

生殖道性传播病原体感染对于阴道微生态及 HPV 感染的相关讨论

康 龙¹, 杨晓玲^{2*}

¹内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区妇幼保健院妇科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年9月16日; 录用日期: 2024年10月9日; 发布日期: 2024年10月18日

摘 要

阴道微生态, 作为构成人体五大微生态系统的重要部分, 其内部菌群多样且分型复杂, 构成了女性生殖道健康的一道关键防御机制, 同时也是女性阴道不可或缺的屏障之一。这一微生态系统由阴道独特的解剖结构、丰富的阴道菌群、女性内分泌调节系统以及阴道局部的免疫系统共同构建而成。多种因素在这个微环境中相互作用、相互影响, 共同维系着阴道微生态系统的动态平衡状态。人乳头瘤病毒(human papilloma virus)的主要传播途径为性行为传播。近年来一些研究表明, 某些性传播感染(sexually transmitted infection, STI)病原体可能通过破坏子宫颈黏膜完整性、增强HPV病毒复制等机制在高危型HPV持续感染诱发癌前病变及子宫颈癌的过程中起重要作用。

关键词

性传播病原体感染, 阴道微生态, 人乳头瘤病毒

Discussion on the Effects of Genital Sexually Transmitted Pathogens on Vaginal Microecology and HPV Infection

Long Kang¹, Xiaoling Yang^{2*}

¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Gynecology, Inner Mongolia Autonomous Region Maternal and Child Health Care Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Sep. 16th, 2024; accepted: Oct. 9th, 2024; published: Oct. 18th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 康龙, 杨晓玲. 生殖道性传播病原体感染对于阴道微生态及 HPV 感染的相关讨论[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 879-884. DOI: 10.12677/acm.2024.14102742

Abstract

Vaginal microecology, as an important part of the five microecosystems of the human body, is diverse and complex in its internal flora, which constitutes a key defense mechanism of female reproductive tract health, and is also one of the indispensable barriers of female vagina. This microecosystem is built by the unique anatomy of the vagina, the rich vaginal flora, the female endocrine regulatory system, and the local immune system of the vagina. A variety of factors interact and influence each other in this microenvironment, and jointly maintain the dynamic balance of the vaginal microecosystem. The main transmission route of the human papilloma virus is sexual transmission. In recent years, some studies have shown that certain sexually transmitted infection (STI) pathogens may be able to induce precancerous lesions by destroying the integrity of the cervical mucosa and enhancing the replication of the HPV virus in high-risk HPV types. Persistent infection may play an important role in the development of precancerous lesions and cervical cancer.

Keywords

Sexually Transmitted Pathogen Infection, Vaginal Microecology, Human Papilloma Virus

Copyright © 2024 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

当前, 阴道微生态评价体系主要围绕形态学与功能学这两大核心方面展开。形态学检测, 作为该体系的重要组成部分, 通过显微镜观察等技术手段, 能够直观地识别并分析阴道内的微生物群落结构, 这其中包含了诸如真菌、滴虫等常见病原微生物的检测。然而, 尽管形态学检测在识别部分病原体方面表现出色, 但它也存在一定的局限性, 尤其是对女性生殖道性传播病原体的检测尚显不足。现有的阴道微生态评价体系在形态学检测指标中, 并未全面覆盖到所有重要的性传播病原体(STI)。例如, 沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*, CT)、淋球菌(*Neisseria gonorrhoeae*, NG)以及解脲脲原体(*Ureaplasma urealyticum*, UU)等, 这些病原体是导致女性生殖道感染的重要因素。它们不仅可引起尿道炎、宫颈炎等较为常见的下生殖道感染, 还可能进一步上行感染, 导致输卵管炎、盆腔炎、子宫内膜炎等更为严重的上生殖道疾病, 甚至引发不孕不育和产褥感染等严重后果[1][2]。因此, 为了更全面、准确地评估女性生殖道的感染状态, 未来的阴道微生态评价体系需要不断优化和完善, 特别是在性传播病原体的检测方面应给予更多关注。通过引入分子生物学方法等, 提高对性传播病原体的检测敏感性和准确性, 从而为临床诊断和治疗提供更加有力的支持。

