

咪喹莫特 治疗尖锐湿疣的基础与临床

天津性传播疾病研究所
天津医科大学总医院皮肤性病科

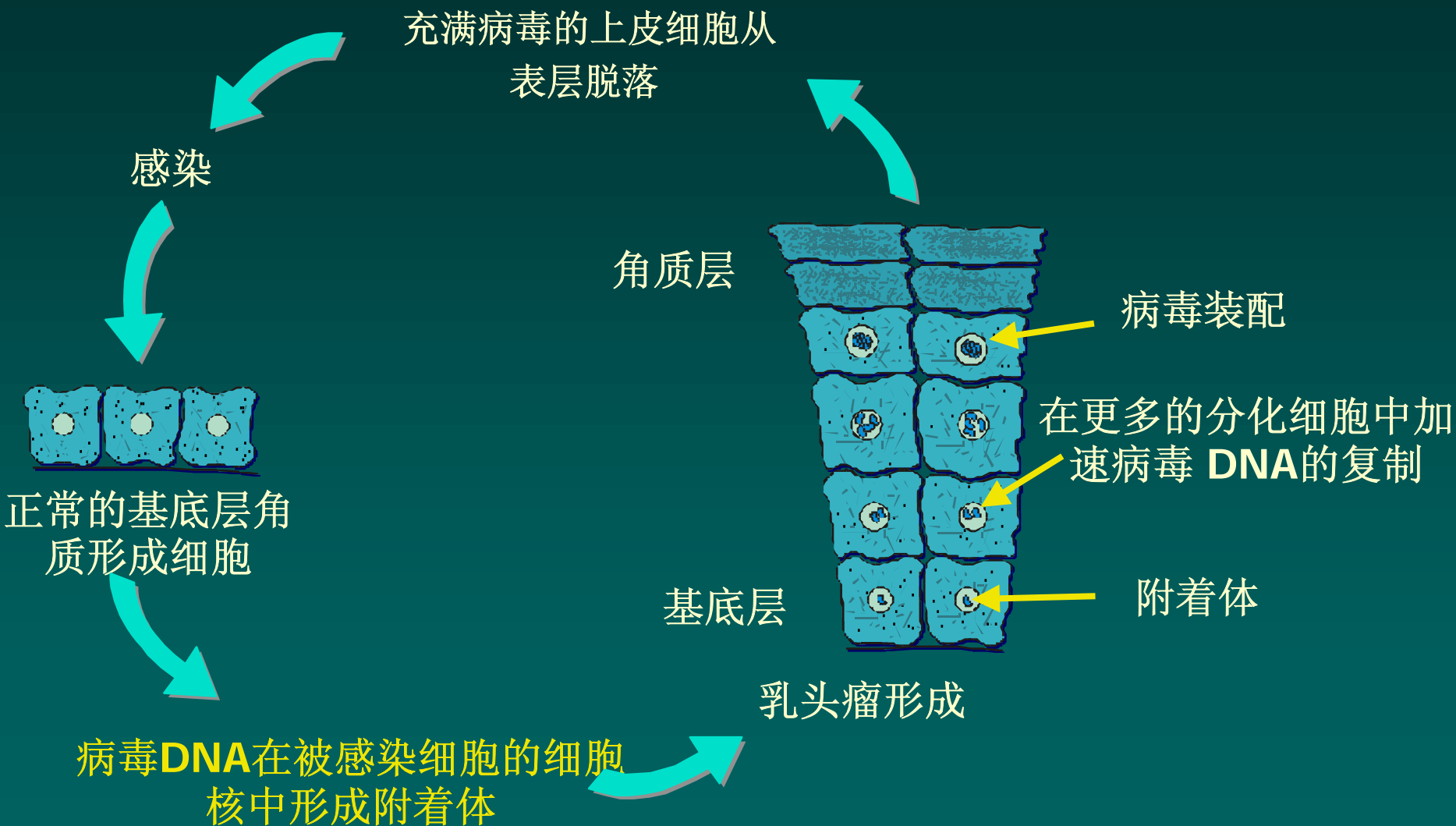
刘全忠 教授

尖锐湿疣 (CA)

- 由人类乳头状瘤病毒 (HPV) 引起
- 人生殖器官及附近表皮、粘膜的良性肿瘤
- 主要通过性接触传播
- 目前尚无理想的治疗方法
- 复发率约为**20-50%**



