固本解毒汤联合重组人干扰素α-2a栓对宫颈高危型人乳头瘤病毒感染及阴道微生态的影响

吕芸，姜文，施晓，谢琼燕

舟山市妇女儿童医院，浙江 舟山 316000

［摘要］**目的：**观察固本解毒汤联合重组人干扰素α-2a栓治疗脾虚湿热型宫颈高危型人乳头瘤病毒（HPV）感染的效果及对患者阴道微生态的影响。**方法：**纳入90例脾虚湿热型宫颈高危型HPV感染患者，以随机数字表法分为2组各45例，对照组以重组人干扰素α-2a栓治疗，治疗组在对照组基础上给予固本解毒汤治疗。2组均于每个月经期结束后3 d用药，治疗18 d后停药，以此为1个疗程，连续治疗3个疗程。治疗前、治疗3个疗程后评定中医证候积分，统计HPV转阴率、低度鳞状上皮内病变（LSIL）逆转率、阴道微生态恢复情况，比较2组临床疗效。**结果：**治疗后，治疗组总有效率、HPV转阴率、LSIL逆转率及阴道微生态恢复正常率均高于对照组（$P<0.05$）。2组中医证候积分均较治疗前降低（$P<0.05$），治疗组中医证候积分低于对照组（$P<0.05$）。治疗组阴道pH值低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**采用固本解毒汤联合重组人干扰素α-2a栓治疗脾虚湿热型宫颈高危型HPV感染患者疗效显著，有利于减轻症状、体征，促进HPV转阴和LSIL逆转，并改善阴道微生态环境。

［关键词］高危型人乳头瘤病毒感染；脾虚湿热证；固本解毒汤；重组人干扰素α-2a栓；阴道微生态
［中图分类号］R271.9 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）22-0124-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.22.024

Effect of Guben Jiedu Decoction Combined with Recombinant Human Interferon α-2a Vaginal Suppository on Cervical High-Risk Human Papillomavirus Infection and Vaginal Microenvironment

LYU Yun, *JIANG Wen*, *SHI Xiao*, *XIE Qiongyan*

Zhoushan Women and Children Hospital, Zhoushan Zhejiang 316000, China

Abstract: Objective: To observe the effect of Guben Jiedu Decoction combined with Recombinant Human Interferon α-2a Vaginal Suppository on cervical high-risk human papillomavirus (HPV) infection of spleen deficiency with damp-heat type and vaginal microenvironment of the patients. **Methods:** A total of 90 cases of patients with cervical high-risk HPV infection of spleen deficiency with damp-heat type were included and divided into two groups according to the random number table method, with 45 cases in each group. The control group was treated with Recombinant Human Interferon α-2a Vaginal Suppository, and the treatment group was treated with Guben Jiedu Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were given 3 consecutive courses of treatment; during each treatment course, the two groups received medication 3 days after the end of menstrual period, and stopped taking medication after 18 days of treatment. Before treatment and after 3 courses of treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were evaluated, and the negative conversion rates of HPV, the reversal rates of

［收稿日期］2022-07-23
［修回日期］2023-08-21
［基金项目］浙江省医药卫生科技计划项目（2017KY684）
［作者简介］吕芸（1983-），女，医学硕士，副主任医师，E-mail：xiaomuxiong0116@163.com。

low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), and the recovery of vaginal microenvironment were calculated. The clinical effects in the two groups were compared. **Results**: After treatment, the total effective rate, the negative conversion rate of HPV, the reversal rate of LSIL, and the rate of vaginal microenvironment back to normal in the treatment group were higher than those in the control group ($P<0.05$). TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the TCM syndrome score in the treatment group was lower than that in the control group ($P<0.05$). The vaginal pH value in the treatment group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Guben Jiedu Decoction combined with Recombinant Human Interferon α-2a Vaginal Suppository has a significant curative effect in the treatment of patients with cervical high-risk HPV infection of spleen deficiency with damp-heat type and can help relieve symptoms and signs, promote HPV negative and LSIL reversal, and improve the vaginal microenvironment.

