

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 07. 027

# 氯喹那多-普罗雌烯阴道片联合锌硒宝对慢性宫颈炎合并 HPV 感染患者的疗效

张建礼

四川省成都市温江区妇幼保健院,四川成都 611130

**摘要:**目的 探讨氯喹那多-普罗雌烯阴道片联合锌硒宝对慢性宫颈炎合并人乳头瘤病毒(HPV)感染患者的临床疗效及对 HPV 转阴率的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月于该院住院的 90 例慢性宫颈炎合并 HPV 感染的患者为研究对象,采用随机数字表法将患者随机分为氯喹那多-普罗雌烯阴道片治疗组(对照组)与氯喹那多-普罗雌烯阴道片联合锌硒宝治疗组(联合组),每组 45 例,连续治疗 30 d,比较两组患者临床症状的改善情况、近期和远期疗效、治疗前及治疗 3 个月后血清炎症因子及免疫细胞水平。**结果** 联合组患者阴道排液量、脱痂止血时间以及创面愈合时间均显著少于对照组,联合组总有效率均显著高于对照组,且联合组 HPV 转阴率为 75.55%,显著高于对照组(44.44%),差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。治疗 3 个月后,联合组炎症因子水平显著低于对照组( $P < 0.05$ ),免疫细胞水平高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后 12 个月,联合组、对照组均未出现宫颈癌患者。**结论** 氯喹那多-普罗雌烯阴道片联合锌硒宝治疗有利于改善局部炎症,提高机体免疫细胞水平,疗效确切,有助于改善患者临床症状、提高 HPV 转阴率。

**关键词:**氯喹那多-普罗雌烯; 锌硒宝; 慢性宫颈炎; 人乳头瘤病毒

中图分类号:R711.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)07-0962-04

## Clinical effect of Chlorquinaldol Promestriene vaginal tablets combined with Xinxibao on chronic cervicitis complicated with HPV infection

ZHANG Jianli

Maternal and Child Health Hospital of Wenjiang District, Chengdu, Sichuan 611130, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of Chlorquinaldol Promestriene vaginal tablets combined with Xinxibao on chronic cervicitis complicated with human papillomavirus (HPV) infection and its influence on HPV negative rate. **Methods** A total of 90 patients with chronic cervicitis with HPV infection were selected from January 2016 to January 2018 in our hospital. The patients were randomly divided into the control group and the combined group, with 45 cases in each group. The patients in the control group were treated with Chlorquinaldol Promestriene vaginal tablets and the combined group was given Xinxibao tablets on the basis of the control group. The two groups were treated for 30 days. The improvement of clinical symptoms, short-term and long-term effects, serum inflammatory factors and immune cell levels were compared after treatment of the two groups. **Results** The vaginal drainage volume, the time of removal of scab, and the time of wound healing in the combined group were significantly lower than those in the control group. The total effective rate of the combined group was significantly higher than that of the control group, and the negative rate of HPV in the combined group was 75.55%, which was significantly higher than that in the control group (44.44%), difference was statistically significant ( $P < 0.001$ ). Three months after treatment, the inflammatory factors in the two groups decreased compared with those before treatment, and the immune cells increased before treatment, and the changes in the combined group were more obvious ( $P < 0.05$ ). Twelve months after treatment, there were no cervical cancer patients in the combined group and the control group. **Conclusion** Chlorquinaldol Promestriene vaginal tablets combined with Xinxibao can effectively improve the clinical symptoms and improve the negative rate of HPV.

