

宫颈低级别鳞状上皮内病变合并高危型HPV感染治疗进展

李彩云¹, 罗光霞^{2*}, 罗雪梅¹

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学附属第四临床学院, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年12月22日; 录用日期: 2025年1月15日; 发布日期: 2025年1月26日

摘要

宫颈癌(Cervical Cancer)是我国最常见的妇科肿瘤, 目前认为宫颈癌的发生发展, 是因为宫颈上皮内病变继续发展, 突破上皮基底膜, 浸润间质, 形成了宫颈浸润癌。宫颈低级别鳞状上皮内病变大部分患者可以自然消退, 在极少数个体中, 长期的高危型HPV感染可能促使宫颈发展至高级别鳞状上皮内病变, 并有可能最终演变为宫颈癌。针对合并高危型HPV感染的宫颈低级别鳞状上皮内病变, 当前的治疗方案包括药物治疗、物理疗法和手术切除等多种方法。临床可根据患者年龄、生育诉求及实际病情和经济状况, 选择合适的治疗方案。本文对宫颈低级别鳞状上皮内病变合并高危型HPV感染的治疗策略进行综述, 对于临床指导实践具有重要意义。

关键词

宫颈低级别鳞状上皮内病变, 高危型HPV感染, 治疗方法

Progress in the Treatment of Cervical Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Combined with High-Risk HPV Infection

Caiyun Li¹, Guangxia Luo^{2*}, Xuemei Luo¹

¹Medical College, Jishou University, Jishou Hunan

²Jishou University Affiliated Fourth Clinical College, Huaihua Hunan

Received: Dec. 22nd, 2024; accepted: Jan. 15th, 2025; published: Jan. 26th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 李彩云, 罗光霞, 罗雪梅. 宫颈低级别鳞状上皮内病变合并高危型 HPV 感染治疗进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1506-1511. DOI: 10.12677/acm.2025.151201

Abstract

Cervical cancer is the most common gynecological tumor in our country. It is currently believed that the occurrence and development of cervical cancer are a process where cervical intraepithelial neoplasia progresses, breaks through the basement membrane under the epithelium, infiltrates the stroma, and forms invasive cervical cancer. Most patients with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) of the cervix can naturally regress. In a very small number of individuals, long-term high-risk HPV infection may promote the progression of the cervix to high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and potentially evolve into cervical cancer. For low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix associated with high-risk HPV infection, current treatment options include drug therapy, physical therapy, and surgical excision, among various methods. Clinically, appropriate treatment plans can be selected based on the patient's age, fertility desires, actual condition, and economic status. This article reviews the treatment strategies for low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix combined with high-risk HPV infection, which is of significant importance for guiding clinical practice.

Keywords

Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL) of the Cervix, High-Risk HPV Infection, Treatment Methods

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫颈癌，也称为宫颈癌(Cervical Cancer)，位居妇科恶性肿瘤的首位。全球统计数据显示，宫颈癌的发病率和死亡率在女性中排名第四，排在乳腺癌、结直肠癌和肺癌之后[1]，在许多发展中国家，宫颈癌仍然是女性癌症死亡的主要原因之一[2]，宫颈癌的发病因素是由环境与个体综合作用所致，而高危型 HPV 持续感染是导致宫颈癌的必要条件[3]。CIN1 有较高的逆转率，大部分可自然消退，高危型 HPV 能整合进入宿主细胞染色体，宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)有可能发展成宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)，并有可能最终演变成宫颈癌。

低级别鳞状上皮内病变(LSIL)是宫颈上皮从正常状态向浸润性癌发展的一个阶段。大多数 LSIL 是由人乳头瘤病毒(HPV)的一过性感染引起的，具有较高的逆转率，并且进展到浸润性癌的风险相对较低。具体而言，大多数(约 60%) LSIL 病例的病变倾向于自行缓解，而约 30%患者可能会经历病变的持续。此外，有近 10%的病人在两年的时间内有发展至 HSIL 的风险。对于 LSIL，一般不建议立即进行治疗，而是采取定期复查[4]。对于子宫颈 LSIL 的管理，2022 年中国专家共识[5]和 2023 年美国阴道镜检查与子宫颈病理学会(American Society of Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP)更新指南[6]均建议无需治疗，然而在临床工作中关于 LSIL 的处理，仍存在许多争议。需要指出的是，宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)的患者存在病变进展的可能性，特别是在伴有高危型 HPV 感染的情况下，这种风险更为显著[7]，如果病变发展到高级别鳞状上皮内病变(HSIL)，通常需要采取如宫颈冷刀锥形切除或环形电切等手术干预措施[8]，这些手术可能会对宫颈的解剖结构造成影响，增加未来不良妊娠结果的风险。另外，许多患者在得知诊断后，由于心理负担和社交因素，往往倾向于寻求积极的治疗手段。事实上 HPV 病毒感染及

