

细菌性阴道病在宫颈癌发病机制中的研究进展

武艳芳, 索静*

内蒙古医科大学附属医院妇产科 内蒙古呼和浩特

【摘要】分析细菌性阴道病在宫颈癌变中可能的发病机制。女性生殖道感染是宫颈癌发病的重要原因之一,其中细菌性阴道病在宫颈癌致病中尤其重要。细菌性阴道病以乳酸杆菌减少,而其他病原菌如加德纳菌、各种厌氧菌等的大量繁殖为特征。细菌性阴道病与女性性传播疾病、生殖系统炎症性疾病、不孕症和不良妊娠结局等多种疾病相关,已经严重影响我国女性的健康。阐明细菌性阴道病在宫颈癌致病机制中的作用,将有利于临床宫颈癌的防治,降低宫颈癌的发病率。

【关键词】细菌性阴道病; 宫颈癌; 致病机制

【收稿日期】2022 年 10 月 25 日 **【出刊日期】**2022 年 12 月 26 日 **【DOI】**10.12208/j.ijog.20220072

Research progress of bacterial vaginosis in the pathogenesis of cervical cancer

Yanfang Wu, Jing Suo*

The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot

【Abstract】To analyze the possible pathogenesis of bacterial vaginosis in cervical carcinogenesis. Female genital tract infection is one of the important causes of cervical cancer, and bacterial vaginosis is particularly important in the pathogenesis of cervical cancer. Bacterial vaginosis is characterized by the reduction of lactobacillus and the proliferation of other pathogenic bacteria such as Gardnerella and various anaerobic bacteria. Bacterial vaginosis is related to many diseases such as female sexually transmitted diseases, reproductive system inflammatory diseases, infertility and adverse pregnancy outcomes, which has seriously affected the health of women in China. To clarify the role of bacterial vaginosis in the pathogenesis of cervical cancer will be conducive to the prevention and treatment of clinical cervical cancer and reduce the incidence rate of cervical cancer.

【Keywords】Bacterial vaginosis; Cervical cancer; Pathogenic mechanism

宫颈癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2018 年发布的数据显示,每年全世界有超过 32 万人因宫颈癌死亡^[1],85%的死亡病例在发展中国家^[2],我国是世界上最大的发展中国家,因此我国宫颈癌的防治非常重要。早在 1989 年, Platz-Christensen 等^[3]研究细菌性阴道病(Bacterial vaginosis, BV)与宫颈癌变相关性时,发现患有 BV 的女性宫颈癌患病率更高,认为 BV 是宫颈癌变的危险因子,但机制尚不清楚。BV 与癌症、性传播疾病、生殖道炎症和不良妊娠结局等多种疾病不良结局相关,已

经严重影响我国女性的健康。BV 的病原体不一,治疗后复发率高,患者症状不典型等特点给宫颈癌的防治带来一定的挑战。阐明 BV 在宫颈癌变中的致病机制,将有利于临床中宫颈癌的防治,降低其发生率。

1 细菌性阴道病通过改变免疫微环境影响宫颈癌的发生发展

人体免疫系统起着免疫防御、免疫监视和免疫自稳的作用,免疫系统平衡的破坏促进肿瘤的发生发展,充分了解宫颈癌肿瘤细胞所处的微环境,对宫颈癌的防治起着重要作用。Laniewski 等^[4]人利用

作者简介:武艳芳(1992-)女,汉族,研究生,住院医师。研究方向为妇科肿瘤与宫腔镜。

*通讯作者:索静(1975-)女,汉族,博士研究生,主任医师,教授,研究生导师。研究方向为妇科肿瘤与宫腔镜。

人体三维宫颈模型对 BV 与宫颈微环境调节机制进行研究,发现 BV 相关细菌(BV-associated bacteria, BVAB)以单细胞或成簇的形式黏附于宫颈上皮细胞表面,宫颈免疫微环境的改变与 BV 的症状和特征显著相关,且多种细菌混合感染引起的免疫代谢活性最高。BVAB 感染组三维宫颈模型显著上调促炎细胞因子 IL-6、趋化因子 IL-8、干扰素诱导蛋白-10、单核细胞趋化蛋白-1 等重要免疫分子表达水平,通过上调 IL-1 β 表达介导核心促炎反应发挥促炎细胞因子的毒性作用,还可以调节 T 细胞增殖分化及分泌,调节性 T 细胞则可通过抑制细胞毒性 T 淋巴细胞增殖,抑制抗肿瘤特异性免疫反应,参与后期淋巴细胞浸润及免疫逃逸^[5]。在三维宫颈模型中, BVAB 也会对宫颈局部物理化学防御功能造成一定破坏,从而影响宫颈癌的发生发展。

