



学校代码：10132

学 号：2016120123

中图分类号：R711

内蒙古医科大学

INNER MONGOLIA MEDICAL UNIVERSITY

硕士学位论文

阴道微生态变化及HPV感染等因素
与宫颈病变的相关性研究

Study on the Relationship Between Microecological Change
of Vagina and HPV Infection and Cervical lesion

学科专业：妇产科学

研 究 生：冯春妮

指导教师：杨有莲 教授

完成时间：二〇一九年五月

目 录

中文摘要.....	1
英文摘要.....	3
论文题目.....	6
前言.....	6
材料与方法.....	7
结果.....	11
讨论.....	16
结论.....	22
参考文献.....	22
文献综述.....	27
参考文献.....	38
常用缩写词中英文对照表.....	44
攻读学位期间发表文章情况.....	45
个人简历.....	46
致 谢.....	47

中文摘要

目的：通过对内蒙古医科大学附属医院门诊就诊的宫颈上皮内瘤变（Cervical Intraepithelial Neoplasia,CIN）、宫颈鳞状细胞癌（Cervical Squamous Cell Caicinoma,CSCC）及宫颈炎妇女的宫颈 HPV 感染情况、阴道微生物菌群及 PH 变化、生育状况、生活习惯等因素分析，探讨宫颈癌及不同级别 CIN 与 HPV 感染、阴道微生物异常等因素的相关性，为 CIN 及宫颈癌患者的防治提供新的思路。**方法：**收集内蒙古医科大学附属医院 2016 年 9 月到 2018 年 06 月份门诊就诊女性经阴道镜、宫颈组织活检、病理检查确诊的 CIN I 级患者 100 例（低级别病变组）、CIN II 级及 CIN III 级患者各 100 例（统称高级别病变组）和宫颈鳞癌患者 30 例作为实验组，并选择 100 例宫颈炎妇女作为对照组。对符合标准的就诊女性，行人口学特征及相关因素问卷调查、阴道微生物检查及 HPV 检测。**结果：**(1)一般人口学特征：宫颈鳞癌组患者年龄、丈夫吸烟、首次发生性行为的年龄、孕次，产次与宫颈炎组、CIN I 组及 CIN II/CIN III 组相比，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。宫颈鳞癌组患者的平均发病年龄为 47.6 ± 9.32 岁,明显高于其他组,而首次发生性生活的平均年龄为 21.3 ± 1.84 岁,低于其他组;丈夫吸烟所占比例也明显高于其他组。此外，实验组（CIN I/CIN II/CIN III 和鳞癌）与对照组(宫颈炎)相比，家庭收入差异存在统计学意义（ $P<0.05$ ）。(2)宫颈 HPV 的检测：CIN I 组和宫颈炎组 HPV 阳性率均低于 CIN II /CIN III 组及宫颈鳞癌组，差异有统计学意义（ $P<0.0001$ ），但 CIN I 组与宫颈炎组相比、CIN II /CIN III 组与宫颈鳞癌组相比，HPV 阳性率无显著差异。(3)高危型 HPV（HR-HPV）检测：与对照组（宫颈炎）相比，实验组（CIN I CIN II/CIN III 和鳞癌）高危型 HPV 占比较多，差异有统计学意义；且实验组中 CIN II/CIN III 组和宫颈鳞癌组高危型 HPV 占比高于 CIN I 组，存在统计学差异，而 CIN II /CIN III 组与宫颈鳞癌组相比无统计学差异。(4)阴道 PH 值检测：实验组（CIN I CIN II/CIN III 和鳞癌）与对照组（宫颈炎）比较，实验组中各组 PH 值（CIN I 、CIN II/CIN III 和宫颈鳞癌组分别为 4.68 ± 0.27 、 $4.73\pm 0.26/4.74\pm 0.21$ 、 4.88 ± 0.33 ）均高于对照组（ 4.54 ± 0.45 ），存在统计学差异（ $P<0.01$ ），且实验组各组随着宫颈病变程度的加重，阴道 PH 值也增高,差异有统计学意义。(5)阴道病原微生物检查结果：滴虫在宫颈炎组、CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌组感染率分别为 2%、2%、4%、2%、16.67%,差异有统计学

意义 ($\chi^2=22.12$, $P=0.03$); 霉菌在宫颈炎组、CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌组感染率分别为 1%、2%、3%、2%、3.3%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=22.12$, $P=0.03$); 细菌性阴道病发生率在宫颈炎组、CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌组分别为 11%、13%、16%、13%、16.67%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=22.12$, $P=0.03$)。 (6) 过氧化氢 (H_2O_2): 与对照组 (宫颈炎) 相比, 实验组 (CINI CINII/CINIII 和鳞癌) 过氧化氢的阴性率更高, 有统计学差异 ($P<0.001$), 且 CINI、CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌间有显著差异。 (7) β -葡萄糖醛酸苷酶(GUS): 实验组 (CINI CINII/CINIII 和鳞癌) 与对照组 (宫颈炎) 比较, 实验组各组 β -葡萄糖醛酸苷酶阳性率均高于对照组, 存在统计学差异 ($P<0.001$), 且 CINI、CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌间差异有统计学意义。 (8) 唾液酸苷酶(SNa): 实验组 (CINI CINII/CINIII 和鳞癌) 与对照组 (宫颈炎) 相比, 实验组各组唾液酸苷酶阳性率均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。 (9) 白细胞酯酶(LE): 实验组中 CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌组白细胞酯酶阳性率高于对照组和 CIN I 组, 差异有统计学意义 ($P<0.001$), 而 CIN I 与宫颈炎组间无显著差异。 (10) 凝固酶(GADP): 实验组中 CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌组的凝固酶阳性率高于对照组 ($P<0.005$)。 而 CIN I 与宫颈炎组无统计学差异。 **结论:** (1) 年龄的增大、丈夫吸烟、首次性交年龄小、孕产次数多、家庭收入低可能是宫颈癌发生的危险因素。 (2) 宫颈病变的发生与 HR-HPV 阳性率升高相关, 且高级别宫颈病变及宫颈鳞癌中 HPV 阳性率显著升高。 (3) 阴道 PH 值升高可能是宫颈病变的危险因素, 阴道微生态失衡可能导致宫颈病变的发生; 滴虫性阴道炎、假丝酵母菌性阴道炎、细菌性阴道病可能与宫颈病变的发生有关; (4) 微生态预成酶失调可能是 CIN、宫颈癌发生的危险因素。

关键词: 宫颈上皮内瘤变, 宫颈鳞状细胞癌, 人乳头瘤病毒, 阴道微生态, 微生态预成酶因子

Study on the relationship between microecological change of vagina and HPV infection and cervical lesion

Abstract

Objective The infection of cervical HPV in patients with cervical intraepithelial neoplasia (Cervical Intraepithelial Neoplasia,CIN), squamous cell carcinoma of the cervix (Cervical Squamous Cell Caicinoma,CSCC) and cervicitis in the outpatient department of affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University was investigated. The factors of vaginal microecological flora and PH, fertility status, living habits and other factors were analyzed to explore the correlation between cervical cancer, CIN of different grades and HPV infection, vaginal microecological abnormality, and provide a new way for the prevention and treatment of CIN and cervical cancer. **Methods** From September 2016 to June 2018, 100 cases of CIN I diagnosed by colposcopy, cervical biopsy and pathological examination were collected from the out-patient department of the affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University (low-grade pathological group). There were 100 cases of CIN II grade and 30 cases of cervical squamous cell carcinoma as experimental group and 30 cases of cervical squamous cell carcinoma as experimental group, and 100 cases of cervicitis women as control group. The questionnaire survey of pedestrian characteristics and related factors, vaginal microecological examination and HPV test were carried out among the women who met the criteria. **Results:** (1)The general demographic characteristics: the age of patients with cervical squamous cell carcinoma, the smoking of husband, the age of first sexual behavior, the times of pregnancy and the times of labor were significantly different from those of, CIN I group and CIN II/CIN III group in cervicitis group ($P < 0.05$). The average age of onset of cervical squamous cell carcinoma was 47.6 ± 9.32 years old, which was significantly higher than that of other groups, while the average age of first sexual life was 21.3 ± 1.84 years old, which was lower than that of other groups, and the proportion of husband smoking was also significantly higher than that of other groups.

In addition, there was a significant difference in family income between the experimental group (CINI CINII/CINIII and squamous cell carcinoma) and the control group ($P < 0.05$).

(2) Detection of cervical HPV: the positive rate of HPV in CINI group and cervicitis group was lower than that in CINII / CINIII group and cervical squamous cell carcinoma group ($P < 0.0001$), but in CINI group and cervicitis group, CINII / CINIII group was significantly lower than that in cervical squamous cell carcinoma group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the positive rate of HPV.

(3) High-risk HPV (HR-HPV) detection: compared with the control group (cervicitis), the high-risk HPV in the experimental group (CINI CINII/CINIII and squamous cell carcinoma) was more than that in the control group ($P < 0.05$), and the difference was statistically significant. The proportion of high-risk HPV in CINII/CINIII group and cervical squamous cell carcinoma group was higher than that in CINI group, but there was no statistical difference between CINII/CINIII group and cervical squamous cell carcinoma group.

(4) Detection of pH of vagina: comparison between experimental group (CINI CINII/CINIII and squamous cell carcinoma) and control group (cervicitis), PH value of (CINI, in experimental group was higher than that in control group. CINII/CINIII and cervical squamous cell carcinoma group ($4.68 \pm 0.27, 4.73 \pm 0.26, 4.74 \pm 0.21, 4.88 \pm 0.33$) were higher than those in control group (4.54 ± 0.45) ($P < 0.01$). The pH value of vagina was also increased, the difference was statistically significant.

(5) The results of microbiological examination showed that the infection rates of trichomonad in cervicitis group, CIN I, CIN II, CIN III and cervical squamous cell carcinoma were 2、2、4、2 and 16.67 respectively. The difference was statistically significant ($\chi^2=22.12, P=0.03$). The infection rate of mycosis in cervicitis group, CIN II, CIN III and cervical squamous cell carcinoma were 1, 2 .3 and 2. 3.3, respectively. The difference was statistically significant ($\chi^2=22.12, P=0.03$). The infection rate of bacterial vaginosis in cervicitis group, CIN I CIN II, CIN III and cervical squamous cell carcinoma were 11.13.16.13 and 16.67, respectively. The difference was statistically significant ($\chi^2=22.12, P=0.03$).

(6) Hydrogen peroxide (H_2O_2): compared with the control group (cervicitis), the negative rate of hydrogen peroxide in the experimental group (CINI

CINII/CINIII and squamous cell carcinoma) was higher than that in the control group ($P < 0.001$), and there was significant difference between CIN I, CIN II/CIN III and cervical squamous cell carcinoma. (7) The positive rate of β -glucuronidase (GUS): in experimental group (CIN I, CIN II/CIN III and squamous cell carcinoma) was higher than that in control group ($P < 0.001$), and the positive rate of β -glucuronidase in experimental group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). There was significant difference between CIN I, CIN II/CIN III and cervical squamous cell carcinoma. (8) The ratio of sialidase (SNa): Compared with the control group (cervicitis), the positive rate of sialidase (SNa): in the experimental group (CIN I, CIN II/CIN III and squamous cell carcinoma) was significantly higher than that in the control group ($P < 0.001$). (9) The ratio of leukocyte esterase (LE): The positive rate of leukocyte esterase in CIN II/ CIN III and cervical squamous cell carcinoma was higher than that in the control group and the CIN I group ($P < 0.001$), and there was no statistical difference between the CIN I and the cervicitis group. (10) The ratio of coagulase (GADP): The positive rate of coagulase (GADP): CIN II/CIN III and cervical squamous cell carcinoma was higher than that of control group ($P < 0.005$). There was no significant difference between CIN I and cervicitis group. **Conclusion:** (1) With the increase of age, smoking of husband, small age of first sexual intercourse, more times of pregnancy and childbirth, low family income may be the risk factors of cervical cancer. (2) The occurrence of cervical lesions was related to the increase of HR-HPV positive rate, and the positive rate of HPV in high grade cervical lesions and cervical squamous cell carcinoma was significantly higher. (3) The increase of PH value of vagina may promote the occurrence of cervical lesions, the imbalance of vaginal microecology may be the risk factor of cervical lesions, bacterial vaginosis, trichomoniasis vaginitis, vulvovaginal candidiasis may be related to the occurrence of cervical lesions. (4) The imbalance of five preenzyme factors in microecology may promote the development of cervical cancer in CIN.

