

氦-氖激光照射联合重组人白介素-2、伐昔洛韦 治疗生殖器疱疹 40 例观察

邱宇芬¹, 彭学标², 叶冬晴¹, 李敏¹, 易恒安¹

作者单位:¹深圳市龙岗区第三人民医院皮肤科, 广东 深圳 518115;

²南方医科大学南方医院皮肤科, 广东 广州 510515

摘要:目的 探讨氦-氖激光照射联合重组人白介素-2(IL-2)、常规抗病毒治疗治疗生殖器疱疹的疗效。方法 选取2018年6—12月深圳市龙岗区第三人民医院收治的生殖器疱疹病人共80例,以随机数字表法分组,基础组40例,口服盐酸伐昔洛韦+皮下注射重组人IL-2治疗。联合组40例,在上述治疗基础上,增加氦-氖激光照射病灶。对比两组病人止痛时间、止疱时间、结痂时间、脱痂时间,临床疗效,治疗前后血清白介素2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素4(IL-4)水平变化与不良反应。结果 联合组病人止痛时间(1.62±0.33)d、止疱时间(1.35±0.27)d、结痂时间(3.02±0.61)d、脱痂时间(4.59±0.92)d均短于基础组($P < 0.05$);两组临床疗效分布差异显著($P < 0.05$),联合组总有效97.50%(39/40)高于基础组($P < 0.05$);治疗后两组IL-2、IFN- γ 水平均提高($P < 0.05$),联合组IL-2(4.39±0.88) μ g/L、IFN- γ (3.57±0.72) μ g/L均更高($P < 0.05$),治疗后两组IL-4水平均降低($P < 0.05$),联合组IL-4(21.18±4.33) μ g/L更低($P < 0.05$);不良反应发生率相近($P > 0.05$)。结论 在生殖器疱疹病人中实施氦-氖激光照射联合重组人IL-2、常规抗病毒治疗可促进病人康复,增强疗效,提高病人的IL-2、IFN- γ 水平,降低IL-4水平且安全性良好。

关键词:生殖器疱疹; 激光疗法,小剂量; 激光,气体; 白细胞介素2; 重组蛋白质类; 伐昔洛韦; 氦-氖激光; 重组人白介素-2

Observation on 40 cases of genital herpes treated by He-Ne laser irradiation combined with recombinant human interleukin-2 and routine antiviral therapy

QIU Yufen¹, PENG Xuebao², YE Dongqing¹, LI Min¹, YI Heng'an¹

Author Affiliations: ¹Department of Dermatology, Third People's Hospital, Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518115, China; ²Department of Dermatology, South Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China

Abstract: Objective To investigate the effect of He-Ne laser irradiation combined with recombinant human interleukin-2(IL-2) and conventional antiviral therapy on genital herpes. **Methods** Eighty patients with genital herpes who admitted to Shenzhen Longgang District Third People's Hospital from June 2018 to December were selected. The patients were assigned into basic group (40 cases, treated with routine antiviral therapy + recombinant human IL-2) and combined group (40 cases, treated with routine antiviral therapy + He-Ne laser + recombinant human IL-2). The pain relief time, blister relief time, scab formation time, scab removal time, clinical efficacy, changes of serum IL-2, IFN- γ , IL-4 levels and adverse reactions before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The pain relief time [(1.62±0.33)d], blister relief time [(1.35±0.27)d], scab formation time [(3.02±0.61)d] and scab removal time [(4.59±0.92)d] in the combined group were shorter than those in the basic group ($P < 0.05$). There was a significant difference in the distribution of clinical efficacy between the two groups ($P < 0.05$), and the total effective rate in the combined group was higher 97.50%(39/40) than that in the basic group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-2 and IFN- γ in both groups were increased ($P < 0.05$), and higher in the combined group IL-2 [(4.39±0.88) μ g/L], IFN- γ [(3.57±0.72) μ g/L] ($P < 0.05$), and the levels of IL-4 in both groups were decreased ($P < 0.05$), the combined group IL-4 [(21.18±4.33) μ g/L] was lower ($P < 0.05$), and the incidence of adverse reactions was similar ($P > 0.05$). **Conclusion** He-Ne laser irradiation combined with recombinant human IL-2 and conventional antiviral therapy can promote the recovery of patients with genital herpes, enhance the curative effect, improve the level of IL-2 and IFN- γ , and reduce the level of IL-4, with a good safety.

