

抗妇炎胶囊联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 对慢性宫颈炎伴 HPV 感染患者的临床疗效

于淼淼, 杨露

[南京市东部战区总医院(南京军区总院)妇产科, 江苏南京 210000]

摘要: **目的** 考察抗妇炎胶囊联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 对慢性宫颈炎伴人类乳头瘤病毒 (HPV) 感染患者的临床疗效。**方法** 124 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 62 例, 对照组给予重组人干扰素 $\alpha 2b$, 观察组在对照组基础上加用抗妇炎胶囊, 疗程 15 d。检测临床疗效、中医证候疗效和评分、临床体征评分、HPV 病毒载量和转阴率、血清和阴道灌洗液炎性细胞因子 [白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-2 (IL-2)、白介素-10 (IL-10)、白介素-6 (IL-6)、白介素-17 (IL-17)]、复发率变化。**结果** 观察组总有效率、HPV 转阴率高于对照组 ($P < 0.05$), 复发率更低 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组中医证候评分、临床体征评分及 IL-1 β 、TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-17 水平降低 ($P < 0.05$), IL-10 水平升高 ($P < 0.05$), 以观察组更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 抗妇炎胶囊联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 可改善慢性宫颈炎伴 HPV 感染患者临床症状, 提高临床疗效, 降低复发风险, 其机制可能与调节免疫及炎性细胞因子表达有关。

关键词: 抗妇炎胶囊; 重组人干扰素 $\alpha 2b$; 慢性宫颈炎; 人类乳头瘤病毒 (HPV)

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)01-0089-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.01.019

Clinical effects of Kangfuyan Capsules combined with recombinant human interferon $\alpha 2b$ on patients with chronic cervicitis and HPV infection

YU Miao-miao, YANG Lu

[Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Nanjing Eastern War Zone (General Hospital of Nanjing Military Command), Nanjing 210000, China]

ABSTRACT: AIM To investigate the clinical effects of Kangfuyan Capsules combined with recombinant human interferon $\alpha 2b$ on patients with chronic cervicitis and human papillomavirus (HPV) infection. **METHODS** One hundred and twenty-four patients were randomly assigned into control group (62 cases) for 15-day administration of recombinant human interferon $\alpha 2b$, and observation group (62 cases) for 15-day administration of both Kangfuyan Capsules and recombinant human interferon $\alpha 2b$. The changes in clinical efficacy, TCM syndrome efficacy and score, clinical sign score, HPV viral load and negative conversion rate, serum and vaginal lavage fluid inflammatory cytokines [interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-2 (IL-2), interleukin-10 (IL-10), interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17)], and recurrence rate were detected. **RESULTS** The observation group demonstrated higher total effective rate and HPV negative conversion rate than the control group ($P < 0.05$), along with lower recurrence rate ($P < 0.05$). After the treatment, the two groups displayed decreased TCM syndrome score, clinical sign score, and IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6 and IL-17 levels ($P < 0.05$), along with increased IL-10 level ($P < 0.05$), especially for the observation group ($P < 0.05$). **CONCLUSION** For the patients with chronic cervicitis and HPV infection, Kangfuyan Capsules combined with recombinant human interferon $\alpha 2b$ can improve clinical symptoms, enhance clinical efficacy, and reduce recurrence risk, whose mechanisms may contribute to the regulation of immune and inflammatory

收稿日期: 2019-06-10

作者简介: 于淼淼 (1976—), 女, 副主任医师, 研究方向为妇产科。E-mail: 2090506651@qq.com

cytokine expressions.

KEY WORDS: Kangfuyan Capsules; recombinant human interferon $\alpha 2b$; chronic cervicitis; human papillomavirus (HPV)

慢性宫颈炎是妇科临床常见疾病,其发病因素较复杂,大多认为与性生活不洁、宫颈损伤、反复宫腔操作等密切相关,或因多种病原体感染诱发急性宫颈炎未能彻底治愈而发生^[1]。患者主要表现为腰骶酸痛、外阴瘙痒、阴道分泌物增多或脓性分泌物等,如不及时治疗可发展成为宫颈肥大、宫颈糜烂等,给患者身心健康造成极大困扰^[2]。临床研究表明,人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是诱发慢性宫颈炎的高危因素,约37%~60%的患者伴有该情况,而慢性宫颈炎和HPV,尤其是持续性高危型HPV感染是其癌变的危险因素^[3]。

