

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.01.008

引用格式:朱弘宇,冯祥,罗幼珍.不同治疗方案对宫颈高危型 HPV 感染患者的治疗效果分析[J].巴楚医学,2024,7(1):50-54.

# 不同治疗方案对宫颈高危型 HPV 感染患者的治疗效果分析

朱弘宇 冯祥 罗幼珍

(三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]妇科,湖北宜昌 443003)

**摘要:** **目的:**探讨多种治疗方案对宫颈高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染患者的临床治疗效果,为 HPV 患者的临床治疗提供新思路。**方法:**采用回顾性研究方法纳入 2022 年 1 月—2023 年 1 月在宜昌市中心人民医院治疗的宫颈高危型 HPV 感染患者 501 例,根据患者选取的治疗方法分为三组,A 组患者给予保妇康栓治疗( $n=167$ ),B 组患者给予重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶治疗( $n=167$ ),C 组给予抗 HPV 生物蛋白敷料治疗( $n=167$ )。比较三组 HPV 患者治疗有效率、HPV-DNA 水平、治疗后 HPV 阳性率和治疗过程中不良反应发生率,评价临床治疗效果。**结果:**C 组患者治疗总有效率明显高于 A 组(90.42% vs 74.85%)和 B 组(90.42% vs 77.25%)(均  $P<0.05$ )。三组患者治疗 3 个月及 6 个月 HPV-DNA 水平较治疗前明显下降,且治疗 3 个月及 6 个月时,C 组患者的 HPV-DNA 水平较 A 组和 B 组明显降低(均  $P<0.05$ )。治疗后 C 组 HPV 阳性率明显低于 A 组(6.60% vs 22.75%)和 B 组(6.60% vs 20.96%)(均  $P<0.05$ )。三组患者不良反应发生情况无明显统计学差异( $P>0.05$ )。**结论:**抗 HPV 生物蛋白敷料对于宫颈高危型 HPV 感染患者的治疗效果优于保妇康栓及重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶,且不良反应发生少,值得临床上进一步推广。

**关键词:** 人乳头瘤病毒; 高危型人乳头瘤病毒感染; 抗人乳头瘤病毒生物蛋白敷料

中图分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)01-0050-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Clinical Effect of Different Treatment Options in Patients with High-Risk HPV Infection

Zhu Hongyu Feng Xiang Luo Youzhen

(Department of Gynaecology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

**Abstract Objective:** To explore the clinical therapeutic effect of multiple treatment methods on patients with high-risk cervical human papillomavirus (HPV) infection, and provide new ideas for clinical treatment of HPV patients. **Methods:** A total of 501 patients with high-risk cervical HPV infection treated in Yichang Central People's Hospital from January 2022 to January 2023 were included in this retrospective study, and they were divided into three groups according to the treatment methods. Patients in group A were treated with Baofu Kang suppository ( $n=167$ ), patients in group B were treated with recombinant human interferon  $\alpha$ -2b gel ( $n=167$ ), and group C was treated with anti-HPV bioprotein dressing ( $n=167$ ). The treatment effective rate, HPV-DNA level, HPV positive rate after treatment and the incidence of adverse reactions

基金项目:重大疾病共性机制研究全国重点实验室开放研究课题《铁螯合剂治疗 PTEN 缺失的子宫内膜癌》

作者简介:朱弘宇,女,硕士,副主任医师,研究方向为妇科疾病诊疗。E-mail: myshirely@163.com

通信作者:罗幼珍,女,硕士,主任医师,研究方向为妇科肿瘤的诊疗。E-mail: 176263548@qq.com

during treatment were compared among three groups. **Results:** The total effective rate in group C was significantly higher than that in group A (90.42% vs 74.85%) and group B (90.42% vs 77.25%) (both  $P < 0.05$ ). The HPV-DNA level in the three groups was significantly decreased at 3 and 6 months after treatment compared with that before treatment, and the HPV-DNA level in the C group was significantly reduced when compared to group A and group B (all  $P < 0.05$ ). After treatment, the HPV positive rate of group C was significantly lower than that of group A (6.60% vs 22.75%) and group B (6.60% vs 20.96%) (both  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the occurrence of adverse reactions among the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The therapeutic effect of anti-HPV biological protein dressing on high-risk cervical HPV infection patients is better than Baofu Kang suppository and recombinant human interferon  $\alpha$ -2b gel, which has few adverse reactions and is worthy of further promotion in clinic.

