

重组人干扰素 α -2b治疗宫颈糜烂合并人乳头瘤病毒感染的临床观察

蒋晓蓉*, 孟以秀, 彭玲[#](重庆市开州区人民医院妇科, 重庆 405499)

中图分类号 R711.3;R711.74 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)03-0331-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.13

摘要 目的:观察重组人干扰素 α -2b治疗宫颈糜烂合并人乳头瘤病毒(HPV)感染的疗效和安全性。方法:81例宫颈糜烂合并HPV感染患者随机分为对照组(40例)和观察组(41例)。两组患者均于月经干净后3~7 d行微波治疗,微波治疗后3 d,对照组患者给予保妇康栓剂1粒,睡前置于阴道深部,每日1次,连用14 d。观察组患者在对照组治疗的基础上给予重组人干扰素 α -2b凝胶1 g,每日1次,连用14 d。观察两组患者的临床疗效,HPV转阴率,治疗前后特异性转录因子(T-bet、GATA3、T-bet/GATA3、FoxP3)水平、炎症因子[白细胞介素(IL)-2、 γ 干扰素(IFN)- γ 、IL-4、IL-10、转化生长因子(TGF)- β_1 、IFN- γ /IL-4]水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率、HPV转阴率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者T-bet、T-bet/GATA3、IL-2、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者GATA3、FoxP3、IL-4、IL-10、TGF- β_1 水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,重组人干扰素 α -2b治疗宫颈糜烂合并HPV感染的疗效和安全性均较好,可提高HPV转阴率。

关键词 重组人干扰素 α -2b;宫颈糜烂;人乳头瘤病毒;疗效;安全性;特异性转录因子;炎症因子

Clinical Observation of Recombinant Human Interferon α -2b in the Treatment of Cervical Erosion Combined with Human Papillomavirus Infection

JIANG Xiaorong, MENG Yixiu, PENG Ling (Dept. of Gynecology, People's Hospital of Chongqing Kaizhou District, Chongqing 405499, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of recombinant human interferon α -2b in the treatment of cervical erosion combined with human papillomavirus (HPV) infection. METHODS: 81 patients with cervical erosion combined with HPV infection were randomly divided into control group (40 cases) and observation group (40 cases). All patients received microwave therapy after 3-7 d of menstruation, control group was given Baofukang suppository 1 granule in deep vagina before going to bed after 3 d, once a day, for 14 d. Observation group was additionally given Recombinant human interferon α -2b gel 1 g, once a day, for 14 d. The clinical efficacy, HPV negative conversion rate, specific transcription factor levels (T-bet, GATA3, T-bet/GATA3, FoxP3), inflammatory cytokine levels [interleukin (IL)-2, gamma interferon (IFN)- γ , IL-4, IL-10, transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), IFN- γ /IL-4] before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate and HPV negative conversion rate in observation group were significantly higher than control group, with statistical significances ($P<0.05$). After treatment, T-bet, T-bet/GATA3, IL-2, IFN- γ , IFN- γ /IL-4 levels in 2 groups were significantly higher than before, and observation group was higher than control group; GATA3, FoxP3, IL-4, TGF- β_1 levels were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, with statistical significances ($P<0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions in 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, recombinant human interferon α -2b has good efficacy and safety in the treatment of cervical erosion combined with HPV infection, increase the removal of the HPV.

KEYWORDS Recombinant human interferon α -2b; Cervical erosion; Human papillomavirus; Efficacy; Safety; Specific transcription factor; Inflammatory cytokine

宫颈糜烂是妇科常见慢性炎症,严重者可发展为宫颈上皮内瘤变或癌症。人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)是促进宫颈糜烂发生与发展的一个重要诱因。据悉,70%以上的宫颈糜烂患者能够依靠自身的

