

“凤香洗液”对高危 HPV 感染者和 CIN I 患者 宫颈局部体液免疫的影响

李小宁 刘霞 桂晓凤

(陕西中医药大学附属医院妇科, 咸阳, 712000)

摘要 目的:观察高危人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)感染及伴宫颈上皮内瘤变(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN I)的患者宫颈局部体液免疫因子的变化及中药“凤香洗液”对其干预作用。方法:选取单纯高危 HPV 感染者 50 例(HPV 组)、高危 HPV 感染伴 CIN I 者 50 例(CIN I 组),同期健康妇女 50 例作对照组。HPV 组及 CIN I 组给予中药“凤香洗液”治疗,留取各组患者治疗前后阴道灌洗液,ELISA 法测定 SIgA、IgG、IgE 浓度。结果:用药前 HPV 组和 CIN I 组 SIgA 浓度显著低于对照组($P < 0.01$),CIN I 组变化更显著($P < 0.01$),HPV 组 IgG、IgE 浓度显著高于对照组($P < 0.01$),而 CIN I 组 IgG、IgE 浓度显著低于对照组($P < 0.01$);HPV 组用药后 SIgA 浓度显著升高($P < 0.01$),IgG、IgE 浓度显著下降($P < 0.01$);CIN I 组用药后 SIgA、IgG、IgE 浓度均显著升高($P < 0.01$);HPV 组、CIN I 组用药后 SIgA、IgG、IgE 水平与正常组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:单纯高危 HPV 感染及伴 CIN I 的患者宫颈局部体液免疫因子发生异常改变,中药“凤香洗液”能有效改善宫颈局部体液免疫状态。

关键词 HPV;CIN;“凤香洗液”;体液免疫

Effects of “Fengxiang Lotion” on Cervical Local Humoral Immunity in Patients with High-Risk HPV Infection and CIN I

Li Xiaoning, Liu Xia, Gui Xiaofeng

(Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

Abstract Objective: To observe the changes in the local humoral immune factors in the cervix and interventional effects of the “Fengxiang Lotion” on these factors in patients with high-risk HPV infection and CIN I. **Methods:** Fifty patients with simple high-risk HPV infection (HPV group), 50 patients with high-risk HPV infection associated with CIN I (CIN I group) and 50 healthy women (control group) were selected. In the HPV group and CIN I group, patients were given the TCM “Fengxiang Lotion” as treatment; the vaginal lavage was retained before and after treatment; and the SIgA, IgG and IgE expression levels were detected using ELISA method. **Results:** Before treatment, the SIgA concentration was significantly lower in the HPV group and CIN I group than that in the control group ($P < 0.01$); the changes were more remarkable in the CIN I group than that in the HPV group ($P < 0.01$); the IgG and IgE concentrations were significantly higher in the HPV group than that in the control group ($P < 0.01$), while the IgG and IgE concentrations were significantly lower in CIN I group than that in the control group ($P < 0.01$); After treatment, there was a significant increase in SIgA concentration ($P < 0.01$) and a significant decrease in IgG and IgE concentrations in the HPV group ($P < 0.01$); After treatment, there were a significant increase in SIgA, IgG and IgE concentrations in the CIN I group ($P < 0.01$); There were no statistically significant difference in post-treatment SIgA, IgG or IgE level between the control group and the HPV or CIN I group ($P > 0.05$). **Conclusion:** In patients with high-risk HPV infection and CIN I, there are abnormal changes in the local humoral immune factors in cervix, such as SIgA, IgG and IgE, and “Fengxiang Lotion” effectively improves the local humoral immune state in cervix.

Key Words Human papillomavirus (HPV); Cervical intraepithelial neoplasia (CIN); Fengxiang Lotion; Humoral immunity

中图分类号:R271.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.008

CIN 是宫颈癌前病变,高危 HPV 持续感染是导致其发病的主要原因^[1],在接近 90% 的 CIN 和 99% 以上的宫颈癌组织中发现有高危 HPV 感染,但并非所有感染高危 HPV 的女性都发生 CIN 和宫颈癌变,CIN 的发生除与 HPV 致病力和病毒载量有关外,还

