

宫颈癌的放射治疗及其对阴道微生物的影响

毛佩瑜 蒋学禄

【摘要】 IIb 期及以上宫颈癌患者一般采用根治性放射治疗(即全盆腔外照射加近距离腔内后装放疗),部分患者在放射治疗后联合手术治疗。腔内放疗产生的 r 射线在损伤肿瘤细胞 DNA 的同时,对阴道内菌群亦有杀伤作用,导致阴道内菌群改变,破坏了阴道内环境。部分患者在放疗后会出现阴道干涩、流液,并发腰、腹疼痛;行妇科检查时可见阴道黏膜变薄、溃烂、溃疡、粘连、狭窄,甚至闭锁。目前放疗对肠道菌群的生存影响是研究的热点问题,而宫颈癌放疗对阴道微生物影响的研究相对较少,本文就宫颈癌的放射治疗及其对阴道微生物的影响作一综述。

【关键词】 宫颈癌 放疗 阴道微生物

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,在全球范围内仅次于乳腺癌,居我国女性生殖道恶性肿瘤之首,严重威胁女性健康^[1-3]。据 WHO 统计,全球每年宫颈癌发病人数约 45 万左右,其中 80% 在发展中国家,且发病率呈逐年上升趋势^[4]。宫颈癌的主要病理类型为鳞状细胞癌和腺癌,其确诊依赖于宫颈病灶的活体组织病理检查,对病变的判断采用国际妇产科联盟的临床分期,临床分期在治疗前进行,治疗后不再更改。宫颈癌治疗的总原则为手术和放疗为主、化疗为辅的综合治疗。本文就宫颈癌的放射治疗及其对阴道微生物的影响作一综述。

1 放疗在宫颈癌中的运用

肿瘤放射治疗是利用放射线治疗肿瘤的一种局部治疗方法,放射治疗作为妇科恶性肿瘤的主要治疗手段至今已有 100 多年的历史。早期宫颈癌多采用以手术为主、放疗为辅的治疗手段,而中晚期宫颈癌多采用以放疗为主的治疗手段。宫颈癌的放射治疗包括腔内治疗和体外照射 2 种方案,两者配合是宫颈癌放疗成功的关键,也是国内外公认的宫颈癌放疗原则^[5-6]。

宫颈癌放疗按其治疗方式又可分为单纯放疗及放疗联合手术治疗。长期以来,单纯放疗是公认的 IIb 期以上宫颈癌的适应证,放疗方法包括腔内后装治疗和体外照射 2 种方式。Saibishkumar 等^[7]报道 1 069 例宫颈癌

患者 5 年生存率为 60%;无瘤生存率总体为 58.6%,其中 I 期 93.1%、IIa 期 77.8%、IIb 期 66.5%、IIIa 期 50.0%、IIIb 期 44.3%、IVa 期 25.0%。近年来,由于同步放化疗在宫颈癌中的广泛应用,单纯放疗的应用已大幅度减少。同步放化疗是指在不间断放疗的同时进行化疗,主要用于中晚期宫颈癌和复发癌患者的治疗,并已逐步成为中晚期宫颈癌的标准化治疗方法。大规模的临床随机对照试验显示,以铂类化疗药物为基础的同步放化疗较单纯放疗可使宫颈癌复发及死亡危险分别下降 50% 和 40%^[8]。Song 等^[9]比较了宫颈癌术后同步放化疗和单纯放疗的疗效发现,同步放化疗组患者 5 年无复发生存率为 93.8%,而单纯放疗组为 84.6%,且同步放化疗组盆腔复发和远处转移发生率明显下降,但该组 3、4 级血液学毒性发生率较单纯放疗组有所增加。

