

[doi: 10.3969/j.issn.1006-7795.2011.06.026]

· 临床研究 ·

伐昔洛韦对频发性生殖器疱疹的抑制疗法

毕建军 杨慧兰* 樊建勇 张 玲

(广州军区广州总医院皮肤科, 广州 510010)

【摘要】 目的 研究伐昔洛韦抗病毒抑制疗法治疗频发性生殖器疱疹的临床效果。**方法** 将 120 例频发性生殖器疱疹患者(复发次数 >6 次/年)采用数字表法随机分成 4 组, I 组:阿昔洛韦 400 mg, 每 d 2 次 6 个月; II 组:伐昔洛韦 500 mg, 每 d 1 次 6 个月; III 组:伐昔洛韦 500 mg, 每 d 2 次 3 个月; IV 组:伐昔洛韦 500 mg, 每 d 2 次 3 个月, 500 mg, 每 d 1 次 3 个月。对患者复发情况进行观察, 并检测患者单纯疱疹病毒 2 型(herpes simplex virus 2, HSV-2) DNA 病毒载量的变化。**结果** 与治疗前相比, 4 种治疗方案均能明显减少患者疱疹的复发次数, 其中 IV 组减少复发次数与其他 3 组比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。伐昔洛韦 500 mg, 每 d 2 次能有效抑制病毒复制, 后续的减量抑制疗法可以进一步抑制病毒复制。**结论** 伐昔洛韦能有效预防患者频发性生殖器疱疹复发, 并且能够有效抑制病毒复制。

【关键词】 生殖器疱疹; 伐昔洛韦; 病毒抑制疗法

【中图分类号】 R 751.05

Effect of valaciclovir for preventing the recurrence of recurrent genital herpes

BI Jian-jun, YANG Hui-lan*, FAN Jian-yong, ZHANG ling

(Department of Dermatology, General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

【Abstract】 Objective To study the clinical effects of valacyclovir administered as suppressive therapy for patients with recurrent genital herpes (GH). **Methods** A total of 120 patients were randomly divided into four groups: patients in group 1 were treated with 400 mg aciclovir, Bid for 6 months; those in group 2 were treated with 500 mg valaciclovir, qd for 6 months; those in group 3, were treated with 500 mg valaciclovir, Bid for 3 months; and those in group 4, were treated with 500 mg valaciclovir, Bid for 3 months, and then with 500 mg valaciclovir, qd for 3 months. The patients were observed for the recurrence of GH after treatment and were followed up, and the viral load of HSV-2 DNA was monitored. **Results** Compared with pre-therapy, the recurrence of GH was significantly reduced in all the 4 groups, especially in group 4. Administration of 500 mg valaciclovir, Bid, could inhibit the replication of HSV-2 efficiently, and the subsequent reduced dose treatment additionally inhibited the replication of HSV-2. **Conclusion** Valaciclovir can not only reduce the recurrence of GH, but also efficiently inhibit replication of HSV-2.

【Key words】 genital herpes; valaciclovir; viral inhibition therapy

生殖器疱疹(genital herpes, GH)是一种常见的性传播疾病, 主要由单纯疱疹病毒 2 型(herpes simplex virus 2, HSV-2)引起。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)^[1]统计, GH 的发病率近年来逐渐增高。由于 GH 反复发作, 该疾病对患者及其性伴侣的直接危害以及其母婴传播的危险性, 给患者及其家庭带来一系列生理和心理问题。对频繁发作的 GH 患者, 具体治疗方案国内外尚未有统一的观点, 因而有必要探讨经济有效的控制 GH 复发的治疗方案。

基金项目: 全军医学科学技术研究“十一五”计划资助项目(06J008)。This study was supported by the Project of the “Eleventh Five-year” Plan for Medical Science and Technology Research of PLA(06J008)。

* Corresponding author, E-mail: huilany88@hotmail.com

1 资料和方法

1.1 临床资料

研究对象为 2008 年 12 月至 2010 年 10 月间于广州军区广州总医院皮肤科门诊确诊的频发性生殖器疱疹患者, 共 120 例, 其中男性 64 例(53.3%), 女性 56 例(46.7%)。患者平均年龄 17~61 岁, 患者病程 1~10 年, 每年复发次数 6~15 次。

