

苦参凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的 Meta 分析

殷彩苗, 魏绍斌*, 黄 利, 李茂雅

成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

摘要: **目的** 系统评价苦参凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 感染的有效性。**方法** 计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、Embase、Medline、Wanfang、VIP、CNKI 及 CBM 数据库, 搜索苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的随机对照试验 (RCT), 检索时限截止至 2019 年 12 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料、评价文献偏倚风险后, 以 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 个 RCT, 包括 583 个病例。Meta 分析结果显示, 单用苦参凝胶或联合微波/LEEP 治疗宫颈 HR-HPV 感染或合并宫颈上皮内瘤变 (CIN) 在 HR-HPV 转阴率 [RR=1.38, 95% CI (1.20, 1.58), $P<0.000\ 01$]、降低 HPV-DNA 病毒载量 [MD=-0.70, 95% CI (-0.85, -0.56), $P<0.000\ 01$]、减少微波/LEEP 术后并发症发生率 [RR=0.45, 95% CI (0.32, 0.65), $P<0.000\ 1$] 方面疗效均优于随访对照组; 苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染转阴率高于干扰素组 ($P<0.05$); LEEP 术后联合苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染合并 CIN2/CIN3 术后 1 年复发率与随访对照组比较无显著差异 ($P>0.05$)。**结论** 苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染可提高转阴率, 降低 HPV-DNA 病毒载量, 减少合并宫颈 CIN 微波/LEEP 术后并发症, 疗效优于随访对照组或干扰素对照组, 但尚无确切证据表明 LEEP 术后使用苦参凝胶可降低宫颈 CIN2/CIN3 复发率。由于受纳入研究文献数量及质量的限制, 研究结果有待更多高质量的 RCT 进一步验证和更新。

关键词: 子宫颈癌; 高危型人乳头瘤病毒感染; 宫颈上皮内瘤变; 苦参凝胶; Meta 分析

中图分类号: R28; R287.4 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)12-3268-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.12.019

Meta-analysis on effect of Kushen Gel on high-risk cervical HPV infection

YIN Cai-miao, WEI Shao-bin, HUANG Li, LI Mao-ya

Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the effectiveness of Kushen Gel in the treatment of cervical high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection. **Methods** The Cochrane Library, PubMed, Embase, Medline, Wanfang, VIP, CNKI, and CBM databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) on Kushen Gel in the treatment of the cervical high-risk HPV infection from their inception to December 2019. Two researchers screened the articles, extracted the data, assessed the risk of bias of the eligible studies independently, and performed Meta-analysis with RevMan 5.3. **Results** A total of 583 cases were included in five RCTs. The Meta-analysis showed that HR-HPV negative rate [RR = 1.38, 95% CI(1.20, 1.58), $P < 0.000\ 01$], reduction of HPV-DNA virus load [MD = -0.70, 95% CI (-0.85, -0.56), $P < 0.000\ 01$], and the reduction of postoperative complication rate [RR = 0.45, 95% CI (0.32, 0.65), $P < 0.000\ 1$] of applying Kushen Gel alone or applying Kushen Gel combined with microwave/LEEP therapy in the treatment of cervical HR-HPV infection or combined with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were significantly higher than those in the follow-up group; The HR-HPV negative rate of Kushen Gel was higher than interferon group ($P < 0.05$); There was no significant difference in the one year recurrence rate after LEEP combined with Kushen Gel in the treatment of cervical HR-HPV infection combined with CIN2/CIN3 compared with the follow-up control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The therapeutic effect of applying Kushen Gel can increase the rate of clearance of HPV, reduce HPV-DNA load, and reduce postoperative complication. There is no evidence that the use of Kushen Gel after LEEP can reduce the recurrence rate of CIN2/CIN3. Due to the limitation of the quantity and quality of the included studies, the results need to be further verified and updated by more high-quality RCTs.

