

DOI:10.13350/j.cjpb.220818

• 临床研究 •

# 阴道微环境改变和高迁移率蛋白 A2 水平变化与 HPV 感染及宫颈癌变的关系研究

云红叶\*,程虹,于欣荣,林莉香

(中南大学湘雅医学院附属海口医院妇产科,海南海口 570203)

**【摘要】** **目的** 研究阴道微环境改变与高迁移率蛋白 A2(HMGA2)水平变化与人乳头瘤病毒(HPV)感染及宫颈癌病变之间的关系。**方法** 将本院 2018 年 1 月-2021 年 1 月 269 例行宫颈癌筛查的门诊病例纳入研究对象,检测患者阴道微环境改变(阴道 pH 值、乳酸杆菌含量、白细胞分度、病原体感染与否)、HPV 感染情况以及阴道分泌物中 HMGA2 水平,通过阴道镜宫颈组织病理学检查判断患者宫颈病变程度。分析阴道微环境、高危 HPV(HR-HPV)感染、HMGA2 水平以及宫颈癌病变程度之间的关系。**结果** HR-HPV 阳性与阴性组患者比较,阴道 pH、乳酸杆菌量、白细胞分度及念珠菌感染率差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),HR-HPV 阳性组阴道分泌物 HMGA2 水平显著高于阴性组( $P < 0.05$ )。正常宫颈组、低级别病变组、高级别病变组以及宫颈癌组患者阴道 pH、乳酸杆菌量、白细胞分度、念珠菌感染率差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );正常宫颈组、低级别病变组、高级别病变组以及宫颈癌组患者阴道分泌物 HMGA2 水平依次呈上升趋势,两两比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。阴道 pH $> 4.6$ 、乳酸杆菌少量或无、白细胞 3~4 度及念珠菌感染者阴道分泌物 HMGA2 水平均显著高于其相对应的阴性组(均  $P < 0.01$ ),正常宫颈组、低级别病变组、高级别病变组以及宫颈癌组患者 HR-HPV 感染率依次呈上升趋势,组间差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。**结论** 阴道 pH $> 4.6$ 、乳酸杆菌少量或无、白细胞 3~4 度、念珠菌感染等阴道微生态改变均可增加 HR-HPV 感染风险,并与宫颈病变关系密切;阴道分泌物 HMGA2 水平升高与阴道微环境改变、HR-HPV 感染及宫颈病变有关,而 HR-HPV 感染将增加宫颈恶性病变的风险。

**【关键词】** 阴道微环境;高迁移率蛋白 A2;人乳头瘤病毒;宫颈癌病变

**【中图分类号】** R378

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)08-0955-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Aug.;17(8):955-959.]

## Relationship of changes in vaginal microenvironment and high-mobility group A2 levels with HPV infection and cervical carcinoma\*

YUN Hong-ye, CHENG Hong, YU Xin-rong, LIN Li-xiang (Department of Gynaecology and Obstetrics, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou, Hainan 570203, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the relationship of changes in vaginal microenvironment and high-mobility group A2 (HMGA2) levels with human papillomavirus (HPV) infection and cervical carcinoma. **Methods** A total of 269 outpatients who underwent cervical cancer screening in our hospital from January 2018 to January 2021 were enrolled. Vaginal microenvironmental changes (vaginal PH, Lactobacillus content, grades of leukopenia, pathogen infection status), HPV infection and HMGA2 level in vaginal secretions were examined in each case. Histopathological evaluation of colposcopic biopsies was carried out to assess the severity of cervical lesions. Then the relationship between the vaginal microenvironment, high-risk HPV (HR-HPV) infection, HMGA2 levels and the grades of cervical lesions were discussed. **Results** The vaginal pH, amount of Lactobacillus, leukopenia grade and Candida infection demonstrated significant difference between HR-HPV positive and negative groups ( $P < 0.05$ ). The level of HMGA2 in vaginal secretion of HR-HPV positive group was  $(293.15 \pm 36.79)$  ng/L, which was significantly higher than  $(210.16 \pm 41.16)$  ng/L of negative group, with statistical difference ( $t = 14.902, P < 0.05$ ). Pairwise comparison among normal cervical group, low-grade lesion group, high-grade lesion group and cervical cancer group yielded statistical difference in vaginal pH, amount of Lactobacillus, leukopenia grade and Candida infection ( $P < 0.05$ ). The vaginal secretion HMGA2 levels were  $(194.15 \pm 25.64)$  ng/L in normal cervical group,  $(247.13 \pm 32.15)$  ng/L in low-grade lesion group,  $(322.15 \pm 34.11)$  ng/L in high-grade lesion group and  $(377.69 \pm 46.51)$  ng/L in cervical cancer group, showing a sequential increase trend, and the pairwise comparison had statistical difference (all  $P < 0.05$ ). The levels of HMGA2 in vaginal secretions of patients with vaginal pH $> 4.6$ , less or no Lactobacillus, leukopenia of grade 3-4 or candida infection were significantly higher than those of patients in the corre-

