

· 中医药 · 中西医结合 ·

# 中药紫草苦参洗液联合匹多莫德对女性生殖道 尖锐湿疣 MCP-1、CD1a<sup>+</sup>、Hp 水平的影响

李春, 唐玲, 钟苏云, 周安莲, 刘茂芳

广东医学院附属深圳市龙华区中心医院妇科, 广东 深圳 518111

**摘要:** **目的** 探讨对女性生殖道尖锐湿疣患者采用中药紫草苦参洗液联合匹多莫德治疗的疗效及其对单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、结合珠蛋白(Hp)表达水平及 CD1a 阳性朗格汉斯细胞(CD1a<sup>+</sup>-LC)计数的影响。**方法** 选择 2015 年 10 月至 2016 年 10 月收治的 75 例尖锐湿疣患者为研究对象。将 75 例患者随机分为三组,各 25 例,分别采用不同的治疗方式,观察组患者给予中药紫草苦参洗液外用联合匹多莫德口服,对照 1 组仅给予紫草苦参洗液浸洗患处,对照 2 组仅给予口服匹多莫德。连续治疗 20 d 后,比较三组患者尖锐湿疣组织中 MCP-1、Hp 的表达水平和 CD1a<sup>+</sup>-LC 计数,以及血清白细胞介素(IL)-6 及肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  水平。**结果** 三组患者治疗前尖锐湿疣组织中 MCP-1、Hp 表达水平、CD1a<sup>+</sup>-LC 计数及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平均无统计学差异( $P$  均  $>0.05$ )。治疗后三组 MCP-1 表达水平均较治疗前升高( $P$  均  $<0.05$ ),Hp 表达水平均较治疗前明显降低( $P$  均  $<0.05$ );且观察组 MCP-1 表达水平高于对照 1 组、2 组,Hp 表达水平明显低于对照 1 组、2 组( $P$  均  $<0.05$ );两对照组之间治疗后 MCP-1、Hp 表达水平相当( $P$  均  $>0.05$ )。三组治疗前后 CD1a<sup>+</sup>-LC 计数组间及组内比较均无统计学差异( $P$  均  $>0.05$ )。治疗后,三组血清 TNF- $\alpha$  水平均较治疗前升高( $P$  均  $<0.05$ ),IL-6 水平仅在观察组较治疗前升高( $P$   $<0.05$ );且治疗后 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平在观察组明显高于对照 1 组、2 组( $P$  均  $<0.05$ ),两对照组组间无统计学差异( $P$  均  $>0.05$ )。**结论** 中药紫草苦参洗液联合匹多莫德能够调节机体内细胞免疫相关因子的表达水平,从而起到治疗女性生殖道尖锐湿疣的效果,且该治疗方法优于单独使用中药紫草苦参洗液或匹多莫德治疗。

**关键词:** 尖锐湿疣;紫草苦参洗液;匹多莫德;单核细胞趋化蛋白-1;结合珠蛋白;朗格汉斯细胞, CD1a 阳性

**中图分类号:** R 752.5<sup>+</sup>3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)11-1555-03

尖锐湿疣(condyloma acuminata)是指位于肛门生殖器皮肤与黏膜的一种良性瘤样增生,主要由人类乳头瘤病毒感染所引起,该疾病的主要传播方式是性接触传播<sup>[1]</sup>。在欧美国家尖锐湿疣的发病率为性传播类疾病之首。匹多莫德(pidotimod)是目前临床治疗尖锐湿疣的主要药物之一,是一种具有生物活性的人工合成的免疫调节剂<sup>[2]</sup>。紫草、苦参均具有燥湿及清热解毒的功效,有报道指出,匹多莫德与紫草、苦参的联合应用能够提高尖锐湿疣的治愈率。在尖锐湿疣的发生、发展中细胞免疫功能会随之发生变化,机体主要的表皮内抗原递呈细胞是朗格汉斯细胞(langerhans cell),其在免疫监视的过程中扮演着重要角色<sup>[3]</sup>。CD1a 是朗格汉斯细胞的特异性标记,在朗格汉斯细胞抗原提呈的过程中必不可少<sup>[4]</sup>。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是一种朗格汉斯细胞的趋化因子,结合珠蛋白(Hp)、白细胞介素(IL)-6 以及肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  在免疫调节过程中同样发挥着重要作用<sup>[5-6]</sup>。本文分析比较中药紫草苦参洗液

