柴归汤联合重组人干扰素α-2a栓治疗宫颈HR-HPV感染临床研究

苏丹，郭蕊

台州市黄岩区中医院妇产科，浙江 台州 318020

［摘要］**目的：**观察柴归汤联合重组人干扰素α-2a栓治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒（HR-HPV）感染的临床疗效及对血清炎症因子的影响。**方法：**选取宫颈HR-HPV感染患者80例，依随机数字表法分为对照组和研究组各40例。对照组给予重组人干扰素α-2a栓阴道置药治疗，研究组在对照组基础上给予柴归汤口服治疗。2组均治疗3个月经周期，比较2组临床疗效、中医证候评分、HR-HPV转阴率、炎症感染消失率、血清炎症因子［肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、超敏C-反应蛋白（hs-CRP）、白细胞介素-4（IL-4）、白细胞介素-12（IL-12）］水平及用药安全性。**结果：**研究组总有效率为95.00%，对照组为75.00%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，研究组HR-HPV转阴率为82.50%、炎症感染消失率为97.50%，对照组分别为62.50%、77.50%，2组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组带下量、带下色、带下质、带下气味、接触性出血、腰腹坠痛、小便涩痛、阴痒、口苦咽干等中医证候评分均较治疗前下降（$P<0.05$），且研究组上述各项评分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组TNF-α、hs-CRP、IL-4水平均较治疗前降低（$P<0.05$），IL-12水平较治疗前升高（$P<0.05$）；且研究组TNF-α、hs-CRP、IL-4水平低于对照组（$P<0.05$），IL-12水平高于对照组（$P<0.05$）。治疗期间，研究组不良反应发生率为5.00%，对照组为10.00%，2组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**柴归汤结合重组人干扰素α-2a栓治疗宫颈HR-HPV感染能提高临床疗效，有效抑制机体炎症反应，改善机体免疫功能及中医证候，且不良反应相对较少。

［关键词］宫颈高危型人乳头瘤病毒感染；柴归汤；重组人干扰素α-2a栓；HR-HPV转阴率；炎症因子
［中图分类号］R711.74 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）16-0117-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.16.023

Clinical Study on Chaigui Decoction Combined with Recombinant Human Interferon α-2a Suppository for Cervical HR-HPV Infection

SU Dan, GUO Rui

Department of Obstetrics and Gunecology, Taizhou Huangyan District Hospital of Chinese Medicine, Taizhou Zhejiang 318020, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Chaigui Decoction combined with recombinant human interferon α-2a suppository for cervical high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection and its effect on serum inflammatory factors. **Methods:** A total of 80 cases of patients with cervical HR-HPV infection were selected and divided into the control group and the study group according to the random number table method, with 40 cases in each group. The control group was treated with vaginal application with recombinant human interferon α-2a suppository, and the study group was additionally given the oral administration of Chaigui Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for three menstrual cycles. The clinical effects, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, the

［收稿日期］2022-05-22
［修回日期］2023-04-23
［基金项目］台州市黄岩区科技计划项目（2021061）
［作者简介］苏丹（1985-），女，主治中医师，E-mail：cheer_c00@163.com。

negative conversion rate of HR-HPV, the disappearance rate of inflammation and infection, the levels of serum inflammatory factors [tumor necrosis factor-α (TNF-α), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-4 (IL-4), interleukin-12 (IL-12)], and the medication safety were compared. **Results:** The total effective rate was 95.00% in the study group and 75.00% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the negative conversion rate of HR- HPV and the disappearance rate of inflammation and infection was 82.50% and 97.50% respectively in the study group, and 62.50% and 77.50% respectively in the control group, differences being significant ($P<0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores including leucorrhea volume, leucorrhea color, leucorrhea texture feeling, leucorrhea smell, contact bleeding, falling sensation of waist and abdomen, painful urination, vaginal itch, and bitter taste and dry throat in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above scores in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$).After treatment, the levels of TNF-α, hs-CRP, and IL-4 in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and IL-12 levels were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the levels of TNF-α, hs-CRP, and IL-4 in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the IL-12 level was higher than that in the control group ($P<0.05$). During treatment, the incidence of adverse reactions was 5.00% in the study group and 10.00% in the control group, there being no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Chaigui Decoction combined with recombinant human interferon α-2a suppository for cervical HR- HPV infection can improve the clinical effect and effectively inhibit the inflammatory responses, improve the body's immune function and the TCM syndrome, with relatively fewer adverse reactions.

Keywords: Cervical high-risk human papillomavirus infection; Chaigui Decoction; Recombinant human interferon α-2a suppository; Negative conversion rate of HR-HPV; Inflammatory factors

生殖道感染人乳头状瘤病毒(HPV)，根据其生物学特性及致病能力不同，分为高危型(HR-HPV)和低危型(LR-HPV)；其中LR-HPV常见类型有HPV6、11等型，HR-HPV常见类型有HPV16、18、52等型[1]。HR-HPV感染是宫颈癌发生的主要因素，大部分HPV病毒感染只是暂时的，可以通过自身免疫系统清除；当HR-HPV持续感染，则可发展为宫颈癌前病变或癌变，此时自身免疫系统难以清除[2]。目前，针对HR-HPV感染以疫苗预防为主，干预方法主要有药物、手术、物理疗法，虽短期内能取得不错效果，但尚不能彻底治愈，预防宫颈癌关键在于有效清除HR-HPV病毒[3]。临床上治疗HPV感染药物多种，临床常用且效果较好的药物为干扰素。重组人干扰素α-2a栓是一种广谱抗病毒药物，主要用于抑制病毒核酸的复制和转录，具有免疫调节功能，可促进和维护机体的免疫监视、防护和免疫自稳。但单一应用重组人干扰素α-2a栓治疗HR-HPV感染疗效有限。近年来，中医药治疗宫颈HR-HPV感染受到诸多关注，并取得一定成效[4-6]。柴归汤具有疏肝健脾、养血活血、祛风除湿、除寒泻热的功效，常用于女性体质调理。本研究采用重组人干扰素α-2a栓与柴归汤联用治疗宫颈HR-HPV感染患者，观察其临床疗效及对血清炎症因子水平的影响，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《2010年美国疾病控制中心人乳头瘤病毒感染治疗指南》[7]中相关标准。经病理学指标、阴道电镜检查等临床相关检查明确为宫颈HR-HPV感染，如核酸分型检测(荧光PCR熔解曲线法)、对宫颈脱落细胞中的HPV-DNA进行分型检

测，HPV（6、11、16、18等）出现1种或多种型阳性，即为HR-HPV感染。

1.2　辨证标准　参照《中医妇科学》[8]中带下病湿热下注型辨证标准。症见带下量多，色黄，有腥臭气，阴部瘙痒，小便短赤，口苦咽干，胸闷心烦，舌苔黄腻，脉滑数。

1.3　纳入标准　符合上述诊断及辨证标准；自愿参与本研究并签署知情同意书；无本研究所用药物过敏史；宫颈脱落细胞新柏氏液基薄层细胞学检测（TCT）未见上皮内瘤样病变及恶性细胞（NILM）或无明确意义的非典型细胞的改变（ASC-US）；近期内无生育要求；未绝经，有性生活史。

1.4　排除标准　宫颈病变程度为高度鳞状上皮内病变（HSLL）；同时参与其他研究；伴有外生殖器急性感染；病情危重或不能按规定方案用药；妊娠或哺乳期妇女；伴有严重器质性疾病；伴有精神疾病。

1.5　一般资料　选取2019年3月—2021年10月台州市黄岩区中医院就诊的80例HR-HPV患者，随机分为对照组和研究组各40例。对照组年龄25～50岁，平均（39.16±4.95）岁；宫颈糜烂程度：轻度4例，中度26例，重度10例；阴道清洁度：Ⅰ度2例，Ⅱ度11例，Ⅲ度22例，Ⅳ度5例。研究组年龄25～50岁，平均（40.63±5.13）岁；宫颈糜烂程度：轻度5例，中度24例，重度11例；阴道清洁度：Ⅰ度3例，Ⅱ度10例，Ⅲ度21例，Ⅳ度6例。2组年龄、宫颈糜烂程度、阴道清洁度等比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

