

· 临床论著 ·

清热解毒方治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染临床研究

冉雪梦¹ 王 伟² 王世欣² 薛 辉¹

摘要 **目的** 观察清热解毒方治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染的临床疗效。**方法** 选择宫颈高危型 HPV 感染患者 123 例,随机分为观察组 62 例,对照组 61 例。观察组用清热解毒方治疗,对照组用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 阴道泡腾胶囊治疗。两组均为置入阴道治疗,隔日 1 次,20 天为 1 个疗程,共治疗 3 个疗程。对两组患者阴道局部用药前后的宫颈 HPV 病毒检测(HC2)、液基薄层细胞学检测(LCT)观察疗效,同时观察两组不良反应情况。**结果** 与治疗前比较,两组 LCT 结果正常患者增多,炎症反应、ASCUS、LSIL 患者减少,两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.293, P > 0.05$)。观察组总有效率为 87.1% (54/62),高于对照组[68.9% (42/61), $P < 0.05$];同时观察组转阴率[53.2% (33/62)]高于对照组[32.8% (20/61), $P < 0.05$]。观察组治疗期间未出现阴道不适及全身不良反应,对照组治疗期间 2 例患者自述阴道瘙痒,症状较轻微,未行特殊处理,未发生严重的药物不良反应。**结论** 清热解毒方可以显著降低高危型 HPV 病毒载量,对于 HPV 转阴疗效确切,并且临床使用安全可靠,无不良反应。

关键词 清热解毒方;人乳头瘤病毒;宫颈癌;临床疗效

Clinical Study of Qingre Jiedu Prescription in Treatment of High-risk Human Papillomavirus Infection of Cervix RAN Xue-meng¹, WANG Wei², WANG Shi-xin², and XUE Hui¹ 1 Department of Gynaecology, Qingdao Hiser Medical Center, Qingdao (266033); 2 School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao(266003)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy of Qingre Jiedu prescription in treatment of cervical high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection. **Methods** Totally 123 cases of patients with cervical high-risk HPV infection were randomly assigned to the observation group (62 cases) and the control group (61 cases). The patients in the observation group were given Qingre Jiedu prescription, while patients in control group were given recombinant human interferon $\alpha 2b$ vaginal effervescent capsule, both received vaginal medication, once every other day. Twenty days as one therapeutic course, 3 course in total. The HPV viral load was detected with Hybrid Capture 2 (HC2). The changes of HPV viral load and the detective results by the Liquid-Based Cytology Test (LCT) before and after the medication were observed, and the adverse reactions were observed. **Results** Compared with before treatment in the same group, the number of patients with normal LCT results increased, and the number of patients with inflammatory response, atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) decreased, but there was no significant difference ($\chi^2 = 1.293, P > 0.05$). After 3-months-medication, the total effective rate of reducing HPV viral load of the observation group [87.1% (54/62)] was significantly higher than that of the control group [68.9% (42/61), $P < 0.05$]. The negative rate of the observation group [53.2% (33/62)] was significantly higher than that of the control group [32.8% (20/61), $P < 0.05$]. There was no vaginal discomfort and systemic

基金项目: 青岛市中医科研计划项目(No. 2014-zyy006)

作者单位: 1. 青岛市海慈医疗集团妇科(青岛 266033); 2. 中国海洋大学医药学院(青岛 266003)

通讯作者: 冉雪梦, Tel: 18661727687, E-mail: lilyranxm@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180319.071

adverse reactions in the observation group during the treatment. In the control group, two patients had vaginal itching, mild symptoms and no serious adverse drug reactions occurred. Conclusions Qingre Jiedu prescription could reduce HR-HPV viral load and has reliable negative conversion effect. Qingre Jiedu prescription has exact curative effect on cervical HPV infection without any adverse reaction.

KEYWORDS Qingre Jiedu prescription; human papillomavirus; cervical cancer; clinical efficacy

宫颈持续感染高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 是宫颈癌的主要危险因素,及时有效地清除 HPV 病毒可以不同程度地阻断宫颈上皮细胞的癌前病变^[1],目前还没有针对 HPV 病毒特别有效的治疗药物^[2]。本研究通过观察经验方“清热解毒方”抗 HPV 疗效,为中药防治宫颈癌的新药开发提供临床依据。

