

清热祛湿法对脾虚湿热型高危型 HPV 载量影响的临床观察

何惠娟, 周丽萍

深圳市罗湖区中医院妇科, 广东 深圳 518000

[摘要] 目的: 观察中药内服外用对脾虚湿热型高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 载量影响的临床疗效。方法: 将 HPV 患者 92 例随机分为 2 组, 治疗组 47 例口服中药清毒利湿汤, 宫颈上药予清毒散; 对照组 45 例口服泛昔洛韦片, 阴道塞用聚甲酚磺醛栓, 15 天为 1 疗程, 可用 1~3 疗程, 于停药后 6、12 月复查 TCT 和 HPV 检测, 评价宫颈炎指标积分疗效。结果: 治疗后 6、12 月, 治疗组 HPV 转阴率、显著改善率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。治疗后 6、12 月, 治疗组宫颈炎指标积分痊愈率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 中药内服外用可以降低高危型 HPV 阳性率和载量, 值得临床推广应用。

[关键词] 高危型人乳头瘤病毒 (HPV); HPV 载量; 清热祛湿; 清毒利湿汤; 清毒散

[中图分类号] R512.99 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 03-0173-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.03.068

近年来, 宫颈癌的发病率持续上升并有年轻化趋势。高危型人类乳头瘤病毒 (HPV) 为宫颈癌的主要危险因素, 随着病毒负荷量的增高, 宫颈病变的程度也升高。减少高危型 HPV 载量是治疗宫颈病变的研究重点和目标。现国内临床还没有抗 HPV 感染的西药、中药和疫苗的报道, 中医中药的研究具有相当大的研发潜力^[1]。本研究观察了中药制剂内服外用对高危型 HPV 载量的影响, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 从 2012 年 1 月—2015 年 1 月在深圳市罗湖区中医院妇科门诊和住院的患者行宫颈癌筛查, 受检者性生活满 1 年以上, 无子宫切除和宫颈手术史; 无盆腔放射治疗史; 目前无妊娠。将符合标准的病例按照简单随机的原则分为 2 组。治疗组 47 例, 年龄 (35.87 ± 7.40) 岁; 宫颈炎指标积分 (2.79 ± 0.69) 分; HPV 检测 RLU/CO 比值中位数 86.32。对照组 45 例, 年龄 (36.13 ± 8.73) 岁, 宫颈炎指标积分 (2.87 ± 0.73) 分, HPV 检测 RLU/CO 比值中位数 102.14。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 辨证标准 参照《中医妇科学》(第 2 版)^[2]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]制定标准如

下: 带下量多, 质稠, 色黄或赤白相夹, 或伴异味, 或伴接触性出血, 神疲乏力, 纳少腹胀, 舌质胖, 苔薄黄或黄腻, 脉细滑。符合脾虚湿热型。

1.3 纳入标准 ①年龄在 25~60 岁之间, 有性生活史且满 1 年以上的妇女。②经杂交捕获二代 (HC₂) 高危型 HPV 检测, 检测次数 ≥ 2 次, 持续时间 ≥ 2 年, 结果均为阳性者 (≥ 1)。③TCT 结果为 ASCUS 或 LSIL 者行组织病理学检查, 结果为炎症者。④宫颈液基细胞学 (TCT) 检测结果炎性反应中度者。⑤宫颈糜烂 (或称柱状上皮外移) 程度中度者。

1.4 排除标准 ①滴虫、霉菌、淋病奈瑟菌、衣原体任何一种感染者。②重度柱状上皮外移者。③有重要脏器疾病者。④过敏体质者。⑤孕期或哺乳期者。⑥宫颈上皮内瘤变 (CIN) 或宫颈癌者。

2 治疗方法

2.1 治疗组 清毒利湿汤内服。处方: 党参、黄芪各 10~50 g, 茯苓、白术、山药、薏苡仁、芡实、败酱草、白花蛇舌草、丹参、土茯苓、萹藤各 10~30 g。每天 1 剂, 水煎, 于月经干净后 3~5 天开始服用, 连续用药 15 天为 1 疗程, 可用 1~3 疗程。清毒散外用, 处方: 紫草、黄柏、枯矾各 30 g, 苦参 10 g, 冰片、血竭各 5 g。将上述药研成极细末混

[收稿日期] 2015-10-15

[作者简介] 何惠娟 (1980-), 女, 主治中医师, 主要从事中医妇科临床工作。

匀,高压消毒后贮瓶密封备用。于月经干净后3~5天开始使用,以利夫康液冲洗患者外阴及阴道,以窥阴器撑开阴道,显露患者宫颈,清除阴道及宫颈分泌物,无菌棉签蘸取药物粉末(用量约5g)涂于宫颈,每天1次。连续用药15天为1疗程,可用1~3疗程。

