

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.11.021

❖ 临床研究 ❖

干扰素联合解毒祛湿汤外洗对高危型人乳头瘤病毒感染患者自然转归、阴道局部免疫状态的影响

毕亚菊, 杨洁, 梁志超, 孙红燕, 杜晓丽
(石家庄市中医院妇科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】目的: 探讨干扰素(INF)联合解毒祛湿汤外洗对高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染女性患者自然转归和阴道局部免疫状态的影响。**方法:** 选取100例HR-HPV感染女性患者为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组和研究组,每组各50例。对照组患者给予常规INF治疗;研究组患者给予INF联合解毒祛湿汤外洗治疗,疗程均为3个月。比较两组患者临床疗效、中医证候评分、HR-HPV转阴率、病毒载量水平、炎症因子[白细胞介素12(IL-12)、白细胞介素4(IL-4)、 γ 干扰素(IFN- γ)]水平、阴道灌洗液人防御素5(HD-5)、人防御素2(HBD-2)水平及不良反应发生情况。**方法:** 研究组患者临床有效率为高于对照组的(92.00% vs. 76.00%, $P < 0.05$)。治疗3个月后,研究组患者带下量多、体倦乏力、带下质稀积分低于对照组($P < 0.05$);HR-HPV转阴率高于对照组(82.00% vs. 56.00%, $P < 0.05$);病毒载量水平低于对照组($P < 0.05$);两组患者IL-12、IFN- γ 水平均升高($P < 0.05$),且研究组高于对照组($P < 0.05$);IL-4、HD-5、HBD-2水平均降低($P < 0.05$),且研究组低于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** INF联合解毒祛湿汤外洗治疗HR-HPV感染患者效果好,能促进病毒的清除,改善患者的自然转归,并有助于恢复患者阴道局部免疫状态,减轻炎症反应。

【关键词】 高危型人乳头瘤病毒;干扰素;解毒祛湿汤;自然转归;阴道灌洗液;人防御素5;人防御素2

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A

Effects of interferon combined with Jiedu Qushi Decoction on natural outcomes and vaginal microecology balance in patients with high-risk human papillomavirus infection

BI Ya-ju, YANG Jie, LIANG Zhi-chao, SUN Hong-yan, DU Xiao-li

(Department of Gynecology, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To explore the effects of interferon and Jiedu Qushi Decoction on natural outcomes and vaginal microecology balance in patients with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection. **Methods:** The clinical data of 100 patients with HR-HPV infection were collected. All patients were divided into control group ($n = 50$, routine interferon) and study group ($n = 50$, Jiedu Qushi Decoction + routine interferon) according to different treatment methods. All patients were treated for 3 months. The clinical curative effect, scores of TCM syndromes, negative conversion rate of HR-HPV, viral load, levels of inflammatory factors [interleukin-12 (IL-12), interleukin-4 (IL-4), interferon- γ (IFN- γ)], human defensin-5 (HD-5) and human defensin-2 (HBD-2) in vaginal lavage fluid, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, clinical response rate was higher in study group than control group (92.00% vs. 76.00%, $P < 0.05$). After treatment, the leukorrhagia, fatigue, and low-concentration leucorrhea were lower in study group ($P < 0.05$). The difference in negative conversion rate of HR-HPV between study group and control group was statistically significant (82.00% vs. 56.00%), and viral load was lower in study group ($P < 0.05$). After treatment, levels of IL-12 and IFN- γ were increased, while IL-4, HD-5, and HBD-2 levels were decreased in both groups. The levels of IL-12 and IFN- γ were higher in study group than control group, while IL-4, HD-5, and HBD-2 levels were lower in study group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Curative effect of interferon combined with Jiedu Qushi Decoction is significant in patients with HR-HPV infection, which can promote viral elimination, improve natural outcomes and is beneficial to maintain the balance of vaginal microecology and relieve inflammatory response.

