

三种用药方案治疗宫颈高危型 HPV 感染患者的临床疗效分析

邵雪¹ 朱艳²

1. 锦州医科大学, 辽宁 锦州 121000; 2. 锦州医科大学附属第一医院, 辽宁 锦州 121000

【摘要】 目的 比较三种用药方案治疗高危型 HPV 感染的临床疗效。方法 选取在我院门诊就诊的高危型 HPV 感染、伴或不伴有 CIN I 级的患者 198 例, 按照随机的原则分为四组, 给予四组用药方案, 于治疗后的 3 个月、9 个月复查 HPV-DNA 及行 TCT 检查。结果 方案二组与其余三组对比, 疗效最好, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。从用药后的 TCT 对比分析可知, 四组方案中 ASCUS 及 CIN I 均较前减少, 但未见显著差异($P > 0.05$)。结论 三种用药方案对高危型 HPV 清除均有效, 方案二(匹多莫德联合瑞贝生)疗效尤为突出, 在清除高危型 HPV、防治病变进展方面值得在临床上推广。

【关键词】 高危型 HPV; 用药方案; 临床疗效

宫颈癌是一种最常见的女性生殖道恶性肿瘤。自从 1900 年代初, 全世界范围内已经对 HPV 病毒与宫颈癌之间的关联性进行了详尽的研究, 并且所有学术文章都一致得出结论, 即证实高危型 HPV 感染是导致宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的必要条件^[1]。许多研究表明, 通过药物干预后的 HPV 阴转率明显高于未治疗的 HPV 感染^[2]。从近年来的临床研究来看, 阴道局部用药联合口服药物是临床研究的主要方向。目前市面上药物种类繁多, 但疗效各异, 因此, 探索高效药物势在必行。与此同时, 随着相关研究的不断深入, 联合用药已经基本成为研究的主要方向, 但究竟选择何种药物联合治疗, 当前临床还存在一定的争议。本文旨在通过比较三种用药方案治疗高危型 HPV 病毒感染的疗效, 并选择空白组进行对比分析, 希望通过本研究发挥参考与借鉴的作用, 为高危型 HPV 感染患者提供最佳治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 9 月—2020 年 9 月于我院门诊就诊的高危型 HPV 阳性患者 198 例作为研究对象, 随机分为四组, 方案一组 53 例, 年龄 25~62 岁; 方案二组 50 例, 年龄 24~68 岁; 方案三组 47 例, 年龄 18~65 岁; 空白对照组 48 例, 年龄 24~63 岁。所有患者对于本实验均知情同意。

1.2 纳入标准 高危型 HPV 感染伴或不伴有 CIN I 年龄 ≥ 18 岁④无免疫系统疾病⑤近三个月内未使用过其他抗 HPV 感染药物。

1.3 排除标准 处于急性生殖道炎症的急性期妊娠期及哺乳期的女性 CIN II 及以上的患者④一周内阴道用药者⑤合并有其他严重器质性疾病患者⑥严重过敏体质者⑦不遵医嘱者。

1.4 治疗方法 口服: 三种方案均使用匹多莫德口服溶液 4 盒/月, 早晚各一支。外用: 方案一组重组人干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶 5g 装, 2 盒/月, 1g/次, 配合配套推送器将药物推送至阴道深部; 复方沙棘籽油栓 7 粒装, 1 盒/月, 1 粒/次, 用指套放进阴道深部, 两种药物交替阴道上药。方案二组瑞贝生 2 支装, 5 盒/月, 1 支/次, 隔日阴道用药。方案三组抗 HPV 生物蛋白敷料 2 支装, 10 盒/月, 1 支/次, 隔日阴道用药。三组均睡前清洗外阴后给药, 每月用药周期为 20 天, 避开月经期连用 3 个月。空白对照组不做任何处理, 仅定期复查。用药期间避免性生活, 观察期间尽量避免性生活或使用避孕套。在治疗结束后 3 个月、9 个月复查 HPV DNA 及 TCT 检查。

1.5 疗效判定^[3] 高危型 HPV 的清除效果: 痊愈: 即原高危型 HPV DNA 全部转阴; 有效: 原高危型 HPV 型别数目减少或原型别消失转而感染其他型别; 无效: 原感染 HPV 型别无变化。宫颈细胞学结果判定: 有效: TCT 结果由 ASCUS/LSIL 转为正常或 TCT 级别降低, 无效: TCT 结果未发生改变甚至向更高级别进展。**1.6 统计学处理:** 采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用单因素方差分析, 计数资料采用 2 检验或 Fisher 确切概率法, 等级资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结 果

