

派特灵对宫颈高危型人乳头瘤病毒感染转归的影响

陶萍萍 寿清和 王运根 郑伟平 单江静 陈君霞 孙爱静 孟晓华

【摘要】目的 研究派特灵宫颈上药对宫颈高危型 HPV(HR-HPV)感染转归的影响。**方法** 以 2011 年 1 月至 2013 年 6 月在绍兴市人民医院确诊为 HR-HPV 亚临床感染者 321 例为研究对象,根据宫颈上皮内瘤样病变(CIN)的程度分为宫颈局部环形电切术(LEEP)组(手术组)和非手术组。两组在诊断后根据随机数字表法,分别再细分为上药组和对照组。手术组共 82 例,其中上药组 42 例,对照组 40 例;非手术组共 239 例,其中上药组 109 例,对照组 130 例。上药组用中药制剂派特灵宫颈局部上药,对照组随访观察。每 3 月复查 HR-HPV 及共一年。分析比较不同时期 HPV 转阴率及病灶消退情况。**结果** 非手术组随访 6、9 和 12 个月时,上药组 HPV 转阴率分别为 83.9%、89.5%和 95.2%,均高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=66.996, 60.270, 19.834, P$ 均 <0.01);上药组病灶消退率分别为 84.8%、85.7%和 91.3%,均高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=66.799, 35.783, 32.778, P$ 均 <0.01)。手术组术后,上药组 HPV 转阴率分别为 83.3%、90.0%和 95.0%,均高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.431, 4.101, 4.851, P$ 均 <0.05),但两组的病灶消退率差异无统计学意义($\chi^2=2.736, 0.330, 0.034, P$ 均 >0.05)。**结论** 派特灵宫颈上药可以加快 HPV 病毒的清除,缩短 HPV 感染持续时间,促进宫颈病灶消退,加快 LEEP 术后残留病毒的清除。

【关键词】 乳头状瘤病毒感染;基因型;派特灵;转归;清除率

Effect of paiteling on outcome of high-risk human papillomavirus infection of the cervix Tao Pingping*, Shou Qinghe, Wang Yungen, Zheng Weiping, Shan Jiangjing, Chen Junxia, Sun Aijing, Meng Xiaohua.
*Department of Gynecology, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, 201200 Shanghai, China

Corresponding author: Shou Qinghe, E-mail: tpp001@sina.com

【Abstract】Objective To evaluate the effect of paiteling on outcome of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection of the cervix. **Methods** Three hundred and twenty-one patients diagnosed as HR-HPV subclinical infection in Shaoxing People's Hospital from January 2011 to June 2013 were selected in the study. The patients were divided into loop electrosurgical excision procedure group (LEEP group, $n=82$) and non-LEEP group ($n=239$) in light of the cervical intraepithelial neoplasia classification. The two groups were subgrouped to paiteling group and control group by using random number table. In LEEP group, 42 patients in paiteling and 40 in control subgroups; and in non-LEEP group, 109 in paiteling and 130 in control subgroups. Paiteling was used in the cervix according to the instructions. The control subgroup had follow-up observation. All patients underwent TCT and HR-HPV test every 3 months for 1 year. The seroconversion rate of HR-HPV and the regression of cervical lesions were compared between the two subgroups. **Results** In non-LEEP group, the negative conversion rate of HR-HPV in paiteling subgroup at 6-, 9-, and 12-months were 83.9%, 89.5%, and 95.2%, respectively, which were higher than those in control subgroups with significant differences ($\chi^2=66.996, 60.270, 19.834, P$ all < 0.01); the regression rate of cervical lesions in paiteling subgroup at 6-, 9-, and 12-months were 84.8%, 85.7%, and 91.3%, respectively, which were significantly higher than those in control subgroups ($\chi^2=66.799, 35.783, 32.778, P$ all <0.01). After LEEP therapy, the seroconversion rate of paiteling subgroup at 6-, 9-, and 12-months

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2014.01.007

基金项目:浙江省绍兴市社会发展重点科研项目(2011A23017);上海市浦东新区卫生系统学科带头人培养计划(PWRd2013-09)