重组人干扰素 $\alpha 2b$ 是治疗宫颈HPV感染的常用药物,短期疗效尚可,但停药后复发风险较高^[4]。慢性宫颈炎属中医“带下病”的范畴,病机主要与“湿”“热”等邪气侵袭阴位有关,故大多为湿邪下注之症。本研究拟采用抗妇炎胶囊联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 治疗慢性宫颈炎伴HPV感染,并从临床症状、血清炎性细胞因子变化等方面观察其疗效与机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年6月收治于南京市东部战区总医院(南京军区总院)的124例慢性宫颈炎伴HPV感染患者,按照随机数字表法分为观察组与对照组,每组62例。其中,观察组年龄25~58岁,平均(36.85±5.61)岁;19例无孕史,43例有孕史;孕次0~5次,平均(3.12±0.56)次;病程3个月~5年,平均(9.12±2.13)个月;病情分级33例轻度,24例中度,5例重度;病变类型21例单纯型,31例颗粒型,10例乳突型;HPV类型22例低危型,40例高危型,而对照组年龄25~55岁,平均(35.94±5.52)岁;21例无孕史,41例有孕史;孕次0~5次,平均(3.04±0.51)次;病程3个月~4年,平均(8.73±2.05)个月;病情分级36例轻度,23例中度,3例重度;病变类型19例单纯型,35例颗粒型,8例乳突型;HPV类型19例低危型,43例高危型,2组年龄、病程、病情分级、病变类型、孕史、孕次等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核批准,所

有患者均自愿签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医 符合《妇产科学(第8版)》^[5]中相关诊断标准,包括(1)具有白带增多且呈黏液性或血性、下腹疼痛或腰骶部胀痛感、尿频尿急、痛经、月经不调、盆腔沉重感等症状;(2)妇科检查可见宫颈充血、水肿或糜烂,宫颈上附着黏液性分泌物;(3)阴道镜检查可见宫颈炎性改变。

1.2.2 中医 符合《中医妇科常见病诊断指南》^[6]中对湿热下注证的诊断标准,主证为带下量多,颜色偏黄或呈豆腐渣样或呈泡沫样或呈脓性,带腥臭气味;次证为小腹胀痛,外阴瘙痒或疼痛,口内黏腻或口苦,小便赤短;舌脉为舌色偏红,舌苔黄或黄腻;脉象滑数或数。具有2项主证及2项次证,结合舌脉即可确诊。

1.3 纳入标准 (1)符合“1.2”项下诊断标准;(2)宫颈上皮瘤变I级;(3)液基细胞学检测呈阳性;(4)年龄20~60岁;(5)具有性生活史。

1.4 排除标准 (1)宫颈上皮瘤变II~III级、早期宫颈癌、其他恶性肿瘤;(2)念珠菌、滴虫等生殖系统感染;(3)合并心、脑、肝、肾功能障碍及自身免疫系统疾病、血液系统疾病;(4)近3个月内接受激素类药物、免疫治疗;(5)具有盆腔放射性治疗史;(6)妊娠期、哺乳期妇女;(7)过敏性体质或既往多药过敏史。

1.5 剔除标准 (1)未按治疗方案服药;(2)中途退出;(3)因严重不良反应或不良事件不宜继续临床试验;(4)失访或临床资料不全。

1.6 给药 2组患者均在月经干净3d后开始用药,之前均用0.5%高锰酸钾稀释液冲洗外阴阴道。对照组每晚睡前将重组人干扰素 $\alpha 2b$ 阴道泡腾胶囊(上海华新生物高技术有限公司,国药准字S20050075)置入阴道后穹窿处,每次1粒,每2d用药1次,15d为1个疗程,每个月经周期用药1个疗程,连续3个疗程;观察组在对照组基础上加用抗妇炎胶囊(贵州远程制药有限责任公司,国药准字Z20025698)口服,每次3粒,每天3次,连续服用3个月经周期。2组治疗期间均禁性生活、坐浴,并忌辛辣刺激饮食。

