doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.03.002

保妇康栓干预 HPV 感染性宫颈炎有效性研究

赵海瑞[1] 刘爱珍[2] 陶利娜[1]

[1]郑州市惠济区人民医院妇科,郑州 450044

[2]郑州市妇幼保健院妇科,郑州 450012

摘要 目的 观察保妇康栓干预人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)感染性宫颈炎的有效性及安全性。**方法** 将 129 例 HPV 感染性宫颈炎患者按随机数字表法分 3 组,每组 43 例。A 组给予保妇康栓治疗,B 组给予干扰素治疗,C 组给予保妇康栓联合干扰素治疗,各组患者均治疗 12 周。比较 3 组的临床总有效率、HPV 病毒载量和转阴率、Th1 及 Th2 细胞比例、Th1/Th2 转录因子水平及液基薄层细胞学检查(liquid-based cytology test,LCT)结果和不良反应。**结果** 治疗后,C 组总有效率(97.67%,42/43)高于 A 组(76.74%,33/43)、B 组(79.07%,34/43)(P 均<0.05),HPV 转阴率(90.70%,39/43)高于 A 组(67.44%,29/43)、B 组(69.77%,30/43)(P 均<0.05)。3 组的 Th1 细胞比例、T-bet mRNA 均高于治疗前(P 均<0.05),HPV 病毒载量、Th2 细胞比例、GATA-3 mRNA 均低于治疗前(P 均<0.05);且 C 组的 Th1 细胞比例、T-bet mRNA 均高于 A 组、B 组(P 均<0.05),HPV 病毒载量、Th2 细胞比例、GATA-3 mRNA 均低于 A 组、B 组(P 均<0.05)。3 组的 LCT 正常率均高于治疗前(P 均<0.05),且 C 组的 LCT 正常率(83.72%,36/43)高于 A 组(55.81%,24/43)、B 组(53.49%,23/43)(P 均<0.05)。各组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 保妇康栓联合干扰素治疗 HPV 感染性宫颈炎疗效显著,有利于提高 HPV 转阴率,降低病毒载量及 Th2 细胞比例和 GATA-3 mRNA 水平,改善 LCT 检查结果,且未增加不良反应。

关键词 保妇康栓;干扰素;人乳头瘤病毒;感染性宫颈炎

中图分类号 R711.32;R271.19 **文献标志码** A

Study on the Effectiveness of Baofukang Suppository in the Treatment of HPV Infected Cervicitis

ZHAO Hairui[1], LIU Aizhen[2], TAO Lina[1]

[1]*Department of Gynecology, Huiji District People's Hospital, Zhengzhou 450044, China*

[2]*Department of Gynecology, Zhengzhou Maternal and Child Health Hospital, Zhengzhou 450012, China*

Abstract Objective To observe the efficacy and safety of Baofukang suppository in the treatment of human papilloma virus(HPV)infected cervicitis. **Methods** A total of 129 patients with HPV infected cervicitis were randomly divided into three groups, with 43 patients in each group. Group A was treated with Baofukang suppository, Group B was treated with interferon, and Group C was treated with Baofukang suppository combined with interferon. All patients in each group were treated for 12 weeks. The total clinical effective rate, HPV viral load and negative conversion rate, percentage of Th1 and Th2 cells, Th1/Th2 transcription factor levels, liquid-based cytology test(LCT)results, and adverse reactions were compared among the three groups. **Results** After treatment, the total effective rate in Group C(97.67%, 42/43)was higher than that in Group A(76.74%, 33/43)and Group B(79.07%, 34/43)(all $P<0.05$). And the HPV negative conversion rate in Group C(90.70%, 39/43)was higher than that in Group A(67.44%, 29/43)and Group B(69.77%, 30/43)(all $P<0.05$). Th1 cells proportion and T-bet mRNA in the three groups were higher than those before treatment(all $P<0.05$), while the HPV viral load, Th2 cells proportion and GATA-3 mRNA were lower than those before treatment(all $P<0.05$). The proportion of Th1

cells and T-bet mRNA in Group C were higher than those in Group A and Group B(all $P<0.05$), while the HPV viral load, Th2 cells proportion and GATA-3 mRNA in Group C were lower than those in Group A and Group B(all $P<0.05$). The normal rate of LCT in the three groups was higher than that before treatment(all $P<0.05$), and the normal rate of LCT in Group C(83.72%, 36/43) was higher than that in Group A(55.81%, 24/43) and Group B (53.49%, 23/43)(all $P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence rate of adverse reactions among the three groups($P>0.05$). **Conclusion** Baofukang suppository combined with interferon has a significant therapeutic effect on HPV infected cervicitis, which is beneficial to increase the negative rate of HPV, reduce the viral load and Th2 cells proportion and GATA-3 mRNA levels, improve the LCT test results, and do not increase adverse reactions.

Key words Baofukang suppository; interferon; human papilloma virus; infectious cervicitis

宫颈炎好发于育龄期妇女，发病因素复杂，而人乳头瘤病毒(human papilloma virus，HPV)感染是其诱因之一[1]。宫颈感染 HPV 致使宿主细胞被破坏，促进感染性病变发生，并增加肿瘤性病变风险[2]。然而并非全部 HPV 感染性宫颈炎均可能恶化成宫颈癌，毕竟 HPV 感染有自限性，若机体持续存在其他高危因素，则恶化可能性较大。因此，建议 HPV 感染性宫颈炎患者尽早治疗。干扰素是其常用治疗药物，该药具有广谱抗病毒及免疫调节作用，通过结合靶细胞表面的干扰素受体，诱导产生抗病毒蛋白，并阻止病毒蛋白质的合成，抑制病毒核酸的复制和转录[3]。干扰素单独使用短期疗效尚可，随着用药时间延长易产生耐药性，而停药又增加复发风险，远期疗效欠佳。保妇康栓由莪术油、冰片组成，能行气破瘀、生肌止痛[4]。虽然保妇康栓并非针对病毒的特效药物，但多项研究[5-6]表明，保妇康栓可有效清除 HPV，促进 HPV 感染转阴。基于此，本研究采用随机对照研究，探讨保妇康栓联合干扰素治疗 HPV 感染性宫颈炎的有效性及安全性，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 6 月—2022 年 6 月郑州市惠济区人民医院及郑州市妇幼保健院收治的 129 例 HPV 感染性宫颈炎患者，按随机数字表法分成 3 组，每组 43 例。A 组年龄 24～55 岁，平均年龄(38.02±6.98)岁；病程 3 个月～5 年，平均病程(3.21±0.82)年；HPV 类型：低危型 12 例，高危型 31 例。B 组年龄 23～54 岁，平均年龄(38.44±7.21)岁；病程 4 个月～6 年，平均病程(3.42±0.86)年；HPV 类型：低危型 14 例，高危型 29 例。C 组年龄 22～55 岁，平均年龄(37.96±7.48)岁；病程 5 个月～5 年，平均病程(3.36±0.78)年；HPV 类型：低危型 13 例，高危型 30 例。3 组年龄、病程、HPV 类型分布等资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究经郑州市惠济区人民医院伦理委员会批准(批件号：20190019)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①确诊为宫颈炎且 HPV 阳性；②有性生活史；③年龄＞18 岁；④沟通能力正常；⑤自愿参与本研究并签署知情同意书。

排除标准：①合并滴虫性阴道炎等其它妇科生殖系统疾病；②重要脏器功能障碍；③处于妊娠期或哺乳期；④对保妇康栓、干扰素存在治疗禁忌；⑤患精神疾病；⑥确诊宫颈癌，或癌前病变。

1.3 治疗方法

A 组给予保妇康栓(海南碧凯药业有限公司，国药准字 Z46020058)治疗：睡前清洁外阴、会阴后用药，1 粒/次，2 天 1 次，严格按说明书用药，将其放至宫颈附近。

