

宫颈人乳头瘤病毒感染治疗方法研究进展

徐帅师¹, 聂文佳², 张咏梅^{2*}

(1. 邢台市第三医院, 邢台 054000; 2. 河北省人民医院, 石家庄 050051)



开放科学
(OSID)

摘要:人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)感染所致宫颈疾病是常见的性传播疾病之一,也是导致宫颈癌发生的重要危险因素。目前尚无特异有效的临床治疗手段,针对HPV感染所致宫颈疾病治疗策略的研究和应用是世界范围内迫切需要解决的重要问题。本文针对宫颈HPV感染治疗策略从手术治疗、物理治疗、药物治疗(包括西药和中药)和免疫治疗四方面的研究进展进行综述。

关键词:宫颈癌;人乳头瘤病毒(HPV);治疗方法

中图分类号:R711.74 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8721(2021)03-0740-08

DOI:10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003903

人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)感染所致宫颈疾病是常见的性传播疾病。HPV是一种小型环状DNA病毒,目前已检测出200多种型别。宫颈HPV感染与年龄相关,高峰年龄为15~25岁,通常没有明显临床表现,多为亚临床型,现有多种检测方法,例如用分子生物技术检测HPV的DNA、RNA、抗体等^[1]。多数宫颈HPV感染是一过性的,可不引起任何病变,也可引起良性病变和癌前病变^[2],高危型HPV持续感染可能造成宫颈癌^[3]。宫颈癌是全球妇女第四大最常见的癌症,在低收入和中等收入国家中,宫颈癌的发病率和死亡率均较高^[4]。近年来,通过HPV疫苗接种进行的一级预防以及宫颈癌筛查和管理建议的推广使HPV感染所导致宫颈疾病的患病率有所下降^[5]。然而即使在发达国家,宫颈癌仍然是一个重要的公共卫生问题^[6]。基于疾病进展特点,宫颈HPV感染引发的负担不容小觑。本文旨在对目前临床应用的从宫颈HPV感染后到宫颈癌各个阶段的治疗方法进行总结,以期帮助临床选择合适的治疗手段。

1 手术治疗

1.1 宫颈锥切术(Conization of uterine cervix)

宫颈锥切术是妇产科切除子宫颈的一种手术,将子宫颈阴道部及子宫颈管由外向内作锥状切除。

收稿日期:2019-05-28; 接受日期:2019-07-01

基金项目:河北省中医药管理局科研项目(项目号:2018066),题目:阴道蒲公英浸膏治疗人乳头瘤病毒的疗效观察

作者简介:徐帅师(1993-),女,硕士研究生,从事药学研究,E-mail:1099059145@qq.com

*通讯作者:张咏梅(1967-),女,主任药师,教授,硕士生导师,从事临床药学研究,E-mail:1023645358@qq.com

既可做病理检查,用于确诊宫颈的病变;又可作为治疗方法,切除病变部分并清除HPV感染^[7]。早期是通过解剖刀进行的,优点是切缘清晰,利于病理检查。缺点是需要住院和麻醉,手术时间长,术中容易多量出血。如今,子宫颈环行电切术(Loop electrosurgical excision procedure, LEEP)得到广泛开展,是治疗宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasias, CIN)最常用的方法^[8],优点是简便易行、安全无痛、不需要住院、手术时间短,仅需要5~10min左右。LEEP刀技术能减少组织破损,同时切除病灶组织精确,这大大降低了疾病复发率,弥补传统治疗反复发作、久治不愈等缺陷^[9]。缺点是妊娠妇女是否可以进行锥切尚存在争议^[10]。适用于宫颈鳞状上皮细胞高度病变(High grade squamous intraepithelial lesion, HSIL),包括宫颈上皮内瘤变二级(Cervical intraepithelial neoplasias, CIN2)和宫颈上皮内瘤变三级(Cervical intraepithelial neoplasias, CIN3)(表1)。研究表明,接受过CIN2加切除治疗的妇女早产、胎膜早破、胎膜早破和难产的风险增加^[11,12]。

1.2 子宫全切除术(Total hysterectomy)

根据病变的性质、部位、大小以及患者年龄的不同,可采取全切除、次全切除、部分切除、广泛切除和次广泛切除等不同手术方式。手术可经腹部、经腹腔镜和经阴道等途径进行^[13]。子宫切除术和宫颈冷刀锥切术均对HPV有一定的清除效果,两组的治愈率差异无统计学意义。对于已绝经的妇女,其宫颈萎缩明显,阴道穹隆与宫颈不易分辨,冷刀锥切易发生宫颈管粘连及周围血管组织损伤。所以锥切术困难的患者可选全子宫切除术^[14]。研究表明,腹腔镜

