

咪喹莫特乳膏联合重组人干扰素 α -2b在尖锐湿疣患者中的临床效果观察

胡楠¹ 倪通²

1 东南大学医学院附属南京同仁医院皮肤科,南京 211102

2 南京总医院皮肤科,南京 210000

【摘要】目的:探讨咪喹莫特乳膏联合重组人干扰素 α -2b在尖锐湿疣患者中的临床效果。方法:选取2013年6月至2016年12月南京市同仁医院收治的尖锐湿疣患者150例,随机分为两组,对照组应用激光治疗,研究组联合应用咪喹莫特乳膏以及重组人干扰素 α -2b治疗,对比两组患者治疗结果。结果:临床疗效对比方面,研究组患者的治疗有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);复发率对比方面,研究组患者治疗后各个时间点复发率均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);不良反应发生情况方面,研究组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);免疫功能对比方面,治疗前,两组患者免疫功能无显著区别,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,研究组患者 CD_{8+} 显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$), CD_{3+} 、 CD_{4+} 及 CD_{4+}/CD_{8+} 显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:尖锐湿疣患者在激光治疗的同时联合应用咪喹莫特乳膏以及 α -2b干扰素有利于提高治疗效果同时降低复发风险。

【关键词】 咪喹莫特乳膏;重组人干扰素 α -2b;尖锐湿疣;免疫功能

Clinical effect of Imiquimod cream and recombinant human interferon α -2b in the treatment of condyloma acuminata HU Nan¹, NI Tong². 1. Department of Dermatology, Nanjing Tongren Hospital Affiliated to School of Medicine, Southeast University, Nanjing 211102, Jiangsu, China; 2. Department of Dermatology, Nanjing General Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective: To explore the clinical effect of Imiquimod cream and recombinant human interferon α -2b in the treatment of condyloma acuminata. **Methods:** 150 patients with condyloma acuminata treated from June 2015 to December 2016 in our hospital were selected into our study. The subjects were randomly divided into 2 groups: the control group and the study group. The control group took the laser therapy. The study group took the combined method of Imiquimod cream and recombinant human interferon α -2b. The clinical effect of 2 groups was compared. **Results:** The clinical effective rate for study group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). At each time, the recurrence rate of the study group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The adverse event rate of the study group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). The immune function of 2 groups was not significantly different ($P > 0.05$). The index of CD_{8+} of the study group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The index of CD_{3+} , CD_{4+} and CD_{4+}/CD_{8+} of the study group were significantly higher than those of the control group ($P > 0.05$). **Conclusions:** For patients with condyloma acuminata, the combined method of laser therapy, Imiquimod cream and recombinant human interferon α -2b can improve the clinical effect and reduce the recurrence rate.

【Key words】 Imiquimod cream; Recombinant human interferon α -2b; Condyloma acuminata; Immune function

尖锐湿疣(condyloma acuminata, CA)是一种由人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)引起的疾病,它是属于皮肤黏膜类疾病。随着社会的快速发展,居民生活节奏的加快,尖锐湿疣发病率每年呈上升趋势,如今它在我国性传播疾病里位列第二^[1-2]。尖锐湿疣治疗后复发率相当高,治疗过程漫长,导致患

者压力过大,出现心理问题。而且有关性功能障碍甚至会造成患者家庭的情感问题,所以,研究如何治疗尖锐湿疣的高复发率意义重大^[3-4]。重组人干扰素 α -2b,对于病毒有着广泛的抵抗作用,而且还能提高患者的免疫力^[5]。咪喹莫特会对机体产生刺激作用,引起细胞对于病毒的免疫应答,将病毒感染面消除才能治疗尖锐湿疣。南京市同仁医院在尖锐湿疣疾病的治疗过程中,联合应用咪喹莫特乳膏以及重组人干扰素 α -2b干扰素进行治疗,取得满意效果。