**Key words:** Chlorquinaldol Promestriene; Xinxibao; chronic cervicitis; human papillomavirus

慢性宫颈炎是在多种因素引起宫颈损伤后,病原微生物侵入导致患者感染的一种妇科常见病,多由急性宫颈炎反复发作,治疗不及时、不彻底转变而来,严

重者可导致月经紊乱、不孕、宫颈癌,极大影响患者的身心健康<sup>[1]</sup>。研究指出,慢性宫颈炎的反复发作与人乳头瘤病毒(HPV)感染密切相关,而高危型的 HPV

感染是引起宫颈癌及癌前病变的重要原因之一<sup>[2]</sup>。因此,积极开展 HPV 筛查,对于防治慢性宫颈炎、宫颈癌具有重要的临床意义<sup>[3-4]</sup>。

目前临床常用的治疗方法有免疫、冷冻、药物治疗等,其中药物治疗具有较高的安全性,在临床中广泛应用。氯喹那多-普罗雌烯阴道片是一种复合制剂,可有效抑制病原微生物,同时可修复阴道及宫颈黏膜,恢复阴道的防御屏障功能。锌硒宝富含微量元素,可有效提高机体的免疫功能,是慢性宫颈炎常用的辅助治疗药物。本研究选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月本院收治的 90 例慢性宫颈炎合并 HPV 感染患者作为研究对象,观察氯喹那多-普罗雌烯阴道片联合锌硒宝的治疗效果以及对 HPV 转阴率的影响,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 90 例慢性宫颈炎合并 HPV 感染患者作为

研究对象,采用随机数字表法将患者分为对照组与联合组,每组 45 例。联合组年龄 23~57 岁、平均(32.79±4.38)岁,平均病程(12.63±2.49)月。对照组年龄 22~59 岁、平均(33.75±3.89)岁,平均病程(12.87±2.36)月。两组患者的年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究方案已经伦理委员会通过,所有患者及家属均知情同意并签订知情同意书。纳入标准:(1)均符合《妇产科学》中慢性宫颈炎诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)经液基薄层细胞学(TCT)检查合并 HPV 感染;(3)经阴道镜检查未出现宫颈上皮内瘤变(CIN),提示为炎性改变;(4)年龄 18~60 岁;(5)有性生活史的患者。排除标准:(1)妊娠、哺乳期女性;(2)合并阴道真菌、淋球菌、滴虫、支原体、衣原体等感染的患者;(3)心、肝、肾功能严重不全者;(4)合并恶性肿瘤、其他神经系统疾病;(5)对本研究中使用的药物过敏。

表 1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	病程 (月)	性生活史 (年)	首次性生活年龄 (岁)	性伴侣数 (个)	孕次 (次)	产次 (次)	流产次数 (次)
对照组	45	33.75±3.89	12.87±2.36	13.24±5.02	20.64±2.12	1.82±0.63	2.16±1.21	1.40±0.66	1.25±0.85
联合组	45	32.79±4.38	12.63±2.49	13.64±4.86	21.51±2.06	1.78±0.75	2.23±1.09	1.36±0.58	1.31±0.69
<i>t</i>		1.099	0.469	0.384	1.974	0.274	0.288	0.305	0.368
<i>P</i>		0.275	0.641	0.702	0.051	0.785	0.774	0.761	0.714

**1.2 方法** 对照组患者在月经结束 3~5 d 后开始使用氯喹那多-普罗雌烯阴道片,使用方法:将药片湿润后放置于阴道深部,1 片/晚,连续治疗 30 d,经期停止用药,治疗期间避免同房及盆浴。联合组患者在对照组基础上予以饭前嚼服锌硒宝片 0.5 g,2 次/天,连续治疗 30 d。

### 1.3 评价指标

**1.3.1 临床症状的改善及近期疗效** 比较两组患者经治疗后阴道排液量、脱痂止血时间以及创面愈合时间的差异。近期疗效:按 HPV 转阴率与宫颈炎评分改善率进行疗效判定。HPV 转阴率:在治疗后 3 个月、月经结束 3~4 d 后,用宫颈取样毛刷轻轻放置于宫颈口,向同一方向旋转 5 周后,将毛刷放置于含 TCT 保存液的小瓶内,采用 PCR 法检测 HPV-DNA 水平<sup>[6]</sup>,严格按试剂盒说明书操作;HPV-DNA 水平 $<1\text{ pg/mL}$ 为痊愈;HPV-DNA 水平下降 $\geq 60\%$ 为显效;HPV-DNA 水平下降 30%~59%为有效;HPV-DNA 水平下降 $<30\%$ 或进一步上升为无效。宫颈炎评分改善情况的评价:在治疗前及治疗 3 个月后进行宫颈炎评分(TCT 评分<sup>[7]</sup>+体征评分)。TCT 评分为阴性,宫颈表面光滑,改善率=100%,为痊愈;66% $\leq$ 改善率 $<100\%$ 为显效;33% $\leq$ 改善率 $<66\%$

