doi:10.11659/jjssx.06E022063

·综 述·

人乳头瘤病毒感染与治疗研究进展

王 萍[1,2],肖雁冰[2] (1.遵义医科大学研究生院,贵州 遵义 564300;2.遵义市妇幼保健院妇科,贵州 遵义 564300)

[摘 要] 高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是宫颈癌前病变和浸润癌的高危因素。HPV 疫苗已在全球应用十余年,对阻断 HPV 感染和减少宫颈癌的发生发挥了巨大作用,但 HPV 疫苗接种和宫颈癌筛查在很多国家或地区并未完全普及;此外,疫苗的非全覆盖和非完全有效使宫颈癌仍存在一定的发生风险。因此,除了 HPV 疫苗接种和三阶梯筛查,对错失疫苗保护先机及已行宫颈癌疫苗注射后仍感染 HPV 的患者积极进行干预,是预防宫颈癌发生的重要环节。鉴于此,本文拟从 HPV 干预的角度,对目前各种 HPV 干预方法进行综述,以期为 HPV 感染、尤其是持续性 HPV 感染的临床治疗提供参考。

[关键词] 人乳头瘤病毒;宫颈癌;治疗进展

[中图分类号] R711.74 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-06-21

Advances in human papillomavirus infection and treatment

WANG Ping[1,2],XIAO Yan-bing[2] (1. Graduate School of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 564300, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Zunyi Maternal and Child Health Care Hospital, Zunyi Guizhou 564300, China)

Abstract: Persistent infection of high-risk human papillomavirus (HPV) is a high risk factor for cervical precancerous lesion and invasive carcinoma. HPV vaccine has been used in the world for more than 10 years, which has played a great role in blocking HPV infection and reducing the incidence of cervical cancer; however, HPV vaccination and cervical cancer screening have not been fully popularized in many countries or regions; in addition, the incomplete coverage and incomplete effectiveness of the vaccine still have a certain risk of cervical cancer. Therefore, besides HPV vaccination and three-step screening, active intervention is an important link to prevent cervical cancer for these patients who missed the opportunity of vaccine protection or still infected with HPV after cervical cancer vaccine injection. Given the above current situation, this article intends to review various current HPV intervention methods from the perspective of HPV intervention, in order to provide reference on the clinical treatment of HPV infection, especially persistent HPV infection.

Keywords: human papillomavirus; cervical cancer; treatment progress

癌症是全球第一大死亡原因,2020 年导致全球近 1 000万人死亡[1]。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)相关性癌症占所有癌症的 4.5%[2],其中与 HPV 感染相关的宫颈癌是女性第四大常见的癌症[3]。目前已发现 HPV 有 200 多种亚型,涉及人类生殖道感染的有几十种。根据 HPV 的生物学特征和致病能力可将其分为低危型和高危型,低危型 HPV 一般导致生殖器疣;而 99.7% 高危型 HPV 与宫颈癌的发生有关。此外,HPV 感染还可能导致外阴癌、阴道癌、口咽癌等[4],故 HPV 感染不容忽视。本文拟对 HPV 感染及其治疗作一综述,以期为临床提供参考。

1 HPV 的结构

HPV 基因组含 7 800 ~ 7 900 个碱基对,分子量为 5×10^6D,是由 72 个壳颗粒组成的双链、闭环 DNA 病毒,这些壳体由直径约为 55 nm 的三维对称二十面体组成[5]。HPV具有无脂蛋白膜、核心和蛋白衣壳,人类是其唯一宿主。HPV 病毒具有嗜上皮特性,尤其是嗜复层鳞状上皮特性,因而容易导致存在复层鳞状上皮的组织或器官(如宫颈、外阴、阴道、口、咽等)感染。许多高危型 HPV 基因组分为六种早期非结构蛋白(E1、E2、E4、E5、E6、E7)和两种晚期衣壳蛋白(L1、L2)[6]。