Key words: Herpes genitalis; Laser therapy, low-level; Lasers, gas; Interleukin-2; Recombinant proteins; Valacyclovir; He-Ne laser; Recombinant human interleukin-2

生殖器疱疹是我国较为常见的皮肤性病,发病初期可使病人产生头痛、低热等症状,生殖器部位则出现小丘疹、小水疱,如不及时治疗则会恶化形成皮肤糜烂,病变部位出现瘙痒或疼痛,严重时病人会有阴道、尿道出现异常分泌物且排尿困难的情况发生^[1-5]。该病很难彻底治愈,易反复发作,危害极大^[4-8]。有研究表明,该病与宫颈癌的发生也有关联^[9]。重组人白介素-2(IL-2)是生殖器疱疹治疗常用药物,有报道证实其具有良好的抗菌消炎、提高免疫功能的效果^[10]。氩-氟激光低能量照射治疗具有扩张血管、增强新陈代谢、提高机体免疫力、消炎镇痛的功能,在治疗皮肤疾病方面有积极作用^[11],但是二者联合治疗生殖器疱疹的作用鲜有报道,鉴于此,本研究特选取80例病人开展临床对照试验,将氩-氟激光照射联合重组人IL-2、常规抗病毒治疗的病人与采用重组人IL-2、常规抗病毒治疗的病人进行对比,详情如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年6—12月深圳市龙岗区第三人民医院收治的生殖器疱疹病人共80例,以随机数字表法分为基础组和联合组。基础组40例,男24例,女16例;年龄范围为21~50岁,年龄(31.45±6.29)岁。联合组40例,男26例,女14例;年龄范围为22~52岁,年龄(30.31±6.09)岁。所有病人均为初发生殖器疱疹,两组上述资料均相近($P>0.05$)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

纳入标准:①符合生殖器疱疹诊断标准;②生殖器部位有明显的临床症状;③既往身体健康者;④均自愿签署本研究知情同意书;

排除标准:①哺乳或妊娠者;②合并其他性病患者,如淋病、尖锐湿疣等;③伴有精神或认知障碍者;④药物过敏者;⑤免疫功能缺陷者;⑥近1个月内应用免疫抑制剂、类固醇皮质激素药物与抗病毒药物者。

1.2 方法 两组病人均给予口服盐酸伐昔洛韦片(四川明欣药业有限公司,国药准字H10960202,生产批号20180324)进行抗病毒治疗,3次/天,0.3克/次,持续2周。基础组另均给予黏膜局部皮下注射重组人IL-2注射液(北京双鹤药业股份有限公司,国药准字S20040020,生产批号20180611)治疗,每次60 IU/次,每2天1次,持续2周。

联合组在基础组的基础上另给予氩-氟激光照射(武汉亚格光电技术股份有限公司,LD30型氩氟激光治疗仪,输出功率40 mW)治疗,照射治疗前均

用无菌生理盐水清洗发病部位,每天照射治疗1次,每次15 min,距离30 cm,光斑直径8 cm,持续2周。

1.3 观察指标 对比两组病人康复时间指标:包括两组病人止痛时间、止疱时间、结痂时间、脱痂时间。

对比临床疗效:将治疗后疱疹停止出现,临床症状基本完全消失,皮肤愈合且疾病无复发记为治愈;将治疗后疱疹停止出现,临床症状减轻,皮肤损伤有明显改善且明显恢复记为有效;将治疗后临床症状、皮肤损伤无改善,甚至加重,再次复发记为无效。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数×100.00%。

对比两组病人治疗前后相关血清细胞因子水平变化:于病人治疗前后分别采取病人静脉血液,利用抗体与酶复合物结合显色的原理,采用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)水平变化。

对比不良反应发生率:重组人IL-2注射液常见不良反应有发热、肌肉酸痛、恶心呕吐等,氩-氟激光照射常见不良反应有头晕、恶心呕吐、全身无力等,详细记录两组不良反应发生例数并对比两组不良反应发生率。

1.4 统计学方法 以SPSS 20.0为工具,计量资料以 t 检验、 $\bar{x} \pm s$ 形式表达,计数资料用例(%)表达,以 χ^2 检验。若理论频数为1~5需校正,等级分布对比采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人相关康复时间结果 联合组病人止痛时间、止疱时间、结痂时间、脱痂时间均短于基础组($P<0.05$)。见表1。

表1 生殖器疱疹病人80例相关康复时间指标结果对比/(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	止痛时间	止疱时间	结痂时间	脱痂时间
基础组	40	1.98±0.39	1.59±0.32	3.69±0.74	5.24±1.05
联合组	40	1.62±0.33	1.35±0.27	3.02±0.61	4.59±0.92
t 值		4.457	3.625	4.419	2.945
P 值		0.000	0.001	0.000	0.004

2.2 临床疗效 两组临床疗效分布差异显著($P<0.05$),联合组总有效率高于基础组($P<0.05$),见表2。

表2 生殖器疱疹病人80例临床疗效比较/例(%)

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效率
基础组	40	28(70.00)	6(15.00)	6(15.00)	34(85.00)
联合组	40	34(85.00)	5(12.50)	1(2.50)	39(97.50)
$Z(\chi^2)$ 值			4.011		(3.914)
P 值			0.039		0.048

2.3 两组病人治疗前后相关血清细胞因子水平变化 与治疗前相比,治疗后两组 IL-2、IFN- γ 水平均提高($P < 0.05$),联合组均更高($P < 0.05$);治疗后两组 IL-4 水平均降低($P < 0.05$),联合组更低($P < 0.05$),见表3。

表3 生殖器疱疹病人80例治疗前后相关血清细胞因子水平变化结果/($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2	IFN- γ	IL-4
基础组	40			
治疗前		1.71 $\pm$ 0.35	1.89 $\pm$ 0.38	39.21 $\pm$ 7.94
治疗后		3.78 $\pm$ 0.76	2.90 $\pm$ 0.58	27.64 $\pm$ 5.54
<i>t</i> 值		15.304	8.041	7.236
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
联合组	40			
治疗前		1.64 $\pm$ 0.33	1.91 $\pm$ 0.39	38.79 $\pm$ 7.85
治疗后		4.39 $\pm$ 0.88	3.57 $\pm$ 0.72	21.18 $\pm$ 4.33
<i>t</i> 值		19.475	11.258	10.983
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
两组比较 <i>t</i> , <i>P</i> 值				
治疗前		0.920, 0.360	0.232, 0.817	0.238, 0.813
治疗后		3.318, 0.001	4.583, 0.000	5.811, 0.000

注:IL-2为白细胞介素-2,IFN- γ 为干扰素- γ ,IL-4为白细胞介素-4

2.4 两组病人不良反应发生情况 对比两组治疗期间不良反应发生率,联合组不良反应发生率接近于基础组($P > 0.05$),见表4。

表4 生殖器疱疹病人80例不良反应发生率结果/例(%)

组别	例数	发热	肌肉酸痛	恶心呕吐	不良反应发生率
基础组	40	2(5.00)	1(2.50)	2(5.00)	5(12.50)
联合组	40	3(7.50)	1(2.50)	3(7.50)	7(17.50)
χ^2 值		0.000	0.513	0.000	0.392
<i>P</i> 值		1.000	0.474	1.000	0.531

3 讨论

生殖器疱疹的起因是单纯疱疹病毒(Herpes Simplex Viru, HSV),其中HSV-2型是该病的主要起因,生殖器疱疹主要通过病损处水疱疱液、病变部位渗出液、病损皮肤表面等存在的病毒进行传播^[12]。若不及时治疗病毒则会在病人体内快速繁殖,引发多种并发症,可造成男性精子质量下降,孕妇的胎儿畸形、流产事件发生^[13]。生殖器疱疹易反复发作,是由于机体感染病毒不易彻底根除,药物治疗短期内可使病毒无传染性,但其有较强适应性,会出现越来越多耐药病毒,故停药后极易复发。目前临床尚无治疗该病的统一方法,因此探讨有效治疗手段十分必要。

