

阴道微生态失衡与 HPV 感染及宫颈病变关系

张明峰 张桂香*

承德医学院附属医院妇产科

DOI:10.12238/bmtr.v6i4.8524

[摘要] 宫颈癌是妇女常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着妇女的生命安全。人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)是影响宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia,CIN)和宫颈癌的重要因素。而阴道微生态环境作为女性生殖道健康的第一道防线,也可影响生殖道疾病的发生和发展。研究认为,阴道微生态失衡与HPV的感染率和CIN的风险密切相关。本研究回顾了近年来有关阴道微生态功能与形态变化与HPV感染及CIN的相关文献内容并进行综述。

[关键词] 阴道微生态; 人乳头瘤病毒; 宫颈上皮内瘤变; 宫颈癌

中图分类号: R711.32 **文献标识码:** A

Progress in the correlation between vaginal microecological imbalance and HPV infection and cervical lesions

Mingfeng Zhang Guixiang Zhang*

Obstetrics and Gynecology Department of Chengde Medical College Affiliated Hospital

[Abstract] Cervical cancer is one of the common malignant tumors in women, which seriously threatens the life safety of women. Human papillomavirus (HPV) is an important condition for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer. It is also influenced by a variety of factors. Vaginal microecology, as the first line of defense for female reproductive tract health, also affects the occurrence and development of reproductive tract diseases. Studies suggest that vaginal microecological imbalance is closely related to the infection rate of HPV and the risk of cervical lesions. This study reviewed the recent literature on the correlation of vaginal microecological functional and morphological changes with HPV infection and cervical lesions.

[Key words] vaginal microecology; human papilloma virus; cervical intraepithelial neoplasia; cervical cancer

随着宫颈癌疫苗的普及和疫苗接种,宫颈癌已成为一种可预防的恶性肿瘤,但大多数发展中国家的^[1],疫苗接种进展缓慢,宫颈癌仍是对妇女生命安全的严重威胁之一。根据国际癌症研究中心GLOBOCAN2020数据库^[2],宫颈癌在世界女性癌症发病率和死亡率中排名第四,在发展中国家宫颈癌的发病率和死亡率远远高于发达国家。目前公认,宫颈上皮内瘤变是宫颈癌的癌前病变,而人乳头瘤病毒是CIN和宫颈癌的重要因素。许多妇女一生中曾感染了HPV,但大多数感染是短暂的,通常会自行转阴,只有少数持续感染HPV的妇女会发展为宫颈癌。因此,HPV感染并不能单独解释宫颈癌的发生,而HPV感染向CIN和宫颈癌的进展受到多种因素的影响。近年来,越来越多的研究人员关注到阴道微生态在女性生殖健康中的作用,而HPV感染作为生殖道感染性疾病之一,也受到阴道微生态的影响。研究表明^[3],阴道微生态失衡可增加HPV感染的可能性,甚至联合作用引起。了解阴道微生态变化与宫颈HPV感染与CIN之间的关系,有助于对其行进一步的治疗和管理。

1 阴道微生态概述

阴道微生态由阴道生理解剖、微生物菌群、内分泌调节系统和局部免疫系统四个部分组成,作为抵御生殖道疾病的第一道防线发挥着重要作用。阴道与外界环境相连,其微生态系统受到多种因素的调控,其中微生物是其重要组成部分。乳酸杆菌(lactobacillus)是最占优势的细菌,在阴道微生态学中起着重要作用。如果乳酸菌异常,身体更容易受到病原体的入侵,导致生殖道感染性疾病,常见的阴道感染性疾病是细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)、外阴阴道念珠菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)、滴虫阴道炎(trichomonas vaginitis, TV)。根据2016年《阴道微生态评价的临床应用专家共识》^[4],阴道微生态系统综合评价包括评价其形态和功能,当主要细菌为乳酸菌,阴道pH值3.8~4.5,阴道菌群的密集度和多样性为II~III级,阴道微生物代谢物及酶如过氧化氢(H₂O₂)分泌正常、白细胞酯酶(leukocyte esterase, LE)等阴性,可以判断为阴道微生态平衡,当任何一个异常可以诊断阴道微生物失调。当阴道微生态失

