

保妇康栓对人乳头瘤病毒不同亚型感染疗效观察

邱峰¹, 李岳军¹, 晁艳¹, 刘光海², 周强¹

1. 广东省中医院检验科, 广东 广州 510120; 2. 遵义县中医院, 贵州 遵义 563100

[摘要] 目的: 观察保妇康栓对人乳头瘤病毒 (HPV) 不同亚型感染的治疗效果。方法: 将 132 例患者随机分为 2 组, 观察组 67 例运用流式荧光杂交法进行 HPV 分型检测, 并采用保妇康栓阴道给药治疗 21 天; 对照组 65 例仅进行 HPV 分型检测, 不给予治疗干预。比较 2 组用药后 HPV 各亚型的转归情况。结果: 观察组 HPV 亚型总检出 92 例次 (含双重感染和多重感染), 转阴亚型数 47 例次, 转阴率为 51.09%; 对照组 HPV 亚型总检出 86 例次, 转阴亚型数 23 例次, 转阴率为 26.74%。2 组转阴率比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。在检出的 5 种常见 HPV 亚型中, 检出频率最高的 52 亚型 2 组间转阴率比较, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 而 16 亚型和 58 亚型 2 组间转阴率比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。结论: 保妇康栓能有效提高 HPV 16 亚型和 58 亚型的转阴率, 但 HPV 52 亚型对保妇康栓不敏感。作用机理可能与 HPV L 区主要衣壳蛋白核酸序列的不同有关。

[关键词] 人乳头瘤病毒 (HPV); 亚型; 分型检测; 保妇康栓; 莪术油; 衣壳蛋白核酸

[中图分类号] R512.99

[文献标识码] A

[文章编号] 0256-7415 (2014) 02-0158-03

基础研究和流行病学调查已证实, 人乳头瘤病毒 (HPV) 持续感染是导致宫颈癌的主要原因和必要条件。因此, 早期发现、早期干预和治疗 HPV 感染就成了预防宫颈癌发生发展的关键问题。近年来, HPV 的分型检测日益受到重视, 有研究表明, 不同型别的高危型 HPV 感染后, 进展为重度宫颈病变和浸润癌的风险以及疾病预后, 也有所不同^[1]。为此, 笔者开展了中药制剂保妇康栓治疗 HPV 各个不同亚型转阴情况的临床观察研究, 以冀为中医药治疗 HPV 感染进而达到防治宫颈癌的目的提供科学依据。

1 临床资料

1.1 一般资料 观察病例为 2012 年 3 月~2013 年 7 月广东省中医院妇科门诊的 HPV 感染患者, 共 132 例。采用随机分组方法分为 2 组, 用药观察组 (观察组) 67 例, 年龄 23~49 岁, 平均 (32.35 ± 7.12) 岁。空白对照组 (对照组) 65 例, 年龄 21~50 岁, 平均 (33.16 ± 8.06) 岁。2 组年龄经统计学处理, 差异无

显著性意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 病例选择 观察病例选择宫颈脱落细胞检测 HPV-DNA 阳性感染患者。纳入标准: 年龄 21~50 岁, 有性生活史, 无药物过敏史。排除标准: 免疫功能低下者; 妊娠、哺乳期妇女; 宫颈内瘤变患者 (CIN 级以上, 经 TCT 及阴道镜或病理活检证实); 明显且未治愈其他病原体感染者。本研究课题已通过广东省中医院伦理审查委员会审查同意。

2 研究方法

2.1 流式荧光杂交法检测 HPV 26 种亚型 从宫颈脱落细胞提取 DNA 模板后, 通过多重 PCR 扩增, 得到的 PCR 产物和微球上交联的探针根据碱基互补配对的原理杂交, 加上荧光标记, 然后在 Luminex-200 多功能流式点阵分析仪上检测荧光信号。该法同时检测 26 种 HPV 亚型, 包括 WHO 确认的 13 种高危亚型 (HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 66), 6 种少见高危亚型 (HPV26、53、55、68、82、83) 和 7 种低危亚型 (HPV6、11、

[收稿日期] 2013-09-06

[基金项目] 广东省中医药局科研项目 (编号: 20121190); 广东省人口和计划生育委员会科研项目 (编号: 20133061)

[作者简介] 邱峰 (1982-), 男, 医学硕士, 主管技师, 研究方向: 病毒类核酸检测。

40、42、44、61、73)。

2.2 用药方法 观察组于月经干净后 3 天用药, 晚睡前清洁外阴后自行将保妇康栓(海南碧凯药业有限公司生产, 批准文号: 国药准字 Z46020058, 批号: 20130218)1 粒(每粒含莪术油 80 mg)置于阴道后穹窿, 每晚 1 次, 连续用药 21 天。对照组暂不干预治疗, 嘱患者注意个人卫生和适量运动, 保持心情舒畅和提高身体免疫力。

3 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行数据的处理及统计学分析, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验(或确切概率法)。

