

DOI:10.13350/j.cjpb.240316

• 临床研究 •

完带汤联合重组人干扰素 α -2b 凝胶对宫颈高危型 HPV 感染的疗效分析*

周芬**, 何小赞

(长兴县妇幼保健院妇科, 浙江湖州 313100)

【摘要】 **目的** 探讨完带汤联合重组人干扰素 α -2b(rhIFN α -2b)凝胶治疗宫颈高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)感染的疗效。**方法** 选择2022年8月-2023年8月本院收治的宫颈HR-HPV感染患者80例,依据随机数字表法分为对照组(40例,予rhIFN α -2b凝胶)、研究组(40例,予完带汤联合rhIFN α -2b凝胶)。比较中医证候疗效、中医证候积分、HR-HPV转阴率、阴道微生态正常率、免疫功能以及阴道灌洗液人 β -防御素-2(HBD-2)、人防御素-5(HD-5)。**结果** 研究组的总有效率(92.50%,37/40)、HR-HPV转阴率(70.00%,28/40)、阴道微生态正常率(77.50%,31/40)高于对照组(75.00%,30/40)、(40.00%,16/40)、(52.50%,21/40)($P<0.05$)。治疗后,两组的中医证候积分[(7.35 \pm 1.14)分、(4.46 \pm 1.02)分]、HBD-2[(429.81 \pm 55.85)ng/L、(360.68 \pm 54.23)ng/L]、HD-5[(37.01 \pm 5.12)ng/L、(30.13 \pm 4.06)ng/L]均低于治疗前[(14.16 \pm 1.81)分、(13.47 \pm 1.93)分、(550.52 \pm 70.61)ng/L、(555.43 \pm 71.14)ng/L、(46.58 \pm 6.02)ng/L、(47.22 \pm 5.85)ng/L]($P<0.05$),且研究组低于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组的免疫球蛋白(Ig)G、IgM、IgA、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺高于治疗前($P<0.05$),且研究组高于对照组($P<0.05$)。**结论** 完带汤联合rhIFN α -2b凝胶治疗宫颈HR-HPV感染疗效显著,可改善中医证候、免疫功能,促进HR-HPV转阴、阴道微生态正常,并降低HBD-2、HD-5。

【关键词】 完带汤;重组人干扰素 α -2b 凝胶;宫颈;高危型;人乳头状瘤病毒;疗效;阴道微生态;免疫功能

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)03-0333-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Mar.; 19(3): 333-336.]

Efficacy of Wandai decoction combined with recombinant human interferon α -2b gel in treating high-risk HPV infection of the cervix and its impacts on vaginal microecology and immune function

ZHOU Fen, HE Xiaoyun (*Gynecology, Changxing Maternal and Child Health Hospital, Huzhou 313100, Zhejiang, China*)***

【Abstract】 **Objective** To explore the efficacy of Wandai decoction combined with recombinant human interferon α -2b (rhIFN α -2b) gel in treating high-risk human papilloma virus (HR-HPV) infection of the cervix. **Methods** Eighty patients with cervical HR-HPV infection accepted by our hospital from August 2022 to August 2023 were collected and randomly separated into a reference group (40 cases, treated with rhIFN) and trail group (40 cases, given Wandai decoction combined with rhIFN α -2b gel) using random number table method. The efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, TCM syndrome score, HR-HPV negative conversion rate, vaginal microbiota normal rate, immune function, and vaginal lavage fluid human β -defensin 2 (HBD-2) and human defensin 5 (HD-5) were compared. **Results** The total effective rate (92.50%, 37/40), HR-HPV negative conversion rate (70.00%, 28/40), and vaginal microbiota normal rate (77.50%, 31/40) of the trail group were higher than those of the reference group (75.00%, 30/40), (40.00%, 16/40), and (52.50%, 21/40) ($P<0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores [(7.35 \pm 1.14) score, (4.46 \pm 1.02) score], HBD-2 [(429.81 \pm 55.85) ng/L, (360.68 \pm 54.23) ng/L], and HD-5 5 [(37.01 \pm 5.12) ng/L, (30.13 \pm 4.06) ng/L] of both groups were lower than before treatment [(14.16 \pm 1.81) score, (13.47 \pm 1.93) score, (550.52 \pm 70.61) ng/L, (555.43 \pm 71.14) ng/L, (46.58 \pm 6.02) ng/L, (47.22 \pm 5.85) ng/L] ($P<0.05$), and the trail group were lower than the reference group ($P<0.05$). After treatment, the levels of immunoglobulin (Ig) G, IgM, IgA, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in both groups were higher than before treatment ($P<0.05$), and the trail group were higher than the reference group ($P<0.05$). **Conclusion** Wandai decoction combined with rhIFN α -2b gel is effective in treating cervical HR-HPV infection, which can improve TCM syndrome and immune function, promote the conversion of HR-HPV to negative, vaginal microecology to be normal, and reduce HBD-2 and HD-5.

