

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.23.012

抗 HPV 生物凝胶敷料治疗慢性宫颈炎伴持续性 HPV 感染疗效 及对患者疼痛与炎症因子表达的影响*

姚 艳 黄 琦 方秀丽 商 晶 黄秀敏[△]

(厦门大学附属中山医院 / 福建医科大学附属教学医院妇产科 福建 厦门 361004)

摘要 目的:评价抗 HPV 生物凝胶敷料治疗慢性宫颈炎伴持续性人乳头瘤病毒(HPV)感染的疗效,并分析对患者疼痛与炎症因子的影响。**方法:**选入 2020 年 5 月~2022 年 3 月我院收治的慢性宫颈炎伴持续性 HPV 感染患者 156 例,随机分为对照组和观察组,每组 78 例,其中对照组予以保妇康栓治疗,观察组应用抗 HPV 生物凝胶敷料治疗。评价两组的临床疗效、HPV 转阴率、患者疼痛程度、炎症因子水平等指标,并进行统计比较。**结果:**治疗前,两组各项指标无明显差异($P>0.05$);治疗后,观察组疼痛 VAS 评分显著低于对照组($P<0.05$);观察组治疗后阴道灌洗液肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-6 和 IL-4 水平低于对照组($P<0.05$), γ -干扰素(IFN- γ)水平高于对照组($P<0.05$);观察组治疗后病毒载量较对照组低,HPV 转阴率较对照组高($P<0.05$);观察组治疗总有效率 96.15%,显著高于对照组的 80.77%($P<0.05$)。**结论:**抗 HPV 生物凝胶敷料治疗慢性宫颈炎伴持续性 HPV 感染疗效肯定,可有效缓解疼痛症状,提高 HPV 转阴率,改善宫颈局部炎症状态,提升临床疗效,且安全性良好,具有临床推广价值。

关键词:慢性宫颈炎;持续性 HPV 感染;抗 HPV 生物凝胶敷料

中图分类号:R711.74 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)23-4461-04

Effect of Anti HPV Biological Gel Dressing on Chronic Cervicitis with Persistent HPV Infection and Its Effect on Pain and Inflammatory Factors Expression*

YAO Yan, HUANG Qi, FANG Xiu-li, SHANG Jing, HUANG Xiu-min[△]

(Department of obstetrics and gynecology, Affiliated Zhongshan Hospital of Xiamen University/Teaching Hospital of Fujian Medical University, Xiamen, Fujian, 361004, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy of anti HPV biological gel dressing in the treatment of chronic cervicitis with persistent human papillomavirus (HPV) infection and analyze the impact of pain and inflammatory factors on patients. **Methods:** 156 patients with chronic cervicitis and persistent HPV infection admitted to our hospital from May 2020 to March 2022 were randomly divided into the Matched group and the observation group, 78 cases in each group. The matched group was treated with Bao Fukang suppository, and the observation group was treated with anti HPV biological gel dressing. The clinical efficacy, HPV negative conversion rate, pain degree and inflammatory factor level of the two groups were compared. **Results:** Before treatment, there was no difference between the two groups ($P>0.05$). Post-treatment, the VAS score of pain in the observation group was lower than that in the Matched group ($P<0.05$). The levels of TNF- α , hsCRP, IL-6 and IL-4 in vaginal lavage fluid after treatment in the observation group were lower than those in the matched group ($P<0.05$), the level of IFN- γ was higher than that in the matched group ($P<0.05$). The observation group had lower viral load and higher HPV negative conversion rate than the matched group after treatment ($P<0.05$). The total effective rate of observation group was 96.15%, higher than that of matched group 80.77% ($P<0.05$). **Conclusion:** Anti HPV biological gel dressing is effective in treating chronic cervicitis and persistent HPV infection. It can effectively relieve pain symptoms, improve the negative rate of HPV, improve the local inflammatory state of the cervix, and improve the clinical efficacy. It is safe and has the value of clinical promotion.

