

- [6] 左文宝, 王 荣, 杨建宏, 等. 补青颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1737-1740.
- [7] 那溪元, 刘 毅, 殷明阳, 等. 麻杏止咳平喘颗粒剂成型工艺研究[J]. 中草药, 2016, 47(5): 767-770.
- [8] 徐英辉, 申 茹, 郭玉岩. 忍冬藤胶囊的制备及其质量标准[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1790-1794.
- [9] 蔡 霈, 肖作奇, 王哲明, 等. 盆炎灵颗粒剂成型工艺及辅料筛选的研究[J]. 解放军药学报, 2018, 34(2): 131-133.
- [10] 李俊萍, 张 爽, 王谦博, 等. 基于 G1-熵权法和正交设计多指标优化刺五加提取工艺[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(7): 871-876.
- [11] 王继龙, 魏舒畅, 刘永琦, 等. 基于 G1-熵权法和正交设计优选黄芪百合颗粒的提取纯化工艺[J]. 中草药, 2018, 49(3): 596-603.
- [12] 沈丹丹, 顾志荣, 马天翔, 等. 扶正救肺颗粒成型工艺的均匀设计优选[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1122-1124.
- [13] 李 茜, 黄 莹, 李 伟. 丹苓颗粒的成型工艺[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5193-5195.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 556.

宫颈炎伴高危型 HPV 感染的藏医证型与用药规律

娘毛才¹, 李先加^{2*}

(1. 青海省藏医院, 青海 西宁 810007; 2. 青海大学藏医学院, 青海 西宁 810016)

摘要: 目的 考察宫颈炎伴高危型 HPV 感染的藏医证型与用药规律, 为藏医临床诊疗提供参考。方法 收集相关医案 196 例, 应用中医药传承计算平台 V3.0 统计软件中的“数据分析”功能, 分析不同证型症状、方剂、组方频次、关联规则等。结果 2 种证型的高危型 HPV 感染亚型分布无显著差异。藏药方剂频次中, 四味藏木香汤散 (169 次)、三十五味沉香丸 (159 次)、十味豆蔻丸 (103 次) 最高。设定支持度为 60% 时, 三十五味沉香丸、四味藏木香汤散的关联最高; 支持度为 20% 时, 血热型以白带恶臭、下腹灼痛等热性症状的关联最高, 风寒型以下腹胀痛、白带清稀等寒性症状的关联最高。在通用方剂基础上, 与血热型关联最高的方剂为五味麝香丸、八味小檗皮散等具有清热解毒和抑制 HPV 病毒载量类方剂, 而与风寒型关联最高的方剂为日轮散卡茨尖、十味豆蔻丸等具有暖宫养肾和改善免疫防御功能类方剂。结论 宫颈炎伴高危型 HPV 感染在藏医诊疗中可分为血热型、风寒型, 总体用药规律为平隆补益、清热解毒、排泄病邪, 体现了藏医“聚-清-排”及“温者治寒、凉者治热”的治疗原则。其中, 治疗血热型以清热解毒为主, 治疗风寒型以暖宫养肾为主。

关键词: 宫颈炎; 高危型 HPV 感染; 藏医证型; 用药规律

中图分类号: R287

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)08-2164-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.035

宫颈炎是育龄期女性最常见的疾病, 容易反复发作, 相关病原菌有支原体、衣原体、HPV 病毒等, 其类型不同, 累及宫颈组织的深浅也有所差异。高危型 HPV 病毒持续感染和宫颈炎症的刺激, 将导致宫颈癌变的发展, 研究表明, 95% 宫颈癌与其有关^[1-2]。2019 年世界卫生组织指出, 宫颈癌是全世界妇女第四常见癌症, 占有因癌症死亡妇女的 7.5%, 几乎均由 HPV 感染导致^[3], 故防治 HPV 感染导致的宫颈炎是预防宫颈癌变的关键。

