

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.02.013

## 人乳头瘤病毒感染情况、阴道微环境指标与宫颈病变的相关性分析\*

张林光,刘亚丽,董 涛

秦皇岛市第一医院体检中心,河北秦皇岛 066000

**摘要:**目的 探讨人乳头瘤病毒(HPV)感染情况、阴道微环境指标与宫颈病变的相关性。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 4 月该院收治的 307 例宫颈病变患者作为研究对象,按照其液基细胞学检查(TCT)和病理检查结果分为低级别上皮内瘤变(LSIL)组(169 例)、高级别上皮内瘤变(HSIL)组(97 例)和宫颈癌组(SCC)(41 例);另选取同期该院 200 例 TCT 结果正常无宫颈病变的健康体检者作为对照组。对所有研究对象进行 HPV 和阴道微环境检测。采用 Spearman 相关对宫颈病变严重程度与年龄的相关性进行分析。结果 宫颈病变严重程度与年龄呈正相关( $r=0.306, P<0.05$ )。HPV 感染率较高的型别依次为 16、52、58、53 型。LSIL 组、HSIL 组和 SCC 组 HPV 多重感染率均高于对照组,HSIL 组和 SCC 组均高于 LSIL 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );SCC 组 HPV 多重感染率与 HSIL 组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。酸碱度(pH)、过氧化氢( $H_2O_2$ )、白细胞酯酶(LE)异常比例均为 SCC 组>HSIL 组>LSIL 组>对照组,且 SCC 组、HSIL 组和 LSIL 组与对照组比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。阴道清洁度异常比例为 SCC 组>HSIL 组>LSIL 组>对照组,LSIL 组阴道清洁度异常比例与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),HSIL 组和 SCC 组阴道清洁度异常比例与对照组比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,阴道 pH>4.5、LE 阳性、清洁度为 III°~IV°增加了宫颈病变发生的风险, $H_2O_2$  阳性对宫颈病变的发生有抑制作用。结论 HPV 感染、阴道微环境指标异常改变与宫颈病变的发生和发展存在一定的相关性,可为临床预防和治疗宫颈病变提供参考依据。

**关键词:**人乳头瘤病毒; 阴道微环境; 宫颈病变; 感染情况; 低级别上皮内瘤变; 高级别上皮内瘤变; 宫颈癌

中图法分类号:R711.74

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)02-0199-04

**Correlation analysis of human papillomavirus infection, vaginal microenvironment index and cervical lesions\***

ZHANG Linguang, LIU Yali, DONG Tao

Department of Physical Examination Center, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao, Hebei 066000, China

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between human papillomavirus (HPV) infection, vaginal micro-environmental indicators and cervical lesions. **Methods** A total of 307 patients with cervical lesions admitted to the hospital from January 2022 to April 2023 were selected as the research objects. According to the results of liquid-based cytology (TCT) and pathological examination, they were divided into low grade intraepithelial neoplasia (LSIL) group (169 cases), high grade intraepithelial neoplasia (HSIL) group (97 cases) and cervical cancer (SCC) group (41 cases). In addition, 200 healthy subjects with normal TCT results and no cervical lesions were selected as the control group. All subjects were tested for HPV and vaginal micro-environment. Spearman correlation was used to analyze the correlation between age and the severity of cervical cancer. **Results** The severity of cervical lesions was positively correlated with age ( $r=0.306, P<0.05$ ). HPV infection rates were higher in 16, 52, 58 and 53 types. The multiple infection rates of HPV in LSIL, HSIL and SCC groups were higher than those in the control group, and those in HSIL and SCC groups were higher than those in LSIL group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in HPV multiple infection rate between SCC group and HSIL group ( $P>0.05$ ). The proportion of Ph value (pH), hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) and leukocyte esterase (LE) were SCC group> HSIL group> LSIL group> control group, and the 3 groups compared with control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The proportion of abnormal vaginal cleanliness was SCC group> HSIL group> LSIL group> control group. There was no significant difference in the proportion of abnormal vaginal cleanliness

\* 基金项目:河北省秦皇岛市科学技术研究与发展计划(202301A232)。

作者简介:张林光,女,主管技师,主要从事病毒与肿瘤方面的研究。

between the LSIL group and the control group ( $P > 0.05$ ). The proportion of abnormal vaginal cleanliness in the HSIL group, SCC group and the control group were significantly different ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that vaginal pH  $> 4.5$ , LE positive, III° - IV° cleanliness increased the risk of cervical lesions, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> positive had inhibitory effect on the occurrence of cervical lesions. **Conclusion** HPV infection and abnormal changes of vaginal micro-environmental indicators are related to the occurrence and development of cervical diseases, which can provide reference for clinical prevention and treatment in cervical lesions.

