

槲皮素在 HPV 阳性的 ASCUS 患者中的临床应用

周 琦 张 蔚 陈 娇 雷曼殊 江敬红 熊霞鹂

摘 要 **目的** 探讨槲皮素在 HPV 阳性的宫颈鳞状上皮不典型增生(ASCUS)患者中的临床应用效果。**方法** 以宫颈癌高发区湖北五峰为试验点。使用 TCT 和 HC-2 筛查高危型 HPV 感染阳性的 ASCUS 患者 90 名,随机选取 45 名为实验组,另外 45 名为对照组。用中药槲皮素宫颈局部上药,6 个月后复查,采用 TCT 和 HC-2 检测用药前后宫颈细胞学的变化以及高危型 HPV 阳性患者例数的改变。**结果** 槲皮素治疗后,经 TCT 筛查,实验组正常患者 38 例,总有效率为 84.4%。对照组正常患者 20 例,总有效率为 44.4%。比较两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。HC-2 检测高危型 HPV 感染阳性例数的改变,实验组转阴 30 例,转阴率为 66.7%,对照组转阴 16 例,转阴率为 35.6%。比较两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 槲皮素对 HPV 阳性的 ASCUS 患者有较明显的疗效。

关键词 槲皮素 HPV ASCUS

The Clinical Application of Quercetin in the HPV - positive ASCUS Patients. Zhou Qi, Zhang Wei, Chen Jiao, et al. 1st Department of Gynecology, People's Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To discuss the clinical application effect of quercetin in the HPV - positive cervical squamous epithelial dysplasia (ASCUS) patients. **Methods** Our test sites were in the high incidence area of cervical cancer in Hubei Wufeng. There were 90 patients in high - risk HPV - positive ASCUS infection screening by TCT and HC - 2, of which 45, called the experimental group, were randomly selected, and another 45, called the control group. Traditional Chinese medicine drug quercetin was used on the cervical part, and the results were review after 6 months. The changes in cervical cytology before and after treatment, as well as the changes in the number of cases of high - risk HPV - positive patients were detected using TCT and HC - 2. **Results** After the treatment of quercetin, there were 38 cases in experimental group being normal by the TCT screening, and the total effective rate was 84.4%. But the control group only had 20 normal patients, with a total effective rate of 44.4%. There was statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). We used HC - 2 to detect high - risk HPV - positive cases of infection and observe the number of changes, and we could find that the negative cases in the experimental group were 30, negative conversion rate was 66.7%, negative cases in the control group were 16, negative conversion rate was 35.6%. There was statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Quercetin has a more visible effect on HPV - positive ASCUS patients.

Key words Quercetin; HPV; ASCUS

宫颈癌是全球女性恶性肿瘤中发病率仅次于乳腺癌的恶性肿瘤。目前普遍认为,人乳头状瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌发生的必要条件,而其癌变的发生发展有一个较长的、可逆转的癌前病变期(CIN),因此及早检测并阻断 HPV 感染及 CIN 对降低宫颈癌的发病率有重要的意义^[1,2]。宫颈涂片细胞学检查应用 TBS 系统对不典型鳞状上皮诊断,是筛查宫颈癌及 CIN 的最常用的方法,其中异常报告中以宫颈鳞状上皮不典型增生(ASCUS)最为常见^[3,4]。但目前我国对 ASCUS 患者的治疗及随访尚

存在争议。本院使用中药槲皮素对高危型 HPV 阳性的 ASCUS 患者进行治疗,取得较好的效果,现报告如下。

资料与方法

1. 对象:2007 年 1~4 月在湖北五峰对当地妇女随机行 TCT 和 HC-2 筛查,选择高危型 HPV 感染阳性的 ASCUS 患者 90 名。受检者无子宫切除和宫颈手术史;无盆腔放射治疗史;目前无妊娠。年龄 19~56 岁,中位年龄 29.6 岁;病程 3~12 个月,平均 6.7 个月。治疗前使阴道清洁度保持在 II 度以内,不合并内外生殖器急性炎症(包括真菌性或滴虫性阴道炎)。患者均知情同意。

2. 分组:采用随机区组设计的分组方法,将高危型 HPV 感染阳性的 ASCUS 患者 90 名,随机选取 45 名为实验组,另外 45 名为对照组。

3. 治疗方法:经净后 3 天开始,每次取少许药物均匀敷在

基金项目:湖北省科技厅资助项目(2007AA301B33-2)

作者单位:430060 武汉大学人民医院妇 1 科

通讯作者:张蔚,电子信箱:zw6676@163.com

阴道后穹隆接近宫颈口处,隔日 1 次,7 次为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程;在第 6 个月采用 TCT 和 HC-2 检测复查,进行相关指标的检测;治疗期间禁性生活、盆浴及阴道冲洗,保持外阴清洁;忌食辛辣刺激食物;月经期停止用药。对照组期待观察。TCT 检测试剂盒及 Thinprep 液基细胞学检测仪购于新柏氏公司;HPV-DNA 检测采用美国 Digene 公司的 HC-2 检测技术,可一次性检测 13 种型别的高危型 HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68)。

4. 观察指标:宫颈细胞学;高危型 HPV-DNA;复查时若无效则在阴道镜下取病变组织活检。

5. 疗效评定标准:有效:局部治疗 2 个疗程后,患者自觉症状消失,病灶消失转为正常外观,TCT 和 HC-2 检测正常。无效:2 个疗程局部治疗后,前后各种指标均无变化或症状加重。

6. 随访:治疗后第 6 个月。

7. 数据统计与处理:原始数据 Excel 表格统计记录,应用 SPSS11.5 软件进行数据处理和统计分析。采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

经 TCT 筛查全部病例,治疗后实验组正常患者 38 例,有效率为 84.4%;对照组正常患者 20 例,有效率为 44.4%(表 1)。比较两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。HC-2 检测高危型 HPV 感染阳性例数的改变,实验组转阴 30 例,转阴率为 66.7%;对照组转阴 16 例,转阴率为 35.6%(表 2)。比较两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。随访时实验组有 7 例患者因治疗无效,行阴道镜取病理组织活检,有 1 例为 CIN1,余无宫颈癌前病变。对照组有 24 例行阴道镜取病理组织活检,有 8 例为 CIN1,2 例为 CINII,余无宫颈癌前病变。比较两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 治疗后 TCT 检查结果(n)

组别	ASCUS	LSIL	HSIL	正常	有效率(%)
实验组	6	1	0*	38*	84.4
对照组	15	8	2	20	44.4

* 表示实验组与对照组相比较, $P < 0.05$;LSIL:鳞状上皮内低度病变;HSIL:鳞状上皮内高度病变

表 2 治疗后 HC-2 检测高危型 HPV 结果(n)

组别	ASCUS	LSIL	HSIL	转阴	转阴率(%)
实验组	14*	1	0	30*	66.7
对照组	19	8	2	16	35.6

* 表示实验组与对照组相比较, $P < 0.05$;LSIL:鳞状上皮内低度病变;HSIL:鳞状上皮内高度病变

讨 论

宫颈鳞状上皮不典型增生(ASCUS)有特定的诊断标准,即有细胞学的异常,但是没有达到鳞状上皮内病变的程度,多向发展,表现为活跃的良性增生或是恶性改变,也可以是可逆的,因此对 ASCUS 及早而又准确的诊断对预防宫颈癌的发生有一定的意义。ASCUS 是一种最常见的宫颈细胞学的改变,约占 5%^[5]。其临床意义有^[6]:①可能与炎症有关;②与刺激有关;③与宫内节育器有关;④与抹片采取固定不好有关;⑤可能有癌前病变,但异常细胞程度不够诊断标准;⑥可能有癌存在,但所收取涂片中的细胞的异常不够确切诊断(行阴道镜取病理活检)。目前的研究结果证实人类乳头瘤病毒(HPV)为宫颈癌的主要危险因素,且病毒的载量和不同的型别与宫颈癌发生有关,尤其是高危型 HPV 感染者,而从 HPV 感染到 CIN 一般需要 3~8 年时间^[7]。HPV 感染后一般在 12~18 个月自行消失,此时只有少数病毒处于静息期,另外 HPV 有再次感染的可能性。而槲皮素是一种具有多种生物活性的黄酮类化合物,以多以苷的形式存在,具有很高药用价值^[8-10]。近年来的研究发现,槲皮素具有抗肿瘤的作用,其机制与抑制细胞增生、诱导细胞凋亡有关^[11,12]。其局部作用于宫颈病变部位,不仅有抗感染的活性,而且能够有效地阻断病毒在细胞内的复制,其临床效果的肯定的。这也说明了药物治疗 ASCUS 是有效的,为 ASCUS 患者的治疗提供了相对简便而有效的方案。临床上槲皮素多用于心血管的治疗,其具有抗氧自由基、抗血小板聚集、抗过敏、扩血管、降血脂等多种生物活性。

本研究使用槲皮素治疗 ASCUS 感染阳性的患者 2 个疗程,6 个月后进行 TCT 和 HC-2 检测,发现实验组高危型 HPV 的转阴率明显高于对照组,比较两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。并且治疗后仅 8 例患者需要行阴道镜检查,对照组有 24 例,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),表明槲皮素能够有效地阻断 HPV 病毒的复制,阻止病情的发展,从而有效地降低宫颈癌的发生率。另外,槲皮素易于分离提纯,来源广泛,价格低廉,而且成本低、低毒等优点,与当前的大多数治疗方式相比,有其独特的优越性。其无创的治疗方式也大大降低了患者的心理和经济负担。

参考文献

1 张晓金,归绥琪.宫颈癌发病机制的研究进展[J].中国妇幼保健研究,2008,19(1):56-59
2 郎景和.迎接子宫颈癌预防的全球挑战与机遇[J].中华妇产科杂志,2002,37:1291

- 3 Solomon D, Davey D, Kaman R, *et al.* The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology[J]. JAMA, 2002, 287(16): 2114 - 2119
- 4 余巧梅. 阴道镜在宫颈上皮内瘤变中的诊断作用[J]. 医学研究杂志, 2006, 35(11): 100 - 101
- 5 谢红, 杨菊芳, 谢懿, 等. 宫颈细胞学涂片为 ASCUS 的处理方法探讨[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(8): 699 - 700
- 6 古扎丽努尔, 阿不力孜, 地力努尔, 等. 未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞患者 86 例病理分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2005, 21(11): 677 - 678
- 7 Song SH, Lee JK, Seok OS, Saw HS. The relationship between cytokines and HPV - 16, HPV - 16 E6, E7 and high - risk HPV viral load in the uterine cervix [J]. Gynecol Oncol, 2007, 104 (3): 732 - 738
- 8 Garcia Mediero JM, Ferruelo Alonso A, Paez Borda A, *et al.* Effect of polyphenols from the Mediterranean diet on proliferation and mediators of in vitro invasiveness of the MB - 49 murine bladder cancer cell line [J]. Actas Urol Esp, 2005, 29(8): 743 - 749
- 9 Chen D, Daniel KG, Chen MS, *et al.* Dietary flavonoids as proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human leukemia cells[J]. Biochem Pharmacol, 2005, 69(10): 1421 - 1432
- 10 Nifli AP, Kampa M, Alexaki VI. Polyphenol interaction with the T47D human breast cancer cell line[J]. J Dairy Res, 2005, 72: 44 - 50
- 11 Dechsupa S, Kothan S, Vergote J, *et al.* Quercetin, Siamois 1 and Siamois 2 induce apoptosis in human breast cancer MDA - Mb - 435 cells xenograft in vivo[J]. Cancer Biol Ther, 2007, 6: 56 - 61
- 12 Granado - Serrano AB, Martin MA, Bravo L, *et al.* Quercetin induce apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl - 2, and inhibition of PI - 3 - kinase/Akt and ERK pathways in a human hepatoma cell line (HepG2) [J]. J Nutr, 2006, 136: 2715 - 2721

(收稿: 2010 - 03 - 15)

大鼠乙酸胃溃疡愈合过程中 EGF 和 VEGF 对胃黏膜组织形态的影响

李成军 王丽萍 夏立丁 姜鑫 孙卉 刘晓维 李小伟 周丽 王国忠

摘要 目的 探讨表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)对再生胃黏膜形态的影响。**方法** 采用大鼠乙酸溃疡模型,用免疫组化方法观察了 EGF 和 VEGF 在溃疡 3 天、8 天、25 天时的表达,同时测定了再生黏膜厚度、腺体扩张数、胃黏液量,并分析了 EGF 和 VEGF 对再生黏膜厚度、腺体扩张数、胃黏液量的影响。**结果** 25 天组的 EGF 积分光密度高于 8 天组($P < 0.01$),8 天组的积分光密度高于 3 天组($P < 0.05$);25 天组的 VEGF 积分光密度高于 8 天组($P < 0.01$),8 天组的积分光密度高于 3 天组($P < 0.01$);25 天组的再生黏膜厚度高于 8 天组($P < 0.01$),8 天组的再生黏膜厚度高于 3 天组($P < 0.01$);25 天组的腺体扩张数低于 8 天组($P < 0.01$),8 天组的腺体扩张数低于 3 天组($P < 0.01$);25 天组的胃黏液含量高于 8 天组($P < 0.01$),8 天组的胃黏液含量高于 3 天组($P < 0.01$)。**结论** 随着溃疡的愈合,EGF 和 VEGF 促进了再生的异常胃黏膜向正常胃黏膜转化,并促进了再生胃黏膜功能的恢复。

关键词 溃疡 愈合 表皮生长因子 血管内皮生长因子

The Effect of EGF and VEGF on Morphology of Gastric Mucosal Tissue in Healing Process of Acetic - acid - induced Gastric Ulcer in Rats.

Li Chengjun, Wang Liping, Xia Liding, Jiang Xin, Sun Hui, Liu Xiaowei, Li Xiaowei, Zhou Li, Wang Guozhong. Department of Function laboratory, Qiqihar Medical College, Heilongjiang 161006, China

Abstract Objective To explore the effect of EGF and VEGF on morphology of regenerative gastric mucosa. **Methods** Gastric ulcers were induced with acetic acid in rats, and the expression of EGF and VEGF was observed with immunohistochemistry method on day 3, 8 and 25 following ulcer induction. The regenerative mucosal thickness, the number of dilated gland and the volume of gastric mucus were also measured on day 3, 8 and 25 following ulcer induction. And the effects of EGF and VEGF on the regenerative mucosal thickness, the number of dilated gland and the volume of gastric mucus were analyzed. **Results** The integral light density of EGF on day 25 was more than that of EGF on day 8 ($P < 0.01$). The integral light density of EGF on 8 day was more than that of EGF on day 3 ($P < 0.05$).

基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(D - 2007 - 111);齐齐哈尔医学院科研项目

作者单位:161006 齐齐哈尔医学院机能实验室(李成军、王丽萍、夏立丁、周丽、王国忠);齐齐哈尔医学院 2006 级学生(姜鑫、孙卉、刘晓维、李小伟)

通讯作者:王国忠,电子信箱:wgzbs@163.com