

黄芪注射液联合重组人干扰素 $\alpha 2a$ 栓治疗宫颈癌前病变的临床研究

韩晓瑞, 李金霞

邢台市人民医院 妇产新生儿院区, 河北 邢台 054000

摘要: **目的** 探讨黄芪注射液联合重组人干扰素 $\alpha 2a$ 栓治疗宫颈癌前病变的临床疗效。**方法** 选取2012年3月—2015年6月邢台市人民医院妇产新生儿院区收治的宫颈癌前病变患者90例,按就诊顺序分为对照组与治疗组,每组各45例。对照组患者月经干净后3~4 d,睡前重组人干扰素 $\alpha 2a$ 栓放入阴道后穹窿,1枚/次,隔日1次,经期停药,用药45次。治疗组在对照组的基础上静脉滴注黄芪注射液,10~20 mL/次,1次/d,经期停药,治疗45 d。评价两组临床疗效,比较两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 NK 细胞活性的变化,观察治疗前后患者阴道清洁度的变化。**结果** 治疗后,对照组和治疗组总有效率分别为71.11%和88.89%,两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 NK 水平均显著升高 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的升高程度优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组 I ~ II 级阴道清洁度例数明显升高,III ~ IV 级例数明显降低,同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组上述阴道清洁度例数变化比对照组更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 黄芪注射液联合重组人干扰素 $\alpha 2a$ 栓治疗宫颈癌前病变能够显著改善患者机体免疫功能和提升阴道清洁度,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 黄芪注射液; 重组人干扰素 $\alpha 2a$ 栓; 宫颈癌前病变; 人乳头状瘤病毒; 阴道清洁度

中图分类号: R984

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)12-2021-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.035

Clinical study on Huangqi Injection combined with Recombinant Human Interferon $\alpha 2a$ Vaginal Suppositories in treatment of cervical precancerous lesions

HAN Xiao-rui, LI Jin-xia

Maternity and Newborn Hospital Section of Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Huangqi Injection combined with Recombinant Human Interferon $\alpha 2a$ Vaginal Suppository in treatment of cervical precancerous lesions. **Methods** Patients (90 cases) with cervical precancerous lesions in Maternity and Newborn Hospital Section of Xingtai People's Hospital from March 2012 to June 2015 were divided into the control and treatment groups according to the visiting sequence, and each group had 45 cases. After menstruation was clean for 3 — 4 d, the patients in the control group were given Recombinant Human Interferon $\alpha 2a$ Vaginal Suppository at posterior vaginal fornix before bedtime every other day for 45 times medication, 1 suppository/time, menstrual withdrawal. The patients in the treatment group were iv administered with Huangqi Injection on the basis of the control group, and treated for 45 d, 10 — 20 mL/time, once daily, menstrual withdrawal. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, and NK in two groups were compared, and the change of vaginal cleanliness was observed. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment group were 71.11% and 88.89%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, and NK levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And compared with the control group, these observation indexes in treatment group were better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the cases of I — II degree vaginal cleanliness in two groups was significantly increased, the cases of III — IV degree was decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the change of vaginal cleanliness cases in the treatment group was more significant than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Huangqi Injection combined with Recombinant Human Interferon $\alpha 2a$ Vaginal Suppositories can significantly improve the immune function and enhance vaginal cleanliness in treatment of cervical precancerous lesions, which has a certain clinical application value.

Key words: Huangqi Injection; Recombinant Human Interferon $\alpha 2a$ Vaginal Suppository; cervical precancerous lesions; HPV; vaginal cleanliness

收稿日期: 2016-09-28

作者简介: 韩晓瑞 (1983—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为妊娠期糖尿病方向。Tel: 18672362495 E-mail: xiechun101@163.com

