

· 专家共识 ·

外用免疫调节剂应用于高危型人乳头状瘤病毒持续感染的中国专家共识

陈飞¹ 邱丽华² 隋龙³ 郝敏⁴ 杨清⁵ 胡元晶⁶ 孟元光⁷ 向阳¹ 王建六⁸
郭瑞霞⁹ 段华¹⁰ 李长忠¹¹ 刘宏图¹² 刘军¹³ 刘鸣¹⁴ 汪利群¹⁵ 王建东¹⁶
王敏⁵ 王沂峰¹⁷ 夏百荣¹⁸ 徐丛剑¹⁹ 姚书忠²⁰ 张友忠²¹
张玉泉²² 赵欣²³ 郎景和¹ 狄文²

¹中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院妇产科 国家妇产疾病临床医学研究中心, 北京 100730; ²上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科 上海市妇科肿瘤重点实验室, 上海 200127; ³复旦大学附属妇产科医院宫颈与阴道早期疾病诊疗中心, 上海 200011; ⁴山西医科大学第二医院妇产科, 太原 030001; ⁵中国医科大学附属盛京医院妇产科, 沈阳 110004; ⁶天津市中心妇产科医院妇瘤科, 天津 300100; ⁷解放军总医院妇产医学部, 北京 100853; ⁸北京大学人民医院妇产科, 北京 100044; ⁹郑州大学第一附属医院妇科, 郑州 450052; ¹⁰首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心, 北京 100006; ¹¹北京大学深圳医院妇产中心, 深圳 518036; ¹²中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所, 北京 102206; ¹³首都医科大学附属北京朝阳医院妇产科, 北京 100020; ¹⁴山东第一医科大学附属省立医院妇产科, 济南 250021; ¹⁵江西省妇幼保健院妇科, 南昌 330006; ¹⁶首都医科大学附属北京妇产医院妇瘤科, 北京 100006; ¹⁷南方医科大学珠江医院妇产科, 广州 510282; ¹⁸中国科学技术大学附属第一医院妇瘤科, 合肥 230031; ¹⁹复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200011; ²⁰中山大学附属第一医院妇科, 广州 510080; ²¹山东大学齐鲁医院妇产科, 济南 250012; ²²南通大学附属医院妇产科, 南通 226001; ²³上海市普陀区妇幼保健院妇产科, 上海 200063

通信作者: 狄文, Email: diwen163@163.com; 郎景和, Email: langjh@hotmail.com

【摘要】 高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)持续感染是唯一明确的子宫颈癌致病因素, 并且与宫颈上皮内瘤变(CIN)的发生密切相关。外用免疫调节剂(如外用红色诺卡菌细胞壁骨架)的出现有望改变宫颈HR-HPV持续感染的治疗现状。本共识专家组由全国27位妇科临床专家、病毒学专家及流行病学专家组成, 基于国内外研究证据和专家经验, 经讨论就外用免疫调节剂的临床应用达成共识, 推荐用于宫颈单纯性HR-HPV持续感染、低级别鳞状上皮内病变[LSIL(CIN I)]合并HR-HPV持续感染以及高级别鳞状上皮内病变[HSIL(CIN II/III)]术后合并HR-HPV持续感染。

子宫颈癌是威胁女性生命健康的常见恶性肿瘤之一^[1]。目前认为, 高危型人乳头状瘤病毒(high risk human papillomavirus, HR-HPV)持续感染是唯一明确的子宫颈癌致病因素^[2], 并且与宫

颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的发生密切相关^[3]。

目前已知的人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)型别有200余种, 2021年WHO

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20231211-00252

收稿日期 2023-12-11 本文编辑 姚红萍

引用本文: 陈飞, 邱丽华, 隋龙, 等. 外用免疫调节剂应用于高危型人乳头状瘤病毒持续感染的中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59(5): 337-342. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20231211-00252.