本研究发现,联合组治疗后病人止痛时间、止

疱时间、结痂时间、脱痂时间均短于基础组,表明氩-氟激光照射联合重组人IL-2、常规抗病毒治疗能够有效促进生殖器疱疹病人康复。此外,联合组总有效率明显高于基础组,说明该方案能够显著改善疗效。重组人IL-2局部注射后可促进人体淋巴细胞分泌的干扰素作用于病变部位及其周围可使细胞产生抗病毒蛋白,进而使机体的免疫功能得到提高,还可进一步阻断病毒的繁殖和复制,降低生殖器疱疹复发的概率。局部注射重组人IL-2可使感染部位达到更优的药物浓度,使治疗疗效更佳。重组人IL-2治疗虽然可以短时间内使病人临床症状消失,但是病人极易反复发作,病毒清除不彻底。氩-氟激光是一种无创无痛、无交叉感染、无副作用、操作简单的绿色物理疗法,属于低功率激光,波长为632.8 nm,对身体组织有较强穿透力且无光热效应,通过对机体的生物学刺激达到生物效应,可作为理疗光使用^[14]。氩-氟激光通过局部直接作用和神经体液反射作用,可促使机体照射部位微血管扩张、血流加速,改善照射部位组织的微循环障碍,使酶活激化,增加氧代谢,使机体新陈代谢能力增强,进而使机体细胞和体液免疫功能增强,促进人体排出病毒或者致病物,对皮损部位创面净化及愈合有积极作用,具有良好的消炎、消肿作用;同时激光照射可使巨噬细胞浆中酯酶含量增加,从而促进细胞内DNA含量增加及上皮细胞的增殖分化,促进皮损部位愈合;局部激光照射还可降低感觉神经兴奋性,减少疼痛感的传递,从而起到止痛的功能^[15-16]。动物学研究发现^[17],将氩-氟激光照射用于伤口治疗中可显著提高治疗疗效,缩短治疗疗程。已有研究证实低能量激光照射治疗可显著促进人体感染伤口的愈合^[18]。

此外,本研究还发现联合组治疗后IL-2、IFN- γ 水平均提高,且均高于基础组,治疗后联合组IL-4水平降低,且低于基础组,表明氩-氟激光照射联合重组人IL-2、常规抗病毒治疗能够显著改变病人血清细胞因子变化。人体遭受生殖器疱疹病毒后,人体抗原性特异性细胞增殖减少,细胞免疫功能减弱,这可能是临床上不能根治生殖器疱疹的重要因素之一,在治疗生殖器疱疹过程中除常规抗病毒治疗外,还应注重提高机体免疫能力,尤其是细胞免疫功能,将有益于病人的康复^[19]。IL-2是一种淋巴细胞因子,是由活化的CD4细胞产生的,在T细胞分化过程至关重要,能够促使淋巴细胞生长、增殖、分化,还能够促进淋巴细胞分泌抗体、干细胞与干扰素,在抗病毒、抗肿瘤和增强机体免疫能力方面起

到重要作用;IL-2只能与具有其受体的CD₄细胞结合,结合后可以促进细胞内DNA的合成,使CD₄的增殖、分化加快,与此同时还可以提高细胞毒性T细胞活性,诱导IFN- γ 与IL-4的合成,IFN- γ 可抑制病毒繁殖、调节免疫功能与抗肿瘤作用,IL-4可促使机体抗原活化的细胞增殖分裂,增强巨噬细胞的功能,促进免疫调节^[20]。因此,氩-氦激光照射联合重组人IL-2能够协同作用,共同抗菌消炎、增强机体免疫功能,更好发挥药效,并增强疗效,促进病人早日康复。

此外,本研究发现联合组不良反应发生率接近于基础组,说明氩-氦激光照射联合重组人IL-2、常规抗病毒治疗并不会增加不良反应,说明该方案安全可靠。

综上,采用氩-氦激光照射联合重组人IL-2、常规抗病毒治疗生殖器疱疹不失为一种有效疗法,不仅能够促进病人早日康复,增强疗效,且不会显著增多不良反应发生,值得推广。

