

止带化毒方联合壳聚糖对宫颈病变环形电切术后患者康复的影响

张迅¹, 张晓丹^{2*}

(1. 贵州省医疗器械检测中心, 贵阳 550004; 2. 贵阳中医学院附属医院, 贵阳 550000)

[摘要] **目的:**探讨止带化毒方联合壳聚糖生物海绵敷料对宫颈病变环形电切术(LEEP)后患者康复的作用,对宫颈局部分泌物白细胞介素-2(IL-2), IL-4, IL-10及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的影响。**方法:**160例宫颈病变(CIN)行LEEP术后随机分为观察组和对照组各80例。对照组LEEP术后外用红汞液涂于创面;口服阿奇霉素片,0.5g/次,1次/d,连续服用5d;内服益母草口服液,10mL/次,3次/d。观察组术后外用壳聚糖生物海绵敷料处理创面,阿奇霉素片使用同对照组,并内服止带化毒方,1剂/d,两组疗程均为8周。随访观察记录阴道排气时间及排气量,阴道出血时间及出血量及宫颈创面伤口愈合情况;检查术前及术后12周宫颈口周围的黏液及分泌物人乳头瘤病毒脱氧核糖核酸(HPV DNA);检测治疗前及术后8周宫颈局部分泌物白细胞介素-2(IL-2), IL-4, IL-10及TNF- α 水平;记录晚期出血、术后感染、宫颈瘢痕形成、粘连和狭窄等并发症情况。**结果:**经有序资料卡方检验,观察组疗效优于对照组($P < 0.05$);观察组术后平均阴道流血时间短于对照组,平均阴道出血量少于对照组($P < 0.01$);观察组术后平均阴道排气时间短于对照组,平均阴道排气量少于对照组($P < 0.01$);术后8周观察组HPV DNA阳性率为8.75%,低于对照组的23.75%($P < 0.01$);治疗后观察组宫颈局部分泌物中IL-4, IL-10和TNF- α 水平下降,并明显低于对照组,IL-2水平升高并显著高于对照组($P < 0.01$);观察组累积并发症发生率为7.5%,低于对照组的27.5%($P < 0.01$)。**结论:**止带化毒方联合壳聚糖生物海绵敷料用于宫颈病变LEEP术后患者,能缩短术后平均阴道流血/排气时间,减少阴道流血/液量,清除HPV残留感染,降低并发症的发生率,其作用机制可能与调节h1/Th2失衡,提高机体的抗病毒能力有关。

[关键词] 宫颈病变; 环形电切术; 止带化毒方; 壳聚糖生物海绵敷料; 炎症因子

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)22-0228-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014220228

Rehabilitation Effect of Zhidai Huadu Decoction Combined with Chitosan Treatment on Cervical Lesions Patients After Loop Electrosurgical Excision Procedure Surgery

ZHANG Xun¹, ZHANG Xiao-dan^{2*}

(1. Medical Device Testing Center of Guizhou Province, Guiyang 550004, China;

2. Teaching Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss recovery effect of Zhidai Huadu decoction combined with chitosan biological sponge dressing on patients after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and to observe its influence on local secretion of cervical such as interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-10 (IL-10) and tumour necroses factor- α (TNF- α). **Method:** One hundred and sixty patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) after LEEP were randomly divided into control group (80 cases) and observation group (80 cases) by random number table. Patients in control group received externally mercurochrome on wound, orally 0.5 g azithromycin tablets once daily for 5 days, and orally 10 mL Leonurus Japonicus Houtt. Oral Liquid 3 times daily. Patients in observation group received externally of chitosan biological sponge dressing. Orally 0.5 g azithromycin

[收稿日期] 20140716(191)

