

抗 HPV 生物功能敷料在制备预防宫颈癌的应用价值

章红玉

贵州中医药大学第二附属医院 贵州贵阳

【摘要】 宫颈癌高居全世界高居妇女癌症的第二位。宫颈癌的发生和许多危险因素有关，研究指出高危型人乳头状瘤病毒（HPV）持续感染是导致宫颈病变与宫颈癌发病及其治疗后复发的主要原因。临床与相关文献均指出抗 HPV 生物功能敷料的应用是早期预防与减缓癌症的有效方式之一，可以作为一级预防疫苗有效补充。本研究主要目的是通过比较高危型人乳头状瘤病毒持续感染的清除方法，介绍香妃干扰素抗 HPV 生物功能敷料在预防宫颈癌的潜能，其广谱抗菌性和低耐药性，抗癌、抗病毒、抗寄生虫和调节免疫等诸多作用，超限年龄无法打宫颈癌疫苗人群可以采用香妃干扰素提高免疫力减少宫颈癌发生率，该方法具有巨大的医学应用前景。

【关键词】 香妃干扰素；抗 HPV 生物功能敷料；HPV；生物肽；融合因子；合成生物学

Anti-HPV biological dressing's application value in the prevention n of cervical cancer

Hongyu Zhang

The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine Guiyang, Guizhou

【Abstract】 Cervical cancer is the second most common cancer in women with high profile. The occurrence of cervical cancer is related to various risk factors. Studies have shown that persistent infection of high human papilloma (HPV) is a major drug resistance method that leads to cervical lesions and cervical cancer and its recurrence after treatment. The average application of HPV and related literature reports is an effective way to apply early preventive drugs and chicken protein products, which can be used as an effective method. Regular removal method, its tumor antibacterial agent cyanosis HPV protein particles infecting cervical cancer, broad-spectrum antibacterial agent cyanosis cervical cancer antibody, resistance and anti-infective.,Xiangfei Interferon can be used to improve the incidence of immune uterus, and the method has medical advantages.This method has great prospects for medical applications.

【Keywords】 Xiangfei Interferon; biological peptide dressing; HPV, fusion factor; synthetic biology function

癌症是人体中一些不正常的细胞，生长速度快，而去影响及侵犯到正常的组织器官，其主要特征是：

（1）细胞分裂迅速、生长快速；（2）具有渗透性，会向四周浸润；（3）细胞间会相互作用造成异常表现膜受体蛋白等特点。癌症的形成主要为基因和外在环境间相互作用的结果，大部分的癌细胞起源于基因突变。近年来，不论在流行病学或分子生物学上的研究，都明确的指出高危型人乳头状瘤病毒（HPV, Human Papilloma Virus）和宫颈癌息息相关，高危型人乳头状瘤病毒主要的感染途径为性行为，凡是有过性经验的女性皆有可能得到宫颈癌，但研究上显示，特别是太早有性经验者、性伴侣数目越

复杂者，其得到宫颈癌的机率也越高。

1 宫颈癌发生的诱因

宫颈癌的致病因素除了家族遗传因素之外，目前医学界比较重视与肯定的危险因素包括：

（1）性行为

研究发现性经验的年龄越早、性伴侣越多，在青春期越早有性生活，越容易得宫颈癌^[1]，尤其是性伴侣的数目，只要性伴侣数目超过四个，宫颈癌的发生率至少提高 5-10 倍；相反地，禁欲或是在性行为时使用安全套被证实可以降低宫颈癌的发生机率。而性伴侣的数目可以细分为直接或间接。所谓间接性伴侣数目是指妇女的性伴侣（男性）曾经接

