

• 临床探讨 •

## 两种药物治疗宫颈高危型 HPV 感染对 HPV DNA 负荷量及转阴率的影响\*

林丹珠<sup>1</sup>, 杨利珍<sup>2</sup>, 丘金珠<sup>3</sup>, 刘红玉<sup>4</sup>

(1. 广东省梅州市蕉岭县人民医院检验科 514100; 2. 广东省梅州市蕉岭县妇幼保健院药剂科 514100; 3. 广东省梅州市蕉岭县人民医院药剂科 514100; 4. 广东省梅州市蕉岭县人民医院妇产科 514100)

**摘要:**目的 探讨重组人干扰素- $\alpha$  2a(rhIFN- $\alpha$  2a)栓联合保妇康栓治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染对 HPV DNA 负荷量及转阴率的影响。方法 将 60 例宫颈高危型 HPV 感染患者分成两组, 观察组 30 例予以 rhIFN- $\alpha$  2a 栓联合保妇康栓治疗, 对照组 30 例单独予以 rhIFN- $\alpha$  2a 栓治疗, 两组均予以心理干预和行为干预, 对比两组的疗效、HPV DNA 负荷量及转阴率。结果 治疗后观察组 HPV DNA 负荷量显著低于治疗前及对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 观察组 HPV 转阴率显著低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组治愈率及治疗总有效率分别为 83.33%、96.67%, 显著高于对照组的 53.33%、83.33%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组不良反应率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 rhIFN- $\alpha$  2a 栓联合保妇康栓能够提高宫颈高危型 HPV 感染的转阴率, 降低 HPV DNA 负荷量, 且不良反应较少, 值得临床推广应用。

**关键词:**人乳头瘤病毒; 高危型; 重组人干扰素  $\alpha$ -2a 栓; 保妇康栓; 病毒负荷量

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.029 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)12-1670-03

宫颈癌是一种常见的妇科恶性肿瘤, 发病率呈逐年上升趋势, 且其患病年龄日趋年轻化。宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染在宫颈癌及宫颈癌前病变的发生及发展中具有重要作用, 且以高危型 HPV 为主<sup>[1]</sup>。重组人干扰素- $\alpha$  2a(rhIFN- $\alpha$  2a)栓作为一种广谱抗病毒药物, 具有极强的抗病毒活性、免疫调节、促进病灶愈合等作用, 在宫颈 HPV 感染治疗中应用已久。保妇康栓是一种中药制剂, 具有生肌止痛、祛瘀行气之功效, 并可起到抗炎、抗微生物、调节免疫等作用, 近年来临床研究发现其治疗宫颈病变具有良好的作用<sup>[2]</sup>。本研究拟用 rhIFN- $\alpha$  2a 栓联合保妇康栓治疗高危型 HPV 感染, 并与单纯 rhIFN- $\alpha$  2a 栓治疗比较, 旨在探讨联合用药的疗效及安全性, 现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 2 月至 2016 年 5 月梅州市蕉岭县妇幼保健院与梅州市蕉岭县人民医院收治的宫颈高危型 HPV 感染患者 60 例, 根据治疗方法分为两组: 30 例 rhIFN- $\alpha$  2a 栓联合保妇康栓治疗者作为观察组, 30 例单纯用 rhIFN- $\alpha$  2a 栓治疗者作为对照组。观察组年龄 32~65 岁, 平均(39.12 $\pm$ 2.29)岁; HPV 基因型: HPV-16 型 11 例, HPV-18 型 10 例, HPV-58 型 3 例, HPV-52 型 3 例, HPV-33 型 1 例, HPV-31 型 1 例, HPV-68 型 1 例。对照组年龄 30~65 岁, 平均(38.45 $\pm$ 2.51)岁; HPV 基因型: HPV-16 型 12 例, HPV-18 型 10 例, HPV-58 型 3 例, HPV-52 型 2 例, HPV-33 型 1 例, HPV-31 型 1 例, HPV-68 型 1 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)年龄 30~65 岁, 具有性生活史者; (2)经杂交捕获二代技术证实为持续高危型 HPV 感染; (3)经薄层液基细胞学检查(TCT)显示为宫颈良性病变; (4)经阴道镜下病理检查证实为慢性宫颈炎合并腺体鳞化, 上皮内可见挖空细胞; (5)患者均自愿参与本研究并知情。

