

## · 药物与临床 ·

**rhGM-CSF 凝胶对 LEEP 治疗宫颈上皮内瘤变创面愈合的影响**郑洁<sup>1</sup>, 朱珍珍<sup>1</sup>, 虞如芬<sup>2</sup> (1. 瑞安市中医院, 浙江 瑞安 325200; 2. 温州医学院附属第三医院, 浙江 瑞安 325200)

**[摘要]** **目的** 研究外用重组人粒细胞-巨噬细胞刺激因子(recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, rhGM-CSF)凝胶对子宫颈电热圈环切术(LEEP)治疗宫颈上皮内瘤变(CIN)术后创口愈合的影响。**方法** 选择 CIN 患者 124 例,分为治疗组(73 例)和对照组(51 例),均用 LEEP 治疗,术后创口分别敷用 rhGM-CSF 凝胶和无菌纱布,观察两组创面愈合情况(阴道出血时间和出血量、创面止血结痂初步愈合时间)、疗效、并发症发生率,并统计分析数据。**结果** 治疗组和对照组阴道出血持续时间 $\leq 2$ 周、2~3 周、3~5 周和 $> 5$ 周的发生率分别为 93.15% 和 23.52%、5.48% 和 41.18%、1.37% 和 17.39%、0.00% 和 13.73%,两组患者阴道出血量 $\leq 20$  ml、21~49 ml 和 $> 50$  ml 的发生率分别为 91.78% 和 27.45%、8.22% 和 62.75%、0.00% 和 9.80%,两组患者创面愈合平均时间分别为 $(8.1 \pm 2.4)$  d 和 $(17.7 \pm 3.5)$  d,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );6 个月后随访,两组有效率分别为 98.63% 和 86.27% ( $P < 0.05$ );两组并发症发生率分别为 1.37% 和 13.73% ( $P < 0.05$ )。**结论** rhGM-CSF 可促进 LEEP 刀治疗 CIN 术后创面的愈合,减少并发症的发生率。

**[关键词]** 重组人粒细胞-巨噬细胞刺激因子;凝胶;子宫颈电热圈环切术;宫颈上皮内瘤变

**[中图分类号]** R711.74,R962 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)02-0124-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.02.013

**The influence of rhGM-CSF gel to curing the CIN wound healing**

ZHENG Jie<sup>1</sup>, ZHU Zhenzhen<sup>1</sup>, YU Rufen<sup>2</sup> (1. Ruian Hospital of traditional Chinese medicine, Ruian 325200, China; 2. The Third Hospital Affiliated to Wenzhou Medical College, Ruian 325200, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the influence of external recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) gel on wound healing after LEEP for curing the CIN. **Methods** 124 patients with CIN were selected and divided into two groups: the treatment group (73 cases) and the control group (51 cases). Both two groups were treated by LEEP, and the wound were covered by rhGM-CSF gel and sterile gauze, respectively. And then, the wound healing status of these two groups (the bleeding time and amount of vagina, preliminary healing time of wound callusing), curative effect and incidence of complications of these two groups were observed, and analyzed. **Results** The incidence of vaginal bleeding in both treatment group and control group whose bleeding time  $\leq 2$  weeks,  $> 2$  weeks but  $\leq 3$  weeks,  $> 3$  weeks but  $\leq 5$  weeks,  $> 5$  weeks were 93.15% vs 23.52%, 5.48% vs 41.18%, 1.37% vs 17.39% and 0.00% vs 13.73%, respectively. The incidence of vaginal bleeding amount in both groups whose amount  $\leq 20$  ml, 21-49 ml and  $> 50$  ml were 91.78% vs 27.45%, 8.22% vs 62.75% and 0.00% vs 9.80%, respectively. The average time for the wound healing of both groups were  $8.1 \pm 2.4$  days and  $17.7 \pm 3.5$  days, and these differences were all had statistical significance ( $P < 0.05$ ). The effective rates were 98.63% and 86.27% ( $P < 0.05$ ) when the patients were visited after 6 months. The incidence of complications were 1.37% and 13.73% ( $P < 0.05$ ), respectively. **Conclusion** rhGM-CSF could accelerate the wound healing of CIN patients after LEEP, and reduce the incidence of complications.

