

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.11.020

瑞贝生联合干扰素治疗宫颈高危型 HPV 持续感染的
疗效及对血清 IL-6、TGF- β 1 水平的影响*颀 佳¹,倪雅丽¹,赵云彦²,孙 佳¹,陈瑞雪¹,邵迎华¹,杨秀梅^{1△}

沧州市人民医院:1.妇科;2.中医科,河北沧州 061000

摘要:目的 探讨女性抗毒洁阴复合剂(商品名:瑞贝生)联合干扰素治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染的疗效及对患者血清白细胞介素-6(IL-6)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)水平的影响。方法 选取该院 2022 年 3 月至 2024 年 3 月收治的 120 例宫颈高危型 HPV 持续感染患者作为研究对象,按照随机数字表法将其分为 2 组,对照组(60 例)予以干扰素治疗,观察组(60 例)在干扰素治疗的基础上联合瑞贝生治疗。比较 2 组患者的临床疗效、炎症指标水平、病毒载量(HPV16、HPV18)、HPV 转阴率以及治疗后不良反应发生情况。结果 观察组患者临床总有效率(75.00%)显著高于对照组(45.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组 IL-6、TGF- β 1 水平,以及病毒载量明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后观察组高危型 HPV 转阴率明显高于对照组($P < 0.05$)。2 组的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 瑞贝生联合干扰素治疗宫颈高危型 HPV 持续感染综合效果较好,在清除高危型 HPV,抑制炎症反应和 HPV 复制等方面优于单独采用干扰素治疗。

关键词:宫颈; 人乳头瘤病毒; 瑞贝生; 干扰素; 白细胞介素-6; 转化生长因子- β 1**中图法分类号:**R711.32;R446.5**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2025)11-1545-04Therapeutic efficacy of rebacin combined with interferon for persistent high-risk
cervical HPV infection and its effects on serum IL-6 and TGF- β 1 levels*ZHUAN Jia¹, NI Yali¹, ZHAO Yunyan², SUN Jia¹, CHEN Ruixue¹, SHAO Yinghua¹, YANG Xiumei^{1△}1. Department of Gynecology; 2. Department of Traditional Chinese Medicine,
Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic efficacy of the female antiviral vaginal cleansing compound (trade name: rebacin) combined with interferon in treating persistent infection with high-risk cervical human papillomavirus (HPV), and its effects on patients' serum levels of interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1). **Methods** A total of 120 patients with persistent high-risk HPV cervical infection admitted to this hospital from March 2022 to March 2024 were enrolled and randomly divided into two groups using a random number table. The control group (60 cases) received interferon therapy, while the observation group (60 cases) received rebacin combined with interferon. Clinical efficacy, serum inflammatory indices (IL-6 and TGF- β 1) levels, viral load, HPV clearance rate and the incidence of post treatment adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The clinical total effective rate was significantly higher in the observation group (75.00%) than those in the control group (45.00%) ($P < 0.05$). Post-treatment IL-6 level, TGF- β 1 level and viral load were significantly lower in the observation group compared with the control group ($P < 0.05$). The high-risk HPV clearance rate after treatment was markedly higher in the observation group than that in the control group ($P < 0.05$). No statistically significant difference was found in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The comprehensive outcomes of the combination of rebacin and interferon therapy demonstrated superior efficacy in treating persistent cervical high-risk HPV infection, particularly in high-risk HPV clearance, inflammatory response suppression and HPV replication inhibition.