高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)的持续感染与子宫颈性传播感染(STI)及阴道炎症之间存在一种协同促进的关系。STI 相关病原体通过一系列机制, 包括破坏黏膜的免疫屏障、加速病毒复制以及阻碍病毒清除等, 显著增强了下生殖道对 HPV 感染的易感性, 进而促使 HPV 持续存在于体内[3][4]。在已确认的 STI 病原体中, CT、生殖支原体(Mg)以及单纯疱疹病毒 II 型(HSV-II)的致病作用已获得了广泛的科学认可。然而, 对于解脲支原体(UU)和人型支原体(Mh)在 STI 中的具体致病机制, 当前的科学研究尚未能提供明确的答案。因此, 本文就宫颈锥切术后切缘阳性的相关因素进行综述。

2. 阴道微生态与 STI 感染相关性

2.1. STI 的流行病学研究

性传播感染在全球范围内引发了严重的健康危机与经济压力,尤其在低收入和中等收入国家中表现突出[5]。此外,据估算,全球 15~49 岁的人群中,有 4.17 亿人(占比 11%)感染了 2 型单纯疱疹病毒(HSV-2),每年新增 HSV-2 病例达到 2360 万例。HSV-2 的感染率以非洲最高(31.5%),其次是美洲(14.4%),且随着年龄增长而上升,尽管青少年是新感染人数最多的群体[6]。当前,CT 感染已成为全球范围内最为普遍的性传播疾病(STD)之一,特别是在发达国家中,它位居所有 STD 的首位[7]。依据 2008 年中国疾病预防控制中心的报告数据,该感染在我国也位列常见 STD 的第二位[8]。在全球范围内进行的另一项涵盖 2016 年前 63 项研究的 Meta 分析揭示,发达国家普通人群的 MG 总体患病率约为 1.3%,而发展中国家 15 至 49 岁人群的患病率则为 3.9%,且男女之间的患病率未发现显著差异[9]。在中国,一项整合了来自 19 个省和地区的 47 项研究的 Meta 分析表明,MG 在普通体检人群中的感染率为 0.94%,而在医院性病门诊、妇科及泌尿外科就诊者中的感染率则显著升高,介于 7.32%至 15.22%之间。[10]。此外,MG 在发达国家(如英国、澳大利亚)女性中的发病率约为每 100 人年 1.07 例[11]。而在肯尼亚和美国,患有阴道炎且性活跃的女性中,MG 的发病率高达每 100 人年 33.4 例[12]。淋病作为当前最为流行的性传播疾病(STD)之一,其主要致病原为淋球菌(NG)。据相关数据统计,全球范围内每年大约有 8700 万人遭受 NG 的感染。而在 2020 年,中国报告了新增淋病病例共计 105,160 例[13] [14]。由于性传播感染多无症状,这一数据很可能低估了实际的发病情况。性传播感染通常与多种风险因素相关,包括生物学与行为因素、性伴侣数量、高危性行为,以及如前所述的阴道微生物群构成的不同[15]。此外,这些感染的流行病学特征极为复杂,因为每一种感染都会增加个体感染其他性传播感染的风险。

