

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.05.004

· 临床研究 ·

用德尔菲法确定5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗口腔潜在恶性疾患专家共识的临床问题及结局指标

刘子建, 王兴, 韩莹, 刘宏伟

北京大学口腔医学院·口腔医院口腔黏膜科, 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心 口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室, 北京(100081)

【摘要】 目的 确定需要纳入5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, ALA)光动力疗法治疗口腔潜在恶性疾患专家共识的临床问题与结局指标。方法 在查阅相关文献的基础上,通过会议形成了临床问题与结局指标初稿,应用德尔菲法进行专家咨询,收集专家意见,并计算投票结果的平均值、标准差确定指标的重要程度,计算积极系数、变异系数、协调系数等进行质量控制。结果 第一轮德尔菲法根据参考文献及专家讨论共纳入8个临床问题(光动力照射剂量主要参考要素、具体参数、光源选择、疗效的评价标准、不良反应的预防方案、给药浓度、对角质增厚的病损是否需要预处理和给药方式)的12个结局指标(主要参考要素包括光子积分通量、功率密度、照光时间和光斑直径;具体参数为光子积分通量为100 J/cm²,功率密度为100~600 mW/cm²、光源选择(630±5)nm波长的二极管激光器;以病损大小变化作为评价标准;以局部麻醉为主,辅以低温及间歇性激光照射的方法作为治疗前的镇痛方案;对角质增厚的病损需要预处理;ALA的给药浓度定为20%)。第二轮共89位专家填写问卷,对6个临床问题(光动力照射剂量主要参考要素、具体参数、光源选择、疗效的评价标准、给药浓度和给药方式)的9个结局指标(主要参考要素包括光子积分通量、功率密度、照光时间;具体参数为光子积分通量为100 J/cm²,功率密度为100~600 mW/cm²;光源选择(630±5)nm波长的二极管激光器;以病损大小变化作为评价标准;光敏剂ALA给药浓度定为20%),均给予非常重要的评定,其余3个予重要的评定,一致性较好。结论 本研究通过德尔菲法确定ALA光动力疗法治疗口腔潜在恶性疾患的照射剂量、给药方式及浓度、疗效的评价标准、不良反应的预防及预处理方案,专家意见具有较好的一致性,达成共识。

【关键词】 德尔菲法; 5-氨基酮戊酸光动力疗法; 活性氧; 自由基; 口腔潜在恶性疾患; 照射剂量; 疗效评价; 不良反应

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)05-0330-08

【引用著录格式】 刘子建,王兴,韩莹,等.用德尔菲法确定5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗口腔潜在恶性疾患专家共识的临床问题及结局指标[J].口腔疾病防治,2022,30(5):330-337. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.05.004.

Clinical problems and outcome indicators in the expert consensus determined by the Delphi method of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of oral potential malignant diseases LIU Zijian,

WANG Xing, HAN Ying, LIU Hongwei. Department of Oral Mucosa, Peking University School and Hospital of Stomatology & National Center of Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & National Engineering Laboratory for Digital and Material Technology of Stomatology, Beijing 100081, China

Corresponding author: LIU Hongwei, Email: hongwei2569@163.com, Tel: 86-19800302815

【Abstract】 Objective To determine the clinical problems and outcome indicators that need to be included in the expert consensus of 5-aminolevulinic acid (ALA) photodynamic therapy in the treatment of oral potential malignant dis-



微信公众号

【收稿日期】 2021-10-15; **【修回日期】** 2021-11-26

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81771071、U19A2005)

