

调节阴道菌群对宫颈HPV感染临床治疗 效果的影响*

田甜^① 陈艳群^① 李娟^①

【摘要】目的:探讨调节阴道菌群对宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染临床治疗效果的影响。**方法:**选取2019年1-4月于本院就诊的114例宫颈HPV感染患者,根据随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组57例。对照组采用常规对症治疗,观察组在对照组基础上予以乳酸杆菌治疗。比较两组的治疗效果、治疗3、6个月后HPV转阴率、治疗前后阴道分泌物pH值及不良反应发生率。**结果:**观察组治疗总有效率为87.72%,显著高于对照组的71.93%,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗3、6个月后的HPV转阴率均高于对照组治疗3、6个月后的HPV转阴率,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组阴道分泌物pH值均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组的不良反应发生率为5.26%,低于对照组的14.04%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**使用乳酸杆菌调节阴道菌群治疗宫颈HPV感染疗效确切,能显著提高HPV转阴率,有利于阴道微生态恢复。

【关键词】 宫颈人乳头瘤病毒感染 乳酸杆菌 阴道菌群

Influences of Regulating Vaginal Flora on Clinical Curative Effect of Cervical HPV Infection/TIAN Tian, CHEN Yanqun, LI Juan. //Medical Innovation of China, 2020, 17(10): 137-140

【Abstract】 Objective: To investigate the influences of regulating vaginal flora on the clinical treatment of cervical human papillomavirus (HPV) infection. **Method:** A total of 114 patients with cervical HPV infection who visited our hospital from January to April 2019 were selected. According to the random number table method, they were divided into control group and observation group, 57 cases in each group. The control group received conventional symptomatic treatment, the observation group was treated with lactobacillus on the basis of the control group. The two groups were compared in terms of treatment effect, the negative rate of HPV after 3 and 6 months of treatment, the pH value of vaginal secretions before and after treatment, and the incidence of adverse reactions. **Result:** The total effective rate of the observation group was 87.72%, significantly higher than 71.93% in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The negative rate of HPV in the observation group after 3 and 6 months of treatment were higher than those of the control group after 3 and 6 months of treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the pH of vaginal secretions in both groups were lower than those of before treatment, and the observation group was lower than the control group, the differences were

* 基金项目: 东莞市社会发展一般项目(201950715032931)

①广东省东莞市东南部中心医院 广东 东莞 523710

通信作者: 田甜

析[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(32): 4571-4572.

[17] 张立军, 钟利若, 梁训宏. 妊娠期高血压疾病患者血清尿素氮、肌酐和尿酸水平变化的探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(7): 682-685.

[18] 林艳莲, 奚杰, 陆勤, 等. 外周血尿酸水平对足月妊娠期高血压孕妇分娩后母婴结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(13): 2951-2953.

[19] 俞锡灿, 张长英, 杨林苗. 妊娠期高血压疾病合并高尿酸血症孕妇血清尿酸监测的临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(5): 397-399.

[20] 易辉. 孕中期尿酸、尿素氮、肌酐水平检测在妊娠期糖尿病并发高血压患者早期预防中的意义研究[J]. 医学检验与临床, 2016, 27(5): 75-76.

(收稿日期: 2019-10-16) (本文编辑: 姬思雨)

statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 5.26%, lower than 14.04% of the control group, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** Using lactobacilli to regulate the vaginal flora in the treatment of cervical HPV infection has a definite effect, which can significantly improve the negative rate of HPV, and is conducive to the recovery of vaginal microecology.

[Key words] Cervical human papillomavirus infection Lactobacillus Vaginal flora

First-author's address: Central Hospital in Southeast of Dongguan, Dongguan 523710, China

