

MedGyn CO₂ 冷冻治疗对宫颈病变的疗效及影响因素

柴建兰,常淑芳,孙江川,张潇元,丹 阳,唐远红,张远红

(重庆医科大学附属第二医院妇产科,重庆 400010)

【摘要】目的:观察 CO₂ 冷冻治疗对宫颈病变(包括慢性宫颈炎、宫颈上皮内瘤变)的疗效并分析相关影响因素。**方法:**收集 2016 年 4 月至 2017 年 7 月在重庆医科大学附属第二医院妇产科门诊接受宫颈 CO₂ 冷冻治疗且具有完整随访资料的患者 129 例,回顾性分析其疗效、并发症及其影响疗效的相关因素。**结果:**宫颈 CO₂ 冷冻治疗总有效率为 80.6%(104/129),其中慢性宫颈炎有效率为 86.1%(62/72),宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia,CIN)有效率为 73.7%(42/57),宫颈病变合并人乳头瘤病毒(human papillomavirus viral,HPV)感染者冷冻治疗后 HPV 有效率达 63.0%(51/81)。**结论:**CO₂ 冷冻治疗对慢性宫颈炎、CIN 与 HPV 感染的治疗是有显著效果的,值得在临床上推广应用。

【关键词】慢性宫颈炎;宫颈上皮内瘤变;HPV 感染;CO₂ 冷冻治疗

【中国分类号】R711.74

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-11-05

Clinical effect of CO₂ cryotherapy in treatment of cervical lesions and related influencing factors

Chai Jianlan, Chang Shufang, Sun Jiangchuan, Zhang Xiaoyuan, Dan Yang, Tang Yuanhong, Zhang Yuanhong
(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical effect of CO₂ cryotherapy in the treatment of cervical lesions, including chronic cervicitis and cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and related influencing factors. **Methods:** A total of 129 patients who underwent CO₂ cryotherapy for cervical lesions in Department of Obstetrics and Gynecology in The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from April 2016 to July 2017 and had complete follow-up data were enrolled, and a retrospective analysis was performed for treatment outcome, complications, and influencing factors. **Results:** The overall response rate of cervical CO₂ cryotherapy was 80.6% (104/129); the patients with chronic cervicitis had a response rate of 86.1% (62/72), and those with CIN had a response rate of 73.7% (42/57). The patients with cervical lesions and human papillomavirus (HPV) infection had an HPV remission rate of 63.0% (51/81). **Conclusion:** CO₂ cryotherapy has a marked clinical effect in the treatment of chronic cervicitis, CIN, and HPV infection and thus holds promise for clinical application.

【Key words】 chronic cervicitis; cervical intraepithelial neoplasia; human papillomavirus infection; CO₂ cryotherapy

随着“两癌筛查”项目的开展,宫颈癌前病得以早期发现。宫颈锥切术是宫颈癌前病变的主要治疗手段,但该治疗手段对有生育要求的女性可能会导致宫颈功能不全、颈管狭窄粘连等,造成不孕、流产及早产等^[1-2],故对有生育要求的患者可进行保留宫颈功能的物理治疗手段十分必要。在众多的物理

治疗手段如冷冻、微波、电熨及聚焦超声等治疗技术中,冷冻技术备受青睐。一方面,冷冻技术操作简单,治疗过程中无有害烟雾产生,价格相对低廉,无脱痂后出血,在基础医院也可开展^[3];另一方面,冷冻可能会激发人体免疫系统,有利于人乳头瘤病毒(human papillomavirus viral, HPV)清除。传统宫颈冷冻剂以液氮为主,但操作可控性差,存在冷冻不完全导致病灶残留或非靶区意外冻伤。MedGyn CO₂ 冷冻技术是将 CO₂ 气体通过冷冻治疗枪输送到特制的冷冻探头,确保冷冻气体安全可控,目前该项技术已被 WHO 推荐用于宫颈病变的治疗,但目前临

