

- 转子间骨折作用效果分析[J]. 中华骨科杂志, 2014, 34(1): 29-32.
- [8] 张殿乙, 张楠, 刘世珑, 等. 仙灵骨葆胶囊联合唑来膦酸治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(4): 698-701.
- [9] 王华林, 黄俐. 丹红注射液对下肢骨折患者局部微循环及骨代谢状态的影响[J]. 世界中医药, 2014, 20(9): 1231-1233.
- [10] 高飞, 张宇, 王洪伟, 等. 骨质疏松椎体变形与骨密度和骨代谢水平的相关性研究[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2015, 7(3): 133-140.
- (责任编辑: 冯天保)

## 健脾利湿法联合过继免疫疗法治疗宫颈 HR-HPV 感染临床研究

邬素珍, 许焕英

佛山市禅城区中心医院, 广东 佛山 528031

**[摘要]** 目的: 观察健脾利湿法联合过继免疫疗法治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 感染的临床疗效。方法: 选取宫颈 HR-HPV 感染但液基细胞学检测 (TCT) 正常的 86 例患者为研究对象, 随机分为联合治疗组 (A 组) 22 例、单纯过继免疫治疗组 (B 组) 23 例、单纯中药组 (C 组) 19 例和空白组 (D 组) 22 例。观察 4 组宫颈 HR-HPV 转阴率、脾虚证症状体征和免疫指标改善情况。结果: 治疗 1 疗程, 4 组转阴率比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。停药 3 月, 4 组转阴率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); A 组转阴率高于 B 组、C 组、D 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), B 组、C 组、D 组转阴率比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。治疗 1 疗程和停药 3 月, A 组、B 组、C 组中医证候疗效均优于 D 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); A 组、C 组中医证候疗效均优于 B 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); A 组与 C 组中医证候疗效比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, A 组、B 组、C 组 IgA 水平均较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); B 组、D 组 IgG 水平均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ )。4 组间治疗后 IgA、IgG 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后, 4 组 CD4<sup>+</sup>值均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 4 组间 CD4<sup>+</sup>值比较无显著差异 ( $P > 0.05$ ); B 组 CD8<sup>+</sup>值较治疗前降低 ( $P < 0.05$ ); B 组、C 组自然杀伤细胞 (NK 细胞) 及 B 组、D 组肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平均较治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 4 组间 CD8<sup>+</sup>值、NK 细胞、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6 (IL-6) 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 健脾利湿法有利于改善宫颈 HR-HPV 感染患者的脾虚证症状体征, 提高宫颈 HR-HPV 清除率。

**[关键词]** 宫颈高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV); 脾虚证; 健脾利湿法; 过继免疫疗法

**[中图分类号]** R737.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 04-0187-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.04.058

## Clinical Study on Method of Invigorating Spleen to Remove Dampness Combined with Adoptive Immunotherapy for Cervical HR-HPV Infection

WU Suzhen, XU Huanying

**Abstract:** Objective: To observe the clinical effect of method of invigorating spleen to remove dampness combined with adoptive immunotherapy for cervical high-risk human papilloma virus (HR-HPV) infection. **Methods:** Divided 86 cases of patients with cervical HR-HPV infection but normal liquid-based cytology (TCT) randomly into the combined treatment group (group A) with 22 cases, and the simple adoptive immunotherapy group (group B) with 23 cases, simple Chinese medicine group (group C) with 19 cases and the blank group (group D) with 22 cases. Observed the negative conversion rate of cervical HR-HPV, the symptoms and signs of spleen deficiency syndrome and the improvement of immune indexes in the 4 groups. **Results:** There was no significant difference being found in the comparison of negative conversion rate in the 4 groups ( $P > 0.05$ ).

