

阴道乳酸杆菌与 HPV 感染、宫颈癌及癌前病变的相关性研究进展

王 颖¹, 刘植华²

(1. 广州医科大学研究生院, 广东 广州 510182; 2. 深圳市妇幼保健院, 广东 深圳 518000)

摘 要: 乳酸杆菌及其代谢产物具有抑制肿瘤的作用, 通过产生各种代谢产物干扰肿瘤代谢, 以及激活机体免疫功能而发挥作用。乳酸杆菌在防治各种肿瘤中的作用也已引起重视。阴道乳酸杆菌是构成阴道微环境的重要因素, 其数量的减少与 HPV 感染、宫颈癌前病变及宫颈癌有关。文章就阴道乳酸杆菌与 HPV 感染、宫颈癌及癌前病变的关系进行综述。

主题词: 乳酸杆菌; 人乳头状瘤病毒; 宫颈肿瘤; 癌前病变

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)08-0610-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.08.B006

Research Progress in Correlation of Vaginal Lactobacillus with HPV Infection, Cervical Cancer and Precancerous Lesions

WANG Ying¹, LIU Zhi-hua²

(1. Graduate School of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510182, China; 2. Maternal and Child Health Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518000, China)

Abstract: Previous studies had demonstrated that lactobacillus had antitumor effect. It interferes tumor metabolism through the production of metabolites and activates the immune function. Effect of lactobacillus in the prevention and treatment for various tumors has aroused attention. Lactobacillus is a dominated factor in normal women's vaginal environment. Decreasing of vaginal lactobacillus related to human papilloma virus (HPV) infection, cervical cancer and precancerous lesions. The relationship of lactobacillus with HPV infection, cervical cancer and cervical precancerous lesions is reviewed.

Subject words: lactobacillus; human papilloma virus (HPV); cervical neoplasms; precancerous lesion

乳酸杆菌是一类革兰阳性厌氧或微需氧菌, 是构成阴道正常菌群中最重要的成员, 在维持阴道微生态平衡、抵抗下生殖道感染中起着关键作用^[1]。宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 高危型人乳头状瘤病毒(HPV)持续感染是宫颈癌发生发展中的首要因素和必要条件^[2]。随着对阴道微生态环境研究的深入, 阴道菌群失调与生殖道肿瘤的相关性引起了医学界的广泛关注, 乳酸杆菌作为新型生物应答调节剂, 不仅对许多病原菌具有拮抗作用, 还能有效抑制多种肿瘤的发生发展, 本文拟对乳酸杆菌与 HPV 感染、宫颈癌及癌前病变发生发展的关系作一综述。

通讯作者: 刘植华, 科主任, 主任医师, 博士; 深圳市妇幼保健院妇科, 广东省深圳市福田区红荔路 2004 号(518000); E-mail: szzhihualiu@hotmail.com

收稿日期: 2013-05-02; **修回日期:** 2013-06-06

1 乳酸杆菌和 HPV 感染的关系

阴道微生态的诊断是通过观察阴道菌群的密集度、多样性、优势菌群及炎性反应来评价, 虽然病毒感染尚未纳入微生态评价指标, 但有实验研究提示菌群失调与 HPV 感染有关^[3]。

1994 年国外有研究发现 HPV 的感染与阴道微生态的菌群构成有关, 该研究以 PCR 为基础, 发现过度生长的厌氧菌与 HPV 感染有关, 正常阴道微环境中 HPV 检测常是阴性。通过该实验 McNicol 等^[4]认为, 阴道菌群稳态失调可增强 HPV 病毒的表达, 并导致宫颈细胞学的改变。多方面研究表明阴道微环境的改变在 HPV 致癌方面有相关作用。Dols 等^[5]通过检测感染 HIV 与 BV 患者阴道中的高危型

HPV 以及乳酸杆菌情况,并进行相关风险评估后发现,在感染 HPV 的女性中普遍存在卷曲乳酸杆菌的显著减少;在有 HIV 与 HPV 感染的人群中,各种阴道乳酸杆菌均有显著减少。