作者介绍:柴建兰, Email: 215005437@qq.com,

研究方向:女性宫颈及外阴病变的研究及治疗。

通信作者:常淑芳, Email: shfch2015@163.com。

基金项目:重庆市卫计委重点资助项目(编号:2015ZDXM010)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181105.1017.044.html>

(2018-11-06)

床研究主要集中在其疗效及副作用方面,而对其影响疗效的相关因素分析尚未见文献报道。本研究通过对我院门诊行宫颈 CO₂ 冷冻治疗患者的疗效、副作用及相关影响因素进行回顾性分析,为临床进一步推广提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料收集

收集 2016 年 4 月至 2017 年 7 月在我院接受宫颈冷冻术的患者 166 例,收集患者的临床资料,包括年龄、病变类型、阴道微生态、宫颈糜烂程度、阴道镜图像、液基细胞学检测(thinprep cytology test, TCT)、HPV 及宫颈病理情况、治疗后并发症发生及恢复情况等,对资料不完善者进行电话回访,对失访者及临床资料不完善者进行排除。

1.2 方法

1.2.1 宫颈冷冻治疗方法 患者取膀胱截石位,消毒后放置窥阴器充分暴露宫颈,根据宫颈病变范围选择合适的冷冻治疗探头。操作开始前,在宫颈与阴道间隔处间断置放生理盐水棉球,分开阴道壁与宫颈,避免造成阴道壁传导性冻伤。生理盐水润滑冷冻探头后,将探头放置宫颈内与宫颈病变组织紧密贴合。开机冷冻,温度骤降,肉眼可见与探头接触部位开始出现细小白霜,时间越长形成致密厚霜覆盖层。冷冻 3 min 后停止,开始解冻复温,解冻 5 min 后再次开始冷冻,同上操作,3 min 后再次停止。操作结束后切勿直接拔出治疗探头,充分复温待宫颈组织与冷冻探头自然解冻分离后再取出。

1.2.2 疗效评定方法

1.2.2.1 慢性宫颈炎治疗后的疗效评定^[4-5] ①有效:宫颈糜烂面较治疗前缩小 $\geq 30\%$ 以上,临床症状改善或消失;②无效:糜烂面缩小不足 30%,临床症状未改善。有效率=有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.2.2 宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)治疗后的疗效评定 组织病理学判断标准:①进展:术后组织病理结果级别较术前升高 1 个或 1 个级别以上;②持续:组织病理结果术前与术后相同;③逆转:组织病理结果术后较术前下降 1 个或 1 个级别以上或为宫颈慢性炎、鳞状上皮化生等,无 CIN 病变。

细胞学与 HPV 相结合的判断标准:①进展:TCT 结果较术前升高 1 个或 1 个级别以上,伴或不伴 HPV 阳性;②持续:TCT 结果与术前相同,伴或不伴 HPV 阳性;③逆转:TCT 结果术后较术前下降 1 个或 1 个级别以上或为宫颈慢性炎、鳞状上皮化生等,无 CIN 病变,伴或不伴 HPV 阳性。

临床疗效^④判断:病变逆转视为有效,病变持续及进展视

为无效。有效率=有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.2.3 HPV 感染治疗后的疗效评定^[7] ①有效:同一型别 HPV 转阴;②无效:同一型别 HPV 阳性。有效率=有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,计数资料比较采用卡方检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况及病变类型

共收集符合研究纳入条件的患者 129 例,年龄最小的 17 岁,最大的 61 岁,平均年龄为 (32.9 ± 8.0) 岁。129 例患者中慢性宫颈炎 72 例,宫颈上皮内病变者 57 例,包括低级别上皮内瘤变 48 例,高级别上皮内瘤变 9 例,宫颈病变合并 HPV 感染者 81 例。根据宫颈病灶形态分为单纯性(病灶规整,表面平坦)、颗粒型(病灶规整,表面呈颗粒状)、乳头型(病灶不规整,表面有乳头状突起)3 种,本组资料中单纯性 96 例,颗粒性 23 例,乳头型 10 例。