2 阴道微生物相关情况描述

女性阴道微生物体系是由阴道的解剖结构、微生物菌群、局部免疫及机体的内分泌调节功能组成,共同维持着阴道微环境的平衡。乳酸杆菌作为女性阴道优势菌,在阴道微生态系统平衡中发挥重要作用^[10]。研究发现乳酸杆菌能特异黏附于黏膜组织或基质,在阴道壁形成生物膜,从而抑制致病菌的黏附和感染的发生;乳酸杆菌可分解糖原,从而产生乳酸以维持阴道 pH 值,抑制如白假丝酵母菌、大肠埃希菌和加德纳菌等致病菌的生长^[11]。同时,研究发现乳酸杆菌还能产生 H₂O₂、细菌素和表面活性物质,从而促进阴道内环境的自净作用^[12-14]。许苏容等^[15]通过 Illumina 高通量测序平台测序 16S rRNA 标签法分析细菌性阴道病患者阴道菌群多样性

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.17.2017-2904

作者单位:310006 杭州,浙江中医药大学附属第一医院妇产科

通信作者:蒋学禄,E-mail:jxl1208@163.com

时证明:健康育龄女性阴道菌群以乳酸杆菌占绝对优势,单独以惰性乳酸杆菌或卷曲乳酸杆菌为主,或两者相当,并与多种微生物并存;大部分细菌性阴道病患者阴道菌群表现为乳酸杆菌显著减少甚至缺失,小部分细菌性阴道病患者以少见的格乳酸杆菌、嗜酸乳酸杆菌为优势菌群。因此,当乳酸杆菌的优势地位受到威胁的时候,就会罹患各种生殖道疾病。

3 高危型 HPV 感染的阴道微生态多样性变化

目前研究已经证实,高危型 HPV 的持续感染是宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及宫颈癌发生的必要条件。当阴道感染 HPV 后,大多数女性的阴道微环境可以自行将病毒清除。只有少数女性的 HPV 会长时间存在于阴道微环境中,经过 5~10 年最终发展为 CIN 及癌变。

通过借助 Illumina 高通量测序平台及 BIPES 的序列研究方法,潘颖等^[16]研究发现健康女性阴道菌群结构相对单一,高危型 HPV 感染女性阴道菌群多样性增加,提示阴道菌群失调与高危型 HPV 感染之间存在相关性。随着宫颈病变的发生、发展,阴道菌群结构呈现出乳酸杆菌属逐渐减少,物种多样性逐渐增加的趋势。阴道菌群中乳酸杆菌属的减少和/或布鲁菌属的出现可能是导致高危型 HPV 持续存在并致癌的原因。

4 宫颈癌放疗对阴道微生态的影响

宫颈癌腔内放疗具有靶区域内大剂量、距离短、对周围组织损伤小等临床优势,广泛应用于宫颈癌患者的治疗。但由于腔内放疗属侵入性治疗,大量产生的 γ 射线对肿瘤细胞和阴道内菌群有杀伤的效果,患者容易出现抵抗力下降,肿瘤坏死组织自行脱落,严重出血等症状,甚至引发重度感染,对患者的预后及生活质量产生一定的影响^[17-18]。部分患者在放疗后会出现阴道干涩、流液,并发腰、腹疼痛;行妇科检查时可见阴道黏膜变薄、溃烂、溃疡、粘连、狭窄,甚至闭锁。

宫颈癌患者经放疗后,阴道优势菌乳酸杆菌缺失导致菌群失调,阴道自洁能力下降,革兰阴性菌和厌氧菌大量繁殖从而引发阴道炎。张彩霞等^[19]研究发现放疗之后阴道内的 pH 值由 4.8 上升到 6.8,乳酸杆菌的含量由 76.98% 下降到 45.24%,他们认为宫颈癌放射治疗会降低阴道内乳酸杆菌的含量,从而影响阴道微生态的平衡。王冰等^[20]研究证实宫颈癌腔内放疗合并局部感染患者阴道分泌物真菌感染主要以白色念珠菌为主,占 69.7%,其对氟康唑和伊曲康唑的耐药率均较高。古立