**Key words:** human papillomavirus; the vaginal environment; cervical lesions; infection status; low grade intraepithelial neoplasia; high grade intraepithelial neoplasia; cervical cancer

在过去的 30 年,由于国家宫颈癌筛查计划的引入,高资源国家宫颈癌发病率一直在不断下降。相比之下,在资源匮乏的国家,由于缺乏完善的筛查计划,以及早期筛查覆盖率较低,宫颈癌仍然是一个严重的健康问题。目前,我国宫颈癌的防治工作面临严峻挑战,筛查覆盖率也处于较低水平<sup>[1]</sup>。宫颈癌的主要原因被认为是人乳头瘤病毒(HPV)持续感染,在已经鉴定出的 200 多种 HPV 基因型中只有一小部分致癌或可能致癌,包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 型。根据 HPV 的感染型别和数目,可将其分为单一感染和多重感染。不同人感染 HPV 后的反应情况不同,大多数感染是短暂的,可以在免疫系统的攻击下自行消散,而少数患者会出现 HPV 持续性感染状态,且随着宫颈病变严重程度增加 HPV 转阴的概率越低<sup>[2]</sup>。阴道是与外界相通的开放性通道,正常情况下乳酸杆菌作为优势菌寄居其中,阴道微环境失调会使优势菌群大量减少,导致宫颈生理及病理变化,因而,阴道微环境与宫颈病变的发生和发展可能存在密切关系<sup>[3-5]</sup>。本研究从 HPV 感染情况和阴道微环境改变 2 个方面对宫颈病变进行研究,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 4 月本院收治的 307 例宫颈病变患者作为研究对象,按照其病理检查和液基细胞学检查(TCT)结果分为低级别上皮内瘤变(LSIL)组 169 例、高级别上皮内瘤变(HSIL)组 97 例和宫颈癌组(SCC)41 例;另选取同期本院 200 例 TCT 结果正常无宫颈病变的健康体检者作为对照组。纳入标准:(1)年龄 20~70 岁,均有性生活史且处于非孕期;(2)24 h 内无性交、盆浴和阴道放药史;(3)无其他恶性肿瘤;(4)具备完整的病历资料且可供查阅。排除标准:(1)伴有严重肝、肾功能障碍;(2)合并其他妇科疾病;(3)孕期或哺乳期女性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2023KZ054)。

## 1.2 方法

**1.2.1 阴道微环境检测** 检测方法:(1)采集标本,暴露宫颈,采用聚维酮碘消毒外阴,以干棉签从阴道上 1/3 侧壁刮取分泌物,置于试管内;(2)将试剂盒(青岛华晶生物技术有限公司)于 2~8 °C 环境取出,待恢复至室温后将反应板置于卡片盒中;(3)取样品

管,加稀释液 6~8 滴(约 300 μL),充分涮洗后轻轻捏压试管壁,进而将棉签拭子吸附的液体尽量挤出,弃棉签,得样品液,将其按顺序放置标本盘中,按仪器操作规则上机检测。检测指标:(1)干化学检测,包括酸碱度(pH,范围为 3.8~5.0,颜色由橘黄色、绿色至蓝色逐渐加深)、过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,阴性为红色或紫红色,阳性为无色或近无色,弱阳性为淡粉色)、白细胞酯酶(LE,阴性为无色,阳性为蓝色或深蓝色,弱阳性为浅蓝色);(2)有形成分检测,包括乳酸杆菌样菌、上皮细胞、白细胞、杂菌。评判标准:pH  $\leq 4.5$  为正常, $> 4.5$  为异常;H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阳性为正常,阴性为异常;LE 阴性或弱阳性为正常,阳性为异常;阴道清洁度 I°~II°为正常,III°~IV°为异常(I°:乳酸杆菌样菌++++,上皮细胞++++,白细胞 0~5/HP,杂菌阴性;II°:乳酸杆菌样菌++,上皮细胞++,白细胞 5~15/HP,杂菌阴性;III°:乳酸杆菌样菌阴性,上皮细胞阴性,白细胞 15~30/HP,杂菌++;IV°:乳酸杆菌样菌阴性,上皮细胞阴性,白细胞  $> 30$ /HP,杂菌++++)。评判标准参考《全国临床检验操作规程》第 4 版中的相关标准。

**1.2.2 HPV 分型检测** (1)采集标本,充分暴露宫颈,将标本刷在子宫颈和外口顺时针旋转 15~20 周,取材后置入细胞保存液瓶中,送检进行宫颈 HPV 检测;(2)采用 PCR 体外扩增和 DNA 反向点杂交相结合的基因检测技术,依据杂交信号判断是否有 HPV 基因存在。试剂盒购自艾康生物技术(杭州)有限公司,能够检测 25 种 HPV 基因型,包括 15 种高危型:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、69、73 型;3 种疑似高危型:HPV26、53、66 型;7 种低危型:6、11、40、43、44、81、83 型。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。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 Spearman 相关分析宫颈病变严重程度与年龄的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析发生宫颈病变的影响因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组年龄分布情况比较** 各组年龄分布情况比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),对照组  $> 30 \sim 40$  岁年龄段分布最高(40.00%),LSIL 组  $> 30 \sim 40$  年龄段患病率最高(34.91%),HSIL 组  $> 40 \sim 50$  岁年龄

段患病率最高(31.96%),SCC 组 >40~50 岁年龄段患病率最高(34.15%)。见表 1。

**2.2 宫颈病变严重程度与年龄的相关性** Spearman 相关分析结果显示,宫颈病变严重程度与年龄呈正相关( $r=0.306, P<0.05$ )。

**2.3 HPV 感染情况比较** 在所研究样本中,HPV 感染型别分布以高危型为主,其中前 4 位分别是 HPV16、52、58、53 型。HPV 多重感染包括高危型与高危型混合感染、高危型与低危型混合感染和低危型与低危型混合感染,其中以高危型混合其他型别感染为主。HSIL 组 HPV 多重感染率为 37.11%(36/97),SCC 组为 34.15%(14/41),LSIL 组为 24.85%(42/169),对照组为 10.50%(21/200),各组 HPV 多重感染率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=8.542, P=0.036$ )。LSIL 组、HSIL 组和 SCC 组 HPV 多重感染率均高于对照组,HSIL 组和 SCC 组均高于 LSIL 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );SCC 组 HPV 多重感染率与 HSIL 组比较,差异无统计学意义( $P>$

0.05)。

**2.4 各组阴道微环境指标异常分布情况比较** 阴道 pH、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、LE 异常比例均为 SCC 组 > HSIL 组 > LSIL 组 > 对照组,且 SCC 组、LSIL 组和 HSIL 组与对照组比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。阴道清洁度异常比例为 SCC 组 > HSIL 组 > LSIL 组 > 对照组,LSIL 组阴道清洁度异常比例与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );HSIL 和 SCC 组阴道清洁度异常比例与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.5 发生宫颈病变的多因素 Logistic 回归分析** 以是否发生宫颈病变(未发生=0,发生=1)作为因变量,以 pH( $\leq 4.5=0, >4.5=1$ )、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(阴性=0,阳性=1)、LE(阴性或弱阳性=0,阳性=1)、阴道清洁度(I°~II°=0,III°~IV°=1)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,pH>4.5、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阴性、LE 阳性、阴道清洁度为 III°~IV°为发生宫颈病变的危险因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 1 各组年龄分布情况比较[n(%)]

组别	n	20~30 岁	>30~40 岁	>40~50 岁	>50~60 岁	>60 岁	$\chi^2$	P
对照组	200	49(24.50)	80(40.00)	40(20.00)	25(12.50)	6(3.00)	76.550	<0.001
LSIL 组	169	28(16.57)	59(34.91)	54(31.95)	25(14.79)	3(1.78)	62.213	<0.001
HSIL 组	97	5(5.15)	26(26.80)	31(31.96)	20(20.62)	15(15.46)	20.887	<0.001
SCC 组	41	1(2.44)	9(21.95)	14(34.15)	12(29.27)	5(12.20)	13.512	0.009

表 2 各组阴道微环境指标异常分布情况比较[n(%)]

组别	n	pH		H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>		LE		阴道清洁度	
		$\leq 4.5$	>4.5	阳性	阴性	阴性或弱阳性	阳性	I°~II°	III°~IV°
对照组	200	111(55.50)	89(44.50)	79(39.50)	121(60.50)	92(46.00)	108(54.00)	102(51.00)	98(49.00)
LSIL 组	169	32(18.93)	137(81.07)*	41(24.26)	128(75.74)*	32(18.93)	137(81.07)*	82(48.52)	87(51.48)
HSIL 组	97	15(15.46)	82(84.54)*	17(17.53)	80(82.47)*	15(15.46)	82(84.54)*	35(36.08)	62(63.92)*
SCC 组	41	0(0.00)	41(100.00)*	1(2.44)	40(97.56)*	6(14.63)	35(85.37)*	7(17.07)	34(82.93)*
$\chi^2$		1 190.014		1 185.187		1 185.780		1 182.223	
P		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001	

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

表 3 发生宫颈病变的多因素 Logistic 回归分析

指标	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR
pH	1.034	1.442	0.514	0.027	2.812
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-0.375	0.677	0.307	0.035	0.687
LE	0.482	0.855	0.913	0.021	1.619
阴道清洁度	0.312	0.732	0.182	0.037	1.366
常量	-4.173	6.876	0.368	0.025	0.015

### 3 讨论

近年来,我国采取了各项措施积极推进宫颈癌的筛查和预防,但并未使其发病率和病死率降到预期,且年龄分布也更趋于年轻化<sup>[6]</sup>,所以,对影响其发生

和发展因素的研究显得尤为重要。本研究以 307 例宫颈病变患者作为研究对象,从年龄、HPV 感染情况、阴道微环境改变 3 个方面进行分析,研究结果显示,不同级别宫颈病变分布在不同年龄段,且通过 Spearman 相关分析可以看出,随着年龄增长宫颈病变严重程度有增加趋势。MARK 等<sup>[7]</sup>研究结果表明,宫颈恶性病变患者年龄高峰期一般被认为是 35~55 岁。在 DUAN 等<sup>[8]</sup>的研究中,被确诊为 HPV 相关的宫颈癌女性,有 51.1%处于 40~54 岁,与本研究结果基本一致。

HPV 感染在宫颈肿瘤及其前驱病变的病因学中起核心作用。本研究结果显示,HPV 感染型别分布以高危型为主,尤其以 16、52、58、53 型多见。国际癌

症研究协会的研究结果显示,世界范围内最常见的 HPV 感染亚型为 16、18 型<sup>[9]</sup>,而我国以 16、18、52、58、39 型常见<sup>[10]</sup>,其中长江以北地区的宫颈病变患者以 HPV16、58、52 型感染较常见<sup>[11]</sup>,与本研究结果一致。有学者认为,HPV 多重感染与宫颈病变进展有关<sup>[12-15]</sup>,但也有学者指出二者相关性不明显<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,HSIL 组和 SCC 组 HPV 多重感染率均高于 LSIL 组和对照组,但这 HSIL 组和 SCC 组之间差异不明显,可能需要扩大样本量进一步分析。

本研究结果显示,LSIL 组、HSIL 组和 SCC 组阴道 pH、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、LE 及清洁度异常比例均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),与安娜等<sup>[17]</sup>研究结果一致。多因素 Logistic 回归分析结果显示,pH > 4.5、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阴性、LE 阳性、阴道清洁度为 III ~ IV 为发生宫颈病变的危险因素( $P < 0.05$ )。正常情况下阴道微环境呈酸性,pH 为 3.8~4.4,pH 升高会促进杂菌繁殖,随着阴道自净能力变差,阴道清洁度变差,提升了 HPV 的易感性;同样,在正常情况下乳酸杆菌与杂菌竞争营养与黏附作用,当阴道微生物群发生紊乱时也会使酸性环境发生改变,pH 升高。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 情况与朱若曦等<sup>[18]</sup>研究结果一致,原因可能为乳酸杆菌为阴道内环境的优势菌群,可分泌 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等抑制杂菌生长,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水平正常往往提示阴道内乳酸杆菌数量和活力处于正常状态,相反则可能提示菌群失调<sup>[19]</sup>,通过检测阴道微环境中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 可以反映乳酸杆菌的数量和功能。有研究表明,HPV 感染者 LE 阳性率高于 HPV 阴性者<sup>[20]</sup>。LE 为白细胞的细胞内酶,正常机体 LE 呈阴性,当有炎症性改变时在吞噬病原微生物过程中导致白细胞发生破坏从而释放 LE。因此,阴道微环境改变不仅能增加 HPV 感染的风险,而且在感染后发展为宫颈癌的过程中起到推波助澜的作用。

