

• 论 著 •

乳杆菌活菌胶囊在宫颈癌同步放化疗中对 HPV 抑制作用的研究*

张卜娟¹, 刘学芬^{1△}, 陈晓品⁴, 熊德明¹, 刘华文¹, 赵昕², 李学芹³, 莫小飞¹, 范运秀¹, 饶辉¹

(重庆三峡中心医院: 1. 肿瘤科; 2. 检验科; 3. 妇科 404000;

4. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科 400000)

摘要:目的 研究乳杆菌活菌胶囊在宫颈癌同步放化疗中对 HPV 的抑制作用。方法 选取重庆三峡中心医院通过病理学“金标准”明确诊断的 HPV 阳性无手术指征中晚期宫颈癌(Ⅱb~Ⅳa 期)患者 86 例, 分为观察组、对照组各 43 例, 观察组给予同步放化疗+乳杆菌活菌胶囊治疗, 对照组给予单纯同步放化疗治疗, 然后对 2 组患者的 HPV 转阴率、临床疗效进行统计分析。结果 观察组患者的 HPV 转阴率 90.7%(39/43)显著高于对照组 55.8%(24/43), 差异有统计学意义($P<0.05$); HPV 持续阳性率 9.3%(4/43)显著低于对照组 44.2%(19/43), 差异有统计学意义($P<0.05$); 总有效率 93.0%(40/43)显著高于对照组 65.1%(28/43), 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 乳杆菌活菌胶囊在宫颈癌同步放化疗中能够有效抑制 HPV, 值得在临床推广。

关键词:乳杆菌活菌胶囊; 宫颈癌; 同步放化疗; 人乳头状瘤病毒; 抑制作用

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.08.010 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)08-1071-03

Study on inhibition role of lactobacillus capsules against HPV in concurrent chemoradiotherapy of cervical cancer*

ZHANG Bujuan¹, LIU Huawen^{1△}, CHEN Xiaopin⁴, XIONG Deming¹,LIU Wenhua¹, ZHAO Xin², LI Xueqin³, MO Xiaofei¹, FAN Yunxiu¹, RAO Hui¹

(1. Department of Oncology; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Gynecology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China; 4. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

Abstract: **Objective** To study the inhibition role of lactobacillus capsules against HPV in concurrent chemoradiotherapy of cervical cancer. **Methods** A total of 86 cases of HPV-positive non-surgical indications advanced cervical cancer(Ⅱb-Ⅳa) diagnosed by the pathological gold standard in Chongqing Three Gorges Central Hospital were selected and divided into the observation group and control group, 43 cases in each group. The observation group was given the concurrent chemoradiotherapy+lactobacillus capsules treatment, while the control group was given the simple concurrent chemoradiotherapy. Then the HPV negative conversion rate and clinical efficacy in the two groups were statistically analyzed. **Results** The HPV negative conversion rate in the observation group was 90.7%(39/43), which was significantly higher than 55.8%(24/43) in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$), the HPV continued positive rate in the observation group was 9.3%(4/43), which was significantly lower than 44.2%(19/43) in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); the total effective rate in the observation group was 93.0%(40/43), which was significantly higher than 65.1%(28/43) in the control group, the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** Lactobacillus capsules can effectively inhibit HPV in the concurrent chemoradiotherapy of cervical cancer, so is worthy of promotion in clinic.

Key words: lactobacillus capsules; cervical cancer; concurrent chemoradiotherapy; HPV; inhibition

学者发现, 人乳头状瘤病毒(HPV)是宫颈癌的主要致病因素, 99.7%的宫颈癌都可检测到高危型 HPV, 持续高危型 HPV 感染是宫颈癌发生的必要条件^[1]。经美国食品与药品监督管理局(FDA)批准上市的默沙东和葛兰素史克 HPV 疫苗主要针对 16、18 型, 但存在较多缺陷, 不能预防所有的高危型 HPV, 也不能医治已有的 HPV 感染, 且至今中国大陆仍未上市。国外注射情况: 最佳接种年龄 15 岁; 约 60% 出现严重变态反应(畏寒、发热、关节酸痛等); 阻断时间短, 需反复接种, 4~5 年/次。如何阻止 HPV 的感染及再感染仍是迫切需要解决的问题。大量基础研究的循证证据报道, 乳杆菌具有阻止 HPV 复制, 抑制肿瘤生长的作用^[2-4]。在阴道微环境中, 95% 正常菌群为乳杆菌, 它能抑制并消除阴道中的有害细菌; 乳杆菌紧紧黏附在阴道黏膜上皮表层, 形成一层菌膜, 阻止致病菌的生长。本研究采用干预措施为乳杆菌活菌胶囊, 在有效的同步放化疗基础上, 利用健康人体的一种有益菌群, 通过其双向

