

· 临床研究 ·

止带排毒汤干预宫颈高危型人乳头瘤病毒持续感染(湿热下注证)的临床疗效与作用机制研究

李海涛, 牛午生, 王有得(甘肃医学院附属医院, 甘肃 平凉 744000)

摘要: **目的** 评价止带排毒汤治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染(湿热下注证)的临床效果及对宫颈局部免疫炎症因子的调节作用。**方法** 将 109 例 HR-HPV 确诊患者随机分为对照组(55 例)和观察组(54 例)。对照组口服治带片, 每次 5 片, 每日 3 次。观察组口服止带排毒汤, 每日 1 剂。疗程均为 4 个月经周期。治疗前后进行宫颈分泌物 HR-HPV 检测、液基薄层细胞学检测(TCT)、中医临床症状评分; 检测治疗前后宫颈分泌物白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平; 随访 6 个月记录复发情况。**结果** 治疗后, 观察组 HR-HPV 阴转率为 48.08%(25/52), 高于对照组的 25.49%(13/51)($P < 0.05$); 观察组 HR-HPV 临床疗效总有效率为 88.46%(46/52), 高于对照组的 68.63%(35/51)($P < 0.05$); 观察组中医证候疗效总有效率为 92.31%(48/52), 高于对照组的 76.47%(39/51)($P < 0.05$); 观察组 TCT 检测正常率为 51.92%(27/52), 高于对照组的 25.49%(13/51)($P < 0.05$); 观察组第二代杂交捕获法(HC2)比值和中医证候积分均低于对照组($P < 0.01$); 观察组宫颈管分泌物 IL-2 水平高于对照组, IL-4、IL-6 和 TNF- α 水平低于对照组($P < 0.01$); 随访 6 个月后, 观察组复发率为 20%(5/25), 低于对照组的 53.86%(7/13)($P < 0.05$)。**结论** 止带排毒汤可降低宫颈 HR-HPV 持续感染患者的病毒载量, 提高 HR-HPV 阴转率, 逆转不良病理状况, 并能调节宫颈局部免疫炎症因子, 减轻中医症状, 有较好的临床疗效, 且安全。

关键词: 高危型人乳头瘤病毒; 带下病; 湿热下注证; 止带排毒汤; 宫颈局部免疫

中图分类号: R284.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)12-1865-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.12.018

Clinical and Mechanism Study of Zhidai Paidu Decoction in Intervention of Damp and Heat Bets of High-risk Human Papillomavirus Persistent Infection of Cervix

LI Haitao, NIU Wusheng, WANG Youde(Affiliated Hospital of Gansu Medical College, Pingliang 744001 Gansu, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effect of Zhidai Paidu decoction on the intervention of high-risk cervical high-risk human papillomavirus(HR-HPV) persistent infection(damp and heat bets) and the regulation of local cervical immune inflammatory factors. **Methods** The one hundred and nine patients were randomly divided into a control group(55 cases) and an observation group(54 cases). Patients in the control group took Zhidai tablets orally, 5 tablets each time, 3 times per day. Patients in the observation group took Zhidai Paidu decoction, 1 dose per day. The course of treatment was 4 menstrual cycles. HR-HPV test of cervical secretions were carried out before and after treatment using liquid-based thin-layer cytology test(TCT), and clinical symptom score of traditional Chinese medicine was also conducted. The levels of interleukin-2(IL-2), IL-4, IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in cervical secretions were detected. The recurrence was followed up for 6 months. **Results** After treatment, the negative conversion rate of HR-HPV in the observation group was 48.08%(25/52), which was higher

收稿日期: 2021-06-04

作者简介: 李海涛, 女, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合妇科临床。Email: liht8886688@163.com。

