

• 综述 •

紫外线致非黑色素瘤皮肤癌的作用机制研究进展*

唐洪波 综述, 梁俊琴[△] 审校

830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学 研究生学院(唐洪波); 830002 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院 皮肤科(梁俊琴)

[摘要] 非黑色素瘤皮肤癌是最常见的皮肤癌类型, 占全世界每年诊断的所有恶性肿瘤的 1/3。最常见的非黑色素瘤皮肤癌包括基底细胞癌、鳞状细胞癌和光化性角化病。虽然这些肿瘤患者的死亡率很低, 但较高的发病率下仍有相当多患者死于这类肿瘤, 对公共健康和医疗保健成本产生了重大影响。许多危险因素涉及非黑色素瘤皮肤癌的发病机制, 包括紫外线辐射、遗传和分子改变、免疫抑制等, 其中紫外线辐射在非黑色素瘤皮肤癌的发生发展中起重要作用。所以, 我们的讨论重点关注紫外线, 并详细分析了紫外线致非黑色素瘤皮肤癌的作用机制。尽管尚未完全了解非黑色素瘤皮肤癌的发病机制, 但紫外线是非黑色素瘤皮肤癌已知的重要危险因素, 通过采取防晒措施可有效预防非黑色素瘤皮肤癌的发生发展。本文对近年来紫外线致非黑色素瘤皮肤癌的作用机制作一综述, 以期通过预防措施和策略(包括个人行为改变和公共教育计划), 降低非黑色素瘤皮肤癌的发病率。

[关键词] 紫外线; 非黑色素瘤皮肤癌; 作用机制; 防晒措施

[中图分类号] R739.5; R730.231+2 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2019.10.014

引文格式: Tang HB, Liang JQ. Research progress on the mechanism of UV-induced non-melanoma skin cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2019, 32(10): 940-944. [唐洪波, 梁俊琴. 紫外线致非黑色素瘤皮肤癌的作用机制研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(10): 940-944.]

Research Progress on the Mechanism of UV-Induced Non-Melanoma Skin Cancer

Tang Hongbo, Liang Junqin

School of Postgraduate, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (Tang Hongbo); Department of Dermatology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830002, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (Liang Junqin)

Corresponding author: Liang Junqin, E-mail: zyeemail@163.com

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (NO. 81760494).

[Abstract] Non-melanoma skin cancer (NMSC) is the most common type of skin cancer, accounting for one third of all malignancies diagnosed worldwide each year. The most common NMSC include basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and actinic keratosis. Although the mortality caused by these tumors is very low, the high incidence of NMSC has caused a considerable number of deaths, which has a major impact on public health and healthcare costs. Many risk factors involve the pathogenesis of NMSC, including ultraviolet radiation, genetic and molecular changes, immunosuppression, etc. Among them, ultraviolet radiation plays an important role in the development of NMSC. Although the pathogenesis of NMSC is not fully understood, ultraviolet light is a known risk factor for NMSC, and sun protection can effectively prevent the development of NMSC. Now we make a review on the role of UV-induced NMSC in recent years, to reduce the incidence of NMSC through preventive measures and strategies, including individual behavior changes and public education programs.

[Key words] Ultraviolet; Non-melanoma skin cancer; Mechanism of action; Sun protection

[收稿日期] 2019-04-17 **[修回日期]** 2019-09-21

[基金项目] * 国家自然科学基金地区项目(编号:81760494)

[通讯作者] [△]梁俊琴, E-mail: zyeemail@163.com

皮肤癌是白种人中最常见的癌症形式之一, 占所有诊断癌症的 4% ~ 5%, 并且这一数字仍在不断上升^[1]。皮肤癌大致分为两类: 非黑色素瘤皮肤癌

(non-melanoma skin cancer, NMSC) 和黑素瘤。最常见的 NMSC 是基底细胞癌 (basal cell carcinoma, BCC)、鳞状细胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 和光化性角化病 (actinic keratosis, AK)^[2], 其中 BCC 和 SCC 分别占 NMSC 的 70% 和 25%^[3]。NMSC 具有不同的生长和转移能力, BCC 和 SCC 都有良好的预后, 尤其是在发病早期就能检出并予以治疗的情况下。BCC 恶性程度低, 局部侵袭、组织破坏、复发和转移的能力有限; 而 SCC 的可变转移率为 0.1% ~ 9.9%, 占 NMSC 死亡人数的 75%^[4]。目前手术切除仍然是首选治疗方法, 其他很多替代方法可用于治疗 NMSC, 包括光动力疗法、冷冻疗法、局部外用 5% 咪喹莫特和 3% 双氯芬酸钠^[5], 但是这些治疗方法在受 NMSC 影响的区域 (如嘴唇和脸部) 或多或少都影响美学效果。皮肤癌的主要类型都与紫外线辐射相关, 紫外线辐射导致 DNA 损伤和基因突变, 随后导致皮肤癌, 因此应以预防紫外线辐射为主^[6]。现对近年来紫外线致 NMSC 的作用机制作一综述。

