

## 子宫切除术后阴道微生态的变化及其与外周血 TLR2、TLR4 表达和细胞免疫炎症因子的关系

袁永兴, 高建建, 逯蕾, 胡茜, 王靖

西安国际医学中心医院妇科一病区, 陕西 西安 710100

**【摘要】** 目的 探究子宫切除术后患者阴道微生态变化, 并分析阴道微生态与 Toll 样受体 2 (TLR2)、Toll 样受体 4 (TLR4) 及细胞免疫炎症因子关系。方法 选取 2021 年 1~12 月西安国际医学中心医院收治的 95 例行子宫切除术患者纳入研究, 于术前、术后 1 周检测阴道微生态状况, 并根据术后阴道微生态失衡情况分为失衡组 70 例和正常组 25 例; 检测术前、术后 1 周外周血 TLR2、TLR4 及血清辅助性 T 细胞 1 (Th1) 类因子 [白介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、Th2 类因子 [白介素-4 (IL-4)、白介素-10 (IL-10)] 表达水平。采用 Spearman 相关分析法分析阴道微生态与 TLR2、TLR4 及细胞免疫炎症因子相关性; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 评估 TLR2、TLR4 及细胞免疫炎症因子对阴道微生态失衡的诊断价值。结果 与术前比较, 术后 1 周患者阴道 pH 值升高, 菌群密度、菌群多样性及乳杆菌数量均下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 术后阴道微生态失衡率 73.68%, 明显高于术前的 44.21%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 失衡组患者的外周血 TLR2、TLR4 表达百分率及血清 IL-2、TNF- $\alpha$  水平均明显高于术前及正常组, IL-4、IL-10 水平明显低于术前及正常组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 经 Spearman 相关分析法分析结果显示, 术后患者阴道 pH 值与 TLR4、IL-2、TNF- $\alpha$  表达呈正相关 ( $P < 0.05$ ); 菌群密度、菌群多样性与 TLR2、TLR4、IL-2、TNF- $\alpha$  表达均呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 IL-4、IL-10 均呈负相关 ( $P < 0.05$ ); 乳杆菌与 TLR2、TLR4、IL-2、TNF- $\alpha$  表达呈负相关 ( $P < 0.05$ ); TLR2、TLR4、IL-2、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-10 诊断阴道微生态失衡的 ROC 曲线下面积分别为 0.729、0.842、0.830、0.741、0.812、0.715。结论 子宫切除术后患者阴道微生态失衡率升高, 且阴道微生态失衡与 TLR2、TLR4 及细胞免疫炎症因子关联密切。

**【关键词】** 子宫切除术; 阴道微生态; Toll 样受体; 细胞免疫; 炎症因子; 相关性

**【中图分类号】** R713.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)05-0688-06

**Changes of vaginal microecology after hysterectomy and their relationship with expression of peripheral blood TLR2, TLR4, and cellular immune inflammatory factors.** YUAN Yong-xing, GAO Jian-jian, LU Lei, HU Qian, WANG Jing. Ward 1, Department of Gynecology, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the changes of vaginal microecology in patients after hysterectomy, and to analyze the relationship between vaginal microecology and Toll-like receptor 2 (TLR2), Toll-like receptor 4 (TLR4), and cellular immune inflammatory factors. **Methods** Ninety-five patients undergoing hysterectomy admitted to Xi'an International Medical Center Hospital between January 2021 and December 2021 were selected and included in the study. Vaginal microecology was detected before surgery and at 1 week after surgery. According to the imbalance of vaginal microecology after surgery, the patients were divided into 70 cases in imbalance group and 25 cases in normal group. The expression levels of peripheral blood TLR2, TLR4, T helper cell 1 (Th1) factors [interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )], and Th2 factors [interleukin-4 (IL-4), Interleukin-10 (IL-10)] were detected before surgery and at 1 week after surgery. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between vaginal microecology, TLR2, TLR4 and cellular immune inflammatory factors. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the diagnostic value of TLR2, TLR4, and cellular immune inflammatory factors on vaginal microecological imbalance. **Results** Compared with before surgery, the vaginal pH value of the patients was increased at 1 week after surgery, while the flora density, flora diversity, and Lactobacillus count were decreased ( $P < 0.05$ ). The vaginal microecological imbalance rate of was 73.68% after surgery, significantly higher than 44.21% before surgery ( $P < 0.05$ ). The expression percentages of peripheral blood TLR2 and TLR4 and the levels of serum IL-2 and TNF- $\alpha$  of patients in imbalance group were significantly higher than those before surgery and those in normal group, while the levels of IL-4 and IL-10 were obviously lower than those before surgery and those in normal group ( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis results showed that vaginal pH of patients after surgery was positively correlated with the expressions of TLR4, IL-2, and TNF- $\alpha$  ( $P < 0.05$ ). The flora density and flora diversity were positively correlated with the expressions of TLR2, TLR4, IL-2, and TNF- $\alpha$  ( $P < 0.05$ ), but were negatively correlated with IL-4 and IL-10 ( $P < 0.05$ ). Lactobacillus was neg-

