

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.034

乳杆菌属与宫颈癌的研究进展*

王子璇¹,赵茜茜²,高 翔^{1,3},董春楠^{1,3}综述,贾娴娴^{1,3△} 审核
(1.河北医科大学病原生物学教研室,石家庄 050017;2.河北医科大学医学影像学院,石家庄 050017;3.中国医学科学院消化道微生态药理毒理学创新单元,石家庄 050017)

[摘要] 宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤。阴道内正常菌群的改变常导致多种妇科疾病,包括宫颈癌。最新的研究表明,乳杆菌可能在宫颈癌的发生和发展中发挥着重要作用。本文经过鉴定、筛选和验证,共纳入 25 篇文章,分析梳理以乳杆菌与宫颈癌为关键词的相关文献,包括临床研究和实验研究,构建乳杆菌拮抗宫颈癌发生、发展的关联网络,提供乳杆菌治疗宫颈癌的重要机制与靶点,为进一步的研究提供了方向和策略。

[关键词] 子宫颈上皮非典型增生;宫颈肿瘤;乳杆菌;阴道微生态

[中图法分类号] R739.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)11-1954-04

Study progress in Lactobacillus and cervical cancer*

WANG Zixuan¹, ZHAO Xixi², GAO Xiang^{1,3}, DONG Chunnan^{1,3}, JIA Xianxian^{1,3△}
(1. Teaching and Researching Section of Pathogenic Biology, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China; 2. College of Medical Imaging, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China; 3. Innovation Unit of Digestive Tract Microecosystem Pharmacology and Toxicology of Chinese Academy of Medical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China)

[Abstract] Cervical cancer is a common malignant cancer among females. The changes of vaginal normal flora usually lead to multiple gynecological diseases, including cervical cancer. The latest research has shown that Lactobacillus may play an important role in the occurrence and development of cervical cancer. A total of 25 articles were included after identification, screening and verification. The related literature with Lactobacillus and cervical cancer as the key words are analyzed and teased, including the clinical studies and experimental studies, constructing the association network for Lactobacillus antagonizing the occurrence and development of cervical cancer, providing the important mechanism and target spot for lactobacillus treating cervical cancer, and also providing the direction and strategy for further research.

[Key words] cervical epithelial dysplasia; cervical neoplasm; lactobacillus; vagina microecology

宫颈癌是全球第三大最常见的癌症,也是导致女性癌症相关死亡的第四大原因^[1]。流行病学调查显示,每年宫颈癌新发病例数约为 485 000 例,其中全球每年有 236 000 例死亡,随着病情的进展,宫颈癌患者往往表现为接触性出血、非月经期阴道出血及带下异常等一系列症状,严重时压迫输尿管可以出现尿频、尿急、输尿管梗阻等^[2-3]。在过去的十年中,宫颈细胞学检查通常被用来检测宫颈癌和癌前病变,高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)的持续感染被认为是主要诱因^[1],早期诊断和适当的治疗可以降低癌症相关死亡

的风险。

1 宫颈癌患者阴道菌群特点

微生物群在人类健康和疾病之间的平衡中起着至关重要的作用,微生物群可影响宿主的多种生理功能,尤其是代谢和免疫。定居在阴道的微生物群可以调控宿主的局部黏膜免疫和全身免疫^[4],影响女性生殖系统的健康。

乳杆菌,作为生殖道的优势菌,已被证明可以拮抗病原微生物感染,并有助于维持健康的阴道微环境。然而,宫颈癌会诱发阴道微生态失衡。经典定义

* 基金项目:河北省高等学校青年拔尖人才计划项目(BJ2014045);河北省高等学校高层次人才科学研究项目(GCC2014004);河北省高等学校科学技术研究项目(QN2016213);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2019-I2M-5-065)。 作者简介:王子璇(1996—),硕士,主要从事消化道微生态药理毒理学研究。 △ 通信作者,E-mail:hbydjiaxianx@126.com。

的正常阴道菌群主要由一种或多种乳杆菌组成,占优势地位的主要包括嗜性乳杆菌、格氏乳杆菌、詹氏乳杆菌和卷曲乳杆菌。在病理状态下,阴道内乳杆菌明显减少,细菌多样性升高,厌氧菌种类增多。阴道微生态平衡是动态的、相对的,患者可以从轻微的阴道菌群失调中恢复^[5]。阴道菌群失调的持续存在被认为可以诱发妇科癌症。乳杆菌数量和活性的下降导致厌氧菌过度生长。厌氧菌可以产生有害代谢产物,如亚硝酸,感染 HPV 的风险也会增加^[6]。HR-HPV 的持续感染是宫颈癌的重要诱因。感染 HPV 会降低阴道乳杆菌的丰度,而且,HPV 的致癌基因参与乳杆菌抑制宫颈癌细胞生存能力的调控。宫颈上皮内瘤变(CIN)、宫颈癌前病变等疾病状态下更容易发生细菌性阴道感染。通过调控阴道内乳杆菌的种类及丰度可以在一定程度上阻断宫颈癌的发生、发展。

