

parameters were set for detection and observation. Then detection results were analyzed and interpreted. 15 types of HR-HPV nucleic acid DNA (including HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV53, HPV56, HPV58, HPV59, HPV66, HPV68) were detected in the samples. The cervical and vaginal secretions from women in the research and control groups were collected for vaginal indicators testing, including lactobacilli, bacterial vaginitis, chlamydia, mycoplasma, and trichomonas. 100 patients with HR-HPV infection were randomly divided into two groups, with 50 cases in each group. The first group of patients received recombinant human interferon α -2b vaginal effervescent capsule treatment, the second group of patients received recombinant human interferon α -2b vaginal effervescent capsule treatment and Kangfuxin solution, and the treatment was for three months. Compare and analyze the treatment efficacy, HPV negative conversion rate, immune function, and inflammatory indicators of two different treatment plans for patients. **Results** Among 100 patients with HR-HPV infection, 11.00% were ≤ 30 years old, 33.00% were 30-40 years old, 30.00% were 41-50 years old, and 26.00% were > 50 years old. 58.00% were single subtype infections, 23.00% were mixed infections of two subtypes, and 19.00% were mixed infections of three or more subtypes. 15 common subtypes of HR-HPV have been detected, mainly HPV16, HPV18, and HPV31. The comparison of vaginal microbiota characteristics, abnormal rate of lactobacilli, detection rate of bacterial vaginitis, detection rate of chlamydia, detection rate of mycoplasma, and detection rate of trichomonas between 100 women infected with HR-HPV and 100 healthy women during the same period was statistically significant (all $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the abnormal rate of Lactobacillus, detection rate of bacterial vaginitis, detection rate of *Chlamydia*, detection rate of *Mycoplasma*, and detection rate of *Trichomonas* among the groups infected with HPV16, HPV18, and other HPV types (all $P > 0.05$). There were statistically significant differences in the treatment efficacy, inefficiency, and HPV conversion rate among patients with different treatment plans (all $P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in the treatment efficacy rate (all $P > 0.05$). There was a statistically significant difference in the percentage of CD4 and CD8⁺T cells in serum after treatment with different treatment regimens (all $P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in serum before treatment (all $P > 0.05$). There was a statistically significant difference in serum IL-4 and IL-6 levels between two different treatment regimens after treatment ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference before treatment (all $P > 0.05$). **Conclusion** The majority of HR-HPV infected patients in Shanghai were women aged 30-50, mainly HPV16 and HPV18, which have a significant impact on the vaginal microbiota environment. Recombinant human interferon α -2b vaginal effervescent capsule and Kangfuxin liquid treatment regimen can effectively improve the HPV negative conversion rate and immune function.

【Key words】 Human Papilloma virus; High risk subtype infection; combine traditional Chinese and western medicine; therapeutic effects

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)根据其与其与宫颈癌和癌前病变的关系,可将其分为高危型人乳头瘤病毒(high risk human papilloma virus, HR-HPV)和低危型人乳头瘤病毒(low risk human papilloma virus, LR-HPV),宫颈癌发生与 HR-HPV 感染具有相关性^[1-2]。人乳头瘤病毒属于乳头状瘤病毒科,属于高度嗜上皮性、无包膜、环状的小型 DNA 病毒之一,已发现亚型有 200 余种,主要通过性传播^[3-4]。在治疗 HPV 过程中,西医主要通过清除病毒、破坏宿主细胞,降低 HPV 感染的发生率,而中医则以提高机体正气或局部微环境的免疫力及抗病毒为主,中西医结合治疗能够显著降低发生率及死亡率,清除病灶^[5]。本研究通过分析 100 例感染 HR-HPV 患者的临床资料,探索上海地区 HR-HPV 流行特点及中西医治疗效果,现报道如下。

材料与方 法

1 研究对象

选取上海地区进行宫颈癌筛查中确诊感染 HR-HPV 的 100 例女性患者为研究对象。年龄范围 26~63(42.16 \pm 3.24)岁。纳入标准:①HR-HPV 型(包括 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV53、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68)检测结果呈阳性,均为首诊患者;②有性生活史;③就诊前一个月内未接受相关治疗者;④非月经期;⑤48 h 内未发生性行为;⑥3 d 内未进行阴道冲洗及阴道内用药者。排除标准:①HPV 复阳性者;②妊娠期及哺乳期女性;③存在子宫切除、子宫颈及其他宫颈治疗史;④合并其他感染类疾病者;⑤精神自主能力差,无法配合研究者。同时随机选取 100 例同期宫颈癌筛查健康的女性为对照组。