KEY WORDS Cervical intraepithelial neoplasia, Cervical squamous cell carcinoma, Vaginal microecosystem, Human papilloma virus; Microecological preenzyme factor

阴道微生态变化及 HPV 感染等因素 与宫颈病变的相关性研究

前言

宫颈病变（包括宫颈浸润癌及 CIN）是由可分为多种亚型的 DNA 病毒引起的感染性疾病^[1]，其发生发展的必要因素是高危型人乳头瘤病毒（high risk human papilloma virus, hr-HPV）的持续感染^[2]。临床上高危型 HPV 感染的女性较为普遍，但大多数可以通过自身免疫清除，只有约 10% 的患者持续感染，而极少数发展为 CIN 或宫颈癌^[3]。这表明在宫颈病变发生的过程中，HPV 感染只是一个始动因素，这一过程的发展仍需要其他因素协同促进。近年来，由于全面开展宫颈病变的筛查活动，宫颈病变的检出率增高，其治疗受到了国内外许多学者的关注。而阴道微生态菌群及 PH 值变化、婚姻状况、生活习惯、被动吸烟等因素与宫颈病变的关系是近年来受到关注的研究领域之一。

人体内的微生物数量庞大，这些微生物(包括细菌、真菌、病毒等)与宿主建立了密不可分的共生关系，对人类健康、疾病状态都有不同程度的影响^[4]。有相关报道指出^[5]，微生物组成的改变与结直肠癌、糖尿病等多种疾病的发生有关。阴道微生态作为人体重要微生态体系之一，有许多的微生物寄居于此，这些微生物菌群高度有序的定植于阴道粘膜上皮，成为了阴道重要的生物屏障。此外，乳酸杆菌通过产生乳酸、过氧化氢等物质抑制其他微生物生长，维持着阴道微生态环境的稳定及平衡^[6]。而这种平衡极易受到如年龄、性生活、妊娠等众多因素的影响，使阴道微生物菌群受到致病菌的扰乱，造成稳态失衡，进而导致疾病的发生。目前，临床中常结合阴道微生态评价体系中的形态学及功能学指标来评估阴道微生态的平衡状态，当其中任何一项指标如优势菌、病原微生物、阴道 pH 值、乳酸杆菌功能和阴道分泌物白细胞酯酶等出现异常时，即为阴道微生态失调状态^[7]。

近年来，针对阴道微生态失衡、阴道感染等与宫颈 HPV 感染及宫颈病变相关性的研究尚无统一结论^[8,9]。研究^[10]表明阴道菌群紊乱、阴道感染、微生态预成酶因子失调可能促进 CIN 及宫颈癌的发生发展，阴道微生态平衡可能是减少 HPV 持续感染的保护因素。然而，一些实验表明阴道病原体感染、微生态失衡

与宫颈病变无关^[11,12,13]。故从阴道微生态及一般人口学特征等方面研究影响宫颈病变的因素是必要的,因此本实验对 2016 年 09 月-2018 年 06 月期间于内蒙古医科大学附属第一医院门诊就诊的宫颈病变患者行一般人口学特征调查,对阴道微生态、PH 值及 HPV 等进行检测,研究阴道微生态变化、宫颈 HPV 感染等因素与宫颈病变的相关性,为 CIN 及宫颈癌患者的防治提供新的思路。

1. 材料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象及分组:本研究经我院伦理委员会批准,所有入组人员均签署知情同意书。研究选取 2016 年 9 月-2018 年 6 月门诊就诊女性经阴道镜检查、宫颈组织活检、病理检查证实的 CIN I 级患者 100 例(低级别病变组)、CIN II 级及 CIN III 级患者各 100 例(统称高级别病变组)和宫颈鳞癌患者 30 例作为实验组,并选择 100 例同期诊断为宫颈炎妇女作为对照组。

1.1.2 研究对象纳入标准:①均选择有性生活史至 65 岁的汉族妇女;②近 3 个月内无相关激素用药史;③就诊前 3 天内无性生活。

1.1.3 研究对象排除标准:①妊娠期或哺乳期妇女;②有各种免疫相关疾病、恶性病变及免疫功能低下者;③合并严重的内外科疾病者。

1.2 取材方法

①阴道分泌物:于月经干净 3~7 天采集阴道分泌物标本,以不涂润滑剂窥阴器放入阴道内,充分暴露阴道壁及宫颈,将精密 PH 试纸(PH:3.8-5.4)放于阴道侧壁,停留 30 秒取出,然后与标准色板对比读取 PH 值;用两支干燥的无菌棉拭子于阴道侧壁中上 1/3 或阴道穹窿处刮取适量的阴道分泌物。

②微生态检测:1 根棉签于载玻片上平行滚动制成涂片,待其自然干燥后用于检测病原微生物等感染;第二份用于微生态五项预成酶检测;

③HPV 检测:用 HPV 专用刷伸入宫颈口处,顺时针旋转 3-5 圈,抽出宫颈刷,将其放入装有细胞保存液的样品管中,折断管口处多余的刷柄,将刷头保留在样品管中,检测有无 HPV 感染及分型。

1.3 实验方法

1.3.1 阴道微生态实验方法

①将阴道分泌物涂片胡兰染色,在 10×40 倍显微镜下检查线索细胞(线索细胞

在视野中超过全部上皮细胞的 20%以上为线索细胞阳性)、加德纳菌、滴虫、念珠菌等病原微生物。

②第二份标本用五项联合测定试剂盒检测女性阴道液中过氧化氢 (H_2O_2)、唾液酸苷酶(SNa)、白细胞酯酶(LE)、 β -葡萄糖醛酸苷酶(GUS)、凝固酶(GADP)的催化活性。 H_2O_2 由阴道乳杆菌产生,当含量 $<2\mu\text{mol/L}$ 时,判定为 H_2O_2 阴性,表示阴道内乳酸菌群功能异常。SNa 由加德纳菌和其他厌氧菌在阴道菌群紊乱时产生, SNa $\geq 7\text{U/L}$ 为阳性,表示患有细菌性阴道炎。GUS 由致病性需氧菌如大肠埃希菌等所产生, GUS $\geq 15\text{U/L}$ 为阳性,表示患有某种需氧菌性阴道炎 (Aerobic Vaginitis,AV)。GADP 由金黄色葡萄球菌、粪肠球菌等所产生, GADP $\geq 20\text{U/L}$ 为阳性,表示 AV 的存在。LE $\geq 9\text{U/L}$ 为阳性,其阳性表示炎症的存在。

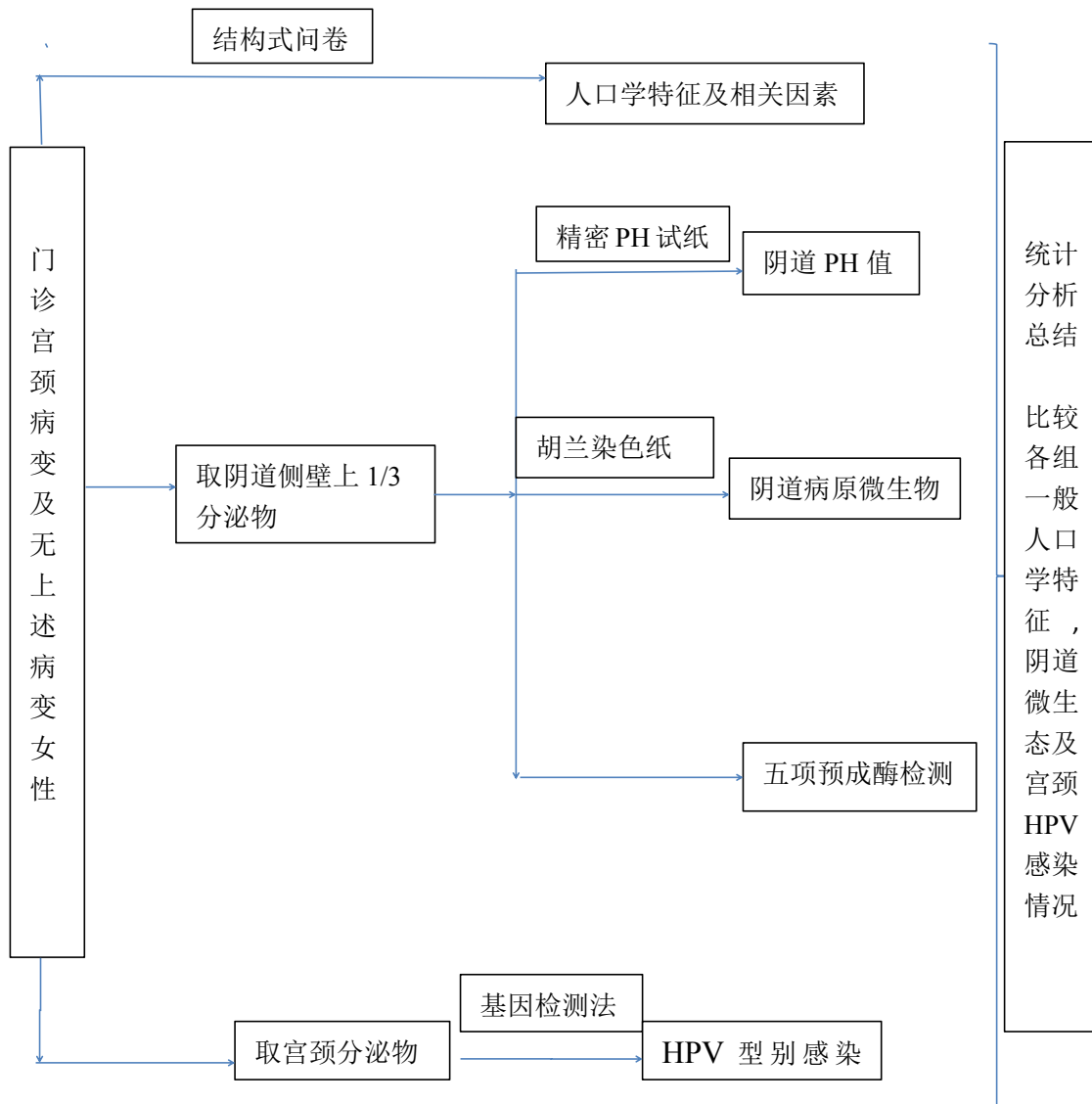
1.3.2 HPV 基因分型检测: 将 HPV 样品管送至实验室进行检测,采用 HPV 基因法检验 HPV 感染与否及其分型。

1.4 实验内容

1.4.1 实验试剂与设备

- | | |
|--------------------------|-----------------|
| (1) 胡兰染色 | 珠贝索生物技术有限公司 |
| (2) 苏木素色精 | 上海蓝季科技发展有限公司 |
| (3) 伊红水溶 | 天津市风船化学试剂科技有限公司 |
| (4) 五项联合测定试剂盒 | 北京中生金域诊断技术有限公司 |
| (5) 数显恒温干浴器 | 金坛市科兴仪器厂 |
| (6) 日本奥林巴斯 BX41 显微镜 | |
| (7) 细胞提取裂解试剂、细胞保存液 | 潮州凯普生物化学有限公司 |
| (8) PCR 扩增试剂盒 | 潮州凯普生物化学有限公司 |
| (9) 其他材料: 无菌棉签, 无菌生理盐水等。 | |

1.4.2 技术路线（见下图）



1.4.3 实验步骤

(1) 月经干净 3~7 天采集阴道分泌物标本，用不涂润滑剂的窥器充分暴露阴道壁及宫颈，将精密 PH 试纸 (PH:3.8-5.4) 放于阴道侧壁，停留 30 秒取出，然后与标准色板对比读取 PH，并记录；

(2) 将蘸有阴道分泌物的一份棉签于载玻片上平行滚动平铺做成一张涂片，行胡兰染色，并用显微镜进行阅片。有无病原微生物感染。

(3) 预成酶检测：

- ①从 2-8℃ 冷藏箱中取出五项联合测定试剂盒，平衡到室温后即可使用；
- ②取出反应装置并避光放置；
- ③将另一份有标本棉签置于试管中，加 400ul 稀释液，挤压棉签，使样品充分

溢出

④在反应装置的每个孔内滴加约 35ul 的阴道分泌物，然后在“唾液酸苷酶”反应孔中滴加显色液 A 一滴；

⑤37℃反应 10 分钟后在“凝固酶”反应孔中加显色液 B 一滴，3 分钟后判读结果。

(4) HPV 基因分型检测：

采用潮州凯普生物化学有限公司生产的人乳头瘤病毒分型检测试剂盒，利用 PCR+导流杂交法进行检测，宫颈脱落细胞标本经 DNA 分离提取、PCR 扩增、杂交后显色为清楚的蓝紫色圆点为阳性检测结果；根据杂交膜条 HPV 型别，判定显色点 HPV 型别。若一个 HPV 分型点显色，则表示此亚型 HPV 单一感染；两个或两个以上显色点显示阳性表示 HPV 混合感染。

1.4.4 阴道微生态诊断标准

(1) 镜下若看到线索细胞阳性,评定为细菌性阴道炎；若看到滴虫结果为阳性，评定为滴虫性阴道炎；若看到孢子或菌丝，霉菌结果为阳性，评定为念珠菌性阴道炎；其他病原体感染评定为菌群失调。

(2) 过氧化氢 (H_2O_2) $\geq 2\mu\text{mol/L}$ 为阳性，唾液酸苷酶 (SNa) $\geq 7\text{U/L}$ 为阳性，白细胞酯酶 (LE) $\geq 9\text{U/L}$ 为阳性， β -葡萄糖醛酸苷酶 (GUS) $\geq 15\text{U/L}$ 为阳性，凝固酶 (GADP) $\geq 20\text{U/L}$ 为阳性。 H_2O_2 阳性为乳酸杆菌功能正常，SNa 阴性、LE 阴性、GUS 阴性、GADP 阴性为正常；反之为微生态失调。

(3) HPV 诊断标准：阴性为正常。

1.5 统计学方法

采用 Epidata3.0 软件建立数据库，应用 SPSS 22.0 软件进行相关资料分析。计量资料采用方差分析以及 LSD 两两比较检验， $P < 0.05$ 差异有统计学意义。计数资料统计描述采用率，统计分析采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 有统计学意义。

2. 结果

2.1 一般人口学特征在实验组及对照组中的比较

表 1 各组年龄(岁)、家庭收入(万)、首次性行为年龄(岁)等一般情况比较

组别	宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III	鳞癌	F	P
年龄	41.6±8.79	40.14±10.04	42.16±10.27	42.29±9.33	47.6±9.32 ^{abcd}	3.57	0.007
家庭收入	8.52±6.28	7.92±5.76 ^a	6.64±4.86 ^a	6.25±4.18 ^{ab}	5.83±5.31 ^a	3.538	0.007
首次性行为年龄	23.2±2.39	22.97±2.58	22.89±3.02	22.73±2.55	21.3±1.84 ^{abcd}	3.432	0.009
孕次	2.7±1.38	2.82±1.55	2.95±1.83	2.92±1.13	3.8±1.45 ^{abcd}	3.278	0.012
产次	1.4±0.68	1.3±0.85	1.46±0.93	1.45±0.76	1.83±0.83 ^{abcd}	2.587	0.036
丈夫吸烟							
是 n(%)	66(66)	61(61)	69(69)	68(68)	25(83.3)	3.059	0.035
否 n(%)	34(34)	39(39)	31(31)	32(32)	5(16.7) ^{abcd}		

注: a:与宫颈炎组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; b:与 CIN I 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; c:与 CIN II 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$. d 与 CIN III 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$ 。