\* **【通讯作者(简介)】** 云红叶(1981-),女,海南文昌人,本科,主治医师,主要从事妇产科临床等方面的研究。E-mail:lllxxxlucky@163.com

sponding negative subgroup ( $P < 0.05$ ). The prevalence of HR-HPV infection was 16.02% in normal cervical group, 12.90% in low-grade lesion group, 45.71% in high-grade lesion group and 95.45% in cervical cancer group, presenting an increase trend ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Vaginal microenvironment alterations such as vaginal pH > 4.6, less or no *Lactobacillus*, leukopenia of grade 3-4 and candida infection will increase the risk of HR-HPV infection and are strongly associated with severity degrees of cervical lesions, moreover, elevated levels of HMGA2 in vaginal secretions are associated with altered vaginal microenvironment, HR-HPV infection and cervical lesions, meantime, HR-HPV infection will increase the risk of cervical malignant lesions.

**【Key words】** vaginal microenvironment; high-mobility group A2; human papillomavirus; cervical cancer

宫颈癌是世界范围内女性群体中发病率最高的恶性肿瘤之一,人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染,特别是高危 HPV (high risk-HPV, HR-HPV)感染已被证实为诱导宫颈癌的重要因素之一<sup>[1-2]</sup>。除此之外,宫颈癌的发生及发展还与阴道微环境失衡、细胞因子异常、癌基因等多种因素相关<sup>[3]</sup>。研究证实,阴道微环境改变与 HR-HPV 感染关系密切,且阴道微环境改变还与宫颈癌的发展显著相关<sup>[4]</sup>。高迁移率蛋白 A2 (high mobility group A2, HMGA2) 属于高迁移率族 (high mobility group proteins, HMG), HMGA2 在膀胱癌、肾癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中呈高表达,是一种癌基因<sup>[5-7]</sup>。有研究发现,高级别宫颈上皮内瘤病变以及宫颈癌组织内 HMGA2 高表达,提示 HMGA2 可能具有导致宫颈恶性转化的功能<sup>[8]</sup>。因此,宫颈癌的发生可能与 HR-HPV 感染、阴道微环境以及 HMGA2 相关,但目前尚未见关于以上因素与宫颈癌之间关系的研究报道。基于以上背景,本研究拟探讨阴道微环境改变与 HMGA2 水平变化与 HPV 感染及宫颈癌病变之间的关系。

### 对象与方法

#### 1 病例

本院 2018 年 1 月-2021 年 1 月行宫颈癌筛查的门诊病例 269 例,年龄 25~60 岁,平均年龄 (38.46 ± 12.12) 岁。其中 89 例主述阴道有接触性出血史,79 例阴道异常排液,23 例下阴瘙痒。

纳入标准:病例均具有性生活史;6 个月内无阴道用药史及宫腔治疗史;阴道分泌物取样前 3 d 内无阴道冲洗及性生活;均行阴道微生态、HPV 以及阴道分泌物 HMGA2 检测;临床资料完整。

