

Progress in TCM Treatment of HPV Infection

Jinjin Zhang

Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617, China

Abstract

Cervical cancer is one of the most common gynecological malignancies, with a high incidence rate and mortality, which seriously endangers women's life and mental health. The risk factor of cervical cancer is the persistent infection of human papillomavirus (HPV). The vast majority of women have been infected with HPV virus, most of which are transient and can be cleared by the body. A small number of women may continue to be infected and even progress to cervical cancer. Although the screening guidelines for cervical cancer are increasingly improving and society's attention to HPV infection groups is increasing year by year, there is currently no authoritative and effective treatment method for HPV infection using Western medicine. With the development of traditional Chinese medicine, the therapeutic effect of traditional Chinese medicine in treating HPV infection has been recognized, with low cost and safe efficacy. Summarize the literature on the treatment of HPV infection with traditional Chinese medicine in recent years and explore the mechanism of action of traditional Chinese medicine, providing reference for clinical treatment of HPV infection.

Keywords

human papillomavirus; traditional Chinese medicine treatment; traditional Chinese medicine treatment mechanism

中医药治疗 HPV 感染的临床研究进展

张津津

天津中医药大学, 中国·天津 301617

摘要

宫颈癌是妇科最常见恶性肿瘤之一, 发病率与死亡率均较高, 严重危害女性生命健康和心理健康, 而宫颈癌发生的危险因素是人乳头瘤病毒(HPV)持续感染。绝大部分女性感染过HPV病毒, 大部分病毒感染为一过性, 可被机体清除, 少部分会持续感染, 甚至进一步进展为宫颈癌。尽管目前宫颈癌筛查指南日益完善, 社会对HPV感染群体的关注度也逐年增长, 但目前西医疗HPV感染尚无权威、特效的治疗方式。随着中医学的发展, 中医药治疗HPV感染疗效获得认可, 且价格低廉, 疗效安全。对近年来中医药治疗HPV感染、探讨中药作用机制的文献做一综述, 为临床治疗HPV感染提供参考。

关键词

人乳头瘤病毒; 中医药治疗; 中药治疗机制

1 引言

宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤之一, 严重影响女性身心健康, 而人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是宫颈癌发生的危险因素。目前, 尚没有针对 HPV 感染的特效药, 西医疗主要以干扰素等抗病毒药物局部外用治疗为主, 费用较昂贵, 且治疗周期较长、疗效不确定。近年来, 随着中医学的发展, 越来越多的学者将目光转向中医药治疗 HPV 感染, 并进行了大量的实验研究及临床观察疗效, 而多项研究结果支持证明了中医药治疗对于 HPV 感染的有效性及其安全性。

2 HPV 结构

HPV 是由 DNA 与蛋白衣壳共同组成的双链环状 DNA 病毒, HPV DNA 基因组可分为早期编码区(E区)、晚期

编码区(L区)、长调控区(LCR区)。其中, E区负责编码 E1、E2、E4、E5、E6、E7 蛋白, L 区别编码 L1、L2 蛋白, 组成蛋白衣壳。E1 蛋白主要参与调节病毒 DNA 的复制, E2 蛋白同样也是 HPV 复制所必需的蛋白, 是募集 E1 蛋白并装载到复制的病毒源头所必需的蛋白, 同时具有减量调节 E6、E7 基因转录的功能。E4 蛋白能结合细胞骨架促其崩溃, 释放病毒颗粒。E5 蛋白维持 HPV 持续感染, 促进癌变过程。E6、E7 蛋白是主要致癌蛋白, 参与癌变过程。

HPV 病毒具有嗜上皮性, 通过黏膜细微损伤侵入鳞状上皮基底细胞层, DNA 在基底层细胞的细胞核中进行复制与转录, 随着被感染基底细胞的迁移分化, L1、L2 衣壳蛋白表达并包装病毒 DNA 最终形成完整的病毒颗粒, 从细胞内释放排出。

3 中医对 HPV 感染的认识

中医古籍中并没有“HPV 感染”的相关病名记载, 因

【作者简介】张津津(1997-), 女, 中国浙江金华人, 在读硕士, 医师, 从事妇科杂病中医临床研究。

HPV 感染多较为隐匿且迁延难愈，与伏邪有相似之处，故可将其归于“伏邪”范畴。HPV 感染临床多表现为带下量多、带下色黄、带下味腥臭、部分可伴接触性出血、阴道瘙痒等，符合古籍中“带下病”的描述，故临床治疗 HPV 感染多参照带下病辨证论治。历代医家认为带下病多属湿邪为患，如《素问玄机原病式 附带下》中指出“故下部任脉湿热甚者，津液涌而溢，已为带下”，指出湿热蕴结于下，任脉损伤，故带下量多，《傅青主女科》中提出“夫带下具是湿证”，指出带下病内在条件为脾肾功能失常，外在病因为感受湿热、湿毒邪气，其核心病机为任脉不固，带脉失约，本病以正虚为本，以湿为标，结合现代医家统计发现 HPV 感染以湿热下注证、脾虚夹湿证、湿毒内蕴证等证型为主，故治疗多以健脾祛湿、清热解毒、扶正祛邪为主要治则。

4 中医治疗 HPV 感染

中医认为人体是一个有机整体，故临床多从整体观念出发，辨证结合，标本兼顾，在治疗 HPV 感染中发挥特殊作用，具有独特优势，且疗效显著，目前多项研究结果支持证明中医药治疗或中医治疗联合西药治疗 HPV 感染，转阴率明显高于单纯西药治疗。针对 HPV 感染不同证型采取不同治疗方法是中医治疗的特色及优势，是西医治疗所不具备的。目前临床治疗 HPV 感染多采用内治法、外治法、内外合治法等，以上治疗方法均着眼于患者症候表现，辨证论治，以获得更好的治疗效果。

4.1 内治法

《内经》提到“正气存内，邪不可干；邪之所凑，其气必虚”，HPV 为外感湿热邪毒，当机体正气虚弱无力抵御邪毒入侵时，邪毒潜伏于内，侵犯子宫、胞门而发病，湿热邪毒的长期侵犯，又会进一步损伤机体正气，造成 HPV 持续感染。HPV 病毒与机体免疫系统的对抗，类似于中医“邪正相争”，故可扶助机体正气促 HPV 病毒清除。郭志强^[1]亦支持这一观点，提出 HPV 持续感染责之于机体正气亏虚，湿、热瘀毒蕴结于门，倡导扶正祛毒治疗方法。李大可教授^[2]认为 HPV 感染责之于肾虚、机体正气虚弱，湿热毒邪内侵，临床治疗应侧重滋肾培元、清肝祛湿。不同的医家对 HPV 感染的辨证施治各有侧重点，治疗思路及学术思想百花齐放。但总体而言，均将治疗重点落于患者体质及症候表现，以期对症用药，更好地缓解患者症状，提高临床疗效。

4.2 外治法

外治法主要包括各类栓剂、中药灌洗、针灸治疗等，大多可以起到清热解毒、祛腐生肌的作用，且操作简便，疗效确切，安全性高，目前临床应用最广泛的外治法为阴道放置保妇康栓。

4.2.1 栓剂

陈敏^[3]将 112 例患者随机分为对照组与观察组，对照组予重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗，观察组联合应用保妇康

栓治疗，结果发现总有效率达 94.6%，显著高于对照组。赵健^[4]等研究发现保妇康栓治疗高危型别 HPV 感染 4 个月、8 个月的总有效率分别为 69.57%、82.55%。季昭臣^[5]统计发现保妇康栓治疗 HPV 感染的转阴率和总有效率较干扰素明显升高。周竞旭^[6]研究发现复方沙棘籽油栓治疗宫颈 HPV 感染的转阴率显著高于干扰素组。金芮伊^[7]等实验发现复方沙棘籽油栓治疗宫颈感染 HPV 的总有效率达 85.71%，疗效显著。

4.2.2 散剂及凝胶

潘丽^[8]等用小包装银芩散贴附在患者的宫颈表面，发现银芩散对 HR-HPV 感染疗效显著。潘萍^[9]等研究发现芪草二术散可以有效修复生殖道黏膜损伤、降低 HR-HPV 病毒载量、改善症状。詹炳南^[10]将患者随机分为紫术消瘤散中药组、干扰素西药组，对宫颈局部进行治疗，统计发现紫术消瘤散组 HR-HPV 转阴率较干扰素组显著升高。徐垲等^[11]使用紫柏凝胶治疗 HR-HPV 患者，发现总有效率达 98.24%。刘祥梅^[12]研究发现保妇康凝胶治疗 HPV 感染 3 个月，转阴率可达 70.9%，且治疗过程中无明显不良反应及症状，疗效显著，效果安全。

4.2.3 针灸

赵琳等^[13]将符合脾肾阳虚型宫颈 HR-HPV 感染患者随机分为针灸治疗组与观察组，治疗 3 个月后，发现针灸治疗组 HR-HPV 感染的痊愈率及总有效率明显高于观察组。相关课题组后期进一步实验研究发现针灸治疗可以改善宫颈局部免疫环境，提高并维持较高的细胞免疫水平，促进病毒的清除并降低再次感染的概率。针灸治疗费用不高，体验感良好，在治疗过程中，有效缓解了患者的不适症状，增强了患者对 HPV 转阴的信心，为患者继续治疗提供动力。

4.3 内外合治法

马启慧^[14]研究发现口服“清带解毒汤”联合阴道放置保妇康栓治疗湿热下注型 HPV 感染 3 个月的转阴率达 60%，单纯使用保妇康栓的转阴率为 25%，口服中药联合保妇康栓治疗效果明显优于单纯保妇康栓治疗。杜丽华^[15]将 90 例 HPV 感染人群随机分为内服扶正解毒祛湿方联合外洗中药治疗组及干扰素对照组，治疗 15 天后发现治疗组总有效率达 93.3%，转阴率达 66.7%，显著高于干扰素对照组。郑彦等^[16]选取 40 例宫颈上皮内瘤变 I 级合并 HR-HPV 感染患者，随机分为治疗组与对照组，治疗组予口服扶正解毒汤联合阴道放置保妇康栓，对照组予重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾胶囊，结果发现示治疗组的总有效率（65%）高于对照组（40.0%），疗效确切，且治疗组较观察组在改善临床症状方面更有优势。

5 中药治疗 HPV 感染的机制研究

随着药理学的发展，目前对中药治疗 HPV 感染机制的研究逐渐盛行，对临床常用药保妇康栓等药物的组成成分、

作用机制进行了深入的探讨研究。研究发现中药可以调节免疫细胞因子,增强机体免疫功能,其中止带方能有效降低病毒载量,促进HPV转阴;固本解毒汤治疗宫颈细胞异型性有向正常转变趋势,提示中药可以抑制HPV病毒,逆转宫颈细胞形态。近年来,对单味中药的药理研究亦逐渐增多。多个实验研究发现保妇康栓的主要成分莪术油可以影响HPV DNA的合成和复制,抑制肿瘤细胞的增殖。丹参提取物丹酚酸B阻止病毒黏附进入宿主细胞,抑制炎症反应。紫草多糖可抑制E6、E7的表达。目前中药药理研究多局限于对某一种成分的单一研究,对中药治疗HPV感染的总体作用机制尚不明确。随着科学技术的发展,未来逐步探讨复方及药对组成对HPV感染的治疗机制,对中药药理继续进行深入研究,相信对中药治疗HPV的总体作用机制及效果都会有更明确的了解。

6 结语和展望

HPV感染是宫颈病变发生发展的主要危险因素,对女性的身心健康造成严重危害,增加了女性精神焦虑障碍和抑郁障碍发生的概率^[17]。目前临床没有特效治疗药物,随着社会对HPV感染关注度的增加,HPV疫苗逐渐在社会面普及,但目前HPV疫苗的远期效果和毒副作用尚不明确。且部分妇女接种疫苗后出现发热、肢体酸胀、月经异常等不良反应,且因接种HPV疫苗后仍有感染HPV风险,部分妇女对HPV疫苗仍持怀疑态度。因此对中医药治疗HPV感染的疗效值得我们进行更深入的探讨及研究^[18]。