宫颈鳞癌组患者年龄、丈夫吸烟、首次发生性行为的年龄、孕次, 产次与宫颈炎组、CIN I 组及 CIN II/CIN III 组相比, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。宫颈鳞癌组患者的平均发病年龄为 47.6 ± 9.32 岁, 明显高于其他组, 而首次发生性生活的平均年龄为 21.3 ± 1.84 岁, 低于其他组; 丈夫吸烟所占比例也明显高于其他组。此外, 实验组 (CIN I/CIN II/CIN III 和鳞癌) 与对照组(宫颈炎)相比, 家庭收入差异存在统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 对照组及实验组各组 HPV 感染率比较

表 2 各组 HPV 阳性率比较 (n,%)

组别	宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III	鳞癌	χ^2	P
阳性	78 (78)	82 (82)	97 (97) ^{ab}	98 (98) ^{ab}	29 (96.7) ^{ab}		
阴性	22 (22)	18 (18)	3 (3)	2 (2)	1 (3.3)	34.778	<0.001
合计	100	100	100	100	30		

注: a:与宫颈炎组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; b:与 CIN I 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$ 。

义, $P<0.05$;

CINI 级组和宫颈炎组 HPV 阳性率均低于 CIN II /CINIII 组及宫颈鳞癌组, 存在统计学差异 ($P<0.001$), 但 CIN I 组与宫颈炎组相比、CIN II /CINIII 组与宫颈鳞癌组相比, HPV 阳性率无显著差异。

2.3 对照组及实验组各组 HR-HPV 构成情况比较

表 3 不同 HPV 分型构成情况 (n,%)

组别	高危型	低危型	阴性	χ^2	P
宫颈炎	164(0.38)	177(46.078)	22(0.05)		
CIN I	605(0.69) ^a	2(0.002) ^a	18(0.2)		
CIN II	170(0.79) ^{ab}	4(0.02) ^a	3(0.01)	614.844	<0.001
CIN III	125(0.78) ^{ab}	5(0.03) ^a	2 (0.12)		
鳞癌	122(0.74) ^{ab}	4(0.02) ^a	1 (0.001) ^{abcd}		

注: a:与宫颈炎组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; b:与 CIN I 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; c:与 CIN II 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$.d 与 CIN III 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$

注: HPV 各型别计算感染率时未区分单一感染和多重感染; 多重感染行重复计数

与对照组(宫颈炎)相比, 实验组(CINI CINII/CINIII 和鳞癌)高危型 HPV 感染率明显增高, 差异有统计学意义; 且实验组中 CINII/CINIII 组和宫颈鳞癌组高危型 HPV 占比高于 CINI 组, 存在统计学差异, 而 CIN II /CINIII 组与宫颈鳞癌组相比无统计学差异。

2.4 对照组及实验组各组阴道 PH 比较

表 4 各组阴道 PH 值比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	PH	F	P
宫颈炎	4.54±0.45		
CIN I	4.68±0.27 ^a		
CIN II	4.73±0.26 ^{ab}	9.254	<0.01
CIN III	4.74±0.21 ^{ab}		
鳞癌	4.88±0.33 ^{abcd}		

注: a:与宫颈炎组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; b:与 CIN I 组比较, 差异有统计学意义,

$P<0.05$; c:与 CIN II 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$.d 与 CIN III 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$

实验组 (CINI CINII/CINIII 和鳞癌) 与对照组 (宫颈炎) 比较, 实验组中各组 PH 值 (CINI、CINII/CINIII 和宫颈鳞癌组分别为 4.68 ± 0.27 、 $4.73\pm 0.26/4.74\pm 0.21$ 、 4.88 ± 0.33) 均高于对照组 (4.54 ± 0.45), 存在统计学差异 ($P<0.01$), 且实验组各组随着宫颈病变程度的加重, 阴道 PH 值也增高, 差异有统计学意义。

2.5 对照组及实验组各组阴道病原微生物检查结果

表 5 各组阴道病原微生物检查结果 (n,%)

组别	宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III	鳞癌	χ^2	P
滴虫	2 (2)	2 (2)	4 (4)	2 (2)	5 (16.67)		
霉菌	1 (1)	2 (2)	3 (3)	2 (2)	1 (3.3)		
线索细胞	11 (11)	13 (13)	16 (16)	13 (13)	5 (16.67)	22.12	0.03
滴虫+细菌	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)		
其他	85 (85)	82 (82)	76 (76)	82 (82)	19 (63.33)		
合计	100	100	100	100	30		

滴虫在宫颈炎组、CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌感染率分别为 2%、2%、4%、2%、16.67%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=22.12$, $P=0.03$); 霉菌在宫颈炎组、CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌感染率分别为 1%、2%、3%、2%、3.3%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=22.12$, $P=0.03$); 细菌性阴道病发生率在宫颈炎组、CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌分别为 11%、13%、16%、13%、16.67%, 差异有统计学意义 ($\chi^2=22.12$, $P=0.03$)。

2.6 对照组及实验组各组过氧化氢构成比情况

表 6 各组过氧化氢构成比较 (n,%)

组别	宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III	鳞癌	χ^2	P
-	2 (2)	0 (0) ^a	6 (6) ^{ab}	16 (16) ^{abc}	10 (33.3) ^{abcd}		
±	13 (13)	11 (11)	11 (11)	11 (11)	5 (16.70)	51.88	<0.001
+	85 (85)	89 (89)	83 (83)	73 (73)	15 (50)		
合计	100	100	100	100	30		

注: a:与宫颈炎组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; b:与 CIN I 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; c:与 CIN II 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$.d 与 CIN III 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$

微生态预成酶因子过氧化氢构成比采用卡方分析, 与对照组(宫颈炎)相比, 实验组(CINI CINII/CINIII 和鳞癌)中过氧化氢的阴性率更高, 存在统计学差异 ($P<0.001$), 且 CINI、CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌间存在显著差异 ($P<0.001$)。说明宫颈病变级别增高, 过氧化氢阴性率也增高。

2.7 对照组及实验组各组 β -葡萄糖醛酸苷酶(GUS)构成比情况

表 7 各组 β -葡萄糖醛酸苷酶(GUS)构成比较 (n,%)

组别	宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III	鳞癌	χ^2	P
-	100 (100)	98 (98)	96 (96)	93 (93)	24 (80)		
±	0 (0)	2 (2)	4 (4)	7 (7)	6 (20)	18.83	<0.001
+	0 (0)	0 (0) ^a	0 (0) ^{ab}	0 (0) ^{abc}	0 ^{abcd}		
合计	100	100	100	100	30		

注: a:与宫颈炎组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; b:与 CIN I 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; c:与 CIN II 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$.d 与 CIN III 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$

微生态预成酶因子 β -葡萄糖醛酸苷酶构成比采用卡方分析, 实验组(CINI CINII/CINIII 和鳞癌)与对照组(宫颈炎)比较, 实验组各组 β -葡萄糖醛酸苷酶阳性率均高于对照组, 存在统计学差异 ($P<0.001$), 且 CINI、CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌间差异有统计学意义。说明宫颈病变程度加重, GUS 阳性率也增加。

2.8 对照组及实验组各组唾液酸苷酶(SNa)构成比情况

表 8 各组唾液酸苷酶(SNa)构成比较 (n,%)

组别	宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III	鳞癌	χ^2	P
-	85 (85)	87 (87)	83 (83)	78 (78)	16 (53.3)		
±	12 (12)	7 (7)	7 (7)	2 (2)	6 (20)	38.296	<0.001
+	3 (3)	6 (6) ^a	10 (10) ^a	20 (20) ^{ab}	8 (26.7) ^{abcd}		
合计	100	100	100	100	30		

注: a:与宫颈炎组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; b:与 CIN I 组比较, 差异有统计学意义,

$P<0.05$; c:与 CIN II 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$.d 与 CIN III 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$

微生物预成酶因子唾液酸苷酶构成比采用卡方分析, 实验组 (CINI/CINII/CINIII 和鳞癌) 与对照组 (宫颈炎) 相比, SNa 阳性率存在统计学差异 ($P<0.001$)。且宫颈鳞癌组 SNa 阳性率高于实验组中的其他两组, 存在统计学差异。

2.9 对照组及实验组各组白细胞酯酶(LE)构成比情况

表 9 各组白细胞酯酶(LE)构成比较 (n,%)

组别	宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III	鳞癌	χ^2	P
-	84 (87)	87 (87)	85 (85)	83 (83)	14 (46.7)		
±	10 (10)	9 (9)	9 (9)	5 (5)	3 (5)	56.023	<0.001
+	3 (3)	4 (4)	6 (6) ^{ab}	12 (12) ^{abc}	13 (43.3) ^{abcd}		
合计	100	100	100	100	30		

注: a:与宫颈炎组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; b:与 CIN I 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; c:与 CIN II 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$.d 与 CIN III 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$

微生物预成酶因子白细胞酯酶构成比采用卡方分析, 实验组中 CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌组白细胞酯酶阳性率高于对照组和 CIN I 组, 存在统计学差异 ($P<0.001$), 而 CIN I 与宫颈炎组无显著差异。

2.10 对照组及实验组各组凝固酶(GADP)构成比情况

表 10 各组凝固酶(GADP)构成比较 (n,%)

组别	宫颈炎	CIN I	CIN II	CIN III	鳞癌	χ^2	P
-	91 (91)	93 (93)	91 (91)	88 (88)	23 (76.7)		
±	6 (6)	4 (4)	4 (4)	3 (3)	1 (3.3)	16.303	0.038
+	3 (3)	3 (3)	5 (5) ^a	9 (9) ^{abc}	6 (20) ^{abcd}		
合计	100	100	100	100	30		

注: a:与宫颈炎组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; b:与 CIN I 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$; c:与 CIN II 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$.d 与 CIN III 组比较, 差异有统计学意义, $P<0.05$

微生物成酶因子凝固酶(GADP)构成比采用卡方分析,实验组中 CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌组凝固酶阳性率高于对照组及 CINI 组,差异有统计学意义 ($P<0.005$)。而宫颈炎与 CINI 之间无显著差异。

3. 讨论

3.1 年龄、家庭收入、丈夫吸烟、首次性行为的年龄、孕产次等一般人口学特征与宫颈病变

3.1.1 年龄与宫颈病变 年龄因素作为一个不可改变的客观条件存在,其与宫颈病变的关系受到了许多学者的关注。有研究报道,与其他年龄段相比,41岁到50岁是宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的高发年龄段^[14]。路玲^[15]的实验结果表明,宫颈 HPV 阳性率随着年龄的增大而升高,存在统计学差异 ($\chi^2=13.896$, $P=0.008$)。王志莲^[16]对山西介休地区宫颈病变危险因素分析表明当地 56-65 岁女性发生宫颈癌前病变的风险均高于 36-45 岁女性。本实验发现:宫颈鳞癌患者年龄分布在 47.6 ± 9.32 岁,其发病平均年龄高于宫颈炎组、低级别病变组及高级别病变组,差异有统计学意义 ($F=3.57$, $P=0.007$)。这与上述结果基本一致。这可能是由于这个年龄段的女性处于围绝经期甚至已经绝经,与年轻女性相比,女性雌孕激素水平明显下降,阴道 PH 值偏于碱性,且人体免疫力降低,对各种病毒感染的抵抗能力减弱,导致 HPV 感染及宫颈癌发生的风险增加。因此年龄的增加是宫颈癌的危险因素。加强围绝经期妇女及绝经期妇女对宫颈癌的了解,增强体质,提高免疫力,定期行防癌筛查可以帮助减少宫颈 HPV 感染机会,及时发现宫颈 CIN,防止宫颈癌的发生。

3.1.2 家庭收入与宫颈病变 目前全球癌症统计数据报告表明,宫颈癌在全球女性恶性肿瘤中的发病率和死亡率均居第四位^[17]。而发展中国家患宫颈癌妇女占全球宫颈癌患者的 80%以上,其中中国约占 30%^[18]。这种结果的出现从侧面反映出发展中国家普遍家庭收入低于发达国家,医疗卫生水平相对差,大多数经济地位低,家庭收入少的妇女文化水平较低,对疾病预防意识差,且经济基础薄弱,未能定期进行常规体检,使 HPV 感染不能及时发现,增加了宫颈病变的发生机率。有研究显示社会经济收入高者相比较低者,HPV 总感染率降低 1.72 倍,发生高级别宫颈病变的风险也降低了 2 倍^[19]。本实验研究结果显示:实验组相比对照组的平均家庭收入要更低,存在统计学差异。与上述研究结果相符。所

以家庭收入低可能是宫颈病变发生的危险因素。

3.1.3 首次发生性行为年龄与宫颈病变 宫颈上皮内瘤变作为性生活活跃的年轻妇女易患的一种妇科疾病,其发生与初次性交年龄也密切相关。许多研究结果表明初次性交年龄太早(<20 岁)是宫颈病变发生的危险因素,增加了患宫颈癌的风险^[20,21]。本研究结果显示宫颈鳞癌患者首次性生活平均年龄为 21.3 ± 1.84 岁,低于宫颈炎组及各宫颈上皮内瘤变组。其可能的原因为,性生活年龄太早宫颈发育尚未完全成熟,对HPV病毒抵抗力低,且年龄小,对卫生生理知识知晓少,无保护性行为频繁,为宫颈HPV侵袭创造了更多机会,增加了宫颈癌发生的危险性。所以,首次性生活年龄太早是宫颈癌发生的危险因素。加强对青少年生理卫生知识的教育可减少宫颈病变发生的机率。

3.1.4 孕产次与宫颈病变 有关资料显示多次妊娠可以增加HPV阳性妇女患宫颈癌的风险^[22]。同时有研究报道,与未孕妇女相比,生产次数 ≥ 4 次的妇女发生宫颈原位癌的风险增加了3倍^[23]。张娟^[24]在中国女性HR-HPV感染危险因素Meta分析中也表示,怀孕次数 <2 次,产次 <2 次可减少宫颈癌发生的危险度。本实验结果显示,宫颈鳞癌患者的怀孕次数为 3.8 ± 1.45 次,生产次数为 1.83 ± 0.83 次,明显多于对照组及CINI组、CINII/CINIII组,推测孕产次数增多可能增加了宫颈癌发生的风险。可能的原因是与非孕妇女相比,孕妇身体会发生一系列改变,体内雌激素、孕激素的水平显著升高,机体免疫力下降,增加了宫颈细胞对HPV的易感性,进而增加了宫颈癌的发生机会。此外多次妊娠分娩及人工流产容易对宫颈造成损伤,而损伤的宫颈在修复过程中对各种有害刺激相对敏感,导致HR-HPV感染引起细胞不典型增生,形成宫颈上皮内瘤变,并逐渐发展成癌。所以孕产次数多是宫颈病变发生的危险因素,做好避孕措施,减少怀孕及人工流产次数可减少宫颈病变的发生。

