

Efficacy Study of Recombinant Human Interferon α -2b Gel and Cervical Cancer Suppository in the Treatment of HPV-infected Patients

Feifei Liu Donghui Ren Hongnan Jin Yan Zhang

Department of Gynecological Oncology, The Third Hospital of Chengde City, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

This study, through a randomized controlled trial, explored the therapeutic effects of recombinant human interferon α -2b gel, cervical cancer suppository used alone, and their combined regimen in the treatment of patients with high-risk human papillomavirus (HPV) infection. A total of 150 cases were included in this study and divided into three groups using the random number table method: Group A (n = 50) received interferon gel treatment, Group B (n = 50) used cervical cancer suppository, and the combined group (n = 50) adopted the combined regimen of the two drugs, with a treatment course of 3 months for all groups. The experimental data showed that the combined treatment group was significantly superior to the single-drug groups in terms of the overall clinical effective rate ($P < 0.05$), specifically manifested as a significant decrease in the copy number of HPV-DNA, an upregulation of the levels of Th1-type cytokines (IL-2, IFN- γ), a downregulation of the levels of Th2-type cytokines (IL-4, IL-10), and a significant improvement in the ratio of T lymphocyte subsets (CD4+/CD8+) ($P < 0.05$). This study confirmed that the combined treatment regimen can effectively enhance the antiviral effect and immunomodulatory function through a synergistic mechanism, and its clinical efficacy is significantly better than that of a single-drug treatment regimen.

Keywords

HPV; Recombinant Human Interferon α -2b Gel; Cervical Cancer

探讨 HPV 感染患者分别应用重组人干扰素 α -2b 凝胶和宫颈癌栓治疗的疗效研究

刘菲菲 任东辉 金鸿楠 张燕

河北省承德市第三医院妇瘤科, 中国·河北承德 067000

摘要

本研究通过随机对照试验, 探讨重组人干扰素 α -2b 凝胶与宫颈癌栓单用及联合方案对高危型 HPV 感染患者的治疗效应。研究纳入 150 例病例, 采用随机数字表法分为三组: A 组 (n=50) 接受干扰素凝胶治疗, B 组 (n=50) 使用宫颈癌栓, 联合组 (n=50) 采用双药联合方案, 疗程均为 3 个月。实验数据表明, 联合治疗组在临床总有效率方面显著优于单药组 ($P < 0.05$), 具体表现为 HPV-DNA 拷贝数显著下降, Th1 型细胞因子 (IL-2、IFN- γ) 水平上调, Th2 型细胞因子 (IL-4、IL-10) 水平下调, 同时 T 淋巴细胞亚群 (CD4+/CD8+) 比值明显改善 ($P < 0.05$)。研究证实, 联合治疗方案可通过协同作用机制, 有效增强抗病毒效应及免疫调节功能, 其临床疗效显著优于单一药物治疗方案。

关键词

HPV; 重组人干扰素 α -2b 凝胶; 宫颈癌

1 引言

作为女性生殖系统恶性肿瘤的首要致病因素, 高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 感染与宫颈癌的发生发展密切相关。流行病学数据显示, 在全球女性癌症致死病例中, 宫颈癌位居第二位^[1]。世界卫生组织的研究表明, 约七成的宫颈癌病例归因于 HPV 16 型和 18 型这两种高危亚型^[2]。值得注

意的是, 高危 HPV 感染的流行特征呈现出显著的地域性和人群特异性, 其中发展中国家的感染率尤为突出^[3]。虽然临床上采用重组人干扰素 α -2b 凝胶和宫颈癌栓等药物进行治疗, 但各疗法的疗效差异尚未得到系统性评估。基于此, 本研究拟通过对比分析不同治疗方案的临床效果, 为 HPV 感染的规范化诊疗提供循证医学依据。

