

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.24.009

## 宫颈 HR-HPV 感染与阴道微生态的关系研究\*

罗燕艳, 罗小婉, 栾峰, 符丽华, 林钰叶, 齐青萍, 刘燕婷

中山市博爱医院妇科, 广东中山 528403

**摘要:**目的 研究宫颈高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染与阴道微生态的关系,为宫颈癌的预防和治疗提供依据。方法 选取2019年7月至2020年1月在该院妇科门诊就诊的128例HR-HPV感染者作为感染组,另选取同期就诊的非HR-HPV感染者206例作为对照组。比较两组的阴道清洁度、病原体检出率及阴道微生态异常检出率;分析宫颈HR-HPV感染的危险因素。结果 感染组阴道清洁度Ⅲ~Ⅳ度患者所占比例为59.4%,高于对照组的45.1%( $P < 0.05$ )。感染组细菌性阴道病相关细菌感染的检出率高于对照组,真菌与滴虫感染的检出率低于对照组,但两组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。感染组阴道菌群多样性异常的检出率为14.8%,优势菌异常的检出率为35.2%,过氧化氢酶异常的检出率为27.3%,pH值异常的检出率为51.6%,均高于对照组( $P < 0.05$ )。阴道清洁度、过氧化氢酶及pH值异常是HR-HPV感染的危险因素( $P < 0.05$ )。结论 宫颈HR-HPV感染者的阴道微生态失衡,主要表现为清洁度、菌群多样性、优势菌、过氧化氢酶及pH值异常,且清洁度、过氧化氢酶及pH值异常是HR-HPV感染的危险因素。

**关键词:**高危型人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 阴道微生态

中图法分类号:R711.32

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)24-3585-04

**Research on the relationship between cervical HR-HPV infection and vaginal microecology\***

LUO Yanyan, LUO Xiaowan, LUAN Feng, FU Lihua, LIN Yuyue, QI Qingping, LIU Yanting

Department of Gynecology, Boai Hospital of Zhongshan city, Zhongshan, Guangdong 528403

**Abstract: Objective** To study the relationship between cervical high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection and vaginal microecology, to provide evidence for the prevention and treatment of cervical cancer. **Methods** Selected 128 cases of HR-HPV infected patients who attended the gynecology clinic of the hospital from July 2019 to January 2020 as the infection group. In addition, 206 non-HR-HPV infected patients who visited the same period were selected as the control group. Compared the vagina cleanliness, pathogen detection rate and vaginal microecological abnormality detection rate between the two groups. Analyzed the risk factors of cervical HR-HPV infection. **Results** The proportion of patients with vaginal cleanliness III - IV in the infection group was 59.4%, which was higher than 45.1% in the control group ( $P < 0.05$ ). The detection rate of bacterial infection associated with bacterial vaginosis in the infection group was higher than that in the control group, and the detection rate of fungal and trichomoniasis infection was lower than that in the control group, but there was no statistically significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). In the infection group, the detection rate of abnormal vaginal flora diversity, dominant bacteria, catalase and pH value was 14.8%, 35.2%, 27.3% and 51.6% respectively, which were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Abnormal vaginal cleanliness, catalase and pH value were risk factors for HR-HPV infection ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The imbalance of vaginal microecology in patients with cervical HR-HPV infection mainly manifested as abnormal cleanliness, diversity of flora, dominant bacteria, catalase and pH value, and abnormal cleanliness, catalase and pH value are risk factors for HR-HPV infection.

**Key words:** high-risk human papillomavirus; cervical cancer; vaginal microecology

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,严重威胁女性的健康。高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染是引起宫颈癌的原因之一。控制HR-HPV感染的危险因素,就有可能阻断其持续感染,从而控制宫颈癌的发

生、发展。随着分子生物学研究的深入,人们发现阴道微生态是HR-HPV侵入宫颈的第一道防线,其失衡可能是导致HR-HPV持续感染并引起宫颈病变的危险因素之一。阴道微生态失衡会引起阴道上皮细

