

止带方加减治疗慢性宫颈炎合并 HPV 感染 LEEP 术后观察

张明哲¹, 叶贵丹^{2*}

(1. 遵义医学院附属医院, 贵州遵义 563000; 2. 贵州医科大学附属医院, 贵阳 550004)

[摘要] **目的:**探讨止带方加减对慢性宫颈炎合并人类乳头瘤病毒(HPV)感染,高频电波刀宫颈电圈环切术后(LEEP)患者病毒阴转作用,及对重组人 γ -干扰素(IFN- γ),白细胞介素-10(IL-10)和IL-4的影响。**方法:**将190例符合研究的中、重度患者,按SAS软件生成,随机分为观察组和对照组。两组患者均采用LEEP术。术后对照组89例患者给予治带片口服,5片/次,3次/d;术后观察组91例患者采用止带方加减内服,1剂/d。两组患者均连续治疗4个月经周期。进行治疗前后糜烂面积、糜烂类型、阴道清洁度、带下的量、带下性质、外阴痒痛、接触性出血,下腹或腰痛和湿热下注评分;检测人乳头瘤病毒脱氧核糖核酸(HPV-DNA),记录HPV-DNA阴转情况和HPV病毒载量。检测治疗前后IFN- γ ,IL-10和IL-4水平。**结果:**经Ridit分析,治疗后观察组慢性宫颈炎疗效优于对照组($P < 0.05$);经Ridit分析,治疗后观察组中医临床证候疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组糜烂面积、糜烂类型、阴道清洁度、带下的量、带下性质等临床症状、体征评分均低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组HPV病毒载量低于对照组($P < 0.01$),湿热下注证评分低于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组HPV-DNA阴转率为79.12%,高于对照组的62.92%($P < 0.05$);治疗后两组患者IFN- γ 水平均升高,观察组升高更为显著($P < 0.01$),两组患者IL-4和IL-10水平均下降,观察组下降更为明显($P < 0.01$)。**结论:**止带方加减治疗慢性宫颈炎合并HPV感染,能显著改善慢性宫颈炎症状、体征,降低HPV-DNA载量,促使HPV阴转,临床疗效明显,其作用机制可能与调节Th1/Th2的失衡有关。

[关键词] 慢性宫颈炎; 湿热下注证; 止带方; 人乳头瘤病毒; γ -干扰素; 白细胞介素-10; 白细胞介素-4

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)17-0211-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017170211

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170612.0940.004.html>

[网络出版时间] 2017-06-12 9:40

Clinical Observation of Add and Subtract Treatment of Zhidaifang on Chronic Cervicitis with Human Papillomavirus

ZHANG Ming-zhe¹, YE Gui-dan^{2*}

(1. *Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China;*

2. *Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China*)

[Abstract] **Objective:** To observe the negative conversion role to virus and clinical effect of add and subtract treatment of Zhidaifang in treating chronic cervicitis with HPV infection and investigate its regulation effect on levels of interferon- γ (IFN- γ), interleukin-10 (IL-10) and interleukin-4. **Method:** One hundred and ninety patients were randomly divided into control group and observation group by random number table. Patients in both groups received of cervical loop electrosurgical excision procedure (LEEP). After surgery, the patients in control group (89 cases) received Zhidaifang, 5 tablets/time, 3 times/day by oral. And the patients in observation group (91 cases) received add and subtract Zhidaifang, 1 dose/day. The treatment course was 4 menstrual cycles for

[收稿日期] 20161129(135)

[基金项目] 贵州省科学技术基金项目(黔科合J字[2012]2363号)

[第一作者] 张明哲, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合治疗不孕不育的临床研究, Tel:18511075815, E-mail: mingzhezhang825@163.com

