

子午流注针法联合干扰素治疗对宫颈癌合并 HPV 感染患者 T 淋巴细胞亚群的影响

翟焱青¹ 闫文静² 乔志燕¹

(1 河南省焦作市妇幼保健院妇科, 焦作, 454000; 2 河南省焦作市妇幼保健院病理科, 焦作, 454000)

摘要 目的:探讨子午流注针法联合干扰素治疗对宫颈癌合并人乳头状瘤病毒(HPV)感染的临床疗效,并观察其对 Th17 细胞因子表达的影响。方法:选取宫颈癌合并 HPV 感染患者 70 例,随机分为对照组和观察组,每组 35 例。2 组患者均接受紫杉醇+卡铂化疗方案以及重组人 α -2 β 干扰素均匀涂宫颈表面,观察组在上述治疗方案的基础上加用子午流注针法联合治疗,比较 2 组治疗临床疗效、KPS 评分、外周血 Th17 细胞百分比的变化,并观察不良反应发生情况。结果:治疗后 2 组 KPS 评分均较治疗前提高,其中观察组提高的趋势较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组临床总有效率为 74.29%,对照组临床总有效率 42.86%,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.29, P < 0.05$)。治疗后观察组有 26 例 HPV 转阴,转阴率 74.29%,对照组 12 例转阴,转阴率 34.29%,差异有统计学意义($\chi^2 = 2.83, P < 0.05$)。治疗后 2 组外周血 Th17 百分比均较治疗前下降,观察组较对照组下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:子午流注针法可改善宫颈癌合并 HPV 感染的免疫抑制状态,明显提高患者的生命质量。

关键词 宫颈癌; HPV 感染; 干扰素; 子午流注针法; Th17; T 淋巴细胞亚群; 疗效; 免疫抑制

Effect of Acupuncture Based on Midnight-noon Cycle of Qi in Combination with Interferon on T Lymphocyte Subsets in Patients with Cervical Cancer Co-infection of HPV

Zhai Yaoqing¹, Yan Wenjing², Qiao Zhiyan¹

(1 Department of Gynecology, Jiaozuo City Maternal and Child Health Hospital, Jiaozuo 454000, China; 2 Department of Pathology, Jiaozuo City Maternal and Child Health Hospital Pathology, Jiaozuo 454000, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical curative effect of the acupuncture based on midnight-noon cycle of qi in combination with interferon on cervical cancer co-infection of human papilloma virus (HPV), and to observe the effects on Th17 cytokines. **Methods:** A total of 70 cases of patients with cervical cancer co-infection of HPV in our hospital included into the study, and were randomly divided into the control group and the observation group, with 35 cases in each group. Two groups of patients accepted chemotherapy regimens of paclitaxel + carboplatin and recombinant human interferon α -2 β evenly cervical surface, and the observation group combined with acupuncture based on midnight-noon cycle of qi on the basis of the above treatment. The clinical curative effect, Karnofsky Performance Status (KPS), peripheral blood Th17 cells percentage changes of two groups were compared, and the adverse reactions were observed. **Results:** 1) KPS scores improved in the two groups after treatment, and the increase trend of observation group was more obviously than the control group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). 2) The clinical total effective rate of observation group was 74.29%, and that was 42.86% in the control group. The differences were with statistically significant ($\chi^2 = 3.29, P < 0.05$). After treatment, 26 cases of HPV turned to negative in the observation group, and the negative conversion ratio was 74.29%, 12 cases turned to negative in the control group, and the negative conversion ratio was 34.29%. The differences were statistically significant ($\chi^2 = 2.83, P < 0.05$). 3) After a stage of treatment, peripheral blood Th17 percentage in the two groups decreased, and the observation group decreased more obvious than the control group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The acupuncture based on midnight-noon cycle of qi can improve the immunosuppression of cervical cancer co-infection of HPV, and can significantly improve the patient's quality of life.

