

Analysis of the Curative Effect of Nr-CWS Combined with Microwave in the Treatment of Cervical HPV Integration Infection

Zhiliao Chen, Gui He, Nengtai Ouyang, Rui Zhang*

Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong
Email: *chen.zhl@163.com

Received: Feb. 10th, 2020; accepted: Feb. 24th, 2020; published: Mar. 2nd, 2020

Abstract

Objective: to investigate the therapeutic effect of Nr-CWS combined with microwave on cervical HPV integration infection. **Methods:** during the 18 months from January 2018 to June 2019, a total of 1750 cases of HPV E6E7 detected and 270 cases of E6E7 positive patients were collected from the cervical screening cases in the Department of Gynecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University. The efficacy of Nr-CWS combined with microwave electrocauterization was analyzed. **Results:** the negative conversion rate of Nr-CWS combined with microwave cauterization was 86.3% (82/95) and 11% (3/26) of E6E7 positive patients after 1-month follow-up. There was a statistical difference between the two, indicating that the negative conversion rate of Nr-CWS combined with microwave cauterization was significantly different from that of Nr-CWS combined with microwave cauterization. Among the 56 patients followed up 3 months after treatment, the negative conversion rate of E6E7 positive patients was 91.0% (51/56), and there was no statistical difference between the negative conversion rates of patients after treatment 1 month (86.3%). **Conclusion:** Nr-CWS combined with microwave therapy is effective in treating high-risk cervical HPV E6E7 positive integrated infection by non-specific immunotherapy.

Keywords

Nr-CWS, HPV Integration Infection, E6E7

Nr-CWS联合微波治疗宫颈HPV整合感染的疗效分析

陈志辽, 何 贵, 欧阳能太, 张 睿*

中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州
Email: *chen.zhl@163.com

*通讯作者。

摘要

目的：了解Nr-CWS (红卡)联合微波治疗宫颈HPV整合感染的疗效情况。**方法：**收集2018年1月~2019年6月在中山大学孙逸仙纪念医院妇科门诊宫颈筛查病例，HPV E6E7检测1750例，E6E7阳性的患者270例，进行Nr-CWS联合微波电灼短疗程疗效分析。**结果：**Nr-CWS联合微波电灼处理95例随访1个月后病人阴转率86.3% (82/95)，不做Nr-CWS联合微波电灼处理E6E7阳性转阴率11% (3/26)，两者有统计学差异，说明Nr-CWS联合微波治疗与不治疗E6E7阳性病人的转阴率，有明显临床差异。随访56例处理后3个月的病人，E6E7阳性的阴转率91.0% (51/56)，与处理1个月后病人转阴率(86.3%)无统计学差异。**结论：**Nr-CWS联合微波治疗，通过非特异性免疫治疗宫颈高危HPV E6E7阳性整合性感染的病例疗效明显。

关键词

红卡，HPV整合性感染，E6E7

Copyright © 2020 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

子宫颈癌是威胁女性的第二常见恶性肿瘤，我国每年新发的宫颈癌病例达13万以上，占世界总发病数的28%。根据资料显示，2015年宫颈癌新发病例数估计为9.89万人，死亡例数约为3.05万人。宫颈癌每年以2%~3%的速度递增，且发病平均年龄在10年间从50岁下降至45岁，明显趋于年轻化[1]。人乳头瘤病毒(HPV)是导致宫颈癌的主要致病元凶，因此消除HPV亚型感染是预防宫颈癌的非常重要途径。

Nr-CWS (Nocardia Rubra Cell Wall Skeleton, 红卡)是利用现代生物工程技术研制的一种具有免疫原性的非特异性免疫调节剂，其主要成份为胞壁酸、阿拉伯半乳聚糖和粘肽(肽聚糖)等。胞壁酸是构成细菌细胞壁的胞壁肽聚糖，能增强身体免疫功能[2]。

