

基于“炎癌学说”探讨中医“治未病”理论在宫颈癌中的应用

王斌旭¹, 刘松江^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年7月29日; 录用日期: 2024年8月21日; 发布日期: 2024年9月5日

摘要

研究发现炎症与肿瘤的发生关系密切, 炎症调节因子在慢性炎症的催化下形成炎症微环境, 致使相关部位恶性肿瘤的发生、发展和恶化。根据相关流行病学调查显示, 宫颈癌为女性常见的恶性肿瘤之一, 相关实验证明慢性宫颈炎症的前期存在与宫颈癌的发病存在关联。本文基于“炎癌学说”探讨炎症与肿瘤存在联系的同时, 也为宫颈慢性炎症与宫颈癌之间的相关性提供了依据, 参考相关临床研究及实验观察发现中医药对宫颈慢性炎症的防治存在优势, 符合中医“治未病”理论对疾病的防治理念, 为进一步研究炎症与宫颈癌之间的转化通路提供了理论基础, 也为临床防治宫颈癌提供了新思路。

关键词

宫颈癌, 炎症, “炎癌学说”, “治未病”, 中医治疗

Discuss the Application of the Theory of “Preventive Treatment of Disease” of Traditional Chinese Medicine in Cervical Cancer Based on the “Theory of Inflammation and Cancer”

Binxv Wang¹, Songjiang Liu^{2*}

¹School of Graduate, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Oncology, The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 29th, 2024; accepted: Aug. 21st, 2024; published: Sep. 5th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 王斌旭, 刘松江. 基于“炎癌学说”探讨中医“治未病”理论在宫颈癌中的应用[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(3): 709-717. DOI: 10.12677/jcpm.2024.33102

Abstract

Studies have found that inflammation is closely related to the occurrence of tumors. Inflammation regulators form an inflammatory microenvironment under the catalysis of chronic inflammation, which leads to the occurrence, development and deterioration of malignant tumors in related areas. According to the relevant epidemiological survey, cervical cancer is one of the common malignant tumors in women, and relevant experiments have proved that the existence of chronic cervical inflammation in the early stage is related to the incidence of cervical cancer. Based on the theory of inflammation and cancer, this paper not only discusses the relationship between inflammation and tumor, but also provides a basis for the correlation between chronic cervical inflammation and cervical cancer. Referring to relevant clinical studies and experimental observations, it is found that traditional Chinese medicine has advantages in the prevention and treatment of chronic cervical inflammation, which is in line with the concept of disease prevention and treatment in the theory of traditional Chinese medicine. It provides a theoretical basis for further research on the transformation pathway between inflammation and cervical cancer, and also provides a new idea for clinical prevention and treatment of cervical cancer.

Keywords

Cervical Cancer, Inflammation, "Theory of Inflammation and Cancer", "Preventive Treatment of Disease", Chinese Traditional Treatment

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. 宫颈癌的流行病学研究

流行病学调查显示, 宫颈癌是妇科恶性肿瘤中的第4大癌种, 近20年其患病率稳步增长且趋于年轻化[1]。统计结果表明, 全球每年新患宫颈癌患者达52.8万人次, 死亡病例达26.6万例, 发展中国家占其85%。我国每年平均新发13万例, 死亡病例达到1/4[2]。相关研究认为, 前期炎症因子可能是肿瘤生长的诱因[3], 1863年病理学始祖VIRCHOW发现了白细胞寄存于肿瘤组织中, 以此论证了慢性炎症与肿瘤具有关联性, 并将此理论和实践相结合, 而后德国的一位医学家曾初步构建了肿瘤起源于慢性炎症的模型[4]。许多恶性肿瘤的预后不利因素是全身的炎症反应, 在肿瘤的起始、促进和进展的所有阶段都发挥作用。通过对宫颈癌的高危因素进行流行病学调查, 王季青、何林蓉[5][6]等人认为HPV感染和宫颈炎分别位于致宫颈癌高危因素的第一位和第三位, 因此炎症的长期存在致使宫颈癌发病, 另外不健康的性行为、抽烟等也是其诱发因素[7]。早期宫颈癌常见的治疗方法为根治性手术、晚期则采用放化疗和化疗, 在治疗过程中会出现很多副作用, 因此在治疗过程中辅之以中医治疗能提高疗效。早在两千多年前, 中医学就已经提出了“治未病”理论, 此理论的核心就是防范疾病, 唐代的孙思邈曾提出了“消未起之患, 治未病之急, 医之于无事之前”, 认为疾病有未病、欲病、已病三个阶段, 干扰宫颈“炎癌转化”的通路正对“治未病”以防范疾病为核心的治病思路, 这种防微杜渐的预防思想意义深远, 形成了中医学的理论基础[8]。

