

## · 论著 ·

# 国产 5% 咪喹莫特乳膏治疗生殖器疣荟萃分析

万筱丽<sup>1</sup>, 吴铁强<sup>1</sup>, 张晋昕<sup>2</sup>

(1. 广东省皮肤病防治中心, 广东 广州 510500; 2. 中山大学公共卫生学院, 广东 广州 510089)

**[摘要]** 目的:以循证医学的方法对国产 5% 咪喹莫特乳膏治疗生殖器疣的疗效、安全性以及预防生殖器疣复发的效果进行系统性评价。方法:检索中文科技期刊数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBMDisc),由两名评价者独立提取资料并进行方法学质量评估。试验数据的统计分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan4.2.8 软件进行。结果:咪喹莫特乳膏单疗组,最终纳入 8 个临床随机对照试验,Meta 分析结果显示,与安慰剂比较,疗效差异有统计学意义;与 2.5% 氟尿嘧啶软膏比较,疗效差异没有统计学意义。没有严重系统性不良反应的报道。咪喹莫特乳膏联合物理治疗组,最终纳入 12 个临床随机对照试验,Meta 分析结果显示,以观察 3 个月或 6 个月没有在原位复发作为痊愈标准,与安慰剂组比较,疗效差异有统计学意义。结论:现有临床证据表明,国产 5% 咪喹莫特乳膏治疗生殖器疣有确切的疗效和较好的安全性,对预防生殖器疣复发也有确切的疗效。

**[关键词]** 生殖器疣; 随机对照试验; Meta 分析; 咪喹莫特; 国产

**[中图分类号]** R752.5\*3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-8968(2008)03-0124-03

## A meta-analysis of the effectiveness of 5% Imiquimod cream made in china in the treatment of Genital warts

WAN Xiao-li, WU Tie-qiang, ZHANG Jin-xin

(Guangdong Provincial Centre for Skin Disease & STD Control and Prevention, Guangzhou 510500, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of 5% imiquimod cream made in China in the treatment of genital warts. **Methods:** The CNKI and CBMDisc were searched. The randomized controlled trials (RCT) comparing 5% imiquimod cream versus placebo or fluorouracil cream were included, and two authors independently reviewed the data and assessed the quality. The data were inputted and analyzed by RevMan 4.2.8 software supplied by the Cochrane Collaboration. **Results:** Among imiquimod cream mono-treatment groups eight trials ranked high quality were included. Meta-analysis of the treatment of genital warts with 5% imiquimod cream showed the clinical effective rates were significantly different between 5% imiquimod cream and placebo, while were not between 5% imiquimod and 2.5% fluorouracil cream. No serious systematical adverse reaction was recorded. Among imiquimod cream combined with physiotherapy groups, twelve trials ranked high quality were included. Meta-analysis of the treatment of genital warts with 5% imiquimod cream combined with physiotherapy showed the clinical effective rates were significantly different between 5% imiquimod cream and placebo. **Conclusion:** 5% imiquimod cream is an effective and safe agent for the treatment of genital warts; topically using 5% imiquimod cream is effective in preventing genital warts relapse after physiotherapy.

**[Key Words]** Genital warts; Randomized controlled trials; Meta-analysis; Imiquimod made in China

为了系统评价国产 5% 咪喹莫特乳膏的疗效、安全性以及预防生殖器疣复发的效果,本研究运用系统评价的方法对国产 5% 咪喹莫特乳膏进行 Meta 分析,以期得出客观结论,指导临床用药。

1 评价方法

1.1 资料来源 以咪喹莫特、国产为关键词,随机对照试验为主题词检索网络数据库中文科技期刊数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBMDisc)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:公开发表的国产 5% 咪喹莫特乳膏治疗生殖器疣的临床随机对照 (RCT) 文献,文献中含有“随机分组”、“随机对照”的描述;有明确的诊断标准;组间均衡性较好;有治疗对照、疗效判定标准。排除标准:非国产咪喹莫特;综述文献;非 RCT;重复报道。