[通讯作者] * 叶贵丹, 硕士生导师, 主任医师, 从事生殖内分泌及辅助生殖技术的临床研究, Tel:13096743525, E-mail: mingzhezhang825@163.com

both groups. Before and after treatment, scores of erosion area, erosion type, vaginal cleanliness, the amount of vaginal discharge, vulvar itching, contact bleeding, damp of abdominal or back pain were graded. Human papillomavirus DNA (HPV-DNA) was detected, and negative conversion conditions of HPV-DNA and viral load of HPV were recorded. Levels of IFN- γ , IL-10 and IL-4 in serum were detected both before and after treatment. **Result:** Ridit analysis showed that, the clinical efficacy and effect on traditional Chinese medicine (TCM) symptoms in observation group were better than those in control group after treatment ($P < 0.05$). Scores of erosion area, erosion type, vaginal cleanliness, the amount of vaginal discharge, vulvar itching, contact bleeding and damp in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Viral load of HPV in observation group was lower than that in control group ($P < 0.01$). Negative conversion rate of HPV-DNA was 79.12% in observation group, higher than 62.92% in control group ($P < 0.05$). The levels of IFN- γ were increased after treatment in both groups, and the increase was more obvious in observation group ($P < 0.01$). Levels of IL-4 and IL-10 were decreased in both groups, and the decrease was more obvious in observation group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Add and subtract Zhidaifang can ameliorate symptoms and signs of chronic cervicitis, promote HPV negative conversion, and reduce HPV-DNA load, with obvious clinical efficacy, and the mechanism may be related to regulating imbalance of Th1/Th2.

[**Key words**] chronic cervicitis; damp syndrome; Zhidaifang; human papillomavirus; interferon- γ ; interleukin-10; interleukin-4

慢性宫颈炎(chronic cervicitis)发病率在育龄妇女中,与不孕、流产、早产、宫颈癌等疾病关系密切,对妇女的身心健康带来较大的影响。导致慢性宫颈炎的病原微生物包括淋球菌、支原体、衣原体、高危型人乳头瘤病毒(HPV),单纯疱疹病毒 II 型等,其中 HPV 与宫颈癌的发生密切相关。HPV 感染是宫颈上皮内瘤变(CIN)及宫颈癌发生的必要因素,而宫颈癌的发病率在女性恶性肿瘤中居第 2 位,因此积极开展 HPV 导致的慢性宫颈炎具有重要的临床意义^[1-2]。对于慢性宫颈炎合并 HPV 感染或 CIN 的治疗,现代医学主要有,采用高频电波刀宫颈电圈环切术(LEEP)治疗宫颈病变,LEEP 能有效减轻慢性宫颈炎症状,清除 HPV 感染,但目前临床仍无特效抗 HPV 的药物^[3]。

本病属中医带下范畴,中医学者认为其病位在胞宫,与肝、脾、肾功能失常有关,任脉不固、带脉失约导致湿邪下注,日久气血瘀阻,湿毒内积而成^[4]。止带方源于《世补斋不谢方》,是治疗湿热带下的有效良方,具有清利湿热止带,解毒杀虫之功。临床用于 CIN 术后患者,能保护创面,减轻患者术后不良反应,能预防感染,提高患者生活质量^[5]。本研究观察了慢性宫颈炎合并 HPV 感染患者在 LEEP 术后,服用止带方加减对 HPV 有明显的清除作用。高危型 HPV 感染(HR-HPV),可使机体 Th1 向 Th2 漂移,出现 Th1/Th2 失衡现象,导致患者细胞免疫缺陷,对肿瘤的免疫监视作用降低,从而大大增加宫颈

