

低剂量环磷酰胺联合复方黄柏液对尖锐湿疣患者CO₂激光术后复发的影响[△]

胡 勇* 汤红峰# 郑秀芬 王瑞华 黄 玲(南方医科大学附属顺德第一人民医院皮肤科,广东佛山 528300)

中图分类号 R752.5⁺3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)32-2997-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.32.07

摘要 目的:观察低剂量环磷酰胺联合复方黄柏液对尖锐湿疣(CA)患者CO₂激光术后复发的影响。方法:135例CA患者按随机数字表法分为联合组(38例)、环磷酰胺组(35例)、复方黄柏液组(32例)和对照组(30例)。所有患者均用CO₂激光术祛除疣体(包括醋酸白试验阳性区域)后,创面较小的患者给予外用莫匹罗星软膏,创面较大的患者加用左氧氟沙星片0.5g,口服,qd,连用2~3d常规治疗。在此基础上,联合组患者给予复方环磷酰胺片50mg,口服,qd,7d为1个疗程,连用2个疗程,疗程之间需停药3d+皮损局部及周边给予复方黄柏液,创面未愈合者湿敷30min,创面愈合后改为外洗20min,bid,连用4周;环磷酰胺组患者给予复方环磷酰胺片(用法用量同联合组);复方黄柏液组患者给予复方黄柏液(用法用量同联合组);对照组患者不用其他药物。观察4组患者复发情况及不良反应发生情况。结果:联合组患者复发率<环磷酰胺组<复方黄柏液组<对照组,4组比较差异有统计学意义(P<0.05);联合组患者累计复发次数<环磷酰胺组<复方黄柏液组<对照组,4组比较差异有统计学意义(P<0.05)。联合组患者仅出现1例用药后自觉全身发热外,其他3组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:低剂量环磷酰胺联合复方黄柏液较单用环磷酰胺或复方黄柏液,可有效降低CA患者CO₂激光术后的复发率,且安全性较好。

关键词 环磷酰胺;复方黄柏液;尖锐湿疣;CO₂激光术;复发

Effects of Low-dose Cyclophosphamide Combined with Compound Huangbai Lotion on Recurrence in Patients with Condylomata Acuminata after CO₂ Laser Therapy

HU Yong, TANG Hong-feng, ZHENG Xiu-fen, WANG Rui-hua, HUANG Ling (Dept. of Dermatology, Shunde Municipal First People's Hospital, Southern Medical University, Guangdong Foshan 528300, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of low-dose cyclophosphamide combined with Compound huangbai lotion on the recurrence in patients with condylomata acuminata (CA) after CO₂ laser therapy. **METHODS:** 135 CA patients were randomly divided into combination group (38 cases), cyclophosphamide group (35 cases), Compound huangbai lotion group (32 cases) and control group (30 cases). All patients received CO₂ laser therapy for dispelling wart (acetic acid white test positive area), and then the patients with small wound were given Mupirocin cream for external use and those with large wound were given Levofloxacin tablet 0.5 g, qd, for 2-3 d routine treatment. The combination group was given one Compound cyclophosphamide 50 mg orally, qd; a treatment course lasted for 7 d, and all of them received 2 treatment courses; 3 d interval between treatment course+local application of Compound huangbai lotion for skin lesion; the lotion was used to wet dressing the wound for 30 min before the wound healed or to wash the skin lesion areas for 20 min after the wound healed, bid, for 4 weeks. The cyclophosphamide group was given Compound cyclophosphamide tablet (usage and dosage were same to combination group). Compound huangbai lotion group only used Compound huangbai lotion (usage and dosage were same to combination group). Control group was given routine treatment. The recurrence of disease and ADR were observed in 4 groups. **RESULTS:** The recurrence rate was in ascending order as combination group, cyclophosphamide group, Compound huangbai lotion group and control group; there were statistical differences among 4 groups (P<0.05). The recurrence times was in ascending order as combination group, cyclophosphamide group, Compound huangbai lotion group and control group; there were statistical differences among 4 groups (P<0.05). There was no serious ADR during treatment, and only one patient from combination group suffered from transient fever. **CONCLUSIONS:** Low-dose cyclophosphamide combined with Compound huangbai lotion is more effective and safer than cyclophosphamide or Compound huangbai lotion lone in reducing recurrence rate of patients with CA after CO₂ laser therapy.

