

论 著

文章编号:1005-2216(2015)10-0956-05

重组人干扰素 α -2b凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染有效性和安全性研究

赵 健¹,陈 锐²,石 云¹,廖秦平²

摘要:目的 探讨重组人干扰素 α -2b凝胶(尤靖安[®])治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的有效性和安全性。方法 收集2011年7月至2012年7月北京大学第一医院等14家医院323例高危型HPV(hr-HPV)阳性患者随机分配到尤靖安组和空白组,其中尤靖安组233例,尤靖安阴道用药,1次1支,隔日用药1次,连续用药3个疗程(连续使用10次为1疗程);空白组90例不使用药物,仅做观察。结果 在第6个月复查宫颈hr-HPV DNA。主要疗效:全分析(FAS)集,2组之间转阴率和总有效率均无统计学意义($P>0.05$);符合方案(PPS)集,尤靖安组转阴率71.92%(146/203)高于空白组转阴率59.76%(49/82),且差异有统计学意义($P=0.0459$)。次要疗效:(1)单型感染(仅一种类型的病毒感染),FAS集,尤靖安组的转阴率69.18%(110/159)高于空白组转阴率52.63%(30/57),且差异有统计学意义($P=0.0251$);PPS集,尤靖安组转阴率和总有效率均高于空白组,且差异有统计学意义($P=0.0053$, $P=0.0310$)。(2)复合型感染(仅两种类型的病毒感染)和多型感染(3种类型或以上的病毒感染),FAS集与PPS集,2组间疗效的差异无统计学意义($P>0.05$)。尤靖安组不良事件发生率为1.3%(3/227),对照组无不良事件发生,2组间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 尤靖安外用治疗宫颈hr-HPV感染,可能有效,目前观察未发现严重不良反应。

关键词:重组人干扰素 α -2b;临床试验;宫颈高危型人乳头瘤病毒感染

中图分类号:R711 文献标志码:A

Efficacy and safety of recombinant human interferon α -2b gel in the treatment of cervical HR-HPV infection.

ZHAO Jian*, CHEN Rui, SHI Yun*, LIAO Qin-ping. *Department of Gynecology and Obstetrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: LIAO Qin-ping, E-mail: qinping_liao@sohu.com

Abstract: Objective To assess the efficacy and safety of recombinant human interferon α -2b gel (Yallaferon) in the treatment of cervical high-risk human papillomavirus (hr-HPV) infection. **Methods** Totally 323 patients with cervical hr-HPV infection were randomized to treatment or control groups. The 233 subjects in treatment group received Yallaferon vaginas suppository every other day for 3 courses. The control group (90 cases) received no treatment and just for observation. **Results** Cervical hr-HPV DNA was detected at sixth month after treatment. I. Efficacy results: 1. Primary endpoint: At FAS, there were no statistical differences for negative rate and total efficacy between two groups ($P>0.05$); at PPS, negative rate in treatment group and control group were 71.92% (146/203) and 59.76% (49/82), respectively, with statistical difference ($P=0.0459$). 2. Secondary endpoint: (1) Single type infection: at FAS, the negative rate in treatment group and control group were 69.18% (110/159) and 52.63% (30/57), respectively, with statistical difference ($P=0.0251$); at PPS, both negative rate and total effective rate in treatment group were significantly higher than control group, and there were statistical differences ($P=0.0053$ and $P=0.0310$). (2) Complex infection (infected by two types of virus) and many infections (infected by three kinds or more viruses), at FAS and PPS, there were no significant differences ($P>0.05$). II. Safety results: the adverse events occurred in treatment group, with incidence rate of 1.3%, and there were no significant differences ($P>0.05$). **Conclusions** Yallaferon may be an effective drug in the local treatment of high-risk human papillomavirus infection with good efficacy and safety.