与机体免疫防御能力有关。在体液免疫、细胞免疫及各种细胞因子的共同作用下机体才能完成对细菌、病毒的有效预防,宿主的免疫功能低下时 HPV 感染无法正常清除,是其持续存在的原因。我们在前期^[2]对宫颈局部的细胞免疫进行了研究,发现在

基金项目:陕西省教育厅自然科学专项(2013JK0799)——中药复方“凤香洗液”对 HR-HPV 感染 CIN 患者病毒载量及阴道微环境的影响

作者简介:李小宁(1971.10—),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:女性生殖道微生态相关疾病研究,E-mail:706366841@qq.com

通信作者:刘霞(1980.08—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:女性生殖道感染的中医药研究,E-mail:lily6lx@163.com

CIN 患者的阴道灌洗液中,存在着 Th1、Th2 细胞因子的表达失衡,而使用中药“凤香洗液”治疗后 Th1 因子 IL-2、IL-12 的表达增强,Th2 因子 IL-4、IL-10 表达下降,Th1/Th2 比值恢复平衡,阴道局部细胞免疫状态得到了改善,理论上为高危 HPV 病毒的清除和宫颈病变向正常组织转化提供了有利的条件。本研究通过对高危 HPV 感染者及伴 CIN I 的患者进行中药“凤香洗液”治疗,进一步了解高危 HPV 感染后宫颈及阴道体液免疫因子的变化及中药对其的干预作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所收集的病例均来源于 2014 年 8 月至 2015 年 8 月来西电集团医院门诊的就诊者,初次就诊时即进行妇科检查、HPV 筛查联合 TCT 检查。共选取正常人群组 50 例,作为对照组;经病理检查确诊为伴有高危型 HPV 感染的 CIN I 患者 50 例,作为 CIN I 组;宫颈筛查无异常仅为单纯高危型 HPV 感染者 50 例,作为 HPV 组,CIN I 组和 HPV 组为用药组。入组前告知研究流程,签署患者知情同意书。本课题研究已通过陕西中医药大学伦理委员会审核。

1.2 诊断标准 所有入组的 150 例研究对象行妇科检查、HPV 筛查联合 TCT 检查,并留取阴道灌洗液,若 TCT 检查异常则参照谢幸^[1]主编的第八版《妇产科学》制定的诊断标准,行宫颈活组织病理学检查确诊。CIN I 级为上皮下 1/3 层细胞异型性;HR-HPV 感染的诊断:无菌刷顺时针在宫颈表面旋转刷 5 圈,留取样本,HC-2 法检测高危 HPV DNA 含量,单位为 RLU/CO,以 RLU/CO 比值 ≥ 1.0 pg/mL 为阳性。

1.3 纳入标准 入组患者均为年龄 21 ~ 65 岁有性生活史的女性,就诊前 2 周内无阴道治疗,未参加其他临床研究(未服用甾体类激素药物),无药物过敏史,知情同意,依从性好。

1.4 排除标准 急、慢性生殖系统感染性疾病(真菌、滴虫、支原体、衣原体感染等,盆腔炎,子宫官体炎);免疫功能低下(患有各种免疫性疾病、艾滋病、恶性肿瘤或使用免疫抑制剂等);合并其他脏器(心、脑、肾)严重慢性病及精神病患者;妊娠期或哺乳期妇女。

1.5 脱落与剔除标准 筛选合格并进入临床试验但因不良事件、患者失访或患者主动要求终止试验而中途退出观察的病例为脱落病例。本研究整个随访过程中无病例脱落。

1.6 治疗方法

1.6.1 采集方法 筛选入组的 150 例研究对象在初次就诊确诊后,排空膀胱,以膀胱截石位卧于检查床上,用阴道窥器充分暴露宫颈,用生理盐水 15 mL 充分冲洗阴道壁上 1/3 及宫颈阴道部,于阴道后穹窿吸取灌洗液 10 mL,室温 2 000 r/min 离心 5 ~ 10 min,取上清液进行分装并做标记后,置于 -80 °C 冰箱中保存备用。CIN I 组和 HPV 组于用药治疗第 3 个疗程结束后用同样的方法收集标本标记分装,对照组在初诊后 3 周也用同样的方法收集标本标记分装,操作过程中标本不能混有血液及反复冻融。

