

聚焦超声治疗宫颈持续高危型 HPV 感染

范秀芳¹, 唐郢², 杨晓¹, 王东², 李成志¹

1. 重庆医科大学生物医学工程系, 重庆 400016
2. 重庆市肿瘤医院, 重庆 400016

摘要 研究了聚焦超声用于治疗宫颈持续高危型 HPV 感染的有效性和安全性。通过入组跟踪研究方式, 将宫颈高危性 HPV 感染患者 90 例随机分为 3 组 (每组 30 例), 分别采用聚焦超声、干扰素治疗及假辐照, 分别于治疗后 3 个月、6 个月检测各组的缓解率、转阴率及无效率。结果显示: 治疗后 3 个月, 聚焦超声治疗组转阴率为 53.3%, 干扰素治疗组转阴率 48.3%。假辐照组转阴率为 31.0% ($P < 0.05$)。治疗后 6 个月, 聚焦超声治疗组转阴率为 86.2%, 干扰素治疗组转阴率 79.3%, 假辐照组转阴率 53.6%。与假辐照组对比, 聚焦超声及干扰素均能显著降低宫颈高危型 HPV 感染患者的 HPV 滴度 ($P < 0.05$), 聚焦超声与干扰素组疗效之间无显著差异 ($P > 0.05$)。由此得出结论: 聚焦超声能安全有效地控制宫颈高危型 HPV 的持续感染。

关键词 聚焦超声; 干扰素; 人乳头瘤病毒

中国分类号 Q681

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)13-0079-03

Clinical Study of Focused Ultrasound to Treat High-risk Cervical HPV Infection

FAN Xiufang¹, TANG Ying², YANG Xiao¹, WANG Dong², LI Chengzhi¹

1. Department of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
2. Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400016, China

Abstract In order to study the therapeutic effect of focused ultrasound on cervical High-Risk HPV (HR-HPV) infection, a total of 90 women with high-risk cervical HPV infection were divided randomly into the ultrasound group (30 cases), the interferon group (30 cases) and the control group with no treatment (30 cases). The remission, ineffective and negative rates were compared in the third and sixth months after treatment. It is shown that in the third month, the negative rate was 53.3% for the ultrasound group, 48.3% for the interferon treatment and 31.0% for the control group. In the sixth month, the negative rate was changed to 86.2% for the ultrasound group, 79.3% for the interferon treatment and 53.6% for the control group. Compared with the control group, both ultrasound and α -2b interferon can reduce the titre of HR-HPV ($P < 0.05$). There is no obvious difference between ultrasound and α -2b interferon groups ($P > 0.05$). The results show that the ultrasound treatment can control the infection of cervical HR-HPV effectively and safely.

Keywords focused ultrasound; interferon; human papilloma virus

0 引言

高危型人乳头状瘤病毒 (Human Papillomavirus, HPV) 感染是引起宫颈上皮内瘤变 (Cervical Intra-epithelial Neoplasia, CIN) 和子宫颈癌的主要原因^[1]。随着近年来 HPV 感染发病率的增加, 有效地治疗高危型 HPV 感染成为阻断 CIN 发展成宫颈癌的关键。干扰素具有抗病毒、抑制细胞分裂

与抗肿瘤和调节免疫活性, 在临床上已经广泛地应用于宫颈 HPV 感染的治疗。高强度聚焦超声 (High Intensity Focus Ultrasound, HIFU) 是近年来发展的一种无创性治疗新技术, 在宫颈糜烂和轻度宫颈上皮内瘤变的治疗当中疗效显著^[2-3]。本实验以假辐照组作为对照, 通过观察聚焦超声及干扰素治疗宫颈高危型 HPV 感染的临床转归, 探讨其治疗宫颈高危型

收稿日期: 2010-04-24

作者简介: 范秀芳, 硕士研究生, 研究方向为宫颈疾病、超声治疗学, 电子信箱: fxf69128848@163.com; 李成志 (通信作者, 中国科协所属全国学会个人会员登记号: M163100626), 教授, 研究方向为外阴阴道疾病、妇科肿瘤学、超声治疗, 电子信箱: licz@haifu.com.cn