**[收稿日期]** 2018-09-25

**[基金项目]** 佛山市医学类科技攻关项目 (2015AB001611)

**[作者简介]** 邬素珍 (1965-), 女, 主任医师, 主要从事妇科临床工作。

05). After withdrawal of drug administration for 3 months, there was significant difference being found in the comparison of the difference of the negative conversion rate in the 4 groups ( $P < 0.05$ ); the negative rate of the group A was higher than that of the group B, C, and D ( $P < 0.05$ ), differences being significant ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference being found in the comparison of the negative conversion rate among the group B, C and D ( $P > 0.05$ ). After 1 course of treatment and withdrawal of drug administration for 3 months, the curative effect of Chinese medicine syndromes in the group A, B and C were better than that in the group D ( $P < 0.05$ ), differences being significant ( $P < 0.05$ ); the curative effect of Chinese medicine syndromes in the group A and the group C were better than that in the group B, differences being significant ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference being found in the comparison of the curative effect of Chinese medicine syndromes between the group A and the group C ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of IgA in the group A, B and C were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ); the levels of IgG in the group B and D were higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences being found in the comparison of the levels of IgA and IgG in the 4 groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the CD4<sup>+</sup> values of the 4 groups were increased when compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference being found in the comparison of in the CD4<sup>+</sup> values in the 4 groups ( $P > 0.05$ ); the CD8<sup>+</sup> value in the group B was increased when compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ); the NK cells in the group B and C and the levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the group B and D were increased when compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ); there were no significant differences being found in the comparison of the CD8<sup>+</sup> values, NK cells, TNF- $\alpha$ , and levels of interleukins-6 (IL-6) in the 4 groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The method of invigorating spleen to remove dampness is beneficial to improve the symptoms and signs of spleen deficiency syndrome in patients with cervical HR-HPV infection. It can increase the clearance rate of HR-HPV in the cervix.

**Keywords:** Cervical high-risk human papilloma virus(HR-HPV); Spleen deficiency syndrome; Method of invigorating spleen to remove dampness; Adoptive immunotherapy

人乳头瘤病毒(HPV)是一种常见的双链闭环 DNA 病毒,具有高度种属特异性和嗜上皮性,主要感染人体特异部位皮肤、黏膜的复层鳞状上皮,依靠宿主细胞进行复制、转录和翻译,并引起人类多种良、恶性病变<sup>[1]</sup>。根据其生物学特征和致癌潜能,HPV分为低危型(LR-HPV)和高危型(HR-HPV),HR-HPV的持续感染能直接引起宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌的发生,99.7%的宫颈癌和90.0%的CIN组织中都能发现有HR-HPV感染<sup>[2]</sup>。目前,宫颈HR-HPV感染治疗尚无特效药,只能治疗宫颈HR-HPV感染导致的CIN,主要采取物理或手术治疗,但疗效均不理想,且并发症多<sup>[3]</sup>。中医药治疗以健脾利湿法为主,有一定疗效但不确切。目前,比较公认的是通过增强机体免疫功能,提高机体对宫颈HR-HPV感染的清除率,阻断宫颈HR-HPV的持续性感染。本研究采用健脾利湿法联合过继免疫疗法治疗宫颈HR-HPV感染取得较好的疗效,现报道如下。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 选取2015年6月—2018年6月在佛山禅城区中心医院妇科就诊的宫颈HR-HPV感染但液基细胞学检测(TCT)正常的患者86例。随机分为联合治疗组(A组)22例,年龄(31.09 ± 6.20)岁;病程(10.91 ± 5.71)个月。单纯过继免疫治疗组(B组)23例,年龄(34.52 ± 9.12)岁;病程(14.65 ± 24.55)个月。单纯中药组(C组)19例,年龄(33.15 ± 6.53)岁;病程

(14.11 ± 26.62)个月。空白组(D组)22例,年龄(31.27 ± 5.74)岁;病程(9.86 ± 7.38)个月。4组年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 诊断标准** 参考《妇产科学》<sup>[4]</sup>中宫颈HR-HPV感染的诊断标准,采用荧光定量PCR技术检测宫颈管分泌物HPV-DNA,阳性者即可诊断为宫颈HR-HPV感染。

**1.3 辨证标准** 参考《中医妇科学》<sup>[5]</sup>中带下病脾虚证的辨证标准。

**1.4 纳入标准** ①符合上述诊断标准及辨证标准,并且液基细胞学检测(TCT)正常者;②有性生活史,年龄18~65岁;③研究项目经本院医学伦理委员会和医疗技术管理委员会批准,患者自愿参加并签署知情同意书。

**1.5 排除标准** ①白细胞计数(WBC)  $< 3 \times 10^9/L$ ,血红蛋白(Hb)  $< 60 g/L$ ,血小板计数(BPC)  $< 40 \times 10^9/L$ ;②有肝肾功能、凝血功能等异常者,有乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病等慢性传染病者;③合并生殖器官肿瘤或局部恶性肿瘤;④合并有自身免疫性疾病者。

## 2 治疗方法

**2.1 A组** ①予过继免疫疗法治疗。入组后抽取患者80 mL外周静脉血,按DC-CIK细胞培养方法进行体外培养,1疗程分3次回输,隔天1次,回输总细胞数达到  $1.0 \times 10^{10}$ ,共治

疗1疗程。②予完带汤加减,处方:炒白术、炒山药各20g,党参、车前子、茯苓各15g,白芍、苍术、陈皮、荆芥、柴胡、蒲公英、茵陈各10g,炙甘草5g。采用广东一方制药有限公司生产的中药颗粒剂冲服,每天1剂,200mL开水冲服,月经干净后连续服用2周,连续3个月经周期为1个疗程。

2.2 B组 单独给予过继免疫疗法治疗,方案及治疗时间同A组。

2.3 C组 单独给予完带汤加减治疗,处方及治疗时间同A组。

2.4 D组 无任何治疗。

### 3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①记录4组治疗后及停药3个月后的HR-HPV转阴情况,复查HR-HPV阴性即为转阴。②观察4组脾虚证症状体征改善情况,脾虚证症状体征包括带下量多、食少纳呆、体倦乏力、食后腹胀、大便异常、口淡不渴、腹痛绵绵、恶心呕吐、腕闷、肠鸣、面色萎黄、浮肿、排便无力13项。按照症状无、轻、中、重度分别记0、1、2、3分,加上舌苔、舌质、脉象,根据症状轻重分别记1、2、3分。③治疗前及治疗后检测免疫指标,包括CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、自然杀伤细胞(NK细胞)、IgA、IgG、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件分析数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间均数比较采用方差分析,两两比较采用Q检验;计数资料以率(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验和Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

表2 4组治疗1个疗程及停药3个月中医证候疗效比较

组别	n	治疗1个疗程					停药3个月				
		痊愈	显效	有效	无效	总有效[例(%)]	痊愈	显效	有效	无效	总有效[例(%)]
A组	22	0	0	20	2	20(90.91) <sup>①②</sup>	0	0	22	0	22(100) <sup>①②</sup>
B组	23	0	0	5	18	5(21.74) <sup>①</sup>	0	0	9	14	9(39.13) <sup>①</sup>
C组	19	0	0	17	2	17(89.47) <sup>①②</sup>	0	0	18	1	18(94.74) <sup>①②</sup>
D组	22	0	0	0	22	0	0	1	21	1(4.55)	

与D组比较,① $P < 0.05$ ;与B组比较,② $P < 0.05$

4.4 4组治疗前后免疫球蛋白指标比较 见表3。治疗后,A组、B组、C组IgA水平均较治疗前降低( $P < 0.05$ );B组、D组IgG水平均较治疗前升高( $P < 0.05$ )。4组间治疗后IgA、IgG水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

4.5 4组治疗前后T淋巴细胞、NK细胞、TNF-α、IL-6比较 见表4。治疗后,4组CD4<sup>+</sup>值均较治疗前升高( $P < 0.05$ ),4组间CD4<sup>+</sup>值比较无显著差异( $P > 0.05$ );B组CD8<sup>+</sup>值较治疗前降低( $P < 0.05$ );B组、C组NK细胞及B组、D组TNF-α水平均较治疗前升高( $P < 0.05$ ),4组间CD8<sup>+</sup>值、NK细胞、TNF-α、IL-6水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>制定。痊愈:治疗后各项症状、体征消失,疗效指数 $\geq 95\%$ ;显效:治疗后各项症状、体征明显减轻,75% $\leq$ 疗效指数 $< 95\%$ ;有效:治疗后各项症状、体征有所减轻,30% $\leq$ 疗效指数 $< 75\%$ ;无效:治疗后各项症状、体征无减轻或加重,疗效指数 $< 30\%$ 。