中华医学杂志出版社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 侵权必究



指南^[4]提出,HR-HPV 分为 14 型,包括 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 和 68 型。回顾性研究($n=444\,471$)显示,35~64 岁女性的总体 HR-HPV 感染率为 10.8%^[5]。虽然 HR-HPV 感染的潜伏期为 3 周至 8 个月,初期并无不适,并且大多数会自行消退^[3],但依然存在 HR-HPV 感染持续进而发展为癌前病变甚至浸润性癌的风险^[6]。对于免疫系统正常的女性,发展为子宫颈癌需要 15~20 年;但对于免疫系统薄弱的女性,例如感染人免疫缺陷病毒且未治疗者,只需要 5~10 年^[6]。因此,对 HR-HPV 持续感染及时干预非常必要。目前,HR-HPV 持续感染的定义尚无统一意见。有学者将 HR-HPV 持续感染定义为两个时间节点均检出同一型别 HR-HPV 阳性,且这两个时间节点的间隔应大于 12 个月^[7]。临床上,使用免疫调节剂或中药治疗 HR-HPV 持续感染,但治疗后易复发,后续管理主要结合宫颈细胞学结果及既往病史决定,应避免过度诊疗。总之,探索有效干预 HR-HPV 持续感染的药物及免疫调节剂是临床上亟待解决的问题。

外用免疫调节剂[如外用红色诺卡菌细胞壁骨架(*Nocardia rubra* cell wall skeleton, Nr-CWS)]的出现,有望改变子宫颈 HR-HPV 持续感染的治疗现状。外用 Nr-CWS 是一种广谱的非特异性免疫调节剂^[8],能够提高机体免疫细胞捕获 HPV 表面抗原及抗原递呈的能力,促进免疫细胞吞噬和杀灭病原体^[9]。为规范针对子宫颈 HR-HPV 持续感染的外用免疫调节剂的临床应用(包括应用范围、治疗时机、剂量、疗程及操作规范),基于国内外研究证据和专家经验,讨论并制定本专家共识,为临床合理用药,规范、有效干预 HR-HPV 持续感染提供参考。

本共识的形成方法及过程:参考国内共识制定经验、国际通用的共识制定流程及证据等级标准。(1)专家组成员:包括妇科临床专家、流行病学专家、病毒学专家。(2)范畴及关键问题:根据 PICO 原则,即研究对象(patient)、干预措施(intervention)、对照(comparison)、结局(outcome),经专家组成员讨论达成一致意见后确定本共识的范畴及关键问

题。(3)文献检索:围绕现阶段亟需解决的临床问题检索循证证据。本共识的文献检索数据库包括 PubMed、Embase、Cochrane、中国知网、万方医学网,并辅以中国国家药品监督管理局(NMPA)、美国食品药品监督管理局(FDA)等官方网站信息。英文检索词以“cervical cancer”“cervical intraepithelial neoplasia”“cervical cancer precursor lesions”“squamous intraepithelial lesion”“*Nocardia rubra* cell wall cytoskeleton”“Nr-CWS”“high-risk human papillomavirus”为主;中文检索词以“红色诺卡菌细胞壁骨架”“子宫颈癌”“子宫颈癌前病变”“子宫颈上皮内瘤变”“子宫颈上皮内病变”“高危型人乳头状瘤病毒”为主。检索时间截至 2024 年 3 月 31 日。(4)共识形成过程:采用德尔菲法形成相关陈述,通过 3 轮会议征询专家组成员的意见并对共识进行表决。表决意见分为 3 个等级:强推荐、部分推荐、无共识^[10]。见表 1。表决意见强推荐+部分推荐占比之和 $\geq 60\%$ 纳入专家共识的推荐内容,并列出属于强推荐和部分推荐的比例,以供临床医师在实际工作中参考应用。

一、外用免疫调节剂的作用机制

外用 Nr-CWS 是以红色诺卡菌(*Nocardia rubra*; 菌株编号 Nr-8206)作为生产菌株,经发酵传代获得菌体,菌体经破碎、化学提取后精制加工制得^[11],主要由红色诺卡菌菌体细胞壁骨架的胞壁酸、阿拉伯半乳糖和黏肽组成。

