

“利湿解毒汤”联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危 HPV 感染 50 例临床研究

李春香 吴香竹 徐月萍 王屹丹 朱文敏 何叶 杨燕婷 高小红
(德清县中医院, 浙江德清 313200)

摘要 目的:观察利湿解毒汤联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 感染的临床疗效。方法:选取 150 例宫颈高危型 HPV 阳性患者,按数字表法随机分为 3 组。随访组 50 例,无药物干预;西药组 50 例,予重组人干扰素 α -2b 凝胶阴道给药;观察组 50 例,在对照组治疗的基础上加利湿解毒汤口服。对比 3 组患者治疗或观察 3、6、12 个月时宫颈高危型 HPV 转阴和中医证候疗效。结果:3 组患者在 6、12 个月时 HPV 感染、中医证候总有效率均明显高于本组 3 个月时 ($P < 0.05$);观察组在治疗 12 个月时中医证候总有效率明显高于本组治疗 6 个月时 ($P < 0.05$)。与随访组比较,西药组和观察组在治疗 6、12 个月时 HPV 感染、中医证候总有效率明显提高 ($P < 0.05$);与西药组比较,观察组在治疗 6、12 个月时 HPV 感染总有效率明显提高 ($P < 0.05$),在治疗 12 个月时中医证候总有效率明显提高 ($P < 0.05$)。结论:利湿解毒汤联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危型 HPV 感染有效。

关键词 利湿解毒汤;重组人干扰素 α -2b 凝胶;宫颈高危 HPV 感染;脱落细胞;HPV-DNA

中图分类号 R711.740.5 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 12-0043-03

宫颈癌是常见的妇科肿瘤,近年来患者逐渐年轻化。宫颈高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 感染是引起宫颈癌及其癌前病变的主要危险因素^[1]。本病可归属于中医学“带下”“五色带”等范畴。近年来,本院应用自拟利湿解毒汤治疗带下病效果显著,且临床发现其可抑制宫颈高危型 HPV 感染并提

高 HPV 转阴率。本研究观察了利湿解毒汤联合重组人干扰素 α -2b 凝胶对宫颈高危型 HPV 感染患者 HPV 转阴和中医证候的改善作用,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择德清县中医院妇产科门诊宫颈高危型 HPV 阳性患者 150 例,中医诊断符合“带

- [11] 尹丽敏,张忠臣,刘津麟.盐酸舍曲林片治疗溃疡性结肠炎合并抑郁症的疗效观察[J].中华全科医学,2016,14(5):810.
- [12] MAGRO F, VIEIRA-COELHO M A, FRAGA S, et al. Impaired synthesis or cellular storage of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine in human inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2002, 47(1):216.
- [13] TOLSTANOVA G, DENG X M, AHLUWALIA A, et al. Role of dopamine and D2 dopamine receptor in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60:2963.
- [14] 李永超,彭亮,王高华,等.炎性因子、皮质醇、5-羟色胺与抑郁严重程度关系的初步研究[J].国际精神病学杂志,2015,42(6):6.
- [15] 吕薇,白洁.抑郁症中免疫系统与五羟色胺系统的相互作用[J].中国老年学杂志,2016,36(7):1757.
- [16] SIPPONEN T, KOLHO K L. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(1):74.
- [17] 沈映君.中药药理学(第二版)[M].北京:人民卫生出版社,2018:123.
- [18] 高燕萍,吴强,张亚梅,等.凤尾草化学成分及药理活性研究进展[J].安徽农业科学,2017,45(29):126.
- [19] 黄兴,王哲,王保和.仙鹤草药理作用及临床应用研究进展[J].山东中医杂志,2017,36(2):172.

第一作者:王峰(1979—),男,本科学历,副主任中医师,从事中医药治疗脾胃、肝胆疾病的研究。

通讯作者:景姝,医学博士,副主任中医师。625126351@qq.com

收稿日期:2019-05-07

编辑:吴宁

下”病,按数字表法随机分为3组。随访组50例:年龄20~55岁,平均年龄(33.5±6.5)岁;孕次0~6次,平均孕次(2.5±0.9)次;产次0~3次,平均产次(1.5±0.5)次;病程1~66个月,平均病程(10.5±2.8)个月。西药组50例:年龄18~58岁,平均年龄(34.7±6.8)岁;孕次0~7次,平均孕次(2.8±0.7)次;产次0~3次,平均产次(1.4±0.3)次;病程1~70个月,平均病程(12.5±2.6)个月。观察组50例:年龄28~60岁,平均年龄(35.1±7.0)岁;孕次0~8次,平均孕次(2.6±0.7)次;产次0~4次,平均产次(1.7±0.5)次;病程1~68个月,平均病程(11.8±2.7)个月。3组患者年龄、孕产次、病程等一般资料比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参照《妇产科学》^{[24]9}:宫颈脱落细胞高危型HPV-DNA检测阳性,包括高危型HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68等。中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^{[3]244}《中医妇科学》^{[4]126}中“带下病”诊断标准。主症:带下量过多,黄绿如脓或赤白相兼,质黏腻,气味臭秽;次症:下腹疼痛,小便短赤,口干口苦,烦热头晕,外阴瘙痒,腰骶酸痛;舌脉:舌红、苔黄或黄腻,脉滑数。符合主症所有项同时符合次症2项以上结合舌脉确诊。

1.3 纳入标准 符合诊断标准;年龄在18~60岁,有性生活史;宫颈液基细胞学检测(TCT)阴性或宫颈上皮内瘤变(CIN)为1级及以下病变,或经阴道镜等检查排除宫颈癌及高级别宫颈上皮内瘤变;知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 妊娠或哺乳期妇女;伴有生殖器官器质性疾病且急需手术治疗者;伴有严重神经系统疾病、无法正常沟通者;已服用其他药物治疗或不能坚持治疗者;过敏体质或对多种药物过敏者;合并有严重的心、肺、肝、肾和造血系统等重大脏器疾病者。

2 治疗方法

2.1 随访组 无药物干预,嘱患者放松精神,适当活动,改善不良生活习惯等。

2.2 西药组 予重组人干扰素 α -2b凝胶[尤靖安,兆科药业(合肥)有限公司]阴道给药,月经结束3d开始用药,隔日1次,每次1g,10次为1个疗程,共治疗6个疗程。

2.3 观察组 在对照组治疗的基础上加用中药利湿解毒汤口服,基本方:莪术15g、紫草10g、苦参10g、金银花10g、茯苓10g、黄柏15g、生黄芪30g、党参20g、麦冬15g、柴胡6g、白芍15g、苍术20g。脾阳虚型加白术10g、车前子15g;肾阳虚型加肉苁蓉10g、桑螵蛸10g;

阴虚夹湿型加芡实15g、金樱子10g;湿毒蕴结型加蒲公英15g、天葵子10g。水煎,每日1剂,14d为1个疗程,服药期间忌食辛辣凉海鲜等食物,于每个月经周期第5天开始服用1个疗程,共治疗6个疗程。

3 疗效观察

3.1 观察指标 分别于入组前及入组后3、6、12个月时监测宫颈脱落细胞HPV-DNA(包括18种高危型和5种低危型),观察高危型HPV转阴情况,同时观察中医证候情况并予以评分,观察有无与本研究治疗药物有关的不良反应发生。中医证候积分标准参照《中药新药临床研究指导原则》^{[3]252},按照病情由轻到重,主症计0~6分,次症和舌脉计0~3分,主症、次症和舌脉积分总和为中医证候积分,积分越高,病情越严重。

3.2 疗效标准

3.2.1 HPV感染疗效标准^{[24]10[5]} 痊愈:HPV亚型检测高危型全部转阴;好转:仍有高危型HPV感染,但至少1种亚型转阴;无效:高危型HPV无任何亚型转阴甚至增加。

3.2.2 中医证候疗效标准 治愈:临床症状消失,中医证候积分减少 $\geq 90\%$;显效:临床症状明显好转,70% \leq 中医证候积分减少 $<90\%$;有效:临床症状有所好转,30% \leq 中医证候积分减少 $<70\%$;无效:临床症状未见明显变化,证候积分减少 $<30\%$ 。

3.3 统计学方法 应用SPSS 17.0统计学软件进行统计分析。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 3组第3、6、12个月时HPV感染疗效比较 见表1。

表1 观察组、西药组与随访组各时期HPV感染疗效比较 例

组别	例数	时间	痊愈	好转	无效	总有效率
观察组	50	第3个月	6	5	39	22.0% [△]
		第6个月	26	12	12	76.0% ^{*△☆}
		第12个月	30	11	9	82.0% ^{*△☆}
西药组	50	第3个月	5	4	41	18.0% [△]
		第6个月	18	10	22	56.0% ^{*△}
		第12个月	18	12	20	60.0% ^{*△}
随访组	50	第3个月	4	2	44	12.0%
		第6个月	7	4	39	22.0% [*]
		第12个月	9	5	36	28.0% [*]