**Keywords** human papilloma virus (HPV); high-risk HPV infection; anti-HPV bioprotein dressing

宫颈癌是威胁女性健康的恶性肿瘤之一,超过80%的病例发生在发展中国家<sup>[1]</sup>。我国新发宫颈癌病例数约13万例/年,因宫颈癌死亡约5.3万例/年,宫颈癌发病率及病死率均呈逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。研究发现,人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是女性宫颈癌发生的重要病因,疾病归因危险度为95.0%,HPV的感染与宫颈癌的发生、发展具有密切联系<sup>[3]</sup>。HPV感染时间平均为8个月,多数患者即使不接受治疗,机体也可自行清除HPV病毒。但若反复感染可导致宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN),高危型HPV持续感染是宫颈癌前病变和宫颈癌发生的根本原因<sup>[4]</sup>。针对高危型HPV感染者进行积极有效的临床治疗,对于改善患者预后、提高生活质量具有重要意义。

目前临床上针对宫颈高危型HPV感染的治疗方式较多,如重组人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶和保妇康栓,但疗效不显著,且容易发生反复感染。抗HPV生物蛋白敷料是用于HPV感染治疗的新药,含有三种活性成分,酸酐化牛 $\beta$ -乳球蛋白、卡波姆和茶多酚,三者可通过提高粘膜抵抗力,改善局部免疫功能,达到有效治疗高危型HPV感染、防治宫颈癌发生的目的<sup>[5]</sup>。本研究通过比较抗HPV生物蛋白敷料与常规治疗药物对高危型HPV感染患者的治疗效果,为推进抗HPV生物蛋白敷料的临床应用提供科学理论依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象与分组方法

采用回顾性研究方法纳入2022年1月—2023年1月在宜昌市中心人民医院治疗的501例宫颈高危型HPV感染患者为研究对象。将所有患者分为三组:A组采用保妇康栓治疗( $n=167$ ),B组采用重组人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶治疗( $n=167$ ),C组采用抗

HPV生物蛋白敷料治疗( $n=167$ )。本研究通过我院医学伦理委员会审查(No:2023-099-01)。

纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁的女性患者;②HPV核酸分型检测结果为高危型HPV感染;③TCT检测显示炎症反应型细胞改变;④3个月内未接受任何方式的治疗,且治疗期间无生育要求者。

排除标准:①严重的心、肝、肾等器质性疾病者;②妊娠期、哺乳期和产后3个月患者;③急性生殖道炎症患者;④药物过敏者;⑤信息资料不全者。

### 1.2 治疗方法

A组:患者每天睡前用温水清洁外阴后,将保妇康栓(国药准字Z46020058,盒装,1.74g $\times$ 12粒/盒)放置于阴道后穹隆,每次使用2粒,每天使用1次,16天为1个疗程,连续治疗3个疗程。

B组:患者每天睡前用温水清洁外阴后,将重组人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶(国药准字S20020079,盒装,1.0 $\times$ 10万IU/g,10g/支)放置于阴道深部至阴道穹隆部,每次1只,隔日使用1次,连续治疗3个月经周期。

C组:在月经干净后3天开始用药,每天睡前用温水清洁外阴后,采用推药器将抗HPV生物蛋白敷料(晋械注准20152640040,盒装,3g/支)推进阴道,每天使用1支,隔日1次,10次为1个疗程,连续治疗3个疗程。三组患者月经期间停用药物治疗,治疗期间禁止性生活。

### 1.3 疗效判断

#### 1.3.1 临床疗效评价

治疗6个月后进行疗效评价,根据HPV-DNA检测中第二代基因杂交捕获法(hybrid capture 2, HC2)值(RLU/CO)为判定标准<sup>[5]</sup>:①痊愈:患者治疗后HC2值 $\leq 1.0$ ,HPV转阴;②有效:HPV并未转阴,但HC2值改善率 $\geq 33\%$ ;③无效:HPV并未转阴,HC2改善率 $< 33\%$ 或升高。治疗总有效率计算

公式如下:总有效率=(痊愈例数+有效例数)/总研究例数×100%。

### 1.3.2 HPV-DNA 检测

随访患者 6 个月,在治疗前、治疗后 3 个月和 6 个月对三组患者分别进行 HPV-DNA 检测。

### 1.3.3 治疗后 HPV 阳性率比较

所有患者治疗 6 个月后,再次行 HPV 检测,比较三组患者的 HPV 阳性率。

### 1.3.4 不良反应情况

观察并记录三组患者治疗过程中的不良反应发生情况,包括乏力、低热、阴道微刺痛等。

## 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行数据统计分析,计量资料符合正态分布采用  $\bar{x} \pm s$  进行描述,三组间比较采用单因素方差分析,不符合正态分布采用中位数(四分位