目前, 西医对宫颈 HPV 感染的治疗尚无特效药, 虽然

干扰素、局部手术、物理疗法可减轻症状, 但能否彻底清除尚不明确^[4]。藏医学中宫颈炎属于女性生殖系统疾病, 病原体大部分属于子宫虫病, 尽管对于 HPV 感染的藏医现代研究不多, 文献报道少, 但临床上治疗宫颈炎伴 HPV 感染有很大的潜力和优势。根据病毒发病特点及临床症状, 宫颈炎伴 HPV 感染属于“疫毒”范畴, 本研究基于藏医寒热学理论, 采用临床诊疗数据挖掘技术归纳分析藏医症候、证型分布与用药规律, 以期对相关临床诊治提供思路。

收稿日期: 2020-10-30

基金项目: 青海省科技重大专项-重点藏药品种有效性研究与安全性评价 (2020-SF-A3-2); 青海省风湿病临床研究中心 (2018-SF-L1);

作者简介: 娘毛才 (1979—), 女 (藏族), 博士, 主任医师, 从事藏医核心理论与临床诊治研究。Tel: 13709729830, E-mail: 932385640@qq.com

* **通信作者:** 李先加 (1966—), 男 (藏族), 教授, 博士生导师, 从事藏医医师文献与核心理论研究。Tel: 13519704078, E-mail: lxgyal@sina.com

1 资料与方法

1.1 病例来源 2019年5月25日至2020年5月10日，在青海省藏医院妇科住院病历中收集196例宫颈炎伴高危型HPV感染患者的四诊表象及相关信息，年龄18~74岁，平均年龄(38.43±10.25)岁。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医 参照《中华妇产科学》^[1]，①白带增多，呈黏液、脓性或夹有血丝，或性交后出血，可伴有腰酸及下腹部不适等症状；宫颈充血、水肿、触之易出血；液基薄层细胞检测(TCT)结果为炎症；②参照《宫颈病变三阶梯诊断技术》^[5]制定HR-HPV感染诊断标准。采用荧光PCR分型检测宫颈细胞中人乳头瘤病毒，其中16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、82中任意一型为阳性即可诊断为HR-HPV感染。

1.2.2 藏医 参照藏医《四部医典》^[6]，①血热型，主症白带增多、色黄或恶臭、夹血丝或呈脓性，下腹灼痛，次症脉象紧细、尿色红黄、外阴瘙痒、背痛；②风寒型，主症白带清稀、无异味；下腹胀痛，腰骶冷痛；次症情志抑郁，脉象空弛或粗空，尿象白色或青色，头骨发凉，机体肿胀，肌肉内疼痛。患者具备2项主症、2项次症即可确诊。

1.3 纳入标准 ①宫颈液基细胞学检测符合宫颈炎诊断标

准；②宫颈人乳头瘤病毒检测符合高危型HPV感染亚型分类；③符合藏医妇科“血热型”“风寒型”标准；④年龄18~75岁。

1.4 排除标准 ①不符合“1.3”项下纳入标准；②妊娠或哺乳期妇女；③合并严重心血管、肝、肾、造血系统疾病；④不愿服用藏药方剂。

1.5 方法 在青海省藏医院妇科中收集符合纳入标准的医案196例，将其形成数据后输入Excel软件中，由3名具有副主任医师以上资格的藏医妇科专家对证型进行判断。应用中医药传承计算平台V3.0统计软件中的“数据分析”功能，点击“症状分析”“方剂分析”，软件自动统计症状、方剂、组方频次及关联规则，并进行分析(包括频次、提取核心组合、网络化展示等)。

2 结果

2.1 证型分布及方剂频次 根据196例医案的四诊表象，结合藏医寒热学理论，发现血热型占63.8%，风寒型占36.2%；高危型HPV感染最高的亚型依次为HPV16、52、31、58型等，2种证型HPV感染亚型分布无显著差异，见图1；总症状频次最高为白带恶臭、下腹灼疼、脉象紧细等，见表1。设定支持度为60%，置信度为90%，其中用药频率28次以上的方剂为四味藏木香汤散、三十五味沉香丸、十味豆蔻丸等，见表2、图2。

