

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.011

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.011>

## 高危型人乳头瘤病毒感染与阴道微生态的相关性

陈海秀

(凉山彝族自治州第二人民医院病理科, 四川 西昌 615000)

**[摘要]** 目的: 探讨高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)感染与阴道微生态的相关性。方法: 选取HR-HPV阳性受试者296例、HR-HPV阴性受试者316例作为研究对象, 分析两组的阴道菌群、微生态相关指标、微生态失调及细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)的发生情况。结果: 与HR-HPV阴性组比较, HR-HPV阳性组菌群密集度(II~III)、菌群多样性(II~III)比率显著降低( $\chi^2$ 分别为18.548, 16.693, 均 $P < 0.01$ ), 两组受试者优势菌比例差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.217$ ,  $P > 0.05$ )。与HR-HPV阴性组比较, HR-HPV阳性组过氧化氢、白细胞酯酶和唾液酸苷酶的阳性率均明显升高( $\chi^2$ 分别为10.560, 8.030, 12.969, 均 $P < 0.01$ ), 两组pH值 $> 4.5$ 的比率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.079$ ,  $P > 0.05$ )。与HR-HPV阴性组相比, HR-HPV阳性组微生态失调及BV的比率均明显升高( $\chi^2$ 分别为14.882, 9.141, 均 $P < 0.01$ )。结论: HR-HPV感染与阴道微生态失调及BV密切相关, 维护阴道微生态平衡, 可有效降低HR-HPV的感染, 也是预防宫颈病变的有效途径。

**[关键词]** 高危型人乳头瘤病毒; 阴道微生态; 细菌性阴道病

## Relationship between high-risk human papillomavirus infection and vaginal microecology

CHEN Haixiu

(Department of Pathology, the Second People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang Sichuan 615000, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the relationship between high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection and vaginal microecology. **Methods:** A total of 296 HR-HPV-positive subjects and 316 HR-HPV-negative subjects were selected. The vaginal flora, vaginal microecological indicators, microecological disorders and bacterial vaginosis were compared between the two groups. **Results:** Compared with the HR-HPV-negative group, the HR-HPV-positive group showed a significant decrease in the bacterial density (II-III) and microbial diversity (II-III) ( $\chi^2$  were 18.548 and 16.693 respectively; all  $P < 0.01$ ). There was no statistical difference in the proportion of dominant bacteria between the two groups ( $\chi^2 = 0.217$ ,  $P > 0.05$ ). Compared with the HR-HPV negative group, the positive rates of hydrogen peroxide, leukocyte esterase and sialidase were significantly increased in the HR-HPV positive group ( $\chi^2$  were 10.560, 8.030 and 12.969 respectively; all  $P < 0.01$ ). There was no statistically significant difference in pH value between the two groups ( $\chi^2 = 0.079$ ,  $P > 0.05$ ). Compared with the HR-HPV-negative group,

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-02

通信作者 (Corresponding author): 陈海秀, Email: 852846542@qq.com

the ratios of microecological disorders and bacterial vaginosis were significantly increased in the HR-HPV-positive group ( $\chi^2$  were 14.882 and 9.141 respectively; all  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** HR-HPV infection is closely related to vaginal microecological disorders and bacterial vaginosis, maintaining vaginal microecological balance is an effective way to reduce HR-HPV infection and prevent cervical lesions.

**Keywords** high-risk human papillomavirus; vaginal microecosystem; bacterial vaginosis

宫颈癌(cervical cancer, CC)是一种常见的妇科恶性肿瘤,是全球女性癌症致死的主要原因<sup>[1]</sup>。目前,手术、放疗和化疗联合可改善宫颈癌的预后,然而,相当多的晚期患者仍遭受癌细胞转移和复发的威胁。高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)的持续感染是CC发病的关键因素<sup>[2]</sup>。70%~90%的HPV感染可通过女性阴道局部的自身免疫力进行清除,并不会引起组织的异常<sup>[3-4]</sup>。然而,阴道微生态是一个独特、动态变化的灵敏体系,易受体内外环境的影响<sup>[5-6]</sup>。目前,关于阴道微生态与宫颈HR-HPV感染、宫颈病变及宫颈癌之间的相关性,成为广大学者探讨的热点。多数研究<sup>[7-8]</sup>认为阴道乳酸杆菌减少、合并细菌性阴道病(bacterial vaginitis, BV)的女性更易引发HR-HPV感染,但这些研究并未注重对阴道微生态的功能学分析。本研究分别从形态学和功能学两个方面检测宫颈HR-HPV持续感染者阴道微生态状况,探讨阴道微生态与HR-HPV感染及BV的关系,为宫颈HR-HPV持续感染的治疗和管理提供实验依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2017年5月至2018年5月于凉山彝族自治州第二人民医院妇产科门诊进行HR-HPV筛查的女性。纳入标准:有性生活史;月经规律;1周内未使用过阴道药物和阴道冲洗、未服用抗生素,3 d内无性生活。排除标准:妊娠、哺乳期;检查当月有经宫腔或腹腔手术史(如流产、宫腔镜和腹腔镜手术等);依从性、配合度较差者。

