

# 5-氟尿嘧啶与异维甲酸联合用药治疗妇科尖锐湿疣的疗效观察

周轶\*, 宋莹, 沈云华<sup>#</sup>(金华市人民医院妇产科, 浙江金华 321000)

中图分类号 R984;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2452-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.20

**摘要** 目的:观察5-氟尿嘧啶与异维甲酸联合用药治疗妇科尖锐湿疣的疗效。方法:将门诊收治的141例尖锐湿疣患者随机分为5-氟尿嘧啶组、异维甲酸组及联用组,每组47例,分别给予2.5%的5-氟尿嘧啶注射或涂抹、口服异维甲酸胶囊10 mg及两药联用,观察治疗后2周内疗效及10个月内复发情况和不良反应。结果:5-氟尿嘧啶组、异维甲酸组、联用组2周内总有效率分别为93.6%、91.5%、97.9%,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),不良反应发生率分别为8.5%、6.4%、10.6%,差异无统计学意义( $P>0.05$ );2个月内和4个月内联用组的复发率分别为14.9%、2.1%,均显著低于5-氟尿嘧啶组(分别为44.7%、17.0%)和异维甲酸组(分别为38.3%、19.1%)( $P<0.05$ )。结论:单用5-氟尿嘧啶或异维甲酸4个月内的抑制复发效果并不理想,5-氟尿嘧啶与异维甲酸联合用药则能有效在前4个月内抑制复发。

**关键词** 妇科;尖锐湿疣;5-氟尿嘧啶;异维甲酸;复发

## Efficacy Observation of 5-fluorouracil and Isotretinoin in the Treatment of Gynecological Condyloma Acuminatum

ZHOU Yi, SONG Ying, SHEN Yun-hua (Dept. of Gynecology, Jinhua People's Hospital, Zhejiang Jinhua 321000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of 5-fluorouracil and isotretinoin in the treatment of gynecological condyloma acuminatum. METHODS: 141 cases of condyloma acuminatum which admitted in outpatient department were randomized into 5-fluorouracil group, isotretinoin group and combination group with 47 cases in each group. They were given 2.5% 5-fluorouracil injection or oral dose, smear administration of 10 mg Isotretinoin capsule, two-drug combination respectively. Curative effects of them were observed within 2 weeks, and recurrence rate and adverse drug reactions were observed within 10 months. RESULTS: After 2 weeks of treatment, the total effective rates of 3 groups were 93.6%, 91.5% and 97.9%; there was no statistical significance ( $P>0.05$ ). The incidence of adverse drug reactions were 8.5%, 6.4% and 10.6%; there was no statistical significance ( $P>0.05$ ). After 2 and 4 months of treatment, the recurrence rates of combination group were 14.9% and 2.1%, which were lower than those (44.7%, 17.0%) of 5-fluorouracil group and those (38.3%, 19.1%) of isotretinoin group ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Inhibitory effects of 5-fluorouracil or isotretinoin alone on recurrence of condyloma acuminatum are unsatisfactory; combined use of 2 drugs will have an effective inhibitory effect on recurrence of condyloma acuminatum on the first four months.

**KEY WORDS** Gynecology; Condyloma acuminatum; 5-fluorouracil; Isotretinoin; Recurrence

尖锐湿疣是人乳头瘤病毒(HPV)6、11等低危型病毒感染引起的性传播疾病,是妇科常见病之一<sup>[1]</sup>。其传染性较强,且治疗后极易复发。治疗妇科尖锐湿疣的药物较多,如抗病毒

增殖类的药物5-氟尿嘧啶或增强细胞免疫类的异维甲酸等,均取得了一定的效果<sup>[2-3]</sup>。但5-氟尿嘧啶与异维甲酸的联用效果临床上并无报道。笔者对本院2009年12月—2011年10月

- vascular risk markers[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(16):1 640.
- [14] 朱麒麟, 尤巧英, 李成江, 等. C反应蛋白与2型糖尿病大血管病变危险因素的相关性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(4):3 320.
- [15] Shah Z, Kampfrath T, Deuliis JA, et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis[J]. *Circulation*, 2011, 124(21):2 338.
- [16] Ta NN, Schuyler CA, Li Y, et al. DPP-4(CD26) inhibitor alogliptin inhibits atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 58(2):157.