丽等^[21]研究发现宫颈癌腔内后装放疗后阴道分泌物的主要需氧菌依次为大肠埃希菌、葡萄球菌属、肠球菌属、变形杆菌属、阴道加德纳菌、摩根摩根菌和真菌等。他们的研究结果发现宫颈癌患者腔内后装放疗后改变了此类患者的阴道微生物状态,共检出阳性患者 42 例,阳性率 84%。42 例患者共检出菌株 44 株,有 2 例分别混合感染 2 种细菌。其中革兰阳性菌 12 株,占 27.27%;革兰阴性菌 31 株,占 70.46%;真菌 1 株,占 2.27%。宫颈癌患者大多伴随 HPV 感染, Korshunov 等^[22]通过研究合并 HPV 感染的 CIN 患者的阴道菌群分布情况,证实了 CIN 的发生与阴道乳酸杆菌的减少密切相关。阴道乳酸杆菌可通过保持阴道酸性环境,维持局部免疫功能,激活机体免疫系统,通过抗突变、诱导肿瘤细胞凋亡等途径来抑制肿瘤的发生、发展^[23-24]。宫颈癌术后 HPV 的持续感染可能会引起阴道微生态的持续紊乱,从而导致阴道壁黏膜病变。因此,尽快使 HPV 转阴,并联合抗感染治疗,从而维持阴道微生态的平衡,对宫颈癌的预后有着积极的作用。

5 结语

随着宫颈癌治愈率的提高和患者放疗后生存时间的延长,放疗所带来的放射性损伤将对患者的生活质量带来不小影响。放射性杀灭癌细胞的同时,可对阴道壁产生放射性腐蚀,导致阴道黏膜水肿、粘连,严重者可导致黏膜坏死、脱落。放疗造成的阴道壁组织纤维化,使得阴道狭窄,大大影响患者的性生活质量。那么,正确、及时评估阴道微生态体系,及早进行放疗后阴道微生态的干预,合理用药,将减少因放疗对患者生活质量的影响。同时,对此类肿瘤腔内放疗后局部感染患者治疗时,要及时留取阴道分泌物进行细菌培养,以使治疗有的放矢。

6 参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387.
- [2] Konno R, Sagae S, Yoshikawa H, et al. Cervical Cancer Working Group report[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(Suppl 1):i44-50. doi: 10.1093/jjco/hyq126.
- [3] 中华人民共和国卫生部.中国卫生部 2011 年卫生统计提要:2004-2005 年中国恶性肿瘤死因回顾调查[EB/OL]. [2011-06-23].http://www.nhfp.gov.cn/mohwsbwstjxxzx/s7967/201105/51862.shtml.
- [4] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin. 2015, 65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
- [5] Haie-Meder C, Morice P, Castiglione M, et al. 欧洲肿瘤内科协会对宫颈癌的诊断、治疗和随访所制定的临床实践指南[J]. 国际妇产科学

杂志, 2011, 38(1):82-84.