为有效;改善率 $<33\%$ 为无效。

**1.3.2 血清炎性因子水平** 治疗前、治疗 3 个月后在清晨空腹时抽取所有患者 2~3 mL 肘静脉血,以 3 000 r/min 的速度离心后,取上层血清,采用 ELISA 法检测患者血清白细胞介素(IL)-1、IL-6 及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.3.3 免疫细胞水平** 治疗前、治疗 3 个月采用无菌窥阴器暴露宫颈,使用无菌棉签对宫颈分泌物进行取样,混合于无菌生理盐水中,以 10 000 r/min 速度离心,收集下层沉淀物,采用流式细胞术检测免疫细胞 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平变化情况。

**1.3.4 远期疗效** 治疗后 12 个月,两组患者均进行宫颈刮片细胞学检查,结果为阳性者进一步行宫颈及宫颈管活检,了解患者疗效。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组阴道排液量、脱痂止血时间以及创面愈合时间比较** 联合组患者阴道排液量、脱痂止血时间以

及创面愈合时间均显著短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组患者阴道排液量、脱痂止血时间以及创面愈合时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	脱痂止血时间 (d)	创面愈合时间 (d)	阴道排液量 (mL)
对照组	45	5.41 ± 1.52	4.33 ± 2.64	23.56 ± 3.68
联合组	45	4.63 ± 1.12	3.22 ± 2.12	19.44 ± 2.89
<i>t</i>		2.771	2.199	5.907
<i>P</i>		0.007	0.030	<0.001

**2.2 近期疗效** 结果表明,根据 HPV-DNA 水平对临床疗效进行评价,联合组总有效率为 93.33% (42/45),显著高于对照组的 80.00% (36/45),差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.691, P = 0.006$ );且联合组 HPV 转阴率为 75.55% (34/45),显著高于对照组的 44.44% (20/45),差异有统计学意义( $\chi^2 = 20.161, P < 0.001$ )。见表 3。根据宫颈炎评分对临床疗效进行评价,联合组总有效率为 86.67% (39/45),显著高于对照组的 71.11% (32/45),差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.270, P = 0.007$ )。见表 4。

表 3 两组患者基于 HPV-DNA 水平的临床疗效比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效
对照组	45	20(44.44)	8(17.78)	8(17.78)	9(20.00)
联合组	45	34(75.55)	5(11.11)	3(6.67)	3(6.67)

表 4 两组患者基于宫颈炎评分的临床疗效比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效
对照组	45	5(11.11)	13(28.89)	14(31.11)	13(28.89)
联合组	45	6(13.33)	21(46.67)	12(26.67)	6(13.33)

**2.3 两组患者血清炎性因子水平的比较** 治疗前两组患者血清炎性因子水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗 3 个月后,两组患者血清 IL-1、IL-6 以及 TNF- $\alpha$  水平均明显下降,且联合组显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

**2.4 两组患者免疫细胞水平的比较** 治疗前两组患者免疫细胞水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗 3 个月后,两组患者 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均明显升高,且联合组显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 5 两组患者血清炎性因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-1(pg/L)		IL-6(ng/L)		TNF- $\alpha$ (pg/L)	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
对照组	45	11.87 ± 3.42	9.64 ± 2.12*	1.09 ± 0.33	0.72 ± 0.23*	0.75 ± 0.21	0.56 ± 0.15*
联合组	45	11.88 ± 3.39	7.68 ± 2.20*	1.08 ± 0.36	0.51 ± 0.14*	0.73 ± 0.19	0.41 ± 0.10*
<i>t</i>		0.014	4.303	0.137	5.232	0.474	5.582
<i>P</i>		0.989	<0.001	0.891	<0.001	0.637	<0.001

