

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.011

光动力疗法治疗面部伴发蠕形螨病的基底细胞癌的临床疗效 及对细胞免疫功能的影响 *

吴岚曦¹ 周楠¹ 雒雪¹ 栾秀丽² 罗洋^{2Δ}

(1 兰州大学第二临床医学院 甘肃 兰州 730030; 2 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院皮肤科 甘肃 兰州 730050)

摘要 目的:评价光动力疗法(PDT)治疗面部伴发蠕形螨病的基底细胞癌(BCC)的疗效、不良反应和复发情况,分析其对细胞免疫功能的影响。**方法:**124例面部伴发蠕形螨病的BCC患者接受奥硝唑抗蠕形螨治疗后分组,9例患者被排除,观察组患者56例接受PDT治疗;对照组患者59例接受肿瘤扩大切除术及局部皮瓣转移术治疗。随访2年,评估患者疗效、细胞免疫功能、不良反应和复发情况。**结果:**观察组总有效率与对照组比较未见显著性差异($P>0.05$);两组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组,两组治疗后 $CD8^+$ 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组(均 $P<0.05$);观察组不良反应发生率和复发率均低于对照组($P<0.05$)。**结论:**PDT治疗对面面部伴发蠕形螨病的BCC有效,在降低不良反应发生率和复发率等方面表现突出的优势,且能够改善患者的细胞免疫功能。

关键词:基底细胞癌;光动力疗法;重组牛碱性成纤维生长因子凝胶;蠕形螨病;免疫功能

中图分类号:R739.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)18-3452-06

Clinical Effect of Photodynamic Therapy in the Treatment of Facial Basal Cell Carcinoma of the Face with Vermiform Acariasis and Its Effect on Cellular Immunity*

WU Lan-xi¹, ZHOU Nan¹, LUO Xue¹, LUAN Xiu-li², LUO Yang^{2Δ}

(1 Lanzhou University Second Clinical Medical College, Lanzhou, Gansu, 730030, China; 2 Department of Dermatological, 940 Hospital of Joint Service Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu, 730050, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy, adverse reactions and recurrence of photodynamic therapy (PDT) in the treatment of facial basal cell carcinoma (BCC) of the face with vermiform acariasis, and to analyze the effect of them on cellular immune function. **Methods:** 124 BCC patients with facial Demodex were divided into two groups after ornidazole treatment, 9 patients were excluded, 56 patients in the observation group were treated with PDT, 59 patients in the control group were treated with extended tumor resection and local flap transfer. The patients were followed up for 2 years, the efficacy, cellular immune function, adverse reactions and recurrence were evaluate. **Results:** There was no significant difference in the total effective rate between the observation group and the control group ($P>0.05$). After treatment, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ levels in both groups were increased compared with those before treatment, and the observation group was higher than the control group. $CD8^+$ levels in both groups were decreased compared with that before treatment, and the observation group was lower than the control group (all $P<0.05$). The incidence and recurrence rate of adverse reactions in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** PDT is effective in the treatment of BCC patients with face with vermiform acariasis. It has outstanding advantages in reducing the incidence of adverse reactions and recurrence rate, and can improve the cellular immune function of patients.

Key words: Basal cell carcinomas; Photodynamic therapy; Recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel; Vermiform acariasis; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R739.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)18-3452-06

前言

基底细胞癌(basal cell carcinomas, BCC)是皮肤常见的肿瘤,好发于体表暴露部位^[1-3]。近年来发现蠕形螨在参与诱导

BCC发生发展中的作用不可忽视^[4],但具体发病机制不明。BCC治疗主要包括外科手术、非手术干预和药物治疗^[5]。手术扩大切除是BCC的一线治疗方法,但术后遗留瘢痕问题无法避免,在美观性方面处于劣势。光动力疗法(photodynamic

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(17JR5RA327)