【第一作者简介】胡楠(1984—),女,主治医师、硕士,主要研究方向为皮肤病性病的临床诊治

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年6月至2016年12月南京市同仁医院收治的尖锐湿疣患者150例,纳入标准:疣状主要生长在会阴、肛周、生殖器、肛门等地方;能用肉眼观察到鸡冠、菜花样生物;使用醋酸白检验呈阳性。排除标准:患者存在着严重的代谢性疾病、精神类疾病、心脑血管系统疾病;患者在就诊前2个月使用过免疫制剂;患者处于妊娠以及哺乳期。患者随机分为两组,研究组75例,男37例,女38例;年龄范围28岁~62岁,年龄(46.3±3.5)岁;病程范围2周~8个月,平均病程1.7个月;直径范围0.4cm~1.6cm;数目为10个。对照组75例,男39例,女36例;年龄范围30岁~67岁,年龄(42.3±3.1)岁;病程范围3周~6个月,平均病程1.2个月;直径范围0.6cm~1.8cm;数目为12个。两组患者的一般资料有可比性($P>0.05$),均知情并签署知情同意书,并经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

患者均使用CO₂激光烧灼切除疣体,范围:疣体周围2mm~3.5mm,深度:1mm~2.5mm,手术后用1/4500~1/7500高锰酸钾溶液对局部进行泡洗,莫匹罗星软膏(中美天津史克制药有限公司,国药准字:H10930064)外用,待研究组患者伤口愈合后外用5%咪喹莫特乳膏(四川明欣药业公司,国药准字:20030128)轻轻涂抹在局部患处,用中性肥皂以及清水在用药后5h~9h后洗掉患处的药物,1周间隔使用3d,进行8周的疗程,1次/d^[6]。外用重组人干扰素α-2b凝胶(安徽安科药厂,国药准字:S20020032)于患者局部皮损处仔细涂抹4次/d,连续使用8周。

1.3 观察指标

两组病人在治疗后需要进行连续5个月的复查,每月复查1次,对患者的不良反应以及复发情况作出详细的记录,如果患者有新皮损出现的话需要立刻复诊^[7]。治疗标准对比:显效:临床上的各种症状基本消失,减少的皮损面积至少是65.0%,在复查的5个月内无复发情况;有效:各种症状有所改善,减少皮损面积是50.0%。无效:治疗前后患者症状无明显差异,皮损面积扩大,病情甚至恶化。复发判断方法:无复发:肉眼不能观察到增生,临床症状基本消失,使用醋酸白检验显阴性,皮肤黏膜的恢复基本正常;复发:在原创面或者创面周围3cm内出现新皮损,使用醋酸白检验显阳性,临床症状有所消失^[8]。检测患者的外周血T细胞亚群使用间接免疫荧光法,仔细观察并记录两组患者CD₃₊、CD₄₊、CD₈₊以及CD₄₊/CD₈₊的水平变化情况^[9]。患者需要抽取3.5mL的静脉血在治疗前后的早晨。

1.4 统计学方法

数据统计应用SPSS18.0,计数计量资料应用 χ^2 及 t 检测($\bar{x} \pm s$) $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比

研究组患者的治疗有效及总有效率显著高于对照组,差异

具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组患者临床疗效对比(% , n=75)

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	0(0.0)	38(50.7)	37(49.3)	51.7%
研究组	5(6.7)	64(85.3)	6(8.0)	92.0%
χ^2 值		33.976		5.172
P 值		0.000		0.023

2.2 两组患者复发率对比

研究组患者完成疗程后1、2、3和5个月的复发例分别为6例(8.0%)、4例(5.3%)、3例(4.0%)和1例(1.3%),对照组分别为15例(20.0%)、13例(17.3%)、10例(13.3%)和7例(9.3%),治疗后各个时间点复发率均显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组患者复发率对比(% , n=75)

组别	1个月	2个月	3个月	5个月
对照组	15(20.0)	13(17.3)	10(13.3)	7(9.3)
研究组	6(8.0)	4(5.3)	3(4.0)	1(1.3)
χ^2 值	4.485	5.374	4.127	4.754
P 值	0.034	0.020	0.042	0.029

2.3 两组患者不良反应发生情况对比

研究组患者不良反应发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表3。

表3 两组患者不良反应发生情况对比(% , n=75)

组别	红斑	瘙痒	糜烂	总发生率
对照组	24(32.0)	15(20.0)	10(13.3)	49(65.3)
研究组	9(12.0)	6(8.0)	1(1.3)	16(21.3)
χ^2 值				29.566
P 值				0.000

2.4 两组患者治疗前后免疫功能对比

治疗前,两组患者免疫功能无显著区别,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,研究组患者CD₈₊显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),CD₃₊、CD₄₊及CD₄₊/CD₈₊显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表4。

表4 两组患者治疗前后免疫功能对比(% , $\bar{x} \pm s$, $n=75$)

组别	CD ₃₊		CD ₄₊		CD ₈₊		CD ₄₊ /CD ₈₊	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45.10 ± 4.18	54.51 ± 5.02 ^a	28.31 ± 2.85	32.53 ± 3.92 ^a	35.25 ± 4.59	25.93 ± 2.02 ^{a*}	0.75 ± 0.61	1.25 ± 1.34 ^a
研究组	43.48 ± 4.26	65.78 ± 5.31 ^a	28.69 ± 2.46	39.61 ± 3.54 ^a	36.11 ± 4.88	20.54 ± 2.08 ^a	0.76 ± 0.53	1.89 ± 1.67 ^a
<i>t</i> 值	1.869	13.357	0.874	11.609	1.112	16.099	0.107	2.589
<i>P</i> 值	0.066	0.000	0.385	0.000	0.270	0.000	0.915	0.012

注: 标有“^a”项表示, 与治疗前比 $P < 0.05$

3 讨论

临床上人乳头状瘤病毒会引起的一种性传播疾病—尖锐湿疣。尖锐湿疣的患病人群主要是以女性为主, 男性患此病的几率相对较低^[10-11]。临床上判断尖锐湿疣的主要方法是对患者进行阴道镜活检以及相关的病理学检查。该病的病变部位主要集中在外阴部位, 相对而言位置比较隐蔽, 而且在发病的初期尖锐湿疣的症状不明显, 在日常生活患者自行发现还是比较有难度的, 如果在前期不能得到及时治疗, 病情便会延误^[12]。在发病的后期尖锐湿疣的症状主要表现为血尿、疣体变大、尿分叉等, 此时患者虽然明显感到不适, 但是, 该病到了后期治愈的可能性比较低, 难度相对而言较大^[13]。如果患者本身就患有阴道炎, 那么它自身就具有传播性。而且尖锐湿疣治愈后很容易复发, 因此患者所处的局部环境以及治疗的彻底性都非常关键, 医护人员在治疗该病时需要注意烧灼的深度以及疣体的暴露程度。随着科学技术的进步和发展, 医疗行业研发了许多治疗方法, 治疗尖锐湿疣的方法越来越多, 但万变不离其宗, 治疗方法主要分为药物治疗以及激光手术治疗两类^[14]。激光手术治疗作为一种新兴的治疗方法, 它的治疗特点主要是患者无需住院, 疗效快, 不会过多的影响患者的生活^[15]。激光手术治疗的对象主要是单个病灶, 并且病变部位的较小。它的治疗方法是对患者的疣体和疣体下部的组织进行激光切除, 对于患者病灶处能起到很好的治疗效果, 但是很难根治患者体内潜在的病毒, 而针对大面积的病变部位, 激光手术治疗的效果并不理想, 在治疗后有很大的几率复发^[16]。研究表明, 机体对于尖锐湿疣的免疫是特异性免疫, 而且主要是细胞免疫, 而病人体内可能就存在着细胞免疫功能异常的问题。目前而言, 临床上治疗尖锐湿疣方法主要还是应该从两方面入手, 一方面将机体对病毒的免疫应答功能进行改善, 另一方面则是对患者的局部病灶进行清除, 两方面相互联合, 治疗的效果才更理想^[14]。

