

• 临床研究 •

HPV 阳性外阴阴道假丝酵母菌感染患者的代谢物变化和相关通路观察分析^{*}

熊文娟, 杨珊珊, 热汗古力·玉苏甫, 马嘉嘉, 王晓娟, 湛文博[△]

(新疆医科大学第五附属医院检验科, 新疆 乌鲁木齐 830011)

[摘要] 目的 通过非靶标代谢组学筛选人乳头瘤病毒(HPV)阳性外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)感染者的阴道代谢物变化, 观察分析相关代谢通路。方法 选取 2022 年 8 月至 2023 年 3 月该院妇科门诊符合标准的 HPV 阳性 VVC 感染宫颈液基细胞学检测阴性患者 6 例(C1 组), 健康女性 6 例(A 组), 留取阴道分泌物, 进行液相色谱-质谱联用(LC-MS)非靶标代谢组学分析, 筛选差异代谢物, 对其进行通路分析。结果 非靶标代谢组学共定性出 60 个代谢物, 筛选差异显著程度较高的代谢物($P < 0.05$ 、VIP ≥ 1), 共得到 48 个差异代谢物。与 A 组相比, C1 组天冬酰胺基精氨酸、脯氨酸-缬氨酸、苯丙氨酸-γ-谷氨酸、L-茶氨酸、芳香类化合物、苏氨酸-蛋氨酸、苏氨酸-苏氨酸含量升高; 甘油磷脂类、鞘脂类、L-古洛糖、尼泊金丁酯含量下降。与 A 组相比, C1 组精氨酸和脯氨酸代谢、赖氨酸生物合成等 9 个相关代谢通路增强。结论 HPV 阳性 VVC 感染者的氨基酸及其衍生物、脂类等是疾病过程中主要发生变化的物质; 精氨酸和脯氨酸代谢、赖氨酸生物合成可能是其主要代谢通路。

[关键词] 阴道微生态; 人乳头瘤病毒; 外阴阴道假丝酵母菌病; 代谢组学

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.11.018 中图法分类号: R711.73

文章编号: 1009-5519(2025)11-2597-07

文献标识码: A

Analysis of metabolin changes and related pathways observations in HPV-positive VVC infected patients^{*}

XIONG Wenjuan, YANG Shanshan, RE Hanguli · Yusufu,
MA Jiajia, WANG Xiaojuan, ZHAN Wenbo[△]

(Clinical Laboratory, The fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[Abstract] **Objective** To observe and analyze the related metabolic pathways by using non-targeted metabolomics to screen for changes in vaginal metabolites of HPV-positive patients with vulvovaginal candidiasis(VVC). **Methods** A total of Six patients with HPV-positive VVC infection in the gynecological outpatient department of this hospital who had negative cervical liquid-based cytology tests(group C1) and 6 healthy women(group A) were selected from August 2022 to March 2023. Vaginal secretions were collected for liquid chromatography-mass spectrometry(LC-MS) non-targeted metabolomics analysis to screen for differential metabolites and conduct pathway analysis. **Results** A total of 60 metabolites were identified by non-target metabolomics. Metabolites with significant differences($P < 0.05$, VIP ≥ 1) were selected, resulting in a total of 48 differentially expressed metabolites. Compared with group A, the content of asparaginyl arginine, prolyl-valine, phenylalanine-γ-glutamate, L-theanine, threonine, aromatic compounds, threonine-methionine, and threonine-threonine increased in group C1, and the content of glycerophospholipids, sphingolipids, and L-gallosug-ar decreased. Compared with group A, nine related generation pathways such as arginine and proline metabolism and lysine biosynthesis were enhanced in group C1. **Conclusion** The amino acids and their derivatives, as well as lipids, of HPV-positive VVC patients are the main substances that undergo significant changes during the disease process. The metabolism of arginine and proline, and the biosynthesis of lysine may be the main metabolic pathways.

[Key words] Cervicovaginal microenvironment; HPV; Vulvovaginal candidiasis; Metabolomics

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C447); 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室项目(SKL-HIDCA-2020-WF5)。

作者简介: 熊文娟(1988—), 硕士研究生, 主管技师, 主要从事病原微生物的分子学研究。 △ 通信作者, E-mail: 328614100@qq.com。

网络首发: <https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250616.1855.040>(2025-06-17)