第一作者: 袁永兴(1985—), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事妇科临床研究。

通讯作者: 高建建(1987—), 女, 本科, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤临床研究, E-mail: yxxagjyx1234@126.com。

atively correlated with the expressions of TLR2, TLR4, IL-2, and TNF- $\alpha$  ( $P < 0.05$ ). The areas under the ROC curves of TLR2, TLR4, IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-4, and IL-10 in the diagnosis of vaginal microecological imbalance were 0.729, 0.842, 0.830, 0.741, 0.812, and 0.715, respectively. **Conclusion** The rate of vaginal microecological imbalance increases in patients after hysterectomy, and vaginal microecological imbalance is closely related to TLR2, TLR4 and cellular immune inflammatory factors.

**【Key words】** Hysterectomy; Vaginal microecology; Toll-like receptor; Cellular immunity; Inflammatory factors; Correlation

阴道是由女性特殊解剖结构、阴道菌群、内分泌环境、局部免疫等组成的重要的微生物生态系统之一,其生态稳态对维持阴道自净作用、维护女性生殖健康具有重要意义<sup>[1]</sup>。对于子宫切除术患者而言,手术本身可直接破坏阴道生态解剖结构,而术前、术后抗生素使用可杀灭阴道正常微生物,加之术后腹水经阴道残端溢出、阴道积血或渗液排出不畅等原因,使得阴道酸性环境发生改变,这些均能导致阴道微生态严重破坏,继而增加患者阴道感染风险,引发多种妇科疾病<sup>[2-3]</sup>。Toll样受体(TLR)是一类在机体固有免疫中扮演重要角色的模式识别受体,其信号通路异常表达对炎症反应发生进展具有重要意义,被认为与感染性疾病关联密切<sup>[4]</sup>。辅助性T细胞(Th细胞)在人体细胞免疫中起重要作用,可通过影响局部自然杀伤细胞活性、T淋巴细胞应答能力等影响女性生殖道清除病原体能力<sup>[5]</sup>。已有研究表明,阴道微生态变化与机体免疫功能可相互影响<sup>[6]</sup>。基于以上研究背景,本研究通过探究子宫切除术后患者阴道微生态变化与外周血Toll样受体2(TLR2)、Toll样受体4(TLR4)表达及细胞免疫炎症因子的关系,旨在进一步加深对阴道微生态失衡机制的认识,从而为临床针对性防治提供新思路。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 通过方便抽样法选取2021年1~12月西安国际医学中心医院收治的95例行子宫切除术患者为研究对象。纳入标准:(1)均为腹腔镜下全子宫切除术患者;(2)术前1个月内无抗生素、微生态制剂、口服避孕药使用;(3)术前3个月内无糖皮质激素、免疫抑制剂等应用;(4)术前均使用甲硝唑行阴道准备,术后均连续使用抗菌药物5~7d;(5)精神正常。排除标准:(1)合并全身感染性疾病、免疫性疾病、恶性肿瘤、重要脏器功能不全者;(2)绝经期女性;(3)无法取得检查、研究配合;(4)糖尿病患者;(5)精神病史。95例患者年龄36~56岁,平均(43.14±6.78)岁;体质指数19.5~28.9 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.68±3.15) kg/m<sup>2</sup>;原发疾病:子宫肌瘤36例,子宫腺肌症28例,功能性子宫出血15例,重度宫颈病变10例,重度子宫内膜病变6例。本研究经医院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 阴道微生态检测及定义<sup>[7]</sup> 于术前、术后

1周,采用无菌长棉签采集阴道侧壁上1/3处阴道分泌物标本送检,主要检测内容:(1)阴道pH值:采用精密pH试纸直接测定阴道分泌物pH值,pH值 $\leq 4.5$ 、 $> 4.5$ 分别视为正常、异常升高;(2)菌群密度:阴道分泌物涂片,干燥、固定,革兰染色后于油镜下(放大倍数10 $\times$ 100)观察阴道菌群,各视野平均细菌数1~9个、10~99个、100个及以上(光镜下细菌满视野)、细菌聚集成团或将黏膜上皮细胞密集覆盖分别分为I级、II级、III级、IV级;(3)菌群多样性:涂片中可辨别细菌1~3种、4~6种、7~9种、10种及以上分别分为I级、II级、III级、IV级;(4)乳杆菌数量:计数以油镜下各视野乳杆菌平均数为准,未见乳杆菌或仅1~5个/Hp、6~15个/Hp、16~30个/Hp、 $> 30$ 个/Hp分别分为I级、II级、III级、IV级。正常阴道微生态定义:阴道pH值3.8~4.5,阴道菌群密度II级或III级,菌群多样性II级或III级,优势菌为乳杆菌(即菌群中乳杆菌密度最大)。阴道微生态失衡:不符合上述正常定义中任意一条均视为微生态失衡。