2 标本采集

患者采用膀胱截石位,充分暴露宫颈后,采用一次性棉拭子轻轻除去患者宫颈口多余分泌物,使用一次性宫颈细胞采集刷进入宫颈口内 2~3 cm,轻压采集

刷顺时针旋转 4~5 圈,采集宫颈上皮脱落细胞,轻轻取出后置于含有保存液的试本管内,24 h 内送检。

3 HPV 检测

采用人乳头瘤病毒分型核酸测定试剂盒(PCR-荧光探针法,深圳亚能生物技术有限公司)提取核酸后,进行 PCR 扩增,选择荧光检测通道并设定相关参数进行检测、观察,对检测结果进行分析、判读。整个操作过程严格依据试剂盒说明书进行操作。使用该试剂盒检测标本中 15 种 HR-HPV 核酸 DNA,鉴定如下基因亚型: HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV53、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68。

4 阴道菌群指标检测

采集研究组和对照组女性宫颈阴道分泌物进行阴道指标检测,采用染色、涂片、高倍镜等评估方法进行判断、记录乳酸杆菌异常、细菌性阴道炎、衣原体、支原体、滴虫的检出情况。

5 治疗方案

将 100 例 HR-HPV 感染患者随机分为 2 组,每组各 50 例。第一组患者,月经干净 3 d 后,给予重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊治疗(辛复宁,上海华新生物高技术有限公司生产;规格:80 万 IU/粒;产品批号:S20050075),睡觉前清洗外阴后,阴道内给药,1 粒/次,1 次/d,用药 3 个月。第二组患者,在给予重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊治疗基础上(给药方式同上)加用康复新液(四川好医生攀西药业有限责任公司;规格:每瓶装 50 mL;产品批号:国药准字 Z51021834),使用妇科专用一次性推进器送至阴道后穹隆处,10 mL/次,1 次/d,用药三个月。

6 观察指标

6.1 疗效判定标准 参考《妇产科学》^[6]:①显效:经治疗后患者 HPV 转阴,临床症状基本消失,HPV-DNA 载量在 0.6×10^2 拷贝/mL 以下;②有效:用药后患者可见症状有明显好转,HPV-DNA 载量处于 $(0.6 \sim 1.0) \times 10^2$ 拷贝/mL,宫颈局部可见微小病灶;③无效:未达到以上标准。

6.2 HPV 转阴 经过三个月治疗后,采集患者标本进行 HPV 检测,在不区分亚型情况下,HPV-DNA 载量 $< 1.0 \times 10^2$ 拷贝/mL。

6.3 免疫功能 患者治疗前及治疗三个月后,于空腹状态下采集外周血 5 mL 离心(1 500 r/min)10 min 后取上清液,采用流式细胞仪检测白细胞分化抗原 4 (Leukocyte differentiation antigen 4, CD4)⁺、白细胞分化抗原 8 (Leukocyte differentiation antigen 8, CD8)⁺ T 淋巴细胞的表达水平,对患者免疫功能进行测定。

6.4 炎症指标 患者治疗前及治疗三个月后,于空腹状态下采集外周血 5 mL 离心(1 500 r/min)10 min 后取上清液,采用酶联免疫吸附法血清炎症指标,包括白细胞介素-4 (Interleukin-4)、白细胞介素-6 (Interleukin-6)水平。

7 统计学分析

使用 SPSS 24.0 统计学软件对本次研究数据进行统计分析,计数资料采用例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 高危型 HPV 感染特点

100 例 HR-HPV 感染患者中, ≤ 30 岁患者 11 例(11.00%),30~40 岁患者 33 例(33.00%),41~50 岁患者 30 例(30.00%), > 50 岁患者 26 例(26.00%)。其中,58 例(58.00%)为单一亚型感染,23 例(23.00%)为两种亚型混合感染,19 例(19.00%)为三种及三种以上亚型混合感染。100 例感染 HR-HPV 女性患者中,常见 15 种 HR-HPV 亚型均有检出。其中 32 例(32.00%)检出 HPV16 型,20 例(20.00%)检出 HPV18 型,12 例(12.00%)检出 HPV31 型,是本次研究中检出最多的三种亚型。

2 阴道菌群特点分析

对比 100 例感染 HR-HPV 女性与同期 100 例健康女性的阴道菌群特点,结果显示,乳酸杆菌异常率分别为 28.00%和 4.00%,细菌性阴道炎检出率分别为 31.00%和 9.00%,衣原体检出率分别为 22.11%和 3.00%,支原体检出率分别为 29.00%和 5.00%,滴虫检出率分别为 19.00%和 2.00%,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表 1)。