触过的女性伴侣的数目,进一步的研究也显示出男性在女性宫颈癌发病过程中的可能性^[2]。

(2) 吸烟

一般人只知吸烟容易导致肺癌,其实吸烟也是造成宫颈癌的危险因子^[3]。抽烟确实会增加患上宫颈癌的机会,并且会减少身体的免疫力而加速细胞病变,有文献指出吸烟的女性其子宫颈黏膜有尼古丁代谢物被发现^[3],在感染 HPV 的妇女当中,现在或过去有吸烟者得到 HSIL 或侵袭性宫颈癌会增加 2 至 3 倍,吸二手烟者罹患率也会增加。综合许多研究显示,每天吸不到一包烟者,罹患宫颈癌的机会为不吸烟者之 1.4 倍,吸一包烟者为 1.5 倍,吸一包烟以上者则为 1.8 倍,而过去吸烟如今已戒除者为 1.2 倍,可见不再吸烟后,罹患率会降下来,我国女性吸烟族近年来有增多的趋势,且不吸烟者吸二手烟的机会也不少,虽然目前对于吸烟与宫颈癌之间的作用机制并不清楚,但怀疑可能和高危险性 HPV 感染后的清除率较低有关。

(3) 营养方面

有研究指出多摄取 β 胡萝卜素和维生素 A、C 能对抗宫颈癌性病变的作用,更多的研究显示,维生素 A 的本质—胡萝卜素很可能肯定与宫颈癌有关^[4],因为在这些病人身上,胡萝卜素含量比一般人低,子宫颈剥落的细胞中胡萝卜素含量也偏低;相反地,多食用深绿色蔬菜或黄色蔬菜以及果汁者,宫颈癌的罹患率也较低,此外,维生素 E 也可能与宫颈癌有关。总之,营养不均衡或缺,较容易患宫颈癌^[5]。

(4) 个人卫生习惯方面

有些研究指出,没有每日清洗外生殖器,也是比较容易患上宫颈癌的因素之一。也有研究宣称盆浴比淋浴容易患上宫颈癌。

(5) 口服避孕药

口服避孕药 5 年以内者,风险约为未曾服用者 1.2 倍;服用 10 年以上者,则为 1.6 倍。有实验显示,荷尔蒙可能会借由促进细胞分裂和易于突变而促进宫颈癌的生长。此外,雌激素(estrogen)有 anti-apoptotic 的作用,使得感染到 oncogenic HPV 的细胞分裂,妇女如同时子宫颈细胞呈现 HPV DNA 阳性且有使用口服避孕药,和子宫颈细胞呈现 HPV DNA 阳性但没有使用口服避孕药的妇女比较,

得宫颈癌的机会增加 4 倍,妇女若现正使用或过去 9 年内有使用口服避孕药,得宫颈癌的机会皆有显著增加。

(6) 多胎生育

有些研究指出,生产过多胎的妇女,比只生过一胎或没有生育过者罹患宫颈癌机率高一些。不过,也有人认为,事实上那些多产妇大都很早开始有性行为,她们的丈夫也较多有多人性行为,因此多产可能不是一个致癌的因子,也有学者认为生产时子宫颈的裂伤也可能变成 HPV 病毒方便入侵的管道。

(7) 第二型单纯疱疹

一般认为曾有生殖器疱疹者,罹患宫颈癌的机率较高,从各方面研究指出,风险大约为一般人的 2-3 倍^[6],不过这个原因其实是不于因性交感染 HPV 者,往往同时也会感染其他病毒或细菌所造成的。

(8) 艾滋病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)

研究显示,HIV 阳性者罹患宫颈癌前病变机率是一般人的 10 倍左右,而这些人治愈率都比一般的宫颈癌前病患者低,因此复发率高且恶化为宫颈癌的机率也高,也有研究指出,HIV 阳性的宫颈癌者大都比较严重,例如:有较多的淋巴腺转移,或者细胞分化较差,因此 HIV 虽非宫颈癌的致病因子,但因它使全身的免疫机能下降,因此相对提高宫颈癌罹患率^[7]。

(9) 高危型人乳头状瘤病毒(HPV)