Key Words Cervical cancer; HPV infection; Interferon; Acupuncture based on midnight-noon cycle of qi; Th17; T lymphocyte subsets; Efficacy; Immunosuppression

中图分类号: R245 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.048

宫颈癌是女性恶性肿瘤中发病率仅次于乳腺癌的疾病,发病率呈逐年增加的趋势,目前有文献^[1-3]

证实 HPV 的持续性感染是宫颈癌发生的主要原因,国内外专家虽进行大量研究,但仍无法显著降低

HPV 的感染率。多数肿瘤合并感染的患者处于免疫抑制状态^[4],且与患者的临床预后相关,因此,我们认为改善宫颈癌合并 HPV 感染的免疫力将有可能成为治疗的靶方向。

子午流注针法在临床被广泛运用^[5],并不断发展和完善,择时施治可以调整脏腑功效。本研究利用子午流注针法治疗宫颈癌合并 HPV 感染,并对其部分作用机制进行研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月我院合并 HPV 感染的宫颈癌患者 70 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 35 例。对照组患者年龄 36~70 岁,平均年龄(45.29±9.48)岁,病程 6 个月至 3 年,平均病程(1.26±0.23)年,国际妇产科协会(FIGO)分期为 I 期 4 例、II 期 13 例、III 期 10 例、IV 期 8 例;观察组患者年龄 37~71 岁,平均年龄(46.11±8.38)岁,病程 5 个月至 2.5 年,平均病程(1.14±0.14)年,FIGO 分期为 I 期 5 例、II 期 11 例、III 期 9 例、IV 期 10 例。同时取同期健康体检者 30 名作为健康对照组,年龄 34~73 岁,平均年龄(46.29±10.02)岁,2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经伦理委员会批准(伦理批件号 2014EK021)。

1.2 诊断标准 经阴道镜检查及宫颈活检确诊宫颈癌,经快速导流杂交技术检测存在 HPV 感染^[3]。

1.3 纳入标准 1)符合 1.2 者;2)年龄 35~75 岁;3)无心、脑、肺、肾等重大脏器并发症者;4)知情同意并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)存在精神疾患或者认知障碍者;2)存在免疫缺陷疾病者;3)对化疗药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 1)在治疗过程中因故中途退出者;2)随访中自然脱落者;3)治疗过程出现明显不良反应者;4)依从性差者。

1.6 治疗方法 对照组采用紫杉醇+卡铂联合化疗方案,首先用改良 Seldinger 穿刺法进行置管,静脉

滴注丝裂霉素(上海上药新亚药业有限公司,国药准字 H31020504)+顺铂(德州德药制药有限公司,国药准字 H20023236)+5-氟脲嘧啶(上海旭东海普药业有限公司,国药准字 H31020593)。观察组在对照组基础上加用子午流注针法,以本地时间为时间依据,依照“阳日阳时开阳经之穴,阴日阴时开阴经之穴”的开穴原则进行开穴,每日按时开穴的时间见表 1。具体操作方法:患者双侧肢体取穴,保持仰卧位,用 75% 乙醇对穴位局部进行消毒,用华佗牌针具进行针刺,平补平泻手法,每次留针 30 min,1 次/d,以 10 次为 1 个疗程,连续进行 3 个疗程治疗,每个疗程间隔开 3 d。2 组均进行为期 6 个月随访。

1.7 观察指标

1.7.1 KPS 评分 KPS 评分是对肿瘤患者健康状况进行评估的一种手段,从正常,无症状和体征至死亡分为 11 个级别,每个级别对应的分值不同,正常,无症状和体征代表 10 分,能进行正常活动,有轻微症状和体征代表 9 分,勉强进行正常活动,有一些症状或体征代表 8 分;生活能自理,但不能维持正常生活和工作代表 7 分;生活能大部分自理,但偶尔需要别人帮助代表 6 分;常需要人照料代表 5 分;生活不能自理,需要特别照顾和帮助代表 4 分;生活严重不能自理代表 3 分;病重,需要住院和积极的支持代表 2 分;病重,需要住院和积极的支持治疗代表 1 分;死亡代表 0 分。得分越低,健康状况越差,若低于 60 分,许多有效的抗肿瘤治疗就无法实施。

