

膦甲酸钠联合重组人干扰素 α 2b治疗宫颈HPV持续感染的疗效观察

董丽花*,徐永萍#,范明华(山东大学第二医院妇产科,济南 250033)

中图分类号 R711.32 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0233-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.25

摘要 目的:观察膦甲酸钠联合重组人干扰素 α 2b治疗宫颈人乳头瘤病毒(HPV)持续感染的临床疗效。方法:选取宫颈HPV持续感染患者65例,按照随机数字表法分为治疗组($n=35$)和对照组($n=30$)。两组患者均给予重组人干扰素 α 2b栓10万IU,qod(睡前),治疗时间为3个月;治疗组患者在此基础上给予膦甲酸钠氯化钠注射液250 mL,ivgtt,qd,治疗时间为14 d。观察两组患者根据HPV病毒载量判定的疗效、HPV转阴率、宫颈炎评分、根据宫颈炎评分改善率判定的疗效及不良反应发生情况。结果:治疗组患者根据HPV病毒载量判定的总有效率(94.29%)明显高于对照组(76.67%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者HPV转阴率(77.14%)明显高于对照组(36.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者宫颈炎评分均较治疗前明显降低,且治疗组[(1.49 \pm 0.70)分]明显低于对照组[(1.97 \pm 0.89)分],差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者根据宫颈炎评分改善率判定的总有效率(88.57%)明显高于对照组(73.33%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗过程中均未见不良反应发生。结论:膦甲酸钠联合重组人干扰素 α 2b能有效抑制HPV病毒复制、提高HPV转阴率、缓解宫颈炎症状,且安全性较高。

关键词 膦甲酸钠;重组人干扰素 α 2b;宫颈;人乳头瘤病毒;持续感染

Efficacy Observation of Foscarnet Sodium Combined with Recombinant Human Interferon α 2b in the Treatment of Persistent Infection of Cervical HPV

DONG Lihua, XU Yongping, FAN Minghua (Dept. of Gynaecology and Obstetrics, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of foscarnet sodium combined with recombinant human interferon α 2b in the treatment of persistent infection of cervical HPV. METHODS: A total of 65 patients infected with HPV were enrolled in the study and divided into treatment group ($n=35$) and control group ($n=30$). Both groups were treated with recombinant human interferon α 2b 100 000 IU, qod (at bedtime), for 3 months; treatment group was additionally treated with Foscarnet chloride and sodium chloride injection 250 mL, ivgtt, qd, for 14 d. Therapeutic efficacy based on HPV viral loading amount, negative rate of HPV and cervicitis score were observed in 2 groups as well as therapeutic efficacy based on cervicitis score improvement rate and the occurrence of ADR. RESULTS: Total effective rate based on HPV viral loading amount of treatment group (94.29%) was significantly higher than that of control group (76.67%), with statistical significance ($P<0.05$). The negative rate of HPV in treatment group (77.14%) was significantly higher than in control group (36.67%), with statistical significance ($P<0.05$). The cervicitis scores of 2 groups were decreased significantly compared to before treatment, the treatment group [(1.49 \pm 0.70)score] was significantly lower than the control group [(1.97 \pm 0.89)score], with statistical significance ($P<0.05$). The total effective rate based on improvement rate of cervicitis scores of treatment groups (88.57%) was significantly higher than that of control group (73.33%), with statistical significance ($P<0.05$). No ADR was found in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Foscarnet sodium combined with recombinant human interferon α 2b can effectively inhibit HPV virus, improve the negative rate of HPV, and also relieve the cervicitis with good safety.