免疫系统清除HPV,少数患者由于感染持续存在,很容易进入“宫颈炎-上皮内瘤变-原位癌-浸润癌-转移癌”这一阶梯式病变过程^[1]。研究表明,生殖道局部免疫微环境异常是导致HPV免疫逃逸和持续感染的重要原因^[2]。其中,1型辅助性T细胞(Th1)/2型辅助性T细胞(Th2)比例平衡及调节性T细胞(FoxP3)功能失调是当前研究的热点。重组人干扰素 α -2b是一类体外合成的高活性蛋白多肽,可与病毒细胞表面的干扰素受体结合

* 副主任医师。研究方向:妇科肿瘤。电话:023-52663962。

E-mail:104378916@qq.com

[#] 通信作者:副主任医师。研究方向:妇科肿瘤。电话:

023-52663962

来阻止蛋白质合成,发挥抗病毒作用;此外,该药还能调整T淋巴细胞比例,增强局部细胞免疫功能^[3-4]。目前,关于重组人干扰素 α -2b是否能够调整Th1/Th2平衡及FoxP3细胞功能国内外鲜有报道。为此,在本研究中笔者观察了重组人干扰素 α -2b治疗宫颈糜烂合并HPV感染的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年7月—2016年6月我院妇科收治的81例宫颈糜烂合并HPV感染患者,年龄29~51岁,平均(41.54±6.12)岁;体质指数18.4~27.1 kg/m²,平均(23.54±4.34)kg/m²;宫颈糜烂程度:轻度21例、中度49例、重度11例。按随机数字表法将所有患者分为对照组(40例)和观察组(41例)。两组患者年龄、体质指数、宫颈糜烂程度等基本资料比较,差异均无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄,岁	体质指数,kg/m ²	糜烂程度,例			HPV类型
				轻度	中度	重度	HPV16/HPV18
观察组	41	41.43±6.01	23.35±4.64	10	27	4	20/21
对照组	40	41.47±7.11	23.80±4.24	11	22	7	23/17
t/χ^2		0.274	0.511		1.364		0.618
P		0.392	0.306		0.243		0.432

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①均符合《妇产科学》中宫颈糜烂的诊断标准^[5];②HPV阳性。排除标准:①有阴道出血症状患者;②干扰素不耐受患者;③合并有免疫系统疾病或糖尿病、冠心病或可能导致全身炎症反应的其他疾病患者;④生殖道急性炎症患者;⑤近3个月有宫颈糜烂或HPV治疗史患者。

1.3 治疗方法

两组患者均于月经干净后3~7 d,采用MTC-3H型微波治疗仪(上海维世康医用电子有限公司)进行治疗。消毒外阴和阴道后,窥阴器协助下清理宫颈分泌物,置入微波治疗仪,根据患者病情选择功率,至糜烂面凝固呈白色或黄色痂壳样为止。微波治疗后3 d,对照组患者给予保妇康栓剂(海南碧凯药业有限公司,规格:1.74 g/粒,批准文号:国药准字Z46020058)1粒,睡前置于阴道深部,每日1次,连用14 d。观察组患者在对照组治疗的基础上给予重组人干扰素 α -2b凝胶[兆科药业(合肥)有限公司,规格:10万U/g,批准文号:国药准字S20010054]1 g,每日1次,连用14 d。

1.4 观察指标

观察两组患者的HPV转阴率,治疗前后特异性转录因子(T-bet、GATA3、T-bet/GATA3、FoxP3)水平、炎症因

子[白细胞介素(IL)-2、 γ 干扰素(IFN)- γ 、IL-4、IL-10、转化生长因子(TGF)- β_1 、IFN- γ /IL-4]水平及不良反应发生情况。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测炎症因子水平(试剂盒均由南京森贝伽生物科技有限公司提供)。HPV转阴率=转阴例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 疗效判定标准

痊愈:临床症状与体征、糜烂面全部消失,宫颈光滑;显效:临床症状与体征明显减轻,糜烂面缩小三分之二以上;有效:临床症状与体征有所减轻,糜烂面缩小三分之一以上;无效:未达上述标准。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[6]。