【作者简介】 刘子建,住院医师,博士,Email: pkuliuzj@pku.edu.cn

【通信作者】 刘宏伟,主任医师,博士,Email: hongwei2569@163.com, Tel: 86-19800302815

eases. **Methods** Based on the relevant literature, the clinical problems and outcome indicators were drafted during the meeting. The Delphi method was used for expert consultation and expert opinion collection. The average and standard deviation of the voting results were calculated to determine the importance of the indicators, and the positive coefficient, variation coefficient and coordination coefficient were calculated for quality control. **Results** In the first round of the Delphi method, 12 outcome indicators (the main reference elements include photon integral flux, power density, illumination time, and spot diameter were identified; the specific parameters are photon integral flux of 100 J/cm² and power density of 100-600 mW/cm². A diode laser of (630 ± 5) nm wavelength should be chosen. The analgesic regimen is local anesthesia supplemented by hypothermia and intermittent laser irradiation before treatment. Lesions with hyperkeratotic require pretreatment. The concentration of ALA administered was set at 20%. Eight clinical problems (main reference elements of photodynamic irradiation dose, specific parameters, choice of light source, evaluation criteria of efficacy, prevention of adverse effects, dosing concentration, whether oral potentially malignant diseases with hyperkeratosis should be pretreated, administration of photosensitizers) were included according to the literature and expert discussion. In the second round, 89 experts completed the questionnaire and gave very important evaluations of 9 outcome indicators (the main reference elements included photon integral flux, power density and illumination time; the specific parameters were a photon integral flux of 100 J/cm² and a power density of 100-600 mW/cm²). A diode laser of (630 ± 5)nm wavelength should be chosen. The concentration of ALA administered was set at 20%. Six clinical problems (main reference elements of photodynamic irradiation dose, specific parameters, choice of light source, evaluation criteria of efficacy, dosing concentration, administration of photosensitizers), and the remaining 3 were given important evaluations, with good consistency. **Conclusion** In this study, the irradiation dose, mode of administration and concentration, evaluation criteria of efficacy, prevention of adverse effects and pretreatment regimen of ALA photodynamic therapy for oral potentially malignant diseases determined by the Delphi method had good agreement among experts.

【Key words】 Delphi method; 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy; active oxygen; free radicals; potential malignant oral diseases; irradiation dose; efficacy evaluation; adverse reactions

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(5): 330-337.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No.81771071 and No. U19A2005).

在2005年的世界卫生组织会议上,“口腔潜在恶性疾患”这个概念被提出,其因具有癌变风险且难以治愈而被高度关注。临床上常用的治疗手段效果不确定,药物治疗的有效性缺少有力证据支持^[1-5]。光动力治疗是将光敏剂置于异常增生或恶变组织,通过一定波长的光激发,从而产生活性氧和自由基杀伤病变细胞^[6-9], Meta分析表明相较于手术及激光治疗,在表现出相同疗效的同时,其具有疼痛轻,副作用少等优势^[10-11]。光动力疗法作为一种有良好发展前景的治疗方法目前尚无公认的诊疗规范,不同医师的具体操作差异较大^[12]。为此,由北京大学口腔医院刘宏伟教授、浙江大学口腔医院陈谦明教授牵头发起,由经验丰富的相关专家主导、多中心的临床医师广泛参与,基于循证医学证据,并采用GRADE法对相关证据质量进行评价,采用德尔菲法确定5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, ALA)光动力疗法治疗口腔潜在恶性疾

患共识中需要纳入的临床问题和结局指标,旨在规范光动力治疗口腔潜在恶性疾患的临床操作流程、给药及光照剂量、疗效判定等具体指标、不良反应的控制、辅助治疗等临床实践。

1 研究方法

1.1 研究资料

通过文献预检索与个别访谈、现场集体座谈,拟定最终指南的临床问题与结局指标初稿。

1.2 共识专家组的组成

共识专家组由口腔黏膜病学领域专家组成。为确保专家意见具有指导意义,本共识选择熟悉本专业领域最新研究进展及有临床操作经验的专家。为确保专家具有代表性,笔者邀请来自不同地域的专家结合自身实践经验共同参与共识制定。

