

重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶联合宫颈环形电切术治疗 宫颈上皮内瘤伴高危型 HPV 感染患者的效果

刘红¹, 王爱香¹, 桑秀丽¹, 周晓艳²

(1. 安阳市第三人民医院妇产科, 河南 安阳 455000; 2. 安阳市第三人民医院神经内科)

[摘要] 目的: 分析重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶联合宫颈环形电切术 (LEEP) 对宫颈上皮内瘤 (CIN) 伴高危型 HPV (HR-HPV) 感染患者阴道环境及 HPV-DNA 表达的影响。方法: 选取本科 2018 年 7 月-2019 年 10 月期间 107 例 CIN 伴 HR-HPV 患者作为研究对象, 根据随机数字表法分组, 对照组 53 例给予 LEEP 治疗, 观察组 54 例在此基础上联合应用重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶治疗, 观察组用药 3 个月。观察两组患者术后阴道环境 (创面愈合时间和阴道流血时间)、HPV 感染和复制情况 (HPV-DNA16、HPV-DNA18、HPV 感染清除率), 以及两组不良反应情况。结果: 两组患者治疗后创面愈合时间和阴道流血时间、HPV-DNA16、HPV-DNA18 水平较治疗前低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者发生不良反应差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组 HPV 感染清除率较对照组高 ($P < 0.05$)。结论: 重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶联合 LEEP 治疗宫颈上皮内瘤伴 HR-HPV 效果好, 能够减少 HPV-DNA 含量, 调节阴道环境。

[关键词] 重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶; 宫颈环形电切术; 宫颈上皮内瘤

DOI: 10.16833/j.cnki.jbmc.2022.05.010

Effect of recombinant interferon $\alpha-2b$ gel combined with loop electrosurgical excision procedure on cervical intraepithelial neoplasia with high-risk HPV infectio

LIU Hong¹, WANG Aixiang¹, SANG Xiuli¹, ZHOU Xiaoyan²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Anyang Third People's Hospital,
Anyang 455000, China; 2. Department of Neurology, Anyang Third People's Hospital)

ABSTRACT Objective: To analyze the effect of recombinant interferon $\alpha-2b$ gel combined with loop electrosurgical excision procedure (LEEP) on vaginal environment and HPV-DNA expression in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) complicated with high-risk HPV (HR-HPV) infection. **Methods:** A total of 107 CIN patients with HR-HPV in our department were selected and divided into two groups according to the random number table method. Fifty-three cases in the control group were treated with LEEP, and 54 cases in the observation group were treated with recombinant interferon $\alpha-2b$ gel on this basis for 3 months. The vaginal environment (postoperative wound healing time and vaginal fluid time), HPV infection and replication (HPV-DNA16, HPV-DNA18, HPV infection clearance rate) and adverse reactions of the two groups were observed. **Results:** After treatment, the wound healing time, vaginal fluid time, HPV-DNA16 and HPV-DNA18 levels in the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than the

control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The HPV infection clearance rate in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Recombinant interferon $\alpha - 2b$ gel combined with LEEP is effective in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia with HR - HPV, which can reduce HPV - DNA content and regulate vaginal environment.

KEY WORDS Recombinant Interferon $\alpha - 2b$ Gel; Cervical Loop Electrotomy; Cervical Intraepithelial Neoplasia

