

· 论著 ·

HPV疫苗接种对HR-HPV感染的HSIL患者行LEEP锥切术后远期临床结局影响*

吴丽丽 徐倩 郑飞*

义乌市妇幼保健院妇科 (浙江 金华 322000)

【摘要】目的 探讨人乳头瘤病毒(HPV)疫苗接种对高危型HPV(HR-HPV)感染的子宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)患者行子宫颈环形电极(LEEP)锥切术后远期临床结局的影响。**方法** 纳入我院2018年8月~2020年8月我院收治的HR-HPV感染的HSIL患者300例, 均行LEEP锥切术, 经手术病理证实为HSIL。利用系统抽样法随机将患者分成二价组(n=100)、四价组(n=100)、对照组(n=100)。二价组、四价组分别接受二价、四价疫苗接种, 对照组不接种HPV疫苗。以患者入院第1d作为随访起始日, 本次随访截止于2022年8月, 记录三组随访期间的HSIL复发率。经多元Logistic回归模型分析HSIL患者远期临床结局的影响因素。**结果** 经随访提示, 四价组(5.00%)、二价组(16.00%)术后HSIL复发率低于对照组(31.00%), 其中四价组复发率低于二价组($P<0.05$)。复发组术前HR-HPV载量 ≥ 1000 RLU/CO、术后HPV持续阳性占比分别为48.08%、69.23%, 高于非复发组的17.74%、28.23%, 且复发组术后未接种HPV疫苗占比为59.62%, 高于非复发组的27.82%($P<0.05$)。多元Logistic回归分析提示, 术前HR-HPV载量 ≥ 1000 RLU/CO、术后HPV持续阳性是HSIL患者LEEP术后复发的危险因素, 术后接种二价/四价HPV疫苗, 是降低复发风险的保护因素($P<0.05$)。**结论** HR-HPV感染的HSIL患者行LEEP术后接种二价/四价HPV疫苗, 能控制术后复发风险, 且以四价疫苗的效果更好, 复发率低, 二价、四价疫苗接种均与患者远期复发风险存在相关性。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 疫苗接种; 子宫颈高级别鳞状上皮内病变; 子宫颈环形电极锥切术; 复发风险

【中图分类号】 R711.74

【文献标识码】 A

【基金项目】 金华市科研项目(2020-4-157); 义乌市科研项目(19-3-96)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.5.042

Effect of HPV Vaccination on Long-term Clinical Outcome after LEEP Conectomy in HSIL Patients with HR-HPV Infection*

WU Li-li, XU Qian, ZHENG Fei*

Department of Gynaecology, Yiwu Maternity and Children Hospital, Jinhua 322000, Zhejiang Province, China

Abstract: Objective To investigate the effect of human papillomavirus (HPV) vaccination on the long-term clinical outcome of cervical ring electrode (LEEP) coning in high-risk HPV (HR-HPV) infected patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). **Methods** A total of 300 patients with HR-HPV infection admitted to our hospital from August 2018 to August 2020 were enrolled, all of whom underwent LEEP coning resection and were confirmed to be HSIL by surgical pathology. Patients were randomly divided into two groups (n=100), four groups (n=100) and control group (n=100) by systematic sampling. The bivalent and quadrivalent groups received bivalent and quadrivalent vaccines, while the control group was not vaccinated with HPV vaccine. The HSIL recurrence rates of the three groups were recorded during the follow-up period, starting from 1 day after admission and ending in August 2022. Multiple Logistic regression model was used to analyze the factors affecting the long-term clinical outcome of patients with HSIL. **Results** The follow-up showed that the recurrence rate of HSIL in the quadrivalent group (5.00%) and bivalent group (16.00%) was lower than that in the control group (31.00%), and the recurrence rate in the quadrivalent group was lower than that in the bivalent group ($P<0.05$). The ratio of preoperative HR-HPV load ≥ 1000 RLU/CO and postoperative HPV positive was 48.08% and 69.23%, respectively, higher than that of the non-recurrent group (17.74% and 28.23%), and the ratio of no HPV vaccine was 59.62% in the recurrent group. It was higher than that in the non-recurrence group by 27.82% ($P<0.05$). Multiple Logistic regression analysis suggested that preoperative HR-HPV load ≥ 1000 RLU/CO and continuous positive HPV after surgery were risk factors for postoperative recurrence of LEEP in HSIL patients, and postoperative vaccination with bivalent/quadrivalent HPV vaccine was a protective factor for reducing the risk of recurrence ($P<0.05$). **Conclusion** For HSIL patients infected with HR-HPV after LEEP, bivalent/quadrivalent HPV vaccine can control the risk of postoperative recurrence, and the quadrivalent vaccine has a better effect and a lower recurrence rate. Both bivalent and quadrivalent vaccines are correlated with the long-term recurrence risk of patients.

