

## 宫颈癌放疗前后多部位微生物组的变化及与放疗疗效的相关性分析

于书慧

昆明医科大学第三附属医院、云南省肿瘤医院、北京大学肿瘤医院云南医院放射治疗科 云南昆明

**【摘要】目的** 解析宫颈癌患者放疗前后多部位微生物组动态变化及其与疗效的关联。**方法** 于2024年1月至2024年7月纳入36例初治患者，分别在放疗前(T0)及放疗结束(T1)采集肿瘤组织、阴道、尿道、粪便及口腔唾液样本，行16S rRNA V3-V4区测序；依据RECIST 1.1标准评估疗效，结合 $\alpha/\beta$ 多样性与Spearman分析挖掘菌群特征与客观缓解率(ORR)的关系。**结果** 放疗显著改变肿瘤内与口腔菌群结构，其中肿瘤内 Proteobacteria 升高、Bacteroidetes 降低，口腔 Epsilonbacteraeota 升高，三者变化幅度均与 ORR 呈正相关 ( $P < 0.05$ )。**结论** 肿瘤微环境与口腔菌群响应具有部位特异性，可作为放疗疗效预测的潜在生物标志物。

**【关键词】** 宫颈癌；外照射放疗；微生物组；多部位；疗效预测

**【基金项目】** 云南省教育厅科学研究基金项目（项目编号：2024J0355）

**【收稿日期】** 2026年2月17日

**【出刊日期】** 2026年3月25日

**【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20260119

### Analysis of the changes in the microbiome of multiple sites before and after radiotherapy for cervical cancer and its correlation with the therapeutic effect of radiotherapy

Shuhui Yu

The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Cancer Hospital, Department of Radiation Oncology, Yunnan Hospital of Peking University Cancer Hospital Kunming, Yunnan

**【Abstract】 Objective** To analyze the dynamic changes of the microbiome in multiple sites before and after radiotherapy in patients with cervical cancer and their association with therapeutic effects. **Methods** From January 2024 to July 2024, 36 newly diagnosed patients were included. Tumor tissue, vaginal, urethral, fecal and oral saliva samples were collected before radiotherapy (T0) and at the end of radiotherapy (T1) respectively, and 16S rRNA V3-V4 region sequencing was performed. The therapeutic effect was evaluated according to the RECIST 1.1 standard, and the relationship between microbiota characteristics and objective response rate (ORR) was explored by combining  $\alpha/\beta$  diversity and Spearman analysis. **Results** Radiotherapy significantly altered the structure of the microbiota within the tumor and in the oral cavity. Among them, Proteobacteria in the tumor increased, Bacteroidetes decreased, and Epsilonbacteraeota in the oral cavity increased. The amplitudes of all three changes were positively correlated with ORR ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The response of the tumor microenvironment and oral microbiota is site-specific, which could be used as a potential biomarker for predicting the efficacy of radiotherapy.

**【 Keywords】** Cervical cancer; External beam radiation therapy; Microbiome; Multiple sites; Therapeutic effect prediction

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤，外照射放疗(EBRT)是其核心治疗手段，但患者疗效个体差异显著，耐药机制尚未明确<sup>[1]</sup>。近年来研究表明，人体微生物组通过调节免疫、炎症反应影响肿瘤微环境及治疗效果<sup>[2]</sup>。目前关于宫颈癌放疗前后多部位微生物组动态变化及其与疗效相关性的系统性研究较少，既往多聚焦单一部位，忽略全身多部位协同作用<sup>[3]</sup>。本研究系统分析放疗前后

五部位微生物组变化，探讨其与疗效的关联，为优化治疗方案提供科学依据。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 一般资料

选取2024年1月至2024年7月本院36例宫颈癌患者，均经病理确诊为鳞癌或腺癌，首次接受EBRT(1.8-2Gy/次，5次/周，总剂量45-50.4Gy)，卡氏评

分 $\geq 80$ 分,排除合并其他恶性肿瘤、放疗前1个月使用抗生素或免疫调节剂者。患者年龄38-72岁,平均(55.36 $\pm$ 8.42)岁;鳞癌29例,腺癌7例;IA-IIA期2例,IIB-IVB期34例。本研究经伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

### 1.2 样本采集与检测

分别于放疗前(T0期)、25次放疗后(T1期)采集五部位样本:肿瘤组织经宫腔镜活检获取,阴道、尿道分泌物采用无菌棉拭子采集,粪便采集约2g,口腔唾液采集5mL,所有样本2h内送至实验室处理。采用粪便/土壤微生物DNA提取试剂盒提取总DNA,针对16S rRNA基因V3-V4区进行PCR扩增,通过Illumina MiSeq平台高通量测序。采用UPARSE软件进行OTU聚类,基于Silva数据库物种注释,QIIME软件计算 $\alpha$ 多样性指标,R软件进行 $\beta$ 多样性分析。

