

# 鬼臼毒素制剂在尖锐湿疣疾病中的应用

马海忠<sup>1,2\*</sup>, 廖明琪<sup>1,2</sup>, 邵婷玗<sup>1,2</sup>, 李玲<sup>1,2</sup>, 梁莉<sup>1#</sup>, 王婷<sup>1</sup>, 乔华<sup>1</sup>, 李丹<sup>1</sup>, 常威<sup>1</sup>(1.兰州大学第一医院国家药物临床研究机构, 兰州 730000; 2.兰州大学药学院, 兰州 730000)

中图分类号 R286.3; R285.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)19-1819-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.19.32

**摘要** 目的:为鬼臼毒素制剂更好的用于治疗尖锐湿疣提供理论参考。方法:查阅近年来国内、外相关文献,对鬼臼毒素液体制剂和固体制剂在治疗尖锐湿疣的疗效和安全性方面进行归纳和总结。结果与结论:常用的鬼臼毒素制剂有鬼臼毒素溶液、0.5%鬼臼毒素酊剂、鬼臼毒素软膏剂、鬼臼毒素涂膜剂、鬼臼毒素凝胶剂和鬼臼毒素脂质体。它们是外用制剂中治疗尖锐湿疣的一线药物,且联合用药的疗效更好,但其作用机制研究不够深入,治疗周期较长,且有一定副作用,今后应加强对鬼臼毒素制剂的工艺、作用机制及副作用等研究,使鬼臼毒素制剂更好的服务于临床。

**关键词** 鬼臼毒素;尖锐湿疣;应用

尖锐湿疣(condyloma acuminatum)是由人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染所致的一种特殊的皮肤、黏膜赘生物<sup>[1]</sup>,是临床上最常见的性传播疾病(STD)之一,其感染率在全球日渐增长。据报道,在美国、澳大利亚等发达国家感染率较低,一般低于0.3%<sup>[2-3]</sup>,在印度、中国感染率相对较高,一般为0.5%<sup>[4]</sup>。尖锐湿疣具有不易治愈、传染性高、有恶臭味,疣体会随着时间的延长而增长等特点,已成为临床上治疗棘手的疾病之一,且因治疗后的复发率很高(40%)<sup>[5]</sup>,给患者带来了较大的心理负担、经济负担。目前,常用的治疗方法有:局部药物治疗、物理治疗(包括激光、冷冻、电灼等)和手术治疗。用于局部治疗的药物有0.5%鬼臼毒素酊、10%~25%鬼臼树脂酊(商品名:足叶草脂酊)、50%三氯醋酸溶液、氟尿嘧啶软膏、5%咪喹莫特乳膏等。鬼臼毒素是治疗尖锐湿疣比较有效的一种药物治疗方法。我国卫生部2000年8月颁发的性病治疗推荐方案中将0.5%鬼臼毒素酊外用剂列为治疗尖锐湿疣的首选方案。

鬼臼毒素是一类具有2,3-丁内酯-4-芳基四氢奈化学结构的天然活性物质,主要存在于小檗科的八角莲属、山荷叶属、桃儿七属及柏科、大麻科、百合科的少数科属中。在民间主要用于治疗虫蛇咬伤、跌打损伤、风湿筋骨痛和气管炎等病症。它通过与蛋白结合抑制HPV感染细胞的有丝分裂,主要作用于细胞有丝分裂的中期(M期),同时产生白细胞介素(IL)-1和IL-2,促进巨噬细胞的增殖,最终引起疣体的坏死、脱落<sup>[6]</sup>。鬼臼毒素外用制剂经皮肤吸收,可避免因胃肠道吸收而产生的不良反应,从而减小中毒的可能。同时药物可直接与患处接触,迅速透过皮肤和软组织,在局部迅速形成高血药浓度,发挥药效。目前已上市销售的鬼臼毒素剂型有:溶液、酊剂、软膏剂。进入试验研究阶段的鬼臼毒素剂型有:涂膜剂、纳米凝胶剂、固体脂质纳米粒等。