KEYWORDS Cyclophosphamide; Compound huangbai lotion; Condylomata acuminata; CO₂ laser; Recurrence

尖锐湿疣(CA)是人乳头瘤病毒(HPV)感染所致的累及

[△] 基金项目:广东省佛山市科学技术局科技攻关项目(No. 201108209)

* 主治医师。研究方向:性传播疾病、慢性前列腺炎。电话:0757-22318875

通信作者:主任医师,博士。研究方向:慢性前列腺炎、性病相关性前列腺炎。E-mail: tmwthf@126.com

肛门、外生殖器皮肤或黏膜的最常见的性传播疾病(STD)之一,在美国每年约有50多万的新发患者^[1],在我国发病率亦逐年递增,位居STD的第三位^[2],高危型的HPV感染还具有癌变的潜在可能,患者往往承受着巨大的精神压力和经济负担。而现有的以CO₂激光术为代表的物理治疗复发率很高。为了寻求有效的预防术后复发的方法,在本研究中,笔者从免疫治疗的角度出发,观察了低剂量环磷酰胺联合复方黄柏液对CA

患者CO₂激光术后复发的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2012年4月-2013年11月收治的135例CA患者,均符合《性病诊疗规范和性病治疗推荐方案》中的诊断标准^[5],醋酸白试验阳性,HPV 6-11阳性和/或HPV 16-18阳性。其中,男性76例,女性59例,年龄16~52岁,平均(31.7±14.6)岁,病程1周~8个月,平均(2.8±1.2)个月。男性患者皮损部位位于龟头、冠状沟、包皮内外板或系带处、尿道口、会阴部、肛周;女性患者皮损部位位于大小阴唇、阴道前庭及阴道口、会阴部、肛周、宫颈口。排除标准:(1)入选前2周内系统或局部使用过免疫调节药物或抗病毒药物者;(2)局部并发有其他明显的可能会影响到疗效评价的皮肤疾病者;(3)患有其他STD或感染性疾病者;(4)患有糖尿病、血液病、肿瘤等慢性系统性疾病或肝肾功能障碍性疾病者;(5)患有自身免疫性疾病或免疫功能低下者;(6)妊娠期、哺乳期妇女及儿童。按随机数字表法将所有患者分为联合组(38例)、环磷酰胺组(35例)、复方黄柏液组(32例)和对照组(30例)。4组患者性别、年龄、病程、疣体大小及数量等一般资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意且签署了知情同意书。

表1 4组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of the patients from 4 groups

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病程,月	疣体大小,cm	疣体数量,个
联合组	38	22/16	16~48	0.75~8.0	0.5~1.5	6~23
环磷酰胺组	35	19/16	19~45	0.38~6.0	0.2~1.0	4~25
复方黄柏液组	32	18/14	20~52	0.25~7.5	0.3~1.4	4~23
对照组	30	17/13	17~50	0.50~6.0	0.3~1.2	5~20

1.2 治疗方法

所有患者均用CO₂激光术祛除疣体(包括醋酸白试验阳性区域)后,创面较小的患者给予外用莫匹罗星软膏,创面较大的患者加用左氧氟沙星片0.5g,口服,qd,连用2~3d常规治疗。在此基础上,联合组患者给予复方环磷酰胺片(天津金世制药有限公司)50mg,口服,qd,7d为1个疗程,连用2个疗程,疗程之间停药3d^[6];皮损局部及周边给予复方黄柏液(山东汉方制药有限公司),创面未愈合者湿敷30min,创面愈合后改为外洗20min,bid,连用4周;环磷酰胺组患者给予复方环磷酰胺片(用法用量同联合组);复方黄柏液组患者给予复方黄柏液(用法用量同联合组);对照组患者不用其他药物。所有服用环磷酰胺的患者治疗前后检测血尿常规、肝肾功能、自身抗体及类风湿因子,并嘱足量饮水。

1.3 观察指标

观察4组患者复发情况及不良反应发生情况。

首次治疗完成后,每2周随访1次,连续随访12周,记录复发例数。复发率=复发例数/总例数×100%^[6]。

复发患者按原有方案复治至治愈,记录每例患者累计复发次数(重复治疗次数)。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:原皮损治疗部位及其周围1cm内疣体完全消失,无新疣体出现,醋酸白试验阴性;复发:原皮损治疗部位及其周围1cm内出现新的疣体,醋酸白试验阳性。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件对所得数据进行分析。复发率比较采用 χ^2 检验,复发次数比较采用Kruskal-Wallis H检验和Nemenyi检验^[7]。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组患者复发率比较