2　治疗方法

2.1　对照组　给予重组人干扰素α-2a栓（武汉维奥制药有限公司，国药准字S10980006）治疗。在月经干净后第3天用药，睡前清洗干净外阴后，直接将本品放置于阴道后穹隆接近宫颈口处，每次1粒，隔天1次。月经期间不用药，共治疗3个月经周期。

2.2　研究组　在对照组基础上给予柴归汤治疗。月经干净后第3天开始口服中药。处方：白芍30 g，大枣20 g，柴胡、川芎、白术、茯苓、泽泻各15 g，姜半夏、当归、生姜、党参各10 g，黄芩、甘草各5 g。每天1剂，加水1 500 mL煮沸后，文火再煎煮30～40 min，取汤液约300 mL，分早晚2次口服，每次150 mL。共治疗3个月经周期。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①临床疗效。②中医证候评分。对带下量、带下色、带下质、带下气味等主症按正常、轻微、较明显、严重分别计0～3分；对接触性出血、腰腹坠痛、小便涩痛、阴痒、口苦咽干等次症按无、有分别计0、1分。满分为17分，分值越高，表示病情越严重。③HR-HPV转阴率及炎症感染阴性率。采用HPV-DNA、TCT法进行检测。④炎症因子水平。采集患者晨起空腹静脉血，离心分离上层血清，采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、超敏C-反应蛋白（hs-CRP）、白细胞介素-4（IL-4）、白细胞介素-12（IL-12）水平。⑤不良反应。观察红肿、阴部瘙痒、局部出血等不良反应发生情况，及检测治疗过程中血常规、尿常规、肝功能、肾功能是否存在异常。

3.2　统计学方法　采用SPSS23.0进行数据分析。计量资料符合正态分布者以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，同组治疗前后比较行配对样本t检验，组间比较采用两独立样本t检验；计数资料以百分比（%）表示，行χ^2检验。$P<0.05$提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　参照《中医妇科学》[8]中相关标准及症状体征积分变化评估临床疗效。治愈：HR-HPV全部转为阴性，糜烂面愈合，症状体征积分减少≥90%；显效：HR-HPV全部转为阴性，糜烂面积缩小≥70%，症状体征积分减少70%～89%；有效：HR-HPV仍为阳性，但HR-HPV亚型减少，糜烂面积缩小50%～69%，症状体征积分减少30%～69%；无效：HR-HPV型仍为阳性，糜烂面积缩小＜50%，症状体征积分减少＜30%。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。治疗后，研究组总有效率为95.00%，对照组为75.00%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表1　2组临床疗效比较　例

组　别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率（%）
对照组	40	20	5	5	10	75.00
研究组	40	31	4	3	2	95.00
χ^2值						6.275
P值						0.012

4.3　2组治疗前后中医证候评分比较　见表2。治疗

前，2组带下量、带下色、带下质、带下气味、接触性出血、腰腹坠痛、小便涩痛、阴痒、口苦咽干等中医证候评分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组上述各项中医证候评分均较治疗前下降（$P<0.05$），且研究组各项评分均低于对照组（$P<0.05$）。

表2 2组治疗前后中医证候评分比较（$\bar{x}\pm s$） 分

证候	对照组（例数=40）		研究组（例数=40）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
带下量	2.31±0.13	1.51±0.11①②	2.32±0.21	0.82±0.08①②
带下色	2.33±0.14	1.56±0.12①②	2.34±0.20	0.76±0.07①②
带下质	2.51±0.16	1.48±0.15①②	2.56±0.19	0.71±0.07①②
带下气味	2.61±0.15	1.76±0.11①②	2.63±0.18	1.34±0.11①②
接触性出血	0.92±0.06	0.51±0.05①②	0.91±0.09	0.21±0.01①②
腰腹坠痛	0.86±0.08	0.53±0.06①②	0.87±0.08	0.25±0.02①②
小便涩痛	0.88±0.09	0.54±0.04①②	0.89±0.08	0.24±0.01①②
阴痒	0.89±0.07	0.56±0.06①②	0.87±0.07	0.22±0.02①②
口苦咽干	0.93±0.10	0.57±0.07①②	0.94±0.11	0.23±0.04①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4 2组HR-HPV转阴率、炎症感染消失率比较 见表3。治疗后，研究组HR-HPV转阴率为82.50%，对照组为62.50%；研究组炎症感染消失率为97.50%，对照组为77.50%。2组HR-HPV转阴率、炎症感染消失率比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表3 2组HR-HPV转阴率、炎症感染消失率比较 例（%）

组别	例数	HR-HPV转阴	炎症感染消失
对照组	40	25（62.50）	31（77.50）
研究组	40	33（82.50）	39（97.50）
χ^2值		4.013	7.314
P值		0.045	0.007

4.5 2组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表4。治疗前，2组TNF-α、hs-CRP、IL-4、IL-12水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组TNF-α、hs-CRP、IL-4水平均较治疗前降低（$P<0.05$），IL-12水平均较治疗前升高（$P<0.05$）；且研究组TNF-α、hs-CRP、IL-4水平均低于对照组（$P<0.05$），IL-12水平高于对照组（$P<0.05$）。

表4 2组治疗前后血清炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	例数	TNF-α（pg/mL）	hs-CRP（mg/L）	IL-4（pg/mL）	IL-12（pg/mL）
对照组	治疗前	40	1.80±0.31	2.84±0.46	14.15±3.16	10.89±1.95
	治疗后	40	0.82±0.17①	1.65±0.36①	8.68±2.13①	13.24±2.06①
研究组	治疗前	40	1.83±0.34	2.88±0.44	14.24±3.46	10.78±1.99
	治疗后	40	0.50±0.09①②	1.18±0.23①②	7.12±2.02①②	15.83±2.31①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6 不良反应 见表5。治疗期间，2组血常规、尿常规、肝肾功能均未出现异常。对照组出现局部出血、红肿各1例，阴部瘙痒2例，不良反应发生率为10.00%；研究组出现局部出血、阴部瘙痒各1例，不良反应发生率为5.00%。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表5 2组不良反应发生率比较 例

组别	例数	局部出血	阴部瘙痒	红肿	总发生率（%）
对照组	40	1	2	1	10.00
研究组	40	1	1	0	5.00
χ^2值					0.721
P值					0.396

5 讨论

HR-HPV感染是临床常见病，患者多表现为白带增多、微黄黏稠、夹带血丝[9]。HR-HPV感染在宫颈病变的发生、发展过程中具有重要意义，HR-HPV持续感染已确定为宫颈癌及癌前病变的主要原因[10]。HR-HPV感染与阴道微生态失衡相关，长时间感染可导致患者不孕不育，并可提增加宫颈癌的发病风险[11]。重组人干扰素α-2a栓是一种干扰素制剂，有抗病毒、增强免疫力等作用。其抗病毒机制是通过与细胞表面受体结合，诱导细胞产生多种抗病毒蛋白，常用于治疗各种HR-HPV感染引起的妇科病，如慢性宫颈炎、阴道炎、宫颈糜烂等[12]。

中医学根据HPV感染的发病特征，如白带量

多、白带带血、接触性阴道出血等临床症状，将其归属于带下病范畴。中医学认为，带下病系由湿邪侵入冲任，带脉失约，任脉失固，湿、热、瘀、毒蕴结胞宫，导致阴道分泌物量多或色、质、气味的异常改变，临床以瘀毒互结、湿热下注证多见，治宜以清热解毒、活血化瘀、健脾利湿为法。柴归汤是小柴胡汤与当归芍药散的合方。小柴胡汤来自《伤寒杂病论》，由柴胡、黄芩、党参、半夏、甘草、生姜、大枣等组成，是治疗少阳病的代表方剂。方中柴胡疏肝解郁；党参、大枣益气健脾，培脾土以制肝木；姜半夏燥湿化痰、降逆止咳；黄芩清热燥湿、泻火解毒；生姜温中止呕、化痰止咳、利水消肿；甘草清热解毒、调和诸药。当归芍药散是《金匮要略》中调理肝脾的代表方，由当归、芍药、茯苓、白术、泽泻、川芎等组成，具有养血调肝、健脾利湿之功效。方中白术健脾益气、燥湿利水；茯苓利水渗湿、健脾宁心；泽泻淡渗利湿；芍药柔肝止痛、养血调经；当归补血活血、调经止痛；川芎活血行气、祛风止痛。诸药合用，共奏疏肝养脾、补虚渗湿、活血通经之效，对痰、湿、瘀阻证均可加减治疗。诸药合用，协同发挥清热解毒、疏肝健脾、活血利湿之效。本研究结果显示，治疗后研究组总有效率、HR-HPV转阴率及炎症感染消失率均高于对照组，各项中医证候评分均低于对照组；提示柴归汤联合重组人干扰素α-2a栓治疗可提高临床疗效，改善中医证候，有效清除HR-HPV病毒，减轻宫颈炎症感染。

