

# 紫术消瘤散对持续性HPV感染患者阴道微生态的影响

陈秋燕, 吴冬梅\*, 林丽君, 刘倩

福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

## 摘要

目的: 研究紫术消瘤散对宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染湿热瘀结型患者阴道菌群的调控作用, 探讨紫术消瘤散清除人乳头瘤病毒的作用机制。方法: 通过随机对照的临床试验研究, 选取来源于福建省第二人民医院妇科门诊及体检中心, 符合间隔12个月或以上, 连续两次同一亚型HR-HPV检测为阳性者, 且严格遵循三阶梯(HPV + TCT - 阴道镜检查 - 宫颈活检)的诊疗规范, 经由宫颈活检病理明确诊断为  $\leq$  LSIL, 中医辨证为湿热瘀结型的患者64例, 按随机数字表法分为治疗组和对照组。每组32例。治疗组: 紫术消瘤散宫颈局部上药, 每3天1次, 1次4 g, 1个月1个疗程, 连续使用3个疗程。对照组: 予阴道用乳杆菌活菌胶囊, 每晚睡前清洗外阴后塞入阴道深部, 10天为1个疗程, 连续用药3个疗程。观察两组治疗前后患者HPV转阴率、中医证候积分、阴道微生态指标(菌群密集度、菌群多样性、优势菌、pH、Nugent评分)的变化。结果: ① 治疗组HR-HPV转阴率(65.6%)比对照组(37.5%)高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。② 两组经治疗后中医证候积分均较治疗前下降, 治疗组积分下降情况较对照组更为显著, 结果均有统计学意义( $P < 0.05$ )。③ 两组治疗后菌群密集度、菌群多样性、优势菌、Nugent评分较治疗前均明显改善, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 紫术消瘤散、阴道用乳杆菌活菌胶囊均能够在一定程度恢复阴道微生态平衡、逆转HR-HPV感染, 值得临床推广。

## 关键词

紫术消瘤散, 宫颈高危型人乳头瘤病毒

# Effect of Zishu Xiaoliu Powder on Vaginal Microecology in Patients with Persistent HPV Infection

Qiuyan Chen, Dongmei Wu\*, Lijun Lin, Qian Liu

The Second Affiliated People's Hospital, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

\*通讯作者。

文章引用: 陈秋燕, 吴冬梅, 林丽君, 刘倩. 紫术消瘤散对持续性 HPV 感染患者阴道微生态的影响[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2498-2504. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34356

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Dec. 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To study the regulatory effect of Zishu Xiaoliu Powder on vaginal flora in patients with persistent cervical high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection of damp-heat stasis type, and to explore the mechanism of action of Zishu Xiaoliu Powder in clearing human papillomavirus. **Methods:** Through a randomized controlled clinical trial, patients from the gynecological outpatient clinic and physical examination center of the Second People's Hospital of Fujian Province who were positive for the same subtype of HR-HPV for two consecutive times with an interval of 12 months or more and strictly followed the three-step (HPV + TCT-colposcopy-cervical biopsy) diagnosis and treatment standards were selected. 64 patients were diagnosed as  $\leq$ LSIL by cervical biopsy pathology and damp-heat stasis type by TCM syndrome differentiation. They were divided into treatment group and control group according to the random number table method. 32 cases in each group. **Treatment group:** Zishu Xiaoliu Powder was applied topically to the cervix, once every 3 days, 4g each time, 1 month as a course of treatment, and 3 courses of treatment were used continuously. **Control group:** Lactobacillus capsules were used for vaginal use, and the capsules were inserted deep into the vagina after cleaning the vulva every night before going to bed. 10 days was a course of treatment, and 3 courses of treatment were used continuously. The changes in the HPV negative conversion rate, TCM syndrome scores, and vaginal microecological indicators (bacterial density, bacterial diversity, dominant bacteria, pH, and Nugent score) of the two groups of patients before and after treatment were observed. **Results:** ① The HR-HPV negative conversion rate in the treatment group (65.6%) was higher than that in the control group (37.5%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). ② After treatment, the TCM symptom scores of both groups decreased compared with those before treatment, and the score decrease in the treatment group was more significant than that in the control group, and the results were statistically significant ( $P < 0.05$ ). ③ After treatment, the density, diversity, dominant bacteria, and Nugent scores of the two groups were significantly improved compared with those before treatment, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Zishu Xiaoliu Powder and Vaginal Lactobacillus Live Capsules can restore the balance of vaginal microecology and reverse HR-HPV infection to a certain extent, and are worthy of clinical promotion.