Key words: Chronic cervicitis; Persistent HPV infection; Anti HPV biological gel dressing

Chinese Library Classification(CLC): R711.74 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)23-4461-04

前言

慢性宫颈炎是一种发病率较高的妇科疾病,主要由分娩、流产、性生活不洁、手术损伤宫颈等原因导致病原体侵入引起

* 基金项目:福建省 2019 年自然科学基金项目(2019J01557)

作者简介:姚艳(1977-),女,硕士,副主任医师,研究方向:宫颈疾病诊治,电话:15359862086,E-mail:pyo06062@163.com

[△] 通讯作者:黄秀敏(1969-),硕士,主任医师,研究方向:妇科肿瘤和宫颈疾病诊治,电话:13779960598,E-mail:pyo06062@163.com

(收稿日期:2022-04-28 接受日期:2022-05-23)

感染所致,其病理分类包括慢性宫颈管粘膜炎、子宫颈息肉和子宫颈肥大,大多数病患无明显症状,在体检时发现其出现宫颈肥大、糜烂或息肉,但仍有部分患者表现出外阴瘙痒、接触性出血、腹痛、尿频尿痛等症状,且有易复发、迁延难愈的特点,给患者的身心健康、日常生活、工作带来极大的影响^[12]。慢性宫颈炎常伴随人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)感染,虽然大多数 HPV 感染可自行转阴,但需要 6~24 个月甚至更久的时间,而且少数持续性 HPV 会持续存在于宫颈,此类持续感染不仅会加速慢性宫颈炎进展,还可能诱发宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN),增加宫颈癌(Cervical carcinoma, CC)的发生几率^[3,4]。因此,重视对慢性宫颈炎伴持续性 HPV 感染的治疗,对于改善患者预后具有重要意义。目前,对于该病的治疗,临床上尚无统一规范的方案,主要以药物治疗为主,以往常用的保妇康栓虽在抗菌、抗炎及止痒方面的作用突出,但抗病毒效果有限,而抗 HPV 生物凝胶敷料的出现使得这一问题得到了突破^[5,6]。在此背景下,本研究探讨了抗 HPV 生物凝胶敷料治疗慢性宫颈炎伴持续性 HPV 感染的疗效,并分析其对患者疼痛与炎症因子的影响,旨在为临床合理用药提供一定思路。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选入 2020 年 5 月~2022 年 3 月收治的慢性宫颈炎伴持续性 HPV 感染患者 156 例,随机分为对照组和观察组,每组 78 例,其中对照组患者年龄 26~51 岁,平均年龄(39.80±5.79)岁;病程 5~26 个月,平均(15.76±4.31)个月;病变类型:单纯型 28 例,颗粒型 30 例,乳头型 20 例。观察组患者年龄 24~53 岁,平均年龄(40.06±5.85)岁;病程 7~25 个月,平均(15.50±4.46)个月;病变类型:单纯型 29 例,颗粒型 31 例,乳头型 18 例。两组一般资料之间无明显差异($P>0.05$)。

纳入标准:符合《妇产科学》中慢性宫颈炎的相关诊断标准^[7],并经常规、临床病理、阴道镜等检查明确诊断;HPV 感染持续一年以上;宫颈液基薄层细胞学检查未见异常;非妊娠期育龄女性,短期内无生育要求;排除支原体、衣原体感染慢性宫颈炎患者;患者对本研究知情同意。

排除标准:患有霉菌或滴虫性阴道病、性传播疾病、CIN 及 CC;有内科慢性疾病、免疫系统疾病等合并症;近期接受抗炎、抗病毒等相关治疗;过敏体质或对本研究所用药物过敏;精神异常、依从性差等影响疗效判定者。

1.2 治疗方法

对照组:予以保妇康栓治疗,具体方法:月经干净后 3 d 开始用药,每晚睡前清洁外阴后将一枚保妇康栓(海南碧凯药业有限公司,国药准字 Z46020058)置于阴道深部,1 次/d,2 周为 1 疗程。

观察组:应用抗 HPV 生物凝胶敷料(湖南特瑞精密医疗器械有限公司,湘械注准 20212141987)治疗,具体方法:月经干净 3 d 后开始用药,每晚睡前清洁外阴,取自然平卧位,膝盖弯曲,采用推注的给药方式。打开铝箔,取出给凝胶器,去掉其前端帽,从给凝胶器后端放入推杆后慢慢插入阴道达阴道后穹窿深部宫颈处,将辅料推至宫颈,1 次 1 支,隔日 1 次,10 次为 1 疗程。

