聚甲酚磺醛溶液治疗宫颈 HPV 感染合并宫颈柱状上皮异位临床效果及转归分析

顾 晔，朱来芳*
（1. 同济大学附属第一妇婴保健院妇科，上海 201204；2. 上海市徐汇区大华医院妇科，上海 200237）

摘要：目的 研究聚甲酚磺醛溶液治疗宫颈人乳头瘤病毒（HPV）感染合并宫颈柱状上皮异位的临床效果及患者 HPV 转归情况。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月间入住上海市徐汇区大华医院的宫颈 HPV 感染合并宫颈柱状上皮异位患者 218 例。治疗组 109 例，使用聚甲酚磺醛溶液宫颈治疗；对照组 109 例，使用重组人干扰素 α2b 阴道泡腾胶囊阴道治疗。比较两组治疗 3 个疗程后 HPV 水平、宫颈柱状上皮异位情况和症状，并随访两组患者 HPV 转归情况。**结果** HPV 阳性患者 HPV 转阴率，治疗组高于对照组（$P < 0.05$）。宫颈柱状上皮异位和症状改善方面，治疗组均优于对照组（$P < 0.05$）。治疗组 HPV 平均清除时间为 8.34 个月（95% CI：7.39 ～ 9.31），中位清除时间 6 个月（95 %CI：4.95 ～ 7.05），对照组 HPV 平均清除时间为 9.18 个月（95% CI：8.27 ～ 10.10），中位清除时间 8 个月（95 % CI：7.31 ～ 8.69），两组差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。**结论** 聚甲酚磺醛溶液治疗宫颈HPV感染合并宫颈柱状上皮异位患者取得较好临床效果，可缩短患者HPV转阴时间，值得临床推广。

关键词：人乳头瘤病毒（HPV）；聚甲酚磺醛溶液；宫颈柱状上皮异位；转归分析
中图分类号：R711.32；R984 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)05-0324-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.05.008

Clinical efficacy and outcome analysis of policresulen solution in the treatment of cervical human papillomavirus infection with cervical erosion

GU Ye, ZHU Lai-fang*
(*1. Department of Gynecology, First Maternity and Infant Hospital Affilated to Tongji University, Shanghai 201024; 2. Department of Gynecology, Shanghai Xuhui District Dahua Hospital, Shanghai 200237, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the clinical efficacy and outcome analysis of policresulen solution in the treatment of cervical human papillomavirus (HPV) infection with cervical erosion. ***Methods*** A total of 218 patients with cervical HPV infection and cervical erosion during January 2014 to January 2016 were enrolled and divided into the treatment group (treated with policresulen solution for cervical administration, n=109) and the control group (treated with recombinant human interferon α2b vaginal effervescent capsule for vaginal administration, n=109). The HPV levels, cervical erosion and related treatment symptoms in two groups after 3 courses were compared. The HPV outcome in two groups was followed up. ***Results*** HPV negative rate in treatment group was higher than that in control group ($P<0.05$). The effect of cervical erosion and related symptoms in treatment group was better than those in control group ($P<0.05$). The average clearance time of HPV in treatment group was 8.34 months (95% CI: 7.39～9.31), the median clearance time was 6 months (95% CI: 4.95 ～ 7.05); The average clearance time in control group was 9.18 months (95% CI: 8.27～10.10) and the median clearance time was 8 months (95% CI: 7.31～8.69), the difference was statistically significant ($P<0.05$). ***Conclusion*** Policresulen solution has effective clinical results in the treatment of cervical HPV infection patients with cervical erosion, and can shorten the HPV negative time.

Key words: human papillomavirus (HPV); policresulen solution; cervical erosion; outcome analysis

收稿日期：2018-01-17；**修回日期：**2018-02-19
作者简介：顾 晔，住院医师，研究方向：临床妇科疾病的诊治。
通信作者：朱来芳，主治医师，研究方向：临床妇科疾病的诊治。

宫颈柱状上皮异位合并炎症是妇科常见病之一，在婚育期妇女中其发病率高达 40%左右，且逐年呈年轻化趋势[1]。常规宫颈炎脱落细胞筛查发现，多数宫颈柱状上皮异位患者伴有人乳头瘤病毒 (HPV) 感染[2]。研究已证实，高危型 HPV(HR-HPV) 持续感染是导致女性宫颈癌前病变及宫颈癌发生、发展的一个重要因素[3]。因此，早期积极治疗 HPV 感染，清除病变组织，对提高女性健康，预防宫颈癌具有积极意义。尽管近年来针对 HPV 感染的疫苗研究获得进展，但尚未发现治疗 HPV 感染特效药物[4]。目前有报道利用聚甲酚磺醛溶液尝试治疗宫颈 HPV 感染，但对具体效果及其对 HPV 病毒转归影响仍缺乏循证医学证据[5]。本研究旨在回顾性研究聚甲酚磺醛溶液对宫颈 HPV 感染合并宫颈柱状上皮异位患者的治疗效果及治疗后 HPV 病毒转归情况，以期为 HPV 感染的临床治疗提供参考。

