

· 综 述 ·

盆腔器官脱垂患者阴道微环境与 HPV 感染的相关性研究进展

譙 红 综述, 李 聪[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院妇科, 重庆 400010)

[摘 要] 随着人口老龄化及人们生活水平的提高,盆腔器官脱垂(POP)的患病率呈逐年上升趋势。在对 POP 患者的诊治过程中不难发现合并人乳头瘤病毒(HPV)感染及宫颈病变的病例。该文对 POP 患者阴道微环境的变化与 HPV 感染的相关性研究进行了综述,发现 POP 患者因脱出的盆底器官组织等长期暴露于周围不洁环境导致阴道炎发生的可能性增加,同时因雌激素水平降低、乳酸杆菌数量减少、阴道 pH 值升高、全身免疫及阴道内局部免疫力降低等导致阴道微环境发生明显变化,这一系列因素共同作用可能导致 POP 患者感染高危型 HPV 的风险性增加。持续性的高危型 HPV 感染是导致宫颈癌发生的高危因素,而宫颈癌是作为女性致死率最高的三大恶性肿瘤之一,严重威胁着女性的健康。因此临床上在对 POP 患者的治疗过程中应注意对其阴道微环境进行健康管理,防范 HPV 感染导致的严重结局发生,进一步提高患者生活质量。

[关键词] 盆腔器官脱垂; 人乳头瘤病毒; 阴道微环境; 雌激素; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.11.025

中图法分类号:R711.4

文章编号:1009-5519(2023)11-1921-05

文献标识码:A

Research progress on the correlation between vaginal microenvironment and HPV infection in patients with pelvic organ prolapse

QIAO Hong, LI Cong[△]

(Department of Gynecology, ,The First Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] With the aging of the population and the improvement of people's living standards, the prevalence of pelvic organ prolapse(POP) is increasing year by year. In the diagnosis and treatment of POP patients, it is not difficult to find cases with human papilloma virus(HPV) infection and cervical lesions. This article reviewed the correlation between the changes of vaginal microenvironment and HPV infection in POP patients. The results showed that POP patients were more likely to suffer from vaginitis due to the long-term exposure of prolapsed pelvic floor organs and tissues to the surrounding unclean environment. At the same time, the vaginal microenvironment changed significantly due to the decrease of estrogen level, the decrease of lactobacillus number, the increase of vaginal potential of hydrogen(PH) value, the decrease of systemic immunity and local immunity in the vagina. The combination of these factors may increase the risk of POP patients infected with high-risk HPV. Persistent high-risk HPV infection is a high-risk factor leading to cervical cancer, and cervical cancer is one of the three malignant tumors with the highest mortality rate among women, which seriously threatens the health of women. Therefore, in the clinical treatment of POP patients, attention should be paid to the health management of their vaginal microenvironment to prevent serious consequences caused by HPV infection, and further improve the quality of life of patients.

[Key words] Pelvic organ prolapse; Human papillomavirus; Vaginal microenvironment; Estrogen; Review