## Keywords

Zishu Xiaoliu Powder, HR-HPV

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

宫颈癌是一种常见的妇科恶性肿瘤，宫颈鳞状上皮内病变(cervical squamous intraepithelial lesion, SIL)是高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, HR-HPV)持续感染导致的浸润性宫颈癌的前期病变。分为低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepitheliallesion, LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(high-grade suamqous intraepithelial lesion, HSIL)。HPV 感染经由 LSIL、HSIL 最终发展为宫颈癌平均需要 8~12 年，因此宫颈上皮内瘤变的诊治成为宫颈癌预防的重点途径之一。近年来，阴道微生态成了国内外

学者研究的热点,越来越多的研究表明,以乳杆菌为主要优势菌的健康阴道微生物群在保护阴道免受致病性感染中起着重要作用,大量研究证实,阴道菌群失衡是 HR-HPV 持续感染的始动因素[1]-[3],可见重建阴道微生物群落结构、恢复阴道微生态平衡,是宫颈病变治疗的新方向。紫术消瘤散是国家中医药管理局老中医药专家学术继承指导老师谢德聪教授依据临床经验所制的外用方,其药物组成有:莪术、紫草、儿茶、苦参、枯矾、白芨、五倍子。团队总结前期临床观察发现该方对 HR-HPV 持续感染或合并 LSIL 及以下患者具有较好的疗效[4]-[6],本研究通过分析治疗前后阴道微生态的变化情况、HPV 感染转阴情况、中医积分变化情况,探讨紫术消瘤散作用机制,为今后临床进一步推广奠定基础。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选取 2022 年 1 月到 2023 年 6 月就诊于福建省第二人民医院妇科门诊及体检中心,间隔 12 个月或以上,连续两次同一亚型 HR-HPV 检测为阳性者,严格遵循三阶梯的诊疗规范,经由宫颈组织病理学活检明确诊断为 $\leq$ LSIL64 例患者。

### 2.2. 诊断标准

#### 2.2.1. 西医诊断标准

参照《妇产科学》[7]

(1) 子宫颈细胞学诊断:使用 2014 年 TBS 分类系统,参照 2017 年 CSCO 发布的《中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识》,细胞学为 ASCUS 时同时联合 HPV 检测分流,细胞学为 ASCUS 以上时则直接进入阴道镜检查。

(2) 目前尚未统一 HR-HPV 持续感染的诊断,结合团队前期研究[4],HR-HPV 持续感染的诊断:本研究将 HR-HPV 持续感染定义为间隔时间  $\geq 12$  个月,连续两次同一亚型 HR-HPV 检测为阳性。

(3) LSIL 的诊断:需严格遵循细胞学和(或) HPV 检测、阴道镜检查、组织病理学的“三阶梯”诊断步骤,其中宫颈组织病理学检查是确定病变的金标准。LSIL:鳞状上皮基底及副基底样细胞增生,细胞核极性轻度紊乱,有轻度异型性,核分裂象少,局限于上皮 1/3 层, p16 染色阴性或在上皮内散在点状阳性。

#### 2.2.2. 中医辨证标准

参照《中医妇科学》[8]“带下病”的相关内容,结合团队前期研究[3],拟定本病辨证分型:

湿热瘀结型:

(1) 主症:带下:量多,色黄或黄白相兼。或分泌物呈脓性;或带下夹杂血液;质稠或有异味。

(2) 次症:伴阴痒;下腹胀痛或腰骶部酸胀疼痛;口干口苦或口中黏腻不爽;小便淋沥涩痛或小便短赤;大便燥结或黏腻不爽。

(3) 舌脉:舌红或暗红,苔黄腻或厚腻,脉滑数。

中医证候诊断需具备以上主症中带下异常以及两项或两项以上的次症,结合舌脉辨证便可诊断。

### 2.3. 纳入标准

① 严格遵循三阶梯标准,经宫颈组织病理学活检诊断为慢性宫颈炎或 LSIL 的患者。② 符合湿热瘀结的辨证标准。③ 有性生活史、未绝经女性且月经周期基本规律(21~35 天)。④ 就诊前 1 月内未进行相关宫颈治疗。⑤ 自愿接受药物治疗并按时回访,按要求完成临床治疗观察者,并签署知情同意书。

## 2.4. 排除标准

① 近 1 月有急性盆腔炎、下生殖道炎病史。② 过敏体质或对多种药物过敏。③ 合并有呼吸、消化、循环、神经、血液系统的严重疾病者。④ 妊娠期或哺乳期妇女。⑤ 精神病患者。

## 2.5. 治疗方案

① 治疗组：紫术消瘤散(药物组成：莪术、紫草、儿茶、苦参、枯矾、五倍子、白芨。药量比例：6:6:3:3:2:3)。将中药研磨过筛，高温高压灭菌后按 4 g/份分装备用，于月经干净后 2~3 天开始用药。患者取膀胱截石位，窥阴器充分暴露宫颈，以干棉球拭净宫颈分泌物，将分装好的药粉使用棉签均匀涂抹于宫颈及宫颈管内侧，敷药后卧床休息 10 min，让药物充分接触病灶部位，每 3 天 1 次，1 个月 1 个疗程，连续使用 3 个疗程，月经期停用。

② 对照组：予阴道用乳杆菌活菌胶囊(内蒙古双奇药业股份有限公司，250 mg/粒) 1 粒，每晚睡前清洗外阴后塞入阴道深部，10 天为 1 个疗程，连续用药 3 个疗程。

## 2.6. 复查时间及注意事项

① 纳入病例按规定用药 3 个月经周期后，第 4 个月月经干净 3~5 天复诊，采集阴道分泌物标本、HPV，观察带下及伴随症状改善情况，舌苔脉象及不良反应。② 注意事项：月经期间停止用药。治疗期间性生活使用避孕套。采集标本前 24 小时内无性生活、盆浴及阴道冲洗，1 周内无阴道用药。

## 2.7. 观察指标

(1) HR-HPV 病毒转阴率评价标准痊愈：从阳性转为阴性；无效：未转阴。

(2) 中医证候积分分别于治疗前后观察两组患者的带下异常、阴痒、小腹疼痛、腰骶酸痛、口苦口腻、大便黏腻、小便短赤诸症，以及阴道镜下宫颈色质、病灶血管色态。根据症状无(0 分)、轻(2 分)、中(4 分)、重(6 分)计算积分。

(3) 阴道微生态正常判断标准：阴道菌群的密集度为 II~III 级、多样性为 II~III 级、优势菌为乳杆菌、阴道 pH 值为 3.8~4.5、Nugent 评分 0~3 分。

## 2.8. 统计学方法

采用 WPS Excel 录入原始数据，计量资料符合正态分布用均值  $\pm$  标准差表示，即  $\bar{x} \pm s$ ，不符合正态分布用中位数(第一四分位数，第三四分位数)表示，即  $M(Q1, Q3)$ 。在单项有序的计数资料，运用秩和检验；在双向无序计数资料中，运用卡方检验；以上数据均采用 SPSS 27.0 进行统计学分析。

## 3. 结果

### 3.1. 两组治疗后 HR-HPV 转阴率比较

中药治疗组和西药对照组的转阴率分别为 65.6% (21/32)、37.5% (12/32)，两者比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，详见表 1。

### 3.2. 两组治疗前后中医证候积分比较

两组治疗前中医证候积分比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，具有可比性；两组经治疗后中医证候积分均较治疗前下降，治疗组积分下降情况较对照组更为显著，结果均有统计学意义( $P < 0.05$ )，具体详见表 2。