### 1.3 疗效评价

参照RECIST 1.1标准评价疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。以TVRR=66.7%作为外照射疗效评价截断值。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0及R 4.2.1软件分析,计数资料以[n(%)]表示,用 $\chi^2$ 检验;计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,

采用Wilcoxon秩和检验, $\beta$ 多样性差异用置换多元方差分析,相关性用Spearman分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 放疗疗效

36例患者中,CR 28例(53.85%),PR 16例(30.77%),SD 5例(9.62%),PD 3例(5.77%),ORR为84.62%。有26人外照射后获得客观缓解,属于OR组,10人外照射后疗效反应较差,属于IR组。

### 2.2 放疗前后多部位微生物 $\alpha$ 多样性变化

$\alpha$ 多样性指标(Sob、Shannon、Pielou、PD-tree)显示,不同部位变化差异显著(见表1):肿瘤内放疗后Sob、PD-tree升高,Shannon、Pielou降低( $P$ 均 $< 0.01$ );阴道仅Sob、PD-tree显著升高( $P < 0.01$ );肠道、尿道各指标无显著变化( $P$ 均 $> 0.05$ );口腔Sob、Shannon、PD-tree显著升高( $P < 0.01$ ),Pielou接近显著差异( $P = 0.05$ )。

### 2.3 放疗前后多部位微生物 $\beta$ 多样性与门水平变化

$\beta$ 多样性分析显示(见表2):肿瘤内、口腔Jaccard和weighted Unifrac指标均显著差异( $P < 0.01$ );尿道Jaccard指标显著差异( $P = 0.01$ ),weighted Unifrac接近显著差异( $P = 0.06$ );肠道Jaccard指标接近显著差异( $P = 0.08$ );阴道无显著差异( $P > 0.05$ )。

表1 宫颈癌患者放疗前后多部位微生物 $\alpha$ 多样性指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

部位	指标	放疗前(T0)	放疗后(T1)	P值
肿瘤内	Sob	360.61 $\pm$ 45.23	521.96 $\pm$ 58.71	<0.01
	Shannon	4.20 $\pm$ 0.35	3.40 $\pm$ 0.28	<0.01
	Pielou	0.49 $\pm$ 0.06	0.38 $\pm$ 0.05	<0.01
	PD-tree	83.12 $\pm$ 10.45	99.65 $\pm$ 12.31	<0.01
阴道	Sob	438.03 $\pm$ 52.17	544.69 $\pm$ 61.34	<0.01
	Shannon	4.32 $\pm$ 0.32	4.45 $\pm$ 0.36	>0.05
	Pielou	0.51 $\pm$ 0.07	0.53 $\pm$ 0.06	>0.05
肠道	PD-tree	77.95 $\pm$ 9.82	93.27 $\pm$ 11.26	<0.01
	Sob	629.15 $\pm$ 78.43	650.48 $\pm$ 82.15	>0.05
	Shannon	4.47 $\pm$ 0.41	4.56 $\pm$ 0.43	>0.05
	Pielou	0.62 $\pm$ 0.08	0.63 $\pm$ 0.07	>0.05
尿道	PD-tree	95.63 $\pm$ 13.21	98.74 $\pm$ 14.52	>0.05
	Sob	385.24 $\pm$ 49.67	398.76 $\pm$ 52.34	>0.05
	Shannon	4.15 $\pm$ 0.38	4.22 $\pm$ 0.41	>0.05
口腔	Pielou	0.48 $\pm$ 0.06	0.49 $\pm$ 0.05	>0.05
	PD-tree	75.32 $\pm$ 10.15	78.45 $\pm$ 11.32	>0.05
	Sob	466.58 $\pm$ 56.72	667.15 $\pm$ 68.43	<0.01
口腔	Shannon	4.75 $\pm$ 0.42	5.29 $\pm$ 0.45	<0.01
	Pielou	0.55 $\pm$ 0.07	0.58 $\pm$ 0.06	0.05
	PD-tree	78.01 $\pm$ 10.56	100.35 $\pm$ 12.67	<0.01

表 2 宫颈癌患者放疗前后多部位微生物  $\beta$  多样性及群落组成变化分析

部位	Jaccard 距离 ( $P$ 值)	weighted Unifrac 距离 ( $P$ 值)	群落组成变化
肿瘤内	<0.01	<0.01	显著变化
阴道	>0.05	>0.05	无显著变化
肠道	0.08	0.18	潜在变化趋势
尿道	0.01	0.06	较明显变化
口腔	<0.01	<0.01	显著变化