作者单位:201200 上海市浦东新区人民医院妇产科(陶萍萍);312000 绍兴市人民医院妇科(寿清和、王运根、郑伟平、单江静、陈君霞、孙爱静、孟晓华)

通信作者:寿清和, E-mail: tpp001@sina.com

were 83.3%, 90.0% and 95.0%, respectively, higher than those in control subgroups with significant differences ($\chi^2=66.996, 60.270, 19.834, P$ all <0.01), but the regression rate of lesions did not differ between the two subgroups ($\chi^2=2.736, 0.330, 0.034, P$ all >0.05). **Conclusions** Using paiteling in the cervix can speed up the clearance of HPV infection, shorten the persistence of HPV infection, and accelerate the regression of cervical lesions. Paiteling can promote the clearance of HR-HPV after LEEP therapy.

【Key words】 Papillomavirus infections; Genotypes; Paiteling; Outcome; Clearance rate

高危型 HPV(HR-HPV)持续感染是宫颈癌发生的必要条件。虽然多数 HPV 感染能自行消退^[1],而且从 HPV 感染到最后发展成宫颈癌是一个漫长的过程,但由于宿主及环境因素的差异,HPV 感染的自然进程在不同人群间也存在差异。本研究拟将成功治疗尖锐湿疣的中药制剂派特灵的适用范围扩大到 HR-HPV 亚临床感染及宫颈上皮内瘤样病变(CIN)。通过研究有望改善 HR-HPV 感染者的不良结局,清除感染病毒,从而更早更有针对性地预防宫颈癌的进展,杜绝宫颈癌的发生。

对象与方法

一、研究对象

2011 年 1 月至 2013 年 6 月在绍兴市人民医院妇科门诊用 HPV 分型检测系统明确为 HR-HPV 阳性,经液基超薄技术(TCT)、阴道镜及组织病理学检查,明确病理结果为以下情况之一者:正常或慢性宫颈炎;湿疣样改变或不伴慢性宫颈炎;CIN I 或不伴有湿疣样改变;CIN II 或以上,不包括浸润癌。

纳入标准:1) 生育年龄女性;2) HPV 分型高危型阳性;3) 宫颈病理符合上述标准;4) 已阅读受试者须知,同意按规定治疗和(或)随访,愿意并能按方案要求合作,签署书面知情同意书者;5) 既往无宫颈癌和癌前病变史;6) 既往无宫颈物理治疗及手术史;7) 肝、肾、心脏功能正常。

排除标准:1) 未填写知情同意书及不能坚持治疗者;2) 妊娠或哺乳期妇女。

共收集病例 321 例,根据 CIN 病变程度分为宫颈局部环形电切术(LEEP)组(手术组)和非手术组。其中,手术组包括 HR-HPV 阳性,活检病理为 CIN II 和 CIN III 者,包括少数 CIN I 患者强烈要求手术

者;非手术组包括 HR-HPV 阳性,活检病理为 CIN II 以下者,包括个别 CIN II 未生育强烈要求保守治疗者。两组在诊断后根据随机数字表法,分为上药组和对照组。非手术组共 239 例,平均年龄(36.07±8.60)岁,上药组 109 例,对照组 130 例;手术组共 82 例,平均年龄(30.30±7.11)岁,上药组 42 例,对照组 40 例。两组年龄、细胞学结果、病理类型构成无明显差异,具有可比性。

二、诊断方法

采用 HPV 分型检测和细胞学-阴道镜-组织病理学诊断程序。

1. HPV 分型检测

用凯普生物化学有限公司生产的 HPV 分型检测系统检测 21 种 HPV 亚型包括(16、18、31、33、35、45、51、52、53、56、58、59、66、68、CP8304),确定其中任何一种高危型阳性者(包括多重感染)为 HR-HPV 感染。

2. 细胞学检查

采用 TCT 行宫颈脱落细胞检查。TCT 专用毛刷取样,专科细胞医生镜检,按照 2001 伯塞斯达系统(TBS)分类法诊断。以细胞学大于等于无明确诊断意义的非典型鳞状上皮细胞(ASCUS)者为异常。

3. 阴道镜检查及组织病理学检查

对 HR-HPV 阳性的所有患者,无论细胞学有无异常,只要患者愿意,均采用德国莱卡 CH-9435 光电一体阴道镜,进一步行阴道镜检查。样本取材均在阴道镜指引下进行。

三、治疗方法

手术组先进行 LEEP,对照组常规随访观察,入组后半年起每 3 月复查 HR-HPV 及 TCT 共 1 年;上药组宫颈局部创面愈合后(一般在术后 1~2 月月经后)用中药制剂派特灵(北京派特博恩生物技术开

发有限公司)局部上药,上药时间为第 1(月经干净第 3 天,依次类推)、2、3、4、8、9、10、11、15、16、17 和 18 天,共 12 次。第 2 次月经干净后用 1:50 稀释液保留灌洗,1 次/d,15 min/次,月经来潮即停止。用药期间禁止坐浴及性生活。由专人接受培训后上药,并做好记录。疗程结束后 1 月起(约在术后半年左右)每 3 月复查 HR-HPV 及 TCT,如有异常进一步行组织病理学检查。

非手术组病理结果为:慢性宫颈炎;湿疣样改变或不伴慢性宫颈炎;CIN I 伴湿疣样改变;CIN I;CIN II。观察及随访方法同手术组。

四、疗效评价

HPV 转阴情况以复查的分型结果为准,如 HPV 阴性为转阴;如同一 HR-HPV 阳性,不管细胞学诊断如何,均为未转阴,多重感染者所有亚型阴性为 HPV 转阴。病灶消退情况结果判定采用细胞学和病理诊断相结合的方法,即结果较入组时降级,则为消退。若同时存在细胞学和组织病理学,以组织病理学结果为标准。每次复查后,结果录入随访档案。6 个月内复查的结果计入 6 个月,12 个月以内复查结果计入 12 个月,以此类推。对复查 HPV 仍阳性的上药组患者,可以根据患者意愿,重复宫颈上药 1 疗程,直至 HPV 转阴,如上药及随访满 12 个月仍未转阴,视为无效。

五、统计学方法

所有数据由专人录入,经核实无误后用 SPSS10.0 软件包统计分析。HR-HPV 自然转阴的可能性用百分比表示;转阴时间用均数±标准差表示;不同时期上药组与观察组 HPV 的转阴率及病灶消退率比较

用 χ^2 检验和确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、非手术组不同时期两组 HPV 转阴率及病灶消退率比较

非手术组共 239 例,上药组 109 例,对照组 130 例。两组细胞学结果及病理诊断构成无明显差异。非手术组随访 6、9 和 12 个月时,上药组 HPV 转阴率分别为 83.9%、89.5%和 95.2%,与对照组比较差异有统计学意义($\chi^2=66.996、60.270、19.834,P$ 均 <0.01),见表 1;上药组病灶消退率分别为 84.8%、85.7%和 91.3%,与对照组比较差异均有统计学意义($\chi^2=66.799、35.783、32.778,P$ 均 <0.01),详见表 1。

二、手术组不同时期两组 HPV 转阴率及病灶消退率比较

手术组共 82 例,上药组 42 例,对照组 40 例。两组细胞学结果及病理诊断构成无明显差异。手术组不同时期上药组与对照组 HPV 转阴率、病灶消退率比较见表 2。术后随访 6、9 和 12 个月时,上药组 HPV 转阴率分别为 83.3%、90.0%和 95.0%,均高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.431、4.101、4.851,P$ 均 <0.05),但两组的病灶消退率差异无统计学意义($\chi^2=2.736、0.330、0.034,P$ 均 >0.05)。其中上药组有 2 例术后 6 个月复查 HPV 已转阴,TCT 已正常,术后 9 月起再次出现 HPV 阳性,TCT 结果分别为不能排除高级别鳞状上皮内病变的非典型鳞状上皮细胞(ASC-H)及 ASCUS,不排除再次感染和出现病变的可能。

表 1 非手术组不同时期上药组与对照组 HPV 转阴率和病灶消退率的比较

组别	HPV 转阴率(%)			病灶消退率(%)		
	6 个月	9 个月	12 个月	6 个月	9 个月	12 个月
上药组	83.9(88/105)	89.5(94/105)	95.2(98/103)	84.8(89/105)	85.7(90/105)	91.3(94/103)
对照组	27.8(35/126)	38.3(46/120)	71.3(82/115)	30.2(38/126)	46.7(56/120)	55.7(64/115)
χ^2 值	66.996	60.270	19.834	66.799	35.783	32.778
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:上药组 1 例患者得阴道炎中断后未继续上药,失访 3 例,2 例因 9 个月时复查 HPV 未转阴而行宫颈局部环形电切术,予剔除;对照组 6 个月失访 4 例,9 个月失访 10 例,12 个月失访 15 例

表 2 手术组不同时期上药组与对照组 HPV 转阴率和病灶消退率的比较

组别	HPV 转阴率(%)			病灶消退率(%)		
	6 个月	9 个月	12 个月	6 个月	9 个月	12 个月
上药组	83.3(35/42)	90.0(36/40)	95.0(38/40)	92.9(39/42)	92.5(37/40)	92.5(37/40)
对照组	60.0(24/40)	68.5(24/35)	74.3(26/35)	77.5(31/40)	85.7(30/35)	88.6(31/35)
χ^2 值	4.431	4.101	4.851	2.736	0.330	0.034
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:上药组第 6 个月起失访 2 例;对照组 4 例因术后病理报告切缘阳性,随访至 6~9 月仍有 TCT 异常和(或)HPV 阳性,进一步行冷刀锥切;1 例切缘阴性,但术后 6 月复查 HPV 阳性,TCT 示不能排除高级别鳞状上皮内病变的非典型鳞状上皮细胞,患者情绪紧张,要求进一步治疗行冷刀锥切;上述 5 例先后剔除

讨 论

有研究发现,HPV 清除除了与其型别有关,还与机体的免疫力、人种、是否同时存在衣原体感染等相关^[2]。虽然不少研究发现,HPV 感染常常在 8~13 个月内自然清除,90%可在首次发现的 2 年内清除^[3-4],只有少数感染持续存在并进展为宫颈癌^[5]。本研究观察也发现 130 例 HR-HPV 感染者,发现在未经干预的情况下,6、9 和 12 个月 HR-HPV 转阴率分别为 27.8%、38.3%和 71.3%,与上述结果类似。从未被清除的患者看,12 个月时仍有 28.7%的患者 HPV 持续存在。这些患者很可能会出现病变并进展成高级别病变。同时随着防癌普查工作的开展,CIN 的检出率逐年增加并有年轻化趋势^[6],部分女性在检出 CIN 时还未完成生育,对于宫颈局部手术对生育带来的影响存在焦虑,愿意尝试药物治疗。因此,对 HPV 感染采取适当的干预很有必要。

派特灵能选择性破坏癌细胞膜和线粒体等膜性系统,通过细胞毒性作用抑制瘤体细胞增殖,使瘤细胞发生退行性变与坏死;同时破坏细胞内寄生的病毒,对感染的 HPV 有很好的抑制和清除作用;此外它的表皮剥脱作用可使寄生在表皮细胞内的 HPV 来不及复制繁殖就随着细胞脱落而彻底清除^[7]。本研究发现,非手术上药组 6、9、12 个月 HPV 转阴率分别为 83.9%、89.5%和 95.2%,而对照组的差异有统计学意义($\chi^2=66.996, 60.270, 19.834, P$ 均<0.01)。表明派特灵宫颈上药可以明显逆转 HR-HPV 的感

染。上药组 6、9 和 12 个月病灶消退率分别为 84.8%、85.7%与 91.3%,与对照组各期比较差异均有统计学意义($\chi^2=66.799, 35.783, 32.778, P$ 均<0.01),表明派特灵上药可以促进病灶消退。陈锐等^[7]比较分析了 110 例 CIN I 级和阴道镜满意的 CIN II 级患者,发现 3 个疗程后,派特灵组的 CIN 阴转率和 HR-HPV 阴转率均优于对照组。因此认为应用派特灵治疗 CIN I 级和阴道镜满意的 CIN II 级是安全有效的,为临床处理提供了新思路,支持本研究结果。

文献[8-9]报道,LEEP 术后 6 个月 HR-HPV 转阴率为 62.58%~87.30%。Alonso 等^[10]发现术后 6 个月和 12 个月 HR-HPV 持续阳性率分别为 35.3%和 27.1%。Kim 等^[11]随访 287 例切缘阴性的 LEEP 术后患者,发现术后 3、6、9、12、18 和 24 个月 HPV 阳性率分别为 45.6%、14.3%、6.3%、2.2%、1.5% 和 1.1%。表明 LEEP 虽然可以使大部分病灶清除,同时消除了 HPV 的感染,但仍有一定的病灶残留,尤其是手术切缘阳性的患者。而术后 HR-HPV 的清除情况直接影响病变的残留或复发^[12-13],术后应早期进行随访,对于 HR-HPV 阳性者,应及早采取措施,并严密监测。

本研究对 42 例 LEEP 手术患者在宫颈局部创面愈合后用中药制剂派特灵宫颈局部上药,发现 LEEP 术后 6、9、12 月 HPV 转阴率分别为 83.3%、90.0%、95.0%,而对照组 HPV 转阴率仅为 60.0%、71.4%、80.0%,与文献报道接近。上药组各期 HPV 转阴率均较对照组上升,差异有统计学意义 ($\chi^2=$

4.431、4.101、4.851, P 均 <0.05), 尤其以术后 6 个月第一次复查时明显, 表明派特灵宫颈上药在一定程度上可以加快残留病毒的清除。手术组的病灶清除率在上药组和对照组间的差异没有统计学意义, 可能与 LEEP 手术本身已完全或几乎完全清除了病灶, 短期内即使病毒未完全清除, 再次出现病灶仍需一段时间, 此时尚不能充分体现上药组对病灶清除率的影响, 延长观察时间, 可能会有意义。

但派特灵对 HR-HPV 感染的这种治疗作用是否是一过性或暂时性的, HPV 感染是否会复发或反弹, 派特灵的远期疗效如何, 尚需要我们延长随访时间, 进行更大规模的临床试验来进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 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: 1831-1836.
- [2] Sycuro LK, Xi LF, Hughes JP, et al. Persistence of genital human papillomavirus infection in a long term following up study of female university students[J]. *J Infect Dis*, 2008, 198: 971-978.
- [3] Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer[J]. *J Infect Dis*, 1999, 180: 1415-1423.
- [4] Muñoz N, Méndez F, Posso H, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results[J]. *J Infect Dis*, 2004, 190: 2077-2087.
- [5] Rosa MI, Fachel JM, Rosa DD, et al. Persistence and clearance of human papillomavirus infection; a prospective cohort study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199: 615-617.
- [6] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2007, 11: 223-239.
- [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: 703-705.
- [8] 唐华贵, 黄雪媚, 谢宛玉, 等. HPV 检测 Leep 治疗 CIN 在评估不同年龄组预后的意义[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2007, 4: 20-22.
- [9] 李瑞珍, 乌兰娜, 张长淮, 等. 宫颈高度上皮内瘤变术后 HPV 清除相关因素[J]. *中国妇幼保健研究*, 2009, 20: 181-184.
- [10] Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103: 631-636.
- [11] Kim YT, Lee JM, Hur SY, et al. Clearance of human papillomavirus infection after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126: 1903-1909.
- [12] 周明, 马小玲, 张玉泉. 宫颈上皮内瘤样变锥切术后残留/复发的研究现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2007, 34: 536-538.
- [13] Nagai Y, Maehama T, Asato T, et al. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 79: 294-299.

(收稿日期: 2013-11-07)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》, 本刊对论文中有关实验动物的描述, 要求在论文中说明以下事项: ①品种、品系及亚系的确切名称; ②遗传背景或其来源; ③微生物检测状况; ④性别、年龄、体质量; ⑤质量等级及合格证书编号; ⑥饲养环境和实验环境; ⑦健康状况; ⑧对动物实验的处理方式。

医学实验动物分为四级: 一级为普通级; 二级为清洁级; 三级为无特定病原体(SPF)级; 四级为无菌级(包括悉生动物)。卫生部课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。