癌发生的风险^[6]。本研究探讨了止带方加减对 γ -干扰素(IFN- γ),白细胞介素-10(IL-10)和白细胞介素-4(IL-4)等因子影响,从免疫炎症反应方面进行了探讨及其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自 2014 年 1 月—2015 年 11 月遵义医学院附属医院妇科诊治的 190 例患者作为研究对象,按 SAS 软件生成,随机采用数字表法分为对照组和观察组各 95 例。对照组年龄 25~48 岁,平均(37.2 \pm 8.5)岁;病程 6~16 个月,平均(10.1 \pm 5.0)月;宫颈糜烂程度^[5]为中度 52 例;重度 43 例。观察组年龄 27~49 岁,平均(38.1 \pm 10.4)岁;病程 6~18 个月,平均(10.6 \pm 4.8)月;宫颈糜烂程度为中度 49 例;重度 46 例。两组年龄、病程、病情程度等一般资料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 慢性宫颈炎诊断参照《妇产科学》制定^[7]。①阴道分泌物增多,性质呈黏液脓性或夹有血丝,或性交后出血,可伴有下腹部不适等症;宫颈充血、水肿、触之易出血;阴道镜检查为炎性改变;液基薄层细胞检测(TCT)结果为炎症。②宫颈糜烂程度,轻度为糜烂面积占整个宫颈面积的 1/3 以内;中度为糜烂面积占整个宫颈面积的 1/3~1/2;重度为糜烂面积超过宫颈面积的 1/2。③人乳头状瘤病毒(HPV)诊断,采用第二代杂交

捕获试验方法(HC-II)检测,相对光单位(RLU)与设置的标准阳性对照(PC)之比>1为阳性。

1.2.2 湿热下注证辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。主证为带下量多,色黄或黄绿如脓,质黏稠或夹带血丝,伴有腥臭气。次证为阴部痒痛,小腹胀痛,小便短赤,口黏腻或苦,神疲倦怠,纳少便溏;舌红,苔黄或黄腻;脉滑数。主证具备2项结合2项次证即可确诊。

1.3 纳入标准 ①均经宫颈薄层液基细胞学及阴道镜检查,符合慢性宫颈炎的诊断标准,宫颈糜烂程度为中、重度者;②RLU/PC \geq 1,为阳性;③符合湿热下注证辨证标准;④年龄22~50岁,有性生活史者;⑤研究经遵义医学院附属医院伦理委员会审查批准,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①阴道分泌物涂片有念珠菌、细菌及滴虫感染者;②宫颈上皮内瘤变(CIN),宫颈癌患者;③月经不调,或其他原因导致阴道不规则流血者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤合并严重的心、肝、肾、造血系统疾患及精神障碍者;⑥已经采用其他中药治疗,难以判断疗效者。

1.5 剔除与脱落标准 误纳、未用过一次试验药物者、依从性差、未按规定用药者、违背临床试验方案合并它药者均作剔除处理;患者要求退出观察或失访者,均作脱落处理;因发生严重不良事件,不良反应无法继续观察患者作中止处理。

1.6 治疗方法 两组患者均采用高频电波刀宫颈电圈环切术(LEEP),于月经干净后3~7d行手术,术后3d禁止性生活,术毕以重组人干扰素 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,常规使用3d抗生素。

对照组口服治带片[华润三九(枣庄)药业有限公司,国药准字Z37021406],5片/次,3次/d。观察组内服止带方加减,药物组成为白术15g,茯苓20g,车前子20g(布包煎),泽泻15g,茵陈15g,赤芍10g,牡丹皮10g,黄柏10g,栀子10g,牛膝15g,紫草10g,苦参10g,板蓝根20g,土贝母15g,黄芪30g,莪术10g,甘草6g。1剂/d,中药饮片由遵义医学院附属医院中药房统一提供,每剂药物均由医院煎药室,采用煎药机统一煎煮2次,混合药液至400mL,200mL/次,分早晚2次温服。两组疗程均为经期停药,共治疗4个月经周期。

1.7 观察指标

1.7.1 主要疗效指标 ①慢性宫颈炎症状、体征评分,包括糜烂面积、糜烂类型、阴道清洁度、带下量、

带下性质、外阴痒痛、接触性出血和下腹或腰痛,评分与分级标准参照《中药新药临床研究指导原则》,治疗前及治疗后各进行1次评价。②HPV-DNA检测,采用美国Digene公司的第二代杂交捕获试验(HC2)的采样工具包,从宫颈管中采集标本,转移至细胞保存液内,然后进行检测RLU/PC,记录HPV-DNA阴转情况和HPV病毒载量。