Key words: cervical cancer; cervical high-risk human papillomavirus infection; cervical intraepithelial neoplasia; Kushen Gel; Meta-analysis

收稿日期: 2020-01-13

作者简介: 殷彩苗 (1991—), 在读硕士研究生, 研究方向为中医药防治妇科炎症、痛症性疾病。E-mail: 651426145@qq.com

*通信作者 魏绍斌 (1957—), 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药防治妇科炎症、痛症性疾病。E-mail: wsb2012gcp@163.com

子宫颈癌在女性生殖道恶性肿瘤中的发病率位于第 2 位,死亡率位于第 1 位^[1]。有研究报道 2018 年我国宫颈癌新发病例多达 13.1 万,死亡人数约 5.3 万^[2],对妇女的身心健康构成严重威胁,并造成沉重的家庭经济负担。研究表明高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染是导致宫颈癌发病的高危因素,全球超过 76.61%宫颈癌前病变都与 HR-HPV 感染相关^[3],特别是 HPV16、18、58、52、33、31 以及 45 型^[4]。虽然进口 HPV 疫苗 2016 年于国内上市^[5],国产 HPV 疫苗 2020 年 4 月上市,但远未能达到普及使用。目前针对宫颈 HR-HPV 病毒的患者,视不同病情,主要治疗措施为随访观察、阴道用药和物理及手术治疗。常用化学药干扰素有抗病毒、抗肿瘤以及提高免疫力的作用^[6],部分中成药阴道用药对改善局部症状,促进宫颈 HR-HPV 转阴有一定临床疗效。苦参凝胶其主要成分为苦参总碱,具抗菌消炎、杀虫止痒、解热镇痛、调节免疫、抗肿瘤等多种药理作用^[7],目前已有多项临床研究证实苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的临床疗效,但尚缺乏系统的有效性和安全性评价研究。对此,本研究纳入已公开发表的苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的相关文献进行系统评价,以期临床治疗用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(RCT)。

1.1.2 纳入对象 ①已婚或未婚有性生活史的妇女;②明确诊断为宫颈 HR-HPV 感染患者(诊断标准参考 2010 年《美国疾病控制中心人乳头瘤病毒感染治疗指南》);③可纳入合并宫颈上皮内瘤变(CIN1/CIN2/CIN3)患者。

1.1.3 干预措施 治疗组:苦参凝胶联合微波/LEEP 或单用苦参凝胶;对照组:微波/LEEP 术后随访观察或单用干扰素治疗。具体分组如下:①苦参凝胶组 vs 随访对照组;②苦参凝胶组 vs 干扰素组。

1.1.4 结局指标 ①HR-HPV 转阴率;②HPV-DNA 病毒载量;③术后并发症发生率;④复发率。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②无明确纳入与排除标准的文献;③组织病理学诊断为宫颈癌,及孕期、哺乳期患者;④综述、回顾性分析等非随机对照试验。

1.2 检索策略

计算机检索外文数据库: The Cochrane Library、

PubMed、Embase、Medline; 国内数据库: Wanfang、VIP、CNKI、CBM,所有数据库检索时限为建库截至 2019 年 12 月。中文检索词为“宫颈 HPV 感染”“宫颈人乳头瘤病毒感染”“苦参凝胶”等,英文检索词为“cervical HPV infection”“cervical human papillomavirus infection”“Kushen gel”等。

1.3 文献筛选、资料提取及质量评价

2 名研究者独立进行文献筛选与数据提取,并交叉核对。如发现资料不全,及时与作者联系。提取内容包括:①文献基本信息:作者姓名、文献标题及出版时间;②研究对象:样本量(对照组/治疗组)、诊断标准、纳入及排除标准、基线可比性;③干预/对照措施:药品名称、剂量、频率、疗程和观察时间等;④结局指标测量数据等。根据 Cochrane 手册制作“偏倚风险评估”表对纳入的文献进行质量评价:包括随机方法、分配隐藏、盲法、数据完整性、选择性报告,做出“A(低风险)”“B(中度偏倚风险)”及“C(高风险)”的判断,若 1 项 RCT 的评价条目均为“A”,则该研究总体方法学质量评为“A”;若至少有 1 个条目的评价结果为“C”,则该项研究为“C”;若不满足以上条件则评为“B”。

