

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.13.028

阴道微环境改变与高危型人乳头瘤病毒感染的相关性

钟阳青¹, 陈艳清¹, 肖翔¹, 郭馥艳², 闵琴琴³

(1. 广东省东莞市塘厦医院检验科 523722; 2. 广东省东莞市塘厦医院妇科 523722;

3. 广东省深圳市中医院病理科 518033)

摘要:目的 探讨阴道微环境改变与高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染的相关性。方法 选择 2016 年 1 月至 2017 年 5 月来东莞市塘厦医院妇科门诊就诊的宫颈细胞学检测阴性的患者 2 945 例,分析其阴道微环境改变与 HR-HPV 感染的相关性。结果 2 945 例标本中阴道微环境改变 1 957 例(66.45%),其中 HR-HPV 感染 384 例(19.62%),与阴道微环境正常者比较 HR-HPV 感染率差异有统计学意义($P<0.05$)。需氧菌性阴道炎(AV)302 例(15.43%),细菌性阴道炎(BV)578 例(29.54%),外阴阴道假丝酵母菌性阴道炎(VVC)276 例(14.10%),滴虫性阴道炎(TV)225 例(11.50%),单纯过氧化氢(H_2O_2)缺乏 246 例(12.57%),单纯 H_2O_2 和白细胞酯酶(LE)阳性 330 例(16.86%),混合性阴道炎 439 例(22.43%),AV、BV、VVC、TV、单纯 H_2O_2 缺乏、单纯 H_2O_2 和 LE 阳性、混合性阴道炎中 HR-HPV 感染分别为 78 例(25.83%)、184 例(31.86%)、83 例(30.11%)、56 例(24.92%)、62 例(25.24%)、94 例(28.48%)、215 例(48.97%),以上各类型与阴道微环境正常者 HR-HPV 感染率比较差异均有统计学意义($P<0.05$);BV、VVC 与其他类型阴道微环境改变者 HR-HPV 感染率差异有统计学意义($P<0.05$),AV、TV 与其他类型阴道微环境改变组 HR-HPV 感染率差异无统计学意义($P>0.05$);混合性阴道炎与各类 HR-HPV 感染率比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 AV、BV、VVC、TV、单纯 H_2O_2 缺乏、单纯 H_2O_2 和 LE 阳性与 HR-HPV 感染有关。

关键词:阴道微环境; 人乳头瘤病毒感染; 宫颈癌

中图法分类号:R711.31;R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)13-1960-03

Relationship between the change of vaginal microenvironment and high-risk human papillomavirus infection

ZHONG Yangqing¹, CHEN Yanqing¹, XIAO Xiang¹, GUO Fuyan², MIN Qinqin³

(1. Department of Clinical Laboratory, Tangxia Hospital, Dongguan, Guangdong 523722, China;

2. Department of Gynaecology, Tangxia Hospital, Dongguan, Guangdong 523722, China;

3. Department of Pathology, Shenzhen TCM Hospital, Shenzhen, Guangdong 518033, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the change of vaginal microenvironment and high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection. **Methods** From January 2016 to May 2017, 2 945 patients with negative cytology of cervix in Tangxia gynecology clinic of Dongguan hospital were selected, and the correlation between the change of vaginal microenvironment and HR-HPV infection was analyzed. **Results** There were 1 957 cases of vaginal micro environment change in 2 945 cases, accounting for 66.45%. Aerobic vaginitis (AV) accounted for 302 cases (15.43%), bacterial vaginosis (BV) accounted for 578 cases (29.54%), vulvovaginal candidiasis (VVC) accounted for 276 cases (14.10%), trichomonas vaginitis (TV) accounted for 225 cases (11.50%), pure hydrogen peroxide (H_2O_2) deficiency accounted for 246 cases (12.57%) simple H_2O_2 and white blood cell lipase (LE) was 330 cases (16.86%), mixed vaginitis accounted for 439 cases (22.43%), and HR-HPV infection were 78 cases (25.83%), 184 cases (31.86%), 83 cases (30.11%), 56 cases (24.92%), 62 cases (25.24%), 94 cases (28.48%), 215 cases (48.97%); each group above and the vaginal microenvironment of normal group (normal group) HR-HPV infection rate was statistically significant ($P<0.05$); BV, VVC and other types of vaginal micro environment change was statistically significant ($P<0.05$). Differences of infection rates of AV, TV and other types of vaginal micro environment change patients had no statistically significance ($P>0.05$); mixed vaginitis and HR-HPV infection rate were statistically significance ($P<0.05$). **Conclusion** AV, BV, VVC, the TV, H_2O_2 , H_2O_2 and simple lack of pure LE positive were correlated with HR-HPV infection.

