

液氮冷冻联合重组人干扰素 α -1b喷雾剂治疗 尖锐湿疣的临床疗效观察

侯沛媛¹,王思涵¹,吕林凤¹,刘白雪²,于希军^{3*}

(1. 内蒙古医科大学 中医学院, 内蒙古 呼和浩特 010059; 2. 内蒙古医科大学附属医院蒙中医医院 皮肤科, 内蒙古 呼和浩特 010020; 3. 内蒙古医科大学附属医院 皮肤性病科, 内蒙古 呼和浩特 010050))

【摘要】目的 探讨液氮冷冻联合重组人干扰素 α -1b喷雾剂治疗尖锐湿疣的临床疗效、疾病的复发率以及治疗过程中出现的不良反应与本方案对CA患者生活质量的影响。**方法** 研究对象为2021年3月至2021年12月就诊于内蒙古医科大学附属医院皮肤性病科的60例CA患者,使用随机数表法进行随机分配,分为对照组(30例)和实验组(30例)。对照组采用液氮冷冻治疗,每周1次;实验组在对照组的基础上联合外用重组人干扰素 α -1b喷雾剂,3次/d,每次2喷。两组均治疗3周。观察并记录两组治疗前后疣体的大小、数目,患者生活质量标准化评分,以及治疗过程中发生的不良反应,比较两组的临床疗效、复发率、不良反应发生率以及患者的生活质量改善程度。**结果** 治疗后,实验组治疗总有效率(90.00%,27/30)明显高于对照组(66.67%,20/30);实验组复发率(35.29%,6/17)低于对照组(70.00%,7/10);实验组的不良反应发生率(13.33%,4/30)低于对照组(40.00%,12/30)。治疗前两组患者CECA10标准化评分差异无统计学意义;治疗后,两组患者生活质量标准化评分均高于治疗前,实验组的增幅大于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 液氮冷冻联合重组人干扰素 α -1b喷雾剂的效果明显优于常规液氮冷冻治疗,可有效降低尖锐湿疣的复发率,减少治疗过程中的不良反应,改善患者的生活质量,有较好的临床疗效,值得临床推广应用。

【关键词】 尖锐湿疣;液氮冷冻;重组人干扰素 α -1b喷雾剂;治疗效果

中图分类号:R473

文献标识码: B

文章编号:2095-512X(2022)05-0545-04

尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)是全球范围内常见的性传播疾病,近年来在我国的发病率逐年上升。该病是感染人乳头瘤病毒后,在生殖器、肛门产生的乳头状、菜花状增生病变。本病虽为良性增生但复发率较高,临床上常以单纯物理疗法祛除肉眼可见的疣体,但其多数情况下不能完全清除疣体周围的亚临床感染及潜伏感染^[1],故治疗效果并不理想,这也是本病复发率较高的重要原因。为了寻找治疗尖锐湿疣更有效的方法,以及探讨液氮冷冻联合重组人干扰素 α -1b喷雾剂对治疗尖锐湿疣的临床疗效、疾病复发率、不良反应发生率以及对患者的生活质量的影响,本研究选取60例CA患者进行观察治疗,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

研究对象为2021年3月至2021年12月就诊于

内蒙古医科大学附属医院皮肤性病科的60例CA患者,使用随机数表法进行随机分配,分为对照组(30例)和实验组(30例)。实验组和对照组患者的一般情况(见表1)差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表1 两组一般资料比较[$n, \bar{x} \pm s$]

	性别		年龄(岁)
	男	女	
实验组	22	8	32.87 ± 8.92
对照组	23	7	33.00 ± 8.52
χ^2/t	0.088 ^a		0.025 ^b
P	>0.05		

注:标有“a”项表示 χ^2 值,标有“b”项表示 t 值。

1.2 诊断标准

符合《中国尖锐湿疣临床诊疗指南》^[2](2021年制定):(1)存在不安全性行为,或与尖锐湿疣患者有间接接触史;(2)男性大多生长于龟头、冠状沟、尿道口等处,女性大多生长于大小阴唇、阴道口及肛周等部位;(3)皮损形态多为乳头状、菜花状疣

收稿日期:2022-05-18;修回日期:2022-11-30

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2021MS08027)

