doi:10.11659/jjssx.01E023062

·综 述·

阴道微生态与女性生殖道疾病的相关性研究进展

胡明淼,周雪勤 (广西医科大学附属武鸣医院妇科,广西 南宁 530199)

[摘 要] 近年来,随着分子生物学不断发展、进步,阴道微生态的研究成为临床热点。阴道微生态与阴道炎症、盆腔炎症、人乳头瘤病毒(HPV)感染、宫颈病变、恶性肿瘤等女性生殖道疾病的发生、发展密切相关。本文对阴道微生态与女性生殖道疾病的相关研究进行综述,以期为女性生殖道疾病的防治提供理论依据。

[关键词] 阴道微生态;女性生殖道;乳酸杆菌;研究进展;综述
[中图分类号] R711.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2023-01-13

Research progress on the relationship between vaginal microecology and female reproductive tract diseases

HU Ming-miao, ZHOU Xue-qin (Department of Gynecology, Wuming Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning Guangxi 530199, China)

Abstract: In recent years, with the continuous development and progress of molecular biology, vaginal microecology has become a clinical hotspot. Vaginal microecology is closely associated with the occurrence and development of female reproductive tract diseases such as vaginitis, pelvic inflammatory disease, human papilloma virus (HPV) infection, cervical lesion, malignant tumor. Therefore, this paper reviews the related studies on vaginal microecology and female reproductive tract diseases, in order to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of female reproductive tract diseases.

Keywords: vaginal microecology; female reproductive tract; lactobacillus; research progress; review

阴道微生态是女性体内微生态系统的重要组成部分,主要由阴道微生物菌群、解剖结构、机体内分泌调节系统及阴道局部免疫系统共同构成,他们相互影响,共同发挥作用维持阴道微生态系统动态平衡[1]。阴道内环境平衡一旦被破坏,细菌、真菌等病原体侵入的风险将升高,可能会诱发各种阴道感染性疾病甚至恶性肿瘤,严重威胁女性的身心健康[2]。女性生殖道相关疾病已成为我国妇科门诊常见疾病,深入研究阴道微生态在女性生殖道疾病发生发展中的作用机制,可为其今后的治疗提供新的方向。本研究对阴道微生态与女性生殖道疾病的相关研究进展进行综述,现报告如下。

1 阴道微生态变化对女性健康的影响

既往对人体微生态的研究主要集中在胃肠道方面,针对阴道微生态的研究较少。女性正常阴道微生态体系由多种微生物组成,目前已经发现的有50多种,阴道微生物包含着很多菌群,多由需氧菌和厌氧菌构成[3]。这些菌群中有维持阴道微生态平衡的菌群,也有破坏阴道微生态平衡的菌群,在体内外各种因素影响下,他们相互共生、相互制约,最终达到一个平衡状态[4]。研究发现,女性阴道微生态体系中阴道菌群的改变与阴道炎、宫颈炎、子宫内膜炎、盆腔炎、人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)感染、宫颈病变等相关疾病的发生、发展有关[5]。

女性正常阴道微生态菌群主要以乳酸杆菌(革兰阳性大杆菌)为优势菌,乳酸杆菌在所有阴道内寄居菌中占95%以上,其没有芽胞,呈细长弯曲、杆状、球杆状等形状[6]。乳酸杆菌代谢后产生过氧化氢、乳酸等,维持阴道微环境的pH值在3.8~4.5,使阴道微环境处于一个弱酸性状态,在这样的弱酸性环境下,大部分致病菌与寄生菌的生长都会受到一定抑制[7]。乳酸杆菌属于益生菌,在阴道内具有优势地位,与宿主细胞受体的亲和力强,能协调、制约其他菌过度生长,局部调节阴道免疫力;同时,其可以阻止其他致病菌粘附于阴道上皮细胞,还能激活机体免疫系统,抑制致病菌侵袭与生长,维持阴道微生态平衡[8]。

一旦阴道微环境中乳酸杆菌的含量降低,失去主导地位,阴道微环境中的pH值则会上升,阴道内其他病原菌会不受控制地大量繁殖生长,导致阴道菌群紊乱,从而打破阴道微生态系统的平衡状态[9]。致病菌

[基金项目] 广西壮族自治区卫生健康委员会计划科研课题(Z20210017;Z20200598)

[通信作者] 周雪勤,E-mail:lzmm1125@163.com

产生的各种有害代谢物侵犯阴道、宫颈等部位，使阴道局部抵抗力降低，导致阴道感染、盆腔感染、宫颈疾病甚至宫颈癌等疾病的发生风险增加[10-11]。机体免疫力下降、阴道微生态失衡是致病菌侵袭阴道的重要窗口，也是导致女性生殖道疾病发生的危险因素。近年来，随着人们日常生活结构及工作节奏的改变，女性阴道微生态失衡的发生风险也在逐渐上升，不仅严重影响着女性身心健康与生活质量，同时也增加了阴道微生态失衡导致的疾病就医负担。

2 阴道微生态平衡的影响因素

阴道表面以乳酸杆菌为主的微生物群与宿主环境共同维持着一个平衡的阴道微生态系统。根据现有的研究显示，影响女性阴道微生态的因素有很多，包括阴道优势菌（乳酸杆菌）、机体免疫调节、雌激素与孕激素、抗菌药物的使用等[12]。乳酸杆菌被认为是女性健康阴道微生态系统中必要的微生物，目前，已发现大约有25种乳酸杆菌，如加氏乳酸杆菌、卷曲乳酸杆菌、惰性乳酸杆菌等。虽然不同种族的女性阴道内乳酸杆菌的比例存在一定差异，但均以竞争粘附能力、刺激阴道局部免疫及产生抗菌物质（细菌素、过氧化氢、乳酸等）等方式在阴道内调节微生态平衡。另外，从机体免疫方面，全身性疾病、免疫抑制剂、自身免疫力低下、抗肿瘤药物等均可以通过机体免疫调节机制来影响女性阴道微生态平衡[13]。同时，在女性内分泌方面，雌激素与孕激素在维持女性身体健康与机体功能方面发挥着重要作用，与阴道微生态平衡息息相关。雌激素不仅能维持盆底肌功能，增强阴道非特异免疫功能，还能增加阴道上皮细胞内糖原含量，在乳酸杆菌的作用下，糖原进一步分解产生抗菌物质，从而维持阴道微生态平衡。相关研究显示，雌激素可以调节阴道菌群，降低女性生殖道感染风险[14]；孕激素会促进阴道上皮细胞脱落，降低阴道内乳酸杆菌含量，导致阴道局部免疫力下降，阴道微生态平衡状态被破坏。除此之外，性生活、妊娠、个人卫生、分娩等也是影响女性阴道微生态系统平衡的危险因素。由于女性阴道是一个开放性的腔体，微生态失衡后易受到机体内外致病菌的侵袭，进而引发阴道炎、盆腔炎、宫颈炎、HPV感染、宫颈的良恶性病变等相关性疾病。所以，维持阴道微生态的平衡和稳定是预防上述疾病的关键所在。

3 阴道微生态与女性生殖道感染性疾病

阴道内乳酸杆菌数量下降或者缺失，导致阴道菌群改变，阴道微生态失衡，与女性生殖道感染性疾病的发生高度相关[15]。女性的阴道本身是一个非常复杂的微生态体系，由微生态菌群、解剖结构、机体内分泌调节功能及阴道局部免疫共同维持着阴道内环境菌群稳定，防止外来致病菌的侵袭[16]。女性周期性分泌激素会促进阴道鳞状上皮增生、脱落，释放大量糖原，促进女性阴道内乳酸杆菌繁殖，维持阴道酸性环境状态，从而抑制其他致病菌生长，抵御外界致病菌侵袭。阴道微生态平衡状态是衡量女性生殖道是否感染的一项重要指标，当阴道微生态平衡被破坏时，首先是下生殖道发生感染，接着致病菌逐渐上行侵袭上生殖道，进而引发上生殖道相关炎性疾病。

