

固本清毒汤治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染临床观察

杨璇¹, 杜冰心¹, 汪翠萍¹, 方曾江楠²

(1. 安徽省中西医结合医院妇科, 安徽 合肥 230061; 2. 安徽中医药大学中医学院, 安徽 合肥 230012)

[摘要]目的 观察固本清毒汤治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染的疗效。方法 将60例宫颈高危型HPV感染患者随机分成治疗组和对照组,每组30例。治疗组予以干扰素片阴道纳药联合固本清毒汤内服,对照组仅予以干扰素片阴道纳药。观察两组患者治疗前后湿热瘀毒证积分变化,检测血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)水平和外周血CD3⁺、CD4⁺ T细胞亚群和CD4⁺/CD8⁺比值,比较两组中医证候疗效和HPV转阴率。结果 与治疗前比较,两组患者治疗后中医证候积分和血清IL-6、IL-8水平均显著降低($P<0.05$);治疗组中医证候积分和血清IL-6、IL-8水平降低程度显著大于对照组($P<0.05$),治疗组患者中医证候疗效显著优于对照组($P<0.05$)。与治疗前比较,对照组患者仅CD3⁺ T细胞显著升高($P<0.05$),治疗组患者CD3⁺、CD4⁺ T细胞和CD4⁺/CD8⁺比值均显著升高($P<0.05$)。治疗组、对照组患者HPV转阴率分别为83.3%、60%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 固本清毒汤联合干扰素能明显改善宫颈高危型HPV感染患者湿热瘀毒证候,调节机体免疫功能,提高HPV转阴率。

[关键词]高危型;人乳头瘤病毒;固本清毒汤;干扰素;中西医结合疗法

[中图分类号]R711.74 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2021.04.009

宫颈癌目前已经成为生殖道常见恶性肿瘤之一,研究显示此病与人乳头瘤状病毒(human papillomavirus, HPV)密切相关,而HPV也是引起此病的直接因素^[1-2]。中医学对于HPV感染没有明确的论述,但在临床上中医专家大都认为宫颈HPV感染属于本虚标实证,湿热瘀毒是其外在致病条件,但内在因素是机体正气不足。本研究在常规西医阴道纳入重组人干扰素 $\alpha 2b$ 阴道泡腾片的基础上,观察固本解毒汤治疗宫颈高危型HPV感染的疗效。

1 临床资料

1.1 纳入标准 ①符合宫颈HPV感染相关诊断

基金项目:安徽中医药大学校级自然科学研究项目(2019fyyb23)

作者简介:杨璇(1983-),女,硕士,主治医师

标准^[3];②中医辨证属于湿热瘀毒型^[4];③年龄25~50岁;④高危型HPV阳性;⑤宫颈液基细胞学检查无异常;⑥有性生活史。

1.2 排除标准 ①曾有过宫颈HPV感染;②宫颈病变需要手术或者有手术病史;③有自身免疫系统疾病或伴相关遗传性疾病;④合并其他部位恶性肿瘤。

1.3 一般资料 选取60例2018年12月至2020年12月就诊于安徽省中西医结合医院妇科的宫颈高危型HPV感染患者,随机分成治疗组(干扰素片阴道纳药联合固本清毒汤口服组)和对照组(仅干扰素片阴道纳药组),每组30例。治疗组平均年龄(35.27±5.19)岁,平均病程为(1.29±0.20)年。对照组平均年龄(35.40±5.25)岁,平均病程为(1.27±0.19)年。两组一般资料比较,差异均无统

treatment ($P<0.05$), and the treatment group had a significantly higher X-ray score than the control group ($P<0.05$). Compared with the control group, the treatment group had a significantly shorter time to fracture healing ($P<0.05$) and a significant reduction in Garland-Werley score ($P<0.05$). There was a significant difference in clinical outcome between the two groups after 90 days of treatment ($P<0.05$), and the treatment group had a better clinical outcome than the control group. **Conclusion** Manual reduction and small splint fixation combined with Jiegu Xujin Decoction can improve the clinical outcome of elderly osteoporotic Colles fractures, effectively alleviate pain and swelling after fractures, shorten the time to fracture healing, and improve the movement function of the wrist joint.

