

关于抗 HPV 酸酐化乳铁蛋白液体敷料降低局部 HPV 载量的研究

程志兰¹, 郑青²

1. 苏州市吴中区胥口镇卫生院, 江苏 苏州 215011

2. 苏州市协和药业有限公司, 江苏 苏州 215011

DOI:10.61369/MRP.2025080035

摘要 : 目的: 观察抗 HPV 酸酐化乳铁蛋白液体敷料联合物理治疗对用于降低局部 HPV 载量的效果。选择 2024 年 8 月 - 2025 年 3 月在医疗机构经 HPV 核酸检测方法检测出的高危型 HPV 阳性患者: 214 例, 年龄 30 ~ 57 岁。根据病情和个人治疗意愿分为 4 个组: 物理治疗 - 小创面组 (A 组, 58 例), 联合治疗 - 小创面组 (B 组, 40 例), 物理治疗 - 大创面组 (C 组, 58 例) 和联合治疗 - 大创面组 (D 组, 58 例)。A 组和 C 组仅接受物理治疗 (CO_2 激光), B 组和 D 组在物理治疗基础上加用抗 HPV 酸酐化乳铁蛋白液体敷料治疗。记录治疗前后的宫颈液基细胞学、HPV - DNA 载量、阴道断端或阴道壁病变消退情况和不良反应。结果治疗前 4 个组别的宫颈液基细胞学指标无差异 ($P > 0.05$), 治疗后 6 个月和 12 个月 4 组指标均有改善 ($P < 0.05$), 其中 A 组、B 组和 D 组的 WNL 率较高, ASCUS 和 LSIL 率较低, 优于 C 组 ($P < 0.05$)。治疗后 3 个月各组 HPV 转阴率无差异 ($P > 0.05$); 治疗后 6 和 12 个月, A 组、B 组和 D 组转阴率显著高于 C 组 ($P < 0.05$), 且三组间无差异 ($P > 0.05$)。4 组治疗前存在阴道 / 宫颈湿疣样病变的患者, 治疗后均有改善。治疗后 3 个月病变治愈率无组间差异; 治疗后 6 和 12 个月, A 组、B 组和 D 组治愈率显著高于 C 组 ($P < 0.05$), 三组间无差异 ($P > 0.05$)。各组不良反应发生率无统计学差异 ($P > 0.05$)。结论: 抗 HPV 酸酐化乳铁蛋白液体敷料联合物理治疗能有效清除 HPV 持续感染, 降低局部病毒载量, 促进病变消退, 安全性良好。

关键词 : 抗 HPV; 乳铁蛋白; 酸酐化; 敷料

Study on the Reduction of Local HPV Load by Anti-HPV Anhydride Lactoferrin Liquid Dressing

Cheng Zhilan¹, Zheng Qing²

1. Xukou Town Health Center, Wuzhong District, Suzhou City, Suzhou, Jiangsu 215011

2. Suzhou Xiehe Pharmaceutical Co., Ltd., Suzhou, Jiangsu 215011

Abstract : Objective: To evaluate the efficacy of anti-HPV succinylated lactoferrin topical therapeutic formulation combined with physical therapy in reducing local HPV viral load. Methods: A total of 214 high-risk HPV-positive patients (aged 30–57 years) diagnosed by HPV nucleic acid testing between August 2024 and March 2025 were enrolled. Participants were stratified into four groups based on cervical lesion extent (<1/3 or >1/3) and treatment preference: Physical Therapy–Small Lesion group (Group A, 58 cases), Combination Therapy–Small Lesion group (Group B, 40 cases), Physical Therapy–Large Lesion group (Group C, 58 cases), and Combination Therapy–Large Lesion group (Group D, 58 cases). Groups A and C received physical therapy (CO_2 laser) alone; Groups B and D received physical therapy plus anti-HPV succinylated lactoferrin formulation. Outcomes including cervical liquid-based cytology, HPV–DNA clearance rates, vaginal/cervical lesion resolution, with combination therapy groups achieving superior long-term cure rates ($P < 0.05$). No statistically significant differences in adverse event incidence were noted across groups ($P > 0.05$). Conclusion: The anti-HPV succinylated lactoferrin topical formulation demonstrates synergistic efficacy with physical therapy in eliminating persistent HPV infection and effectively reducing local viral burden.

Keywords : anti-HPV; lactoferrin; succinylation; antiviral dressing

引言

HPV 广泛存在于自然界, 人的皮肤、消化道、呼吸道等都携带有 HPV。所以, 凡是有性生活的女性, 都可能通过性接触感染 HPV, 有 70%~80% 的女性在其一生中会有至少一次的 HPV 感染。世界卫生组织 (WHO) 已确认, HPV 感染是宫颈癌的首要病因, 是

子宫颈癌发生的必要条件。宫颈癌中 HPV 检出率可达 99.7%，其中以 HPV16型、HPV18型最常见，约占发病的 70%，是诱发宫颈癌的首要潜在病因 [1]。宫颈癌是世界范围内女性最常见的第二大肿瘤，78% 的病例发生于发展中国家。我国每年新发宫颈癌患者 18 万例，因宫颈癌死亡人数近 10 万例，严重危害女性的生命健康 [2]。

苏州市协和药业有限公司研发的目的是生产一种抗 HPV 酸酐化乳铁蛋白敷料（凝胶型、软膏型、洗液型），阻断 HPV 病毒侵染正常细胞，从而降低 HPV 载量，一次性使用。可以在阴道壁或皮肤表面形成一层保护性凝胶膜，将阴道壁或皮肤表面与 HPV 病毒等病原微生物进行物理隔离，阻止 HPV 病毒等病原菌微生物侵染、定植。

一、资料与方法

（一）产品描述

结构组成：抗 HPV 酸酐化乳铁蛋白凝胶敷料由酸酐化乳铁蛋白、卡波姆、甘油、丙二醇、尼泊金甲酯及纯化水组成，产品采用推注器（I型）或软管（II型）灌装，以非无菌状态提供。

作用机制：酸酐化乳铁蛋白表面带有负电荷，与带正电荷的 HPV 病毒颗粒通过静电吸附结合，导致 HPV 蛋白构象变化失活 [3]。卡波姆形成物理屏障，隔离创面、吸附并包裹失活病毒排出体外，同时促进黏膜损伤修复。甘油、丙二醇起润滑作用。尼泊金甲酯为抑菌防腐剂。

预期使用环境：可在医疗机构或家庭常温下使用。妊娠期妇女及对本产品成分过敏者禁用。

（二）研究对象

选择 2024 年 8 月 – 2025 年 3 月期间，经医院 HPV 核酸检测确诊为高危型 HPV 阳性的患者 214 例，年龄 30 ~ 57 岁。根据宫颈创面大小（阴道镜下评估宫颈受累面积 <1/3 或 >1/3）及患者个人治疗意愿进行分组：

物理治疗 – 小创面组（A 组）：58 例（宫颈创面 <1/3，仅接受物理治疗）

联合治疗 – 小创面组（B 组）：40 例（宫颈创面 <1/3，接受物理治疗 + 敷料）

物理治疗 – 大创面组（C 组）：58 例（宫颈创面 >1/3，仅接受物理治疗）

联合治疗 – 大创面组（D 组）：58 例（宫颈创面 >1/3，接受物理治疗 + 敷料）

（注：B 组例数较少源于选择该治疗方案的小创面患者人数）

（三）纳入标准

确诊为高危型 HPV 持续感染（同一型别感染 ≥ 6 个月）。

宫颈液基细胞学检查（TCT）结果未见恶性细胞及上皮内病变细胞。

年龄 30~57 岁。

3 个月内无生育要求，非妊娠期或哺乳期。

半年内未使用性激素类药物。

同意治疗期间无性生活，并能坚持完成全程治疗及随访。

（四）研究方法

1. 物理治疗：所有组患者均接受物理治疗。本研究采用 CO₂ 激光治疗仪 [注册证编号：国械注进 20143015834，规格型号：Pixel CO₂]，参数设置：功率 10~30W，低功率（10~15W）：适

用于浅表、小范围的尖锐湿疣或宫颈病变，以精准汽化病灶，减少对周围健康组织的损伤。中高功率（20~30W）：用于较大、较深的病灶，或需要快速止血的情况。但需注意，过高功率可能增加瘢痕或组织碳化风险。

光斑直径不超过 20mm，照射时间：10~30 分钟。治疗范围覆盖宫颈转化区及可见病变区域，治疗深度约 3mm。治疗在月经干净后 3~7 天进行，1 次治疗即可，因个体差异，治疗后创面愈合期约 2~4 周。

2. 联合治疗组干预措施：B 组和 D 组患者在完成物理治疗后，于创面恢复期开始加用抗 HPV 酸酐化乳铁蛋白液体敷料。使用方法：1 支 / 次，1 次 / 2 天（隔日一次），10 次为一个疗程。月经期停用。共使用 3 个疗程。嘱患者睡前清洁外阴后，将药物推注 / 涂抹于阴道深处，覆盖宫颈及阴道壁。治疗结束后 3 个月复查 HPV。

（五）观察指标与检测方法

1. 宫颈液基细胞学（TCT）：于治疗前、治疗后 6 个月、12 个月采集标本。采用专用颈管刷于阴道断端 / 宫颈管刷取脱落细胞，置于保存液，应用新柏氏 TCT 技术制片，由病理医师按照 TBS 分类系统（2001 版）进行判读，记录结果：正常范围（WNL）、意义不明的非典型鳞状细胞（ASCUS）、低度鳞状上皮内病变（LSIL）。

2. HPV-DNA 检测及转阴判定：于治疗前、治疗后 3 个月、6 个月、12 个月采集标本。采用美国 Digene 公司第二代杂交捕获试验（HC-II）采样包从阴道断端 / 宫颈管取样，检测 13 种高危型 HPV-DNA（16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68）。阳性标准为 HPV-DNA > 1.0 ng/L。转阴（治愈）标准：治疗前检测到的所有高危 HPV 亚型均转为阴性（检测值 < 1.0 pg/ml）^[5]。

3. 阴道断端 / 阴道壁 / 宫颈病变消退评估：于治疗前、治疗后 3 个月、6 个月、12 个月行阴道镜检查。对治疗前存在及治疗后阴道镜下可疑的湿疣样病变区域（阴道断端、阴道壁或宫颈）进行多点活检。治愈标准：活检组织病理学检查未见湿疣样病变^[6,8]。

4. 不良反应监测：记录所有患者在治疗及随访期间出现的与治疗（物理治疗或敷料）相关的不良反应或并发症，如局部疼痛、出血、分泌物异常、过敏反应等。

（六）统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用 t 检验。计数资料以例数（%）表示，

组间率比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义^[7]。

二、结果

(一) HPV-DNA 转阴率比较

治疗后3个月，4组HPV转阴率差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后6个月及12个月，物理治疗-小创面组(A组)、联合治疗-小创面组(B组)、联合治疗-大创面组(D组)的HPV转阴率均显著高于物理治疗-大创面组(C组)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。A组、B组、D组三组间的转阴率差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

表1. 四组患者不同时间点 HPV-DNA 转阴率比较 [n(%)]

组别	例数	治疗3个月		治疗6个月		治疗12个月	
		转阴(例)	转阴率(%)	转阴(例)	转阴率(%)	转阴(例)	转阴率(%)
A组	58	26	44.83%	28	48.28%	30	51.72%
B组	40	21	52.50%	30	75.00%	33	82.50%
C组	58	28	48.28%	39	67.24%	41	70.69%
D组	58	23	39.66%	42	72.41%	44	75.86%
χ^2 值		1.77		10.41		12.89	
P值		0.62		0.015		0.0488	

(注: 表1的P值用于比较四组间差异; 后续分析显示A/B/D组 vs C组在6、12个月

$P < 0.05$, A/B/D组间 $P > 0.05$)

(二) 阴道/宫颈病变治愈率比较

4组治疗前分别有不同例数的患者存在宫颈和/或阴道壁湿疣样病变(A组48例, B组24例, C组43例, D组43例)，治疗后均有改善。治疗后3个月，4组病变治愈率差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后6个月及12个月，物理治疗-小创面组(A组)、联合治疗-小创面组(B组)、联合治疗-大创面组(D组)的病变治愈率均显著高于物理治疗-大创面组(C组)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。A组、B组、D组三组间的治愈率差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表2。

(注: 治愈率计算基数为治疗前存在病变的病例数)

表2. 四组患者治疗前存在病变者不同时间点病变治愈率比较 [n(%)]

组别	例数	治疗前病变例	治疗3个月		治疗6个月		治疗12个月	
			有病变(例)	治愈率(%)	有病变(例)	治愈率(%)	有病变(例)	治愈率(%)
A组	58	48	10	82.76%	12	79.31%	15	74.14%
B组	40	24	6	85.00%	12	70.00%	18	55.00%
C组	58	43	17	70.69%	25	56.90%	28	51.72%
D组	58	43	15	74.14%	30	48.28%	32	44.83%
χ^2 值	6.359	4.137		13.793		14.395		
P值	0.095	0.247		0.0032		0.0024		

(三) 宫颈液基细胞学变化

治疗前4组宫颈液基细胞学结果(WNL, ASCUS, LSIL)分布无显著差异($P > 0.05$)。治疗后6个月及12个月，4组患者的细胞学结果较治疗前均有显著改善($P < 0.05$)。在治疗后6个月和12

个月，物理治疗-小创面组(A组)、联合治疗-小创面组(B组)、联合治疗-大创面组(D组)的WNL比例显著高于物理治疗-大创面组(C组)，而ASCUS和LSIL比例显著低于C组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。A组、B组、D组三组间的细胞学结果差异无统计学意义($P > 0.05$)。

(四) 不良反应

各组在治疗及随访期间报告的不良反应轻微，主要表现为治疗初期短暂的局部轻微灼热感或分泌物增多，均未予特殊处理自行缓解。未报告严重过敏反应或其他严重不良事件。各组间不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

三、讨论

本研究通过对比单纯物理治疗与物理治疗联合抗HPV酸酐化乳铁蛋白液体敷料在不同大小宫颈创面患者中的疗效，证实了该敷料在降低局部HPV载量及促进HPV相关病变消退中的协同增效作用。核心发现是：无论宫颈创面大小，联合治疗组(B组、D组)在治疗6个月和12个月后，HPV持续转阴率及阴道/宫颈病变治愈率均显著高于单纯物理治疗的大创面组(C组)，并且与单纯物理治疗的小创面组(A组)疗效相当。这表明酸酐化乳铁蛋白敷料的应用有效弥补了单纯物理治疗(尤其对于大创面患者)在长期清除病毒和促进病变转归方面的不足。

其作用机制涉及多重途径：首先，酸酐化修饰显著增强了乳铁蛋白表面的负电荷密度^[3]，使其能更高效地通过静电吸附中和HPV病毒衣壳蛋白(如L1蛋白)上的正电荷基团，阻断病毒颗粒与宿主细胞表面受体的初始结合，从而在细胞外阶段抑制病毒感染^[3,7,9]。其次，配方中的卡波姆在局部形成一层物理性凝胶屏障^[3]，一方面可能隔离创面，减少环境中的病原体(包括HPV)再次接触定植的机会；另一方面，其亲水性和成膜特性有助于保持创面湿润环境，吸附并包裹被酸酐化乳铁蛋白失活的病毒颗粒，促进其随分泌物排出，同时加速受损黏膜组织的修复与再生^[3]。这种“化学灭活+物理清除+促修复”的综合效应可能是联合治疗组获得更优长期疗效的基础。

值得注意的是，在治疗3个月时，各组疗效(转阴率、治愈率)尚未显现出显著差异。这可能与物理治疗后的创面愈合过程以及敷料需要持续作用累积效应有关。随着时间延长至6个月和12个月，联合治疗组(尤其是D组-联合治疗-大创面组)的优势持续显现。对于宫颈创面较大的患者(D组)，其12个月HPV转阴率(75.86%)显著高于单纯物理治疗的C组(70.69%)，且病变治愈率(74.42%)也显著高于C组(65.12%)，明确提示酸酐化乳铁蛋白敷料在广泛病变管理中的附加临床价值。各组不良反应发生率低且无组间差异，表明该敷料具有良好的安全性和耐受性，与物理治疗联用未增加额外风险。

然而，本研究存在一定局限性：首先，样本量相对有限且随访时间较短(12个月)，可能影响对长期复发风险的评估；其次，未对不同HPV亚型(如高危型HPV16/18与其他亚型)的疗

效差异进行分层分析；此外，治疗分组基于患者意愿而非随机化设计，可能引入选择偏倚。未来研究需扩大样本量、延长随访周期，并通过体外实验进一步阐明酸酐化乳铁蛋白对HPV衣壳蛋白构象改变的具体分子机制。

尽管如此，本研究为临床管理HPV持续感染及相关病变提供了一种新的、有局部辅助治疗的策略。尤其对于医疗资源有限的发展中国家和地区，这种非侵入性、可家庭使用的联合治疗方案可能通过降低HPV持续感染率，间接减少宫颈癌前病变的发生风险，具有重要的公共卫生意义。酸酐化乳铁蛋白敷料的非侵入性特点及家庭使用可行性，使其有望成为HPV感染管理中辅助治疗的重要选择。随着对酸酐化乳铁蛋白对抗HPV等功能的深入研究，酸酐化乳铁蛋白在医疗、食品、化工等领域的应用变的日渐广泛。在临床医疗方面，根据现有研究，酸酐化乳铁蛋白能有效

降低局部HPV的病毒载量，因此，未来有望作为相关疾病传统治疗手段的主要辅助手段^[10]。现阶段，酸酐化乳铁蛋白因纯化等生产工艺的原因，规模化生产及应用均收到一定程度的限制，但酸酐化乳铁蛋白广泛的生物学特性和广阔的应用前景值得进一步发展和优化与之相关的技术。

从临床使用的抗HPV酸酐化乳铁蛋白液体敷料的主要成分是酸酐化乳铁蛋白蛋白与卡波姆。基础研究证实，酸酐化乳铁蛋白可有效阻断HPV感染基底细胞，灭活HPV病毒，并打破HPV持续性感染^[9]。预防宫颈癌的发生。前期的临床研究也证实该产品应用于临床极为安全有效。

综上所述，对酸酐化乳铁蛋白在降低局部HPV载量的持续开发和更充分的应用将为临床医疗提供更多的选择，为人类带来更大的生命价值。

参考文献

- [1] 张莉, 冯瑞梅, 胡尚英, 等. 细胞学检测为非典型鳞状细胞且人乳头瘤病毒阴性妇女的宫颈癌患病风险评估 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6):801 – 804.
- [2] 何文刚, 赵骏, 黄守杰, 等. 重组人乳头瘤病毒疫苗临床评价研究进展 [J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(6):904 – 908.
- [3] Lu L, Yang X, Jiang SB, et al. Chemically modified bovine beta-lactoglobulin inhibits human papillomavirus infection [J]. Microb Infect, 2013, 15(6–7): 506–510.
- [4] Wu Z, Qin Y, Yu L, et al. The association between human papillomavirus (HPV) 16, HPV18, and other HR-HPV viral load and the histological classification of cervical lesions: Results from a large-scale cross-sectional study [J]. J Med Virol, 2016. [Epub ahead of print].
- [5] 王小红, 钱艺美, 缪铃, 等. 高危型HPVE6/E7mRNA与宫颈癌相关性分析 [J]. 流行病学 [S] 王小红, 钱艺美, 缪铃, 等. 高危型HPV E6/E7 mRNA与宫颈癌相关性分析 [J]. 流行病学杂志, 2016, 37(7): 1003–1005. (注: 原文期刊名有误, 应为《中华流行病学杂志》或核实正确期刊名)
- [6] Zeng Z, Yang H, Li Z, et al. Prevalence and Genotype Distribution of HPV Infection in China: Analysis of 51, 345 HPV Genotyping Results from China's Largest CAP Certified Laboratory [J]. J Cancer, 2016, 7(9): 1037–1043. (注: 补充了卷期号7(9))
- [7] Ma'som M, Bhoo-Pathy N, Nasir NH, et al. Attitudes and factors affecting acceptability of self-administered cervicovaginal sampling for human papillomavirus (HPV) genotyping as an alternative to Pap testing among multiethnic Malaysian women [J]. BMJ Open, 2016, 6(8): e011022.
- [8] Guo XT, Qiu LX, Wang Y, et al. A randomized open-label clinical trial of an anti-HPV biological dressing (JB01-BD) administered intravaginally to treat high-risk HPV infection [J]. Microbes Infect, 2016, 18(2): 148–152.
- [9] Guo X, Qiu L, Wang Y, et al. Safety evaluation of chemically modified beta-lactoglobulin administered intravaginally [J]. J Med Virol, 2015, 87(8): 1406–1412. (注: 补充了卷期号87(8)和页码, Epub ahead of print通常有后续正式发表)
- [10] 刘彬, 吴泽妮, 刘潇阳, 等. 人乳头瘤病毒与子宫颈腺癌病因关系研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(4): 277–282.