4 结果

4.1 2 组总转阴率比较 观察组亚型总检出 92 例次(含双重感染和多重感染), 转阴亚型数 47 例次, 转阴率为 51.09%。对照组亚型总检出 86 例次, 转阴亚型数 23 例次, 转阴率为 26.74%。2 组转阴率比较, 差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。

4.2 2 组各常见亚型转阴率比较 见表 1。在检出的 5 种常见亚型中, 检出频率最高的 52 亚型 2 组间转阴率比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$); 而 16 亚型和 58 亚型 2 组间转阴率比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$)。18 亚型和 31 亚型因病例数太少而无法进行有效的统计学比较。

表1 2组各常见亚型转阴率比较

亚型	16		18		31		52		58	
	检出例次	转阴例数	检出例次	转阴例数	检出例次	转阴例数	检出例次	转阴例数	检出例次	转阴例数
观察组	17	11	9	6	7	4	21	7	16	12
对照组	15	3	8	2	7	3	20	8	15	5
χ^2 值	4.783		-		-		0.014		3.857	
P 值	0.029		-		-		0.906		0.049	

5 讨论

国内外目前尚缺乏针对 HPV 感染公认有效的临床治疗手段。甚至对于低病毒载量和早期的、未发生细胞学变化的 HPV 感染是否需要干预治疗尚存争议。有学者认为, 感染 HPV 后病毒能否被清除以及是否发生持续感染进而发展为宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌, 主要取决于机体的免疫, HPV 感染大多是暂时的, 无临床症状, 在一定时期内可自然清除^[2]。Ho GY 等^[3]报道美国女大学生宫颈 HPV 感染后, 6 月间自然清除率达 31%, 12 月内达 39%。目前研究的热点在于 HPV 疫苗的研制, 预防性疫苗在国外已逐渐普及使用, 但对于感染 HPV 后的治疗性疫苗尚未研制成功^[4]。而且, HPV 基因疫苗的研究虽已达到一定水平, 但其临床应用的安全性还有待进一步观察^[5]。

目前, 针对宫颈 HPV 感染治疗的西药主要作用为抗病毒和提高免疫, 其疗效及副作用仍存在争议, 而近年来中医中药在此方面的研究颇有进展。徐如意等^[6]研究证实, 中药鱼腥草能提高宫颈 HPV 的转阴率, 并能有效治疗宫颈炎。程艳香等^[7]发现, 中药二黄散对慢性宫颈炎有治疗作用, 且随用药后时间的延长作用更明显, 其中病变程度越轻疗效越显著。二黄

散对 HPV 感染有一定的清除能力, 且能逆转 CIN I 级病变。

中医药治病强调辨证论治, 标本兼顾, 不仅以清除体内病原体为目的, 而且能通过调动机体特异性和非特异性免疫功能来增强抗病毒能力。HPV 感染从中医学角度论属带下病, 成因于正气不足, 内有湿热下注, 外有邪毒侵袭, 伏于肝经, 日久成疾。治以清热解毒, 除湿消痈兼扶正为主^[8]。本观察研究选择的中药制剂保妇康栓主要成分为莪术油和冰片。莪术油能活血化瘀, 清热解毒, 增强吞噬细胞吞噬能力, 促进局部免疫反应, 在杀灭引起宫颈糜烂的病原微生物同时, 能祛腐生肌, 促进炎症等损伤组织或黏膜的更新修复, 促进糜烂面愈合, 有助于局部组织对 HPV 的清除^[7]。

本研究结果显示, 保妇康栓对 HPV 感染治疗用药观察组与对照组在转阴率方面有显著的差异。但在不同的型别间却表现出不同的疗效。尽管 16 亚型和 58 亚型表现出了对保妇康栓的治疗敏感性, 但检出率最高的 52 亚型却无法得出用药有效的结论。其余亚型因病例数不足而无法得出可信服的统计结果, 需进一步研究证实。但单从数据直观推测来看, 18 亚

型和 31 亚型对保妇康栓的治疗敏感性也将会是不同的结果。无独有偶,本团队在前期研究也发现,不同型别的 HPV 感染在宫颈病变的转归方面也表现出显著差异,HPV 16 型的感染率随着宫颈病变级别的升高而升高,HPV 52 型感染率随着宫颈病变级别的升高而降低^[9]。

