

文章编号: 1005-0957 (2023) 11-1130-05

· 专题研究 ·

针药并用治疗宫颈单纯高危型 HPV 感染的临床研究

兰晓玉¹, 王辉², 史崑¹, 孙小红¹, 王陶然¹

(1. 北京老年医院, 北京 100095; 2. 北京小汤山医院, 北京 102211)

【摘要】 目的 观察针药并用治疗宫颈单纯高危型人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染的临床疗效及其对机体免疫功能的影响。**方法** 将 120 例宫颈单纯高危型 HPV 感染患者随机分为治疗组和对照组, 每组 60 例。对照组采用外用重组人干扰素 α -2b 胶囊治疗, 治疗组在对照组的基础上采用腹针治疗。观察两组治疗前后 HPV DNA 定量、免疫功能及匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分变化, 并比较两组 HPV 转阴率。**结果** 两组治疗后 HPV DNA 定量低于治疗前, 且治疗组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗后 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞数量及 CD4⁺/CD8⁺ 低于治疗前及对照组($P < 0.05$)。治疗组治疗后 PSQI 评分中睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠障碍、睡眠效率、日间功能评分及总分低于治疗前和对照组($P < 0.05$)。治疗组 HPV 转阴率高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 针药并用可以改善宫颈单纯高危型 HPV 感染患者的机体免疫力, 降低 HPV DNA 的数值, 提高 HPV 转阴率, 改善睡眠质量。

【关键词】 针药并用; 腹针; 人类乳头瘤病毒; 免疫功能; 匹兹堡睡眠质量指数

【中图分类号】 R246.3 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2023.11.1130

Clinical study of acupuncture combined with medication in treating cervical simple high-risk HPV infection

LAN Xiaoyu¹, WANG Hui², SHI Kun¹, SUN Xiaohong¹, WANG Taoran¹. 1.Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China; 2.Beijing Xiaotangshan Hospital, Beijing 102211, China

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of acupuncture plus medication in treating cervical simple high-risk human papillomavirus (HPV) infection and the effect on immune function. **Method** A total of 120 patients with cervical simple high-risk HPV infection were randomly divided into a treatment group and a control group, with 60 cases in each group. The control group was treated with the external use of recombinant human interferon α -2b capsules, and the treatment group was given additional abdominal acupuncture therapy. The post-treatment changes in HPV DNA load, immune function, and Pittsburgh sleep quality index (PSQI) score were observed, and the HPV clearance rate was compared between the two groups. **Result** The HPV DNA load decreased after the treatment in both groups and was lower in the treatment group than in the control group, showing statistical significance ($P < 0.05$). The numbers of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T cells and CD4⁺/CD8⁺ dropped after the intervention in the treatment group and were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the PSQI component scores of sleep quality, sleep latency, sleep duration, sleep disturbances, sleep efficiency, and daytime function and the general score decreased in the treatment group and were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The treatment group had a higher HPV clearance rate than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Acupuncture plus medication can strengthen immunity, lower HPV DNA load, enhance HPV clearance rate, and improve sleep quality in patients with cervical simple high-risk HPV infection.

基金项目: 北京市医院管理局“青苗”计划(QML20182101)

作者简介: 兰晓玉(1980—), 女, 副主任医师, 硕士, Email: lanxy1001@163.com

通信作者: 王辉(1980—), 男, 副主任医师, Email: 15120025581@163.com

[Key words] Acupuncture medication combined; Abdominal acupuncture; Human papillomavirus; Immune function; Pittsburgh sleep quality index

人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是双链环状 DNA 病毒,主要依据其致病力及致癌作用分类包括高危型 HPV 和低危型 HPV。真实世界中 HPV 感染极为常见,高危型 HPV(high risk HPV, HR-HPV)高危型别包括 16、18、31、32、33、39、45、51、52、56、58、59、68 型,其中 HPV16/18 亚型是诱发宫颈癌变风险最高的类型^[1]。研究^[2-3]表明同一高危型 HPV 持续性感染是引起宫颈癌的十分必要因素,严重威胁了女性的生命健康。据统计^[4],中国每年新发宫颈癌病例超过 10 万例,每年因宫颈癌引起的死亡病例 4.8 万例,几乎所有宫颈癌患者均与高危型 HPV 持续感染有关。随着现代检测技术的发展,宫颈 HPV 的分型检测在日常门诊诊疗中已经相当普遍,HPV 感染的检出率也是越来越高,感染 HPV 的患者尤其是高危型 HPV 持续感染的患者往往都会存在情绪焦虑,进一步影响睡眠的质量,从而直接影响病情的发展。本研究采用针药并用的治疗方法对就诊的宫颈单纯高危型 HPV 感染女性患者(阴道镜活检病理结果均为 CIN1)进行研究分析。

