

重组人干扰素 α -2b 凝胶联合光动力疗法治疗宫颈高危型 HPV 持续感染的疗效观察

刘云^{*}, 陈媛媛, 张西艺, 李维玲

(西安高新医院妇产科, 西安 710075)

中图分类号: R711

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2016)24-4959-03

doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2016.24.048

摘要:目的 探讨重组人干扰素 α -2b 凝胶联合光动力治疗仪治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 持续感染的临床效果。方法 选择 2013 年 1~10 月西安高新医院妇科门诊收治的宫颈高危型 HPV 阳性患者 117 例, 采用随机数字法将患者分为 3 组, 各 39 例, 其中干扰素组采用干扰素 α -2b 凝胶外用治疗(宫颈上药, 10 万 U/次, 隔日 1 次, 每个月经周期上药 10 次, 治疗 3 个月经周期)、光治疗组采用光动力治疗(每 2 周治疗 1 次, 连续治疗 3 次), 联合组采用干扰素 α -2b 凝胶联合光动力治疗(治疗方法及疗程同干扰素组及光治疗组), 分别于治疗后 3、6、9 个月进行随访, 检测各组 HPV 情况, 比较三组患者的疗效及不良反应发生情况。结果 治疗后 3、6、9 个月时, 干扰素组的有效率与光治疗组以及联合组比较, 差异有统计学意义[69.2% (27/39)、82.1% (32/39)、94.9% (37/39) 比 25.6% (10/39)、43.6% (17/39)、53.8% (21/39) 比 46.1% (18/39)、66.7% (26/39)、74.4% (29/39)] ($P < 0.05$), 联合组治疗 3 个月和 9 个月的有效率高于光治疗组 ($P < 0.05$), 而治疗 6 个月的有效率与光治疗组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 联合组治疗 3、6、9 个月后的有效率高于干扰素组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 3、6、9 个月后光治疗组的有效率高于干扰素组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。三组患者治疗期间未出现严重不良反应, 所有患者均顺利完成治疗过程, 且无特殊不适, 无光过敏情况发生。结论 干扰素 α -2b 凝胶外用及光动力疗法治疗宫颈高危型 HPV 持续感染均有效, 但两者联合效果更佳。

关键词: 宫颈高危型人乳头瘤病毒感染; 光动力疗法; 干扰素 α -2b 凝胶

Efficacy Observation of Recombinant Human Interferon α -2b Gel Combined with Photodynamic Therapy on Treatment of High-Risk Human Papilloma Virus Persistent Cervical Infection LIU Yun, CHEN Yuan-yuan, ZHANG Xi-yi, LI Wei-ling. (Department of Obstetrics and Gynecology, Gaoxin Hospital, Xi'an 710075, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of recombinant human interferon α -2b gel combined with photodynamic therapy on treatment of high-risk human papilloma virus (HPV) persistent cervical infection. **Methods** Total of 117 patients with cervical high-risk type HPV positive in gynecologic clinic of Xi'an Gaoxin Hospital from January to October 2013 were selected and divided into three groups by random number method, each group with 39 cases; interferon group was treated with interferon α -2b gel on cervix, 100 000 U per time, once every other day, 10 times during each menstrual cycle, for 3 menstrual cycles; photodynamic group was treated with photodynamic therapy, once every 2 weeks and for 3 consecutive times; combined group was treated with interferon α -2b gel and photodynamic therapy, treatment method same as the other two groups. Follow-up at 3, 6, 9 months after treatment was done and the HPV was detected, and the clinical efficacy and the adverse reactions of the three groups were compared. **Results** At 3, 6, 9 months after treatment, the effective rates of interferon group, photodynamic group and combined group were 69.2% (27/39), 82.1% (32/39), 94.9% (37/39) vs 25.6% (10/39), 43.6% (17/39), 53.8% (21/39) vs 46.1% (18/39), 66.7% (26/39), 74.4% (29/39), the differences between the three groups were statistically significant ($P < 0.05$). The efficacy of the combined group at 3 and 9 months of treatment were higher than the photodynamic group ($P < 0.05$), but there was no statistically significant different at 6 months of treatment. The efficacy of the combined group at 3, 6 and 9 months of treatment were higher than the interferon group, and the photodynamic group higher than the interferon group too ($P < 0.05$). During the treatment, there was no serious adverse events in the three groups, all patients successfully completed the course of treatment, no special discomfort and photoallergy. **Conclusion** The clinical efficacy of external application of interferon α -2b gel and photodynamic therapy on treatment of high-risk HPV persistent cervical infection is good, and the combination of the two methods is more effective.

Key words: Cervical high risk human papilloma virus infection; Photodynamic therapy; Interferon α -2b gel

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染是浸润性宫颈癌及癌前病变发生的必要条件, 尤其是高危型 HPV 感染持续状态是宫颈癌发生的高危因素^[1]。人类上皮细胞被 HPV 感染后, 编码 E6、E7 蛋白的高危型 HPV 基因整合到被感染细胞的 DNA 中, 同时在整合过程中删除了 E2 基因, E2 表达下调, 进而失去对癌基因 E6、E7 的阻遏作用, E6、E7 基因的表

达持续增高, 进一步抑制抑癌基因 p53 和 pRb 基因的表达, 细胞发生恶性转化, 增殖失控, 引起宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 及浸润癌^[2]。从宫颈感染 HPV 至 CIN 的 I、II、III 期及浸润癌一般需 10 年以上时间^[3], 因此早期发现并干预宫颈高危型 HPV 持续感染及 CIN 病变可有效防止宫颈癌的发生。本研究分别采用干扰素、光动力疗法及两者联合对宫颈高危型 HPV 持续感染的女性进行干预, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1~10 月西安市高新医院妇科门诊收治的高危型 HPV 阳性者为研究对象, 患者经询问病史、妇科检查、第 2 代捕获杂交法 (the second generation hybrid capture method, HC-II) 及液基薄层细胞检测 (thinprep cytology test, TCT)、阴道镜检查确诊。纳

入标准: ①年龄 < 60 岁; ②HC-II 检测宫颈高危型 HPV 阳性 (> 1 年); ③TCT 及阴道镜活组织检查证实为慢性宫颈炎或 CIN I 期者。排除标准: ①CIN-II 期及以上者, 宫颈癌及其他生殖系统恶性肿瘤患者; ②妊娠及哺乳期妇女; ③光过敏或光敏剂 5-氨基酮戊酸过敏者; ④合并阴道炎、淋病、急性盆腔炎、急性非淋菌性宫颈炎患者; ⑤合并人类免疫缺陷病毒感染、严重自身免疫性疾病、糖尿病及全身应用糖皮质激素者; ⑥半年内进行过激光等物理治疗

者。本研究共有 117 例患者入组, 年龄 23 ~ 58 岁, TCT 检查及阴道镜病理活组织检查结果为宫颈炎者 94 例, CIN I 期 23 例。采用随机数字法将患者分为干扰素组、光治疗组和联合治疗组, 各 39 例, 均为女

性。三组患者在年龄、HPV 载量、疾病严重程度方面比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者均知情同意本研究并签署知情同意书。

表 1 三组高危型 HPV 阳性患者一般资料的比较

[例(%)]

组别	例数	年龄				HPV 载量 ^[4]			疾病严重程度	
		20 ~ 岁	30 ~ 岁	40 ~ 岁	50 ~ 岁	高	中	低	宫颈炎	CIN I 期
干扰素组	39	11 (28.2)	16 (41.0)	9 (23.1)	3 (7.7)	13 (33.3)	18 (46.2)	8 (20.5)	33 (84.6)	6 (15.4)
光治疗组	39	14 (35.9)	15 (38.5)	8 (20.5)	2 (5.1)	11 (28.2)	16 (41.0)	12 (30.8)	31 (79.5)	8 (20.5)
联合组	39	12 (30.8)	14 (35.9)	11 (28.2)	2 (5.1)	14 (35.9)	17 (43.6)	8 (20.5)	30 (76.9)	9 (23.1)
χ^2 值		1.297				1.629			0.758	
P 值		0.972				0.804			0.685	

