

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.01.018

· 临床研究 ·

## CIN III级患者阴道菌群改变及其与LEEP术后复发的关系分析

姚远, 赵志如, 宋晓

(郑州市金水区总医院 妇科, 河南 郑州 450000)

**摘要:** **目的** 探讨宫颈上皮内瘤变 (CIN) III级患者阴道菌群改变及其与宫颈环形电切术 (LEEP) 后复发的关系。**方法** 选取2016年3月至2020年8月于郑州市金水区总医院行LEEP治疗的432例CIN III级患者为疾病组, 另选取同期体检的健康女性420例为对照组, 均收集阴道分泌物检测阴道菌群指标 [菌群密集度、菌群多样性、霉菌、滴虫、乳酸杆菌、Nugent评分、pH值、白细胞酯酶 (LE)、过氧化氢 ( $H_2O_2$ )、唾液酸苷酶 (SNA)、 $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶 (GUS)、 $\beta$ -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶 (NAG)], 比较疾病组与对照组的阴道菌群指标。术后对疾病组患者进行两年随访, 根据疾病组患者复发情况分为复发组和未复发组。比较术前及术后6个月时复发组和未复发组阴道菌群改变情况, 采用多因素Logistic回归分析法分析CIN III级患者LEEP术后复发的影响因素。**结果** 疾病组术前菌群密集度异常、菌群多样性异常、霉菌 (+)、滴虫 (+)、Nugent评分>7分、pH值>4.6、LE (+)、 $H_2O_2$  (+)、SNA (+)、GUS (+) 占比均高于对照组 ( $P<0.05$ ), 乳酸杆菌 (+) 占比低于对照组 ( $P<0.05$ ), 两组NAG (+) 占比比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); LEEP术后对432例CIN III级患者随访两年, 复发率为9.49%; 复发组与未复发组术前、术后6个月NAG (+) 占比比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 术后6个月菌群密集度异常、菌群多样性异常、霉菌 (+)、滴虫 (+)、Nugent评分>7分、pH值>4.6、LE (+)、 $H_2O_2$  (+)、SNA (+)、GUS (+) 占比均低于术前 ( $P<0.05$ ), 乳酸杆菌 (+) 占比高于术前 ( $P<0.05$ ); 术后6个月复发组菌群密集度异常、菌群多样性异常、Nugent评分>7分、pH值>4.6、LE (+)、SNA (+)、GUS (+) 占比均高于未复发组 ( $P<0.05$ ), 乳酸杆菌 (+) 占比低于未复发组 ( $P<0.05$ ); 经Logistic回归分析, 术后6个月的菌群密集度异常、菌群多样性异常、Nugent评分>7分、pH值>4.6、LE (+)、SNA (+)、GUS (+)、绝经、术前高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 载量高负荷、累及腺体、手术切缘阳性均为影响CIN III级患者LEEP术后复发的危险因素 ( $P<0.05$ ), 乳酸杆菌 (+) 为其保护因素 ( $P<0.05$ )。**结论** 阴道微生态菌群失衡与CIN III级患者LEEP术后复发关系密切, 此外, 绝经、术前HR-HPV载量高负荷、累及腺体、手术切缘阳性均为影响CIN III级患者LEEP术后复发的危险因素, 临床可根据上述因素进行针对性管理, 以降低CIN复发的风险。

**关键词:** 宫颈上皮内瘤变 III级; 宫颈环形电切术; 阴道菌群; 复发

**中图分类号:** R713.4

## Vaginal flora changes in CIN III patients and its relationship with recurrence after LEEP

YAO Yuan, ZHAO Zhiru, SONG Rao

(Department of Gynecology, Jinshui District General Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, Henan 450000, China)

**Abstract:** **[Objective]** To investigate the changes of vaginal flora in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and its relationship with recurrence after loop electrosurgical excision procedure (LEEP). **[Methods]** Totally 432 patients with CIN III who underwent LEEP in our hospital from March 2016 to August 2020 were selected as the disease group, and 420 healthy women who underwent physical examination in the same period were selected as the control group. Collecting vaginal secretions to detect vaginal flora indicators [flora density, flora diversity, mold, trichomonas, lactobacillus, Nugent score, pH value, leukocyte esterase (LE), hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ), sialidase (SNA),  $\beta$ -glucuronidase (GUS),  $\beta$ -N-acetylglucosaminidase (NAG)], and the vaginal flora indicators between the disease group and the control group were compared. The patients in the disease group were followed up for 2 years after operation, and they were divided into recurrence group and non-recurrence group according to the recurrence of the patients in the disease group. The changes of vaginal flora in the recurrence group and the non-recurrence group before operation and 6 months after operation were compared. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the