【Key words】 High-risk human papillomavirus; Interferon; Jiedu Qushi Decoction; Natural outcome, vaginal lavage fluid; Human defensin-5 (HD-5); Human defensin-2 (HBD-2)

基金项目: 河北中医药管理局科研计划项目(2019446)

作者简介: 毕亚菊(1981-),女,主治中医师。E-mail:15533932703@163.com

高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 是一种双链 DNA 病毒, 主要通过性接触传播。人感染后, 病毒在皮肤或黏膜细胞内复制, 可能引起细胞异常增生, 并发展为癌症^[1-2]。但大多数 HR-HPV 感染无症状, 持续感染则可能增加患癌风险^[3-4]。随着性传播疾病的增多, HR-HPV 感染率逐年上升, 严重影响女性健康^[5]。干扰素 (interferon, INF) 是一种具有广泛抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用的生物活性物质^[6]。在 HR-HPV 感染治疗中, INF 能通过抑制病毒复制、增强免疫功能等机制, 有效减轻病毒对宫颈细胞的损伤, 促进宫颈细胞的修复和再生^[7]。解毒祛湿汤是一种中药方剂, 具有清热解毒、利湿排脓的功效, 对改善患者的湿热症状、减轻炎症反应具有重要作用^[8]。阴道灌洗液人防御素 5 (HD-5) 和人防御素 2 (HBD-2) 是阴道局部免疫系统中的重要组成部分, 具有抗菌、抗病毒等多种生物学功能。HPV 感染会影响阴道局部免疫系统的平衡, 导致 HD-5 和 HBD-2 水平的变化^[9]。本研究旨在探讨 INF 联合解毒祛湿汤外洗对 HR-HPV 感染患者自然转归和阴道局部免疫状态的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 10 月石家庄市中医院收治的 100 例 HR-HPV 感染女性患者为研究对象, 根据治疗方式不同将患者分为对照组和研究组, 每组各 50 例。本研究经医院伦理委员会审核批准, 患者及其家属知情同意。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准: (1) 符合 HPV 诊断标准^[10], 经病理学检查确诊为 HR-HPV 感染, 且无其他严重疾病; (2) 入组前未接受其他相关治疗; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 存在其他严重; (2) 合并其他性传播疾病; (3) 妊娠或哺乳期妇女; (4) 有过敏史或对本研究所用药物过敏者; (5) 同时参与其他临床试验或近期内接受过其他抗病毒治疗者; (6) 存在精神疾病或沟通困难者。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	病程 (月)	体质量指数 (kg/m^2)
研究组 ($n=50$)	41.37 \pm 6.34	9.95 \pm 2.13	21.88 \pm 1.63
对照组 ($n=50$)	41.86 \pm 6.73	10.23 \pm 1.97	22.17 \pm 1.31
t 值	0.375	0.682	0.981
P 值	0.709	0.497	0.329

1.2 方法

对照组患者给予 INF 治疗: 每晚睡前, 确保双手已洗净并戴上一次性手套或指套, 清洗外阴部。给予重组人干扰素 α -2b 凝胶 (合肥兆科药业有限公司) 阴道给药, 在患者月经干净后第 3 天使用, 隔天 1 次, 1 g/次, 10 次为 1 个疗程。研究组患者采用 INF 联合解毒祛湿汤治疗: 解毒祛湿汤组方分别为土茯苓 12 g、栀子 10 g、牡丹皮 10 g、金银花 15 g、连翘 15 g、地丁 10 g、败酱草 10 g、蛇床子 10 g、白藜皮 15 g、五倍子 10 g、绵萆薢 10 g、甘草 6 g, 以上中药均由我院中药房提供。将上述药材加 2 000 mL 水煮沸, 然后转小火煮约 30 min, 使药材的有效成分充分溶解在水中。将煮好的药液倒入干净的盆中, 待药液温度适宜后, 用毛巾蘸取药液清洗外阴部。清洗后, 用清水冲洗干净即可。随后使用干扰素 (用法用量同对照组)。两组患者均治疗 3 个月, 用药期间禁性生活。