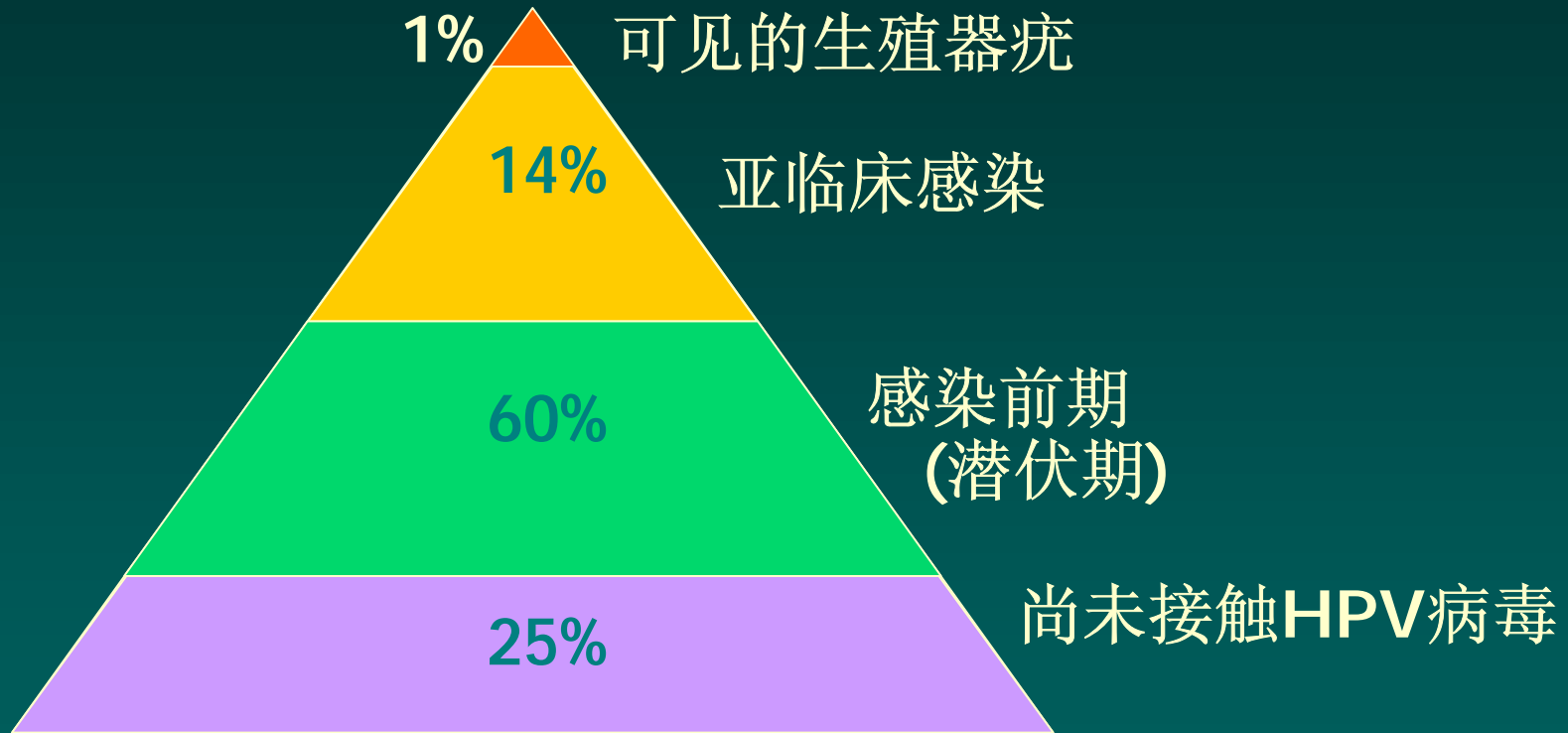
HPV 感染



HPV相关疾病

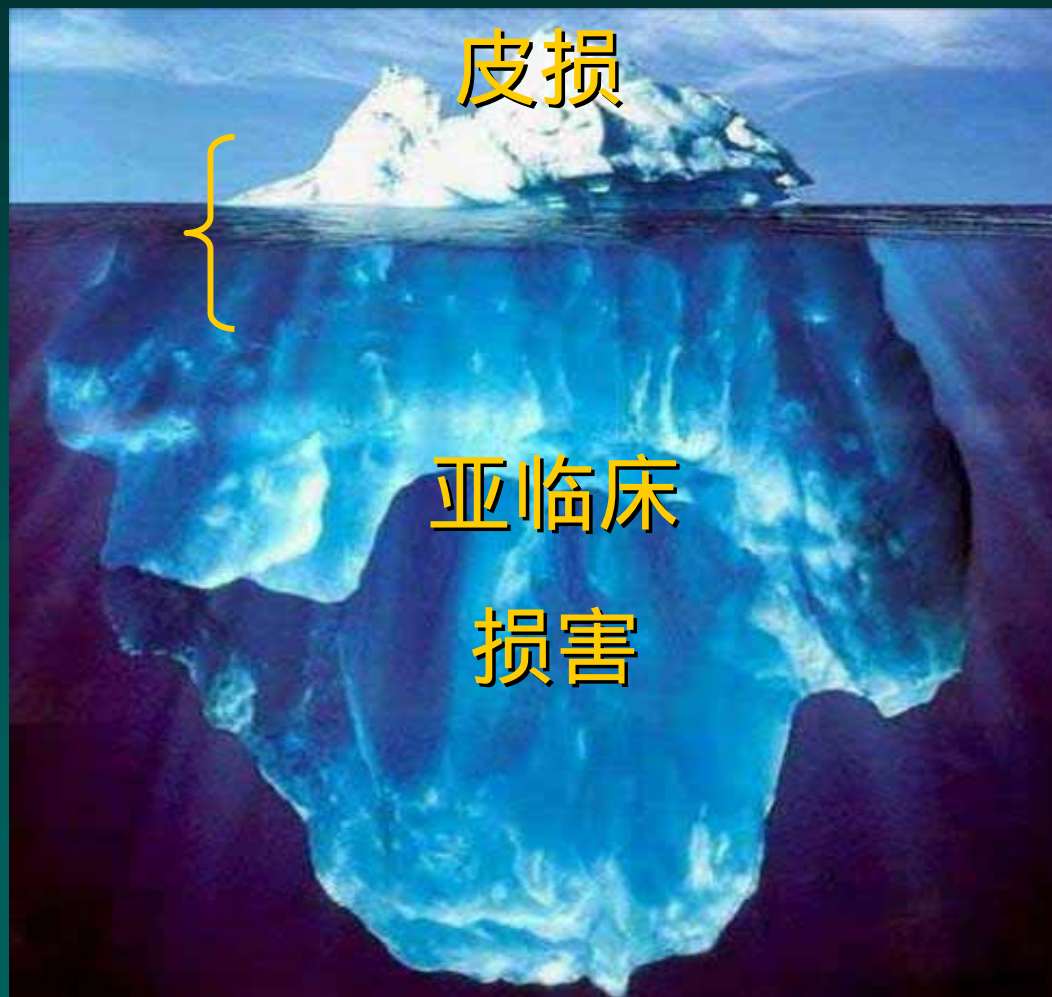
HPV-生殖器-黏膜型	肛门生殖器尖锐湿疣 肛门癌 子宫颈癌 阴茎癌 子宫颈发育异常 结膜多发性乳头瘤 角膜角化症 肺鳞状细胞癌 鼻窦鳞状细胞癌
HPV-非生殖器部位型	寻常疣 扁平疣
疣状表皮发育不良	癌及角化
免疫缺陷状态	骨髓移植 慢性肾衰