基金项目: 甘肃省卫生和计划生育委员会中医药基金项目(2017fjzy50106)。

than 25.49% (13/51) in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of HR-HPV clinical efficacy in the observation group was 88.46% (46/52), which was higher than 68.63% (35/51) in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of TCM syndromes in the observation group was 92.31% (48/52), which was higher than 76.47% (39/51) in the control group ($P < 0.05$). The normal rate of TCT detection in the observation group was 51.92% (27/52), which was higher than 25.49% (13/51) in the control group ($P < 0.05$). The hybrid capture 2 (HC2) ratio and TCM syndrome score of the observation group were lower than those of the control group ($P < 0.01$). The level of cervical secretion IL-2 in the observation group was higher than that in the control group, and the levels of IL-4, IL-6 and TNF- α were lower than those in the control group ($P < 0.01$). After 6 months of follow-up, the recurrence rate in the observation group was 20% (5/25), which was lower than 53.86% (7/13) in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion The intervention of *Zhidai Paidu* decoction in patients with persistent cervical HR-HPV infection can reduce the HR-HPV viral load, increase the HR-HPV negative conversion rate and reverse the adverse pathological conditions. It can regulate the local immune inflammatory factors of the cervix, reduce the symptoms of traditional Chinese medicine and has a good clinical effect, and it is safe for clinical use.

Keywords: High-risk human papillomavirus; leukorrhea; damp and heat bets; *Zhidai Paidu* decoction; local cervix immunity

高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染是引起子宫颈上皮内瘤变(CIN)、宫颈癌(SCC)的先决条件,一般从HR-HPV感染到诱发CIN发生,发展至SCC需要5~20年,因此早期进行积极筛查,进行及时有效的预防具有重要的意义^[1]。因此,探索临床安全、有效的防治措施成为目前HR-HPV的研究重点^[2-3]。中医古籍无HPV感染的记载,现代中医学者根据其临床症状多将其归为“带下病”,多因任脉不固,带脉失约,湿热毒邪乘机侵淫,下注冲任,结聚于子门所致,为本虚标实之证^[4-5]。中药内服或(和)局部外用在预防及治疗HR-HPV有一定的疗效,具有降低病毒负荷量、改善局部免疫微环境及抑制肿瘤细胞增殖等作用。中药防治HR-HPV已成为目前的研究热点^[5-6]。止带方出自《世补斋不谢方》,具有清热利湿止带、解毒杀虫之功。张明哲等^[7]以止带方治疗慢性宫颈炎合并HPV感染,能降低HPV-DNA载量,促使HPV阴转,并具有调节Th1/Th2失衡作用。陈伶俐等^[8]研究显示止带方联合保妇康栓可促进HR-HPV清除,并可预防慢性宫颈炎复发。本课题组针对HR-HPV“虚”“毒”的病机特点,对止带汤的药效进行筛选和组方优化,在止带方中加入生黄芪、炒白术、炮姜、紫草、苦参、姜黄等组成止带排毒汤,并在临床应用中取得了较好的效果。因此,本研究以随机、阳性药对照的方法评价止带排毒汤对宫颈HR-HPV持续感染(湿热下注证)的临床效果,并探讨其作用机制。

1 临床资料

1.1 研究对象及分组 本研究采用前瞻性、随机、平行对照试验设计。本研究经甘肃医学院附属医院伦理委员批准(BF201902017-02)。本研究共纳入109例合格的受试者,均来源于2019年4月至2020年6月甘肃医学院附属医院妇产科门诊。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[9] HPV检测采用PCR反向点杂交法进行宫颈细胞HPV基因分型检测,16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、68为高危型,即HR-HPV。阳性者至少间隔6个月复查1次,若连续2次检测均为同一型别或相同多个型别的HR-HPV,可诊断为HR-HPV持续性感染。

1.2.2 中医诊断标准 参考2012年中华中医药学会制定的《中医妇科常见病诊疗指南》中“带下病”诊断、辨证标准制定^[10]。

1.2.2.1 带下病诊断标准 带下量多,有色、质、气味异常,可伴有全身或局部症状,妇科检查可有阴道炎、盆腔炎、宫颈病变等。

1.2.2.2 湿热下注证辨证标准 主证:带下量多,色黄或黄绿如脓,或如豆腐渣样,或泡沫样,伴有腥臭气,或带下质黏稠或夹带血丝;次证:阴部瘙痒或灼热疼痛,小腹胀痛或腰骶胀痛,口黏腻或口苦,胸闷纳呆,舌质红、苔黄腻,脉滑数。证型确定:主证具备,加次证1项,结合舌脉。