\* 硕士研究生。研究方向:临床药理学、药剂学。E-mail: mhzygb@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:临床药理学。电话:0931-8625200-6748。E-mail: liangli418@163.com

笔者查阅了近年来国内、外相关文献,对鬼臼毒素外用制剂的研究现状,以及在尖锐湿疣患者中的应用、治疗疗效和安全性等方面进行了综述,以期对药物今后的研发及临床应用提供参考。

## 1 液体制剂

### 1.1 溶液

鬼臼毒素溶液又称为慷定来,为紫色澄清溶液,有乙醇气味。自20世纪80年代开始,关于0.5%鬼臼毒素溶液治疗尖锐湿疣的国内、外研究较多。Longstaff E等<sup>[7]</sup>将0.5%的鬼臼毒素溶液涂于患处治疗尖锐湿疣的结果令人满意。咪喹莫特属于非核苷杂环胺药物,为小分子免疫调节剂。5%咪喹莫特乳膏是美国食品与药品管理局(FDA)批准的第一个外用治疗生殖器肛周疣、日光性角化病和浅表性基底细胞癌的免疫调节剂<sup>[8]</sup>。国外多项临床研究表明,咪喹莫特治疗肛周及外生殖器疣等HPV感染疗效较好,复发率较低,不良反应轻,使用方便。Komericki P等<sup>[9]</sup>进行了5%咪喹莫特软膏与0.5%鬼臼毒素溶液的疗效和安全性评价试验。在两年内,对患有尖锐湿疣的51名患者进行随机、开放临床试验。患者被随机分成两个治疗组:26名为鬼臼毒素组,25名为咪喹莫特组。试验结束后其中6名患者失访,1名为鬼臼毒素组,5名为咪喹莫特组。鬼臼毒素组每周连续3d内给药2次,直到疣体完全消失。咪喹莫特组每周连续给药3次,直到疣体完全消失。在疗效评价中,鬼臼毒素组的基线疣的清除率为72%(18/25),咪喹莫特组的基线疣清除率为75%(15/20)。在安全性评价中,鬼臼毒素组中4名患者未出现副作用,而咪喹莫特组中出现副作用较多。这项研究表明,5%咪喹莫特软膏与0.5%鬼臼毒素溶液对尖锐湿疣的治疗作用明显,但0.5%鬼臼毒素溶液的临床疗效较安全、副作用更小。

### 1.2 酊剂

0.5%鬼臼毒素酊剂是鬼臼毒素的乙醇溶液,其具有使用简单、方便、价廉,患者易于接受等特点。经过多年的临床实践,证明了其对尖锐湿疣患者有很好的治疗效果。李德林<sup>[10]</sup>采用0.5%鬼臼毒素酊外用搽疣体,联合免疫调节剂干扰素或聚肌

胞注射治疗,预防复发。将130例确诊为尖锐湿疣患者随机分为三组,A组66例用0.5%鬼臼毒素酊(商品名:尤脱欣)外搽并以干扰素(300万单位)肌肉注射;B组26例用0.5%鬼臼毒素酊外搽并同时肌肉注射聚肌胞;C组38例单纯使用0.5%鬼臼毒素酊外搽治疗。A组每次涂药量约为0.1~0.5 ml,勿超过1 ml,2次/d,连续涂药3 d后观察4 d,观察期间同时外用百多邦,2次/d,防止继发感染,1周为一疗程。治疗期间同时肌肉注射干扰素300万单位,隔日1次,疗程4周。B组同样外用0.5%鬼臼毒素酊治疗,同时肌肉注射聚肌胞2 ml,隔日1次,连续10次为一疗程;C组单纯使用0.5%鬼臼毒素酊治疗,如果一个疗程疣体未脱落,可延长至2~3个疗程。每组患者同时给予阿昔洛韦200 mg口服,5次/d,连续7 d。A组66例,痊愈65例(98.5%);B组26例,痊愈22例(84.6%);C组38例,痊愈29例(76.3%)。经统计学分析,三组间疗效比较具有显著性差异。全部病例在用药过程中均未发现全身或系统性不良反应,治疗前后血、尿常规及肝肾功能检查均无异常变化。观察表明,A组和B组的复发率明显低于C组。因此,0.5%鬼臼毒素酊外搽联合干扰素或聚肌胞肌肉注射是治疗尖锐湿疣和防止复发的较理想方法。

