

# 中医药治疗宫颈人乳头瘤病毒感染研究进展

陈菁双<sup>1</sup>, 钱海墨<sup>2\*</sup>, 章 勤<sup>2</sup>

<sup>1</sup>浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江 杭州

<sup>2</sup>浙江中医药大学附属杭州市中医院中医妇科, 浙江 杭州

收稿日期: 2023年7月19日; 录用日期: 2023年8月12日; 发布日期: 2023年8月25日

## 摘 要

文章指出宫颈癌(cervical cancer)是女性最常见的妇科恶性肿瘤之一, 概述中西医对该病的认识, 阐述了中医药治疗宫颈人乳头瘤病毒感染机制的研究进展, 1) 诱导细胞凋亡; 2) 调节基因转录和蛋白质的合成; 3) 调控细胞信号通路; 4) 调节免疫应答; 5) 抑制端粒酶活性; 6) 改善阴道微生态环境, 提出了中医治疗该病的方法: 内治法: 1) 清热利湿法; 2) 健脾祛湿法; 3) 扶正祛邪法; 外治法: 治疗剂型包括栓剂、散剂、凝胶等。展望衷中参西, 开创多样化治疗方式, 以长期临床实践和确切疗效充分展现其优势和强大生命力。

## 关键词

人乳头瘤病毒感染, 宫颈癌, 研究进展, 治疗方法

# Research Progress in Treatment of Cervical Human Papillomavirus Infection with Traditional Chinese Medicine

Jingshuang Chen<sup>1</sup>, Haimo Qian<sup>2\*</sup>, Qin Zhang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Third Clinical School of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

<sup>2</sup>TCM Gynecology Department of Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou Zhejiang

Received: Jul. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 12<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 25<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The article points out that cervical cancer is one of the most common gynecological malignancies in women, and summarizes the understanding of Chinese and Western medicine on this disease.

\*通讯作者。

The research progress of mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of cervical human papillomavirus infection is described, 1) inducing cell apoptosis; 2) regulating gene transcription and protein synthesis; 3) regulating cell signaling pathways; 4) regulating immune response; 5) inhibiting end Granzyme activity; 6) improve vaginal micro-ecological environment. The methods of traditional Chinese medicine treatment of the disease are proposed: internal treatment methods: 1) clearing away heat and promoting dampness; 2) invigorating the spleen and eliminating dampness; 3) strengthening the body and eliminating pathogenic factors. External treatment: therapeutic dosage forms include suppositories, powders, gels, etc. It is hoped that the Chinese medicine and the Western medicine will be used to create a variety of treatment methods, and to fully demonstrate its advantages and strong vitality with long-term clinical practice and definite curative effects.

## Keywords

Human Papillomavirus (HPV), Cervical Cancer, Research Progress, Treatment

Copyright © 2023 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. 引言

宫颈癌(Cervical Cancer, CC)是威胁全球女性健康最常见的恶性肿瘤之一,其发病和死亡率在全球范围内均居于第四位,资源匮乏地区显著高于发达地区[1]。受益于宫颈筛查的推广和 HPV 疫苗的应用,有研究报道,世界范围内宫颈癌发病率居女性恶性肿瘤第二位[2],2020 年全球女性宫颈癌估计新发病例数 604,127 例,死亡病例 34,183 例。自我国开展宫颈癌筛查以来,宫颈癌的发病率降低了近 60% [3]。但我国人口基数大,发病年龄不断年轻化,寻求疗效高、疗程短的治疗手段,减轻患者痛苦,变得十分迫切。

与宫颈癌相关的风险因素包括高危型人乳头瘤病毒(High-Risk Papillomavirus, HR-HPV)感染、免疫抑制、早期性接触、多伴侣、高生育率、长期口服避孕药和吸烟等,其中持续感染 HR-HPV 是最主要的驱动因素[3] [4] [5] [6]。德国病毒学家哈拉尔德·祖尔·豪森(Harald zur Hausen)在 20 世纪 70 年代首次描述了 HPV 与宫颈癌的关联[7],后研究发现该病毒还与外阴癌、阴道癌、阴茎癌、肛门癌和口咽癌关系密切[8],并且可能对生殖健康和生育能力造成影响[9] [10]。目前发现 HPV 有 200 多种亚型,其中 30 多种被证实与宫颈病变相关,大部分 HPV 感染可被机体免疫系统自发清除,因此大多数生殖道感染是一过性的,但当机体免疫力低下或受到抑制时,病毒可在体内长期大量复制,疾病就会逐渐发展。