Keywords: High-risk human papillomavirus infection; Spleen deficiency with damp-heat syndrome; Guben Jiedu Decoction; Recombinant Human Interferon α-2a Vaginal Suppository; Vaginal microenvironment

人乳头瘤病毒(HPV)是一种嗜上皮性病毒，主要通过性、母婴及接触传播，临床表现为生殖器官黏膜上出现尖锐湿疣、寻常疣，可引发宫颈上皮内瘤变(CIN)及宫颈癌。高危型 HPV 持续感染是引发宫颈癌的主要因素，故及时有效实施癌前干预，彻底隔离并清除病毒，阻断病灶持续发展，对减少浸润癌、控制病情具有重要意义[1-2]。现临床多采用重组人干扰素 α-2a 栓治疗本病，该药有抑制细胞增殖、抗病毒、提高免疫力及抗肿瘤等效果，可经强化免疫调节能力及抗病毒效果充分发挥治疗效果[3-4]。但长期应用该药物，机体易产生耐药性，影响治疗效果。近年来，中医药在抗 HPV 感染、改善症状等方面具有显著效果[5]。HPV 属中医学带下病范畴，临床可见脾虚湿热证、湿热下注证及湿毒蕴结证等，其中脾虚湿热证最为常见，多数医家认为本病病机为脾胃气虚导致运化水湿功能减弱，化生内湿，日久化热，或受湿、热、毒邪侵袭，湿热流注于下焦，损伤任脉、带脉失约而引发本病，故治疗应以益气健脾、清热燥湿为主。本研究所用的固本解毒汤以四君子汤为基础方，基于健脾固本、清热解毒的治疗思路加减而成，适用于脾虚湿热证患者。笔者近年来应用固本解毒汤联合重组人干扰素 α-2a 栓治疗脾虚湿热证高危型 HPV 感染患者，发现可提升治疗效果，为进一步验证两者结合治疗的临床效果，本研究从 HPV 转阴率、低度鳞状上皮内病变(LSIL)逆转率及阴道微生态等角度出发，分析固本解毒汤联合重组人干扰素 α-2a 栓治疗脾虚湿热型高危型 HPV 感染患者的临床疗效，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 采用《妇产科学》[6]中的高危型 HPV 感染诊断标准。HPV 检测结果提示高危型 HPV 呈阳性；液基薄层细胞学检查结果为阴性或 LSIL；阴道镜检查结果为炎症或 LSIL；经阴道镜等检查排除高度鳞状上皮内病变(HSIL)及宫颈癌。具备以上 2 个条件即可诊断。

1.2 辨证标准 采用《中医妇科学》[7]中的带下病脾虚湿热证辨证标准。主症：带下量多，色黄呈脓性，质黏稠，有臭气；次症：外阴瘙痒，小腹痛，大便溏，腰膝酸软，神疲倦怠，纳呆；舌脉象：舌红、苔厚，脉濡数。

1.3 纳入标准 符合诊断标准与辨证标准；20 岁＜年龄＜60 岁；病程≥3 个月；存在性生活史；临床资料完整，自愿加入本研究，并签署知情同意书。

1.4 排除标准 存在生殖器官器质性病变，需手术治疗；因感染淋球菌、滴虫及霉菌等致病；经宫颈细胞学检查确诊为宫颈癌；妊娠及哺乳期妇女；过敏体质，或对本研究所用药物过敏；存在神经系统病变，无法自主沟通、交流；存在造血系统、重要脏器功能障碍。

1.5 剔除标准 入组后发现不符合诊断标准和辨证

标准；病历资料不全；突发非本病相关的严重疾病；病情迅速恶化；治疗依从性差。

1.6 一般资料 研究病例共90例，均为2020年1月—2022年1月舟山市妇女儿童医院收治的脾虚湿热型宫颈高危型HPV感染患者，以随机数字表法分为2组各45例。治疗组年龄22～58岁，平均(38.52±6.49)岁；病程0.38～4.78年，平均(2.86±0.48)年；高危型HPV分型：HPV16/18型17例，HPV33/35/39型14例，HPV52/56型10例，HPV66/68型4例；合并LSIL 32例。对照组年龄25～56岁，平均(36.67±7.83)岁；病程0.54～5.12年，平均(3.02±0.50)年；高危型HPV分型：HPV16/18型19例，HPV33/35/39型12例，HPV52/56型8例，HPV66/68型6例；合并LSIL 30例。2组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，有可比性。本研究经舟山市妇女儿童医院医学伦理委员会审批通过。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予常规西药治疗。重组人干扰素α-2a栓(长春生物制品研究所有限责任公司，国药准字S19991019，规格：50万IU/枚)，于经期结束后3 d阴道给药，隔天1次，每次1枚。