第一作者:侯沛媛(1996-),女,2020级在读硕士研究生。E-mail:1563677804@qq.com

*通信作者:于希军,男,医学博士,教授,硕士研究生导师。研究方向:中西医结合治疗皮肤性病。E-mail:yuxijun@live.cn

性赘生物,表面有尖刺,颜色多为粉红色或灰白色;
(4)经醋酸白试验、皮肤镜、皮肤病理学检查等确诊。

1.3 纳入标准

(1)符合本研究的诊断标准;(2)年龄 > 18 岁, <60 岁;(3)无干扰素禁忌;(4)同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)有精神疾病及沟通障碍;(2)合并自身免疫系统疾病或 HIV 感染;(3)近 4 周接受过抗病毒治疗;(4)妊娠及哺乳期女性患者;(5)瘢痕体质。

2 治疗方法

2.1 对照组

清除皮损表面分泌物,用棉签蘸取 5% 冰醋酸溶液涂抹在皮肤黏膜表面,3 min 后皮损变为白色的为病毒感染部位。使用 75% 酒精棉签以皮损为中心向外画圈进行常规消毒,根据皮损面积将适量灌装液氮倒入一次性纸杯内,棉签蘸取液氮快速按压疣体,按照疣体大小不同,持续施压 5 s 左右,每个疣体重复 3~5 次冷冻操作。嘱患者每周来院复诊,如有明显新发皮损,冷冻再处理,连续治疗 3 周。治疗期间嘱患者施术部位保持干燥卫生,避免性行为。

2.2 实验组

液氮冷冻方法同对照组,在冷冻处理后第 2 d 外用重组人干扰素 α -1b 喷雾剂(北京三元基因药业股份有限公司),3 次/d,每次 2 喷,连续治疗 3 周。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 临床疗效 治疗前及末次治疗后 1 周对原有皮损及皮损周围的皮肤及黏膜进行记录、对比。痊愈:治疗后皮损全部清除,且未出现新疣体;显效:治疗后皮损减少 60%~99%;有效:治疗后皮损减少 20%~59%;无效:治疗后皮损减少 20% 以下。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/该组总例数 \times 100%。

3.1.2 不良反应率 治疗部位出现瘙痒、疼痛、红肿、溃疡等不适症状即为不良反应,出现不良反应例数比该组例数为不良反应率。

3.1.3 复发率 在治疗后 1 个月、3 个月和 6 个月对痊愈患者进行随访,在皮损原部位或邻近部位又出现新的疣体即为复发,复发例数比该组痊愈例数为复发率。

3.1.4 尖锐湿疣患者生活质量评分 治疗前及末次治疗后 1 周填写此表,用以评价患者生活质量改善程度。尖锐湿疣患者生活质量问卷(CECA10)是用于评估尖锐湿疣患者生活质量的专用量表,该问卷第 1~6 项为心理维度,7~10 项为性维度,总分 50 分,对生活质量的评分量表总得分进行标准化,标准化后总分为 100 分,得分越高说明生活质量越高^[9]。

3.2 统计学方法

本研究采用 SPSS 22.0 统计软件对患者治疗前后生活质量标准化评分、年龄进行两独立样本 *t* 检验,以均数 \pm 标准差 $\bar{x} \pm s$ 来描述;对临床总有效率、复发率、不良反应发生率、对照组与实验组之间的男女比例采用 χ^2 检验,以 [*n* (%)] 来描述,检验水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 结果

3.3.1 两组临床疗效比较

实验组痊愈 17 例、显效 6 例、有效 4 例、无效 3 例,总有效例数 27 例,总有效率 90.00%(27/30);对照组痊愈 10 例、显效 7 例、有效 3 例、无效 10 例,总有效例数 20 例,总有效率 66.66%(20/30)。

3.3.2 两组不良反应率比较

实验组不良反应例数 4 例,不良反应率 13.33%(4/30);对照组不良反应例数 12 例,不良反应率 40.00%(12/30)(见表 2)。

3.3.3 两组复发率比较

实验组复发例数 6 例,复发率 35.29%(6/17);对照组患者复发例数 7 例,复发率 70.00%(7/10)。(见表 2)

表 2 两组临床疗效、不良反应率及复发率比较 [*n* (%)]

