

宫颈冷刀锥切术后不同时期应用重组人干扰素 α -2b 泡腾片对 HSIL 患者 HPV 感染转归的影响*

张宇晴¹, 刘金^{2**}, 陈丽敏², 赵水苗², 何海鹏², 齐亚舟², 侯佳琛¹

(1. 河北大学 临床医学院, 河北 保定 071000; 2. 河北大学附属医院 妇科, 河北 保定 071000)

[摘要] 目的 探讨宫颈冷刀锥切术(CKC)后不同时期应用重组人干扰素 α -2b 泡腾片对高级别鳞状上皮内病变(HSIL)患者人乳头瘤病毒(HPV)感染转归的影响。方法 选取 CKC 术后 HSIL 患者 178 例,分为治疗 A 组(术后 1 个月给予重组人干扰素 α -2b 泡腾片药物干预治疗, $n=40$)和观察组(常规随访, $n=138$),观察组患者于术后 6 个月复查 HPV 未转阴者 66 例又分为治疗 B 组(术后 6 个月给予重组人干扰素 α -2b 泡腾片药物治疗, $n=35$)和对照组(常规随访, $n=31$),收集治疗 A 组与观察组患者的一般资料[年龄、孕产次、绝经状态、术前液基薄层细胞检测(TCT)及 HPV 感染情况、术后病理情况等],所有患者于术前及术后第 6 个月、治疗 B 组与对照组患者于术后第 12 个月行 TCT 和阴道灌洗液采样,分别采用聚合酶链式反应(PCR)和酶联免疫吸附法(ELISA)检测 HR-HPV 分型及白细胞介素 2(IL-2)、IL-10 水平并计算 IL-2/IL-10。结果 178 例患者中单一类型 HPV 感染者 118 例(66.3%)、多重类型 HPV 感染者 60 例(33.7%),单一类型 HPV 感染患者中最常见的是 HPV16 型 65 例(55.1%),其次 HPV52 型 13 例(11.0%);术后 6 个月时治疗 A 组患者 HR-HPV 感染转阴率及阴道灌洗液 IL-2 水平均高于观察组($P<0.05$),但 2 组患者阴道灌洗液 IL-10 和 IL-2/IL-10 比值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);术后 12 个月时,治疗 B 组和对照组患者 HR-HPV 感染转阴率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 B 组患者阴道灌洗液中 IL-2 水平高于对照组($P<0.05$),但 IL-10 及 IL-2/IL-10 比值比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 CKC 术后早期重组人干扰素 α -2b 泡腾片干预治疗有助于提高 HSIL 患者阴道局部免疫力和 HPV 感染转阴率。

[关键词] 人乳头瘤病毒 16; 冷刀锥切术; HR-HPV 感染; 临床干预; 阴道局部免疫; 感染转归

[中图分类号] R711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-8388(2022)05-0570-06

DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2022.05.012

Effect of recombinant human interferon α -2b effervescent tablets at different periods after cervical cold knife conization on the outcome of HPV infection in HSIL patients

ZHANG Yuqing¹, LIU Jin², CHEN Limin², ZHAO Shuimiao², HE Haipeng², QI Yazhou², HOU Jiachen¹

(1. Clinical College, Hebei University, Baoding 071000, Hebei, China; 2. Gynecology Department, the Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, Hebei, China)

[Abstract] Objective To explore the effect of recombinant human interferon α -2b effervescent tablets at different periods after cervical cold knife conization (CKC) on the outcome of human papillomavirus (HPV) infection in patients with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL).