外用 Nr-CWS 对适应性免疫和固有免疫均表现出调节作用。在适应性免疫方面,外用 Nr-CWS 激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路,促进配对盒基因 8(PAX8)的表达,增强与靶基因启动子的结合能力,促进辅助性 T 淋巴细胞 1(T helper cell 1, Th1)型细胞的分化和成熟^[12]。在固有免疫方面,外用 Nr-CWS 可以促进巨噬细胞的增殖、迁移和吞噬,并促进巨噬细胞在创面的募集,使巨噬细胞极化为 M2 型,并增加白细胞介素(interleukin, IL)10 和转化生长因子 $\beta 1$ 等细胞因子的表达,从而加速皮肤创面的愈合^[13]。外用 Nr-CWS 还可改善感染状态下中性粒细胞的趋化功

表 1 本共识的推荐级别及其解释

推荐级别	解释
强推荐	基于高级别临床研究,专家组投“非常同意”的票数 $\geq 60\%$ 的意见
部分推荐	基于高级别临床研究或低级别临床研究,专家组投“非常同意”+“基本同意”的票数 $\geq 60\%$ 的意见
无共识	无论基于何种临床研究,专家意见明显分歧,专家组投“非常同意”+“基本同意”的票数 $< 60\%$ 的意见



能及活性氧、颗粒蛋白、炎症因子水平,提高抗感染能力^[14]。

外用 Nr-CWS 对免疫系统的调节作用也体现在对子宫颈 HR-HPV 的清除。外用 Nr-CWS 能提高子宫颈局部的免疫功能,促进细胞因子大量分泌,从而达到清除子宫颈 HR-HPV 的作用^[15]。外用 Nr-CWS 可增加 HR-HPV 感染及 CIN 患者局部子宫颈组织中的 T 淋巴细胞,包括 CD₄⁺、CD₈⁺ T 淋巴细胞,并降低细胞程序性死亡配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)的表达^[16]。此外,免疫细胞数量的增加伴随着促炎细胞因子 IL-12、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平的升高,以及抗炎细胞因子 IL-10 水平的降低。外用 Nr-CWS 可发挥上调 T 淋巴细胞亚群和抑制细胞程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)/PD-L1 信号通路的免疫促进作用。对接受外用 Nr-CWS 治疗的患者检测其子宫颈组织中 CD₄⁺ T 细胞亚群,结果显示, Th1 型细胞因子和转录因子水平显著增高,外用 Nr-CWS 可能通过靶向树突状细胞(dendritic cell, DC)表面的成纤维细胞生长因子受体 3(fibroblast growth factor receptor 3, FPR3),诱导 DC 成熟并定向分化为 Th1 型细胞,激活 Th1 型免疫反应,发挥抗 HPV 的免疫作用^[17]。

二、外用免疫调节剂的临床应用

1. 子宫颈单纯性 HR-HPV 持续感染:我国 35~64 岁女性的 HR-HPV 感染中,位于前 3 位的 HR-HPV 亚型分别为 HPV 52、58 和 16 型,感染率分别为 2.80%、1.64%、1.46%^[5]。观察性研究显示,随访 2 年,HR-HPV 持续感染患者的子宫颈病变发生率显著高于 HR-HPV 感染清除或间歇性感染者($P < 0.05$),提示,HR-HPV 持续感染患者子宫颈病变的发生风险显著增高^[18]。因此,对于单纯性 HR-HPV 持续感染 ≥ 1 年的患者,应予以关注。

我国的一项大型前瞻性、随机、双盲、多中心临床试验^[19],招募了 2017 年 12 月至 2020 年 12 月确诊为 14 种 HR-HPV 亚型(同 WHO 定义)持续感染的患者 555 例,以 2:1 随机分入试验组与对照组,试验组受试者于子宫颈局部使用外用 Nr-CWS 冻干粉,对照组使用不含 Nr-CWS 的安慰剂冻干粉,于治疗 1 个疗程后的 1、4、8、12 个月分别进行疗效评估,包括消除 HPV 的有效率及各型 HR-HPV(主要为 HPV 16、18、52、58 型)的转阴率,并比较治疗前及治疗后安全性指标的差异,结果显示,在单纯性

HR-HPV 感染持续 12 个月及以上亚组(试验组 183 例,对照组 97 例),试验组外用 Nr-CWS 治疗后 1、4、8 和 12 个月的有效率分别为 67.2%、78.1%、89.1% 和 93.4%,均显著高于对照组(P 均 < 0.05),并且有效率随着治疗后随访时间的延长而显著增高(P 均 < 0.01);治疗 12 个月后,试验组中 HPV 16、18、52、58 型感染者转阴率分别为 79.2%、73.3%、83.1%、77.4%,而对照组分别为 21.6%、11.1%、35.1%、20.0%,两组分别比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.001);在安全性方面,试验组和对照组用药后严重不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),并且两组受试者均未发现与试验药物相关的严重不良反应。该研究说明,外用 Nr-CWS 治疗子宫颈单纯性 HR-HPV 持续感染具有良好的疗效和安全性。此外,国内还有多项单中心研究也提示,外用 Nr-CWS 治疗单纯性 HR-HPV 持续感染者的临床效果良好,总有效率在 73.3%~89.8%^[20-21],与上述临床试验结果有较好的一致性。

专家共识 1:外用 Nr-CWS 可用于治疗子宫颈单纯性 HR-HPV 持续感染。(推荐强度:强推荐,非常同意 100%)

专家共识 2:外用 Nr-CWS 治疗子宫颈单纯性 HR-HPV 持续感染,建议使用 1 个疗程。(推荐强度:强推荐,非常同意 84%、基本同意 16%)

2. 低级别子宫颈病变合并 HR-HPV 持续感染:低级别子宫颈病变指低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)或 CIN I^[22]。HR-HPV 持续感染会增加 LSIL(CIN I)患者的精神负担,并可能通过性接触将 HR-HPV 传播给性伴侣^[23]。因此,对于子宫颈 LSIL(CIN I)合并 HR-HPV 持续感染进行干预治疗有一定的临床意义。

我国的一项前瞻性、随机、双盲、多中心临床试验^[19]中,设计的第二亚组为 CIN I 合并 HR-HPV 感染持续 12 个月及以上者,给药 1 个疗程,结果显示,试验组外用 Nr-CWS 治疗后第 1、4、8 和 12 个月, CIN I 合并 HR-HPV 持续感染患者的有效率分别为 75.8%、82.5%、90.0%、90.0%,均显著高于对照组(P 均 < 0.05),并且有效率同样随着治疗后随访时间的延长而显著增高(P 均 < 0.01)。

另一项前瞻性研究,对 108 例 HR-HPV 持续感染伴或不伴 LSIL 患者,按照 3:1 的比例随机分为研究组(81 例)和对照组(27 例),研究组给予子宫颈局部应用外用 Nr-CWS,对照组给予安慰剂,结果显



示,治疗 12 个月后,研究组治愈率(即原有 HPV 型别全部转阴)、有效率(即原有 HPV 型别部分转阴)均较对照组显著增高(P 均 <0.05);在 27 例伴 LSIL 的 HR-HPV 持续感染患者中,外用 Nr-CWS 的有效率为 85%,与不伴 LSIL 的 HR-HPV 持续感染患者(有效率为 80%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[21]。

一项非随机、对照研究,纳入 142 例 LSIL 合并 HR-HPV 感染患者,基于患者自愿选择入组,分为盐酸氨基乙酰丙酸外用粉剂光动力疗法(ALA PDT)组($n=51$)、外用 Nr-CWS 组($n=41$)和观察组($n=50$,即拒绝接受 ALA PDT 或 Nr-CWS 治疗的患者),评估治疗后 4~6 个月、12 个月时 3 组患者的 HR-HPV 清除率和子宫颈 LSIL 完全缓解(complete response, CR)率,结果显示,治疗后 4~6 个月,外用 Nr-CWS 组子宫颈 LSIL 的 CR 率(分别为 63.4%、14.0%; $P<0.05$)和 HR-HPV 清除率(分别为 46.3%、10.0%; $P<0.05$)均显著高于观察组;治疗后 12 个月,外用 Nr-CWS 组 LSIL 的复发率显著低于观察组(分别为 3.8%、42.8%; $P<0.05$)^[24]。

专家共识 3:外用 Nr-CWS 可用于子宫颈 LSIL (CIN I) 合并 HR-HPV 持续感染。(推荐强度:强推荐,非常同意 76%、基本同意 16%)

专家共识 4:外用 Nr-CWS 治疗子宫颈 LSIL (CIN I) 合并 HR-HPV 持续感染,建议使用 1 个疗程。(推荐强度:强推荐,非常同意 84%、基本同意 12%)

3. 高级别子宫颈病变术后合并 HR-HPV 持续感染:高级别子宫颈病变指高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)或 CIN II 和 III (CIN II/III)^[25]。接受子宫颈切除性手术[包括冷刀锥切术(cold knife conization, CKC)和子宫颈环形电切(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)术]的 HSIL (CIN II/III) 患者中,术后 HR-HPV 感染的持续存在(指术前与术后 6 个月随访时存在相同型别的 HR-HPV 感染^[26])被认为与高级别子宫颈病变的复发和进展密切相关。Zang 和 Hu^[26]汇总了近 20 年内已发表的 HSIL 患者锥切术后 HR-HPV 持续感染的危险因素的文獻进行分析,结果显示,CKC 和 LEEP 术后 HR-HPV 持续感染的患者,其疾病复发和进展为子宫颈癌的风险极高。

我国的一项前瞻性、随机、双盲、多中心临床试验^[19]中,设计了第 3 个亚组,即 CIN II/III 手术后

HR-HPV 阳性亚型与术前相同,且经阴道镜和子宫颈活检确诊为非 CIN II 及以上病变(CIN II⁺)的患者,同样给药 1 个疗程,结果显示,在该亚组中,试验组外用 Nr-CWS 治疗后 1、4、8 和 12 个月的有效率分别为 53.8%、63.1%、78.5%、86.2%,均显著高于对照组(分别为 36.7%、36.7%、43.3%、52.3%; P 均 <0.05),且试验组的有效率与前两个亚组一样,均是随着治疗后随访时间的延长而显著增高(P 均 <0.01)。另一项研究纳入 200 例病理诊断为子宫颈 HSIL 的患者,根据外用 Nr-CWS 治疗疗程将患者分为两组,1 个疗程组(OC 组;16 例患者,接受外用 Nr-CWS 治疗 6 次,每 2 天 1 次)、2 个疗程组(TC 组;共 184 例患者,接受外用 Nr-CWS 治疗 8~12 次,每 2 天 1 次),月经期停止用药, Nr-CWS 治疗后第 2 次随访(治疗后 4~6 个月)HR-HPV 持续感染和(或)细胞学异常的患者进行 LEEP 术,结果发现,OC 组和 TC 组子宫颈 HSIL 的细胞学缓解率分别为 100.0% 和 87.8% ($P>0.05$), HR-HPV 清除率分别为 87.5% 和 70.2% ($P>0.05$),提示,外用 Nr-CWS 治疗 1 个疗程与 2 个疗程的疗效相当。另一项单中心小样本量队列研究显示,外用 Nr-CWS 可提高 HPV 感染合并 CIN 患者 LEEP 术后 HPV 转阴率,其机制可能与增加外周血 T 淋巴细胞和子宫颈局部免疫因子有关^[27]。

专家共识 5:外用 Nr-CWS 可用于治疗子宫颈 HSIL (CIN II/III) 术后合并 HR-HPV 持续感染。(推荐强度:强推荐,非常同意 84%、基本同意 12%)

专家共识 6:外用 Nr-CWS 治疗子宫颈 HSIL (CIN II/III) 术后合并 HR-HPV 持续感染,建议使用 1 个疗程。(推荐强度:强推荐,非常同意 84%、基本同意 12%)

