

干扰素 α -2b 栓联合宫颈环形电切术治疗 高危型 HPV 感染的临床疗效

武丽蕊¹, 王兰朋², 李红霞¹, 魏玲¹

(1. 河北中石油中心医院妇科, 河北省廊坊市 065000; 2. 廊坊市人民医院, 河北省廊坊市 065000)

[关键词] 干扰素 α -2b; 高危型人乳头状瘤病毒; 宫颈炎; 宫颈环形电切术

[摘要] 目的 探讨干扰素 α -2b 栓联合宫颈环形电切术治疗宫颈炎合并高危型人乳头状瘤病毒(HPV)感染的疗效。方法 选择宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者 164 例, 均行阴道镜下宫颈活检和液基薄层细胞学检查, 随机均分为对照组 82 例, 联合治疗组 82 例。对照组接受宫颈环形电切术治疗, 联合治疗组接受干扰素 α -2b 栓联合宫颈环形电切术治疗。术后 6 月, 比较两组患者的整体疗效、HPV 病毒载量、HPV 转阴率和宫颈炎指标, 比较两组宫颈愈合时间、药物相关不良反应的发生情况。结果 术后 6 月, 联合治疗组疗效分级、总有效率均优于对照组 ($P < 0.05$); 联合治疗组 HPV 病毒载量低于对照组, HPV 转阴率均高于对照组 ($P < 0.05$)。联合治疗组阴道灌洗液中白细胞介素-2、白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- α 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。联合治疗组创面愈合时间、阴道流血时间、排液时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。两组间阴道局部红肿、干涩、瘙痒等不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 干扰素 α -2b 栓治疗能够促进宫颈炎合并高危型 HPV 感染的术后恢复, 提升疗效, 且在治疗安全性方面较为可靠。

[中图分类号] R711.32

[文献标识码] A

Efficacy analysis of interferon α -2b combined with circular cervical resection in patients with cervicitis complicated with high-risk HPV infection

WU Lirui¹, WANG Lanpeng², LI Hongxia¹, WEI Ling¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Hebei PETRO China Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China;
2. Langfang People's Hospital, Langfang, Hebei 065000, China)

[KEY WORDS] interferon α -2b; high-risk HPV; cervicitis; circular cervical electrotony

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of interferon α -2b suppository combined with cervical circular electrotony in the treatment of cervicitis with high risk human papillomavirus (HPV) infection. **Methods** 164 patients with cervicitis and high risk HPV infection were randomly divided into control group and combined treatment group. The control group was treated by cervical ring electrotony, and the patients in the combined treatment group were treated with interferon α -2b suppository combined with cervical ring electrotony. The overall efficacy, HPV viral load, HPV negative rate and cervicitis index were compared in the two groups at 6 months after operation, and the time of cervical healing and adverse drug-related reactions were compared. **Results** The curative effect grade and total effective rate of the combined treatment group were better than that of the control group ($P < 0.05$), the viral load of the combined treatment group was lower than that of the control group, and the negative rate of HPV was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of IL-2, IL-10, TNF- α in vaginal lavage of the combined treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The healing time, vaginal bleeding time and drainage time of the combined treatment group were shorter than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of local red swelling, dryness and pruritus between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Interferon α -2b suppository can promote the postoperative recovery of cervicitis with high-risk HPV infection, improve the efficacy, and it is reliable in the safety of treatment.

[收稿日期] 2020-12-07

[修回日期] 2021-01-05

[基金项目] 廊坊市科技支撑计划项目(2014013026)

[作者简介] 武丽蕊, 硕士, 主任医师, 研究方向为妇产科疾病诊治, E-mail 为 jianhuangc819099@163.com。

慢性宫颈炎是最常见的妇科疾病,以白带增多、有时出血或夹杂血丝为主要临床表现,宫颈局部可呈肥大、腺体囊肿、鳞状上皮化生等改变^[1]。人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是一种嗜上皮性病毒,根据其致病力或致癌力不同可分为高危型、低危型,高危型 HPV 感染是导致慢性宫颈炎反复发作或癌变的独立危险因素之一^[2-3],合并高危型 HPV 感染的慢性宫颈炎患者需进行积极干预以避免后续严重后果发生。宫颈环形电切术是目前治疗慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染的最主要手段,可积极切除病灶并抑制 HPV 持续复制,但也有研究提出术中存在残留微小病灶的可能性,其对患者的远期影响尚不明确^[4]。干扰素 α -2b 可增强机体免疫功能,对病原菌复制进行抑制^[5]。本研究应用干扰素 α -2b 栓对慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者进行治疗,探讨其有效性及安全性,旨在为后续同类患者的临床治疗提供借鉴。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择本院 2017 年 7 月—2019 年 7 月住院的宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者 164 例,随机均分为对照组 82 例和联合治疗组 82 例。两组间年龄、病程、产次、HPV 亚型、病变类型等差异无显著性($P > 0.05$;表 1),具有可比性。两组患者均行 HPV 检测、液基薄层细胞学检查(thin-prep cytology test, TCT)、阴道镜下宫颈活检,排除宫颈上皮内瘤变及宫颈早期浸润癌。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有患者及家属均知情同意。

表 1 两组患者基础资料的比较($n=82$)

指标	对照组	联合治疗组
年龄/岁	36.98±7.23	37.10±7.69
病程/月	4.61±0.85	4.58±0.79
产次/次	1.16±0.31	1.09±0.28
HPV 亚型/[例(%)]		
HPV16	30(36.58)	32(39.02)
HPV18	25(30.49)	26(31.71)
HPV52	20(24.39)	19(23.17)
其他	7(8.54)	5(6.10)
病变类型/[例(%)]		
单纯型	45(54.88)	43(52.44)
颗粒型	18(21.95)	20(24.39)
乳头型	19(23.17)	19(23.17)

纳入标准:①符合慢性宫颈炎诊断标准;②高危型 HPV DNA 检查结果阳性;③临床资料完整。排除标准:①妊娠期或哺乳期;②合并宫颈癌等其他类型宫颈病变;③既往宫颈手术史;④合并淋病、滴虫感染;⑤合并可能影响治疗的其他情况,如严重出凝血功能异常、严重心肝肾功能不全等;⑥前 3 月内抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂应用史;⑦合并淋病、滴虫感染及其他性传播疾病及阴道炎。

1.2 治疗方法

所有患者接受宫颈环形电切术治疗。于月经干净后 4~6 天实施宫颈环形电切术,电切深度 15 mm,电切厚度 5 mm。对创面进行止血处理,并在阴道内填塞碘仿纱布,手术当天应用左氧氟沙星 0.2 g 口服,每天 2 次,连续给药 3 天。联合治疗组患者宫颈环形电切术之后 24 h 取出阴道填塞的纱布,并放置干扰素 α -2b 栓(安徽安科生物工程股份有限公司,批号 20180712),使用一次性推进器将其轻轻送入阴道深处至穹窿部,该药物快速溶解后均匀分布在宫颈以及穹窿部,与病变组织靶向细胞表面的干扰素相结合,抑制 HPV 病毒的复制和转录。具体使用方式为 1 粒/次,间隔 1 天使用 1 粒,持续 3 月(月经期间停用)。患者术后 3 月内禁性行为。

1.3 疗效评估

术后 6 月对两组患者进行 TCT 检测及整体疗效评估,阴道镜下观察并取分泌物标本进行高危型 HPV 检测、TCT 和阴道镜下宫颈活检。治疗效果分为治愈、显效、有效和无效。①治愈:无炎症,阴道镜下无白色宫颈上皮,比治疗前病灶面积减少 $\geq 80\%$;②显效:阴道分泌物检查结果有所恢复,但未达到正常状态,比治疗前病灶面积减少 50%~80%;③有效:阴道分泌物检查结果有所改善,但未达到正常或有效标准,比治疗前病灶面积减少 30%~50%;④无效:未达以上标准。总有效=治愈+显效+有效。

1.4 聚合酶链反应检测 HPV 病毒载量

术前及术后 6 月,均采用宫颈拭子在宫颈处获取分泌物,通过聚合酶链反应对 HPV 病毒载量进行检测。HPV 转阴标准为 HPV-DNA 值/临界值(RLI/CO) ≤ 1 。

1.5 酶联免疫吸附法检测宫颈炎症因子水平

术前及术后 6 月,分别取两组患者的阴道灌洗液标本,采用酶联免疫吸附法检测标本中白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平。

1.6 创面愈合时间和术后并发症观察

记录两组患者术后创面愈合时间、阴道流血排液时间,以及治疗期间阴道局部红肿、干涩瘙痒等发生情况。

1.7 统计学方法

运用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果的比较

术后 6 月联合治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$;表 2)。

表 2 两组患者治疗效果的比较($n=82$)

单位:例(%)

疗效	对照组	联合治疗组
治愈	46(56.10)	60(73.17)
显效	21(25.61)	17(20.73)
有效	8(9.75)	4(4.88)
无效	7(8.54)	1(1.22)
总有效	75(91.46)	81(98.78) ^a

注:a 为 $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 两组 HPV 病毒载量和 HPV 转阴率的比较

两组间术前 HPV 病毒载量差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合治疗组术后 6 月 HPV 病毒载量低于对照组,HPV 转阴率高于对照组($P < 0.05$;表 3)。

表 3 两组 HPV 病毒载量和 HPV 转阴率的比较

($n=82$)

分组	病毒载量/($\times 10^6$ copies/L)		转阴/ [例(%)]
	术前	术后 6 月	
对照组	84.38 \pm 9.10	10.72 \pm 1.84	64(78.05)
联合治疗组	83.97 \pm 8.96	6.34 \pm 0.79 ^a	74(90.24) ^a

注:a 为 $P < 0.05$,与同时间对照组比较。

2.3 两组炎症因子水平的比较

两组患者术前阴道灌洗液中 IL-2、IL-10 和 TNF- α 水平差异无显著性($P > 0.05$)。术后 6 月两组患者上述指标均较术前明显降低($P < 0.05$),且联合治疗组低于对照组($P < 0.05$;表 4)。

表 4 两组患者阴道灌洗液中炎症因子水平比较($n=82$)

单位:ng/L

分组	IL-2	IL-10	TNF- α
对照组			
术前	32.38 \pm 5.19	27.41 \pm 4.09	41.28 \pm 5.76
术后 6 月	17.02 \pm 1.63 ^a	10.63 \pm 1.78 ^a	23.11 \pm 3.81 ^a
联合治疗组			
术前	32.41 \pm 4.87	27.32 \pm 3.76	40.94 \pm 5.39
术后 6 月	12.18 \pm 1.67 ^{ab}	7.24 \pm 0.85 ^{ab}	16.04 \pm 2.27 ^{ab}

注:a 为 $P < 0.05$,与同组术前比较;b 为 $P < 0.05$,与对照组术后 6 月比较。

2.4 两组创面愈合时间和阴道术后并发症的比较

联合治疗组创面愈合时间、阴道流血排液时间短于对照组($P < 0.05$);术后阴道局部红肿、干涩瘙痒等发生率两组间差异无统计学意义($P > 0.05$;表 5)。

表 5 两组创面愈合时间、阴道术后并发症的比较($n=82$)

分组	创面愈合 时间/天	流血排液 时间/天	局部红肿/ [例(%)]	干涩瘙痒/ [例(%)]
对照组	7.04 \pm 0.92	12.27 \pm 1.63	0(0.00)	1(1.22)
联合治疗组	5.68 \pm 0.81 ^a	9.11 \pm 1.05 ^a	0(0.00)	0(0.00)

注:a 为 $P < 0.05$,与对照组比较。

3 讨论

合并高危型 HPV 感染的慢性宫颈炎是引发宫颈癌的主要病因,手术切除局部病灶组织是迅速减轻局部炎症、抑制 HPV 复制的可靠手段,其中以宫颈环形电切术在临床中的应用最为广泛^[6-7]。目前不少慢性宫颈炎患者出现宫颈环形电切术后短期内复发,具体原因不明,不排除与术中残留微小病灶相关。关于宫颈环形电切术后是否需要联合抗病毒药物以巩固疗效目前存在争议,本研究对此进行了探讨。

高危型 HPV 感染及持续复制是导致慢性宫颈炎发生发展的重要因素。干扰素 α -2b 栓是一种常见的阴道栓剂,其有效成分可与病灶靶细胞表面的干扰素受体结合并直接发挥抗 HPV 病毒复制的作用^[8-9]。本研究联合治疗组患者经术后干扰素 α -2b 栓持续干预 3 月,其疗效分级、总有效率均得到优化,总有效率达 98.78%,疗效满意。进一步检测 HPV 病毒复制情况发现,两组患者治疗后 HPV 病毒载量有不同程度减轻,其中联合治疗组患者 HPV 病毒载量下降更为显著,且 HPV 转阴率较高,提示

慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者术后经干扰素 α -2b 栓治疗疗效显著,术后干扰素 α -2b 栓干预可积极抑制 HPV 复制,由此减轻 HPV 对宫颈细胞的损伤及局部炎症的加重,这可能是除手术切除外患者宫颈炎减轻的另一关键因素^[10]。

研究发现,IL-2、IL-10、TNF- α 均高表达于宫颈炎、宫颈上皮内瘤变、宫颈癌等宫颈病变中,推测持续存在的炎症反应是导致宫颈癌变发生的重要因素之一^[11-12]。本研究两组患者治疗后上述炎症因子水平呈不同程度下降,联合治疗组患者各炎症因子水平更低,说明术后干扰素 α -2b 栓治疗可进一步缓解宫颈炎并加速其康复。

本研究发现,联合治疗组患者的术后恢复较为迅速,其中创面愈合时间、阴道流血及排液时间均较对照组短。干扰素 α -2b 栓能够对雌孕激素分泌情况进行直接干预和调节,对宫颈黏液的分泌和上皮细胞增生角化均有影响,从而促进创面修复^[13-15]。干扰素 α -2b 栓抑制 HPV 复制的作用间接减轻宫颈组织损伤、加速其愈合^[16-17]。在用药安全性方面,干扰素 α -2b 栓应用后联合治疗组患者不良反应发生率极低,说明其用药安全可行^[18]。

综上所述,慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者,在宫颈环形电切术后加入干扰素 α -2b 栓进行联合干预,可积极提升疗效并加速宫颈康复,且不会明显增加药物相关不良反应的发生,是一种安全高效的辅助治疗手段。关于干扰素 α -2b 栓应用后对慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者的远期结局影响,有待后续长时间随访研究。

[参考文献]

- [1] ACOSTA-RIOS M P, SAUER-RAMÍREZ E, CASTRO-MUÑOZ L J, et al. Effect of dialyzable leukocyte extract on chronic cervicitis in patients with HPV infection[J]. *J Med Life*, 2017, 10(4): 237-243.
- [2] 王小花,喻岩,王茹. 女性宫颈 HPV 感染与阴道局部 Th17 细胞免疫功能及血清因子的关系研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(2): 181-184.
- [3] 张煜,刘琨. 人乳头瘤病毒感染与乳腺癌超声影像学特征的相关性研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(9): 1110-1112.
- [4] 冯兰青,刘穗,李琼,等. 高危 HPV 检测及宫颈环形电切术在

- CIN 患者诊治中的应用[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2013, 5(4): 252-256.
 - [5] 贺垣培. 重组人干扰素 α -2b 联合常规微波治疗对慢性宫颈炎合并 HPV 感染患者 HPV-DNA 载量及免疫功能的影响[J]. *中国民康医学*, 2020, 32(14): 25-27.
 - [6] 刘鸣. 阴道镜下宫颈活检联合宫颈环形电切术在宫颈病变诊治中的应用价值[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(8): 96-99.
 - [7] 季莉,周慎珍. LEEP 与微波手术治疗慢性宫颈炎的临床效果[J]. *河南医学研究*, 2019, 28(16): 2933-2934.
 - [8] CHO S Y, KIM S, SON M J, et al. Dual oxidase 1 and NADPH oxidase 2 exert favorable effects in cervical cancer patients by activating immune response[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1078-1090.
 - [9] HAN R, SONG Y J, SUN S Y, et al. Influence of human papillomavirus E7 oncoprotein on maturation and function of plasmacytoid dendritic cells in vitro[J]. *Virology*, 2018, 33(6): 493-501.
 - [10] 许建功,蔡瑞君,熊刚,等. 高危型 HPV 感染与食管鳞癌组织中 HLA-G 表达的相关性研究[J]. *热带医学杂志*, 2012, 12(2): 144-147.
 - [11] 韩亚琴,张玲玲,代庆林,等. 重组人干扰素 α -2b 栓联合保妇康栓治疗慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染的临床研究[J]. *川北医学院学报*, 2019, 34(3): 422-424.
 - [12] 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): 515-518.
 - [13] KADIAN L K, YADAV R, NANDA S, et al. High-risk HPV infection modulates the promoter hypermethylation of APC, SFRP1, and PTEN in cervical cancer patients of North India[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(12): 9725-9732.
 - [14] VAN DER WEIJDEN V A, PUNTAR B, RUDOLF V A, et al. Endometrial luminal epithelial cells sense embryo elongation in the roe deer Independent of interferon-tau[J]. *Biol Reprod*, 2019, 101(5): 882-892.
 - [15] CAINE E A, SCHEAFFER S M, ARORA N, et al. Interferon lambda protects the female reproductive tract against Zika virus infection[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 280-292.
 - [16] 朱佳尔,刘洪兴,糜媛媛. 核壳消颗粒联合干扰素栓治疗宫颈炎合并 HPV 感染的临床观察[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(16): 1781-1783.
 - [17] 贾利平,刘玉珠,周小飞,等. 重组人干扰素 α -2b 联合保妇康栓对 HPV 感染患者的治疗效果[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(5): 749-752.
 - [18] 梁艳华,毕超,梁景耀,等. 不同亚型 HPV 感染与女性宫颈疾病的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2017, 9(3): 196-200.
- (此文编辑 朱雯霞)