盆腔炎性疾病在临床上尤为常见，病因较为复杂，与支原体、细菌、衣原体等感染有关[17]。目前，已有较多研究证实阴道微生态与女性盆腔炎性疾病的发生、发展及预后有关。吴兴花等[18]的研究显示，给予盆腔炎患者乳杆菌活菌胶囊联合甲硝唑治疗较仅用甲硝唑治疗的临床效果更好，且阴道菌群密度、多样性及阴道微生态情况均更优，这说明阴道微生态与盆腔炎的发生发展密切相关。菌群密度反映了女性阴道菌群总量，菌群多样性反映了细菌种类。女性生殖道感染会引发生育障碍，而阴道菌群失调是生殖道感染最重要的致病因素。贾蜀云等[19]在输卵管炎性不孕女性研究中发现，与正常已婚已育女性比较，输卵管炎性不孕女性阴道菌群密度、多样性更高，阴道乳酸杆菌、棒状杆菌构成比更低，表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、粪链球菌等致病菌构成比更高，提示阴道微生态失衡是导致输卵管炎性不孕发生的重要原因。张海琼等[20]的研究结果显示，慢性盆腔炎性疾病综合征患者阴道微生态失衡率高于健康女性，且阴道菌群多样性、清洁度异常率均高于健康女性，指出女性阴道微生态检测可为临床诊断慢性盆腔炎性疾病综合征提供证据。刘颖等[21]对137例行体外受精-胚胎移植术前有慢性子宫内膜炎的患者进行分组治疗研究，结果显示，乳酸杆菌联合抗生素组的临床疗效优于单用抗生素组，表明乳酸杆菌能有效改善妊娠结局，且阴道菌群参与了慢性子宫内膜炎的发生。既往有学者在子宫内膜炎母猪中开展研究，发现子宫内膜炎母猪阴道内放线杆菌、链球菌属、拟杆菌属等主要优势菌丰富度明显降低，出现了阴道菌群失衡现象，与人类相似[22]。基于以上研究，笔者的前期研究中亦发现阴道微生态平衡与子宫内膜息肉的发生存在关联[23]。表明阴道微生态在女性生殖道感染性疾病的发生发展中发挥着重要作用，这也为女性生殖道感染性疾病患者

的临床诊断、治疗及预后评估提供了新的方向。

4 阴道微生态与恶性肿瘤

近年来,分子生物学不断进步,越来越多的研究指出病毒感染与机体微生态环境有关,女性阴道邻近子宫,阴道微生态环境状态会直接影响子宫健康[24]。目前针对阴道微生态与女性恶性肿瘤的关系的研究仍处于起步阶段,但最近有研究显示,女性阴道微生态与子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌之间存在潜在的重要关联[25]。多项研究证实,阴道微生态参与了HPV感染诱发宫颈癌及癌前病变的发病机制,HPV持续感染是引起宫颈癌及癌前病变发生的必要条件,阴道微生态改变与女性生殖道感染性疾病的发生、发展有着重要联系[26-27]。乳酸杆菌含量减少、菌群多样性增加、阴道微生态失衡均会增加女性宫颈HPV易感性,使HPV持续感染风险升高,进而促进宫颈上皮内瘤病变,加速宫颈癌进展。章涤等[28]纳入了2 047例于肿瘤医院初次就诊的女性,其中635例发生高危型HPV感染(感染组),1 412例未感染(未感染组),对2组阴道微生态系统进行检测分析,结果显示,2组阴道清洁度、白带性状异常比例、过氧化氢水平等均有统计学差异,并指出细菌性阴道病、需氧性阴道炎及阴道微生态双重感染、多重感染均是影响女性高危型HPV感染的危险因素。上述研究均充分验证了阴道微生态的变化会促进女性HPV感染这一观点,间接影响宫颈癌等恶性肿瘤的发生发展。