外阴道假丝酵母菌病(VVC)通常由白假丝酵母菌引起,超过 60% 的健康生育年龄女性存在阴道假丝酵母菌定植,大剂量抗生素造成阴道微生态失衡,定植菌转变为致病菌,导致 VVC 感染^[1]。阴道微生态紊乱,阴道正常的免疫功能无法及时清除病原微生物,导致人乳头瘤病毒(HPV)的持续感染^[2]。目前 HPV 与 VVC 的相关性仍存在争论,但 HPV、VVC 双重感染下可能导致疾病治疗时间延长,阴道微生态的紊乱诱导上皮细胞屏障破裂造成其他疾病甚至可能发展为宫颈癌^[3-4]。目前,关于 HPV 阳性 VVC 感染患者阴道分泌物的代谢组学相关性研究报道较少。非靶向代谢组学是对生物体内源性代谢物进行系统全面的分析,根据代谢物可以更好地推测生理、病理条件下的动态变化规律,不仅可以反映生物体所处的环境,还可以发现新的生物标记物^[5-8]。本研究分析 HPV 阳性 VVC 感染患者阴道分泌物中代谢物的变化,并找出其中的标志性代谢物,从而推导 HPV 阳性 VVC 感染患者阴道微生态的代谢机制,为 HPV 阳性 VVC 感染患者的预防、治疗提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采集 2022 年 8 月至 2023 年 3 月本院妇科门诊就诊的女性阴道分泌物。(1)纳入标准:近 1 个月内未曾系统性地使用抗生素或抗真菌药等治疗;72 h 内未有阴道内局部用药史;采样前 24 h 内未曾清洗过阴道,无性生活;规律性生活史及月经史。(2)排除标准:各类肿瘤患者、使用免疫抑制剂的患者;妊娠期或哺乳期妇女、月经期妇女;糖尿病患者,细菌性阴道病患者,滴虫性阴道病患者、尿路感染患者;患衣原体、淋病、梅毒滴虫病等性传播疾病患者。研究经本院伦理委员会审查、批准,伦理审批号(XYDWFYLSH-2021-019)。通过阴道五联检检测、革兰染色镜检和宫颈 HPV 分型检测,选取 HPV 阳性 VVC 感染患者 C1 组(6 例)和正常对照组 A 组(6 例)通过 LC-MS 代谢组学技术研究 HPV 阳性 VVC 感染患者代谢产物及通路分析。

1.2 标本采集 标本采集前告知患者,征得同意后签署知情同意书,方可采集。采集宫颈上皮细胞检测 HPV 及液基细胞(TCT)前,用无菌棉拭子取患者阴道分泌物,放入装有 4 mL 生理盐水的塑料管中,反复旋转、挤压,使棉签上附着的分泌物充分释放到生理盐水中。取 1 mL 标本混悬液通过结合安图生物有限公司生产的阴道炎五联检试剂盒、革兰染色镜检、盐水湿片进行 VVC 确认检测。剩余 3 mL 标本混悬液用于代谢组学检测。样本收集后用有效性记号笔在管壁标记患者信息及编号,立即置于液氮中。样本运送至实验室后保存于 -80 °C 冰箱中。

1.3 质控方法

1.3.1 样本质控 将所有实验样本混合制成质控样本,通过检测质控样本,确定整个实验检测稳定;将提

取液作为空白样本,通过检测穿插在整个实验过程中的空白样本,确定整个实验无交叉污染,数据可靠。

1.3.2 数据质控 通过 SIMCA 软件分析后,先进行主成分分析(PCA)分析,要求拟合后方程 $R^2 X > 0.5$ 。再通过正交偏最小二乘-判别检验(OPLS-DA)进行模型可靠性分析,由正交偏最小二乘-判别置换检验,置换检验通过随机改变分类变量 Y 的排列顺序,多次(次数 $n=200$)建立对应的 OPLS-DA 模型,评价检验模型的过拟合现象及统计显著性分析分别用 R 和 Q 值表示,其中准确率用横坐标表示,个数用纵坐标表示,Q 值出现的个数用红色柱状图表示, $R^2 Y$ 值出现的个数用蓝色柱状图表示,要求 $R^2 Y > 0.5, Q^2 > 0.5$,说明模型具有良好的稳健性,不存在过拟合现象^[9-11]。

1.4 VVC 和 HPV 阳性检测方法 先通过安图生物有限公司生产的阴道炎五联检试剂盒对阴道分泌物进行初筛,再由 2 名专业检测人员通过革兰染色,在(10×100)油镜下判读最终结果,找到假丝酵母菌:卵圆形革兰阳性孢子或假菌丝,呈链状及分枝状,呈深蓝或蓝灰色,确定为 VVC 感染^[7-8];使用凯普公司试剂基于 PCR 产物通过分子杂交技术,对宫颈上皮细胞进行 HPV 21 种分型检测;液基基层细胞学(TCT)检测由本院病理科医生进行读片及判读。

1.5 代谢组学检测方法 委托上海百趣生物科技有限公司使用 Vanquish(Thermo Fisher Scientific)超高效液相色谱仪,目标化合物用 Waters BEH Amide column(2.1 mm×50 mm, 1.7 μm)液相色谱柱进行色谱分离^[9],得到原始数据后,经 ProteoWizard 软件转成 mzXML 格式后,使用自主编写的 R 程序包(内核为 XCMS)进行峰识别、峰提取、峰对齐和积分等处理^[10],设置 Cut-off 值为 0.3 与 BiotreeDB(V2.1)自建二级质谱数据库并匹配进行物质注释。

1.6 统计学处理 代谢组学数据处理:原始数据进行预处理后,使用 V16.0.2 版 SIMCA 软件对数据进行处理,先进行 PCA 分析,再通过 OPLS-DA 进行模型可靠性分析, $R^2 Y, Q^2$ 两者均大于 0.5 后,则在 VIP 大于 1, $P < 0.05$ 条件下筛选差异代谢物。通过自建 R 包对差异代谢物进行可视化展示。以京都基因与基因组百科全书(KEGG)Pathway 数据库为基础,映射差异代谢物的代谢通路^[12]。

2 结 果

2.1 质控结果分析 C1 与 A 组主成分分析(PCA)拟合后方程 $R^2 X = 0.582 > 0.5$ 且分散图中 2 组数据较分离,数据值得进一步分析;正交偏最小二乘-判别检验(OPLS-DA) $R^2 X = 0.37, R^2 Y = 0.961, Q^2 = 0.726$ 且通过 2 组分散图进行分析,要求 2 组样本分列于置信区间的两侧且样本间区分明显,2 组样本全部处于 95% 置信区间内,无重叠。C1 与 A 组模型具有良好的稳健性,不存在过拟合现象(图 1)。

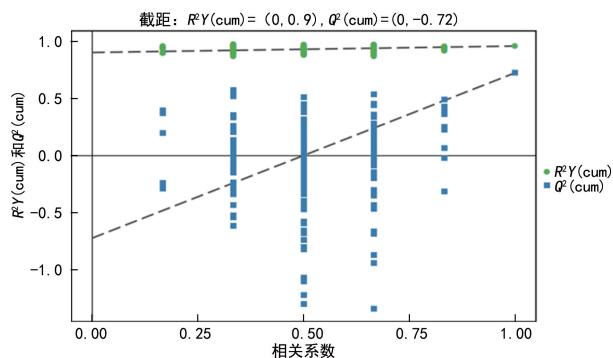


图 1 C1 组对 A 组 OPLS-DA 模型的置换检验结果点状图

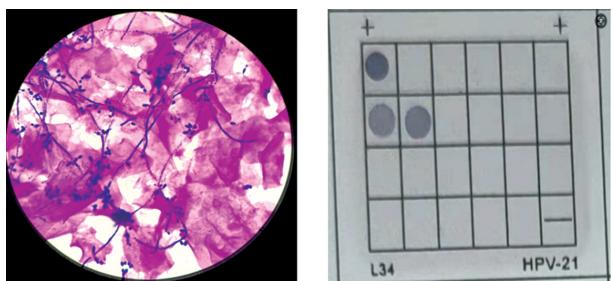
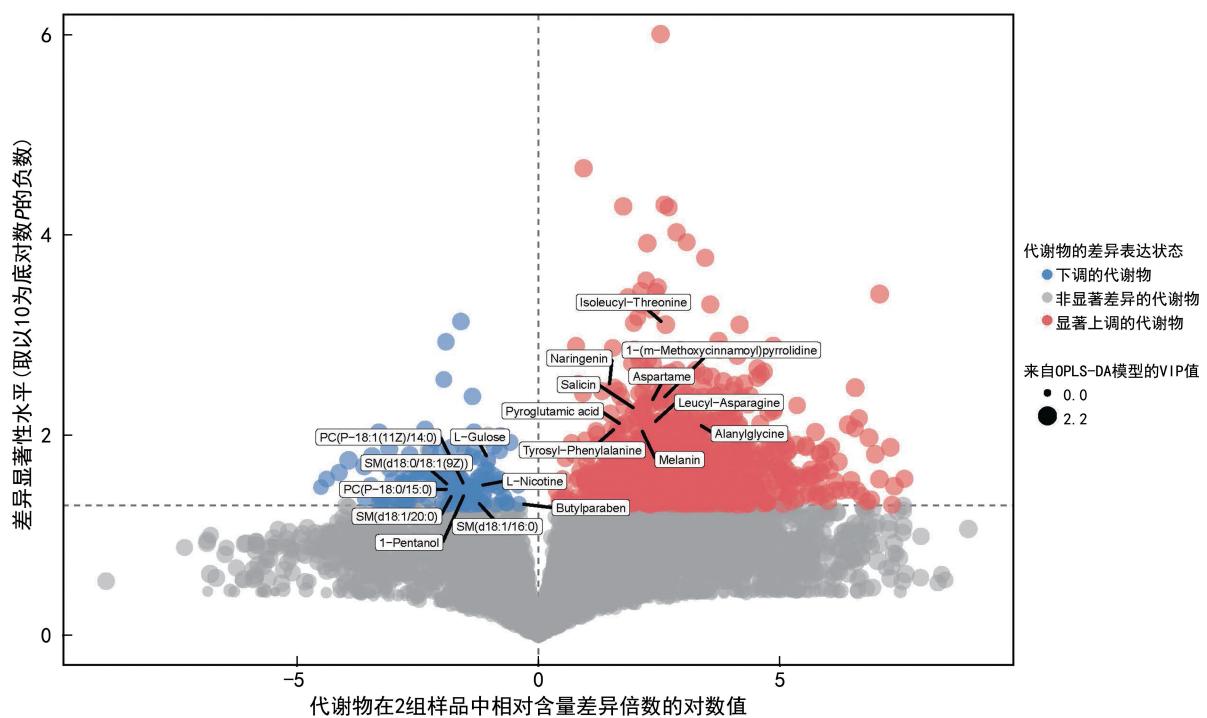
2.2 VVC 和 HPV 分型结果分析 通过阴道五联检测、革兰染色镜检观察,筛选出 VVC 感染患者的标本和 VVC 未感染者的标本,进一步通过宫颈 HPV 分型检测,最终确定并选取 HPV 阳性 VVC 感染患者 C1 组(6 例)和正常对照组 A 组(6 例)进行代谢组学分析。见图 2。

