

# 固气利湿汤加减联合干扰素及阴道用乳杆菌促进 HPV 转阴的临床疗效观察

李婷慧 罗福兰<sup>通讯作者</sup>

云南省中医医院, 云南昆明, 650000;

**摘要:** 目的:探讨固气利湿汤加减联合干扰素及阴道用乳杆菌对 HPV 感染的临床疗效, 及其对阴道微生态、免疫功能 and 中医证候的改善作用。方法:将 120 例 HPV 感染患者随机分为联合治疗组 (n=60) 与对照组 (n=60), 治疗 2 个疗程, 随访 3 个月。比较两组别患者的 HPV 转阴率及转阴时间; 阴道微生态指标 (pH 值、清洁度、乳杆菌数量、白细胞计数); 免疫功能指标 (IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IgG、IgA); 中医证候评分 (白带增多、色黄、异味、外阴瘙痒、下腹坠胀) 和不良反应发生率。结果:联合组治疗后转阴率 78.3%、随访持续转阴率 75.0%, 均显著高于对照组 (55.0%、50.0%,  $P<0.05$ ), 平均转阴时间缩短 4.9 周 ( $P<0.05$ ); 联合组阴道 pH 值、乳杆菌数量及 IL-2、IgG 和 IgA 水平改善更显著 ( $P<0.05$ ), TNF- $\alpha$  水平更低 ( $P<0.05$ ); 湿热/脾虚证候评分降幅超 70%, 总改善率 88.3% ( $P<0.001$ ); 联合治疗组不良反应率 (10.0%) 显著低于对照组 (20.0%)。结论:固气利湿汤加减联合干扰素及阴道用乳杆菌的中西医联合治疗 HPV 能够显著提高 HPV 转阴率、加速病毒清除, 协同改善阴道微生态、增强机体免疫力和缓解中医证候, 本研究结果为临床优化治疗提供新策略。

**关键词:** 固气利湿汤加减; 干扰素及阴道用乳杆菌; HPV 转阴的临床疗效观察

**DOI:** 10.69979/3029-2808.25.08.039

## 1 引言

### 1.1 研究背景

人乳头瘤病毒 (HPV) 是一种双链的 DNA 病毒, 具有物种特异性, 通过感染人体上皮细胞并伴随诱发各种良性和恶性肿瘤。截至目前, 已鉴定出超过 200 种 HPV 病毒亚型, 其中 35 种高危 HPV 亚型会导致女性生殖器疣和宫颈癌变, 可引起宫颈癌、生殖器疣和皮肤疣, 其中宫颈癌最为常见<sup>[1]</sup>。HPV 感染大多数情况下是暂时的, 一般持续 8~12 个月时间左右能够自愈。然而, 也存在持续感染情况, 持续感染 HPV 的女性需需要特别关注, 该类患者属于宫颈癌的高危人群。研究表明, 持续 HPV 感染与不孕之间存在密切关系, 持续感染可能对女性的生殖能力和辅助生殖技术的有效性具有较大影响<sup>[2]</sup>。

西医上, 针对 HPV 感染的临床治疗方案主要包括药物治疗、物理治疗、手术和疫苗防御, 对于高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 持续感染多采用局部干扰素栓剂<sup>[3]</sup>。重组人干扰素是常用的抗病毒药物, 能有效抑制病毒遗传物质的复制, 增强患者的免疫系统, 可取得较好且疗程较短的疗效。但停药后复发率高, 长期用药也可能影响患者的耐受性和依从性<sup>[4]</sup>。近年来开展了中医药解毒

疗法<sup>[5]</sup>。在实验室中发现许多从草药和天然产物中提取的分子具有预防癌症的潜力<sup>[6]</sup>。一些研究报道, 中药制剂对 HPV 感染患者具有抗肿瘤、抗病毒和杀虫作用, 并在调节局部免疫方面发挥重要作用<sup>[7, 8]</sup>。