1.2.2 TLR2、TLR4表达 于术前、术后1周,采集患者空腹静脉血标本5 mL,以3 000 r/min、离心半径10 cm离心10 min,留取血清于-80 $^{\circ}$ C下保存备用;采用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞(PBMC),采用流式细胞术检测TLR2、TLR4在CD14<sup>+</sup>细胞表面表达百分率;荧光标记抗体FITC-抗人CD14单抗、APC-抗人TLR2单抗、PE-抗人TLR4单抗均出自美国eBioscience公司,检测仪器为美国Beckman Coulter公司CytoFLEX LX型流式细胞仪。

1.2.3 细胞免疫炎症因子 取上述血清标本解冻后,采用酶联免疫吸附试验法检测Th1、Th2细胞因子水平,主要包括白介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-4(IL-4)、白介素-10(IL-10),试剂盒均出自美国BioVision公司。

1.3 观察指标 (1)对比患者手术前后阴道微生态变化,统计阴道微生态失衡率;(2)比较手术前后失衡组与正常组TLR2、TLR4及细胞免疫炎症因子表达;(3)分析术后阴道微生态与TLR2、TLR4及细胞免疫炎症因子相关性。

1.4 统计学方法 应用SPSS17.0统计软件分析数据。计数资料比较行 $\chi^2$ 检验,等级资料行秩和检验;计量资料呈正态分布,均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本 $t$ 检验;采用Spearman相关分析法分析

阴道微生态与TLR2、TLR4及细胞免疫炎症因子的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估TLR2、TLR4及细胞免疫炎症因子对阴道微生态失衡的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者手术前后的阴道微生态比较 术后1周,患者的阴道pH值、菌群密度、菌群多样性、乳杆菌数量分级与术前比较差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );术后阴道微生态失衡率73.68%,明显高于术前的44.21%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 95例患者手术前后的阴道微生态比较[例(%)]

**Table 1 Comparison of vaginal microecology in 95 patients before and after surgery [n (%)]**

项目	分类	术前	术后	$\chi^2/Z$ 值	P值
pH值	≤4.5	64 (67.37)	18 (18.95)	45.40	0.001
	>4.5	31 (32.63)	77 (81.05)		
菌群密度	I级	9 (9.47)	67 (70.53)	8.40	0.001
	II级	41 (43.16)	19 (20.00)		
	III级	39 (41.05)	8 (8.42)		
	IV级	6 (6.32)	1 (1.05)		
菌群多样性	I级	12 (12.63)	65 (68.42)	7.65	0.001
	II级	37 (38.95)	18 (18.95)		
	III级	32 (33.68)	10 (10.53)		
	IV级	14 (14.74)	2 (2.11)		
乳杆菌	I级	8 (8.42)	64 (67.37)	8.70	0.001
	II级	24 (25.26)	17 (17.89)		
	III级	18 (18.95)	8 (8.42)		
	IV级	45 (47.37)	6 (6.32)		
阴道微生态	正常	53 (55.79)	25 (26.32)	17.051	0.001
	失衡	42 (44.21)	70 (73.68)		

表3 失衡组与正常组患者手术前后的血清IL-2、TNF-α、IL-4、IL-10水平比较( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)

**Table 3 Comparison of serum levels of IL-2, TNF-α, IL-4, and IL-10 between imbalance group and normal group before and after surgery ( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)**

组别	例数	IL-2		TNF-α		IL-4		IL-10	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
失衡组	70	164.35±52.74	223.32±63.82 <sup>a</sup>	91.82±22.56	110.61±35.92 <sup>a</sup>	37.06±10.68	24.64±10.23 <sup>a</sup>	35.92±11.47	26.26±12.67 <sup>a</sup>
正常组	25	158.21±39.42	150.48±41.90	89.77±10.45	86.44±14.59	39.98±9.75	38.26±11.00	36.02±10.12	34.79±8.23
t值		0.533	5.304	0.437	3.260	-1.200	-5.599	0.039	-3.131
P值		0.595	0.001	0.663	0.002	0.233	0.001	0.969	0.001

注:与本组术前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with the value in the same group before surgery, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

表4 术后阴道微生态与TLR2、TLR4及细胞免疫炎症因子的相关性(r值)

**Table 4 Correlation between postoperative vaginal microecology and TLR2, TLR4 and cellular immune inflammatory factors (r)**

阴道微生态	TLR2	TLR4	IL-2	TNF-α	IL-4	IL-10
pH值	0.172	0.312 <sup>a</sup>	0.226 <sup>a</sup>	0.264 <sup>a</sup>	-0.104	-0.158
菌群密度	0.434 <sup>b</sup>	0.472 <sup>b</sup>	0.385 <sup>b</sup>	0.416 <sup>b</sup>	-0.306 <sup>a</sup>	-0.398 <sup>b</sup>
菌群多样性	0.507 <sup>b</sup>	0.541 <sup>b</sup>	0.344 <sup>a</sup>	0.298 <sup>a</sup>	-0.265 <sup>a</sup>	-0.301 <sup>a</sup>
乳杆菌	-0.324 <sup>a</sup>	-0.288 <sup>a</sup>	-0.257 <sup>a</sup>	-0.320 <sup>a</sup>	0.202	0.176

注:<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

Note: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ .

2.2 失衡组与正常组患者手术前后的TLR2、TLR4表达比较 术前,失衡组与正常组外周血TLR2、TLR4表达水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后1周,失衡组外周血TLR2、TLR4表达水平明显高于术前及正常组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

表2 失衡组与正常组患者的TLR2、TLR4表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ , %)

**Table 2 Comparison of expression levels of TLR2 and TLR4 between imbalance group and normal group ( $\bar{x}\pm s$ , %)**

组别	例数	TLR2		TLR4	
		术前	术后	术前	术后
失衡组	70	27.87±9.65	31.12±9.11 <sup>a</sup>	2.95±0.94	5.92±2.79 <sup>a</sup>
正常组	25	25.14±8.42	23.40±8.85	2.87±0.86	2.69±0.93
t值		1.253	3.663	0.373	5.671
P值		0.213	0.001	0.710	0.001

注:与本组术前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with the value in the same group before surgery, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

2.3 失衡组与正常组患者手术前后的细胞免疫炎症因子比较 术前,失衡组与正常组患者的血清IL-2、TNF-α、IL-4、IL-10水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );术后1周,失衡组患者的血清IL-2、TNF-α水平明显高于术前及正常组,IL-4、IL-10水平明显低于术前及正常组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

2.4 术后阴道微生态与TLR2、TLR4及细胞免疫炎症因子的相关性 经Spearman相关分析法分析结果显示,阴道pH值与TLR4、IL-2、TNF-α表达呈正相关( $P<0.05$ );菌群密度、菌群多样性与TLR2、TLR4、IL-2、TNF-α表达均呈正相关( $P<0.05$ ),与IL-4、IL-10均呈负相关( $P<0.05$ );乳杆菌与TLR2、TLR4、IL-2、TNF-α表达呈负相关( $P<0.05$ ),见表4。

表3 失衡组与正常组患者手术前后的血清IL-2、TNF-α、IL-4、IL-10水平比较( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)

**Table 3 Comparison of serum levels of IL-2, TNF-α, IL-4, and IL-10 between imbalance group and normal group before and after surgery ( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)**

组别	例数	IL-2		TNF-α		IL-4		IL-10	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
失衡组	70	164.35±52.74	223.32±63.82 <sup>a</sup>	91.82±22.56	110.61±35.92 <sup>a</sup>	37.06±10.68	24.64±10.23 <sup>a</sup>	35.92±11.47	26.26±12.67 <sup>a</sup>
正常组	25	158.21±39.42	150.48±41.90	89.77±10.45	86.44±14.59	39.98±9.75	38.26±11.00	36.02±10.12	34.79±8.23
t值		0.533	5.304	0.437	3.260	-1.200	-5.599	0.039	-3.131
P值		0.595	0.001	0.663	0.002	0.233	0.001	0.969	0.001

注:与本组术前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with the value in the same group before surgery, <sup>a</sup> $P<0.05$ .

表4 术后阴道微生态与TLR2、TLR4及细胞免疫炎症因子的相关性(r值)

**Table 4 Correlation between postoperative vaginal microecology and TLR2, TLR4 and cellular immune inflammatory factors (r)**

阴道微生态	TLR2	TLR4	IL-2	TNF-α	IL-4	IL-10
pH值	0.172	0.312 <sup>a</sup>	0.226 <sup>a</sup>	0.264 <sup>a</sup>	-0.104	-0.158
菌群密度	0.434 <sup>b</sup>	0.472 <sup>b</sup>	0.385 <sup>b</sup>	0.416 <sup>b</sup>	-0.306 <sup>a</sup>	-0.398 <sup>b</sup>
菌群多样性	0.507 <sup>b</sup>	0.541 <sup>b</sup>	0.344 <sup>a</sup>	0.298 <sup>a</sup>	-0.265 <sup>a</sup>	-0.301 <sup>a</sup>
乳杆菌	-0.324 <sup>a</sup>	-0.288 <sup>a</sup>	-0.257 <sup>a</sup>	-0.320 <sup>a</sup>	0.202	0.176

注:<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ 。

Note: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$ .

