

· 综述 ·

博来霉素病灶内注射在皮肤科的临床应用

施佳亮¹ 于波^{2,*}

1.广州医科大学皮肤性病系 (广东 广州 511436)

2.北京大学深圳医院皮肤科 (广东 深圳 518036)

【摘要】博来霉素族抗生素属于氨基糖肽类的一个亚家族，是一种抗肿瘤抗生素。现阶段博来霉素族抗生素临床上容易获得且最常用的是博来霉素。博来霉素的主要作用机制是DNA链切割。博来霉素在皮肤科的应用主要包括难治性跖疣和甲周疣、瘢痕疙瘩和增生性疤痕、婴儿血管瘤、非黑色素瘤皮肤癌、皮肤转移瘤角化棘皮瘤等。博来霉素注射后的皮肤反应包括疼痛、红斑、水肿、发黑、焦痂形成、色素改变。偶尔报告的不良反应是坏疽、甲癣、雷诺现象、硬皮病和鞭挞样红斑。

【关键词】博来霉素；病灶内注射；皮肤科适应证；不良反应；禁忌证

【中图分类号】 R816.95

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.06.041

Intralesional Bleomycin for Dermatological Indications

SHI Jia-liang¹, YU Bo^{2,*}

1.Department of Dermatology and Venereology, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, Guangdong Province, China

2.Department of Dermatology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Abstract: Bleomycin family belongs to a subfamily of glycopeptide antibiotics and is utilized primarily as an antineoplastic agent. At present, bleomycin is the most clinically available and frequently used in bleomycin family antibiotics. Bleomycin's main mechanism of action is DNA-strand scissoring. Its dermatological indications are refractory plantar and periungual warts, keloid, hypertrophic scars, infantile hemangioma, non-melanoma skin cancer, cutaneous metastases, keratoacanthoma and other indications. Local skin reactions after bleomycin injection include transient symptoms of pain, erythema, edema, blackening, eschar formation and pigmentary changes. Sporadic reported adverse reactions after intralesional administration include gangrene, onychodystrophy, Raynaud's phenomenon, scleroderma and flagellate erythema.

Keywords: Bleomycin; Intralesional; Dermatological Indications; Adverse Reactions; Contra-indications

博来霉素族抗生素属于氨基糖肽类的一个亚家族，是一种抗肿瘤抗生素，1966年由日本学者梅泽滨夫等首先从轮枝链霉菌的培养液中分离得到博来霉素后，已经发现15种天然组分，它们的结构之间仅在末端胺上差别，例如：博来霉素、培洛霉素、平阳霉素、博安霉素等。平阳霉素来源于中国医学科学院医药生物技术研究所于1969年从浙江省平阳县土壤中分离获得轮枝链霉菌平阳变种，与国外的博来霉素成分相近，但现阶段全国范围内停产。现阶段博来霉素族抗生素临床上容易获得且最常用的是博来霉素，其在临床应用已经40多年，除了大剂量使用引起肺纤维化外，毒副作用低，已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准为皮肤科用于治疗头颈部、外生殖器的鳞状细胞癌的细胞抑制药^[1]。在临床实践中，博来霉素也被广泛使用在各种其他超说明书以外的皮肤科适应证。笔者近5年来一直使用博来霉素病灶内注射治疗皮肤科相关疾病，而国内目前鲜有博来霉素在皮肤科的应用综述。

1 博来霉素的作用机制

博来霉素的主要作用机制是DNA链切割。具体地说，在分子氧存在的情况下，它可以金属离子，如Fe²⁺，氧

化成Fe³⁺，从而产生自由基。博来霉素通过静电吸引与DNA结合，破坏DNA骨架，最终导致细胞周期停滞。博来霉素作用于皮肤会导致角质形成细胞凋亡、内皮细胞硬化和抑制胶原合成。正常组织对博来霉素的耐药性与博来霉素水解酶的存在有关，博来霉素水解酶是半胱氨酸蛋白酶家族的一员，这种酶用羟基取代末端胺，从而通过减少铁的结合来抑制细胞毒性。皮肤和肺组织中水解酶的浓度较低以至于这些组织对博来霉素更为敏感^[2]。

2 博来霉素在皮肤科的主要临床应用

2.1 难治性跖疣和甲周疣 跖疣和甲周疣临床上治疗极为困难，较其他部位的疣更易产生治疗抵抗，传统方法治疗效果不佳，且治疗后不良反应严重：足底水疱，溃疡形成伴感染而影响行走；多次治疗导致指甲变形甚至甲床坏死等。2014年英国皮肤科医生协会皮肤疣治疗指南把博来霉素列为证据水平2+，建议强度C的药物^[3]。病灶内注射博来霉素能抑制疣体内表皮细胞过度增生，使病毒感染的表皮细胞发生变性、坏死，从而使疣体脱落、消失。近年来的研究主要集中在优化病灶内给药途径和降低注射疼痛上。2018年Manal和Rasha等^[4]研究发现，博来霉素(注射