3.1.5 被动吸烟与宫颈病变 在我国女性吸烟者只占少数,大多数处于被动吸烟的状态。宫颈上皮内瘤变及宫颈癌作为影响女性健康的常见妇科疾病,其与被动吸烟之间是否存在联系值得我们关注。目前已有研究表明被动吸烟为宫颈病变的独立危险因素^[25]。本次研究结果显示,宫颈癌组妇女丈夫吸烟的比率达83.3%,其比率明显高于宫颈炎组及宫颈上皮内瘤变组,存在统计学差异($F=3.059, P=0.035$),从侧面反映出被动吸烟可能增加了宫颈癌发生的风险。

与上述研究结果相符。而产生这种结果的原因可能是宫颈黏液中高水平的尼古丁、苯并芘及其代谢产物增加了 HPV 病毒易感性,最终导致肿瘤的发生。此外,还有研究证实,吸烟者以及被动吸烟者,其宫颈黏膜组织中都能发现亚硝胺等烟草代谢产物,而这些物质能够改变 DNA 的结构并对基因组造成损害^[26],从而导致宫颈病变的发生。

3.2 HPV 感染与宫颈病变 目前大量研究均证实 HPV 持续感染是 CIN 及宫颈癌发生的必要因素。临床上已知的 200 多种 HPV 病毒中有 30 多种与生殖道黏膜感染相关^[27]。主要通过性接触传播而感染女性的子宫颈鳞-柱上皮交界处。大多数 HPV 感染可以通过自身免疫清除,只有 10%左右会转变为持续感染,最终发展为宫颈癌前病变或宫颈癌^[28]。当宫颈组织在各种原因作用下有破损发生、宿主基因发生突变或宿主防御机制出现缺陷时, HPV 病毒作用于破损宫颈组织,诱导病毒部分基因与宫颈上皮细胞基因组的部分区域进行整合,发展为持续性感染,导致宫颈上皮细胞发生不同程度的异型增生,进展为 CIN,并最终发展为宫颈癌^[29-30]。研究报道,随着 CIN 级别的升高, HPV 病毒阳性率和 HR-HPV 病毒阳性率均呈上升趋势,并证实了 HPV 感染尤其高危型 HPV16 感染是宫颈 CIN 发生和发展的主要因素^[31]。本研究发现, CIN II (97%) /CINIII(98%)及宫颈鳞癌 (96.7%)组 HPV 阳性率明显高于 CINI 级组 (82%) 和宫颈炎组 (78%), 且 CINI (69%)、CINII (79%) /CIN III (78%) 及宫颈鳞癌组 (74%) 高危型 HPV 感染率较宫颈炎组 (38%) 相比, 差异有统计学意义。该结果表明宫颈病变的发生与 HPV 感染,尤其是 HR-HPV 感染密不可分。本次研究结果与国内许多研究相一致,也再次证实了 HPV 感染及 HR-HPV 感染是宫颈病变发生发展的危险因素。

3.3 阴道 PH 值与宫颈病变 女性阴道作为一个与外界相通的生殖器官,其内寄生着多种微生物,这些微生物相互制约,相互依存,维持着阴道微环境的稳定。当然这种微环境的稳定主要靠乳酸杆菌发挥关键性作用,正常情况下,乳酸杆菌能够利用阴道上皮细胞内的糖原,并将其转化为乳酸,维持阴道 PH 值稳定在 3.8-4.4 的酸性环境,进而抑制其他病原菌的过度生长^[32]。宫颈处于阴道中,同时也受到阴道微环境的影响。曾月^[33]等针对 254 例有性生活女性的宫颈微环境与宫颈病变关系的研究中指出,宫颈病变的发生与阴道 PH 值相关,随宫颈病变级别的升高, pH 值逐渐偏于碱性,阴道微环境变化, HPV 的感染率增加。本次实

验结果显示, CIN I、CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌组阴道 PH 值分别为 4.68 ± 0.27 、 $4.73\pm 0.26/4.74\pm 0.21$ 、 4.88 ± 0.33 均高于宫颈炎组(4.54 ± 0.45), 存在统计学差异,且 CIN I、CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌组之间阴道 PH 值逐渐升高,提示阴道 PH 值增高增加了宫颈病变发生的危险性。可能是由于当机体免疫力下降,人体激素发生变化时,乳酸杆菌优势地位丧失,阴道 PH 值升高,局部稳态失衡,使宫颈遭受 HPV 病毒侵袭,而 HPV 感染又可破坏阴道局部免疫微环境,形成恶性循环,致使宫颈疾病的发生。

3.4 阴道感染与宫颈病变

女性生殖道作为许多微生物、细菌及病毒等的寄生之地,是人体内重要的生态区域之一。当有不洁性行为发生、长期服用抗生素、阴道手术等原因导致内在菌群发生紊乱或外源病菌入侵时,便破坏了原有的平衡状态,引起生殖道炎症,进而可能增加宫颈病变发生的危险性。

3.4.1 滴虫性阴道炎与宫颈病变 滴虫性阴道炎 (Trichomonal Vaginitis,TV) 是由通过性接触传播的阴道毛滴虫感染引起。有研究显示滴虫可与乳酸杆菌竞争阴道上皮细胞内的糖原,使乳酸杆菌不能充分利用糖原,致使阴道 pH 升高,增加宫颈病变的发生^[34]。同时也有研究表示,宫颈滴虫感染很有可能增加 HPV 感染机会并引发宫颈癌前病变^[35]。而王爽^[36]等人的研究结果与此相反,滴虫感染并不会增加宫颈 CIN 及宫颈癌的发生率。本研究结果显示滴虫在宫颈炎组、CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌感染率分别为 2%、2%、4%、2%、16.67%,差异有统计学意义 ($\chi^2=22.12$, $P=0.03$); 表示 TV 可能是宫颈病变发生的危险因素。与纪珮^[37]的研究结果相同。考虑可能是由于滴虫阻碍乳酸形成,使阴道 PH 增高,造成菌群紊乱,稳态失衡,进而增加了宫颈病变发生的危险性。

3.4.2 假丝酵母菌性阴道炎(念珠菌性阴道炎)与宫颈病变 念珠菌作为一种条件致病菌,在机体健康时其不会致病,当机体处在某些生理或病理条件下,机体免疫力下降,便会引起发病。目前国内有研究^[36,38]显示念珠菌性阴道炎增加了宫颈 HPV 感染的风险。但某项国外研究则表示 HPV 合并念珠菌感染并不是宫颈 CIN 甚至宫颈癌的危险因素,在宫颈癌形成中念珠菌感染并无任何作用^[39]。而本研究显示假丝酵母菌在宫颈炎组、CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌感染率分别为 1%、2%、3%、2%、3.3%,差异有统计学意义 ($\chi^2=22.12$, $P=0.03$),提

示假丝酵母菌感染增加了宫颈病变发生的风险,推测可能是念珠菌感染后粘附在阴道粘膜上皮,破坏上皮屏障,增加了 HPV 的易感性及宫颈病变发生的风险。

3.4.3 细菌性阴道病 (BV) 与宫颈病变 BV 的发生主要是由于各种原因使女性阴道中的加德纳菌和其他厌氧菌大量生长繁殖,乳酸杆菌相对减少,阴道原本稳定的酸性环境被破坏而引起。目前关于 BV 与宫颈病变关系的研究中,大多数认为 BV 可能是宫颈上皮内瘤变的高危因素,也可能协同 HPV 感染而致宫颈病变。唐金芝^[40]研究发现 BV 的患病率在对照组、CIN I、CIN II、CIN III 和宫颈癌组中分别为 10.00%、22.86%、28.57%、29.82%和 43.48%,差异有显著统计学意义 ($P=0.003$),表明 BV 与宫颈病变的发生显著相关;而文彩荷^[41]等研究则表明, BV 与宫颈病变无明显因果关系。本研究结果显示:宫颈炎组、CIN I、CIN II、CIN III 及宫颈鳞癌细菌性阴道病发生率分别为 11%、13%、16%、13%、16.67%,有统计学差异 ($\chi^2=22.12, P=0.03$),表明 BV 可能是宫颈病变发生的危险因素。与唐金芝^[40]研究结果相同。这可能由于 BV 患者的宫颈分泌物内存在高浓度的磷脂酶 C 和 A2,磷脂酶 A2 增加了 HPV 的易感性,这在促进宫颈上皮细胞的异型性增生有一定作用^[42]。此外, BV 中厌氧菌代谢产生的亚硝基胺等有致癌作用,促进了宫颈疾病的发生。

3.5 过氧化氢 (H_2O_2) 与宫颈病变 H_2O_2 是由阴道内乳酸杆菌产生,反映乳杆菌的功能及数量。当阴道内乳酸杆菌数量下降或产生 H_2O_2 的能力下降时, H_2O_2 的含量便会减少,阴道微生态平衡遭到破坏。此外 H_2O_2 维持着阴道的自净作用,主要机制可能是 H_2O_2 直接杀菌或者其被催化后产生代谢产物杀菌。卢玉^[43]的研究发现 HR-HPV 持续感染组 H_2O_2 含量低于与 HR-HPV 阴性组,存在统计学差异。本研究结果显示在宫颈炎组、CINI、CINII、CINIII 和宫颈鳞癌组中 H_2O_2 阴性比率分别是 2%、0%、6%、16%、33.3%,差异存在统计学意义 ($\chi^2=51.88, P<0.001$),且 CINI、CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌间相比,随着宫颈病变加重, H_2O_2 阴性率也逐渐升高,有统计学差异。可能由于乳酸杆菌数量减少, H_2O_2 的含量也下降,阴道内其他病原菌大量繁殖,菌群紊乱,局部免疫功能降低,增加了 HPV 持续感染的机会,促进宫颈病变的发生。而当 HPV 感染及低级别宫颈病变未得到及时治疗时,宫颈病变将进一步加重,阴道乳杆菌的数量及功能难以恢复, H_2O_2 的含量也进一步下降,形成恶性循环。所以 H_2O_2 作为乳酸杆菌功能及数量

的反应,其含量的高低代表阴道微环境的稳定与否。因此推测阴道各菌群相互平衡是减少宫颈 HPV 感染及宫颈病变的保护因素。

3.6 β -葡萄糖醛酸苷酶(GUS)、凝固酶(GADP)与宫颈病变 GUS 和 GADP 两者均由致病性需氧菌产生,阳性代表患有需氧菌性阴道炎(Aerobic Vaginitis,AV)。文献报道 GADP 是一种可水解内膜基底膜主要成分蛋白多糖的酸性溶酶体酶,可以造成阴道黏膜的损害^[44],破坏阴道局部免疫微环境,致使宫颈病变的发生。然而,有研究显示在 HR-HPV 阳性的 CIN 患者阴道微生态中检测到 AV 的感染率较低,提示着需氧菌的感染与 HPV 感染及 CIN 的发生可能关系不密切^[45]。本研究结果显示,宫颈炎组、CINI、CINII、CINIII 和宫颈鳞癌组 GUS 阳性率分别为 0%, 2%, 4%, 7%, 20%, 差异均有统计学意义($P<0.001$),且 CINI、CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌间相比差异有统计学意义。GADP 阳性率在 CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌组均高于宫颈炎组,存在统计学差异($P<0.005$),且随着宫颈病变的加重,GADP 阳性率也增加。推测宫颈病变越严重,阴道微生态紊乱越严重,需氧菌感染率也增高,所以 GUS 及 GADP 异常可能与宫颈病变有密切联系。

3.7 唾液酸苷酶(SNa)与宫颈病变 SNa 主要是由阴道加德纳菌及部分的厌氧菌产生,阳性表示患有 BV。有研究^[45]表示阴道 BV 感染与宫颈病变关系密切。秦勤^[46]在 HR-HPV 阳性的 CIN 患者阴道微生态中检测到 BV 感染率较高,提示 BV 的感染与宫颈 HPV 感染及 CIN 的发生有关。此外,还有研究^[47]显示普氏菌可为阴道加德纳菌和厌氧消化菌等提供营养物质(如氨基酸等),加重阴道炎症反应,使得微生态进一步失衡,导致宫颈病变发生。本研究结果显示实验组(CINI、CINII/CINIII 和鳞癌)唾液酸苷酶阳性率高于对照组(宫颈炎),差异均有统计学意义($P<0.001$);宫颈鳞癌组与实验组其他两组相比 SNa 阳性率显著增高,有统计学差异。可能是由于宫颈鳞癌的患者其经历了漫长的 HPV 感染过程,阴道微生态失衡严重引起。所以此结果再次证明了宫颈病变可能与阴道 BV 感染存在相关联系,与上述报道相一致。

3.8 白细胞酯酶(LE)与宫颈病变 白细胞酯酶在健康女性的阴道内检测是阴性,当阴道内有炎症发生时,白细胞吞噬的病原微生物释放各种酶破坏白细胞膜,使白细胞酯酶被释放。LE 阳性反映致病微生物增殖能力强,也提示阴道

黏膜受损,存在炎症反应。本研究结果显示:对照组和 CIN I 组白细胞酯酶阳性率低于 CIN II/CIN III 及宫颈鳞癌组,存在统计学差异 ($P<0.001$),说明宫颈病变程度的加重与阴道炎症反应存在某种联系;而宫颈鳞癌组 LE 阳性率明显高于其他组,可能由于宫颈病变严重者,局部炎症反应更持久,微生态失衡更严重,而持久的慢性炎症刺激不仅会影响局部病变的愈合,而且会影响局部免疫功能,致使 HPV 持续感染,增加癌变的发生^[48]。所以 LE 作为阴道炎症的反应,其阳性可能是宫颈病变发生的危险因素。

综上所述,宫颈癌的发生除了与已明确的高危型人乳头瘤病毒持续感染有关外,还与年龄、家庭收入、被动吸烟,生育情况等多因素协同有关。本实验通过对 330 例实验组女性及 100 例对照组女性的对比研究,表明了阴道 PH 值升高可能与宫颈病变的发生有关。滴虫性阴道炎、假丝酵母菌性阴道炎及细菌性阴道病与宫颈病变存在密切关系。阴道微生态的失衡,增加了宫颈 HPV 的易感性,促进了宫颈病变的发生。为今后临床预防及治疗宫颈病变提供了依据。

所以,提高女性对宫颈病变危险因素的认识,避免危险性生活,戒烟及避免二手烟的吸入,及时治疗阴道炎症,纠正阴道菌群失调,加大宫颈病变筛查力度,及时发现并治疗宫颈 HPV 感染,可以减少宫颈癌的发生。

4. 结论

4.1 年龄的增大、丈夫吸烟、首次性交年龄小、孕产次数多、家庭收入低可能是宫颈癌发生的危险因素。

4.2 宫颈病变的发生与 HR-HPV 阳性率升高相关,且高级别宫颈病变及宫颈鳞癌中 HPV 阳性率显著升高。

4.3 阴道 PH 值升高可能是宫颈病变的危险因素,阴道微生态失衡可能促进宫颈病变的发生;滴虫性阴道炎、假丝酵母菌性阴道炎、细菌性阴道炎可能与宫颈病变的发生有关;

4.4 微生态预成酶失调可能是 CIN、宫颈癌发生的危险因素。

参考文献

[1]Fernandes JV, Cobucci RNO, Carvalho MGF, et al.Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review) [J].Oncol

Letters, 2015, 9 (3): 1015-1026.

