

## 阴道微生态失衡与高危型人乳头瘤病毒感染及宫颈上皮内瘤变的关系

唐阳芹

作者单位: 273300 山东临沂, 平邑县人民医院检验科

通信作者: 唐阳芹, Email: 15053958169@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.03.011

**【摘要】** 目的 探讨阴道微生态失衡与高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染及宫颈上皮内瘤变的关系。方法 选择 2021 年 1—12 月在平邑县人民医院进行宫颈癌筛查的 6 132 名女性作为研究对象,所有研究对象均行阴道微生态检查、高危型 HPV 检查、宫颈液基细胞学检查,观察阴道微生态情况、高危型 HPV 感染情况及宫颈上皮内瘤变情况,比较并分析不同类型 HPV 感染患者、宫颈上皮内瘤变患者以及正常患者的阴道微生态特征。结果 高危型 HPV 感染阳性者的乳酸杆菌少/无、阴道清洁度 III~IV 度、念珠菌阳性占比均明显高于高危型 HPV 感染阴性者[乳酸杆菌少/无: 54.87% (411/749) 比 28.71% (542/1 888), 阴道清洁度 III~IV 度: 34.98% (262/749) 比 9.69% (183/1 888), 念珠菌阳性: 19.76% (148/749) 比 9.85% (186/1 888), 均  $P < 0.05$ ]。高危型 HPV 感染阳性与阴性者的细菌性阴道病阳性率、滴虫阳性率比较差异均无统计学意义[细菌性阴道病阳性: 10.28% (77/749) 比 10.70% (202/1 888), 滴虫阳性: 0.67% (5/749) 比 0.64% (12/1 888), 均  $P > 0.05$ ]。宫颈上皮内瘤变者的乳酸杆菌少/无、阴道清洁度 III~IV 度、念珠菌阳性占比均明显高于宫颈上皮正常者[乳酸杆菌少/无: 43.88% (574/1 308) 比 38.66% (1 865/4 824), 阴道清洁度 III~IV 度: 36.70% (480/1 308) 比 16.40% (791/4 824)、念珠菌阳性: 21.02% (275/1 308) 比 12.31% (584/4 824), 均  $P < 0.05$ ]; 宫颈上皮内瘤变者与宫颈上皮正常者的细菌性阴道病阳性、滴虫阳性占比差异均无统计学意义[细菌性阴道病阳性: 11.54% (151/1 308) 比 10.45% (504/4 824), 滴虫阳性: 0.92% (12/1 308) 比 0.56% (27/4 824), 均  $P > 0.05$ ]。结论 高危型 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变与女性阴道微生态失衡有一定关系,如乳酸杆菌数量、阴道清洁度、是否存在念珠菌感染等,临床应加强对上述指标的监测,降低高危型 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变的发生风险。

**【关键词】** 阴道微生态失衡; 高危型人乳头瘤病毒感染; 宫颈上皮内瘤变

### Relationship between vaginal microecology imbalance and high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia

Tang Yangqin. Department of Clinical Laboratory, Pingyi County People's Hospital, Linyi 273300, Shandong, China

Corresponding author: Tang Yangqin, Email: 15053958169@163.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the relationship between vaginal microecology imbalance and high-risk human papillomavirus (HPV) infection and cervical intraepithelial neoplasia. **Methods** The 6 132 women who had been screened for cervical cancer in Pingyi County People's Hospital from January to December 2021 were selected as research subjects. All the subjects underwent vaginal microecology examination, high-risk HPV examination, and cervical fluid based cytology to observe their vaginal microecology, high-risk HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia, and the vaginal microecology of patients with different types of HPV infection, cervical intraepithelial neoplasia and normal patients were analyzed. **Results** The proportion of *Lactobacilli* less/no, vaginal cleanliness III-IV grade and *Candida* positive in high-risk HPV positive patients were higher than those in high-risk HPV negative patients [*Lactobacilli* less/no: 54.87% (411/749) vs. 28.71% (542/1 888), vaginal cleanliness III-IV grade: 34.98% (262/749) vs. 9.69% (183/1 888), *Candida* positive: 19.76% (148/749) vs. 9.85% (186/1 888), all  $P < 0.05$ ]. There was no significant difference in the positive rate of bacterial vaginosis and *Trichomonas* between high-risk HPV positive and negative patients [bacterial vaginosis: 10.28% (77/749) vs. 10.70% (202/1 888), *Trichomonas* positive: 0.67% (5/749) vs. 0.64% (12/1 888), both  $P > 0.05$ ]. The proportion of *Lactobacilli* less/no, vaginal cleanliness III-IV grade and *Candida* positive in cervical intraepithelial neoplasia patients was higher than those in normal cervical epithelium patients [*Lactobacilli* less/no: 43.88% (574/1 308) vs. 38.66% (1 865/4 824), vaginal cleanliness III-IV grade: 36.70% (480/1 308) vs. 16.40% (791/4 824), *Candida* positive: 21.02% (275/1 308) vs. 12.31% (584/4 824), all