2 HPV 的致病机制

HPV 感染宿主后,病毒癌蛋白 E6 与机体的 P53(一种抑癌基因)结合并使 P53 失去正常功能,导致宿主细胞启动 DNA 修复、细胞凋亡或生长停滞,血管生成能力也被破坏;活化的 P53 可激活细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(P21)使细胞周期停滞于 G1 期。然而,在 HPV 感染后,E6 会降解 P53,从而导致细胞进入 S 期;同时,E7 蛋白与视网膜母细胞瘤抑癌蛋白(retinoblastoma binding protein, pRb)结合,从而释放转录因子 E2F[一种激活细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)的转录因子],使细胞重新进入 S 期,导致细胞周期紊乱。当机体中受 HPV 感染的细胞高度增殖分化时,会导致细胞的异常发育[7]。

[基金项目] 贵州省卫生健康委员会资助项目(gzwsj2023-429)

[通信作者] 肖雁冰,E-mail:273140954@qq.com

3 清除 HPV 的干预方法

3.1 手术治疗

美国阴道镜和宫颈病理学会建议,组织学诊断为宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)Ⅱ~Ⅲ级,且合并宫颈癌前病变的女性应接受消融或切除治疗,以消除 CIN 和相关 HPV 感染[8]。

3.1.1 宫颈锥切术 宫颈锥切术是切除子宫颈的一种手术方式,其将子宫颈阴道部及宫颈管从外向内作锥状切除。该方法既可用作宫颈病变的病理检查,又可切除病变部分并清除 HPV 感染[9]。一项土耳其的研究显示,冷刀锥切术后 HPV 转阴率为 78.80%[10]。屈蓝燕[11]的研究表明,冷刀锥切术后 HPV 转阴率为 78.00%。以上研究表明,宫颈锥切术治疗后 HPV 转阴率较高。

3.1.2 子宫颈环形电切术 子宫颈环形电切术简便易行、安全无痛、手术时间短、无需住院,能减少组织破损,同时精准切除病灶组织,大大降低了疾病复发率,弥补了传统治疗(即冷刀锥切术)反复发作、久治不愈等缺陷。但是由于热损伤,该手术可能更易引起炎性渗出[12]。一项研究显示,子宫颈环形电切术后 HPV 转阴率为 75.70%(271/358)[13],较冷刀锥切术低[14]。

3.1.3 子宫全切除术 Larsen 等[15]的研究表明,子宫全切除术后 HPV 转阴率为 88.1%~97.8%。而屈蓝燕[11]的研究表明,子宫全切除术后 HPV 转阴率为 91.25%。相比于宫颈锥切术和子宫颈环形电切术,子宫全切除术后 HPV 转阴率最高。

3.2 物理治疗

物理治疗主要针对 HPV 感染合并慢性宫颈炎患者,包括冷冻治疗、激光治疗、光动力治疗、微波治疗、聚焦超声治疗及蓝氧净疗技术。

冷冻治疗通过施加低温导致冷冻区域细胞坏死脱落并刺激机体免疫,适用于慢性宫颈炎、HPV 感染、CIN Ⅰ~Ⅱ级且病变局限于宫颈外口的患者。该方法成本低、无需麻醉或电灼,且并发症发生率低[16]。研究显示,冷冻治疗后 HPV 的转阴率为 70%~75%[17-19]。

激光治疗是利用热效应使宫颈局部组织发生碳化、坏死,结痂脱落后被新生鳞状上皮覆盖。激光治疗时产生的高温能杀灭对热敏感的细菌及 HPV。该方法虽可精准清除较小的病变组织,但复发率高,且创面渗出明显时易并发感染、重度宫颈糜烂,不易消除病毒等[20]。研究表明,激光治疗后 HPV 转阴率为 53%~58%[21-22]。