国内有实验通过对宫颈分泌物进行检查,结果发现 HPV 阳性病例伴发衣原体、念珠菌、细菌性阴道病感染率高于 HPV 阴性病例,微生态失调率阳性组也大于阴性组^[3]。2011 年国内有实验通过检测 250 例妇女阴道 HPV 感染及阴道微环境的情况,得出结论是阴道 pH 值、菌群变化及细菌性阴道病是高危型 HPV 感染的危险因素,与 HPV 感染有相关性。分析发现,阴道内稳态的平衡遭到破坏,会增加 HPV 感染的机会,促进 HPV 感染发展成癌的可能,致使疾病的发生^[6]。而乳酸杆菌在降低阴道 pH 值、维持阴道清洁度、保持阴道微生态平衡、抑制病原微生物生长、降低阴道感染方面具有重要的生理作用,有利于维持阴道局部抗感染能力^[7]。

2 乳酸杆菌抗肿瘤作用的相关原理

2.1 乳酸杆菌可抑制多种肿瘤

研究发现乳酸杆菌可抑制多种肿瘤的发生与发展。早在 1985 年,国外就有学者对乳酸杆菌在肺癌及肝癌中的抗肿瘤作用进行研究,通过对肺癌模型小鼠进行静脉注射和局部病灶注射以及胸膜腔内注射乳酸杆菌,结果发现几种方式均可有效抑制肺癌转移,抑制肿瘤生长,并可延长带瘤小鼠的生存期,在被移植肝癌细胞的豚鼠体内注射乳酸杆菌,发现肝癌细胞出现衰退,癌细胞的生长受到抑制^[8]。Seow 等^[9]通过对膀胱癌 MGH 细胞系分别与乳酸杆菌和卡介苗共同培养后计数的方法,发现乳酸杆菌对膀胱癌 MGH 细胞系的生长抑制作用强于卡介苗,认为应用乳酸杆菌灌注治疗膀胱癌比卡介苗更安全有效,将来有望使用乳酸杆菌辅助治疗膀胱癌。2003 年国外学者通过研究发现乳酸杆菌可通过抑制幽门螺杆菌的作用而降低胃癌发病率,通过体外实验发现乳酸杆菌可阻断幽门螺杆菌在胃黏膜上皮的粘附,同时通过大量幽门螺杆菌感染者做体内实验得出结果显示,口服乳酸杆菌可明显减少幽门螺杆菌的感染率,并且对其感染有一定治疗作用^[10]。Mizutani 等^[11]在肝癌多发系小鼠 C3H/He 饲料中加入乳

酸杆菌,与普通条件下培养的同系小鼠的肝癌发生率相比下降了 29%。

有学者通过向不同肿瘤模型小鼠喂饲嗜酸性乳酸杆菌发酵乳,结果发现接种肉瘤 180、艾氏腹水癌和 Lewis 肺癌的小鼠,喂饲嗜酸性乳酸杆菌发酵乳后,小鼠肉瘤 180 和艾氏腹水癌生长受抑制,但 Lewis 肺癌的生长及自发性肺转移未受明显影响^[12]。乳酸杆菌在抗肿瘤方面的研究正处于现象观察阶段,有学者开始向机制研究方向过渡,有关乳酸杆菌与肿瘤发生、发展不同时期的关系,以及乳酸杆菌激活抗肿瘤功能的分子信号、诱导免疫效应细胞分化与细胞因子产生之间的传导通路等问题尚未阐述清楚。

2.2 乳酸杆菌产生抗肿瘤活性代谢产物及局部抗代谢作用

国内外现有研究显示乳酸杆菌有多方面抗肿瘤作用,乳酸杆菌所产生的大量代谢产物在抗肿瘤方面的作用受到关注。刘彤等^[13]通过观察不同浓度乳酸杆菌发酵滤液在不同时间对 Hela 细胞的抑制作用,发现经不同浓度乳酸杆菌发酵滤液处理的宫颈癌 Hela 细胞,随发酵滤液浓度的增加和作用时间的延长,抑制肿瘤的作用增强,说明乳酸杆菌中含有抑制肿瘤细胞生长的成分。Shiomi 等^[14]首先发现了发酵乳中乳酸菌产生的胞外多糖在活体内具有抗肿瘤活性,后有研究报道乳酸杆菌产生的胞外多糖、糖磷酸多糖以及细胞壁肽聚糖也具有抗肿瘤特性^[15]。有学者研究发现多种乳酸杆菌的细胞壁均能刺激小鼠巨噬细胞和其他免疫细胞产生一氧化氮(NO),NO 可与肿瘤细胞代谢关键酶的活性部位 FeS 基结合,形成铁亚硝基复合物,使酶失活,继而引起肿瘤细胞能量代谢障碍;NO 可与氧结合,形成强有力的可杀伤细胞的羟自由基^[16]。