2.2 治疗组 在对照组基础上给予固本解毒汤治疗，处方：薏苡仁、白花蛇舌草各30 g，黄芪、党参、炒白术、茯苓、土茯苓、白毛藤各15 g，苍术、怀牛膝、黄柏、重楼、苦参各10 g，炙甘草6 g。随症加减：湿热甚、白带色黄量多者，加忍冬藤、红藤各15 g，败酱草10 g；白带有血丝者，加旱莲草12 g，黄芩9 g；腰膝酸痛者，加菟丝子10 g。每天1剂，先用800 mL水浸泡上药30 min，煮沸，煎煮20 min后取汁200 mL，再加水400 mL，煎煮20 min，取汁150 mL，两煎和匀，分早晚2次服。

2组均于每个月经期结束后3 d用药，治疗18 d后停药，以此为1个疗程，连续治疗3个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。采用自制的中医证候积分量表对患者的中医证候进行评分，评估内容和评分标准见表1、表2。中医证候积分=主症评分+次症评分，分值范围0～42分。分值越高，代表症状越严重。于治疗前与治疗3个疗程后评定。②HPV转阴率。3个疗程结束后，采用转录介导等温核酸扩增技术[试剂盒由美国豪洛捷(Hologic)公司提供]检查HPV E6/E7 mRNA转阴情况。转阴率=转阴例数/总例数×100%。③LSIL逆转率。阴道镜下取活体组织检查LSIL逆转情况。低级别病变特征：细点状血管、细镶嵌、地图样边界、薄的醋酸白上皮不规则。高级别病变特征：粗点状血管、精镶嵌、内部边界形态不规则、边界锐利、厚的醋酸白上皮等。LSIL逆转率=LSIL逆转例数/总例数×100%。④阴道微生态。3个疗程结束后，评估患者的阴道微生态恢复情况。恢复正常：唾液酸苷菌、过氧化氢酶均为阴性，乳酸菌为优势菌群，阴道pH值<4.5；未恢复正常：唾液酸苷菌、过氧化氢酶呈阳性，革兰氏阳性球菌、革兰氏阴性短杆菌等为优势菌群，乳酸菌量少或无，阴道pH值≥4.5。阴道pH值：3个疗程结束后，取患者的阴道分泌物检测pH值，pH值<3.8或pH值>4.2表明阴道酸碱失衡。

表1 中医证候主症评分标准

主症	0分	2分(轻)	4分(中)	6分(重)
带下量多	无	较平时增多1/2以内	较平时增多1/2～1倍	较平时增多1倍以上
带下色黄	正常	色淡黄	色黄或赤	呈脓性
带下质黏稠	正常	偶有黏稠	经常黏稠	持续黏稠
带下气味	正常	臭味轻微	臭味明显	秽臭难闻

表2 中医证候次症评分标准

次症	0分	1分(轻)	2分(中)	3分(重)
外阴瘙痒	无	偶有轻微瘙痒	频繁出现瘙痒，症状明显	持续存在瘙痒，难以忍受
小腹痛	无	偶有腹痛或坠胀不适	频繁出现腹痛或坠胀不适	持续存在腹痛伴腹部坠胀不适
大便溏	无	时有大便溏泄	频繁有大便溏泄	持续存在大便溏泄
腰膝酸软	无	偶有轻微腰膝酸软	常有腰膝酸软	持续腰膝酸软
神疲倦怠	无	气力欠佳，精神不振	全身无力，精神疲乏	精神严重疲乏
纳呆	无	食量减少1/4	食量减少1/3	食量减少1/2

3.2 统计学方法 以SPSS21.0软件处理数据。计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述，组内治疗前后比较用配对样本t检验，组间比较用独立样本t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中医病证诊断疗效标准》[8]拟定。治愈：HPV转阴，合并LSIL者逆转为正常，中医证候积分较治疗前减少≥70%。显效：HPV转阴，合并LSIL者逆转为正常，30%≤中医证候积分较治疗前减少＜70%；或HPV转阴，LSIL未逆转为正常，但中医证候积分较治疗前减少≥70%。有效：HPV转阴，合并LSIL者未逆转为正常，中医证候积分较治疗前减少＜30%；或HPV转阴，LSIL未逆转为正常，30%≤中医证候积分较治疗前减少＜70%。无效：HPV仍呈阳性，或增加其他新亚型感染，CIN无变化或进展，中医证候积分较治疗前减少＜30%。3个疗程结束后评估临床疗效。

4.2 2组临床疗效比较 见表3。治疗后，治疗组总有效率高于对照组(χ^2=4.406，P=0.036)。

表3 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	45	18(40.00)	16(35.55)	8(17.78)	3(6.67)	42(93.33)①
对照组	45	12(26.67)	13(28.89)	10(22.22)	10(22.22)	35(77.78)

注：①与对照组比较，$P<0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分比较 见表4。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组中医证候积分均较治疗前降低($P<0.05$)；治疗组中医证候积分低于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	45	35.26 ± 5.10	12.58 ± 2.95①
对照组	45	34.38 ± 6.16	17.60 ± 3.22①
t值		0.738	7.711
P值		0.350	＜0.001

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

4.4 2组HPV转阴率、LSIL逆转率比较 治疗组HPV转阴率82.22%(37/45)，对照组HPV转阴率62.22%(28/45)，2组比较，差异有统计学意义(χ^2=4.486，P=0.034)。治疗组LSIL逆转率71.88%(23/32)，对照组LSIL逆转率46.67%(14/30)，2组比较，差异有统计学意义(χ^2=4.089，P=0.043)。

4.5 2组阴道微生态恢复情况比较 见表5。治疗组阴道微生态恢复正常率高于对照组，阴道pH值低于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表5 2组阴道微生态恢复情况比较

组别	例数	阴道微生态恢复情况[例(%)]		阴道pH值($\bar{x}\pm s$)
		恢复正常	未恢复	
治疗组	45	38(84.44)	7(15.56)	4.03 ± 0.32
对照组	45	27(60.00)	18(40.00)	4.38 ± 0.34
χ^2/t值		6.702		5.029
P值		0.010		＜0.001

5 讨论

宫颈高危型HPV感染属中医学带下病等范畴。患者多因思虑过多，致肝气郁滞，伤及脾胃，或因饮食不节，损伤脾胃，致脾胃气虚，水湿停聚，郁久化热，湿性重浊而下犯，湿热毒邪入侵子门，伤及任、带二脉，带脉失约则带下异常，故以脾胃气虚、湿热毒邪内蕴为主要发病机制，临床治疗应以益气健脾、清热燥湿为主。本研究所用的固本解毒汤以四君子汤为基础方，方中党参益气健脾、扶正祛邪，黄芪益气健脾、托毒排脓、敛疮生肌，二者为方中君药，有健脾益气固本、托毒生肌的功效。白术健脾益气，苍术健脾燥湿，茯苓健脾益胃、利水渗湿，土茯苓清热解毒，四药为方中臣药，可助健脾益气、燥湿解毒之效。薏苡仁健脾渗湿、解毒散结，黄柏泻火解毒、清热燥湿，白花蛇舌草清热利湿、解毒散瘀，重楼清热解毒，白毛藤清热、利湿、解毒，苦参清热燥湿，怀牛膝引火下行，上述药物为方中佐药，有清热解毒、利湿泻火之功。炙甘草益气和中，并调和诸药，为方中使药。诸药共奏益气健脾、清热化湿、解毒散瘀的功效。湿热甚、白带色黄量多者加忍冬藤、红藤、败酱草，有清热解毒、祛瘀排脓作用；白带有血丝者加旱莲草有滋阴清热、凉血止血功效；腰膝酸痛者加菟丝子有补肾益精之功。现代药理学研究表明，土茯苓含黄酮类、甾醇类、皂苷类等多种有效成分，具有抗炎抑菌效果[9]；苍术有抗球菌、真菌、杆菌及病毒活性的作用[10]；黄芪中含黄酮类、多糖类及皂苷类等多