受试者共612名,年龄19~56( $35.62 \pm 10.56$ )岁。按HR-HPV筛查结果分成两组:HR-HPV阳性组296例(48.37%),HR-HPV阴性组316例(51.63%)。年龄差异无统计学意义( $t=0.65$ ,  $P=0.39$ ),具有可比性。本研究经凉山彝族自治州第二人民医院医学伦理委员会审核批准,受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本采集

受试者月经干净后5~7 d内采集阴道分泌物标本,应用窥器暴露子宫颈,用无菌的长棉签于阴道上1/3侧壁刮取分泌物,并在清洁载玻片上均匀涂抹;另取1根棉签于相同部位刮取分泌物,置于试管内,做好标记放入4℃的冰箱中存放,确保在2 h内送检。

#### 1.2.2 HR-HPV分型检测

采用流式荧光-液态芯片技术(美国Luminex公司, Luminex200)检测阴道分泌物中的17种HR-HPV(HPV16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68和82),其中有任何一种HR-HPV检测阳性,即为阳性结果。

#### 1.2.3 阴道微生态形态学检测

阴道分泌物涂片、干燥,固定后,进行革兰染色,在油镜下观察阴道菌群状况,根据每个视野平均细菌数,菌群密集度分I~IV级,II~III级为正常;菌群多样性同样分为I~IV级,II~III级为正常;优势菌为视野下所见最多的微生物,优势菌为革兰阳性杆菌为正常。

#### 1.2.4 阴道微生态功能学检测

pH值:阴道环境呈酸性,  $pH \leq 4.5$ 为正常;过氧化氢:阳性提示乳酸杆菌缺失、菌群失调;白细胞酯酶:阳性为白细胞 $> 15$ 个/HP,提示阴道炎;唾液酸苷酶:阳性提示厌氧菌感染。

#### 1.2.5 阴道微生态正常标准<sup>[9]</sup>

菌群密集度II~III级、菌群多样性II~III级、优势菌为乳酸杆菌、 $pH \leq 4.5$ 、乳酸杆菌功能正常、白细胞酯酶等阴性。任何一项异常,即可诊断为微生态失调。

#### 1.2.6 细菌性阴道病

需同时符合以下3项标准:  $pH > 4.5$ ;胺试验阳性;线索细胞阳性。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用

独立样本t检验；计数资料采用例数(%)形式表示，两组间比较采用 $\chi^2$ 检验； $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组受试者阴道分泌物菌群检出情况比较

分析两组受试者的阴道分泌物菌群检出情况，HR-HPV阳性组菌群密集度(II~III)比率、菌群多样性(II~III)比率均明显低于HR-HPV阴性组，差异均有统计学意义( $\chi^2$ 分别为18.548, 16.693, 均 $P < 0.01$ )；优势菌差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.217$ ,  $P > 0.05$ ; 表1)。

### 2.2 两组受试者阴道微生态指标的评价

分析两组受试者的微生态指标，pH>4.5的阳性率在HR-HPV阳性组和阴性组中比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )；HR-HPV阳性组过氧化氢、白细胞酯酶、唾液酸苷酶的阳性率均明显高于HR-HPV阴性组，差异均有统计学意义( $P < 0.01$ , 表2)。

### 2.3 两组受试者阴道微生态失调及细菌性阴道炎的比较

分析两组受试者阴道微生态失调及细菌性阴道炎的情况，HR-HPV阳性组受试者微生态失调及BV的比率均明显高于HR-HPV阴性组，差异均有统计学意义( $P < 0.01$ , 表3)。

表1 两组受试者阴道分泌物菌群检出情况比较

Table 1 Comparison of vaginal secretions detected between the two groups

组别	n	菌群密集度(II~III)/[例(%)]	菌群多样性(II~III)/[例(%)]	优势菌(革兰阳性大杆菌)/[例(%)]
HR-HPV阳性组	296	118 (39.86)	116 (39.19)	235 (79.39)
HR-HPV阴性组	316	181 (57.28)	176 (55.70)	246 (77.85)
$\chi^2$		18.548	16.693	0.217
P		<0.001	<0.001	0.693

表2 两组受试者阴道微生态指标的比较

Table 2 Comparison of vaginal microecological indicators between the two groups

组别	n	pH值分布/[例(%)]		过氧化氢/[例(%)]		白细胞酯酶/[例(%)]		唾液酸苷酶/[例(%)]	
		>4.5	≤4.5	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
HR-HPV 阳性组	296	142 (47.97)	154 (52.03)	192 (64.86)	104 (35.14)	166 (56.08)	130 (43.92)	44 (14.86)	252 (85.14)
HR-HPV 阴性组	316	148 (46.84)	168 (53.16)	164 (51.90)	152 (48.10)	141 (44.62)	175 (55.38)	19 (6.01)	297 (93.99)
$\chi^2$		0.079		10.560		8.030		12.969	
P		0.808		0.001		0.005		<0.001	

表3 两组受试者阴道微生态失调及细菌性阴道炎的比较

Table 3 Comparison of vaginal microecological disorders and BV between the two groups

组别	n	微生态失调/[例(%)]	BV/[例(%)]
HR-HPV阳性组	296	206 (69.59)	39 (13.18)
HR-HPV阴性组	316	172 (54.53)	19 (6.01)
$\chi^2$		14.882	9.141
P		<0.001	0.003

### 3 讨论

女性阴道微生态由阴道正常解剖、阴道菌群、周期性内分泌变化及阴道宫颈局部免疫等共同组成, 其中阴道菌群最易受到各种内外因素的影响, 是近年来研究的热点<sup>[10-11]</sup>。正常女性阴道pH值的维持主要依靠阴道内乳酸杆菌分解糖原产生的乳酸<sup>[12]</sup>, 乳酸杆菌也可产生抑菌和杀菌物质, 以维持阴道自净, 如此形成了以乳酸杆菌为优势菌群的阴道微生态动态平衡体系, 一旦被打破, 会导致阴道对各种病原微生物抵抗力下降, 进而引发妇科炎症。

阴道微环境是HPV侵入宫颈的第一道防线, 多项研究<sup>[13-16]</sup>发现: 阴道微生态状况与HPV感染及感染后转归存在密切关系。有学者<sup>[13-14]</sup>认为: BV是感染HR-HPV的危险因素, 外阴阴道假丝酵母菌病(vulvar vaginal candida, VVC)、需氧性阴道炎(aerobic vaginitis, AV)与HPV感染无明确相关性。滴虫性阴道炎(trichomonad vaginitis, TV)与HPV的感染有一定的相关性, 可能是由于TV患者阴道黏膜充血水肿, 进而造成宫颈及阴道黏膜受损, 从而易染HPV。研究<sup>[15-16]</sup>表明: 阴道微生态失衡可能是HR-HPV持续感染进展为宫颈病变及CC的协同因素。

本研究结果和上述研究结果一致: HR-HPV阳性组菌群密集度及菌群多样性正常比例, 显著低于HR-HPV阴性组, 优势菌比例无明显差异, 提示HR-HPV阳性患者阴道微生物菌群紊乱; HR-HPV阳性组过氧化氢、白细胞酯酶和唾液酸苷酶的阳性率均显著高于HR-HPV阴性组, 两组pH值无明显差异, 提示阴道内存在菌群失调伴有阴道炎症; HR-HPV阳性组微生态失调及BV的比率显著高于HR-HPV阴性组, 提示微生态失调及BV是HR-HPV持续感染的关键诱因。

综上所述, 阴道微生态失调及BV与HR-HPV感染密切相关, 而阴道微生态失调→阴道炎→HR-HPV持续感染→宫颈炎症→宫颈上皮内病变→宫颈癌是一个多步骤、多因素参与调控的复杂过程, 约需10年时间。尽早干预、及时逆转, 维护阴道微生态平衡, 减少细菌性阴道疾病, 可明显降低HR-HPV的感染, 也是预防宫颈病变的有效途径。然而, 本研究仍存在一些不足之处, 比如纳入样本量较少且为单中心研究, 后期仍需进行临床多中心、大样本的验证, 并进行相关免疫学方面的研究。

### 参考文献

- 张华东, 张显峰, 刘桂琴, 等. miR-128-3p在宫颈癌中的表达及其发病机制[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(7): 1405-1410.  
ZHANG Huadong, ZHANG Xianfeng, LIU Guiqin, et al. Expression of miR-128-3p in cervical cancer and its pathogenesis[J]. Journal of International Pathology and Clinical Medicine, 2018, 38(7): 1405-1410.
- Peres AL, Camarotti JR, Cartaxo M, et al. Molecular analysis and conventional cytology: association between HPV and bacterial vaginosis in the cervical abnormalities of a Brazilian population[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(3): 9497-9505.
- Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States—2008—2012[J]. Vaccine, 2015, 33(13): 1608-1613.
- Viens LJ, Henley SJ, Watson M, et al. Human papillomavirus-associated cancers—United States, 2008—2012[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016, 65(26): 661-666.
- 安瑞芳, 曾宪玲. 阴道微生态诊治的最新进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(8): 787-791.  
AN Ruifang, ZENG Xianling. Latest advances of vaginal microecology diagnosis and treatment[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2017, 33(8): 787-791.
- 卢玉, 赵建武. 宫颈高危HPV持续感染与阴道微生态相关性研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(3): 26-29.  
LU Yu, ZHAO Jianwu. Research progress on correlation between persistent HR-HPV infection of cervix and vaginal microecology[J]. China Medical Herald, 2018, 15(3): 26-29.
- Meng Y, Ma D, Wu P. A common clinical dilemma: management of persistent hrHPV infection[J]. Trends Cancer, 2017, 3(5): 315-318.
- Chase D, Goulder A, Zenhausern F, et al. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment[J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(1): 190-200.
- 沈雪艳, 张国华. 先兆早产阴道微生态失衡状况分析[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(6): 721-724.  
SHEN Xueyan, ZHANG Guohua. Analysis of vaginal microecological dysbiosis in threatened preterm labor[J]. Chinese Journal of Microecology, 2018, 30(6): 721-724.
- Gorgos LM, Sycuro LK, Srinivasan S, et al. Relationship of specific bacteria in the cervical and vaginal microbiotas with cervicitis[J]. Sex Transm Dis, 2015, 42(9): 475-481.
- Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer?[J]. Transl Res, 2017, 179: 168-182.

12. 刘建华, 王耀玲. 阴道微生态变化与宫颈人乳头瘤病毒感染及相关病变的关系[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(8): 807-809.  
LIU Jianhua, WANG Yaoling. Relationship between vagina microenvironment and cervical HPV infection and HPV-associated cervical lesions[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2017, 33(8): 807-809.
13. 李东燕, 郝敏. 阴道微生态平衡与高危型HPV感染分析[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(5): 594-597.  
LI Dongyan, HAO Min. Correlation between vaginal microecological balance and high-risk HPV infection[J]. Chinese Journal of Microecology, 2016, 28(5): 594-597.
14. 陈忆, 吴丹, 李柱南, 等. 细菌性阴道病和阴道微生态改变与高危型人乳头瘤病毒感染的临床分析[J]. 中国医药导报, 2018, 15(21): 86-89.  
CHEN Yi, WU Dan, LI Zhunan, et al. Clinical analysis of the relationship between bacterial vaginosis and vaginal microecological changes with high risk human papillomavirus infection[J]. China Medical Herald, 2018, 15(21): 86-89.
15. 王宝晨, 夏玉洁, 王辰, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染子宫颈上皮内瘤变患者阴道微生态分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(6): 486-489.  
WANG Baochen, XIA Yujie, WANG Chen, et al. Analysis of vaginal microecosystem of cervical intraepithelial neoplasia with high-risk human papillomavirus infection[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016, 17(6): 486-489.
16. 王爽, 袁学华, 柯盈月, 等. 阴道微生态异常与高危型人乳头瘤病毒感染及宫颈病变的关系[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(8): 959-963.  
WANG Shuang, YUAN Xuehua, KE Yingyue, et al. Relationship among abnormal microecology, high-risk human papillomavirus infection and cervical lesions[J]. Chinese Journal of Microecology, 2018, 30(8): 959-963.

本文引用: 陈海秀. 高危型人乳头瘤病毒感染与阴道微生态的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 759-763. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.011

**Cite this article as:** CHEN Haixiu. Relationship between high-risk human papillomavirus infection and vaginal microecology[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(4): 759-763. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.04.011