

DOI:10.13350/j.cjpb.241026

• 综述 •

## 人乳头瘤病毒早期区域和相关癌症研究进展

徐琼芳<sup>1\*</sup>, 唐颖林<sup>1</sup>, 钟斐<sup>2</sup>

(1. 永州职业技术学院医学部, 湖南永州 425000; 2. 泉州市中医院)

**【摘要】** 本文围绕人乳头瘤病毒(HPV)展开, 首先介绍了 HPV 的基本特性, 包括其为小型无包膜双链 DNA 病毒, 已知亚型超 200 种, 分高危和低危型, 可致多种癌症, 多数女性曾感染但多能自愈, 持续感染可致癌。本文阐述了 HPV 的结构, 包括早期区域、晚期区域和上游调控区, 详细分析了早期区域各蛋白(E1-E7)的功能及作用机制, 讨论了 HPV 相关癌症的筛查方法(细胞学检查、HPV DNA 检测、血清学检测)和预防措施(HPV 疫苗、健康生活方式), 以及目前的治疗进展(手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗), 还展望了未来, 指出存在疫苗接种率差异、现有治疗方法的局限等问题, 强调应继续提高接种率、开发更优治疗方法、加强研究、创新检测和丰富治疗手段、提升公众意识、加强政策支持与合作, 以降低 HPV 相关癌症的发病和死亡风险。

**【关键词】** HPV, 早期区域, 综述

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)10-1244-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Oct.; 19(10):1244-1247.]

**Research progress on the early region of human papillomavirus and related cancers**

XU Qiongfang<sup>1</sup>, TANG Yinglin<sup>1</sup>, ZHONG Fei<sup>2</sup> (1. Yongzhou Vocational Technical College Faculty of Medicine, Yongzhou 425000, Hunan, China; 2. Quanzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine)

**【Abstract】** This article focuses on human papillomavirus (HPV). Firstly, it introduces the basic characteristics of HPV, including that it is a small non-enveloped double-stranded DNA virus, with over 200 known subtypes, divided into high-risk and low-risk types, which can cause various cancers. Most women have been infected but can heal spontaneously, and continuous infection can cause cancer. It elaborates on the structure of HPV, including the early region, late region, and upstream regulatory region. The functions and mechanisms of proteins (E1 - E7) in the early region are analyzed in detail. The screening methods (cytological examination, HPV DNA detection, serological detection) and preventive measures (HPV vaccines, healthy lifestyle) for HPV-related cancers, as well as the current treatment progress (surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy) are discussed. It also looks forward to the future, pointing out problems such as differences in vaccine vaccination rates and limitations of existing treatment methods, emphasizing the need to increase vaccination rates, develop better treatment methods, strengthen research, innovate detection and treatment methods, raise public awareness, and strengthen policy support and cooperation to reduce the morbidity and mortality risks of HPV-related cancers.

**【Keywords】** HPV; early region; review

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV), 是一种小型的无包膜双链 DNA 病毒, 直径约为 50~55 nm<sup>[1]</sup>。目前已知的 HPV 亚型超过 200 种, 根据致癌性的不同可分为高危型和低危型<sup>[2-3]</sup>。常见的高危型有: HPV16、18、31、33、35、39、51、52、58 和 59 等。这些类型估计导致全球约 5% 的癌症, 其中包括 99% 的宫颈癌、25%~60% 的头颈部癌症、70% 的阴道癌、88% 的肛门癌、43% 的外阴癌和 50% 的阴茎癌。低危型如 HPV6、11、42、43、44 和 54 等常引起生殖器疣等良性病变<sup>[4-5]</sup>。约有 80% 的女性一生中至少感染过一次 HPV 病毒, 而 90% 以上的 HPV 感染者能够自愈。HPV 的持续感染可以导致癌前病变。宫颈癌是女性的常见肿瘤, 发病与 HPV 持续感染有关。随着 HPV 疫苗的上市, 全球女性宫颈癌发病率和病死率呈下降趋势。全球范围内, 发展中国家宫颈癌发病率依旧较高。我国部分地区面向适龄女性免费接种二价国产 HPV 疫苗。因而, 对 HPV 进行相关检测和接种疫苗, 可以减少 HPV 相关癌症的发