1.3 纳入标准 ①符合 HR-HPV 持续感染的诊断标准；②中医诊断为带下病，且符合湿热下注证辨证；③液基薄层细胞检测(TCT)为增生鳞状上皮细胞、无明确意义的非典型鳞状上皮细胞(ASC-US)、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)者；④年龄 20 岁~60 岁有性生活史的女性；⑤近 3 个月没有进行过局部或系统治疗患者；⑥患者知晓研究方案，同意配合治疗，并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并低危型人乳头瘤病毒感染者；②高级别鳞状上皮内病变(HSIL)、鳞状细胞癌、腺上皮细胞异常或其他肿瘤者；③免疫功能低下或使用免疫抑制剂者；④妊娠期和哺乳期妇女；⑤有子宫及宫颈切除史；⑥合并内分泌系统疾病、恶性肿瘤、严重的心、肺、肝、肾功能严重不全者和凝血功能障碍者；⑦沟通或认知功能障碍者；⑧同期采用其他措施治疗，影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 ①对照组口服治带片(规格：每片 0.25 g，上海雷允上药业有限公司，国药准字 Z31020150；组成：墓头回、金樱子、苦参、苍术、知母；功能：清利湿热，止带；主治：湿热下注，赤带、白带、黄带)，每次 5 片，每日 3 次。②观察组口服止带排毒汤，药物组成：黄柏 10 g，苍术 10 g，茯苓 15 g，山药 15 g，泽泻 10 g，使君子 10 g，乌梅 5 g，生黄芪 20 g，炒白术 15 g，炮姜 10 g，紫草 10 g，苦参 10 g，姜黄 10 g，木贼 10 g，甘草 10 g。饮片为本院中药房提供，每日 1 剂，采用煎药机统一煎成 450 mL，分 3 袋真空包装，于 3 餐饭后 30 min 服用。③疗程：从月经干净后 3 d 开始服用，经期停药，连续服用 4 个月经周期。

1.6 观察指标

1.6.1 HR-HPV 检测 于月经干净后 3~7 d，取宫颈管分泌物，以第二代杂交捕获法(HC2)检测人乳头瘤病毒 DNA(HC2-HPV-DNA)，采用 Digene 公司的 DML2000 系统和试剂盒对前述 13 种 HR-HPV 进行检测。结果判断：HC2 比值<1.0 为阴性，低载量为 HC2 比值 1.00~5.00，中载量为 HC2 比值 5.01~20.00，高载量为 HC2 比值>20.00^[9]。治疗前后各检测 1 次。

1.6.2 TCT 检测 以 TCT 采样器平行插入宫颈管取宫颈管分泌物，参照 2001 年 TBS 分类法进行宫颈细胞学分类^[10]，包括正常、增生鳞状上皮细胞、ASC-US、LSIL(相当于 CIN-I)、HSIL(相当于 CIN-II 和 CIN-III)和鳞状细胞癌(SCC)。治疗前后各检测 1 次。

1.6.3 中医临床症状评分 分级与评分标准见表 1。治疗前后各评价 1 次。

表 1 中医临床症状分级与评分标准

Table 1 Classification and scoring standards of clinical symptoms

项目	无(0分)	轻(1分)	中(2分)	重(3分)
带下量	正常	增加 1/2 倍	增加 1/2~1 倍	增加超过 1 倍
带下色	色白	微黄	色黄	黄绿如脓
带下质	清稀	稀水样	粘稠	浓稠
带下气味	无味	稍有异味	腥臭明显	秽臭难闻
小腹胀痛	无	偶有胀痛	轻度胀痛	胀痛难忍
阴痒	无	偶有	频频发作	瘙痒难忍
阴中灼热	无	偶有	有轻度灼热感	灼热感明显
腰骶胀痛	无	酸胀不适	酸胀疼痛	胀痛难忍受
宫颈糜烂面积	无	轻度糜烂	中度糜烂	重度糜烂
宫颈炎程度	无	单纯型	颗粒型	乳突型
阴道分泌物	无	I 度	II 度	III 度
小便涩痛	无	有	-	-
接触性出血	无	有	-	-
口苦咽干	无	有	-	-

1.6.4 炎症因子 取治疗前后月经干净后 3~7 d 宫颈管分泌物，采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平。

1.6.5 安全性评价 治疗前后检查心电图、肝功能、肾功能、血常规和尿常规，记录治疗期间发生不良反应情况。

1.6.6 复发情况 HPV-DNA 阴转者在 6 个月后再次进行 HR-HPV 检测，比较两组复发情况。

1.7 疗效标准 参照文献[8, 12]方法拟定。①HR-HPV 临床疗效标准：临床痊愈(阴转)：HC2 比值<1.0；显效：HC2 比值下降 $\geq 60\%$ ；有效：30% $\leq$ HC2 比值下降<60%；无效：HC2 比值下降<30%或上升。②中医证候疗效标准：采用尼莫地平法，疗效指数=(治疗前得分-治疗后得分)/治疗前得分 $\times 100\%$ 。痊愈：疗效指数 $\geq 95\%$ ；显效：疗效指数 $\geq 60\%$ ，<95%；有效：疗效指数 $\geq 30\%$ ，<60%；无效：疗效指数<30%。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件，计数资料以率或构成比表示，组间比较采用 χ^2 检验；计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 t 检验；组内比较采用配对 t 检验，复发率比较采用确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较 对照组 55 例, 年龄 23~50 岁, 平均(35.47±4.92)岁; 宫颈组织病理: 增生鳞状上皮细胞 17 例, ASC-US 22 例, LSIL 16 例; HR-HPV 持续阳性时间 13~71 个月, 平均(28.51±6.47)个月。观察组, 54 例, 年龄 22~49 岁, 平均(34.63±4.75)岁; 宫颈组织病理: 增生鳞状上皮细胞 19 例, ASC-US 19 例, LSIL 16 例; HR-HPV 持续阳性时间 15~68 个月, 平均(26.95±7.08)个月。对照组脱落、失访 3 例, 剔除 1 例, 完成 51 例; 观察组脱落、失访 1 例, 剔除 1 例, 完成 52 例。2 组患者基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

2.2 2组患者 HR-HPV 持续感染临床疗效比较

治疗后, 观察组临床痊愈率(阴转率)为 48.08%(25/52), 高于对照组的 25.49%(13/51), 差异有统计学意义($\chi^2=5.641$, $P<0.05$); 观察组总有效率为 88.46%(46/52), 高于对照组的 68.63%(35/51), 差异有统计学意义($\chi^2=6.031$, $P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染患者临床疗效比较[例(%)]

Table 2 Comparison of clinical efficacy of HR-HPV between two groups of patients [n(%)]

组别	例数/例	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	51	13(25.49)	17(33.33)	5(9.80)	16(31.37)	35(68.63)
观察组	52	25(48.08)*	12(23.08)	9(17.31)	6(11.54)	46(88.46)*

注: 与对照组比较, * $P<0.05$

2.3 2组患者中医证候疗效比较 治疗后, 观察组中医证候疗效总有效率为 92.31%(48/52), 高于对照组的 76.47%(39/51), 差异有统计学意义($\chi^2=4.921$, $P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染患者中医证候疗效比较[例(%)]

Table 3 Comparison of curative effect of TCM syndrome between two groups of patients [n(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	51	16(31.37)	12(23.53)	11(21.57)	12(23.53)	39(76.47)
观察组	52	27(51.92)	15(28.85)	6(11.54)	4(7.69)	48(92.31)*

注: 与对照组比较, * $P<0.05$

2.4 2组治疗前后 HC2 比值和中医证候积分比较 治疗后, 两组患者 HC2 比值和中医证候积分均显著

降低($P<0.01$); 且治疗后观察组 HC2 比值和中医证候积分均显著低于对照组($P<0.01$)。见表 4。

表 4 2 组宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染患者治疗前后 HC2 比值和中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of HC2 ratio and TCM syndrome scores before and after treatment in the two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	HC2 比值	中医证候积分/分
对照组	51	治疗前	15.79±2.18	18.42±2.64
	51	治疗后	9.04±1.51*	8.96±1.27*
观察组	52	治疗前	15.26±2.24	18.87±2.71
	52	治疗后	5.78±1.05**	3.16±0.84**

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.01$, 与治疗后对照组比较, ** $P<0.01$

2.5 2组治疗前后 TCT 比较 治疗后, 观察组 TCT 的正常率为 51.92%(27/52), 高于对照组的 25.49%(13/51), 差异有统计学意义($P<0.05$), TCT 其他细胞学分类比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 2 组宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染患者治疗前后 TCT 检测结果比较[例(%)]

Table 5 Comparison of TCT test results before and after treatment between the two groups [n(%)]

组别	例数/例	时间	正常	增生鳞状上皮细胞	ASC-US	LSIL	HSIL	SCC
对照组	51	治疗前	0(0.00)	16(31.37)	20(39.21)	15(29.41)	0(0.00)	0(0.00)
	51	治疗后	13(25.49)	19(37.25)	9(17.65)	9(17.65)	1(1.96)	0(0.00)
观察组	52	治疗前	0(0.00)	17(32.69)	19(36.54)	16(30.77)	0(0.00)	0(0.00)
	52	治疗后	27(51.92)*	13(25.00)	7(13.46)	5(9.62)	0(0.00)	0(0.00)

注: 与治疗后对照组比较, * $P<0.01$

2.6 2组治疗前后宫颈管分泌物 IL-2、IL-4、IL-6 和 TNF- α 水平比较 治疗后, 观察组宫颈管分泌物 IL-2 水平升高($P<0.01$), IL-4、IL-6 和 TNF- α 水平下降($P<0.01$); 且治疗后, 观察组宫颈管分泌物 IL-2 水平高于对照组, IL-4、IL-6 和 TNF- α 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 6。

2.7 2组复发情况比较 6 个月后随访, 观察组复发 5 例, 复发率为 20%(5/25); 对照组复发 7 例, 复发率为 53.86%(7/13), 经确切概率法检验, 观察组复发率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.8 安全性评价 治疗过程中两组均没有发现与服用中药相关的心、肝、肾功能及血常规异常, 也未发现相关的不良反应。

表 6 2 组宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染患者治疗前后宫颈管分泌物 IL-2、IL-4、IL-6 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of cervical secretion IL-2, IL-4, IL-6 and TNF- α levels before and after treatment between the two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 /例	时间	IL-2 /(pg·mL ⁻¹)	IL-4 /(ng·L ⁻¹)	IL-6 /(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(g·L ⁻¹)
对照组	51	治疗前	42.35 $\pm$ 5.48	69.16 $\pm$ 8.69	43.89 $\pm$ 6.24	40.27 $\pm$ 5.89
	51	治疗后	48.06 $\pm$ 5.91*	57.50 $\pm$ 7.85*	32.41 $\pm$ 5.17*	32.66 $\pm$ 5.01*
观察组	52	治疗前	41.97 $\pm$ 5.24	70.84 $\pm$ 8.92	44.21 $\pm$ 6.35	39.81 $\pm$ 5.73
	52	治疗后	57.63 $\pm$ 7.11**	44.73 $\pm$ 6.38**	26.37 $\pm$ 4.08**	25.96 $\pm$ 4.25**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与治疗前对照组比较, ** $P < 0.01$

