

外用5%咪喹莫特乳膏与局部注射 α -1b干扰素 治疗肛周尖锐湿疣临床疗效比较

徐晓容^{1,2} 李佳玟¹ 郑俊彬² 赖爱民²

1. 汕头大学医学院第一附属医院皮肤科, 广东汕头 515041; 2. 广东省汕头潮南民生医院皮肤科, 广东汕头 515144

[摘要] 目的 比较外用5%咪喹莫特乳膏与局部注射 α -1b干扰素治疗肛周尖锐湿疣的临床疗效。方法 符合入组标准的患者160例, 随机分为3组, A组仅使用二氧化碳激光烧灼疣体; B组二氧化碳激光烧灼疣体后外用5%咪喹莫特乳膏, 每周1次, 共6周; C组二氧化碳激光烧灼疣体后肛周皮下注射 α -1b干扰素每周1次, 共6次。3组患者均于第4周末、第8周末及第12周末记录疗效及复发情况。结果 12周末观察期结束, A、B、C组治愈率分别为72.0%、88.7%、92.6%, B组、C组治愈率和A组比较有统计学差异($P < 0.05$); B组治愈率与C组相比, 无统计学差异($P > 0.05$); 第4周末、8周末、12周末C组复发率与A组相比, 均有显著性差异; 4周末、8周末B组复发率与A组相比无显著性差异。3组患者均无严重不良反应出现。结论 二氧化碳激光治疗术后外用5%咪喹莫特乳膏及局部注射 α -1b干扰素均能提高肛周尖锐湿疣患者的治愈率, 两者疗效相当; 局部注射干扰素可以更快的降低复发率, 咪喹莫特乳膏外用则临床应用简便, 均值得临床推广应用。

[关键词] 尖锐湿疣; 咪喹莫特; 干扰素; 复发

[中图分类号] R752.53

[文献标识码] B

[文章编号] 2095-0616(2015)11-63-03

The comparison of theapeutic effect between external use of 5% imiquimod cream and local injection of α -1b interferon on perianal condyloma acuminatum

XU Xiaorong^{1,2} LI Jiamin¹ ZHENG Junbin² LAI Aimin²

1. Dermatological Department, First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China; 2. Dermatological Department, Chaonan Minsheng Hospital, Shantou 515144, China

[Abstract] Objective To compare the efficacy between external use of 5% imiquimod cream and local injection of α -1b interferon on perianal condyloma acuminatum (CA). Methods The 160 cases of perianal CA were divided into 3 groups, a imiquimod group with 53 cases, a interferon group with 54 cases and a control group with 53 cases. After removing all the lesions by CO₂ laser, external use of 5% imiquimod cream was administered weekly for 6 weeks in the imiquimod group; local injection of α -1b interferon was administered weekly for 6 weeks in the interferon group. Cases in control group were only received CO₂ laser. The efficacy was evaluated 12 weeks after the treatment. Results The markedly effective rate in imiquimod group and interferon group 12 weeks after the treatment was 88.7% and 92.6% respectively, significantly higher than that in the control group, revealed significant difference, while with no significant difference between imiquimod group and interferon group. Compared with that of the control group, the recurrent rates of interferon group at 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks were significantly lower. While the recurrent rate of imiquimod group showed significantly lower than that of control group only at 12 weeks. No severe site effect was observed in 3 groups. Conclusion External use of 5% imiquimod cream and local injection of α -1b interferon both are useful treatment alternatives for patients with perianal CA.

[Key words] Condyloma acuminatum; Imiquimod; Interferon; Recurrence

尖锐湿疣是由人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)中的某些亚型引起的生殖器、肛门、会阴部为的表皮瘤样增生, 是常见的性传播疾病, 随着艾滋病发病率的不断上升以及性行为模式的复杂化, 肛周尖锐湿疣的复发成为尖锐湿疣治疗中尤为棘手的问题, 本研究比较了外用5%咪喹莫特乳

膏与局部注射 α -1b干扰素在治疗肛周尖锐湿疣中的应用, 研究其临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

汕头大学医学院第一附属医院皮肤性病科门诊以及汕头潮南民生医院皮肤性病科门诊2011年

3月~2014年3月诊治的160例肛周尖锐湿疣患者,所有入组患者均为成人,了解治疗过程,自愿签署治疗知情同意书。

1.2 入组标准

根据皮疹分布在肛周、肛管外口,典型的临床表现和醋酸白试验阳性诊断肛周尖锐湿疣,必要时进行组织病理检查排除扁平湿疣、鲍温样丘疹病等多发于肛周且与尖锐湿疣难以鉴别的皮肤病;排除标准(1)妊娠或哺乳期(2)患多系统、多器官严重疾病或自身免疫性疾病等基础病患者。