2. 中医学对宫颈癌的认识

在中医古籍中无“宫颈癌”的确切病名, 根据阴道不规则出血、阴道分泌物多以及小腹坠胀疼痛等

临床表现, 将其归于“崩漏”“积聚”“癥瘕”的范围[9]。癥始见于《金匱要略方论·卷下》: “妇人素有癥病, 经断未及三月, 而得漏下不止, 胎动在脐上者, 为癥痼害。”瘕始见于《素问·骨空论篇》曰: “任脉为病, ……女子带下瘕聚”[10]。最常见的宫颈感染即 HPV, 依据其带下量多, 色黄或赤, 质粘稠或清稀, 气味腥臭的特征, 我们通常将其归于“带下病”“阴痒”的范畴, 带下一词最早由巢元芳在《诸病源候论》中提出[11]。

《素问遗篇·刺法论》中提到“正气存内, 邪不可干”描述, 说明人体正气不足, 其邪必侵, 正气不足则气血阴阳亏虚, 气虚推动血液运行速度减慢, 阴虚脉道无法充盈, 阳虚血液温煦功能失调, 日久则为血瘀, 而现代医学家认为中医中的血瘀证和血液高凝状态存在关联[12]; 后傅青主提出“夫带下俱是湿症”, 认为带下的主要病机为湿邪, 湿邪粘滞趋下, 易袭阴位, 经期、产后血室大开, 易感湿热之邪阻滞胞宫[13]; 湿热和瘀血互结, 日久则化瘀为毒, 瘀毒久滞体内为恶性肿瘤的发展提供了条件。此外妇人新产后经行不慎, 风、寒、暑等外邪侵袭, 情志忧思、早婚早产等也是导致宫颈癌的病因[14]。综上观点可以得出此病的基本病机为本虚标实, 以正气虚弱、脏腑冲任失调为本, 而湿热瘀毒聚集为标, 人体正气亏虚, 不能驱邪外出, 依附于湿、热、瘀、毒等病理因素杂合而为病, 是转化宫颈癌的有利因素。

3. 宫颈“炎癌转化”的关系

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁女性健康。妇科恶性肿瘤较其他肿瘤相比具有其特殊性, 在治疗过程中会对女性特殊的生理特征和心理产生较大的影响, 其患病率居高不下, 因此受到了高度重视。

3.1. 炎症与肿瘤息息相关

肿瘤的相关研究表明感染和炎症约占致癌因素的 1/4, 许多恶性肿瘤的预后不利因素是全身的炎症反应, 在肿瘤的起始、促进和进展的所有阶段都发挥作用, 证实了慢性炎症参与癌变的发展进程[15]。有学者[16]认为炎症触发肿瘤形成的机制可能是肿瘤微环境的形成, 感染或再生使机体产生大量的白细胞, 其释放的大量炎症成分(如白细胞介素、肿瘤坏死因子等)在损伤部位聚集, 组成的炎症性微环境可能是癌病前兆, 最终导致肿瘤的形成、发展和转移。也有学者[17]认为构成肿瘤局部环境的关键要素为炎症的介质和细胞效应物, 在某类癌症中, 恶性变化之前就存在炎症反应, 肿瘤微环境中的炎症具有促进肿瘤形成的作用, 而肿瘤经常出现在慢性炎症的部位, 对肿瘤的样本进行活检, 也发现了炎症组织。另一学者[18]认为骨髓抑制细胞能够调节免疫机制并具有促炎性, 使之促进肿瘤血管的生成并与肿瘤细胞“合作”, 是维持肿瘤进展所需要的时间和地点的关键过程。更有学者强调了[19]表观遗传学与癌变的相关性, 早期的遗传事件是人类肿瘤发展的充分必要条件, 炎症可能导致 DNA 序列的永久改变, 致癌基因的点突变或抑癌基因的缺失促使细胞因子、活性氧的释放甚至加重组织缺氧, 使得表观遗传学改变增加并形成肿瘤。

