

# 重组干扰素联合抗生素对宫颈上皮内瘤变 LEEP 术后 HPV-DNA 负荷量及 Caspase-3、survivin 表达的影响

崔开颖, 朱根海, 杨舒盈, 陈春英, 洪澜, 吴梦琼

基金项目: 海南省医药卫生科研项目(1801320311A2001)

作者单位: 570311 海口, 海南省人民医院妇科

通信作者: 朱根海, E-mail: genhaizhu@163.com

**【摘要】目的** 观察重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊联合头孢拉定胶囊对宫颈上皮内瘤变(CIN)患者宫颈电环切除术(LEEP)后人乳头状瘤病毒(HPV)DNA 负荷量及天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)、生存素(survivin)蛋白表达的影响。**方法** 选取 2016 年 10 月—2018 年 10 月海南省人民医院妇科收治的 CIN 患者 180 例作为研究对象, CIN I 级、CIN II 级患者各 90 例,按照随机数字表法将 CIN I 级患者分为 CIN I A 组、CIN I B 组、CIN I C 组, CIN II 级患者分为 CIN II A 组、CIN II B 组、CIN II C 组,各 30 例。CIN 患者均接受 LEEP 治疗, CIN I A 组及 CIN II A 组术后均口服抗生素头孢拉定胶囊, CIN I B 组及 CIN II B 组术后均给予重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊阴道给药, CIN I C 组及 CIN II C 组给予口服头孢拉定胶囊联合重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊阴道给药。观察各组患者临床疗效,术后 6 个月 HPV 转阴率,术前、术后 6 个月 HPV-DNA 负荷量及宫颈组织中 Caspase-3 蛋白、survivin 蛋白阳性率。**结果** CIN I C 组治愈率显著高于 CIN I A 组、I B 组( $\chi^2 = 4.216, P = 0.040$ ); CIN II C 组治愈率明显高于 CIN II A 组、II B 组( $\chi^2 = 6.585, P = 0.037$ )。术后 6 个月各组患者 HPV-DNA 负荷量均明显少于术前( $P$  均  $< 0.001$ ),且 C 组明显少于 A 组、B 组( $F_{CIN I} = 84.294, P < 0.001$ ;  $F_{CIN II} = 82.601, P < 0.001$ )。术后 6 个月 CIN I C 组患者 HPV 转阴率为 93.3%,明显高于 CIN I A 组的 73.3%和 CIN I B 组的 70.0%( $\chi^2 = 6.634, P = 0.036$ ), CIN II C 组为 83.3%,显著高于 CIN II A 组的 60.0%和 CIN II B 组的 56.7%( $\chi^2 = 6.104, P = 0.047$ )。术后 6 个月各组患者 Caspase-3、survivin 蛋白阳性率均显著低于术前,且 C 组显著低于 A 组、B 组(Caspase-3 蛋白阳性率:  $\chi^2_{CIN I} = 5.079, P = 0.024$ ;  $\chi^2_{CIN II} = 4.286, P = 0.038$ 。survivin 蛋白阳性率:  $\chi^2_{CIN I} = 5.963, P < 0.001$ ;  $\chi^2_{CIN II} = 4.295, P = 0.040$ )。**结论** CIN 患者 LEEP 术后联合使用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊和头孢拉定胶囊效果明显优于单独应用,不仅可有效减少 HPV-DNA 负荷量,促进 HPV 转阴,还能明显降低 Caspase-3、survivin 蛋白阳性率。

**【关键词】** 宫颈上皮内瘤变;重组干扰素;宫颈电环切除术;人乳头状瘤病毒;天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3;生存素

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.01.015

**The effect of recombinant interferon combined with antibiotics on the levels of DNA load of HPV and the expression of Caspase-3 and survivin after LEEP for cervical intraepithelial neoplasia** Cui Kaiying, Zhu Genhai, Yang Shuying, Chen Chunying, Hong Lan, Wu Mengqiong. Department of Gynecology, Hainan People's Hospital, Hainan Province, Haikou 570311, China

Corresponding author: Zhu Genhai, E-mail: genhaizhu@163.com

Fund program: Hainan Province Health and Medicine Research Project (1801320311A2001)