2.2. 阴道-宫颈微环境(CVF)失衡与 STI 感染相关性

根据 Torcia [16]等人研究若乳酸杆菌在阴道环境中的主导地位减弱,阴道的免疫系统和阴道内的稳态往往会发生变化。这种变化可归因于多重机制的综合作用,具体包括:(a) 炎症促进性细胞因子及趋化因子的生成,(b) 免疫细胞的主动聚集,(c) 黏液降解酶(涵盖唾液酸酶、 α -聚焦酶、 α 与 β -半乳糖苷酶、n-乙酰氨基葡萄糖苷酶、甘氨酸及精氨酸氨基酸酶)的分泌增加,导致宫颈-阴道生态(cervicovaginal fluid, CVF)的黏稠度下降[17]。阴道生态的物理和化学特性的这些改变,最终会波及 CVF 及鳞柱状上皮的屏障功能,进而提升 STI,如淋病奈瑟菌、沙眼衣原体、毛滴虫等的感染风险。实际上,阴道微生物群的失衡已被广泛关联于性传播感染(STI)发生率的上升。根据周元元[18]等人研究发现:阴道微生态的失衡与生殖道性传播病原体的感染之间存在着显著的相关性,尤其是与解脲脲原体(UU)的感染关系密切。这种失衡状态往往不是孤立存在的,而是经常与生殖系统的性传播疾病(STD)相伴相生。对生殖道性传播病原体,特别是解脲脲原体(UU)进行精确的分型检测显得尤为重要,并且建议对于 UU 感染进行进一步分型。

3. STI 与 HPV 感染的相关性

3.1. 多重 STI 感染增加 HPV 感染机会

皮肤和黏膜构成了 HPV 的自然宿主环境,故而,一旦皮肤或黏膜发生破损,HPV 便会利用这一机会,通过受损部位的上皮组织侵入细胞内部进行生长和繁殖[19]。根据相关研究,皮肤黏膜的屏障功能受到阴道微生物生态平衡的影响,而女性生殖道中支原体和衣原体的感染均会引起阴道微生物生态的异常变化[20]。根据李雪飞[21]等人研究指出,所有 HPV 检测结果呈阳性的患者均面临着感染支原体、衣原体以及淋球菌的风险,其中,感染支原体的风险相对较高。此外,相较于仅感染单一型别 HPV 的患者,

同时感染三种或更多型别 HPV 的患者, 其生殖道感染的风险显著增加。同样根据赵晓雯等人[22]研究指出: 单一型别的解脲支原体(UU)通常被视为女性下生殖道中的一种常驻菌群, 它在正常情况下与宿主共存, 并不直接引发疾病, 且与 HPV 的感染状态之间并未观察到明确的相关性。然而, 当涉及到其他性传播感染(STI)病原体时, 情况则有所不同。具体而言, 沙眼衣原体(CT)、生殖支原体(Mg)、淋病奈瑟菌(NG)、II 型单纯疱疹病毒(HSV-II)以及 UU 的某些亚型, 当它们以多重感染的形式出现时, 与 HPV 感染之间存在着显著的关联。这种多重感染现象尤其值得在 ≥ 25 岁的女性群体中引起高度重视, 因为这个年龄段的女性可能面临更高的性活跃度和更复杂的性伴侣关系, 从而增加了暴露于多种 STI 病原体的风险。因此, 对于这一年龄段的女性而言, 定期进行 STI 和 HPV 的筛查, 以及及时治疗已发现的感染, 是维护生殖健康、预防并发症及减少宫颈病变及宫颈癌发生风险的关键措施。也有学者[23]持不同观点, 认为女性生殖道的支原体和衣原体感染与 HPV 感染之间并无直接联系。

3.2. HPV 合并 STI 增加宫颈病变及宫颈癌可能

人乳头瘤病毒(HPV)是一种无包膜的双链小型 DNA 病毒, 能够突破宫颈的首层防御机制, 进而对机体的免疫防御系统造成损害[24]。HPV 的持续感染是子宫颈癌发生和发展过程中必不可少, 但并非唯一的条件。同样地, 通过性接触传播的诸如 UU、CT、Mg、Mh 及 HSV-II 等子宫颈性传播感染(STI)的病原体, 不仅是子宫颈炎、盆腔炎性疾病等常见疾病的致病微生物[25], 而且也通过病原体进入细胞并与先天免疫系统和代谢相互作用的能力, 导致细胞增殖通路紊乱的原因, 被证实参与了诱导恶性肿瘤细胞转化的过程[26]。Kash N、周美华等人多项研究[27] [28]指出, CT 作为一种原核细胞微生物, 寄生于细胞内, 尤其偏好寄生于宫颈上皮细胞, 并且会同时侵犯宫颈鳞状上皮与柱状上皮交界区域的柱状上皮细胞。由于宫颈黏膜具有多而深的褶皱特征, 这使得沙眼衣原体难以被彻底清除, 从而导致持续性感染的发生。生殖道感染的病毒种类增多, 特别是当 HPV 与其他生殖道病毒合并 CT 感染时, 会显著提高宫颈病变乃至宫颈癌的发生率。

