

冷冻联合重组人干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶治疗青年女性慢性宫颈炎的疗效

陈 辉

(河南工业大学医院,河南 郑州 450001)

[摘要] 目的:探讨冷冻疗法联合重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶治疗青年女性慢性宫颈炎(chronic cervicitis,CCV)的效果及对炎症因子和免疫指标的影响。**方法:**将108例慢性宫颈炎青年患者随机分为对照组、观察组,每组54例。对照组采用冷冻疗法;观察组在使用冷冻疗法基础上加用重组人干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶。比较两组患者治疗后疗效差异,比较两组患者治疗前及治疗20d后临床症状评分、血清中炎症相关因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)],氧化应激相关指标[超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase,SOD)、丙二醛(MDA)],内皮生长因子C(VEGF-C)水平变化,记录不良反应及半年内复发率。**结果:**经治疗20d后,两组患者治愈率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组患者总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者临床症状评分、血清炎症相关因子(IL-1 β 、IL-6、IL-17)及MDA、VEGF-C水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组上述指标均低于对照组($P < 0.05$);氧化应激相关指标SOD水平较治疗前升高,且观察组高于对照组($P < 0.05$);观察组半年复发率低于对照组($P < 0.05$)。**结论:**冷冻疗法联合重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶治疗CCV疗效优于单一冷冻疗法,可降低半年复发率,有利于改善机体氧化应激状态及减轻炎症反应。

[关键词] 冷冻疗法;重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶;慢性宫颈炎;疗效

DOI: 10.16833/j.cnki.jbmc.2021.09.009

Effects of cryotherapy combined with recombinant human interferon $\alpha-2b$ gel on efficacy of young women with chronic cervicitis

CHEN Hui

(Hospital of Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the efficacy of cryotherapy combined with recombinant interferon $\alpha-2b$ gel in the treatment of young women with chronic cervicitis (CCV) and its effects on inflammatory factors and immune indicators. **Methods:** 108 young patients with chronic cervicitis were randomly divided into the control group and the test group, with 54 cases in each group. The control group were given cryotherapy only, while the test group were given recombinant human interferon $\alpha-2b$ gel on the basis of cryotherapy, with the efficacy after treatment, the clinical symptoms scores, serum inflammation-related factors [interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17)], oxidative stress-related indicators [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA)] and vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) compared between the two groups before treatment and after 20 d of treatment, and the adverse reactions and the recurrence rates within six months

recorded. **Results:** After 20 d of treatment, there was a statistical significance in the curative rate between the two groups ($P < 0.05$), but there was no statistical difference in the total effective rate between the two groups ($P > 0.05$). The clinical symptom scores, the levels of serum inflammation-related factors (IL-1 β , IL-6, IL-17), MDA and VEGF-C in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the above indicators in the test group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The level of oxidative stress-related indicator SOD was higher than that before treatment, and the level in the test group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The recurrence rate within 6 months in the test group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Cryotherapy combined with recombinant interferon α -2b gel in the treatment of CCV has a better efficacy than single cryotherapy and can reduce the recurrence rate within 6 months, improve the body's oxidative stress status and reduce inflammatory response.

KEY WORDS Cryotherapy; Recombinant interferon α -2b gel; Chronic cervicitis; Efficacy

慢性宫颈炎(chronic cervicitis, CCV)是一种具有高发率特点的妇科疾病,常由宫颈的急性炎症迁延发展而来。CCV 若得不到及时有效治疗,炎症可蔓延波及临近脏器,病情严重者可引起不孕甚至诱发癌变^[1]。据我国临床研究统计,青年群体较老年群体中 CCV 发病率更高^[2]。冷冻疗法是运用物理干预手段人为降低病变局部温度,使病变组织变性、坏死并脱落的一种治疗手段,用于 CCV 治疗疗效确切,安全性较高,且有助于维持子宫颈微生态的平衡^[3]。然而,冷冻治疗受操作技术的影响较大,容易造成病变部位处理不彻底^[4]。重组人干扰素 α -2b 凝胶具有抗炎、调节免疫等作用^[5],常作为 CCV 的临床常用治疗药物。本研究旨在探讨冷冻与重组人干扰素 α -2b 凝胶联合在治疗青年女性 CCV 中的应用价值,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月来本院就诊的 108 例年龄 ≤ 35 岁的青年慢性宫颈炎患者为研究对象,随机分为对照组与观察组,每组 54 例。两组一般资料均衡,各项指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。纳入标准:(1) 年龄 ≤ 35 岁;(2) 符合第 8 版《妇产科学》^[6] 中慢性宫颈炎的诊断标准,且经现代临床辅助检查确诊;(3) 病程 > 1 年;(4) 宫颈糜烂程度为中度以上;(5) 自愿参加本研究,并签署知情同意

