

中医治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染 临床研究进展^{*}

温利娟¹, 张云¹, 薛晓鸥²

(1.北京中医药大学第一临床医学院, 北京 100700; 2.北京市中医药大学东直门医院, 北京 100700)

摘要: 高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染是宫颈发生癌变的首要因素, HR-HPV是导致宫颈癌前病变(CIN)和宫颈癌(CC)的主要病因。目前尚没有疗效肯定的抗HR-HPV感染的药物。故对近3年来中医治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的文献加以归纳总结, 以探索中医治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染疗效好的方法, 从而有效的治疗宫颈HR-HPV感染, 阻断感染持续状态, 逆转CIN病理改变, 并对于预防宫颈癌的发生具有重要意义。

关键词: 宫颈; 人乳头瘤病毒; 中医治疗; 临床研究进展

中图分类号: R271.1

文献标志码: A

文章编号: 1673-9043(2018)05-0437-04

宫颈癌(CC)是世界范围内女性人群第2大常见的恶性肿瘤, 仅次于乳腺癌, 严重危害着妇女的健康, 平均每年报告新发病人数50万例, 死亡25万例, 在中国每年新增发病数超过13万人, 占全球报告新发宫颈癌病例数的25%^[1]。所以, 在中国防治CC仍然医务工作者和科学研究者的重要任务。1992年世界卫生组织(WHO)宣布高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染是宫颈发生癌变的首要因素。1995年国际癌症协会也提出HPV感染, 尤其是HR-HPV的长时间持续感染是导致宫颈上皮内瘤变(CIN)并进一步发展为宫颈癌的主要病因。这些研究使得宫颈癌成为目前肿瘤中唯一病因明确, 可以预防的肿瘤^[2]。因此, 治疗HR-HPV感染, 逆转HR-HPV感染持续状态对防治宫颈癌起到至关重要的作用。目前尚无疗效确切抗HPV感染药物可用。

中医中并无乳头瘤病毒感染一词, 但其临床表现多为带下量增多, 绵绵不绝, 或色黄, 或赤, 或青绿, 质稠或清稀如水, 气味秽浊或腥臭, 符合中医“带下病”诊断。“带下病”这一病名由隋代巢元方的《诸病源候论·妇人杂病脉证诸候·带下病》中提出: “带下病者, 由劳伤气血, 损伤冲脉任脉, 致令其

血与秽液相兼而带下也。”《傅青主女科》亦提出“以带名者, 因带脉不能约束而有此病。”由此可见本病的病机主要是“任脉不固, 带脉失约”。

1 带下的病因病机

《素问·骨空论》提出“任脉为病, 女子带下”, 是指任脉损伤而病带下。带下病的主要病因是湿邪, 如《傅青主女科》说“夫带下俱是湿症。”历代医家对于带下病的病因病机有多方面的认识, 如《薛己医案》曰: “妇人带下, 或因六淫七情, 或因醉饱房劳, 或因高粱厚味, 或服燥剂所致。又如《妇科玉尺》曰: “内火盛, 阴虚烦热而赤白带下。”此外, 后来医家对带下病的病因病机又提出更多方面, 如《医宗金鉴·妇科心法要诀》曰: “带下者, 由于劳伤冲任, 风邪入于胞中, 血受其邪, 随人脏气湿热、湿寒所化。”因此, 带下病系湿邪、热邪为患, 而肝、脾、肾功能失常又是发病的内在条件, 病位主要在前阴、胞宫任脉损伤, 带脉失约是带下病的核心机理。临床常见湿热下注、湿毒蕴结、脾肾阳虚、肝郁脾虚等证型。

2 带下的治法

带下病实证者多以湿热为主, 常见的还有痰湿带下、寒湿带下、瘀血带下。临床所见湿热下注证, 其带下色白或呈脓性, 质黏稠, 且有臭味, 或带下色白质黏, 呈豆腐渣样, 伴阴痒, 下腹作痛, 口苦口腻, 胸闷纳呆, 小便短赤, 舌红苔黄腻, 脉滑数。治宜清热利湿, 佐以解毒杀虫, 可选止带方。肝经湿热下注, 其带下色黄或黄绿, 质稠量多, 或呈泡沫状, 气