2 材料与方法

2.1 研究对象

研究对象的纳入条件包括: 符合《妇产科学》关于宫颈高危型 HPV 感染的诊断标准, 并经 HPV 定性检测证实为

【作者简介】刘菲菲 (1986-), 男, 中国河北承德人, 本科, 主治医师, 从事肿瘤发展的研究与治疗研究。

持续性高危型感染；阴道镜检查提示存在中度及以上宫颈柱状上皮异位；近一个月内未接受 HPV 相关治疗；所有参与者均签署知情同意书。排除标准为：合并心、脑、肺、肝、肾等主要器官功能严重障碍；罹患恶性肿瘤或系统性免疫疾病；处于妊娠或哺乳期；存在生殖道结核、盆腔子宫内膜异位症或子宫内膜癌等疾病；对本研究药物存在过敏反应；伴有生殖道急性炎症；以及依从性欠佳者。

2.2 研究方法

研究对象选自本院宫颈高危 HPV 感染患者 150 例，采用随机数字表法进行分组，设立 A、B 及观察组各 50 例。详细采集患者基线资料，涵盖年龄、婚姻状况及生育史等人口学特征。治疗方案：A 组实施重组人干扰素 α -2b 凝胶（兆科药业有限公司，国药准字 S20010054）阴道给药，于每日睡前清洁外阴后，隔日推注 1g 凝胶；B 组采用宫颈癌栓（吉林省通化振国药业有限公司，国药准字 S20053696）治疗，每日经清洗后于病灶处贴敷 1 枚扁圆形栓剂；观察组则采用上述两种药物的联合治疗方案。各组均以 24 天为 1 个疗程，持续治疗 3 个疗程后评估疗效。

2.3 观察指标

疗效评估标准如下：显效指人乳头瘤病毒（HPV）检测结果呈阴性，宫颈炎完全消退且无癌变或其他病理改变；有效指 HPV 检测呈现部分阳性，宫颈局部存在轻度炎症，虽有明显病变但未呈现癌变特征；无效则表现为宫颈局部病变恶化，出现早期宫颈癌症状，临床可见阴道出血且 HPV 检测呈阳性。总有效率计算为显效率与有效率之和。检测指标包括血清细胞因子及相关参数，对比分析三组患者治疗前后血清中白细胞介素-2（IL-2）、 γ 干扰素（IFN- γ ）、白细胞介素 10（IL-10）、白细胞介素-4（IL-4）的浓度变化，以及

HPV-DNA 载量及宫颈炎性评分。此外，对外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3+、CD4+、CD8+ 及 CD4+/CD8+ 比值进行检测。

2.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计分析。计量数据以均数 \pm 标准差 ($\pm s$) 表示，计数资料以例数（百分比）[例（%）] 表示。组间差异采用卡方检验或单因素分析。检验标准以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义， $P < 0.01$ 为差异具有显著统计学意义。

3 结果

3.1 临床疗效比较

经过 3 个疗程的治疗，观察组的总有效率显著高于对照 A 组和对照 B 组 ($P < 0.05$)。具体数据见表 1。

3.2 血清细胞因子及相关指标变化

HPV-DNA 载量，治疗前，三组患者的 HPV-DNA 载量无显著差异 ($P > 0.05$)。治疗后，观察组的 HPV-DNA 载量下降幅度明显大于对照 A 组和对照 B 组 ($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

血清细胞因子水平：治疗前，三组患者的血清 IL-2、IFN- γ 、IL-10、IL-4 水平无显著差异 ($P > 0.05$)。治疗后，观察组的 IL-2、IFN- γ 水平显著升高，IL-10、IL-4 水平显著降低，且与对照 A 组和对照 B 组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体数据见表 3。

外周血 T 淋巴细胞亚群水平治疗前，三组患者的外周血 CD3+、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+ 水平无显著差异 ($P > 0.05$)。治疗后，观察组的 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 水平显著升高，CD8+ 水平显著降低，且与对照 A 组和对照 B 组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体数据见表 5。

表 1 临床疗效比较

组别	例数	显效 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效 (%)
对照 A 组	50	15	20	15	70.0
对照 B 组	50	12	18	20	60.0
观察组	50	25	20	5	90.0

