

健脾利湿解毒汤联合匹多莫德治疗宫颈低级别鳞状上皮内病变合并人乳头瘤病毒高危型感染的临床研究

卞荣芳¹, 陆卉¹, 张丽丽², 郭炳麟¹

(1. 盐城市第一人民医院, 江苏 盐城 224005; 2. 盐城市妇幼保健院, 江苏 盐城 224002)

摘要:目的 探讨健脾利湿解毒汤联合匹多莫德治疗宫颈低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL)合并人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)高危型感染的临床效果。方法 纳入2022年1月—2023年9月医院收治的LSIL合并HPV高危型感染130例。依据计算机随机数字表法分成两组,每组65例。对照组采用匹多莫德治疗,观察组采用匹多莫德联合健脾利湿解毒汤治疗。连续治疗3个月。比较两组治疗总有效率,对比治疗前后中医证候积分、血清炎症因子水平[高敏C反应蛋白(hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-12(interleukin, IL)-12、(tumor necrosis factor, TNF- α)]及病毒载量变化。结果 治疗后:①观察组总有效率93.85%,高于对照组81.54% ($\chi^2=4.561, P=0.033$);②观察组带下、阴部瘙痒、身疲乏力、浮肿、便溏中医证候积分均低于对照组[(1.13 \pm 0.13) vs. (2.05 \pm 0.16), (1.09 \pm 0.11) vs. (1.65 \pm 0.15), (1.01 \pm 0.19) vs. (1.66 \pm 0.22), (0.68 \pm 0.17) vs. (1.13 \pm 0.19), (0.89 \pm 0.18) vs. (1.38 \pm 0.14)] ($t=35.979\sim 17.324$, 均 $P<0.01$)。③观察组血清TNF- α 、hs-CRP水平均低于对照组[(1.13 \pm 0.36) vs. (1.72 \pm 0.41), (2.19 \pm 0.45) vs. (4.24 \pm 0.87)] ($t=8.718\sim 16.874$, 均 $P<0.01$),血清IL-18水平高于对照组[(16.52 \pm 5.03) vs. (14.25 \pm 5.16)] ($t=-2.540, P=0.006$)。④观察组复发率4.61%(3/65)低于对照组16.92%(11/65);组间比较显著差异统计学意义($\chi^2=5.123, P=0.024$);观察组HPV病毒载量低于对照组[(1.85 \pm 0.59) vs. (2.73 \pm 0.65)] ($t=-8.082, P<0.01$),转阴率高于对照组(69.23%/43.08%) ($\chi^2=9.029, P=0.003$)。结论 健脾利湿解毒汤联合匹多莫德治疗LSIL合并HPV高危型感染效果确切,可恢复患者机体免疫炎症平衡状态,减少HPV病毒载量。

关键词:健脾利湿解毒汤;匹多莫德;人乳头瘤病毒;宫颈低级别鳞状上皮内病变;高危型

中图分类号:R271.1

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2025)12-0236-04

Clinical Study of Jianpi Lishi Jiedu Decoction (健脾利湿解毒汤) Combined with Pidotimod in Treatment of Cervical Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Complicated with High-Risk HPV Infection

BIAN Rongfang¹, LU Hui¹, ZHANG Lili², GUO Binglin¹

(1. Yancheng First People's Hospital, Yancheng 224005, Jiangsu, China;

