

· 综述 ·

乳杆菌抗宫颈病变的机制研究进展

许涵洁, 陈 钰, 陈道桢*

南京医科大学附属无锡妇幼保健院妇科, 江苏 无锡 214000

[摘要] 乳杆菌是健康女性阴道中的优势菌群,其黏附定植于阴道黏膜,并产生一系列代谢产物以维持阴道微生态的平衡。研究表明部分乳杆菌可以抵御人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染、诱导机体免疫甚至干扰肿瘤代谢从而发挥抗宫颈病变的作用,其作用机制具有多样性,目前认为乳杆菌的抗癌机制主要有抑制病原体定植、诱导机体免疫、对癌细胞发挥细胞毒作用、抗诱变作用、调节致癌物质代谢以及保护DNA免受氧化损伤等。文章就乳杆菌抗宫颈病变机制的前沿进展进行综述。

[关键词] 乳杆菌;宫颈病变;宫颈癌;阴道微生态

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)06-927-07

doi:10.7655/NYDXBNS20200629

Progress in mechanism of *Lactobacillus* against cervical lesions

XU Hanjie, CHEN Yu, CHEN Daozhen*

Department of Gynaecology, the Affiliated Wuxi Maternity and Child Health Care Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214000, China

[Abstract] Under normal circumstances, *Lactobacillus* are the dominant bacterial flora in human vagina. *Lactobacillus* adhere to the vaginal mucosa and produce a series of metabolites, they can protect us from HPV infection and cervical lesions. The mechanism is various, including inhibiting the colonization of pathogen, inducing body immunity, playing cytotoxic effects on cancer cells, performing antimutagenic effect, regulating carcinogen metabolism and protecting DNA from oxidative damage. In his review, we discussed the progression in the protective mechanism of *Lactobacillus* on cervical lesions.

[Key words] *Lactobacillus*; cervical lesions; cervical cancer; vaginal microenvironment

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(06):927-932, 936]

乳杆菌是健康女性阴道中的优势菌,其在阴道中的丰度和分布受到多种因素的影响^[1]。早在1892年,德国Albert Döderlein首次在正常妊娠妇女的阴道内发现了乳杆菌,认为其可能通过产酸对阴道中的致病菌有拮抗作用。随着测序技术的发展,越来越多种乳杆菌被发现,包括卷曲乳杆菌、惰性乳杆菌、加氏乳杆菌、詹氏乳杆菌等。宫颈癌是一种常见的妇科肿瘤,目前认为主要致病因素是高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, hr-HPV)的持续感染(2年内持续感染同一型别的HPV)。80%的

女性一生中有过HPV感染,但其中只有10%的女性有HPV持续感染^[2],罹患宫颈癌或癌前病变的比例则更少。研究表明阴道微生态参与宫颈癌的发生发展过程,其中乳杆菌作为优势菌群可能对宫颈癌具有潜在的预防和治疗作用^[3-5]。本文就乳杆菌抗宫颈病变的作用进行总结与思考。

1 乳杆菌抗宫颈病变的研究

1.1 乳杆菌抗HPV感染

阴道微生态失调时致病微生物^[6-8]与致病代谢产物增多^[9-10],宫颈阴道上皮抵御致病微生物的能力减弱,有利于HPV的定植。研究表明乳杆菌丰度减少可能增加HPV的易感性^[11]、延缓HPV清除^[12-13]。但是,不同乳杆菌抵御HPV感染的能力不同。HPV患

[基金项目] 无锡市社会发展科技示范工程项目(N20192004);江苏省重点研发计划社会发展项目(BE2015617);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX19_1182)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: chendaozhen@163.com

者中卷曲乳杆菌的相对丰度显著降低^[14],且与HPV载量呈负相关^[15]。提示卷曲乳杆菌可能是保护性菌群^[4]。Gao等^[16]研究发现,在HPV阳性患者中加氏乳杆菌检出率明显增加,但Reimers等^[15]研究则认为加氏乳杆菌与HPV的检出率之间并没有显著联系。Brotman等^[13]研究发现,以加氏乳杆菌为优势菌群的女性HPV缓解率最高(aTRR: 4.43, 95% CI: 1.11~17.7)。与詹氏乳杆菌具有强大的产H₂O₂能力不同,只有约9%的惰性乳杆菌能产生H₂O₂。有研究称惰性乳杆菌是阴道菌群从平衡到失衡转变的一个重要因素^[17],但目前并无充分证据证实惰性乳杆菌与HPV有相关性^[16]。综上,虽然各种乳杆菌与HPV之间的关系并不明确,但当阴道微生态中乳杆菌丰度降低或比例失调时,阴道微生态失衡,局部免疫力减弱,可能影响HPV的感染和清除。