3.2. 宫颈炎与宫颈癌的相关性

由于女性生殖道开放性的生理构造, 其容易受到内源性和外源性微生物的侵袭, 极易引起感染, 即会形成炎症微生态, 因此慢性炎症是宫颈癌发病的一大因素[20]。相关研究[21]证明了感染 HPV 的宫颈炎患者患浸润性宫颈癌的几率明显增加, 高危型 HPV 感染和宫颈炎构成了宫颈癌发生的重要诱因和关键因素。HPV 感染与宫颈炎存在联系, HPV 的感染是构成宫颈炎发病的重要一环, 其中高危型 HPV 的感染又是加重宫颈炎的关键一环[22], 而宫颈炎症的长期存在又会破坏阴道内环境, 使阴道菌群微生态失衡, 造成机体局部免疫力低下, 从而降低了免疫细胞抗感染的水平, HPV 感染的风险随之增加。宫颈相关疾病的发生都与 HPV 的感染和宫颈炎存在固定的联系, 而慢性炎症可能通过上调肿瘤的生长、血管的生成

和转移而促进癌变[23]。另有学者研究发现持续的慢性宫颈炎可以直接激化宫颈管内膜和上皮细胞, 加快其增值分化的速度, DNA 分子被产生的自由基破坏, 破坏了 DNA 链的转录及复制, 细胞突发恶变的可能性增加[24]。由以上研究得出, 宫颈癌发病的因素包括 HPV 的持续感染和宫颈炎的反复发作, 且两者相互依存, 在不同方面影响宫颈癌的发病进程。

3.3. 宫颈“炎癌转化”的通路

3.3.1. 宫颈“炎癌转化”的机制

长期感染慢性炎症使患宫颈癌的风险明显增加, 其原因是活化的炎症细胞为肿瘤生长提供了舒适的环境, 炎症细胞释放 ROS、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子等一系列炎症介质, 这些介质加快细胞增值、转化和侵袭的进程, 进而促进新血管的生成, 形成了促进肿瘤生成和转移的“致癌效应”[25]。炎症细胞产生的活性氧簇和活性氮素, 致使细胞 DNA 链断裂并促进自由基的生成, 炎症细胞通过释放细胞因子增强细胞增殖, 加快细胞分化的过程, 大大加快了 DNA 复制的速度, 而 DNA 复制的出错率也会随之增加, 使细胞突变的风险增大。肿瘤抑制基因 P53 和 Rb 的接连失活使细胞内破损的 DNA 不能修复, 若此时机体感染 HPV 病毒或有宫颈炎症, 会促进 HPV 与 DNA 在宿主基因中的整合, 促进肿瘤的发生[26]。现代医学认为, 宫颈癌前病变的一个致病因素是 HPV 的持续感染[27]。炎症产生的免疫抑制作用会帮助经 HPV 感染的细胞和肿瘤细胞逃避免疫清除。细胞免疫主要由 Th1 介导, 是清除 HPV 感染细胞和肿瘤细胞至关重要的免疫应答; 而体液免疫主要由 Th2 介导。阴道炎症的长期存在使得 Th1/Th2 之间的免疫应答比例失衡, Th1 的优势地位下降, 而 Th2 的地位逐渐上升, 导致 Th1 向 Th2 转化, 此时 Th1 介导的细胞免疫处于抑制状态, HPV 感染细胞和肿瘤细胞的清除作用被削弱, IFN- γ 和 IL-2 的产出也随之下降, 这种反应会促进宫颈癌的发展进程, HPV 的清除障碍也与之有关。另外, Th2 产生的细胞因子如 IL-4 和 IL-10, 可以抑制 T 细胞的活化, 也可使向 Th1 转化的细胞因子受阻, 细胞免疫的作用进一步被削弱[28]。对 CIN III 和宫颈癌的研究中表示, IL-4 和 IL-10 的表达与病变级别成正比, 两者之间具有相关性[29]。引发宫颈癌的主要亚型是 HPV16 和 HPV18, 当 HPV 和 DNA 在人体基因中整合时, HPV E2 基因出现失活, E6 和 E7 蛋白作为 HPV 的基因表达产物在宫颈癌治病过程中发挥至关重要的作用, E6 和 E7 蛋白和其他致癌因素协作, 使抑癌基因 P53、Rb 失活, 细胞周期就此出现紊乱, 端粒酶的活性成分被释放, 使细胞绕过正常的免疫监视系统, 遗传基因损伤, 从而发展为癌细胞[30]。

