

宫颈康治疗宫颈 HPV 感染的临床研究

王霞灵, 李庆云

(深圳市中医院, 广东深圳, 518033)

摘要: 目的: 本研究采用双盲、前瞻性、随机、对照的临床设计, 评价和比较试验组(宫颈康)和对照组(重组人干扰素 a-2b 凝胶)对宫颈高危型 HPV 感染的临床疗效。方法: 将 100 例受试者随机分为 2 组, 试验组(50 例)治疗药为宫颈康, 对照组(50 例)为重组人干扰素 a-2b 凝胶, 两组均由药品管理者将药均匀的抹在受试者的宫颈上, 隔日 1 次, 每次 2 克, 连用 10 次, 经期停药, 连用 3 个月经周期。停药后一个月返院复查, 进行临床疗效。结果: 1、治疗后两组高危型 HPV 感染转阴率比较无统计学差异: 试验组痊愈率: 46%, 显效率: 22%; 对照组痊愈率: 52%, 显效率: 18%。2、治疗后两组宫颈柱状上皮外移比较有显著统计学差异: 试验组痊愈率: 30%, 显效率: 58%; 对照组痊愈率: 18%, 显效率: 46%。3、治疗后两组中医证候积分比比较有显著统计学差异: 试验组痊愈率 30%, 显效率: 34%, 好转率: 28%; 对照组痊愈率: 12%, 显效率: 18%, 好转率: 18%。结论: 宫颈康治疗宫颈高危型 HPV 感染不仅可以明显改善患者自觉症状和体征, 还可以使 HPV 转阴, 疗效确切。

关键词: HPV 感染; 宫颈康; 重组人干扰素 a-2b 凝胶; 带下

子宫颈癌是常见的危害妇女身心健康的恶性肿瘤之一, 其发病率仅次于乳腺癌, 是位列第 2 的女性恶性肿瘤^[1]。德国科学家楚尔·郝森(Harald zur Hausen)在 1974 年提出“HPV 导致宫颈癌”。故目前已明确宫颈高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是宫颈癌及其癌前病变发生的主要原因。由于宫颈癌有较长的而且可逆的癌前病变期, 故及时的发现并阻断病变的发展, 如消除宫颈高危型 HPV 感染, 可以有效的预防宫颈癌的发生。

在根据祖国医学及现代医学关于宫颈高危型 HPV 感染中湿夹热或夹毒兼气虚的病因、发病机理、治疗研究的基础上, 本研究拟对宫颈康进行临床疗效观察, 并与重组人干扰素 a-2b 凝胶相对照, 通过比较 HPV 转阴率及临床体征、症状的变化来评价这两种治疗方案的有效性, 选择出 HPV 感染的最佳治疗方案, 为临床进一步推广提供客观的循证医学证据, 对预防宫颈癌有重要意义。(本课题为广东省中医药局科研课题, 项目编号 20122031)

1 病例来源

本研究所有病例均来源于 2012 年 11 月~2013 年 11 月于广州中医药大学附属深圳市中医院妇科门诊就诊的患者。所有受试病例必须严格按照诊断标准、纳入标准和排除标准进行筛选。合格受试者自愿签署《研究知情同意书》后正式纳入本研究。

2 研究内容

评价试验组（宫颈康）、对照组（重组人干扰素 a-2b 凝胶）治疗高危型宫颈 HPV 感染的临床疗效。

3 研究方案

3.1 诊断标准

3.1.1 西医诊断标准

参照人民卫生出版社出版、乐杰主编、第七版《妇产科学》^[2]制订，以宫颈 HPV 感染为主要特征，包括以下 5 项：①HPV（高危型）检测持续阳性时间 \geq 半年，检查次数 \geq 2 次（此项必备）；②宫颈液基细胞学检测结果为正常或炎性反应；③宫颈液基细胞学检查结果为 ASC-US 或 LSL 者行组织病理学检查，结果为炎症者；④宫颈柱状上皮外移：无：0 分；轻度外移：2 分；中度外移：4 分；重度外移：6 分；⑤异常阴道出血者。

3.1.2 中医诊断标准

参照中国中医药出版社出版，张玉珍主编，《中医妇科学》^[3]制订，症型：湿夹热或夹毒兼气虚，主症：白带异常：带下量多；带下色白，质稀薄或色黄，质稠或色赤；次症：①神疲乏力；②面色㿗白或萎黄；③小便短赤，大便不实或干结；④舌脉：舌淡或舌红，苔白或黄腻，脉细缓或滑数。