光动力治疗主要利用光敏剂产生的光毒性反应,选择性杀伤有害真核细胞、细菌或真菌等病原微生物,是一种非侵入性的治疗方式。光动力治疗安全有效,复发率低,患者疼痛耐受性好[23]。研究显示,光动力治疗后 HPV 转阴率为 76%~84%[24-25],优于激光治疗。

微波治疗是利用高频电磁波在宫颈组织内产生瞬间高温导致蛋白变性、凝固坏死,且病变组织比正常组织更易吸收微波。微波治疗出血量少、无烟尘、愈合快,但病变部位较大时不适用[26]。研究表明,激光治疗后 HPV 转阴率为 73%~76%[27-28]。

聚焦超声治疗利用超声波的组织穿透性及能量沉积性在宫颈病变处聚焦,使病变组织细胞变性坏死,同时产生氧自由基加速局部组织的修复[29]。研究显示,聚焦超声治疗后 HPV 转阴率为 91%~94%,其治疗效果在所有物理治疗中最好[30-31]。

蓝氧净疗技术即臭氧治疗,源于德国可视无创生物氧技术。臭氧是一种强氧化剂,有广谱、高效的杀菌作用。臭氧可以在较短时间内破坏细菌、病毒和其他微生物的结构,使其失去生存能力;同时,臭氧降解的活性氧残留在局部组织(如口腔、阴道、伤口局部等)中可直接改善局部的无氧环境,刺激免疫细胞的产生,抑制厌氧菌生长。近年来,臭氧溶液冲洗逐渐应用于阴道炎的治疗,其能够提高肿瘤内氧分压,改善肿瘤的血流灌注,增强化疗对肿瘤细胞的杀伤作用。Kuroda 等[32]研究了臭氧溶液肿瘤内局部注射的安全性及有效性,结果表明其能抑制肿瘤生长,且对正常组织无不良影响。Peirone 等[33]的研究亦表明,臭氧治疗在一定程度上阻止了 HPV16 病变的进展。张小松等[34]的临床研究证明,连续 1 周行臭氧治疗的患者 6 个月后 HPV 转阴率为 85.90%,说明该方法可作为加速 HPV 清除的一种途径,臭氧治疗可能成为 HPV 治疗的新趋势。

3.3 药物治疗

药物治疗适用于无异常病理的宫颈 HPV 感染者,药物种类繁多,按其作用机制大致可分为免疫调节或增强剂、配体-受体类药物、基因治疗药物。

免疫调节或增强剂(如干扰素[35])通过与其靶细胞表面的干扰素受体结合,诱导细胞产生多种抗病毒蛋白,从而抑制病毒的复制和转录;同时,还可调节免疫功能,增强巨噬细胞、淋巴细胞对靶细胞的特异性细胞毒作用,从而发挥清除病毒的作用。研究表明,干扰素治疗后 HPV 的转阴率为 65%~73%[36-37]。此外,某些中成药也具有一定的非特异性抗 HPV 作用,如派特灵治疗后 HPV 的转阴率为 71.19%[38],保妇康栓治疗后 HPV 的转阴率为 53.33%[39]。

配体-受体类药物(如瑞琳他抗[40-41])主要通过特异性抗原-抗体结合或正-负电荷吸附原理使 HPV 衣壳蛋白构象发生变化,从而导致病毒失活。瑞

琳他抗中抗 HPV 作用的成分是卵黄球蛋白,又称卵黄免疫球蛋白,是在特异性抗原刺激下由 B 淋巴细胞产生并转移到卵黄中的多克隆抗体,其可显著抑制 HPV18 E6 的转录和翻译,并抑制宫颈癌细胞系细胞活力、促进其凋亡;还能作用于 P53 及下游相关信号通路,从而发挥抑制 HPV 诱导宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的作用,其抗 HPV 效果较干扰素类药物更佳,HPV 阴转率为 92.85% ~96.65%。而正 - 负电荷吸附类药物(如抗 HPV 生物蛋白敷料)作用于急淋蛋白表面负电荷,并与 HPV 衣壳蛋白正电荷区域相结合,通过吸附 HPV 阻断其侵入细胞内。该药物中的胶状卡波姆可隔离宫颈 HPV 感染创面,加快创面的修复与再生,同时可将吸附后脱落的 HPV 清除至阴道外。研究显示,经抗 HPV 生物蛋白敷料治疗后,HPV 转阴率为 84% ~85%[42-43]。