3.3.2. 环氧化酶 - 前列腺素通路

参与子宫颈炎症的主要通路是环氧化酶 - 前列腺素(COX-PG), 参与这一过程的有 COX-1 和 COX-2, 其在不稳定中间产物 PGH₂ 的作用下生成花生四烯酸, COX 在其催化的过程中生成前列腺素, 末端 PG 合成酶使 PGH₂ 转化成特定种类的前列腺素[31], 又通过与特异性前列腺素 G 蛋白偶联受体(GPCR)结合发挥作用, 继而唤起癌性标志, 在细胞增殖、血管生成和转移方面发挥积极作用, 促进肿瘤组织的广泛重塑, 相关研究证明这些癌性标志可能是由 HPV 癌基因决定的[32]。COX-1 参与正常组织的表达, 炎症细胞因子、生长因子和癌基因诱导生成 COX-2。在表达 HPV16 中的 E6 和 E7 的癌细胞中, HPV 阴性细胞系均低于前列腺素(PGE₂)、COX-2 的 mRNA 和蛋白水平。COX 的转录在 HPV16 的刺激下, 感染后与宫颈癌细胞整合, 可以增加 COX-2 的表达, 生物合成 PGE₂、e 系列前列腺素 G 蛋白偶联受体(PTGER)的表达随之增加, 而 PTGER 参与 PGE₂ 调控肿瘤功能的过程, 为宫颈“炎癌转化”提供了纽带[33]。

3.3.3. NF- κ B 信号通路

在正常宫颈鳞状上皮组织中 TLR5 和 TLR9 表达较少, 两者随着组织病理学分期的发展, 表达水平呈现递增的趋势, 因此, TLR5 和 TLR9 在宫颈癌的恶化过程发挥着正反馈的作用。宫颈炎与宫颈癌构建

联系的关键是 NF- κ B 转录因子, 其是通过刺激免疫系统产生应激反应的典型的促炎信号通路, 可直接促进肿瘤微环境的形成[34]。当机体处于“破碎”等应激状态时就会产生炎症反应, NF- κ B 受到炎症刺激后被激活, 而后由 Toll 样受体(即 TLRs) - 人髓样分化因子(My D88)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及白细胞介素 1 β (IL-1 β)作为载体发出的信号途径而发挥作用。当细胞出现自主性遗传改变时, NF- κ B 就会被激活, 抑制子 κ B 作为 NF- κ B 的主要抑制子, 如果机体组织出现炎症, I- κ B 在 I- κ B 激酶作用下发生反应, 与基因组增强子部位结合, 激发一系列促炎基因表达的增加, 进一步加重炎症, 使细胞凋亡难以进行, 而其他转录因子(如 STAT-3)也会与 NF- κ B “达成合作”, 参与此次表达, 因此 NF- κ B 也是宫颈发生炎症的一个因素, 致使宫颈炎症转化为宫颈癌[35]。

4. “治未病”理论在“炎癌转化”中的应用

4.1. “治未病”理论概述

“治未病”理论作为中医学理论体系的核心成员, 包括未病先防、既病防变、瘥后防复三个部分, 其发展源远流长[36]。《素问·四气调神大论》中有言“是故圣人不治已病, 治未病; 不治已乱, 治未乱”, 最早搭建了“治未病”理论的框架, 表明了“未病先防”的重要性[37]; 后与秦汉时期得以发展, 张仲景在《金匱要略》中提及“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”的相关论述, 说明首先应关注五行之间相生相克关系, 预判该疾病在脏腑之间的传变过程, 用以预防疾病的进展, 进以防止其复发[38]; 明清时期此理论发展成熟, 在《温热经纬》中已强调了“先安未受邪之地”的理念。“治未病”体系在历代医家的研究下得以发展和完善, 体现了中医保养形神、防治疾病的先进理念[36]。未病先防是指通过提高人体免疫力以预防疾病, 正如《素问·上古天真论》中所言“饮食有节, 起居有常”, 即通过养生调摄提高机体对环境的适应能力, 使机体处于阴阳平衡的状态, 避免邪气侵袭, 从而预防 HPV 和宫颈炎症的感染; 既病防变是指坚持“三早”原则, 预防人体各个部位之间的相互传变, 早发现、早诊断、早治疗, 通过截断疾病的传变途径是治疗疾病的关键, HPV 持续感染即是宫颈癌的传变途径; 瘥后防复是指疾病后期, 重点关注其并发症和后遗症, 以防止疾病的复发, 经过宫颈手术等西医治疗后, 相关病灶出现持续、反复炎症的情况, 中医药可以改善这些不足[37] [39]。

