

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.02.026

聚焦超声对宫颈持续高危型 HPV 感染治疗的疗效研究*

牟燕,刘晓芳,许温馨,何泉江,何玉春,何佳[△]

(四川省遂宁市中心医院妇产科 629000)

[摘要] **目的** 探讨聚焦超声治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的安全性和有效性,为宫颈持续高危型 HPV 感染的治疗探寻安全有效的微创治疗模式。**方法** 选择该院 465 例持续高危型 HPV 感染的慢性宫颈炎患者,分 A 组(聚焦超声治疗)、B 组(干扰素泡腾阴道上药治疗)、C 组(单纯随访对照),比较 3 组治疗后 3、6 个月的宫颈评分及高危型 HPV 转阴率。**结果** A、B 组治疗后 3、6 个月宫颈评分较 C 组有明显改善,且两组 HPV 感染治疗有效率高于 C 组,其中 A 组 3、6 个月 HPV 治疗有效率(82.01%、91.01%)明显高于 B 组(62.50%、75.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 聚焦超声治疗宫颈高危型 HPV 感染转阴率高,可降低高危型 HPV 持续感染致宫颈癌的风险。

[关键词] 聚焦超声;人乳头瘤病毒;高危型;持续感染;转阴率

[中图分类号] R711.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)02-0281-04

Effects of focused ultrasound on the treatment of cervical persistent high-risk HPV infection*

MU Yan, LIU Xiaofang, XU Wenxin, HE Quanjiang, HE Yuchun, HE Jia[△]

(Department of Gynecology and Obstetrics, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the safety and efficacy of focused ultrasound on the treatment of cervical persistent high-risk HPV infection, and to explore the safe and effective minimally invasive treatment. **Methods** 465 cases of chronic cervicitis with persistent high-risk HPV infection were selected and divided into group A (focused ultrasound therapy), group B (interferon effervescent at vagina), group C (only followed-up as controls). Cervical score and the negative conversion ratio of high-risk HPV after 3 and 6 months were compared in these groups. **Results** Compared with group C, cervical score of group A and B significantly improved after 3 and 6 months. And the effective rate of HPV treatment in the two groups was higher than that in group C. The effective rate of HPV infective treatment at 3- and 6-month in group A (82.01%, 91.01%) was significantly higher than that in group B (62.50%, 75.00%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Focused ultrasound in the treatment of cervical high-risk HPV infection has a high negative conversion ratio, which reduces the risk of persistent infection.

[Key words] focused ultrasound; human papillomavirus; high risk type; persistent infection; negative conversion ratio

宫颈癌是常见妇科恶性肿瘤之一,其发病因素与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染密切相关,接近 90% 的宫颈上皮内瘤变和 99% 的宫颈癌组织发现有高危型 HPV 感染^[1-2]。持续高危型 HPV 感染是发生宫颈癌变的重要危险因素。随着越来越多的宫颈癌前病变和 HPV 感染被早期发现,HPV 感染和处于宫颈癌早期阶段的患者能够及时治疗^[3]。通过对存在 HPV 感染的慢性宫颈炎患者进行早期干预并随访,对预防宫颈癌有积极作用^[4]。目前对 HPV 感染的治疗尚无特效方法,传统的物理治疗有激光、微波、冷冻等^[5-6],其治疗时表面损伤重、创面脱痂易出血、并形成瘢痕影响分娩时宫颈扩张。对有生育要求的女性是不适宜的。聚焦超声治疗可在治

疗表层下病变组织时不破坏表面组织,达到靶区组织完全损毁,但不损伤靶外组织的效果^[7],其安全性及有效性已得到证实^[8-9]。本研究即采用聚焦超声治疗持续高危型 HPV 感染,并与药物对比研究其临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 12 月本院门诊就诊及宫颈病治疗中心常规行宫颈癌筛查的 465 例患者为研究对象。纳入标准:(1)常规行宫颈癌筛查,包括宫颈液基薄层细胞学检测(TCT)、HPV23 型 DNA 检测[采用第二代杂交捕获(HC-2)试验方法]、阴道镜的所有患者;(2)筛查人群中有高危型 HPV 感染患者,包括 16、18、31、33、35、45、51、52、56、

