

疣毒净制剂对高危型人乳头瘤病毒感染患者 宫颈局部免疫细胞的影响

唐虹¹, 龙泳伶², 刘丽华¹, 孙琼洋¹

1. 广东省中医院, 广东 广州 510120

2. 广州中医药大学, 广东 广州 510006

[摘要] 目的: 通过检测高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 感染患者宫颈局部免疫细胞的数量, 观察疣毒净制剂对宫颈局部免疫细胞的影响。方法: 将 70 例 HR-HPV 感染患者根据是否接受疣毒净制剂治疗而分为治疗组和对照组各 35 例。治疗组以疣毒净外洗液、点涂霜治疗, 治疗 3 个月经周期; 对照组不用药, 随访 3 月。观察 HR-HPV 的转阴情况与宫颈病变程度, 测定宫颈活检组织中基底层及上皮层中的 CD4⁺、CD8⁺ 细胞计数, 计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。结果: 3 月后, 治疗组 HR-HPV 转阴率为 74.3%, 对照组 HR-HPV 转阴率为 14.3%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组好转率为 88.6%, 对照组好转率为 45.7%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组宫颈组织 CD4⁺ 细胞计数较治疗前上升, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CD8⁺ 细胞计数与治疗前比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组 CD8⁺ 细胞计数与随访前比较有所增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CD4⁺ 细胞计数与随访前比较稍有增高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组宫颈组织 CD4⁺ 细胞计数高于对照组, CD8⁺ 细胞计数低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组宫颈组织 CD4⁺/CD8⁺ 比值 ≥ 1 的病例数多于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 采用疣毒净制剂治疗宫颈 HPV 感染疗效明显, 可有效提高 HPV 转阴率和宫颈病变的组织学疗效, 作用机制可能与增强机体的细胞免疫功能有关, 是防治 HPV 感染有效的中医药疗法。

[关键词] 高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV); HPV 感染; 疣毒净; 免疫 T 淋巴细胞

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2018) 11-0135-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.11.038

Effects of Youdujing Preparation on Local Immune Cells in the Cervix of Patients with High-risk Human Papillomavirus Infection

TANG Hong, LONG Yongling, LIU Lihua, SUN Qiongyang

Abstract: **Objective:** To observed the effect of Youdujing preparation on local immune cells in the cervix by measuring the number of local immune cells in the cervix of patients with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection. **Methods:** Divided 70 cases of patients with HR-HPV infection into the treatment group and the control group according to whether they were treated with Youdujing preparation, 35 cases in each group. The treatment group was treated with Youdujing external lotion and cream, and treated for three menstrual cycles. The control group did not take medicine and were followed up for three months. Observed the condition of HR-HPV becoming negative and the degree of cervical lesions; measured the number of CD4⁺ and CD8⁺ cells in basal layer and epithelial layer of cervical biopsy tissue; calculated the ratio of CD4⁺ to CD8⁺. **Results:** After three months, the negative conversion rate of HR-HPV was 74.3% in the treatment group and 14.3% in the control group, the difference being significant ($P < 0.01$). The improvement rate was 88.6% in the treatment group and 45.7% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). CD4⁺ cell count in cervical tissue in the treatment group was increased when compared with that before treatment, the difference being significant ($P < 0.05$); after treatment, there was no significant difference being found in the comparison of CD8⁺ cell count when compared with that before treatment ($P > 0.05$). CD8⁺ cell count in the control group was increased when compared with that before the follow-up, the difference being

[收稿日期] 2018-03-08

[基金项目] 广东省中医药局课题 (20161099)

[作者简介] 唐虹 (1983-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤和宫颈疾病。

significant ($P < 0.05$); CD4⁺ cell count was slightly increased when compared with that before the follow-up, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). CD4⁺ cell count in the treatment group was higher than that in the control group, while CD8⁺ cell count was lower, differences being significant ($P < 0.05$). The number of cases of patients (CD4⁺/CD8⁺ ≥ 1) in the treatment group was larger than that in the control group, the difference being significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** The therapy of Youdujing preparation has significant therapeutic effect on patients infected HPV, which can effectively improve the negative conversion rate of HPV and histological effect of cervical lesions. The mechanism may be related to enhancing the cellular immune function of the body, and it is an effective Chinese medicine therapy to prevent and treat HPV infection.

