

宫颈上皮内瘤变中医药治疗的研究近况

★ 王晶¹ 卢苏² (1. 南京中医药大学 2006 级硕士研究生 南京 210029; 2. 江苏省中医院 南京 210029)

关键词: 宫颈上皮内瘤变; 宫颈人乳头瘤病毒; 中医药疗法; 综述
中图分类号: R 737.33 文献标识码: A

宫颈上皮内瘤变(CIN)是一组与宫颈浸润癌密切相关的癌前病变的统称,包括宫颈非典型增生及宫颈原位癌。它反映宫颈癌发生发展中的连续过程,即宫颈不典型增生(轻度-中度-重度)-原位癌-早期浸润癌的系列变化,各级 CIN 均有发展为浸润癌的趋向,级别越高发展为浸润癌的机会就越多^[1]。病因学研究表明,生殖道感染高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)是妇女宫颈上皮内瘤变和宫颈癌高发的主要危险因素^[2]。统计资料显示,HPV 感染在正常人小于 4%,但 99.8% 宫颈癌患者中检测到 HPV DNA^[3]。对 CIN 及时、合理的治疗是阻断其癌变的有力措施。近年来,CIN 的中医药治疗报道越来越多,并且逐渐显示出了优势。

1 中医学对 CIN 病因病机的研究

传统中医学并无“宫颈上皮内瘤变”之病名,根据其发病特征和临床表现,散见于“带下”、“崩漏”、“癥瘕”等病中,可归属于“带下病”范畴。其病因多为房事不洁、早婚早育、情志内伤等导致正气不足及感受湿热淫毒之邪,邪气内袭胞宫,客于胞门,气血瘀阻,导致湿热瘀毒蕴结于胞宫子门而成。随着病程进展继而损伤冲任,带脉失约,湿浊下注,故见带下赤白青黑。而宫颈 HPV 感染为外源性感染,当机体正气不足,免疫力下降,机体感染 HPV 病毒后而不能驱邪外出,郁久成瘀毒,继而发展为癌前病变甚至癌变。因病变部位在胞门,目前中医多采用外治法,将具有清热解毒、活血散结、祛腐生肌作用的中药做成散剂、栓剂等剂型在胞门处局部治疗。亦有采用中药汤剂口服,佐以健脾益气之药物,达到扶正祛邪的目的。

2 中医药治疗 CIN 的研究

2.1 临床研究

2.1.1 外治法 (1) 栓剂。李光荣等^[4]用十味间麋栓治疗宫颈不典型增生 30 例(其中原位癌 8 例)和 1 例小灶早期浸润癌,宫颈上药 10~18 次,30 例治愈,1 例有效。十味间麋栓为宫颈外用,是《外科正宗》中的三品一条枪和子宫丸两方的加减,含雄黄、乳香、蛇床子、白矾、硼砂等。具有祛腐生肌,假脓长肉的作用。经荧光显微镜和流式细胞仪测量,证实该药可直接破坏癌细胞的 DNA 和 RNA,降低 DNA 的含量,使 S 期细胞数减少, G1 期细胞堆积,阻断细胞分裂周期,具有明显的抗癌作用。

王勒渝等^[5]用宫颈号 I 栓治疗宫颈非典型增生患者 21 例。疗程后在同一部位进行活检,经组织

病理学、超微结构观察,发现治疗后全部转变为慢性宫颈炎,宫颈的鳞状上皮细胞形态正常,排列整齐,浸润的淋巴细胞、吞噬细胞明显增多。宫颈 I 号栓是由枯矾、雄黄、没药、人工牛黄等中药组成,是通过祛腐生肌、清热解毒、消炎抗感染、提高宫颈组织的免疫功能和改善宫颈局部血液循环等综合因素,促使宫颈癌前病变细胞向正常细胞转变,阻断宫颈癌的发生。