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会资助项目(16PJ528)。

作者简介:牟燕(1988—),主治医师,硕士,主要从事妇科肿瘤研究。

△ 通信作者,E-mail:603788342@qq.com。

58、61 型, ≥ 2 次高危型 HPV 检测阳性, 维持时间大于 1 年, 且 TCT 阴性及阴道镜检查满意, 确诊为宫颈持续高危型 HPV 感染者^[10]; (3) 阴道镜检查有中度以上宫颈糜烂; (4) 无急性生殖道炎症; (5) 近 3 个月内无药物等其他治疗史; (6) 有性生活史, 且充分知情同意, 能完成随访。排除标准: (1) 妊娠和哺乳妇女; (2) 未控制的糖尿病、甲状腺功能亢进或低下; (3) 严重的血液疾病、凝血功能异常、心脑血管疾病、免疫系统疾病等; (4) 对于干扰素药物过敏者。所有患者根据治疗意愿分 A、B、C 3 组, 其中 A 组 278 例采用聚焦超声治疗, B 组 112 例采用干扰素泡腾阴道上药治疗, C 组 75 例为单纯随访对照。收集 3 组患者年龄、孕产次、分娩方式、刮宫次数、月经、症状、体征等一般资料, 并收集 HPV 感染型别、白带常规检查、TCT、阴道镜检查情况等实验室数据。

1.2 方法

1.2.1 治疗方式

1.2.1.1 A 组 患者月经干净 3~7 d, 绝经后妇女近 7 d 无性生活。(1) 排空膀胱后取膀胱截石位, 常规消毒铺巾。(2) 暴露宫颈, 1% 聚维酮碘涂抹宫颈, 显示病变区域。(3) 执笔式握住宫颈治疗枪手柄(采用重庆海扶技术有限公司生产的 CZF 型超声波治疗仪, 功率 3.5~4.5 W, 根据病变设置好治疗参数), 治疗头上涂以适量介质后, 对准并紧贴宫颈外口, 启动脚踏开关, 治疗头在宫颈外口由内向外, 由病变部位向正常区域边缘按顺时针以 3~5 mm/s 匀速做环形渐开线扫描, 范围超过病变边缘 5 mm, 第 2 次按逆时针由内向外扫描整个病变区, 重复扫描 2~3 次。治疗面积缩小, 出现凹陷变硬或伴颜色改变为灰白时停止操作。(4) 术后嘱患者保持外阴清洁, 舒肤修复凝胶阴道上药 8 d, 每晚 1 次, 3 个月内禁止性生活、避免坐浴及阴道冲洗。

1.2.1.2 B 组 采用重组人干扰素 a2b 阴道泡腾胶

囊(上海华新生物高技术有限公司, 批准文号: 国药准字 S20050075, 80 万 IU/粒) 将胶囊置于阴道穹窿, 每晚 1 粒, 睡前使用。10 d 为 1 个疗程, 连续使用 3 个月。用药期间禁止坐浴和性生活, 经期停止用药。

1.2.1.3 C 组 单纯门诊随访。

1.2.2 观察指标 近期观察指标: 术后 1 个月随访登记包括阴道流液、阴道排液、腰骶部胀痛、腹痛、阴道分泌物情况。远期观察指标: 术后 3、6 个月复查阴道镜、白带常规、HPV DNA 检测; 术后 3、6 个月根据樊萍等^[11] 研究中慢性宫颈炎症状体征 4 级评分表进行评分, 见表 1。采用蔡和伶等^[12] 抗病毒疗效评价标准: (1) 转阴, HPV DNA 滴度降低于检测值 (< 1 RLU/CO); (2) 显效, 治疗前后定量数值下降 50% 以上; (3) 有效, 治疗前后定量数值下降 20% 以上; (4) 无效: 滴度上升或下降少于 20%。总有效率 = (转阴 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

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	碘染色
0 分	无	无	< 3	无	全着色
1 分	很少	偶有	$3 \sim < 3.5$	$< 1/3$	2/3 着色
2 分	中等量	频繁发生	$3.5 \sim < 4.5$	$1/3 \sim < 2/3$	1/3 着色
3 分	大量	每次	≥ 4.5	$\geq 2/3$	不着色

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验; 正态分布的计数资料以频数或百分率表示, 比较采用 χ^2 检验; 偏态分布的计数资料以中位数及四分位间距表示, 比较采用秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较 3 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。见表 2。