1　资料与方法

1.1　病例选择

选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月期间，在上海市徐汇区大华医院妇科接受治疗的宫颈 HPV 感染合并宫颈柱状上皮异位患者 218 例，随机分为聚甲酚磺醛溶液治疗组（治疗组，n = 109）和重组人干扰素 α2b 阴道泡腾胶囊治疗组（对照组，n = 109）。本研究经院伦理委员会批准，分组征得受试者同意，且所有患者均已签署知情同意书。

纳入标准：①女性，年龄≥ 18 岁，有性生活史；② HPV 高危型 DNA(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68) 检测为阳性或者弱阳性；③病变按宫颈柱状上皮异位所占宫颈面积的大小可分为Ⅰ～Ⅲ度者[6]；④宫颈细胞学检测未见异常上皮细胞和癌细胞者，或宫颈液基薄层细胞检测 (TCT) 结果提示不典型鳞状细胞 (ASCUS) 者，但阴道镜活检病理报告正常。

排除标准：①免疫功能低下或正使用免疫抑制剂治疗者；②妊娠期、哺乳期妇女；③生殖道急性炎症；④不能接受全程治疗或随访，精神障碍患者；⑤过敏体质、药物过敏者。

1.2　药品

聚甲酚磺醛溶液商品名：益宝疗，华北制药股份有限公司生产，规格：25 ml/ 瓶，生产批号：1710101 等。重组人干扰素 α2b 阴道泡腾胶囊商品名：辛复宁，上海华新生物高技术有限公司生产，规格：80 万 IU/ 粒，生产批号：20171010 等。

1.3　方法

1.3.1　治疗方法

治疗组：采用聚甲酚磺醛溶液宫颈局部治疗。具体操作：月经干净后第 3 天开始治疗，患者取截石位，窥阴器暴露宫颈，棉签去除宫颈、阴道分泌物，再用棉签浸透聚甲酚磺醛溶液放入宫颈管转动数次，停留在宫颈管内 5 min，再用稍大于宫颈柱状上皮异位面积的纱布浸透聚甲酚磺醛溶液，贴敷柱状上皮异位面 15 min，隔 4 d 治疗 1 次，治疗 3 次为一个疗程，连续 3 个疗程。治疗期间禁止坐浴及使用其他阴道内药物，禁止性生活。

对照组：使用重组人干扰素 α2b 阴道泡腾胶囊阴道用药治疗。具体操作：月经干净后第 3 天开始治疗，将重组人干扰素 α2b 阴道泡腾胶囊 1 粒，睡前置入阴道后穹窿，一日 1 次，治疗 12 次为一疗程，连续治疗 3 个疗程。治疗期间禁止坐浴及使用其他阴道内药物，禁止性生活。

1.3.2　观察指标

治疗前和疗程结束后，治疗组和对照组患者检测 HPV，采用 ABI7500（美国应用生物系统公司生产）仪器，使用核酸扩增荧光检测方法（凯普试剂）对符合诊断标准的 14 种 HR-HPV 进行检测。

1.3.3　疗效判断标准

抗 HPV 感染疗效判定：①转阴：HPV 亚型完全转阴；②好转：HPV 检测至少一种亚型转阴；③无效：HPV 未转阴，甚至阳性增加[7]。宫颈柱状上皮异位疗效判断：①治愈：宫颈柱状上皮异位创面完全愈合，生长出新的上皮细胞，宫颈炎及临床症状全部消失；②显效：宫颈柱状上皮异位创面减少

50% 以上，宫颈炎及临床症状明显改善；③有效：宫颈柱状上皮异位创面缩小至 1/3，宫颈炎及临床症状有所减轻；④无效：治疗前后所有症状均没有变化[8]。症状、体征判断：阴道分泌物是否减少，腰骶部酸痛是否明显减轻或消失，宫颈表面是否光滑，接触性出血是否消失。