4.2 4组宫颈HR-HPV转阴率比较 见表1。治疗1个疗程,4组转阴率比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。停药3个月,4组转阴率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );A组转阴率高于B组、C组、D组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),B组、C组、D组转阴率比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。

表1 4组宫颈HR-HPV转阴率比较

组别	n	治疗1个疗程			停药3个月		
		阴性	阳性	转阴率(%)	阴性	阳性	转阴率(%)
A组	22	16	6	72.72	19	3	86.37
B组	23	11	12	47.83	13	10	56.52 <sup>①</sup>
C组	19	7	12	36.84	8	11	42.11 <sup>①</sup>
D组	22	9	13	40.90	10	12	45.45 <sup>①</sup>

与A组比较,① $P < 0.05$

4.3 4组治疗1个疗程及停药3个月中医证候疗效比较 见表2。治疗1个疗程和停药3个月,A组、B组、C组中医证候疗效均优于D组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );A组、C组中医证候疗效均优于B组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );A组与C组中医证候疗效比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表3 4组治疗前后免疫球蛋白指标比较( $\bar{x} \pm s$ ) g/L

组别	n	时间	IgA	IgG
A组	22	治疗前	2.33 $\pm$ 0.52	12.85 $\pm$ 2.28
	22	治疗后	2.00 $\pm$ 0.57 <sup>①</sup>	14.00 $\pm$ 3.24
B组	23	治疗前	2.31 $\pm$ 0.67	12.69 $\pm$ 2.03
	23	治疗后	2.01 $\pm$ 0.48 <sup>①</sup>	14.00 $\pm$ 1.90 <sup>①</sup>
C组	19	治疗前	2.51 $\pm$ 0.68	12.81 $\pm$ 2.33
	19	治疗后	1.83 $\pm$ 0.48 <sup>①</sup>	13.38 $\pm$ 1.39
D组	22	治疗前	2.15 $\pm$ 0.70	12.20 $\pm$ 1.69
	22	治疗后	2.27 $\pm$ 0.52	14.13 $\pm$ 1.56 <sup>①</sup>

与同组治疗前比较,① $P < 0.05$

表4 4组治疗前后T淋巴细胞、NK细胞、TNF- $\alpha$ 、IL-6比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时 间	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	NK(%)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)
A组	22	治疗前	38.59 $\pm$ 6.60	28.59 $\pm$ 5.54	15.86 $\pm$ 3.51	6.80 $\pm$ 2.37	1.89 $\pm$ 1.52
	22	治疗后	40.09 $\pm$ 7.16 <sup>①</sup>	27.73 $\pm$ 7.73	15.50 $\pm$ 4.57	6.65 $\pm$ 0.86	1.69 $\pm$ 1.10
B组	23	治疗前	37.43 $\pm$ 6.14	28.59 $\pm$ 5.69	14.52 $\pm$ 4.58	5.63 $\pm$ 1.63	1.82 $\pm$ 1.73
	23	治疗后	41.56 $\pm$ 6.87 <sup>①</sup>	24.45 $\pm$ 6.97 <sup>①</sup>	17.44 $\pm$ 6.20 <sup>①</sup>	6.52 $\pm$ 0.67 <sup>①</sup>	1.49 $\pm$ 1.24
C组	19	治疗前	38.11 $\pm$ 5.01	27.32 $\pm$ 6.15	13.53 $\pm$ 4.41	5.56 $\pm$ 1.66	1.42 $\pm$ 1.58
	19	治疗后	38.47 $\pm$ 4.62 <sup>①</sup>	24.53 $\pm$ 5.68	19.26 $\pm$ 6.62 <sup>①</sup>	6.54 $\pm$ 1.13	1.70 $\pm$ 1.21
D组	22	治疗前	37.77 $\pm$ 5.31	29.36 $\pm$ 4.76	14.09 $\pm$ 3.88	5.55 $\pm$ 1.39	2.74 $\pm$ 5.83
	22	治疗后	41.50 $\pm$ 6.77 <sup>①</sup>	26.59 $\pm$ 6.12	16.27 $\pm$ 4.88	6.72 $\pm$ 1.29 <sup>①</sup>	1.93 $\pm$ 1.30