3.1.3 中医证候计分法

- ①带下：0 分 无；2 分 带下量多于平时的一半，色淡黄；4 分 带下量多于平时的一倍，色黄有味；6 分 带下量多于平时的一倍以上，色黄绿味臭秽。
- ②带下色赤：0 分 无；2 分 出现过一次；4 分 出现 2-3 次；6 分 出现 4 次以上。
- ③神疲乏力：0 分 无；1 分 时有乏力；2 分 常有乏力；3 分 神疲乏力。
- ④二便：0 分 正常；1 分 时有大便不成形每日 1 次或小便短黄、大便秘结每日一次；2 分 常有便溏每日 2-3 次或小便短黄、大便秘结每两日一次；3 分 便溏每日 3 次以上或小便短黄、大便秘结每三日或三日以上一次。

3.2 纳入标准

- （1）年龄 18 岁-60 岁；（2）符合上述西医诊断标准；（3）符合上述中医诊断标准；（4）已婚或有性生活的女性；（5）就诊两周内未进行相关治疗；（6）自愿受试并签署知情同意书。

3.3 排除标准

- （1）宫颈病理学检查：宫颈上皮内瘤样变；（2）宫颈肿瘤，包括宫颈息肉、宫颈肌瘤、宫颈癌等；（3）拟妊娠、妊娠期及哺乳期妇女；（4）滴虫、霉菌、淋病奈瑟菌、衣原体任何一种感染者；（5）近 3 个月内参加其他临床试验的患者；（6）合并有心脑血管、造血系统和肝肾等严重原发性疾病或患精神病患者；（7）过敏体质患者；（8）据研究者判断，容易造成失访的患者。

3.4 设计方案

根据双盲随机对照的原则，按照随机编码表将合格受试者以 1:1 的比例分配，将产生的随机分组结果制订双盲编码并保存。试验组宫颈康（组成：连翘，苦参，白及，莪术，黄芪，冰片；深

圳市中医院院内制剂)，对照组重组人干扰素 a-2b 凝胶（主要成分：重组人干扰素 a-2b，生产厂家：兆科药业有限公司），两种药均采用相同包装材料进行包装，相同的标签贴标签。两组均由药品管理者将药均匀的抹在受试者的宫颈上，隔日 1 次，每次 2 克，连用 10 次，经期停药，连用 3 个月经周期。

3.5 效果评定标准

3.5.1 西医疗效评价标准：

(1) HPV 转阴评定标准：痊愈：治疗后 HPV 检测全部转阴性；显效：治疗后 HPV 并未全部但至少一种类型转阴；无效：HPV 检测无转阴。

(2) 体征评定标准：痊愈：治疗后无宫颈柱状上皮外移；显效：宫颈柱状上皮外移降低 1 个级别但未达痊愈标准；无效：宫颈柱状上皮外移加重或降低不足 1 个级别。

3.5.2 中医证候评定标准：

证候积分比 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%

痊愈：治疗后各症状消失，证候积分值 ≥ 95%；显效：治疗后各症状明显减轻，95% > 证候积分值 ≥ 70%；好转：治疗后各症状有所减轻，70% > 证候积分值 ≥ 30%；无效：治疗后各症状未减轻或加重，证候积分值 < 30%。

3.6 统计分析方法

所有资料采用 spss 17.0 软件包进行统计分析。根据临床试验数据性质（计量、分类资料和等级资料），选择合适的统计分析方法。计量资料采用 t 检验，方差不齐用 t' 检验。等级资料采用秩和检验法。检验水平 $\alpha = 0.05$ 。

4 研究结果与分析

4.1 一般资料

4.1.1 试验组与对照组年龄构成情况（见表 1）

表 1 试验组与对照组年龄（岁）构成情况

组别	N	年龄 (x±s)
试验组	50	33.06±8.51
对照组	50	33.92±8.42

经检验， $P > 0.05$ ，两组患者年龄分布无统计学差异，具有可比性。

4.1.2 治疗前试验组与对照组体征积分情况（见表 2）

表 2 试验组与对照组治疗前体征积分情况

组别	N	治疗前体征积分 (x±s)
试验组	50	4.04±2.86
对照组	50	3.98±2.54

经检验， $P > 0.05$ ，两组患者治疗前体征积分无统计学差异，具有可比性。

4.1.3 治疗前试验组与对照组中医证候积分情况（见表3）

表3 试验组与对照组治疗前中医证候积分情况

组别	N	治疗前中医证候积分 (x±s)
试验组	50	11.42±4.98
对照组	50	10.84±5.82

经检验, $P>0.05$, 两组患者治疗前中医证候积分无统计学差异, 具有可比性。

4.2 研究结果与分析

4.2.1 治疗后两组 HPV 转阴情况（见表4）

表4 治疗后试验组与对照组 HPV 转阴率比较

组别	N	痊愈	显效	无效
试验组	50	23 (46%)	11 (22%)	16 (32%)
对照组	50	26 (52%)	9 (18%)	15 (30%)

