

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.11.020

阴道上药治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的临床疗效分析

杨敬红, 谢秀超, 张潇月, 何丝思, 陈 艾
(四川省绵阳市中医医院妇产科 621000)

[摘要] **目的** 探讨不同药物经阴道上药治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染的临床疗效。**方法** 将符合纳入标准的 240 例患者分为 4 组, 治疗组 1 采用锡类散; 治疗组 2 采用重组人干扰素 α -2b 栓; 治疗组 3 采用瑞贝生女性抗毒洁阴复合剂; 对照组采用生理盐水涂擦宫颈。4 组均采用阴道宫颈上药, 于月经干净后第 3 天开始上药, 隔日 1 次, 共 6 周, 经期停药。观察治疗效果, 并进行对比分析。**结果** (1)HR-HPV 转阴率: 治疗组均有明显升高, 且治疗组 1 优于其他组($P < 0.05$); (2)HR-HPV DNA 定量: 治疗组均有明显下降, 治疗组 1 优于其他组($P < 0.05$); (3)宫颈细胞学转阴率: 治疗组组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗组 1 治疗前后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (4)HR-HPV 16/18 型的清除率: 4 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 宫颈上药锡类散治疗 HR-HPV 疗效更显著, 安全性高; 宫颈细胞学转阴较高危型 HPV 转阴可能延迟; 针对 16/18 型 HPV 治疗效果欠佳。

[关键词] 宫颈高危型人乳头瘤病毒; 锡类散; 重组人干扰素 α -2b 栓

[中图分类号] R711.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)11-1878-04

Analysis on clinical efficacy of vaginal medication in treating cervical high-risk HPV infection

YANG Jinghong, XIE Xiuchao, ZHANG Xiaoyue, HE Sisi, CHEN Ai

(Department of Obstetrics and Gynecology, Mianyang Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Mianyang, Sichuan 621000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical effect of different vaginal drugs for treating cervical high-risk (HR) human papillomavirus (HR-HPV) infection. **Methods** Two hundreds and forty patients meeting the inclusion criteria were randomly divided into the four groups. The treatment group 1 adopted Xilei Powder, the treatment group 2 adopted recombinant human interferon alpha-2b suppository, the treatment group 3 adopted Ruibeisheng Female Kangdu Jieyin compound, and the control group adopted normal saline to rub the cervix. The four groups withal adopted vaginal cervical medication, starting on 3 d after menstrual cleanliness, once every other day for 6 weeks, and stopped medication during menstruation. The therapeutic effects were observed and conducted the comparative analysis. **Results** (1) The HR-HPV negative conversion rate: the treatment groups had significant increase, moreover the treatment group 1 was better than other treatment groups ($P < 0.05$); (2) the HR-HPV DNA quantitation: the treatment groups had significant decrease, and the treatment group 1 was superior to other groups ($P < 0.05$); (3) the negative conversion rate of cervical cytology: the intra-group comparison of treatment groups had no statistical difference ($P > 0.05$), there was statistically significant difference between before and after treatment in the treatment group 1 ($P < 0.05$); (4) the HR-HPV type 16/18 clearance rate: there was no statistically significant difference among the four groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The vaginal medication of Xilei Powder is more effective with high safety in the treatment of HR-HPV infection; the negative conversion of cervical cytology may be delayed compared with HR-HPV; the treatment effect aiming at HPV type 16/18 is poor.