Keywords: recombinant human interferon α -2b; clinical trial; cervical high-risk human papillomavirus infection

DOI:10.7504/flk2015090119

作者单位:1.北京大学第一医院妇产科,北京 100034;2.北京清华长庚医院妇产科,北京 102218

通讯作者:廖秦平,电子信箱:qinping_liao@sohu.com

人乳头瘤病毒(HPV)是一种无包膜的双链环状结构的DNA病毒,具有高度种属特异性和特殊嗜上皮性,病毒DNA以整合形式存在于宿主细胞

中。众多研究显示,HPV DNA 编码产物 E6 和 E7 蛋白的恶性转化是其关键的致癌机制^[1-3]。大量流行病学调查和分子生物学研究表明,HPV 与宫颈病变有着密切的关系,尤其是高危型 HPV (hr-HPV) 的生殖道持续感染是宫颈癌的主要致病因素^[4-8]。据统计,在所有宫颈癌的患者中,超过 99% 的病例可被检测到高危型 HPV DNA^[9]。因此,积极防治 HPV 感染,特别是高危型 HPV 感染对预防和降低宫颈癌的发生具有重要的临床意义。

尤靖安[®]为重组人干扰素 α -2b 凝胶,具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用。它直接作用于病变部位,通过与靶细胞表面干扰素受体相结合,诱导细胞内 α -5A 合成酶、蛋白激酶等抗病毒蛋白,阻止病毒蛋白质的合成,抑制病毒核酸的复制和转录,达到抗病毒作用;它还可以通过其多重免疫调节的作用,增强巨噬细胞的吞噬作用、增强淋巴细胞对靶细胞的特异性细胞毒性以及增强天然杀伤细胞的功能等,直接抑制肿瘤细胞增殖,促进机体的免疫监视、免疫防护和免疫自稳功能。另外,它还可以调节体内雌二醇与孕酮水平,改善阴道内环境,促进再生与修复,抑制细胞增殖作用^[10]。国内一项关于尤靖安治疗宫颈糜烂的临床试验研究也报道尤靖安抗病毒活性强,减少细胞癌变概率,同时具有易扩散、易吸收、局部免疫调节能力强,药效持续时间长,有后续治疗作用等特点^[11]。然而,既往临床资料干扰素多用于治疗男女外生殖器肉眼可见的尖锐湿疣,并取得了一定疗效,但用于治疗宫颈高危 HPV 感染的报道较少^[12]。针对此临床情况,本研究采用多中心、随机、开放、平行、空白对照设计,探讨重组人干扰素 α -2b 凝胶(尤靖安[®])治疗高危型 HPV 感染的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究于 2011 年 7 月至 2012 年 7 月选择高危型 HPV 感染阳性患者共 323 例进行研究。共 14 家医院参与研究,分别是北京大学第一医院、北京潞河医院、北京世纪坛医院、北京垂杨柳医院、安徽医科大学第一附属医院、河北省医科大学附属第二医院、河北省医科大学附属第四医院、上海国际和平妇幼保健院、上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市红房子妇产科医院、石家庄市妇幼保健院、天津中心妇产医院、中国人民解放军海军总医院和青岛市市立医院。将其随机分

为 2 组,尤靖安组 233 例,空白组 90 例。尤靖安组局部使用尤靖安[®],空白组不进行药物干预。尤靖安组年龄(41.0 \pm 7.8)岁,空白组年龄(41.0 \pm 7.5)岁,两组年龄构成差异无统计学意义($P>0.05$)。入选标准:(1)年龄 30~65 岁有性生活的女性患者。(2) HPV 高危型 DNA 检测为阳性。(3)液基细胞学(TCT)检查未见上皮内病变细胞和恶性细胞。剔除标准:(1)子宫颈上皮内瘤变。(2)妊娠期或哺乳期的妇女。(3)急性生殖道炎症。(4)HPV 感染复发的患者。(5)过敏体质或对本药已知成分过敏者。(6)恶性肿瘤和其他影响机体免疫状况的疾病。所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 方法 尤靖安组月经干净后 3 天开始用药。每晚睡前清洁外阴后,将受试药物(凝胶)滴入专门配备的妇科专用一次性推进器内,滴至刻度线(约 10 万 U, 1g),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后,取出推进器弃之。1 次 1 支,隔日用药 1 次,1 个月连续使用 10 次为 1 个疗程,且连续使用 3 个疗程。空白对照未使用抗病毒或对 hr-HPV 感染有影响的药物。