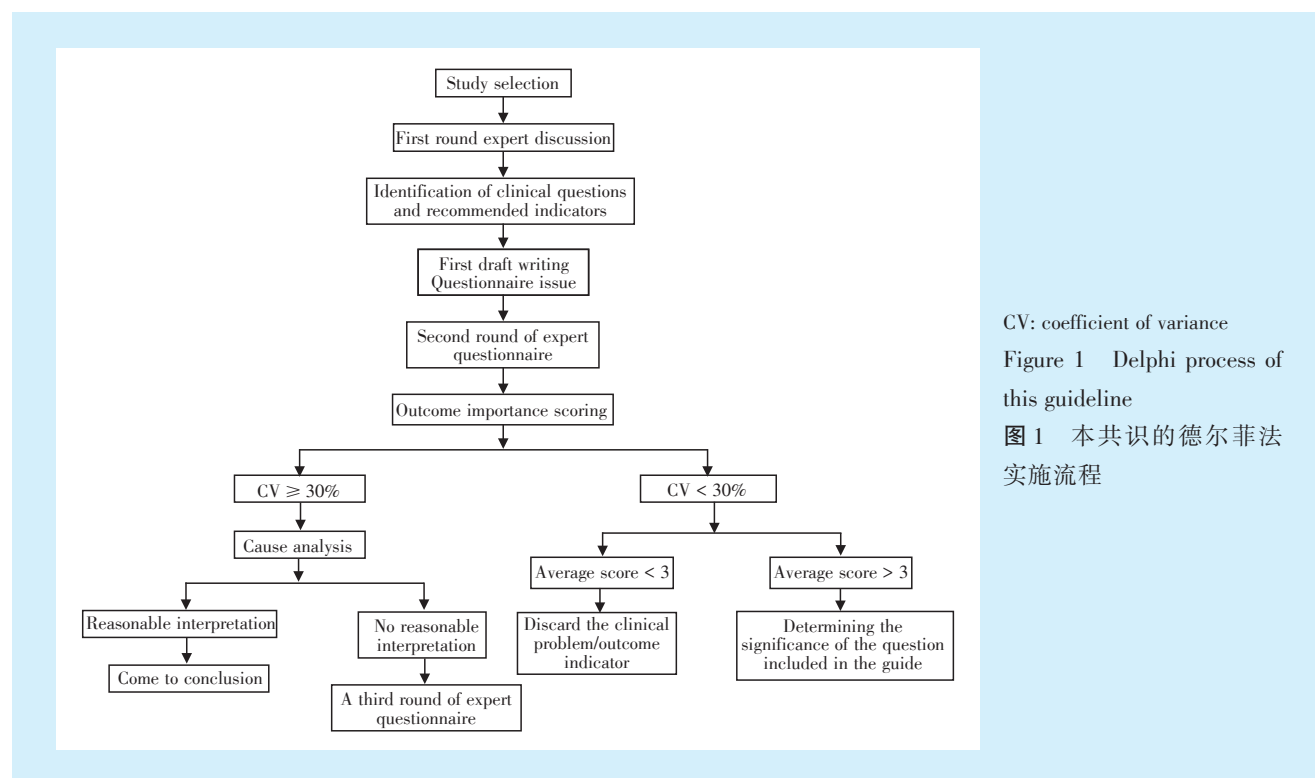
1.3 研究流程

工作组通过德尔菲法确定临床问题及结局指

标,采用线上问卷与线下会议相结合的形式。每个结局指标分值为1~9分,其中7~9分表示决策或推荐非常重要,4~6分表示重要,1~3分表示不重要^[13]。

第一轮德尔菲法是由项目负责人等相关专家进行讨论,结合文献数据得出相关临床问题,制成初稿供第二轮使用。第二轮使用问卷星发放问卷,需要讨论的问题被注明相关文献证据并给出影响因子及GRADE评级,由相关专家对临床问题

相应的结局指标按重要性打分,并计算相关统计学指标^[13-14]。若一致性好,则以第二轮结果为准;若一致性较差,则对一致性差的问题进行分析探讨,决定是否需要第三轮德尔菲法评价。第三轮同样以线上问卷形式进行,将第二轮的结果反馈给各位专家,并将分值调整为三分类,进一步进行一致性检验。如此反复,直到得出一致性好的答案,对于无法得出一致性结论的问题予以剔除,并建议其作为未来科研方向,流程图详见图1。



1.4 统计学分析与质量控制

1.4.1 均值、标准差 均值、标准差反应专家对临床问题及结局指标的重要程度的理解^[13]。

1.4.2 问卷回收率 问卷回收率体现专家对本研究关心程度^[14]。

1.4.3 专家意见的协调程度 变异系数越低表明专家意见集中程度越高,协调程度越好。变异系数 $< 30\%$ 视为有效^[15]。

1.4.4 其他的信度分析 本研究采用(标准化)Cronbach α 系数、项已删除的 α 系数、校正项总计相关性(CITC值)进行进一步分析。

2 结果

2.1 专家组成

共邀请专家89位,来自61所不同的医院,其

中包括大量三甲医院口腔科,覆盖全国绝大多数省市,具有很好的代表性。其中44位专家所在的单位已经开展光动力治疗口腔黏膜病,且有28位专家本人亲自开展光动力治疗。

2.2 德尔菲法结果统计

第一轮德尔菲法根据参考文献及专家讨论共得出8个临床问题及12个结局指标。具体包括照射剂量指标(光源选择、波长、光子积分通量、功率密度、照光时间和光斑直径)的选择及相应指标的可接受范围;给药方式及给药浓度;疗效的评价标准(病损大小变化);不良反应(烧灼感和疼痛)的预防方案及对角化增厚的病损是否需要预处理。见表1。