Koutsky's 模型



Koutsky, L. 1997

全局疗法和烧灼疗法



烧灼疗法：
仅治疗临床皮损

全局疗法：
治疗临床皮损和亚临床
病变

治疗选择总结

病人自我操作	医生操作
咪喹莫特 (艾达乐)	冷冻
鬼臼毒素	鬼臼树脂
	三氯乙酸
	电外科
	外科
	激光

尖锐湿疣的治疗目的

- 消除临床症状
- 帮助机体建立有效的细胞免疫功能，清除**HPV**的持续感染

尖锐湿疣局部、外周血细胞免疫缺陷——

- 是造成尖锐湿疣复发、宫颈癌发生的根本原因。
-
- 疣的本质是由于皮肤免疫系统不能识别和清除病毒感染而产生的表现

免疫在HPV感染中的作用

免疫活性:

- **75%** 出现抗体但仅**1%** 出现病变
- **15%** 携带**HPV** 但仅**1%** 发病
- 免疫抑制使疣得以生长
 - 抗移植排异药物
 - 抗肿瘤增殖药物
 - **HIV** 感染
 - 妊娠

HPV感染的外周血免疫状态

- **T淋巴细胞亚群失衡:**

CD3⁺ (总T细胞) 和**CD4⁺** (**T_H**) 细胞计数正常或下降, **CD8⁺** (**T_S**) 细胞计数升高, **CD4⁺ / CD8⁺** 下降

- **T细胞的活化受阻:**

- 活化抗原表达异常

CD69⁺ (早期激活抗原): 上调**IL-2**受体, 产生**Th1**样细胞因子

HLA-DR: 促进抗原提呈

CD38: 参与协同刺激信号传递

HPV感染的外周血免疫状态

- **NK细胞活化异常:**

NK细胞分泌**IFN- γ** 功能下降， 细胞毒作用受影响， **NK**细胞计数呈反馈性增高

- **Th1/Th2细胞因子失衡， 向Th2方向漂移:**

IFN- γ ， **IL-2**（T细胞分化的关键因子）， **IL-12**， **IL-18**（**NK**细胞激活因子）等水平显著下降， **IL-10**升高， 致使T细胞、**NK**细胞和**CTL**活性下降， 向**Th2**方向漂移

HPV感染的外周血免疫状态

- 趋化性细胞因子及其受体异常：
 - 包括**CXC**、**CC**、**C**和**CX3C**亚族
 - 作用：趋化作用
 - 促进免疫细胞分化，体内迁移和分布
 - 促进**DC**分化成熟，抗原呈递
 - 活化**NK**细胞

干扰素

- 全身给药, 并不十分有效。
- 皮损内给药（如直接注射到疣内），有效率和复发率和其他疗法的有效率和复发率相近。
- 给药途径不便，需要频繁访视，使用后全身不良反应多见，
-
- 不推荐干扰素治疗作为一线治疗。

循证医学方法评价干扰素治疗尖锐湿疣

- 结论：
 - 皮损基底注射优于肌肉注射和局部给药，是干扰素治疗CA的最理想方法。
 - 只有剂量达到足够大时，才能达到一定疗效
 - **IFN-alpha**和**IFN—Beta**在治疗效果上差异无统计学意义

美国CDC不推荐

钱伊弘，王学民 《临床皮肤科杂志》 2003年3月

治疗总体思路

- 免疫反应调节剂（IRM）诱导皮肤组织内细胞因子生成，并激发适当的免疫反应
- 通过局部免疫反应清除病变

Toll样受体 (TLR)

- 固有性免疫反应的主要组成部分
- 由**10**种病原识别受体 (**TLR 1-10**)组成
- 能大体识别在相似物种病原体中被高度保留的微生物产物
- 对所有病原体引起的感染反应产生细胞因子
- **3M** 研发的 **IRMs** 通过 **TLR7**, **TLR8**发挥作用