下全子宫切除术可以作为宫颈癌 I A1期的基本治疗手段^[15]。腹腔镜下全子宫切除术配合盆腔淋巴结清扫,可以减少患者切除术中的出血量,增加淋巴结切除数目,缩短发热时间,提高患者生活质量^[16]。对于子宫全切术后意外发现的宫颈癌,可用腹腔镜下广泛性宫旁切除术加阴道上段切除术治疗,其结果是安全、可行的^[17]。

2 物理治疗

2.1 冷冻治疗 (Cryotherapy)

冷冻治疗或称冷冻消融,是指利用快速降温装置冷冻子宫颈局部组织,以达到破坏病变组织清除 HPV 的一种治疗方法^[18]。其主要机制是低温使病灶组织的细胞内形成冰晶,对细胞产生机械性损伤,细胞内、外渗透压差异使细胞脱水皱缩;细胞电解质浓缩,导致酶活力降低或丧失;pH 值降低,使细胞膜脂蛋白成分改变,膜结构破坏;破坏微循环血管系统,导致血液瘀滞和微血栓形成,加重局部缺血、缺氧;激活免疫等,最终使病变组织坏死脱落^[19]。目前临床应用的低温包括相变制冷、气体膨胀制冷、热电效应制冷等,其中以液氮、二氧化碳、氩氦刀等冷冻系统最为常用^[20]。氩氦刀是一种新型冷热双重微创靶向治疗系统,利用反复冻融技术破坏肿瘤细胞,具有创伤小、治疗成功率高、复发率低、并发症少等优点,但因为氩、氦气损耗,长期应用往往导致疗效降低,也限制了其临床应用^[21]。冷冻治疗的优点是该技术简单、并发症发生率低、成本低、无痛无血、疤痕少,使其成为低资源条件下对符合条件的病变的首选治疗方法^[22]。较适用于门诊治疗,术中肿瘤细胞不易播散。同时冷冻疗法去掉肿瘤组织后机体内随之产生免疫反应,有助于杀灭残余的肿瘤细胞^[23]。缺点是腔道局部温度较高,冷冻棒温度难以维持,影响治疗效果。

2.2 电凝治疗 (Electrocoagulation)

电凝治疗系利用高频电流的透热作用,使组织凝固破坏以达到清除的目的^[24]。实验动物研究观察到,将带瘤动物瘤体的一部分用高频电流凝固后,剩余部分则会自行消退,这说明机体产生了免疫抵抗性。电凝疗法在妇科临床上,多用于子宫颈糜烂或宫颈癌前病变的治疗,效果满意。这其中是否尚有免疫因素还有待研究讨论^[25]。其优点是可使血管淋巴道凝固,术中不出血,并能防止深部组织感染和肿瘤细胞播散等^[26]。

2.3 微波治疗 (Microwave therapy)

微波治疗是应用一种高度可控的、均匀的方式传递能量并诱导组织加热来治疗疾病的方法^[27]。其原理是本身的热效应和非热(生物)效应,即当微波辐射 15s 时,被照部位局部温度开始上升,使病变组织蛋白质变性、凝固、坏死,达到烧灼、破坏的程度。同时非热效应可使被辐射部位血液循环加速,代谢增强,组织再生能力提高,从而达到消炎与组织修复的作用^[28]。微波作为治疗 HPV 感染传统手段之一,其清除率相对较高^[29]。目前多用于治疗尖锐湿疣,研究表明,其联合咪喹莫特治疗尖锐湿疣效果良好,6 个月无复发情况^[30]。

2.4 激光治疗 (Laser Therapy)

激光治疗的原理是选择一种亮度高、单色性、方向性及相干性极好的新颖光源,将其聚合可达到一定的温度,并被生物组织吸收,短时间内,产生强大的能量使组织凝结、烧灼碳化和汽化。临床上常用二氧化碳来治疗宫颈疾病。其优点是简单、安全,可完全破坏病变组织,出血量少,无需麻醉即可进行^[31]。研究表明,激光汽化与锥切对 CIN 患者疗效差异无统计学意义,但激光汽化对希望将来怀孕的年轻 CIN3 患者意义重大^[32]。

2.5 光动力疗法 (Photodynamic therapy, PDT)

