

# 不同治疗方案对宫颈HR-HPV感染的临床疗效分析

宋亚骄\*, 刘玉玲#

郑州大学第二附属医院妇产科, 河南 郑州

收稿日期: 2024年4月21日; 录用日期: 2024年5月14日; 发布日期: 2024年5月23日

## 摘要

目的: 本研究旨在分析重组人干扰素 $\alpha$ -2b阴道泡腾片联合保妇康栓对HR-HPV感染患者的HPV、TCT的转归及阴道微生态的影响。方法: 选取2021年1月~2022年12月于郑州大学第二附属医院妇科门诊就医的HR-HPV感染患者共200例, 其宫颈病变程度均低于HSIL, 依据治疗方案的不同分为双药组(干扰素联合保妇康栓双药治疗)、单药组(干扰素单药治疗)及观察组(未使用药物进行干预), 比较三组间HPV、TCT及阴道微生态的变化, 以及不同年龄段HR-HPV的转阴率。结果: 双药组HR-HPV的转阴率和总体有效率高于单药组及观察组( $P < 0.017$ ); 且双药组和单药组中 $<45$ 岁患者的HR-HPV转阴率均高于 $\geq 45$ 岁患者( $P < 0.05$ ); 双药组和单药组治疗后TCT正常率高于观察组( $P < 0.017$ ); 双药组和单药组患者阴道分泌物的PH值及Nugent评分均较治疗前好转( $P < 0.05$ ), 且双药组的好转情况更显著( $P < 0.05$ )。结论: 干扰素联合保妇康栓治疗可提高HR-HPV的转阴率及宫颈细胞学正常率, 改善阴道微生态情况; 且 $<45$ 岁患者药物治疗效果更佳, 预后更好。

## 关键词

干扰素, 保妇康栓, HR-HPV, 临床疗效, 阴道微生态

# Analysis of the Clinical Efficacy of Different Treatment Regimens for Cervical HR-HPV Infection

Yajiao Song\*, Yuling Liu#

Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

Received: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: May 14<sup>th</sup>, 2024; published: May 23<sup>rd</sup>, 2024

\*第一作者。

#通讯作者。

## Abstract

**Objective:** This study aimed to analyze the effects of recombinant human interferon  $\alpha$ -2b vaginal effervescent tablets combined with Baofukang suppository on the regression of HPV, TCT and vaginal microecology in patients with HR-HPV infection. **Methods:** A total of 200 HR-HPV-infected patients with cervical lesions lower than HSIL who attended the gynecology outpatient clinic of the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2021 to December 2022 were selected and divided into the dual-drug group (interferon and povidone suppositories combined treatment), single-drug group (interferon monotherapy), and observation group (no drugs were used for the intervention) based on the difference in the treatment regimen, and the changes in HPV, TCT, and vaginal microecology, as well as the rate of conversion of HR-HPV in different age groups, were compared among the three groups. **Results:** The negative conversion rate and overall effective rate of HR-HPV in the dual-drug group were higher than those in the single-drug group and the observation group ( $P < 0.017$ ); the negative conversion rate of HR-HPV in patients younger than 45 years old was higher than that in patients over 45 years old in both the dual-drug and single-drug groups ( $P < 0.05$ ); the normalization rate of post-treatment TCT was higher than that of the observation group in both the dual-drug and single-drug groups ( $P < 0.017$ ); the pH value and Nugent score of vaginal secretions of patients in both the dual-drug group and the single-drug group were better than before treatment ( $P < 0.05$ ), and the improvement was more significant in the dual-drug group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Interferon combined with Baofukang suppository treatment can improve the conversion rate of HR-HPV and the normal rate of cervical cytology, and improve the vaginal microecological situation; and patients younger than 45 years old have a better drug treatment effect and a better prognosis.

## Keywords

Interferon, Baofukang Suppository, HR-HPV, Clinical Efficacy, Vaginal Microecology

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

据统计 2020 年全球宫颈癌发病人数约 60.4 万人, 死亡病例 34.2 万人, 其中发展中国家和中低收入国家占绝大多数[1], 在我国 15~44 岁女性中, 宫颈癌发病率和死亡率均居女性恶性肿瘤第 3 位[2]。