Key words: cervix; human papillomavirus; rebacin; interferon; interleukin-6; transforming growth factor- β 1

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2023456)。

作者简介:颀佳,女,副主任医师,主要从事宫颈病变方向的研究。△ 通信作者, E-mail:379415649@qq.com。

宫颈癌发病率在女性恶性肿瘤中居于第 4 位,该病会严重降低女性生活质量,威胁女性生命安全^[1]。高危型人乳头瘤病毒(HPV)是导致宫颈癌发生的重要因素,其主要通过性接触传播,也可经母婴垂直传播。HPV16、HPV18 是引起宫颈癌的主要高危型别^[2]。目前临床关于治疗 HPV 的方法有天然化合物疗法、核酸疗法、T 细胞疗法及 Toll 样受体(TLR)激动剂疗法等,干扰素可诱导干扰素刺激基因激活,与不同类型细胞表面的特异性受体结合,抑制 HPV 的转录、复制,发挥抗 HPV 的作用,但仍有部分型别的 HPV 能逃避干扰素的抑制作用^[3-4]。女性抗毒洁阴复合剂(商品名:瑞贝生)是一种新型抗 HPV 药物,其主要有效成分是天然美洲商陆提取物,能阻断病毒的复制,抑制 HPV 与细胞受体结合,激活局部免疫系统并清除 HPV,且对 HPV16、HPV18 有一定抑制作用^[5]。研究证明,瑞贝生在治疗宫颈癌、尖锐湿疣等疾病中效果显著^[6]。鉴于此,本研究从瑞贝生联合干扰素治疗宫颈高危型 HPV 持续感染为出发点,进行临床研究,以期为临床治疗宫颈高危型 HPV 感染提供新的方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 3 月至 2024 年 3 月于本院治疗的 120 例宫颈高危型 HPV 持续感染患者作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组、对照组,各 60 例。对照组年龄 21~56 岁,平均(32.31±6.18)岁;平均病程(13.17±2.56)个月;平均孕次(1.92±0.77)次;HPV 型别分布:HPV16 29 例,HPV18 23 例,其他高危型 8 例。观察组年龄 20~55 岁,平均(33.74±6.26)岁;平均病程(13.32±2.66)个月;平均孕次(1.75±0.62)次;HPV 型别分布:HPV16 27 例,HPV18 25 例,其他高危型 8 例。2 组年龄、平均病程、平均孕次、HPV 分型比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合宫颈炎的诊断标准,经病理活检确诊,且 HPV 检测为高危型^[7];(2)入组前 3 个月均未接受抗病毒和抗感染治疗。排除标准:(1)合并肝肾功能障碍;(2)伴有血液系统疾病或自身免疫性疾病;(3)伴恶性肿瘤;(4)处在妊娠期或哺乳期;(5)对本研究使用的药物存在过敏反应;(6)患有精神类疾病。本研究经本院医学伦理委员会审批(K2022-批件-023),所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组采用干扰素治疗。在患者经期后隔天取重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾片(上海华新生物高技术有限公司,国药准字:S20050075;规格:800 000 IU/粒)置于其阴道处,睡前使用,每次 1 片,隔日 1 次,12 次为 1 个疗程。观察组:在对照组治疗

基础上,另取 0.5 g 瑞贝生(森瑞谱,海南森瑞谱生命科学药业股份有限公司,琼卫消证字 2006 第 0055 号,规格:0.5 g/支,5 支/盒)的冻干粉溶解在 3 mL 溶解液中,在患者睡前注入阴道,隔日 1 次,月经期间禁用,连续使用 6 盒后停药 2~3 周。2 组均连续治疗 3 个月后进行观察。

1.2.2 临床效果评估 对 HPV 的清除效果进行评估^[8]。痊愈:高危型的 HPV 均转阴性;显效:用药后,高危型 HPV 型别数目减少 ≥ 1 种,或病毒载量下降 $\geq 50\%$;无效:未达显效标准。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.3 炎症指标检测 采集患者入组当日、治疗 3 个月后的空腹静脉血 5 mL,常规离心分离,制备血清,于-80℃冻存储备用,采用酶联免疫吸附试验检测血清转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、白细胞介素-6(IL-6)水平。

1.2.4 病毒载量检测 采用第二代杂交捕获法检测 HPV16、HPV18 的 DNA 负荷量。

1.2.5 转阴率检测 治疗后 3 个月进行宫颈脱落细胞检测,通过宫颈刷取标本检测高危型 HPV 亚型(16、18、其他高危型)DNA,依据试剂盒提供的参考值为判断标准,记录转阴例数。