联合匹多莫德在女性生殖道尖锐湿疣治疗前后患者体内各细胞免疫相关因子的表达水平,探讨二药联合应用在治疗该病中的效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 10 月至 2016 年 10 月我院收治的 75 例女性生殖道尖锐湿疣患者为研究对象。入组标准:全部患者均符合卫生部防疫司 2000 年制定的尖锐湿疣诊断标准。排除标准:具有严重免疫缺陷病史;肝肾功能严重受损及糖尿病患者;使用免疫调节剂或糖皮质激素者。失联原因以及应对措施:预计原因为患者退出试验,或患者转院治疗;应对措施为遵照入选和排除标准按 1:1 比例补充。患者及家属签署同意参与研究的同意书;依据临床指南的相关原则充分保障患者的治疗安全;对患者诊疗记录进行保密,保护患者的隐私权。将 75 例患者随机分为三组,每组 25 例。观察组:紫草苦参洗液(杭州千惠生物科技;2015-0437;洗液;200 ml/支)每天浸洗患处 2 次,时长为 20 min/次,此外患者每日服用 1 次匹多莫德(天津金世制药;2015-0225;颗粒剂;0.4 g/袋),口服剂量为 0.8 g/次。对照 1 组:每天用

紫草苦参洗液浸洗患处 2 次,时长为 20 min/次;对照 2 组:每日服用 1 次匹多莫德,口服剂量为 0.8g/次。每组患者均连续治疗 20 d。各组受试者的年龄、病程等比较,差异无统计学意义( $P$ 均  $>0.05$ )。见表 1。此外,研究过程中所有受试者均完成了全部试验,无中途退出者,亦无改用其他疗法者。

表 1 受试者一般情况 ( $n=25, \bar{x} \pm s$ )

组别	年龄(岁)	病程(个月)
观察组	30.33 ± 9.42	25.02 ± 6.96
对照 1 组	32.25 ± 9.83	23.87 ± 6.53
对照 2 组	30.95 ± 8.17	25.55 ± 6.18
$F$ 值	2.382	2.529
$P$ 值	$>0.05$	$>0.05$

1.2 检测方法 在三组治疗前及连续 20 d 治疗结束后进行尖锐湿疣局部组织及血清的采集,进行以下各项检测。

1.2.1 女性生殖道尖锐湿疣 MCP-1、Hp 表达水平的检测 在电子阴道镜下,取其外阴、阴道或宫颈部尖锐湿疣的活体组织,经生理盐水充分洗涤后改刀,分别放入 4% 多聚甲醛和 3% 戊二醛中固定,然后制备成石蜡样品。免疫组化染色采用链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP)法。DAB 显色,苏木素复染封片。通过显微镜观察并记录结果。阳性细胞进行定量分析采用 Motic 彩色医学图文分析系统。具体定量方法如下:将显色反应程度由白到黑分为 0 ~ 255 个等级,每个等级规定为 1 个阳性单位(PU)。每个标本随机选取 10 个( $\times 200$ )视野,标本的 PU 值为上述 10 个视野的平均值。

1.2.2 女性生殖道尖锐湿疣 CD1a 阳性表达的免疫组化检测 在电子阴道镜下,取其外阴、阴道或宫颈部尖锐湿疣的活体组织,经生理盐水充分洗涤后改刀,分别放入 4% 多聚甲醛和 3% 戊二醛中固定,然后制备成石蜡样品。免疫组化染色采用 SP 法。DAB 显色,苏木素复染封片。通过显微镜观察并记录结果。免疫组化检测结果的判断方法如下:光镜下观察,CD1a 阳性朗格汉斯细胞(CD1a<sup>+</sup>-LC)具体表现为细胞浆或细胞膜呈黄褐色树枝状突起的细胞。每张切片随机选取 5 个朗格汉斯细胞分布最密集的区域,于高倍视野下记录 CD1a<sup>+</sup>-LC 的数目。

1.2.3 血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平的检测 分别测定观察组以及对照 1 组、2 组治疗前后的血清 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平。抽取患者静脉血 4 ml,离心后将血清保存于 -20 °C。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法,严格按照说明书中操作步骤对三组患者血清中 IL-6 以及 TNF- $\alpha$  水平进行测定。