HPV 是一种无包膜的小型双链球形 DNA 病毒,系由 8 千个碱基对构成,外层包绕着无包膜衣壳蛋白,具有显著的嗜鳞状上皮性和免疫逃逸性,通过细微损伤侵入宫颈鳞柱状交界处的基底上皮细胞,然后在基底细胞中迅速复制,形成个体独立的病毒颗粒并经修饰后转运至宫颈上皮细胞表面[11]。HPV 基因组包括早期编码区(E 区)、晚期编码区(L 区)和上游调节区(URR),E 区的 E6、E7 是 HPV 的致癌基因,可调控抑癌蛋白 p53 和 pRb 导致宿主基因组的不稳定性,通过促进基底细胞增殖、诱导免疫系统功能障碍的方式促使病毒基因组扩增,导致癌症发生[12]。

目前,西医干预宫颈 HPV 感染的手段主要包括抗病毒药物、免疫增强制剂、细胞毒性药物、光动力疗法、治疗性疫苗、消融或切除手术等,然而这些方法存在创伤性、价格昂贵和安全问题等弊端。尽管目前开发了有效的预防性疫苗,但是不能覆盖宫颈癌病例中所有亚型,并且临床试验显示其对现有感染没有疗效,对于消除发展中国家大量人口中预先存在的 HPV 感染提供的益处有限[13]。因此,中医治疗

体现出个性化、应用简便、安全有效等优势,国内外大量基础和临床研究证实中药能够经多靶点、多途径、多环节发挥作用,兹将近年来中医治疗宫颈 HPV 感染研究进展综述如下。

## 2. 作用机制

随着中医药学的发扬和现代药理学的发展,中药方、中草药及其有效提取成分的作用机制正在被进一步挖掘研究,不仅直接、间接地消除病原体,降低病毒载量,同时改善机体免疫功能,调节被病毒破坏的生理状态,弥补西医治疗的不足之处,将现阶段发现的作用机制概括如下。

### 2.1. 诱导细胞凋亡

矿物药砒霜据记载具有蚀疮去腐,杀虫劫疟的功效,一项体外研究结果显示,三氧化二砷( $\text{As}_2\text{O}_3$ )对 HPV 感染的 HeLa 和 CaSki 细胞抑制率可达到 48%~60%,通过增加 G0/G1 期细胞数量,阻滞细胞 S 期至 G2/M 期进展,从而促进宫颈癌细胞的凋亡[14],其作用途径也可能与参与线粒体氧化应激反应和 DNA 损伤,改变微管微丝结构等有关[15][16]。存在于葡萄、藜芦等植物中的白藜芦醇是一种非黄酮类多酚化合物,它可以使细胞周期停滞在 G1/S 期,从而促进细胞凋亡,防止宫颈癌变的发生和发展[17]。肿瘤需要有氧糖酵解提供增殖所需的能量,丹参酮 IIA 作为植物丹参中提取的主要有效成分,研究表明其可以通过抑制宫颈 SiHa 细胞内 AKT/mTOR 和缺氧诱导因子-1 $\alpha$  活性的方式,降低 HPV 病毒基因中 E6 和 E7 的表达,降低糖酵解,导致癌细胞的凋亡[18]。

### 2.2. 调节基因转录和蛋白质的合成

古有“软坚散结法”辨治肿瘤,尤以癭瘤瘰癧疗效突出,中药半夏是消痞散结的代表药物之一,以其提取物处理宫颈癌 CaSki 和 HeLa 细胞 24 小时后,观察到 HPV E6 mRNA 和蛋白表达均显著下降,而抑癌基因 p53 和蛋白表达均明显上升[19],由此认为,该药物可能通过抑制宫颈癌细胞株 E6 基因的表达,促进 p53 基因的表达防治宫颈癌。大黄素甲醚-8-O- $\beta$ -葡萄糖是植物羊蹄根含有的化学成分之一,经研究证实能够在体内外抑制 HeLa 细胞的增殖,促进癌细胞凋亡,其作用机制可能与抑制 Bcl-2 蛋白表达,促进 caspase-3、caspase-9、Bax 表达有关[20]。在对 CaSki 细胞的检测中,丹参酮 IIA 也被证实能够抑制 E6、E7 等病毒致癌基因的表达,重新激活 p53 基因,促进细胞中 Bax 和 Cleaved-caspase-3 的表达,同时调节 E6AP、E2F1、PRB 等蛋白,从而抑制宫颈癌细胞的生长[21][22]。