基因治疗药物(如瑞贝生[44])通过定向破坏 HPV-DNA病毒结构特异性,阻碍其复制;其靶向阻断 HPV-DNA 病毒与宿主细胞受体结合,保护宿主细胞免受感染;还可改善宫颈局部微环境,促进宫颈上皮细胞功能恢复和宫颈上皮组织愈合及修复;此外,还具有封闭宿主细胞病毒受体、促进黏膜组织再生修复、抑制 HPV 致癌基因 E6 及 E7 的表达、激活局部黏膜细胞免疫、清除感染细胞的作用。Wang 等[45]单用瑞贝生治疗高危型 HPV 感染的清除率为 88.89%,且瑞贝生对持续性高危型 HPV 感染及 CIN Ⅱ级均具有一定治疗作用。

其他药物(如乳杆菌)已被证明是健康女性阴道中的优势菌群,其通过黏附定植于阴道黏膜,从而产生一系列相应的代谢产物以维持阴道微生态的平衡。Tachedjian 等[46]研究表明,乳杆菌不仅可以诱导机体免疫,抑制病原体定植,还能抑制癌细胞发挥细胞毒性作用,调节致癌物质代谢,并保护 DNA 免受氧化损伤等。Wang 等[47]的研究表明,阴道乳杆菌上清液对宫颈癌细胞有抑制作用,且呈剂量依赖,其可能机制是降低 HPV16 型病毒 E6、E7 基因及细胞周期基因 CDK2、cyclinA 的表达,抑制 P21 基因表达。陈婉珍等[48]对 1 412 例患者进行 HPV 及阴道微生态检测,发现乳杆菌(革兰氏阳性大肠杆菌)的数量与 HPV 的感染呈负相关;Palma 等[49]的研究表明,长期使用阴道乳杆菌的人群总 HPV 清除率较未使用者高约 3 倍,说明乳杆菌具有抗 HPV 作用。

3.4 生物学治疗

目前 HPV 感染的生物学治疗主要是接种 HPV 疫苗。HPV 疫苗的研究主要针对高危型 HPV,如何改善免疫源性及提供细胞免疫和体液免疫是 HPV 生物学治疗的研究热点[50]。目前 HPV 疫苗分为预防性疫苗和治疗性疫苗,预防性疫苗主要有 3 组病毒蛋白可诱导机体产生有效的免疫应答:①病毒癌基因 E6 和 E7,两者可在宫颈癌中持续表达;②早期蛋白 E1、E2、E4 和 E5;③病毒衣壳蛋白 L1 和 L2,可表达于上皮基底层[51],预防性疫苗主要应用于预防首次感染,但对已感染 HPV 及患宫颈癌的女性无效[52]。治疗性疫苗包括活载体类疫苗(细菌载体疫苗和病毒载体疫苗)、蛋白多肽类疫苗(蛋白类疫苗和肽类疫苗)、核酸类疫苗(DNA 疫苗和 RNA 疫苗)及全细胞类疫苗(树突状细胞类疫苗和肿瘤细胞类疫苗)。治疗性疫苗的作用机制:①刺激细胞免疫应答以清除感染的病毒或已变异的细胞;②诱导强烈的细胞免疫和体液免疫应答;③激活先天性和适应性免疫;④编码优化的 HPV E6 和 E7 蛋白抗原(E6 和 E7 蛋白是有效的免疫抗原和肿瘤排斥抗原,可经过结构改造,去除转化活性,保留抗原性,作为治疗性疫苗的免疫抗原)[53]。目前治疗性 HPV 疫苗各有优点和局限性,其抗肿瘤功效还需进一步验证[54]。此外,由于生产的原因,这些治疗性疫苗价格昂贵,宫颈癌负担较重的发展中国家人群获得较为困难[55]。