第二轮德尔菲法结果统计共89位专家填写问卷。对6个临床问题的9个结局指标均给予非

常重要的评定,其余3个予重要的评定,且评分的平均分均大于6.5分。专家未补充其他问题,见表2。

表1 5-氨基酮戊酸光动力治疗口腔潜在恶性疾患的专家共识中的临床问题及相应的结局指标

Table 1 Clinical problems and outcome indicators in the expert consensus of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of oral potential malignant diseases

Clinical problems	Outcome indicators
Determination of main reference elements of photodynamic irradiation dose	Photon integral flux Power density Illumination time Spot diameter
Specific parameters identification of photodynamic therapy for oral potentially malignant diseases	Photon integral flux should be 100 J/cm ² Power density should be 100-600 mW/cm ²
Light source options for photodynamic therapy	A (630 ± 5) nm wavelength diode laser was selected to emit the light source
Main evaluation criteria for efficacy of photodynamic therapy	Lesion size changes after photodynamic therapy, specifically: ①complete remission: all target lesions disappearance; ②partial response: at least 20% reduction in the maximum diameter of the lesion; ③no response: less than 20% reduction in maximum diameter of lesion; ④disease progression: at least a 20% increase in the maximum diameter of the lesion or the appearance of one or more new lesions
Analgesic regimen before photodynamic therapy	Primary local anesthesia, supplemented by hypothermia and intermittent laser irradiation
Determination of the administered concentration of photosensitizer 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy	The recommended concentration is 20%
Whether oral potentially malignant diseases with hyperkeratotic should be pretreated before photodynamic therapy	Pretreatment was performed in the following manner: laser, microneedles, plum needles and drugs
Administration of photosensitizers for photodynamic therapy	Local application

表2 全部专家问卷填写临床问题结局指标的统计结果

Table 2 Statistical results of clinical problem outcome indicators were filled in by all experts *n* = 89, *n*(%)

Outcome indicators of clinical problems	Importance score > 3	Importance score > 6	Average	Standard deviation	Significance	Coefficient of variation
Photon integral flux	88(98.9)	61(68.5)	7.12	1.47	Very important	0.21
Power density	86(96.6)	64(71.9)	7.37	1.46	Very important	0.20
Illumination time	87(97.7)	66(74.1)	7.38	1.44	Very important	0.20
Spot diameter	85(95.5)	52(58.4)	6.85	1.94	Important	0.28
Photon integral flux should be 100 J/cm ²	86(96.7)	60(67.4)	7.09	1.51	Very important	0.21
Power density should be 100-600 mW/cm ²	87(97.7)	61(68.5)	7.21	1.52	Very important	0.21
At a wavelength of (630 ± 5) nm	87(97.7)	69(77.5)	7.52	1.50	Very important	0.20
Lesion size variation	89(100)	63(70.7)	7.51	1.43	Very important	0.19
Analgesic regimen	83(93.3)	59(66.3)	6.97	1.53	Important	0.22
Concentration administered	86(96.6)	63(70.7)	7.28	1.58	Very important	0.22
Pretreatment	81(91.0)	50(56.1)	6.66	2.20	Important	0.33
Local application	87(97.7)	66(74.1)	7.40	1.51	Very important	0.20

2.3 质量控制结果

①积极系数:受邀的89位专家均完整填写问卷,问卷全部回收,积极系数为100%。②协调程度:问卷包含的所有问题除第7个问题“对于角化增厚的病损是否需要预处理”外的变异系数均低

于0.3。表明专家的意见集中,协调程度好。对于上述变异系数 > 0.3的问题,本研究将所有专家、所在科室开展光动力治疗的专家、本人亲自开展光动力治疗的专家的评分进行分类统计。亲自应用光动力治疗的专家(共28人)的评分统计结果显示

他们普遍认为这是非常重要的建议,且变异系数 < 0.3,协调程度好,见表3。③信度分析:统计结果 Cronbach α 系数高于0.8,表明信度高,即专家对各个问题的意见的一致性;各项“项已删除的 α 系数”值与 Cronbach α 系数值接近且各项校正项总

计相关性(CITC值)无低于0.3的条目,说明所有问题及结局指标均应保留,且专家们的对所有问题的评分的平均分均达到重要以上,说明本次问卷调查的问题及相关指标的设定得到了广泛的认可,见表4、表5。

表3 所有专家/所在科室开展光动力治疗的专家/亲自临床应用光动力治疗的专家问卷填写结果

Table 3 Results filled in questionnaires by all experts/experts conducting photodynamic therapy in their departments/experts applied photodynamic therapy in person n(%)