Keywords: Human Papillomavirus; Vaccination; High-grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix; Cervical Circumferential Electrode Coning; Recurrence Risk

高危型人乳头瘤病毒(high risk-human papillomavirus, HR-HPV)在育龄女性中较常见, 与子宫颈高级别鳞状上皮内病变(high-gradesquamousintraepitheliallesion, HSIL)、宫颈浸润癌的发生密切相关^[1]。其中HSIL包括宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II级和III级, 存在癌变风险, 需尽早采取治疗措施, 预防癌变。目前, 子宫颈环形电极(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)锥切术在HSIL治疗中应用广泛, 该术式不仅能将病变有效切除, 并且可以保留宫颈功能和解剖结构, 安全性高^[2-3]。然而, 仍有部分患者行LEEP锥切术后出现CIN复发, 存在宫颈恶变风险^[4]。HPV疫苗则是现阶段预防宫颈癌的主要措施, 包括二价疫苗、四价疫苗与九价疫苗, 我国九价疫苗预约难度相对较大, 大部分女性接种二价、四价疫

苗, 能预防宫颈病变^[5]。但国内关于接种二价、四价HPV疫苗是否能够预防LEEP锥切术后CIN复发的报道较少, 其作用价值尚未完全明确。基于此, 本次纳入300例HR-HPV感染的HSIL患者(行LEEP锥切术)进行研究, 分析患者术后接种HPV疫苗对远期临床结局的影响, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入我院2018年8月~2020年8月我院收治的HR-HPV感染的HSIL患者300例, 均行LEEP锥切术, 经手术病理证实为HSIL。利用系统抽样法随机将患者分成二价组(n=100)、四价组(n=100)、对照组(n=100)。

纳入标准: 经LEEP术病理证实为HSIL, 即CIN II、III级;

【第一作者】 吴丽丽, 女, 正高, 主要研究方向: 宫颈疾病。E-mail: 178540015@qq.com

【通讯作者】 郑飞, 男, 中级, 主要研究方向: 宫颈疾病。E-mail: 928721201@qq.com

年龄20~45岁；在手术前后分别进行HPV DNA芯片检测；在LEEP术后接种二价、四价疫苗；至少能够配合随访2年，随访资料完整，有定期随访结果；对研究知情同意。排除标准：术后半年内有生育要求；术后病理学检查，提示切缘阳性(有残留病灶)；患其他生殖系疾病；LEEP术前已有HPV疫苗接种史；非首诊患者，就诊时因HSIL复发行LEEP术；行冷刀锥切术治疗；随访期间接种过其他类型疫苗。三组一般资料如表1，组间比较无差异(P>0.05)。研究方案获得伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 患者均行LEEP锥切术，术前进行血常规、心功能等常规检查，提示未见异常后，于月经干净后7~10d内进行手术。患者选择膀胱截石位，术前常规消毒、铺巾。将宫颈充分暴露，切除范围为碘实验不着色外3~5mm，切除深度1~1.5cm，针对切除组织进行病理检查。术毕经纱布填塞止血，术后给予抗生素预防感染，2个月内禁止性生活。

1.2.2 疫苗接种及随访 二价组、四价组均在术后1周接种第1剂HPV疫苗，之后间隔2个月接种第2剂，间隔6个月接种第3剂，对照组未接种HPV疫苗接种，仅进行随访。患者术后2年内分别于3、6、12、18、24个月随访1次，之后每年进行1次术后检查。若患者术后HPV DNA检测提示持续阳性(术前为阳性，且术后6~12个月持续为阳性)，或者细胞学检查提示非典型鳞状细胞，则行阴道镜宫颈活检。本次以患者入院第1d作为随访起始日，随访截止于2022年8月，随访时间2~4年，记录三组随访期间的HSIL复发率。若宫颈活检提示宫颈正常/宫颈炎/CIN1级，则视为阴性(未复发)，如果术后3个月检出CIN II级以上病变，则视为有残留病灶，这类患者不纳入本次研究，从术后6个月开始，若检查提示CIN II、CIN III级，则视为术后HSIL复发。