[2] Spriggs CC, Laimins LA. Humanpapilloma virus and the DNA damage response:exploiting host repair pathways for viral replication [J]. Viruses, 2017, 9(8). pii:E232

[3] Adebamowo SN, Dareng EO, Famoolo AO, et al. ACCME Research Group as part of the H3 Africa Consortium. Cohort Profile: African Collaborative Center for Microbiome and Genomics Research's(ACCME'S) human papilloma virus(HPV) and cervical cancer study [J]. Int J Epidemiol, 2017,46(6):1745-1745

[4] Kramer P, Bressan P. Human as superorganisms: how microbes, viruses, imprinted genes, and other selfish entities shape our behavior [J]. Perspect Psychol Sci, 2015,10(4):464-481

[5] Miele L, Giorgio V, Alberelli MA,et al. Impact of Gut Microbiota on Obesity. Diabetes. And Cardiovascular Disease Risk[J]. Curr Cardiol Rep, 2015,17(12) :120

[6] Ojala T, Kankainen M, Castro J, et al. Comparative genomics of *Lactobacillus crispatus* suggests novel mechanisms for the competitive exclusion of *Gardnerella vaginalis* [J]. BMC Genomics, 2014,15:1070.

[7] 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.

[8] 刘建华, 王耀玲.阴道微生态变化与宫颈人乳头瘤病毒感染及相关病变的关系 [J] .中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33 (8) :807-809.

[9] de Abreu AL, Malaguti N, Souza RP, et al. Association of human papillomavirus, *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion [J] .Am J Cancer Res, 2016, 6 (6): 1371-1383.

[10] 王鹏程,宋静慧.高级别子宫颈上皮内病变患者术后阴道微生态与 HPV 转归的相关性分析[J].中国妇产科临床杂志,2018,19(02):129-131

[11] Boyle D C M, Barton S E, Uthayakumar S. Is bacterial vaginosis associated with cervical intraepithelial neoplasia?[J]. International Journal of Gynecological Cancer,2003,13(2):159-163.

[12] Behbakht K, Friedman J, Heimler I. Role of the vaginal microbiological

ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study[J]. Infectious diseases in obstetrics and gynecology,2002,10(4):181-186.

[13]黄烂熳,杨振芳.阴道滴虫感染对子宫颈细胞学异常的影响分析[J].中国地方病防治杂志,2014,29(03):224.

[14] 张珊珊,郑凤英,兰红霞.宫颈病变与不同年龄人乳头瘤病毒感染的相关性研究[J].中国妇幼保健研究,2017,28(05):502-504.

[15] 路玲. 新疆巴楚县维吾尔族妇女 HPV 感染、高级别宫颈病变及宫颈癌与行为因素、微量元素和维生素的关系研究[D].新疆医科大学,2016.

[16] 王志莲.叶酸及 miR-224 调控宫颈癌细胞自噬的作用及机制研究[D].山西医科大学,2017.

[17] Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al. Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424

[18] Zheng XH, Liang PH,Zheng YR,et al.Clinical significance of hTERT gene detection in exfoliated cervical epithelial cells for cervical lesions [J].Int J Gynecol Cancer,2013,23(5):758-790.

[19]彭雪,胡丽娜.HPV 感染及危险因素的研究[J].实用妇产科杂志,2010,3: 168-170.

[20]覃小敏,邢辉,李琳,毛小刚,周敏.高危型 HPV 持续感染在宫颈病变中的分布及其影响因素分析[J].癌症进展,2017,15(12):1439-1442.

[21] 胡利丹,卢雪映,胡月南,等.宫颈病变患者 HPV 感染的流行病学调查及危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(22):5212-5215.

[22] Muoz N , Franceschi S , Bosetti C , et al . Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study [J]. Lancet, 2002, 359(9312) : 1093-1101

[23] Schiffman M , Castle P E . Human papillomavirus : epidemiology and public health[J]Archives of pathology&laboratory medicine, 2003, 127(8): 930—934

[24]张娟,苏展影.中国女性宫颈高危型人乳头瘤病毒感染危险因素的 Meta 分析[J].中国临床医生杂志,2018,46(12):1482-1486.

[25]左学骞. 张家口部分地区宫颈病变、HPV 感染现状及相关危险因素的流行病学调查[D].河北北方学院,2015.

[26] 陆牡丹,许飞,陈道桢,等.人乳头瘤病毒感染现状的分析[J].中国妇幼保健,2011,26

(17): 2578-2579.

[27] 朱丽娟,周树林,江希萍.重组人干扰素 α 2b联合洁悠神对宫颈持续HPV感染患者端粒酶与HPV16/18 E6蛋白表达的影响[J].中国现代医学杂志,2017,27(25):23-27

[28] Saslow FD, Solomon FD, Lawson FHW, et al. American Cancer Society American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer [J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137(4): 516-542.

[29] Prakash P, Patne SC, Singh AK, et al. PCR and Genotyping for HPV in cervical Cancer Patients [J] *J Glob Infect Dis*, 2016, 8(3): 100-107.

[30] Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins [J]. *Cancer*, 2007, 98(10): 1505-1511

[31] 南晶. HPV、叶酸和相关抑癌基因 CpG 岛甲基化在宫颈上皮内瘤变中的作用及交互效应[D].山西医科大学,2016.

[32] White B A, Creedon D J, Nelson K E, et al. The vaginal microbiome in health and disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22(10): 389-393.

[33] 曾月. 全身免疫及宫颈局部微环境与不同级别宫颈病变关系的研究[D].广西医科大学,2017.

[34] Nabweyambo S, Kakaire O, Sowinski S, et al. Very low sensitivity of wet mount microscopy compared to PCR against culture in the diagnosis of vaginal trichomoniasis in Uganda: a cross sectional study [J]. *BMC Res Notes*. 2017 Jul; 10(1): 259-278.

[35] 李长东,张为远,武明辉,等.2007-2008年北京地区25~54岁已婚妇女宫颈上皮内瘤变的高危因素分析[J].中华妇产科杂志,2010,45(10):757-761.

[36] 王爽,袁学华,柯盈月,等.阴道微生态异常与高危型人乳头瘤病毒感染及宫颈病变的关系[J].中国微生态学杂志,2018,30(08):959-963.

[37] 纪珮.阴道微环境改变与宫颈病变的相关性研究[J].中国实用医药,2018,13(28):74-75.

[38] 夏玉洁,王辰,王颖梅,等.阴道微生态异常与高危型人乳头瘤病毒感染的相关性研究[J].中国妇产科临床杂志,2017,18(2):131-133.

- [39] Ghosh I, Muwonge R, Mittal S, et al. Association between high risk humanpapillomavirus infection and co-infection with *Candida* spp. And *Trichomonas vaginalis* in women with cervical premalignant and malignant lesions.[J]. *Journal of Clinical Virology*, 2016, 87:43.
- [40] 唐金芝. 阴道菌群、宫颈局部 T 细胞亚群和炎性因子改变对 HPV 感染的影响[D]. 广西医科大学, 2014
- [41] 文彩荷, 何莲芝. HPV 感染与生殖道其他常见病原菌感染关系的研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(24): 3985.
- [42] 蒋燕明, 杨岚, 李立. 细菌性阴道病与宫颈上皮内瘤变、高危型乳头瘤病毒的关系研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31 (5): 753-755
- [43] 卢玉. 宫颈 HR-HPV 持续感染者阴道微生态状况分析[D]. 遵义医学院, 2018
- [44] Mendonca K, Costa C, Ricci V, et al. Enzymatic assay to test diamines produced by vaginal bacteria [J]. *New Microbiol*, 2015, 38 (2): 267-270
- [45] 周萍, 伏晨阳, 成燕, 等. 生殖道感染与宫颈病变关系及机制分析 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2017, 38(18): 2172-2173.
- [46] 秦勤. 宫颈上皮内瘤变患者 HPV 感染与阴道微生态关系研究 [D]. 重庆医科大学, 2017.
- [47] Si J, You HJ, Yu J, et al. Prevotella as a Hub for vaginal microbiota under the influence of host genetics and their association with obesity [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21(1): 97-105
- [48] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. *The lancet*, 2001, 357(9255): 539-545

文献综述

宫颈病变影响因素分析

摘要:近年来宫颈病变的患者逐渐增多,而宫颈癌作为占全球恶性肿瘤发病率第四位的妇科恶性肿瘤,是具有预防性的。通过临床观察,影响宫颈病变的主要因素有:宫颈 HPV 持续感染,阴道 PH 变化,阴道微生态失衡,人体微量元素缺乏,孕产次、年龄、吸烟、文化程度、经济收入等,通过病因分析,运用筛查手段,预防为主,针对性治疗,可以有效预防宫颈癌的发生,提高女性生活质量。

关键词: 宫颈病变; 影响因素; 分析

AbstractIn recent years, the number of cervical lesions is increasing gradually, and cervical cancer, as the fourth most common gynecological malignant tumor in the world, is preventive. According to clinical observation, the main factors affecting cervical lesions are: persistent infection of cervical HPV, changes of vaginal PH, imbalance of vaginal microecology, deficiency of trace elements in human body, pregnancy and childbirth, age, smoking, education level, economic income, and so on. Through etiological analysis, screening means, prevention, targeted treatment, can effectively prevent the occurrence of cervical cancer, improve the quality of life of women.

KEY WORDSCervical lesions, influence factor, analysis

宫颈病变包含了发生在宫颈上的各种疾病,其中最常见的是有宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及宫颈癌。宫颈上皮内瘤变是性生活活跃的年轻妇女易发生的一种妇科疾病,也是宫颈癌发生过程的必经阶段。大多数宫颈 HPV 感染及 CIN I 级在一定时间内可以自愈,但高级别 CIN 具有发展为浸润性癌的潜在性,被视为癌前病变^[1]。2018 年全球癌症统计数据报告表明,宫颈癌在全球女性恶性肿瘤中的发病率和死亡率均居第四位^[2],对女性的身心健康均造成一定的损害。而发展中国家患宫颈癌妇女占全球宫颈癌患者的 80%以上,其中中国约占 30%^[3],反映了暴露于危险因素及受益于定期筛查的差别。然而由于宫颈癌发展过程长、病因明确,所以其具有可预防性。宫颈癌是宫颈上皮内瘤变经过漫长的时间演变而来的,从生物学行为来说,大多数宫颈 HPV 感染和 CIN I 级只是暂时的,少数持续存在,只有极少数发展为更高级别。而 CIN II 级、CIN

III级和原位癌向宫颈癌发展的机率为30%-50%^[4]。目前有研究^[5]表明宫颈癌的患病年龄明显提早,宫颈癌疾病已经逐渐蔓延到低龄妇女群体中,这一群体宫颈癌发病率和因宫颈癌死亡的概率也更高。并且,在患有宫颈癌疾病的年轻患者中,腺癌的发病率逐年提高。而且与高龄段宫颈癌患者相比,年轻患者的预后更不理想,死亡率更高。因此,受到了国内外许多学者的关注。而由于宫颈癌的发生是多因素相互作用造成的,故研究引起宫颈癌的影响因素对阻止宫颈上皮内瘤变发展为宫颈癌以及宫颈癌的治疗有指导作用。本文对近年来引起宫颈病变的相关因素研究进展做一综述。

1、人乳头瘤病毒(HPV)与宫颈病变的关系

宫颈上皮内瘤变作为一种宫颈癌前病变被广大女性所熟知。近年来,国内外报道均指出,不论是宫颈癌前病变还是宫颈浸润癌的发生都与宫颈人乳头瘤病毒的感染息息相关,因此认识HPV与宫颈病变之间的联系、明确HPV致病机制,掌握其检测方法及阻断HPV感染能够在一定程度上降低宫颈癌的发生率及病死率^[6]。