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of recombinant human interferon  $\alpha$ -2b vaginal effervescent capsule combined with Cefradine Capsule on the DNA load of human papillomavirus(HPV) and the expression of Caspase-3 and survivin protein in patients with cervical intraepithelial neoplasia(CIN) after LEEP. **Methods** From October 2016 to October 2018, 180 cases of CIN patients admitted to the Department of Gynecology of Hainan People's Hospital were selected as the research objects, 90 cases of CIN class I and 90 cases of CIN class II respectively. According to the method of random number table, patients with CIN I were divided into CIN I a group, CIN I B group and CIN I C group. Patients with CIN II were divided into CIN II a group, CIN II B group and CIN II C group with 30 cases each. All patients with CIN were treated with LEEP, Cefradine capsule was taken orally after operation in CIN I a group and CIN II a group, recombinant human interferon  $\alpha$ -2b

vaginal effervescence capsule was given vaginally in CIN I B group and CIN II B group, Cefradine capsule combined with recombinant human interferon  $\alpha$ -2b vaginal effervescence capsule was given vaginally in CIN I C group and CIN II C group. To observe the clinical effect of each group, the negative rate of HPV, the DNA load of HPV and the positive rate of caspase 3 protein and survivin protein in cervical tissue before and 6 months after operation. **Results** The cure rate of CIN I C group was significantly higher than that of CIN I A and IB groups ( $\chi^2 = 4.216, P = 0.040$ ); the cure rate of CIN II C group was significantly higher than that of CIN II A and II B groups ( $\chi^2 = 6.585, P = 0.037$ ). At 6 months after surgery, the HPV DNA load in each group was significantly less than before surgery ( $P < 0.001$ ), and group C was significantly less than those in groups A and B ( $F_{CIN I} = 84.294, P < 0.001$ ;  $F_{CIN II} = 82.601, P < 0.001$ ). At 6 months after surgery, the HPV negative rate of patients in the CIN I C group was 93.3%, which was significantly higher than 73.3% in the CIN I A group and 70.0% in the CIN I B group ( $\chi^2 = 6.634, P = 0.036$ ), and 83.3% in the CIN II C group. It was significantly higher than 60.0% in CIN II A group and 56.7% in CIN II B group ( $\chi^2 = 6.104, P = 0.047$ ). The positive rates of Caspase-3 and survivin protein in all groups were significantly lower than those before surgery at 6 months after operation, and the C group was significantly lower than those in Group A and B (Caspase-3 protein positive rate:  $\chi^2_{CIN I} = 5.079, P = 0.024$ ;  $\chi^2_{CIN II} = 4.286, P = 0.038$ . Survivin protein positive rate:  $\chi^2_{CIN I} = 5.963, P < 0.001$ ;  $\chi^2_{CIN II} = 4.295, P = 0.040$ ). **Conclusion** The combined use of recombinant human interferon  $\alpha$ -2b vaginal effervescent capsule and Cefradine capsule after LEEP for CIN patients is better than that of single application, which can not only effectively reduce the load of HPV-DNA, promote the conversion of HPV to negative, but also significantly reduce the positive rate of Caspase-3 and survivin protein.

**【Key words】** Cervical intraepithelial neoplasia; Recombinant interferon; Loop electrosurgical excision procedure; Human papillomavirus; Aspartate specific cysteine protease 3; Survivin

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是宫颈癌的癌前病变,可反映宫颈癌发生、发展的连续过程。CIN 发生与人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染密切相关,研究发现 HPV 高负荷可作为 CIN 进展的短期指标<sup>[1]</sup>。目前,宫颈电环切除术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)已成为治疗 CIN 的重要手段,虽能有效清除 HPV 病毒感染,但仍有部分患者存在病灶残留问题,严重影响远期疗效<sup>[2]</sup>。因此,CIN 患者 LEEP 术后应联合使用其他药物治疗,以提高临床疗效。LEEP 术后及时口服抗生素头孢拉定胶囊,可有效维持阴道微生态平衡,发挥抗感染作用<sup>[3]</sup>;而术后重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊阴道给药,可使病变部位组织、细胞产生抗病毒蛋白,发挥抗病毒、免疫调节等作用<sup>[4]</sup>。此外,天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(cysteine-containing aspartate-specific proteases 3, Caspase-3)、生存素(survivin)与宫颈病变发生、发展密切相关。鉴于此,现观察 CIN 患者 LEEP 术后联合使用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊和头孢拉定胶囊对 HPV-DNA 负荷量及 Caspase-3、survivin 表达的影响,并与 LEEP 术后单独使用头孢拉定胶囊及单独应用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊的效果进行对比分析,结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 10 月—2018 年 10 月海南省人民医院妇科收治的 CIN 患者 180 例作为研究对