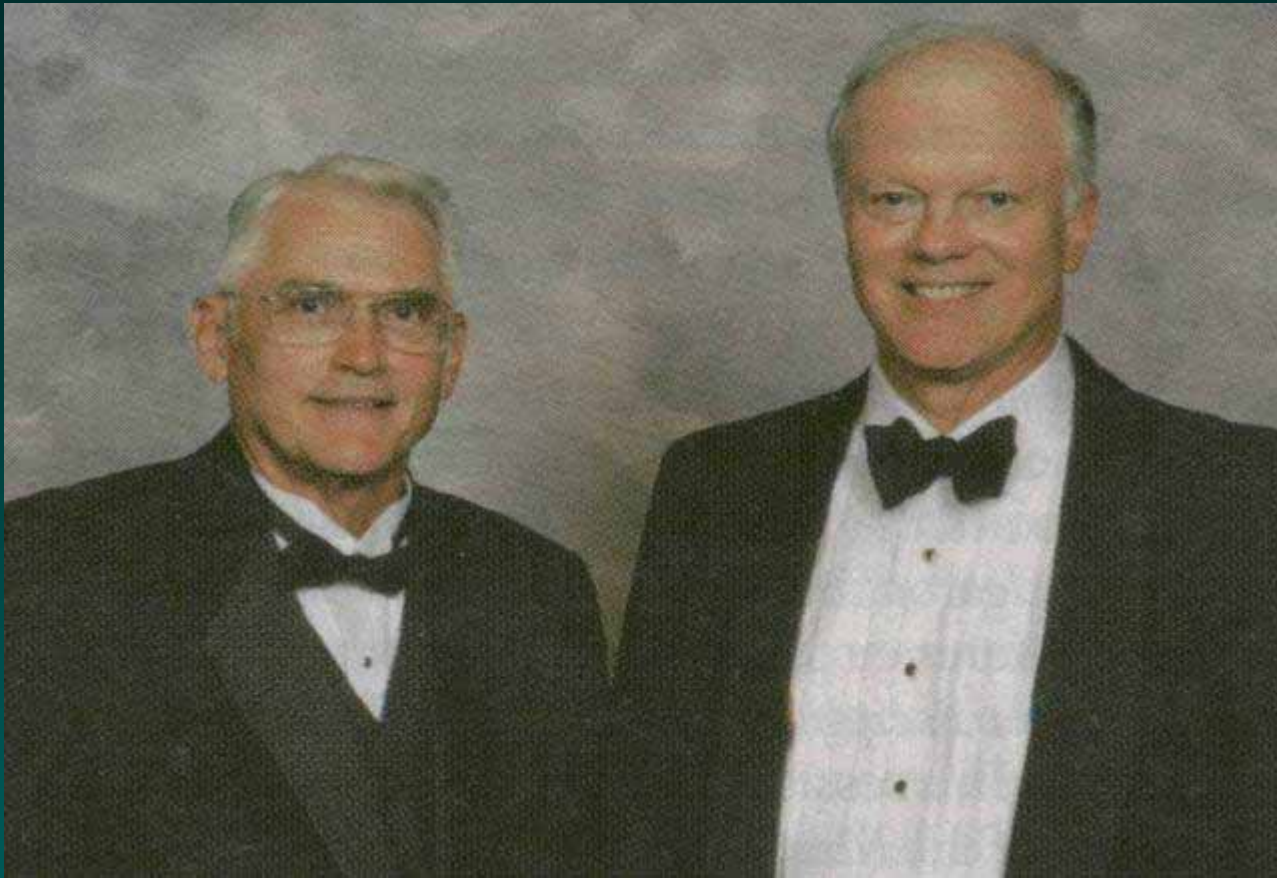
艾达乐[®]历史

- **1980年**，3M公司的科学家首次合成可用于商业规模生产的免疫反应调节剂：咪喹莫特
- **1997年11月**被美国**FDA**批准用于尖锐湿疣
- **2004年5月**，获中国行政保护 **B-US04052603**
- **2010年2月25日**，化合物专利 **4,689,338(美国)**到期

艾达乐[®]历史

- **1997年11月咪喹莫特(艾达乐[®])**美国首先批准上市，已列入多个指南
 - 美国**CDC**的**STD**指导指南，作为**CA***的推荐治疗方案
 - 欧洲**STD**治疗指南，作为**CA**的推荐治疗方案
 - 拉丁美洲**STD**治疗指南，作为**CA**的推荐治疗方案
 - 中国**CDC**的**STD**治疗指南，作为**CA**的推荐治疗方案和性病门诊必备药物