4 总结与展望

HPV 感染宿主的过程中,由于机体免疫系统具有自动清除 HPV 的功能,病毒颗粒可随脱落的细胞碎屑排出体外,该过程诱发宫颈病变或病变进展的风险极低。80% 的女性存在 HPV 一过性感染的迹象,持续时间为 6 ~14 个月。约 17% 的女性会发展为高度鳞状上皮内病变或侵袭性宫颈癌。因此,干预持续性感染应尽可能杀灭游离态 HPV,以降低持续性感染的风险[56]。目前,业内对于 HPV 感染后是否需要治疗仍存在争议,但对于持续性高危型 HPV 感染应该进行干预已达成共识[57]。HPV 感染的治疗方法众多,对于未合并宫颈病变的 HPV 感染仍以药物治疗为主。由于药物种类繁多,目前尚无特效药或公认的治疗药物及治疗方案,且未形成系统的理论与方法体系,导致临床治疗较为混乱,因此,探寻药物治疗 HPV 感染的理论与方法体系,规范 HPV 的药物治疗,不但是临床治疗的需要,也是对 WHO 提出的到 2030 年全球基本消除宫颈癌宏伟目标的重要补充。

由于治疗 HPV 感染的药物几乎均为阴道给药,而长期阴道给药可能会改变阴道微环境,造成阴道微生态失调,导致患者出现各种阴道炎,进而降低患者的治疗依从性,甚至中断治疗,影响治疗效果。而乳杆菌作为阴道微生态调节剂,可有效修复或维持因治疗 HPV

感染而导致的阴道微生态失调。因此,利用乳杆菌兼具抗 HPV 和维持修复阴道微生态作用的双重效果,再协同其他抗 HPV 药物,就可能起到协同增效的作用而提高依从性。基于这种思路,团队提出了基于分层/分级治疗思想的“乳杆菌三方案”治疗持续性 HPV 感染,一线方案:乳杆菌联合免疫调节剂类药物;二线方案:乳杆菌联合配体-受体类药物;三线方案:乳杆菌联合基因治疗类药物。从已经获得的研究数据来看,联合方案较单一方案具有更好的治疗效果和依从性;方案升级也能产生更好的治疗增益现象,表明“乳杆菌三方案”的思路与方法是可行的。目前,“乳杆菌三方案”的相关研究正在进行中。

[参考文献]

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

[2] De Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e180-e190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.

[3] Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis[J]. Lancet Glob Health, 2020, 8(2): e191-e203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.

[4] Scarth JA, Patterson MR, Morgan EL, et al. The human papillomavirus oncoproteins: a review of the host pathways targeted on the road to transformation[J]. J Gen Virol, 2021, 102(3): 001540. doi: 10.1099/jgv.0.001540.

[5] Dong Z, Hu R, Du Y, et al. Immunodiagnosis and immunotherapeutics based on human papillomavirus for HPV-induced cancers[J]. Front Immunol, 2020, 11: 586796. doi: 10.3389/fimmu.2020.586796.

[6] Lee SJ, Yang A, WU TC, et al. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research[J]. J Gynecol Oncol, 2016, 27(5): e51. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e51.

[7] Paolini F, Amici C, Carosi M, et al. Intrabodies targeting human papillomavirus 16 E6 and E7 oncoproteins for therapy of established HPV-associated tumors[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 37. doi: 10.1186/s13046-021-01841-w.

[8] Jamal A, Shahid I, Naveed Shahid M, et al. Human papillomavirus, microRNA and their role in cervical cancer progression, diagnosis and treatment response: a comprehensive review[J]. Pak J Biol Sci, 2020, 23(8): 977-988. doi: 10.3923/pjbs.2020.977.988.