资料与方法

1 诊断标准 参照《WHO 宫颈癌筛查及处理方案指南(2013 版)》制定^[3]。

1.1 病毒学诊断标准 杂交捕获二代 (hybrid capture 2, HC2) 检测 HPV DNA 阳性。

1.2 细胞病理学诊断标准 按 2001 年国际癌症协会推荐的博塞斯达 (The Bethesda System, TBS) 分类系统进行诊断^[4]。

2 纳入及排除标准 纳入标准:HC2 检测 HR-HPV DNA 阳性;LCT 检测为炎性反应,或 LCT 结果为无明确诊断意义的的不典型鳞状细胞 (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS) 或低度鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 者;宫颈活检病理诊断为慢性宫颈炎;年龄 21~50 岁之间,月经规则有性生活史;HR-HPV 持续感染病程 6~24 个月;愿意配合治疗随诊并签署知情同意书;未参加其他药物临床试验。排除标准:急性生殖系感染者,如霉菌性、滴虫性阴道炎,急性盆腔炎等;哺乳期妇女;妊娠及计划妊娠者;全身慢性消耗性疾病、肝肾疾病、严重心血管及造血系统疾病患者;有严重药物过敏史;有精神障碍疾患及倾向者。

3 一般资料 选择 2014 年 1 月—2016 年 6 月符合研究条件的青岛市海慈医疗集团妇科门诊患者 123 例,按随机数字表法分为观察组 (62 例) 和对照组 (61 例)。观察组年龄 23~50 岁,平均 (36.15 ± 6.85) 岁,对照组年龄 21~49 岁,平均 (35.48 ± 5.90) 岁。观察组病程 (15.82 ± 6.46) 个月,对照组病程 (14.36 ± 5.77) 个月。两组年龄与病程比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。全部病例诊断明确,临

床资料完整。本研究经青岛市海慈医疗集团伦理委员会审批 (No. 2013HC04LQ031)。

4 治疗方法

4.1 中药配置 清热解毒方:双花 30 g、连翘 15 g、木贼 30 g、黄柏 15 g、苦参 15 g、板蓝根 30 g、土茯苓 30 g、大青叶 30 g、当归 15 g、赤芍 15 g、紫草 30 g、薏苡仁 30 g、白花蛇舌草 30 g、虎杖 30 g、莪术 15 g、生甘草 10 g,采用密闭单体煎药机 (SJ20) 煎煮 2 次,0.5 h/次,浓缩成 500 mL 中药液,遮光密闭室温瓶装保存 6 月。由青岛海慈医疗集团制剂室提供。

4.2 干预方法 观察组:用中药液擦洗阴道,无菌带线棉球浸透药液后置于阴道,6 h 后自行取出。对照组:置入阴道重组人干扰素 $\alpha 2b$ 阴道泡腾胶囊 1 粒 (规格为 80 万 IU/粒,商品名为辛复宁,上海华新生物高技术有限公司,批号:20130910,20150902)。月经干净 3 天后,由专门负责的医生用无菌棉球拭净阴道壁及宫颈分泌物后放药,20 天 (隔日 1 次) 为 1 个疗程,治疗 3 个疗程 (3 个月) 结束的月经后复查 LCT 及 HC2 检测。

5 检测方法及观察指标

5.1 LCT 检测 采用美国 TriPath Imaging 公司的液基薄层细胞制片技术,根据 TBS 细胞分类法将鳞状上皮细胞异常分成 4 类:ASCUS,LSIL,高度鳞状上皮内病变 (highly squamous intraepithelial lesion, HSIL),鳞状细胞癌 (squamous-cell cancer, SCC)。

5.2 HC2 检测 采用美国 Qigene 公司试剂盒和 Digene DML 2000TM Hybrid Capture System,对 13 种 HR-HPV DNA 进行定量检测,并对两组治疗前后的 HC2 值进行分析。HC2 HR-HPV 病毒载量疗效判定标准^[5]: (1) 转阴:HC2 比值 < 1.0 ; (2) 显效:HC2 比值下降 $\geq 60\%$; (3) 有效: $30\% \leq$ HC2 比值下降 $< 60\%$; (4) 无效:HC2 比值下降 $< 30\%$ 或上升。

5.3 不良反应 观测治疗期间两组患者有无出现阴道不适及全身过敏反应。

6 统计学分法 用 SPSS 18.0 统计软件,计数资料比较采用 χ^2 检验或确切概率法,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 LCT 检测结果比较(表 1) 与治疗前比较,治疗后两组 LCT 结果正常患者增多,炎症反应、ASCUS、LSIL 患者减少,但两组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.293, P > 0.05$)。

表 1 两组治疗前后 LCT 检测结果比较 (例)

组别	时间	例数	正常	炎症反应	ASCUS	LSIL
对照	治疗前	61	0	31	22	8
	治疗后	61	45	0	11	5
观察	治疗前	62	0	30	23	9
	治疗后	62	51	0	9	2

2 两组治疗后 HPV 转阴率及临床疗效比较(表 2) 治疗后两组间总有效率比较,观察组为 87.1%(54/62) 高于对照组 68.9%(42/61, $\chi^2 = 5.974, P < 0.05$);两组间转阴率比较,观察组为 53.2%(33/62) 高于对照组 [32.8%(20/61), $\chi^2 = 5.238, P < 0.05$]。

表 2 两组治疗后 HPV 转阴率及疗效比较 (例)

组别	例数	转阴	显效	有效	无效
观察	62	33	12	9	8
对照	61	20	15	7	19

3 两组患者治疗期间药物不良反应比较 观察组治疗期间未出现阴道不适及全身不良反应,对照组治疗期间 2 例患者自述阴道瘙痒,症状较轻微,未行特殊处理,未发生严重的药物不良反应。

讨 论

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,研究表明宫颈持续感染 HR-HPV 病毒是宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的主要危险因素,HPV 病毒载量越高,发生宫颈病变的危险性和病变程度越高^[6,7]。宫颈病变是个渐进的过程,要经历从 HPV 持续感染、轻度宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN1)、中重度宫颈上皮内瘤变(CIN 2~3)到浸润癌几个阶段,大多数 HPV 感染是一过性的,进展的风险较小,但一部分感染是持续性的,若持续感染 1~2 年则预计有显著的后续发生 CIN3 或宫颈癌的风险。若能在此期间及早发现宫颈 HPV 感染,并对感染者的 HPV 病毒进行及时有效地清除,可以不同程度地阻断宫颈上皮细胞的癌前病变^[8],对防治宫颈癌有重要的意义。

宫颈 HPV 感染尚无十分有效的病毒特异性治疗手段,故寻找安全有效的抗 HPV 治疗方法一直是宫颈癌防治的研究热点。当患者感染 HPV 但尚未发生宫

颈癌前病变,物理治疗、手术治疗都还没有必要,患者也很难接受。因此有效的药物治疗 HPV 是最好的选择,也是最简便的预防宫颈癌前病变方法。抗病毒药物的研制,对于尽快消除 HPV 感染或许有一定的帮助,但在临床应用时,其治疗效果不是非常确切,并且重复性也不太理想。HPV 感染主要是局部为主的感染,临床常用干扰素栓局部用药,提高宫颈、阴道局部免疫力以清除 HPV。来菊英^[9]治疗宫颈 HPV 感染,用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 阴道泡腾胶囊(辛复宁)阴道用药,治疗有效率为 85%,疗效优于有效率为 51.7%的爱宝疗。新型药物有聚甲酚磺醛栓(爱宝疗、素平舒等),有抗病毒杀菌效果,可选择性地使坏死或病变组织凝结脱落,对正常的宫颈上皮细胞无影响,但不能根除 HPV^[10]。

近年来以中药治疗 HPV 感染也取得了较好的疗效,外用制剂有“保妇康栓”(治疗宫颈 HPV 转阴率 30.95%)^[11]、“清毒栓”(对于宫颈 HPV 感染的清除率为 38.46%)^[12]、疣毒净制剂(降低端粒酶活性而达到清除 HPV 的效果,并可逆转宫颈癌前病变)^[13]、斑蝥素乳膏(用药 6 个月,HPV 转阴率为 50.0%)^[14]、紫柏凝胶(明显改善宫颈 HPV 感染者的临床症状,降低病毒载量,改善宫颈细胞学特征)^[15]等。中药治疗宫颈 HPV 感染具有广阔的应用前景,值得进一步深入研究。本研究所用的经验方即清热解毒方已用于临床多年,水煎外洗治疗皮肤病毒性疣及外阴尖锐湿疣,有清热解毒、燥湿活血的功效。本课题组同时进行的体外假病毒模型实验也表明,清热解毒方可以显著抑制 HPV 假病毒的感染,且呈现明显的剂量依赖关系。本研究中临床观察宫颈高危型 HPV 感染患者阴道局部使用清热解毒方、辛复宁前后 HPV 转阴率、病毒载量的变化情况,证实清热解毒方可以降低高危型 HPV 病毒载量,对于 HPV 转阴疗效确切,明显优于辛复宁,提示清热解毒方抗 HPV 具有较好的临床疗效,并且临床使用安全可靠,无不良反应,从而为这一药物用于抗 HPV 病毒和防治宫颈癌提供了临床依据,后续研发制成实用剂型如栓剂或凝胶,更利于阴道局部用药,具有很好的研究和开发前景。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Park TC, Kim CJ, Koh YM. Human papillomavirus genotyping by the DNA chip in the cervical neoplasia [J]. DNA Cell Biol, 2004, 23(2): 119-125.
- [2] 吕江涛,周德平. 人乳头瘤病毒及其相关宫颈上皮内瘤

