

# 尤靖安、膦甲酸钠及其联合治疗 HPV 感染的临床研究

朱 铮, 毛利云

(江苏省无锡市中医医院 妇科, 无锡 214000)

**【摘要】目的:**比较尤靖安、膦甲酸钠及二者联合治疗 HPV 感染的临床疗效, 探析 HPV 感染临床治疗的理想方案。**方法:**选取我院门诊 2014 年 1 月~2016 年 8 月共收治的 96 例 HPV 感染患者作为研究对象, 按随机数字表将入选患者分为 A、B、C 三组, 各 32 例。A 组采取尤靖安(重组人干扰素  $\alpha 2b$  凝胶)进行治疗, B 组采取单纯膦甲酸钠氯化钠注射液进行治疗, C 组采用尤靖安与膦甲酸钠氯化钠注射液联合治疗。比较三组治疗前后宫颈炎指标评分、HPV 转阴率及治疗总有效率。**结果:**三组治疗前宫颈炎指标评分的两两比较均无统计学意义; 治疗后 A、B、C 组的宫颈炎指标评分分别降低至(2.5±0.6)分、(2.7±0.7)分、(1.1±0.4)分, 与治疗前比较有统计学意义; 同时 C 组评分低于 A 组与 B 组, A 组与 B 组之间则无统计学差异。A 组总转阴率为 68.8%(22/32), B 组为 65.6%(21/32), 差异无统计学意义; C 组总转阴率为 90.6%(29/32)。A 组总有效率为 78.1%(25/32), B 组为 75.0%(24/32), 差异无统计学意义; C 组总有效率为 96.9%(31/32), 高于 A 组与 B 组, 差异均有统计学意义。**结论:**尤靖安联合膦甲酸钠治疗 HPV 感染可发挥全面抗病毒作用, 并增强药物活性、强化抗 HPV 感染的疗效, 较之单纯尤靖安及单纯膦甲酸钠治疗效果明显更佳。

**【关键词】** HPV 感染; 尤靖安; 膦甲酸钠; 病毒; 复制

**【中图分类号】**R711 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1673-016X(2017)06-0142-03

## Clinical study of Youjing' an, foscarnet sodium and their combination in the treatment of HPV infection

Zhu Zheng, Mao Li-yun

(Department of gynecology, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi 214000, China)

**【Abstract】Objective** To compare the clinical efficacy of Youjing' an, foscarnet sodium and their combination in the treatment of HPV infection, and explore the ideal treatment for HPV infection. **Methods** A total of 96 patients with HPV infection who were admitted to our hospital from January 2014 to August 2016 were selected as the study subjects and the patients were divided into A, B, C three groups by the random number table method, 32 cases in each group. Group A were treated with Youjing' an (recombinant human interferon alpha 2b gel), group B were treated with simple foscarnet sodium and sodium chloride injection and group C were treated with Youjing' an combined with foscarnet sodium and sodium chloride injection. The scores of cervicitis indexes, negative conversion rate of HPV and the total efficiency of treatment were compared among the three groups. **Results** There was no statistically significant difference among the three groups in scores of cervicitis indexes before treatment. After treatment, scores of cervicitis indexes in group A group B and group C were reduced to (2.5±0.6) points, (2.7±0.7) points and (1.1±0.4) points, and the scores were lower in group C than group A and group B while there was no significant difference between group A and group B. The total negative conversion rate showed no significant difference between group A and group B [ 68.8% (22/32) vs 65.6% (21/32) ] and total negative conversion rate was 90.6% (29/32) in group C. The total effective rate showed no significant difference between group A and group B [ 78.1% (25/32) vs 75.0% (24/32) ]. The total effective rate of group C [ 96.9% (31/32) ] was higher than group A and group B. **Conclusion** Youjing' an combined with foscarnet sodium in the treatment of HPV infection may play a full antiviral effect. It can enhance drug activity and strengthen the effect of anti-HPV infection. Compared with simple Youjing' an or foscarnet sodium, the efficacy is better.