光动力疗法是以光敏剂及相应光源相互作用为基础的一种全新的治疗技术^[33]。其机制是在病变组织内导入光敏剂及光导纤维,给予相应波长的光照射,使其在病变组织内发生光敏反应,吸收光子能量,经过退激过程释放出能量,生成大量的活性氧,尤其是单线态氧,损伤细胞结构、功能,导致病变组织坏死。PDT 组织选择性强,对机体正常组织影响较小,不良反应轻,目前可用于多种肿瘤的治疗,如肝癌、皮肤癌、乳腺癌等^[34]。研究表明 PDT 还可以增加局部 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞数量,调节局部免疫,增强自然杀伤细胞 (Natural killer cells, NK cells) 活性,增强抗病毒作用^[35]。5-氨基酮戊酸 (5-ALA) 作为一种新型的外用光敏剂^[36],其介导的光动力治疗可以有效治疗肝癌、皮肤癌、乳腺癌^[37]。该疗法具有安全、有效等特点,除宫颈 HPV 感染外,还可抑制口腔鳞状细胞癌细胞在体内外的生长^[38],被广泛用于治疗皮肤肿瘤及部分非肿瘤性疾病,特别是对由低危型 HPV 感染引起的尖锐湿疣^[39]。

2.6 聚焦超声 (Focused ultrasound)

聚焦超声是一种新型的由内向外的微创治疗,可实现靶区组织被完全损毁而不损伤靶外组织,即在治疗表层下病变组织时不损伤表层组织。其安全性及有效性已得到证实,且具有较其他物理治疗创伤小、不良反应少等优势。聚焦超声用于治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒 (High-risk human papillomavirus, HR-HPV) 感染转阴率高,可降低 HR-HPV 持续感染导致宫颈癌的风险^[40]。林琳等^[41]研究发现,聚焦超声与 LEEP 比较,结果两组 HPV 转阴率差异无统计学意义,但聚焦超声治疗后阴道排液、出血情况轻,宫颈创面愈合快。

3 药物治疗

宫颈 HPV 感染至今尚无十分有效的药物可以治愈,但有些药物能提高 HPV 转阴率,可用于初期宫颈 HPV 感染或不想影响生育的患者。临床常用的药物多为宫颈局部外用药和口服。西药以增强局部或全身免疫力、抗病毒为主要手段。中医学中没有与宫颈 HR-HPV 感染直接对应的疾病,根据其发病特征以及带下量多,带下夹血,或色、质、气味异常等临床表现,将其归为“带下病”范畴,分为内治和外治,其药物制剂大都具有清热解毒、祛湿活血、散结等功效。

3.1 西药

3.1.1 免疫调节剂

重组人干扰素 $\alpha 2\beta$ 是一种局部免疫调节剂,也具有广谱抗病毒作用,在临床治疗 HPV 感染中有着广泛的应用。朱丽娟等^[42]的研究中,将其联合洁悠神治疗宫颈持续 HPV 感染,结果疗效确切并且可降低端粒酶与 HPV16/18 E6 蛋白表达水平,这表明两者联合使用可能具有降低宫颈癌发生风险的作用。咪喹莫得作为一种局部免疫反应调节剂^[43],用于治疗 CIN 2~3 是一种有效、可行的治疗方法^[44,45]。

3.1.2 抗病毒药物

5-氟尿嘧啶不是美国食品和药物管理局 (FDA) 批准或重新推荐的用于治疗宫颈疾病的药物。但研究表明 5% 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 在 CIN 2 治疗中疗效确切,可作为希望避免手术的 CIN2 年轻女性的一种治疗选择^[46]。阴道内西多福韦的研究表明,在 CIN 2 和 CIN 3 的女性患者中,西多福韦对宫颈病变的临床消退和 HPV 的清除具有疗效,但出现了局部和系统副作用^[47]。抗 HPV 生物

蛋白敷料是国内一款抗 HPV 药物,能靶向结合 HPV 簇状蛋白,特异性阻止 HPV 结合基底层细胞,使得 HPV 失去感染能力。目前使用者及临床研究较少,疗效尚未明确。

3.2 中药

3.2.1 内治

主要为中药汤剂,孙红等^[48]用中药益气除湿解毒汤口服结合复方沙棘籽油栓阴道塞药治疗宫颈 HR-HPV 感染,结果显示,益气除湿解毒汤能提高人体自身的免疫力,抗病毒,抗肿瘤,达到治疗 HPV 感染的目的,临床疗效较好。孙桂霞等^[49]研究发现,采用化湿解毒汤干预 HR-HPV 感染合并 CIN 行 LEEP 术后的患者,能促使 HR-HPV 阴转,降低病毒载量,并调节 Th1/Th2 平衡,从而控制 CIN 向宫颈癌转变,改善其预后。