\* 基金项目:广东省中山市社会公益科技研究项目(2019B1023)。

作者简介:罗燕艳,女,副主任医师,主要从事妇科疾病的临床研究。

胞的损伤和脱落,从而使 HR-HPV 进入宫颈转化区的基底上皮细胞,造成持续感染,导致宫颈病变的发生<sup>[1]</sup>。因此,对宫颈 HR-HPV 感染者进行阴道微生态研究具有重要的临床意义。本研究对宫颈 HR-HPV 感染者的阴道微生态进行分析,并进一步探讨宫颈 HR-HPV 感染的危险因素,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 7 月至 2020 年 1 月在本院妇科门诊就诊的 128 例 HR-HPV 感染者作为感染组,另选取同期就诊的非 HR-HPV 感染者 206 例作为对照组。感染组年龄 20~66 岁,平均(42.2±9.2)岁;对照组年龄 20~65 岁,平均(35.7±8.0)岁。两组平均年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 阴道微生态检测** 两组均进行阴道微生态检测,具体方法如下:用 2 根无菌棉拭子留取阴道侧壁上 1/3 分泌物送检,采用江苏硕世生物科技有限公司生产的阴道炎联合检测试剂盒进行检测,操作及判定标准参照试剂盒说明书。其中 1 根无菌棉拭子采用湿片镜检法,检测阴道清洁度及是否存在病原体;另 1 根无菌棉拭子采用干化学酶法检测过氧化氢酶、唾液酸苷酶、白细胞酯酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、乙酰氨基葡萄糖苷酶及 pH 值。根据《阴道微生态评价的临床应用专家共识》<sup>[2]</sup>,阴道清洁度 I~II 度为正常,III~IV 度为异常;菌群密集度 II~III 级为正常,I、IV 级或无异常;菌群多样性 II~III 级为正常,I、IV 级或无异常;优势菌为乳酸杆菌时为正常,为其他菌群则为异常;阴道 pH 值 3.8~4.5 为正常, $>4.5$  为异常;过氧化氢酶阴性为正常,阳性为异常;唾液酸苷酶阴性为正常,阳性为异常;白细胞酯酶阴性为正常,阳性为异常; $\beta$ -葡萄糖醛酸酶阴性为正常,阳性为异常;乙酰氨基葡萄糖苷酶阴性为正常,阳性为异常。

**1.2.2 宫颈 HR-HPV 检测** 两组均进行宫颈 HR-HPV 检测,具体方法如下:采用 HR-HPV 专用采集刷于宫颈口按同一时针方向旋转 3~5 圈,然后放入装有固定液的专用保存管中密封送检,采用杭州德同生物技术有限公司生产的检测试剂盒进行检测,操作及判定标准参照试剂盒说明书。标本的相对光单位(RLU)/标准阳性对照的 RLU $\geq 1.0$  时即可诊断为 HR-HPV 阳性。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用二分类 Logistic 回归进行危险因素分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组阴道清洁度及病原体检出率比较** 感染组阴道清洁度 III~IV 度患者所占比例为 59.4%

(76/128),高于对照组的 45.1%(93/206),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。感染组细菌性阴道病(BV)相关细菌感染的检出率高于对照组,真菌与滴虫感染的检出率低于对照组,但两组间比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组阴道清洁度与病原体检出率比较[n(%)]

组别	n	清洁度		病原体		
		I~II度	III~IV度	真菌	BV 相关细菌	滴虫
感染组	128	52(40.6)	76(59.4)	11(8.6)	16(12.5)	0(0.0)
对照组	206	113(54.9)	93(45.1)	29(14.1)	19(9.2)	1(0.5)
$\chi^2$		6.395		2.252	0.904	0.623
P		0.013		0.091	0.220	0.617

**2.2 两组阴道微生态异常检出率比较** 感染组阴道菌群多样性异常的检出率为 14.8%,优势菌异常的检出率为 35.2%,过氧化氢酶异常的检出率为 27.3%,pH 值异常的检出率为 51.6%,均高于对照组( $P<0.05$ )。两组菌群密集度、唾液酸苷酶、白细胞酯酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、乙酰氨基葡萄糖苷酶异常的检出率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 阴道微生态异常检出率在两组间比较[n(%)]

指标	感染组	对照组	$\chi^2$	P
菌群密集度				
II~III级	116(90.6)	194(94.2)	1.492	0.276
I、IV级或无	12(9.4)	12(5.8)		
菌群多样性				
II~III级	109(85.2)	192(93.2)	5.742	0.023
I、IV级或无	19(14.8)	14(6.8)		
优势菌				
乳酸杆菌	83(64.8)	164(79.6)	8.938	0.003
其他	45(35.2)	42(20.4)		
酶				
过氧化氢酶阳性	35(27.3)	14(6.8)	26.626	$<0.001$
唾液酸苷酶阳性	15(11.7)	22(10.7)	0.087	0.450
白细胞酯酶阳性	22(17.2)	39(18.9)	0.161	0.402
乙酰氨基葡萄糖苷酶阳性	13(10.2)	26(12.6)	0.465	0.309
$\beta$ -葡萄糖醛酸酶阳性	1(0.8)	0(0.0)	1.614	0.383
pH 值				
3.8~4.5	62(48.4)	150(72.8)	20.236	$<0.001$
$>4.5$	66(51.6)	56(27.2)		

**2.3 宫颈 HR-HPV 感染的危险因素分析** 以宫颈 HR-HPV 感染作为因变量,阴道清洁度,真菌、BV 相关细菌、滴虫感染,菌群密集度、菌群多样性、优势菌、过氧化氢酶、唾液酸苷酶、白细胞酯酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、乙酰氨基葡萄糖苷酶、pH 值作为自变量,进行二分类 Logistic 回归分析,结果显示,阴道清洁度、过氧

化氢酶及 pH 值异常是 HR-HPV 感染的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 宫颈 HR-HPV 感染的危险因素

影响因素	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
清洁度	0.546	0.242	5.067	0.024	1.726	1.073~2.775
过氧化氢酶	1.446	0.350	17.033	<0.001	4.247	2.137~8.439
pH 值	0.859	0.248	12.036	0.001	2.361	1.453~3.836

### 3 讨 论

女性的阴道微环境是一个复杂的微生态系统。健康育龄期女性的阴道是一个以产过氧化氢的乳酸杆菌为优势菌,同时有数种微生物共生,而无真菌、滴虫等相关致病菌存在, pH 值在 3.8~4.5 的微环境<sup>[3]</sup>。随着分子生物学研究的深入,越来越多的研究表明,阴道微生态的失衡在 HR-HPV 持续感染及宫颈病变的发生、发展过程中起到重要作用<sup>[4-5]</sup>。但对于引起 HR-HPV 持续感染的微生态相关指标的研究结论不一,危险因素分析结果也存在差异。

**3.1 阴道清洁度与宫颈 HR-HPV 感染的关系** 阴道清洁度是通过显微镜对阴道分泌物进行湿片和染色涂片检查,观察阴道杆菌、杂菌、白细胞及上皮细胞的数量,进而对阴道微生态环境进行判断。阴道清洁度分为 I~IV 度,健康女性阴道清洁度为 I~II 度,当清洁度为 III~IV 度时,常常伴随病原微生物的感染,提示阴道炎症的存在<sup>[6]</sup>。张蔚苓等<sup>[7]</sup>通过对 60 例 HR-HPV 感染者及 60 例 HR-HPV 阴性者阴道微生态的分析发现,阴道清洁度异常是 HR-HPV 感染的危险因素 ( $OR = 8.389, 95\%CI: 2.036 \sim 34.561, P = 0.003$ )。王美藏等<sup>[8]</sup>研究发现,阴道清洁度与人乳头瘤病毒 (HPV) 感染呈正相关 ( $r = 0.493, P < 0.05$ ),提高阴道清洁度将有利于降低 HPV 的感染率,从而降低宫颈病变的发生率。本研究中,感染组阴道清洁度异常 (III~IV 度) 的发生率为 59.4%,高于对照组的 45.1%;二分类 Logistic 回归分析显示,阴道清洁度异常是 HR-HPV 感染的危险因素之一,与上述研究结论一致。因此,对于宫颈 HR-HPV 感染者,在进行阴道微生态分析时,需要关注阴道清洁度这一指标。

**3.2 阴道病原体感染与宫颈 HR-HPV 感染的关系** 不同的研究中,阴道病原体感染与宫颈 HR-HPV 感染的关系结论不一致。张雪芳等<sup>[9]</sup>对 20 项病例对照研究的结果进行 Meta 分析发现,中国女性宫颈 HR-HPV 感染与 BV、外阴及阴道假丝酵母菌病有关,但与阴道毛滴虫病的关系还有待研究。CASTRO-SOBRINHO 等<sup>[10]</sup>研究发现,BV 和炎症反应与 HPV 阳性宫颈肿瘤患者的病情严重程度相关 ( $P < 0.05$ )。颜文杰<sup>[11]</sup>研究发现,HPV 感染与外阴及阴道假丝酵母菌病明显相关 ( $P < 0.05$ ),但与 BV、阴道毛

滴虫病无明显相关性 ( $P > 0.05$ )。本研究中,感染组 BV 相关细菌感染的检出率高于对照组,真菌与滴虫感染的检出率低于对照组,但两组间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。二分类 Logistic 回归分析也未发现 BV 相关细菌、真菌与滴虫感染是 HR-HPV 感染的危险因素。本研究结果与上述研究结果存在不一致的地方,可能与病例的选择及实验室差异有关。因此,关于阴道病原体感染是否为宫颈 HR-HPV 感染的危险因素这一点,值得进一步研究。

**3.3 阴道菌群密集度、多样性与宫颈 HR-HPV 感染的关系** 阴道微生态的核心是阴道微生态菌群,健康女性的阴道微生态是由一种或几种乳酸杆菌作为优势菌群的微生态平衡系统<sup>[12]</sup>。此外,健康女性的阴道微生态中菌群多样性、密集度及比例等维持着一种动态平衡,HPV 检测也通常是阴性的<sup>[13]</sup>。GAO 等<sup>[14]</sup>通过对 HPV 阴性与阳性受试者阴道菌群的多样性和组成进行分析发现,HPV 阳性受试者的阴道菌群具有显著的生物多样性 ( $P < 0.001$ )。邱兴堤等<sup>[12]</sup>研究表明,上海地区 HR-HPV 感染女性具有阴道菌群多样性和密集度异常发生率高的特点。张攀<sup>[15]</sup>研究发现,HPV 感染组阴道菌群多样性 II~III 级、密集度 II~III 级人数所占比例低于健康对照组。本研究中,感染组阴道菌群多样性异常的检出率 (14.8%) 高于对照组 (6.8%),与上述学者的研究结果类似,提示阴道菌群多样性异常可能与宫颈 HR-HPV 感染存在一定的关系,需要引起临床的关注。

**3.4 阴道乳酸杆菌及 pH 值与宫颈 HR-HPV 感染的关系** 阴道乳酸杆菌一直被认为是阴道正常菌群中最重要的成员,其在降低阴道 pH 值、维持阴道清洁度及微生态平衡、抵抗生殖道感染中起着关键作用,是女性生殖道的微生物防线。陈国斌等<sup>[5]</sup>研究发现,HPV 阴性对照组阴道乳酸杆菌数量明显多于宫颈癌前病变组和宫颈 HPV 阳性组 ( $P < 0.05$ )。李盛勇等<sup>[16]</sup>通过 Logistic 回归分析发现,乳酸杆菌缺乏是 HPV 感染的危险因素之一。本研究结果表明,感染组优势菌、过氧化氢酶及 pH 值异常的检出率均高于对照组 ( $P < 0.05$ );二分类 Logistic 回归分析结果显示,过氧化氢酶、pH 值异常是 HR-HPV 感染的危险因素,提示对于宫颈 HR-HPV 感染者,需要关注阴道乳酸杆菌、过氧化氢酶及 pH 值异常引起的阴道微生态失调,并及时给予纠正。

综上所述,宫颈 HR-HPV 感染者的阴道微生态失衡,主要表现在清洁度、菌群多样性、优势菌、过氧化氢酶及 pH 值异常这几个方面,且清洁度、过氧化氢酶及 pH 值异常是 HR-HPV 感染的危险因素,需要引起高度重视。这也提醒临床工作者可以考虑通过积极重建阴道微生态平衡来预防和控制 HR-HPV 感染,以早期预防宫颈癌的发生、发展。

- by droplet digital PCR[J]. *J Mol Diagn*, 2014, 16(2):174-179.
- [4] GHOLAMI M, MEHRDAD R, KAZEM B, et al. Preparation and evaluation of ribonuclease-resistant viral HIV RNA standards based on armored RNA technology[J]. *Iran Biomed J*, 2018, 22(6):394-400.
- [5] ZHANG D, LIN G, YI L, et al. External quality assessment for rubella virus RNA detection using armored RNA in China[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(2):399-405.
- [6] WEI B J, WEI Y X, ZHANG K, et al. Development of an antisense RNA delivery system using conjugates of the MS2 bacteriophage capsids and HIV-1 TAT cell penetrating peptide[J]. *Biomed Pharmacother*, 2009, 63(4):313-318.
- [7] PEABODY D S. Translational repression by bacteriophage MS2 coat protein expressed from a plasmid; a system for genetic analysis of a protein-RNA interaction[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(10):5684-5689.
- [8] 龚敏卿, 杨春亭, 许洪林. 病毒样颗粒技术在人用疫苗中的应用[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2010, 24(10):971-976.
- [9] SUN Y, JIA T, SUN Y, et al. External quality assessment for avian influenza A (H7N9) virus detection using armored RNA[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(12):4055-4059.
- [10] DONG Z, YU S, JIA T, et al. External quality assessment for the detection of measles virus by reverse transcription-PCR using armored RNA[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0134681.
- [11] ZHAN S, LI J, XU R, et al. Armored long RNA controls or standards for branched DNA assay for detection of human immunodeficiency virus type 1[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(8):2571-2576.
- [12] ZHAO L H, LI R Y, LIU A H, et al. A novel duplex real time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction for rubella virus with armored RNA as a non-competitive internal positive control[J]. *J Virol Methods*, 2015, 219:84-89.
- [13] MAIER J, LANGE T, CROSS M, et al. Optimized digital droplet PCR for BCR-ABL[J]. *J Mol Diagn*, 2019, 21(1):27-37.
- [14] 陈蕾, 焦志军, 林纲, 等. 慢性粒细胞白血病患者骨髓 bcr/ablP210 和 bcr/ablP190 转录本水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2012, 52(11):47-49.
- [15] YUSOFF Y M, SEMAN Z A, OTHMAN N, et al. Prevalence of BCR-ABL T315I mutation in Malaysian patients with imatinib-resistant chronic myeloid leukemia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(12):3317-3320.
- [16] SANDT C, FERAUD O, MARIE-LAURE B, et al. Direct and rapid identification of T315I-mutated BCR-ABL expressing leukemic cells using infrared microspectroscopy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3):1861-1867.

(收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-09-18)

(上接第 3587 页)

## 参考文献

- [1] 肖冰冰, 刘朝晖. 阴道微生态评价在阴道炎中的应用[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(6):483-485.
- [2] 安瑞芳, 张岱, 刘朝晖, 等. 阴道微生态评价的临床应用专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(10):721-723.
- [3] 陶址, 廖秦平. 阴道微生态的研究进展及临床意义[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(10):721-723.
- [4] 赵婧, 赵雪楠, 任雪慧, 等. 阴道微环境失衡与 HR-HPV 感染及宫颈病变相关性研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(16):85-86.
- [5] 陈国斌, 王颖, 刘植华. 阴道乳酸杆菌与宫颈 HPV 感染及子宫颈癌前病变的相关性研究[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(12):3-4.
- [6] 林琳, 高碧燕, 杞朝梅. 阴道微生态环境的临床研究进展[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2017, 8(6):71-75.
- [7] 张蔚苓, 赵珊琼. 高危型人乳头瘤病毒感染与阴道微生态的关系[J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(1):59-62.
- [8] 王美藏, 高建宏, 杨雅琴. 乳酸杆菌半定量、阴道清洁度及阴道炎症与 HPV 感染的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(22):4734-4736.
- [9] 张雪芳, 何鑫, 黄文阳, 等. 中国女性宫颈高危型 HPV 感染与阴道微生态关系的 Meta 分析[J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(6):841-848.
- [10] CASTRO-SOBRINHO D J, RABELO-SANTOS R S, FUGUEIREDO-ALVES F R, et al. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women[J]. *Diagn Cytopathol*, 2017, 45(5):474-476.
- [11] 颜杰文. 人乳头状瘤病毒与妇科常见病原微生物感染关系研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(5):696-697.
- [12] 邱兴堤, 吴安玥, 李栋, 等. 阴道微生物多样性与高危型 HPV 感染的相关性研究[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(6):421-425.
- [13] 麦迪娜·萨迪克, 韩莉莉. 阴道微生态变化与宫颈病变的相关性研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(6):118-119.
- [14] GAO W, WENG J, GAO Y, et al. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection; a cross-sectional study[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13(1):271-276.
- [15] 张攀. 人乳头瘤病毒感染对宫颈炎患者阴道微生态的影响[J]. *包头医学院学报*, 2019, 35(2):65-66.
- [16] 李盛勇, 牛犇, 张帝开. 阴道微生态改变与 HPV 感染的相关性[J]. *海南医学*, 2019, 30(9):1147-1150.

(收稿日期:2020-04-02 修回日期:2020-09-29)