1.6.2 药物制备 凤香洗液(由地龙、丁香、苦参、蛇床子、黄柏等七味药物组成),由陕西中医药大学制药厂提供,实验用药按要求定容,高压灭菌备用。凤香洗液(由地龙、丁香、苦参、蛇床子、黄柏等七味药物组成),由陕西中医药大学制药厂提供,实验用药按要求定容,高压灭菌备用。

1.6.3 用药方法 CIN I 组和 HPV 组于月经干净后 3 d 开始阴道用药。取膀胱截石位,充分暴露宫颈,用生理盐水将阴道、宫颈冲洗干净,用 20 mL 注射器抽取与无菌蒸馏水按 1:5 比例稀释后的“凤香洗液”20 mL 充分冲洗阴道宫颈局部后,用稀释好的“凤香洗液”浸透一块 10 cm × 10 cm 的纱布置于阴道穹窿部,使之充分接触宫颈 6 h 后取出,纱布尾端系一无菌棉线置于患者阴道口外,以便用药结束后患者能够自行取出。每天用药 1 次,连续用药 7 d 为 1 个疗程,共用药 3 个疗程,每个疗程都对 150 例研究对象定期随访。

1.7 观察指标 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测阴道灌洗液中 SIgA、IgG、IgE 水平。人分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)、免疫球蛋白 E(IgE)、免疫 G(IgG) ELISA 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。分别取保存的上清液样本 100 μ L,严格按照试剂盒的说明书要求操作,进行实验室检测,每份标本设置空白及标准品孔,按照说明分别添加标准品及标准品稀释液,保证每孔 50 μ L,剩余孔先加样品稀释液 40 μ L 后加样本 10 μ L,晃动,混匀,温育,洗涤,加酶,每孔按要求加入 A、B 显色剂各 50 μ L,终止液 50 μ L,将空白孔调零,用 450 nm 波长依序测量各孔的吸光度(OD 值)。根据试剂盒提供的样本制作标准曲线,计算标本中 SIgA、IgG、IgE 浓度。

1.8 疗效判定标准 本研究仅仅是对 HPV 感染患者及 CIN I 组患者宫颈局部体液免疫因子状态的观察,即使用了凤香洗液也只是观察药物对局部体液

免疫因子的影响,无所谓疗效,所以没有疗效判定标准。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学处理,SIgA、IgG、IgE 的浓度用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间均数的比较采用方差分析,同组治疗前后数据的差异采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 用药前各组阴道灌洗液中 SIgA、IgG、IgE 浓度的比较 阴道灌洗液中 SIgA、IgG、IgE 浓度的表达见表 1。HPV 组和 CIN I 组 SIgA 浓度显著低于对照组 ($P < 0.01$),且 CIN I 组变化较 HPV 组更显著 ($P < 0.01$),HPV 组 IgG、IgE 浓度显著高于对照组 ($P < 0.01$),而 CIN I 组 IgG、IgE 浓度均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 各组患者初次就诊 SIgA、IgG、IgE 浓度

($\bar{x} \pm s, n = 50$) $\times 10^4$ (ng/mL)

组别	对照组	HPV 组	CIN I 组
SIgA	1 554.9 \pm 130.2	1 074.4 \pm 114.2 **	967.5 \pm 105.2 ** $\Delta\Delta$
IgG	29.7 \pm 2.32	49.74 \pm 3.12 **	15.98 \pm 1.15 **
IgE	1.357 \pm 0.29	2.74 \pm 0.31 **	0.418 \pm 0.15 **

注:与对照组比较,** $P < 0.01$;与 HPV 组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 HPV 组用药前后 SIgA、IgG、IgE 浓度的比较

HPV 组用药前后阴道灌洗液中 SIgA、IgG、IgE 的定量变化见表 2,用药后 SIgA 含量较用药前显著升高 ($t = 18.225 5, P < 0.01$); IgG、IgE 含量均显著下降 ($t = 35.916 9, 24.646 9, P < 0.01$)。

表 2 HPV 组用药前后 SIgA、IgG、IgE 浓度

($\bar{x} \pm s, n = 50$) $\times 10^4$ (ng/mL)

组别	治疗前	治疗后
SIgA	1 074.4 \pm 114.2	1 586.6 \pm 136.2 **
IgG	49.74 \pm 3.12	30.61 \pm 1.27 **
IgE	2.74 \pm 0.31	1.43 \pm 0.13 **