B 组给予重组人干扰素 α2b 阴道泡腾胶囊(上海华新生物高技术有限公司，国药准字 S20050075)治疗：睡前清洁外阴、会阴，采用妇科专用推进器(一次性用)将药物推至宫颈，平卧 0.5 h，1 g/次，2 天 1 次。

C 组给予保妇康栓联合重组人干扰素 α2b 阴道泡腾胶囊治疗，保妇康栓、干扰素隔日 1 次交替使用，具体用法用量分别同前所述。

3 组均治疗 12 周。于月经干净后 3 d 开始用药，且经期均不用药。

1.4 观察指标与疗效判定标准

疗效评估标准如下，①痊愈：病灶已不可见，且阴道分泌物正常，HPV 阴性；②显效：病灶面积缩小＞50%，阴道分泌物显著改善，且 HPV 阴性；③有效：病灶面积缩小 30%～50%，阴道分泌物改善；④无效：未达到上述标准。总有效率＝[(痊愈＋显效＋有效)例数/总例数]×100%。

HPV 病毒载量和转阴率：治疗前、治疗 12 周后，选择在月经干净 2 d 后，以宫颈拭子取宫颈移行带上

皮细胞进行液基薄层细胞学检查(liquid-based cytologic test,LCT),比较各组治疗后 HPV 病毒载量及转阴情况。

Th1、Th2 细胞比例以及 Th1/Th2 转录因子:治疗前、治疗 12 周后,采用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特 Navios)测定外周血 Th1、Th2 细胞比例;同时采集患者外周血单个核细胞,采用 Real time-PCR 测定 T-bet mRNA、GATA-3 mRNA 水平。

LCT 检查结果:治疗前、治疗 12 周后均实施 LCT 检查(避开月经期,取样前 3 d 内不可冲洗阴道且前 1 d 无性行为),宫颈口鳞柱交界区样本均统一使用宫颈刷采集。依据 TBS 分类法可分为 LCT 正常(即未见上皮内病变细胞和恶性细胞)、炎症反应性细胞改变、上皮细胞异常改变,其中上皮细胞异常改变又包括不能明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)及低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL)等。比较各组治疗前后 LCT 正常率。

不良反应:观察并记录 3 组有无发生白带异常、阴道瘙痒、阴道烧灼、发热、恶心/呕吐等不良反应,计算并比较各组不良反应总发生率。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用单因素方差分析;计数资料以例数(%)表示,采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床总有效率比较

与 A 组、B 组相比较,C 组临床总有效率明显升高(P 均<0.05)。见表 1。

2.2 3 组 HPV 病毒载量和转阴率比较

与治疗前相比,3 组治疗后 HPV 病毒载量均降低(P 均<0.05),且 C 组显著低于 A 组、B 组(P 均<0.05)。见表 2。此外,C 组的 HPV 转阴率(90.70%,39/43)高于 A 组(67.44%,29/43)和 B 组(69.77%,30/43)(P 均<0.05)。

表 1 3 组患者临床总有效率比较($n=43$,例,%)

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
A 组	8	12	13	10	33(76.74)
B 组	11	15	8	9	34(79.07)
C 组	20	12	10	1	42(97.67)△▲

与 A 组比较△ $P<0.05$;与 B 组比较▲ $P<0.05$。

表 2 3 组患者 HPV 病毒载量比较($n=43$,$\times10^5$拷贝/mL,$\bar{x}\pm s$)

组别	HPV 病毒载量	
	治疗前	治疗后
A 组	8.32±1.13	2.43±0.78*
B 组	8.12±1.09	2.22±0.73*
C 组	8.09±1.04	1.01±0.24*△▲