Methods A total of 178 patients with HSIL after CKC were selected and divided into treatment group A (received recombinant human interferon α -2b vaginal effervescent tablets drug intervention treatment 1 month after surgery, $n=40$) and observation group (routine follow-up, $n=138$). Sixty-six patients in the observation group who did not turn negative when rechecked for HPV 6 months after surgery were

*[基金项目] 河北省卫计委政府资助临床医学优秀人才培养项目(361007)

**通信作者 E-mail: liujinhdfy@163.com

divided into treatment group B (received recombinant human interferon α -2b vaginal effervescence tablets drug treatment 6 months after surgery, $n = 35$) and control group (routine follow-up, $n = 31$). General data of patients in treatment group A and observation group was collected [age, pregnancy and parity, menopausal status, preoperative liquid-based thin-layer cell detection (TCT) and HPV infection, postoperative pathology, etc.]. All patients underwent TCT and vaginal lavage sampling before and at the 6th month postoperatively while the same sampling was conducted in the treatment group B and the control group at the 12th month postoperatively. Polymerase chain reaction (PCR) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect HR-HPV typing, interleukin 2 (IL-2), and interleukin 10 (IL-10) levels and calculate IL-2/IL-10. **Results** Among the 178 patients, 118 cases (66.3%) were infected with a single type of HPV, and 60 cases (33.7%) were infected with multiple types of HPV. The most common single type of HPV infection was HPV16, with 65 cases (55.1%), followed by HPV52 infection, with 13 cases (11.0%). At 6 months after the operation, the negative conversion rate of HR-HPV infection and the IL-2 level of vaginal lavage fluid in the treatment group A were higher than those in the observation group ($P < 0.05$). However, there was no statistically significant difference in IL-10 and the ratio of IL-2/IL-10 between the two groups in terms of vaginal lavage fluids ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in the negative conversion rate of HR-HPV infection in the treatment group B and the control group at 12 months after surgery ($P > 0.05$). The level of IL-2 in the vaginal lavage fluid of the treatment group B was higher than that of the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in IL-10 and the ratio of IL-2/IL-10 ($P > 0.05$). **Conclusion** Early intervention therapy of recombinant human interferon α -2b effervescent tablets after CKC can help improve the vaginal local immunity and the negative conversion rate of HPV infection of HSIL patients.

[**Key words**] human papillomavirus 16(HPV16); cold knife conization(CKC); HR-HPV infection; clinical intervention; vaginal local immunity; infection outcome

宫颈癌是全球女性发病率及死亡率排名第 4 位的恶性肿瘤,严重威胁女性的身心健康^[1]。宫颈癌是一种多步骤、连续发展的疾病,宫颈鳞状上皮内病变(cervical squamous intraepithelial lesion, SIL)反映了其发生发展的过程^[2]。2014 年世界卫生组织女性生殖器官肿瘤分类将宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)三级分类法(CIN1、CIN2、CIN3)更新为二级分类法,即低级别(low-grade SIL, LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(high-grade SIL, HSIL)^[3],临床中大部分低级别病变可自然消退,以随访观察为主,无需治疗;而 HSIL 却有癌变潜能,如不治疗将会有近 50% 进展为宫颈癌^[4]。目前国内外推荐的 HSIL 临床治疗措施是宫颈锥形切除术,即切除病灶^[5]。手术治疗在切除病灶的基础上,对人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染也具有一定的清除作用,但术后仍存在 HPV 感染的可能,少数出现高危型 HPV(high risk-HPV, HR-HPV)持续感染,宫颈锥切术后 HR-HPV 持续感染是宫颈病变持续存在

或复发的危险因素^[6],故促进术后 HPV 感染转阴、预防再感染是预防 HSIL 术后复发的关键。重组人干扰素 α -2b 泡腾片,具有抗病毒、抗肿瘤和调节免疫功能作用^[7]。近年来,干扰素治疗宫颈病变 HR-HPV 感染方面的研究也较多,疗效获得了肯定^[8],但对于伴 HR-HPV 感染的 HSIL 患者术后何时进行药物干预治疗疗效更佳,临床上尚无统一标准。因此本研究对 HSIL 锥切术后患者进行临床干预,比较术后 HR-HPV 感染转归,同时监测阴道局部免疫因子水平以了解阴道局部免疫状态,以期寻找术后最佳临床干预时机,降低术后复发率,为临床实践提供理论支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 6 月—2019 年 12 月接受宫颈冷刀锥切术(cold knife conization, CKC)的 HSIL 患者,要求符合术前阴道镜活检病理结果提示 HSIL