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$

## 5 讨论

大部分宫颈HR-HPV感染会在一定时间内自行消退, 约8~12月可自行清除, 但有10%~15%的35岁以上妇女呈持续感染状态, 是否发生持续感染主要取决于人体免疫力<sup>⑥</sup>。目前, 针对宫颈HPV感染的西药治疗主要在抗病毒和提高机体免疫方面, 但疗效和不良反应仍存在争议<sup>⑦</sup>。虽然, HPV疫苗的研究已达到一定水平, 但疫苗的安全性、远期疗效还有待进一步考察, 且对于已感染HPV的患者并无明显效果<sup>⑧-⑨</sup>。因此, 关于HPV感染后的治疗方法仍在进一步探索中。

过继免疫疗法是将经处理的自体或异体免疫细胞或免疫分子回输机体以调节机体免疫功能的方法。树突状细胞(DC)是目前发现的功能最强的专职抗原提呈细胞, 在免疫反应诱导和调控中具有独特地位, 处于启动、调控及维持免疫应答的中心环节<sup>⑩</sup>。细胞因子诱导的杀伤细胞(CIK)是一类抗肿瘤抗病毒效应细胞, 能在体外被诱导并大量增殖<sup>⑪</sup>。DC与CIK共同培养时能相互调节, CIK能促进DC成熟, 同时DC能增强CIK的增殖能力和杀伤活性, 故DC-CIK疗法已成为过继免疫疗法的主要方法<sup>⑫-⑬</sup>。目前DC-CIK主要应用于肿瘤治疗, 并已显现出明显效果<sup>⑭</sup>。

宫颈HR-HPV感染属于中医学带下病范畴, 带下之证多与带脉有关。带脉属奇经八脉之一, 带脉围腰一周, 有如束带, 能约束诸脉, 所以有“诸脉皆属于带”之说, 如果带脉失常, 不能约束则为带下。《傅青主女科》:“夫带下俱是湿证, 而以带名者, 因带脉不能约束, 而有此病, 故以名之, 盖带脉通于任督, 任督病而带脉始病……加以脾气之虚, 肝气之郁, 湿气之侵, 热气之逼, 安得不成带下之病哉? 治法宜大补脾胃之气, 稍佐以舒肝之品, 使风木不闭塞于地中, 则地气自升腾于天上, 脾气健而湿气消, 自无白带之患矣。”方中大量炒白术补气健脾燥湿, 炒山药补气健脾涩精, 使脾土水谷精气不致下流, 为君药。臣以中等量的党参、苍术补脾气、燥脾湿, 君臣相配, 则脾气健旺, 湿无由生。佐以白芍, 能土中泻木, 配合君药炒白术, 善于补脾疏肝; 车前子因势利导, 渗利既成之湿。尤妙在少量柴胡、陈皮、荆芥, 用柴胡升提肝木之气, 配白芍补肝体而助肝用, 陈皮理气健脾, 配白术、山药, 则补气

而不致壅气, 荆芥能入血分, 收湿止带, 且舒肝散风。使以炙甘草, 补气健脾, 调和诸药。合而成方, 肝脾同治, 量大者补养, 量小者消散, 寓补于散之中, 寄消于升之内, 共奏健脾运、消湿浊、舒肝木之效, 从而使绵绵之白带完全中止。

本研究应用健脾利湿法联合过继免疫疗法治疗宫颈HR-HPV感染, 发现中药联合过继免疫治疗宫颈HR-HPV转阴率优于单纯过继免疫、单纯中药治疗及空白对照( $P < 0.05$ ), 而单纯过继免疫治疗、单纯中药治疗及空白对照的宫颈HR-HPV转阴率疗效相当( $P > 0.05$ )。说明健脾利湿法联合过继免疫疗法可提高宫颈HR-HPV感染的清除率。同时, 对于中医证候的改善, 中药联合过继免疫治疗和单纯中药治疗疗效相当, 均优于单纯过继免疫治疗和空白对照, 而单纯过继免疫治疗优于空白对照。研究结果说明健脾利湿法有利于改善宫颈HR-HPV感染患者的中医证候, 调节机体内环境平衡, 提高临床疗效。

HPV感染后机体会发生一系列免疫改变, 宫颈病变的发生是HPV感染与机体免疫系统反应长期共同作用的结果。免疫球蛋白、T淋巴细胞、NK细胞等与HR-HPV持续感染有关<sup>⑮</sup>。HR-HPV持续感染过程中会出现辅助性T细胞(Th)分化方向及比例的改变, 如Th1/Th2平衡向Th2方向漂移<sup>⑯-⑰</sup>。Th1/Th2免疫细胞主要通过其分泌的细胞因子发挥调节作用, TNF是Th1细胞的主要细胞因子之一, IL-6是Th2分泌的主要细胞因子之一。本研究结果发现, 部分免疫指标治疗前后虽有统计学意义, 但具体值都属于正常范围, 在临床并无实际意义。可能与本研究着重研究外周血中的免疫球蛋白、T淋巴细胞、NK细胞的变化有关。下一步可深入对外周血初始T淋巴细胞、宫颈阴道局部免疫球蛋白和细胞因子检测来了解HPV感染与机体整体免疫变化、宫颈阴道局部免疫变化的关系, 从而更好地评价健脾利湿法联合过继免疫疗法治疗宫颈HR-HPV感染的临床效果和作用机制。

## [参考文献]

- [1] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 409.



- [2] Fan X, Liu Y, Heilman SA, et al. Human papillomavirus E7 induces rereplication in response to DNA damage[J]. *J Virol*, 2013, 87(2): 1200–1210.
- [3] Aerssens A, Claeys P, Garcia A, et al. Natural history and clearance of HPV after treatment of precancerous cervical lesions[J]. *Histopathology*, 2008, 52(3): 381–386.
- [4] 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: 361–364.
- [5] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 186.
- [6] 吴海静, 张国楠. HPV感染相关的妇科疾病[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(3): 170–172.
- [7] 陈兰, 曹佩霞. 宫颈HPV感染的临床治疗研究[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(2): 189–190.
- [8] 吴宝杰, 杨志建. HPV及其相关疫苗的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(4): 662–671.
- [9] Herreo R, Gonzalez P, Markowitz LE. Present status of human papilloma virus vaccine development and implementation[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): e206–e216.
- [10] Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, et al. Immunotherapy of cancer in 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(5): 309–335.
- [11] 刘晓蕊, 王健. 细胞因子诱导的杀伤细胞抗肿瘤的临床应用进展[J]. *广东医学*, 2016, 37(18): 2840–2843.
- [12] Guo Y, Han W. Cytokine-induced killer (CIK) cells: from basic research to clinical translation[J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(3): 99–107.
- [13] Berrien-Elliott MM, Wagner JA, Fehniger TA. Human Cytokine-Induced Memory-Like Natural Killer Cells [J]. *J Innate Immun*, 2015, 7(6): 563–571.
- [14] 王玲. DC-CIK细胞免疫治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(2): 345–348.
- [15] 邹素珍, 许焕英. 宫颈人乳头瘤病毒感染的免疫研究进展[J]. *医学信息*, 2018, 31(19): 33–36.
- [16] 蒋艳萍, 曹来英, 洛若愚. CIN宫颈组织中Treg细胞和Th1/Th2细胞因子的表达及意义[J]. *实用癌症杂志*, 2010, 25(6): 560–563.
- [17] 张敏, 肖凤仪, 李波, 等. 高危型HPV感染与宫颈病变组织IFN- $\gamma$ 、IL-10表达的相关性研究[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(6): 772–774, 777.
- [18] 余杨, 邹晶晶. 高危型人乳头状瘤病毒和Th细胞因子与宫颈病变的关系及意义[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2016, 7(2): 51–54.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)