书。本研究符合伦理要求(批号:2017032610)。排除标准:(1) 有重大基础疾病及恶性肿瘤患者;(2) 对本研究涉及药物或方法不耐受者;(3) 近 3 月内有激素类药物、免疫抑制剂及其他抗病毒药物服用史患者;(4) 孕产妇及哺乳期妇女。剔除标准:(1) 依从性差,私自偏离既定的治疗方案者;(2) 误服其他药物;(3) 发生重大不良反应或不良事件,影响研究进程者;(4) 中途要求退出者;(5) 自动中断联系无法完成随访者。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	N	年龄 (岁)	病程 (年)	孕产史(n)		合并 HPV 感染(n)		宫颈糜烂程度(n)	
				有	无	有	无	中度	重度
观察组	54	27.12 \pm 6.87	1.52 \pm 0.34	29	25	48	6	24	30
对照组	54	26.34 \pm 7.46	1.48 \pm 0.29	31	23	45	9	26	28
t/χ^2		0.565	0.658	0.150		0.697		0.149	
P		0.573	0.512	0.699		0.404		0.700	

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 本研究所用重组干扰素 α -2b 凝胶由兆科药业(合肥)有限公司生产(国药准字 S20020079,规格:1.0 \times 10⁵ IU/g)。本研究所用多功能冷冻治疗仪由东西仪(北京)科技有限公司生产制造,型号:wi72297。对照组治疗方法:在患者月经干净后第 3 d,患者截石位卧于治疗床上,常规消毒处理后用扩阴器扩张阴道充分暴露施术部位,在病损周围放置被无菌生理盐水浸湿的棉球,以防发生传导性冻伤,选择合适大小的冷冻治疗探头,经生理盐水润滑后经阴道置入宫颈贴合病变部位,开机

冷冻3 min后停止,解冻复温5 min,重复上述操作1次,待冷宫颈组织复温并自动与探头分离后,将探头取出。观察组治疗方法:在上述冷冻治疗后当天,开始使用重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶治疗。用药前使用0.5%高锰酸钾洗净外阴,使用妇科专用一次性推进器将重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶送至阴道穹窿部,将药物注入后退出。每隔1 d睡前使用1次,每次用量1 g,疗程20 d。

1.2.2 疗效评估 治疗20 d后,对两组患者临床疗效进行评估。治愈为患者临床症状基本消失,患者阴道镜检查结果显示宫颈光滑、糜烂面完好愈合;显效为患者临床症状显著改善,患者阴道镜检查结果显示糜烂面愈合部分 $>1/2$;有效为患者临床症状减轻,患者阴道镜检查结果显示糜烂面愈合部分 $>1/2$;无效为患者临床症状、糜烂面部分均无明显好转。总有效率 = [(总例数 - 无效例数) / 总例数] \times 100.0%。

1.2.3 临床症状评分 治疗前及治疗20 d后,对两组患者临床症状进行评分,以患者阴道分泌物、外阴瘙痒、阴道异常流血及宫颈病灶范围进行评分,根据症状严重程度分为无、轻、中、重4级,分别记为0、1、2、3分,以上各项得分相加之和为总评分,总评分越高,表示患者症状越重。

1.2.4 相关因子检测 治疗前及治疗20 d后,于清晨取患者空腹静脉血约5 mL,高速离心获得血清,保存于 -80°C 冰箱等待检测。采用ELISA法检测两组患者血清标本及阴道灌洗液标本中炎症相关因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)]、氧化应激相关指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]、血管内皮生长相关因子[血管内皮生长因子C(VEGF-C)]水平。上述ELISA试剂盒均购自南京建成生物工程技术有限公司。

1.3 观察指标 比较两组患者治疗后疗效差异,比较两组患者治疗前及治疗20 d后临床症状评分、血清中炎症相关因子(IL-1 β 、IL-6、IL-17)、氧化应激相关指标(SOD、MDA)、血管内皮生长相关因子(VEGF-C)变化水平,记录不良反应,统计半年内

