

不同干预方式治疗宫颈高危型HPV感染有效性的贝叶斯网状Meta分析

罗喜^{1,2}, 黄紫薇¹, 范孝盈^{1,2}, 李晓娟¹, 张伶俐^{1,2}

Efficacy of Different Pharmacological Interventions for Cervical High-risk HPV Infection: Bayesian Network Meta-analysis

LUO Xi^{1,2}, HUANG Ziwei¹, FAN Xiaoying^{1,2}, LI Xiaojuan¹, ZHANG Lingli^{1,2}

1. Department of Gynecology, Hunan University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou 412000, China; 2. Center of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medicine College (Hunan Province Directly Affiliated TCM Hospital), Zhuzhou 412000, China

Corresponding Author: ZHANG Lingli, E-mail: 1053914246@qq.com

Abstract: Objective To compare the efficacy of common clinical interventions in the treatment of cervical high-risk (HR) HPV infection based on Bayesian network meta-analysis. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) about common clinical interventions for cervical HR-HPV infection were searched in PubMed, Web of Science, Embase, The Cochrane Library, CBM, CNKI, Wanfang Data, and VIP databases from inception to July 31, 2021 using specific inclusion and exclusion criteria. The quality of the included studies was evaluated in accordance with the Cochrane systematic review manual. Meta-analysis was performed with Stata16 and RevMan5.3 software. **Results** Seventy-three RCTs were included, involving 3642 patients and eight treatment methods. Network meta-analysis showed that in the three months after treatment, the negative conversion rate was in the order: PTL > anti-HPV BPD > ALA-PDT > Nr-CWS > BFKS > CSJZS > rhIFN α -2b > FUO. In the six months after treatment, the negative conversion rate was in the order: Nr-CWS > ALA-PDT > PTL > anti-HPV BPD > BFKS > rhIFN α -2b > FUO > CSJZS. In the nine months after treatment, the negative conversion rate was in the order: PTL > ALA-PDT > BFKS > anti-HPV BPD > rhIFN α -2b > FUO. IN the 12 months after treatment, the negative conversion rate was in the order: Nr-CWS > ALA-PDT > anti-HPV BPD > PTL > BFKS > rhIFN α -2b > FUO > CSJZS. **Conclusion** In terms of HPV negative conversion rate, Nr-CWS and PTL are more effective and currently ideal compared with the other treatments. Owing to the quality of the evidence, the above conclusions must be confirmed by future high-quality studies.

Key words: Human papillomavirus; HPV; High-risk; Network meta-analysis

Funding: Hunan Provincial Medical and Health Research Program (No. B2015-77)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 基于贝叶斯网状Meta分析方法比较临床常见干预方式治疗宫颈高危型HPV感染的疗效。**方法** 检索PubMed、中国生物医学文献数据库等中英文数据库收录的从建库以来至2021年7月31日临床常见干预方式治疗宫颈高危型HPV感染的随机对照试验。按照纳入和排除标准筛选文献, Cochrane系统评价策略评价纳入文献的质量, RevMan5.3和Stata16.0软件进行Meta分析。**结果** 纳

入73篇RCTs, 3 642例患者, 涉及8种干预方式。网状Meta分析结果显示, 治疗后3个月转阴率排序为PTL>Anti-HPV BPD>ALA-PDT>Nr-CWS>BFKS>CSJZS>rhIFN α -2b>FUO; 治疗后6个月转阴率排序为Nr-CWS>ALA-PDT>PTL>Anti-HPV BPD>BFKS>rhIFN α -2b>FUO; 治疗后9个月转阴率排序为PTL>ALA-PDT>BFKS>Anti-HPV BPD>rhIFN α -2b>FUO; 治疗后12个月转阴率排序

收稿日期: 2022-10-24; 修回日期: 2023-03-07

基金项目: 湖南省医药卫生科研计划课题(B2015-77)

作者单位: 1. 412000 株洲, 湖南中医药大学附属省直中医医院妇科; 2. 412000 株洲, 湖南中医药高等专科学校附属第一医院(湖南省直中医医院)妇产医学中心

通信作者: 张伶俐(1967-), 女, 本科, 教授, 主任医师, 主要从事妇产科学研究, E-mail: 1053914246@qq.com, ORCID: 0009-0000-6882-0951