宫颈上皮内瘤(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)^[1]好发于免疫力低下、性活跃和长期吸烟的女性。大部分宫颈上皮内瘤患者伴有 HPV 的感染,高危型患者宫颈上皮 DNA 上会整合 HPV 病毒,造成原癌基因和抑癌基因突变,使细胞恶化,发展为宫颈癌。临床上通常采取宫颈环形电切术(Loop electrosurgical excision procedure, LEEP)治疗,其操作简单,创口小,术中出血量少,切除病变组织非常彻底,避免了正常组织损伤,但是易发生创面感染。重组干扰素 $\alpha - 2b$ 凝胶可与细胞表面的相应受体结合,诱导细胞形成抗病毒蛋白,控制病毒 DNA 复制,抑制病毒的复制^[2];还可以降低创面的感染率,促进伤口愈合^[3]。本文通过探讨重组干扰素 $\alpha - 2b$ 凝胶联合 LEEP 对 CIN 伴 HR - HPV 感染患者阴道环境及 HPV - DNA 表达的影响,旨在为后续临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 选取本科 2018 年 7 月 - 2019 年 10 月期间符合美国妇产科医师学会推荐的宫颈癌筛查及预防指南^[4]的诊断标准的 107 例 CIN 伴 HR - HPV 患者作为研究对象,根据随机数字表法分组,对照组 53 例给予 LEEP 治疗,观察组 54 例在此基础上联合应用重组干扰素 $\alpha - 2b$ 凝胶治疗,观察组用药 3 个月。除外合并其他癌症患者。两组患者性别、年龄、病程、孕次等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 两组均进行宫颈环形手术,患者取截石位,置入阴道镜,采取 LEEP 切除病变部位,切除病变部位约 8 mm,按顺时针方向进行切除,且创口深

度为 1.5 cm,切除后用碘伏棉球进行消毒。观察组在进行宫颈环形手术后采用重组干扰素 $\alpha - 2b$ 凝胶(兆科药业(合肥)有限公司,规格:10 g)隔日 1 次,一次 1 g,观察组用药 3 个月。

1.3 观察指标 (1)观察两组患者术后阴道环境情况(创面愈合时间和阴道流液时间);(2)观察并记录两组患者治疗前后 HPV 感染清除率(用棉签在宫颈口处取分泌物,通过醋酸白实验检测 HPV - DNA16 及 HPV - DNA18 的表达量);(3)观察并记录两组患者的不良反应情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以表示,采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,计量资料用 (%)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 两组患者一般资料比较

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(月)	孕次(次)
对照组	53	30.15 ± 2.45	3.19 ± 1.34	2.23 ± 0.45
观察组	54	30.14 ± 2.26	3.26 ± 1.57	2.14 ± 0.45
t		0.0219	0.2479	1.0344
P		0.9825	0.8047	0.3033

2.2 两组患者阴道环境情况 观察组术后创面愈合时间和阴道流液时间低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗后阴道环境情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	创面愈合时间(d)	阴道流液时间(d)
对照组	53	7.02 ± 1.39	12.57 ± 2.67
观察组	54	5.36 ± 1.34	9.34 ± 2.19
t		6.2896	6.8476
P		<0.001	<0.001

2.3 两组患者 HPV 感染及复制情况 两组患者 HPV - DNA16 及 HPV - DNA18 较治疗前低,且观察组低于对照组;观察组 HPV 感染清除率较对照组高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3

表 3 对比两组患者 HPV 感染及复制情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HPV - DNA16(RLU/CO)		HPV - DNA18(RLU/CO)		HPV 感染清除率(%)
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
对照组	62	103.42 ± 14.64	78.94 ± 2.75 ^a	101.29 ± 10.28	71.46 ± 10.49 ^a	37(58.73)
观察组	63	103.51 ± 13.34	18.68 ± 9.21 ^a	101.26 ± 13.72	20.24 ± 8.49 ^a	52(82.54)
t/χ^2		0.0359	49.3946	0.0138	30.0300	7.9650
P		0.9714	0.001	0.9890	0.001	0.0048

注:a为两组 HPV - DNA16 治疗前后水平相比, $P < 0.05$;b为两组 HPV - DNA18 治疗前后水平相比 $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者不良反应情况 对照组患者外阴疼痛 1 例、分泌物增多 1 例,发烧 3 例,总发生率 8.06 % (5/62);观察组患者外阴疼痛 1 例、分泌物增多 1 例,发烧 1 例,总发生率 4.76 % (3/63),两组差异无统计学意义($\chi^2 = 0.5690$, $P = 0.4507$)。

3 讨论

宫颈上皮内瘤属于宫颈癌前期病变,有原位癌和非浸润癌两种,由人乳头瘤病毒感染所致^[5]。患者发病时无明显症状,偶见阴道分泌物增多,严重者可出现尿频、尿痛、阴道异常排液等症状出现。近几年,大量研究显示 HPV 可使宫颈上皮内瘤进一步发展成宫颈癌;HPV 可分为低危型和高危型,低危型主要引起尖锐湿疣病变,HR - HPV 可导致高度宫颈上皮内瘤变。其中性行为、卫生状况等一些原因会增加 HPV 发生率,导致患有 HPV 宫颈上皮内瘤人数增大,不仅对患者身心健康受到影响,还增加患者经济的负担。临床上通常采用 LEEP 治疗,以改善患者的症状。宫颈环形电切术^[6]主要通过机器产生高频电波,传导到电切环,再进一步传导到宫颈组织上,使宫颈组织产热,让细胞内水分形成蒸汽波,完成手术切割目的。手术是微创,可减少术中出血量,加上重组干扰素 $\alpha - 2b$ 凝胶是广谱抗生素,通过免疫调节,抑制感染细胞内病毒的复制,增加免疫细胞对靶细胞的作用,减少患者感染的发生率。

本研究结果显示,观察组术后创面愈合时间和

阴道流血时间低于对照组($P < 0.05$)。说明重组干扰素 $\alpha - 2b$ 凝胶联合 LEEP 治疗效果好,可减少术后创面愈合时间和阴道流血时间,修复阴道微生态环境。LEEP 是通过传导高频电流作用于宫颈组织,不仅可以清除病变组织,还可以严格控制切割的范围,且术中出血量少,创口小,易恢复,且对宫颈部位的肌肉未造成损伤,可缩短创口愈合时间和阴道流血时间;加上重组干扰素 $\alpha - 2b$ 凝胶可以增强单核细胞的吞噬能力,增加机体内雌激素水平,改善患者免疫力,还可使干扰素与含有细菌的靶细胞结果,从而减少阴道细菌,保护阴道内酸性环境,同时重组干扰素 $\alpha - 2b$ 凝胶可与细胞膜表面的受体结合,启动细胞内反应和对酶的诱导,改善患者免疫功能,增强淋巴细胞对细菌和病毒的杀伤力,减少炎症因子含量,减少术后感染发生率,缩短创口愈合时间^[7]。

HPV 属于双链 DNA 病毒,主要感染皮肤和黏膜,是诱发宫颈癌发生原因之一,因此,HPV 感染与复制情况与患者病情进一步发展密切相关。HPV 感染清除率、HPV - DNA16 及 HPV - DNA18 是高危型宫颈癌检测指标,可判断宫颈上皮病变的后续发展,升高说明患者感染宫颈上皮内瘤,且有往宫颈癌转变的趋势。研究结果显示,两组患者 HPV - DNA16 及 HPV - DNA18、HPV 感染清除率较治疗前低,且观察组低于对照组,观察组 HPV 感染清除率较对照组高($P < 0.05$)。说明观察组用药可减少 HPV 感染发生率,降低 HPV - DNA16 及 HPV - DNA18 水平,阻止病情进一步发展,并治愈患者。LEEP 可切除病灶组织,同时阻止感染发生,降低感染发生率,提高治愈率^[8];加上重组干扰素 $\alpha - 2b$ 凝胶可在阴道穹隆与宫颈溶解,减少患者治愈时间,且病毒在复制时子代病毒颗粒无法离开细胞,干扰素与靶细胞膜上受体结合,可抑制病毒的复制,降低 HPV 病毒复发率,减少 HPV - DNA16 及 HPV - DNA18 的含量,降低高危型宫颈癌发生率。

LEEP 手术中会对病变部位的正常组织产生牵拉,造成阴道括约肌损伤或松弛,引起外阴疼痛,且创口愈合促使机体产生免疫反应,造成大量白细胞作用于创口,引起患者术后发烧及分泌物增多等不

良症状^[9]。重组干扰素 $\alpha - 2b$ 凝胶具有消除炎症的作用,但药物刺激宫颈腺体易促使分泌物增多。另外药物和白带混合也容易造成分泌物增多,此外,干扰素本身可作为一种内源性致热源,在少数患者应用后,干扰素可与下丘脑体温调节中枢受体结合,引起体温调定点上移,机体产热增加,就会引起机体出现发热反应,但经数次应用后机体产生对干扰素的适应性,其作为致热原的特性逐渐减弱或消退,故不再引起发热反应。研究结果显示,两组不良反应差异无统计学意义($P > 0.05$);提示两组患者术后均出现外阴疼痛、分泌物增多、发烧不良反应。与秦燕萍等^[10]研究结论一致。