2. Yancheng Maternal and Child Health Care Hospital, Yancheng 224002, Jiangsu, China)

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Jianpi Lishi Jiedu Decoction (健脾利湿解毒汤) combined with pidotimod in the treatment of low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) of the cervix combined with high-risk human papillomavirus (HPV) infection. Methods A total of 130 cases of LSIL complicated with high-risk HPV infection admitted to the hospital from January 2022 to September 2023 were included and divided into two groups using the computer random number table method, with 65 cases in each group. The control group was treated with pidotimod, while the observation group was treated with Jianpi Lishi Jiedu Decoction on the basis of the control group. The treatment lasted for 3 months. The clinical efficacy of two groups, the traditional Chinese medicine syndrome score and serum inflammatory factor levels [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-12 (IL-12) and tumor necrosis factor α (TNF- α)] and changes in viral load were compared. Results ①The total effective rate of the observation group was 93.85%, which was higher than that (81.54%) of the control group ($\chi^2=4.561, P=0.033$). ②The difference in traditional Chinese medicine syndrome scores for vaginal discharge, itching, fatigue, edema and loose stools in the observation group was lower than that in the control group [(1.13 \pm 0.13) points vs. (2.05 \pm 0.16) points, (1.09 \pm 0.11) points vs. (1.65 \pm 0.15) points, (1.01 \pm 0.19) points vs. (1.66 \pm 0.22) points, (0.68 \pm 0.17) points vs. (1.13 \pm 0.19) points, (0.89 \pm 0.18) points vs. (1.38 \pm 0.14) points] ($t=35.979\sim 17.324$, all $P<0.01$). ③The serum levels of TNF- α and hs-CRP of the observation group were all lower than those of the control group [(1.13 \pm 0.36) pg/mL vs. (1.72 \pm 0.41) pg/mL, (2.19 \pm 0.45) mg/L vs. (4.24 \pm 0.87) mg/L] ($t=8.718\sim 16.874$, all $P<0.01$), and the serum IL-12 levels were higher than the control group [(16.52 \pm 5.03) pg/mL vs. (14.25 \pm 5.16) pg/mL] ($t=-2.540, P=0.006$). ④The recurrence rate [4.61% (3/65)] in the observation group was significantly lower than that [16.92% (11/65)] in the control group ($\chi^2=5.123, P=0.024$). The HPV viral load in the observation group was lower than

基金项目:江苏省科技计划项目(Z2023015)

作者简介:卞荣芳(1974-),女,江苏盐城人,副主任医师,学士,研究方向:临床妇科。

that in the control group [(1.85 ± 0.59) Igcopies/mL vs. (2.73 ± 0.65) Igcopies/mL] ($t = -8.082, P < 0.01$), and the seroconversion rate was higher than that in the control group (69.23% vs. 43.08%) ($\chi^2 = 9.029, P = 0.003$). **Conclusion** The combination of Jianpi Lishi Jiedu Decoction and pidotimod in the treatment of LSIL complicated with high-risk HPV infection has a definite therapeutic effect. It can restore the patient's immune inflammatory balance and reduce the HPV viral load.

Keywords: Jianpi Lishi Jiedu Decoction (健脾利湿解毒汤); pidotimod; human papillomavirus; low grade squamous intraepithelial lesions of the cervix; high risk type