作者简介: 罗喜(1994-), 男, 硕士在读, 医师, 主要从事中西医结合防治妇科内分泌疾病的临床研究, ORCID: 0009-0000-0633-5379

为Nr-CWS>ALA-PDT>Anti-HPV BPD>PTL>BFKS>rhIFN α -2b>FUO>CSJZS。结论 就HPV转阴率而言, Nr-CWS和PTL具有较好的疗效, 是目前较为理想的方案, 但仍需今后高质量研究予以证实。

关键词: 人乳头瘤病毒; HPV; 高危型; 网状Meta

中图分类号: R711.74

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是最重要的性传播病毒之一。高危型HPV感染是宫颈癌发生的确切因素^[1-3], 99.7%的宫颈癌组织中可检测到高危型HPV^[4]。宫颈癌是最常见的女性生殖系统恶性肿瘤, 全球年新发病例数近56万^[5], 我国每年新增病例数达11万^[6]。得益于广泛的宫颈癌筛查, 美国等发达国家宫颈癌的发病率和死亡率均明显下降^[7]。然而发展中国家宫颈癌的防治仍面临严峻的挑战, 我国宫颈癌的发病率和死亡率仍呈上升趋势, 预测2100年发病率将增至2015年的3~5倍^[8]。此外, 疫苗价格高、预约难以及基层疫苗接种意识缺乏是导致我国宫颈癌疫苗接种率低的主要原因^[9]。采用药物阻断高危型HPV的感染, 促进宫颈高危型HPV转阴, 阻止宫颈病变进展具有重要意义。目前尚缺乏针对宫颈高危型HPV感染的特效药, 但市面上出现多种促使宫颈高危型HPV感染转阴的经阴道局部用药, 临床上也取得了一定疗效。然而, 这些药物之间的临床疗效差异尚无定论, 故本研究基于贝叶斯网状Meta分析方法比较临床常见经阴道局部用药方式治疗宫颈高危型HPV感染的疗效, 筛选出更为有效的治疗方式, 为临床用药决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

网络检索PubMed、Web of Science、Embase、The Cochrane Library、中国生物医学文献数据库、知网、万方、维普等平台收录建库以来至2021年7月发表的不同干预方式治疗宫颈高危型HPV(HR-HPV)感染的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。采用主题词搭配自由词进行检索, 英文检索词为((Human papilloma virus[Title/Abstract]) OR (HPV[Title/Abstract])) AND (therapy[Title/Abstract]) AND (RCTs[Title/Abstract])。中文检索词为高危型、宫颈、HPV或人乳头瘤病毒、治疗、RCTs。

1.2 纳入标准

(1) 研究对象: 高危型宫颈HPV-DNA阳性;
(2) 研究类型: RCTs; (3) 干预措施: 经阴道局部治疗; (4) 结局指标: 转阴率。

1.3 排除标准

(1) 非RCT; (2) 干预措施或结局指标不符合; (3) 非中英文文献; (4) 综述文献; (5) 学位论文和会议论文; (6) 数据不完整或缺乏可信度文献。

1.4 文献筛选与信息提取

根据检索策略统一检索文献后, 由两名研究者独立阅读全文并提取包括基本信息、干预措施、数据资料、偏倚资料、结局指标等。产生分歧时由第三位研究者裁决。

1.5 纳入研究质量评价

采用Cochrane推荐的RCTs偏倚风险评估工具对纳入的RCTs进行偏倚风险评估, 由两名研究者交叉核对, 采用Review Manager 5.3制作偏倚风险图。

1.6 统计学方法

选择Stata16.0软件进行统计学分析, 绘制网络证据图。利用Stata软件对结局指标进行网状Meta分析, 选择相对危险度(relative risk, RR)和95%CI为效应量指标, 先采用不一致性模型进行检验, 若差异有统计学意义($P<0.05$), 则采用不一致性模型; 若差异无统计学意义($P>0.05$), 即不一致性不显著, 则采用一致性模型进行分析。通过累积排序概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking, SUCRA)预测各干预方案疗效的优劣, 并绘制各结局指标的SUCRA曲线图。最后绘制检验发表偏倚的漏斗图。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索

