

• 临床研究 •

妊娠期妇女 hr-HPV 感染与宫颈分泌物 UU、Mh、CT 感染的关系

陈瑛瑛, 吴雯婷, 汪建芳, 褚伯良, 吴丽芳

【摘要】目的 探讨妊娠期妇女高危型人乳头瘤病毒 (hr-HPV) 感染与宫颈分泌物解脲支原体 (UU)、人型支原体 (Mh)、沙眼衣原体 (CT) 感染的关系。**方法** 选择 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在湖州市妇幼保健院产检, 符合入选条件的妊娠期妇女 1 213 例, 采集宫颈脱落细胞行 hr-HPV (AptimaE6、E7mRNA)、液基薄层细胞学 (TCT) 检查及宫颈分泌物 UU、Mh、CT 检测。分析妊娠期妇女 hr-HPV 感染与宫颈分泌物 UU、Mh、CT 感染关系。**结果** 妊娠期妇女 hr-HPV 阳性者中 UU、Mh、CT 阳性率均高于 hr-HPV 阴性者 (均 $P < 0.05$), 妊娠期妇女 hr-HPV 阳性率随着宫颈细胞学诊断级别的升高而升高 ($P < 0.05$)。**结论** hr-HPV 阳性妊娠期妇女中, UU、Mh、CT 的阳性率较高, 病原微生物的相互作用会促进 hr-HPV 的持续感染, 将导致宫颈脱落细胞学异常。

【关键词】 妊娠; 高危型人乳头瘤病毒; 解脲支原体; 人型支原体; 沙眼衣原体

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.10.007

【中图分类号】 R711.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)10-1290-03

性传播疾病 (sexually transmitted disease, STD) 是一个重大的全球公共卫生问题。人乳头瘤病毒 (HPV)、解脲支原体 (UU)、人型支原体 (Mh)、沙眼衣原体 (CT) 感染是常见的通过性行为传播的女性下生殖道感染性疾病, 且往往无自觉症状^[1]。HPV 感染, 尤其是高危型 HPV (hr-HPV) 的持续感染是宫颈癌及癌前病变发生的必要条件^[2]。未经治疗的其他女性生殖器感染可能导致盆腔炎、输卵管炎、输卵管脓肿或肝周围炎, 并可能伴或不伴其他并发症, 如慢性盆腔疼痛、异位妊娠及输卵管不孕等^[3]。研究表明, UU、CT 合并感染有助于 hr-HPV 的持续感染而导致宫颈癌前病变, 甚至宫颈癌^[4]。本研究拟分析妊娠期妇女中 UU、Mh、CT 在 hr-HPV 感染和未感染孕妇中的情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在湖州市妇幼保健院产检的 1 213 例孕妇。纳入标准: (1) 年龄 20 ~ 44 岁, 孕周 ≥ 6 周、 < 28 周;

(2) 1 年内未行液基薄层细胞学 (TCT) 和/或 HPV 检测; (3) 24 h 内无性生活, 72 h 内无阴道灌洗及阴道用药。排除标准: (1) 既往有恶性肿瘤史或宫颈癌前病变史; (2) 有宫颈手术史; (3) 前置胎盘、前置血管等病理性妊娠; (4) 活动期的自身免疫性疾病。本研究获得湖州市妇幼保健院医学伦理委员会批准 (2021-R-003), 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 hr-HPV 检测 刷取子宫颈脱落细胞置于脱落细胞保存液中, 取 1 ml 保存液用于检测 Aptima HPV。采用美国 Hologic 公司的 Aptima HPV 和 Aptima HPV-GT 检测试剂盒, 检测 14 种高危型 HPV (HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型), 具体操作步骤按说明书进行。用 Aptima HPV-GT 检测试剂盒对 Aptima HPV 检测为阳性的标本进行 HPV16 型和 HPV18/45 型分型检测。

1.2.2 宫颈脱落细胞学检查 剩余的脱落细胞保存液标注孕期, 并由 ThinPrep 2000 液基细胞学制片仪 (美国 Hologic 公司) 制成液基薄层细胞片, 行 TCT 检测, 严格按照说明书上的具体步骤进行操作。TCT 检测结果根据 2014 年提出的宫颈细胞学 Bethesda 系统分类 (TBS) 法^[5]作出细胞学诊断。

基金项目: 湖州市科学技术公益性项目 (2021GY36)

作者单位: 313000 浙江省湖州, 湖州市妇幼保健院 (陈瑛瑛、吴雯婷、褚伯良、吴丽芳); 德清县妇幼保健计划生育服务中心 (汪建芳)

通信作者: 吴丽芳, Email: wlf2030fby@163.com

1.2.3 宫颈分泌物 UU、Mh、CT 检测 用专用无菌拭子插入宫颈口内 1 cm,缓慢转动数次并停留 15 s 后,将棉拭子置入无菌试管中,密闭送检。支原体检测利用珠海丽珠试剂有限公司生产的支原体培养试剂盒,采用培养法检测;衣原体检测利用广州中山大学达安基因股份有限公司提供的核酸扩增荧光检测试剂盒,采用荧光定量 PCR 法检测。

