

# 清毒栓治疗宫颈人乳头瘤病毒感染的临床研究\*

金哲<sup>1</sup> 宋爱武<sup>1</sup> 李仁杰<sup>2</sup>

**内容提要** 目的:观察清毒栓治疗宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染的临床疗效,并探讨其作用机理。方法:对符合纳入标准的 52 例患者以清毒栓宫颈上药治疗,观察治疗前后临床症状、宫颈细胞学、病理学的变化。结果:52 例 HPV 感染患者,亚临床型 36 例,总有效率 86.11%;临床型 16 例,总有效率 87.50%;清毒栓对两型总有效率 86.53%。结论:清毒栓可逆转宫颈 HPV 感染的细胞学、病理学特征,能有效治疗宫颈 HPV 感染。

**关键词** 宫颈人乳头瘤病毒感染 清毒栓 宫颈细胞学 病理学

**Clinical Study on Treatment of Cervical Human Papilloma Viral Infection by Qingdu Suppository** JIN Zhe, SONG Ai-wu, LI Ren-jie *Department of Gynecology, Dongfang Hospital Affiliated to Beijing TCM University, Beijing (100078)*

**Objective:** To study the clinical effect and mechanism of Qingdu suppository (QDS) in treating cervical human papilloma viral infection (HPV). **Methods:** Fifty-two patients with HPV were treated with QDS and the changes of clinical symptoms, cytologic and pathologic examination before and after treatment were observed. **Results:** The total effective rate in 36 patients of sub-clinical type was 86.11% and in 16 of clinical type 87.50%, the total effective rate of QDS on all of them was 86.53%. **Conclusion:** QDS could reverse the cytologic and pathologic characteristics of HPV, thus to treat it effectively.

**Key words** cervical human papilloma viral infection, Qingdu suppository, cytology of cervix, pathology of cervix

宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染是近年来发病率逐年升高的性传播疾病之一,尤其症状隐匿的亚临床感染广泛存在,其与宫颈上皮内瘤变(CIN)、宫颈癌密切相关。从某种意义上讲,治疗宫颈 HPV 感染,就是阻断宫颈癌前疾病。1999 年 9 月~2001 年 4 月,我们采用清毒栓治疗 HPV 感染 52 例,疗效满意。现报道如下。

## 临床资料

### 1 诊断标准、纳入标准及排除标准

1.1 诊断标准 参照 1990 年第七次国际宫颈病理和阴道镜会议(IFCPC)制定的标准及按描述性诊断(TBS)法分类宫颈细胞学诊断 HPV 感染的标准<sup>(1)</sup>:(1)散在或成群出现的核周空穴细胞;鳞状上皮稍增大,单核或双核,核稍大,轻度深染。核周空泡,边缘厚薄不整齐,胞浆呈蓝色、红色、或嗜双色。(2)角化不良细胞:单个或成堆出现,胞浆红染,细胞核稍大,多为固缩状。(3)湿疣外底层细胞:鳞状细胞外底层细胞核正

常或稍大,染色质污秽状,核周可能见到窄空晕。

组织病理学和阴道镜学诊断标准:(1)宫颈 HPV 临床感染,宫颈表面有散在发生、界限清楚、单个或多个肉眼可见的乳头状突起,灰白色,成簇如菜花状,涂 5% 醋酸使病变更清楚。组织病理学检查出典型的乳头状结构和灶性诊断性挖空细胞。(2)宫颈 HPV 亚临床感染:病变肉眼不可见,涂 5% 醋酸后,出现醋酸白试验阳性;在阴道镜放大作用下,于移行带内外可见雪亮的白上皮损害。组织病理学检查可找到灶性诊断性挖空细胞。

1.2 纳入标准 (1)符合上述诊断标准,就诊前 2 周内未进行有关治疗;(2)宫颈 HPV 临床感染(即尖锐湿疣)单个疣体直径 < 1cm;(3)年龄 18~45 岁,已婚或有性生活的女性。

1.3 排除标准 (1)合并严重的阴道炎(霉菌性、滴虫性及清洁度 III 度)者;(2)宫颈细胞学检查(TCT)在 CIN<sub>3</sub> 以上者;(3)组织病理学检查合并重度非典型增生或宫颈癌者;(4)妊娠期及哺乳期妇女;(5)合并严重的心、肝、肾、造血系统疾病及精神病者;(6)未坚持治疗、疗程不够、资料不全而无法判定疗效者。