Key words: vaginal microenvironment; human papilloma virus infection; cervical cancer

人乳头瘤病毒(HPV)是一种双链环状 DNA 病毒,也是乳头瘤空泡病毒,归属乳多空病毒科^[1]。根据致癌风险的大小,HPV 分为低危型和高危型两大类,高危型 HPV(HR-HPV)主要有 HPV16、18、26、31、33、35、52、56、58 等亚型。研究表明 HPV 感染与宫颈癌密切相关^[2]。宫颈癌是威胁全球女性健康的最常见的恶性肿瘤之一,有报道显示全球每年约有宫颈癌新发病例 52.8 万,与宫颈癌相关的死亡例数达 26.6 万,其中 85% 的病例发生在发展中国家,全球每年约有 1/4 左右的新发病例在我国发生^[3]。研究表明 HR-HPV 持续感染约 8~24 个月将导致宫颈上皮内瘤变(CIN),经过 8~12 年可进展为宫颈癌^[4]。HR-HPV 感染导致 CIN,发展到癌是一个漫长的过程,在这个漫长的过程中阴道微环境可能在其中扮演着重要的角色^[5]。本研究通过观察阴道微环境的变化与 HR-HPV 感染的相关性,为临床疾病的诊疗提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 5 月来东莞市塘厦医院妇科门诊就诊的宫颈细胞学检测阴性的患者 2 945 例,年龄 21~48 岁,平均(28.32±5.17)岁。

1.2 标本采集 HPV 标本:将标本刷在子宫颈和外口顺时针旋转 5 圈,收集子宫颈脱落细胞,置入保存液中。阴道微环境检验标本:用 2 根无菌棉拭子留取阴道侧壁上 1/3 分泌物,其中一支用于阴道病五联检,另一支加 0.9% 的生理盐水 1 mL 用于显微镜检查。

1.3 仪器及试剂 HPV 检测采用 Thermo 基因扩增仪,试剂使用深圳亚能公司的试剂,能检测 HR-

HPV17 种(16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82),低危型 HPV6 种(6、11、42、43、81、83);阴道病五联试剂使用北京中生金域诊断技术股份有限公司生产的爱必维试剂盒,能检测过氧化氢(H₂O₂)、唾液酸苷酶(sNa)、白细胞酯酶(LE)、葡萄糖醛酸苷酶(Gus)、凝固酶(GA)。

1.4 检测方法 HPV 检测、阴道病五联检严格按照厂家说明书的规定操作;外阴阴道假丝酵母菌性阴道炎(VVC)和滴虫性阴道炎(TV)的检测使用加了 0.9% 生理盐水的棉签,在玻璃片上涂片,使用 400 倍显微镜检测。

1.5 诊断标准 HPV 检测出高危型为 HR-HPV 感染;H₂O₂、sNa 阳性为需氧菌性阴道炎(AV),H₂O₂、LE 阳性+Gus、GA 一项或两项阳性为细菌性阴道炎(BV),H₂O₂、sNa、LE 阳性+Gus、GA 一项或两项阳性为 AV+BV 混合感染;显微镜检测观察到假丝酵母菌、滴虫诊断为相应阴道炎;H₂O₂ 阳性其余阴性为单纯 H₂O₂ 缺乏,H₂O₂ 和 LE 阳性其余阴性为单纯 H₂O₂、LE 阳性;以上任意两项阳性为混合感染。