和 HR-HPV 检测结果阳性、术后病理为 HSIL 者、无重大内外科合并症、术后 1 个月复查宫颈创面愈合良好者,术后完成定期随访;排除伴阴道炎症患者、因病灶残留于术后 3 个月内行 2 次锥切或全子宫切除者、术后病理提示为宫颈癌者、有恶性肿瘤病史或免疫系统疾病等免疫功能低下者及不能严格随访者。共纳入 HSIL 患者 178 例,分为治疗 A 组(术后 1 个月给予重组人干扰素 α -2b 泡腾片药物干预治疗)40 例和观察组 138 例(常规随访)。138 例观察组患者中在术后 6 个月复查 HPV 时提示未转阴者 66 例,根据是否接受药物治疗将 66 例患者分为治疗 B 组(术后 6 个月给予重组人干扰素 α -2b 泡腾片药物治疗, $n = 35$)和对照组(常规随访, $n = 31$)。本研究遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》要求,患者接受药物治疗前,均详细告知病情和可选择的治疗方式,征得患者知情同意后,签署临床研究知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料采集 通过医院电子病历系统、门诊系统及电话随访形式收集、记录患者年龄、孕产次、绝经状态、术前液基薄层细胞检测[liquid-based thin-layer cell detection, TCT; 包括未见上皮细胞内病变或恶性病变(no intraepithelial cell lesions or malignant lesions, NILM)、意义不明的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)、不能排除高度鳞状细胞病变的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells with high-grade squamous cell disease cannot be ruled out, ASC-H)、LSIL 及 HSIL]及 HPV 感染情况、术后病理情况等一般临床资料。所有患者于术后第 6、12 个月时复查 TCT 及 HR-HPV 分型检测、采集阴道灌洗液。

1.2.2 TCT 采集 采样时,暴露宫颈,采样部位尽量保持干净,擦掉宫颈表面的分泌物,使用 TCT 采样刷置于宫颈口处,刷取分泌物时手持采样刷顺时针旋转 5 ~ 10 圈,将刷头推入专用细胞保存液中,做好标记、轻振荡并尽快送检。

1.2.3 HR-HPV 分型检测 暴露宫颈,将 HPV 采样器毛刷置于宫颈管内,手持标本采样毛刷顺时针旋转 3 ~ 5 圈,持该标本采样刷头放入装有 HR-HPV 保存试剂的专用无菌采样管内(江苏健友医疗科技有限公司),折断刷柄,盖紧采样管口并尽快送检。采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术进行检测,使用 HR-HPV 核酸

572

(分型)检测试剂盒(湖南圣湘生物科技有限公司)同时检测 15 种常见型别 HR-HPV。多重 HR-HPV 感染指 2 种及以上 HR-HPV 型别感染^[9]。

1.2.4 阴道灌洗液采集 所有患者均于术前及术后第 6、12 个月复诊时采集阴道灌洗液。使用无菌注射器抽取 0.9% 氯化钠注射液 5 mL,冲洗宫颈和阴道壁上 1/3,从后穹窿回吸阴道灌洗液,3 000 r/min 常温离心 5 min,取上清液转移到无菌 EP 小管中, -80 °C 超低温冰箱贮存,使用统一行酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测阴道灌洗液中白细胞介素 2(interleukin-2, IL-2)、IL-10 浓度,ELISA 试剂盒购于易泽生物科技上海有限公司。

1.2.5 手术治疗 所有患者均接受 CKC。手术均由具备相应手术资质医师完成,切除范围为碘不着色外 5 mm。将切除组织以所标记的点数为参照平均分为 12 份,顺时针方向命名点数。病理标本经过制片、染色过程由 2 位病理科副主任医师以上专家阅片并做出诊断,如 2 位医师结论相反,则请第 3 位病理科医师进一步判断。切缘阳性是指宫颈锥切标本边缘 1 mm 内可见高级别病变,包括外切缘、基底切缘、内切缘和(或)宫颈搔刮标本^[10]。

1.2.6 术后治疗组干预措施 治疗 A 组患者于术后 1 个月给予重组人干扰素 α -2b 泡腾片阴道用药进行干预治疗,治疗 B 组于术后 6 个月给予重组人干扰素 α -2b 泡腾片进行干预治疗。阴道用药使用方法:隔日 1 次,1 片/次(50 万 IU),睡前清洁外阴后使用,使用一次性指套将药物(泡腾片)送入阴道深处至穹窿部,经期停用,使用 3 个月。

1.3 统计学分析

将收集的数据进行整理,应用统计软件 SPSS 22.0 进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用独立样本 t 检验;计数资料以频数(百分比)表示,采用 χ^2 检验对组间数据进行比较; $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 感染现状及一般临床特征

178 例患者术前 HR-HPV 感染情况及亚型分布结果表明,单一类型 HPV 感染者 118 例(66.3%),多重类型 HPV 感染者 60 例(33.7%);单一类型 HPV 感染患者中最常见的是 HPV16 型、有 65 例(占比 55.1%),其次为 HPV52 感染者 13 例(11.0%)、

HPV18感染者11例(9.3%)、HPV58感染者10例(8.5%)、HPV31感染者9例(7.6%)、HPV33感染者3例(2.5%)、HPV35感染者3例(2.5%)、HPV56、51型感染者最少,各2例;多重类型HPV感染患者中包含HPV16亚型者有44例(73.3%),其他亚型的多重感染者16例(26.7%);观察组和治疗A组HSIL患者年龄、孕产次、绝经状态、术前TCT、HR-HPV感染情况、术后病理切缘及是否累腺等一般临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 观察组和治疗A组HSIL患者的一般临床特征

Tab.1 General clinical characteristics of HSIL patients in the observation group and A group

一般临床特征	治疗A组	观察组	t 或 χ^2	P
年龄 $[(\bar{x}\pm s),/岁]$	39.03 \pm 7.17	41.42 \pm 8.83	-1.760	0.082
孕次 $[(\bar{x}\pm s),/次]$	2.95 \pm 1.26	2.93 \pm 1.31	0.097	0.923
产次 $[(\bar{x}\pm s),/次]$	1.65 \pm 0.66	1.62 \pm 0.66	0.225	0.822
绝经与否				
是 $[n(%)]$	4(10.0)	22(15.9)	0.466	0.495
否 $[n(%)]$	36(90.0)	116(84.1)		
术前HR-HPV感染				
多重感染 $[n(%)]$	17(42.5)	43(31.2)	1.785	0.182
单一感染 $[n(%)]$	23(57.5)	95(68.8)		
HR-HPV感染类型				
含16型感染 $[n(%)]$	25(62.5)	84(60.9)	0.035	0.852
不含16型感染 $[n(%)]$	15(37.5)	54(39.1)		
术前TCT情况				
\leq ASC-H $[n(%)]$	27(67.5)	79(57.3)	1.653	0.438
LISL $[n(%)]$	7(17.5)	37(26.8)		
HSIL $[n(%)]$	6(15.0)	22(15.9)		
病理切缘状态				
阳性 $[n(%)]$	6(15.0)	40(29.0)	3.165	0.075
阴性 $[n(%)]$	34(85.0)	98(71.0)		
病理是否累腺				
是 $[n(%)]$	25(62.5)	73(52.9)	1.155	0.282
否 $[n(%)]$	15(37.5)	65(47.1)		
阴道局部免疫因子				
IL-2 $[(\bar{x}\pm s),/(ng/L)]$	126.45 \pm 15.80	124.45 \pm 15.32	0.722	0.471
IL-10 $[(\bar{x}\pm s),/(ng/L)]$	19.25 \pm 3.64	18.57 \pm 3.21	1.141	0.256
IL-2/IL-10 $(\bar{x}\pm s)$	6.81 \pm 1.56	6.97 \pm 1.81	-0.493	0.623

2.2 术后第6个月的HR-HPV感染转阴率

结果显示,治疗A组患者于术后第6个月时HR-HPV感染转阴率高于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 观察组和治疗A组HSIL患者术后第6个月时HR-HPV感染情况 $[n(%)]$

Tab.2 HR-HPV infection of HSIL patients in observation group and treatment group A at the 6th month after surgery $[n(%)]$

组别	HR-HPV感染		χ^2	P
	转阴	未转阴		
对照组	72(52.2)	66(47.8)	5.220	0.022
治疗A组	29(72.5)	11(27.5)		

2.3 术后第6个月的阴道免疫功能

结果显示,治疗A组患者阴道灌洗液中IL-2水平高于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗A组患者阴道灌洗液中IL-10水平低于观察组,IL-2/IL-10值高于观察组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 观察组和治疗A组HSIL患者术后第6个月的阴道局部免疫因子水平 $(\bar{x}\pm s)$

Tab.3 Comparison of vaginal local immune factor levels at the 6th month after surgery $(\bar{x}\pm s)$

组别	IL-2 $/(ng/L)$	IL-10 $/(ng/L)$	IL-2/IL-10
观察组	135.86 \pm 19.11	16.70 \pm 3.74	8.83 \pm 3.49
治疗A组	143.28 \pm 16.77	15.90 \pm 3.56	9.54 \pm 2.82
t	2.217	-1.206	1.175
P	0.028	0.230	0.242

2.4 术后第12个月的HR-HPV感染转阴率

治疗B组HSIL患者术后12个月时HPV转阴者33例、再次感染者2例、持续性感染者5例,观察组术后6个月HPV转阴的72例患者中再次感染者7例;治疗B组HPV未转阴患者于术后第12个月时HR-HPV感染转阴率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 对照组和治疗B组HSIL患者术后第12个月的HR-HPV感染情况 $[n(%)]$

Tab.4 Comparison of the outcome of HR-HPV infection between the two groups at the 12th month after surgery $[n(%)]$

组别	HR-HPV感染		χ^2	P
	转阴	未转阴		
对照组	14(45.2)	17(54.8)	2.076	0.150
治疗B组	22(62.9)	13(37.1)		

2.5 术后第12个月的阴道免疫功能分析

结果显示,治疗B组患者阴道灌洗液中IL-2水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗B组与对照组患者阴道灌洗液中IL-10和IL-

2/IL-10 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 对照组和治疗 B 组 HSIL 患者术后第 12 个月的阴道局部免疫因子水平

Tab. 5 Comparison of vaginal local immune factor levels at the 12th month after surgery

组别	免疫因子		
	IL-2/(ng/L)	IL-10/(ng/L)	IL-2/IL-10
对照组	137.10 ± 22.51	18.03 ± 4.73	8.31 ± 3.50
治疗 B 组	148.91 ± 21.68	16.57 ± 3.42	9.55 ± 3.07
<i>t</i>	2.170	-1.420	1.644
<i>P</i>	0.034	0.161	0.105

3 讨论

随着对宫颈癌的研究越来越深入,大量研究证实,HR-HPV 持续性感染与 SIL 及宫颈癌的发生发展紧密相关^[11]。在全球范围内,HPV16 型一直是导致 HSIL 和宫颈癌的最主要亚型,超过 2/3 的宫颈癌患者与 HPV16(51.0%)或 HPV18(16.2%)感染有关^[12]。在亚洲 5 个国家 1 086 个样本研究中,发现 HPV16、52 及 58 是最主要 HPV 类型^[13]。本研究发现 HSIL 患者术前 HR-HPV 感染以单一类型为主,最常见的亚型是 HPV16,其次为 HPV52、HPV18 和 HPV58 型。虽然各研究 HPV 感染亚型构成比略有不同,但可以看出 HPV16 型与 HSIL 关系最为密切。据文献报道,在正常筛查人群、CIN1、CIN2、CIN3 及宫颈癌患者中 HR-HPV 感染检出率分别为 4%、30%、55%、65% 及 99.8%^[14]。宫颈锥形切除术是临床上应用较广的诊治 HSIL 的方法,对于病变局限、较小的患者可达到治疗性目的,对于病变呈多灶性、范围较广泛者可能达到诊断性目的,但可为后续制定诊疗方案提供依据。研究指出 HSIL 锥切术后 HR-HPV 持续感染会大大增加疾病进展或复发的风险^[15-16],故提高术后 HR-HPV 的清除率,对于降低术后病变复发率十分有益。

免疫系统是机体在长期进化中逐步形成的复杂的防御系统,感染的发生与否及其演变、转归是由机体的免疫力与病原微生物的致病力相互消长而定^[17]。随着阴道微生态在妇产科临床中研究应用越来越广泛,目前国内很多研究集中在阴道局部免疫功能上,大量临床研究与数据证实阴道局部免疫的失衡与 HR-HPV 持续感染、宫颈 SIL 甚至是

宫颈癌的关系十分密切^[18]。阴道局部免疫包括细胞免疫和体液免疫两部分,在抗感染、抗肿瘤作用中至关重要,其中 IL-2 等在抗感染方面最为突出^[19]。有研究表明,在宫颈癌相关疾病患者体内辅助性 T 细胞 1 型细胞(helper T cell type 1 cells,Th1)与 Th2 平衡被打破,在 HPV 感染者体内甚至出现 Th1 向 Th2 漂移的现象^[20]。同时 T 细胞亚群紊乱,增加了 HPV 持续感染的风险,削弱了机体清除 HPV 的能力和肿瘤免疫监视及防御功能。同时研究指出,在 HPV 持续感染时 Th1 类因子水平下降,Th2 类因子水平上升,即表现出 Th1 向 Th2 的漂移(Th1/Th2 比值下降),在感染消退时又表现出 Th1/Th2 比值升高^[21]。国内外很多研究均与上述观点一致,随着宫颈病变的发生发展阴道灌洗液中 Th1 类因子如 IL-2、IFN- γ 、IL-12 及 TNF- β 等降低,Th2 类因子如 IL-4、IL-5、IL-6 及 IL-10 等升高,表现出 Th1/Th2 比值降低,阴道局部免疫力下降^[22-26]。本次研究中,术后患者阴道灌洗液中 IL-2 水平较术前上升,IL-10 水平较术前下降,且 IL-2/IL-10 值升高,与上述研究结果相似。于术后第 6 个月时,接受药物干预治疗的治疗 A 组患者阴道灌洗液中 IL-2 水平高于观察组($P < 0.05$),IL-10 水平低于观察组,可认为重组人干扰素 α -2b 泡腾片能提升阴道局部免疫因子 IL-2 含量,促进机体局部免疫力恢复。

目前国内关于干扰素治疗 HPV 感染及联合手术治疗 SIL 方面研究较多,重组人干扰素 α -2b 具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用,其作用机制^[7]:(1)直接作用于病变部位,结合靶细胞表面的干扰素受体,诱导细胞内产生 α -5A 合成酶、蛋白激酶等抗病毒蛋白,阻止病毒蛋白质合成,从而对病毒核酸的复制、转录过程起到抑制作用;(2)通过其多重免疫调节的作用,增强淋巴细胞对靶细胞的特异性细胞毒性、巨噬细胞的吞噬作用及天然杀伤细胞功能,抑制肿瘤细胞增殖,增强免疫自稳、免疫监视及防护功能。有研究表明,给予 HPV 感染者重组干扰素阴道上药治疗,观察到局部分泌物中各种免疫细胞因子浓度水平发生改变,表现为 Th2 向 Th1 偏移、阴道局部免疫力增强,从而促进了 HPV 感染的清除^[27]。在重组人干扰素药物联合 LEEP 治疗宫颈 SIL 方面的研究较多,均提出干扰素改善局部免疫环境、提高术后 HPV 转阴率及降低疾病远期复发的观点^[28-29]。本研究结果显示,CKC 术后接受重组人干扰素 α -2b 泡腾片进行