一般资料:两组患者年龄、治疗前 HPV 感染情况、TCT 及组织学情况等临床资料差异无统计学差异($P>0.05$)具有可比性。用药后 HPV 清除率的比较:方案一

组与方案三组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),方案一组、方案三组分别与空白对照组相比,均有统计学意义($P<0.05$),方案二组与其余三组对比,疗效最好,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 四组患者用药后 HPV 清除率的比较

时间		方案一组	方案二组	方案三组	空白对照组	χ^2	P
治疗结束后	治愈	25	34	23	14	17.377	0.001
	有效	7	6	5	5		
	无效	21	10	19	29		
	总有效率	60.4%	80.0%	59.6%	39.6%		

用药后 TCT 比较:四组方案中 ASCUS 及 CIN I 均较前减少,但未见显著差异($P>0.05$),见表 2。

表 2 四组患者用药后 TCT 比较

时间		方案一组	方案二组	方案三组	空白对照组	χ^2	P
治疗前	NILM	38	34	33	35	1.082	0.990
	ASCUS	12	11	10	10		
	CIN I	3	5	4	3		
治疗结束后	NILM	49	46	44	44	1.389	0.994
	ASCUS	3	2	2	2		
	CIN I	1	2	1	2		

3 讨 论

宫颈癌作为妇科常见的一种恶性肿瘤,其在恶性肿瘤中的发病率在全球中位居第二位,在发展中国家位居第一位,每一年大约存在 46.5 万患者确诊,大约 20 万宫颈癌患者因病死亡。从当前学术研究来看,HPV 感染症状,尤其是高危型持续性感染症状,属于引发子宫癌前病变与宫颈癌的重要因素。根据相关统计数据可知,大约 99% 的宫颈癌患者,都能够检测到高危型 HPV 的 DNA。所以,要想有效针对宫颈癌进行预防,针对宫颈高危型 HPV 感染进行积极治疗至关重要。从临床研究来看,HPV 本身对生长能力旺盛、具备分化潜能、未成熟的细胞具有极强的亲和力,性接触传播作为 HPV 的主要传播途径,HPV 感染集中在宫颈位置,主要集中在宫颈柱状上皮交接位置与宫颈鳞状上皮位置的细胞。对于病毒的繁殖而言,都离不开良好的环境条件作为支持,正是因为女性生殖道内部所存在的潮湿、温暖环境,无疑为 HPV 繁殖创造了良好的环境基础,使得各种病毒感染繁殖几率得以大幅提升,尤其是对于性生活时间过早、多次分娩导致局部宫颈受损、多

次经宫颈手术的女性群体来说,HPV 感染的几率进一步增高。因此,年轻女性群体是宫颈高危型 HPV 感染的高发群体,临床不仅需要注重宫颈高危型 HPV 感染的治疗,同时也需要注重宫颈高危型 HPV 感染的诊断筛查。

根据临床研究可知,当前已经发现的 HPV 基因型已经达到了 100 余种,当中能够引发人类生殖系统感染的 HPV 病毒则达到 40 余种。根据临床分型来看,HPV 主要包含高危型、低危型两种,低危型 HPV 非常容易引发良性疣和 LSLT,高危型 HPV、HSLT 与宫颈癌之间存在密切的联系,当前已经有大量的研究与实践证明,高危型 HPV 持续感染是引发宫颈癌症状的主要因素。从当前临床治疗方案来看,治疗宫颈高危型 HPV 感染的方案非常多,但传统的药物方案、手术治疗方案都存在一定的局限性,同时非常容易引发生殖系统损伤的问题,且各种治疗方案的临床效果不一,当前还缺乏更为深入的研究。LCT 检测是临床针对宫颈疾病进行检测的常用方案,尤其是对宫颈癌细胞的检出率理想,且能够在癌前病变诊断方面发挥作用。宫颈炎症积分是针对宫颈炎症进行判断的重要指标,宫颈炎症积

分越高,证明宫颈炎症状越严重。高危型 HPV 感染是宫颈癌发展的主要病因,尽管超过 80% 的人乳头瘤病毒感染是暂时的,但仍有 10~20% 的感染将持续存在^[4],然而,持续感染可导致不同级别的鳞状上皮内病变,如果未被发现和治疗,平均需要 5 年—14 年可导致高级别病变或宫颈癌的发生^[1],因此,迫切需要开发有效的疗法特别是有效的药物靶向针对高危型 HPV 病毒的感染,以防止病情恶化。免疫抑制是 HPV 感染的主要病理因素,研究表明^[5]对 HPV 感染的预防及治疗应用免疫增强剂可增加治愈的几率,匹多莫德口服液是临床上常用的免疫调节剂,其对人体中非特异性和特异性免疫反应均有促进作用。HPV 中的 E6、E7 基因的持续表达,是其侵犯宫颈正常组织,进而向 CIN 甚至宫颈癌发展的重要不可或缺的首要条件,本研究在口服匹多莫德的基础上应用抗 HPV 药物,和其他两种方案相比,瑞贝生的疗效尤为突出。瑞贝生是一种新型抗病毒生物制剂,正是通过抑制 E6、E7 基因,直接破坏 HPV 特异结构,靶向阻止 HPV 与受侵的宿主细胞受体结合,使其不能整合进入宿主细胞,从而有效抑制 HPV 在体内复制,并实现清除 HPV 的目的,瑞贝生还能激活机体局部粘膜免疫功能,促进宫颈上皮的再生及修复,有效防止 HPV 再次入侵宫颈正常组织^[6-10]。陈卓提出采用中西医结合治疗方案治疗宫颈高危型 HPV 患者,其在研究中高度肯定了化湿解毒扶正方联合瑞贝生治疗宫颈高危型 HPV 的临床效果,并针对瑞贝生治疗宫颈高危型 HPV 的机制进行探讨,认为瑞贝生能够有效提升治疗效果,降低复发率^[11]。

从本研究数据来看,从用药后的 TCT 对比分析可知,四组方案中 ASCUS 及 CIN I 均较前减少,但未见显著差异($P>0.05$),提示四种治疗在 ASCUS 及 CIN I 方面均能够获得一定的临床效果。从临床疗效来看,方案二组与其余三组对比,疗效最好,差异有统计学意义($P<0.05$),充分肯定了匹多莫德口服溶液联合瑞贝生治疗宫颈高危型 HPV 感染患者的临床效果,与上述研究结果完全一致,可以作为临床研究治疗方案。

综上所述,阴道局部用药联合匹多莫德治疗 HPV 感染清除率及有效率明显比不用药自然转归高,尤其瑞贝生疗效最好,临床效果要明显优于其他治疗方案,不仅为宫颈高危型 HPV 感染提供了有效的支持,同时也

使宫颈癌的二级预防成为可能,值得在临床上推广。

参考文献

- [1] de Sanjose S, Brotons M, Pavón M A. The natural history of human papillomavirus infection[J]. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2018, 47: 2-13.
- [2] Xiong, Ying, et al. "Clearance of human papillomavirus infection in patients with cervical intra-epithelial neoplasia: A systemic review and meta-analysis." *Medicine* 99.46 (2020).
- [3] 陈锐, 赵健, 廖秦平. 复方沙棘籽油栓治疗宫颈 HPV 感染的临床观察[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(6): 530-532.
- [4] Bekkers, Ruud LM, et al. "Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer." *Reviews in medical virology* 14.2 (2004): 95-105.
- [5] 雷蕾. 匹多莫德联合干扰素治疗对宫颈人乳头瘤病毒感染患者免疫功能和复发的影响[J]. 中国病毒病杂志, 2017, 7(4): 303-308.
- [6] 孟雅丽. 对子宫颈上皮内 HPV 持续感染的非创伤性干预的实验性研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [7] 许娟秀, 吴海根. 宫颈上皮内瘤变 III 级与宫颈癌患者及其配偶人乳头状瘤病毒 16 型和 18 型感染情况[J]. 广西医学, 2020, 42(24): 3241-3243.
- [8] 施晓燕, 亓小利, 崔浩森. 子宫颈高危型 HPV 感染患者阴道分泌物的病原菌分布、耐药分析及对转归的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(12): 1456-1459.
- [9] 邵坤. 下生殖道高危型 HPV 感染与宫颈癌的相关性分析[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(24): 4190-4191.
- [10] 王斐, 王烈宏. 中西医结合治疗西宁地区宫颈高危型 HPV 感染 30 例疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(24): 234-235.
- [11] 陈卓. 化湿解毒扶正方联合瑞贝生治疗高危型宫颈 HPV 感染 65 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(17): 83-85.