宫颈筛查HPV检测E6E7阳性，可诊断高危HPV整合性感染，它是各种型别HPV导致宫颈癌发生的重要环节。在分子及基因水平上，E6E7阳性是促使子宫颈从慢性宫颈炎逐步进展到子宫颈癌前病变，进而发生宫颈癌的主要因素之一。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集2018年1月~2019年6月在中山大学孙逸仙纪念医院妇科门诊宫颈筛查病例，年龄23~55岁，均有性生活，90%已生育。HPV E6E7检测1750例，E6E7阳性的患者270例，检出阳性率21.1%。观察Nr-CWS联合微波电灼短疗程治疗后1个月、3个月E6E7的转阴情况，分析这种治疗方法的疗效。

用Nr-CWS治疗轻于宫颈细胞低度鳞状上皮瘤样病变(LSIL)以内的HPV感染，已获得相关的伦理许可。

2.2. 治疗方法

宫颈微波电灼术是应用微波产热破坏宫颈糜烂处的腺体及周围组织，使其坏死脱落。患者截石位，

常规消毒外阴、阴道，放入窥器，充分暴露并消毒宫颈；选择合适的微波治疗探头，接触宫颈病变部位，自后唇 6 点处开始向两侧弧形来回移动，依次均匀电灼整个宫颈病变面，范围超过病变面 2 mm，近外口处稍深，越靠周边越浅。颈管内电灼深度约 3~4 mm，避免造成宫颈管粘连或狭窄。

用给予红色诺卡氏菌骨架药物，涂布宫颈创面，产生非特异性免疫治疗 HPV 的整合感染。清理宫颈上皮坏死组织和分泌物后，用棉签彻底清除宫颈表面的分泌物，用干纱布重搓宫颈表面，形成微创面；用棉棒旋转重搓宫颈管口，尽量将宫颈管口部位的分泌物清除干净；取外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架 4 支(60 μg × 4)，其中一支用 1 mL 生理盐水溶解后，使用不带针头的注射器缓慢将药液推注到宫颈管里；另一支则用 2 mL 生理盐水溶解，用药液浸湿带尾棉球，用长镊子将浸透药液的带尾棉球紧贴宫颈表面并挤压约 5 分钟，促使棉球与病变部位充分贴合；取出扩张器，先将阴道窥器退出一半，抽出挤压棉球的长镊子，然后将半闭合的阴道窥器退出，避免把带尾棉球带离宫颈处。浸有药液的带尾棉球在体内保留 24 小时后，患者自行取出。1 次为 1 个疗程。用药期间禁止盆浴及性生活。

此治疗方案设计，先行宫颈电灼，再用 Nr-CWS 进行局部免疫，让宫颈产生非特异性免疫，上皮重新生长新的上皮，达到治愈目的。这种治疗方案疗程时间短，操作简单，容易在临床实施。

2.3. 疗效评价评价方法

全部收集病例分成两种类型：1) 高危病例：HPV 分型阳性，或曾患 CIN 病变；2) 一般病例：高危外的病例，非 HPV 分型阳性，或曾患 CIN 病变。

E6E7 阳性患者用红卡联合微波电灼方案治疗 1 个月后，月经干净行宫颈 E6E7 复查，转阴为有效。

2.4. 统计学处理

采用配对 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

收集 E6E7 宫颈筛查病例 1750 例，E6E7 阳性的患者 270 例，E6E7 阴性的患者 1480 例，阳性率 15% (270/1750)。高危病例 E6E7 阳性检出率 41.4% (203/490)，一般病例 E6E7 阳性检出率 5.8% (67/1160)，两组人群 E6E7 阳性检出率差异有统计学意义(如表 1)，说明“高危人群”较“一般人群”容易发生 HPV 整合感染，出现 E6E7 阳性率较高。

Table 1. Detection of E6E7 before treatment

表 1. 治疗前 E6E7 检测情况

病例	例数	高危病例	一般病例	
E6E7 阳性	270	203	67	
E6E7 阴性	1480	287	1093	
合计(例)	1750	490	1160	$P < 0.05$

Table 2. Red card plus microwave electrocautery treatment of cervix after E6E7 positive detection 1 month

表 2. 红卡加微波电灼处理宫颈治疗 E6E7 阳性后 1 个月检测情况

治疗后病例	例数	高危病例	一般病例	
E6E7 阳性	13	8	5	
E6E7 转阴	82	57	25	
合计(例)	95	65	30	$P > 0.05$

红卡联合微波电灼处理随访 95 例, 1 个月后阴转率 86.3% (82/95), 其中, 高危病例阴转率 87.6% (57/65); 一般病例阴转率 83.3% (25/30), $P > 0.05$, 两者无统计学差异(如表 2), 经过红卡联合微波电灼处理高危和一般病例, 治疗效果相当, 两组病例都可以用这种方法治疗。

Table 3. Detection of E6E7 positive cervix treated with red card plus microwave electrocautery for 3 months

表 3. 红卡加微波电灼处理宫颈 E6E7 阳性治疗 3 个月检测情况

治疗后病例	例数	高危病例	一般病例	
E6E7 阳性	5	4	1	
E6E7 转阴	51	42	9	
合计(例)	56	46	10	$P > 0.05$

红卡加微波电灼处理随访 56 例, 3 个月 E6E7 阳性的阴转率 91.0% (51/56), 高危病例的阴转率 91.3% (42/46), 一般病例的阴转率 90.0% (8/10)。

处理 3 个月后, E6E7 阳性总转阴率与 1 个月总转阴率稍高, 说明治疗后 3 个月 E6E7 阳性仍有机会转阴。红卡加微波电灼能迅速达到清除病毒感染的效果, 1 个月与 3 个月转阴率比较, $P > 0.05$, 无统计学差异(如表 3), 说明这种治疗无需长的治疗时间, 方便患者, 提高医疗效率。这治疗方案见效快, 微波烧灼清除宫颈病变组织对 E6E7 阳性转阴有促进作用。

Table 4. Comparison of E6E7 positive cases turning negative after treatment and one month without treatment

表 4. E6E7 阳性病例经过治疗和不治疗一个月转阴比较

治疗后病例	红卡 + 电灼	不治疗	合计	
E6E7 持续阳性	13	23		
E6E7 转阴性	82	3		
合计(例)	95	26	121	$P < 0.05$

红卡联合微波电灼治疗 E6E7 阳性阴转率 86.3% (82/95), 不治疗 E6E7 阳性转阴率 11% (3/26), $P < 0.05$, 两者有统计学差异(如表 4), 说明红卡加微波治疗与不治疗 E6E7 阳性病人, 转阴率有明显临床差异。

4. 讨论

4.1. Nr-CWS 治疗 HPV 感染的机理

目前消除病毒感染的方法是提高免疫力, Nr-CWS (外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架, 红卡)是利用现代生物工程技术研制的一种非特异性免疫调节剂, 具有免疫原性。其主要成份为胞壁酸、阿拉伯半乳糖和粘肽(肽聚糖)等。胞壁酸是构成细菌细胞壁的胞壁肽聚糖, 能增强身体免疫功能。Nr-CWS 已在美国及日本等国家申请专利, 其主要成分为胞壁酸、阿拉伯半乳糖、粘肽。肽聚糖结构和朗格汉斯细胞表面的受体结合, 激活了非特异性免疫, 效应细胞巨噬细胞识别、杀伤、吞噬、降解 HPV 亚型病毒的能力被增强; 从而进一步活化抗原递呈朗格汉斯细胞, 促进了 T 细胞的增殖、分化, 促使细胞因子分泌, 增强了细胞毒 T 细胞杀灭被 HPV 亚型病毒感染细胞的能力; 快速消除局部炎症, 使受损组织得以修复、愈合, 有效清除 HPV 感染, 逆转宫颈癌前病变, 预防及降低宫颈癌等与 HPV 相关的癌症[3]。