临床干预患者(治疗 A 组和 B 组)HPV 清除率较同时期未接受药物干预组提高,且治疗 A 组(术后 1 个月时接受药物干预治疗)与对照组患者在术后 6 个月时 HPV 转阴率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述,对 HSIL 术后患者及早给予药物干预措施有益于提高患者阴道局部免疫功能,促进 CKC 后 HPV 感染转阴。将来多中心大样本研究有望使阴道免疫评价得到基础量化,为预测 HSIL 患者术后转归提供有效手段,从而有利于提高 HSIL 患者术后的远期预后。

4 参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394 - 424.
- [2] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学: 第 9 版 [M]. 人民卫生出版社, 2018: 297.
- [3] KURMAN R J, CARSANGIU M L, HERRINGTON C S, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. Fourth edition. Lyon: IARC Press, 2014.
- [4] MCCREDIEMARGARET R E, SHARPLES K J, PAUL C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9: 425 - 434.
- [5] 魏丽惠, 沈丹华, 赵方辉, 等. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(二) [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(3): 286 - 288.
- [6] 朱思敏, 刘杰, 杨光, 等. 宫颈锥切切缘阳性患者残留或复发的危险因素及再处理分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(5): 400 - 403.
- [7] 赵健, 陈锐, 石云, 等. 重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染有效性和安全性研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(10): 956 - 960.
- [8] 袁涛, 李晓. 213 例宫颈上皮内瘤变 I 期临床疗效观察分析 [J]. *中国伤残医学*, 2014, 22(2): 107 - 108.
- [9] 毕蕙, 刘燕, 裴志飞. HPV 单一与多重型别感染子宫颈病变风险比较 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(5): 487 - 491, 513.
- [10] KAWANO K, TSUDA N, NISHIO S, et al. Identification of appropriate cone length to avoid positive cone margin in high grade cervical intraepithelial neoplasia [J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27: e54.
- [11] ALEMANY L, SAUNIER M, TINOCO L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50: 2846 - 2854.
- [12] FRANCESCHI S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2005, 166: 277 - 297.
- [13] QUEK S C, LIM B K, DOMINGO E, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical intraepithelial neoplasia across 5 countries in Asia [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23: 148 - 156.
- [14] 翁秀兰, 张平, 李娟. 高危型 HPV-DNA 联合 LPT 检测在宫颈病变筛查中的应用价值 [J]. *宁夏医学杂志*, 2011, 33(7): 598 - 600.
- [15] KATKI H A, SCHIFFMAN M, CASTLE P E, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and pap cotesting in posttreatment management [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17: 78 - 84.
- [16] 黄爱娟, 赵响, 邹晓莲, 等. 子宫颈高危型 HPV 阳性而细胞学阴性患者临床管理方法的初步探讨 [J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(11): 745 - 750.
- [17] 吴文湘. 阴道局部免疫状态的概述 [J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(2): 91 - 94.
- [18] 中华预防医学会微生物学会分会妇产科学组. 中国妇产微生物学研究进展概述 [J]. *中国微生物学杂志*, 2019, 31(10): 1160 - 1163.
- [19] REGO B M, DOTH A, LAGOS D M, et al. Viral modulation of TLRs and cytokines and the related immunotherapies for HPV-associated cancers [J]. *Journal of Immunology Research*, 2018, 2018: 1 - 17.
- [20] 韩玉. 阴道微环境的改变和 IL-10 水平的变化与 HR-HPV 感染及宫颈病变的关系探讨 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2016.
- [21] 景芳芳. HPV 感染及其转归与阴道局部免疫的相关性研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [22] 郭云鸿, 田晓予, 吴向晖, 等. HPV 感染宫颈病变组织中 IL-2、IL-4 的表达变化及意义 [J]. *山东医药*, 2009, 49: 59 - 60.
- [23] BAIS A G, BECKMANN I, EWING P C, et al. Cytokine release in HR-HPV(+) women without and with cervical dysplasia (CIN II and III) or carcinoma, compared with HR-HPV(-) controls [J]. *Mediators Inflamm*, 2007, 2007: 24147.
- [24] LI C, LI H X, JIANG K, et al. TLR4 signaling pathway in mouse Lewis lung cancer cells promotes the expression of TGF- β 1 and IL-10 and tumor cells migration [J]. *Biomed Mater Eng*, 2014, 24: 869 - 875.