国际癌症研究中心 2020 数据库显示^[1], 2020 年, 世界范围内宫颈癌新发病例 604 127 例, 较 2018 年新增加 3.5 万, 宫颈癌死亡病例 341 831 例, 较 2018 年新增加 3.1 万^[2]。2016 年, 宫颈癌位居中国女性癌症发病谱第 6 位, 新发病例数为 32 087 例, 严重危害妇女健康^[3]。宫颈低级别鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesions, LSIL) 与人乳头瘤病毒 (Human papilloma virus, HPV) 高危型感染均为宫颈癌变的诱发因素, 而 LSIL 与 HPV 感染之间也存在密切的关系^[4-6]。因此, 有效治疗 HPV 感染极为重要。干扰素 $\alpha-2b$ 虽可增强细胞对 HPV 的抵御能力, 但其清除效果有限, 而且在机体存在免疫失衡的情况下, 可导致机体不当免疫应答, 致使免疫力降低^[7]。匹多莫德为提升免疫力的新兴药物, 可改善中性粒细胞与巨噬细胞的吞噬活性、趋化性, 增加辅助性 T 细胞与抑制性 T 细胞 (Th 细胞/Ts 细胞) 的比值, 激活机体免疫细胞活性^[8-9]。近年来中药以其抗病毒、下调炎症因子水平、免疫促进、抗增殖等多途径靶点作用在宫颈癌救治中发挥重要作用, 中西医结合的方案在多种疾病救治中优势互补、协同增效, 或成为宫颈癌防治的新途径。本研究观察健脾利湿解毒汤联合匹多莫德治疗 LSIL 合并 HPV 高危型感染患者的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选时间为 2022 年 1 月—2023 年 9 月, 选择我院肿瘤内科收治的 130 例 LSIL 合并 HPV 高危型感染患者。根据随机数字表法分成两组, 各 65 例。对照组年龄 25 ~ 50 (38.21 ± 6.37) 岁; 婚姻状况: 已婚 47 例, 未婚 18 例; 分娩次数 0 ~ 3 (2.28 ± 0.73) 年。观察组年龄 25 ~ 50 (37.99 ± 6.42) 岁; 婚姻状况: 已婚 50 例, 未婚 15 例; 分娩次数 0 ~ 3 (2.39 ± 0.68) 年。两组一般资料比较, 无显著性差异 (P 均 > 0.05), 临床可比。纳入标准: ①符合《妇产科学》中 LSIL、HPV 高危型感染的标准; ②符合中医脾虚湿盛的分型标准; ③年龄 25 ~ 50 岁; ④未对匹多莫德、健脾利湿解毒汤方剂中所含成分过敏; ⑤患者签署知情同意条款。排除标准: ①TCT 检查为恶性病变; ②合并呼吸、消化、循环等系统严重疾病者; ③妊娠期/哺乳期/月经期的女性; ④阴道前后壁膨出、阴道炎等; ⑤患有免疫系统疾病者。

1.2 方法 全部入组对象在研究期间内均应用避孕套避免交叉传染。对照组病人应用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 治疗, 在停经后 3 d, 于睡前将凝胶剂置于阴道后穹窿处, 1 次/d; 匹多莫德口服溶液 (江苏吴中医药集团有限公司苏州制药厂, 国药准字 H20030463) 治疗, 2 支/次, 2 次/d。观察组在对照组基础上加用健脾利湿解毒汤治疗, 药用: 生薏苡仁 15 g, 黄芪 15 g, 山药 15 g, 茯苓 15 g, 芡实 15 g, 白术 12 g, 党参 10 g, 黄柏 10 g, 当归 10 g, 焦苍术 10 g, 炒山栀 10 g, 贯众 10 g, 龙胆草 9 g。根据患者病情随证加减, 均为配方颗粒, 免煎, 每次 1 剂, 每日 2 次。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标 ①比较两组临床疗效。参考文献^[10]制定标准, 治疗 3 个月第 1 ~ 2 d 评价。治愈: 带下、瘙痒、身疲等症状完全消失, 宫颈光滑; 显效: 带下、瘙痒、身疲等基本好转, 病灶减少 > 50%; 有效: 带下、瘙痒、身疲等部分缓解, 病灶减少 ≤

50%; 无效: 未达到上述标准。②中医证候积分: 参照文献^[10], 于治疗前后分别记录两组患者带下、阴部瘙痒、身疲乏力、浮肿、便溏证候, 运用等级症状积分法, 重 (计 3 分)、中 (计 2 分)、轻 (1 分)、无 (计 0 分)。③血清炎症指标变化: 以治疗前、治疗 3 个月后评价, 抽取两组病人的空腹条件下肘静脉血 5 mL (3000 r/min, 10 min), 保留上清液 -70℃ 储存待测, 运用酶联免疫吸附法测定血清中 (tumor necrosis factor, TNF) - α 、超敏 C 反应蛋白 (hyper-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 及白细胞介素 (interleukin, IL) - 12 水平。④病毒载量变化及转阴率: 按照上述观察时间点, 取病人宫颈分泌物, 以荧光定量法测定 HPV 病毒载量, 并采用 2 代基因杂交捕捉技术测定 HPV 的转阴率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 软件, 计量资料正态分布/非正态分布转化后均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 进行 t 检验; 计数资料进行 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。观察组总有效率 93.85%, 高于对照组 81.54% ($\chi^2 = 4.561, P = 0.033$)。