1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。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 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	41	29(70.73)	5(12.20)	3(7.31)	4(9.76)	90.24*
对照组	40	22(55.00)	3(7.50)	3(7.50)	12(30.00)	70.00

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group, * $P < 0.05$

2.2 两组患者HPV转阴率比较

观察组患者有27例转阴,转阴率为65.85%;对照组患者有17例转阴,转阴率为42.50%;观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后特异性转录因子水平比较

治疗前,两组患者特异性转录因子水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者T-bet、T-bet/GATA3水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者GATA3、FoxP3水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3、图1。

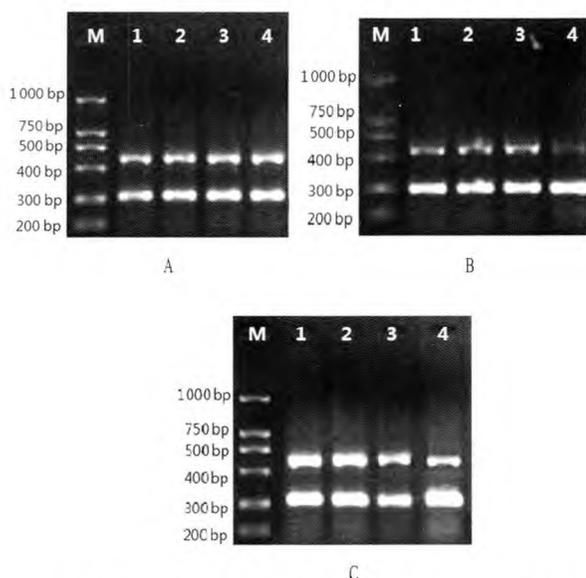
表3 两组患者治疗前后特异性转录因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of specific transcription factor levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	T-bet	GATA3	T-bet/GATA3	FoxP3
观察组	41	治疗前	0.23±0.06	0.59±0.09	0.38±0.06	0.72±0.12
		治疗后	0.45±0.09**	0.42±0.08**	1.07±0.12**	0.51±0.08**
对照组	40	治疗前	0.24±0.05	0.61±0.10	0.39±0.08	0.75±0.11
		治疗后	0.38±0.08*	0.50±0.07*	0.77±0.11*	0.57±0.09*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, * $P < 0.05$



A.T-bet;B.GATA3;C.FoxP3;M.Marker;1. 对照组治疗前;2. 观察组治疗前;3. 对照组治疗后;4. 观察组治疗后

A.T-bet; B.GATA3; C.FoxP3; M.Marker; 1.control group before treatment; 2.observation group before treatment; 3.control group after treatment; 4.observation group after treatment

图1 反转录-聚合酶链反应电泳图

Fig 1 Electrophoresis image of RT-PCR

表4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of inflammatory cytokine levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	IL-2,ng/L	IFN- γ ,ng/L	IL-4,ng/L	IL-10,ng/L	IFN- γ /IL-4,%	TGF- β_1 ,ng/L
观察组	41	治疗前	10.22 \pm 1.52	9.47 \pm 0.87	25.38 \pm 3.17	16.75 \pm 0.88	0.37 \pm 0.08	35.38 \pm 4.27
		治疗后	18.53 \pm 1.61**	16.38 \pm 1.27**	17.35 \pm 1.57**	9.14 \pm 1.54**	0.94 \pm 0.18**	21.53 \pm 3.47**
对照组	40	治疗前	10.52 \pm 1.62	9.35 \pm 0.73	26.55 \pm 4.27	16.62 \pm 0.84	0.35 \pm 0.06	36.75 \pm 4.62
		治疗后	13.62 \pm 1.71*	12.55 \pm 1.13*	21.15 \pm 2.37*	10.82 \pm 1.75*	0.59 \pm 0.11*	25.68 \pm 3.54*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. control group, ** $P < 0.05$