与治疗前比较* $P<0.05$;与 A 组比较△ $P<0.05$;与 B 组比较▲ $P<0.05$。

2.3 3 组 Th1、Th2 细胞比例及转录因子比较

与治疗前相比,3 组治疗后 Th1 细胞比例、T-bet mRNA 均升高(P 均<0.05),且 C 组明显高于 A 组与 B 组(P 均<0.05);3 组治疗后 Th2 细胞比例、GATA-3 mRNA 均降低(P 均<0.05),且 C 组明显低于 A 组与 B 组(P 均<0.05)。见表 3。

2.4 3 组 LCT 正常率结果比较

与治疗前相比,3 组治疗后 LCT 正常率均升高(P 均<0.05),且 C 组明显高于 A 组及 B 组(P 均<0.05)。见表 4。

2.5 3 组不良反应总发生率比较

A 组不良反应总发生率为 13.95%,B 组为 16.28%,C 组为 9.30%,组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 3 3 组患者 Th1、Th2 细胞比例以及 Th1/Th2 转录因子比较($n=43$,$\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Th1(%)	Th2(%)	T-bet mRNA	GATA-3 mRNA
A 组	治疗前	8.87±1.04	8.19±1.02	1.00±0.00	1.00±0.00
	治疗后	11.45±1.54*	6.38±0.94*	2.09±0.55*	0.37±0.07*
B 组	治疗前	9.04±1.12	8.22±1.08	0.99±0.03	0.99±0.06
	治疗后	12.08±1.49*	6.12±0.91*	2.18±0.53*	0.38±0.05*
C 组	治疗前	9.21±1.18	8.41±1.13	0.99±0.04	0.98±0.07
	治疗后	13.68±1.82*△▲	4.98±0.86*△▲	2.49±0.64*△▲	0.31±0.06*△▲

与治疗前比较* $P<0.05$;与 A 组比较△ $P<0.05$;与 B 组比较▲ $P<0.05$。

表 4 3 组患者 LCT 正常率结果比较(n=43,例,%)

组别	时间	ASC-US	LSIL	炎症反应	LCT 正常
A 组	治疗前	16(37.21)	6(13.95)	21(48.84)	0(0.00)
	治疗后	11(25.58)	3(6.98)	5(11.63)	24(55.81)*
B 组	治疗前	15(34.88)	5(11.63)	23(53.49)	0(0.00)
	治疗后	8(18.60)	4(9.30)	8(18.60)	23(53.49)*
C 组	治疗前	17(39.53)	6(13.95)	20(46.51)	0(0.00)
	治疗后	6(13.95)	1(2.33)	0(0.00)	36(83.72)*△▲

与治疗前比较* $P<0.05$;与 A 组比较△ $P<0.05$;与 B 组比较▲ $P<0.05$。

表 5 3 组患者不良反应总发生率比较(n=43,例,%)

组别	白带异常	阴道瘙痒	阴道烧灼	发热	恶心/呕吐	总发生率
A 组	1	1	2	1	1	6(13.95)
B 组	3	2	0	1	1	7(16.28)
C 组	1	0	0	1	2	4(9.30)

3 讨论

HPV 感染性宫颈炎目前仍缺乏特效疗法,干扰素、保妇康栓是常用治疗药物[7-8]。干扰素可直接抑制 HPV 复制、转录,调节机体免疫功能以强化对 HPV 的杀伤效应,并抑制恶性细胞增殖,改善阴道环境,控制病情进展[9]。保妇康栓能行气破瘀、生肌止痛,其重要组成之一——“莪术油”能抗菌、抗病毒、增强机体免疫;另一重要组成——“冰片”能清热消肿,且具有较强挥发性,能促使药物均匀分布至宫颈表面和阴道壁进而发挥疗效[10]。

本研究在联合给药的同时,还设置保妇康栓、干扰素单独治疗组进行对照研究,结果显示,联合治疗组总有效率高于单独治疗组;表明保妇康栓联合干扰素治疗 HPV 感染性宫颈炎疗效显著。可见,两药治疗 HPV 感染性宫颈炎能够产生正向协同效应。此外,保妇康栓联合干扰素治疗可降低患者 HPV 病毒载量,并提高 HPV 转阴率。分析原因可能是:干扰素为阴道局部用药,能有效控制 HPV 病毒复制;保妇康栓为中成药,其有效成分莪术油、冰片均能发挥杀菌、抗病毒作用,还可行气活血、止痛消积,与干扰素联用,能增强对 HPV 的杀伤效果。