1.2.6 不良反应事件 治疗期间观察并记录 2 组不良反应事件的发生情况,加烧灼感、瘙痒、疼痛等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,组内比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组抗 HPV 临床效果比较 观察组的临床总有效率(75.00%)明显高于对照组(45.00%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组抗 HPV 临床效果比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	痊愈	显效	无效	总有效
观察组	60	36(60.00)	9(15.00)	15(25.00)	45(75.00)
对照组	60	17(28.33)	10(16.67)	33(55.00)	27(45.00)
χ^2					11.250
<i>P</i>					0.001

2.2 2 组治疗前后 IL-6、TGF- $\beta 1$ 水平比较 与治疗前比较,治疗后 2 组 IL-6、TGF- $\beta 1$ 水平均降低($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后 IL-6、TGF-β1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)					
组别	n	IL-6		TGF-β1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	9.85±1.17	4.31±0.51 *	32.37±4.14	20.67±2.23 *
对照组	60	9.78±1.02	6.85±0.77 *	32.62±4.32	26.90±2.73 *
t		0.920	—17.759	—0.324	13.690
P		0.359	<0.001	0.747	<0.001

注:与同组治疗前相比, ^{*} $P<0.05$ 。

2.3 HPV16、18 阳性患者治疗前后病毒载量比较 治疗后,2 组 HPV16、18 阳性患者(52 例)病毒载量较治疗前下降($P<0.05$);观察组治疗后病毒载量低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 HPV16、18 阳性患者治疗前后病毒载量比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]				
组别	n	治疗前	治疗后	
观察组	52	25.43(3.11,102.58)	0.23(0.14,45.05) [*]	
对照组	52	22.16(6.18,107.32)	0.93(0.19,66.95) [*]	
Z		0.875	−8.111	
P		0.451	<0.001	

注:与同组治疗前相比, ^{*} $P<0.05$ 。

2.4 2 组患者高危型 HPV 转阴率比较 治疗后,观察组的高危型 HPV 转阴率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 治疗后 2 组患者高危型 HPV 转阴情况比较[n(%)]				
组别	n	HPV 阳性	HPV 阴性	
观察组	60	31(51.67)	29(48.33)	
对照组	60	47(78.33)	13(21.67)	
χ ²			9.377	
P			0.002	

2.5 2 组不良反应发生情况比较 2 组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 2 组患者不良反应发生情况比较[n(%)]					
组别	n	烧灼感	瘙痒	疼痛	总不良反应
观察组	60	1(1.67)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.67)
对照组	60	1(1.67)	1(1.67)	0(0.00)	2(3.33)

注:采用 Fisher 确切概率法。

3 讨 论

HPV16 和 HPV18 是 HPV 的高风险亚型^[8-9]。HPV 通过皮肤黏膜后,感染宫颈上皮细胞,在细胞内组装病毒颗粒并干扰细胞周期控制,诱导基因损伤,最终促成癌前病变乃至宫颈癌^[10]。多数 HPV 在感染后会自行消除,但仍有少部分(如高危型 HPV)会继续发展为癌症,威胁患者生命安全^[11]。相关研究显示,高危型 HPV 持续感染是宫颈癌发生的危险因

素^[12]。病毒的持续感染加重宫颈癌变和增加患病风险,因此,如何有效清除高危型 HPV 成为临床治疗的关键。

干扰素是一种具有强抗病毒活性的糖蛋白,可调节机体免疫,在过敏反应中发挥着重要的作用,具有抗病毒、促进免疫调节和提高机体抗感染力等特性^[13]。TANG 等^[14]评估了 8 种药物治疗高危型 HPV 的疗效,结果发现干扰素联合乳酸杆菌阴道胶囊药物能有效提高高危型 HPV 的清除率。但是单独使用干扰素的效果仍然有限,部分患者接受干扰素治疗后可能会出现复发。瑞贝生是一种新型抗毒洁阴复合剂,其主要成分是天然美洲商陆,作用机制是阻断受体与病毒的结合从而提高患者的细胞免疫功能,破坏病毒核酸,阻断病毒复制,杀灭病毒的同时促进宫颈上皮细胞的恢复,抑制癌变的发生^[15]。瑞贝生联合干扰素治疗高危型 HPV 患者是否能取得更为显著的疗效尚缺乏临床研究的数据支持。