5 总结与期望

阴道微生态系统中微生物菌落与阴道内环境、宿主之间构成了一种相互影响、协调的平衡关系,阴道微生态平衡状态对于女性健康十分必要。当阴道优势菌含量下降、滥用抗生素、性生活、性激素变化、抗菌药物等因素破坏阴道微生态平衡时,微生态环境变得十分脆弱,阴道局部抵抗力下降,易受到致病菌侵袭,进而引发阴道炎、宫颈炎、盆腔炎等生殖道感染,还会间接促进宫颈病变、宫颈癌等疾病的发生。因此,深入了解女性阴道微生态中生物菌群的密度、种类及作用,监测阴道微生态的变化具有重要意义。从微生态角度审视女性生殖道感染及生殖道肿瘤的发病机制,有利于临床预防、早期诊断及评估女性生殖道感染及生殖道肿瘤预后。

[参考文献]

[1] Torcia MG. Interplay among vaginal microbiome, immune response and sexually transmitted viral infections[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2): 266-268. doi:10.3390/ijms20020266.

[2] 韦科宏,陈廷涛. 阴道菌群移植治疗细菌性阴道炎的发展现状及展望[J]. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3820-3827. doi:10.13345/j.cjb.210163..

[3] Bradley F, Birse K, Hasselrot K, et al. The vaginal microbiome amplifies sex hormone-associated cyclic changes in cervicovaginal inflammation and epithelial barrier disruption[J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 80(1):12863-12866. doi:10.1111/aji.12863.

[4] Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, et al. Vaginal microbiome: normalcy *vs.* dysbiosis[J]. Arch Microbiol, 2021, 203(7): 3793-3802. doi:10.1007/s00203-021-02414-3.

[5] Liang Y, Chen M, Qin L, et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia[J]. Infect Agent Cancer, 2019, 26(14):29-31. doi:10.1186/s13027-019-0243-8.

[6] Deka N, Hassan S, Seghal Kiran G, et al. Insights into the role of vaginal microbiome in women's health[J]. J Basic Microbiol, 2021, 61(12):1071-1084. doi:10.1002/jobm.202100421.

[7] Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, et al. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 220(4): 324-335. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1089.

[8] Husain S, Allotey J, Drymoussi Z, et al. Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis[J]. BJOG, 2020, 127(2):275-284. doi:10.1111/1471-0528.15675.

[9] Bracewell-Milnes T, Saso S, Nikolaou D, et al. Investigating the effect of an abnormal cervico-vaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: a systematic review[J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 80(5):13037-13041. doi:10.1111/aji.13037.

[10] 陆 乐,曹维维,丁亚沙,等. 阴道微生态及酶改变与高危型人乳头瘤病毒感染及宫颈上皮内瘤变发生风险的相关性研究[J]. 中国性科学, 2022, 31(8): 94-98. doi:10.3969/j.issn.1672-1993.2022.08.025.

[11] 万俐娟,王慧妍,赵卫东. 需养菌性阴道炎的阴道微生态与临床特征分析[J]. 中国性科学, 2020, 29(2): 34-37. doi:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.02.010.

[12] 陈娅莉,何啸兰,刘 莉,等. 产后6~8周女性阴道炎与阴道微生态特征的相关性及其影响因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(21): 63-68. doi:10.3969/j.issn.1005-8982.2022.21.011.

[13] Lev-Sagie A, De Seta F, Verstraelen H, et al. The vaginal microbiome: Ⅱ. Vaginal dysbiotic conditions[J]. J Low Genit Tract Dis, 2022, 26(1):79-84. doi:10.1097/LGT.0000000000000644.

[14] Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health[J]. Microb Cell Fact, 2020, 19(1):203-205. doi:10.1186/s12934-020-01464-4.

[15] 谢鲁寒,高 爽,彭琳洁,等. 细菌性阴道病及其合并盆腔炎患者的阴道菌群分析[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(5):588-600. doi:10.13381/j.cnki.cjm.201905021.

[16] De Seta F, Lonnee-Hoffmann R, Campisciano G, et al. The vaginal microbiome: Ⅲ. The vaginal microbiome in various urogenital disorders[J]. J Low Genit Tract Dis, 2022, 26(1): 85-92. doi:10.1097/LGT.0000000000000645.