复发率。

1.4 统计学分析 采用SPSS 20.0统计学软件处理数据,临床症状评分采用($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后疗效比较 经治疗20 d后,两组患者治愈率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 9.010, P = 0.029$),两组患者总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗后疗效比较 [n(%)]

组别	N	治愈		显效		有效		无效		总有效率	
		n	率(%)	n	率(%)	n	率(%)	n	率(%)	n	率(%)
观察组	54	23	42.59 ^a	20	37.04	7	12.96	4	7.41	50	92.59
对照组	54	9	16.67	30	55.56	8	14.81	7	12.96	47	87.04
χ^2							0.911				
P							0.340				

注:a为与同期对照组比较, $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后临床症状评分比较 经治疗20 d后,两组患者临床症状评分均降低($P < 0.05$),且观察组评分均低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后临床症状评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	时间	阴道分泌物	外阴瘙痒	阴道异常流血	宫颈病灶范围	总评分
观察组	54	治疗前	3.27 \pm 0.69	3.16 \pm 0.37	2.69 \pm 0.64	2.39 \pm 0.51	12.54 \pm 3.16
		治疗20 d后	1.72 \pm 0.43	1.52 \pm 0.26	1.31 \pm 0.25	1.95 \pm 0.37	5.21 \pm 1.86
		t/P	20.34/0.000	38.26/0.000	22.79/0.000	7.35/0.000	21.46/0.000
对照组	54	治疗前	3.19 \pm 0.57	3.20 \pm 0.28	2.53 \pm 0.46	2.41 \pm 0.63	11.68 \pm 2.37
		治疗20 d后	2.03 \pm 0.39	1.86 \pm 0.17	1.64 \pm 0.18	2.18 \pm 0.69	7.98 \pm 1.46
		t/P	17.76/0.000	43.76/0.000	20.43/0.000	2.56/0.000	14.20/0.000
t			3.92	8.04	7.87	2.16/	8.61
P			/0.000	/0.000	/0.000	<0.05	/0.000

2.3 两组患者血清炎症因子水平比较 治疗20 d后,两组患者血清炎症因子IL-1 β 、IL-6、IL-17水平均降低($P < 0.05$),且观察组均低于对照组($P < 0.05$),见表4。

2.4 两组患者血清中氧化应激相关指标水平比较 治疗20 d后,两组患者血清中SOD水平升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);两组患者血清MDA水平降低($P < 0.05$),且观察组低于

对照组,见表 5。

表 4 两组患者治疗前后宫颈上皮组织中炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IL-1 β (ng/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-17(pg/mL)
观察组	54	治疗前	37.25 \pm 5.91	50.69 \pm 6.86	45.36 \pm 6.15
		治疗 20 d 后	10.74 \pm 3.38	20.42 \pm 4.27	12.87 \pm 3.12
		t/P	41.94/0.000	39.97/0.000	51.51/0.000
对照组	54	治疗前	36.57 \pm 4.62	52.35 \pm 7.71	43.19 \pm 7.32
		治疗 20 d 后	14.23 \pm 3.66	26.73 \pm 5.14	17.53 \pm 6.46
		t/P	42.07/0.000	29.30/0.000	27.37/0.000
t/P 组间治疗前		0.67/0.507	1.18/0.240	1.68/0.098	
t/P 组间治疗后		5.15/0.000	6.94/0.000	4.77/0.000	

表 5 两组患者治疗前后血清中 SOD、MDA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD(pg/mL)				MDA(pg/mL)			
		治疗前	治疗 20 d 后	t	P	治疗前	治疗 20 d 后	t	P
观察组	54	286.95 \pm 49.17	498.37 \pm 53.61	30.23	0.000	369.68 \pm 49.73	210.58 \pm 43.24	25.15	0.000
对照组	54	301.45 \pm 58.21	403.26 \pm 60.37	12.62	0.000	367.91 \pm 47.33	255.36 \pm 52.13	16.63	0.000
t		8.67				4.86			
P		0.000				0.000			

2.5 两组患者血清中血管内皮生长相关因子 VEGF-C 水平比较 治疗 20 d 后,两组患者血清中 VEGF-C 水平降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$),见表 6。