1.2 入组及排除标准

1) 入组标准: ① 临床表现为生殖器出现典型簇集状水疱、脓疱或点状糜烂; ② 有 GH 病史, 未曾用长期抑制疗法预防性治疗; ③ 广州总医院皮肤科曾查 HSV-2 血清抗体阳性; ④ 年复发次数 >6 次/年。2) 排除标准: ① 伴有严重肝肾功能不全者; ② 妊娠或哺

乳期妇女;③ 对核苷类药物过敏或不能耐受者;④ HIV 或梅毒感染未治疗者;⑤ 近 1 月内使用抗病毒药物或免疫调节剂等。

1.3 实验药品、试剂与仪器

盐酸伐昔洛韦片 500 mg(葛兰素史克公司),阿昔洛韦片 400 mg(南京瑞尔医药有限公司)。HSV-2 DNA 荧光定量 PCR 检测试剂盒(试剂盒敏感度为 5×10^2 基因拷贝数,中山达安公司),PE5700 型 PCR 仪(美国 Perkin Elemer 公司)。每次实验及结果判断均严格按操作说明书进行。

1.4 研究方法

所有入组患者采用数表法随机平均分为 4 组:Ⅰ组阿昔洛韦 400 mg,每 d 2 次 6 个月;Ⅱ组伐昔洛韦 500 mg,每 d 1 次 6 个月;Ⅲ组伐昔洛韦 500 mg,每 d 2 次 3 个月;Ⅳ组伐昔洛韦 500 mg,每 d 2 次 3 个月,500 mg,每 d 1 次 3 个月。治疗期间每 2 周复诊 1 次,记录复发情况、全身及局部不良反应。取宫颈(女性)或尿道脱落细胞(男性)进行病毒载量检测。随访期间,每月复诊 1 次。若有复发随时复诊,并采用间歇疗法(Ⅰ组口服阿昔洛韦 400 mg,每 d 3 次,连用 5 d;Ⅱ~Ⅳ组口服伐昔洛韦 500 mg,每 d 2 次,连用 5 d)。治疗前和随访结束后,查肝、肾功能及血、尿常规。

1.5 荧光定量 PCR 检测病毒载量

有疱疹的患者取水疱液或糜烂渗出液,无皮疹的患者取宫颈管/尿道拭子, - 70 ℃ 保存以备检测,每 2 周取 1 次标本。荧光定量 PCR 检测方法严格按说明书操作,同时做阴性、阳性对照。参数设计:93 ℃ 2 min,93 ℃ 45 s,55 ℃ 60 s,10 个循环,93 ℃ 30 s,55 ℃ 45 s,30 个循环。专业软件绘制曲线,对数据进行分析处理。

1.6 统计学方法

所有数据采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,数据采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,患者临床疗效和不良反应分析采用 χ^2 检验进行分析,各组之间比较采用方差分析法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

120 例患者入组,共有 18 例患者因失访或资料不全被剔除,余 102 例患者完成全部治疗和随访。Ⅰ组~Ⅳ组分别有 27 人、26 人、24 人和 25 人完成整个治疗和随访过程,各组间性别、年龄、病程和每年复发次数等方面差异均无统计学意义,各组临床资料详见表 1。

表 1 4 组患者一般情况
Tab. 1 General information of 4 groups of patients

Group	Number of case	Age/a	Sex(M/F)	Duration/a	Number of recurrence per year
Ⅰ	27	31.30 ± 0.53	15/12	3.65 ± 0.16	7.11 ± 1.28
Ⅱ	26	28.41 ± 0.74	13/13	4.21 ± 0.44	6.92 ± 1.12
Ⅲ	24	30.12 ± 0.85	10/14	3.78 ± 0.35	7.13 ± 1.19
Ⅳ	25	33.03 ± 1.11	11/14	3.82 ± 0.81	6.84 ± 1.07

2.2 临床疗效的比较

治疗和随访结束后,Ⅰ组~Ⅳ组复发次数均明显减少。治疗前和随访结束后 1 年复发次数具体见表 2。治疗前和随访结束后每组的复发次数相比,差异

均有统计学意义(P 均 < 0.01)。随访结束后各组复发次数比较,Ⅰ组、Ⅱ组和Ⅲ组之间比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),Ⅳ组与其他 3 组比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),详见表 2。

表 2 治疗前和随访结束后 1 年复发次数
Tab. 2 Recurrence during one year before and after treatment

Group	Ⅰ (n = 27)	Ⅱ (n = 26)	Ⅲ (n = 24)	Ⅳ (n = 25)
Recurrence pre-treatment	7.11 ± 1.28	6.92 ± 1.12	7.13 ± 1.19	6.84 ± 1.07
Recurrence post-treatment	2.22 ± 1.01 [#]	2.00 ± 1.09 [#]	1.79 ± 0.93 [#]	0.84 ± 0.85 [#]

[#] $P < 0.01$ vs recurrence pre-treatment; * $P < 0.05$ vs recurrence post-treatment Ⅳ group.