1.7.2 Th17 细胞百分比 取 2 组宫颈癌患者治疗前以及随访 6 个月后和健康组外周血 5 mL,用人淋巴细胞分离液将上述血液中的单核细胞分离出并调整密度为 $1\times 10^6/\text{mL}$,取 200 μL 置于 10% 胎牛血清 RPMI 1640 培养基中进行培养,加入事先混合完成的工作液,工作液内含有刺激剂佛波醇乙酯及离子霉素等,将培养瓶置于 37 $^{\circ}\text{C}$,5% CO_2 环境中培养 4~6 h,培育结束后用磷酸盐缓冲液冲洗,以 5 000 r/min 速度下离心,收集细胞后加入 5 μL 异硫氰酸荧

表 1 “子午流注纳甲法”择时按日开穴时间

时辰	时间	日干									
		甲	己	乙	庚	丙	辛	丁	壬	戊	癸
辰	7~9	支沟	支沟	阳溪	商阳	昆仑	昆仑	阳陵泉	侠溪	后溪	后溪
巳	9~11	商丘	隐白	经渠	经渠	阴谷	然谷	太冲	太冲	大陵	大陵
午	11~13	阳溪	阳溪	委中	通谷	足临泣	足临泣	中渚	后溪、京骨、阳池	阳池、厉兑	厉兑
未	13~15	尺泽	鱼际	太溪	太溪	劳宫	太冲、太溪	少冲	少冲	商丘	商丘
申	15~17	委中	委中	液门	足临泣、合谷	少泽	少泽	解溪	解溪	二间	二间
酉	17~19	中冲	太溪、太白	大敦	大敦	灵道	灵道	大都	大都	尺泽	尺泽

光素对 CD4(CD4-FITC) 进行标记,加入 5 μ L 藻红蛋白对 IL-17(IL-17A-APC) 细胞进行标记,随后采用流式细胞检测技术进行 Th17 细胞的检测。

1.8 疗效判定标准 采用 FIGO 评定标准对肿瘤治疗效果进行判定^[6],完全缓解(CR):肉眼下未见肿瘤组织,且无新病灶出现;部分缓解(PR):肿瘤组织体积较治疗前缩小 50% 以上,且无新病灶出现;病情稳定(SD):肿瘤组织体积较治疗前未达 50%,且无新病灶出现;病情进展(PD):治疗前后肿瘤组织大小无变化或出现新病灶。HPV 疗效标准:1) 转阴;2) 无效。

1.9 统计学方法 本课题所得数据均在 SPSS 20.0 统计软件进行处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 KPS 评分比较 治疗后 2 组 KPS 评分均较治疗前提高,其中观察组提高较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组宫颈癌 KPS 评分($\bar{x} \pm s$,分)

组别	KPS
对照组($n = 35$)	
治疗前	41.25 $\pm$ 12.21
治疗后	50.52 $\pm$ 13.52 *
观察组($n = 35$)	
治疗前	42.24 $\pm$ 11.42
治疗后	70.27 $\pm$ 18.51 * Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 2 组临床有效率比较 观察组临床有效率为 74.29%,对照组临床有效率 42.86%,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.29, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组宫颈癌临床有效率比较

组别	CR(例)	PR(例)	SD(例)	PD(例)	有效率(%)
观察组($n = 35$)	14	12	7	2	74.29 *
对照组($n = 35$)	10	5	11	9	42.86

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 2 组 HPV 转阴率比较 治疗后观察组有 26 例 HPV 转阴,转阴率 74.29%,对照组 12 例转阴,转阴率 34.29%,差异有统计学意义($\chi^2 = 2.83, P < 0.05$)。

2.4 2 组 Th17 细胞百分率比较 2 组随访 6 个月后 2 组外周血 Th17 百分率虽仍较健康组高,但均较治疗前明显下降,观察组较对照组下降更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

