

## HPV-1妇科抑菌凝胶曦曦爱 抗HPV感染的临床有效性评价

多晓玲<sup>1</sup>, 侯春丽<sup>2</sup>, 董凯<sup>3</sup>, 殷民<sup>4\*</sup>

- (1.济南市第五人民医院妇产科, 山东 济南 250022;  
2.陆军军医大学解剖学教研室, 重庆市生物力学与组织工程重点实验室, 重庆 400038;  
3.山东省荣成市人民医院, 山东 威海 264300;  
4.济南市第五人民医院肿瘤科, 山东 济南 250022)

**【摘要】目的** 采用曦曦爱HPV卵黄抗体妇科抑菌凝胶(Immunoglobulin of yolk, IgY)治疗妇科HPV感染患者, 观察其治疗结果, 总结临床数据, 验证其临床有效性。**方法** 选取山东济南市立五院门诊和荣成市人民医院健康管理中心于2017年10月~2018年8月收治的HPV染患者120例, 分为重组人干扰素a-2b凝胶治疗组(60例)和曦曦爱治疗组(60例)。重组人干扰素a-2b凝胶组、曦曦爱治疗组按照产品推荐使用方案对纳入患者进行治疗干预, 治疗前后采用21种HPV分型检测试剂盒(PCR+膜杂交法)进行检测, 判定HPV DNA定量变化情况。临床试验结束后统计临床数据。**结果** 单一HPV感染为82例, 两型HPV感染者28例, 三重感染者10例。与治疗前相比, 两种治疗方式的HPV DNA核酸定量明显降低, 且曦曦爱治疗组相对于重组人干扰素a-2b凝胶组下降更为显著( $P<0.0001$ )。曦曦爱治疗组的有效率明显高于干扰素治疗组( $P=0.00001$ )。**结论** 曦曦爱HPV-1妇科抑菌凝胶(卵黄抗体)对彻底清除特定HPV病毒一过性感染、持续性感染、单一和混合亚型感染效果优于重组人干扰素a-2b凝胶治疗, 且临床过程中未见明显不良反应, 因此可用于HPV感染的预防和治疗。

**【关键词】**曦曦爱HPV-1妇科抑菌凝胶; 卵黄抗体; 妇科; HPV; 临床有效性; 评价

**【中图分类号】**R71

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**ISSN.2095-8803.2019.20.2.03

## Clinical evaluation of xixiai which was a HPV-1 gynecological antibacterial gel for anti-HPV infection

Dou Xiao-ling<sup>1</sup>, Hou Chun-li<sup>2</sup>, Dong Kai<sup>3</sup>, Yin Min<sup>4\*</sup>

- (1.Department of Obstetrics and Gynecology, Jinan Fifth People's Hospital, Shandong Jinan 250022,china;  
2.Department of Anatomy, Military Medical University, Chongqing Key Laboratory of Biomechanics and Tissue Engineering,Chongqing 400038,China;  
3.Rongcheng People's Hospital,Shandong Rongcheng 264300,china;  
4.Department of Oncology, Jinan Fifth People's Hospital,Shandong Jinan 250022,China)

**【Abstract】Objective** Treat HPV-infected patients with gynecological HPV gynecological antibacterial gel which was named xixiai, observe the treatment results, summarize the clinical data, and verify its clinical effectiveness. **Methods** 120 patients with cervicitis and HPV infection admitted to a gynecology department in two hospitals in Shandong province from October 2017 to August 2018 were selected. Divided into recombinant human interferon a-2b gel treatment group (60 cases) and xixiai treatment group (60 cases). Recombinant human interferon a-2b gel group and xixiai treatment group were treated with therapeutic intervention according to the recommended product regimen. Before and after treatment, 21 types of HPV typing test kits (PCR+ membrane hybridization) were used for detection to determine the quantitative changes of HPV DNA. Statistical data were collected after the clinical trial. **Result** There were 82 cases of single HPV infection, 28 cases of two types of HPV infection and 10 cases of triple sensitivity. The quantitative amount of HPV DNA in the two treatments was significantly lower than that non-treatment. Compared with recombinant human interferon a-2b gel group, the decline in the xixiai treatment group was more significant ( $P<0.0001$ ), and the effective rate of the xixiai treatment group was significantly higher than that of the interferon treatment group ( $P=0.00001$ ). **Conclusion** xixiai is superior to recombinant human interferon a-2b gel in the complete elimination of specific HPV virus transient infection, persistent infection, single and mixed subtype infection. And there was no obvious adverse reactions in the clinical process, so it can be used for the prevention and treatment of gynecological inflammation caused by HPV infection.

**【Key words】** Xixiai HPV-1 gynecological bacteriostatic gel; Egg antibody; Gynecology; HPV; Clinical effectiveness; Evaluation

1974年,德国科学家Haraldzur Hausen首次发现人类乳头瘤病毒(Humanpapillomavirus, HPV)并提出HPV与宫颈癌的发生发展密切相关<sup>[1]</sup>。研究发现在约90%宫颈组织中可检测到人类乳头瘤病毒,其中HPV16和HPV18等高危型HPV感染与宫颈癌密切相关,就目前而言HPV感染是宫颈癌及其癌前病变的必要因素这一点已成为共识<sup>[2]</sup>。不是所有的HPV病毒都能引起宫颈癌,目前已探明的高危亚型主要16、18、31、52和58<sup>[3]</sup>,且它们在宫颈癌中比例并不相同<sup>[4]</sup>,大多数HPV病毒可被免疫系统清除,但也有文献报道因为某些原因,免疫系统无法清除病毒,反复感染或交叉感染最终引起宫颈癌<sup>[5]</sup>。

至今,还没有完全能用于治疗HPV感染的特效药,而HPV疫苗主要针对HPV16、18在内的常见HPV型别具有预防作用,对其它型别的交叉预防作用有限。由于各种原因,我国的预防性HPV疫苗刚刚上市,免疫接种工作正在开展。但临床多认为对不同人群开展常规HPV及宫颈细胞学检测的筛查更为重要,可做到早期预防、早期治疗。江苏润洁生物研发的曦曦爱HPV-1妇科抑菌凝胶(Immunoglobulin of yolk, IgY)卵黄抗体产品是目前为数不多的具有良好前景的制剂,他作为纳米脂质体抗HPV抗体产品不仅能有效清除宫颈及阴道部游离的HPV病毒颗粒,阻断病毒的进一步感染,还可以渗透阴道粘膜,进入宫颈粘膜内中和HPV病毒及早起表达的病毒相关蛋白E6、E7。本研究选取山东济南市立五院和荣成市人民医院2017年10月~2018年8月HPV感染患者120例,给与曦曦爱治疗,有效的抑制HPV感染,现做如下报道。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

“曦曦爱HPV-1妇科抑菌凝胶(卵黄抗体)”为江苏润洁生物科技有限公司研制开发的用于临床HPV病毒感染的高科技产品,可用于健康人群的常规预防、HPV感染的高危人群、反复感染妇科炎症的女性、检测出HPV阳性的女性以及子宫颈癌患者手术后防止复发的辅助治疗。为观察产品疗效,总结临床数据,分别选取2017年10月~2018年8月HPV感染阳性患者120例使用该产品对比重组人干扰素a-2b凝胶进行治疗,观察HPV阳转阴情况,评价曦曦爱的治疗效果。

### 1.2 筛选标准

选择门诊及健康管理中心HPV阳性患者120例,年龄23~62岁。纳入标准包括:一过性感染、持续或反复感染患者,包括部分轻度细胞学改变(CIN I级以下)的患者,剔除CIN II及以上、罹患宫颈癌以及宫颈癌术后患者。两组患者在年龄、病程、疾病特征等方面均无显著性差异。

### 1.2 治疗方法

曦曦爱HPV-1妇科抑菌凝胶(卵黄抗体),规格:2.5 g/支,由江苏润洁生物科技有限公司生产提供。批号:20170601,连续使用3个月,第1、2个月除月经期,连续使用本产品,每天1支;第3月隔日使用。停用8周后复查。

重组人干扰素 $\alpha$ -2b凝胶,兆科药业有限公司,国药准字:S20010054,生产批号:20170612。放在带有刻度的阴道上药推动器内,缓慢将其放在宫颈表面与宫颈管上,帮助患者平躺0.5 h左右,1 g/次,隔日使用。治疗3个月,停用

8周后复查。

### 1.3 样本采集、分析

在患者非月经期取样,取样前避免阴道内用药;使用获得药监局认证的专用一次性宫颈细胞取样系统进行取样,切忌使用棉拭子取样;检测所需样本为宫颈脱落细胞而非宫颈分泌物,取样前一定要求使用棉拭子将宫颈分泌物擦拭干净,尽量避免样本中含过多的血液及黏液;按照厂家提供一次性宫颈细胞取样系统说明书进行取样。采用广东凯普生物科技股份有限公司的检测产品:21种HPV分型检测试剂盒(PCR+膜杂交法)对HPV阳性患者治疗前后进行检测,判定HPV阳转阴的情况。

HPV-DNA 核酸定量检测方法:采用PCR体外扩增法检测(HR-HPV)DNA含量。

### 1.4 治疗效果评价标准

疗效评价标准:治疗3个月,随访8周后复查。将HPV转阴评为痊愈;将HPV检测后至少有一种亚型转阴或可见HPV DNA核酸定量较治疗前相比下降评为有效;将HPV检测后仍表现为持续阳性评为无效;以治愈及好转之和作为总有效。

### 1.5 数据分析

采用SPSS 22.0进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行t检验,计数资料行 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

全部120例患者中,单一HPV感染为82例,占68.3%;两型HPV感染者28例,占23.3%;三重感染者10人,占8.4%。其中高危型以16、18、31、45、52、58型为主,低危型以6、11、42、81型为主,且治疗过程中均未见不良反应。

### 2.1 曦曦爱治疗组和干扰素治疗组治疗前后HPV DNA核酸含量变化

曦曦爱治疗组和干扰素治疗组治疗前HPV DNA含量无明显差异( $P > 0.05$ ),而治疗后两组患者HPV DNA含量明显降低,且曦曦爱治疗组HPV DNA含量降低显著( $P < 0.05$ )。结果见表1。

表1 两组患者治疗前后HPV DNA含量检测情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	HPV DNA含量(IU/ml)	
		治疗前	治疗后
干扰素治疗组	60	5.17 $\pm$ 1.13	3.01 $\pm$ 0.87
曦曦爱治疗组	60	5.51 $\pm$ 1.63	0.34 $\pm$ 0.22

### 2.2 曦曦爱治疗组和干扰素治疗组临床有效性对比

干扰素治疗组总体有效率为63.3%,曦曦爱治疗组总体有效率为96.6%,曦曦爱治疗组的总体有效率显著高于干扰素治疗组( $\chi^2=20.833, P=0.00001$ )。见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

分组	n	痊愈	有效	无效	总体有效率
干扰素治疗组	60	24 (40.0)	14 (23.0)	22 (36.6)	38 (63.3)
曦曦爱治疗组	60	51 (85.0)	7 (11.6)	2 (3.4)	58 (96.6)

(下转15页)

- [4] 张娜治,李清娥,陈莉萍,等.导乐陪伴分娩对顺产产程及分娩方式的影响[J].基层医学论坛,2017,21(30):4115-4116.
- [5] 刘素丽.导乐陪伴分娩对初产妇自然分娩率及产程时间的影响[J].河南医学研究,2018(2):374-375.
- [6] 黄秋明,陈 晖,梁美娟,等.新产程标准的应用对妊娠结局的影响[J].海南医学,2017,28(6):989-990.
- [7] 李 燕,周 平,王 芬,等.导乐陪伴结合分娩镇痛对母儿结局的影响[J].中国妇幼健康研究,2017,28(3):291-293.
- [8] 周庆花,谢红梅.导乐陪伴分娩护理模式对顺产产程的影响[J].系统医学,2017,2(4):162-164.

本文编辑: 吴 卫

(上接3页)

### 3 讨 论

宫颈类疾病是一种常见的妇科疾病,可发生在各个年龄阶段,患者在患有宫颈类疾病时可同时伴有HPV感染,HPV感染若无法及时清除,可能会发展为不同级别的宫颈癌,对女性的身心健康造成巨大威胁<sup>[6]</sup>。研究表明,只有高危型HPV具有致癌能力,高危型HPV由DNA和蛋白质外壳组成,且在多种宫颈癌细胞系中能检测到整合进宿主基因组内的HPV DNA序列<sup>[7]</sup>。当HPV在宿主细胞内完成增殖过程以后,随病毒颗粒释放可感染其他细胞,造成对宿主的反复感染,持久高危型HPV感染可诱导宫颈细胞癌变。流行病学分析显示,由HPV感染到宫颈癌的发生,时间跨度可长达十余年<sup>[8]</sup>。因此早期控制HPV感染,可能成为宫颈防治的关键。

就目前来讲,对于HPV的治疗没有机理明确,费用低廉的特效药。虽然HPV疫苗研发已经取得了一定的进展,但疫苗接种周期长,生产成本较高,疫苗的覆盖面较窄,不能满足所有HPV亚型的预防需求。目前尚无治疗性疫苗用于临床,因此,寻找一种可对抗HPV病毒感染,又具有治疗作用的产品,是世界各国女性的迫切需求,也是当前临床工作的一项重要课题。江苏润洁生物科技有限公司研发生产的“曦曦爱HPV妇科抑菌凝胶”是一种采用微环DNA技术制备的抗HPV特异卵黄抗体产品,作为一种全新的被动免疫方法,颠覆了目前接种疫苗预防宫颈癌的传统模式。这种纳米脂质体化的HPV卵黄抗体(Immunoglobulin of yolk, IgY)制剂具有很强的渗透能力和延效作用,会渗透阴道粘膜并进入宫颈粘膜细胞内中和HPV病毒颗粒及HPV早期应答蛋白E6、E7,可用于治疗和辅助治疗HPV病毒感染。

在本次研究中采用的曦曦爱抗HPV妇科抑菌凝胶是一种无毒高效的抗HPV制剂,不仅含有通过微环DNA技术制备的HPV IgY抗体<sup>[9-10]</sup>,还含有高效灭菌成分盐酸聚六亚甲基双胍(PHMB),可能迅速作用于细菌或真菌的细胞壁\细胞膜系统高效杀灭病原体<sup>[11]</sup>。总结其优势在于,曦曦爱可通过局部给药直达患处,直接中和病变局部及其附近的组织细胞中的病毒颗粒及相关病毒表达蛋白,阻断病毒的侵袭感染及增殖能力,从根本上治疗或预防HPV的感染。通过对比曦曦爱和治疗干扰素治疗HPV感染的患者疗效差异,我们发现曦曦爱治疗组和干扰素治疗组治疗前后HPV DNA含量均明显下降,且曦曦爱治疗组下降更明显,具有统计学意义。干扰素治疗组的总有效率仅为63.3%,但曦曦

爱治疗组的总体有效率高达96.6%,曦曦爱治疗组总有效率明显高于干扰素对照组(P=0.00001)。本次临床疗效观察结果提示:曦曦爱对HPV病毒具有良好杀灭作用,且效果明显优于传统治疗手段干扰素,但其中仍有2例患者尚无效,其可能与患者自身机体免疫功能相关。

综上所述,曦曦爱治疗HPV感染治疗方法其优势在于以下几点:给药方式简单,仅外用无需有源器械辅助即可给药,患者依从性良好;可有效阻断病毒的侵袭感染及增殖能力,达到杀灭病毒的作用;有效杀灭致病微生物,减轻妇科炎症。采用曦曦爱抗HPV妇科抑菌凝胶治疗HPV持续感染的临床效果显著。

### 参考文献

- [1] 董宇凤,高 丽.HPV感染与宫颈病变的相关性及常见危险因素.中国性科学,2016.25(5):35-37.
- [2] Bosch, F.X., et al., The early genes E6 and E7 of cancer associated human papilloma viruses as targets of tumor suppression? Behring Inst Mitt,1991(89):108-21.
- [3] 白焕焕,蔡江义.女性下生殖道HPV感染与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌关系的病理研究.现代肿瘤医学,2017.25(4):617-619.
- [4] Li,T., et al., Baofukang suppository promotes the repair of vaginal epithelial cells in response toCandida albicans. Amb Express,2016.6(1):109.
- [5] 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.中国性科学,2016.25(10):83-86.
- [6] Oyervides-Munoz, M.A., et al., Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. Infect Genet Evol,2018.61:134-144.
- [7] 黄莎莎.高危型HPV DNA整合导致宫颈癌的作用机制和临床检测进展.遗传,2017.39(9):775-783.
- [8] 刘明君,张秀荣,刘 婕.947例女性患者HPV感染与细胞学检查与分析.中外健康文摘,2011.08(7):49-50.
- [9] 胡春生,张 通,张庆林,微环DNA研究进展.生物技术通讯,2011.22(1):104-107.
- [10] Kay MA, He CY, Chen ZY. A robust system for production of minicircle DNA vectors.Nat Biotechnol.2010 Dec;28(12):1287-9.
- [11] 张晓玲,孙 晔,董晓峰,盐酸聚六亚甲基双胍消毒剂杀菌性能的试验观察.中国消毒学杂志,2011.28(2):139-140.

本文编辑: 董 京