1.7.2 次要疗效指标 ①湿热下注证评价,评分与分级标准参照《中药新药临床研究指导原则》,治疗前及治疗后各进行1次评价。②检测重组人IFN- γ ,IL-10和IL-4,采用酶联免疫吸附法进行检测,试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号均为20151103)。治疗前及治疗后各检测1次。

1.8 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定标准。①慢性宫颈炎疗效,痊愈为临床症状或体征消失,积分减少 \geq 95%,宫颈光滑,糜烂面愈合;显效为症状明显减轻,积分减少 \geq 70%,宫颈糜烂面缩小 \geq 70%,新生鳞状上皮覆盖病灶,宫颈炎症状基本消除;有效为症状减轻,积分减少 \geq 50%,宫颈糜烂面缩小 \geq 50%,新生鳞状上皮覆盖大部分病灶;无效为未达到有效标准或加重者。②中医临床证候疗效所指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%。采用尼莫地平法计算公式。

$$\text{临床疗效指标率} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

1.9 统计学处理 数据分析采用SPSS 20.0统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,等级资料采用Ridit分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床试验完成情况 对照组剔除0例,脱落3例,中止3例,完成89例;观察组剔除2例,脱落2例,中止0例,完成91例。

2.2 两组患者慢性宫颈炎临床疗效比较 经Ridit分析,治疗后观察组慢性宫颈炎临床疗效优于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.3 两组患者中医临床证候疗效比较 经Ridit分析,治疗后观察组中医临床证候疗效优于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表 1 两组患者慢性宫颈炎临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy for chronic cervicitis between two groups

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照	89	39	20	22	8
观察	91	45	29	15	2

表 2 两组患者中医临床证候疗效比较

Table 2 Comparison of clinical effect of traditional Chinese medicine (TCM) in two groups

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
对照	89	33	25	20	11
观察	91	49	24	16	2

表 3 两组患者治疗前后主要症状、体征评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of main symptoms and signs in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	糜烂面积	糜烂类型	阴道清洁度	带下的量	带下性质
对照	89	治疗前	2.35 ± 0.42	2.25 ± 0.37	2.25 ± 0.39	2.40 ± 0.44	2.03 ± 0.35
		治疗后	0.69 ± 0.26 ¹⁾	0.65 ± 0.24 ¹⁾	0.79 ± 0.25 ¹⁾	0.65 ± 0.19 ¹⁾	0.70 ± 0.18 ¹⁾
观察	91	治疗前	2.42 ± 0.47	2.31 ± 0.44	2.29 ± 0.43	2.37 ± 0.43	2.11 ± 0.46
		治疗后	0.24 ± 0.16 ^{1,2)}	0.30 ± 0.15 ^{1,2)}	0.29 ± 0.17 ^{1,2)}	0.26 ± 0.15 ^{1,2)}	0.31 ± 0.20 ^{1,2)}

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 4,5 同)。

表 4 两组患者湿热下注证和 HPV 病毒载量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of damp syndrome and viral load of HPV between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	HPV 载量/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	湿热下注证评分/分
对照	89	治疗前	36.4 ± 13.2	25.63 ± 5.73
		治疗后	22.7 ± 10.3 ¹⁾	7.49 ± 1.52 ¹⁾
观察	91	治疗前	38.2 ± 15.7	26.15 ± 5.58
		治疗后	9.1 ± 6.5 ^{1,2)}	4.03 ± 1.05 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗后 HPV-DNA 阴转情况 治疗