2.3 病毒载量的变化

102 例完成治疗和随访的患者中,检出 HSV-2 DNA 阳性的共有 93 例,其中男性 41 例,女性 52 例,

Ⅰ组~Ⅳ组分别有 24 人、25 人、22 人和 22 人。Ⅰ组~Ⅳ组间阳性率具有可比性。在 93 例阳性患者中,治疗前 DNA 的病毒载量为 $1.83 \times 10^4 \sim 3.79 \times$

10⁷, 治疗后病毒载量均明显下降。治疗 1 月后 I 组 ~ IV 组分别有 16.7%、32.0%、72.7% 和 91.9% 的患者 HSV-2 DNA 检测不到病毒 DNA 的复制。各组间病毒载量的比较: III 组和 IV 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), I 组和 II 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), III 组、IV 组与 I 组、II 组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。随访结束后, I 组 ~ IV 组分别有 66.7%、72.0%、77.3% 和 95.5% 的患者 HSV-2 DNA 检测不到病毒 DNA 的复制。IV 组与其他 3 组分别比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), I 组、II 组和 III 组间比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

2.4 不良反应

口服阿昔洛韦和伐昔洛韦的不良反应主要有头晕、头痛、恶心、全身乏力和失眠, I 组 ~ IV 组不良反应例数和发生率分别为 3 人 (11.1%)、2 人 (7.7%)、1 人 (4.2%) 和 2 人 (8.0%)。上述不良反应停药 1 周内均可自动缓解, 102 例患者中均未发现血、尿常规及肝肾功能异常等严重不良反应。I 组 ~ IV 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

3 讨论

生殖器疱疹易于反复发作, 严重影响患者的生活质量。目前对频发性生殖器疱疹治疗主要采用病毒的长期抑制疗法, 以减少患者 GH 复发次数甚至可以完全防止复发, 但各国对疱疹病毒抑制疗法推荐的抗病毒药物和疗程并不完全一致。早期用于病毒抑制疗法的抗病毒药物主要是阿昔洛韦, 近年来在阿昔洛韦的基础上研发出新一代核苷类药物如伐昔洛韦、泛昔洛韦及喷昔洛韦, 这些核苷类药物生物利用度明显提高, 半衰期延长、使用更方便、依从性更好^[2]。伐昔洛韦是阿昔洛韦的前体, 是在阿昔洛韦侧链上加入一个亲脂基团缬氨酸成为阿昔洛韦左旋缬氨酸酯, 它可使阿昔洛韦的生物利用度增加 3 ~ 5 倍, 达 65%。对于复发性 GH, 伐昔洛韦的抑制疗法已经被证明能显著降低 HSV 的传播, 但高昂的费用限制了伐昔洛韦的临床使用^[3], 研究一种高效、安全和经济的治疗方案势在必行。

我国生殖器疱疹治疗指南 (2009)^[4] 建议病毒抑制疗法采用伐昔洛韦片 500 mg 每 d 1 次, 治疗 6 个月或更长时间。但国外有研究^[5] 发现伐昔洛韦 500 mg、每 d 2 次, 所达到的血浆代谢活性产物阿昔洛韦的稳态浓度刚超过 HSV 体外 50% 的抑制浓度, 如低于上述剂量可

能会造成病毒抑制不彻底。且早期大量应用伐昔洛韦每 d 1.0 g 治疗不仅可以减少 GH 复发, 也可以改善患者的生活质量^[6]。治疗 3 个月左右后, 患者无症状排毒症状基本可以控制^[7]。因此本研究以我国生殖器疱疹临床诊疗指南^[4] 推荐的方案: 阿昔洛韦 400 mg 每 d 2 次连服 6 个月作为对照, 研究伐昔洛韦不同剂量和不同疗程下减少 GH 复发和减少病毒载量的优劣。