表 1 两组 LSIL 合并 HPV 高危型感染患者临床疗效对比

单位: 例 (%)

| 组别 | 例数 | 治愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效 |
|------------|----|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|
| 对照组 | 65 | 27(41.54) | 20(30.77) | 6(9.23) | 12(18.46) | 53(81.54) |
| 观察组 | 65 | 35(53.85) | 22(33.85) | 4(6.15) | 4(6.15) | 61(93.85) |
| χ^2 值 | | | | | | 4.561 |
| P 值 | | | | | | 0.033 |

2.2 两组中医证候积分差值比较 见表 2。观察组治疗后中医证候积分的差值均高于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组患者带下、阴部瘙痒、身疲乏力、浮肿、便溏证候积分均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且观察组治疗后带下、阴部瘙痒、身疲乏力、浮肿、便溏证候均高于对照组 ($P < 0.01$)。

表 2 两组 LSIL 合并 HPV 高危型感染患者中医证候积分对比 ($\bar{x} \pm s$)

单位: 分

| 组别 | 例数 | 时间点 | 带下 | 阴部瘙痒 | 身疲乏力 | 浮肿 | 便溏 |
|-------|----|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 65 | 治疗前 | 2.64 ± 0.24 | 2.36 ± 0.21 | 2.14 ± 0.31 | 1.95 ± 0.20 | 2.15 ± 0.20 |
| | | 治疗后 | 2.05 ± 0.16 ^a | 1.65 ± 0.15 ^a | 1.66 ± 0.22 ^a | 1.13 ± 0.19 ^a | 1.38 ± 0.14 ^a |
| 观察组 | 65 | 治疗前 | 2.58 ± 0.25 | 2.40 ± 0.22 | 2.16 ± 0.33 | 1.98 ± 0.22 | 2.11 ± 0.23 |
| | | 治疗后 | 1.13 ± 0.13 ^a | 1.09 ± 0.11 ^a | 1.01 ± 0.19 ^a | 0.68 ± 0.17 ^a | 0.89 ± 0.18 ^a |
| t 值 | | | 35.979 | 24.272 | 18.028 | 13.049 | 17.324 |
| P 值 | | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注: a 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; t 值 P 值为治疗后组间比较。

2.3 两组治疗前后血清炎症指标水平比较 见表 3。治疗后, 两组病人血清 TNF - α 、hs - CRP 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 血清 IL - 12 水平较治疗前升高 ($P < 0.05$); 观察组治疗后血清 TNF - α 、hs - CRP 水平均低于对照组, 血清 IL - 12 水平高于对照组 ($P < 0.01$)。

2.4 两组 HPV 病毒载量变化及转阴率对比 见表 4。治疗后, 两组 HPV 病毒载量均较治疗前降低 (均 $P < 0.05$); 且观察

表3 两组LSIL合并HPV高危型感染患者治疗前后血清TNF- α 、IL-12、hs-CRP水平对比($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | TNF- α /(pg/mL) | | IL-12/(pg/mL) | | hs-CRP/(mg/L) | |
|------------|----|------------------------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组 | 65 | 2.26 \pm 0.35 ^a | 1.72 \pm 0.41 ^a | 10.93 \pm 3.24 | 14.25 \pm 5.16 ^a | 6.51 \pm 1.18 | 4.24 \pm 0.87 ^a |
| 观察组 | 65 | 2.31 \pm 0.40 ^a | 1.13 \pm 0.36 ^a | 10.28 \pm 3.17 | 16.52 \pm 5.03 ^a | 6.47 \pm 1.33 | 2.19 \pm 0.45 ^a |
| <i>t</i> 值 | | -0.758 | 8.718 | 1.156 | -2.540 | 0.181 | 16.874 |
| <i>P</i> 值 | | 0.225 | <0.001 | 0.125 | 0.006 | 0.428 | <0.001 |