收稿日期: 2023-05-05

influencing factors of recurrence after LEEP in patients with CIN III. **【Results】** The proportions of abnormal flora density, abnormal flora diversity, mold (+), trichomonas (+), Nugent score >7 points, pH value >4.6, LE (+), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (+), SNA (+), GUS (+) in the disease group before operation were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ), and the proportion of lactobacillus (+) was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in the proportion of NAG (+) between the two groups ( $P>0.05$ ). A total of 432 patients with CIN III were followed up for 2 years after LEEP, and the recurrence rate was 9.49%. There was no significant difference in the proportion of NAG (+) between the recurrence group and the non-recurrence group before operation and 6 months after operation ( $P>0.05$ ). The proportions of abnormal flora density, abnormal flora diversity, mold (+), trichomonad (+), Nugent score >7 points, pH value >4.6, LE (+), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (+), SNA (+) and GUS (+) in the recurrent group and the non-recurrent group at 6 months after operation were lower than those before operation ( $P<0.05$ ), and the proportion of lactobacillus (+) was higher than that before operation ( $P<0.05$ ). At 6 months after operation, the proportions of abnormal flora density, abnormal flora diversity, Nugent score >7 points, pH value >4.6, LE (+), SNA (+) and GUS (+) in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ( $P<0.05$ ), and the proportion of lactobacillus (+) was lower than that in the non-recurrence group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that abnormal flora density, abnormal flora diversity, Nugent score >7 points, pH value >4.6, LE (+), SNA (+), GUS (+) at 6 months after operation and menopause, high load of preoperative high-risk human papillomavirus (HR-HPV), involvement of glands and positive surgical margin were all risk factors for recurrence of CIN III patients after LEEP ( $P<0.05$ ), while lactobacillus (+) was the protective factor for it ( $P<0.05$ ). **【Conclusion】** The imbalance of vaginal microbiota is closely related to the recurrence after LEEP in CIN III patients. In addition, menopause, high load of preoperative HR-HPV, involvement of glands and positive surgical margin are all risk factors affecting the recurrence of LEEP in CIN III patients. Clinical management can be targeted according to the above factors to reduce the risk of recurrence of CIN.

**Keywords:** grade III cervical intraepithelial neoplasia; loop electrosurgical excision procedure; vaginal flora; recurrence

宫颈上皮内瘤变 (CIN) 是一组与宫颈浸润癌密切相关的癌前期病变的统称, 可分为 CIN I 级、CIN II 级、CIN III 级, 其中 CIN I 级为低级别的癌前病变, 癌变率低, 绝大多数 CIN I 级患者可自行恢复正常, 少部分发展为 CIN II~III 级, 而当发展至 CIN III 级时患者进展为浸润性宫颈癌的风险将增大 12%, 严重威胁患者的生命健康<sup>[1-2]</sup>。目前, 外科手术是治疗 CIN III 级的重要方式, 其中宫颈环形电切术 (LEEP) 因具有操作方便、创伤小等优势已广泛应用于治疗该类患者<sup>[3]</sup>。然而不足的是, 部分 CIN III 级患者经 LEEP 治疗后仍存在病变残留、复发的情况, 极易进展为宫颈癌, 影响患者预后。因此, 临床应尽早识别和控制 CIN III 级患者 LEEP 术后复发的危险因素, 以降低宫颈癌发生风险, 改善患者预后。女性阴道微环境中存在多种细菌定植, 这些微生物菌群是维持阴道微生态平衡的关键<sup>[4]</sup>。因女性生理结构特殊, 宫颈上皮细胞直接暴露于阴道微环境中, 容易受到病毒、细菌等多种病原体的侵袭, 极易发生病变<sup>[5]</sup>。有研究显示<sup>[6]</sup>, CIN 的发生与阴道微生物菌群变化有关。但关于 CIN III 级患者阴道菌群改变及其与 LEEP 术后复发的关系研究较为少见。因此, 本研究通过探讨 CIN III 级患者阴道菌群改变及其与 LEEP 术后复发的关系, 以期临床防控提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月至 2020 年 8 月于郑州市金水区总医院行 LEEP 治疗的 432 例 CIN III 级患者为疾病组, 年龄 22~55 岁, 平均 (40.78 ± 6.72) 岁; 体重指数 (BMI) 为 19.41~28.04 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (23.45 ± 2.33) kg/m<sup>2</sup>; 孕次 0~3 次, 平均 (1.89 ± 0.53) 次; 产次 0~3 次, 平均 (1.58 ± 0.32) 次; 首次性生活年龄 18~29 岁, 平均 (23.26 ± 3.38) 岁。另选取同期体检的健康女性 420 例为对照组, 年龄 20~60 岁, 平均 (41.23 ± 6.28) 岁; BMI 为 19.12~28.34 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (23.32 ± 2.15) kg/m<sup>2</sup>; 孕次 0~3 次, 平均 (1.93 ± 0.41) 次; 产次 0~3 次, 平均 (1.62 ± 0.35) 次; 首次性生活年龄 18~29 岁, 平均 (23.55 ± 3.12) 岁。本研究经伦理委员会审核批准。两组年龄、BMI、孕次、产次、首次性生活年龄比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。