目前认为人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染及其 DNA 基因组的整合是宫颈癌前病变及宫颈癌的明确发病原因[3] [4]。近年来发现阴道微生态的失衡是导致 HPV 感染宫颈转化区的基底细胞从而发生宫颈病变的危险因素[5]。对于合并高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)感染的低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)患者的诊治方案尚存争议, 有研究提出在 HPV 感染的早期给予有效治疗可降低宫颈癌的发病率, 达到治愈效果[6]。随着对宫颈癌及 HPV 感染的认识加深, 许多女性对于 HPV 感染及其可能引起的宫颈病变感到担忧, 因此一些患者可能会有强烈的治疗愿望, 希望能够尽快清除病毒, 防止病变的发展。药物治疗主要用于宫颈病变程度低于高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)以下患者, 目前仍处于研发探索阶段, 尚无针对 HPV 的靶向药, 也无共识提出标准化用药方案[7]。近年来, 多项研究表明干扰素治疗尽管

在短期内有效, 但无法彻底清除病毒, 单药治疗远期随访观察发现治疗不够彻底、复发率较高[8][9]。保妇康栓是一种中成药制剂, 通过增强巨噬细胞等免疫细胞的功能, 提高清除病原体和死亡细胞的能力, 因此临床也被应用于抗病毒治疗[10][11], 并且可促进受损组织的修复和再生, 提高阴道的自我清洁能力, 维持阴道内环境的平衡。基于此, 本研究回顾性分析保妇康栓和干扰素联用、干扰素单药应用以及不使用药物干预治疗这三种治疗方案的对HPV、宫颈液基细胞学检测(thinprep cytologic test, TCT)的转归及阴道微生态的影响, 分析年龄是否为影响HPV转归的因素之一, 为临床选择治疗方案提供更合理的依据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

选取2021年1月至2022年12月于郑州大学第二附属医院就诊的宫颈HR-HPV感染患者, 收集完整临床资料, 按照入组及排除标准共选取200例病例。根据治疗方案不同分为三组: 1) 双药组: 使用重组人干扰素 $\alpha$ -2b联合保妇康栓双药治疗; 2) 单药组: 使用重组人干扰素 $\alpha$ -2b阴道泡腾片单药治疗; 3) 观察组: 不使用任何药物及其他干预措施, 作为对照组。本研究为回顾性研究, 已通过郑州大学第二附属医院伦理委员会的批准(伦理批号: 2023287), 研究对象已签署知情同意书。

### 2.2. 纳入及排除标准

#### 2.2.1. 纳入标准

- 1) 伴有HR-HPV感染;
- 2) 宫颈组织病理活检确诊病变程度为LSIL及以下;
- 3) 宫颈细胞学结果为未见上皮内病变(no intraepithelial lesion, NILM)、炎症、无明确诊断意义的非典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US)、LSIL;
- 4) 患者临床资料完整;
- 5) 年龄在20~65岁之间有性生活的女性。

#### 2.2.2. 排除标准

- 1) 处于哺乳期或妊娠期的妇女;
- 2) 合并有心脏、肝脏、肾脏等重要器官功能障碍者;
- 3) 对所研究药物成分过敏不能耐受者;
- 4) 患精神系统疾病无法配合研究、随访者;
- 5) 宫颈组织病理活检结果为HSIL或宫颈癌者。

### 2.3. 研究方法

#### 2.3.1. 使用药物

- 1) 重组人干扰素 $\alpha$ -2b阴道泡腾片(金舒喜, 北京凯因科技股份有限公司, 国药准字S20120019, 50万IU/片)。
- 2) 保妇康栓(海南碧凯药业有限公司, 国药准字Z46020058, 1.74g/粒)。

#### 2.3.2. 分组及治疗方案

- 1) 单药组: 使用重组人干扰素 $\alpha$ -2b阴道泡腾片(金舒喜)单药治疗; 用法: 月经干净3天后用药, 每晚睡前清洗外阴, 使用推药器放置于阴道后穹窿处(1片/次, 隔日用药1次), 1个月经周期使用10次为1个疗程, 连续使用3个疗程。用药期间禁止同房、坐浴, 月期间停用。

2) 双药组: 使用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾片和保妇康栓双药治疗, 两种药物隔日交替使用。使用方法: 月经干净 3 天后每晚睡前清洗外阴, 佩戴指套将药剂放置于阴道深部(1 粒/次, 10 次/月经周期), 使用 10 次为 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾片的用法、用量同单药组。处于经期、妊娠期以及阴道黏膜破损者不建议使用。

3) 空白对照组: 不使用药物治疗, 仅定期进行宫颈细胞学和 HPV 检查。

单药组及双药组完成 3 个疗程治疗, 停药 3 个月后复查 HPV、宫颈细胞学及阴道微生态情况; 空白对照组 6 个月后复查 HPV、TCT 及阴道微生态。对于检查结果异常者必要时可转诊阴道镜, 根据阴道镜结果决定是否进行宫颈活组织检查。