4.2. “治未病”理论在宫颈癌中的应用

4.2.1. 内治法

相关研究表明, 人体正气不足, 即中医所说机体处于“虚”的状态时, 病邪最易侵袭人体, 此时应用益气扶正类药物, 如黄芪、太子参等, 除了益气扶正还有活血补血的作用, 能够促进淋巴细胞的转化与增值, 使得抗体迅速繁殖, 提高机体抗感染的能力, 同时此类药物还能改善人体的血运状态, 规避血液的高凝状态, 防止聚瘀成毒[40]。任青玲教授[41]常用黄芪、二术等中药健脾祛湿, 其中苍术的提取物苍术素具有抗炎的作用, 白术的挥发油能使巨噬细胞恢复活性, 使免疫力增强, 进而发挥抗肿瘤的作用。湿久不祛除, 日久化热, 湿热久聚而成湿毒, 进而机体极易感染 HPV, 加重炎癌转化的风险, 因而刘瑞芬教授[42]又常用土茯苓、半枝莲和白花蛇舌草等中药祛湿解毒, 其中土茯苓可以减缓巨噬细胞放射炎症因子的速度, 降低患者细胞免疫的敏感性, 从而抑制炎症反应[43]; 而吴朗杰又证实了半枝莲 - 白花蛇舌草既能促进炎症细胞凋亡, 又能抑制炎症细胞生长, 从而遏制宫颈癌的发病[44]。中药汤剂例如徐学麟等[45]表明参苓白术散能够矫正宫颈炎患者免疫功能的紊乱, 对脾虚型宫颈炎具有理想的效果等。PCT 即血清降钙素原, 在机体出现持续感染时, 其分泌程度随着感染程度的加重而增多[46]; 而当机体处于正常状态时, CRP 的含量极低, 但当机体处于感染等应激状态时, 其含量会明显升高, 两者均为机体感染的诊

断指标[47]。相关实验表明, 宫颈手术前 CRP 趋于正常, 而在术后其明显升高, 证明术中存在感染的风险, 加味仙方活命饮通过干扰 Th17 细胞包括其炎症因子产生的致炎反应, 使 CRP 水平明显降低, 促进机体免疫功能的稳定, 防止术后感染[48]。

4.2.2. 外治法

中医外治法为增强疗效的常用方法之一, 包括针灸、穴位贴敷、针刀、耳穴疗法等。中药汤剂煎熬口服, 其药渣常用作外洗、外敷或坐浴等, 有实验证明, 蛇床子、龙胆草、地肤子、苦参等中药组成的熏洗方对宫颈慢性炎症效果显著[49]。具有中药成分的保妇康栓可使 HPV 的表达链受损, 导致其刺激宫颈上皮的通路受阻, 使“炎”无法为“癌”的形成提供环境, 其主要成分为莪术油和冰片, 莪术油具有收敛生肌的作用, 也能抗炎抗菌、衍生巨噬细胞, 肉芽组织借由吞噬细胞的增多而增生, 进而促进“微环境”的愈合; 冰片具有清热、通窍和拔毒的作用, 通过作用于阴道黏膜褶皱而衍生出宫颈角化细胞, 促进复层鳞状上皮的愈合。现代药理学证实, 保妇康栓对宫颈炎引起的宫颈糜烂有作用, 宫颈糜烂的愈合能降低宫颈癌的发病率[50]。常用的还有苦参凝胶, 其主要成分为苦参总碱, 具有抗炎抗菌、抗肿瘤的药理活性, 能够抑制炎症细胞因子、肿瘤坏死因子等的释放, 激活 Toll 样受体 2 介导的 NF- κ B 信号通路, 从而发挥其抗炎的作用, 使慢性宫颈炎及 HPV 感染患者的转阴率高于对照组[51]。王转红[52]等研究表明康复新液联合保妇康栓治疗宫颈炎伴 HPV 效果显著, 康复新液的主要成分为美洲大蠊, 即蟑螂, 其主要药理作用为抗炎、消水肿和促进受损组织的修复, 《神农本草经》记录其味咸, 即咸能软坚散结, 故能够破积聚, 发挥抗肿瘤的作用; 咸能趋下, 故能治疗下焦之带下病; 也有记录称其为中品, 因此也有“补虚羸”的作用, 故能补中益气; 综上所述, 康复新液正对本病正气不足、湿瘀胶结的病机, 其湿敷与保妇康栓合用可提高受损部位修复的能力, 从而促进 HPV 转阴。