1.7 指标检测

1.7.1 评分 (1) 西医临床体征, 治疗前后对阴道分泌物、炎症范围及深度进行评分, 分为无、轻度、中度、重度4级, 分别计为0、1、2、3分, 各项得分之和为总评分, 其值越高, 情况越严重; (2) 中医证候, 治疗前后对中医主证与次证进行评分, 分为无、轻度、中度、重度4级, 主症分别计为0、2、4、6分, 次症分别计为0、1、2、3分, 各项得分之和为总评分, 其值越高, 情况越严重^[7]。

1.7.2 HPV病毒载量、转阴情况 治疗前后首次月经干净3~7 d后, 宫颈拭子法采集宫颈移行带区上皮细胞, 4℃下保存待测。TCT法测定HPV病毒载量, 并记录其转阴情况。

1.7.3 炎症细胞因子 治疗前后清晨采集患者空腹静脉血各5 mL, 3 000 r/min离心10 min分离血清, 置于-80℃冰箱中保存待测。同时, 采集阴道灌洗液标本, 即以10 mL无菌空心针取5 mL注射用生理盐水冲洗宫颈3次, 阴道分泌物较多者先用无菌棉拭子采集分泌物, 停留30 s, 回收阴道后穹窿部位生理盐水(回收体积≥40 mL), 3 000 r/min离心5 min, 留取上清液, 置于-80℃冰箱中保存待测。然后, ELISA法检测血清及阴道灌洗液肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)、白介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、白介素-17(IL-17)水平。

1.7.4 复发情况 停药后随访6个月, 统计病情

复发情况。治疗后, 若HPV转阴者再次检查时呈阳性, 则判定为复发。

1.8 疗效标准

1.8.1 西医^[5] (1) 痊愈, 宫颈充血、水肿、糜烂等病灶消失, 宫颈表面光滑, 临床症状消失, 阴道分泌物恢复正常; (2) 显效, 宫颈病灶缩小≥2/3或炎症程度由重度转为轻度, 临床症状基本消失或显著改善; (3) 有效, 宫颈病灶缩小1/2~2/3或炎症程度由重度转为中度, 临床症状有所好转; (4) 无效, 宫颈病灶缩小<1/3或扩大, 临床症状无改善甚至加重。总有效率=[(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

1.8.2 中医^[6-7] (1) 痊愈, 中医证候完全或基本消失, 证候积分较治疗前减少≥95%; (2) 显效, 中医证候明显改善, 证候积分较治疗前减少70%~94%; (3) 有效, 中医证候有所改善, 证候积分较治疗前减少30%~69%; (4) 无效, 中医证候无明显变化甚至加重。总有效率=[(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

1.9 统计学分析 通过SPSS 19.0软件进行处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用t检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验, 等级资料比较采用Mann-Whitney U检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组(P<0.05), 见表1。

表1 2组临床疗效比较 [例(%), n=62]

Tab. 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), n=62]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	29(46.77)	17(27.42)	13(20.97)	3(4.84)	59(95.16) [#]
对照组	19(30.65)	23(37.10)	9(14.52)	11(17.74)	51(82.26)

注:与对照组比较,[#]P<0.05。

2.2 中医证候疗效 观察组总有效率高于对照组(P<0.05), 见表2。

表2 2组中医证候疗效比较 [例(%), n=62]

Tab. 2 Comparison of TCM syndrome efficacy between the two groups [case (%), n=62]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	36(58.06)	13(20.97)	11(17.74)	2(3.23)	60(96.77) [#]
对照组	21(33.87)	22(35.48)	10(16.13)	9(14.52)	53(85.48)

注:与对照组比较,[#]P<0.05。

2.3 临床体征、中医证候评分 治疗前, 2组临床体征、中医证候评分比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后, 2组评分降低(P<0.05), 以观察组更明显(P<0.05), 见表3。

2.4 HPV病毒载量、转阴情况 治疗前, 2组

HPV病毒载量比较差异无统计学意义(P>0.05); 治疗后, 2组其载量降低(P<0.05), 以观察组更明显(P<0.05), 而且观察组HPV转阴率高于对照组(P<0.05), 见表4。

2.5 血清炎症细胞因子 治疗前, 2组IL-1β、

表3 2组临床体征、中医证候评分比较 ($\bar{x}\pm s, n=62$)