初步获取文献3 001篇, 导入NoteExpress3.4.0剔除重复文献, 然后通过逐步阅读标题、摘要、全文后最终纳入73篇文献, 筛选流程见图1。

2.2 研究的干预措施

通过文献检索涉及8种高危型HPV临床常见的干预方法, 分别为重组人干扰素 α -2b凝胶/栓(rhIFN α -2b)、5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)、保妇康栓(BFKS)、抗HPV生物蛋白辅料(Anti-HPV BPD)、派特灵(PTL)、红色诺卡氏菌细胞壁骨架(Nr-CWS)、复方沙棘籽油栓(CSJZS)和随访观察(FUO), 其中基于现代医

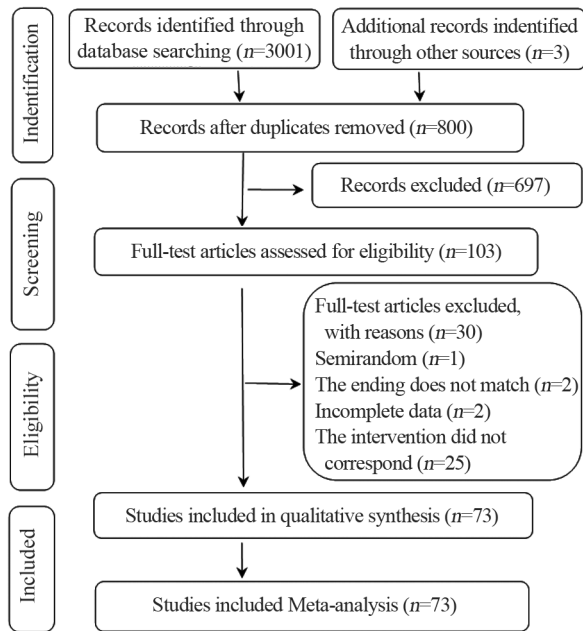


图1 文献筛选流程
Figure 1 Flow chart of literature screening

学有5种，基于中国传统医学有3种（表请扫描本文OSID码）。

2.3 文献基本特征

通过逐步筛选，最终纳入文献73篇，其中中文文献71篇，英文文献2篇，共3 642例患者。治疗周期为1~3个月，治疗后随访时间为3、6、9、12个月。患者年龄18~65岁，样本量最小35例，最大498例。所有研究均报告了HR-HPV转阴率（表请

扫描本文OSID码）。

结果纳入73项RCTs，涉及4个多中心研究，采用随机数字表分组21个研究，其余均提及随机，除1项研究采用单盲，1项研究采用双盲，其余研究均未提及分配隐藏和盲法。所有研究数据完整，未发现有选择性报告和其他风险来源，见图2。

2.4 网络证据图结果

共纳入73项RCTs，涉及8种干预方式，四个网络证据图均以随访观察为中心，呈现8个干预方式节点的星状结构，存在闭合环，因此，需进行不一致性检测。

2.5 网状Meta分析结果

2.5.1 治疗后3个月随访转阴率 经PTL、Anti-HPV BPD、ALA-PDT、Nr-CWS、BFKS、CSJZS、rhIFN α -2b治疗后3个月的转阴率均高于FUO治疗，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。其中PTL、Anti-HPV BPD转阴率优于BFKS；PTL优于CSJZS；PTL、Anti-HPV BPD、ALA-PDT优于rhIFN α -2b，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ），见表1。

2.5.2 治疗后6个月转阴率 经Nr-CWS、ALA-PDT、PTL、Anti-HPV BPD、BFKS、rhIFN α -2b治疗后6个月的转阴率均高于CSJZS，差异有统计学意义（均 $P<0.05$ ）。其中Nr-CWS、ALA-PDT、PTL、Anti-HPV BPD、BFKS、rhIFN α -2b转阴率均高于FUO，差异有统计学意义（均 $P<0.05$ ）。

