

• 综 述 •

中医药防治男性人乳头瘤病毒感染

龙 彦¹, 朱 勇^{1, 2*}

(1. 南京中医药大学附属盐城中医院, 江苏 盐城 224001; 2. 盐城市中医院, 江苏 盐城 224001)

摘要: 人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是最常见的性传播病毒之一。目前女性 HPV 感染的自然史及其后果研究甚多,但对男性相关 HPV 感染的流行病学报道相对较少。男性 HPV 感染与生殖器疣及阴茎癌、肛门周围癌、口咽癌等恶性肿瘤的发展密切相关,严重危害男性的身心健康。随着性观念的转变与性取向的多元化,男性 HPV 感染率呈逐年上升趋势。本文从 HPV 感染的现代医学研究、中医对男性 HPV 感染病症的认识、未病先防、既病防变等方面进行文献综述,为中医药防治男性 HPV 感染提供文献参考。

关键词: 人乳头瘤病毒;中医药;尖锐湿疣;阴茎癌

中图分类号: R275.9

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2024)01-0085-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.01.015

Traditional Chinese Medicine Prevents Human Papilloma Virus Infection in Men

LONG Yan¹, ZHU Yong^{1, 2}

(1. Yancheng TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Yancheng 224001, China;

2. Yancheng Traditional Chinese Medicine Hospital, Yancheng 224001, China)

ABSTRACT: Human papilloma virus(HPV) is one of the most common sexually transmitted viruses. Many research has been done on the natural history and consequences of HPV infection in women, but relatively there is a little known about the epidemiology of associated HPV infection in men. Male HPV infection is closely related to the development of genital warts and malignant tumors such as penile cancer, perianal cancer, and oropharyngeal cancer, which seriously endanger men's physical and mental health. With the change of sexual concept and diversification of sexual orientation, the infection rate of HPV in men is increasing year by year. This article reviews the literature from the aspects of modern medical research on HPV infection, the understanding of male HPV infection in traditional Chinese medicine, prevention before disease, and prevention of pre-existing disease, so as to provide reference for the prevention and control of male HPV infection with traditional Chinese medicine.

KEY WORDS: human papilloma virus; traditional Chinese medicine; condyloma acuminatum; penile cancer

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是常见的生殖器感染病原体之一。数据显示,全球男性 HPV 感染率与女性相似(3.5%~45% vs 2%~44%)^[1]。然而,与女性感染 HPV 的研究相比,目前男性相关 HPV 感染的报道相对较少^[2]。男性 HPV 感染与生殖器疣、肛门癌、阴茎癌、口咽癌等恶性肿瘤的发展密切相关,甚至会增加感染人类免疫缺陷病毒(human im-

munodeficiency virus, HIV)的风险^[3],严重危害男性的生活质量和生殖健康。随着性观念的转变与性取向的多元化,男性 HPV 感染率呈逐年上升趋势。因此,深入了解和研究男性 HPV 感染及发病,不仅对防治男性 HPV 感染有重要意义,同时也对降低女性 HPV 感染率起着积极促进作用。近年来的临床报道明确了中医外治法治疗 HPV 感染引起的肛门生殖器疣(condy-

基金项目: 江苏省科技厅科研项目(BRA 2019214);江苏省老年健康科研项目(LR2021051);盐城市基础研究计划(YCBK2023047)

作者简介: 龙 彦(1999-),男,在读硕士研究生, E-mail: lyan723@163.com

* **通信作者:** 朱 勇(1984-),男,博士,副主任中医师,从事中医男科疾病的基础与临床研究, E-mail: yczyznk@126.com

loma acuminatum, CA)等病症具有明显优势^[4-5],本文就中医药防治男性 HPV 感染进行文献综述,为相关从业人员提供参考。

1 现代医学研究

HPV 是一种嗜复层鳞状上皮性小分子双链环状 DNA 病毒^[6],目前已发现 200 余种基因型,有 50 余种可以感染生殖道黏膜^[7],其中根据其致癌危险性将 HPV 基因型分为高危型(high risk HPV, hrHPV)和低危型(low risk HPV, lrHPV)。高危型 HPV 以 HPV 16 和 HPV 18 为常见,其感染持续存在会引起女性宫颈上皮内瘤变和男性阴茎及肛周癌变;低危型 HPV 包括 HPV 6 和 HPV 11 等,一般会引起良性和自限性病变^[8],高危型和低危型 HPV 常合并感染。研究显示,HPV 感染与约 100%的宫颈癌、88%的肛门癌、50%的阴茎癌、30.8%的口咽癌等癌症相关^[9]。