doi: 10.3969/j.issn.1674-4985.2020.10.034

宫颈癌是一种临床常见的妇科恶性肿瘤,多发于30~55岁,其发病率在我国女性恶性肿瘤中仅次于乳腺癌^[1],相关研究发现,近年来我国每年宫颈癌新发病例约有13万,占世界宫颈癌新发现总病例数的28%,并呈逐年上升的趋势^[2]。目前,医学界普遍认为高危型人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)持续感染是其主要致病因素^[3],但临床尚无针对HPV的特效药,只能采用常规抗病毒药物进行对症治疗,但治疗效果有限^[4]。据国外大量研究报道,HPV的传播以性传播为主,其持续传播可能与阴道以乳酸杆菌减少为主的菌群失调有密切关系^[5-6],同时还有研究证实乳酸杆菌对于抗宫颈癌及宫颈上皮内瘤变(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN)具有一定作用^[7]。基于此,本研究旨在通过探讨调节阴道菌群对宫颈HPV感染临床治疗效果的影响,为临床治疗提供指导与依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1-4月于本院就诊的114例宫颈HPV感染患者,纳入标准:(1)通过阴道镜确诊为宫颈疾病,HPV检测为阳性^[8];(2)年龄18~40周岁;(3)患者有过性生活史且性伴侣 ≥ 2 个;(4)CIN为I级;(5)宫颈炎指标评分 ≥ 2 分;(6)意识清晰,拥有一定的理解和认知能力。排除标准:(1)淋病、念珠菌性阴道炎、滴虫性阴道炎等急性生殖道感染;(2)入组前已确诊为宫颈癌或有子宫手术史;(3)心、肝、肾等重要脏器功能障碍或损伤;(4)高血压、糖尿病等基础性疾病以及过敏体质;(5)癫痫病史或精神状态异常;(6)哺乳期以及妊娠期或计划6个月内妊娠。根据随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组57例。对照组采用常规对症治疗,观察组在给予对症治疗后予以乳酸杆菌治疗。患者知晓本研究并自愿签署知情同意书,研究经过医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 (1)对照组采用常规抗病毒药物进行对症治疗,睡前给予患者重组人干扰素 $\alpha 2b$ 栓(生产厂家:长春生物制品研究所有限责任公司,批准文

号:国药准字S20100006,规格:50万IU/枚)置于阴道后穹隆接近宫颈口处,隔日1次,1枚/次,9枚为1个疗程,连续治疗3个疗程。(2)观察组在对照组的基础上给予阴道用乳杆菌活菌胶囊(生产厂家:内蒙古双奇药业股份有限公司,批准文号:国药准字S20030005,规格:0.25g/粒)治疗,常规清洁外阴后,戴上一次性指套,将本品置入阴道深处,1粒/次,1次/d,10d为1个疗程,连续治疗6个疗程。(3)所有患者在用药期间应禁止性生活,原则上不再给予相同药物进行治疗,如出现严重不良反应者及时停止用药并立即就医。

1.3 观察指标及判定标准 (1)比较两组患者的治疗效果。治疗结束后对两组患者进行HPV分型检测,将治疗效果分为治愈、显效、有效和无效四个等级。其中高危型HPV全部转换为阴性,copies值 $< 5.00E+02$ 为治愈;高危型HPV未转阴,copies值下降80%以上为显效;高危型HPV未转阴,copies值下降30%~80%有效;高危型HPV未转阴,同时copies值下降 $< 30\%$ 或者升高为无效,总有效=治愈+显效+有效。(2)比较两组治疗3、6个月后HPV转阴率。分别于治疗3个月后和6个月后复查,均由同一名妇科主治以上职称的医师使用宫颈取样器在宫颈口鳞柱交界处沿顺时针旋转取出足量的宫颈脱落细胞置于无菌管中立即送检,采用NAI4100核酸分子快速杂交仪和HPV核酸扩增分型检测试剂盒进行检测HPV感染情况,统计两组患者的HPV转阴率。(3)比较两组治疗前后阴道微生态恢复情况。在治疗前后根据阴道分泌物酸碱度(pondus hydrogenii, pH)值比较两组患者阴道菌群恢复情况,其中阴道分泌物pH值越高,说明细菌感染程度越深^[9]。(4)比较两组不良反应发生情况。治疗结束后复查时统计两组患者的不良反应,主要包括尿频、阴道瘙痒、阴道灼痛感以及阴道充血。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0软件对所得数据进行统计分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比

较采用 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验; 计数资料以率 (%) 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 两组一般资料比较 对照组年龄 22~39 岁, 平均 (30.83 ± 5.25) 岁; 体质量指数 17~26 kg/m², 平均 (21.89 ± 2.81) kg/m²; 检出高危型 HPV16 型 26 例, 18 型 2 例, 31 型 4 例, 33 型 3 例, 45 型 9 例, 52 型 4 例, 58 型 9 例。观察组年龄 24~37 岁, 平均 (30.72 ± 5.06) 岁; 体质量指数 18~27 kg/m², 平均 (21.91 ± 2.75) kg/m²; 检出高危型 HPV16 型 22 例, 18 型 3 例, 31 型 5 例, 33 型 5

例, 45 型 10 例, 52 型 5 例, 58 型 7 例。两组患者的年龄、体质量指数以及高危型 HPV 分型比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。具有可比性。

2.2 两组的治疗效果比较 观察组治疗总有效率为 87.72%, 显著高于对照组的 71.93%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.412, P = 0.036$), 见表 1。