1.2 乳杆菌抗癌前病变

宫颈癌前病变的转归有不确定性。与上述结果相似,目前认为阴道微生态的平衡与乳杆菌特别是产H₂O₂的乳杆菌有关,产H₂O₂能力强的乳杆菌可能阻止宫颈病变向更高级别发展^[12, 18-19]。研究表明宫颈病变患者乳杆菌丰度降低、菌群多样性增加^[20-21]。Mitra等^[18]研究发现乳杆菌丰度降低可能与宫颈病变的严重程度呈正相关,高级别鳞状上皮内病变患者与低级别鳞状上皮内病变患者相比,具有较低的詹氏乳杆菌丰度。然而,与詹氏乳杆菌不同,Piyathilake等^[12]认为惰性乳杆菌和一些未分类的乳杆菌与宫颈上皮内瘤变2级及以上的宫颈病变相关。这可能是以惰性乳杆菌为主导菌群的样本内含有较低浓度的D-乳酸,而D-乳酸有抵御病原体感染的作用^[22]。由此可见,产H₂O₂的乳杆菌在预防宫颈病变的进展甚至逆转宫颈病变严重程度上有一定临床价值。

1.3 乳杆菌抗宫颈癌

从hr-HPV感染进展为宫颈癌需要5~10年的时间,其间致病微生物可以分泌毒素直接损伤宿主DNA或通过活性氧间接损伤宿主细胞,使细胞发生不可逆性损伤。研究表明宫颈癌患者的阴道菌群结构紊乱、多样性增加、有害代谢产物堆积、乳杆菌的相对丰度显著降低^[23]。Motevaseli等^[24]将乳杆菌与宫颈癌细胞在体外共培养时发现乳杆菌对肿瘤细胞有细胞毒性作用而对正常细胞无影响,且这种毒性作用与乳酸的浓度无关。目前研究认为宫颈细胞、阴道中的微生物群落与阴道黏膜代谢之间有相互作用,其中乳杆菌作为阴道内有优势地位的菌

群,很有可能降低宫颈癌的发生率。

2 乳杆菌抗宫颈病变的机制研究

HPV感染是宫颈癌发生的必要不充分条件,其与各种致癌因素及局部微环境共同促进了炎症和癌症的发生发展。乳杆菌抗宫颈病变的作用机制复杂。

2.1 乳杆菌抑制病原体定植

乳杆菌作为女性阴道中的优势菌群,通过竞争生存空间和营养构成了一道抵抗病原体黏附和定植的生理屏障。乳杆菌可以通过黏附素与阴道上皮的黏附素受体特异性结合,如细菌表面蛋白、肽聚糖、磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)等,并分泌细胞外多糖(exopolysaccharides, EPS),从而在上皮细胞表面定植中发挥占位效应^[25]。糖原是阴道中微生物的主要营养来源。一方面,乳杆菌和其他厌氧菌竞争糖原抑制其他厌氧菌过度生长;另一方面,乳杆菌可以通过分解糖原产酸、产生H₂O₂、一氧化氮(nitric oxide, NO)、表面活性物质和分泌细菌素等,形成一个不利于病原体生存的环境。阴道微生态失调时常常有乳杆菌丰度的降低,此时阴道黏膜屏障受到破坏,阴道黏膜抵御病原体的功能减弱,病原体入侵的机会增加。