4. 结语

阴道微生态失衡合并 HPV 感染患者往往合并有 STI 的感染, 本研究结果揭示, 下生殖道感染及阴道微生态平衡的破坏与高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)的持续性感染存在关联。因此, 积极采取规范化措施诊断和治疗各类阴道炎及子宫颈感染, 致力于恢复并维持女性下生殖道的微生态平衡, 为预防女性子宫颈癌的发生开辟了新的思路。针对子宫颈癌筛查对象、HR-HPV 阳性个体以及子宫颈/阴道鳞状上皮内病变患者, 建议在进行常规妇科检查的同时, 联合进行阴道微生态检测, 以评估下生殖道的炎症状况, 并据此实施针对性的有效治疗策略。

参考文献

- [1] Liu, T., Lai, S., Zhou, W., Liu, Y., Chen, S. and Jiang, Y. (2022) Analysis of *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* and *Neisseria gonorrhoeae* Infections among Obstetrics and Gynecological Outpatients in Southwest China: A Retrospective Study. *BMC Infectious Diseases*, **22**, Article No. 283. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06966-z>
- [2] 王伟伟, 刘东江, 赵亚伟, 等. 2013-2018 年北京市朝阳区妇幼保健院门诊女性生殖道解脲支原体、淋病奈瑟菌和沙眼衣原体感染情况分析[J]. 中国当代医药, 2022, 29(18): 133-136.
- [3] Verteramo, R., Pierangeli, A., Mancini, E., Calzolari, E., Bucci, M., Osborn, J., et al. (2009) Human Papillomaviruses and Genital Co-Infections in Gynaecological Outpatients. *BMC Infectious Diseases*, **9**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-16>
- [4] Magaña-Contreras, M., Contreras-Paredes, A., Chavez-Blanco, A., Lizano, M., la Cruz-Hernandez, Y.D. and la Cruz-Hernandez, E.D. (2015) Prevalence of Sexually Transmitted Pathogens Associated with HPV Infection in Cervical