治疗后, 试验组HPV转阴总有效率68%, 对照组为70%。经秩和检验, $P>0.05$, 两组HPV转阴总有效率比较无统计学差异。提示: 宫颈康与重组人干扰素 a-2 b 凝胶均一样, 均可有效清除宫颈高危型HPV感染。

4.2.2 治疗后两组西医体征比较情况（见表5）

表5 治疗后试验组与对照组西医体征比较情况

组别	N	痊愈	显效	无效
试验组	50	15 (30%)	29 (58%)	6 (12%)
对照组	50	9 (18%)	23 (46%)	18 (39%)

治疗后, 试验组宫颈柱状上皮外移总有效率88%, 对照组为64%。经秩和检验, $p<0.05$, 两组疗效有显著性统计学差异。提示: 宫颈康在改善宫颈高危型HPV感染患者的体征方面, 明显优于重组人干扰素 a-2 b 凝胶。

4.2.3 治疗后两组中医证候积分比情况（见表6）

表6 治疗后试验组与对照组中医证候积分比情况

组别	N	痊愈	显效	好转	无效
试验组	50	15 (30%)	17 (34%)	14 (28%)	4 (8%)
对照组	50	6 (12%)	9 (18%)	9 (18%)	26 (52%)

治疗后, 试验组中医证候总有效率92%, 对照组分别为48%。经秩和检验, $p<0.01$, 两组疗效有显著性统计学差异。提示: 中药组宫颈康在改善宫颈高危型HPV感染患者的临床症状方面, 明显优于西药组重组人干扰素 a-2 b 凝胶。

5 讨论

宫颈康是深圳市中医院妇产科主任王霞灵教授根据多年临床经验制定的自拟方。方中苦参清热

燥湿、止带杀虫，连翘清热解毒、消痈散结共为君药，《傅青主女科·赤带下》记载：“其实血与湿不能两分…水与血合而成赤带之症，竟不能辨其是湿非湿，则湿亦尽化而为血矣。所以治血则湿亦除”。故加莪术活血而治血，治血则湿除。湿热之邪郁于下焦，久而不去，则易生腐肉，腐肉不去则新不生，故加白及去腐生肌，如此则腐肉去，新肉长，共为臣药。《素问遗篇·刺法论》提出“正气存内，邪不可干”，《血证论》指出“带脉受伤，脾不制水”，“若脾土失其冲和，不能治水，带脉受伤，注于胞中，因发带证”，故佐以黄芪既能益气以扶正，又能健脾以制水，还能托毒以生肌。《本草衍义》记载冰片“独行则势弱，佐使则有功”，冰片是中医临床上常用的“药引”，可明显增加其它药物的治疗效果，且其具有挥发性，可均匀分布于整个阴道壁及子宫颈并渗入到粘膜皱褶处，充分发挥治疗作用，为佐使药。全方共奏清热燥湿，解毒生肌，益气扶正之功。西医药理上，苦参中所含的主要化学成分黄酮具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抗菌、抑菌等作用^[4]，而苦参碱亦具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节等作用^[5]。连翘^[6]有效成分连翘酯苷具有极强的光谱抗菌、抗病毒活性，其甲醇提取物有明显的抗炎活性，张明远等^[7]研究表明，连翘提取物具有抑制肿瘤作用，并能使其刺激机体产生的肿瘤坏死因子维持在一定水平，以达到抑制肿瘤、调节机体免疫力的作用。白及^[8]正丁醇提取物和水溶性成分可显著升高ADP诱导的血小板最大聚集率，从而达到止血作用；白及胶可以促进粘膜溃疡愈合，葡甘露聚糖能产生较强抗菌作用；薜荔果多糖亦是一种广谱抗肿瘤成分。莪术^[9]已被证实其挥发油具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎等作用。黄芪^[10]具有抑病毒、抑菌、抑瘤以及增强体液免疫、细胞免疫的作用。冰片^[11]的龙脑、异龙脑既能抑制局部液体的渗出和组织的水肿，又可抑制炎症介质的释放，从而起到抗菌消炎作用；其含的樟脑、醇类亦可改善局部血液循环，促进渗液的吸收和肿痛消散。全方有抗病毒、抗肿瘤、增强机体免疫力、止血、收敛创面的作用。