1.3 数据分析集 分析集:用于分析的数据集合。全分析集(full analysis set, FAS):按照意向性分析(ITT)原则,对所有经随机化分组、并至少使用一次药物的全部病例进行疗效分析。对未能观察到全部治疗过程的病例,用最后一次观察数据结转至试验最终结果(LOCF)。PPS 集:符合方案集(per protocol set, PPS):所有符合试验方案、依从性好、试验期间未用禁止用药、未严重违反试验方案的病例。PPS 用于疗效分析。安全性分析集(safety set, SS):所有入组病例,至少使用过 1 次试验用药,并有用药后安全性记录的全部受试者,均属于安全性分析集。SS 用于安全性分析。本次录入有效病例 323 例,FAS 集纳入病例 315 例,PPS 集纳入病例 285 例,SS 集纳入病例 315 例(FAS 集脱落 8 例,PPS 集脱落 38 例,SS 集脱落 8 例)。病例退出原因均为未做调查。

1.4 疗效判定 主要疗效指标:2 组 hr-HPV DNA 在 6 个月时的转阴率和总有效率的差异。次要疗效指标:单型感染(仅一种类型的病毒感染)、复合型感染(仅两种类型的病毒感染)和多型感染(3 种类型或以上的病毒感染)在 6 个月时 2 组转阴率和总有效率之间的差异。

判断标准:转阴:入组时的所有阳性高危 HPV

亚型全部转为阴性。有效:入组时的部分阳性高危HPV亚型转为阴性,至少仍有1个高危HPV亚型阳性。无效:入组时的所有阳性高危HPV亚型均为转为阴性。总有效率=转阴率+有效率;未转阴=无效+有效。

1.5 统计学处理 统计分析采用SAS 9.13 统计软件进行分析。定量资料比较采用独立样本*t*检验,定性资料比较采用CMH检验。统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效结果

2.1.1 主要疗效 在6个月时,无论是FAS集还是PPS集,尤靖安组的转阴率和总有效率均大于空白组,且PPS集中,2组间的转阴率差异有统计学意义($P=0.0459$)(见表1)。

2.1.2 次要疗效 (1)单型感染(仅一种类型的病毒感染):在6个月时,无论是FAS集还是PPS集,尤靖安组的转阴率和总有效率均大于空白组,差异均有统计学意义($P=0.0053$ 和 $P=0.0251$);2组之间的总有效率在PPS集差异有统计学意义($P=0.0310$)(见表2)。(2)复合型感染(两种类型的病毒感染):在6个月时,FAS集与PPS集中,尤靖安组和空白组的转阴率和总有效率差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表3)。(3)多型感染(3种类型或以上的病毒感染):在6个月时,FAS集与PPS集中,尤靖安组的转阴率和总有效率均小于空白组,差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表4)。

2.2 不良事件 共3例不良事件,均发生在尤靖安组,发生率为1.3%(3/227)。其中,1例为腰腹酸痛合并瘙痒,另外2例均为腰腹酸痛。2组不良事件发生率差异无统计学意义($P=0.563$)。

表1 主要疗效指标分析[例(%)]

组别	有效率		转阴率		总有效率		
	无效	有效	转阴	未转阴	转阴	无效	有效
FAS集($n=315$)							
空白组($n=88$)	30(34.09)	9(10.23)	49(55.68)	39(44.32)	49(55.68)	30(34.09)	58(65.91)
尤靖安组($n=227$)	62(27.31)	19(8.37)	146(64.32)	81(35.68)	146(64.32)	62(27.31)	165(72.69)
CMH	1.8675		1.9989		1.4046		
P值	0.1718		0.1574		0.2359		
PPS集($n=285$)							
空白组($n=82$)	24(28.75)	9(11.25)	49(59.76)	33(40.24)	49(59.76)	24(29.27)	58(70.73)
尤靖安组($n=203$)	38(18.72)	19(9.36)	146(71.92)	57(28.08)	146(71.92)	38(18.72)	165(81.28)
CMH	4.3903		3.9864		3.8051		
P值	0.0361		0.0459		0.0511		

表2 单型感染疗效指标分析[例(%)]

组别	有效率		转阴率		总有效率		
	无效	有效	转阴	未转阴	转阴	无效	有效
FAS集($n=216$)							
空白组($n=57$)	24(42.11)	3(5.26)	30(52.63)	27(47.37)	30(52.63)	24(42.11)	33(57.89)
尤靖安组($n=159$)	48(30.19)	1(0.63)	110(69.18)	49(30.82)	110(69.18)	48(30.19)	111(69.81)
CMH	3.8357		5.0166		2.6688		
P值	0.0502		0.0251		0.1023		
PPS集($n=196$)							
空白组($n=53$)	20(37.74)	3(5.66)	30(56.60)	23(43.40)	30(56.60)	20(37.74)	33(62.26)
尤靖安组($n=143$)	32(22.38)	1(0.70)	110(76.92)	33(23.08)	110(76.92)	32(22.38)	111(77.62)
CMH	6.2942		7.783		4.6555		
P值	0.0121		0.0053		0.031		

表3 复合型感染疗效指标分析[例(%)]

组别	有效率		转阴率		总有效率		
	无效	有效	转阴	未转阴	转阴	无效	有效
FAS集(n=66)							
空白组(n=23)	4(17.39)	4(17.39)	15(65.22)	8(34.78)	15(65.22)	4(17.39)	19(82.61)
尤靖安组(n=43)	9(20.93)	10(23.26)	24(55.81)	19(44.19)	24(55.81)	9(20.93)	34(79.07)
CMH		0.3097			0.5398		0.1169
P值		0.5319			0.4625		0.7325
PPS集(n=59)							
空白组(n=22)	3(13.64)	4(18.18)	15(68.18)	7(31.82)	15(68.18)	3(13.64)	19(86.36)
尤靖安组(n=37)	3(8.11)	10(27.03)	24(64.86)	13(35.14)	24(64.86)	3(8.11)	34(91.89)
CMH		0.0147			0.0666		0.4537
P值		0.9034			0.7964		0.5006

表4 多型感染疗效指标分析[例(%)]

组别	有效率		转阴率		总有效率		
	无效	有效	转阴	未转阴	转阴	无效	有效
FAS集(n=33)							
空白组(n=8)	2(25.00)	3(37.50)	3(37.50)	5(62.50)	3(37.50)	2(25.00)	6(75.00)
尤靖安组(n=25)	6(24.00)	8(32.00)	11(44.00)	14(56.00)	11(44.00)	6(24.00)	19(76.00)
CMH		0.0522			0.1017		0.0032
P值		0.8193			0.7499		0.9549
PPS集(n=30)							
空白组(n=7)	1(14.29)	3(42.86)	3(42.86)	4(57.14)	3(42.86)	1(14.29)	6(85.71)
尤靖安组(n=23)	4(17.39)	8(34.78)	11(47.83)	12(52.17)	11(47.83)	4(17.39)	19(82.61)
CMH		0.0033			0.0515		0.0360
P值		0.9541			0.8205		0.8495

3 讨论

作为有效的抗病毒外用药物,尤靖安一直在临床广泛使用。本研究主要探讨了尤靖安治疗高危型 HPV 感染的有效性和安全性,评价的主要疗效指标为尤靖安使用6个月时 hr-HPV 的转阴率和总有效率。在6个月时,在2组分析集,尤靖安组转阴率均大于空白组,且在PPS集差异有统计学意义(P=0.0459)。表明尤靖安治疗高危型 HPV 感染可能有一定的效果。但是,上述比较项目在FAS集差异无统计学意义。在6个月时的治疗结果显示,无论是FAS集还是PPS集,尤靖安组的总有效率均明显大于空白组的总有效率,但差异无统计学意义,其原因可能是该研究为一个开放试验,空白组在6个月的随访期间可能会自行使用一些相关的治疗药物;也可能由于 hr-HPV 感染有相当比

例患者可自愈,因而导致上述结果。

同时,本试验也评价了尤靖安对宫颈 HPV 单型感染、复合型感染和多型感染的治疗效果。结果显示,单型感染中,在6个月时,无论是FAS集还是PPS集,尤靖安组的转阴率均显著大于空白组。显示出了尤靖安在治疗 HPV 单型感染的有效性。在6个月时,FAS集和PPS集,尤靖安组的总有效率均大于空白组,且在PPS集两者之间差异有统计学意义(P=0.0310)。综合这两组分析集,推断尤靖安对单型病毒感染可能有一定治疗作用。而尤靖安对复合型感染和多型感染无明显疗效,一方面可能是由于混合感染的病毒种类较多而杂,导致尤靖安在治疗混合型感染时不够敏感;另一方面可能是本研究的样本量有限和患者退出率高,无法显示其在此方面的治疗优势。