作者简介:吴岚曦(1995-),硕士研究生,研究方向:毛囊皮脂腺疾病, E-mail: wulanxi64@163.com

Δ 通讯作者:罗洋(1971-),男,博士,主任医师,研究方向:毛囊皮脂腺疾病, E-mail: lytmumu@163.com

(收稿日期:2021-03-06 接受日期:2021-03-28)

therapy, PDT)可选择性杀死肿瘤细胞,方法简单、安全性强、治疗后不留瘢痕,患者易接受^[6,7]。成纤维细胞因子在促进伤口愈合过程中发挥重要作用^[8],Luo Y^[9]等人的研究发现,有效成分为成纤维细胞因子的重组牛碱性成纤维生长因子凝胶(recombinant alkaloid growth factor gel,rbFGF)可以有效修复蠕形螨造成的面部酒渣鼻皮肤病变,减少瘢痕形成。免疫效应是 PDT 发挥效果的主要因素之一^[10],T 细胞在 PDT 免疫效应中发挥重要作用^[11]。鉴于 BCC 患者通常存在细胞免疫功能下降的情况,因此观察 BCC 患者经 PDT 治疗后细胞免疫功能变化对于其疗效评估具有积极意义。本研究纳入我院诊治的面部伴发蠕形螨病的 BCC 患者,对其疗效、细胞免疫功能、不良反应发生及复发情况进行分析,现报道如下:

1 资料和方法

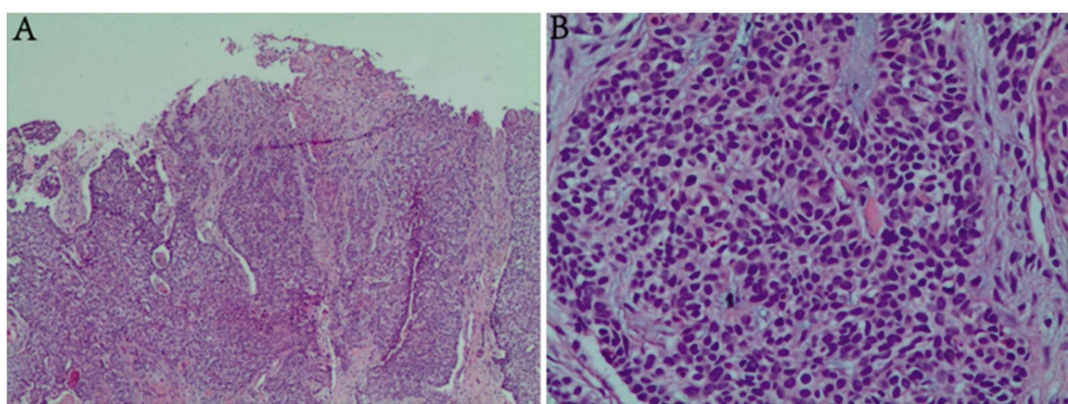


图 1 细胞学检查结果图

Fig.1 Results of cytological examination

Note: A: several deep stained tumor cell masses can be seen in the superficial dermis (HE staining $\times$ 40); B: the deep stained tumor cells are irregular cords with large nucleus and less cytoplasm (HE staining $\times$ 200).

1.2 治疗方案

根据研究团队前期研究(临床试验号:ChiCTR-IPR-15006451),患者诊断蠕形螨病后给予奥硝唑抗蠕形螨治疗,至面部蠕形螨症状消失,再次检查面部蠕形螨阴性,之后患者按随机数字表法分为观察组($n=62$)和对照组($n=62$)。观察组治疗方案:将 5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid,ALA)(上海复旦张江生物制药公司)配成 20%的 ALA 霜剂以备用。治疗前患者清洗面部后平卧,将配制好的 ALA 霜剂均匀涂抹于肿瘤表面,涂抹厚度为 0.01 cm~0.02 cm,边缘超过病变边界外 0.5 cm~1.0 cm,整个涂药过程应处于避光环境中,3 小时后使用带 LED-IB 灯的光辐照设备以红光(633 ± 10 nm,100 mW/cm²、90 J/cm²,武汉亚格光电技术股份有限公司)照射病变部位 20 min。每周 1 次,共治疗 4 次。每次治疗后次日局部使用 rbFGF 凝胶(珠海亿胜生物药业有限公司)0.2 g/cm² 外搽,2 次/日。对照组治疗方案:患者取仰卧位,0.5%碘伏消毒面部术区 2 遍,铺无菌巾单,75%酒精消毒手术区,配制局部麻醉药。美蓝溶液沿肿物边缘 0.4 cm 处做手术切除标线并设计手术切口,局部浸润麻醉,沿手术设计线完整切除病灶,闭合伤口,若难以闭合伤口则行局部皮瓣转移术,包扎伤口,术后标本送病理检查,2 周后手术伤口拆线。换药期间及术后给予 rbFGF 凝胶(珠

1.1 一般资料

选取 2012 年 12 月~2018 年 12 月在中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院就诊的伴发于蠕形螨病的面部 BCC 患者 124 例。纳入标准:年龄大于或等于 18 岁,经细胞学检查确诊为 BCC(图 1);面部蠕形螨镜检阳性结合临床症状诊断为蠕形螨病。排除标准:复发性、色素沉着、眼粘膜附近及鳞状分化等病变的患者;使用过光毒性/光敏性药物的患者;对光或者 5-氨基酮戊酸过敏的患者;孕妇或者哺乳期妇女;发病区域经过治疗者;瘢痕体质者。患者治疗前签署知情同意书,同时记录患者年龄、性别、病程时长、病变部位及病变特征,治疗前后均由同一位医师评估面部皮损。中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院伦理委员会批准了本研究方案。

海亿胜生物药业有限公司)0.2 g/cm² 外搽,2/日治疗。治疗后处理:① 治疗后使用医用冰袋或者冷敷贴冷敷 30 min~60 min;② 建议患者在治疗后 1 周内避免热水洗脸和外用化妆品,整个治疗期间避免日晒;③ 告知患者在治疗结束后数周治疗部位会起褐色痂皮,不要强行剥去,等待痂皮自行脱落。

1.3 临床疗效

治疗后评估两组的临床疗效^[12]:完全缓解(CR)为原皮损完全消失,组织学检查无原有病理改变;部分缓解(PR)为原皮损缩小 50%或以上;无效(NR)为原皮损缩小 50%以下或无改变。总有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数 $\times$ 100%。

1.4 观察指标

(1)细胞免疫功能:于治疗前后分别采集两组患者空腹静脉血 2 mL,采用 Sysmex 型流式细胞仪(苏州达麦迪生物医学科技有限公司)检测细胞免疫功能指标:CD4⁺、CD8⁺,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。(2)不良反应和复发情况评估:在整个研究过程中记录不良反应,包括红斑、感染、疼痛、瘢痕和色素沉着等,视情况给予对应处理。复发为皮损消退后在原皮损处再次出现同样皮损。复发患者需要再次接受治疗。

1.5 随访

所有患者在治疗结束后每间隔 1 月随访 1 次,拍照留存,

由同一名医师评估,随访 24 个月。

1.6 统计学分析

使用 SPSS25.0 软件进行统计分析。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验用于比较两组有效率、不良反应和复发发生率等。计量资料经检验符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验组间比较的数据,采用配对 t 检验组内比较的数据。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

本研究最初共纳入 124 例患者,共 9 例患者(观察组 6 例,对照组 3 例)被排除最终分析外,115 例患者最终完成这项研究。两组患者的年龄、性别、病程、病变部位和病变直径比较无显著差异($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

General information	Observation group(n =56)	Control group(n =59)	χ^2/t	P
Male/female	26/30	24/35	0.387	0.534
Average age(years)	62.58 $\pm$ 6.69	63.21 $\pm$ 6.52	0.812	0.419
Average disease course(months)	15.40 $\pm$ 4.15	14.72 $\pm$ 4.08	0.912	0.364
Lesion location	Forehead	18(30.51%)	0.627	0.429
	Periocular	16(27.12%)	0.147	0.701
	Cheek	3(5.08%)	0.656	0.418
	Perinasal	12(20.34%)	2.969	0.085
	Perioral	10(16.95%)	0.154	0.694
	< 0.5	6(10.17%)	0.009	0.924
Lesion diameter(cm)	0.6~1.0	35(59.32%)	0.023	0.879
	> 1.1	18(30.51%)	0.052	0.820

表 2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [n(%)]

Groups	CR	PR	NR	Total effective rate
Observation group(n=56)	47(83.93)	6(10.71)	3(5.36)	53(94.64)
Control group(n=59)	53(89.83)	6(10.17)	0(0.00)	59(100.00)
χ^2				3.245
P				0.072