功能失调在宫颈HPV感染中的介导作用^[7-8],Th1/Th2平衡向Th1漂移和CD4⁺、CD25⁺、FoxP3细胞增多均是促进宫颈疾病恶性发展的重要因素。

保妇康栓剂为纯中药制剂,主要成分为莪术油和冰片,莪术油具有抗菌、抗病毒的作用,临床可用于治疗霍乱、感冒等多种感染性疾病;冰片可活血消痛,临床多用于治疗疮疡肿痛、溃后不敛等。保妇康栓剂在宫颈糜烂的临床治疗中已取得了一定的成效,但对HPV感染的针对性不强,单独治疗宫颈糜烂合并HPV感染的疗效尚不理想^[9-10]。

重组人干扰素 α -2b是临床治疗宫颈糜烂的常用药物之一,干扰素是病毒进入机体后诱导宿主细胞产生的反应物,其主要生理作用为促进免疫细胞发挥免疫功能,抵抗病毒感染。研究表明,重组人干扰素 α -2b能够增强自然杀伤细胞、巨噬细胞、外周血单核细胞等多种免疫细胞的活性,调节T细胞和B细胞分化,增加或诱导细胞表皮主要组织相容复合物抗原的表达,具有广谱抗病毒作用^[11]。

2.4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗前,两组患者炎症因子水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者IL-2、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者IL-4、IL-10、TGF- β_1 水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

2.5 不良反应

观察组患者出现1例局部灼热感,不良反应发生率为2.44%;对照组患者出现2例局部灼热感,不良反应发生率为5.00%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.001, P = 0.983$)。出现的不良反应均在1周左右自行消失,均未见严重不良反应发生。

3 讨论

作为世界排名第二的女性癌症杀手,99%的宫颈癌与高危型HPV感染有关。HPV是一种嗜上皮性病毒,主要寄居于宫颈上皮细胞,并随上皮细胞的成熟分化完成自身的复制与繁殖。正常宫颈一般可在短期内通过自身免疫功能清除HPV,但也有一小部分因局部免疫微环境异常,长期处于病毒感染和免疫功能损害的恶性循环中^[6]。目前,已有学者证实Th1/Th2平衡与FoxP3细胞

T-bet和GATA3分别是调控Th1细胞及Th2细胞发育与功能的特异性上游转录因子。研究表明,T-bet主要表达于Th1细胞分化和发育的早期阶段,在Th2细胞中几乎不表达;而GATA3相反,其高表达于Th2细胞,当CD4⁺分化为Th1细胞时表达下调,在成熟Th1细胞中几乎不表达^[12]。可见,T-bet和GATA3的表达强弱与Th1、Th2的细胞数量密切相关。FoxP3是FoxP3细胞的特异性核心转录因子^[13],在数量和功能方面的波动与FoxP3、Treg细胞高度一致。

本研究结果显示,治疗后,两组患者T-bet、T-bet/GATA3水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者GATA3、FoxP3水平均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,在常规治疗的基础上,重组人干扰素 α -2b能够调整Th1/Th2与CD4⁺、CD25⁺、FoxP3细胞数量。观察组患者总有效率、HPV转阴率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。这提示,在常规治疗的基础上,重组人干扰素 α -2b治疗宫颈糜烂合并HPV感染的疗效显

著,可显著提高HPV转阴率。

另外,免疫细胞主要通过自身分泌的细胞因子发挥生物学活性,其中Th1细胞主要分泌IL-2和IFN- γ 等,在抗肿瘤和抗病原体的免疫方面起积极作用。Th2细胞主要分泌IL-4和IL-10等,可增强对感染的敏感性,但过高分泌时可抑制Th1细胞的功能^[14]。目前,临床试验中多以IFN- γ /IL-4作为衡量Th1/Th2功能状态的指标。FoxP3细胞多分泌TGF- β_1 ,健康生理状态下可防止免疫系统对自身抗原的反应,预防自身免疫性疾病的发生,病理条件下则是肿瘤和病原菌发生免疫逃逸的重要原因^[15]。既往已有研究证实,HPV感染者外周血和宫颈局部IL-2和IFN- γ 水平均显著低于健康人群,IL-4、IL-10与TGF- β_1 水平均显著高于健康人群^[16-17]。本研究结果显示,治疗后,两组患者IL-2、IFN- γ 、IFN- γ /IL-4水平均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组;IL-4、IL-10、TGF- β_1 水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,在常规治疗的基础上,重组人干扰素 α -2b可调整Th1/Th2及FoxP3细胞的功能状态。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。这提示,重组人干扰素 α -2b治疗宫颈糜烂合并HPV感染的安全性较好。