Tab. 3 Comparison of clinical signs and TCM syndrome scores between the two groups ($\bar{x}\pm s, n=62$)

组别	临床体征评分/分		中医证候评分/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.25±1.64	1.82±0.54*#	16.21±2.65	4.32±1.03*#
对照组	6.18±1.59	2.79±0.87*	15.77±2.61	8.02±1.24*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

表4 2组HPV病毒载量、转阴率比较 ($\bar{x}\pm s, n=62$)

Tab. 4 Comparison of HPV viral loads and negative conversion rates between the two groups ($\bar{x}\pm s, n=62$)

组别	HPV病毒载量($\times 10^5$ 拷贝)/mL		HPV转阴/[例(%)]
	治疗前	治疗后	
观察组	8.23±1.12	0.85±0.23*#	56(90.32)#
对照组	8.14±1.09	2.48±0.76*	47(75.81)

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-10、IL-17水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组IL-1 β 、IL-10水平升高($P<0.05$),以观察组更明显($P<0.05$),见表5。

TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-17水平降低($P<0.05$),

表5 2组血清炎症性细胞因子水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=62$)

Tab. 5 Comparison of serum inflammatory cytokine levels between the two groups ($\bar{x}\pm s, n=62$)

组别	时间	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(μ g·L ⁻¹)	IL-2/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(μ g·L ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)
观察组	治疗前	3.95±1.23	12.21±2.44	2.94±0.73	15.21±4.03	41.53±5.46	56.82±10.74
	治疗后	0.72±0.21*#	3.82±0.73*#	0.82±0.23*#	28.02±6.74*#	20.51±2.12*#	16.21±3.31*#
对照组	治疗前	3.83±1.20	11.67±2.41	2.86±0.71	16.27±4.25	39.48±5.43	54.19±9.25
	治疗后	1.66±0.44*	6.42±1.35*	1.45±0.31*	18.84±6.12*	28.73±3.21*	24.32±3.84*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

2.6 阴道灌洗液炎症性细胞因子 治疗前,2组IL-1 β 、TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-10、IL-17水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组IL-1 β 、TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-17水平降低($P<0.05$),IL-10水平升高($P<0.05$),以观察组更明显($P<0.05$),见表6。

表6 2组阴道灌洗液炎症性细胞因子水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=62, \text{pg/mL}$)

Tab. 6 Comparison of vaginal lavage fluid inflammatory cytokine levels between the two groups ($\bar{x}\pm s, n=62, \text{pg/mL}$)

组别	时间	IL-1 β	TNF- α	IL-2	IL-10	IL-6	IL-17
观察组	治疗前	18.41±3.32	125.43±15.79	6.04±1.72	9.23±1.03	29.52±3.41	23.79±1.84
	治疗后	11.72±1.21*#	53.14±4.17*#	3.17±0.81*#	12.62±1.45*#	18.11±1.19*#	17.91±1.25*#
对照组	治疗前	17.92±3.14	122.97±15.52	5.89±1.66	8.92±0.95	28.87±3.21	23.25±1.72
	治疗后	13.85±1.64*	72.41±7.95*	4.42±0.94*	10.47±1.17*	24.03±1.44*	20.43±1.56*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

2.7 不良反应 治疗期间,2组患者均未见明显不良反应,肝肾功能、心电图、血尿常规检查均无明显异常。

2.8 复发情况 观察组、对照组分别有52、43例患者获得随访,随访率分别为92.86%、91.49%。随访期间,观察组复发率(2例,3.85%)低于对照组(7例,16.28%)($P<0.05$)。

3 讨论

HPV感染及慢性宫颈炎均是宫颈癌发病的高危因素,目前尚缺乏特效疗法,以药物治疗为主,其中重组人干扰素 $\alpha 2b$ 应用较多,它具有广谱抗菌、抗病毒、调节免疫、抑制细胞增殖、调节阴道

内环境、促进炎症损伤病灶修复等作用,但疗效有限,远期效果不明确^[8-9]。慢性宫颈炎合并HPV感染属中医“赤白带”“五色带”“带下过多”等带下病范畴,研究表明,抗妇炎胶囊具有止血、镇痛、抗炎、抗菌、利尿、调节免疫等多种作用^[10]。

