

聚焦超声对宫颈高级别鳞状上皮内病变患者 宫颈局部微环境的影响

颀 佳¹,王彩云²,杨秀梅¹,韩 哲¹,孙广宇¹,陈瑞雪¹

(1.沧州市人民医院妇科,河北 沧州 061000;2.青县妇幼保健计划生育服务中心妇科,河北 沧州 062650)

摘要: 探讨聚焦超声对宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)患者宫颈局部微环境的影响。将本院 70 例经病理检查为宫颈 HSIL 且行聚焦超声治疗的患者作为观察组研究对象,收集其临床资料,另将同期收治的 70 例经病理检查为宫颈 HSIL 且行宫颈环形电切术(LEEP)治疗的患者作为对照组。结果显示观察组手术时间短于对照组($P<0.05$),术中出血量少于对照组($P<0.05$);观察组术后阴道出血时间、阴道排液时间及宫颈创面愈合时间均短于对照组($P<0.05$),阴道出血量、阴道排液量均少于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组宫颈局部微环境指标 IL-2、IFN- γ 水平均高于对照组($P<0.05$),IL-4 水平低于对照组($P<0.05$);观察组疗效与对照组比较差异无显著性($P>0.05$)。聚焦超声能有效治疗宫颈 HSIL,可较好改善患者宫颈局部微环境。

关键词: 聚焦超声; 宫颈环形电切术; 宫颈高级别鳞状上皮内病变; 宫颈局部微环境

中图分类号:R711

文献标识码:A

Effects of focused ultrasound on local cervical micro-environment in patients with cervical high-grade squamous intraepithelial neoplasia

ZHUAN Jia¹, WANG Caiyun², YANG Xiumei¹, HAN Zhe¹, SUN Guangyu¹, CHEN Ruixue¹

(1. Department of Gynaecology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China;

2. Department of Gynaecology, Qingxian Maternal and Child Health Family Planning Service Center, Cangzhou 062650, Hebei, China)

Abstract: To explore the effects of focused ultrasound on local cervical micro-environment of patients with cervical high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), 70 patients who had cervical HSIL diagnosed by pathological examination and treated with focused ultrasound were selected as study subjects, and their clinical data were collected. Another 70 such patients treated with loop electrosurgical excision procedure (LEEP) during the same period were selected as the control group. The treatment condition was compared between the two groups. The results showed that the operation time of observation group was shorter than that of control group ($P<0.05$), and the intraoperative blood loss was less than the control group ($P<0.05$). The postoperative vaginal bleeding time, vaginal discharge time and cervical wound healing time in observation group were significantly shorter than those in control group ($P<0.05$), vaginal bleeding volume and vaginal discharge volume were less than those in control group ($P<0.05$). After treatment, levels of IL-2 and IFN- γ in cervical micro-environment of observation group were higher than those of control group ($P<0.05$), while level of IL-4 was lower than that of control group ($P<0.05$). There was no significant difference in curative effect between the two groups ($P>0.05$). The experiment shows that focused ultrasound can effectively treat cervical HSIL and better improve local cervical micro-environment.

Key words: focused ultrasound; loop electrosurgical excision procedure; cervical high-grade squamous intraepithelial neoplasia; local cervical micro-environment

宫颈癌发病率在所有肿瘤中排第四位,且大部

分见于发展中国家,其在我国妇科恶性肿瘤中排在第一位,且其发病人群呈年轻化发展^[1-2]。宫颈鳞状上皮内病变(Squamous intraepithelial lesion, SIL)是宫颈癌癌前病变,根据其病变情况,可分为低级

别 SIL (Low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 和高级别 SIL (High grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), 后者发展为宫颈癌的风险更大。高危型人乳头瘤病毒 (High risk human papillomavirus, HR-HPV) 持续感染是宫颈 HSIL 主要的发病原因, 研究认为, HR-HPV 是通过改变宫颈局部微环境来促使宫颈 HSIL 发生及发展^[3]。因此选择有效的治疗方法来控制宫颈 HSIL 患者病情发展, 改善其宫颈局部微环境, 对提高患者生命质量具有重要价值。聚焦超声为新型治疗方法, 是通过热消融原理治疗病变, 具有无创性且副作用少, 已应用于临床疾病治疗^[4]。本文以本院宫颈 HSIL 患者为研究对象, 探讨聚焦超声对其疗效及宫颈局部微环境的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2017 年 1 月至 2018 年 6 月间 70 例经病理检查为宫颈 HSIL 且行聚焦超声治疗的患者作为研究对象, 收集其临床资料, 另将同期收治的经病理检查为宫颈 HSIL 且宫颈环形电切术 (Loop electrosurgical excisional procedure, LEEP) 治疗的患者作为对照组。纳入标准: (1) 经病理检查确诊为宫颈 HSIL; (2) HR-HPV 阳性, 持续感染时间 > 1 年; (3) 治疗前 3 个月内未进行过宫颈物理治疗; (4) 本研究已通过医院伦理委员会的审核, 研究对象均知情同意, 并签署知情同意书。排除标准: (1) 有宫颈切除史、宫颈瘤变史、盆腔放射治疗史等; (2) 合并生殖系统急性炎症, 如盆腔炎; (3) 合并严重心、肝、肾功能不全; (4) 妊娠; (5) 合并糖尿病、免疫系统疾病; (6) 存在凝血功能异常。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	年龄(岁)	初次性生活年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)
观察组	45.26±7.97	23.31±2.05	2.14±0.58	1.79±0.53
对照组	44.87±8.14	22.89±2.17	2.25±0.52	1.87±0.50
χ^2/t	0.286	1.177	1.181	0.919
P	0.775	0.241	0.240	0.360

($n = 70$)

1.2 方法

两组手术时间均为月经干净 3 ~ 7 天, 术前完善

各项检查, 患者术前排空膀胱, 取膀胱截石位, 常规消毒暴露宫颈口, 将 1% 聚维酮碘涂抹于宫颈, 显示病变部位。观察组给予聚焦超声治疗: 高强度聚焦超声系统 (型号: HIFU-2000, 生产厂家: 深圳希复康医疗技术有限公司), 依据病变范围设置治疗参数, 治疗频率 9 ~ 10 MHz, 执笔式握住超声治疗枪手柄, 以宫颈口为中心, 紧贴宫颈内口从里向外进行环形扫描, 扫描速率为 5 ~ 10 mm/s, 扫描至超出病变边缘 3 mm 位置为宜; 第 2 次以逆时针顺序从内向外扫描整个病变区, 重复扫描 2 ~ 3 次, 至整个治疗区可见明显充血性肿胀。术后嘱患者保持外阴清洁, 3 个月内禁止性生活。对照组给予宫颈环形电切术 (Loop electrosurgical excisional procedure, LEEP) 治疗: 依据病变范围选择合适的刀头进行切割, 功率 30 ~ 40 W, 当病灶范围超过电圈尺寸时, 予以分次补切, 从病灶边缘 3 ~ 5 mm 处进出电极, 依据病变程度、范围、是否向宫颈管内延伸确定切除深度, 一般切除深度为 1.5 ~ 2 cm, 切除后采用电凝止血, 术中注意不要伤及宫颈内口。术后 3 天常规服用抗生素。

HR-HPV DNA 检查: 患者取截石位, 暴露宫颈部, 将分泌物使用无菌棉签擦净, 以宫颈刷刷取宫颈外口和管鳞柱交界区脱落上皮细胞, 置于保存液中, 震荡标本保存液, 使细胞与保存液混匀。取 500 μ L 上层清液进行离心后弃上清液, 采用 HPV 核酸扩增杂交技术提取目的 DNA, 并进行体外扩增, 根据导流杂交原理, 以核酸分子快速杂交仪进行导流杂交, 显色后 1 h 进行结果判读, HR-HPV 亚型包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型。

1.3 观察指标

(1) 统计两组术中出血量、手术时间; (2) 记录两组术后阴道出血时间、出血量和宫颈创面愈合时间。 (3) 两组术前和术后 2 个月月经干净 3 ~ 7 天时均进行宫颈灌洗, 使用生理盐水冲洗宫颈口和宫颈表面, 从后穹隆吸取灌洗液, 置于无菌 EP 管中, 离心取上清液, 置于 -80 $^{\circ}$ C 环境中保存备用。采用酶联免疫法检测其宫颈微环境中免疫炎症因子水平, 包括白细胞介素 (IL)-2、IL-4、干扰素 (IFN)- γ 。

1.4 疗效评价

两组均于治疗后 6 个月进行疗效评估, 根据相关文献^[5]评估抗病毒疗效, 转阴: HPV DNA 滴度降低且低于检测值 (<1RLU/CO); 显效: HPV DNA 滴度降低 > 50%; 有效: HPV DNA 滴度降低 > 20%; 无效: HPV DNA 滴度升高或下降 < 20%。总有效率 =

(转阴+显效+有效)/总例数×100%。

1.5 统计学处理

采取 SPSS19.0 处理各研究数据,计量资料 $\bar{x} \pm s$,用 t 检验,计数资料(%)用 χ^2 检验,等级比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组手术指标比较

观察组手术时间短于对照组($P < 0.05$),术中出血量少于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组手术指标比较

组别	手术时间(min)	术中出血量(mL)
观察组	4.13±1.38	1.62±0.47
对照组	5.57±1.46	3.11±0.69
t	5.997	14.932
P	0.000	0.000

($n=70$)

2.2 两组术后阴道和宫颈指标比较

观察组术后阴道出血时间、阴道排液时间及宫颈创面愈合时间均短于对照组($P < 0.05$),阴道出血量、阴道排液量均少于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组术后阴道和宫颈指标比较

组别	阴道出血时间(天)	阴道出血量(mL)	阴道排液时间(天)	阴道排液量(mL)	宫颈创面愈合时间(天)
观察组	5.62±1.39	7.83±1.51	6.63±1.70	10.22±1.94	28.95±7.32
对照组	9.04±1.75	12.95±2.07	10.85±2.46	16.78±2.33	39.83±8.64
t	12.803	16.719	11.807	18.102	8.039
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

($n=70$)

2.3 两组治疗前后宫颈局部微环境比较

治疗前,两组 IL-2、IL-4、IFN- γ 水平比较差异均无显著性($P > 0.05$);治疗后,观察组 IL-2、IFN- γ 水平均高于对照组($P < 0.05$),IL-4 水平低于对照组($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗前后宫颈局部微环境比较 (pg/mL)

组别	时间	IL-2	IL-4	IFN- γ
观察组	治疗前	78.62±19.43	110.45±25.29	6.34±1.81
	治疗后	100.35±23.17 ^{ab}	81.23±21.06 ^{ab}	12.15±2.73 ^{ab}
对照组	治疗前	76.93±20.28	108.91±22.44	6.08±1.67
	治疗后	92.47±24.56 ^a	90.76±20.18 ^a	10.32±2.55 ^a

与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ ($n=70$)

2.4 两组疗效比较

观察组转阴、显效、有效和无效例数分别为 56 例、8 例、4 例和 2 例,对照组分别为 51 例、10 例、5 例和 4 例,但两组比较,差异无显著性($Z = 1.234, P = 0.745$),见表 5。

表 5 两组疗效比较

(例,%)

组别	转阴	显效	有效	无效
观察组	56(80.00)	8(11.43)	4(5.71)	2(2.86)
对照组	51(72.86)	10(14.29)	5(7.14)	4(5.71)

($n=70$)

3 讨 论

宫颈癌为威胁女性健康的常见恶性肿瘤,其发病率和死亡率一直处于较高水平。宫颈 HSIL 是宫

颈癌发生中的重要阶段,积极治疗宫颈 HSIL,阻止其进一步发展,对预防宫颈癌发生具有重要作用。LEEP 是临床治疗宫颈 HSIL 的常用方法,其原理为“从外到里”治疗,是通过超高频电刀产生的高温使细胞蒸发并产生切口,继而进行病灶切除,对邻近组织损伤小,术中出血少^[6-7]。聚焦超声是一种微创物理治疗方法,其原理为“从里到外”治疗,因不同组织对超声敏感性存在差异,在相同能量强度的超声作用下,病灶对其耐受性较正常组织差,因此通过焦点处高能量产生的热效应、机械效应等损伤病变组织,能够在不破坏表层组织的情况下进行表层下病变治疗,可摧毁靶区组织而不损害靶外组织,治疗时间短,创伤小,且不良反应少^[8-10]。本文对比聚焦超声和 LEEP 在宫颈 HSIL 中的治疗情况,显示观察组手术时间短于对照组,阴道出血、排液改善情况和宫颈创面愈合时间均优于对照组,这是因为 LEEP 治疗后多数宫颈上皮会坏死脱落,延长了术后阴道排血、排液时间,而聚焦超声保留宫颈正常组织结构,使组织细胞满足“爬行替代”修复方

式,减少术后阴道流血、排液;而观察组疗效与对照组比较差异无显著性,说明聚焦超声对宫颈 HSIL 患者的治疗效果与 LEEP 相近,但更有利于患者术后早期恢复。

HR-HPV 是引起宫颈 HSIL 和癌变的重要因素,近年来,随着对 HR-HPV 感染治疗的关注,学者们将宫颈局部微环境作为研究重点。研究指出,女性发生 HPV 感染后,宫颈局部微环境免疫变化较全身免疫更为显著^[11]。免疫环境的改变对 HR-HPV 持续感染、病毒向上皮细胞基因组整合、细胞发生恶性生物学行为、免疫功能减弱产生了重要影响^[12],众多研究显示,对于宫颈 SIL 患者,其存在倾向 Th2 漂移现象,患者免疫功能降低,而这加速了宫颈 SIL 向肿瘤转变的过程^[13-14]。宫颈 Th1/Th2 平衡对宫颈感染免疫应答调节具有重要作用,宫颈上皮 Th1 细胞可分泌 IL-2、IFN- γ ,能够增强限制 T 细胞的细胞毒性作用,并提升宿主 T 细胞受体依赖性,抑制病毒向上皮细胞基因组整合,同时可诱导巨噬细胞活化,释放免疫因子以增强特异性机体免疫应答,清除病毒感染和宫颈 HSIL 细胞^[15]。IL-4 为 Th2 型细胞因子,可抑制抗肿瘤免疫效应作用和 IL-2、IFN- γ 产生,阻碍巨噬细胞炎症反应,通过减少肿瘤抗原细胞表达来使肿瘤细胞逃离细胞毒性 T 细胞的杀伤^[16]。研究发现,宫颈 HSIL 和宫颈癌患者 IL-2、IFN- γ 表达水平明显较健康人低,而 IL-4 表达水平高于健康人^[17-18],提示宫颈 HSIL 患者 Th1/Th2 平衡向 Th2 漂移,此种免疫背离可能参与了宫颈 HSIL 免疫逃逸。本文结果显示,观察组治疗后宫颈微环境中 IL-2、IFN- γ 水平平均高于对照组,IL-4 水平低于对照组,表明聚焦超声治疗更有助于宫颈 HSIL 患者 Th1/Th2 平衡调节。周赞等^[19]研究亦指出,经聚焦超声治疗后,肿瘤小鼠细胞毒性 T 细胞明显提高,IFN- γ 水平也显著上升。分析原因,可能是聚焦超声作用于病灶,改变病变细胞某些蛋白或基因表达,刺激了免疫细胞增殖,并激活了 T 淋巴细胞免疫调节,继而改善了局部微环境。后期可从聚焦超声对免疫应答的具体作用机制进行研究。

综上所述,聚焦超声对宫颈 HSIL 治疗效果较好,有利于患者术后早期恢复,且可以较好改善其宫颈局部微环境,抑制宫颈 HSIL 发展。但由于聚焦超声治疗费用相对较高,目前还未在临床推广应用,相信未来发展能够促使聚焦超声在宫颈 HSIL 治疗中获得广泛应用。

参考文献:

[1] 陆美秋,杨欣. 宫颈癌可否采用绝经激素治疗[J]. 中国实用

妇科与产科杂志, 2016, 32(1):67-71.

- [2] 黄海霞,李桂玲. 宫颈癌的免疫学发病机制和疫苗的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(9):1278-82.
- [3] 张玲,曲芃芃. HR-HPV 持续感染宫颈局部 8 种细胞因子变化的研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(1):6-8.
- [4] ABBASS M A, KILLIN J K, MAHALINGAM N, et al. Real-time spatiotemporal control of high-intensity focused ultrasound thermal ablation using echo decorrelation imaging in ex vivo bovine liver [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2017, 44(1):199-213.
- [5] 牟燕,刘晓芳,许温馨,等. 聚焦超声对宫颈持续高危型 HPV 感染治疗的疗效研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(2):281-4.
- [6] 李俊强,刘绪义,陈晨,等. LEEP 治疗宫颈上皮内瘤变 219 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(11):874-7.
- [7] BOGLIATTO F. Ambulatory surgery center experience: perioperative complications after cervical high-grade squamous intraepithelial lesion excision. [J]. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2016, 20(3):e22-3.
- [8] ZHAO J Y, ZHANG S Y, SHUI X J, et al. Laser-enhanced thermal effect of moderate intensity focused ultrasound on bio-tissues [J]. *Science China (Physics, Mechanics & Astronomy)*, 2017, 60(9):094311.
- [9] 崔运能,田橄,陈向东,等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤及子宫腺肌瘤术后早期并发症的 MR 表现[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(3):461-5.
- [10] 武佳薇,张新玲,尹庭辉,等. 高强度聚焦超声联合液态氟碳纳米颗粒消融治疗宫颈癌移植瘤的实验研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2016, 25(3):248-51.
- [11] 洪祖蓓,季雯婷,邱丽华,等. 辅助性 T 细胞 17 相关细胞因子在育龄期人乳头瘤病毒亚临床感染女性中的表达分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(7):51-4.
- [12] 洪慧,王鹤. HPV16、58 型感染导致宫颈微环境中免疫因子变化及宫颈细胞中病毒整合的初步研究[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(10):1378-82.
- [13] 徐又先,袁林. 从 Th1/Th2 角度探讨二黄散对伴有 HPV 感染的 CIN I 患者宫颈局部微环境影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(5):962-5.
- [14] Ya-Jun H U, Li L I, Shi-Xiong G. Regulatory Effect of astragalus injection on Th1/Th2 cell function in patients with cervical cancer [J]. *Chinese J Integrated Traditional & Western Med*, 2010, 30(11):1157-9.
- [15] 谭超月,张庆庆,李元,等. 宫颈病变患者血清和阴道灌洗液中 IL-2、IL-4、IFN- γ 的表达及相关性研究[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(7):515-8.
- [16] 蒋蒙蒙,于津浦. Th2 细胞因子与肿瘤髓系来源抑制细胞相关性的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(10):1431-4.
- [17] 韩志娟,刘世菊,徐俊昌,等. 不同等级宫颈病变患者炎症因子、T 细胞亚群、阴道菌群情况研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(4):54-7.
- [18] 盛磊,武贵臻,胡尔西旦·尼牙孜,等. 维吾尔族宫颈癌患者 Th1/Th2 型细胞因子表达水平及临床意义[J]. 实用肿瘤学杂志, 2016, 30(5):391-5.
- [19] 周赞,樊建平,王春. 高强度聚焦超声提高机体抗肿瘤免疫的相关机制[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(12):956-8.

(本文编辑:蒋湘莲)