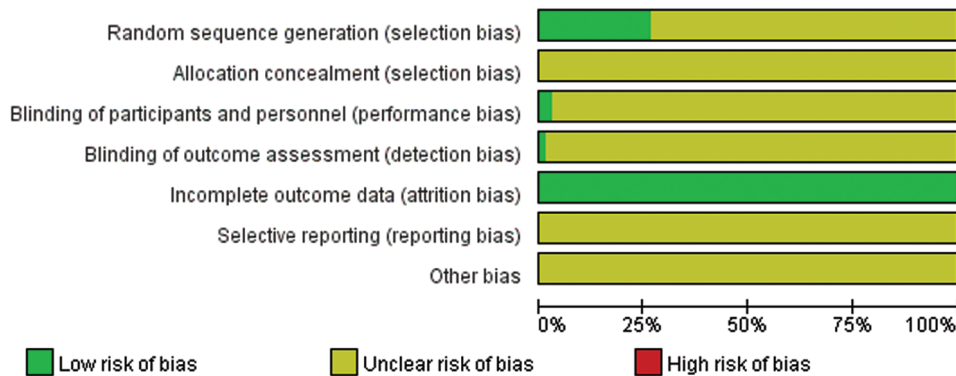


图2 纳入研究的偏倚风险评价
Figure 2 Risk of bias graph of included studies

表1 随访3个月HPV转阴率的网状Meta分析结果

Table 1 Network meta-analysis of negative conversion rate in three months after treatment

Interventions	Relative risk(95%CI)						
	PTL	Anti-HPV BPD	ALA- PDT	Nr-CWS	BFKS	CSJZS	rhIFN α -2b FUO
Anti-HPV BPD	2.11(0.78,5.75)						
ALA- PDT	2.25(0.83,6.05)	1.06(0.52,2.18)					
Nr-CWS	2.77(0.88,8.77)	1.31(0.54,3.18)	1.24(0.50,3.08)				
BFKS	4.13(1.58,10.82)	1.96(1.07,3.58)	1.84(0.95,3.57)	1.49(0.63,3.53)			
CSJZS	4.38(1.48,12.91)	2.07(0.90,4.80)	1.95(0.85,4.46)	1.58(0.57,4.36)	1.06(0.48,2.35)		
rhIFN α -2b	5.70(2.31,14.03)	2.70(1.52,4.77)	2.54(1.44,4.48)	2.05(0.95,4.44)	1.38(0.86,2.20)	1.30(0.63,2.70)	
FUO	14.85(6.18,35.69)	7.03(4.04,12.24)	6.61(3.89,11.25)	5.35(2.38,12.03)	3.59(2.17,5.95)	3.39(1.72,6.68)	2.61(1.66,4.09)

Nr-CWS、ALA-PDT、PTL、Anti-HPV BPD、BFKS高于rhIFN α -2b, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Nr-CWS、ALA-PDT、PTL、Anti-HPV BPD高于BFKS, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表2。

2.5.3 治疗后9个月转阴率 经PTL、ALA-PDT、Anti-HPV BPD治疗后9个月转阴率高于FUO, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其中PTL、ALA-PDT、Anti-HPV BPD转阴率高于rhIFN α -2b, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表3。

2.5.4 治疗后12个月转阴率 经Nr-CWS、ALA-PDT、Anti-HPV BPD、PTL、BFKS、rhIFN α -2b、FUO治疗后12个月转阴率均高于CSJZS, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中Nr-CWS、ALA-PDT、Anti-HPV BPD、PTL、BFKS转阴率均高于FUO, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Nr-CWS、ALA-PDT、Anti-HPV BPD、PTL、BFKS均高于rhIFN α -2b, 差异有统计学意义(均

$P < 0.05$)。Nr-CWS、ALA-PDT优于BFKS, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Nr-CWS、ALA-PDT优于PTL, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Nr-CWS优于Anti-HPV BPD, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表4。

2.6 各结局指标治疗措施比较

根据各结局指标的SUCRA值, 对8种干预措施的疗效进行排序, 结果为, 治疗后3、9个月随访高危型HPV转阴率疗效最佳均为PTL(97.4%、94.6%); 治疗后6、12个月随访高危型HPV转阴率疗效最佳者均为Nr-CWS(92.9%、98.0%)。8种干预措施随访3、6、9、12个月转阴率的累积排序概率表和走势折线图, 见表5、图3。