1 紫外线的特性

皮肤作为机体的第一道屏障, 最先接触到各种外界的有害因素, 其中长期受到紫外线的照射是引起皮肤肿瘤的重要因素。辐射到地面的紫外线主要有中波紫外线 (ultraviolet B, UVB) 和长波紫外线 (ultraviolet A, UVA), 波长为 290 ~ 320 nm 的 UVB 具有致突变性, 其中 293nm 的 UVB 作用最强^[7]。UVB 能被 DNA 吸收, 直接损伤 DNA, 损伤后的 DNA 可发生错误的无限制修复, 引起原癌基因和抑癌基因的突变, 导致肿瘤的形成^[8]。

2 紫外线辐射对皮肤肿瘤的影响

紫外线辐射 (ultraviolet radiation, UVR) 可以直接损伤细胞和引起免疫功能的改变, 从而对皮肤产生破坏作用。研究发现, UVR 主要引起 DNA 损伤 (环丁烷嘧啶二聚体的形成)、基因突变、免疫抑制、氧化应激和炎症反应, 而这些结果都在皮肤的光老化和皮肤癌的发生中起着重要作用^[9]。除此之外, UVR 还可导致 TP53 肿瘤抑制基因发生突变。肿瘤抑制基因 TP53 可以调节细胞周期, 其产物对诱导细胞凋亡和维持正常细胞起着重要作用; TP53 还可以监测基因组的完整性, 如果细胞 DNA 受损, TP53 会激活细胞周期检查点并留出足够时间来修复受损的 DNA^[10]。如果 TP53 基因被 UVR 诱发突变, 它们

将不再能够帮助 DNA 修复过程, 从而导致细胞凋亡失调、突变的角质形成细胞增殖和皮肤癌的发生^[11]。UVR 不仅会直接诱发 DNA 损伤, 还会通过产生自由基和紫外线诱导的免疫抑制间接诱导 DNA 损伤。有研究表明^[12], UVB 诱导的免疫抑制的主要免疫靶位是皮肤朗格汉斯细胞 (Langerhans cells, LCS), 而 LCS 是表皮最重要的抗原提呈细胞, 为 UVB 诱发皮肤免疫抑制的关键所在。LCS 很大程度上受到 UVR 的影响, 这导致它们在表皮中形成树突状网络的功能丧失^[13]。受到 UVR 后, LCS 迁移到淋巴结, 通过激活产生白细胞介素 (interleukin, IL)-4 的自然杀伤 T 细胞表现出免疫抑制活性。此外, 紫外线损伤的 LCS 可以诱导调节性 T 细胞产生 IL-10, 而 IL-10 也是一种免疫抑制细胞因子。据报道, 由于角质形成细胞和真皮成纤维细胞产生的 IL-33 刺激皮肤中的肥大细胞 (mast cell, MC) 对 UVR 的反应增加, 导致引流淋巴结 B 细胞区域中 MC 的数量增加, 刺激产生 IL-10 的 B 细胞, 从而发挥出调节性免疫抑制功能^[14]。有研究者发现, MC 在 UVB 诱导的小鼠全身免疫调节中起关键作用, 50% 免疫抑制所需的 UVB 剂量与 MC 数呈线性关系^[15]; 此外, 研究者在 BCC 患者中也发现 MC 显著增加。据此推测, 人体内的 MC 可以在 UVB 诱导下引起免疫抑制, 并为皮肤肿瘤的发展创造环境^[16]。另一项研究表明, 正在接受免疫抑制治疗的肾移植受者会出现免疫抑制增加免疫监视降低, 因此, 他们更容易患癌症, 特别是皮肤癌 (90% 是 NMSCs), 如果这些人有 UVR 暴露并且是浅肤色的人群, 那么这些人更易患皮肤癌^[17]。由此可见, 紫外线与皮肤肿瘤的发生发展密切相关。

3 紫外线致非黑色素皮肤癌的作用机制

3.1 紫外线与 BCC

BCC 是非黑色素瘤皮肤癌中最常见的恶性肿瘤, 约占白种人皮肤癌的 2/3。BCC 很少转移或导致死亡, 但它可引起局部侵袭和组织破坏。BCC 与暴露于 UVR 密切相关, 通常发生在 50 岁以上皮肤白皙的老年人的阳光暴露部位, 并且从未出现在粘膜, 男性比女性更易受累^[18]。紫外线诱导体细胞点突变导致 BCC 的发生, 并且 BCC 的基因突变模式与 UV 诱导的 DNA 特征性突变一致, 即 UVB 和 UVA 可诱变 DNA, 通过环丁烷二聚体和嘧啶 (6-4) 光产物产生 UV 标志性置换 (C→T, CC→TT)^[19]。另外, BCC 发病机制主要涉及几种肿瘤抑制基因和原癌

基因,包括 TP53 肿瘤抑制因子、RAS 原癌基因家族的成员,以及 Hedgehog (HH) 途径的跨膜受体蛋白 (PTCH1) 和 G 蛋白偶联受体样蛋白 (SMO)^[20]。HH 途径的异常激活代表了 BCC 发病机理中的分子驱动因素,其中大多数 BCC 携带体细胞点突变,主要是紫外线诱导的^[21]。导致 BCC 的第二个因素是 TP53 基因的失活,在研究 BCC 发病机制的小鼠模型中,TP53 的缺失增加了 SMO 表达,上调 HH 途径活性,最终使小鼠滤泡间角质形成细胞经 UV 诱导突变形成 BCC^[22]。因此,BCC 所涉及的风险因素中,UVR 被认为是最重要的风险因素。事实上,80% 的 BCC 出现在暴露在阳光下的区域,尤其是头部和颈部^[23]。在最近的一项研究中,Powers 等^[24]发现与未晒太阳的皮肤相比,线粒体 DNA (mitochondrial, mtDNA) 由于暴露于 UVR 而遗失了大部分遗传密码的特定部分;另一些研究则已经证明 mtDNA4977 和 mtDNA3895 缺失在阳光照射区域更常见,在阳光照射的 BCC 皮损中 mtDNA4977 的基因组缺失多达三倍,而 mtDNA4977 缺失已被证明是发展为 NMSC 可能的风险指标。总之,间歇性 UVR 在 BCC 的发病机制中起了不可忽视的作用^[25-27]。

3.2 紫外线与皮肤鳞状细胞癌

皮肤鳞状细胞癌 (cutaneous squamous cell carcinoma, CSCC) 是皮肤肿瘤中最常见的疾病之一,其发病率仅次于 BCC,位居皮肤癌的第 2 位。流行病学调查显示^[25],CSCC 的发病率在全球范围内呈现上升趋势,约占 NMSC 的 20%,且发病年龄呈现年轻化趋势。有文献表明,在这些年轻人中,多数是由于过度 UVR 引起皮肤组织代谢异常,机体免疫水平降低,从而导致细胞变异并发生癌变^[26]。发生 CSCC 的主要危险因素包括太阳 UVR、慢性溃疡、免疫抑制、皮肤慢性炎症和人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染^[27]。暴露于 UVR 是 CSCC 最重要的危险因素,UV 暴露可诱导表皮角质形成细胞的 TP53 发生突变,导致 TP53 的肿瘤抑制功能的失活^[28]。突变的 TP53 等位基因失活使角质形成细胞对凋亡产生抗性,这是 CSCC 进展中的重要因素之一。Liu 等^[29]研究表明,TP53 是细胞周期的重要调控因子,CSCC 的 TP53 信号通路失调增加了肿瘤细胞的增殖,当角质形成细胞受到 UVB 损伤后,TP53 失去了对细胞周期的正常调控。CSCC 进展中的另一个早期因素是 NOTCH1 的功能丧失突变^[30],并且 TP53 的失活也可导致 NOTCH1 表达的下调。最近,Peckering 等^[31]人在 UVB 所致 CSCC 中发现了驱动

基因的突变,包括 NOTCH1、NOTCH2、HRAS、EGFR 和 PIK3。另外,UVB 导致表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 途径的失调也涉及 CSCC 发病机制。Ratushny 等^[28]发现,EGFR 在进展为侵袭性和转移性 CSCC 的过程起了重要作用,EGFR 抑制剂可单独使用或与化学疗法 (和/或) 放射疗法组合使用治疗侵袭性和转移性 CSCC^[32]。因此,TP53 基因突变和 NOTCH1 功能丧失突变在 UVB 诱发 CSCC 的过程中起着重要作用。90% 以上的 CSCC 中存在着 UV 辐射诱导的 TP53 基因突变,过度的慢性 UVR 是引起 CSCC 的最主要因素^[33]。