宫颈癌为女性生殖系统常见恶性肿瘤, 发病率仅次于乳腺癌, 并且近年来新发病例数有所上升^[1]。大部分宫颈癌均由宫颈癌前病变演变而来, 可进展为原位癌、浸润癌, 影响患者生活质量。宫颈上皮内瘤样病变 (CIN) 是早期诊断宫颈鳞状上皮非典型增生癌前病变的有效手段, 而宫颈癌前病变的发生与进展则与人乳头状瘤病毒 (HPV) 感染密切相关, 一般有超过 85% 的 CIN 患者宫颈组织可检出 HPV DNA^[2]。早期清除 HPV 感染, 对防治宫颈癌有重要价值。以往对 HPV 感染多采用光疗、宫颈高频电切术、冰冻治疗及局部放疗等方式, 但其主要通过破坏含 HPV 转化细胞及病变组织达到治疗的目的, 对局部病变有效, 无法根除 HPV 感染, 同时可增加并发症发生率^[3]。重组干扰素则为目前治疗宫颈癌及癌前病变的常用药物, 其可消除宫颈炎症, 可抗病毒, 提高机体免疫^[4]。黄芪注射液及其主要成分已被证实具有抑制肿瘤细胞增殖, 改善机体免疫的功效^[5]。为探讨两种药物联合应用治疗宫颈癌前病变的机制及效果, 邢台市人民医院妇产新生儿院区对收治的 90 例患者开展了临床研究。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2012 年 3 月—2015 年 6 月邢台市人民医院妇产新生儿院区收治的 90 例宫颈癌前病变患者作为研究对象, 本研究经邢台市人民医院伦理委员会批准。其中患者年龄 19~50 岁, 平均年龄 (38.9±5.0) 岁; CIN 分期: II 期 37 例, III 期 53 例。

纳入标准: 患者经宫颈液细胞学检测及阴道镜活检证实为宫颈癌前病变^[6]; 年龄>18 岁, 均有性生活史; HPV 阳性, 伴中重度宫颈上皮瘤样病变 (CIN II~III 期); 月经周期规律; 知情研究内容且自愿参与。

排除标准: 妊娠及哺乳期妇女; 合并严重盆腔炎及生殖道炎症者; 合并严重心、肝、肾、肺及血液系统疾病; 合并精神病者; 过敏体质; 入组前参与其他临床试验者。

1.2 药物

重组人干扰素 $\alpha 2a$ 栓由武汉维奥制药有限公司生产, 规格 6×10^4 U/粒, 产品批号 120123; 黄芪注射液由上海福达制药有限公司生产, 规格 5 mL/支, 产品批号 120224。

1.3 分组及治疗方法

将所有患者按就诊顺序分为对照组和治疗组,

每组各 45 例。其中对照组年龄 20~50 岁, 平均年龄 (38.6±4.9) 岁; CIN 分期: II 期 19 例, III 期 26 例。治疗组年龄 19~49 岁, 平均年龄 (38.5±5.1) 岁; CIN 分期: II 期 18 例, III 期 27 例。两组患者年龄、性别、CIN 分期等基本临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者月经干净后 3~4 d, 在睡前将重组人干扰素 $\alpha 2a$ 栓放入阴道后穹窿, 1 枚/次, 隔日 1 次, 经期停药, 用药 45 次。治疗组在此基础上静滴注黄芪注射液, 10~20 mL/次, 1 次/d, 经期停药, 治疗 45 d。两组患者治疗过程均禁止性生活。

1.4 临床疗效判断标准^[7]

参照宫颈癌前病变管理指南, 评定两组干预效果。显效: 阴道镜检查提示宫颈醋酸上皮消失, HPV 检测证实阴性; 有效: 宫颈醋酸上皮面积缩小, 厚度变薄, HPV 检测至少一种为阴性; 无效: 治疗前后无任何改善, 或有加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 两组 T 细胞亚群及 NK 细胞活性 取治疗前后清晨空腹静脉外周血, 置于抗凝试管中并分成 2 份 (各 100 μ L), 分别加入 20 μ L 荧光素标记鼠抗人克隆抗体 CD45⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺与 CD45⁺、CD (16+56)、CD19⁺、CD3⁺, 微摇均匀置于室温避光孵育 30 min, 60 min 内高速离心取下层液, 并加入 PBS 2 mL 洗涤 2 次, 取下层液再加入 PBS 1 mL 混匀后置于 Beckman-Coulter Epics XL 流式细胞仪上检测, 以三色荧光标准微球, 启动 FACSCom 软件, 使用 Cellquest 软件进行检测和分析;

1.5.2 两组阴道清洁度 取膀胱截石位, 放窥阴器, 用无菌棉签自阴道壁刮取阴道分泌物, 测定阴道的 pH 值, 镜下观察微生态环境, 参照文献报道标准^[8], 评估患者阴道清洁度, 分为 I~IV 级。I~II 级可见少量脓细胞或白细胞, 阴道杆菌阳性、上皮细胞阳性, 同时阴道内环境正常; III~IV 级表明阴道内环境异常, 脓细胞、白细胞较多, 球菌阳性, 可能为阴道炎。