象,CIN I、CIN II 级患者各 90 例。按照随机数字表法将 CIN I 级患者分为 CIN I A 组、CIN I B 组、CIN I C 组,CIN II 级患者分为 CIN II A 组、CIN II B 组、CIN II C 组,各 30 例。各组间临床资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 选择标准 (1)纳入标准:①经宫颈活检确诊为 CIN,且符合 CIN I 和 CIN II 相关诊断标准<sup>[5]</sup>的患者;②高危型 HPV-DNA 检测显示阳性者;③临床资料齐全者;④自愿接受 LEEP 手术治疗,且入院前未接受其他相关治疗。(2)排除标准:①近期月经失调者;②妊娠期或哺乳期女性;③合并滴虫、支原体等其他生殖系统感染者;④对头孢拉定胶囊或重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊过敏者;⑤存在凝血障碍者。

1.3 治疗方法 CIN 患者于月经干净后 3~7 d 接受 LEEP 治疗,均由同一组医师使用韩国 UM-150A 高频电刀进行操作。患者取膀胱截石位,常规消毒、麻醉,以碘试验确定切除范围,切除深度为 1.5~2.5 cm,电凝止血,并使用明胶海绵填塞宫颈创面,术后 24 h 取出。CIN I A 组及 CIN II A 组术后均口服头孢拉定胶囊(山东鲁抗医药股份有限公司生产)0.5 g/次,3 次/d,连续治疗 7 d。CIN I B 组及 CIN II B 组术后均给予重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊(上海华新生物高技术有限公司生产,规格:每粒含  $\alpha$ -2b 干扰素 80 万

U)1 粒每晚睡前给药(于 LEEP 术后 15 d 开始),置于阴道穹窿处,避开月经期连续用药 3 个月,疗程结束后再随访 3 个月。CIN I C 组及 CIN II C 组给予口服头孢拉定胶囊联合重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊阴道给药,各药物用药方法同上。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 临床疗效评价<sup>[6]</sup>:术后 6 个月阴道镜检查宫颈光滑,未发现 CIN 病变存在,即为治愈;阴道镜检查仍有 CIN 病变存在,即为病变持续或残存。

1.4.2 HPV-DNA 负荷量检测:CIN 患者均于术前及术后 6 个月使用宫颈管刷采集宫颈脱落细胞,并用第二代杂交捕获(HC II)法检测 HPV-DNA 含量。根据相对光单位长度(RLU)判断有无 HPV-DNA 存在,并设立阳性对照(CO),以 RLU/CO 表示 HPV-DNA 负荷量,RLU/CO  $\geq 1$  为阳性。

1.4.3 HPV 转阴率计算:以 RLU/CO < 1 作为转阴标准,记录转阴例数,计算转阴率。

1.4.4 宫颈组织中 Caspase-3 蛋白、survivin 蛋白阳性率测定:取宫颈活检组织,采用免疫组织化学 SP 法检测宫颈组织中 Caspase-3 蛋白、survivin 蛋白表达,兔抗人 Caspase-3 多克隆抗体、兔抗人 survivin 蛋白多克隆抗体均购自上海通蔚生物科技有限公司。染色结果判断,每例标本在高倍镜( $\times 400$ )下随机选取 5 个视野,计算每个视野内阳性细胞构成比,取平均值。无阳性细胞,即为阴性(-);阳性细胞构成比 < 25%,即为弱阳性(+);25%  $\leq$  阳性细胞  $\leq$  50%,即为中阳性(++);阳性细胞 > 50%,即为强阳性(+++)。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 21.0 软件对数据进行处理。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以频数或率(%)描述,组间比较行  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床疗效比较 CIN I C 组患者治愈率明

显高于 CIN I A 组与 CIN I B 组( $P < 0.05$ ),病变持续或残存率显著低于 CIN I A 组与 CIN I B 组( $P < 0.05$ ),CIN I A 组与 CIN I B 组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );CIN II C 组患者治愈率显著高于 CIN II A 组与 CIN II B 组( $P < 0.05$ ),病变持续或残存率明显低于 CIN II A 组与 CIN II B 组( $P < 0.05$ ),CIN II A 组与 CIN II B 组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 各组 CIN 患者临床疗效比较 [例(%)]

	组别	例数	治愈	病变持续或残存
CIN I 级	A 组	30	24(80.0)	6(20.0)
	B 组	30	23(76.7)	7(23.3)
	C 组	30	29(96.7)	1(3.3)
CIN II 级	A 组	30	19(63.3)	11(36.7)
	B 组	30	18(60.0)	12(40.0)
	C 组	30	26(86.7)	4(13.3)
$\chi^2/P$ CIN I 级组间值			4.216/0.040	
$\chi^2/P$ CIN II 级组间值			6.585/0.037	