生。本文就 HPV 的致病机理和相关癌症进行综述。\*\*\*

**1 HPV 结构**

HPV 是无包膜双链 DNA 病毒, 其基因组长度约为 8 kb, 病毒基因可分为三个主要区域: 早期区域(Early region, E)、晚期区域(Late region, L)和上游调控区(Upstream regulatory region, URR)。早期区域包括编码病毒周期所必需的基因 E1、E2、E3、E4、E5、E6 和 E7, 并在细胞转化中起重要作用。它们在调节病毒复制、调节 DNA 转录和细胞转化等方面起着重要作用。晚期区域可以分为主要衣壳蛋白 L1 和次要衣壳蛋白

\* **【基金项目】** 2024 年湖南省自然科学基金区域联合项目 (No. 2024JJ7583)。

\*\* **【通讯作者(简介)】** 徐琼芳(1983-), 女, 湖南临湘人, 医学硕士, 副教授, 研究方向: 生殖内分泌系统疾病的临床诊疗。  
E-mail: xipb212@163.com

L2。上游调控区长度约 1kb,位于早期区域和晚期区域之间,又可称为长控制区域(Long control region)<sup>[6-7]</sup>。

## 2 HPV 早期区域

HPV E1 蛋白是一种病毒的复制起始蛋白。它能够识别并结合病毒基因组上的特定区域,启动 DNA 复制过程。它具有 ATP 酶活性,这有助于为 DNA 复制提供所需的能量。DNA 的复制过程 E1 蛋白与复制起点(Origin of replication, Ori)结合,形成复制复合体,从而起始病毒基因的复制。在 HPV 感染细胞的过程中,E1 蛋白的表达和功能对于病毒基因组的复制和扩增至关重要<sup>[8]</sup>。高危型 HPV E1 蛋白的表达情况与 HPV 持续感染有着密切关系。

HPV E2 蛋白是一种重要的调节蛋白。它不但能够实现病毒基因表达调控,还能与多种宿主细胞基因和蛋白相互作用<sup>[9]</sup>。HPV E2 蛋白在病毒侵入、复制和细胞转化等方面发挥着重要作用。不同型别 HPV E2 的功能区和结构域基本一致,但氨基酸序列长度和组成存在一定差异。以 HPV16 E2 蛋白为例,它基因长度 1098bp 包括一个 N 端模块(N-terminal, NT),一个 C 端模块(C-terminal, CT)和一段链接 NT 和 CT 的铰链区(hinge region)。E2NT 包含两个结构域 N1 和 N2,N1 由 3 个反向长  $\alpha$  螺旋组成,而 N2 由反向平行的  $\beta$ -折叠结构构成<sup>[10]</sup>。E2NT 与 E1 蛋白相互作用,形成复合体,促进病毒复制起始。此外,E2NT 还能与宿主细胞的特异性  $\beta$ 1 糖蛋白、转录因子 II B 和 G 蛋白信号通路抑制蛋白等相互作用,影响细胞的周期进程。E2CT 则含有一个特定的 DNA 结合域和一个抑制性功能域与 E2NT 结合,形成一个具有高亲和力的二聚体结构,这一结构对于 E2 蛋白的转录激活功能至关重要。E2CT 能够识别宿主细胞中 E2 蛋白 DNA 结合点(E2-BS)相结合。因而这种二聚体结构通过与宿主细胞的转录因子相互作用,能够显著增强病毒基因的表达。此外,这种结构使 HPV16 E2 蛋白能特异性地结合到病毒基因的特定序列上,从而,调控病毒与宿主细胞内的复制和转录。在病毒生命周期中,E2 蛋白的这种双重调节机制显得尤为关键,它不仅确保了病毒基因在合适的时机和位置得以表达,同时也维持了病毒与宿主细胞之间的平衡,避免了过度复制可能带来的细胞损伤。研究发现,虽然单独的 E1 蛋白与 Ori 的结合效率并不高,但 E2 蛋白的介入却大大提升了这一过程<sup>[11]</sup>。E2 蛋白通过其特定的结构域与 E1 蛋白形成稳定的复合体,进而更有效地识别并结合到病毒的复制起始点。这种相互作用不仅增强了病毒基因组的复制能力,同时也为 HPV 在宿主细胞内的持续感染提供了必要条件。此外,E2 蛋白的调控作用还保证了病毒基因表达的精确性,减少了对宿主细胞的潜在损害,从而在病毒复制与宿主细胞生存之间达到了一种微妙的平衡。这种平衡对于病毒的持续感染和肿瘤的发展至关重要<sup>[12]</sup>。进一步研究 E2 蛋白与宿主细胞因子的相互作用,将有助于揭示其在 HPV 相关肿瘤形成中的作用机制,为开发针对 E2 蛋白的治疗策略提供理论依据。