2 临床资料 参照上述诊断标准,符合纳入标准

\* 国家教育部科研基金资助项目

1. 北京中医药大学附属东方医院妇科(北京 100078); 2. 中日友好医院中医妇科

的患者 52 例,均为门诊患者。年龄 21~36 岁,宫颈轻度糜烂 8 例,中度糜烂 10 例,重度糜烂 19 例;初次性生活年龄≤21 岁者 35 例;本人或伴侣的性伙伴数≥2 个者 2 例;亚临床感染 36 例,临床感染 16 例;其中合并外阴尖锐湿疣者 29 例,鲍温样丘疹 1 例,乳头状瘤 7 例。

### 方 法

1 药物 清毒栓由金银花、蜈蚣、全蝎、黄柏组成,北京中医药大学实验药厂生产。制作方法:将蜈蚣、全蝎水煎两次,收集药液;将其余药物用 70% 的乙醇提取两次,回收乙醇,提取药液,将两种药液混合、浓缩、干燥、粉碎,加入基质,制成栓剂,剂量:6g/枚。

2 用法 用窥器暴露宫颈,干棉球拭去宫颈表面分泌物,将药物放在带线棉碗上,覆盖于宫颈,线头露于阴道口外,24h 后自行取出棉碗,隔日宫颈上药 1 次,每次 1 枚,经期停用。治疗期间采用避孕套避孕。上药 10 次为 1 个疗程,于用药 2 个疗程后复诊,观察疗效。

3 观察指标 (1)主要临床症状及宫颈炎积分评分标准:白带量多 1 分,明显增多 2 分,有异味 1 分,血性带下 2 分;性交出血 1 分;宫颈轻度糜烂 1 分,中度糜烂 2 分,重度糜烂 3 分,宫颈接触性出血 1 分;阴道清洁度 II 度 1 分;(2)宫颈细胞学:采用新柏氏液基细胞学检测系统(TCT),按描述性诊断(TBS)法分类,对 TCT 检查有 HPV 阳性的病例进行初筛;(3)电子阴道镜(89002 型,美国 WelchAllyn 公司生产)检查:检查前 24h 禁止妇科检查及性生活,进行醋酸白试验及碘着色试验以协助诊断;(4)标本来源:在电子阴道镜下取活检后,将治疗前、后所有的宫颈活检组织用 10% 的福尔马林溶液固定待用。经脱水透明、石蜡包埋、切片备用,分别进行组织病理学、免疫组化观察;(5)组织病理学观察:将切片进行 HE 染色,于光镜下观察治疗前后组织形态学特征的变化,试剂盒由北京中山生物技术有限公司提供;(6)免疫组化观察:采用 LSAB 法观察治疗前后组织细胞中病毒颗粒的变化情况,试剂盒由北京中山生物技术有限公司提供。

4 统计学方法 采用自身前后对照法进行统计。采用 *t* 检验、 $\chi^2$  检验及 *Ridit* 分析。

### 结 果

#### 1 疗效判定标准

1.1 HPV 感染的疗效判定标准 因目前国内外尚无统一的疗效标准,参考有关文献<sup>(2,3)</sup>拟定如下:痊愈:

TCT 在正常范围,病理学挖空细胞消失,湿疣或醋酸白上皮积分为零者;显效:TCT 仍提示有 HPV 感染的细胞特征,病理学挖空细胞较治疗前减少 2/3 以上,湿疣或醋酸白上皮积分较治疗前下降 2/3 以上者;有效:TCT 仍提示有 HPV 感染的细胞特征,病理学挖空细胞较治疗前减少 1/3 以上、2/3 以下,湿疣或醋酸白上皮积分较治疗前下降 1/3 以上、2/3 以下者;无效:TCT 较治疗前无变化,病理学挖空细胞数量的减少及湿疣或醋酸白上皮积分的下降较治疗前不足 1/3 者或无明显变化者。

1.2 湿疣及醋酸白上皮积分法 参照相关文献<sup>(2)</sup>拟定:单个疣体或单块醋酸白上皮直径<0.2cm,每个记 2 分,疣体或醋酸白上皮直径每增大 0.1cm 加 1 分,单个疣体或单块醋酸白上皮最高分为 10 分;宫颈上全部疣体或醋酸白上皮的累加为总分。治疗后疣体或醋酸白上皮好转的评分标准按依次递减,即每缩小 0.1cm 减 1 分,疣体或醋酸白上皮全部消失为 0 分。