1.6 不良反应

比较两组治疗期间恶心呕吐、头晕头痛、月经不调和发热等不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件处理数据, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者显效 11 例, 有效 21 例, 无效 14 例, 总有效率 71.11%; 治疗组患者显效 18 例, 有效 22 例, 无效 5 例, 总有效率为 88.89%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),

见表 1。

2.2 两组 T 细胞亚群和 NK 细胞活性比较

治疗后, 两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 NK 水平均显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的升高程度优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	45	11	21	14	71.11
治疗	45	18	22	5	88.89*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 T 细胞亚群和 NK 细胞活性比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

Table 2 Comparison on activities of T cell subsets and NK cell between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 45$)

组别	$CD3^+/\%$		$CD4^+/\%$		$CD8^+/\%$		NK/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	34.67 $\pm$ 5.24	38.67 $\pm$ 4.33*	24.09 $\pm$ 2.62	27.14 $\pm$ 2.21*	24.01 $\pm$ 2.35	26.81 $\pm$ 1.97*	43.90 $\pm$ 5.05	46.21 $\pm$ 4.12*
治疗	34.66 $\pm$ 5.21	46.77 $\pm$ 6.22* Δ	24.05 $\pm$ 2.66	29.99 $\pm$ 4.22* Δ	23.89 $\pm$ 2.38	28.84 $\pm$ 2.11* Δ	43.88 $\pm$ 5.06	50.02 $\pm$ 8.33* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组阴道清洁度比较

治疗后, 两组 I ~ II 级阴道清洁度例数明显升高, III ~ IV 级例数明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述阴道清洁度例数变化比对照组更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组阴道清洁度比较

Table 3 Comparison on vaginal cleanness between two groups

组别	n/例	观察时间	I ~ II 级/例	III ~ IV 级/例
对照	45	治疗前	11	34
		治疗后	28*	17*
治疗	45	治疗前	10	35
		治疗后	37* Δ	8* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

治疗过程中, 对照组出现恶心呕吐 3 例, 头晕头痛 4 例, 月经不调 4 例, 发热 2 例; 治疗组发生恶心呕吐 1 例, 头晕头痛 3 例, 月经不调 3 例, 发热 1 例, 两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义。

3 讨论

宫颈癌为仅次于乳腺癌的常见女性恶性肿瘤, 全球女性新发癌症病例中宫颈癌约占 9%, 其中有 8% 的女性死于宫颈癌^[9]。大部分宫颈癌与 HPV 感染有关, 以 HPV16 和 HPV18 持续感染常见^[10]。然而对宫颈癌癌前病变尚未确立有效的干预措施, 宫颈癌前病变进展至宫颈癌是一个相对漫长的过程, 癌前阻断、防癌筛查是宫颈癌防治关键。早期常用高频电刀宫颈环切术、电烙术、冷冻治疗干预宫颈癌前病变, 但上述治疗措施均存在一定的破坏性, 可能影响年轻女性生育能力, 同时复发率较高。有研究显示^[11], 为防治宫颈癌前病变患者 HPV 感染, 多提倡采用免疫调节药物、抗增生及抗病毒干扰素干预, 促进病毒转阴, 改善患者病情。

局部应用重组人干扰素可调节机体免疫机制, 强化巨噬细胞吞噬能力, 加快 NK 细胞对病毒的杀伤作用, 同时上调 T 细胞亚群表达, 促进肿瘤细胞分子与特异性抗原肽复合物结合, 释放颗粒酶、穿孔素, 溶解、杀灭肿瘤靶细胞, 诱导其凋亡, 并快速清除肿瘤细胞, 加速病变痊愈。同时其可诱导细胞内抗病毒活性酶释放, 抑制病毒复制, 发挥抗肿瘤、抗病毒的作用, 逆转亚临床感染^[12]。吕玲等^[13]