本研究将宫颈病变按病变严重程度分为 LSIL、HSIL、SCC 3 个组,以无宫颈病变的健康人群作为对照组,更细致、全面地分析了宫颈病变中 HPV 感染情况差异与阴道微环境的改变,期待为疾病的预防和临床治疗提供依据。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] 宋建东,宋静慧,于祥祥,等. 影响宫颈病变患者 HPV 转归的多因素分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(8):892-897.
- [3] 李姝庆,张阳阳,伊艳茹,等. 阴道微生态菌群与宫颈疾病相关性的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2020,47(2):223-226.
- [4] 李倩,温旺荣. 阴道微生态与宫颈疾病发生发展的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志,2019,31(2):125-127.
- [5] 岳欣,田文君,邵明秀,等. 外阴阴道假丝酵母菌病患者阴道微生态的实验室检查[J]. 检验医学与临床,2019,16

- (9):1156-1159.
- [6] ZHU B,LIU Y,ZUO T,et al. The prevalence,trends,and geographical distribution of human papillomavirusinfection in China;the pooled analysis of 1.7 million women [J]. Cancer Med,2019,8(11):5373-5385.
- [7] MARK S,PHILIP E C,JOSE J,et al. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. Lancet,2007,370(9590):890-907.
- [8] DUAN R,QIAO Y,CLIFFORD G,et al. Cancer burden attributable to human papillomavirus infection by sex,cancer site,age,and geographHical area in China[J]. Cancer Med,2020,9(1):374-384.
- [9] SYRJÄNEN S,PURANEN M. Human papillomavirus infections in children:the potential role of maternal transmission[J]. Crit Rev Oral Biol Med,2000,11(2):259-274.
- [10] SYRJNEN S. HPV infections in children[J]. Papillomavirus Rep,2003,14(3):93-110.
- [11] PARKIN D M,BRAY F. Chapter 2:the burden of HPV-related cancers[J]. Vaccine,2006,24(Suppl 3):S11-S25.
- [12] HOMAIRA N,BRIGGS N,OEI J L,et al. Impact of influenza on hospitalization rates in children with a range of chronic lung diseases[J]. Influenza Other Respir Viruses,2019,13(3):233-239.
- [13] GHIMIRE L V,MOON-GRADY A J. Among pediatric patients hospitalized for influenza infection,pre-existing cardiomyopathy confers significantly higher morbidity and mortality[J]. Am J Cardiol,2020,137:138-139.
- [14] TRAMUTO F,RESTIVO V,COSTANTINO C,et al. Surveillance data for eight consecutive influenza seasons in sicily,italy[J]. Am J Trop Med Hyg,2019,101(6):1232-1239.
- [15] YOKOMICHI H,MOCHIZUKI M,LEE J J,et al. Incidence of hospitalisation for severe complications of influenza virus infection in Japanese patients between 2012 and 2016:a cross-sectional study using routinely collected administrative data [J]. BMJ Open,2019,179(1):e024687.
- [16] TAGAROO A,CRUZ-CANETE M,OTHEO E,et al. Oseltamivir for the treatment of influenza in children and adolescents[J]. An Pediatr (Engl Ed),2019,90(5):317.
- [17] 安娜,段颜,杨鑫鑫,等. 宫颈上皮内瘤样病患者阴道微环境平衡和 HPV 感染及危险因素[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(1):104-108.
- [18] 朱若曦,郝敏,赵卫红,等. 阴道微生物代谢产物及酶改变与高危型人乳头瘤病毒感染和宫颈上皮内瘤变发生风险的关系[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2019,35(7):797-802.
- [19] 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.
- [20] 伦朝伟,吴雪薇,黄文凤,等. 阴道微生态相关指标与高危型人乳头瘤病毒感染的关系[J]. 热带医学杂志,2020,20(6):829-831.