

引用本文:孟艳飞,翟瑞芳,张晋巧.光动力联合干扰素序贯疗法治疗有生育要求女性宫颈低级别鳞状上皮内病变47例临床疗效[J].安徽医药,2022,26(9):1752-1755.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.09.013.

◇临床医学◇



光动力联合干扰素序贯疗法治疗有生育要求女性宫颈低级别鳞状上皮内病变47例临床疗效

孟艳飞¹,翟瑞芳^{2a},张晋巧^{2b}

作者单位:¹山西医科大学第一临床医学系,山西 太原 030000;

²山西医科大学第一医院,^a妇科,^b皮肤科,山西 太原 030000

通信作者:翟瑞芳,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为妇科肿瘤,Email:ruifangzhai@163.com

基金项目:山西省自然科学基金项目(201801D121224)

摘要: **目的** 探讨光动力联合干扰素序贯疗法治疗有生育要求女性宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)的临床疗效。**方法** 收集2019年1月至2020年2月就诊山西医科大学第一医院门诊,经阴道镜下宫颈活组织检查病理组织学及免疫组织化学结果证实为LSIL合并高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染的病人共200例,采用随机数字表法分成四组,每组50例。最后实际参加治疗并完成随访的共182例,空白对照组(40例)、干扰素治疗组(46例)、光动力治疗组(49例)、光动力+干扰素序贯治疗组(47例)。比较四组病人一疗程结束后第3个月、6个月和9个月,宫颈HR-HPV的转阴率及LSIL的痊愈率。**结果** 光动力+干扰素序贯治疗组治疗结束后第3个月、6个月和9个月宫颈HR-HPV的转阴率(72.3%、87.2%、93.6%)均高于光动力治疗组(42.9%、61.2%、71.4%)、干扰素治疗组(26.1%、39.1%、50.0%)和空白对照组(0%、2.5%、5.0%)($P<0.05$)。光动力+干扰素序贯治疗组治疗结束后第3个月、6个月、9个月宫颈LSIL的痊愈率(78.7%、87.2%、95.7%)均高于光动力治疗组(59.2%、67.3%、79.6%)、干扰素治疗组(28.3%、39.1%、52.2%)和空白对照组(2.5%、12.5%、20.0%)($P<0.05$)。**结论** 光动力及干扰素治疗宫颈HR-HPV持续感染及LSIL的痊愈均有效,但两者联合效果更佳,同时又可以保留病人宫颈的完整性,为有生育要求的病人提供了满意的治疗方案。

关键词: 宫颈鳞状上皮内病变; 高危型人乳头瘤病毒; 光化学疗法; 干扰素; 保留生育能力; 女性

Clinical efficacy of photodynamic combined with interferon sequential therapy in the treatment of 47 cases of cervical low-grade squamous intraepithelial lesions in women with fertility requirements

MENG Yanfei¹,ZHAI Ruifang^{2a},ZHANG Jinqiao^{2b}

Author Affiliations:¹First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China;

^{2a}Department of Gynecology, ^{2b}Dermatological Department, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of photodynamic combined with interferon sequential therapy in the treatment of cervical low grade squamous intraepithelial lesions (LSILs) in women with fertility requirements.**Methods** A total of 200 patients who were admitted to the First Hospital of Shanxi Medical University from January 2019 to February 2020 and confirmed to have LSIL combined with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) by colposcopy cervical biopsy histopathology and immunohistochemistry. The patients were divided into four groups by the random number table method, with 50 patients in each group. Finally, a total of 182 cases actually participated in the treatment and completed the follow-up, including the blank control group (40 cases), the interferon treatment group (46 cases), the photodynamic therapy group (49 cases), and the photodynamic + interferon sequential treatment group (47 cases). The negative rate of cervical HR-HPV and the cure rate of LSIL were compared in the 3rd, 6th and 9th months after the first course of treatment in the four groups.**Results** The negative rate of cervical HR-HPV at 3 months, 6 months and 9 months after treatment in the photodynamic + interferon sequential therapy group (72.3%, 83.7%, 93.6%) was higher than those in the photodynamic therapy group (42.9%, 61.2%, 71.4%), interferon treatment group (26.1%, 39.1%, 50.0%) and blank control group (0%, 2.5%, 5.0%) ($P<0.05$). The cure rates of cervical LSIL (78.7%, 87.2%, 95.7%) in the photodynamic + interferon sequential therapy group at the 3rd, 6th and 9th months after treatment were higher than those in the photodynamic treatment group (59.2%, 67.3%, 79.6%), interferon group (28.3%, 39.1%, 52.2%) and blank control group (2.5%, 12.5%, 20.0%) ($P<0.05$).**Conclusion** Both photodynamic and

interferon therapy are effective in the treatment of persistent cervical HR-HPV infection and the recovery of LSIL, but the combined effect of the two is better, and the integrity of the patient's cervix can be preserved, providing a satisfactory treatment plan for patients with fertility requirements.