[第一作者] 张迅, 研究生, 工程师, 从事医疗器械质量检测工作, Tel: 13388356032, E-mail: 89937364@qq.com

[通讯作者] * 张晓丹, 博士, 主治医师, 从事中西医结合妇科临床、科研工作, Tel: 13388356032, E-mail: 89937364@qq.com

tabletsonce daily for 5 days, and orally 1 dose Zhidai Huadu decoction divided twice daily. The patients in two groups received 1 8-week period of treatment. Time and volume of vaginal discharge, vaginal bleeding and intention status of wounds were recorded during the follow-up. Human papilloma virus (HPV) and desoxyribonucleic acid (DNA) in mucus and secretion around cervix were detected before and after 12 weeks of operation. Levels of IL-2, IL-4, IL-10 and TNF- α of cervical partial discharge were detected before and after 8 weeks of operation. Complications such as late hemorrhage, postoperative infection, cervical scar formation, adhesion and stenosis were recorded. **Result:** The curative effect of observation group was superior to that of control group ($P < 0.05$) through ordinal data card test. The average time and amount of vaginal bleeding in observation group were less than those in control group after treatment ($P < 0.01$). The average time and amount of vaginal discharge in observation group were less than those in control group ($P < 0.01$). Positive rate of HPV DNA in observation group was 8.75%, which was lower than 23.75% in control group after 8-week treatment ($P < 0.01$). Levels of IL-4, IL-10 and TNF- α in cervical partial discharge of observation group were decreased, which was obviously lower than those of control group. The level of IL-2 in observation group was increased, which was higher than that in control group after treatment ($P < 0.01$). The cumulative incidence of complications of 7.5% in observation group was significant less than that of 27.5% in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Using Zhidai Huadu decoction combined with chitosan sponge dressing could reduce the average vaginal bleeding/discharge time and vaginal discharge blood/liquid volume, remove HPV residual infection, reduce complications incidence in cervical lesions patients after LEEP surgery. The action mechanism may be related to regulating imbalance of Th1/Th2 and improving antiviral ability.

[**Key words**] cervical lesions; loop electrosurgical excision procedure; Zhidai Huadu decoction; chitosan sponge dressing; inflammatory factors

宫颈癌发病率和死亡率均居于女性恶性肿瘤第2位,宫颈病变(CIN)尤其是CIN II和III级被认为宫颈癌前病变^[1]。因此对CIN的早期发现并给予恰当的处理,是防治宫颈癌的关键。子宫颈电环切除(LEEP)具有无需麻醉、手术创伤小、操作简便等一系列优点,并且在切除病灶的同时还可得到较全面的组织标本用于准确的病理组织学判断,是目前治疗CIN的首选治疗方案^[2]。但术后近期出血、感染,引起反复阴道排血、排液、盆腔疼痛等症状,远期可导致宫颈子宫内膜异位症、瘢痕形成、粘连和狭窄等并发症,影响患者生活质量和术后康复^[3]。

CIN及LEEP术后排液、排血等症状属于中医“带下病”的范畴,其病机为湿热邪毒对宫颈的长期刺激,术后创面感毒等所致^[4]。止带化毒方是笔者临床经验方,用于CIN等盆腔、宫颈疾病的治疗。壳聚糖生物海绵敷料具有抗菌、消炎、保护创面、促进愈合的作用,对创面及手术切口止血作用。本研究观察了止带化毒方联合壳聚糖生物海绵敷料对宫颈病变环形电切术后患者疾病康复的影响,并从免疫炎症因子角度探讨了其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 160例CIN患者来源于贵阳中医学院附属医院妇科门诊2012年4月—2013年11

月。随机按数字表法分为观察组和对照组各80例。对照组年龄21~38岁,平均(29.3±6.5)岁;已生育者36例,未生育者44例;有生育要求者51例;病理检查CIN I级32例,CIN II 27例,CIN III 21例。观察组年龄21~36岁,平均(28.8±6.3)岁;已生育者35例,未生育者45例;有生育要求者56例;病理检查CIN I级30例,CIN II 28例,CIN III 22例。两组一般资料比较无显著差异,具有可比性。