## 2 固体制剂

### 2.1 软膏剂

软膏剂具有热敏性和触变性等特点,因其遇热熔化而流动,遇外力黏度降低的特点,其在用药部位可长时间停留。Gilson RJC<sup>[11]</sup>等在治疗尖锐湿疣时,为了比较外用鬼臼毒素软膏及冷冻法联合治疗和冷冻法单独治疗的疗效和安全性,设计了多中心、随机、双盲和空白对照试验。在试验中,将140名患者随机分成联合治疗组和单独治疗组,然后给患者涂抹软膏剂和空白液,2次/d,每周3 d,连续涂4周。若治疗需要,冷冻疗法可持续到12周。经12周的治疗表明,联合治疗组疣体的清除率(60.0%)高于单独治疗组的清除率(45.7%)。在4~12周的治疗中对尖锐湿疣复发率的测定发现,单独治疗组出现了复发的现象,但联合治疗组则较少出现明显的复发现象。对12~24周治疗的患者也测定了复发率,联合治疗组为16.7%,单独治疗组为18.8%。因此,软膏剂联合冷冻法治疗尖锐湿疣具有更好的疗效和安全性。

### 2.2 涂膜剂

涂膜剂是将高分子成膜材料及药物溶解在有机溶剂中而制成的外用液体涂剂,因其制备工艺简单,使用方便,对某些皮肤病有较好的防治作用。曹健等<sup>[12]</sup>制备了鬼臼毒素涂膜剂并对其进行了皮肤刺激性试验:取豚鼠2只,体质量250~300 g,♀♂各半,于给药前24 h将背部脊柱两侧去毛,去毛面积为4.0 cm<sup>2</sup>,试验分完整皮肤组和破损皮肤组,每组10只。将1 g鬼臼毒素涂膜剂涂敷于豚鼠左侧背部脱毛区,右侧涂空白基质作对照,并用无刺激的纱布、胶布加以固定。每只动物分笼饲养,给予鬼臼毒素涂膜剂24 h后,用温水洗涤残留涂膜剂和空白基质,然后于1、24、48、72 h肉眼观察。结果,鬼臼毒素涂膜剂对皮肤无刺激性。Wu YP等<sup>[13]</sup>为评价0.5%鬼臼毒素涂膜剂治疗尖锐湿疣的临床疗效和安全性,将50例尖锐湿疣患者随机分为两组,治疗组用0.5%鬼臼毒素涂膜剂,对照组用

0.5%鬼臼毒素酊剂,均外用给药,疗程7~28 d。结果,0.5%鬼臼毒素涂膜剂治疗尖锐湿疣较酊剂具有同样疗效,但不良反应较轻。由于鬼臼毒素涂膜剂疗效高,局部副作用小,是一种值得在临床中推广的新剂型。

### 2.3 凝胶剂

凝胶剂具有制备工艺简单,且外形美观,易于涂布使用,局部给药后易吸收、不污染衣物、稳定性较好等特点,近年来成为局部外用制剂的研发热点。Tyring S等<sup>[14]</sup>为确定0.5%鬼臼毒素凝胶剂对治疗尖锐湿疣患者的有效性和安全性,采用了随机双盲、多中心、空白对照方法,将326名尖锐湿疣患者随机分为鬼臼毒素凝胶剂和媒介凝胶剂组。给患者患处分别涂抹鬼臼毒素凝胶剂和媒介凝胶剂,2次/d,连续涂抹3 d后,停药4 d,1周为一疗程,最短、最长疗程分别为2、8周。结果,用0.5%鬼臼毒素凝胶剂治疗的167名患者中有62名治愈,治愈率为37.1%;用媒介凝胶剂治疗的86名患者中只有2名治愈,其治愈率为2.3%。鬼臼毒素凝胶剂组不良反应发生率为38%,而媒介凝胶剂组只有24%。0.5%鬼臼毒素凝胶剂比媒介凝胶剂可以更好的清除和减小尖锐湿疣的数量和尺寸面积。但是,鬼臼毒素凝胶剂的不良反应率较媒介凝胶剂大。因此,在用鬼臼毒素凝胶剂治疗尖锐湿疣的过程中必须注意观察不良反应。