【第一作者】施佳亮，男，主治医师，主要研究方向：皮肤治疗。E-mail: 736059155@qq.com

【通讯作者】于波，男，主任医师，主要研究方向：皮肤治疗与皮肤美容。E-mail: yubomd@163.com

浓度1mg/mL)每两周注射一次,对患者进行临床和皮肤镜随访,治疗跖疣的治愈率为69.3%,副作用小且耐受性好,结果表明,病灶内注射博来霉素治疗顽固性跖疣有效且安全,并推荐使用皮肤镜来评估治疗是否成功。2019年Chiacchio等^[5]报道一项共44名患者纳入的前瞻性、随机、双盲、对照临床试验,将患者分为两个治疗组:病灶内注射博来霉素组和病灶内注射博来霉素联合电穿孔组。一次治疗后,随访患者180d,与单独病灶内注射博来霉素相比,病灶内注射博来霉素联合电穿孔治疗甲周疣和甲下疣的治愈率更高,差异有统计学意义。2019年Mohamed等^[6]研究证明了博来霉素治疗跖疣的安全性和有效性,与单纯博来霉素注射相比,微针后博来霉素喷雾清除率提高且疼痛减轻。两组患者(A&B),每组30名,A组受试者,用注射器病灶内注射博来霉素;B组受试者,微针与博来霉素局部喷雾结合,然后封闭2h,结果显示A组和B组分别21名患者(70%)和25名患者(83.3%)治疗后疣完全清除。除疼痛、红斑和暂时性硬结外,其它副作用相对较少,两组均未观察到指甲受损或雷诺现象。

2.2 瘢痕疙瘩和增生性疤痕 瘢痕疙瘩和增生性疤痕会引起瘙痒、疼痛,影响美观,治疗难度较大,容易复发,增加患者心理压力,是患者和临床医生的共同困扰。2014年国际瘢痕研究专家组将博来霉素纳入作为治疗瘢痕疙瘩及增生性疤痕有效性的循证医学治疗药物^[7]。博来霉素瘢痕内注射治疗瘢痕疙瘩可改善皮损的外形,且明显缓解瘢痕疙瘩带来的瘙痒和疼痛。目前对博来霉素诱导瘢痕疙瘩恢复的作用机制尚不完全明确,可能与瘢痕组织血管内皮细胞硬化和抑制胶原纤维合成有关。2016年Kabel等^[8]的一项临床对照试验将120例瘢痕疙瘩和增生性疤痕患者分为三组:博来霉素组(1.5U/L)、5-氟尿嘧啶组(50mg/mL)、5-氟尿嘧啶+曲安奈德组(5-氟尿嘧啶0.9mL,50mg/mL+曲安奈德0.1mL,40mg/mL)。两次治疗间隔为两周,剂量标准为0.5~1mL/cm²,每次治疗≤4mL。结果显示,温哥华瘢痕量表(VSS)有效率分别是73%、54%、55%($P<0.05$);需要的治疗次数分别为2~6次、4~6次、5~6次($P<0.05$);复发率分别为0%、40%、46.67%。2020年Woo和Sooyoung等^[9]的一项系统评价和Meta分析发现,博来霉素治疗瘢痕疙瘩或增生性疤痕比其他治疗方法(三聚氰胺、5-氟尿嘧啶、三聚氰胺联合5-氟尿嘧啶、三聚氰胺联合冷冻)更有效。与曲安奈德组和曲安奈德联合冷冻疗法组相比,博来霉素组的瘢痕改善率显著增加($P<0.0001$; $P=0.0006$)。此外,博来霉素组和5-氟尿嘧啶组之间也有统计学显著性差异($P<0.0001$)。

2.3 婴儿血管瘤 婴儿血管瘤自然病程通常包括长达一年的生长,随后几年内不经治疗而消退,且不影响患者美观需求和器官功能。少数婴儿血管瘤会影响患儿视力甚至对生命构成威胁,与病变的位置和大小有关,尤其是面部血管瘤,可能会毁容并导致终身后遗症^[10]。普萘洛尔是治疗血管瘤的一线药物,而某些血管瘤对普萘洛尔治疗抵抗^[11]。