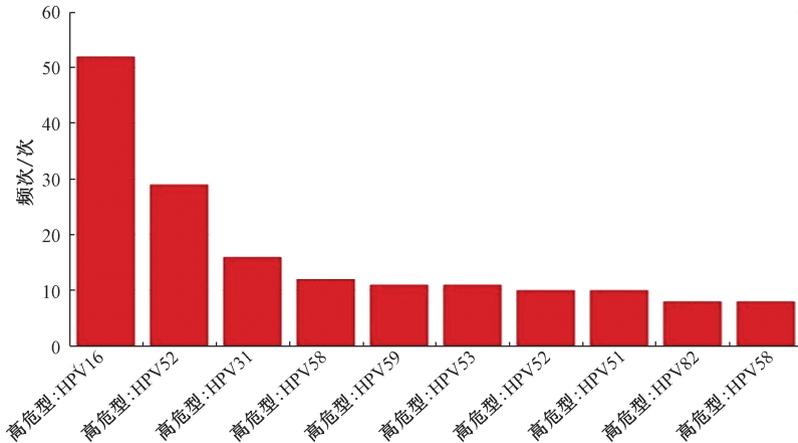


图1 宫颈炎伴高危型HPV感染分布

表1 宫颈炎伴高危型HPV感染藏医症候分布及频次

序号	症状	频次/次	序号	症状	频次/次
1	白带恶臭	111	9	头痛	85
2	下腹灼痛	108	10	外阴瘙痒	80
3	脉象紧细	99	11	腰骶疼痛	79
4	舌苔薄	98	12	背痛	71
5	尿色红黄	96	13	舌苔厚	69
6	尿频	93	14	浑悬物厚-尿诊	67
7	舌红	88	15	尿路灼痛	54
8	白带增多	86	16	情志抑郁	50

表2 治疗宫颈炎伴高危型HPV感染方剂的频次、剂量、服用方法

方剂	频次/次	剂量/g	服用时间	用药方法
四味藏木香汤散	169	3	19:00~20:00	水煎口服
三十五味沉香丸	158	1	19:00~20:00	温水口服
十味豆蔻丸	103	1.2	8:00~9:00	温水口服
五味麝香丸	99	0.75	12:00~1:00	温水口服
日轮散卡茨尖	97	2	15:30~16:30	温水口服
五味金色丸	55	1	12:00~1:00	温水口服
二十五味鬼臼丸	53	1.3	8:00~9:00	温水口服
八味獐牙菜丸	45	1	12:00~1:00	温水口服
八味小檗皮散	43	2	15:30~16:30	温水口服
仁青常觉	28	1	5:00~6:00	晚上泡粒，次日服用

2.2 不同证型症候分布及方剂规律分析

2.2.1 血热型 当置信度为90%，支持度为20%时，血热型(包括症状、脉象等)症状组合以白带恶臭伴下腹灼痛

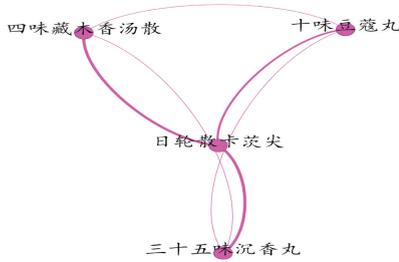


图2 治疗宫颈炎伴高危型 HPV 感染方剂关联规则网络

和白带恶臭伴脉象紧细的关联性最高；在总方剂基础上，五味麝香丸与四味藏木香汤散、五味麝香丸与三十五味沉香丸、五味麝香丸与十味豆蔻丸、五味麝香丸与八味小檗皮散的联用率最高，见表3、图3。

2.2.2 风寒型 当置信度为90%，支持度为20%时，频次最高的组合为情志抑郁伴下腹胀痛、情志抑郁伴腰骶冷痛，表明这些症状的关联性最高，见表4。在通用方剂基础上，治疗风寒型方剂的高频次方剂组合依次为四味藏木香汤散与三十五味沉香丸、日轮散卡茨尖与四味藏木香汤散、日轮散与三十五味沉香丸等，见图4。