- Samples in a Mexican Population. *Journal of Medical Virology*, **87**, 2098-2105. <https://doi.org/10.1002/jmv.24278>
- [5] World Health Organization (2012) Global Incidence and Prevalence of Selected Sexually Transmitted Infections-2008. World Health Organization.
 - [6] Looker, K. (2008) An Estimate of the Global Prevalence and Incidence of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. *Bulletin of the World Health Organization*, **86**, 805-812. <https://doi.org/10.2471/blt.07.046128>
 - [7] Centers for Disease Control and Prevention (2013) 2013 Sexually Transmitted Diseases Surveillance. <https://wonder.cdc.gov/>
 - [8] 中国疾病预防控制中心性病控制中心. 2008 年全国性病疫情状况及防治工作总结[EB/OL]. <https://www.ncstdc.cn>, 2009-06-09.
 - [9] Baumann, L., Cina, M., Egli-Gany, D., Goutaki, M., Halbeisen, F.S., Lohrer, G., *et al.* (2018) Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in Different Population Groups: Systematic Review Andmeta-Analysis. *Sexually Transmitted Infections*, **94**, 255-262. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053384>
 - [10] 宣岩, 魏兰馨, 洪翔, 等. 我国不同人群生殖支原体感染率的 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(2): 335-342.
 - [11] Cina, M., Baumann, L., Egli-Gany, D., Halbeisen, F.S., Ali, H., Scott, P., *et al.* (2019) *Mycoplasma genitalium* Incidence, Persistence, Concordance between Partners and Progression: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sexually Transmitted Infections*, **95**, 328-335. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2018-053823>
 - [12] Balkus, J.E., Manhart, L.E., Jensen, J.S., Anzala, O., Kimani, J., Schwebke, J., *et al.* (2018) *Mycoplasma genitalium* Infection in Kenyan and US Women. *Sexually Transmitted Diseases*, **45**, 514-521. <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000799>
 - [13] Rowley, J., Vander Hoorn, S., Korenromp, E., Low, N., Unemo, M., Abu-Raddad, L.J., *et al.* (2019) Chlamydia, Gonorrhoea, Trichomoniasis and Syphilis: Global Prevalence and Incidence Estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization*, **97**, 548-562. <https://doi.org/10.2471/blt.18.228486>
 - [14] 国家卫生健康委员会疾病预防控制中心. 2020 年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/index.shtml>, 2020-05-14.
 - [15] Nardis, C., Mosca, L. and Mastromarino, P. (2013) Vaginal Microbiota and Viral Sexually Transmitted Diseases. *Annali di Igiene*, **25**, 443-456.
 - [16] Torcia, M.G. (2019) Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 266. <https://doi.org/10.3390/ijms20020266>
 - [17] Moncla, B.J., Chappell, C.A., Mahal, L.K., Debo, B.M., Meyn, L.A. and Hillier, S.L. (2015) Impact of Bacterial Vaginosis, as Assessed by Nugent Criteria and Hormonal Status on Glycosidases and Lectin Binding in Cervicovaginal Lavage Samples. *PLOS ONE*, **10**, e0127091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127091>
 - [18] 周元元, 夏晓平. 阴道微生态与生殖道性传播病原体感染相关性[J]. 实用预防医学, 2023, 30(8): 1004-1006.
 - [19] Maki, D., Ebisumoto, K., Sakai, A. and Okami, K. (2022) Syphilis Resembling Human Papilloma Virus Associated Oropharyngeal Cancer: Case Report and Literature Review of Recent Incidence Trends. *The Journal of Laryngology & Otology*, **137**, 200-204. <https://doi.org/10.1017/s0022215121004540>
 - [20] 毕庆庆, 朱婕, 张磊, 等. 女性生殖道菌群改变与人乳头瘤病毒持续感染的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1102-1106.
 - [21] 李雪飞, 吴景良, 马丽娜, 等. 300 例 HPV 阳性患者支原体和衣原体及淋球菌感染情况及药敏性分析[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(9): 1248-1251.
 - [22] 赵晓雯, 孙媛媛, 李华, 等. 人乳头状瘤病毒感染与子宫颈性传播感染及阴道微生态特征的相关性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(5): 544-550.
 - [23] Che, G., Liu, F., Yang, Q., Lai, S., Teng, J., Tan, Y., *et al.* (2022) *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* Infection among Women in Southwest China: A Retrospective Study. *Epidemiology and Infection*, **150**, e129. <https://doi.org/10.1017/s0950268822001066>
 - [24] 张樑, 王有萍, 黄志兰, 等. 沙眼衣原体感染与生殖道人乳头瘤病毒感染的关系及其与宫颈病变发生的相关性研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(7): 578-581.
 - [25] Workowski, K.A., Bachmann, L.H., Chan, P.A., Johnston, C.M., Muzny, C.A., Park, I., *et al.* (2021) Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR. Recommendations and Reports*, **70**, 1-187. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r7004a1>
 - [26] Karim, S., Souho, T., Benlemlih, M. and Bennani, B. (2018) Cervical Cancer Induction Enhancement Potential of Chlamydia Trachomatis: A Systematic Review. *Current Microbiology*, **75**, 1667-1674.

<https://doi.org/10.1007/s00284-018-1439-7>

- [27] Kash, N., Lee, M., Kollipara, R., Downing, C., Guidry, J. and Tying, S. (2015) Safety and Efficacy Data on Vaccines and Immunization to Human Papillomavirus. *Journal of Clinical Medicine*, **4**, 614-633.
<https://doi.org/10.3390/jcm4040614>
- [28] 周美华, 张莉, 周惠. 女性生殖道沙眼衣原体感染、HPV 感染与宫颈病变的关系研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(13): 3044-3047.