乳酸杆菌代谢产物抗肿瘤机制有如下几方面:

①乳酸杆菌可通过分解阴道黏膜上皮内的糖原产生乳酸,显著降低所在微环境的 pH 值,使阴道保持酸性环境,抑制有害微生物的生长,利于维持局部抗感染能力;②乳酸杆菌能产生过氧化氢,通过促使具有过氧化氢酶活性的蛋白抑制剂与过氧化物结合而抑制另一种细菌的生长;③乳酸杆菌产生的多种抑制物,如细菌素、细菌素样物质和表面活性物质等,通过抑制有害微生物的生长,抑制粪便酶等致癌转化物质的产生及活化;细菌素还能影响肿瘤细胞的血

液供应;④乳酸杆菌产生的胞外多糖、糖磷酸多糖以及细胞壁肽聚糖具有抗肿瘤特性;⑤刺激小鼠巨噬细胞和其他免疫细胞产生 NO, 引起肿瘤细胞能量代谢障碍及形成强有力的可杀伤肿瘤细胞羟自由基。

正常情况下乳酸杆菌在阴道菌群中居于优势地位,如果某种原因导致乳酸杆菌数量及活性降低,其他厌氧菌群大量滋生,产生许多有害代谢产物如亚硝酸等致癌物质,同时在合并致癌因素如 HPV 感染的情况下,共同作用于宫颈上皮,导致宫颈上皮内瘤变(CIN)的发生,进一步发展为宫颈癌。维持阴道内乳酸杆菌的正常比例,可以有效预防生殖系统癌前病变,阻断癌症的进程^[17]。

多数实体肿瘤具有低氧代谢区,乳酸杆菌适合在厌氧环境下生长,可以选择性地在肿瘤乏氧区内生长聚集。国外有学者研究肿瘤基因治疗,发现乳酸杆菌可以定位于动物实体肿瘤内,而在正常组织内未发现乳酸杆菌。这为利用乳酸杆菌进行肿瘤基因治疗提供了有利条件,并有研究显示,益生菌能靶向定位于 Lewis 肺癌、B16 黑色素瘤组织中,并在肿瘤组织中繁殖,在抑制肿瘤生长的同时,不损伤正常组织^[18]。

2.3 乳酸杆菌可激活机体免疫系统

Matsuzaki 等^[19]用乳酸菌原位激活巨噬细胞后再次腹腔注射,在小鼠腹腔中检出高水平的 IL-2 和 IFN- γ 。国内有实验通过向小鼠体内注射乳酸杆菌后检查细胞因子的浓度,结果表明乳酸杆菌能调节实验小鼠 T 细胞的免疫功能,提高血清中 IL-2、IFN- γ 的浓度,还可诱导外周单核细胞产生 Th1 型细胞因子 IL-2、IL-28、INF2 α ^[20]。细胞因子通过各种途径发挥生物作用,例如,IFN- γ 可诱导抗原提呈细胞表达 MHC I/II 类分子,促进抗原提呈,IL-2 可促进 T 细胞活化、增殖及分化;TNF2 α 可以和肿瘤细胞上的 TNF 受体结合,触发信号级联转导和酶的活化,导致 DNA 断裂致使肿瘤细胞死亡^[21]。乳酸杆菌对细胞因子的调节作用可能是其免疫调节的基础。乳酸杆菌可刺激机体的免疫细胞产生各种细胞因子,以调节机体的免疫应答状态^[19],且不同的乳酸杆菌菌株产生的细胞因子不尽相同^[22]。

乳酸杆菌可提高 T 细胞对有丝分裂原的增殖能力,使 T 细胞的数量增多^[23]。乳酸杆菌可使正常

小鼠和荷瘤小鼠的 NK 细胞、胸腺细胞和脾细胞的有丝分裂反应增强,并可通过增强 NK 细胞的细胞毒活性而抑制或延迟小鼠肿瘤形成^[24]。热灭活的乳酸杆菌可提高宫颈癌细胞的免疫原性,激活 T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤效应^[25]。乳酸杆菌可调节树突状细胞的免疫功能,有学者通过研究反复冻融宫颈癌 Hela 细胞形成致敏抗原,致敏树突状细胞实验发现乳酸杆菌可增强树突状细胞抗原提呈能力,增强树突状细胞对宫颈癌肿瘤细胞的免疫杀伤作用^[26]。乳酸杆菌促进免疫细胞的免疫效应为乳酸杆菌抗肿瘤作用提供了依据。