高危型宫颈HPV感染严重影响着全球妇女的身心健康，是常见的妇科疾病。而高危型HPV感染可导致宫颈癌已得到多方证实，随着现代人们性观念的改变及妇女生活、工作压力的增大，宫颈癌的发病逐渐年轻化，防治宫颈癌已迫在眉睫。但目前宫颈高危型HPV感染的治疗方法仍在进一步的探索中，西医方面宫颈HPV感染的治疗包括药物治疗、物理治疗、手术治疗以及接种HPV治疗性疫苗。物理、手术治疗有禁忌症且有引起术后宫颈管狭窄、宫颈粘连、肉芽增生、不孕的风险，未育女性应慎重选择。针对HPV感染的治疗性疫苗目前还处于基础研究阶段，尚未应用于临床，且其安全性亦有待考究。药物治疗方面研究最多是既能抗病毒又是免疫增强剂的干扰素，但是其疗效及副作用目前仍存在争议。中药通过辨证论治、整体观治疗HPV感染，不仅可以清除机体内病原体，还能改善机体整体状态，特别是能调动机体特异性和非特异性免疫功能，以达到增强抗病毒能力的目的，所以中医药抗HPV感染有其明显的优势，是今后研究的一个重要方向。

本研究就宫颈康治疗宫颈高危型HPV感染的临床疗效进行探讨。本试验应用了双盲、随机、对照的设计原则，将试验药和对照药统一包装，使其外观一致，且药品管理者予受试者宫颈上药，切

实保证了的双盲法的实施,避免了某些主观因素对试验的影响,使实验结果更具有说服力。另外,补气药局部外用治疗宫颈 HPV 感染也是本试验的另一创新点。本研究结果显示:中药宫颈康在改善临床症状、体征方面明显优于西药重组人干扰素 a-2b 凝胶组,对高危型 HPV 的清除率两组比较无统计学意义,即宫颈康与重组人干扰素 a-2b 凝胶使 HPV 转阴的疗效相当。在整个研究过程无不良事件的发生。故宫颈康治疗宫颈高危型 HPV 感染疗效确切,安全可靠,值得推广。

参 考 文 献

- [1] Douglas R, Lowy and John T, Schiller. Prophylactic human papilloma vaccines[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2006, 116(5): 1167-1173.
- [2] 乐杰,等. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 1: 261-263.
- [3] 张玉珍,等. 中医妇科学[M]. 北京: 人民出版社, 2006, 2: 99-100.
- [4] 姚梅芬, 张思巨, 李琳, 等. 苦参中黄酮类成分及其药理作用研究现状[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(3): 110-112.
- [5] 陈滨海, 周郁鸿, 钱文斌. 苦参碱抗肿瘤作用机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2010, 20(8): 524-526.
- [6] 胡静, 马琳, 张坚, 等. 连翘的研究进展[J]. 中南药学, 2012, 10(10): 760-764.
- [7] 张明远, 郑福祿, 栗坤, 等. 连翘醇提物对 H 肝癌小鼠的抑癌作用[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8: 5322.
- [8] 赵艳霞, 邓雁如, 张晓静, 等. 白及属药用植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25: 1137-1145.
- [9] 徐立春, 边可君, 刘志敏, 等. 天然药物莪术醇抑制肿瘤细胞生长及 RNA 合成影响的初步研究[J]. 肿瘤, 2005, 25(6): 570-572.
- [10] 袁红霞, 陈艳春. 黄芪的现代药理研究及其临床应用[J]. 山东中医药大学学报, 2000, 24(5): 397-400.
- [11] 李婉莹. 冰片的药理研究与临床应用[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(10): 155-156.

盆腔炎性疾病后遗症中药临床运用规律分析

陈双珠¹, 刘欢², 魏爱平³

(^{1, 2, 3}北京中医药大学东方医院 100078)

摘要: 目的: 本文旨在了解盆腔炎性疾病后遗症(sequelae of PID)中药临床应用规律,以期能够提高中医药治疗本病的辨证论治水平。方法: 通过对近 10 的文献资料进行搜集、整理、归纳,总结中药治疗 PID 后遗症的用药规律。结论: 中医药治疗 PID 后遗症以活血化瘀药最多,其次是补虚药;瘀血阻滞是 PID 后遗症的病理实质;虚实夹杂证是 PID 后遗症的常见证候;湿浊瘀阻是导致 PID 后遗症反复发作、缠绵难愈的主要因素;治疗 PID 后遗症重视肝。