综上所述,在常规治疗的基础上,重组人干扰素 α -2b治疗宫颈糜烂合并HPV感染的疗效和安全性均较好,能调节患者T细胞数量及活性,提高HPV转阴率。本研究局限性:(1)样本量较小,仅涵盖了HPV16和HPV18型患者,不同HPV型对治疗药物的敏感性不一致,患者对HPV的免疫也存在个体化因素,导致结果存在偏倚;(2)观察时间较短,缺乏长期随访资料,未观察HPV复发情况。故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Ojiyi E, Dike I, Okeudo C, *et al.* Local risk factors in genital human papilloma virus infection in cervical smears [J]. *Ann Med Health Sci Res*, 2013, 3(4): 529-535.
- [2] 洪慧,王鹤.HPV16、58型感染导致宫颈微环境中免疫因子变化及宫颈细胞中病毒整合的初步研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(10): 1378-1382.
- [3] 于筱卿,赵瑾,王国庆,等.干扰素联合重组人干扰素 α -2b凝胶对HPV持续阳性的效果观察[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(1): 98-100.
- [4] 胡爱勤,王金华.重组人干扰素 α -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.
- [5] 乐杰.妇产科学[M].4版.北京:人民卫生出版社,1996: 255.
- [6] Senba M, Mori N. Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection [J]. *Oncol Rev*, 2012, 6(2): e17.
- [7] Han YW, Singh SK, Eo SK. The Roles and perspectives of toll-like receptors and CD4⁺ helper T cell subsets in acute viral encephalitis [J]. *Immune Netw*, 2012, 12(2): 48-57.
- [8] 徐又先,袁林.从Th1/Th2角度探讨二黄散对伴有HPV感染的CIN I患者宫颈局部微环境影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(5): 962-965.
- [9] 李美霞,薛慧英,陈健萍,等.重组人干扰素 α -2b联合保妇康栓对人乳头状瘤病毒感染患者疗效及免疫功能的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(14): 3296-3298.
- [10] 贾和庆.保妇康栓与重组人干扰素 α -2b凝胶应用于宫颈糜烂中的疗效观察[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2015, 23(2): 143-144.
- [11] 吴永茂.重组干扰素 α -2b栓联合保妇康栓治疗宫颈高危型乳头瘤病毒亚临床感染疗效观察[J]. *新中医*, 2015, 47(9): 145-146.
- [12] Yu F, Sharma S, Edwards J, *et al.* Dynamic expression of T-bet and GATA3 by regulatory T cells maintains immune tolerance [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(2): 197-206.
- [13] Hossain DMS, Panda AK, Chakrabarty S, *et al.* MEK inhibition prevents tumour-shed transforming growth factor- β -induced T-regulatory cell augmentation in tumour milieu[J]. *Immunology*, 2015, 144(4): 561-573.
- [14] Iyer SS, Cheng G. Role of Interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 32(1): 23-63.
- [15] 蒋艳萍,曹来英,洛若愚.Treg细胞和IDO在HPV感染相关宫颈疾病组织中表达及意义[J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(1): 32-35.
- [16] 洪慧,王鹤,贾超颖,等.HR-HPV感染后宫颈微环境中免疫炎症因子变化[J]. *安徽医学*, 2014, 35(1): 9-12.
- [17] Scott ME, Shvetsov YB, Thompson PJ, *et al.* Cervical cytokines and clearance of incident human papillomavirus infection: hawaii HPV cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(5): 1187-1196.

(收稿日期:2016-07-03 修回日期:2016-11-16)

(编辑:陈宏)