博来霉素可以使增殖活跃的血管内皮细胞DNA支解,内皮细胞变性、凋亡、脱落,导致血管闭塞、机化和吸收。真性血管瘤血管内皮细胞增殖活跃,对博来霉素敏感;而海绵状血管瘤等血管畸形的血管内皮细胞处于相对静息状态,因此疗效较差。2018年Pandey等^[12]研究发现对口服普萘洛尔治疗无反应的婴儿血管瘤,病灶内注射博来霉素的疗效优于病灶内注射曲安奈德。病灶内注射博来霉素(每次治疗0.5U/k,每次治疗总量≤15U)与病灶内注射曲安奈德(2mg/kg),治疗4~6次,间隔4周比较,有效率分别为50%和7.7%($P=0.037$)。2019年Yeter等^[11]回顾性分析了诊断为婴儿血管瘤的104名儿童病历,患者年龄中位数为6个月,45名患者(43.3%)口服普洛萘尔[1mg/(kg·d)]作为一线治疗。35名患者对治疗反应非常好,4名反应良好,1名反应不佳,5名对治疗无反应。这5名无反应的患者病灶内注射博来霉素(0.3~0.5mg/kg)作为二线治疗,4名患者对治疗反应非常好,1名患者反应良好。

2.4 非黑色素瘤皮肤癌和皮肤转移瘤 电化学疗法是一种通过施加电脉冲来促进细胞毒性药物渗入肿瘤细胞的抗肿瘤方法,联合电穿孔和药物注射,以提高药物的细胞毒性作用,电穿孔后博来霉素细胞毒性增加了1000倍^[13]。2018年Louise等^[14]的一项多中心研究表明博来霉素电化学疗法反应率高且副作用小,可单独治疗或作为全身治疗的辅助手段,建议对皮肤转移瘤患者进行电化学治疗。共有119名患者被纳入10个欧洲研究中心,皮肤转移瘤的直径中位数为25mm,2个月后对90名患者进行疗效评估。45名患者完全缓解(50%),19名患者部分缓解(21%),16名患者疾病稳定(18%),7名患者疾病进展(8%),3名患者无法评估。2019年Stefan等^[15]报告了7例头颈部鳞状细胞癌或基底细胞癌患者瘤内博来霉素电化学治疗。平均10年的随访期后,5名患者治愈,2名患者出现复发和/或持续肿瘤,需要进一步手术和放射治疗,其中2名患者眼睛功能未受损,1名患者面部神经功能未受损。2020年Crt等^[16]评估小剂量博来霉素电化学疗法治疗老年头颈部非黑色素瘤皮肤癌的长期疗效,28名年龄超过65岁的患者,共52个非黑色素瘤皮肤病灶被纳入研究。实验组中的12名患者(24个病灶)使用了低剂量的博来霉素(1万IU/m²),16名患者(28个病灶)使用了标准剂量的博来霉素(1.5万IU/m²)治疗,结果显示两组在肿瘤控制方面无统计学差异。

2.5 角化棘皮瘤 角化棘皮瘤通常是良性肿瘤,在极少数情况下,可转化为鳞状细胞癌。手术切除是大多数角化棘皮瘤亚型的治疗金标准,但在美容和功能保全上,病灶内治疗比手术切除更具优越性;而与全身治疗相比,其副作用更小。常用的病灶内注射药物包括甲氨蝶呤,5-氟尿嘧啶、干扰素 α 和博来霉素^[17]。2018年Paola等^[18]报道了一名86岁的角化棘皮瘤患者用病灶内博来霉素联合电穿孔治疗,患者对电穿孔耐受性较好,无明显不适,且随访71d后肿瘤完全消退。泛发性角化棘皮瘤则具有弥漫性、持续性和复发性特点,更为严重。2016年Riberio等^[19]报告一

例72岁女性, 双下肢3个月的泛发性疼痛性角化棘皮瘤, 常规治疗不能满足其美容需求, 故对所有孤立的皮损进行博来霉素电化学治疗, 该治疗耐受性良好, 并使所有治疗过的皮损快速临床消退。

3 博来霉素的不良反应及禁忌证

博来霉素静脉化疗易产生严重不良反应, 总剂量超过400U后可出现最严重不良反应——肺纤维化。在皮肤科, 博来霉素主要作为病灶内注射, 每次使用总剂量通常不超过2~6U^[8]。病灶内注射博来霉素的缺点主要是与注射相关的即时和持续性疼痛, 疼痛通常会持续1~2d, 注射后的皮肤反应包括短暂的红斑、水肿、发黑、焦痂形成、色素改变。偶尔报告的不良反应是坏疽、甲癣、雷诺现象、硬皮病和鞭挞样红斑。博来霉素的禁忌证包括妊娠、雷诺现象、外周血管疾病和博来霉素不耐受。博来霉素会有全身性吸收, 故不推荐对儿童、孕妇、免疫抑制患者或血管疾病患者使用此药治疗^[1,20]。