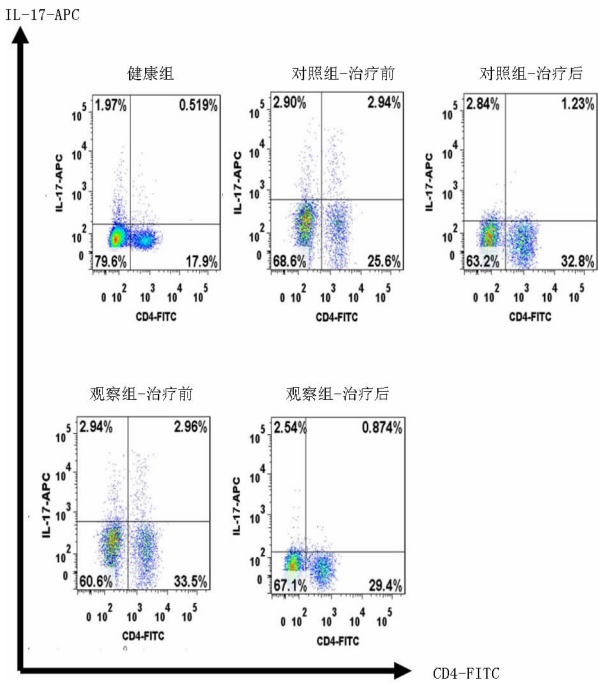


图 1 各组外周血中 CD4 IL-17⁺ T 细胞百分率变化

3 讨论

宫颈癌的发病率近年来一直居高不下,对女性的生命安全产生严重危害。HPV 感染是宫颈癌发生发展的独立危险因素,而持续性的免疫功能下降则是 HPV 持续性感染的危险因素^[7-8], Bhavsar 等^[9]证实免疫能力高低与癌症患者的预后存在正相关。故我们认为调节患者的免疫功能以抵御 HPV 感染是治疗宫颈癌患者的重要措施。

子午流注理论源自《黄帝内经》,是天人相应观点的充分体现,后世医贤在临床实践中不断将其完善,逐步形成了目前较为完善的理论及实践体系。《黄帝内经》中认为人身之气血周流出入皆有定时,人体气血的虚盛具有周期性变化,此规律与天干、地支、阴阳五行相配合形成择时定期开阖五腧穴的一种方法,此法充分体现了中医针灸学注重时间条件取穴的特色,正如明代医家杨继洲《针灸大成》中曰:“刚柔相配,阴阳结合,气血循环,时穴开阖”。在气血灌注之时对特定的穴位进行刺激,充分调节气血阴阳,疏通经络,促进机体功能恢复。子午流注法被广泛运用于临床治疗各类疾病,疗效好,越来越受到患者的青睐。董淑艳和冯万才^[10]利用子午流注法对中风后遗症患者进行治疗,结果显示该疗法可明显提升患者的日常生活能力(ADL);孙云廷等^[11]对慢性乙酸胃溃疡模型大鼠进行子午流注针法干预,结果显示子午流注针法可明显加速大鼠溃疡创面的愈合,与模型组比较,差异有统计学意义

($P < 0.05$); 有研究发现子午流注纳甲法可明显提高乙肝患者的丙氨酸转氨酶复常率以及 HBV-DNA 阴转率, 其疗效明显优于单纯使用拉米夫定的对照组($P < 0.05$), 这提示子午流注针法对抑制乙型肝炎病毒的复制、提高肝功能有理想效果^[12-13]。诸如此类的临床报道不胜枚举, 诸多医家从临床及动物实验证实了子午流注法的有效性及其可行性。本研究利用子午流注针法对宫颈癌合并 HPV 感染患者进行治疗, 结果显示该疗法不但提高了患者的关于肿瘤的临床有效率, 提升了 KPS 评分, 且明显增加了 HPV 的转阴率。

Th17 是近年来发现的 CD4⁺ 淋巴细胞亚群, 其结构与作用于 Th1 及 Th2 不同, Th17 参与了机体自身免疫及炎症反应改变的过程, 在部分疾病中 Th17 还是发病的主要调节者^[14-17]。宫颈癌合并 HPV 感染患者大多表现为免疫抑制及炎症反应, 幼稚 CD4⁺ T 细胞在一定条件下分化为 Th17 细胞, 产生了 IL-17 效应因子, 而 IL-17 是重要的促炎因子之一, 与相应受体结合后发挥促进炎症反应发展、免疫应答等多种功能, 因此调控 Th17 细胞分化有重要的临床价值。在对该疗法作用机制探讨中我们检测了 2 组宫颈癌患者外周血 Th17 细胞比例的变化, 同时与健康组进行对照比较。本研究结果显示, 2 组宫颈癌合并 HPV 感染患者外周血中 Th17 的表达频率明显高于健康对照组, 由此我们推断 Th17、IL-17 等在宫颈癌合并 HPV 感染中可能起到作用, 随访 6 个月 2 组外周血 Th17 百分比虽仍较健康组高, 但均较治疗前明显下降, 观察组较对照组下降更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 这进一步提示 Th17 可能是宫颈癌合并 HPV 感染一个重要因素, 而子午流注针法发挥临床疗效可能与下调 Th17 的表达有关。因此我们认为纠正 Th17 的功能失调可能是治疗宫颈癌的一个靶点。