**[Key words]** recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF); gel; loop electrosurgical excision procedure (LEEP); cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

对宫颈上皮内瘤变(CIN)行宫颈电热圈环切术(LEEP)后并发症的发生率为 3%~14.1%<sup>[1]</sup>,主要是治疗术后出血、感染、宫颈管粘连等。粒细胞-巨噬细胞刺激因子(granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)是迄今为止唯一一个既有促创面愈合作用、又可全身应用的细胞因子。重

组人粒细胞-巨噬细胞刺激因子(rhGM-CSF)局部用于创面时可有效启动创伤修复的链接反应,吸引炎症细胞及修复细胞至创面。为减少宫颈上皮内瘤变行 LEEP 术后的并发症,2006 年 6 月至 2008 年 6 月收集瑞安市中医院经细胞学和病理证实的 CIN 124 例,分为治疗组和对照组,术后创口分别敷以 rhGM-CSF 凝胶和无菌纱布填塞进行对比研究,现总结报告如下。

**[作者简介]** 郑洁,女,主治医师。Tel: 13968938628, E-mail: 1479336555@qq.com.

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 经 LEEP 治疗病理证实的 CIN 124 例,治疗组 73 例,对照组 51 例。治疗组:年龄 20~55 (37.1±8.3)岁;其中有性生活史 71 例,有分娩史 65 例,白带增多 57 例,血性白带 31 例,宫颈糜烂 28 例,接触性出血 16 例,无明显症状者 16 例;CIN 程度:I度 8 例、II度 62 例、III度 3 例,其中 CIS 1 例;HPV 阳性 67 例,其中 CIN I 度 7/8 例、II度 57/62 例、III度 3/3 例。对照组:年龄 19~56(37.4±8.7)岁;其中有性生活史 49 例,有分娩史 46 例,白带增多 43 例,血性白带 27 例,宫颈糜烂 19 例,接触性出血 11 例,无明显症状者 8 例;CIN 程度:I度 6 例、II度 44 例、III度 1 例,其中 CIS 0 例;HPV 阳性 45 例,其中 CIN I 度 5/6 例、II度 39/44 例、III度 1/1 例。两组年龄、症状、病理分级、HPV 阳性率间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。诊断标准<sup>[2]</sup>:所有病例经宫颈液基细胞学检查、阴道镜检查、活体组织检查均诊断为 CIN。手术指征:CIN I 度患者随访病灶仍然存在或随访不便者,及 CIN II 度、III 度患者。

**1.2 宫颈锥切术** 两组均于患者月经干净后 3~5 d 用国产金科威 HF-120B 型环形电极刀进行手术。设置电切功率和电凝功率分别为 30~40 W 和 40~50 W;CIN I 度、CIN II 度和 CIN III 度锥切深度分别为 1.2、1.5~2.0 和 2.0~2.5 cm,术后创面用 6 mm 止血热凝棒止血,所切组织均送病理切片检查。术

后 3 个月内避免性生活、盆浴及剧烈运动,保持外阴干燥。

**1.3 局部用药** ①治疗组创面用小纱布涂以 5 g rhGM-CSF 凝胶(商品名:金扶宁,长春金赛药业)覆盖创面,外层用无菌纱布压迫,术后第 2、4、6 天各换药 1 次,每次于创面外敷 rhGM-CSF 凝胶 5 g;②对照组局部用无菌纱布压迫,于 24 h 后取出纱布,术后第 2、4、6 天各换药 1 次。