有研究发现乳酸杆菌的核酸中含有大量非甲基化 CpG 二核苷酸为核心的重复序列,该重复序列可通过与人体细胞表面特异性受体结合,激活机体的天然免疫反应^[27]。该序列可以有效激活黏膜免疫系统,激活自然杀伤细胞、树突状细胞和巨噬细胞,诱导其成熟并分泌各种细胞因子,增强机体的非特异免疫屏障,有效抵抗致病菌及致癌因素^[28]。

3 乳酸杆菌和宫颈癌及癌前病变关系

随着人们对乳酸杆菌抗肿瘤作用方面研究的深入,发现乳酸杆菌可抑制宫颈癌及癌前病变的发生及发展。Korshunov 等^[29]通过研究 39 例 HPV 感染伴 CIN 的妇女阴道分泌物情况,发现阴道内乳酸杆菌的减少与宫颈癌前病变的发生密切相关,而且乳酸杆菌减少,各种条件致病菌增多,为 HPV 发挥作用提供了环境。曹蕊等^[30]通过向宫颈癌移植瘤小鼠腹腔内连续注射乳酸杆菌数天后检测瘤重及抑瘤率,发现嗜酸乳杆菌及干酪乳杆菌均对实验小鼠移植瘤有极显著抑制作用,嗜酸乳杆菌对 KM 及 615 小鼠移植瘤的抑制率分别是 62.23%、44.03%。干酪乳杆菌对 KM 小鼠移植瘤抑制率为 50.68%。以上学者同时研究乳酸杆菌与顺铂对小鼠宫颈癌抑瘤作用,通过向带瘤小鼠体内注射乳酸杆菌、顺铂以及乳酸杆菌加顺铂治疗后观察瘤体变化及抑瘤率,结果得出乳酸杆菌抑瘤率为 58.05%,顺铂抑瘤率为 81.4%,乳酸杆菌加顺铂抑瘤率为 70.11%。该实验发现乳酸杆菌对宫颈癌具有显著抑瘤作用,与顺铂联合用药治疗宫颈癌抑瘤作用强,并可减少不良反应^[31]。之后又有学者研究从人体分离的乳酸杆菌对宫颈癌

U14 移植瘤小鼠的抑瘤作用,结果表明人体分离的乳酸杆菌对荷瘤 KM 小鼠有强大的免疫激活作用,并表现出对 U14 实体瘤明显的抑制作用^[32]。有学者观察到不同浓度乳酸杆菌发酵滤液在不同时间对 Hela 细胞的抑制作用不同^[13]。

国内有专家认为,阴道存在一种“微生态亚失调状态”,即阴道轻度的菌群失调,该状态是可逆的,当病因持续得不到去除,就会产生不可逆失调,宫颈长期浸入这种失调的阴道微环境中,在一些致癌因素如 HPV 感染、单纯疱疹病毒感染等的共同作用下,促进了炎症甚至宫颈癌的形成与发展,因此维持阴道微生态的正常对于宫颈癌的预防非常重要^[17]。

4 可能的应用前景

研究乳酸杆菌对宫颈癌的抑瘤作用具有重要临床指导价值。根据前述乳酸杆菌的抗肿瘤作用,且乳酸杆菌为生物制剂,是对人体有益的益生菌,具有安全无毒易于获取等优点,因此有学者开始尝试将目的抗原表达于乳酸杆菌包膜上,作为一种安全的黏膜疫苗载体作用于宫颈黏膜局部,以期达到宫颈癌的一级预防,这一观点正在尝试探索中。Aires 等^[33]发现乳酸杆菌可以很好地表达 HPV16 的病毒颗粒,并发现小鼠皮下注射乳酸杆菌表达的病毒后血清中出现 HPV16 病毒的抗体,为使用携带有 HPV16 病毒颗粒的乳酸杆菌作为黏膜疫苗防治宫颈癌提供了证据。近期,国外有研究口服表达在乳酸杆菌上的 HPV-16 型 L2 蛋白对 Balb/c 小鼠产生的局部黏膜交叉反应,结果提示口服乳酸杆菌 HPV-16 型 L2 蛋白后可诱导小鼠产生抗体,增强免疫反应^[34]。