表 5 两组患者治疗前后血清 IFN- γ , IL-4 和 IL-10 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of levels serum of IFN- γ , IL-4 and IL-10 in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IFN- γ	IL-4	IL-10
对照	89	治疗前	14.26 ± 3.71	22.83 ± 4.16	71.24 ± 12.65
		治疗后	21.23 ± 4.52 ¹⁾	18.94 ± 3.25 ¹⁾	48.91 ± 8.27
观察	91	治疗前	13.87 ± 3.62	23.09 ± 4.64	74.09 ± 14.18
		治疗后	27.45 ± 5.16 ^{1,2)}	15.37 ± 4.07 ^{1,2)}	39.24 ± 7.28 ^{1,2)}

3 讨论

慢性宫颈炎容易复发,缠绵难愈,破坏了宫颈的正常结构,降低了宫颈的局部抵抗能力,容易新感 HPV 等病原菌;在病理上除了大量炎细胞浸润外,还伴有子宫颈腺上皮及间质的增生和鳞状上皮化

生,而后者为 HPV 感染创造了条件。宫颈炎的慢性刺激及 HPV 等病原菌,可导致宫颈癌的发生,作为宫颈癌潜在危险因素,已经受到临床的广泛重视。

2.4 两组患者治疗前后主要症状、体征评分比较 治疗后两组患者糜烂面积、糜烂类型、阴道清洁度、带下量、带下性质等症状、体征评分均明显下降,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗后观察组上述症状、体征评分等均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

2.5 两组患者治疗前后湿热下注证和 HPV 病毒载量比较 治疗后两组患者湿热下注证评分均明显下降,HPV 病毒载量也明显降低,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗后观察组 HPV 病毒载量明显低于对照组,湿热下注证评分低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

后对照组有 56 例患者 HPV-DNA 阴转,阴转率为 62.92%,观察组有 72 例阴转,阴转率为 79.12%,观察组 HPV-DNA 阴转率高于对照组,比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.748, P < 0.05$)。

2.7 两组患者治疗前后血清 IFN- γ , IL-4 和 IL-10 水平比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 IFN- γ 水平均升高,观察组升高更为显著,差异有统计学意义($P < 0.01$),两组患者血清 IL-4 和 IL-10 水平均降低,观察组下降更为明显,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 5。

现代医学的治疗措施包括药物(主要为干扰素),理疗(冷冻疗法、激光治疗、微波治疗、聚焦超

声治疗)和手术(宫颈锥形切除术,LEEP)等。LEEP 是利用电极产生高频电波,病变宫颈组织自行吸收高频电波产生高热,使细胞破裂而达到治疗目的,且具有出血少,阴道流液时间短、术后不留疤痕等优点,系统评价显示其总有效率和围手术期指标均优于微波疗法^[8]。如前所述 HPV 为嗜鳞状上皮生长,可潜伏在上皮细胞若干年,因此 LEEP 术在切除慢性宫颈炎病灶同时将 HPV 赖以生存的部位切除,从而达到清除 HPV 的目的^[9]。LEEP 可以降低 HR-HPV 的负荷量,对于 CIN 患者的 HPV 的清除率在 64.7%~93.8%,HPV 清除的影响因素包括年龄、病程等^[10-11]。对于 HR-HPV,现代医学的手段包括 LEEP,聚焦超声,5-氨基酮戊酸光动力,重组人干扰素等,但不能完全彻底清除 HPV 病毒的感染,且是否有益于 HPV 的彻底清除仍不明确^[12],因此临床迫切需要探讨有效安全措施以控制 HPV 感染。