2.2 治疗效果

2.2.1 不同宫颈病变类型的临床疗效 宫颈病变经冷冻治疗后总有效率达到 80.6%(104/129),其中慢性宫颈炎有效率为 86.1%(62/72),宫颈上皮内病变有效率为 73.7%(42/57)。宫颈低级别上皮内病变中,35 例术后逆转,12 例持续术前状态,1 例进展加重,有效率为 72.9%(35/48)。宫颈高级别上皮内病变中,7 例术后逆转、病灶消退,2 例持续状态、无进展加重,有效率为 77.8%(7/9)。因此冷冻治疗对慢性宫颈炎、宫颈上皮内病变 2 种不同类型的宫颈病变均有较好的疗效(分别为 86.1%、73.7%),不同级别病变冷冻治疗疗效之间的差异无统计学意义($\chi^2=3.259, P=0.196$)。见表 1。

表 1 不同宫颈病变类型冷冻临床疗效

病变类别	例数	有效(n, %)	无效(n, %)
慢性宫颈炎	72	62 (86.1)	10 (13.9)
低级别上皮内病变	48	35 (72.9)	13 (27.1)
高级别上皮内病变	9	7 (77.8)	2 (22.2)
合计	129	104 (80.6)	25 (19.4)

2.2.2 冷冻治疗对 HPV 感染的影响 本研究中,宫颈病变合并 HPV 感染共 81 例,冷冻治疗后 63.0%的患者(51/81) HPV 转阴,治疗后 HPV 阳性率较治疗前下降,差异有意义($\chi^2=41.126, P=0.000$)。见表 2。

表 2 治疗前后 HPV 感染情况

时间	HPV 阳性	HPV 阴性
治疗前	81	48
治疗后	30	99

2.2.3 不同年龄段冷冻治疗后疗效情况 CO_2 冷冻术对不同年龄段患者的宫颈病变均有效, 差异有统计学意义 ($\chi^2_{\text{总}}=14.652, P_{\text{总}}=0.005$)。但随着年龄的增长, 冷冻治疗对宫颈病变的疗效呈降低趋势, $\chi^2(<35 \text{ 岁}, \geq 35 \text{ 岁})=7.436, P(<35 \text{ 岁}, \geq 35 \text{ 岁})=0.006$; $\chi^2(<45 \text{ 岁}, \geq 45 \text{ 岁})=7.940, P(<45 \text{ 岁}, \geq 45 \text{ 岁})=0.005$; $\chi^2(<55 \text{ 岁}, \geq 55 \text{ 岁})=8.451, P(<55 \text{ 岁}, \geq 55 \text{ 岁})=0.004$, 经检验差异均有统计学意义。见表 3。

表 3 不同年龄段宫颈病变冷冻疗效

年龄分组 (岁)	例数	有效 (n, %)	无效 (n, %)
24~	17	15 (88.2)	2 (11.8)
25~	65	57 (87.7)	8 (12.3)
35~	35	26 (74.3)	9 (25.7)
45~	10	6 (60.0)	4 (40.0)
55~	2	0 (0.0)	2 (100.0)

2.2.4 冷冻治疗疗效与病变形态 冷冻治疗对单纯性病变是显著有效的, 而颗粒型及乳头型病变的疗效相对较差, 3 种不同形态的病变冷冻治疗疗效差异有统计学意义 ($\chi^2_{\text{总}}=8.308, P_{\text{总}}=0.016$), 单纯性与颗粒型疗效比较示 $\chi^2=5.760, P=0.016$, 单纯性与乳头型疗效为 $\chi^2=4.708, P=0.030$, 但颗粒型与乳头型病变疗效 $\chi^2=0.082, P=0.775$, 无明显差异。见表 4。

表 4 不同形态病变与冷冻疗效

病灶形态	例数	有效 (n, %)	无效 (n, %)
单纯性	96	83 (86.5)	13 (13.5)
颗粒型	23	15 (65.2)	8 (34.8)
乳头型	10	6 (60.0)	4 (40.0)
总数	129	104 (80.6)	25 (19.4)