1 临床资料

1.1 一般资料

120 例宫颈单纯持续性高危型 HPV 感染的患者均来自于北京老年医院妇科门诊,根据患者的就诊先后顺序,将符合标准的患者进行编号,分别从 1 到 120 号标注,并按照 1:1 随机分为治疗组和对照组,每组 60 例。治疗组年龄 48~60 岁,平均(51±3)岁;病程 4~60 个月,平均(30.24±10.26)个月。对照组年龄 48~60 岁,平均(49±3)岁;病程 5~68 个月,平均(28.97±10.41)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]和《中医妇科学》^[6]中肝肾阴虚型拟定。主症为带下色白或黄,质稀或稠,量少或多;阴中瘙痒,干涩灼热;腰酸膝软。次症为头晕,耳鸣,耳聋,口干咽燥,性交疼痛,失眠健忘,齿松发脱,舌红少苔,脉沉细无力。上述主症至少具备 2 项,次症 3 项可诊断。

1.2.2 西医诊断标准^[4]

宫颈单纯持续性高危型 HPV 阳性患者,阴道镜活检病理结果为 CIN1。

1.3 纳入标准

符合诊断标准;签署知情同意书。

1.4 排除标准

全身其他器官严重疾病者;患有妇科肿瘤、重度子宫颈炎等疾病者^[7];有晕针史者;近 1 个月对该病进行过治疗者。

2 治疗方法

2.1 对照组

每晚睡前将 1 粒外用重组人干扰素 α -2b 胶囊置于阴道的后穹隆处,连续 10 d 为 1 个疗程,中间停药 20 d,重复开始下 1 个疗程,共治疗 3 个疗程,避开经期。

2.2 治疗组

在对照组基础上采用薄氏腹针治疗。采用 0.22 mm×30 mm “薄氏腹针专用针”一次性管针,主穴取引气归元穴(气海、关元、中脘和下脘),配穴取滑肉门、外陵、商曲、气穴、期门和大横。叮嘱患者治疗前将小便排空,放松精神,仰卧位于平板床上,充分暴露腹部皮肤,医用乙醇常规消毒上述腧穴皮肤部位,先取主穴,后取配穴,主穴采用深刺的手法,配穴采用中刺手法,针刺时注意避开毛孔以及皮下血管,持针快速直刺入腧穴皮下,每次留针 20 min^[8]。每日 1 次,10 次为 1 个疗程,中间停止治疗 20 d,开始下 1 个疗程,共治疗 3 个疗程,避开经期。

治疗期间禁用其他药物,禁止性生活,禁止坐浴。停止治疗 3 d 后进行疗效比较。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 HPV DNA 定量

采用基因杂交捕获技术检测 HR-HPV DNA 含量。

3.1.2 免疫功能

采用北京怡美通德科技发展有限公司提供的外周血 CD3、CD4、CD8 检测试剂盒。对样本进行 2 800 r/min 13 min 离心处理,去除上清液后,将下层

细胞放到含有肝素的抗凝管内,利用流式细胞分析仪检测 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞数量及 CD4⁺/CD8⁺)。

3.1.3 睡眠质量

采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表进行评估,分值越高表示其睡眠质量越差。PSQI 是目前用来评价睡眠质量最常用的量表之一,量表包括 7 个维度,总共 18 个条目,每个条目分数范围为 0~3 分^[9],根据患者实际情况选择分值,所有条目的分数之和为量表的总得分,分值越高提示睡眠质量越差^[9]。治疗前后分别对 7 个维度指标中的睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠障碍、睡眠效率、日间功能 6 个(因观察期间停用催眠药,催眠药物维度观察除外)项目进行具体分析,综合判定睡眠质量治疗前后的对比情况^[10]。

3.1.4 HPV 转阴率

观察治疗前后两组 HPV 转阴率。

3.2 统计学方法

数据分析采用 SPSS22.0 统计软件进行处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以率表示,比较采用卡方检验。以

