次治疗前、疗程结束后及每次随访时均评分。超声组治疗前后及随访时评分。

1.3.2 疗效评定标准 按显效、好转、无效区分。显效:症状消失,原外阴白色病变区色素恢复正常,皮肤黏膜弹性恢复。好转:外阴瘙痒明显减轻,色素及皮肤弹性有所恢复。无效:症状、体征均无改变。复发:治疗有效1年以上,再次发生外阴瘙痒并局部皮肤黏膜色素减退。

1.3.3 满意度调查 非常满意、满意、不确定、不满意、非常不满意。均为疗程结束后1个月时评分。

1.3.4 观察病人有无治疗区域皮肤水泡、破溃、出血等副作用。

1.3.5 随访情况 激光组病人每次治疗后一周电话询问皮肤水肿消退等情况,每次治疗前常规瘙痒评分及查体,疗程结束后1个月、3个月、6个月门诊随访有无瘙痒复发及皮肤颜色改变情况。超声组病人治疗后一周电话询问皮肤水肿消退、水泡愈合等情况。治疗后1个月、3个月、6个月定期随访有无瘙痒复发及皮肤颜色改变情况。

1.4 统计学方法 采用SPASS 19.0软件包进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检

验比较两组病人年龄、病史情况,采用配对样本 t 检验评价激光组及超声组前后瘙痒评分变化,采用独立样本 t 检验评价激光组及超声组前后瘙痒评分变化情况。采用非参数秩和检验(Mann-Whitney U)评估比较激光组与超声组病人疗效评定情况, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后瘙痒评分情况 激光组 15 例病人中 7 例病人第一次治疗后瘙痒症状即改善明显,其余 8 例病人疗程结束后瘙痒得到不同程度的改善。超声组 19 例病人治疗后当时即感瘙痒程度减轻。

表1 外阴白色病变34例治疗前后瘙痒评分比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
超声组	19	6.68±0.82	1.11±0.88	40.06	0.00
激光组	15	6.60±0.99	1.13±0.83	16.93	0.00

注:两组治疗前后差值比较: $t = 0.244, P = 0.809$

2.2 疗效评定结果 激光组 15 例中 4 例病人皮肤颜色、弹性恢复正常(显效 4 例),其余 11 例病人皮肤白色病变区域缩小(好转 11 例),3 例皮肤萎缩严重病人皮肤弹性均有所恢复,皮肤皲裂均明显改善。超声组 19 例病人治疗后所有病人瘙痒程度均有所改善,皮肤颜色皮肤弹性均有不同程度改善(显效 6 例,好转 13 例)。组间秩和检验 $U_c = 135.5, P = 0.811$ 。

2.3 治疗后满意度调查情况 激光组 1 例病人表示不确定,总体满意率 93.3%。超声组 1 例病人不确定,1 例病人表示不满意,总体满意率 89.4%。

2.4 术后并发症发生情况 激光组有 3 例病人治疗当时有少许渗血,90% 病人治疗后 1~2 d 轻度不适,外阴皮肤黏膜轻微水肿,10% 病人治疗后无任何不适感。所有激光组病人无一例出现皮肤水泡等并发症。超声组多数病人治疗后局部皮肤有不同程度的充血水肿,3 d 后局部水肿明显减轻,5~7 d 后局部水肿完全消失。有 5 例病人治疗后皮肤有水泡形成,予药膏治疗后均治愈。

2.5 术后随访情况 激光组随访时间较短,尚未发现复发。超声组随访期间 2 例复发,均为治疗 1 年后复发,已予二氧化碳激光治疗,暂未再次复发。

3 讨论

外阴白色病变包括外阴硬化性苔癣、外阴鳞状上皮增生等,是一组慢性炎症性皮肤病。有一项对 183 例外阴皮肤病变病理的回顾性分析中显示,在外阴皮肤病中外阴硬化性苔癣最多见,占 38.8%。晚期外阴硬化性苔癣等病变可以根据其典型的临床和病理区分,但早期外阴硬化性苔癣或其他外阴