乳酸杆菌也是一种很好的质粒载体^[35],人们对这些质粒进行改造使其成为克隆载体,依靠载体的功能利用乳酸杆菌自身或携带病原体抗原、肿瘤抗原特异性的免疫机体,增强机体对特异性疾病与肿瘤的防治作用,这在临床上将会有广阔的应用前景。目前的研究尚处于开始阶段。

5 小 结

阴道乳酸杆菌是正常女性生殖道主要定植菌群,它所构成的阴道微环境在宫颈癌及癌前病变的

发生发展中均有不同程度的变化,提示乳酸杆菌与宫颈癌的病理学进展相关,但是该方面的研究仍局限于动物实验模型的建立与研究中,有关乳酸杆菌和宫颈癌以及癌前病变关系的研究报道也较少,HPV 感染与乳酸杆菌的菌群变化中,哪一个是始动因素,也没有相应的研究。且乳酸杆菌及其制剂应用于临床的剂量和时机以及后期疾病转归等缺乏大量病例资料统计。其作为疫苗、重要细胞因子和功能蛋白的载体进入到人体细胞或释放到外环境后,尽管导致的结果尚不明确^[36],但在临床上已经显示出了广阔的应用前景。最新的研究结果表明,并不是所有乳酸菌均具有抗肿瘤特性,而真正具有抗肿瘤特性的乳酸菌还是十分有限的^[18],到底哪些种属的乳酸菌具有抗肿瘤活性以及发挥抗肿瘤活性的分子机制,这些都有待我们进一步去研究。

综上所述,多项研究显示乳酸杆菌存在潜在的抗肿瘤作用。现今利用生物调节剂对肿瘤进行防治是今后的趋势,特别是在宫颈癌的防治中,乳酸杆菌是阴道微生态里最重要且量最大的细菌,且因其具有质粒载体的功能,可以将目的抗原表达于乳酸杆菌表面,将其作为疫苗载体,直接作用于阴道宫颈黏膜局部,从而达到宫颈癌一级预防的目的。这种从微生态角度应用乳酸杆菌进行抗肿瘤治疗,具有安全、高效、无或较小不良反应,节约经济成本等优势,将会在肿瘤治疗领域提供一种全新的思路。同时,乳酸杆菌也能作为生物应答剂在宫颈癌防治中发挥重要作用,有望与 HPV 疫苗联合应用而成为宫颈癌的一级预防的新模式。

参考文献:

- [1] Liao QP. Female vaginal microecological and vaginal microecological evaluation[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2010, 26(2): 81-83. [廖秦平. 女性阴道微生态及阴道微生态评价[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(2): 81-83.]
- [2] Cao ZY. Chinese obstetrics and gynecology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010. 565-577. [曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010. 565-577.]
- [3] Zhang YM, Li YL, Wang LN. Microecological evaluation of vaginal and cervical microflora in gestational period[J]. China Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine, 2009, 4(6): 384-387. [张咏梅, 李亚里, 王力娜. 妊娠期阴道、宫颈微生态的评价[J]. 中国急救复苏与灾