**【Key words】** HPV infection; youjing' an; foscarnet sodium; virus; replication

人乳头状瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)为一种嗜上皮性 DNA 病毒, 在人与动物中均广泛存在, 对人

类黏膜上皮细胞具有嗜嗜性<sup>[1]</sup>, 感染后极易引起上皮细胞良、恶性增殖。有研究指出<sup>[2]</sup>, HPV 感染为女性宫颈癌的重要危险因素, 约 98% 的宫颈癌患者均检测出 HPV 感染。宫颈 HPV 感染后上皮细胞可能遭到破坏, 发生感

收稿日期 2017-09-11

通讯作者 朱铮, E-mail 2808158935@qq.com

染性病变, 严重者甚至出现肿瘤性改变, 因而 HPV 感染患者为宫颈癌高危人群<sup>[3]</sup>, 及早干预与治疗非常重要。目前临床对宫颈 HPV 感染的治疗尚无特效药物及方法, 相关临床研究发现<sup>[4]</sup>, 尤靖安及麟甲酸钠对宫颈 HPV 感染有一定疗效, 但起效慢、治疗时间长、易反复。本研究以我院门诊 2014 年 1 月~2016 年 8 月共收治的 96 例 HPV 感染患者作为研究对象, 分为三组对单纯尤靖安、麟甲酸钠及二者联合治疗 HPV 感染的临床疗效进行探讨, 以期对 HPV 的临床治疗提供思路, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

**1.1.1 纳入标准** ①至少 2 次 HPV 检测结果呈阳性, 且维持时间不短于 2 年; ②有性生活史; ③阴道镜检查示存在中度以上宫颈糜烂; ④宫颈炎指标评分  $\geq 2$  分。

**1.1.2 排除标准** ①急性宫颈炎患者; ②合并阴道衣原体、淋病奈瑟菌、滴虫等病原菌感染者; ③妊娠或哺乳期女性; ④重度宫颈糜烂者; ⑤已经确诊的宫颈癌患者; ⑥对治疗药物过敏者; ⑦合并严重肝肾、心脑血管及造血系统疾病者; ⑧用药不依从者。

**1.1.3 分组资料** 选取我院门诊 2014 年 1 月~2016 年 8 月共收治的 96 例 HPV 感染患者作为研究对象, 均符合以上纳入与排除标准。按随机数字表将入选患者分为 A、B、C 三组, 各 32 例。A 组年龄 23~53 岁, 平均(37.7 $\pm$ 4.6)岁; 经阴道镜评分(RCI)宫颈上皮内瘤样变(CIN)  $\leq$  I 级; 其中 HPV 16 阳性 18 例、HPV 18 阳性 14 例。B 组年龄 22~55 岁, 平均(37.4 $\pm$ 4.2)岁; 经 RCI 评分 CIN  $\leq$  I 级; 其中 HPV 16 阳性 20 例、HPV 18 阳性 12 例。C 组年龄 24~54 岁, 平均(37.2 $\pm$ 4.5)岁; 经 RCI 评分 CIN  $\leq$  I 级; 其中 HPV 16 阳性 17 例、HPV 18 阳性 15 例。三组年龄、宫颈炎指标评分等一般资料的两两比较均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 治疗方法

**1.2.1 A 组** 采取采取尤靖安(重组人干扰素  $\alpha 2b$  凝胶)(兆科药业有限公司, 批准文号: 国药准字 S20020079, 规格: 100000IU/g, 10g/支)进行治疗: 患者由月经干净后第 3~5d 开始用药, 于睡前清洗干净外阴后将尤靖安推送至阴道穹隆部, 每隔一日使用一次, 月经期间停用, 一个月经周期为一个疗程。治疗 3 个疗程。

**1.2.2 B 组** 采取单纯麟甲酸钠氯化钠注射液(正大天晴药业集团股份有限公司生产, 批准文号: 国药准字 H20000442, 规格: 250ml : 3g)进行治疗: 1 支/次、1 次/d, 连续治疗 2 周。

**1.2.3 C 组** 采用尤靖安与麟甲酸钠氯化钠注射液联

合治疗, 用药方法同上。三组患者治疗期间均不可有性生活, 不可盆浴及坐浴。

**1.3 观察指标** ①比较三组治疗前后宫颈炎指标评分, 该评分根据患者临床体征进行判定宫颈糜烂、轻度糜烂、中度糜烂分别记 0、2、4 分; 宫颈无肥大记 0 分, 肥大记 2 分; 无宫颈纳氏囊肿记 0 分, 有则记 2 分; 无宫颈息肉记 0 分, 有记 2 分; 附件区正常 0 分, 增粗 1 分, 出现压痛 2 分。②比较三组治疗总有效率。疗效判定采取自拟评价标准: 治疗后 HPV 高危型均转阴、宫颈炎评分减少 70% 以上, 为显效; 治疗后 HPV 高危型全部或部分转阴或宫颈炎评分减少 70% 以上, 为有效; 治疗后 HPV 高危型均不转阴, 甚或出现其他高危型阳性, 证候积分减少不足 30%, 为无效。治疗总有效率 = (显效 + 有效) / n  $\times$  100%。③比较三组 HPV 转阴率。进行 HPV 检测, 时间为三组完成治疗后 3 个月, 主要检测 HPV16、18、31、33、45、52、56、58 等高危型。当所有高危型检测结果均为阴性时才判定为转阴。