### 2.3. 调控细胞信号通路

中药姜黄中的主要活性成分姜黄素具有广泛的药理作用,因其多通路、多靶点的抗肿瘤作用得到学者的广泛关注,一项体外研究显示,姜黄素能够显著提高 HPV16 阳性宫颈癌 SiHa 细胞中抑癌因子 LncRNA MEG3 的表达,下调 miR-21 和 PTEN 的表达,进而调节 PI3K/Akt 等信号通路促进癌细胞凋亡[23][24],另一项研究表明,姜黄素抑制 HeLa 细胞增殖的作用机制可能与下调 cFos 及 c-Jun 蛋白表达,抑制 JAK-STAT 信号传导通路有关[25],此外,还可以通过 miR-29b/KDM2A 等通路抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭[26],但目前姜黄素作用机制尚未完全透彻,生物利用度较低,应用受到限制,有待通过结构修饰合成具有更好生物利用度和药效学的衍生物。

### 2.4. 调节免疫应答

肿瘤的发生与人体免疫功能密切相关,据统计,在免疫抑制患者中检测到宫颈 HPV 感染的频率更高,持续时间更长,增加了宫颈上皮内病变和宫颈癌的风险[27][28]。相关研究表明,宫颈 HPV 感染者血清中抑制细胞免疫的 Th2 细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-10 水平升高,而促进细胞免疫反应的 Th1 细胞因子如

IFN- $\gamma$ 、IL-2 水平明显下降,存在 Th1 向 Th2 漂移现象,以致于免疫功能缺陷及监视功能下降[29] [30]。古代验方“二黄散”由雄黄、黄连、白矾、冰片、铅粉组成,研究发现宫颈 HR-HPV 感染患者经二黄散治疗后,Th1 类细胞因子 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  升高而 Th2 类细胞因子 IL-4 和 IL-10 下降,Th1/Th2 平衡得以重新建立[31],其他多项研究证实“消毒散方”、“止带方”、“疏肝健脾抑瘤汤”等方剂也具有相似的免疫调节功能,能够提高机体的免疫防御机能,及时阻断宫颈病变的进程[32] [33] [34]。

## 2.5. 抑制端粒酶活性

端粒酶是以内源性 RNA 为模板合成端粒序列的 DNA 聚合酶,它的激活可阻止细胞凋亡,致使细胞永生,进而导致肿瘤和癌变,因此在正常组织中几乎无表达,而在宫颈癌等肿瘤细胞中呈高表达,所以通过检测端粒酶组成成分 hTERT 和 hTERC 来诊断宫颈癌成为近年医学领域的热点[35] [36]。白花蛇舌草是茜草科耳草属植物,用其含药血清处理宫颈癌 HeLa 细胞 48 小时后,各实验组的端粒酶表达率显著低于对照组,且随含药血清浓度的增大而呈现降低趋势,呈现时间-剂量依赖性[37]。应用中药“疣毒净制剂”治疗宫颈 HR-HPV 感染患者,也可以降低 hTERT mRNA 表达,减弱端粒酶活性,激发细胞凋亡,实现抗肿瘤作用,对阻断宫颈癌前病变具有重要意义[38]。

## 2.6. 改善阴道微生态环境

女性阴道是一个开放的腔道环境,其中微生物处于动态平衡状态,乳酸杆菌作为绝对优势菌,可以抵御外源和内源性的病菌生长,维持阴道微酸环境并刺激 T 淋巴细胞增殖,提高宿主免疫功能[39] [40]。当宫颈 HPV 感染时,阴道微生态表现为乳酸杆菌减少、阴道微酸环境改变和阴道菌群高密度[41]。研究发现,中药能够减轻 HPV 感染引起的阴道黏膜充血和渗液,使阴道微生物群落发生重建或重建倾向,抑制致病菌生长的同时刺激阴道产生益生菌,增加机体免疫功能,恢复阴道微生态平衡,降低复发几率[42] [43]。

