

· 论 著 ·

派特灵治疗宫颈持续人乳头瘤病毒感染的临床研究

季春燕

[摘要] **目的** 研究派特灵治疗宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染的疗效。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在镇江派特生物技术应用指导中心治疗的 100 例宫颈 HPV 持续感染患者资料,根据治疗后 3 个月和 6 个月复查结果,分为慢性炎/宫颈上皮内瘤变(CIN) I 组 56 例、CIN II-III 组 15 例、全子宫切除术后组 8 例和尖锐湿疣组 21 例,探讨派特灵治疗 HPV 感染的疗效及安全性。**结果** 治疗后 3 个月复查,73 例治愈,治愈率为 73%;治疗后 6 个月复查,86 例治愈,治愈率为 86%,另有 8 例好转,治疗有效率为 94%。其中,全子宫切除术后组治疗有效率(87.50%)低于慢性炎/CIN I 组(92.86%)、CIN II-III 组(93.33%)和尖锐湿疣组(100.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 派特灵能有效抑制和清除 HPV 病毒,缩短 HPV 感染持续时间,对宫颈病变术后 HPV 持续感染亦有良好的疗效,对尖锐湿疣治疗效果明显。

[关键词] 人乳头瘤病毒;派特灵;疗效

[中图分类号] R737.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)05-0492-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.05.011

The clinical observation of Paiteling on treatment of cervical HPV infection

JI Chun-yan

(Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the treatment efficacy of Paiteling on cervical human papilloma virus infection. **Methods** A retrospective analysis of 100 patients with persistent cervical HPV infection get TCT and HPV test 3 months and 6 months after Paiteling treatment in Paiteling Center between Jan.2015 and Dec.2016. 100 patients were divided into chronic inflammation/CIN I group (56 cases), CIN II-III group (15 cases), post-hysterectomy group (8 cases) and condyloma acuminatum group (21 cases). **Results** 3 months after the treatment, 73 cases (73%) turned to HPV negative; 6 months after treatment, 84 cases (84%) turned to HPV negative, and another 8 cases of mixed improved with an effective rate of 94%. The effective rate was lower in post-hysterectomy group (87.50%) than chronic inflammation/CIN I group (92.86%), CIN II-III group (93.33%) and condyloma acuminatum group (100.00%), and there was statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Paiteling can effectively inhibit and remove HPV virus, shorten the duration, and also has good curative effect on persistent HPV infection of cervical lesions after surgery as well as obvious therapeutic effect on condyloma acuminatum.

[Key words] Human papilloma virus; Paiteling; Clinical effect

宫颈癌主要由高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染所致^[1]。HPV 持续感染与高级别宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II-III 密切相关^[2]。如何安全有效地清除高危型 HPV,阻断其持续感染,降低宫颈手术后 CIN 复发的风险,是目前临床亟待解决的问题。本研究通过回顾分析 2015 年 1 月至 2016 年 12 月

在镇江派特生物技术应用指导中心治疗的 100 例患者治疗效果,探讨派特灵治疗 HPV 感染的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 100 例患者年龄 17~70 岁,平均(39.30±9.92)岁。均存在 HPV 感染,并已接受干扰素治疗 6~12 个月不等,仍持续阳性。

1.2 研究方法 根据病情,将 100 例患者分为:① HPV 感染,外阴、阴道及宫颈无明显病灶,宫颈活检诊断慢性宫颈炎或轻度宫颈上皮内瘤变(CIN I 级)(慢性炎/CIN I 组 56 例);②宫颈活检诊断中-重度

作者单位:212001 镇江,江苏大学附属医院妇科

引用格式:季春燕.派特灵治疗宫颈持续人乳头瘤病毒感染的临床研究[J].东南国防医药,2017,19(5):492-495.

