

阴道微生态与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的相关性研究进展

罗威发¹ 崔君燕¹ 吴莉萍¹ 王祥珍²

(1. 广东医科大学, 广东 湛江 524023;
2. 广东医科大学附属南山区妇幼保健院, 广东 深圳 518067)

【摘要】 女性阴道微生态平衡是维护女性生殖道健康的重要因素, 因女性生殖道独特的解剖结构, 导致女性的阴道微生态平衡容易受到各种因素的影响, 使得平衡被打破, 降低女性生殖道抵抗病毒侵袭的能力。而研究表明, 宫颈上皮内瘤变及宫颈癌与 HPV 感染有关, 而在预防 HPV 感染及清除 HPV 过程中, 阴道微生态起着极其关键的作用。本文旨在对阴道微生态失衡与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的相关性研究进展做一综述。

【关键词】 阴道微生态; HPV; 宫颈上皮内瘤变; 宫颈癌

Abstract: Female vaginal microecological balance is an important factor to maintain the health of female reproductive tract. Due to the unique anatomical structure of female reproductive tract, female vaginal microecological balance is vulnerable to various factors, which breaks the balance and reduces the ability of female reproductive tract to resist virus invasion. Studies have shown that cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer are related to HPV infection, and vaginal microecology plays an extremely key role in the prevention and elimination of HPV infection. This paper aims to review the research progress on the relationship between vaginal microecological imbalance and cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer.

Keywords: vaginal microecosystem; HPV; cervical intraepithelial neoplasias; cervical cancer

【中图分类号】 R711.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3783 (2022) 09-27-015-01

宫颈癌是发展中国家里的第三大常见癌症, 也是妇科常见的恶性肿瘤之一, 并且是目前早期发现能防治的女性恶性肿瘤^[1]。宫颈癌的发展是逐步的, 由宫颈上皮内瘤变发展成宫颈癌, 是量变转化为质变的结果。因此, 初步筛查与诊断有利于宫颈癌的防治。目前研究表明, 除自身免疫性因素外, 阴道微生态与 HPV 感染之间也存在一定的相关性。阴道微生态能有效抵抗各种外源性或者内源性微生物的入侵, 从而减少阴道炎症、多种慢性宫颈炎甚至多种良恶性肿瘤的发生风险^[2]。基于此, 本文旨在总结阴道微生态与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌之间的相关性, 为指导临床通过调节阴道微生态从而减少或清除 HPV 感染进而降低宫颈癌患病率, 提供相应的理论研究。

1 HPV 感染与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌

人乳头瘤病毒 (HPV) 为乳头瘤病毒科^[3], 是双链 DNA 病毒, 目前已鉴定出皮肤型和黏膜型两大类, 包括 100 多个亚型。超过 40 种黏膜类型的 HPV 可以侵犯人类生殖系统, 15 种高危 HPV (hrHPV) 类型已被证明与宫颈病变有关: HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66 和 68^[4]。HPV 多通过性传播方式感染, 可导致多种疾病的发生, 从良性病变到癌症, 包括与妇科相关的子宫颈癌和生殖器疣^[5]。按照 HPV 的类型根据其发生癌变的风险分为高风险和低风险。低风险型可引起恶性疣、疣体和低级别宫颈上皮内病变。高危型 HPV 可引起高级别上皮内瘤病变, 主要为宫颈鳞状上皮和浸润性癌。HPV 基因型中的 16 型和 18 型与 66% 的宫颈癌、25% 的宫颈高级别上皮内病变和 50% 的宫颈畸形有关, 因此这两种亚型被认为是极高风险的类型^[6]。女性一生中有超过 80% 的概率感染此病毒, 但大多数的 HPV 感染是无症状并且能够通过自身免疫清除^[7]。超过 90% 的宫颈癌病例与人类乳头瘤病毒 (HPV) 有因果关系, 持续 HPV 感染与患宫颈恶性肿瘤的风险增加相关^[8]。目前, 宫颈癌在全球女性恶性肿瘤之中排名第二, 而早期的宫颈癌以及宫颈上皮内瘤变往往由于没有明显的症状及体征从而被忽视, 然而宫颈癌又是目前能够通过早期筛查发现及疫苗接种从而很大的程度上能够进行预防干预的恶性肿瘤。因此, 通过早期的筛查, 发现并及时清除 HPV 感染从而预防宫颈病变进而降低宫颈癌的发病率, 这一方法显得尤为重要。

