

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.12.004

重庆大学城区域高危型人乳头瘤病毒感染与阴道微生态失衡的关系研究^{*}王晓亮^{1,2}, 李可欣¹, 蒲小露², 薛建江², 李美玲^{3△}

1. 重庆医科大学附属大学城医院医学科学研究中心, 重庆 401331; 2. 重庆医科大学附属大学城医院医学检验科, 重庆 401331; 3. 浙江医院医学检验科, 浙江杭州 310030

摘要:目的 探讨重庆大学城区域女性高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的分布及其与阴道微生态失衡的关系,为高危型 HPV 的防治提供依据。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2022 年 8 月在重庆医科大学附属大学城医院就诊并同时实施 HPV 和阴道微生态检测的 787 例女性为研究对象,分析 HPV 感染分布情况。按照是否检测到高危型 HPV 感染将研究对象分成高危型 HPV 阳性组和高危型 HPV 阴性组,比较两组阴道微生态状况并进行危险因素分析。**结果** HPV 总感染率为 14.23%,其中单一高危亚型感染 78 例,感染率为 9.91%;多重高危亚型感染 33 例,感染率为 4.19%。单一高危型感染者中以 HPV52、16、58、18 亚型为主。高危型 HPV 阳性组阴道微生态失衡中乳酸杆菌含量异常 60 例(54.05%)、pH 值异常 49 例(44.14%)、过氧化氢酶阳性 40 例(36.04%)、细菌性阴道病(BV)36 例(32.43%),与高危型 HPV 阴性组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,乳酸杆菌含量异常、pH 值异常、过氧化氢酶阳性和 BV 阳性是高危型 HPV 感染的独立危险因素($OR = 2.070, 1.766, 1.601, 1.613, P < 0.05$)。**结论** 重庆大学城区域女性 HPV 感染主要以单一高危型感染为主,乳酸杆菌含量异常、pH 值异常、过氧化氢酶阳性以及 BV 阳性为高危型 HPV 感染的危险因素,高危型 HPV 感染人群存在较高的阴道微生态失衡率,HPV 的防治应综合考虑阴道微生态指标和 HPV 感染型别。

关键词: 高危型人乳头瘤病毒; 阴道微生态; 乳酸杆菌; 细菌性阴道病**中图法分类号:** R711.3**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2023)12-1682-04**Relationship between high-risk human papillomavirus infection and vaginal microecology unbalance in Chongqing University Town area^{*}**WANG Xiaoliang^{1,2}, LI Kexin¹, PU Xiaolu², XUE Jianjiang², LI Meiling^{3△}

1. Medical Sciences Research Center, Affiliated University Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 3. Department of Medical Laboratory, Zhejiang Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310030, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between female high-risk human papillomavirus (HPV) infection and vaginal microecological unbalance in the Chongqing University Town area. **Methods** A total of 787 women visiting in the Affiliated University-Town Hospital of Chongqing Medical University and simultaneously implementing HPV and vaginal microecological examination from January 2021 to August 2022 were selected as the study subjects. The HPV infection distribution situation was analyzed. According to whether high-risk HPV infection was detected, the study subjects were divided into high-risk HPV positive group and high-risk HPV negative group, the vaginal microecological status of the two groups was compared and the risk factors were analyzed. **Results** The total infection rate of HPV was 14.23%, in which there were 78 cases of single high-risk subtype infection with an infection rate of 9.91%, there were 33 cases of high-risk subtype multiple infection with an infection rate of 4.19%. The patients infected with the single high-risk HPV were mainly HPV52, 16, 58 and 18 subtypes. In the high-risk HPV positive group with microecological unbalance, there were 60 cases (54.05%) of lactobacillus content abnormality, 49 cases (44.14%) of pH value abnormality, 40 cases (36.04%) of catalase positive, 36 cases (32.43%) of bacterial vaginosis (BV), compared with the high-risk HPV negative group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The Logistic regression analysis showed that the lactobacilli abnormality, pH value abnormality, catalase posi-

^{*} 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2020FYYX119); 重庆市自然科学基金项目(cstc2019jcyj-msxmX0294); 重庆市教委科学技术研究项目(KJQN202000444)。

作者简介: 王晓亮, 男, 副主任技师, 主要从事感染性疾病分子诊断方面的研究。△ 通信作者, E-mail: limeiling1005@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230423.0900.002.html\(2023-04-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230423.0900.002.html(2023-04-23))

tive and BV positive were the independent risk factors of high-risk HPV infection ($OR=2.070, 1.766, 1.601, 1.613, P<0.05$). **Conclusion** The female HPV infection in Chongqing University Town area is mainly the single high risk type infection. The lactobacilli abnormality, pH value abnormality, catalase positive and BV positive are the risk factors of high-risk HPV infection. The population with high-risk HPV infection has the higher vaginal microecological unbalance rate. The prevention and treatment of HPV should comprehensively consider the vaginal microecology indicators and the types of HPV infection.

Key words: high-risk human papillomavirus; vaginal microecology; lactobacillus; bacterial vaginosis

宫颈癌的发生是一个由多因素共同参与调控的复杂病变过程,全球每年有超过 50 万例女性被诊断患有宫颈癌,有 27 万多例患者因该病死亡^[1]。高危型人乳头瘤病毒(HPV)是诱发宫颈癌前病变的关键因素,对于高危型 HPV 感染的早期筛查是预防宫颈癌变的重要手段。大多数 HPV 引起的是无症状感染,多数患者依靠自身免疫作用可自行清除^[2]。高危型 HPV 持续感染、阴道菌群失调和宫颈微环境免疫功能下降的共同作用是宫颈疾病发生、发展的重要原因^[3]。正常阴道内有多种微生物存在,但这些微生物与宿主之间相互依赖和制约,达到动态的生态平衡。正常情况下,阴道内的乳酸杆菌可分解上皮细胞中的糖原为乳酸,使阴道维持在 $pH<4.5$ 的正常酸性环境^[4]。另外,乳酸杆菌还可分泌其他抗微生物因子抑制或杀灭致病微生物,并通过竞争阻止阴道上皮细胞上致病微生物的黏附,维持阴道微生态的平衡^[5]。近年来,研究发现 HPV 感染后的转归与阴道微生态系统可能互相影响,维持阴道微生态平衡及宫颈正常微环境免疫功能对 HPV 感染的防治可能具有重要的作用^[6]。本研究以同时进行 HPV 和阴道微生态检测的 787 例女性为研究对象,分析重庆大学城区高危型 HPV 感染患者阴道微生态改变情况,为了解高危型 HPV 感染与阴道微生态环境变化的关系提供依据,同时为 HPV 感染及宫颈疾病的防治提供新的治疗靶点和防治策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2022 年 8 月于重庆医科大学附属大学城医院同时进行 HPV 和阴道微生态检测的 787 例女性为研究对象,被检者年龄为 19~69 岁,平均(39.57 ± 8.52)岁。纳入标准:既往有性生活史;检测前 1 d 无性生活,且未进行阴道冲洗;检测前 3 d 未进行阴道内用药;1 个月内未进行抗病毒治疗及免疫治疗。排除标准:月经期、妊娠期和哺乳期女性;既往有宫颈 HPV 感染史者;曾进行宫颈及阴道相关疾病治疗的患者。本研究经重庆医科大学附属大学城医院医学伦理委员会审批通过(LL-202150 号)。

1.2 仪器与试剂 HPV 基因分型检测试剂盒购自上海之江生物科技股份有限公司;实时荧光定量 PCR 仪购自上海宏石医疗科技有限公司;阴道炎联合检测试剂盒和检测工作仪购自江苏硕世生物科技股份有限公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 HPV 检测标本采集:妇科医生采用专用的宫颈刷在宫颈口获取宫颈脱落上皮细胞,放入装有专用细胞保存液的取样管中立即送检。阴道微生态检测标本采集:用 2 根无菌棉签拭子于阴道中段侧壁或阴道穹窿处旋转留取阴道分泌物。一根棉签置于装有生理盐水的无菌试管中进行常规显微镜检查,另一根棉签拭子置于无菌试管中进行功能学指标检测。

1.3.2 宫颈 HPV 分型 本研究使用的 HPV 分型检测试剂盒可检测 17 种 HPV 亚型,其中高危亚型 15 种,低危亚型 2 种。按照 HPV 基因分型检测试剂盒说明书要求提取宫颈细胞 DNA 并通过实时荧光定量 PCR 进行 HPV 分型检测。按照是否检测到高危型 HPV 感染将研究对象分成高危型 HPV 阳性组和高危型 HPV 阴性组。

1.3.3 阴道微生态检测 形态学检测:将一支阴道分泌物棉签拭子在装有生理盐水的无菌试管中充分挤压、混匀,随后吸取标本直接在显微镜下观察分泌物菌群密集度、优势菌、白细胞、上皮细胞和病原微生物等形态学指标。功能学检测:应用阴道微生态检测工作仪检测阴道分泌物 pH 值以及厌氧菌、真菌、需氧菌、滴虫、白细胞等的代谢产物及酶的活性变化。

1.3.4 结果判断 检测结果中当任何一种 HPV 亚型出现阳性即提示存在 HPV 感染。当 2 种低危亚型中任何一种出现阳性即为低危型 HPV 感染,任何一种高危亚型 HPV 出现阳性或存在高危亚型和低危亚型同时感染的情况时则统计为高危亚型感染^[7]。当阴道分泌物 pH 值为 3.8~4.5、优势菌为乳酸杆菌、过氧化氢酶和白细胞酯酶阴性时提示阴道微生态正常,上述指标任何一项出现异常时即为阴道微生态失调。当镜检中发现滴虫则可诊断为滴虫性阴道炎(TV);发现假丝酵母菌的芽生孢子或假菌丝时可诊断为外阴阴道假丝酵母菌病(VVC);当 Nugent >4.5 分时诊断为细菌性阴道病(BV)^[8]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件对所得数据进行统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析发生高危型 HPV 感染的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPV 整体感染和亚型分布情况 高危型 HPV 阳性组 111 例,平均(40.97 ± 10.33)岁;高危型 HPV

阴性组 676 例,平均(39.32 ± 8.19)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对 787 例就诊者的阴道分泌物 HPV 分型检测结果进行分析,共检出 HPV 感染者 112 例,感染率为 14.23%。在所有 HPV 感染者中:单一低危型感染者 1 例,感染率为 0.13%,低危型与高危型混合感染 1 例,低危型 HPV 总感染率为 0.25%;高危亚型感染者 111 例,感染率为 14.10%。单一高危型感染者 78 例,感染率为 9.91%。单一高危型感染者中以 HPV16、18、52 和 58 亚型为主,发生频次由高到低依次为 HPV52(27 例,3.43%)、HPV16(10 例,1.27%)、HPV58(8 例,1.02%)和 HPV18(7 例,0.89%),见表 1。

表 1 HPV 单一感染分型检测结果比较			
危险度	型别	n	百分比(%)
低危	HPV6/11	1	0.13
	HPV16	10	1.27
高危	HPV18	7	0.89
	HPV31	3	0.38
	HPV33	3	0.38
	HPV39	1	0.13
	HPV51	3	0.38
	HPV52	27	3.43
	HPV56	5	0.64
	HPV58	8	1.02
	HPV59	6	0.76
	HPV66	1	0.13
	HPV68	4	0.51
	合计	79	10.04

2.2 高危型 HPV 多重亚型感染情况 本研究对象高危型 HPV 感染以单一型别为主,共检出 78 例,感染率为 9.91%。同时还检出感染多重高危型 HPV 亚型 33 例,感染率为 4.19%。其中双重高危型 HPV 亚型感染者人数最多,共 25 例,感染率为 3.18%;同时合并 2 种以上高危型 HPV 亚型感染者共 8 例,感染率为 1.01%。

2.3 高危型 HPV 感染者阴道微生态失衡状况 阴道微生态检测结果中,高危型 HPV 阳性组中乳酸杆菌含量异常率(54.05%)、pH 值异常率(44.14%)、过氧化氢酶阳性率(36.04%)和 BV 阳性率(32.43%)高于高危型 HPV 阴性组,组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。 β -葡萄糖醛酸苷酶阳性和 TV 在两组中均未检出阳性,而高危型 HPV 阳性组的清洁度(Ⅲ~Ⅳ度)异常率(38.74%)、唾液酸苷酶阳性率(15.32%)、白细胞酯酶阳性(31.53%)、VVC 阳性率(6.31%)与高危型 HPV 阴性组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 高危型 HPV 感染的多因素分析 以是否发生高危型 HPV 感染为因变量,以乳酸杆菌含量、pH

值、过氧化氢酶及 BV 为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示,乳酸杆菌含量异常、pH 值异常、过氧化氢酶阳性以及 BV 阳性是高危型 HPV 感染的独立危险因素($OR=2.070、1.766、1.601、1.613, P<0.05$),见表 3。

表 2 高危型 HPV 感染阴道微生态失衡分析[n(%)]				
指标	高危型 HPV 阳性组(n=111)	高危型 HPV 阴性组(n=676)	χ^2	P
清洁度Ⅲ~Ⅳ度	43(38.74)	244(36.09)	0.288	0.592
乳酸杆菌含量异常	60(54.05)	245(36.24)	12.744	<0.001
pH 值异常	49(44.14)	209(30.92)	7.570	0.006
唾液酸苷酶阳性	17(15.32)	77(11.39)	1.396	0.237
过氧化氢酶阳性	40(36.04)	176(26.04)	4.789	0.029
白细胞酯酶阳性	35(31.53)	218(32.25)	0.022	0.881
VVC 阳性	7(6.31)	46(6.80)	0.038	0.846
BV 阳性	36(32.43)	155(22.93)	4.685	0.030

表 3 高危型 HPV 感染的危险因素分析					
因素	β	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
乳酸杆菌含量异常	0.727	12.397	2.070	1.381~3.103	<0.001
pH 值异常	0.569	7.441	1.766	1.174~2.657	0.006
过氧化氢酶阳性	0.470	4.730	1.601	1.048~2.445	0.030
BV 阳性	0.478	4.624	1.613	1.043~2.495	0.032

3 讨论

大量研究表明持续的 HPV 感染是女性发生宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌的主要危险因素^[9-11]。在 99.7%宫颈癌病例中均可发现 HPV 感染的存在,吸烟、免疫状态、性伴侣数量和宫颈细胞学异常与 HPV 易感性有关^[10]。尽管接种九价 HPV 疫苗能够预防约 90%的 HPV 相关的癌症或其他疾病,但 HPV 筛查仍然是一个重要的疾病预防工具^[11]。本文分析了于重庆医科大学附属大学城医院就诊的 787 例女性 HPV 和阴道微生态的检查结果,发现 HPV 总感染率为 14.23%,低危型 HPV 总感染率为 0.25%,高危型 HPV 总感染率为 14.10%。高危型 HPV 感染以单一型别感染为主,与其他地区文献报道一致^[12-13]。多重感染以双重感染为主,总体感染率为 4.19%,其中双重感染率为 3.18%,合并 2 种以上高危型 HPV 亚型感染率为 1.01%,多重感染中最多感染 6 种型别。研究显示,成功进行 HPV 免疫规划、创新筛查方法、加强癌前病变和侵袭性宫颈癌的治疗,可在 2050 年前减少 40%以上的宫颈癌新病例和 500 万相关死亡病例^[11]。

近年研究发现,HPV 感染后的转归与宫颈局部微生态体系密切相关,然而不同地区的研究得出的结论不完全相同^[14-16]。本研究进一步对 787 例阴道微生态指标检测结果进行分析,显示高危型 HPV 感染组乳酸杆菌含量异常、pH 值异常、过氧化氢酶阳性和

BV 阳性是高危型 HPV 感染的独立危险因素,提示阴道微生态与高危型 HPV 感染有关。本研究中 TV 在两组中均未检出阳性,VVC 阳性率在两组中相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。已有研究发现,乳酸杆菌含量异常、过氧化氢酶阳性和 BV 阳性是 HPV 感染的危险因素^[17-18],与本研究结果一致。也有研究结果显示在高危型 HPV 阳性组和高危型 HPV 阴性组中阴道 pH 值差异不明显^[19]。乳酸杆菌是一种具有抗菌特性的细菌,在健康的阴道微生物群中占主导地位^[20]。研究发现,高危型 HPV 感染在 BV 患者中的患病率较高,加德纳菌和普雷沃菌可能在 HPV 感染进展到宫颈病变中起着重要作用^[21]。BV 导致阴道上皮细胞的免疫力下降和病毒清除能力下降,可能有助于 HPV 感染,但 BV 是否有利于 HPV 感染的持续仍存在争议^[22-23]。关于 VVC、TV 与 HPV 感染是否相关也存在争议^[24]。以上关于阴道微生态失衡与高危型 HPV 感染的相关性研究结论不尽相同,可能与研究样本量、研究对象的地区差异及检测方法等因素有关。

综上所述,重庆大学城区域女性 HPV 感染主要以单一高危型感染为主,乳酸杆菌含量异常、pH 值异常、过氧化氢酶阳性以及 BV 阳性是高危型 HPV 感染的独立危险因素。阴道微生态失衡与高危型 HPV 的易感性可能密切相关,改善阴道微生态稳态环境可能有助于降低高危型 HPV 感染的发生率。阴道微生态与 HPV 感染的关系研究在 HPV 感染的预后判断、疗效监测等方面具有重要意义。

参考文献

[1] ALLANSON E R, SCHMELER K M. Preventing Cervical cancer globally; are we making progress? [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2021, 14(12): 1055-1060.

[2] MCBRIDE A A. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions [J]. Nat Rev Microbiol, 2022, 20(2): 95-108.

[3] ZHANG H, JIN S, JI A, et al. Correlation between vaginal microecological status and prognosis of CIN patients with high-risk HPV infection[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 3620232.

[4] BUGGIO L, SOMIGLIANA E, BORGHI A, et al. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? [J]. BMC Womens Health, 2019, 19(1): 25.

[5] RITU W, ENQI W, ZHENG S, et al. Evaluation of the associations between cervical microbiota and HPV infection, clearance, and persistence in cytologically normal women[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2019, 12(1): 43-56.

[6] SHEN L, ZHANG W, YUAN Y, et al. Vaginal microecological characteristics of women in different physiological and pathological period[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 959793.

[7] 阿达莱提·卡米力, 王晓亮, 李俊龙, 等. 重庆某地区人乳

头瘤病毒感染分布及与宫颈病变的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(1): 41-44.

[8] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 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.

[9] ROTELI-MARTINS C M, MAGNO V, SANTOS A L F, et al. Human papillomavirus vaccination for adult women [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2022, 44(6): 631-635.

[10] GUPTA S M, MANIA-PRAMANIK J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 28.

[11] DESAI S, ZHU M J, LAPIDOS-SALAIZ I. Cervical cancer prevention: human papillomavirus testing as primary screening[J]. Cancer, 2022, 128(5): 939-943.

[12] 黄金印, 刘巍, 李秋萍, 等. 东莞地区女性群体 HPV 感染现状及其与阴道微生态的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(18): 2481-2485.

[13] 季春燕. 宫颈病变中 HPV 基因型分布的比较[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(12): 1268-1271.

[14] 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.

[15] 朱君彪, 潘小静, 许莹珂. 高危型人乳头瘤病毒感染患者阴道微生态分析和与宫颈病变的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(16): 3705-3707.

[16] 徐秀颖, 王英红. 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]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(5): 5865-590.

[17] 徐琳, 胡敏, 朱维培. 持续性高危人乳头瘤病毒感染与阴道微生态变化[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(12): 2700-2703.

[18] 葛利蘅, 卢晓莉, 成乐楠, 等. 高危型人乳头状瘤病毒感染与阴道微生态的相关性[J]. 河南医学研究, 2022, 31(2): 229-232.

[19] 张莉燕. 阴道微生态平衡与高危型 HPV 感染相关性分析[J]. 中外女性健康研究, 2021, 29(11): 80-81.

[20] DEKA N, HASSAN S, SEGHAL K G, et al. Insights into the role of vaginal microbiome in women's health[J]. J Basic Microbiol, 2021, 61(12): 1071-1084.

[21] LIN W, ZHANG Q, CHEN Y, et al. Changes of the vaginal microbiota in HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional analysis[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 2812.

[22] 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.

[23] 肖强, 马丽, 吴佳, 等. 阴道微生态变化与 HPV 感染及宫颈病变的关系[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(3): 472-474.

[24] 章涤, 陈海江, 冯阳春. 新疆地区女性人群阴道微生态系统与高危型 HPV 感染的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(8): 1299-1304.