随着多位学者对HPV感染研究的深入,发现中医药治疗HPV感染具有其独特的优势,疗效显著,且不良反应小。药理学研究显示中药可以增强局部免疫功能、加速病毒清除,可以抑制HPV病毒E6、E7基因的表达,E6、E7蛋白是主要致癌蛋白,参与癌变过程,促进p53蛋白与pRb蛋白的降解,随着癌基因表达被抑制,抑癌基因p53的表达活跃,促进细胞凋亡。有多项研究支持中药可以起到一定的抗病毒作用,阻止病毒侵袭细胞,抑制病毒的复制与增殖,同时可以增强机体免疫功能,进一步促进HPV病毒颗粒的清除。中药汤剂及制剂成分复杂,各个成分具有不同的药理作用及主治功效,临床多根据患者证候进行辨证施治,如脾虚证患者治疗侧重健脾益气、升阳除湿,肾虚患者治疗以温肾助阳、涩精止带为主,湿热下注证治则为清热利湿止带,湿毒蕴结证则注重清热解毒、利湿止带。中医治疗HPV感染患者多根据其症状及舌脉综合分析,选方用药,若辨证正确,但选方用药不当,可能疗效欠佳,甚至疾病进一步发展。随着对中药更深入地探讨及研究,相信对临床用药会起到更

好的指导作用。

参考文献

- [1] 陈玥,张家蔚,严培嘉,等.郭志强教授之宫颈微癌理论简介[J].世界中医药,2021,16(24):3657-3660.
- [2] 孟瑶,马越,孙先航,等.李大可治疗HPV感染临床经验[J].辽宁中医杂志,2018,45(6):1164-1166.
- [3] 陈敏.保妇康栓治疗宫颈糜烂合并HPV感染临床疗效观察[J].中国医药科学,2018,8(12):43-45.
- [4] 赵健,廖秦平,谢红,等.保妇康栓治疗人乳头瘤病毒感染的临床观察[J].实用妇产科杂志,2015,31(1):45-48.
- [5] 季昭臣,杨丰文,张立双,等.保妇康栓治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染性疾病有效性和安全性系统评价[J].天津中医药,2018,35(3):195-199.
- [6] 周宽旭,关娜,余舒恩.复方沙棘籽油栓治疗宫颈HPV感染的疗效观察[J].国际医药卫生导报,2012(5):657-659.
- [7] 金丙伊,宗珊,李魏,等.复方沙棘籽油栓治疗宫颈HPV感染的效果分析[J].中国妇幼保健,2014,29(3):460-461.
- [8] 潘丽,庞丽萍,张久存.银芪散联合认知疗法治疗宫颈高危型HPV感染的临床研究[J].中国妇幼保健,2016,2(31):660-662.
- [9] 潘萍,李淑萍.芪草二术散外治宫颈高危型HPV感染的疗效观察[D].南京:南京中医药大学,2016.
- [10] 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].福州:福建中医药大学,2020.
- [11] 徐培,薛晓鸥,马秀丽,等.紫柏凝胶外治方治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的临床观察[J].北京中医药大学学报,2015,38(8):566-568+572.
- [12] 刘祥梅.保妇康凝胶治疗HPV感染的临床疗效分析[J].中国实用医药,2014,9(5):182-183.
- [13] 赵琳,宋殿荣,王雅楠,等.针灸治疗宫颈高危型HPV感染临床疗效观察及对宫颈局部免疫微环境影响的研究[J].中国处方药,2023,21(8):138-142.
- [14] 马启慧.清带解毒汤联合保妇康栓治疗湿热下注型宫颈HR-HPV感染的疗效观察及其对HPV E6/E7 mRNA的影响[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [15] 杜丽华.扶正解毒祛湿内外联合用药治疗宫颈人乳头状瘤病毒感染临床研究[J].新中医,2017,49(9):116-118.
- [16] 郑彦,吴冬梅.扶正解毒汤合保妇康栓治疗宫颈上皮内瘤变I级合并高危型HPV感染40例[J].福建中医药,2018,49(4):30-31+40.
- [17] 刘艳梅,施桑桑,吴聪泉,等.HPV感染者的心理现状及相关影响因素研究[J].中国妇幼健康研究,2023,34(6):75-81.
- [18] 苟小艳,陈力.HPV九价疫苗的不良事件信号挖掘与分析[J].中国医院药学杂志,2022,42(20):2171-2176.