Whether oral potentially malignant diseases with hyperkeratotic should be pretreated before photodynamic therapy	Importance score > 3	Importance score > 6	Average	Standard deviation	Significance	Coefficient of variation
All experts (n=89)	81 (91.0)	50 (56.1)	6.66	2.20	Important	0.33
Experts conducting photodynamic therapy in their departments(n=44)	41 (93.2)	28 (63.6)	6.91	1.88	Important	0.27
Experts applied photodynamic therapy in person(n=28)	27 (96.4)	19 (67.8)	7.35	1.63	Very important	0.22

表4 全部专家问卷填写临床问题的结局指标结果的信度

Table 4 Reliability of results of the questionnaire for outcome indicators of clinical problems by all experts n=89

Outcome indicators of clinical problems	CITC	Items removed α coefficient
Photon integral flux	0.606	0.880
Power density	0.661	0.877
Illumination time	0.756	0.872
Spot diameter	0.678	0.876
Photon integral flux should be 100 J/cm ²	0.796	0.869
Power density should be 100-600 mW/cm ²	0.593	0.880
At a wavelength of (630 \pm 5) nm	0.630	0.878
Lesion size variation	0.551	0.882
Analgesic regimen	0.392	0.891
Concentration administered	0.612	0.879
Pretreatment	0.419	0.893
Local application	0.552	0.882

CITC: corrected item-total correlation

表5 全部专家问卷填写结果的 Cronbach α 系数

Table 5 Cronbach α coefficient for results from questionnaires completed by all specialists n = 89

Cronbach α	Standardized Cronbach α
0.887	0.889

综上,本次统计结果具有很好的说服力,无需进行第三轮问卷调查,可用作共识的制定。

3 讨论

光动力治疗是治疗口腔潜在恶性疾患的有效方法,但对其治疗操作的细节报道有限。笔者总结了相关的研究,主要包括如下内容:2016年美国皮肤外科学会(ASDS)提出了“光子积分通量 = 4 \times (功率密度 \times 照光时间)/($\pi \times$ 光斑直径²)”^[16],光

斑面积取决于光源距病损表面距离,其数理关系成为影响ALA光动力疗法相关照射参数的重要因素;既往研究的照射剂量较小,最近的临床观察性研究(n = 29)证实高功率光照缩短治疗时间的同时,不会产生光热效应,且未见明显不良反应^[17];英国皮肤科2018年的局部光动力治疗指南将二极管激光器作为首选,因为它们可靠,易于操作和便携,推荐630 ~ 632 nm波长的激光可取得良好的治疗效果^[18]。

关于疗效标准,2019年发表的光动力治疗口腔白斑的系统性综述,将疗效主要评价标准设为完全缓解、部分缓解和无缓解^[19];光动力治疗的主要不良反应是烧灼感和疼痛,但止痛的方式缺乏统一的共识^[20];Jin等^[12]比较评价了不同光敏剂(ALA vs. 海姆泊芬)及相同光敏剂不同浓度(20%

ALA vs. 5% ALA)的光动力治疗口腔潜在恶性疾患的疗效,结论为20% ALA相比于其他光敏剂效果更好;此外,局部使用光敏剂(ALA)可产生理想效果,较漱口(亚甲基蓝)的给药方式效果明显增加^[12];Wang等^[21]的研究显示使用传统医学中的梅花针叩刺法进行口腔疣状白斑光动力治疗前的预处理,取得了良好的效果,且未增加患者疼痛及其他不良反应。上述提及的内容为本研究提供共识中需要着重解决的方面,结合已有的数据资料、指南及临床操作实际,笔者将相关的临床问题及结局指标汇总并进行专家意见收集以提供切实可行的临床操作推荐方案。

德尔菲法因其结构化的流程具有可控性,结合文献证据,临床问题可以得到客观的评定,因而被广泛应用于指南的制定^[22]。经典的德尔菲法至少要进行四轮,首先由专家们自由讨论,得出拟进一步讨论的问题;第二轮进行问题的重要程度的评分;第三轮总结前两次的信息并提出修改意见;第四轮进行判断和论证,直至专家的意见趋于一致时结束^[23-24]。因其实施流程复杂,耗费较多人力及时间,越来越多的指南选用改良的德尔菲法,仅需要二轮及以上的专家评分、讨论即可得出结论,从而简化流程,提高效率^[25]。