2.2 乳杆菌代谢产物干扰肿瘤代谢

2.2.1 H₂O₂

阴道中占优势的乳杆菌具有分解乳酸产生H₂O₂的能力,H₂O₂属于活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)。ROS是一种细胞毒性剂,包括超氧阴离子(O₂⁻)、H₂O₂及羟自由基(·OH)等。ROS依据浓度的不同对肿瘤细胞有双向作用,一方面其被认为是潜在的致癌物质^[26],另一方面其又可以通过减少细胞增殖、破坏DNA和诱导细胞凋亡等具有抗癌特性^[27]。高浓度的H₂O₂可以对机体细胞产生不可逆的氧化损伤,诱导细胞死亡^[28]。然而,肿瘤细胞由于代谢异常而具有更高的ROS含量,相比正常细胞对H₂O₂更为敏感,更容易由于H₂O₂浓度的波动而死亡^[29]。ROS诱导癌细胞死亡的机制有凋亡、自噬、铁死亡和坏死等^[30]。目前临床上使用的一些抗癌药物,如分子靶向药物和化疗药物以及光动力疗法等,都是通过诱导ROS的产生而杀伤肿瘤细胞。

2.2.2 胞外多糖

乳杆菌的益生菌活性与其分泌的EPS密切相关。先前研究显示EPS对人结肠癌细胞HT-29有较高的抗增殖活性,而对正常的肠道407细胞无影

响^[31-32]。Sungur等^[33]研究表明加氏乳杆菌分泌的EPS可以抑制宫颈癌HeLa细胞增殖以及诱导免疫反应, EPS可以上调凋亡基因Bax和Caspase促进肿瘤细胞凋亡,同时可以通过减少肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 增加白介素(interleukin, IL)-10的产生起到抗炎作用。加氏乳杆菌作为天然抗肿瘤增殖剂维持女性生殖道健康,这一特性仍需进一步研究证实。

2.2.3 NO

大量研究证实NO与肿瘤的发生发展相关。低浓度NO可作为抗细胞凋亡因子而有利于肿瘤的形成和进展^[34]。然而高浓度NO可以与癌细胞物质代谢关键酶活性中心的FeS基结合,引起关键酶失活,干扰癌细胞的能量代谢;可以与细胞内的超氧阴离子结合形成自由基,破坏癌细胞的DNA;可以介导巨噬细胞的抑癌作用和内皮细胞的溶瘤作用;可以激活p53诱导细胞凋亡等^[35-36]。魏雪敏等^[37]发现宫颈局部微环境中NO浓度的增加与hr-HPV感染相关。研究发现宫颈癌患者血清中的NO浓度高于健康对照组。同样的,宫颈癌前病变患者的阴道分泌物中也检测到了比健康人更高水平的NO^[38]。综上,目前研究认为NO释放可能是宫颈局部微环境抵御HPV感染乃至宫颈病变的机制之一。

2.3 乳杆菌诱导机体免疫

2.3.1 固有免疫

固有免疫是机体在出生时就具备的非特异性防御功能,参与固有免疫的免疫细胞主要有巨噬细胞和树突状细胞等。乳杆菌可以通过增强阴道黏膜的屏障功能、巨噬细胞的吞噬功能、NK细胞的杀伤作用和刺激各种细胞因子的分泌等,诱导机体产生固有免疫。乳杆菌细胞壁的肽聚糖、LTA、EPS等以及基因组中的CpG岛可被Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)或NOD样受体(NOD-like receptors, NLR)识别,后者可将信息传递给免疫细胞,激活转录因子核因子 κ B和丝裂原活化蛋白激酶,释放一系列细胞因子^[39]。另一方面,研究表明当存在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)时,部分乳杆菌可以通过抑制负调控因子A20、SOCS1、SOCS3、IRAK3等的表达抑制单核巨噬细胞释放细胞因子^[40]。故乳杆菌对细胞因子的正负调节有控制炎症反应强度的作用,其不仅参与细胞促炎症反应过程,具有预防炎症性疾病发生的作用,而且也有抗细胞炎症反应的能力,缓解患者的炎症反应,防止过强的炎症反应损伤机体。

