

聚焦超声治疗高危型人乳头状瘤病毒持续感染 宫颈炎的临床研究*

樊萍¹, 尹遇春^{2△}, 杨艳¹, 杨雪梅¹, 黄楠¹, 李永容¹, 邓玮³ (1. 重庆市第五人民医院妇产科 400062; 2. 重庆市南岸区中医院妇产科 400060; 3. 重庆市第五人民医院病理科 400062)

【摘要】 目的 探讨聚焦超声治疗高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)持续感染宫颈炎的临床价值。方法 将 120 例持续 HR-HPV 感染的宫颈炎患者随机分为治疗组和对照组, 各 60 例。对照组患者给予干扰素 α -2b 凝胶, 治疗组患者在对照组的基础上行单次聚焦超声治疗。比较 2 组患者治疗 3 个月后的宫颈炎指标评分、有效率、临床症状、体征、阴道镜检查结果及 HR-HPV 转阴率、异倍体 DNA 细胞转归率。**结果** 2 组患者宫颈炎指标评分均较治疗前显著降低, 但治疗组明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组(96.67%)总效率显著高于对照组(81.67%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 除 2 组患者阴道分泌物疗效一致外($P > 0.05$), 其他症状体征(接触性出血、宫颈肥大、醋白上皮、碘不着色)治疗组明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); HPV 转阴率及异倍体 DNA 细胞转归率治疗组(93.33%, 90.00%)显著高于对照组(70.00%, 73.33%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 聚焦超声可显著提高 HR-HPV 持续感染宫颈炎患者的临床疗效, 能降低宫颈癌风险。

【关键词】 聚焦超声; 宫颈炎; 高危型人乳头瘤病毒; 持续感染; 转阴率

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.12.012 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)12-1689-03

Clinical efficacy of focused ultrasound in treatment of cervicitis infected with persistent high-risk human papillomavirus* FAN Ping¹, YIN Yu-chun^{2△}, YANG Yan¹, YANG Xue-mei¹, HUANG Nan¹, LI Yong-rong¹, DENG Wei³ (1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Nan'an District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400060, China; 3. Department of Pathology, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400062, China)

【Abstract】 **Objective** TO investigate the clinical efficacy of focused ultrasound(FU) on treatment of the cervicitis infected persistently with high-risk human papillomavirus (HR-HPV). **Methods** A total of 120 cervicitis patients infected persistently with HR-HPV were enrolled in the study and randomly divided into the treatment group and the control group, with 60 cases in each. The control group was treated with interferon α -2b gelatin, while the treatment group was given the FU irradiation before the same treatment in the control group. After the treatment for three months, the cervicitis index score, clinical efficacy rate, the clinical symptoms and signs, colposcopy results, negative rate of HPV and the outcome ratio of cervical DNA aneuploid cells were compared between the two groups. **Results** After the treatment for three months, Cervicitis index scores in two groups were significantly decreased, which was significantly lower in the treatment group than those of the control group ($P < 0.05$), the total effective rate in treatment group (96.67%) was significantly higher than that of the control group (81.67%) ($P < 0.05$), in addition to vaginal secretion of two groups ($P > 0.05$), other symptoms and signs(contact bleeding, cervical hypertrophy, Aceto-white epithelium, iodine unstained epithelial) in treatment group was significantly better than those of the control group ($P < 0.05$), HPV negative rate and aneuploid DNA cell turnover rate in the treatment group (93.33%, 90.00%) was significantly higher than that of the control group (70.00%, 73.33%) at three months following treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Focused ultrasound can significantly improve the clinical efficacy of cervicitis patients with persistent infection of HR-HPV.

【Key words】 focused ultrasound; cervicitis; high-risk human papillomavirus; persistent infection; negative rate

人乳头状瘤病毒(HPV)是一种嗜上皮性病毒, 宫颈上皮细胞的 HPV 感染率为 37%~60%, 是宫颈炎主要病因之一^[1]。HPV 的分型很多, 大部分低危型 HPV 都可在感染初期被人体免疫系统发现并清除, 但有少部分高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)能逃逸机体免疫系统的筛查, 潜伏人体长达

数十年而造成持续感染。HR-HPV 为宫颈癌的主要危险因素, 最新研究表明, 90% 以上的宫颈癌都伴有 HR-HPV 感染, 因此对 HR-HPV 持续感染的宫颈炎患者进行及时治疗可有效预防其癌变^[2]。目前临床治疗 HR-HPV 持续感染宫颈炎的常用方法有药物治疗、物理治疗及手术治疗, 其中药物治疗、物

* 基金项目: 重庆市卫生计生委 2014 年科研面上项目资助(20142170)。

作者简介: 樊萍, 女, 硕士, 主治医师, 主要从事临床妇科肿瘤研究。 △ 通讯作者, E-mail: 9936397846@qq.com。

理治疗仅对部分患者有效,而手术治疗存在感染、出血等并发症,因而限制其广泛应用。本研究采用聚焦超声(FU)联合干扰素凝胶治疗 HR-HPV 持续感染,观察临床疗效,探讨临床治疗新方法。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选该院门诊 2012 年 1 月至 2014 年 6 月 120 例宫颈炎患者,年龄 20~60 岁,平均年龄(40.3 ± 6.8)岁。将患者随机分为治疗组 60 例和对照组 60 例,所有患者在充分知情并同意的基础上进行治疗。2 组患者的年龄、宫颈指标评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 (1)纳入标准:宫颈液基细胞检测提示未见上皮病变或恶性改变;细胞 DNA 定量提示可见异倍体细胞;2 次或以上 HR-HPV 检测阳性,且维持时间大于 2 年;阴道镜检查有中度以上宫颈糜烂;所有患者均有性生活史;宫颈炎指标评分大于 2 分;取得患者同意,并签署知情同意书。(2)排除标准:宫颈囊肿、宫颈息肉、宫颈肌瘤、重度宫颈糜烂或宫颈癌患者;阴道滴虫、淋病奈瑟菌或衣原体等病原菌感染者;妊娠或哺乳期者;急性宫颈炎或过敏体质者。

1.3 治疗方法 宫颈脱落细胞均应用液基薄层制片进行 Feulgen 染色,采用 Motic BA600Mot 全自动细胞图像分析仪(麦克奥迪厦门医疗诊断有限公司)对所有 Feulgen 染色片进行扫描处理与 DNA 定量分析,液基细胞学和阴道镜检查确诊为宫颈炎,并经第 2 代杂交捕获(HC2)高危型 HPV 检测为阳性。对照组患者使用干扰素 α -2b 凝胶[兆科药业(合肥)有限公司,每支 10 g]每次 2 g,每日 1 次,3 个月为 1 个疗程;每日睡前置入阴道处,经期停用。治疗组患者在对照组的基础上行单次 FU 治疗,患者取膀胱截石位,消毒外阴后暴露宫颈,擦除宫颈口黏液,碘伏棉球消毒阴道及宫颈,采用 CZF-1 型(海极星)聚焦超声治疗仪[重庆海扶(HIFU)技术有限公司]治疗,频率 10 MHz,功率 5 W,超声治疗头涂抹适量无菌耦合剂(干扰素 α -2b 凝胶 2 g 与无菌耦合剂 1 支按 1:1 均匀混合)与宫颈直接接触,以宫颈外口为中心,超出糜烂面 5 mm 对宫颈糜烂面进行连续线性辐照,按 2 mm 间距进行匀速环形扫描。停止治疗的指征:(1)治疗面积缩小、创面收敛。(2)治疗面出现凹陷伴颜色改变,宫颈增生或突起组织变平,失去治疗前的光泽。(3)治疗区域质地较治疗前变硬。术后保持外阴清洁,禁性生活 3 个月。在超声治疗结束后创面局部涂抹干扰素 α -2b 凝胶 2 g,3 个月为 1 个疗程。

1.4 疗效判断 (1)随访治疗后 3 个月患者,按慢性宫颈炎性症状体征 4 级评分法,比较 2 组患者宫颈炎指标评分。(2)疗效指数=(治疗前合计分值-治疗后合计分值)/治疗前合计分值 $\times 100\%$ 。痊愈:疗效指数大于或等于 90%;显效:疗效指数大于或等于 60%且小于 90%;有效:疗效指数大于或等于 20%且小于 60%;无效:小于 20%。(3)比较 2 组患者治疗前后慢性宫颈炎症状(阴道分泌物、宫颈接触性出血)、体征(宫颈肥大)及阴道镜检查(醋白上皮、碘不着色区)情况。(4)采用 HC2 方法检测 HR-HPV 并比较 2 组患者治疗后 HR-HPV 转阴率。(5)使用 Motic BA600Mot 全自动细胞图像分析仪,比较 2 组患者治疗后宫颈脱落细胞 DNA。见表 1。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较应用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后宫颈炎指标评分结果比较 治疗前 2

组患者宫颈炎指标评分比较,治疗组[(11.05 ± 0.74)分]与对照组[(10.79 ± 0.86)分]差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 2 组患者宫颈炎指标评分,治疗组[(2.82 ± 0.45)分]和对照组[(4.67 ± 0.73)分]均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),但治疗后治疗组患者宫颈炎指标评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 慢性宫颈炎症状体征 4 级评分法

评分	阴道分泌物	接触性出血	宫颈肥大 (cm)	醋白上皮 (面积)	碘染色
0 分	无	无	<3	无	全着色
1 分	很少	偶有	3~3.5	<1/3	2/3 着色
2 分	中等量	频繁发生	3.5~4.5	$\geq 1/3$ 且 $<2/3$	1/3 着色
3 分	大量	每次接触均出血	≥ 4.5	$\geq 2/3$	不着色

2.2 2 组患者治疗后临床疗效指数结果比较 治疗组患者总有效率为 96.67%,对照组为 81.67%,其中治疗组痊愈率(43.33%)明显高于对照组(25.00%),治疗组无效率(3.33%)明显低于对照组(18.33%),2 组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者显效及有效率(40.00%,13.33%)与对照组(45.00%,11.67%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗后临床疗效指数结果比较[n(%)]

分组	n	痊愈	显效	有效	无效
对照组	60	15(25.00)	27(45.00)	7(11.67)	11(18.33)
治疗组	60	26(43.33)	24(40.00)	8(13.33)	2(3.33)

2.3 2 组患者治疗后慢性宫颈炎症状和体征结果比较 治疗组患者治疗后阴道分泌物有效率(98.33%)与对照组(91.67%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组宫颈接触性出血有效率(97.77%)明显高于对照组(78.26%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组宫颈肥大有有效率(85.71%)明显高于对照组(9.38%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组宫颈醋白上皮及碘着色的有效率(91.67%,90.00%)明显高于对照组(73.33%,76.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 2 组患者治疗 3 个月后 HR-HPV 转阴率结果比较 治疗组患者 HR-HPV 转阴率为 93.33%,对照组为 75.00%,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 2 组患者治疗后宫颈脱落细胞 DNA 定量结果比较 治疗前 2 组患者宫颈脱落细胞 DNA 异常患者均 60 例。治疗后治疗组患者 6 例,转归率 90.00%;对照组患者 16 例,转归率 73.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