1.3 观察指标

(1) 临床疗效^[11]: 治愈为病毒载量检测为阴性; 显效为 HR-HPV 病毒载量降幅 $\geq 75\%$; 有效为 HR-HPV 病毒载量降幅 30% ~ 75%; 无效为 HR-HPV 病毒载量降幅 $< 30\%$ 。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。(2) 中医证候评分: 治疗前及治疗 3 个月后根据《中医妇科常见病诊疗指南》^[12] 有关湿热毒邪蕴结下焦的证候疗效评定标准进行评定, 包括体倦乏力、带下量多、带下粘稠等症状和体征的严重程度, 分别计为 0 ~ 6 分。(3) HR-HPV 转阴率及病毒载量水平: 治疗前及治疗 3 个月后采集患者宫颈细胞样本, 进行显微镜检查和细胞学分析, 评估宫颈细胞的异常程度和病变情况, HPV-DNA 检测法检测 HR-HPV 转阴率; RT-qPCR 法检测 HR-HPV 病毒载量。(4) 炎性因子水平: 治疗前及治疗 3 个月后收集受试患者阴道灌洗液, 采用酶联免疫法检测患者白细胞介素 12 (IL-12)、白细胞介素 4 (IL-4) 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 水平。(5) HD-5、HBD-2 水平: 治疗前及治疗 3 个月后收集两组患者的阴道灌洗液, 采用双抗体夹心法测量患者 HD-5、HBD-2 水平。(6) 不良反应发生情况: 包括阴部瘙痒、红肿、局部出血等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行独立样本 t 检验, 组内比较行配对样本 t 检验; 计数资料以 [$n(\%)$] 表示, 组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

研究组患者临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.762, P = 0.029$)。见表2。

2.2 两组患者中医症候积分比较

治疗前,两组患者各项中医症候积分比较,差异

无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,两组患者各项中医症候积分均降低($P < 0.05$),且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组患者临床疗效比较 [n(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
研究组(n=50)	11(22.00)	20(40.00)	15(30.00)	4(8.00)	46(92.00)
对照组(n=50)	7(14.00)	17(34.00)	14(28.00)	12(24.00)	38(76.00)

表3 两组患者中医症候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	带下粘稠		带下量多		体倦乏力	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
研究组(n=50)	4.42 ± 0.55	1.38 ± 0.40 *	4.37 ± 0.52	1.41 ± 0.46 *	4.50 ± 0.45	1.45 ± 0.56 *
对照组(n=50)	4.44 ± 0.51	2.57 ± 0.81 *	4.45 ± 0.48	2.54 ± 0.60 *	4.43 ± 0.52	2.56 ± 0.62 *
t值	0.189	9.315	0.799	10.569	0.720	9.395
P值	0.851	<0.001	0.426	<0.001	0.473	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者HR-HPV转阴率及病毒载量水平比较

治疗前,两组患者病毒载量水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,研究组患者HR-HPV转阴率高于对照组($P < 0.05$);两组患者病毒载量水平均降低,且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表4。

高于对照组($P < 0.05$);IL-4水平均降低($P < 0.05$),且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表4 两组患者HR-HPV转阴率及病毒载量水平比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	HR-HPV 转阴	病毒载量(pg/mL)	
		治疗前	治疗3个月后
研究组(n=50)	41(82.00)	7.45 ± 1.22	2.20 ± 0.53 *
对照组(n=50)	28(56.00)	7.29 ± 1.35	3.42 ± 0.94 *
χ^2 值	7.901	0.622	7.994
P值	0.005	0.534	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者IL-12、IL-4、IFN- γ 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,两组患者IL-12、IFN- γ 水平均升高($P < 0.05$),且研究组