宫颈病变已经成为社会问题,而不仅仅是医疗问题;此外,在不同地区和级别的医疗机构中,细胞学检测和病理学诊断的能力存在差异,这影响了对宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)的处理决策,其中诊断的准确性是一个重要考量因素。此外,对于居住在偏远地区的患者,由于依从性较低,难以保证规律的随访管理,这使得采用安全性高、疗效确切且非侵入性的治疗方法显得尤为重要。

目前,临床对于宫颈持续高危型 HPV 感染患者的治疗可分为药物治疗、物理治疗和手术治疗 3 种方式,各种治疗方式均各有利弊,没有绝对的最优治疗方式,在方法选择上以满足患者生育需求,尽可能减少病变残留和不良反应发生为主要原则[9]。

2. 药物治疗

干扰素作为一种广谱的抗病毒治疗剂,具有多方面的作用。它不仅能够提升宫颈和阴道的微环境状态,增强这些部位的免疫防御能力,而且还能够对全身的免疫功能产生积极影响,进行调节和改善。干扰素的主要成分能被 HPV 感染的宿主细胞表面的受体识别并结合,诱导抗病毒基因的表达及蛋白的合成与分泌[10],还可被 NK 细胞及巨噬细胞等免疫细胞的表面受体识别并结合,增强各种免疫细胞杀伤及吞噬 HPV 感染宿主细胞的活性,促进 HPV 宿主细胞的清除[11]。干扰素作为一种广谱抗病毒药物,其作用机制主要体现在两个方面:一是直接对阴道壁黏膜、宫颈口和阴道穹隆产生影响;二是通过激活细胞内的抗病毒蛋白基因,阻断病毒复制的路径,从而实现抗病毒的效果。单独使用干扰素治疗 HPV 持续性感染可能效果不理想,需要结合其他治疗方法。

派特灵,这一由中国科学院研发的外用中药配方,主要用于应对高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染。该制剂精选了包括大青叶、苦参、蛇床子、白花蛇舌草以及鸦胆子在内的多种中草药成分[12]。鸦胆子油因其显著的剥脱效果而著称,能够破坏瘤体结构并对 HPV 病毒进行清除或抑制其增殖;大青叶则展现出广泛的抗菌特性,尤其对金黄色葡萄球菌等具有较强的抑制作用;五倍子不仅能有效中和体内自由基,提升免疫力,还能沉淀蛋白质,同时具备解毒、止血和抗菌的多重功效[13]。在某些中药成分中,例如大青叶、苦参和蛇床子,富含鞣质和醇类化合物,这些成分展现出显著的抗菌和抗病毒特性。这些物质不仅能够干扰和阻止 HPV 的 DNA 合成,抑制病毒的生长与繁殖,还具有清热解毒、活血散瘀、提高和激活皮肤免疫的效果[14]。研究发现,派特灵具有特定的药理作用,它能够精准影响癌细胞的细胞膜和线粒体等膜结构,利用其细胞毒性抑制肿瘤细胞的生长,促进肿瘤细胞的坏死和脱落,在这一过程中,派特灵不仅破坏了肿瘤细胞,还对细胞内的 HPV 病毒进行了有效的清除和抑制[15]。刘莲慧等对 22 篇文献进行 Meta 分析得出[16]派特灵治疗组对 HR-HPV 的疗效优于干扰素组。但是派特灵治疗疗程一般为 3 到 6 个月左右,对于部分患者来说,可能需要较长的治疗周期且费用较高。

