

止带方联合保妇康栓治疗慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染临床研究

陈伶俐¹, 方亚云¹, 陈帮武²

1. 象山县计划生育宣传指导站妇产科, 浙江 象山 315700

2. 浙江大学附属产科医院宁海分院产科, 浙江 宁波 315600

[摘要] 目的: 观察止带方联合保妇康栓治疗慢性宫颈炎合并高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 感染的临床疗效。方法: 以 176 例慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组和研究组各 88 例, 对照组给予保妇康栓治疗, 研究组给予止带方联合保妇康栓治疗, 记录治疗期间药物不良反应的发生情况, 检测患者治疗前后血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-8 (IL-8) 的水平, 评价 2 组的疗效, 记录治疗结束后随访 12 月内患者的宫颈炎复发情况。结果: 治疗结束后, 研究组总有效率 95.46%, 高于对照组的 85.23%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组高危型 HPV 转阴率 84.09%, 对照组高危型 HPV 转阴率 63.64%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。2 组血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平均较治疗前降低 ($P < 0.01$), 研究组血清各炎症因子水平均低于对照组 ($P < 0.01$)。随访 12 月内, 研究组宫颈炎复发率 8.33%, 对照组宫颈炎复发率 20.00%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 与单用保妇康栓治疗比较, 止带方联合保妇康栓可更为有效地降低慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者的宫颈炎炎症反应程度, 改善临床症状, 促进高危型 HPV 清除, 预防宫颈炎复发, 提高疗效, 且安全性较高, 值得在临床推广使用。

[关键词] 慢性宫颈炎; 人乳头瘤病毒 (HPV); 高危型 HPV 感染; 止带方; 保妇康栓; 炎症因子

[中图分类号] R711.32 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 01-0149-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.01.039

Clinical Study on Zhidai Prescription Combined with Baofukang Suppository for Chronic Cervicitis and High-risk HPV Infection

CHEN Lingli, FANG Yayun, CHEN Bangwu

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Zhidai prescription combined with Baofukang suppository for chronic cervicitis and high-risk human papillomavirus (HPV) infection. **Methods:** Selected 176 cases of patients with chronic cervicitis and high-risk HPV infection as study subjects, and divided them into the control group and the study group according to random number table method, 88 cases in each group. The control group was given Baofukang suppository for treatment, while the study group was given Zhidai prescription combined with Baofukang suppository. Recorded the adverse reactions during the treatment, detected changes in levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins-6 (IL-6) and interleukins-8 (IL-8) in serum before and after treatment, evaluated the curative effect in the two groups and followed up the recurrence of cervicitis of patients for twelve months after treatment. **Results:** After treatment, the total effective rate was 95.46% in the study group, higher than that of 85.23% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The negative conversion rate of HPV was 84.09% in the study group and 63.64% in the control group, the difference being significant ($P < 0.01$). Levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.01$), and the levels of inflammatory factors in serum in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). After twelve months of follow-up, the recurrence rate of cervicitis was 8.33% in the study group and 20.00% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). No significant difference was found in the comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Compared with the treatment of Zhidai prescription, the therapy of Zhidai prescription combined with Baofukang suppository can more effectively reduce the inflammatory response of cervicitis of patients with chronic cervicitis and HPV infection, improve the clinical

[收稿日期] 2018-09-27

[作者简介] 陈伶俐 (1982-), 女, 主治医师, 主要从事妇科临床治疗与研究工作。

symptoms, promote the clearance of high-risk HPV, prevent the recurrence of cervicitis, enhance the curative effect with higher safety, which is worthy of promotion and application in clinical practice.

Keywords: Chronic cervicitis; Human papillomavirus (HPV); High-risk HPV infection; Zhidai prescription; Baofukang suppository; Inflammatory factors

慢性宫颈炎是一种临床常见的女性生殖道疾病,该疾病可导致患者出现宫颈上皮糜烂样改变、阴道分泌物增加,伴有脓性改变、性交后出血等临床症状,且患者常伴有人乳头瘤病毒(HPV)感染,其中以高危型 HPV 感染对女性生殖道健康的危害程度最高^[1-3]。慢性宫颈炎及 HPV 感染可归属于中医学带下病范畴。中医治疗带下病历史悠久,疗效得到了广泛认可^[4-6]。本研究以 176 例慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者为研究对象,观察止带方联合保妇康栓治疗的临床疗效和安全性,以期为临床治疗提供借鉴。