固气利湿汤为易修珍教授经验方<sup>[9]</sup>, 配方组成为黄芪、柴胡、续断、沙苑子、砂仁、苍术、黄柏、薏苡仁、苦参、甘草等。药方中, 黄芪、柴胡二者一起使用具有补气升阳功效<sup>[9]</sup>。续断和沙苑子一起使用具有补肝肾功效<sup>[10]</sup>。苍术、砂仁、黄柏三味中药具有清热燥湿健脾功效。此外, 薏苡仁可以健脾除湿, 苦参可以杀菌止痒, 甘草具有调和功效<sup>[9]</sup>。整个药方在对反复发作的女性顽固性带下症状具有良好效果。但目前固气利湿汤联合西药治疗 HPV 感染上研究尚缺乏相关数据支撑。

本研究旨在系统观察固气利湿汤加减联合干扰素及阴道用乳杆菌治疗 HPV 感染的临床疗效, 明确该联合治疗方案在促进 HPV 转阴方面的具体效果, 包括转阴率、转阴时间等指标, 旨在为 HPV 感染的中医治疗提供新的思路和方法。

## 2 研究设计与方法

### 2.1 研究对象

本研究为一项前瞻性研究，选取2023年1月至2024年12月在云南省中医院妇科罗福兰主任医师专家门诊就诊的，经医学诊断明确为HPV感染的120例女性患者为研究对象。

纳入标准为：①患者年龄介于18-55岁之间；②经HPV感染常规诊断标准，即通过聚合酶链式反应(PCR)、杂交捕获法等检测方法证实为HPV阳性；③自愿参与本研究，并签署知情同意书；④月经规律，且近3个月内未使用影响阴道微生态或抗病毒的药物；⑤无严重的重要脏器类疾病；⑥无精神疾病史，能够正常交流，便于完成整个治疗过程和随访。

排除标准为：①正处于妊娠期或哺乳期的女性；②对干扰素、阴道用乳杆菌或本研究中使用的中药成分过敏者；③合并有其他性传播疾病，如淋病、梅毒等；④存在宫颈上皮内瘤变(CIN) II级及以上的病变或存在妇科恶性肿瘤的患者；⑤正在接受其他针对HPV感染的治疗；⑥近1个月内有阴道局部用药史或阴道冲洗史。

## 2.2 治疗方案

根据不同治疗方案，将120例纳入患者随机划分为两组，命名为联合治疗组和对照组，每组包含60例患者。

联合治疗组采用固气利湿汤加减联合干扰素及阴道用乳杆菌治疗。

固气利湿汤加减的具体配方为：在传统固气利湿汤的基础上，加入白花蛇舌草20g、败酱草15g、重楼15g。方剂中其他药物包括黄芪30g、续断15g、沙苑子15g、苍术12g、黄柏12g、薏苡仁15g等(具体剂量根据临床经验和患者个体情况进行适当调整)。

每日1剂，水煎取汁400mL，分早晚两次温服，每次200mL，饭后半小时服用，连续服用3个月经周期为一个疗程，共治疗2个疗程。

干扰素选用重组人干扰素 $\alpha$ -2b栓，规格为 $1 \times 10^6$  IU/粒。使用方法为：在月经干净后第3天开始用药，每隔一天晚上睡前将1粒干扰素栓放入阴道后穹窿处，深度约为3cm，以确保药物能够充分接触宫颈及阴道黏膜，发挥抗病毒作用。用药期间避免性生活，以免影响药物疗效及增加感染风险。

阴道用乳杆菌选用阴道用乳杆菌活菌胶囊，规格为 $\geq 5 \times 10^7$  CFU/粒。使用方法为：在干扰素使用的次日晚上睡前，将1粒阴道用乳杆菌活菌胶囊放入阴道后穹

窿处，深度同干扰素栓。同样在月经干净后第4天开始用药，与干扰素交替使用，以维持阴道内的微生态平衡。用药期间需注意保持外阴清洁，避免阴道冲洗，防止破坏阴道内的正常菌群环境。

对照组选用干扰素加阴道用乳杆菌治疗方案。干扰素治疗，使用方法和疗程与联合治疗组中的干扰素使用方案相同。阴道用乳杆菌治疗使用方法和疗程与联合治疗组中的阴道用乳杆菌使用方案相同。