表 3 宫颈癌患者放疗前后多部位门水平优势菌门相对丰度变化比较 (%)

部位	显著变化菌门 (放疗前→放疗后)	变化趋势
肿瘤内	Bacteroidetes (28.24%→17.89%)、Proteobacteria (26.97%→55.05%) 等 7 个菌门	Proteobacteria 升高, Bacteroidetes 降低
阴道	Verrucomicrobia (0.03%→0.24%)、Patescibacteria (0.05%→0.07%)	均升高
肠道	Fusobacteria (0.15%→0.81%)、Epsilonbacteraeota (0.01%→0.05%) 等 3 个菌门	均升高
尿道	Epsilonbacteraeota (0.14%→0.39%)、Patescibacteria (0.07%→0.24%)	均升高
口腔	Proteobacteria (19.09%→11.69%)、Epsilonbacteraeota (0.35%→0.55%) 等 6 个菌门	Proteobacteria 降低, Epsilonbacteraeota 升高

门水平优势类群显示 (见表 3): 肿瘤内 7 个菌门变化显著, Proteobacteria 升高、Bacteroidetes 降低; 阴道 Verrucomicrobia、Patescibacteria 升高; 肠道 Fusobacteria 等 3 个菌门升高; 尿道 Epsilonbacteraeota、Patescibacteria 升高; 口腔 6 个菌门变化显著, Proteobacteria 降低、Epsilonbacteraeota 升高。

#### 2.4 微生物组变化与放疗疗效的相关性

Spearman 分析显示: 肿瘤内 Proteobacteria 丰度升高幅度、Bacteroidetes 丰度降低幅度及口腔 Epsilonbacteraeota 丰度升高幅度与 ORR 呈正相关 ( $P$  均 < 0.05); 阴道、肠道、尿道优势菌门变化与 ORR 无显著相关性 ( $P$  均 > 0.05)。

### 3 讨论

本研究发现 EBRT 对宫颈癌患者微生物组的影响具有明显部位特异性, 且部分菌门变化与放疗疗效密切相关<sup>[4]</sup>。肿瘤内  $\alpha$  多样性显示物种丰富度升高但均匀度下降, 可能与放疗破坏肿瘤微环境、有害微生物增殖有关<sup>[5]</sup>; 口腔微生物多样性显著升高, 推测放疗损伤口腔黏膜屏障导致菌落重塑。阴道仅物种丰富度升高, 可能与乳酸杆菌的代偿调节有关, 而肠道、尿道微生物群落对放疗耐受性较强。

门水平上, 肿瘤内 Proteobacteria 升高、Bacteroidetes 降低且与疗效相关, Proteobacteria 可能通过抑制抗肿瘤免疫降低放疗敏感性, Bacteroidetes 减少则不利于有益代谢产物生成; 口腔 Epsilonbacteraeota 升高与疗效正相关, 可能通过调节免疫增强放疗效果。这提示肿瘤内、口腔微生物可作为疗效预测的潜在生物标

志物, 靶向这些部位的微生物干预可能改善放疗疗效。

本研究存在局限性: 样本量较小, 未深入分析属种水平微生物变化, 未探讨代谢产物作用。未来需扩大样本量, 开展多中心研究, 明确关键功能微生物的调控机制。综上, 宫颈癌 EBRT 可导致多部位微生物组部位特异性变化, 肿瘤内、口腔相关菌门变化与放疗疗效密切相关, 可为临床疗效预测及个体化治疗提供新方向。

### 参考文献

- [1] 梁钰霞, 高琨. 宫颈癌放疗对阴道及肠道微生态影响研究进展[J]. 社区医学杂志, 2023, 21(23): 1259-1264.
- [2] 谢玉培. 利用高通量测序技术分析阴道微生物多样性与宫颈癌前病变及宫颈癌的相关性研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2021(5): 42-43.
- [3] 韩布威, 刘洋, 何慧, 等. 阴道微生物群和宫颈癌前病变的相关性[J]. 中国医药导报, 2022, 19(33): 49-52.
- [4] 景文江, 陈嘉琦, 罗若楠, et al. 宫颈癌患者免疫功能, 肠道微生物与放射性肠炎的相关性研究[J]. Journal of New Medicine, 2023, 54(9): 100-101.
- [5] 王蓝康, 姜家康, 迟文成. 阴道微生态与 HPV 感染及宫颈癌的相关性研究[J]. 中国性科学, 2023, 32(10): 38-41.

版权声明: ©2026 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS