

化湿解毒汤对高级别 CIN 高危型 HPV 感染者 LEEP 术后湿热下注证患者转归的影响

孙桂霞*, 李艳云, 杨少琴

(河南大学淮河医院, 河南 开封 475000)

[摘要] **目的:**探讨化湿解毒汤对高级别 CIN 高危型 HPV 感染者 LEEP 术后湿热下注证患者的临床疗效,并从凋亡抑制基因即生存素(Survivin)和增殖细胞核抗原(Ki67)表达及 HPV 病毒载量等方面探讨了其对转归的影响。**方法:**将 160 例 CIN 高危型 HPV 感染者,采用 SAS 软件生成,随机按 1:1 比例分为观察组和对照组。两组患者均给予 LEEP 术治疗。术后对照组给予重组人干扰素 α -2 b 凝胶宫颈外涂,连续 10 d 为 1 个疗程,共使用 3 个月经周期。观察组在对照组治疗的基础上加用化湿解毒汤内服,1 剂/d。连续服用 3 个月经周期,再行 3 个月经周期随访。检测术前和术后 6 个月患者 Survivin, Ki67 水平阳性表达情况和人乳头瘤病毒(HPV)DNA 基因(HPV-DNA)病毒载量;进行术前和术后 3 个月慢性宫颈炎和湿热下注证的评价;检测术前和术后 3 个月宫颈局部灌洗液 γ -干扰素(IFN- γ),白细胞介素-10(IL-10),白细胞介素-12(IL-12),白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-4(IL-4)水平。**结果:**观察组临床疗效总有效率为 94.52%,对照组为 81.69%,观察组高于对照组($\chi^2 = 6.691, P < 0.05$);治疗后观察组中医证候疗效总有效率为 95.89%,对照组为 78.87%,观察组高于对照组($\chi^2 = 9.529, P < 0.01$);术后 6 个月,观察组高危型人乳头瘤病毒(hr-HPV)阴转率为 91.78%,对照组为 77.46%,观察组高于对照组($\chi^2 = 5.699, P < 0.05$);观察组患者在术后 6 个月 hr-HPV 病毒载量低于对照组($P < 0.01$);术后 6 个月,观察组 Survivin 和 Ki67 阳性表达情况弱于对照组($P < 0.05$),观察组 Survivin 阴转率为 73.97%,高于对照组的 56.34%($\chi^2 = 4.938, P < 0.05$),观察组 Ki67 阴转率为 80.82%,高于对照组的 59.15%($\chi^2 = 8.067, P < 0.01$);术后 3 个月观察组 IFN- γ , IL-2 和 IL-12 水平均高于对照组,IL-4 和 IL-10 水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**采用化湿解毒汤干预 CIN 高危型 HPV 感染 LEEP 术后患者,能提高患者的临床治疗效果,能促使 hr-HPV 阴转,降低病毒载量,能降低 Survivin 和 Ki67 阳性表达,并调节 Th1/Th2 平衡,从而起到控制 CIN 向宫颈癌转变,改善其预后。

[关键词] 宫颈上皮内瘤变; 人类乳头状瘤病毒; 高危型; 化湿解毒汤; 基因即生存素; 增殖细胞核抗原; 病毒载量

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)16-0182-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017160182

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170526.0927.002.html>

[网络出版时间] 2017-05-26 9:27

Effect of Huashi Jiedu Decoction on Disease Outcome of Patients Infected with High-grade CIN and High-risk HPV with Shire Xiazhu Symptom After LEEP Operation

SUN Gui-xia*, LI Yan-yun, YANG Shao-qin

(Huaihe Hospital, Henan University, Kaifeng 475000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical efficacy of Huashi Jiedu decoction on patients infected with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and high-risk human papillomavirus (HPV) Shire Xiazhu symptom after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) operation, and the effect on disease outcome according to the expressions of apoptosis inhibition gene surviving and proliferating cell nuclear antigen Ki67 and the HPV viral load. **Method:** One hundred and sixty patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia CIN

[收稿日期] 20170316(106)

[基金项目] 河南省高等学校重点科研计划项目(17A320023)