宫颈上皮内瘤变(CIN II-III级),行 LEEP 刀宫颈锥形切除术复查 HPV 阳性者(CIN II-III组 15 例);③因宫颈病变行全子宫切除术,术后复查 HPV 持续阳性者(全子宫切除术后组 8 例);④HPV 感染,外阴、阴道有尖锐湿疣者(尖锐湿疣组 21 例)。每名受试者详细交代病情及可选择的替代治疗方案,遵从自愿原则,给予派特灵局部上药。治疗 3、6 个月后再次进行细胞学及 HPV 分型检测。如有异常进一步行组织病理学检查。

1.3 检测方法

1.3.1 HPV 检测 将宫颈刷置入宫颈口,单方向旋转 4~5 周,将宫颈刷头部放入洗脱管中,沿刷柄折痕处折断,旋紧洗脱管盖,做好样本标识后送中心实验室进行检测。采用 PCR-反向点杂交法,采用亚能生物技术(深圳)有限公司提供的 HPV 分型(共 23 型,包括 17 种高危型:HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82;6 种低危型:HPV6, 11, 42, 43, 81, 83)检测试剂盒。结果判断:根据膜条上蓝色斑点显现的位置,读取相应位置上标注的基因型信息。

1.3.2 宫颈细胞学检查 采用新柏氏® TCT® 细胞学检测系统(Thinprep Pap Test, TCT)试剂盒。将细胞采集器插入子宫颈管内并单方向围绕子宫颈旋转 5 周,随后将细胞采集器置入装有 ThinPrep 细胞保存液的小瓶中,采用 ThinPrep2000 系统对保存液中的标本进行程序化处理,做成直径为 2 cm 的薄层细胞涂片,并用 95%的乙醇进行固定,用巴氏进行染色。细胞学诊断分级采用 TBS (the Bethesda system) 分级系统进行。

1.3.3 阴道镜下宫颈组织的活检 TCT 提示异常或 HPV 阳性者进行阴道镜检查,在阴道镜的观察下对上皮及血管进行观察,并在涂抹 3%的醋酸之后的 3 min 对上皮血管进行观察,在阴道镜图像出现异常区及碘实验显示阴性区进行多点取活检,若是正常的转化区,则在转化区 3、6、9、12 点分别取活检。

1.4 上药方法 派特灵(中国科学院北京派特博恩生物技术开发有限公司生产),无菌带尾线的棉球(直径 2~2.5 cm),无菌纱布条(长 20 cm,宽 2 cm),探针 1 支。患者月经干净后第 4 天开始使用派特灵宫颈局部上药;使用 1~2 mL 派特灵稀释 1:50(蒸馏水)清洁外阴,清理阴道分泌物后,使用派特灵原液 3 mL,置于带尾线的无菌棉球上,宫颈

局部上药。每天 1 次,每次 3 h 后取出。连续用药 3 d,停 4 d,7 d 为一个疗程,共 5 个疗程,用药 15 次。患者经期停药,治疗过程中应避免性生活,治疗后至复查前期间,性生活使用避孕套。

1.5 疗效判定 HPV 转阴、疣体消失为治愈;混合感染者至少 1 个亚型转阴或疣体缩小 30%以上者为好转;治愈+好转=治疗有效。HPV 全部未转阴、出现新的 HPV 亚型感染、疣体缩小<30%或有新生疣体,为治疗无效。

1.6 不良反应 观察记录患者自觉症状、疼痛感及患处渗血与否。

1.7 统计学分析 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 用药前一般情况比较 慢性炎/CIN I 组、CIN II-III组、全子宫切除术后组和尖锐湿疣组的年龄分别为(37.72±8.76)岁、(43.63±4.28)岁、(55.25±4.38)岁和(36.08±10.11)岁。全子宫切除术后组与另外 3 组年龄差异有统计学意义($P < 0.05$),慢性炎/CIN I 组、CIN II-III组与尖锐湿疣组的年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组感染的亚型亦不完全相同,最常见 HPV 亚型分别为 52、16、58、11。有 21 例存在 2 种及 2 种以上亚型感染,占 21%。

2.2 疗效分析 所有患者治疗后 3 个月复查,73 例治愈,治愈率为 73%;治疗后 6 个月复查,86 例治愈,治愈率为 86%,另有 8 例好转,治疗有效率为 92%。其中,全子宫切除术后组治疗有效率低于其他 3 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。治疗无效的 6 例患者,均存在治疗期间不能配合上药、有无保护性生活等行为。慢性炎/CIN I 组 4 例治疗无效(1 例出现新的亚型感染,3 例 HPV 未转阴),复查 TCT 均未见恶性病变细胞;CIN II-III组 1 例治疗无效,HPV 未转阴,宫颈活检诊断宫颈慢性炎;全子宫切除术后组 1 例治疗无效,无新发病灶,阴道脱落细胞检测未见明显异常。

2.3 不良反应 治疗期间,4 例有灼热感,7 例存在自觉不适、疼痛、局部有渗血,未作处理,停药 3~5 d 症状消失。

表 1 宫颈 HPV 持续感染患者派特灵治疗后 3 个月及 6 个月复查结果评价

组别	n	3 个月后复查(n)		6 个月后复查(n)		治疗有效率 (%)
		治愈	好转	治愈	好转	
慢性炎/CIN I 组	56	43	7	48	4	92.86*
CIN II-III 组	15	11	3	13	1	93.33*
全子宫切除术后组	8	6	1	7	0	87.50
尖锐湿疣组	21	13	6	18	3	100.00*

与全子宫切除术后组比较,* $P<0.05$

3 讨论

3.1 人乳头瘤病毒与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌
宫颈癌的发生发展是一个相对缓慢的过程,经历从正常宫颈到宫颈上皮内瘤变(CIN),并有 CIN I、CIN II、CIN III 的渐进性,持续的高水平 HPV 负荷促进这种进展^[3]。虽然多数 HPV 感染能自行消退^[4],但仍有少部分 HPV 持续感染者进展为宫颈癌。有研究表明 TCT 联合 HPV DNA 检测在宫颈病变筛查中更具有实用价值,对提示宫颈上皮细胞癌变倾向,及时发现和预防、治疗早期宫颈癌有较大意义^[5]。目前 HPV 持续感染一般定义为在既往未感染过相关 HPV 亚型的女性中,在 6~12 个月的间隔时间内连续 2 次以上随访时采集的宫颈阴道部标本中检测到相同亚型的 HPV^[6]。如何安全有效抗 HPV 治疗,尤其是治疗持续性 HPV 感染,是宫颈癌防治的研究热点。

3.2 派特灵与人乳头瘤病毒 派特灵以白花蛇舌草、大青叶、蛇床子、鸦胆子等药物为主要成分,通过细胞毒性作用抑制瘤体细胞增殖、引起瘤体坏死脱落,以及个别药物(鸦胆子油)有剥脱作用,能增强对瘤体的破坏,在破坏细胞的同时对细胞内生存的 HPV 病原体亦起到清除和抑制增殖的作用。其中鸦胆子油含有多种生物碱类、苦味素及油酸等,其作用对肿瘤细胞具有选择性破坏癌细胞膜和线粒体等膜性系统,使癌细胞发生退行性变与坏死^[7]。

HPV 持续感染患者往往伴有恐惧焦虑紧张不安的情绪,即使如本研究中的慢性炎/CIN I 组患者,尚未有宫颈癌前病变,亦承受着较大的精神压力,迫切需要临床给予有效处理。本文研究对象先期给予干扰素治疗 6~12 个月不等,HPV 持续阳性,改用派特灵治疗后,尽管感染亚型存在差异,病变程度亦不尽相同,均取得了较高的治愈率,表明即使干扰素治疗效果不佳,仍可选择派特灵治疗清除

HPV。有研究在应用派特灵同时辅以心理治疗,也取得了理想的疗效^[8]。

派特灵能有效抑制和清除高危型 HPV 病毒,缩短 HPV 感染持续时间;对 CIN I 级、II 级亦有显著的治疗效果^[7,9]。本研究发现,临床上高级别宫颈上皮内瘤变(CIN II、III)患者接受 LEEP 刀宫颈锥形切除术后仍有部分 HPV 感染持续阳性。派特灵可作为术后补充治疗,降低宫颈病变复发风险。

宫颈病变患者实施子宫切除术后,HPV 感染可能持续存在,故对子宫切除术后高危 HPV 感染患者仍应积极治疗。已有研究发现派特灵联合辛复宁治疗子宫切除后高危人乳头瘤病毒感染疗效显著优于单独使用辛复宁治疗^[10-11]。本研究则发现,单独应用派特灵治疗全子宫切除术后 HPV 持续感染者,效果显著,达 87.50%。但因本组病例较少,尚需积累更多的临床数据。