1.2.3 亚分组 术后根据患者HSIL复发情况，分成复发组、非复发

组。收集所有患者的一般资料，包括年龄、病理结果、孕次、产次、腺体受累、术前HR-HPV载量、术后HPV持续阳性及HPV疫苗接种情况，并分析HPV疫苗接种与远期临床结局的关系。

1.3 统计学方法 经SPSS 20.0软件处理数据，以频数(百分比)[n(%)]描述计数资料，行 χ^2 检验，三组整体比较检验水准 $\alpha=0.05$ ，组内两两比较检验水准 $\alpha=0.017$ 。以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述计量资料(正态分布)，多组间比较行单因素方差分析，两两比较行t检验。经多元Logistic回归模型分析HSIL患者远期临床结局的影响因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组随访结局比较 通过随访提示，四价组、二价组术后HSIL复发率分别为5.00%、16.00%，低于对照组的31.00%，且四价组复发率低于二价组(P<0.05)，见表2。三组术后随访结局变化趋势见图1。

2.2 复发组、非复发组的临床资料比较 经分析发现，复发组术前HR-HPV载量 ≥ 1000 RLU/CO、术后HPV持续阳性占比分别为48.08%、69.23%，高于非复发组的17.74%、28.23%(P<0.05)。复发组术后未接种HPV疫苗占比为59.62%，高于非复发组的27.82%(P<0.05)。见表3。

2.3 HR-HPV感染的HSIL患者LEEP术后远期临床结局的影响因素分析 将表3中有统计学意义的变量纳入多元Logistic回归模型并赋值，以其作为自变量X，以术后HSIL是否复发为因变量Y(否=0，是=1)，各自变量赋值见表4。多元Logistic回归分析提示，术前HR-HPV载量 ≥ 1000 RLU/CO、术后HPV持续阳性是HSIL患者LEEP术后复发的危险因素，而术后接种二价/四价HPV疫苗，能降低复发风险(P<0.05)，见表5。

表1 三组一般资料比较

组别	年龄(岁)	病理结果		孕次(次)	产次(次)	腺体受累	术前HR-HPV载量(RLU/CO)		术后HPV持续阳性
		CIN II	CIN III				<1000	≥ 1000	
二价组(n=100)	30.55±7.52	65	35	2.76±0.55	1.86±0.37	47	79	21	35
四价组(n=100)	31.17±5.06	58	42	2.84±0.46	1.90±0.32	51	75	25	34
对照组(n=100)	30.61±5.77	54	46	2.72±0.61	1.94±0.26	46	77	23	37
χ^2/F	0.304	2.563		1.264	1.564	0.561	0.452		0.204
P	0.738	0.278		0.284	0.211	0.755	0.798		0.903

表2 三组随访结局比较[n(%)]

组别	n	术后6个月	术后12个月	术后18个月	术后24个月	术后36个月	术后48个月	总计
二价组	100	1(1.00)	2(2.00)	2(2.00)	4(4.00)	3(3.00)	4(4.00)	16(16.00)*
四价组	100	0(0.00)	1(1.00)	1(1.00)	0(0.00)	1(1.00)	2(2.00)	5(5.00)*@
对照组	100	3(3.00)	6(6.00)	8(8.00)	6(6.00)	4(4.00)	4(4.00)	31(31.00)
χ^2								23.775
P								<0.001

注：与对照组比较，*P<0.017；与二价组比较，@P<0.017。

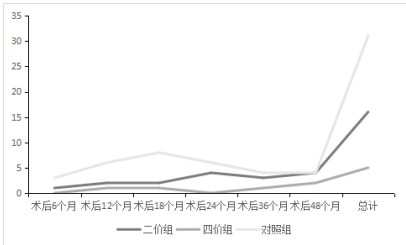


图1 患者术后随访结局折线图

表4 量化赋值表

变量	变量类型	变量赋值
术前HR-HPV载量	二分类变量	<1000 RLU/CO=0, ≥ 1000 RLU/CO=1
术后HPV持续阳性	二分类变量	否=0, 是=1
术后接种HPV疫苗	有序多分类变量	未接种疫苗=0, 二价疫苗=1, 四价疫苗=2