[9] Basu P, Taghavi K, Hu SY, et al. Management of cervical premalignant lesions[J]. Curr Probl Cancer, 2018, 42(2): 129-136. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.01.010.

[10] Baser E, Ozgu E, Erkilinc S, et al. Risk factors for human papillomavirus persistence among women undergoing cold-knife conization for treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 125(3): 275-278. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.12.012.

[11] 屈蓝燕. 宫颈冷刀锥切术与全子宫切除术治疗 HSIL 术后 HPV 转归的临床对照研究[D]. 宜昌:三峡大学,2021.

[12] Ding J, Xu H, Xia L, et al. Comparison of monopolar electrosurgical conization and the loop electrosurgical excision procedure in the management of high-grade squamous intraepithelial lesion[J]. Front Surg, 2021, 8: 721545. doi: 10.3389/fsurg.2021.721545.

[13] Wu J, Jia Y, Luo M, et al. Analysis of residual/recurrent disease and its risk factors after loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Gynecol Obstet Invest, 2016, 81(4): 296-301. doi: 10.1159/000437423.

[14] 王宁宁,花茂方. 子宫颈环形电切术及冷刀锥切术治疗宫颈上皮内瘤变 2~3 级效果比较[J]. 江苏大学学报(医学版),2014,24(4):355-358. doi:10.13312/j.issn.1671-7783.y140130.

[15] Larsen MB, Mikkelsen EM, Jeppesen U, et al. The influence of total hysterectomy in a cervical cancer screening population: a register-based cross-sectional study[J]. BMC Health Serv Res, 2017, 17(1): 423. doi: 10.1186/s12913-017-2371-4.

[16] Nazari Z, Torabizadeh G, Khalilian A, et al. Is cryotherapy effective in all women with low-grade cervical intraepithelial neoplasia? [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(12): 4211-4218. doi: 10.26355/eurrev_202106_26126.

[17] 曹 欢,李 咏. 与 CO2 冷冻治疗宫颈上皮内瘤变伴 HPV 感染疗效相关的影响因素分析[J]. 传染病信息,2019,32(6):545-547. doi:10.3969/j.issn.1007-8134.2019.06.016.

[18] 崔怡琼,王 丽. 冷冻联合干扰素治疗宫颈炎合并 HPV 感染 118 例疗效观察[J]. 医学临床研究,2018,35(11):2262-2264. doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2018.11.071.

[19] 梁雪丽. 冷冻联合干扰素治疗宫颈炎合并 HPV 感染的疗效分析[J]. 中国现代药物应用,2021,15(14):176-178. doi:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2021.14.067.

[20] Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): CD001318. doi: 10.1002/14651858.CD001318.pub3.

[21] 李海燕,张 翠,赵梦鸥. 曦曦爱 HPV-1 抑菌凝胶联合 CO2 激光治疗女性外阴尖锐湿疣的效果研究[J]. 河北医药,2021,43(18):2793-2796. doi:10.3969/j.issn.1002-7386.2021.18.017.

[22] 何东红,刘 娟,李凌云. 5-α 氨基酮戊酸光动力疗法治疗宫颈高危型 HPV 持续感染的疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(16):1756-1758. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2022.16.020.

[23] Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, et al. Photodynamic therapy-mechanisms, photosensitizers and combinations[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1098-1107. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.049.

[24] 蔡 巧. 光动力治疗 CINI 级合并持续性 HR-HPV 感染患者的临床分析[D]. 苏州:苏州大学,2021.

[25] 王阳阳,张云凤,牟婧祎,等. 二氧化碳激光与光动力治疗阴道上皮内瘤变患者的临床疗效对比分析[J]. 实用妇产科杂志,2022,38(7):520-524.

[26] Brace CL. Microwave ablation technology: what every user should know[J]. Curr Probl Diagn Radiol, 2009, 38(2): 61-67. doi: 10.1067/j.cpradiol.2007.08.011.