1.4 统计方法

使用 RevMan 5.3 软件进行数据分析。二分类变量采用相对危险度(RR)、连续性变量采用标准差(MD)作为效应指标。采用 t^2 和 Chi^2 统计分析研究间的异质性,若 $I^2 \leq 50\%$,表明各研究间异质性较小,使用固定效应模型将结果进行合并;反之,则表明异质性较大,采取随机效应模型合并或者进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及筛选流程

初检获得相关文献 31 篇,逐层筛选后,最终纳入 5 个 RCT^[9-13]。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的基本特征见表 1。共纳入 5 个 RCT^[8-12],共包含 583 个病例,研究地点均在中国。

2.3 纳入研究偏倚风险评估结果

所有纳入研究均提及“随机”,1 个研究^[11]采取随机数字表法;1 个研究^[8]随机方法为门诊顺序;3 个研究^[9-10,12]未说明具体随机分配方法;所有研究均无脱落数据。4 个研究总体质量评为 B 级,1 个研究评为 C 级,具体见表 2。

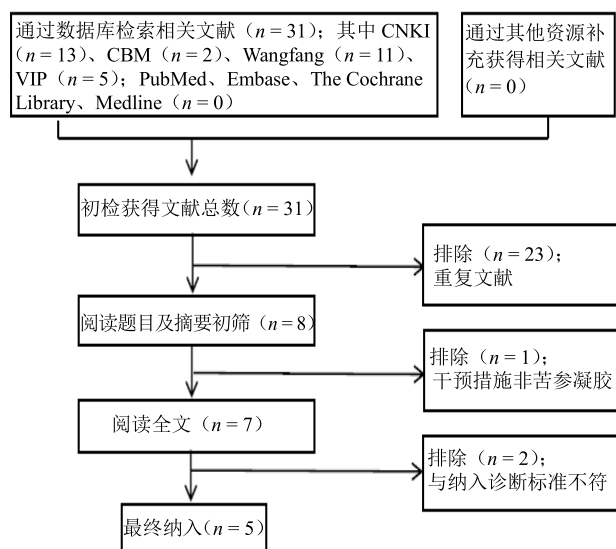


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram of literature selection

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 宫颈 HR-HPV 转阴率

(1) 苦参凝胶组 vs 随访对照组: 4 个 RCT 研究^[8-11] ($n=503$) 报道了苦参凝胶或联合微波/LEEP 对比随访对照组治疗宫颈 HR-HPV 感染或合并 CIN 的转阴率, Meta 分析结果显示, 苦参凝胶组宫颈 HR-HPV 转阴率高于随访对照组, 差异有统计学意义 [$RR=1.38$, 95% CI (1.20, 1.58), $P<0.000\ 01$] (图 2)。

(2) 苦参凝胶组 vs 干扰素组: 1 个 RCT 研究^[12] ($n=80$) 报道了苦参凝胶对比干扰素治疗宫颈 HR-HPV 感染, 其中苦参凝胶组痊愈 (转阴) 17 例 (17/40, 42.5%); 干扰素组痊愈 (转阴) 8 例 (8/40, 20%), 提示苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 转阴率优于干扰素组, 差异有统计学意义 ($P=0.04$)。该研究^[12]同时对苦参凝胶组与干扰素组在各亚型治疗

