

阴道乳杆菌含量与人乳头瘤病毒感染的关系

张贝贝¹,张春梅¹,衣明婷²,王敏¹

(临朐县人民医院:1. 妇科;2. 内分泌科,山东 潍坊 262600)

【摘要】目的:探究阴道内乳杆菌含量与高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的关系。**方法:**选取2023年10月至2024年4月在我院门诊就诊的800例患者为研究对象,均同时行阴道分泌物微生态和HPV检测。根据阴道内乳杆菌的含量(菌群密集度)将其分为乳杆菌正常组(Ⅱ~Ⅲ级)400例和乳杆菌少量组(0~Ⅰ级)400例,比较两组HPV的感染率;根据高危型HPV感染情况分为单型HPV感染组155例、多型HPV感染组29例及HPV阴性组496例,进一步分析其阴道菌群微生态情况。**结果:**800例研究对象中,共184例感染高危型HPV(23.0%)。乳杆菌少量组的高危型HPV感染率高于乳杆菌正常组(34.5% vs 11.5%, $P < 0.05$)。在菌群密集度异常率、乳杆菌群密集度异常率、菌群多样性异常率、 $pH > 4.5$ 、白细胞计数异常率方面,多型HPV感染组高于单型HPV感染组,且两组均高于HPV阴性组($P < 0.05$)。**结论:**阴道内乳杆菌含量与HPV感染有关,多型HPV感染更易导致阴道微生态失衡。

【关键词】人乳头瘤病毒;乳杆菌;阴道微生态

【中图分类号】R737.33 **【文献标识码】**A **DOI:**10.11851/j.issn.1673-1557.2025.01.010

Relationship between the content of *lactobacillus* in the vagina and human papillomavirus infection

Zhang Beibei¹, Zhang Chunmei¹, Yi Mingting², Wang Min¹

(1. Department of Gynecology, 2. Department of Endocrinology, Linqu County People's Hospital, Weifang, Shandong 262600, China)

【Abstract】Objective: To explore the relationship between the content of *lactobacillus* in the vagina and high-risk human papillomavirus (HPV) infection. **Methods:** A total of 800 patients who visited the outpatient clinic of our hospital from October 2023 to April 2024 were selected as the research objects. Both vaginal secretion microecology and HPV detection were carried out simultaneously. According to the content of *lactobacillus* in the vagina (flora density), they were divided into 400 cases in the normal *lactobacillus* group (grade Ⅱ-Ⅲ) and 400 cases in the low *lactobacillus* group (grade 0-I). The infection rates of HPV were compared between the two groups. According to the high-risk HPV infection status, they were further divided into 155 cases in the single-type HPV infection group, 29 cases in the multi-type HPV infection group and 496 cases in the HPV-negative group, and the microecological situation of the vaginal flora was further analyzed. **Results:** Among the 800 research objects, 184 cases were infected with high-risk HPV (23.0%). The high-risk HPV infection rate in the low *lactobacillus* group was higher than that in the normal *lactobacillus* group (34.5% vs 11.5%, $P < 0.05$). In terms of the abnormal rate of flora density, the abnormal rate of *lactobacillus* flora density, the abnormal rate of flora diversity, $pH > 4.5$ and the abnormal rate of white blood cell count, the multi-type HPV infection group was higher than the single-type HPV infection group, and both groups were higher than the HPV-negative group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The content of *lactobacillus* in the vagina is related to HPV infection, and multi-type HPV infection is more likely to lead to vaginal microecological imbalance.

【Keywords】 human papillomavirus; *lactobacillus*; vaginal microecology

高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是一种小的球形环状双链DNA病毒,为临床较常见的性传播病毒,分为低危型和高危型2类。其中,低危型包括6种亚型:HPV6、11、42、43、81、83,高危型包括17种亚型:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82^[1]。有研究表明,大多数HPV感染能在2年内自行清除,与患者的年龄及个人免疫力有关^[2],但持续性HPV感染会导致细胞病变,进而引起各种良、恶性疾病。低危型HPV感染可引起