4.2.3. 内外同治法

中医“内病外治、内外兼治”也是常用的疾病治疗原则之一。孙淑梅等人[53]通过观察证明易黄汤联合保妇康栓治疗宫颈炎伴有 HPV 感染患者的转阴率高于对照组, 其中易黄汤主治妇科带下证, 现代药理学研究表明易黄汤具有抗炎、杀菌的作用, HPV 持续感染的高危因素即免疫失衡, 而易黄汤能使机体免疫趋于平衡的状态; 保妇康栓能下调 HPV16-E6 及 E7 抑癌蛋白的水平, 从而杀灭肿瘤细胞, 与易黄汤合用能加强清热生肌, 抗病毒的作用。吴东红等人[54]的研究证实完带汤加减联用康复凝胶治疗高危型 HPV 感染效果高于对照组, 用其方案治疗 3 个月和 6 个月的转阴率分别为 83.8% 和 91.2%。完带汤是傅青主治疗妇人带下的代表方剂, 现代药理学研究认为其在抗炎扶正的基础上, 还能促进宫颈创面愈合, 调整宫颈微环境; 而康复凝胶是以白芷、木香、蛇床子、花椒和冰片为主要成分的纯中药制剂, 方中白芷为燥湿止带、消肿排脓的要药; 木香化湿行气、健脾和胃; 蛇床子为祛风杀虫的要药; 花椒温中止痛、杀虫止痒; 冰片清热解毒、消肿生肌, 诸药合用, 共奏杀虫止痒、祛腐生肌之疗效。综上所述完带汤加减与康复凝胶合用能杀灭宫颈病原微生物, 泄浊排毒, 抑制炎症转化。

5. 创新性的重要意义

本文以“炎癌学说”作为出发点, 积极的探讨炎症与肿瘤发病机制的相关性, 由此论证了宫颈慢性炎症、HPV 感染与宫颈癌之间存在联系, 基于中医药对宫颈炎症的临床研究及实验观察, 客观的阐述了中医药干预宫颈炎症反复发作的优势, 对防治宫颈癌具有创新性。宫颈炎症反复发作使女性生殖道菌群失调, 持续存在为宫颈癌的继发提供了条件, 使女性生殖系统及生活质量面临挑战, 因此中医药防治宫颈炎症的机制和靶点引起广泛关注, 改善宫颈“微环境”, 阻断炎症转化的通路, 对宫颈癌的防治意义重大。