盆腔器官脱垂(POP)是由于盆底肌肉、韧带、筋膜等薄弱导致盆底组织器官向下移位从而引发的一

系列临床症状(尿失禁、排尿排便困难、阴道块状物脱出、便秘、腰骶部坠胀等)。POP 是围绝经期及绝经后

[△] 通信作者, E-mail: 31855847@qq.com。

妇女常见的良性疾病,会导致患者身体及心理上的不适,并给患者带来身体和精神上的痛苦,降低其生活质量^[1]。POP 主要发生在 45 岁以上的中老年妇女,特别是绝经超过 5 年以上者,随着年龄增加其发病率呈逐步升高的趋势。美国一项调查显示,女性至少出现 1 种盆底疾病(包括尿失禁、排便障碍、阴道块物脱出等)的患病率为 23.7%~25.0%,女性在 80 岁前接受尿失禁或盆底手术的终生风险为 20.0%^[2]。预期寿命的延长和生活质量的改善导致 POP 患病率增加,门诊寻求治疗和解决其症状的就诊率也在不断增加^[3]。POP 的患病率不同地区及种族患病率各不相同,美国有资料显示,预计到 2050 年 POP 的患病率将会达到 50%^[4]。随着患病率的增加,POP 合并其他子宫疾病的病例也相继出现报道。ELBIAA 等^[5]对子宫脱垂患者术后病理检查研究发现,子宫脱垂患者术后组织病理学检查中有合并子宫宫体或宫颈相关疾病的占 61.25%,其中宫颈癌前病变率达 33.75%,POP 合并子宫宫颈癌的发生率在 0.4%~1.0%。宫颈癌作为女性致死率最高的三大恶性肿瘤之一,严重威胁着女性的健康。持续性高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染是导致宫颈癌发生的高危因素。HPV 是一组小分子双链 DNA 病毒,对皮肤、黏膜上皮细胞具有高度的亲嗜性,可通过直接或间接接触进行传播。黏膜高危型 HPV-16、18、33、39、52、58 等与宫颈癌的发生密切相关。过早的性生活、早产、多产、流产、多个性伴、不洁性生活等均会增加 HPV 的感染风险。虽然 POP 合并宫颈癌多见于个案报道,但随着患病率的增加,对于 POP 患者的健康管理是否需要进一步加强,基于此,本文旨在综述 POP 的阴道微环境变化及其对高危型 HPV 感染的影响,从而指导临床在对 POP 患者的健康管理过程中是否需警惕并加强 HPV 的监测力度,是否需要进一步对 POP 患者的阴道健康进行处理以减少高危型 HPV 感染的风险,降低因持续性 HPV 感染导致宫颈癌的发生率。

1 围绝经期女性高 HPV 感染率

持续性高危型 HPV 感染与宫颈癌的发生密切相关,预防 HPV 感染成了预防 HPV 相关宫颈癌的关键。2017 年 7、11 月,2018 年 4 月 HPV 二价、四价、九价 HPV 疫苗相继在我国内地获批上市,国外一项对于 20 岁以下女性接种 HPV 疫苗后的研究显示,接种 HPV 疫苗后不论是宫颈癌及宫颈相关疾病如子宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅲ等的发病率较未接种的女性大幅度降低^[6],然而我国广大女性,甚至是育龄女性群体 HPV 疫苗的认知率及接种率都是非常低的,

2018—2020 年中国女性 HPV 疫苗估计接种率分别为 0.50%、1.48%、3.19%,其平均接种率为 2.24%^[7]。不同的地区 HPV 感染率存在一定的差异,一项涉及 100 多万女性的荟萃分析显示,不同地区女性的 HPV 总感染率为 11.7%,HPV 感染的第 2 个高峰分别发生在 40、45 岁或 55 岁以上,预计到 21 世纪末,大多数中低收入国家才能实现高 HPV 接种率及低 HPV 感染率的目标,仍会有约 9350 万新宫颈癌病例发生^[8]。另一项国内研究同样指出 2 个 HPV 感染的高峰在低于 20 岁及高于 60 岁 2 个年龄段^[9]。20 岁以下女性 HPV 高感染率可能与其性生活过早及性伴侣多有关,而围绝经期及绝经后女性出现 HPV 感染高峰的现象可能与雌激素水平的降低及免疫力的下降相关。

在绝经前妇女中,激素调节会影响阴道免疫细胞组成及黏膜免疫系统内分泌平衡的多基因表达,从而增强阴道的局部免疫力。雌激素通过调节阴道内白细胞介素-6(IL-6)和 IL-8 的分泌,进一步调节后续的保护机制,从而拮抗阴道内病原微生物的入侵和过度生长,维持阴道内环境的稳定^[10]。有研究显示,更年期综合征患者通过补充一定的雌激素,使其体液中 CD3+、CD4+、CD4+/CD8+ 细胞含量显著高于对照组,而 CD8+ 细胞显著低于对照组,有助于提高机体免疫功能^[11]。随着年龄的增长和雌激素的缺乏,细胞介导的免疫功能和体液反应能力均下降,从而导致绝经后妇女慢性传染病的发病率增高。

POP 患者大多处于围绝经期及绝经后,因其雌激素水平下降使全身免疫、阴道内局部免疫等发生改变,导致阴道内微环境出现紊乱从而增加感染 HPV 的风险。但目前尚鲜见 POP 与 HPV 感染相关性方面的报道,这需要进行进一步进行相关临床研究来证实。

2 阴道微环境与 HPV 感染密切相关

2.1 阴道微生态改变与 HPV

正常情况下,阴道内的菌群由 20 多种微生物组成^[12]。健康生育期女性阴道菌群以乳杆菌属为主,占 80%以上^[13],这些细菌通过产生乳酸降低阴道 pH 值来保护阴道免受致病菌的侵袭,其还产生抗生素,调节宫颈、阴道黏膜的免疫及物理特性^[14],从而保持着阴道酸性环境,并维持阴道微环境平衡。当阴道微环境平衡被破坏时,致病菌大量繁殖,菌群多样性发生显著变化,从而引发一系列的生殖道感染疾病,念珠菌、加德纳菌和滴虫是最常见导致阴道感染的病原体。阴道内微生物群分为不同的社区类型,其中以低乳酸杆菌及丰富的厌氧菌属(加德纳菌属、普雷沃菌属和阿托比菌属)为主的社

区类型中 HPV 阳性感染者中阴道内 pH 值出现升高现象,这可能与阴道内谷胱甘肽、糖原和磷脂相关代谢物的浓度低于未感染 HPV 的患者有关^[15]。依据相关研究发现,阴道微生态的紊乱与 HPV 感染密切相关,尤其是细菌性阴道病及滴虫阴道炎与高危型 HPV 感染发生密切相关^[16]。细菌性阴道病的发生是由于负责合成过氧化氢的乳酸杆菌(阴道内正常优势菌属)数量降低,而以加德纳菌属为代表的厌氧菌在数量上占优势、阴道 pH 升高后所引起的内源性感染,大量研究证实细菌性阴道病患者高危型 HPV 感染率显著高于以乳酸杆菌为优势菌的女性^[17]。

2.2 阴道 pH 改变与 HPV 感染 正常阴道环境维持在一个较低的 pH 值,阴道 pH 值是由阴道生理过程和微生物学之间的相互作用决定的。乳酸杆菌通过将单糖转化为乳酸,维持阴道正常的酸性环境中起着十分重要的作用,阴道内乳酸杆菌减少会导致阴道内乳酸成分降低从而增高了阴道 pH 值。酸性阴道 pH 和乳酸杆菌是阴道内多种防御机制的组成部分,在保护女性下生殖道避免感染方面发挥了积极作用。有相关研究指出,随着宫颈病变级别的增加,HPV 感染阳性率及 $\text{pH} \geq 4.5$ 的比例显著增加, $\text{pH} \geq 4.5$ 及高危 HPV 感染均可能是导致宫颈病变发生的危险因素^[18]。林琳等^[19]在关于阴道微生态与 HPV 感染及宫颈癌预后影响因素的相关性研究中发现,随着 pH 值增加,HPV 阳性率也越高,这说明阴道内 pH 值增高与 HPV 感染存在正相关性。

2.3 POP 与阴道微环境 POP 患者因阴道前后壁、宫颈及宫体等脱垂于阴道口外,长期暴露于周围的不洁环境中,其发生阴道炎的风险相应增加。反复子宫阴道脱垂的患者阴道炎发生率明显高于非子宫阴道脱垂的患者^[20]。绝经后妇女因为卵巢功能的衰退,体内雌激素水平的下降且维持在低水平,阴道局部黏膜变薄,上皮细胞及糖原的含量减少导致乳酸杆菌的数量和功能都较绝经前妇女有所下降,进一步导致阴道内 pH 值的上升。绝经后,阴道内乳酸杆菌数量减少,阴道自净作用减弱,菌群主要由厌氧菌和需氧菌组成^[21],其阴道内环境发生改变,导致其发生阴道炎及感染疾病的风险增加。POP 患者多见于围绝经期及绝经后的妇女,其阴道内环境必然会发生改变,有证据证明绝经后 POP 患者阴道内的乳酸菌群是缺乏或减少的^[22]。

因此,POP 患者盆底器官组织长期暴露于不洁环境、乳酸杆菌数量减少、阴道 pH 值升高等导致阴道微环境发生改变,进而有增加 HPV 感染的风险。

3 雌激素与 HPV

围绝经期及绝经后的女性患者盆底功能障碍性疾病的风险明显增加,而雌激素水平的下降在其中起了极为重要的作用,绝经后 POP 的发生率及脱垂严重程度也较绝经前明显增高,且随着绝经后年龄的增长而增加^[23]。绝经后雌激素水平下降及其受体表达异常是盆底功能障碍性疾病发生的危险因素之一,也是促使盆底功能障碍性疾病发展的相关因素之一,绝经后 POP 患者体内雌激素与雄激素水平与同年龄的女性比较无明显差异,但其雌激素受体水平明显低于绝经后无 POP 的女性^[24]。有研究表明,雌激素及其受体可用于治疗 HPV 感染及 HPV 相关病变。雌激素增加阴道细胞内乳酸杆菌的定植和乳酸的产生,可以通过降低阴道 pH 值和提高阴道成熟指数,帮助阴道环境恢复到绝经前的状态^[25]。因此,激素疗法一直被用于缓解更年期症状,如阴道干燥、瘙痒和阴道内烧灼痛等^[26]。绝经前女性因为体内雌激素的作用产生抗体的能力也会增强。这种增强的女性免疫反应性有助于增强对感染的有效抵抗力^[27]。因此不少学者开始探索雌激素在增加阴道局部免疫力的同时是否能清除 HPV 或是否对 HPV 导致的病变有改善作用。BRISTOL 等^[28]研究指出,雌激素可减弱 HPV 阳性上皮细胞的生长,17-雌二醇会减弱小鼠中 HPV 在体外癌细胞的生长,并提出雌激素可能提供一种可用于治疗 HPV 的方法。JAMES 等^[29]综合大量的细胞、动物及临床上关于 HPV 与雌激素之间的关系也指出,雌激素可能为 HPV 相关癌症提供了一种潜在的治疗方法。雌激素对 HPV 感染有减弱及消除作用的提出也从另一面证明了 POP 患者会因雌激素下降导致 HPV 感染增加。

目前研究者们关于雌激素及雌激素受体与 HPV 的关系出现了 2 种观点:(1)雌激素及雌激素受体的表达增加了 HPV 及其相关癌症的发病率和严重程度;(2)雌激素可能为 HPV 相关癌症提供一种潜在的治疗方法。大量的妇科肿瘤患者因子宫及双侧附件切除后,围绝经期症状随之而来,给这部分人群带来了生理和心理方面的影响,许多妇科癌症的幸存者临床治疗时通常需要补充雌激素。有人提出应为年轻的宫颈癌幸存者提供激素替代疗法作为其出现围绝经期症状的处理方式^[30]。临床上也有学者使用雌激素治疗盆底功能障碍性疾病引起的相关症状,同时也将雌激素用于子宫阴道脱垂患者术前的准备、促进术后伤口恢复及减少术后并发症发生等方面。随着雌激素在妇科相关疾病中的广泛应用,临床在使用雌激

素改善子宫脱垂相关症状的同时是否也能有效清除 HPV 或降低 HPV 持续感染的风险就需要进一步进行相关研究以明确。

综上所述,POP 好发于围绝经期及绝经期女性,此类患者因脱出的盆底器官组织等长期暴露于周围不洁环境导致阴道炎发生的可能性增加,同时因雌激素水平降低、乳酸杆菌数量减少、阴道 pH 值升高、全身免疫及阴道内局部免疫降低等导致阴道微环境发生明显变化,这一系列因素共同作用可能导致 POP 患者阴道感染病原体及 HPV 的风险性增加,而中国女性 HPV 疫苗接种率低,因此临床在 POP 患者的诊治过程中应加强 HPV 感染的监测,同时对阴道微环境进行健康管理,可适当使用低剂量雌激素以增强阴道成熟指数,增加抵抗病原体入侵及感染 HPV 的风险。目前,关于子宫阴道脱垂是否会增加相应人群感染 HPV 的风险尚无较多的临床数据,因此值得进一步进行 POP 与 HPV 感染相关性的临床研究。

参考文献

[1] SELIHOVA MS, ERSHOV GV, ERSHOV AG. Pelvic organ prolapse, a hidden epidemic of the 21st century[J]. *Adv Gerontol*, 2021, 34 (3):431-437.

[2] CARDENAS-TROWERS OO, BORGSTROM M, ADDIS I. Associations between type and route of hormone use on urinary incontinence and pelvic organ prolapse in premenopausal and postmenopausal women[J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2018, 24(2):100-104.

[3] Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol*, 2020, 46(1):5-14.

[4] American College of Obstetricians and Gynecologists and the American Urogynecologic Society; INTERIM UPDATE: This practice bulletin is updated as highlighted to reflect the US Food and Drug Administration order to stop the sale of transvaginal synthetic mesh products for the repair of pelvic organ prolapse. *Pelvic Organ Prolapse*[J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2019, 25(6):397-408.

[5] EVANGELOPOULOU AE, ZACHARIS K, BALAFA K, et al. Challenges in diagnosis and

treatment of a cervical carcinoma complicated by genital prolapse[J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2021, 2021:5523016.

[6] FALCARO M, CASTAÑON A, NDLELA B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: A register-based observational study [J]. *Lancet*, 2021, 398(10316):2084-2092.