良性病变,如生殖器疣等,给患者身心健康带来严重影响;高危型HPV持续感染可引起宫颈上皮内病变,甚至发展为宫颈癌,威胁患者的生命。因此,采取有效措施预防HPV感染及提高HPV感染患者的转阴率至关重要。阴道微环境失衡与HPV感染有相关性,阴道菌群在维持阴道酸性环境、增强免疫力等方面发挥着重要作用,其中起主要作用的是乳杆菌^[3]。正常情况下阴道pH值为3.8~4.4,乳杆菌可以把糖原分解为乳酸,继而维持阴道的酸性环境,增加阴道内抵抗力,抑

制其他微生物的生长,这就是阴道的自净作用。本研究探讨阴道乳杆菌含量与 HPV 感染,以及多型 HPV 感染与阴道微生态的关系,旨在为预防 HPV 感染及提高 HPV 阳性患者的转阴率提供参考,并为宫颈癌防治提供新思路,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2023 年 10 月至 2024 年 4 月在我院门诊就诊的 800 例女性患者,均同时行阴道分泌物微生态和 HPV 检测。纳入标准:(1)自愿参加阴道分泌物微生态及 HPV 检测者;(2)年龄 ≥ 21 岁,且性生活史 ≥ 3 年、性伴侣数 ≤ 3 个者;(3)48 h 内无阴道灌洗、无性生活史及无阴道用药者。排除标准:(1)正处于月经期、产褥期及妊娠期的妇女;(2)不能正常沟通的精神疾病患者;(3)48 h 内行阴道镜、宫腔镜、宫颈锥切或刮宫手术者;(4)患有传染性疾病者;(5)免疫力低下者。本研究经我院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 资料采集 通过医院 HSI 系统,调取 800 例患者的电子病历,查阅患者年龄、体重指数等一般临床资料,均已获得患者知情同意。

1.2.2 阴道分泌物 应用一次性无菌棉拭子在阴道壁上 1/3 或阴道后穹隆处旋转 15 s 左右,取得足够量的阴道分泌物后制作涂片,革兰染色后在显微镜下观察阴道菌群的密集度和多样性、乳酸杆菌群密集度、白细胞计数,采用 pH 试纸检测 pH 值。

1.2.2.1 阴道菌群的密集度 分级标准:显微镜下观察平均每高倍视野内细菌的个数。I 级:1~9 个;II 级:10~99 个;III 级: > 99 个;IV 级:视野内的细菌聚集成团(正常参考值:II~III 级)。

1.2.2.2 阴道菌群的多样性 分级标准:显微镜下观察平均每高倍视野内可分辨的细菌种类。I 级:1~3 种;II 级:4~6 种;III 级:7~10 种;IV 级:11 种及以上(正常参考值:I 级)。

1.2.2.3 优势菌密集度 在正常阴道微生态中,优势菌一般只有乳杆菌 1 种。乳杆菌密集度 II~III 级为乳杆菌正常组,乳杆菌密集度 0~I 级为乳杆菌少量组。

1.2.3 高危 HPV 核酸检测 充分暴露宫颈,用检测 HPV 专用采样刷在宫颈管内至少旋转 5 圈,然后将采样刷置入保存液中,通过荧光定量 PCR 检测技术行 HPV 检测(亚能生物,HPV 基因 23 型检测试剂盒)。仅感染 1 种 HPV 亚型为单型 HPV 感染组,感染 2 种及以上 HPV 亚型为多型 HPV 感染组。

1.3 统计学方法 应用 Graphpad Prism 8.0.1 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组比较采用 F 检验;计数资料以例(%)表示,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 一般资料比较 乳杆菌少量组与乳杆菌正常组在年龄、体重指数方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。单型 HPV 感染组、多型 HPV 感染组及 HPV 阴性组 3 组之间在年龄、体重指数方面比较,差异也无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 乳杆菌少量组与乳杆菌正常组一般资料比较

一般资料	乳杆菌少量组 ($n=400$)	乳杆菌正常组 ($n=400$)	t	P
年龄(岁)	35.60 \pm 3.50	36.20 \pm 2.80	0.081	0.872
体重指数(kg/m ²)	23.30 \pm 1.52	22.46 \pm 1.43	2.153	0.131

2.2 乳杆菌少量组与乳杆菌正常组的高危型 HPV 感染率比较 乳杆菌少量组的高危型 HPV 感染率高于乳杆菌正常组(34.5% vs 11.5%, $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 乳杆菌少量组与乳杆菌正常组的高危型 HPV 感染率比较

组别	高危型 HPV 阳性(例)	高危型 HPV 阴性(例)	感染率(%)
乳杆菌少量组	138	262	34.5
乳杆菌正常组	46	354	11.5
χ^2			38.462
P			0.012

2.3 患者主要高危型 HPV 亚型分析 184 例高危型 HPV 阳性患者中,单型感染 155 例,以 HPV52 (13.59%)和 HPV16 (12.50%)居多,多型感染仅 29 例(15.76%)。见表 3。

表 3 患者主要高危型 HPV 亚型分析

高危型 HPV 亚型	检出例数	检出率(%)
52	25	13.59
16	23	12.50
53	18	9.78
51	16	8.70
56	16	8.70
68	13	7.06
59	12	6.52
66	11	5.98
33	11	5.98
18	10	5.43
多型感染	29	15.76

2.4 单型 HPV 感染组、多型 HPV 感染组及 HPV 阴性组阴道微生态情况比较 在菌群密集度异常率、乳杆菌群密集度异常率、菌群多样性异常率、pH > 4.5 、白细胞计数异常率方面比较,多型 HPV 感染组高于单型

HPV 感染组 ($P < 0.05$), 且两组均高于 HPV 阴性组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 单型 HPV 感染组、多型 HPV 感染组及 HPV 阴性组阴道微生态情况比较 [例 (%)]

项目	单型 HPV 感染组 ($n = 155$)	多型 HPV 感染组 ($n = 29$)	HPV 阴性组 ($n = 496$)	χ^2	P
菌群多样性					
异常	66 (42.6 ^①)	16 (55.2 ^{①②})	50 (10.1)	36.152	<0.001
正常	89 (57.4)	13 (44.8)	446 (89.9)		
菌群密集度					
异常	69 (44.5 ^①)	17 (58.6 ^{①②})	60 (12.1)	34.519	<0.001
正常	86 (55.5)	12 (41.4)	436 (87.9)		
白细胞计数					
异常	50 (32.2 ^①)	18 (62.1 ^{①②})	85 (17.1)	28.493	<0.001
正常	105 (67.8)	11 (37.9)	411 (82.9)		
pH 值					
>4.5	77 (49.7 ^①)	19 (65.5 ^{①②})	95 (19.1)	22.947	<0.001
≤4.5	78 (50.3)	10 (34.5)	401 (80.9)		
乳杆菌密集度					
少量	82 (52.9 ^①)	21 (72.4 ^{①②})	124 (25.0)	27.637	<0.001
正常	43 (27.7)	8 (27.6)	372 (75.0)		

注:①与 HPV 阴性组比较 $P < 0.05$;②与单型 HPV 感染组比较 $P < 0.05$ 。

3 讨 论

宫颈癌是妇科常见的严重威胁女性健康的恶性肿瘤,近年来发病率呈上升趋势,且发病年龄趋于年轻化。高危型 HPV 感染是引起宫颈病变及宫颈癌的关键因素,虽然大部分 HPV 感染能自行清除,与患者个人免疫力等有关,但部分 HPV 的免疫逃逸功能会导致病毒清除困难,从而持续感染,约 90% 的宫颈癌患者合并高危型 HPV 持续感染^[4-5]。因此,采取确切有效的办法来预防 HPV 感染,提高 HPV 感染患者的转阴率,能对宫颈病变的发生发展进程及转归等产生积极的影响,进而降低宫颈癌的发病率。HPV 感染是多种因素综合作用的结果,包括遗传、免疫、初次性生活的年龄、性生活次数、避孕方式、初次分娩年龄、分娩次数、高危男性伴侣以及吸烟等^[6],性生活过早、早产、多产、个人免疫力低下等为 HPV 感染的危险因素,避孕套避孕等有保护措施的避孕方式为 HPV 感染的保护因素。

有研究表明,阴道微生态与 HPV 感染有关^[7],但其机制尚不明确。正常情况下,阴道内环境处于动态平衡状态,盆底肌可使阴道口闭合,减少外界微生物的侵入;阴道分泌物中的黏蛋白形成物理屏障,防止微生物侵损阴道上皮细胞;阴道黏膜局部的免疫作用以及雌激素的内分泌作用等,能维持阴道内动态平衡的酸性环境,抑制其他病原体的生长^[8]。阴道菌群在维持阴道微生态平衡方面起重要作用,而乳杆菌则是阴道菌群的重要组成部分^[9]。乳杆菌对阴道上皮细胞有黏附和定植的能力,可抑制致病微生物的感染^[10],作用

强于其他菌群。乳杆菌能产生多种抑菌物质,提高局部免疫力^[11];乳杆菌还能分泌胞外多糖和产生 DEAE-右旋糖苷,通过刺激 B 淋巴细胞增殖和干扰肿瘤细胞分裂,起到抗肿瘤作用^[12]。内源性菌群发生变化或外源性致病菌侵入均可导致乳杆菌减少,使阴道酸性环境被破坏,容易引发一系列阴道病原体相关性疾病^[13]。本研究结果显示,阴道内乳杆菌的含量与高危型 HPV 感染有关,乳杆菌含量减少时容易感染 HPV。

目前,已发现近 200 种不同的 HPV 亚型,其中 30 余种与生殖系统感染有关^[14]。HPV 亚型较多,各亚型间缺乏交叉保护性抗体,使机体易发生多型 HPV 感染^[15]。既往关于单型、多型 HPV 感染对阴道微生态影响比较的研究较少,本研究进一步探讨了两者对阴道微生态影响的差异性,结果显示,在菌群密集度异常率、乳杆菌群密集度异常率、菌群多样性异常率、pH > 4.5、白细胞计数异常率方面,多型 HPV 感染组高于单型 HPV 感染组 ($P < 0.05$),且两组均高于 HPV 阴性组 ($P < 0.05$)。推测 HPV 不同亚型之间可能具有协同作用,会加重阴道微生态的失衡,导致阴道更容易受到其他病原体的侵入,形成恶性循环,从而使病原体对局部免疫系统的攻击性更强,宫颈病变的发生率更高。

目前,治疗 HPV 感染的主要方式有物理治疗和药物治疗,若已发生宫颈病变,则多采取手术治疗。药物治疗以干扰素为主,其能干扰病毒复制,抑制病毒合成。活性乳杆菌制剂因具有安全性和有效性,现已被广泛应用于各类阴道炎的辅助治疗中。因此,在临床防治 HPV 工作中,可考虑在干扰素的基础上加用活性

乳杆菌制剂,以增加阴道内乳杆菌含量,从而降低 HPV 的感染率,提高 HPV 感染患者的转阴率。该用药方案为临床防治 HPV 的新思路,可深入进行研究。

4 结束语

阴道内乳杆菌含量与 HPV 感染有关,乳杆菌含量减少后,阴道酸性环境改变,更容易感染 HPV,且不同亚型 HPV 之间有协同作用,多型 HPV 感染更易导致阴道微生态失衡。因此,建议在临床工作中,及时诊治阴道内致病性微生物,加强高危型 HPV 筛查,以预防宫颈病变发生发展,维护女性身心健康。然而,由于本研究样本量较少,阳性结果有限,阴道内真实的微生态情况不能完全体现,对于乳杆菌与高危型 HPV 的相关性尚缺乏大量可靠的数据。在今后研究中,需要增加样本量,收集更多的临床资料,为防治 HPV 感染患者提供更充分的理论依据。

参考文献:

[1] BARROS M R, DE MELO C M L, BARROS M L C M G R, et al. Activities of stromal and immune cells in HPV-related cancers [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2018, 37(1): 137.

[2] SCHIFFMAN M, DOORBAR J, WENTZENSEN N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2016(2): 16086.

[3] CHAMPER M, WONG A M, CHAMPER J, et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer [J]. *BJOG*, 2018, 125(3): 309-315.

[4] 支雄莉,赵娜,田霞,等. 保妇康栓联合瑞贝生对宫颈高危型 HPV 感染患者 TLRs/NF- κ B 通路及下游基因表达的影响 [J]. *河北医药*, 2023, 45(1): 64-67.

[5] SALAVATIHA Z, FARAHMAND M, SHOJA Z, et al. A meta-analysis of human papillomavirus prevalence and types among

Iranian women with normal cervical cytology, premalignant lesions, and cervical cancer [J]. *Journal of Medical Virology*, 2021, 93(8): 4647-4658.

[6] 陈丽艳,姜继勇,刘莎,等. 宫颈癌患者高危型 HPV 感染状况及与血清 HLA-G、TGF- β 1 表达的相关性 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(3): 295-299.

[7] 张瑜. 乳酸菌阴道胶囊辅助治疗对细菌性阴道炎合并 HPV 感染患者疗效及阴道微生态的影响 [J]. *首都食品与医药*, 2023, 30(7): 60-63.

[8] 丰有吉,沈铿. 妇产科学 [M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2010: 268.

[9] 杜丽辉. 阴道乳酸杆菌与宫颈人类乳头瘤病毒 (HPV) 感染及子宫颈癌前病变关系 [J]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2016, 3(16): 197-198.

[10] 逯彩虹,程建新,周爱玲,等. 乳酸杆菌对宫颈肿瘤细胞的黏附抑制作用 [J]. *军医进修学院学报*, 2009, 30(6): 893-895.

[11] 魏静,於军,李海洋. 阴道用乳酸杆菌联合保妇康栓治疗高危型 HPV 感染的临床结局分析 [J]. *现代实用医学*, 2019, 31(10): 1385-1387.

[12] NGUYEN M L, FLOWERS L. Cervical cancer screening in immunocompromised women [J]. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2013, 40(2): 339-357.

[13] 秦丽欣,李枫,白娅琴,等. 宫颈癌患者高危型人乳头瘤病毒病毒感染状况及其与阴道微环境、氧化应激水平及 Th1/Th2 细胞因子的关系研究 [J]. *现代生物学进展*, 2023, 23(4): 787-791.

[14] 乌恩奇,赵焕虎,刘微,等. 中国不同地区宫颈癌中 HPV 型别分布数据横向比较分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(23): 1845-1851.

[15] NA J, LI Y, WANG J, et al. The correlation between multiple HPV infections and the occurrence, development, and prognosis of cervical cancer [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023(14): 1220522.

(收稿日期:2024-09-09)

(上接第 19 页)

[12] 朱向宇,范新昊,刘钟月. 超声骨刀机结合高速涡轮手机治疗下颌复杂阻生智齿效果 [J]. *现代科学仪器*, 2023, 40(1): 87-90.

[13] 亚尔肯·阿吉,白雪,马嘉平,等. 低温冲击治疗用于埋伏阻生智齿拔除术后镇痛消肿的疗效评价 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2022, 62(6): 38-41.

[14] 宋洪丞,黄虹,王芷凡,等. 下颌阻生智齿相关第二磨牙牙根外吸收:曲面断层片与 CBCT 对比研究 [J]. *口腔医学*, 2023, 43(1): 70-74.

[15] 郭晓慧. 超声骨刀微创拔牙术在下颌阻生智齿拔除中的

临床应用分析 [J]. *哈尔滨医药*, 2023, 43(1): 70-72.

[16] 王芳玉,朱丽丽,叶小建. 微创拔除法及常规拔除法在下颌阻生智齿拔除中的应用价值研究 [J]. *黑龙江中医药*, 2022, 51(1): 349-351.

[17] 董方,何升腾,童远武,等. 超声骨刀在下颌复杂阻生智齿拔除中的应用及对疼痛介质水平的影响 [J]. *中国医学装备*, 2021, 18(5): 39-43.

[18] 徐金伟,张琴,陈海芬,等. 高速涡轮钻联合超声骨刀对下颌低位阻生智齿拔除的效果 [J]. *中国医药导报*, 2023, 20(21): 129-132.

(收稿日期:2024-07-12)