瑞贝生是近些年发现的可以有效杀灭 HPV 病毒的药物,瑞贝生的主要作用机理是对阻断病毒与细胞受体的结合,进而对宫颈上皮进行保护,并且破坏病毒 DNA 的特异结构,从而阻断病毒复制,同时还能抑制 HPV16 和 HPV18 部分基因表达,从而有效清除 HPV,这种方法还能有效激活局部免疫系统,增强宫颈上皮细胞的功能恢复并有效防止 HPV 的再感染[17]。于江华[18]等研究 155 例瑞贝生治疗高危型 HPV 完全转阴率 61.3%、总有效率 75.5%,由此得出瑞贝生治疗宫颈高危型 HPV 持续感染的疗效显著,用药安全。

3. 物理治疗

聚焦超声为新型物理疗法,它的基本原理是在组织传输过程中被吸收而引起的凝固性热坏死和空化损伤[19],在焦点处高能量超声产生多种生物学效应如空化、机械及热效应等,瞬态损伤病变组织,使病变组织蛋白质变性坏死。聚焦超声可选择性破坏病变组织,能保持宫颈上皮的完整,不损害宫颈的正常生理屏障[20]。在宫颈疾病的治疗中已取得了较好的临床疗效。Wang WP [21]等研究了 592 例宫颈低级

别鳞状上皮内病变合并 HPV 感染的患者宫颈聚焦超声治疗的转阴率显著高于对照组, 这为患者选择聚焦超声提供了有力的证据, 但是部分患者在接受聚焦超声治疗后可能出现局部皮肤灼热、皮下水肿等轻微副作用, 通常在短时间内自行缓解。甚至有部分患者因操作不当可能造成宫颈管粘连, 因此规范的聚焦超声操作技术是保证疗效的关键。

5-氨基酮戊酸光动力学疗法(ALA-PDT)作为一种新兴的治疗手段, 在治疗女性下生殖道疾病方面已经显示出广泛的应用潜力, 并获得了积极的治疗效果。这种疗法以其安全性高、副作用小和治疗效果显著等优势而受到推崇。ALA-PDT 在治疗过程中产生的不良反应通常较为轻微, 大多数情况下无需特别处理, 例如局部烧灼感或刺痛感, 可以通过局部麻醉来干预来管理。此外, ALA-PDT 的安全性良好, 患者耐受性好, 可以多次重复治疗[22]。5-氨基酮戊酸(5-ALA)标志着血红素合成路径的起点。对于哺乳动物而言, 血红素的生成是一个复杂的代谢途径, 涵盖了多个阶段, 并且需要线粒体和细胞质中的酶共同参与。该过程从甘氨酸与琥珀酰辅酶 A 的结合开始, 它们在线粒体中反应生成 5-ALA, 这一步骤对于后续血红素的合成至关重要[23]。外源性 5-氨基酮戊酸(ALA)被施用后, 能够被宫颈内快速增长的细胞选择性吸收, 并转化为内源性光敏剂——原卟啉IX。在这些细胞中, 胆色素原脱氨酶活性的提高导致原卟啉IX合成增加, 而亚铁螯合酶活性的降低减少了原卟啉IX向血红素的转化, 结果在异常细胞中积累了较高水平的原卟啉IX。当这些细胞受到特定波长的光照时, 会触发光动力学反应, 产生单线态氧和氧自由基等活性氧, 这些活性氧通过氧化作用损伤细胞膜和线粒体, 最终导致异常细胞的坏死和凋亡, 实现治疗的效果, 而对周围正常组织没有影响[22]。5-氨基酮戊酸介导的光动力学疗法(ALA-PDT)作为一种非侵入性治疗手段, 用于治疗宫颈病变, 展现了若干显著的优势。特别是, ALA 转化为原卟啉IX后, 该物质在体内迅速代谢, 通常在 24 小时内即可排除, 显著缩短了患者对光敏感的持续时间, 从而使患者快速恢复。此外, ALA-PDT 能保持宫颈的完整性及功能, 对于有生育要求的女性而言, 它是一种可选择的治疗方式[24]。蔡薇[25]等通过研究 3 组各 30 例患者分别为光动力学组、匹多莫德组及空白对照组, 由此得出光动力学组转阴时间短, 转阴率均高于匹多莫德组及空白组, 且患者接受光动力学治疗后未出现宫颈管狭窄, 因此光动力学为安全可靠的治疗方式。