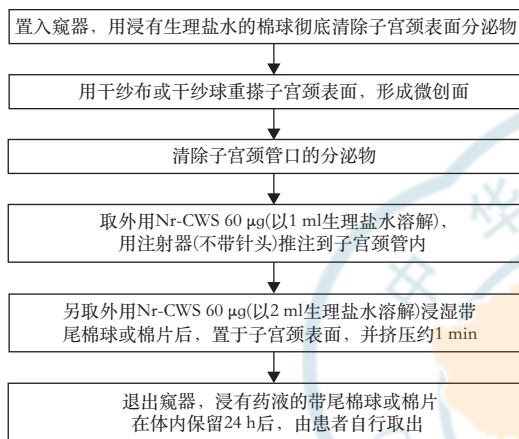
三、外用免疫调节剂的临床用药管理

1. 用法用量:一般推荐在月经干净后 2~3 d 开始用药,每次用药 2 支(规格:60 μ g/支),隔日给药 1 次,连续给药 10 次为 1 个疗程^[19]。

2. 给药方式:(1)由专科医师或护士置入窥器,用浸有生理盐水的棉球将子宫颈表面的分泌物彻底清除,再用干纱布或干纱球重擦子宫颈表面,形成微创面;(2)用棉棒旋转重擦子宫颈管口,尽量将子宫颈管口的分泌物清除干净;(3)取外用 Nr-CWS 2 支,1 支以 1 ml 生理盐水溶解后用不带针头的注射器缓慢推注到子宫颈管内(至子宫颈管的外 1/3),另 1 支用 2 ml 生理盐水溶解后将带尾棉球浸透药液,或将带尾棉球撕展成薄棉片状并浸透药



液,用长镊子将浸透药液的带尾棉球或棉片置于子宫颈表面并挤压约 1 min,使棉球或棉片与病变部位充分贴合;(4)取出窥器时,先将窥器退出一半,再抽出挤压棉球或棉片的长镊子,最后将半闭合的窥器退出,注意不要把带尾棉球或棉片带离子宫颈处。浸有药液的带尾棉球或棉片在体内保留 24 h 后由患者自行取出^[19]。见图 1。注意给药前严禁使用碘伏或消杀类洗液清洗子宫颈和阴道。由专科医护人员进行给药操作,不建议患者自行给药。



注: Nr-CWS 表示红色诺卡菌细胞壁骨架

图1 外用Nr-CWS给药流程图

3. 随访周期: 2021 年 WHO 指南^[4]提出,应在治疗后 6 个月检测子宫颈病变情况。因此,推荐外用 Nr-CWS 完成 1 个疗程治疗后的第 6 个月,门诊随访 HR-HPV 的转阴情况,如未转阴,则在治疗后第 12 个月再次随访 HR-HPV 的转阴情况,并结合患者病史及临床诊治指南,个体化决定后续诊疗及随访方案。

4. 注意事项: 用药期间建议停止阴道性交,如后续无妊娠需求,建议阴道性交时全程使用避孕套以降低 HPV 再次感染的概率。药品应注意常温避光保存。对红色诺卡菌及其制品过敏者禁用。

专家共识 7: 推荐由专科医护人员给药操作,不建议患者自行给药。(推荐强度: 强推荐,非常同意 100%)

本共识旨在推动外用 Nr-CWS 在临床的规范应用,以降低 HR-HPV 持续感染所致子宫颈癌前病变及子宫颈癌的发病率,为“健康中国 2030”以及 WHO“2050 消灭子宫颈癌”目标作出贡献。基于 2023 年发表的外用 Nr-CWS 治疗子宫颈 HR-HPV 持续感染的有效性及安全性研究的结果,外用 Nr-CWS 对子宫颈 HR-HPV 持续感染具有良好的疗

效及安全性。另外,考虑到外用 Nr-CWS 治疗能够维持患者完整的子宫颈功能与结构,对妊娠及分娩的影响小,对于有生育要求或保留子宫颈结构和功能愿望的女性建议作为优先选择的治疗方法之一。在未来,是否有相关的生物标志物能够评估外用 Nr-CWS 的治疗疗效,以及治疗后 HR-HPV 相关疾病的转归风险,还需要进行更加深入的探索和严谨的分析。