4 结论与展望

博来霉素病灶内注射在皮肤科中有着较为广阔的应用前景, 其适应证也在不断扩大, 可以治疗一些常规治疗无效、患者因各种原因无法接受常规治疗或常规治疗不良反应较大的疾病, 使越来越多的患者受益。但由于其治疗某些疾病目前仍属于超适应证用药, 且治疗部分疾病的机制尚不完全清楚, 临床应用仍需谨慎和进一步观察, 需专业人员规范操作, 避免未知的不良反应发生。因此, 进一步认识并利用好博来霉素, 规范此药物的使用, 是当前临床医生首要注重的问題。

参考文献

[1] Liora B, Tobias S, Karin G, et al. Efficacy and tolerability of intralesional bleomycin in dermatology: A systematic review[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, S0190-9622(20): 30226-30227.
 [2] Josiah P, Valerie G. Bleomycin[M]. Treasure island (FL): StatPearls publishing, 2020 Jan.-2020 Apr.
 [3] Sterling J C, Gibbs S, Haque H, et al. British association of dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 171: 696.
 [4] Manal T, Rasha T, Mervat S. Evaluation of intralesional injection of bleomycin in the treatment of plantar warts: Clinical and dermoscopic evaluation[J]. *Int J Dermatol*, 2018, 57(12): 1533-1537.
 [5] N G Di Chiacchio. Ungual Warts: Comparison of treatment with intralesional bleomycin and electroporation in terms of efficacy and safety[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereo*, 2019, 33(12): 2349-2354.

[6] Mohamed R, Ahmad S, Ali R, et al. Intralesional bleomycin injection vs microneedling-assisted topical bleomycin spraying in treatment of plantar warts[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2019, 18(1): 124-128.
 [7] Michael H, Brian B, Matteo T, et al. Updated international clinical recommendations on scar management part 1--evaluating the evidence[J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(8): 817-824.
 [8] Kabel A, Sabry H H, Sorour N E, et al. Comparative study between intralesional injection of bleomycin and 5-fluorouracil in the treatment of keloids and hypertrophic scars[J]. *J Dermatol Dermatol Surg*, 2016, 20(1): 32-38.
 [9] Woo Il K, Sooyoung K, Sung W, et al. The efficacy of bleomycin for treating keloid and hypertrophic scar: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cosmet Dermatol* 2020, 19(12): 3357-3366.
 [10] Kellie R, Christopher B. Current treatment and management of infantile hemangiomas[J]. *Surv Ophthalmol*, 2019, 64(5): 608-618.
 [11] Yeter D, Zeynep C, Berat A, et al. Infantile hemangioma: efficacy of low-dose propranolol and of intralesional bleomycin injection for propranolol non-response[J]. *Pediatr Int*, 2019, 61(5): 459-464.
 [12] Pandey V, Tiwari P, Sharma S P, et al. Role of intralesional bleomycin and intralesional triamcinolone therapy in residual haemangioma following propranolol[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 47(7): 908-912.
 [13] Ute P, Irene F, Lukas B, et al. Electrochemotherapy as a new modality in interventional oncology: a review[J]. *Technol Cancer Res Treat* 2018 Jan 1; 17: 1533033818785329
 [14] Louise W, Mohammed K, Pietro C, et al. Electrochemotherapy for breast cancer—results from the INSPECT database[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(5): e909-e917.
 [15] Stefan K, Johan R, Mathias von B, et al. Long-term follow-up in patients treated with electrochemotherapy for non-melanoma skin cancer in the head and neck area[J]. *Acta Oto laryngol*, 2019, 139(2): 195-200.
 [16] Crt J, Gregor S, Masa B, et al. Long term response of electrochemotherapy with reduced dose of bleomycin in elderly patients with head and neck non-melanoma skin cancer[J]. *Radiol Oncol*, 2020, 54(1): 79-85.
 [17] Norbert K, Pinar A, András B, et al. Intralesional therapy for the treatment of keratoacanthoma[J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(3): e12872.
 [18] Paola P, Enrico P, Alfonso B, et al. Successful treatment of a keratoacanthoma with electrochemotherapy: a case report[J]. *Dermatol Ther (Heide1b)*, 2018, 8(1): 143-146.
 [19] Ribero S, Balagna E, Sportoletti E, et al. Efficacy of electrochemotherapy for eruptive legs keratoacanthomas[J]. *Dermatol Ther*, 2016, 29(5): 345-348.
 [20] Payapvipapong K, Niumpradit N, Piriyanand C, et al. The treatment of keloids and hypertrophic scars with intralesional bleomycin in skin of color[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2015, 14(1): 83-90.

(收稿日期: 2020-06-06)