

聚焦超声联合重组人表皮生长因子治疗宫颈低级别鳞状上皮内病变合并人乳头瘤病毒持续感染的临床疗效研究

唐晓容 曾 爽 罗 悦 周利祥 周 怡
成都市龙泉驿区第一人民医院 四川 成都 610000

摘 要：目的：探讨聚焦超声（HIFU）联合重组人表皮生长因子（rhEGF）治疗宫颈低级别鳞状上皮内病变（LSIL）合并人乳头瘤病毒（HPV）持续感染的临床疗效，为临床治疗方案选择提供科学依据。方法：选取 2024 年 09 月—2026 年 03 月于成都市龙泉驿区第一人民医院妇科门诊就诊的 80 例 LSIL 合并 HPV 持续感染患者（阴道镜下 1 型及 2 型转化区），按照随机数字表法分为对照组（40 例，单用 HIFU 治疗）和研究组（40 例，HIFU 联合 rhEGF 治疗）。比较两组患者治疗后 6 个月的 HPV 转阴率、LSIL 治疗有效率、宫颈创面愈合率，以及术后阴道流血流液时间、出血量和宫颈粘连狭窄发生率。采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析，计数资料以 $n(\%)$ 表示，行 χ^2 检验；计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，行 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果：研究组 HPV 转阴率（75.00%）、LSIL 治疗有效率（87.50%）、宫颈创面愈合率（90.00%）均显著高于对照组（分别为 52.50%、65.00%、70.00%），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；研究组术后阴道流血时间 $[(3.21 \pm 1.05) \text{ d}]$ 、流液时间 $[(5.12 \pm 1.34) \text{ d}]$ 均短于对照组 $[(5.89 \pm 1.56) \text{ d}]$ 、 $[(8.76 \pm 1.89) \text{ d}]$ ，术后阴道出血量 $[(8.56 \pm 2.13) \text{ ml/d}]$ 少于对照组 $[(15.34 \pm 3.21) \text{ ml/d}]$ ，宫颈粘连狭窄发生率（5.00%）低于对照组（20.00%），差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。结论：HIFU 联合 rhEGF 治疗 LSIL 合并 HPV 持续感染可显著提高 HPV 转阴率和病变治疗有效率，加快宫颈创面愈合，减少术后并发症，临床疗效优于单用 HIFU 治疗，值得临床推广应用。

关键词：聚焦超声；重组人表皮生长因子；宫颈低级别鳞状上皮内病变；人乳头瘤病毒；持续感染；临床疗效

引言

宫颈癌是全球女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一，其发生发展与 HPV 持续感染密切相关，而宫颈低级别鳞状上皮内病变（LSIL）作为宫颈癌前病变的早期阶段，是阻断疾病进展的关键节点^[1]。据文献报道，45%~60%的 LSIL（CIN I 级）可自行退变，但仍有 22%~45%的病变持续存在，约 1%可能进展为浸润癌，尤其是 HPV 持续感染超过 2 年的患者，病变进展风险显著升高^[2-3]。目前，临床对于 LSIL 合并 HPV 持续感染的治疗手段包括随访观察、物理治疗、手术治疗等。其中，激光治疗、宫颈环形电切术（LEEP）虽为常用术式，但术后宫颈管粘连发生率可达 1%~43.8%，对年轻有生育需求患者的宫颈功能和远期妊娠结局存在不利影响。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

纳入标准：（1）年龄 20~60 岁，有性生活史；（2）经阴道镜下病理活检确诊为 LSIL；（3）HPV 分型

检测证实 HPV 持续感染 ≥ 2 年；（4）阴道镜检查示宫颈 1 型或 2 型转化区；（5）患者及家属自愿签署知情同意书，配合完成随访。

排除标准：（1）妊娠期、哺乳期女性；（2）合并恶性肿瘤病史者；（3）病理确诊为高级别鳞状上皮内病变（HSIL）或宫颈癌；（4）存在 HIFU 治疗禁忌证，如急性生殖器官炎症、性传播疾病活跃期、免疫功能缺陷；（5）宫颈 3 型转化区；（6）近 3 个月内接受过微波、激光、冷冻等其他物理治疗；（7）严重心、肝、肾、肺功能不全或糖尿病血糖控制不佳；（8）随访失联或自愿退出研究。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组（单用 HIFU 治疗）