1.3 临床资料

入组患者共160例,随机分为3组,A组(对照组)53例,其中男32例,女21例,年龄18~37岁,平均(28.3±2.3)岁,病程14d~8个月,疣体数2~9个;B组(咪喹莫特组)53例,其中男35例,女18例,年龄18~39岁,平均(26.7±2.4)岁,病程10d~6个月,疣体数2~12个;C组(干扰素组)54例,其中男29例,女25例,年龄18~36岁,平均(26.5±1.9)岁,病程7d~9个月,疣体数1~11个;160例患者中,有肛交性行为的患者46例(28.75%),其中同性肛交14例(8.75%)。3组患者在性别、年龄、病程、病情等方面无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.4 治疗方法

术前醋酸白试验确定疣体及亚临床疣体范围;A组患者使用二氧化碳激光烧灼疣体,术后每天外用长效抗菌材料[商品名:洁悠神,南京神奇科技开发有限公司,国食药监械(准)字2007第3641154号];B组患者使用二氧化碳激光烧灼疣体,术后每天外用长效抗菌材料,5~7d创面愈合后肛周及肛管外口外用5%咪喹莫特乳膏[商品名:艾达乐,3M中国有限公司,H20040797],每周1次,共6周;C组患者使用二氧化碳激光烧灼疣体,术后即时于每处疣体基底处局部注射重组人干扰素-1b 0.1mL(商品名:运得素,规格:30μg,北京三元基因工程有限公司,S20010007);此后肛周皮下注射干扰素每周1次,共6次,注射方法为单周于截石位肛周4点、8点、12点各注射0.3mL,双周于截石位肛周2点、6点、10点各注射0.3mL。3组患者均于第4周末、第8周末及第12周末记录疗效及复发情况,若于治疗周期内出现疣体,均再次使用二氧化碳激光烧灼疣体,并如实登记复发情况。

1.5 疗效判定

治愈指疣体完全消失,醋酸白试验阴性,至12周末未出现疣体复发,痊愈率=痊愈例数/总例数×100%;复发指二氧化碳激光完全去除原有疣体

后,至12周末期间,在原位或肛周、肛管外口其他部位再次出现尖锐湿疣疣体或亚临床疣体。

1.6 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以[n(%)]表示,计数资料比较使用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

A组3例患者因工作流动性大无法完成随访。A组完成50例,B组完成53例,C组完成54例;3组随访至第12周末,疗效情况见表1;A、B、C组治愈率分别为72.0%、88.7%、92.6%,B组、C组治愈率与A组相比,均有显著性差异, χ^2 值分别为4.57、6.69, P 均 < 0.05 ,B组治愈率与C组相比,无显著差异, $\chi^2=0.48$, $P > 0.05$ 。各组内于4周末、8周末、12周末的复发率相比较均无显著性差异;第4周末、8周末、12周末C组复发率与A组相比,均有显著性差异, $\chi^2=4.52$ 、6.56、7.69, P 均 < 0.05 ;第4周末、8周末B组复发率与A组相比无显著性差异, $\chi^2=1.79$ 、3.69;第12周末B组复发率与A组相比有显著性差异, $\chi^2=4.57$, $P < 0.05$ 。

表1 三组患者经不同方法治疗后的临床疗效比较[n(%)]

组别	n	治愈	复发		
			4周内	8周内	12周内
A组	50	36(72.0)	8(16.0)	13(26.0)	14(28.0)
B组	53	47(88.7)	4(7.5)	6(11.3)	6(11.3)
C组	54	50(92.6)	2(3.7)	4(7.4)	4(7.4)

注:8周内复发例数指4周内复发例数加上第5周至第8周末期间新出现的复发例数的总和;12周内复发例数指8周内复发例数加上第9周至12周末期间新出现的复发例数的总和

2.2 不良反应

A组1例患者出现术后创面红肿、疼痛,经对症处理症状缓解,不良反应出现率为2%(1/50)。B组11例患者外用咪喹莫特乳膏后出现局部红肿、瘙痒及脱屑,经对症处理后症状消失,可完成治疗,不良反应出现率为20.8%(11/53)。C组54例患者中46例于第1次干扰素局部注射后2~6h出现不同程度的流感样综合征,表现为发热、寒战、全身不适、肌痛、头痛等,有时还可出现鼻塞、流涕、头晕等,以发热最为常见,6~12h达到高峰,2h内均能自然消退。该46例患者中,3例患者第2次局部注射后仍有轻度畏寒,低热,此后疗程无特殊

不适,可完成治疗。3组患者均无出现严重不良反应。

3 讨论

尖锐湿疣是复发率较高的性传播疾病,研究显示,尖锐湿疣患者复发一般出现在病程初期,1~2个月复发率达到高峰,3个月后复发仅为个别现象^[1-2],因此本研究采用12周的观察期以充分研究复发规律。肛周由于排便、体胖摩擦、肛交等容易出现微细皮肤损伤,肛门直肠疾病如肛周瘙痒症、肛周湿疹、痔疮等,也可引起局部皮肤黏膜受损,为HPV感染和复发创造条件^[3-4];本研究发现160例患者中有肛交性行为的患者46例(28.75%),体现了性行为模式是肛周尖锐湿疣的一个重要的传播途径。