**1.2.2 排除标准** (1)经阴道镜及 TCT 检查排除高级别鳞状上皮不典型增生或宫颈癌; (2)合并严重心、脑、肝、肾及造血系统疾病; (3)合并精神疾病及恶性肿瘤者; (4)对干扰素过敏者;

(5)排除妊娠期或哺乳期女性。

### 1.3 方法

**1.3.1 药物治疗** 对照组于经期彻底结束后第 3 天开始予以 1 枚 rhIFN- $\alpha$  2a 栓(长春生物制品研究所有限责任公司产品, 批号 20150604)置入阴道后穹窿部位, 隔日 1 次, 睡前给药, 10 次为 1 个疗程, 连续用药 3 个疗程。观察组在对照组治疗的基础上, 予以保妇康栓(海南碧凯药业有限公司产品, 批号 20150608)治疗, 用法及疗程同 rhIFN- $\alpha$  2a 栓, 两种药物交替使用。

**1.3.2 心理及行为干预** 两组患者治疗期间同时予以针对性心理干预, 告知患者 HPV 感染相关知识及其与宫颈癌发生和发展的关系, 介绍治疗方法与治愈病例, 告知患者无需担忧, 以增强其战胜疾病的信心, 消除其负性心理, 积极配合治疗。嘱患者治疗期间禁性生活及坐浴, 治疗后 3 个月内性生活使用避孕套。鼓励患者积极参与体育锻炼、增强膳食营养、维持规律作息、戒烟酒、维持单一性伴侣、减轻日常生活与工作压力等。

**1.4 观察指标** 于治疗 3 个疗程末及疗程结束后 3 个月复查 HPV, 记录两组患者的 HPV DNA 负荷量及 HPV 转阴率, 以 HPV DNA 负荷量大于或等于 1.0 pg/mL 表示阳性, <1.0 pg/mL 表示阴性。

**1.5 疗效标准** 治愈: 临床症状完全消失, 宫颈病灶完全消失且病灶组织颜色、性质恢复正常, 细胞学检查未见异常; 显效: 临床症状显著改善或基本消失, 病灶缩小超过 75%, 细胞学检查病变分级降低; 有效: 临床症状有所减轻, 病灶面积缩小超过 30%, 细胞学病变分级降低; 无效: 临床症状无改善甚至加重, 病灶无变化甚至扩大, 细胞学病变分级无改善甚至提高。总有效率(%)=(治愈+显效+有效)/总例数 $\times$ 100%。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分析处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验; 计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 两组治疗前、后 HPV DNA 负荷量比较** 见表 1。治疗后两组患者 HPV DNA 负荷量均显著降低, 观察组显著低于

\* 基金项目: 广东省梅州市 2015 年度科技计划资助项目(2015B127)。

对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 两组治疗前、后 HPV DNA 负荷量比较  
( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

组别	n	治疗前	治疗 3 个疗程后	治疗后 3 个月
观察组	30	92.14 $\pm$ 7.82	34.21 $\pm$ 6.55* <sup>#</sup>	12.34 $\pm$ 2.54*
对照组	30	89.92 $\pm$ 8.04	51.23 $\pm$ 8.94 <sup>#</sup>	20.11 $\pm$ 3.09 <sup>#</sup>

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与治疗前比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

2.2 两组 HPV 转阴率结果比较 疗程结束后 3 个月,观察组 28 例(93.33%)HPV 转阴,对照组 22 例(73.33%)HPV 转阴,观察组 HPV 转阴率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.3 两组临床疗效比较 见表 2。观察组治愈率及总有效率均较对照组显著提高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 2 两组临床疗效比较

组别	n	治愈 (n)	显效 (n)	有效 (n)	无效 (n)	治愈率 (%)	总有效率 (%)
观察组	30	25	2	2	1	83.33*	96.67*
对照组	30	16	4	5	5	53.33	83.33

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

2.4 不良反应 观察组 1 例注射 rhIFN- $\alpha$  2a 栓后轻度肌肉痛,1 例注射后局部轻度发热,均未做特殊处理自行缓解,不良反应率为 6.67%。对照组 1 例阴道干涩不适,不良反应率为 3.33%。两组不良反应率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

3 讨 论

HPV 感染在宫颈病变的发生和发展中具有重要作用,是诱发宫颈癌及癌前病变、影响临床预后的主要原因。临床统计显示,约 90% 以上的宫颈癌及癌前病变患者存在 HPV 感染,感染亚型多为高危型,且以 30 岁以上女性为主<sup>[3]</sup>。对尚未达到癌变程度的宫颈 HPV 感染患者,病情尚具有一定的可逆性,早期准确诊断与积极治疗对于改善临床预后、预防宫颈癌的发生和发展具有重要意义。药物疗法是目前临床治疗宫颈 HPV 感染的主要手段,但迄今仍缺乏规范、统一的药物治疗方案。