作为一种人工合成的药物, 咪喹莫特属于非核苷酸异环胺类。虽然有研究已经证明了咪喹莫特不能直接杀病毒, 但是咪喹莫特可以诱导细胞因子达到间接杀灭病毒的目的, 在临床上外用咪喹莫特能使机体的局部受到刺激, 进而分泌多种细胞因子, 像干扰素、多种白介素、肿瘤坏死因子和 γ 干扰素等, 他们均能使细胞的免疫反应增强, 对细胞进行间接的杀毒^[17]。研究表明, 咪喹莫特单独外用的时间大于8周的话, 对于皮损的清除率达到58.0%左右, 治疗后疾病的复发率仅仅只有15.0%左右。但是, 一些患者的皮损较大, 那么他的皮损清除时间就相对较

长, 相对应的咪喹莫特单独外用的时间也需要进行适当的延长, 通常可以将CO₂激光与咪喹莫特联合使用来治疗尖锐湿疣, 5.0%咪喹莫特乳膏进行外用可以起到预防皮损复发的作用, 而CO₂激光则可以切除疣体, 这种方法对于明显皮损角化以及皮损单个个体的体积较大的患者来说是一种相当理想的治疗方法。在本次研究中先对患者进行激光治疗, 然后再单独外用咪喹莫特8周, 两者联合治疗明显降低了复发率, 这与研究中5.0%咪喹莫特单独外用治疗疣体的结果相符。咪喹莫特乳膏外用的原理主要是对潜伏在感染皮肤的病毒复制以及亚临床感染起到抑制的作用, 清除皮损处病毒所需要的时间相对较长。除此之外, 患者在首次外用咪喹莫特乳膏的时候与单独使用CO₂激光治疗的患者相比, 复发频率较低, 复发的时间也较晚。这可能表示外用咪喹莫特乳膏可能会抑制病毒的复制, 那么病毒被清除的概率很大。在南京市同仁医院的研究中, 对照组, 研究组进行治疗后出现的不良反应率各为65.3%、21.3%, 两者差异明显, 对照组的红斑、糜烂、瘙痒的严重程度远大于研究组。而且不良反应大多在第1周~2周出现, 停药后3d~5d不良反应基本消失。溃疡患者可以外用金霉素眼膏、0.5%新霉素溶液来减轻痛苦, 严重者需要立即停药, 进行复诊。

有报道指出, CD₄₊以及CD3在尖锐湿疣患者的外周血中水平与正常人相比正常或者呈降低的趋势, CD₄₊/CD₈₊的比值与正常人相比明显降低, CD₈₊水平与正常人相比呈增加的趋势, CD₄₊/CD₈₊比值能将免疫系统的内环境稳态很好的反映出来, CIM+能起到促进免疫细胞应答的作用。至于重组人干扰素 α -2b是通过基因工程合成的, 它是一种广谱抗病毒类药物。重组人干扰素 α -2b的作用机理主要是结合靶细胞膜上的受体, 通过受体把信号从细胞膜外传至细胞膜内, 使细胞内的抗病毒蛋白基因激活, 然后发生一系列的复制、表达、增殖, 达到抑制病毒复制以及抵抗病毒的目的。它的临床疗效主要有免疫调节、抗病毒、抗肿瘤3大类。重组人干扰素 α -2b能起到增强巨噬细胞吞噬的作用, 使NK细胞的杀伤得到很大程度上的增强。本研究中研究组患者在CO₂激光治疗的基础上联合应用重组人干扰素 α -b, 局部皮损处能更好的吸收药物, 使药物的疗效得到充分的发挥, 重组人干扰素 α -2b能将患者体内残留的病毒清除, 阻止了残余病毒和隐性感染的可能, 除此之外, 它还能使患面的炎症得到很好的消除, 皮肤的抵抗力得到增加, 患面的愈合速度大大加快。不仅降低了尖锐湿疣复发率, 而且使临床的治疗效果得到提高。在我院的研究中, 治疗后的对照组的CD8

+显著高于研究组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),研究组 CD_{4+} 、 CD_{3+} 、 CD_{4+}/CD_{8+} 显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这可能就表明了咪喹莫特乳膏能使机体的免疫功能得到加强,当然,它还能使患者体内紊乱的免疫系统得到调节,使机体本身的抗病能力得到增强,对于疣体消退后的病损修复更有利。