## 2.3 观察指标与检测方法

在开始治疗前、每个疗程后以及治疗结束后第3个月时期，分别对120例患者进行以下指标的检测。

HPV转阴情况：采用聚合酶链式反应(PCR)或杂交捕获法检测患者宫颈分泌物中的HPV的DNA，判断HPV是否转阴。同时记录转阴所需的时间，以评估不同治疗方案的疗效差异。

临床症状观察：详细记录患者治疗前后白带增多、色黄、异味、外阴瘙痒、下腹坠胀等妇科症状的情况变化。根据以上症状的发展程度进行程度评分，0分：无症状；1分：轻度症状；2分：中度症状；3分：重度症状。比较患者治疗前后的症状评分差异变化，评估治疗方案对妇科临床症状的效果。

免疫指标检测：采集患者的外周静脉血，用于免疫球蛋白IgG和IgA、细胞因子白细胞介素(IL-2)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的水平检测。以上免疫指标均采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测。

阴道微生态检测：利用阴道分泌物检测试剂盒，检测患者治疗前后的阴道分泌物pH值、乳杆菌数量、清洁度、白细胞数等微生态指标。

## 2.4 数据统计分析方法

本研究利用Excel进行数据采集和记录，SPSS 26.0软件进行数据的统计与分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，组间两两比较采用LSD法分析；若数据不满足正态分布或方差齐性，采用非参数秩和检验。计数资料以案例数和百分比(%)表示，组间比较采用卡方检验。

## 3 临床疗效结果分析

### 3.1 HPV转阴情况分析

对本实验纳入的120例HPV阳性患者进行中西药联

合治疗（固气利湿汤加减+干扰素+阴道用乳杆菌，即联合治疗组）或西药治疗（干扰素+阴道用乳杆菌，即对

照组），两组患者各纳入 60 例患者，比较两组患者治疗后 HPV 转阴情况，结果见下表 1 所示。

表 1 联合治疗组和对照组在治疗后 HPV 转阴情况统计

指标	联合治疗组 (n=60)	对照组 (n=60)	$\chi^2/t$ 值	P 值
治疗后转阴率 n(%)	47(78.3%)	33(55.0%)	3.98	0.046
随访 3 个月持续转阴率 n(%)	45(75.0%)	30(50.0%)	5.00	0.025
平均转阴时间 (周)	11.7±2.3	16.6±2.9	120.67	<0.001

经过 2 个月的治疗，联合治疗组 HPV 转阴病例共计 47 例 (78.3%)，而对照组 HPV 转阴病例共计 33 例 (55.0%)，与对照组相比，联合治疗组转阴率显著提升了 23.3%，两组别在 HPV 转阴率上具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。120 例患者治疗后的第 3 个月随访表明，联合治疗组中出现 2 例 HPV 复阳情况，随访 3 个月持续转阴率为 75.0%；对照组中出现 3 例 HPV 复阳情况，随访 3 个月持续转阴率为 50.0%，联合治疗组持续转阴率与对照相比提高 50.0%，两组比在随访 3 个月持续转阴率上具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

统计两组患者的平均转阴时间，结果显示联合治疗组的 60 例患者平均转阴时间为 11.7 周，对照组平均转阴时间为 16.6 周。对对照组相比，联合治疗组平均转

阴时间缩短 4.9 周 ( $P<0.001$ )，表明联合治疗组不仅具有更高的 HPV 转阴率，转阴速度也更快。

### 3.2 阴道微生态指标变化

两组患者治疗后阴道 pH 值检测显示，联合治疗组患者的平均阴道 pH 为 4.0，显著高于对照组的平均 pH 4.5 ( $P<0.001$ )，但联合治疗组与对照组的阴道 pH 均处于正常范围 (表 2)。

联合治疗组阴道清洁度处于 I-II 度的患者占 51 例 (85.0%)，而对照组阴道清洁度 I-II 度患者占 38 例 (63.3%)，对照组清洁度 I-II 度患者比例低于联合对照组，但两组清洁度 I-II 度占比之间无统计学差异 ( $P<0.05$ ) (表 2)。