表3 复发组、非复发组的临床资料比较

指标	n	复发组(n=52)	非复发组(n=248)	χ^2/t	P
年龄(岁)		31.04±4.62	30.32±5.56	0.872	0.384
病理结果	CIN II	30(57.69)	147(59.27)	0.045	0.833
	CIN III	22(42.31)	101(40.73)		
孕次(次)		2.85±0.42	2.71±0.51	1.852	0.065
产次(次)		1.95±0.27	1.85±0.36	1.893	0.059
腺体受累	是	21(40.38)	123(49.60)	1.462	0.227
	否	31(59.62)	125(50.40)		
术前HR-HPV载量(RLU/CO)	<1000	231	204(82.26)	22.336	<0.001
	≥ 1000	69	44(17.74)		
术后HPV持续阳性	是	106	70(28.23)	31.633	<0.001
	否	194	178(71.77)		
术后接种HPV疫苗	未接种	100	69(27.82)	23.775	<0.001
	二价	100	84(33.87)		
	四价	100	95(38.31)		

表5 HR-HPV感染的HSIL患者LEEP术后远期临床结局的影响因素

变量	b	se	wald χ^2	P	OR	95%CI
术前HR-HPV载量(RLU/CO) <1000(参照组)						
≥1000	0.988	0.261	14.362	<0.001	2.685	1.611-4.475
术后HPV持续阳性 否(参照组)						
是	1.163	0.241	23.365	<0.001	3.198	1.996-5.124
术后接种HPV疫苗 未接种(参照组)						
二价	-0.208	0.074	7.863	0.005	0.812	0.702-0.939
四价	-0.147	0.038	15.004	<0.001	0.863	0.801-0.930

3 讨论

HR-HPV是大部分HSIL发生的必要因素，且随着感染持续时间延长，可引起宫颈癌变，危及患者生命^[6]。LEEP术是现阶段治疗HSIL的重要手段，一方面能切除病变部位，另一方面对清除HPV感染有积极作用^[7]。张博等^[8]针对绝经后高级别宫颈上皮内瘤变患者采用LEEP术诊治，发现该术式能够减少漏诊以及避免过度治疗。周建英等^[9]研究显示，宫颈癌前病变患者经阴道镜+LEEP术治疗，能取得良好效果，提高术后生活质量。上述研究表明LEEP术在宫颈癌前病变中存在一定治疗价值，值得注意的是，HSIL患者LEEP术后仍存在复发风险，患者需根据医嘱定期接受复查，以便尽早发现病情复发，再次给予治疗。与此同时，临床亟需寻求一种能够控制术后复发风险的方法，降低复发率。HPV疫苗能诱导机体产生中和抗体，预防HPV病毒感染，用药安全性高^[10]。而现阶段尚不明确HPV疫苗接种对CIN患者术后疾病复发的预防作用，关于其作用价值有待进一步探讨。

本次结果发现，与未接种疫苗的对照组相比，二价组、四价组随访期间的累积复发率显著降低，且四价组复发率最低。这表明HR-HPV感染的HSIL患者LEEP术后接种二价/四价疫苗，能降低HSIL复发率，以四价疫苗的效果更理想。二价HPV疫苗主要针对的是HPV16型与HPV18型感染，这两种感染类型是导致宫颈细胞出现病变的常见原因，二价疫苗的接种对这类感染有预防作用，能够降低宫颈细胞病变风险^[11]。张英等^[12]通过Meta分析，发现二价疫苗对未感染HPV年轻女性及偶发/持续性HPV感染者有预防宫颈癌前病变的作用。四价HPV疫苗主要预防HPV6型、HPV11型、HPV16型与HPV18型感染，在20~45岁女性中适用，能预防宫颈病变^[13]。研究表明四价疫苗能够与HPV L1晚期相似蛋白病毒颗粒相结合，促使靶抗原形成，促进机体免疫应答活化，提升免疫力，增强机体对HPV感染的抵抗能力^[14]。魏丽惠等^[15]发现，四价疫苗对20~45岁育龄期女性的HPV持续感染有预防作用，且能预防生殖器癌前病变，保护作用较理想。二价、四价HPV疫苗均对癌前病变有预防作用，其中四价疫苗保护效力更好，能够进一步改善远期结局。

HR-HPV感染的HSIL患者经LEEP术治疗后，仍有复发风险，且复发受多种因素影响。本次结果显示，术前HR-HPV载量过高、术后HPV持续阳性及术后HPV疫苗接种情况与患者术后远期结局存在相关性。其中术前HR-HPV载量过高、术后HPV持续阳性会增加术后复发风险已得到较多研究证实，这类患者的病情顽固，复发风险更高^[16]。本研究证实术后接种二价/四价HPV疫苗，对预防术后HSIL复发有保护效应。乔友林等^[17]通过随访发现，双价HPV疫苗对HPV16、HPV18亚型相关的HPV持续感染与癌前病变有预防作用。四价疫苗则也具备预防HPV感染与宫颈癌前病变的作用，HPV疫苗可能通过调节患者机体免疫，起到保护效应^[18]。本研究的创新点在于以HR-HPV感染的HSIL患者(行LEEP术)进行研究，分析了二价、四价疫苗预防术后复发的价值，能为控制病情进展风险提供依据。

综上所述，HR-HPV感染的HSIL患者LEEP术后接种二价或者四价HPV疫苗，对术后复发有一定预防作用，其中四价疫苗预防作用更显著，且二价与四价疫苗接种均会影响远期复发风险。但

本研究也有不足，如研究过程中主要侧重随访结果，收集的临床资料较少，之后考虑纳入更多资料分析HSIL复发的影响因素。

参考文献

- [1] Regauer S, Reich O, Kashofer K. Thin variant of high-grade squamous intraepithelial lesion—relationship with high-risk and possibly carcinogenic human papilloma virus subtypes and somatic cancer gene mutations [J]. *Histopathology*, 2019, 75 (3): 405-412.
- [2] Giorgio B, Violante D, Francesco S, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159 (3): 636-641.
- [3] 李春梅, 林琳. LEEP手术在子宫颈/阴道病变中的治疗价值新探 [J]. *实用妇产科杂志*, 2021, 37 (12): 898-900.
- [4] 孙云云, 葛小花, 程典平. 子宫颈高级别鳞状上皮内病变行LEEP术临床结局及术后病灶残留危险因素分析 [J]. *河北医药*, 2022, 44 (16): 2458-2460, 2465.
- [5] 王仁杰, 李悦含, 耿玉笛, 等. 子宫颈癌HPV疫苗的研究现状 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54 (4): 280-284.
- [6] Griesinger L M, Walline H, Wang G Y, et al. Expanding the morphologic, immunohistochemical, and HPV genotypic features of high-grade squamous intraepithelial lesions of the vulva with morphology mimicking differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and/or lichen sclerosus [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2021, 40 (3): 205-213.
- [7] Greene S A, Hugo D V, John-Stewart G C, et al. Effect of cryotherapy vs loop electrosurgical excision procedure on cervical disease recurrence among women with HIV and high-grade cervical lesions in Kenya: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 322 (16): 1570-1579.
- [8] 张博, 马晓黎, 孟戈. LEEP术对绝经后妇女高级别宫颈上皮内瘤变的诊治 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47 (1): 33-36.
- [9] 周建英. 阴道镜联合LEEP术治疗宫颈鳞癌前病变的临床效果探讨 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27 (S1): 121+123.
- [10] 勾睿, 林蓓. 预防性HPV疫苗安全性的系统综述 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35 (7): 827-832.
- [11] 闫益芬, 舒海林, 朱辉. 9246例女性高危型人乳头瘤病毒感染与二价HPV疫苗接种的保护作用 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2022, 33 (4): 96-100.
- [12] 张英, 伏永红, 谢法红, 等. HPV16/18二价疫苗预防宫颈鳞癌前病变的Meta分析 [J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40 (10): 962-975.
- [13] 黄竹航, 何剑锋, 苏家立, 等. 四价人乳头瘤病毒疫苗在中国境内9~26岁女性中的免疫原性和安全性研究: 一项开放性、免疫桥接III期临床试验 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23 (1): 4-8.
- [14] 张师前, 王凯, 张远丽. HPV疫苗在中国的应用现状 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35 (10): 1090-1095.
- [15] 魏丽惠, 谢幸, 刘继红, 等. 四价人乳头瘤病毒疫苗预防中国大陆女性HPV持续感染及下生殖道相关疾病的保护效力: 一项随访78个月的随机对照研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21 (2): 158-162.
- [16] 李莉, 田磊, 沈琳. 宫颈上皮内瘤变锥切术后复发影响因素的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2022, 20 (15): 1525-1528.
- [17] 乔友林, 吴婷, 李荣成, 等. 双价人乳头瘤病毒疫苗(大肠杆菌)的有效性研究: 一项随机对照临床试验的中期分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21 (6): 581-584.
- [18] 陈汶, 赵昀, 谢幸, 等. 四价人乳头瘤病毒疫苗在中国大陆女性中的安全性: 一项随访90个月的随机、双盲、安慰剂对照研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21 (6): 585-588.

(收稿日期: 2023-03-25)

(校对编辑: 姚丽娜)