- 变的药物治疗进展[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(5): 390-392.
- [3] 何晓明, 尤志学. 2013 年 WHO 宫颈癌筛查及处理方案指南的解读[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(3): 220-223.
- [4] Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC Jr. The 2001 Bethesda System terminology [J]. Am Fam Physician, 2003, 68(10): 1992-1998.
- [5] 楼娇英, 清毒栓干预宫颈 HR-HPV 感染局部免疫微环境的实验及临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [6] Dalstein V, Riethmuller D, Pr  tet JL. Persistent and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study [J]. Int J Cancer, 2003, 106(3): 396-403.
- [7] Mu  oz N, Hernandez-Suarez G, M  endez F, et al. Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women[J]. Br J Cancer, 2009, 100(7): 1184-1190.
- [8] 余锦芬. 高危人乳头瘤病毒感染与宫颈癌及癌前病变的关系探讨[J]. 现代预防医学, 2012, 39(23): 6338-6339.
- [9] 来菊英. 辛复宁治疗女性生殖道 HPV 感染的临床研究[J]. 中国现代应用药学杂志, 2008, 25(8): 759.
- [10] 沈业霞. 中西医结合在防治宫颈 HPV 感染癌前病变及术后复发中的探讨[J]. 中国性科学, 2009, 18(9): 5-6.
- [11] 杨毅, 王友芳, 郎景和, 等. 保妇康栓治疗宫颈糜烂合并 HPV 感染临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(10): 1695-1696.
- [12] 于妍妍, 曹颖, 金哲, 等. 清毒栓对高危型 HPV 感染患者阴道免疫微环境调节作用的研究[J]. 北京中医药, 2014, 33(8): 590.
- [13] 肖静, 吴佳, 于斌, 等. 疣毒净制剂治疗宫颈 HR-HPV 感染患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1212-1215.
- [14] 张宏, 郑晓霞, 杨秋红. 斑蝥素乳膏抗宫颈 HPV 感染的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(14): 1998-1999.
- [15] 马秀丽, 薛晓鸥, 李施, 等. 紫柏凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(6): 9-10.
- (收稿: 2017-03-01 在线: 2018-04-04)
责任编辑: 汤 静

第十一次中国中西医结合内分泌代谢病学术大会 暨糖尿病、甲状腺疾病防治高峰论坛会议通知

由中国中西医结合学会内分泌专业委员会主办, 江苏省中西医结合学会内分泌专业委员会、江苏省无锡市中西医结合医院承办的第十一次中国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病、甲状腺疾病防治高峰论坛将于 2018 年 10 月 19—21 日在中国江苏省无锡湖滨饭店召开。本次大会以“继承、创新、发展、共享”为主旨, 以促进我国中西医结合内分泌代谢病防治事业发展、提高临床诊疗水平为目的, 倡导理论与临床结合、中医与西医交融, 继承与创新并举理念。大会采取特邀和自荐相结合的方式, 邀请多位跨学科专家参与交流, 新设置“青年委员会分论坛”、“研究生天地”等交流平台; 会上将对优秀论文进行表彰; 增补全国内分泌专业委员会委员、青年委员; 成立糖尿病肾病、甲状腺疾病学组。遴选“基础研究”和“临床研究”的优秀论文, 给予免下届年会注册费奖励。

投稿须知 (1) 请于 2018 年 8 月 30 日前按照会议主题提交论文至组委会邮箱: endocrinology_caim@126.com, 并注明“内分泌大会—投稿”; 文稿限收 Word 格式, 请自留底稿; 稿件文责自负。(2) 住宿须知: 参会代表务必于 2018 年 9 月 30 日前将填写好的参会回执单发往邮箱: endocrinology_caim@126.com。会务组据此预留房间, 否则将无法保障。(3) 自荐参与大会交流的讲者, 请将发言题目、内容摘要(包括单位及联系方式)、需要演讲的时间于 2018 年 7 月 1 日前发回 weijunping@126.com。

联系方式 学术组: 陈世波: 13810640009, 王秋虹: 13521129702, 杜丽娟: 18800102622; 会务组: 黄莉吉: 13512510804, 王丽娟: 13815429808。