辅助性 T 细胞包括 Th1(促进免疫应答)、Th2(抑制 Th1 细胞功能且可促进体液免疫应答)亚群[11]。正常生理状态下,Th1、Th2 亚群相对平衡,以维系机体免疫平衡。而宫颈 HPV 感染者存在 Th1/Th2 失衡,具体为:Th1 功能减弱,Th2 功能增强,使得机体处于免疫抑制状态;免疫力低下则很难有效清除 HPV[12]。根据 Th1、Th2 细胞特征性转录因子 T-bet、GATA-3 的表达强弱能客观判断 Th1、Th2 细胞因子水平[13]。结合本研究结果,提示保妇康栓联合干扰素治疗 HPV 感染性宫颈炎可通过上调 T-bet 表达、下调 GATA-3 表达,以促进 Th1/Th2 平衡,提高细胞免疫功能。这可能是因为:干扰素能调节机体免疫功能,还能强化多种免疫细胞活性;而保妇康栓中的“莪术油”同样能促进免疫反应,加速炎症组织修复。

LCT 在宫颈癌筛查中能 100%检出宫颈癌细胞,对癌前病变的早期发现有积极意义,故多用于宫颈疾病诊断[14]。本研究中,治疗后 3 组的 LCT 正常率均高于治疗前,且联合组高于其他单独用药组。该项结果提示,保妇康栓联合干扰素治疗 HPV 感染性宫颈炎可改善 LCT 检查结果。猜测原因可能是:干扰素能阻止 HPV 复制与转录、增强机体免疫功能、减少宫颈分泌物;而保妇康栓中的“莪术油”同时具备抗肿瘤、杀菌、抗 HPV 等多重药理活性[15];两药联合能更有效地控制病情进展,并较保妇康栓、干扰素单独治疗能更高效地预防肿瘤性病变的发生。安全性方面 3 组差异均无统计学意义,提示保妇康栓联合干扰素治疗 HPV 感染性宫颈炎安全性尚可,未增加不良反应的发生。

综上所述,保妇康栓联合干扰素治疗 HPV 感染性宫颈炎疗效安全可靠,可降低 HPV 病毒载量并提高转阴率,改善细胞免疫功能及 LCT 结果,且未增加不良反应。但本研究仅限于本地两家医院且例数有限,可能导致结果存在偏倚,后续还将继续完善相关临床对照试验,以提高研究结果的准确性。

参 考 文 献

[1] 张海琴,刘娟娟,娄俊丽,等. 慢性宫颈炎患者 HPV 感染状况、基因型分布及其与阴道微生态指标的相关性研究[J]. 海南医学,2022,33(4):464-467.

[2] 孙斯媛,罗飞,胡义忠,等. HPV、TCT 及活检在宫颈病变筛查中的应用研究[J]. 河北医药,2019,41(11):1645-1649.

[3] 何晶,张烽,朱佳尔. 抗 HPV 生物蛋白敷料与重组人干扰素 α-2b 凝胶治疗高危型 HPV 感染的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(3):403-408.

[4] 陈伶俐,方亚云,陈帮武. 止带方联合保妇康栓治疗慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染临床研究[J]. 新中医,2019,51(1):149-152.

[5] 支雄莉,赵娜,田霞,等. 保妇康栓联合瑞贝生对宫颈高危型 HPV 感染患者细胞免疫功能的影响[J]. 河北医药,2022,44(15):2357-2360.

[6] 王亚男,胡萃,刘双. 保妇康栓在慢性宫颈炎合并 HPV 持续感染治疗中的效果分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(18):2688-2690.