- 害医学杂志, 2009, 4(6):384-387.]
- [4] McNicol P, Paraskevas M, Guijon F, et al. Variability of polymerase chain reaction-based detection of human papillomavirus DNA is associated with the composition of vaginal microbial flora[J]. Med Virol, 1994, 43(2):194-200.
- [5] Dols JA, Reid G, Kort R, et al. PCR-based identification of eight lactobacillus species and 18 hr-HPV genotypes in fixed cervical samples of south african women at risk of HIV and BV[J]. Diagn Cytopathol, 2012, 40(6):472-477.
- [6] Yu YY, Jin Z, Liu YX. Cervix high-risk HPV infection and vaginal environment correlation factor analysis[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2011, 10(9): 673-675. [于妍妍, 金哲, 刘艳霞. 宫颈高危 HPV 感染与阴道内环境相关因素分析[J]. 疑难病杂志, 2011, 10(9): 673-675.]
- [7] Lu FC, Hu JZ, Wu CR, et al. Study of biological antagonism on lactocilli in human vaginae[J]. Practical Preventive Medicine, 2001, 8(1):9. [卢芳潮, 胡建中, 伍参荣, 等. 阴道乳酸杆菌生物拮抗作用的调查研究[J]. 实用预防医学, 2001, 8(1):9.]
- [8] Matsuzaki T, Yokokura T. Inhibition of tumor metastasis of Lewis lung carcinoma in C57BL/6 mice by intrapleural administration of Lactobacillus casei[J]. Cancer Immunol Immunother, 1987, 25(2):100-104.
- [9] Seow SW, Rahmat JN, Mohamed AA, 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.
- [10] Hamilton JM. The role of probiotics in the treatment and prevention of helicobacter pylori infection[J]. Int Antimicrob Agents, 2003, 22(4):360-366.
- [11] Mizutani T, Mitsuota T. Effect of Konjac mannan on spontaneous liver tumorigenesis and fecal flora in C3H/He male mice[J]. Cancer Lett, 1982, 17(1):27-32.
- [12] Xue LX, Zhang HZ, Wang JM. Experiment research of the antitumor effect of lactobacillus acidophilus [J]. Henan Medical Research, 1992, 9(32):31-34. [薛乐勋, 张惠贞, 王建民. 嗜酸性乳酸杆菌抗肿瘤作用的实验研究[J]. 河南医学研究, 1992, 9(32):31-34.]
- [13] Liu T, Tang L, Wang LM, et al. The effect of fermented filtrate of lactobacillus on proliferation of human cervical carcinoma hela cell in vitro [J]. Chinese Journal of Microecology, 2009, 21(9):773-778. [刘彤, 唐立, 王林美, 等. 乳酸杆菌发酵滤液对人宫颈癌细胞株 Hela 细胞的抑制作用[J]. 中国微生态杂志, 2009, 21(9):773-778.]
- [14] Shiomi M, Sasaki K, Murofushi M, et al. Antitumor activity in mice of orally administered polysaccharide from Kefir grain[J]. Jpn Med Biol, 1982, 35(2):75-80.
- [15] Gu RX, Yi M. The research progress of lactobacillus antitumor properties[J]. Chinese Journal of Microecology, 1999, 11(4):253-255. [顾瑞霞, 伊萌. 乳酸菌抗肿瘤特性的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 1999, 11(4):253-255.]
- [16] Tejada-Simon MV, Pestka JJ. Proinflammatory cytokine and nitric oxide induction in murine macrophages by cell wall and cytoplasmic extracts of lactic acid bacteria[J]. J Food Prot, 1999, 62(12):1435-1444.
- [17] Li XN, He FJ. The research progress of lactobacillus and the cervical cancer prevention and treatment [J]. Medical Research and Education, 2010, 27(5):77-79. [李小宁, 贺丰杰. 乳酸杆菌与宫颈癌防治的研究进展[J]. 医学研究与教育, 2010, 27(5):77-79.]
- [18] Yazawa K, Fujimori M, Amano J, et al. Bifidobacterium longum as a delivery system for cancer gene therapy: selective localization and growth in hypoxic tumors [J]. Cancer Gene Ther, 2000, 7(2):269-274.
- [19] Matsuzaki T. Immunomodulation by treatment with Lactobacillus casei strain Shirota[J]. Int J Food Microbiol, 1998, 41(2):133-140.
- [20] Ren Y, Yuan JL. Research progress of lactobacillus and effect on the immune therapy[J]. Chinese Journal of Microecology, 2005, 17(5):3921. [任月, 袁杰利. 乳酸杆菌及其免疫治疗作用研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2005, 17(5):3921.]
- [21] Wang LS, Pan LJ, Chen H, et al. Influence of bifidobacterium on the expression of bcl-2 and genes in experimental carcinoma of large bowel [J]. China Oncology, 1998, 8(3):253-256. [王立生, 潘令嘉, 陈宏, 等. 双歧杆菌对实验性大肠癌 bcl-2 及 bax 基因表达的影响[J]. 中国癌症杂志, 1998, 8(3):253-256.]
- [22] Meta RM, Moreira JL, Souza MR, et al. Genetic transformation of novel isolates of chicken Lactobacillus bearing probiotic features for expression of heterologous proteins: a tool to develop live oral vaccines[J]. BMC Biotechnol, 2006, 6(1):2.
- [23] Hong L, Chen QY. The regulative effect of human vaginal lactobacilli on cytokine IL-2 and IFN- γ concentration in mice [J]. Journal of Wannan Medical College, 2008, 27(1):22-25. [洪亮, 陈其御. 人阴道乳酸杆菌对 KM 小鼠细胞因子 IL-2 和 IFN- γ 浓度影响的研究[J]. 皖南医学院学报, 2008, 27(1):22-25.]
- [24] Lammers KM, Briqidi P, Vitali B, et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-21 and IL-210 response in human peripheral blood mononuclear cells [J]. Immunol Med Microbiol, 2003, (38)2:165-172.