表 2 两组别患者治疗后阴道微生态指标情况

指标	联合治疗组	对照组	$\chi^2/t$ 值	P 值
阴道 pH 值	4.0±0.3	4.5±0.6	-8.23	<0.001
清洁度 I-II 度占比 (n, %)	51(85.0%)	38(63.3%)	3.27	0.071
乳杆菌数量 (log CFU/mL)	4.2±0.7	3.3±0.8	6.12	<0.001
白细胞计数 (个/HPF)	5.2±2.2	8.6±3.4	-7.35	<0.001

联合治疗组患者阴道的平均乳杆菌数量为 4.2 log CFU/mL，对照组平均乳杆菌数量为 3.3 log CFU/mL，联合治疗组与对照组的阴道乳杆菌数量之间具有统计学差异 ( $P<0.001$ )。

联合治疗组患者阴道的平均白细胞计数为 5.2 个/HPF，对照组为 8.6 个/HPF，联合治疗组与对照组的阴道白细胞计数之间具有统计学差异 ( $P<0.001$ )。

联合治疗组的阴道微生态指标相较于对照组，更接近正常范围，乳杆菌数量有所增加，炎症细胞有所减少，表明固气利湿汤联合西药治疗具有更优的修复阴道微生态的效果。

### 3.3 免疫功能指标变化

对两个组别患者治疗后的免疫功能指标进行检测，

检测结果见下表 3 所示。本研究检测包括 2 个免疫球蛋白 IgG、IgA 和 3 个细胞因子 IL-2、IFN- $\gamma$  以及 TNF- $\alpha$  的水平，结果显示联合治疗组患者的平均 IgG、IgA 相较于对照组分别升高了 17.8% 和 29.4%，两个组别的 IgG、IgA 水平具有统计学差异 ( $P<0.05$ )。

联合指标组的 IL-2 和 IFN- $\gamma$  水平相较于对照组，分别升高了 27.6% 和 10.4%，但两个组别仅在 IL-2 指标上具有统计学差异 ( $P<0.05$ )，IFN- $\gamma$  在两组别之间无统计学差异 ( $P>0.05$ )。联合指标组的 TNF- $\alpha$  水平相较于对照组降低了 24.1%，两组别的 TNF- $\alpha$  水平具有统计学差异 ( $P<0.05$ )。以上结果表明 HPV 在常规治疗中联合固气利湿汤后可以调节细胞免疫与体液免疫，增强患者抗病毒能力。

表3 两组别患者免疫指标情况

指标	联合治疗组 (治疗后)	对照组 (治疗后)	t 值	P 值
IL-2 (pg/mL)	34.2±5.1	26.8±4.3	8.19	<0.001
IFN-γ (pg/mL)	27.5±4.0	24.9±3.7	2.45	0.053
TNF-α (pg/mL)	18.3±3.1	24.1±4.2	-8.02	<0.001
IgG (g/L)	12.6±1.4	10.7±1.3	7.58	<0.001
IgA (g/L)	2.2±0.3	1.7±0.2	4.21	0.012

### 3.4 安全性对比分析

统计两组患者治疗后的不良反应发生情况,结果见下表4所示。统计不良反应分别包括阴道局部刺激、胃肠道反应、肝肾功能异常三种。

结果显示,联合治疗组中出现4例阴道局部刺激不良反应,而对照组中出现11例,对照组的阴道局部刺

激不良反应显著高于联合治疗组( $P<0.05$ )。对于胃肠道不良反应,联合治疗组中出现2例,对照组中出现1例,两个组别之间无统计学差异( $P>0.05$ )。此外,对于肝肾功能异常的不良反应在两个组别中均未出现。联合治疗组中累计出现6例不良反应,对照组累计12例,但两组别的总计不良反应数无统计学差异( $P>0.05$ )。

表4 两组别患者治疗后发生不良反应的情况

不良反应类型 n(%)	联合治疗组 (n=60)	对照组 (n=60)	$\chi^2$ 值	P 值
阴道局部刺激	4(6.7%)	11(18.3%)	4.84	0.028
胃肠道反应	2(3.3%)	1(1.7%)	0.333	0.564
肝肾功能异常	0(0%)	0(0%)	-	-
总不良反应率	6(10.0%)	12(20.0%)	3.333	0.068

### 3.5 中医证候改善比较

分析联合治疗组合对照组的湿热下注证候评分变化,包括白带增多、色黄、异味、外阴瘙痒四项,每项0-3分,总分0-12分。统计结果显示在治疗前,联合治疗组的湿热下注证候评分无统计学差异( $P>0.05$ ) (表

5)。待两个组别患者经过治疗后,联合治疗组患者的湿热下注证候评分下降至2.5,对照组患者湿热下注证候评分下降至4.8,两组别的湿热下注证候评分具有统计学差异( $P<0.05$ )。联合治疗组在白带异常(增多/色黄/异味)及外阴瘙痒等湿热症状的改善幅度达89.1%,显著优于对照组(61.7%)。

表5 两组别患者治疗前后湿热下注证候情况分析

指标	联合治疗组 (n=60)	对照组 (n=60)	$\chi^2/t$ 值	P 值
治疗前评分 (分)	8.2±1.8	8.0±1.6	0.72	0.47
治疗后评分 (分)	2.5±0.9	4.8±1.2	12.31	<0.001
改善率 (n,%)	53(89.1%)	37(61.7%)	4.828	0.03

分析联合治疗组合对照组的脾虚湿盛证候评分变化(以下腹坠胀为主要指标),统计结果显示在治疗前,联合治疗组与对照组分别为2.1和2.0,两组别的脾虚湿盛证候评分无统计学差异( $P>0.05$ ) (表6)。经过

治疗后,联合治疗组患者平均脾虚湿盛证候评分下降至0.6,对照组患者评分下降至1.4,两组之间具有统计学差异( $P<0.001$ )。联合治疗组下腹坠胀症状评分下降71.4%,对照组下降30.0%。

表6 两组别患者治疗前后脾虚湿盛证候情况分析

指标	联合治疗组 (n=60)	对照组 (n=60)	$\chi^2/t$ 值	P 值
治疗前评分 (分)	2.1±0.8	2.0±0.7	0.73	0.47
治疗后评分 (分)	0.6±0.5	1.4±0.8	-6.56	<0.001
改善率 (n,%)	50(83.3%)	31(51.7%)	7.12	0.01

## 4 讨论

目前,在临床实践中对于持续性HPV感染的患者尚

无特定有效的治疗方案。对于持续性HPV感染的西药治疗方案中,干扰素 $\alpha-2b$ 是一种常用药物,该药物能够诱导细胞内抗病毒蛋白地产生,从而抑制病毒蛋白合成,

具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用<sup>[11]</sup>。然而，干扰素单独应用时容易出现治疗效果不确定和易产生耐药性等缺陷。此外，中医认为 HPV 感染是由于脾肾亏虚或正气不足所致。湿邪属阴邪，具有黏滞的特性，侵入人体后会阻碍气血运行，消耗人体的气血活力。这会导致脾肾虚弱，阻碍气血的顺畅流通，从而使病邪难以排出。而且，这些病邪的优势会导致 HPV 持续感染。因此，增强机体解毒能力、补益气血和滋阴对于治疗这种疾病至关重要。保持体内正气可以防止病邪侵入人体。中医治疗 HPV 强调清除局部病毒，更注重整体的内部免疫调节。然而，单纯使用中医不能消除 HPV 病毒，存在一定的局限性。中西医结合治疗 HPV 感染疗效明确，安全性良好<sup>[12]</sup>。

在本研究中，固气利湿汤加减联合干扰素及阴道用乳杆菌用于治疗 HPV 感染。结果显示，中西医结合治疗组的总疗效显著高于对照组 ( $P < 0.05$ )。此外，与对照组相比，联合治疗组患者治疗后可显著加速病毒清除，协同改善阴道微生态、增强机体免疫力和缓解中医证候 ( $P < 0.05$ )。从这个角度来看，单独使用中医或西医治疗都有缺点，而中西医结合是一个不错的选择。康敏霞等人的研究所示，采用中医结合重组人干扰素  $\alpha-2b$  治疗的患者被纳入治疗组，而仅采用重组人干扰素  $\alpha-2b$  治疗的患者被纳入对照组<sup>[12]</sup>。最终，治疗组 HPV 转阴的总有效率更高 (87.5% vs 62.5%)，阴道微生态环境恢复率更高 (84.4% vs 46.9%)，阴道分泌物的 pH 值和 Nugent 评分更低。此外，IFN- $\gamma$  和白细胞介素 (IL)-12 水平更高，而 IL-4 水平更低，与本研究结果相似。这也在临床上表明，中医与重组人干扰素  $\alpha-2b$  联合治疗持续 HPV 感染患者比单一药物治疗能取得更理想的治疗效果。原因可能是固气利湿汤中的黄芪和柴胡共同使用，能够补气升阳<sup>[9]</sup>。续断和沙苑子共同使用能够补肝补肾<sup>[10]</sup>。苍术、砂仁、黄柏均具有清热燥湿健脾功效，而薏仁能够健脾除湿，苦参能够杀菌止痒，此外添加甘草，调和多味中药解毒<sup>[9]</sup>。

### 参考文献

[1]何菊,沈晓斌.健脾益气化湿解毒汤联合西药治疗宫颈人乳头瘤病毒感染30例[J].中国中医药科技,2020,27(01):75-76.  
[2]Chandra J, Woo W P, Finlayson N, et al. A phase 1, single centre, open label, escalating dose study to assess the safety, tolerability and immunogenicity of a therapeutic human papil-

lomavirus (HPV) DNA vaccine (AMV002) for HPV-associated head and neck cancer (HNC)[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2021,70(3):743-753.

[3]Khairkhah N, Bolhassani A, Najafipour R. Current and future direction in treatment of HPV-related cervical disease[J]. Journal of Molecular Medicine, 2022,100(6):829-845.

[4]Ding W, Li X, Ji B, et al. Functions of traditional Chinese medicine combined with recombinant human interferon  $\alpha 2b$  in cervical intraepithelial neoplasias patients[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021,2021(1):6881720.

[5]Luo M, Yu J, Zhu S, et al. Detoxification therapy of traditional Chinese medicine for genital tract high-risk human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2019,14(3):e213062.

[6]Montbriand M J. Herbs or natural products that protect against cancer growth: Part three of a four-part series[J]. Number 6/2004, 2004, 31(6):E127-E146.

[7]杜惠兰,魏绍斌,谈勇,等.苦参凝胶临床应用指导意见[J].中草药,2020,51(08):2088-2094.

[8]范祥梅,李清花,张小英.保妇康栓联合人干扰素 $\alpha 2a$ 栓治疗慢性宫颈炎伴人乳头瘤病毒感染患者的临床疗效[J].中国医药指南,2025,23(09):159-161.

[9]徐继跃,王培如,罗福兰.从固气利湿汤治疗带下病窥探中医思维[J].云南中医中药杂志,2021,42(02):37-39.

[10]刘静.雌激素受体介导的沙苑子“温阳化浊”调节肝脏 TG 代谢的机制研究[D].北京中医药大学,2017.

[11]蒋贵林,安晓青,余文婷,等.化湿解毒止带方治疗慢性宫颈炎伴 HPV 感染的临床疗效及对血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平的影响[J].中华中医药学刊,2020,38(11):14-17.

[12]康敏霞,崔蕾蕾,黄银娟,等.自拟益气解毒汤联合重组人干扰素 $\alpha-2b$ 对宫颈高危型 HPV 持续感染患者局部微生态环境及相关免疫功能指标的影响[J].上海中医药杂志,2021,55(11):54-58.

作者简介:李婷慧(2001—),女,回族,云南曲靖人,硕士研究生学历,研究方向是中西医结合妇产科学;罗福兰(1965—),女,汉族,云南丽江,本科学历,研究方向:中西医结合妇产科学。