1.1 人乳头瘤病毒(HPV) 人乳头瘤病毒是1974年由德国学者豪森发现并命名,HPV是乳头瘤病毒亚群中的一组无包膜、结构简单的DNA病毒,直径45~55nm,衣壳呈立体对称的二十面体,含有72个壳微粒,没有囊膜^[7]。定向感染人体皮肤及黏膜复层鳞状上皮,是生殖系统中最常见的性传播病原体之一。经过十余年的研究,发现数百种HPV基因型,约40种亚型与人类生殖器皮肤黏膜病变相关,其中13~15种亚型与大多数宫颈癌的发生密切相关^[8],并依据其致病能力的不同,将其分为高危型及低危型。尽管大多数情况下HPV感染宫颈后经过一段时间可能会自然消失,但目前已经证实,宫颈癌及CIN的发生与高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染是密不可分的^[9]。目前发现的高危型人乳头瘤病毒主要包括HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、69等,不同型别的高危型人乳头瘤病毒致病能力也不尽相同,既往研究指出HPV16是最常见的感染型别也是最容易造成持续感染及致病力最强的亚型^[10]。杨亚萍^[11]和左欣^[12]的研究中发现,在宫颈高级别病变中,高危型HPV的阳性表达率可达65%以上,且随着宫颈病变的加重,HPV感染率也随之上升。我国HPV感染率及亚型分布主要以HPV16、18、31、58、52、53型为主

[13· 14]。欧阳强^[15]选取 2016 年在建德市中西医结合医院治疗的 450 例宫颈病变患者为研究对象进行研究的结果也显示宫颈癌及癌前病变患者中阳性检出率主要以 HPV16、18、31、58 为主,且研究结果显示宫颈癌组、宫颈癌前病变组 HPV16、HPV18 阳性检出率显著高于健康组,且宫颈癌组显著高于宫颈癌前病变组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。表明 HPV16、HPV18 为宫颈癌及癌前病变的高危因素,主要原因为宫颈组织在受到不同 HPV 感染后引起不同程度生物效应,使机体发生不同程度的病变。且研究结果还显示宫颈癌前病变随着病变程度加剧 HPV16、HPV18 阳性检出率显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。主要是 HPV16 及 18 具有极强致病力,故随着病变程度加重,检出率显著增高。

1.2 人乳头瘤病毒致病机制 HPV 主要通过性接触传播。而女性的宫颈鳞-柱状上皮转化区是易感区域。HPV 感染的早期,先天免疫系统通过招募先天免疫细胞建立了包括炎症反应的微环境以排除受感染的细胞,开始有效的获得性免疫应答。然而,HPV 持续感染者会表现出广泛的逃避免疫监视的情况,产生一种抗炎微环境。HPV 的感染与复制增殖依赖于上皮细胞的分化。HPV 侵入基底细胞后,病毒 DNA 在基底细胞内复制,随基底细胞的分化成熟逐渐向表层移动。在表层细胞内,病毒衣壳蛋白表达并包装形成完整的病毒颗粒。因此,成熟的病毒颗粒仅在终末分化的上皮细胞中产生。分化成熟的上皮细胞很快脱落,故尽管 HPV 的衣壳蛋白具有很强的免疫原性,但不能在感染早期有效地提呈免疫系统。这是导致 HPV 免疫原性低,易形成持续性感染的重要原因之一^[16]。当宫颈组织有破损发生时,HPV 病毒作用于破损宫颈组织,使宫颈组织持续受损,导致宫颈上皮发生不同程度的异型增生,最终进展为宫颈癌^[17]。此外当机体免疫力低下或者宿主基因发生突变时,HPV 病毒基因片段可以与宫颈上皮细胞基因不稳定区及转录活跃区整合,进而发展为 HPV 持续感染,进展为 CIN,最终向宫颈癌发展^[18]。

1.3 高危型人乳头瘤病毒检测方法的进展 目前美国食品和药品监督管理局(FDA)批准的 HPV 检测方法有四种,即 HC-2 (Qiagen)、Cervista (Hologic)、Cobas (Roche)、Aptima (Hologic),分别于 2003 年、2009 年、2011 年 4 月、10 月通过美国 FDA 认证。1) Digene 公司的杂交捕获二代测试 (HC-2) 是目前唯一经美国 FDA、欧洲 CE 和中国 SFDA 共同认证的检测技术,它利用分子生物

学技术在分子水平直接检测高危型 HPV 病毒。HC-2 法采用标准化试剂盒, 在 DML2000 系统上判读, 分析结果, 受人为主观因素影响小, 经多中心随机实验的临床认证评估, 有较好的特异度和敏感度^[19], 不足之处是 HC-2 只能报告病毒载量, 不能区分具体亚型, 且多个研究发现病毒载量与病变程度并无相关性; 2) Cervista 法检测 HPV 与 HC-2 具有相似的敏感性和特异性^[20], 与 HC-2 相比, Cervista 法检测 HPV 能全面检测 2009 年国际癌症研究机构 (IARC) 最新公布的 14 种高危型 HPV, 是唯一可区分不同高危型组的 HPV 检测方法, 缺点是不能明确组内具体感染亚型; 3) Cobas 4800 HPV 检测采用全自动样品制备与实时 PCR 扩增和检测技术, 与 HC-2 检测具有相似的准确性^[21], 且能把 HPV 16 及 18 两种高危亚型单独列出来, 利于医生随访高危病例, 是目前唯一经 FDA 认证可以用于初筛的方法; 4) 美国豪洛捷公司的 Aptima HPV 检测法采用转录介导的等温扩增 (Transcription Mediated Amplification, TMA) 技术, 是目前美国 FDA 最新并且是唯一批准的基于 HPV E6、E7 mRNA 原理的检测方法, 将 mRNA 进行反转录扩增, 再结合探针读取信号, 保留了 HPV DNA 检测的敏感性, 同时又具有接近细胞学检测的特异性^[22], 实现了敏感性和特异性的良好平衡。

1.4 宫颈 HPV 感染的治疗 虽然大多单纯 HPV 感染是可以自行消除, 无需治疗。但在临床诊疗工作中会发现大多数感染 HPV 的女性对此表现出极大的恐惧及焦虑心理, 即使并未出现明确的生殖器病变, 仅单纯检测出 HPV 感染, 患者大多会主动要求对其进行治疗。目前针对 HR-HPV 持续感染的治疗方法主要包括三类, 1.手术治疗: 包括宫颈环行电切术 (Loop Electrosurgical Excision Procedure, LEEP)和宫颈冷刀锥切术 (ColdKnife Conization, CKC), 通过直接切除病灶部位的组织, 从而去除宫颈上皮组织内的 HPV。2.物理治疗, 如激光治疗, 利用激光照射宫颈表面, 通过光热毁损宫颈上皮组织和细胞, 使上皮组织凝固, 血管闭塞, 同时清除组织内的 HPV; 而冷冻治疗即是利用快速产生的超低温是宫颈局部组织迅速冻结结冰, 细胞出现脱水反应、蛋白质变性, 冷冻区域毛细血管阻塞, 使组织坏死脱落, HPV 得以清除。手术治疗和物理治疗均需要对宫颈组织进行破坏, 组织针对性差, 治疗后可能发生宫颈管狭窄或甚至粘连, 宫颈机能不全, 导致患者不孕或易流产、早产等不良后果。3.药物治疗, 目前抗 HPV 治疗的药物主要有免疫抑制剂 (如干扰素、咪喹莫德)、细胞毒性药物 (如西多

福韦、博宁霉素)及中药制剂保妇康栓等,其中以干扰素制剂最常用,该类药物为广谱抗病毒药,通过诱导细胞合成抗病毒类蛋白,如蛋白激酶等物质,抑制病毒核酸的复制,阻断其增殖,从而清除 HPV。近年研究提示干扰素不同剂型抗 HPV 治疗有效率在 53.33-72.00%之间^[23-26]。

1.5 HPV 疫苗 随着分子生物学和基因工程在宫颈癌治疗中的研究,开发 HPV 疫苗将是妇科医生面临的重大机遇与挑战,成为了全世界研究的热点。作为首个癌症疫苗,HPV 疫苗被称为抗癌史上的一次重大突破。各个国家都致力于研究安全、高效、减毒、低成本的 HPV 疫苗,以满足不同经济地区的人群和患者需要,从而有效地预防和治疗 HPV 感染所引起的宫颈癌。自 2006 年开始,大多数发达国家开始推行女孩接种 HPV 疫苗项目。早在 2014 年,世界卫生组织(WHO)就已发布指南,9 到 13 岁女孩需要注射两剂量的 HPV 疫苗,以防感染 HPV 病毒^[27-29]。根据免疫学功能不同,HPV 疫苗可分为预防性和治疗性两种类型。目前已经上市的预防性 HPV 疫苗分别是 Gardasil(加德西)和 Cervarix(卉妍康)。Gardasil 为包含 HPV16、18、6、11 的 VLPs 四价疫苗,Cervarix 为包含 HPV16 和 18 的 VLPs 双价疫苗。这两种疫苗已在全球 100 多个国家和地区上市,而且经大量的临床试验和研究证明安全有效^[30],使宫颈癌将成为唯一病因明确、唯一可以进行早期预防和治疗、唯一可能彻底根治的恶性肿瘤。但由于推广 HPV 的疫苗接种仍存在一些障碍,如成本高、安全性、依从性、免疫持续时间、对其他型 HPV 有无交叉免疫等,仍难于在一些地区推广应用^[31]。葛兰素史克(GSK)宣布旗下产品希瑞适(即卉妍康)获得 CFDA 上市许可,成为我国首个获批用于预防宫颈癌的 HPV 疫苗,目前已上市。

2. 阴道 PH 值与宫颈病变的关系

宫颈作为女性内生殖器之一,在解剖学上以阴道为界分为上下两部分,下部是暴露于阴道酸性环境下的宫颈阴道部,表面覆盖鳞状上皮,与宫颈管内的柱状上皮形成鳞柱交接部,原始鳞柱交接部与生理性鳞柱交接部形成的转化区是宫颈癌的好发部位^[1],其不可避免与所处阴道微环境间存在密切联系。健康女性的阴道内寄居着几十种的微生物,从而形成阴道的正常微生物群落,阴道与微生物群落之间形成了相互依赖、相互制约的生态平衡而不致病,这种生态平衡关系的维系依靠的是乳酸杆菌、雌激素及阴道 PH 值的相互作用,尤其是乳酸杆菌发挥

着关键性作用。一旦这种生态平衡被打破,正常微生物群落比例失调、功能异常,继而会引起各种生殖道炎症,甚至各种严重女性生殖道疾病。此外,阴道内的微生物菌群、自身解剖结构以及机体的内分泌调节功能和免疫功能共同构成了完整的女性微生态体系。宫颈长期暴露于阴道中,宫颈病变的发展及转归与阴道微生态内环境改变及阴道局部的免疫功能有着密切的联系。所以保持阴道微生态体系的平衡成为防治宫颈病变的一个重要的环节^[32]。

正常女性阴道内有大量菌群定植,其中作为优势菌的乳酸杆菌对阴道健康起着重要作用,主要表现在:1、维持阴道酸性环境:乳酸杆菌将阴道鳞状上皮细胞内的糖原分解成乳酸,有利于抑制其他微生物的过度生长;2、生物屏障作用:乳酸杆菌有序地定植于阴道黏膜上皮,不仅对自身宿主起占位性保护作用,而且影响定植力,使外袭菌无法立足;3、免疫作用:同其他部位正常菌群一样,对宿主体液免疫和机体免疫有一定的影响,有利于防御外袭菌的侵入。通过以上三方面作用使阴道局部形成 pH 约为 3.8~4.4 的弱酸性环境,其通过分泌过氧化氢(H₂O₂)、细菌素、类细菌素和生物表面活性物质和替代、竞争、排斥机制抑制致病微生物黏附于阴道上皮细胞,并刺激免疫系统维持阴道微生态平衡。H₂O₂是细菌间发生拮抗作用的自净物质,产 H₂O₂的乳酸杆菌能促使具有过氧化物酶活性的蛋白抑制剂与过氧化物结合,或是能通过直接或氧化物作用而抑制另一种细菌的生长。尤其在有过氧化物酶和卤化物存在的情况下,H₂O₂的杀菌能力大为增强,报道示健康妇女阴道内产 H₂O₂的乳杆菌的分离率远高于 BV 病人^[33],是宿主抵御致病菌或条件致病菌的一道重要的生物防御系统。当阴道内的乳酸杆菌数量减少或者功能下降时,阴道内 PH 值升高,阴道菌群失衡。国外一项针对 9165 名 18-97 岁妇女阴道 PH 值与 HPV 感染相关性研究表明,阴道 PH 值与宫颈 HPV 感染密切相关^[34]。当阴道 PH 值增高,阴道自净能力减弱,宫颈 HPV 感染的机率及低级别宫颈上皮内瘤变发生机率将增加 30%。而曹建芳^[35]等人对山西省介休市妇幼保健中心体检 20-65 岁已婚妇女阴道微环境与宫颈上皮内瘤变的研究中表明,阴道 PH 值升高,乳酸菌的优势地位丧失,阴道局部的免疫能力下降,阴道菌群平衡失调,导致 HPV 持续感染;HPV 感染又可加重阴道局部微生态失衡,形成恶性循环,进而向宫颈上皮内瘤变发展。所以,若不能及时根治 HPV,重建阴道微生态平衡,宫颈病变将进一步加重,甚至发展为宫颈癌。

3、阴道感染与宫颈病变的关系

女性生殖道作为人体内重要的微生态区域之一,与人的健康及疾病有着重要的联系。由于其是一个与外界相通的腔道,有许多的微生物寄居于此。健康女性生殖道内寄居着的微生物群落是与机体存在着相互制约、相关依存、动态平衡的关系。当有危险性行为、体内激素水平变化、致病细菌等病原微生物的大量入侵、长期服用抗生素、阴道外伤及手术的创伤等等,各种原因破坏生殖道生态系统的菌群动态平衡时,便打破了阴道的自然防护系统,使女性生殖道内的微生态菌群发生变化,进一步导致宫颈病变。