HPV 感染的效果,为临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

入组对象:入组病例,患者年龄 25~66 岁($M=46$),共 90 例,经患者知情同意,随机分为 3 组(每组 30 例),分别给予聚焦超声治疗、干扰素治疗和假辐照,各组 HPV 滴度值经过多组计量资料秩和检验,均无统计学差异。

纳入标准:① 有性生活史的患者;② 宫颈阴道镜检查确定为宫颈上皮轻度不典型增生(CINI)及不伴有宫颈上皮内瘤变的 HPV 感染;③ 通过 HC-II 检查确定高危型 HPV 感染持续 3 个月为阳性;④ 在 3 个月内未接受过宫颈的物理治疗;⑤ 愿意接受治疗并已签署手术同意书者。

排除标准:① 阴道镜检查提示宫颈恶性病变者;② 同时患有任何严重疾病者;③ 孕妇及哺乳期妇女;④ 不能够接受随访的患者。

1.2 治疗方法

① 超声治疗组:采用重庆海扶(HIFU)技术有限公司生产的 CZF 型超声波治疗仪对宫颈进行单次治疗,超声治疗功率 3.5~4W。治疗时机:月经干净后 3~10d。操作经过:患者取膀胱截石位,常规消毒外阴、阴道及宫颈,治疗头与宫颈治疗面直接接触,专用耦合剂作介质,以宫口为圆心,环形连续扫描,速度 5~10mm/s,治疗范围覆盖整个宫颈,至整个宫颈面呈均匀充血水肿,宫颈外口出现轻度凹陷时停止扫描。治疗后保持外阴清洁,2 个月内禁性交和阴道灌洗。术后 3 个月、6 个月各进行随访检测宫颈分泌物的 HPV 滴度。② 干扰素治疗组:于非月经期,分别于宫颈 12、3、6、9 点部位注射重组人干扰素 α -2b(上海华新生物技术有限公司 300 万 IU/支)共 300 万 IU,隔日 1 次,共 10 次。治疗后处理同聚焦超声治疗组。③ 假辐照组:使用仪器及治疗参数和方法都同超声治疗组,但整个治疗过程都不踩脚踏开关,即整个治疗过程中均没有能量输出。治疗后处理同聚焦超声治疗组。

1.3 随访

1) 观察指标

所有患者均在门诊治疗及随访,记录治疗期间及治疗后出现的副反应,分别于治疗后 3 个月、6 个月随访并 HC-II 检

测宫颈分泌物的 HPV 滴度。

2) 疗效评价

转阴:相对发光度单位与标准阳性对照比值(RLU/CO) <1 ;缓解: RLU/CO 比值下降 2/3;无效: RLU/CO 比值无变化或增高。

1.4 统计学方法

检测结果采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗后 3 个月聚焦超声治疗组随访率 100%, 干扰素及假辐照组各 1 人失访,随访率 96.7%,3 组治疗结果经多组样本间 χ^2 检验,显示不同处理方式对宫颈 HPV 感染的作用存在统计学差异($P<0.05$);各组之间两两比较结果显示,聚焦超声组和干扰素组治疗后 3 个月对 HPV 感染的作用无显著差异($\chi^2=0.483, P=0.785$);聚焦超声和假辐照组之间比较差异有统计学意义($\chi^2=7.819, P=0.020$);干扰素和假辐照组之间比较也具有统计学意义($\chi^2=9.420, P=0.009$)。治疗后 6 个月聚焦超声组 1 人失访,随访率 96.7%,干扰素组随访率同前,假辐照组共 2 人失访,随访率 93.3%。两两比较结果,聚焦超声和干扰素组之间比较无显著差异($\chi^2=0.750, P=0.687$);聚焦超声和假辐照组之间存在显著差异($\chi^2=7.606, P=0.022$);干扰素组和假辐照组比较也存在统计学意义($\chi^2=6.123, P=0.047$)。

3 讨论

3.1 宫颈癌与高危型 HPV 感染的关系

HPV 是一种环状 DNA 双链病毒,分为高危型和低危型。感染低危型 HPV,主要引起生殖道、肛周皮肤和阴道下部的的外生性湿疣类病变、扁平湿疣类病变;高危型 HPV 主要导致宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的发生。高危型 HPV 宫颈感染常见于年轻、性活跃的妇女,这种感染大多是短暂的,且不引起临床症状。HPV 病毒感染后 12~30 个月中,70%~90% 的患者可自然清除^[4],但仍然有少数患者高危型 HPV 感染不能自身消退而持续感染,并可发展为宫颈上皮内瘤变,最终进展为浸润型宫颈癌。高危型 HPV 持续感染是宫颈癌和癌前病变发生的必要条件,早期阻断高危型 HPV 持续感染并及时治疗宫颈癌前病变,对于预防宫颈癌的发生具有重要意义。同时,宫颈

表 1 不同方法处理后 HPV 感染治愈、缓解及转阴情况

Table 1 Negative, remission and ineffective rates of HPV infection after different treatments

组别	例数	3 个月例数(%)			6 个月例数(%)		
		治愈	缓解	无效	治愈	缓解	无效
超声组	30	16(53.3)	11(36.7)	3(10)	25(86.2)	2(6.9)	2(6.9)
干扰素组	30	14(48.3)	13(44.8)	2(6.9)	23(79.3)	4(13.8)	2(6.9)
假辐照组	30	9(31.0)	8(24.1)	12(44.8)	15(53.6)	4(14.3)	9(32.1)

注:3 组之间 χ^2 检验为 $P<0.05$ 。

Note: Chi-square tests among different groups are $P<0.05$.

癌的发病及进展经历了一个长期过程,通常从发现高度病变到发展成癌,大约需要 10 年时间,这为研究合适的阻断 HPV 感染的方法以预防宫颈癌的发生提供了可能^[5]。

3.2 高危型 HPV 感染的临床治疗

HPV 感染机体后,机体的细胞免疫、体液免疫均降低,不能有效清除病毒,造成其持续感染。干扰素作为一类具有广泛生物学活性的蛋白质,临床常用于宫颈 CIN 及 HPV 感染的治疗^[6]。但由于病毒对于干扰素治疗后的反应受到了多种 HPV 蛋白表达的影响,临床应用干扰素治疗 HPV 感染的研究结果不尽相同,存在于细胞中完整的 HPV 病毒基因对于干扰素的抑制作用相对敏感,但来源于低分化的宫颈癌细胞中的 HPV 病毒对干扰素的治疗作用有耐受性^[7]。Leep 刀作为目前最常用的物理学治疗方法,其对宫颈的物理性切除导致宫颈长度缩短,增加了患者妊娠过程中出现早产和低体重儿的机率^[8]。

同时各种治疗方法的联合使用,包括干扰素与 Leep 刀的联合^[9],干扰素-中草药^[3]的联合使用也得到相应研究。但目前尚无疗效理想的治疗途径。

3.3 聚焦超声治疗宫颈疾病新技术

聚焦超声作为无创治疗的新技术,单次治疗宫颈糜烂的总有效率达到 94.7%^[8]。对于伴有 HPV 感染的宫颈上皮内瘤变,一次性治愈率达 93.3%^[3]。本实验中与对照组相比,聚焦超声对宫颈 HPV 感染的消退有明显的促进作用,与聚焦超声治疗后 6 个月转阴率可达到 75%,明显高于自然转归率,与前期研究结果相一致^[10]。

聚焦超声阻断宫颈高危型 HPV 感染的机制是多方面的。作为机械波,超声对病毒本身具有杀伤作用;其对宫颈炎或癌前病变的治疗作用消除了病毒存在的环境,也促进了病毒感染的消退。宫颈上皮细胞中 HPV DNA 的整合是致癌的主要机制,也是其逃脱机体免疫清除及药物作用的重要途径。聚焦超声由内而外地作用于宫颈组织,其焦点位于组织深部,不损伤宫颈上皮细胞,即对深部病变组织细胞的破坏有利于病毒 DNA 的暴露,同时被破坏的细胞及病毒碎片作为特异性的抗原可以增强宿主的免疫应答。这些其他物理治疗方法所不具有的特点都在其阻断高危型 HPV 持续感染的过程当中起到重要作用。