3.2.2 外治

主要包括栓剂、凝胶、带线棉球等中药制剂。保妇康栓是纯中药制剂,具有行气破瘀,生肌止痛之功效。主要用于治疗湿热瘀滞所致的带下病。临床上用于 HPV 感染时间较长。赵健等^[50]研究发现,保妇康栓用于宫颈 HPV52 和 68 型感染转阴率为 84.85%,认为保妇康栓可有效清除宫颈 HPV 感染,值得临床推广。以雄黄为君药的中药验方“二黄散”经初期临床观察,可使 HR-HPV 转阴且未发现毒副反应。刘嵘等^[51]将其剂型优化,制备成栓剂,用于 HR-HPV 持续阳性且病理诊断为慢性宫颈炎或 CIN1 级患者,结果取得良好的临床疗效,其转阴率优于保妇康栓。徐垲等^[52]的研究表明,紫柏凝胶对宫颈 HR-HPV 感染疗效确定。派特灵是中国科学院研制专门用于治疗 HPV 的纯中药制剂,其药理机制为派特灵可选择性破坏细胞膜和线粒体等膜性系统,通过细胞毒性作用抑制瘤体细胞增殖,同时可通过破坏癌细胞对 HPV 起到清除和抑制作用^[53]。研究表明其能有效清除宫颈 HPV 感染,转阴率明显高于自然转阴率^[54]。冉雪梦等^[55]用无菌带线棉球浸透清热解毒方药液后置于阴道内,连续用药 3 个月治疗宫颈 HR-HPV 感染,结果表明清热解毒方可显著降低 HPV 病毒载量,对于 HPV 转阴有确切疗效。

4 免疫治疗

不同于预防性疫苗诱导机体产生特异性中和抗体,治疗性疫苗是通过改善和提高靶抗原的摄入、表达、处理及递呈,增强机体特异性免疫反应,从而清

除病毒持续性感染、促进病变组织的消退,起到免疫治疗的作用^[56]。HPV早期蛋白E6和E7是HPV相关肿瘤和癌前病变形形成和增殖所必需的^[57],且在正常组织不表达,因此E6、E7蛋白成为HPV治疗性疫苗的理想靶点,事实上,许多临床试验已经使用HPV16 E7作为CIN2~3治疗性HPV疫苗的疫苗抗原。基于组成成分的不同,HPV治疗性疫苗主要包括以下几类:载体疫苗、肽类疫苗、蛋白疫苗、DNA疫苗及细胞疫苗等。

4.1 载体疫苗

载体疫苗以无毒、减毒或弱毒的细菌和病毒为载体,将编码HPV特异性抗原的DNA片段插入其中,产生并呈递该抗原,诱发特异性免疫反应,从而有效清除病变。该疫苗具有高度的免疫原性,但安全性有待提高,尤其在免疫受损的肿瘤患者使用,存在一定危险性;活载体可诱导机体产生中和抗体,重复接种受限。目前研究较多细菌载体是干酪乳杆菌和李斯特菌(Lm),病毒载体主要包括痘苗病毒、腺病毒和甲病毒。研究表明,一种以干酪乳杆菌为载体的治疗性HPV疫苗“GLBL101c”在治疗CIN3患者中,有70%的患者出现了CIN1~2的消退^[58]。

4.2 DNA疫苗

DNA疫苗(基因疫苗)是将插入质粒的HPV DNA直接转到宿主细胞,通过转录和翻译在宿主体内产生抗原蛋白,并呈递到细胞膜表面,从而刺激机体产生细胞免疫和体液免疫。然而,DNA疫苗产生的抗原免疫原性相对较低,需要辅助方法促进序列的有效表达,如在载体抗原序列上加上辅助因子。该疫苗具有安全、易生产、稳定性好以及可重复接种不诱导中和抗体等优点。有研究表明,嵌合型HPV-16 E7 DNA疫苗(SP-SA-E7-4-1BBL)对宫颈癌小鼠模型具有预防和治疗作用^[59]。

4.3 肽类疫苗

肽类疫苗是在抗原表位合成多肽序列,直接呈递给树突状细胞,使CD4⁺和CD8⁺T细胞激活,从而诱导机体产生特异性细胞免疫反应。该疫苗易于生产、稳定、安全。然而免疫原性差,需要免疫佐剂以增强免疫应答。而且其在制备时需鉴定大量的HPV抗原表位和人类白细胞抗原(Human leukocyte antigen,HLA)配型,因而受到限制,影响应用。有研究设计了一种以CpG寡脱氧核苷酸1826为佐剂,HPV16 E7 43~77肽为抗原的HPV疫苗,结果提示,该疫苗具有明显的抗肿瘤作用,并

推测可能是该疫苗可诱导细胞免疫增强和免疫抑制细胞减少^[60]。

4.4 蛋白疫苗

蛋白疫苗以HPV的E6、E7蛋白为主要靶抗原,可诱发更多的特异性抗体靶向识别,杀伤表达E6和E7的细胞,减少或者消除体内已感染细胞,防止病变继续恶化。与肽疫苗相似,蛋白疫苗也需要免疫佐剂和免疫刺激性分子以增强免疫原性,但蛋白疫苗可克服肽疫苗的MHC限制,因蛋白质包含所有的HLA抗原表位,在人体内可自动降解为多肽,无需鉴别HLA类型和作用位点。研究表明,CpG ODN和GPI-0100都是有前景的疫苗佐剂,均可提高TVGV-1蛋白疫苗对HPV16驱动型癌症的免疫原性和治疗效果^[61]。

除此之外,其他类型疫苗如针对树突状细胞(Dendritic cells,DCs)的治疗性HPV疫苗、HPV E2疫苗等也具有潜在的巨大优势,现已获得越来越多的关注,开始成为宫颈癌治疗性疫苗领域中新的研究方向。随着对肿瘤免疫调控的深入研究以及治疗性疫苗的优化和改造,安全有效的HPV治疗性疫苗将在宫颈HPV感染的治疗以及宫颈癌的预防方面发挥重要的作用,最终成为临床广泛应用的治疗手段之一^[62]。

5 结论

从宫颈HPV感染发展到宫颈癌期间历时十几年的时间,而且大部分的感染可通过自身免疫清除,目前最佳治疗时间和治疗方式仍存争议。手术治疗和物理治疗是通过切除或破坏病变组织来清除HPV感染,临床常用于治疗宫颈低度或高度病变,但治疗后有病灶残留的可能并且存在复发的风险。药物治疗适用于初期HPV感染患者或年轻尚未生育的患者,对机体伤害最小,主要通过增强患者免疫力或抗病毒能力提高HPV转阴率。尤其是中药治疗宫颈HPV感染具有广阔的应用前景,值得进一步深入研究。同时,治疗性HPV疫苗也具有潜在的巨大优势,现已获得越来越多的关注,开始成为宫颈HPV感染所致疾病治疗中热门的研究方向。综上所述,宫颈HPV感染的治疗方法较多,中西医各有特点。实际临床需合理应用,为患者制定个性化治疗方案,还可采用联合疗法,互相填补不足^[63,64]。目前应对宫颈HPV感染的抗病毒治疗还任重道远,在提高HPV病毒转阴率方面还需要进行更深入的、大量的科学研究。

表 1 不同人乳头瘤病毒(HPV)治疗方法的比较
Table 1 Comparison of different human papillomavirus (HPV) treatments

Principle	Treatment	Characteristic	Scope of application
Surgical treatment	Conization of uterine cervix	Make pathological examination and treat pathological changes	CIN2, CIN3
	Total hysterectomy	It can be used in women with marked cervical atrophy	HSIL, Cervical cancer
Physical therapy	cryotherapy	Simple technology, low complication rate, low cost	CIN1, CIN2
	Electric coagulation	Coagulation of vascular lymphatic channel, no bleeding during the operation	
	Microwave therapy	It has the function of anti-inflammatory and tissue repair	
	Laser therapy	Simple, safe, less bleeding, no anesthesia	
	PDT	It has little effect on the normal tissues of the body and light adverse reactions	
Drug treatment	Focused Ultrasound	Small trauma, less adverse reactions	Primary cervical HPV infection and CIN1
	Traditional Chinese medicine (TCM)	Harm to airframe lesser, do not affect bearing	
Immunotherapy	Western medicine	Harm to airframe lesser, do not affect bearing	Primary cervical HPV infection and all levels of CIN
	Carrier vaccine	It has a high degree of immunogenicity, but its safety needs to be improved, and repeated inoculation is limited	
	DNA vaccine	Immunogenicity is relatively low, requiring immunoadjuvant	
	Peptide vaccine	Ease of production, stability, and safety due to HLA limitations	
	Protein vaccine	Immune adjuvants are required to overcome the MHC limitations of peptide vaccines	

参考文献:

[1] 田亚宾, 张春涛. 人乳头状瘤病毒核酸分型检测试剂的研究进展[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(10): 729-735.

[2] De Sanjosé S, Brotons M, Pavon M. The natural history of human papillomavirus infection [J]. J Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 47: 2-13.

[3] So K A, Lee I H, Lee K H, Hong S R, Kim T J. Human papillomavirus genotype-specific risk in cervical carcinogenesis[J/OL]. J Gynecol Oncol, 2019, 30(4): e52. DOI:10.3802/jgo.2019.30.e52

[4] Gupta S M, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis [J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 28. DOI: 10.1186/s12929-019-0520-2

[5] McClung N M, Gargano J W, Park I U, Whitney E, Dahl R M. Estimated number of cases of high-grade cervical lesions diagnosed among women-United States, 2008 and 2016[J]. Morb Mortal Wkly Rep, 2019, 68(15): 337-343.