临床上称“一过性感染”是病毒基因分型发现一种或几种高危 HPV 分型出现阳性, 80% 多的妇女一生中会感染高危型 HPV, 其中一部分会自愈; 另外, 临床上称“持续性感染”是约 20%~30% 的感染患者很难自我清除。这部分高危 HPV 持续性感染患者即为宫颈癌发生的高风险人群, 因此, 临床上及时清

除高危 HPV 持续性感染是有效防止宫颈癌的关键所在。

还有 HPV “整合性感染”，是 E6E7 阳性，检出宫颈细胞基因上整合了 HPV 基因片段，发现它的 mRNA 的成分，这种感染会引起基因转录和表达异常，是分子水平上促使子宫颈从慢性宫颈炎逐步进展成子宫颈癌前病变，引发宫颈癌的主要因素之一。

4.2. Nr-CWS 治疗 HPV 整合感染的临床意义

Nr-CWS 通过增强宫颈局部自然杀伤细胞和巨噬细胞的免疫活性，能有效清除 HPV E6E7 阳性的整合性感染的宫颈病变细胞，逆转宫颈癌前病变的进一步发展。

HPV 通过上皮细胞分化在复制期间合成 6 种早期蛋白质(E1, E2, E4, E5, E6, E7)，其中，E5、E6、E7 被认为是癌基因蛋白，能持续进行细胞增殖、DNA 扩增和 DNA 损伤修复，由此导致突变、重组和非整倍体的出现。HPV E6/E7 是导致宫颈癌变发生和发展的重要因素。E6 能使抑癌基因 p53 编码的蛋白失活，还能通过与 E6 相关蛋白相互作用，从而抑制白介素-16 的分泌，导致半胱氨酸天冬氨酸酶功能紊乱，从而导致免疫监视缺失。目前临床检测技术是将对疾病进展起到决定性作用的 HPV E6E7 mRNA 作为检测目标。E6E7 mRNA 可以持续高表达于被 HPV 感染的上皮细胞中，是导致宫颈癌的最常见途径之一[4]。

美国妇产科学会 2013 年认为 HPV E6E7 mRNA 的检测可以接受的，对于 HPV 检测在筛查和分流中的应用，并不特指 HPV DNA 的检测，E6E7 mRNA 具有相同的临床应用价值。HPV E6E7 mRNA 检测方法特异性更高。采用 HPV E6/E7 mRNA 检测方法，将可能增加特异性的同时，增加对红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗效果的敏感性和准确性[5]。

目前临床上检测高危 HPV 型号，会产生假阴性，因此，接种疫苗后仍需宫颈细胞 TCT 筛查。而克服 HPV 分型检测漏诊的合理补救措施是进行 E6E7 检测。HPV E6E7 mRNA 是各种型别 HPV 感染宫颈细胞的同一通道，发现细胞基因 E6E7 异常，可以预测感染某型高危 HPV 病毒的癌基因是否处于致病活跃期。检测 HPV 病毒与人体细胞整合情况，判断是否整合性 HPV 感染，从而评估宫颈病变的罹患风险及进展趋势，也可以对已治疗的宫颈癌病人预后风险做出评判。HPV E6E7 mRNA 可以检测高危 HPV 病毒的癌基因是否处于致病活跃期，检测 HPV 病毒与人体细胞整合情况，判断是否一过性 HPV 感染，从而评估宫颈病变的罹患风险及进展趋势，也可以对已治疗的宫颈癌病人预后风险做出评判[6]。

HPV E6E7 检测优点有：1) 直接反映宫颈病变趋势；2) 增加了对全型别 HPV 感染的监控，更适合中国人群 HPV 感染特点；3) 敏感性高、特异性强；4、使用范围广，适合筛查、辅助诊断和术后随访等[7]。