数)描述,组间比较采用秩和检验,两两比较采用 LSD 法或 Kruskal-Wallis 检验;计数资料采用  $n(\%)$  进行描述,三组间比较采用行×列表  $\chi^2$  检验,两两比较采用卡方分割法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者一般临床资料比较

A 组患者平均年龄为  $38.32 \pm 6.17$  岁,B 组患者平均年龄为  $39.01 \pm 5.28$  岁,C 组患者平均年龄为  $39.35 \pm 6.77$  岁。三组患者年龄、文化程度、是否性生活、性生活频率、是否慢性宫颈炎伴高危型 HPV、是否 CIN I 伴高危型 HPV 和是否宫颈癌术后及化疗后等临床特征资料进行比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 三组患者一般临床资料比较[ $(\bar{x} \pm s)$ ,  $n(\%)$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	A 组( $n=167$ )	B 组( $n=167$ )	C 组( $n=167$ )	$F/\chi^2/Z$	$P$	
年龄(岁)	$38.32 \pm 6.17$	$39.01 \pm 5.28$	$39.35 \pm 6.77$	1.235	0.292	
文化程度	初中及以下	58(34.73)	69(41.32)	50(29.94)	5.511	0.239
	高中	63(37.72)	60(35.93)	74(44.31)		
	本科及以上	46(27.55)	38(22.75)	43(25.75)		
性生活	是	142(85.03)	144(86.23)	148(88.62)	0.965	0.617
	否	25(14.97)	23(13.77)	19(11.38)		
性生活频率(次/周)	$\leq 1$	87(52.10)	85(50.90)	89(53.29)	0.425	0.980
	2~4	73(43.71)	73(43.71)	70(41.92)		
	$\geq 5$	7(4.19)	9(5.39)	8(4.79)		
慢性宫颈炎伴高危型 HPV	是	157(94.01)	159(95.21)	162(97.01)	1.732	0.421
	否	10(5.99)	8(4.79)	5(2.99)		
CIN I 伴高危型 HPV	是	36(21.56)	34(20.36)	34(20.36)	0.097	0.953
	否	131(78.44)	133(79.64)	133(79.64)		
宫颈癌术后及化疗后	是	6(3.59)	6(3.59)	4(2.40)	0.516	0.772
	否	161(96.41)	161(96.41)	163(97.60)		
治疗前 HPV-DNA 水平 (pg/mL)	600.31 (300.60, 1 000.43)	587.93 (356.21, 985.84)	597.32 (253.65, 990.62)	1.106	0.602	

注:HPV:人乳头瘤病毒;CIN:宫颈上皮内瘤样病变

### 2.2 三组患者临床疗效评价

三组患者在治愈及治疗无效方面差异有统计学意义( $P=0.002$ );三组患者治疗后总有效率分别为 74.85%、77.25%和 90.42%,且 C 组患者治疗总有效率明显高于其他两组,见表 2。

### 2.3 三组患者治疗后 HPV-DNA 水平比较

分别检测三组患者治疗前后的 HPV-DNA 水平,结果发现,治疗后三组患者的 HPV-DNA 水平均呈明显下降趋势;治疗 3 个月及 6 个月,三组患者

HPV-DNA 水平较治疗前有统计学差异(均  $P < 0.001$ ),且 C 组患者的 HPV-DNA 水平较 A 组和 B 组明显降低(均  $P < 0.05$ ),见表 3。

### 2.4 三组患者治疗后 HPV 阳性率情况比较

治疗 6 个月后,再次检测三组患者 HPV 感染情况,A 组阳性患者 38 例(22.75%),B 组阳性患者 35 例(20.96%),C 组阳性患者 11 例(6.59%),三组患者 HPV 阳性率差异有统计学意义( $\chi^2=18.794$ ,  $P < 0.001$ ),且 C 组患者 HPV 阳性率较其他两组更低