3 讨论

我国宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染率为 21.07%, 成为威胁女性健康严重危险因素, 其中 16、52、58 基因分型是引起 CIN、SCC 最主要亚型, 且病毒载量越高, 发生宫颈病变的危险性和病变程度越高^[12-13]。龙馨等^[14]对 2 784 例女性 HR-HPV 感染的调查显示, HR-HPV 感染自然消退率为 73.71%, 持续感染率为 20.26%, 进展率为 6.03%, 持续感染是导致 CIN、SCC 的重要原因, HC2 $\geq$ 4.0 患者易于持续感染或进展, 可见针对 HR-HPV 持续感染及高病毒载量者进行有效的干预, 对于预防该病的进展具有重要的临床意义, 但目前并无特异性防治措施。

中医认为 HR-HPV 持续感染的病位在胞宫、前阴。任脉损伤, 带脉失约是其核心病机, 多因脾肾虚、肝郁并发湿、热、毒邪侵袭, 湿邪下注, 湿毒内积于胞宫而成^[4,7,12]。《傅青主女科》记载:“夫带下俱是湿证”。湿邪是引起本病最主要的病理要素, 湿浊之邪内蕴, 易于热化。故傅氏又云:“带下而色黄者, ……其气腥秽, ……乃任脉之湿热也”。湿热之邪流注任带二脉, 从而引起带下病, 湿热下注为本病的最主要证型^[4,12]。中医认为湿浊、湿热日久化毒, 成湿热邪毒, 蕴结于阴部, 内侵胞宫, 伤于任带, 终致带下异常^[15]。而笔者认为, HR-HPV 为外来毒邪, 因正虚染毒或房事不洁染毒, 正气不足或毒力太强, 毒邪内蕴, 留滞于胞宫、前阴也是发病原因之一。可见湿、热、毒和虚是本病的致病因素, 因此治疗宜采用清热化湿解毒, 兼以补气之法。

止带排毒汤中黄柏清热燥湿、泻火解毒, 苦参清热燥湿、杀虫, 苍术燥湿健脾, 炒白术、茯苓健脾

化湿, 山药补肾健脾, 泽泻利水渗湿、泄热, 使君子杀虫消积, 乌梅固涩止滞, 夏枯草清肝经湿热, 紫草清热凉血、活血解毒, 姜黄破血通络, 炮姜温化湿浊、止血, 生黄芪补气托毒外出, 甘草益气解毒, 调和诸药。全方具有清热燥湿、杀虫解毒、健脾益肾、补气托毒之功。治带片为上市中成药, 具有清利湿热止带功效, 用于湿热下注之赤带、白带、黄带, 与本研究功能主治相近。前期研究^[7]显示治带片具有一定的降低 HPV-DNA 载量, 促使 HPV 阴转的作用, 与本研究处方功能主治相近, 因此选择为对照药。结果显示, 止带排毒汤治疗后 HR-HPV 持续感染的阴转率、HR-HPV 总有效率、中医证候总有效率、TCT 检测正常率均高于对照组, HC2 比值和中医证候积分均低于对照组, 6 个月内的复发率低于对照组, 表明了止带排毒汤可降低 HR-HPV 病毒载量, 提高 HR-HPV 阴转率, 逆转不良病理状况, 改善中医症状, 临床疗效优于治带片。