2.3.2 获得性免疫巨噬细胞

树突状细胞等抗原提呈细胞将抗原呈递给T/B淋巴细胞, T/B淋巴细胞活化、增殖分化为效应细胞。乳杆菌可以提高T细胞的增殖和分化能力^[41-42],还能通过释放溶酶体酶、TNF以及介导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)杀伤肿瘤细胞^[43]。研究表明随着宫颈病变程度的加重,阴道内优势乳酸菌数量减少,产H₂O₂功能受损,菌群比例失衡,IL-2降低,IL-10、IL-36 γ 升高,SIgA、IgG升高^[44-45]。乳杆菌以及乳杆菌产生的EPS作为免疫增敏剂能促进B淋巴细胞的增殖和免疫识别能力^[46-47],从而增加抗体的分泌。

2.4 乳杆菌干扰细胞的增殖和死亡

2.4.1 乳杆菌抑制肿瘤细胞增殖

HPV基因组中的致癌基因E6、E7编码致癌蛋白,致癌蛋白与抑癌蛋白p53、pRb结合,细胞增殖失控。研究表明乳杆菌可以下调致癌基因的表达、干扰细胞周期,抑制肿瘤细胞的增殖。Wang等^[48]研究表明乳杆菌以不依赖pH的方式引起Caski细胞发生形态学变化并抑制其增殖。流式细胞术分析显示用乳杆菌上清液处理过的细胞中,S期细胞数量显著增加,而G2/M期的细胞数量显著减少。同时,用乳杆菌上清液处理过的HPV E6和E7癌基因以及CDK2和细胞周期蛋白A的表达降低,而p21的表达增加。CCND1编码细胞周期蛋白D1,是细胞增殖、存活和血管生成的标志物,研究表明经鼠李糖乳杆菌处理后的肿瘤细胞(HeLa、MDA-MB-231和HT29)中CCND1的表达降低^[49]。

2.4.2 乳杆菌促进肿瘤细胞死亡

乳杆菌的抗肿瘤作用可能与诱导肿瘤细胞死亡有关,其主要机制之一为促进肿瘤细胞凋亡。研究表明加氏乳杆菌分泌的EPS以菌株依赖性的方式诱导HeLa细胞凋亡,其诱导凋亡的能力与促凋亡基因Bax和Caspase-3的上调有关^[33]。Wnt/ β -catenin信号通路在细胞凋亡和坏死中发挥着重要作用,研究表明经乳杆菌治疗后的宫颈癌患者中存在Wnt/ β -catenin信号通路下调的现象^[50],最终通过上调促凋亡蛋白BIM和BAX以及下调抗凋亡蛋白Mcl-1和Bcl-xl的表达发挥抗癌作用。

2.4.3 乳杆菌促进肿瘤细胞自噬

除了细胞凋亡以外,自噬是决定细胞命运的另一个重要过程。乳杆菌对宫颈癌细胞有细胞毒性作用但对正常细胞不起作用,其作用方式与pH和

乳酸浓度无关^[24],可能与乳杆菌促进了癌细胞的自噬作用有关。研究表明卷曲乳杆菌和鼠李糖乳杆菌的上清液可以下调自噬相关基因 14 和人自噬基因 Beclin 1 的表达,从而抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖^[51]。

自噬经典通路 PI3K-AKT-mTOR 是细胞生长和肿瘤增殖的必需途径,已有研究显示此通路在宫颈癌中经常失调^[52],mTOR 抑制剂有抗肿瘤活性。研究表明,经卷曲乳杆菌上清液处理过的肿瘤细胞 HeLa 存在 mTOR 相关基因的下调^[49]。

2.5 乳杆菌抑制肿瘤细胞的迁移

以往研究表明,上皮/间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)不仅是多细胞生物和器官胚胎发育的基础,还在肿瘤的发生、侵袭和转移以及各种慢性疾病的发生中发挥着重要作用^[53]。E-钙黏蛋白是 EMT 中的主要因子之一,可通过促进细胞与细胞间的衔接发挥作用。研究表明,活的乳杆菌能显著抑制癌细胞的迁移能力,其机制可能与其能诱导 HeLa 和 U14 细胞中的 E-钙黏蛋白表达上调有关;相反,灭活的乳杆菌并不能影响 HeLa 和 U14 细胞中 E-钙黏蛋白的表达水平^[54]。