2 阴道微生态

阴道微生态是指由阴道内的特殊解剖结构、机体内分泌调节以及微生物菌群构成的一个复杂而又动态稳定的微生态系统, 在女性的月经周期乃至整个生命周期中不断经历波动。实际上在阴道微生态系统中, 微生物群与微生物宿主之间是一种稳态和互惠关系。宿主为微生物提供环境适宜的栖息地, 而常驻微生物群则产生抗菌和抗炎因子。微生物和微生物宿主之间相互作用的平衡对于维持人类阴道内健康的微生态环境至关重要。任何内部或者外部因素打破了平衡, 使得菌群失调都可能导致念珠菌性阴道炎、萎缩性阴道炎、细菌性阴道炎或滴虫性阴道炎等感染

^[9,10]。阴道菌群的改变会导致机体免疫被调节或增加致病菌株的生长, 这说明健康微生物群最重要的作用是防止阴道感染和炎症^[11,12]。如果阴道微生物群被内部或者外部的因素破坏, 细菌性阴道炎或念珠菌性外阴阴道炎的发病率就会增加。炎症性疾病的发生率因阴道微生物群的多样性增加而升高, 所以念珠菌性外阴阴道炎或细菌性阴道炎的发病率也随之升高^[13]。在细菌性阴道病中, 乳酸菌的数量减少, 而普氏杆菌等其他细菌的数量增加。一旦用抗生素治疗细菌性阴道病, 阴道微生物群的多样性就会减少, 而乳酸菌的出现频率则会增加。这提示乳酸杆菌似乎具有保护作用, 表明阴道微生物群的紊乱是多种疾病发生的一个因素, 影响机体免疫调节和炎症, 这种紊乱也可能促进癌变。

3 阴道微生态失衡与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌

宫颈癌是女性最常见的癌症之一, 而宫颈上皮内瘤变是宫颈癌的癌前病变, 绝大多数宫颈上皮内瘤变或者宫颈癌病例都与人类乳头瘤病毒 (HPV) 感染有关^[13]。目前越来越多的人逐渐意识到微生物群的改变可能会在多个层面影响肿瘤的发生和肿瘤的进展。在宫颈癌前病变和浸润性宫颈癌的发生发展中, 阴道微生态起着至关重要的作用, 可以作为宫颈癌检测的生物学指标。当宫颈上皮和阴道黏膜发生组织学改变时, 阴道微生物中乳酸杆菌的丰度会降低, 细菌失调率会增加。此外, HPV 感染后病毒清除和恶性转化的风险也与阴道菌群有关^[14]。大量微生物聚集在女性生殖道, 包括革兰氏阳性需氧菌、革兰氏阴性需氧菌、厌氧菌、念珠菌属等, 与宿主形成相互制约的动态平衡。一个健康阴道菌群可以预防阴道感染, 消除炎症, 并维持阴道微生态平衡^[15]。而不健康的阴道微生物群落则会促进炎症性疾病和宫颈病变的发生, 参与宫颈肿瘤的发病机制^[16]。此前, 有学者提出了肿瘤微环境理论。在肿瘤发展中, 肿瘤微环境中的免疫和炎症反应状态起着极其重要的作用。宫颈暴露于阴道, 阴道的微生态和免疫力构成了宫颈生存的重要微环境。宫颈的微环境变化会影响宫颈病变的发生和发展^[17]。另外, HPV 感染会增加阴道细菌的丰富度和多样性, 而阴道菌群的丰富度和多样性又会增加 HPV 持续感染的可能, 宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的患者的阴道细菌丰富度和多样性会进一步增加, 阴道微生态与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的关系是相互影响, 相互作用的。健康人群的阴道微生物组发生变化可能导致 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的进展, 也有可能是 HPV 感染与宫颈上皮内瘤变或宫颈癌所带来的结果。宫颈上皮内瘤变或者是宫颈癌或许是在阴道环境的免疫监视失败的情况下发生和发展。

综上所述, 阴道菌群丰富度及多样性的增加和乳酸菌的减少以及 pH 值的改变与 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变以及宫颈癌发生的风险增加相关, 维持阴道微生态平衡可能对预防 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变以及宫颈癌的发生发展有着很好的作用。但关于这方面的佐证研究仍然不足, 今后仍有较大的挖潜空间, 以便提供更充足的理论基础。

(下转第 017 页)

表 2 两组 SLN 术中与术后病理的结果比较

术中 SLN 检出情况	宫颈组 (例)		宫体组 (例)		合计
	病理阳性	病理阴性	病理阳性	病理阴性	
阳性 (例)	5	21	2	19	47
阴性 (例)	2	10	2	9	23
合计 (例)	7	31	4	28	70

2.4 两组患者主动脉旁淋巴结检出率比较:

宫颈组为 5.3% (2/38), 宫体组为 12.5% (4/32), 两组检出率比较差异无显著性 ($\chi^2=0.314, P=0.575$)。

3 讨论

子宫内膜癌已成为我国妇科第二大肿瘤, 主要症状为不规则阴道流血, 因其症状典型且出现较早, 患者重视程度高而得以早发现、早治疗。淋巴转移是子宫内膜癌的主要转移方式, 淋巴结状态如何是评估 EC 患者术后辅助治疗的重要依据。宫颈注射反映的是宫颈淋巴结转移, 而子宫内膜癌癌灶并不在宫颈处, 宫颈注射示踪剂是否真实反应子宫内膜癌患者恶性肿瘤细胞淋巴转移的方式近期引起广泛关注。EC 的淋巴回流主要有 3 个途径^[7]: ①沿着子宫动脉宫颈旁上径路 (upper paracervical pathway, UPP); ②沿骶外侧韧带缘至髂内动脉骶前方内侧宫颈旁下径路 (lower paracervical pathway, LPP); ③漏斗-盆腔通路 (infundibulopelvic pathway, IPP)。UPP、LPP 通路是宫颈注射及宫体注射都可发现的, 而 IPP 通路是宫体注射新发现的淋巴结引流通路, 是经过卵巢悬韧带至腹主动脉旁淋巴结, 说明该通路可提高主动脉旁淋巴结检出率。本研究通过对比两种不同注射方式对 SLN 检出的差异, 显示两种方式对 SLN 的检出是可行的, 差异无统计学意义, 但宫颈注射检出率较宫体注射高; 而在主动脉旁淋巴结检出方面, 差异无统计学意义, 但宫颈注射较宫体注射低, 这结果与一项多中心研究结果相符^[8]。

本研究说明宫颈注射造影剂较宫体注射对前哨淋巴结的检出高, 但腹主动脉旁淋巴结检出则宫体注射较高, 两种方式各有利弊。本文检出率均较低, 可能与我院未开展病理超分期及纳入病历数较少相关, 今

后需增加病历数, 联合注射或许可以结合两者利弊增加检出率。

参考文献

[1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021,7(2):1-13.

[2] BENITO, VIRGINIA, ROMEU, SILVIA, ESPARZA, MIRIAM, et al. Safety and Feasibility Analysis of Laparoscopic Lymphadenectomy in Pelvic Gynecologic Malignancies A Prospective Study[J]. International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society, 2015,25(9):1704-1710.

[3] 邓丽慧, 符淳. 宫颈癌和子宫内膜癌诊疗中盆腔淋巴结状态的检测及意义 [J]. 国际妇产科学杂志, 2016,43(2):151-155.

[4] KADKHODAYAN, S., HASANZADEH, M., TREGLIA, G., et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature[J]. European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 2015,41(1):1-20.

[5] OMAR TOUHAMI, JEAN GRÉGOIRE, MARIE-CLAUDE RENAUD, et al. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer[J]. Gynecologic Oncology: An International Journal, 2017,147(3):549-553.

[6] 翟莉蓉, 谢洪影, 张曦文, 等. 前哨淋巴结绘图在早期子宫内膜癌中的应用进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2020,47(6):626-631.

[7] SEAMON LG, BRYANT SA, RHEAUME PS. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer in obese patients: comparing robotics and laparotomy.[J]. Obstetrics and Gynecology: Journal of the American College of Obstetricians and Gynecologists, 2009,114(1):16-21.

[8] 潘婷, 张平, 朱滔, 等. 子宫内膜癌前哨淋巴结的研究进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2021,27(1):22-26.

(上接第 015 页)

参考文献

[1] BUGGIO LAURA, SOMIGLIANA EDGARDO, BORGHI ALESSANDRA, et al. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy?[J]. BMC Women's Health, 2019,19(1).

[2] 李相生. 宫颈癌 CT 灌注成像和影像学分期的临床研究 [D]. 北京协和医学院, 2007.

[3] PETCA A, BORISLAVSCHI A, ZVANCA M E, et al. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review)[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6): 186.

[4] ZHANG Z, LI T, ZHANG D, et al. Distinction between vaginal and cervical microbiota in high-risk human papilloma virus-infected women in China[J]. BMC Microbiol, 2021, 21(1): 90.

[5] AIMAGAMBETOVA G, AZIZAN A. Epidemiology of HPV Infection and HPV-Related Cancers in Kazakhstan: a Review[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(5): 1175-80.

[6] THANASAS, IOANNIS, LAVRANOS, GIAGKOS, GKOGKOU, PINELOPI, et al. Understanding of Young Adolescents About HPV Infection: How Health Education Can Improve Vaccination Rate[J]. Trends in Ecology & Evolution, 2020,35(5):850-859.

[7] HIRTH, JACQUELINE. Disparities in HPV vaccination rates and HPV prevalence in the United States: a review of the literature[J]. Human vaccines & immunotherapeutics., 2019,15(1):146-155.

[8] BORGOGNA J C, SHARDELL M D, SANTORI E K, et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis [J]. BJOG, 2020, 127(2): 182-192.

[9] GUPTA, SHAGUN, KAKKAR, VIPAN, BHUSHAN, INDU. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review[J]. Microbial Pathogenesis, 2019,136.

[10] WANG Z L, FU L Y, XIONG Z A, et al. Diagnosis and microecological characteristics of aerobic vaginitis in outpatients based on preformed enzymes [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2016, 55(1): 40-45.

[11] Exploring a road map to counter misconceptions about the cervicovaginal microbiome and disease[J]. Reproductive sciences, 2012,19(11):1154-1162.

[12] GREEN, KATHERINE A., ZAREK, SHVETHA M., CATHERINO, WILLIAM H.. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract[J]. Fertility and Sterility: Official Journal of the American Fertility Society, Pacific Coast Fertility Society, and the Canadian Fertility and Andrology Society, 2015,104(6):1351-1357.

[13] HONG K H, HONG S K, CHO S I, et al. Analysis of the Vaginal Microbiome by Next-Generation Sequencing and Evaluation of its Performance as a Clinical Diagnostic Tool in Vaginitis [J]. Ann Lab Med, 2016, 36(5): 441-449.

[14] ZHANG H, LU J, LU Y, et al. Cervical microbiome is altered in cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure in china[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4923.

[15] FETTWEIS J M, SERRANO M G, BROOKS J P, et al. The vaginal microbiome and preterm birth [J]. Nat Med, 2019, 25(6): 1012-1021.

[16] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH N, ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF M, ANALYTICAL BIOLOGICAL S, et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer [J]. Nature, 2017, 543(7645): 378-384.

[17] ZHENG J J, MIAO J R, WU Q, et al. Correlation between HPV-negative cervical lesions and cervical microenvironment [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(6): 855-861.