两组均连续治疗 3 个疗程,用药期间禁性生活,停药后 3 个月内性生活使用避孕套,以免交叉感染。

1.3 观察指标

1.3.1 一般情况 疗程结束后,复查阴道镜及阴道分泌物,了解宫颈接触性出血、阴道清洁度等情况。

1.3.2 疼痛程度 应用视觉模拟评分法(Visual analogue scales, VAS)^[8],采用游动标尺,人为标明 0~10,患者依据疼痛标出相应位置,数字大小与疼痛成正比。

1.3.3 宫颈局部炎症因子 患者取膀胱截石位,并对外阴进行常规消毒,窥阴器暴露宫颈,对宫颈口及宫颈表面进行生理盐水的冲洗,收集灌洗液,常规离心取上清,采用 ELISA 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)检测肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(High sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素(Interleukin -6, IL-6)、IL-4 和 γ -干扰素(Interferon γ , IFN- γ),检测设备全自动酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司,RT-6500)。

1.3.4 HPV 病毒载量、转阴率及疗效判定^[9] 于治疗后计算两组 HPV 病毒载量、转阴率及疗效。于宫颈口内,将采样刷头同一方向转 3~5 圈,停留 10 s,然后取出将其置于专用小瓶内,封盖,并且于 4℃ 冰箱保存待检。采用 HC-II 技术检测 HR-HPV,原理为:基因杂交、信号放大,可同时检测 13 种-HPV(包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68 型)标本的相对荧光光度值与阳性定标域值的比值即为 HR-HPV 载量,阴性: <1 ,阳性: ≥ 1 。

疗效判定标准:(1)痊愈:HPV 转阴,即 HPV-DNA 载量不足 1.0 pg/mL;(2)显效:HPV-DNA 载量较治疗前减少 2/3 以上;(3)有效:HPV-DNA 载量减少 1/3~2/3;(4)无效:HPV-DNA 载量减少不足 1/3。

1.3.5 不良反应 统计不良反应情况

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0,检验标准 $\alpha=0.05$;患者平均年龄、疼痛 VAS 评分、炎症因子水平等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,HPV 转阴率、治疗总有效率等计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后疼痛程度比较

两组治疗后疼痛 VAS 评分均较治疗前下降,而观察组下降幅度更大($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组宫颈局部炎症因子水平比较

治疗前,两组各炎症因子水平无差异($P>0.05$),治疗后,观察组阴道灌洗液 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 和 IL-4 水平较对照组低,IFN- γ 水平较对照组高($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组 HPV 病毒载量、转阴率比较

观察组治疗后病毒载量较对照组低,HPV 转阴率较对照组高($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组治疗效果比较

观察组治疗总有效率较对照组高($P<0.05$),见表 4。

2.5 不良反应情况

治疗期间,两组血尿常规及肝肾功能均无明显异常,部分患者出现用药部位瘙痒、外阴疼痛、白带异常、腰腹酸痛等症状,但均为轻症,继续用药后上述症状均消失。

表 1 治疗前后疼痛 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)Table 1 Comparison of pain VAS scores pretherapy and post-treatment ($\bar{x} \pm s$, points)

Groups	Pretherapy	Post-treatment
Matched group (n=78)	5.36 $\pm$ 1.04	1.16 $\pm$ 0.50 [#]
Observation group (n=78)	5.41 $\pm$ 1.12 [*]	0.84 $\pm$ 0.32 ^{*#}

Note: Compared with the matched group, ^{*} $P < 0.05$, compared with pretherapy, [#] $P < 0.05$, the same below.

表 2 治疗前后宫颈局部炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of cervical local inflammatory factors pretherapy and post-treatment ($\bar{x} \pm s$)