纳入标准: ①疾病组均经细胞学及组织病理学确诊为 CIN, 术后经病理学检查证实; ②CIN 病理学分级均为 III 级; ③年龄 ≥ 18 岁; ④疾病组均接受 LEEP 治疗; ⑤近 3 个月内未使用过抗生素及阴道药物; ⑥月经规律, 1 周内无性生活; ⑦对照组经体检均身体健康; ⑧受试者均知情同意, 且术后随访方便。

排除标准: ①合并宫颈糜烂、阴道溃疡、阴

道炎、盆腔炎、尿道炎；②月经期、妊娠期、哺乳期女性；③宫颈病变史者；④合并其他部位恶性肿瘤；⑤合并重要脏器功能不全、免疫系统疾病、造血系统疾病、凝血功能障碍；⑥既往接受子宫全切术治疗者。

## 1.2 方法

1.2.1 阴道分泌物采集及菌群检测 ①阴道分泌物采集：患者取截石位，使用窥器暴露患者阴道，采用两支无菌棉签轻拭阴道壁上 1/3 段位置，将无菌棉签旋转 4~5 周，检查棉签上是否附着分泌物，若棉签上可见清晰的分泌物附着，则表示采集成功；②阴道菌群检测：将其中一支棉签分泌物制成玻片，常规革兰氏染色后在显微镜下进行观察菌群密集度、菌群多样性、霉菌、滴虫、乳酸杆菌的检出情况，另一支棉签分泌物用于检测 Nugent 评分、pH 值、白细胞酯酶 (LE)、过氧化氢 ( $H_2O_2$ )、唾液酸苷酶 (SNA)、 $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶 (GUS)、乙酰氨基葡萄糖苷酶 (NAG)。其中菌群密集度以显微镜下细菌计数分级，I 级：细菌计数 1~99 个；II 级：细菌计数 100~999 个；III 级：细菌计数 >1 000 个；IV 级：满视野；I、IV 级为异常菌群密度构成，II、III 为正常菌群密度构成。菌群多样性以显微镜下细菌种类分级，I 级：细菌种类 1~3 种；II 级：细菌种类 4~6 种；III 级：细菌种类 7~9 种；IV 级：细菌种类 >10 种；I、IV 级为异常菌群多样性构成，II、III 为正常菌群多样性构成。Nugent 评分<sup>[7]</sup>以半定量评估法对乳杆菌、加德纳菌以及普雷沃菌、动弯杆菌进行评分，细菌性阴道病 (BV) 为 >7 分、BV 中介为 4~6 分、正常为 0~3 分。乳酸杆菌阳性：在显微镜下，5 个视野中乳酸杆菌的平均数量为 >5 个；pH 值正常范围为 3.8~4.5。

1.2.2 术前检查及手术方法 患者均行阴道镜活检、经液基薄层细胞学检查 (TCT)，活检组织送病理检查，确诊后行 LEEP 治疗。术前行高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 检查，采用 2 代杂交捕获法，一次检测 13 种高危型 HPV 亚型。采用待检样本的相对光单位 (RLU) 和标准阳性对照 (PC) 之比判断 HPV 阳性，其中  $RLU/PC \geq 500$  为病毒高负荷状态， $RLU/PC < 500$  为病毒低负荷状态。CIN III 级患者均于月经结束后 1 周行 LEEP 治疗。术前排空膀胱，患者取截石位，进行常规消毒、铺巾，使用窥器充分暴露宫颈，对阴道、宫颈进行消毒后，在宫颈 3、6、9、12 点方向局麻后将复方碘溶液涂至宫颈表面，明确病变区域，再根据病变大小对病灶进行切除。将 LEEP 刀调整至电切模式，