3.1 细菌性阴道炎与宫颈病变的关系 当各种原因使女性阴道中的加德纳菌和其他厌氧菌大量生长繁殖,乳酸杆菌丧失其优势菌地位,阴道原本稳定的酸性环境受到破坏时,将会引起细菌性阴道炎(BV)。国外有研究发现当HIV患者合并BV时更易发生宫颈病变^[36]。可能是因为细菌性阴道病发生时,阴道内的加德纳菌大量繁殖,而产生过氧化氢的乳酸杆菌数量下降,进而导致阴道乳酸盐浓度降低,细菌产胺增多,产生的亚硝酸胺有致癌作用^[37]。Clarke M A^[34]等通过大样本的研究表明了BV与HR-HPV基因感染协同作用共同促进了宫颈癌前病变或宫颈癌的发生。孟龄婷等^[38]对1261例同时检测阴道微生态及HPV分型的患者的临床资料进行分析,结果也表明,BV与HPV感染,尤其是与高危型HPV感染呈正相关,假丝酵母菌性阴道炎、滴虫性阴道炎与HPV感染无关。而文彩荷^[39]等研究表明,细菌性阴道病与宫颈病变无明显因果关系。所以关于细菌性阴道病在宫颈病变的发生中是否起到促进作用仍无足够证据,有待进一步研究。

3.2 假丝酵母菌阴道炎与宫颈病变的关系 假丝酵母菌作为一种条件致病菌,大多数情况下,生存在人的皮肤、粘膜、阴道、口腔、消化道和其他脏器中。在机体健康时其不会致病,当机体处在某些生理或病理条件下,例如糖尿病、妊娠、正在服用免疫抑制剂或长期使用抗生素等等,抑制了人的免疫系统功能,而且破坏了阴道环境的稳定时,假丝酵母菌便会引起一系列临床症状。研究表明,念珠菌感染后粘附在阴道粘膜上皮,破坏上皮屏障,增加HPV的易感性。文彩荷等^[39]通过研究发现HPV阳性且伴发念珠菌感染的比例高于HPV阴性组,说明假丝酵母菌感染与HPV感染相关。Ghosh^[40]、曹建芳^[35]等研究报道,假丝酵母菌感染并不促进宫颈病变的发生。但也有报道指出该阴道炎可使人体基因突

变,增加宫颈病变发生的可能^[41]。故假丝酵母菌阴道炎与宫颈 HPV 感染是否相关,是否能够增加宫颈病变发生的风险,目前仍存在争议,需进一步研究证实。

3.3 滴虫性阴道炎与宫颈病变的关系 滴虫性阴道炎(Trichomonal Vaginitis,TV)的病原体为阴道毛滴虫,经性交传播是其主要的传播方式,是一种常见的性传播疾病(STD)。滴虫能消耗阴道上皮细胞内的糖原,竞争性抑制乳酸杆菌生长,导致阴道 pH 升高,常常与 BV 合并感染^[42]。李长东等人^[43]在针对 2007-2008 年北京地区 25~54 岁已婚妇女子宫颈上皮内瘤变的高危因素分析研究中指出,宫颈滴虫感染极有可能增加 HPV 感染机会并引发宫颈上皮内瘤变。而曾月等人^[44]研究结果显示对照组、炎症组、LSIL 组和 HSIL 组滴虫的感染率分别为 8.57%、9.09%、11.54%和 6.67%,差异无统计学意义($P=1.105>0.05$),表明滴虫性阴道炎与宫颈病变的发生并无关联。当然,仍有学者表示滴虫性阴道病可能协同宫颈 HPV 感染而增加宫颈病变发生的机率。然而因阴道毛滴虫及 HPV 病毒两种病原体均是由性交途径传播,两者之间的这种相关关系是由于传播途径引起的潜在联系还是由于其他生化或免疫因素引起的尚待进一步研究。

综合上述分析,阴道感染对宫颈病变是否有潜在影响,尚需进一步研究证实。

4、人体微量元素、维生素与宫颈病变的关系

人类生活在自然环境中,既能改造大自然,又依存大自然。我们需要通过各种途径摄取大自然中的微量元素来维持健康。正常情况下,机体内所含的各种微量元素、维生素及叶酸等物质在一定范围内是恒定的,且处于平衡状态。但是,当我们生活的自然环境发生变化,机体内的微量元素、维生素和叶酸等的含量水平发生改变时,导致其较大幅度的偏离正常范围,则有可能会引发多种疾病。

4.1 微量元素与宫颈病变的关系 目前,世界公认的致癌物质包括镉(Cd)、镍(Ni)和砷(As)等元素,宫颈癌等恶性肿瘤的发生与其有密切的关系。硒作为一种天然解毒剂,它能拮抗许多有毒重金属,形成硒蛋白复合物,进而消除其毒性^[45]。目前研究认为,硒通过抗氧化及抗增殖作用达到抑制肿瘤的作用。硒通过含硒酶和酶蛋白及含硒化合物发挥抗氧化损伤的功能,消除体内有害的氧自由基,对致癌物引起的染色体的断裂,有不同程度的抑制作用。硒具有消除体内有害自由基并防止体内氧化损伤的作用,从而有效地增强动植物机体的免疫力,它能催化脂质过氧化物还原成为无害的羟基化合物,从而阻止脂质自由基和羟自

由基的连锁反应。在中国宫颈癌高发区环境调查显示,相对于正常环境来说该地区土壤中的硒含量降低,宫颈癌患者体内的硒含量也显著低于健康人群。而上述现象是否具有代表性,仍需要进一步证实。路玲^[46]等研究也显示,硒与宫颈癌等发生存在一定的关联性。当 Se 的水平 <0.02 mg/Kg 时是宫颈 HPV 感染、宫颈高级别病变及宫颈癌的危险因素。

在大多数的宫颈病变患者体内, Fe 元素的含量水平明显低于健康人群,究其原因,可能是由于宫颈病变患者长期接触性出血导致铁蛋白大量丢失所致^[47];另有研究显示,肿瘤的增殖需要消耗大量的 Fe 参与到其生物氧化和呼吸供能的过程中^[48]。王存平^[49]等对 130 例经手术病理证实的妇科恶性肿瘤患者血清铜、铁、锌测定,并与健康女性 260 例进行对照,证明血清铜、铁、锌与恶性肿瘤的发生相关,子宫颈癌血清铜比正常对照组升高,锌、铁比正常对照组降低。有研究发现宫颈癌及 CIN 患者镉含量略高于健康妇女,其机制可能在于镉可以诱导 DNA 单链断裂、抑制细胞凋亡、抑制 DNA 修复、激活原癌基因和刺激细胞增生等有关;另有研究显示宫颈癌患者的锰含量低于健康对照,这可能与锰激活酶所引起肿瘤细胞分裂有关^[50]。

4.2 维生素与宫颈病变的关系 根据文献报道,多种抗氧化维生素,比如维生素 A、C 和 D 等能够减小 CIN 发生的危险性及 HPV 病毒的负荷量,而饮食中的维生素 D 和钙与宫颈癌的发生之间呈负相关,维生素 A、C 和 E,叶酸和 β 胡萝卜素亦对宫颈癌的发生发展具有一定的影响,其低水平状态有可能会升高罹患宫颈癌的风险;对于宫颈癌患者而言,其肿瘤细胞分裂增殖加速过程中会需要大量的维生素 B12 作为辅酶而参与甲基化反应和 DNA 合成,因此其维生素 B12 和叶酸的含量水平明显低于健康对照^[51,52]。最近已有基础研究文献报道^[53-55]了维生素 C 对宫颈癌细胞株的影响。特异性的维生素 D 受体已在许多肿瘤细胞中被发现,部分体外实验的研究结果显示,1,25-二羟维生素 D3 可间接或直接地调节抑癌基因或癌基因,抑制肿瘤细胞的增殖、并诱导肿瘤细胞的凋亡,从而起到降低肿瘤数目和多发性的作用^[56,57]。研究证实人宫颈癌 Siha 细胞内特异性维生素 D 受体广泛分布在机体组织器官中,亦存在于卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌等肿瘤细胞中^[58]。此外,叶酸作为人体必须的微量营养素有参与 DNA 合成和 DNA 甲基化的两大生物学功能,具备肿瘤诱变效应的基础。近年来许多文献报道身体内叶

酸水平的降低将会增加宫颈癌发生的风险,低水平的叶酸可能与 HPV 协同作用引起宫颈癌^[59,60]。聂小凤^[61]等的结果显示血清叶酸值高于 11.45nmol/L 是宫颈癌发生的保护因素,且随着叶酸值的增加,其对宫颈癌的保护作用也随之增强。

5.吸烟、年龄、孕产次数、文化程度、家庭收入、个人卫生等因素与宫颈病变的关系

5.1 吸烟

何林^[62]等人综合分析国内外多项研究结果表明,吸烟与宫颈病变有着明显的相关性,吸烟为宫颈病变的危险因素。左学骞^[63]等人的研究也表明被动吸烟为宫颈病变的独立危险因素。其发生的机制可能为吸烟抑制机体的免疫功能,影响女性激素的代谢,且烟草中的芳香族碳氢化合物及亚硝胺等致癌物质会引起机体基因突变,使 HPV 更易侵袭宫颈细胞,进一步引起宫颈病变。所以,戒烟以及避免被动吸烟是降低宫颈 HPV 感染以及减少宫颈病变发生的保护因素。

5.2 年龄

有研究显示,宫颈病变的年龄分布呈现出先高后低,之后再升高的特征。性行为过早的年轻女性由于宫颈发育不成熟以及对宫颈病变的相关知识知晓较少,宫颈 HPV 感染率较高,使宫颈病变的发生呈现出一个较高的趋势。之后随着宫颈发育成熟,阴道局部免疫力增强,HPV 感染率降低,宫颈病变的发生呈现出低水平状态。而在 30-49 岁这个性生活活跃期,性生活频繁,男性分泌物及体液与宫颈接触性刺激多,使宫颈受到一定的机械性损伤,增加了 HPV 病毒的入侵机会,宫颈病变的发生再次达到高峰。绝经后女性雌孕激素水平明显下降,与未绝经女性相比,其乳杆菌数明显减少,阴道 PH 值增高,人体免疫力显著下降,HPV 感染的风险增加,宫颈病变的发生也随之增加^[64]。李莉^[65]针对 120 例高危型人乳头瘤病毒感染检测及宫颈病变影响因素的探讨中指出,感染高危型 HPV 患者的年龄和宫颈病变有较为密切的联系,随着患者年龄的增长,其宫颈病变越重。所以加强对年轻女性性生活相关知识的教育,避免不洁性生活及无保护性生活,可以降低年轻女性 HPV 感染率,进而降低宫颈病变的发生。而针对性生活活跃及老年女性应加强其防癌观念,定期行宫颈病变的相关筛查,及时发现,积极治疗,预防宫颈癌的发生。

5.3 孕产次数

妊娠期妇女体内的激素水平会发生较大的变化,雌激素、孕激素及人绒毛膜促性腺激素的水平均较孕前增高,这些激素水平的变化会增加

HPV 复制的能力；此外，妊娠期女性机体免疫力下降，阴道分局部免疫能力也会降低，使 HPV 侵袭宫颈细胞的机会增加。分娩过程中，可能会导致宫颈的损伤，当损伤的宫颈在修复过程中受到其他不良因素的刺激，则 HPV 感染的机会增加，同时增加了宫颈病变的发生^[66]。此外，南晶^[67]等人对影响宫颈上皮内瘤变相关因素的单因素分析显示人工流产史为宫颈病变的危险因素，提示人工流产可能会对子宫及宫颈产生一些不利的影响，如增加细菌感染、宫颈粘连、月经改变等，进而增加了宫颈病变发生的风险。所以孕产次数增多为宫颈病变的危险因素，减少人工流产次数对宫颈病变的早期预防有重要意义。

5.4 文化程度、经济收入 在全球的宫颈癌患者中，发展中国家患宫颈癌妇女占全球 80%以上^[3]，可以从侧面反映出文化教育程度与社会经济收入对 HPV 感染有一定的影响。接受文化教育时间长和经济收入的提高可以使首次性行为年龄推后、对宫颈癌筛查及防范意识也增强、减少妊娠次数、维持良好的卫生习惯，可主动避免引起高危型 HPV 感染的行为和生活方式，均有利于降低 HPV 感染风险^[68]。范洁琳^[69]回顾性研究了中南大学湘雅三医院妇科门诊 16320 例患者的临床资料发现文化程度在高中以上及了解 HPV 相关知识是 HPV 感染的保护因素。高丹^[70]针对 100 例宫颈病变患者危险因素研究分析指出文化程度高，工作环境好的领导干部与工人、农民相比，其宫颈疾病的患病率明显较低。造成工人、农民感染的主要原因可能包括工作环境潮湿、空气流通不畅、不良的个人卫生习惯及缺乏自我保护意识等；文化水平低、不了解卫生知识以及性生活卫生不洁，从而让病原体趁虚而入，导致患病率升高。同时其研究表明，宫颈疾病患病率以小学文化水平最高，初中次之，高中以上最低。因此，提高女性的知识文化水平、普及 HPV 相关知识，对防治 HPV 感染相关疾病有重要的意义。

总之，宫颈病变是一个多因素相互协同引起的疾病，并非单一因素的改变而发生。宫颈病变的发生除了 HPV 感染之外，还需要其他多因素协同。所以了解引起宫颈病变的相关因素，为临床医师治疗宫颈癌前病变及宫颈癌提供了极大的方便。此外，加强对女性宫颈病变相关知识的传播，全面开展宫颈病变的筛查活动，及时发现宫颈 HPV 感染，合理治疗宫颈癌前病变，便可有效减少宫颈癌的发生。

参考文献

- [1] 苟文丽主编.妇产科学 [M].第八版,北京:人民卫生出版社,2013:310-313.
- [2] Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al. Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424
- [3] Zheng XH, Liang PH,Zheng YR,et al.Clinical significance of hTERT gene detection in exfoliated cervical epithelial cells for cervical lesions [J].Int J Gynecol Cancer,2013,23(5):758-790.
- [4] 宋学红,徐晓红,毕蕙等.宫颈筛查结果异常的临床处理流程与诊治原则[J].现代妇产科进展,2009,18(2):81-89.
- [5] ViensLJ,HenleySJ,WatsonM,etal.HumanPapillomavirus-AssociatedCancers-United States,2008-2012.[J]. Mmwr Morbidity&Mortality Weekly Report,2016,65(26):661-666.
- [6] 张柳红,杨华,唐培玲.磷甲酸钠对宫颈高危 HPV 持续感染患者病毒载量的影响[J].中国微生态学杂志,2018,30(3):320-323
- [7] Kang TH, Kim KW, Bae HC, et al. Enhancement of DNA vaccine potency by antigen linkage to IFN γ -inducible protein-10. IntJ Cancer, 2011, 128(3):702-714.
- [8] PONTILLO A,BRICHER P,LEAL V N, et al.Role of inflammation and genetics in susceptibility to HPV infection and cervical cancer development [J]. J Med Virol, 2016,88(9):1646-1651
- [9] Wright T C, Cox J T, Massad, L S. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial [J]. American journal of obstetrics and gynecology, 2003, 189(1):295-304
- [10] Wu E Q, Liu B, Cui J F, et al. Prevalence of type-specific human papillomavirus and pap results in Chinese women: a multi-center, population-based cross-sectional study[J]. Cancer Causes Control, 2013,24(4):795-803.
- [11] 杨亚萍,王建霞,陆茜,等.2013—2014年无锡市宫颈癌筛查结果分析[J].中华预防医学杂志,2016,50(5):451-454.