综上所述,重组干扰素 $\alpha - 2b$ 凝胶联合 LEEP 治疗 CIN 伴 HR - HPV 感染患者可以加快患者创面恢复,阻止病毒复制,提高机体免疫力,降低感染发生率。但因样本量较少,治疗时间比较局限,仍需要后期进行大量的研究证明。

参考文献

[1] 吴君梅,郭宝芝,刘爱珍,等. 宫颈上皮内瘤变与宫颈微生物群落结构的相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2020,32(2):211 - 214,223.
[2] 朱含笑,戴鸯鸯. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 凝胶联合 LEEP 治

疗宫颈癌前病变的临床疗效[J]. 中国医药指南, 2017,15(28):129 - 130.
[3] 王璐,周怀君. 重组人干扰素联合保妇康栓治疗宫颈高危型 HPV 感染的疗效[J]. 中国血液流变学杂志, 2021,31(1):90 - 93.
[4] 周红娣,金福明,沈铿. 2016 年美国妇产科医师学会推荐的宫颈癌筛查及预防指南的解读[J]. 现代妇产科进展,2016,25(6):401 - 405,410.
[5] 陈锐,程静新. 老年妇科肿瘤患者决策途径及综合评估指南要点解读[J]. 实用妇产科杂志,2019,35(8):581 - 583.
[6] 田俊,田宇,胡云权. 宫颈环形电切术对宫颈上皮内瘤变 III 级的疗效[J]. 河南医学研究,2020,29(16):2956 - 2957.
[7] 王丽芳. 宫颈高频环形电切术与宫颈冷刀锥切术治疗宫颈上皮内瘤变的疗效比较[J]. 中国药物与临床, 2020,20(13):2223 - 2225.
[8] 陈检娣. 探讨阴道镜下活检与宫颈环形电切术后病理检查对宫颈上皮内瘤变的诊断意义[J]. 包头医学, 2018,42(1):10 - 12.
[9] 晋幼勤. 宫颈 LEEP 术后患者妊娠与分娩结局的临床观察[J]. 包头医学,2017,41(4):17 - 19.
[10] 秦燕萍,杜鹏,杨丽芳. LEEP 联合重组人干扰素 $\alpha - 2 - b$ 凝胶治疗宫颈上皮内瘤变的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 中国性科学,2020,29(5):29 - 32.
(收稿日期:2021-02-25)

(上接第 23 页)

[3] 董彩霞. 血清肿瘤标志物水平及其联合检测对食管癌的诊断意义研究[J]. 临床研究,2019,27(11):148 - 150.
[4] 田霞. 血清 GDF - 15、GP73、AFP 对肝细胞癌的诊断价值研究[J]. 检验医学与临床,2021,18(16):2438 - 2440.
[5] Weisha L, Hao CZ, Li JQ, et al. Biallelic loss - of - function ZFYVE19 mutations are associated with congenital hepatic fibrosis, sclerosing cholangiopathy and high - GGT cholestasis. [J]. J Med Gene,2021,58(8):514 - 525.
[6] 王永连,赵英政,徐光翠,等. 血清肿瘤标志物水平及

其联合检测对食管癌的诊断意义[J]. 重庆医学, 2016,45(3):419 - 420,430.
[7] 康慧媛,汪洋,金淑媛,等. 骨髓形态联合血清肿瘤标志物检测对淋巴瘤的诊断及预后意义[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(2):416 - 419.
[8] 侯玉艳. 血清肿瘤标志物联合检测对卵巢肿瘤诊断的意义[J]. 中国卫生产业,2013,10(11):139 - 140.
[9] 张妍丹,钱行君,陈萍,等. 基于人文关爱的健康管理在肿瘤标志物阳性老年体检者中的应用[J]. 健康研究,2021,41(4):399 - 401.
(收稿日期:2021-05-17)