组别	总有效人数	总有效率	不良反应例数	不良反应率	复发例数	复发率
实验组	27	90.00%	4	13.33%	6	35.29%
对照组	20	66.67%	12	40.00%	7	70.00%
χ^2						4.8118
<i>P</i>						<0.05

3.3.4 两组治疗前后生活质量问卷量表标准化评分(见表 3)。

表 3 两组治疗前后生活质量问卷量表标准化评分($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
实验组	24.91 \pm 9.85	60.26 \pm 9.21
对照组	28.79 \pm 14.18	43.97 \pm 10.85
<i>t</i>	0.39	2.41
<i>P</i>	>0.05	<0.05

研究显示:治疗 3 周后,实验组的总有效率(90.00%, 27/30)显著高于对照组(66.67%, 20/30),实验组的复发率(35.29%, 6/17)低于对照组(70.00%, 7/10),治疗过程中实验组的不良反应率(13.33%, 4/30)

低于对照组(40.00%, 12/30), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组患者的生活质量标准化评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性; 治疗后两组的生活质量评分均高于治疗前, 且实验组的生活质量标准化评分明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4 讨论

尖锐湿疣是感染人乳头瘤病毒后在肛门、生殖器的皮肤和黏膜上产生疣状隆起的性传播疾病, 随着大众生活方式的改变和观念的开放, 尖锐湿疣的发病率持续增长, 且本病潜伏期长、传染性强, 严重地影响了患者的身心健康。本病易于诊断且治疗方法较多, 目前治疗尖锐湿疣主要是以祛除疣体为目的, 临床上常以外治法为主, 包括物理治疗(冷冻、激光、微波、光动力疗法)、药物治疗(鬼臼毒素、咪喹莫特、干扰素、胸腺五肽等)、手术治疗、内治法辅助治疗(如中医中药)等。临床治疗尖锐湿疣的难度在于防止和减少复发, 目前认为尖锐湿疣的反复发作与皮损周围的亚临床感染难以彻底清除有关^[4], 由于皮损周围的皮肤黏膜已经感染病毒, 但还未出现增生性病变, 只能借助醋酸白试验、皮肤镜、HPV检测等检查发现, 治疗时很容易遗漏。且因上述疗法并无针对人乳头瘤病毒的病因治疗, 不能有效地解决人乳头瘤病毒的复发^[5], 本病的高复发率也使得很多患者因为治疗周期过长而难以坚持, 更加降低了治疗效果, 严重影响了患者的生活质量。

液态氮是由氮气加压制成, 在常温下极易气化, 气化过程中会吸收大量热量, 温度可达 $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。正常组织细胞在极度低温的情况下会发生不可逆转的损害, 液氮冷冻治疗就是利用这个原理, 在低温作用下破坏病变细胞结构及局部血液循环来使感染病毒的细胞凋亡, 从而使病变的疣体发生坏死、脱落, 同时激发对该部位的免疫应答来达到治疗的目的^[6]。本法可有效祛除表面肉眼可见的疣状增生性病变, 减少HPV感染的面积, 促进患者康复。液氮冷冻常采用冷冻头接触式冷冻和喷射式冷冻。本研究方案采用接触式冷冻, 具体的操作方法是棉签蘸取液氮按压在疣体上, 利用低温将皮损及周围病毒感染的细胞迅速杀死, 低温可以使皮损部位血液循环减慢, 收缩外周血管, 使局部产生麻木感, 患者对疼痛的感知能力下降, 减少治疗过程中的不适感及恐惧感, 从而提高患者的依从性^[7], 作为临床上最常

见的治疗尖锐湿疣的方法, 冷冻治疗还可以改善内循环, 增强患者局部免疫力, 具有易于操作、不易出血、愈后无疤痕、治疗过程无痛苦及费用低廉等优点, 但单纯使用液氮冷冻疗法治疗尖锐湿疣复发率很高, 为50%~80%^[8], 因其只能清除可见皮损, 对HPV亚临床感染部位疗效不佳, 故寻求一种治疗尖锐湿疣更高效便捷的联合治疗方法尤为关键。