2.5 TLR2、TLR4及炎症因子对阴道微生态失衡的预测价值 以是否诊断阴道微生态失衡为状态变量,以外周血TLR2、TLR4表达水平及血清IL-2、TNF-α、IL-4、IL-10水平为检验变量绘制ROC曲线,结果显示,TLR2、TLR4、IL-2、TNF-α、IL-4、IL-10诊断阴道微生态失衡的ROC曲线下面积分别为0.729、0.842、0.830、0.741、0.812、0.715 ( $P<0.05$ )。见图1和表5。

表 5 TLR2、TLR4 及炎症因子对阴道微生态失衡的诊断效能

Table 5 Diagnostic efficiency of TLR2, TLR4 and inflammatory factors on vaginal microecological imbalance

指标	面积	标准误	P 值	95%CI		临界值	敏感度	特异度
				下限	上限			
TLR2	0.729	0.055	0.001	0.622	0.836	28.8	0.657	0.760
TLR4	0.842	0.040	0.001	0.764	0.919	4.1	0.714	0.960
IL-2	0.830	0.044	0.001	0.743	0.917	175.1	0.800	0.760
TNF- $\alpha$	0.741	0.049	0.001	0.644	0.839	103.2	0.643	0.880
IL-4	0.812	0.047	0.001	0.720	0.904	34.4	0.814	0.640
IL-10	0.715	0.052	0.001	0.614	0.816	26.3	0.543	0.920

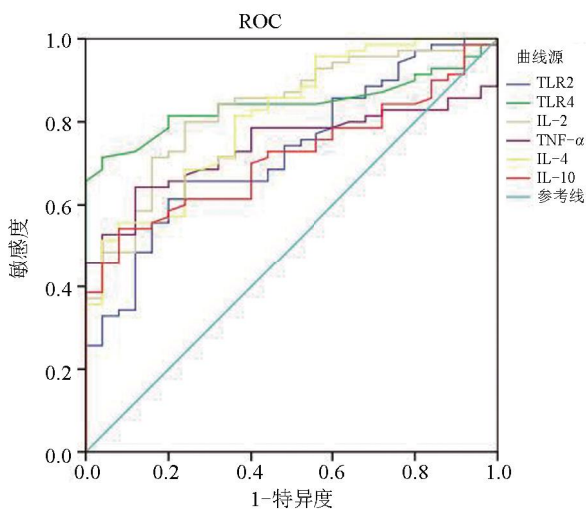


图 1 TLR2、TLR4 及炎症因子诊断阴道微生态失衡的 ROC

Figure 1 ROC of TLR2, TLR4 and inflammatory factors in the diagnosis of vaginal microecological imbalance

### 3 讨论

3.1 子宫切除术后阴道微生态失衡率升高 本研究结果显示,术后 1 周,患者阴道 pH 值 >4.5 比例明显升高,菌群密度、菌群多样性、乳杆菌数量分级均下降,阴道微生态失衡率显著高于术前,提示子宫切除术可加重阴道微生态破坏。分析原因,正常情况下,乳杆菌是阴道优势菌群,可通过释放大量乳酸维持阴道偏酸性环境,其 pH 值一般不超过 4.5<sup>[8]</sup>。除乳杆菌外,阴道正常菌群中还包括棒状杆菌、大肠杆菌、类杆菌、梭杆菌、肠球菌、加德纳菌、表皮葡萄球菌等细菌,维持着一定的菌群密度和多样性,不过其中 95% 左右为兼性和专性厌氧菌,这些细菌可通过自身黏附机制同阴道上皮细胞受体结合,并于阴道壁黏膜表面生长,这对参与宿主营养转化、调节免疫力、抑制外来病原菌生长、维持生殖健康等具有重要意义<sup>[9]</sup>。对行子宫切除术患者而言,为降低围生期感染风险,术前会行阴道擦洗换药,术后会常规预防性使用抗生素,这会导致阴道乳杆菌数量减少甚至消失,而且术后早期活动下降、阴道渗出液或积血难以顺利排出,可一定程度上中和阴道酸度,这些因素使得患者术后阴道 pH 无法维持在 4.5 以内;此外,手术创伤、麻醉刺激、术后免疫紊乱等等均不利于早期乳杆菌数量及菌群密度、

多样性恢复,因此本研究患者术后阴道 pH 值 >4.5 比例升高,而菌群密度、菌群多样性、乳杆菌数量分级均下降,阴道失衡率大大升高。李辞妹等<sup>[10]</sup>研究显示,全子宫切除术后患者乳杆菌数量、阴道 pH 值、菌群多样性、菌群密集度分级均明显下降,而给予乳杆菌干预能促进阴道微生态恢复,这与本研究有相似之处。