^{*} 基金项目: G20 工程支撑保障项目资助。

作者简介: 温利娟(1983-), 女, 博士研究生, 研究方向为妇科内分泌和肿瘤。

通讯作者: 薛晓鸥, E-mail: pro_xue@163.com。

味腥臭,小便赤涩,心烦口苦,舌苔黄腻,脉弦滑,治宜清热利湿止带,可选用龙胆泻肝汤之类。带下病虚证者主要是任、带二脉空虚,肝、脾、肾虚。治疗关键在于治脾、治肾、调肝,多以疏肝健脾补肾为主。《儒门事亲》曰:“治泻痢与治带下,皆不可骤用峻热之药燥之,燥之则内水涸,内水涸则必烦渴,烦渴则小便不利,小便不利则足肿,面浮,渐至不治。”则是阐述了带下病的治疗注意问题。

3 内治法

程锦梅等^[3]研究探讨加味四妙汤治疗宫颈人乳头瘤病毒感染的临床疗效,实验组给予加味四妙汤治疗,对照组给予保妇康栓治疗,结果实验组患者临床治愈率、总有效率共为 90.70%,对照组 74.42%;实验组 HPV 转阴率为 76.74%,对照组 HPV 转阴率为 51.76%。崔莉等^[4]研究清热利湿益肾解毒汤治疗人乳头瘤病毒感染的临床疗效。25 例对照组患者采用重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗,25 例研究组在对照组的基础上联合应用清热利湿益肾解毒汤治疗。结果在治疗 HPV 持续感染的 6 个月,治疗组 HPV 转阴率 80%,对照组 HPV 转阴率 44%,治疗后两组患者的干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平明显升高,白介素(IL)-10 水平明显降低,且研究组升高及降低程度均显著优于对照组。张译心等^[5]研究特色中药制剂治疗宫颈人乳头瘤状病毒,并与干扰素栓治疗进行比较。研究设立特色中药制剂组,干扰素组和空白对照组。结果治疗 3 个月后,中药制剂组 HPV DNA 转阴率为 61.7%,干扰素组的 HPV DNA 转阴率 68.7%,空白对照组 HPV DNA 转阴率为 36.7%。全身用药的中药制剂对于宫颈柱状上皮外移有一定的治疗效果。胡樱等^[6]用妇科排毒汤剂治疗宫颈 HR-HPV 阳性者,研究分为研究组与对照组,对照组应用重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗,研究组在对照组基础上联用妇科排毒汤剂治疗,结果研究组治疗后 HPV 含量降至 377.43 pg/mL,对照组 HPV 含量为 882.85 pg/mL。朱玉丽等^[7]研究加味四妙汤治疗宫颈 HPV 感染的临床疗效,实验组给予加味四妙汤治疗,对照组给予保妇康栓治疗,实验组 HPV 转阴率为 76.7%,对照组转阴率为 53.3%,加味四妙汤治疗宫颈 HPV 感染疗效显著,能提高宫颈人乳头瘤病毒转阴率。

4 外治法

黄伟锋等^[8]研究宫颈康凝胶治疗宫颈炎合并人乳头瘤病毒感染的临床疗效。研究按随机双盲对照

法分为 3 组,宫颈康凝胶组、保妇康凝胶组及空白凝胶组。结果宫颈康凝胶对感染疗效明显优于保妇康栓及空白组,临床疗效结果具有统计学意义,床抗感染应用。卞美璐等^[9]研究保妇康栓治疗宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染,观察组使用保妇康栓治疗 3 个月,对照组不用任何药物观察。结果用药 3 个月后停药 1 个月,观察组 HC II 转阴率(38.0%)、HC II 检测 RLU/CO 比值显著改善率(37.2%)均明显高于对照组(22.1%,18.3%)。结果保妇康栓具有抗菌、消炎及抗 HPV 感染作用。潘萍等^[10]研究芪草二术散外治宫颈高危型 HPV 感染的疗效。随机分为试验组 50 例和对照组 50 例,试验组以芪草二术散均匀喷涂于患处,对照组使用辛复宁治疗。结果实验组 HPV 转阴率 42%,总有效率 64%,对照组 56%,总有效率 72%,结果两者有效率比较无明显统计学意义。薛辉等^[11]研究中药清热解毒方治疗宫颈高危型 HPV 感染的临床疗效,观察组阴道用清热解毒中药,对照组阴道用辛复宁,结果观察组治疗 HPV 总有效率 93.33%,治疗宫颈病变总有效率 93.33%,对照组治疗 HPV 总有效率 80.00%,治疗宫颈病变总有效率 86.07%,结果观察组在宫颈变、HPV 转阴方面的疗效均明显优于对照组。方玉兰^[12]研究自制“三黄散”治疗生殖道人乳头瘤病毒感染的疗效,治疗组给予自制“三黄散”阴道塞药,对照组以重组人干扰素 α -2b 栓阴道塞药,结果两组疗效相当。陈丽娜等^[13]研究苦参凝胶治疗宫颈高危型 HPV 感染临床疗效,治疗组使用苦参凝胶治疗,对照组不使用任何药物,结果治疗组 HPV 转阴率 65%,对照组转阴率为 39%,苦参凝胶可有效清除高危型 HPV 感染,使其转阴。

5 内治法联合外治法

孔徐萍等^[14]用中药扶正解毒方联合银尔舒治疗宫颈高危型 HPV 感染,并与单纯外用银尔舒作对比。结果中药组总有效率 96.67%,对照组总有效率 93.33%,两者总有效率无明显差异。潘红燕等^[15]观察中药内服并外用治疗宫颈高危型 HPV 亚临床感染疗效,患者随机分成观察组和对照组,观察组采用中药口服及外治法,对照组不用药物治疗。结果观察组的有效率为 94.74%,对照组的有效率为 68.42%,中药内服结合中药外用对宫颈高危型 HPV 亚临床感染患者治疗安全有效。张玲玲等^[16]观察内服补肝肾清湿毒方及外用清热解毒、化湿止痒方治疗宫颈 HR-HPV 感染的临床疗效,患者分为中药

组(15 例)和干扰素组(16 例),持续治疗 3 个月后评判疗效。结果治疗后中药组 HPV-DNA 病毒载量为 (66.46 ± 131.48) ,干扰素组 HPV-DNA 病毒载量为 (210.41 ± 478.93) ,中药组 HPV 转阴率 53.33%,干扰素组 HPV 转阴率 31.25%,内服外用中药在治疗肝肾亏虚兼湿热毒邪内蕴型宫颈 HR-HPV 感染疗效确切。孙凤丹^[17]观察加味二妙颗粒联合尤靖安治疗 HR-HPV 持续感染伴 CINI 疗效,患者分为中药联合干扰素治疗组、干扰素对照组。治疗组采用加味二妙颗粒联合尤靖安治疗,对照组仅予尤靖安治疗。结果治疗组 HPV 转阴率为 86.67%,对照组 HPV 转阴率为 63.33%。曾冰等^[18]研究除湿解毒汤联合中药阴道给药的治疗高危 HPV 感染效果,观察组采取除湿解毒汤联合中药阴道给药,对照组采取中药阴道给药。结果治疗 HR-HPV 感染患者,采取除湿解毒汤联合中药阴道给药的治疗效果更显著,能够有效降低 HPV DNA 病毒载量。闵璐等^[19]研究观察当归芍药散加减联合儿黄散膜剂治疗宫颈 HPV 感染的临床疗效治疗组予中药汤剂当归芍药散加减口服联合儿黄散膜剂阴道置药,对照组予辛复宁阴道置药,3 个月经周期为 1 个疗程。结果治疗组总有效率为 90%,对照组总有效率为 56.7%。朱燕等^[20]研究四君五味合方联合保妇康栓治疗宫颈 HR-HPV 感染脾虚湿盛型的临床疗效,研究设立观察组(口服中药与保妇康栓阴道用药)和对照组(保妇康栓阴道用药),结果四君五味合方联合保妇康栓治疗脾虚湿盛型 HR-HPV 感染,改善中医临床症状,提高中医临床疗效,能提高 HR-HPV 转阴率,疗效优于单用保妇康栓。梁翠霞等^[21]研究保妇康栓联合中药治疗宫颈持续性高危型人乳头状瘤病毒的治疗效果。研究分为观察组和对照组,对照组患者使用保妇康栓治疗,观察组患者在对照组基础上加用中药治疗。结果在保妇康栓的基础上实施中药治疗,能够明显提升临床治疗效果,同时在安全性上两者之间并无较大差异。汤倩钰等^[22]研究观察加味健脾方联合辛复宁治疗宫颈 HPV 感染的临床疗效。研究分为观察组和对照组,每组 30 例。观察组采用加味健脾方联合辛复宁治疗,对照组仅予辛复宁。结果观察组总有效率为 86.67%,HPV 转阴率 80%,治疗组总有效率为 43.33%,HPV 转阴率 40%。何惠娟等^[23]研究中药内服外用对脾虚湿热型高危型人乳头瘤病毒载量影响,治疗组口服中药清毒利湿汤,宫颈上药予清毒散;对照组口服泛昔洛韦片,阴

道用聚甲酚磺醛栓。结果治疗半年后治疗组 HPV 转阴率为 48.9%,对照组 HPV 转阴率为 11.1%。张丽等^[24]观察易黄汤治疗宫颈 HPV 感染的临床疗效,观察组采取中药易黄汤内服结合妇科九味洗剂外用治疗,对照组采取辛复宁治疗,结果观察组 HPV 转阴率 86.84%,观察组总有效率 92.11%,与对照组比较,差异均有统计学意义。王燕等^[25]观察健脾化湿中药对人乳头瘤病毒感染患者免疫功能的影响及临床疗效。治疗组采用健脾化湿中药口服联合保妇康栓阴道置药治疗,对照组采用保妇康栓阴道置药治疗,结果治疗组 HPV 转阴率 43.3%,对照组 HPV 转阴率 10%,与对照组比较,差异有统计学意义。

6 结语与展望

中医学中并无乳头瘤病毒感染一词,医学古籍中也并无相关记载,在宫颈 HPV 感染的临床观察中,中医辨病主要见于带下病、赤带、交接出血、阴痒及经断复来等疾病,其中带下病中带下过多占 80%,中医辨证中以湿热下注最为常见,约占 40%。从文献研究结果显示,湿邪、热邪、毒邪为宫颈高危型 HPV 感染的主要致病因素,在疾病发展过程中还有血瘀致病因素参与;还涉及肝、脾、肾三脏,其中以脾脏功能失调为主要病机,临床多见本虚标实之症。临床治疗以清热解毒、利湿活血为主要治疗原则。目前尚没有针对宫颈 HR-HPV 的疗效肯定确切的药物,现对于预防 HPV 国外主张注射 HPV 疫苗,国内尚未普及,HPV 疫苗的远期效果和毒副作用尚未完全明确。中医理论运用整体观念的宏观思维方式、辨证论治的方法、治病重在治未病等观念及天然中药不良反应小等优势使中医药治疗 HR-HPV 成为研究的热点。近年以来,中医药治疗宫颈 HR-HPV 感染的研究思路不断扩展,但中医药治疗 HR-HPV 感染作用机制的研究需要进一步完善,以进一步发掘治疗宫颈 HR-HPV 感染的特效药,从而更有效的治疗宫颈 HR-HPV 感染,阻断感染持续状态,逆转 CIN 病变,对宫颈癌的预防有着重要意义。

参考文献:

- [1] 程海荣,陈杰.年轻早期宫颈癌患者的诊治进展[J].现代肿瘤医学,2016,23(4):678-680.
- [2] Dean B, Tiffany O, Rachel R, et al. Increased methylation of Human Papillomavirus type 16 DNA correlates with viral integration in Vulval Intraepithelial Neoplasia[J]. Journal of Clinical Virology, 2014, doi:10.1016/j.jcv.2014.08.006.
- [3] 程锦梅,童燕,陈书辰,等.加味四妙汤在宫颈人乳头瘤

- 病毒感染的临床效果[J]. 中药药理与临床,2015,31(3): 149-150.
- [4] 崔 莉,徐 晶. 清热利湿益肾解毒汤治疗 HPV 持续感染 50 例的临床疗效[J]. 上海医药,2017,38(5):21-24.
- [5] 张译心. 特色中药制剂治疗宫颈 HPV 感染患者的临床疗效观察[D]. 苏州:江苏大学,2016.
- [6] 胡 樱. 妇科排毒汤剂对宫颈高危型 HPV 感染转归的临床观察[J]. 当代医学,2016,22(19):161-163.
- [7] 朱玉丽. 加味四妙汤治疗宫颈人乳头瘤病毒感染临床观察[J]. 亚太传统医药,2015(7):109-110.
- [8] 黄伟锋,郭 彬,王霞灵,等. 宫颈康凝胶治疗人乳头瘤病毒感染宫颈炎的临床研究[J]. 中国药物经济学,2014,9(4):38-40.
- [9] 卞美璐,陈庆云,朱 鹃,等. 保妇康栓治疗宫颈持续人乳头瘤病毒感染炎症性疾病的临床观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2010,26(5):383-385.
- [10] 潘 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.
- [11] 薛 辉,冉雪梦,付曙光. 清热解毒方治疗宫颈 HPV 感染的临床观察[J]. 中国中医药科技,2016,(2):188,197.
- [12] 方玉兰,聂 莹. 自制“三黄散”治疗生殖道人乳头瘤病毒(HPV)感染的疗效观察[J]. 中国现代医生,2015,31(3): 149-150.
- [13] 陈丽娜,朱 伍,林 芳,等. 苦参凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染临床观察[J]. 中国民间疗法,2016,(6):23-24.
- [14] 孔徐萍,卢 敏,陆建英. 自拟扶正解毒方对宫颈人乳头瘤病毒感染 IL-6 影响的临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(9):1765-1767.
- [15] 潘红燕,黎 宁,陈 莉. 中药治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒亚临床感染的临床效果研究[J]. 当代医学,2013,19(6):139-141.
- [16] 张玲玲. 内服外用中药对宫颈 HR-HPV 感染的治疗和对 HR-HPV 感染宫颈局部免疫环境影响的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
- [17] 孙凤丹. 加味二妙颗粒联合尤靖安治疗 HR-HPV 持续感染伴 CIN1 临床观察[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
- [18] 曾 彬. 高危 HPV 感染患者采取除湿解毒汤联合中药阴道给药的疗效分析[J]. 内蒙古中医药,2017,36(1):23-24.
- [19] 闵 璐. 当归芍药散加减联合儿黄散膜剂治疗宫颈 HPV 感染的临床观察[D]. 长春:黑龙江中医药大学,2017.
- [20] 朱 燕. 四君五味合方联合保妇康栓治疗宫颈 HR-HPV 感染脾虚湿盛型的临床疗效观察[D]. 杭州:浙江中医药大学,2016.
- [21] 梁翠霞,李 晶,陈倩雯,等. 保妇康栓联合中药治疗宫颈持续性高危型 HPV 感染的疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2016,26(8):26-27.
- [22] 汤倩珏,郭珊珊,王珍贞. 加味健脾方联合辛复宁治疗宫颈 HPV 感染的临床研究[J]. 上海中医药杂志,2016,50(4): 55-57.
- [23] 何惠娟,周丽萍. 清热祛湿法对脾虚湿热型高危型 HPV 载量影响的临床观察[J]. 新中医,2016,48(3):173-175.
- [24] 张 丽,束 芹. 易黄汤内服结合妇科九味洗剂外用治疗宫颈 HPV 感染 38 例临床报道[J]. 泰山医学院学报,2016,37(6):690-691.
- [25] 王 燕,楼雪玲,孙丽君. 健脾化湿中药对人乳头瘤病毒感染患者免疫功能的影响及疗效[J]. 吉林中医药,2015,35(5):480-482.

(收稿日期:2018-04-20)

Clinical research progress of Chinese medicine treatment of cervical high-risk human papilloma virus infection

WEN Lijuan¹, ZHANG Yun², XUE Xiaou²

(1. First Clinical Medical school of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. First Clinical Medical School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: High risk human papillomavirus (HR-HPV) infection is a primary factor in cervical carcinogenesis, HR-HPV is the leading cause of cervical precancerous lesions (CIN) and cervical cancer (CC) is the main cause. There is no anti HR-HPV infection drug effect is available. In this paper, for the past ten years, the Chinese medicine treatment of cervical high-risk people HPV infection in the literature to summarize, found that Chinese medicine treatment of cervical high-risk human papilloma virus infection method to find good curative effect, it is an effective treatment for cervical HR-HPV infection, persistent infection blocking state, change the reversal of CIN pathology, is of great significance to occur in the prevention of cervical cancer.

Key words: Uterus; HPV; Chinese traditional treatment; Clinical research progress