99.7% 宫颈癌是因为受到致癌型的人类乳头状瘤病毒(HPV)持续性或重复感染而引发,HPV 是导致宫颈癌的明确病因;持续 HPV+/HPV- 的相对危险比高达 250 倍,HPV 阴性者几乎不会患宫颈癌^[8],宫颈癌是目前为止唯一病因明确、唯一可以早期预防和治疗、唯一可以彻底根除的癌症,因此 HPV 是近十多年来医学界研究宫颈癌的重要方向,2021 年 3 月 4 日第 4 届“国际 HPV 知晓日”主题专门定为“HPV: 一种所有人都能战胜的病毒”。

2 宫颈癌与高危型人乳头状瘤病毒持续感染之间的关系

2.1 高危型人乳头状瘤病毒

高危型人乳头状瘤病毒目前基因组合约有两百

多种以上,其外壳蛋白质是由 360 个 L1 蛋白质以及约 12 个 L2 蛋白质所构成,加上包覆在内部的环状双股 DNA 病毒,而人乳头状瘤病毒因不具有包膜,所以不会因为包膜受到损害而失去活性,在治疗上相应办法需要对人乳头瘤宫颈癌细胞有毒杀效果,并引发其细胞凋亡效果。

不同种类的高危型人乳头状瘤病毒会引发不同的病症,且高危型人乳头状瘤病毒可以区分为低危险群以及高危险群,低危险群的高危型人乳头状瘤病毒包括:HPV-6、-11、-42、-43、-44,通常不会引起宫颈癌,但是会引起疣的产生,俗称菜花,能生长在身体的任何地方;而高危险群的高危型人乳头状瘤病毒包括:HPV-16、-18、-31、-33、-35、-39、-52、-58 等,与宫颈癌和生殖道癌有极大的相关性。高危险群的高危型人乳头状瘤病毒在感染人类宫颈上皮细胞后,其 E6 和 E7 基因会干扰正常细胞的复制和细胞周期,E6 基因会和肿瘤抑制基因 p53 结合,p53 因而造成损害失去其作用,造成细胞无受限的持续分裂下去,因此在许多癌症病患身上会发现其 p53 基因失去功能;另外 E6 基因也会造成端粒酶过度表现,这也是让癌细胞能无受限持续分裂下去的原因;而 E7 基因会和肿瘤抑制蛋白 Rb 结合,造成转录因子 E2F 无法跟 Rb 蛋白结合,使得转录作用能持续进行,制造出 E7 蛋白,转录因子 E2F 就会使细胞继续分裂,造成癌细胞无限制的生长。

2.2 高危型人乳头状瘤病毒与宫颈癌

目前宫颈癌的病例有 70% 发现是由 HPV-16 和-18 所引起的,但是在我国,HPV-52 及-58 也很常见,HPV-52 及-58 和第 16、18、31、33、35、39、45、51、56 型一样特别容易引发宫颈癌,若这些病毒未消失,或是有持续性的感染就会形成宫颈癌前期的病变。另外,常见的性传染病—菜花(学名尖形湿疣),其致病原也是这种病毒,只是不同的亚型而已。

2.3 高危型人乳头状瘤病毒与 hpv 分型检测的必要性

95% 以上的宫颈癌患者以及 60% 以上癌前病变的患者皆可检测出高危型人乳头状瘤病毒的感染,对于早期宫颈癌最大的危险因子是缺乏规律的筛检,前者的癌症大多为侵袭癌,需要棘手的手术与治疗,治愈率与存活率较低;后者为癌前病变与零

期原位癌,预后情况佳,存活率高。除了妇女,男性艾滋病感染者的高危型人乳头状瘤病毒感染发生 46-87% 之间,近年来,艾滋病感染者有罹患肛门恶性肿瘤增加的趋势,而且不因使用高效能抗病毒药物的影响而减少。有研究表明,230 位受试者男同性恋者,经过薄片细胞学分析有 23.0% (53/230) 的细胞呈现 ASCUS+、包括 13.7% 的 ASCUS、7.0% (16) 的 LSIL、及 2.6% 的 HSIL。肛门抹片呈现 ASCUS+ 者较为年轻、有较高比率拥有较多的终身性伴侣、较多三个月内新的性伴侣、进行肛交、参与网络性行为、有较低的 nadir CD4+ T 细胞与较高的谷底 HIV 病毒量、较高比率侦测到致癌性人乳头状瘤病毒、尤其是疫苗可避免的人乳头状瘤病毒包括 type 16/18 (41.7%)、type 6/11/16/18 (8.3.0%)、及 type 16/18/31/33/45/52/58 (81.1%)。

