论著

文章编号:1000-5404(2012)04-0350-04

聚焦超声和激光加电凝治疗HPV高危亚型感染的CINⅠ疗效比较

任玉香,吴凤英,蔡惠芬,徐惠成 (400038 重庆,第三军医大学西南医院妇产科)

[摘要] **目的** 比较聚焦超声和激光加电凝治疗伴HPV高危亚型感染的CINⅠ的临床疗效。**方法** 对618例HPV高危亚型感染的CINⅠ患者按随机数字表法分组,分别接受CZF超声波和激光加电凝治疗,其中聚焦超声组320例,激光加电凝组298例,在治疗前和治疗后6个月进行阴道镜下活检和HPV检测,评价其有效性和安全性。**结果** 2组术中出血差异无统计学意义,聚焦超声组术后阴道流血、阴道流液量均显著少于激光加电凝组($P<0.05$)。治疗后6个月,聚焦超声组随访300例,292例CINⅠ消退,治愈率97.3%;200例HPV高危亚型感染全部转阴,清除率66.7%,40例部分转阴,有效率80%。激光加电凝组随访290例,CINⅠ治愈280例,治愈率96.6%;185例HPV高危亚型感染全部转阴,清除率63.8%,30例部分转阴,有效率74.1%。2组组间比较,CINⅠ治愈率与HPV清除率差异无统计学意义;2组组内比较,CINⅠ的消退与HPV清除差异均有统计学意义,且均呈正相关($P<0.05$,$r=0.175\ 9$、$0.147\ 3$)。**结论** 聚焦超声和激光加电凝治疗对治疗CINⅠ及HPV高危亚型感染的清除均疗效显著且相当,但聚焦超声术后阴道流血及排液更少。

[关键词] 聚焦超声;激光,气体;电凝术;乳头状瘤病毒感染;宫颈上皮内瘤样病变

[中图法分类号] R771.740.5;R454.2;R454.3 [文献标志码] A

Focused ultrasound *vs* laser coagulation in treatment of cervical intraepithelial neoplasia Ⅰ with high-risk HPV infection: report of 618 cases

Ren Yuxiang, Wu Fengying, Cai Huifen, Xu Huichen (Department of Obstetrics and Gynecology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate and compare the clinical therapy efficacy of focused ultrasound and laser coagulation in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) Ⅰ with high-risk subtypes of HPV infection. **Methods** A total of 618 cases of CIN Ⅰ with high-risk types of HPV infection who were treated in our department from April 2006 to April 2010 were prospectively randomized into focused ultrasound group ($n=320$) and laser power coagulation group ($n=298$). The effectiveness and safety were evaluated by biopsy and HPV detection before and in 6 months after treatment. Follow-up were carried out in 2, 6 and 12 months after treatment. **Results** There was no significant difference in blood loss between the 2 groups. Postoperative vaginal bleeding and vaginal fluid were significantly lesser in focused ultrasound than in laser coagulation group ($P<0.05$). In the first 6 months after treatment, among the 300 cases with follow-up out of focused ultrasound group, there were 292 cases of CIN Ⅰ subsided, with a cure rate of 97.3%. And 200 cases had high-risk types of HPV entire negative, with a clearance rate of 66.7%, and 40 cases were partial negative, with an effective rate of 80%. Among the 290 cases of laser coagulation who were followed up, CIN Ⅰ cured in 280 cases, with a cure rate of 96.6%; 185 cases of high-risk types of HPV infection were entire negative, with a clearance rate of 63.8%, and 30 cases were in the partial negative, with an effective rate of 74.1%. There was no significant difference in the cure rate of CIN Ⅰ and the clearance rate of HPV between the 2 groups. Significant correlation was found between the regression of CIN Ⅰ and the clearance of HPV in the 2 groups ($P<0.05$, $r=0.175\ 9$ for focused ultrasound group and $0.147\ 3$ for laser coagulation group). **Conclusion** In the clearance of high-risk HPV types and CINⅠ, the effectiveness of focused ultrasound treatment and laser coagu-

[通信作者] 徐惠成,E-mail: xhuicheng@yahoo.com.cn

lation treatment are very significant and have no significant difference, but the later has less colporrhagia and vaginal discharge after treatment.