2.7 发表偏倚

采用Stata软件对所纳入74篇RCTs的转阴率进行偏倚风险分析, 结果漏斗图主要集中在上部且基本对称, 表明存在发表偏倚的可能性较小, 见图4。

表2 随访6个月HPV转阴率的网状Meta分析结果

Table 2 Network meta-analysis of negative conversion rate in six months after treatment

Interventions	Relative risk (95%CI)						
	Nr-CWS	ALA-PDT	PTL	Anti-HPV BPD	BFKS	rhIFN α -2b	FUO CSJZS
ALA-PDT	1.22(0.56,2.66)						
PTL	1.50(0.69,3.26)	1.22(0.65,2.31)					
Anti-HPV BPD	2.01(0.92,4.41)	1.64(0.85,3.19)	1.34(0.70,2.56)				
BFKS	3.53(1.68,7.42)	2.89(1.59,5.24)	2.36(1.34,4.16)	1.76(1.06,2.93)			
rhIFN α -2b	5.38(2.94,9.86)	4.40(2.72,7.11)	3.59(2.25,5.74)	2.68(1.64,4.37)	1.52(1.02,2.28)		
FUO	10.95(5.50,21.77)	8.94(5.47,14.62)	7.30(4.68,11.40)	5.45(3.28,9.04)	3.10(2.09,4.58)	2.03(1.52,2.72)	
CSJZS	39.67 (7.81,201.45)	32.42 (6.67,157.51)	26.48 (5.47,128.10)	19.75 (4.06,96.16)	11.22 (2.36,53.34)	7.37 (1.63,33.23)	3.62 (0.78,16.79)

表3 随访9个月HPV转阴率的网状Meta分析结果

Table 3 Network meta-analysis of negative conversion rate in nine months after treatment

Interventions	Relative risk (95%CI)				
	PTL	ALA-PDT	BFKS	Anti-HPV BPD	rhIFN α -2b FUO
ALA-PDT	1.72(0.59,4.98)				
BFKS	3.36(0.63,18.01)	1.96(0.44,8.78)			
Anti-HPV BPD	3.41(0.97,11.99)	1.98(0.72,5.44)	1.01(0.33,3.08)		
rhIFN α -2b	8.36(2.10,33.22)	4.86(1.53,15.48)	2.49(0.96,6.46)	2.45(1.39,4.33)	
FUO	9.33(3.72,23.42)	5.43(3.18,9.25)	2.78(0.68,11.30)	2.74(1.16,6.45)	1.12(0.40,3.12)

表4 随访12个月HPV转阴率的网状Meta分析结果

Table 4 Network meta-analysis of negative conversion rate in 12 months after treatment

Interventions	Relative risk (95%CI)						
	Nr-CWS	ALA-PDT	Anti-HPV BPD	PTL	BFKS	rhIFN α -2b	FUO CSJZS
ALA-PDT	2.47(0.63,9.75)						
Anti-HPV BPD	5.06(1.12,22.79)	2.04(0.73,5.76)					
PTL	6.58(1.63,26.47)	2.66(1.12,6.29)	1.30(0.44,3.84)				
BFKS	6.99(1.74,28.01)	2.82(1.15,6.94)	1.38(0.46,4.17)	1.06(0.41,2.74)			
rhIFN α -2b	15.40(4.64,51.09)	6.22(3.20,12.11)	3.04(1.23,7.56)	2.34(1.15,4.75)	2.20(1.09,4.44)		
FUO	19.12(5.24,69.73)	7.73(4.36,13.70)	3.78(1.55,9.22)	2.91(1.47,5.75)	2.74(1.30,5.78)	1.24(0.76,2.02)	
CSJZS	205.28 (36.73,1147.36)	82.95 (20.41,337.13)	40.57 (8.76,187.92)	31.22 (7.53,129.50)	29.38 (7.11,121.39)	13.33 (3.88,45.79)	10.73 (2.85,40.43)

表5 宫颈高危型HPV转阴率的累计排序概率表

Table 5 Cumulative probability ranking of negative conversion rate of cervical HR-HPV infection