在正常生理状态下,机体免疫功能足够强大时,90% 以上 HPV 感染者可经自身免疫应答而消除,且感染过程较为短暂,有 10% 左右的患者 HPV 感染持续存在<sup>[4]</sup>。由此可见,机体免疫功能低下与 HPV 持续感染及病情进展密切相关,故对宫颈高危型 HPV 感染患者除抗病毒治疗外,还应注重免疫功能调节。rhIFN- $\alpha$  2a 栓是一种新型广谱抗病毒药物,其能够直接与病灶局部细胞表面上的干扰素受体相结合,诱导和促进抗病毒蛋白的合成过程及分泌,对抑制病毒蛋白则产生合成抑制作用,可有效增强机体抗病毒能力。同时,rhIFN- $\alpha$  2a 栓能够增强多种细胞(如淋巴细胞、吞噬细胞及自然杀伤细胞等)的细胞毒性、吞噬杀伤能力,起到杀灭和对抗病毒的作用<sup>[5]</sup>。临床实践研究表明,单用 rhIFN- $\alpha$  2a 栓治疗宫颈高危 HPV 型感染的疗效仍不理想,10%~30% 的患者治疗无效或疗效不显著<sup>[6]</sup>。

保妇康栓是由中药冰片与莪术油制成的纯中药制剂,具有凉血止痒、行气破瘀、消肿止痛、去腐生肌之功效。药理学研究表明,保妇康栓具有广谱抗病原微生物活性,对于滴虫、细菌、病毒、支原体、衣原体及真菌等均具有良好的抗微生物作用,其还可增强吞噬细胞所具有的吞噬功能,提高末梢血中白细胞计数,从而增强机体免疫功能<sup>[7]</sup>。此外,保妇康栓能够直接抑制

炎性反应,从而促进炎性损伤黏膜组织修复,直接对癌细胞基因表达产生抑制作用,从而起到抑制癌细胞分裂、增殖等作用,有效预防宫颈癌的进展<sup>[8]</sup>。徐红儿等<sup>[9]</sup>研究表明,保妇康栓用于治疗宫颈高危型 HPV 感染后,患者的 HPV DNA 病毒负荷量较治疗前显著降低,HPV 转阴率及总有效率达 85.00%、90.00%,由此表明保妇康栓具有良好的抗 HPV 感染效果,但保妇康栓的起效时间相对缓慢,对于持续高危型 HPV 感染往往难以在短时间内治愈。基于 rhIFN- $\alpha$  2a 栓与保妇康栓的作用机制特点不同及优劣势不同,认为将两种药物联合应用可能起到疗效叠加或疗效协同的作用。张国梅等<sup>[10]</sup>对宫颈糜烂合并持续性高危型 HPV 感染者应用干扰素联合保妇康栓治疗,HPV 转阴率达 90.90%,较两种药物单独应用的 66.70%、62.50% 显著提高,且治愈率高达 86.40%,亦较单独用药明显提高。治疗后 HPV DNA 负荷量降低幅度较单独用药更为显著,由此证实干扰素与保妇康栓联合应用可起到疗效协同作用。值得注意的是,HPV 感染对于女性患者而言不仅仅是生理性疾病,同时也是一种心理应激源,对患者的身心健康均有不同程度的影响,患者多具有严重的心理负担<sup>[11]</sup>。因此,在宫颈高危型 HPV 感染治疗过程中,配合严密的心理及行为干预具有重要的辅助治疗意义。陆芳芳等<sup>[12]</sup>对宫颈高危型 HPV 感染患者应用 rhIFN- $\alpha$  2a 栓联合护理干预治疗,患者依从性较好,治疗干预 6 个月后 HPV 转阴率达 95.10%。本研究中,两组患者均开展了心理干预与行为干预,观察组应用 rhIFN- $\alpha$  2a 栓联合保妇康栓治疗,而对照组单纯用 rhIFN- $\alpha$  2a 栓治疗,结果显示,观察组治疗后 HPV DNA 负荷量降低幅度显著高于对照组,观察组 HPV 转阴率为(93.33%),较对照组(73.33%)显著提高,且观察组的疾病治愈率、总有效率分别达到 83.33%、96.67%,相比于对照组的 53.33%、83.33% 显著提高,与姚千红等<sup>[13]</sup>报道一致,由此证实 rhIFN- $\alpha$  2a 栓联合保妇康栓治疗年龄大于或等于 30 岁持续高危型 HPV 感染者具有显著疗效。观察组不良反应率仅为 6.67%,与对照组的 3.33% 比较并无显著增加,且未影响疗程,患者耐受性好。