$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 两组治疗前后 HPV DNA 定量比较

两组治疗后 HPV DNA 定量低于治疗前,且治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 两组治疗前后 HPV DNA 定量比较($\bar{x} \pm s$)

单位:pg · mL ⁻¹			
组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	60	185.41±22.33	100.52±20.32 ¹⁾
治疗组	60	190.39±20.12	53.12±18.63 ¹²⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

3.3.2 两组治疗前后免疫功能比较

治疗组治疗后 CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞数量及 CD4⁺/CD8⁺ 低于治疗前及对照组($P<0.05$)。详见表 2。

3.3.3 两组治疗前后 PSQI 评分比较

治疗组治疗后 PSQI 评分中睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠障碍、睡眠效率、日间功能评分及总分低于治疗前和对照组($P<0.05$)。详见表 3。

表 2 两组治疗前后免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(60 例)		治疗组(60 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺ /mL	1.66±1.22	1.58±1.12	1.76±1.01	0.96±0.75 ¹²⁾
CD4 ⁺ /mL	1.35±0.96	1.26±1.04	1.28±1.14	0.48±0.66 ¹²⁾
CD8 ⁺ /mL	1.54±0.48	1.50±0.50	1.48±0.54	0.94±0.36 ¹²⁾
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.25±0.96	1.18±0.90	1.12±1.04	0.54±0.72 ¹²⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

表 3 两组治疗前后 PSQI 评分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分

项目	对照组(60 例)		治疗组(60 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
睡眠质量	1.55±0.53	1.52±0.61	1.47±0.74	0.56±0.67 ¹²⁾
入睡时间	1.68±1.24	1.56±1.02	1.74±1.11	0.95±0.74 ¹²⁾
睡眠时间	1.33±0.98	1.28±1.01	1.25±1.04	0.45±0.63 ¹²⁾
睡眠障碍	1.52±0.47	1.50±0.52	1.48±0.58	0.92±0.33 ¹²⁾
睡眠效率	1.15±0.95	1.08±0.88	1.02±1.04	0.44±0.78 ¹²⁾
睡眠药物	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
日间功能	1.78±0.84	1.82±0.82	1.85±0.78	0.89±0.30 ¹²⁾
总分	6.88±3.24	7.04±2.96	7.22±3.05	4.21±2.12 ¹²⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

3.3.4 两组 HPV 转阴情况比较

治疗组 HPV 转阴率高于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 两组 HPV 转阴情况比较

单位: 例 (%)			
组别	例数	未转阴	转阴
对照组	60	53 (88.3)	7 (11.7) ¹⁾
治疗组	60	43 (71.7)	17 (28.3)

注: 与对照组比较 ¹⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

宫颈 HPV 感染日益受到关注, 多项研究^[11-13]证实同一类型高危型 HPV 持续感染是发展成宫颈癌的十分必要因素。多项回顾性研究^[14-15]发现, 对于宫颈癌患者癌组织进行检测, 其中 90% 的患者癌组织中可检测到 HPV 感染。

HPV 感染的治疗目前没有统一的标准治疗方案, 目前针对 HPV 感染的治疗主要是期待疗法以及宫颈局部保守治疗, 宫颈局部治疗包括物理治疗、药物治疗等。其中物理治疗的原理主要是通过各种冷效应或是热效应对宫颈进行处理, 常见的有宫颈冷冻治疗、激光治疗, 另外也有应用聚焦超声治疗、光动力治疗等。物理治疗可以直接杀灭宫颈表面病毒, 又可以破坏 HPV 感染的宫颈组织, 改变其赖以生存的环境条件, 从而达到清除 HPV 的目的, 但物理治疗也有弊端, 可能会引起感染、出血、宫颈管狭窄等。药物治疗目前没有特异性较高的抗病毒药物, 常见包括口服清热解毒中成药及局部外用抗病毒药物, 药物治疗主要是干扰素, 干扰素有明确的抗病毒作用, 且高效广谱, 能够对抗病毒, 抑制细胞增殖, 同时还具有多重免疫调节作用, 局部应用可以抑制宫颈腺体分泌, 调节保持阴道微环境菌群平衡, 进而提高机体局部防御抵抗病毒能力。干扰素置于阴道后穹隆, 直接覆于宫颈局部表面, 通过与细胞表面的特异性膜受体相结合, 引起各种细胞反应, 不仅可以增强单核巨噬细胞的吞噬功能, 同时可以增强淋巴细胞对靶细胞的细胞毒性作用, 而且具有天然杀伤细胞的功能, 多管齐下, 达到清除 HPV 病毒的功效。贾平^[16]应用重组人干扰素对 50 例 HPV 感染的患者进行治疗, 治疗后密切随访 3 个月, 得到的结果证实干扰素清除体内 HPV, 安全有效。

