

基于文献可视化分析中医药治疗 HPV 感染的 研究热点及趋势

叶恬恬¹, 张 婷², 曹陈鑫¹, 钱林丰¹, 何家辉³

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310058;

2. 浙江中医药大学附属第一医院妇科, 浙江 杭州 310006;

3. 浙江省诸暨市人民医院中医科, 浙江 诸暨 311800)

摘要:目的 通过对中医药治疗 HPV 感染这一主题进行文献可视化分析, 把握该领域的研究现状、热点及发展趋势, 发现目前亟待解决的问题并提出具体建议。方法 筛选中国知网(CNKI)资料库与中医药治疗 HPV 感染相关文献, 运用可视化分析软件 CiteSpace 进行作者及关键词分析。结果 共纳入文献 1128 篇, 发文量总体呈上升趋势, 其中 2006 年、2018 年为开始突破性增长的年份; 作者可视化分析显示, 吴冬梅、任青玲为发文量最多的作者, 刘倩、薛晓鸥、朱丽红为发文量排名第 2 的作者; 关键词共现分析显示, 中介中心性大于 0.1 的关键词共 20 个, 其中与疾病进展相关关键词有 3 个、与中医辨证论治相关 2 个、与治疗方法相关 8 个、与疾病机制相关 1 个、与后遗症评估相关 4 个、与研究类型相关 2 个; 关键词聚类分析显示, 主要类团包括 #0 宫颈癌、#1 综述、#2 带下病、#3 艾灸、#4 宫颈肿瘤、#5 尿潴留、#6 疗效、#7 化疗、#8 数据挖掘、#9 中医证型; 关键词突现分析显示, 与中医药治疗 HPV 感染相关关键词爆发年份为 2015–2023 年。结论 中医药治疗 HPV 感染研究热点主要为 HPV 感染的体质学说讨论、临床中药运用及宫颈癌术后后遗症治疗, 后续发展动力将与加强团队间合作及完善研究类型及数据资料相关。

关键词: CiteSpace; 中医药; HPV 感染; 中医体质

中图分类号: R259

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.07.006

文章编号: 1006-1959(2024)07-0036-07

Research Hotspots and Trends of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of HPV Infection Based on Literature Visualization

YE Tian-tian¹, ZHANG Ting², CAO Chen-xin¹, QIAN Lin-feng¹, HE Jia-hui³

(1. The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310058, Zhejiang, China;

2. Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang, China;

3. Department of Traditional Chinese Medicine, Zhuji People's Hospital of Zhejiang Province, Zhuji 311800, Zhejiang, China)

Abstract: Objective To carry out literature visualization analysis on the theme of traditional Chinese medicine in the treatment of HPV infection, grasp the research status, hot spots and development trends in this field, find out the urgent problems to be solved and put forward specific suggestions. **Methods** Literature related to the treatment of HPV infection in CNKI database was screened. And visualization analysis software CiteSpace was used to analyze authors and keywords. **Results** A total of 1128 articles that met the requirements were included. The number of publications shows an overall upward trend, with 2006 and 2018 as the years when breakthrough growth began. The visual analysis of authors shows that WU Dong-mei and REN Qing-ling were the authors with the largest number of publications, while LIU Qian, XUE Xiao-ou and ZHU Lihong were the authors with the second largest number of publications. Keyword co-occurrence analysis showed that a total of 20 keywords with intermediate centrality greater than 0.1 were related to disease progression, among which 3 keywords were related to TCM syndrome differentiation and treatment, 2 keywords were related to treatment methods, 8 keywords were related to disease mechanism, 1 keyword was related to sequelae evaluation, 4 keywords were related to study type, and 2 keywords were related to study type. Keyword cluster analysis showed that the main clusters included #0 cervical cancer, #1 review, #2 leucorrhea, #3 moxibustion, #4 cervical cancer, #5 urinary retention, #6 efficacy, #7 chemotherapy, #8 data mining, #9 TCM syndrome type. Keyword burst analysis showed that the outbreak years of keywords related to TCM treatment of HPV infection were 2015–2023. **Conclusion** The research hotspots of traditional Chinese medicine in the treatment of HPV infection are mainly the discussion of constitution theory of HPV infection, the application of clinical traditional Chinese medicine and the treatment of sequelae after cervical cancer surgery. The follow-up development momentum will be related to strengthening team cooperation and improving research types and data.

