DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.09.042

清热解毒方抗人乳头瘤病毒的作用机制研究

吕佳,路瑶,王德彦,冉雪梦
(青岛市中医医院、青岛大学附属青岛市海慈医院,山东 青岛 266033)

摘要:目的 探究清热解毒方对人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus,HPV)的作用机制,主要从分子水平及细胞水平探索其在免疫调节作用机制。方法 在分子水平上,采用大分子相互作用方式探索清热解毒方与HPV病毒的结合能力;本研究设置以下实验组别:(1)空白对照组:加入等体积完全培养基。(2)LPS组:终浓度1 μg/mL。(3)清热解毒方:20、100、500、1000 μg/L 4个浓度梯度。细胞水平上采用Raw 264.7及Jurkat细胞,并通过RT-PCR的方法测定细胞上清中TNF-α等细胞因子的表达水平。结果 清热解毒方可在分子水平结合HPV病毒;清热解毒方具有激活巨噬细胞的作用,增强其吞噬中性红的能力,且促进巨噬细胞中一氧化氮(Nitric Oxide,NO)、肿瘤坏死因子α(Tumor Necrosis Factor-alpha,TNF-α)、白细胞介素-1β(Interleukin-1 beta,IL-1β)、干扰素β(Interferon-beta,IFN-β)的分泌。结论 清热解毒方通过直接结合HPV病毒和增强免疫细胞活性两种机制起到抗HPV作用。结论 研究证实清热解毒方通过直接结合HPV病毒蛋白和双向调节免疫细胞功能双重机制发挥抗HPV作用。

关键词:抗人乳头瘤病毒;清热解毒方;免疫调节;作用机制
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)09-0228-04

Study on Mechanism of Qingre Jiedu Formula(清热解毒方) Against Human Papillomavirus

LYU Jia, LU Yao, WANG Deyan, RAN Xuemeng
(Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingdao Hiser Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266033, Shandong, China)

Abstract: *Objective* The purpose of this study was to explore the mechanism of Qingre Jiedu Formula(清热解毒方) against human papillomavirus(HPV), specifically investigating its immunomodulatory effects at the molecular and cellular levels. *Methods* At the molecular level, macromolecular interaction analysis was employed to investigate the binding capacity between Qingre Jiedu Formula and HPV virus. The experimental groups were designed as follows. (1) Blank control group: The equal volume of complete medium was added. (2) Lipopolysaccharide(LPS) positive control group(LPS group): The final concentration was 1 μg/mL. (3) Qingre Jiedu Formula groups: There were four concentration gradients(20, 100, 500, 1000 μg/L). At the cellular level, Raw 264.7 and Jurkat cell lines were used, and the expression levels of cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in cell supernatants were measured by RT-PCR. *Results* Qingre Jiedu Formula could bind HPV at the molecular level. The purgative formula had the effect of activating macrophages, enhancing their ability to phagocytose neutrophilic red and promoting the secretion of nitric oxide(NO), TNF-α, interleukin-1β(IL-1β) and interferon-beta(IFN-β) in macrophages. *Conclusion* Qingre Jiedu Formula exerts anti-HPV effects through two mechanisms, directly binding to the HPV and enhancement of immune cell activity.

Keywords: anti-human papillomavirus; Qingre Jiedu Formula(清热解毒方); immunomodulation; action mechanism

人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus,HPV)是一种常见的DNA病毒,其感染与多种皮肤和黏膜问题相关,尤其是与多种类型的癌症有关,包括宫颈癌[1-2]、肛门癌、口咽癌等[3-5]。HPV感染是全球宫颈癌的主要原因,对公共卫生构成严重威胁。尽管现代医学已开发出针对HPV的疫苗和其他预防措施,但全球许多地区的接种率仍不理想,且现有治疗手段并不足以治愈已经发生的HPV相关疾病。此外,由于文化、经济和地理因素,很多患者难以获得标准医疗服务。由于HPV的感染具有高度的普遍性和潜在的严重后果,开发有效的预防和治疗措施至关重要[6]。

清热解毒方是中医中用于清除体内热毒的传统方剂[7],通常包含多种草药,如金银花、连翘、板蓝根等,这些药材被认为具有清热、解毒、抗炎[8]和抗病毒的功效[9-11]。课题组前期发现清热解毒方可有效地抑制高危型HPV以及低危型HPV在体内外的感染[12],清热解毒方可能通过多种生物活性功能,如抗炎、抗氧化等,对HPV有直接或间接地抑制作用[13-14],但具体如何发挥抗HPV的作用机制有待进一步探究。因此本研究从体内外两个方面探讨清热解毒方抗HPV的潜在作用机制。通过深入研究清热解毒方的多靶点治疗潜力,希望能够为HPV相关疾病的治疗提供更多的科学依据和治疗选项。

基金项目:山东省中医药科技项目(Z-2022007)
作者简介:吕佳(1982-),女,山东青岛人,副主任医师,硕士,研究方向:中西医结合治疗妇产科相关疾病。
通讯作者:冉雪梦(1973-),女,山东青岛人,主任医师,博士,研究方向:中西医结合妇科疾病临床及基础研究。E-mail:lilyranxm@163.com。

1 试剂与耗材

1.1 清热解毒方的配制 清热解毒方组成:金银花30 g,板蓝根30 g,大青叶30 g,木贼30 g,土茯苓30 g,薏苡仁30 g,紫草30 g,白花蛇舌草30 g,虎杖30 g,连翘15 g,黄柏15 g,苦参15 g,当归15 g,赤芍15 g,莪术15 g,甘草片10 g。将所有中药材按规定比例配好,加入相当于药材总重量两倍的水,浸泡1 h。随后,用强火将其快速煮沸,之后转为文火,持续煮沸30 min。这一过程重复两次,以确保充分提取有效成分。两次煎煮后得到的液体混合均匀,通过减压方法浓缩,直至每毫升浓缩液中含有1克的生药成分。浓缩液冷却后,存放于4 ℃的冰箱中以备后用。使用前,根据需要将浓缩液用磷酸盐缓冲液(PBS)稀释至所需的浓度。

1.2 实验试剂 Raw 264.7细胞,长沙艾碧维生物科技有限公司;Jurkat细胞,长沙艾碧维生物科技有限公司;RPMI-1640培养基,Gibco公司(美国);胰蛋白酶-EDTA(0.25%),含酚红,杭州吉诺生物试剂医药技术有限公司;胎牛血清,Gibco公司(美国);青霉素-链霉素混合溶液(100×双抗),杭州吉诺生物试剂医药技术有限公司; M5 UniversalPlus RNA快速提取试剂盒,北京聚合美生物科技有限公司;HiScript Ⅲ RT SuperMix for qPCR(+gDNA wiper)逆转录反应试剂盒,诺唯赞生物科技有限公司;CCK8细胞增殖-毒性检测试剂盒,一氧化氮(Nitric Oxide,NO)检测试剂盒,中性红染色液,碧云天生物技术有限公司;雷帕霉素,上海麦克林生化科技股份有限公司;PV11假病毒,中国海洋大学医药学院制备。

1.3 试验仪器 电子天平,梅特勒-托利多仪器有限公司;恒温水浴箱;EMax Plus光吸收酶标仪,美谷分子仪器有限公司;NOVEL光学显微镜,南京江南永新光学有限公司;湘仪H1650-W台式高速离心机,湖南湘仪实验室仪器开发有限公司;HH6数显恒温水浴锅,手提式高压蒸汽灭菌锅,青岛创合盛科教设备有限公司;Biacore T200生物分子相互作用分析系统,北京英木合生物有限公司;Bio-Rad T100梯度PCR仪,伯乐公司(德国);Roche罗氏LightCycler96实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction,qPCR)仪,罗氏公司(瑞士)。

2 试验方法

2.1 分组方法 本研究设置以下实验组别:(1)空白对照组:加入等体积完全培养基;(2)LPS组:终浓度1 μg/mL。(3)清热解毒方:20、100、500、1000 μg/L四个浓度梯度。每组设6个复孔,实验重复3次。

2.2 离子体共振系统 采用表面等离子体共振(Surface Plasmon Resonance,SPR)系统探究清热解毒方与HPV衣壳蛋白质结合作用。固定于芯片上的样品为清热解毒方和雷帕霉素(Rapamycin,RAPA),样品浓度均为10 mM;流动样品为重组人FK506结合蛋白12(Recombinant Human FK506 Binding Protein 12,rFKBP12)和HPV-11,浓度分别为1000 μg/mL和100 μg/mL,其中RAPA与rFKBP12作为阳性对照。

借助Arrayit,SpotBot3针点平台中的SpotBot3 Microarrayer控制软件将化合物置于生物芯片Graft-to-PCL表面,紫外光交联15 min将化合物交联于芯片表面。蛋白质的初始浓度为0.1~1 μg/mL用PBS缓冲液,按照一定的比例进行稀释,配置好的不同浓度的化合物进样检测。得到的数据根据PLEXERA SPR Date Analysis Module分析软件进行数据分析与拟合,获得结合动力学常数。

2.3 细胞培养与传代 Raw 264.7细胞、Jurkat细胞培养在RPMI-1640完全培养基中,加入10%胎牛血清和1%双抗,5% CO_2,37 ℃恒温培养,传代时细胞密度为2~4×10^5/mL,2~3 d传代一次。

当细胞汇合度达到80%左右时,对其进行传代。采用真空泵吸去旧的培养基,加入2 mL PBS溶液洗涤细胞,弃去PBS溶液,加入6 mL的完全培养基,采用细胞刮将细胞收集,用1 mL的移液枪轻轻吹打细胞悬液10次,使其混匀。移取1 mL细胞悬液加入到培养皿中,随后补加RPMI-1640完全培养基10 mL,混匀后,5% CO_2,37 ℃培养。

2.4 细胞毒性测定 收集Raw 264.7以及Jurkat细胞,重悬后进行细胞计数,分别按5×10^4/mL、2×10^5/mL密度,种96孔板,每孔加入0.1 mL完全培养基;分别设置给药组和空白对照组,清热解毒方的给药浓度分别为20、100、500、1000 g/L,对照组加入等体积的PBS或完全培养基,每组设6个复孔,5% CO_2,37 ℃继续培养48 h;培养结束后,每孔依次加入10 μL CCK8试剂,轻轻振荡混匀后,继续孵育1~2 h。采用酶标仪,在450 nm波长下测OD值,细胞活力与OD值在一定范围内呈线性关系。

2.5 巨噬细胞Raw 264.7吞噬中性红试验 收集Raw 264.7细胞,按照1×10^5/mL的细胞密度种96孔板,0.2 mL/孔,培养12 h后,各孔分别加入不同浓度的样品(20、100、500、1000 g/L)或LPS(1 μg/mL),空白对照组加入等体积的培养基。孵育24 h后弃上清,每孔加入100 μL的0.075%中性红溶液,37 ℃继续孵育5 min后,PBS洗涤3次,除去游离的中性红,采用裂解液(乙醇∶水∶乙酸=50∶49∶1,v/v)室温裂解细胞4 h,于570 nm波长下测OD值。

2.6 巨噬细胞细胞因子释放的测定 使用Raw 264.7细胞系,并将它们分别种植在6孔板中。当细胞生长至大约80%的密度时,向培养系统中加入不同浓度的清热解毒方(20、100、500、1000 g/L)。在添加后的24 h,收集细胞样本,并通过定量PCR技术测定它们的关键细胞因子:肿瘤坏死因子α(Tumor Necrosis Factor-alpha,TNF-α)、白细胞介素1β(Interleukin-1 beta,IL-1β)和干扰素β(Interferon-beta,IFN-β)的mRNA表达水平。