女性生殖道是一个相对封闭的空间,阴道菌群主要由厌氧菌和乳杆菌组成,培养阴道菌群的环境条件和营养条件要求较高。分离、培养和鉴定阴道优势菌具有一定困难。随着分子生物学及相关技术的迅速发展,变性梯度凝胶电泳、荧光原位杂交等非培养分离技术的应用,对阴道菌群的认识有了重大突破。目前的研究表明,阴道内的细菌在生理条件下保持动态平衡,阴道菌群的失调导致多种妇科疾病,如阴道炎、CIN 和宫颈癌等^[5-6]。已经证实,加特纳菌和念珠菌是诱发宫颈癌的主要细菌^[7-8]。研究表明,宫颈癌患者阴道内生殖支原体、需氧乳杆菌、表皮葡萄球菌、肠球菌、大肠杆菌等菌种的菌群丰度与健康对照者不同^[5]。16S rRNA 基因测序是检测微生物群落结构和相对丰度的主要方法。女性宫颈癌和癌前病变与嗜性乳杆菌和乳酸菌的相对丰度高及詹氏乳杆菌和卷曲乳杆菌的相对丰度低有关^[9]。有研究显示,感染 HPV 的女性中乳杆菌的丰度较低^[9-10]。然而,阴道菌群与宫颈癌之间的因果关系尚未阐明。

2 阴道内乳杆菌对宿主的生理作用

乳杆菌是一类在糖酵解过程中可作为催化剂产生乳酸的细菌。乳杆菌是阴道内正常共生菌之一,在保护女性生殖系统方面发挥着重要作用。总结之前的研究,阴道内的乳杆菌主要通过以下 4 种潜在的机制发挥其保护作用:(1)防止病原菌黏附到上皮组织。生育期女性的阴道上皮细胞(VECs)具有周期性变化,包括增生、脱皮,并在雌激素和孕激素的作用下修复,在此过程中产生的游离糖原为乳杆菌的生长提供物质和能量。乳杆菌黏附并占据 VECs 的表面,阻止可以诱导肿瘤的致病菌的黏附和入侵^[10-11]。(2)分泌有机酸。乳杆菌通过分解葡萄糖产生有机酸,维持阴道酸性环境,抑制病原菌生长,抵抗病原菌的侵袭。

此外,阴道酸性环境有利于维持细菌素和 H_2O_2 的活性^[12]。(3)分泌多种代谢产物。胞外多糖(EPSs)、乳杆菌分泌的磷酸化多糖和肽聚糖均能抑制恶性肿瘤的增殖^[13]。细菌素和表面活性成分可以抑制致癌物质的产生和病原微生物的生长,也是由乳杆菌分泌,可以直接杀死有害物质,微生物或通过过氧化物酶-过氧化氢-卤化物杀菌系统起作用。(4)激活免疫系统。乳杆菌影响细胞和体液免疫^[4],一方面,乳杆菌可以促进胸腺来源细胞(T 细胞)的增殖和分化。另一方面,乳杆菌作为免疫增敏剂,可以增加骨髓来源细胞(B 细胞)的免疫识别和增殖能力。乳杆菌还通过活化巨噬细胞、破坏癌细胞的能量代谢和产生一氧化氮(NO)等方式起作用^[14]。考虑乳杆菌拮抗癌症的重要作用,本文从临床病例调查和基础分子机制研究两方面对宫颈癌和乳杆菌的相关文献进行了综合分析和归纳总结,并提供了进一步研究宫颈癌与乳杆菌的几个方向和策略。

3 乳杆菌在宫颈癌治疗中的作用

经过筛选和验证,选择近年来发表的 25 项乳杆菌拮抗宫颈癌或宫颈癌前病变的相关研究。本研究试图通过回顾相关文献,使用临床和实验研究来阐明乳杆菌与宫颈癌之间的相互作用。实验研究可为进一步的临床研究奠定重要基础,临床研究可以作为实验研究的可靠检验。

乳杆菌通过调节 HPV 致癌基因抑制宫颈癌细胞的活力,乳杆菌表达的 HPV-16 型 E7 蛋白可通过调节细胞免疫来预防 HPV 诱导的肿瘤。在一项研究中通过随机、双盲、安慰剂对照研究显示,口服乳杆菌和表达 HR-HPV E7 的乳杆菌疫苗能够降低 CIN 的风险^[15]。此外,两项随机对照试验研究支持这样的假设:LC9018(由热灭活的干酪乳杆菌 YTT9018 制备的生物反应调节剂)能够保护患者免受辐射诱导的白细胞减少症,不良反应少^[9]。利用肿瘤细胞系和动物模型,结合分子生物学技术,如 CCK-8 试剂盒、Western blot、免疫组织化学、聚合酶链反应(PCR)、酶联免疫吸附试验等,研究乳杆菌的几个亚属在宫颈癌中的作用。结果表明,乳杆菌及其上清液通过调节癌症相关基因表达和诱导机体免疫应答,拮抗宫颈癌^[16]。

4 乳杆菌的其他抑癌途径

除宫颈癌外,乳杆菌还与其他癌症类型的增殖和调节有关,如乳腺癌^[17]、结直肠癌^[18]、胃癌^[19]和口腔癌^[20]。对其他癌症的观察可能为研究宫颈癌中的乳杆菌提供一些启示。关于乳杆菌在癌症中的主要观察结果如下:(1)乳杆菌可以激活和增强免疫细胞如胸腺来源细胞(T 细胞)的抗肿瘤作用,自然杀伤细胞(NK)、树突状细胞(DC)、吞噬细胞和细胞因子;(2)

存在于乳杆菌细胞核中的大量未甲基化二核苷酸重复序列可通过与人细胞表面上存在的特异性受体相结合,从而激活先天性免疫应答;(3)适合在厌氧环境中繁殖生长的乳杆菌可以选择性地积聚在实体癌的缺氧区域中;(4)乳杆菌可以选择性地定位于实体癌症,并且可以用作基因治疗和靶向治疗的载体^[20]。

5 小结与展望

乳杆菌是阴道内的优势菌,会影响其他细菌的生长。宫颈癌和阴道乳杆菌之间存在复杂的联系,但是,许多问题值得进一步思考。免疫疗法为癌症的治疗提供了广阔的视角,阴道乳杆菌及其代谢产物会影响宫颈癌患者的免疫功能。虽然人们已经做了很多努力来理解这种效应及其相关机制,但在从阴道微生物生态系统的失衡如何影响免疫系统进而诱发宫颈癌,并促进宫颈癌的发展这一连串的环节中仍有许多瓶颈问题未解决。以乳杆菌为载体的 HPV 疫苗有望成为预防宫颈癌的安全有效的新方法。应该及时开展乳杆菌疫苗干预后宫颈癌发生率的前瞻性研究。

乳杆菌抑制多种癌症类型的细胞增殖^[5,21]。大多数研究都集中在乳杆菌和癌症之间的相关关系,而非因果关系,这种关系背后的机制尚未得到阐明。乳杆菌分泌的许多酶、多肽及乳酸参与激活和调节宫颈癌中重要的信号分子和通路,在未来的研究中有必要进一步阐明其具体的分子机制并构建分子调控网络。乳杆菌,作为阴道优势菌,具有较低的毒性和较少的不良反应,安全并且可以用作口服制剂,主要通过调节阴道生态平衡起作用,乳杆菌单层细胞膜上的 S 层信号肽易与外源靶蛋白结合^[9,22],这些特性决定了乳杆菌是重组蛋白疫苗的理想载体。此外,乳杆菌在阴道中可以拮抗致病菌及 HPV 的感染^[23]。因此,使用乳杆菌作为载体构建 HPV 相关蛋白疫苗可以在临床实践中获得良好的抗肿瘤效果。乳杆菌已经显示出预防和治疗宫颈癌的巨大希望^[24]。然而,对阴道微生物和乳杆菌的了解还远远不够。在实现乳杆菌在宫颈癌中的临床应用之前,将需要进行更多的研究。

参考文献

- [1] DEWEERDT S. A global drive to eliminate cervical cancer[J]. *Nature*, 2020, 580(7804): S2-4.
- [2] STAFF P O. Correction: Effect of cervical cancer education and provider recommendation for screening on screening rates: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0190661.
- [3] LI K, LI Q, SONG L, et al. The distribution and

prevalence of human papillomavirus in women in mainland China[J]. *Cancer*, 2019, 125(7): 1030-1037.

- [4] LI W, DENG Y, CHU Q, et al. Gut microbiome and cancer immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2019, 447(1): 41-47.
- [5] XU J, PENG J J, YANG W, et al. Vaginal microbiomes and ovarian cancer: a review[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 743-756.
- [6] SOWJANYA A P, RAO M, VEDANTHAM H, et al. Correlation of plasma nitrite/nitrate levels and inducible nitric oxide gene expression among women with cervical abnormalities and cancer[J]. *Nitric Oxide*, 2016, 52(1): 21-28.
- [7] GRMEK KOSNIK I, DERMOTA U, GOLLE A. Frequency of detection of gardnerella vaginalis in vaginal smears in the upper carniola region[J]. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2016, 25(2): 31-33.
- [8] SIERRA L J, BROWN A G, BARILA G O, et al. Colonization of the cervicovaginal space with gardnerella vaginalis leads to local inflammation and cervical remodeling in pregnant mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191524.
- [9] YANG X, DA M, ZHANG W Y, et al. Role of lactobacillus in cervical cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1219-1229.
- [10] NIU X X, LI T, ZHANG X, et al. Lactobacillus crispatus modulates vaginal epithelial cell innate response to candida albicans[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(3): 273-279.
- [11] YOUNES J A, KLAPE K, KOK J W, et al. Vaginal epithelial cells regulate membrane adhesiveness to co-ordinate bacterial adhesion[J]. *Cell Microbiol*, 2016, 18(4): 605-614.
- [12] SGIBNEV A V, KREMLEVA E A. Vaginal protection by H₂O₂-producing lactobacilli[J]. *Jundishapur J Microb*, 2015, 8(10): e22913.
- [13] SUNGUR T, ASLIM B, KARAASLAN C, et al. Impact of Exopolysaccharides (EPSs) of lactobacillus gasseri strains isolated from human vagina on cervical tumor cells (HeLa) [J]. *Anaerobe*, 2017, 47(1): 137-144.
- [14] SANDES S, ALVIM L, SILVA B, et al. Selection of new lactic acid bacteria strains bearing probiotic features from mucosal microbiota of

- healthy calves; looking for immunobiotics through in vitro and in vivo approaches for immunoprophylaxis applications [J]. *Microbiol Res*, 2017, 200(1): 1-13.
- [15] IKEDA Y, UEMURA Y, ASAI-SATO M, et al. Safety and efficacy of mucosal immunotherapy using human papillomavirus (HPV) type 16 E7-expressing lactobacillus-based vaccine for the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL); the study protocol of a randomized placebo-controlled clinical trial (MILACLE study) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(9): 877-880.
- [16] MARTIN C, FERNANDEZ-VEGA I, SUAREZ J E, et al. Adherence of lactobacillus salivarius to hela cells promotes changes in the expression of the genes involved in biosynthesis of their ligands [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3019.
- [17] MARSCHALEK J, FARR A, MARSCHALEK M L, et al. Influence of orally administered probiotic lactobacillus strains on vaginal microbiota in women with breast cancer during chemotherapy; a randomized placebo-controlled double-blinded pilot study [J]. *Breast Care (Basel)*, 2017, 12(5): 335-339.
- [18] JACOUTON E, CHAIN F, SOKOL H, et al. Probiotic strain lactobacillus casei bl23 prevents colitis-associated colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1553.
- [19] RASOULI B S, GHADIMI-DARSAJINI A, NEKOUIAN R, et al. In vitro activity of probiotic lactobacillus reuteri against gastric cancer progression by downregulation of urokinase plasminogen activator/urokinase plasminogen activator receptor gene expression [J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(2): 246-251.
- [20] ASOUDEH-FARD A, BARZEGARI A, DEHNAD A, et al. Lactobacillus plantarum induces apoptosis in oral cancer KB cells through up-regulation of PTEN and downregulation of MAPK signalling pathways [J]. *Bioimpacts*, 2017, 7(3): 193-198.
- [21] ZITVOGEL L, GALLUZZI L, VIAUD S, et al. Cancer and the gut microbiota; an unexpected link [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 1(7): 271.
- [22] WANG H, ZHANG Q, NIU Y, et al. Surface-layer protein from Lactobacillus acidophilus NCFM attenuates tumor necrosis factor-alpha-induced intestinal barrier dysfunction and inflammation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 136: 27-34.
- [23] USYK M, ZOLNIK C P, CASTLE P E, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(3): e1008376.
- [24] ZHANG Q, ZHANG L, ROSS P, et al. Comparative genomics of lactobacillus crispatus from the gut and vagina reveals genetic diversity and lifestyle adaptation [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(4): 360.

(收稿日期: 2020-10-18 修回日期: 2021-03-02)