Follow-up	FUO (A)	CSJZS (B)	rhIFN α -2b (C)	BFKS (D)	Anti-HPV BPD (E)	PTL (F)	ALA-PDT (G)	Nr-CWS (H)	Rank
3-month	0	35.7%	19.6%	38.6%	75.8%	97.4%	72.8%	60.1%	F>E>G>H>D>B>C>A
6-month	0.8%	13.6%	28.8%	42.8%	61.2%	74.7%	80.02%	92.9%	H>G>F>E>D>C>B>A
9-month	9.9%		12.5%	53.8%	51.9%	94.6%	77.3%		F>G>E>H>C>A
12-month	17.0%	0	26.4%	53.3%	64.0%	55.0%	86.0%	98.0%	H>G>E>D>F>C>A>B

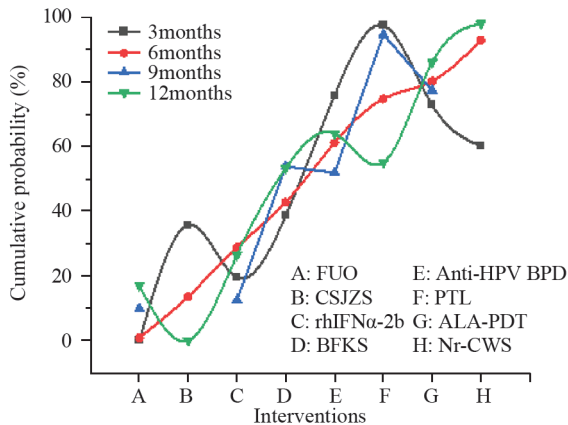


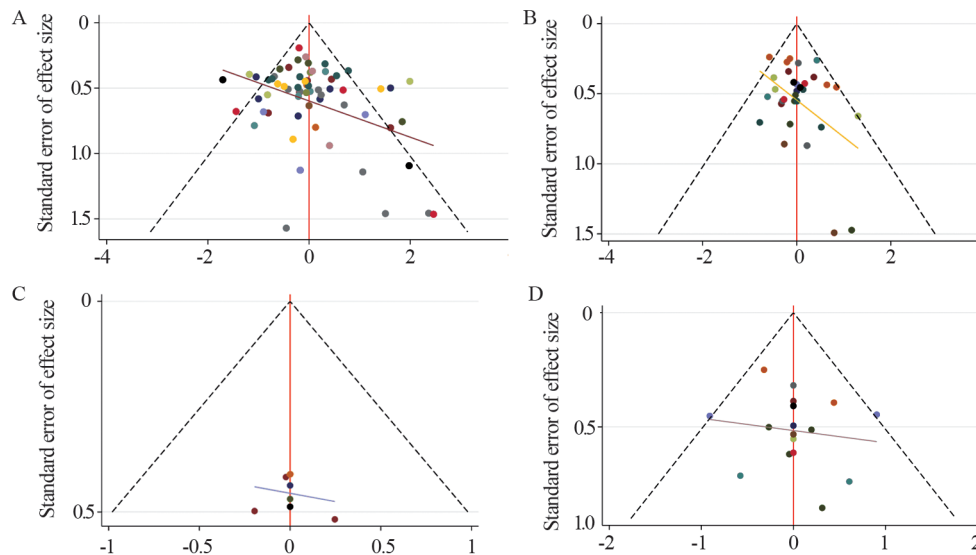
图3 宫颈高危型HPV转阴率的累计排序概率折线图
Figure 3 Cumulative probability ranking plot of negative conversion rate of cervical HR-HPV infection

3 讨论

HPV是宫颈癌的确切致病因素，对宫颈癌的归因危险度百分比 (attributable risk percent, ARP) 可达100%^[10]。HPV分高危型和低危型两种，子宫颈癌主要是由高危型HPV持续感染所致。人绝大多数HPV感染为无症状的一过性感染，通常HPV持续感染经过10~20年的自然演化将发展为癌^[11-12]。除了接种HPV预防性疫苗等一级预防外，如何阻断HPV的持续感染，避免宫颈病变发生或病理进展，对于现阶段宫颈癌的防治仍具有重要的意义。保妇康栓、重组人干扰素 α -2b栓/凝胶是最早被用于临

床宫颈HPV感染的治疗药物，保妇康栓本身是用于阴道炎性反应的中成药，用于抗HPV感染机制可能与其调节宫颈阴道微生态菌群有关，因为HPV持续感染与宫颈阴道菌群紊乱具有确切的联系^[13]。重组人干扰素-2b栓/凝胶是临床应用最为广泛的抗HPV感染药物，其主要成分是人干扰素 α -2b，具有广泛的抗病毒、抗肿瘤以及免疫调节活性，能诱导下调HeLa细胞HPV18 mRNA，选择性抑制内源性病毒转录^[14]，从而发挥其抗HPV作用，虽然其疗效存在争议，但至今仍是临床应用最广泛的药物。

随着宫颈癌筛查的推广和应用，越来越多的阳性感染者被筛查出来，临床上也涌现了一系列治疗宫颈HPV感染的药物和方法，如5-氨基酮戊酸光动力疗法、抗HPV生物蛋白辅料、中药制剂派特灵、红色诺卡氏菌细胞壁骨架、复方沙棘籽油栓以及随访观察等，但这些药物疗效差异尚缺乏统一定论。本研究基于网状Meta分析比较临床常见的8种经阴道药物干预方式在转阴率方面的优势，结果发现红色诺卡氏菌细胞壁骨架、中药制剂派特灵在促使宫颈高危型HPV转阴的疗效较好，具有较好的临床应用价值。派特灵是临床报道中疗效最为可观的中成药^[15]，可以加速HPV感染的清除和宫颈病变的消退^[16]，抑制HeLa细胞增殖、迁移和侵袭能力，其机制与影响PI3K/Akt信号通路相关蛋白表达有关^[17]。还有研究报道派特灵能抑制Ect1/



A: three months follow-up after treatment; B: six months follow-up after treatment; C: nine months follow-up after treatment; D: 12 months follow-up after treatment.

图4 不同结局指标的比较-校正漏斗图
Figure 4 Comparison-correction funnel plots of different outcomes

E6E7细胞增殖、迁移能力且呈一定量效关系,可能是通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路发挥作用^[18]。红色诺卡氏菌细胞壁骨架的主要成分是红色诺卡氏菌细胞壁骨架成分,是一种新型的免疫增强剂,调控CD8+ T细胞,增强免疫功能^[19],此外,红色诺卡氏菌细胞壁骨架能影响TC-1细胞的致瘤性^[20],通过增强宫颈局部免疫功能的对因治疗,能达到清除病毒、逆转宫颈病变的效果,具有较好的前景。

本研究纳入的文献经过严格筛选,最终纳入73篇,文献数量足够,样本量较大,研究结论相对可靠。此外,本研究存在发表偏倚的可能性较小,但仍存在一定的局限性,首先所有研究均来源中国,绝大多数为中文文献,可能存在地域和语言偏倚。虽然至少一半的文献来自中文核心期刊,但也存在部分发表在普通期刊的文献,其质量可能会降低纳入研究的整体质量和增加研究结果的偏倚。纳入研究均为RCTs,但绝大多数研究未说明具体随机方式,也未提及隐藏、盲法,这些也可能会影响结果的可靠性。最后,各研究病程和疗程的长短也可能是研究间异质性来源,同类药物主要成分的含量和剂型差异也可能影响疗效的评判。由于大多数研究只是对不良反应进行定性分析,故本研究未对安全性进行评判,从整体上看,描述ALA-PDT干预方式容易发生阴道局部灼热等不适,其余的药物局部治疗不良反应描述均较少,未来可以对安全性进行进一步评价。