1.2 诊断标准 CIN诊断标准参照《妇产科学》^[5];均经宫颈细胞学筛查、阴道镜检查和组织病理学检查进行确诊。CIN I级(轻度不典型增生),CIN II级(中度不典型增生)和CIN III级(重度不典型增生)。

1.3 自拟纳入标准 ①CIN II级和CIN III级患者;②持续CIN I级或CIN I级随访不方便者;③细胞学结果为高度鳞状上皮内病变(HSIL),阴道镜下多点活检为低度鳞状上皮内病变(LSIL),但阴道镜图像不满意者;④怀疑宫颈鳞状上皮细胞(ASCUS)或有症状的宫颈外翻;⑤CIN I级未生育或有生育要求者;⑥LEEP手术过程顺利无严重并发症者;⑦年龄20至40岁者;⑧取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①妊娠或正准备妊娠的妇女;②盆腔和下生殖道急性炎症;③已确诊为宫颈浸润癌者;

④月经不调或不明原因的阴道不规则流血者；
⑤合并心、脑、肝、肾功能和造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病及精神病患者。

1.5 治疗方法 对照组经 LEEP 手术,均由 2 名中级以上职称医生操作。手术时间为月经干净 7 d 内。采用美国 wallach 公司 LEEP 刀,选用切割和电凝混合,输出功率为 40 ~ 50 w。切除宫颈组织,深约 8 ~ 10 mm,于宫颈创面寻找出血点,电针点状电凝出血点止血,术后外用红汞液涂于创面,切出组织标记定位,送病理检查。术后禁房事 3 个月。术后 4 ~ 8 周内禁盆浴和阴道冲洗,禁做重体力劳动,禁骑车、游泳及过长时间站立。阴道出血超过月经量随时来医院就诊。术后服用阿奇霉素片(重庆科瑞制药有限公司,国药准字 H20058149),0.5 g/次,1 次/d,连续用 5 d。益母草口服液(河南圣光集团三恩药业有限公司,国药准字 Z10920001),10 mL/次,3 次/d。观察组 LEEP 手术同对照组,术后用壳聚糖生物海绵敷料[北京馨航瑞康医疗科技有限公司,湘食药监械(准)字 2012 第 Z640057 号]处理创面,观察组阿奇霉素片使用同对照组,并服止带化毒方,基本方:白术 15 g,苍术 10 g,山药 20 g,薏苡仁 30 g,紫草 15 g,马齿苋 30 g,紫花地丁 15 g,仙鹤草 15 g,白花蛇舌草 30 g,丹参 15 g,莪术 10 g,川牛膝 10 g。随证加减,脾虚者加黄芪 20 g,党参 15 g,茯苓 20 g;湿热化毒者加金银花 20 g,连翘 10 g,白头翁 10 g;肝郁者加柴胡 10 g,白芍 15 g。1 剂/d,常规水煎,分早晚 2 次服用。两组疗程均为 8 周。

1.6 观察指标 ①于术后 1,2,4,6,8 周随访,记录阴道排液时间及排液量,阴道出血时间、出血量及宫颈创面伤口愈合情况。②人乳头瘤病毒(HPV)术前及术后 12 周采集宫颈口周围的黏液及分泌物,采用实时荧光 PCR 法检测 HPV DNA。③宫颈局部分泌物白细胞介素-2(IL-2),IL-4,IL-10 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平检测,术前及术后 8 周用 5 mL PBS 缓冲液,冲洗宫颈表面及阴道上段,于后穹隆吸出灌洗液 3 ~ 4 mL,采用酶联免疫吸附试验检测,试剂盒由武汉中帜生物科技有限公司提供,鄂食药监械(准)字 2012 第 2401739 号。④记录晚期出血、术后感染、宫颈瘢痕形成、粘连和狭窄等并发症情况。