1.3 宫颈糜烂疗效判定标准 参照《中药新药治疗宫颈糜烂的临床研究指导原则》进行疗效统计。痊愈:糜烂面消失,变得光滑者;显效:糜烂面较治疗前缩小 2/3 以上者;有效:糜烂面较治疗前缩小 1/3~2/3 者;无效:糜烂面较治疗前缩小不足 1/3 或无明显变化者。

2 疗效统计分析 见表 1。本研究 52 例宫颈 HPV 感染患者,亚临床型 36 例,总有效率 86.11%;临床型 16 例,总有效率 87.5%;两型总有效率 86.53%。经 *Ridit* 分析,  $P > 0.05$ 。经  $\chi^2$  检验,  $P > 0.05$ 。说明清毒栓对两型疗效差异无显著性。

表 1 两型 HPV 感染患者疗效比较 (例(%))

分型	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
亚临床型	36	13(36.11)	9(25.00)	9(25.00)	5(13.89)	31(86.11)
临床型	16	9(56.25)	4(25.00)	1(6.25)	2(12.50)	14(87.50)
合计	52	22(42.31)	13(25.00)	10(19.23)	7(13.46)	45(86.53)

3 宫颈炎积分 宫颈炎积分治疗前亚临床型为  $6.68 \pm 2.64$ ,临床型  $7.13 \pm 2.03$ ;治疗后亚临床型  $2.40 \pm 1.40$ ,临床型  $2.75 \pm 1.83$ 。经 *t* 检验,两型治疗前后比较,差异有显著性( $P < 0.01$ ),说明治疗前后宫颈炎改善十分明显。

4 HPV 感染伴宫颈糜烂患者的宫颈改善情况 治疗前轻度糜烂的 8 例,痊愈 5 例,显效 2 例,有效 1 例;中度糜烂 10 例,痊愈 2 例,显效 5 例,有效 3 例;重度糜烂 19 例,痊愈 4 例,显效 4 例,有效 7 例,无效 4 例。治疗后宫颈轻度糜烂总有效率 100%,中度糜烂总有效率 100%,重度糜烂总有效率 78.95%。

5 治疗前后 TCT 情况比较 治疗前 TCT 检查 6 例患者合并有意义不明的不典型鳞状细胞 (ASCUS), 治疗后 4 例转为正常, 1 例无变化; 22 例 CIN<sub>1</sub> 治疗后 12 例转为正常, 5 例转为意义不明的 ASCUS, 4 例无变化。15 例 CIN<sub>2</sub> 治疗后 4 例转为正常, 有 6 例转为 CIN<sub>1</sub>, 1 例转为意义不明的 ASCUS, 4 例无变化。

6 治疗前后阴道镜检查情况比较 (1) 临床感染 16 例: 治疗前: 宫颈表面多发 (≥2 个) 的散在或融合的乳头状突起, 灰白色, 多数呈菜花状, 涂 5% 醋酸后, 疣体苍白水肿, 变得更明显。治疗后: 疣体完全消失有 9 例, 体积明显缩小有 5 例, 疣体体积无变化 2 例。(2) 亚临床感染 36 例: 治疗前: 经 5% 醋酸涂布后, 移行带内外出现块或扁平斑状隆起的醋酸白上皮, 表面多粗糙不平, 边缘不规则为锯齿状, 涂碘液不着色或不均匀的浅着色; 部分醋酸白上皮可见增生异常的血管如点状血管。治疗后: 醋酸白上皮消失 13 例, 面积明显缩小有 18 例, 无变化 5 例。

7 病理形态学改变 52 例患者治疗后挖空细胞消失者 22 例, 较治疗前减少 2/3 以上者 13 例, 较治疗前减少 1/3~2/3 者 10 例, 无明显变化者 7 例。其他如棘层及基底层肥厚, 角化不全、角化亢进及慢性炎症等均有不同程度的改善。17 例中度非典型增生, 治疗后转为轻度 13 例, 正常 2 例, 2 例无改善; 25 例轻度非典型增生, 10 例消失, 15 例无改善。

8 免疫组化检测结果 阳性结果为表、中层细胞及角化不全细胞核内见棕黄色颗粒。52 例患者, 治疗前 29 例阳性。阳性者治疗后复查, 13 例转为阴性, 9 例转为弱阳性, 7 例仍为阳性。

## 讨 论

宫颈 HPV 感染有临床感染、亚临床感染和潜伏感染三种状态。临床常见的尖锐湿疣即为临床感染的表现, 症状隐匿的亚临床感染病变不典型, 需借助阴道

镜检查及醋酸白试验来发现和诊断。而宫颈 HPV 感染与宫颈上皮内瘤变、宫颈癌的发生关系密切; 同时也是宫颈糜烂的主要病因, 而宫颈糜烂亦是宫颈癌的高危因素。

我们认为宫颈 HPV 感染以宫颈局部病变为主, 本病的发病是由于“毒邪侵淫, 结聚于子门”, 治疗以辨病为主, 抓住“毒邪结聚”这一病机关键, 治法以攻毒散结为主, 以清毒栓宫颈上药外治, 使药物直接作用于病变局部, 药力直达病所。清毒栓中金银花性寒味甘, 清热解毒、化毒; 蜈蚣、全蝎解毒散结; 黄柏清热燥湿, 解毒消肿。现代医学研究金银花<sup>[4]</sup>、蜈蚣、黄柏具有抗病毒、抗炎、提高免疫功能的作用。临床观察清毒栓不仅对宫颈 HPV 感染有很好的疗效, 同时对宫颈糜烂也有显著疗效。通过细胞学、病理形态学和免疫组化特征观察: 治疗后宫颈病变组织中挖空细胞消失或较治疗前减少, 棘层及基底层肥厚, 角化不全、角化亢进及慢性炎症等均有不同程度的改善; 非典型增生治疗后亦有不同程度的改善, 细胞中病毒颗粒减少或消失。结果表明, 清毒栓可逆转宫颈 HPV 感染的细胞学、组织病理学特征, 能有效治疗宫颈 HPV 感染。可作为治疗的有效药物应用于临床。

## 参 考 文 献

1. 宋学红, 陈 晨, 宋玉芬, 等. 应用计算机辅助细胞系统检测子宫颈涂片中人乳头瘤病毒感染. 中华妇产科杂志 1998; 33(5): 261-264.
2. 范瑞强, 褚国维, 池风好, 等. 中药疣毒净治疗尖锐湿疣随机对照研究. 中国医药学报 1999; 14(2): 40-42.
3. 王兰芳, 陶 穆. 复方 5-氟脲嘧啶薄膜治疗子宫颈人乳头瘤病毒感染. 中华妇产科杂志 1992; 27(1): 49-50.
4. 余汉华. 金银花药理作用、炮制方法研究进展. 湖北中医杂志 1998; 20(2): 60-61.

(收稿: 2002-04-20 修回: 2002-06-30)

(上接第 730 页)

怎样提高 IVF 和 ICSI 的临床妊娠率, 是众多不孕患者及生殖医学领域所期盼解决的问题, 从多种途径着眼, 我们从中医角度辅以中药治疗, 也是方法之一。

滋肾育胎丸是一种成品中药, 开发于 1983 年<sup>[3]</sup>, 主要功能为补肾健脾、益气培元、养血安胎。临床广泛用于早期妊娠的保胎治疗, 对先兆流产有确切疗效<sup>[4]</sup>。基于该药的功能和疗效, 我们首次将其用于 IVF 或 ICSI 助孕术后的保胎治疗, 使得 IVF 或 ICSI 的胚胎种植率和临床妊娠率都得到了提高。

## 参 考 文 献

1. 罗丽兰. 不孕与不育. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 427.
2. 庄广伦. 辅助生育技术进展. 中国实用妇科与产科杂志 2001; 17(1): 4-5.
3. 张玉珍. 罗元恺教授经验方滋肾育胎丸临床总结 (附 150 例疗效分析). 新中医 1983; 15(3): 11-13.
4. 陈 倩, 赵瑞琳, 郭燕燕, 等. 滋肾育胎丸治疗先兆流产临床观察 231 例报告. 中华围产医学杂志 2001; 4(2): 85-87.

(收稿: 2002-03-18 修回: 2002-07-12)