## 2.4. 实验室检查

### 2.4.1. 阴道分泌物检测

检验科医师在显微镜下观察各项指标, 包括: 清洁度、PH 值、乳酸杆菌、白细胞、细菌、霉菌、滴虫、线索细胞等。

### 2.4.2. 宫颈细胞学检查

检查方法采用新柏氏宫颈液基细胞学检测(thinprep cytologic test, TCT), 应用国际癌症协会 TBS 分级诊断标准[12]: NILM、ASC-US、ASC-H、LSIL、HSIL、鳞状细胞癌、AGC、AIS 和腺癌。

### 2.4.3. HPV 分型检测

使用基因分型检测试剂盒(潮州凯普生物化学有限公司), 采用 PCR 联合导流杂交技术共检测 37 种 HPV 亚型。

## 2.5. 观察指标及判定标准

临床疗效: 治愈: 感染的 HPV 亚型全部转为阴性, 临床症状消失; 好转: 感染 HPV 亚型种类较治疗前减少, 临床症状减轻; 无效: 感染 HPV 亚型种类较之前无改变或增加, 临床症状未缓解或加重; 治愈和好转均属于总体有效[13]。HR-HPV 转阴: 感染的 HR-HPV 亚型全部转为阴性[14]。TCT 正常: NILM; TCT 异常:  $\geq$ ASC-US。阴道分泌物 PH 值正常范围为 3.8~4.5,  $<3.8$  或  $>4.5$  为异常; Nugent 评分正常范围 0~3 分,  $>3$  分为异常[15]。

## 2.6. 统计学分析方法

应用统计学软件 SPSS26.0 分析数据。计量资料符合正态分布使用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 三组间比较采用单因素方差分析。计数资料以例数或率(%)表示; 分类资料组间比较采用 Pearson  $\chi^2$  检验;  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义, 对于多个独立样本的两两比较, 为降低一类错误的发生率, 需使用 Bonferroni 纠正  $\chi^2$  检验, 校正后的检验水准  $P = 0.05/3 = 0.017$ 。

## 3. 结果

### 3.1. 三组一般临床资料

三组患者的年龄、孕产次、婚姻状况、绝经情况等一般临床资料分布差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性, 详见表 1。

### 3.2. 三组治疗前 HPV 感染情况及宫颈病变情况

三组间 HPV 感染情况以及宫颈病变程度的分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。

**Table 1.** Comparison of general clinical data among three groups**表 1. 三组一般临床资料的比较**

| 一般临床资料  | 双药组(n = 65)   | 单药组(n = 70)   | 观察组(n = 65)   | 统计量      | P              |
|---------|---------------|---------------|---------------|----------|----------------|
| 年龄(岁)   | 43.49 ± 11.75 | 40.20 ± 10.29 | 40.55 ± 11.69 | 1.710    | 0.183          |
| 孕次(次)   | 2.78 ± 1.57   | 2.97 ± 1.55   | 2.49 ± 1.72   | 1.507    | 0.224          |
| 产次(次)   | 1.38 ± 0.96   | 1.49 ± 0.93   | 1.51 ± 1.19   | 0.265    | 0.767          |
| 婚姻状况(例) | 已婚<br>未婚      | 57<br>8       | 60<br>10      | 53<br>12 | 1.008<br>0.604 |
| 是否绝经(例) | 是<br>否        | 24<br>41      | 20<br>50      | 23<br>42 | 1.209<br>0.546 |

**Table 2.** Comparison of HPV infection and cervical lesions before treatment in the three groups [n (%)]**表 2. 三组治疗前 HPV 感染情况及宫颈病变情况的比较[n (%)]**

| 观察指标     | 双药组(n = 65) | 单药组(n = 70) | 观察组(n = 65) | $\chi^2$ | P     |
|----------|-------------|-------------|-------------|----------|-------|
| HPV 感染类型 | 单一感染        | 40 (61.5)   | 39 (55.7)   | 0.644    | 0.725 |
|          | 多重感染        | 25 (38.5)   | 31 (44.3)   |          |       |
| HPV 感染亚型 | 16/18 型     | 20 (30.8)   | 26 (37.1)   | 0.639    | 0.726 |
|          | 其它亚型        | 45 (69.2)   | 44 (62.9)   |          |       |
| 宫颈病变程度   | 慢性炎         | 35 (53.8)   | 33 (47.1)   | 1.049    | 0.592 |
|          | LSIL        | 30 (46.2)   | 37 (52.9)   |          |       |

### 3.3. 三组总体有效率的比较

双药组总体有效率为 73.8% (48/65), 高于单药组 51.4% (36/70) 及观察组 29.2% (19/65), 差异有统计学意义( $P < 0.017$ ), 见表 3。