1.3.4 随访观察

两组患者治疗 3 个疗程结束后，每间隔 4 ～ 6 个月随访 1 次，随访至治疗后 18 个月。随访内容为生殖道 HPV DNA 检测。治疗随访的终点事件为研究对象 HPV 清除。记录 HPV 清除时间，即为患者接受治疗起至随访检查 HPV 清除。研究对象在终点事件发生前出现外出迁移、拒绝继续参加本研究等退出研究的情况定义为失访。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料用例数和百分数表示，组间比较采用 χ^2 检验；计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较行配对 t 检验，采用 Mann-Whitney 秩和检验分析。患者随访 HPV 清除时间以月计算，用 Kaplan-Meier 分析法分析两治疗方案对 HPV 转归的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

治疗组患者年龄 21 ～ 70 岁，平均年龄（36.52±10.48）岁，对照组年龄 18 ～ 69 岁，平均年龄（37.76±9.93）岁。两组患者 HPV 感染情况及宫颈柱状上皮异位程度差异均无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，详见表 1。

2.2 治疗后患者 HPV 情况

治疗 3 个疗程后，HPV 阳性患者 HPV 转阴率，治疗组显著高于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），好转率和无效率，组间差异无统计学意义（$P > 0.05$）；HPV 弱阳性患者 HPV 转阴率、好转率和无效率，治疗组均与对照组相近，差异无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 2。

2.3 治疗后宫颈柱状上皮异位情况

治疗 3 个疗程后，Ⅰ～Ⅲ度宫颈柱状上皮异位症患者治愈率，治疗组均高于对照组，显效率、有效率和无效率组间差异均具有统计学意义（$P < 0.05$），详见表 3。

2.4 治疗后两组患者症状观察

治疗 3 个疗程后，阴道分泌物和脓性分泌物明显减少的患者、腰骶部酸痛消失的患者及接触性出血症状消失的患者例数，与对照组比较，治疗组更多，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），详见表 4。

2.5 随访及 HPV 病毒清除转归

治疗 3 个疗程后对两组患者随访，随访结果分析显示，治疗组患者失访 2 例，对照组患者失访 3 例。利用 Kaplan-Meier 分析两组患者治疗后 HPV 清除时间，结果显示，治疗组患者 HPV 平均清除时间为 8.34 个月（95% CI: 7.39 ～ 9.31），中位清除时间为 6 个月（95% CI: 4.95 ～ 7.05）；对照组患者平均 HPV 清除时间为 9.18 个月（95% CI: 8.27 ～ 10.10），中位清除时间为 8 个月（95% CI: 7.31 ～ 8.69）。两组差异均有统计学意义（$P < 0.05$）。

3 讨论

宫颈柱状上皮异位合并感染是妇科常见病，患

表 1 两组患者一般资料对比（n = 109）

Table 1 Comparison of general data between two groups（n=109）

	年龄/岁	HPV感染情况/例(%)		宫颈柱状上皮异位程度/例(%)		
		HPV阳性	HPV弱阳性	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度
治疗组	36.52±10.48	57(52.29)	52(47.71)	36(33.03)	34(31.19)	39(35.78)
对照组	37.76±9.93	56(51.38)	53(48.62)	35(32.11)	36(33.03)	38(34.86)

表 2　两组患者治疗 3 个疗程后 HPV 情况对比［n = 109，n(%)］

Table 2　Comparison of HPV levels after 3 courses between two groups［n=109，n(%)］

	HPV 阳性			HPV 弱阳性		
	转阴	好转	无效	转阴	好转	无效
治疗组	35(61.40)*	16(28.07)	6(10.53)	43(82.69)	0	9(17.31)
对照组	25(44.64)	17(30.36)	14(25.00)	39(73.58)	0	14(26.42)

与对照组比较，* P<0.05

vs control group, *P<0.05

表 3　两组患者 3 个疗程后宫颈柱状上皮异位情况［n(%)］

Table 3　Comparison of cervical columnar ectopy after 3 courses betweeen two groups［n(%)］

治疗前宫颈柱状上皮异位程度	治疗后宫颈柱状上皮异位情况			
	治愈	显效	有效	无效
Ⅰ度				
治疗组(n=36)	33(91.67)*	3(8.33)*	0*	0*
对照组(n=35)	1(5.71)	4(11.43)	5(14.29)	12(68.57)
Ⅱ度				
治疗组(n=34)	32(94.12)*	2(5.88)*	0*	0*
对照组(n=36)	0	6(16.67)	8(22.22)	22(61.11)
Ⅲ度				
治疗组(n=39)	19(48.72)*	14(35.90)*	4(10.26)*	1(5.13)*
对照组(n=38)	0	7(18.92)	12(32.43)	19(48.65)

与对照组比较，* P<0.05

vs control group, *P<0.05

表 4　两组患者治疗 3 个疗程后症状改善率比较［n = 109，n(%)］

Table 4　Comparison of the proportion of symptoms improved after 3 courses between two groups［n = 109，n(%)］