3 乳杆菌在宫颈病变治疗中的应用

3.1 乳杆菌在癌前病变中的应用

治疗性 HPV 疫苗可以用于治疗 CIN 2~3 级的患者,其原理是诱导机体产生 E7 特异性 Th1 型免疫应答。研究表明,口服表达 HPV16 E7 的干酪乳杆菌 GBL101c 有助于 HPV16 相关 CIN 3 的消退^[55]。

3.2 乳杆菌在宫颈癌中的应用

宫颈癌组织质脆易出血,脱落的坏死组织以及富含营养的血液为致病菌的生长繁殖提供了良好的环境,因此宫颈癌患者常伴有阴道微生态的严重紊乱——乳杆菌数量明显下降、其他杂菌显著增加。越来越多的研究表明乳杆菌有抑癌作用,有研究认为乳杆菌可以在不伤害正常细胞的情况下对肿瘤细胞发挥作用^[56]。另有研究表明干酪乳杆菌对宫颈癌 HeLa 细胞有抑制作用,其机制可能与上调凋亡基因 BAX、BAD、caspase-3、caspase-8 和 caspase-9 的表达以及下调 BCL-2 基因的表达有关^[57]。据此可以推断乳杆菌有潜力成为一种抗癌的生物活性制剂,然而乳杆菌能否作为宫颈癌治疗的辅助药物、对宫颈癌患者的预后有何影响、对癌前病变有无治疗作用等方面仍需要更多探讨,要证明其在临床治疗中的可行性还需要更多研究。

3.3 乳杆菌在 HPV 感染中的应用

hr-HPV 易感性升高可能与阴道乳杆菌的减少和菌群失调有关,因此使用乳杆菌制剂调节阴道菌群可能有助于重建阴道微生态平衡,增强局部抵抗力,对预防 HPV 感染和已有 HPV 的清除有一定作用。国内有研究表明干扰素联合阴道用乳杆菌治疗可以提高 HPV 的清除率和清除速度^[58],然而目前国内外关于乳杆菌在临床上的应用效果尚未有明确定论,对于乳杆菌是否能改善阴道微环境抵御 HPV 感染还需要大量研究。

4 展望

乳杆菌在阴道中占优势地位,可以维持阴道微生态平衡。大部分女性感染 HPV 只是一过性,90% 的 HPV 感染会在 1 年内自然转阴,只有少部分女性 2 年后 HPV 仍未转阴,甚至进展为宫颈癌。目前认为乳杆菌在阴道微生态平衡中起到了重要作用,轻微的微生态失调是可以逆转的,当致病因素持续存在、阴道微生态失调不可逆转时,各种致癌因素与局部微环境共同促进了炎症和癌症的发生发展。目前研究发现乳杆菌的抗癌机制有:抑制病原体定植,诱导机体免疫,对癌细胞发挥细胞毒作用,抗诱变作用^[59],调节致癌物质代谢以及保护 DNA 免受氧化损伤^[60]。

自 20 世纪 70 年代德国 Volker Rush 博士首次提出“微生物学”这一概念以来,微生物学的发展漫长而又曲折。康白教授首次强调了微生态平衡的重要性,是我国微生物学研究的先驱者之一,李兰娟院士阐述了感染微生物学理论,推动了我国微生物学的发展。近年来在厌氧培养技术、测序技术等现代技术的支持下,微生物学发展迅速。如今,阴道微生态领域飞速发展,已成为研究的热点,但我们仍处于研究的早期阶段,乳杆菌作为阴道微生态中的有益菌,其抗宫颈癌的机制,尚有很多问题和挑战亟待解决,比如乳杆菌代谢产物干扰肿瘤代谢的通路等,这些问题的解析将有助于我们深入了解乳杆菌发挥防护作用的机制。乳杆菌与女性生殖道疾病有密切关系,深入研究其防护作用的机制,可能为生殖道感染疾病甚至是宫颈癌及其癌前病变提供新的治疗方法。

[参考文献]

- [1] 马蔡响,童明庆,王美莲,等. 女性阴道微生态变化与年龄、妊娠及 4 种阴道疾病关系的探讨[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2005,25(10):722-724