HPV 的 E3 蛋白相关研究相对较少,其功能尚未完全明确。目前的一些研究表明,E3 蛋白可能在以下方面发挥一定的作用:参与病毒颗粒的组装和释放,与宿主细胞的免疫反应调控以及细胞凋亡的抑制等过程。E3 蛋白的这些功能可能通过其与病毒蛋白或宿主蛋白的相互作用来实现,进而影响病毒

的复制效率和感染范围。此外,E3 蛋白的表达可能与肿瘤的进展和恶化有关,因此,深入探究 E3 蛋白的作用机制,对理解 HPV 感染与肿瘤发生的关系,以及开发新型抗病毒策略具有重要意义。通过对 E3 蛋白的深入探究,发现其在病毒生命周期中的作用远不止于此。E3 蛋白可能通过影响宿主细胞的信号通路,参与病毒逃避免疫监视的过程。此外,其与宿主蛋白的相互作用揭示了病毒感染与肿瘤发展之间复杂的调控网络。进一步的研究将有助于揭示 E3 蛋白在 HPV 感染慢性化及肿瘤进展中的作用。

HPV 的 E4 蛋白通常在病毒感染的晚期大量表达,主要有以下几方面:(1)参与病毒颗粒的成熟和释放:协助病毒的组装和从感染细胞中释放。(2)影响细胞的结构和功能:例如,破坏细胞骨架,导致细胞形态和结构的改变。(3)调节细胞周期:可能干扰细胞正常的周期进程,促进病毒的复制。研究发现,不同型别的 HPV 的 E4 蛋白在功能和特性上可能存在一定的差异<sup>[13,14]</sup>。例如,某些高危型 HPV 的 E4 蛋白可能对细胞的影响更为显著,增加了细胞恶变的风险。这些差异性的发现,提示在研究 E4 蛋白时,需关注其与 HPV 病毒型别之间的关联,进一步分析不同型别 E4 蛋白的具体作用机制。这对于理解不同型别 HPV 感染后病毒发展与肿瘤形成的风险具有重要意义<sup>[15]</sup>。同时,也为未来开发针对特定型别 HPV 感染的诊断和治疗方法提供了新的思路。在此基础上,还应关注 E4 蛋白在病毒感染晚期的作用,探究其在病毒生命周期中的关键地位。通过对 E4 蛋白的深入研究,有望为抗病毒治疗和肿瘤防治提供新的策略。

HPV 的 E5 蛋白是另一种较为特殊的病毒蛋白,尽管其表达量相对较低,但其在 HPV 感染中的潜在作用不容忽视。E5 蛋白主要定位于宿主细胞的细胞膜上,通过与细胞膜上的特定分子相互作用,从而影响细胞膜的通透性和信号传导<sup>[16]</sup>。初步研究显示,E5 蛋白可能参与调控细胞内的钙离子浓度,进而对细胞的生长和增殖产生影响。此外,E5 蛋白还可能通过干扰宿主细胞的信号通路,促进病毒的复制和扩散<sup>[17-18]</sup>。尽管目前关于 E5 蛋白的具体作用机制还知之甚少,但其在 HPV 感染中的潜在重要性不容忽视。未来的研究需要进一步深入探究 E5 蛋白的功能和调控机制,以更好地理解 HPV 感染与肿瘤发生的关系,为开发新的抗病毒药物和治疗方法提供新的思路。

HPV 的 E6 和 E7 蛋白是病毒生命周期中最为重要的两个蛋白,它们与宿主细胞的相互作用在 HPV 感染及肿瘤发生中起着决定性的作用。E6 和 E7 蛋白通过干扰宿主细胞的正常生长和增殖机制,促进细胞的异常增殖和肿瘤的形成<sup>[19]</sup>。它们的作用机制复杂多样,包括与宿主细胞的多种分子相互作用,影响细胞周期调控、细胞凋亡、信号传导等多个方面<sup>[20]</sup>。HPV E6 和 E7 蛋白是 HPV 病毒致癌的主要因子。它们通过干扰宿主细胞的正常生理过程,导致细胞周期紊乱和恶性转化。E6 蛋白能够与宿主细胞的 p53 蛋白结合,并促进其降解,从而抑制 p53 的抑癌作用<sup>[21-22]</sup>。同时,E6 蛋白还能激活端粒酶,促进细胞永生。E7 蛋白则通过与宿主细胞的 Rb 蛋白结合,干扰 Rb 蛋白对细胞周期的调控,导致细胞无限制增殖。进一步的研究表明,HPV 的 E6 和 E7 蛋白不仅直接参与细胞的恶性转化过程,它们还与其他病毒蛋白以及宿主细胞的多种因