[27] 郭贺征,石晓琳,刘振国,等. 保妇康栓联合微波治疗宫颈炎合并 HPV 感染对 HPV 转阴率和炎症因子水平的影响[J]. 医学临床研究,2020,37(9):1387-1389. doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2020.09.034.

[28] 刘金美,刘敬华. 慢性宫颈炎合并高危型 HPV 感染患者采取重组人干扰素 α2a 栓剂联合微波治疗效果[J]. 东方药膳,2021(24):12.
[29] Kim YS. Advances in MR image-guided high-intensity focused ultrasound therapy[J]. Int J Hyperthermia,2015,31(3):225 - 232. doi:10.3109/02656736.2014.976773.
[30] 牟 燕,刘晓芳,许温馨,等. 聚焦超声对宫颈持续高危型 HPV 感染治疗的疗效研究[J]. 重庆医学,2019,48(2):281 - 284. doi:10.3969/j.issn.1671 - 8348.2019.02.026.
[31] 林 琳,傅亚均. 宫颈上皮内瘤变Ⅰ级合并高危型 HPV 感染行宫颈环形电切术与聚焦超声治疗的疗效对比[J]. 传染病信息,2018,31(4):368 - 371. doi:10.3969/j.issn.1007 - 8134.2018.04.017.
[32] Kuroda K,Azuma K,Mori T,et al. The safety and anti-tumor effects of ozonated water in vivo[J]. Int J Mol Sci,2015,16(10):25108 - 25120. doi:10.3390/ijms161025108.
[33] Peirone C, Mestre VF, Medeiros-Fonseca B, et al. Ozone therapy prevents the onset of dysplasia in HPV16-transgenic mice:a pre-clinical efficacy and safety analysis[J]. Biomed Pharmacother,2018,104:275 - 279. doi:10.1016/j.biopha.2018.05.018.
[34] 张小松,赵更力,董 燕,等. 臭氧液对宫颈人乳头状瘤病毒感染的清除作用研究[J]. 生殖医学杂志,2016,25(3):273 - 276. doi:10.3969/j.issn.1004 - 3845.2016.3.015.
[35] Tirone NR, Campos CG, Ferreira K, et al. Pathways of IFN-alpha activation in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN)[J]. Rev Bras Ginecol Obstet,2021,43(9):682 - 689. doi:10.1055/s - 0041 - 1735301.
[36] 王秀娟. 重组人干扰素 α-2b 阴道泡腾胶囊联合乳酸菌阴道胶囊治疗宫颈 HPV 感染的疗效[J]. 河北医学,2021,27(4):678 - 682. doi:10.3969/j.issn.1006 - 6233.2021.04.032.
[37] 王 璐,周怀君. 重组人干扰素联合保妇康栓治疗宫颈高危型 HPV 感染的疗效[J]. 中国血液流变学杂志,2021,31(1):90 - 93. doi:10.3969/j.issn.1009 - 881X.2021.01.021.
[38] 刘莲慧,秦文敏,张莹雪,等. 派特灵治疗高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染疗效的 Meta 分析[J]. 中草药,2021,52(22):6928 - 6938. doi:10.7501/j.issn.0253 - 2670.2021.22.019.
[39] 唐宇星,王 敏,张诗敏,等. 不同药物对高危型 HPV 持续感染及宫颈癌前病变合并高危型 HPV 感染的临床疗效对比研究[J]. 实用药物与临床,2022,25(5):385 - 391. doi:10.14053/j.cnki.ppcr.202205001.
[40] 周英敏. Gaea(该亚)研究——瑞琳他抗医用 HPV 复合功能性凝胶治疗 HPV 感染合并宫颈炎以及妇科疾病的临床疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(92):72. doi:10.3877/j.issn.2095 - 8242.2018.92.057.
[41] 李利霖. 瑞琳他抗 IgY 多克隆抗体复合植酸铜功能性凝胶联合物理治疗高危 HPV 感染合并 CIN 的临床疗效分析[J]. 医药前沿,2019,9(2):123 - 124. doi:10.3969/j.issn.2095 - 1752.2019.02.094.
[42] 何 晶,张 烽,朱佳尔. 抗 HPV 生物蛋白敷料与重组人干扰素 α-2b 凝胶治疗高危型 HPV 感染的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(3):403 - 408. doi:10.11816/cn.ni.2020 - 190229.
[43] 马 莉,郭思宏,朱博熠,等. 宫颈冷刀锥切术联合抗 HPV 生物蛋白敷料治疗 HSIL 合并高危型 HPV 感染的临床效果研究[J]. 实用肿瘤学杂志,2021,35(5):426 - 430. doi:10.11904/j.issn.1002 - 3070.2021.05.007.