参考文献

- [1] RATHOD SP, PADHIAR B, SHAH B. Extensive vulval and perianal ulceration due to genital herpes virus infection [J]. Indian J Sex Transm Dis AIDS, 2019, 40(1): 80-81.
- [2] 党莎杰, 卫文博, 卫凌. 普瑞巴林联合B超引导胸椎旁神经阻滞治疗带状疱疹后神经痛30例[J]. 安徽医药, 2020, 24(6): 1117-1120.
- [3] 张丽超, 杨秀敏. 泛昔洛韦联合重组牛碱性生长因子治疗生殖器疱疹的疗效及对T细胞亚群改变的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(8): 947-949.
- [4] 龚少智, 黄发清, 鲁昌宇, 等. 复方利多卡因乳膏联合普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛35例临床观察[J]. 安徽医药, 2020, 24(3): 597-599.
- [5] 杨今言, 陈赵慧, 艾克帕尔·阿布拉江, 等. 生殖器疱疹病毒感染对免疫水平和性生活的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(20): 4607-4609.
- [6] 曹献芹, 郭珊, 李冰. 生殖器疱疹患者NK细胞、sHLA-G、IFN- γ 和炎症因子水平观察及其临床意义研究[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(12): 68-70.
- [7] 易倩, 孙之中, 赵丹. 复方虎杖散颗粒联合阿昔洛韦对复发性生殖器疱疹患者免疫功能炎症指标的影响[J]. 中国性科学, 2020, 29(6): 98-101.
- [8] VAULOUPELLOUS C. Genital herpes and pregnancy: serological and molecular diagnostic tools, guidelines for clinical practice from the french college of gynecologists and obstetricians (CNGOF) [J]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2017, 45(12): 655-663.
- [9] 姚鹏, 李芑. HSV II-DNA在生殖器疱疹检测中的应用价值分析[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(7): 1252-1253.
- [10] BOTTA D, FULLER M J, MARQUEZLAGO T T, et al. Dynamic regulation of T follicular regulatory cell responses by interleukin 2 during influenza infection [J]. Nature Immunology, 2017, 18(11): 1249-1260.
- [11] 肖海霞, 肖海云, 苏惠霞. 低能量氩-氦激光局部照射治疗褥疮的疗效观察[J]. 中国实用护理杂志, 2005, 21(16): 3-4.
- [12] 徐亚楠, 熊林. 生殖器疱疹合并感染的临床研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(4): 93-95.
- [13] WHITEHEAD L. First-episode genital herpes: interventions for men and women [J]. Nursing Standard, 2017, 31(22): 40-41.
- [14] 徐荣华, 朱建刚, 陈梅芬. 氩氦激光联合TDP照射治疗眼部带状疱疹的疗效[J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(7): 1371-1373.
- [15] ROCHKIND S, NISSAN M, BARR-NEA L, et al. Response of peripheral nerve to He-Ne laser: experimental studies [J]. Lasers Surg Med, 1987, 7(5): 441-443.
- [16] 刘波, 舒卫宁, 张俊星, 等. 外耳道真菌病患者病原菌分析及氩氦激光照射治疗应用价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(3): 642-645.
- [17] EISSA M, SALIH W. The influence of low-intensity He-Ne laser on the wound healing in diabetic rats [J]. Lasers Med Sci, 2017, 32(6): 1261-1267.
- [18] 赵文凤, 李祖敏, 蔡勤, 等. 弱激光疗法治疗感染伤口的疗效观察[J]. 激光杂志, 2015, 36(9): 156-158.
- [19] 汪玉霞, 栗敏, 白桦. 膦甲酸钠联合阿昔洛韦对复发性生殖器疱疹患者免疫功能的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(7): 467-470.
- [20] WATERS RS, PERRY J, HAN S, et al. The effects of interleukin-2 on immune response regulation [J]. Math Med Biol, 2018, 35(1): 79-119.

(收稿日期: 2019-09-12, 修回日期: 2020-08-30)

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

《安徽医药》欢迎投稿, 欢迎订阅, 欢迎刊登广告

《安徽医药》是安徽省药品监督管理局主管、安徽省药学会主办的国内外公开发行的医药综合类学术期刊, 为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊), ISSN: 1009-6469, CN: 34-1229/R, 月刊。栏目有综述、药学研究、药物与临床、药物分析、临床医学、医院药学、医药教育、药物警戒等。对省、部级以上部门科研基金资助项目的论文优先刊登, 欢迎投稿。