1.6 统计学处理 所有数据使用 SPSS17.0 软件进行统计,计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 阴道微环境改变与 HR-HPV 感染 2 945 例标本中有 1 957 例阴道微环境改变,发生率为 66.45%;HR-HPV 感染 468 例,感染率为 15.89%,其中阴道微环境改变的 HR-HPV 感染率为 384 例(19.62%),阴道微环境正常者的 HR-HPV 感染率为 84 例(8.5%),阴道微环境改变者 HR-HPV 感染率与阴道微环境正常者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 各类型阴道微环境改变与 HR-HPV 感染的关系

类型	构成[n(%)]	HR-HPV 感染[n(%)]			
		阳性	阴性	χ^2	P
AV 阳性	302(15.43)	78(25.83)*	224(74.17)	10.561	0.001
AV 阴性	1 655(84.57)	286(17.28)	1 369(82.72)	2.162	0.141
BV 阳性	578(29.54)	184(31.86)*	394(68.14)	8.462	0.004
BV 阴性	1 379(70.46)	200(14.50)	1 179(85.50)	16.940	0.000
VVC 阳性	276(14.10)	83(30.11)*	193(69.89)	14.989	0.000
VVC 阴性	1 681(85.90)	301(17.91)	1 380(82.09)	4.079	0.043
TV 阳性	225(11.50)	56(24.92)*	169(75.08)	9.686	0.002
TV 阴性	1 732(88.50)	328(18.94)	1 404(81.06)	1.044	0.307
单纯 H ₂ O ₂ 缺乏	246(12.57)	62(25.24)*	184(74.76)	9.991	0.002
单纯 H ₂ O ₂ +LE 阳性	330(16.86)	94(28.48)*	236(71.52)	13.244	0.000
混合感染	439(22.43)	215(48.97)*	224(51.03)	39.989	0.000
阴道微环境正常	988(33.45)	84(8.5)	904(91.5)	6.078	0.014

注:与阴道微环境正常比较,* $P<0.05$

2.2 各类型阴道微环境改变与 HR-HPV 感染的关系 1 957 例阴道微环境改变的患者中 AV、BV、

VVC、TV、单纯 H₂O₂ 缺乏、单纯 H₂O₂ 和 LE 阳性的分别为 302 例(15.43%)、578 例(29.54%)、276 例

(14.10%), 225 例(11.50%)、246 例(12.57%)、330 例(16.86%), 其中存在混合感染的情况, AV 通常与 BV、VVC 混合, VVC、TV 通常与 BV 混合, 总混合例数为 439 例, 占 22.43%; AV、BV、VVC、TV 阳性者, 单纯 H_2O_2 缺乏者, 单纯 H_2O_2 和 LE 阳性者, 混合感染者 HR-HPV 感染率与阴道微环境正常者比较差异有统计学意义($P < 0.05$); AV、TV 阴性者 HR-HPV 感染率与其他各类型比较差异无统计学意义($P > 0.05$); BV、VVC 阴性者 HR-HPV 感染率与其他类型比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 混合感染者与 BV 者比较 HR-HPV 感染率差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

3 讨 论

阴道微环境为阴道内正常的定植菌群、宿主免疫能力、体内外环境与宫颈阴道解剖结构之间构成的动态平衡的生态系统。正常条件下, 阴道微环境中优势菌如乳杆菌等占主导地位, 乳杆菌分泌乳酸、 H_2O_2 及细菌素等, 维持阴道的酸性环境, 并杀死部分条件致病菌, 维持阴道微环境平衡状态, 当阴道微环境被打破时, 可能造成一系列下生殖道疾病^[6-8]。有研究报道阴道微环境改变如 BV、滴虫感染、假丝酵母菌、乳酸杆菌数量减少或功能降低等都会影响 HPV 的感染率^[9-10]。

本研究共纳入 2 945 例标本, 其中阴道微环境改变的有 1 957 例(66.45%), HR-HPV 感染 468 例(15.89%), 阴道微环境改变者 HR-HPV 感染率与阴道微环境正常者比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明阴道微环境改变与 HR-HPV 感染有关。李东燕等^[6]对 3 861 例标本进行分析也得出相同结果。AV、BV、VVC、TV、单纯 H_2O_2 缺乏、单纯 H_2O_2 和 LE 阳性的患者 HR-HPV 感染分别为 78 例(25.83%)、184 例(31.86%)、83 例(30.11%)、56 例(24.92%)、62 例(25.24%)、94 例(28.48%), 与阴道微环境正常者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。混合型阴道微环境改变患者 HR-HPV 感染率明显升高, 与阴道微环境正常者相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。夏玉洁等^[11]对 149 例 HR-HPV 感染、宫颈细胞学阴性患者和 165 例健康者 HPV 阴性、细胞学阴性患者的研究表明, BV、AV、VVC、pH > 4.5 及乳酸杆菌减少与 HR-HPV 感染有关。VIEIRA-BAPTISTA 等^[12]的研究表明 AV 与宫颈癌的发生有关, 是宫颈癌的独立危险因素, 但是与 HPV 感染率无关, 目前对 AV 感染与 HR-HPV 感染的报道较少且存在差异, 因此需要进一步扩大样本研究。 H_2O_2 、LE 被认为是反映阴道乳酸杆菌功能和数量的指标, 本研究表明此两项中的一项阳性或两项均阳性与 HR-HPV 感染有关, 与以往的研究有相同也有差异^[7,11]。此外本次还发现 VVC、TV 与 HR-HPV 感染有关, 亦与以往的研究有

相符也存在差异^[7,11,13]。有研究报道 TV 合并 BV HR-HPV 感染率降低, BV 合并 VVC 感染 HR-HPV 感染率升高^[11]。对于混合感染对 HR-HPV 的研究需要进一步研究。

综上所述, 阴道微环境改变与 HR-HPV 感染有关, 尤其是 BV、VVC 和混合感染者的 HR-HPV 升高较明显。临床需要重视阴道微环境改变的治疗, 以达到预防 HR-HPV 感染的目的, 进而降低宫颈癌的发生率。

参考文献

- [1] 夏巧凡, 何莲芝. 人乳头瘤病毒疫苗预防宫颈癌的应用[J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(4): 466-469.
- [2] FORAN C, BRENNAN A. Prevention and early detection of cervical cancer in the UK[J]. Br J Nurs, 2015, 24(10): 22-29.
- [3] 单玮, 张涛, 张铁军, 等. 我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(1): 89-93.
- [4] 杨惠霞, 郝增平. 人乳头瘤病毒与宫颈病变关系的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(3): 310-313.
- [5] 张晓梅, 王谨言, 王艳华, 等. 阴道微生态与高危型人乳头瘤病毒感染和宫颈病变的关系研究[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(3): 347-350.
- [6] 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.
- [7] MAYER B T, SRINIVASAN S, FIEDLER T L, et al. Rapid and profound shifts in the vaginal microbiota following antibiotic treatment for bacterial vaginosis[J]. J Infect Dis, 2015, 212(5): 793-802.
- [8] HAN C, WU W J, FAN A P, et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 291(2): 251-257.
- [9] 谈红英, 马建婷. 阴道微生态改变与宫颈人乳头瘤病毒感染的相关性研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(5): 418-422.
- [10] 唐金芝, 高琨, 李力. 宫颈微环境改变与 HPV 感染对宫颈癌的影响[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(6): 971-973.
- [11] 夏玉洁, 王辰, 王颖梅, 等. 阴道微生态异常与高危型人乳头瘤病毒感染的相关性研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(2): 131-133.
- [12] VIEIRA-BAPTISTA P, LIMA-SILVA J, PINTO C, et al. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(4): 657-664.
- [13] ABRA N, YAO L Y. Association of genital HPV in fec-tion with other pathogens infection[J]. Chin J Gener Pract, 2014, 6(6): 942-944.