1.3 统计方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差表示,两组比较采用 *t* 检验或校正 *t* 检验;计数资料以率表示,两组比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 hr-HPV 阳性和阴性组一般特征比较 hr-HPV 阳性 170 例(14.0%),其中非 HPV16/18 阳性 133 例,HPV16 和/或 18 阳性 37 例。hr-HPV 阳性和阴性组妊娠期妇女年龄、妊娠次数差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 hr-HPV 阳性和阴性组 UU、Mh、CT 阳性率比较 妊娠期妇女 hr-HPV 阳性组中 UU 阳性率、Mh 阳性率、CT 阳性率均高于 hr-HPV 阴性组 ($\chi^2=17.12$ 、14.99、51.40,均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 宫颈脱落细胞学检查结果的 hr-HPV 感染率比较 TCT 检查未见上皮内病变或恶性病变(NILM) 1 167 例,未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞(ASCUS) 28 例,低级别鳞状上皮内病变(LSIL) 15 例,不能除外高级别病变的不典型鳞状上皮细胞(ASC-H) 3 例。妊娠期妇女 hr-HPV 阳性率随着宫

颈细胞学诊断级别的升高而升高 ($\chi^2= 83.97, P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

阴道温暖潮湿的环境使其成为微生物(包括病毒、细菌、真菌和支原体等)的理想栖息地。这些微生物可通过性接触等传播,引发生殖道疾病。本研究分析妊娠期妇女 hr-HPV 与病原体 UU、Mh、CT 的关系,并分析在细胞学异常妇女中 hr-HPV 的感染情况。

支原体是一类缺乏细胞壁的最小原核细胞型微生物,是条件致病菌。UU 能紧紧黏附于易感宿主细胞膜表面受体上而致病,当机体免疫力低下或黏膜受损时 UU 的黏附性增强更易致病^[6]。研究发现,妊娠期妇女 UU、Mh 及 CT 的阳性率为 25.5%、4.5%及 6.5%,且往往无症状易被忽视^[7]。众多研究表明支原体及衣原体感染与自然流产、胎膜早破、早产等不良妊娠结局相关^[8-12]。本研究妊娠期妇女 hr-HPV 阳性者 UU、Mh、CT 阳性率均高于 hr-HPV 阴性者。这表明 HPV,尤其是 hr-HPV 的感染与 CT、Mh 及 UU 的感染存在相关性。有研究表明 CT 及淋病奈瑟菌感染与 HPV 感染呈正相关^[13],Camporiondo 等^[14]研究发现 HPV 阳性女性 UU 感染率比 HPV 阴性女性高。还有研究证实 Mh 与 hr-HPV 呈显著正相关^[15]。这可能是由于支原体引起的无症状慢性宫颈炎影响宿主细胞的免疫功能,产生自由基,从而增加对 HPV 的易感性和持久性^[16]。研究证实女性在宫颈脱落细胞学检查异常者 hr-HPV 的阳性率更高^[17-18],本研究

表 1 hr-HPV 阳性和阴性组妊娠期妇女基本特征比较				
组别	例数	年龄(岁)	妊娠次数(例)	
			< 2	≥2
hr-HPV 阴性	1 043	27.0±5.5	365	678
hr-HPV 阳性	170	26.1±5.6	71	99
<i>t</i> (χ^2)值	0.43	(2.91)		
<i>P</i> 值	> 0.05	> 0.05		

注:hr-HPV 为高危型人乳头瘤病毒

表 2 hr-HPV 阳性和阴性组间 UU、Mh、CT 感染情况 例(%)				
hr-HPV	例数	UU 阳性	Mh 阳性	CT 阳性
hr-HPV 阴性	1 043	244(23.4)	38(3.6)	47(4.5)
hr-HPV 阳性	170	65(38.2)	17(10.0)	32(18.8)
非 HPV16/18 阳性	133	52(39.1)	9(6.8)	27(20.3)
HPV16/18 阳性	37	13(35.1)	5(13.5)	5(13.5)

注:UU 为解脲支原体,Mh 为人型支原体,CT 为沙眼衣原体,hr-HPV 为高危型人乳头瘤病毒

表 3 妊娠期妇女不同 TCT 结果中 hr-HPV 感染情况					
hr-HPV	例数	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H
hr-HPV 阴性	1043	1028	14	1	0
hr-HPV 阳性	170	139	14	14	3
非 HPV16/18 阳性	133	108	13	10	2
HPV16/18 阳性	37	31	1	4	1

