

论 著

文章编号: 1005 - 2216 (2007) 08 - 0616 - 03

重组人干扰素 α -2b凝胶治疗慢性 宫颈炎疗效观察

赵 健¹, 宋学红², 耿 力³, 夏 蓓⁴, 孙 红⁵, 李柱南⁶, 廖秦平¹

【摘要】目的 探讨重组人干扰素 α -2b凝胶 (商品名: 尤靖安) 治疗慢性宫颈炎的临床疗效。方法 采用多中心、随机双盲、平行安慰剂对照的临床试验方法, 选择 2004-09-20 - 2005-09-10由 6个试验中心共录入 250例慢性宫颈炎患者, 随机分为两组。治疗组: 125例, 采用尤靖安治疗; 对照组: 125例, 采用凝胶基质治疗。隔日用药 1次, 10次为 1疗程。于治疗后连续 3次月经干净后的第 3~7天进行疗效评价。结果 纳入疗效分析 240例 (治疗组 120例, 对照组 120例); 通过统计分析, 治疗组和对照组各时间点宫颈糜烂 (现已改称宫颈柱状上皮异位) 面积的减小值绝对值、相对于基线的变化百分率 (%) 间统计学差异有显著性意义 ($P=0.001$); 人乳头瘤病毒 (HPV) 阳性患者各时间点糜烂面积相对于基线的变化的绝对值和好转百分率差异有显著性意义 ($P<0.05$), 尤靖安组总有效率为 84.87%, 明显高于对照组的 62.07% ($P<0.05$)。结论 重组人干扰素 α -2b凝胶治疗慢性宫颈炎疗效肯定, 耐受性好, 安全性高。

【关键词】 重组人干扰素; 慢性宫颈炎; 疗效

中图分类号: R71 文献标志码: A

Treatment with Yallaferon for patients with chronic cervicitis ZHAO Jian^{*}, SONG Xue-hong, GENG Li, et al
^{*} Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract Objective Evaluate the efficacy of Yallaferon (Recombinet α -2b interferon gel) in patients with chronic cervicitis **Methods** The study was carried out as double-blind, randomized, paralleled and placebo-controlled study. The patients with chronic cervicitis (250) were randomly and evenly assigned to receive either Yallaferon every other day in total of ten times or placebo. Clinical efficacy was assessed within 3-7 days after the third menstruation. **Results** Among the 240 evaluable patients (120 in treatment group and 120 in placebo group), 235 of them completed the follow-up according to the study protocol and 15 of them dropped out of the study (6 in treatment group and 9 in placebo group respectively). There was statistically significant difference ($P=0.001$) between the treatment group and placebo group in both absolute reduction of erosion area and percentage reduction of erosion area. Patients with HPV positive also showed statistically significant improvement ($P<0.05$) in both absolute reduction of erosion area and percentage reduction of erosion area with treatment. The overall effective rate of treatment group was 84.87%, significantly higher than placebo group (62.07%). **Conclusion** Treatment with Yallaferon for patients with chronic cervicitis is well tolerated with demonstrated efficacy and safety profile.

Keywords Recombinet interferon; Chronic cervicitis; Efficacy

慢性宫颈炎是已婚女性的常见病、多发病,也是女性生殖系统最多见的一种炎症性疾病,宫颈糜烂 (现已改称宫

颈柱状上皮异位)是慢性宫颈炎最常见的病变^[1-2]。2004-09-20 - 2005-09-10由北京大学第一医院为组长单位,北京大学第三医院、首都医科大学附属北京朝阳医院、首都医科大学宣武医院、复旦大学附属妇产科医院、上海国际和平妇幼保健院共 6家医院参加,进行了随机双盲安慰剂对照的临床研究,观察重组人干扰素 α -2b凝胶 (商品名: 尤靖安) 治疗慢性宫颈炎的疗效,现将结果报告如下。

作者单位: 1. 北京大学第一医院妇产科, 北京 100034; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院妇产科, 北京 100020; 3. 北京大学第三医院妇产科, 北京 100083; 4. 首都医科大学宣武医院妇产科, 北京 100053; 5. 复旦大学附属妇产科医院妇产科, 上海 200040; 6. 上海国际和平妇幼保健院妇产科, 上海 200030