联合组患者复发率<环磷酰胺组<复方黄柏液组<对照组,4组比较差异有统计学意义(P<0.05),详见表2。

表2 4组患者复发率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of recurrence rates among 4 groups [case (%)]

组别	n	2周	4周	6周	8周	10周	12周	合计
联合组	38	1(2.63)	2(5.26)	2(5.26)	1(2.63)	1(2.63)	0(0)	7(18.41)
环磷酰胺组	35	2(5.71)	4(11.43)	5(14.29)	2(5.71)	1(2.86)	0(0)	14(40.00)
复方黄柏液组	32	4(12.50)	6(18.75)	5(15.62)	1(3.13)	0(0)	0(0)	16(50.00)
对照组	30	8(26.67)	7(23.33)	5(16.67)	3(10.00)	0(0)	0(0)	23(76.70)

2.2 4组患者累计复发次数比较

联合组患者累计复发次数<环磷酰胺组<复方黄柏液组<对照组,4组比较差异有统计学意义(P<0.05),详见表3。

表3 4组患者累计复发次数比较(例)

Tab 3 Comparison of recurrence times among 4 groups (case)

组别	1次	2次	3次	4次	5次	6次	7次	8次	9次	合计
联合组	5	1	1	0	0	0	0	0	0	7
环磷酰胺组	5	5	3	1	0	0	0	0	0	14
复方黄柏液组	3	2	4	5	2	0	0	0	0	16
对照组	2	2	3	4	4	2	3	2	1	23

2.3 不良反应

联合组患者仅出现1例用药后自觉全身发热,其他3组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。所有服用环磷酰胺患者治疗前后血尿常规、肝肾功能、自身抗体及类风湿因子检测均无明显变化。

3 讨论

CA是一种发病率高、传染性强、危害性大、复发难治的STD和良性肿瘤。近年来,用于CA的药物如咪喹莫特,方法如光动力治疗等,普遍存在使用不便及费用高昂等缺点^[1],HPV疫苗虽然已成为当今的研究热点^[8],但尚未大规模应用于临床。因此,临床仍以CO₂激光术治疗为主,但复发率较高。

环磷酰胺适用于恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、淋巴细胞白血病、实体瘤如神经母细胞瘤、卵巢癌、乳腺癌、各种肉瘤及肺癌等,但用于CA的治疗是一个全新的理念,Cao Y等^[1]研究指出,低剂量环磷酰胺可预防CA的复发,CA皮损局部免疫微环境的异常与CD3⁺CD4⁺FOXP3⁺Treg细胞局部募集、显著增多有关,而低剂量环磷酰胺可以在增强T细胞和NK细胞效应的同时,选择性地大量抑制或减少Treg细胞,从而有助于改善

局部免疫微环境,清除残存的HPV,有效防止CA复发^[1,4,9],其机制初步推测可能与细胞内低水平三磷酸腺苷以及继发的低水平谷胱甘肽有关^[9-10],但具体机制尚需进一步研究证实。此外,本研究所使用的复方环磷酰胺中所含的人参茎叶总皂苷具有增强机体免疫功能、抗肿瘤、抗病毒等多种作用,与环磷酰胺联用,在增强疗效的同时还能有效降低其毒副作用^[11-12]。

复方黄柏液最主要成分是黄柏。黄柏为芸香科植物黄皮树或黄檗的干燥树皮,祖国医学认为其味苦、性寒,归肾、膀胱经,能清热燥湿、泻火解毒、消肿祛腐。小檗碱(又称黄连素)是黄柏提取物中最主要的有效成分,属于天然的异喹啉生物碱,呈现多样的药理学和生物学活性,广泛用于治疗各种感染性疾病^[13]。小檗碱口服生物利用度较低^[13],而HPV的感染也仅局限于体表的皮肤或黏膜,因此采用复方黄柏液局部外用的方式,一方面有助于直接洗脱部分治疗后残存的疣体和病毒;另一方面还可以湿润皮肤,增加角质层水合,帮助其有效成分直接作用于CA的潜伏和亚临床感染灶而发挥作用。既往研究表明,小檗碱对多种杆菌、球菌及真菌具有较强的抑制作用以及抗炎症活性,对多种病毒如流感病毒和乙型肝炎病毒(HBV)等具有抗病毒作用,此外还具有抗肿瘤活性,尤其对于某些具有致肿瘤特性的微生物和病毒的增殖和复制具有明显抑制作用^[13-16]。