2.2 各组 HPV-DNA 负荷量比较 术前,CIN II 级各组患者 HPV-DNA 负荷量高于 CIN I 级各组患者,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );术后 6 个月各组患者 HPV-DNA 负荷量均显著少于术前,且 C 组明显少于 A 组与 B 组( $P < 0.05$ ),A 组与 B 组比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

2.3 各组 HPV 转阴率比较 术后 6 个月 CIN I C 组患者 HPV 转阴率 93.3% (28/30) 显著高于 CIN I A 组 73.3% (22/30) 与 CIN I B 组 70.0% (21/30) ( $\chi^2 = 6.634, P = 0.036$ ); CIN II C 组患者 HPV 转阴率 83.3% (25/30) 明显高于 CIN II A 组 60.0% (18/30) 与 CIN II B 组 56.7% (17/30) ( $\chi^2 = 6.104, P = 0.047$ ); CIN I、II 级 A 组与 B 组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.4 各组宫颈组织中 Caspase-3 蛋白及 survivin 蛋白阳性率比较 术前各组患者 Caspase-3 蛋白及 survivin

表 1 各组 CIN 患者临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

	组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	妊娠次数(次)	吸烟[例(%)]	家族遗传史[例(%)]
CIN I 级	A 组	30	41.02 $\pm$ 13.57	3.98 $\pm$ 1.20	2.10 $\pm$ 0.57	6(20.00)	4(13.33)
	B 组	30	40.35 $\pm$ 13.48	4.03 $\pm$ 1.31	2.18 $\pm$ 0.60	8(26.67)	7(23.33)
	C 组	30	40.75 $\pm$ 13.29	4.35 $\pm$ 1.26	2.29 $\pm$ 0.55	9(30.00)	5(16.67)
CIN II 级	A 组	30	41.53 $\pm$ 13.81	4.29 $\pm$ 1.33	2.23 $\pm$ 0.59	7(23.33)	8(26.67)
	B 组	30	42.04 $\pm$ 14.02	4.31 $\pm$ 1.28	2.31 $\pm$ 0.64	10(33.33)	10(33.33)
	C 组	30	40.99 $\pm$ 13.72	4.38 $\pm$ 1.30	2.40 $\pm$ 0.62	12(40.00)	13(43.33)
$F/\chi^2/P$ CIN I 级组间值			0.019/0.981	0.765/0.469	0.829/0.440	0.818/0.664	1.064/0.587
$F/\chi^2/P$ CIN II 级组间值			0.043/0.958	0.039/0.961	0.570/0.568	1.933/0.380	1.870/0.393

蛋白阳性率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后 6 个月 CIN I、II 级各组患者 Caspase-3 蛋白及 survivin 蛋白阳性率均明显低于术前,且 C 组显著低于 A 组与 B 组( $P < 0.05$ );A 组与 B 组比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

### 3 讨论

CIN 到宫颈癌是一个连续发展的过程,在此癌变过程中 HPV 持续感染起决定性作用。HPV 是一种双链 DNA 病毒,研究发现 HPV-DNA 负荷量与宫颈病变严重程度相关,HPV-DNA 负荷量越高,进展为宫颈癌的风险越高,因此采取措施降低 HPV-DNA 负荷具有重要意义<sup>[7]</sup>。LEEP 是目前 CIN 常用的治疗手段,具有创伤小、操作简便等优势,虽可有效降低 HPV-DNA 负荷量,但不能彻底清除 HPV 病毒,宫颈中残留病变是导致复发的重要原因,甚至可能进一步发展为宫颈癌。因此,CIN 患者 LEEP 术后辅以其他治疗显得特别重要。

因 LEEP 术后创面有大量的细胞液渗出,可为细菌、真菌的生长提供条件,所以术后进行抗生素治疗非常关键<sup>[8]</sup>。LEEP 术后使用抗生素可显著减少创面感染,头孢拉定胶囊是临床较为常用的抗生素,其主要应用于敏感菌所导致的肺炎、支气管炎等呼吸道感染和泌尿生殖道感染及皮肤软组织感染。重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊具有广谱抗病毒作用,可通过与干

扰素受体特异性结合,阻止病毒蛋白质的合成和复制,起到抑制 HPV 病毒感染的作用<sup>[9]</sup>。重组人干扰素  $\alpha$ -2b 还具有多重免疫调节作用,通过增强自然杀伤细胞对病毒的杀伤活性,促进机体免疫自稳功能,阻止病毒、真菌等微生物侵害<sup>[10]</sup>。此外,重组人干扰素  $\alpha$ -2b 还能调节性激素分泌,加快促进创面愈合<sup>[11]</sup>。本研究中,CIN I C 组患者治愈率远高于 CIN I A 组、I B 组,病变持续或残存率远低于 CIN I A 组、I B 组,CIN II C 组治愈率远高于 CIN II A 组、II B 组,病变持续或残存率远低于 CIN II A 组、II B 组,提示 CIN 患者 LEEP 术后联合使用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊和头孢拉定胶囊临床效果好。孙桂霞等<sup>[12]</sup>报道,CIN 患者 LEEP 术后联合使用化湿解毒汤和重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶治疗高危型 HPV 患者病毒载量明显少于单独使用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶患者,且术后 6 个月高危型 HPV 转阴率显著高于单独使用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶。本研究发现 LEEP 术后 6 个月各组患者 HPV-DNA 负荷量均远少于术前,且 C 组远少于 A 组、B 组。CIN I C 组 HPV 转阴率远高于 CIN I A、I B 组,CIN II C 组 HPV 转阴率远高于 CIN II A、II B 组,与孙桂霞等<sup>[12]</sup>报道相似,提示重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊联合头孢拉定胶囊可有效减少 CIN 患者 LEEP 术后 HPV-DNA 负荷量,促进 HPV 转阴。

Caspase-3 是凋亡相关因子,可诱导肿瘤细胞凋

表 3 各组 CIN 患者术前及术后 6 个月 HPV-DNA 负荷量比较 ( $\bar{x} \pm s, RLU/CO$ )

组别	例数	术前		术后 6 个月		t 值	P 值
		$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$		
CIN I 级	A 组	30	90.67 ± 25.92	21.35 ± 6.70	14.182	<0.001	
	B 组	30	90.87 ± 27.49	20.65 ± 5.32	13.736	<0.001	
	C 组	30	91.03 ± 28.34	6.25 ± 2.09	16.341	<0.001	
CIN II 级	A 组	30	146.35 ± 42.90	32.74 ± 9.83	14.139	<0.001	
	B 组	30	147.26 ± 44.55	30.23 ± 8.26	14.147	<0.001	
	C 组	30	148.57 ± 46.22	9.66 ± 3.14	16.423	<0.001	
F/P CIN I 级组间值			0.001/0.999	84.294/ <0.001			
F/P CIN II 级组间值			0.019/0.981	82.601/ <0.001			

表 4 各组 CIN 患者宫颈组织中 Caspase-3 蛋白及 survivin 蛋白阳性率比较 [例(%)]

组别	例数	Caspase-3 蛋白				survivin 蛋白				
		术前	术后 6 个月	$\chi^2$ 值	P 值	术前	术后 6 个月	$\chi^2$ 值	P 值	
CIN I 级	A 组	30	23(76.67)	13(43.33)	6.944	0.008	23(76.67)	11(36.67)	9.774	0.002
	B 组	30	23(76.67)	12(40.00)	8.297	0.004	24(80.00)	10(33.33)	13.303	<0.001
	C 组	30	24(80.00)	5(16.67)	24.093	<0.001	22(73.33)	3(10.00)	24.754	<0.001
CIN II 级	A 组	30	27(90.00)	20(66.67)	4.812	0.028	26(86.67)	18(60.00)	5.455	0.020
	B 组	30	26(86.67)	19(63.33)	4.356	0.037	25(83.33)	17(56.67)	5.079	0.024
	C 组	30	26(86.67)	12(40.00)	14.067	<0.001	25(83.33)	10(33.33)	15.429	<0.001
$\chi^2/P$ CIN I 级组间值			0.098/0.754	5.079/0.024			0.089/0.766	5.963/ <0.001		
$\chi^2/P$ CIN II 级组间值			0.162/0.688	4.286/0.038			0.131/0.718	4.295/0.040		

亡,参与宫颈病变发生、发展过程<sup>[13]</sup>。而 survivin 是一种凋亡抑制蛋白,可通过与 Caspase-3 结合而导致肿瘤细胞增殖,也可通过调节细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4) 水平,影响 Fas 介导的细胞凋亡<sup>[14]</sup>。董晗等<sup>[15]</sup>研究发现, survivin 蛋白在宫颈组织中阳性率显著升高, survivin 蛋白阳性率升高可能会增加宫颈鳞癌发生风险。本研究结果发现, LEEP 术后 6 个月各组患者宫颈组织中 Caspase-3、survivin 蛋白阳性率均远低于术前,且 C 组远低于 A 组、B 组,与董晗等<sup>[15]</sup>研究结果类似,提示重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊的使用能明显降低 CIN 患者 LEEP 术后 Caspase-3、survivin 蛋白阳性率。

综上所述,采用重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊联合头孢拉定胶囊干预 CIN 行 LEEP 术后患者,可明显减少 HPV-DNA 负荷量,有增加 HPV 转阴率,降低 Caspase-3、survivin 蛋白阳性率,从而预防 CIN 患者发展为宫颈癌。本研究所选样本量较少,且未观察重组人干扰素  $\alpha$ -2b 阴道泡腾胶囊联合头孢拉定胶囊对 CIN 患者 LEEP 术后的远期效果,下一步应增加样本量继续观察远期疗效。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

崔开颖:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;朱根海:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;杨舒盈,陈春英:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;洪澜:进行统计学分析;吴梦琼:课题设计,论文撰写

**参考文献**

[1] Wang Y, Xue J, Dai X, et al. Distribution and role of high-risk human papillomavirus genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective analysis from Wenzhou, southeast China [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(7):3492-3500. DOI: 10.1002/cam4.1559.

[2] El-Nashar SA, Shazly SA, Hopkins MR, et al. Loop electrosurgical excision procedure instead of cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia in women with unsatisfactory colposcopic examinations: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2017, 21(2):129-136. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000287.

[3] 黄珊珊,徐凤娟. 高级别宫颈上皮内瘤变 LEEP 术后 24 个月内复发与术后 6 个月 HPV 感染的关系[J]. *山东医药*, 2017, 57(11):97-98. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2017.11.031.

[4] 郑海雪,胡丽文,方松龄. 派特灵联合重组人干扰素  $\alpha$ 2b 栓治

疗老年低度宫颈上皮内瘤变的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(12):1110-1112. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.12.011.

[5] 张为远,吴玉梅. 宫颈病变与宫颈癌[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:79-87.

[6] 苏晓玲,沈吉子,夏蕾蕾,等. 全子宫切除术在宫颈上皮内瘤变治疗中的应用[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(12):1497-1502. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2017.12.1497.

[7] Ren C, Zhu Y, Yang L, et al. Diagnostic performance of HPV E6/E7 mRNA assay for detection of cervical high-grade intraepithelial neoplasia and cancer among women with ASCUS Papanicolaou smears[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(2):425-432. DOI: 10.1007/s00404-017-4588-1.

[8] 魏宝丽,王海平. 宫颈 LEEP 锥切术在宫颈上皮内瘤变诊治中的临床分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(3):261-262. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2018.03.027.

[9] 董丽花,徐永萍,范明华. 膦甲酸钠联合重组人干扰素  $\alpha$ 2b 治疗宫颈 HPV 持续感染的疗效观察[J]. *中国药房*, 2017, 28(2):233-236. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.25.

[10] 朱丽娟,周树林,江希萍. 重组人干扰素  $\alpha$ 2b 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. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.25.005.

[11] 蒋晓蓉,孟以秀,彭玲. 重组人干扰素  $\alpha$ -2b 治疗宫颈糜烂合并人乳头瘤病毒感染的临床观察[J]. *中国药房*, 2017, 28(3):331-334. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.13.

[12] 孙桂霞,李艳云,杨少琴. 化湿解毒汤对高级别 CIN 高危型 HPV 感染者 LEEP 术后湿热下注证患者转归的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(16):182-187. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017160182.

[13] He SH, Liu HG, Zhou YF, et al. Liquiritin (LT) exhibits suppressive effects against the growth of human cervical cancer cells through activating Caspase-3 in vitro and xenograft mice in vivo[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92(1):215-228. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.026.

[14] Sam MR, Pourpak RS. Regulation of p53 and survivin by prodigiosin compound derived from *Serratia marcescens* contribute to caspase-3-dependent apoptosis in acute lymphoblastic leukemia cells [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2018, 37(6):608-617. DOI: 10.1177/0960327117718052.

[15] 董晗,金凤斌,刘文,等. 老年宫颈鳞癌组织中亮氨酸拉链肿瘤抑制基因 1 和 Survivin 的表达及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(18):4582-4584. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.18.070.

(收稿日期:2019-08-23)