

## CIN I 合并高危 HPV 持续感染 行 LEEP 术联合干扰素阴道胶囊治疗疗效观察

马琳<sup>1</sup>, 黄秀敏<sup>2\*</sup>

**[摘要]** 目的 评估宫颈 CIN I 合并高危 HPV 持续感染患者行宫颈环形电切术(LEEP 术)联合干扰素阴道胶囊治疗后的疗效。方法 81 例门诊诊断为宫颈上皮内瘤变(CIN) I 合并高危 HPV 持续感染的患者随机分为 A、B2 组。A 组 42 例,为观察组,采用 LEEP 术联合干扰素阴道胶囊治疗;B 组 39 例,为对照组,采用微波联合干扰素阴道胶囊治疗。6 个月后对其 CIN I 消退、HPV 转阴率做对比分析。结果 6 个月后液基薄层细胞学检查(TCT)及阴道镜检查:A 组转阴率为 92.86%(39/42);B 组转阴率为 76.92%(30/39),2 组患者转阴率差异有统计学意义( $\chi^2=4.068, P<0.05$ )。6 个月后复查高危 HPV:A 组转阴率 92.86%(39/42),B 组转阴率 74.35%(29/39),2 组患者 HPV 转阴率差异有统计学意义( $\chi^2=5.136, P<0.05$ )。结论 LEEP 术联合干扰素阴道胶囊治疗 CIN I 合并高危 HPV 持续感染的疗效优于微波联合干扰素阴道胶囊治疗。

**[关键词]** 乳头状瘤病毒感染;子宫切除术/方法;微波/方法;干扰素类

宫颈癌是世界范围内女性中的第三大常见恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。自 20 世纪 50 年代以来,由于宫颈细胞学筛查的普遍应用<sup>[2]</sup>,使宫颈癌及癌前病变得以早期发现和治疗,宫颈的发病率和死亡率有明显下降。zur Hausen Harald 最早于 1974 年开始在宫颈癌中寻找 HPV 的 DNA 片段<sup>[3]</sup>,之后通过一系列的研究发现了 HPV 和宫颈癌的关系<sup>[4-5]</sup>,1992 年的一项大规模的流行病学调查确认 HPV 是宫颈癌的致病因子<sup>[6]</sup>。zur Hausen Harald 因此而获得了 2008 年诺贝尔生理学医学奖。1996 年 WHO 已确定高危 HPV 是引发宫颈癌的主要原因。HR-HPV 主要有 13 种类型,包括 HPV16、18、31、33、39、45、51、52、56、58、59 和 68。大部分 HR-HPV 感染是一过性的,在 6~12 个月内可以转阴,只有一小部分可能会持续感染,但持续感染就会增加宫颈癌的风险<sup>[7-8]</sup>。因此对 HPV 持续感染及导致宫颈上皮内瘤样病变(cervical intra-epithelial neoplasia, CIN)阶段应当积极治疗。对 CIN II、CIN III 采用宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)治疗,疗效已得到广大妇科医生的共识<sup>[9-11]</sup>。作者从 2014 年 3 月至 2016 年 7 月对 81 例 CIN I 合并高危 HPV 持续感染病例,采用 LEEP 联合干扰素阴道胶囊及微波联合干扰素阴道胶囊治疗,现报告如下。

### 1 对象和方法

**1.1 研究对象** 选取 2014 年 3 月至 2016 年 7 月在厦门大学医院及厦门大学附属中山医院门诊因宫颈细胞学检查异常合并高危 HPV 感染,宫颈活检组织病理检查后诊断为 CIN I 合并高危 HPV 的患者,并经 6 月以上随访仍 CIN I 合并高危 HPV 的患者为 81 例,年龄 25~54 岁,平均(39.5±2.0)岁。向患者沟通治疗方法及预后,依照患者自愿原则分为 LEEP 术联

合干扰素阴道胶囊治疗组 42 例(A 组),微波治疗联合干扰素阴道胶囊治疗组 39 例(B 组)。2 组患者年龄、生育次数差异甚微。

### 1.2 方法

**1.2.1 仪器** 采用美国 Ellmar 公司的 LEEP 治疗仪和圣普医疗设备技术有限公司的微波治疗仪。

**1.2.2 术前要求** (1)月经干净后 3~7 d 之内;(2)体温正常;(3)血、尿常规检查无异常;(4)凝血功能检查无异常;(5)白带常规检查:清洁度小于 III 度;(6)心电图无异常;(7)术前禁性生活 24 h、禁阴道用药。