2.2 两组临床疗效比较

观察组总有效率为 94.64%, 对照组总有效率为 100.00%, 两组比较无差异($P > 0.05$),见表 2。

2.3 两组细胞免疫功能比较

两组治疗前 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 对比无明显差异($P > 0.05$);两组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P < 0.05$); $CD8^+$ 较治疗前降低,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组细胞免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the two groups of cellular immune function indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observation group(n=56)	37.25 $\pm$ 4.14	43.56 $\pm$ 3.75 ^a	35.98 $\pm$ 3.57	29.86 $\pm$ 3.11 ^a	1.04 $\pm$ 0.23	1.46 $\pm$ 0.14 ^a
Control group(n=59)	37.19 $\pm$ 3.89	39.61 $\pm$ 3.12 ^a	36.06 $\pm$ 2.99	32.58 $\pm$ 3.36 ^a	1.03 $\pm$ 0.21	1.22 $\pm$ 0.17 ^a
t	0.080	6.153	0.131	4.499	0.244	8.240
P	0.936	0.000	0.896	0.000	0.808	0.000

Note: Compared with before treatment, ^a $P < 0.05$.

2.4 两组不良反应比较

随访期间,观察组共有 9 例患者出现不良反应,对照组共有 20 例患者出现不良反应,观察组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组复发情况比较

随访第 18 个月和第 24 个月观察组复发率低于对照组($P < 0.05$),见表 5。

表 4 两组不良反应比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups [n(%)]

Groups	Adverse reactions					Total
	Erythema	Infected	Pain	Scar	Pigmentation	
Observation group(n=56)	1(1.79)	0(0.00)	5(8.93)	0(0.00)	3(5.36)	9(16.07)
Control group(n=59)	0(0.00)	1(1.69)	2(3.39)	11(18.64)	6(10.17)	20(33.90)
χ^2						4.842
P						0.028

表 5 两组复发情况比较 [n(%)]

Table 5 Comparison of recurrence between the two groups [n(%)]

Groups	sixth month	12th month	18th month	24th month
Observation group(n=56)	0(0.00)	1(1.79)	2(3.57)	3(5.36)
Control group(n=59)	2(3.39)	6(10.17)	9(15.25)	11(18.64)
χ^2	1.932	3.533	4.533	4.744
P	0.165	0.060	0.033	0.029

2.6 PDT 治疗的典型病例分析

患者男,治疗前患者的口周可见一直径约 0.4 cm 左右大小深褐色丘疹,表面轻度角化,可见点状出血点(图 2A);接受

第 1、2、3 次光动力治疗后原皮损逐渐较小(图 2B~D);接受第 4 次光动力治疗后皮损达完全缓解状态(图 2E);随访 24 月后原皮损未见复发(图 2F)。



图 2 PDT 治疗前后的典型病例图片

Fig.2 Typical cases before and after PDT treatment

3 讨论

BCC 是许多国家发病率最高的皮肤肿瘤,其发病率在全球范围内呈上升趋势^[13]。BCC 被认为是起源于毛囊外根鞘的多功能细胞的肿瘤,好发于体表暴露部位,特别是头面部,主要在眼眦、鼻部、鼻唇沟和面颊部高发,发生面部时有毁容风险^[14,15]。近年研究表明^[16],与某些面部非肿瘤性皮肤病相比,肿瘤性皮

肤病特别是 BCC 患者的面部蠕形螨感染率明显更高,这提示着蠕形螨感染似乎与 BCC 的发生发展相关。蠕形螨是人体表皮常见的寄生虫,健康成年人群面部蠕形螨感染率较高,并且随着年龄的增长感染率升高,在老年人中感染率高达 100%,其中,鼻子、双侧面颊、额头和眼睑部位蠕形螨较密集^[17,18],而这些部位也"恰好"是 BCC 高发部位^[19]。在人群中,蠕形螨的"高感染率"与"低发病率"相矛盾,但有研究证实高密度蠕形

螨的致病性^[20]。感染蠕形螨可诱发蠕形螨病,可能机制包括:蠕形螨及其产物诱导毛囊周围淋巴组织细胞浸润而触发免疫机制,同时大量蠕形螨导致毛囊的机械性阻塞,毛囊上皮增生及表皮局部反应性角化,引发慢性肉芽肿性炎症,镜下病理表现为毛囊皮脂腺单位周围形成包括上皮样细胞、多核巨细胞在内的肉芽肿样结构^[21-23]。