Indexs	Observation time	Matched group (n=78)	Observation group (n=78)
TNF- α (pg/mL)	Pretherapy	1.51 $\pm$ 0.25	1.49 $\pm$ 0.27
	Post-treatment	1.02 $\pm$ 0.21 [#]	0.58 $\pm$ 0.17 ^{*#}
hs-CRP(mg/L)	Pretherapy	3.15 $\pm$ 0.70	3.11 $\pm$ 0.85
	Post-treatment	1.83 $\pm$ 0.58 [#]	1.12 $\pm$ 0.43 ^{*#}
IL-6(pg/mL)	Pretherapy	10.39 $\pm$ 1.85	10.50 $\pm$ 2.02
	Post-treatment	5.81 $\pm$ 0.97 [#]	5.13 $\pm$ 0.74 ^{*#}
IL-4(pg/mL)	Pretherapy	103.91 $\pm$ 25.57	104.08 $\pm$ 24.12
	Post-treatment	85.36 $\pm$ 20.90 [#]	70.70 $\pm$ 19.35 ^{*#}
IFN- γ (pg/mL)	Pretherapy	6.24 $\pm$ 2.85	6.18 $\pm$ 2.91
	Post-treatment	10.68 $\pm$ 3.04 [#]	12.03 $\pm$ 3.12 ^{*#}

表 3 两组 HPV 病毒载量、转阴率比较[n(%)]

Table 3 Comparison of HPV viral load and negative conversion rate between the two groups [n (%)]

Groups	Viral load(10 ⁶)	Negative conversion rate (%)
Matched group (n=78)	2.21 $\pm$ 1.05	34(43.59)
Observation group (n=78)	0.85 $\pm$ 0.21 [*]	61(78.21) [*]

表 4 治疗效果比较[n(%)]

Table 4 Comparison of therapeutic effects [n (%)]

Groups	Cure	Excellent	Valid	Invalid	Total effective rate (%)
Matched group (n=78)	23(29.49)	28(35.90)	12(15.38)	15(19.23)	80.77
Observation group (n=78)	35(44.87)	26(33.33)	14(17.95)	3(3.85)	96.15 [*]

3 讨论

慢性宫颈炎患者轻者可出现白带增多、异味、接触性出血、外阴瘙痒或不适等,若炎症上行扩散,亦可引起腰骶部或下腹部隐痛等症状,严重影响患者生活质量^[10-12]。近些年,因自然环境、社会的变化、性传播疾病蔓延等因素的影响,慢性宫颈炎发病率呈上升趋势,从而越来越多的受到人们的关注^[13]。目前,该病的病因及发病机制尚未完全阐明,但多数学者认为宫颈 HPV 感染与其发生、发展息息相关,二者相互作用^[14]。慢性宫颈炎的炎性创面被发现是 HPV 进入细胞的最佳通道,增加 HPV 感染几率,并易使感染迁延难愈;而 HPV 感染亦是导致慢性宫颈炎的重要因素,而且持续感染的 HPV 作用于未成熟化生的鳞状上皮细胞导致细胞增生异常、分化等,使得宫颈由慢性炎症逐渐向 CIN 甚至 CC 发展^[15,16]。因此,及时、有效地治疗慢性

宫颈炎伴持续性 HPV 感染对于阻止宫颈病变的进一步发展、降低 CC 发生率具有重要意义。

目前,临床治疗宫颈持续性 HPV 感染多采用慢性宫颈炎治疗时常用的药物,如保妇康栓,该药物属于中药栓剂,主要成分为莪术油、冰片等,莪术油在机体内的代谢产物有类固醇激素样作用,对细菌、病毒等多种病原微生物具有强效灭活与抑制作用^[17,18];而冰片有较强的消肿止痛、清热散毒、杀菌止痒之效,且冰片具挥发性,经阴道给药后可均匀分布于阴道壁及宫颈表面,提高治疗效果、促进损伤修复,继而改善炎症反应^[19]。此外,中药药性温和,对机体刺激小,而因有莪术油使用普遍气味较大,患者接受度较低,部分慢性宫颈炎患者使用后仍有疼痛不适症状,伴外阴瘙痒,但阴道分泌物减少、接触性出血改善。本研究中,观察组疼痛 VAS 评分显著低于对照组;而观察组治疗后病毒载量较对照组低,HPV 转阴率较对照组高;观察