- [17] Reinhold D, Biton A, Pieper S, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DP IV, CD26) and aminopeptidase N (APN, CD13) as regulators of T cell function and targets of immunotherapy in CNS inflammation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(13/14):1 935.
- [18] Banerji MA, Purkayastha D, Francis BH, et al. Safety and tolerability of vildagliptin vs. thiazolidinedione as add-on to metformin in type 2 diabetic patients with and without mild renal impairment: a retrospective analysis of the GALIANT study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 90(2):182.
- [19] Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(11):1 047.

(收稿日期:2013-04-08 修回日期:2013-05-06)

\* 主治医师, 硕士研究生。研究方向: 妇科疾病。电话: 0579-89138751

<sup>#</sup> 通信作者: 主任医师。研究方向: 妇产科疾病。电话: 0579-89138722

妇科门诊收治的141例尖锐湿疣患者的药物治疗效果进行了对比性研究,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究对象来自于本院2009年12月—2011年10月妇科门诊收治的141例尖锐湿疣患者,年龄16~58岁,平均年龄(36.3±16.4)岁;病程2周~11个月,平均病程(105.6±58.9)d;皮损主要分布在阴唇、宫颈、阴道口、会阴等处,形状以菜花状和乳头状为主。纳入标准:符合卫生部颁发的《性病诊疗规范和推荐治疗方案》中尖锐湿疣的诊断标准<sup>[4]</sup>。所有患者均经过流行病学史问诊,醋酸白试验检查疣体形态学,组织病理学检查表皮呈乳头瘤样增生、棘层肥厚、颗粒层和棘层上部细胞有空泡形成、细胞呈猫眼状,确诊为尖锐湿疣。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。排除标准:孕妇及哺乳期妇女,使用干扰素或其他抗病毒药物者,外用药物禁忌患者,肝肾功能不全或全身衰竭患者。所有患者按就诊顺序进行编号,采用随机数表法将患者随机分为3组,分别为5-氟尿嘧啶组、异维甲酸组及联用组,每组47例。3组患者在年龄、病程、病情等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 治疗方法

5-氟尿嘧啶组单用5-氟尿嘧啶进行局部治疗:对于 $\geq 0.5\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$ 的疣体使用2.5%的5-氟尿嘧啶进行基底注射,每次0.5~1 ml,每日1次;对于 $< 0.5\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$ 的疣体使用2.5%的5-氟尿嘧啶进行外部涂抹,每日2次。异维甲酸组口服异维甲酸胶囊,每次10 mg,体质量 $\geq 50\text{ kg}$ 的患者每天3次,体质量 $< 50\text{ kg}$ 的患者每天2次。联用组联合使用以上药物与剂量。所有患者治疗2周,若有复发则继续治疗,直至不再复发为止。对患者每2个月进行1次随访,共随访10个月。

### 1.3 评价标准

疣体全部脱落为痊愈,脱落80%以上为显效,脱落50%~80%为有效,脱落不足50%为无效。痊愈、显效与有效的比例之和为总有效率。痊愈一段时间后再次出现新疣体为复发<sup>[5]</sup>。

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 12.0软件进行统计学分析。计数资料采用 $\chi^2$ 分析,等级分组资料采用Ridit分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效比较

在治疗后2周内对3组患者的疗效进行比较,发现3组患者均能达到较高的治疗总有效率( $>90\%$ ),总有效率组间比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.855, P>0.05$ ),而联用组的疗效与5-氟尿嘧啶组和异维甲酸组相比差异无统计学意义( $Z=0.105, P>0.05$ ),详见表1。说明5-氟尿嘧啶和异维甲酸均是治疗妇科尖锐湿疣较为有效的药物,但其联用并不会显著增加疗效。

### 2.2 复发率比较

对3组患者在治疗的10个月内每隔2个月进行1次随访,调查尖锐湿疣的复发情况。结果发现在2个月内和4个月内联用组的复发率均显著低于5-氟尿嘧啶组和异维甲酸组( $P<0.05$ ),治疗后6个月内复发率3组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),8个月后3组均再无疾病复发情况,详见表2。说明单用5-氟尿嘧啶或异维甲酸4个月内的抑制复发效果并不理想,

表1 3组患者2周内疗效比较 [例(%)]