4. 手术治疗

宫颈环形电切(LEEP)宫颈环形电切术是临床治疗宫颈癌前病变的手术方法, 在低压高电流的环境下环形电刀产生高频电流与宫颈病变组织接触, 可在短时间内会产生高热量[26]。术后产生的切口, 可使用电切和电凝减少术中出血[27]。与宫颈冷刀锥形切除相比较, 宫颈环形电切术不需要缝合, 手术创伤相对较小, 可较好地维持宫颈原有的生理结构[28]。因此, 从理论上分析, LEEP 术适合宫颈上皮内瘤变及高危持续 HPV 感染者的诊断性锥切, 该手术操作精确度高, 可准确控制病变切除范围, 从而减少对周围健康组织的损伤, 对宫颈癌前病变的治疗具有积极的影响。能进一步明确宫颈病变, 这是多点活检没有的优势, 部分 HPV 感染者在 LEEP 术后转阴性, 考虑切除病灶及电圈高温可能对细胞核内病毒有一定消除或杀伤作用[29]。LEEP 是一种电外科手术技术, 它通过电刀对宫颈病变组织进行烫切。LEEP 手术过程中产生的热效应可能会对切缘组织造成损伤, 从而影响病理检查的结果。LEEP 手术中使用的电刀在切除组织的同时, 也会产生一定的热损伤, 这种损伤可能会深入到组织边缘, 导致病理科医生在评估标本时难以准确判断切缘是否干净, 是否有病变残留。此外, 由于 LEEP 手术的电热效应, 有时候可能会导致术后提供的标本不合格, 影响对切缘的病理学诊断。

5. 宫颈冷刀锥形切除

冷刀宫颈锥切术是治疗宫颈上皮内瘤变的一种常规手术方法。在确定环形切口的位置时, 应选择在

病灶边缘外侧约 0.5 至 1 厘米处。接着,沿着这个切口向宫颈内部进行锥形切除,切除的深度需控制在 2~2.5 厘米之间。在 12 点钟方向处,需要打一个活结作为标记点。切除病灶后采用可吸收线进行缝合恢复宫颈原有形态结构,该术式切除 HPV 感染病灶,部分患者切除病灶后 HPV 转阴。宫颈冷刀锥形切除在治疗宫颈低级别鳞状上皮内病变时,虽然可以提供更完整的手术标本和减少热损伤,但也存在操作复杂、出血和感染风险增加、可能影响妊娠等缺点。

6. 结论

综上所述,宫颈低级别上皮内病变合并高危型 HPV 感染的治疗策略正逐渐向个体化何精准化发展。未来的研究需要进一步探索 HPV 感染的自然史、LSIL 的转归预测因素以及新型治疗方法的长期效果和安全性,以实现更有效的宫颈病变管理。

参考文献

- [1] Burmeister, C.A., Khan, S.F., Schäfer, G., Mbatani, N., Adams, T., Moodley, J., *et al.* (2022) Cervical Cancer Therapies: Current Challenges and Future Perspectives. *Tumour Virus Research*, **13**, Article ID: 200238. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2022.200238>
- [2] Buskwofie, A., David-West, G. and Clare, C.A. (2020) A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association*, **112**, 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.03.002>
- [3] Saraiya, M., Unger, E.R., Thompson, T.D., Lynch, C.F., Hernandez, B.Y., Lyu, C.W., *et al.* (2015) US Assessment of HPV Types in Cancers: Implications for Current and 9-Valent HPV Vaccines. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **107**, djv086. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv086>
- [4] 魏丽惠, 沈丹华, 赵方辉, 等. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(二) [J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(3): 286-288.
- [5] 毕蕙, 李明珠, 赵超, 等. 子宫颈低级别鳞状上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(4): 443-445.
- [6] Perkins, R.B., Guido, R.S., Castle, P.E., Chelmow, D., Einstein, M.H., Garcia, F., *et al.* (2024) 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Updates through 2023. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **28**, 3-6. <https://doi.org/10.1097/igt.0000000000000788>
- [7] Liu, M., Yan, X., Zhang, M., Li, X., Li, S. and Jing, M. (2017) Influence of Human Papillomavirus Infection on the Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia 1: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 8971059. <https://doi.org/10.1155/2017/8971059>
- [8] 李明珠, 赵昀, 李静然, 等. 2019 ASCCP 基于风险的子宫颈癌筛查结果异常的管理共识解读[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(4): 446-448.
- [9] 覃小敏, 邢辉, 李琳, 等. 高危型 HPV 持续感染在宫颈病变中的分布及其影响因素分析[J]. 癌症进展, 2017, 15(12): 1439-1442.
- [10] 何福姬. 重组人干扰素 α -2b 凝胶联合保妇康栓治疗宫颈高危型 HPV 感染的临床分析[J]. 中国实用医药, 2023, 18(11): 123-126.
- [11] Gross, G.E., Werner, R.N., Becker, J.C., Brockmeyer, N.H., Esser, S., Hampl, M., *et al.* (2018) S2k Guideline: HPV-Associated Lesions of the External Genital Region and the Anus—Anogenital Warts and Precancerous Lesions of the Vulva, the Penis, and the Peri- and Intra-Anal Skin (Short Version). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **16**, 242-255. <https://doi.org/10.1111/ddg.13441>
- [12] 陈锐, 赵健, 廖秦平. 派特灵治疗宫颈上皮内瘤变 1、2 级临床疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(9): 703-705.
- [13] 常琦, 张玲. 中药制剂派特灵应用于宫颈高危人乳头瘤病毒(HPV)感染的临床疗效研究[J]. 药物生物技术, 2021, 28(5): 505-508.
- [14] 舒爱明, 付志红, 周琼. 派特灵治疗宫颈糜烂 40 例临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12(5): 42-43.
- [15] 姚心雨, 郑子雯, 李凌, 等. 复方中药外用制剂派特灵治疗高危型 HPV 持续感染宫颈病变的临床疗效[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(12): 2053-2054.
- [16] 刘莲慧, 秦文敏, 张莹雪, 等. 派特灵治疗高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染疗效的 Meta 分析[J]. 中草药, 2021, 52(12): 2053-2054.

- 2021, 52(22): 6928-6938.
- [17] 温美珠. 干扰素联合瑞贝生治疗宫颈高危型 HPV 持续感染患者的疗效及对其免疫水平的影响[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(20): 90-93.
- [18] 于江华, 尚志杰, 洪丽仁, 等. 瑞贝生在宫颈高危型人乳头瘤病毒持续感染中的疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(22): 173-175.
- [19] Zhou, Y. (2011) High Intensity Focused Ultrasound in Clinical Tumor Ablation. *World Journal of Clinical Oncology*, 2, 8-27. <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i1.8>
- [20] Al-Bataineh, O., Jenne, J. and Huber, P. (2012) Clinical and Future Applications of High Intensity Focused Ultrasound in Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 38, 346-353. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.08.004>
- [21] Wang, W., Yao, Y., Liu, Y., Ren, J., Chen, L., Wang, Z., et al. (2022) Focused Ultrasound for High-Risk Human Papillomavirus Infection-Related Low-Grade Cervical Lesions: A Prospective Cohort Study. *International Journal of Hyperthermia*, 39, 1327-1334. <https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2130443>
- [22] 邱丽华, 李静然, 陈飞, 等. 氨基酮戊酸光动力疗法在女性下生殖道疾病的临床应用专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(4): 446-448.
- [23] 蒋捷, 邹健, 朱杏楣, 等. 光动力诊疗中的 5-氨基酮戊酸及酯类衍生物的研究进展[J]. 激光生物学报, 2019, 28(4): 289-295.
- [24] Maździarz, A. (2019) Successful Pregnancy and Delivery Following Selective Use of Photodynamic Therapy in Treatment of Cervix and Vulvar Diseases. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 28, 65-68. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.07.004>
- [25] 蔡微, 郑礼宝, 黄剑清, 等. 5-氨基酮戊酸光动力治疗宫颈高危型 HPV 病毒持续性感染的疗效观察[J]. 皮肤病与性病, 2018, 40(5): 678-680.
- [26] Wang, H.R., Lin, Y., Zhang, X.Y., et al. (2018) Transvaginal Color Doppler Sonography Combined with Colposcopy for Diagnosis of Early Stage Cervical Cancer and Precancerous Lesions. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 32, 123-126.
- [27] 陈见美, 符永帅, 周冬梅, 等. 宫颈冷刀锥切术治疗宫颈上皮内瘤变的疗效观察及术后切缘阳性的危险因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(1): 135-139.
- [28] 谭燕波. 宫颈环形电切术治疗宫颈癌前病变的临床疗效及并发症发生率研究[J]. 吉林医学, 2020, 41(2): 378-379.
- [29] 蒋玉琴. LEEP、冷刀宫颈锥切术治疗宫颈上皮内瘤变疗效对比分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(34): 34+9.