郑玉兰^[6]采用中药“三品”锥切疗法治疗宫颈非典型增生患者 38 例。“三品”饼、杆,由白矾、明矾、雄黄、没药锻制而成;辅助药物鹤酱粉由仙鹤草、败酱草、黄柏、苦参、冰片研制成细末。宫颈上药 5~10 次,直至达到近期治愈,即治疗后宫颈活检正常。治疗后病理诊断宫颈非典型增生消失者为 37 例,占 97.37%,仅 1 例无病理改变,提示中药锥切疗法治疗宫颈非典型增生效果非常显著。“三品”药渗透力均匀,对宫颈组织产生凝固坏死、自溶脱落的作用;辅助鹤酱粉消炎制腐,使正常上皮生长覆盖于宫颈局部。反复破除病变组织,最后逐渐形成小而光滑的宫颈,使宫颈的解剖、组织形态恢复正常。

(2) 粉散剂。韩凤娟等^[7]应用自拟中药复方局部用药治疗 CIN 患者 30 例。药粉敷于宫颈处隔日 1 次,连续 10 次为 1 疗程。CIN I、II 级患者 25 例,其中 24 例患者在治疗第 3 个疗程后全部阴转,只有 1 例患者转入巴氏级 II、CIN I 级; CIN III 级重度不典型增生阴转较慢,一般用药 5 个疗程以上开始出现细胞学改变,表现为 CIN I 级的改变。自拟中药复方依据《金匱要略》“狼牙汤”加减,含狼牙草(仙鹤草)、蛇床子、黄柏、明矾、没药等,有清热利湿、杀虫止痒、散瘀止血之功,能抗感染,促进病变组织迅速修复。

王嘉莉等^[8]采用中药冰硼散+血竭粉治疗 CIN 26 例。冰硼散和血竭粉按 1:3 混匀,敷于宫颈处隔日 1 次,连续 10 次为 1 个疗程。15 例的不典型鳞状上皮细胞(ASCUS)患者 3 个疗程后总转阴率达 100%。8 例 CIN I 级患者,总转阴率 75%。3 例 CIN II 级患者中连续 3 个疗程后无 1 例转阴,再次活

检,有 2 例转为 CIN I 级,1 例无变化。冰片、硼砂、血竭三药合用,具有清热解毒、化瘀止痛、防腐生肌的作用。

张国珍等^[9]采用局部喷涂中药治疗宫颈治疗宫颈癌前病变及原位癌 96 例。隔日 1 次,连续 10 次为 1 个疗程。治疗 3 个疗程后 42 例 CIN I 级患者总转阴率达 100%。47 例 CIN II 级患者中 31 例转阴,12 例转为 CIN I 级。CIN III 级患者观察 6 个疗程后,7 例 CIN III 级患者阴转 2 例, CIN I 级 5 例。宫颈喷涂方为外用散剂,由七叶一枝花、蒲公英、山豆根、三棱、莪术、郁金、夏枯草、全蝎、泽泻、薏苡仁、鸦胆子、朱砂、冰片、紫草、当归、白芷、天花粉等组成,诸药合用,共奏清热解毒、活血化瘀、软坚散结、化腐生肌、利水渗湿、扶正固本之功效,治疗宫颈癌前病变,取得较好疗效。

2.1.2 内外合治 郭蒲霞等^[10]采用中药内服加外用治疗宫颈鳞状上皮不典型增生患者 74 例。治疗后分别在 1、3、5 年重复定位活检,转阴率分别为 77.03%、83.78%、71.88%,无 1 例发生癌变。H87-1(内服方药)组成:丹参、赤芍、泽兰、仙鹤草、当归、黄芪、川芎、金银花、连翘、茯苓、白术、陈皮、紫河车,具有活血化瘀、清热解毒、扶正祛邪的作用。H87-2(外用方药,敷贴于宫颈病变局部)组成:白砒、明矾、仙鹤草、雄黄、鸦胆子、乌梅炭、猪胆汁,具有祛腐生肌的作用。H87-3(外用方药,散布于穹窿部)组成:紫草、黄柏、黄连、苦参、黄芩、蛇床子、冰片,具有清热解毒,控制和预防感染的作用。隔日 1 次局部用药,同时口服 H87-1 方。三方合用起到阻断诱发不典型增生病因和病变发展,并促使不典型增生向正常组织转化。