- [12]左欣,李伟玲,朱红娣,等.高危 HPV 分型在宫颈细胞学阴性者中宫颈病变的诊断价值[J].南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(12):1528-1530.
- [13]李瑛.肿瘤标志物联合 TCT 与 HPV DNA 检测在宫颈癌及癌前病变中的临床意义 [J].现代中西医结合杂志,2016,25(1):92-93.
- [14]袁建涛,雷婷.宫颈癌患者血清中肿瘤标志物检测的价值研究 [J].国际检验医学杂志,2018,39(6):703-705
- [15]欧阳强.人乳头瘤病毒分型与血清糖类抗原 125、癌胚抗原、鳞状细胞相关抗原在不同程度宫颈病变及宫颈癌诊断中的价值[J].中国妇幼保健,2018,33(21):4843-4845.
- [16] Schluterman NH,Sow SO,Traore CB,et al.Differences in patterns of high-risk human papillomavirus infection between urban and rural low . Resource settings : cross-sectional findings from Mali[J].BMC Womens Health,2013,13:4.
- [17] Prakash P,PatneSC,singh AK,et al.PCR and Genotyping for HPV in cervical Cancer Patients [J] J Glob Infect Dis, 2016,8(3):100-107
- [18] Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins[J]. Cancer science,2007,98(10):1505-1511.
- [19] 李杨,尚玉敏,杨阳.HPV DNA 检测(HC2)用于宫颈癌筛查价值的 Meta 分析[J].现代妇产科进展,2013(07):561-564.
- [20] Alameda F, Garrote L, Mojal S, et al. Cervista HPV HR test for cervical cancer screening: a comparative study in the Catalonian population[J]. Arch Pathol Lab Med, 2015,139(2):241-244.
- [21] Cook D A, Mei W, Smith L W, et al. Comparison of the Roche cobas(R) 4800 and Digene Hybrid Capture(R) 2 HPV tests for primary cervical cancer screening in the HPV FOCAL trial[J]. BMC Cancer, 2015,15:968.
- [22] Rebolj M, Bonde J, Preisler S, et al. Human Papillomavirus Assays and Cytology in Primary Cervical Screening of Women Aged 30 Years and Above[J]. PLoS One, 2016,11(1):e147326.

- [23] 王丰.重组人干扰素治疗高危型 HPV 持续感染的疗效评价[J].数理医药学志,2016,(03):329-331.
- [24] 吕爱兰,徐文,徐霞.3 种方法治疗宫颈高危型 HPV 感染的疗效比较[J].浙江学,2017,(07):551-554.
- [25] 赵健,陈锐,石云.重组人干扰素 α -2b 凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染有效性和安全性研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,(10):956-960.
- [26]宋春丽,韩新彦.抗人乳头瘤病毒生物蛋白敷料联合干扰素治疗宫颈柱状上皮异位合并高危型人乳头瘤病毒的临床疗效观察[J].中国妇幼保健,2016,(23):4974-4975.
- [27]仲丽丽,刘丽,张维嘉,等.浅谈宫颈癌筛查及其研究进展医学信息(旬刊),2011,24(23):845.
- [28]邱立平,周婧雅,刘丽,等宫颈癌筛查对农村妇女相关防治知识影响因素分析.中华健康管理学杂志,2012,6(4):239-243.
- [29]燕云.浅谈宫颈癌的早期防治和早期筛查.航空航天医学杂志,2015(6):756-756.
- [30]Schiller JT,Castellsague X,Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines [J]. Vaccine, 2012,30(5): F123-138.
- [31] van Bogaert L. Are the currently existing anti-human papillomavirus vaccines appropriate for the developing world? [J]. Ann Med Health Sci Res,2013,3(3): 306-312.
- [32] 廖秦平, 吴文湘.女性阴道微生态评价体系的临床应用[J].中国妇产科临床杂志, 2010, 11 (3): 163-164.
- [33] Sethi S, Das A, Sharma M. Inhibition of Gardnerella vaginalis by lactobacilli [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2006, 93(2): 158 -159
- [34] Clarke M A, Rodriguez A C, Gage J C. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection [J]. BMC infectious diseases, 2012, 12(1): 33.

- [35] 曹建芳. 阴道微环境多因素改变与宫颈上皮内瘤变的关系[D]. 山西医科大学, 2015.
- [36] Mitchell C, Balkus J E, McKernan-Mullin J. Associations between genital tract infections, genital tract inflammation and cervical cytobrush HIV-1 DNA in US versus Kenyan women [J] . Journal of acquired immune deficiency syndromes, 2013,62(2): 143.
- [37] Pavić N. Is there a local production of nitrosamines by the vaginal microflora in anaerobic vaginosis/trichomoniasis? [J] . Medical hypotheses, 1984, 15(4): 433-436.
- [38] 孟龄婷, 薛艳, 岳婷, 等. HPV 感染与 BV、VVC、TV 的相关性基于 1261 例妇科门诊患者的临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(10):730-733.
- [39] 文彩荷, 何莲芝. HPV 感染与生殖道其他常见病原菌感染关系的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(24): 3985.
- [40] Ghosh I, Muwonge R, Mittal S, et al. Association between high risk human papillomavirus infection and co-infection with *Candida* spp. And *Trichomonas vaginalis* in women with cervical premalignant and malignant lesions.[J]. Journal of Clinical Virology, 2016, 87:43.
- [41] Watts D H, Fazარი M, Minkoff H, et al. Effects of Bacterial Vaginosis and Other Genital Infections on the Natural History of Human Papillomavirus Infection in HIV-1–Infected and High-Risk HIV-1–Uninfected Women[J]. Journal of Infectious Diseases, 2005, 191(7):1129-39.
- [42] Nabweyambo S, Kakaire O, Sowinski S, et al. Very low sensitivity of wet mount microscopy compared to PCR against culture in the diagnosis of vaginal trichomoniasis in Uganda: a cross sectional study[J]. BMC Res Notes. 2017 Jul;10(1):259-278.
- [43] 李长东, 张为远, 武明辉, 等. 2007-2008 年北京地区 25~54 岁已婚妇女宫颈上皮内瘤变的高危因素分析[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(10): 757-761.
- [44] 曾月. 全身免疫及宫颈局部微环境与不同级别宫颈病变关系的研究[D]. 广西医科大学, 2017.
- [45] Li Yigen, Dong Yanxiang, Zheng Jie, et al. The transport and

transformation of selenium in the soil-paddy plant system affected by geological factors II [J]. *Geophysical & Geochemical exploration*, 2007, 31(1):77(in Chinese with English abstract).

[46]路玲. 新疆巴楚县维吾尔族妇女 HPV 感染、高级别宫颈病变及宫颈癌与行为因素、微量元素和维生素的关系研究[D].新疆医科大学,2016.

[47]Himoto T, Yoneyama H, Kurokohchi K, et al. Selenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease[J]. *Nutr Res*, 2011, 31(11): 829-835.

[48]Ji J, Liu J. Comparison of serum and tissue levels of trace elements in different models of cervical cancer[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 159(1/3): 346-350.

[49]王存平,张丽,齐钦增.妇科恶性肿瘤 130 例血清微量元素测定分析[J]. *西部医学*,2010, 22(11):204.

[50]何鲜辉,蔡尚霞,曹晓.子宫颈癌患者血清微量元素水平变化的探讨[J].*中国妇幼保健*, 2012,27(30):4681-4682.

[51]聂小凤,许榕仙,李健,等.膳食因素对宫颈癌的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2010,25(8): 1032-1034.

[52]Piyathilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD, et al. A higher degree of LINE-1 methylation in peripheral blood mononuclear cells, a one-carbon nutrient related epigenetic alteration, is associated with a lower risk of developing cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Nutrition*, 2011, 27(5): 513-519.

[53]Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study[J]. *Euro J Cancer*, 2010, 46: 2555–2562.

[54] Aditi A, Graham DY. Vitamin C, Gastritis, and Gastric Disease: a historical review and update[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(10):10.

[55] Michels AJ, Frei B. Myths, Artifacts, and Fatal Flaws: Identifying Limitations and Opportunities in Vitamin C Research[J]. *Nutrients*, 2013, 5(12): 5161-5192.

[56] Heaney RP. Vitamin D in health and disease[J]. 2008, 3(5): 1535-1541.

[57] Shanmugalingam T, Crawley D, Bosco C, et al. Obesity and cancer: the role

- ofvitaminD[J]. BMC Cancer,2014, 14:712.
- [58] Vigan P, Lattuada D, Mangioni S, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system[J]. J Mol Endocrinol 200636(3):415-424.
- [59]王金桃 ,霍晓旭 ,丁玲,等.叶酸与 DNA 甲基转移酶 1 在宫颈癌及癌前病变中的作用.中华流行病学杂志,2011, 32(6):617-621.
- [60]吴婷婷,王金桃,丁玲,等.叶酸缺乏和 p16 基因 CpG 岛甲基化对宫颈癌变的作用.中华疾病控制杂志,2013,17(1):9-12.
- [61] 聂小凤,许榕仙,李健.叶酸与相关因素的交互作用对宫颈癌的影响 .中国妇幼保健 , 2014, 29(1):106-109.
- [62] 何林, 吴赤蓬.吸烟与宫颈癌关系 Meta 分析[J].中国妇幼保健, 2007,22 (34):
- [63] 左学骞. 张家口部分地区宫颈病变、HPV 感染现状及相关危险因素 的流行病学调查[D].河北北方学院,2015.
- [64]祁志宇,张丽倩,何英杰,等.承德地区 HPV 感染及危险因素分析 [J].中国公共卫生,2016,32(12):1669-1673.
- [65]李莉.120 例高危型人乳头瘤病毒感染检测及宫颈病变影响因素的探讨[J].中国实用医药,2015,10(14):49-50.
- [66] 曹泽毅, 中华妇产科学 [M].3 版.北京.人民卫生出版社 .2014:1211.2041.2042.2098.
- [67]南晶. HPV、叶酸和相关抑癌基因 CpG 岛甲基化在宫颈上皮内瘤变中的作用及交互效应[D].山西医科大学,2016.
- [68]Chen Z,Meng W,DU R,et al. Genotype distribution and the relative risk factors for human papillomavirus in Ummqi, China [J], Exp Ther Med, 2013, 6(1):85-90.
- [69]范洁琳. HPV 感染与宫颈病变关系及相关危险因素研究[D].中南大学,2014.
- [70]高丹 .100 例 宫颈 疾 病 危 险 因 素 的 分 析 [J]. 求 医 问 药 (下 半 月),2011,9(10):501-502.

常用缩写词中英文对照表

英文缩写	英文名称	中文名称
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia	子宫颈上皮内瘤变
HPV	Human Papilloma Virus	人乳头状病毒
CSCC	Cervical Squamous Cell Caicinoma	宫颈鳞状细胞癌
TV	Trichomonal Vaginitis	滴虫性阴道炎
AV	Aerobic Vaginitis	需氧菌性阴道炎
BV	Bacterial Vaginitis	细菌性阴道炎
H ₂ O ₂	Hydrogen Peroxide	过氧化氢
SNA	Neuraminidase	唾液酸甘酶
LE	Leukocyte Esterase	白细胞酯酶
GUS	Glucuronidase	葡萄糖醛酸苷酶
GADP	Coagulase	凝固酶

攻读学位期间发表文章情况

序号	作者(全体作者,按顺序排列)	题目	发表或投稿刊物名称、级别	发表的年月、卷期、起止页码	被索引收录情况
1	冯春妮 杨有莲	宫颈病变影响因素分析	世界最新医学信息文摘; 国家级	2018年11月 18卷88期, 76-77	是

致 谢

本论文在杨有莲教授的悉心指导下完成的。导师渊博的专业知识、严谨的治学态度，精益求精的工作作风，诲人不倦的高尚师德，严于律己、宽以待人的崇高风范，平易近人的人格魅力对本人影响深远。不仅使本人树立了远大的学习目标、掌握了临床技能，对课题的研究、实验以及设计有了一定程度的了解，还使本人明白了，许多为人处事的道理。本次论文从选题、实验到完成，每一步都是在导师的悉心指导下完成的，倾注了导师大量的心血。在此，谨向导师表示崇高的敬意和衷心的感谢！在统计分析数据及完成论文的过程中，遇到了很多的问题，在老师的耐心指导帮助及指导下，问题都得以解决，并给予了本人鼓励。所以在此，再次对老师道一声：老师，谢谢您！

离校日期已日趋渐进，毕业论文的完成也随之进入了尾声。从开始进入课题到论文的顺利完成，一直都离不开老师们、同学们、朋友们给我热情的帮助，在这里请接受我诚挚的谢意！在此我向内蒙古医科大学附属医院妇产科所有老师表示衷心的感谢，谢谢你们三年的辛勤栽培，谢谢三年里面你们孜孜不倦的教诲！

正是由于以上的鼓励和鞭策，使我能够顺利完成自己的学习任务 and 学位论文。谨以此文，献给所有关心和帮助过我的老师们。