3.2 阴道微生态失衡与 TLR2、TLR4 表达呈正相关 TLRs 作为机体感知包括细菌、病毒、真菌等多种病原体入侵的膜受体家族,在机体固有免疫中扮演重要角色,由 TLRs 介导的免疫炎症反应与女性生殖系统多种炎症性疾病关联密切<sup>[11]</sup>,而阴道微生态在女性生殖系统相关疾病发生、进展全程中也起重要作用<sup>[12]</sup>,因此 TLRs 表达可能与女性阴道微生态有关。本文结果显示,阴道微生态失衡组外周血 TLR2、TLR4 表达百分率较术前明显升高,且高于正常组,提示 TLR2、TLR4 异常升高可能参与阴道微生态失衡发生。TLR2、TLR4 是 TLRs 家族最具代表性成员,其中 TLR2 可识别的特异性配体最为广泛,其外源性配体主要包括革兰阳性菌及其细胞壁肽聚糖、脂磷壁酸等成分,TLR4 是最早发现也是当前研究最多的 TLR,其外源性配体主要为革兰阴性菌脂多糖<sup>[13]</sup>。研究发现,孕妇微生态失衡率较正常育龄女性明显升高,且孕妇阴道灌洗液 TLR2 表达明显高于正常育龄女性<sup>[14]</sup>;还有研究指出,血清 TLR2 在宫颈癌继发阴道感染者表达明显升高,检测其水平对阴道感染具有较高诊断价值<sup>[15]</sup>;上述研究也提示 TLR2 异常表达可能与女性阴道微生态失衡或阴道感染有关。文献显示<sup>[16]</sup>,无症状白假丝酵母菌携带者、有症状阴道念珠菌感染者内皮细胞 TLR4 表达水平明显高于健康受试者;还有报道认为,乳杆菌可通过下调 TLR4 mRNA 和蛋白表达,降低阴道炎症反应;上述研究均提示,TLR4 与阴道微生态变化有关<sup>[17]</sup>。故阴道微生态失衡组 TLR2、TLR4 表达升高。本研究相关性分析显示,阴道 pH 值与 TLR4、呈正相关,菌群密度、菌群多样性与 TLR2、TLR4 均呈正相关,乳杆菌与 TLR2、TLR4 呈负相关,进一步证实子宫切除术后患者阴道微生态与 TLRs 表达有关。此外,ROC 曲线结果显示,TLR2、TLR4 诊断阴道微生态失衡的 ROC 曲线下面积分别为 0.729、0.842,提示检测 TLR2、TLR4 对子宫切除术后患者阴道微生态失衡有一定预测价值。

3.3 阴道微生态与细胞免疫炎症因子有相关性 Th1 细胞主要通过介导和刺激细胞免疫、细胞毒性 T 细胞等,参与对抗细胞内细菌及原虫的免疫反应;Th2 细胞则主要介导 B 细胞增殖抗体生成,刺激体液免疫,正常情况下,Th1/Th2 细胞处于动态平衡状态,Th1/Th2 平衡失调与多种妇科疾病有关<sup>[18]</sup>。IL-2、TNF- $\alpha$  是 Th1 细胞的代表细胞因子,IL-4、IL-10 为

Th2 细胞的代表细胞因子,本文结果显示,失衡组术后血清 IL-2、TNF- $\alpha$  水平较术前及正常组显著升高,而 IL-4、IL-10 水平显著降低,提示细胞免疫炎症因子表达失衡可能与阴道微生态失衡有关。研究认为<sup>[19]</sup>,阴道微生态菌群可参与宿主细胞免疫、体液免疫形成,当阴道益生菌相对丰度下降、致病菌相对丰度升高时,阴道可出现 Th1/Th2 免疫平衡紊乱,使得阴道屏障功能减弱,进而增加阴道感染风险。行相关性分析发现,阴道 pH 值与 IL-2、TNF- $\alpha$  呈正相关,菌群密度、菌群多样性与 IL-2、TNF- $\alpha$  表达均呈正相关,与 IL-4、IL-10 均呈负相关,乳杆菌与 IL-2、TNF- $\alpha$  呈负相关,进一步证实子宫切除术后患者阴道微生态与细胞免疫炎症因子有关。林雪珊等<sup>[20]</sup>研究发现,先兆流产患者阴道微生态与 Th1/Th2 细胞因子有关,与本研究相似。此外,本研究发现,IL-2、TNF- $\alpha$ 、IL-4、IL-10 诊断阴道微生态失衡的 ROC 曲线下面积分别为 0.830、0.741、0.812、0.715,提示检测细胞免疫炎症因子对子宫切除术后患者阴道微生态失衡有一定预测价值。

结合本文结果可有以下提示:一,应重视子宫切除术后患者阴道微生态平衡评估和调节;二,TLR2、TLR4 表达及 Th1/Th2 免疫失衡靶向调节或许在阴道微生态失衡改善乃至相关妇科炎症疾病治疗中有应用前景,当然这有待于更多研究给予证实。

