

重组干扰素栓、胸腺肽 $\alpha 1$ 在高危宫颈人乳头瘤病毒感染患者中的应用

王军 杨娟[△] 徐伏兰

湖北孝感市中心医院妇科二病房,湖北 孝感 432000

【摘要】 目的 探讨重组干扰素栓联合注射用胸腺肽 $\alpha 1$ 对高危宫颈人乳头瘤病毒感染患者的临床疗效及病毒转阴率的影响。**方法** 选取2016年6月至2017年6月湖北孝感市中心医院收治的124例高危宫颈人乳头瘤病毒感染患者作为研究对象。随机分成两组,对照组应用重组干扰素栓治疗,研究组联合应用重组干扰素栓和胸腺肽 $\alpha 1$,对比两组患者的疗效、病毒转阴情况以及不良反应的发生情况。**结果** 对比疗效,研究组的治疗效果显著优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后不同时间段研究组的病毒转阴率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);研究组的不良反应发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高危宫颈人乳头瘤病毒感染患者应用重组干扰素栓联合胸腺肽 $\alpha 1$ 进行治疗,可显著提高治疗有效率,改善患者病毒感染状况,加强自身免疫,安全可靠,值得在临床上推广应用。

【关键词】 重组干扰素栓;胸腺肽 $\alpha 1$;高危宫颈人乳头瘤病毒感染;临床疗效;病毒转阴率

Clinical efficacy of recombinant interferon suppository combined with thymus peptide $\alpha 1$ on patients with high-risk HPV infection WANG Jun, YANG Juan[△], XU Fulan. Department of Gynecology, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan 432000, Hubei, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of recombinant interferon suppository combined with thymus peptide $\alpha 1$ on patients with high-risk HPV infection and its effect on virus negative conversion ratio. **Methods** 124 patients admitted to our hospital due to high-risk HPV infection from June 2016 to June 2017 were randomly divided into two groups. Patients in the control group were given recombinant interferon suppository treatment, and patients in the study group were given recombinant interferon suppository combined with thymus peptide $\alpha 1$. The curative effect, virus negative conversion ratio and the occurrence of adverse reactions in two groups were compared. **Results** The therapeutic effect of the study group was significantly better than that of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the virus negative conversion rate in different time period of the study group was significantly higher than that of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the study group was significantly lower than that in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusions** The application of recombinant interferon suppository combined with thymus peptide $\alpha 1$ for treatment of patients with high-risk HPV infection can significantly improve the treatment efficiency, the virus infection condition and autoimmunity of patients, which is safe and reliable and worthy of popularization and application in clinic.

【Key words】 Recombinant interferon suppository; Thymus peptide $\alpha 1$; High-risk HPV infection; Clinical efficacy; Virus negative conversion ratio

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

高危宫颈人乳头瘤病毒感染主要是指 HPV 在生殖道形成,极易引发宫颈癌,一旦 HPV 感染宫颈细胞,感染程度就极为严重,有可能会发生肿瘤性的改变,极大的危害着女性的身心健康^[1]。近年来,宫颈癌的发病率逐年上升,仅次于乳腺癌,并且发病人群逐渐偏向年轻人。要想治疗宫颈癌,就要及时地清除高危宫颈人乳头瘤病毒^[2]。湖北孝感市中心医院利用重组干扰素栓联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗高危宫颈人乳头瘤病毒感染患

者,临床效果显著。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年6月至2017年6月湖北孝感市中心医院收治的124例高危宫颈人乳头瘤病毒感染患者作为研究对象。所有患者均经过病理学检查确诊为高危宫颈人乳头瘤病毒感染。纳入标准:①患者的阴道镜病理活检显示为 CIN1 级以下或液基薄层细胞检测(TCT)结果显示为阴性;②HPV 检测结果为阳性;③未怀孕的患;④月经未失调同时周期为 25d 以上;⑤治

[△]【通讯作者】杨娟,E-mail:564639023@qq.com

疗期间采取避孕措施^[3]。排除标准:①患者的宫颈存在癌变的可能;②存在吸烟酗酒的不良习惯;③在治疗前使用过干扰素制剂;④处于哺乳期、妊娠期以及产后;⑤存在霉菌、细菌阴道感染;⑥有极为严重的过敏体质;⑦有严重的心肝肾疾病或精神疾病^[4]。将所有患者分为两组,对照组 62 例,年龄范围 24 岁~64 岁,年龄(43.2±1.5)岁;感染高危型 HPV18、16 型 31 例,其他高危亚型 31 例;研究组 62 例,年龄范围 23 岁~65 岁,年龄(44.2±1.5)岁;感染高危型 HPV18、16 型 30 例,其他高危亚型 32 例。两组患者一般资料差异具有统计学意义($P>0.05$),经过湖北孝感市中心医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 对照组 采用重组干扰素栓进行治疗。经期结束后第 3 天,使用重组干扰素栓(上海华新生物高技术有限公司生产,国药准字:S20050075),1g/次,每隔 1 天使用一次,1 个月是 1 个疗程,持续治疗 8 个疗程^[5]。