1.3 资料提取 2007 年 3 月 21 日检索文献。逐一阅读检索到的文献的题目和摘要,如为 RCT 则进一步阅读全文,记录其诊断标准、随机化方法、给药方法和治愈标准等,符合上述标准的文献即可纳入本研究。然后将研究文献分为 2 组:5% 咪喹莫特乳膏单疗组和联合治疗组。

1.4 统计学分析 应用 Cochrane 协作网提供的 RevMan4.2.8 软件进行处理。当试验结果无异质性时,采用固定效应模型表示,反之采用随即效应模型表达。当存在发表偏倚时,采用“倒漏斗”图分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 共得到相关文献 34 篇。符合 RCT 标准、以疣体全部消除作为痊愈标准、5% 咪喹莫特乳膏单疗的文献 8 篇,见表 1;符合 RCT 标准、以疣体全部消除并且观察 3 个月或 6 个月作为痊愈标准、5% 咪喹莫特乳膏联合物理治疗的文献 12 篇,见表 2。

2.2 5% 咪喹莫特乳膏与安慰剂治疗生殖器疣的疗效评价 共纳入 5 个临床 RCT 试验,研究结果的异质性分析显示, $P$  值  $> 0.05$ ,选用固定效应模型。合并后在治疗 2 周、4 周、6 周、8 周时, $\hat{OR}$  值分别为 3.07 (95% 置信区间:1.59 ~ 5.90)、2.92 (95% 置信区间:2.01 ~ 4.22)、3.40 (95% 置信区间:2.49 ~ 4.66)、3.45 (95% 置信区间:2.56 ~ 4.64)。治疗组与安慰剂组比较,疗效差异有统

计学意义,见表 3。表明相对于安慰剂,可以认为治疗 2 周时药物已经在发生作用,并且持续到疗程结束。

表 1 5% 咪喹莫特乳膏治疗生殖器疣 RCT 研究描述

作者	分组方法	疗程 (周)	用法 (次/周)	治疗组 (n/N)	对照组 (n/N)	对照物
郑和义 <sup>[1]</sup>	随机双盲 多中心	8	3	116/125	107/119	2.5% 氟尿 嘧啶软膏
顾恒 <sup>[2]</sup>	随机双盲 多中心	8	3	74/122	32/123	安慰剂
陶苏江 <sup>[3]</sup>	随机双盲 多中心	8	3	56/116	41/120	安慰剂
陈兴 <sup>[4]</sup>	随机双盲	8	3	19/30	21/30	2.5% 氟尿 嘧啶软膏
李利 <sup>[5]</sup>	随机双盲	8	3	15/21	7/24	安慰剂
冯小航 <sup>[6]</sup>	随机双盲	8	3	18/28	9/28	安慰剂
欧柏生 <sup>[7]</sup>	随机双盲	8	3	28/35	16/33	安慰剂
陈昆 <sup>[8]</sup>	随机双盲 多中心	8	3	66/107	27/112	安慰剂