机体感染 HPV 后, 免疫系统会被激活, 发挥免疫监视作用, 清除 HPV, 但部分 HPV 可以在上皮细胞内合成颗粒分子, 从而逃避免疫系统的监测, 并将其蛋白整合到宿主基因, 使宿主细胞基因重组, 使 HPV 感染持续存在, 从而引起 CIN、SCC, 可见免疫调节是清除 HPV 有效措施^[16]。林丽等^[17]研究证实 HR-HPV 持续感染导致宫颈微环境稳态被打破, 宫颈局部免疫防御能力降低而成为宫颈癌变的主要促进因素。IL-2 由 Th1 分泌, 能直接杀灭入侵的病原体, 具有抗病毒和免疫调节作用。IL-4、IL-6 主要由 Th2 分泌, 主要起抑制免疫系统的抗肿瘤作用。TNF- α 能诱导炎细胞聚集及浸润, 加重细胞损伤, 使正常细胞发生异常增殖及癌变^[18]。已有研究^[7]证实 HPV 感染者存在 Th1 向 Th2 的漂移的现象, 引起免疫功能缺陷及监视功能下降, 而调节细胞免疫炎症因子对清除 HPV 感染, 预防向 CIN、SCC 进展具有重要意义。止带排毒汤中的苦参具免疫调节、抗炎、抗肿瘤作用。黄芪能调节 Th1/Th2 平衡, 提高机体的细胞免疫能力, 克服癌细胞的免疫逃逸和免疫封闭, 从而发挥抗病毒和抗肿瘤效应^[5]。茯苓有抗炎、增强机体免疫力、调节机体免疫和直接抑制肿瘤细胞等作用^[19]。白术有抗肿瘤、抗炎、抑菌、免疫调节等作用^[20]。苍术、黄柏均有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎等作用^[21-22]。本研究结果显示, 止带排毒汤具有调节 HR-HPV 持续感染患者宫颈局部免疫炎症

因子的功能,这可能是其发挥抗 HR-HPV 和逆转其不良病理状况的重要机制。

综上,止带排毒汤可降低宫颈 HR-HPV 持续感染患者的病毒载量,提高 HR-HPV 阴转率,逆转不良病理状况,并能调节局部免疫炎症因子,减轻中医症状,有较好的临床疗效,而且临床使用安全,值得进一步研究与应用。

参考文献:

- [1] 杨俊东,邢志芳,曹国君.高危型人乳头瘤病毒的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(23): 3406-3409.
- [2] 张玉敏,张师前.持续性高危型人乳头瘤病毒感染的处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(7): 588-592.
- [3] 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.
- [4] 温利娟,张云,薛晓鸥. 中医治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染临床研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(5): 437-440.
- [5] 吴露冰. 中药及其单体治疗宫颈人乳头瘤病毒感染宫颈癌的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(14): 1593-1596.
- [6] 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.
- [7] 张明哲,叶贵丹. 止带方加减治疗慢性宫颈炎合并HPV感染LEEP术后观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 211-216.
- [8] 陈伶俐,方亚云,陈帮武. 止带方联合保妇康栓治疗慢性宫颈炎合并高危型HPV感染临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(1): 149-152.
- [9] 郑英. 宫颈病变三阶梯诊断技术[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2011: 11-12.
- [10] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南[J]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 44-46.
- [11] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 402.
- [12] 冉雪梦,王伟,王世欣,等. 清热解毒方治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 421-424.
- [13] WANG R, GUO X L, WISMAN G B, et al. Nationwide prevalence of human papillomavirus infection and viral genotype distribution in 37 cities in China[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15: 257-259.
- [14] 龙馨,杨君,周德平,等. 2784例同步HPV分型及标准化定量检测预测高危型HPV感染转归的临床研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(15): 1555-1561.
- [15] 张海娣,高小静,徐静,等. 从浊毒浅析治疗宫颈人乳头瘤病毒感染[J]. 河北中医药学报, 2020, 35(6): 6-9.
- [16] 李甜甜,武丽,吕霄,等. 人乳头瘤病毒的感染现状及免疫治疗研究进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2862-2867.
- [17] 林丽,李喜梅,毛郁蕾,等. 高危型人乳头瘤病毒持续感染患者阴道菌群与宫颈局部免疫功能改变[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(5): 564-566.
- [18] 姜爱华,孙俊红,张芳芳,等. 宫颈癌患者HPV感染状况及外周血Th1/Th2细胞因子变化研究[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(4): 555-558.
- [19] 崔鹤蓉,王睿林,郭文博,等. 茯苓的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(5): 694-700.
- [20] 顾思浩,孔维崧,张彤,等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 69-73.
- [21] 邓爱平,李颖,吴志涛,等. 苍术化学成分和药理的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 3904-3913.
- [22] 高妍,周海芳,刘朵,等. 黄柏化学成分分析及其药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(4): 207-209.

(编辑: 梁进权)