2.2 对照组 泛昔洛韦片(丽珠集团丽珠制药厂)口服,每次250mg,每天3次,连用7天为1疗程,可用1~3疗程。聚甲酚磺醛栓(华北制药股份有限公司)外用,月经干净后3~5天后阴道塞用,每次1枚,连用12天为1疗程,可用1~3疗程。

嘱患者治疗期间尽量避免性生活3月。

3 观察项目与统计学方法

3.1 观察项目 ①宫颈液基细胞学检查(TCT):检测采用美国TriPath公司的AutoCyte Prep试剂盒,统计TCT检测评分:按正常、轻度炎症反应、中度炎症反应分别记为0、1、2分。②高危型HPV-DNA检测:应用美国Digene公司第二代杂交捕获实验(hybrid capture, HC)采样工具包从患者宫颈管采集标本,测定RLU/CO比值。③统计宫颈糜烂(或

称柱状上皮外移)评分:按无、轻、中度分别记为0、1、2分。评价临床疗效。

3.2 统计学方法 软件采用SPSS17.0软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献[4]拟定。HC检测比值RLU/CO改善率分为:转阴:治疗后HC ≤ 1 ;显著改善:未转阴,但改善率 $\geq 66\%$;改善:33% \leq 改善率 $< 66\%$;无改善:改善率 $< 33\%$;升高:HC检测比值高于治疗前。宫颈炎指标积分改善率分为:痊愈:TCT阴性,宫颈光滑;显效:未达痊愈,但改善率 $\geq 66\%$;有效:33% \leq 改善率 $< 66\%$;无效:改善率 $< 33\%$ 或升高。宫颈炎指标积分=细胞学(TCT)积分+体征(宫颈糜烂)积分;改善率=(治疗前值-治疗后值)/治疗前值 $\times 100\%$ 。

4.2 2组治疗后HPV RLU/CO比值改善情况比较见表1。治疗后6、12月,治疗组HPV转阴率、显著改善率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。

表1 2组治疗后HPV RLU/CO比值改善情况比较

组别	n	例(%)									
		转阴		显著改善		改善		无改善		升高	
		6月	12月	6月	12月	6月	12月	6月	12月	6月	12月
治疗组	47	23(48.9)	24(51.1)	12(25.5)	16(34.0)	9(19.2)	4(8.5)	2(4.3)	2(4.3)	1(2.1)	1(2.1)
对照组	45	5(11.1)	7(15.6)	8(17.9)	7(15.6)	12(26.7)	12(26.7)	14(31.1)	13(28.9)	6(13.2)	6(13.2)
χ^2 值		25.340	28.452	7.315	9.535	-	-	-	-	-	-
P值		0.000	0.000	0.027	0.021	-	-	-	-	-	-

4.3 2组治疗后宫颈炎指标积分疗效比较 见表2。治疗后6、12月,治疗组宫颈炎指标积分痊愈率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表2 2组治疗后宫颈炎指标积分疗效比较

组别	n	例(%)							
		痊愈		显效		有效		无效	
		6月	12月	6月	12月	6月	12月	6月	12月
治疗组	47	35(74.4)	37(78.8)	8(17.0)	8(17.0)	2(4.3)	1(2.1)	2(4.3)	1(2.1)
对照组	45	5(11.1)	5(11.1)	4(8.9)	5(11.1)	25(55.6)	24(53.4)	11(24.4)	11(24.4)
χ^2 值		49.637	54.549	-	-	-	-	-	-
P值		0.000	0.000	-	-	-	-	-	-

4.4 不良反应 治疗组未发生感染、出血、阴道黏膜破损、恶心呕吐等上消化道并发症。对照组26例患者有不同程度的头晕、恶心、疲劳等不良反应,均

呈可逆性,对治疗没有造成影响。

5 讨论

HR-HPV感染是宫颈癌的必要因素。机体感染HPV后,使细胞免疫、体液免疫以及局部免疫功能降低。感染HPV后病毒能否被清除以及是否发生持续高危型病毒感染进而发展为CIN和宫颈癌,主要取决于机体的免疫力^[5]。现代医学对HPV亚临床感染的治疗尚未重视和普及,目前仍无彻底清除HPV的有效方法。目前,针对宫颈HPV感染的西药主要用于抗病毒和提高免疫,其疗效及副作用仍存在争议,而HPV基因疫苗的研究虽达到一定水平,但其临床应用的安全性还有待进一步考察^[6~7]。中药的运用弥补了西医治疗病毒感染性疾病的空白。如能对早期

HPV 感染者进行干预,对提高远期防治 HPV 的致瘤性和肿瘤形成具有积极的意义。

中医学理论认为,机体感染 HPV 病毒后,机体正气不足,免疫力下降而不能驱邪外出,郁久成瘀毒,继而发展为癌前病变甚至癌变。病机为虚、热毒、瘀湿。辨证分型以湿热瘀毒为主证型,以脾虚、肝郁、肾阴虚、肾阳虚等兼证为次证型,治疗以扶正补虚为主,佐以清热利湿,解毒散结。因病变部位在胞门,目前中医多采用外治法,将具有清热解毒、活血散结、祛腐生肌作用的中药做成散剂、栓剂等剂型在胞门处局部治疗。亦有采用中药汤剂口服,佐以健脾益气之药物,达到扶正祛邪的目的。现代药理研究证实常用于抗 HPV 的药物具有抑菌、抗病毒、消炎、止痛、调节免疫功能的作用。

临床中笔者采用中药内服外用治疗本病,收到较好疗效。内服方清毒利湿汤方中党参、黄芪补气健脾、扶正固本;茯苓、白术、薏苡仁健脾利湿;山药固精止带;芡实除湿止带;败酱草、白花蛇舌草、土茯苓、萆薢清热利湿解毒;丹参取其活血凉血之功。全方具有清热祛湿、健脾益气、扶正固虚、增强免疫的作用。现代药理研究表明,党参、黄芪能提高机体免疫功能。丹参能改善微循环、促进组织的修复与增生,并能增强机体的免疫力。白花蛇舌草能抗肿瘤并能增强机体免疫功能。败酱草现代研究有抗病毒、抗肿瘤的作用,且其抗病毒指数明显高于病毒唑^[8]。清毒散中的血竭有活血化瘀、止血收敛、软坚散结、祛腐生肌等功效。枯矾解毒收敛杀虫;冰片清热解毒生肌;黄柏清热燥湿止带。现代药理研究证实,清热类药物则有广泛抗炎、抗肿瘤及增强免疫的作用。紫草凉血活血、解毒透疹;邓远辉等^[9]从紫草中获得紫草多糖,观察发现紫草多糖具有体外抑制 HPV-DNA 活性。苦参碱具有明显的抗肿瘤和抗病毒活性^[10],并能有效抑制 HPV^[11]。诸药合用,共奏清热解毒、活血散结、祛腐生肌的作用。通过中药内服外用,可以增强机体免疫力而抑制病毒,并且可以直接作用于病毒,降低病毒载量。因此,治疗组 HR-HPV 转阴疗

效显著。

本次观察结果表明,中药制剂内服外用既能提高患者免疫力,又能降低高危型 HPV 阳性率和载量,治疗方法简单易行,对生殖功能影响小,值得临床推广运用。但本研究样本量较少,也缺乏相关的动物实验及作用机制等基础研究,以后可以在此方面进一步研究,以便更好地评定、总结和提高中医药治疗 HR-HPV 的疗效。

[参考文献]

- [1] 肖静,黄健.对高危型 HPV 治疗的研究进展[J].现代预防医学,2007,34(8):1462-1465.
- [2] 张玉珍.中医妇科学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2002:183-189.
- [3] 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,2002:388-390.
- [4] 卞美璐,陈庆云,朱鹃,等.保妇康栓治疗宫颈持续人乳头瘤病毒感染炎症性疾病的临床观察[J].中国实用妇科与产科杂志,2010,26(5):383-384.
- [5] 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,2008,24(12):949-951.
- [6] Arrese J, Paquet P, Claessens N, et al. Dermal dendritic cells in anogenital warty lesions unresponsive to an immune-reponse modifier [J]. Cutan Pathol, 2001, 28(3):131-134.
- [7] Eiben GL, Da Silva DM, Fausch SC, et al. Cervical cancer vaccines recent advances in HPV research[J]. Vir immunol, 2003, 16(2):111-121.
- [8] 张凤梅,李洪源,李霞,等.败酱草多糖体外抗呼吸道合胞病毒作用的研究[J].黑龙江医药科学,2006,29(1):48-50.
- [9] 邓远辉,韩凌,王海兰.紫草多糖的分离纯化及生物活性研究[J].中药材,2008,31(5):753-756.
- [10] Li H, Tan G, Jiang X, et al. Therapeutic effects of matrine on primary and metastatic breast cancer[J]. Am J Chin Med, 2010, 38(6):1115-1130.
- [11] 王玉欢,王芳,李妍芹.苦参软膏治疗宫颈 HPV 感染的临床研[J].西南国防医药,2013,23(2):189-191.

(责任编辑:冯天保)