本研究结果显示,观察组的抗 HPV 效果明显优于对照组,表明瑞贝生联合干扰素促进宫颈高危型 HPV 转阴效果显著。推测原因可能为瑞贝生通过阻断细胞与病毒的结合,从而有效避免细胞受到 HPV 的持续感染,抑制宫颈高危型 HPV 基因的持续表达,有效清除高危型 HPV,与干扰素联合后,效果更加显著。IL-6 是炎症细胞释放的细胞因子,并在多种感染型疾病中发挥着作用^[16]。TGF-β1 是一种生长因子,在宫颈癌患者体内 TGF-β1 呈高表达;有研究报道,TGF-β1 参与癌细胞的生长、分化与转移,对晚期癌症起到促进作用^[17]。对比 2 组炎症指标:治疗后,观察组 IL-6、TGF-β1 水平低于对照组,表明瑞贝生联合干扰素能有效减轻宫颈高危型 HPV 持续感染患者体内炎症。分析原因可能为瑞贝生能降低炎症因子水平和抑制细胞过度增殖、分化,通过抑制病毒与受体结合,干扰 RNA 和 DNA 的复制,影响下游信号蛋白的表达,调节细胞生长因子水平和炎症因子水平,与干扰素相辅相成,有效降低 IL-6、TGF-β1 水平。

研究报道,HPV16、HPV18 等高危型 HPV 感染引发宫颈癌的可能性极高,临床常采用 HPV 分型检测的方法预测宫颈癌变的发生^[18]。本研究的结果显示,治疗后,观察组高危型 HPV 转阴率高于对照组,HPV16、HPV18 的病毒载量低于对照组,提示瑞贝生可阻止病毒进入宿主细胞并抑制 HPV 基因表达,与干扰素协同后,病毒清除率进一步提高,病毒载量降低。分析原因可能为瑞贝生能明显干扰患者体内高危型 HPV 的产生,与干扰素联合后能通过阻碍 HPV 基因整合到人体正常的细胞,抑制 HPV 的核酸复制,降低高危型 HPV 的病毒载量并促进 HPV 转阴。对比 2 组安全性:治疗后,2 组不良反应总发生率无明显

差异,表明瑞贝生联合干扰素未增加用药风险,安全性良好。

综上所述,瑞贝生联合干扰素治疗宫颈高危型 HPV 持续感染在清除高危型 HPV,抑制炎症反应,降低病毒载量等方面优于单独采用干扰素治疗,综合效果显著。但本研究的不足之处为样本量和纳入指标较少,未来研究还需要进一步扩大样本量,纳入更多的高危型 HPV 类型的病例进行下一步研究。

参考文献

[1] BURMEISTER C A, KHAN S F, SCHÄFER G, et al. Cervical cancer therapies: current challenges and future perspectives[J]. Tumour Virus Res, 2022, 13: 200238.

[2] OYOUNI A A A. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines[J]. J Infect Public Health, 2023, 16(4): 626-631.

[3] QI S Y, YANG M M, LI C Y, et al. The HPV viral regulatory mechanism of TLRs and the related treatments for HPV-associated cancers[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1407649.

[4] CASTRO-MUÑOZ L J, ROCHA-ZAVALA L, LIZANO M, et al. Alteration of the IFN-pathway by human papillomavirus proteins: antiviral immune response evasion mechanism[J]. Biomedicines, 2022, 10(11): 2965.