- [2] ADEBAMOWO S N, DARENG E O, FAMOOTO A O, et al. Cohort profile: African collaborative center for microbiome and genomics research's (ACCME's) human papillomavirus (HPV) and cervical cancer study [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(6): 1745-1745j
- [3] KOVACHEV S M. Cervical cancer and vaginal microbiota changes [J]. *Arch Microbiol*, 2020, 202(2): 323-327
- [4] WANG H, MA Y, LI R, et al. Associations of cervicovaginal lactobacilli with high-risk human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Infect Dis*, 2019, 220(8): 1243-1254
- [5] NORENHAG J, DU J, OLOVSSON M, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis [J]. *BJOG*, 2020, 127(2): 171-180
- [6] CHAO X P, SUN T T, WANG S, et al. Correlation between the diversity of vaginal microbiota and the risk of high-risk human papillomavirus infection [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(1): 28-34
- [7] RITU W, ENQI W, ZHENG S, et al. Evaluation of the associations between cervical microbiota and HPV infection, clearance, and persistence in cytologically normal women [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2019, 12(1): 43-56
- [8] AROKIYARAJ S, SEO S S, KWON M, et al. Association of cervical microbial community with persistence, clearance and negativity of human papillomavirus in Korean women: a longitudinal study [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15479
- [9] 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
- [10] ILHAN Z E, ŁANIEWSKI P, THOMAS N, et al. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling [J]. *EBio Medicine*, 2019, 44: 675-690
- [11] 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(7): 832-834
- [12] PIYATHILAKE C J, OLLBERDING N J, KUMAR R, et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016, 9(5): 357-366
- [13] BROTMAN R M, SHARDELL M D, GAJER P A, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection [J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(11): 1723-1733
- [14] Dols, M J A. PCR-based identification of eight lactobacillus species and 18 hr-HPV genotypes in fixed cervical samples of South African women at risk of HIV and BV [J]. *Diagn Cytopathol*, 2012, 40(6): 472-477
- [15] REIMERS L L, MEHTA S D, MASSAD L S, et al. The cervicovaginal microbiota and its associations with human papillomavirus detection in HIV-infected and HIV-uninfected women [J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(9): 1361-1369
- [16] GAO W, WENG J, GAO Y, et al. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 271
- [17] JAKOBSSON T, FORSUM U. Lactobacillus iners: a marker of changes in the vaginal flora? [J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(9): 3145
- [18] MITRA A, MACINTYRE D A, LEE Y S, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16865
- [19] LIANG Y, CHEN M, QIN L, et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Infect Agent Cancer*, 2019, 14: 29
- [20] KWASNIEWSKI W, WOLUN-CHOLEWA M, KOTARSKI J, et al. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(6): 7035-7047
- [21] ZHANG C, LIU Y, GAO W, et al. The direct and indirect association of cervical microbiota with the risk of cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(5): 2172-2179
- [22] WITKIN S S, MENDES-SOARES H, LINHARES I M, et al. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections [J]. *MBio*, 2013, 4(4): 460-463
- [23] 潘 颖. 高危型 HPV 感染及不同级别宫颈病变女性阴道菌群多样性分析 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016
- [24] MOTEVASALI E, SHIRZAD M, AKRAMI S M, et al. Normal and tumour cervical cells respond differently to vaginal lactobacilli, independent of pH and lactate [J]. *J Med Microbiol*, 2013, 62(Pt 7): 1065-1072
- [25] KOVACHEV S. Defence factors of vaginal lactobacilli [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2018, 44(1): 31-39
- [26] WARIS G, AHSAN H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions [J]. *J Carcinog*, 2006, 5(1): 14
- [27] VILEMA-ENRÍQUEZ G, ARROYO A, GRIJALVA M, et al. Molecular and cellular effects of hydrogen peroxide on human lung cancer cells: potential therapeutic implica-