Tab 1 Comparison of curative efficacies among 3 groups within 2 weeks [case(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
5-氟尿嘧啶组	47	33(70.2)	6(12.8)	5(10.6)	3(6.4)	44(93.6)
异维甲酸组	47	32(68.1)	7(14.9)	4(8.5)	4(8.5)	43(91.5)
联用组	47	33(70.2)	8(17.0)	5(10.6)	1(2.1)	46(97.9)
统计值			Z=0.105			$\chi^2=1.855$
P			0.949			0.395

种药物联用则能有效在前4个月内抑制复发。

表2 3组患者10个月内复发情况比较 [例(%)]

Tab 2 Comparison of recurrence rates among 3 groups within 10 months [case(%)]

组别	n	2个月	4个月	6个月	8个月	10个月
5-氟尿嘧啶组	47	21(44.7)	8(17.0)	4(8.5)	0(0)	0(0)
异维甲酸组	47	18(38.3)	9(19.1)	3(6.4)	0(0)	0(0)
联用组	47	7(14.9)	1(2.1)	0(0)	0(0)	0(0)
$\chi^2$		10.519	7.260	3.908		
P		0.005	0.027	0.142		

### 2.3 不良反应

治疗期间,5-氟尿嘧啶组4例患者(8.5%)疣附近的皮肤有刺激反应,异维甲酸组3例患者(6.4%)出现口唇干裂及头晕反应,联用组5例患者(10.6%)有不同程度的刺激或头晕反应。但3组患者不良反应发生率差异无统计学意义( $\chi^2=0.547, P>0.05$ ),说明5-氟尿嘧啶与异维甲酸联合用药并不会导致不良反应发生率的升高。

## 3 讨论

尖锐湿疣是临床最为常见的性传播疾病之一,由HPV感染至发病。由于HPV病毒具有高度宿主和组织特异性,使得鳞状上皮增生而形成疣体<sup>[6-7]</sup>。若对HPV病毒治疗不彻底,极易再度复发。尖锐湿疣的治疗方法很多,如微波、激光等外科手术及口服药、涂擦用药等,均有一定的疗效但仍然容易复发<sup>[3-4]</sup>。复发可能与局部细胞免疫未能成功建立有关<sup>[8]</sup>。因此,抑制HPV病毒的潜伏感染是提高尖锐湿疣治疗成功率、抑制复发的关键问题。

5-氟尿嘧啶为嘧啶类的抗代谢药物,最初从海参中提炼而来,现多采用合成技术,临床多用于抑制肿瘤<sup>[9-10]</sup>。5-氟尿嘧啶转化为5-氟脱氧尿嘧啶核苷酸后才起抗肿瘤作用,通过抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶有效阻止尿嘧啶脱氧核苷转化为胸腺嘧啶脱氧核苷,抑制HPV病毒脱氧核糖核酸(DNA)合成,使病毒复制受阻;5-氟尿嘧啶的代谢物还会以伪代谢物形式渗入到核糖核酸(RNA)和DNA中,影响细胞功能,产生细胞毒性,短期内即可达到治疗目的<sup>[11]</sup>。异维甲酸是维生素A的天然代谢产物,可显著促进外周血单核细胞分泌白介素2(IL-2),从而增强细胞免疫功能,促进抗体的产生<sup>[12]</sup>。长期服用方能有很好的疗效,需要患者的依从性较高<sup>[13]</sup>。本研究发现,单独使用5-氟尿嘧啶或异维甲酸或2种药物联用在2周内均对妇科尖锐湿疣有较好的疗效,且3组间差异无统计学意义;但联用组治疗后4个月的复发率显著低于单独用药的2个组。说明5-氟尿嘧啶的抑制HPV病毒复制功能与异维甲酸增强细胞免疫的能力同时发挥了作用。

综上所述,单用5-氟尿嘧啶或异维甲酸4个月内的抑制复发效果并不理想,5-氟尿嘧啶与异维甲酸联合用药则能有效在

# 我院353例药品不良反应报告分析

徐敏\*,王建平<sup>#</sup>(浙江省中医院,杭州 310006)

中图分类号 R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)26-2454-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.22.21

**摘要** 目的:探讨我院药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为临床合理用药及药品安全性评价提供参考。方法:对我院2011—2012年收集到的353例有效ADR报告进行统计、分析。结果:353例ADR报告中,涉及药品232种,≥60岁患者发生ADR的比例最高(120例,占33.99%);静脉注射给药引发的ADR最多(281例,占79.60%);最易引发ADR的药物为抗感染药(111例,占31.44%),其次为中药注射剂(86例,占24.36%);ADR损害类型主要以皮肤及其附件损害为主(215例,占60.91%),其次为消化系统和心血管系统损害;新的、严重的ADR 30例。结论:临床应重视和加强ADR监测,合理用药,减少或避免ADR的发生。