混切 50 W，电凝 25 W，距碘不着色范围 3~5 mm 外进行环切，深度根据 CIN 范围约为 5~20 mm，以 1 cm 三角刀自宫颈 9 点方向沿宫颈外口顺时针旋转 360°，一次环切切除病灶，切除过程中尽量减少停顿，以确保切除标本的完整性，术中创面若出现活动性出血需采用球形电极凝固止血，并填塞含血凝酶纱布压迫止血，24 h 后取出。

1.2.3 术后随访及分组 术后通过复查的形式对患者进行两年的随访，每半年进行 1 次复查，复查内容包括阴道镜、TCT 和 HR-HPV 检查。术后半年内无 CIN 病变存在为痊愈，术后 1 年内有 CIN 病变存在为病变残留，术后  $\geq 1$  年后重新出现 CIN 病变为复发<sup>[8]</sup>。将 LEEP 术后复发的 CIN III 级患者纳入复发组，LEEP 术后未复发的 CIN III 级患者纳入未复发组。

## 1.3 资料收集

收集患者一般资料，包括年龄、BMI、孕次、产次、首次性生活年龄、吸烟、绝经状态、术前 TCT 结果、术前 HR-HPV 载量、是否累及腺体、手术切缘状态、病变累及象限等。

## 1.4 观察指标

①疾病组术前与对照组阴道菌群指标比较；②术后随访情况及复发组与未复发组手术前及术后 6 个月时阴道菌群改变比较；③复发组与未复发组一般资料比较；④CIN III 级患者 LEEP 术后复发的影响因素分析，包括比值比 (OR)、95% 可信区间 (95%CI)。

## 1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料均符合正态分布，用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述，以独立样本  $t$  检验组间差异；计数资料用百分率 (%) 描述，以  $\chi^2$  检验，若任一理论频数 >1 且 <5 需对检验校正，等级分布资料采用秩和检验组间差异；采用 Logistic 多元回归分析探讨 CIN III 级患者 LEEP 术后复发的影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疾病组术前与对照组阴道菌群指标比较

疾病组术前菌群密集度异常、菌群多样性异常、霉菌 (+)、滴虫 (+)、Nugent 评分 >7 分、pH 值 >4.6、LE (+)、 $H_2O_2$  (+)、SNA (+)、GUS (+) 占比均高于对照组 ( $P < 0.05$ )，乳酸杆菌 (+) 占比低于对照组，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；两组 NAG (+) 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 疾病组术前与对照组阴道菌群指标比较 [n(%)]

阴道菌群指标	疾病组(n=432)	对照组(n=420)	$\chi^2/Z$	P
菌群密集度				
异常	145(33.56)	35(8.33)	81.361	<0.001
正常	287(66.44)	385(91.67)		
菌群多样性				
异常	102(23.61)	22(5.24)	57.807	<0.001
正常	330(76.39)	398(94.76)		
霉菌(+)	87(20.14)	12(2.86)	61.932	<0.001
滴虫(+)	95(21.99)	10(2.38)	75.789	<0.001
乳酸杆菌(+)	187(43.29)	401(95.48)	271.239	<0.001
Nugent 评分				
0~3 分	85(19.68)	320(76.19)	324.731	<0.001
4~6 分	135(31.25)	88(20.95)		
>7 分	212(49.07)	12(2.86)		
pH 值				
3.8~4.5	87(20.14)	385(91.67)	24.192	<0.001
>4.6	345(79.86)	35(8.33)		
LE(+)	223(51.62)	47(11.19)	160.802	<0.001
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (+)	335(77.55)	296(70.48)	5.541	0.019
SNA(+)	125(28.94)	32(7.62)	64.373	<0.001
GUS(+)	153(35.42)	103(24.52)	12.022	0.001
NAG(+)	103(23.84)	108(25.71)	0.400	0.527

## 2.2 术后随访情况及复发组与未复发组术前及术后 6 个月时阴道菌群改变比较

LEEP 术后对 432 例 CIN III 级患者随访两年，有 41 例患者术后复发，复发率为 9.49%。复发组与未复发组术前、术后 6 个月 NAG (+) 占比比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )，术后 6 个月菌群密集度异常、菌群多样性异常、霉菌 (+)、滴虫 (+)、Nugent 评分>7 分、pH 值>4.6、LE (+)、

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (+)、SNA (+)、GUS (+) 占比均低于术前 ( $P<0.05$ )，乳酸杆菌 (+) 占比均高于术前；术后 6 个月复发组菌群密集度异常、菌群多样性异常、Nugent 评分>7 分、pH 值>4.6、LE (+)、SNA (+)、GUS (+) 占比均高于未复发组 ( $P<0.05$ )，乳酸杆菌 (+) 占比低于未复发组 ( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 复发组与未复发组术前及术后 6 个月时阴道菌群改变比较 [n(%)]

阴道菌群指标	复发组(n=41)		$\chi^2/Z$	P	未复发组(n=391)		$\chi^2/Z$	P
	术前	术后 6 个月			术前	术后 6 个月		
菌群密集度								
异常	22(53.66) <sup>1)</sup>	9(21.95) <sup>2)</sup>	8.765	0.003	123(31.46)	12(3.07)	110.310	<0.001
正常	19(46.34) <sup>1)</sup>	32(78.05) <sup>2)</sup>			268(68.54)	379(96.93)		
菌群多样性								
异常	30(73.17) <sup>1)</sup>	7(17.07) <sup>2)</sup>	26.053	<0.001	72(18.41)	18(4.60)	36.614	<0.001
正常	11(26.83) <sup>1)</sup>	34(82.93) <sup>2)</sup>			319(81.59)	373(95.40)		
霉菌(+)	16(39.02) <sup>1)</sup>	3(7.32)	9.865	0.002	71(18.16)	10(2.56)	51.246	<0.001
滴虫(+)	20(48.78) <sup>1)</sup>	2(4.88)	17.953	<0.001	75(19.18)	7(1.79)	62.996	<0.001
乳酸杆菌(+)	10(24.39) <sup>1)</sup>	26(63.41) <sup>2)</sup>	12.676	<0.001	177(45.27)	345(88.24)	162.623	<0.001
Nugent 评分								
0~3 分	5(12.20)	18(43.90) <sup>2)</sup>	11.915	0.003	80(20.46)	251(64.19)	174.101	<0.001
4~6 分	11(26.83)	11(26.83)			124(31.71)	91(23.27)		
>7 分	25(60.98)	12(29.27) <sup>2)</sup>			187(47.83)	49(12.53)		

续表 2 复发组与未复发组术前及术后 6 个月时阴道菌群改变比较 [n(%)]

阴道菌群指标	复发组(n=41)		$\chi^2/Z$	P	未复发组(n=391)		$\chi^2/Z$	P
	术前	术后 6 个月			术前	术后 6 个月		
pH 值								
3.8~4.5	3(7.32)	15(36.59) <sup>2)</sup>	8.613	0.003	84(21.48)	207(52.94)	11.098	0.001
>4.6	38(92.68)	26(63.41) <sup>2)</sup>			307(78.52)	184(47.06)		
LE(+)	35(85.37) <sup>1)</sup>	22(53.66) <sup>2)</sup>	9.725	0.002	188(48.08)	94(24.04)	49.005	<0.001
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (+)	32(78.05)	19(46.34)	8.765	0.003	303(77.49)	131(33.50)	153.177	<0.001
SNA(+)	27(65.85) <sup>1)</sup>	17(41.46) <sup>2)</sup>	4.904	0.027	98(25.06)	54(13.81)	15.810	<0.001
GUS(+)	30(73.17) <sup>1)</sup>	16(39.02) <sup>2)</sup>	11.087	0.001	123(31.46)	68(17.39)	20.956	<0.001
NAG(+)	13(31.71)	10(24.39)	0.544	0.461	90(23.03)	85(21.74)	0.184	0.668

注：1) 与未复发组术前比较，P<0.05；2) 与未复发组术后 6 个月比较，P<0.05。

### 2.3 复发组与未复发组一般资料比较

复发组与未复发组年龄、BMI、孕次、产次、首次性生活年龄、吸烟、术前 TCT 结果、病变累及象限比较差异无统计学意义 (P>0.05)，复发组

绝经、术前 HR-HPV 载量高负荷、累及腺体、手术切缘阳性占比均高于未复发组，差异有统计学意义 (P<0.05)。见表 3。

表 3 复发组与未复发组一般资料比较

一般资料	复发组(n=41)	未复发组(n=391)	校正 $\chi^2/\chi^2/Z/t$	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	41.33±6.78	40.72±6.54	0.566	0.572
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.89±2.51	23.40±2.43	1.225	0.221
孕次( $\bar{x} \pm s$ , 次)	1.95±0.47	1.88±0.45	0.944	0.346
产次( $\bar{x} \pm s$ , 次)	1.67±0.37	1.57±0.42	1.466	0.143
首次性生活年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	23.78±3.54	23.21±3.42	1.012	0.312
吸烟[n(%)]	7(17.07)	45(11.51)	1.085	0.298
绝经状态[n(%)]				
绝经	27(65.85)	181(46.29)	5.688	0.017
未绝经	14(34.15)	210(53.71)		
术前 TCT 结果[n(%)]				
阴性	4(9.76)	20(5.12)	0.767	0.381
阳性	37(90.24)	371(94.88)		
术前 HR-HPV 载量[n(%)]				
高负荷	32(78.05)	196(50.13)	11.607	0.001
低负荷	9(21.95)	195(49.87)		
累及腺体[n(%)]				
是	30(73.17)	146(37.34)	19.733	<0.001
否	11(26.83)	245(62.66)		
手术切缘状态[n(%)]				
阴性	16(39.02)	290(74.17)	22.185	<0.001
阳性	25(60.98)	101(25.83)		
病变累及象限[n(%)]				
0 组	7(17.07)	75(19.18)		
1 组	17(41.46)	154(39.39)	0.498	0.974
2~3 组	12(29.27)	125(31.97)		
4 组	5(12.20)	37(9.46)		

### 2.4 CIN III 级患者 LEEP 术后复发的影响因素分析

经 Logistic 回归分析可知，术后 6 个月的菌群密度异常、菌群多样性异常、Nugent 评分>7 分、pH 值>4.6、LE (+)、SNA (+)、GUS (+)、

绝经、术前 HR-HPV 载量高负荷、累及腺体、手术切缘阳性均为影响 CIN III 级患者 LEEP 术后复发的危险因素 (P<0.05)，乳酸杆菌 (+) 为 CIN III 级患者 LEEP 术后复发的保护因素 (P<0.05)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析

影响因素	$\beta$	S.E.	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
术后 6 个月菌群密集度异常	1.532	0.383	16.000	<0.001	4.627	1.785~7.470
术后 6 个月菌群多样性异常	1.021	0.326	9.809	0.002	2.776	1.025~4.527
术后 6 个月乳酸杆菌(+)	-0.826	0.241	11.747	0.001	0.438	0.124~0.865
术后 6 个月 Nugent 评分>7 分	0.993	0.316	9.875	0.002	2.699	1.132~4.267
术后 6 个月 pH 值>4.6	1.248	0.340	13.473	<0.001	3.483	1.077~5.890
术后 6 个月 LE(+)	1.198	0.321	13.928	<0.001	3.313	1.236~5.391
术后 6 个月 SNA(+)	1.389	0.422	10.834	0.001	4.011	1.856~6.166
术后 6 个月 GUS(+)	1.092	0.387	7.762	0.006	2.980	1.011~4.949
绝经	0.846	0.264	10.269	0.001	2.330	1.171~3.490
术前 HR-HPV 载量高负荷	1.097	0.368	8.886	0.004	2.995	1.128~4.862
累及腺体	1.317	0.348	14.322	<0.001	3.732	1.248~6.216
手术切缘阳性	1.478	0.355	17.334	<0.001	4.384	1.533~7.235

### 3 讨论

宫颈癌在女性恶性肿瘤中最为多见，发病率呈逐年上升趋势，且逐渐趋于年轻化，对女性生命健康造成严重威胁<sup>[9]</sup>。CIN 是宫颈癌的癌前病变之一，研究显示<sup>[10]</sup>，CIN II~III 级具有较高的癌变率，故需积极治疗以降低风险。LEEP 是临床治疗 CIN III 级的常用方法，能够有效切除病灶，但部分患者仍存在术后复发的风险，且复发病灶进展至浸润性癌的风险更高。本研究中 CIN III 级患者 LEEP 术后复发率为 9.49%，与既往司马琴<sup>[11]</sup> 研究结果相近，均证实 CIN III 级患者 LEEP 术后有较高的复发风险。因此，需积极探讨 CIN III 级患者 LEEP 术后复发的相关危险因素，并及早采取有效的防治措施，以降低宫颈癌的发生风险。

本研究结果显示，术前疾病组菌群密集度异常、菌群多样性异常、霉菌 (+)、滴虫 (+)、Nugent 评分>7 分、pH 值>4.6、LE (+)、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (+)、SNA (+)、GUS (+) 占比均高于对照组，乳酸杆菌 (+) 占比低于对照组，提示与健康女性相比，CIN III 级患者阴道菌群失衡，有害菌呈不同程度定植，优势菌减少。阴道生态系统由多种类、多数量的微生物构成并形成与宿主、环境相互制约、相互协调的一种动态平衡，对维护阴道自净及身体健康具有重要意义<sup>[12]</sup>。有研究显示<sup>[13]</sup>，阴道内致病菌数量增多、乳酸杆菌数量减少将会影响 pH 值及阴道清洁度的改变，从而扰乱阴道微生态平衡，破坏局部免疫细胞功能，由于女性生理结构特殊，宫颈上皮细胞直接暴露于阴道微环境中，易发生病理改变，最终导致各种阴道疾病的发生。由此可见，阴道微生物菌群失调与女性生殖疾病密切相关。

本研究 Logistic 回归分析发现，术后 6 个月的

菌群密集度异常、菌群多样性异常、Nugent 评分>7 分、pH 值>4.6、LE (+)、SNA (+)、GUS (+) 均为影响 CIN III 级患者 LEEP 术后复发的危险因素，乳酸杆菌 (+) 为 CIN III 级患者 LEEP 术后复发的保护因素。正常情况下，宫颈阴道菌群种类、数量繁多，以乳酸杆菌为优势菌，乳酸杆菌能够通过分解引导上皮糖原产生乳酸维持酸性环境，从而维持正常菌群密集度及多样性；此外乳酸还能够分泌 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、细菌素等，不仅能够直接杀灭细菌或病毒，还能够激活免疫细胞，提高阴道局部免疫功能<sup>[14-15]</sup>。乳酸杆菌 (+) 占比少提示患者阴道微生态平衡被破坏，阴道菌群失调、清洁度异常，在碱性条件下阴道鳞状上皮内化生延长，产生丙酸、丁酸等有害物质损害上皮细胞，对 HPV 感染具有协同作用。曾江忠等<sup>[16]</sup> 研究显示，阴道菌群密集度异常、菌群多样性异常均为导致 HPV 感染或感染持续的高危因子，增加 CIN III 级患者 LEEP 术后复发的风险；Nugent 评分>7 分提示患者存在 BV，BV 是一类微生物疾病，该病易导致流产、胎膜早破、HPV 感染等，病原菌进入阴道后，机体会产生炎症介质，有利于增加局部血流和血管通透性，从而达到清除病原微生物的目的，但持续的刺激可逐渐进展为慢性炎症反应，局部创伤使新生癌细胞增加，从而导致术后复发；pH 值>4.6 提示阴道内优势菌为乳酸杆菌的数量减少，阴道自洁功能减弱，微生物菌群失调，术后复发风险增加；LE、SNA、GUS 均为阴道菌群代谢产物，能够反映阴道炎症水平或致病菌增殖水平<sup>[17]</sup>。LE 是白细胞在炎症状态下分泌的一种特异性酶类，SNA 是厌氧菌产生的代谢物，GUS 是参与肿瘤细胞侵袭或转移过程中的基质降解酶，LE (+)、SNA (+)、GUS (+) 均提示患者存在 XU 等<sup>[18]</sup> 研

究显示, BV 是 HPV 感染的高危因素, BV 能够导致阴道及宫腔黏膜屏障被破坏, 使 HPV 进一步感染, 从而导致术后复发。

另本研究结果还显示, 绝经、术前 HR-HPV 载量高负荷、累及腺体、手术切缘阳性均为影响 CIN Ⅲ级患者 LEEP 术后复发的危险因素, 与既往研究结果一致<sup>[19-20]</sup>。女性绝经后会发生宫颈萎缩, 从而使移行带内移入宫颈管内, 且随着年龄的增大, 患者免疫功能逐渐下降, 术后再次感染 HPV 的风险增大, 故更易复发; HR-HPV 是引起 CIN 的主要原因, 术前 HR-HPV 载量越高, HPV 复制越活跃, 引起宫颈炎症损伤, 诱发上皮内瘤变, 不仅如此, HR-HPV 载量高负荷使手术难度增加, 病灶切除后易出现残留, 从而导致术后复发风险高; 宫颈腺体一旦被化生的上皮覆盖, 手术切除难度会增加, 易出现残留, 增加复发风险; 手术切缘阳性说明切缘周围仍存在病灶残留组织, 切除效果不理想, 术后残留癌细胞能够再次增殖, 易导致术后复发。

综上所述, 阴道菌群改变与 CIN Ⅲ级患者 LEEP 术后复发密切相关, 阴道菌群失衡能够增加术后复发的风险, 此外, 绝经、术前 HR-HPV 载量高负荷、累及腺体、手术切缘阳性均为影响 CIN Ⅲ级患者 LEEP 术后复发的危险因素, CIN Ⅲ级患者 LEEP 术后应规范随访、积极预防, 以有效控制 CIN 复发, 临床可根据上述因素开展针对性的防治措施, 减少疾病复发, 改善患者预后。

#### 参 考 文 献

[1] FONSECA FV, CORDEIRO MVG, POZZA AC, et al. Cervical intraepithelial neoplasia: analyzing the disease present exclusively in the endocervical canal[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2022, 44(4): 385-390.

[2] LOOPIK DL, BENTLEY HA, EIJGENRAAM MN, et al. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grades 1, 2, and 3: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2021, 25(3): 221-231.

[3] BOGANI G, DI DONATO V, SOPRACORDEVOLLE F, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser conization: a 5-year follow-up study[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(3): 636-641.

[4] ZHENG JJ, MIAO JR, WU Q, et al. Correlation between HPV-negative cervical lesions and cervical microenvironment[J].

Taiwan *J Obstet Gynecol*, 2020, 59(6): 855-861.

[5] LIU J, LUO M, ZHANG Y, et al. Association of high-risk human papillomavirus infection duration and cervical lesions with vaginal microbiota composition[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(18): 1161.

[6] KANG GU, JUNG DR, LEE YH, et al. Potential association between vaginal microbiota and cervical carcinogenesis in Korean women: a cohort study[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(2): 294.

[7] BHUJEL R, MISHRA SK, YADAV SK, et al. Comparative study of Amsel's criteria and Nugent scoring for diagnosis of bacterial vaginosis in a tertiary care hospital, Nepal[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 825.

[8] 刘静云, 刘艳秋, 吕志红. CIN2、CIN3 患者 LEEP 术后残留与复发的高危因素研究[J]. *重庆医学*, 2021, 50(8): 1323-1327.

[9] VOLKOVA LV, PASHOV AI, OMELCHUK NN. Cervical carcinoma: oncobiology and biomarkers[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12571.

[10] HE HZ, PAN QH, PAN JJ, et al. Study on the correlation between hTREC and HPV load and cervical CIN/II/III lesions and cervical cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(7): e23257.

[11] 司马琴. 宫颈上皮内瘤变患者 LEEP 术后复发的危险因素分析[J]. *医学临床研究*, 2018, 35(10): 2058-2060.

[12] 陈欣, 于雪梅. 宫颈病变患者阴道菌群种类构成分布及意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(20): 22-25.

[13] LIU H, LIANG H, LI D, et al. Association of cervical dysbacteriosis, HPV oncogene expression, and cervical lesion progression[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(5): e0015122.

[14] 雷声云, 吕海利. 乳杆菌属细菌对宫颈上皮内瘤变患者阴道菌群的影响[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(12): 1462-1465.

[15] MITRA A, MACINTYRE DA, PARASKEVAIDI M, et al. The vaginal microbiota and innate immunity after local excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Genome Med*, 2021, 13(1): 176.

[16] 曾江忠, 周正, 林丽, 等. 高级别宫颈上皮内瘤变术后转归与阴道微生态的相关性研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(6): 716-718.

[17] 王立娟, 曹丽娟, 吴琼. 阴道微生态与高级别宫颈上皮内瘤变术后 HPV 转归的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(19): 2088-2092.

[18] XU XL, ZHANG YC, YU LQ, et al. A cross-sectional analysis about bacterial vaginosis, high-risk human papillomavirus infection, and cervical intraepithelial neoplasia in Chinese women[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6609.

[19] 刘静云, 吕志红, 徐芳, 等. 微管蛋白及 P16 蛋白在宫颈上皮内瘤变 II ~ III 级患者宫颈环形电切术后复发预测模型的应用分析[J]. *中国医学装备*, 2022, 19(6): 101-105.

[20] GE Y, LIU YL, CHENG Y, et al. Predictors of recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization[J]. *Medicine*, 2021, 100(27): e26359.

(方丽蓉 编辑)