**Table 1.** HR-HPV negative status of patients in the two groups after treatment  
**表 1.** 两组患者治疗后 HR-HPV 转阴情况

| 分组  | 例数 | 转阴例数 | 转阴率   | $\chi^2$ | $P$   |
|-----|----|------|-------|----------|-------|
| 中药组 | 32 | 21   | 65.6% | 5.067    | 0.024 |
| 西药组 | 32 | 12   | 37.5% |          |       |

**Table 2.** Comparison of TCM syndrome scores between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , M(Q1, Q3))  
**表 2.** 两组患者治疗前后中医证候积分比较( $\bar{x} \pm s$ , M(Q1, Q3))

| 组别    | 治疗前              | 治疗后                              | 差值                   |
|-------|------------------|----------------------------------|----------------------|
| 中药治疗组 | 18.22 $\pm$ 2.41 | 6.38 $\pm$ 3.64 <sup>a</sup>     | 12.50 (10.00, 14.00) |
| 西药对照组 | 17.97 $\pm$ 2.21 | 11.50 (6.00, 13.75) <sup>b</sup> | 5.00 (4.00, 10.00)   |
| $t/z$ | 0.433            | -3.361                           | -3.184               |
| $P$   | 0.666            | <0.001                           | 0.001                |

注：<sup>a</sup>：中药治疗组治疗前后比较， $z$  值为-4.944， $P$  值为<0.001；<sup>b</sup>：西药对照组治疗前后比较， $z$  值为-4.949， $P$  值为<0.001。

**3.2. 两组治疗前后阴道微生态指标变化情况**

两组治疗后菌群密集度、菌群多样性、优势菌、Nugent 评分、pH、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、白细胞酯酶较治疗前均明显改善，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，详见表 3。

**Table 3.** Changes of vaginal microecological indicators in the two groups before and after treatment  
**表 3.** 两组治疗前后阴道微生态指标变化情况

| 评价指标      |            | 中药治疗组 |     | $\chi^2$ | $P$    | 西药对照组 |     | $\chi^2$ | $P$    |
|-----------|------------|-------|-----|----------|--------|-------|-----|----------|--------|
|           |            | 治疗前   | 治疗后 |          |        | 治疗前   | 治疗后 |          |        |
| 菌群密集度     | 正常         | 7     | 20  | 10.827   | 0.001  | 6     | 19  | 11.093   | <0.001 |
|           | 异常         | 25    | 12  |          |        | 26    | 13  |          |        |
| 菌群多样性     | 正常         | 6     | 19  | 11.093   | <0.001 | 7     | 18  | 7.943    | 0.005  |
|           | 异常         | 26    | 13  |          |        | 25    | 14  |          |        |
| 优势菌       | 正常         | 3     | 23  | 25.911   | <0.001 | 4     | 24  | 25.397   | <0.001 |
|           | 异常         | 29    | 9   |          |        | 28    | 8   |          |        |
| pH        | 3.8~4.5    | 13    | 24  | 7.752    | 0.005  | 12    | 23  | 7.630    | 0.006  |
|           | >4.5       | 19    | 8   |          |        | 20    | 9   |          |        |
| Nugent 评分 | 0~3 分      | 7     | 24  | 18.080   | <0.001 | 6     | 22  | 16.254   | <0.001 |
|           | $\geq 4$ 分 | 25    | 8   |          |        | 26    | 10  |          |        |

## 4. 讨论

阴道微生态系统是正常微生物群与其宿主阴道局部之间相互关系的组成状态,因其为开放性腔道易受各种内外源性因素的影响,一旦微生态平衡被破坏,则易发生各种阴道炎症。阴道生态系统的核心是阴道菌群,各种微生物之间彼此影响,共同发挥作用形成了稳定的微生态环境。健康女性阴道状态具有低微生物多样性、乳杆菌属为优势菌群的特点[9]。乳杆菌可调控阴道微环境的平衡,同时还可以预防致病菌群侵袭,提高阴道局部抵御感染、肿瘤等疾病。保证大量的乳杆菌是免受病原菌感染和避免性传播疾病的有效屏障[10]。