[Key words] cervical high-risk HPV; Xilei Powder; recombinant human interferon alpha-2b suppository

宫颈癌是全球女性的第四大常见恶性肿瘤, 在我国妇科癌症中居第一位, 在全世界范围内每年新发宫颈癌病例已经高达 47 万左右, 而死亡人数则超过 23 万, 中国每年新发病例则达 13.7 万左右, 且开始呈现出年轻化的趋势^[1-2]。几乎所有的宫颈癌患者的宫颈组织中都能检测到人乳头瘤病毒(HPV)感染, 可以确

定 HPV 感染是宫颈癌的病因。HPV 是一种微小的无胞膜双链环状小分子 DNA 病毒, 属于乳多空病毒科, 具有强烈的嗜上皮性、高度组织和宿主特异性, 主要侵犯皮肤及黏膜上皮, 目前已鉴定 HPV 型别约 160 种, 其中 40 余种与女性生殖道感染有关, 已确定 13 种高危型 HPV 与女性宫颈癌发病相关^[3-4]。虽然

目前广泛开展的宫颈癌筛查和宫颈疫苗的注射有效降低了宫颈癌的发病率,但是针对已经感染者发展为宫颈癌的风险仍然存在,所以针对宫颈高危型 HPV 的研究仍是必需的,笔者临床观察祖国医学锡类散针对宫颈高危型 HPV 感染疗效明确,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 6 月至 2018 年 6 月在绵阳市中医医院妇产科门诊确诊为宫颈高危型 HPV 感染患者 240 例,所有患者经 HPV-DNA 检查确诊为高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染,按照中国《子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识》^[5]进行分层研究且组织病理学分级低于子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)。本研究经本院伦理委员批准,患者均签署知情同意书。根据随机同期对照试验方法入组,所有治疗组均纳入 60 例患者(年龄 25~65 岁),且 4 组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:(1)自愿签署知情同意书并完成全程临床试验;(2)年龄 25~65 岁且有性生活史;(3)HPV-DNA 检测结果提示为高危型 HPV 者,且组织病理学分级低于子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL);(4)血常规、心、肺、肝肾功能正常,对药物无过敏。排除标准:(1)哺乳期或妊娠期妇女;(2)有精神疾病,依从性较差;(3)合并妇科肿瘤及

严重的心、肝、肾、血液系统疾病;(4)接受了化疗或放疗;(5)治疗前 4 周内宫颈局部进行了物理及药物治疗;确诊感染人类免疫缺陷病毒(HIV)或梅毒;(6)子宫全切。

1.3 治疗方法 治疗组 1 给予锡类散 1 g(江苏七 0 七天然制药有限公司,国药准字:Z32020726;规格 2 g)用生理盐水 3 mL 浸润后均匀涂擦于宫颈表面,隔日 1 次;治疗组 2 给予 1 枚 α -2b 干扰素栓(长春生物制品研究所有限责任公司,批号:S20150019,50 万 IU/枚)阴道上药,隔日 1 次;治疗组 3 给予瑞贝生女性抗毒洁阴复合剂[海南森瑞谱生命科学药业有限公司;卫生许可证号:琼卫消证字(2006)第 0055 号;规格 5 套/盒(推注器:0.5 g 冻干粉/支;溶解液:3.0 mL/支)],睡前推入阴道内,隔日 1 次;对照组予以生理盐水 5 mL(四川科伦药业股份有限公司;批准文号:国药准字 H51021156)均匀涂擦于宫颈表面,隔日 1 次。治疗周期为 6 周,于月经干净后第 3 天开始上药,隔日 1 次,共 6 周,经期停药。治疗期间告知患者如有性生活,要使用避孕套。治疗结束后 2 周进行 HPV-DNA 病毒载量检测、宫颈 TCT 检查。

1.4 观察指标 观察各组患者治疗前后宫颈高危型 HPV 的转阴情况、宫颈 TCT 以及宫颈 HPV-DNA 病毒载量,治疗前后 HPV16/18 型的清除率的变化情况。