# 3. 治疗方案

中医中对“人乳头瘤病毒感染”并无专门论述,根据其临床表现,相关记载散见于“带下病”、“阴疮”、“经断复来”、“交接出血”等疾病中,临床主要参考“带下病”辨治。应用统计学分析本病的证型分布,最常见的中医证型有湿热下注证、脾虚夹湿证、湿毒内蕴证、气滞血瘀证、肾阳虚证等[44] [45]。

## 3.1. 名家经验

《傅青主女科》带下篇开宗明义:“夫带下俱是湿症”,提出带下病以湿邪为患,带脉失约及肝、脾、肾三脏失调是本病发病的内在因素,并针对带下五证创立五方,其中完带汤、易黄汤至今为临床所推崇[46]。崔应民教授认为本病以脾肾亏虚为本,湿毒侵袭为标,临证以三仙汤(仙灵脾、仙茅、仙鹤草)加生黄芪、炒白术、白扁豆、山药扶正补虚,配合自制中药复方栓剂“洁阴宝”(蛇床子、苦参、黄柏等)外用直达病所[47]。王秀云教授认为正气不足是本病发病的内在条件,HPV 病毒是伏于体内的一种温性湿毒之邪,蕴结日久可化为毒,自拟扶正祛毒汤(党参、黄芪、白术、陈皮、大青叶、板蓝根、蒲公英、紫花地丁)以扶正祛湿,清热解毒[48]。李大可教授提出,本病关键在于肾虚,这与现代医学中的免疫系统息息相关,在补体功能减弱方面尤为突出,肾气不足,复感湿热疫毒侵袭机体,郁久成毒,方选滋肾清肝化湿方(党参、白术、山萸肉、生地黄、菟丝子、土茯苓、川萆薢、墨旱莲、女贞子、凤尾草、败酱草、生甘草),同时强调勿久居湿地、勿多食生冷、勿经期水中作业以防湿邪,注意节欲,否则药饵之功必不能与情窦争胜[49]。

## 3.2. 内治法

### 3.2.1. 清热利湿法

湿热下注是本病的主要证型，故临床治法以清热利湿法最常见，系湿热之邪侵袭任带二脉，蕴结于胞宫子门，流于下焦而为带下病，治宜清热解毒，利湿止带。蒋贵林等临床观察化湿解毒止带汤(紫花地丁、龙胆草、茵陈蒿、猪苓、土茯苓、牛膝、金银花、贯众、生黄芪、陈皮、川芎、白术、黄柏、当归、甘草)联合干扰素治疗湿毒蕴结型宫颈 HPV 感染合并慢性宫颈炎患者，发现既可以降低 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 和 IL-6 等血清炎症因子水平，同时能够提高免疫球蛋白 IgG、IgM 和 IgA 水平，增强机体免疫功能，一年后随访复发率低，有效性和安全性优于干扰素组[50]。曹丹丹等临床观察加味二妙散(黄柏、炒苍术、炒白术、薏苡仁、重楼、白花蛇舌草、板蓝根、土茯苓)治疗湿热下注型 HR-HPV 持续感染合并 CINI 患者，发现较单一使用干扰素组显著提高 HR-HPV 转阴率和 CINI 逆转率，逆转宫颈组织病理学，且治疗后能够有效降低 TLR4 及其下游因子 NF-K $\kappa$  p65 蛋白的阳性表达，阻断宫颈病变的发展，提示该方可能通过抑制 TLR4 信号转导通路，减少效应因子的释放，改善炎症损伤[51]。

### 3.2.2. 健脾祛湿法

脾胃为后天之本，脾虚失运，水湿内生，与邪毒相搏于子门，下注而成带下病，湿毒性黏滞，故而病势常胶着难愈，治宜健脾益气，化湿解毒。范冬青临床观察益气化湿解毒汤(生黄芪、茵陈、土茯苓、紫花地丁、当归、川芎、龙胆草、黄柏、贯众、猪苓、陈皮、白芍、金银花、牛膝、白术、甘草)治疗 HPV 感染合并慢性宫颈炎患者，较干扰素组能够显著提高总有效率和机体免疫球蛋白水平，降低血清炎症因子水平，体现了该方改善机体免疫功能、降低机体炎症反应的作用[52]。吕娜等以健脾利湿解毒汤(黄芪、党参、山药、芡实、生薏苡仁、茯苓、白术、焦苍术、黄柏、当归、炒山栀、贯众、龙胆草)联合干扰素治疗脾虚湿盛型宫颈 HR-HPV 感染患者，能够有效改善患者阴道菌群的密集度和多样性，促进阴道微生物环境的恢复[53]。

### 3.2.3. 扶正祛邪法

扶正祛邪法可追溯至《内经》：“正气存内，邪不可干”，“邪之所凑，其气必虚”，患者正气不足，邪毒留恋不去，两者相持，故而疾病缠绵难愈，以致持续性感染，治宜扶助正气，祛邪外出。范建灵等临床观察扶正解毒方(黄芪、人参、柴胡、石斛、莢术、乳香、没药、怀牛膝、金银花、黄柏)联合干扰素治疗宫颈 HPV16/18 型阳性合并 CINI 的患者，发现较干扰素组能够提高 CD4+/CD8+比值，在改善细胞免疫功能方面较单纯西药更具有优势，一年后复发率降低[54]。陈翊等以扶正消毒颗粒(女贞子、黄芪、柴胡、椿根皮、薏苡仁、败酱草、马齿苋、夏枯草、大青叶、荆芥、升麻、乌梅、黄柏、赤芍、牡蛎、紫草)联合干扰素为实验组，结果发现能够有效提高转阴率，降低病毒载量，停药 1 周、3 个月、6 个月后病毒载量持续减少，具有良好的安全性[55]。

## 3.3. 外治法

《理渝骈文》言：“外治之理，即内治之理。”中医外治法是目前中医治疗本病运用广泛的方法之一，直接作用于人体病变部位，具有操作简便、疗效显著等特点，常用剂型包括栓剂、散剂、凝胶等。保妇康栓作为代表药物之一，主要成分为莢术油和冰片，具有清热活血、祛腐生肌的功效，研究证明具有强效抗炎、抗病原微生物、调节免疫反应及抗癌作用[56]，对 HR-HPV 感染患者可有效抑制 E6、E7 基因表达，控制病毒增殖[57]，临床治疗有效率高且副作用小。其他常见的外用药物有疣毒净、派特灵、核异消、康复新液、紫柏凝胶、苦参软膏、复方沙棘籽油栓等，经研究表现出良好的临床疗效和安全性[58]。针灸是传统医学中的另一瑰宝，近年可见相关研究表明针灸治疗宫颈疾病有所成效，吴思依等采用

针刺关元、气海、足三里、三阴交、天枢、丰隆、脾俞、肾俞的方法治疗脾肾阳虚型宫颈 HR-HPV 感染患者,发现治疗后阴道灌洗液中的 IL-2、TNF- $\alpha$ 、sIgA 浓度显著升高,IL-10 浓度反之,体现了针灸增强局部免疫功能,恢复免疫细胞因子平衡的作用[59],杜菲菲等以温针灸联合干扰素为试验组,较对照组能够显著降低阴道镜评分,阻断宫颈病变的进展,该类研究的出现为中医治疗本病提供了新的思路 and 方向[60]。

### 3.4. 内外合治法

中药内治法能够有效改善患者全身症状,外治法能够有效针对宫颈局部病变发挥作用,因此内外合治也是临床常用的方法之一。王楠等以埋线联合参芪苓薏汤治疗宫颈 HR-HPV 感染患者,发现阴道灌洗液中的 IFN- $\gamma$  水平显著升高,IL-10 水平显著下降,提示该方法能够促进 Th1/Th2 平衡的恢复,改善局部微环境和免疫状态,效果优于干扰素对照组[61]。盛温温等临床观察内服止带方联合宫颈外敷三黄散,较银尔洁冲洗宫颈后放置干扰素的对照组,能够有效促进宫颈柱状上皮异位创面愈合,缓解炎症反应,降低 E6/E7mRNA 拷贝数,抑制病毒增殖,增强机体免疫应答,从而提高 HR-HPV 转移率[62]。

## 4. 小结

大量研究显示中医药治疗宫颈 HPV 感染展现出独特优势,其目的不单是清除人体内的病原体,更是旨在改善整体内环境,增强机体抗病毒能力。现代医家遵绵延千载之古训,复揆现代医学理论,衷中参西,开创了多样化的治疗方式,在体内外实验和临床研究中均体现出显著成效,值得进一步开展多地域、多中心、大样本、高质量的随机对照试验,以期对中医药的治疗效果进一步论证,以规范临床实践和高疗效焕发其强大生命力。

## 基金项目

何氏扶正祛毒汤治疗妇女高危型人乳头瘤病毒感染的临床疗效研究,编号:2022ZA101。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] 刘萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 41-45.
- [3] 赵博, 陈红. 宫颈癌癌前病变及宫颈癌筛查方法研究进展[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(8): 983-985.
- [4] Gaffney, D.K., Hashibe, M., Kepka, D., Maurer, K.A. and Werner, T.L. (2018) Too Many Women Are Dying from Cervix Cancer: Problems and Solutions. *Gynecologic Oncology*, **151**, 547-554. <https://doi.org/10.1016/j.vgyo.2018.10.004>
- [5] Crosbie, E.J., Einstein, M.H., Franceschi, S. and Kitchener, H.C. (2013) Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *The Lancet*, **382**, 889-899. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7)
- [6] Tsu, V. and Jeronimo, J. (2016) Saving the World's Women from Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 2509-2511. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1604113>
- [7] Hausen, H.Z. (2009) Papillomaviruses in the Causation of Human Cancers—A Brief Historical Account. *Virology*, **384**, 260-265. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>
- [8] Forman, D., Martel, C.D., Lacey, C.J., *et al.* (2012) Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine*, **30**, F12-F23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.055>
- [9] Chen, S.S., Block, B.S. and Chan, P.J. (2015) Pentoxifylline Attenuates HPV-16 Associated Necrosis in Placental Trophoblasts. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **291**, 647-652. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3471-6>
- [10] Hermonat, P.L., Kechelava, S., Lowery, C.L. and Korourian, S. (1998) Trophoblasts Are the Preferential Target for Human Papilloma Virus Infection in Spontaneously Aborted Products of Conception. *Human Pathology*, **29**, 170-174.

- [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(98\)90228-3](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(98)90228-3)
- [11] 车雅敏, 王家璧. HPV 在宫颈癌发病中的作用机制研究[J]. 国外医学肿瘤学分册, 2004, 31(4): 306-309.
- [12] Klingelhutz, A.J. and Roman, A. (2012) Cellular Transformation by Human Papillomaviruses: Lessons Learned by Comparing High- and Low-Risk Viruses. *Virology*, **424**, 77-98. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2011.12.018>
- [13] Hildasheim, A., Herrero, R., Wacholder, S., et al. (2007) Effect of Human Papillomavirus 16/18 L1 Viruslike Particle Vaccine among Young Women with Preexisting Infection: A Randomized Trial. *JAMA*, **298**, 743-753. <https://doi.org/10.1001/jama.298.7.743>
- [14] Wen, X., Li, D., Zhang, Y., et al. (2012) Arsenic Trioxide Induces Cervical Cancer Apoptosis, But Specifically Targets Human Papillomavirus-Infected Cell Populations. *Anti-Cancer Drugs*, **23**, 280-287. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32834f1fd3>
- [15] Alarifi, S., Ali, D., Alkahtani, S., Siddiqui, M. and Ali, B.A. (2013) Arsenic Trioxide-Mediated Oxidative Stress and Genotoxicity in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *OncoTargets and Therapy*, **6**, 75-84. <https://doi.org/10.2147/OTT.S38227>
- [16] Yu, J., Qian, H., Li, Y., et al. (2007) Therapeutic Effect of Arsenic Trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) on Cervical Cancer *in vitro* and *in vivo* through Apoptosis Induction. *Cancer Biology & Therapy*, **6**, 580-586. <https://doi.org/10.4161/cbt.6.4.3887>
- [17] Sun, X., Fu, P., Xie, L., et al. (2021) Resveratrol Inhibits the Progression of Cervical Cancer by Suppressing the Transcription and Expression of HPV E6 and E7 Genes. *International Journal of Molecular Medicine*, **47**, 335-345. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4789>
- [18] Liu, Z.G., Zhu, W.H., Kong, X.Y., et al. (2019) Tanshinone IIA Inhibits Glucose Metabolism Leading to Apoptosis in Cervical Cancer. *Oncology Reports*, **42**, 1893-1903. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7294>
- [19] 李桂玲, 归绥琪, 夏晴, 等. 掌叶半夏有效提取物对宫颈癌细胞株增殖的抑制作用[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2010, 19(1): 53-57.
- [20] 贺媛琪. 大黄素甲醚-8-O- $\beta$ -葡萄糖苷(PG)诱导宫颈癌细胞凋亡机制的研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2017.
- [21] Munagala, R., Aqil, F., Jeyabalan, J. and Gupta, R.C. (2015) Tanshinone IIA Inhibits Viral Oncogene Expression Leading to Apoptosis and Inhibition of Cervical Cancer. *Cancer Letters*, **356**, 536-546. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.09.037>
- [22] Li, M.C., Wang, G., Zhang, R.W., Duan, S.Q. and Chen, J.Y. (2019) Tanshinone IIA Inhibits Proliferation and Activates Apoptosis in C4-1 Cervical Carcinoma Cells *in vitro*. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, **33**, 1599-1607. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1677175>
- [23] 黄颖, 史耀琪, 胡佳明, 等. 姜黄素调控 LncRNA MEG3/miR-21/PTEN 通路促 HPV 阳性宫颈癌细胞凋亡[J]. 温州医科大学学报, 2022, 52(2): 115-120.
- [24] Vinaykumar, N. and Maruti, P.J. (2020) Clinical Profile of Acute Lower Respiratory Tract Infections in Children Aged 2-60 Months: An Observational Study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **9**, 5152-5157. <https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe.624.20>
- [25] 李文娟, 陈艳华, 王娜, 等. 姜黄素对宫颈癌细胞系中 c-Jun 及 JAK-STAT 信号传导通路的影响机制研究[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(2): 213-218.
- [26] 郭锡春, 陈景华, 高如俊, 等. 姜黄素通过 miR-29b/KDM2A 介导 PI3K/AKT 信号通路抑制宫颈癌细胞的侵袭和迁移[J]. 中国药理学(英文版), 2020, 29(6): 398-410.
- [27] Fife, K.H., Wu, J.W., Squires, K.E., et al. (2009) Prevalence and Persistence of Cervical Human Papillomavirus Infection in HIV-Positive Women Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **51**, 274-282. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3281a97be5>
- [28] Krajewski, C. and Sucato, G. (2014) Reproductive Health Care after Transplantation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **28**, 1222-1234. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.09.002>
- [29] 李锋, 熊丽丽, 田晓予, 等. 高危型 HPV 感染的宫颈癌和癌前病变中 Th1/Th2 漂移情况研究[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2007, 25(2): 88-89.
- [30] 蒋婴, 张蔚苓. 高危型 HPV 感染患者 Th1/Th2 平衡与中医体质相关性研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(7): 669-672.
- [31] 姚冬梅, 濮德敏. 二黄散对高危型 HPV 感染 CIN I 和 CIN II 患者 Th1/Th2 表达的影响[J]. 医药导报, 2013, 32(4): 488-490.
- [32] 张明哲, 叶贵丹. 止带方加减治疗慢性宫颈炎合并 HPV 感染 LEEP 术后观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 211-216.

- [33] 徐香杰, 谌向君, 田宾. 疏肝健脾抑瘤汤对宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的治疗效果及对 Th1/Th2 不平衡表达的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(4): 180-183.
- [34] 张瑜, 张宜群, 赵珊琼. 中药外治法对宫颈 HR-HPV 感染细胞因子水平的影响[J]. 现代实用医学, 2020, 32(7): 828-830.
- [35] Li, L., Jiang, W., Zeng, S.Y., *et al.* (2014) Prospective Study of hTERT Gene Detection by Fluorescence *in situ* Hybridization (FISH) in Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 Natural Prognosis. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **35**, 289-291.
- [36] 赵红珂, 莫凌昭. 慢病毒介导的 siRNA 沉默 hTERT 基因对宫颈癌 Caski 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 广西医学, 2015(5): 599-602.
- [37] 韩玉平, 徐卓, 张凡, 等. 白花蛇舌草对宫颈癌细胞增殖、端粒酶活性及 Ki-67 基因表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(35): 3914-3918.
- [38] 肖静, 吴佳, 于斌, 等. 疣毒净制剂治疗宫颈 HR-HPV 感染患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(9): 1212-1215.
- [39] Chase, D., Goulder, A., Zenhausern, F., Monk, B. and Herbst-Kralovetz, M. (2015) The Vaginal and Gastrointestinal Microbiomes in Gynecologic Cancers: A Review of Applications in Etiology, Symptoms and Treatment. *Gynecologic Oncology*, **1389**, 190-200. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.036>
- [40] 刘静, 格日丽, 陈丽媛, 等. 宫颈人乳头瘤病毒感染与阴道微生态环境的关系[J]. 新疆医学, 2021, 51(10): 1118-1120.
- [41] 韦彩素, 陈慧峰, 李建湘, 等. 子宫颈病变患者阴道微生态环境与 HR-HPV 感染的相关性及子宫颈病变的影响因素分析[J]. 中外医学研究, 2021, 19(17): 4-7.
- [42] 孟瑶. 人乳头瘤状病毒感染与阴道微环境的关系及中药干预研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [43] 潘婷. 完带汤对脾虚证高危型 HPV 感染者疗效及阴道微生态的影响[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [44] 钱雪佳. 534 例 HR-HPV 感染患者中医证型、阴道微生态分布及宫颈病变的相关危险因素研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [45] 叶银利, 桑晓庆, 熊翥, 等. 宫颈 HPV 感染患者的体质与中医证型分析[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(3): 168-169.
- [46] (清)傅山. 傅青主女科[M]. 上海: 上海人民出版社, 1978: 1.
- [47] 曹珊, 张艺嘉, 樊珂. 崔应民治疗持续性 HPV 感染临床经验撷英[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 981-984.
- [48] 张国华, 王铁蓉, 王秀云. 王秀云教授治疗 HPV 持续性感染经验撷菁[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(6): 16-19.
- [49] 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.
- [50] 蒋贵林, 安晓青, 余文婷, 等. 化湿解毒止带方治疗慢性宫颈炎伴 HPV 感染的临床疗效及对血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 14-17.
- [51] 曹丹丹. 加味二妙方治疗 HR-HPV 持续感染合并 CINI 的临床观察及对宫颈 TLR4、NF- $\kappa$ B 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [52] 范冬青. 益气化湿解毒汤联合综合干预对慢性宫颈炎合并 HPV 感染的影响[J]. 光明中医, 2022, 37(15): 2688-2690.
- [53] 吕娜, 张可心, 匡红影, 等. 健脾利湿解毒汤治疗宫颈 HR-HPV 感染(脾虚湿盛型)临床疗效及对阴道微环境的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(4): 72-75.
- [54] 范建灵, 余军. 扶正解毒方治疗高危型 HPV 感染伴 I 级宫颈上皮内瘤变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(23): 2592-2595.
- [55] 陈翊, 夏爱军, 周琴, 等. 扶正清毒法干预宫颈高危型 HPV 感染转归的临床研究[J]. 中医药导报, 2018, 24(21): 53-56.
- [56] 卢岩, 段晓敏, 孙利华. 保妇康栓和辛复宁治疗 HPV 感染的成本-效果分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(6): 711-718.
- [57] 苏小玉, 蒙莉萍, 邹聪聪, 等. 重组人干扰素凝胶联合保妇康栓治疗宫颈高危型 HPV 感染的临床观察[J]. 中国药房, 2020, 31(8): 984-988.
- [58] 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.

- [59] 吴思依. 针灸治疗宫颈 HR-HPV 感染的临床疗效观察及对宫颈局部免疫环境影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [60] 杜菲菲, 李灵芝. 温针灸治疗低级别宫颈上皮内瘤变的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(4): 110-112.
- [61] 王楠. 埋线联合参芪苓苡汤治疗高危型 HPV 持续感染的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 晋中: 山西中医药大学, 2021.
- [62] 盛温温, 杜志斌. 止带方联合三黄散治疗 HR-HPV 感染临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(9): 1461-1463.