[**Key words**] focused ultrasound; lasers, electrocoagulation; papillomavirus infections; cervical intraepithelial neoplasia

Corresponding author: Xu Huicheng, E-mail:xhuicheng@yahoo.com.cn

子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia,CIN)于1967年由Richart提出,根据宫颈细胞异常的程度CIN分为三级:CINⅠ、CINⅡ和CINⅢ级。CINⅠ为轻度不典型增生,在不接受治疗的情况下,有2%~21% CINⅠ可进展为CINⅢ甚至浸润癌[1],近年来CINⅠ的发病有上升和年轻化趋势。随着宫颈癌病因学的研究进展,HPV感染已被证明是引起宫颈癌及其癌前病变的病因[2-4],对于CINⅠ合并高危型HPV感染的患者的早期诊断和治疗是防治宫颈癌的关键环节。目前临床上对CINⅠ常用冷冻、激光、LEEP等局部物理治疗,各种物理治疗均有显著疗效,而激光治疗更具有可以控制细胞损伤的程度和减少瘢痕形成等优点,但仍然有术后阴道流血及流液多等副反应[5]。

聚焦超声是近年发展起来的一种无创伤性治疗技术。目前已成功用于实体瘤的消融[6-8],慢性宫颈炎,外阴上皮内非瘤样变的治疗,是一种能够保留器官功能的低损害治疗方法[5,9],但对CINⅠ的治疗研究很少。本研究对聚焦超声和激光加电凝治疗HPV高危亚型感染的CINⅠ进行了随机对照研究,以比较和评价两者在CINⅠ伴HPV高危型感染中的临床疗效和并发症。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2006年4月至2010年4月间,我院妇产科诊断618例CINⅠ级伴HPV高危亚型感染患者。纳入标准:①阴道镜检查结果满意,阴道镜下宫颈活检、病理诊断为CINⅠ且伴有HPV高危亚型感染,病变部位在子宫颈阴道部;②治疗前无抗病毒治疗;③非妊娠期妇女。排除标准:①阴道镜检查不满意或病变部位在子宫颈管内;②宫颈癌和CINⅡ~Ⅲ级;③有宫颈物理治疗和宫颈手术史;④不能随访的患者;⑤生殖道有炎症患者。试验经西南医院伦理委员会同意,所有受试者在参组前均签署知情同意书,对受试者采取按随机数字表法分组,聚焦超声治疗组为320例,年龄(34.43±9.54)岁,激光治疗组为298例,年龄(35.14±6.97)岁,两组间年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 HPV基因型检测 采用凯普生物化学科技公司的基因组抽提试剂盒提取DNA,该法利用导流杂交的原理,检测21种HPV亚型的基因分型。

1.2.2 治疗 治疗时间:选择月经干净3~7 d内,术前常规白带检查正常,无急性炎症。

1.2.2.1 聚焦超声治疗 本病例采用重庆海扶技术有限公司研制生产的CZF型超声波治疗仪[9],对患者常规消毒,窥阴器充分暴露宫颈后固定。治疗功率3.5~4.5 W。治疗头自宫颈外口由内向外,以5~10 mm/s的速度进行环行扫描,扫描范围超过病变边缘2~5 mm。重复扫描至宫颈外口呈锥形凹陷,治疗面缩小、表面干爽、散在变白、质地变硬为止。治疗时间约2~10 mim。

1.2.2.2 激光加电凝治疗 采用上海激光研究所生产的LJL35-CB CO_2激光仪,德国WISAP电凝器[10]。对患者常规消毒,窥阴器充分暴露宫颈,根据病变大小部位选择好合适的电凝探头,电凝头与宫颈病变组织接触,自宫颈内口由内向外,凝固范围超过病变边缘1~2 mm,使之呈灰白色,再以CO_2激光刀头对准宫颈病变区,做圆锥形烧灼,烧灼深度为3~4 mm,锥形深入颈管内深度为1~1.5 cm。术毕要求创面平整无出血,宫颈形成以宫口为中心的浅锥形凹陷。