中医学对带下病的记载颇为丰富。傅山认为“带下俱是湿证”,热流注下焦影响任带二脉导致带下病。“带下而色黄者……其气腥秽……乃任脉之湿热也。”清热利湿为治病关键。止带方中白术、泽泻、车前子、茯苓健脾化湿利水止带,黄柏、苦参清热解毒、燥湿止带,茵陈清热利湿,栀子、紫草、板蓝根清热解毒,赤芍、牡丹皮清热解、凉血止血,莪术破血散瘀,土贝母解毒、散结、消肿,黄芪、甘草健脾益气固表,扶正祛邪。本研究以白术替原方猪苓,并入黄芪配甘草、茯苓以健脾胃,则湿邪得运,带下止;同时入紫草、苦参、板蓝根和土贝母以加强化湿毒之功。方中紫草提取物-紫草多糖具有体外抑制 HPV-DNA 作用^[13]。苦参活性成分主要为苦参碱,具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒、免疫调节等作用。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^[14]。莪术油可抑制人乳头状瘤病毒 16 亚型(HPV16 E6 E7)表达而抑制细胞生长^[15]。中药具有多靶点效应,这正是中药在防治 HPV 感染中的优势,以往研究显示多个中药复方制剂在临床降低 HPV 病毒负荷量,减轻 HPV 的持续感染;还能改善宫颈局部免疫微环境,提高机体免疫防御和免疫监视功能,发挥机体对 HPV 的清除作用^[12]。

本研究显示治疗后观察组慢性宫颈炎和中医证候临床疗效均优于对照组,观察组的糜烂面积、糜烂类型、阴道清洁度、带下量、带下性质等症状、体征评分低于对照组,湿热下注证评分也低于对照组,提示

了内服止带方加减在减轻慢性宫颈炎患者的临床症状,其疾病和中医证候疗效均优于治带片。治疗后观察组 HPV-DNA 阴转率为 79.12%,高于对照组的 62.92%,观察组 HPV 病毒载量低于对照组,提示了止带方加减内服能降低 HPV-DNA 的载量,促使 HPV 阴转,从而有利于降低宫颈癌的危险因素。

感染 HPV 后,机体对 HPV 的免疫反应直接影响到感染是否被清除或转化为持续性感染,其中细胞免疫起着重要的作用。Th1 型细胞因子包括 IFN- γ , IL-2, IL-12 等,主要功能是促进细胞免疫反应,Th1 富集与清除 HPV 感染两者密切相关,并引起肿瘤细胞凋亡也具有一定的直接杀伤肿瘤细胞的作用;Th2 细胞因子如 IL-4, IL-5, IL-8, IL-10 等具有诱导体液免疫反应作用,阻止 Th0 向 Th1 转化,抑制 Th1 细胞因子的功能,减少肿瘤细胞抗原的表达等方式来抑制细胞免疫的抗肿瘤效应。学者的研究发现 HPV 感染者血清中 Th2 细胞如 IL-4, IL-5, IL-10 等水平高于正常组,而 Th1 细胞因子如 IFN- γ 和 IL-2 而明显下降,存在 Th1 向 Th2 的漂移的现象,其导致的免疫功能缺陷及监视功能下降,导致 HPV 持续感染或向宫颈癌发展^[16-17]。因此调节细胞免疫功能对清除 HPV 感染,防治向宫颈癌的发展有重要的临床意义。IFN- γ 是 Th1 细胞的标志性细胞因子,具有抗病毒、免疫调节及抗肿瘤等特性,能直接参与细胞免疫反应、杀灭入侵的病原体;IL-10 为 Th2 型多功能细胞因子,能调节细胞的生长与分化,参与炎症反应和免疫反应,是炎症免疫抑制因子,抑制炎症反应进而增加机体病变进展的风险。调查显 IFN- γ 表达随着宫颈病变加重或者 HR-HPV 感染率升高逐渐降低,而 IL-10 则逐渐升高^[18-19]。IL-4 为 Th2 型细胞因子,可刺激活化 B 细胞和 T 细胞增殖,是重要的体液免疫调节因子,可促使肿瘤细胞产生 IL-10,使 Th0 向 Th2 转化,抑制其向 Th1 的分化^[20]。

本组资料显示治疗后观察组 IL-4 和 IL-10 水平下降并低于对照组,IFN- γ 升高并高于对照组,提示了止带方加减的使用能调节慢性宫颈炎合并 HPV 感染患者 Th1/Th2 的失衡状态,促使向 Th1 转化,提高了机体的免疫监视功能,改善宫颈局部免疫微环境,从而提高了机体清除 HPV 功能。