调时,常伴有阴道菌群异常和阴道pH值异常改变。

2 阴道pH对HPV感染及CIN的影响

2.1 阴道pH的影响因素

在正常情况下,阴道的pH值主要是由乳酸菌在阴道内分解糖原所产生的乳酸来维持的。由于阴道与外界相通的特点,阴道pH值受到机体内外各种因素的影响,在绝经、月经、妊娠、感染、药物等不同条件下^[5-7],pH值会有所不同。当阴道发生感染时,阴道微生态会受到影响,导致阴道pH值的变化。pH值的变化会加剧阴道微生态的失衡,进入恶性循环。

2.2 阴道pH改变对HPV感染及CIN的影响

国内外相关研究较少,Liu Y等人^[8]的研究表明,阴道pH会影响HPV的易感性。通过回顾性研究2531名HPV阴性女性和584名感染HPV女性的阴道pH值显示,无论是高危型还是低危型HPV,阴道pH值 ≥ 5.0 时HPV感染率更高,特别在25-44岁的女性中HPV感染率显著提升。该研究同时又进行了体内外实验,在体外的细胞培养基试验中,pH值高的培养基HPV假病毒(pseudovirus,PsVs)感染率更高,主要是由于pH值影响了HPV PsVs粘附在细胞表面的阶段;在体内的小鼠实验中,随着阴道pH值的增加,更多的HPV PsVs粘附在小鼠的阴道上皮细胞上。另一大样本的前瞻性研究显示^[9],阴道pH值为 $5.0\sim 5.5$ 时,HPV感染相关的子宫颈低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesions,LSIL)患病率在所有年龄组中均升高,尤其是18-34岁和大于65岁组,该研究并未发现阴道pH值与子宫颈高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesions,HSIL)存在关联。因此,阴道pH升高可能会增加宫颈HPV的感染和LSIL的风险。

3 阴道菌群改变对HPV感染及CIN的影响

3.1 BV

BV作为生育期女性中常见的生殖道感染,其特征是过度增长的厌氧菌和兼性厌氧菌及阴道pH值升高,BV与HPV感染的相关研究较多。Gillet等^[10]检索了2009年之前发表关于BV与宫颈HPV感染相关研究的论著并进行Meta分析,结果显示BV明显增加了HPV感染的风险。近年来的研究结论多与此相符,可以认为BV是宫颈HPV感染的危险因素。BV与CIN可能存在联系的研究始于20世纪70年代^[11],但该研究样本量较少且未排除各种混杂因素,随着越来越多的研究证据出现,可以认为BV可能也是CIN的高危因素,与HPV感染协同作用促进CIN的进展。2019年的一项大型回顾性研究显示^[12],纳入研究的10546例患者中,宫颈细胞学涂片结果为鳞状细胞异常的有4649例(44%),HPV阴性组中BV阳性患者比BV阴性患者更多表现为鳞状细胞异常(66/366,18%)(297/2329,12.7%, $P=0.008$),该研究排除了HPV感染因素的影响,BV仍表现为增加了CIN的风险。另外,BV阳性患者的LSIL比例更高,且宫颈细胞学涂片随访结果表明BV阳性患者CIN2-3病变级别高于BV阴性患者,BV阳性患者宫颈活检为CIN2-3/宫颈癌的检出率也显著高于BV阴性患者。