2.3 两组治疗 3、6 个月后 HPV 转阴率比较 观察组治疗 3 个月后的 HPV 转阴率为 35.09%, 高于对照组的 14.03%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.817, P = 0.009$)。观察组治疗 6 个月后的 HPV 转阴率为 92.98%, 高于对照组的 77.19%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.600, P = 0.018$), 见表 2。

表1 两组的治疗效果比较 例 (%)

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组 (n=57)	23 (40.35)	21 (36.84)	6 (10.53)	7 (12.28)	50 (87.72)
对照组 (n=57)	13 (22.81)	18 (31.58)	10 (17.54)	16 (28.07)	41 (71.93)

表2 两组治疗3、6个月后HPV转阴率比较

组别	治疗 3 个月后			治疗 6 个月后		
	阳性 (例)	阴性 (例)	转阴率 (%)	阳性 (例)	阴性 (例)	转阴率 (%)
观察组 (n=57)	37	20	35.09	4	53	92.98
对照组 (n=57)	49	8	14.04	13	44	77.19

2.4 两组治疗前后阴道分泌物 pH 值比较 治疗前, 两组阴道分泌物 pH 值比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组阴道分泌物 pH 值均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 两组不良反应发生情况比较 观察组的不良反应发生率为 5.26%, 低于对照组的 14.04%, 差异无

统计学意义 ($\chi^2 = 2.515, P = 0.113$), 见表 4。

表3 两组治疗前后阴道分泌物pH值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组 (n=57)	5.16 ± 0.68	4.19 ± 0.31	9.799	0.000
对照组 (n=57)	5.19 ± 0.64	4.43 ± 0.25	8.351	0.000
<i>t</i> 值	0.243	4.550		
<i>P</i> 值	0.809	0.000		

表4 两组不良反应发生情况比较 例 (%)

组别	尿频	阴道瘙痒	阴道灼痛感	阴道充血	合计
观察组 (n=57)	0	2 (3.51)	1 (1.75)	0	3 (5.26)
对照组 (n=57)	1 (1.75)	3 (5.26)	3 (5.26)	1 (1.75)	8 (14.04)

3 讨论

宫颈 HPV 感染是导致宫颈癌致病的主要危险因素^[10], 90% 以上的宫颈癌患者有不同程度的高危型 HPV 感染^[11], 我国常见的高危型 HPV 包括 16、18、31、33、45、52、58 型等分型^[12]。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 统计发现, 目前 HPV 感染已经是世界上第一大传染疾病, 有 10%~15% 的 35 岁以上妇女伴有持续感染情况并在两年内发展成为宫颈重度损伤, 约 1/3 的宫颈重度损伤患者最终会发展成为宫颈癌^[13]。由于高危型 HPV 感染的临床表现无特异性, 传染性高^[14], 目前

临床上针对其诊断以及防治均无较为有效的措施, 仅能单纯给予重组人干扰素 α -2b 栓等药物进行常规抗病毒治疗, 但对于部分患者的效果不佳^[15]。随着现代细胞生物学的不断进步与发展, 目前已经能从健康成年女性阴道分泌物中分离出 50 多种不同的微生物, 而其中 50%~80% 为乳酸杆菌^[16]。既往研究发现, 乳酸杆菌可以将阴道鳞状上皮细胞内的糖原分解为乳酸, 使阴道维持在弱酸性环境之中, 对于大部分致病菌以及寄生菌的定植及繁殖产生抑制作用^[17-18], 据秦勤等^[19]研究发现, 宫颈高危型 HPV 感染患者均存在不同程度阴道微生态失调或异

常,对阴道菌群予以适量调节能够有效清除相关致病菌,改善阴道微生态。

本研究发现,两组患者经过治疗后,观察组治疗总有效率为 87.72%,显著高于对照组的 71.93%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组治疗 3 个月后的 HPV 转阴率为 35.09%,高于对照组的 14.03%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组治疗 6 个月后的 HPV 转阴率为 92.98%,高于对照组的 77.19%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组阴道分泌物 pH 值均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。这是由于阴道用乳杆菌活菌胶囊放置于阴道深处后一旦遇到体液能立即发生融化,约 15 min 内可以全部崩解,不仅能够和阴道以及宫颈各侧壁的感染灶进行充分接触,同时乳酸杆菌能够大量产生乳酸和过氧化氢,有效降低阴道的 pH 值,使其保持在 pH 值为 3.8~4.5 的弱酸环境之中,与阴道上皮细胞互相黏附,从而达到抑制 HPV 病毒和相关致病菌定植及繁殖的目的,因而有利于患者的病情转归,治疗效果更佳,据黄文娟^[20]研究发现,乳杆菌活菌胶囊能够有效提高 HPV 清除率,本研究结果一致。两组患者经过治疗后,观察组的不良反应发生率为 5.26%,低于对照组的 14.04%,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),说明使用乳酸杆菌进行调节阴道菌群安全可靠。

综上所述,宫颈 HPV 感染使用乳酸杆菌进行调节阴道菌群,能够显著提升治疗效果,提升 HPV 转阴率,促进阴道微生态恢复,为临床提供了一条新思路,值得推广。鉴于本研究的纳入样本较少,可能对研究结果造成一定的偏倚,拟在下一步研究中扩大研究对象,进行多中心、大范围的研究以提高研究结果的客观性。

参 考 文 献

[1] 郑文龙,张辉,王德征,等.天津市 1999-2015 年宫颈癌死亡率 and 过早死亡损失寿命年变化趋势分析[J].中华流行病学杂志,2019,40(1):64-69.
 [2] 刘萍.中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(1):41-45.
 [3] 郭玉,林丽红,高雁荣.高危 HPV 感染与宫颈癌和癌前病变相关性研究[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(3):156-158.
 [4] 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.
 [5] Palma E, Recine N, Domenici L, et al. Long-term Lactobacillus

rhamnosus BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1).
 [6] Motevaseli E, Azam R, Akrami S M, et al. The Effect of Lactobacillus crispatus and Lactobacillus rhamnosus Culture Supernatants on Expression of Autophagy Genes and HPV E6 and E7 Oncogenes in The HeLa Cell Line[J]. Cell Journal, 2016, 17(4): 601-607.
 [7] 张雪芳,何鑫,黄文阳,等.中国女性宫颈高危型 HPV 感染与阴道微生态关系的 Meta 分析[J].首都医科大学学报,2018,39(6):841-848.
 [8] 耿建祥,黄华艺,刘建华,等.HPV 感染疾病相关问题专家共识(2017)[J].医学研究生学报,2017,30(12):1238-1241.
 [9] 董丽花,徐永萍,范明华.磷甲酸钠联合重组人干扰素 $\alpha 2b$ 治疗宫颈 HPV 持续感染的疗效观察[J].中国药房,2017,28(2):233-236.
 [10] 燕恒毅,张彩兰.甘肃中西部地区 HPV 检测及分型与宫颈癌的临床相关性研究[J].中华肿瘤防治杂志,2018,25(S1):1-2.
 [11] 魏丽惠.HPV 感染现状及在宫颈癌和癌前病变筛查中的意义[J].实用妇产科杂志,2017,33(2):81-83.
 [12] 董丽,胡尚英,张倩,等.山西省宫颈癌筛查队列中人乳头瘤病毒基因型别分布 10 年动态变化规律研究[J].中华流行病学杂志,2017,38(1):20-25.
 [13] 吴云燕,裘明利.女性高危型人乳头瘤病毒感染分布情况研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(1):122-124.
 [14] 李红,林香桃.2013-2015 年海口地区妇女高危型 HPV 感染状况[J].海南医学,2016,27(18):2998-3000.
 [15] 朱丽娟,周树林,江希萍.重组人干扰素 $\alpha 2b$ 联合洁悠神对宫颈持续 HPV 感染患者端粒酶与 HPV16/18E6 蛋白表达的影响[J].中国现代医学杂志,2017,27(25):23-27.
 [16] Niu X X, Li T, Zhang X, et al. Lactobacillus crispatus Modulates Vaginal Epithelial Cell Innate Response to Candida albicans[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(3):273-279.
 [17] Ngugi B M, Hemmerling A, Bukusi E A, et al. Effects of BV-Associated Bacteria and Sexual Intercourse on Vaginal Colonization with the Probiotic Lactobacillus crispatus CTV-05[J]. Sex Transm Dis, 2011, 38(11):1020-1027.
 [18] 谢建萍,杨志红,伊芳,等.宫颈高危型人乳头瘤病毒感染与阴道菌群及宫颈局部免疫功能的关系[J].中华医院感染学杂志,2017,27(10):2336-2339.
 [19] 秦勤,常淑芳,孙江川,等.宫颈上皮内瘤变患者 HPV 感染与阴道微生态关系研究[J].重庆医科大学学报,2017,42(05):587-590.
 [20] 黄文娟.乳杆菌活菌胶囊、干扰素 $\alpha 2b$ 栓联合 LEEP 术治疗 CIN 伴 HR-HPV 的疗效研究[J].中国微生态学杂志,2017,29(5):587-590.

(收稿日期:2019-12-23)(本文编辑:姬思雨)