HPV 主要通过性接触传播。研究表明,男性 HPV 感染率高于女性,尤其是未施行包皮环切术、HIV 血清阳性和男男性行为者(men who have sex with men, MSM)以及性行为活跃的男性^[10-12]。然而,90%的感染者能依靠自身免疫系统清除病毒^[13],但 HPV 通过调节宿主细胞凋亡从而逃避免疫监视,导致部分患者可能存在亚临床和潜伏感染^[14]。研究显示,低危型 HPV 基因型在男性中更为常见^[15],因此,男性群体成为 HPV 的载体和女性感染的重要传染源^[16],防治男性 HPV 病毒感染对女性健康意义重大。

现代医学针对 HPV 感染根据其不同发展阶段与疾病类型予以不同治疗,同时由于男性与女性生理结构的差异,治疗方法也有所不同。男性 HPV 感染常见的物理治疗方法如微波、激光、冷冻以及手术治疗如切除外生疣体或赘生物;女性 HPV 感染治疗方法繁多,诊断为癌前病变者可采用宫颈环形电切除术(LEEP)和冷刀锥切术为主的宫颈锥切术等,但目前 HPV 感染发病机制不明,且尚无抗病毒药物或系统的诊疗方案,导致临床疗效良莠不齐^[17]。同时物理治疗无法彻底清除潜伏期的 CA 或 HPV,手术治疗的创伤性和并发症以及高费用等问题造成了其治疗上的局限性^[18-19]。

2 中医对男性 HPV 感染病症的认识

由于在古代科学知识匮乏,祖国医学尚无有关 HPV 感染的记载,但由于感染人群的复杂多异,不同

型别的 HPV 感染又可导致不同的临床病变^[20],根据男性感染 HPV 后的临床表现和病理特征可归属于中医学“疣”“瘙瘕”“肾岩”等范畴。

2.1 疣 “疣”的古籍记载较为丰富,病名最早见于《五十二病方》。《释名》形容“疣”为“出皮上聚高如地之有丘也”^[21],指出“疣”是一种长于皮肤但高出皮肤的良性赘生物。因其发病部位及皮损形态不同而名称各异,如发于足跖部称为跖疣,丝状疣因呈细软丝状突起而得名^[22]。《诸病源候论》将“人手足边忽生如豆”者称为疣目并且描述其“相连肌里,粗强于肉”^[23]。清代《外科大成·卷四》进一步记载了发生在肛周的“疣”,“甚多泥鳖生子发于外者,有肛门周生小颗如鼠奶,大小不一者”^[24]。《辨证录·卷之十三》对发于前后二阴的疣目记载更为明确,详尽论述其病因、症状及其转归。现代名医赵炳南将赘生于前后二阴之疣体称为“瘙瘕”或“臊瘕”,即尖锐湿疣^[25]。

《灵枢·经脉》中记载“虚则生疣”,认为人体正气亏虚是“疣”感染的决定因素,而各种疣的发病与临床表现则是因起居或房事不洁,使风、湿、热、毒、瘀等邪毒有机可乘,侵害肌肤^[26]。另外由于久病失治,邪盛正衰,正气无力祛邪,邪毒长期潜伏机体,故难以清除,邪毒易复^[27]。