Keywords: High-risk human papillomavirus (HR-HPV); HPV infection; Youdujing; Immune T-lymphocytes

高危型人乳头瘤病毒(High risk-human papillomavirus, HR-HPV)持续感染是宫颈癌变的必要因素。HPV 作为一种入侵的微生物病原体,感染后可通过人体自身的体液和细胞免疫应答而清除^[1]。目前现代医学针对 HPV 多集中在对疫苗的研究,而广大已感染 HR-HPV 的患者尚缺乏有效的治疗措施^[2]。疣毒净是广东省中医院的院内制剂,用于治疗因 HPV 导致的多种疾病,包括宫颈癌前病变、生殖器尖锐湿疣、皮肤扁平疣等,临床疗效显著^[3-5]。肖静等^[6]研究亦发现疣毒净制剂能清除宫颈上皮内瘤变 I 级(CIN I)以下患者的 HR-HPV,对宫颈病变程度也有明显的改善作用。本研究拟通过对 HR-HPV 感染患者疣毒净治疗前后宫颈局部免疫细胞的数量变化进行研究,探讨是否存在差异性,为疣毒净是否能改善 HPV 感染患者的细胞免疫功能提供实验数据,现总结报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月—2017 年 12 月于本院妇科门诊行宫颈 HR-HPV 检测为阳性,阴道镜下宫颈活检病理诊断为 HPV 感染(SPI)、CIN I 的 70 例病例,根据是否接受疣毒净制剂治疗而分为治疗组和对照组各 35 例。治疗组年龄 23 ~ 46 岁,平均(34.2 ± 7.9)岁;对照组年龄 22 ~ 47 岁,平均(33.0 ± 7.0)岁。2 组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 HR-HPV(+), CIN ≤ I 级。

1.3 纳入标准 年龄 18 ~ 50 岁,有性生活史的女性患者;符合诊断标准;患者未参加任何临床试验,未使用与试验药物类似疗效的药物;近期无生育要求;无重大脏器疾患;随访期间无阴道冲洗,性生活均使用避孕套;愿意配合治疗、随诊,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 有外生殖器真菌、滴虫感染或其他合并症;孕妇;免疫功能异常患者;严重心血管疾病、肝肾疾病、造血系统疾病、全身慢性消耗性疾病患者;精神疾病、癌病患者;有药物过敏史或变态反应病史;CIN ≥ II 级。

2 研究方法

2.1 治疗组 月经结束 3 天后以 10%疣毒净外洗液(广东省中医院自制,由紫草、虎杖、大青叶、板蓝根、苦参、黄柏等组成)冲洗阴道,抹干宫颈后使用疣毒净点涂霜(广东省中医院自制,由鸦胆子、紫草、莪术、明矾、细辛、白及等组成)点涂

宫颈管内 1 cm 至鳞柱交界外侧 0.3 cm,限制活动 5 min 后,再使用 10%疣毒净外洗液冲洗阴道。每个月经周期中首周治疗 3 次,之后每周 2 次,连用 3 周,治疗 3 个月经周期,共 19 次。

2.2 对照组 宫颈不上药,研究进行期间房事需戴避孕套。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 治疗前以及治疗 3 月结束后第 1 次月经干净 3 ~ 7 天行宫颈 HR-HPV 检测,行阴道镜下宫颈活检、颈管搔刮,将组织物送病理检测。查阅 HPV 检测报告、病理活检报告并记录。宫颈病变程度指标:好转:宫颈病变程度减轻(CIN I 或 HPV 感染转为宫颈慢性炎);维持:宫颈病变程度相同;恶化:宫颈病变程度加重。病理科调取入组患者宫颈组织活检的蜡块进行切片,免疫组化染色,测定宫颈活检组织中基底层及上皮层中的 CD4⁺、CD8⁺ 细胞计数,计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