通讯作者: 廖秦平, E-mail: qinping_liao@sohu.com

1 资料和方法

1.1 病例选择 入选标准: 年龄 23~49岁、有性生活、非

妊娠及非哺乳期女性;临床诊断为慢性宫颈炎,表现为宫颈糜烂者;宫颈涂片按照 TBS系统分类为未见恶性细胞和上皮内病变细胞(有轻、中或重度炎症者)。治疗前排除滴虫、假丝酵母菌性、细菌性阴道病或其他性疾病。剔除采用带尾丝的宫内节育器避孕的妇女。共入选病例 250例,随机分为两组。治疗组:125例,采用重组人干扰素 α 2b凝胶治疗;对照组:125例,采用凝胶基质治疗。隔日用药 1次,10次为 1疗程。于治疗后连续 3次月经干净后的第 3~7天进行疗效评价。纳入疗效分析 240例(治疗组 120例,对照组 120例);235例符合方案完成全部随访(治疗组 119例,对照组 116例),15例中止研究(治疗组 6例,对照组 9例),两组患者入选时的年龄、婚姻状况、文化程度、宫颈糜烂病史、宫颈糜烂治疗史、白带清洁度、宫颈脱落细胞学(TCT)等实验室检查差异无显著性意义($P > 0.05$),两组之间具有可比性。

1.2 诊断标准 按照高等医药院校《妇产科学》教材第 6版宫颈糜烂的分类^[2]。根据糜烂面积分为:(1)轻度糜烂(度),糜烂面积小于整个宫颈面积的 1/3。(2)中度糜烂(度),糜烂面积占整个宫颈的 1/3~2/3。(3)重度糜烂(度),糜烂面积占整个宫颈面积的 2/3以上。根据糜烂类型分为:(1)单纯型,糜烂面的表面系一片红色光滑面,糜烂较浅,有一层柱状上皮覆盖。(2)颗粒型,糜烂面的组织增生,形成颗粒。(3)乳头型,糜烂组织增生更明显,形成一团乳头状。

1.3 研究方法 用多中心、随机双盲、平行安慰剂对照的临床试验方法。研究药物为尤靖安(规格为每支含 5g α 2b凝胶,每克 α 2b凝胶含 1×10^5 U 干扰素),对照药为凝胶空白基质,两种凝胶的包装、外观均相同。用药方法为:入选病人于月经干净后第 3天开始用药。晚睡前清洁外阴后,将研究药物滴入包装内配备的专用的妇科一次性推进器内,滴至刻度线(约 10万单位),然后将推进器轻轻送入阴道深处至穹窿部,推进管栓将凝胶全部注入。1次 1支,隔日用药 1次,10次为 1疗程。两组患者用药期间禁止坐浴及性生活。

1.4 观察指标及方法 在用药前及治疗结束后连续 3次月经干净后的第 3~7天,接受观察与疗效评价。观察宫颈糜烂面积及询问病史,观察症状、体征改变情况,如:白带增多、白带异味、腰酸、下腹部坠痛等。(1)宫颈糜烂面积的观察:通过阴道镜系统采集患者在治疗前、第 1次月经干净后第 3~7天、第 2次月经干净后第 3~7天及第 3次月经干净后第 3~7天的阴道镜照片(充分暴露宫颈),并保留电子版照片。在随访结束后,由专人利用阴道镜影像系统工作站统一进行糜烂面积计算,避免了多人计算糜烂面积所造成的人为差异。计算时,先将糜烂部分圈起,自动得出糜烂面积的具体数值,再圈整个宫颈部分,自动得出整个宫颈面积的具体数值,最后算出糜烂面积占整个宫颈的百分率,即得出主要研究指标——糜烂面积的百分率。为避免各中心所使用不同型号的阴道镜而造成阴道镜电子照片的