[7] 宋祎凡, 刘晓雪, 尹遵栋, 等. 2018—2020 年中国 9—45 岁女性人乳头瘤病毒疫苗估算接种率 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2021, 27(5):570-575.

[8] MARKOWITZ LE, SCHILLER JT. Human papillomavirus vaccines[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(12 Suppl 2):S367-S378.

[9] 何晓艳, 王树玉. 23296 例女性宫颈高危型 HPV 感染情况分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(1):64-65.

[10] 许啸声, 沈健, 刘延, 等. 雌激素调节阴道常驻菌诱导的阴道上皮细胞免疫应答实验研究[J] *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(6):497-503.

[11] 张丽芳. 雌二醇屈螺酮片治疗更年期综合征的临床效果及对患者内分泌和免疫功能的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(3):558-560.

[12] YANG M, LI L, JIANG C, et al. Co-infection with trichomonas vaginalis increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 among HPV16 positive female: A large population-based study[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20 (1):642.

[13] CHENG W, XU F, GAO L, et al. The correlation between the determination of vaginal micro-ecological composition and the outcome of hpv infection by high-throughput metagene sequencing information technology on the illumina platform[J]. *J Infect Public Health*, 2020, 13 (12):1961-1966.

[14] RAGLAN O, MACINTYRE DA, MITRA A, et al. The association between obesity and weight loss after bariatric surgery on the vaginal microbiota[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1):124.

[15] BORGOGNA JC, SHARDELL MD, SANTORI EK, et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-nega-

- tive women: A cross-sectional analysis [J]. BJOG, 2020, 127(2): 182-192.
- [16] WANG W, ZHANG XH, LI M, et al. Association between vaginal infections and the types and viral loads of human papillomavirus: A clinical study based on 4,449 cases of gynecologic outpatients[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2020, 2020: 9172908.
- [17] 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.
- [18] 康俭, 顾玮玲. 宫颈病变患者高危 HPV 感染及阴道菌群失调状况分析[J]. 医学综述, 2020, 26(7): 1419-1422.
- [19] 林琳, 杞朝梅, 张晗, 等. 阴道微生态与 HPV 感染及宫颈癌预后影响因素的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(2): 216-220.
- [20] 张墨, 李聪, 黄洁, 等. 绝经前女性盆底功能障碍性疾病的管理[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(7): 974-976.
- [21] SHARDELL M, GRAVITT PE, BURKE AE, et al. Association of vaginal microbiota with signs and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause across reproductive stages [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2021, 76(9): 1542-1550.
- [22] DE CASTRO EB, BRITO LGO, GIRALDO PC, et al. Does the vaginal flora modify when a synthetic mesh is used for genital prolapse repair in postmenopausal women? A pilot, randomized controlled study [J]. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2019, 25(4): 284-288.
- [23] BODNER-ADLER B, ALARAB M, RUIZ-ZAPATA AM, et al. Effectiveness of hormones in postmenopausal pelvic floor dysfunction-International Urogynecological Association research and development-committee opinion [J]. Int Urogynecol J, 2020, 31(8): 1577-1582.
- [24] 郑飞, 刘建勇, 徐倩, 等. 女性激素及相关受体与盆腔器官脱垂的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(1): 30-33.
- [25] DE ALBUQUERQUE, COELHO SC, GIRALDO PC, et al. ESTROgen use for complications in women treating pelvic organ prolapse with vaginal PESSaries (ESTRO-PESS): A randomized clinical trial [J]. Int Urogynecol J, 2021, 32(6): 1571-1578.
- [26] GLINIEWICZ K, SCHNEIDER GM, RIDEN-HOUR BJ, et al. Comparison of the vaginal microbiomes of premenopausal and postmenopausal women [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 193.
- [27] TANEJA V. Sex Hormones determine immune response [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1931.
- [28] BRISTOL ML, JAMES CD, WANG X, et al. Estrogen attenuates the growth of human papillomavirus-positive epithelial cells [J]. mSphere, 2020, 5(2): e00020-00049.
- [29] JAMES CD, MORGAN IM, BRISTOL ML. The relationship between estrogen-related signaling and human papillomavirus positive cancers [J]. Pathogens, 2020, 22, 9(5): 403.
- [30] VARGIU V, AMAR ID, ROSATI A, et al. Hormone replacement therapy and cervical cancer: A systematic review of the literature [J]. Climacteric, 2021, 24(2): 120-127.

(收稿日期: 2022-11-13 修回日期: 2023-03-08)