目前 HR-HPV 持续感染是 SIL 的主要致病原因,已有研究证实阴道微生态失调与 HPV 感染具有相关性。阴道微生物感染可造成生殖道黏膜损伤,导致 HPV 感染率增加,加剧宫颈病变的发展;HPV 感染也能改变黏膜的新陈代谢和免疫应答,导致微生物群落发生变化,破坏微生态平衡,使阴道感染率增加,二者之间形成恶性循环。可见通过观察阴道微生态指标可提示宫颈病变的发生、发展,及时纠正阴道微生态系统失调状态,对降低高危型 HPV 感染、防治宫颈病变具有积极的作用。

HPV 感染是宫颈病变主要的发病因素,近年来在宫颈病变诊疗方面的研究有了较大进展,治疗方法和药物都有了很大改善。HPV 疫苗是预防宫颈 HPV 感染的有效方法,但 HPV 疫苗不能涵盖所有致癌型别,且疫苗的作用持续时间未知。药物治疗多通过改善阴道环境,提高宫颈局部免疫从而促进 HPV 转阴的作用。其中干扰素和红色诺卡氏菌细胞壁骨架制剂是临床上较为常用的免疫调节剂,但有研究表明干扰素在治疗 HR-HPV 持续感染的转阴率不算理想,短期内尚不及 50% [11]。红色诺卡氏菌细胞壁骨架制剂具有价格昂贵的缺点,其投入临床时间较短,临床上对其转阴率的实验研究较少,缺乏大规模的随机对照实验验证。阴道用乳杆菌活菌胶囊是一种阴道微生态制剂,主要是通过增加阴道内乳杆菌含量,恢复阴道正常微环境,阻止病原体在阴道内黏附,阴道用乳杆菌胶囊专家共识中推荐其可用于 HR-HPV 感染患者[12]。

综上,现代医学治疗宫颈 HR-HPV 持续感染尚缺乏安全有效的手段,近年来,众多医家对 HPV 病毒的认识日益加深,如何更高效地采用中医的手段治疗宫颈 HR-HPV 持续感染也成为热点。谢德聪教授依据五十余年妇科临床经验,对于宫颈 HR-HPV 持续感染的病因病机也有自己独特的经验,谢德聪教授认为临床上宫颈 HR-HPV 患者湿热瘀结证型多见。宫颈 HR-HPV 持续感染湿热瘀结型患者的治疗原则应兼顾湿、热、瘀三者,以“活血化瘀、清热燥湿、解毒杀虫、利湿止带”为治法。谢德聪教授为此制定了院内协定处方紫术消瘤散。团队前期研究发现[3]:紫术消瘤散组的病毒载量下降有效率达 90%,西药对照组的病毒载量下降有效率为 70%,空白对照组的为 29.63%;紫术消瘤散用于治疗湿热瘀结型宫颈持续感染 HR-HPV 或合并 LSIL 级患者,能较有效地使持续感染的 HR-HPV 病毒载量下降甚至转阴,逆转 LSIL,有利于阻断低级别宫颈上皮内瘤变进展。现代药理研究显示,紫术消瘤散中的莪术、紫草均具有明显的抗 HPV、提高免疫力的作用,苦参具有保护局部免疫的作用,儿茶、五倍子、枯矾能够抗炎,并且全方七味均有抗肿瘤的作用[13]-[15]。从表 2 得知,中药治疗组(紫术消瘤散)治疗后中医证候评分明显低于西药对照组(阴道用乳杆菌活菌胶囊),且中药治疗组的 HPV 转阴率明显高于对照组,这与中医证候的改善相互印证。提示紫术消瘤散治疗湿热瘀结型宫颈 HR-HPV 持续感染疗效显著,且可改善患者的临床症状,体现紫术消瘤散的独特优势。

从表 1 得知,中药治疗组治疗宫颈 HR-HPV 持续感染转阴率 65.6%,西药对照组治疗宫颈 HR-HPV 持续感染转阴率为 37.5%,两组病例治疗前后宫颈 HR-HPV 持续感染转阴率比较,差异有统计学意义,其中紫术消瘤散的转阴率更高;两组组间比较差异有统计学意义,说明紫术消瘤散治疗湿热瘀结型宫颈 HR-HPV 持续感染,促进其转阴的效果较阴道用乳杆菌胶囊更为明显。从表 3 得知两组治疗后菌群密集