2.2.5 宫颈冷冻治疗疗效与阴道微生态 冷冻治疗有效组与无效组术后阴道微生态的异常率分别为 40% 及 72%, 冷冻治疗无效组术后阴道微生态异常率明显高于有效组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.098, P=0.004$), 提示宫颈冷冻术后阴道微生态异常可能与宫颈冷冻疗效有关。见表 5。

表 5 不同疗效组术后阴道微生态的情况

术后阴道微生态	有效	无效
正常	62	7
异常	42	18
合计	104	25

2.2.6 冷冻治疗不良反应情况 该研究中 0.78% 的患者 (1/129) 治疗过程中出现轻微下腹疼痛, 休息后自行缓解; 其余患者术中无异常不适, 术毕均能自行离院。129 例患者在术后 1 周复诊时均诉阴道排液, 尚可耐受, 术后 3 周电话随访诉排液症状消失。同时, 0.78% 的患者 (1/129) 术后 3 周时出现少许宫颈创面出血, 经聚甲酚磺醛宫颈局部上药后治愈。

3 讨论

冷冻疗法通过冷冻坏死破坏子宫颈病变组织, 预防从 CIN 进一步发展为子宫颈癌^[8]。本研究通过回顾性分析发现, 该治疗方法对慢性宫颈炎有效率为 86.1%, 宫颈上皮内病变有效率为 73.7%, 比大多文献报告结果偏低。例如, 之前的系统研究^[9]表明不同级别 CIN 治愈率波动于 85%~94%, Wesley 等^[10]调查了 173 例 CIN 患者冷冻治疗后的效果, CIN 1 和 2 病变的治愈率分别为 93.0% 和 86.7%。这可能与患者年龄分布、术后随访期限不同、样本数量有关, 故在下一步研究中继续增加样本量并随访观察该治疗方法的远期疗效。同时本研究对慢性宫颈炎或不同级别宫颈上皮内病变冷冻治疗疗效差异进行统计学分析, 结果发现宫颈低级别上皮内病变有效率为 72.9%, 宫颈高级别上皮内病变有效率为 77.8%, 其有效率与慢性宫颈炎无明显差异, 且不同级别的上皮内病变患者有效率也无明显统计学差异。提示只要方法及适应证选择得当, 冷冻治疗对不同类型宫颈病变患者均可取得较好疗效。

高危型 HPV 感染是导致宫颈上皮内病变及宫颈癌的重要病因, 治疗后 HPV 状态是治疗后随访的重要指标^[11]。本研究发现, 冷冻治疗前高危型 HPV 阳性患者中有 63.0% 的患者于治疗结束后 2~3 个月 HPV 阴转, 这可能与冷冻治疗去除了大病灶, 降低了中心病毒负荷, 同时低温可提高机体对 HPV 病毒的免疫反应, 有利于 HPV 病毒的清除, 从而阻断宫颈病变的进展, 降低宫颈癌的发生概率。

宫颈冷冻治疗作为一种宫颈病变的物理治疗手段, 其疗效可能受患者年龄、病变程度等诸多因素的影响, 但目前尚没有这方面的文献报道。本研究发现, 宫颈病变冷冻疗效随着年龄的增长而逐渐降低, 35 岁以下的年轻患者疗效明显高于 35 岁以上的患者, 这可能与年轻女性的自身免疫状态有关。同时发现在慢性宫颈炎中, 单纯性糜烂的物理治疗效果明显优于颗粒型及乳头型糜烂, 颗粒型及乳头型糜烂的疗效无明显差异。提示冷冻疗法对颗粒型及乳头型糜烂病变疗效有限, 这可能与这类病变由于其表面不平整, 冷冻探头不容易与病变部位紧密接触, 从而导致病变部分残留, 故对于这 2 种类型