* CA, Condyloma Acuminatum , 尖锐湿疣



艾达乐®之父——

Dr. John F. Gerster 与 Dr. Richard L. Miller
2004年被美国化学学会授予“化学界英雄”称号

咪喹莫特的作用模式

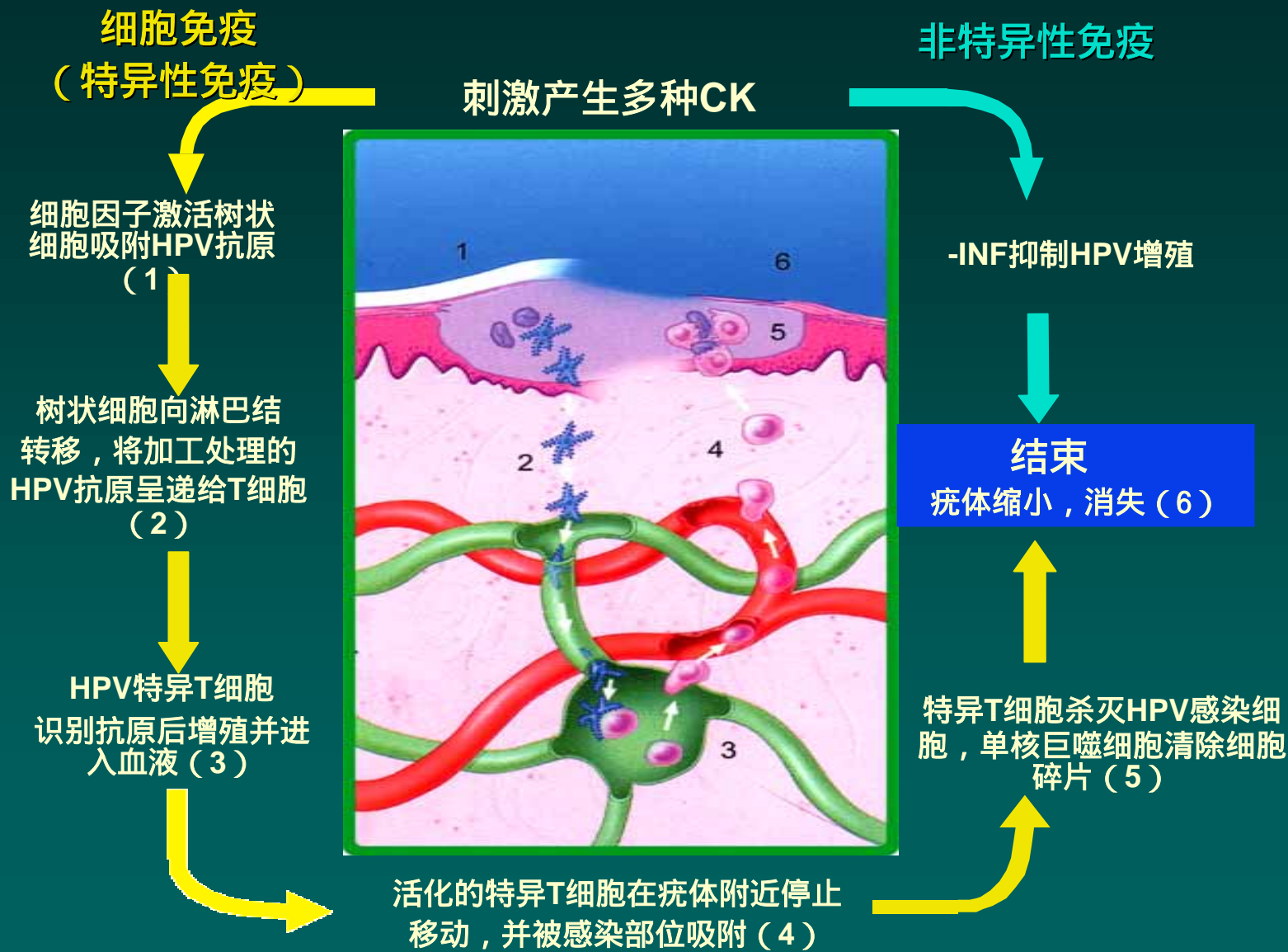
咪喹莫特激活单核细胞/巨噬细胞
和树突状细胞产生IFN和其它细胞因子

IFN作用：
抗病毒 & 抗增生

被激活的 **LCs** 移行到淋巴结 -
激活病毒特异性 (细胞毒性) **T**
细胞

非特异性和抗原特异性免疫反应
HPV 感染的细胞减少, 疣体变小, 细胞介导的免疫反应
被建立

艾达乐作用模式图



咪喹莫特的作用机理

- 通过**TOLL**样受体发挥效应
- 激活局部强烈的天然免疫
- 激活机体特异性细胞的免疫应答

产品特点

- 没有直接的抗病毒作用
- 没有直接的组织破坏作用
- 对正常皮肤没有刺激

通过激发自身免疫反应，使得机体能识别并清除
异常的宿主细胞，
其机理类似于“自发性消退”