炎性皮肤病往往难以进行分类^[2]。尽管分类困难,但其临床症状相似。外阴白色病变主要影响生殖器和肛周区域的皮肤,导致持续的瘙痒、疼痛及皮肤颜色改变。最近的一项研究显示外阴硬化性苔癣发病率为 14.6/10 万^[3]。如果不在初期阶段就开始干预、治疗,最终可以导致严重的损害,包括阴唇的融合和阴道口缩小等,严重影响病人的生活质量。外阴硬化性苔癣很少自行缓解,而且如长期不缓解,外阴癌的风险也随之增加^[4-5]。外阴白色病变的治疗包括一般治疗、局部药物治疗、物理治疗及手术治疗等。除一般治疗外,局部药物治疗通常是治疗的第一选择,这种治疗虽然能够改善症状,但是不能恢复组织学结构,而且需要病人持续性使用。手术治疗破坏了外阴正常的组织结构,会使手术部位留下疤痕且复发率高^[6]。物理治疗包括激光、微波、聚焦超声治疗等,这些治疗不破坏外阴解剖组织结构,创伤小,更易被病人接受。

二氧化碳激光技术应用于表皮的消融已有很长一段时间了^[6-7]。随着分级激光技术的进步,二氧化碳激光开始应用于妇科临床。二氧化碳激光系统可以照射更深层的阴道壁,激活细胞外基质,最终促进胶原蛋白合成^[8]。由于外阴鳞状上皮的厚度通常不超过 0.1 cm,二氧化碳激光破坏皮肤深度可达 0.2 cm,故治疗可以消除异常上皮组织,甚至真皮层内神经末梢,从而控制瘙痒引起的恶性循环。激光热效应使组织内毛细血管再生,改善组织微循环,促进局部的新陈代谢,使组织营养增加,同时,微剥脱作用也加速了组织的再生能力和细胞活性,改善局部组织营养状态,从而达到治疗效果^[9]。本研究使用的新型的像束二氧化碳激光,治疗成本降低,像束激光技术与传统二氧化碳激光治疗进行了结合,多点聚焦式、扫描式的双模式像束激光,无创热作用模式使病人疼痛感减轻。点阵式激光作用于病变皮肤,使作用部位的皮肤周围保留了一些未受激光作用的区域,这样可以帮助皮肤快速地恢复,副作用小。有文献报道此种二氧化碳激光治疗可以有效地扭转典型的绝经后阴道壁组织至绝经前状态^[10]。有文章指出在此种治疗中特定的细胞因子热休克蛋白 43、47、70 参与了阴道壁组织的重构和复兴,从而激活了纤维母细胞产生新的胶原蛋白和血管^[11]。

本院激光组 15 例外阴白色病变病人经二氧化碳激光治疗后所有病人瘙痒症状得到不同程度的改善,7 例病人第一次治疗后瘙痒症状即改善明显,其余 8 例病人疗程结束后瘙痒得到不同程度的改

善。疗程结束后所有病人治疗有效,其中4例显效,11例好转。所有病人从治疗结束至今尚未见复发。钱虹等^[12]对比了二氧化碳激光及药物治疗外阴白斑,发现用超脉冲二氧化碳激光治疗外阴白斑的临床疗效显著优于常规药物疗法。侯亚楠等^[13]发现点阵式二氧化碳激光和聚焦超声均为治疗外阴白色病变的有效方法。在短期改善性交痛、提高性生活满意度方面,激光效果更明显。国外有个案报道:在7例其他治疗耐受的外阴硬化性苔藓无效的病人中,6例难治性外阴硬化性苔藓经二氧化碳激光治疗后症状消失,其中3例经过一次激光治疗就改善的非常好,2例经过了多次治疗达到很好的改善,治疗后,所有病人都能得到与局部皮质类固醇治疗同等好的疗效。病人在6个月至4年的随访期间仍保持良好^[14]。这与本研究结果相仿。本研究15例激光组病人中3例病人治疗后复查了病变区域活检,病理结果显示角化过度现象好转,鳞状上皮增生改善,透明带消失。