参考文献

- [1] 蔡会龙, 原伟光, 孙惠昕. 全球及我国宫颈癌流行现状及防治策略[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(1): 90-93.
- [2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] Babic, A., Schnure, N., Neupane, N.P., Zaman, M.M., Rifai, N., Welch, M.W., *et al.* (2018) Plasma Inflammatory Cytokines and Survival of Pancreatic Cancer Patients. *Clinical and Translational Gastroenterology*, **9**, e145. <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0008-5>
- [4] Wong, C.H., Iskandar, K.B., Yadav, S.K., Hirpara, J.L., Loh, T. and Pervaiz, S. (2010) Simultaneous Induction of Non-Canonical Autophagy and Apoptosis in Cancer Cells by Ros-Dependent ERK and JNK Activation. *PLOS ONE*, **5**, e9996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009996>
- [5] 王季青, 周春慧. 宫颈癌危险因素流行病学调查分析[J]. 中外医学研究, 2014, 12(3): 79-80.
- [6] 何林蓉. 宫颈癌危险因素流行病学调查分析[J]. 大家健康(中旬版), 2015(3): 28.
- [7] Ghosh, I., Muwonge, R., Mittal, S., Banerjee, D., Kundu, P., Mandal, R., *et al.* (2017) Association between High Risk Human Papillomavirus Infection and Co-Infection with *Candida Spp.* and *Trichomonas Vaginalis* in Women with Cervical Premalignant and Malignant Lesions. *Journal of Clinical Virology*, **87**, 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.12.007>
- [8] 范君艳, 严烱利, 史巧. 从伏邪理论探讨宫颈 HPV 感染的防治[J]. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(9): 997-1001.
- [9] 陈嘉怡, 邵昱玮, 单原子, 等. 中药治疗宫颈癌的用药规律及作用机制分析[J]. 中国性科学, 2023, 32(5): 135-139.
- [10] 陈皇珍, 姚美玉, 吴效科, 等. 治疗妇科肿瘤经验介绍[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(1): 25-27.
- [11] 陈顺泰, 花宝金. 中医药防治宫颈癌人乳头瘤病毒感染的研究进展[J]. 吉林中医药, 2020, 40(2): 275-277.
- [12] 田虎, 田思胜. 恶性肿瘤血液高凝状态的中医药治疗[J]. 中医杂志, 2019, 60(7): 572-575.
- [13] 覃晓淘, 钱麟. 中医药治疗宫颈人乳头瘤病毒感染的临床研究进展[J]. 河北中医, 2018, 40(10): 1596-1600.
- [14] 孙立新. 妇科肿瘤的中医病机及论治浅析[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2019, 41(3): 221-222.
- [15] Mleko, M., Pitynski, K., Pluta, E., Czerw, A., Sygit, K., Karakiewicz, B., *et al.* (2021) Role of Systemic Inflammatory Reaction in Female Genital Organ Malignancies—State of the Art. *Cancer Management and Research*, **13**, 5491-5508. <https://doi.org/10.2147/cmar.s312828>
- [16] 窦莉伶, 付春云. “炎症与肿瘤”的研究进展及对肿瘤防治的启示[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(10): 1234-1236.
- [17] Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. and Balkwill, F. (2008) Cancer-Related Inflammation. *Nature*, **454**, 436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>
- [18] Murdoch, C., Muthana, M., Coffelt, S.B. and Lewis, C.E. (2008) The Role of Myeloid Cells in the Promotion of Tumour Angiogenesis. *Nature Reviews Cancer*, **8**, 618-631. <https://doi.org/10.1038/nrc2444>
- [19] Tamas, A.G., Shuiping, T., Timothy, C., 等. 慢性炎症、肿瘤微环境与癌变[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(9): 1022-1031.
- [20] 王婧, 宋殿荣. 宫颈炎症状态对 HPV 感染的影响研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2023, 50(6): 627-631.
- [21] Ylitalo, N., Josefsson, A., Melbye, M., *et al.* (2000) A Prospective Study Showing Long-Term Infection with Human Papillomavirus 16 before the Development of Cervical Carcinoma in Situ. *Cancer Research*, **60**, 6027-6032.
- [22] 梁艳华, 毕超, 梁景耀, 等. 不同亚型 HPV 感染与女性宫颈疾病的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(3): 196-200.
- [23] Ye, Y., Wang, X., Jeschke, U. and von Schönfeldt, V. (2020) COX-2-PGE₂-EPs in Gynecological Cancers. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **301**, 1365-1375. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05559-6>
- [24] 李毅. 宫颈病毒感染与宫颈癌相关因素研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(8): 1107-1108.
- [25] Friel, G., Liu, C.S., Kolomeyevskaya, N.V., Hampras, S.S., Kruszka, B., Schmitt, K., *et al.* (2015) Aspirin and Acetaminophen Use and the Risk of Cervical Cancer. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **19**, 189-193. <https://doi.org/10.1097/igt.000000000000104>
- [26] 黄晓澜, 王冬冬, 杨清. 阴道炎症与宫颈癌发生的相关性研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(4): 485-489.
- [27] Boscolo-Rizzo, P., Pawlita, M. and Holzinger, D. (2016) From HPV-Positive towards HPV-Driven Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas. *Cancer Treatment Reviews*, **42**, 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.10.009>