**1.4 统计学方法** 统计学软件 SPSS19.0 处理数据, 计量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 对比行  $t$  检验, 计数资料用率  $n(\%)$  表示, 采取  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组宫颈炎指标评分的比较** 三组治疗前宫颈炎指标评分的两两比较均无统计学意义( $P>0.05$ ); 治疗后 A、B、C 组的宫颈炎指标评分分别降低至(2.5 $\pm$ 0.6)分、(2.7 $\pm$ 0.7)分、(1.1 $\pm$ 0.4)分, 与治疗前比较有统计学意义( $P<0.05$ ); 同时 C 组评分低于 A 组与 B 组(均  $P<0.05$ ), A 组与 B 组之间则无统计学差异( $P<0.05$ ), 见表 1。

表1 三组治疗前后宫颈炎指标评分的比较结果[ $\bar{x} \pm s$ ]

组别	n	治疗前	治疗后	$t_{前后}, P$
A组	32	9.5 $\pm$ 2.7	4.5 $\pm$ 1.3	9.439, 0.000
B组	32	9.2 $\pm$ 2.6	4.7 $\pm$ 1.1	9.017, 0.000
C组	32	9.4 $\pm$ 2.4	3.1 $\pm$ 0.7	14.255, 0.000
$t_{AB}, P$	-	0.453, 0.652	0.664, 0.509	
$t_{AC}, P$	-	0.157, 0.876	5.364, 0.000	
$t_{BC}, P$	-	0.319, 0.750	6.942, 0.000	

**2.2 三组治疗总有效率的比较** A 组总有效率为 78.1% (25/32), B 组为 75.0% (24/32), 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); C 组总有效率为 96.9% (31/32), 高于 A 组与 B 组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 2。

**2.3 三组 HPV 转阴率的比较** A 组总转阴率为 68.8% (22/32), B 组为 65.6% (21/32), 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); C 组总转阴率为 90.6% (29/32), 高于 A 组与 B 组(均  $P<0.05$ ), 见表 3。

表2 三组治疗总有效率比较结果[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
A组	32	17(53.1)	8(25.0)	7(21.9)	25(78.1)
B组	32	19(59.4)	5(15.6)	8(25.0)	24(75.0)
C组	32	27(84.4)	4(12.5)	1(3.1)	31(96.9)
t <sub>AB</sub> , P	-				0.087, 0.768
t <sub>AC</sub> , P	-				5.143, 0.023
t <sub>BC</sub> , P	-				6.335, 0.012

表3 三组HPV转阴率比较结果[n(%)]

组别	n	阳性数	阴性数	转阴率(%)
A组	32	10	22	68.8
B组	32	11	21	65.6
C组	32	3	29	90.6
$\chi^2_{AB}, P$	-			0.071, 0.790
$\chi^2_{AC}, P$	-			4.730, 0.030
$\chi^2_{BC}, P$	-			5.851, 0.016

### 3 讨论

HPV为环状病毒,多见于女性生殖器,健康女性感染HPV后自身免疫系统可予以自行清除,但当感染持续时已引发宫颈疾病<sup>[5]</sup>。有相关调查显示<sup>[6]</sup>,HPV持续感染患者若不及时进行治疗,4年后发展成为三度宫颈不典型增生及宫颈原位癌的几率约为10%。积极治疗HPV感染对于预防宫颈疾病具有重要意义。

本研究为探析HPV感染的理想治疗方案,将单纯尤靖安治疗、单纯磷甲酸钠治疗、尤靖安联合磷甲酸钠的疗效进行对比,结果显示三组经治疗后C组宫颈炎评分由(12.4±3.4)分降至(1.1±0.4)分,下降幅度明显大于A组与B组,且总转阴率为90.6%、总有效率为96.9%,均高于A组与B组,疗效明显更佳。

干扰素为HPV感染的常用治疗药物,属于活性蛋白,具有抗病毒作用<sup>[7]</sup>。本研究所用重组人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶具有广谱抗病毒作用,可在作用部位及邻近部位产生抗病毒蛋白,阻断病原病毒的复制、抑制感染细胞增殖,并增强机体免疫力,强化免疫细胞对病毒的杀伤作用,最终使细胞毒作用活力降低,宫颈分泌物减少<sup>[8-9]</sup>。但由于不少HPV患者均为多种HPV蛋白表达,因而干扰素的治疗效果有限,无法发挥全面抗病毒作用<sup>[10-11]</sup>。

