

· 临床研究 ·

LEEP 术后干扰素凝胶联合保妇康栓对 CIN III 患者疗效及炎症因子水平的影响

张佳珍

上海安达医院(201204)

摘要 目的:观察 LEEP 术后干扰素凝胶联合保妇康栓治疗高级别宫颈上皮内瘤变(CIN III)疗效及对炎症因子水平的影响。方法:2015年9月—2017年5月本院接受治疗的 CIN III 患者 176 例,按照随机数字表方法分为对照组和观察组各 88 例,LEEP 术后对照组予以保妇康栓治疗,观察组予以保妇康栓联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 凝胶治疗,检测两组术后 1 个月血清 TNF- α 和 hs-CRP 水平,统计创面愈合时间,比较两组治疗后 CIN 疗效及高危型人乳头瘤病毒(HPV)转阴情况,观察术后并发症和治疗结束后 1 年内 CIN 复发情况。结果:观察组术后宫颈创面愈合时间(17.5 ± 3.6)d 短于对照组(25.2 ± 4.2)d($P=0.000$);两组术后 1 个月血清 TNF- α 和 hs-CRP 水平均较治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组 CIN 治疗有效率(94.3%、95.45%)无差异($P=0.732$),观察组治疗后高危型 HPV 转阴率(92.9%)高于对照组(66.2%)($P=0.000$),术后并发症(8.0%)及 1 年内 CIN 复发率(2.4%)均低于对照组(19.3%、11.9%)($P=0.028, 0.018$)。结论:LEEP 术后干扰素凝胶联合保妇康栓治疗 CIN III,可显著下调宫颈炎症反应程度,缩短创面愈合时间,促进高危型 HPV 转阴率,并降低术后并发症及 CIN 复发风险。

关键词 宫颈上皮内瘤变;宫颈环形电切术;干扰素凝胶;保妇康栓;炎症因子

The curative effect of interferon gel combined with Baofukang suppository for treating women with CIN III after Loop electrosurgical excisional procedure and its influence on the level of inflammatory factors

ZHANG Jiazhen

Anda Hospital of Shanghai, Shanghai, 201204

Abstract Objective: To observe the curative effect of interferon gel combined with Baofukang suppository for treating women with CIN III after Loop electrosurgical excisional procedure (LEEP), and to analyze its influence on the level of inflammatory factors of women. Methods: 176 women with CIN III who had experienced LEEP were as the research objects from May 2017 to September 2015. All the women were divided into control group ($n=88$) and study group ($n=88$) according to random number table. The women in control group were treated by Baofukang suppository, and the women in study group were treated by Baofukang suppository combined interferon gel. The serum levels of TNF- α and hs-CRP of all women were detected at 1 month after LEEP operation. The wound healing time of all women was counted. The curative effect, the rate of high risk HPV turned to negative, postoperative complication rate, and the recurrence rate of CIN within 1 years after treatment were compared between the two groups. Results: The healing time of the cervical wound of women (17.5 ± 3.6 d) in study group was significant shorter than that (25.2 ± 4.2 d) of women in control group ($P=0.000$). 1 month after LEEP, the serum levels of TNF- α and hs-CRP were significantly decreased, and the serum levels of TNF- α and hs-CRP of women in study group were significant lower than those of women in control group ($P<0.05$). There was no significant different in the effective rate (94.3% VS. 95.5%) between the two groups ($P=0.732>0.05$). The rate of high risk HPV turned to negative of women in study group (92.9%) was significant higher than that(66.2%) of women in control group ($P=0.000$). The incidence of postoperative complications (8.0%) and CIN recurrence rate during 1 year (2.41%) of women in study group were significant lower than those

(19.3% and 11.9%) of women in control group ($P=0.028, 0.018$). Conclusion: Interferon gel combined with Baofukang suppository for treating women with CIN III after LEEP can significantly decrease the inflammation reaction degree, shorten wound healing time, promote the high-risk HPV turned to negative, and reduce the risk of complications and recurrence of CIN, so it is worthy of gynecology clinical application.

Key words Cervical intraepithelial neoplasia; Loop electrosurgical excisional procedure; Interferon gel; Baofukang suppository; Inflammatory factors

宫颈上皮内瘤变(CIN)是临床常见的宫颈上皮组织病变性疾病^[1],高级别宫颈上皮内瘤变易进展为宫颈恶性肿瘤^[2]。对于高级别宫颈上皮瘤变,特别是 CIN III 患者,行病灶清除术治疗是控制病情恶化的有效方式,但对有生育需求的患者而言,如何减轻对患者宫颈结构及生育功能的损伤,是临床治疗方案选择的重要考虑因素^[3]。近年来,宫颈环形电切术(LEEP)逐渐被应用于女性生殖道疾病治疗。同时,重组人干扰素凝胶和保妇康栓作为术后辅助治疗药物,通常用于治疗高级别 CIN,取得了良好的临床疗效^[4-5]。本研究观察了 LEEP 术后干扰素凝胶联合保妇康栓治疗 CIN III 的临床效果,以及对患者炎症因子水平影响,为临床工作提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015年9月—2017年5月于本院接受治疗的 CIN III 患者按照随机数字表方法分为对照组和观察组。所有患者或其家属均被告知本研究的内容及目的,自愿参与研究并签署知情同意书,本研究获得本院伦理委员会审核通过。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①经阴道镜和采用液基薄层细胞检测符合 CIN III 临床诊断标准。②病情符合行 LEEP 术条件,无手术禁忌证。排除标准:①宫颈浸润癌变;②对重组人干扰素凝胶和保妇康栓成分过敏;③血液系统疾病及凝血功能障碍;④严重高血压;⑤严重肝肾功能。⑥其他急慢性炎症及感染疾病。⑦妊娠期和哺乳期;⑧其他生殖系统疾病;⑨患有严重精神障碍性疾病,无法配合完成研究。

1.3 治疗方法

两组 CIN III 患者于月经干净后 5d 均常规行 LEEP 术,术后 10 周内禁止行房事且禁忌使用浴盆洗澡。对照组于术后 2~3 周创面完全脱痂后予以保妇康栓(碧凯,海南碧凯药业有限公司,1.74g/

粒),入睡前置阴道后穹窿处,1次/d,2粒/次,16天为1个治疗周期,经期停药,持续治疗3个周期。观察组在对照组治疗基础上,术后阴道内注入重组人干扰素 $\alpha 2b$ 凝胶(尤靖安,兆科药业有限公司,10g/支),1.5g/次,隔日1次,持续治疗3个月,经期停药。

1.4 观察指标

统计患者术后阴道流液量、时间和宫颈创面愈合时间;术后并发症;于术前 2h 及术后药物治疗 1 个月后抽取患者静脉血,酶联免疫法检测血清中 TNF- α 和 hs-CRP 水平,试剂盒均购自上海博研生物科技有限公司;疗程结束后评价两组疗效,治疗后 CIN 消退为有效、CIN 未消退甚至进展为浸润癌为无效;术后治疗周期内,每 1 个月复查高危型人乳头瘤病毒(HPV),疗程结束后,每 3 个月复查阴道镜检、TCT 和高危型 HPV-DNA,观察患者 1 年内 CIN 复发情况。

1.5 统计学方法

应用统计学软件 SPSS 23.0 进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况

对照组 88 例,年龄(38.2 ± 5.1)岁,高危型 HPV 阳性 70 例,感染率为 79.5%;观察组 88 例,年龄(37.9 ± 5.8)岁,高危型 HPV 阳性 71 例,感染率为 80.7%,两组比较无差异($P > 0.05$)。

2.2 两组 LEEP 术治疗及情况

LEEP 术治疗过程中,两组术中出血量(8.3 ± 2.6 ml、 9.1 ± 2.6 ml)和手术时间(12.6 ± 3.2 min、 13.4 ± 2.7 min)比较无差异($P = 0.259, 0.186$)。

2.3 两组创面愈合时间比较

术后药物治疗过程中,观察组创面愈合时间(17.5 ± 3.6)d 短于对照组(25.2 ± 4.2)d($t = 5.163$,

$P=0.000$)。

2.4 两组治疗前后炎症因子水平比较

血清 TNF- α 和 hs-CRP 水平两组术前比较无

差异($P>0.05$), 术后治疗 1 个月均较术前下降, 且观察组低于对照组($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)		hs-CRP(mg/L)	
	术前	术后1个月	术前	术后1个月
观察组(n=88)	17.29 \pm 2.61	3.74 \pm 0.72*	5.46 \pm 1.21	1.52 \pm 0.48*
对照组(n=88)	16.78 \pm 2.72	6.25 \pm 1.25*	5.38 \pm 1.15	2.73 \pm 0.69*
<i>t</i>	0.891	3.128	0.779	5.127
<i>P</i>	0.216	0.000	0.328	0.000

*与本组术前比较 $P=0.000$

2.5 两组治疗有效率及高危型 HPV 转阴率比较

治疗结束后, CIN 残存病例观察组 5 例, 对照组 4 例, 观察组 CIN 治疗有效率(94.3%)与对照组(95.5%)无差异($\chi^2=0.117, P=0.732>0.05$)。高危型 HPV 转阴观察组 65 例, 其中术后治疗第 1 个月转阴 13 例, 第 2 个月转阴 21 例, 第 3 个月转阴 31 例; 对照组高危型 HPV 转阴 47 例, 其中术后治疗第 1 个月转阴 12 例, 第 2 个月转阴 16 例, 第 3 个月

转阴 19 例。观察组术后治疗第 3 个月高危型 HPV 转阴率(44.3%)及总体转阴率(92.9%)均高于对照组(66.2%、26.8%)($\chi^2=12.943, 4.730, P=0.000, 0.030$), 术后治疗第 1 个月和第 2 个月转阴率两组无差异($\chi^2=0.067, 1.015, P=0.795, 0.314$)。

2.6 两组术后并发症情况比较

观察组术后并发症总发生率低于对照组($\chi^2=4.825, P=0.028$), 见表 2。

表 2 两组术后并发症情况比较[例(%)]

组别	宫颈狭窄	息肉增生	创面感染	创面出血	总发生
观察组(n=88)	1(1.1)	2(2.3)	1(1.1)	3(3.4)	7(8.0)
对照组(n=88)	3(3.4)	4(6.8)	3(3.4)	7(10.2)	17(19.3)
χ^2	1.023	0.690	1.023	1.696	4.825
<i>P</i>	0.312	0.406	0.312	0.193	0.028

2.7 两组患者 1 年内 CIN 复发情况比较

两组术后 1 年随访过程中均未出现失访病例, 在术后 1 年内, 观察组 CIN 复发 2 例, 分别于术后第 9 个月和第 12 个月; 对照组复发 10 例, 分别为术后第 6 个月 3 例、术后第 9 个月 4 例、术后第 12 个月 3 例。观察组 CIN 复发率(2.4%)低于对照组(11.9%)($\chi^2=5.644, P=0.018$)。

3 讨论

宫颈上皮内瘤变根据进展程度分为 CIN I、CIN II 和 CIN III 三个等级^[6]。CIN III 患者病变几乎累及全部宫颈上皮层, 进展为宫颈浸润癌的风险较高, 进行宫颈瘤变病灶清除术是必要治疗方案^[7]。对有生育要求的 CIN III 患者, 在有效控制 CIN 病情

同时, 尽可能较少对宫颈生理结构的医源性伤害, 保护患者生育能力, 可使患者获得最大治疗收益, 提高患者的预后水平^[8-10]。LEEP 术具有操作简便、手术耗时短、术中出血量少、对宫颈局部组织医源性创伤小等特点^[11]。保妇康栓具有行气破瘀, 生肌止痛等功效, 可发挥促进宫颈炎症损伤组织细胞修复, 提高宫颈局部免疫力, 抗菌抗炎等作用, 临床上通常与微创手术联合应用于治疗高级别 CIN^[12]。人重组干扰素具有促进表皮组织细胞再生, 促进阴道病原微生物清除, 降低皮肤创面炎症反应, 促进细胞代谢清除生理功能, 加速阴道自净过程, 减少宫颈分泌, 促进创面愈合、平整创面等多重功效, 其应用于宫颈疾病的治疗效果逐渐被临床认可^[13-14]。

本研究以 176 例 CIN III 患者为观察对象, 观察

了LEEP术后干扰素凝胶联合保妇康栓治疗CINⅢ的临床效果。两组LEEP术治疗CIN有效率均在90%以上,说明两种治疗对CINⅢ患者均具有良好的近期疗效。术后创面愈合时间、术后并发症及CIN复发情况观察组优于对照组,CIN复发均出现在术后9个月后,而对照组术后6个月即出现了复发病例,说明干扰素凝胶联合保妇康栓治疗可更有效缩短CINⅢ患者康复时间,预防术后并发症及CIN复发,提高患者预后水平。

TNF- α 和hs-CRP是机体重要的炎症相关因子。本研究两组术后治疗1个月后血清TNF- α 和hs-CRP水平均较治疗前下降,且观察组低于对照组,说明LEEP术后干扰素凝胶联合保妇康栓治疗,可有效抑制CINⅢ患者炎症反应程度,下调炎症相关因子水平。由于过高炎症反应会增加宫颈组织的炎性损伤,干扰宫颈正常生理代谢活动,不利于分泌物的消化吸收而延长创面愈合周期,并导致愈合创面不良而增加宫颈狭窄、脱痂期出血、创面感染和息肉增生等并发症发生风险。治疗后总体高危型HPV转阴率观察组高于对照组,说明药物治疗发挥抑制HPV病毒侵袭且降低HPV病毒负载作用,并需要一定起效过程。有报道显示,CIN的发生发展与宫颈局部表面受到病毒侵袭密切相关,术后病毒残留是造成患者创面延迟愈合和并发症产生的重要诱因^[15-16]。而人重组干扰素 α 2b凝胶具有增强巨噬细胞生理功能的功效,宫颈创面炎症反应程度,且可以调节宫颈局部组织体液循环,抑制局部水肿和分泌物的过度排出,加速创面愈合,联合使用后患者创面愈合时间缩短、术后并发症及CIN复发病例减少。

综上所述,LEEP术后干扰素凝胶联合保妇康栓治疗CINⅢ,可下调宫颈炎症反应程度,缩短创面愈合时间,促进高危型HPV转阴率,并降低术后并发症及CIN复发风险。由于本研究中观察对象入组周期短,样本量较少,尚需通过长周期、多中心、大样本量的临床实践进一步研究和评估。

参考文献

- [1] 崔英敏. LEEP刀宫颈锥切术联合术前术后应用重组-2b干扰素栓治疗宫颈上皮内瘤变临床疗效分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(33):189.
- [2] 佟锐, 王纯雁, 李联崑, 等. 高级别宫颈上皮内瘤变临床特点与诊治分析[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(5):430-434.
- [3] 谷丽静. LEEP刀宫颈锥切术联合术前术后应用重组 α -2b干扰素栓治疗宫颈上皮内瘤变临床疗效分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2015, 23(9):600-602, 606.
- [4] 王春晓, 包颖, 张莹, 等. LEEP术联合重组人干扰素 α -2b凝胶治疗宫颈上皮内瘤变疗效分析[J]. 中国实用医药, 2017, 12(26):109-111.
- [5] 潘赛燕. 保妇康栓联合LEEP锥切术治疗宫颈上皮内瘤变伴高危型HPV感染的疗效观察[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(4):469-472.
- [6] 王玉琳. 宫颈上皮内瘤变临床病理特征分级[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2014, 1(2):41-42.
- [7] 汪紫琼, 何莲芝. 宫颈上皮内瘤变的诊疗进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2017, 4(5):62-63.
- [8] Kishore V, Patil A G. Expression of p16INK4A Protein in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Carcinoma of Uterine Cervix[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(9):C17-C20.
- [9] Sherwood L C, Aqil F, Vadhanam M V, et al. Development of a goat model for evaluation of withaferin A: Cervical implants for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia[J]. Exp Mol Pathol, 2017, 103(3):320-329.
- [10] 王珍. 宫颈环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变150例临床分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2013, 21(2):118-119.
- [11] 张金荣, 赵远. 宫颈环形电切术与宫颈冷刀锥切术治疗高级别上皮内瘤变的临床效果及妊娠结局对比分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 21(07):472-475.
- [12] 马汝婵, 曹森杨, 毕红, 等. LEEP联合干扰素栓及保妇康栓治疗宫颈糜烂的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2016, 3(7):94-95.
- [13] 许彩芹, 李艳华, 李颖敏, 等. 保妇康栓和干扰素联合中药治疗低度宫颈上皮内瘤变合并高危型HPV感染的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(20):4932-4934.
- [14] 张道惠. LEEP联合干扰素栓及保妇康栓治疗宫颈糜烂[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(5):22-24.
- [15] Cao X, Gao N, Huang L, et al. Correlation of subclinical HPV infection with genital warts and cervical erosion[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2013, 34(5):462-465.
- [16] 金瑞英, 周坚红. 宫颈细胞学阴性患者高危型HPV含量与CIN2及更高级别病变的相关性[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(3):233-236.

[责任编辑:董琳]