3.3 紫外线与 AK

AK 主要发生在面部、颈部和手臂等经常暴露在阳光下的区域,由于部分 AK 会演变成 SCC,故被认为是癌前病变。其主要发生在老年男性和长期暴露于 UVR 的免疫抑制个体中,全球患病率为 11% ~ 25%。研究表明,Fitzpatrick 皮肤类型 I 和 II 的个体更可能患 AK^[34]。男性 AK 患病率高于女性,这可能与男性阳光照射更多有关^[35]。AK 的形成机制主要与氧化应激、免疫抑制、炎症、细胞生长改变 (增殖和失调)、凋亡受损、诱变和 HPV 有关^[36]。UVR 是 AK 主要致病因子,UVA 和 UVB 可引起细胞的 DNA 和膜脂产生一系列结构性损伤,从而导致整体炎症的产生^[37]。UVA 能更深入地渗透到真皮,通过产生羟基自由基 (OH)、超氧化物 (O_2^-)、过氧化氢 (H_2O_2) 和单线态氧等活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 引起毒性损害。ROS 能与蛋白质、膜脂质、糖类和 DNA 碱基发生反应,导致细胞生长凋亡失调,从而产生炎症等生物反应。炎症引起巨噬细胞和中性粒细胞的浸润,前列腺素,肿瘤坏死因子和白细胞介素的增加,这些物质反过来产生更多的 ROS 并通过正反馈环引发更进一步的损伤^[38]。另外 UVA 产生的羟基自由基可直接损伤 DNA。UVB 直接对 DNA 造成的损害是通过取代胞嘧啶和胸腺嘧啶碱基起作用,导致 TP53 基因发生突变,该基因产生 TP53 蛋白,在损伤的情况下可以防止细胞复制,并促进细胞凋亡等生物效应^[39]。除直接对 DNA 的损害,UVB 也能促进 ROS 的产生,尤其在使用免疫抑制剂的器官移植患者和艾滋病患者中也可以观察到 ROS,由于皮肤免疫监视的缺失,导致发育不良的角质形成细胞增殖而形成 AK,并且这类患者发展成高死亡率的 NMSC 的倾向更强^[40]。目前可以采取的最好和最便宜的措施仍然是教育和预防过量的 UVR。

4 结 语

光线与皮肤健康关系密切,由于光线中的 UVA 和 UVB 是太阳紫外线的主要成分,人们在日常生活中与之接触不可避免,它对皮肤的影响受到越来越多的关注。近年来对紫外线致非黑色素瘤皮肤癌的机理研究发现其与多种因素相关,由于研究手段及研究对象的限制,紫外线致非黑色素瘤皮肤癌的确切机制还不清楚。而这一机制的明确对光致皮肤癌的预防治疗将有重要的意义。深入研究 UVR 相关性非黑色素瘤皮肤癌形成机制,对于指导紫外线防护、预防和治疗紫外线相关非黑色素瘤皮肤癌有着重大的意义。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参 考 文 献]