**1.2.3 手术方法** LEEP 术组:患者选取膀胱截石位,常规消毒外阴,铺巾,擦拭阴道分泌物,暴露宫颈,用碘试验及醋酸白试验标记移行区。将 LEEP 切凝混合档功率调到 50 W,根据病变性质和范围大小,选不同型号的电极,在宫颈病变外缘 5 mm 环形切割病变,深度 7~15 mm。切缘超过病灶边缘 3 mm,切除组织用 10% 甲醛液固定送检。术后禁性生活 6 周,禁坐浴。微波组:患者取膀胱截石位,常规消毒铺巾,擦拭阴道分泌物,暴露宫颈,设置微波治疗仪输出功率 70 W,脚踏式控制治疗时间,待探头下方的组织呈现黄白色变性即可;依病变情况烧灼面积超出病灶边缘 3 mm,深度约 1~2 mm。术后禁性生活 6 周,禁坐浴。

**1.2.4 术后处理** 2 组患者均于术后口服抗生素预防感染 1 周。均于治疗术后 4 周,创面基本恢复的情况下,由患者自行阴道置入重组人干扰素阴道泡腾胶囊 80 万 U/粒(上海华新生物高技术有限公司生产),每晚 1 粒,10 d 为 1 个疗程,每月 1 个疗程,连用 3 个疗程。如阴道出血量多,或月经期停用阴道上药。

**1.2.5 随访方法** 治疗后,所有患者需禁性生活、盆浴 6 周,性生活时建议使用避孕套。治疗后的前 4 周内,每周随诊 1 次,此后每次月经后随诊 1 次,观察伤口愈合情况,对异常情况及时做对症处理。术后 6 个月复查宫颈细胞学、HPV 及阴道镜,了解宫颈细胞学改变及 HPV 感染情况。

**1.2.6 统计学处理** 技术资料采用  $\chi^2$  检验。

[作者单位] 1. 厦门大学医院妇产科(福建 厦门 361005);

2. 厦门大学附属中山医院妇产科

\*通信作者, Email: huangxm@163.com

[收稿日期] 2018-02-13

## 2 结果

2.1 治疗情况 LEEP术联合干扰素阴道胶囊组患者42例,手术时间为:15 min~25 min,术中、术后无明显不适。术中出血2 mL~8 mL,术后4~10 d 41例患者阴道开始出现水样分泌物及少量阴道出血,持续约1周至10 d,1例第7 d因剧烈运动出现近月经量的阴道出血,来门诊查为结痂脱落出血,经阴道填塞及口服止血药处理,结局良好,38例宫颈创面4周左右愈合,4例在6周内愈合,复查患者均宫颈形态恢复良好,未见明显宫颈管狭窄及息肉形成;微波联合干扰素阴道胶囊组39例,手术时间为5 min~15 min,患者术中、术后无明显不适,术中几无出血,术后1~2周阴道出现排液增多,并持续约10 d,并有少量阴道流血。35例伤口创面4周愈合,4例6周左右愈合,复查宫颈形态恢复良好,未见明显宫颈管狭窄和息肉形成。

2.2 治疗结果 A组(观察组):术后病理诊断与术前相符率为92.85%(39/42),其中1例术前诊断为CIN I的患者,术后病理为慢性宫颈炎;1例术前活检CIN I,术后病理为CIN II。术后6个月TCT复查ASCUS 2例、CIN I 1例,39例阴性,一次治愈率92.85%(39/42,表1)。6个月复查HPV 3例高危阳性,HPV转阴率92.85%(39/42,表2)。B组(对照组):术后6个月复查宫颈细胞学检查、阴道镜检查CIN I 6例,ASCUS 3例,CIN I治愈率76.92%(30/39,表1)。术后6个月复查HPV,10例检出高危HPV阳性,HPV转阴率74.35%(29/39,表2)。2组对比,LEEP术联合干扰素阴道胶囊组治疗CIN I合并高危HPV持续感染疗效优于微波联合干扰素阴道胶囊组,差异有统计学意义( $\chi^2=5.136, P<0.05$ )。