综上所述,rhIFN- $\alpha$  2a 栓联合保妇康栓治疗宫颈高危型 HPV 感染可起到疗效协同作用,较单用 rhIFN- $\alpha$  2a 栓治疗可显著提高 HPV 转阴率、降低 HPV DNA 负荷量,配合心理干预及行为干预能够提高治疗依从性、改善患者生活质量,具有用药简便、疗程短、不良反应较少、依从性好等优点,且可避免应用抗菌药物所致耐药菌株等问题,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 周莉,陈姗,张帝开,等.持续性人乳头瘤病毒感染与宫颈癌的研究进展[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(12): 2482-2486.

[2] 胡爱勤,王金华.重组人干扰素  $\alpha$ 2b 阴道泡腾胶囊治疗宫颈人乳头瘤病毒感染的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(4):259-260.

[3] 尧荣凤,赵旭鸿,李智,等.不同年龄段女性人乳头瘤病毒感染状况分析[J]. 检验医学与临床,2014,11(7):708-711.

[4] 陈瑞萍,徐建平,黎清,等.人乳头瘤病毒感染与宫颈癌局部免疫功能[J]. 实用医学杂志,2011,27(12):2282-2284.

[5] 崔琴,应红梅.干扰素  $\alpha$ -2a 栓联合保妇康栓治疗宫颈上皮内瘤变 I、II 级病变的临床观察[J]. 河南医学研究,2014,23(9):93-94.

[6] Foldvari M,Badea I,Kumar P,et al. Biphasic vesicles for

topical delivery of interferon alpha in human volunteers and treatment of patients with human papillomavirus infections[J]. Curr Drug Deliv, 2011, 8(3):307-319.

[7] 冒欣延. 干扰素  $\alpha$ -2a 栓结合保妇康栓治疗宫颈上皮瘤变 I、II 级病变的临床观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7(19):169-170.

[8] 杨祎, 陈冬梅, 付伟, 等. 保妇康栓联合干扰素  $\alpha$ -2b 栓剂治疗宫颈人乳头瘤病毒亚临床感染疗效观察[J]. 海南医学, 2012, 40(23):54-55.

[9] 徐红儿, 饶慧, 马美芬, 等. 宫颈高危型人乳头状瘤病毒感染保妇康栓治疗的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(8):1887-1889.

[10] 张国梅, 王雅莉, 李红娟. 干扰素联合保妇康栓治疗宫颈

• 临床探讨 •

糜烂并持续高危型人乳头瘤病毒感染的疗效[J]. 中国实用医刊, 2012, 39(6):94-95.

[11] 施丽娜, 胡秀华, 沈春映, 等. 药物联合心理与行为干预在宫颈高危型 HPV 感染中的应用研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(6):103-105.

[12] 陆芳芳, 潘汉君, 余德锋, 等. 重组人干扰素  $\alpha$ 2 $\beta$  联合护理干预治疗宫颈高危型 HPV 感染临床观察[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(Z2):149-150.

[13] 姚千红, 舒青青. 重组人干扰素  $\alpha$ -2a 联合保妇康栓治疗宫颈高危型乳头瘤病毒感染[J]. 中国基层医药, 2013, 20(6):875-876.

(收稿日期:2015-12-21 修回日期:2016-02-25)

## GATA-3 在乳腺癌发生转移过程中的作用研究\*

吴小凤<sup>1</sup>, 张艳华<sup>2</sup>, 岳福军<sup>3</sup>, 李冠兰<sup>4</sup>, 杨瑞东<sup>1</sup>, 董险峰<sup>5</sup>

(河北省唐山市滦县人民医院:1. 病理科;2. 疼痛科;3. 检验科;4. 妇科;5. CT 室 063700)