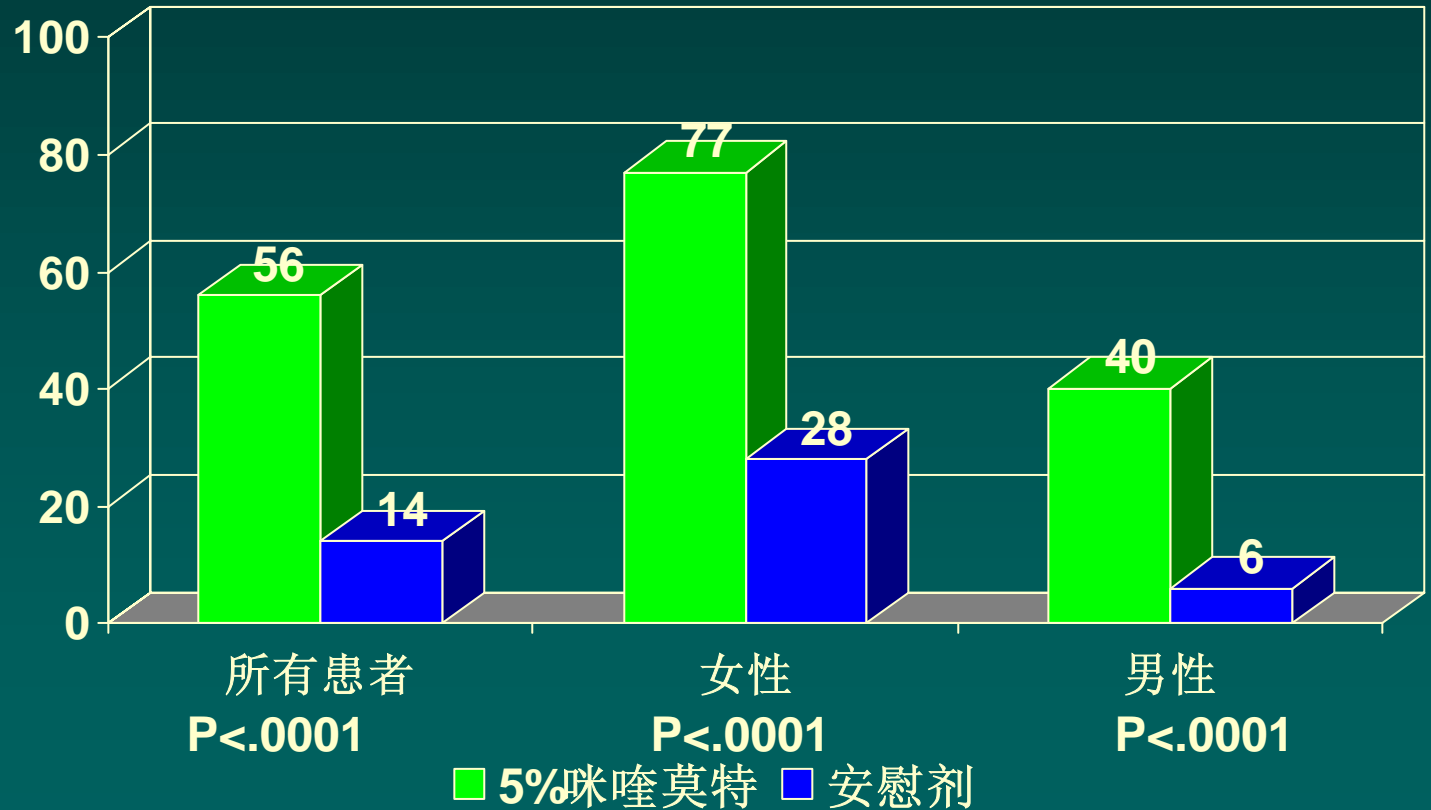
咪喹莫特的临床应用

一、尖锐湿疣

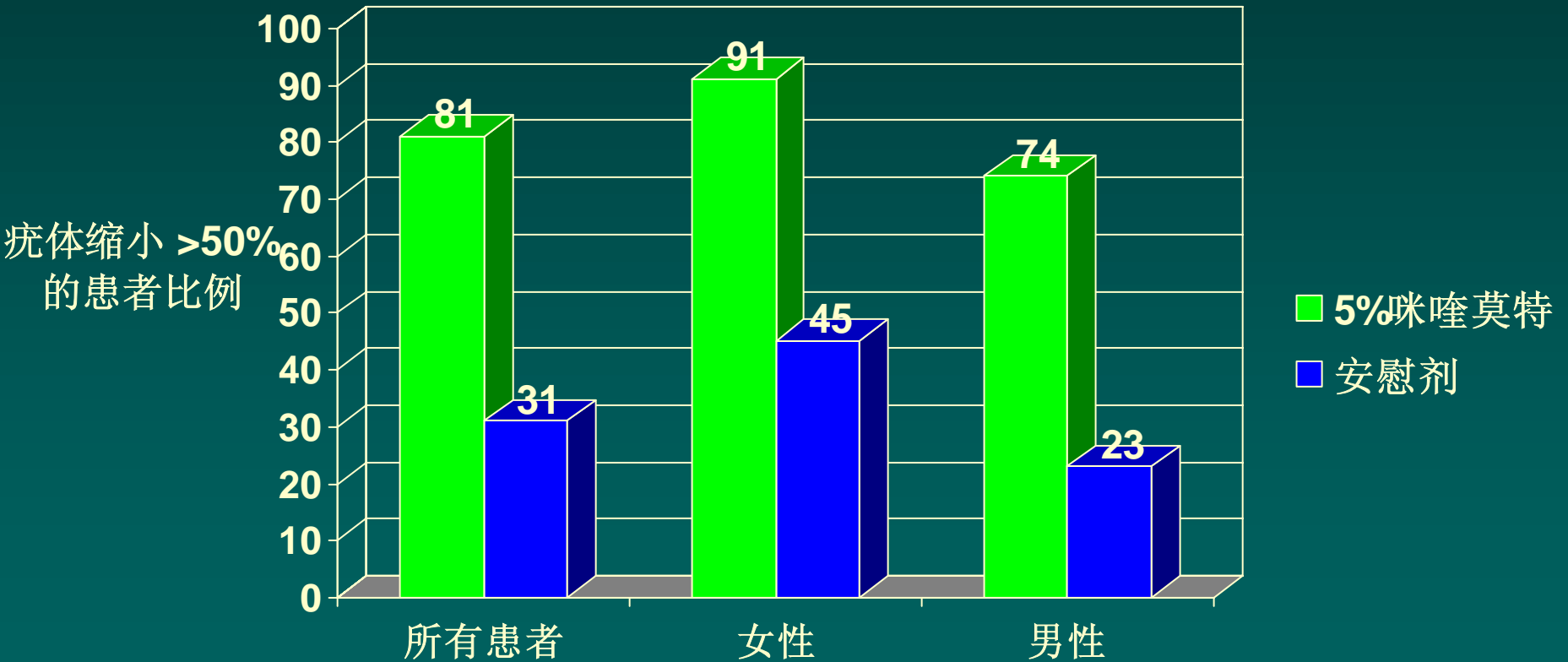
- 是最主要的适应证
- 治疗本病一般为每周3次，晚间应用，用后6-10小时用水和肥皂清洗，
 - 可用至16周，
 - 复发率小于20%；
- 也可先用快速方法如CO₂激光去除疣体，然后再用本药，可起到减少复发的作用。