本研究中收集的 BCC 伴发于不同程度的面部蠕形螨病, BCC 发源于毛囊外根鞘中的多能细胞,紧密依赖于毛囊周围的基质,推测大量蠕形螨感染对毛囊及毛囊周围所造成的慢性炎症可能诱发或者加速 BCC 的发生:过度增殖的蠕形螨填充着毛囊和皮脂腺腔使之扩张,腔壁完整性遭到破坏并造成毛囊周围组织损伤,蠕形螨死亡后虫体及其内容物进入毛囊周围组织致慢性炎症,逐渐诱导形成的肉芽肿样结构阻碍周围正常毛囊向上生长发育,呈断裂式生长,同时在多种因素刺激下,毛囊外根鞘中的多能细胞分化失去极性,呈团块状生长发生癌变,但具体发病过程有待进一步研究。BCC 的治疗的主要目标是完全消除肿瘤,最大程度地保留局部功能并获得美观。BCC 很少转移,在选择治疗方案时,与生存率相比,人们更关注治疗后皮肤美观性、局部功能的恢复程度及复发情况。手术扩大切除是彻底治愈 BCC 的首选治疗方案,但其预后受切缘大小选择、病变位置和手术次数的影响^[24]。因 BCC 发病部位的特殊性,多位于暴露位置,尤其是颜面部,扩大面积的手术切除方式术后遗留疤痕的问题不可避免,从美观性和局部功能恢复方面来看处于劣势。

目前 PDT 疗法在皮肤疾病治疗中已得到广泛应用^[25,27], PDT 涉及外源性光敏剂的给药,目前临床上常规使用的光敏剂是血红素生物合成途径中原卟啉 IX(Protoporphyrin IX, PpIX)的前体 ALA。当肿瘤组织暴露于足够浓度的 ALA 时,细胞具有很强的合成 PpIX 的能力,但 PpIX 向血红素的转化相对较慢,因此细胞倾向于诱导 PpIX 光敏化,随后给予一定能量的光,产生活性氧,精准破坏肿瘤组织,不会对相邻正常组织造成严重损害,达到临床上的美容效果,同时保持组织的形态和功能^[28]。在本研究中,为促进治疗后局部伤口愈合,加强美容效果,两组患者治疗后给予 rbFGF 凝胶外用。rbFGF 凝胶有效成分为成纤维细胞因子,在皮肤再生和伤口修复中起重要作用^[29],且作者团队在前期研究^[9]中发现,rbFGF 凝胶修复蠕形螨造成的慢性炎症性皮肤病疗效显著。

本研究结果显示,PDT 疗法治疗伴发于蠕形螨病的面部 BCC 疗效与手术相当,但在改善患者的细胞免疫功能、降低复发率和不良反应发生率方面表现突出优势。本研究观察组的 CR 率为 83.93%,高于 Ćarija A^[30]等人研究中的 CR 率,考虑可能由于:① 样本量不同导致有效率有所差异;② 本研究中患者皮损均处于面部,就诊比较及时,皮损直径在 2 cm 以内,面积较小。观察组部分病例治疗无效,这些病例皮损直径均大于 1.5 cm。分析影响 PDT 疗效的因素为:PDT 疗效与皮损面积大小有关,面积越小,PDT 疗效越好。治疗后观察组细胞免疫功能改善情况明显优于对照组。这可能是因为 T 淋巴细胞为细胞免疫的主导细胞,而 PDT 可致使抑制性 CD4⁺ 细胞激活,在其介导下阻止抗原特异性 CD8⁺ 细胞增殖,最终降低接触性超敏反应中 CD8⁺ 细胞的活性和数量,从而改善细胞免疫功能^[31]。随访

第 24 个月,本研究中共有 14 例复发病例,因随着手术次数增加,局部皮肤变形风险以及局部功能障碍风险会随之增加^[32]。总结 PDT 治疗 BCC 优势:① 精准杀伤肿瘤组织,不会对邻正常组织造成缺损,最大程度保持组织的形态和功能;② ALA 在体内代谢快,不会蓄积,因此,PDT 疗法不受皮损数量、皮肤部位和以往治疗方式的限制,可以反复进行;③ 治疗方法简单,所需时间短,年老体弱者、不能耐受手术患者易于接受此疗法;④ 术后不留疤痕,美容效果好。