$P < 0.05$ ]. There was no significant difference in the positive rates of bacterial vaginosis and *Trichomonas* between patients with positive cervical intraepithelial neoplasia and normal cervical epithelium [bacterial vaginosis positive: 11.54% (151/1 308) vs. 10.45% (504/4 824), *Trichomonas* positive: 0.92% (12/1 308) vs. 0.56% (27/4 824), both  $P > 0.05$ ]. **Conclusions** The high-risk HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia are related to the imbalance of vaginal microecology, such as the number of *Lactobacillus*, cleanliness grade of vagina, and presence of *Candida* infection. The monitoring of the above indicators should be strengthened in clinic to reduce the risk of high-risk HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia.

**【Key words】** Imbalance of vaginal microecology; High-risk human papillomavirus infection; Cervical intraepithelial neoplasia

宫颈癌是临床常见的妇科恶性肿瘤,近年来,宫颈癌的发病人数呈逐年升高的趋势,且患者逐渐年轻化,对女性身体健康造成严重威胁。虽然宫颈癌的发病率和病死率较高,但也是目前临床为数不多的具有确切病因的恶性肿瘤之一,即与高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染导致的宫颈上皮内瘤变有直接关系,部分免疫功能低下者可能存在 HPV 持续感染,最终导致癌变<sup>[1]</sup>。针对上述情况,临床可通过早期筛查进行鉴别和预防,以延缓甚至阻止癌变的发生。阴道微生态是由阴道微生物群、机体内分泌系统、局部免疫系统功能组成的生态系统,正常情况下处于动态平衡的状态,但由于疾病的影响,女性阴道局部的免疫功能下降,从而诱发阴道微生态失衡。有研究显示,HPV 阳性的女性患者阴道菌群中以非乳酸杆菌属为主,而经治疗后,随着 HPV 的滴度下降,阴道优势菌群从非乳酸杆菌属逐渐转变为乳酸杆菌属,提示 HPV 可能与阴道菌群结构有一定关系,两者互相影响<sup>[2]</sup>。另外,还有学者对不同病理级别的宫颈癌前病变和宫颈癌患者的阴道微生态进行研究,结果显示随着宫颈病变的发展,非乳酸杆菌属的加纳德菌、奇异菌等呈倍数增长,提示宫颈病变的发生与阴道微生态失衡有关<sup>[3]</sup>。为明确阴道微生态失衡与高危型 HPV 感染及宫颈上皮内瘤变的关系,本研究分析 2021 年在本院进行宫颈癌筛查的 6 132 名女性的临床资料,旨在为预防宫颈癌的发生提供可靠的理论参考,现将结果报告如下。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 选择 2021 年 1—12 月在本院进行宫颈癌筛查的 6 132 名女性作为研究对象,年龄 23~67 岁,平均(41.92±2.57)岁;孕次 0~5 次,平均(2.98±0.27)次;产次 0~3 次,平均(1.58±0.14)次。

**1.1.1 纳入标准** ① 已婚或有性生活史女性;② 以往月经规律者。

**1.1.2 排除标准** ① 妊娠期、哺乳期女性;② 免疫

系统或内分泌系统疾病患者;③ 研究前 1 个月内使用过抗感染药物者;④ 研究前 3 d 内阴道给药者。

**1.1.3 伦理学** 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准(审批号:20220927),所有检测均获得过受检者知情同意。

**1.2 研究方法** 所有研究对象均行阴道微生态检查和宫颈液基细胞学检查,对其中 2 637 例疑似 HPV 感染患者行 HPV 检查。检查时受检者处膀胱截石位,使用窥阴器暴露宫颈口进行检查。

**1.2.1 阴道微生态检查** 用无菌棉拭子在阴道内侧壁擦拭少量分泌物,并按照相关操作规范将其置于专用试管中,检查项目包括乳酸杆菌、阴道清洁度、细菌性阴道病、滴虫、念珠菌。阴道微生态判断标准:根据分泌物中乳酸杆菌数量分为大(>30 个/视野)、中(5~30 个/视野)、少(1~4 个/视野)、无(未见),将大/中、少/无组合归为 2 种;阴道清洁度包括 I 度、II 度、III 度、IV 度,将 I 度和 II 度、III 度和 IV 度组合归为两种;分泌物检查显示,存在加德纳菌为主的混合感染判断为细菌性阴道病。

