

- Mycobacterium tuberculosis ESAT-6 fused to human Fcγ of IgG1: To target FcγR as a delivery system for enhancement of immunogenicity. *Gene* 2016, 580(2): 111-117.
- [10] Tilston-Lunel NL, Acrani GO, Randall RE, et al. Generation of recombinant oropouche viruses lacking the nonstructural protein NSm or NSs. *J Virol* 2015, 90(5): 2616-2627.
- [11] 李园园, 王英红, 郭晓青, 等. 高危型 HPV 阳性宫颈病变患者治疗后随访的相关研究. *中国妇幼保健* 2013, 14(28): 2194-2198.
- [12] 刘凤勤, 李丹, 刘芳, 等. 鸦胆子油乳注射液对老年宫颈癌术后放疗患者细胞免疫功能的影响. *中国老年学杂志* 2015, 35(9): 2429-2431.
- [13] 罗翠华. 健康教育对接受干扰素治疗患者生活质量的影响研究. *湖南师范大学学报(医学版)* 2015, 12(3): 84-86.
- [14] 周秋霞, 王百顺. 重组人干扰素 α-2b 凝胶联合伐昔洛韦对复发性生殖器疱疹患者细胞免疫功能的影响及预防复发作用. *中国性科学* 2014, 23(8): 39-41.
- [15] 刘玉杰, 徐然, 苏丽娟, 等. 联合治疗复发性生殖器疱疹疗效观察. *中国医药导报* 2010(32): 162-163.
- [16] 黄文丽, 陈晴. 重组人干扰素 α-2b 凝胶治疗慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染的疗效观察. *海南医学* 2012, 23(5): 28-30.
- [17] 钱培英, 余深锁. 重组人干扰素 α-2b 联合 LEEP 术治疗有症状的宫颈柱状上皮异位疗效观察. *中国药师* 2015, 18(4): 600-602.
- [18] 王丽. 微波联合重组人干扰素 α-2b 凝胶治疗慢性宫颈炎效果观察. *白求恩医学杂志* 2014, 12(4): 356-357.

(收稿日期: 2016-02-29)

• 性医学 •

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2016.12.020

重组干扰素 α-2b 凝胶联合宫颈环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变伴高危型人乳头瘤病毒感染的疗效

王萍 施晓飞

台州市立医院妇产科, 浙江 台州 318000

【摘要】 目的: 探讨重组干扰素 α-2b 凝胶联合宫颈环形电切术(LEEP)治疗宫颈上皮内瘤变伴高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染的疗效。方法: 选取74例就诊的CIN伴HR-HPV感染患者随机分为联合组和对照组各37例。两组均于月经后5~7d行LEEP术,联合组于LEEP术后3d予以重组干扰素 α-2b 凝胶1g/次,用推进器轻送入阴道后覆盖在宫颈表面,隔日1次,连用3个月,月经期停用。对照组患者除不使用重组干扰素 α-2b 凝胶治疗外,余治疗与联合组相同。观察并记录两组患者术后创面愈合时间和阴道流血时间,术后半年评估并比较CIN治疗效果及HPV清除率。结果: 联合组患者治疗后阴道出血量少于对照组($\chi^2 = 4.43, P < 0.05$),阴道流血时间短于对照组($\chi^2 = 7.23, P < 0.05$);治疗后半年,联合组患者的CIN病变治愈率高于对照组,CIN病变持续或残存率低于对照组($\chi^2 = 4.16, P < 0.05$),联合组患者HPV清除总有效率高于对照组($\chi^2 = 5.23, P < 0.05$)。结论: 重组干扰素 α-2b 凝胶联合LEEP术治疗CIN伴HR-HPV感染可加快术后创面愈合,减少阴道流血时间;并可提高CIN病变治愈率,减少其持续或残存率,更有效清除HPV感染。

【关键词】 宫颈上皮内瘤变; 高危型人乳头瘤病毒感染; 宫颈环形电切术; 重组干扰素 α-2b 凝胶

Curative effect of recombinant interferon α-2b gel combined with loop electrosurgical excisional procedure on cervix intraepithelial neoplasia with high risk human papilloma virus infection WANG Ping, SHI Xiaofei. Department of Obstetrics and Gynaecology, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang, China

【Abstract】 Objectives: To discuss the curative effect of recombinant interferon α-2b gel combined with loop electrosurgical excisional procedure (LEEP) on cervix intraepithelial neoplasia (CIN) with high risk human papilloma virus (HR-HPV) infection. **Methods:** 74 patients with CIN and HR-HPV infection, who were given medical treatment, were selected and divided into combined group and control group, with 37 patients in either group. The patients in both groups were given LEEP 5-7 days after menses, and the patients in combined group were additionally given 1g recombinant interferon α-2b gel per time 3 days after LEEP, which were placed into vagina by thruster gently and covered the surface of cervix for every two days for 3 months, until the end of menses, while the patients in control group were given the same medical treatment as that in combined group except for recombinant in-

【第一作者简介】王萍(1981-),女,主治医师,主要从事妇产科临床工作。

terferon α -2b gel. The wound healing time and vaginal fluid time of patients in both groups were observed and re-recorded after the operation, and CIN curative effect and HPV clearance rates were evaluated and compared half a year after operation. **Results:** The vaginal bleeding amount of patients in combined group was much less than that in control group ($\chi^2 = 4.43, P < 0.05$) and the vagina bleeding time of patients in combined group was shorter than that in control group ($\chi^2 = 7.23, P < 0.05$). After half-a-year medical treatment, CIN lesion cure rate of patients in combined group was higher than that in control group, CIN lesion lasting or survival rate were lower than those in control group ($\chi^2 = 4.16, P < 0.05$) and the HPV total clearance efficiency of patients in combined group was higher than that in control group ($\chi^2 = 5.23, P < 0.05$). **Conclusion:** The application of recombinant interferon α -2b gel combined with LEEP on CIN with HR-HPV infection can speed postoperative wound healing, reduce vaginal fluid time, raise CIN lesion cure rate, reduce lasting or survival rate and efficiently clear HPV infection.

【Key words】 Cervical intraepithelial neoplasia (CIN); High risk human papilloma virus (HR-HPV) infection; Loop electrosurgical excisional procedure (LEEP); Recombinant interferon α -2b Gel

【中图分类号】 R711.74 **【文献标志码】** A

宫颈上皮内瘤变(CIN)是指一组与宫颈癌密切相关的癌前病变,以25~35岁妇女多见;高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)在宫颈的持续感染是促进宫颈上皮内瘤变向宫颈癌转变的主要因素。因此,早期诊断并予以积极处理CIN伴HR-HPV感染是降低宫颈癌的关键^[1,2]。宫颈环形电切术(LEEP)是治疗CIN较常用的物理方法,但术后会出现同程度的阴道脱痂出血和流液及创面修复时间较长等是临床难点,且LEEP术治疗不能完全切除HPV感染病灶组织,治疗后病情易复发^[3,4]。近年来我院采用重组干扰素 α -2b凝胶联合LEEP术治疗CIN伴HR-HPV感染,疗效满意。现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

采用分层抽样法选取2013年9月至2015年1月我院妇产

科就诊的CIN伴HR-HPV感染患者74例。纳入标准:均为已婚女性,经病理活体确诊为CIN,且宫颈脱落细胞学检查示HPV高危型DNA检查(+)。排除标准:(1)淋球菌、支原体、衣原体、假丝酵母菌和滴虫性等阴道炎、急性盆腔炎及肉眼可见尖锐湿疣;(2)宫颈癌及子宫内膜癌;(3)治疗前3个月局部或全身使用过糖皮质激素、抗病毒药或免疫调节剂。采用随机数字表将其分为联合组和对照组各37例。两组患者在年龄、病程、孕产次和CIN级别等资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。本研究方案经医院伦理委员会同意,纳入患者均签署知情同意书。

表1 两组患者的一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)	病程(d)	CIN级别(n)		
						I	II	III
联合组	37	37.5 ± 4.6	2.7 ± 0.5	1.7 ± 0.4	28.1 ± 3.7	12	14	11
对照组	37	37.1 ± 4.5	2.9 ± 0.6	1.6 ± 0.3	27.9 ± 3.5	11	17	9

1.2 治疗方法

两组均于月经后5~7d行LEEP术,在阴道镜引导宫颈碘试验确定病变范围,采用高频电波刀的电圈切除术环形刀进行切除,切除范围在碘试验区外5mm,深达宫颈管内15~20mm,组织厚度为5~7mm;其中CIN I和CIN II采用环切,CIN III采用锥切,创面电凝止血,并涂烧伤湿润膏后碘伏纱布压迫填塞,术后予以敏感抗生素治疗5d。联合组于LEEP术后3d取出碘仿纱布后予以重组干扰素 α -2b凝胶(合肥兆科药业有限公司,规格:5g/支,国药准字S20020079,批号130425)1g/次,用推进器轻送入阴道后覆盖在宫颈表面,隔日1次,连用3个月,月经期停用。对照组患者除不使用重组干扰素 α -2b凝胶治疗外,余治疗与联合组相同。观察并记录两组患者术后创面愈合时间和阴道流液时间,术后半年评估并比较CIN治疗效果及HPV清除率。

1.3 观察指标

1.3.1 CIN治疗效果评估^[5] 治愈:治疗后半年无CIN存在;

病变持续或残存:治疗后半年内仍可见CIN存在。

1.3.2 HPV清除疗效评估^[6] 治愈:HR-HPV亚型检测完全阴性;好转:HR-HPV亚型检测部分阴性,但仍 ≥ 1 种亚型检测阳性;无效:HR-HPV亚型检测全部未转为阴性或阳性亚型反而较前增加。总有效包括治愈和好转。

1.4 统计学方法

应用SPSS18.0软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组治疗后阴道出血量和出血时间比较

联合组患者治疗后阴道出血量少于对照组($\chi^2 = 4.43, P < 0.05$),阴道出血时间短于对照组($\chi^2 = 7.23, P < 0.05$)。见表2。

2.2 两组治疗后CIN治疗效果比较

治疗后半年,联合组患者的CIN病变治愈率高于对照组,CIN病变持续或残存率低于对照组($\chi^2 = 4.16, P < 0.05$)。见表3。

表2 两组治疗后阴道出血量和出血时间比较

组别	n	阴道出血量(例)		阴道出血时间(例)		
		<月经量	≥月经量	≤7d	7~14d	≥14d
联合组	37	25	12	20	11	6
对照组	37	16	21	10	12	15

表3 两组治疗后 CIN 治疗效果比较

组别	n	治愈	病变持续或残存
联合组	37	35(94.59)	2(5.41)
对照组	37	29(78.38)	8(21.62)

2.3 两组治疗后 HPV 清除疗效比较

治疗后半年,联合组患者 HPV 清除总有效率明显高于对照组($\chi^2 = 5.23, P < 0.05$)。见表4。

表4 两组治疗后 HPV 清除疗效比较

组别	n	治愈	好转	无效	总有效
联合组	37	21	14	2	35(94.59)
对照组	37	17	11	9	28(75.68)

3 讨论

对 CIN 伴 HR-HPV 感染的治疗目前逐渐向相对保守的手术方法转变,其中 LEEP 术是临床较常采用的手术方法,可通过切除病变宫颈组织基础上保留其子宫,保留了其术后生育能力。但 LEEP 术后的自然愈合过程较缓慢,一般需要 6~8 周,在此过程中因组织结痂脱落,毛细血管断裂,创面感染而发生阴道出血、阴道流液和腰骶部酸胀等并发症,部分甚至发生阴道大出血^[7-9];但单纯的 LEEP 术不能完全切除病灶组织,可能会发生残留 CIN 及 HPV 病灶组织,引起其病情复发。因此,选择药物拮抗 CIN 伴 HR-HPV 感染,弥补单纯 LEEP 治疗的不足是临床的迫切需要^[10-14]。

重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶是一种干扰素凝胶制剂,在阴道穹隆与宫颈迅速溶解,并与病灶靶细胞表面干扰素受体结合有效控制 HPV 病毒的复制;能促进单核吞噬细胞吞噬作用;还能通过调节体内雌孕激素分泌,促进宫颈创面的愈合,缩短阴道流液时间^[15-17]。本研究发现联合组患者治疗后阴道出血量少于对照组,阴道出血时间短于对照组。提示重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶联合 LEEP 术联合治疗 CIN 伴 HR-HPV 感染可加快术后创面的愈合,减少阴道流液时间;同时研究发现治疗后半年,联合组的 CIN 病变治愈率明显高于对照组,CIN 病变持续或残存率低于对照组,且 HPV 清除总有效率高于对照组。提示重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶联合 LEEP 术联合治疗 CIN 伴 HR-HPV 感染可提高 CIN 病变治愈率,减少其持续或残存率,能更有效清除 HPV 感染,减少其复发。对 CIN 伴 HR-HPV 感染在 LEEP 术有效切除病灶组织治疗基础上同时拮抗了 HPV 感染起到了双重阻断效应,提高其临床治愈率,更有效清除 HPV 感染,从而更有效地控制 CIN 伴 HR-HPV 感染向宫颈癌的转化^[11]。

总之,重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶联合 LEEP 术联合治疗 CIN 伴 HR-HPV 感染可加快术后创面愈合,减少阴道流液时间;并可提高 CIN 病变治愈率,减少其持续或残存率,更有效清除

HPV 感染,是治疗 CIN 伴 HR-HPV 感染的理想方法。

参 考 文 献

- [1] 郭彦蓉,赵广超,李文华,等. 人乳头状瘤病毒感染对宫颈上皮内瘤变宫颈环形电切术预后的相关性分析. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(12): 3046-3048.
- [2] Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, et al. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(19): 1478-1488.
- [3] 碧海莲,李越东. 环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变 415 例的临床效果. 中国妇幼保健, 2013, 28(10): 1663-1665.
- [4] Witt BL, Factor RE, Jarboe EA, et al. Negative loop electrosurgical cone biopsy finding following a biopsy diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion: frequency and clinical significance. Arch Pathol Lab Med, 2012, 136(10): 1259-1261.
- [5] 卢丹,尹香花. 宫颈环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变 181 例临床分析. 中华妇幼临床医学杂志(电子版) 2011, 7(6): 590-591.
- [6] 陈小婷. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 阴道泡腾胶囊联合微波治疗慢性宫颈炎伴人乳头瘤病毒感染. 上海预防医学, 2015, 27(1): 51-52.
- [7] 罗燕. 环形电外科切除术治疗宫颈上皮内瘤变伴高危型人乳头瘤病毒感染的临床研究. 微创医学, 2014, 9(1): 61-63.
- [8] 邱伟,黄艳,吴士连. 宫颈环形电切术在治疗宫颈上皮内瘤变中的临床研究. 中国妇幼保健, 2013, 28(33): 5563-5564.
- [9] Kim WY, Chang SJ, Chang KH, et al. Conservative management of stage IA1 squamous cell carcinoma of the cervix with positive resection margins after conization. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 109(2): 110-112.
- [10] 范素鸿,余晓,夏利花. LEEP 治疗伴高危型 HPV 感染的宫颈上皮内瘤变患者应用探讨. 中国现代医生, 2012, 50(26): 146-148.
- [11] Bekkers RL, Massuger LF, Bulten J, et al. Epidemiological and clinical aspects of human papilloma virus detection in the prevention of cervical cancer. Rev Med Virol 2004, 14(2): 95-105.
- [12] Ogilvie GS, Smith LW, van Niekerk DJ, et al. Women's intentions to receive cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing. Int J Cancer 2013, 133(12): 2934-2943.
- [13] Shin JW, Rho HS, Park CY. Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. J Obstet Gynaecol Res, 2009, 35(1): 126-130.
- [14] 朱端荣. 宫颈环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变的临床疗效以及高危型人乳头瘤病毒检测在术后随访中的应用价值. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(9): 1105-1107.
- [15] Mardegan MC, Ramos MC, Adad SJ, et al. Immunological evaluation of vaginal secretion in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated with intralesional interferon alpha-2b. Eur J Gynaecol Oncol, 2011, 32(3): 297-302.
- [16] 吕玉璇,祝健婵,李焱. LEEP 联合人干扰素治疗宫颈上皮内瘤变伴高危型 HPV 疗效及预防复发的临床研究. 中国妇幼保健, 2014, 29(7): 1126-1129.
- [17] 许莉. 超高频电波刀手术联合干扰素治疗高危型 HPV 感染 CIN 临床分析. 中国现代手术学杂志, 2014, 18(4): 308-310.

(收稿日期: 2016-01-04)