[6] Liontos M, Kyriazoglou A, Dimitriadis I, Dimopoulos M, Bamias. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 137: 9-17.

[7] 曹泽毅. 子宫颈癌治疗的变迁和思考[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(3): 212-215.

[8] Wiik J, Sengpiel V, Kyrgiou M, Nilsson S, Mitra A, Tanbo T, Jonassen C M, Tannaes T, Sjoborg K D. Cervical microbiota in women with cervical intra-epithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study[J]. BMC Womens Health, 2019, 19(1): 30. DOI: 10.1186/s12905-019-0727-0

[9] 郑顺杰, 胡旻, 邵明君, 胡美旭, 杨英, 张琳. LEEP联合重组人干扰素对进展期宫颈癌 HPV 感染患者 SCCAg 与 CYFRA21-1 水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24): 141-144.

[10] Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martinhirsch P, Arbyn M, Bennett P, Paraskevaidis E. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2016, 354: i3633. DOI: 10.1136/bmj.i3633

[11] Maina G, Ribaldone R, Danese S, Lombardo V, Cavagnetto C, Plazzotta C, Surico D. Obstetric outcomes in patients who have undergone excisional treatment for high-grade cervical squamous intra-epithelial neoplasia [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2019, 236: 210-213.

[12] Frega A, Santomauro M, Sesti F, Di Giuseppe J, Colombrino C, Marziani R, Catalano A, Pavone M, Leone C, Mallozzi M. Preterm birth after loop

- electrosurgical excision procedure (LEEP): how cone features and microbiota could influence the pregnancy outcome[J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2018, 22(20): 7039-7044.
- [13] 高楠. 最新临床妇产科诊疗技术. 天津:天津科技翻译出版有限公司, 2012.
- [14] 刘语. 宫颈冷刀锥切术和全子宫切除术对CINⅢ合并高危型HPV阳性患者治疗结局的影响[J]. *实用妇科内分泌杂志*, 2017, 4(30): 79-81.
- [15] 吴小肆, 王维贵, 郑颖馨, 朱静. Analysis of diagnosis and treatment for cervical cancer of stage I A[J]. *复旦学报*, 2018, 45(3): 330-335.
- [16] 原昕, 孟凡东. 腹腔镜下广泛性子宫切除术治疗子宫颈鳞状细胞癌的临床疗效[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(1): 54-58.
- [17] 谭青青, 许培箴, 朱鹏峰. 腹腔镜下广泛性宫旁切除术加阴道上段切除术治疗子宫全切术后宫颈癌临床分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(3): 324-327.
- [18] 林芳, 邹小平. 社区开展预防肿瘤健康教育的效果评价[J]. *中国卫生事业管理*, 2010, 27(8): 517-518.
- [19] Malanga G A, Yan N, Stark J. Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury[J]. *Postgrad Med.*, 2015, 127(1): 57-65.
- [20] 张新华. 实用肝胆胰恶性肿瘤学. 武汉:武汉大学出版社, 2012.
- [21] Huang C, Zhuang W, Feng H, Guo H, Huang Y. Analysis of therapeutic effectiveness and prognostic factor on argon-helium cryoablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(7): 148.
- [22] Basu, Partha, Taghavi, Katayoun, Hu, Shang-Ying, Mogri, Sushma, Joshi, Smita. Management of cervical premalignant lesions [J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(2): 129-136.
- [23] Mahira J, Elmir J, Mirsada M, Azra H. Difference between cryotherapy and follow up low grade squamous lesion of cervix uteri [J]. *Med Arch*, 2017, 71(4): 280-283.
- [24] Campbell C, Kafwafwa S, Brown H, Walker G, Madetsa B, Deeny M, Kabota B, Morton D, Ter Haar R, Grant L. Use of thermo-coagulation as an alternative treatment modality in a 'screen-and-treat' programme of cervical screening in rural Malawi [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(4): 908-915.
- [25] Garaix F, Hery G, Tsimaratos M, Colson P, Tamalet C. Human papillomavirus type 7 - associated anal condyloma after renal transplantation in a child[J/OL]. *Pediatr Transplant*, 2019, 23(5): e13470.
- [26] Naud P S V, Muwonge R, Passos E P, Magno V, Matos J, Sankaranarayanan R. Efficacy, safety, and acceptability of thermocoagulation for treatment of cervical intraepithelial neoplasia in a hospital setting in Brazil [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 133(3): 351-354.
- [27] Bristow I, Wen C L, Lee A, Holbrook D, Ardern-Jones M R. Microwave therapy for cutaneous human papilloma virus infection [J]. *Eur J Dermatol*, 2017, 27(5): 511-518.
- [28] Chen X, Tan L, Liu T, Meng X. Micro-nanomaterials for tumor microwave hyperthermia: Design, preparation, and application [J]. *Curr Drug Deliv*, 2017, 14(3): 307-322.
- [29] 王紫涵, 张玉杰, 高昱, 张诚, 田兰馨. 生殖器高危HPV感染及防治现状[J]. *中国艾滋病性病*, 2019, 25(2): 213-216.
- [30] Wu Y, Song G, Li M, Lun W. Condyloma acuminata on the nipple and coronary sulcus of the penis: A case report [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16): e15109.
- [31] Navarro Santana B, Sanz Baro R, Orozco R, Plaza Arranz J. Cervical vaporization in LSIL and persistent HPV infection [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(4): 475-478.
- [32] Mariya T, Nishikawa A, Sogawa K, Suzuki R, Saito M, Kawamata A, Shimizu A, Nihei T, Sonoda T, Saito T. Virological and cytological clearance in laser vaporization and conization for cervical intra-epithelial neoplasia grade 3 [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016, 42(12): 1808-1813.
- [33] Zhang W, Zhang A, Sun W, Ying Y, Hong L. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection [J/OL]. *Medicine*, 2018, 97(21): e10864.
- [34] El-Daly S M, Abba M L, Gamal-Eldeen A M. The role of microRNAs in photodynamic therapy of cancer [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 142: 550-555.
- [35] 王爱玲, 翟晓玲. 宫颈上皮内瘤变Ⅲ级患者宫颈锥切术后人乳头瘤病毒感染的诊断及治疗[J]. *中国老年学杂志*, 2019(38): 124-126.
- [36] 王钊. 槲皮素和茶多酚对光动力疗法损伤PC12细胞效应的影响[J]. *中国药理学通报*, 34(10): 1392-1396.
- [37] Maldonado Alvarado E, Osorio Peralta M O, Moreno Vázquez A, Ramón Gallegos E. Effectiveness of photodynamic therapy in elimination of HPV-16 and HPV-18 associated with CIN I in Mexican women [J].