大小不一,影响指标的统计,故采用糜烂面积占整个宫颈的百分率,而不用糜烂面积的具体数值。(2)人乳头瘤病毒(HPV)基因分型检测:治疗前后从宫颈采样,采用凯普导流杂交法行人乳头瘤病毒基因(HPV DNA)分型检测。

1.5 疗效判断标准 (1)糜烂面积好转的绝对值:观察的治疗前后宫颈糜烂面积相对于基线变化的绝对值。(2)糜烂面积的好转百分率:计算方法是,(基线面积-治疗后面积)/基线面积 $\times 100\%$ 。(3)总有效率的判断。痊愈:糜烂面积消失;显效:糜烂面较治疗前缩小 50%或好转达到度以上,或糜烂类型降 2级;有效:糜烂面较治疗前缩小不到 50%或好转不足度,或糜烂类型降 1级;无效:治疗前后糜烂面积和类型无变化;总有效率=痊愈+显效+有效。

1.6 统计学方法 采用 SAS 8.2进行统计分析,所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 示为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 糜烂面积好转的绝对值 采用协方差分析模型进行治疗组和对照组比较,模型中以基线得分为协变量,考虑分组、中心的作用。治疗结束时糜烂面积相对于基线变化的绝对值的协方差结果进行分析,在去除基线和各分中心的影响后,结束时糜烂面积变化的绝对值最小二乘均数(LSMEANS)治疗组为 -17.83,对照组为 -7.44,治疗组减对照组为 -10.38,95%的可信区间为(-13.44, -7.33),数据显示 95%的可信区间是单向的,不包括 0,说明两组差异有显著性意义,治疗组的疗效好于对照组(见表 1)。

表 1 两组治疗结束时糜烂面积好转的绝对值最小二乘均数和 95%可信区间

	最小二乘均数	95% CI
治疗组	-17.83	-20.01 ~ -15.64
对照组	-7.44	-9.63 ~ -5.25
治疗组-对照组	-10.38	-13.44 ~ -7.33

2.2 相对于基线变化的绝对值与好转百分率 第 3个月的改善百分率治疗组为 42.56%,与对照组的 16.67%相比差异有显著性意义($P = 0.001$),见表 2。HPV 阳性患者各时间点糜烂面积相对于基线的变化的绝对值和好转百分率相比差异有显著性意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组各时间点糜烂面积相对于基线的变化百分率($\bar{x} \pm s$)

	第 1个月 改善百分率	第 2个月 改善百分率	第 3个月 改善百分率
治疗组($n = 120$)	26.9 \pm 22.83	35.82 \pm 34.06	42.56 \pm 36.14
对照组($n = 120$)	9.62 \pm 19.8	14.49 \pm 28.23	16.67 \pm 27.81

注:两组各时间点比较, $P = 0.001$



表 3 HPV 阳性患者各时间点糜烂面积相对于基线的变化百分率 (% , $\bar{x} \pm s$)

	第 1 个月 改善百分率	第 2 个月 改善百分率	第 3 个月 改善百分率
治疗组 (n=24)	32.84 ±23.31	42.71 ±23.86	51.12 ±31.38
对照组 (n=25)	12.55 ±33.71	15.36 ±45.14	19.28 ±39.84

注:两组各时间点比较, $P=0.009$

2.3 总有效率的观察 治疗结束时医生对治疗效果评价,总有效率治疗组为 84.87%,对照组为 62.07%,两者比较差异有显著性意义 ($P<0.05$)。

2.4 药物安全性 本研究过程中有 5 例发生不良事件。2 例(治疗组)可能与试验药物相关,表现为轻度下腹坠胀、分泌物增多,不影响用药计划,没有停止用药,也无需进行处理,全部继续使用至研究结束。1 例(对照组)用药后出现阴道出血,自行停药。2 例(治疗组)证明与本研究无关。