注:a与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

表4 两组LSIL合并HPV高危型感染患者HPV病毒载量变化及转阴率对比

| 组别 | 例数 | HPV病毒载量(Igcopies/mL) | | 转阴率/(%) |
|------------|----|----------------------|------------------------------|------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | |
| 对照组 | 65 | 4.02 \pm 1.01 | 2.73 \pm 0.65 ^a | 45(69.23) |
| 观察组 | 65 | 3.96 \pm 0.97 | 1.85 \pm 0.59 ^a | 28(43.08) |
| 统计值 | | <i>t</i> = 0.345 | <i>t</i> = 8.082 | $\chi^2 = 9.029$ |
| <i>P</i> 值 | | 0.365 | <0.001 | 0.003 |

注:a与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

组HPV病毒载量低于对照组,转阴率较对照组高(均 $P < 0.01$)。

2.5 复发情况 治疗后随访6个月,两组患者均完成随访,无脱落。其中观察组复发3例,复发率为4.61%(3/65),对照组复发11例,复发率为16.92%(11/65);组间比较显著差异统计学意义($\chi^2 = 5.123, P = 0.024$)。

2.6 两组不良反应观察 治疗期间两组实验室常规指标无显著异常,也未见明显的不良反应发生。

3 讨论

近年来,宫颈疾病的患病率不断增加,通常患LSIL后会自行消失,但一旦合并高危型HPV感染后,其病变及宫颈癌的患病风险大大增加,故临床对于该类患者群体,应及早实施干预,促进HPV转阴,降低或阻止病情进展,避免宫颈癌的发生,从而更好地改善患者预后^[11-13]。目前,西医多采用重组人干扰素 $\alpha 2b$ 治疗,干扰素 $\alpha 2b$ 能激活抗病毒基因,增强机体细胞对HPV的抵御能力,但临床实践中仍有约30%的患者疗效不显著或复发率高^[14-15]。报道显示^[16-17],机体免疫功能在HPV感染转阴中起决定性作用,免疫功能强大,90%的病人在感染HPV后可自行转阴。而干扰素 $\alpha 2b$ 在机体免疫功能异常的环境中,还可能会诱发机体不适当的免疫应答,进而对机体免疫功能产生破坏作用,不利于患者免疫力的提升。匹多莫德对非特异性、特异性免疫反应均能够发挥较强的促进作用^[18],在清除宫颈HPV16/18型感染中可发挥显著作用。故目前临床多采用二者联合治疗,虽较单一一种药物疗效有较大提升,但复发率仍较高。

中医理论认为,“带下病”是由于脾失健运、外感湿热邪毒、水湿内生、瘀阻胞脉所致。多为本虚标实之证,需以健脾益气、清热除湿之法治疗^[19-21]。健脾利湿解毒汤由生薏苡仁、山药、党参、芡实、黄柏等13味中药组成,其中党参味甘,性平,可健脾益气、益肺、养血,黄芪味甘、微温,可补气固表、托毒排脓,二者合为君药,可健脾益气固表^[22]。生薏苡仁味甘淡、微寒,可健脾补肺、清热、渗湿利水^[23],薏苡仁丙酮提取物、薏苡仁酯均可通过不同途径抑制宫颈癌细胞的生长,同时薏苡仁油还可提高荷瘤机体的免疫功能^[24-25]。芡实味甘、涩、性平,可益肾固精、补脾止泻、祛湿止带,茯苓味甘、淡,性平,归心、肺、脾、肾经,可利水渗湿、健脾安神,且杨广等^[26]研究显示,茯苓可上调PTEN蛋白的表达,抑制宫颈癌细胞的增殖;山药味甘、性平,