1 临床资料

1.1 一般资料 以 2015 年 6 月—2016 年 12 月于象山县计划生育宣传指导站就诊并接受治疗的 176 例慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者为研究对象,按照随机数字表法分为研究组和对照组各 88 例。研究组平均年龄(33.72 ± 4.21)岁;平均体质指数 23.26 ± 1.72 ;平均病程(10.27 ± 3.58)月;轻度宫颈炎 37 例,中度宫颈炎 51 例。对照组平均年龄(34.19 ± 4.36)岁;平均体质指数 22.95 ± 1.64 ;平均病程(9.86 ± 3.24)月;轻度宫颈炎 40 例,中度宫颈炎 48 例。2 组年龄、体质指数、病程及宫颈炎症分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《妇产科学》^[7]中慢性宫颈炎的诊断标准:宫颈充血或水肿,宫颈上皮呈糜烂样病变,可伴有接触性出血;阴道分泌物增多,呈脓性改变或带血,可伴有下腹部坠痛等症状;经阴道镜和宫颈液基细胞学检查(TCT)结果为炎症且未见上皮内病变细胞或恶性病变细胞(NILM)。

1.3 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]拟定湿热下注证辨证标准:带下量多,色黄或黄绿如脓,质黏稠或夹带血丝,伴有腥臭气;阴部痒痛,小腹胀痛,小便短赤,口黏腻或苦,神疲倦怠,纳少便溏;舌红、苔黄。

1.4 纳入标准 符合诊断标准和辨证标准;明确知晓本研究的内容及目的,自愿参与研究并签署知情同意书。

1.5 排除标准 妊娠期和哺乳期患者;宫颈上皮内瘤变及恶性病变患者;月经失调等其他因素导致阴道不规则出血者;急、慢性阴道炎患者;对止带方和保妇康栓成分过敏者;其他炎症及感染性疾病患者;合并肝、肾、心脑血管、免疫系统和内分泌系统等基础性疾病;精神障碍性疾病患者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予保妇康栓(商品名:碧凯,生产厂商:海南碧凯药业有限公司,规格:每粒 1.74 g)治疗,每次 1 粒,每天 1 次,于入睡前清洁外阴后,置于阴道后穹窿处,经期停药,持续治疗 4 月。

2.2 研究组 在保妇康栓治疗基础上,增加止带方内服,处方:猪苓 20 g,车前子、茵陈、黄柏、泽泻各 15 g,茯苓、川牛膝、赤芍、牡丹皮、栀子各 10 g。每天 1 剂,加水煎煮至 300 mL,早晚分服,每次 150 mL,经期停药,持续治疗 4 月。

患者在治疗期间禁止盆浴及性生活,清淡饮食,避免食用辛辣刺激食物。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①记录患者治疗期间的药物不良反应情况。②于治疗前后分别以宫颈拭子取宫颈分泌物,通过聚合酶链式反应(PCR)法对宫颈分泌物中的高危型 HPV-DNA 负荷量进行检测,拷贝数 $\geq 3\ 000$ 为高危型 HPV 阳性,拷贝数 $< 3\ 000$ 为高危型 HPV 阴性。③治疗前后分别于清晨空腹抽取静脉血 8 mL,3 200 r/min 离心 15 min,取上清,于 $-70\ ^\circ\text{C}$ 保存,使用意大利 ALISEI 全自动酶标仪对血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-8(IL-8)进行酶联免疫吸附法(Elisa)检测,试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司。④统计患者 12 月内宫颈炎复发情况。

3.2 统计学方法 应用 IBM SPSS Statistics 23.0 统计

软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行比较;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 痊愈:阴道分泌物增多、接触性出血和下腹部坠痛等临床症状消失,宫颈上皮光滑且糜烂样创面消失;显效:阴道分泌物增多、接触性出血和下腹部坠痛等临床症状明显缓解,宫颈糜烂样创面缩小 $\geq 70\%$;有效:阴道分泌物增多、接触性出血和下腹部坠痛等临床症状减轻,宫颈糜烂样创面缩小 $\geq 50\%$;无效:临床症状未得到缓解或加重。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗结束后,研究组总有效率 95.46%,高于对照组的 85.23%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
研究组	88	49(55.68)	28(31.82)	7(7.95)	4(4.54)	84(95.46)
对照组	88	40(45.46)	24(27.27)	11(12.50)	13(14.77)	75(85.23)
χ^2 值						5.274
P值						0.022