目前研究认为造成HPV感染持续的原因是机体不能建立有效的免疫反应,尤其是局部细胞免疫,而亚临床感染是CA复发的重要因素。HPV感染机体组织细胞以及CA发生后皮肤表皮与真皮内局部细胞免疫,主要表现在角朊细胞、血管内皮细胞浸润和朗格汉斯细胞数量上的变化^[5-7]。因此,在制订治疗方案时,除了尽可能的清除现有的临床、亚临床病灶,应注意调整局部的免疫功能,去除影响其复发的因素。本实验A组患者使用二氧化碳激光单一疗法对临床感染病灶进行治疗,治疗范围较局限,复发率达28%。5%咪喹莫特乳膏是一种局部外涂的免疫调节药物,可诱导T细胞产生效应性细胞因子,如IFN、IL-1等,利于消除HPV感染,减低复发率^[8]。一项荟萃分析^[9]提示外用国产5%咪喹莫特乳膏可以有效预防生殖器疣的复发,Komericki等^[9]单独使用咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣,治疗3个月后的复发率为19%;本研究B组则是二氧化碳激光治疗联合咪喹莫特外用,治疗后12周复发率为11.3%,比对照组明显下降。本研究同时比较了另一种调节局部免疫的方法-局部注射干扰素的临床疗效。重组人-1b干扰素通过诱导产生多种抗病毒蛋白,抑制病毒在细胞内复制,增加自然杀伤细胞的活性^[10-11],达到治疗亚临床感染及隐性感染的目的,从而降低复发率。常见不良反应是首次注射后可出现注射反应,一般不影响治疗。王冉^[12]使用二氧化碳激光除去疣体后,-1b干扰素局部注射,隔日1次,连续注射20d,达到较好的治疗效果。本研究采取的肛周多点局部注射方法可准确的控制药物量,可以有效的提高肛周的药物水平,更好的发挥其生物学活性;治疗12周后治愈率92.6%,复发率7.4%。B组和C组的痊愈率

和复发率差异均无统计学差异,说明两种方法均能预防尖锐湿疣复发,12周末疗效差别不大,但C组于第4周末已体现出复发率的明显下降,提示干扰素局部注射临床见效更快速;虽然疗效略慢,咪喹莫特乳膏外用临床应用简便,患者依从性高^[13];因此两种方法均值得临床推广,临床医师可根据患者具体情况进行选择。

[参考文献]

- [1] 王雄,王珏,孔霞,等. HPV亚型与尖锐湿疣复发率复发时间关系的分析[J]. 中国皮肤性病学杂志 2008 22(11):676.
- [2] 韩婷婷,李秀芳. 尖锐湿疣复发因素的研究进展[J]. 中国艾滋病性病 2014 20(5):382-384.
- [3] 杨夕芳,张荣林,张小华,等. 139例肛周尖锐湿疣的临床特征及治疗观察[J]. 中国性科学 2011 20(6):14-15,18.
- [4] 傅强. 肛周尖锐湿疣62例流行病学分析[J]. 中国皮肤性病学杂志 2004 18(12):741-742.
- [5] Margaret A, Stanle Y. Genital human papilloma virus infections: current and prospective therapies [J]. Journal of General virology 2012 93:681-691.
- [6] 张优拉,刘冬梅. 激光联合5%咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣的疗效[J]. 实用医学杂志 2010 26(15):2823-2825.
- [7] 赵敏,张万宏,董汉生,等. 尖锐湿疣复发危险因素分析[J]. 中国皮肤性病学杂志 2010 24(4):337-339.
- [8] 万筱丽,吴铁强,张晋昕. 国产5%咪喹莫特乳膏治疗生殖器疣荟萃分析[J]. 岭南皮肤性病科杂志 2008 15(3):124.
- [9] Komerricki P, Akkilic Materna M, Strimitzer T, et al. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts[J]. Sex Transm Dis 2011, 38(3):216.
- [10] 茅恒菊,罗文洁. 干扰素局部注射联合微波治疗尖锐湿疣76例疗效观察[J]. 吉林医学 2012 33(35):7674-7675.
- [11] 刘萍,李兴. 高频电离子联合重组人-1b干扰素治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. 皮肤性与性病 2013 35(4):237-238.
- [12] 王冉. 二氧化碳激光联合干扰素局部注射治疗尖锐湿疣的疗效[J]. 实用临床医学 2010 11(12):64.
- [13] 黄俊青,陈长丽,张丽珠. 5%咪喹莫特乳膏对激光术后女性尖锐湿疣患者的影响[J]. 中国性科学 2013 22(1):42-43.

(收稿日期:2015-01-08)