

DOI:10.13350/j.cjpb.240606

• 论著 •

高危型 HPV 感染患者阴道微生态特点及 miR-155、miR-222 表达水平的相关性分析

鲍亚玲¹, 贾维宁¹, 杨子娇^{2*}

(1. 张家口学院, 河北张家口 075000; 2. 河北省中医院)

【摘要】 目的 探析高危型 HPV 感染患者感染 HPV 亚型情况、阴道微生态特点及 miR-155、miR-222 表达水平的相关性。方法 选取 2023 年妇科接诊的 212 例宫颈疾病患者为研究对象。采集患者宫颈管内分泌物, 检测 14 种高危型 HPV, 包括 HPV16、18、31、33、35、39、51、52、53、56、58、59、68、82。采集患者阴道壁分泌物标本, 分别进行氨气味试验; 制作涂片观察菌群密度、菌群多样性、霉菌、线索细胞、乳酸杆菌等, 进行 Nugent 评分; 检测解脲脲原体、衣原体、滴虫感染情况。采用阴道微生态联合测定试剂盒测定过氧化氢、唾液酸苷酶、白细胞酯酶水平。采用荧光定量 PCR 法检测患者宫颈脱落细胞中 miR-222、miR-155 的表达量。采用 Spearman 相关系数分析法分析高危 HPV 患者阴道微生态特点与 miR-155、miR-222 表达水平的相关性。结果 212 例患者中, 85 例检出高危型 HPV, 检出率为 40.09%。其中, 25 例为 HPV-16 感染, 9 例为 HPV-58 感染, HPV-52、HPV-53 感染各 7 例, HPV-35、HPV-39 感染各 6 例, HPV-31、HPV-51 感染各 5 例, HPV-33、HPV-56 感染各 4 例, 3 例为 HPV-18 感染, 2 例为 HPV-59 感染, HPV-68、HPV-82 感染各 1 例。高危型 HPV 阳性与高危型 HPV 阴性患者中, 过氧化氢、细菌性阴道病、解脲脲原体、衣原体阳性率及乳酸杆菌异常率差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 唾液酸苷酶、白细胞酯酶、霉菌、滴虫阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。高危 HPV 感染组患者宫颈脱落细胞中 miR-155 相对表达量为 (1.47 ± 0.30) , miR-222 相对表达量为 (3.02 ± 0.47) , 高危 HPV 阴性组患者宫颈脱落细胞中 miR-155 相对表达量为 (1.05 ± 0.20) , miR-222 相对表达量为 (1.68 ± 0.37) 。两组患者宫颈脱落细胞中 miR-155、miR-222 相对表达量差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。宫颈脱落细胞 miR-155 的表达量与细菌性阴道病阳性率、解脲脲原体阳性率、衣原体阳性率、乳酸杆菌异常率呈正相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。宫颈脱落细胞 miR-222 的表达量与过氧化氢阳性率、细菌性阴道病阳性率、衣原体阳性率、乳酸杆菌异常率呈正相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 高危 HPV 感染患者主要为 HPV-16、HPV-58 感染。高危 HPV 感染患者的阴道微生态环境发生显著变化, 过氧化氢、细菌性阴道病、解脲脲原体、衣原体阳性率及乳酸杆菌异常率升高。高危 HPV 感染患者宫颈脱落细胞中 miR-155、miR-222 呈高水平表达, 并与阴道微生态特点具有一定的相关性。

【关键词】 高危型人乳头瘤病毒; 阴道微生态; 微小 RNA-155; 微小 RNA-222

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)06-0648-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Jun.; 19(6):648-652.]