TNF-α主要由单核细胞和巨噬细胞产生，其可通过与靶细胞膜上肿瘤坏死因子受体结合，实现其细胞毒性、抗病毒、免疫调节等生物学功能。hs-CRP是由肝脏合成的一种全身炎症反应急性期的非特异性标志物，其水平升高提示机体存在感染。IL-4对T细胞、B细胞、肥大细胞、巨噬细胞、造血细胞和胸腺细胞均有免疫调节作用。IL-12的主要作用是激活体内抗病毒免疫反应。因此，当宫颈HR-HPV感染时，血清TNF-α、hs-CRP、IL-4表达水平下降，而IL-12水平升高。本研究结果显示，治疗后研究组血清TNF-α、hs-CRP、IL-4水平低于对照组，IL-12水平高于对照组。提示柴归汤联合重组人干扰素α-2a栓治疗宫颈HR-HPV感染更有助于调节炎症因子水平，提高机体免疫功能，促进疾病康复。治疗期间，研究组不良反应发生率略低于对照组，且患者在治疗期间血、尿常规及肝肾功能均正常，说明柴归汤联合重组人干扰素α-2a栓治疗宫颈HR-HPV安全性较高。

综上所述，柴归汤联合重组人干扰素α-2a栓治疗湿热下注型宫颈HR-HPV感染能提高临床疗效，抑制宫颈炎症反应，改善机体免疫功能，且安全性良好，值得临床推广应用。

［参考文献］

[1] 朱坤侠. 重组人干扰素α-2a栓联合保妇康栓治疗宫颈高危型HPV感染的效果观察[J]. 河南医学研究，2018，27(4)：723-724.
[2] 陈丽娜，王海丹，黄建清. 干扰素联合阴道用乳酸菌对宫颈HR-HPV感染患者阴道菌群、炎症因子水平的影响[J]. 医学理论与实践，2021，34(7)：1180-1182.
[3] 刘佳敏. 外用中药治疗宫颈HR-HPV感染Meta分析及清毒洗液临床疗效研究[D]. 广州：广州中医药大学，2021.
[4] 周方芳，桂涛，黄美华，等. 宫颈高危型人乳头状瘤病毒感染中医证型、体质分布及相关危险因素的研究[J]. 实用医学杂志，2022，38(2)：234-238.
[5] 王晓静，张丽颖. 宫颈HPV感染的中西医治疗进展[J]. 中国妇幼保健，2020，35(18)：3518-3520.
[6] 王文莹，张敏，杜敏. 宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染的中西医防治[J]. 中医药信息，2020，37(2)：86-91.
[7] 樊尚荣，彭燕婷. 2010年美国疾病控制中心人乳头瘤病毒感染治疗指南[J]. 中国全科医学，2010，14(14)：1513-1514.
[8] 谈勇. 中医妇科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2016：235-237.
[9] 田新. 宫颈HR-HPV感染患者的中医体质和心理状态的相关性研究[D]. 哈尔滨：黑龙江中医药大学，2019.
[10] 郭珍，赵冬梅，贾漫漫，等. 基线细胞学正常女性高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈病变发病风险的3年随访研究[J]. 中国肿瘤，2022，1(1)：1-7.
[11] 王萍. 重组人干扰素α-2a栓联合保妇康栓对慢性宫颈炎合并HPV感染的疗效体会[J]. 实用妇科内分泌电子杂志，2019，6(12)：104，106.
[12] 张瑛，任萍. 重组人干扰素α-2a栓联合激光治疗对慢性宫颈炎合并HPV感染患者HPV DNA负荷量血清超敏C-反应蛋白水平及复发率的影响[J]. 中国妇幼保健，2021，36(18)：4375-4378.

（责任编辑：冯天保，邓乔丹）