综上所述,从转阴率来看红色诺卡氏菌细胞壁骨架、中药制剂派特灵可能是促使宫颈高危型HPV感染转阴最佳的治疗方案。然而,由于证据质量等限制,上述结论仍需多中心、大样本前瞻性的临床随机对照试验进一步验证。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, *et al.* Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement[J]. *JAMA*, 2018, 320(7): 674-686.
- [2] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, *et al.* Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 178-182.
- [3] Salazar KL, Duhon DJ, Olsen R, *et al.* A review of the FDA-approved molecular testing platforms for human papillomavirus[J]. *J Am Soc Cytopathol*, 2019, 8(5): 284-292.
- [4] 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(8): 761-803. [Vaccine and Immunization Branch, Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on immunological prevention of human papillomavirus-related diseases[J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2019, 53(8): 761-803.]
- [5] Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, *et al.* Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation[J]. *Front Public Health*, 2021, 8: 552028.
- [6] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(3): 212-220. [Zheng RS, Zhang SW, Sun KX, *et al.* Cancer statistics in China, 2016[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2023, 45(3): 212-220.]
- [7] Landy R, Sasieni PD, Mathews C, *et al.* Impact of screening on cervical cancer incidence: A population-based case-control study in the United States[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(3): 887-896.
- [8] Xia C, Hu S, Xu X, *et al.* Projections up to 2100 and a budget optimisation strategy towards cervical cancer elimination in China: a modelling study[J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4(9): e462-e472.
- [9] Hu S, Xu X, Zhang Y, *et al.* A nationwide post-marketing survey of knowledge, attitude and practice toward human papillomavirus vaccine in general population: Implications for vaccine roll-out in mainland China[J]. *Vaccine*, 2021, 39(1): 35-44.
- [10] Li Y, Xu C. Human Papillomavirus-Related Cancers[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1018: 23-34.
- [11] Beckmann MW, Stuebs FA, Vordermark D, *et al.* The Diagnosis, Treatment, and Aftercare of Cervical Carcinoma[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2021, 118(47): 806-812.
- [12] 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.
- [13] Qingqing B, Jie Z, Songben Q, *et al.* Cervicovaginal microbiota dysbiosis correlates with HPV persistent infection[J]. *Microb Pathog*, 2021, 152: 104617.
- [14] Perea SE, López-Ocejo O, García-Milian R, *et al.* Interferon-alpha elicits downregulation of human papillomavirus 18 mRNA in HeLa cells by selective repression of endogenous viral transcription[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 1995, 15(6): 495-501.
- [15] 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. [Liu LH, Qin WM, Zhang YX, *et al.* Meta-analysis on effect of Paiteling on high-risk HPV infection[J]. *Zhong Cao Yao*, 2021, 52(22): 6928-6938.]
- [16] Tao P, Zheng W, Meng X, *et al.* Effect of paiteling on human papillomavirus infection of the cervix[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(6): 957-964.
- [17] 刘运华, 赵宗江, 张新雪, 等. 派特灵对HeLa细胞增殖迁移能力及PI3K/Akt信号转导通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(17): 56-63. [Liu YH, Zhao ZJ, Zhang XX, *et al.* Effect of Paiteling on HeLa Cell Proliferation and Metastasis Ability and PI3K/Akt Signal Transduction Pathway[J]. *Zhongguo Shi Yan Fang Ji Xue Za Zhi*, 2020, 26(17): 56-63.]
- [18] 杨涛, 张萌萌, 刘运华, 等. 派特灵对Ect1/E6E7细胞增殖迁移能力及Wnt/ β -catenin通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(12): 6330-6336. [Yang T, Zhang MM, Liu YH, *et al.* Effects of Paiteling on proliferation and migration of Ect1/E6E7 cells and its effects on Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Zhonghua Zhong Yi Yao Za Zhi*, 2020, 35(12): 6330-6336.]
- [19] Tao Y, Wang G, Zhai J, *et al.* Functional modulation of CD8+ T cell by approved novel immune enhancer: *Nocardia rubra* Cell-Wall Skeletons (Nr-CWS)[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 106023.
- [20] 赵健, 詹少兵, 李雪倩, 等. Nr-CWS对TC-1细胞致瘤作用的影响及抗女性下生殖道人乳头瘤病毒感染的研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2007, 21(4): 340-342. [Zhao J, Zhan SB, Li XQ, *et al.* Effect of *Nocardia rubra* cell wall skeleton (Nr-CWS) on oncogenicity of TC-1 cells and anti-human papillomavirus effect of Nr-CWS in lower genital tract of women[J]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*, 2007, 21(4): 340-342.]

[编辑: 安凤; 校对: 杨卉]

作者贡献:

罗喜: 文献检索、统计分析、论文写作

黄紫薇: 文献检索及质量评估

范孝盈、李晓娟: 文献筛选、数据收集与统计

张伶俐: 方向指导、论文审核