	分泌物减少	脓性分泌物减少	腰骶部酸痛消失	接触性出血消失
治疗组	82(75.23)*	80(73.39)*	63(57.80)*	32(29.35)*
对照组	61(55.96)	55(50.46)	46(42.20)	19(17.43)

与对照组比较，* P<0.05

vs control group, *P<0.05

者常伴 HPV 感染[9]。HPV 是一种嗜上皮性的无包膜双链 DNA 病毒，主要通过性接触传播，能特异性感染人类生殖道、外阴、肛门等处的表皮和黏膜鳞状上皮[10]。根据其致瘤性，分为 HR-HPV 和低危型人乳头瘤病毒（LR-HPV）。已证实，HR-HPV 持续感染可对宿主宫颈上皮 DNA 整合，是导致宫颈上皮内瘤变（CIN）和宫颈癌发生、发展的关键[11-12]。因此，积极预防和治疗 HR-HPV 持续感染，能够预防宫颈上皮内瘤变（CIN）、宫颈癌的发生[13]。目前治疗 HPV 感染主要包括物理、药物、免疫和手术治疗等方法[12]，但至今尚未发现针对 HPV 持续感染的特效药物[14]。

聚甲酚磺醛溶液的成分为甲醛和间甲酚磺醛聚合物，具有强酸性，主要通过对组织的蛋白质变性凝固作用，杀灭宫颈表面的病原微生物（包括细菌、真菌、支原体、滴虫和原虫等）。聚甲酚磺醛溶液通过引起宫颈表面柱状上皮细胞蛋白变性和肿胀，导致组织坏死、脱落，而促进组织再生及上皮组织再覆盖产生修复宫颈作用。有研究证实，聚甲酚磺醛溶液对完整皮肤及皮下组织无明显刺激作用[15]。梁丽仪等[16]研究中，治疗组患者接受壳聚糖宫颈抗菌膜联合聚甲酚磺醛溶液治疗，对照组给予常规保妇康栓治疗，结果发现，治疗组宫颈 HPV 感染的痊愈率和总有效率分别达到了 67.27% 和 89.09%，较对照组的 55.45% 和 77.27% 显著提高。黄春惠等[17]研究发现，宫炎平片联合聚甲酚磺醛溶液治疗后 HPV 转阴率为 80.00%，显著高于宫炎平片单药治疗组（62.00%）。庄琼[18]研究发现，聚甲酚磺醛溶液联合保妇康栓治疗宫颈糜烂临床疗效较为满意，可全面提高疗效，加速糜烂面愈合，减轻伴随症状。因此，

本研究尝试利用聚甲酚磺醛溶液对宫颈 HPV 感染合并宫颈柱状上皮异位患者进行治疗，3 个疗程后分析发现，患者 HPV 感染转阴率及宫颈柱状上皮异位情况均取得较好效果，对 HPV 阳性患者，治疗组 HPV 转阴率高于对照组（$P < 0.05$）。聚甲酚磺醛溶液引起的 HPV 转阴作用，可能与其在引起蛋白质变性坏死时对 HPV 也产生清除有关，具体机制需进一步研究。对Ⅰ～Ⅲ度宫颈柱状上皮异位及阴道分泌物、脓性分泌物、腰骶部酸痛、接触性出血症状改善方面，治疗组均优于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。这可能与聚甲酚磺醛溶液酸性强、选择性破坏病变组织，使病原体萎缩和分解，恢复宫颈的生理状态有关。

本次研究中，对照组使用的干扰素 α2b 阴道泡腾胶囊，是临床目前治疗宫颈 HPV 感染的常用药[19]。本研究显示，治疗组和对照组 HPV 治疗均有效果，但对于 HPV 阳性患者的治疗效果，治疗组优于对照组，对 HPV 弱阳性患者两组无明显差异。

本研究对两组患者随访，发现治疗组患者 HPV 平均清除时间和中位清除时间均短于对照组（$P < 0.05$）。有研究表明，人体自身免疫系统在 6 ～ 18 个月内可使 HR-HPV 转阴[20]。HPV 平均清除时间和中位清除时间差异，可能与聚甲酚磺醛溶液较干扰素对病变组织蛋白变性坏死作用明显、更有利于对 HPV 清除相关。

本研究存在样本量相对较少，缺少对不同病毒亚型预后的分析。今后还需对不同 HPV 亚型进行大样本研究，分析其治疗效果及预后影响。

4 结论

聚甲酚磺醛溶液治疗宫颈 HPV 感染合并宫颈柱状上皮异位患者有较好疗效，有利于患者 HPV 转阴，对宫颈柱状上皮异位及相关症状改善疗效优于对照组，可缩短患者 HPV 转阴时间，值得临床推广。

参考文献：

[1] 金敏丽, 金丽君, 胡彩燕. 人乳头状瘤病毒感染与宫颈糜烂的相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(7): 1650-1651, 1659.