随着技术和理论的进步，在宫颈 HPV 感染和癌前病变的理论知识上发生很大的改变。CIN 诊断可能被免疫组化和基因检测代替。临床上，CIN1 可能已经是严重病变，例如 HSIL (高级别鳞状细胞病变)。HPV 整合感染成为一级预防的主要依据。一旦整合，必须积极应对，应该与“HPV 一过性感染”鉴别开来。

以“病理诊断为金标准”的肿瘤 TMN 分期，将迎来很大的改变。肿瘤诊断应该加入免疫组化和基因诊断，力求在细胞没有出现细胞器变异之前，诊断细胞的恶变倾向，作出及时的预防性治疗。临床上，可解释为什么 CIN1 的病人要当成 CIN3 处理的原因。CIN (宫颈内上皮细胞瘤样病变)的解剖诊断不能适应基因异常病变的 HSIL (高级别鳞状细胞病变)诊断。

4.3. 总结

综合本临床治疗观察，得出以下结论：

- 1) 宫颈筛查检测 HPV E6E7 mRNA 的阳性率约 15%。
- 2) E6E7 阳性的 HPV 整合感染，用 Nr-CWS 联合微波电灼治疗，1 个月阴转率 86.3%，3 个月 91.0%。
- 3) E6E7 阳性患者阴道镜活检或锥切时，应该注意高危 HPV 病毒对宫颈切口细胞的侵入感染。

4) 检测 E6E7mRNA 呈阳性, 可发现“非镜下病变的 HPV 整合感染”, 说明“病理诊断金标准”已发展到“病理分子基因检测标准”。

5) “CIN 诊断”不能适应宫颈细胞癌前病变的治疗方案, 要加入免疫组化的 P16 诊断。LSIL 和 HSIL 诊断, 更合理、有效地诊断宫颈病变, 及制定治疗方案。

6) 肿瘤诊治的 TNM 方案, 面临“病理基因检测”大数据信息管理的挑战。

本临床分析说明, 对高危 HPV 做 E6E7 mRNA 检测是有必要的, 对病情发展的预测和治疗效果的观察会有帮助, 更证实 Nr-CWS 治疗高危 HPV 整合性感染的疗效显著。

参考文献

- [1] 陈志辽, 林仲秋. HPV 感染相关问题的再认识[J]. 中国癌症防治杂志, 2018, 10(4): 262-266.
- [2] 顾青, 赵艳. 子宫颈 HPV E6、E7 mRNA 检测的临床诊断及预后评估价值研究进展. 诊断学理论与实践, 2019, 18(2), 66-68.
- [3] 赵健, 詹少兵, 李雪倩, 等. Nr-DXT 对 TC-1 细胞致瘤作用的影响及抗女性下生殖道人乳头瘤病毒感的研究[J]. 中华实验与临床病毒学杂志, 2007, 21(4): 340-342.
- [4] 戴小波, 聂彦萍, 胡晓倩, 等. HPV DNA 定量及分型联合检测在宫颈上皮内瘤变筛查中的应用[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(5): 691-693.
- [5] Hilditch-Maguire, P.A., Lippie, D.M., West, D., Lambert, P.F. and Frazer, I.H. (1999) T Cell-Mediated and Non-Specific Inflammatory Mechanisms Contribute to the Skin Pathology of HPV 16 E6E7 Transgenic Mice. *Immunology*, **42**, 453-454. <https://doi.org/10.1159/000024959>
- [6] Kitchener, H.C., Fletcher, I., Roberts, C., *et al.* (2008) The Psychosocial Impact of Human Papillomavirus Testing in Primary Cervical Screening—a Study within a randomized Trial. *International Journal of Gynecological Cancer*, **18**, 743-748.
- [7] 潘学景, 任琛琛, 杨立, 等. HPV E6/E7 mRNA 检测对 ASCUS 患者分流管理的随访研究. 现代妇产科进展, 2019, 5(28): 29-31.