干扰素有干扰病毒复制、保护同一物种的真核细胞免受病毒感染的作用^[9]。它通过诱导机体产生抗病毒蛋白, 这类蛋白质可直接抑制人乳头瘤病毒的生长, 以及抑制感染病毒的细胞增殖而阻止人乳头瘤病毒感染细胞的分裂^[10]。研究表明, 当机体免疫功能下降时, HPV感染率明显升高, 除了抗增殖特性, 干扰素还具有提高自身免疫力的能力, 对感染以及病毒的侵袭产生抑制, 有效降低感染的发生率及疾病的复发率。干扰素刺激HPV相关细胞表面抗原的表达, 从而使感染细胞更容易被免疫系统抗原识别, 更容易受到T细胞介导的细胞毒性的影响, 其不但可以提高患者的免疫功能, 降低患者的炎症反应, 同时具有较高的安全性, 治疗效果较理想^[11]。《2019国际性病控制联盟肛门生殖器疣管理指南》^[12]指出, 局部使用干扰素治疗尖锐湿疣有一定疗效, 临床有注射干扰素治疗尖锐湿疣的案例, 但其不良反应较多, 如注射部位红、肿、疼痛, 以及出现发热、寒战、肌肉疼痛等流感样症状。其他还有神经精神症状、骨髓抑制、皮疹、甲状腺炎和自身免疫性疾病的发展或恶化^[10]。重组人干扰素 α -1b喷雾剂具有广谱抗病毒和免疫调节功效, 可减少CA皮损面积, 减少创面损伤^[13], 其作为一种新的制剂, 不仅经济、携带方便、使用便捷, 喷出时有效成分分散成微粒, 能直达作用部位或吸收部位, 使药物吸收快, 吸收率高, 药效迅速, 分布均匀, 给药剂量小, 故对身体的不良反应也小, 可有效改善患者的生活质量, 与物理治疗联合使用时, 能明显降低CA的复发率^[14]。

本研究采用液氮冷冻法清除肉眼可见疣体联合外用干扰素喷雾剂, 以抗病毒、调节人体免疫功能、降低炎症反应, 可有效提高治疗的总有效率, 重组人干扰素 α -1b喷雾剂的抗病毒作用与冷冻疗法联合, 不仅能祛除皮损, 还能抑制病毒侵袭细胞的生长, 提高机体免疫功能, 有效清除皮损周围感染病毒的细胞, 提高临床疗效, 降低复发率, 且目前尚无有关重组人干扰素 α -1b喷雾剂联合其他物理疗法的研究报道。本研究结果显示, 实验组不良反应发生率低于对照组, 表示重组人(下转第552页)

of serum bone and muscle-derived factors with age, sex, body composition, and physical function in community-dwelling middle-aged and elderly adults: a cross-sectional study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20(1):276

[14]Suh J, Kim NK, Lee SH, et al. GDF11 promotes osteogenesis as opposed to MSTN, and follistatin, a MSTN/ GDF11 inhibitor, increases muscle mass but weakens bone[J]. Proc Nat Acad Sci, 2020, 117(9):4910-4920

[15]Cui Y, Yi Q, Sun W, et al. Molecular basis and therapeutic potential of myostatin on bone formation and metabolism in orthopedic disease[J]. Bio Factors, 2020, 9:1-11

[16]Latres E, Mastaitis J, Fury W, et al. Activin a more prominently regulates muscle mass in primates than does GDF8[J]. Nat Commun, 2017, 8:e15153

[17]Goh BC, Singhal V, Herrera AJ, et al. Activin receptor type 2A (ACVR2A) functions directly in osteoblasts as a negative regulator of bone mass[J]. J Biol Chem, 2017, 292(33):13809-13822

[18]Plotkin LI, Essex AL, Davis HM. RAGE signaling in skeletal biology[J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(1):16-25

[19]Kwon JH, Moon KM, Min KW. Exercise-induced myokines can explain the importance of physical activity in the elderly: an overview[J]. Healthcare (Basel), 2020, 8(4):378

[20]李婉君,徐胜前.肌肉细胞因子在骨骼肌肉中的作用及骨质疏松发生机制中的研究进展[J].中华风湿病学杂志, 2020, 24(5):352-356

[21]王继,周越,张荷,等. Myostatin 信号通路在4周离心耐力运动改善2型糖尿病大鼠骨骼肌萎缩中的作用[J].中国应用生理学杂志, 2018, 34(3):223-228

[22]陈锦成,朱国涛,刘洪文,等.“肌少-骨质疏松症”的共同发病机制[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(1):95-102