HPV: 人乳头瘤病毒; CIN: 宫颈上皮内瘤变

1.2 治疗方法 干扰素组患者给予干扰素 α -2b 凝胶 (兆科药业有限公司生产, 批号: 201210251) 宫颈上药, 每次 10 万 U, 隔日 1 次。非月经期睡前将药物凝胶用配套的推进器推至阴道深部, 每个月经周期上药 10 次, 治疗 3 个月经周期, 治疗期间禁止性生活; 光治疗组采用光动力治疗仪 (艾拉 XD-635AB 型光动力治疗仪) 治疗, 嘱患者治疗当日少饮水, 治疗前排空膀胱, 取膀胱截石位, 拭净阴道及宫颈分泌物, 取 1 袋光敏剂 (盐酸氨酮戊酸散, 上海复旦张江生物医药股份有限公司生产, 批号: 20140831) 用 0.5 mL 温敏凝胶溶解, 配成浓度为 20% 的药物凝胶, 于宫颈管及宫颈阴道部位敷药 3 h, 宫颈管及宫颈阴道各用药 1 支, 敷药 3 h 后行激光照射宫颈管及宫颈阴道部, 输出波长设置为 635 nm, 激光总量为 100 J/cm², 宫颈管及宫颈阴道部各照射 20 min, 每 2 周治疗 1 次, 连续治疗 3 次, 治疗期间禁止性生活; 联合组同时应用干扰素 α -2b 凝胶宫颈上药及光动力治疗仪治疗, 治疗方法及疗程同干扰素组及光治疗组, 光治疗与干扰素 α -2b 凝胶治疗避免同日进行。

1.3 观察指标 分别于治疗后 3、6、9 个月时进行随访, 观察体征、症状。治疗前后分别从宫颈采样, 样本用于 HPV 检测。采用 HPV 分型检测试剂盒 (PCR + 膜杂交法, 广东凯普生物科技股份有限公司) 检测各组患者 HPV 的感染情况 (严格按照说明书进行操作) 以及治疗的有效率和安全性。根据 HPV 分型检测试剂盒检测结果, HPV 转阴为有效, HPV 未转阴或 CIN 病变有进展或未清除为无效^[5-6]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 计数资料用百分比表示, 比较采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组高危型 HPV 阳性者治疗后有效率的比较 治疗后 3、6、9 个月三组患者 HPV 有效率比较, 差

异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且联合组治疗 3 个月和 9 个月的有效率高于光疗组 ($\chi^2 = 4.255, P = 0.039$; $\chi^2 = 6.303, P = 0.012$), 而治疗 6 个月的有效率与光疗组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.421, P = 0.120$); 联合组治疗后 3、6、9 个月的有效率高于干扰素组 ($\chi^2 = 4.854, P = 0.034$; $\chi^2 = 4.546, P = 0.041$; $\chi^2 = 4.821, P = 0.039$), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 光疗组治疗 3、6、9 个月的有效率也高于干扰素组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.985, P = 0.049$; $\chi^2 = 4.198, P = 0.040$; $\chi^2 = 3.976, P = 0.049$), 见表 2。

表 2 三组高危型 HPV 阳性者治疗后 3、6、9 个月后有效率的比较

[例(%)]

组别	例数	3 个月	6 个月	9 个月
干扰素组	39	10 (25.6) ^a	17 (43.6)	21 (53.8) ^a
光治疗组	39	18 (46.1) ^{ab}	26 (66.7) ^b	29 (74.4) ^{ab}
联合组	39	27 (69.2)	32 (82.1)	37 (94.9)
χ^2 值		14.891	12.703	17.214
P 值		0.001	0.002	<0.001