注:与用药前比较,** $P < 0.01$

2.3 CIN I 组用药前后 SIgA、IgG、IgE 浓度的比较

CIN I 组用药前后阴道灌洗液中 SIgA、IgG、IgE 的含量变化见表 3,用药后 SIgA、IgG、IgE 含量较用药前均显著升高 ($t = 15.264 2, 47.926 3, 20.715 4, P < 0.01$)。

表 3 CIN I 组用药前后 SIgA、IgG、IgE 浓度

($\bar{x} \pm s, n = 50$) $\times 10^4$ (ng/mL)

组别	治疗前	治疗后
SIgA	989.98 \pm 215.4	1 589.23 \pm 123.5 **
IgG	15.98 \pm 1.15	28.74 \pm 1.23 **
IgE	0.418 \pm 0.15	1.345 \pm 0.24 **

注:与用药前比较,** $P < 0.01$

2.4 各组研究末 SIgA、IgG、IgE 浓度的比较 各组研究对象末次就诊阴道灌洗液中 SIgA、IgG、IgE 的浓度见表 4,显示各组患者 SIgA、IgG、IgE 浓度差异均无统计学意义。

表 4 各组患者末次就诊 SIgA、IgG、IgE 浓度

($\bar{x} \pm s, n = 50$) $\times 10^4$ (ng/mL)

组别	对照组	HPV 组	CIN I 组
SIgA	1522.8 \pm 134.6	1586.6 \pm 136.2	1589.23 \pm 123.5
IgG	29.56 \pm 2.48	30.61 \pm 1.27	28.74 \pm 1.23
IgE	1.384 \pm 0.25	1.43 \pm 0.13	1.345 \pm 0.24

3 讨论

3.1 宫颈局部体液免疫与高危 HPV 感染及 CIN 的关系 过去大多数学者认为,在抗 HPV 感染中细胞免疫比体液免疫更为重要,但最近有观点表示黏膜组织的局部免疫中体液免疫的作用更为突出^[3],SIgA、IgG、IgE 作为体液免疫的重要成员,在黏膜组织局部免疫中发挥着重要作用。研究表明^[4],在细菌病毒感染初期,首先通过体液免疫阻止病毒在机体内传播,只有病毒侵染到寄主细胞中,才会启动细胞免疫,由此可见体液免疫在局部黏膜感染疾病的发生发展过程中起到关键的作用。HPV 是一种双链 DNA 病毒,具有嗜皮肤和黏膜上皮细胞性^[3],最早感染的是宫颈外口转化区上皮组织中的基底层细胞,Wang HK^[5]等研究发现,观察组中 HPV-IgG 阳性表达主要分布于宫颈基质细胞,对照组则无 HPV-IgG 表达。宫颈低度上皮病变时,HPV IgG 最先出现于宫颈基质,随后累及宫颈复层鳞状上皮的 1/3,当病变扩展为 CIN II 或 III 时 IgG 则累及上皮 2/3 或全层。这说明:宫颈转化区和其他黏膜相关淋巴组织一样是免疫效应部位,宫颈基质层尤其是宫颈鳞状上皮 2/3 浸润的 HPV IgG 阳性细胞数量明显增多,表明宫颈转化区内发生了 B 细胞介导的体液免疫反应。

宫颈处 HPV 感染的靶细胞是基底层的柱状上皮细胞,HPV 病毒感染通常不会引起细胞裂解^[5],很少引起炎症反应,此外在病毒感染过程中不引起病毒血症,只有少量病毒蛋白颗粒呈递给免疫细胞,免疫反应微弱,因此感染 HPV 后很长时间内都能有效地免疫逃逸^[6]。即使如此,大多数 HPV 感染的女性会在一年内清除体内的病毒,使其 HPV DNA 检测结果转为阴性,只有 5%~10% 的感染者会发展为持续感染,进而发展为宫颈上皮异常增生。由于 HPV 特殊的感染方式^[7],低滴度的病毒感染和病毒 DNA 保留在低水平使得病毒的生命周期得以完成,