* **【基金项目】** 湖州市科学技术局公益性应用研究项目(No. 2023GY58)。

** **【通讯作者(简介)]** 周芬(1980-),女,浙江长兴人,本科,副主任医师,从事妇科临床方面工作研究。E-mail:zf653665061@163.com

【Key words】 wandai decoction; recombinant human interferon α -2b gel; cervix; high-risk type; human papilloma virus; efficacy; vaginal microbiota; immune function

高危型人乳头状瘤病毒 (high-risk human papilloma virus, HR-HPV) 感染是发生宫颈癌、癌前病变的高危因素^[1]。HPV 经性接触传播,且人类是其唯一自然宿主^[2]。因此,早期发现、积极治疗宫颈 HR-HPV 感染意义重大,是预防宫颈癌及癌前病变发生的有效策略。目前临床报道治疗宫颈 HR-HPV 感染的方法有局部物理治疗、局部用药等。其中,重组人干扰素 α -2b (recombined human Interferon α -2b, rhIFN α -2b) 凝胶是治疗宫颈 HR-HPV 感染的常用药物,其兼具抗病毒、免疫调节等多种药理作用^[3-4]。然而,单一使用 rhIFN α -2b 凝胶的疗效有限,且停用后极易反复。因此,临床常联合其他疗法以期提高疗效,弥补单一使用 rhIFN α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的不足。依据“未病先防、既病防变、已变防渐、愈后防复”的思想,中医疗法不失为治疗宫颈 HR-HPV 感染的新选择。根据多年临床经验,针对脾虚这一主因,本研究选择联用完带汤。完带汤出自《傅青女主科》,能健脾疏肝、化湿止带^[5-6]。本研究观察了完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的疗效。

材料与方

1 临床资料

选择 2022 年 8 月-2023 年 8 月本院收治的宫颈 HR-HPV 感染患者 80 例,按随机数字表法分 2 组,对照组 ($n=40$) 与研究组 ($n=40$) 的一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$) (表 1)。本研究经医院伦理委员会批准。

表 1 一般资料比较
Table 1 General Information Comparison

组别	例	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$, 月)	HR-HPV 亚型(例, %)				
				HPV 16 型	HPV 18 型	HPV 52 型	HPV 56 型	HPV 68 型
对照组	40	36.20 \pm 5.58	12.61 \pm 1.54	16(40.00)	10(25.00)	8(20.00)	4(10.00)	2(5.00)
研究组	40	35.43 \pm 5.89	13.04 \pm 1.73	18(45.00)	13(32.50)	4(10.00)	4(10.00)	1(2.50)
χ^2/t		$t=0.600$	$t=1.174$			$\chi^2=2.176$		
P		0.550	0.244			0.703		

2 诊断标准、纳入标准、排除标准

2.1 西医诊断 综合临床表现、妇科检查、HPV 检查、液基薄层细胞检测/宫颈活检等诊断^[7-9]。

2.2 中医诊断 主症见带下量较以前多,带下色白或淡黄色,质稀或稍粘,无臭味;次症见食少纳呆,体倦乏力,食(或午)后腹胀,浮肿,面色萎黄,大便性状异常;舌脉象见色淡、舌体胖大、或有齿痕,薄白,脉细弱或弦细^[10-11]。满足主症、 ≥ 2 项次症,同时参照舌脉象,即

可辨证“脾虚型”。

2.3 纳入标准 ①确诊宫颈 HR-HPV 感染;②年龄 >18 岁;③自愿签署知情同意书。

2.4 排除标准 ①处于哺乳期、妊娠期;②精神疾病;③恶性肿瘤;④过敏,或对本研究设计用药存在用药禁忌;⑤心、肝、肺、肾功能不全。

3 方法

3.1 对照组 rhIFN α -2b 凝胶:经期干净 3d 后开始使用 rhIFN α -2b 凝胶,夜晚临睡前清洁外阴,利用专用妇科一次性推进器将 rhIFN α -2b 凝胶推至阴道后穹隆近宫颈位置,隔日使用 rhIFN α -2b 凝胶 1 次,连用 7 次,待下次经期干净 3d 后再次使用 rhIFN α -2b 凝胶,开始下一个疗程,共 3 个疗程。