**摘要:**目的 研究锌指结构转录因子 GATA 家族的一员(GATA-3)在乳腺癌发生转移过程中的作用。方法 统计分析 2010 年 5 月至 2015 年 5 月唐山市滦县人民医院收治的 160 例乳腺癌患者的临床资料。结果 组内比较,乳腺癌组织中浸润性导管癌、浸润性小叶癌、导管原位癌、黏液腺癌、派杰病、浸润性神经内分泌癌的 GATA-3 阳性表达率之间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),癌旁乳腺组织中导管上皮细胞的 GATA-3 阳性表达率显著高于肌上皮细胞,差异有统计学意义( $P<0.05$ );组间比较,乳腺癌组织的 GATA-3 阳性表达率显著低于癌旁乳腺组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ );乳腺癌组织中 GATA-3 表达和雌激素受体表达、组织分级呈显著正相关关系( $P<0.05$ ),和淋巴结转移呈显著负相关关系( $P<0.05$ ),但是和年龄、肿块大小无相关性( $P>0.05$ )。结论 GATA-3 在乳腺癌组织中低表达,与其发生转移过程密切相关,值得临床充分重视。

**关键词:** 锌指结构转录因子 GATA 家族的一员; 乳腺癌; 转移; 作用

**DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.030 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)12-1672-03**

乳腺癌属于一种女性恶性肿瘤,现阶段临床还没有明确其发病机制,还需要继续解决很多治疗及预后相关的问题。即使患者的组织病理类型、分期及治疗相同,其预后也不一定相同,因此,临床日益重视研究乳腺癌相关分子标记的工作<sup>[1]</sup>。依据雌激素受体(ER)状态,临床将乳腺癌分为两大类,即阳性和阴性,ER 状态不同,乳腺癌的发生、治疗等就不同<sup>[2]</sup>。近年来,相关研究表明,锌指结构转录因子 GATA 家族的一员(GATA-3)能够对多种细胞的分化进行调节,在乳腺癌的发生转移中发挥极为重要的作用<sup>[3]</sup>。本研究对 2010 年 5 月至 2015 年 5 月本院收治的 160 例乳腺癌患者的临床资料进行统计分析,研究 GATA-3 在乳腺癌发生转移过程中的作用,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2010 年 5 月至 2015 年 5 月本院收治的 160 例乳腺癌患者,所有患者均外科手术切除乳腺组织标本,术后病理资料完整,均知情同意。将术前接收过放疗和化疗及内分泌治疗等患者排除在外。患者年龄 26~83 岁,平均(54.9 $\pm$ 10.3)岁;病理类型方面,浸润性导管癌 88 例,浸润性小叶癌 34 例,导管原位癌 20 例,黏液腺癌 8 例,派杰病 6 例,浸润性神经内分泌癌 4 例;117 例患者 ER 阳性,43 例患者伴腋窝淋巴结转移。从患者标本中距离癌组织边缘至少 5 cm 的乳腺组织中选取 98 例癌旁乳腺组织标本。

**1.2 方法** 应用 En Vision 法进行免疫组织化学染色,在 0.05 mol/L 乙二胺四乙酸缓冲液中浸入石蜡切片,缓冲液 pH 值为 8.0,在 98 ℃ 的温度下进行 10 min 的微波加热,重复 2 次,然后进行 20 min 自然冷却,进行热诱导抗原修复。将一抗兔抗 GATA-3 多克隆抗体(上海亿欣生物科技有限公司产品)(1:100)滴加进去,在 4 ℃ 温度下孵育过夜。抗兔/鼠通用型二抗(En Vision 试剂 A 液,即用型)滴加进去,由酶标记,在室温湿盒中进行 1 h 孵育。采用二甲氨基偶氮苯(DAB)试剂盒(福州迈新生物技术有限公司产品)进行 3 min DAB 显色,复染,复染过程中将苏木精充分利用起来,光镜下对结果进行认真细致的观察。将阴性对照设定为磷酸盐缓冲液,将一抗取代掉,将阳性对照设定为已知阳性切片。如果有棕黄色颗粒出现在细胞核中,则说明 GATA-3 阳性。将 5 个高倍视野从每张切片中随机选取出来,判定过程中依据同类细胞中阳性细胞数的百分比,如果该百分比在 20%及以上,则说明 GATA-3 阳性。

**1.3 统计学处理** 采用软件 SPSS20.0 进行统计分析,计数资料以  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验,相关性用 Spearman 分析,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 乳腺癌组织中 GATA-3 表达结果** 见表 1。组内比较,乳腺癌组织中浸润性导管癌、浸润性小叶癌、导管原位癌、黏液

\* 基金项目:河北省中医药管理局资助项目(20150965)。