Key words: CiteSpace; Traditional Chinese medicine; HPV infection; Constitution of traditional Chinese medicine

作者简介: 叶恬恬(1997.11–), 女, 浙江莲都人, 硕士研究生, 主要从事中西医结合妇科内分泌方向及妇科生殖方向研究

通讯作者: 张婷(1971.6–), 女, 上海人, 博士, 副主任中医师, 主要从事妇科生殖内分泌疾病的相关研究

宫颈癌(cervical cancer)是常见的妇科恶性肿瘤^[1],在世界范围内每年有超过 13.4 万例新发宫颈癌患者,约占全球癌症的 28.8%。据报道^[2,3],宫颈癌在我国女性恶性肿瘤的发病率和死亡率中排第一位,严重威胁女性身心健康。且有资料显示^[4,5],50% 以上宫颈癌患者首次诊断时已进入中晚期,无法行手术根治切除。即使患者于宫颈癌早期发现,可现代医疗手段仅有手术及化疗治疗,虽能一定程度上延长患者寿命,但其后续副作用及肿瘤治疗过程中对患者带来的心理创伤在很大程度上影响患者的生活质量。目前已明确高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, HR-HPV)持续感染是宫颈癌的高危因素,与不同程度宫颈病变均有直接关系^[6]。宫颈癌三级预防筛查和 HPV 疫苗的预防接种虽已大大降低了宫颈癌的发生率,但对于 HPV 已感染患者的治疗及阻断宫颈癌前病变的发生进展仍缺乏有效干预手段^[7]。中医药治疗 HPV 感染、宫颈癌前病变及宫颈癌进展具有独特疗效,因此本研究采用可视化分析视图探索中医药治疗 HR-HPV 感染的研究现状和未来趋势,拟为规范中医药治疗 HPV 感染,完善其研究机制,并进一步发挥中医药在治疗 HPV 感染中的优势疗效提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 从 CNKI 的核心期刊中筛选出用于可视化分析的检索文献。搜索公式设置为 TS=(HPV+宫颈上皮内瘤变+人乳头瘤病毒+宫颈癌)AND (中医+中西医+针灸+艾灸+针刺),搜索日期为 2000 年 1 月 1 日-2023 年 6 月 10 日。手动筛选,剔除学位论文、重复文献及不符合研究主题的文献,最终确定 1128 篇文章作为本研究的研究对象。

1.2 方法 选择文献按规定格式导入 CiteSpace 运行可视化分析,词源类型为关键词,通过对关键词进行共现、聚类、突现分析来探究该主题核心研究现状和热点,以及相关热点变化规律^[8]。

2 结果

2.1 发文量分析 文献发文量总体呈逐年上升趋势,2006 年、2018 年发文量呈突破性增长,2006-2017 年发文量呈稳定性增长,2018-2021 年发文量基本持平,见图 1。

2.2 作者可视化分析 作者可视化分析图谱显示,吴冬梅及任青玲为发文数目最多的作者,总发文数均为 8 篇;此外,刘倩、薛晓鸥及朱丽红为发文总数排名第 2 的作者,总发文数均为 5 篇。各作者关于中医药治疗 HPV 感染领域合作密切,约形成 30 个合作团体,团队内部合作密切,团队间合作离散,发文数最多的两位作者及发文数第 2 的刘倩属于同一合作团队,发文数排名第 2 的薛晓鸥、朱丽红分属于两个团队,见图 2。

2.3 关键词共现分析 关键词共现分析图谱见图 3;关键词共现分析显示,中介中心性大于 0.1 的关键词共 20 个,其中与疾病进展相关关键词有 3 个、与中医辨证论治相关 2 个、与治疗方法相关 8 个、与疾病机制相关 1 个、与后遗症评估相关 4 个、与研究类型相关 2 个,见表 1。

2.4 关键词聚类分析 对关键词进行 LLR 算法聚类,显示 Q 值为 $0.8488 > 0.3$, S 值为 $0.9662 > 0.7$,提示结果可信度较高;按照频率筛选出前 10 个类团,其中频率最大的类团依旧为宫颈癌,除关键词共现分析相关主题外,关键字聚类分析额外强调了艾灸治疗的重要性,见图 4。