激光组及超声组瘙痒评分及疗效评价比较,差异无统计学意义,可见治疗效果相当。有报道显示聚焦超声治疗外阴病变与二氧化碳激光治疗不同是一种由内到外的方法。它将超声波透过表皮组织,促进深层组织重建和改善微循环,增加了血管内皮细胞的通透性,改善了微血管和神经末梢营养状况,使组织的修复和再生。所以治疗后复发率较其他物理治疗低^[15]。本研究病人因随访时间较短暂未发现复发,但因本研究治疗后每年有一次维效治疗,相信能控制一定的复发率。有研究建议病人应该每三个月评估一次,直到局部外阴皮肤颜色和质地正常,随后至少每年一次随访^[16]。另有一项对46例儿童外阴硬化性苔藓病人的研究表明:外阴病变经局部治疗后建议药物维持治疗,坚持维效治疗的病人能更好的抑制病变的发展和外阴疤痕的形成^[17]。此二氧化碳激光治疗每年维持治疗一次,与以上两项建议相符。两组满意度调查比较,激光组满意度高于超声组,可能与超声组疼痛、水肿等副作用多有关,超声组治疗后有5例病人出现水泡,且治疗时疼痛明显,治疗后24 h间断冰敷,护理稍显复杂,故满意度要低于激光组。同时二氧化碳激光治疗较聚焦超声治疗操作更简单、方便,治疗后不需特殊护理,也更易为病人及医护人员接受。

二氧化碳激光治疗外阴白色病变疗效肯定;治疗时疼痛感轻微,治疗后表面无创,副作用轻;治疗剂量易掌握,安全性高;疗效肯定,病人依从性好,可以作为治疗外阴白色病变的又一选择或复发病

人的新选择。但本治疗治疗例数偏少,随访时间尚短,需进一步观察疗效及维持情况。

参考文献

- [1] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2014;241
- [2] CHAN MP, ZIMAROWSKI MJ. Vulvar dermatoses: a histopathologic review and classification of 183 cases [J]. J Cutan Pathol, 2015, 42(8): 510-518.
- [3] BLEEKER MC, VISSER PJ, OVERBEEK LI, et al. Lichen sclerosis; incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(7): 1224-1230.
- [4] CHI CC, KIRTSCHEG G, BALDO M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosis [J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 67(2): 305-312.
- [5] PUGLIESE JM, MOREY AF, PETERSON, AC. Lichen sclerosis: review of the literature and current recommendations for management [J]. J Urol, 2007, 178(6): 2268-2276
- [6] ABRAMOV Y, ELCHALAL U, ABRAMOV D, et al. Surgical treatment of vulvar lichen sclerosis: a review [J]. Obstet Gynecol Surv, 1996, 51(3): 193-199.
- [7] PETERSON CM, LANE JE, RATZ JL. Successful carbon dioxide laser therapy for refractory anogenital Lichen Sclerosis [J]. Dermatol Surg, 2004, 30(8): 1148-1151.
- [8] GASPAR A, ADDAMO G, BRANDI H. Vaginal fractional CO₂ laser: a minimally invasive option for vaginal rejuvenation [J]. Am J Cosmet Surg, 2011, 28(1): 156-162.
- [9] 易晓芳, 丰有吉. 外阴白色病变的手术治疗 [J]. 实用妇产科杂志, 2003, 19(1): 7-8
- [10] SALVATORE S, NAPIRE, ZERBINATI N, et al. A 12-week treatment with fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study [J]. Climacteric, 2014, 17(4): 363-369
- [11] SALVATORE S, LEONE ROBERTI MAGGIORE U, ATHANASIOU S, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study [J]. Menopause, 2015, 22(8): 845-849.
- [12] 钱虹, 刘成, 洪莉, 等. 超脉冲CO₂激光系统治疗妇科外阴白斑的临床疗效分析 [J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(1): 61-65.
- [13] 侯亚楠, 王鲁文, 高桂香, 等. 点阵式CO₂激光与聚焦超声治疗女性外阴白色病变的疗效分析 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(10): 777-779.
- [14] LEE A, LIM A, FISCHER G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulvar lichen sclerosis [J]. Australas J Dermatol, 2016, 57(1): 39-43.
- [15] 王智彪. 外阴白色病变的超声治疗 [J]. 实用妇产科杂志, 2003, 19(1): 6-7
- [16] LEE A, BRADFORD J, FISCHER G. Long-term management of adult vulvar lichen sclerosis: a prospective cohort study of 507 women [J]. JAMA Dermatol, 2015, 151(10): 1061-1067.
- [17] ELLIS E, FISCHER G. Prepubertal-onset vulvar lichen sclerosis: The importance of maintenance therapy in long-term outcomes [J]. Pediatr Dermatol, 2015, 32(4): 461-467.

(收稿日期: 2018-06-26, 修回日期: 2019-08-23)