Correlation analysis of vaginal microbiota characteristics and miR-155 and miR-222 expression levels in high-risk HPV infection patients

BAO Yaling¹, JIA Weining¹, YANG Zijiao² (1. Zhangjiakou University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China; 2. Hebei Province Hospital of Chinese Medicine)*

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation between HPV subtypes, vaginal microbiota characteristics, and miR-155 and miR-222 expression levels in high-risk HPV infected patients. **Methods** 212 patients with cervical diseases admitted to the gynecology department in 2023 were selected as the research subjects. The cervical secretions were collected from patients to detect 14 high-risk types of HPV, including HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 68, 82. The samples of vaginal wall secretions from patients were collected to conduct ammonia odor tests separately; The smears were made to observe the density and diversity of microbial communities, mold, clue cells, lactobacilli, etc., and the Nugent score was performed; The infection status of *Ureaplasma*, *Chlamydia*, and *Trichomonas* were detected. The levels of hydrogen peroxide, sialidase, and leukocyte esterase were measured by a vaginal microbiota combined assay kit. The expression levels of miR-222 and miR-155 in cervical exfoliated cells of patients were detected by fluorescence quantitative PCR. The Spearman correlation coefficient analysis method was used to analyze the correlation between the vaginal microbiota

* **【通讯作者】** 杨子娇, E-mail: ww090210@163.com

【作者简介】 鲍亚玲(1988-), 女, 河北张北县人, 公共卫生学硕士, 讲师。研究方向: 妇产科护理学、围产期保健学、社区护理。
E-mail: baoyaling24@163.com

characteristics of high-risk HPV patients and the expression levels of miR-155 and miR-222. **Results** Among 212 patients, 85 cases were detected as high-risk HPV, with a detection rate of 40.09%. Among them, 25 cases were HPV-16 infection, 9 cases were HPV-58 infection, 7 cases were HPV-52 and 53 infection each, 6 cases were HPV-35 and 39 infection each, 5 cases were HPV-31 and 51 infection each, 4 cases were HPV-33 and 56 infection each, 3 cases were HPV-18 infection, 2 cases were HPV-59 infection, 1 case was HPV-68 and 1 case was HPV-82 infection. There was a statistically significant difference in the positive rates of hydrogen peroxide, bacterial vaginosis, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia*, and abnormal rates of lactobacilli between high-risk HPV positive and high-risk HPV negative patients ($P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in the positive rates of sialidase, leukocyte esterase, mold, and *Trichomonas* ($P > 0.05$). The relative expression levels of miR-155 and miR-222 in cervical exfoliated cells of patients with high-risk HPV infection were (1.47 ± 0.30) and (3.02 ± 0.47) , respectively. The relative expression levels of miR-155 and miR-222 in cervical exfoliated cells of patients with high-risk HPV negative infection were (1.05 ± 0.20) and (1.68 ± 0.37) , respectively. There was a statistically significant difference in the relative expression levels of miR-155 and miR-222 in cervical exfoliated cells between the two groups of patients ($P < 0.05$). The expression level of miR-155 in cervical exfoliated cells was positively correlated with the positivity rate of bacterial vaginosis, *U. urealyticum*, *Chlamydia*, and abnormal lactobacilli, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of miR-222 in cervical exfoliated cells was positively correlated with the positivity rate of hydrogen peroxide, bacterial vaginosis, chlamydia, and abnormal lactobacilli, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** High risk HPV infection patients were mainly HPV-16 and HPV-58 infections. The vaginal microbiota of high-risk HPV infected patients had undergone significant changes, with increased positivity rates for hydrogen peroxide, bacterial vaginosis, *U. urealyticum*, *Chlamydia*, and abnormal rates of lactobacilli. MiR-155 and miR-222 were highly expressed in cervical exfoliated cells of high-risk HPV infection patients, and had a certain correlation with the characteristics of vaginal microbiota.