HPV: 人乳头瘤病毒; ^a与联合组比较, $P < 0.05$; ^b与干扰素组比较, $P < 0.05$

2.2 三组高危型 HPV 阳性者治疗期间不良反应的比较 患者均顺利完成治疗过程, 且无特殊不适, 无光过敏情况发生。个别患者光照过程中感觉阴道灼热, 但程度轻微, 能耐受, 3 例患者阴道分泌物增多, 无异味, 无出血, 行白带检查未见异常, 未做特殊处理, 1 周后缓解。

3 讨论

大部分 HPV 感染为一过性感染, 人体免疫系统可在 ≤ 2 年内清除病毒, 只有少数感染持续存在, 尤其是高危型 HPV 持续感染可导致 CIN 形成, 甚至发展为浸润性宫颈癌。2012 年美国国立综合癌症网络指南提出: HPV 阳性感染者如 TCT 检测为阴性可观察, 无需治疗, 每年复查 1 次; 感染高危型 HPV, 如

HPV16 或 HPV18, 则需进一步行阴道镜检查, 如阴道镜检查未见异常, 可不处理, 定期复查即可, 如阴道镜检查异常或病毒呈持续感染状态或 TCT 检测结果异常或病理结果进展为 CIN, 则按指南要求进行治疗^[7]。一般 10%~16% 的 CIN I 期患者进展为宫颈癌, 约 60% 的患者可自行清除, 约 30% 的 CIN II 期患者进展为宫颈癌, 45% 的 CIN III 期患者进展为宫颈癌^[8]。对于 CIN I 期患者可按 TCT 检测结果进一步处理, 如 TCT 结果为低度鳞状上皮内瘤变, 可观察, 定期复诊; 如 TCT 结果为高度癌前病变或 2 年随访 HPV 仍未消除或病变有进展则应予以治疗。治疗方式包括冷冻、激光等物理疗法, 也可行宫颈锥切术; 对于 CIN II、CIN III 期的患者, 治疗应更积极, 尽早行手术治疗, 再根据术后病理结果决定是否需要后续处理^[9]。

5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, ALA) 是第 2 代光敏剂, 其参与人体内血红素的生物合成, 也是我国唯一一个批准临床使用的光敏剂, 具有代谢快、毒性低、疗效好的特点。临床应用时, ALA 可在宫颈 HPV 感染细胞及上皮内瘤变细胞内利用细胞合成原卟啉 IX, 其在激光辐射下发生光动力学反应, 生成自由基等物质, 杀伤病原细胞或生成具有杀伤细胞作用的单线态氧, 达到治疗目的。CIN 病变组织及 HPV 病毒均具有嗜上皮特性, 在上皮组织内深度为 2~3 cm 处作用, 恰符合波长 630 nm 激光的有效作用深度, 而 ALA 经吸收后产生的原卟啉 IX 选择性的浓集于上皮组织内, 发生光动力学翻译, 选择性破坏病变细胞及病毒感染细胞。有学者对高危型 HPV 感染合并 CIN I~III 者进行光动力治疗, 结果提示, 治疗 6 个月 HPV 转阴率为 74%^[10]。本研究中, 光治疗组患者治疗 3、6、9 个月后 HPV 转阴率分别为 46.1%、66.7%、74.4%, 联合干扰素 α -2b 凝胶后转阴率进一步提升, 分别为 69.2%、79.5%、94.9%, 该结果与其他采用光动力疗法治疗 CIN 和 HPV 患者的效果相似^[11-13], 提示光动力疗法联合干扰素 α -2b 凝胶治疗结果可靠。

干扰素具有免疫调节、抗肿瘤、抗病毒等生物学作用, 其不但可直接抑制宫颈癌细胞的生长, 而且还能抑制宫颈癌细胞 HPV E6、E7 基因的表达, 增加宫颈癌 Caski 细胞对特异性效应细胞杀伤作用的敏感性^[14], 临床已广泛用于宫颈 CIN 及宫颈 HPV 的治疗。有学者应用干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危型 HPV 持续感染者及 CIN I 期患者, 治疗 6 个