派特灵或单独使用^[12-13],或联合干扰素^[14]、卡介菌多糖核酸^[15]等,或结合电灼治疗^[16],对尖锐湿疣有显著的治疗及预防作用。本研究亦发现派特灵对尖锐湿疣治疗效果明显。本组研究发现,治疗 6 个月后复查较治疗 3 个月后治疗有效率有所升高,说明其疗效有一定的持续性。

有研究表明,细胞学检查及高危型 HPV 负荷量是 HPV 清除及病变进展的预测指标,年龄、生育史、夫妻状态亦可预测疾病进展^[17]。本研究亦发现,慢性炎/CIN I 组与 CIN II-III 组患者治疗后 6 个月复查治愈率无明显差别,分别为 85.71%(48/56)、86.67%(13/15),但治疗后 3 个月复查时,慢性炎/CIN I 组治愈率略高于 CIN II-III 组,分别为 76.79%(43/56)、73.33%(11/15),但两者差异无统计学意义,有待扩大标本数进一步证实。治疗无效患者皆为已婚育女性,存在依从性差、治疗期间仍有性生活等问题。

派特灵为 HPV 持续感染提供了新的治疗方法,但对治疗后未能转阴、治疗无效的患者延长治疗

时间是否能提高治愈率尚没有确切数据。派特灵的远期疗效需要延长随访时间,进行更大规模的临床试验来进一步研究。

【参考文献】

- [1] Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia[J]. *Lancet Oncol*, 2002, 3(1): 11-16.
- [2] Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, *et al*. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 168 (2): 123-137.
- [3] 徐俊, 张菊新, 席爱凤. 宫颈癌患者 HPV 感染特点分析[J]. *现代妇产科进展*, 2010, 19(8): 612-616.
- [4] Woodman CB, Collins S, Winter H, *et al*. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study[J]. *Lancet*, 2001, 357(9271): 1831-1836.
- [5] 张飞, 朱湘玉, 杨瑞宁. 液基涂片细胞学检查联合高危型 HPV 检测在宫颈病变诊断中的价值[J]. *东南国防医药*, 2016, 17(1): 185-187.
- [6] 魏丽惠, 赵方辉, 刘继红, 等. HPV 持续感染与子宫颈上皮内瘤变 2 级及更严重病变的相关性[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2013, 14(4): 291-293.
- [7] 陈锐, 赵健, 廖秦平. 派特灵治疗宫颈上皮内瘤变 1、2 级临床疗效观察[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27(9): 703-705.
- [8] 宣秀芳. 派特灵治疗宫颈 HPV 高危感染的临床观察[J]. *浙江实用医学*, 2014, 19(3): 202-203.
- [9] 牛凤萍. 派特灵治疗宫颈上皮内瘤变 I、II 期临床疗效[J]. *肿瘤基础与临床*, 2013, 26(4): 355-356.
- [10] 曲军卫, 王金华. 中药派特灵治疗子宫切除术后高危型人乳头瘤病毒感染的疗效评价[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(23): 108-109.
- [11] 宋继超, 梁伟萍. 派特灵联合辛复宁治疗子宫切除后高危人乳头瘤病毒感染的疗效观察及对血清 TNF- α 表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2016, 23(3): 313-314.
- [12] 王红, 李瑞霞, 邢玲玲, 等. 派特灵治疗尖锐湿疣 40 例效果观察[J]. *临床误诊误治*, 2009, 22(5): 42.
- [13] 朱珺, 李晓东. 派特灵治疗外阴尖锐湿疣疗效观察[J]. *江苏医药*, 2010, 36(5): 584-585.
- [14] 王翠媚, 冯伟军. 光离子治疗术后应用派特灵或重组干扰素 $\alpha 2a$ 注射预防女性尖锐湿疣复发的观察[J]. *中国现代医生*, 2010, 48(23): 123-124.
- [15] 李海燕, 张宝民. 卡介菌多糖核酸联合中药派特灵液治疗尖锐湿疣的临床观察[J]. *北京医学*, 2007, 29(7): 423.
- [16] 朱建锋. 派特灵结合电灼治疗尖锐湿疣的疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(7): 1585-1586.
- [17] Kim JW, Song SH, Jin CH, *et al*. Factors affecting the clearance of high-risk human papillomavirus infection and the progression of cervical intraepithelial neoplasia[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(2): 486-496.

(收稿日期:2017-07-15; 修回日期:2017-08-17)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)