[7] 于淼淼,杨露. 抗妇炎胶囊联合重组人干扰素 α2b 对慢性宫颈炎伴 HPV 感染患者的临床疗效[J]. 中成药,2020,42(1):89-93.

[8] 郭贺征,石晓琳,刘振国,等. 保妇康栓联合微波治疗宫颈炎合并 HPV 感染对 HPV 转阴率和炎症因子水平的影响[J]. 医学临床研究,2020,37(9):1387-1389.

[9] 谢秀梅,徐芳. LEEP 刀宫颈锥切术联合重组 α-2b 干扰素栓治疗宫颈上皮内瘤变疗效观察[J]. 海南医学,2019,30(3):339-341.

[10] 赵可,刘莉,任杰. 保妇康栓联合心理干预对宫颈炎合并 HPV 感染患者的效果[J]. 国际精神病学杂志,2022,49(5):892-895.

[11] 邹晶晶,朱小飞,余杨. 高危型人乳头状瘤病毒载量和 Th1/Th2 不均衡表达对宫颈病变进程的影响[J]. 新乡医学院学报,2019,36(11):1055-1059.

[12] 沈丽,薛平莉,朱燕娜. HPV 感染及其基因型与宫颈病变患者病灶微环境 Th1/Th2 平衡及疾病进展的关系[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(16):2510-2514.

[13] 赛星月,李晓红,杜蓉. 宫颈病变患者外周血中 TH1/TH2 漂移状态与 T-bet/GATA-3 的表达及意义[J]. 中国医药导报,2020,17(11):76-79.

[14] 张淑艳,武鑫瑞,王君喆,等. 高危型人乳头瘤病毒检测联合液基薄层细胞学检查在宫颈病变筛查中的诊断价值分析[J]. 标记免疫分析与临床,2022,29(6):958-961,1051.

[15] 马培志,李虎,闫静静,等. 莪术油注射液对宫颈癌细胞株 Hela 增殖及 Wnt/β-catenin 信号通路的影响[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(6):577-579,640.

(收稿日期:2023-02-22)

(上接第 148 页)

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:234-235.

[6] 徐艳群,周多强,闵坤,等. 贵州省黔南州农村少数民族 18～79 岁居民糖尿病及糖尿病前期流行病学调查[J]. 现代预防医学,2020,47(16):2913-2916.

[7] Rümenapf G, Morbach S, Rother U, et al. Diabetic foot syndrome-part 1: definition, pathophysiology, diagnostics and classification[J]. Chirurg,2021,92(1):81-94.

[8] 吴金婵,冯光球,陈娟. 达格列净对血糖控制不达标 2 型糖尿病病人胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(21):3749-3751.

[9] 杨娜. 滋水清肝饮加减联合前列地尔对肝肾阴虚型糖尿病周围神经病变患者氧化应激损伤及肝肾功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(6):635-638.

[10] 康凌汝,简小兵. 基于数据挖掘对中药治疗糖尿病合并骨质疏松的规律分析[J]. 安徽医药,2020,24(3):572-575.

[11] 邵璐. 妊娠期糖尿病合并妊娠期高血压疾病孕妇氧化应激指标与胰岛素抵抗[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(11):2412-2415.

[12] 魏书瑶,冯珊珊,马菲菲,等. 氧化应激在 2 型糖尿病发生发展中的作用机制[J]. 西北国防医学杂志,2021,42(6):557-562.

[13] 苏工,张涛,段志勇,等. 尿 8-异-前列腺素 F2α 评估 2 型糖尿病合并不稳定型心绞痛患者罪犯血管斑块破裂的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(1):23-27.

[14] 李靖,叶卫丰,徐安健,等. 糖尿病肾脏病患者血清 Sirt1 与炎症及氧化应激反应、白蛋白尿短期进展的关系[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(3):274-277.

[15] 刘敏,刘学武,李子军,等. 妊娠期糖尿病患者趋化因子和氧化应激指标水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国妇幼保健,2021,36(6):1237-1239.

(收稿日期:2023-03-03)