而当免疫耗竭后,持续在低水平表达的病毒基因可被再次激活,这是 HPV 不容易得以彻底根治的原因之一。由于免疫反应弱^[8],在 HPV 一过性感染中很少能在患者血清中检测到抗体,即使是 HPV16 持续感染的人群,也只有 40%~60% 可以检测到抗体,而且抗体水平远低于疫苗免疫的水平。目前应用的 HPV 疫苗都是基于 HPV 晚期蛋白 L1 五聚体组装而成的病毒样颗粒^[7],可以诱导产生高水平的中和抗体,有效预防持续感染。疫苗诱导的抗体通过以下途径产生保护作用:第一,血清中的抗体渗至阴道分泌液中,宫颈处浓度尤高。第二,基底细胞上皮破损,血清抗体由破损部位直接渗出。由此可见 HPV 抗体效应的部位在宫颈局部的基底细胞,HPV 病毒最早侵犯的也是宫颈基底细胞,所以,HPV 感染早期主要是基底细胞处的体液免疫发挥作用。

3.2 SIgA、IgG、IgE 在高危 HPV 感染和 CIN 中的变化 有研究显示,机体约有 80% 的感染发生在黏膜上,而黏膜免疫的一个重要特征就是产生分泌型抗体。SIgA 即分泌型 IgA,是人体合成分泌最多的免疫球蛋白,每天的分泌量多达 66 mg,是机体黏膜免疫系统最重要的效应分子,SIgA 在阴道局部免疫中作用巨大。研究显示宫颈 HPV 感染患者 SIgA 明显降低,且 HPV16 感染的患者 SIgA 更低^[9]。Nguyen 等^[10]用重组 HPV16 E7 蛋白检测 HPV16 特异性抗体,发现在宫颈癌和宫颈病变患者的阴道冲洗液中 IgA 抗体滴度低于对照组,提示宫颈癌患者的宫颈局部出现了 IgA 抗体的选择性下调。刘静^[11]经研究发现,HPV 清除组中 SIgA 浓度高于持续感染组和正常人组,持续感染组浓度最低,说明免疫功能正常的人,能够分泌足够的 SIgA 发生抗原抗体反应,中和 HPV 病毒,当免疫缺陷 SIgA 分泌减少时,则出现 HPV 的感染持续。本研究发现,高危型 HPV 感染者和伴高危型 HPV 感染的 CIN I 患者宫颈分泌物中 SIgA 的定量明显低于正常女性,而随着 CIN 的出现 SIgA 的定量明显降低,与前述研究结果吻合,表明当阴道局部 SIgA 下降,局部黏膜免疫缺陷,无法正常清除高危 HPV 感染,促进了病毒感染持续。IgG 在总的免疫球蛋白中占 70%~75%,是人体血清最主要的免疫抗体,主要是通过被动转运进入黏膜表面发挥其免疫排斥功能,IgG 在 HPV 双重感染及多重感染中发挥着重要作用^[12]。目前关于 HPV IgG 的研究结果说法不一。聂建辉^[13]、Bierl C^[14] 研究发现,在 HPV 病毒的易感人群中,宫颈局部抗 HPV16-Ig G 抗体与宫颈病变程度和 HPV16 感染呈