本共识采用改良德尔菲法进行临床问题及相应结局指标的评定。在最初拟纳入的临床问题的选择过程中并未广泛地征求参与第二轮德尔菲法所有相关专家的意见,是因为考虑到临床接触光动力治疗口腔潜在恶性疾患的医师较少,且文献资料有限,缺少相关临床经验的医师,难以找到临床上最迫切需要解决的、最关键的问题,容易扩大问题范围,降低组内一致性。因此首轮德尔菲法临床问题的筛选结合相关文献进行,以期最终能够得到最有实际应用价值、最贴合临床、最简洁的临床共识所需要的问题及相应的结局指标。

本研究要求专家填写自己所属医院,所在科室是否进行光动力治疗及医师本人是否亲自进行光动力的治疗,一定程度上违反了德尔菲法的“匿名”要求,带来了一定的偏倚。但对于意见不统一的结果,本研究需要根据以上因素考虑专家意见的权重,从而得出最有利于临床实际应用的专家共识。

用变异系数来评价协调程度,不同的指南选择的标准并不一致^[14,26],若选择为变异系数 $<35\%$ 作为质量控制标准,则所有推荐内容均符合标

准。为减少组内差异,保证纳入指南的临床问题和结局指标更具有指导意义,本文选择相对较小的阈值,即变异系数 $<30\%$ 。在这种条件下,问题“是否同意对表面存在过度角化或角化增厚的口腔潜在恶性疾患在光动力治疗前对病损进行预处理,使用如:激光、微针、梅花针及药物等”所有专家的评分的变异系数为33%,表明专家的意见不统一。

笔者分析可能是由于熟悉光动力治疗的医师占比较小,大多数专家只能依据文献及相互交流得到对相关内容的认知,对于这种病例少、经验总结少的问题较难给出准确的答案。因而笔者将所有专家、所在科室开展光动力治疗的专家、本人亲自开展光动力治疗的专家分类统计结果。发现按上述顺序其平均分逐渐升高,标准差逐渐减小,变异系数逐渐小;表明按上述顺序,其重要性/一致性逐渐增高,这证明了笔者上述猜想。因而,将所有专家的意见全部纳入反而降低了结果的真实性,最终笔者决定将亲自临床应用光动力治疗的专家评分统计结果来代表这一题的评分结果。结果表明这是非常重要的建议,且协调程度好,应被纳入指南。不可否认的是选择本人亲自开展光动力治疗的专家的意见作为结果难以避免这些专家的主观偏倚,从而影响结局的准确性,未来仍需进一步大样本量的随机对照研究及更多的专家意见进行综合的评定。

因第二轮投票结果协调程度好,专家积极系数高,且全部问题均被认为重要或非常重要。因而无需进行第三轮投票评定,即可认为指南的相关问题已达成共识。但为避免出现误差,笔者采用以下方法补充检验组内一致性(信度):Cronbach α 系数、项已删除的 α 系数、校正项总计相关性(CITC值)。以上三种检验尤其适用于评价态度量表题的回答的可靠性与准确性^[27]。本研究统计的结果显示专家的评价具有很好的信度。综合以上两种方法,笔者认为共识所包含的所有问题及相应结局指标均得到了专家的一致认可,且无专家提出其他需要讨论的问题,故本次德尔菲法到这一轮即可终止,所有临床问题及相应结局指标均需纳入共识。

本研究未对不良反应单独进行讨论,是由于光动力治疗口腔潜在恶性疾患并未作为一线治疗方式应用于临床,关于其风险及不良反应的报告十分有限。故根据专家临床经验及文献查阅结

果,确定其主要不良反应是烧灼感和疼痛,且无专家提出其他意见。虽然有少量病例在光动力治疗后出现口腔黏膜溃疡,但关于不良反应进一步的研究结论需要长期的临床观察。对溃疡的治疗可遵循消炎、止痛和促进愈合的原则^[28]。

除本共识中纳入的临床问题外,由于光动力治疗的原理尚有很多不明之处,部分专家对其治疗口腔潜在恶性疾患的远期有效性及安全性未达到一致意见。伦敦大学头颈部医学中心一项147人参与的平均随访7.3年的研究显示光动力治疗口腔潜在恶性疾患的缓解率为81%,复发率为11.6%,其中7.5%出现了病情的进展^[29],他们认为光动力治疗是有临床应用价值的。鉴于目前缺乏长期的追踪随访数据,国内多家医疗机构开展光动力治疗口腔潜在恶性疾患的时间尚短,且不同医师的看法不尽相同,未来需要长时间的随访观察及更多的专家临床经验总结以确证光动力治疗的远期有效性及安全性。