完全清除率

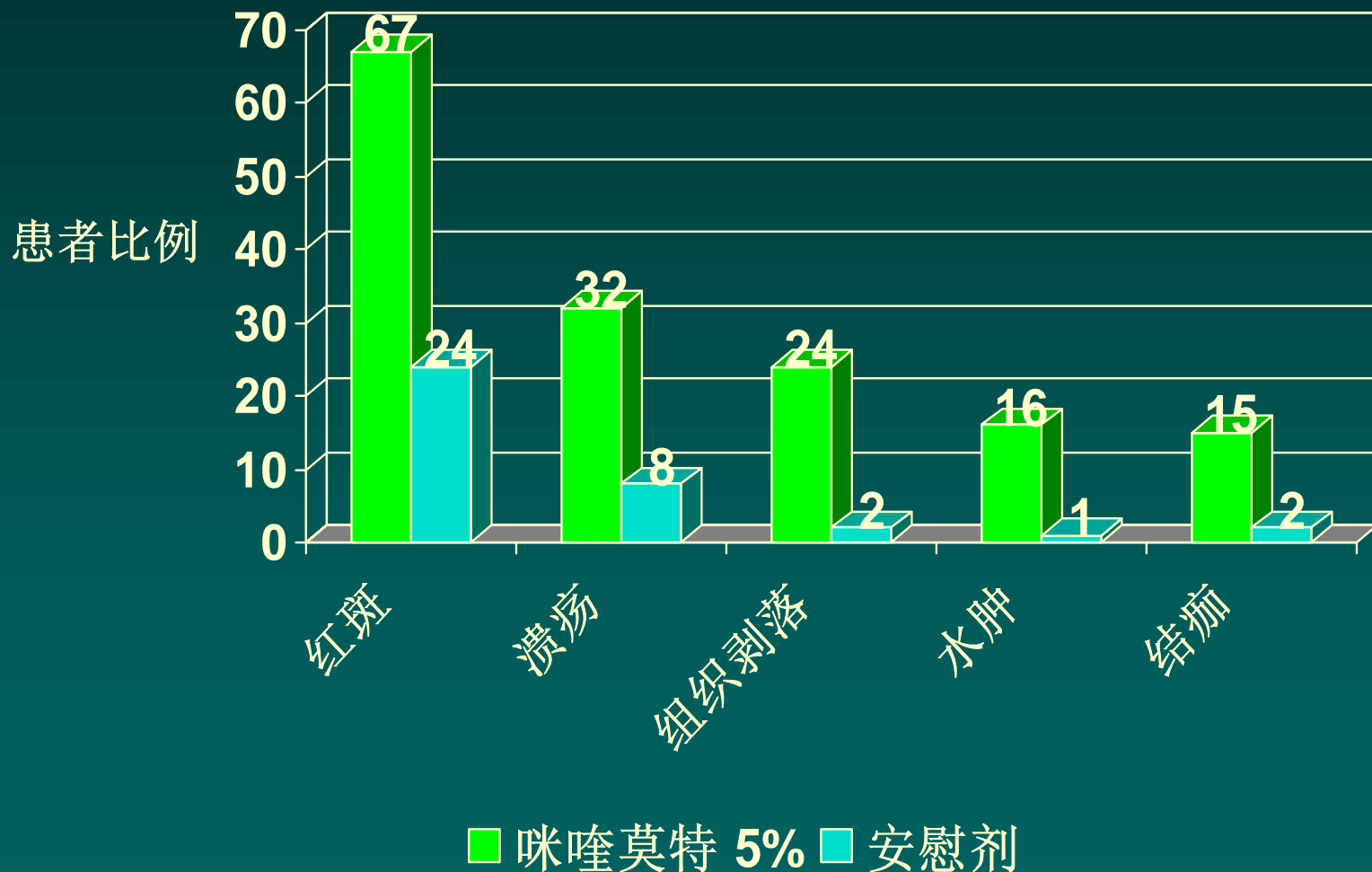
完全清除
患者比例



疣体缩小>50%

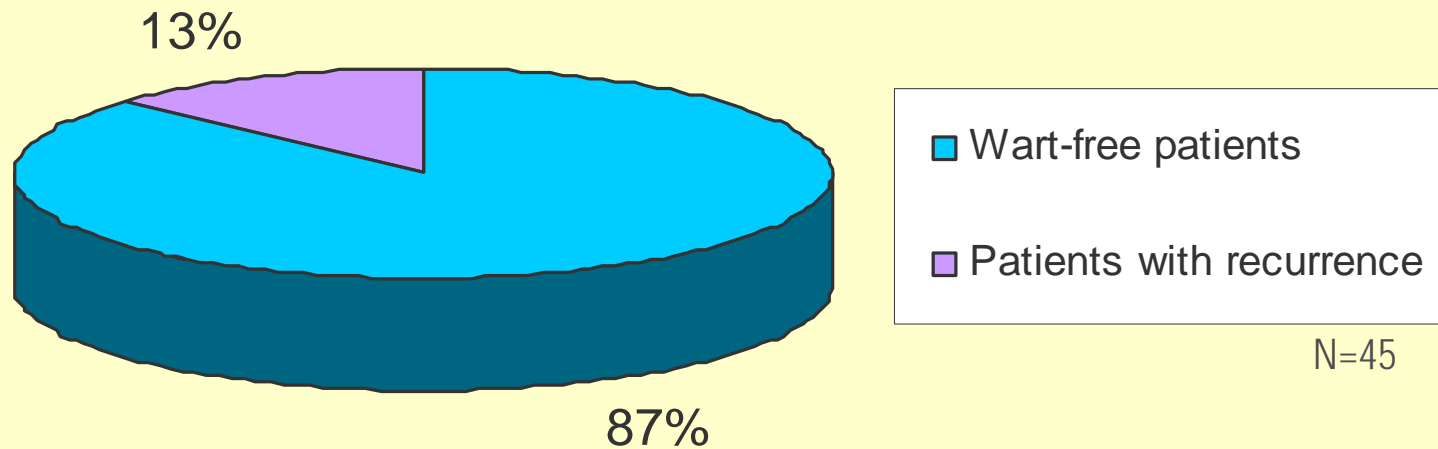


用药部位的皮肤反应



低复发率

疣体清除后随访12周：



仅有**13%**的患者在艾达乐成功治疗结束后**12周**时出现新的疣体

病例报道



女性患者：治疗前



女性患者：5%
咪喹莫特乳膏
治疗6周以后



女性患者：疣清除4周后

病例报道



Male patient: pre study



Male patient: After 16 weeks of imiquimod 5% therapy

Edwards对311例的随机、双盲试验

- 结果表明：
 - 用5%咪喹莫特109例有54例（50%）疣消失，12周随访复发率为13%；
 - 用1%咪喹莫特的102例中21例（21%）获痊愈，未发现复发者；
 - 用安慰剂的100例有11例（11%）疣消失，12周后复发率为10%。

Gruber经验

- Gruber认为
- 咪喹莫特对儿童肛周疣的疗效比足叶草酯和三氯醋酸好，
- 无激光切除疣的疼痛，对组织损伤小，
- 发现新疣能在家中立即治疗，
- 最大优点是复发率低，缺点为疗程长。

国内顾恒、曾凡钦等

258例肛周及外生殖器湿疣患者的随机、双盲、多中心研究证实：

治疗组（129例）6周和8周的治愈率分别为50%和60.66%。

74例痊愈患者随访1月后有4例（5.41%）复发。

结论为该药治疗本病疗效好、使用方便，安全性也好

顾恒等. 中华皮肤科杂志 2003;36:501-504.

(2006) 年郑和义

244例患者用5%咪喹莫特乳膏的多中心、随机、对照研究的结果表明：

治疗组（共125例）

疗后2、4、6、8周的痊愈率分别为52%、74.4%、81.6%和92.8%，

对照组（用5-Fu霜，共119例）

2、4、6、8周的痊愈率分别为52.1%、70.59%、78.15%、和89.92%，两组差异无统计学意义，未见系统性不良反应。

作者的结论为：5%咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣疗效确切，使用简便，耐受性较好。

郑和义等.国际皮肤性病学杂志 2006;32:3-5.

治疗尖锐湿疣复发率最低

- Raymond Maw对1986年以来的文献的复习 International Journal of STD & AIDS

Volume 15 June 2004

- 各种治疗方案回顾性研究
- 咪喹莫特相关研究均使用3M艾达乐