综上所述,子宫切除术后患者阴道 pH、菌群密度、多样性、乳杆菌等微生态均发生改变,阴道微生态失衡率升高,且与患者 TLR2、TLR4 及细胞免疫炎症因子表达有关。

#### 参考文献

- Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, et al. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis [J]. Arch Microbiol, 2021, 203(7): 3793-3802.
- Luo YP, Kang FH. The clinical value of detection of vaginal micro-ecological status before hysterectomy with benign uterine lesions [J]. Chin J Microecol, 2019, 31(6): 720-722.  
骆亚平, 康份红. 子宫良性病变行子宫切除术前阴道微生态检测的临床价值[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(6): 720-722.
- Song SJ. Vaginal micro ecological condition analysis after total hysterectomy [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2015.  
宋世静. 全子宫切除术后阴道微生态的状况分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2015.
- An Q, Yang B, Liu W, et al. Effect of vaginal stump infection on TLRs signaling pathway and immune function after cervical cancer operation [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29(15): 2366-2369, 2374.  
安强, 杨炳, 刘维, 等. 宫颈癌术后阴道残端感染对机体 TLRs 信号通路及免疫功能的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(15): 2366-2369, 2374.
- Zhu Y, Wu XP. Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Neisseria gonorrhoeae infections in the reproductive tract of infertile women and their correlation with Th1/Th2 [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2021, 31(3): 297-300.  
朱映, 吴小平. 不孕症女性生殖道解脲脲原体, 沙眼衣原体, 人型支原体, 淋病奈瑟菌感染及与 Th1/Th2 相关性[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(3): 297-300.
- Mitchell CM, Ma N, Mitchell AJ, et al. Association between postmenopausal vulvovaginal discomfort, vaginal microbiota, and mucosal inflammation [J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(2): 159.e1-159.e15.
- Infectious Diseases Collaboration Group, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical application of vaginal microecological assessment [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2016, 51(10): 721-723.  
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.
- Li XX, Ding L, Song L, et al. Relations of human papillomavirus infection, vaginal micro-environmental disorder with cervical lesion [J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(12): 2135-2140.  
李小雪, 丁玲, 宋丽, 等. 人乳头瘤病毒感染和阴道微环境紊乱与宫颈病变的关系[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(12): 2135-2140.
- 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.
- Li CM, Lu XQ, Li GY, et al. Effect of Lactobacillus intervention on vaginal microecology in patients after total hysterectomy [J]. Chin J Microecol, 2020, 32(9): 1082-1086.  
李辞妹, 鲁笑钦, 李国芸, 等. 乳杆菌对全子宫切除术后阴道微生态的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(9): 1082-1086.
- Song YX, Liu L, Xu HJ, et al. Research progress on correlation between Toll-like receptor 4 and vaginal microecology [J]. Anhui Med J, 2021, 42(10): 1189-1193.  
宋悦筱, 刘楼, 许涵洁, 等. Toll 样受体 4 与阴道微生态的相关性研究进展[J]. 安徽医学, 2021, 42(10): 1189-1193.
- Villa P, Cipolla C, D'Ippolito S, et al. The interplay between immune system and microbiota in gynecological diseases: a narrative review [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(10): 5676-5690.
- Lu XL, Liu JP, Cao YG, et al. Expression of TLR2 and TLR4 mRNA in patients with severe liver disease complicated with abdominal infection and its application value [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2020, 30(20): 3071-3075.  
卢喜玲, 刘俊平, 曹永革, 等. 重症肝病合并腹腔感染患者 TLR2 和 TLR4 mRNA 表达及其应用价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(20): 3071-3075.
- Ren Y. Analysis of vaginal microecological changes in women at different stages of pregnancy [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(15): 3432-3434.  
任燕. 不同妊娠阶段女性阴道微生态变化状况分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(15): 3432-3434.
- Zhao LJ, Lin LH. The distribution characteristics of vaginal pathogens and serum TLR2 levels in patients with cervical cancer predicting development of a mixed vaginal infection [J]. Journal of Pathogen Biology, 2021, 16(6): 715-719.  
赵丽洁, 林丽红. 病原菌分布特征及血清 Toll 样受体 2 水平对宫颈癌伴阴道混合感染的预测价值[J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(6): 715-719.
- Rahbar Saadat Y, Pourseif MM, Zununi Vahed S, et al. Modulatory role of vaginal-isolated *Lactococcus lactis* on the expression of miR-21, miR-200b, and TLR-4 in CAOV-4 cells and *in silico* revalidation [J].