治疗时间选择在患者月经干净 3~7 d 后（绝经患者治疗前 3 d 无性生活）。操作步骤：（1）患者排空膀胱后取膀胱截石位，常规消毒外阴、阴道，铺无菌巾；（2）使用一次性扩阴器暴露宫颈，用生理盐水棉签擦拭宫颈表面黏液，阴道镜下明确病变范围；（3）采用重庆海扶医疗科技股份有限公司 CZF-300 型超声波妇科治疗仪，设定工作频率 9~10 MHz，功率 3.0~4.5 W，脉冲

省级课题结题文章、项目名称：HIFU 联合 rhEGF 治疗宫颈 LSIL 合并 HPV 持续感染的临床疗效

方案版本号：2024FX28 方案版本日期：2025.01.15

1000 Hz；（4）宫颈表面涂抹专用耦合剂，将治疗枪紧贴宫颈病灶，以宫颈外口为圆心，由内向外以 3~5 mm/s 匀速环形扫描，扫描范围超过病变边缘 5 mm，重复扫描 2~3 次，直至治疗面出现凹陷变硬或灰白色改变，若局部组织未达标准则加强扫描；（5）治疗结束后用碘伏消毒宫颈及阴道。

1.2.2 研究组（HIFU 联合 rhEGF 治疗）

HIFU 治疗操作同对照组，治疗结束后立即在宫颈治疗区域涂抹 rhEGF 凝胶（规格：20 g / 支，批准文号：国药准字 S20010037），此后每日睡前将 rhEGF 凝胶注入阴道内宫颈创面处，注入后抬高臀部 15 min 以保证药物充分接触创面，连续用药 7 d。

两组患者均接受单次治疗，术后 2 个月内禁止同房、盆浴、阴道冲洗及剧烈运动，口服抗生素（头孢呋辛酯片，0.25 g / 次，2 次 / d）3 d 预防感染，分别于术后 2 个月、6 个月月经干净 3 d 后复诊。

1.3 观察指标

（1）HPV 转阴率：术后 6 个月复查 HPV 分型，同一型别 HPV 检测阴性为转阴，计算转阴率；（2）LSIL 治疗有效率：术后 6 个月复查宫颈细胞学（TCT）及阴道镜，治愈：TCT 及病理检查均正常；好转：TCT 转为不能明确意义的非典型鳞状细胞（ASCUS）；无效：

TCT 或病理检查仍提示 $\geq$ LSIL。有效率 = （治愈例数 + 好转例数）/ 总例数 $\times 100\%$ ；（3）宫颈创面愈合率：术后 2 个月通过阴道窥诊或阴道镜评估，治愈：宫颈光滑，无接触性出血，创面完全消失；好转：创面面积缩小 $\geq 50\%$ ；无效：创面面积无变化或缩小 $< 50\%$ 。愈合率 = （治愈例数 + 好转例数）/ 总例数 $\times 100\%$ ；（4）术后阴道流血流液情况：记录术后 4 周内阴道流血时间、流液时间及每日出血量（参照 245 mm 日用卫生巾完全浸透为 30 ml 标准分级）；（5）宫颈粘连狭窄发生率：术后 2 个月检查，若患者出现经血排出困难、周期性腹痛，或妇科检查发现宫颈粘连、宫口变形、探针（直径 3 mm）无法进入宫腔，诊断为宫颈粘连狭窄。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件处理数据，计数资料以 $[n (\%)]$ 表示，组间比较用 χ^2 检验；计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、HPV 感染持续时间、病变范围等一般资料比较，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性（见表 1）。

组别	例数	年龄（岁， $\bar{x} \pm s$ ）	HPV 感染持续时间（年， $\bar{x} \pm s$ ）	病变范围（ cm^2 ， $\bar{x} \pm s$ ）
对照组	40	38.56 $\pm$ 7.21	2.89 $\pm$ 0.65	1.87 $\pm$ 0.43
研究组	40	39.12 $\pm$ 6.89	2.95 $\pm$ 0.71	1.92 $\pm$ 0.38
t 值	-0.352	-0.401	-0.547	
P 值	0.726	0.689	0.586	

2.2 两组患者治疗后 HPV 转阴率、LSIL 治疗有效率比较

研究组 HPV 转阴率、LSIL 治疗有效率均显著高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）（见表 2）。

组别	例数	HPV 转阴率 $[n (\%)]$	LSIL 治疗有效率 $[n (\%)]$
对照组	40	21 (52.50)	26 (65.00)
研究组	40	30 (75.00)	35 (87.50)
χ^2 值	4.501	4.588	
P 值	0.034	0.032	

2.3 两组患者宫颈粘连狭窄发生率比较

研究组宫颈粘连狭窄发生率为 5.00%（2/40），显著低于对照组的 20.00%（8/40），差异有统计学意义（ $\chi^2 = 4.114$ ， $P = 0.042$ ）。

3 讨论

宫颈 LSIL 合并 HPV 持续感染是宫颈癌前病变干预的重要靶点，如何在有效清除病毒、逆转病变的同时，

减少对宫颈解剖结构和功能的损伤，是临床治疗的核心挑战。HIFU 作为无创治疗技术，其“由里向外”的作用模式可精准破坏宫颈病变组织，避免对宫颈表面黏膜的过度损伤，且治疗参数可调节，能根据病变范围和深度控制治疗强度，减少复发风险。本研究中，对照组单用 HIFU 治疗取得了一定疗效，HPV 转阴率达 52.50%，LSIL 治疗有效率为 65.00%，与既往研究中 HIFU 治疗宫

颈病变的疗效数据基本一致,证实了 HIFU 在 LSIL 合并 HPV 持续感染治疗中的可行性。

rhEGF 作为一种重要的细胞生长因子,可通过与表皮细胞表面受体结合,激活细胞内信号通路,促进表皮细胞进入分裂周期,加速创面肉芽组织形成和上皮细胞覆盖,同时调节胶原纤维排列,减少瘢痕组织生成。在 HIFU 治疗后联合 rhEGF 应用,一方面可缓解 HIFU 治疗后宫颈局部的充血水肿反应,为创面愈合创造良好微环境;另一方面, rhEGF 的促修复作用可缩短创面愈合时间,减少术后阴道流血流液,降低感染和粘连风险。本研究结果显示,研究组术后阴道流血时间、流液时间显著短于对照组,出血量明显减少,宫颈创面愈合率达 90.00%,显著高于对照组的 70.00%,且宫颈粘连狭窄发生率仅为 5.00%,远低于对照组的 20.00%,充分体现了 rhEGF 在促进宫颈创面修复、减少并发症中的重要作用。

从 HPV 清除机制来看, HIFU 治疗可通过热效应破坏 HPV 感染的细胞结构,促进感染细胞凋亡,同时激活局部免疫反应,增强机体对 HPV 的清除能力;而 rhEGF 在促进创面愈合的过程中,可调节局部免疫微环境,增强巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞的活性,进一步协同提高 HPV 转阴率。本研究中,研究组 HPV 转阴率达 75.00%,显著高于对照组的 52.50%,提示 HIFU 与 rhEGF 在清除 HPV 方面存在协同作用,可能通过“物理破坏+免疫调节”的双重机制提高病毒清除效果。

本研究的创新点在于针对阴道镜下1型及2型转化区患者,聚焦 HIFU 与 rhEGF 的联合应用,填补了该领域联合治疗的临床研究空白。同时,研究严格控制纳入和

排除标准,采用随机对照设计,确保了结果的可靠性。但本研究仍存在一定局限性:样本量相对较小,且为单中心研究,可能存在选择偏倚;随访时间仅为 6 个月,长期疗效和 HPV 复发情况需进一步延长随访时间观察;未对不同 HPV 亚型(如高危型 HPV16、18 型)的治疗效果进行分层分析,后续研究可扩大样本量、开展多中心研究,并细化 HPV 亚型分析,为个体化治疗提供更精准的依据。

综上所述, HIFU 联合 rhEGF 治疗 LSIL 合并 HPV 持续感染可显著提高 HPV 转阴率和病变治疗有效率,加快宫颈创面愈合,减少术后并发症,是一种安全、有效的治疗方案,值得在临床推广应用。

4 结论

聚焦超声联合重组人表皮生长因子治疗宫颈低级别鳞状上皮内病变合并人乳头瘤病毒持续感染,相较于单用聚焦超声治疗,能更有效清除 HPV 病毒、逆转宫颈病变、促进创面愈合,且可减少术后阴道流血流液及宫颈粘连狭窄等并发症,临床疗效显著,具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:302-305.
- [2] 熊娜群,严力锋,徐维才,等. 绝经后宫颈 LEEP 术后宫颈粘连的影响因素分析[J]. 现代实用医学,2020,32(4):455-456.
- [3] 周美珍,陈苑红,林飘越. 宫颈环形电切术治疗宫颈癌前病变的疗效与并发症发生率分析[J]. 中国医药