2.3 代谢组学结果分析

2.3.1 差异代谢物筛选 通过对 OPLS-DA 进行处理,横坐标变量投影重要度(VIP)各物质的倍数变化,通过以火山图的形式将差异代谢物进行可视化处理

(图 3)。

C1 组与 A 组共定性出 60 个代谢物,其中氨基酸及其衍生物、脂类、有机酸及其衍生物的含量发生了明显变化。HPV 阳性 VVC 感染患者阴道分泌物中氨基酸及其衍生物含量明显增高,脂类样本含量明显降低,从而导致氨基酸、生物碱的含量发生变化。与 A 组相比,C1 组为氨基酸及其衍生物、脂质和类脂质代谢物、有机酸等代谢物有明显变化,天冬酰胺基精氨酸、脯氨酰-缬氨酸、苯丙氨酰-γ-谷氨酸、L-茶氨酸、芳香类化合物、苏氨酸-蛋氨酸、苏氨酸-苏氨酸丰度升高;甘油磷脂类、鞘脂类、L-古洛糖、尼泊金丁酯丰度下降,见表 1。

图 2 VVC 革兰染色图片($\times 100$)和 HPV 分型阳性结果图

注:红色为显著上调的代谢物,蓝色为显著下调的代谢物。

图 3 C1 组对 A 组的火山图

表 1 C1 组与 A 组差异代谢物定性结果

序号	代谢物名称	保留时间(s)	核质比	VIP	P	倍数变化	LOG_倍数变化	含量变化
1	L-亮氨酸	162.55	132.10	1.91	0.02	4.72	2.24	+
2	丙氨酰亮氨酸	142.72	203.14	1.81	0.03	6.87	2.78	+
3	L-脯氨酸	297.11	116.07	1.73	0.04	6.65	2.73	+
4	脯氨酰丙氨酸	201.08	187.11	1.82	0.03	6.75	2.75	+

续表 1 C1 组与 A 组差异代谢物定性结果

序号	代谢物名称	保留时间 (s)	核质比	VIP	P	倍数 变化	LOG_倍数 变化	含量 变化
5	N-乙酰基-D-丝氨酸	182.64	146.05	1.31	0.03	5.29	2.40	+
6	异亮氨酸苏氨酸	149.25	233.15	2.10	0.00	6.21	2.63	+
7	L-古洛糖	67.17	179.06	1.34	0.02	0.48	-1.05	-
8	吲哚-3-乙醛	18.70	158.06	1.91	0.02	7.92	2.98	+
9	阿斯巴甜	203.94	295.13	1.89	0.00	5.03	2.33	+
10	丙氨酰甘氨酸	201.40	145.06	1.80	0.01	9.66	3.27	+
11	水杨甙	152.04	285.10	1.32	0.01	4.16	2.06	+
12	脯氨酸-缬氨酸	177.20	215.14	1.81	0.02	10.77	3.43	+
13	鸟氨酸	293.30	133.10	1.53	0.04	9.17	3.20	+
14	苯丙氨酰异亮氨酸	109.83	279.17	1.64	0.03	5.11	2.35	+
15	精氨酰苯丙氨酸	204.22	322.19	1.67	0.04	5.04	2.33	+
16	苯丙氨酰天冬酰胺	163.40	280.13	1.94	0.03	8.84	3.14	+
17	苯丙氨酰丙氨酸	143.07	237.12	1.96	0.03	8.06	3.01	+
18	L-白氨酸	200.40	132.10	1.33	0.02	1.98	0.99	+
19	天冬氨酰异亮氨酸	220.57	247.13	1.99	0.02	7.77	2.96	+
20	组氨酸赖氨酸	275.63	284.17	1.86	0.04	8.73	3.13	+
21	黑色素	131.77	319.08	1.95	0.01	4.14	2.05	+
22	组氨酸亮氨酸	182.32	269.16	1.85	0.01	7.65	2.94	+
23	二氢香豆素	158.87	149.06	1.96	0.02	5.60	2.48	+
24	4-甲基苯甲酸	37.24	135.05	1.54	0.03	2.56	1.36	+
25	双袖皮素	300.58	311.03	1.82	0.00	2.97	1.57	+
26	丙氨酰丝氨酸	202.41	177.09	1.81	0.04	8.30	3.05	+
27	苯丙氨酰-γ-谷氨酰	161.44	294.14	1.96	0.02	10.88	3.44	+
28	对甲苯磺酸	20.02	171.01	1.72	0.02	4.71	2.24	+
29	苏氨酸-丙氨酸	189.64	191.10	1.80	0.01	5.81	2.54	+
30	羟脯氨酰赖氨酸	177.66	260.16	1.73	0.01	5.51	2.46	+
31	苏氨酸-蛋氨酸	156.65	251.11	1.51	0.04	15.88	3.99	+
32	L-焦谷氨酸	201.92	128.04	2.03	0.01	3.41	1.77	+
33	没食子酸	29.90	169.01	1.01	0.04	3.29	1.72	+
34	6-甲巯基嘌呤	30.52	165.02	1.76	0.02	3.11	1.63	+
35	反式-9,10-环氧十八烷酸	122.10	297.24	1.63	0.01	1.97	0.98	+
36	色氨酸-酪氨酸	127.29	368.16	2.01	0.01	8.31	3.05	+
37	肉豆蔻木酚素	198.06	346.20	1.71	0.02	6.21	2.63	+
38	天冬氨酰精氨酸	261.60	290.15	1.60	0.02	9.21	3.20	+
39	苏氨酸-色氨酸	147.46	306.14	1.72	0.02	8.59	3.10	+
40	二氨基庚二酸	194.66	189.09	2.00	0.01	9.75	3.29	+
41	1-Isothiocyanato-3-phenylpropane	157.34	178.07	1.80	0.04	14.53	3.86	+
42	H-THR-PHE-OH	139.24	265.12	1.95	0.04	14.93	3.90	+
43	PC(P-18:0/15:0)	113.37	732.61	1.21	0.03	0.29	-1.81	-
44	SM[d18:0/18:1(9Z)]	113.67	731.61	1.28	0.03	0.29	-1.80	-
45	SM(d18:1/20:0)	113.24	759.64	1.20	0.04	0.31	-1.71	-
46	PC[P-18:1(11Z)/14:0]	37.80	716.56	1.14	0.03	0.36	-1.46	-
47	SM(d18:1/16:0)	114.31	703.57	1.02	0.04	0.41	-1.30	-
48	左旋烟碱	35.35	163.12	1.37	0.03	0.42	-1.25	-