- [1] International Agency for Research on Cancer, Cancer Research UK. World cancer factsheet [EB/OL]. http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS_REPORT_WORLD.pdf, 2019-08-24.
- [2] Zink A. Trends in the treatment and prevention of keratinocyte carcinoma (non-melanoma skin cancer)[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 46 :19-23.
- [3] Surdu S. Non-melanoma skin cancer; occupational risk from UV light and arsenic exposure[J]. *Rev Environ Health*, 2014, 29 (3) :255-264.
- [4] Didona D, Paolino G, Bottoni U, et al. Non melanoma skin cancer pathogenesis overview[J]. *Biomedicines*, 2018, 6(1) :E6.
- [5] Conforti C, Corneli P, Harwood C, et al. Evolving Role of Systemic Therapies in Non-melanoma Skin Cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019,31(11) :759-768.
- [6] Bashline B. Skin Cancer: Squamous and Basal Cell Carcinomas [J]. *FP Essent*, 2019, 481 :17-22.
- [7] Guerra KC, Crane JS. Skin Cancer Prevention [EB/OL]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519527/>, 2019-08-24.
- [8] Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer[J]. *Int J Dermatol*, 2010, 49(9) :978-986.
- [9] Meeran SM, Punathil T, Katiyar SK. Interleukin-12- deficiency exacerbates inflammatory responses in UVirradiated skin and skin tumors[J]. *J Invest Dermatol*,2008,128(11) :2716-2727.
- [10] Liu-Smith F, Jia J, Zheng Y. UV-Induced molecular signaling differences in melanoma and non-melanoma skin cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 996 :27-40.
- [11] Benjamin CL, Ananthaswamy HN. p53 and the pathogenesis of skin cancer[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 224(3) :241-248.
- [12] Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, et al. Anti-inflammatory role of langerhans cells and apoptotic keratinocytes in ultraviolet-B-induced cutaneous inflammation[J]. *J Immunol*, 2017, 199 (8) :2937-2947.
- [13] Calzavara-Pinton P, Ortel B, Venturini M. Non-melanoma skin cancer, sun exposure and sun protection[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2015, 150(4) :369-378.
- [14] López-Camarillo C, Ocampo EA, Casamichana ML, et al. Protein kinases and transcription factors activation in response to UV-radiation of skin; Implications for carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(1) :142-172.
- [15] Hart PH, Grimbaldston MA, Finlay-Jones JJ. Sunlight, immunosuppression and skin cancer; role of histamine and mast cells [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, 28(1-2) :1-8.
- [16] Byrne SN, Hammond KJ, Chan CY, et al. The alternative complement component factor B regulates UV-induced oedema, systemic suppression of contact and delayed hypersensitivity, and mast cell infiltration into the skin[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2015, 14(4) :801-806.
- [17] Ho WL, Murphy GM. Update on the pathogenesis of post-transplant skin cancer in renal transplant recipients[J]. *Br J Dermatol*, 2008, 158(2) :217-224.
- [18] Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, et al. Epidemiology of basal cell carcinoma; scholarly review [J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(2) :359-372.
- [19] Yamamoto J, Plaza P, Brettel K. Repair of (6-4) lesions in DNA by (6-4) photolyase; 20 years of quest for the photoreaction mechanism[J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(1) :51-66.
- [20] Justilien V, Fields AP. Molecular pathways; novel approaches for improved therapeutic targeting of Hedgehog signaling in cancer stem cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(3) :505-513.
- [21] 任俊,郭丽娟,杨森. Hedgehog 信号通路 GLII 与 SuFu 在口腔鳞癌中的研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*,2019,32(7) :645-650.
- [22] Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6 (5) :a026062.
- [23] Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015, 29(5) :991-997.

- [24] Powers JM, Murphy G, Ralph N, et al. Mitochondrial DNA deletion percentage in sun exposed and non sun exposed skin[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2016, 165 :277-282.
- [25] Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 810 :120-40.
- [26] Yesantharao P, Wang W, Ioannidis NM, et al. Cutaneous squamous cell cancer (cSCC) risk and the human leukocyte antigen (HLA) system[J]. *Hum Immunol*, 2017, 78(4) :327-335.
- [27] Kivisaari A, Kahari VM. Squamous cell carcinoma of the skin: Emerging need for novel biomarkers [J]. *World J Clin Oncol*, 2013, 4(4) :85-90.
- [28] Ratushny V, Gober MD, Hick R, et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2) :464-472.
- [29] Liu LQ, Tian FJ, Xiong Y, et al. Gadd45a gene silencing by RNAi promotes cell proliferation and inhibits apoptosis and senescence in skin squamous cell carcinoma through the p53 signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9) :7424-7434.
- [30] South AP, Purdie KJ, Watt SA, et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(10) :2630-2638.
- [31] Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24) :6582-6592.
- [32] 李鑫,汪品嘉,姚文秀. EGFR 抑制剂相关皮肤不良反应研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(6) :459-464.
- [33] Amaral T, Garbe C. Non-melanoma skin cancer: new and future synthetic drug treatments[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(7) :689-699.
- [34] Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary care review of actinic keratosis and its therapeutic options: a global perspective[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2015, 5(1) :19-35.
- [35] Del Rosso JQ, Kircik L, Goldenberg G, et al. Comprehensive management of actinic keratoses: practical integration of available therapies with a review of a newer treatment approach[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2014, 7(S9) :S2-S12.
- [36] Gellén E, Fidrus E, Péter M, et al. Immunological effects of photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis and squamous cell carcinoma [J]. *Photodiagnosis Photodynamic Ther*, 2018, 24 :342-348.
- [37] Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced alteration to the skin[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2006, 150(1) :25-38.
- [38] Zhao B, He YY. Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2010, 10(11) :1797-1809.
- [39] Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, et al. How to treat actinic keratosis? An update[J]. *J Dermatol Case Rep*, 2015, 9(2) :29-35.
- [40] Garofalo V, Ventura A, Mazzilli S, et al. Treatment of multiple actinic keratosis and field of cancerization with topical piroxicam 0.8% and sunscreen 50+ in organ transplant recipients: a series of 10 cases[J]. *Case Rep Dermatol*, 2017, 9(3) :211-216.