[5] 杨敬红, 谢秀超, 张潇月, 等. 阴道上药治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的临床疗效分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(11): 1878-1881.

[6] 乔亮, 刘骏颖. 微波联合瑞贝生治疗尖锐湿疣疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2022, 21(4): 340-341.

[7] 黄艳, 王欢欢, 程龙海. 高危 HPV 基因分型 PCR 检测在宫颈癌及癌前病变早期筛查中的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(4): 740-743.

[8] 王佩. 瑞贝生治疗高危型人乳头瘤病毒持续感染及高危型人乳头瘤病毒感染合并宫颈病变患者的疗效研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.

[9] SZYMONOWICZ K A, CHEN J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers[J]. Cancer Biol Med, 2020, 17(4): 864-878.

[10] OKUNADE K S. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(5): 602-608.

[11] SHARIFIAN K, SHOJA Z, JALILVAND S. The interplay between human papillomavirus and vaginal microbiota in cervical cancer development[J]. Virol J, 2023, 20(1): 73.

[12] MUNOZ B J, CARRILLO G A, LIZANO M. Epidemiology and molecular biology of HPV variants in cervical cancer: the state of the art in Mexico[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8566-8577.

[13] LI Q R, SUN B Z, ZHUO Y, et al. Interferon and interferon-stimulated genes in HBV treatment[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1034968.

[14] TANG Y, TONG Q, DAI N, et al. Evaluation of the clinical efficacy of vaginal treatment options for persistent high-risk human papillomavirus infection after excisional treatment of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. Virol J, 2023, 20(1): 47.

[15] 马欢, 张贤雨, 张飞, 等. 瑞贝生联合同步放化疗治疗高危型人乳头瘤病毒感染宫颈癌患者疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(11): 1321-1322.

[16] VENUTI A, DONZELLI S, NISTICÒ P, et al. Does interleukin-6 bridge SARS-CoV-2 with virus-associated cancers[J]. J Immunother Precis Oncol, 2021, 4(2): 79-85.

[17] 陈丽艳, 姜继勇, 刘莎, 等. 宫颈癌患者高危型 HPV 感染状况及与血清 HLA-G、TGF-β1 表达的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(3): 295-299.

[18] 刘旭鹏, 卢燕琼, 韦文念. 血清 HMGA1、CXCL16 水平与宫颈癌患者 HPV 感染分型的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(14): 1526-1529.

(收稿日期: 2024-12-28 修回日期: 2025-02-18)

(上接第 1544 页)

[15] PAPAGNI R, PELLEGRINO C, DI GENNARO F, et al. Impact of vitamin D in prophylaxis and treatment in tuberculosis patients[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3860.

[16] SHAO R, LIAO X, LAN Y, et al. Vitamin D regulates insulin pathway and glucose metabolism in zebrafish(Danio rerio)[J]. FASEB J, 2022, 36(5): e22330.

[17] 韩慧, 徐平, 宋卫东. 慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症反应、肺功能与生化指标相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(10): 1358-1361.

[18] DUBEY P, THAKUR V, CHATTOPADHYAY M. Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance[J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1864.

[19] HOSSEINI D A, GHANBARI R M, SOLTANI N. The therapeutic effects of magnesium in insulin secretion and insulin resistance[J]. Adv Biomed Res, 2022, 11: 54.

[20] 许艳艳, 冯武端, 符永霞, 等. 肺结核合并糖尿病患者 Apelin、Visfatin 与胰岛素抗性的相关性[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(10): 1334-1337.

[21] 张富山, 白军. 合并糖尿病肺结核患者抗结核治疗效果及影响因素[J]. 生命科学仪器, 2022, 20(增刊 1): 283.

[22] 王玉红, 刘丽景, 杨帆, 等. 首次复治菌阳肺结核合并糖尿病患者血清 IAP、25(OH)D 水平及对疗效的预测价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2024, 31(4): 642-646.

(收稿日期: 2024-11-02 修回日期: 2025-02-05)