本研究结果显示,联合组患者复发率<环磷酰胺组<复方黄柏液组<对照组,4组比较差异有统计学意义,且联合组患者累计复发次数<环磷酰胺组<复方黄柏液组<对照组,4组比较差异有统计学意义,与相关研究结果一致^[1,9]。表明环磷酰胺联合小檗碱对HPV所致的CA具有一定的抑制和治疗作用,小檗碱抗菌、抗炎、抗病毒和抗肿瘤的机制很可能与PI3K/Akt等信号通路及诱导多种相关细胞因子的表达有关^[17],也可能与小檗碱插入DNA,抑制DNA合成及逆转录有关^[18],但均有待进一步研究证实。且联合组患者仅出现1例用药后自觉全身发热,其他3组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

综上所述,低剂量环磷酰胺联合复方黄柏液较单用环磷酰胺或复方黄柏液,可有效降低CA患者CO₂激光术后的复发率,且安全性较好。但是,由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

[1] Cao Y, Zhao J, Yang Z, et al. CD4⁺ FOXP3⁺ regulatory T cell depletion by low-dose cyclophosphamide prevents recurrence in patients with large condylomata acuminata after laser therapy[J]. Clin Immunol, 2010, 136(1): 21.

[2] Liang J, Lu XN, Tang H, et al. Evaluation of photodynamic therapy using topical aminolevulinic acid hydrochloride in the treatment of condylomata acuminata: a comparative, randomized clinical trial[J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2009, 25(6): 293.

[3] 孙国均.最新部颁性病诊疗规范和性病治疗推荐方案

[C]//全国性与生殖医学学术研讨会论文集.北京, 2004.

[4] Cao Y, Zhao J, Lei Z, et al. Local accumulation of FOXP3⁺ regulatory T cells: evidence for an immune evasion mechanism in patients with large condylomata acuminata[J]. J Immunol, 2008, 180(1): 7681.

[5] 汪科, 韩钢文, 郑和义, 等.重组人干扰素α-2a凝胶预防尖锐湿疣复发的随机双盲多中心临床研究[J].中国临床药理学杂志, 2006, 22(2): 109.

[6] 吴大军, 仇爱华, 吴秀华, 等.5%咪喹莫特乳膏预防尖锐湿疣复发的疗效观察[J].中国皮肤性病杂志, 2009, 23(7): 421.

[7] 刘伟, 林汉生.SPSS在完全随机设计多个样本间多重比较Nemenyi秩和检验中的应用[J].中国卫生统计, 2009, 26(2): 214.

[8] Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2012, 5(6): 25.

[9] Zhang Y, Duan Y, Zhao J, et al. Low-dose oral cyclophosphamide therapy is effective for condylomata acuminata[J]. Chin Med J: Engl, 2013, 126(16): 3198.

[10] Zhao J, Cao Y, Lei Z, et al. Selective depletion of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells by low-dose cyclophosphamide is explained by reduced intracellular ATP levels[J]. Cancer Res, 2010, 70(12): 4850.

[11] 何道同, 王兵, 陈珺明.人参皂苷药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报, 2012, 14(7): 118.

[12] 李凤林.人参茎叶皂苷药理作用的研究进展[J].贵州农业科学, 2013, 41(2): 54.

[13] Wei HL, Wang S, Xu F, et al. Evaluation of a 13-hexyl-berberine hydrochloride topical gel formulation[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2013, 39(4): 534.

[14] Sun Y, Xun K, Wang Y, et al. A systematic review of the anticancer properties of berberine, a natural product from Chinese herbs[J]. Anticancer Drugs, 2009, 20(9): 757.

[15] Chin LW, Cheng YW, Lin SS, et al. Anti-herpes simplex virus effects of berberine from Coptidis rhizoma, a major component of a Chinese herbal medicine, Ching-Wei-San[J]. Arch Virol, 2010, 155(12): 1933.

[16] Cecil CE, Davis JM, Cech NB, et al. Inhibition of H1N1 influenza A virus growth and induction of inflammatory mediators by the isoquinoline alkaloid berberine and extracts of goldenseal (Hydrastis canadensis)[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(11): 1706.

[17] Zhang H, Wei J, Xue R, et al. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression[J]. Metabolism, 2010, 59(2): 285.

(收稿日期 2014-04-26 修回日期 2014-07-13)