Key words: Squamous intraepithelial lesions of the cervix; High-risk human papillomavirus; Photochemotherapy; Interferon; Fertility preservation; Femininity

宫颈鳞状上皮内病变(SIL)是与宫颈癌密切相关的一组子宫颈病变,以年轻性活跃期女性最为多见。根据世界卫生组织女性生殖器肿瘤分类,将SIL分为低级别鳞状上皮内病变(LSIL)和高级别鳞状上皮内病变。LSIL是由各种高危型或低危型人乳头瘤病毒(HPV)混合感染所致,其中高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)占主导地位,且已在接近90%的SIL和99%的子宫颈癌组织中发现HR-HPV,其中约70%与HPV16型和18型有关^[1]。SIL的进展不仅仅是单向的,既可进展为高级别病变,又会转向低级别疾病,或长期维持在一个级别^[2]。临床研究显示LSIL年消退率为20.24%,LSIL进展为高级别鳞状上皮内病变的年进展率为3.29%^[3-4]。女性宫颈HR-HPV感染在为期2年的随访中,自然消退为73.71%,持续感染率为20.26%,进展率为6.03%。2019年美国阴道镜和子宫颈病理协会(ASCCP)更新的关于子宫颈癌筛查异常结果和癌前病变处理指南明确指出对于病变持续2年的宫颈上皮内瘤变I级(CIN I)病人可以选择门诊随访或治疗^[5]。根据这一指南,尽管宫颈HR-HPV及LSIL自然转归率较高,但仍有一部分持续或进展,如放任不治疗,可导致疾病加重,向更高级别进展;同时因长期宫颈HR-HPV的感染,面对这一持续或加重状态,病人心理压力极大,超负荷的精神负担促使她们四处求医,迫切需要得到医治。目前临床上治疗方法尚不统一,单纯抗病毒治疗,其治疗周期长,病人依从性差;射频、微波、激光、电灼等治疗方式,破坏了宫颈的完整性,可能导致宫颈管粘连,宫颈弹性下降,宫颈黏液分泌减少等,甚至导致不孕、流产、早产等^[6]。而5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)是一种新的无创、疗程短、可重复、病人依从性好的治疗方法,满足了育龄期女性保留子宫颈完整性的需求。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2020年2月就诊山西医科大学第一医院妇产科门诊,且符合下列标准的病人200例。采用随机数字表法分成四组,每组50例,最后实际参加治疗并完成随访的共182例。空白对照组(40例)、干扰素治疗组(46例)、光动力治疗组(49例)、光动力+干扰素序贯治疗组(47例)。本研究已获得山西医科大学第一医院医学伦

理委员会批准[2021伦审字(K062)-号]及病人同意,所有病人均签署知情同意书。

纳入标准:育龄期女性,≥2年HR-HPV持续感染,且不论宫颈脱落细胞学结果如何,均行阴道镜下宫颈活组织检查病理组织学及免疫组织化学结果证实为CIN I的病人。**排除标准:**妊娠或哺乳期妇女;恶性肿瘤或重要脏器功能受损者;患有免疫性疾病者及口服免疫调节剂。**剔除标准:**光动力+干扰素序贯治疗组中,完成光动力治疗后第3个月复查宫颈HPV及宫颈脱落细胞学结果提示均转阴者;同一病人治疗结束后第3个月复查宫颈HR-HPV转阴,而治疗结束后第6个月或第9个月复查宫颈HR-HPV又为阳性者。

1.2 主要设备及药物

1.2.1 设备 LED-IB型光动力治疗仪:武汉亚格光电技术有限公司生产。

1.2.2 药物 盐酸氨酮戊酸外用散(商品名:艾拉,5-ALA,上海复旦张江生物医药股份有限公司生产,批号H20070027,批次20190425),重组人干扰素 α 2b阴道泡腾片(北京凯因科技股份有限公司生产,批号S20120019,批次20190210)。