结合现代分子生物学探讨其机制,莪术油有效成分为莪术醇、莪术酮和 β -榄香烯,崔秀云等^[9]通过实验得出, β -榄香烯可抑制 RNA 聚合酶的活性,且当加入 β -榄香烯后 DNA 光谱发生移位,荧光强度增大,均说明 β -榄香烯与 DNA 结合。由此推测, β -榄香烯可能插到碱基平面之间,使 DNA 双螺旋不稳定或造成 DNA 损伤,通过对核酸代谢的干扰而对病毒产生抑制或杀伤作用。而 HPV 基因组有 8 个开放读码框(ORF),从功能上分成 3 个部分,即早期转录区(E 区)、晚期转录区(L 区)和上游调控区(URR)。其中,L 区编码 L1(主要衣壳蛋白)和 L2(小衣壳蛋白),是病毒组装必需部分。而 HPV 的分型标准正是通过 L1 的基因核酸序列不同,将核苷酸同源性少于 90% 的 HPV 定为新型别^[10]。同时,L 区衣壳蛋白因具有免疫原性,也是目前 HPV 预防性疫苗研究的目标靶点。由此提示,HPV 各亚型之间 L 区基因序列的差异和莪术油中有效成分具体的作用靶点,将可能进一步揭示 HPV 不同亚型导致治疗效果和宫颈病变转归出现差异的机制。这将是我们将继续研究探索的方向。

[参考文献]

- [1] 李政,刘继红.HPV 分型检测的意义[J].实用肿瘤杂志,2010,25(3):233-236.
- [2] 韩玲.宫颈上皮内瘤变进展及消退的预测[J].中国实用妇科与产科杂志,2008,12(24):945-951.
- [3] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women[J]. N Engl J Med, 1998, 338(7): 423.
- [4] 肖静,黄健.对高危型 HPV 治疗研究进展[J].现代预防医学,2007,34(8):1492-1465.
- [5] 徐如意,李丹,李力.鱼腥草联合中药汤剂治疗宫颈上皮内瘤变 HPV 感染并宫颈炎的临床观察[J].甘肃中医,2010,23(6):38-40.
- [6] 程艳香,濮德敏,刘嵘,等.含砷复方中药对慢性宫颈炎的治疗作用及其对 HPV 负荷量的影响[J].新中医,2007,39(10):45-47.
- [7] 商宇红,白丽霞,魏丽惠.中药保妇康栓对宫颈癌细胞抑制作用的分子机制研究[J].中国妇产科临床杂志,2003,9(4):336-338.
- [8] 邱峰,晁艳,袁丽娜,等.流式荧光杂交法检测 26 种 HPV 亚型在不同程度宫颈病变中的分布规律[J].临床检验杂志,2012,30(12):957-959.
- [9] 崔秀云,李德山. β -榄香烯对 RNA 聚合酶活性的抑制及与 DNA 的结合[J].中国药理学报,1991,7(3):228.
- [10] De villers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillo-maviruses [J]. Virology, 2004, 324(1):17-27.

(责任编辑:黎国昌)

第 24 次全国特色医疗名医学术交流暨肾病肿瘤论坛通知

本次会议交流的主题是中医药特色疗法治疗肾病、肿瘤及常见病、疑难病症。会议由全国科技推广工作先进单位北京聚医杰医药科学研究院与中国特色医疗学术研究会、中国医疗卫生信息网联合主办,拟定于 5 月 26 日—29 日(25 日报到)在著名的三峡之城湖北宜昌市召开,欢迎各级中医肾病、肿瘤病名医及疑难病症名医、乡村中医、民间中医等报名参会。

一、会议内容:

1. 专家讲座:特邀中医肾病、肿瘤病等专家作学术讲座;
2. 交流中医药、中西医结合、民间疗法治疗肾病、肿瘤及疑难杂症等方面的经验;
3. 中医专利知识培训:特邀有关专家作中医专利知识讲座并代理申报中医药专利;
4. 请有关专家作“怎样撰写中医药学术论文”的讲座;
5. 评选表彰一批中医肾病、中医肿瘤等方面的名医;
6. 成立中医肾病研究专家委员会并聘任专家,增聘一批中医肿瘤研究方面的专家委员;
7. 聘任一批“中医肾病研究特约研究单位”、“中医肿瘤研究特约研究单位”等;
7. 会后组织参观三峡大坝、游览长江三峡及土家族风情。

二、征文要求:运用中医药、民间疗法及中西医结合等方法治疗肾病、肿瘤及各种常见病多发病的经验。稿件需打印并附 200 字以内作者简介。论文也可发 Email: 13366005273@163.com

三、有关说明:

1. 评选优秀论文;
2. 发继续教育学分证书;
3. 凡参会者均颁发“中华特色医疗学术交流纪念奖章”、荣誉证书;
4. 发会议纪念品及学术资料和《实用中医验方 200 首》等书刊;
5. 交流论文会后安排在有关杂志上发表;
6. 参会者交报名费 200 元、会务及资料培训费 950 元,会期食宿及参观旅游费用自理。

四、报名方法:将参会报名费 200 元、交流论文(无论文者也可报名)、2 寸彩色登记相片四张、作者简介、名医表彰或专家委员聘任申请一起在 5 月 10 日前用特快专递寄北京市 100036-98 信箱宜昌会议会务组李莹莹主任收,邮编 100036,联系电话:010-63772051、13366005273、18600893817。欢迎登陆: <http://www.zgtsyl.com>, 电子信箱: 100036-98@163.com。