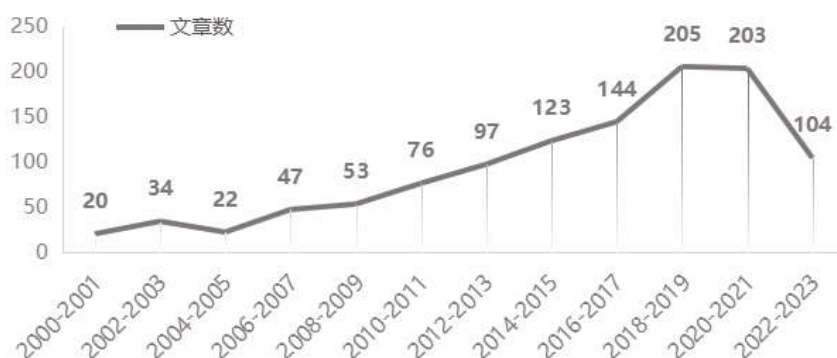


图 1 中医药治疗 HPV 感染主题发文量时间图



图 2 作者可视化分析图谱

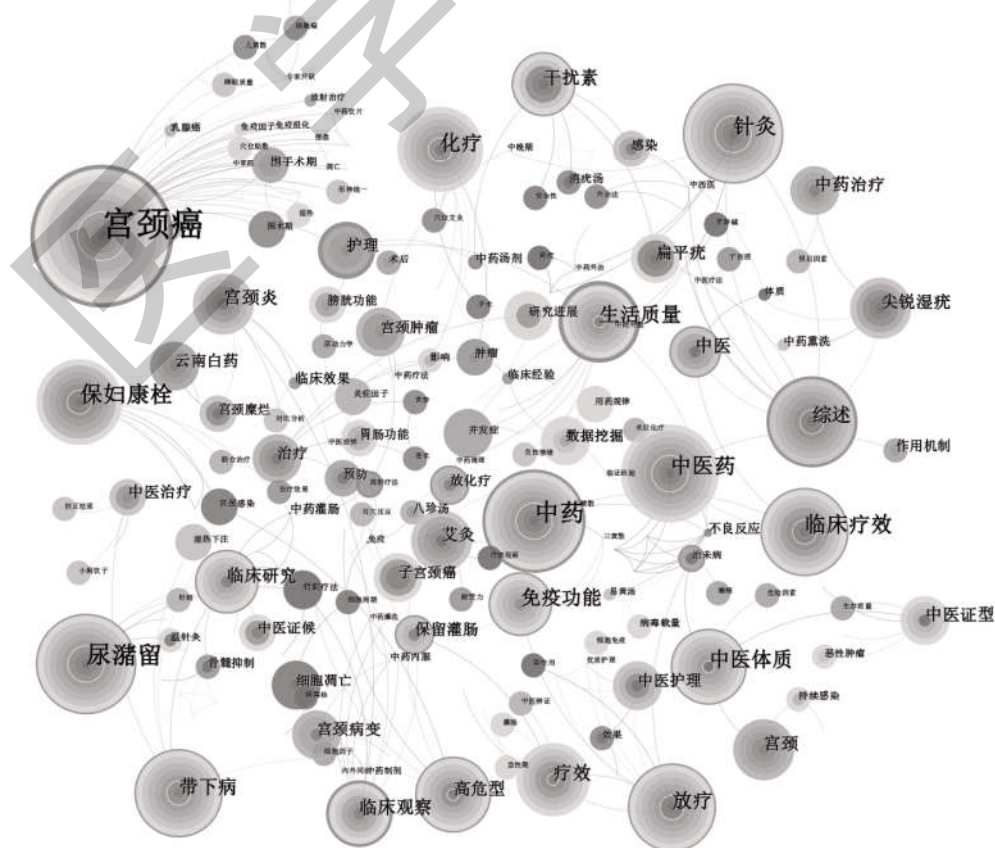


图 3 关键词共现分析图谱

表 1 中介中心性>0.1 的关键词

序号	分类	关键词	频率	时间(年)	中介中心性
1	疾病进展	高危型	15	2016	0.14
		宫颈炎	16	2015	0.10
		宫颈癌	307	2015	0.43
2	中医辨证论治	带下病	22	2016	0.11
		中医体质	28	2015	0.12
3	治疗方法	中药	61	2015	0.36
		针灸	31	2015	0.11
		八珍汤	6	1016	0.10
		干扰素	17	2015	0.12
		放化疗	8	1016	0.10
		中药灌肠	6	2015	0.16
		JB 蛋白	1	2020	0.13
		护理	12	2017	0.47
4	疾病机制	免疫功能	24	2017	0.13
5	后遗症评估	尿潴留	56	2015	0.11
		膀胱功能	6	1018	0.10
		生活质量	23	2016	0.42
		不良反应	7	2015	0.46
6	研究类型	综述	22	2015	0.20
		临床观察	17	2015	0.26

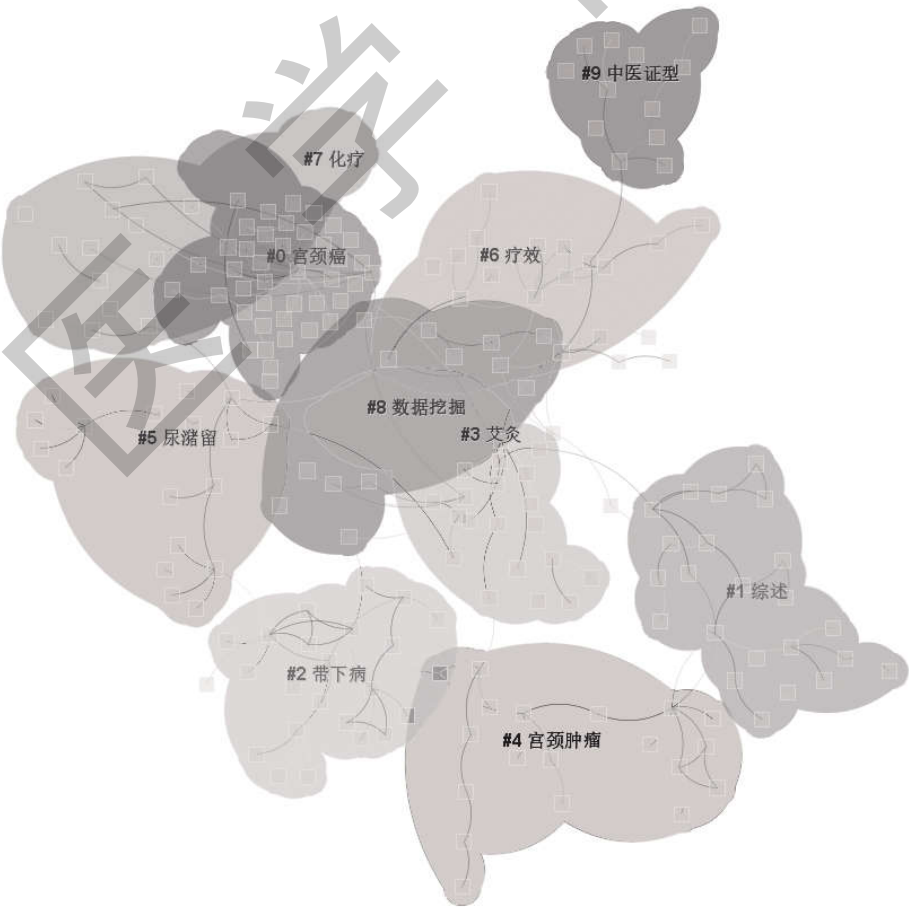


图 4 关键词聚类分析

2.5 关键词突现分析 在 HPV 感染的中医药治疗背景下被引频次最高的前 14 个关键词的被引历史见图 5。可知,所有关键词出现及爆发的年份均为 2015–2021 年,关键词爆发结束时间为 2016–2023 年。可视化结果显示,关于低危型 HPV 感染的疾病结果多发展为扁平疣、尖锐湿疣,高危型多出现宫颈

病变,最终发展为宫颈肿瘤。主要治疗手段为中药、护理、放化疗、手术,具体治疗方法为干扰素,其突现发展至今,与病程机理相关的为细胞凋亡,预防并发症需注意围手术期预防用药及膀胱功能调护,至今仍在突现过程中的关键词为干扰素及数据挖掘。

Top 14 Keywords with the Strongest Citation Bursts

Keywords	Year	Strength	Begin	End	2015 - 2023
细胞凋亡	2015	3.9	2015	2016	
扁平疣	2015	3.39	2015	2017	
尖锐湿疣	2015	2.73	2015	2017	
中药	2015	2.56	2015	2016	
护理	2017	3.94	2017	2018	
宫颈肿瘤	2017	2.59	2017	2018	
肿瘤	2017	2.21	2017	2018	
宫颈	2016	2.02	2017	2018	
围手术期	2018	2.03	2018	2019	
宫颈病变	2016	2.59	2019	2020	
中医体质	2015	2.16	2019	2020	
放化疗	2016	2.01	2019	2020	
干扰素	2015	2.79	2021	2023	
数据挖掘	2019	1.96	2021	2023	

图 5 关键词突现分析

3 讨论

本研究中关于文献发文量分析显示,中医药治疗 HPV 感染主题的研究呈现逐年发展趋势,2006 年、2018 年为该领域发展突破期,但综合现阶段研究结果,其具体突破性研究结果暂未可知,仍需进一步挖掘探索,近 5 年年度发表文献数目未见明显增长,提示该领域研究已进入瓶颈期。综合可视化分析结果,或与研究团队单一相关。

关键词共现分析显示,关于中医药治疗 HPV 感染的研究热点可分为疾病进展、中医辨证论治、治疗方法、疾病机制、后遗症评估、研究类型 6 大类。其中,分析热点出现时间,JB 蛋白为最新研究热点,其为抗 HPV 感染敷料的主要成分,主要用于宫颈高危型 HPV 持续感染的治疗,其频率较小,但中介中心性 >0.1 ,说明目前研究较为稚嫩,但其研究内容对于 HPV 感染治疗具有重大意义。按照共现频率排序,宫颈癌为共现频率最大的关键词。该疾病为高危型 HPV 感染发展终点,为 HPV 感染最严重结局,也是

宫颈疾病研究人员探索重点。现已知临床多使用手术及放化疗手段治疗宫颈癌患者,但该两种治疗手段往往损耗患者气血,对患者造成不可逆损伤^[9]。系统化研究显示,中介中心性大于 0.1 的关键词亦包括宫颈炎及高危型,前者为癌病发展前驱阶段,后者为癌病发展高危因素^[10],前期病变为宫颈上皮内瘤变^[11],因此宫颈癌为已知的能早期发现、阻断进展的恶性疾病之一,非癌症期治疗根本目标为控制 HPV 感染。与治疗方案相关的共现关键词显示,多数方案适用于病变前期,即病毒感染期(未癌变期),由此可见,HPV 感染期预防性治疗为前期研究明确的可阻止病变及宫颈癌进展的有效手段,因此研究癌变前期治疗方案的选择至关重要。现代医学已知的治疗 HPV 感染的西医手段为干扰素,但临床疗效欠佳^[12]。中医药将 HPV 感染辨为带下病范畴^[13],立足于“治未病”理念及“辨证论治”思维,于 HPV 感染的抑制及转归疗效上已初显成效。同时,频率研究显示,临床治疗手段相关关键词共现频率远小于中医

药治疗方案,该结果提示中医药治疗 HPV 感染是既往研究热潮,更是侧面映证了中医药治疗 HPV 感染具有更佳疗效这一结论。因此,研究并推广“中医药治疗 HPV 感染”方案正成为亟待研究的热点。关键词共现分析显示,中医药治疗方案除上文所述的 JB 蛋白阴道给药联合中药辨证论治,还包括单纯口服中药、针灸、中药灌肠及护理外治等,其中重点效用中药列举了八珍汤,其余涉及中医药治疗 HPV 感染主题相关的关键词共现研究还提示当代研究者主要通过探究中医药作用于免疫通路治疗 HPV 感染以探索其疾病机制;对于该主题研究类型主要为综述和临床观察两类。

关键词聚类分析主要包括 #0 宫颈癌、#1 综述、#2 带下病、#3 艾灸、#4 宫颈肿瘤、# 尿潴留、#6 疗效、#7 化疗、#8 数据挖掘、#9 中医证型。文献可视化分析显示,当 HPV 感染进展至宫颈癌期后,临床医生倾向于使用化疗手段干预,但化疗方案不仅易导致疲乏、恶心、呕吐、过敏、皮肤渗液、疼痛等症状,患者同时还会受到焦虑心理和预后问题的困扰,不利于病情转归^[14],因此早期防治,阻滞宫颈癌进展在 HPV 感染及宫颈癌早期病变中至关重要。关于 HPV 感染的早期表现主要为白带量多,或伴有颜色偏黄、气味腥臭,该症状在中医辨证中被归纳为带下病范畴,治疗方药加减以易黄汤为本,易黄汤主健脾止带、清热祛湿,主治脾虚湿热型带下病^[15]。此外,聚类结果显示,与疾病治疗手段相关的类团主要包括化疗和艾灸,其中化疗主要针对宫颈癌期间的患者。当代研究多着重于化疗联合中医药治疗方案,单一化疗方案较少见,可见中医药治疗宫颈癌类疾病不仅在癌前病变期有显著疗效,于癌症期亦然,其代表方剂为八珍汤。《黄帝内经》云:正气存内,邪不可干,邪之所凑,其气必虚^[16]。肿瘤患者癌细胞侵袭,杀伤人体正常细胞,损耗机体气血,脏腑不得濡养,以致正气虚损,气血两虚。现代医学治疗宫颈癌主要采用手术治疗或放化疗的手段,其本质以杀死癌细胞为主要目的,但治疗过程中不可避免将损伤正常细胞^[17],降低机体整体免疫力,病机同为正气虚损,气血两虚,遂方用八珍汤,益气补血、滋阴健脾、固本扶正^[18]。

关键词突现分析显示,中医药治疗 HPV 的研究热潮始于 2015 年,发展至今不过 10 年,较早出现的研究热点为细胞凋亡、扁平疣、尖锐湿疣、中药、护

理、宫颈肿瘤、围手术期等涉及 HPV 感染中晚期病变结果及中晚期治疗手段的关键词。近 2 年热点逐渐由 HPV 感染中晚期结局转变为对此疾病的早期预防,如宫颈病变的筛查、干扰素早期干预、中医体质学说的研究与预防方案的制定等。最新的研究热点还涉及该领域研究方法学-数据挖掘,该方法的提出将成为 HPV 感染早期干预方案建设的突破性助力,并且数据挖掘这一关键词说明回顾性探究及文献分析为当下研究热点,证明中医药治疗 HPV 感染之发展前景具有可观性,但同时亦说明现阶段研究手段单一,临床及实验研究方式之匮乏。针对中医体质学说探究发现,多数医家关于 HR-HPV 感染的宫颈病变患者体质易感性从高到低排列为湿热质、阳虚质、平和质、气虚质、气郁质、阴虚质、痰湿质、血瘀质、特禀质^[19]。但二元 Logistic 回归分析显示,湿热质^[20]、阳虚质、气虚质、气郁质^[20]、瘀血质^[21]、阴虚质是 HR-HPV 感染的危险因素,平和质是 HR-HPV 感染的保护因素,阳虚质是持续性 HR-HPV 感染的危险因素。不同医家临床试验所得结果不一致,可能与不同地区患者本身体质差别及病例数目不足相关,且宫颈病变分类众多,联合统计有失准确,因此数据统计出现偏差。HR-HPV 感染所致宫颈癌病变阶段从低到高为宫颈炎、LSIL、HSIL 和宫颈癌,临床试验显示宫颈炎发病体质以湿热质、阳虚质、痰湿质为主,LSIL 和 HSIL 发病体质以阳虚质、湿热质为主,宫颈癌发病体质以湿热质为主。其中,湿热质为 HR-HPV 感染发生及进展的高危因素,阳虚质、痰湿质或为 HR-HPV 进展的保护因素,现代研究中暂无关其保护效应的研究,后续完善该研究或将为中医药治疗 HPV 感染的“既病防变”思路提供具体方向。

本研究总结可视化分析及文献统计结果探究中医药治疗 HPV 感染研究现状及未来研究方向为:①现中医药治疗 HPV 感染研究发展陷入瓶颈,或与研究团队单一相关,因此加强团队间相互合作或为该领域未来发展提供动力;②根据中医体质研究,HPV 感染发生及发展易感体质为湿热型及阳虚型,但其易感体质趋向仍未得到统一,建议中医体质研究病例采集于全国范围内进行,多地多医院合作,宫颈病变分段统计,以提高体质分类准确率;③针对 HPV 感染期的患者主要以易黄汤为主,针对宫颈癌期或宫颈癌术后患者主要中药治疗手段以八珍汤为主,艾灸等特色中医治疗手法为宫颈癌术后

尿潴留的有效治疗手段;④JB 蛋白治疗 HPV 感染、中药灌肠治疗放射性肠炎亦为当下研究热点,但文献数目较少,研究较为稚嫩,因此进一步突破其研究将为未来 HPV 感染的治疗提供新思路;⑤关于该主题下研究多为数据分析,鲜有动物实验或临床研究观察,其可信度暂待商榷,因此后续进一步完善研究类型及数据资料将为推动该主题进一步发展提供有效力量。

参考文献:

[1]Johnson CA,James D,Marzan A,et al.Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management[J].Semin Oncol Nurs,2019,35(2):166-174.