1.3 治疗方法 所有病人在治疗和随访期间均禁止性生活、盆浴及游泳。空白对照组:均不给予治疗。干扰素治疗组:重组人干扰素 α 2b阴道泡腾片(非月经期宫颈上药,每次50万IU,隔日1次,连续3个月经周期为1个疗程)。光动力治疗组:排空膀胱后取截石位,充分暴露宫颈后消毒,取118 mg艾拉加0.5 mL专用凝胶配制成20% 5-ALA溶液,用棉片将配置的新鲜溶液均匀涂抹覆盖于宫颈部(药物剂量38 mg/cm²),并放置特殊塑料封闭以保证溶液充分吸收,持续敷药3 h后进行光照治疗,输出波长632.8 nm,照射能量控制在100~150 J/cm²,治疗光斑完全覆盖病灶,病变部位照射20 min(避开月经期,1次/周,连续3周为1个疗程)。光动力+干扰素序贯治疗组:前期治疗同光动力治疗组,光动力治疗3次追加重组人干扰素 α 2b阴道泡腾片治疗,使用方法和治疗周期同干扰素治疗组。

1.4 结果判定 所有病人均接受一疗程治疗,在治疗结束后第3、6、9个月,同时复查宫颈HPV及宫颈脱落细胞学,HR-HPV转阴为有效,HR-HPV未转阴

或型别转换为无效。为了避免假阴性,所有病人均经阴道镜下宫颈活组织病理检查,结果提示正常或慢性宫颈炎者为治愈,LSIL及以上者为无效。

1.5 观察指标 比较四组病人治疗结束后第3、6、9个月的HR-HPV转阴率及LSIL的痊愈率。

1.6 统计学方法 本研究应用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计数资料采用频数或率或构成比进行描述,并采用 χ^2 检验或广义估计方程进行组间的比较;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,多组间的比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组病人基本临床资料的比较 四组病人年龄、身高、体质量,以及配偶及性伴侣有无外生殖器疣史进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 四组病人治疗结束后随访资料情况 符合本研究标准的病人共200例,空白对照组失访10例;干扰素治疗组共失访4例,其中1例病人符合剔除标准未纳入本研究;光动力治疗组失访1例;序贯治疗组共失访3例,其中1例病人符合剔除标准未纳入本研究。故实际参加治疗并完成随访的共182例。

2.3 四组病人治疗后第3、6、9个月宫颈HR-HPV转阴率的比较 经广义估计方程分析,有无外生殖器疣史的宫颈HR-HPV转阴率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.29, P = 0.131$)。组间比较结果:四组宫颈HR-HPV转阴率总的来讲差异有统计学意义($\chi^2 = 52.85, P < 0.001$),多重比较显示空白对照组与干扰素治疗组、干扰素治疗组与光动力治疗组、光动力治疗组与序贯治疗组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 16.13, P < 0.001; \chi^2 = 5.55, P = 0.018; \chi^2 = 10.63, P = 0.001$)。重复测量时间比较结果:不同时间点的宫颈HR-HPV转阴率总的来讲差异有统计学意义($\chi^2 = 39.12, P < 0.001$),多重比较显示一疗程治疗结束后第3个月和第6个月,第6个月和第9个月,时间差异有统计学意义($\chi^2 = 21.32, P < 0.001; \chi^2 = 16.00, P < 0.001$)。详见表2。

表2 四组低级别鳞状上皮内病变合并高危型人乳头瘤病毒病人治疗后第3、6、9个月宫颈HR-HPV转阴率比较/例(%)

组别	例数	第3个月	第6个月	第9个月
空白对照组	40	0(0)	1(2.5)	2(5.0)
干扰素治疗组	46	12(26.1)	18(39.1)	23(50.0)
光动力治疗组	49	21(42.9)	30(61.2)	35(71.4)
序贯治疗组	47	34(72.3)	41(87.2)	44(93.6)

2.4 四组病人治疗后3、6、9个月宫颈LSIL痊愈率的比较 经广义估计方程分析,有无外生殖器疣史的宫颈LSIL痊愈率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.80, P = 0.372$)。组间比较结果:四组宫颈LSIL痊愈率总的来讲差异有统计学意义($\chi^2 = 62.46, P < 0.001$),多重比较显示空白对照组与干扰素治疗组、干扰素治疗组与光动力治疗组、光动力治疗组与序贯治疗组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 12.13, P < 0.001; \chi^2 = 11.67, P = 0.001; \chi^2 = 5.79, P = 0.016$)。重复测量时间比较结果:不同时间点的宫颈LSIL痊愈率总的来讲差异有统计学意义($\chi^2 = 35.75, P < 0.001$),多重比较显示一疗程治疗结束后第3个月和第6个月,第6个月和第9个月,时间差异有统计学意义($\chi^2 = 15.71, P < 0.001; \chi^2 = 22.11, P < 0.001$)。详见表3。

