

干扰素联合重组人干扰素 α -2b 凝胶对 HPV 持续阳性的效果观察

于筱卿¹△, 赵瑾¹, 王国庆²

(1. 陕西省康复医院 妇产科, 陕西 西安 710065; 2. 陕西省肿瘤医院 妇瘤科, 陕西 西安 710061)

[摘要] 目的 观察干扰素联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗 HPV 持续阳性的临床效果。方法 选取陕西省康复医院妇产科自 2014 年 5 月~2015 年 1 月收治的 84 例宫颈炎合并高危型人乳头状瘤病毒 (high risk human papillomavirus, HR-HPV) 持续阳性患者, 采取随机数字表法分为对照组与观察组, 每组各 42 例, 对照组给予干扰素治疗, 观察组给予干扰素联合人干扰素 α -2b 凝胶治疗, 10 d 为 1 个疗程, 共持续 3 个疗程。对比 2 组 HR-HPV 分型、治疗前后 HPV DNA 核酸定量检测结果及临床疗效。结果 84 例 HR-HPV 患者单一感染 62 (73.81%)、双重感染 20 (23.81%)、三重感染 2 (2.38%)。其中高危型以 16、18、52 型为主, 低危型以 6、11 型为主, 未检出 35、45、51、56 及 68 型。与治疗前相比, 2 组治疗后 HPV DNA 核酸定量检测结果明显降低, 且观察组较对照组下降更显著 ($P < 0.05$)。观察组总有效率显著高于对照组 (92.86% vs. 61.90%, $\chi^2 = 11.495, P < 0.05$)。结论 采用干扰素联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗 HPV 持续阳性的临床效果显著。

[关键词] 干扰素; 重组人干扰素 α -2b 凝胶; 联合; 人乳头瘤病毒

[中图分类号] R711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-1678(2016)01-0098-03

Interferon combined with human recombinant interferon alpha 2b gel in treating HPV continuous positive

YU Xiao-qing¹△, ZHAO Jin¹, WANG Guo-qing²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Rehabilitation Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710065, China;

2. Department of Gynecologic Oncology, Tumor Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710061, China)

[Abstract] **Objective** To explore and analyze the effect of interferon combined with human recombinant interferon α -2b in the treatment of HPV continuous positive. **Methods** 84 cases with cervicitis and high risk human papillomavirus (HR-HPV) from May 2014 to January 2015 in Obstetrics and Gynecology Department of Rehabilitation Hospital of Shaanxi Province were divided into two groups according to the random number table, the control group and the observation group, 42 cases in each group. The patients in control group received interferon, the patients in observation group were given interferon combined with human interferon α -2b gel treatment, with a continuous treatment of 3 courses, 10 days of one course. The genetic typing, HPV DNA contents pre-and post-treatment and efficacy were compared between two groups. **Results** In all HR-HPV patients of 84 cases, there were 62 (73.81%) of single infection, 20 (23.81%) of double infection, 2 (2.38%) of triple infection. The high-risk type was mainly 16, 18, 52, low-risk type was mainly 6, 11, but did not check out 35, 45, 51, 56 and 68. Compared with pre-treatment, the HPV DNA content in two groups post-treatment decrease significantly, and the HPV DNA content in observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$). The total efficacy in observation group was higher than that in control group (92.86% vs. 61.90%; $\chi^2 = 11.495, P < 0.05$). **Conclusion** The effect of interferon combined with human recombinant interferon α -2b in the treatment of HPV continuous positive is remarkable.

[Keywords] interferon; human recombinant interferon alpha 2b gel; combination; human papillomavirus

宫颈炎作为临床上一类发病率较高的妇科疾病, 对女性的生殖健康造成了诸多影响, 如分泌物异常, 月经异常, 小腹疼痛、坠胀感等, 而人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 作为临床上一种具有高度特异性的低分子量 DNA 病毒, 能够明显引起人体皮肤粘膜的鳞状上皮异常增殖^[1]。经研究证实, 高危型人

乳头瘤病毒 (high risk-human papillomavirus, HR-HPV) 持续感染可作为诱发宫颈癌的主要病因, 且对预后可造成严重影响^[2]。由于干扰素具有广泛且显著的抗病毒、抗增殖及免疫调节生物学活性^[3], 在治疗 HPV 持续阳性方面具有显著的临床意义。于不同用药基础上加用干扰素 α -2b 凝胶即可提高临床疗效。为此, 本课题组现就此展开研究, 现报道如下。

作者简介: 于筱卿, 通信作者, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 妇产科肿瘤, E-mail: jssqshao@126.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取陕西省康复医院妇产科自2014年5月~2015年1月收治的84例宫颈炎合并HR-HPV持续阳性患者,全部患者均在本院经过病理学检查后确诊,并经过了系统及规范性的治疗,给予定期随访后确定为HPV持续阳性者,排除了宫颈癌复发、合并肝肾功能障碍、凝血性疾病、其他肿瘤性疾病者。本试验经过患者知情同意,并获得医院伦理委员会批准。采取随机数字表法分为对照组与观察组,每组各42例。对照组年龄27~42岁,平均年龄(36.5±2.1)岁,合并宫颈糜烂单纯型12例,宫颈糜烂颗粒型12例,宫颈糜烂乳突型18例。观察组年龄在26~43岁,平均年龄(35.9±2.2)岁,合并宫颈糜烂单纯型13例,宫颈糜烂颗粒型10例,宫颈糜烂乳突型19例。2组一般资料差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法:观察组给予干扰素协同人干扰素α-2b凝胶治疗,具体方法为:对阴道给予常规清洁并将阴道分泌物擦拭干净,医护人员将重组人干扰素α-2b凝胶(兆科药业有限公司,国药准字:S20010054,生产批号:20110912,5g*10IU/g/盒)放在带有刻度的阴道上药推助器内,缓慢将其放在宫颈表面与宫颈管上,帮助患者平躺0.5h左右,1粒/天。同时给予宫颈局部注射干扰素(安徽安科生物工程股份有限公司,国药准字:S20000013,生产批号:20110812,300万IU/支)300万U,1次/天。对照组给予干扰素治疗,方法同观察组。药物治疗均为3个疗程,10d为1个疗程。

1.2.2 检测指标及方法:HR-HPV分型、HPV DNA核酸定量检测方法:HPV分型检测方法:采用一次性取样器插入患者宫颈管内,按照顺时针的方向缓慢旋转6~8圈,避免对取样部位造成损伤,将宫颈管或阴道残端上的分泌物装入保存液中,提取DNA后通过PCR反应扩增并通过双链碱基互补的原理,将DNA产物加入到不同DNA亚型探针的低密度基因芯片中,给予流杂交以获得特异性的杂交结果(所用试剂均由广东开普生物科技股份有限公司提供)。常见的HPV亚型包括21种,其中HR-HPV分型为16、18、31、33、35、39、45、51、56、58、59、68型^[4]。

HPV-DNA核酸定量检测方法:采用PCR体外扩增法检测(HR-HPV)DNA(所用试剂购自广东开普生物科技股份有限公司),其中共包括HR-HPV16、18、31、33、45、52、56、58型^[5]。

仪器与厂家:GT9612 DNA扩增仪器及CT5908检测仪器厂家均为上海政泓实业有限公司。

疗效评价标准:随访3个月后将HPV转阴评为治愈;将HPV检测后至少有一种亚型转阴或可见HPV DNA核酸定量较治疗前相比下降评为好转;将HPV检测后仍表现为持续阳性评为无效;以治愈及好转之和作为总有效。

1.3 统计学方法 采用SPSS18.0统计软件对本次研究所取得的数据进行分析,计数资料采用例数或率表示,2组间比较

采用 χ^2 检验,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,2组间比较采取t检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 全部患者HPV分型检测结果统计 84例HR-HPV患者中,单一感染62(73.81%)、双重感染20(23.81%)、三重感染2(2.38%),其中高危型以16、18、52型为主,低危型以6、11型为主,但未检出35、45、51、56及68型。

2.2 2组患者治疗前后HPV DNA核酸定量检测结果对比 对照组与观察组治疗前HPV DNA核酸定量检测结果相比差异无统计学意义,与治疗前相比,2组治疗后HPV DNA核酸定量检测结果明显降低,且观察组较对照组下降更加显著($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组患者治疗前后HPV DNA核酸定量检测结果对比($\bar{x} \pm s$, IU/mL)

Tab.1 Comparison of HPV DNA content pre-and post-treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$, IU/mL)

组别	例数	HPV DNA 含量	
		治疗前	治疗后
对照组	42	5.29 ± 1.38	2.93 ± 0.62*
观察组	42	5.34 ± 1.77	0.57 ± 0.16**

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较, compared with the same group pre-treatment;

** $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较, compared with control group post-treatment

2.3 2组患者临床疗效对比 对照组总有效率为61.90%,观察组总有效率为92.86%,观察组总有效率明显高于对照组($\chi^2 = 11.495, P < 0.05$)。见表2。

表2 2组患者临床疗效对比[n(%)]

Tab.2 Comparison of clinical curative effect between two groups [n(%)]

组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效
对照组	42	17(40.48)	9(21.43)	16(38.10)	26(61.90)
观察组	42	25(59.52)	14(33.33)	3(7.14)	39(92.86)*

* $P < 0.05$, 与对照组比较, compared with control group

3 讨论

宫颈炎、阴道炎作为临床上一类较为常见的妇女生殖道疾病,可发病于各个年龄层,HPV感染若无法及时清除,可在近期发展为不同级别的宫颈上皮内瘤变甚至宫颈癌,对女性的生殖健康及生命安全造成了较大的威胁。高危型HPV由DNA核心及蛋白衣壳组成,具有严格的特异性,主要包括局部控制区(LCR)、早期蛋白(E1-E8)、2个晚期蛋白(L1和L2)相互构成,其复制等过程受到对应的基因调控^[6]。当感染的子病毒成形于脱落的上皮细胞表面上时,则可对这一宿主进行多次感染,随后发生持续性感染,增加宫颈癌进一步发展。据调查研究资料显示^[7],从一般的宫颈癌前病变发展为宫颈癌大约需要10年时间,从这个角度看,宫颈癌并不可怕,它是一种可预防,可治愈的疾病。因此,选取一种积极有效的治疗方法至关重要,以对HPV的复制产生阻碍作用。

在本次研究中,针对观察组采用了干扰素协同人干扰素 α -2b 凝胶治疗,其中干扰素是一类由体细胞合成和分泌的高生物活性、多功能、可诱生性蛋白多肽,具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等生物学功能。其抗病毒作用机制主要通过与其靶细胞表面干扰素受体相结合,有效促进靶细胞内蛋白激酶 PKR、MX 蛋白等多种抗病毒蛋白生成,从而阻断病毒的复制^[8]。此外,干扰素还具有多重免疫调节功能,可提高巨噬细胞的吞噬活性,并增强自然杀伤细胞、K 细胞等对靶细胞的特异性细胞毒作用,维持和促进机体的免疫监视。免疫防护和免疫自稳功能^[9]。总结其优势在于,干扰素可通过局部给药直达患处,促进病变局部及其附近的正常组织细胞产生抗病毒蛋白,从根本上对病毒的复制过程产生阻断作用。通过将 2 药同时应用的方法应用在 HPV 感染持续阳性的患者中,结果显示,对照组与观察组治疗后较治疗前相比 HPV DNA 核酸定量检测结果明显降低,观察组较对照组下降更加显著($P < 0.05$)。对照组总有效率为 61.90%,观察组总有效率为 92.86%,观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。结果显示,干扰素协同人干扰素 α -2b 凝胶治疗 HPV 持续阳性具有显著的作用,但其中仍有部分患者尚呈现阳性表达状态,推测其可能与自身机体免疫功能相关。

总结观察组所采用的干扰素协同人干扰素 α -2b 凝胶治疗方法,发现其优势在于以下几点:通过 2 种不同的方式给药,分别从机体的全身及局部发挥作用,达到多重抗病毒,调节机体功能的作用;有效阻断病毒的复制过程,达到杀灭病毒的作用;对肿瘤细胞的生长产生显著的抑制;有效减少了异常的宫颈分泌物,保持正常的阴道清洁度,稳定内环境。

综上所述,采用干扰素联合重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗 HPV 持续阳性的临床效果显著,改善女性患者的生殖健康。☐

参考文献

- [1] 薛杰韬,舒欣,樊娟,等. 保妇康栓配合微波治疗宫颈持续 HPV 感染性疾病的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2013,28(22): 3682-3684.
- [2] 王西兵. 高危型人乳头瘤病毒阳性与宫颈病变关系的研究[D]. 济南:山东大学,2012.
- [3] 王延明,钱延玲,师晓艳. 干扰素协同重组人干扰素 2b 阴道泡腾胶囊治疗 HPV 持续阳性的疗效[J]. 现代肿瘤医学,2014,22(9): 2180-2181.
- [4] 王泉,李玉强,范友谊,等. 宫颈病变患者高危人乳头状瘤病毒感染的基因型分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,, 33(16): 2019-2020.
- [5] 田永强,朱中元. 以 PCR 为基础的 HPV 检测及其在宫颈癌筛查和治疗中的价值[J]. 中国热带医学,2008,8(3):419-422.
- [6] 张静,张亚静. HPV11 蛋白在宫颈鳞状上皮内病变中的表达及意义[J]. 实用医学杂志,2013,29(22):3201-3202.
- [7] 刘明君,张秀荣,刘婕. 974 例女性患者 HPV 感染与细胞学检查与分析[J]. 中外健康文摘,2011(7):49-50.
- [8] 赵广荣. 重组人干扰素的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志,2010,23(12):1384.

- [9] 杨雪萍. 重组人干扰素 α -2b 凝胶配合微波治疗宫颈持续 HPV 感染性疾病的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2013,28(11): 1817-1819.

(编校:王俨俨)