排除标准:合并生殖系统感染性疾病者;合并恶性肿瘤以及心肝肾等重要器官功能严重障碍者;既往宫腔镜手术史者;妊娠期及哺乳期妇女。

本研究经医院伦理委员会批准,参与者知情并签署同意书。

#### 2 方法

**2.1 标本采集** 患者取膀胱截石位,用窥阴器充分暴露宫颈口,无菌棉拭子擦拭阴道侧壁,充分沾取阴道分

泌物用于检测阴道微生态。更换宫颈刷,分别在宫颈鳞-柱状上皮移行处以及后穹窿处刷取细胞与分泌物,刷头置入保存液,送至病理科与检验科检查。用 5 ml 0.9% NaCl 冲洗阴道上段与宫颈管,在后穹窿位置取无血液成分灌洗液 3 ml, 3 000 r/min (离心半径 3 cm) 离心 5 min, 取上清液用于检测阴道分泌物中 HMGA2 水平。

**2.2 阴道微生态检测及结果判读** 采用五联试剂盒 (安图生物有限公司产品) 检测阴道微生态,检测项目包括乳酸杆菌、白细胞、细菌性阴道病 (bacterial vaginosis, BV)、外阴阴道念珠菌及 pH 值。试验严格按照试剂盒说明书步骤操作,结果判读见表 1。

表 1 阴道微生态结果判读说明  
Table 1 Interpretation of vaginal microenvironment changes

孔格 Hole	颜色 Color	符号 Symbol code	提示说明 Information
第一孔 Hole 1 (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	淡黄色或无显色	+	阴道菌群失调
	浅红色	±	阴道内含有中量乳酸菌
	紫红色或红色	-	阴道内含有大量乳酸菌
第二孔 Hole 2 (白细胞酯酶)	不显色或淡浅色	-	白细胞 < 5/HP
	淡蓝色	±	白细胞 5~15/HP
	蓝色	+~++++	白细胞 > 15/HP, 清洁度为 1、2、3、4 度
第三孔 Hole 3 (唾液酸苷酶)	黑色、紫红色、红色、褐色、蓝色	+	细菌性阴道病 (BV)
	浅红色	±	弱阳性
	橘黄色、无显色	-	阴性
第四孔 Hole 4 (普氨酸氨基肽酶)	黄色	+	BV 感染
	淡黄色	±	弱阳性
	不显色、显浅色	-	阴性
第五孔 Hole 5 (乙酰氨基葡萄糖苷酶)	黄色	+	阳性
	淡黄色	±	弱阳性
	无显色	-	阴性
第六孔 Hole 6 (pH 值)	黄色→青色→绿色→蓝色		pH 在 3.8~5.4 之间
	蓝色		pH ≥ 4.8
	绿色		pH ≤ 4.6

注:第五孔若 pH < 4.6, 提示为感染念珠菌; pH > 4.8 且显色为阳性, 提示阴道感染毛滴虫。

**2.3 阴道分泌物上清液 HMGA2 水平检测** 取患者阴道分泌物上清液,采用 ELISA 方法检测 HMGA2 水平(试剂盒购自北京普天同创生物科技有限公司),严格按照试剂盒说明操作。

**2.4 宫颈液基细胞学(Thinprep cytologic test, TCT)检测** 采用液基波层制片进行宫颈液基细胞学检测,病理科医生参照 TBS 分类法(2001 年修订版)进行分类统计。分为未见上皮内病变或恶性细胞以及鳞状上皮细胞异常、腺上皮细胞异常三大类,其中鳞状上皮细胞异常又分为:①鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC);②高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL),包括 CIN II、III 与原位癌;③低度鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion, SIL);④不典型鳞状细胞(atypical squamous cells, ASC),包括 ASC-H 以及 ASCUS。腺上皮细胞改变包括:①腺癌;②腺原位癌(Adenocarcinoma in situ, AIS);③不典型腺上皮细胞(atypical glandular cells, AGC)。

**2.5 HR-HPV 检测** 采用 Cobas 4800(罗氏 Cobas 4800 HPV DNA 检测系统)进行 HR-HPV 分型。统计 HPV 16、18 与其他 12 个高危 HPV 亚型(31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)的占比。

**2.6 宫颈组织病理学检查** 要求细胞学为 ASCUS 及以上病变者,以及任一 HR-HPV 阳性病例进一步行阴道镜活检,常规制作石蜡片,HE 染色,显微镜观察组织病理学变化。根据《妇科疾病诊断标准》<sup>[9]</sup>中 CIN 分级标准,其中 I 级为病变局限在上皮下 1/2; II 级为病变累及上皮层下 1~2/3; III 级为病变累及全层 2/3。CIN I~II 级为低级别鳞状上皮内病变, CIN III 级为高级别鳞状上皮内病变,异型细胞突破基底膜则可诊断为宫颈癌。根据检查结果,将患者分为正常宫颈组、低级别病变组、高级别病变组以及宫颈癌组。

**2.7 统计学分析** 统计患者阴道微生态、阴道分泌物 HMGA2 水平、HR-HPV 感染情况以及宫颈病变病理学检查结果;分别比较 HR-HPV 阳性组及阴性组、不同宫颈病变程度患者阴道微生态、阴道分泌物 HMGA2 水平;分析阴道微生态与阴道分泌物 HMGA2 水平之间的关系,以及 HR-HPV 与宫颈病变程度之间的关系。采用 SPSS19.0 统计软件处理数据,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料用例表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 阴道微生态检测情况

269 例患者中阴道 pH > 4.6 共 83 例,乳酸杆菌少量或无 60 例,白细胞 3~4 度 73 例。

### 2 阴道病原菌及 HR-HPV 感染情况

检查 BV 阳性 66 例,念珠菌阳性 53 例,滴虫阳性 13 例。检出 HR-HPV 感染共 70 例,感染率最高的基因型分别为 16、18、52、58 型。

### 3 组织病理学变化

组织病理学检查正常宫颈者共 181 例,低级别病变 31 例,高级别病变 35 例,宫颈癌者共 22 例。

### 4 HR-HPV 感染与阴道微生态及阴道病原菌感染之间的关系

HR-HPV 阳性及阴性组患者阴道 pH、乳酸杆菌量、白细胞分度、念珠菌感染率差异均具有统计学意义(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), BV 以及滴虫感染率差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)(表 2)。

表 2 HR-HPV 感染与阴道微生态及阴道病原菌感染之间的关系分析[例(%)]

Table 2 Relationship of HR-HPV infection with vaginal microenvironment and vaginal pathogen infection

项目 Item	分组 Group	HR-HPV(+) (n=70)	HR-HPV(-) (n=199)	$\chi^2$	<i>P</i>
阴道微生态					
pH	>4.6(n=83)	36(51.43)	47(23.62)	18.773	<0.01
	≤4.6(n=186)	34(48.57)	152(76.38)		
乳酸杆菌	少量或无(n=60)	31(44.29)	29(14.57)	26.381	<0.01
	中量或大量(n=209)	39(55.71)	170(85.43)		
白细胞	1度~2度(n=196)	41(44.49)	155(77.89)	9.774	<0.05
	3度~4度(n=73)	29(55.71)	44(22.11)		
阴道病原菌					
BV	阳性(n=66)	20(28.57)	46(23.16)	0.833	>0.05
	阴性(n=203)	50(71.43)	153(76.88)		
念珠菌	阳性(n=53)	29(41.23)	34(17.09)	17.110	<0.01
	阴性(n=216)	41(58.57)	165(82.91)		
滴虫	阳性(n=13)	3(4.29)	10(5.03)	0.062	>0.05
	阴性(n=256)	67(95.71)	189(94.97)		

### 5 HR-HPV 感染与阴道分泌物内 HMGA2 水平的关系

70 例 HR-HPV 阳性患者阴道分泌物 HMGA2 为(293.15 ± 36.79) ng/L, 阴性组 109 例患者阴道分泌物 HMGA2 为(210.16 ± 41.16) ng/L, 差异有统计学意义(*t* = 14.902, *P* < 0.01)。

### 6 不同宫颈病变患者阴道微生态及阴道病原菌感染情况比较

表 3 显示,正常宫颈组、低级别病变组、高级别病变组以及宫颈癌组患者阴道 pH、乳酸杆菌量、白细胞分度以及念珠菌感染情况差异均具有统计学意义(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), 4 组患者 BV 及滴虫感染率差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05)。

表3 不同宫颈病变患者阴道微生态及阴道病原菌感染情况比较[例(%)]  
Table 3 Vaginal microenvironment alterations and vaginal pathogen infection in patients with different grades of cervical lesions

项目 Item	分组 Group	正常宫颈组 Normal cervical group (n=181)	低级别病变组 Low-grade lesion group (n=31)	高级别病变组 High-grade lesion group (n=35)	宫颈癌组 Cervical cancer group (n=22)	$\chi^2$	P
阴道微生态							
pH	>4.6(n=83)	42(23.20)	10(32.26)	18(51.43)	13(59.10)	20.160	<0.01
	≤4.6(n=186)	139(76.80)	21(67.74)	17(48.57)	9(40.91)		
乳酸杆菌	少量或无(n=60)	32(17.68)	6(19.35)	14(40.00)	8(36.36)	11.223	<0.05
	中量或大量(n=209)	149(82.32)	25(80.65)	21(60.00)	14(63.64)		
白细胞	1度~2度(n=196)	141(77.90)	25(80.65)	20(57.14)	10(45.45)	16.055	<0.01
	3度~4度(n=73)	40(22.10)	6(19.35)	15(42.86)	12(54.54)		
阴道病原菌							
BV	阳性(n=66)	40(22.10)	11(35.48)	8(22.86)	7(31.82)	3.271	>0.05
	阴性(n=203)	141(77.90)	20(64.52)	27(77.14)	15(68.18)		
念珠菌	阳性(n=53)	23(12.71)	7(22.58)	12(34.29)	11(50.00)	23.230	<0.01
	阴性(n=216)	158(87.29)	24(77.42)	23(65.71)	11(50.00)		
滴虫	阳性(n=13)	8(4.42)	2(6.45)	2(5.71)	1(4.55)	0.307	>0.05
	阴性(n=256)	173(95.58)	29(93.55)	33(94.29)	21(95.45)		

### 7 不同宫颈病变者阴道分泌物 HMGA2 水平比较

表4显示,正常宫颈组、低级别病变组、高级别病变组以及宫颈癌组患者阴道分泌物 HMGA2 水平分别为(194.15±25.64)ng/L、(247.13±32.15)ng/L、(322.15±34.11)ng/L、(377.69±46.51)ng/L,组间依次呈上升趋势(P<0.01),两两比较差异均具有统计学意义(均P<0.05)。

表4 阴道分泌物 HMGA2 水平与患者阴道微生态及病原菌感染的关系  
Table 4 Relationship of HMGA2 level in vaginal secretions with vaginal microenvironment and pathogen infection

项目 Item	分组 Grouping	HMGA2 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)	t	P
阴道微生态				
pH	>4.6(n=83)	275.74±36.65	11.471	<0.01
	≤4.6(n=186)	212.15±44.16		
乳酸杆菌	少量或无(n=60)	269.46±39.48	7.735	<0.01
	中量或大量(n=209)	220.98±43.69		
白细胞	1~2度(n=196)	217.79±43.16	8.921	<0.01
	3~4度(n=73)	269.41±39.48		
阴道病原菌				
BV	阳性(n=66)	236.69±42.61	1.208	>0.05
	阴性(n=203)	230.15±36.69		
念珠菌	阳性(n=53)	286.69±46.52	9.017	<0.01
	阴性(n=216)	218.31±50.16		
滴虫	阳性(n=13)	229.66±39.45	0.183	>0.05
	阴性(n=256)	231.79±41.11		

### 8 阴道分泌物 HMGA2 水平与患者阴道微生态及病原菌感染的关系

表4显示,阴道 pH>4.6、乳酸杆菌少量或无、白细胞 3~4 度及念珠菌感染患者阴道分泌物 HMGA2 水平均显著高于其相对应的阴性亚组(均P<0.01),BV 及滴虫感染者阴道分泌物 HMGA2 水平与阴性亚

组比较差异均无统计学意义(均P>0.05)。

### 9 HR-HPV 感染与宫颈病变之间的关系

正常宫颈、低级别病变组、高级别病变组以及宫颈癌组患者 HR-HPV 阳性率分别为 16.02%、12.90%、45.71%和 95.45%,随着宫颈病变程度的加重,患者 HR-HPV 感染占比升高,不同宫颈病变程度患者 HR-HPV 感染率差异有统计学意义(P<0.01)。

## 讨论

宫颈癌发病率仅次于乳腺癌,疾病致死率也一直居高不下,是威胁女性生命健康的主要疾病之一。宫颈癌的发生与发展涉及多种不良因素及致病机制,不良性行为、致癌基因、HR-HPV 感染均与宫颈癌密切相关<sup>[10-11]</sup>。HR-HPV 感染,特别是 HPV16/18 在诱发宫颈癌中的危险性最大。本组 269 例行宫颈癌筛查的门诊妇女中共 70 例感染 HR-HPV,感染率最高的基因型分别为 16、18、52、58 型。经阴道镜下宫颈活检,共 22 例患者为宫颈癌,31 例为低级别病变,35 例为高级别病变,其余 181 例宫颈正常。统计 HR-HPV 感染率,正常宫颈者、低级别病变者、高级别病变者以及宫颈癌患者分别为 16.02%、12.90%、45.71%以及 95.45%,可见随着宫颈病变程度的加重,患者 HR-HPV 感染率呈上升趋势。HPV 只能寄存在人体内,HPV 感染将损伤人体鳞状上皮细胞,进而诱发生殖器疣、宫颈癌等,HPV 感染后可抑制细胞凋亡原始基因活性,使细胞异常增殖,促进癌症的发生<sup>[12-13]</sup>。HR-HPV 感染是造成宫颈浸润癌的重要原因。

当阴道内微环境稳定时,其具有完备的自身防御机制及免疫防御机制,加上优势菌的作用,生殖道在抵抗外界病原体侵入中扮演重要角色。当阴道微环境失

衡时,更易发生病原菌感染,引发一系列病变。

本组 269 例患者中,阴道 pH>4.6 为 83 例,乳酸杆菌少量或无 60 例,乳酸菌含量大量或中量 209 例,白细胞 3~4 度 73 例,BV 阳性 66 例,念珠菌阳性 53 例,滴虫阳性 13 例。而在 HR-HPV 感染者中,阴道 pH>4.6,乳酸杆菌少量或无,白细胞 3~4 度以及念珠菌感染率远高于 HR-HPV 阴性者,提示阴道微生态失衡可能为 HR-HPV 入侵提供了有利条件。此外,对比宫颈不同病变程度患者阴道微环境相关指标发现,随着宫颈病变程度的加重,患者阴道 pH 升高、乳酸杆菌量减少、白细胞分度上升以及念珠菌感染率均呈上升趋势,提示阴道微环境异常还会促使宫颈病变的发展。

乳酸杆菌是阴道内的优势菌,正常妇女阴道内乳酸杆菌占比超过 95%,大量乳酸杆菌可促进糖原发生化学改变,产生乳酸,确保阴道 pH 维持在 3.8~4.2 之间,并可粘附在黏膜组织上抵挡其他病原菌生长,同时产生乳酸菌素,抑制其他细菌生长素<sup>[14-15]</sup>。较高丰度的乳酸杆菌也可抑制阴道内白细胞,当乳酸杆菌减少时,阴道白细胞分度以及 pH 均将上升。仲君等<sup>[16]</sup>报道阴道乳酸杆菌减少、pH 及白细胞分度升高,将增加 HPV 感染风险。此外,本研究中念珠菌感染与 HR-HPV 感染以及宫颈病变之间也存在密切联系,念珠菌可粘附在阴道黏膜上皮,破坏上皮屏障,增加 HPV 易感性。

HMGA2 是细胞核内的一组染色体结合蛋白,能与 DNA 双螺旋域性结合,改变 DNA 构象,进而调控基因表达。由于 HMGA2 在多种恶性肿瘤中高表达,因此已被证实 HMGA2 是一种癌基因<sup>[17-18]</sup>。有研究发现,与正常宫颈组织相比,高级别宫颈皮内瘤样病变组织以及宫颈癌组织内的 HMGA2 呈高表达水平,可能是宫颈恶性转化的内因<sup>[19-20]</sup>。本研究显示,随着宫颈病变程度的加重,患者阴道分泌物内 HMGA2 水平呈逐渐上升趋势,且 HR-HPV 感染者阴道分泌物中 HMGA2 水平也显著高于 HR-HPV 阴性组。提示 HMGA2 与 HR-HPV 感染以及宫颈恶性病变之间均有着密切的联系。

此外,阴道 pH>4.6、乳酸杆菌少量或无、白细胞 3~4 度、念珠菌感染者阴道分泌物 HMGA2 水平均显著高于其相对应的阴性亚组,提示阴道微生态失衡还可能导致阴道内 HMGA2 水平异常上升,共同促进宫颈病变朝恶性方向发展。

综上所述,阴道微生态失衡、HR-HPV 感染、HMGA2 水平异常升高均与宫颈癌的发生有密切联系,三者之间可能存在相互作用,共同促进宫颈病变朝恶性方向发展。但受限于研究设计与研究条件,本研

究并未对 HMGA2、HR-HPV 感染、阴道微生态失衡在促进宫颈癌中的具体作用机制进行分析,研究样本量较小,实验结论可能存在偏倚。因此应针对以上不足作进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] Chen L, Dong B, Zhang Q, et al. HR-HPV viral load quality detection provide more accurate prediction for residual lesions after treatment: a prospective cohort study in patients with high-grade squamous lesions or worse[J]. *Med Oncol*, 2020, 37(5): 37.
- [2] Pańcyszyn A, Boniewska-Bernacka E, G?? b G. Telomere length in leukocytes and cervical smears of women with high-risk human papillomavirus (HR HPV) infection[J]. *Taiwan J ObstetGynecol*, 2020, 59(1): 51-55.
- [3] 许森,王志莲.长链非编码 RNA、自噬与宫颈癌的关系[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(5): 516-519.
- [4] 苟甜甜,朱静.川西高原地区妇女人乳头瘤病毒感染现状及其与阴道微环境改变的关系[J]. *微生物学通报*, 2020, 47(11): 3614-3621.
- [5] 姚越,张冲,熊言骏,等. miR-let-7c-5p 通过靶向 HMGA2 抑制膀胱癌细胞侵袭和迁移[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(7): 1022-1029.
- [6] 刘颖,付启忠,蒲琳,等.高迁移率族蛋白 A2 在肾癌中的表达及临床意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(2): 127-132.
- [7] 李斌武,叶振悦,杨思嘉.沉默 HMGA 基因对非小细胞肺癌 A549 细胞增殖和转移的影响及机制[J]. *温州医科大学学报*, 2021, 51(2): 105-110, 117.
- [8] 李琪雁,马丽雅,张云凤,等. HMGA2、IMP3、p16、Ki67 在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中的表达及意义[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(7): 497-502.
- [9] 来佩珊. *妇科疾病诊断标准*[M]. 北京: 科学出版社, 2001.
- [10] Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, et al. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities[J]. *Cells*, 2019, 8(6): 622.
- [11] Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(10): 5217-5236.
- [12] Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer[J]. *Papillomavirus Res*, 2019, 8(5): 100-107.
- [13] 王嘉贤,刘北梅,陈佩仪.细菌性阴道炎实施乳酸杆菌治疗对其恢复阴道微生态环境的作用[J]. *黑龙江医药*, 2021, 34(3): 511-515.
- [14] 谭丁及,尹洪莉,朱锐,等.宫颈上皮内瘤变和宫颈癌患者的阴道微生态特点[J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42(8): 118-122.
- [15] 秦丽,朱莉,王瑞雅,等.阴道微生物在宫颈疾病发生发展中的作用[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(11): 2105-2109.
- [16] 仲君,张彭南.阴道微生态与宫颈 HPV 感染、宫颈病变的关系[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(9): 703-705, 709.
- [17] Lee H, Lee HH, Lim CY, et al. The utility of high-mobility group A2 overexpression for predicting the prognosis of gastric cancer patients and its contribution to poor prognosis via chemoresistance and the propensity for the occurrence of carcinomatosis peritonei[J]. *Surgery*, 2021, 169(5): 1213-1220.
- [18] Heilmann T, Vondung F, Borzikowsky C, et al. Cytoplasmic levels of high mobility group A2 determine survival prognoses in breast cancer patients[J]. *Int J Biol Markers*, 2020, 35(2): 20-28.
- [19] 阳梅英,姜云惠,陈素冰,等. HPV 阳性子宫颈病变细胞中 HMGA2 蛋白的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(1): 89-91.
- [20] 苏光,唐振利,张凡,等. HPV11 蛋白和 HMGA1 在子宫颈病变中的表达及临床意义[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(4): 319-322.