2 细菌性阴道病通过影响肿瘤代谢促进宫颈癌发生发展

代谢组学(Metabonomics)是对某一生物或细胞所有低分子量代谢产物进行定性和定量分析的一门新学科,被分为代谢物靶标分析、代谢谱分析、代谢组学、代谢指纹分析四个层次,近年来在肿瘤方面的应用日益成为国内外研究热点。最近, Maarsingh 等^[6]对收集的三维宫颈模型细胞培养上清液进行了非靶向代谢组学研究,揭示了感染 BVAB 的三维宫颈细胞培养物中氨基酸、脂质和核苷酸代谢的整体改变。研究发现, BVAB 可能通过半胱氨酸和蛋氨酸途径以及谷胱甘肽代谢途径,增加硫化氢产生和氧化应激,促进宫颈癌变的发生。研究人员用梭杆菌属感染三维宫颈模型细胞,发现该细胞会对鞘脂和甘油酯差异丰度产生显著影响,表明 BVAB 可能通过改变机体脂质代谢来影响肿瘤信号通路传导。这些数据对未被充分研究的细菌性阴道病与宫颈癌相关的代谢组学机制提供了新的见解。

3 细菌性阴道病通过破坏阴道微生态促进宫颈癌发生发展

阴道微生态是阴道内所有微生物及其衍生物所形成的一个相互依存、相互制衡的共同体,正常阴道微生态系统处于动态平衡状态。细胞学检查正常的女性阴道优势菌以卷曲乳杆菌(*L.crispatus*)和嗜性乳杆菌(*L.iners*)为主,而宫颈癌患者阴道优势菌则是斯耐斯菌属(*Sneathia* spp.)和梭杆菌属

(*Fusobacterium* spp.)。宫颈癌患者常伴有阴道微生态环境的改变,而 BV 是导致阴道微生态破坏的重要原因。BV 通过破坏正常阴道微生态环境而使宫颈癌发生与进展的可能机制如下:①BV 改变了阴道微生物菌群结构,其中优势菌乳酸杆菌数量减少,而其他病原菌如加德纳菌、各种厌氧菌等的大量繁殖是 BV 的特征性改变。优势菌乳酸杆菌数量减少或缺乏,使阴道降解糖原能力下降,阴道自净作用减弱,且阴道乳酸杆菌产生的过氧化氢、细菌素等抑制致病微生物的保护性物质减少,各种病原菌过度繁殖,破坏阴道微生态平衡,使宫颈癌发生风险增高^[7-8]。加德耐菌大量繁殖时,它可以通过分子间力和疏水性非特异性地附着在阴道上皮细胞表面,通过分泌大量胞外聚合物,促使阴道普雷沃氏菌、阿托伯菌、棒状杆菌、核梭杆菌及粪肠球菌等细胞大量聚集,形成使加德耐菌耐抗生素、抗损伤的微生物细胞膜,破坏阴道微生物平衡结构,机体免疫力低下,加速宫颈的癌变^[9]。②BV 改变了阴道酸碱度(pH 值),正常阴道 pH 值为 4.0~4.5,当患有细菌性阴道病时 pH 值会升高到 4.5~7.0^[10]。Teng 等^[11]研究表明绝经后 65 岁以上女性阴道 pH 值 >5.0 与宫颈癌变之间存在显著关联。③BV 改变了阴道微生态中酶的组成,陆乐等^[12]研究认为,唾液酸酶、 β -葡萄糖醛酸酶、过氧化氢阳性是 HR-HPV 感染及宫颈癌变发生的危险因素,与徐秀颖等^[13]、朱若熙等^[14]多位学者研究结果一致。