[2] 周潞, 黄薇. 不孕与宫颈人乳头瘤病毒感染的关系研究[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(2): 147-149.

[3] Wardak S. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer[J]. Med Dosw Mikrobiol, 2016, 68(1): 73-84.

[4] 艾星, 王朝云, 杨志敏, 等. 人乳头瘤病毒疫苗国外注册的关键性临床试验简介[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(18): 2085-2089.

[5] 高音, 冯晓萍. 聚甲酚磺醛栓联合抗宫炎片治疗宫颈柱状上皮异位的临床效果观察[J]. 中国性科学, 2015, 24(2): 32-34.

[6] 宋利影, 李超英, 李玉梅, 等. 凝胶剂治疗宫颈糜烂研究进展[J]. 通化师范学院学报, 2017, 38(2): 58-60.

[7] 王丽军. 重组人干扰素α-2b凝胶联合膦甲酸钠氯化钠治疗宫颈HPV高危型感染的临床观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(25): 3173-3174.

[8] 索南措. 苦参凝胶辅助治疗宫颈糜烂的临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2017, 8(8): 94-94.

[9] 姜晓琦, 林盈, 周思英. 保妇康栓治疗宫颈糜烂合并高危型人乳头瘤病毒感染的临床观察[J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(1): 138-139.

[10] Depuydt T, Beert J, Bosmans E, *et al.* Human papillomavirus (HPV) virion induced cancer and subfertility, two sides of the same coin[J]. Facts Views Vision in Obgyn, 2016, 8(4): 211-222.

[11] 李晨, 程玉峰, 李爱禄. 妇科门诊女性人乳头瘤病毒感染型别分布特征及临床分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2015, (11): 73-76.

[12] Xia YF, Pei GH, Wang N, *et al.* miR-3156-3p is downregulated in HPV-positive cervical cancer and performs as a tumor-suppressive miRNA[J]. Virol J, 2017, 14(1): 20-20.

[13] 杨君, 周德平, 王彬, 等. 宫颈上皮内瘤变组织中 P16 蛋白表达与 HR-HPV 病毒载量的相关性研究[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(1): 43-45.

[14] 何鑫, 陶绘丞, 刘晨, 等. 医院机会性筛查人群 HR-HPV 感染的流行病学特征及与宫颈癌前病变的关系[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(2): 219-225.

（下转第 359 页）

[11] Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, *et al.* Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(1): e003255.

[12] Riegel B, Dickson VV. A qualitative secondary data analysis of intentional and unintentional medication nonadherence in adults with chronic heart failure[J]. Heart Lung, 2016, 45(6): 468-474.

[13] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, *et al*. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)[J]. Circulation, 2017, 136(3): 249-259.

[14] Witte KK, Byrom R, Gierula J, *et al.* Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(22): 2593-2603.

[15] Patel DB, Shah RM, Bhatt DL, *et al.* Guideline-appropriate care and in-hospital outcomes in patients with heart failure in teaching and nonteaching hospitals: findings from get with the guidelines-heart failure[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2016, 9(6): 757-766.

（责任编辑：雷　玲）

（上接第 328 页）

[15] 冯冬梅. 聚甲酚磺醛溶液联合微波治疗宫颈糜烂的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2015, 2(12): 15-16.

[16] 梁丽仪, 张秀群, 杨玮琳, 等. 探讨壳聚糖宫颈抗菌膜联合聚甲酚磺醛溶液对宫颈 HPV 感染的治疗效果[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(3): 324-325, 326.

[17] 黄春惠, 王海霞, 钟丽明. 聚甲酚磺醛溶液治疗宫颈人乳头瘤病毒感染疗效观察[J]. 北方药学, 2017, 14(4): 76-77.

[18] 庄琼. 聚甲酚磺醛溶液联合保妇康栓治疗宫颈糜烂 80 例的疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(7): 1231-1233.

[19] 陈蔚琳, 金力, 卢丹, 等. 重组人干扰素 α2b 阴道泡腾片治疗宫颈 HPV 感染的随机双盲对照研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(18): 3709-3711.

[20] Mittal S, Basu P, Muwonge R, *et al*. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline-A population-based cohort study[J]. Int J Cancer, 2017, 140(8): 1850-1859.

（责任编辑：雷　玲）