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	n (T/C)	年龄 (T/C)	诊断	干预措施				观察时 间/月	结局指标
				处理 (T)	用法	处理 (C)	用法		
陈丽娜 ^[8] 2016	40/38	37.5±0.5/ 36.5±0.5	HR-HPV 感染合并 CIN1	苦参凝胶	1 支/次, 2 d/次, 16 d/疗程, 连用 3 个疗程, 经 期停用	随访	—	3	①②
冯文栋 ^[9] 2016	52/52	33.5±4.2/ 33.1±4.7	HR-HPV 感染	苦参联合 微波	微波前 1 支/次, 1 次/d, 共 2 d, 微波 1 d 后 1 支/ 次, 2 次/d, 连用 2 月	微波后 随访	—	3	①③
郝宇红 ^[10] 2013	100/103	25~65	HR-HPV 感染合并 ASC-US 或 CIN1/CIN2	苦参联合 微波	微波前 1 支/次, 1 次/d, 共 2 d, 微波 7 d 后 1 支/ 次, 2 次/d, 连 2 月, 3 个疗程, 经期停用	微波后 随访	—	6~7	①③
周艳英 ^[11] 2019	59/59	35.8±6.0/ 36.1±5.9	HR-HPV 感染合并 CIN2/CIN3	苦参联合 LEEP	1 支/次, 2 d/次, 14 d/疗程, 连用 3 个疗程	LEEP 后 随访	—	6~12	①②③④
赵鸿达 ^[12] 2016	40/40	18~60	HR-HPV 感染合并 ASC-US 或 CIN1	苦参凝胶	1 g/次, 1 d/次, 连 3 月, 经期停用	干扰素 连续 3 月	1 g/次, 1 d/次;	3	①

T: 试验组; C: 对照组; 结局指标: ①HR-HPV 转阴率; ②HPV-DNA 病毒载量; ③术后并发症发生率; ④复发率

T: treatment group; C: control group; Outcomes: ①HR-HPV negative rate; ②HPV-DNA viral load; ③postoperative complication rate; ④recurrence rate

表 2 纳入文献的质量评价

Table 2 Quality assessment of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据完整性	选择性报告	总体质量评价
陈丽娜 ^[8] 2016	C	B	B	A	B	C
冯文栋 ^[9] 2016	B	B	B	A	B	B
郝宇红 ^[10] 2013	B	B	B	A	B	B
周艳英 ^[11] 2019	A	B	B	A	B	B
赵鸿达 ^[12] 2016	B	B	B	A	B	B

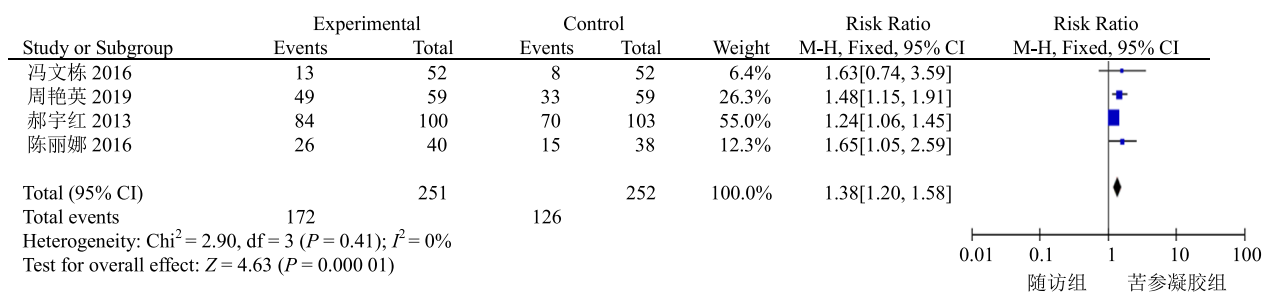


图 2 苦参凝胶 vs 随访对照组宫颈 HR-HPV 转阴率森林图

Fig. 2 Forest plot of negative rate of Kushen Gel compared with follow-up in treatment of cervical HR-HPV

效果的进行了比较, 其中高危 16、18 型共 42 例, 苦参凝胶组痊愈 (转阴) 18 例 (18/21, 85.7%); 干扰素组痊愈 (转阴) 7 例 (7/21, 33.3%), 提示苦参凝胶治疗 HPV16、18 型的转阴率高于干扰素组, 差异有统计学意义 ($P=0.003$)。

2.4.2 病毒载量 2 个 RCT 研究^[8,11] ($n=196$) 报道了 HPV-DNA 病毒载量情况, Meta 分析结果显示, 苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染合并宫颈 CIN 的病毒载量明显低于随访对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-0.70$, 95% CI (-0.85 , -0.56), $P<0.000\ 01$] (图 3)。