综上所述,尖锐湿疣患者在激光治疗的同时联合应用咪喹莫特乳膏以及重组人干扰素 $\alpha-2b$ 干扰素进行治疗,有利于提高治疗效果同时降低复发风险。

参 考 文 献

- [1] 陈湘玲. CO₂激光联合咪喹莫特乳膏和干扰素 $\alpha-2b$ 治疗妇科尖锐湿疣的疗效及不良反应. 实用临床医药杂志, 2016, 20(3): 129-130.
- [2] Braga EA, Filho LG, Saad SS. Argon plasma versus electrofulguration in the treatment of anal and perianal condylomata acuminata in patients with acquired immunodeficiency virus. Acta Cir Bras, 2017, 32(6): 482-490.
- [3] 黄剑磊, 贺晓, 刘芳, 等. 疣迪搽剂加咪喹莫特乳膏联合干扰素局部注射治疗女性尖锐湿疣可行性及稳定性研究. 陕西中医, 2016, 37(10): 1275-1277.
- [4] Ermanvlahovic M, Vlahovic J, Mrcela M, et al. Coexistence of condylomata acuminata with warty squamous cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Med Arch, 2017, 71(1): 72-75.
- [5] Zhao S, Zhou HY, Li H, et al. The therapeutic impact of HNP-1 in condyloma acuminatum. International Journal of Dermatology, 2015, 54(10): 1205-1210.
- [6] 王英俊, 许阳杰, 杨怀珠. 不同方法治疗肛周巨大尖锐湿疣的疗效分析. 中国性科学, 2015, 24(2): 301-302.
- [7] 皮肖冰, 王晓霞, 梁少飞, 等. 5%咪喹莫特乳膏预防CO₂激光术后宫颈尖锐湿疣复发. 中国艾滋病性病, 2014, 20(12): 943-945.
- [8] Virgilio E, Balducci G, Mercantini P, et al. Perianal giant condyloma acuminatum of Buschke-Loewenstein: A carcinoma-like condyloma or a condyloma-like carcinoma? Anz Journal of Surgery, 2015, 85(5): 394-395.
- [9] Cong X, Sun R, Zhang X, et al. Correlation of human papillomavirus types with clinical features of patients with condyloma acuminatum in China. International Journal of Dermatology, 2016, 55(7): 775-780.
- [10] 赵富芳. 5-氟尿嘧啶注射液外用联合咪喹莫特治疗尖锐湿疣临床观察. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2015, 14(3): 171-172.
- [11] Percinoto AC, Danelon M, Crivelini MM. Condyloma acuminata in the tongue and palate of a sexually abused child: a case report. BMC Res Notes, 2014, 23(7): 467-467.
- [12] 朱笋, 张广富, 王琳, 等. 电离子联合5-氨基酮戊酸光动力治疗尖锐湿疣的临床疗效及安全性分析. 中国性科学, 2015, 24(1): 72-75.
- [13] Caccavale S, La MM. Uncommon superficial angiomyxoma of the vulva complicated with condyloma acuminatum and Staphylococcus hominis infection: a mere example of gynecological immunocompromised district. International Journal of Dermatology, 2015, 54(11): e505-e506.
- [14] 王明, 邹清, 叶发舜, 等. 干扰素皮损内注射联合咪喹莫特乳膏外搽治疗尖锐湿疣35例临床观察. 中国皮肤性病学期刊, 2014, 28(2): 215-216.
- [15] 韩丽林, 卢淑娇. 重组人 $\alpha-2b$ 干扰素凝胶联合液氮冷冻治疗肛周尖锐湿疣的临床研究. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(6): 447-449.
- [16] Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. Cancer, 2015, 58(3): 611-616.
- [17] 谢映, 陈明春. 5%咪喹莫特乳膏对CO₂激光术后女性尖锐湿疣复发的预防作用. 中国皮肤性病学期刊, 2010, 24(9): 838-839.

(收稿日期: 2017-08-22)

欢迎投稿《中国性科学》杂志