外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗女性下生殖道人乳头瘤病毒感染的研究

魏淑荣 李梅 苏光

北京市垂杨柳医院妇产科（邮编 100022）

人乳头瘤病毒(HPV)感染引起女性生殖道鳞状上皮疣状增生病变是常见的传染性疾病，目前共发现 HPV100 多个型别，其中有 30 多个型别与生殖道感染或生殖道恶性肿瘤有关, 不同亚型对宫颈上皮的致病力不同。多数宫颈癌标本中可检测到 HPV 病毒基因组或基因片段，90%以上的宫颈癌合并 HPV 感染[1]， HPV 感染是宫颈癌的主要病因。因此，早期治疗 HPV 感染成为预防宫颈癌的重要治疗方法之一。 我院于 2007 年 5 月至 2008 年 10 月对 66 例女性生殖道高危型 HPV 感染患者采用外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗取得了较好疗效，报告如下。

对象与方法

1. 一般资料：本组 102 例液基薄层细胞检测（TCT）结果提示为正常范围或者炎症的高危型 HPV 阳性的妇女，分为 2 组，实验组 66 例，年龄 25~56 岁，平均（32.27±5.99）岁，给予外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗 1 疗程；对照组 36 例，年龄 25~46 岁，平均（33.64±4.93）岁，对照组无特殊处理。4 个月及 8 个月后复查 HPV 感染情况。两组年龄无明显差异。所有检查及用药均经患者同意后进行。

2. 试验试剂及方法

（1）试验试剂：外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架。（沈阳胜宝康生物制药有限公司提供）；人乳头瘤病毒基因微阵列分型检测试剂盒（香港凯普公司）。

（2）HPV DNA 检测方法：患者于用药前及用药后 4 个月及 8 个月，分别检测 1 次。采用核酸分子快速杂交分型技术进行，具体操作和结果判读参照参考文献[2]。

（3）外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架用药方法：患者于月经干净后 2～3d 门诊上药， 常规外阴消毒后生理盐水彻底清洗阴道及宫颈，外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架 120μg（以生理盐水 4ml 稀释）浸湿带尾棉球，重搽宫颈后置于宫颈并保留 24h 后取出。隔日 1 次，10 次为 1 个疗程，月经来潮停药，绝经者用药满 1 疗程后停药。

（4）疗效判定：转阴，4 个月及 8 个月后再次检测 HPV DNA 阴性；未转阴，4 个月及 8 个月后再次检测 HPV DNA 仍为阳性。

3. 统计学方法：应用 SPSS13.0 统计软件，计数资料以率表示，组间比较采用 χ^2 检验。

结 果

102 例患者首次检测 HPV 阳性后 4 个月行宫颈 HPV-DNA 探针杂交核酸检测，两组共 48 例转阴，其中对照组 12 例，转阴率 33.33%，实验组 36 例，转阴率 54.55%。8 个月后两组共 54 例转阴，其中对照组 15 例，转阴率 41.67%，实验组患者 12 例失访，余 54 例患者中 39 例转阴，转阴率 72.22%。 两组相比，有显著性差异 $P < 0.05$）。

讨 论

研究表明，TCT 炎症组 HPV 感染率高于正常组，说明炎症感染后宫颈上皮细胞虽未发生异型性改变，但已出现细胞水肿、核固缩、核破碎或合并各种细菌、真菌感染等不同炎症，易感染 HPV[3]。一旦呈持续性或重复性 HPV 感染，则导致进一步癌前改变。因此，即使 TCT 结果正常，但 HPV 检测结果阳性时，仍需动态监测 HPV 情况，及时随诊，以免延误病情。

外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架有效成分为胞壁酸、阿拉伯半乳聚糖、黏肽等生物活性成分，是利用现代生物工程技术研制的一种非特异性免疫调节剂，通过对药液的充分吸收，向机体安全释放免疫调节信号，从而激活免疫系统，且不损伤正常组织，不影响阴道内微生态平衡。患者免疫系统被激活后，充分调动体内巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞的免疫活性，增强巨噬细胞吞噬病原及 NK 细胞杀灭支原体、衣原体的能力，同时可诱导产生干扰素，阻断病毒复制，从而达到消除病毒的目的。

本研究中，对照组未采用任何治疗，HPV 自然转阴率为 33.3%，与文献报道的美国 608 例女性大学生 6 个月自然转阴率 31.0%[4]相同。 经外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗的 HPV 感染转阴率显著高于 HPV 的自然转阴率。外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架完全依靠激活自身免疫功能，有利于干扰素产生，阻断病毒复制，达到抑制 HPV 感染的目的，从而延缓或阻断宫颈癌前病变及癌变的发生。本研究还发现，高频电刀宫颈锥切术（Leep）术后及宫颈短、窄的患者 HPV 治疗效果差， 原因可能是 Leep 术后及宫颈短、窄的患者，因其药液不能紧贴宫颈而不能充分吸收，不能有效激活免疫细胞而形成有效的免疫应答，因此不能阻断病毒复制，因而临床治疗效果欠佳。对于此类患者，如外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗后 HPV 仍持续阳性，可再行阴道镜检查，了解宫颈状态。

总之，本研究提示外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架可提高免疫力，可能对 HPV 感染者有效，可试用于治疗 TCT 正常但存在 HPV 感染的患者，

延缓或阻断宫颈癌前病变及癌变的发生。外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架提供了一个良好的新药物治疗 HPV 感染的方案，值得临床推广应用，但对于 TCT 结果异常合并 HPV 感染的患者有待进一步的研究。

参 考 文 献

[1] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papil -lo-mavirus is a necessary cause of invasice cervical cancerworldwide. J Pathol, 1999,189:12-19.

[2] 万磊,万建平,张燕玲,等. 子宫颈癌年轻化趋势的临床分析. 中国肿瘤临床，2004,31:547.

[3] 李萍,李亚里,张全,等. 人乳头瘤病毒检测在宫颈疾病诊断中的意义. 中国妇产科临床杂志，2008,9:94-96.

[4] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Nature history of cervicov-aginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med,1998,338:423-428.