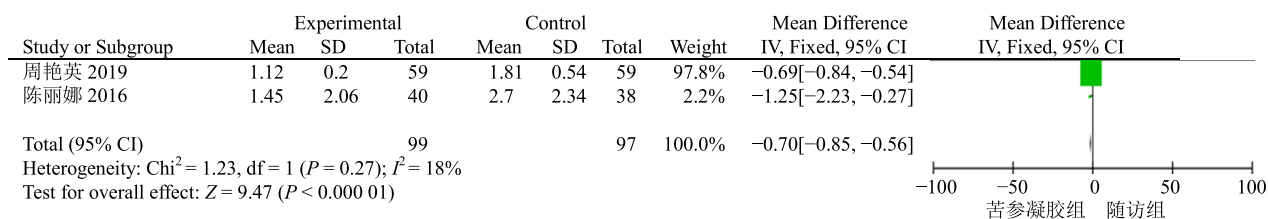


图 3 苦参凝胶 vs 随访对照组宫颈病毒载量森林图

Fig. 3 Forest plot of viral load of Kushen Gel compared with follow-up in treatment of cervical HR-HPV

2.4.3 减少微波/LEEP 术后并发症 3 个 RCT 研究^[9-11] ($n=425$) 报道了微波/LEEP 术后并发症发生率, 主要表现为术后出血, 阴道水肿, 术后肉芽增生, 瘙痒。Meta 分析结果显示, 宫颈 HR-HPV 感染或合并 CIN 患者予微波/LEEP 联合苦参凝胶治疗的术后发生率低于随访对照组 [$RR=0.45$, 95% CI (0.32, 0.65), $P<0.000\ 1$], 差异有统计学意义 (图 4)。

2.4.4 复发率 1 个 RCT 研究^[11] ($n=118$) 报道了宫颈 HR-HPV 感染合并宫颈 CIN2/CIN3 患者 LEEP

术后 1 年复发率, 苦参凝胶组复发 0 例 (0/59, 0.00%), 随访对照组复发 6 例 (6/59, 10.17%), 提示苦参凝胶可能降低宫颈 HR-HPV 感染合并宫颈 CIN2/CIN3 患者 LEEP 术后复发率, 但差异无统计学意义 ($P=0.08$)。

3 讨论

HPV 病毒根据致癌性分为高危型和低危型。宫颈 HR-HPV 感染早期患者多无明显临床症状, 或仅有阴道分泌物异常或接触性出血, 常因体检或专科筛查被发现。大多数宫颈 HR-HPV 感染为持续

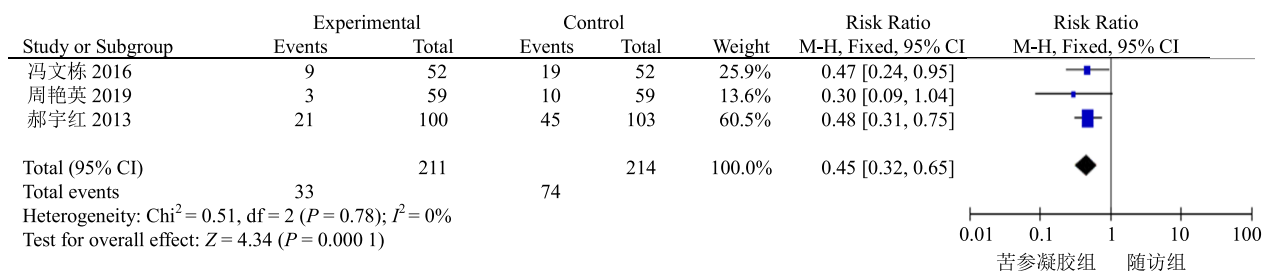


图 4 苦参凝胶 vs 随访对照组术后并发症发生率森林图

Fig. 4 Forest plot of postoperative complication rate of Kushen Gel compared with follow-up in treatment of cervical HR-HPV