2.2 肾岩 “岩”是发生于体表的恶性肿瘤的统称,字义与“癌”相通,为外科疾病中最凶险者。因其表面凹凸不平、质地坚硬,形如岩石而得名。岩肿生于阴茎者为肾岩,因阴茎乃男子之外肾而得名。若肾岩日久疮面溃破,翻花若榴子样,则《疡科心得集》中又称“肾岩翻花”“翻花下疳”。其临床特点是初起阴茎表面出现丘疹、结节、疣状物突起坚硬,晚期溃后状如翻花,凹凸不平,滋水恶臭。好发于阴茎龟头、冠状沟和包皮内,后期可侵犯整个阴茎并见股间起核块。现代医学称本病为阴茎癌^[28]。

肾岩在中医古籍中记载较少。清代高秉钧《疡科心得集·辨肾岩翻花绝证论》记载本病因肝肾素亏及情志内伤引起,并详细论述了其症状及其转归。此外,《医宗金鉴》指出肾岩由“血燥肝虚怒气成”。而《外科真诊·肾岩翻花》强调肾岩难以治愈,预后不良,“肾岩翻花,玉茎崩溃,山宽岩不堪,脓血淋漓,形如翻花,年少气盛者,可保全生,若年迈气衰之人,得此不治。”

3 中医药预防男性 HPV 感染

现代医学通过接种预防性 HPV 疫苗预防 HPV 感染及其相关疾病。在我国,预防性 HPV 疫苗获得广泛应用,疫苗接种对象主要为女性,但女性疫苗的覆盖率低,对男性的保护也不足,且预防 HPV 亚型有限,价格昂贵^[29];而目前治疗性 HPV 疫苗处于临床试验阶段,且治疗效果有一定局限性^[30]。

中医学历来推崇“上工治未病”。中医体质学说认为正气的盛衰是疾病发生发展的核心要素,而正气的强弱与个体体质状况相对应^[31]。体质是疾病发生的内环境,每个人体质的不同主要表现在内在的脏腑阴阳气血之偏颇及其气化之差异^[32]。因此,体质直接影响个体对邪气的易感、转归及预后的整个过程。中医学将 HPV 等感染类病毒归属于邪气范畴,注重体质对疾病预防的重要性更为突出^[33]。因此,通过“虚邪贼风,避之有时”纠正易感体质是预防 HPV 感染的关键。雷彦等^[34]研究发现,在对高危型 HPV 感染患者开展健康教育的基础上,实施饮食强化管理结合运动指导,患者免疫球蛋白和炎症因子水平明显提高,从而有助于提升临床疗效。

由于 HPV 免疫逃逸机制、细胞免疫功能下降等因素,HPV 难以彻底清除且极易复发。针对 HPV 亚临床或潜伏感染,不论是单味中药,还是中药复方外用或内服,中医药在提高机体免疫力、降低复发率等方面优势明显^[35]。王素林等^[36]在治疗 CA 时,应用中成药派特灵研究组和对照组治疗总有效率分别为 97.37%、86.85%,差异有统计学意义($\chi^2=7.081, P<0.01$);治疗 1 年后回访,结果研究组复发率明显低于对照组(5.26% vs. 23.68%),差异有统计学意义($\chi^2=13.155, P<0.01$)。派特灵为纯中药制剂,可通过改变 HPV 生存环境达到清除 HPV 亚临床或潜伏感染,并提高机体的免疫力的目的。

4 中医药治疗男性 HPV 感染

4.1 疣 中医药治疣的历史悠久。《五十二病方》最早记载了熏烤祛除疣体的方法。汉唐宋时期,疣的诊疗思路主要侧重在外治,明清医家强调整体辨证与内服治疗的作用,只用腐蚀、破坏局部皮损的外治方法去除疣体,既不利于皮损的去除,还易变生它证^[37]。

男性 HPV 感染临床以尖锐湿疣最为常见。尖锐湿疣病机为本虚标实,中医辨证主要为湿毒瘀结证与火毒炽盛证,治法分别为利湿化浊、化瘀解毒和清热

泻火、消肿解毒。但临床单纯用中药内服治疗尖锐湿疣极为少见,常以中药辨证配以物理疗法,对患者行个体化治疗,在抗病毒同时兼具增强正气功效。卜璋于等^[38]研究发现,在 CO₂ 激光去疣的基础上,内服柴胡解毒汤组(柴胡 15 g,黄芩 10 g,茵陈蒿 15 g,土茯苓 12 g,半夏 15 g,凤尾草 10 g,紫河车 15 g,土鳖虫 12 g,茜草 10 g,苍术 10 g,叶下珠 10 g,海螵蛸 10 g)与肌注 α -2b 重组人干扰素组复发率相当,且内服中药患者的体液免疫及细胞免疫功能均得到不同程度增强。

