

艾拉光动力疗法、卡介菌多糖核酸注射液联合胸腺肽肠溶片治疗尖锐湿疣的前瞻性随机对照研究[△]

林文生* (珠海市人民医院皮肤科, 广东 珠海 519000)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)04-0432-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.04.012

摘要 目的:探讨艾拉光动力治疗、卡介菌多糖核酸注射液联合胸腺肽肠溶片治疗尖锐湿疣的临床疗效。方法:选取2017年7月至2020年7月于珠海市人民医院接受治疗的尖锐湿疣患者174例,根据数字分配法随机分为胸腺肽治疗组、联合治疗组,每组87例。胸腺肽治疗组患者采用胸腺肽肠溶片进行治疗,联合治疗组患者采用艾拉光动力治疗、卡介菌多糖核酸注射液联合胸腺肽肠溶片进行治疗。检测两组患者肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、淋巴细胞趋化因子(LTN)、P物质(SP)、T淋巴细胞亚群水平以及转化生长因子 β 1(TGF- β 1)水平,观察并统计两组患者的治疗效果及不良反应发生情况。结果:治疗后,与胸腺肽治疗组相比,联合治疗组患者血清LTN水平明显升高,SP水平明显降低;血清CD3⁺、CD4⁺水平明显升高,CD8⁺水平明显降低;血清TGF- β 1水平明显升高,TNF- α 水平明显降低,上述差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组患者的总有效率为96.15%(75/78),与胸腺肽治疗组的87.18%(68/78)相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。胸腺肽治疗组、联合治疗组患者的不良反应发生率分别为7.69%(6/78)、12.82%(10/78),两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:采用艾拉光动力治疗、卡介菌多糖核酸注射液联合胸腺肽肠溶片对尖锐湿疣患者进行治疗,可有效提高患者机体免疫能力,改善机体免疫系统,治疗效果显著。

关键词 艾拉光动力疗法;卡介菌多糖核酸注射液;胸腺肽肠溶片;尖锐湿疣

Prospective Randomized Controlled Study of ALA-PDT, Bacillus Calmette-Guerin Polysaccharide Nucleic Acid Injection Combined with Thymosin Enteric-Coated Tablets in the Treatment of Condyloma Acuminatum[△]

LIN Wensheng (Dept. of Dermatology, Zhuhai People's Hospital, Guangdong Zhuhai 519000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the clinical efficacy of ALA-PDT, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) polysaccharide nucleic acid injection combined with Thymosin enteric-coated tablets in the treatment of condyloma acuminatum. **METHODS:** Totally 174 patients with condyloma acuminatum admitted into Zhuhai People's Hospital from Jul. 2017 to Jul. 2020 were extracted to be divided into the thymosin treatment group and the drug combination group via the random number table, with 87 cases in each group. The thymosin treatment group was treated with Thymosin enteric-coated tablets, while the drug combination group was given ALA-PDT, BCG polysaccharide nucleic acid injection combined with Thymosin enteric-coated tablets. Levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), lymphotactin(LTN), substance P (SP), T lymphocyte subsets and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in both groups were detected. The treatment effect and incidence of adverse drug reactions were observed and statistically analyzed. **RESULTS:** After treatment, compared with the thymosin treatment group, the level of LTN of the drug combination group increase significantly, the level of SP decreased significantly, the levels of CD3⁺ and CD4⁺ increased significantly, the levels of CD8⁺ decreased significantly, the level of TGF- β 1 increased significantly and the level of TNF- α decreased significantly, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The total effective rate of the drug combination group was 96.15% (75/78), compared with 87.18% (68/78) of the thymopeptide treatment group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the thymosin treatment group and the drug combination group group was respectively 7.69% (6/78) and 12.82% (10/78), with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** The efficacy of ALA-PDT, BCG polysaccharide nucleic acid injection combined with Thymosin enteric-coated tablets in the treatment of condyloma acuminatum is significant, which can effectively promote the immunity of patients and improve the immune system.

KEYWORDS ALA-PDT; Bacillus Calmette-Guerin polysaccharide nucleic acid injection; Thymosin enteric-coated tablets; Condyloma acuminatum

[△] 基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(No. A2017197)

* 主治医师,硕士。研究方向:皮肤性病。E-mail:jdoew4j63@21cn.com

尖锐湿疣是由人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染引起的性传播疾病。尖锐湿疣的发病率为生殖器疱疹的3倍,且尖锐湿疣与生殖器癌的发生发展具有密切的联系^[1]。该病以HPV感染引起的肛门生殖器部位增生性损伤为主要临床症状,呈菜花状或尖刺状,表面潮湿^[2]。该病潜伏期长短不一,短则3周,长则8个月,平均潜伏期约为3个月。该病的发病人群以20~30岁的青年为主。当尖锐湿疣发病时,大部分患者无自觉症状,部分患者病灶处可伴有疼痛、溃疡出血,严重者引发生殖器癌。尖锐湿疣具有传染性强、易复发和难治愈的特点,对患者生活质量造成严重影响^[3-5]。目前,中西医临床治疗尖锐湿疣均无很好的方法控制其复发。随着医学技术的发展,寻找更加安全有效的治疗手段具有重要意义。本研究采用艾拉光动力治疗(ALA-PDT)、卡介菌多糖核酸注射液联合胸腺肽肠溶片治疗尖锐湿疣,对治疗效果进行探讨,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2017年7月至2020年7月于珠海市人民医院接受治疗的尖锐湿疣患者174例。纳入标准:经临床、病理学检查确诊为尖锐湿疣,为首次发病,且未采取任何抗病毒治疗。排除标准:(1)一般病历资料不全者;(2)严重的肝肾功能障碍者;(3)伴有免疫性疾病及其他感染性疾病者;(4)阴道及宫颈存在皮损的女性患者;(5)对卡介菌多糖核酸注射液和胸腺肽肠溶片过敏或不耐受者。根据数字分配法将174例患者随机分为胸腺肽治疗组、联合治疗组,每组87例。胸腺肽治疗组患者中,男性38例,女性40例;年龄21~34岁,平均(27.5±5.5)岁。联合治疗组患者中,男性35例,女性43例;年龄23~34岁,平均(28.4±4.7)岁。两组患者一般资料相似,具有可比性。本研究内容均已告知患者及家属知情同意,并获得医院伦理委员会批准,伦理委员会批准文号:(2017)伦审第(58)号。

1.2 方法

(1)胸腺肽治疗组:口服胸腺肽肠溶片(规格:20 mg),1次20 mg,1日3次,连续服用30 d。

(2)联合治疗组:在胸腺肽治疗组的基础上联合ALA-PDT、卡介菌多糖核酸注射液进行治疗。①ALA-PDT,使用5-氨基酮戊酸配置浓度为20%的溶液,均匀涂抹于疣体患处及周边皮肤2 cm,同时使用无菌塑料包膜进行封包。封包3.5 h后,将无菌塑料包膜去除,使用光动力治疗仪进行照射治疗,对患处照射治疗15~20 min,能量密度为100 J/cm²,波长为635 nm,照射距离为5~10 cm,1周1次,连续治疗3周。②卡介菌多糖核酸注射液(规格:每安瓿1 ml,含卡介菌多糖0.35 mg,核酸不低于40 μg),臀部肌肉注射,1次1 ml,每2次之间间隔1 d,18次为1个疗程,连续治疗2个疗程。③胸腺肽肠溶片的使用方法和剂量与胸腺肽治疗组保持一致。

1.3 观察指标

(1)采用酶联免疫吸附法对肿瘤坏死因子α(TNF-α)、淋巴细胞趋化因子(LTN)水平进行检测。常温下标记酶标板,制备标准品,稀释样品,试剂盒每孔内加入100 μl/孔待测血清、标准品,37℃恒温箱内湿育2 h,重复洗涤反应板,按1:100加入100 μl/孔内抗体工作液,二次湿育45 min,洗涤反应板,

每孔内加入TNF-α、LTN溶液100 μl/孔,湿育45 min,加入100 μl/孔终止液终止反应。测定450 nm波长,计算待测因子水平。(2)治疗前后SP水平变化:抽取患者治疗前后静脉血6 ml,在2 000 r/min下离心处理20 min,静置分离上层血清液,-80℃环境中保存待检。将血液注入含0.5 mol/L乙二胺四乙酸二钠的预冷试管、含抑肽酶40 μl的抑肽酶试管,在4℃、3 000 r/min下离心15 min,留置血浆-20℃下保存。采用放射免疫法对SP水平进行检测,严格按照SP试剂盒说明步骤进行操作。(3)治疗前后T细胞亚群CD3⁺、CD4⁺及CD8⁺水平:采用间接法检测患者T淋巴细胞亚群水平。将待测空腹静脉血5 ml/人传代到5孔板中,放在温度37℃、二氧化碳浓度为5%的饱和湿度环境下培养3 d,后加入浓度为0.25%的胰蛋白酶进行消化,后在2 000 r/min下离心5 min收取细胞,收取后使用PBS缓冲液重复洗涤3次,再次进行离心处理收集细胞,加入碘化丙啶染液1 ml,必须于36~37.2℃下避光放置1 h,使用PE荧光染色进行特异荧光标记,在鞘液包裹下流动中期间会发射出光子,按照流式细胞仪严格检测,在计数管内检测T细胞亚群CD3⁺、CD4⁺及CD8⁺水平。(4)TGF-β1水平:采用SP免疫组织化学染色法检测TGF-β1水平。对待测标本进行脱蜡、水化等处理,置于0.01 mol/L、95℃的枸橼酸缓冲液中浸泡,并进行热修复,在3% H₂O₂环境下培育10 min后滴入山羊血清,26℃环境中培养30 min,抽离封闭液、添加一抗,5℃环境下过夜培养后加入二抗,37℃恒温箱中培养30 min,清洗后进行DAB显色、封片。(5)治疗效果及不良反应发生情况。

1.4 疗效评定标准

参考相关文献^[6]中疗效评定标准并进行修改,将两组患者的治疗效果分为治愈、显效、有效及无效4个标准。所有病例均随访3个月。治愈:疣体完全脱落;显效:疣体数较治疗前减少>70%;有效:疣体数较治疗前减少30%~70%;无效:疣体数较治疗前减少<30%。总有效率=(治愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件分析,计数资料采用率(%)表示,进行χ²检验;计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,其比较进行重复测量数据方差分析,组间两两比较采用独立t检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清LTN、SP水平比较

治疗前,两组患者血清LTN、SP水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,与胸腺肽治疗组相比,联合治疗组患者血清LTN水平明显升高,SP水平明显降低,差异均有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 两组患者治疗前后血清LTN、SP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of levels of LTN and SP between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | LTN/(pg/ml) | | SP/(ng/L) | |
|--------------|--------------|--------------|------------|-------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 胸腺肽治疗组(n=78) | 244.53±22.61 | 255.74±26.82 | 74.34±8.24 | 65.05±10.22 |
| 联合治疗组(n=78) | 243.94±23.03 | 288.61±28.06 | 74.30±8.28 | 54.62±8.32 |
| t | 0.161 | 7.479 | 0.030 | 6.990 |
| P | 0.871 | 0.001 | 0.975 | 0.001 |

2.2 两组患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较

治疗前,两组患者外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,与胸腺肽治疗组相比,联合治疗组患者血清 CD3⁺、CD4⁺水平明显升高,CD8⁺水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清 CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺水平比较($\bar{x}\pm s$, %)

Tab 2 Comparison of levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, %)

| 组别 | CD3 ⁺ | | CD4 ⁺ | | CD8 ⁺ | |
|--------------|------------------|------------|------------------|------------|------------------|------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 胸腺肽治疗组(n=78) | 48.16±2.66 | 51.91±2.44 | 30.24±1.87 | 35.84±1.54 | 37.57±2.71 | 32.46±2.38 |
| 联合治疗组(n=78) | 48.21±2.63 | 58.51±2.75 | 30.20±1.91 | 41.39±1.62 | 37.60±2.73 | 28.08±2.06 |
| t | 0.118 | 15.850 | 0.132 | 21.930 | 0.068 | 12.290 |
| P | 0.906 | <0.001 | 0.895 | <0.001 | 0.945 | <0.001 |

表 3 两组患者治疗前后血清 TGF-β1、TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of levels of TGF-β1 and TNF-α between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | TGF-β1/(ng/ml) | | TNF-α/(mg/L) | |
|--------------|----------------|------------|--------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 胸腺肽治疗组(n=78) | 8.31±2.36 | 9.09±1.71 | 250.06±27.64 | 191.26±33.54 |
| 联合治疗组(n=78) | 8.34±2.31 | 11.87±1.34 | 250.10±27.58 | 125.84±29.92 |
| t | 0.080 | 11.300 | 0.009 | 12.850 |
| P | 0.936 | <0.001 | 0.992 | <0.001 |

2.4 两组患者临床疗效比较

联合治疗组的总有效率为 96.15%(75/78),与胸腺肽治疗组的 87.18%(68/78)相比,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

| 组别 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|----------------|------------|------------|------------|------------|
| 胸腺肽治疗组(n=78) | 31 (39.74) | 37 (47.44) | 10 (12.82) | 68 (87.18) |
| 联合治疗组(n=78) | 42 (53.85) | 33 (42.31) | 3 (3.85) | 75 (96.15) |
| χ ² | 3.11 | 0.41 | 4.11 | 4.11 |
| P | 0.07 | 0.52 | 0.04 | 0.04 |