表3 血热型症状/方剂核心组合关联规则

序号	症状组合	频次/次	序号	方剂关联规则	频次/次
1	白带恶臭,下腹灼痛	95	1	四味藏木香汤散,三十五味沉香丸	87
2	白带恶臭,脉象紧细	79	2	四味藏木香汤散,十味豆蔻丸	57
3	下腹灼痛,脉象紧细	76	3	四味藏木香汤散,五味麝香丸	57
4	白带恶臭,白带增多	74	4	三十五味沉香丸,五味麝香丸	53
5	下腹灼痛,头痛	70	5	四味藏木香汤散,三十五味沉香丸,十味豆蔻丸	51
6	白带恶臭,头痛	69	6	三十五味沉香丸,十味豆蔻丸	51
7	下腹灼痛,白带增多	69	7	四味藏木香汤散,三十五味沉香丸,五味麝香丸	50
8	白带恶臭,下腹灼痛,脉象紧细	67	8	五味麝香丸,十味豆蔻丸	35
9	白带恶臭,外阴瘙痒	64	9	五味麝香丸,八味小檗皮散	35
10	白带恶臭,下腹灼痛,白带增多	64	10	三十五味沉香丸,八味小檗皮散	35

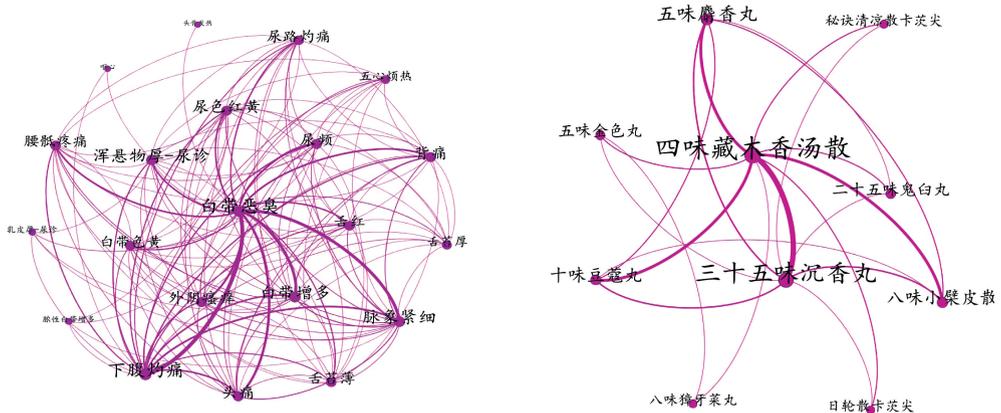


图3 血热型宫颈炎伴高危型 HPV 感染症状组合、方剂关联规则

表4 风寒型症状组合/方剂联合用药关联规则

序号	症状组合	频次/次	序号	方剂关联规则	频次/次
1	情志抑郁,下腹胀痛	31	1	四味藏木香汤散,三十五味沉香丸	61
2	情志抑郁,腰骶冷痛	29	2	日轮散卡茨尖,四味藏木香汤散	60
3	情志抑郁,舌苔薄	26	3	日轮散卡茨尖,三十五味沉香丸	59
4	下腹胀痛,白带清稀	25	4	日轮散卡茨尖,四味藏木香汤散,三十五味沉香丸	58
5	情志抑郁,手指发麻	24	5	日轮散卡茨尖,十味豆蔻丸	41
6	情志抑郁,白带清稀	23	6	四味藏木香汤散,十味豆蔻丸	39
7	下腹胀痛,舌苔薄	22	7	日轮散卡茨尖,四味藏木香汤散,十味豆蔻丸	38
8	下腹胀痛,大腿内侧坠疼	21	8	三十五味沉香丸,十味豆蔻丸	38
9	腰骶冷痛,白带清稀	21	9	日轮散卡茨尖,三十五味沉香丸,十味豆蔻丸	38
10	腰骶冷痛,大腿内侧坠疼	20	10	日轮散卡茨尖,四味藏木香汤散,三十五味沉香丸,十味豆蔻丸	37

2.2.3 组方药物用药规律 藏药方剂剔除重复者后得到100首方剂，由294味药物配伍而成，其中诃子、红花、木香、余甘子频次最高，诃子累积频次最高，见表5。当支

持度为15%，置信度为90%时，诃子与木香、诃子与余甘子、余甘子与毛诃子关联最密切，诃子与木香累积频次最高，见图5。

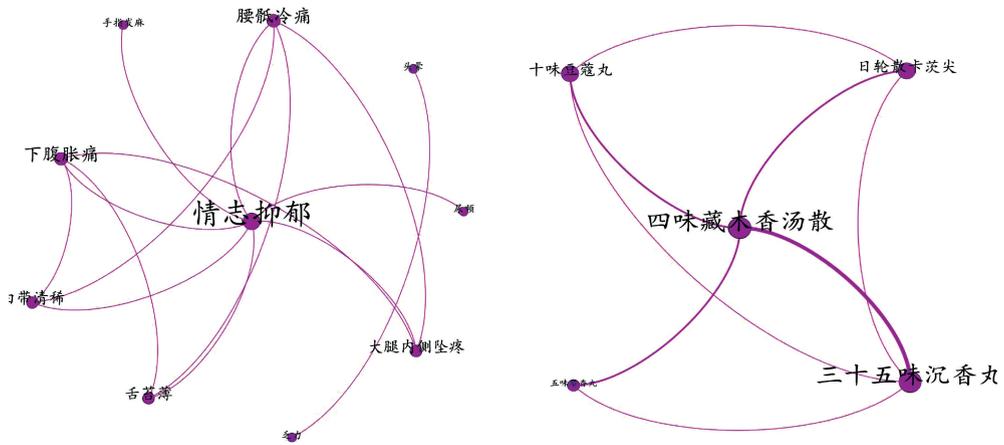


图4 风寒型宫颈炎伴高危型 HPV 感染症状组合、方剂关联规则网络

表5 组方药物及核心组合关联规则

序号	药物	频次/次	累积频次/次	序号	药物关联规则	频次/次	累积频次/次
1	诃子	48	688	1	诃子,木香	25	340
2	红花	45	479	2	诃子,余甘子	24	322
3	木香	33	348	3	余甘子,毛诃子	20	233
4	余甘子	32	350	4	余甘子,木香	20	329
5	肉豆蔻	25	427	5	诃子,麝香	19	362
6	豆蔻	25	344	6	诃子,余甘子,毛诃子	19	216
7	鸭嘴花	25	345	7	余甘子,鸭嘴花	19	305
8	麝香	24	523	8	诃子,毛诃子	19	232
9	毛诃子	21	327	9	诃子,豆蔻	18	314
10	丁香	21	242	10	诃子,肉豆蔻	18	401

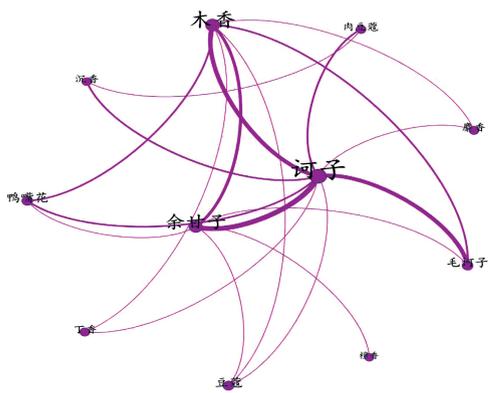


图5 宫颈炎伴高危型 HPV 感染组方用药规律网络

3 讨论

本研究根据宫颈炎伴高危型 HPV 感染的临床症状特征,将证型归为 2 种类型,其中血热型病例占 63.8%,是由血和赤巴的热、锐等属性相搏引起宫颈黏膜损伤,导致局部出血、红肿、白带显脓性或恶臭、脉象紧细、尿液红黄等典型的热性症状;风寒型病例占 36.2%,是由隆和培根偏盛或偏衰使局部“三火”败损而致,培根的粘性剧增使微管堵塞,微循环紊乱,引起局部坚硬肥大、下腹冷痛、白带清稀无味、畏寒喜暖等表现出典型的寒性症状^[7-8],不同证型的四诊表象具有一定差异,印证了理论与临床的相符性。但因患者年龄及体质、HPV 感染持续时间、自身免

疫功能等因素,所表现的症状轻重有差异。

在方剂联用规律中,四味藏木香汤散、三十五味沉香丸、十味豆蔻丸等为上述 2 种证型的通用方剂。其中,四味藏木香汤散为汤剂,因汤剂容易被血管壁、皮肤黏膜等吸收,起效较快,可促使疾病成熟^[9],主治血、隆相搏引起虚热证和混合性传染病^[10],防治 HPV 感染引起的炎症扩散至宫颈之外的部位;三十五味沉香丸中君药沉香、檀香性重、凉,主治隆的轻性和赤巴的热性,臣药余甘子、兔耳草性凉,主治赤巴的热性,铁棒锤、麝香性寒,主治疫毒,全方共奏平隆治热、清热解毒功效^[10],具有明显的镇痛、抗炎作用^[11],符合藏药传统用药依据;十味豆蔻丸中豆蔻、荜芩、光明盐显温和锐性,主治培根的寒、黏性,能使微管疏通,具有排邪养肾、疏通微管等作用^[12]。

藏医治疗宫颈炎伴高危型 HPV 的用药规律以汇集病邪、排邪养肾,养隆补益,阻断疾病扩散和防治恶变为根本,体现了肾-内外生殖器相关理论特征、治隆及“聚-清-排”治法的临床实践特征^[13-14],但在通用方剂的基础上,不同证型的用药规律具有一定差异。治血热型主要方剂五味麝香丸与四味藏木香汤散、十味豆蔻丸、三十五味沉香丸等通用方剂、八味小檗皮散的联用为主,其中,五味麝香丸为清热、除疫解毒的常用藏药,临床上与其他方剂联合用药的范围较广,具有抗炎、镇痛作用,对细菌、病毒引起的炎症有良好的抑制作用^[15],联合用药后可不同程度

地汇集和排泻病邪,抑制病毒,降低病毒载量,同时与八味小檗皮散联用后,使方中麝香剂量增加,具有清热解毒、降低病毒载量^[16]的作用;八味小檗皮散中小檗皮中药根碱具有明显的抗菌、抗炎作用^[17]。总之,用药规律更突出了藏医“聚-清-排”治法中的“清”及“温者凉治”的治疗原则。

风寒型中日轮散卡茨尖分别与3种通用方剂的联合用药为主,其中日轮散中君药石榴、桂皮具温、锐性,主治培根的粘和寒性,通过疏通微管,促进新陈代谢,进而起到暖宫养肾、改善局部微循环、提高免疫^[9]和抑制病毒侵袭等作用,与三十五味沉香丸联用可抑制病毒载量,与十味豆蔻丸联用会使豆蔻、冬葵的药量增加,增强暖宫养肾、排邪等作用,在“聚-清-排”治法中突出了“排”及“寒者温治”的治疗原则。

在以上方剂联用中,四味藏木香汤散与三十五味沉香丸、五味麝香丸与八味小檗皮散、五味麝香丸与十味豆蔻丸、五味麝香丸与日轮散联合应用早在藏医经典著作中就有明确记载^[18],印证了藏医传统临床用药的合理性和先进性,可不同程度地抑制宫颈病变,体现了藏医“未病先防、有病则治^[19]”的用药规律。

分析组方用药规律发现,诃子、红花、木香、余甘子、肉豆蔻、豆蔻等为核心药物,根据藏医药效学理论可将其分为三种类型,即木香、肉豆蔻为温补养隆类,肉豆蔻、豆蔻为驱寒暖宫类,诃子、麝香为清热解毒类药^[20],分别是妇科常用3种通用方剂、日轮散卡茨尖等方剂的核心药物,体现了藏医治疗宫颈炎伴高危型HPV的组方特征及“聚—清—排”的治疗原则。