**Table 3.** Comparison of the overall efficiency of the three groups of patients [n (%)]**表 3. 三组患者总体有效率的比较[n (%)]**

| 治疗效果     | 双药组(n = 65)        | 单药组(n = 70)        | 观察组(n = 65)         |
|----------|--------------------|--------------------|---------------------|
| 治愈       | 28 (43.1)          | 20 (28.6)          | 10 (15.4)           |
| 好转       | 20 (30.8)          | 16 (22.9)          | 9 (13.8)            |
| 无效       | 17 (26.2)          | 34 (48.6)          | 46 (70.8)           |
| 总体有效     | 48 (73.8)          | 36 (51.4)          | 19 (29.2)           |
| $\chi^2$ | 7.206 <sup>a</sup> | 6.879 <sup>b</sup> | 25.901 <sup>c</sup> |
| P        | 0.007 <sup>a</sup> | 0.009 <sup>b</sup> | <0.001 <sup>c</sup> |

注: <sup>a</sup> 为双药组与单药组之间的比较; <sup>b</sup> 为单药组与观察组之间的比较; <sup>c</sup> 为双药组与观察组之间比较, 下同。

### 3.4. 三组 HR-HPV 转阴率的比较

双药组的 HR-HPV 转阴率(64.6%)高于单药组(42.9%)及观察组(21.5%), 差异有统计学意义( $P < 0.017$ ), 见表 4。

**Table 4.** Comparison of HR-HPV negative conversion rates among the three groups of patients [n (%)]  
**表 4. 三组患者 HR-HPV 转阴率的比较[n (%)]**

| HR-HPV 转阴情况 | 双药组(n = 65)        | 单药组(n = 70)        | 观察组(n = 65)         |
|-------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| 转阴          | 42 (64.6)          | 30 (42.9)          | 14 (21.5)           |
| 未转阴         | 23 (35.4)          | 40 (57.1)          | 51 (78.5)           |
| $\chi^2$    | 6.411 <sup>a</sup> | 6.972 <sup>b</sup> | 24.595 <sup>c</sup> |
| P           | 0.011 <sup>a</sup> | 0.008 <sup>b</sup> | <0.001 <sup>c</sup> |

注: <sup>a</sup> 为双药组与单药组之间的比较; <sup>b</sup> 为单药组与观察组之间的比较; <sup>c</sup> 为双药组与观察组之间比较, 下同。

### 3.5. 三组不同年龄段 HR-HPV 的转归情况

双药组和单药组中<45岁患者的HR-HPV转阴率(75.0%、52.3%)高于≥45岁患者(48.0%、26.9%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组中<45岁和≥45岁患者HR-HPV转阴率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表5。

**Table 5.** Comparison of HR-HPV negative conversion rates among the three groups at different ages [n (%)]  
**表 5. 三组不同年龄段 HR-HPV 转阴率对比[n (%)]**

| 组别              | 年龄(岁) | 例数 | 转阴例数(%)   | 未转阴数(%)   | $\chi^2$ | P     |
|-----------------|-------|----|-----------|-----------|----------|-------|
| 双药组<br>(n = 65) | <45   | 40 | 30 (75.0) | 10 (25.0) | 4.905    | 0.027 |
|                 | ≥45   | 25 | 12 (48.0) | 13 (52.0) |          |       |
| 单药组<br>(n = 70) | <45   | 44 | 23 (52.3) | 21 (47.7) | 4.288    | 0.038 |
|                 | ≥45   | 26 | 7 (26.9)  | 19 (73.1) |          |       |
| 观察组<br>(n = 65) | <45   | 41 | 11 (26.8) | 31 (73.2) | 1.839    | 0.175 |
|                 | ≥45   | 24 | 3 (12.5)  | 21 (87.5) |          |       |

### 3.6. 三组治疗后 TCT 正常率的比较

治疗前三组患者TCT结果分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后双药组和单药组TCT结果正常率(89.2%、81.4%)明显高于观察组(58.5%), 差异有统计学意义( $P < 0.017$ ), 双药组和单药组相比差异无统计学意义( $P = 0.202$ ), 见表6。

**Table 6.** Comparison of TCT normalization rate after treatment in the three groups [n (%)]  
**表 6. 三组治疗后 TCT 正常率的比较[n (%)]**

| TCT      | 双药组(n = 65) | 单药组(n = 70)        | 观察组(n = 65)         |
|----------|-------------|--------------------|---------------------|
| 正常       | NILM        | 58 (89.2)          | 57 (81.4)           |
| 异常       | ASC-US      | 4 (6.2)            | 9 (12.9)            |
|          | LSIL        | 3 (4.6)            | 4 (5.7)             |
| $\chi^2$ |             | 1.626 <sup>a</sup> | 8.527 <sup>b</sup>  |
| P        |             | 0.202 <sup>a</sup> | 0.004 <sup>b</sup>  |
|          |             |                    | <0.001 <sup>c</sup> |

### 3.7. 双药组及单药组治疗前后阴道微生态变化

治疗前双药组和单药组患者阴道分泌物 PH 值和 Nugent 评分组间无明显差异( $P > 0.05$ )。治疗后两组阴道分泌物的 PH 值及 Nugent 评分均较治疗前好转, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且双药组上述指标改善程度较单药组更显著( $P < 0.05$ ), 见表 7。

**Table 7.** Changes in vaginal microecology before and after treatment in the dual-drug group and single-drug group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 74$ )

**表 7. 双药组及单药组治疗前后阴道微生态变化** ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 74$ )

| 阴道分泌物指标   | 双药组( $n = 35$ ) |                      | 单药组( $n = 39$ ) |                     |
|-----------|-----------------|----------------------|-----------------|---------------------|
|           | 治疗前             | 治疗后                  | 治疗前             | 治疗后                 |
| PH 值      | $4.75 \pm 0.39$ | $4.30 \pm 0.31^{*#}$ | $4.71 \pm 0.41$ | $4.53 \pm 0.35^{*}$ |
| Nugent 评分 | $3.49 \pm 1.60$ | $2.29 \pm 1.71^{*#}$ | $3.95 \pm 1.72$ | $3.15 \pm 1.65^{*}$ |

注: \*与本组内治疗前相比,  $*P < 0.05$ ; #与单药组治疗后比较,  $^{*}P < 0.05$ 。

## 4. 讨论

一项研究对中国及全球女性生殖系统恶行肿瘤的疾病负担数据进行分析, 结果显示 2019 年中国宫颈癌高发年龄提前至 55~59 岁, 而死亡高峰年龄段推迟至 95 岁及以上, 宫颈癌伤残调整生命年增长 89.66%, 高于全球增幅[16]。

### 4.1. HPV 的分布特征

HPV 的亚型分布受到种族、地区、经济发展水平、性行为习惯等多种因素的影响[17]。本研究中 HPV16、58、52 型是感染率最高的三个亚型, 在 HR-HPV 单一感染者中最常见的亚型为 16 型, 其次为 52 型、58 型、18 型和 68 型。HPV58、52 型的感染率高于 HPV18 型, 这与单玮等人[18]的文献报道一致。在亚洲国家除了 HPV16、18 型外, HPV52、58 型也表现出较高的流行率, 在我国 HPV 感染率中位居前列[19], 且在宫颈病变和宫颈癌人群中 HPV58 型感染率高于其他地区。本研究中 HPV 单一感染率(57.5%)高于多重感染(42.5%), 且在宫颈活检为 LSIL 的患者中多重感染率(50.0%)高于宫颈慢性炎患者(35.6%), 与吴昌治等[20]研究结果相符。不同地区应根据当地 HPV 亚型的流行情况来调整宫颈癌筛查策略, 以提高筛查的敏感性和特异性。

### 4.2. 干扰素联合保妇康栓对 HR-HPV 转归的影响

人体免疫系统在清除病毒感染、阻断恶性肿瘤的发生发展中至关重要。HPV 感染大多为一过性, 90% 可在 6~24 个月内被机体免疫系统清除, 10% 可逃脱宿主免疫发生持续性感染。因此在抗病毒治疗的同时还需要调节机体的免疫功能。干扰素可通过 JAK/STAT 信号通路阻断 DNA 和 RNA 的合成来抑制病毒的转录和复制, 还可联合机体免疫细胞, 增强细胞毒性 T 细胞的活性, 具有安全性高、抗病毒感染效果好等优点[21], 作为广谱抗病毒药, 用于临床治疗病毒感染已有 20 余年。有报道显示干扰素单药治疗远期疗效欠佳, 无法从根本上清除病毒, 容易复发[22]。因此, 可以考虑采用联合治疗策略以发挥不同治疗方法的优势, 提高治愈率并降低复发率。近年来发现中药制剂有多个作用靶点, 可通过信号通路与细胞因子相互作用, 降低病毒复合载量、抑制肿瘤细胞的复制、阻断正常细胞周期、调节阴道局部微生态等机制来防治 HR-HPV 感染, 且中西药联用可优势互补, 达到更好的病毒防治效果[23]。保妇康栓是一种中成药栓剂, 主要成分为莪术油、冰片等, 可局部作用于阴道及宫颈促进受损的粘膜屏障修复和创面愈合

[4]。同时还可调节机体免疫反应, 具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤等作用, 因此也被用于 HPV 病毒感染的治疗[24]。阴道微生态平衡的变化或破坏可促进 HPV 病毒基因的表达, 使正常的细胞周期失去控制, 最终发生宫颈病变。因此恢复并保持阴道微生态的平衡对于治疗 HPV 感染有重要意义。中药治疗的外治法是调节伴有 HR-HPV 感染的阴道微生态失衡的主要治疗方法。保妇康栓主要用于治疗妇科湿热瘀滞所致的带下病, 通过阴道内定殖的优势菌群(乳杆菌)调节阴道微生态环境。多项研究表明保妇康栓与干扰素联用治疗 HPV 感染效果更理想, 且无明显不良反应, 安全性较高[25]。本研究结果表明保妇康栓与干扰素联用 HR-HPV 转阴率(64.6%)及总体有效率(73.8%)优于干扰素单药治疗(42.9%)及自然转归(21.5%), 考虑在调节免疫功能方面, 干扰素和保妇康栓可发挥协同作用, 联合用药使其提高免疫系统功能的作用更加显著。同时保妇康栓可下调阴道分泌物的 PH 值, 增加阴道内乳杆菌的数量, 促进阴道微生态平衡, 该作用也使双药联用的 HPV 转阴率、总体有效率优于干扰素单药应用。可有效缓解患者的临床症状, 降低了宫颈病变的发生率和进展率, 与姜歆宇、贾利平、蔡秋菊等人研究结果一致[10] [13] [26]。相较于目前的单药治疗 HPV 感染, 麦碧等[27]发现保妇康栓联合干扰素治疗的患者在 3 个月后复查中发现阴道微生态的正常率、H-HPV 的转阴率和有效率均高于干扰素单药治疗, 与本研究结果一致。

### 4.3. 不同年龄组 HR-HPV 的转归

张蓉等[28]研究发现 HPV 对女性具有普遍易感性, 相较年轻女性较高的 HPV 转阴率, 老年女性免疫系统功能下降更易发展为持续性感染状态。围绝经期及绝经后女性受激素水平波动影响, 阴道内优势菌群的含量减少、分泌物 PH 值升高等因素导致阴道微生态平衡被破坏, 使病原菌的易感性增加且感染清除难度增大[29]。老年女性潜在感染的再激活也是导致 HPV 转阴率低的原因之一。本研究将 45 岁作为年龄分界, 双药组和单药组中<45 岁患者的 HR-HPV 转阴率(75.0%、52.3%)均高于≥45 岁患者(48.0%、26.9%)的 HR-HPV 转阴率, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 表明处于围绝经期及绝经后女性的药物应答率及 HPV 清除率低于育龄期女性, 与 Ntuli 等[30]的研究结论一致。因此, 围绝经期及绝经后女性受免疫系统的功能、激素水平的波动等因素影响, 对于药物的反应性及治疗效果不及年轻女性, 发生持续性感染的风险更高, 需加强 HPV 及 TCT 随访。关于 HPV 感染药物治疗的用法、用量及用药时间是否需根据患者年龄进行个体化调整还需进一步深入研究。

### 4.4. 药物治疗对宫颈细胞学的影响

治疗前三组 TCT 结果分布差异无统计学意义( $P < 0.05$ ), 三个疗程治疗后, 双药组和单药组中 TCT 结果正常率(89.2%、81.4%)明显高于观察组(58.5%)。

冯书梅等[31]研究指出中药联合干扰素对于宫颈 HR-HPV 持续感染者临床疗效确切, 提高了病毒转阴率及细胞学异常的降级, 该结果与本研究药物干预前后宫颈细胞学的变化一致。本研究中重组人干扰素  $\alpha$ -2b 联合保妇康栓双药治疗和干扰素单药治疗除了可促进 HPV 的转阴, 还可促进宫颈细胞学异常程度的逆转, 提高宫颈细胞学的正常率, 效果优于无药物干预治疗。本研究中纳入病例偏少, 且宫颈细胞学异常者占比较低, 双药组和单药组在治疗后细胞学结果未见明显差异。

### 4.5. 药物治疗对阴道微生态的影响

本研究中双药组和单药组患者阴道分泌物的 PH 值及 Nugent 评分均较治疗前好转, 且双药组的好转程度较单药组更加显著。

近年来发现阴道微生态失衡和 HPV 感染之间相互作用, HPV 的感染会加剧阴道微生态的失衡, 而阴道微生态的失衡更有利 HPV 感染。赵晶晶等[32]研究表明中药治疗可通过调节阴道分泌物的 PH 值、

阴道菌群的密集度及多样性来纠正阴道微生态的失衡,以此来提高HPV的转阴率,降低复发率,效果较单纯用干扰素等西药治疗更加显著。阴道微生态屏障是由以乳杆菌为主的优势菌群构成,对调节阴道微生态的平衡至关重要[33]。保妇康栓的主要成分包括莪术油和冰片,莪术油可通过阴道定殖的乳杆菌纠正微生态的失衡。莪术醇是莪术油的15种药理成分之一,对于绝经后女性阴道粘膜萎缩者可发挥类似雌激素的作用,促进阴道粘膜厚度增加,增加阴道上皮的糖原含量,同时也可调节局部的免疫反应,通过阴道定殖的乳杆菌纠正微生态的失衡[34]。Qingqing B等研究表明保妇康栓和重组人干扰素 $\alpha$ -2b联合使用,在治疗HPV感染、降低阴道分泌物的PH和Nugent水平以及调节阴道微生态平衡方面,总体效果更好[35],与本研究中用药前后阴道微生态变化一致。临床将保妇康栓应用于抗HPV感染的治疗,可能与其调节阴道微生态菌群的作用有关[36]。

综上所述,对于宫颈病变在HSIL以下的HR-HPV感染患者,干扰素和保妇康栓中西药联合治疗可提高HR-HPV的转阴率、总体有效率及宫颈细胞学的正常率,还可促进阴道分泌物PH值及Nugent评分的好转,改善阴道微生态情况。不同年龄组使用药物治疗效果不同,年轻患者药物治疗效果更佳,预后更好。

本研究中可能存在一定的混杂因素影响结果的准确性,如患者未按照规定使用方法及疗程用药,导致未完全发挥药物治疗效果;对于绝经后患者宫颈管萎缩、宫颈转化区内移,导致HPV及TCT检测结果存在一定的假阴性。且本研究为回顾性研究,纳入的样本量偏少,病例选择可能存在一定偏倚,研究时间较短,未进一步分析远期疗效。未来有待进一步进行前瞻性研究,延长随访时间、扩大样本量并完善病历资料,并进行多中心研究多方面评估治疗效果。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 赵超, 李明珠, 邓浩, 等. 2023年度宫颈癌防治现状与问题[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(1): 63-68.
- [3] Wild, P.C., Weiderpass, E. and Stewart, W.B. (2020) World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 394-419.
- [4] Donmez, H.G., Sahal, G., Akgor, U., et al. (2020) The Relationship between the Presence of HPV Infection and Biofilm Formation in Cervicovaginal Smears. *Infection*, **48**, 735-740. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01478-5>
- [5] 刘慧, 赵华, 李洋. 阴道微生态与人乳头瘤病毒感染及宫颈病变的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2024, 38(2): 195-200.
- [6] 肖利平, 岑苏. 中药扶正解毒方联合重组人干扰素 $\alpha$ -2b对年轻女性宫颈HPV感染的临床效果研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 248-250.
- [7] 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.
- [8] 于淼淼, 杨露. 抗妇炎胶囊联合重组人干扰素 $\alpha$ -2b对慢性宫颈炎伴HPV感染患者的临床疗效[J]. 中成药, 2020, 42(1): 89-93.
- [9] 苏丹, 郭蕊. 柴归汤联合重组人干扰素 $\alpha$ -2b栓治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(22): 4316-4320.
- [10] 姜歆宇, 岳亚琳. 保妇康栓联合重组人干扰素 $\alpha$ -2b对慢性宫颈炎合并HPV感染患者HPV转阴的影响[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(20): 3753-3756.
- [11] Mnimatidis, P., Pouliakis, A., Valasoulis, G., et al. (2020) Multicentric Assessment of Cervical HPV Infection Co-Factors in a Large Cohort of Greek Women. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **41**, 545-555. <https://doi.org/10.31083/ejgo.2020.04.5180>
- [12] Nayar, R. and Wilbur, D.C. (2017) The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytologica*, **61**, 359-372. <https://doi.org/10.1159/000477556>

- [13] 贾利平, 刘玉珠, 周小飞, 等. 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 联合保妇康栓对 HPV 感染患者的治疗效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(5): 749-752.
- [14] Wang, W., Liu, Y., Pu, Y., et al. (2021) Effectiveness of Focused Ultrasound for High Risk Human Papillomavirus Infection-Related Cervical Lesions. *International Journal of Hyperthermia*, **38**, 96-102. <https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1910736>
- [15] 陆庭嫣, 曹轶越, 刘安庆, 等. 普通培养法联合革兰染色 Nugent 评分在 BV 相关 GV 鉴别诊断中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(9): 1129-1132, 1137.
- [16] 郑楠, 唐均, 任晓梅. 1990 至 2019 年中国女性生殖系统常见恶性肿瘤疾病负担变化趋势及预测分析[J]. 中国医学科学院学报, 2024, 46(1): 25-32.
- [17] Li, K., Li, Q., Song, L., et al. (2019) The Distribution and Prevalence of Human Papillomavirus in Women in Mainland China. *Cancer*, **125**, 1030-1037. <https://doi.org/10.1002/cncr.32003>
- [18] 单玮, 张涛, 张铁军, 等. 我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(1): 89-93.
- [19] Yang, J., Wang, W., Wang, Z., et al. (2020) Prevalence, Genotype Distribution and Risk Factors of Cervical HPV Infection in Yangtze River Delta, China: A Population-Based Survey of 10086 Women. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **16**, 1645-1652. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1689743>
- [20] 吴昌志, 林梦麒. 2021 年江西省某医院女性 HPV 感染亚型分析[J]. 中国预防医学杂志, 2023, 24(11): 1237-1240.
- [21] Gutiérrez-Hoya, A. and Soto-Cruz, I. (2021) NK Cell Regulation in Cervical Cancer and Strategies for Immunotherapy. *Cells*, **10**, Article 3104. <https://doi.org/10.3390/cells10113104>
- [22] Zhu, X., Wang, Y., Lv, Z., et al. (2021) Prevalence and Genotype Distribution of High-Risk HPV Infection among Women in Beijing, China. *Journal of Medical Virology*, **93**, 5103-5109. <https://doi.org/10.1002/jmv.27013>
- [23] 王跃, 高慧, 刘玉兰, 等. 子宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的中西医治疗研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(2): 236-243.
- [24] Wierzbicka, M., Klussmann, J.P., San Giorgi, M.R., et al. (2021) Oral and Laryngeal HPV Infection: Incidence, Prevalence and Risk Factors, with Special Regard to Concurrent Infection in Head, Neck and Genitals. *Vaccine*, **39**, 2344-2350. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.047>
- [25] 徐红林, 聂进. 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 联合保妇康栓治疗慢性宫颈炎并高危型人乳头瘤病毒感染患者的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(15): 143-146.
- [26] 蔡秋菊. 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾片联合保妇康栓治疗宫颈癌前病变合并高危型 HPV 感染的临床应用[J]. 吉林医学, 2023, 44(1): 161-163.
- [27] 麦碧, 胡桂英, 刘婷艳, 等. 干扰素联合保妇康栓治疗宫颈高危型 HPV 感染疗效及对阴道微生态环境的影响[J]. 中国实用医药, 2018, 13(36): 141-143.
- [28] 张蓉, 宋淑芳. 绝经后子宫颈癌前病变的筛查及诊治进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1): 104-106.
- [29] 包美静, 贾荣霞, 石费堃, 等. 老年女性阴道微生物特点与 HPV 感染及宫颈病变的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(10): 2538-2543.
- [30] Ntuli, L., Mtshali, A., Mzobe, G., et al. (2022) Role of Immunity and Vaginal Microbiome in Clearance and Persistence of Human Papillomavirus Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 927131. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.927131>
- [31] 冯书梅, 陈苑红, 闫彩霞, 等. 中药阴道灌洗联合干扰素对子宫颈 HR-HPV 持续感染的疗效[J]. 中外医学研究, 2021, 19(12): 136-138.
- [32] 赵晶晶, 刘丽, 胡喜姣. 中医药基于调节阴道微生态治疗高危型 HPV 感染的研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(9): 105-109.
- [33] 李婷, 白会会, 宗晓楠, 等. 保妇康栓对萎缩性阴道炎阴道上皮细胞修复机制的实验研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(5): 595-597.
- [34] 王飞, 杨庆菊, 李秀湘, 等. 保妇康栓治疗单纯性外阴阴道假丝酵母菌病临床疗效研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(10): 1037-1040.
- [35] Qingqing, B., Jie, Z., Songben, Q., et al. (2021) Cervicovaginal Microbiota Dysbiosis Correlates with HPV Persistent Infection. *Microbial Pathogenesis*, **152**, Article 104617. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104617>
- [36] 廖秦平, 刘朝晖, 薛凤霞, 等. 阴道用乳杆菌活菌胶囊临床应用中国专家共识(2023 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(5): 537-546.