2.5 不良反应

胸腺肽治疗组、联合治疗组患者的不良反应发生率分别为 7.69%(6/78)、12.82%(10/78),两组比较的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

| 组别 | 刺痛感 | 红肿 | 合计 |
|----------------|----------|----------|------------|
| 胸腺肽治疗组(n=78) | 3 (3.85) | 3 (3.85) | 6 (7.69) |
| 联合治疗组(n=78) | 4 (5.13) | 6 (7.69) | 10 (12.82) |
| χ ² | 0.14 | 1.06 | 1.11 |
| P | 0.69 | 0.30 | 0.29 |

3 讨论

尖锐湿疣是由 HPV 感染引起的一种性传播疾病,主要特征为肛门或生殖区域肉色或色素沉着过度的疣状丘疹或斑块,与生殖器疱疹相比,尖锐湿疣的发病率较高,且与生殖器癌关系密切^[7]。尖锐湿疣的发生大多取决于患者特异性免疫功能和接种病毒数量。目前,临床上尖锐湿疣的治疗手段通常为药物治疗、二氧化碳激光以及冷冻疗法等,在中西医治疗上尚无对尖锐湿疣始终有效且复发率低的单一疗法^[8-9]。ALA-PDT

2.3 两组患者治疗前后血清 TGF-β1、TNF-α 水平比较

治疗前,两组患者血清 TGF-β1、TNF-α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,与胸腺肽治疗组相比,联合治疗组患者血清 TGF-β1 水平明显升高, TNF-α 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

是近年来治疗尖锐湿疣应用较为广泛的新方法,在一定程度上可有效降低复发率。该方法通过在皮损位置及周围皮肤均匀涂抹 ALA 制成的外用制剂,可在皮肤和黏膜迅速转化并吸收^[10]。卡介菌多糖核酸注射液为免疫调节剂,系卡介菌提取物,由核酸等多种免疫活性物质制成,可调节体液免疫水平,增强细胞免疫及细胞吞噬能力,有效提高机体抗病、抗感染能力^[11]。由胸腺上皮细胞产生的多肽激素称为胸腺肽,属于免疫调节剂,主要诱导 T 细胞分化成熟和调控免疫平衡,在临床上多用于自身免疫性疾病。与胸腺肽注射制剂相比,其口服制剂服用方便、痛苦少,更容易被患者接受^[12]。

相关研究结果显示,LTN、P 物质等免疫因子与尖锐湿疣的发生发展及复发过程具有密切联系^[13]。LTN 能够有效吸引白细胞聚集在感染部位,通过激活自然杀伤细胞、T 细胞及增强黏膜免疫能力,参与机体免疫功能的调节^[14]。SP 作为与痛觉传递有关的神经肽,参与机体免疫活动。相关研究结果显示,SP 利用 G 蛋白偶联受体,加速感染 HPV 细胞的有丝分裂,促进疣体组织生长,从而参与影响尖锐湿疣的发生发展^[15]。本研究结果显示,采用 ALA-PDT、卡介菌多糖核酸注射液联合胸腺肽肠溶片治疗后,患者血清 LTN 水平升高,SP 水平降低,说明三者联合治疗可有效提高机体免疫能力。

相关研究结果表明,尖锐湿疣复发患者外周血中 CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺水平明显低于未复发患者,表明尖锐湿疣复发与免疫功能降低具有密切联系。测定 T 淋巴细胞亚群水平,对观察疗效及预后具有重要意义。CD4⁺通过分泌细胞因子增强免疫应答过程;CD8⁺则通过分泌抑制机体因子或自身降低机体免疫反应,从而抑制机体细胞的免疫反应^[16-18]。本研究结果显示,采用 ALA-PDT、卡介菌多糖核酸注射液联合胸腺肽肠溶片治疗后,患者 CD3⁺、CD4⁺水平升高,CD8⁺水平降低,说明三者联合治疗尖锐湿疣,可有效提高机体免疫能力,治疗效果明显。

TGF-β1 来源于角质形成细胞、成纤维细胞等,是转化生长因子家族成员,可有效抑制上皮细胞增生,对机体免疫具有调节作用,同时可有效调节细胞生长、分化和凋亡^[19]。TNF-α 可诱导炎症反应,属于致炎因子。高表达的 TNF-α 可对 T 细胞产生细胞毒性反应及增强炎症反应,从而达到对机体免疫功能的抑制,破坏机体抗炎反应与促炎反应之间的平衡,导致尖锐湿疣的反复发作^[20-21]。本研究结果显示,采用 ALA-PDT、卡介菌多糖核酸注射液联合胸腺肽肠溶片治疗后,患者 TGF-β1 水

(下转第 440 页)