BV的作用机制有以下几个方面:BV患者阴道内乳杆菌数量

的减少影响了阴道pH值及H₂O₂的浓度,导致对阴道内微生物的抑制能力下降^[13];通过上调炎症细胞因子(如IL-6、IL-8和TNF- α 等)的表达促进机体发生炎症反应,破坏宫颈的免疫屏障^[14];通过特异性诱导宫颈阴道上皮细胞凋亡,破坏上皮细胞之间的紧密连接,使得宫颈阴道上皮屏障的完整性受损^[15];BV患者阴道内厌氧菌过度生长,其可以产生有害的代谢物如亚硝酸盐,并增加HPV感染的风险^[16]。总之,BV主要通过增加宫颈HPV易感性和抑制机体清除HPV的能力从而间接导致CIN,这并不能解释与宫颈HPV检测结果阴性的CIN的作用机制,因此还需要更深一步基础研究发现BV在CIN或宫颈癌的作用机制。

3.2 VVC

白色念珠菌是一种条件致病菌,存在于健康女性的阴道内,但当机体免疫力降低或阴道微环境稳态被破坏时,可能会发生VVC。有一项研究表明VVC与HPV感染无关^[17],但另有相关研究显示VVC是HPV感染的保护因子(OR0.63,95%CI0.49-0.82, $P<0.05$),与CIN无相关性(OR0.99,95%CI0.50-1.98, $P=0.98$),并不会增加患宫颈癌的风险^[18],其机制可能是念珠菌通过增强细胞免疫反应,来识别和杀死HPV感染或HPV转化细胞的关键效应细胞^[19]。

3.3 TV

一项对于2021年之前的相关文献进行meta分析显示^[20],阴道毛滴虫感染的女性发生HPV感染的几率是未感染的1.79倍(95%CI1.27~2.53),且TV与HPV的混合感染使CIN及宫颈癌的患病风险明显升高,表明TV可能促进HPV感染的发生,两者共同感染可能在CIN的发展中起着重要作用,推测机制是阴道毛滴虫可引起宫颈上皮微小病灶,使阴道保护性黏液层减少,同时阴道毛滴虫表面的毒力因子脂磷酸聚糖(lipophosphoglycan,LPG)可诱导局部免疫反应,使宿主上皮细胞分泌促炎细胞因子、IL-8和巨噬细胞炎症蛋白3 α ,从而促进宫颈和阴道的炎症反应,使HPV感染更容易扩散至宫颈上皮基底层,诱导HPV持续感染,从而CIN的概率增加,并促进宫颈癌变的发生。

3.4 阴道其他感染

多个研究证明,阴道其他感染也会增加HPV感染的风险。有研究者观察到HPV阳性患者解脲脲原体(ureaplasma urealyticum,UU)和沙眼衣原体(chlamydia trachomatis,CT)检出率均明显高于HPV阴性患者^[18]。AV在临床上的发病率并不低,且常与BV相伴,研究表明单纯性AV与HPV感染增加相关^[21]。

阴道其他感染与CIN的相关研究较少。一项国内研究显示^[22],高危型HPV、UU、CT在HSIL及宫颈癌中的表达高于LSIL及正常宫颈组织,而低危型HPV和人型支原体(mycoplasma hominis,MH)在正常宫颈组织、CIN和宫颈癌中的表达无明显差异,并且高危型HPV合并UU或CT的混合感染会进一步增加HSIL及宫颈癌发生的风险。另一项研究观察到与CIN1患者相比,CIN2+患者AV的发生率明显升高(6/31,19.3%)(29/79,36.7%, $P=0.006$),而BV更常见于CIN1患者^[23],因此认为,AV可能是CIN进展的重要因素。

4 总结

阴道微生态对女性生殖健康尤为重要,阴道微生态失衡可与HPV感染和CIN相互作用,促进疾病进展,动态监测阴道微生态指标在防治HPV感染和CIN中发挥重要作用,因此对阴道微生态失衡患者需要明确的诊断,尽早恢复阴道微生态平衡。阴道微生态学的菌群特征也可作为HPV及相关CIN的生物标志物。然而,关于阴道微生态影响CIN的具体机制,仍有许多有待探索的领域,有待研究者进一步探索。

[参考文献]

- [1]Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? [J]. *Transl Res*.2017;179:168–82.
- [2]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021;71(3):209–249.
- [3]KUMARI S, BHORVM. Association of cervicovaginal dysbiosis mediated HPV infection with cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Microb Pathogenesis*, 2021, 152:104780.
- [4]廖秦平. 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.
- [5]Tucker KM, Godha K, Mirkin S, et al. Vaginal pH: a simple assessment highly correlated with vaginal morphology and symptoms in postmenopausal women [J]. *Menopause*. 2018;25(7):762–766.
- [6]Farage M, Maibach H. Lifetime changes in the vulva and vagina [J]. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;273(4):195–202.
- [7]García-Closas M, Herrero R, Bratti C, et al. Epidemiologic determinants of vaginal pH [J]. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(5):1060–1066.
- [8]Liu Y, Li Z. Vaginal pH value can affect the susceptibility to human papillomavirus infection [J]. *BMC Infect Dis*. 2024 Feb 9;24(1):176.
- [9]Clarke MA, Rodriguez AC, Gage JC, et al. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection [J]. *BMC Infect Dis*. 2012 Feb 8;12:33.
- [10]Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*. 2011 Jan 11;11:10.
- [11]Josey WE, Lambe DW Jr. Epidemiologic characteristics of women infected with *Corynebacterium vaginale* (*Haemophilus vaginalis*) [J]. *J Am Vener Dis Assoc*. 1976 Sep;3(1):9–13.
- [12]Dahoud W, Michael CW, Gokozan H, et al. Association of Bacterial Vaginosis and Human Papilloma Virus Infection With Cervical Squamous Intraepithelial Lesions [J]. *Am J Clin Pathol*. 2019 Jul 5;152(2):185–189.
- [13]Morris M, Nicoll A, Simms I, et al. Bacterial vaginosis: a public health review [J]. *BJOG*. 2001 May;108(5):439–50.
- [14]Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner [J]. *J Infect Dis*. 2014 Jun 15;209(12):1989–99.
- [15]Anton L, Ferguson B, Friedman ES, et al. *Gardnerella vaginalis* alters cervicovaginal epithelial cell function through microbe-specific immune responses [J]. *Microbiome*. 2022 Aug 4;10(1):119.
- [16]Yang X, Da M, Zhang W, et al. Role of *Lactobacillus* in cervical cancer. *Cancer Manag Res*. 2018 May 16;10:1219–1229.
- [17]张娴, 王世军, 周莲娥, 等. 阴道微生态环境与人乳头瘤病毒感染的相关性分析 [J]. *中国病案*, 2023, 24(10):104–107.
- [18]Liang Y, Chen M, Qin L, et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papilloma virus infection and cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Infect Agent Cancer*. 2019 Oct 26;14:29.
- [19]Wang X, Coleman HN, Nagarajan U, et al. *Candida* skin test reagent as a novel adjuvant for a human papillomavirus peptide-based therapeutic vaccine [J]. *Vaccine*. 2013;31(49):5806–5813.
- [20]Hamar B, Teutsch B, Hoffmann E, et al. *Trichomonas vaginalis* infection is associated with increased risk of cervical carcinogenesis: A systematic review and meta-analysis of 470 000 patients [J]. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Oct;163(1):31–43.
- [21]王和舒琦, 白会会, 刘朝晖. 妇科门诊患者阴道微生态特征及其与人乳头瘤病毒感染的相关性分析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(2):226–230.
- [22]Zhong H, Tong Y, Lin H, et al. Coinfection of High-Risk Human Papillomavirus and Lower Genital Tract Pathogens in the Development of High-Grade Cervical Lesions. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020;2020:7640758. Published 2020 Aug 30.
- [23]Plisko O, Zodzika J, Jermakova I, et al. Aerobic Vaginitis – Underestimated Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia [J]. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 9;11(1):97.

作者简介:

张明峰(1999--),女,汉族,广东汕尾人,研究生在读,研究方向:妇科肿瘤。