虽然聚焦超声与干扰素相比没有表现出更明显的治疗优势,但其具有提高机体免疫^[11]和清除病毒生存环境的双重作用,也克服了其他物理方法不能治疗单纯 HPV 感染的局限性,另外超声治疗具有可重复性,治疗后宫颈组织完整,阴道排液、阴道出血等副反应较小^[12],取代其他物理治疗方法与干扰素等药物结合,提高临床疗效也具有理论可行性。

聚焦超声治疗宫颈疾病的安全性已经得到了大量临床验证^[12]。对其停止治疗的指证和剂量的选择,目前临床上主要依靠宫颈的外观变化,虽直观却难以量化。也有利用测温仪检测治疗后宫颈局部的表面温度来进行量化的相关研究^[13],但更客观的量化指证还有待进一步的临床病例的验证。

4 结论

本实验通过对聚焦超声治疗组、干扰素治疗组和假辐照组进行对照研究,进一步探讨聚焦超声对宫颈高危型 HPV 感染的治疗作用。实验结果显示:聚焦超声应用于治疗 HPV 感染的转阴率在治疗后 3 个月达 53.3%,治疗后 6 个月达 86.2%。进一步说明聚焦超声对宫颈 HPV 感染的临床治疗具有可行性。由于聚焦超声治疗 HPV 感染尚处在初步探索阶段,完善的治疗剂量学及方法学,以及进行二次或多次治疗对其治疗效果的影响,与其他药物联合作用效果等都值得更深入地探讨。

参考文献 (References)

- [1] Bosch F X, Lorincz A, Muñoz N, *et al.* The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer [J]. *Clin Pathol*, 2002, 55: 244-265.
- [2] 肖雁冰, 孙丽君. 聚焦超声单次治疗慢性宫颈炎的疗效及影响因素[J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(1): 14-16.
Xiao Yanbing, Sun Lijun. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2007, 42(1): 14-16.
- [3] 周小飞, 付蓉花. 聚焦超声用于轻度宫颈上皮内瘤变治疗的临床研究[J]. 实用临床医学 2009, 10(3): 72-74.
Zhou Xiaofei, Fu Ronghua. *Practical Clinical Medicine*, 2009, 10(3): 72-74.
- [4] Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, *et al.* Population based study of HPV infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica[J]. *J Natl Cancer Ins*, 2002, 92: 464-474.
- [5] Ostor A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 1993, 12: 186-192.
- [6] Sikorski M, Zrubek H. Recombinant human interferon gamma in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with human papillomavirus (HPV) infection[J]. *Eur Gynaecol Oncol*, 2003, 24: 147-150.
- [7] Sen E, McLaughlin-Drubin M, Meyers C. Efficacy of two commercial preparations of interferon-alpha on human papillomavirus replication[J]. *Anticancer Research*, 2005, 25: 1091-1100.
- [8] Samson S L, Bentley J R, Fahey T J, *et al.* The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2005, 105: 325-332.
- [9] 张雪玉, 王凤莲. LEEP 联合 α -干扰素栓治疗宫颈病变的临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2002, 18(6): 377-378.
Zhang Xueyu, Wang Fenglian. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2002, 18(6): 377-378.
- [10] Li C Z, Wang Z B, Yang X. Feasibility of focused ultrasound therapy for recurrent cervicitis with high-risk human papillomavirus infection ultrasound[J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 34: 590-594.
- [11] 邹玉红, 叶欣. 高强度聚焦超声热疗与肿瘤免疫[J]. 中华超声医学杂志, 2005, 2(1): 45-47.
Zou Yuhong, Ye Xin. *Chinese Medical Journal*, 2005, 2(1): 45-47.
- [12] Chen J, Zhou D, Liu Y. A comparison between ultrasound therapy and laser therapy for symptomatic cervical ectopy[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2008, 34: 1770-1774.
- [13] 杨晓, 李成志. 聚焦超声单次治疗慢性宫颈炎的局部组织升温和疗效的关系[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(3): 281-284.
Yang Xiao, Li Chengzhi. *Journal of Chongqing Medical University*, 2008, 33(3): 281-284.

(责任编辑 王芷)