[通讯作者] * 孙桂霞, 硕士, 主治医师, 从事妇科肿瘤的临床与科研工作, Tel: 15393702252, E-mail: hnzyy1818@163.com

and high-risk HPV were randomly divided into control group (80 cases) and observation group (80 cases) according to random tables generated by SAS software. The two group's patients got LEEP operation. After operation, patients in control group were given LEEP operation recombinant human interferon α -2 b gel outside of cervix. A course of treatment was 10 days, and the treatment shall last for 3 continued menstrual cycles. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were also given Huashi Jiedu decoction, 1 dose/day for 3 continued menstrual cycles. And follow-up visit continued for 3 menstrual cycles. Before the operation and at the 6th month after the operation, positive expressions of Survivin, Ki67 and human papilloma virus (HPV) DNA gene (HPV-DNA) virus were detected. At the 3th month before and after the operation, chronic cervicitis and Shirexiazhu symptom were evaluated, and levels of γ -interferon (IFN- γ), and levels of interleukin-2, 4, 10, 12 (IL-2, 4, 10, 12) were detected. **Result:** The total clinical rate in observation group was 94.52%, which was higher than 81.69% in control group ($\chi^2 = 6.691, P < 0.05$). The total rate of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome in observation group was 95.89%, which was higher than 78.87% in control group ($\chi^2 = 9.529, P < 0.01$). Six months later after the operation, negative rate of human papilloma virus (HPV) was 91.78%, which was higher than 77.76% in control group ($\chi^2 = 5.699, P < 0.05$). The hr-HPV viral load of observation group was lower than that of control group ($P < 0.01$). And positive expressions of Survivin and Ki67 in observation group were lower than that in control group ($P < 0.05$). The negative rate of Survivin in observation group was 73.97%, which was higher than 56.34% in control group ($\chi^2 = 4.938, P < 0.05$), the negative rate of Ki67 in observation group was 80.82%, which was higher than 59.15% in control group ($\chi^2 = 8.067, P < 0.01$). After 3 months of the operation, levels of IFN- γ , IL-2 and IL-12 in observation group were higher than those in control group, and levels of IL-4 and IL-10 in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Huashi Jiedu decoction can improve the clinical efficacy of patients infected with high-grade cervical intraepithelial neoplasia CIN and high-risk HPV, promote the negative conversion rate of hr-HIV, decrease the rate of viral load and the positive expressions of Survivin and Ki67, regulate the balance of Th1/Th2, so as to prevent CIN from developing to cervical cancer and improve the prognosis.

[**Key words**] cervical intraepithelial neoplasia; human papilloma virus; high-risk type; Huashi Jiedu decoction; Survivin gene; proliferating cell nuclear antigen; viral load

宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 为宫颈癌的癌前病变, CIN II ~ III 为高级别癌前病变, 其中 30% 进展为浸润癌, 其反映宫颈癌发生发展中的连续过程^[1]。高危型人乳头瘤病毒 (high risk human papilloma virus, hr-HPV) 是引起宫颈癌及其癌前病变的最重要因素, hr-HPV 持续感染约 8 ~ 24 个月将导致 CIN, 再经约 8 ~ 12 年可进展为宫颈癌^[2]。在 CIN 向宫颈癌发生、发展过程中与 hr-HPV 病毒的复制、负荷量及型别具有重要关系, 病毒载量随着宫颈癌癌前病变严重程度的增加而增加, 宫颈病变越重感染率越高, 宫颈癌癌前病变发生高度与 hr-HPV 感染相关; hr-HPV 及病毒载量为宫颈癌癌前病变影响的重要危险因素^[3]。采用宫颈环形电切刀 (LEEP) 治疗 CIN, 创伤小, 操作简单, 且术后可做病理学诊断, 可以较好的保留患者生育功能, 是临床最常用的 CIN 治疗手段。LEEP 能降低 hr-HPV 负荷量, 对于 CIN 患者的 HPV 的清

除率在 64.7% ~ 93.8%, 仍不能完全彻底清除 HPV 病毒的感染^[4], 病灶残留和复发的比例为 5.5% ~ 31.6%, 残留宫颈中存在低负荷量的 HPV 病毒, 是导致复发的重要诱因, 除了严密的随访观察外, 现代医学仍然缺乏有效的干预措施^[1]。