### 2.4 脂质体

鬼臼毒素脂质体是新型缓控释药物制剂,具有皮肤靶向性的特点,经皮给药能增加局部药物浓度,降低全身的药物吸收,同时减少药物对皮肤的局部刺激作用<sup>[15]</sup>。鬼臼毒素固体脂质纳米粒的粒径分布为20~90 nm,其中30 nm粒径的纳米粒所占比例最大。固体脂质纳米粒则会提供表皮靶向,在表皮形成高度累积,由于这种累积则会更好地治疗尖锐湿疣,且会减少系统吸收和皮肤刺激性<sup>[16]</sup>。张敏等<sup>[17]</sup>进行了鬼臼毒素固体脂质纳米粒与鬼臼毒素酊经皮外用安全性比较的实验。在有效观察时间和一定浓度范围内,鬼臼毒素固体脂质纳米粒、鬼臼毒素酊剂对实验动物均无严重系统吸收毒性,但鬼臼毒素固体脂质纳米粒与鬼臼毒素酊剂相比具有局部不良反应少、程度轻,皮肤靶向性好等优点。鬼臼毒素脂质体作为制剂中间体可以制备成不同的外用制剂,且其疗效显著。谢方明等<sup>[18]</sup>为评价鬼臼毒素固体脂质纳米粒凝胶治疗复发性尖锐湿疣的疗效和安全性,选择复发性尖锐湿疣患者,采用鬼臼毒素脂质纳米粒凝胶与普通鬼臼毒素凝胶进行随机双盲、对照试验,主要从近期治疗效果、复发情况及局部不良反应方面进行观察。结果,鬼臼毒素脂质纳米粒凝胶对尖锐湿疣的首次清除率(97.1%)与普通的鬼臼毒素凝胶剂相比较(90.6%),差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但从患者疾病复发率、不良反应发生率方面来讲,鬼臼毒素脂质纳米粒凝胶明显降低,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。

## 3 小结

鬼臼毒素制剂外用是治疗尖锐湿疣的一线药物,具有使用方便、治疗效果好、安全性较高等特点。经过多年的临床实践,鬼臼毒素溶液剂制备简单,起效迅速。但单一使用溶液剂治疗,易导致疾病复发,应考虑联合给药治疗。5%鬼臼毒素

酞在皮肤局部停留时间短,对局部组织具有较强的刺激性,且因液体流动易污染周边正常皮肤,引起溃烂等不良反应<sup>[19]</sup>。临床应用,外搽鬼臼毒素酞剂联合干扰素或聚肌胞肌注、外用鬼臼毒素软膏联合冷冻法均是治疗尖锐湿疣和防止复发的较理想方法。鬼臼毒素涂膜剂经临床试验验证:涂膜剂使用后迅速在病灶上形成一片不溶解于水的薄膜,使残留药物只渗透到薄膜下的病灶,而不污染周边正常皮肤,且具有使用方便、吸收较快、治疗效果良好等优点,但对破损皮肤有轻至中度刺激,停药后很快恢复,可为临床医生和患者选用。鬼臼毒素凝胶剂使用后不良反应发生率较媒介凝胶剂大,因此在使用鬼臼毒素凝胶剂时要密切关注药物不良反应。固体脂质纳米粒能提供表皮靶向,在表皮形成高浓度累积,在更好地发挥治疗作用的同时,还会减少系统的吸收和皮肤的刺激性,疗效好而且安全性高。