综上,止带方加减治疗慢性宫颈炎合并 HPV 感染,能显著的改善慢性宫颈炎症状、体征,降低 HPV-DNA 的载量,促使 HPV 阴转,临床疗效显著,其作用机制可能与调节 Th1/Th2 的失衡,提高免疫监视功能有关。

[参考文献]

- [1] 傅芝丽. HPV在宫颈炎、宫颈癌前病变及宫颈癌中的检测意义分析[J]. 中华全科医学, 2015, 13(6): 969-970.
- [2] Mirzaie-Kashani E, Bouzari M, Talebi A, et al. Detection of human papillomavirus in chronic cervicitis, cervical adenocarcinoma, intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma[J]. Jundishapur J Microbiol, 2014, 7(5): e9930-e9930.
- [3] 谢桂珍, 韦丽芳. 慢性宫颈炎并 HPV 感染治疗及干预措施研究现状[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(10): 105-107.
- [4] 胡慧. 宫颈持续性高危型人乳头瘤病毒感染的中医治疗概况[J]. 上海中医药大学学报, 2013, 27(2): 97-99.
- [5] 徐萍. 止带方加减治疗宫颈病变电灼术后湿热下注型病变 37 例[J]. 福建中医药, 2010, 41(5): 23-24.
- [6] 任莉, 田晓予. Th1/Th2 漂移与宫颈 HPV 感染及宫颈癌关系的研究进展[J]. 医学综述, 2006, 12(17): 1042-1044.
- [7] 谢辛, 苟文丽. 妇产科学[M]. 第8版, 北京: 人民卫生出版社, 2013: 255-257.
- [8] 李华英, 黄守国. LEEP 刀疗法和微波疗法治疗慢性宫颈炎有效性的 Meta 分析[J]. 海南医学, 2016, 27(4): 660-665.
- [9] David O, Cabay R J, Pasha S, et al. The role of deeper levels and ancillary studies (p16 Ink4a, and ProExC) in reducing the discordance rate of papanicolaou findings of high-grade squamous intraepithelial lesion and follow-up cervical biopsies [J]. Cancer, 2009, 117(3): 157-166.
- [10] 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.
- [11] 张书改, 邢风琴, 解燕昭等. 宫颈糜烂病因病机和治疗现状研究[J]. 河北医药, 2015, 37(3): 421-423.
- [12] 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.
- [13] 邓远辉, 王海兰, 韩凌. 紫草多糖的分离纯化及生物活性研究[J]. 中药材, 2008, 31(5): 753-756.
- [14] 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.
- [15] 张小燕, 丁晓萍, 叶梅, 等. 莪术油对人乳头状瘤病毒的抑制作用[J]. 武警医学, 2014, 25(1): 19-23.
- [16] 李锋, 熊丽丽, 田晓予, 等. 高危型 HPV 感染的宫颈癌和癌前病变中 Th1/Th2 漂移情况研究[J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2007, 25(2): 88-89.
- [17] SONG S H, Lee J K, Lee N W, et al. Interferon- γ (IFN- γ): a possible prognostic marker for clearance of high-risk human papillomavirus (HPV) [J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(3): 543-548.
- [18] 睦鸿颖, 史彩霞, 江宁, 等. 高危型 HPV 感染对宫颈病变组织 IFN- γ 、IL-10 表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(13): 2484-2489.
- [19] Lace M J, Anson J R, Klingelhutz A J, et al. Interferon-beta treatment increases human papillomavirus early gene transcription and viral plasmid genome replication by activating interferon regulatory factor (IRF)-1 [J]. Carcinog, 2009, 30(8): 1336-1344.
- [20] Donalisio M, Cornaglia M S, Lembo D. TGF-beta1 and IL-4 downregulate human papillomavirus-16 oncogene expression but have differential effects on the malignant phenotype of cervical carcinoma cells [J]. Virus Research, 2008, 132(1/2): 253-256.

[责任编辑 何希荣]