经阿昔洛韦和伐昔洛韦治疗后, GH 1 年复发次数均明显减少, 说明伐昔洛韦对治疗频发性 GH 有效, 且不同剂量和疗程的伐昔洛韦均能明显减少 GH 的复发次数。随访结束后, I 组、II 组、III 组之间 1 年复发次数比较差异均无统计学意义, IV 组与其他 3 组的 1 年复发次数比较明显降低。IV 组优于 I 组的结果与国外报道^[8] 的基本一致; IV 组优于 II 组说明伐昔洛韦治疗频发性 GH 存在剂量依赖性, 每 d 500 mg 单次口服, 尚不能最大程度减少 GH 复发; IV 组优于 III 组说明伐昔洛韦治疗频发性 GH 存在时间依赖性, 500 mg 每 d 口服 2 次连用 3 个月后, 继续给予 500 mg 每 d 1 次口服 3 个月的后续治疗, 不仅进一步减少 GH 的复发次数, 且患者易于接受。

HSV-2 具有潜伏感染的特性, 发作间期潜伏于神经节中, 患者机体抵抗力下降或受多种因素刺激时, HSV-2 基因组大量复制导致 GH 复发。对 HSV-2 的病毒载量检测进一步显示, 治疗前研究组采用定量 PCR 检测出频发性 GH 患者体内的 HSV-2 DNA 大量复制, 随着病毒抑制治疗, HSV-2 的 DNA 载量逐渐下降, 与此同时, GH 的复发次数也逐渐减少, 提示抗病毒药物抑制病毒基因组复制是降低 GH 复发的主要原因。治疗 1 月后 III 组、IV 组与 I 组、II 组比较, 能明显抑制病毒的复制, 一方面印证了伐昔洛韦抑制病毒复制效果优于阿昔洛韦, 另一方面提示早期大剂量给予伐昔洛韦 (1.0 g) 能迅速抑制患者体内 HSV-2 基因组的复制。IV 组较其他 3 组明显抑制病毒复制, 与临床实践中 IV 组控制 GH 复发方面优于 3 组相符合, 进一步说明抑制病毒的复制对于控制 GH 的复发至关重要。另外, 对于长期给予伐昔洛韦治疗频发性 GH 的患者, 并未发现有明显的不良反应, 不良反应发生率与阿昔洛韦治疗组比较差异无统计学意义。

综上所述, 伐昔洛韦治疗频发性 GH 安全、有效。伐昔洛韦 500 mg, 每 d 2 次 3 个月, 继续给予伐昔洛韦 500 mg, 每 d 1 次 3 个月, 不仅能明显减少 GH 的复发率, 而且能够有效抑制的病毒的复制。鉴于本病尚

无根治方法,对于频发性 GH 的治疗仍需要长期应用病毒抑制疗法,如何选择抗病毒药物的最佳剂量及治疗疗程仍需深入研究。

4 参考文献

- [1] Schiffer J T, Corey L. New concepts in understanding genital herpes[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2009, 11(6):457-464.
- [2] Snoeck R, Clercq E D. New treatments for genital herpes[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2002, 15(1):49-55.
- [3] Bonnar P E. Suppressive valacyclovir therapy to reduce genital herpes transmission: good public health policy?[J]. *McGill J Med*, 2009, 12(1):39-46.
- [4] 中国医师协会皮肤科医师分会临床诊疗指南委员会. 生殖器疱疹临床诊疗指南(2009)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2009, 42(12):877-878.
- [5] Weller S, Blum M R, Doucette M, et al. Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valacyclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1993, 54(6):595-605.
- [6] Handsfield H H, Warren T, Werner M, et al. Suppressive therapy with valacyclovir in early genital herpes: a pilot study of clinical efficacy and herpes-related quality of life[J]. *Sex Transm Dis*, 2007, 34(6):339-343.
- [7] Wald A, Selke S, Warren T, et al. Comparative efficacy of famciclovir and valacyclovir for suppression of recurrent genital herpes and viral shedding[J]. *Sex Transm Dis*, 2006, 33(9):529-533.
- [8] Williams J R, Jordan J C, Davis E A, et al. Suppressive valacyclovir therapy: impact on the population spread of HSV-2 infection[J]. *Sex Transm Dis*, 2007, 34(3):123-131.

(收稿日期:2011-06-15)

编辑 慕萌