综上所述,PDT 治疗伴发蠕形螨病的面部 BCC 有效,可改善患者的细胞免疫功能,且复发率低、不良反应少、美容效果好。对于皮损面积小、美容要求高、年老体弱、不能耐受手术的 BCC 患者,与手术切除治疗相比,光动力疗法有着显著优势。蠕形螨感染对毛囊及毛囊周围结构的破坏合并慢性炎症的刺激可能是 BCC 的诱因之一,但具体发病过程有待进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Moisejenko-Golubovica J, Volkov O, Ivanova A, et al. Analysis of the occurrence and distribution of primary and recurrent basal cell carcinoma of head and neck coupled to the assessment of tumor microenvironment and Sonic hedgehog signaling[J]. Rom J Morphol Embryol, 2020, 61(3): 821-831
- [2] Van Egmond S, de Vries E, Hollestein L, et al. What do patients and dermatologists prefer regarding low-risk basal cell carcinoma follow-up care? A discrete choice experiment [J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0249298
- [3] Habashy S, Jafri A, Osman HO, et al. Hedgehog Pathway Inhibitors: Clinical Implications and Resistance in the Treatment of Basal Cell Carcinoma[J]. Cureus, 2021, 13(3): e13859
- [4] Erbagci Z, Erbagci I, Erkiliç S. High incidence of demodicidosis in eyelid basal cell carcinomas[J]. Int J Dermatol, 2003, 42(7): 567-571
- [5] 田分, 孙锡喜, 邵雅静. 光动力疗法联合手术治疗皮肤基底细胞癌的疗效及安全性[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(6): 1027-1030
- [6] Zhang J, Lu Y, Zhang X, et al. Clinical efficacy of Mohs surgery combined with topical photodynamic therapy for facial basal cell carcinoma[J]. J Cancer Res Ther, 2020, 16(5): 1051-1055
- [7] Navarro-Triviño FJ, Ayén-Rodríguez Á, Llamas-Molina JM, et al. Treatment of superficial basal cell carcinoma with 7.8% 5-aminolevulinic acid nanoemulsion-based gel (BF-200 ALA) and photodynamic therapy: Results in clinical practice in a tertiary hospital[J]. Dermatol Ther, 2021, 34(1): e14558
- [8] Cuevas P, Calvo M, Angulo J, et al. Efficacy of the fibroblast growth factor inhibitor 2,5-dihydroxyphenylsulfonate in basal cell carcinoma: a histopathological and immunohistochemical study [J]. J Dermatolog Treat, 2011, 22(6): 348-352
- [9] Luo Y, Luan XL, Sun YJ, et al. Effect of recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel on repair of rosacea skin lesions: A randomized, single-blind and vehicle-controlled study[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4): 2725-2733
- [10] 蔡宏, 顾瑛, 刘凡光. 光动力学疗法的免疫效应机制研究进展[J]. 中国激光医学杂志, 2006, 15(5): 330-335
- [11] Sando Y, Matsuoka KI, Sumii Y, et al. Author Correction: 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy can target aggressive adult T cell leukemia/lymphoma resistant to conventional