[Key words] Jiegu Xujin Decoction; Senile osteoporosis; Colles fracture; Manual reduction; Small splint fixation

计学意义(年龄: $t = -0.096, P = 0.921$;病程: $t = 0.397, P = 0.693$)。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 阴道纳入重组人干扰素 $\alpha 2b$ 阴道泡腾片(北京凯因科技股份有限公司,每片50万IU,国药准字S20120019),月经干净后3d起隔日塞入1粒,每个月经周期中不间断治疗,3周为1个疗程,连用3个疗程。

2.1.2 治疗组 在对照组疗法基础上口服固本清毒汤(黄芪、白花蛇舌草、党参各20g,当归、板蓝根、大青叶、黄柏、半枝莲、紫草、贯众、怀牛膝各10g,赤

芍15g)。月经干净后3d起每日1剂,连服3周,分早晚2次服用,每次250mL,治疗3个月经周期。

2.2 结局指标观察

2.2.1 中医证候疗效判定标准 参考文献[5-6]的方法拟定湿热瘀毒证积分标准。按照“无”“轻度”“中度”“重度”主症分别计0、2、4、6分,次症分别计0、1、2、3分。见表1。采用尼莫地平法计算疗效指数,疗效指数=治疗前后中医证候积分之差/治疗前中医证候积分 $\times 100\%$ 。痊愈:中医证候积分减少率 $\geq 95\%$;显效: $70\% \leq$ 中医证候积分减少率 $< 95\%$;有效: $30\% \leq$ 中医证候积分减少率 $< 70\%$;无效:中医证候积分减少率 $< 30\%$ 。

表1 湿热瘀毒证积分标准

症状	轻度	中度	重度
主症			
外阴瘙痒	偶尔会瘙痒,不影响生活	瘙痒间断发作,影响睡眠、生活	瘙痒难忍,严重影响睡眠、生活
带下量多	较平时增多1/2以内	较平时增多1/2以上	较平时增多1倍以上
带下色黄	色黄白相间	色黄	色黄脓
带下气臭	微臭	腥臭	秽臭
接触性出血	接触后偶尔出血	每次接触均有出血	每次接触后均出血,量多
次症			
小腹疼痛	疼痛不甚,但持续存在	疼痛明显,但能忍受	疼痛剧烈,难以忍受
腰骶酸痛	腰骶酸胀不适	腰骶酸胀疼痛	腰骶胀痛,较难忍受
舌象异常	舌黯红,苔白腻或黄腻		
脉象异常	脉涩或脉滑数		

2.2.2 血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8水平和外周血T细胞亚群检测 治疗前后分别于清晨采集空腹静脉血,采用齐一生物科技(上海)有限公司生产的IL-6 ELISA试剂盒(货号QY-H10291)、IL-8 ELISA试剂盒(货号QY-H12006)检测血清IL-6、IL-8水平,采用赛默飞世尔科技(中国)有限公司生产的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺抗体(货号分别为17-0038-42、11-0049-80、11-0088-42),流式细胞仪检测外周血T细胞亚群。

2.2.3 HPV检测 禁止性生活3d后,取宫颈脱落细胞,采用上海透景生命科技股份有限公司的HPV检测试剂盒(货号111112)检测HPV。

2.3 统计学方法 运用SPSS 20.0软件进行统计学分析。连续型变量采用“均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)”进行统计学描述。采用配对 t 检验进行同组治疗前后均数比较,采用Mann-Whitney U 检验对两组治疗

前后差值及疗效分布进行比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗后两组患者中医证候积分均明显降低($P < 0.05$),且治疗组中医证候积分降低程度显著大于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	中医证候积分		
		治疗前	治疗后	差值
对照	30	19.81 \pm 1.50	7.07 \pm 4.50*	12.73 \pm 4.90
治疗	30	20.67 \pm 2.14	5.23 \pm 4.44*	15.45 \pm 5.50#

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

3.2 两组患者中医证候疗效比较 两组患者中医证候疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组中医证候疗效显著优于对照组。见表3。

表3 两组患者中医证候疗效比较

组别	n	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	平均秩次	Z值	P值
对照	30	2	12	7	9	36.47	-2.853	0.004
治疗	30	6	18	4	2	24.53		

3.3 两组患者治疗前后血清 IL-6 和 IL-8 水平比较 与治疗前比较, 两组患者治疗后 IL-6、IL-8 水

平均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组 IL-6、IL-8 降低程度显著大于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 IL-6 和 IL-8 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6/(pg/mL)			IL-8/(pg/mL)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
对照	30	9.30±0.25	1.99±0.21*	7.31±0.23	71.90±4.49	19.85±1.65*	52.05±2.64
治疗	30	9.96±0.16	1.41±0.13*	8.55±0.11#	72.18±3.62	17.83±2.14*	54.36±2.48#

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

3.4 两组患者治疗前后外周血 T 细胞亚群比较 与治疗前比较, 对照组患者治疗后 CD3⁺ T 细胞亚群比例显著升高($P < 0.05$), 治疗组患者治疗后

CD3⁺、CD4⁺ T 细胞亚群比例和 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值均显著增加($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后外周血 T 细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ T 细胞/%		CD4 ⁺ T 细胞/%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	51.99±3.38	54.66±4.97*	34.52±3.96	36.17±4.97	1.32±0.35	1.38±0.21
治疗	30	51.87±3.79	60.73±4.21*	34.45±2.87	40.73±4.21*	1.31±0.30	1.53±0.23*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

3.5 两组患者 HPV 转阴率比较 对照组、治疗组分别有 18、25 例患者 HPV 转阴, HPV 转阴率分别为 60%、83.8%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.022$, $P = 0.045$)。

4 讨论

高危型 HPV 持续感染对于宫颈癌的发生具有重要作用, 因此需要彻底清除 HPV^[2]。目前西医治疗宫颈癌的方式多先采用激光^[7]、冷冻^[8]、宫颈环形电切术^[9]等方法切除肿瘤, 再采用重组人细胞干扰素外用^[10]等治疗 HPV 感染, 但容易复发, 远期疗效差。人体对 HPV 的清除能力与自身免疫功能密切相关, 而正常免疫功能又与 T 淋巴细胞、白细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞的数量和功能相关。有研究^[11]显示, 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 凝胶在宫颈局部用药对 HPV 具有一定的清除作用。

宫颈 HPV 感染相当于中医学“带下病”范畴。患者宫颈感染 HPV, 引起脾胃虚寒, 湿热毒邪侵犯子门, 导致水谷精微布散失常、肝肾亏损, 出现带下异常。治宜健脾益气、清热除湿、化瘀。固本清毒汤中, 板蓝根、大青叶、白花蛇舌草、半枝莲清热解毒, 黄柏清热燥湿, 紫草、贯众凉血化瘀, 并可解毒杀虫, 当归性温, 可补血活血, 配伍赤芍寒温并用, 共奏补血化瘀之效, 黄芪、党参补气健脾胃, 怀牛膝补肝肾、引药下行。全方共奏扶正健脾固本、清热除湿、化瘀解毒之功。

IL-6、IL-8 主要由角质形成细胞合成, 参与机体的免疫反应及免疫调节, 在机体受到病原微生物刺

激时分泌增加。HPV 感染角质形成细胞可引起免疫应答, 进而激发宫颈的病变过程, IL-6、IL-8 参与了过程的调节, 对于 HPV 感染的转阴非常重要。人体的免疫功能可以通过体内 T 细胞比例来反映, 宫颈浸润癌患者出现的 HPV 持续感染与各类 T 淋巴细胞的降低有紧密的联系^[12]。CD3⁺、CD4⁺ T 细胞可以对抗外来的致病因素, CD4⁺/CD8⁺ 比值的升高有利于宫颈 HPV 的清除。