注:与同组治疗前比较,\*  $P < 0.05$ 。

表 6 两组患者免疫细胞水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
对照组	45	20.42 ± 6.55	26.51 ± 7.12*	20.31 ± 6.15	23.72 ± 8.15*	0.79 ± 0.16	0.97 ± 0.11*
联合组	45	20.39 ± 6.49	30.62 ± 8.20*	20.36 ± 6.09	29.39 ± 7.69*	0.78 ± 0.17	1.16 ± 0.14*
<i>t</i>		0.022	2.539	0.039	3.394	0.287	7.159
<i>P</i>		0.983	0.013	0.969	0.001	0.775	<0.001

注:与同组治疗前比较,\*  $P < 0.05$ 。

**2.5 两组患者远期疗效的比较** 治疗后 12 个月对患者进行随访,因外出、中断治疗等原因共有 6 例失访病例,最终联合组发现宫颈刮片细胞学检查结果为阳性的患者 2 例,行活检均已排除宫颈癌;对照组发现细胞学检查结果阳性的患者 4 例,行活检均已排除宫颈癌;两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.6 药物不良反应** 两组患者治疗过程中组无充血、水肿,亦未出现外阴瘙痒等药物不良反应,治疗耐

受性好。

### 3 讨论

宫颈炎是一种由于宫颈受到损伤和病原体侵袭而导致的妇科生殖道炎症,多见于育龄期女性。宫颈是阻断病原体入侵上生殖道的首要防线<sup>[8]</sup>。由于宫颈管处的皮肤组织为单层柱状上皮,其抗感染作用较弱,易受到性交、分娩、流产、手术等机械性刺激而受损,从而引发感染。这种长期的慢性刺激易导致宫颈

发生癌前病变,最终导致宫颈癌的发生。

HPV 感染是导致患者发生宫颈炎最常见的因素,该病毒是一种双链环状的 DNA 病毒,可特异性感染人体皮肤及黏膜。目前已发现的 HPV 亚型有 200 余种,分为高危型和低危型,其中最常见致癌亚型是 HPV16 和 HPV18<sup>[9-11]</sup>。近年来,宫颈炎的发病呈年轻化趋势,尤其在经济欠发达的国家和地区,该病发病率较高,给女性生殖健康带来极大的危害<sup>[12]</sup>。相关研究显示,宫颈癌的发病过程相对缓慢且连续,而宫颈炎患者持续的 HPV 感染更易导致患者发生宫颈癌,早期治疗宫颈炎对预防宫颈癌具有重要作用<sup>[13]</sup>。

目前,临床上对于合并 HPV 感染慢性宫颈炎患者的治疗尚未有统一的治疗方案。常用的治疗方法有物理治疗和药物治疗两种,物理治疗主要包括激光、宫颈电热圈环切术(LEEP)、微波治疗等,其中,LEEP 是目前治疗宫颈炎和进一步确诊的常用方法,虽然操作简单,易掌握,手术时间短,但损伤较大,存在发生并发症的风险,且对高危型 HPV 感染的远期复发率无降低作用<sup>[14]</sup>,而局部药物治疗具有无手术创伤,并发症少,且经济安全的特点。

氯喹那多-普罗雌烯阴道片是一种广谱的抗菌剂,内含氯喹那多和普罗雌烯两种成分。氯喹那多可有效抑制病原微生物,普罗雌烯可修复阴道及宫颈黏膜,恢复阴道的防御屏障功能,同时还可改善阴道的微环境,与传统局部雌激素制剂相比,普罗雌烯穿透性较差,全身吸收作用很小,不良反应更少<sup>[15]</sup>。锌硒宝是一种含多种微量元素的活性蛋白,锌可增强人体免疫力,促进伤口的愈合,加强抗炎作用;硒可促进机体产生抗体,使吞噬细胞功能增强,提高机体免疫功能。