1.2.3 随访内容和时间 治疗后禁性生活、盆浴等2个月,观察阴道出血及排液,如阴道出血多于月经量则随诊。

治疗后2、6、12个月各随访1次,以后每年随访1次。第1次复查观察宫颈创面修复及了解阴道流血、排液情况;术后6个月行阴道镜下宫颈活检,送病理,并行HPV检测。病检为CINⅠ或HPV阳性者每半年定期复查。

术后阴道流血及阴道流液量的判断标准[5,9-10]:术后5周内阴道流血及阴道流液总量:轻微,少于月经量的1/3;中等,等同月经量的1/2;大量,多于月经量的1/2。

1.2.4 疗效判定标准

1.2.4.1 CINⅠ疗效判断标准 治愈:阴道镜下活检,病理诊断治愈;未愈:阴道镜下活检,病理诊断≥CINⅠ。

1.2.4.2 HPV疗效判断标准 HPV清除:全部转阴;有效:HPV全部转阴、部分转阴(多项HPV亚型感染治疗后≥1项转阴,余项仍为阳性);无效:持续阳性。有效率=(HPV全部转阴+部分转阴)/(HPV全部转阴+部分转阴+持续阳性)×100%。

1.3 统计学分析

采用SAS 8.0统计软件,两组年龄比较采用t检验,计数资料采用χ^2检验,关联分析2组中HPV清除和CINⅠ消退的相关

表1 激光加电凝组与聚焦超声组治疗后各项治疗的比较（例）

组别	n	CIN Ⅰ消退		HPV清除			术中阴道流血		术后阴道流血			术后阴道流液		
		消退	未消退	全部转阴	部分转阴	持续阳性	<5 ml	≥5 ml	轻微	中等	大量	轻微	中等	大量
激光组	290	280	10	185	30	75	249	41	100	150	40	120	135	35
聚焦超声组	300	292	8	200	40	60	267	33	200[a]	90[a]	10[a]	190[a]	85[a]	25[a]

a：$P<0.05$，与激光组比较

性，CMH分析2组的术中、术后阴道流血和流液量。

2 结果

治疗后聚焦超声组20例和激光加电凝组8例失访。单次治疗后6个月随访结果见表1。由表1分析得知，CIN Ⅰ的治愈率、HPV的清除有效率和术中出血在两种治疗方式间差异均无统计学意义（$P>0.05$）；术后阴道流血、阴道流液量两组间比较差异有统计学意义（$P<0.05$），聚焦超声组术后的副反应更小。表2分析得知，两组组内比较，CIN Ⅰ的消退与HPV清除差异均有统计学意义（$P<0.05$），表明CIN Ⅰ的消退与HPV清除呈正相关。

表2 HPV清除和CIN Ⅰ消退的相关性

HPV清除	聚焦超声组		激光组	
	CIN Ⅰ消退	CIN Ⅰ未消退	CIN Ⅰ消退	CIN Ⅰ未消退
有效	237[a]	3	211[b]	4
无效	55	5	69	6

a：$P<0.05$，$r=0.175\ 9$，聚焦超声组内比较；b：$P<0.05$，$r=0.147\ 3$，激光组内比较

3 讨论

宫颈上皮内瘤变（CIN）是与宫颈浸润癌相关的一组癌前病变，它反映了宫颈癌发生、发展的前期过程，HPV高危亚型感染已被证实是引起宫颈癌及其癌前病变的病因，宫颈病变程度越重，HPV亚型感染率越高[11]。低度宫颈上皮内瘤变（CIN Ⅰ）是从HPV感染正常宫颈上皮到浸润性鳞癌的发生过程中的低度病变，目前的诊断技术不能鉴别出哪些CIN Ⅰ会发展为高度病变而哪些会消退，但一些风险因素是公认的，如HPV高危亚型持续感染被证实是发展为CIN Ⅱ、CIN Ⅲ和宫颈癌的必备条件。研究[12]也表明HPV清除与CIN Ⅰ病变逆转趋势一致，对宫颈CIN Ⅰ治疗中HPV清除是关键。因此，对HPV高危亚型感染的CIN Ⅰ患者进行治疗是预防宫颈癌的重要措施之一。

对CIN Ⅰ的治疗，目前临床上多采用物理治疗，传统的物理治疗的方法是在20世纪70年代发明的，主要包括冷冻治疗，激光治疗等，主要是通过破坏宫颈表面病变上皮，使之坏死、脱落后，新生的鳞状上皮重新覆盖在病变部位表面来达到治疗的目的，不能破坏深部的病变组织，也没有改善宫颈的局部环境。临床研究[13-15]表明各种物理治疗方式对CIN Ⅰ的治疗均有很好的疗效，如Nene等[13]研究发现冷冻疗法对CIN Ⅰ级的治愈率达96.4%；Burke[16]研究表明二氧化碳激光治疗CIN Ⅰ的成功率为83.6%；Aerssens等[17]发现，HPV在Leep术后6月消退率可达79.7%。各种物理治疗方式间对CIN治愈率无统计学意义，但这些物理治疗术后都可出现持续大量的阴道排液、脱痂后阴道流血、宫颈狭窄、继发不孕、早产、低体重儿及宫颈性难产等并发症[18]。

聚焦超声技术是近年发展起来的一种非侵入性局部治疗的新技术，虽然聚焦超声也属于物理治疗范畴，但它改变了传统的治疗模式。首先，聚焦超声具有良好的能量渗透性和聚焦性，超声能量能透过表面组织，直接聚集在上皮的基底层，使基底层组织修复后由内向外生长使病灶愈合，符合人体组织创伤愈合的病理生理过程；其次，可以诱导淋巴细胞功能或数量的改变，从而增强机体的细胞免疫能力[19]；并改善局部微循环，增强其组织修复和治疗病变的作用，最终达到治愈的目的。聚焦超声在慢性宫颈炎、外阴上皮内非瘤样病变、部分实体肿瘤的治疗中已显示出良好的前景，用于宫颈病变的治疗是由于宫颈黏膜下的病变组织耐受可能比正常组织差，首先受到损伤或破坏，因此可选择性的作用于上皮下的病变组织和腺体细胞，治疗过程中不需要宫颈组织的大面积坏死，只需要选择性的破坏病变组织，保留宫颈正常的组织结构，让组织细胞的修复符合组织学中的“爬行替代”的修复方式，减少术后阴道流液出血的概率[20]。因超声对宫颈表面无创，修复后也不易形成疤痕，不会造成宫颈管狭窄等不良作用。但目前聚焦超声在CIN Ⅰ级治疗方面研究较少，段洁等[19]报道采用聚焦超声治疗CIN Ⅰ级的有效率为95.8%。本研究结果显示：聚焦超声与激光加电

凝对伴 HPV 病毒的宫颈 CIN Ⅰ的单次治疗效果显著且相当,聚焦超声组和激光组中 CIN Ⅰ的消退与 HPV 清除均呈正相关,阴道出血量相当,均少;聚焦超声组在治疗后的阴道出血量和流液量少于激光组。由于聚焦超声治疗原理的特性,本研究中经治疗后宫颈的弹性和形态聚焦超声组均优于激光加电凝组。研究[21]还表明 HPV 病毒可以在基底层持续存在长达数年,要有效的治疗 HPV 高危亚型感染就需要治疗病变深部的感染,聚焦超声治疗是更注重从病变原发部位破坏病变组织的"由内向外"的治疗,所以聚焦超声可能更适合于伴 HPV 感染的 CIN Ⅰ的治疗。

总之,聚焦超声与激光加电凝用于治疗 HPV 高危型感染的 CIN Ⅰ疗效显著且相当,但聚焦超声术后阴道流血和排液量更少。聚焦超声治疗为临床治疗 CIN Ⅰ提供了新的选择手段,但它与其他物理治疗一样具有局限性,对病灶进行破坏而不是切除,无法取组织送病理,存在对宫颈癌等漏诊漏治的风险。故治疗前应严格把握治疗指征,治疗后 2 年内定期随访,对 HPV 持续阳性,或有病变持续和复发的患者更应密切随访,随访至少应在 10 年以上,发现病情加重时,及时采取相应的更有效的治疗措施,以免延误诊治。