4.3 2组高危型 HPV 转阴率比较 研究组转阴 74 例,高危型 HPV 转阴率 84.09%;对照组转阴 56 例,高危型 HPV 转阴率 63.64%,2组比较,差异有统计学意义($\chi^2=9.536, P=0.002 < 0.01$)。

4.4 2组治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平比较 见表2。治疗前,2组血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平均较治疗前降低($P < 0.01$),研究组血清各炎症因子水平均低于对照组($P < 0.01$)。

表2 2组治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平比较($\bar{x} \pm s, n=88$)

组别	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)		IL-6(ng/L)		IL-8(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	34.85 \pm 4.42	16.27 \pm 2.41 ^①	4.45 \pm 0.69	1.72 \pm 0.43 ^①	196.74 \pm 20.26	30.74 \pm 4.63 ^①
对照组	35.17 \pm 4.79	20.53 \pm 2.64 ^①	4.28 \pm 0.75	2.69 \pm 0.58 ^①	205.16 \pm 22.48	43.58 \pm 5.27 ^①
t 值	0.286	4.251	0.413	5.064	0.746	6.843
P值	0.712	0.000	0.578	0.000	0.251	0.000

与治疗前比较,① $P < 0.01$

4.5 2组治疗后12月内宫颈炎复发情况比较 随

访12月内,研究组出现宫颈炎复发病例7例,宫颈炎复发率8.33%;对照组出现宫颈炎复发病例13例,宫颈炎复发率20.00%。2组比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.524, P=0.033 < 0.05$)。

4.6 2组药物不良反应发生率比较 治疗期间,研究组出现恶心、腹泻等胃肠道不良反应5例,头晕乏力3例,不良反应发生率为9.09%。对照组出现恶心、腹泻等胃肠道不良反应4例,头晕乏力2例,不良反应发生率为6.82%,2组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.310, P=0.577 > 0.05$),且患者均无肝肾功能损伤等严重药物不良反应发生。

5 讨论

慢性宫颈炎是一种以宫颈糜烂样改变、上皮乳头状增生、阴道分泌物增多和宫颈接触性出血为主要临床症状的宫颈良性病变,多发于成年女性,通常由急性宫颈炎未得到及时治疗或生殖道病原体持续感染而造成病情迁延所致,慢性宫颈炎病例数量在妇科门诊接诊病例中占据相当大的比例^[9]。女性人群无症状的生理性宫颈柱状上皮异位通常不需要治疗,一旦出现阴道分泌物增多及性状改变、宫颈肿大伴有接触性出血和下腹不适等临床症状时,则意味着宫颈受到沙眼支原体、链球菌或 HPV 等病原的侵袭,若不及时治疗,容易造成病情迁延加剧,炎症反复发作,进展为慢性宫颈炎,不仅增加了治愈难度,而且治疗后易复发,在一定程度上对患者的生殖健康及生活质量造成不利影响。慢性宫颈炎有别于宫颈上皮内瘤变,是一种自限性疾病,通常不会引起宫颈组织恶性病变,然而部分患者合并高危型 HPV 感染,存在诱发宫颈组织恶性病变的风险,应积极予以清除病毒、消除宫颈上皮炎性改变和促进宫颈上皮组织修复的治疗干预。保妇康栓是一种以莪术油为主要成分的中成药,具有行气破瘀、生肌止痛等功效,可以促进宫颈炎损伤的组织细胞修复,缓解瘙痒灼痛,改善宫颈局部免疫功能,提高巨噬细胞对病原微生物的吞噬能力,发挥清除生殖道病原微生物的功效^[10-11]。赵孟军等^[12]研究表明,保妇康栓可提高慢性宫颈炎的治愈水平,并提高对 HPV 的清除效果。

中医学认为,湿热下注型带下病多因脾虚湿盛,郁久化热,或情志不遂,肝郁化火,肝热脾湿,任脉失调而致。湿热下注久治不愈,湿热互结,流注下焦,会导致带下增多、色泽脓黄、质地黏稠、异味、

阴部瘙痒等。止带方出自于《世补斋不谢方》，治疗妇科湿热带下病历史悠久，疗效确切。方中猪苓、茯苓、车前子、泽泻均具有利水渗湿止带的功效；赤芍、牡丹皮具有清热解毒、凉血止血的功效；黄柏、栀子、茵陈具有清热解毒、燥湿止带的功效；川牛膝具有利水通淋、逐瘀通经的功效。诸药共奏清热利湿、解毒逐瘀、调经止带的功效^[13]。现代药理学研究表明，止带方可显著提高大鼠宫颈的免疫功能，下调炎症因子水平，降低宫颈炎病变程度^[14]。张明哲等^[15]研究显示，止带方可有效改善慢性宫颈炎患者的相关临床症状，降低干扰素和白细胞介素等炎症介质水平，并促进 HPV 转阴。

本研究结果显示，研究组总有效率和高危型 HPV 转阴率均高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)，药物不良反应发生率与宫颈炎病变复发率均低于对照组，提示止带方联合保妇康栓在改善慢性宫颈炎相关临床症状、促进宫颈上皮创面恢复方面的疗效较单纯保妇康栓治疗更为显著，且不增加药物的不良反应，安全性较高。同时，通过研究结果可以看出，联合止带方治疗可以大幅提高患者的高危型 HPV 转阴率，而 HPV 阳性感染通常与患者的免疫功能低下密切相关，提示止带方联合保妇康栓治疗可增强患者的免疫功能，有利于提高机体对于生殖道病原微生物的清除能力，并对预防炎症复发和病情迁延产生积极影响。

TNF- α 、IL-6 和 IL-8 均为介导和增强机体炎症反应的重要因子。TNF- α 可通过激活中性粒细胞和淋巴细胞，提高宫颈局部其他炎症因子的合成释放水平；IL-6 可通过诱导免疫细胞增殖的方式，增强炎症反应程度；而 IL-8 可通过细胞趋化作用，触发蛋白酶的释放，直接对宫颈上皮细胞造成炎性损伤。本研究结果显示，2 组治疗后血清各炎症因子水平均低于治疗前($P < 0.01$)，且研究组各炎症因子水平均低于对照组($P < 0.01$)，提示止带方联合保妇康栓可抑制炎症因子合成和分泌，降低宫颈炎反应程度，在一定程度上解释了该中医联合疗法提高慢性宫颈炎疗效的药理学机制。

综上所述，与单用保妇康栓治疗比较，止带方联合保妇康栓可更为有效地降低慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者的宫颈炎反应程度，改善临床症状，促进高危型 HPV 清除，预防宫颈炎复发，提高疗效，且安全性较高，值得在临床推广使用。同时，由于本

研究纳入的样本数量有限，且仅以本站患者为研究对象，所以后续有待通过多中心、大样本量的综合性研究，继续验证该中医联合疗法的疗效。

[参考文献]

- [1] 陆建萍, 袁建芬. 复方沙棘籽油栓联合重组人干扰素治疗高危型 HPV 感染合并慢性宫颈炎疗效[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(4): 302-305.
- [2] 缪新颖, 孙文超. 重组人干扰素联合途径给药治疗慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染的临床观察[J]. 现代实用医学, 2018, 30(6): 765-766.
- [3] 王春艳, 胡旦红. 保妇康栓联用重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈炎合并 HPV 感染临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(11): 104-105.
- [4] 张旭红. 妇科慢性宫颈炎应用中医治疗的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2017, 4(18): 61, 63.
- [5] 韦育红, 马宝满, 黄向华. 内服外用中药联合电波刀治疗慢性宫颈炎效果观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(2): 141-143, 186.
- [6] 何惠娟, 周丽萍. 清热祛湿法对脾虚湿热型高危型 HPV 载量影响的临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(3): 173-175.
- [7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 254-257.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第 1 辑[S]. 1993: 252.
- [9] 钟伟珍, 谭连. 慢性宫颈炎的临床治疗研究进展[J]. 中国社区医师, 2015, 31(5): 9-10.
- [10] 任玲. 45 例宫颈炎合并 HPV 感染患者应用保妇康栓治疗的临床疗效观察[J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2016, 3(21): 50-51.
- [11] 徐丽坤. 保妇康栓治疗宫颈炎合并 HPV 感染的临床分析[J]. 中国处方药, 2015, 13(2): 73-74.
- [12] 赵孟军, 王世杰, 魏文红. 微波联合保妇康栓治疗慢性宫颈炎伴高危型 HPV 感染疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(34): 5730-5731.
- [13] 张晓丹, 赖谦凯. 止带方在妇科疾病中的应用[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(7): 615-616.
- [14] 王晓彤, 林海雄, 李志成, 等. 止带方对大鼠宫颈炎病理形态、IL-6、IL-8 和受孕率的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 361-363.
- [15] 张明哲, 叶贵丹. 止带方加减治疗慢性宫颈炎合并 HPV 感染 LEEP 术后观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 211-216.

(责任编辑: 吴凌)