KEYWORDS Foscarnet sodium; Recombinant human interferon α 2b; Cervical; Human papillomavirus; Persistent infection

宫颈病变是妇科的常见病和多发病,主要包括宫颈炎、宫颈尖锐湿疣、宫颈上皮内瘤变和宫颈癌等。随着人们生活习惯的改变和生活水平的提高,宫颈病变的发病率呈逐年上升趋势,发病年龄趋于年轻化。人乳头瘤病毒(HPV)感染是引起宫颈病变的必要因素^[1],阻断

HPV感染可阻断宫颈病变的进展,从一定程度降低宫颈癌的发病率和病死率。膦甲酸钠是一种广谱抗病毒药物,其作用机制为直接抑制病毒特异性DNA多聚酶和逆转录酶。近年来,膦甲酸钠在临床被逐渐用于治疗宫颈HPV感染。本研究观察了膦甲酸钠联合干扰素治疗宫颈HPV持续感染的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)确诊为宫颈高危型HPV持续感染(患

* 住院医师,硕士。研究方向:病理产科及妇科肿瘤。电话:0531-85875470。E-mail: azajiejie@126.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:病理产科、不孕症、妇科内分泌及妇科肿瘤。电话:0531-85875470。E-mail: xuyongping1117@sina.com

者基底层细胞无高危型 HPV 感染时,间隔 4~6 个月或 6~12 个月的相邻 2 次随访中,其阴道、宫颈检测样本均显示高危型 HPV 阳性且为同种类型的患者^[2];(2)年龄 20~50 岁;(3)有性生活史的女性。

排除标准:(1)妊娠期或哺乳期妇女;(2)合并霉菌、滴虫、淋病奈瑟菌、支原体或衣原体感染者;(3)合并严重的心脑血管、肝、肾、免疫系统或造血系统原发性疾病者;(4)合并精神疾病者;(5)过敏体质或对本研究药物过敏者;(6)生殖道畸形或合并有生殖器官肿瘤拟行手术者。

脱落标准:(1)依从性差,未按时给药、复诊或自行

改变治疗方案者;(2)出现严重的不良反应,不能耐受者;(3)本研究期间服用其他药物导致无法判断疗效和安全性者;(4)临床资料记录不全者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过后,选取我院 2015 年 1 月—2016 年 1 月就诊的宫颈 HPV 持续感染患者 65 例。按照随机数字表法分为治疗组($n=35$)和对照组($n=30$)。两组患者年龄、病程、孕次、产次、流产次数、首次性生活年龄、性生活史和性伴侣数等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。患者均知情同意并签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄,岁	病程,月	影响因素					
				孕次	产次	流产次数	首次性生活年龄,岁	性生活史,年	性伴侣数
治疗组	35	36.51±5.90	12.20±5.03	2.29±1.47	1.40±0.88	1.31±0.87	21.97±2.01	13.49±5.03	1.94±0.84
对照组	30	38.03±6.08	10.70±4.17	2.13±1.28	1.37±0.76	1.13±0.78	22.70±2.22	14.73±5.56	1.83±0.75

1.3 治疗方法

两组患者均给予重组人干扰素 $\alpha 2b$ 栓[安徽安科生物工程(集团)股份有限公司,批准文号:国药准字 S20020103,规格:10 万 IU/粒]10 万 IU(置于阴道深处),qod(睡前),经期停用,治疗时间为 3 个月。治疗组患者在此基础上给予膦甲酸钠氯化钠注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H20000441,规格:250 mL:3.0 g)250 mL,ivgtt,qd,治疗时间为 14 d(d1~d14)。由于膦甲酸钠主要经肾脏代谢,故嘱患者在滴注过程多饮水,以促进膦甲酸钠排泄,减轻肾脏负荷。治疗过程所有患者使用避孕套避孕。

1.4 疗效判定标准与观察指标

(1)根据两组患者 HPV 病毒载量判定疗效——痊愈:HPV 病毒载量下降至 <1.0 pg/mL;显效:HPV 病毒载量下降 $\geq 60\%$;有效:HPV 病毒载量下降 $30\% \sim <60\%$;无效:HPV 病毒载量下降 $<30\%$ 或上升。总有效=痊愈+显效+有效。(2)计算两组患者 HPV 转阴率,转阴率=痊愈例数/总例数 $\times 100\%$ 。(3)计算两组患者宫颈炎评分,宫颈炎评分=新柏氏液基细胞学检测(TCT)评分^[3]+体征(宫颈糜烂样改变)评分。(4)根据两组患者宫颈炎评分改善率判定疗效[改善率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$]——痊愈:TCT 评分显示阴性,宫颈光滑,改善率为 100% ;显效: $66\% \leq$ 改善率 $<100\%$;有效: $33\% \leq$ 改善率 $<66\%$;无效:改善率 $<33\%$ 。总有效=痊愈+显效+有效。(5)观察两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者根据 HPV 病毒载量判定的疗效比较

治疗组患者根据 HPV 病毒载量判定的总有效率(94.29%)明显高于对照组(76.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者 HPV 转阴率(77.14%)明显高于对照组(36.67%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者根据 HPV 病毒载量判定的疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacy according to HPV viral loading amount between 2 groups [case (%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	35	27(77.14) [*]	3(8.57)	3(8.57)	2(5.71)	33(94.29) [*]
对照组	30	11(36.67)	6(20.00)	6(20.00)	7(23.33)	23(76.67)

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$

Note: vs. control group,^{*} $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后宫颈炎评分比较

治疗前,两组患者宫颈炎评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者宫颈炎评分明显降低,且治疗组[(1.49±0.70)分]明显低于对照组[(1.97±0.89)分],差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后宫颈炎评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 3 Comparison of cervicitis score between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	35	3.14±0.73	1.49±0.70 ^{**}
对照组	30	3.07±0.58	1.97±0.89 [*]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,^{**} $P<0.05$

Note: vs. before treatment,^{*} $P<0.05$; vs. control group,^{**} $P<0.05$

2.3 两组患者根据宫颈炎评分改善率判定的疗效比较

治疗组患者根据宫颈炎评分改善率判定的总有效率(88.57%)明显高于对照组(73.33%),差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 4。

表4 两组患者根据宫颈炎评分改善率判定的疗效比较 [例(%)]

Tab 4 Comparison of therapeutic efficacy according to improvement rate of cervicitis score between 2 groups[case(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	35	5(14.29)	15(42.86)	11(31.43)	4(11.43)	31(88.57) ^a
对照组	30	4(13.33)	11(36.67)	7(23.33)	8(26.67)	22(73.33)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

Note: vs. control group, ^a $P < 0.05$

2.4 不良反应

两组患者治疗过程中均未见不良反应发生。

3 讨论

HPV 是一类高度异质的双链小分子 DNA 病毒,具有严格的组织特异性和种属类别,且具有鳞状上皮细胞的亲嗜性,鳞状上皮细胞在其分化过程中提供了病毒复制、病毒衣壳蛋白合成和病毒粒子包装所需的内环境^[4]。因此,宫颈鳞-柱状上皮细胞交接处成为了 HPV 感染易发区域。HPV 感染多为短暂性感染,通常在感染后自行消失,仅有 10%~15% 的患者呈持续性感染状态^[5],持续性高危型 HPV 感染是导致宫颈癌前病变和宫颈癌的重要因素^[6-7]。据报道,宫颈癌的发病率居全球女性恶性肿瘤发病率第 2 位,且呈现年轻化的趋势^[8],故宫颈 HPV 持续感染的早发现早治疗,对降低宫颈癌的病死率有重要意义。

HPV 感染后的机体抵抗力降低,对病毒的清除力减弱,容易导致 HPV 的持续感染。干扰素作为一种广谱抗病毒药物,通过作用于病变部位细胞,与靶细胞受体结合,使细胞膜发生变化,进而激活细胞内抗病毒基因,产生抗病毒蛋白,增强吞噬细胞和杀伤细胞对病毒的杀伤作用,促进鳞状上皮细胞再生,从而使感染得到有效控制^[9-11]。本研究结果显示,两组患者给予重组人干扰素 α 2b 栓后均未见不良反应发生,对照组患者治疗后的宫颈炎评分明显降低,说明干扰素对宫颈 HPV 感染有一定的治疗作用^[11]。

膦甲酸钠作为非核苷类广谱抗病毒药物,通过结合于病毒的 RNA/DNA 聚合酶磷酸结合位点,与核苷酸底物非竞争形式抑制或干扰酶活性,从而抑制病毒合成和复制,增强宿主对病毒的防御反应^[12]。膦甲酸钠在临床常用于治疗疱疹病毒、慢性乙型肝炎病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒和 HPV 的感染,并抑制病毒的复制。本研究中治疗组患者给予膦甲酸钠氯化钠注射液联合重组人干扰素 α 2b 栓治疗宫颈 HPV 持续感染,根据 HPV 病毒载量判定的疗效明显优于对照组,且治疗 3 个月后其 HPV 转阴率明显高于对照组,根据宫颈炎评分改善率判定的疗效也明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果显示出治疗组较对照组的明显优势,且药物安全性较好。

综上所述,膦甲酸钠氯化钠注射液联合重组人干

扰素 α 2b 栓能有效抑制 HPV 病毒复制、提高 HPV 转阴率、缓解宫颈炎症状,且安全性较高。但是,本研究只观察了小样本量患者治疗 3 个月后的疗效,具有一定局限性,所得结论有待大样本、多中心的后续试验进一步验证。

参考文献

- [1] Cox JT. Human papillomavirus testing in primary cervical screening and abnormal papanicolaou management[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2006, 61(6 suppl 1): 15-25.
- [2] Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 168(2): 123-137.
- [3] 徐军, 陆果川, 施慧静, 等. 新柏氏液基细胞学检查在诊断宫颈病变中的应用[J]. *世界肿瘤杂志*, 2005, 5(4): 271-273.
- [4] 梁德光, 何之恒, 蓝柯. 人乳头瘤病毒及其致癌机制的研究进展[J]. *生命科学*, 2008, doi: 10.3969/j.issn.1004-0374.2008.06.006.
- [5] 周莉, 陈姗, 张帝开. 持续性人乳头瘤病毒感染与宫颈癌的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(12): 2482-2486.
- [6] Schmitt M, Depuydt C, Benoy I, et al. Multiple human papillomavirus infections with high viral loads are associated with cervical lesions but do not differentiate grades of cervical abnormalities[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(5): 1458-1464.
- [7] Syrjänen K. Persistent high-risk human papillomavirus (HPV) infections as surrogate endpoints of progressive cervical disease. Potential new endpoint for efficacy studies with new-generation (non-HPV 16/18) prophylactic HPV vaccines[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011, 32(1): 17-33.
- [8] Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(5): 315-324.
- [9] Stanley MA. Genital human papillomavirus infections: current and prospective therapies[J]. *J Gen Virol*, 2012, 93(4): 681-691.
- [10] Rositch AF, Soeters HM, Offutt-Powell TN, et al. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia: a systematic review[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 767-779.
- [11] Mosa C, Trizzino A, Trizzino A, et al. Treatment of human papillomavirus infection with interferon alpha and ribavirin in a patient with acquired aplastic anemia[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, doi: 10.1016/j.ijid.2013.11.021.
- [12] 程红霞. 重组人干扰素 α 2b 栓治疗人乳头状瘤病毒感染宫颈糜烂的临床疗效观察[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(9): 1800-1802.

唑来膦酸注射液联合金天格胶囊治疗绝经后骨质疏松症的临床观察

符琴^{1*}, 贾利平², 刘玉珠², 王咸菊¹, 王桂¹(1. 海南省屯昌县人民医院妇产科, 海南屯昌 571600; 2. 海南省农垦总医院妇产科, 海口 570203)

中图分类号 R977 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0236-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.26

摘要 目的:探讨唑来膦酸注射液联合金天格胶囊治疗绝经后骨质疏松症(PMOP)的临床疗效及安全性。方法:选取海南省屯昌县人民医院2012年11月—2015年2月就诊的PMOP患者99例,按照随机数字表法分为对照组、单药组和联合组,各33例。对照组患者给予碳酸钙D₃咀嚼片(Ⅱ)2片,po,qd+骨化三醇胶丸0.50 μg,po,bid抗骨质疏松;单药组患者在对照组基础上给予唑来膦酸注射液5 mg,ivgtt,1次/年;联合组患者在单药组基础上给予金天格胶囊1.2 g,po,tid。3组患者均治疗12个月。比较3组患者治疗前后骨密度(BMD)、视觉模拟量表(VAS)评分和日常生活能力量表(ADL)评分,并记录不良反应发生情况。结果:治疗前,3组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,单药组和联合组患者BMD水平均较治疗前明显升高,且明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);单药组和联合组患者膝关节、腰背部VAS评分和ADL评分均较治疗前明显降低,且单药组明显低于对照组(ADL评分除外),联合组明显低于单药组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。单药组和联合组患者的远期不良反应发生率(6.1%和3.0%)均明显低于对照组(21.2%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:唑来膦酸注射液联合金天格胶囊可提高PMOP患者BMD,减轻患者膝关节及腰背部疼痛,且安全性较高。

关键词 唑来膦酸;金天格胶囊;绝经后骨质疏松症;骨密度

Clinical Observation of Zoledronic Acid Injection Combined with Jintiange Capsules in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

FU Qin¹, JIA Liping², LIU Yuzhu², WANG Xianju¹, WANG Gui¹(1. Dept. of Gynaecology and Obstetrics, Tunchang County People's Hospital of Hainan Province, Hainan Tunchang 571600, China; 2. Dept. of Gynaecology and Obstetrics, Hainan Nongken General Hospital, Haikou 570203, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore clinical efficacy and safety of Zoledronic acid injection combined with Jintiange capsule in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PMOP). METHODS: 99 PMOP patients from Tunchang County People's Hospital of Hainan Province during Nov. 2012 to Feb. 2015 were selected and divided into control group, single drug group and combination group according to random number table, with 33 cases in each group. Control group received Calcarea carbonica D₃ chewable tablets (Ⅱ) 2 tablets, po, qd+Calcitriol soft capsules 0.50 μg, po, bid for osteoporosis; single drug group additionally received Zoledronic acid injection 5 mg, ivgtt, once a year, on the basis of control group; combination group was additionally given Jintiange capsule 1.2 g, po, tid, on the basis of single drug group. 3 groups received treatment for 12 months. BMD, VAS score and ADL score of 3 groups were compared as well as the occurrence of ADR. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in above indexes of 3 groups ($P>0.05$). After treatment, BMD of single drug group and combination group were increased significantly compared to before treatment, which were significantly higher than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). VAS score and ADL score of knee joint and the small of the back were decreased significantly in single drug group and combination group; the single drug group were significantly lower than the control group (except for ADL score); the combination group were significantly lower than the single drug group, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of long-term ADR in single drug group and combination group (6.1%, 3.0%) were significantly lower than in control group (21.2%), with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Zoledronic acid injection combined with Jintiange capsules could improve BMD of PMOP patients, relieving pain of knee and back with good safety.

KEYWORDS Zoledronic acid; Jintiange capsules; Postmenopausal osteoporosis; Bone mineral density

[13] 谢虹,赵芳,马新,等.膦甲酸钠氯化钠治疗人乳头状瘤病

毒感染宫颈炎的临床疗效[J].中华医院感染学杂志, 2014,24(12):2943-2945.

* 副主任医师。研究方向:骨质疏松。电话:0898-67817835。
E-mail:3090785939@qq.com

(收稿日期:2016-07-25 修回日期:2016-10-18)
(编辑:陶婷婷)