**1.2.2 高危型 HPV 检查** 使用 HPV 采样刷在宫颈管内获取一定数量的标本,置入专用保存液中保存,使用 HPV 核酸检测试剂盒[荧光聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)]检测研究对象高危型 HPV 亚型,主要检验亚型为 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、82 型。

**1.2.3 宫颈液基细胞学** 在患者阴道后穹窿及宫颈鳞、柱上皮交汇处,使用宫颈刷获取适量细胞,快速置入保存液内送检,检验时采用液基薄层制片法进行检验,观察患者宫颈上皮内瘤变情况。

**1.3 观察指标** 观察研究对象阴道微生态与高危型 HPV 感染、阴道微生态与宫颈上皮内瘤变的关系。乳酸杆菌少/无、阴道清洁度 III~IV 度、细菌性阴道病阳性、滴虫阳性、念珠菌阳性视为阴道微生态失衡,反之则为阴道微生态平衡。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 21.0 统计软件对数据

进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用  $t$  检验;计数资料以例 (%) 表示,采用  $\chi^2$  值检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 阴道微生态检查** 6 132 名研究对象中,乳酸杆菌大 / 中 3 693 例(占 60.23%),少 / 无 2 439 例(占 39.77%);阴道清洁度 I ~ II 度 4 861 例(占 80.15%), III ~ IV 度 1 217 例(占 19.85%);细菌性阴道病阳性 655 例(占 10.68%);滴虫阳性 39 例(占 0.64%);念珠菌阳性 869 例(占 14.17%)。

**2.2 HPV 感染患者各亚型检查** 2 637 例行 HPV 感染检查的患者中,高危型 HPV 感染共 749 例(占 28.40%),其中 HPV 各亚型分布:HPV16 型 123 例、HPV18 型 39 例、HPV31 型 25 例、HPV33 型 35 例、HPV35 型 25 例、HPV39 型 25 例、HPV45 型 10 例、HPV51 型 54 例、HPV52 型 131 例、HPV56 型 39 例、HPV58 型 113 例、HPV59 型 34 例、HPV66 型 38 例、HPV68 型 29 例、HPV82 型 29 例。

**2.3 宫颈上皮内瘤变检查** 6 132 名研究对象中,宫颈上皮内瘤变者 1 308 例(占 21.33%),宫颈上皮正常 4 824 例(占 78.67%)。

**2.4 高危型 HPV 感染阳性和阴性患者的阴道微生态指标分布比较** 高危型 HPV 感染阳性者的乳酸杆菌少 / 无、阴道清洁度 III ~ IV 度、念珠菌阳性占比均明显高于高危型 HPV 感染阴性者,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );高危型 HPV 感染阳性和阴性者的细菌性阴道病阳性和滴虫阳性占比差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.5 宫颈上皮内瘤变阳性和阴性患者的阴道微生态指标比较** 宫颈上皮内瘤变者阳性者的乳酸杆菌

少 / 无、阴道清洁度 III ~ IV 度、念珠菌阳性等占比均明显高于宫颈上皮正常者,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );宫颈上皮内瘤变阳性者与宫颈上皮正常者的细菌性阴道病阳性占比和滴虫阳性占比差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2。