中医外治法是男科疾病常用的治疗方法,尤其是针对某些局部疾病,外治法有利于药力的渗透,使药物直达病所,提高抗病毒效率。古今医家在治疗尖锐湿疣时常以熏洗法、湿敷法、涂擦法、坐浴法等外治法为主。杨建^[39]研究发现,肛周尖锐湿疣患者采用 CO₂ 激光治疗后,龙胆泻肝汤加味(黄芩、栀子、木通、车前子、当归各 9 g,龙胆草 6 g,生地 10 g,萆薢 10 g,泽泻 12 g,马齿苋、土茯苓、生薏仁各 30 g)外洗,观察组和对照组总有效率分别是 93.48%、65.22%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。龙胆泻肝汤加味,以清热解毒燥湿为治疗原则,煎汤熏洗外用使药物于局部发挥抗病毒之功,同时提升机体正气以防邪恋,且药性相对温和,不良反应少。

中医外治法祛邪效果显著,但扶正作用局限且易复发,因此,中药内服联合外用,标本同治,临床疗效显著。刘喜军等^[40]研究发现,观察组尖锐湿疣患者采用电灼结合中药内服外洗,复发率明显降低(28.4% vs. 10.8%),差异具有统计学意义($P<0.01$)。同时比较治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群水平,结果表明观察组免疫功能得到改善,达到抗病毒作用。

4.2 肾岩 《疡科心得集》称“肾岩翻花”为外科“四大绝症”之一,预后不良。肾岩病位在宗筋,与肝、肾相关,基本病机为邪毒下犯肝肾,壅遏宗筋^[41],最终阴阳衰竭。

阴茎癌起病隐匿,发展迅速,因此临床治疗资料相对较少。并且由于阴茎癌以阴茎鳞状细胞癌为主^[42],故现代医学临床化疗药物治疗效果往往不佳,推荐尽早手术切除。中医药治疗多为手术或配合化疗药物的辅助手段,对初、中、末三期进行辨证论治,早、中期以祛邪为主,后期以扶正为主,以达到提高疗效、

减轻放化疗毒副作用、改善生存质量等目的。此外,清代高思敏《外科问答》“由肝郁不舒,木火鸱张而得”,指出肝气郁滞贯穿肾岩发展的始终,因此在肾岩的治疗过程中应重视疏肝。李杰等^[43]运用暖肝煎加减(乌药 15 g,柴胡 15 g,清半夏 10 g,陈皮 6 g,茯苓 20 g,当归 10 g,枸杞子 10 g,干姜 10 g,防风 6 g,橘核 12 g,紫苏梗 10 g,炙甘草 15 g,黄连 6 g,白术 10 g,苍术 10 g,砂仁 6 g,佩兰 10 g,鹿角霜 10 g)治疗证属肝肾阴寒、气滞湿阻的肾岩患者,患者经阴茎肿物广泛切除加皮瓣转位修补术,术后病理:中分化鳞状细胞癌,断段(-)。经中药治疗后逐渐好转,病情稳定。杨素娟^[44]报道取蟾酥、红娘子、斑蝥各 0.5 g、洋金花末 1 g,组成五虎丹,局部外敷,用万应膏复盖,治疗阴茎癌 25 例,其中 20 例治愈。

5 结语

男性感染 HPV 后可以引起一系列良恶性病变,同时 HPV 亚临床或潜伏感染的存在,会引起反复感染,严重影响其身心健康。除传统的物理治疗、手术治疗或药物治疗,中医药治疗男性 HPV 感染引起的疾病具有独特的优势,但目前也存在一些问题亟需解决:(1)对男性 HPV 感染的筛查和健康教育严重不足;(2)中医药治疗手段繁多,且有些操作相对复杂,临床疗效良莠不齐,尚未制定统一的治疗方案和治愈标准;(3)在 HPV 感染的治疗中,中医外治法常作为提高治愈率和减少复发的辅助手段,中医药临床作用与价值未得到完全验证和发挥^[45]。此外,在科研工作中,中医药预防或治疗男性 HPV 亚临床或潜伏感染的研究资料尚属空白。

因此,今后在男科疾病临床诊治中,应重视男性 HPV 感染的早期筛查与预防。同时还需加强相关基础和临床研究,针对 HPV 感染的治疗应重视男女同治,制定规范的中医治疗方案与操作共识,为中医药防治男性 HPV 感染提供更多参考。

参考文献:

- [1] SOHEILI M,KEYVANI H,SOHEILI M,et al. Human papilloma virus:a review study of epidemiology,carcinogenesis,diagnostic methods,and treatment of all HPV-related cancers[J]. Med J Islam Repub Iran,2021,35:65.
- [2] PALEFSKY J M. HPV infection in men[J]. Dis Markers, 2007,23(4):261-72.
- [3] CHENG S,HUA Y,MU X,et al. Infection status of cervical human papilloma virus in patients with cervical intraepithelial neoplasia [J]. Zhonghua Yixue Zazhi,2015,95(11):857-9.
- [4] 李宾玲,张晶晶,任凤兰. 中医药治疗尖锐湿疣的研究进展[J]. 河南中医学院学报,2006,21(3):86-88.
- [5] 肖战说,徐晨琛,崔炳南. 中医外治法治疗尖锐湿疣的研究进展[J]. 山东中医杂志,2018,37(9):783-786.
- [6] 商学军,许松. 人乳头瘤病毒与男性生殖健康[J]. 中华男科学杂志,2019,25(1):3-8.
- [7] REZA Y,MANOOCHHEHR M,NASIM A,et al. High frequency of human papillomavirus genotype 16 among patients with anogenital warts[J]. Jundishapur journal of microbiology,2015,8(11):e25882.
- [8] LUTTMER R,DIJKSTRA M G,SNIJDERS P J F,et al. Presence of human papillomavirus in semen of healthy men is firmly associated with HPV infections of the penile epithelium[J]. Fertil Steril,2015,104(4):838-44.
- [9] DE MARTEL C,PLUMMER M,VIGNAT J,et al. World-wide burden of cancer attributable to HPV by site,country and HPV type[J]. Int J Cancer, 2017, 141(4):664-670.
- [10] BLEEKER M C,HEIDEMAN D A,SNIJDERS P J,et al. Penile cancer:epidemiology,pathogenesis and prevention [J]. World J Urol,2009,27(2):141-150.
- [11] HARDER T,WICHMANN O,KLUG S J,et al. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males:a systematic review[J]. BMC Med, 2018,16(1):110.
- [12] VORIS B R I,VISINTIN C D N,REIS L O. HPV vaccination is fundamental for reducing or eradicate penile cancer opinion: YES[J]. Int Braz J Urol, 2018, 44(5): 859-861.
- [13] DA COSTA NUNES J F,PIRES S,CHADE D C. Human papillomavirus vaccination and prevention of intraepithelial neoplasia and penile cancer:review article [J]. Curr Opin Urol,2020,30(2):208-212.
- [14] 王娟娟,高海潮. HPV 亚临床感染、潜伏感染及 PDT 治疗的免疫学进展[J]. 皮肤病与性病,2023,45(2):115-118.
- [15] CHANG L,CI P,SHI J,et al. Distribution of genital wart human papillomavirus genotypes in China:a multi-center