流行病学调查显示,单纯 HPV 感染并不足以发生宫颈癌,HR-HPV 持续感染及病毒 DNA 整合入宿主细胞才是导致宫颈上皮细胞恶性转化的关键环节。健康女性感染 HPV 后,90%以上的机体免疫系统会在 6~8 个月内将病毒自动清除,但当 HPV 或宿主的基因发生突变或宿主的免疫机制发生缺陷时,HPV 基因片段会整合至宿主细胞的 DNA^[3]。如 HPV 繁殖停止在宿主细胞复制周期的某一时期,就出现 HPV 持续感染,这种持续或反复的 HPV(HR-HPV)感染,使宿主细胞的基因调控失调,导致宿主细胞向恶性表型转化,患宫颈癌的概率明显增加^[4-5]。因此,对持续 HR-HPV 感染的慢性宫颈炎患者进行积极治疗,在降低宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的发生方面

具有重要的作用。

目前临床常用于治疗宫颈 HPV 感染的药物为干扰素,是一种高生物活性、多功能、可诱导性的蛋白多肽,具有抗病毒、抗肿瘤、免疫调节等多种生物学作用。当干扰素作用于病变组织时,可使局部相邻的正常组织产生抗病毒蛋白,从而阻断病毒的复制,同时提高自然杀伤(NK)淋巴细胞对病毒的杀伤活性,增强单核吞噬细胞的吞噬功能,但其临床疗效不甚理想,各研究报道的差异较大。因此,本研究采用 FU 联合干扰素凝胶治疗 HR-HPV 持续感染的慢性宫颈炎患者。FU 治疗技术是一种全新、无创的超声波局部治疗手段。超声波具有良好的组织穿透性、定位性、能量沉积性。超声能量透过表层组织聚集于特定深度的靶区组织,利用其产生的机械效应、热效应、空化效应等生物学效应,可瞬间导致细胞膜失去连续性、病变组织变性坏死,使 FU 可在不损伤超声穿透组织和邻近组织的前提下达到治疗目的。本研究结果显示,2 组患者治疗 3 个月后,治疗组患者 HR-HPV 转阴率(93.33%)明显高于对照组(75.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$),高于谢虹等^[6]研究结果,其原因可能是超声辐照宫颈靶区域细胞后产生“声孔效应”,致使细胞膜通透性增强或者细胞间隙连接通道(GJIC)开放增加,干扰素多肽分子通过 FU 的生物学效应,浸润通透性更高的胞膜进入细胞内发挥其杀伤及免疫调节作用;又由于细胞间的缝隙连接通道开放,渗透到深层靶组织的干扰素多肽分子数量也增多^[7]。因此,FU 在靶组织区域除了发挥本身的生物学效应外,同时还协同增强干扰素对细胞中 HR-HPV 的抗病毒作用^[8]。

多数学者研究提示 HR-HPV 整合宿主细胞 DNA 是宫颈癌变过程中的一个早期事件^[5]。HR-HPV 整合宿主细胞后激活宿主细胞基因,被整合的宿主细胞随着细胞 DNA 含量的改变,细胞核形态、DNA 含量及核内 DNA 分布等特征值均发生改变,大量肿瘤病理及临床研究已证实,细胞的异倍体与肿瘤恶性程度密切相关^[9]。本研究采用细胞 DNA 倍体分析方法,客观准确地检测 HR-HPV 持续感染宫颈炎患者的 DNA 含量,2 组患者治疗前宫颈脱落细胞 DNA 均出现异倍体,在宫颈细胞形态学改变之前,细胞核 DNA 含量增加,出现非整倍体 DNA^[10]。提示这一时相是 HPV 持续感染开始诱导宿主细胞向恶性表型转化的起点,此时采用 FU 联合干扰素凝胶治疗后,2 组患者异倍体 DNA 细胞向正常转化,其转归率治疗组患者(90.00%)明显高于对照组(73.33%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关研究已证实 HPV 感染宫颈组织后,机体免疫系统主要是通过细胞免疫发挥作用。FU 联合干扰素凝胶诱导淋巴细胞功能或数量的改变,从而增强机体的细胞免疫功能,促进异倍体 DNA 细胞向正常转化。

HPV 感染是宫颈炎的主要病因之一。本研究结果表明,治疗后 2 组患者宫颈炎指标评分均较治疗前显著降低,治疗组患者治疗后宫颈炎指标评分显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组患者总有效率为 96.67%,对照组为 81.67%,其中治疗组痊愈率(43.33%)明显高于对照组(25.00%),治疗组无效率(3.33%)明显低于对照组(18.33%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。同时针对宫颈接触性出血、醋白上皮、碘不着色等宫颈炎相关症状和体征的有效率,均显示 FU 联合干扰素凝胶的治疗效果明显优于单纯干扰素凝胶。因为 FU 能改善局部微循环,增加局部氧供,发挥其组织修复及治疗病变的作用,同时干扰素可调节体内雌三醇和孕酮水平,促使宫颈分泌物减少,改善阴道内环境,促进鳞状上皮再生,从而加

速创面愈合,干扰素的免疫调节活性可增强宫颈炎自身修复能力,最终达到彻底治愈的目的。本组结果显示,治疗组患者防止宫颈肥大发生的有效率(85.71%)明显优于对照组(9.38%),差异有统计学意义($P < 0.05$),其原因为 FU 治疗探头可伸到宫颈管内进行环形扫描,通过聚焦后的超声能量致使肥大增生宫颈组织发生凝固性坏死,即超声消融作用,且还避免术后宫颈管增生等,因此 FU 防止宫颈肥大的疗效明显优于对照组,而单纯阴道使用干扰素凝胶对宫颈肥大的治疗效果存在局限性。由于 2 种方法均可改善宫颈局部的微环境及提高细胞免疫功能,所以 2 组患者的阴道分泌物治疗有效率均在 90%以上。

综上所述,FU 能够显著提高 HR-HPV 的转阴率及异倍体细胞的转归率,降低宫颈癌的风险。FU 联合干扰素凝胶对控制宫颈炎症状和体征有显著疗效,是一种无创、环保、安全性高、可控性强、治疗后恢复快、无放射性的宫颈炎治疗新方法。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Hu Z, Zhu D, Wang W, et al. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism[J]. Nat Gen, 2015, 47(2):158-163.
- [3] 魏文斐,苏桂栋,吴兰芳,等. 宫颈癌与癌前病变组织中 HPV-16 的整合感染状态[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(1):47-50.
- [4] Liao SJ, Deng DR, Zhang WN, et al. Human papillomavirus 16/18 E5 promotes cervical cancer cell proliferation, migration and invasion in vitro and accelerates tumor growth in vivo[J]. Oncol Rep, 2013, 29(1):95-102.
- [5] Lace MJ, Anson JR, Klusmann JP, et al. Human papillomavirus type 16 (HPV-16) genomes integrated in head and neck cancers and in HPV-16-immortalized human keratinocyte clones express chimeric virus-cell mRNAs similar to those found in cervical cancers[J]. J Virol, 2011, 85(4):1645-1654.
- [6] 谢虹,赵芳,马新,等. 磷甲酸钠氯化钠治疗人乳头状瘤病毒感染宫颈炎的临床疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 21(12):2943-2945.
- [7] Togatema M, Pichardo S, Jackson R, et al. Sonoporation delivery of monoclonal antibodies against human papillomavirus 16 E6 restores p53 expression in transformed cervical keratinocytes[J]. Blood, 2012, 119(11):507-510.
- [8] 杨艳,樊萍,杨竹,等. 超声微泡介导自杀基因对卵巢癌细胞抗癌效应[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(6):1124-1128.
- [9] 郭超楠,任力,李德昌,等. DNA 倍体分析系统在宫颈癌早期诊断中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(28):4476-4478.
- [10] 刘晓璐. 宫颈上皮细胞 DNA 定量分析技术在宫颈癌早期筛查的研究应用[D]. 石家庄:河北北方学院, 2013.