## 3 讨论

HPV 具有高特异性环状 DNA 双链,HPV 感染可分为高危型和低危型,其中持续存在的高危型 HPV 感染可导致宫颈癌发生<sup>[4]</sup>。大多女性在感染 HPV 后可以凭借自身的免疫功能清除病毒,但由于不洁的性行为、吸烟、流产次数过多等,造成 HPV 感染加重,发生宫颈上皮内瘤变,进而导致宫颈癌<sup>[5-6]</sup>。阴道微生态是存在于女性体内的比较复杂的生态系统,正常情况下能维持一种动态平衡的运转状态,一旦菌群平衡被破坏,则可能诱发妇科疾病<sup>[7-8]</sup>。健康女性的阴道内以乳酸杆菌为优势菌种,乳酸杆菌与阴道内的黏膜上皮细胞结合,定植于该处,形成生物被膜,通过产生乳酸、调节免疫等途径,防止致病菌的入侵和定植,从而较好地发挥占位性保护作用;此外,该菌还能分泌  $H_2O_2$ 、乳酸和生物活性物质,抑制致病菌的繁殖,使阴道具有自净功能,在维持阴道的正常微生态方面发挥着重要作用。如果乳酸杆菌数量减少,可诱发高危型 HPV 感染和其他生殖道炎症发生,最终发展为宫颈病变。有学者指出,女性从感染 HPV 发展到宫颈上皮内瘤变,最终恶变为宫颈癌这一过程大约需要 8 ~ 10 年<sup>[9]</sup>,在此期间采取早期干预措施,可延缓甚至阻止宫颈癌的发生,故对阴道微生态失衡与高危型 HPV 感染及宫颈上皮内瘤变的关系进行研究,能有效预测女性罹患高危型 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变的风险,

表 1 高危型 HPV 感染阳性和阴性者的阴道微生态指标分布比较

高危型 HPV 感染 (例)	例数	乳酸杆菌 [例 (%)]		阴道清洁度 [例 (%)]		细菌性阴道病 [例 (%)]		滴虫 [例 (%)]		念珠菌 [例 (%)]	
		大 / 中	少 / 无	I ~ II 度	III ~ IV 度	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
阳性	749	338 (45.13)	411 (54.87)	487 (65.02)	262 (34.98)	672 (89.72)	77 (10.28)	744 (99.33)	5 (0.67)	601 (80.24)	148 (19.76)
阴性	1 888	1 346 (71.29)	542 (28.71)	1 705 (90.31)	183 (9.69)	1 686 (89.30)	202 (10.70)	1 876 (99.36)	12 (0.64)	1 702 (90.15)	186 (9.85)
$\chi^2$ 值		159.081		244.452		0.099		0.009		47.591	
P 值		0.000		0.000		0.753		0.926		0.000	

注: HPV 为人乳头瘤病毒

表 2 是否存在宫颈上皮内瘤变患者的阴道微生态指标分布比较

宫颈上皮内瘤变 (例)	例数	乳酸杆菌 [例 (%)]		阴道清洁度 [例 (%)]		细菌性阴道病 [例 (%)]		滴虫 [例 (%)]		念珠菌 [例 (%)]	
		大 / 中	少 / 无	I ~ II 度	III ~ IV 度	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
病变	1 308	734 (56.12)	574 (43.88)	828 (63.30)	480 (36.70)	1 157 (88.66)	151 (11.54)	1 296 (99.08)	12 (0.92)	1 033 (79.98)	275 (21.02)
正常	4 824	2 959 (61.34)	1 865 (38.66)	4 033 (83.60)	791 (16.40)	4 320 (89.55)	504 (10.45)	4 797 (99.44)	27 (0.56)	4 230 (87.69)	584 (12.31)
$\chi^2$ 值		11.718		254.035		1.297		2.084		64.195	
P 值		0.001		0.000		0.255		0.149		0.000	

并采用科学的方法进行干预。

本研究结果显示,高危型 HPV 感染阳性者的乳酸杆菌少/无、阴道清洁度Ⅲ~Ⅳ度、念珠菌阳性等占比均明显高于高危型 HPV 感染阴性者,差异均有统计学意义;高危型 HPV 感染阳性和阴性者的细菌性阴道病阳性与滴虫阳性占比差异均无统计学意义。宫颈上皮内瘤变阳性者的乳酸杆菌少/无、阴道清洁度Ⅲ~Ⅳ度、念珠菌阳性等占比均高于正常宫颈上皮者,存在有统计学意义的差异;宫颈上皮内瘤变者与正常宫颈上皮者的细菌性阴道病阳性和滴虫阳性占比差异均无统计学意义。提示阴道微生态失衡与高危型 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变均有一定关系,高危型 HPV 感染与阴道内分布菌群存在明显的相关性。乳酸杆菌在维持阴道微生态平衡方面具有重要作用,可帮助阴道具有一定的自净功能,还能通过占位性保护作用,抑制革兰阴性(Gram negative, G<sup>-</sup>)菌、革兰阳性(Gram positive, G<sup>+</sup>)菌等,如果乳酸杆菌的分泌功能受到其他因素的抑制而逐渐减弱,则对其他微生物的抑制作用也减少,阴道自净能力下降,导致局部免疫功能下降,使得高危型 HPV 感染的风险加重,加之阴道微生态的失衡能促进 HPV 复制,使机体长期处于高危型 HPV 感染状态,最终诱导宫颈发生病理学改变<sup>[10]</sup>。