宫颈癌的防治最理想的方式是从初段预防开始,具体方法有卫生教育、形成良好的生活习惯、避免接触癌症危险因子等。在次段预防当中,最重要的工作就是进行筛检。2021 年 7 月 6 日,WHO 发布了最新的宫颈癌前病变筛查及治疗指南,指南优化了诊断工具与筛查选择,强调早筛查早预防以挽救更多生命。WHO 在指南中推荐 HPV DNA 检测作为首选筛查方法,这种检测方法已经取代了目前广泛使用的醋酸染色目视观察或细胞学检查(巴氏涂片技术),指南同时指出,HPV DNA 检测方法可筛选出主要诱导宫颈癌变的高危型 HPV,其结果的客观性、特异性和敏感性相较于传统筛查方式更好。在我国,美康盛德医学检验所是 HPV DNA 基因检测的龙头企业、国家基因检测应用示范中心(已通过 ISO 15189 认证),目前在浙江、江西、河南、广东、山东等地建立多家连锁化经营的区域医学检验中心。

3 抗 HPV 生物功能敷料在制备预防宫颈癌的作用

虽然各类早期测试相当重要,但是由于多种原因,采用疫苗注射治疗以及其他有效的预防措施才能多管齐下的降低宫颈癌的罹患率。其中,香妃干扰素抗 HPV 生物功能敷料已经被临床广泛使用,其广谱抗病毒、抗肿瘤及免疫调节功能已经被临床验证。该种生物组合物敷料含有由 β -葡聚糖、卡波姆、甘油、三乙醇胺、纯化水和给凝胶器组分,现就其

主要组分进行分析:

3.1 β -葡聚糖

这是由图伦大学 Diluzi 博士在 20 世纪 40 年代的一项研究中提出的观点。他认为, β -葡聚糖能够活化巨噬细胞与嗜中性白血球, 能提高白细胞素、细胞分裂素和特殊抗体含量, 全面刺激机体免疫系统。

3.2 β -葡聚糖和卡波姆产生的生物融合因子

美国微生物科学院院士、复旦大学医学分子病毒学姜世勃教授及其团队进行了抗 HIV 多肽药物--恩夫韦肽的研究, 他们于 1996 年提出, 酸肝化修饰的 β -葡聚糖葡聚糖蛋白和卡波姆能产生一种生物融合因子。该融合因子可以对病毒感染的细胞起到干扰作用, 并一定程度上阻止病毒的复制, 具有非常强的体外抗 HPV 病毒感染的效果。该团队就此科研成果申请了“抗 HPV 生物功能敷料”, 在全国数百家三甲医院使用, 显示了很好的临床有效性和安全性。香妃干扰素抗 HPV 生物功能敷料在 2021 年 8 月 17 日获得了医疗器械注册证书(湘械注准 20212181565), 被批准用于阻断生殖道高危 HPV 感染, 用于降低 HPV 载量; 作为辅助措施预防 HIV 和 HPV 的性传播。

(1) 膜蛋白结构动力学原理

香妃干扰素抗 HPV 生物功能敷料(融合因子)利用正负电荷非特异性相互作用原理, 阻止了病毒与宿主细胞的结合。基于此生物肽的新型抗病毒生物功能敷料(香妃干扰素)中活性氧化物的产生除了会使线粒体的通透性改变, 导致线粒体的膜电位下降, 促使线粒体凋亡路径的发生, 还会刺激 TRAIL 的活化, 造成死亡接受器凋亡路径的发生。活性氧化物在诱导细胞凋亡的过程中扮演着一个重要的角色^[11]。高浓度的活性氧化物会造成脂质过氧化、细胞膜损伤以及使酵素不活化进而加速细胞死亡, 而低浓度的活性氧化物会使蛋白质激酶等酵素活化而诱发细胞产生凋亡的现象。当生物体内的活性氧含量处于高浓度时, 会诱导多重抗药性基因的表现量。