3.2 研究组 完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶:(1)完带汤组成:山药 30 g,人参、白术各 15 g,白芍、苍术、车前草、柴胡各 10 g,黑芥穗、陈皮各 5 g,甘草 6 g。中药统一来自本院门诊中药房,口服,1 剂/d,早晚分服,连服 14 d,待下次经期干净 3d 后再次开始服用完带汤,开始下一个疗程,共 3 个疗程。(2)rhIFN α -2b 凝胶同方法“3.1”。

4 观察指标

4.1 中医证候疗效^[10] 临床痊愈:临床症、征消失,中医证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:临床症、征明显改善,中医证候积分减少 $\geq 70\%$ 但 $<95\%$;有效:临床症、征均有好转,中医证候积分减少 $\geq 30\%$ 但 $<70\%$;无效:临床症、征均无明显改善或加重,中医证候积分减少 $<30\%$ 。总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 中医证候积分 治疗前、后,对中医主症、次症进行评分,主症按无(0 分)、轻度(2 分)、中度(4 分)、重度(6 分)标准评分,次症按无(0 分)、轻度(1 分)、中度(2 分)、重度(3 分)标准评分,中医证候积分为各中医主症、次症的评分之和。

4.3 HR-HPV 转阴率、阴道微生态正常率 HR-HPV 转阴用第二代捕获杂交法判定。阴道微生态正常判定标准参照《阴道微生态评价的临床应用专家共识》^[12]。

4.4 免疫功能 治疗前、后,采集晨起空腹静脉血,3 500 r/min 离心 10 min,以全自动生化分析仪 (HITACHI7600, 日本日立公司) 检测免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G、IgM、IgA;采集空腹外周血 5 mL,1 500 r/min 离心 10 min,用流式细胞仪 (FACS Canto 型,美国 BD 公司) 检测 CD3⁺、CD4⁺,并计算

CD4⁺/CD8⁺。

4.5 阴道灌洗液人β-防御素-2 (human beta-Defensin-2, HBD-2)、人防御素-5 (human defensin-5, HD-5) 治疗前、后,暴露宫颈口并用 5.0 mL 灭菌生理盐水冲洗,于阴道后穹窿收集灌洗液,3 000 r/min 离心 5 min,取上清液,以酶联免疫吸附法检测阴道灌洗液 HBD-2、HD-5

5 统计分析

数据分析用 SPSS 23.0。计量资料符合正态分布的,均用均数±标准差表示,行 *t* 检验;计数资料用 *n* (%)表示,行卡方检验。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

结 果

1 中医证候疗效比较

40 例对照组临床痊愈 8 例,显效 10 例,有效 12 例,无效 10 例,总有效率 75.00% (30/80),40 例研究组临床痊愈 9 例,显效 15 例,有效 13 例,无效 3 例,总有效率 92.50% (37/80)。研究组总有效率高于对照组 (75.00%,30/40) ($\chi^2 = 4.501, P = 0.034$)。

2 中医证候积分比较

治疗后,两组的中医证候积分均低于治疗前 ($P < 0.05$),且研究组低于对照组 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	40	14.16 ± 1.81	7.35 ± 1.14	20.135	<0.01
研究组	40	13.47 ± 1.93	4.46 ± 1.02	26.104	<0.01
<i>t</i>		1.649	11.949		
<i>P</i>		0.103	<0.01		

3 HR-HPV 转阴率、阴道微生态正常率比较

研究组的 HR-HPV 转阴率 (70.00%, 28/40) 高于对照组 (40.00%, 16/40) ($\chi^2 = 7.273, P < 0.05$);阴道微生态正常率 (77.50%, 31/40) 高于对照组 (52.50%, 21/40) ($\chi^2 = 5.495, P < 0.05$)。

4 免疫功能比较

治疗后,两组的 IgG、IgM、IgA、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于治疗前 ($P < 0.05$),且研究组高于对照组 ($P < 0.05$) (表 3)。

表 3 免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of immune function

组别	例	IgG(g/L)		IgM(g/L)		IgA(g/L)		CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	9.02 ± 1.04	10.76 ± 1.18 ^a	0.93 ± 0.12	1.19 ± 0.13 ^a	2.21 ± 0.21	2.87 ± 0.29 ^a	54.63 ± 6.39	59.35 ± 6.72 ^a	25.21 ± 3.21	30.42 ± 3.15 ^a	0.89 ± 0.12	1.15 ± 0.16 ^a
研究组	40	8.88 ± 1.03	12.12 ± 1.29 ^a	0.89 ± 0.09	1.38 ± 0.14 ^a	2.16 ± 0.24	3.22 ± 0.33 ^a	53.67 ± 6.06	65.36 ± 7.01 ^a	26.34 ± 3.07	33.58 ± 3.42 ^a	0.86 ± 0.11	1.31 ± 0.22 ^a
<i>t</i>		0.605	4.920	1.687	6.290	0.992	5.039	0.689	3.914	1.609	4.298	1.166	3.720
<i>P</i>		0.547	<0.01	0.096	<0.01	0.324	<0.01	0.493	<0.01	0.112	<0.01	0.247	<0.01

与同组治疗前相较^a $P < 0.05$ 。

5 阴道灌洗液 HBD-2、HD-5 比较

治疗后,两组的 HBD-2、HD-5 均低于治疗前 ($P < 0.05$),且研究组低于对照组 ($P < 0.05$) (表 4)。

表 4 阴道灌洗液 HBD-2、HD-5 比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 4 Comparison of vaginal lavage fluid HBD-2 and HD-5

组别	例	HBD-2		HD-5	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	550.52 ± 70.61	429.81 ± 55.85 ^a	46.58 ± 6.02	37.01 ± 5.12 ^a
研究组	40	555.43 ± 71.14	360.68 ± 54.23 ^a	47.22 ± 5.85	30.13 ± 4.06 ^a
<i>t</i>		0.310	5.616	0.482	6.659
<i>P</i>		0.758	<0.001	0.631	<0.001

与同组治疗前相较^a $P < 0.05$ 。

讨 论

宫颈 HR-HPV 感染在中医古籍中并无记载,依据其临床表现等常将其归于“带下病”范畴,病位在胞宫、阴器。根据“脾气壮旺,则饮食之精华生气血而不生带。脾气虚弱,则五味之实秀生带而不生气血。”(见《医学心悟·妇人门·带下》)等剖析宫颈 HR-HPV

感染的病因病机,脾气亏虚,运化失司,湿浊不化,带脉失约,发为带下病。脾虚为本,故宜从脾论治。本研究采用完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染,其中完带汤为治疗带下病的效验方剂,方中山药(君)生津补脾、涩精止带。人参(君)补脾生津。白术(君)、苍术(臣)、车前草(臣)、陈皮(臣)配伍能健脾燥湿。柴胡(佐)疏肝解郁。黑芥穗(佐)疏风健脾。白芍(佐)敛阴柔肝。甘草(使)补脾益气,且能调和完带汤方中诸药。该效验方剂组方严谨,能健脾疏肝、化湿止带。

本研究中,研究组的总有效率 (92.50%, 37/40)、HR-HPV 转阴率 (70.00%, 28/40)、阴道微生态正常率 (77.50%, 31/40) 高于对照组 (75.00%, 30/40)、(40.00%, 16/40)、(52.50%, 21/40);研究组的中医证候积分低于对照组。提示,完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染疗效显著,可改善中医证候,促进 HR-HPV 转阴、阴道微生态正常。rhIFN α -

2b 凝胶为局部用药,同时联合完带汤口服能够实现全身调节,弥补 rhIFN α -2b 凝胶单用的不足,产生协同效应,故整体疗效更好。宫颈 HR-HPV 感染致病毒免疫逃逸,使机体处于免疫紊乱状态,具体表现为 IgG、IgM、IgA、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 等免疫指标检测结果异常^[13-14]。说明,完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶可改善宫颈 HR-HPV 感染患者的免疫功能。完带汤的组成药物山药^[15]、白术^[16]、人参^[17] 等均能增强人体免疫系统。HBD-2^[18]、HD-5^[19] 与宫颈 HR-HPV 感染发生发展有关,其阴道灌洗液 HBD-2、HD-5 水平高,说明存在宫颈 HR-HPV 感染,随宫颈 HR-HPV 感染得到有效控制,阴道灌洗液 HBD-2、HD-5 水平相应下降。因此,据此能判断宫颈 HR-HPV 感染控制情况。提示,完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染,能降低 HBD-2、HD-5。完带汤内服、rhIFN α -2b 凝胶外用能够实现标本同治,增进疗效,更好控制宫颈 HR-HPV 感染。不仅如此,完带汤的组成药物苍术^[20]、陈皮^[21]、柴胡^[22] 等能起到抑菌、抗病毒作用。

综上所述,完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染疗效显著,可改善中医证候、免疫功能,促进 HR-HPV 转阴、阴道微生态正常,并降低 HBD-2、HD-5。本研究局限性:(1)一般资料有限,仅收集年龄、病程、HPV 分型等,未完整收集性伴侣数量等,后续研究中将做相应统计;(2)受研究时间、人力等条件限制,未进行大样本、多中心研究,在今后的研究中,将扩大宫颈 HR-HPV 感染病例数量、来源,增设对照组,验证完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的有效性;(3)未考虑构建动物模型分析其作用机制;(4)缺乏随访(没有追踪宫颈 HR-HPV 感染患者的复发时间、复发率),依据本研究结果尚无法明确完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的远期疗效,在今后的研究中当充分随访,以验证完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的远期疗效。

【参考文献】

[1] Yamamura K, Saito Y, Kobayashi K, et al. p16 status and high-risk human papilloma virus infection in squamous cell carcinoma of the nasal vestibule[J]. Auris Nasus Larynx, 2023, 50(6): 942-947.
[2] Gamboa-Hoil SI. Human papillomavirus in men[J]. Rev Int Androl, 2023, 21(1): 100325.

[3] 熊瑛,陈敏聪,赖其珊,等. 生殖器疱疹患者经重组人干扰素 α -2b 凝胶辅助治疗的效果及血清细胞因子水平分析[J]. 中国性科学, 2023, 32(4): 131-134.
[4] 谷丽,周舒,施智男,等. 外用重组人干扰素 α -2b 凝胶对尖锐湿疣 5-氨基酮戊酸光动力疗法后复发率的影响[J]. 中国性科学, 2021, 30(12): 119-122.
[5] 王萌,解红刚,黄能听,等. 经典名方完带汤复方制剂关键质量属性及量值传递研究[J]. 西部中医药, 2023, 36(3): 68-77.
[6] 梁玉燕,陈锦红,吴湔婷,等. 完带汤化裁联合西药治疗复发性外阴阴道假丝酵母菌病的 Meta 分析[J]. 中医药通报, 2021, 20(4): 50-54.
[7] 福建省海峡两岸精准医学协会 HPV 感染疾病专业委员会. HPV 感染疾病相关问题专家共识(2017)[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(12): 1238-1241.
[8] 中华医学会妇产科学分会. 中华妇产科杂志临床指南荟萃[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015, 91-92.
[9] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018, 367-368.
[10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002, 295-296.
[11] 谈勇. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2006, 102-103.
[12] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道微生态评价的临床应用专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(10): 721-723.
[13] 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.
[14] 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.
[15] 潘景芝,孟庆龙,崔文玉,等. 山药功能性成分及药理作用研究进展[J]. 食品工业科技, 2023, 44(1): 420-428.
[16] 张楠,陶源,李春燕,等. 白术的化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(6): 579-586.
[17] 高健,吕邵娃. 人参化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 127-130, 137.
[18] 巢世兰,李玉琴,阿祥仁,等. 生殖道感染孕妇阴道分泌物中人 β 防御素表达水平及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(21): 3327-3331.
[19] 徐经安,连兴宇. HR-HPV DNA、Pax 1、HD-5 与宫颈锥切术后残留、复发关系及联合预测效能[J]. 河南外科学杂志, 2023, 29(2): 158-160.
[20] 王喆,蒋圆婷,靳羽含,等. 苍术挥发油杀菌活性评价及抑菌机制[J]. 食品与生物技术学报, 2020, 39(12): 21-27.
[21] 李莹,郑鹏,黎攀,等. 广陈皮药理作用与临床应用研究进展[J]. 吉林中医药, 2022, 42(9): 1092-1095.
[22] 李力恒,陈丽萍,胡晓阳,等. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(2): 109-112.

【收稿日期】 2023-09-04 【修回日期】 2023-11-20