- Photochem Photobiol, 2017, 93(5): 1269-1275.
- [38] 朱梦琪, 史澍睿, 万国运, 王银松, 王悦, 张连云, 赵艳红. 5-氨基酮戊酸介导的光动力治疗对口腔鳞状细胞癌体内外作用的研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2019, 54(3): 176-182.
- [39] 王莉. 5-氨基酮戊酸光动力疗法在治疗 HPV 相关性感染中的安全性及有效性的体外实验研究[D]. 南方医科大学, 2019.
- [40] 牟燕, 刘晓芳, 许温馨, 何泉江, 何玉春, 何佳. 聚焦超声对宫颈持续高危型 HPV 感染治疗的疗效研[J]. 重庆医学, 2019, 48(2): 281-284.
- [41] 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.
- [42] 朱丽娟, 周树林, 江希萍. 重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合洁悠神对宫颈持续 HPV 感染患者端粒酶与 HPV16/18 E6 蛋白表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017(25): 29-33.
- [43] Van Seters M, Van Beurden M, Ten Kate F J W, Beckmann I, Ewing P C, Eijkemans M J C, Kagie M J, Meijer C J M, Aaronson N K, Kleinjan A. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod[J]. N Engl J Med, 2008, 358(14): 1465-1473.
- [44] van de Sande AJM, Koenen MM, Gerestein CG, van Beekhuizen HJ. TOPical Imiquimod treatment of residual or recurrent cervical intraepithelial neoplasia (TOPIC-2 trial): a study protocol for a randomized controlled trial[J]. 2018, 18(1): 655.
- [45] Koenen M M, Essers B A, Gerestein C G, Dirksen C D. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia: Patients preferences for surgery or immunotherapy with imiquimod[J]. J Immunother, 2017, 40(4): 148-153.
- [46] Rahangdale L, Lippmann Q K, Garcia K, Budwit D, Le L V. Topical 5-fluorouracil for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2: A randomized controlled trial [J/OL]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 210(4): 314.e311-314.e318.
- [47] Pachterbeke C V, Bucella D, Rozenberg S, Manigart Y, Gilles C, Larsimont D, Houte K V, Reynders M, Snoeck R, Bossens M. Topical treatment of CIN 2+ by cidofovir: Results of a phase II, double-blind, prospective, placebo-controlled study [J]. Gynecol Oncol, 2009, 115(1): 69-74.
- [48] 孙红, 朱勤贤, 顾伯林. 益气除湿解毒汤治疗宫颈 HPV 感染的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(3): 232-234.
- [49] 孙桂霞, 李艳云, 杨少琴. 化湿解毒汤对高级别 CIN 高危型 HPV 感染者 LEEP 术后湿热下注证患者转归的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(16): 190-195.
- [50] 赵健, 廖秦平, 谢红. 保妇康栓治疗人乳头瘤病毒感染的临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2015(1): 45-48.
- [51] 刘嵘, 祝达, 李天, 濮德敏, 邹云楠, 杜娟, 袁永群. 二黄栓治疗高危型 HPV 持续阳性宫颈病变的临床疗效观察及机制探讨[J]. 华中科技大学学报, 2018, 47(3): 325-328.
- [52] 徐垲, 薛晓鸥, 马秀丽, 秦蕾. 紫柏凝胶外治方治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的临床观察[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(8): 566-568.
- [53] 王艳, 何丽清, 蔡序子, 王雪峰. 派特灵治疗高危人乳头瘤病毒持续感染患者的疗效及安全性研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(11): 1323-1327.
- [54] 冯凌, 宋志琴, 邵玉琳, 陈君, 谭洁. 派特灵用于宫颈高危型人乳头瘤病毒感染清除的临床观察[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017(4): 76-77.
- [55] 冉雪梦, 王伟, 王世欣, 薛辉. 清热解毒方治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 421-424.
- [56] 周利军, 李雯, 刘君娟. 宫颈癌免疫治疗与应用展望 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(9): 709-712.
- [57] 王致萍, 柳欣林, 王大宁, 夏宁邵, 李少伟. 人乳头瘤病毒致癌蛋白 E6 的结构与功能研究进展[J]. 病毒学报, 2019, 35(2): 292-299. DOI: 10.13242/j.cnki.bingduxuebao.003507
- [58] Komatsu A, Igimi S, Kawana K. Optimization of human papillomavirus (HPV) type 16 E7-expressing lactobacillus-based vaccine for induction of mucosal E7-specific IFN γ -producing cells [J]. Vaccine, 2018, 36(24): 3423-3426.
- [59] Garza-Morales R, Perez-Trujillo J J, Martinez-Jaramillo E, Saucedo-Cardenas O, Loera-Arias M, Garcia-Garcia A, Rodriguez-Rocha H, Yolcu E, Shirwan H, Gomez-Gutierrez J. A DNA vaccine encoding SA-4-1BBL fused to HPV-16 E7 antigen has prophylactic and therapeutic efficacy in a cervical cancer mouse model [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(1): 96. doi: 10.3390/cancers11010096
- [60] Yang Y, Che Y, Zhao Y, Wang X. Prevention and treatment of cervical cancer by a single administration of human papillomavirus peptide vaccine with CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant in vivo [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 69: 279-288.
- [61] Da Silva D M, Skeate J G, Chavez-Juan E, Lühen K P, Wu J M, Wu C M, Kast W M, Hwang K. Therapeutic efficacy of a human papillomavirus type 16 E7 bacterial exotoxin fusion protein adjuvanted with