注:此表为与 A 组相比,C1 组内差异代谢物定性结果的变化。

2.3.2 关键代谢通路分析 利用 Pathway 数据库对上述筛选出的差异代谢物其进行富集分析和拓扑分析,再通过 KEGG、PubChem 等权威代谢物数据库对差异代谢物进行映射^[11-12],并整理出差代谢物映射的所有通路。C1 与 A 共映射出高度匹配的差代谢物,分别为 L-天冬酰胺、L-亮氨酸、L-脯氨酸、鸟氨酸、甲基丙二酸等高度匹配的差代谢物。最后根据-log

(p)值和 Impact 值综合分析,筛选出精氨酸和脯氨酸代谢,赖氨酸生物合成,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成,氮代谢,色氨酸代谢,谷胱甘肽代谢,丙酸代谢最为显著的 9 条代谢通路,见表 2、图 4。

表 2 C1 与 A 相比关键代谢通路分析表

代谢通路	合计	Hits	Raw p	-ln(p)	Holm adjust	FDR	Impact	Hits Cpd
谷胱甘肽代谢	38	2	0.038 567	3.255 40	1	1	0.001 90	L-焦谷氨酸 C01879, 鸟氨酸 C00077
缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解	40	2	0.042 371	3.161 30	1	1	0.022 32	L-亮氨酸 C00123, 甲基丙二酸 C02170
精氨酸和脯氨酸代谢	77	2	0.132 58	2.020 60	1	1	0.231 87	鸟氨酸 C00077, L-脯氨酸 C00148
丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢	24	1	0.182 27	1.702 30	1	1	0.045 58	L-天冬酰胺 C00152
缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成	27	1	0.202 69	1.596 10	1	1	0.013 25	L-亮氨酸 C00123
赖氨酸生物合成	32	1	0.235 66	1.445 40	1	1	0.085 51	二氨基庚二酸 C00666
丙酸代谢	35	1	0.254 82	1.367 20	1	1	0.000 30	甲基丙二酸 C02170
氮代谢	39	1	0.279 65	1.274 20	1	1	0.007 63	L-天冬酰胺 C00152
色氨酸代谢	79	1	0.488 36	0.716 71	1	1	0.007 51	吲哚-3-乙醛 C00637

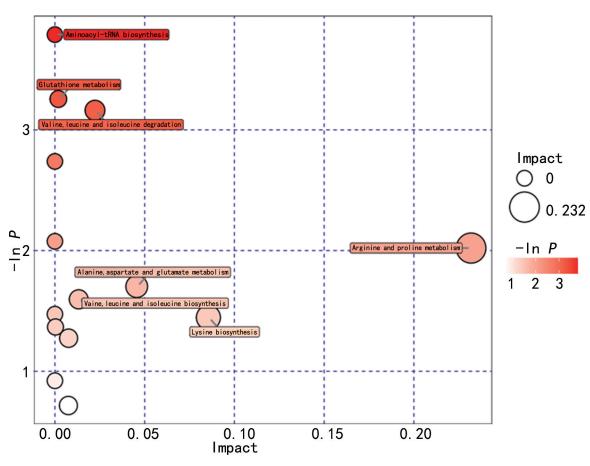


图 4 C1 组对 A 组代谢通路气泡图

3 讨 论

宫颈癌是全球女性第二大常见恶性肿瘤,感染 HPV 病毒为宫颈癌的主要病因^[4]。HPV 感染后的临床转归情况与病毒本身及阴道微生态紊乱息息相关^[5]。乳酸杆菌作为育龄期女性阴道的优势菌群,不仅通过糖原分解维持弱酸性环境,分泌过氧化氢等抑制致病微生物生长,还通过替代、竞争排斥等机制阻止致病微生物黏附生长,从而维持阴道微生态平衡。HPV 阳性患者乳酸杆菌和过氧化氢异常,阴道微生态处于紊乱状态,将会影响免疫稳态,诱导上皮屏障破裂,导致 HPV 持续性感染及宫颈上皮内病变的发生和发展。VVC 感染即白假丝酵母菌等真菌增殖引发的感染,会引起白细胞、白细胞酯酶异常增加,已知

VVC 感染过程中病原体可分泌多种蛋白水解酶,并激活补体旁路,产生补体过敏毒素和趋化因子,导致上皮细胞的破坏引起细胞脱落、通透性增强、局部血管扩张,使阴道微生态屏障作用破坏,造成炎症反应^[13]。

阴道微生态的任何变化都会引起微生物或者宿主的代谢物质发生显著变化,通过对这些代谢物质进行采集、检测、分析,采用 LC-MS 非靶标代谢组学研究分析 HPV 阳性 VVC 感染下阴道分泌物的差代谢物和代谢通路,为今后及时清除 HPV 阳性 VVC 感染提供依据。与 A 组相比,C1 组患者阴道分泌物中天冬酰胺基精氨酸、脯氨酸-缬氨酸、苯丙氨酰-γ-谷氨酸、L-茶氨酸、芳香类化合物、苏氨酸-蛋氨酸、苏氨酸-苏氨酸丰度升高;甘油磷脂类、鞘脂类、甘油磷脂类、鞘脂类、L-古洛糖、尼泊金丁酯丰度下降。这种差代谢物主要涉及精氨酸和脯氨酸代谢,赖氨酸生物合成,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成,氮代谢,色氨酸代谢,谷胱甘肽代谢,丙酸代谢 9 条代谢通路。

氨基酸作为重要活性分子及蛋白质的基本单位可直接参与生物体的新陈代谢,并在维持机体的正常代谢中起到重要的作用,其水平失衡会引发机体代谢失衡而导致疾病发生^[14-15]。本研究发现,C1 组患者和 A 组患者之间氨基酸及其衍生物、氨基酸相关代谢通路存在显著性差异。支链氨基酸的生物合成及降

解通路与修复肌肉、控制血糖、给身体组织提供能量有关。研究发现,支链氨基酸在机体受创伤、手术后、严重感染等应激状态时可出现负氮平衡,合成代谢和能量需求高,谷胱甘肽通路增强^[16-17]。谷胱甘肽代谢通路在大多数癌症中均有明显表现,与肿瘤微环境有关^[18]。目前研究发现,色氨酸与肠道的菌群发生了紧密的交互作用^[19],与肠道屏障、免疫和内分泌功能、动力等诸多方面相关。色氨酸通路增强是否与阴道免疫耐受及阴道菌群维持之间的平衡有关,或者通过阴道菌群丰度影响宿主免疫系统有待进一步研究。细胞膜是由脂质双分子层构成,而在 C1 组患者阴道分泌物中代谢物的甘油磷脂类、鞘脂类等丰度下降可能与细胞膜完整性有关。氨基酸及其衍生物物质可能在调控阴道菌群的新陈代谢,促进其生长、平衡中起作用,HPV 阳性 VVC 感染后阴道微生态平衡紊乱,通过氨基酸及其衍生物的合成来维持阴道菌群的正常生理活动,或促进致病微生物的生长繁殖。通过层次聚类热力图分析可以看出,HPV 阳性 VVC 感染对阴道不同种类代谢物具有一定的影响,对于探究 HPV 阳性 VVC 感染或持续感染的代谢物动态变化和代谢途径鉴别具有一定的参考意义。

目前 HPV 阳性 VVC 未感染者的代谢组学研究相对较少,加之 HPV 阳性的代谢组学研究重点在 HPV 感染与宫颈病变程度及宫颈癌之间的相关性。通过气相色谱质谱技术检测阴道灌洗液发现,HR-HPV 持续感染湿热下注证可以改变氨基酸、嘌呤、脂质等的代谢特征^[20]。在气相液相色谱和质谱检测中发现 HPV 感染后生物胺、赖氨酸和组氨酸代谢增强,脂质、谷胱甘肽和糖原代谢降低^[21]。在 LC-MS/MS 检测中发现,HR-HPV 患者宫颈管分泌物中磷酸胆碱、PC(18:0e/14:0)、PC(16:4/18:5)、PC(17:0/17:0)以及 PC(17:1/17:2)的相对含量增高,胆碱、溶血磷脂酰胆碱、癸酸、月桂酸及辛酸的相对含量下降。HR-HPV 阳性患者与正常对照之间的差异代谢物主要注释和富集在肿瘤中的胆碱代谢和脂肪酸的生物合成^[22]。有研究表明,HPV 与糖代谢的重塑有关,并可能参与脂质和谷氨酰胺的调节,代谢改变有利于宫颈癌的生长和化疗及放射耐受性,以及侵袭和免疫逃逸等反应^[23]。最新的研究发现,尤其是在 55 岁及以上的女性中,VVC 的存在可能预示着未来将被诊断为糖尿病^[24]。目前有关 VVC 单一感染的代谢组学研究较少,但明确的是 VVC 与异常肠道微生态菌群失调有关,尤其是糖尿病患者中厚壁菌和拟杆菌数量高于正常人,一方面厚壁菌可将多糖转化为单糖和短链脂肪酸,产生能量,增加肥胖,肥胖者的皮脂腺分泌增加,给念珠菌的生长提供有力的微环境^[23];另一方面,糖尿病患者机体处于长期高糖水平,细胞内糖原含量增加,体内白细胞糖酵解能力降低、糖代谢紊乱,降低中性粒细胞吞噬和杀菌能力,增加 VVC 的易

感性^[25]。

本研究使用非靶标代谢组学方法比较 C1 患者和 A 组的阴道分泌物代谢特征研究,发现 C1 组患者氨基酸及其衍生物及氨基酸相关通路增强,可能导致阴道内环境稳态改变,使机体对疾病的易感性增高。肿瘤进展过程中,细胞 DNA 和蛋白质合成增加,也会使外周氨基酸水平和分布出现改变^[26]。C1 组患者阴道分泌物中氨基酸丰度增高,氨基酸相关代谢通路增高,可能与细胞 DNA 和蛋白质合成增加相关。甲基丙二酸积累促进肿瘤进展,色氨酸代谢紊乱会引起结直肠癌、膀胱癌、肝癌等诸多疾病,可作为肿瘤标志物,能反映肿瘤发生、发展过程^[27-31],这可能增加 C1 组患者患相关肿瘤的易感性。此外,本研究的富集分析发现,精氨酸和脯氨酸代谢、赖氨酸生物合成、色氨酸代谢等代谢通路的改变,证实 HPV 感染后,氨基酸合成与代谢随之变化,而富集的代谢通路与宫颈癌患者阴道分泌物的代谢通路(精氨酸和脯氨酸代谢、色氨酸代谢)部分重叠,这 2 条代谢通路在 HPV 持续感染致宫颈癌的发生中起主要作用,但本研究中 LC-MS 非靶标代谢组学纳入标本较少,VVC 感染在 HPV 持续感染中的相关代谢变化,仍需有待进一步补充、分析。

参考文献

- [1] WANG X, CHEN L, RUAN H, et al. Otesconazole versus fluconazole for the treatment of severe vulvovaginal candidiasis: a multicenter, randomized, double-blinded, phase 3 trial[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2024, 68(1): e0077823.
- [2] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道用乳杆菌活菌胶囊临床应用中国专家共识(2023 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(5): 537-546.
- [3] 陈鑫. 阴道微生态与高危型人乳头瘤病毒感染患者人乳头瘤病毒清除率的相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(5): 594-597.
- [4] 伊欣, 张蕾, 陈汶, 等. 高危型人乳头瘤病毒与女性下生殖道感染联合检测专家共识[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(5): 524-528.
- [5] JIA C R, WU Y L, GAO F, et al. The opposite role of lactate dehydrogenase a(LDHA) in cervical cancer under energy stress conditions[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2024, 214: 2-18.
- [6] 熊露, 桂涛, 樊旭梅, 等. 宫颈 HPV 感染与阴道微生物及其代谢产物相关性的研究进展[J]. 中国医药科学, 2023, 13(5): 61-64.
- [7] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道毛滴虫病诊治指南(2021 修订版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(1): 7-10.
- [8] 中华医学会检验医学分会血液学与体液学学组. 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道分泌物临床检验与结果报告规范化指南[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(1): 10-17.

- [9] 许涵洁. 16S rDNA 测序与代谢组学联用在阴道微生态与宫颈癌发生发展关系中的应用研究[D]. 南京:南京医科大学, 2021.
- [10] LORENTZEN G M, LANIEWSKI P, CUI H, et al. Cervicovaginal metabolome and tumor characteristics for endometrial cancer detection and risk stratification[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(14): 3073-3087.
- [11] 熊文娟,王晓娟,杨珊珊,等. 宫颈上皮细胞 HPV 阳性细菌性阴道炎患者阴道菌群的多样性,差异代谢组分及其代谢通路变化观察[J]. 山东医药, 2024, 64(18): 16-20.
- [12] 崔航,曹冬梅,王冀菲,等. 基于 LC-MS 代谢组学技术探究铅胁迫大麦苗粉代谢产物及通路分析[J]. 现代食品科技, 2022, 38(11): 111-121.
- [13] 刘文杰,李若瑜. 外阴阴道念珠菌病发病机制的研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2024, 19(2): 211-216.
- [14] LING Z N, JIANG Y F, RU J N, et al. Amino acid metabolism in health and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 345.
- [15] XUE C, LI G L, ZHENG Q X, et al. Tryptophan metabolism in health and disease[J]. Cell Metab, 2023, 35(8): 1304-1326.
- [16] SPIVAK I, FLUHR L, ELINAV E. Local and systemic effects of microbiome-derived metabolites [J]. EMBO Rep, 2022, 23(10): e55664.
- [17] VON BOHLEN UND HALBACH O. Controlling glutathione entry into mitochondria: potential roles for SLC25A39 in health and(treatment of) disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 75.
- [18] BEURA S, KUNDU P, DAS A K, et al. Metagenome-scale community metabolic modelling for understanding the role of gut microbiota in human health[J]. Comput Biol Med, 2022, 149: 105997.
- [19] 盛燕楠,洪子强,王剑,等. 支链氨基酸转移酶在肿瘤中的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(6): 709-713.
- [20] 沈甦,赵诗贤,任青玲. 宫颈 HPV 持续感染湿热下注证患者阴道灌洗液的菌群分析及代谢组学研究[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(4): 485-490.
- [21] 李群. 高危型 HPV 感染患者宫颈管分泌物代谢组学研究[D]. 衡阳:南华大学, 2022.
- [22] JIA Y, ZOU K, ZOU L. Research progress of metabolomics in cervical cancer[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 586.
- [23] ISMAIL H M, EVANS-MOLINA C. Does the gut microbiome play a role in obesity in type 1 diabetes? unanswered questions and review of the literature[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 892291.
- [24] BRIEDITIS E, LI X, SUNDQUIST K, et al. Vulvovaginal candidiasis and type 2 diabetes: a nationwide retrospective cohort study[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(9): 4043-4051.
- [25] 郭海珊,唐莉,隗伏冰. 外阴阴道假丝酵母菌病与人体微生物生态关系的研究[J]. 医学信息, 2020, 33(4): 36-39.
- [26] 张仙宏,张思雨,李乐. 氨基酸代谢重编程在肿瘤发生发展中的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2023, 39(2): 174-188.
- [27] KAY E J, ZANIVAN S. Methylmalonic acid: an age-related metabolite that drives tumour aggressiveness[J]. Nat Metab, 2022, 4(4): 412-413.
- [28] LIU J, TAN Y, CHENG H, et al. Functions of gut microbiota metabolites, current status and future perspectives [J]. Aging Dis, 2022, 1113(4): 1106-1126.
- [29] 孙明辉,闻赵燕,齐若瑶,等. 支链氨基酸水平与恶性肿瘤发病和预后关系研究进展[J]. 公共卫生与预防医学, 2022, 33(3): 1-5.
- [30] 沈院,李金涛,尹森,等. 支链氨基酸代谢在肿瘤发生发展中的作用[J]. 遗传, 2024, 46(6): 438-451.
- [31] 陈辰. 氨基酸代谢在肿瘤微环境及免疫治疗中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(1): 63-69.

(收稿日期:2025-02-27 修回日期:2025-06-28)

(上接第 2596 页)

- [9] 张苑玲,周玉姣,付婧婕,等. 重庆地区 111 例自身免疫性肝病流行病学及危险因素分析[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(10): 1459-1463.
- [10] 陈钰,肖潇,马雄. AIH 相关肝硬化的研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2024, 44(3): 141-145.
- [11] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 慢性乙型肝炎基层诊疗指南(2020 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(2): 137-149.
- [12] 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(5): 418-434.
- [13] 中华医学会肝病学分会. AIH 诊断和治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 42-49.
- [14] SHIHA G, IBRAHIM A, HELMY A, et al. Asian-Pacific association for the study of the liver(APASL) consensus

guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update[J]. Hepatol Int, 2017, 11(1): 1-30.

- [15] JEROLD A, COLHEN M D, DR. MARSHALL M, et al. The SGOT/SGPT ratio-An indicator of alcoholic liver disease[J]. Dig Dis Sci, 1979(24): 835-838.
- [16] MURALI A R, ATTAR B M, KATZ A, et al. Utility of platelet count for predicting cirrhosis in alcoholic liver disease: model for identifying cirrhosis in a US population [J]. J Gen Intern Med, 2015, 30(8): 1112-1117.
- [17] 任浩,徐辉,杨大为,等. 磁共振弹性成像评估非酒精性脂肪性肝病肝纤维化程度[J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 30(2): 106-110.

(收稿日期:2025-02-26 修回日期:2025-07-13)