调节作用观察其对 HPV 病毒的抑制情况。所有患者分别于放疗前、放疗后测 HPV 定性情况, 放疗后 1 月全面复查, 采用 HPV 转阴率及按实体瘤客观疗效评价标准(RECIST)评估近期疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取重庆三峡中心医院通过病理学“金标准”明确诊断的 HPV 阳性无手术指征中晚期宫颈癌(Ⅱb~Ⅳa 期)患者 86 例, 随机分为观察组和对照组各 43 例。观察组患者年龄 18~70 岁, 平均(44.2±10.2)岁; 体质量 45~75 kg, 平均(60.1±5.3)kg。在临床分期方面, 15 例患者为Ⅱb 期, 11 例患者为Ⅲa 期, 10 例患者为Ⅲb 期, 7 例患者为Ⅳa 期。在 HPV 亚型方面, 19 例患者为 HPV16, 11 例患者为 HPV18, 7 例患者为 HPV31, 6 例患者为 HPV52。对照组患者年龄 19~70 岁, 平均(45.3±10.0)岁; 体质量 46~75 kg, 平均(61.0±

* 基金项目: 重庆市基础与前沿研究资助项目(cstc2014jcyjA10049)。

作者简介: 张卜娟, 女, 医师, 主要从事中晚期宫颈癌治疗方面的研究。△ 通信作者, E-mail: Lxfpd@sina.com。

5.5)kg。在临床分期方面,16 例患者为 II b 期,10 例患者为 III a 期,11 例患者为 III b 期,6 例患者为 IV a 期。在 HPV 亚型方面,18 例患者为 HPV16,13 例患者为 HPV18,6 例患者为 HPV31,6 例患者为 HPV52。2 组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)通过病理学“金标准”明确诊断;(2)经亚能 PCR-反向点杂交法判断 HPV 阳性;(3)无手术指征;(4)宫颈癌国际指南 FIGO 分期:II b~IV a 期^[5];(5)体质量 ≥ 45 kg;(6) ECOG 评分 0~1 分;(7)年龄 18~70 岁;(8)血常规、肝肾功能、凝血象无放疗绝对禁忌证。排除标准:(1)ECOG ≥ 2 分;(2)年龄大于 70 岁;(3)体质量 ≤ 45 kg;(4)孕妇及哺乳患者;(5)血常规、肝肾功能、凝血象有放疗绝对禁忌证;(6)合并严重其他基础疾病(心力衰竭、呼吸衰竭、肾衰竭等)。

1.2 方法 观察组给予同步放化疗。化疗方案:第 1 天紫杉醇 135 mg/m²,第 1~3 天顺铂 25 mg/m²,21 d 为 1 个周期。放疗方案:体外照射调强放疗(IMRT)+近距离放疗;具体为根治性放疗,外照射放疗(EBRT)+近距离放疗。放疗剂量及范围:外照射常规分割 PTV 45~50 Gy/(1.8~2.0 Gy·25 f)。腔内放疗:A 点 30~45 Gy,分 4~5 次完成;体外+腔内照射 A 点 85~90 Gy,B 点 55~60 Gy。EBRT 范围:参考 RTOG 宫颈癌靶区勾画规范。每日睡前阴道冲洗 1 次,冲洗液为约 40℃温开水,冲洗完毕后阴道塞入乳杆菌活菌胶囊 1 粒(0.25 g),每日 1 次。对照组:给予同步放化疗(同观察组),每日睡前阴道冲洗 1 次,冲洗液为约 40℃温开水。

1.3 观察指标 所有患者分别于放疗前、放疗后检测 HPV 定性情况,放疗后 1 个月全面复查,对 2 组患者的 HPV 转阴率进行统计。

1.4 疗效评定标准 按 RECIST 标准评估近期疗效,如果治疗后患者的所有靶病灶均消失(且维持 4 周),则评定为完全缓解(CR);如果治疗后患者所有靶病灶的最大长径总和减少至少 30%(维持 4 周),则评定为部分缓解(PR);如果治疗后患者所有靶病灶的最大长径总和减少或增加 20%以内,则评定为稳定(SD);如果治疗后患者所有靶病灶的最大长径总和增加至少 20%,则评定为进展(PD)^[6]。

1.5 统计学处理 采用软件 SPSS20.0;计数资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;检验标准 $\alpha=0.05$;以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者的一般资料比较 2 组患者在年龄、体质量、临床分期和 HPV 亚型等,一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者的一般资料比较