CIN 属于中医“带下病”范畴, 以“湿”、“热”邪气侵犯人体为主要因素, “无湿不成带”, 证候调查显示 CIN II ~ III 多为湿热内蕴证, 表明病变转变成正邪交争, 本虚标实。湿为阴邪, 黏腻重浊, 其性趋下, 易袭阴位, 故女子带下多为湿邪下注所致^[5]。化湿解毒汤是以四妙散《丹溪心法》合四君子汤《太平惠民和剂局方》加味而成, 具有健脾化湿, 解毒止带之功。本研究观察了化湿解毒汤内服对高级别 CIN 患者 LEEP 术后 hr-HPV 负荷量, Survivin 和 Ki67 阳性表达的影响, 探讨其对 CIN 患者转归的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择河南大学淮河医院妇产科

2015年1月—2016年7月收治的符合要求的患者共160例。采用SAS软件生成,随机按1:1比例分为对照组和观察组各80例。对照组中年龄24~47岁,平均(39.85±10.77)岁;CIN分级,Ⅱ级53例,Ⅲ级27例;病程(4.43±1.52)年;体质指数(23.57±3.68)kg·m⁻²;孕次(1.77±0.82)次;产次(0.97±0.34)次。观察组中年龄22~49岁,平均(40.61±11.94)岁;CIN分级,Ⅱ级50例,Ⅲ级30例;病程(4.71±1.49)年;体质指数(23.34±3.51)kg·m⁻²;孕次(1.69±0.75)次;产次(0.95±0.31)次。两组患者年龄,病程,CIN分级,体质指数,孕产次数等基线资料组间比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中医妇科常见病诊疗指南》^[6]制定标准。均经细胞学、阴道镜、病理结果确诊为CIN。CINⅡ为中度不典型增生;CINⅢ为重度不典型增生和原位癌。

1.2.2 高危型人乳头瘤病毒(hr-HPV)感染诊断标准 参照《中医妇科常见病诊疗指南》^[6]制定标准。采用第二代杂交捕获试验方法(HC-Ⅱ)检测,检测HPV16,18等13种亚型的hr-HPV相对光单位(RLU)与设置的标准阳性对照(PC)之比>1为阳性。

1.2.3 中医湿热下注证诊断标准 参照《中医妇科常见病诊疗指南》^[6]制定标准。主证为带下量多,色黄,或呈豆腐渣样或脓性或泡沫样,有腥臭气。次证为外阴瘙痒或痛,小腹胀痛,小便短赤,口黏腻或口苦;舌红,苔黄或黄腻;脉数或滑数。2项主证+2项次证均可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合CINⅡ和CINⅢ诊断标准的患者;②符合湿热下注证辨证者;③hr-HPV显示阳性者;④年龄20~50岁,有性生活史;⑤研究经本院医学伦理委员会审查并同意,患者接受LEEP治疗,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①妊娠期和哺乳期妇女;②有LEEP手术禁忌证者;③有月经失调病史者;④合并支原体、淋病奈瑟菌、衣原体及滴虫等生殖系统感染者;⑤宫颈异常包括宫颈息肉、宫颈肌瘤、宫颈癌等;⑥合并全身严重系统性疾病者;⑦造血功能异常或者凝血障碍患者;⑧同期采用其他中药治疗影响疗效判断者。

1.5 剔除、脱落和终止标准 剔除误诊、误纳者和纳入后未曾用进行干预者,入组后不配合治疗者;依

从性差,中途退出者,作失访脱落处理;因发生严重不良事件或个人意愿主动退出作中止处理,试验过程中出现严重并发症者作终止处理。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组采用LEEP术治疗,时间为月经干净后3~7d;采用UM-150A高频电波刀。方法:膀胱截石位,常规消毒,2%利多卡因局部麻醉,碘试验确定病变切除范围,锥切的深度为15~25mm,宽度为超出碘示区3~5mm,电凝止血,并以明胶海绵填塞压迫宫颈创面,3d后取出,常规抗生素治疗3d;3d后以重组人干扰素α-2b凝胶[兆科药业(合肥)有限公司,国药准字S20020079],涂于宫颈创面。1次/d,连续10d。共使用3个月经周期。