7~10 个月的一过性感染^[13], 病毒感染宿主后通过感染初期免疫逃逸, 进一步通过自身隐匿、干扰免疫系统形成持续性感染^[14-16]。持续性宫颈 HR-HPV 感染患者则可能进展为高级别鳞状上皮内病变 (HSIL), 即部分中度 CIN (CIN2) 和重度 CIN (CIN3)^[17]。因此, 早期识别和治疗 HR-HPV 感染对于阻断持续感染、预防宫颈上皮内瘤变及宫颈癌具有重要意义。

目前国内外治疗 HPV 病毒感染方法主要有冰冻疗法、激光、三氯乙酸、抗病毒药物或 LEEP 手术治疗, 部分患者可能会出现治疗效果不理想, 或反复感染情况^[18]。中医药治疗宫颈 HR-HPV 感染有一定的优势和特色, 目前常用的中成药制剂有保妇康栓、苦参凝胶、复方莪术油栓、康妇凝胶、复方沙棘子油栓等。苦参凝胶是由苦参总碱与弱酸性基质卡波姆 940 等辅料经现代工艺加工制成的棕色透明胶冻状半固体水溶性凝胶, 临床常用于治疗女性下生殖道感染, 疗效确切。近年来, 苦参凝胶的主要成分苦参 (或苦参总碱) 在治疗 HPV 感染方面取得了一定的临床及实验研究进展。辛晓玲等^[19]临床研究纳入宫颈 HR-HPV 感染伴 CIN1 患者 110 例, 随机分为观察组 60 例 (苦参软膏), 对照组 50 例 (随访), 结果表明治疗后 3、6、9 个月后观察组有效率均高于对照组 ($P<0.05$), 治疗 3 个月后观察组 γ 干扰素 (INF- γ) 水平明显增高, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$), 提示苦参软膏可能通过调节 Th1/Th2 的免疫平衡清除 HPV 病毒。实验研究表明, 苦参碱可抑制宫颈癌 SiHa 细胞增殖, 并通过抑制 Bcl-2 蛋白表达、促进 Bax 蛋白表达从而降低 Bcl-2/Bax 值诱导细胞凋亡^[20-21]。此外, 苦参总碱还可增强阴道乳酸杆菌活性, 调节免疫力, 抗菌消炎, 有利于恢复患者阴道微生态平衡和促进机体清除病毒^[22-23]。

本研究共纳入苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染 5 个 RCT, 包括 583 个病例, 采用 Meta 分析方法评价苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的临床疗效和安全性, 初步研究结果表明, 苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染可提高转阴率, 降低 HPV-DNA 病毒载量, 减少合并宫颈 CIN 微波/LEEP 术后并发症, 疗效优于随访对照组或干扰素对照组, 但尚无确切证据表明 LEEP 术后使用苦参凝胶可降低 CIN2/CIN3 的复发率。另有 2 个苦参凝胶治疗宫颈 HPV 感染的 RCT, 由于未明确 HPV 分型, 未能纳

入本研究进行评价分析, 但研究结果显示对 HPV 转阴率、局部病变改善均有较好疗效。如金平安^[24]临床研究纳入宫颈 HPV 亚临床感染患者 74 例, 随机分为观察组 37 例 (苦参凝胶联合干扰素) 和对照组 (干扰素) 37 例, 结果显示治疗 3 个月、随访 6 个月后观察组 HPV 转阴总有效率均优于对照组 ($P<0.05$)。潘宗琼^[25]临床研究纳入宫颈 HPV 感染患者 112 例, 随机分为观察组 56 例 (激光术后联合苦参凝胶) 和对照组 56 例 (激光术后随访), 结果显示治疗 3 个月后观察组疗效优于对照组 ($P<0.05$)。

本研究局限性: ①纳入研究的文献数量较少, 大部分存在中等程度偏倚风险; ②需要观测的结局指标文献报道参差不齐, 导致部分结局指标纳入文献数量较少; ③部分纳入的文献治疗后随访时间较短。虽然 Meta 分析存在一定的局限性, 但本研究全面收集了目前苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的全部符合纳入标准的文献, 系统地苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的临床疗效进行了循证评价研究, 研究结果具有一定的临床指导意义。