- study[J]. J Med Virol, 2013, 85(10):1765-1774.
- [16] 钟文英,狄春红,王小波,等. 1038例男性人群人乳头瘤病毒感染状况分析[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(6): 570-573.
- [17] 王萍,肖雁冰. 人乳头瘤病毒感染与治疗研究进展[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(12):1107-1111.
- [18] 范昉,尹婧,邢建军,等. 男性尖锐湿疣患者 HPV 基因型和临床特征及其复发的危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(1):1690-1694.
- [19] 邹素珍,许焕英. 宫颈人乳头瘤病毒感染的中西医治疗进展[J]. 中医临床研究, 2018, 10(10):137-140.
- [20] 付玉萍,李东宁,闫铁夫,等. 尖锐湿疣患者皮损中 HPV 基因芯片型别分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(2):150-153.
- [21] 马建泽,李彤. 帛书《五十二病方·祛疣》的巫医文化内涵[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(1):54-57.
- [22] 陈红风. 中医外科学 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2016:154-155.
- [23] (隋)巢元方. 诸病源候论[M]. 北京:人民卫生出版社, 1995:265.
- [24] (清)祁坤. 外科大成[M]. 上海:上海卫生出版社, 1963: 1957:301.
- [25] 朱仁山. 去疣汤治疗复发性尖锐湿疣 36 例[J]. 实用中西医结合临床, 2010, 10(1):50-51.
- [26] 司富春,马青. 中医治疗疣用药规律分析[J]. 中医学报, 2012, 27(2):229-232.
- [27] 隋秀林,李新芳,魏淑相. 中西医治疗尖锐湿疣综述[J]. 中医临床研究, 2023, 15(6):1-6.
- [28] 金星. 阴疽类疾病的文献研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2001.
- [29] 滕秋丽,牛茂源,刘玉莹,等. HPV 感染对男性的危害与 HPV 疫苗接种对男性的保护[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(4):507-514.
- [30] 李少伟,王致萍,池鑫,等. 人乳头瘤病毒疫苗的研究进展[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2021, 61(3):290-305.
- [31] 王琦. 辨体—辨病—辨证诊疗模式[M]. 北京:中国中医药出版社, 2006:3-36.
- [32] 马启慧,张晓甦,孔德松,等. 基于治未病理论运用中医体质学说防治 HR-HPV 持续性感染[J]. 中医药信息, 2019, 36(3):56-59.
- [33] 刘静. 宫颈 HR-HPV 感染与中医体质及阴道免疫微环境的关系[D]. 北京:北京中医药大学, 2012.
- [34] 雷彦,韩会贤,李林臣,等. 免疫提高饮食运动方案对人乳头瘤病毒感染患者免疫功能及炎症反应的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(10):97-101.
- [35] 蒋昭,冉雪梦. 中医药防治尖锐湿疣复发的研究进展[J]. 光明中医, 2021, 36(18):3187-3190.
- [36] 王素林,郑力强,包图雅. 中成药派特灵治疗尖锐湿疣及防复发的临床效果[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(2): 29-30.
- [37] 张平,刘雪峰,潘广涛,等. 《外科枢要》对“疣”的诊疗思路及其后世影响[J]. 中医药导报, 2022, 28(6):170-173.
- [38] 卜璋于,吴黎明,俞小虹,等. 柴胡解毒汤治疗尖锐湿疣的疗效观察和机制探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(6):681-686.
- [39] 杨健. 龙胆泻肝汤加味治疗肛周尖锐湿疣 92 例疗效观察[J]. 中国处方药, 2021, 19(4):129-131.
- [40] 刘喜军,王向东,李宏军,等. 电灼结合中药内服外洗治疗尖锐湿疣的疗效观察[J]. 中国性科学, 2020, 29(1): 118-121.
- [41] 秦国政. 中医男科学[M]. 北京:科学出版社, 2022:232.
- [42] 徐石义,胡辰,刘绍有,等. HPV 在阴茎癌发生发展中的作用及机制研究进展[J]. 现代医学, 2022, 50(10): 1355-1360.
- [43] 李杰,周洁. 中医药治疗阴茎癌验案举隅[J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(5):857.
- [44] 杨素娟. 蟾蜍及蟾酥的临床应用与研究进展[J]. 中医药信息, 1992(5):12-14.
- [45] 黄登霞,张春和,肖子浩,等. 男科疾病的中医外治法研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(3):44-50.
- (收稿日期:2023-08-26)