认为,黄芪注射液可阻断宫颈癌前病变,强化机体免疫力,抗菌、抗衰老,同时可保护患者肝脏功能。朱建楠等^[14]表示,黄芪注射液可调控宫颈癌患者Th1/Th2平衡,促进其向Th1偏移,发挥抗肿瘤效果。黄芪有消肿生肌、补气升阳等功效,且单用黄芪抗肿瘤效果好,可提高免疫,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制其增殖,减少肿瘤新生血管数目。在宫颈癌前病变进展为宫颈癌的过程中,大部分患者存在免疫失衡及癌细胞免疫逃逸等,T淋巴细胞是参与机体免疫的关键细胞亚群。 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和T细胞可辅助机体免疫,强化机体免疫功能,NK细胞则为参与机体免疫应答的淋巴细胞亚群,可直接杀伤肿瘤细胞,黄芪注射液则可调控T细胞亚群平衡,强化NK细胞活性,抑制宫颈永生上皮细胞生长。

本研究中,对照组的临床治疗总有效率为71.11%,而治疗组88.89%的临床治疗总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。同时本研究还发现,治疗后,两组患者T淋巴细胞亚群及NK细胞活性明显升高,且治疗组比对照组升高更明显($P<0.05$),该结果与洪慧等^[15]的研究结果相符,同时也证明了加用黄芪注射液对宫颈癌前病变患者免疫机制有较好的调控作用。另外,治疗组患者阴道清洁度Ⅲ~Ⅳ级例数明显较对照组下降,而Ⅰ~Ⅱ级例数明显较对照组上升($P<0.05$),这表明联合黄芪注射液治疗后可促进阴道微生态环境明显改善,减少HPV感染几率。此外,两组治疗期间不良反应发生情况比较差异无统计学意义,表明加用黄芪注射液并不会增加不良反应,安全性较好。

由于时间、人力及经费等限制,本研究并未对两组患者进行长期随访,缺乏两组患者疗效远期对照,并不能充分说明加用黄芪注射液可降低宫颈癌前复发率或降低HPV感染率,因而这需要更多临床数据来加以支持。

综上所述,在宫颈癌前病变患者的临床治疗中,采用重组人干扰素联合黄芪注射液治疗,可改善患者机体免疫功能,提高治疗有效率,优化患者阴道清洁度,有助于防治宫颈癌,改善患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 杨波,曹萌,齐静娴,等. 陕西地区宫颈癌和细胞学正常妇女HR-HPV病毒流行谱分析[J]. 中国妇幼保健研究, 2015, 26(2): 237-239.
- [2] 杜辉,吴瑞芳,汤惠茹,等. 深圳市成年女性生殖道高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈癌患病调查[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(8): 799-802.
- [3] 吕玉璇,祝健婵,李焱,等. LEEP联合人干扰素治疗宫颈上皮内瘤变伴高危型HPV疗效及预防复发的临床研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(7): 1126-1129.
- [4] 顾小红,康勇. 重组人干扰素在宫颈癌前期病变切除术后预防复发的价值[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(4): 555-556.
- [5] 吕玲,肖晨光,刘青,等. 黄芪注射液干预人宫颈永生上皮细胞体外实验模型的细胞凋亡变化[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(5): 743-747.
- [6] 宋学红. 宫颈癌前病变: 三阶梯诊疗程序筛查诊治宫颈癌前病变[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(7): 499-501.
- [7] 彭晶晶,王荣敏,尤志学. 对ASCCP 2012年宫颈癌筛查和癌前病变管理指南的解读[J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(1): 116-120.
- [8] 尹秀俊,肖国辉. 阴道清洁度分级之我见[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(3): 373-374.
- [9] 权艳茹,高玮,王丽鸽,等. 咸阳地区2003—2012年宫颈癌发病趋势分析[J]. 中国妇幼保健研究, 2014, 25(4): 595-597.
- [10] 王颖. 宫颈癌发病相关因素的研究分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21(3): 345-347.
- [11] 曹培勇,张宗莲,周丽,等. 宫颈环形电切术联合 α -干扰素栓治疗宫颈上皮内瘤变的临床观察[J]. 临床误诊误治, 2011, 24(2): 32-34.
- [12] 王萍花,林仲秋. 聚甲酚磺醛联合重组人干扰素 α -2a在微波治疗宫颈炎中的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 895-898.
- [13] 吕玲,肖晨光,张立,等. 黄芪注射液对宫颈永生上皮细胞生长的作用及其细胞周期调控机理[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(4): 328-331.
- [14] 朱建楠,朱艳. 黄芪用于阻断宫颈癌前病变机制的研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(13): 1562-1564.
- [15] 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.