4 细菌性阴道病促进 HR-HPV 感染,与其协同促进宫颈癌变

众所周知,人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)已被确定为宫颈癌发病原因,其中两种高危型 HPV (High risk human papillomavirus, HR-HPV)基因型(HPV16 和 HPV18)导致了全世界大多数宫颈癌病例^[15]。王景妹等^[16]发现, BV 和 HR-HPV 感染协同参与宫颈癌的发生及进展过程,增加宫颈癌的发病率,随宫颈病变严重程度增加, BV 与 HR-HPV 的关联越密切,与陈婉珍等^[17]学者研究结果一致。BV 与 HR-HPV 协同增加宫颈癌的发病率,但相关原因尚不清楚。可能机制包括:①BV 使 HR-HPV 更易感。细菌性阴道病阴道内乳酸杆菌数量减少或者消失,乳酸杆菌分解糖原能力显著下降,阴道 pH 失去酸性物质支持变成中性,阴道天然防御

功能减弱,使HR-HPV易感。②BV使HR-HPV感染呈持续性。加德纳菌是宫颈阴道唾液酸酶的主要来源,唾液酸酶A基因(NanH1)几乎存在于所有加德纳氏菌唾液酸酶产生菌株中,由于唾液酸酶的产生是阴道生物膜形成的重要步骤,各种病原菌以生物膜为支架过度生长,使HR-HPV感染持续存在,目前加德纳菌负荷和NanH1已被提议作为HR-HPV持续感染的潜在标志物^[18]。③BV影响HR-HPV的清除。细菌性阴道病患者阴道内正常产过氧化氢的乳杆菌减少或消失,导致过氧化物酶-过氧化氢-卤化物杀菌系统杀灭有害微生物作用减弱,使HR-HPV的清除也变得困难^[19]。综上,细菌性阴道病通过影响HR-HPV的易感性、感染的持续性及清除过程,协同促进宫颈癌的发生发展。

5 细菌性阴道病治疗的研究进展

细菌性阴道病是最常见的女性生殖系统炎症性疾病,可引起患者外阴阴道不适症状及多种严重并发症,危害女性健康。近年来,随着对细菌性阴道病致病机制的不断探索,细菌性阴道病治疗方案也有了新的进展。2021年我国中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组发布了新的《细菌性阴道病诊治指南(2021修订版)》,首次对复发性细菌性阴道病进行阐述,并给出四个可参考的治疗方案^[20]。同年,美国疾病控制和预防中心(CDC)发布了新版《性传播感染治疗指南》,针对BV、VVC和阴道毛滴虫病进行了修订。在细菌性阴道病的修订中,2021年CDC指南推荐治疗方案较2015版无变化,替代治疗方案中新增了塞克硝唑2g单次顿服^[21]。两个指南中细菌性阴道病治疗方案略有不同,2021年中国指南中提到了中医药、微生态制剂在巩固疗效、预防复发、恢复阴道微生态平衡中的优势。2021年CDC指南则提出新的治疗药物生物膜干扰剂正在研究中,有望提高细菌性阴道病治愈率。

综上,细菌性阴道病在宫颈癌发病机制中起重要作用,通过免疫微环境、代谢途径、阴道微生态、HR-HPV感染等多种途径影响着宫颈癌的发生发展,深入探索细菌性阴道病在宫颈癌中的致病机制,并对其进行合理、规范的诊治,能延缓宫颈癌的发生,降低宫颈癌的发病率,为中国妇女健康提供坚实保障。

参考文献

- [1] 张军.宫颈癌治疗的现状及问题:从临床指南到真实世界研究[J].中国全科医学,2022,25(3):259-263.
- [2] Hull R, Mbele M, Makhafola T, Hicks C, Wang SM, Reis RM, Mehrotra R, Mkhize-Kwitshana Z, Kibiki G, Bates DO, Dlamini Z. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncol Lett.* 2020 Sep;20(3):2058-2074.
- [3] Platz-Christensen J J, Larsson P G, Sundström E, Bondes on L. Detection of bacterial vaginosis in Papanicolaou smears.[J]. *American journal of obstetrics and gynecology*,1989,160(1).
- [4] Laniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Bacterial vaginosis and health-associated bacteria modulate the immunometabolic landscape in 3D model of human cervix. *N P J Biofilms Microbiomes.* 2021 Dec 13;7(1):88.
- [5] 李健芳,冯勤梅,孙晋瑞,王亚荣,袁卫艳,郭路路,刘萍.阴道微生态与免疫微环境的变化对宫颈癌的影响[J].中国微生态学杂志,2022,34(04):493-497.
- [6] Maarsingh JD, Laniewski P, Herbst-Kralovetz MM. Immunometabolic and potential tumor-promoting changes in 3D cervical cell models infected with bacterial vaginosis-associated bacteria. *Commun Biol.* 2022 Jul 22; 5(1):725.
- [7] 杨彩虹,孟焕然.宫颈癌患者阴道微生态变化及其与细胞免疫的相关性探讨[J].中国微生态学杂志,2022,34(02):210-215.
- [8] 伍凤莉,周丹,吕秋波,魏风华.宫颈癌前病变及宫颈癌患者阴道微生态评价[J].中国临床医生杂志,2018,46(11):1344-1346.
- [9] 凌若兰,祝秀芝,宁玉梅.阴道加德纳菌的致病机制及其导致的生殖道感染问题的相关研究进展[J].中国妇幼保健,2022,37(09):1741-1744.
- [10] Reiter Suzanne and Kellogg Spadt Susan. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians.[J]. *Postgraduate medicine*, 2019, 131(1) : 8-18.
- [11] Teng P, Hao M. A population-based study of age-related associations between vaginal pH and the developm

- ent of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Med.* 2020 Mar;9(5):1890-1902.
- [12] 陆乐,曹维维,丁亚沙,厉叶青,王静静.阴道微生态及酶改变与高危型人乳头瘤病毒感染及宫颈上皮内瘤变发生风险的相关性研究[J].*中国性科学*,2022,31(08):94-98.
- [13] 徐秀颖,王英红.阴道微生态与高危型人乳头瘤病毒感染及宫颈病变的相关性[J].*中国微生态学杂志*,2021,33(05):586-590.
- [14] 朱若熙,郝敏,赵卫红,王伟,王志莲,王金桃,冯波,杨婧,王哲,牛晓芬.阴道微生物代谢产物及酶改变与高危型人乳头瘤病毒感染和宫颈上皮内瘤变发生风险的关系[J].*中国实用妇科与产科杂志*,2019,35(07):797-802.
- [15] Belletti R, Marcolino LD, Novak J, Ferreira CST, do Nascimento Bolpetti A, da Silva Pinto GV, de Oliveira AP, da Silva MG, Marconi C. Cervicovaginal loads of *Gardnerella* spp. are increased in immunocompetent women with persistent high-risk human papillomavirus infection. *J Med Microbiol.* 2022 May;71(5).
- [16] 王景妹,韩凤贤,徐世亮,柯艺文.宫颈病变患者阴道微生态及高危型人乳头瘤病毒感染分析[J].*中华医院感染学杂志*,2021,31(07):1061-1066.
- [17] 陈婉珍,吴林玲,闫颖.人乳头瘤病毒(HPV)感染与阴道微生态的相关性研究[J].*中国微生态学杂志*,2017,29(07):832-834.
- [18] 凌若兰,祝秀芝,宁玉梅.阴道加德纳菌的致病机制及其导致的生殖道感染问题的相关研究进展[J].*中国妇幼保健*,2022,37(09):1741-1744.
- [19] Yang X, Da M, Zhang W, Qi Q, Zhang C, Han S. Role of *Lactobacillus* in cervical cancer. *Cancer Manag Res.* 2018 May 16;10:1219-1229.
- [20] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组.细菌性阴道病诊治指南(2021 修订版)[J].*中华妇产科杂志*,2021,56(01):3-6.
- [21] 高月倩,白君宜,王辰,李会阳,董梦婷,高超,范爱萍,薛凤霞.2021 年美国疾病控制和预防中心《性传播感染治疗指南》关于阴道炎症的诊治规范解读[J].*中国实用妇科与产科杂志*,2021,37(11):1141-1146.

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