2.7 巨噬细胞中NO释放的测定 在细胞密度70%~90%,且细胞状态较好时,对Raw 264.7细胞进行细胞计数,Raw 264.7细胞按照2.0×10^4细胞/孔种于96孔板中(100 μL/孔),培养过夜。Raw 264.7细胞分别与不同浓度的清热解毒方共孵育,给药浓度为20、100、500、1000 g/L,每组3个复孔,空白组加入等体积的完全培养基。细胞培养12 h后,除空白组外向每孔加入LPS(50 ng/mL),并设置全部加入LPS组别,继续培养24 h后,收集细胞上清液,采用碧云天NO检测试剂盒进行检测。

2.8 T细胞Jurkat细胞细胞因子释放的测定 使用Jurkat细胞系,并将它们分别种植在6孔板中。当细胞生长至大约80%的密度时,向培养系统中加入不同浓度的样品(20、100、500、1000 g/L)。在添加后的24 h,收集细胞样本,并通过定量PCR技术测定它们的关键细胞因子:IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-10的mRNA表达水平。

2.9 统计学处理 采用SPSS 27.0软件执行数据统计分析。

对于量化数据,以均数 ± 标准差进行展示,采用 t 检验进行数据间差异性分析;对于分类数据,以百分比形式呈现,并利用卡方检验(χ^2 检验)进行比较分析。

3 试验结果

3.1 *生物大分子动力学* 生物大分子动力学参数表明,清热解毒方与 HPV 病毒蛋白具有良好的结合活性,结合常数随着浓度增加而提高,平衡解离常数则逐渐降低,表明清热解毒方对 HPV 病毒蛋白具有较高的亲和力。结合反应时间的延长进一步支持了清热解毒方对 HPV 病毒蛋白的稳定结合。见表 1。

表 1 清热解毒方与 HPV 病毒蛋白的结合动力学参数

浓度/(μg/mL)	结合常数	解离常数	平衡解离常数/(M)	结合反应时间/(s)
1	1.2×10^{4}	5.8×10^{-3}	4.8×10^{-7}	119
10	2.6×10^{4}	4.3×10^{-3}	1.7×10^{-7}	161
20	4.1×10^{4}	2.9×10^{-3}	7.1×10^{-7}	239

3.2 *细胞毒性* 采用 CCK8 的方法,探究了不同浓度清热解毒方对 Raw 264.7 细胞活力的影响,结果显示在 1000 g/L 的终浓度下,24 h 时细胞活力均大于 90%,说明其对 Raw 264.7 细胞没有明显的细胞毒性,结果如表 2 所示。

表 2 清热解毒方对细胞活力的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	质量浓度/(g/L)	相对细胞活力/(%)	
		Raw 264.7 细胞	Jurkat 细胞
空白对照组	–	100	100
清热解毒方	20	98.67 ± 1.45	99.12 ± 0.30
	100	95.78 ± 1.29	98.56 ± 1.32
	500	96.93 ± 0.95	95.23 ± 1.24
	1000	94.75 ± 0.47	96.04 ± 0.81

3.3 *清热解毒方对 Raw 264.7 细胞吞噬中性红的影响* 采用中性红吞噬实验,探究了清热解毒方对 Raw 264.7 细胞吞噬能力的影响。从结果(表 3)可以看出:清热解毒方能够以剂量依赖性的方式显著增强 Raw 264.7 细胞的吞噬能力,提高 Raw 264.7 细胞的抗原呈递能力。Raw 264.7 细胞的抗原呈递有助于 T 淋巴细胞的激活和宿主适应性免疫系统的响应,进而提高对病原体的识别清除能力。见表 3。

表 3 清热解毒方对 Raw 264.7 细胞吞噬中性红的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	质量浓度/(g/L)	吞噬指数/(%)
空白对照组	–	100
LPS 组	–	130.02 ± 1.02
清热解毒方	20	108.45 ± 1.21
	100	109.50 ± 0.92
	500	115.36 ± 0.86
	1000	123.24 ± 1.34

3.4 *清热解毒方对 Raw 264.7 细胞中 NO 释放的影响* NO 是由一氧化氮合酶从 L – 精氨酸合成的,是一种主要的效应分子,可以刺激免疫系统,也参与细胞凋亡。检测结果可以看出,LPS 作为阳性对照组可以显著提高 Raw 264.7 细胞 NO 的释放,不同清热解毒方均对提高 Raw 264.7 细胞 NO 的释放,且呈剂量依赖性。见表 4。

3.5 *清热解毒方对 Raw 264.7 细胞因子释放的影响* 表 5 显示了清热解毒方对 Raw 264.7 细胞免疫蛋白表达水平的影响。与空白组相比,清热解毒方促进了 IFN – β 的表达,而仅在高浓度下(500、1000 g/L)升高 TNF – α、IL – 1β 的表达。这些结果证明了清热解毒方能够增强巨噬细胞的抗病毒能力,同时清热解毒方能在一定程度上平衡巨噬细胞 M1/M2,维持免疫稳态。见表 5。

表 4 清热解毒方对 Raw 264.7 细胞中 NO 释放的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	质量浓度/(g/L)	NO 释放的相对量/(%)
空白对照组	–	100
LPS 组	–	150.13 ± 1.05
清热解毒方	20	110.06 ± 1.56
	100	114.27 ± 0.98
	500	120.19 ± 1.25
	1000	126.23 ± 0.80

表 5 清热解毒方对 Raw 264.7 细胞因子表达水平影响($\bar{x}\pm s$)

组别	质量浓度/(g/L)	TNF – α/(μg/L)	IL – 1β/(μg/L)	IFN – β/(μg/L)
空白对照组	–	20.55 ± 1.38	19.55 ± 2.87	135.44 ± 20.58
LPS 组	–	642.19 ± 11.29	59 803.45 ± 29.47	35 078.96 ± 37.65#
清热解毒方	20	20.25 ± 0.45	18.52 ± 2.38	304.69 ± 25.44#
	100	19.38 ± 0.26	28.66 ± 0.74#	399.47 ± 18.47#
	500	26.25 ± 0.45#	33.60 ± 1.53#	646.28 ± 31.26#
	1000	31.86 ± 0.96#	39.39 ± 2.91#	1 107.36 ± 33.76#

注:#与空白组比较,$P<0.05$。

3.6 *清热解毒方对 T 细胞 Jurkat 细胞因子释放的影响* Jurkat 细胞是一种人 T 细胞白血病细胞系,可用于 T 细胞免疫功能的研究,如 T 淋巴细胞的活化、分化以及诱导细胞死亡等。我们采用 qRT – PCR 的方法,检测清热解毒方对 Jurkat 细胞细胞因子表达的影响。结果显示,清热解毒方能显著促进 IFN – γ、IL – 2 和抑炎因子 IL – 10 的表达,表明清热解毒方能显著激活 T 细胞,增强其抗病毒感染作用。同时,清热解毒方一定程度上抑制了 TNF – α 的表达,避免了体内免疫因子风暴的产生,见表 6。

表 6 清热解毒方对 T 细胞 Jurkat 细胞因子表达水平影响($\bar{x}\pm s$)

组别	质量浓度/(g/L)	TNF – α/(μg/L)	IL – 2/(μg/L)	IFN – γ/(μg/L)	IL – 10/(μg/L)
空白对照组	–	32.12 ± 1.02	25.26 ± 1.34	103.21 ± 9.85	26.15 ± 1.35
清热解毒方	20	34.46 ± 0.96	47.34 ± 2.03#	186.65 ± 8.26#	32.26 ± 0.49
	100	28.26 ± 0.93	51.93 ± 1.20#	206.74 ± 3.95#	39.79 ± 0.85#
	500	25.87 ± 0.83#	54.85 ± 1.65#	407.27 ± 16.37#	53.27 ± 1.04#
	1000	28.37 ± 0.28	60.37 ± 1.96#	628.63 ± 15.25#	87.33 ± 0.68#

注:#与空白组比较,$P<0.05$。

4 讨论

本文首先利用大分子相互作用仪测定清热解毒方与 HPV 病毒蛋白的结合常数(Ka)、解离常数和结合反应时间,结果显示清热解毒方与 HPV 病毒蛋白具有良好的结合活性。随着清热解毒方浓度增加,结合常数提高,解离常数降低,结合反应时间延长,表明清热解毒方与 HPV 病毒蛋白的结合更加稳定。清热解毒方在体外具有显著地抗 HPV 病毒作用,通过破坏病毒粒子结构和高效结合病毒蛋白,清热解毒方可能成为抗 HPV 病毒感染的潜在治疗药物[15]。

本研究从中医理论角度分析,HPV 感染属“带下病”“阴疮”范畴,其病因病机主要为湿热毒邪下注胞宫,兼夹正气亏虚。清热解毒方中金银花、连翘为君药,现代药理证实其含绿

原酸、连翘酯苷等成分,可通过抑制病毒 DNA 聚合酶活性直接抗 HPV;板蓝根、大青叶为臣药,其靛玉红成分可下调病毒 E6/E7 癌基因表达;佐以土茯苓、薏苡仁利湿解毒,研究显示其多糖成分能增强巨噬细胞吞噬活性,促进 IFN-β 分泌;使药甘草所含甘草酸既可协同抗病毒,又能调节 Th1/Th2 细胞因子平衡。全方体现"清热解毒为主,扶正祛邪兼顾"的配伍特点,通过多靶点作用既直接中和病毒颗粒,又双向调节免疫,符合中医"既病防变"治疗理念。魏丽娜等[16]发现清热解毒方联合干扰素治疗可以有效提高宫颈 HPV 感染治疗的疗效,促进病毒转阴,改善局部免疫反应,并且具有高安全性。在免疫调节方面,本研究结果显示清热解毒方显著提高了 Raw 细胞中的 IL-2、IFN-β 的表达,降低 TNF-α 以及 IL-1β 的表达,表明清热解毒方可能通过多种途径调节宿主的免疫反应。IFN-β 的提升是增强细胞介导免疫的关键因素,能够激活杀伤性 T 细胞,增强抗病毒反应[17-19]。IL-2 的增加则可能有助于调节炎症反应并促进抗体介导的免疫反应,从而在抗病毒防御中发挥作用[20-23]。

通过系统的科学研究,清热解毒方可能被证明是对抗 HPV 感染和相关疾病的有效补充疗法。这些发现不仅证实了清热解毒方在抗 HPV 治疗中的潜力,而且提示了其作为一种可能的抗病毒和免疫调节治疗方案的重要性[24]。在全球范围内,HPV 相关的疾病,如宫颈癌,仍然是女性健康的重大威胁。因此,开发新的治疗策略具有重要的公共卫生意义。清热解毒方的使用提供了一种低成本、可能的治疗选择,尤其是在资源有限的地区[25-26]。未来的研究应继续探索清热解毒方中具体成分对 HPV 不同亚型的作用效果,并在临床研究中验证这些体外和动物模型的研究结果。此外,深入研究其免疫调节机制对于开发具有针对性的免疫疗法也极为重要。

参考文献

[1] DAVIDOVIĆ M, ASANGBEH S L, TAGHAVI K, et al. Facility-based indicators to manage and scale up cervical cancer prevention and care services for women living with HIV in sub-Saharan Africa: a three-round online Delphi consensus method[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2024, 95(2): 170-178.

[2] BONI S P, TENET V, HORO A, et al. High-risk human papillomavirus distribution according to human immunodeficiency virus status among women with cervical cancer in Abidjan, 2018 to 2020[J]. Int J Cancer, 2024, 154(6): 962-968.

[3] KANGETHE J M, GICHUHI S, ODARI E, et al. Confronting the human papillomavirus-HIV intersection: Cervical cytology implications for Kenyan women living with HIV[J]. South Afr J HIV Med, 2023, 24(1): 1508.

[4] MUNGO C, OSONGO C O, AMBAKA J, et al. Efficacy of thermal ablation for treatment of biopsy-confirmed high-grade cervical precancer among women living with HIV in Kenya[J]. Int J Cancer, 2023, 153(12): 1971-1977.

[5] IOFFE Y, GUTHRIE L, GHUI R, et al. Impact of COVID pandemic on cervical cancer screening in a rural Malawian hospital-based clinic with high HIV prevalence (2231)[J]. Gynecol Oncol, 2023, 176: S274-S275.

[6] ARECHKIK A, LAHLOU L, KHARBACH A, et al. Awareness, knowledge and attitude regarding cervical cancer among women living with HIV in the souss-massa region, southern Morocco: a cross-sectional study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24(8): 2875-2884.

[7] NGUYEN XUAN HUYNH, 梁硕, 孟毅, 等. 益气活血清热解毒方治疗动脉粥样硬化临床研究[J]. 陕西中医, 2023, 44(6): 746-750.

[8] 杨会荣, 刘建华, 张培红, 等. 清热解毒方治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎的临床疗效及其肺泡灌洗液细胞因子的变化[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5645-5648.

[9] 方旋, 胡东来, 孙志南. 清热解毒方辅助一次性根治术治疗小儿肛周脓肿临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(21): 151-154.

[10] 琚洁, 陈倚天. 清热解毒方联合洛铂介入栓塞治疗原发性肝癌临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(13): 122-126.

[11] 傅景萍. 清热解毒方联合西药治疗急性宫颈炎临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(1): 147-148.

[12] 冉雪梦, 吕佳, 孙选. 清热解毒方抗低危型人乳头瘤病毒作用的体外实验研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20(6): 568-572.

[13] 郭宇红. 清热解毒方对拉米夫定诱发乙肝病毒 YMDD 变异的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 262-264.

[14] 薛小平, 李东华, 张浩, 等. 清热解毒方对急性细菌性腹膜炎大鼠血清内毒素及细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 176-178.

[15] 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.

[16] 魏丽娜, 孙爱芬. 清热解毒方联合干扰素治疗宫颈人乳头瘤病毒感染临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(13): 97-100.

[17] 张亚南, 席建元. 银屑平丸对寻常型银屑病患者血清 IL-2 和 IFN-γ 的影响[J]. 中医药导报, 2012, 18(12): 38-39.

[18] 都广礼, 郑洪新, 刘学文, 等. 免疫性肝纤维化大鼠脾脏淋巴细胞产生 IL-2 和 IFN-γ 的变化及疏肝利胆方药物血清对其影响[J]. 中医药学刊, 2005, 23(1): 75-76.

[19] DING H H, WANG G F, YU Z, et al. Role of interferon-gamma (IFN-γ) and IFN-γ receptor 1/2 (IFNγR1/2) in regulation of immunity, infection, and cancer development: IFN-γ-dependent or independent pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113683.

[20] 刘映霞, 杨桂林, 周泱, 等. HIV/TB 重叠感染者 HAART 治疗前后 Th17/Treg 免疫调节的初步研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25(5): 348-350.

[21] 磨立达, 黄宛虹, 刘泽端, 等. HIV/AIDS 合并 CM 患者 IL-10 对 Th1/Th2 免疫调节机制探讨[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(1): 26-30.

[22] 赵方, 刘晓宁, 程林, 等. SOCS3 及相关细胞因子在 HIV/TB 双重感染者血清中表达水平的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2017, 31(6): 515-518.

[23] 姚志韬, 应翩, 杨华娣. 清热解毒方联合补肾祛瘀阶梯治疗改善宫腔粘连分离术后肾虚血瘀证妊娠结局的疗效及对 TNF-α 和 TGF-β 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1425-1428.

[24] 唐玉秋, 马一荻. 中医辨证治疗宫颈 HPV 感染研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(4): 476-480.

[25] 刘宇, 李军, 朱英英, 等. 郭志强教授治疗高危型 HPV 持续感染的临证思路[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1748-1750.

[26] 李闪闪, 魏丹丹, 王红玲, 等. 中药单体调控宫颈癌信号通路的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(2): 84-92.