1.2.2 研究组 联合应用重组干扰素栓和胸腺肽 $\alpha 1$ 。在对照组用重组干扰素栓治疗的基础上,进行皮下注射胸腺肽 $\alpha 1$ (迈普新 成都地奥九泓制药厂),1.6mg/次,2 次/周,30 天为 1 个疗程,持续用药 3 个疗程^[6]。

1.3 观察指标

显效:醋酸白上皮或湿疣积分比治疗前减少 2/3 甚至更多,病理学挖空细胞比治疗前超过 2/3 甚至是全部消失,TCT 显示的结果基本正常。有效:醋酸白上皮或湿疣积分比治疗前减少多于 1/3 但低于 2/3,病理学挖空细胞对比于治疗前数量减少多于 2/3,但低于 2/3,TCT 结果显示有 HPV 感染的细胞特征。无效:醋酸白上皮或湿疣积分下降低于 1/3 甚至没有明显的变化,病理学挖空细胞数量减少低于 1/3 或者无明显变化,TCT 显示有 HPV 感染的细胞特征^[7]。总有效率 = 显效率 + 有效率。观察对比两组患者治疗后 3 个月、6 个月和 12 个月的 HPV 转阴情况以及两组患者治疗后的不良反应发生情况,包括:胃肠道不适、患流感、外阴瘙痒以及头痛^[8]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件对相关数据进行统计分析。计数资料

采用 χ^2 检验,以 $n(\%)$ 表示;计量资料采用 t 检验,以 $Mean \pm SD$ 表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果情况对比

研究组患者的治疗有效率显著高于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),对照组患者总有效率为 80.6%,研究组患者总有效率为 98.3%。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者治疗有效率对比 [$n(\%)$]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	62	31(50.0)	19(30.6)	12(19.3)	80.6
研究组	62	56(90.3)	5(8.0)	1(1.6)	98.3
χ^2 值		6.324	5.754	5.124	6.142
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者治疗后不同时段 HPV 转阴情况对比

治疗后研究组患者不同时间段病毒转阴率显著高于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),对照组患者转阴率为 41.9%,研究组患者转阴率为 88.7%。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者治疗后不同时段 HPV 转阴情况对比 [$n(\%)$]

组别	例数	阳性	阴性	转阴率
对照组	62	36(58.0)	26(41.9)	41.9
研究组	62	7(11.2)	55(88.7)	88.7
χ^2 值		5.512	5.512	6.142
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者治疗后不良反应发生情况对比

研究组患者的不良反应发生率显著低于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),对照组患者不良反应发生率为 11.2%,研究组患者为 3.2%。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者治疗后不良反应发生率对比 [$n(\%)$]

组别	例数	胃肠道不适	患流感	外阴瘙痒	头痛	发生率
对照组	62	1(1.6)	3(4.8)	1(1.6)	2(3.2)	11.2
研究组	62	0(0.0)	1(1.6)	0(0.0)	1(1.6)	3.2
χ^2 值		4.125	4.754	4.125	4.125	5.524
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

据相关研究指出,引发宫颈癌的原因中有 60% 都是 PV16 造成。利用相关仪器,均能从已有的宫颈癌组织内检测到乳头瘤病毒,且近年来,人乳头瘤病毒的感染率也在逐年增加,所以目前宫颈癌是医学界的学者们普遍公认的由性传播的最广泛的一种疾病^[9]。目前,利用西医治疗宫颈高危人乳头瘤病毒感染的手段有:手术(锥切术、LEEP 等)、物理(激光、电凝治疗、波

姆光、冷冻、微波等)、药物(疫苗、免疫调节剂、腐蚀剂等);通过中医的治疗方法主要有外治、内治、综合治疗、内外合治等方法^[10]。基因工程技术是重组人干扰素利用的一种生产手段,其本质是一种蛋白质,主要组成部分是 165 个氨基酸,其具有生物学活性,主要有抗病毒的作用。当这种分子和靶细胞受体相结合时,会激活细胞内存在的抗病毒蛋白的基因,能够将抗病毒的蛋白合成,同时让该抗病毒蛋白起到原本抗病毒的作用,有效遏

制病毒的复制,使其加速凋亡^[11]。另外,重组人干扰素还具有加强机体消灭细胞的作用,从而增强机体的免疫功能,最终有效改善机体病毒感染的情况^[12]。在本次研究中,表1结果显示,研究组患者的治疗有效率显著优于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