的病变,可选择其他治疗方法^[12-13]或多方法联合治疗以便取得更好的疗效。

现代研究表明,阴道微生物群与生殖道分泌物中可溶性免疫介质为宿主固有免疫防御的重要组成部分,阴道微生态的变化可能在宫颈病变过程中起着至关重要的作用^[14]。关晓梅等^[15]研究显示阴道微生态失衡是导致宫颈病变的独立危险因素,宫颈病变患者存在明显的阴道微生态异常状况。阴道微生态异常时平衡被打破,阴道正常环境无法维持,病原菌迅速繁殖并占据主导地位,造成下生殖道感染性疾病,免疫力下降^[16],导致宫颈病变持续存在且不易逆转。但阴道微生态是否影响宫颈病变疗效目前尚不清楚。本研究发现冷冻治疗后无效组的阴道微生态异常率明显高于有效组,差异有统计学意义,提示术后及时纠正阴道微生态,恢复阴道微生态的平衡可能对提高冷冻术疗效有重要意义。

本研究中对患者定期进行术后随访发现,阴道排液是宫颈冷冻治疗的常见副作用,而疼痛及术后出血少见,与文献报道一致^[17],提示该方法安全有效,适合于基础医院开展。

由于本研究随访时间相对较短,宫颈病变冷冻治疗后病变的复发情况及对妊娠的影响有待进一步探究。此外,考虑到 HPV 感染及宫颈上皮内病变有自然消退可能,故后续研究可考虑采用前瞻性研究方法,将宫颈病变冷冻治疗疗效与随访观察的患者病灶自然消退率进行比较,进一步明确宫颈冷冻治疗的临床价值。

参 考 文 献

- [1] Bjørge T, Skare GB, Bjørge L, et al. Adverse pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(6):1265-1273.
- [2] Gatta LA, Kuller JA, Rhee EHJ. Pregnancy outcomes following cervical conization or loop electrosurgical excision procedures[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2017, 72(8):494-499.
- [3] Maza M, Schocken CM, Bergman KL, et al. Cervical precancer treatment in low- and middle-income countries: a technology overview[J]. *J Glob Oncol*, 2017, 3(4):400-408.
- [4] 王小群, 蒋利红, 周晓文. 高能聚焦超声治疗宫颈柱状上皮异位的临床疗效观察[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(12):2803-2804.
- [5] Su Y, Zhang M, Zhang W, et al. Clinical efficacy of cryotherapy combined with interferon in the treatment of chronic cervicitis complicated with HPV infection[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(4S):1505-1508.
- [6] Dolman L, Sauvaget C, Muwonge R, et al. Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review[J]. *BJOG*, 2014, 121(8):929-942.
- [7] 吕爱兰, 徐文, 徐霞. 3种方法治疗宫颈高危型 HPV 感染的疗效比较[J]. *浙江医学*, 2017, 39(7):551-554.
- [8] Santesso N, Schünemann H, Blumenthal P, et al. World Health Organization Guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2012, 118(2):97-102.
- [9] Sauvaget C, Muwonge R, Sankaranarayanan R. Meta-analysis of the effectiveness of cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2013, 120(3):218-223.
- [10] Wesley RS, Muwonge R, Sauvaget C, et al. Effectiveness of cryotherapy for histologically confirmed cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2 in an Indian setting[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2013, 123(1):16-20.
- [11] Pirtea L, Grigoras D, Matusz P, et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study[J]. *BMC Surg*, 2016, 16(1):70.
- [12] Hua X, Zeng Y, Zhang R, et al. Using platelet-rich plasma for the treatment of symptomatic cervical ectopy[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2012, 119(1):26-29.
- [13] Xiao YB, Sun L. Therapeutic effects of focused ultrasound on chronic cervicitis and the influencing factors[J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2007, 42(1):14-17.
- [14] Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?[J]. *Microbiome*, 2016, 4(1):58.
- [15] 关晓梅, 王谨言, 王艳华, 等. 阴道微生态与高危型人乳头瘤病毒感染和宫颈病变的关系研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(3):347-350.
- [16] Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer?[J]. *Transl Res*, 2017, 179:168-182.
- [17] Çekmez Y, A Göçmen, Sanlıkan F, et al. Is cryotherapy friend or foe for symptomatic cervical ectopy?[J]. *Med Princ Pract*, 2016, 25(1):8-11.

(责任编辑:冉明会)