注:N 代表每次总人数,n 代表治疗有效的人数

表 2 5% 咪喹莫特乳膏联合物理治疗生殖器疣 RCT 研究描述

作者	分组 方法	疗程 (周)	物理疗法	治疗组 (n/N) 咪喹莫特乳膏	对照组 (n/N) 安慰剂	随访时间 (月)
温炬 <sup>[9]</sup>	随机	8	CO <sub>2</sub> 激光	24/40	10/40	6
马殿浩 <sup>[10]</sup>	随机	8	CO <sub>2</sub> 激光	49/56	28/51	6
李志红 <sup>[11]</sup>	随机	8	微波	16/35	4/35	6
张燕 <sup>[12]</sup>	随机	8	CO <sub>2</sub> 激光	27/34	13/30	6
路涛 <sup>[13]</sup>	随机	8	CO <sub>2</sub> 激光	30/33	17/29	3
茅於彤 <sup>[14]</sup>	随机	8	CO <sub>2</sub> 激光	26/30	18/30	3
苏建国 <sup>[15]</sup>	随机	8	电离子	49/60	34/60	3
温绪崇 <sup>[16]</sup>	随机	8	CO <sub>2</sub> 激光	29/37	21/38	3
陈凯 <sup>[17]</sup>	随机	8	微波	28/34	12/32	6
阮建波 <sup>[18]</sup>	随机	8	CO <sub>2</sub> 激光	24/30	11/30	3
吴杰 <sup>[19]</sup>	随机	8	CO <sub>2</sub> 激光	24/24	26/27	3
胡东艳 <sup>[20]</sup>	随机	8	CO <sub>2</sub> 激光	23/32	7/28	6

注:N 代表每次总人数,n 代表治疗有效的人数

表 3 5% 咪喹莫特乳膏与安慰剂治疗生殖器疣的疗效评价

治疗 时间	$\chi^2$	$P$	选用模型	$\hat{OR}$	95% 置信区间	
					下限	上限
2 周	0.22	0.97	固定效应模型	3.07	1.59	5.90
4 周	5.23	0.26	固定效应模型	2.92	2.01	4.22
6 周	7.69	0.10	固定效应模型	3.40	2.48	4.66
8 周	9.11	0.06	固定效应模型	3.45	2.56	4.64

2.3 5% 咪喹莫特乳膏与 2.5% 氟尿嘧啶软膏治

生殖器疣的疗效评价 共纳入 3 个 RCT 试验,研究结果的异质性分析显示, $P$  值  $>0.05$ ,选用固定效应模型。合并后在治疗 8 周时, $OR$  值为 1.81 (95% 置信区间:0.99 ~ 3.29)。治疗组与对照组比较,疗效差异没有统计学意义,见表 4。

表 4 治疗 8 周时 5% 咪喹莫特乳膏与 2.5% 氟尿嘧啶软膏治疗生殖器疣的疗效评价

$\chi^2$	$P$	选用模型	$OR$	95% 置信区间	
				下限	上限
3.91	0.14	固定效应模型	1.81	0.99	3.29

2.4 5% 咪喹莫特乳膏治疗生殖器疣的不良反 应 主要为轻、中度红斑。文献报道中,仅 2 例因不良反应终止治疗,2 例出现低热,未经处理自行退热。

2.5 5% 咪喹莫特乳膏预防生殖器疣复发的疗效评价 用物理疗法祛除疣体后,局部涂 5% 咪喹莫特乳膏 8 周,分别在疗后 3 个月和 6 个月观察治疗部位有无复发作为痊愈标准。

共纳入 12 篇 RCT 试验,研究结果的异质性分析显示, $P$  值  $>0.05$ ,选用固定效应模型。合并后在疗后 3、6 个月, $OR$  值分别为 4.71 (95% 置信区间:3.02 ~ 7.35)、5.49 (95% 置信区间:3.41 ~ 8.83)。治疗组与对照组比较,疗效差异有统计学意义。表明相对于单纯物理方法,可以认为辅以药物的方法在 3、6 个月时疗效均较优,见表 5。

表 5 5% 咪喹莫特乳膏预防生殖器疣复发的疗效评价

治疗后	$\chi^2$	$P$	选用模型	$OR$	95% 置信区间	
					下限	上限
3 个月	2.60	0.76	固定效应模型	4.71	3.02	7.35
6 个月	0.35	0.99	固定效应模型	5.49	3.41	8.83

3 讨论

5% 咪喹莫特乳膏是 1997 年被美国 FDA 批准上市的第一个外用治疗外生殖器疣的免疫调节药物,由美国 3M 制药有限公司生产。国产的咪喹莫特乳膏分别由国内几家公司生产。本文采用 Meta 分析对 8 篇国产 5% 咪喹莫特乳膏与安慰剂或对照组治疗生殖器疣的疗效进行评价,表明 5% 咪喹莫特乳膏治疗生殖器疣的疗效优于安慰剂,并且在治疗 2 周时已经起效,与对照组 2.5% 氟尿嘧啶软膏的疗效相当。治疗过程中不良反应