1.3 统计学方法 数据采用 SPSS19.0 统计软件进行处理。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,符合正态分布及方差齐性时,采用重复测量资料多因素方差分析及两两比较的 SNK- $q$  检验;偏态分布或方差不齐时,采用秩转换的 Friedman 检验及两两比较的  $q$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组患者治疗前后尖锐湿疣组织中 MCP-1、Hp 表达水平及 CD1a<sup>+</sup>-LC 计数比较 三组患者治疗前尖锐湿疣组织中的 MCP-1、Hp 表达水平相当( $P$ 均  $>0.05$ )。治疗后三组 MCP-1 表达水平均较治疗前升高,且观察组高于对照 1 组、2 组( $P$ 均  $<0.05$ ),两对照组组间无统计学差异( $P > 0.05$ );治疗后三组 Hp 表达水平均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照 1 组、2 组( $P$ 均  $<0.05$ ),两对照组组间无统计学差异( $P > 0.05$ )。三组治疗前后 CD1a<sup>+</sup>-LC 计数组间及组内比较均无统计学差异( $P$ 均  $>0.05$ )。见表 2。

2.2 三组患者治疗前后血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平比较 三组治疗前血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平相当( $P$ 均  $>0.05$ );治疗后,三组 TNF- $\alpha$  水平均较治疗前升高,IL-6 水平仅在观察组较治疗前升高( $P$ 均  $<0.05$ );且治疗后 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平在观察组明显高于对照 1 组、2 组( $P$ 均  $<0.05$ ),两对照组组间无统计学差异( $P$ 均  $>0.05$ )。见表 3。

表 2 三组患者治疗前后尖锐湿疣组织中 MCP-1、Hp 表达水平及 CD1a<sup>+</sup>-LC 计数比较 ( $n=25, \bar{x} \pm s$ )

组别	时段	MCP-1(PU)	Hp(PU)	CD1a <sup>+</sup> -LC (个/高倍视野)
观察组	治疗前	10.85 ± 2.33	138.86 ± 21.35	15.78 ± 11.69
	治疗后	15.19 ± 3.86*	105.28 ± 10.69*	16.83 ± 10.59
对照 1 组	治疗前	10.02 ± 2.58	136.73 ± 18.22	15.81 ± 11.55
	治疗后	13.36 ± 2.79**	119.28 ± 15.41*	15.99 ± 9.81
对照 2 组	治疗前	10.16 ± 2.71	136.87 ± 15.44	15.56 ± 12.37
	治疗后	12.88 ± 3.12**	123.17 ± 14.82*	16.57 ± 8.60

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与观察组比较,# $P < 0.05$ 。

表 3 三组患者治疗前后血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平比较 ( $n=25, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$ )

组别	时段	TNF- $\alpha$	IL-6
观察组	治疗前	23.32 ± 3.99	33.32 ± 3.04
	治疗后	33.56 ± 5.21*	39.73 ± 2.35*
对照 1 组	治疗前	22.19 ± 3.68	32.18 ± 3.29
	治疗后	28.60 ± 4.03**	34.62 ± 2.87#
对照 2 组	治疗前	23.22 ± 3.77	33.65 ± 3.33
	治疗后	28.66 ± 3.65**	35.18 ± 2.79#

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与观察组比较,# $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

已有研究指出,尖锐湿疣患者表皮中朗格汉斯细胞的数目降低及功能发生障碍将对朗格汉斯细胞的抗原递呈、内吞及免疫监视功能造成严重影响,可能引起人乳头状瘤病毒发生免疫逃逸,进而导致皮肤黏膜上皮内持续感染人乳头状瘤病毒,参与尖锐湿疣的发生与发展<sup>[7]</sup>。目前临床上治疗女性生殖道尖锐湿疣的方法主要以物理治疗和局部用药为主<sup>[8]</sup>。有报道指出,匹多莫德与紫草、苦参的联合应用能够提高尖锐湿疣的治愈率。

MCP-1 的阳性反应主要位于角质形成细胞的胞浆,在细胞膜中部分可见<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,治疗后三组患者的 MCP-1 表达水平均较治疗前发生了不同程度的升高,且治疗后观察组 MCP-1 表达水平优于对照 1 组、2 组。研究证实 MCP-1 是朗格汉斯细胞的主要趋化因子,其在朗格汉斯细胞以及树突状细胞的功能成熟以及迁移过程扮演重要角色。有报道指出,MCP-1 的表达量降低,会在很大程度上抑制趋化因子受体等介导的朗格汉斯细胞及朗格汉斯细胞前体细胞在病变部位的募集作用,引起免疫细胞的活化能力降低,机体对人乳头状瘤病毒感染的应答状态处在相对较低的水平上,极易引发人乳头状瘤病毒免疫逃逸,最终造成尖锐湿疣患者长期不愈或病情反复<sup>[10]</sup>。本研究中,观察组采用紫草苦参洗液联合匹多莫德治疗患者的 MCP-1 表达水平在治疗后显著提高,提供其可能通过阻止人乳头状瘤病毒的免疫逃逸机制,增强女性生殖道尖锐湿疣患者的免疫功能。

Hp 表达水平的结果显示,治疗后三组受试的 Hp 表达水平均较治疗前明显降低,治疗后观察组 Hp 表达水平由治疗前的 (138.86 ± 21.35) PU 降低至 (105.28 ± 10.69) PU,明显优于对照 1 组、2 组治疗后的 (119.28 ± 15.41) PU、(123.17 ± 14.82) PU。Hp 是一种活跃的急性期蛋白,其除了具有促进血管生成及结合血红蛋白等功能之外,还具有重要的抗感染及免疫调节的功能<sup>[11]</sup>。研究表明,高表达的 Hp 可能对朗格汉斯细胞免疫功能的成熟起到抑制作用<sup>[12]</sup>。本研究中,紫草苦参洗液联合匹多莫德组患者 Hp 表达水平在治疗后显著降低,可能通过影响朗格汉斯细胞的功能而参与调节免疫反应。

此外,本研究三组血清 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平结果显示,治疗后三组 IL-6 水平均较治疗前发生了不同程度升高,观察组 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平明显高于对照 1 组、2 组治疗后。IL-6 以及 TNF- $\alpha$  产生于多种细胞,对多种生长因子及细胞因子的合成过程可起抑制作

用,参与机体的免疫过程<sup>[13]</sup>。已有报道指出,由于感染过程消耗了尖锐湿疣患者血清中的 IL-6 及 TNF- $\alpha$ ,导致二者血清水平明显降低。本研究中,中药紫草苦参洗液联合匹多莫德治疗后 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平明显增高,且优于单独使用中药紫草苦参洗液或匹多莫德治疗,由此推断治疗后尖锐湿疣患者细胞免疫功能可能增强,提示紫草苦参洗液联合匹多莫德治疗女性生殖道尖锐湿疣患者的作用机制可能是通过改善其机体的免疫功能<sup>[14]</sup>。

综上所述,中药紫草苦参洗液联合匹多莫德能够调节机体内细胞免疫因子的表达水平从而起到治疗女性生殖道尖锐湿疣的效果,且优于单独使用中药紫草苦参洗液或匹多莫德治疗。

### 参考文献

- [1] 李娟,宋守荣,魏羽佳,等.尖锐湿疣 66 例 HPV 检测及基因分型分析[J].中国皮肤性病学杂志,2010,24(2):142-144,182.
- [2] 李彦,张守民,李振鲁.尖锐湿疣患者人乳头状瘤病毒感染细胞免疫功能的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2014,24(12):2874-2876.
- [3] 雷振春,郑一斐,汪英俊,等.尖锐湿疣患者人乳头状瘤病毒的感染与基因分型研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(7):1475-1477.
- [4] 曹嘉力,何焱玲,张秀英.尖锐湿疣患者 HPV 感染与细胞免疫功能的相关性[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(5):383-385.
- [5] 詹志来,胡峻,刘谈,等.紫草化学成分与药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(21):4127-4135.
- [6] 宋静卉,李雪莉,禹卉千,等.女性外阴尖锐湿疣人乳头状瘤病毒感染的关系研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(2):395-397.
- [7] 程军,周海燕.110 例女性尖锐湿疣患者 HPV 亚型的感染特征研究[J].中国性科学,2016,25(10):83-86.
- [8] 张钰颖,宋晓彬,郝世超,等.尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒感染状况及影响因素研究[J].中国全科医学,2017,20(4):443.
- [9] 王畅,莫征波.匹多莫德预防尖锐湿疣复发及免疫调节作用的研究[J].中国性科学,2013,22(4):49-51.
- [10] 范向华,施健,缪旭.朗格汉斯细胞在初发及复发尖锐湿疣皮损中的形态学变化[J].中国皮肤性病学杂志,2016,30(8):787.
- [11] 田茂贵.二氧化碳激光联合 5% 咪喹莫特乳膏匹多莫德分散片治疗尖锐湿疣的疗效观察[J].中国医药指南,2015,13(28):145.
- [12] 潘永正,王飞,骆丹.尖锐湿疣组织 CD1a、上皮细胞钙粘素分子及其 mRNA 的表达和朗格汉斯细胞的电镜观察[J].中国免疫学杂志,2009,25(2):152-156.
- [13] 李春霞,尉莉,毕健平,等.尖锐湿疣患者血清 IL-18、干扰素  $\gamma$  和 IL-10 水平检测[J].中国皮肤性病学杂志,2011,25(4):284.
- [14] 黄德顺,刘恩让.电灼联合匹多莫德治疗尖锐湿疣疗效观察[J].中华全科医学,2013,11(8):1228,1276.