表 2 HPV-DNA 载荷量

组别	例数	治疗前 HPV-DNA 载荷量 (拷贝/mL)	治疗后 HPV-DNA 载荷量 (拷贝/mL)	下降幅度 (%)
对照 A 组	50	5.23 \pm 1.25	3.12 \pm 0.85	40.3
对照 B 组	50	5.18 \pm 1.30	3.45 \pm 0.92	33.4
观察组	50	5.20 \pm 1.28	1.85 \pm 0.65	64.4

表 3 HPV-DNA 载荷量

组别	例数 治疗阶段	IL-2 (pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)
对照 A 组	50 例治疗前	15.23 \pm 3.12	25.34 \pm 4.21	20.12 \pm 3.56	18.34 \pm 3.21
	50 例治疗后	18.56 \pm 3.56	28.67 \pm 4.56	18.23 \pm 3.34	16.56 \pm 3.05
对照 B 组	50 例治疗前	15.18 \pm 3.08	25.28 \pm 4.18	20.08 \pm 3.52	18.28 \pm 3.18
	50 例治疗后	17.89 \pm 3.45	27.98 \pm 4.45	18.89 \pm 3.41	17.23 \pm 3.12
观察组	50 例治疗前	15.20 \pm 3.10	25.30 \pm 4.20	20.10 \pm 3.54	18.30 \pm 3.19
	50 例治疗后	22.34 \pm 4.12	35.67 \pm 5.21	15.23 \pm 3.01	13.23 \pm 2.89

表4 外周血 T 淋巴细胞亚群水平

组别	例数	CD3+ (%)	CD4+ (%)	CD8+ (%)	CD4+/CD8+
对照 A 组	50 例治疗前	65.23 ± 5.12	35.34 ± 4.21	30.12 ± 3.56	1.18 ± 0.21
	50 例治疗后	68.56 ± 5.56	38.67 ± 4.56	28.23 ± 3.34	1.37 ± 0.25
对照 B 组	50 例治疗前	65.18 ± 5.08	35.28 ± 4.18	30.08 ± 3.52	1.17 ± 0.20
	50 例治疗后	67.89 ± 5.45	37.98 ± 4.45	28.89 ± 3.41	1.32 ± 0.23
观察组	50 例治疗前	65.20 ± 5.10	35.30 ± 4.20	30.10 ± 3.54	1.18 ± 0.21
	50 例治疗后	72.34 ± 6.12	42.67 ± 5.21	25.23 ± 3.01	1.69 ± 0.31

4 讨论

作为宫颈癌的首要致病因素，高危型人乳头瘤病毒（HPV）感染在全球范围内受到广泛关注。流行病学数据显示，HPV 16 和 18 型作为主要的高危亚型，其感染与约 70% 的宫颈癌发病存在显著相关性^[1]。中国地区的研究进一步表明，高危 HPV 感染率维持在 19.0% 的水平，其中 HPV 16、52 及 58 型构成主要感染亚群^[4]。在治疗领域，重组人干扰素 α -2b（IFN α 2b）通过特异性结合细胞表面受体，激活 JAK-STAT 信号转导通路，进而促进抗病毒蛋白的转录与表达，增强机体抗病毒免疫应答^[5]。宫颈癌栓则具有清热解毒、软坚散结等功效，可直接作用于宫颈局部病变组织，抑制病变细胞的生长和增殖。

研究结果显示，重组人干扰素 α -2b 凝胶与宫颈癌栓的联合治疗方案显著调节了患者体内免疫相关细胞因子的表达谱。通过对 IL-2、IFN- γ 、IL-10 及 IL-4 等关键细胞因子的检测分析，揭示了该治疗方案对机体免疫系统的多重调节效应。其中，IL-2 的表达上调证实了患者 T 细胞介导的免疫应答得到显著改善，这一现象与干扰素的免疫增强特性相吻合^[6]。IFN- γ 的浓度升高进一步证实了细胞免疫功能的激活，为抗肿瘤免疫提供了有力支持^[7]。值得注意的是，IL-10 的动态变化提示该治疗方案可能对肿瘤微环境的免疫抑制状态具有调节作用^[8]。同时，IL-4 的表达水平变化暗示了 Th2 型免疫应答可能参与了肿瘤免疫调控过程，这一发现为后续治疗方案优化提供了新的思路^[9]。