2.2 实验研究

韩凤娟等^[11]探讨儿黄散逆转宫颈上皮内瘤变、阻断宫颈浸润癌发生途径的作用机制。利用二甲基苯蒽诱发小鼠宫颈上皮内瘤变动物模型,局部给药 5 月,免疫组织化学法检测造模小鼠宫颈组织增殖细胞核抗原(PCNA)、表皮生长因子受体(EGFR)和细胞凋亡抑制基因 Bcl-2 的表达。发现儿黄散可通过对 PCNA、EGFR 和 Bcl-2 的调控,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,使宫颈癌前病变细胞向良性转化,从而阻断宫颈浸润癌的发生。儿黄散由孩儿茶、黄连等药物组成,具有活血化瘀、清热解毒、止血消肿、祛腐生肌之功效。

3 中医药治疗宫颈 HPV 感染的研究

宫颈癌及宫颈癌前病变的发生与 HPV 感染密切相关。早期 HPV 感染时,病变的宫颈上皮变成典型的挖空细胞,在这些细胞中可见大量的 HPV-DNA 和病毒壳抗原。HPV 不适应在未成熟的细胞中生

长,随着 CIN 病变严重,HPV 复制减少,病毒壳抗原消失。但具有转录活性的 HPV-DNA 将以 E6、E7 为主的基因片段整合到宿主细胞的 DNA 中,通过激活调节病毒生长的 E6、E7 基因片段,使之无限制地转录,导致宿主细胞性质发生改变,发生永生化,甚至演变为恶性细胞。因此 E6、E7 基因片段的表达活性与肿瘤的增殖能力密切相关^[12]。目前体外抗宫颈 HPV 感染的实验研究,多选用感染 HPV18 的人宫颈癌细胞系-Hela 细胞,或感染 HPV16 的人宫颈癌细胞系-SiHa 细胞和 Caski 细胞。

3.1 实验研究

商宇红^[13]等从细胞及分子水平探讨中药莪术抑制病毒复制及肿瘤生长的作用机制。通过观察不同浓度保妇康栓对 SiHa 细胞的作用,用 MTT 及流式细胞分析技术检测及 RT-PCR 半定量法检测,发现细胞数量减少,倍增时间延长,细胞存活率降低;细胞周期各时相中,S 期所占比例减少;HPV16 E6/E7 mRNA 的表达量减少。说明以莪术油为主要成分的保妇康可直接抑制宫颈癌细胞的生长,不仅有抗单纯的游离型病毒感染的能力,并可通过抑制整合于宿主细胞染色体上的病毒基因片段的表达来抑制肿瘤细胞的增殖分裂。

王菁鹏等^[14]研究姜黄素(中药姜黄的主要活性成分)在体外诱导 Hela 细胞凋亡及其作用机制。流式细胞仪和荧光双染法结果提示姜黄素可诱导 HeLa 细胞凋亡;RT-PCR 提示姜黄素作用 HeLa 细胞后 HPV E6 的 mRNA 水平表达逐渐降低;Western blot 检测结果提示姜黄素能上调 Bax、P53 和 P21ras 的蛋白水平表达,而 Bcl-2 的表达无明显影响。认为姜黄素通过抑制 HPV E6 的表达,恢复 P53 的功能,引起细胞凋亡,起到杀伤肿瘤的作用。

周永芹等^[15]观察蜈蚣提取物对 Caski 细胞增殖的抑制效应。采用 MTT 法测定细胞代谢率,流式细胞术观察 DNA 含量和凋亡的变化情况。发现中药蜈蚣乙醚、乙醇提取物在体外对 Caski 细胞的生长有明显地抑制作用,认为其机制与影响癌细胞 DNA 的合成,阻止癌细胞的分裂增殖,并促进其凋亡有关。并且呈现一定的量效和时效相关性。