注:hr-HPV 为高危型人乳头瘤病毒,TCT 为液基薄层细胞学,NILM 为未见上皮内病变或恶性病变,ASCUS 为未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞,LSIL 为低级别鳞状上皮内病变,ASC-H 为高级别病变的不典型鳞状上皮细胞

与之一致。Xie 等^[19]研究发现 UU、CT 和 Mh 可能导致持续性 HPV 感染及加速宫颈上皮内瘤变的发展,从而加剧 hr-HPV 介导的宫颈癌。

综上所述,UU、Mh、CT 相互作用,促进 hr-HPV 的持续感染,这将导致宫颈脱落细胞学异常;因此,成年女性定期筛查是有益的。本研究为回顾性研究,缺乏对患者 HPV 感染过程的纵向观察。未来的前瞻性队列研究可从纵向角度探讨多种合并感染病原体与持续性 HPV 感染的关系。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈瑛瑛: 酝酿和设计实验、文章撰写; 吴雯婷、汪建芳、褚伯良: 数据整理、统计学分析; 吴丽芳: 研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] DE ABREU A L, MALAGUTI N, SOUZA R P, et al. Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion[J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(6): 1371-1383.
- [2] WALBOOMERS J M, JACOBS M V, MANOS M M, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. *J Pathol*, 1999, 189(1): 12-19.
- [3] ASHSHI A M, BATWA S A, KUTBI S Y, et al. Prevalence of 7 sexually transmitted organisms by multiplex real-time PCR in Fallopian tube specimens collected from Saudi women with and without ectopic pregnancy[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 569.
- [4] ZHANG D, LI T, CHEN L, et al. Epidemiological investigation of the relationship between common lower genital tract infections and high-risk human papillomavirus infections among women in Beijing, China[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178033.
- [5] NAYAR R, WILBUR D C. The pap test and Bethesda 2014[J]. *Cancer Cytopathol*, 2015, 123(5): 271-281.
- [6] GLASS J I, LEFKOWITZ E J, GLASS J S, et al. The complete sequence of the mucosal pathogen *Ureaplasma urealyticum*[J]. *Nature*, 2000, 407(6805): 757-762.
- [7] 中国医学科学院皮肤病医院, 中国疾病预防控制中心性病控制中心, 中华医学会皮肤性病学会性病学组, 等. 中国生殖支原体感染诊疗专家共识(2024)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2024, 57(3): 201-208.
- [8] OLIVEIRA C N T, OLIVEIRA M T S, OLIVEIRA H B M, et al. Association of spontaneous abortion and *Ureaplasma parvum* detected in placental tissue[J]. *Epidemiol Infect*, 2020, 148: e126.
- [9] PERETZ A, TAMER O, AZRAD M, et al. Mycoplasma and Ureaplasma carriage in pregnant women: The prevalence of transmission from mother to newborn[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 456.
- [10] MONTENEGRO D A, BORDA L F, NEUTA Y, et al. Oral and uro-vaginal intra-amniotic infection in women with preterm delivery: A case-control study[J]. *J Investig Clin Dent*, 2019, 10(2): e12396.
- [11] JONDUO M E, VALLELY L M, WAND H, et al. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum*: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(8): e062990.
- [12] 张馨月. 人型支原体、解脲脲原体和微小脲原体定植与不良妊娠和分娩结局的相关性: 系统综述和 meta 分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2023, 26(2): 102.
- [13] MORTAZAVI S M, TARINJOO A, DASTANI S, et al. Molecular detection of sexually transmitted infections in women with and without human papillomaviruses infection who referred to Tehran west hospitals in Iran[J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2021, 10(3): 387-395.
- [14] CAMPORIONDO M P, FARCHI F, CICCOCCHI M, et al. Detection of HPV and co-infecting pathogens in healthy Italian women by multiplex real-time PCR[J]. *Infez Med*, 2016, 24(1): 12-17.
- [15] NIKAS I, HAPFELMEIER A, MOLLENHAUER M, et al. Integrated morphologic and molecular analysis of *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, and human papillomavirus using cytologic smear preparations[J]. *Parasitol Res*, 2018, 117(5): 1443-1451.
- [16] VERTERAMO R, PIERANGELI A, MANCINI E, et al. Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients[J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 16.
- [17] WANG J J, DU Y, DONG J, et al. Clinical significance of genotyping for human papillomavirus (HPV) 16/18/45 combined with cytology in cervical exfoliated cells in HPV oncogenic mRNA-positive women[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 34-40.
- [18] CHEN Y Y, DONG J, CHU B L, et al. Characteristics and related factors of high-risk human papillomavirus infection in pregnant women[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e929100.
- [19] XIE L, LI Q, DONG X R, et al. Investigation of the association between ten pathogens causing sexually transmitted diseases and high-risk human Papilloma virus infection in Shanghai[J]. *Mol Clin Oncol*, 2021, 15(1): 132.

收稿日期: 2024-05-28

(本文编辑: 孙海儿)