参考文献

- [1] Capote Negrin LG. Epidemiology of cervical cancer in Latin America [J]. *Ecanermedicalscience*, 2015, 9: 577.
- [2] 王春晓, 佟林林, 孙淑娥. 宫颈癌流行病学调查和筛查研究进展 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2007, 28(7): 826-830.
- [3] 马春华, 吐尔逊阿衣·买买提明, 王琳, 等. 高危型 HPV 基因型

检测在新疆宫颈癌筛查中的临床应用价值[J]. *中国生育健康杂志*, 2016, 27(5): 432-437.

- [4] 陈仲波, 余红萍, 朱笕青, 等. 合并 HPV 感染宫颈癌患者外周血 Th1/Th2 细胞免疫功能变化及临床意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(24): 5677-5679.
- [5] 苏绪林, 彭楚湘, 谢雨君. 子午流注针法时间标准刍议[J]. *中国针灸*, 2010, 30(7): 574-576.
- [6] 瞿秋红, 韦立蓓, 尹伶. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期宫颈癌的疗效与安全性探讨[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(9): 40-41, 43.
- [7] Cicchini L, Westrich JA, Xu T, et al. Suppression of Antitumor Immune Responses by Human Papillomavirus through Epigenetic Down-regulation of CXCL14[J]. *MBio*, 2016, 7(3). pii: e00270-16.
- [8] Zhang W, Tian X, Mumtahana F, et al. The existence of Th22, pure Th17 and Th1 cells in CIN and Cervical Cancer along with their frequency variation in different stages of cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 717.
- [9] Bhavsar NA, Bream JH, Meeker AK, et al. A peripheral circulating Th1 cytokine profile is inversely associated with prostate cancer risk in CLUE II[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(11): 2561-2567.
- [10] 董淑艳, 冯万才. 子午流注针法合头针体针治疗中风后遗症疗效观察[J]. *中国民族民间医药*, 2010, 19(4): 106-107.
- [11] 孙云廷, 樊留博, 邓春雷. 子午流注纳甲法对慢性乙酸胃溃疡大鼠溃疡愈合的影响[J]. *陕西中医*, 2008, 29(1): 113-115.
- [12] 王苏芳. 子午流注纳甲纳子法治疗周围性面神经麻痹 100 例 [J]. *中国民间疗法*, 2011, 19(8): 14-15.
- [13] 张素钊, 宁沛, 李梅, 等. 子午流注针法配合辨证取穴对缺血性脑血管病患者脑血流动力学的影响[J]. *河北中医*, 2016, 38(1): 98-102.
- [14] 袁芳. Th1/Th2 和 Th17/Treg 平衡失调与宫颈癌发生发展关系及术后 CD4⁺ 淋巴细胞亚群的变化[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [15] 吕翰林, 陈隽. 宫颈癌患者血清细胞因子与细胞免疫的水平及关系[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(18): 2915-2917.
- [16] Baker AJ. Adrenergic signaling in heart failure: a balance of toxic and protective effects[J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(6): 1139-1150.
- [17] Filippatos G, Farmakis D, Bistola V, et al. Temporal trends in epidemiology, clinical presentation and management of acute heart failure: results from the Greek cohorts of the Acute Heart Failure Global Registry of Standard Treatment and the European Society of Cardiology-Heart Failure pilot survey [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014 Mar 4.

(2017-11-04 收稿 责任编辑: 张雄杰)