- 已被美国CDC采纳为尖锐湿疣治疗指南



Department of Health and Human Services

Centers for Disease Control and Prevention

治疗	治疗结束的清除率 (%)	复发率 (%)
推荐的治疗方案 (患者操作)		
5%咪喹莫特乳膏	33-72	9-19
普达非洛 (0.15%乳膏或0.5%溶液)	37-91	4-91
推荐的治疗方案 (医师操作)		
冷冻	27-88	21
电切	61-94	22
激光	23-52	60-77
鬼臼树脂(20-25%)	23-72	23-65
外科切除	35-72	19-29
三氯乙酰		63
非推荐的治疗方案		
西多福韦	47	11
5-氟尿嘧啶	13-43	50
干扰素-皮损内应用	3-63	19-54
干扰素-系统应用	17-67	9-69
干扰素-局部外用	6-90	6
异维A酸-口服	40	10
TA-GW (重组 HPV6 L2E7疫苗)	13	

治疗	治疗结束的清除率 (%)	复发率 (%)
推荐的治疗方案 (患者操作) 5%咪喹莫特乳膏	33-72	9-19
推荐的治疗方案 (医师操作)		21 22 60-77 23-65 19-29 63
非推荐的治疗方案 干扰素-皮损内应用 干扰素-系统应用 干扰素-局部外用	3-63 17-67 6-90	19-54 9-69 6

艾达乐治疗生殖器疣 – 只是冰山一角!

已报道的结果

疣
软疣
Bowen's 病
光化性角化病
基底细胞癌
瘢痕疙瘩

艾达乐乳膏在皮肤科应用前景广泛

研究作者	适应症	推荐治疗方案	临床疗效
Korman 等	日光性角化	每周3次,12-16周	复发率24.7%
Schulze 等	浅表性基底细胞癌	3天-7天每周,1-2次/天,6-12周	痊愈率75%
Shumack等	结节性基底细胞癌	3天-7天每周,1-2次/天, 12-16周	痊愈率72-76%
Schacker 等	复发性生殖器疱疹 Recurrent Genital Herpes	每周1-2次,16周	年复发率 3.1-4.9%
Syed等	传染性软疣	每周3次,12-16周	有效率82%
	疤痕疙瘩, Bowen病 ,寻常疣,扁平疣,婴儿血管瘤等		均显示有效

参考文献备索

不良反应

- 一、局部毒性：外用部位可引起轻中度刺激，最常见的是红斑、糜烂、水肿、剥脱和鳞屑，但不会破坏皮肤组织。不良反应常发生于疗程的第2~5周，持续约4~12天。
- 二、全身毒性：少见。1~5%病人可能有疲劳、发热、头痛、腹泻、肌痛及流感样症状。
- 三、对生殖器官的毒性：是妊娠B类药物，外用时可使避孕套和阴道隔膜变，故应用期应避免性接触。