金哲等^[16,17]研究中药清毒栓对宫颈癌 SiHa 细胞生长的抑制作用,并探讨其作用机制。经含药血清培养液作用后细胞数量减少;细胞周期各时相中,S 期细胞所占的比例明显减少,对细胞凋亡有影响但未见明显规律性;RT-PCR 结果示细胞中 P53 表达明显增加,MDM2 表达明显减少。认为清毒栓含药血清不仅可直接抑制宫颈癌细胞的生长,并可能通过调控 P53、MDM2 基因表达的分子机制,达到抑制肿瘤的目的。

3.2 临床研究

刘刚英^[18]对保妇康栓治疗 HPV 感染及 CIN 的疗效进行临床观察。感染合并湿疣或 CIN I ~ II 193 例,设保妇康栓组、 α -2b 干扰素栓组及空白对照组。治疗 3 个月后,保妇康栓与 α -2b 干扰素栓的作用相近,但明显高于未用药治疗组,对 HPV 感染的治疗作用有效率分别为 73.8% 及 73.3%,而空白组为 4%,对于 CIN 及湿疣的治疗有效率分别为 72.3% 及 73.3%。保妇康栓由莪术、冰片等组成,对于轻度宫颈病变有一定的作用。

林传远等^[19]观察柴胡解毒汤治疗女性生殖道人乳头瘤病毒(HPV)感染的临床疗效。经物理及化学方法清除疣后或体检时发现宫颈 HPV-DNA 阳性的患者 60 例,分为 A 组柴胡解毒汤口服、B 组干扰素肌注 + 阴道给药,治疗 1 个月,于 6 个月及 12 个月复查宫颈 HPV-DNA,治愈率分别为 83%、70%,A 组无明显不良反应。柴胡解毒汤由柴胡、黄芩、土茯苓、凤尾草、半夏、土鳖虫、茜草、苍术、海螵蛸、叶下珠组成,有疏肝理气、达阳祛邪之功,对治疗女性生殖道 HPV 感染具有疗效高、疗程短、成本低、不良反应少的优点。

金哲等^[20]以清毒栓治疗宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染患者 52 例。宫颈上药隔日 1 次,10 次为 1 个疗程,治疗 2 个疗程后总有效率 86.53%。清毒栓由金银花、蜈蚣、全蝎、黄柏组成,不仅对宫颈 HPV 感染有很好的疗效,同时对宫颈糜烂也有显著疗效,并可逆转宫颈 HPV 感染的细胞学、组织病理学特征,能有效治疗宫颈 HPV 感染。

4 结语

宫颈病变是女性最常见的疾病之一,最严重的情况是宫颈癌。宫颈病变如能在 CIN 阶段得到及时的诊断和正确的治疗,将使宫颈癌成为一种可以治愈的疾病。目前临床上治疗 CIN 的方法归纳起来可分为四大类,即物理治疗、药物治疗、手术治疗和光动力学治疗。四种疗法均有其局限性。物理及手术治疗其一次性治愈率高,但需要有一定的设备,且对于已婚未育的年轻病人有可能导致宫颈硬化、粘连、瘢痕等宫颈机能不全,影响生育;宫颈治疗后创面修复需 2~3 个月,期间创面脱痂期排液、出血等,易发生局部感染,甚或出现上行性感染引发盆腔炎。因此已婚未育的患者不易接受。光动力学治疗 CIN 的相关研究尚少,而且无法得到组织标本进行病理诊断,其临床价值有待进一步的临床观察及研究。药物治疗西医注重对 HPV 病毒的抑制与杀灭,目前仍处于研究及试验阶段,疗效待判定,尚未推荐作为常规治疗。