磷甲酸钠为焦磷酸盐类似物,是一种新型广谱抗病毒药,临床多用于疱疹、流感病毒、乙型肝炎病毒等疾病的治疗<sup>[12]</sup>。同时,它也是惟一的焦磷酸盐抗病毒药物,无需磷酸化就可与病毒在DNA/RNA聚合酶焦磷酸结合位点上直接结合,以非竞争形式对酶活性进行抑制以防止焦磷酸盐从三磷酸去氧核苷中分离及病毒DNA链的复制,从而发挥抗病毒作用、阻断病毒复制<sup>[13-15]</sup>。也有研究指出<sup>[16]</sup>,磷甲酸钠主要通过抑制

HPV的DNA聚合酶对潜在HPV-DNA复制进行抑制,并增强宿主对感染HPV的防御反应而发挥治疗作用。组人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶联合磷甲酸钠治疗HPV感染不仅对不同HPV感染亚型的抗病毒更全面,同时后者不需被细胞或病毒激酶激活就可直接作用于DNA聚合酶的焦磷酸结合部位发挥抗病毒作用,使菌株对药物更敏感,药物活性得到增强<sup>[17]</sup>,利于抗HPV病毒感染。但二者的详细协同机制有待进一步研究。

综上所述,尤靖安联合磷甲酸钠治疗HPV感染可发挥全面抗病毒作用,并增强药物活性、强化抗HPV感染的疗效,较之单纯尤靖安及单纯磷甲酸钠治疗效果明显更佳。

### 参考文献

- [1] 张立娟,武佳蕾,孙树荣,等.北京市北苑地区女性HPV感染现状及基因型分布研究[J].标记免疫分析与临床,2016,23(1):15-18.
- [2] 杨菊芳,谢红,王菲菲,等.高频电刀刀干扰素联合治疗宫颈持续性高危型HPV感染[J].中国妇幼保健,2011,26(13):2044-2047.
- [3] Meyer, M. F., Huebbers, C. U., Siefer, O. G. et al. Prevalence and risk factors for oral human papillomavirus infection in 129 women screened for cervical HPV infection[J]. Oral oncology, 2014, 50(1): 27-31.
- [4] 徐美玉. 磷甲酸钠氯化钠联合保妇康栓治疗高危型HPV感染宫颈炎的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 174-175.
- [5] 陈君霞,陶萍萍,王运根,等.派特灵与磷甲酸钠治疗宫颈人乳头瘤病毒感染的疗效比较[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2014, 41(2): 98-100.
- [6] 何叶,李晶晶. 干扰素凝胶干预治疗HPV感染130例疗效观察[J]. 医学临床研究, 2012, 29(11): 2210-2211.
- [7] 唐伟伟. 磷甲酸钠在抗病毒治疗中的临床应用现状[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(17): 200-202.
- [8] 施赛欧,陈倩,宋艳萍,等. 保妇康栓治疗宫颈HPV感染临床分析[J]. 中国性科学, 2016, 25(6): 52-55.
- [9] 杨菊蓉. 干扰素联合微波治疗宫颈糜烂合并HPV感染的临床观察[J]. 河北医学, 2011, 17(1): 23-26.
- [10] 张敏,肖凤仪,李波,等. 高危型HPV感染与宫颈病变组织IFN- $\gamma$ 、IL-10表达的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(6): 772-774, 777.
- [11] 蔡佩真,周静秀,孟云辉,等. 重组人干扰素 $\alpha$ 2b阴道泡腾胶囊治疗宫颈HPV感染的疗效观察[J]. 海南医学, 2016, 27(8): 1322-1324.
- [12] 林丹珠,杨利珍,丘金珠,等. 两种药物治疗宫颈高危型HPV感染对HPV DNA负荷量及转阴率的影响[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(12): 1670-1672.
- [13] 杨华,徐晓菊. 高危型HPV对CIN II治疗指导意义的临床研究[J]. 医学临床研究, 2012, 29(8): 1472-1473.
- [14] Wang, H. -W., Zhang, L. -L., Miao, F. et al. Treatment of HPV infection associated cervical condylomata acuminata with 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy[J]. Photochemistry and Photobiology: An International Journal, 2012, 88(3): 565-569.
- [15] Sehna, B., Dusek, L., Cibula, D. et al. The relationship between the cervical and anal HPV infection in women with cervical intraepithelial neoplasia[J]. Journal of clinical virology: The official publication of the Pan American Society for Clinical Virology, 2014, 59(1): 18-23.
- [16] 张群昌,闫星妹,郭金珠,等. 超高频电刀手术联合干扰素治疗高危型HPV感染CIN临床观察[J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(3): 298-300.
- [17] 杨雪萍. 重组人干扰素 $\alpha$ -2a凝胶配合微波治疗宫颈持续HPV感染性疾病的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(11): 1817-1819.