(均  $P < 0.001$ )。

## 2.5 不良反应发生情况

在治疗过程中, A 组患者发生 2 例乏力与低热, B 组患者发生 4 例乏力与低热, C 组患者出现 2 例阴

道微刺痛。所有不良反应没有持续发展, 停药后恢复较好。三组不良反应发生率差异无统计学意义 ( $P = 0.740$ )。

表 2 三组患者临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

临床疗效	A 组 ( $n=167$ )	B 组 ( $n=167$ )	C 组 ( $n=167$ )	$\chi^2$	$P$
治愈	95(56.89)	101(60.48)	123(73.65)		
有效	30(17.96)	28(16.77)	28(16.77)	16.431	0.002
无效	42(25.15)	38(22.75)	16(9.58)		
总有效率(治愈+有效)	125(74.85)	129(77.25)	151(90.42) <sup>ab</sup>	15.154	0.001

注: 与 A 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 3 三组患者治疗后 HPV-DNA 水平比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

HPV-DNA 水平 (pg/mL)	A 组 ( $n=167$ )	B 组 ( $n=167$ )	C 组 ( $n=167$ )	$Z$	$P$
治疗前	600.31(300.60, 1000.43)	587.93(356.21, 985.84)	597.32(253.65, 990.62)	1.106	0.602
治疗 3 个月	434.76(100.37, 623.52)	246.10(98.63, 503.12)	65.31(35.56, 200.14) <sup>ab</sup>	39.209	$< 0.001$
治疗 6 个月	9.20(0.54, 20.33)	6.28(0.83, 15.69)	0.64(0.10, 4.31) <sup>ab</sup>	20.469	$< 0.001$

注: 与 A 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$

## 3 讨论

在我国, 宫颈癌是发病率较高的恶性肿瘤之一, 宫颈癌的发生与 HPV 的感染有着密切的关系。研究发现<sup>[6]</sup>, 随着 HPV 感染检出率的逐渐增加, 宫颈组织会逐渐向肿瘤方向进展。80% 的女性在一生中会感染 HPV, 但多可通过机体自行清除或经治疗后恢复健康。但长期潜伏在人体内的高危型 HPV 能够在人体免疫力低下或出现诱因时造成持续性、反复性感染<sup>[7]</sup>。持续感染是指间隔 1 年 2 次同一亚型的 HPV 持续阳性, 是宫颈癌变的首要因素<sup>[8]</sup>。因此, 预防宫颈癌和癌前病变发生, 一定要重视 HPV 感染的预防与有效治疗。目前临床上常用保妇康栓和重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶对高危型 HPV 感染女性进行治疗<sup>[9]</sup>, 但治疗有效率不高, 治疗后反复感染或持续感染发生率高。因此, 研究高危型 HPV 感染患者的治疗新药物具有重要意义, 不仅可以提高治疗效果, 而且能有效降低反复感染率, 改善患者预后。

抗 HPV 生物蛋白敷料中的活性成分酸酐化牛  $\beta$ -乳球蛋白、卡波姆和茶多酚, 可以发挥治疗 HPV 的作用<sup>[9]</sup>。高浓度的酸酐化牛  $\beta$ -乳球蛋白能够高效阻断 HPV 感染粘膜基底细胞, 破坏 HPV 的持续性感染通路, 降低局部病毒载量, 预防宫颈癌变。而卡波姆具有修复粘膜局部损伤的作用, 使创面愈合加速,

同时其极强的黏膜粘附性将酸酐化牛  $\beta$ -乳球蛋白带到宫颈病灶所在部位, 持续性灭活 HPV, 防止 HPV 的持续性、反复性感染<sup>[10]</sup>。茶多酚可通过介导细胞生长和凋亡, 调节细胞周期中的相关致癌、抑癌基因的表达水平, 从而改善 HPV 感染所导致的 CIN<sup>[11]</sup>。上述三种活性成分协同作用, 可有效控制 HPV 感染及其反复感染, 达到全方位、快速且高效治疗 HPV 感染, 降低 HPV-DNA 水平的作用。

本研究采用保妇康栓、重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶和抗 HPV 生物蛋白敷料治疗宫颈高危型 HPV 感染患者, 结果发现, 采用抗 HPV 生物蛋白敷料的总有效率可达 90.42%, 明显高于其他两组, 这与黄永萍等<sup>[12]</sup>研究结果一致。采用抗 HPV 生物蛋白敷料治疗后治愈率明显高于其他两组且无效率明显低于其他两组, 这与陈莹<sup>[13]</sup>等研究结果一致。提示抗 HPV 生物蛋白敷料用于治疗 HPV 感染相对于常规治疗方法治疗总有效率更高, 临床治疗效果更好。