项目	观察组(n=43)	对照组(n=43)	t/ χ^2	P
平均年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	78.2 \pm 10.2	79.3 \pm 10.0	1.886	>0.05
平均体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	40.1 \pm 5.3	41.0 \pm 5.5	1.638	>0.05
临床分期[n(%)]				
IIb 期	15(34.9)	16(37.2)	2.71	>0.05
IIIa 期	11(25.6)	10(23.3)		
IIIb 期	10(23.3)	11(25.6)		
IVa 期	7(16.3)	6(14.0)		
HPV 亚型[n(%)]				
HPV16	19(44.1)	18(41.8)	4.61	>0.05
HPV18	11(25.6)	13(30.2)		
HPV31	7(16.3)	6(14.0)		
HPV52	6(14.0)	6(14.0)		

2.2 2 组患者的 HPV 转阴率比较 观察组患者的 HPV 转阴率 90.7%(39/43)显著高于对照组 55.8%(24/43),差异有统计学意义($P<0.05$);HPV 持续阳性率 9.3%(4/43)显著低于对照组 44.2%(19/43),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 2 组患者的临床疗效比较 观察组患者治疗的总有效率 93.0%(40/43)显著高于对照组 65.1%(28/43),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 2 组患者的 HPV 转阴率比较[n(%)]

组别	n	HPV 转阴	HPV 持续阳性
观察组	43	39(90.7)	4(9.3)
对照组	43	24(55.8)	19(44.2)
χ^2		5.02	7.38
P		<0.05	<0.05

表 3 2 组患者的临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	43	21(48.8)	19(44.2)	2(4.7)	1(2.3)	40(93.0)
对照组	43	15(34.9)	13(30.2)	10(23.3)	5(11.6)	28(65.1)

注: $\chi^2=9.34,P<0.05$ 。

2.4 不良反应 2 组患者治疗期间未发现特殊不良反应。

3 讨 论

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,发病率在女性恶性肿瘤中居第 2 位,位于乳腺癌之后。据世界范围统计,每年有 50 万左右宫颈癌新发患者,占有癌症新发患者的 5%。流行病学调查和实验室研究数据均表明,HPV 感染与宫颈癌发病高度相关,是宫颈癌发生的首要病因。目前已发现的 HPV 有 100 多种,约 54 种类型涉及生殖道感染,20 种与肿瘤相关,依据不同型与癌发生的危险性高低分为高危型和低危型,高危型易引起癌变,常见是 16、18 型的持续感染^[7]。有学者通过收集来自 22 个国家的 1 008 例宫颈癌活检标本进行 HPV 检测,发现在世界范围内宫颈癌 HPV 阳性检出率为 99.7%。2001 年在我国宫颈癌高发区开展的研究显示,100%宫颈癌患者的 HPV 高危型感染为阳性。

HPV 分为早期区(E 区)、晚期区(L 区)和上游调节区(URR 区)3 个功能区,E 区和 L 区为编码基因组,含有一系列的开放读码框架(ORF)。早期区包含 E1、E2、E4、E5、E6、E7 共 6 个基因。目前研究最多的是 E6、E7,其能使增殖失控,细胞凋亡异常,从而介导宫颈癌的发生。目前,宫颈癌的筛查、发病机制和治疗方面的研究始终是临床基础研究的重点。治疗仍以手术、放疗、化疗为基本手段。大量文献报道^[8-10],HPV 感染的先决条件是阴道微环境改变导致菌群失调。乳杆菌、各类过路菌和条件致病菌在正常阴道微环境中分别占总数的 95%、5%。乳杆菌在阴道黏膜上皮表层紧紧黏附,形成一层菌膜,将其他细菌病毒与阴道黏膜上皮分隔开,阻止其对阴道黏膜上皮的黏附,对阴道起较好的保护作用;它还能产生乳酸,保持正常的阴道酸碱度,抑制细菌的生长^[11]。由于这一特性,乳杆菌能阻止 HPV 对阴道黏膜的黏附,从而阻断 HPV 的复制,抑制肿瘤生长^[12]。

2008 年德国学者发现 HPV 是宫颈癌的主要致病因素,2014 年厦门 CSCO 会议将此列入妇科肿瘤重点内容之一^[13-18]。HPV 在宫颈癌患者中一直未得到较好控制,尤其是在中晚期患者中,即使正规、有序的放化疗也难以长期控制病

情进展。HPV 疫苗在大陆迟迟未能上市,从国外使用情况来看,疫苗还存在很多缺陷:接种后约 60% 人群出现严重不良反应,阻断时间短,需反复多次接种,耐受性差,对再感染患者无任何治疗效果^[19-22]。因此,如何阻止 HPV 的感染及再感染仍是迫切需要解决的问题,需要发现抑制 HPV 生长的新方法。基础研究文献证实,乳杆菌对 HPV 有抑制作用^[23-25],且能维持正常阴道微生态环境,抑制肿瘤生长作用。宫颈癌同步放化疗中用乳杆菌活菌胶囊对 HPV 抑制情况及近期疗效观察,目前国内外未见相关文献报道。本研究结果表明,观察组患者的 HPV 转阴率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$); HPV 持续阳性率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),和相关医学研究结果一致,说明在有效的放化疗基础上,利用健康人体的一种有益菌群无不良反应,正确利用乳杆菌的双向调节作用能够对 HPV 病毒进行有效抑制,从而提高治疗疗效。

总之,乳杆菌活菌胶囊在宫颈癌同步放化疗中能够有效抑制 HPV,无特殊不良反应,值得在临床推广。

参考文献

[1] 孙燕. 临床肿瘤学高级教程(下册)[M]. 北京:人民军医出版社,2011:636-638.