1.7 疗效标准 参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[6] 治愈:糜烂面消失,宫颈光滑,赘生物、息肉彻底清除且愈合良好,临床症状消失;有效:糜烂面明显缩小,新生鳞状上皮生长良好,宫口处可见

红色肉芽状组织,直径 < 10 mm,临床症状好转;无效:糜烂面积及程度无变化或加重,临床症状无改善。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 经有序资料卡方检验,观察组疗效优于对照组,差异有统计学意义,见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

组别	治愈	有效	无效
对照	54	14	12
观察	65	13	2

2.2 两组术后平均阴道流血时间及出血量比较 观察组术后阴道流血时间短于对照组,平均阴道出血量均少于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组术后平均阴道流血时间及出血量比较($\bar{x} \pm s, n = 80$)

组别	阴道流血	阴道流血量	阴道排液	阴道排液量
	/d	/mL	/d	/mL
对照	7.5 ± 2.6	15.6 ± 3.5	13.4 ± 3.9	18.5 ± 4.7
观察	5.6 ± 1.9 ¹⁾	10.2 ± 2.6 ¹⁾	9.8 ± 2.7 ¹⁾	13.7 ± 4.2 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组术后平均阴道排液时间及排液量比较 观察组术后阴道排液时间短于对照组,平均阴道排液量均少于对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.4 两组术后 8 周 HPV 阳性情况比较 术前观察组和对照组 HPV 阳性率分别为 91.25% 和 88.75%,术后 8 周分别为 8.75% 和 23.75%,观察组 HPV 阳性率低于对照组($P < 0.01$)。

2.5 治疗后两组宫颈局部分泌物中 IL-2,IL-4,IL-10 和 TNF- α 水平比较 治疗后对照组中 IL-2,IL-4,IL-10 和 TNF- α 变化不明显;治疗后观察组宫颈局部分泌物中 IL-4,IL-10 和 TNF- α 水平下降,并明显低于对照组,IL-2 水平升高并明显高于对照组($P < 0.01$),见表 3。

2.6 两组并发症发生情况比较 观察组累积并发症发生率为 7.5%,低于对照组的 27.5%,见表 4。

3 讨论

人乳头瘤病毒感染 CIN 和宫颈癌的发生有密切关系。采用高危 HPV-DNA 初筛检测可检出 90% 以上宫颈 CIN 或宫颈癌 HPV 感染,HPV 是宫颈癌发生的始动因素。CIN 的治疗仍然以破坏宫颈表面

表3 治疗前后两组宫颈局部分泌物中 IL-2, IL-4, IL-10 和 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 80$)ng·L⁻¹

组别	时间	IL-2	IL-4	IL-10	TNF- α
对照	治疗前	77.5 \pm 14.7	114.2 \pm 13.5	3.7 \pm 0.9	50.2 \pm 10.2
	治疗后	83.4 \pm 16.6	108.9 \pm 14.2	3.4 \pm 0.8	47.4 \pm 8.8
观察	治疗前	80.2 \pm 15.8	117.8 \pm 14.9	3.6 \pm 1.0	53.7 \pm 11.6
	治疗后	107.5 \pm 18.3 ^{1,2)}	79.7 \pm 10.6 ^{1,2)}	2.2 \pm 0.8 ^{1,2)}	36.3 \pm 0.32 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表4 两组并发症发生情况比较

组别	晚期出血 /例	术后感染 /例	宫颈瘢痕形成、 粘连和狭窄/例	总发生率 /%
对照	7	9	6	27.5
观察	3	2	1	7.5 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

组织和手术切除为主,从而切除 HPV 感染引起的病变,达到治疗 HPV 感染的目的,但仍然存在一定比例的病变组织残留及复发,在常规的治疗以后现代医学仍缺乏有效的干预措施。因此对术后 HPV DNA 检测可以作为治疗后随访监测的手段之一。

