

细菌性阴道病与HPV感染及宫颈病变的相关性

夏方方, 杜蓉*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月11日; 发布日期: 2023年3月20日

摘要

细菌性阴道病(Bacterial Vaginosis, BV)是育龄妇女最常见的下生殖道感染, 多见于感染人乳头瘤病毒的妇女。但是, BV、HPV和宫颈病变发展的相关性仍不明确。近年来研究发现BV可以通过破坏机体免疫调节机制持续的HPV感染会导致宫颈上皮内瘤变和宫颈癌。传统的抗生素治疗BV虽然见效快, 但是治愈率低, 复发率高。目前, 益生菌通过重塑女性阴道微生态环境成为一种新的疗法。因此通过改善阴道微生态失调来调节机体对于HPV感染的免疫反应进而可能成为预防宫颈上皮内瘤变以及宫颈癌发生。

关键词

细菌性阴道病, HPV感染, 宫颈病变, 益生菌

Correlation between Bacterial Vaginosis, HPV Infection and Cervical Lesions

Fangfang Xia, Rong Du*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 11th, 2023; published: Mar. 20th, 2023

Abstract

Bacterial vaginosis (BV) is the most common lower genital tract infection among women of childbearing age. It is most common among women infected with human papillomavirus. However, the correlation between BV, HPV and the development of cervical lesions is still unclear. In recent years, studies have found that BV can cause cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by destroying the immune regulation mechanism of the body. Although the traditional antibiotic treatment of BV is effective, the cure rate is low and the recurrence rate is high. At present, probiotics

*通讯作者。

have become a new therapy by reshaping the female vaginal micro-ecological environment. Therefore, it is possible to prevent cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by improving the immune response to HPV infection by improving the vaginal micro-ecological imbalance.

Keywords

Bacterial Vaginosis, HPV Infection, Cervical Lesions, Probiotics

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌是全球女性第四大常见癌症, 宫颈癌的发病率和死亡率在低收入和中等收入国家都很高[1]。大量流行病学和分子生物学研究表明, 持续高危人乳头瘤病毒感染是宫颈病变和癌变的必要条件[2]。女性阴道中含有丰富的微生物, 这些微生物在女性健康和疾病中起至关重要的作用[3]。阴道微生物种群在一生中不断变化, 但在健康女性的一定时间内可能是一致和稳定的。然而, 当微生物菌群中存在紊乱时, 例如乳酸杆菌的损失导致厌氧菌过度生长, 例如细菌性阴道病(Bacterial Vaginosis, BV), 这与 HPV 感染的高发率有关、流行率和持续性有关, 这可能导致宫颈上皮内瘤变的发展[4]。此外多项研究表明, BV 是持续性 HPV 感染的独立危险因素。因此本综述通过探讨 BV 与 HPV 及宫颈病变之间的关系, 并探讨益生菌疗法在控制宫颈 HPV 感染方面的潜在用途, 为预防 HPV 感染及宫颈病变提供理论依据。

2. 细菌性阴道病概述

细菌性阴道病(BV)是由阴道内通常产生过氧化氢的乳酸菌减少或消失以及兼性厌氧菌和厌氧菌增多引起的阴道感染, 它是女性最常见的阴道炎类型[5]。BV 最重要的致病菌是阴道加德纳菌, 阴道加德纳菌是条件致病菌, 少量存在时不会致病, 但是阴道内乳酸杆菌的减少或消失会导致阴道环境失衡, 导致阴道内加德纳菌过度生长, 从而导致细菌性阴道病。细菌阴道病患者可因病原体上行感染导致很多并发症, 如慢性宫颈炎、盆腔炎、子宫内膜炎, 甚至引发不孕、不育[6] [7]。女性体内雌激素水平升高, 由于阴道中大量的糖原沉积和乳酸杆菌的形成, 阴道保持在正常的酸性环境中($\text{pH} \leq 4.5$, 通常为 3.8 至 4.4)。随着年龄的增长, 体内的激素水平降低, 乳酸杆菌降低, 阴道 pH 值接近中性, 所以育龄期女性更容易患细菌性阴道病[8]。BV 可以是有症状的, 也可以是无症状的。大约 50% 的女性有症状, 阴道内大量鱼腥味的稀薄分泌物、瘙痒和阴道 pH 值升高[9]。BV 可增加感染许多性传播感染(STI)的风险, 例如人类免疫缺陷病毒(HIV), 淋病奈瑟菌(NG), 沙眼衣原体(CT), 阴道滴虫(TV)和单纯疱疹病毒-2(HSV-2) [10]。虽然细菌性阴道病是阴道炎的一种, 但是并没有出现阴道黏膜充血等炎症反应过程, 因此不能称为“细菌性阴道炎” [11]。

3. 细菌性阴道病患者阴道菌群变化

女性生殖道是一个较复杂的微生态体系女性生殖道是一个相对复杂的微生态系统, 通过基因测序可以发现阴道内有 250 种以上的定植菌, 例如乳酸杆菌, 阴道加德纳菌, 真菌, 支原体和原虫等[12]。在各种外源和内源因素的影响下, 阴道微生态系统很容易被破坏, 从而导致细菌性阴道病、滴虫性阴道炎、需氧菌等多种生殖道感染性疾病[13]。阴道菌群是生殖功能和维持健康环境最重要的防御机制之一。根据

16rRNA 高通量测序把细菌群落(GST)分为 5 中类型, 为 CST I、II、III、IV、V 型[14], CST I、II、III 和 V 由较低的微生物多样性组成, 分别由乳杆菌、气体乳杆菌、室内乳杆菌、詹氏乳杆菌等组成。相比之下, CST IV 是由乳酸菌的减少以及细菌性阴道疾病(BV)相关的微生物种类繁多而引起, 其中大部分为厌氧微生物[15]。当感染细菌性阴道病时, 阴道乳酸杆菌减少及厌氧菌的大量繁殖破坏了机体对 HPV 病毒的免疫反应, 使感染 HPV 的易感性增加[16]。阴道生态失调相关细菌通常产生粘蛋白降解酶, 并诱导促炎反应, 损害粘膜屏障, 促进性传播病原体的入侵, 包括高危人乳头瘤病毒(HR-HPV) [17] [18] [19]。

4. 细菌性阴道病与 HPV 感染及宫颈病变的关系

细菌性阴道病是由阴道微生态失调导致, 虽然它不能直接诱发宫颈癌, 但是它引起的宫颈阴道微生物环境的改变、宫颈炎性疾病是宫颈癌的高危因素。加德纳菌的大量繁殖导致了唾液酸酶的分泌, 而唾液酸酶可以分解子宫颈粘膜的糖蛋白, 从而导致子宫颈粘膜的屏障功能受损, 导致 HPV 病毒继续存在宫颈组织, 并阻断药物的介入[18] [20]。宫颈位于阴道内, 阴道微生态稳定和宫颈免疫功能存在一定相关性, 当阴道微生态破坏, 有害菌群入侵阴道, 分泌有害生物毒素引起宫颈炎, 使得免疫细胞在子宫颈的局部组织中引发一系列的免疫反应。炎症因子刺激宫颈上皮细胞中的信号, 促进细胞因子和趋化因子的表达。关于 BV 研究中发现阴道局部环境的破坏导致防御功能下降, 产生异常的胺类物质, 局部的免疫变化(Th1/Th2 漂移, 出现了代表 Th1 的 IL-2 降低型细胞因子), 表明 BV 可能在 HPV 引起的子宫颈癌发生发展中起到了协同效应[21]。HPV 是年轻成年女性中最常见的性传播性感染疾病, 而 BV 是育龄女性阴道症状的最常见阴道炎症性疾病, BV 与大量厌氧微生物增多有关, 厌氧生物会损害阴道上皮并增加 HPV 感染的风险。大多数研究支持阴道感染与 HPV 感染之间存在正相关[22], Gillet [23]等研究表明, 细菌性阴道病与高危 HPV 有显著的相关性。Lu [24]等相关研究数据显示 BV 感染往往发生在 HPV 阳性女性中, HPV 感染也倾向于发生在 BV 阳性女性中。除此之外, 还发现宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌主要发生在 HPV/BV 阳性组以及 HPV 合并 BV 阳性组。BV 感染和 HPV 感染可能具有一致性或协同作用。HPV 伴 BV 感染可能会增加 CIN 和宫颈癌的发病率。并且王盼[25]等研究发现 BV 阳性患者中单一、双重、多重的 HPV 感染率均高于 BV 阴性患者。宫颈上皮内瘤变是与子宫浸润癌相关的子宫颈病变, 其具有发展为癌潜力。CIN 分为 CIN I、CIN II、CIN III 级, 病理等级越高越严重, 高级别 CIN 属于癌前病变[26] [27]。陆宏[28]等研究将 CIN 组与健康女性组 BV 阳性构成比进行比较, 差异有统计学意义, 其中 CIN 组 BV 阳性构成比高于健康女性组, 多因素 Logistic 回归分析中, 细菌性阴道病 OR 值为 3.637 与 CIN 发生有关。

5. 益生菌疗法对细菌阴道疾病和 HPV 感染引起的宫颈病变的防治效果

益生菌是一种在人体肠道和生殖道定植的活性微生物, 对宿主有益。乳酸菌作为一种阴道益生菌, 不仅可以酸化阴道环境, 稳定阴道菌群, 增加阴道上皮细胞的功能, 还可以杀死宫颈癌细胞[29]。Gao [16] 等人是第一个系统评估阴道微生物群与 HPV 感染之间关系的人, 发现 HPV 阳性女性的阴道细菌多样性更为复杂, 阴道微生物群的组成也不同。BV 是由菌群紊乱导致的, 其以乳酸杆菌减少为表现, 所以通过在阴道内补充益生菌调节阴道生态平衡这种病因学方式治疗 BV 可以取较好的治疗效果。传统的甲硝唑和克林霉素等抗生素在世界范围内用于短时间对抗 BV 相关微生物, 然而, 在有效抗生素治疗后, 患者有大约 69% 的极高复发率, 并且可能存在一些不良反应, 如胃肠道不适以及抗生素产生的耐药性的风险, 因此, 探索一种更安全、持久的 BV 临床治疗方法至关重要。益生菌制剂作为 BV 的替代或辅助治疗, 已经被患者接受。HPV E6 和 E7 癌蛋白是维持肿瘤表型所必需的, 并导致 CIN II-III 进展为宫颈癌。HPV E6 和 E7 作为治疗疫苗可能的靶向抗原。Komatsu [30] 等人开发了一种具有 E7 内源性表达的干酪乳酸杆菌治疗性 HPV 疫苗。Park [31] 等人一项用于评价 CIN III 病人 HPV 16 E7 抗原的口服药(BLS-M07)的

临床试验表明, 经口服 BLS-M07 可提高 HPV16E7 特异性抗体的生成。

6. 结论与展望

阴道微环境在生殖健康中起着重要作用, 动态平衡的阴道微环境对于宫颈感染、发生宫颈 CIN 甚至宫颈癌起着保护作用, 失调的阴道微环境可能导致 HPV 感染与宫颈疾病的相互促进, 从而加重病情。许多研究表明, 阴道菌群失调引起的 BV 可促进 HPV 感染, 进而导致 CIN 甚至宫颈癌症。因此, 应注意 BV 的检测, 早期发现无症状的 BV 感染并积极治疗可预防 HPV 感染, 减少宫颈病变的进展, BV 的诊断可以作为 HPV 感染进而发生 CIN 的一种生物学预测方法, 这不仅使我们对 CIN 和宫颈癌发生发展的机制有了更全面的认识, 也为预防和治疗 HPV 感染、CIN 甚至宫颈癌症提供了一条全新的途径, 然而, 这还需要进一步的研究来证实。益生菌作为一种阴道优势菌对治疗 BV, 缓解老年性阴道炎相关症状有一定效果。目前, 益生菌在宫颈癌中的作用机制尚不完全清楚, 未来有必要进行更大规模的临床研究和纵向研究。

参考文献

- [1] Gupta, S.M. and Mania-Pramanik, J. (2019) Retraction Note: Molecular Mechanisms in Progression of HPV-Associated Cervical Carcinogenesis. *Journal of Biomedical Science*, **26**, 28. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0545-6>
- [2] Graham, S. (2017) The Human Papillomavirus Replication Cycle, and Its Links to Cancer Progression: A Comprehensive Review. *Clinical Science*, **131**, 2201-2221. <https://doi.org/10.1042/CS20160786>
- [3] Human Microbiome Project Consortium (2012) Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome. *Nature*, **486**, 207-214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
- [4] 周旭, 金洋, 贾荣霞, 等. 阴道微生态在人乳头瘤病毒导致宫颈癌发生机制中的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(14): 3122-3126.
- [5] 欧阳振波, 杨欢, 钟春蕾, 等. 2021 年中美细菌性阴道病诊治指南解读[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(5): 373-376.
- [6] 王悦, 王轶英, 谢幸, 等. HPV 分型与定量检测在子宫颈癌筛查中的作用及意义[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(5): 350-353.
- [7] Ravel, J., Moreno, I. and Simón, C. (2020) Bacterial Vaginosis and Its Association with Infertility, Endometritis, and Pelvic Inflammatory Disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **224**, 251-257. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>
- [8] Gupta, S., Kakkar, V. and Bhushan, I. (2019) Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A Review. *Microbial Pathogenesis*, **136**, Article ID: 103696. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103696>
- [9] Khedkar, R. and Pajai, S. (2022) Bacterial Vaginosis: A Comprehensive Narrative on the Etiology, Clinical Features, and Management Approach. *Cureus*, **14**, e31314. <https://doi.org/10.7759/cureus.31314>
- [10] Coudray, M.S. and Madhivanan, P. (2020) Bacterial Vaginosis—A Brief Synopsis of the Literature. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **245**, 143-148. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>
- [11] Redelinghuys, M.J., et al. (2020) Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, 354. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354>
- [12] 王慧慧, 李焕荣, 马晓彤, 等. 阴道微生态的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(4): 469-471.
- [13] Abou, C.L., Fenollar, F. and Diop, K. (2022) Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 672429. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.672429>
- [14] Chee, W., Shu, Y.C. and Than, L. (2020) Vaginal Microbiota and the Potential of Lactobacillus Derivatives in Maintaining Vaginal Health. *Microbial Cell Factories*, **19**, 203. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4>
- [15] Castanheira, C.P., Sallas, M.L., Nunes, R.A., et al. (2020) Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology*, **88**, 187-197. <https://doi.org/10.1159/000511477>
- [16] Gao, W., Weng, J., Gao, Y., et al. (2013) Comparison of the Vaginal Microbiota Diversity of Women with and without Human Papillomavirus Infection: A Cross-Sectional Study. *BMC Infectious Diseases*, **13**, 271.

<https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-271>

- [17] Torcia, M.G. (2019) Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 266. <https://doi.org/10.3390/ijms20020266>
- [18] Emmanuel, A. and Anumba, D.O.C. (2018) The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Frontiers in Medicine*, **5**, 181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>
- [19] Mastromarino, P., Schiavoni, G., et al. (2014) Effects of Vaginal Lactobacilli in *Chlamydia trachomatis* Infection. *International Journal of Medical Microbiology*, **304**, 654-661. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.04.006>
- [20] 王升科, 王冬冬, 赵福杰. 细菌性阴道病与 HPV 感染, 宫颈癌前上皮内瘤变及宫颈浸润癌相关性的研究进展[J]. 中国微生物学杂志, 2021, 33(11): 1358-1361.
- [21] 金红梅, 蔡美玲, 费凤英, 等. 细菌性阴道病、高危型人乳头瘤病毒与宫颈疾病关系的研究[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(7): 538-539.
- [22] Feng, R.M., Qiao, Y.L., Zhao, F.H., et al. (2018) Risk of High-Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Precancerous Lesions with Past or Current Trichomonas Infection: A Pooled Analysis of 25,054 Women in Rural China. *Journal of Clinical Virology*, **99-100**, 84-90. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.12.015>
- [23] Gillet, E., Meys, J.F., Verstraelen, H., et al. (2011) Bacterial Vaginosis Is Associated with Uterine Cervical Human Papillomavirus Infection: A Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*, **11**, 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-10>
- [24] Lu, H., Jiang, P.C., Zhang, X.D., et al. (2015) Characteristics of Bacterial Vaginosis Infection in Cervical Lesions with High Risk Human Papillomavirus Infection. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, **8**, 21080-21088.
- [25] 王盼, 张梦真. 人乳头瘤病毒单一、多重感染与细菌性阴道病的关系研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(5): 42-44.
- [26] 许娟秀, 吴海根. 宫颈上皮内瘤变 III 级与宫颈癌患者及其配偶人乳头状瘤病毒 16 型和 18 型感染情况[J]. 广西医学, 2020, 42(24): 3241-3243.
- [27] 朱敏, 李君. 宫颈上皮内瘤变合并 HR-HPV 感染外周血 T 淋巴细胞亚群, 调节性 T 细胞检测及其临床意义[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(2): 233-236.
- [28] 陆宏, 周桂华. 阴道微生物菌群失调及 pH 值变化与宫颈上皮内瘤变的关系[J]. 海南医学, 2017, 28(20): 3401-3402.
- [29] Mei, Z. and Li, D. (2022) The Role of Probiotics in Vaginal Health. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 963868. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.963868>
- [30] Komatsu, A., Igimi, S. and Kawana, K. (2018) Optimization of Human Papillomavirus (HPV) Type 16 E7-Expressing Lactobacillus-Based Vaccine for Induction of Mucosal E7-Specific IFN γ -Producing Cells. *Vaccine*, **36**, 3423-3426. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.009>
- [31] Park, Y.C., et al. (2019) A Phase 1/2a, Dose-Escalation, Safety and Preliminary Efficacy Study of Oral Therapeutic Vaccine in Subjects with Cervical Intraepithelial Neoplasia 3. *Journal of Gynecologic Oncology*, **30**, e88.