[44] Yang Y,Meng YL,Duan SM,et al. REBACIN® as a noninvasive clinical intervention for high-risk human papillomavirus persistent infection[J]. Int J Cancer,2019,145(10):2712 - 2719. doi:10.1002/ijc.32344.
[45] Wang F,Liu R,Ma Y,et al. Case report:noninvasive clinical intervention of REBACIN® on histologic regression of high grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Front Med (Lausanne),2021,8:627355. doi:10.3389/fmed.2021.627355.
[46] Tachedjian G,Aldunate M,Bradshaw CS,et al. The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health[J]. Res Microbiol,2017,168(9/10):782 - 792. doi:10.1016/j.resmic.2017.04.001.
[47] Wang KD,Xu DJ,Wang BY,et al. Inhibitory effect of vaginal lactobacillus supernatants on cervical cancer cells[J]. Probiotics Antimicrob Proteins,2018,10(2):236 - 242. doi:10.1007/s12602 - 017 - 9339 - x.
[48] 陈婉珍,吴林玲,闫 颖. 人乳头瘤病毒(HPV)感染与阴道微生态的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志,2017,29(7):832 - 834. doi:10.13381/j.cnki.cjm.201707021.
[49] Palma E,Recine N,Domenici L,et al. Long-term Lactobacillus rhamnosus BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem:a promising solution against HPV-infection[J]. BMC Infect Dis,2018,18(1):13. doi:10.1186/s12879 - 017 - 2938 - z.
[50] Garbuglia AR,Lapa D,Sias C,et al. The use of both therapeutic and prophylactic vaccines in the therapy of papillomavirus disease[J]. Front Immunol,2020,11:188. doi:10.3389/fimmu.2020.00188.
[51] Wang R,Pan W,Jin L,et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer:opportunity and challenge[J]. Cancer Lett,2020,471:88 - 102. doi:10.1016/j.canlet.2019.11.039.
[52] 赵 爽,赵方辉. HPV 治疗性疫苗研究进展[J]. 中华预防医学杂志,2018,52(5):556 - 560. doi:10.3760/cma.j.issn.0253 - 9624.2018.05.017.
[53] Clark KT, Trimble CL. Current status of therapeutic HPV vaccines[J]. Gynecol Oncol,2020,156(2):503 - 510. doi:10.1016/j.ygyno.2019.12.017.
[54] Yang A, Farmer E, Wu TC, et al. Perspectives for therapeutic HPV vaccine development[J]. J Biomed Sci,2016,23(1):75. doi:10.1186/s12929 - 016 - 0293 - 9.
[55] Chabeda A, Yanez R, Lamprecht R, et al. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases[J]. Papillomavirus Res,2018,5:46 - 58. doi:10.1016/j.pvr.2017.12.006.
[56] Ramberg I, Toft PB, Georgsen JB, et al. Conjunctival intraepithelial neoplasia and carcinoma:distinct clinical and histological features in relation to human papilloma virus status[J]. Br J Ophthalmol,2021,105(6):878 - 883. doi:10.1136/bjophthalmol - 2019 - 315011.
[57] de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2018,47:2 - 13. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.

(编辑:龙小芬)