负相关,而 Matsumoto 认为^[15],持续 HPV 感染会诱发宫颈局部强烈而持久的 IgG 抗体反应。韩玲^[16]进一步研究证实了 Matsumoto 的观点,发现观察组中宫颈 HPV-Ig G1 抗体表达率明显高于对照组,而且 CIN 级别越高,HPV-Ig G1 的阳性率和强阳性率表达越强。在本研究中,HPV 感染组 IgG 抗体明显高于正常对照组,可能是由于 HPV 感染在宫颈局部激发出强的体液免疫应答,产生大量 IgG 抗体,而在 CIN I 组 IgG 抗体定量明显下降,甚至低于正常组,这可能是由于当病变进展到 CIN 阶段时,病毒基因已经整合到宿主基因组中,宫颈病变局部缺少病毒复制,因而机体需较长时间才能诱导出 HPV-IgG 抗体反应,或从另一方面也证实,部分患者宫颈局部可能存在免疫功能缺陷,无法分泌出足够的 IgG 抗体去中和病毒,才导致宫颈上皮发生异常增生。IgE 在过敏反应中起主导作用,与感染的持续和慢性化有关。关于 IgE 和 HPV 感染的关系,胡继先^[17]等研究发现,有 HPV 感染灶的慢性荨麻疹患者经久不愈,但经过去除 HPV 感染灶和抗病毒治疗之后,再治疗慢性荨麻疹,比单纯作慢性荨麻疹常规治疗的对照组疗效更优,原因在于 IgE 主要由 Th1 细胞介导体液免疫所产生,通过激活嗜酸性粒细胞诱导抗炎细胞因子产生,发挥其抗感染作用。Th1/Th2 比值在正常情况下处于动态平衡状态,而 HPV 感染破坏了 Th1、Th2 的平衡,使正常情况下由 Th1 细胞介导的预防性反应转变成了过度反应,引起 IgE 生成明显增多,增强了 I 型超敏反应,导致荨麻疹迁延难愈。浦红等^[18]用 HPV E6、E7 抗原多肽刺激树突状细胞后可引起大量 Th1 类细胞因子的分泌。由此可见,病毒感染早期主要是 Th1 反应为主,但在炎症反应后期,为抑制 Th1 介导的免疫损伤,Th2 反应出现并逐渐增强,发挥免疫调节功能。在本研究中我们也观察到,单纯 HPV 感染组 IgE 水平较正常对照人群明显升高,而在 CIN I 组中又明显低于正常对照组,说明在 HPV 感染的早期以 Th1 反应为主,相应的由 Th1 细胞介导产生的 IgE 也明显升高,而当 HPV 感染持续难愈继发了 CIN 改变时,发生了 Th1 向 Th2 的漂移,Th2 反应出现并逐渐增强,抑制了 Th1 介导的免疫损伤,同时由 Th1 介导产生的 IgE 也相应下降。

3.3 中药“凤香洗液”对高危 HPV 感染和 CIN I 患者的治疗作用 CIN 是发生在宫颈局部组织有可能发展为宫颈癌的病变,具有双向性,既可以不予治疗的情况下自愈,也可以进展为宫颈癌。一般从

CIN 到宫颈癌大约需要 5~10 年甚至更长时间,所以这个时期需要高度关注、定期监测随访,换言之,从高危型 HPV 感染直至机体自然清除病毒,患者需要经历漫长的等待和不厌其烦的复诊,这在一定程度上给患者带来相当大的精神心理负担。CIN 病情进展与高危 HPV 感染的持续时间和病毒载量成正比,因此积极采取合理的治疗措施,有助于促进 HPV 病毒的清除^[19]。目前,临床上对于 CIN II 和 III 多采用物理治疗和手术治疗,而对 CIN I 多选用药物治疗,常用的药物有爱宝疗、干扰素、保妇康栓等。中医古代文献中没有“宫颈上皮内瘤变、宫颈 HPV 感染”的专门论述,但根据宫颈病变所引起的“分泌物增多、性交出血、明确的赘生物”等临床症状,中医妇科将其归为“阴痒、带下病”的范畴,主要病因是湿邪,临床治疗带下病常选用清热解毒、散结除湿的药物,适当辅以益气扶正。临床治疗常用药物有:苦参、白鲜皮、蛇床子、黄柏、土茯苓、花椒、鱼腥草、鸦胆子等。中药复方“凤香洗液”是陕西中医药大学贺丰杰教授经过长期临床摸索和实验观察研制的中药制剂,主要由地龙、丁香、苦参、蛇床子等 7 味药物组成,以地龙、丁香为君药,现代药理研究表明^[20],地龙、丁香能促进巨噬细胞的吞噬功能,蛇床子、苦参具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌、杀虫等功效,能增加网状内皮细胞的吞噬功能,具有增强机体非特异性免疫功能的作用。地龙^[20]是传统药材,俗称蚯蚓,既往用来治疗炎症反应、病毒感染、免疫疾病和肿瘤等,有良好的抗炎作用与活化巨噬细胞的功能,活化 Fc 受体,增强巨噬细胞的吞噬活性,促进吞噬细胞分泌细胞因子 TNF- α , E 花环试验证实地龙可促进淋巴细胞增殖,地龙还被证实有良好的抗肿瘤作用。我们的前期研究已经对中药“凤香洗液”对宫颈局部细胞免疫状态的影响作了深入研究,在本研究中,我们又进一步探讨了其对体液免疫的影响,发现 HPV 组和 CIN I 组的患者经过“凤香洗液”治疗后,2 组患者阴道灌洗液中的 SIgA、IgG 和 IgE 水平均恢复至正常对照组水平,再一次通过临床试验证实中药“凤香洗液”使阴道免疫环境恢复至正常状态,提高了阴道局部体液免疫功能,为机体抵抗并最终清除高危 HPV 病毒准备了良好的条件。