睡眠质量与机体免疫力息息相关, 有研究^[17]表明

HPV 感染患者的睡眠质量均较差, 证实 HPV 感染影响的不仅仅是患者的躯体健康, 会给患者带来精神上的压力, 持续 HPV 感染患者担心自己随时会宫颈病变, 身体健康受到极大威胁, 遂整日处于焦虑、抑郁的状态, 不良情绪会进一步降低患者的睡眠质量, 使得机体免疫力日益下降, 进而引起患者其他系统出现不同的躯体症状, 躯体的不适, 更加加重患者的焦虑情绪及睡眠障碍, 负反馈循环, 更加影响 HPV 转阴的时间。

薄智云教授通过 30 多年的临床实践积累, 发现在人体腹部存在着一个反射区域, 以肚脐为中心, 辐射腹部四周, 在这个区域分布着一些腧穴, 将各个腧穴连接后, 形成一幅治疗图, 外形酷似乌龟, 故称之为“神龟图”, 通过针刺这些腧穴的不同组合方案, 可以治疗多种疾病, 通过不断总结, 发明了其独有的一套针刺疗法——腹针疗法^[13]。综合文献^[18]报道, 腹针疗法以“引气归元、腹四关”为主方, 随证配穴, 可以治疗多种慢性病、疑难病。因其高效、快捷、无痛、安全的优点, 现已逐渐广泛应用于临床, 可以治疗多种疾病^[19], 且具有周期短、可操作性强、稳定性好的特点。

腹针取穴以神阙为中心, 向腹部四周辐射, 向上至中脘为 8 寸, 向下至耻骨联合上缘为 5 寸, 左右两侧至腹部外侧缘为 6 寸进行分寸取穴^[20]。气海为先天元气凝聚之所, 可以汇聚元气、调畅气机。《针灸资生经》: “气海者, 盖人之元气所生也。”关元为足三阴经与任脉的交会穴, 可以补益肝脾肾, 培元固本, 与气海合用, 可以共同滋补肝肾, 以促先天之本; 中脘、下脘均为任脉之会, 均属胃脘, 二穴共同调理气机升降, 调运中焦, 以补后天之脾胃^[19]。四穴均位于腹中任脉, 任脉起于胞中, 为“阴脉之海”, 主要为调节阴经气血, 四穴合用, 在腹针疗法中称为“引气归元”, 具有调理脾胃、滋补肝肾的作用, 寓滋补后天以养先天之意, 能有效改善患者肝肾阴虚的症状。滑肉门、外陵二穴分别位于神阙之上下, 前者主运化脾土, 意指将脾土水谷精微在风气的运化下输布人体各部, 后者意指将脾土水谷精微输送至胃经之外, 二者互相配合共同运化脾土, 疏理经气, 布泽水谷精微, 使脏腑之气血调达, 遍布全身, 通达四肢, 亦可降逆除烦, 缓解精神紧张, 同时配合“引气归元”四穴, 补肾固本, 调达气血, 梳理经气使之上疏下达肢体末端, 使脏腑之气血布散全身, 合称为“腹四关”^[19]。商曲属足少阴肾经, 肾经冲脉气血在此穴吸收后缓慢上行, 具有健脾和胃、运化水湿之功; 气

穴亦属足少阴肾经,为冲脉与足少阴肾经之会穴,具有补益肾气、调理冲任之功,肾经、冲脉的气血在此交汇、氤氲变化;二穴合用可以交通肾经与冲脉气血,输布全身。期门属足厥阴肝经,为肝之募穴,天之中部的水湿之气由此输入肝经,具有健脾疏肝,理气活血之功;大横属足太阴脾经,足太阴、阴维之会,为天部横向传输水湿风气,此穴可以温中散寒,调理脾胃,脾胃运化正常,水谷精微得以运化四肢百骸,人体气血才能充足^[21]。诸穴配合,疏通冲任二脉气血,条畅脏腑经络气机,同时滋补肝肾,平衡阴阳,可有效促进体内气血充足,冲任气血通畅,脏腑经络气机条畅,正气存内,邪不可干;可以较明显地改善患者的睡眠质量,促进身体疲劳状态迅速恢复,提高身体代谢,提高患者机体免疫力,从而消灭侵入人体的病毒,遂可降低 HPV DNA 的数值,缩短 HPV 转阴的时间。

薄氏腹针从整体根本上调节身体,使得冲任二脉气血得以疏通,脏腑经络气机得以条畅;同时滋补肝肾,平衡阴阳,“正气存内,邪不可干”。同时配以重组人干扰素 α -2b 胶囊局部对抗病毒,改善症状。二者结合治疗 HPV 感染患者安全性高,疗效明显。

参考文献

- [1] 中华医学会妇科肿瘤学分会,中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会.人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识[J].现代妇产科进展,2021,30(2):81-91.
- [2] 冯书梅,陈苑红,闫彩霞,等.中药阴道灌洗联合干扰素对子宫颈 HR-HPV 持续感染的疗效[J].中外医学研究,2021,19(12):136-138.
- [3] KAIDAR-PERSON O, YOSEFIA S, ABDAH-BORTN-YAK R. Response of adenocarcinoma of the uterine cervix to chemoradiotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(6): 2791-2794.
- [4] 王丽,何玉,许驰.HPV 分型检测在宫颈病变诊断中的价值[J].中国妇幼保健,2021,36(6):1232-1234.
- [5] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002:244-253.
- [6] 张玉珍.中医妇科学[M].2 版.北京:中国中医药出版社,2007:240.
- [7] 李亚凌.腹针结合五行音乐疗法治疗肝肾阴虚型更年

期综合征的临床研究[D].昆明:云南中医药大学,2019.

- [8] 邓霭静.薄氏腹针治疗更年期抑郁症的随机对照临床研究[D].广州:广州中医药大学,2008.
- [9] TSAI P S, WANG S Y, WANG M Y, *et al*. Psychometric evaluation of the Chinese version of the Pittsburgh sleep quality index (CPSQI) in primary insomnia and control subjects[J]. *Qual Life Res*, 2005, 14(8):1943-1952.
- [10] 于眉,王颖超,李玲,等.腹针配合柴胡疏肝散治疗气郁型围绝经期失眠的临床效果[J].中国医药导报,2020,17(20):160-163.
- [11] 杨玲,邓培香,陈丹.甲硝唑阴道给药联合雌激素治疗萎缩性阴道炎的效果观察[J].中外医学研究,2018,16(13):59-61.
- [12] 张爱先,王晓琳,张敏.联合用药治疗老年性阴道炎临床观察[J].中国实用医药,2011,6(21):159-160.
- [13] 刘妍.腹针疗法在妇科疾病治疗中的应用研究进展[J].实用中医药杂志,2018,34(3):386-387.
- [14] 袁静,陈柳,党颖慧,等.宫颈细胞学 ASC-US 高危 HPV 阳性患者宫颈病变的结果分析[J].医学研究杂志,2022,51(7):81-84.
- [15] 王秀灵,孙虹,周琼华,等.不同亚型高危型 HPV 感染与宫颈病变严重程度的相关性分析[J].肿瘤预防与治疗,2022,35(6):549-553.
- [16] 贾平.干扰素阴道泡腾片治疗宫颈 HPV 感染观察[J].中国卫生标准管理,2019,10(2):85-87.
- [17] 郑新燕.HPV 感染孕妇负性情绪及睡眠质量状态的调查[J].中国妇幼保健,2017,32(11):2452-2454.
- [18] 吕九亨,王建岭,潘丽佳,等.基于数据挖掘技术的腹针疗法应用特点研究[J].针刺研究,2020,45(3):237-242.
- [19] 申茜茸,韦嵩.腹针疗法的临床应用和研究进展[J].现代中西医结合杂志,2016,25(5):564-566.
- [20] 黄琰,王丽平.腹针疗法处方解析[J].新中医,2020,52(5):133-136.
- [21] 郑晨思,罗丹,潘丽萍,等.腹针联合中药周期疗法治疗肾虚排卵障碍性不孕疗效观察[J].中国针灸,2019,39(5):482-486.

收稿日期 2023-03-16