参考文献:

[1] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 567.
[2] Kalantari M, Karlsen F, Johansson B, *et al*. Human papillomavirus findings in relation to cervical intraepithelial neoplasia grade: a study on 476 stockholm women, using PCR for detection and typing of HPV [J]. Hum Pathol, 1997, 28(8): 899 - 904.
[3] Hernadi Z, Gazdag L, Szoke K, *et al*. Duration of HPV-associated risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006, 125(1): 114 - 119.
[4] Brummer O, Hollwitz B, Bohmer G, *et al*. Human papillomavirus-type persistence patterns predict the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia[J]. Gynecol Oncol, 2006, 102(3): 517 - 522.
[5] Chen J, Zhou D, Liu Y, *et al*. A comparison between ultrasound therapy and laser therapy for symptomatic cervical ectopy[J]. Ultrasound Med Biol, 2008, 34(11): 1770 - 1774.
[6] Wu F, Wang Z B, Zhu H, *et al*. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 92(1): 51 - 60.
[7] Poissonnier L, Chapelon J Y, Rouviere O, *et al*. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients[J]. Eur Urol, 2007, 51(2): 381 - 387.
[8] Kim Y S, Rhim H, Choi M J, *et al*. High-intensity focused ultrasound therapy: an overview for radiologists[J]. Korean J Radiol, 2008, 9(4): 291 - 302.
[9] 任玉香, 吴凤英, 陈 维, 等. 聚焦超声治疗宫颈病变3 090 例效果观察[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(14): 1408 - 1409.
[10] 任玉香, 常青, 王 琳, 等. CO_2激光联合电凝治疗宫颈病变2 344 例的疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(19): 1979 - 1981.
[11] Hegarty N J, Fitzpatrick J M. High intensity focused ultrasound in benign prostatic hyperplasia[J]. Eur J Ultrasound, 1999, 9(1): 55 - 60.
[12] 刘 莹, 荣晅, 周艳秋, 等. 轻度宫颈上皮内瘤变自然转归的前瞻性研究[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(6): 372 - 376.
[13] Nene B M, Hiremath P S, Kane S, *et al*. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy by midwives for cervical intraepithelial neoplasia in Maharashtra, India[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2008, 103(3): 232 - 236.
[14] Costa S, De-Simone P, Venturoli S, *et al*. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization[J]. Gynecol Oncol, 2003, 90 (2) 358 - 365.
[15] Chumworathayi B, Thinkhamrop J, Blumenthal P D, *et al*. Cryotherapy for HPV clearance in women with biopsy-confirmed cervical low-grade squamous intraepithelial lesions[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 108(2): 119 - 122.
[16] Burke L. The use of the carbon dioxide laser in the therapy of cervical intraepithelial neoplasia[J]. Am J Obstet Gynecol, 1982, 144(3): 377 - 340.
[17] Aerssens A, Claeys P, Garcia A, *et al*. Natural history and clearance of HPV after treatment of precancerous cervical lesions [J]. Histopathology, 2008, 52(3): 381 - 386.
[18] 乐杰. 妇产科学[M]. 第6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 266.
[19] 段洁, 阳艳, 熊俊, 等. 聚焦超声治疗 CIN Ⅰ-Ⅱ的临床疗效[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2011, 32(1): 110 - 113.
[20] 邓婷. 聚焦超声治疗子宫颈上皮内瘤样变的临床初期研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2010.
[21] Martin-Hirsch P L, Koliopoulos G, Paraskevaidis E. Does the modality of surgical treatment of cervical intra-epithelial neoplasia effect outcomes? [J]. Reviews in Gynaecological Practice, 2002, 2 (1/2): 60 - 68.

(**收稿**:2011-11-01;**修回**:2011-11-27)
(编辑 吴培红)