1.6.2 观察组LEEP术治疗同对照组,并加服化湿解毒汤,药物组成:黄柏10g,苍术15g,薏苡仁30g,川牛膝15g,党参20g,白术20g,茯苓20g,椿皮10g,苦参10g,姜黄10g,红藤10g,白花蛇舌草20g,土茯苓30g,枳壳10g,甘草6g。饮片由河南大学淮河医院统一提供,采用煎药机(瑞安市永历制药机械有限公司,型号BJY150型)统一煎煮2次,混合药液至500mL,250mL/次,分早、晚两次温服,至经期停药。共服用3个月经周期;疗程结束后,再随访3个月经周期。

1.7 观察指标

1.7.1 人乳头瘤病毒(HPV)DNA基因(HPV-DNA)检测 第二代杂交捕获法(HC-Ⅱ)检测,试剂盒采用(美国Digen公司的专用HC2,HPV-DNA检测,批号20150146A)。月经干净后3~7d,采集宫颈移行带区上皮细胞,并置于保存液内于4℃温度下冷藏、待测。术前和术后6个月各检测1次。相对光单位的长度(RLU)来判断,有或无HPV-DNA存在,设立(PC)阳性对照;RLU/PC≥1阳性,RLU/PC<1为阴性,低载量(1.0≤RLU/PC<10),中载量(10≤RLU/PC<100),高载量(RLU/PC>100)。

1.7.2 凋亡抑制基因即生存素(Survivin)和增殖细胞核抗原(Ki67)免疫组织化学SP法检测。兔抗人Survivin蛋白多克隆抗体,Ki67鼠抗人单克隆抗体试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号201505701)。0~3分分别为不着色、轻度着色、中度着色及重度着色;根据染色肿瘤细胞总数所占比例,其中0分为-,1分为<25%,2分为25%~50%+,3分为>50%+。于手术前和手术后6个月各检测1次。

1.7.3 慢性宫颈炎和湿热下注证 评分与分级标准参照《中药新药临床研究指导原则》,于治疗前及治疗后 3 个月各进行 1 次评价。

1.7.4 局部免疫状态 月经干净 3~7 d 采用 5 mL 磷酸缓冲盐缓冲液(PBS),稍加压力冲洗宫颈表面及阴道上段,于后穹隆吸出灌洗液 3~4 mL,3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上清液,置于离心管中,于 -80 ℃ 的冰箱保存,待测。 γ -干扰素(IFN- γ),白细胞介素-10(IL-10),白细胞介素-12(IL-12),白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-4(IL-4)水平,试剂盒(奥地利 Biosource 公司,批号 1505B016)。采用酶联免疫吸附法进行检测。术前及术后 3 个月各检测 1 次。

1.8 疗效评定标准 参照《中药新药治疗宫颈糜烂的临床研究指导原则》制定标准。①宫颈糜烂疗效判定标准,痊愈为宫颈完全光滑者;显效为宫颈糜烂面缩小 2/3 以上者;有效为宫颈糜烂面缩小 1/3 到 2/3 者;无效为宫颈糜烂面缩小范围不足 1/3。②中医证候疗效标准,临床痊愈为中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效为中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 。有效为中医临床症状、体征均有好转,

证候积分减少 $\geq 30\%$ 。无效为中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足 30%。采用尼莫地平法。

$$\text{中医证候积分率} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

1.9 统计学处理 数据分析采用 SPSS 20.0 统计分析软件进行,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用 Mann-Whitney U 检验,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者试验完成情况比较 观察组 5 例失访,2 例未按时完成相关检测,完成 73 例;对照组 5 例失访,4 例未按时完成相关检测,完成 71 例。

2.2 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为 94.52%,对照组为 81.69%,组间比较观察组高于对照组($\chi^2 = 6.691, P < 0.05$),见表 1。

2.3 两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 95.89%,对照组为 78.87%,组间比较观察组高于对照组($\chi^2 = 9.529, P < 0.01$),见表 2。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
对照	71	22(30.98)	26(36.61)	10(14.08)	13(18.31)	81.69
观察	73	34(46.57)	20(27.39)	15(20.54)	4(5.48)	94.52 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