多为轻、中度,绝大多数患者能耐受治疗。因此国产 5% 咪喹莫特乳膏治疗生殖器疣有确切的疗效和较好的安全性。但是由于入选治疗组的病例单个疣体直径  $<0.5$  cm,疣体数目  $<10$  个,这类患者临床上多为早期病例,加上咪喹莫特是通过诱生细胞因子起到间接抗病毒作用,清除皮损处病毒至少需要 8 周或更长时间,与临床上常用的 0.5% 足叶草毒素(鬼臼毒素)酊相比,起效慢,疗程长,所以从临床实践来看,单用 5% 咪喹莫特乳膏不容易被生殖器疣患者所接受。

目前临床上常常是用物理疗法快速祛除疣体更为患者所接受,生殖器疣的治疗难点不在于疣体的祛除而在于如何防止疣体的复发。本文采用 Meta 分析对 12 篇国产 5% 咪喹莫特乳膏联合物理疗法预防生殖器疣复发的疗效进行了评价,结果表明以 3 个月或 6 个月为观察期,5% 咪喹莫特乳膏联合物理疗法预防生殖器疣复发的疗效优于单纯物理疗法。提示国产 5% 咪喹莫特乳膏能有效预防生殖器疣的复发。

综上所述,国产 5% 咪喹莫特乳膏可作为治疗及预防外生殖器疣复发的药物选择。

[参考文献]

[1] 郑和义,朱学俊,连石,等. 5% 咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣的多中心、随机双盲、对照研究[J]. 国际皮肤性病杂志,2006,32(1):3-5.

[2] 顾恒,曾凡钦,郭在培,等. 咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣的随机双盲、多中心研究[J]. 中华皮肤科杂志,2003,36(9):501-504.

[3] 陶苏红,顾军,赵广,等. 5% 咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣的临床研究[J]. 中国皮肤性病杂志,2006,20(3):147-160.

[4] 陈兴平,曹育春,陈凤,等. 咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣 30 例[J]. 医药导报,2005,24(3):209-210.

[5] 李利,易琴,黄蓉,等. 咪喹莫特乳膏随机双盲对照治疗尖锐湿疣[J]. 四川大学报(医学版)2004;35(3):447-448.

[6] 冯小航,杨建生. 咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. 贵阳医学院学报,2005;30(3):261-262.

[7] 欧柏生,赫舜安,李美丽,等. 咪喹莫特乳膏与氟尿嘧啶软膏治疗尖锐湿疣疗效比较[J]. 实用医药杂志,2005,22(12):1095-1096.

(下转第 129 页)

当二步法检测 HIV 抗体低浓度区域时,一步法与其 s/co 值相近,提示一步法与二步法在低浓度区域的检出率相近(表 3 的 1、2 号标本);在二步法测定 HIV 抗体高浓度区域,一步法的 s/co 值明显降低(表 3 的 3、4 号标本),其中 4 号强阳性标本一步法的 s/co 仅达到阳性临界值水平,提示一步法试剂检测强阳性标本时可能出现钩状效应(hook effect),与相关文献<sup>[2]</sup>报道一致。一步法与二步法的主要区别在于一步法测定体系中同时加入待测标本(含抗体)和酶标抗原进行竞争反应,当待测标本抗体浓度很高时,会形成竞争抑制作用,结果是要测定的目标结合物减少,导致显色反应降低,严重时甚至不显色,出现假阴性。因此,“钩状效应”是一步法固有的特性,虽然可以通过采用高亲和力的单克隆抗原,包被抗原、酶标记抗原的结合点尽可能的远,最大限度地减少“钩状效应”的问题<sup>[3]</sup>,但仍无法避免强阳性标本因“钩状效应”而发生漏检的可能。二步法先加入标本(待测抗体)与包被固相抗原反应后洗涤,未被结合的待测抗体被洗掉后再加入酶标记抗