**1.4 观察指标和疗效评估** 术后随访 2~4 周,每周 1 次,致创面愈合;观察两组创面愈合情况(阴道出血持续时间和出血量、创面止血结痂初步愈合时间)、并发症发生率(创面感染、肉芽生长、脱痂期出血量、宫颈狭窄);术后 6 个月进行疗效评估并观察两组并发症的发生率。疗效评估标准:①治愈:宫颈创面愈合,无糜烂,宫颈液基细胞学未见异常;②有效:创面未完全愈合,糜烂面较术前缩小,宫颈液基细胞学未见异常;③无效:术后与术前比较宫颈无变化,宫颈液基细胞学异常。

**1.5 统计方法** 使用 SPSS13.0 软件,样本率用百分比表示,均数用  $\bar{x} \pm s$  表示,分别进行  $\chi^2$  检验和  $t$  检验分析, $P < 0.05$  为两者差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组术后创面愈合情况比较** 观察两组患者的阴道出血持续时间、出血量及创面止血结痂初步愈合时间,详见表 1。

表 1 两组术后创面愈合情况比较[ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ]

组别	n	阴道出血持续时间(周)				阴道出血量(ml)			创面初步愈合时间(d)
		≤2	>2, ≤3	>3, ≤5	>5	≤20	21~49	≥50	
对照组	51	12(23.53)	21(41.18)	11(17.39)	7(13.73)	14(27.45)	32(62.75)	5(9.80)	17.7±3.5
治疗组	73	68(93.15) <sup>1)</sup>	4(5.48) <sup>1)</sup>	1(1.37) <sup>1)</sup>	0(0.00) <sup>1)</sup>	67(91.78) <sup>1)</sup>	6(8.22) <sup>1)</sup>	0(0.00) <sup>1)</sup>	8.1±2.4 <sup>1)</sup>
$\chi^2$ 或 P		63.97,0.00	21.78,0.00	13.60,0.00	8.20,0.00	52.05,0.00	36.10,0.00	4.75,0.03	17.18,0.00

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , 与对照组比较

**2.2 两组术后 6 个月疗效比较** 详见表 2。

**2.3 两组并发症发生率比较** 详见表 3。

表 2 两组术后 6 个月疗效比较[ $n(\%)$ ]

组别	n	痊愈	有效	无效	有效率
对照组	51	26(50.98)	18(35.29)	7(13.73)	44(86.27)
治疗组	73	66(90.41)	6(8.22)	1(1.37)	72(98.63) <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , 与对照组比较

表 3 两组术后并发症发生率比较[ $n(\%)$ ]

组别	n	创面感染	肉芽生长	脱痂期出血(>50 ml)	宫颈管狭窄	并发症发生率
对照组	51	1(1.96)	2(3.92)	3(5.88)	1(1.96)	7(13.73)
治疗组	73	0(0.0)	0(0.0)	1(1.37)	0(0.00)	1(1.37) <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , 与对照组比较

### 3 讨论

LEEP刀于1981年由法国学者Cartier发明,用LEEP金属丝电极尖端产生超高频微波(3.8 MHz)制成的高频无线电刀进行手术切割和止血,其优点是不影响切缘组织的病理学检查。LEEP刀治疗宫颈上皮内瘤变已得到国内外学者的认可<sup>[2]</sup>,但仍有部分患者术后出现出血、渗液、感染、脱痂期出血和宫颈管粘连等并发症。因此,LEEP刀高频电波瞬间高热对组织损伤创面的治疗仍需引起临床医生的重视。

2008年全球第一支rhGM-CSF凝胶在我国上市,目前主要用于促进烧伤创面的愈合<sup>[3,4]</sup>,rhGM-CSF凝胶可通过调节巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞、上皮细胞及成纤维细胞的增殖和活化而促进创面愈合<sup>[5,6]</sup>。LEEP治疗CIN创面为高频电波高温切割所致,与一般的烧伤存在程度的差别,但创面愈合的过程(凝血期、炎症期、修复期、成熟期)和基础是一样的,是通过炎症细胞(巨噬细胞、中性粒细胞)、修复细胞(成纤维细胞、表皮细胞)等一系列生物学活动,细胞基质的参与完成。