组治疗总有效率高于对照组。提示与保妇康栓相比,抗 HPV 生物凝胶敷料在改善慢性宫颈炎伴持续性 HPV 感染患者的疼痛症状、HPV 转阴率及宫颈炎治疗效果方面更具优势,究其原因,保妇康栓虽在一定程度上对 HPV 感染有抑制作用,但不能清除原有的感染组织,单一治疗无法起到令人满意的效果,且易导致用药部位灼热感、疼痛、瘙痒、红肿、皮疹、过敏等。而抗 HPV 生物凝胶敷料是一种新的抗 HPV 试剂,其主要成分包括 β -葡聚糖、卡波姆及相应敷料。 β -葡聚糖的有效成分活性多糖,可通过与病毒受体结合,抑制病毒对细胞的吸附作用,发挥抗病毒效果;对于已经被病毒感染的细胞,活性多糖可通过与病毒中包膜糖蛋白结合,封闭其与细胞受体结合的部位,从而切断病毒对细胞的吸附;同时,活性多糖可扰乱病毒中蛋白的离子通道,抑制 RNA 聚合酶活性,干扰病毒 mRNA 转录,促使 HPV 失活^[20-22]。而失活的 HPV 由胶状卡波姆吸附、包裹后排出体外,有利于降低机体内 HPV 病毒载量进而减轻 HPV 感染,加速创面的修复^[23]。

本研究结果表明,观察组治疗后阴道灌洗液 TNF- α 、hs-CRP、IL-6 和 IL-4 水平明显低于对照组($P<0.05$),IFN- γ 水平显著高于对照组($P<0.05$)。该结果与钟云岚等人^[24]以及 Gupta S 等人^[25]的研究结果具有相似性。分析可知:炎症因子介导的炎症反应是细胞内最常见的过程,也是慢性宫颈炎的发病基础;而 HPV 免疫逃逸和持续感染的主要原因之一是生殖道局部免疫微环境异常^[26]。当 HPV 感染时,会传播至宿主细胞,持续进行复制转录,并聚集于细胞核内,对细胞进行感染,且随着病情的发展,子宫颈糜烂面积增大,HPV 体内含量逐渐升高。此时机体会存在辅助性 T 淋巴细胞(Th)1 免疫应答受损、Th1/Th2 比例出现失衡且逐步向 Th2 偏移,最终导致免疫抑制^[27]。IFN- γ 对于正常细胞转化为肿瘤细胞具有控制作用,被发现是较为突出的 Th1 型免疫调节细胞因子,与此相反的是,IL-4 对于肿瘤细胞生长具有促进作用,可单独维持 Th2 细胞增殖分泌^[28,29]。使用抗 HPV 生物凝胶敷料,可抑制病毒增殖提高病毒清除率,缓解宫颈局部炎症状态、改善免疫微环境^[30]。本研究存在一定不足,如样本量较小,研究结果可能存在偏倚,且观察时间较短,对于远期疗效及安全性的评价缺乏有力证据。因此,确切结论还需进一步研究证实。

综上所述,抗 HPV 生物凝胶敷料治疗慢性宫颈炎伴持续性 HPV 感染疗效肯定,可有效缓解疼痛症状,提高 HPV 转阴率,改善宫颈局部炎症状态,提升临床疗效,且安全性良好,可将其作为慢性宫颈炎伴持续性 HPV 感染的有效辅助治疗手段。

参考文献(References)