- [6] 殷蔚伯. 肿瘤放射治疗学[M]. 4 版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2008.
- [7] Saibishkumar EP, Patel FD, Sharma SC. Results of radiotherapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix: a retrospective analysis of 1069 patients[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(5):890-897. doi: 10.1111/j.1525-1438.2005.00250.x.
- [8] Dueñas-González A, Cetina-Pérez L, Oñate-Ocaña LF, et al. Multimodal treatment of locally advanced cervical cancer[J]. *Arch Med Res*, 2005, 36(2):129-135. doi:10.1016/j.arcmed.2004.12.008.
- [9] Song S, Song C, Kim HJ, et al. 20 year experience of postoperative radiotherapy in IB-IIA cervical cancer patients with intermediate risk factors: impact of treatment period and concurrent chemotherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(1):63-67. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.033.
- [10] Cudmore SL, Garber GE, Hayward-McClelland SF, et al. Diagnosis and treatment of metronidazole-resistant trichomonas vaginalis infection[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2004, 17(4):783-793, table of contents. doi: 10.1128/CMR.17.4.783-793.2004.
- [11] McGroarty JA, Tomeczek L, Pond DG, et al. Hydrogen peroxide production by *Lactobacillus* species: correlation with susceptibility to the spermicidal compound nonoxynol-9[J]. *J Infect Dis*, 1992, 165(6):1142-1144.
- [12] Sethi S, Das A, Sharma M. Inhibition of *Gardnerella vaginalis*, by lactobacilli[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 93(2):158-159. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.02.008.
- [13] Wira CR, Rodriguezgarcia M, Patel MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2015, 15(4):217.
- [14] Seow SW, Rahmat JNB, Mohamed AAK, et al. *Lactobacillus* species is more cytotoxic to human bladder cancer cells than *Mycobacterium Bovis* (bacillus Calmette-Guerin)[J]. *J Urol*, 2002, 168(5):2236-2239.
- [15] 许苏容, 宗利丽, 刘木彪, 等. Illumina 测序 16S rRNA 标签法分析细菌性阴道病患者阴道菌群多样性[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(5):672-677. doi:10.3969/j.issn.1673-4254.2013.05.10.
- [16] 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.
- [17] 王小林, 李胡斌, 陈秀平, 等. 宫颈癌患者腔内后装放疗后阴道分泌物的细菌学调查及药敏分析[J]. 现代实用医学, 2009, 21(7):765-766. doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2009.07.055.
- [18] Yang YC, Chao KS, Lin CP, et al. Oxaliplatin regulates DNA repair responding to ionizing radiation and enhances radiosensitivity of human cervical cancer cells[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(4):782-786. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a44618.
- [19] 张彩霞, 苟占彪, 车团结, 等. 宫颈癌患者放疗前后乳酸菌的变化及药敏分析[J]. 实用预防医学, 2015, 22(8):1004-1006. doi: 10.3969/j.issn.1006-3110.2015.08.036.
- [20] 王冰, 郎梅春, 雷红梅. 宫颈癌患者腔内放疗合并局部真菌阴道感染分析[J]. 实验与检验医学, 2015, 33(3):276-278. doi:10.3969/j.issn.1674-1129.2015.03.008.
- [21] 古立丽, 宋伟. 早期循证护理干预对宫颈癌放射性阴道炎的影响[J]. 中外医疗, 2015(18):161-162. doi:10.3969/j.issn.1674-0742.2015.18.074.
- [22] Korshunov VM, Kafarskaia LI, Msh B, et al. The effect of SolcoTrichovac on the vaginal microflora of patients with a papillomavirus infection associated with a cervical intraepithelial neoplasm[J]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 1994, 71(5):13.
- [23] Swanepoel PJ, Michelow P, Plessis RD, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions and associated cervical infections in an HIV-positive population in Rural Mpumalanga, South Africa[J]. *Cytopathology*, 2013, 24(4):264-271. doi: 10.1111/j.1365-2303.2012.00998.x.
- [24] Marotta F, Naito Y, Minelli E, et al. Chemopreventive effect of a probiotic preparation on the development of preneoplastic and neoplastic colonic lesions: an experimental study[J]. *Hepato-gastroenterology*, 2003, 50(54):1914-1918.

(收稿日期:2017-11-28)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 1989 页)

12:1717-1729. doi: 10.2147/IJN.S128848.eCollection 2017.

- [24] Vykhodtseva NI, Hynynen K, Damianou C. Histologic effects of high intensity pulsed ultrasound exposure with subharmonic emission in rabbit brain in vivo[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1995, 21(7):969-979. doi:10.1016/0301-5629(95)00038-S.
- [25] 王翔. 治疗超声联合耦连载 MTX 纳米粒微泡促药物跨血脑屏障转运的实验研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2013.
- [26] 席晓平, 刘华胜. 纳米微泡载药靶向治疗中枢神经系统白血病的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(3):879-882. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.03.058.
- [27] Tiukinhoy SD, Khan AA, Huang S, et al. Novel echogenic drug-immunoliposomes for drug delivery[J]. *Invest Radiol*, 2004, 39(2):104-110. doi:10.1097/01.rli.0000111207.92580.44.
- [28] Becker A, Marxer E, Brüssler J, et al. Ultrasound active nanoscaled lipid formulations for thrombus lysis[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 77(3):424-429. doi: 10.1016/j.ejpb.2010.12.003.

(收稿日期:2018-01-31)

(本文编辑:陈丽)