表5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	IL-12		IL-4		IFN- γ	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
研究组(n=50)	9.87 ± 1.69	15.75 ± 2.28 *	14.21 ± 2.32	7.34 ± 1.55 *	8.19 ± 1.28	13.65 ± 2.32 *
对照组(n=50)	10.13 ± 1.26	13.32 ± 2.58 *	13.94 ± 2.65	9.45 ± 1.60 *	7.94 ± 1.42	11.24 ± 2.20 *
t值	0.872	4.991	0.542	6.698	0.925	5.330
P值	0.385	<0.001	0.589	<0.001	357	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者HD-5、HBD-2水平比较

治疗前,两组患者HD-5、HBD-2水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,两组患者HD-5、HBD-2水平均降低($P < 0.05$),且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表6。

表7 两组患者不良反应情况比较[n(%)]

组别	红肿	阴部瘙痒	局部出血	合计
研究组(n=50)	1(2.00)	1(2.00)	0(0.00)	2(4.00)
对照组(n=50)	2(4.00)	3(6.00)	1(2.00)	6(12.00)

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 2.174, P = 0.140$)。见表7。

表6 两组患者HD-5、HBD-2水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	HD-5		HBD-2	
	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
研究组(n=50)	47.34 ± 5.43	30.25 ± 3.70 *	568.92 ± 51.64	372.58 ± 40.56 *
对照组(n=50)	46.51 ± 6.32	37.33 ± 4.82 *	570.31 ± 50.25	457.94 ± 45.60 *
t值	0.704	8.239	0.136	9.890
P值	0.483	<0.001	0.892	<0.001

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

INF作为一种免疫调节剂,已在HPV感染治疗中显示出一定的疗效^[13]。同时,中医药在治疗病毒性感染性疾病中发挥着重要作用。解毒祛湿汤作为中医经典方剂,具有清热解毒、利湿排脓的功效,广泛用于感染的治疗^[14]。

本研究中,研究组患者临床有效率高于对照组($P < 0.05$);治疗后带下量多、体倦乏力、带下粘稠等中医症候积分评分低于对照组($P < 0.05$),原因

可能是解毒祛湿汤的清热解毒作用能协同 INF 增强抗病毒效果,从而更有效地清除体内的 HR-HPV 病毒^[15]。治疗后研究组患者 HR-HPV 转阴率高于对照组 ($P < 0.05$);病毒载量水平低于对照组 ($P < 0.05$),原因可能是 INF 通过抑制病毒的复制和转录,从而抑制病毒的繁殖和扩散^[16],而解毒祛湿汤中的金银花、连翘等也具有抗病毒作用,两者结合使用。可发挥中药与西药的协同作用,增强治疗效果,从而提高 HR-HPV 转阴率,降低病毒载量水平。

IL-12 和 IFN- γ 是 Th1 型免疫反应的关键细胞因子,对于抑制病毒复制和增强抗病毒免疫力具有重要作用。IL-4 是一种 Th2 型免疫反应的关键细胞因子,与炎症反应和免疫抑制有关^[17]。本研究中,治疗后研究组患者 IL-12、IFN- γ 水平高于对照组 ($P < 0.05$);IL-4 水平低于对照组 ($P < 0.05$),原因可能是在 HR-HPV 感染过程中,过度的 Th2 型免疫反应可能导致炎症加剧和病毒持续存在^[18],INF 与解毒祛湿汤联用可通过刺激 Th1 型免疫反应,导致 IL-12 和 IFN- γ 水平升高,从而增强抗病毒效果。同时,INF 与解毒祛湿汤联用还可通过抑制 Th2 型免疫反应,导致 IL-4 水平降低,从而减轻炎症反应,有利于病毒的清除。

HD-5 和 HBD-2 作为人体内的天然免疫分子,在 HPV 感染过程中发挥着重要作用。当 HPV 侵入人体后,HD-5 和 HBD-2 能够迅速作出反应,通过直接杀伤病毒或激活其他免疫细胞来抑制病毒的复制和扩散^[19]。本研究采用中西联合治疗方案能够更有效地抑制病毒的复制和转录过程,减少病毒对机体细胞的损伤,同时调节机体的免疫应答过程,使免疫反应更加平衡和稳定,降低 HD-5、HBD-2 等防御素的分泌水平,从而有助于促进 HR-HPV 感染的转阴和机体的康复,维持患者阴道微生态平衡。因此,治疗后研究组患者 HD-5、HBD-2 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。此外,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