阴道清洁度和阴道内的 pH 值具有一定关系,当清洁度为 I ~ II 度时,阴道内 pH 值呈弱酸性,主要由于阴道上皮组织中的糖原和乳酸杆菌形成乳酸导致;而当清洁度达到Ⅲ~Ⅳ度,则提示这一环境被破坏,增加了 HPV 的感染概率。对念珠菌阳性患者的研究结果显示,厌氧菌和高危型 HPV 感染具有密切关系,当女性的机体抵抗力下降、内分泌活动出现改变、抗菌药物的广泛应用或阴道灌洗的方法不规范等均可破坏女性的阴道微生态平衡,诱发念珠菌感染的可能性增加,进而导致阴道菌群比例、pH 值等发生明显改变<sup>[11]</sup>,而且在此过程中,乳酸杆菌的分泌也会随之受到抑制,对其他类型微生物的抑制效果下降,使得其他类型微生物快速生长、大量繁殖,阴道微生态屏障被破坏,替代乳酸杆菌成为新的异常优势菌,降低阴道内的清洁度,造成阴道炎症发生,其中也包括 HPV 的持续感染,在长期持续感染中,患者罹患宫颈恶性病变的风险也大大增加<sup>[12-13]</sup>。虽然本研究中的细菌性阴道病阳性和滴

虫阳性与高危型 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变的发生无明显关联,但该病对女性的生殖道健康仍有一定威胁,也存在导致阴道微生态失衡的风险,因此,临床应予以重视,及时进行治疗,以恢复女性患者的健康。

综上所述,高危型 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变与阴道微生态失衡有一定的关系,如乳酸杆菌的数量、阴道的清洁度、是否存在念珠菌感染等,临床应加强上述指标的监测,降低高危型 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变的发生风险。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

### 参考文献

- 1 陈锐,冯岩岩,冯宗昊,等.阴道微生态异常与宫颈上皮内病变的相关性研究[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(6):597-600. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2021.06.011.
- 2 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. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20210821.
- 3 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. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2021.09.008.
- 4 郭凤,黄伟,王佩红,等.阴道微生态与 HPV 感染及宫颈病变的关系探讨[J].临床医学研究与实践,2022,7(9):17-20. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202209006.
- 5 何漫.阴道微生态、人乳头状瘤病毒感染与宫颈上皮内瘤变的相关性研究[J].中国卫生检验杂志,2021,31(17):2174-2176.
- 6 肖居国,赵廉政.冠县地区 922 例妇女 HPV 感染情况分析[J].实用检验医师杂志,2019,11(2):120-121. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.02.017.
- 7 杨颖.阴道微生态与高危型 HPV 感染及宫颈病变的相关性研究进展[J].右江医学,2021,49(12):952-956. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2021.12.016.
- 8 张俊娣,刘兆华,李云芳.阴道微生态与高危型人乳头瘤病毒感染及宫颈病变的相关性[J].河北医药,2022,44(10):1535-1538. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.10.022.
- 9 刘萍.阴道上皮内瘤变与人乳头瘤病毒感染、液基细胞学、宫颈病变、阴道微生态的关系研究[J/CD].现代医学与健康研究(电子版),2022,6(12):35-39.
- 10 德丽娜尔·乌尔肯别克,马彩玲.阴道微生态失衡与 HPV 感染及宫颈病变的关系[J].新疆医学,2021,51(10):1114-1117.
- 11 田野,潘宇,曹明杰.100 例女性阴道微生态多样性人乳头瘤病毒感染亚型分析及与宫颈病变的相关性研究[J].中国性科学,2022,31(7):67-71.
- 12 毛德超,孙继芹,陶娅琳,等.曲靖市某医院女性患者人乳头瘤病毒检测及基因分型结果分析[J].实用检验医师杂志,2019,11(1):22-25. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.007.
- 13 冯静,张允忠. I 型糖尿病高危妊娠剖宫产后腹腔感染并子宫穿孔诊治体会[J].中国中西医结合急救杂志,2020,27(4):494-495. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.029.

(收稿日期:2022-09-04)

(本文编辑:邵文)