- CpG or GPI-0100 in a preclinical mouse model for HPV-associated disease [J]. *Vaccine*, 2019, 37(22): 2915-2924.
- [62] 王卡娜, 郗明蓉. HPV 治疗性疫苗研究现状[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(2): 89-91.
- [63] Meng X, Shi X, Li Y, Luan H, Liu W. LEEP/Cone combined with photodynamic therapy for successful treatment of high-grade squamous intraepithelial lesion [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, 25:237-238.
- [64] 夏丹丹, 席晓薇. IL-15联合HPV基因疫苗治疗宫颈癌的前景[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2019, 39(3): 436-441.

Research Progress in the Treatment of Cervical Human Papillomavirus Infection

XU Shuaishi¹, NIE Wenjia², ZHANG Yongmei^{2*}

(1. Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China; 2. Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract: Cervical human papillomavirus (HPV) infection is one of the most common sexually transmitted diseases, and an important risk factor for cervical cancer. Currently, there is no specific and effective clinical treatment method. The research and application of treatment strategies for cervical diseases caused by HPV infection is an urgent project in the world. In this paper, the therapeutic strategies for cervical HPV infection were reviewed in the perspectives of surgery, physical therapy, drug therapy (including Western medicine and Chinese medicine) and immunotherapy.

Key words: Cervical cancer; Human papillomavirus (HPV); Treatment

Funding: The present work was supported by Scientific Research Project of Hebei Administration of Traditional Chinese Medicine (2018066)

* Corresponding author: ZHANG Yongmei, E-mail: 1023645358@qq.com