归脾、肺、肾经,可益气养阴、补脾肺肾、生津,焦苍术相比苍术辛烈之性大减,以固肠止泻为主、兼具燥湿补脾,上述6药为臣药,可提高君药健脾益气之效,还可祛湿止带。黄柏味苦、性寒,可清热燥湿,泻火除蒸,解毒疗疮,龙胆草大苦大寒,清热燥湿,泻肝胆火,二者合用清热燥湿之效更强,贯众微寒、味苦,可清热解毒、杀虫止血,炒山栀味甘、性寒,可清热解毒、祛火、散血化瘀,白术“中药四君子之一”性温,味甘,归脾、胃经,可健脾补气、利水燥湿止汗,且研究显示^[27],白术可治疗宫颈HPV感染。上述5药为佐药,可健脾、清热解毒。当归味甘、性温,可补血活血,化瘀止痛,为使药,且现代药理研究显示^[28],当归多糖可通过调节p38信号通路的活性,下调MMP-2和MMP-9的表达,进而抑制宫颈癌Hela细胞生长、迁移和侵袭。

上述药物合用兼具健脾益气、清热解毒、除湿止带的作用。本研究显示,治疗3个月后,观察组总有效率为93.85%,高于对照组81.54%($P < 0.05$),观察组治疗后带下、阴部瘙痒、身疲乏力、浮肿、便溏证候均高于对照组($P < 0.01$),表明健脾利湿解毒汤联合匹多莫德治疗LSIL合并HPV高危型感染患者,可更大程度改善患者的临床症状,提高治疗效果。

有报道显示^[29-31],炎症因子失衡在HPV感染及宫颈癌进程中起关键作用。TNF- α 是典型的炎症因子之一,可通过与靶细胞膜上TNF受体结合,实现其细胞毒性及免疫调节等生理功能^[32]。hs-CRP是全身炎症反应的急性蛋白,其过高表达表明机体发生感染^[33]。且常金凤等^[34]报道显示,hs-CRP水平高、TNF- α 水平高为诱发HPV感染的高危因素。IL-12具有多种生物学效应,其中与人体抗病毒免疫反应激活密切相关^[35-37]。本研究显示,观察组治疗后血清TNF- α 、hs-CRP水平均低于对照组,血清IL-12水平高于对照组($P < 0.01$)。表明健脾利湿解毒汤联合匹多莫德治疗LSIL合并HPV高危型感染患者,有助于调节炎症因子水平,恢复免疫炎症平衡状态,进而促进疾病康复。分析可能是由于健脾利湿解毒汤方中多种药物均具有抗炎免疫调节作用,其中山药中有效成分山药皂素、黏液蛋白、多糖等可发挥抗炎、抗氧化等多种生物学活性;而茯苓中的有效成分芍药苷、丹皮酚、苦杏仁苷能够下调宫颈组织中一氧化氮、丙二醛含量,进而减轻炎症反应;党参多糖通过阻断Toll样受体4/核因子-KB通路进而发挥抗炎作用,同时白术、龙胆草、党参、芡实、黄柏等现代药理活性中亦可发挥抗炎效用。故健脾利湿解毒汤可通过多种途径发挥调节免疫炎症状态的作用。

HPV感染后可诱发多种生殖系统组织的良、恶性改变,LSIL病人存在HPV(高危型)阳性后,可延长LSIL的病程,增加癌变的风险^[38-39]。此次报道表明,观察组HPV载量较对照组明显下降,且其转阴率达69.23%,显著升高,说明健脾利湿解毒汤辅助治疗可加快LSIL合并高危型HPV阳性患者HPV的清除速率,加速其转阴。

综上所述,健脾利湿解毒汤联合匹多莫德治疗LSIL合并HPV高危型感染的效果确切,能够加速患者症状的改善,恢复

机体免疫炎症平衡状态,减少 HPV 病毒载量,提升 HPV 转阴率,且安全性高。但本研究仍有一定的不足,如纳入对象人数较少,未进行长期随访,未来考虑增加样本量、延长随访时间深入探讨健脾利湿解毒汤联合匹多莫德在 LSIL 合并 HPV 高危型感染中的应用。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] 徐婷婷,詹行天,贺小宁,等. “一带一路”沿线国家宫颈癌流行病学负担现状分析[J]. 中国公共卫生, 2023, 39(10):1311-1314.
- [3] 蔡会龙,原伟光. 全球及我国宫颈癌流行现状及防治策略[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(1):90-93.
- [4] GUO C, QU X, TANG X, et al. Spatiotemporally deciphering the mysterious mechanism of persistent HPV-induced malignant transition and immune remodelling from HPV-infected normal cervix, precancer to cervical cancer: Integrating single-cell RNA-sequencing and spatial transcriptome[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(3):e1219.
- [5] GARDELLA B, DOMINONI M, PASQUALI M F, et al. Low-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN1) evolution: analysis of opportunistic preventive vaccination role[J]. Vaccines (Basel), 2023, 11(2):284.
- [6] 安明霞,丁晓楠,赵粉琴. 阴道菌群与高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的相关性研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(5):45-47.
- [7] 元丁,李红梅,任玥,等. 消疣汤联合重组人干扰素 α -2b凝胶治疗宫颈HR-HPV病毒持续感染的回顾性分析及对HPV E6/E7病毒的影响[J]. 中医学报, 2023, 51(2):78-83.
- [8] 高珍珍,李卫平,张晓莉,等. 人干扰素阴道泡腾片联合匹多莫德治疗宫颈HPV感染的临床效果[J]. 武警医学, 2022, 33(7):556-559.
- [9] 温柳演,吴伟棋,杨娟等. 电灼联合斑蝥素治疗对尖锐湿疣患者疗效分析及皮损HPV6/11型DNA载量的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(10):74-76.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:54-66.
- [11] 张艳,杜然,张娴,等. 光动力治疗宫颈环形电切术后宫颈低级别鳞状上皮内病变合并高危型人乳头瘤病毒感染的疗效分析[J]. 中国医师杂志, 2023, 25(9):1377-1380.
- [12] 周秋兰,喻晓秋,舒小荣,等. 高危HPV感染患者应用重组人干扰素 α -2b注射液联合保妇康栓的应用效果[J]. 河北医药, 2023, 45(21):3283-3285, 3289.
- [13] ALBUQUERQUE A, STOCKDALE C K, HELLER D, et al. Vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions and cancer as a risk factor for anal cancer: a review[J]. J Low Genit Tract Dis, 2022, 26(1):32-37.
- [14] 王燕,潘一红,张颖. 重组人干扰素 α -2b阴道泡腾胶囊治疗生殖道HR-HPV感染50例临床观察及护理[J]. 中国现代医生, 2019, 57(14):162-165.
- [15] 付青,薛鸿涛,任敏. 重组人干扰素 α 2b凝胶联合LEEP刀宫颈锥切术对宫颈上皮内瘤样病变合并HPV感染患者免疫功能及炎症指标的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(4):110-113.
- [16] 岳帆,侯向萍,敏敏,等. 6620例已婚妇女HPV感染现状及影响因素分析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(3):512-515, 520.
- [17] 付泉,王蓉,陈智慧,等. 宫颈感染HPV患者相关免疫指标水平的变化及意义[J]. 国际病毒学杂志, 2022, 29(6):492-495.