3.2 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件统计数据。计量资料组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 研究结果

4.1 2 组 HR-HPV 转阴率比较 见表 1。3 月后,治疗组 HR-HPV 转阴率为 74.3%,对照组 HR-HPV 转阴率为 14.3%,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

组别	n	例(%)	
		转阴	无效
治疗组	35	26(74.3) ^①	9(25.7)
对照组	35	5(14.3)	30(85.7)

与对照组比较,① $P < 0.01$

4.2 2 组宫颈活检结局比较 见表 2。3 月后,治疗组好转率为 88.6%,对照组好转率为 45.7%,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	n	例(%)		
		好转	维持	恶化
治疗组	35	31(88.6) ^①	4(11.4)	0
对照组	35	16(45.7)	12(34.3)	7(20.0)

与对照组比较,① $P < 0.05$

4.3 2 组宫颈组织中 CD4⁺、CD8⁺细胞表达情况比较 见表 3。3 月后, 治疗组宫颈组织 CD4⁺ 细胞计数值较治疗前上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$), CD8⁺ 细胞计数值与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示疣毒净治疗后, 宫颈局部的 CD4⁺ 细胞增加, 细胞免疫力增强。对照组 CD8⁺ 细胞计数值与随访前比较有所增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$), CD4⁺ 细胞计数值与随访前比较稍有增高, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 提示随访期间, 对照组宫颈局部的 CD4⁺ 细胞增加幅度小, 而 CD8⁺ 细胞增多, 细胞免疫力减弱。治疗组宫颈组织 CD4⁺ 细胞计数值高于对照组, CD8⁺ 细胞计数值低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示疣毒净能加强 CD4⁺ 细胞在宫颈局部的聚集或迁移, 同时抑制 CD8⁺ 细胞的聚集, 加强机体细胞免疫能力。

表 3 2 组宫颈组织中 CD4⁺、CD8⁺细胞表达情况比较($\bar{x} \pm s$) 个

时 间	治疗组		对照组	
	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
治疗前 / 随访前	162.4 ± 4.8	49.4 ± 6.4	163.3 ± 5.8	41.1 ± 5.9
治疗后 / 随访后	192.2 ± 4.4 ^{①②}	38.6 ± 5.3 ^②	167.8 ± 5.3	81.7 ± 12.7 ^①

与本组治疗前/随访前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组随访后比较, ② $P < 0.05$

4.4 2 组宫颈组织 CD4⁺/CD8⁺比值比较 见表 4。3 月后, 治疗组宫颈组织 CD4⁺/CD8⁺ 比值 ≥ 1 的病例数多于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 4 2 组宫颈组织 CD4⁺/CD8⁺比值比较

组 别	n	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值 ≥ 1	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值 < 1
治疗组	35	35(100) ^①	0
对照组	35	28(80.0)	7(20.0)

与对照组比较, ① $P < 0.01$

5 讨论

HR-HPV 的持续感染会导致宫颈癌前病变及浸润癌的发生。感染 HPV 之后, 大部分的患者可通过自身免疫清除, 而免疫功能较差的患者则可能持续感染甚至发生宫颈病变。正常人群清除 HPV 的时间, 低危型平均需要 5~6 月, 高危型平均需要 8~14 月^[7]。

HR-HPV 感染是现代医学疾病名称, 可归属于中医学带下病的范畴。病因主要为风邪、湿热、寒邪、痰湿、生活因素等。而湿热则为带下病主要的致病因素, 清热祛湿解毒为其主要治则。疣毒净外洗液中的紫草、虎杖、大青叶可清热凉血, 黄柏、苦参、板蓝根可清热燥湿解毒, 全方有清热祛湿解毒之效, 能有效改善阴道微环境。而疣毒净点涂霜中的紫草清热凉血, 莪术破血祛瘀, 细辛祛风散寒, 均有清热祛湿解毒之效, 因疣毒净点涂霜内含有的鸦胆子有腐蚀赘疣的作用, 故上药时间不宜超过 5~10 min, 后需使用疣毒净洗剂或其他灭菌注射

用水清洗, 以防灼伤宫颈。同时, 药方中加入的明矾、白及均可起收敛止血、消肿生肌的作用。陶萍萍等^[8]将清热解毒制剂(包含白花蛇舌草、苦参、大青叶、黄柏、鸦胆子等)作用于宫颈局部来治疗宫颈 HPV 感染, 结果显示不仅能够增加 HPV 清除率, 还能上调 Th1 分泌的细胞因子, 增强免疫力。本研究结果显示, 使用疣毒净治疗 3 月后, 治疗组 HR-HPV 清除率达到 74%, 远远高于对照组, 同时宫颈病理学结果也有明显的改善。

在清除 HPV 的过程中, 细胞免疫起到关键作用。细胞免疫由 T 淋巴细胞介导, 成熟 T 淋巴细胞分为 CD4⁺T 淋巴细胞或 CD8⁺T 淋巴细胞, 淋巴细胞亚群之间的平衡是免疫监视、免疫防御、稳定发挥机体免疫功能的必备条件。CD4⁺/CD8⁺ 比值的正常范围为 1.2~1.9, 一旦打破这种平衡, 机体就容易被病原菌所感染, 其比值低于 1 提示免疫功能低下或免疫功能处于抑制状态, 可能引起肿瘤的发生^[9]。黄志欣等^[10]报道保妇康栓能有效抑制 HPV, 可能是通过提高宫颈局部的细胞免疫功能起效, 治疗后 CD4⁺ 细胞阳性率上升, CD8⁺ 细胞阳性率下降, 从而发挥抑制病毒作用。本研究结果显示, 疣毒净治疗后, 治疗组宫颈组织中的 CD4⁺ 细胞数较治疗前增高($P < 0.05$), 但 CD8⁺ 细胞数没有明显的变化; 对照组 CD8⁺ 细胞数值较随访前升高($P < 0.05$); 治疗组宫颈组织 CD4⁺/CD8⁺ 比值 ≥ 1 的病例数多于对照组($P < 0.01$)。因此, 疣毒净可能的作用机制是通过增加 CD4⁺ 细胞表达, 进而提高 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 起到改善机体细胞免疫功能的作用。

综上所述, 采用疣毒净制剂治疗宫颈 HPV 感染疗效明显, 可有效提高 HPV 转阴率和宫颈病变的组织学疗效, 作用机制可能与增强机体的细胞免疫功能有关, 是防治 HPV 感染有效的中医药疗法。

【参考文献】

- [1] Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention[J]. Int J Gynecol Cancer, 2005, 15(5): 727-746.
- [2] 黄海霞, 李桂玲. 宫颈癌的免疫学发病机制和疫苗的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(9): 1278-1282.
- [3] 肖静, 黄健玲, 蔡林儿. 疣毒净治疗 HR-HPV 感染宫颈病变的研究[J]. 广东医学, 2011, 32(15): 2036-2039.
- [4] 江光明, 禚国维, 范瑞强. 疣毒净系列制剂对复发性尖锐湿疣局部 HPV 清除作用及超微结构观察[J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2003, 10(2): 77-79.
- [5] 冯怡, 邓远辉, 禚国维, 等. 疣毒净霜剂的研制及其体外药效学[J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(5): 262-263.
- [6] 肖静, 吴佳, 于斌, 等. 疣毒净制剂治疗宫颈 HR-HPV 感染患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1212-1215.