表 6 两组患者治疗前后血清中 VEGF-C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VEGF-C(pg/mL)		t	P
		治疗前	治疗后		
观察组	54	8.39 \pm 1.07	3.23 \pm 0.85	39.50	0.000
对照组	54	8.27 \pm 0.99	5.31 \pm 0.86	23.52	0.000
t		0.60	12.64		
P		0.547	0.000		

2.6 不良反应发生情况 本研究期间,对照组患者治疗过程中未诉特殊不适,观察组 2 例患者有阴道排液、轻度小腹隐痛情况,1 d~2 d 后自行缓解;两组患者治疗期间血常规、肝肾功能、心电图检查均未见明显异常。

2.7 复发情况 在为期半年的随访期间,观察组、对照组分别有 47、45 例患者完成随访。其中,观察组有 5 例复发,复发率为 10.64%,对照组患者有 12 例复发,复发率为 26.67%,观察组复发率低于对照组($\chi^2 = 3.92, P = 0.048$)。

3 讨论

CCV 作为宫颈癌发生的高危因素之一,对于女

性生殖健康存在严重威胁。因此,探求 CCV 的有效治疗方法对于促进女性生殖健康,预防宫颈癌的发生具有十分重要的临床意义。CCV 以宫颈组织的慢性炎症反应为其病理特点。IL-1 β 、IL-6、IL-17 可介导多种炎症介质的分泌与释放,引起并扩大组织炎症损伤^[7-8],是典型的促炎因子,可作为炎症反应的衡量指标。病变部位在冷冻治疗时发生低温变性进而坏死脱落,有利于加速病变部位愈合,同时也将病灶局限化,防止病变得进一步扩大。重组人干扰素 $\alpha-2b$ 作用于炎症局部时,可抑制免疫细胞(主要是单核细胞和巨噬细胞)的激活,减少炎症介质的释放,并抑制炎症引起的细胞凋亡^[9]。本研究结果显示,治疗后观察组患者治愈率优于对照组患者;另一方面,本研究结果表明,CCV 患者临床症状评分及血清中炎症因子处于较高水平,经治疗 20 d 后,两组患者血清中炎症因子明显降低,且观察组低于对照组。以上结果表明长期慢性炎症引起机体炎症因子分泌旺盛,重组人干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶可通过降低炎症因子水平,增强单一冷冻疗法治疗 CCV 疗效。

炎症的发生与氧化应激反应具有一定关系。当因某些压力因素刺激使机体内活性氧分子水平升高,超过机体自身清除能力,造成活性氧分子在体内大量蓄积,随即产生氧化应激反应,引起机体重要组成成分(蛋白质、脂质、DNA 等)的损害,加重组织损伤^[10]。SOD 是一种广泛存在于生物体内的抗氧化金属酶,其含量可反映机体抗氧化能力。MDA 是脂质过氧化产物,检测机体 MDA 水平,可直接反映机体氧化反应的强弱。正常情况下 SOD 与 MDA 水平处于一个相对稳定的动态平衡状态。研究表明,诱导大鼠子宫组织的氧化应激反应,可促进炎症的发生^[11]。此外,增强炎症模型小鼠体内 SOD 活性,有助于氧自由基的清除,可抑制脂质过氧化产物的产生,降低 MDA 含量,维持机体氧化与抗氧化平衡,从而减轻炎症反应^[12]。本研究结果显示,治疗 20 d 后两组患者血清 SOD 含量升高、MDA 含量降低,且以观察组变化更加明显。表明此联合疗法可增强单一冷冻疗法对 CCV 患者机体氧化与抗氧化平衡的调节能力,从而减轻 CCV 患者体内氧化应激反应。由此我们推测,冷

冻联合重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶可加强对CCV患者体内氧化应激反应的调节,进而控制炎症的发展。这与王娟、Su Y等^[13-14]的研究结果一致。

VEGF-C是一种分泌性多肽基,具有促进淋巴内皮细胞增殖、生存、迁移等生物学效应,故又称淋巴管生成因子。在正常宫颈组织中VEGF-C含量较低,而在宫颈癌发生发展的过程中,VEGF-C表达量急剧升高^[15],且与宫颈癌的临床分期、癌细胞分化程度有关,并可促进肿瘤细胞的淋巴转移,影响疾病的预后及转归^[16-17]。宫颈癌的发生受多重因素的影响,CCV使宫颈长期处于慢性炎症状态,破坏了子宫颈的微生态,可增加宫颈癌的发生概率。本研究也证实,经治疗20d后两组患者血清中VEGF-C水平明显降低,观察组较对照组降低更加明显;且随访结果显示,观察组半年内复发率较对照组低。由此我们推测,冷冻联合重组人干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶可通过调节CCV患者体内氧化应激反应,降低炎症因子对组织的浸润程度,从而降低CCV患者血清VEGF-C水平,这可能是重组人干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶联合冷冻疗法降低CCV复发率的重要原因。此联合疗法是否可延缓CCV向宫颈癌的发展进程,降低宫颈癌的发生率仍有待进一步研究。

综上所述,冷冻疗法联合重组干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶治疗CCV较单一冷冻疗法具有理想的远期疗效,其机制可能与调节CCV患者体内氧化应激反应,减少炎症因子释放,降低血清VEGF-C含量有关。

参考文献

- [1] Kumar A. Chronic Cervicitis [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2018,25(1):4-5.
- [2] 李艳,范晓萍,郭雄波,郭梓孚等.广州市番禺区妇女病普查结果分析[J].重庆医学,2014,43(28):3772-3773,3799.
- [3] 柴建兰,常淑芳,孙江川,等. MedGyn CO2 冷冻治疗对宫颈病变的疗效及影响因素[J].重庆医科大学学报,2019,44(01):32-35.
- [4] Hua X, Zeng Y, Zhang R, et al. Using platelet-rich plasma for the treatment of symptomatic cervical ectopy [J]. Int J Gynecol Obstet,2012,119(1):26-29.
- [5] 胡莉琴,赖晓莉,李梅,等.重组人干扰素 $\alpha-2b$ 凝胶对慢性宫颈炎合并HPV感染患者炎症因子及免疫功能的影响[J].中国地方病防治杂志,2016,31(9):1068.
- [6] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:255-256.
- [7] Iwata T, Fujii T, Morii K, et al. Cytokine profile in cervical mucosa of Japanese patients with cervical intraepithelial neoplasia [J]. Int J Clin Oncol,2015,20(1):126-133.
- [8] 樊金焱,刘玉玲,邵国香,等.外周血中Th17/Treg细胞及炎症因子水平与宫颈病变程度、HPV危险分型的关系[J].山东医药,2017,57(29):41-43.
- [9] 朱丽娟,周树林,江希萍.重组人干扰素 $\alpha2b$ 联合洁悠神对宫颈持续HPV感染患者端粒酶与HPV16/18E6蛋白表达的影响[J].中国现代医学杂志,2017,27(25):23-27.
- [10] 刘艳艳,陈淑娟,余洁英,等.维康颗粒对亚健康疲劳小鼠不同组织氧化应激损伤的干预作用[J].暨南大学学报:自然科学与医学版,2017,38(1):20-24.
- [11] 廖星贵,李艳丽,邱义稳,等.氟化钠诱导氧化应激促进大鼠子宫组织炎症反应及其作用机制[J].第三军医大学学报,2015,37(17):1744-1749.
- [12] 吴超,何新颖,毕建强,等.清热凉血方对急性放射性肠炎大鼠一般状况及MDA,SOD表达的影响[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(3):338-340,388.
- [13] 王娟,杨岚,王丽峰.干扰素联合冷冻治疗慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒的临床可行性及安全性分析[J].北方药学,2017,14(8):152-153.
- [14] Su Y, Zhang M, Zhang W, et al. Clinical efficacy of cryotherapy combined with interferon in the treatment of chronic cervicitis complicated with HPV infection [J]. Pak J Pharm Sci, 2017,30(4S):1505-1508.
- [15] 杨杰,张泽高,普拉提·努尔别克.新疆地区局部晚期宫颈癌血清VEGF-C、D水平与淋巴结转移及放疗后复发的相关性[J].实用癌症杂志,2016,31(6):879-882.
- [16] Dai Y, Tong R, Guo H, et al. Association of CXCR4, CCR7, VEGFC a - nd VEGF - D expression with lymph node metastasis in patients with cervical cancer [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2017,214(1):173-177.
- [17] Vamey ML, Singh RK. VEGF - C - VEGFR3/Flt4 axis regulates mammary tumor growth and metastasis in all autocrine manner [J]. Am J CancerRes, 2015,5(2):616-628.

(收稿日期:2021-05-10)