- [18] 周益菊. 人干扰素阴道泡腾片联合匹多莫德治疗宫颈HPV感染患者的效果[J]. 母婴世界, 2023(18):82-84.
- [19] 杨婷婷,吴葵花. 祛湿解毒汤联合熏洗I号方治疗宫颈炎症伴HPV感染的疗效及对病毒载量的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(9):175-178.
- [20] 张文瑜,詹明洁,施晓娟. 宋氏健脾止带方治疗脾虚型带下病疗效及对阴道微环境的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8):233-235.
- [21] 韩艳梅,邵爱霞,王彦. 健脾止带方治疗脾虚型非炎症性带下病临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(29):3264-3266, 3270.
- [22] 王涵焱,曲润敏,金琦,等. 国医大师孙光荣运用“子母方”治疗带下病用药规律分析[J]. 中医药导报, 2023, 29(10):99-103.
- [23] 张明发,沈雅琴. 薏苡仁的生殖系统和抗性器官肿瘤药理作用研究进展[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3):309-312.
- [24] 高凤兰. 薏苡仁提取物对围手术期宫颈癌组织Langerhans细胞的影响[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(3):553-554.
- [25] 蒋袁园,黄永洁,吴亚琴,等. 自拟清热调血汤对湿热蕴结型宫颈炎合并HPV感染的疗效以及外周血Th17、Treg细胞的调节作用[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(2):135-138.
- [26] 杨广,罗利平. 桂枝茯苓丸对宫颈癌细胞生物学行为的影响及作用机制[J]. 四川中医, 2021, 39(4):54-57.
- [27] 杜丽华. 中药内服、外用联合西药治疗宫颈人乳头瘤病毒感染50例[J]. 中医研究, 2018, 31(5):14-16.
- [28] 唐治蓉,龙琼先,刘欣雅,等. 当归多糖通过调节p38通路抑制宫颈癌Hela细胞生长、迁移和侵袭[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(3):332-337.
- [29] 田丽,刘京,李艳青,等. 完带汤加减对HPV感染合并低度宫颈上皮内瘤变患者疾病转归及局部炎症的影响[J]. 陕西中医, 2023, 44(1):33-36.
- [30] 余晓凤,曹德琦,徐晓明,等. 宫颈高危型HPV感染者外周血T细胞亚群及其免疫因子变化分析[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(6):669-673.
- [31] 刘瑾,陈雨,陈远群,等. 宫颈HPV感染者T淋巴细胞亚群、炎症因子水平变化分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(8):1270-1273.
- [32] 许啸声,赵荣,冯炜炜,等. 雌激素补充治疗对绝经后高危型HPV感染女性阴道菌群及局部免疫的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2024, 44(2):116-122.
- [33] 蒋贵林,安晓青,余文婷,等. 湿解毒止带方治疗慢性宫颈炎伴HPV感染的临床疗效及对血清hs-CRP、TNF- α 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11):14-17.
- [34] 常金凤,马成,田玉霞,等. 莱芜地区就诊妇女HPV感染现状与危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(23):3625-3629.
- [35] 马艳芬,毕颖,陈艳玲. 重组人IFN α 2b凝胶联合冷冻治疗老年慢性宫颈炎合并HPV感染的临床疗效及对IL-12、IFN- γ 、IL-4、IL-10水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(8):1872-1875.
- [36] 刘菲,李肖甫,王蕊杰,等. 阴道IL-2、IL-12、IFN- γ 、sIgA的表达及微生物与HPV感染的关系[J]. 病毒学报, 2022, 38(2):348-353.
- [37] 申鑫鑫,豆贝贝,滑天,等. 高危型HPV16感染阴道灌洗液中TNF- α 及IL-12和IL-10表达与宫颈上皮内瘤变级别的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(9):1419-1422.
- [38] 吴宜豫. 重组人干扰素 α -2b凝胶治疗宫颈低级别鳞状上皮内病变合并HPV高危型感染的临床疗效[J]. 滨州医学院学报, 2023, 46(1):46-48.
- [39] 陈思思,王慧芳,姜丽,等. 基因甲基化在子宫颈癌筛查及管理中的应用进展[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(7):514-517.