子存在复杂的交互网络。这些交互作用不仅增强了 E6 和 E7 蛋白的致癌能力,还使得 HPV 病毒能够更有效地逃避宿主细胞的免疫监视,实现持续感染。在 HPV 感染的过程中,E6 和 E7 蛋白的表达水平往往与疾病的严重程度和肿瘤的发展阶段密切相关<sup>[23]</sup>。高危型 HPV 的 E6 和 E7 蛋白通常表达量更高,其致癌能力也更强。因此,针对 E6 和 E7 蛋白的治疗策略,在 HPV 相关肿瘤的防治中具有重要的应用前景。近年来,随着分子生物学和基因编辑技术的发展,针对 HPV E6 和 E7 蛋白的靶向治疗策略不断涌现。例如,通过设计特异性针对 E6 和 E7 蛋白的抗体或小分子药物,可以干扰其正常功能,从而达到治疗目的。此外,基因编辑技术如 CRISPR-Cas9 也被应用于 HPV 感染的治疗研究中,通过直接编辑 HPV 的基因组,破坏 E6 和 E7 基因的表达,从而实现 HPV 感染的治疗。然而,HPV 的 E6 和 E7 蛋白在宿主细胞中的功能复杂多样,且与其他病毒蛋白和宿主细胞因子的交互作用复杂,这给针对 E6 和 E7 蛋白的治疗策略带来了挑战<sup>[24]</sup>。因此,未来的研究需要更加深入地探究 E6 和 E7 蛋白的功能和调控机制,以及与其他病毒蛋白和宿主细胞因子的交互作用,为开发更有效的治疗策略提供理论依据。

综上所述,HPV 的 E6 和 E7 蛋白在 HPV 感染及肿瘤发生中起着决定性的作用。针对 E6 和 E7 蛋白的治疗策略在 HPV 相关肿瘤的防治中具有重要的应用前景。

### 3 HPV 相关癌症的筛查与预防

由于 HPV 与多种癌症的发生密切相关,因此对 HPV 的筛查和预防显得尤为重要。目前,临床上常用的 HPV 筛查方法包括细胞学检查、HPV DNA 检测和血清学检测等。细胞学检查是通过观察宫颈脱落细胞的形态变化来判断是否存在 HPV 感染。HPV DNA 检测则是通过检测宫颈脱落细胞中 HPV DNA 的存在来判断是否感染 HPV。血清学检测则是通过检测血清中 HPV 特异性抗体的存在来判断是否感染 HPV。

在预防方面,HPV 疫苗是目前最为有效的预防措施。HPV 疫苗通过诱导人体产生针对 HPV 的特异性免疫反应,来预防 HPV 感染和相关癌症的发生。目前,全球已经上市了多种 HPV 疫苗,包括二价、四价和九价疫苗等。这些疫苗可以针对不同类型的 HPV 进行预防,有效减少 HPV 感染和相关癌症的发生<sup>[25]</sup>。

此外,保持健康的生活方式也是预防 HPV 感染和相关癌症的重要措施。公众教育与意识提升扮演着至关重要的角色。通过广泛的健康教育活动,可以提高公众对 HPV 感染、HPV 疫苗以及相关癌症风险的认识。这些信息的传播应当通过多元化的渠道进行,如社交媒体、医疗机构、学校、社区中心以及媒体宣传等。教育公众了解 HPV 的传播途径、高危行为、预防措施以及 HPV 疫苗的重要性,是降低 HPV 感染率和相关癌症风险的关键。同时,也需要消除对 HPV 疫苗的不实谣言和误解,让公众了解疫苗的安全性和有效性。避免性行为混乱、减少性伴侣数量、注意个人卫生等都可以有效降低 HPV 感染的风险。对于已经感染 HPV 的人群,及时就医、接受专业治疗也是防止病情恶化的关键。

总之,HPV 与多种癌症的发生密切相关,对 HPV 的筛查和预防具有重要意义。通过科学的筛查方法和有效的预防措施,可以降低 HPV 感染和相关癌症的发生率,保护人们的健

康。

### 4 HPV 相关癌症的治疗进展

对于已经由 HPV 引发的癌症,目前的治疗方法主要包括手术、放疗、化疗以及新兴的靶向治疗和免疫治疗。这些治疗方法的选择通常取决于癌症的类型、分期以及患者的整体健康状况。手术治疗:对于早期的宫颈癌和其他 HPV 相关的癌症,手术治疗是首选的治疗方案。这通常包括局部切除或子宫切除等,以彻底移除癌细胞,并尽量保留患者的生活质量。放疗:放疗常用于中晚期的癌症治疗,通过高能射线杀死癌细胞或阻止其生长。放疗可以单独使用,也可以与手术或化疗结合使用。化疗:化疗是通过使用化学药物杀死癌细胞或阻止其生长和分裂。化疗通常用于晚期癌症的治疗,或者在手术和放疗后作为辅助治疗。靶向治疗和免疫治疗:随着医学研究的深入,靶向治疗和免疫治疗逐渐成为 HPV 相关癌症治疗的新选择。这些治疗方法通过针对特定的癌细胞分子或利用患者自身的免疫系统来杀死癌细胞,具有更高的特异性和更少的副作用。

### 5 未来展望

尽管 HPV 疫苗和相关癌症的治疗已经取得了显著的进展,但仍然存在许多挑战和未解决的问题。例如,HPV 疫苗的接种率在不同地区之间存在差异,一些地区的接种率仍然较低。此外,对于已经感染 HPV 并发展为癌症的患者,现有的治疗方法仍然存在一定的局限性和副作用。未来,期望能够进一步提高 HPV 疫苗的接种率,并开发更加有效、安全的治疗方法。同时,也需要加强对 HPV 和相关癌症的研究,以更好地理解其致病机理和生物学特性,为未来的预防和治疗提供更好的基础。科研与技术创新是推动 HPV 相关癌症防治领域发展的重要动力。随着科学技术的不断进步,期望能够开发出更加高效、精确的 HPV 检测方法,以及更具针对性的治疗方法。此外,通过深入研究 HPV 的生物学特性、致病机理以及宿主免疫反应等,可以更好地理解 HPV 相关癌症的发生和发展过程,为预防和治疗提供新的思路和方法。这些研究成果将有助于推动 HPV 相关癌症防治领域的发展。

总的来说,HPV 和相关癌症是一个复杂的公共卫生问题,需要全社会的共同努力来应对。通过加强预防、提高筛查率、优化治疗方法以及加强研究,可以逐步降低 HPV 相关癌症的发病率和死亡率,保护人们的健康。HPV 相关癌症的防治需要全社会的共同努力。通过加强公众教育与意识提升、推动科研与技术创新、加强政策支持与合作等措施,可以逐步降低 HPV 感染率和相关癌症风险,保护人们的健康。

### 【参考文献】

- [1] 崔湘杰,史荔,陶玉芬. HPV E2、E5 致癌机制及相关疫苗研究进展[J]. 中华疾病控制杂志,2024,28(1):96-100.
- [2] McBride AA. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions[J]. Nat Rev Microbiol,2022,20(2):95-108.
- [3] Blitzer GC,Smith MA,Harris SL,et al. Review of the clinical and biologic aspects of human papillomavirus-positive squamous cell carcinomas of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys [J]. 2014;88(4):761-770.
- [4] Sepiashvili L,BruceJP,HuangSH,et al. Novel insights into head and neck cancer using next-generation “omic” technologies[J]. Cancer Res,2015(75):480-486.

- [5] 杜善梅. HPV 阳性和阴性头颈部鳞癌细胞对 As\_2O<sub>3</sub> 的不同反应及其机制[D]. 东南大学, 2020.
- [6] 乌恩奇, 汤媛宇. 高危型人乳头瘤病毒 E2 蛋白功能研究进展[J]. 病毒学报, 2014, 30 (02): 201-207.
- [7] Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology [J]. Mutat Res Mutat Res, 2017, 772: 3-12.
- [8] Bergvall, M., Melendy, T., and Archambault, J. The E1 proteins [J]. Virology, 2013, 445(12), 35-56.
- [9] 郭清清, 李承新, 齐家跃, 等. 人乳头瘤病毒 E2 功能研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (08): 914-917.
- [10] Hao CY, Zheng YJ, Jonsson J, et al. hnRNP G/RBMX enhances HPV16 E2 mRNA splicing through a novel splicing enhancer and inhibits production of spliced E7 oncogene mRNAs[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(7): 3867-3891
- [11] Rosales R, Lopez-Contreras M, Rosales C, et al. Regression of human papillomavirus intraepithelial lesions is induced by MVA E2 therapeutic vaccine [J]. Hum Gene Ther, 2014, 25 (12): 1035-1049.
- [12] Choinacki M, Melendy T. The HPV E2 transcriptional transactivation protein stimulates cellular DNA polymerase epsilon [J]. Viru, 2018, 10(6): 321.
- [13] Leeman A, Jenkins D, Marra E, et al. Grading immunohistochemical markers p16 and HPV E4 identifies productive and transforming lesions caused by low- and high-risk HPV within high grade anal squamous intraepithelial lesions[J]. Br J Dermatol, 2020, 182(4): 1026-1033.
- [14] Griffin H, Soneji Y, Van Baars R, et al. Stratification of HPV-induced cervical pathology using the virally encoded molecular marker E4 in combination with p16 or MCM[J]. Mod Pathol, 2015, 28(7): 977-993.
- [15] Stevenson A, Kavanagh K, Pan J, et al. Risk stratification of cervical disease using detection of human papillomavirus (HPV) E4 protein and cellular MCM protein in clinical liquid based cytology samples[J]. Clin Virol, 2018, 108 :19 -25
- [16] Ren SL, Gaykalova DA, Guo T, et al. HPV E2, E4, E5 drive alternative carcinogenic pathways in HPV positive cancers [J]. Oncogene, 2020, 39(40): 6327-6339.
- [17] Maufort JP, Shai A, Pitot HC, et al. A role for HPV16 E5 in cervical carcinogenesis [J]. Cancer Res, 2010, 70(7): 2924-2931.
- [18] Wasson CW, Morgan EM, et al. Human papillomavirus type 18 E5 oncogene supports cell cycle progression and impairs epithelial differentiation by modulating growth factor receptor signalling during the virus life cycle . Oncotarget, 2017, 8(61): 103581-103600.
- [19] Ortiz-Pedraza Y, Munoz-Bello JO, Ramos-Chavez LA, et al. HPV16 E6 and E7 oncoproteins stimulate the glutamine pathway maintaining cell proliferation in a SNAT1-dependent fashion[J]. Viruses, 2023, 15(2): 324.
- [20] Paolini F, Amici C, Carosi M, et al. Intrabodies targeting human papillomavirus 16 E6 and E7 oncoproteins for therapy of established HPV associated tumors[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 37.
- [21] Hadami K, Saby C, Dakka N, et al. Degradation of p53 by HPV16-E6 variants isolated from cervical cancer specimens of Moroccan women[J]. Gene, 2021, 79(1): 145-167.
- [22] 李璐. HPV E6/E7 通过 IFI16/p53 通路调控宫颈上皮细胞生物学功能的机制研究[D]. 山东大学, 2019.
- [23] Dabeski D, Duvlis S, Basheska N, et al. Comparison between HPV DNA testing and HPV E6/E7 mRNA testing in women with squamous cell abnormalities of the uterine cervix[J]. Pril( Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2019, 40(1): 51-58.
- [24] Yan F, Cowell L, Tomkies A, et al. Therapeutic vaccination for HPV-mediated cancers [J]. Current Otorhinolaryngology Reports, 2023, 11(1): 44-61.
- [25] 王海波, 苏国永, 覃宇禄, 等. 人乳头瘤病毒疫苗安全性、免疫原性及有效性和免疫持久性研究进展[J]. 现代预防医学, 2023, 50 (22): 4177-4181.

【收稿日期】 2024-06-05 【修回日期】 2024-08-20

(上接 1243 页)

- [46] Gu D, Dong N, Zheng Z, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1): 37-46.
- [47] Huang K, Zhang P, Zhang Z, et al. Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: Efficacies and mechanisms [J]. Pharmacol Ther, 2021, 225: 107843.
- [48] 朱立. 新加达原散治疗耐药菌感染医院获得性肺炎探究[D]. 2021.
- [49] 石岩, 左雪, 齐文升. 新加达原散抑制肺炎克雷白杆菌生物膜耐药的实验研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(10): 1792-1795, 809.
- [50] 王亚晶. 耐药菌感染中医临床特征回顾性分析[D]. 2014.
- [51] Follador R, Heinz E, Wyres KL, et al. The diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides[J]. Microb Genom, 2016, 2 (8): e000073.
- [52] Diago-Navarro E, Calatayud-Baselga I, Sun D, et al. Antibody-based immunotherapy to treat and prevent infection with hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. Clin Vaccine Immunol, 2017, 24(1): e00456-16.

【收稿日期】 2024-04-28 【修回日期】 2024-07-19