- [28] 潘静. 生殖道细菌感染和 HPV 感染与宫颈癌关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2013.
- [29] 刘璐, 程桂丽, 刘世兰, 等. 宫颈癌患者血清 Th1、Th2 细胞因子表达水平及意义[J]. 癌症进展, 2017, 15(2): 156-158.
- [30] 张婵, 孙媛, 刘铭, 等. HPV 病毒感染与宫颈病变发生发展关系的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(7): 861-864.
- [31] Parida, S. and Mandal, M. (2014) Inflammation Induced by Human Papillomavirus in Cervical Cancer and Its Implication in Prevention. *European Journal of Cancer Prevention*, **23**, 432-448. <https://doi.org/10.1097/cej.000000000000023>
- [32] Adefuye, A., Katz, A.A. and Sales, K.J. (2014) The Regulation of Inflammatory Pathways and Infectious Disease of the Cervix by Seminal Fluid. *Pathology Research International*, **2014**, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2014/748740>
- [33] Deivendran, S., Marzook, K.H. and Radhakrishna Pillai, M. (2014) The Role of Inflammation in Cervical Cancer. In: Aggarwal, B.B., Sung, B. and Gupta, S.C., Eds., *Inflammation and Cancer*, Springer, 377-399. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8_15
- [34] Tilborghs, S., Corthouts, J., Verhoeven, Y., Arias, D., Rolfo, C., Trinh, X.B., et al. (2017) The Role of Nuclear Factor-Kappa B Signaling in Human Cervical Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **120**, 141-150. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.001>
- [35] 欧阳婧, 万小平, 万菁. 妇科肿瘤与炎症[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(2): 115-119.
- [36] 唐凌, 孙鼎, 喻晓, 等. 基于“治未病”理论的中医适宜技术防治慢性阻塞性肺病稳定期患者的研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 16(5): 849-854.
- [37] 孙有智, 罗畅, 赵益. “治未病”思想在疾病预防应用中的问题及对策[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(12): 1633-1634.
- [38] 高阳, 守芳漾, 万弘扬, 等. 基于“治未病”探析结肠癌肝转移的研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(9): 1831-1836.
- [39] 曹丹丹, 任青玲, 孙凤丹. 治未病在 HR-HPV 持续性感染防治中的应用[J]. 四川中医, 2018, 36(1): 37-39.
- [40] 葛严萍, 张文怡. 扶正祛邪方在妇科肿瘤化疗中的应用[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(12): 712.
- [41] 李秀, 狄广慈, 戴任金铭, 等. 任青玲教授从湿邪论治宫颈持续性人乳头瘤病毒感染经验[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(6): 17-19.
- [42] 于明玥, 杨婕, 张丽娟. 刘瑞芬教授基于“内外合邪”治疗 HPV 感染经验浅析 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 970-971.
- [43] 程双, 彭财英, 潘玲玲, 等. 中药土茯苓的现代研究进展[J]. 江西中医药, 2021, 52(3): 69-76.
- [44] 吴朗杰, 赵春燕, 战丽彬. 基于网络药理学和分子对接研究白花蛇舌草和半枝莲药对治疗宫颈癌的作用机制[J]. 中草药, 2021, 52(4): 1049-1058.
- [45] 徐学麟, 周欢珍, 高雅洁, 等. 参苓白术散治疗脾虚型慢性宫颈炎的临床疗效及作用机制[J]. 中药材, 2022, 45(9): 2261-2263.
- [46] Tjendra, Y., Al Mana, A.F., Espejo, A.P., Akgun, Y., Millan, N.C., Gomez-Fernandez, C., et al. (2020) Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **144**, 1465-1474. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0471-sa>
- [47] van Gerven, C., Eid, K., Krüger, T., Fell, M., Kendoff, D., Friedrich, M., et al. (2020) Serum C-Reactive Protein and WBC Count in Conservatively and Operatively Managed Bacterial Spondylodiscitis. *Journal of Orthopaedic Surgery*, **29**, Article 230949902096829. <https://doi.org/10.1177/2309499020968296>
- [48] 高琦, 赵玉玲, 张荣荣, 等. 加味仙方活命饮对腹腔镜宫颈癌根治术后预防感染的疗效评价[J]. 甘肃医药, 2023, 42(3): 217-219.
- [49] 杨曼生, 黄红杨, 张秀莲, 等. 中药外洗治疗慢性宫颈炎的临床效果观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(21): 56-57.
- [50] 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.
- [51] 杜惠兰, 魏绍斌, 谈勇, 等. 苦参凝胶临床应用指导意见[J]. 中草药, 2020, 51(8): 2088-2094.
- [52] 王转红, 王峥, 刘欢, 等. 康复新液联合保妇康栓治疗慢性宫颈炎伴 HPV 感染疗效观察[J]. 中医学报, 2018, 33(8): 1576-1579.
- [53] 孙淑梅, 贾丹, 宋清霞, 等. 易黄汤联合保妇康栓对 HR-HPV 持续感染患者中医证候及免疫因子的影响[J]. 中华

养生保健, 2023, 41(24): 25-28.

- [54] 吴冬红, 徐冬艳, 邓冬梅, 等. 完带汤加减联合康妇凝胶治疗宫颈炎合并高危 HPV 感染疗效观察[J]. 山西中医, 2023, 39(3): 45-46.