表 2 两组患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of efficacy of traditional Chinese medicine(TCM) symptoms between two groups

组别	例数	痊愈/例(%)	显效/例(%)	有效/例(%)	无效/例(%)	总有效率/%
对照	71	20(28.16)	24(33.80)	12(16.90)	15(21.13)	78.87
观察	73	42(57.53)	15(20.54)	13(17.81)	3(4.11)	95.89 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组患者治疗后 hr-HPV 转归情况比较 术后 6 个月,观察组 hr-HPV 阴转率为 91.78%,对照组为 77.46,观察组高于对照组($\chi^2 = 5.699, P < 0.05$),见表 3。两组患者术前 hr-HPV 病毒载量比较,比较差异无统计学意义,术后 6 个月,两组患者 hr-HPV 病毒载量均明显下降($P < 0.01$),观察组患者在术后 6 个月 hr-HPV 病毒载量低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

2.5 两组患者治疗后 Survivin 和 Ki67 表达情况比较 术后 6 个月,采用 Mann-Whitney U 检验,观察

表 3 两组患者治疗后 hr-HPV 阴转情况比较

Table 3 Comparison of negative rate of hr-HPV between two groups after treatment

组别	例数	转阴例数/例	转阴率/%
对照	71	55	77.46
观察	73	67	91.78 ¹⁾

组 Survivin 和 Ki67 阳性表达情况均弱于对照组($P < 0.05$),观察组 Survivin 阴转率为 73.97%(54/73),高于对照组 56.34%(40/71)($\chi^2 = 4.938, P < 0.05$),观察组 Ki67 阴转率为 80.82%(59/73),

表 4 两组患者治疗前后 hr-HPV 病毒载量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of viral load of patients with hr-HPV between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Hr-HPV 载量
对照	71	术前	81.7 ± 22.5
	16	术后 6 个月	28.6 ± 7.3 ¹⁾
观察	73	术前	84.4 ± 26.7
	6	术后 6 个月	7.1 ± 3.6 ^{1,2)}

注:与本组术前比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 6 同)。

高于对照组的 59.15% (42/71), 比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.067, P < 0.01$), 见表 5。

2.6 两组患者治疗前后宫颈局部 IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-4 和 IL-10 水平比较 术前两组患者 IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-4 和 IL-10 水平比较, 差异无统计学

表 6 两组患者治疗前后宫颈局部 IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-4 和 IL-10 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of levels of IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-4 and IL-10 in local cervical between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ng·L ⁻¹				
			IFN- γ	IL-2	IL-4	IL-10	IL-12
对照	71	术前	6.75 ± 1.48	13.07 ± 2.86	96.72 ± 11.44	7.25 ± 1.57	2.05 ± 0.77
		术后 3 个月	11.42 ± 2.65 ¹⁾	19.61 ± 3.73 ¹⁾	82.37 ± 10.18 ¹⁾	5.81 ± 1.02	3.21 ± 0.94
观察	73	术前	6.83 ± 1.60	13.28 ± 3.12	98.14 ± 11.92	7.42 ± 1.68	2.15 ± 0.69
		术后 3 个月	14.95 ± 2.73 ^{1,2)}	25.52 ± 5.36 ^{1,2)}	71.26 ± 9.52 ^{1,2)}	4.20 ± 0.84 ^{1,2)}	3.86 ± 1.02 ^{1,2)}

3 讨论

宫颈癌发病率位居女性恶性肿瘤的第 4 位。CIN 与宫颈癌关系密切, 是反映宫颈癌发生、发展的连续过程。2015 年版《疾病预防与控制中心 (CDC) 性传播疾病治疗指南》强调对 CIN 的 hr-HPV 感染者进行积极治疗。高级别的 CIN 进行切除或消融治疗是必要, 以预防其发展为浸润性癌^[7]。LEEP 是治疗 CIN 的最常用方法之一, 但患者术后会存在病灶残留及复发, 高负荷 HPV 可能降低术后清除率, 持续感染或再次感染可诱导 CIN 残留或复发, 其他因素如年龄 (> 50 岁)、是否吸烟、颈管是否累及、病变象限累及数目、术后宫颈癌细胞学检查 (TCT) 异常等因素均与复发与转归密切相关^[8]。临床仍缺乏针对 HPV 感染公认有效的治疗手段, hr-HPV 的治疗手段包括免疫治疗、局部物理治疗、手术治疗等, 但不能完全彻底清除 HPV 病毒的感染, 且是否有益于 hr-HPV 的彻底清除仍不明确^[9]。

根据 CIN 合并高危型 HPV 感染患者不同临床表现, 中医学者将其归纳为“带下过多”、“五色带”、“赤白带”等带下病范围。以脾虚、肝郁、肾虚为本, 湿、热、毒邪侵袭肝脾肾三脏, 加之脾肾虚衰, 肝气瘀

表 5 两组患者治疗后 Survivin, Ki67 表达情况比较

Table 5 Comparison of expressions of Survivin and Ki67 between two groups after treatment 例

组别	例数	Survivin				Ki67			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
对照	71	40	14	11	6	42	14	10	5
观察	73	54	15	4	0	59	11	3	0

滞; 与治疗前相比较, 术后 3 个月两组患者宫颈局部灌洗液中 IFN- γ , IL-2 和 IL-12 水平均有升高, IL-4 和 IL-10 水平均下降 ($P < 0.01$), 术后 3 个月观察组 IFN- γ , IL-2 和 IL-12 水平均高于对照组, IL-4 和 IL-10 水平均低于对照组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 6。

滞, 最终使湿热毒瘀伤及冲任^[10]。

化湿解毒汤中苍术芳香化浊, 健脾燥湿; 黄柏清热解暑, 泻火燥湿; 薏苡仁 (生) 利湿健脾; 川牛膝逐瘀通经, 引药下行; 椿皮清热燥湿, 止带, 止血; 苦参清热燥湿, 祛风杀虫; 红藤清热解毒, 活血通络, 败毒散瘀; 白花蛇舌草清热解毒, 利水消肿; 土茯苓清热利湿; 枳壳行气消滞; 姜黄行气破瘀; 党参、白术、茯苓健脾化湿; 甘草调和诸药。全方共奏清热利湿, 化瘀解毒, 健脾化湿之功。药理研究显示苦参碱通过干扰细胞内核酸的合成来抑制病毒蛋白的合成, 起到抗毒作用; 同时苦参可提高机体的免疫力, 也可加速机体对 HPV 感染的清除作用^[11]。苦参凝胶对 16 型和 18 型 HPV 作用比干扰素治疗效果更好^[12]。采用姜黄素处理 HPV16 细胞株, 具有诱导 HPV 感染宫颈癌细胞凋亡作用, HPV 的 E6 和 E7 蛋白转录就得到了显著抑制^[13]。中药可降低 HPV 病毒负电荷量, 能改善宫颈局部免疫微环境, 能通过增强细胞免疫功能而协助清除 HPV 感染, 中医药在抗 HPV 感染成为目前临床研究的热点之一^[9]。

本研究显示治疗后观察组临床疗效总有效率为 94.52%, 高于对照组的 81.69%, 中医证候疗效总

有效率为 95.89%，也高于对照组的 78.87%，提示了化湿解毒汤的使用提高了宫颈炎和中医证候疗效。术后 6 个月，观察组 hr-HPV 阴转率为 91.78%，高于对照组的 77.46%，且 hr-HPV 病毒载量低于对照组，提示了化湿解毒汤能促使 hr-HPV 阴转，降低病毒载量，从而减少了高级别的 CIN 在 LEEP 术后残留或复发导致肿瘤的风险。

Survivin 是最强的凋亡抑制蛋白，能与细胞周期调控因子 CDK4 形成影响 Fas 介导的细胞凋亡，也可与 Caspase-3 结合而感染细胞分裂起到影响多倍体形成，从而导致肿瘤细胞会不断分裂增殖。其在 CIN II 和 CIN III 及低分化组织中阳性表达率明显增高，可能与宫颈癌发生及发展有密切关系^[14]。Ki67 是反映细胞群体增殖活的指标，为细胞增殖标记物，其阳性比例越高，肿瘤的恶性程度越高，在 CIN 患者中随着病变级别的升高 Ki67 表达量增加^[15]。本组资料显示术后 6 个月，观察组 Survivin 和 Ki67 阳性表达情况弱于对照组，Survivin 和 Ki67 阴转率均高于对照组，提示了化湿解毒汤的使用抑制了 Survivin 和 Ki67 表达，控制了 CIN 病情的发展，降低了向宫颈癌发展的危险。