- [25] Wang HY, Jia JH, Xing YM, et al. The study of lactobacilli on the expression of Hela cell immune marker and effect [J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2004, 24(9):737. [王红艳, 贾继辉, 邢咏梅, 等. 乳酸杆菌对 Hela 细胞免疫标志表达和效应影响的初步研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2004, 24(9):737.]
- [26] Lu CH, Cheng JX. Lactobacillus' role approach in cervix cancer and mechanism study about enhancing dendritic cell effect in resisting tumor [D]. Shijiazhuang: Hebei Medicine University, 2010. [逯彩虹, 程建新. 乳酸杆菌在宫颈癌发病中作用及其增强树突状细胞疫苗抗肿瘤机制的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.]
- [27] Eastcott JW, Hdmberg CJ, Dewhirst FE, et al. Oligonucleotide containing CpG motifs enhances immune response to mucosally or systemically administered tetanus toxoid[J]. Vaccine, 2001, 19(13-14): 1636-1642.
- [28] Guo AZ, Tang TS, Lu CP. The study of bacterial CpG-DNA on canine immune enhancement effect[J]. Chinese Journal of Veterinary Science and Technology, 2001, 31(12):6-8. [郭爱珍, 唐泰山, 陆承平. 细菌 CpG-DNA 对犬免疫增强效果的研究[J]. 中国兽医科技, 2001, 31(12):6-8.]
- [29] Korshunov VM, Kafarskaia LI, Bagirova MSh, et al. The effect of Solco Trichovac on the vaginal microflora of patients with a papillomavirus infection associated with a cervical intraepithelial neoplasm [J]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol, 1994, 5:13-17.
- [30] Cao R, Cao H, Li XZ. Study the antitumor effect of lactobacillus on murine uterocervical carcinoma U14[J]. Journal of Jining Medical College, 2004, 27(2):10-11. [曹蕊, 曹卉, 李秀真. 乳酸杆菌对小鼠宫颈鳞癌 U-(14)移植瘤抑制作用的研究[J]. 济宁医学院学报, 2004, 27(2):10-11.]
- [31] Cao H, Li XZ, Cao R. Comparison of tumor suppression effect between lactobacilli and cisplatin for cervical cancer in mice[J]. Journal of Jining Medical College, 2004, 27(4):31. [曹卉, 李秀真, 曹蕊. 乳酸杆菌与顺铂对小鼠宫颈癌抑瘤作用比较[J]. 济宁医学院学报, 2004, 27(4):31.]
- [32] Wu QW, Chen QY. Anti-tumor effect and immune regulation of human vaginal lactobacillus on KM mice bearing U14[J]. Journal of Wannan Medical College, 2006, 25(3):170-173. [武其文, 陈其御. 人阴道乳酸杆菌的抑瘤作用及其对荷瘤小鼠免疫功能的影响[J]. 皖南医学院学报, 2006, 25(3):170-173.]
- [33] Aires KA, Cianciarullo AM, Carneiro SM, et al. Production of human papillomavirus type 16 L1 virus-like particles by recombinant Lactobacillus casei cells [J]. Appl Environ Microbiol, 2006, 72(1):745-752.
- [34] Yoon SW, Lee TY, Kim SJ. Oral administration of HPV-16 L2 displayed on lactobacillus casei induces systematic and mucosal cross-neutralizing effects in Balb/c mice [J]. Vaccine, 2012, 30(22):3286-3294.
- [35] Yu QH, Yang Q. Lactobacillus as a new type of vaccine antigen delivery carrier [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2005, 13(18):2231-2233. [庾庆华, 杨倩. 乳酸杆菌作为一种新型活疫苗抗原递送载体[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(18):2231-2233.]
- [36] Wang QY, Zhou Y, Ling B. Clinical application and prospect of lactobacillus and its in vitro expression system [J]. Molecular Biological Medicine, 2011, 9(17):17. [王青元, 周颖, 凌斌. 乳酸杆菌及其体外表达系统在临床中的应用及其前景[J]. 分子生物医学, 2011, 9(17):17.]