表1 治疗后6个月宫颈细胞学、阴道镜复查结果

组别	例数	阴性		ASCUS		≥CIN I	
		例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)
A组	42	39	92.85	2	4.76	1	2.38
B组	39	30	76.92	3	7.69	6	15.38

表2 治疗后6个月HR-HPV DNA检测结果

组别	例数	阴性		HR-HPV	
		例数	率(%)	例数	率(%)
A组	42	39	92.85	3	7.15
B组	39	29	74.35	10	25.65

## 3 讨论

CIN是与宫颈癌密切相关的一组病变,它是宫颈癌发生发展中的演变过程,高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)与宫颈癌发生、发展密切相关<sup>[2,7]</sup>。因此积极治疗CIN及HPV感染,对阻断宫颈癌发生及其重要。CIN I的自然消退率65%,20%的病变持续存在,15%的病变继续发展<sup>[10]</sup>,由于持续CIN I合并高危HPV感染不易自然缓解,病变继续发展可导致宫颈癌的概率高,故应予以临床干预。

LEEP术是采用高频电刀利用金属丝由电极尖端产生的高频电波,接触组织瞬间产生高热,使细胞内水分形成蒸汽波起到切割和止血的作用。操作简单,几乎无创伤,病人恢复快,并可获得比较满意的组织标本<sup>[10]</sup>,对早期发现宫颈癌前病变具有重要意义;微波治疗利用了微波光热效应,使局部病变组织出现变性凝固。在治疗中,微波治疗的深度尚无标准,因

此操作中存在治疗不够或治疗过度的情况,另外,对位于宫颈管部位的病变,其治疗范围不足,且微波治疗后无病理标本,对病变的程度及范围不能进行评估,因此存在一定的局限性。

干扰素具有广谱抗病毒、抗肿瘤及免疫调节的功能,它可通过激活靶细胞内的抗病毒蛋白基因,抑制DNA的复制和mRNA的转录,从而达到抑制病毒在细胞内复制、繁殖的作用。重组人干扰素栓,经阴道给药可直接作用于宫颈和阴道,使受到高危HPV感染的宫颈或阴道上皮直接接触到高浓度的干扰素作用,使病毒的生长受到抑制<sup>[12]</sup>。

采用LEEP刀联合干扰素阴道栓治疗CIN I合并高危HPV持续感染,一方面消除了宫颈上皮内瘤样病变的早期病灶,另一方面使受到HPV感染的宫颈或阴道上皮直接接触到高浓度的干扰素作用,使病毒的生长受到抑制。LEEP刀联合干扰素阴道胶囊治疗CIN I合并高危HPV持续感染,疗效优于微波治疗联合干扰素阴道胶囊治疗,值得临床推广。

## [参考文献]

- [1] Schiffman M, Solomon D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic testing [J]. N Engl J Med, 2013, 369(24): 2324-2331.
- [2] 黄爱娟, 赵响, 邹晓莲, 等. 子宫颈高危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.
- [3] zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, et al. Attempts to detect virus-specific DNA sequences in human tumors: I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus [J]. Int J Cancer, 1974, 13(5): 650-656.
- [4] Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1983, 80(12): 3812-3815.
- [5] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain [J]. Int J Cancer, 1992, 52(5): 743-749.
- [6] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer [J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 518-527.
- [7] 王轶英, 王悦, 孔北华, 等. HPV定量检测的临床意义与研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(8): 569-572.
- [8] 董丽, 乔友林. 宫颈腺癌与HPV[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(8): 561-562.
- [9] 樊庆泊, Tay SK, 沈铿. 宫颈环形电切在宫颈上皮内瘤变诊断和治疗中的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(5): 271-274.
- [10] 朗景和. 宫颈上皮肉瘤变的诊断与治疗[J]. 中华妇产科杂志, 2001, 36(5): 261-263.
- [11] 王亚林. LEEP刀治疗宫颈上皮内瘤病118例临床分析[J]. 中国医药科学, 2011(12): 149-150.
- [12] 覃焯, 谢莉. 重组人干扰素 $\alpha$ -2b阴道泡腾胶囊联合LEEP治疗宫颈上皮内瘤变的疗效分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2009, 30(1): 127-129.

[编辑] 何洪江