度、菌群多样性、优势菌、Nugent 评分、pH 较治疗前均明显改善, 差异有统计学意义。可见经紫术消瘤散治疗后, 一方面宫颈 HR-HPV 患者向正常菌群密集度、正常菌群多样性及正常优势菌集中, 另一方面治疗后患者 Nugent 评分较治疗前明显下降, 说明紫术消瘤散能恢复正常阴道菌群构成比, 形成与乳杆菌为优势菌的水平, 减轻阴道局部的炎症反应。有专家共识指出阴道用乳杆菌胶囊能通过竞争黏附、产生 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、乳酸、抑菌素等方式恢复阴道微生态平衡, 增强阴道抗感染力[12]。这与本研究中阴道用乳杆菌胶囊能明显改善阴道微生态指标的结果一致。

通过研究证实紫术消瘤散治疗湿热瘀结型宫颈 HR-HPV 持续感染能增加 HR-HPV 转阴率、改善阴道微环境, 恢复阴道菌群的结构, 改善中医证候, 能在一定程度上清除 HPV 感染, 阻断 LSIL 进展, 不仅为治疗宫颈病变提供新的治疗思路, 也为阴道微生态失衡导致的其他妇科疾病提供新的药物治疗, 具有广阔的市场前景。

## 基金项目

福建省卫生健康科技计划项目(2021QNA058); 第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022] 1 号)。

## 参考文献

- [1] 高燕. 高危型人乳头状瘤病毒持续感染与宫颈癌前病变关系的研究进展[J]. 抗感染药学, 2022, 19(5): 626-629.
- [2] 任玮琦. 宫颈高危型人乳头状瘤病毒感染与局部免疫和阴道菌群分布的关系[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(21): 3914-3918.
- [3] 侯月敏, 安瑞芳. 阴道内环境与 HPV 感染[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(12): 887-889.
- [4] 詹炳南. 谢德聪紫术消瘤散治疗湿热瘀结型宫颈 HR-HPV 持续感染的疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2020.
- [5] 刘倩, 刘用诚, 詹炳南, 等. 紫术消瘤散对不同类型宫颈 HR-HPV 持续感染的临床疗效分析[J]. 中医药息, 2023, 40(3): 62-66.
- [6] 陈秋燕, 吴冬梅, 杨青青. 紫术消瘤散对 P16/Ki67 在子宫颈低级别鳞状上皮内瘤变表达的影响[J]. 医学诊断, 2022, 12(2): 180-185.
- [7] 谢幸, 孔北华, 段涛, 等. 妇产科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 295-297.
- [8] 冯晓玲, 张婷婷. 中医妇科学[M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 135-143.
- [9] Chen, Y., Qiu, X., Wang, W., Li, D., Wu, A., Hong, Z., *et al.* (2020) Human Papillomavirus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia Progression Are Associated with Increased Vaginal Microbiome Diversity in a Chinese Cohort. *BMC Infectious Diseases*, **20**, Article No. 629. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05324-9>
- [10] Braundmeier, A.G., Lenz, K.M., Inman, K.S., Chia, N., Jeraldo, P., *et al.* (2015) Individualized Medicine and the Microbiome in Reproductive Tract. *Frontiers in Physiology*, **6**, Article No. 97. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00097>
- [11] 陈炎. 抗 HPV 蛋白敷料治疗 HPV 感染合并 CINI 期的疗效观察[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(3): 327-329.
- [12] 廖素平, 刘朝晖, 薛凤霞, 等. 阴道用乳杆菌活菌胶囊临床应用中国专家共识(2023 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(5): 537-546.
- [13] 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.
- [14] Pei, Z., Zeng, J., Gao, Y., Li, F., Li, W., Zhou, H., *et al.* (2016) Oxymatrine Inhibits the Proliferation of Caski Cells via Downregulating HPV16E7 Expression. *Oncology Reports*, **36**, 291-298. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4800>
- [15] 周扬. 白芨治疗高危型 HPV 感染合并 CINI 级的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015: 25-34.