种活性成分，有抗病毒、抗菌及抗肿瘤作用[11]；怀牛膝所含的甾酮类化合物、三萜皂苷类化合物，对生殖系统疾病、肿瘤具有一定的治疗作用[12]；白花蛇舌草含蒽醌类、有机酸类及生物碱类等活性成分，有增强免疫调节、抗菌消炎及抗肿瘤作用[13]。

此外，阴道微生态平衡对女性生殖系统的健康极为重要，可抵抗外部病原菌感染，而高危型 HPV 感染可导致阴道微生态紊乱，造成阴道菌群失调和局部免疫功能障碍，进而诱发宫颈癌前病变和宫颈癌[14]。有研究表明，阴道微生态与 HPV 感染存在显著相关性，女性阴道 pH 值＞4.5 时，HPV 感染的发生率更高[15]。

本研究结果显示，治疗组总有效率、HPV 转阴率、LSIL 逆转率均高于对照组，中医证候积分低于对照组，阴道微生态恢复情况优于对照组，pH 值低于对照组。提示采用固本解毒汤联合重组人干扰素 α-2a 栓治疗脾虚湿热型宫颈高危型 HPV 感染患者疗效显著，有利于减轻症状、体征，促进 HPV 转阴和 LSIL 逆转为正常，并改善阴道微生态环境。笔者分析原因在于，在病毒感染性疾病的治疗中使用中药，可通过调节免疫功能，使机体抗感染、抗病毒的能力增强，从而达到较好的治疗效果。

但因本研究存在样本量少、观察时间短等局限性，为进一步证实固本解毒汤对 HPV 感染的临床治疗效果，有待后续增加样本量、延长观察时间作进一步研究。

[参考文献]

[1] 司马琴. 益气化湿解毒汤联合辛复宁治疗高危型人乳头瘤病毒感染的临床观察[J]. 黑龙江医学，2018，42(5)：468-470.
[2] 曾洪敏. 人乳头瘤病毒感染宫颈的免疫学研究进展[J]. 重庆医学，2021，50(11)：1922-1926.
[3] 李萍. 柴胡解毒汤配合重组人干扰素治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染临床研究[J]. 新中医，2019，51(3)：185-188.
[4] 陈洁，范李鑫，曹春园. 重组人干扰素α-2b阴道泡腾片治疗宫颈癌前病变合并高危型人乳头瘤病毒感染的效果分析[J]. 中国性科学，2021，30(6)：98-101.
[5] 胡海殷，季昭臣，王虎城，等. 中医药治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染性疾病的系统评价[J]. 天津中医药，2019，36(8)：775-783.
[6] 谢幸，苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京：人民卫生出版社，2013：254-257.
[7] 罗颂平，刘雁峰. 中医妇科学[M]. 3版. 北京：人民卫生出版社，2016：151-152.
[8] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：66.
[9] 赵梦佳，冯济恒，金丽霞. 土茯苓药理作用研究进展[J]. 药物资讯，2021，10(1)：46-53.
[10] 张明发，沈雅琴. 苍术抗微生物药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学，2016，13(4)：721-724.
[11] 吴昌鸿. 黄芪提取物对HIV-1的抑制作用及机制研究[D]. 天津：天津大学，2020.
[12] 尚风琴. 怀牛膝与川牛膝功能活性成分的比较研究[D]. 北京：中国科学院大学，2016.
[13] 彭孟凡，白明，苗明三. 含白花蛇舌草中成药的应用与分析[J]. 湖南中医药大学学报，2018，38(7)：829-833.
[14] 黄敏敏，印志法，秦新蕾. 高危型人乳头瘤病毒感染与阴道微生态及宫颈局部细胞免疫的关系[J]. 中国医药导报，2020，17(30)：118-121，125.
[15] 王薇，张海燕，顾华妍，等. 人乳头瘤病毒感染与阴道微生态的相关性研究[J]. 现代预防医学，2021，48(9)：1604-1608.

（责任编辑：吴凌）