[2] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:301-304.

[3] 鲁选文,肖长义,叶红. 细胞因子与人类乳头瘤病毒及宫颈癌相关性的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2011,5(14):4163-4166.

[4] 李雪梅,李彩琴. 爱宝疗液配伍奥平治疗宫颈糜烂临床体会[J]. 中国社区医师(医学专业),2009,11(14):90.

[5] 徐敏. 乳酸菌阴道胶囊在宫颈糜烂患者宫颈环形电切术后的应用[J]. 中国微生态学杂志,2014,26(6):718-720.

[6] 彭光芳,杨秀艳. 自凝刀射频消融治疗宫颈糜烂[J]. 中国实用医药,2012,7(12):137-138.

[7] 李云旭,刘斌,龚虹,等. 乳酸菌与阴道疾病关系的研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2014,26(4):483-487.

[8] 徐红梅. 乳酸菌阴道胶囊联合电熨治疗宫颈糜烂疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2013,32(12):47-48.

[9] 林农. 女性阴道微生态环境与生殖道感染[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2010,29(5):377-380.

[10] 何永清. 自凝刀射频与波姆光治疗宫颈糜烂疗效观察[J]. 中国农村卫生事业管理,2010,30(5):410-411.

[11] 唐金芝,高琨,李力. 宫颈微环境改变与 HPV 感染对宫颈癌的影响[J]. 广西医科大学学报,2013,30(6):971-973.

[12] 王海英,高金珠,吴玉珍,等. 糖链抗原 153 与人附睾分泌蛋白 4 在宫颈癌患者血清中的表达[J]. 中国现代医生,2015,10(13):5-8.

[13] 周素英,陈国荣,冯国飞,等. 宫颈癌 EGFR 和 VEGF 的表达及相关性研究[J]. 中国现代医生,2014,52(2):68-71.

[14] Yu L, Wang LT, Li MZ, et al. Expression of toll-like receptor 4 is down-regulated during progression of cervical neoplasia[J]. Cancer Immunol Immun, 2010, 59(7):1021-1028.

[15] Cai HB, Ding XH, Chen CC. Prevalence of single and multiple human papillomavirus types in cervical cancer and precursor lesions in Hubei, China [J]. Oncology, 2009, 76(3):157-161.

[16] Jain M, Bagde N, Bagde D. Awareness of cervical cancer and Pap smear among nursing staff at a rural tertiary care hospital in Central India [J]. Indian J Cancer, 2016, 53(1):63-66.

[17] Rubina S, Krishna M. Raman spectroscopy in cervical cancers: an update [J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(1):10-17.

[18] Hori M, Katanoda K. Morphological distribution of cervical and corpus uteri cancer from Cancer Incidence in Five Continents Vol. X [J]. Jpn J Clin Oncol, 2015, 45(7):697-699.

[19] Allegretti R, Barnes L, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(5):1089-1097.

[20] Lin L, Wang J, Jiang Y, et al. Interstitial 125I Seed implantation for cervical lymph node recurrence after multimodal treatment of thoracic esophageal squamous cell carcinoma [J]. Technol Cancer Res Treat, 2015, 14(2):201-207.

[21] Hao X, Han S, Wang Y. Comparison of conventional laparoscopy and robotic radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: A meta-analysis [J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(Suppl):C258-C264.

[22] Pandey D, Shetty J, Sambhaji C, et al. Cervical cancer as a silent killer: a rare case report with review of literature [J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(3):653-658.

[23] Li T, Li Y, Yang X, et al. Diagnostic value of combination of HPV testing and cytology as compared to isolated cytology in screening cervical cancer: A meta-analysis [J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(1):283-289.

[24] Wang J, Xiong Y, Ma B, et al. The expression and prognostic value of protein tyrosine kinase 6 in early-stage cervical squamous cell cancer [J]. Chin J Cancer, 2016, 35(1):54-60.

[25] Nikoshkov A, Broliden K, Attarha S, et al. Expression pattern of the PRDX2, RAB1A, RAB1B, RAB5A and RAB25 genes in normal and cancer cervical tissues [J]. Int J Oncol, 2015, 46(1):107-112.