(2) 作用机制

2015 年 11 月 7 日中国的 8 家科研单位和医院组成的研究团队在《微生物与感染》杂志上刊登了重磅文章。该联合团队, 首次成功证实抗 HPV 感染

的融合因子生物制剂在人体临床应用上的实际效果, 其中, 卡波姆是一种性质稳定、无刺激、无致敏性医用高分子材料, 覆盖于糜烂受损组织, 可起到隔离、阻止创面感染, 胶状的卡波姆可将失活的 HPV 吸附包裹, 排出体外, 并加快糜烂组织快速修复并再生, 促进创面愈合。从而可以消除因为宫颈炎症或者阴道炎症引起的宫颈脱落细胞学检查假性 ASCUS/LSIL, 并且对健康细胞没有任何不良影响。

临床对照研究结果提示, 治疗组患者的持续性感染在香妃干扰素作用下转阴率 90% 以上, 安慰剂对照组仅为 13.5%^[12]。另外, 利用抑菌试验测试, 发现其对革兰氏阳性厌氧菌痤疮丙酸杆菌的生长具有强大抑制作用^[13], 此外对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血性链球菌等也有明显的抑制作用。在试管内对各种皮肤真菌也有不同程度的抑制作用^[14]。

综上所述: 1. 香妃干扰素抗 HPV 生物功能敷料与有抗菌、抗病毒防霉菌的功能, 同时可以改善阴道微环境、减轻阴道松弛干涩症状、减少阴道炎症反应, 降低阴道 PH 值中具有明显效果。2. 香妃干扰素可诱发强力的细胞介导的免疫反应来控制 HPV 感染。抗 HPV 融合因子侵入巨噬细胞及其能在吞噬体内逃避吞噬, 可成功地将 HPV 抗原传递入胞质, 从而激活 CD8+ 细胞毒性细胞和 CD4+T 辅助细胞介导的免疫反应, 其生物组合物敷料具有对抑制芳香族酶的活性与睾酮引起乳腺肿瘤细胞增殖能力, 其余衍生物则都有抑制细胞增生的活性, 对大部分有荷尔蒙依赖性的乳癌细胞是具有毒性的, 但不影响大部分的正常细胞, 因此该种生物组合物敷料能够具有预防和治疗宫颈癌的功效是来自于它与荷尔蒙独特结合的特点, 又能选择性破坏对荷尔蒙有依赖性的癌细胞, 而达到预防宫颈癌的效果。通过小鼠器官培养发现, 均可降低宫颈癌的发病率, 诱导肿瘤细胞的凋亡。

4 结论

自德国病毒学家 Zur Hausen 于 1970 年发现人乳头状瘤病毒, HPV 感染与宫颈癌的绝对关系逐渐确立后, 预防性疫苗蔚然成风, 国家科学研究部门与药厂投注大量资金和研发新产品的同时, 国人的基础医学教育将疫苗视为预防疾病和延长人类寿命的最主要依赖成为先进国家如美、法、英、澳、

德国等病毒学界争相研究的议题,考虑本研究指出的人乳头状瘤病毒病变与宫颈癌的感染数有正相关,我们建议高危型人乳头状瘤病毒的人群应早期注射高危型人乳头状瘤病毒疫苗,或结合本研究中使用新的预防方式-抗 HPV 生物功能敷料激活免疫抗病毒之方法,研究结果支持香妃干扰素抗 HPV 生物功能敷料可作为一个抗菌品,可以防止 HIV 与人体 CD-4 受体结合,以防止宫颈癌还在高危人群中的蔓延,降低宫颈癌在第三世界国家的发病率,比较传统临床所使用的手术切除、放疗、化疗等手段,香妃干扰素抗 HPV 生物功能敷料提高生殖免疫,抑制病毒细胞增值、修复受损黏膜、减轻炎症反应,改善阴道菌群生态方面均有显著疗效,香妃干扰素同时也可以作为天然艾滋病预防在高危人群中加以推广。