表 1 患者一般资料比较

项目	治疗组 1(n=60)	治疗组 2(n=60)	治疗组 3(n=60)	对照组(n=60)	$\chi^2/F/Z$	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	37.53±7.25	36.03±6.59	37.43±6.12	37.65±7.62	0.719	0.541
病程[M(P_{25} , P_{75}),月]	15(12,19)	13.50(11.00,18.75)	14(12,18)	13(11,18)	3.931	0.269
婚姻情况[n(%)]					0.970	0.808
已婚	54(90.0)	53(88.3)	52(86.7)	53(88.3)		
未婚	6(10.0)	7(11.7)	8(13.3)	7(11.7)		
文化程度[n(%)]					1.923	0.588
高中及以下文化	32(53.3)	30(50.0)	33(55.0)	31(51.7)		
大专及以上学历	28(46.7)	30(50.0)	27(45.0)	29(48.3)		
绝经[n(%)]					4.524	0.210
已绝经	9(15.0)	10(16.7)	10(16.7)	9(15.0)		
未绝经	51(85.0)	50(83.3)	49(83.3)	51(85.0)		
高危型 HPV[n(%)]					2.215	0.547
16/18 型	11(18.3)	8(13.3)	10(16.7)	14(23.3)		
其他 12 型	49(81.7)	52(86.7)	50(83.3)	46(76.7)		
细胞学结果[n(%)]					4.572	0.206
阴性	40(66.7)	44(73.3)	36(60.0)	38(63.4)		
ASCUS	20(33.3)	16(22.7)	24(40.0)	22(36.6)		
高危型 HPV-DNA 定量 [M(P_{25} , P_{75}),pg/mL]	30.99(21.18,86.45)	30.86(20.61,79.03)	30.99(20.61,78.62)	29.98(20.18,78.62)	0.088	0.993

表 2 4 组患者治疗结果比较

项目	治疗组 1(n=60)	治疗组 2(n=59)	治疗组 3(n=60)	对照组(n=58)	$\chi^2/F/Z$	P
治疗后高危型 HPV 定性[n(%)]					29.73	<0.01
阳性	32(53.3)	47(79.7)	48(80.0)	55(94.8)		
阴性	28(46.7)	12(20.3)	12(20.0)	3(5.2)		
治疗后细胞学结果[n(%)]					6.270	0.099
ASCUS	11(18.3)	15(25.4)	22(36.7)	20(34.5)		
阴性	49(81.7)	44(74.6)	38(63.3)	38(65.5)		
高危型 HPV-DNA 定量 [M(P ₂₅ ,P ₇₅),pg/mL]	3.82(0.67,17.40)	13.45(4.76,43.67)	16.18(3.67,54.91)	28.48(16.81,77.24)	33.791	<0.01
宫颈高危型 HPV 分型					3.000	0.392
16/18 型	9(81.8)	7(87.5)	9(90.0)	13(100.0)		
其他 12 型	23(46.9)	40(76.9)	39(78.0)	42(72.4)		

1.5 统计学处理 应用 SPSS 23.0 统计软件进行统计分析,计量资料若符合正态分布且方差齐以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用方差分析,若不符合正态分布或方差不齐以中位数和四分位间距描述,采用非参数检验进行分析。计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行分析。采用 Spearman 相关分析比较不同治疗组治疗后高危型 HPV-DNA 定量、高危型 HPV 定性及细胞学结果之间的相关性。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

治疗 6 周后治疗组 1、治疗组 3 例患者均顺利完成试验,无脱落及不良事件;治疗组 2 有 1 例患者因干扰素过敏(用后外阴皮肤发红、瘙痒)而中止试验,其高危型 HPV 分型为其他 12 型;对照组有 1 例患者因治疗过程中依从性较差(使用其他治疗药物)而中止试验,其高危型 HPV 分型为 16 型,有 1 例患者因外出而脱落,其高危型 HPV 分型为其他 12 型。治疗后 4 组患者高危型 HPV 转阴率差异有统计学意义、高危型 HPV-DNA 定量差异有统计学意义、宫颈细胞学无明显差异,见表 2、3。

2.1 治疗后患者宫颈高危型 HPV 转阴率 治疗 6 周后,4 组患者高危型 HPV 转阴率具有差异,其中治疗组 1 明显优于其他治疗组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);与对照组比较,其他 3 组转阴率均明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗前后高危型 HPV 转阴率无明显差异。