- tions [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1908164. doi: 10.1155/2016/1908164
- [28] ZOU Z, CHANG H, LI H, et al. Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(11): 1321-1335
- [29] GALADARI S, RAHMAN A, PALLICHANKANDY S, et al. Reactive oxygen species and cancer paradox: to promote or to suppress? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 144-164
- [30] LENNICKE C, RAHN J, LICHTENFELS R, et al. Hydrogen peroxide - production, fate and role in redox signaling of tumor cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2015, 13: 39
- [31] LIU C T, CHU F J, CHOU C C, et al. Antiproliferative and anticytotoxic effects of cell fractions and exopolysaccharides from *Lactobacillus casei* O1 [J]. *Mutat Res*, 2011, 721(2): 157-162
- [32] LEBEER S, CLAES I J, VERHOEVEN T L, et al. Exopolysaccharides of *lactobacillus rhamnosus* GG form a protective shield against innate immune factors in the intestine [J]. *Microb Biotechnol*, 2011, 4(3): 368-374
- [33] 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: 137-144
- [34] ORONSKY B, FANGER G R, ORONSKY N, et al. The implications of hyponitroxia in cancer [J]. *Transl Oncol*, 2014, 7(2): 167-173
- [35] MAHER A, ABDEL RAHMAN MF, GAD M Z. The role of nitric oxide from neurological disease to cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1007: 71-88
- [36] VANNINI F, KASHFI K, NATH N. The dual role of iNOS in cancer [J]. *Redox Biol*, 2015, 6: 334-343
- [37] 魏雪敏, 汪清, 高蜀君, 等. 一氧化氮与 HPV 感染的关系及其对子宫颈癌细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(4): 260-265
- [39] 徐栋花, 孙可一, 季晓辉. 乳酸杆菌对 LPS 诱导的 THP-1 细胞炎症性细胞因子释放的调节作用 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2011, 31(7): 962-969
- [40] 超谢, 孙可一, 季晓辉. 副干酪乳酸杆菌通过诱导负调控因子抑制单核巨噬细胞对脂多糖刺激的炎性细胞因子应答 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(9): 1184-1191
- [41] LEE T Y, KIM Y H, LEE K S, et al. Human papillomavirus type 16 E6-specific antitumor immunity is induced by oral administration of HPV16 E6-expressing *Lactobacillus casei* in C57BL/6 mice [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(11): 1727-1737
- [42] JACOUTON E, TORRES MARAVILLA E, BOUCARD A S, et al. Anti-tumoral effects of recombinant *Lactococcus lactis* strain secreting IL-17A cytokine [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 3355
- [43] HOMBURG C, BOMMER M, WUTTGE S, et al. Inducer exclusion in Firmicutes: insights into the regulation of a carbohydrate ATP binding cassette transporter from *Lactobacillus casei* BL23 by the signal transducing protein P-Ser46-HPr [J]. *Mol Microbiol*, 2017, 105(1): 25-45
- [44] ZHENG J J, SONG J H, YU C X, et al. Difference in vaginal microecology, local immunity and HPV infection among childbearing-age women with different degrees of cervical lesions in Inner Mongolia [J]. *BMC Womens Health*, 2019, 19(1): 109
- [45] LANIEWSKI P, BARNES D, GOULDER A, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7593
- [46] YANG X, DA M, ZHANG W, et al. Role of lactobacillus in cervical cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1219-1229
- [47] YAO X, LI D J. Molecular adjuvant C3d3 improved the anti-hCG β humoral immune response in vaginal inoculation with live recombinant *Lactobacillus* expressing hCG β -C3d3 fusion protein [J]. *Vaccine*, 2007, 25(32): 6129-6139
- [48] WANG K D, XU D J, WANG B Y, et al. Inhibitory effect of vaginal lactobacillus supernatants on cervical cancer cells [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2018, 10(2): 236-242
- [49] Taherian-Esfahani Z, Abedin-Do A, Nouri Z. *Lactobacilli* differentially modulate mTOR and Wnt/ β -Catenin pathways in different cancer cell lines [J]. *Iran J Cancer Prev*, 2016, 9(3): e5369
- [50] AZAM R, GHAFOURI-FARD S, TABRIZI M, et al. *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus crispatus* culture supernatants downregulate expression of cancer-testis genes in the MDA-MB-231 cell line [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(10): 4255-4259
- [51] MOTEVASELI E, AZAM R, AKRAMI S M, et al. The effect of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus rhamnosus* culture supernatants on expression of autophagy genes and HPV E6 and E7 oncogenes in the HeLa cell line [J]. *Cell J*, 2016, 17(4): 601-607
- [52] HUSSEINZADEH N, HUSSEINZADEH H D. mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: a critical review [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(2): 375-381
- [53] MENDONSA A M, GUMBINER B M. E-cadherin in contact inhibition and cancer [J]. *Oncogene*, 2018, 37(35):

- sion to infection[J]. *Braz J Infect Dis*, 2016, 20(2):134-140
- [8] LEE C R, LEE J H, PARK K S, et al. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:895
- [9] 闫玲, 顾兵, 张丽, 等. 3种方法检测CRE菌株耐药机制的比较[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(8):1235-1239
- [10] 王薇, 张薇, 刘磊. 耐碳青霉烯类药物肺炎克雷伯菌的耐药机制[J]. *医学综述*, 2018, 24(6):1195-1199
- [11] ROJAS L J, SALIM M, COBER E, et al. Colistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: laboratory detection and impact on mortality [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(6):711-718
- [12] SHANKAR C, NABARRO L, ANANDAN S, et al. Minocycline and tigecycline: what is their role in the treatment of carbapenem-resistant gram-negative organisms? [J]. *Microb Drug Resist*, 2017, 23(4):437-446
- [13] SHIELDS R K, CLANCY C J, PRESS E G, et al. Aminoglycosides for treatment of bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(5):3187-3192
- [14] GIANNELLA M, TRECARICHI E M, GIACOBBE D R, et al. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* blood stream infection [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(2):244-248
- [15] SHABAAN A E, NOUR I, ELDEGLA H E, et al. Conventional versus prolonged infusion of meropenem in neonates with gram-negative late-onset sepsis a randomized controlled trial [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(4):358-363
- [16] 王韧韬, 余丹阳. 碳青霉烯类抗生素联合舒巴坦治疗耐药鲍曼不动杆菌导致的医院获得性肺炎[J]. *军医进修学院学报*, 2011, 32(7):687-689
- [17] 石岩, 刘大为, 许大波, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床治疗初探[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2007, 7(1):34-37
- [18] PETROSILLO N, TAGLIETTI F, GRANATA G. Treatment options for colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*: present and future[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7):1-22
- [19] ZHANEL G G, LAWRENCE C K, ADAM H, et al. Imipenem-relebactam and meropenem-vaborbactam: two novel carbapenem- β -lactamase inhibitor combinations [J]. *Drugs*, 2018, 78(1):65-98

[收稿日期] 2019-08-16

(上接第932页)

4769-4780

- [54] LI X, WANG H, DU X, et al. *Lactobacilli* inhibit cervical cancer cell migration *in vitro* and reduce tumor burden *in vivo* through upregulation of E-cadherin [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3):1561-1568
- [55] KOMATSU A I, KAWANA K. Optimization of human papillomavirus (HPV) type 16 E7-expressing *Lactobacillus*-based vaccine for induction of mucosal E7-specific IFN γ -producing cells [J]. *Vaccine*, 2018, 36(24):3423-3426
- [56] NAMI Y, ABDULLAH N, HAGHSHENAS B, et al. Assessment of probiotic potential and anticancer activity of newly isolated vaginal bacterium *Lactobacillus plantarum* 5BL [J]. *Microbiol Immunol*, 2014, 58(9):492-502
- [57] RIAZ RAJOKA M S, ZHAO H, LU Y, et al. Anticancer potential against cervix cancer (HeLa) cell line of probiotic *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus paracasei* strains isolated from human breast milk [J]. *Food Funct*, 2018, 9(5):2705-2715
- [58] 沙静, 晓开提·依不拉音, 管伟哲. 阴道用乳杆菌联合干扰素治疗HR-HPV感染宫颈上皮内瘤的研究[J]. *兵团医学*, 2015, 45(3):1-3
- [59] AHMADI M A, EBRAHIMI M T, MEHRABIAN S, et al. Antimutagenic and anticancer effects of lactic acid bacteria isolated from Tarhana through Ames test and phylogenetic analysis by 16S rDNA [J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(8):1406-1413
- [60] ZHANG M, WANG F, JIANG L, et al. *Lactobacillus salivarius* REN inhibits rat oral cancer induced by 4-nitroquinoline 1-oxide [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(7):686-694

[收稿日期] 2019-01-18