综上所述, 现有的临床研究证据表明, 苦参凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染可能是一种具有临床应用前景的药物, 单用或联合其他疗法对于提高 HR-HPV 的转阴率均有一定的疗效, 值得临床进一步观察和研究。由于受纳入研究文献数量及质量的限制, 研究结果有待更多高质量的 RCT 进一步验证和更新。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA: A Cancer J Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 刘 萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(1): 41-45.
- [3] Sinno A K, Saraiya M, Thompson T D, *et al.* Human papillomavirus genotype prevalence in invasive vaginal cancer from a registry-based population [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(4): 817-821.
- [4] 朱含笑, 叶飘飘, 陈 旭, 等. 人乳头瘤病毒亚型在子宫颈疾病中的分布及风险研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(11): 1261-1264.
- [5] 张师前, 王 凯, 张远丽. HPV 疫苗在中国的应用现状 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(10): 1090-1095.

- [6] 赵健, 陈锐, 石云, 等. 重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染有效性和安全性研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(10): 956-960.
- [7] 张静涛, 王伟, 段振华. 苦参碱类生物碱的应用进展 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(3): 451-454.
- [8] 陈丽娜, 朱伍, 林芳, 等. 苦参凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2016, 24(6): 23-24.
- [9] 冯文栋. 苦参凝胶联合微波治疗宫颈炎合并高危型人乳头瘤病毒感染疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(20): 2249-2251.
- [10] 郝宇红. 苦参凝胶对宫颈炎合并人乳头瘤病毒感染的疗效观察 [J]. 中国保健营养: 中旬刊, 2013(11): 430-430.
- [11] 周艳英, 邵军晖, 宗渝敏. 苦参凝胶联合 LEEP 刀治疗宫颈癌前病变并发 hr-HPV 感染患者的临床研究 [J]. 当代医学, 2019, 25(19): 60-62.
- [12] 赵鸿达, 冯晓玲, 赵颜, 等. 苦参凝胶治疗宫颈 HPV 感染患者的随机对照临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 4072-4075.
- [13] Ho G Y. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338: 423-428.
- [14] 曾育英, 钟继生. HPV 感染者阴道细菌感染特征分析 [J]. 中国医学工程, 2015, 23(7): 27-28.
- [15] Miura S, Kawana K, Schust D J, *et al*. CD1d, a sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity, is downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: A possible mechanism for immune evasion by HPV [J]. *J Virol*, 2010, 84(22): 11614.
- [16] Moscicki A B, Schiffman M, Burchell A, *et al*. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers [J]. *Vaccine*, 2012, 30(161): F24-F33.
- [17] Widdice L E, Moscicki A B. Updated guidelines for papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents [J]. *J Adol Health Official Publication Soc Adol Med*, 2008, doi: 10.1016/j.jadohealth.2008.04.007.
- [18] Hoffman S R, Le T, Lockhart A, *et al*. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review [J]. *Inter J Cancer*, 2017, 141(1): 8-23.
- [19] 辛晓玲, 刘志杰, 蒋汉霞. 苦参对高危型 HPV 感染的 CIN1 患者宫颈局部 T 细胞亚群的影响 [J]. 环球中医药, 2015, 8(S2): 150.
- [20] 秦蕾. 中药治疗宫颈病变文献研究及苦参碱对宫颈癌细胞凋亡蛋白的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [21] 鲁永婷. 氧化苦参碱对人宫颈癌 SiHa 细胞株增殖及凋亡的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2014.
- [22] Wang X, Li J C, Hu Y Z, *et al*. Effect of *Sophora flavescens* alkaloid on aerobic vaginitis in gel form for local treatment [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017(37): 320.
- [23] 陶址, 张瑞, 张蕾, 等. 苦参总碱对阴道常见乳杆菌增殖影响的体外研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(10): 1137-1141.
- [24] 金平安. 重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊联合苦参凝胶治疗宫颈人乳头瘤病毒亚临床感染 [J]. 中国药师, 2014, 17(12): 2095-2097.
- [25] 潘宗琼. 苦参凝胶治疗宫颈 HPV 感染患者的随机对照临床探究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, doi: CNKI:SUN:WMIA.0.2018-65-103.