- chemotherapy[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6420
- [12] 刘跃华. 基底细胞癌的诊治[J]. *中华全科医师杂志*, 2010, 9(12): 884
- [13] Mirza FN, Yumee S, Walter FM. The epidemiology of malignant melanoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma in the UK from 2004 to 2014: a population-based cohort analysis using the Clinical Practice Research Datalink [J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(2): 365-367
- [14] 胡婕, 陈伟, 卢平, 等. 皮肤镜诊断脂溢性角化病与基底细胞癌的准确性及结果分析[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(16): 3176-3180
- [15] Monroe M, Kakarala K. Management of Advanced Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2021, 54(2): 271-280
- [16] Talghini S, Fouladi DF, Babaeinejad S, et al. Demodex Mite, Rosacea and Skin Melanoma; Coincidence or Association? [J]. *Turkiye Parazitoloj Derg*, 2015, 39(1): 41-46
- [17] Prasher P, Baghra D, Singh D, et al. Molecular identification and phylogenetic relationship of Demodex mites based on mitochondrial 16S rDNA[J]. *Trop Parasitol*, 2020, 10(2): 136-141
- [18] Liu W, Gong L. Anti-demodectic effects of okra eyelid patch in Demodex blepharitis compared with tea tree oil[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4): 338
- [19] 李秀兰, 高莹莹, 杨缘玲, 等. 蠕形螨相关眼部疾病的研究现状[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2020, 22(3): 236-240
- [20] Chang YS, Huang YC. Role of Demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(3): 441-447.e446
- [21] Aytan P, Yeral M, Gereklioğlu Ç, et al. Demodicidosis Accompanying Acute Cutaneous Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation[J]. *Turk J Haematol*, 2018, 35(4): 313-314
- [22] Gupta V, Bhatia R, Yadav D, et al. Clues to Facial Demodicidosis: A Case Illustration[J]. *Indian J Dermatol*, 2016, 61(4): 453-454
- [23] Friedman P, Sabban EC, Cabo H. Usefulness of dermoscopy in the diagnosis and monitoring treatment of demodicidosis [J]. *Dermatol Pract Concept*, 2017, 7(1): 35-38
- [24] Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management [J]. *Yale J Biol Med*, 2015, 88(2): 167-179
- [25] 张东晨, 柳喜凤, 李兰江, 等. 光动力疗法治疗 28 例皮肤浅表恶性肿瘤疗效观察 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学期刊*, 2020, 19(6): 557-559
- [26] Szeimies RM, Karrer S. Photodynamic therapy-trends and new developments[J]. *Hautarzt*, 2021, 72(1): 27-33
- [27] Wu MF, Lv T, Miao F, et al. Periungual and subungual warts successfully treated with combination of electric shaving, curettage, and photodynamic therapy [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2021, 37(1): 82-84
- [28] Collier NJ, Rhodes LE. Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma: The Clinical Context for Future Research Priorities [J]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5398
- [29] Zarei F, Soleimanejad M. Role of growth factors and biomaterials in wound healing[J]. *Artificial Cells*, 2018, 46(sup1): 1-6
- [30] Čarija A, Puizina-Ivić N, Vuković D, et al. Single treatment of low-risk basal cell carcinomas with pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy (PDL-PDT) compared with photodynamic therapy (PDT): A controlled, investigator-blinded, intra-individual prospective study[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2016, 16(12): 60-65
- [31] 李薇, 林玲, 刘玉梅, 等. 光动力治疗基底细胞癌的疗效和影响因素[J]. *中国医师杂志*, 2014, 16(8): 1044-1046
- [32] Sohn GK, Keniston K, Kannan S, et al. Characteristics of Superficial Basal Cell Carcinomas Containing More Aggressive Subtypes on Final Histopathologic Diagnosis [J]. *J Drugs Dermatol*, 2021, 20(3): 283-288

(上接第 3451 页)

- [23] 庄羽骁, 胡颖. 功能性便秘的治疗进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2019, 39(4): 256-259
- [24] Lee J, Jeong SJ, Kim TH, et al. Efficacy of mosapride citrate with a split dose of polyethylene glycol plus ascorbic acid for bowel preparation in elderly patients: A randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(2): e18702
- [25] Ueno N, Inui A, Satoh Y. The effect of mosapride citrate on constipation in patients with diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 27-32
- [26] 沈曼茹, 颜美珠, 陈炜, 等. 莫沙必利治疗便秘型肠易激综合征重叠功能性消化不良临床研究 [J]. *临床消化病杂志*, 2013, 25(1): 10-12
- [27] Kanazawa M, Watanabe S, Tana C, et al. Effect of 5-HT₄ receptor agonist mosapride citrate on rectosigmoid sensorimotor function in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(8): 754-e332
- [28] 张树彬, 刘炫廷, 张贞喜, 等. 首荟通便胶囊预防肝胆胰恶性肿瘤化疗后便秘的疗效观察[J]. *世界中医药*, 2020, 15(5): 764-767
- [29] 路越, 张虹玺, 韩宝, 等. 首荟通便胶囊治疗功能性便秘的临床疗效研究[J]. *世界中医药*, 2020, 15(22): 3434-3438
- [30] 高春会, 梁平, 史淑萍, 等. 首荟通便胶囊预防肿瘤化疗所致便秘的临床观察[J]. *中国老年保健医学*, 2019, 17(4): 86-87