表3 四组低级别鳞状上皮内病变合并高危型人乳头瘤病毒病人治疗后第3、6、9个月宫颈LSIL痊愈率的比较/例(%)

组别	例数	第3个月	第6个月	第9个月
空白对照组	40	1(2.5)	5(12.5)	8(20.0)
干扰素治疗组	46	13(28.3)	18(39.1)	24(52.2)
光动力治疗组	49	29(59.2)	33(67.3)	39(79.6)
序贯治疗组	47	37(78.7)	41(87.2)	45(95.7)

3 讨论

研究发现,HPV是一种嗜上皮性病毒,人是唯一的宿主,当HR-HPV长时间感染人体时,HPV内游离的DNA可整合到正常的宫颈细胞内,进一步翻译成E6、E7蛋白,过量的E6、E7蛋白产生协同作用,加速细胞的增殖,并抑制局部免疫能力,促使细胞发生形态学改变^[7],进一步导致组织学发生变化即镜下可见鳞状上皮、基底及副基底上皮细胞增生,细胞核轻度紊乱,轻度异型性,局限于上皮1/3

表1 四组低级别鳞状上皮内病变合并高危型人乳头瘤病毒病人的基本临床资料的比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	身高/(cm, $\bar{x} \pm s$)	体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$)	有外生殖器疣史/例	配偶及性伴侣外生殖器有疣史/例
空白对照组	50	28.20 $\pm$ 3.16	160.18 $\pm$ 2.87	51.64 $\pm$ 2.25	23	27
干扰素治疗组	50	29.24 $\pm$ 4.44	160.54 $\pm$ 3.27	52.26 $\pm$ 3.19	33	22
光动力治疗组	50	27.80 $\pm$ 3.20	160.10 $\pm$ 2.72	51.58 $\pm$ 3.58	34	31
序贯治疗组	50	28.88 $\pm$ 2.70	160.62 $\pm$ 3.31	52.64 $\pm$ 3.94	35	21
$F(\chi^2)$ 值		1.79	0.36	1.19	(7.92)	(5.18)
P 值		0.151	0.784	0.314	0.048	0.159

层^[8],称为LSIL。但目前尚无治疗HPV感染的特效药物。虽然HPV感染的疫苗在临床投入使用已取得巨大进步,但该疫苗并不能预防所有型别的HPV感染,且尚需长期观察^[9]。因HR-HPV长期作用于机体可导致子宫颈鳞状上皮内发生一系列细胞学及组织学改变,故本研究从病因学的分子水平及病理组织学的形态学水平两个角度,选取宫颈HR-HPV和活组织病理检查结果,作为治疗HR-HPV合并LSIL的疗效评价指标。

重组人干扰素 α 2b阴道泡腾片属于干扰素制剂,其本质是多肽,通过诱导细胞合成抗病毒蛋白,减少病变细胞内宫颈HPV的病毒载量;增强自然杀伤细胞和淋巴细胞的活力,提高局部免疫力,从而加速机体对HPV病毒的清除^[10]。因此常用于治疗HPV感染,但临床实践发现,干扰素也存在HPV转阴率不高、用药周期长、病人依从性较差、卵巢功能受影响、月经周期延长等不足^[11]。本研究干扰素治疗组仅采用一疗程,其治疗效果优于空白对照组,证实干扰素治疗宫颈HR-HPV及LSIL是有效的。

光动力疗法是机体异常活跃的细胞优先吸收光敏剂并高浓度聚集,光敏剂被特定波长的光激活,一方面产生大量的活性氧,通过氧化作用破坏癌灶内血管,引发细胞凋亡和死亡;一方面下调HPV E6、E7癌基因表达^[12],上调了相关抑癌基因的表达;另一方面增加局部组织CD4⁺、CD8⁺、T细胞数量^[13]。本研究光动力治疗组和序贯治疗组在治疗宫颈HR-HPV及LSIL上均优于干扰素治疗组和无医学干预组,证实光动力治疗是有效的。该结果与一些学者^[14-15]采用光动力疗法治疗宫颈HR-HPV病人的效果相似。在治疗宫颈HR-HPV和宫颈LSIL中,序贯治疗组治疗效果较光动力治疗组更佳,表明干扰素发挥了一定的辅助作用。

本研究中干扰素治疗组剔除的1例病人为治疗结束后第3个月复查宫颈HR-HPV转阴,而治疗结束后第6个月复查宫颈HR-HPV又为阳性者,可能系一疗程治疗后该病人进行游泳、未禁止性生活所致,下一步应对所有病人充分宣教,尽可能减少因个人原因导致的结果误差。而序贯治疗组有1例病人因完成光动力治疗后第3个月复查宫颈HPV及宫颈脱落细胞学结果提示均转阴者,不能继续行干扰素序贯治疗,故而未纳入本研究。失访是客观存在的,下一步应更加重视宣教。

综上所述,干扰素尽管具有上述特点,其对病变细胞的作用远不及光动力对病变细胞的作用强,前者仅仅是通过诱导局部及免疫细胞发生反应而清除宫颈HPV,而后者是通过光化学反应直接破坏

病变部位细胞,并增加局部及全身免疫力来清除宫颈HPV。结合二者作用特点,本研究采用光动力治疗+干扰素序贯治疗,可以更佳有效地清除宫颈HPV感染,提高LSIL痊愈率。对于有生育要求的女性,ALA-PDT治疗具有疗效显著、无创、操作简单等优点。能及时阻断宫颈HR-HPV的持续感染,降低该疾病进展风险,同时还保留了宫颈的完整性,具有明确的临床应用价值。

参考文献

- [1] JIMENEZ AMJ, MOULICK A, BHOWMICK S, et al. One-step detection of human papilloma viral infection using quantum dot-nucleotide interaction specificity [J]. *Talanta*, 2019, 205: 120111. DOI: 10.1016/j.talanta.2019.07.006.
- [2] HUCK N. [Prophylactic vaccination against HP viruses for the prevention of cervical cancer: Implementation of gender neutral, prophylactic vaccination in Germany as an effective instrument for prevention] [J]. *Urologe A*, 2018, 57 (7): 850-851.
- [3] 闫小龙, 井明霞, 张眉, 等. 低度宫颈鳞状上皮内病变自然史的系统评价[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(19): 1317-1323.
- [4] 龙馨, 杨君, 周德平, 等. 2784例同步HPV分型及标准化定量检测预测高危型HPV感染转归的临床研究[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(15): 1555-1561.
- [5] 茅娅男, 尤志学. ASCCP 2019共识指南子宫颈癌筛查结果异常管理解读[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(1): 58-64.
- [6] 唐名拓. 宫颈癌前病变的治疗进展[J]. *微创医学*, 2017, 12(6): 801-803.
- [7] 赵现立, 高文丽, 胡彤, 等. 宫颈上皮内瘤变合并高危型人乳头瘤病毒感染患者阴道感染研究[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(8): 997-999, 1010.
- [8] 陈静, 刘木彪. 子宫颈低级别鳞状上皮内病变的规范化处理及随访[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(7): 601-604.
- [9] 福建省海峡两岸精准医学协会 HPV 感染疾病专业委员会. HPV 感染疾病相关问题专家共识(2017) [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(12): 1238-1241.
- [10] 陈静. 重组人干扰素 α -2b凝胶联合保妇康栓对慢性宫颈炎患者血清VEGF、NKTs的影响[J]. *中国合理用药探索*, 2019, 16(5): 23-25, 29.
- [11] BOURGIOTI C, CHATOUPIS K, LAMOULOPOULOS. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer [J/CD]. *World J Radiol*, 2016, 8(4): 342-354. DOI: 10.4329/wjrv.8.4.342.
- [12] WU SX, REN XY, PAN YL, et al. Effects of ALA-PDT on HPV16-immortalized cervical epithelial cell [J]. *Neoplasma*, 2017, 64(2): 175-181.
- [13] 潘慧仙, 诸靖宇, 李军华, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗高危型HPV感染尖锐湿疣的疗效及局部细胞免疫活性分析[J]. *中华男科学杂志*, 2019, 25(1): 50-54.
- [14] 刘云, 陈媛媛, 张西艺, 等. 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[J]. *医学综述*, 2016, 22(24): 4959-4961.
- [15] 张晶, 姜志东, 杨竞, 等. 重组人干扰素 α -2b凝胶联合光动力治疗宫颈高危型HPV阳性感染的可行性研究[J]. *皮肤病与性病*, 2019, 41(4): 518-520.

(收稿日期: 2021-03-31, 修回日期: 2021-05-03)