综上所述,在通用治法的基础上不同证型的用药规律具有一定的差异性,血热型以清热解毒、抑制HPV病毒感染、降低病毒载量类方剂为主,在“聚-清-排”治疗模式中突出“清”的用药规律;风寒型以暖宫养肾、调节免疫防御、减少HPV病毒感染机会的方剂为主,更突出“排”的用药规律。2种证型的联系在于均由未能有效代谢精华和糟粕的月经所致,通用治疗方式以治“隆”及“聚-清-排”为主;区别在于寒、热疾病性质及对应的临床症状和治疗方式均存在差异,印证了“清热凉血,温宫益火,通用则为温补^[21]”治疗原则。

目前,宫颈HPV感染以重组人干扰素 $\alpha 2b$ 应用较多,但疗效有限^[22]。本研究为预防宫颈病变提供了指导,展现了藏医对本病标本兼治、防治并重的用药规律,具有一定的推广应用价值。

致谢:感谢青海大学藏医学院2018级博士研究生仁增加同学协助分析数据、修改论文,感谢青海大学藏医学院李啟恩教授协助修改论文,感谢2017级本科班扎西卓玛等几位同学参与协助整理数据、藏汉翻译工作。

参考文献:

[1] 曹泽毅,丁宗一,丁晓萍,等.中华妇产科学(中)[M].北京:人民卫生出版社,2017:1210-1234.

[2] 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.

[3] World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer[R]. 2020. [https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(HPV\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(HPV)-and-cervical-cancer).

[4] 任爱玲,周丽,指导,等.中药防治宫颈癌及宫颈HPV感染的研究进展[J].湖南中医杂志,2018,34(1):175-177.

[5] 郑英.宫颈病变三阶梯诊断技术[M].郑州:河南科学技术出版社,2011:11-13.

[6] 宇妥·元丹贡布.四部医典(藏文)[M].拉萨:西藏人民出版社,1993:375-376.

[7] 土旦次仁.藏医百科全书(藏文)[M].上海:上海科学技术出版社,1999:280-282.

[8] 强巴卓嘎,明吉措姆,多杰仁青,等.藏医妇科学(藏文)[M].北京:民族出版社,2011:26-28.

[9] 旦科,才布扎,多杰,等.藏药方剂学(藏文)[M].北京:民族出版社,2010:8-28.

[10] 童丽,袁冬平,热增才旦,等.四味藏木香汤散理论与民族医药思维体系[J].中华中医药杂志,2016,31(6):2072-2074.

[11] 宋和勇,薛婷,祁青云.三十五味沉香丸抗炎镇痛实验研究[J].青海医药杂志,2011,41(8):80-81.

[12] 叶丹才让,旦科,李先加.藏药配方剂(藏文)[M].海南藏族自治州:海南州印刷厂,1996:143.

[13] 和尚马哈亚那,比如札那.月王药诊(藏文)[M].北京:民族出版社,1985:9-12.

[14] 拉毛加,多杰才让,罗藏东珠,等.藏医疗毒学(藏文)[M].北京:民族出版社,2011:28-30.

[15] 郑建普,曹永孝,林长征,等.五味麝香丸的抗炎镇痛作用研究[J].中成药,2004,26(11):925-927.

[16] 冉雪梦,王世欣,张立岩,等.清热解毒方体外抗人乳头瘤病毒感染及作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(24):171-176.

[17] 李琪,杜欢,文焕松,等.藏族药小檗皮中6种成分的含量测定及不同品种比较研究[J].中国中药杂志,2019,44(5):968-974.

[18] 帝司·桑杰嘉措.秘诀补遗·钥匙(藏文)[M].北京:民族出版社,2005:202-203.

[19] 班旦嘉措,大次仁,李先加,等.藏医治疗学(藏文)[M].北京:民族出版社,2011:66-67.

[20] 嘎务.藏药晶珠本草(藏文)[M].北京:民族出版社,2018:80-160.

[21] 贡曼·关却德勒.藏医红卷(藏文)[M].北京:民族出版社,2009:1102-1104.

[22] 次智木,才让,旦正昂修,等.藏医疫病学(藏文)[M].北京:民族出版社,2011:21-39.

[23] 于淼淼,杨露.抗妇炎胶囊联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 对慢性宫颈炎伴HPV感染患者的临床疗效[J].中成药,2020,42(1):89-93.