[2]葛俊丽,孙季冬,李佳,等.局部晚期宫颈癌术前新辅助同步放化疗与术后辅助同步放化疗临床疗效研究[J].实用妇产科杂志,2018,34(3):198-203.

[3]王烈宏,祁青玲,王乾印,等.lncRNA H19 靶向 miR-4735-3p 激活 NF- κ B 信号通路调控宫颈癌顺铂耐药[J].华中科技大学学报(医学版),2023,52(4):496-502.

[4]张贤雨,马欢,郝晓慧,等.预防性延伸野放疗联合同步化疗与盆腔野放疗联合同步化疗治疗局部晚期宫颈癌的近期疗效及安全性对比[J].广西医学,2023,45(9):1016-1021.

[5]梁雄,伍楚蓉,唐武兵,等.介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗治疗中晚期肝癌的近期疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学,2023,31(20):3812-3817.

[6]张勤,王冬.高危型 HPV 感染在宫颈癌前病变、宫颈癌中的临床意义[J].现代肿瘤医学,2020,28(5):788-791.

[7]Li J,Gao JJ,Li N,et al.Distribution of human papillomavirus genotypes in Western China and their association with cervical cancer and precancerous lesions[J].Arch Virol,2021,166(3):853-862.

[8]李姣姣,叶恬恬,陈秋.基于 CiteSpace 可视化分析围绝经期综合征研究的热点与趋势[J].新中医,2021,53(19):11-16.

[9]刘君,李娅,马秀丽,等.基于因子分析的宫颈高危型人乳头瘤病毒感染证素研究 [J]. 上海中医药杂志,2022,56 (8):27-

29,36.

[10]白菊萍,徐星榕,边芸.P16,P53 及 Ki67 在子宫颈鳞状细胞癌(SCC),宫颈上皮内瘤变(CIN)及慢性炎症中表达水平及临床意义[J].中国妇产科临床杂志,2022,23(5):474-476.

[11]黄安妮,梅馨予,王黎明,等.SLC15A3 基因影响 HPV 阳性宫颈癌预后和免疫浸润的研究 [J]. 现代妇产科进展,2023,32(6):414-420.

[12]张媛,糜媛媛,谢绮,等.LEEP 联合干扰素和抗 HPV 生物蛋白敷料治疗 HSIL 伴高危型人乳头瘤病毒感染效果[J].中国计划生育学杂志,2022,30(4):761-764.

[13]赖娟,杨晓敏,刘芳,等.清毒补益方辅助治疗 hr-HPV 感染疗效及对免疫功能的影响[J].新中医,2022,54(13):159-163.

[14]周勇,杨勇,燕平,等.局晚期宫颈癌在 CT 引导下二维以及三维腔内后装放疗的治疗效果及副作用比较[J].中南医学科学杂志,2017,45(4):394-396.

[15]邱雅琳,金晶,周惠芳.易黄汤与四妙丸异同辨析[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(9):1359-1361.

[16]马家驹,王玉光.六经辨证中太阳太阴合病治法探析[J].中华中医药杂志,2017,32(9):3928-3931.

[17]柯颖华,余敏梅,麦韞琦,等.宫颈癌伴抑郁的体质分布及相关危险因素分析[J].山东中医杂志,2019,38(8):766-769.

[18]蔡卉,刘艺,徐静静.中药八珍汤辅助术后化疗治疗宫颈癌患者的临床疗效及对血清肿瘤坏死因子和免疫球蛋白水平的影响[J].世界中西医结合杂志,2020,15(12):2281-2284.

[19]刘君,薛晓鸥,马秀丽,等.高危型人乳头瘤病毒感染宫颈病变患者体质特点探析[J].中国中医药信息杂志,2020,27(1):14-18.

[20]孙俊建,孟君,夏玉清.宫颈高危型 HPV 感染与中医体质的关系[J].中国医药科学,2022,12(19):136-138,146.

[21]周方芳,桂涛,黄美华,等.宫颈高危型人乳头状瘤病毒感染中医证型、体质分布及相关危险因素的研究[J].实用医学杂志,2022,38(2):234-238.

收稿日期:2023-07-10;修回日期:2023-10-17

编辑/杜帆