表 2 3 组一般资料比较

项目	A 组	B 组	C 组	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	39.25 \pm 6.62	40.70 \pm 6.82	39.75 \pm 6.46	0.074
生育次数 [中位数 (四分位间距), 次]	1.00 (1.00~1.75)	1.00 (1.00~2.00)	1.00 (1.00~1.75)	0.102
刮宫次数 [中位数 (四分位间距), 次]	2.00 (1.00~2.75)	2.00 (1.00~3.00)	2.00 (1.00~2.75)	0.115
性生活年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	24.00 \pm 7.02	25.00 \pm 6.62	25.00 \pm 6.32	0.607
性伴侣个数 [中位数 (四分位间距), 个]	1.00 (1.00~1.75)	1.00 (1.00~2.00)	1.00 (1.00~2.00)	0.126

2.2 3 组宫颈评分比较 3 组治疗前宫颈评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); A、B 组治疗前后各自比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后宫颈评分均降低; 治疗后 3、6 个月 A、B 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 A 组 3、6 个月宫颈评分均较 B 组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 3 组治疗后 3 个月临床疗效比较 A 组患者

HPV 总有效率为 82.01% (228/278), B 组为 62.50% (70/112), C 组为 26.67% (20/75), 其中 A 组转阴率明显高于 B 治疗组, A 组无效率明显低于 B 组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 3 组治疗后 6 个月 HPV 临床疗效比较 A 组患者 HPV 总有效率为 91.01% (253/278), B 组为 75.00% (84/112), C 组为 36.00% (27/75), 其中 A 组

转阴率明显高于 B 组, A 组无效率明显低于 B 组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 3 组宫颈评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A 组	10.90 ± 0.86	7.36 ± 1.19 ^a	6.40 ± 0.93 ^{ab}
B 组	11.05 ± 0.74	8.25 ± 1.42 ^{ac}	7.83 ± 1.17 ^{abc}
C 组	10.93 ± 1.39	10.80 ± 1.32 ^c	11.00 ± 1.07 ^c

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与治疗 3 个月比较; ^c: $P < 0.05$, 与 A 组比较

表 4 3 组治疗后 3 个月临床疗效比较 [n (%)]

组别	转阴	显效	有效	无效
A 组	154(55.39)	44(15.83)	30(10.79)	50(17.99)
B 组	38(33.93)	22(19.64)	10(8.93)	42(37.50)
C 组	8(10.67)	7(9.33)	5(6.67)	55(73.33)

表 5 3 组治疗后 6 个月临床疗效比较 [n (%)]

组别	转阴	显效	有效	无效
A 组	187(67.27)	50(17.99)	16(5.75)	25(8.99)
B 组	45(40.18)	25(22.32)	14(12.50)	28(25.00)
C 组	9(12.00)	8(10.67)	10(13.33)	48(64.00)

2.5 不良反应发生情况 A 组有 5 例患者术后 10 d 出现创面脱痂致阴道流血量增加, 予以阴道填塞 24 h 后症状缓解。

3 讨论

宫颈 HPV 感染的发生率国内报道不一, 杨贻平等^[13]研究显示高危型 HPV 感染率为 27.2%, 方莉等^[14]报道川东北地区高危型 HPV 感染率为 16.3%。持续高危型 HPV 感染引起宫颈癌的发病率为 2%~3%, 单纯高危型 HPV 感染率则为 97%~98%。从根本上解决宫颈癌的方法是采用疫苗作为病因预防^[15], 目前上市的 3 种 HPV 疫苗为 2、4、9 价, 适宜 9~26 岁无性生活的女性^[16], 可预防 HPV 感染, 但无法治疗已感染患者, 且无法针对所有型别的 HPV, 而对于已感染患者只能采取早期干预、定期随访。

研究证实, HPV 的分型检测与宫颈细胞学异常程度具有高度相关性^[17]。HPV 感染的自然清除时间为 12~24 个月, HPV 的清除与病毒负荷密切相关^[10], 未被机体清除的病毒会持续感染^[18]。随着宫颈癌筛查 TCT 及 HPV 的普及, 越来越多的 HPV 感染及宫颈癌前病变被发现, 而早期对持续高危型 HPV 感染进行干预, 可降低病毒负荷, 从而加快病毒清除。研究已证实, 早期干预后, 机体清除 HPV 感染的时间明显缩短^[4]。为此, 早期发现持续高危型 HPV 感染并进行干预, 对阻止宫颈病变进展具有重要作用。

目前治疗持续高危型 HPV 感染的常用方法有药物、物理及手术治疗, 其中药物治疗、物理治疗对少部

分患者有效。干扰素治疗机制主要是通过与靶细胞表面干扰素受体相结合, 阻止病毒蛋白质的合成、抑制病毒核酸的复制和转录而实现^[19]。各种治疗方式均有利弊, 没有一种治疗方法绝对优于其他方法^[20]。治疗方法的选择需基于病变残留、不良反应、经济成本, 以及患者年龄、生育要求等, 从而制订最合适的个体化治疗方案。

聚焦超声治疗是一种由内向外的微创治疗, 可在治疗表层下病变组织时不破坏表层组织, 实现靶区组织被完全损毁, 但不损伤靶外组织。其安全性及有效性已得到证实, 且具有较其他物理治疗创伤小、不良反应少等优势^[21]。王智彪^[22]比较聚焦超声与微波治疗宫颈柱状上皮异位的临床疗效及其不良反应, 结果显示聚焦超声在阴道出血率、阴道排液率、治愈率、总有效率方面优于微波, 在复发率方面, 二者相当。聚焦超声治疗后能够保持皮肤完整性, 不形成瘢痕, 可降低 HPV 病毒载量, 缩短病毒清除时间, 达到病毒转阴率。本研究中 5 例患者出现不良反应, 其中 3 例患者因术后食用活血食品, 2 例患者因行重体力劳动, 经局部压迫止血, 症状均缓解。

本研究将本院确诊的高危型 HPV 感染超过 1 年的慢性宫颈炎患者进行干预治疗, 通过对治疗后 3、6 个月的临床症状及 HPV 转阴率进行分析, 结果表明, 干预治疗的患者其临床症状及 HPV 转阴率明显提高。治疗后 3 个月聚焦超声治疗患者 HPV 总有效率及转阴率(82.01%、55.40%)明显高于干扰素治疗患者(62.50%、33.93%)。而治疗后 6 个月, 聚焦超声治疗患者 HPV 总有效率及转阴率为(91.01%、67.27%)仍高于干扰素治疗患者(75.00%、40.18%), 且聚焦超声治疗后 6 个月的总有效率较治疗后 3 个月有提高, 表明聚焦超声治疗后, 对患者 HPV 感染可持续起作用, 对持续高危型 HPV 感染的患者进行有效的干预可有效降低患宫颈癌风险。且从患者成本角度分析, 聚焦超声一次性治疗与干扰素阴道上药 3 个月疗程的费用等同, 聚焦超声治疗较干扰素阴道上药节约精力及时间, 对患者工作、生活影响小。

综上所述, 宫颈持续高危型 HPV 感染是宫颈癌发病的主要因素。聚焦超声治疗对宫颈高危型 HPV 感染治疗安全有效, 既清除了致癌因素, 阻断病变向宫颈癌发展, 又降低宫颈癌的发病率, 减轻患者心理焦虑, 惠及广大育龄期女性患者。聚焦超声治疗技术的开展, 为宫颈高危型 HPV 感染的治疗提供了一种新的治疗手段。

参考文献

[1] NILYANIMIT P, CHANSAENROJ J, KARALAK A, et al. Comparison of human papillomavirus (HPV) detection in urine and cervical swab samples using the HPV Geno-Array Diagnostic assay[J]. PeerJ, 2017, 5: e3910.