3 讨论

干扰素是一类由体细胞合成和分泌的高生物活性、多功能、可诱生性蛋白多肽,具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等生物学作用。临床上应用干扰素治疗慢性宫颈炎取得了十分显著的疗效。干扰素局部应用于病变部位,使得病变局部及其邻近的正常组织、细胞产生了抗病毒蛋白(2-5 寡腺苷酸合成酶、蛋白激酶、磷酸二酯酶等),从而阻断病毒的复制,同时干扰素可提高自然杀伤细胞(NK 细胞)、K 细胞对病毒的杀伤活性,增强单核巨噬细胞的吞噬功能。此外,干扰素的激素样作用还可调节体内雌二醇和孕酮的水平,使宫颈分泌物减少,改善阴道内环境,促进鳞状上皮再生,从而加速糜烂面的愈合^[4]。

在大多数的干扰素治疗宫颈炎的临床研究或文献资料中,都是采用主观判断宫颈糜烂的程度和类型来评判治疗结果,结论不够客观。而在此次的临床研究中采用了电子阴道镜宫颈糜烂面积的百分率作为评价指标,能够客观地评价干扰素药物治疗宫颈炎相对于治疗前糜烂面积变化的

绝对值和好转程度。

本次多中心、随机双盲、平行安慰剂对照临床研究评价尤靖安外用治疗宫颈炎的疗效和安全性,采用推进器给药,每日 1 次,10 次为 1 个疗程,仅用药 1 个疗程,观察了 3 个月经周期,观察的主要研究指标是糜烂面积的变化,采用电子阴道镜技术观察,治疗组第 3 个月好转百分率为 42.56%,对照组为 16.67%,治疗组明显好于对照组,两组之间的差异有显著性意义 ($P=0.001$);如果按照常用的观察方法,治疗组总的有效率为 84.87%,对照组为 62.07%,两组之间的差异具有显著性意义 ($P<0.05$)。通过试验数据的统计学分析,可知干扰素凝胶不仅对 HPV 病毒引起的宫颈糜烂有良好的疗效,而且对于非病毒引起的宫颈糜烂也具有相同的疗效,且这种疗效在治疗后 3 个月内是持续的,具有明显的后续治疗作用^[5]。对治疗非病毒引起的宫颈糜烂有良好的治疗效果可能与干扰素的免疫调节作用有关,至于是否会诱导宫颈移行带储备细胞向鳞状上皮细胞分化,而不向柱状上皮分化还需要进一步的病理学证据。

通过本次对尤靖安的随机双盲、以凝胶基质进行对照的临床研究,结果证明,尤靖安治疗慢性宫颈炎疗效肯定,耐受性好,安全性高,值得向临床推荐应用。

参 考 文 献

- [1] 李娟清,石一复. 子宫颈疾病 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(7): 387-388.
- [2] 蔡卫华. 奥平栓联合激光治疗宫颈糜烂的疗效观察 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(10): 625-626.
- [3] 乐杰. 妇产科学 [M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2004: 265.
- [4] 薛访梅,潘婉真. 干扰素栓治疗慢性宫颈炎 226 例 [J]. 中国药业, 2001, 11(10): 63.
- [5] 孔晓燕,马运荣. 干扰素栓对慢性宫颈炎细胞学分级的影响 [J]. 实用妇产科杂志, 2000, 11(6): 327-328.

(2007-03-15 收稿 2007-04-15 修回)

读者 · 作者 · 编者

如何撰写论著摘要

为便于进行国际间学术交流,本刊论著所附的中、英文摘要采用国际通用的结构式摘要。摘要分“目的”、“方法”、“结果”和“结论”四部分,可以连续排列,但必须在前面分别写出这四个词。现将各部分的撰写要求叙述如下。

目的 (Objective): 简要说明研究的目的,说明提出问题的缘由,表明研究的范围和重要性。

方法 (Method): 简要说明研究课题的基本设计,使用了什么材料和方法及数据和统计学处理等方法,须明确研究时间段、研究单位(不用第一人称)。

结果 (Results): 需要列出研究的主要结果和数据及其置信值、统计学显著性检验和确切值。

结论 (Conclusion): 简要说明经过验证、论证取得的正确观点及其理论价值或应用价值,是否可推荐或推广等。

《中国实用妇科与产科杂志》编辑部