表 1 感染 HR-HPV 女性与健康女性的阴道菌群特点
Table 1 Comparative analysis of vaginal microbiota characteristics between women infected with HR-HPV and healthy women

分组 Groups	HR-HPV 感染组 (n=100)		健康对照组 (n=100)		χ^2	P
	HR-HPV infection group		Healthy control group			
	例数 No.	%	例数 No.	%		
乳酸杆菌异常	28	28.00	4	4.00	21.429	0.000
细菌性阴道炎	31	31.00	9	9.00	15.125	0.000
衣原体	22	22.00	3	3.00	16.503	0.000
支原体	29	29.00	5	5.00	20.411	0.000
滴虫	19	19.00	2	2.00	15.376	0.000

100 例感染 HR-HPV 女性按照感染 HPV 亚型不同,可分为感染 HPV16 型组、感染 HPV18 型组、感染其他 HPV 型组。对比三组女性的阴道菌群特点,

乳酸杆菌异常率分别为 28.13%、30.00% 和 27.08%，细菌性阴道炎检出率分别为 31.25%、35.00% 和 29.17%，衣原体检出率分别为 21.88%、20.00% 和 22.92%，支原体检出率分别为 28.13%、35.00%、27.08%，滴虫检出率分别为 18.75%、15.00% 和 20.83%，差异无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表 2)。

表 2 感染不同 HR-HPV 女性阴道菌群特点
Table 2 Comparative analysis of vaginal microbiota characteristics in women infected with different HR-HPV

分组 Groups	HPV16 型 (n=32)		HPV18 型 (n=20)		其他 HPV 型 (n=48)		χ^2	P
	例数 No.	%	例数 No.	%	例数 No.	%		
乳酸杆菌异常	9	28.13	6	30.00	13	27.08	0.060	0.970
细菌性阴道炎	10	31.25	7	35.00	14	29.17	0.226	0.893
衣原体	7	21.88	4	20.00	11	22.92	0.070	0.965
支原体	9	28.13	7	35.00	13	27.08	0.447	0.800
滴虫	6	18.75	3	15.00	10	20.83	0.314	0.855

3 不同治疗方案 HPV 转阴率对比

50 例采用重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊治疗患者组中,治疗显效率 36.00%,有效率 34.00%,无效率 30.00%,HPV 转阴率 40.00%。50 例采用重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊+康复新液治疗患者组中,治疗显效率 56.00%,有效率 38.00%,无效率 6.00%,HPV 转阴率 70.00%。两组患者的治疗显效率、无效率、HPV 转阴率差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),两组患者治疗有效率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表 3)。

表 3 不同治疗方案 HPV 转阴率
Table 3 HPV negative conversion rates among different treatment plans

分组 Groups	显效 Apparent effect		有效 Effective		无效 No avail		HPV 转阴 HPV turns negative	
	例数 No.	%	例数 No.	%	例数 No.	%	例数 No.	%
干扰素组(n=50)	18	36.00	17	34.00	15	30.00	20	40.00
干扰素+康复新液组(n=50)	28	56.00	19	38.00	3	6.00	35	70.00
χ^2	4.026		0.174		9.756		9.091	
P	0.045		0.677		0.002		0.003	

4 不同治疗方案患者免疫功能指标对比

采用重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊治疗患者组,治疗前血清 CD4、CD8⁺ T 淋巴细胞百分率分别为 (36.95 ± 6.41)%、(25.36 ± 2.95)%，治疗后血清 CD4、CD8⁺ T 淋巴细胞百分率分别为 (38.79 ± 6.43)%、(23.32 ± 2.99)%。采用重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊+康复新液治疗患者组,治疗前血清 CD4、CD8⁺ T 淋巴细胞百分率分别为 (37.47 ± 5.61)%、(25.59 ± 3.89)%，治疗后血清 CD4、CD8⁺ T 淋巴细胞百分率分别为 (51.33 ± 6.38)%、(20.63 ±

4.65)%。两种治疗方案治疗后血清 CD4、CD8⁺ T 细胞百分率差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)，治疗前差异无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表 4)。

表 4 不同治疗方案不同治疗方案患者免疫功能指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparative analysis of immune function indicators in patients with different treatment plans

分组 Groups	干扰素组 (n=50)(%) Interferon group	干扰素+康复新液组 (n=50)(%) Interferon+Kangfuxin liquid group	t	P
治疗前 CD4	36.95 ± 6.41	37.47 ± 5.61	0.427	0.670
治疗后 CD4	38.79 ± 6.43	51.33 ± 6.38	9.789	0.000
治疗前 CD8 ⁺ T	25.36 ± 2.95	25.59 ± 3.89	0.034	0.732
治疗后 CD8 ⁺ T	23.32 ± 2.99	20.63 ± 4.65	-3.442	0.001

5 不同治疗方案患者炎症指标对比分析

采用重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊治疗患者组,治疗前血清 IL-4、IL-6 水平分别为 (38.26 ± 6.17) pg/mL、(9.35 ± 0.58) pg/mL，治疗后分别为 (36.74 ± 6.72) pg/mL、(7.63 ± 0.65) pg/mL。采用重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊+康复新液治疗患者组,治疗前分别为 (38.05 ± 5.88) pg/mL、(9.40 ± 0.68) pg/mL，治疗后分别为 (32.46 ± 6.26) pg/mL、(4.55 ± 0.52) pg/mL。两种不同治疗方案治疗后血清 IL-4、IL-6 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)，治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$) (表 5)。

表 5 不同治疗方案患者炎症指标对比($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparative analysis of inflammatory indicators in patients with different treatment plans

分组 Groups	干扰素组 (n=50)(pg/mL) Interferon group	干扰素+康复新液组 (n=50)(pg/mL) Interferon+Kangfuxin liquid group	t	P
治疗前 IL4	38.26 ± 6.17	38.05 ± 5.88	-0.172	0.864
治疗后 IL4	36.74 ± 6.72	32.46 ± 6.26	-3.296	0.001
治疗前 IL6	9.35 ± 0.58	9.40 ± 0.68	0.434	0.665
治疗后 IL6	7.63 ± 0.65	4.55 ± 0.52	-26.227	0.000

讨论

相关流行病学研究发现,持续 HR-HPV 感染与发生宫颈癌风险呈正相关,从非典型鳞状细胞增生、低级别鳞状上皮细胞内瘤变、高级别鳞状上皮细胞内瘤变到浸润性宫颈癌的 HPV 阳性率呈明显上升趋势^[7-8]。

本次研究 100 例 HR-HPV 感染患者中,主要集中在 30~50 岁,其中,58% 为单一亚型感染。常见 15 种 HR-HPV 亚型均有检出,主要为 HPV16 型、HPV18 型、HPV31 型、HPV33 型。木朝宇等^[9]关于淮北市人乳头状瘤病毒感染研究发现,HPV52、16、58 是本地区主要感染亚型。我国地域辽阔,由于各地区经济、文化、医疗水平不同,HPV 各亚型的分布存在地

域差异, Vinodhini 等^[10] 研究发现, 在较发达地区 HPV 感染最常见的型别是 16, 其次为 18、58、52、31。

本研究通过对比 100 例感染 HR-HPV 女性与同期 100 例健康女性的阴道菌群特点, 感染 HR-HPV 女性的乳酸杆菌异常率、细菌性阴道炎检出率、衣原体检出率、支原体检出率、滴虫检出率高于健康女性($P < 0.05$)。100 例感染 HR-HPV 女性按照感染 HPV 亚型不同, 可分为感染 HPV16 型组、感染 HPV18 型组、感染其他 HPV 型组, 对比三组女性的阴道菌群特点, 乳酸杆菌异常率、细菌性阴道炎检出率、衣原体检出率、支原体检出率、滴虫检出率无差异, 与任玮琦等^[11] 研究结果相似。阴道菌群作为衡量阴道微生态的重要指标之一, HR-HPV 感染导致的宫颈阴道局部多方面状态失衡相对突出, 是其导致各类疾病发生的重要原因之一^[12]。

本次研究将 100 例 HR-HPV 感染者随机分为两组, 一种采用重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊治疗, 另一组患者采用重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊 + 康复新液治疗。采用重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊 + 康复新液治疗患者的显效率、HPV 转阴率高于重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊治疗组, 无效率更低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。对比两种不同治疗方案患者免疫功能指标, 治疗前血清 CD4、CD8⁺ T 淋巴细胞百分率无差异, 治疗后血清 CD4、CD8⁺ T 细胞百分率差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后血清 CD4 细胞百分率, 干扰素 + 康复新液治疗组高于干扰素治疗组, 治疗后血 CD8⁺ T 淋巴细胞百分率, 干扰素 + 康复新液治疗组低于干扰素治疗组。对比两种不同治疗方案患者炎症因子, 治疗前血清 IL-4、IL-6 水平无差异, 治疗后血清 IL-4、IL-6 水平对比差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后血清 IL-4、IL-6 水平, 干扰素 + 康复新液治疗组均低于干扰素治疗组。与毕亚菊等^[13-14] 研究结果相似。目前, 针对 HPV 感染无针对性特异疗法, 西医主要诊治方式有疫苗预防、使用重组人干扰素药物治疗、生物蛋白敷料、物理疗法、手术治疗, 中医诊治方式有中药内服法、中药外用法、中药内