在尤靖安治疗宫颈高危型 HPV 感染的试验

中,不良事件主要为腰腹酸痛以及瘙痒,程度轻,患者均可以耐受。虽然不良事件均发生在尤靖安组,但是发生率仅为1.3%,和空白组相比差异无统计学意义($P=0.563$),分析可能是由于个体差异或原发疾病并发的症状。2组不良事件发生率差异无统计学意义。可见尤靖安局部用药的安全性较好。

本研究结果证明,尤靖安对HPV感染的治疗可能有较好疗效,且对于临床较为多见的宫颈单型病毒感染疗效相对显著。尤靖安外用治疗宫颈hr-HPV感染为局部用药,目前观察不良反应很少,值得进一步研究其作用机制和扩大样本量继续观察疗效。

参考文献

- [1] 张立岩, 仵妍, 张爱荣. 人乳头瘤病毒感染与宫颈癌的关系[J]. 山东医药, 2005, 45(33): 68-69.
- [2] 高艳娥, 郭金珠, 张菊, 等. 宫颈癌患者HPV 16型E6蛋白的表达纯化及血清抗体检测[J]. 癌症, 2006, 25(11): 1374-1379.
- [3] Kang YH, Lee KA, Ryu CJ, et al. Mitomycin C induces apoptosis via Fas/Fas dependent pathway and suppression of IL-18 in cervical carcinoma cells[J]. Cancer Lett, 2006, 237(1): 33-44.
- [4] Carvalho MO, Carestiatto FN, Perdigao PH, et al. Human papillomavirus infection in Rio de Janeiro, Brazil: a retrospective

study [J]. Braz J Infect Dis, 2005, 9(5): 398-404.

- [5] Bosch FX. Epidemiology of human papillomavirus infections: new options for cervical cancer prevention [J]. Salud Publica Mex, 2003, 45(Suppl 3): 5326-5339.
- [6] Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective [J]. Int J Cancer, 2004, 111 (2) : 278-285.
- [7] Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention the example of papillomavirus and cervical cancer [J]. Recent Results Cancer Res, 2005, 166: 277-297.
- [8] Park TC, Kim CJ, Koh YM, et al. Human papillomavirus genotyping by the DNA chip in the cervical neoplasia [J]. DNA Cell Biol, 2004, 23(2): 119-125.
- [9] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide [J]. J Pathol, 1999, 189(1): 12-19.
- [10] 周桂月. 重组人干扰素 α -2b阴道泡腾胶囊治疗宫颈HPV感染临床分析[J]. 江苏卫生保健, 2011, 13(6): 45-53.
- [11] 哈凌云. 重组人干扰素 α -2b凝胶(尤靖安)外用治疗宫颈炎(宫颈糜烂)235例疗效观察[J]. 经验交流, 2008, 17(6): 109-110.
- [12] 郑占才, 张晓宁, 赵华英, 等. 重组人干扰素肌注与干扰素阴道栓联合使用治疗宫颈高危型HPV感染[J]. 中国性科学, 2011, 20(10): 10-13.

(2015-04-28 收稿 2015-07-18 修回)

读者·作者·编者

《中国实用妇科与产科杂志》微信公众平台开通

为了加强与广大读者、作者以及专家的沟通及信息反馈,《中国实用妇科与产科杂志》微信公众平台于2014年10月正式开通。我们会通过手机微信为大家提供中国实用妇科与产科杂志编辑部最新动态、期刊最新一期载文信息、优先出版文章、专家介绍、医学科普文章,全国学术会议最新消息等,欢迎各位专家、读者予以关注!如果您有任何关于期刊或微信公众平台的建议或意见,可直接通过微信留言或发电子邮件至中国实用妇科与产科杂志编辑部:fck23394474@sina.com。

中国实用妇科与产科杂志编辑部微信号:zgysfkyck。

中国实用妇科与产科杂志微信二维码:
中国实用妇科与产科杂志编辑部