参考文献

- [1] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 247.
- [2] 李小宁, 王妮, 贺丰杰. 高危型人乳头瘤病毒感染宫颈上皮内瘤变患者阴道局部白介素-10、12 水平及凤香洗液的干预作用[J]. 广西医学, 2015, 8(37): 1114-1117.
- [3] 穆琳, 宋静慧. 宫颈上皮内瘤变与女性生殖道局部免疫[J]. 中国妇产科临床杂志, 2014, 15(6): 561-562.
- [4] 李世蓉, 张三元, 刘冬青, 等. IgG、INP 及 CD4、CD8T 细胞对不同宫颈病变高危型 HPV 感染转归的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(30): 5125-5126.
- [5] Wang HK, Wei Q, Moldoveanu Z, et al. Characterization of serum antibodies from women immunized with Gardasil: A study of HPV-18 infection of primary human keratinocytes [J]. Vaccine, 2016, 34(27): 3171-3177.
- [6] 张慧杰, 张淑兰. 宫颈癌免疫逃逸的相关机制[J]. 国际妇产科杂志, 2015, 41(1): 87-90.
- [7] Schiller JT, Castellsague X, Garland SM, et al. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines [J]. Vaccine, 2012, 30(Suppl 5): F123-138.
- [8] 徐斌. 初发喉乳头状瘤患儿 HPV 感染与外周免疫功能改变的相关性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [9] Hu J, Brendle S, Balogh K, et al. Antibody detection in tear samples as a surrogate to monitor host immunity against papillomavirus infections in vaccinated and naturally infected hosts [J]. J Gen Virol, 2014, 95(9): 2030-2037.
- [10] Nguyen HH, Broker TR, Chow LT, et al. Immune responses to human papillomavirus in genital tract of women with cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2005, 96(2): 452-461.
- [11] 刘静. 高危型 HPV 持续感染与阴道局部黏膜免疫中免疫球蛋白白蛋白的关系[D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [12] Persson CG, Eefalt JS, Grefl FL, et al. Cofaction of Plasmaderived molecule stomucosal inunodefence, disease and repair in the airways [J]. Scandianavian Journal of Immunolo, 1998, 47(4): 302-313.
- [13] 聂建辉. 高通量人乳头瘤病毒及人类免疫缺陷病毒假病毒检测体系的建立及应用[D]. 吉林: 吉林大学, 2015.
- [14] Bierl C, Karem K, Poon AC, et al. Correlates of cervical mucosal antibodies to human papillomavirus 16: results from a case control study [J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(3): 262-268.
- [15] Matsumoto K, Yasugi T, Oki A, et al. IgG antibodies to HPV16, 52, 58 and 6 LI-capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia [J]. Cancer Lett, 2006, 231(2): 309-313.
- [16] 韩玲. HPV 病毒颗粒 IgG1、IgG2 亚类抗体与宫颈上皮内瘤变关系的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2008.
- [17] 胡继先, 李德宪, 罗芳廷, 等. HPV 感染与慢性荨麻疹发病的临床观察[J]. 华夏医学, 2015, 28(5): 31-33.
- [18] 浦红, 史央, 陆英华, 等. HPV 多肽致敏的树突状细胞体外激发特异性 CTL 能力的研究[J]. 中华微生物学与免疫学杂志, 2012, 32(5): 468-472.
- [19] 郭彦蓉, 赵广超, 李文华, 等. 人乳头状瘤病毒感染对宫颈癌局部免疫功能的影响分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(13): 3333-3337.
- [20] 杨美玲, 陈瑞仪, 张紫虹, 等. 地龙蛋白和牛磺酸的抗疲劳作用和免疫调节功能的研究[J]. 中国热带医学, 2015, 15(5): 552-554.