(下转第 580 页)

- 患者焦虑抑郁的临床流行病学调查研究[J]. 黑龙江医学, 2018, 42(03): 260-261
- [6] 张彦. 生物反馈治疗在焦虑、抑郁患者中的应用[J]. 齐齐哈尔医学院 2010, 31(1): 61-62.
- [7] 魏炎, 张程赫. 帕罗西汀联合脑电生物反馈治疗强迫症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2014, 20(2): 60-63.
- [8] 郑延平. 生物反馈的临床实践[M]. 北京: 高等教育出版社, 2013: 80-81.
- [9] 汪健, 董军立, 席刚明. 生物反馈治疗卒中后重度抑郁的疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2008, 3(6): 440.
- [10] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [11] JONES P W, HARDING G, BERRY P, et al. Development and first validation of the COPD assessment test [J]. Eur Respir J, 2009, 34(3): 648-654.
- [12] MAHLER D A, WELLS C K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea [J]. Chest, 1988, 93(3): 580-586.
- [13] 张明圆, 何燕玲. 《精神科评定量表手册》[M] 湖南科技出版社, 2015.
- [14] 龚峰, 陈显静, 张晓调. 帕罗西汀治疗慢性阻塞性肺疾病焦虑和抑郁的疗效分析[J]. 中国全科医学, 2017, 20(SI): 239-241.
- [15] FEARN M, BHAR S, DUNT D, et al. Befriending to relieve anxiety and depression associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a case report [J]. Clin Gerontol, 2017, 40(3): 207-212.
- [16] 柳妍, 宋鲁平. 神经反馈在抑郁障碍患者中的运用[J]. 中华脑科疾病与康复杂志, 2012, 2(4): 27-29.
- [17] 高月霞, 黄敬, 刘华丽. 脑电生物反馈在焦虑障碍治疗的运用疗效[J]. 中国健康心理学杂志, 2015, 23(11): 1757-1760.
- [18] AL-SHAIR K, KOLSUM U, DOCKRY R, et al. Biomarkers of systemic inflammation and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD [J]. Respir Res, 2011(12): 3.
- [19] JONES P W, HARDING G, BERRY P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test [J]. Eur Respir J, 2009, 34(3): 648-654.
- [20] 周钰焱, 金志贤, 刘翱, 等. 不同评分系统在慢性阻塞性肺疾病病情评估中的应用价值分析[J]. 临床与实验医学杂志 2019, 18(4): 394-398.
(2022-02-08 收稿, 2022-04-27 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 赵毅

(上接第 575 页)

- [25] ZHENG J J, SONG J H, YU C X, et al. Difference in vaginal microecology, local immunity and HPV infection among childbearing-age women with different degrees of cervical lesions in Inner Mongolia [J]. BMC Womens Health, 2019, 19: 109.
- [26] MENG J W, SONG J H. Association between interleukin-2, interleukin-10, secretory immunoglobulin A and immunoglobulin G expression in vaginal fluid and human papilloma virus outcome in patients with cervical lesions [J]. Oncol Lett, 2019, 18: 5543-5548.
- [27] 李晓军, 张秀蓉, 杨青. 重组人干扰素 α -2b 对宫颈分泌物 sIgA 和细胞因子影响的初步观察[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(11): 866-868.
- [28] 彭燕, 鄢海波, 赵晶, 等. LEEP 刀联合人重组干扰素 α 2b 阴道泡腾片治疗宫颈柱状上皮异位的有效性观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(26): 4565-4567.
- [29] 程艳芬, 倪燕, 夏利花. 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[J]. 浙江创伤外科, 2017, 22(6): 1055-1056.
(2022-02-10 收稿, 2022-04-22 修回)
中文编辑: 严征; 英文编辑: 苏若冲