目前rhGM-CSF凝胶对LEEP刀治疗CIN术后创面愈合的影响未见文献报道,因此对其疗效进行探讨,统计发现rhGM-CSF凝胶可促进LEEP刀治疗CIN创面的愈合( $P < 0.05$ ),减少并发症的发生率( $P < 0.05$ )。创面愈合是一个复杂的过程,是机体恢复自身表面连续性和完整性的活动,是由一系列细胞和分子参与的复杂事件,大量的细胞因子和相关激素参与这个过程<sup>[7]</sup>。皮肤的愈合和宫颈黏膜愈合存在组织学差异,其细胞学机制有待于临床实践进一步探讨。

宫颈从组织学分黏膜、肌层与外膜,宫颈黏膜从深到浅分生发层、旁基层、棘细胞层、浅表层。LEEP治疗CIN主要是对黏膜和肌层造成的创伤,术后创面愈合的关键是减少出血、预防和减轻炎症、促进修复、缩短成熟期。临床实践中发现LEEP治疗CIN创面外敷GM-CSF凝胶GM-CSF凝胶迅速形成保护层,术后阴道出血持续时间缩短( $P < 0.05$ ),出血量减少( $P < 0.05$ ),促进创面止血结痂周期( $P < 0.05$ ),降低术后感染发生率( $P < 0.05$ )。文献报道GM-CSF参与并且对创面愈合过程中炎症反应环节进行调节,可减少中性粒细胞的浸润,预防炎症反应<sup>[8]</sup>;GM-CSF可趋化并活化中性粒细胞、单核或巨噬细胞,有效启动创面愈合<sup>[9,10]</sup>。因此,LEEP刀治疗CIN创面外敷凝胶形成的保护屏障不但有压迫止血作用,并能有效预防外源性细菌入侵,发挥中性粒细胞和巨噬细胞的抗感染作用,有效预防感染。

巨噬细胞能够吞噬细菌及坏死组织碎片,分泌多种细胞因子、生长因子和蛋白酶类,介导新生血管化与新生结缔组织化,分泌调节基因,加速创面肉芽组织生成和上皮细胞增生<sup>[11]</sup>。GM-CSF是一种作用广泛的具有多重活性的细胞因子,可显著促进VEGFR的表达,提高组织对VEGF的敏感度,进而促进微血管生成<sup>[12]</sup>。GM-CSF凝胶又可诱导多种细胞如巨噬细胞、角质细胞等的分化、增生,并活化、增强其功能<sup>[13]</sup>。可趋化内皮细胞、成纤维细胞生长增殖与分化,调节在创面愈合中起重要作用的细胞因子释放<sup>[14]</sup>。GM-CSF可促进创面坏死组织脱落<sup>[15]</sup>。因此,外敷凝胶可促进CIN创面的修复可能与多种细胞因子的参与、巨噬细胞的活化、上皮和纤维细胞的增殖分化等因素有关,但其生物学机制有待进一步证实。

### 【参考文献】

- [1] Johnson N, Khalili M, Hirschwitz L, et al. Predicting residual disease after resection of cervical dysplasia[J]. Int J Obstetr Gynec, 2003, 110(10): 952-955.
- [2] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 262-263.
- [3] 陈炯, 韩春茂, 陈国贤, 等. 重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子凝胶剂促进深Ⅱ度烧伤愈合[J]. 中华创伤杂志, 2008, 24(3): 224-227.
- [4] 王志勇, 张勤, 廖镇江, 等. 重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子对深Ⅱ度烧伤创面的治疗作用[J]. 中华烧伤杂志, 2008, 24(2): 107-110.
- [5] Mann A, Breuhahn K, Schirmacher P, et al. Keratinocyte-derived granulocyte-macrophage colony stimulating factor accelerates wound healing; stimulation and vascularization[J]. J Invest Dermatol, 2001, 117(6): 1382-1390.
- [6] Jaschke E, Zabernigg A, Gattringer C. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied locally in low doses enhances healing and prevents recurrence of chronic venous ulcers[J]. Int J Dermatol, 1999, 38(5): 380-386.
- [7] 欧邦军, 梁自乾. 胰岛素联合表皮生长因子治疗糖尿病性烧伤创面的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(8): 1448-1450.
- [8] 郭敏, 崔文慧, 徐祥, 等. 小鼠急性皮肤缺损创面粒-巨噬细胞集落刺激因子表达特点及其作用机制[J]. 中华创伤杂志, 2011, 27(7): 648-653.
- [9] Groves RW, Schmidt-Lucke JA. Recombinant human GM-CSF in the treatment of poorly healing wounds[J]. Adv Skin Wound Care, 2000, 13(3): 107-112.
- [10] Fang Y, Cong SJ, Xu YH, et al. Impaired cutaneous wound healing in granulocyte/macrophage colony-stimulating factor knockout mice[J]. Br J Dermatol, 2007, 157(3): 458-465.
- [11] 程志华, 程小平, 彭文, 等. 富林蜜与外用重组人粒细胞-巨噬细胞刺激因子凝胶联合应用治疗深Ⅱ度烧伤临床观察[J]. 中华损伤与修复杂志, 2011, 6(2): 259-263.
- [12] 赵洪猛, 张斌, 冯锐, 等. 巨噬细胞及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子促进大鼠腹壁动脉穿支皮瓣存活的作用及其机

制[J]. 中华实验外科杂志, 2011, 28(5):687.

- [13] 兰海霞, 博晓真, 新燕, 等. 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2005, 2(12):64-66.
- [14] 邱学文, 王甲汉, 杨磊, 等. 重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗烧伤后残余创面[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(7):1195-1196.

- [15] Mann A, Niekisch K, Schirmacher P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is essential for normal wound healing[J]. J Invest Dermatol Symp Proc, 2006, 11(1):82-92.
- [收稿日期] 2013-07-30 [修回日期] 2013-11-02  
[本文编辑] 李睿雯

(上接第113页)

应的影响。已有研究显示, Kupffer 细胞在肝缺血再灌注所激发的炎症反应中具有重要意义<sup>[11]</sup>。既往的研究也显示, 再灌注时 Kupffer 细胞浸润至肝激发并加重炎症反应, 促进组织损伤, 而抑制 Kupffer 细胞功能减轻肝缺血再灌注损伤<sup>[12]</sup>。本实验结果显示, 乌司他丁对肝再灌注后 Kupffer 细胞浸润有明显的抑制作用。Kupffer 细胞产生并加重肝缺血再灌注损伤与下列机制有关。再灌注初始阶段, Kupffer 细胞产生形态变化并突入肝窦内, 因而阻碍窦腔内血流加重微循环障碍<sup>[13]</sup>; Kupffer 细胞活化后释放大量炎性介质如 ROS、IL-6、TNF- $\alpha$  等, 一方面炎性介质可以直接造成组织损伤, 另一方面, 炎性介质可促进中性粒细胞向损伤部位浸润<sup>[14]</sup>。

TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、MCP-1 是细胞因子网络中非常重要的炎症介质, 可由巨噬细胞、单核细胞、中性粒细胞、内皮细胞等释放, 能够激发并加重炎症反应, 进而加重肝缺血再灌注损伤<sup>[15]</sup>。乌司他丁能够明显抑制肝再灌注后上述炎症介质的表达。这些炎症介质导致肝损伤的机制主要包括: 直接诱导肝细胞凋亡、坏死; 促进肝窦内形成微血栓, 造成血运障碍; 进一步放大炎症介质级联瀑布反应; 促进巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞向损伤部位聚集, 加重炎症反应及组织损伤。最后, 检测了乌司他丁对肝再灌注后组织内转录因子 NF- $\kappa$ B 活化的影响。NF- $\kappa$ B 主要 P65 和 P55 两个亚单位组成, P65 是其活性亚单位, NF- $\kappa$ B 活化时 P65 发生磷酸化并与 P55 分离, 进入细胞核内促进多种炎症介质基因转录。实验结果显示, 乌司他丁能够明显抑制 NF- $\kappa$ B 活化, 这一机制可以部分解释乌司他丁抑制移植肝再灌注后 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、MCP-1 表达的作用。

综上所述, 本研究表明乌司他丁对移植肝再灌注损伤有保护作用, 这种保护作用与抑制再灌注后炎症反应有关。

#### 【参考文献】

- [1] Song S, Shen X, Tang Y, et al. Sinomenine pretreatment attenuates cold ischemia/reperfusion injury in rats; the role of heme oxygenase-1[J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(6):679.

- [2] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C (T)) method[J]. Methods, 2001, 25(4):402.
- [3] Suzuki S, Toledo-Pereyra LH, Rodriguez FJ, et al. Neutrophil infiltration as an important factor in liver ischemia and reperfusion injury. Modulating effects of FK506 and cyclosporine[J]. Transplantation, 1993, 55(6):1265.
- [4] Dogan S, Aslan M. Hepatic ischemia-reperfusion injury and therapeutic strategies to alleviate cellular damage[J]. Hepatol Res, 2011, 41(2):103.
- [5] Bhogal RH, Sutaria R, Afford SC. Hepatic liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks—a review[J]. Liver Transpl, 2011, 17(1):95.
- [6] Yamanouchi K, Eguchi S, Kamohara Y, et al. Glycine reduces hepatic warm ischaemia-reperfusion injury by suppressing inflammatory reactions in rats[J]. Liver Int, 2007, 27(9):1249.
- [7] Umeadi C, Kandeel F, Al-Abdullah IH. Ulinastatin is a novel protease inhibitor and neutral protease activator[J]. Transplant Proc, 2008, 40(2):387.
- [8] 郑继海, 王金彩, 卢光洲. 乌司他丁与奥曲肽治疗急性胰腺炎的经济评价[J]. 药学实践杂志, 2005, 23(2):103.
- [9] Hou J, Zhu MW, He XW, et al. Effect of hyperbaric oxygen and ulinastatin on plasma endotoxin, soluble CD14, endotoxin-neutralizing capacity and cytokines in acute necrotizing pancreatitis[J]. Can J Surg, 2010, 53(4):241.
- [10] Park KH, Lee KH, Kim H, et al. The anti-inflammatory effects of ulinastatin in trauma patients with hemorrhagic shock[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(1):128.
- [11] Wanner GA, Ertel W, Müller P, et al. Liver ischemia and reperfusion induces a systemic inflammatory response through Kupffer cell activation[J]. Shock, 1996, 5(1):34.
- [12] 郭闻渊, 滕飞, 宋少华, 等. 丹参多酚酸盐抑制库普弗细胞活化减轻肝脏再灌注损伤[J]. 上海医学, 2010, 33(7):644.
- [13] Shiratori Y, Kiriya H, Fukushi Y, et al. Modulation of ischemia-reperfusion-induced hepatic injury by Kupffer cells[J]. Dig Dis Sci, 1994, 39(6):1265.
- [14] Hisama N, Yamaguchi Y, Ishiko T, et al. Kupffer cell production of cytokine-induced neutrophil chemoattractant following ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Hepatology, 1996, 24(5):1193.
- [15] Bezinover D, Kadry Z, McCullough P, et al. Release of cytokines and hemodynamic instability during the reperfusion of a liver graft[J]. Liver Transpl, 2011, 17(3):324.

[收稿日期] 2012-04-29 [修回日期] 2013-04-17  
[本文编辑] 顾文华