综上,INF 与解毒祛湿汤外洗联合治疗 HR-HPV 感染在提高临床疗效、促进病毒转阴、降低病毒载量水平及改善阴道局部免疫状态等方面均表现出优势,是一种值得临床推广应用的方案。

参考文献

[1] Verrier F, Le Coeur S, Delory T. Cervical human papillomavirus infection (HPV) and high oncogenic risk genotypes among women living with HIV in Asia: a meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(9):1911.
[2] Jalil EM, Wilson EC, Monteiro L, et al. High prevalence of anal high-risk HPV infection among transwomen: estimates from a Bra-

zilian RDS study[J]. *Journal of the International AIDS Society*, 2021, 24(3):e25691.
[3] 曹泰华,刘双爱,赵祖国. 宫颈病变患者血清白细胞介素 2、白细胞介素 4、干扰素 γ 水平与高危型 HPV 感染相关性研究[J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(11):1546-1549,1553.
[4] Volpini LPB, Dias JA, de Freitas LB, et al. Viral load and high prevalence of HR-HPV52 and 58 types in black women from rural communities[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2021, 21(1):362.
[5] Lin HY, Fu Q, Kao YH, et al. Antioxidants associated with oncogenic human papillomavirus infection in women[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2021, 224(9):1520-1528.
[6] 杜春燕,王春辉. 不同剂量重组人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液雾化吸入治疗小儿呼吸道合胞病毒肺炎疗效比较[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(1):105-108.
[7] 魏喜娇,张天婵. 健脾解毒除湿法治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染疗效的观察[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(3):1583-1586.
[8] 陈保疆,李衬,常贵珍,等. 健脾祛湿解毒汤联合更昔洛韦对带状疱疹病毒感染患者 BDNF、MITOL 的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(3):341-345.
[9] 陈飞,任琛琛,杨立,等. HPV 感染患者阴道灌洗液人防御素 5、人防御素 2 浓度测定[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2019, 54(3):442-445.
[10] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 高危型人乳头瘤病毒与女性下生殖道感染联合检测专家共识[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(5):524-528.
[11] 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.
[12] 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.
[13] Song JY, Han JH, Song Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate can prevent type 2 human papillomavirus E7 from suppressing interferon-stimulated genes[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(5):2418.
[14] 古学文,梁玉玲,杨宏光,等. 解毒祛湿愈汤结合雷贝拉唑治疗溃疡性结肠炎临床疗效及安全性研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(6):147-149.
[15] 杨婷婷,吴葵花. 祛湿解毒汤联合熏洗 I 号方治疗宫颈炎伴 HPV 感染的疗效及对病毒载量的影响[J]. *四川中医*, 2022, 40(9):175-178.
[16] Zarogoulidis P, Hatzibougias D, Tsakiridis K, et al. Interventional bronchoscopy for HPV 16 and 66 with the use of spraying interferon- α (2b) plus bevacizumab and anti-reflux agent[J]. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2021, 33:101398.
[17] Kawana K, Kobayashi O, Ikeda Y, et al. Phase I and II randomized clinical trial of an oral therapeutic vaccine targeting human papillomavirus for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3[J]. *JNCI Cancer Spectrum*, 2023, 7(6):pkad101.
[18] Nagarsheth NB, Norberg SM, Sinkoe AL, et al. TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(3):419-425.
[19] 田丽,刘京,李艳青,等. 完带汤加减对 HPV 感染合并低度宫颈上皮内瘤变患者疾病转归及局部炎症的影响[J]. *陕西中医*, 2023, 44(1):33-36.

(收稿日期:2024-05-19

修回日期:2024-07-28)