- [1] 王亚男,胡萃,刘双.保妇康栓在慢性宫颈炎合并 HPV 持续感染治疗中的效果分析[J].检验医学与临床,2021,18(18):3
- [2] Hester EE, Middleman AB. A Clinical Conundrum: Chronic Cervicitis [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2019, 32(3): 342-344
- [3] Ara R, Khatun S, Pervin S, et al. Role of molecular biomarker human papilloma virus (HPV) E6 oncoprotein in cervical cancer screening [J]. Gynecol Oncol, 2020, 158(3): 590-596
- [4] Han L, Husaiyin S, Zhao F, et al. Clinical Value of Human Papillomavirus E6/E7 mRNA Detection in Screening for Cervical Cancer in Women Positive for Human Papillomavirus DNA or [J]. Clin Lab, 2018, 64(9): 1363-1371
- [5] He YH, Su RJ, Zheng J. Detection of DKK-1 gene methylation in exfoliated cells of cervical squamous cell carcinoma and its relationship with high risk HPV infection [J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 304(3): 743-750
- [6] Zhang Y, Wang J, Zhang R, et al. Application Value of Detection of High-Risk HPV Infection in Early Cervical Cancer Patients in Disease Diagnosis and Prognosis Evaluation [J]. Clin Lab, 2020, 66 (12): 158-162
- [7] 王泽华.妇产科学(第5版)[M].北京:人民卫生出版社,2004
- [8] Jang A H, Smk A, Dong H, et al. Validity and reliability of itch assessment scales for chronic pruritus in adults: A prospective multicenter study[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 82(1): 80-86
- [9] Matsuzaki H, Makiyama K, Hirai R, et al. Multi-Year Effect of Human Papillomavirus Vaccination on Recurrent Respiratory Papillomatosis [J]. Laryngoscope, 2020, 130(2): 442-447
- [10] Ma F, Liu J, Lv X, et al. Characterization of allergic inflammation in chronic uterine cervicitis[J]. Clin Exp Immunol, 2021, 207(1): 44-52
- [11] Dehon PM, Hagensee ME, Sutton KJ, et al. Histological Evidence of Chronic Mycoplasma genitalium-Induced Cervicitis in HIV-Infected Women: A Retrospective Cohort Study[J]. J Infect Dis, 2016, 213(1): 1828-1835
- [12] Önal ZE, Soydan L, Karadaş B, et al. Management of chronic cervical lymphadenopathy in children[J]. Minerva Pediatr (Torino), 2021, 73 (2): 167-172
- [13] Liu L, Wang D, Dong H, et al. Characteristics of carcinogenic HPV genotypes in North China Plain and the association with cervical lesions[J]. Medicine, 2019, 98(37): e17087
- [14] Ding X, Liu Z, Su J, et al. Human papillomavirus type-specific prevalence in women referred for colposcopic examination in Beijing [J]. J Med Virol, 2015, 86(11): 1937-1943
- [15] SYH A, RR A, CA Feng, et al. Outcomes in women with biopsy-confirmed cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or normal cervix and related cofactors: A 15-year population-based cohort study from China - ScienceDirect[J]. Gynecol Oncol, 2020, 156(3): 616-623
- [16] Bertoli H K, Thomsen L T, Iftner T, et al. Risk of vulvar, vaginal and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: A population-based prospective cohort study[J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(2): 456-462
- [17] Li T, Niu X, Zhang X, et al. Baofukang suppository promotes the repair of vaginal epithelial cells in response to Candida albicans [J]. AMB Express, 2016, 6(1): 109
- [18] 周江乐.保妇康栓与重组人干扰素- α 2b 凝胶联用对宫颈 HPV 感染患者的临床疗效及其对 HPV 转阴的影响[J].抗感染药学,2020,17(3):3
- [19] Kulkarni M, Sawant N, Kolapkar A, et al. Borneol: a Promising Monoterpenoid in Enhancing Drug Delivery Across Various Physiological Barriers[J]. AAPS PharmSciTech, 2021, 22(4): 145
- [20] 陈红霞,周文蕾.3种药物治疗宫颈上皮内瘤变患者高危 HPV 感染的比较[J].东南大学学报:医学版,2021,40(1):100-102
- [21] Moga MA, Dima L, Balan A, et al. Are Bioactive Molecules from Seaweeds a Novel and Challenging Option for the Prevention of HPV Infection and Cervical Cancer Therapy?[J]. -A Review. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 629

- [18] 邓之婧,陈家欢,黄志明,等. 二氢杨梅素对小鼠局灶性脑缺血再灌注损伤炎症反应的影响 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(11): 973-975
- [19] 鄢午龙,张艳明,傅燕飞,等. 超声造影评估脑梗死患者颈动脉滋养血管新生的特点[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(12): 827-830
- [20] 刘鹏,张敬伟,王尚珍. 瑞舒伐他汀联合盐酸小檗碱对急性缺血性脑梗死患者相关指标的影响[J]. 中国药房, 2017, 28(24): 3383-3386
- [21] 柴美静,王欢,李迎,等. 小檗碱对脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性及血清基质金属蛋白酶-9和氧化低密度脂蛋白的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(5): 47-53
- [22] 陈春花,胡琴,杨磊,等. 小檗碱对局部脑缺血组织中 HIF-1 α 表达的影响[J]. 解剖学报, 2007, 38(4): 394-399
- [23] Yang J, Yan H, Li S, et al. Berberine Ameliorates MCAO Induced Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury via Activation of the BD-NF-TrkB-PI3K/Akt Signaling Pathway [J]. Neurochem Res, 2018, 43(3): 702-710
- [24] Zhang C, Li C, Chen S, et al. Berberine protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in PC12 cells and zebrafish through hormetic mechanisms involving PI3K/AKT/Bcl-2 and Nrf2/HO-1 pathways[J]. Redox Biol, 2017, 11: 1-11
- [25] 孙胜男,刘欣,佟苗苗,等. 小檗碱对 H₂O₂ 损伤大鼠神经干细胞增殖的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(5): 60-64
- [26] 马历历,李浩,孙立明,等. 黄芪总黄酮对脑缺血再灌注损伤大鼠氧化应激、炎症、凋亡的影响[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1811-1815
- [27] 赵军,武月娥,张健敏,等. 银杏叶提取物对脑缺血再灌注损伤模型大鼠氧化应激和炎症的治疗作用[J]. 包头医学院学报, 2019, 35(1): 61-63, 92
- [28] Sheldon RA, Lee CL, Jiang X, et al Hypoxic preconditioning protection is eliminated in HIF-1 α knockout mice subjected to neonatal hypoxia-ischemia[J]. Pediatr Res, 2014, 76(1): 46-53
- [29] 郭银玲. 小檗碱对脑出血大鼠脑水肿和血肿周围脑组织中 HIF-1 α 、VEGF 表达水平的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(7): 54-57
- [30] 曹辉琼,蔡清红. 缺氧诱导因子-1 α 及血管内皮生长因子的表达与胃癌血管生成的关系[J]. 吉林医学, 2020, 41(1): 184-185
- [31] 李军涛,张恒伟,郭旭辉,等. 合并糖尿病的乳腺癌组织中缺氧诱导因子-1 α 的表达及其与微血管生成的关系[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(4): 252-255

(上接第 4464 页)

- [22] Lavitola G, Corte L D, Rosa N D, et al. Effects on Vaginal Microbiota Restoration and Cervical Epithelialization in Positive HPV Patients Undergoing Vaginal Treatment with Carboxy-Methyl-Beta-Glucan[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020(3b): 1-8
- [23] Guo X, Qiu L, Wang Y, et al. A randomized open-label clinical trial of an anti-HPV biological dressing (JB01-BD) administered intravaginally to treat high-risk HPV infection[J]. Microbes Infect, 2016, 18(2): 148-152
- [24] 钟云岚,沈伟生,殷华芳,等. 健脾解毒方联合保妇康栓对宫颈 HPV 感染患者免疫功能及血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 67(12): 78-80
- [25] Gupta S, Kumar P, Das BC. HPV: Molecular pathways and targets[J]. Curr Probl Cancer, 2018, 42(2): 161-174
- [26] Egloff C, Mergui JL, Uzan C, et al. Prise en charge des lésions cervicales HPV induites chez les patientes immunodéprimées - Revue de la littérature [Management of HPV-induced cervical lesions in immunosuppressed patients - Review of the literature][J]. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2022, 50(1): 82-92
- [27] Wei Lin, Hua-Ling Zhang, Zhao-Yuan Niu, et al. The disease stage-associated imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg in uterine cervical cancer patients and their recovery with the reduction of tumor burden[J]. BMC women's health, 2020, 20(1): 126
- [28] Kaliyamurthi S, Selvaraj G, Kaushik AC, et al. Designing of CD8⁺ and CD8⁺-overlapped CD4⁺ epitope vaccine by targeting late and early proteins of human papillomavirus[J]. Biologics, 2018, 12(1): 107-125
- [29] Bermúdez-Morales VH, Fierros-Zarate G, García-Meléndrez C, et al. In vivo Antitumor Effect of an HPV-specific Promoter driving IL-12 Expression in an HPV 16-positive Murine Model of Cervical Cancer [J]. J Cancer, 2016, 7(14): 1950-1959
- [30] Liu H, Zhou S, Liu J, et al. Lirilumab and Avelumab Enhance Anti-HPV+ Cervical Cancer Activity of Natural Killer Cells via Vav1-Dependent NF- κ B Disinhibition [J]. Front Oncol, 2022, 12(1): 747482