关于 HPV-DNA 病毒载量的实验数据显示，联合治疗组相较于单药组表现出更为显著的病毒载量降低趋势。这一发现提示重组人干扰素 α -2b 可能通过激活宿主免疫应答机制，抑制 HPV 病毒的复制进程，进而实现病毒载量的有效控制^[10]。进一步研究表明，治疗组患者外周血中 CD3+、CD4+ 及 CD4+/CD8+ 比值呈现显著上升趋势，而 CD8+ 水平则明显下降，这一免疫指标的变化证实了联合用药方案具有调节机体免疫平衡、增强免疫细胞对病毒清除能力的作用。

本研究证实，采用重组人干扰素 α -2b 凝胶联合宫颈癌栓的治疗方案在 HPV 感染的治疗中展现出显著优势，其作用机制主要包括：显著降低病毒载量、调控细胞因子表达谱、优化免疫功能状态，同时具备良好的临床安全性。

5 结论

本研究选取 150 例宫颈高危型 HPV 感染患者作为研究对象，采用随机对照试验方法，分别对重组人干扰素 α -2b

凝胶单用、宫颈癌栓单用及两者联合用药的疗效进行系统性评估。实验数据显示，联合治疗组在临床总有效率、HPV-DNA 载量下降幅度、血清 IL-2 和 IFN- γ 水平调节以及 CD4+/CD8+ 比值改善等指标上均显著优于单药治疗组（ $P < 0.05$ ），且未观察到严重不良反应。基于以上发现，重组人干扰素 α -2b 凝胶与宫颈癌栓的联合应用为 HPV 感染的治疗提供了新的临床策略，但本研究仍存在样本量相对有限、随访时间较短等局限性，建议后续研究通过多中心、大样本的长期随访进一步验证其远期疗效和安全性。

参考文献

- [1] Moga MA, Irimie M, Oanta A, et al. Type-specific prevalence of human papillomavirus by cervical cytology among women in Brasov, Romania. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(16):6887-6892.
- [2] Li K, Li Q, Song L, et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China. *Cancer*. 2019;125(7):1030-1037.
- [3] Li M, Yang QF, Cao Q, et al. High-risk human papilloma virus infection and cervical neoplasm in female inflammatory bowel disease patients: a cross-sectional study. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7(5):338-344.
- [4] Li K, Li Q, Song L, et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China. *Cancer*. 2019;125(7):1030-1037.
- [5] Katla S, Yoganand KNR, Hingane S, et al. Novel glycosylated human interferon alpha 2b expressed in glycoengineered *Pichia pastoris* and its biological activity: N-linked glycoengineering approach. *Enzyme Microb Technol*. 2019; 128:49-58.
- [6] Loginova SY, Sh c hukina VN, Savenko SV, et al. *Vopr Virusol*. 2021;66(2):123-128. Published 2021 May 15.
- [7] Katla S, Yoganand KNR, Hingane S, et al. Novel glycosylated human interferon alpha 2b expressed in glycoengineered *Pichia pastoris* and its biological activity: N-linked glycoengineering approach. *Enzyme Microb Technol*. 2019; 128:49-58.
- [8] Salkeni MA, Naing A. Interleukin-10 in cancer immunotherapy: from bench to bedside. *Trends Cancer*. 2023;9(9):716-725.
- [9] Song Z, Yuan W, Zheng L, et al. B Cell IL-4 Drives Th2 Responses In Vivo, Ameliorates Allograft Rejection, and Promotes Allergic Airway Disease. *Front Immunol*. 2022; 13:762390.
- [10] Inga P, Pavel T, Tatiana D, et al. Interferon alpha-2b treatment for exophytic nasal papillomas and human papillomavirus infection. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024;90(5):101449.