【Keywords】 High risk human papillomavirus; vaginal microbiota; Micro RNA-155; Micro RNA-222

宫颈癌作为女性生殖道恶性肿瘤之一,据美国癌症学会统计学数据显示,宫颈癌为第4位高发癌症,具有高发率及病死率,近年来呈现年轻化及逐年上升发病趋势^[1]。人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)是女性常见下生殖道感染及性传播疾病之一,根据致病性不同可分为高危型 HPV(High risk human papillomavirus, HR-HPV)与低危型 HPV(Low risk human papillomavirus, LR-HPV),其中高危型 HPV持续感染与宫颈癌的发生密切相关^[2-3]。阴道微生态主要由阴道解剖结构、阴道内微生物菌落、阴道免疫系统、生殖内分泌系统联合构成,是女性特有微生态系统,当阴道微生态平衡被打破后,阴道对病原体的抵御能力下降,容易继发生殖道感染性疾病^[4]。相关研究显示,女性阴道微生态菌群“失衡”与高危 HPV感染息息相关,但发病机制较为复杂^[5]。微小RNA(miRNA, miR)是非编码小分子核糖核酸,在肿瘤的发展过程中发挥重要作用,其中 miRNA-155在多种恶性肿瘤发生过程中发挥癌基因作用^[6-7]。

本次研究以2023年212例因宫颈疾病于妇科就诊的患者为研究对象,探析高危型 HPV感染患者感染 HPV亚型、阴道微生态特点及 miR-155、miR-222表达水平的相关性,结果报告如下。

材料与方 法

1 研究对象

2023年因宫颈疾病就诊的212例患者为研究对象,年龄20~52(35.64 ± 7.22)岁。纳入标准:①年龄>20岁;②检查前3d内无性生活;③检查前3d内未进行阴道冲洗及阴道用药;④检查前7d内未使用影响阴道微生态的抗菌药物;⑤有性生活;⑥月经规律。排除标准:①30d内进行过宫腔或腹腔手术;②妊娠期或哺乳期女性;③月经期女性;④合并恶性肿瘤者;⑤认知功能障碍,无法配合研究者;⑥凝血及造血功能异常;⑦3个月内有性激素药物使用史者。

2 高危 HPV 检查

嘱患者取膀胱截石位,采用一次性窥阴器充分暴露检查者宫颈,将宫颈表面分泌物清洁后,采用一次性无菌棉拭子深入宫颈管内,沿顺时针方向轻轻旋转3圈,将其置入配套细胞保存液中盖紧送检。采用 cobs4800(罗氏公司)HPV全自动样本制备及聚合酶链式反应试剂盒(广东凯普生物科技股份有限公司)检测14种高危型 HPV,包括 HPV16、18、31、33、35、39、51、52、53、56、58、59、68、82。检测结果显示任意一型阳性时,则判断为高危 HPV感染。

3 阴道微生态检测

嘱患者取膀胱截石位,采用一次性扩阴器暴露阴道和宫颈,使用无菌长拭子刮取患者阴道侧壁1/3段取足量分泌物后送检。取部分标本,加入10%氢氧化钾溶液,观察是否有氨气味;取部分标本,制作涂片后进行革兰氏染色,显微镜油镜下观察菌群密集度、菌群

多样性、霉菌、线索细胞、乳酸杆菌等,进行 Nugent 评分;取部分标本置于无菌管内,加入生理盐水后,检测解脲脲原体、衣原体、滴虫感染情况;剩余标本经稀释后,使用阴道微生态联合测定试剂盒(江苏硕世生物科技有限公司)测定过氧化氢、唾液酸苷酶、白细胞酯酶。过氧化氢 < 2 μmol/L,判定为阳性;唾液酸苷酶 > 9 U/mL,判定为阳性;白细胞酯酶 > 7 U/mL,判定为阳性。

4 宫颈脱落细胞中 miR-155、miR-222 表达量检测

采用荧光定量 PCR 法检测患者宫颈脱落细胞中 miR-155、miR-222 的表达量。总 miRNA 快速提取试剂盒(西门子公司)提取总 RNA,使用逆转录试剂盒(罗氏公司)将总 RNA 反转录。取 96 孔聚合酶链式反应板,配置反应体系,包括 cDNA 1 μL,实时荧光定量聚合酶链式反应扩增预混液 10 μL,2 μL 互补脱氧核糖核酸混合物,加入 ddH₂O 补足至 20 μL。反应条件:92 °C 初始变性 2 min;94 °C 循环变性 30 s,60 °C 退火 50 s,72 °C 延伸 30 s,共进行 40 个循环。以 U6 为内参照,每个反应体系中荧光信号达到所设定的阈值的经历的循环数即为 Ct 值,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miRNA-222、miRNA-155 的相对表达量,其中 ΔCt = Ct_{目的基因} - Ct_{U6}。miRNA-155、miRNA-222、U6 引物序列见表 1,由中科鸿基生物科技有限公司北京分公司合成。

5 统计分析

采用 SPSS 26.0 数据分析软件对本次研究数据进行分析处理,计数资料采用例数(百分比)表示,组间对比采用 χ² 检验,计量资料采用(̄x ± s),组间对比采用独立样本 t 检验,P < 0.05 为差异有统计学意义。采用 Spearman 相关系数分析法分析高危 HPV 患者阴道微生态特点与 miR-155、miR-222 表达水平的相关性。

结 果

1 高危型 HPV 检出情况

212 例患者中,85 例检出高危型 HPV,检出率为 40.09% (85/212)。其中,25 例为 HPV16 感染(29.41%,25/85),9 例为 HPV58 感染(10.59%,9/85),7 例为 HPV52 感染(8.24%,7/85),7 例为 HPV53 感染(8.24%,7/85),6 例为 HPV35 感染(7.06%,6/85),6 例为 HPV39 感染(7.06%,6/85),5 例为 HPV31 感染(5.88%,5/85),5 例为 HPV51 感染(5.88%,5/85),4 例为 HPV33 感染(4.71%,4/85),4 例为 HPV56 感染(4.71%,4/85),3 例为 HPV18 感染(3.53%,3/85),2 例为 HPV59 感染(2.35%,2/85),1 例为 HPV68 感染(1.18%,1/85),1

例为 HPV82 感染(1.18%,1/85)。

2 阴道微生态指标

高危 HPV 阳性组患者过氧化氢的阳性率为 95.29%、细菌性阴道病的阳性率为 30.59%、解脲脲原体的阳性率为 76.47%、衣原体阳性率为 18.82%、乳酸杆菌异常率为 30.59%、高危 HPV 阴性组患者过氧化氢的阳性率为 85.04%、细菌性阴道病的阳性率为 16.54%、解脲脲原体的阳性率为 76.47%、衣原体阳性率为 49.61%、乳酸杆菌异常率为 4.72%,差异有统计学意义(P < 0.05)。高危 HPV 阳性组患者唾液酸苷酶阳性率为 35.29%、白细胞酯酶阳性率为 67.06%、霉菌阳性率为 21.18%、滴虫阳性率为 10.59%、高危 HPV 阴性组患者唾液酸苷酶阳性率为 25.20%、白细胞酯酶阳性率为 64.57%、霉菌阳性率为 14.96%、滴虫阳性率为 7.87%,差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 2。

表 1 miRNA-155、miRNA-222、U6 引物序列
Table 1 MiRNA-155, miRNA-222, U6 primer sequences

基因 Gene	上游引物(5'-3') Upstream primers	下游引物(5'-3') Downstream primers	长度(bp) Length
miR-155	TTAATGCTAATCGTGAAG GTACCTAGCGCATG-	ACCTGAGATAGACCAGA CTACCTGATCATCTATC-	250
miR-222	CAGCTAGCTAG CTCGCTTCGGCAGCACATATACT	CTACTA CGCTTACGAATTTGCGTGT	200
U6			233

表 2 两组患者阴道微生态情况对比
Table 2 Comparison of vaginal microbiota between two groups of patients

阴道微生态指标 Vaginal microbiota indicators		高危 HPV 阳性组 (n=85)	高危 HPV 阴性组 (n=127)	χ ²	P
		High risk HPV positive group	High risk HPV negative group		
H ₂ O ₂	阴性	4	19	5.536	0.019
	阳性	81	108		
唾液酸苷酶	阴性	55	95	2.509	0.113
	阳性	30	32		
白细胞酯酶	阴性	28	45	0.140	0.708
	阳性	57	82		
细菌性阴道病	阴性	59	106	5.828	0.016
	阳性	26	21		
解脲脲原体	阴性	20	64	15.361	0.000
	阳性	65	63		
衣原体	阴性	69	118	6.743	0.009
	阳性	16	9		
霉菌	阴性	67	108	1.366	0.243
	阳性	18	19		
滴虫	阴性	76	117	0.460	0.498
	阳性	9	10		
乳酸杆菌	正常	59	121	26.578	0.000
	异常	26	6		

3 高危 HPV 感染患者宫颈脱落细胞 miR-155、miR-222 的表达量分析

高危 HPV 感染组患者宫颈脱落细胞中 miR-155

相对表达量为(1.47±0.30),miR-222 相对表达量为(3.02±0.47),高危 HPV 阴性组患者宫颈脱落细胞中 miR-155 相对表达量为(1.05±0.20),miR-222 相对表达量为(1.68±0.37)。两组患者宫颈脱落细胞中 miR-155、miR-222 相对表达量差异有统计学意义($t=11.331, 22.945, P<0.05$)。

4 高危 HPV 感染患者阴道微生态指标与宫颈脱落细胞 miR-155、miR-222 的表达量的相关性分析

Spearman 相关系数分析法显示,宫颈脱落细胞 miR-155 的表达量与细菌性阴道病阳性率呈正相关,与解脲脲原体阳性率呈正相关,与衣原体阳性率呈正向关,与乳酸杆菌异常率呈正相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。宫颈脱落细胞 miR-222 的表达量与过氧化氢阳性率呈正相关,与细菌性阴道病阳性率呈正相关,与解脲脲原体阳性率呈正相关,与衣原体阳性率呈正向关,与乳酸杆菌异常率呈正相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 高危 HPV 感染患者阴道微生态指标与宫颈脱落细胞 miR-155、miR-222 的表达量相关性分析

Table 3 Correlation analysis between vaginal microbiota indicators and expression levels of miR-155 and miR-222 in cervical exfoliated cells in high-risk HPV infection patients

阴道微生态指标 Vaginal microbiota indicators	miR-155		miR-222	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
过氧化氢阳性	0.128	0.063	0.140	0.042
细菌性阴道病阳性	0.155	0.024	0.179	0.009
解脲脲原体阳性	0.186	0.007	0.225	0.001
衣原体阳性	0.178	0.009	0.206	0.003
乳酸杆菌异常	0.291	0.000	0.302	0.000

讨论

HPV 是乳多空病毒科的乳头瘤空泡病毒 A 属,由双联闭环状 DNA 和蛋白质外壳共同组成,是一种嗜人皮肤、黏膜复层鳞状上皮的常见性传播病毒,与宫颈癌、肛周癌、阴茎癌等多种疾病的发生相关^[8]。本次研究中,85 例检出高危型 HPV,检出率为 40.09%,检出的 HPV 感染型主要为 HPV-16 与 HPV-58,与谢建萍等^[9]研究结果一致,HPV-16 为女性生殖道感染主要感染亚型。相关流行病学研究发现,不同地域主要流行 HPV 亚型不同,我国宫颈癌患者 HPV 感染类型主要为 HPV-16、HPV-58^[10]。

本次研究中,高危 HPV 阳性组患者过氧化氢、细菌性阴道病、解脲脲原体、衣原体阳性率及乳酸杆菌异常率高于高危 HPV 阴性组患者($P<0.05$),唾液酸苷酶、霉菌、滴虫阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。阴道微生物菌群对维持阴道微生态平衡具有关键作用,其中乳酸杆菌可通过产生乳酸保持阴道为酸性环境,通过刺激机体免疫功能而实现维持阴道微生态平

衡^[11]。

本次研究中,高危 HPV 感染组患者宫颈脱落细胞中 miR-155 相对表达量为(1.47±0.30),miR-222 相对表达量为(3.02±0.47),显著高于高危 HPV 阴性组患者,两组患者宫颈脱落细胞中 miR-222、miR-155 相对表达量差异有统计学意义($P<0.05$)。miR-155 是一种典型的多功能 miR,已被证实与多种恶性肿瘤相关,其表达水平上调与宫颈癌组织中 HPV 感染、临床病理分期和生存情况相关^[12-13]。有关研究显示,当机体感染 HPV 病毒后,可通过介导 miR-222/转铁蛋白受体通路参与肿瘤的发生与发展,通过介导同源结构域相互作用蛋白激酶 2 途径促进高危 HPV 感染后组织细胞凋亡^[14]。

本次研究中,宫颈脱落细胞 miR-155 的表达量与细菌性阴道病阳性率、解脲脲原体阳性率、衣原体阳性率、乳酸杆菌异常率呈正相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。宫颈脱落细胞 miR-222 的表达量与过氧化氢阳性率、细菌性阴道病阳性率、衣原体阳性率、乳酸杆菌异常率呈正相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究推测,宫颈脱落细胞 miR-155、miR-222 的表达量可加重高危 HPV 感染患者的阴道微生态环境紊乱。李阳芳等^[15]研究发现,细菌性阴道病阳性率、过氧化氢阳性率与 miR-222 呈正相关。与本次研究结果一致。

综上,高危 HPV 感染患者主要为 HPV-16、HPV-58 感染。高危 HPV 感染患者的过氧化氢、细菌性阴道病、解脲脲原体、衣原体阳性率及乳酸杆菌异常率均高于高危 HPV 阴性者。高危 HPV 感染患者宫颈脱落细胞中 miR-155、miR-222 相对表达水平高于高危 HPV 阴性者。高危 HPV 感染患者宫颈脱落细胞中 miR-155、miR-222 的高水平表达与阴道微生态特点具有一定的相关性。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021(71):209-224.
- [2] Hovland S, Muller S, Skomedal H. E6/E7 mRNA expression analysis: A test for the objective assessment of cervical adenocarcinoma in clinical prognostic procedure[J]. Int J Oncol, 2020, 36(6):1533-1539.
- [3] Howell-Jones R, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer[J]. Int J Cancer, 2022, 131(2):2349-2359.
- [4] 郭灵. 阴道微生态与高危型 HPV 阳性子宫颈鳞状上皮内病变的相关性研究[D]. 南京医科大学, 2021.
- [5] Vazifehmand R, Ali DS, Othman Z, et al. The evaluation expression of non-coding RNAs in response to HSV-G47Δ oncolytic vi-

- rus infection in glioblastoma multiforme cancer stem cells[J]. J Neurovirol, 2022, 28(4/5/6): 566-582.
- [6] Gottschlich A, Gondara L, Smith LW, et al. Human papillomavirus-based screening at extended intervals missed fewer cervical precancers than cytology in the HPV for cervical cancer (HPV FOCAL) trial[J]. Int J Cancer, 2022, 151(6): 897-905.
- [7] Shikeeva AA, Kekeeva TV, Zavalishina LE, et al. Expression of microRNA let-7a, miR-155, and miR-205 in tumor and tumor adjacent histologically normal tissue in patients with non-small cell lung cancer[J]. Arkh Patol, 2021, 78(3): 3-10.
- [8] 廖婵婵, 瞿微微, 吕杰强. 高危型人乳头瘤病毒持续感染妇女阴道微生态状态分析[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(5): 594-597.
- [9] 谢建萍, 杨志红, 伊芳, 等. 宫颈高危型人乳头瘤病毒感染与阴道菌群及宫颈局部免疫功能的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(10): 2336-2339.
- [10] Garland SM, Steben M, Hernandez-Avila M, et al. Noninferiority of antibody response to human papillomavirus type 16 in subjects vaccinated with monovalent and quadrivalent L1 virus-like particle vaccines[J]. Clin Vaccine Immunol, 2021, 15(16): 792-795.
- [11] Harata G, He F, Kawase M, et al. Differentiated implication of *Lactobacillus* GG and *L. gasseri* TMC0356 to immune responses of murine Peyer's patch[J]. Microbiol Immunol, 2019, 53(8): 475-480.
- [12] 陆宇枫, 李永懿, 王兆焯, 等. miR-221/222 及其靶基因与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(2): 238-247.
- [13] Busnelli A, Garolla A, Tersigni C, et al. Sperm human papillomavirus infection and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss: insights from a multicenter case-control study[J]. Fertil Steril, 2023, 119(3): 410-418.
- [14] Boro A, Bauer D, Born W, et al. Plasma levels of miRNA-155 as a powerful diagnostic marker for dedifferentiated liposarcoma. [J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(2): 544-552.
- [15] 李阳芳, 程群仙, 徐灵, 等. 高危型 HPV 感染对宫颈阴道微生态菌群及 miR-222, miR-18a 表达的影响[J]. 临床和试验医学杂志, 2023, 22(4): 389-393.

【收稿日期】 2024-01-24 【修回日期】 2024-04-15

(上接 647 页)

- [18] Matboli M, Ibrahim D, Hasanin AH, et al. Epigenetic modulation of autophagy genes linked to diabetic nephropathy by administration of isorhamnetin in Type 2 diabetes mellitus rats[J]. Epigenomics, 2021, 13(3): 187-202.
- [19] 陈聪, 陈家旭, 喻嵘, 等. 左归降糖益肾方对糖尿病肾病 MKR 鼠肾组织 VDR、CYP27B1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(12): 5665-5669.
- [20] Deng L, Yang Y, Xu G. Empagliflozin ameliorates type 2 diabetes mellitus-related diabetic nephropathy via altering the gut microbiota[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2022, 1867(12): 159234.
- [21] Zhang L, Wang Z, Zhang X, et al. Alterations of the Gut Microbiota in Patients with Diabetic Nephropathy[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0032422.
- [22] Lu X, Ma J, Li R. Alterations of gut microbiota in biopsy-proven diabetic nephropathy and a long history of diabetes without kidney damage[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 12150.
- [23] Nagase N, Ikeda Y, Tsuji A, et al. Efficacy of probiotics on the modulation of gut microbiota in the treatment of diabetic nephropathy[J]. World J Diabetes, 2022, 13(3): 150-160.
- [24] Cai K, Ma Y, Cai F, et al. Changes of gut microbiota in diabetic nephropathy and its effect on the progression of kidney injury[J]. Endocrine, 2022, 76(2): 294-303.
- [25] 李鑫, 洪素珍, 李宝华, 等. 升降浊胶囊通过调节肠道菌群对 db/db 糖尿病肾病小鼠肾脏的保护作用及其机制探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(6): 742-753.
- [26] Alaaeldin R, Abdel-Rahman IAM. Carpachromene Ameliorates Insulin Resistance in HepG2 Cells via Modulating IR/IRS1/PI3k/Akt/GSK3/FoxO1 Pathway[J]. Molecules, 2021, 26(24): 7629.
- [27] Xu Y, Tang Z, Dai H, et al. MiR-195 promotes pancreatic β -cell dedifferentiation by targeting Mfn2 and impairing Pi3k/Akt signaling in type 2 diabetes[J]. Obesity (Silver Spring), 2022, 30(2): 447-459.
- [28] Feng L, Li B, Xi Y, et al. Aerobic exercise and resistance exercise alleviate skeletal muscle atrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/Akt pathway in mice with myocardial infarction[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 322(2): C164-C176.
- [29] Qi B, Ren D, Li T, et al. Fu Brick Tea Manages HFD/STZ-Induced Type 2 Diabetes by Regulating the Gut Microbiota and Activating the IRS1/PI3K/Akt Signaling Pathway[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(27): 8274-8287.
- [30] 隋春红, 吴沚蒙, 耿泽男, 等. 刺五加苷提取物调控 PI3K/AKT 信号通路对糖尿病小鼠糖代谢的作用及机制[J]. 中国兽医杂志, 2021, 57(4): 85-92.

【收稿日期】 2024-01-24 【修回日期】 2024-04-19