- [7] Stanley M. Immune responses to human papillomavirus [J]. Vaccine, 2006, 24(5): 16–22.
- [8] 陶萍萍, 周庆华, 杨玉梅, 等. 清热解毒制剂宫颈用药对 HPV 感染者局部免疫因子变化的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 10(6): 25–29.
- [9] Bais AG, Beckmann I, Lindemans J, et al. A shift to a peripheral Th2-type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN III lesions [J]. J Clin Pathol, 2005, 58(10): 1096–1100.
- [10] 黄志欣, 廖蒔, 吴秀霞. 保妇康栓治疗 CIN I 前后 T 淋巴细胞亚群的变化及临床意义[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(12): 980–982.
- (责任编辑: 吴凌)

止痛化癥汤治疗盆腔炎性包块湿热瘀结证 50 例临床观察

刘娟, 汪绍富

金华市婺城区第一人民医院, 浙江 金华 321075

[摘要] 目的: 探讨止痛化癥汤治疗盆腔炎性包块湿热瘀结证的临床疗效。方法: 将盆腔炎性包块湿热瘀结证患者 100 例按数字表法随机分为 2 组各 50 例, 对照组采用注射用头孢噻肟钠、替硝唑注射液治疗。治疗组在对照组基础上给予止痛化癥汤治疗。2 组连续治疗 3 周后比较患者的湿热瘀结证证候积分、临床疗效。采取 B 超检测治疗前后包块大小。结果: 治疗组总有效率为 94.00%, 高于对照组的 77.55% ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 2 组治疗后湿热瘀结证证候积分明显减少 ($P < 0.01$)。与对照组比较, 治疗组治疗后湿热瘀结证证候积分明显少于对照组 ($P < 0.01$)。与治疗前比较, 2 组治疗后包块大小显著减少 ($P < 0.01$)。治疗后 1 周和 3 周, 治疗组治疗后包块大小均低于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 止痛化癥汤联合常规西药干预盆腔炎性包块湿热瘀结证可改善患者中医症状、消退包块, 疗效优于单纯西药抗感染治疗。

[关键词] 盆腔炎性包块; 湿热瘀结证; 止痛化癥汤; 抗感染治疗; 中西医结合疗法

[中图分类号] R711.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 11-0138-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.11.039

Clinical Observation on Zhitong Huazheng Tang for 50 Cases of Pelvic Inflammatory Mass with Damp-heat and Blood Stasis Syndrome

LIU Juan, WANG Shaofu

Abstract: Objective: To explore the clinical effect of Zhitong Huazheng tang for 50 cases of pelvic inflammatory mass with damp-heat and blood stasis syndrome. **Methods:** Divided 100 cases of patients with pelvic inflammatory mass with damp-heat and blood stasis syndrome into two groups according to random number table method, 50 cases in each group. The control group received injection of cefotaxime sodium and tinidazole injection for treatment, while the treatment group additionally received Zhitong Huazheng tang based on the treatment of the control group. After continuous treatment of three weeks in the two groups, compared the symptom scores of damp-heat and blood stasis syndrome and the clinical effect of patients. Detected the size of masses before and after treatment by ultrasonography. **Results:** The total effective rate was 94.00% in the treatment group, higher than that of 77.55% in the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the symptom scores of damp-heat and blood stasis syndrome in the two groups after treatment were significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with that in the control group, the symptom score of damp-heat and blood stasis syndrome in the treatment group after treatment was obviously lower ($P < 0.01$). Compared with those before treatment, the size of masses in the two groups after treatment was significantly decreased ($P < 0.01$). After treatment of one and three weeks, the size of masses in the treatment group was smaller than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The therapy of Zhitong

[收稿日期] 2018-04-19

[作者简介] 刘娟 (1982-), 女, 主治医师, 主要从事中西医结合妇科临床工作。