参考文献

- [1] A randomized open-label clinical trial of an anti-HPV biological dressing (JB01-BD) administered intravaginally to treat high-risk HPV infection [J]. Xuetao Guo,Lixia Qiu,Yue Wang,Yonghong Wang,Qian Wang,Lei Song,Yali Li,Ke Huang,Xinxin Du,Wensheng Fan,Shufang Jiang,Qianqing Wang,Haoyang Li,Yi Yang,Yuanguang Meng,Yun Zhu,Lu Lu,Shibo Jiang. *Microbes and Infection*. 2015
- [2] Chemically modified bovine beta-lactoglobulin inhibits human papillomavirus infection [J]. Lu Lu,Xia Yang,Yuan Li,Shibo Jiang. *Microbes and Infection*. 2013 (6-7)
- [3] Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide [J]. *J. Pathol.*. 1999 (1)
- [4] 与宫颈癌相关的人乳头瘤病毒的持续感染与免疫逃逸[J]. 曹雪芹,黄庆华,李雍龙. 国外医学.病毒学分册. 2005(06)
- [5] 人乳头瘤病毒感染与宫颈疾病的关系[J]. 王晓芳,刘静. 天津医药. 1999(05)
- [6] 人乳头瘤病毒疫苗研究新进展[J]. 欧阳婧华. 中国医疗前沿. 2009(23)
- [7] 宫颈的解剖与生理[J]. 薛凤霞,成争先. 中国实用妇科与产科杂志. 2004(07)
- [8] 人乳头瘤病毒 16 型感染与机体免疫[J]. 郝敏,卞美璐. 中日友好医院学报. 2009(02)
- [9] 宫颈癌人乳头瘤病毒疫苗的研究进展[J]. 林海英,付晓丹,罗桂晶,张玉泉. 中国实用妇科与产科杂志. 2007(06)
- [10] 宫颈癌患者心理状况及影响因素分析[J]. 饶小卫,谢满,曾爱群,黄小梅,温盛英,陈小兰,李金伟,吴修洪. 赣南医学院学报. 2008(06)
- [11] A randomized open-label clinical trial of an anti-HPV biological dressing (JB01-BD) administered intravaginally to treat high-risk HPV infection [J]. Xuetao Guo,Lixia Qiu,Yue Wang,Yonghong Wang,Qian Wang,Lei Song,Yali Li,Ke Huang,Xinxin Du,Wensheng Fan,Shufang Jiang,Qianqing Wang,Haoyang Li,Yi Yang,Yuanguang Meng,Yun Zhu,Lu Lu,Shibo Jiang. *Microbes and Infection*. 2015
- [12] Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 12 from a randomized trial [J]. Ting Fan Leung, Anthony Pak-Yin Liu,Fong Seng Lim,Franck Thollot,Hel en May Lin Oh,Bee Wah Lee,Lars Rombo,Ngai Chuan Tan,Roman Rouzier,Damien Friel,Benoit De Muynck,Stéphanie De Simoni,Pemmaraju Suryakiran,Marjan Hezareh, Nicolas Folschweiller,Florence Thomas, Frank Struyf. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015 (7)
- [13] Twist-related protein 1-mediated regulation of mesenchymal change contributes to the migration and invasion of cervical cancer cells [J]. Danqing Wang,Qingli Li,Kemin Li,Ping Xiao,Rutie Yin. *Oncology Letters*. 2015 (5)
- [14] EMT in cervical cancer: Its role in tumour progression and response to therapy [J]. Rehana Qureshi,Himanshu Arora,M.A. Rizvi. *Cancer Letters*. 2014

收稿日期: 2022 年 10 月 17 日

出刊日期: 2022 年 11 月 17 日

引用本文: 章红玉, 抗 HPV 生物功能敷料在制备预防宫颈癌的应用价值[J], 国际医学与数据杂志 2022, 6(6): 120-124.

DOI: 10.12208/j.ijmd.20220262

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS