

# 基于“阴阳平衡”与自噬的微观联系探讨 HPV感染的中医药防治

许欢<sup>1</sup> 白俊<sup>2</sup> 王露<sup>1</sup> 荆海云<sup>1</sup> 周瑞<sup>2</sup> 陈梅<sup>2</sup>

(1.陕西中医药大学,陕西咸阳712000; 2.陕西中医药大学附属医院,陕西咸阳712000)

**摘要** 高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染是宫颈癌发生发展的关键因素。HPV持续感染可能是由于机体阴阳失衡所致,阴阳平衡维持机体稳态的中医观念与自噬维持机体物质代谢的微观平衡是一致的。自噬是建立在局部基础上的整体稳态调节,调控自噬可降低HPV感染率。运用中医药调节阴阳平衡、调控自噬是治疗HPV感染的重要法则。

**关键词** 阴阳平衡;自噬;HPV感染;正气虚弱;中医药疗法

**中图分类号** R273.733 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2019)06-0012-03

**基金项目** 国家自然科学基金项目(81803946);咸阳市二〇一七科学技术研究计划项目(2017k02-75)

宫颈癌为妇科三大恶性肿瘤之一,发病趋势呈年轻化<sup>[1]</sup>。HR-HPV持续感染是宫颈癌发生发展的必要条件<sup>[2-4]</sup>。自噬是溶酶体处理自身组分的过程,其功能为:(1)维持物质代谢平衡及胞内环境稳定;(2)清除废物、重建细胞结构<sup>[5]</sup>。许多学者观察到,自噬在HPV感染中扮演着关键角色<sup>[6-8]</sup>。自噬可调节细胞内环境,使其处于稳态;同时,稳定的内环境又使自噬维持在平衡状态,这与中医学“阴阳平衡”理论不谋而合。

## 1 “阴阳平衡”与自噬的微观联系

“阴阳平衡”是指阴阳在斗争中势均力敌,即阴阳相对稳定。一旦平衡被打破,机体则有发病的可能性。自噬是溶酶体降解自身组分以维持胞内生理活动及稳态的代谢过程。这种降解既可清除胞内异常组分,又可在营养匮乏时进行“自给自足”<sup>[9]</sup>。近年来,越来越多学者将自噬与中医学相联系<sup>[10]</sup>,认为自噬是探索中医药微观机制的新领域<sup>[11]</sup>。自噬的物质代谢过程主要以阴阳互根互用、消长平衡等方式进行。自噬过程是阴阳平衡的微观体现。细胞应对内外环境刺激时需补充精微物质(属阴),其过程需消耗能量(属阳);产生的精微物质进入三羧酸循环转换为各种能量被利用。产生能量的同时,精微物质随之消耗。前者体现阴长阳消,后者体现阳长阴消,自噬就是在阴阳消长过程中维持着机体微观的平衡<sup>[12]</sup>。丁莉等<sup>[13]</sup>将自噬的网络调控总

体分为负性(属阴)、正性(属阳),正常情况下机体自噬如常是由于该调控系统处于“阴阳平衡”状态;当机体出现异常,如稳态改变或外界刺激时自噬即刻被诱导,阴阳平衡机制激活,细胞利用自噬清除胞内损伤的细胞器,在此过程中若自噬功能减退(阳虚),便会导致毒性物质(阴邪)的积聚,自噬活动过盛(阳盛)则损伤细胞,与阴阳偏盛、偏衰原则一致。自噬调节内环境使其处于稳态,则机体阴阳平衡;同时,稳定的内环境使自噬维持在平衡状态。

## 2 “阴阳平衡”、自噬与HPV感染的相关性

**2.1 “阴阳平衡”与HPV感染的相关性** HPV是一种嗜上皮性病毒,具有高度特异性,其中高危型与CIN及癌症的发生密切相关<sup>[4]</sup>。目前HPV分为100多种亚型,发现导致宫颈癌的HR-HPV有14种<sup>[15]</sup>。统计资料显示:99.8%的宫颈癌患者中检测到HPV-DNA<sup>[16]</sup>。中医学并无与HPV感染相对应的病名,据其带下量多、色黄腥臭、阴道瘙痒等临床表现可归属于“带下病”范畴。其病因主要有外感湿热邪毒、内伤七情、饮食失调、房劳多产等,这些病因作用于机体,引起脏腑功能失调,气血失和,冲任损伤,带脉失约,导致湿热、痰湿、瘀毒侵袭胞宫子门。由此推断,HPV感染可能是机体阴阳失衡所致。《黄帝内经》云:“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚。”机体正气虚弱、阴阳失衡时增加了HPV的易感性;HPV感染易伤正气,进一步导致阴阳失衡。

2.2 自噬与HPV感染的相关性 为了阐明HPV感染和自噬的关系, WANG等<sup>[17]</sup>通过实验显示, HPV感染可抑制Beclin-1及LC3的表达。研究发现沉默HPV-16的相关基因可增强自噬, 以削弱HPV感染细胞的能力。此外, 三磷酸腺苷酶家族蛋白3A (ATAD3A) 是一种抗自噬因子, ATAD3A高表达从而抑制自噬可能与HR-HPV持续感染有关<sup>[18]</sup>。其他学者利用HPV16假病毒颗粒感染HaCat细胞系, 探索HPV致癌的分子信号通路, 发现HPV16感染可以活化磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路, mTOR的活化抑制自噬, 此外分别对比加入不同试剂各组HPV16的感染率, 结果显示自噬诱导组感染率显著降低<sup>[19]</sup>。由此推测, 自噬抑制HPV感染, 自噬受损促进HPV感染。换言之, HPV感染会抑制自噬, 自噬水平提高可能会降低HPV感染率。

### 3 中医药防治HPV感染

目前, 针对自噬治疗HPV感染已成为研究热点, 西医多使用干扰素类制剂, 但治疗周期长, 毒副作用大且目前尚未有明确证据表明其能否彻底清除HPV<sup>[20]</sup>。近年来, 中药抗病毒机制的研究取得较大进展, 研究发现中医药干预具有调节自噬的作用<sup>[21]</sup>, 同时发现多种中药在治疗宫颈HPV感染方面疗效显著, 其中包括中药复方、单药及中药有效成分, 如芪苓方、地龙、姜黄素、冬凌草甲素等<sup>[22-25]</sup>。

3.1 病证结合, 调整阴阳 王履曰: “阴阳之在人, 均则宁, 偏则病……盛则过矣, 虚则不及矣。”自噬太过则细胞组分过度降解引起阴阳偏衰; 自噬不足则代谢产物堆积引起阴阳偏盛。即疾病发生发展的根本原因在于人体机能的太过与不及<sup>[26]</sup>, 调节这种太过与不及需病证结合、辨证论治、审别虚实, 促进或抑制自噬, 从而使阴阳趋于平衡。中医药从整体观入手, 根据患者症状、体征辨证施治、对症下药。HPV持续感染时通过提高正气, 增强机体对环境的适应能力, 维持阴阳平衡, 可有效清除HPV。

3.2 扶正祛邪, 平衡阴阳 中医药在防治HPV感染中扶正祛邪的论治思路贯穿始末。《素问·至真要大论》以“谨察阴阳所在而调之, 以平为期”为治疗大法。中药包含的多种成分, 彼此可能相互协同或抑制, 根据机体不同状态, 做出调节性影响, 正虚者固其本, 邪盛者祛其邪, 使阴阳处于动态平衡。阴阳平衡法实际上是对辨证与辨病结合、扶正与祛邪结合等治则的概括。针对HPV感染的病机结合全身症状, 疏肝健脾、助阳益肾以扶正, 清热利湿、活血化瘀解毒

以祛邪, 共奏平衡阴阳之效。

综上所述, 有关通过中药对自噬的调控而治疗HPV感染的研究日益增多, 研究成果显示调整阴阳使机体处于动态平衡与自噬有着相似作用, 对于HPV感染的治疗具有一定优势, 但仍缺乏阐明中药调控自噬通路的作用机制研究。在日后的研究中, 可以建立HPV感染动物或细胞模型, 通过中药干预细胞自噬信号通路, 不仅可以进一步阐释中医药作用机制, 而且为新药开发及靶向治疗提供科学依据。

### 4 病案举隅

赵某, 女, 35岁。2018年9月12日初诊。

主诉: HPV持续感染7月余。现病史: 患者7月前体检: HPV (52型) 阳性, 未予治疗。1月前复查HPV (52、53型) 阳性; TCT: ASCUS; 后查阴道镜示: 慢性宫颈炎。妇科B超未见明显异常。生育史: 2-0-2-2; 月经史: 平素月经规律, 6/27~31d, 量少。LMP: 2018-09-07, 量少色暗红, 血块 (+)。就诊时为月经周期第6天, 带下呈褐色。平素带下量多, 色黄质稠, 有异味, 外阴瘙痒。口苦黏腻, 疲乏无力, 食纳可, 小便黄, 大便稀, 一日一行。舌红、苔黄腻, 脉弦。中医诊断: 带下病 (湿热下注); 西医诊断: HPV感染。处方:

党参20g, 黄芪24g, 赤芍15g, 黄柏10g, 重楼9g, 鸡冠花15g, 红藤15g, 白花蛇舌草12g, 车前子15g, 泽泻15g, 土茯苓20g, 炙甘草6g。14剂。每日1剂, 水煎服。

2018年9月26日二诊: 月经周期第20天。自诉带下量较前减少, 查阴道微生态 (-)。处方: 党参20g, 黄芪24g, 当归10g, 柴胡12g, 续断15g, 枳壳10g, 杜仲15g, 赤芍15g, 黄柏10g, 重楼9g, 鸡冠花15g, 红藤15g, 白花蛇舌草12g, 车前子15g, 泽泻15g, 土茯苓20g, 焦山楂15g, 焦神曲15g, 焦麦芽15g, 炙甘草6g。服7剂后月经来潮, 经期停药。经净后2天复诊。

2018年11月2日三诊: 自诉带下量减少, 无瘙痒, 无疲乏, 查HPV (-), TCT: 未见明显异常细胞。嘱患者半年后复查HPV、TCT。

按语: 本病属HPV感染, 中医诊断: 带下病, 症见“带下量多, 色黄质稠, 有异味, 外阴瘙痒。口苦黏腻, 疲乏无力”, 结合舌脉, 辨证为湿热下注, 脾肾两虚。故以清热利湿、扶正祛邪为治疗大法。方中赤芍、黄柏、重楼、鸡冠花、红藤、车前子、泽泻、土茯苓、白花蛇舌草、甘草清热利湿解毒, 党参、黄芪、当

归、柴胡、续断、枳壳、杜仲佐以焦三仙健脾益气、补肾填精。诸药配伍，祛邪的同时顾护自身正气，通过充盈正气而祛邪，使机体阴阳平衡，从而缓解症状，最终达到治疗疾病的目的。

## 参考文献

[1] PLUMMER M, DEMARTEL C, VIGNAT J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis[J]. *The Lancet Global Health*, 2016, 4 (9): e609.

[2] ROSITCH A F, SOETERS H M, OFFUTT-POWELL T N, et al. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia: A systematic review[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132 (3): 767.

[3] VINTERMYR O K, IVERSEN O, THORESEN S, et al. Recurrent high-grade cervical lesion after primary conization is associated with persistent human papillomavirus infection in Norway[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133 (2): 159.

[4] SCHIFFMAN M, DOORBAR J, WENTZENSEN N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16086.

[5] YIN Z Y, PASCUAL C, KLIONSKY D J. Autophagy: machinery and regulation[J]. *Microb Cell*, 2016, 3 (12): 588.

[6] 王宇娟, 霍俊玲, 李婧, 等. 宫颈癌中HPV16 E6蛋白诱导内质网应激-自噬反应的研究[J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41 (6): 658.

[7] 付广红, 龚丹, 万佳. 人乳头瘤病毒16 E5 (HPV16 E5) 蛋白抑制角质形成细胞生长因子诱导的细胞自噬[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32 (11): 1517.

[8] 李鹏飞. HPV38 E6/E7对角质形成细胞自噬的影响及机制探讨[D]. 西安: 第四军医大学, 2014.

[9] 王懿峥, 陈扬, 俞立. 自噬的前世今生[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34 (3): 229.

[10] 靖林林, 龚先玲, 孙学刚. 自噬的中医属性及其在人体衰老和肿瘤发病中的意义[J]. *中医杂志*, 2014, 55 (22): 1891.

[11] 刘杰民, 纪云西, 蒋历, 等. 细胞自噬是探索中医药微观机制的新思路[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24 (2): 425.

[12] 黄丽琼, 黄贵华, 纪云西, 等. 细胞自噬与中医“阴阳”及“气”理论相关性探讨[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41 (6): 1147.

[13] 丁莉, 潘怡宏, 游秋云, 等. “阴阳平衡”理论与现代难治性疾病防治思路的关系探析[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26 (1): 163.

[14] 项福英, 蒋学祿. 宫颈HPV感染的中医药治疗现状[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2013, 23 (3): 245.

[15] CHOI Y J, PARK J S. Clinical significance of human papillomavirus genotyping[J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27

(2): e21.

[16] BARTOŠÍK M, HRSTKA R, JIRÁKOVÁ L. Human papillomavirus—role in cervical carcinogenesis and methods of detection[J]. *Klin Onkol*, 2018, 31 (2): 89.

[17] WANG H Y, YANG G F, HUANG Y H, et al. Reduced expression of autophagy markers correlates with high-risk human papillomavirus infection in human cervical squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8 (4): 1492.

[18] CHEN T C, HUNG Y C, LIN T Y, et al. Human papillomavirus infection and expression of ATPase family AAA domain containing 3A, a novel anti-autophagy factor, in uterine cervical cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28 (5): 689.

[19] SURVILADZE Z, STERK R T, DEHARO S A, et al. Cellular entry of human papillomavirus type 16 involves activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR pathway and inhibition of autophagy[J]. *J Virol*, 2013, 87 (5): 2508.

[20] 潘雪. 中医药治疗宫颈HPV感染的Meta分析及活血解毒燥湿法的临床疗效研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.

[21] 李淑娟, 阙华发. 自噬与创面修复中医药干预研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23 (1): 148.

[22] 刘桂兰, 赵铭宇, 王芳芳, 等. 芪苓方治疗宫颈上皮内瘤样病变的临床观察[J]. *中国中医药科技*, 2015, 22 (2): 188.

[23] 刘文雅, 王曙东. 地龙药理作用研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33 (2): 282.

[24] 张海燕. 姜黄素抗宫颈癌作用及其机制的实验研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.

[25] 宗文静, 张华敏, 唐丹丽. 中医药对细胞自噬认识及实验研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20 (11): 1593.

[26] 黄贵华, 纪云西, 吴大力, 等. 细胞自噬与中医气虚痰瘀关系探讨[J]. *中医杂志*, 2011, 52 (20): 1717.

第一作者: 许欢 (1995—), 女, 硕士研究生, 中医妇科学专业。

通讯作者: 陈梅, 医学硕士, 副教授, 硕士研究生导师。mmchen2009@126.com

收稿日期: 2018-12-17

编辑: 傅如海