胸腺肽 $\alpha 1$ 的结构中存在28个氨基酸多肽,其首次被提取分离出来是在1977年,由美国科学家Goldstein等教授从胸腺肽组分5当中得到的。胸腺上皮细胞属胸腺肽 $\alpha 1$ 的一种,主要处在胸腺组织中。此外,假若检测各种非淋巴或者淋巴组织,也能从中发现胸腺肽 $\alpha 1$,而且胸腺肽组分5的活性远远低于胸腺肽 $\alpha 1$ 的活性,且胸腺肽 $\alpha 1$ 在人体中极容易被降解从而失去活性^[13]。目前,医学上对于胸腺肽 $\alpha 1$ 的免疫机制还并不完全清楚,但有一些研究表明其不但能起到免疫调节的作用,而且,对于肿瘤也能起到抑制的作用,可以用于治疗多种肿瘤疾病,除此之外,胸腺肽 $\alpha 1$ 还可以与其他独立作用或生物效应调节物相联合,有效医治人类病毒性疾病,安全可靠^[14]。医学相关资料表明,T细胞在胸腺肽 $\alpha 1$ 的免疫调节机制中起着关键作用。同时,胸腺肽 $\alpha 1$ 可以抑制T细胞凋亡,促使T细胞分化,增加T细胞的数量,产生T细胞介导抗体。干扰素 γ 、干扰素 α 以及炎性细胞因子均是胸腺肽 $\alpha 1$ 的调节对象,主要通过调节来实现树突细胞的自然分化以及细胞的自然死亡。此外,胸腺肽 $\alpha 1$ 还是一种良好的抗炎因子,其可以增强巨噬细胞的吞噬功能且刺激其他抗病毒淋巴因子的产生,使病毒从机体内被清除。胸腺肽 $\alpha 1$ 进入人体后,能够刺激CD4细胞,进而调节机体体液免疫过程中免疫球蛋白水平,达到增强患者细胞免疫能力的目的^[15]。有关胸腺肽 $\alpha 1$ 药物的资料显示,胸腺肽 $\alpha 1$ 可以调节同时提高患者的免疫功能,保证了清除高危HPV的彻底性。资料还表明,治疗高危人乳头瘤病毒感染,胸腺肽 $\alpha 1$ 较为安全可靠,不曾出现治疗后患后遗症的案例。在本次研究中,研究组患者治疗后不同时间段病毒转阴率显著高于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$);研究组患者的不良反应发生率显著低于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,高位宫颈人乳头瘤病毒感染患者应用重组干扰素栓联合胸腺肽 $\alpha 1$ 进行治疗,可显著提高治疗有效率,改善患者病毒感染状况,加强自身免疫,安全可靠,值得在临床上推广应用。

参 考 文 献

- [1] 周小燕,罗一平,梁洁意. 重组人干扰素 α -2b栓联合乳酸菌阴道胶囊治疗宫颈高危型HPV感染的效果及对微生态环境相关免疫因子的影响[J]. 山西医药杂志,2017,46(4):448-451.
- [2] 蒋桔莲,柴泽英,Jiang J,等. 重组干扰素 α -2b栓在高危型人乳头

瘤病毒感染宫颈上皮内瘤变患者行宫颈环形电切术后的应用[J]. 中国性科学,2016,25(2):76-78.

- [3] 宋春丽,韩新彦. 抗人乳头瘤病毒生物蛋白敷料联合干扰素治疗宫颈柱状上皮异位合并高危型人乳头瘤病毒临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2016,31(23):4974-4975.
- [4] Liang Y, Guo Z, Jiang J, et al. Thymosin $\alpha 1$ therapy subsequent to radical hepatectomy in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: A retrospective controlled study [J]. *Oncology Letters*, 2016, 12(5):3513-3513.
- [5] 胡爱勤,王金华. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 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,2015,15(4):259-260.
- [6] 刘洋,徐梅. 重组人干扰素 $\alpha 2a$ 栓联合黄芪生脉饮治疗子宫颈HPV感染疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(32):3586-3588.
- [7] 赵健,陈锐,石云,等. 重组人干扰素 α -2b凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染有效性和安全性研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,17(10):956-960.
- [8] 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HPV16/18 E6蛋白表达的影响[J]. 中国现代医学杂志,2017,22(25):23-27.
- [9] 何国梅. LEEP刀联合重组人干扰素 α -2b栓治疗HPV感染重型宫颈病变的临床疗效[J]. 中国生育健康杂志,2017,28(2):164-167.
- [10] Guo Y, Chang H, Li J, et al. Thymosin alpha 1 suppresses proliferation and induces apoptosis in breast cancer cells through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(8):1109-1121.
- [11] 郝云涛,郑小影,赵淑敏,等. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 阴道泡腾胶囊结合射频消融术治疗宫颈糜烂合并HPV亚临床感染的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(23):3223-3226.
- [12] Matteucci C, Minutolo A, Pollicita M, et al. Thymosin $\alpha 1$ potentiates the release by CD8(+) cells of soluble factors able to inhibit HIV-1 and human T lymphotropic virus 1 infection in vitro [J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2016, 15(S1):S83.
- [13] 刘焕英,韩桂仙,张淑红. 柴胡解毒汤联合重组人干扰素治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的疗效观察及其对病毒载量的影响[J]. 山西医药杂志,2016,45(11):1319-1321.
- [14] 马小磊,张雪艳,范蓉. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 阴道泡腾胶囊联合宫颈电切术治疗宫颈上皮内瘤样病变伴高危型HPV感染的临床效果[J]. 中国妇幼保健,2017,32(9):2011-2014.
- [15] 杜亚丽,吕蓓,朱雷芳,等. 重组人干扰素 α -2b联合膦甲酸钠治疗宫颈HPV感染的临床疗效观察[J]. 现代生物医学进展,2016,16(34):6673-6675.

(收稿日期:2018-05-17)