LEEP 是一种新型电切疗法,利用 LEEP 金属丝接触身体组织,瞬间产生阻抗吸收电波,产生高热,使细胞内水分形成蒸气波而达到切割、止血效果。LEEP 也存在出血、宫颈狭窄等诸多的并发症,影响着治疗效果。因此采取积极有效的措施减轻术后并发症的发生率,降低 CIN 和 HPV 感染的复发率成为 LEEP 术后学者广泛关注的热点问题。

壳聚糖是一种天然的生物多糖,无毒,具有广谱抗菌效应,对革兰阳性菌、阴性菌均有明显的抑制,对白色念珠菌、单纯疱疹病毒也有抑制作用;本研究在 LEEP 术后涂于创面上从而有利于减少创面感染、渗出、出血,促进创面的愈合。

中医学者认为 CIN 属于“带下病”或“蚀疮”范畴,其病机关键在于湿热瘀毒蕴结于胞宫子门,因此临床多用清热止带,活血消肿、解毒散结之法。止带化毒方中以白术、山药健脾化湿;苍术、薏苡仁、川牛膝清热燥湿;马齿苋、白花蛇舌草、紫花地丁清热解毒,利湿消肿;仙鹤草、紫草凉血、止血,清热解毒;丹参、莪术活血祛瘀、散结消癥。全方共奏清热、利湿、止血、解毒、散结之功。本研究显示内服止带化毒方联合壳聚糖生物海绵敷料用于宫颈病变 LEEP 术后患者,能缩短术后平均阴道流血/排液时间,减少阴道排血/液量,并能进一步清除 LEEP 术后 HPV 残留感染或防止其复发;同时能降低晚期出血、术后感染、宫颈瘢痕形成、粘连和狭窄等并发症。

大量研究证实 HPV 感染导致 CIN 与机体的免疫过程密切相关。IL-2 由 Th1 细胞分泌,具有促进 T 细胞增殖,诱生 LAK 细胞,促进 B 细胞分泌抗体,促进 T 细胞杀伤作用及增强自然杀伤细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞对病原体的杀伤活性,发挥重要的抗病毒、抗肿瘤作用,IL-2 是免疫应答和免疫调节中主要的核心细胞因子^[8]。TNF- α 主要作用为参与炎症反应、调节免疫应答、激活 T 细胞,促进 IL-2 的产生,诱发炎症反应,抗肿瘤等作用,其升高反映了 CIN 机体处于激烈的炎症状态。本组资料显示治疗后观察组 IL-4, IL-10 和 TNF- α 水平下降,并低于对照组,IL-2 水平升高并高于对照组,提示了止带化毒方联合壳聚糖生物海绵敷料对宫颈局部的免疫有调节作用,从发挥机体抗病毒机能,这可能是其降低 HPV 感染,促进患者恢复的重要机制。

[参考文献]

- [1] 郎景和. 宫颈病变的诊治[J]. 现代妇产科进展, 2005, 15(4): 341.
- [2] 谢锋, 隋龙. LEEP: 宫颈病变诊疗的一把“双刃剑”[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(5): 341.
- [3] 赵坤, 刘庆芝, 李卫红, 等. 宫颈冷刀锥切术诊治 329 例宫颈病变的临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 9(2): 137.
- [4] 金哲, 徐翠. 宫颈病变中医证候规范化研究的探讨[J]. 现代中医药, 2009, 29(1): 36.
- [5] 丰有吉, 沈铿. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 308.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[S]. 北京: 人民军医出版社, 1991: 224.
- [7] Youens K E, Hosler G A, Washington P J, et al. Clinical experience with the cervista HPV HR assay correlation of cytology and HPV status from 56,501 specimens[J]. J Mol Diagn, 2011, 13(2): 160.
- [8] 李晓红, 马健, 吴晓雄, 等. IL2, IL12, IL15 的不同组合对人外周血源 NK 细胞功能的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(4): 918.

[责任编辑 何希荣]