本研究采用氯喹那多-普罗雌烯阴道片联合锌硒宝治疗合并 HPV 感染的慢性宫颈炎患者,结果显示,联合组患者临床症状的改善情况、近期疗效以及 HPV 转阴率、血清炎性因子水平及免疫细胞水平均显著优于对照组。分析其原因可能为:(1)氯喹那多-普罗雌烯阴道片具有较强的抗菌作用,可改善阴道局部微环境,加速创面的修复;(2)HPV 的传播方式以接触传播为主,随着创面的愈合,阴道内环境的改变,HPV 感染风险大幅度下降,同时机体存在自身免疫力,可自行清除 HPV;(3)锌硒宝中含微量元素锌,锌可促进胸腺细胞的发育,产生大量胸腺素,刺激 T 淋巴细胞的释放,促进 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 细胞的产生,提高机体免疫功能,与氯喹那多-普罗雌烯阴道片有协同作用。

综上所述,氯喹那多-普罗雌烯阴道片联合锌硒宝治疗慢性宫颈炎合并 HPV 感染患者可有效改善临床症状、提高 HPV 转阴率,疗效确切,能够改善局部炎

症及机体免疫细胞水平。

## 参考文献

- [1] 陈燕燕. 自拟清热祛湿解毒方治疗慢性宫颈炎并 HPV 感染的临床疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(5): 719-720.
- [2] SCHMITT M, DEPUYDT C, BENOY I, et al. Multiple human papillomavirus infections with high viral loads are associated with cervical lesions but do not differentiate grades of cervical abnormalities [J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(5):1458-1464.
- [3] 陈虹虹, 谭嘉莉. HPV 在宫颈炎、宫颈癌前病变、宫颈癌中的检测意义观察[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(20): 3748-3749.
- [4] MIRZAIKASHANI E, BOUZARI M, TALEBI A, et al. Detection of human papillomavirus in chronic cervicitis, cervical adenocarcinoma, intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma [J]. Jundishapur J Microbiol, 2014, 7(5):e9930.
- [5] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 262-263.
- [6] 王萍, 贾小文. 不同 HPV DNA 检测方法在子宫颈肿瘤诊断中的应用研究与进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 26(6):1329-1331.
- [7] 张茗, 金冬玲, 脱晋, 等. TCT 联合高危型 HPV 检测在宫颈病变筛查中的价值初探[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(3):214-216.
- [8] 覃焯, 王红丽, 任彤. 宫颈癌及宫颈上皮内瘤病变与生殖道感染的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(4):811-813.
- [9] 周建芳, 王玉霞. 妇科疾病患者 HPV 感染及其因素分析[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(2):311-313.
- [10] 刘文姬, 刘志强, 郭庆枝, 等. HPV 疫苗接种及其对宫颈癌筛查方案影响研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(3):228-231.
- [11] 王稳, 伏世杰, 张师前. 2017 ESMO《宫颈癌临床实践指南:诊断、治疗和随访》解读[J]. 医学综述, 2018, 24(10): 1873-1877.
- [12] CHEN W, ZHENG R, BADE P D. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(22): 115-132.
- [13] 刘明月, 崔璐, 李晓枫, 等. 大连某农村妇女高危型 HPV 持续感染的影响因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(16):58-63.
- [14] 孔徐萍, 王唯迪, 陆建英. 慢性宫颈炎合并 HPV 感染的治疗进展[J]. 甘肃中医, 2011, 24(6):40-42.
- [15] 张惠霞, 刘杰. 氯喹那多-普罗雌烯阴道片与奥平栓对慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染的临床疗效对比及安全性[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(7):80-83.