目前,鬼臼毒素制剂及其在尖锐湿疣疾病治疗中还存在许多问题尚需逐步解决和完善。如:有关制剂促透方法的研究不够,作用机制研究有待深入;药物治疗周期较长,易导致灼烧、红斑等副作用出现;治疗后复发率较高;因药物毒性大,在临床仅作为外用制剂加以使用等。

要解决以上问题需从以下几方面做起:(1)应关注制剂工艺和辅料的选择,并对制剂工艺和质量进行严格的控制,对鬼臼毒素制剂建立严格的质控措施,以保证制剂质量的稳定。(2)为减少和避免副作用的发生,在临床中应考虑联合用药或联合其他物理方法进行治疗,以期得到更好的疗效和更高的安全性。

随着学科的发展和各学科间相互联合渗透,随着各种技术问题的解决,鬼臼毒素制剂在临床的应用将更为广泛。

### 参考文献

[1] 赵辨.临床皮肤病学[M].3版.南京:江苏科学技术出版社,2001:1 033.

[2] Pirotta M, Stein AN, Conway EL, et al. Genital warts incidence and healthcare resource utilisation in Australia[J]. *Sex Transm Infect*, 2010, 86(3): 181.

[3] Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM. Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States[J]. *Sex Transm Dis*, 2004, 31(12): 748.

[4] Parkin DM, Louie KS, Clifford G. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Asia Pacific region[J]. *Vaccine*, 2008, 26(12): 1.

[5] O' Mahony C. Genital warts: current and future management options[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2005, 6(4): 239.

[6] 朱学骏.皮肤性病学[M].北京:北京医科大学出版社, 2002:1-181.

[7] Longstaff E, von Krogh G. Condyloma eradication: self-herapy with 0.15%~0.5% podophyllotoxin versus 20%~25% podophyllin preparations—an integrated safety assessment[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2001, 33(2): 117.

[8] 许岚.免疫调节剂咪喹莫特乳膏在皮肤科的临床应用进展[J]. *中国药房*, 2009, 20(2): 150.

[9] Komericki P, Akkilić-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] 李德林.0.5%鬼臼毒素酞配合免疫调节剂治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. *皮肤病与性病*, 2011, 33(4): 240.

[11] Gilson RJC, Ross J, Maw R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled study of cryotherapy versus cryotherapy and podophyllotoxin cream as treatment for external anogenital warts[J]. *Sex Transm Infect*, 2009, 85(7): 514.

[12] 曹健,钟惠平,李进.鬼臼毒素涂膜剂的制备及质量控制[J]. *中国药房*, 2001, 12(10): 594.

[13] Wu YP, Jin ZY, Feng HP. Clinical study on treatment of condyloma acuminata with 0.5% podophyllotoxin film[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2001, 36(8): 564.

[14] Tyring S, Edwards L, Cherry LK, et al. Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts arch dermatol[J]. *Arch Dermatol*, 1998, 134(1): 33.

[15] Zhu RR, Qin LL, Wang M, et al. Preparation, characterization, and anti-tumor property of podophyllotoxin loaded solid lipid nanoparticles[J]. *Nanotechnology*, 2009, 20(5): 702.

[16] Chen H, Chang X, Du D, et al. Podophyllotoxin-loaded solid lipid nanoparticles for epidermal targeting[J]. *J Control Release*, 2006, 110(2): 296.

[17] 张敏,曾抗,李国锋,等.鬼臼毒素-固体脂质纳米粒与鬼臼毒素酞经皮外用的安全性比较[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(1): 103.

[18] 谢方明,曾抗,陈志良,等.鬼臼毒素固体脂质纳米粒凝胶治疗复发性尖锐湿疣的随机双盲对照研究[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(5): 657.

[20] Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts[J]. *Sex Transm Infect*, 2003, 79(4): 270.

(收稿日期:2012-05-07 修回日期:2012-06-19)

《中国药房》杂志——《剑桥科学文摘》(CSA)收录期刊,欢迎投稿、订阅