本研究发现,观察组西医、中医证候疗效总有效率、HPV转阴率明显高于对照组,症状评分、HPV病毒载量明显降低,提示抗妇炎胶囊联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 具有疗效协同或叠加作用,较单用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 能更好地改善临床症状和体征,提高近期疗效,这与王剑等^[11]报道相符;随访结果也显示,观察组复发率明显低于对照组,表

明联合用药可获得更好的远期预后,相较于单用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 可降低复发风险。由此推测,重组人干扰素 $\alpha 2b$ 为局部用药,与抗妇炎胶囊联用后可实现全身调节与局部用药结合,弥补单用该药物的不足,从而发挥协同作用。

阴道局部免疫状态的稳定性是影响阴道感染及相关疾病康复的重要因素,阴道免疫微环境异常与HPV持续感染、炎症性病变密切相关^[12]。IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 均是典型促炎细胞因子,可诱导血管生长因子、趋化因子、肿瘤生长因子等释放,从而维持和扩大炎症反应,与宫颈病变的发生发展有关^[13];IL-10可抑制促炎细胞因子的释放而发挥抗炎作用,但其过表达可能在宫颈HPV持续感染中有利于HPV逃逸^[14];IL-17能诱导多种炎症因子及趋化因子释放,介导组织炎性损伤^[15]。本研究发现,治疗前2组血清和阴道灌洗液IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-17、TNF- α 水平均明显高表达状态,而IL-10水平相对低表达,可能是长期微炎症及疾病状态导致促炎细胞因子过度分泌,而抗炎因子IL-10表达减少;治疗后,观察组IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-17、TNF- α 水平明显降低,IL-10水平明显升高,并明显优于对照组,表明重组人干扰素 $\alpha 2b$ 具有一定的调节炎症作用,而与抗妇炎胶囊联用后可进一步调节全身和局部炎症亢进、免疫紊乱,从而缓解慢性宫颈炎病情,抑制HPV感染。

综上所述,抗妇炎胶囊联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 治疗慢性宫颈炎伴HPV感染疗效确切,能更好地促进临床症状改善,提高近期疗效,降低远期复发风险,其机制可能与调节免疫-炎症反应、炎性细胞因子水平有关。

参考文献:

[1] Hester E E, Middleman A B. A clinical conundrum: chronic

cervicitis [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2019, 32(3): 342-344.

[2] 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.

[3] 魏华莉. 慢性宫颈炎合并高危型人乳头瘤病毒感染的治疗[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(3): 452-453.

[4] Mattson S K, Polk J P, Nyirjesy P. Chronic cervicitis: presenting features and response to therapy [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2016, 20(3): e30-e33.

[5] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 255-256.

[6] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 44-45.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:

[8] 徐新亚, 张科群. 健脾化湿解毒方联合西药治疗慢性宫颈炎合并高危型HPV感染的临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(10): 54-56; 59.

[9] 张 艳. 益气化湿解毒汤加减辅助治疗脾虚湿毒蕴结型慢性宫颈炎合并HPV感染临床观察[J]. *四川中医*, 2018, 36(1): 144-146.

[10] 刘 芳, 胡令军. 抗妇炎胶囊联合重组人干扰素 $\alpha 2a$ 治疗慢性宫颈炎的疗效观察[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(6): 1078-1080.

[11] 王 剑. 抗妇炎胶囊联合阿奇霉素治疗慢性宫颈炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(9): 1487-1490.

[12] 费红梅. 慢性盆腔炎患者血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-4及T淋巴细胞亚群分布变化[J]. *山东医药*, 2015, 55(38): 60-61.

[13] Iwata T, Fujii T, Morii K, et al. Cytokine profile in cervical mucosa of Japanese patients with cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(1): 126-133.

[14] 宋华林, 张 玲, 曲芃芃. 宫颈局部细胞因子在宫颈持续HR-HPV感染中的表达及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(6): 1151-1154.

[15] 樊金焱, 刘玉玲, 郜国香, 等. 外周血中Th17/Treg细胞及炎症因子水平与宫颈病变程度、HPV危险分型的关系[J]. *山东医药*, 2017, 57(29): 41-43.