4 小 结

本研究应用德尔菲法进行,主要涉及ALA光动力疗法治疗口腔潜在恶性疾患的照射剂量、给药方式及浓度、疗效的评价标准、不良反应的预防及预处理方案,共纳入8个临床问题的12个结局指标,均达到或接近非常重要等级,专家的意见具有较好的一致性。研究结果将被纳入光动力治疗口腔潜在恶性疾患的共识中,可在当今治疗缺少循证医学证据的条件下,提供参考意见,进而规范化光动力治疗流程,有助于今后的治疗及科研。

【Author contributions】 Liu ZJ designed the study and wrote the article. Wang X determined the content of the questionnaire. Han Y corrected the content of the questionnaire. Liu HW initiated expert discussion, distributed the questionnaire and reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Evren I, Brouns ER, Wils LJ, et al. Annual malignant transformation rate of oral leukoplakia remains consistent: a long-term follow-up study[J]. *Oral Oncol*, 2020, 110(11): 1 - 10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105014.
- [2] Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 7(7): 1-72. doi: 10.1002/14651858.CD001829.
- [3] Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 125(6): 582 - 590. doi: 10.1016/j.oooo.2018.03.011.
- [4] Senarath NH, Jayasooriya PR, Siriwardena BSMS, et al. Epithelial dysplasia at excision margins of oral squamous cell carcinoma: a review on relationship to clinicopathological parameters and prognosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(8): 2313 - 2321. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.8.2313.
- [5] Kerr AR, Lodi G. Management of oral potentially malignant disorders[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 2008-2025. doi: 10.1111/odi.13980.
- [6] Li X, Zhao Y, Zhang T, et al. Mitochondria-specific agents for photodynamic cancer therapy: a key determinant to boost the efficacy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 10(3): 1 - 23. doi: 10.1002/adhm.202001240.
- [7] Tian R, Wang C, Chi W, et al. Emerging design principle of near-infrared upconversion sensitizer based on mitochondria-targeted organic dye for enhanced photodynamic therapy[J]. *Chemistry*, 2021, 27: 1-10. doi: 10.1002/chem.202102866.
- [8] Qiu M, Wang D, Huang H, et al. A regioselectively oxidized 2D Bi/BiOx lateral nano-heterostructure for hypoxic photodynamic therapy[J]. *Adv Mater*, 2021. doi: 10.1002/adma.202102562.
- [9] Ramsay D, Stevenson H, Jerjes W. From basic mechanisms to clinical research: photodynamic therapy applications in head and neck malignancies and vascular anomalies[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4404-4431. doi: 10.3390/jcm10194404.
- [10] Algorri JF, Ochoa M, Roldán-Varona P, et al. Photodynamic therapy: a compendium of latest reviews[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (17): 4447-4475. doi: 10.3390/cancers13174447.
- [11] Ren Z, Wen J, Mo Y, et al. A systematic review and meta-analysis of fluorescent-guided resection and therapy-based photodynamics on the survival of patients with glioma[J]. *Lasers Med Sci*, 2021. doi: 10.1007/s10103-021-03426-7.
- [12] Jin X, Xu H, Deng J, et al. Photodynamic therapy for oral potentially malignant disorders[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, 28: 146-152. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.08.005.
- [13] 陈恳, 梁舒瑶, 闫盈盈, 等. 用德尔菲法确定伏立康唑个体化用药指南临床问题与结局指标[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(4): 368 - 369 + 381. doi: 10.13699/j.cnki.1001 - 6821.2016.04.028.
- [13] Chen K, Liang SY, Yan YY, et al. Using Delphi method to determine the questions and outcomes included in the practice guidelines for individualized medication of voriconazole[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2016, 32(4): 368-369+381. doi: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.04.028.
- [14] 宋再伟, 谈志远, 李幼平, 等. 应用德尔菲法确定大剂量甲氨蝶呤临床用药指南的临床问题与结局指标[J]. *药物流行病学杂志*, 2018, 27(2): 134-138. doi: CNKI: SUN: YWLX.0.2018-02-014.
- [14] Song ZW, Tan ZY, Li YP, et al. Using Delphi method to determine the clinical questions and outcomes included the practice guideline for clinical use of high-dose methotrexate[J]. *Chin J Pharmacoevidemiol*, 2018, 27(2): 134-138. doi: CNKI: SUN: YWLX.0.2018-02-014.
- [15] 周鹏翔, 薛雨晴, 陈逸, 等. 用德尔菲法确定儿科阿奇霉素注射使用的快速建议指南的临床问题与结局指标[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(3): 285-288. doi: 10.13286/j.cnki.chinpharm