三组患者治疗 6 个月后 HPV-DNA 水平均较治疗前及治疗后 3 个月低, 这提示三种方法对于治疗 HPV 感染均有一定效果, 而抗 HPV 生物蛋白敷料治疗 6 个月后 HPV-DNA 水平较其他两组更低, 这提示抗 HPV 生物蛋白敷料能有效清除 HPV 感染, 同时降低 HPV 的再次感染率, 更好地预防 HPV 感染导致的不良预后<sup>[14-16]</sup>。尤其是对于生殖道黏膜损

伤面积较大的患者,在采用宫颈 LEEP 刀、宫颈锥切及光动力治疗等措施去除 HPV 的易感染区后,术后应尽早使用足量足疗程的抗 HPV 生物蛋白敷料去除残余 HPV 病毒,即可提高转阴率,降低持续感染和癌变的可能性。在用药安全性上,三组患者不良反应发生率均较低,均具有较好的安全性。

然而,本研究尚存在一定局限性,如随访时间不够长、未纳入更多结局指标进行临床疗效评价。总之,抗 HPV 生物蛋白敷料对于宫颈高危型 HPV 感染患者的临床治疗效果较好,不良反应发生少,值得临床上进一步推广。

**参考文献:**

[1] Uwins C, Yilmaz Y, Bilir E, et al. World Gynecologic Oncology Day: the use of Twitter to raise awareness of gynecologic cancers[J]. *AJOG Glob Rep*, 2022, 2(3): 100079.

[2] 赵琛, 宋淑芳. 我国宫颈癌流行病学及病因学的研究[J]. *医学信息*, 2021, 34(5): 6-8.

[3] 唐宇星, 王敏, 张诗敏, 等. 不同药物对高危型 HPV 持续感染及宫颈癌前病变合并高危型 HPV 感染的临床疗效对比研究[J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(5): 385-391.

[4] 吴涛, 张瑞娜, 刘倩男. 女性 HPV 感染与宫颈癌前病变的相关性研究[J]. *实用癌症杂志*, 2023, 38(1): 42-45.

[5] 姜世勃, 陆路. 抗 HPV 生物蛋白基础研发及机制研究[C]//2013 北京地区妇产科学术年会论文集, 2013: 21-24.

[6] 陈丹, 张晓兰, 周淑君. 宫颈癌患者 HPV-E6/E-7mRNA HPV-DNA 检测及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(20): 4808-4811.

[7] 李婵玉, 邓洁, 罗剑波. 高危型 HPV 在宫颈癌发生

发展中的作用机制[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(3): 519-522.

[8] 陈香, 董燕, 张丽. 宫颈高级别鳞状上皮内病变锥切术后高危型 HPV 持续感染的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(16): 2039-2043.

[9] 蓝冬连, 胡职青. 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶治疗慢性宫颈炎炎合并高危型 HPV 感染的效果[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(6): 47-50.

[10] Guo X T, Qiu L X, Wang Y H, et al. Safety evaluation of chemically modified beta-lactoglobulin administered intravaginally[J]. *J Med Virol*, 2016, 88(6): 1098-1101.

[11] 莫子茵, 陈荃, 代歆悦, 等. HPV 致癌与氧化应激的协同作用及 Nrf2 信号通路的研究进展[J]. *中国艾滋病性病*, 2018, 24(1): 105-107.

[12] 黄永萍, 莫锐婷. 抗 HPV 生物蛋白敷料与重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶治疗宫颈高危型 HPV 持续感染患者的临床效果[J]. *临床医学工程*, 2022, 29(8): 1087-1088.

[13] 陈莹, 王彤彤, 王虹. 抗 HPV 生物蛋白敷料治疗宫颈高危型 HPV 感染的临床疗效[J]. *中国社区医师*, 2016, 32(26): 77-78.

[14] 张媛, 糜媛媛, 谢绮, 等. LEEP 联合干扰素和抗 HPV 生物蛋白敷料治疗 HSIL 伴高危型人乳头瘤病毒感染效果[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(4): 761-764.

[15] 明小琼, 陈莉莉. 抗 HPV 生物蛋白敷料联合保妇康栓治疗宫颈糜烂合并高危型 HPV 感染的效果及对阴道微生态和炎症因子的影响[J]. *中外医学研究*, 2022, 20(30): 48-52.

[16] 何晶, 张烽, 朱佳尔. 抗 HPV 生物蛋白敷料与重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶治疗高危型 HPV 感染的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(3): 403-408.

[收稿日期 2023-07-27]