外合用治疗^[15]。中西医在防治宫颈 HR-HPV 感染上各有优势, 同时也有其各自的局限性, 联合应用可以明显增加临床疗效。

【参考文献】

[1] Ge Y, Zhong S, Ren M, et al. Prevalence of Human Papilloma virus Infection of 65,613 Women in East China[J]. BMC Public Health, 2019, 19(1):178.

[2] Okunade K S. Human Papilloma virus and Cervical Cancer[J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(5):602-608.

[3] Eric A. HPV vaccine and cervical cancer policy and policymaking research interest in sub-Saharan Africa: A scoping review[J]. J Cancer Policy, 2020, 26(1):5-8.

[4] Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future(Review)[J]. Experiment Therap Med, 2020, 20(6):2-9.

[5] 张小英, 唐月, 热娜·亚力买买提, 等. 中西医结合治疗高危型人乳头瘤病毒感染的研究进展[J]. 新疆中医药, 2022, 40(1):125-128.

[6] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.

[7] Canfell K, Kim JJ, Brisson M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: A comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries[J]. Lancet, 2020, 395(10224):591-603.

[8] Li J, Gao JJ, Li N, et al. Distribution of human papilloma virus genotypes in Western China and their association with cervical cancer and precancerous lesions[J]. Arch Virol, 2021, 166(3):853-862.

[9] 木朝宇, 张晓梅, 徐珍, 等. 淮北市人乳头状瘤病毒感染及亚型分布特点[J]. 检验医学, 2022, 47(11):1576-1579.

[10] Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, et al. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world[J]. Arch Gynecol Obstet, 2022, 285(3):771-775.

[11] 任玮琦. 宫颈高危型人乳头瘤病毒感染与局部免疫和阴道菌群分布的关系[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(21):3914-3918.

[12] Zhang Y, Wang N, Ding M, et al. CD40 accelerates the antigen-specific stem-like memory CD8⁺ T cells formation and human papilloma virus (HPV)-positive tumor eradication[J]. Front Immunol, 2020, 27(11):1012-1014.

[13] 毕亚菊, 杨洁, 梁志超. 补肾柔肝方联合重组人干扰素治疗高危型人乳头瘤病毒持续感染 42 例的临床疗效[J]. 安徽医药, 2022, 26(7):1453-1457.

[14] 朱素忠. 康复新液结合重组人干扰素 α -2b 治疗宫颈炎临床分析[J]. 云南医药, 2023, 44(1):72-74.

[15] 王秀青, 夏敏, 陈蓉, 等. 中医药治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的临床研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(7):2557-2561.

【收稿日期】 2023-01-15 【修回日期】 2023-04-03

(上接 699 页)

[19] Keiser J, Utzinger J. Food-borne trematodiasis [J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22(3):466-483.

[20] 湖北省汉江流域水环境保护条例[N]. 2020-08-06.

[21] 张晓娟, 赵辉, 王红梅, 等. 汉江上游水资源涵养与生态环境保护研究[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(12):5315-5320.

[22] 王丽坤, 崔宇超, 侯美如, 等. 鱼寄生虫囊蚴检测方法的比较分析[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016(16):206-207.

[23] 蔡长煌, 张芝平, 郭理平, 等. 浦城县麦穗鱼吸虫囊蚴镜检与 PCR 检测结果分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2021, 27(5):41-44.

[24] 高俊峰, 王鑫, 毛瑞锋, 等. 淡水鱼中 3 种吸虫囊蚴多重 PCR 检测方法的建立[J]. 中国预防兽医学报, 2022, 44(2):157-161.

[25] 龙晓蕾, 陈培厚, 李正祥, 等. 序列分析法在鉴定鱼类感染华支睾吸虫囊蚴中的应用[J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40(Z3):3006-3011.

[26] Chen YD, Qian MB, Zhu HH, et al. Soil-transmitted helminthiasis in China: A national survey in 2014-2015 [J]. PLoS Neg Trop Dis, 2021, 15(10):e0009710.

【收稿日期】 2023-01-27 【修回日期】 2023-04-10