原,可以避免“钩状效应”的发生。

综上所述,ELISA 双抗原夹心二步法检测 HIV 抗体的敏感性与一步法相近,不存在“钩状效应”,只是操作上比一步法增加了简单的一步,检测时间稍长。因为方法的局限性,一步法不可避免地存在强阳性标本漏检的隐患,其假阳性率明显高于二步法。因此,二步法检测 HIV 抗体的综合效果优于一步法,更适合于 HIV 检测的初筛试验。

#### [参考文献]

- [1] Suligoi B, Galli C, Massi M, et al. Diagnosis and prevention of AIDS[J]. J Clin Microbiol, 2002, 40(11): 4015 - 4020.
- [2] 冯建亮, 陆典瑞, 李启辉. 抗-HIV(1/2)ELISA 一步法检测时应注意钩状效应[J]. 中国输血杂志, 2003, 16(4): 265 - 266.
- [3] 郑怀竟. 临床免疫学检验质量保证[M]. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1995, 99.
- [4] 中国疾病预防控制中心[J]. 全国艾滋病检验技术规范, 2004, 37.

[收稿日期] 2008-02-29

(上接第 126 页)

- [8] 陈昆, 郭在培, 毕志刚, 等. 5% 咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣的多中心、随机双盲研究[J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(5): 268 - 270.
- [9] 温炬, 林中方, 张锡宝. 5% 咪喹莫特乳膏治疗复发性尖锐湿疣的临床观察[J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2005, 12(1): 31 - 38.
- [10] 马殷浩, 张庆江, 朱宇翔. 外用咪喹莫特对尖锐湿疣激光术后复发的预防作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 15(1): 27 - 28.
- [11] 李志红, 孙鹤春, 姜洪起. 微波联合 5% 咪喹莫特乳膏治疗复发性尖锐湿疣 35 例临床观察[J]. 中国麻风皮肤病学杂志, 2006, 22(5): 368.
- [12] 张燕, 张国娣. 咪喹莫特乳膏预防尖锐湿疣复发的疗效观察[J]. 中华现代皮肤科杂志, 2005, 2(1): 28 - 29.
- [13] 路涛, 陈萍, 王俐, 等. CO<sub>2</sub> 激光联合 5% 咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2005, 34(5): 326.
- [14] 茅於彤, 王琴, 成蓓. 5% 咪喹莫特乳膏联合 CO<sub>2</sub> 激光治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. 实用医院临床杂志, 2006, 3(3): 62.
- [15] 苏建国. 多功能电离子治疗联合 5% 咪喹莫特乳膏外用治疗外生殖器疣疗效观察[J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2006, 13(2): 98 - 100.
- [16] 温绪崇, 李中伟, 侯建玲. 5% 咪喹莫特乳膏抗尖锐湿疣复发的疗效观察[J]. 中国麻风皮肤病学杂志, 2006, 22(8): 68.
- [17] 陈凯, 张宇, 薛丹, 等. 微波联合咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. 临床皮肤科杂志, 2006, 35(5): 332.
- [18] 阮建波, 邓敏芝, 朱瑞清, 等. 电离子术配合咪喹莫特治疗尿道口尖锐湿疣疗效观察[J]. 广东医学, 2006, 27(1): 89 - 90.
- [19] 吴杰, 隗炜, 潘琳. 激光联合咪喹莫特乳膏治疗尖锐湿疣的初步研究[J]. 中国麻风皮肤病学杂志, 2005, 21(11): 869 - 871.
- [20] 胡东艳, 陈蕾, 李明. 不同疗程 5% 咪喹莫特乳膏预防尖锐湿疣的复发[J]. 中华皮肤科杂志, 2006, 39(5): 257 - 259.

[收稿日期] 2008-03-18