2.2 治疗后患者宫颈细胞学转阴比较 治疗 6 周后患者宫颈细胞学转阴情况 4 组间差异无统计学意义($P > 0.05$),其中治疗组 1 转阴 9 例、治疗组 2 转阴 1 例、治疗组 3 转阴 2 例,治疗组 1 宫颈细胞学转阴率与其他 3 组相比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2、3。

2.3 治疗后患者高危型 HPV-DNA 定量值比较 治疗 6 周后比较 4 组患者高危型 HPV-DNA 定量值差

异具有统计学意义($P < 0.01$),其中治疗组 1 明显优于其他治疗组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);与对照组比较,其他 3 组高危型 HPV-DNA 定量值比较差异明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.01$);而对照组治疗前后无明显差异,见表 2、3。

2.4 治疗后患者高危型 HPV 转阴情况 治疗 6 周后 4 组患者 HPV16/18 型比较,治疗组 1 转阴 2 例,转阴率为 18.2%;治疗组 2 转阴 1 例,转阴率为 12.5%;治疗组 3 转阴 1 例,转阴率 10.0%;对照组无明显转阴病例,转阴率为 0。

表 3 相关性分析

结局指标	各治疗组水平	
	相关系数	P
高危型 HPV-DNA 定量	0.368	<0.01
高危型 HPV 定性	0.331	<0.01
细胞学结果	0.148	0.022

3 讨 论

宫颈感染 HPV 多数是一过性的,可以在 18 个月内被免疫功能正常的机体自动清除,仅小部分表现为慢性持续感染。HPV 感染主要引起良性或非肿瘤性病变^[6]。高危型 HPV 的持续感染可引起相关的妇科肿瘤,主要为宫颈癌及其癌前病变^[7]。HPV 感染后,机体产生的免疫机制可清除 HPV,故绝大多数生殖道 HPV 感染是一过性的且无临床症状;约 90% 的 HPV 感染在 2 年内消退,其消退时间主要由 HPV 型别决定,低危型 HPV 需要 5~6 个月,高危型 HPV 需要 8~24 个月^[8]。本研究纳入 4 组患者的病程均值在 16 个月左右,经治疗 6 周后对照组的高危型 HPV 转阴率与治疗前比较差异无统计学意义,说明宫颈持续性高危型 HPV 感染的自愈率较低,而经药物治疗(治疗组 1、治疗组 2、治疗组 3)高危型 HPV 转阴率前后对照差异均有统计学意义,说明宫颈上药锡类

散、瑞贝生、干扰素栓均有清除宫颈高危型 HPV 感染的疗效。其中锡类散源于祖国医学清·尤在泾《金匱翼·卷五》中的烂喉痧方,由象牙屑、青黛、壁钱炭、人指甲(滑石粉制)、珍珠、冰片、牛黄等 7 味药组成,目前研究具有减轻大鼠宫颈炎损伤,修复受损宫颈黏膜的作用^[9];瑞贝生是近年来新兴的一种有效抗 HPV 病毒的药物,它的作用机制是:靶向破坏病毒 DNA 特异结构,阻止病毒复制;定向阻断 HPV 病毒与细胞受体结合,保护宫颈组织细胞免受感染;激活局部免疫系统,清除已感染细胞的病毒;修复上皮组织,防止病毒再感染^[10];干扰素栓是经基因工程技术人工合成的糖蛋白,具有高效的抗病毒生物活性和广泛的免疫调节作用,对多种 DNA 和 RNA 病毒均有抑制作用,其通过与靶细胞表面受体结合,活化细胞中抗病毒蛋白基因,诱导细胞产生抗病毒蛋白,抑制病毒的复制,从而发挥抗病毒作用^[11-12];还通过调节免疫功能增强淋巴细胞、巨噬细胞对靶细胞的特异细胞毒作用,从而抵御病毒侵袭、防止感染发生。

目前研究发现,66%的宫颈癌是宫颈感染高危型 HPV16/18 所致^[13-14];虽然目前 HPV 疫苗广泛运用于妇产科临床,但是预防性疫苗接种的年龄限制和价格昂贵,普及率仍较低,而治疗性疫苗的临床运用仍需要相当长时间^[15],且无论接种了哪种疫苗,后续的宫颈癌筛查仍十分必要,一旦感染高危型 HPV 后治疗仍是必需的,上述研究表明宫颈上药治疗宫颈高危型 HPV 有效,但是针对 16/18 型的疗效仍较其他 12 型的疗效差,可能与治疗疗程及药物剂量有关,后续仍需继续研究。

本研究按照中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识进行分层研究且组织病理学低于 LSIL,因细胞学高于 LSIL 的患者需进行宫颈活检,必要时行宫颈手术治疗^[16]。本研究 4 组患者经治疗后高危型 HPV-DNA 定量组间比较无明显差异,说明宫颈细胞学的转阴和 HPV 转阴不同步,细胞学的转阴晚于高危型 HPV 转阴,宫颈上药锡类散治疗前后细胞学转阴率差异具有统计学意义,说明宫颈上药锡类散针对宫颈细胞学 LSIL 转阴情况优于瑞贝生、干扰素栓组。

综上所述,针对宫颈高危型 HPV 的治疗药物虽然较多、具体作用机制不同,其中锡类散效果优于其他治疗组,且锡类散经济便宜、安全性高,值得临床上进一步研究推广。由于本研究未进行多中心大样本的前瞻性研究,且治疗和观察疗程不足,有待进一步研究,以期得到更全面、更有力的证据指导临床治疗

策略的制定。

参考文献

- [1] 陈静. 宫颈癌筛查方法的现状与研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(1): 39-40.
- [2] 许驰, 何玉. 宫颈癌筛查方法的现状及进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(11): 1538-1541.
- [3] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide; sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): 359-386.
- [4] 郎景和. 精确筛查风险分层 HPV 与子宫颈癌防治[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(10): 746-748.
- [5] 魏丽惠, 吴久玲. 子宫颈癌检查质量保障及质量控制指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [6] 中华医学会妇产科分会感染协作组. 女性下生殖道人乳头瘤病毒感染诊治专家共识. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(10): 894-897.
- [7] 郭思洁, 田黎黎, 孔琪, 等. 武昌区域单中心人乳头瘤病毒感染及不同基因型的分布特征[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 15(1): 123-126.
- [8] 周坚红, 谢幸. 生殖道人乳头状瘤病毒感染后子宫颈局部免疫反应的变化[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(7): 497-499.
- [9] 吴芊, 崔人匀, 托托, 等. 锡类散栓剂对大鼠宫颈炎治疗作用的实验研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(9): 82-86.
- [10] 刘鑫. 瑞贝生治疗 166 例 HPV 高危型感染的临床效果分析[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2017, 34(4): 393-394.
- [11] 陈耿红, 王芝英. 止带方联合重组人干扰素治疗慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2019, 17(2): 248-251.
- [12] 蒋晓蓉, 孟以秀, 彭玲. 重组人干扰素 α 2b 治疗宫颈糜烂合并人乳头瘤病毒感染的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(3): 331.
- [13] 张健欣, 郑婷萍, 刘军, 等. 单纯 HPV/16/18 阳性行阴道镜检查有可疑病变患者的子宫颈组织病理检查结果分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(7): 467-472.
- [14] 陈海涛, 兰建云, 翁国武, 等. 宫颈上皮内瘤变组织中 HPV 型别分布情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(22): 2778-2781.
- [15] 李超, 李建霞, 罗雪梅, 等. HPV 疫苗的现状 & 问题[J]. 中国社区医师, 2019, 35(1): 5-7.
- [16] 王依妮, 何玥, 赵辉, 等. 伴有 HR-HPV 感染的 HSIL 患者宫颈锥切术后 HR-HPV 转归及其与病变复发的相关性研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(1): 3-6.

(收稿日期: 2018-11-20 修回日期: 2019-02-02)