外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗宫颈病变伴人乳头瘤病毒感染的疗效观察

穆 庆，史 蕾，闫效宇，王 敏*

［摘 要］ **目的**：观察外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架对宫颈病变伴人乳头瘤病毒(HPV)感染的疗效与安全性。**方法**：对 90 例女性宫颈病变伴人乳头瘤病毒感染患者进行随机、双盲、安慰剂对照实验，分为试验组 60 例和对照组 30 例，同时对 30 例患者进行开放试验，为治疗组。试验组和治疗组给予外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架药物治疗，对照组给予安慰剂(生理盐水)治疗，比较试验组和对照组的疗效，并观察治疗组的疗效和不良反应。**结果**：试验组总有效率为 80. 0%，对照组总有效率为 30. 0%，两组比较差异有统计学意义(P＜0. 01) 。治疗组总有效率为 90. 0%。**结论**： 外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗宫颈病变伴人乳头瘤病毒感染疗效显著，且不良反应少，值得临床推广。

［关键词］ 外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架; 宫颈病变; HPV 感染

宫颈癌作为妇科常见的三大恶性肿瘤之一，严重危害着妇女的生命和健康。人乳头瘤病毒(Human papillomavirus，HPV) 感染已从分子及基因水平上被证实是宫颈癌发生的明确病因［1］。高危型 HPV(16 型) 的生殖道感染可见于 50%～55%的宫颈癌患者［2］。虽有 90%以上免疫力正常的女性可在 HPV 感染后 2 年自然痊愈，但一旦发现高危型 HPV 感染仍不可忽视。因此，早期发现和治疗 HPV 感染，可以预防及早期发现、早期治疗以及治愈宫颈病变。我院于 2008-2011 年，在门诊随机抽取 120 例宫颈病变伴人乳头瘤病毒感染患者，采用外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗，并与自然转归的患者进行比较，取得较为满意的疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1. 1 一般资料 选择 2008 年 1 月至 2011 年 12 月，我院妇科门诊确诊为宫颈病变伴 HPV 感染者 90 例，采用随机、双盲、安慰剂对照实验，将患者随机分为试验组(60 例)及对照组(30 例)。同时选取符合标准的 30 例患者作为治疗组，进行开放性试验。入选标准: ①年龄在 21～45 岁，有 3 年以上性生活的女性; ②HPV 检测诊断为慢性宫颈炎伴高危型 HPV 感染者; ③宫颈涂片按照 TBS 系统分类为未见上皮内病变细胞和恶性细胞者; ④签署书面知情同意书，愿意并能按照方案要求予以合作者。排除标准: ①妊娠或哺乳期妇女; ②免疫功能低下，或长期服用皮质类固醇激素及免疫抑制剂者; ③严重的心、肝、肾功能损害者; ④1 周内曾接受系统或局部抗病毒药物治疗者; ⑤4 周内使用过作用于免疫系统的药物者; ⑥近期(2 周内) 或正在接受经阴道给药的治疗; ⑦滴虫、霉菌、细菌性阴道病患者排除。各组患者的年龄、病变类型和病变程度等方面差异无统计学意义，具有可比性(P＞0. 05)。

1. 2 治疗方法 各组患者均于月经干净后 3 d 开始用药。试验组和治疗组:

观察医生用盐水纱球重搽宫颈转化区及宫颈表面，之后用干棉球搽干宫颈表面，取两瓶外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架，60 μg /瓶，一瓶用 1 ml 生理盐水稀释，无针注射器推入宫颈管; 另一瓶用 2 ml 生理盐水稀释并浸透带尾棉球，贴敷宫颈表面，挤压数秒。嘱咐患者次日早起后取出。对照组: 用安慰剂(生理盐水) 进行相同处置。隔日 1 次，1 次 2 瓶，10 次为 1 个疗程，治疗 1 个月。用药期间禁止性生活及坐浴，月经期暂停。

1.3 观察指标 第 1 个月为治疗期，第 2、3 个月为停药期，于第 4 个月月经干净后返诊行妇科检查及 HPV 检测。

1.4 疗效判定标准 以 HPV 检测结果判断疗效。

痊愈:治疗后 HPV 检测阴性; 显效:治疗后 HPV 感染的型别数目较用药前减少; 无效: 治疗前后 HPV 感染的型别无变化。痊愈+显效为有效。

1.5 统计分析 采用 SPSS19.0 软件对实验数据进行统计学处理。采用 χ^2 检验和 spearman 等级相关分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析 三组患者疗效比较见表 1。试验组和对照组总有效率比较差异统计学意义($P<0.01$)。治疗组的痊愈率和显效率分别为 56.7%和 33.3%，说明外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗 HPV 感染有效。

表 1 三组疗效比较(例)

组别	例数	痊愈	显效	无效	总有效率(%)
试验组	60	30	18	12	80.0
对照组	30	9	0	21	30.0
治疗组	30	17	10	3	90.0

2.2 三组治疗后 HPV 亚型比较见表 2。

表 2 三组治疗后 HPV 亚型的比较(例，%)

亚型	试验组		对照组		治疗组	
	总例数	转阴	总例数	转阴	总例数	转阴
16	24	14(58.3)	11	1(9.1)	12	8(66.7)
58	16	13(81.3)	7	2(28.6)	9	7(77.8)
52	11	7(63.6)	7	1(14.3)	9	7(77.8)
18	10	6(60.0)	4	2(50.0)	6	3(50.0)
53	7	4(57.1)	7	1(14.3)	7	6(85.7)
33	7	4(57.1)	5	1(20.0)	8	6(75.0)
68	8	6(75.0)	6	1(16.7)	8	7(87.5)
31	8	4(50.0)	5	1(20.0)	7	6(85.7)

2.3 不良反应 治疗期间各组无不良反应发生。

3 讨论

宫颈病变是育龄期妇女常见的疾病，常伴 HPV 感染。目前发现的 HPV 有 100 多个基因型，约 40 个型别涉及生殖道感染，HPV 6/11/16/18 型是导致慢性宫颈炎较常见的类型[3]。其中 HPV16/18 属于高危型，与宫

颈癌的发生密切相关。目前对宫颈病变合并 HPV 感染的治疗，主要采用手术、物理及药物治疗等[4]。物理治疗是利用各种物理方法使病变部位表面细胞坏死脱落，重新被正常新生细胞覆盖，包括电熨法、激光治疗、冷冻治疗、红外线凝结疗法及微波治疗等，是目前临床最常用的早期宫颈病变的治疗方法，但存在治疗后阴道流液较多、流液时间较长、不良反应大等问题。手术和物理治疗只是通过去除感染 HPV 的局部组织达到控制或减缓 HPV 感染的目的，并非真正地针对 HPV 感染而治疗。西药治疗 HPV 感染主要有抗病毒药物(无环鸟苷、疱疹净)、免疫增强剂(干扰素、转移因子)、局部用药(5-氟尿嘧啶) 等，尚无 HPV 感染的针对性药物，多为辅助其他治疗。中药治疗方面近年来有所进展，包括口服中药加味蜀羊散[5]和局部用药保妇康栓[6]等均有一定疗效。但迄今尚无十分有效的针对病毒的特异性治疗手段，寻找安全有效的抗 HPV 的治疗方法一直是宫颈癌防治的研究热点。

外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架是从红色诺卡氏菌菌体中提取的细胞壁骨架，其骨架成分含有阿拉伯半乳聚糖、胞壁酸和粘肽等，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。外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架可活化巨噬细胞，提高其识别、粘附和杀伤降解病原体的能力; 强化巨噬细胞的抗原提呈作用; 激活非特异性和特异性免疫，引发干扰素、白细胞介素等细胞因子的辅助作用，启动免疫系统多相性、网络性效应; 迅速消除局部炎症，加快上皮创面愈合。从而快速杀灭病原体和病毒(如 HPV) ，降低宫颈癌的发生率，从根本上增强人体病变部位的免疫功能。

本研究中，对照组未采用任何治疗，HPV 自然转阴率为 30%，与文献报道的美国 608 例女性 6 个月自然转阴率 31. 0%[7]大致相同。而经外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗的 HPV 感染转阴率明显高于 HPV 的自然转阴率，说明外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗 HPV 感染有明显效果。外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架能针对患者局部免疫功能低下的病因，进行免疫学的对因治疗，从根本上恢复和增强人体病变部位免疫功能，从而避免了病原体的再感染和炎症的反复发生，达到治疗 HPV 感染的目的。外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架具有安全性好且无损伤的特点，以微量成分直接作用于患处，无毒副作用，无刺激症状，不影响阴道内环境的平衡，不损伤正常组织，带尾浸药棉球能紧贴病灶，作用充分，无异味和药液流出，不会污染内衣，使患者易于接受。本研究只观察用药后 4 个月，今后应积累更多病例并进行长时间、多方面的观察，以揭示外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架的其他抗 HPV 感染机制。

参考文献:

［1］ Psyrri A，Dimaio D． Human papillomavirus in cervical andhead-and-neck cancer［J］. Nat Clin Pract Onco，2008，5 (1) :24．

［2］Bosch FX，Burchell AN，Schiffman M，et al．Epidemiology andnatural history of human papilloma virus infections and typespecific implications in cervical neoplasia［J］. Vaccine，2008，26(Suppl 10) : K1-K16．

［3］Chan PK，Mak KH，Cheung JL，et al．Genotype spectrum ofcervi-cal human papillomavirus infection among sexually trans-mitted dis-ease clinic patients inHongKong［J］. J Med Viro，2002，68(2) : 273-277．

［4］ 谢磊，张红丽． 局部巨块型宫颈癌放疗前自凝刀治疗的临床观察与护理［J］. 中国实用护理杂志，2004，12(20) : 30．

［5］王晶，卢苏．加味蜀羊泉散治疗宫颈上皮内瘤变的临床研究[J]．湖北中医杂志，2010，32(10) : 5-6．

［6］ 沈丹，左艳，闫彩平． 保妇康栓治疗伴有人乳头瘤病毒感染的宫颈上皮内瘤Ⅰ型 38 例［J］. 安徽中医学院学报，2009，28(2) : 17-19．

［7］ Ho GY，Bierman R，Beardsley L，et al． Natural history of cervi-covaginal papillomavirus infection in young women[J]．N EnglJ Med，1998，338: 423-428．