[23]黄宏兴,吴青,李跃华,等.肌肉、骨骼与骨质疏松专家共识[J].中国骨质疏松杂志, 2016, (10):1221-1229

[24]覃丽英,曾丹丹,马育林,等.绝经后妇女血肌肉生长抑制素与骨密度的关系[J].中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8):1041-1044

[25]Lee SJ, Lehar A, Meir JU, et al. Targeting myostatin/activin a protects against skeletal muscle and bone loss during space-flight[J]. Proc Natl Acad Sci, 2020, 117(38):23942-23951

[26]Ronca AE, Moyer EL, Talyansky Y, et al. Behavior of mice aboard the international space station[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):4717

[27]Maupin KA, Childress P, Brinker A, et al. Skeletal adaptations in young male mice after 4 weeks aboard the International Space Station[J]. NPJ Microgravity, 2019, 5:21

(上接第547页)

干扰素 α -1b喷雾剂的喷雾质地具有镇静舒缓的作用,可缓解冷冻治疗后伤口的瘙痒、疼痛、红肿,减轻不良反应症状,增强疗效^[15]。

综上所述,冷冻疗法联合重组人干扰素 α -1b喷雾剂治疗尖锐湿疣疗效优于单独使用液氮冷冻,此联合疗法具有经济便捷、有效提高人体免疫力、降低尖锐湿疣的复发率、改善患者的生活质量的作用,值得在临床上应用和推广。

参考文献

[1]杨芸,张峰.复发性尖锐湿疣的研究进展[J].临床与病理杂志, 2021, 41(10):2432-2440

[2]中华医学会皮肤性病学分会,中国医师协会皮肤科医师分会,中国康复医学会皮肤性病委员会.中国尖锐湿疣临床诊疗指南(2021完整版)[J].中国皮肤性病杂志, 2021, 35(4):359-374

[3]郭欣颖,郭爱敏.尖锐湿疣患者生活质量及其影响因素的调查研究[J].中国护理管理, 2016, 16(4):477-480

[4]李志瑜,范卫新.尖锐湿疣治疗方案和复发因素及其对策[J].临床皮肤科杂志, 2021, 50(2):110-117

[5]吴涛,张兵,饶佳,等.中西医结合治疗肛周尖锐湿疣疗效观察[J].山西中医, 2022, 38(3):29-31

[6]杨雨蒙,詹丹丹,潘林信,等.二氧化碳激光与冷冻治疗尖锐湿疣的疗效观察[J].西南军医, 2021, 23(Z1):374-377

[7]郭晓光,芦洁,马建华.液氮冷冻联合重组人 α -2b干扰素凝胶治疗肛周尖锐湿疣患者的效果及其对免疫功能、炎性因子水平的影响[J].内科, 2021, 16(4):507-509

[8]崔羽立.光动力疗法联合冷冻治疗尖锐湿疣的临床效果[J].首都医科大学学报, 2021, 42(5):857-861

[9]杜娟,徐金华.干扰素与尖锐湿疣的复发与防治[J].皮肤科学通报, 2021, 38(6):504-509+503

[10]刘全忠.干扰素在治疗病毒性皮肤病中的应用[J].皮肤科学通报, 2021, 38(6):492-496

[11]傅仰参,林菁虹,黄小兵,等.重组人干扰素 α 2b凝胶治疗尖锐湿疣的临床效果及对免疫功能及炎性指标的影响[J].临床合理用药杂志, 2022, 15(11):123-125

[12]崔琳,谢冰欣,张士发.局部注射干扰素 α -1b联合肌注卡介菌多糖核酸治疗阴道内尖锐湿疣1例[J].皮肤科学通报, 2021, 38(6):577-579

[13]李海燕,徐玉萍,赵丹霓,等.斑蝥素联合干扰素 α -2b凝胶治疗外阴尖锐湿疣的效果研究[J].河北医药, 2020, 42(15):2346-2348+2352

[14]张莹.CO₂激光结合不同剂量重组人干扰素 α -1b治疗尖锐湿疣疗效对比[J].中国烧伤创疡杂志, 2020, 32(2):135-138

[15]张晓慧.重组人干扰素 α 2b凝胶联合微波治疗女性尖锐湿疣的近期随访研究[J].实用中西医结合临床, 2021, 21(14):106-107