目前不断出现用中医药治疗 CIN 和 HPV 的文

献报道表明,中药制剂治疗该病疗效肯定,治疗方法简单易行。但研究均停留在整体疗效的记录上,组方中的单味中药成分及治疗机理也只是初步得到了解。下一步的研究应利用现代技术进行多靶点、多学科的研究,加强单味药的研究,筛选出疗效确切的药物,为复方研究打好基础。同时增加病例的观察数量,进行大样本的流行病学调查,加强远期疗效的随访与观察。当然随着研究的不断深入,中医中药的治疗手段将会朝更科学的方向发展,也会为更多的人所接受。

参考文献

- [1] 崔恒. 宫颈上皮内瘤样病变的诊断[J]. 中国妇产科临床杂志, 2003, 4(1): 9-121.
- [2] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papilloma virus types associated with cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 518.
- [3] 朗景和. 迎接子宫颈癌预防的全球挑战与机遇[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(3): 129-131.
- [4] 李光荣. 十味间苯三酚阻断宫颈癌发生的临床及实验研究[J]. 中国医药学报, 1995, 10(4): 12-15.
- [5] 王勒渝, 张秀英, 毕振春, 等. 宫颈 I 号栓阻断宫颈癌前病变的病理形态学研究[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(9): 566-569.
- [6] 郑玉兰. 中药锥切疗法治疗宫颈非典型增生附 38 例分析[J]. 航空航天医药, 2000, 11(3): 150-151.
- [7] 韩凤娟, 隋丽华, 张广美. 中医药治疗宫颈上皮内瘤变 30 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(5): 55-56.
- [8] 王嘉莉, 王小云. 冰硼散合血竭粉治疗宫颈上皮内瘤变 26 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(5): 72-73.
- [9] 张国珍, 董尚朴, 邓国兴, 等. 喷涂中药治疗宫颈癌前病变及原位癌 96 例疗效观察[J]. 河北中医, 2006, 28(11): 819-820.
- [10] 郭蒲霞, 赵晓玲. 中药治疗宫颈癌前病变的疗效观察[J]. 北京中医, 1995, (4): 23-24.
- [11] 韩凤娟, 陈惠铮, 姜醒, 等. 儿黄散对宫颈上皮内瘤变小鼠宫颈组织 PCNA、EGFR 和 bcl2 表达的影响[J]. 山东中医杂志, 2006, 25(12): 835-837.
- [12] 张慧娟. 宫颈 HPV 感染与端粒改变及端粒酶激活的研究进展. 现代妇产科进展, 2001, 10(4): 302-303.
- [13] 商宇红, 白丽霞, 魏丽惠. 中药保妇康栓对宫颈癌细胞抑制作用的分子机理研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2003, 4(5): 336-338.
- [14] 王菁鹏, 林青. 姜黄素诱导宫颈癌 HeLa 细胞凋亡及其机制的研究[J]. 华夏医学, 2006, 19(4): 623-625.
- [15] 周永芹, 韩莉. 蜈蚣提取物对宫颈癌 Caski 细胞增殖的抑制效应[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(34): 6 805-6 807.
- [16] 金哲, 李云波. 清毒栓血清药理对宫颈癌 SiHa 细胞 P53 基因调控作用的研究[J]. 天津中医药, 2007, 24(1): 47-49.
- [17] 李云波, 金哲. 清毒栓含药血清对宫颈癌 SiHa 细胞 MDM2 基因的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(2): 147-150.
- [18] 刘刚英. 保妇康栓治疗 HPV 感染及 CIN I 的临床观察[J]. 中原医刊, 2007, 34(15): 86-87.
- [19] 林传远, 杨丹静, 施胎, 等. 柴胡解毒汤治疗女性生殖道人乳头瘤病毒感染疗效观察[J]. 2008, 17(16): 2 472-2 473.
- [20] 金哲, 宋爱武, 李仁杰. 清毒栓治疗宫颈人乳头瘤病毒感染的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(10): 735-737.

(收稿日期: 2008-08-05 责任编辑: 李丛)