注:与本组治疗3个月时比较,* $P<0.05$;与随访组同时期比较,△ $P<0.05$;与西药组同时期比较,☆ $P<0.05$ 。

3.4.2 3组第3、6、12个月时中医证候疗效比较 见表2。

表2 观察组、西药组与随访组各时期中医证候疗效比较 例

组别	例数	时间	治愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	50	第3个月	1	4	4	41	18.0%
		第6个月	6	6	11	27	46.0% ^{*△}
		第12个月	8	12	16	14	72.0% ^{*#△☆}
西药组	50	第3个月	1	2	3	44	12.0%
		第6个月	5	6	10	29	42.0% ^{*△}
		第12个月	5	8	12	25	50.0% ^{*△}
随访组	50	第3个月	0	1	5	44	12.0%
		第6个月	1	3	8	38	24.0% [*]
		第12个月	3	3	8	36	28.0% [*]

注：与本组治疗3个月时比较，* $P < 0.05$ ；与本组治疗6个月时比较，# $P < 0.05$ ；与随访组同时期比较， $\Delta P < 0.05$ ；与西药组同时期比较， $\star P < 0.05$ 。

3.5 不良反应 西药组未见不良反应病例；观察组有1例口服中药出现胃肠道反应，积极治疗后好转。

4 讨论

HPV持续感染与高级别病变和癌症有着密切的联系，自然免疫不能有效地阻止疾病的发展。目前宫颈高危型HPV感染没有固定及完整有效的治疗方法，根据患者年龄、婚育情况、随诊及患者意愿等综合考虑，处理方法有观察随访、物理治疗、药物治疗及手术治疗等，但疗效并不满意。本病可归属于中医学“带下”“五色带”等范畴，始见于《素问·骨空论》：“任脉为病，女子带下瘕聚”。本病主要病机为湿、热、毒邪侵袭，内湿的产生与脏腑功能失常密切相关，脾虚运化失职，水湿内停，下注任带，肾阳不足，气化失常，关门不固，精液滑脱^{[4]25}，治以清热利湿、解毒化瘀、补益脾肾、疏肝解郁。中药可增强机体免疫力，促进宫颈炎症损伤组织的修复，抑制宫颈高危型HPV感染进展，提高HPV感染的转阴率。干扰素可通过诱导多种抗病毒蛋白，抑制病毒在细胞内的复制，增强NK细胞活性及其他免疫调节作用，从而抑制HPV侵袭和感染。自拟利湿解毒汤方中莪术行气破血；紫草凉血活血、解毒透疹，邓远辉等^[6]从紫草中获得多糖，发现紫草多糖具有体外抑制HPV活性的作用；苦参清热燥湿、杀虫止痒，可恢复女性阴道的自洁系统；金银花、黄柏清热燥湿解毒；茯苓利水渗湿止带；黄芪补气固表、利尿排毒，具有调节机体免疫能力、增强细胞代谢、强心降压、改善血流变等作用^[7]；党参补气生津，可增强机体抵抗力；

麦冬滋阴，其中含有的多种甾体皂角、各种多聚糖等可增强网状内皮系统吞噬能力，提高免疫功能^[8]；柴胡、白芍疏肝理气；苍术补益脾胃，改善脾脏动脉代谢功能。全方共奏清热利湿、解毒化瘀、补肾健脾、疏肝理气之功效，能改善体质，提高机体免疫力，扶正祛邪。

本研究结果表明，利湿解毒汤联合重组人干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶治疗宫颈高危型HPV感染，与不用药物干预的随访组和单用重组人干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶的西药组比较，可明显提高HPV感染总有效率和中医证候总有效率，随着疗程的延长，疗效逐步提高，且副作用少，值得进一步研究和推广。下一步拟扩大样本量以获得更确切的疗效数据，同时由于部分患者因中药味重而拒绝服用，拟进行剂型的改良，如加工成丸药，使其更易于被广大患者接受。

参考文献

- [1] LYNNGE E, REBOLJ M. Primary HPV screening for cervical cancer prevention: results from European trials[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2009, 6 (12): 699.
- [2] 谢幸, 苟文丽, 林仲秋, 等. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [3] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [4] 马宝璋. 中医妇科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [5] 邵丽黎, 贾彩凤. 女病诊疗全书[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 653.
- [6] 邓远辉, 王海兰, 韩凌. 紫草多糖的分离纯化及生物活性研究[J]. 中药材, 2008, 31 (5): 753.
- [7] 严莲珍, 鲁燕侠, 赵春艳, 等. 鬼臼毒素涂膜剂治疗子宫颈HPV感染的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12 (4): 716.
- [8] 张廷模. 中药学[M]. 2版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2004: 341.

第一作者: 李春香(1980—), 女, 本科学历, 副主任医师, 研究方向为中西医结合治疗妇科疾病。20681970@qq.com

修回日期: 2019-06-22

编辑: 吴宁