本研究发现, 与单纯干扰素 $\alpha 2b$ 阴道泡腾片阴道内用药比较, 联用固本清毒汤内服可明显提高患者宫颈 HPV 转阴率($P < 0.05$), 明显降低湿热瘀毒证积分和提高中医证候疗效($P < 0.05$), 明显降低血清 IL-6、IL-8 水平($P < 0.05$), 升高外周血 CD3⁺、CD4⁺ T 细胞比例和 CD4⁺/CD8⁺ 比值。结果表明固本清毒汤治疗宫颈高危型 HPV 感染的机制与其提高机体免疫功能, 减少炎症因子表达有关。

参考文献:

- [1] 黄熙理, 陈智颖, 邱峰. 宫颈癌高危因素研究进展[J]. 福建医药杂志, 2015, 37(1): 125-127.
- [2] 薛晶莹. 除湿解毒汤对宫颈高危型 HPV 持续感染湿毒蕴结证临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [3] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 196-199.
- [4] 罗元恺. 中医妇科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 92.
- [5] 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: 73.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998.

- [7] 徐锋,王铁军,陆晓红,等. CO₂ 激光气化治疗阴道上皮内瘤变 108 例临床分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(4):295-298.
- [8] 曹欢,刘冰,王小丹. 宫颈病变流行病学分析及宫颈冷冻治疗新进展[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8): 1129-1132.
- [9] 宋欢欢,刘荣欣,王艳丽. 宫颈冷刀锥切术和宫颈环形电切术治疗高级别宫颈上皮内瘤变的效果分析[J]. 临床医学, 2019, 39(1):70-71.
- [10] 程艳芬,倪燕,夏利花. 重组干扰素 α -2b 凝胶联合宫颈环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变伴高危型人乳头瘤病毒感染疗效[J]. 浙江创伤外科, 2017, 22(6): 1055-1056.
- [11] 孔赛,韩凤娟,张志刚. 中药抗宫颈癌 HPV 感染的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(3): 319-322.
- [12] 李世蓉,张三元,刘冬青,等. IgG, INF- γ 及 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞对不同宫颈病变高危型 HPV 感染转归的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(30):5125-5126.

(收稿日期:2021-01-12)

Clinical Effect of Guben Qingdu Decoction in Treatment of Cervical High-risk Human Papillomavirus Infection

YANG Xuan¹, DU Bing-xin¹, WANG Cui-ping¹, FANG Zengjiangnan²

(1. Department of Gynecology, Anhui Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Anhui Hefei 230061, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230012, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of Guben Qingdu Decoction in the treatment of cervical high-risk human papillomavirus (HPV) infection. **Methods** A total of 60 patients with cervical high-risk HPV infection were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the treatment group were given vaginal administration of interferon tablets combined with oral administration of Guben Qingdu Decoction, and those in the control group were given vaginal administration of interferon tablets alone. The change in the score of damp-heat stasis-toxin syndrome was evaluated after treatment, and the serum levels of interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8), CD3⁺ and CD4⁺ T lymphocyte subsets in peripheral blood, and CD4⁺/CD8⁺ ratio were measured. The outcome of TCM syndrome and HPV clearance rate were compared between the two groups. **Results** After treatment, both groups had significant reductions in TCM syndrome score and the serum levels of IL-6 and IL-8 ($P < 0.05$), and the treatment group had significantly greater reductions than the control group ($P < 0.05$); the treatment group had a significantly better outcome of TCM syndrome than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the control group had a significant increase in CD3⁺ T lymphocytes ($P < 0.05$), and the treatment group had significant increases in CD3⁺ and CD4⁺ T lymphocytes and CD4⁺/CD8⁺ ratio ($P < 0.05$). There was a significant difference in HPV clearance rate between the treatment group and the control group (83.3% vs 60%, $P < 0.05$). **Conclusion** In patients with cervical high-risk HPV infection, Guben Qingdu Decoction combined with interferon can significantly improve damp-heat stasis-toxin syndrome, regulate the body's immune function, and increase HPV clearance rate.

[Key words] High-risk type; Human papillomavirus; Guben Qingdu Decoction; Interferon; Integrated traditional Chinese and Western medicine therapy