**关键词** 药品不良反应;监测;分析;合理用药

## Analysis of 353 Cases of Adverse Drug Reaction Reports in Our Hospital

XU Min, WANG Jian-ping (Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the characteristics and regularity of adverse drug reactions (ADRs) in our hospital in order to provide reference for rational use of drugs and drug safety evaluation. METHODS: 353 cases of ADRs reports collected in our hospital from 2011 to 2012 were analyzed statistically. RESULTS: Of total 353 ADR cases, 232 kinds of drugs were involved, ADRs occurring in patients over the age of 60 was the highest (120 cases, accounting for 33.99%); the largest number of ADRs were caused by intravenous injection (281 cases, accounting for 79.60%); ADRs were most likely caused by anti-infective drugs (111 cases, accounting for 31.44%), followed by TCM preparation (86 cases, accounting for 24.36%); the main types of ADRs were damage to the skin and its appendents (215 cases, accounting for 60.91%), followed by the damage of digestive system and cardiovascular system; there were 30 new or severe ADRs. CONCLUSIONS: We should pay attention to and strengthen ADR monitoring and rational use of drugs in order to reduce or avoid the occurrence of ADRs.

**KEY WORDS** Adverse drug reactions; Monitor; Analysis; Rational use of drugs

前4个月内抑制复发。本研究患者例数较少,有待于大样本试验进一步研究。

### 参考文献

- [1] 吴海静,张国楠. HPV感染相关的妇科疾病[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(3): 170.
- [2] 项晓皓. CO<sub>2</sub>激光联合药物涂擦治疗及护理女性尖锐湿疣78例[J]. 中国药业, 2009, 18(23): 53.
- [3] 邹长招. 妇产科尖锐湿疣的诊断与治疗探讨[J]. 当代医学, 2012, 18(22): 107.
- [4] 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汇编. 北京: 中国性学会, 杭州上医门诊部, 北京点击成金文化传播有限公司, 2004: 10.
- [5] 王秀丽, 缪飞, 张玲琳, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗宫颈尖锐湿疣临床研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(10): 694.
- [6] 王凤玲, 孙秀云. 5-氟尿嘧啶(5-FU)诱导尖锐湿疣细胞凋亡的临床观察研究[J]. 吉林医学, 2011, 32(16): 3 221.

\* 副主任药师, 博士。研究方向: 临床药学与医院药学。电话: 0571-87072980。E-mail: 1076918923@qq.com

# 通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学与医院药学。电话: 0571-87072980。E-mail: jim917@126.com

- [7] Pasmatzi E, Kapranos N, Monastirli A, *et al.* Large benign condyloma acuminatum: successful treatment with isotretinoin and interferon alpha[J]. *Acta Derm Venereol*, 2012, 92(3): 249.
- [8] 顾德伦, 李记有. 异维A酸联合重组人干扰素 $\alpha$ -2b治疗复发性尖锐湿疣: 附48例分析[J]. 航空航天医药, 2009, 20(9): 75.
- [9] 张红梅. 伊立替康联合5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙双周方案治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. 中国药房, 2010, 21(32): 3 021.
- [10] 张爱虹, 李长福, 冯小东, 等. 多西紫杉醇、5-氟尿嘧啶联合顺铂对晚期胃癌的疗效及安全性评价[J]. 中国药房, 2011, 22(26): 2 474.
- [11] 严正东. 异维A酸对尖锐湿疣患者外周血T细胞亚群的影响[J]. 中国医药指南, 2010, 8(33): 255.
- [12] Pall A, Mahajan BB, Puri KP, *et al.* Therapeutic evaluation of intralesional 5% 5-fluorouracil in condyloma acuminata[J]. *J Dermatol*, 2004, 31(4): 314.
- [13] 王振华, 杨芳红, 赵克宁. 异维A酸对尖锐湿疣患者外周血T细胞亚群的影响[J]. 中华皮肤科杂志, 2007, 40(12): 761.

(收稿日期: 2012-11-07 修回日期: 2013-05-07)