- [2] 雷红. 人乳头瘤病毒与宫颈癌发病相关性研究[J]. 中医临床杂志, 2016, 28(3): 324-327.
- [3] 任汐鹰, 江路, 冷方达, 等. 子宫颈癌前病变及人乳头瘤病毒感染患者心理状况评估[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(6): 565-568.
- [4] PETRY K U, HORN J, LUYTEN A, et al. Punch biopsies shorten time to clearance of high-risk human papillomavirus infections of the uterine cervix[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 318-324.
- [5] ZHANG W, ZHANG A, SUN W, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(21): e10864.
- [6] 王谨言, 王艳华, 关晓梅. 苦参、蛇床子、苍术等中药制剂联合干扰素 α -2b 治疗宫颈 HPV 感染的临床效果研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 195-196.
- [7] 杨燕梅, 刘明晖, 曾千红, 等. 聚焦超声治疗技术在妇科病变中的应用价值[J]. 中国临床研究, 2013, 26(1): 41-42.
- [8] 唐鄂, 周琦, 王冬. 聚焦超声治疗宫颈 HPV 感染的初步研究[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(5): 624-626.
- [9] 杨君, 王彬, 刘玉明, 等. 聚焦超声治疗合并高危型 HPV 感染的宫颈疾病可行性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2013, 29(5): 446-449.
- [10] GIORGI R P, CHINI F, BISANZI S, et al. Distribution of high and low risk HPV types by cytological status: a population based study from Italy[J]. Infect Agent Cancer, 2011, 6: 2.
- [11] 樊萍, 尹遇春, 杨艳, 等. 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[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(12): 1689-1691.
- [12] 蔡和伶, 肖筱, 周玲. 聚焦超声治疗宫颈高危型人乳头瘤样病毒感染的临床应用[J]. 临床超声医学杂志, 2011, 13(2): 118-120.
- [13] 杨赞平, 杨双双, 张莉萍. 重庆地区妇女高危型 HPV 感染现状及年龄的分层分布[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 249-250.
- [14] 方莉, 叶红, 许媛, 陈莹, 等. 四川东北部地区女性高危型人乳头瘤病毒感染情况分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(3): 352-354.
- [15] HOOI D J, LISSENBERG-WITTE B I, DE KONING M N C, et al. High prevalence of high-risk HPV genotypes other than 16 and 18 in cervical cancers of curacao: implications for choice of prophylactic HPV vaccine[J]. Sex Transm Infect, 2018, 94(4): 263-267.
- [16] CHELIMO C, WOULDES T A, CAMERON L D, et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV) genital warts and cervical cancer[J]. J Infect, 2013, 66(3): 207-217C.
- [17] 胡佳贞. 人乳头瘤病毒感染分型检出情况与宫颈细胞学异常程度的关系[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 767-770.
- [18] ROBINSON W R, HAMILTON C A, MICHAELS S H, et al. Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184(4): 538-543.
- [19] 刘青云, 徐成康. 辛复宁栓剂配合聚焦超声治疗重度宫颈糜烂的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(02): 154-155.
- [20] 陈伟峰, 吴坤宝, 连治国, 等. 人乳头瘤病毒疫苗研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(20): 2369-2375, +2400.
- [21] 郭菊芳. 聚焦超声与射频治疗宫颈炎相关疾病的临床随机对照研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [22] 王智彪. 聚焦超声治疗技术在妇科领域的研究与应用[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(9): 638-640.

(收稿日期: 2018-07-18 修回日期: 2018-09-01)

(上接第 280 页)

- HIV infection: clinical and virological outcomes in Southern African adults[J]. AIDS, 2008, 22(16): 2117-2125.
- [11] SAX P E, TIERNEY C, COLLIER A C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results[J]. J Infect Dis, 2011, 204(8): 1191-1201.
- [12] 姚仕堂, 杨锦, 周琳, 等. 云南省德宏州抗病毒治疗艾滋病患者血浆病毒载量及耐药研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(4): 411-416.
- [13] DIOP S A, FORTES-DÉGUÉNONVO L, SEYDI M, et al. Efficacy and tolerance of tenofovir-lamivudine-efavirenz combination in HIV-1 patients in Fann teaching hospital in dakar[J]. Bull Soc Pathol Exot, 2013, 106(1): 22-26.
- [14] 李健健, 杨绍敏, 张米, 等. 云南省 2007-2012 年 HIV/AIDS 高效联合抗病毒治疗效果及药物不良反应分析[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(10): 1045-1046.
- [15] MAMAN D, PUJADES-RODRIGUEZ M, NICHOLAS S, et al. Response to antiretroviral therapy: improved survival associated with CD4 above 500 cells/ μ L[J]. AIDS, 2012, 26(11): 1393-1398.
- [16] MILLS E J, BAKANDA C, BIRUNGI J, et al. The prognostic value of baseline CD4 (+) cell count beyond 6 months of antiretroviral therapy in HIV-positive patients in a resource-limited setting[J]. AIDS, 2012, 26(11): 1425-1429.
- [17] TARWATER P M, MARGOLICK J B, JIN J, et al. Increase and plateau of CD4T-cell counts in the 3(1/2) years after initiation of potent antiretroviral therapy[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001, 27(2): 168-175.

(收稿日期: 2018-06-08 修回日期: 2018-08-21)