学术指导: 郎景和(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)

执笔专家: 陈飞(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、邱丽华(上海交通大学医学院附属仁济医院)、隋龙(复旦大学附属妇产科医院)、狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郝敏(山西医科大学第二医院)、杨清(中国医科大学附属盛京医院)、胡元晶(天津市中心妇产科医院)、孟元光(解放军总医院妇产医学部)、向阳(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、王建六(北京大学人民医院)、郭瑞霞(郑州大学第一附属医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 中国医学科学院肿瘤医院流行病学研究所赵方辉主任对本共识稿件的审阅及建议

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647.
- [2] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. J Pathol, 1999, 189(1): 12-19. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
- [3] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 高危型人乳头瘤病毒与女性下生殖道感染联合检测专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(5): 524-528. DOI: 10.19538/j.fk2022050111.
- [4] WHO. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [EB/OL]. [2023-10-23]. <https://www.who.int/news/item/06-07-2021-q-and-a-screening-and-treatment-cervical-pre-cancer-lesions-for-cervical-cancer-prevention>.
- [5] Wang T, Luan L, Deng J, et al. Prevalence and human papillomavirus (HPV) genotype distribution in Suzhou, China[J]. Hum Vaccin Immunother, 2023, 19(2): 2241309. DOI: 10.1080/21645515.2023.2241309.
- [6] WHO. Cervical cancer [EB/OL]. [2023-10-20]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
- [7] Stensen S, Kjaer SK, Jensen SM, et al. Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infection: a population-based study[J]. Int J Cancer, 2016, 138(2): 361-368. DOI: 10.1002/ijc.29719.
- [8] 于顺利, 顾朝辉, 罗彬杰, 等. 红色诺卡菌细胞壁骨架膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发的疗效和安全性[J]. 中华泌尿外科杂志, 2019, 40(7): 521-525. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2019.07.009.
- [9] 马磊, 张占栋, 秦燎阳. 红色诺卡氏菌细胞壁骨架对肺癌细胞的抗癌作用及机制[J]. 基因组学与应用生物学, 2020,

- 39(6):2773-2779. DOI: 10.13417/j.gab.039.002773.
- [10] Fitch, Kathryn, Steven J, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual [EB/OL]. [2023-10-20]. <https://www.rand.org/pubs/monograph-reports/MR1269.html>. Also available in print form.
- [11] 王丹, 闫泉香, 章朦玥, 等. 红色诺卡氏菌 Nr-8206 株培养形态与其有效物质及杂质关系分析[J]. 微生物学杂志, 2021, 41(5):30-36. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7021.2021.05.004.
- [12] Zhou M, Zhou S, Han K, et al. Th1 immune maturation effects of *Nocardia rubra* cell-wall skeleton via PI3K/Akt/PAX8 regulatory axis[J]. Sci Prog, 2022, 105(2): 368504221092901. DOI: 10.1177/00368504221092901.
- [13] Hu K, Xu Y, Li X, et al. The nocardia rubra cell wall skeleton regulates macrophages and promotes wound healing[J]. Curr Issues Mol Biol, 2022, 44(12):5995-6005. DOI: 10.3390/cimb44120408.
- [14] 杨云稀, 黄佳敏, 刘璐, 等. 红色诺卡菌细胞壁骨架对中性粒细胞生物学功能的调节作用[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2023, 39(7): 625-632. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230223-00056.
- [15] 唐宇星, 王敏, 张诗敏, 等. 不同药物对高危型 HPV 持续感染及宫颈癌前病变合并高危型 HPV 感染的临床疗效对比研究[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(5): 385-391. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202205001.
- [16] Chen W, Zhang Y, Zhao C, et al. *Nocardia rubra* cell wall skeleton up-regulates T cell subsets and inhibits PD-1/PD-L1 pathway to promote local immune status of patients with high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia[J]. Front Immunol, 2020, 11:612547. DOI: 10.3389/fimmu.2020.612547.
- [17] Guo Q, Chen W, Sun J, et al. *Nocardia rubra* cell-wall skeleton activates an immune response in cervical tissue via stimulating FPR3 to enhance dendritic cell-mediated Th1 differentiation[J]. Front Immunol, 2023, 14:1117545. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117545.
- [18] 梁海燕, 陈晓红, 张苏伟. 高危 HPV 持续感染与宫颈病变发生的相关性[J]. 中国现代医生, 2017, 55(10):52-55, 58.
- [19] 陈飞, 狄文, 胡元晶, 等. 外用红色诺卡菌细胞壁骨架治疗子宫颈高危型 HPV 持续感染的有效性及其安全性研究[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 58(7):536-545. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230331-00154.
- [20] 黄红香, 顾建全, 闫洪超. 外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗宫颈持续高危型 HPV 感染的临床效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(36):119-122.
- [21] 王晓楠, 郭瑞霞, 邱海峰, 等. 外用红色诺卡氏菌细胞壁骨架治疗高危型 HPV 持续感染伴或不伴低级别鳞状上皮内病变临床疗效的前瞻性研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2024, 25(2):155-159. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2024.02.014.
- [22] 毕蕙, 李明珠, 赵超, 等. 子宫颈低级别鳞状上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(4): 443-445. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2022.04.036.
- [23] Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer[J]. Vaccine, 2012, 30 Suppl 5:F88-99. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.095.
- [24] Jiang S, Nan X, Pan X, et al. The effect of aminolevulinic acid hydrochloride topical powder photodynamic therapy versus nocardia rubra cell wall skeleton and observers group in the treatment of cervical low-grade squamous intraepithelial lesions with human papillomavirus infection: a non-randomized study, controlled pilot study[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(27): e34302. DOI: 10.1097/MD.00000000000034302.
- [25] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 等. 子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 220-224. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2022.02.038.
- [26] Zang L, Hu Y. Risk factors associated with HPV persistence after conization in high-grade squamous intraepithelial lesion[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 304(6):1409-1416. DOI: 10.1007/s00404-021-06217-1.
- [27] 郭丽娜, 马丽辉, 平昕. 外涂红色诺卡氏菌细胞壁骨架制剂对人乳头瘤病毒感染并宫颈上皮瘤变患者宫颈环形电切术后人乳头瘤病毒转阴和阴道微生态的影响[J]. 中国性科学, 2023, 32(5): 116-120. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.05.030.

· 消息 ·

2024 中国妇产科学术会议通知

由中国妇产科学术会议组委会、《中华妇产科杂志》、《中华医学杂志英文版》主办的 2024 中国妇产科学术会议定于 2024 年 6 月 14—16 日在重庆市召开。

由中华医学会妇产科学分会前任主任委员郎景和院士担任会议主席, 将邀请妇产科各领域的专家就妇科肿瘤、普通妇科、生殖内分泌和围产医学等妇产科热点话题进行学术探讨。会议同期举办“英文论文竞赛”, 优秀论文将被推荐在《中华医学杂志英文版》(SCI 核心期刊)发表。

向会议投稿的作者请将 800 字左右摘要(包括目的、方法、结果、结论 4 部分, 中、英文均可)在大会网站 [https://](https://2024zhongfuhui.lcmice.com)

2024zhongfuhui.lcmice.com 中“网上论文投稿”内提交, 参加论文竞赛单元者请同时寄英文论文全文, 并注明“妇产科会议征文”字样, 投稿截止日期: 2024 年 5 月 24 日。参会代表将获得国家级继续教育 I 类学分。有关事宜请联系《中华医学杂志英文版》尹延洁(电话: 010-51322180)、陈新梅(电话: 010-51322358)、徐阳(电话: 010-51322396)、朱晖(电话: 010-51322367)。会议详情请浏览会议网站: <https://2024zhongfuhui.lcmice.com>, 线上注册优惠截止时间 5 月 20 日 24:00 前。获得会议最新消息请关注微信公众号“cma-gynec”(“妇产科空间”)。