## 急性呼吸窘迫综合征患者 IL-8、IL-17A、PCT、NLR 的变化及对预后的影响

张永利<sup>1</sup>, 杨焕霞<sup>1</sup>, 张莉<sup>2</sup>

1. 宝鸡市中心医院重症医学科, 陕西 宝鸡 721008;

2. 太白县医院儿科, 陕西 宝鸡 721008

**【摘要】** 目的 观察急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者白细胞介素(IL)-8、IL-17A、降钙素原(PCT)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)的变化,并探讨其对患者预后的影响。方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 6 月宝鸡市中心医院收治的 80 例 ARDS 患者作为观察组,选取同期在我院体检的 60 例健康人群作为对照组。比较观察组和对照组、观察组不同病情程度、不同预后患者的 IL-8、IL-17A、PCT 和 NLR 水平,采用多因素 Logistic 回归法分析影响 ARDS 患者预后的危险因素。结果 观察组患者的 IL-8、IL-17A、PCT、NLR 水平分别为(125.91±18.04) ng/L、(185.92±21.48) pg/mL、(2.55±0.43) μg/L、10.25±2.60,明显高于对照组的(57.65±6.23) ng/L、(70.33±15.29) pg/mL、(0.18±0.04) μg/L、2.18±0.32,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );重度组患者的 IL-8、IL-17A、PCT、NLR 水平分别为(162.12±26.09) ng/L、(258.71±23.40) pg/mL、(3.20±0.47) μg/L、15.16±2.63,明显高于中度组的(123.38±20.43) ng/L、(188.65±20.14) pg/mL、(2.46±0.36) μg/L、9.75±2.02 和轻度组的(82.75±11.63) ng/L、(134.52±18.63) pg/mL、(1.38±0.22) μg/L、5.68±1.27,且中度组明显高于轻度组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );死亡组患者的 IL-8、IL-17A、PCT、NLR 水平分别为(168.23±20.16) ng/L、(260.15±26.73) pg/mL、(3.11±0.29) μg/L、14.83±2.77,明显高于存活组的(92.34±15.40) ng/L、(152.82±16.41) pg/mL、(1.90±0.21) μg/L、8.25±2.10,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );经多因素 Logistic 回归分析结果显示,IL-8、IL-17A、PCT、NLR 均是影响患者预后的危险因素( $P<0.05$ )。结论 ARDS 患者的 IL-8、IL-17A、PCT、NLR 水平明显升高,且均是影响患者预后的重要危险因素,临床上应予以重视。

**【关键词】** 急性呼吸窘迫综合征;白细胞介素-8;白细胞介素-17A;降钙素原;中性粒细胞与淋巴细胞比值;预后

**【中图分类号】** R56 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2023)05—0693—04

**Changes of IL-8, IL-17A, procalcitonin, and neutrophil lymphocyte ratio in patients with acute respiratory distress syndrome and their influence on prognosis.** ZHANG Yong-li<sup>1</sup>, YANG Huan-xia<sup>1</sup>, ZHANG Li<sup>2</sup>. 1. Department of Critical Care Medicine, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Pediatrics, Taibai County Hospital, Baoji 721008, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To observe the changes of interleukin (IL)-8, IL-17A, procalcitonin (PCT), and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), and to explore its impact on the prognosis of patients. **Methods** Eighty ARDS patients admitted to Baoji Central Hospital from January 2020 to June 2021 were selected as the observation group, and 60 healthy people undergoing physical examination in the hospi-

基金项目:陕西省宝鸡市科技局基金项目(编号:2017SH2)。

第一作者:张永利(1978—),男,副主任医师,主要从事重症方面的诊断与治疗。

通讯作者:杨焕霞(1969—),女,副主任护师,主要从事危重症患者的护理及研究,E-mail:1544965578qq.com。

\*\*\*\*\*

Probiotics Antimicrob Proteins, 2020, 12(3): 1083-1096.

[17] Roselletti E, Perito S, Sabbatini S, et al. Vaginal Epithelial Cells discriminate between yeast and hyphae of candida albicans in women who are colonized with or have vaginal candidiasis [J]. J Infect Dis, 2019, 220(10): 1645-1654.

[18] Yang H, Zhao L, Chen X. Research progress on the effects of Th1/Th2 balance regulation on gynecological and obstetrical diseases [J]. Journal of International Obstetrics and Gynecology, 2018, 45(5): 579-581, 600.

杨华, 赵璐, 陈叙. Th1/Th2 平衡调控对妇产科疾病影响的研究进展

[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(5): 579-581, 600.

[19] Nyangahu DD, Jaspan HB. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity [J]. Clin Exp Immunol, 2019, 198(1): 47-56.

[20] Lin XS, He XF, Chen XJ. Relationship between vaginal microecology and Th1/Th2 cytokines in patients with threatened abortion [J]. Chin J Microecol, 2020, 32(12): 1460-1464.

林雪珊, 何晓芳, 陈秀娟. 先兆流产患者阴道微生态与 Th1 及 Th2 细胞因子的关系探讨[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(12): 1460-1464.

(收稿日期:2022-04-28)