月后有效率为 80%^[15]; 黄文丽和陈晴^[16]对宫颈高危型 HPV 感染者应用干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊治疗, 6 个月后有效率为 90%。本研究应用干扰素 α -2b 凝胶联合光动力疗法治疗宫颈高危型 HPV 持续感染患者, 6 个月有效率为 79.5%, 其效果较黄文丽和陈晴^[16]报道的稍差。

综上所述, 5-氨基酮戊酸激光动力疗法及单独干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危型 HPV 持续感染均有一定效果, 光动力疗法临床疗效优于单纯应用干扰素 α -2b 凝胶治疗, 而两者联合应用效果更佳。

参考文献

- [1] Istomil YP, Lapzevich TP, Chalau VN, et al. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2010, 7(3): 114-151.
- [2] Øvestad IT, Gudlaugsson E, Skaland I, et al. Local immune response in the raicroenvironment of CIN2-3 with and without spontaneous regression[J]. Mod Pathol, 2010, 23(9): 1231-1240.
- [3] 陈观娣, 钱德英, 李志刚, 等. 高危型人乳头瘤病毒-DNA 检测在宫颈鳞状上皮内高度病变筛查中的价值[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(9): 1427-1429.
- [4] Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer[J]. Lancet, 2002, 360(9328): 228-229.
- [5] 韦静, 谭广萍, 莫西玲. 重组人干扰素 α -2b 凝胶配合激光治疗宫颈 HPV 感染疗效观察[J]. 现代预防医学, 2012, 39(1): 50-51, 53.
- [6] 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[J]. 海南医学, 2012, 23(5): 28-30.
- [7] Benson AB 3rd, Armoletti JP, Bekaii-Saab T, et al. Anal carcinoma, version 2. 2012 featured updates to the NCCN guidelines[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(4): 449-454.
- [8] 李明艳, 苏光, 杨雪梅, 等. 宫颈上皮内瘤变(CIN) I 临床不同处理方法的探讨[J]. 北京中医药, 2012, 31(6): 431-433.
- [9] 谢幸, 苟文丽, 林仲秋, 等. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 301-304.
- [10] Soergel P, Dahl GF, Onsrud M, et al. Photodynamic Therapy of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1-3 and human papilloma virus (HMV) infection with methylaminolevulinat and hexaminolevulinate-a double-Blind, dose-finding Study[J]. Lasers Surg Med, 2012, 44(6): 468-474.
- [11] 王京, 徐娟, 陈加媛, 等. 艾拉光动力疗法治疗中度和重度宫颈上皮内瘤变 7 例[J]. 皮肤病学杂志, 2011, 18(1): 40-44, 68.
- [12] 缪飞, 王秀丽, 王宏伟, 等. 5-氨基酮戊酸光动力治疗宫颈高危型 HPV 感染[J]. 中国皮肤性病杂志, 2013, 27(8): 49-50, 52.
- [13] 蔡琼, 陆义弃, 李晓, 等. 光动力治疗宫颈上皮内瘤变合并人乳头瘤病毒感染的疗效[J]. 广东医学, 2013, 34(6): 908-910.
- [14] 陈妍, 何跃东, 潘小玲. 重组高效复合干扰素增强宫颈癌 Caski 细胞对 CTL 杀伤作用敏感性及其机制的研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2008, 39(5): 715-718.
- [15] 黄莉, 吴丽丽, 蒋瑛瑛. 重组人干扰素治疗慢性宫颈炎并高危型人乳头瘤病毒感染 30 例[J]. 中国药业, 2013, 22(11): 91-92.
- [16] 黄文丽, 陈晴. 重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗 CIN I 合并高危型 HPV 感染的疗效探讨[J]. 广西医科大学学报, 2012, 29(1): 96-97.

收稿日期: 2016-01-05 修回日期: 2016-08-26 编辑: 辛欣