- macyj.2018.03.16.
- Zhou PX, Xue YQ, Chen Y, et al. Using Delphi method to determine the questions and outcomes included in the rapid advice guideline for intravenous azithromycin in pediatrics[J]. Chin Hosp Pharm J, 2018, 38(3): 285 - 288. doi: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacyj.2018.03.16.
- [16] Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, et al. Photodynamic therapy: a clinical consensus guide[J]. Dermatol Surg, 2016, 42(7): 804-827. doi: 10.1097/DSS.0000000000000800.
- [17] Han Y, Xu S, Jin J, et al. Primary clinical evaluation of photodynamic therapy with oral leukoplakia in Chinese patients[J]. Front Physiol, 2019, 9: 1-9. doi: 10.3389/fphys.2018.01911.
- [18] Wong TH, Morton CA, Collier N, et al. British association of dermatologists and british photodermatology group guidelines for topical photodynamic therapy 2018[J]. Br J Dermatol, 2019, 180(4): 730-739. doi: 10.1111/bjd.17309.
- [19] Li Y, Wang B, Zheng S, et al. Photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia: a systematic review[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2019, 25: 17 - 22. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.10.023.
- [20] Ang JM, Riaz IB, Kamal MU, et al. Photodynamic therapy and pain: a systematic review[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2017, 19: 308-344. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.07.002.
- [21] Wang X, Han Y, Jin J, et al. Plum-blossom needle assisted photodynamic therapy: the therapy option for the treatment of oral potentially malignant disorder in the elderly[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2019, 25(3): 296 - 299. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.01.011.
- [22] 周奇, 王琪, 俞阳, 等. 临床实践指南制定中的共识方法[J]. 药品评价, 2016, 13(16): 13-17. doi: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.16.002.
- Zhou Q, Wang Q, Yu Y, et al. Consensus methods in the development of clinical practice guidelines[J]. Drug Evaluation, 2016, 13(16): 13-17. doi: 10.3969/j.issn.1672-2809.2016.16.002.
- [23] 徐蕊婷. 德尔菲法的应用及其难点[J]. 中国统计, 2006, 9: 57-59. doi: 10.3969/j.issn.1002-4557.2006.09.032.
- Xu AT. Application and difficulties of the Delphi method[J]. China Statistics, 2006, 9: 57-59. doi: 10.3969/j.issn.1002-4557.2006.09.032.
- [24] Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study[J]. Lancet, 2005, 366(9503): 2112-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
- [25] 丛显斌, 鞠成, 徐成, 等. 基于改良德尔菲法的鼠疫风险评估指标体系的建立[J]. 中华地方病学杂志, 2014, 33(5): 485-487. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2014.05.004.
- Cong XB, Ju C, Xu C, et al. Establishment of a risk assessment indicator system of plague using modified Delphi approach[J]. Chin J Endemiol, 2014, 33(5): 485-487. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2014.05.004.
- [26] 邵肖梅, 张崇凡. 足月儿缺氧缺血性脑病循证治疗指南(2011 标准版)[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(5): 327-335. doi: 10.3969/j.issn.1673-5501.2011.05.003.
- Shao XM, Zhang CF. Evidence based treatment guidelines for hypoxic ischaemic encephalopathy in term infants (2011 Standard Edition)[J]. Chin J Evidence Based Pediatrics, 2011, 6(5): 327-335. doi: 10.3969/j.issn.1673-5501.2011.05.003.
- [27] 李惠霞, 杨华, 郎文静, 等. 量表EORTC QLQ-OES18在中国食管癌患者中的有效性验证[J]. 重庆医学, 2016, 45(21): 2969-2972. doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.026.
- Li HX, Yang H, Lang WJ, et al. Validation of EORTC QLQ-OES18 scale in Chinese patients with esophageal cancer[J]. Chongqing Medical, 2016, 45(21): 2969 - 2972. doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.026.
- [28] Guo X, Han Y, Liu ZJ, et al. Expert recommendations for prevention, treatment and care of oral ulcers and other mucosal diseases during the coronavirus outbreak[J]. Chin J Dent Res, 2020, 23(2): 95-98. doi: 10.3290/j.cjdr.a44744.
- [29] Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, et al. Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia[J]. Lasers Surg Med, 2011, 43(3): 192-199. doi: 10.1002/lsm.21036.

(编辑 周春华, 曾曙光)



官网