阴道的局部免疫状态变化在阴道感染中的起着重要作用，hr-HPV 持续感染与阴道免疫微环境改变密切相关，而 Th1/Th2 细胞分化及其相互之间的平衡在生殖道感染免疫应答的调节中起关键作用，并与肿瘤的发生、发展密切相关。CIN 患者处于 Th1 细胞功能低下，Th2 细胞优势的漂移状态^[16-17]。本组资料显示术后 3 个月观察组，在 CIN 患者的宫颈局部灌洗液中 Th1 细胞因子 IFN- γ 、IL-2 和 IL-12 水平均高于对照组，Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-10 水平均低于对照组，可见化湿解毒汤对 CIN 术后患者的 Th1/Th2 有调节作用，促使 Th1/Th2 平衡，提高患者局部免疫清除作用，发挥抗病毒效应，从而有利于病情的控制。

综上所述，采用化湿解毒汤干预 CIN 高危型 HPV 感染 LEEP 术后患者，能促使 hr-HPV 阴转，降低病毒载量，能降低 Survivin 和 Ki67 阳性表达，从而起到控制 CIN 向宫颈癌转变，改善其预后。

【参考文献】

[1] 冯定庆, 凌斌. 宫颈上皮内瘤变复发问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(11): 1060-1064.
[2] 张为远. 宫颈病变与宫颈癌[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 79-87.

[3] 吕倩灵, 张玲, 林伟平. 高危型人乳头状瘤病毒及病毒载量对宫颈癌前病变的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4): 804-805.
[4] 杜蓉, 陈志芳, 韩英, 等. 人乳头瘤病毒分型检测在不同年龄 CIN II ~ III 患者 LEEP 治疗后随访的临床研究[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(3): 226-229.
[5] 朱丽红, 杜冬青. 281 例宫颈上皮内瘤变患者中医证候分布规律探析[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(10): 709-712.
[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] 陈敏. 宫颈上皮内瘤变诊治的相关研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(4): 436-441.
[8] 龙馨, 杨君, 秦婷婷, 等. 宫颈上皮内瘤变 LEEP 术后残留或复发相关因素分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(3): 372-374.
[9] 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.
[10] 王宁, 任青玲. 中医药防治宫颈病变治疗前后 HPV 感染研究进展[J]. 北京中医药, 2016, 35(2): 180-183.
[11] 刘东泽, 胡珍真, 张萍, 等. 苦参凝胶药理作用与临床研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(11): 96-98.
[12] 赵鸿达, 冯晓玲, 赵颜, 等. 苦参凝胶治疗宫颈 HPV 感染患者的随机对照临床研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 4072-4076.
[13] Singh A K, Misra K. Human papilloma virus 16 E6 protein as a target for curcuminoids, curcumin conjugates and congeners for chemoprevention of oral and cervical cancers[J]. Interdisciplinary Sci, 2013, 5(2): 112-118.
[14] 胡金甫, 汪辉, 李科珍. Survivin, Bcl-2, HPV16/18 在宫颈癌中的表达及相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(5): 781-784.
[15] Miralpeix Ester, Solé-Sedeño M, Mancebo Gemma, et al. Value of p16 (INK4a) and Ki-67 immunohistochemical staining in cervical intraepithelial neoplasia grade 2 biopsies as biomarkers for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in cone results[J]. Anal quant cytol histol, 2016, 38(1): 1-8.
[16] 徐又先, 袁林. 从 Th1/Th2 角度探讨二黄散对伴有 HPV 感染的 CIN I 患者宫颈局部微环境影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(5): 962-965.
[17] 李小宁, 王妮, 贺丰杰. 高危型人乳头瘤病毒感染宫颈上皮内瘤变患者阴道局部细胞白介素-10, 12 水平及凤香洗液的干预作用[J]. 广西医学, 2015, 37(8): 1114-1117.

【责任编辑 何希荣】