

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.20.011

## 1 763 例妊娠期女性宫颈 HPV 感染情况分析

纪巍, 张晓瑜, 张遯方

(中国人民解放军第二〇一医院优生优育中心, 辽宁大连 116021)

**摘要:**目的 了解妊娠期女性宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染情况和基因分型的分布情况。方法 采用 HPV 分型基因芯片检测系统对 2014 年 11 月至 2017 年 8 月在该院门诊就诊的 1 763 例孕妇进行 HPV 基因分型检测, 分析妊娠期 HPV 的感染率及分型的分布特点。结果 1 763 例孕妇中检出 HPV 感染者 489 例, 阳性率为 27.74%, 其中 HPV 高危亚型 411 例, 占阳性感染者的 84.05%; 单纯低危亚型 45 例, 占阳性感染者的 9.20%; 高低混合感染 33 例, 占阳性感染的 6.75%。感染率较高的高危型是 HPV58、52、16、53, 感染率较高的低危型是 HPV6 和 HPV54。双重及双重以上亚型感染者 84 例, 占感染者的 17.18%。结论 妊娠期女性 HPV 高危型与单一型感染率较高。

**关键词:**人乳头瘤病毒; 妊娠期; 女性; 感染率

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)20-3041-03

**Analysis on infection status of cervical human papillomavirus in 1 763 pregnant women**

JI Wei, ZHANG Xiaoyu, ZHANG Xiefang

(Eugenics Center, 210 Hospital of PLA, Dalian, Liaoning 116021, China)

**Abstract: Objective** To understand the infection situation and genotype distribution situation of cervical human papillomavirus (HPV) among pregnant women. **Methods** The HPV genotyping microarray detection system was adopted to detect the HPV genotype among 1 763 pregnant women in outpatient department of this hospital from November 2014 to August 2017. The HPV infection rate and genotype distribution characteristics were analyzed. **Results** Among 1 763 pregnant women, 489 cases of HPV infection were detected with the positive rate of 27.74%, in which 411 cases were high risk infection of HPV, accounting for 84.05% of positive infection cases; 45 cases were simple low risk genotypes, accounting for 9.20% of positive infection cases; 33 cases were high-low risk mixed infection, accounting for 6.75% of positive infection cases. The high risk genotypes of HPV with the high infection rate were HPV58, 52, 16, 53; the low risk genotypes were HPV6 and HPV54. Eighty-four cases were dual and more than dual subtype infection, accounting for 17.18% of positive infection cases. **Conclusion** The infection rates of high risk genotype and single genotype of HPV are higher among pregnant women.

**Key words:** human papillomavirus; pregnant; women; infection rate

人乳头瘤病毒(HPV)是育龄期女性常见的一种可通过性传播的病原体,分为高危型及低危型。高危型 HPV 持续感染是引发宫颈癌的最主要原因,以 HPV16、HPV18 感染率最高。随着 HPV 在普通人群中感染率的增加,妊娠期女性作为一个特殊群体,其感染 HPV 甚至孕期发现宫颈浸润癌的概率日渐增加;同时,近年来产前诊断的发展和人们对优生优育的重视,HPV 感染在妊娠期女性中的高检出率引起关注。本研究旨在了解妊娠期女性 HPV 感染情况和基因分型的分布情况,现报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 收集本院优生优育产科门诊 2014 年 11 月至 2017 年 8 月就诊的妊娠期女性 1 763 例,孕期行 HPV 分型检测。研究对象年龄 20~42 岁,平

均(29.6±3.7)岁,平均孕周(18.2±6.2)周,平均孕次(2.12±0.81)。纳入标准:检查 4 d 内未进行阴道内给药或阴道冲洗,3 d 内无性生活。

**1.2 仪器与试剂** 采用港龙生物的 HPV 基因芯片检测阅读系统和 HPV 分型基因芯片检测试剂盒进行 HPV 分型检测。

**1.3 方法**

**1.3.1 标本取材步骤** 用阴道扩张器扩张阴道暴露子宫颈,用专用宫颈刷置于宫颈口,宫颈刷紧贴宫颈口顺时针旋转 5 圈,取出宫颈刷,然后将宫颈刷放入装有专用细胞保存液的容器内,拧紧瓶盖,并标注受检者的信息,置于-20℃冰箱保存,次日测定。

**1.3.2 HPV 分型检测** 采用基因芯片检测技术,严格按 HPV 分型检测试剂盒要求进行操作,利用微量

点样技术,将 26 种 HPV 型特异性探针点样于基因芯片基质上,支撑基因芯片,经过对标本中的 DNA 进行 PCR 扩增、杂交和显色,自动扫描分析和报告检测结果。共检测 26 种亚型,包括 17 种高危亚型:HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、53、66、67、73; 9 种低危亚型:HPV6、11、40、42、43、44、54、55、57。

## 2 结 果

1 763 例孕妇中检出 HPV 感染者 489 例,阳性率为 27.74%。其中 HPV 高危亚型 411 例,占阳性感染者的 84.05%。单纯低危亚型 45 例,占阳性感染者的 9.20%;高低混合感染 33 例,占阳性感染的 6.75%。感染率较高的高危型是 HPV58、52、16、53,感染率较高的低危型是 HPV6 和 HPV54。单一感染 405 例(82.82%);二重感染 58 例(11.86%);三重感染 26 例(5.32%)。双重及双重以上亚型感染者 84 例,占感染者 17.18%。见表 1~2。

表 1 妊娠期女性 HPV 高危亚型检测结果及构成比

HPV 高危亚型	阳性例数(n)	构成比(%)	感染率(%)
58	98	23.84	5.56
52	59	14.36	3.35
16	41	9.98	2.33
53	36	8.76	2.04
31	29	7.06	1.64
33	26	6.33	1.47
39	21	5.11	1.19
66	18	4.38	1.02
18	18	4.38	1.02
51	17	4.14	0.96
56	14	3.41	0.79
59	11	2.68	0.62
68	10	2.43	0.56
35	8	1.95	0.45
45	4	0.97	0.23
67	1	0.24	0.06
73	0	0.00	0.00

表 2 妊娠期女性 HPV 低危亚型检测结果及构成比

HPV 低危亚型	阳性例数(n)	构成比(%)	感染率(%)
6	22	48.89	1.25
54	13	28.89	0.74
43	6	13.33	0.34
55	2	4.44	0.11
44	2	4.44	0.11

## 3 讨 论

宫颈癌严重威胁着广大女性的身体健康,而特殊亚型的 HPV 感染与宫颈癌及癌前病变的发生密切相关。近年来 HPV 感染率明显上升,妊娠期 HPV 感染也随之引起学者广泛的关注。

本研究显示,妊娠期女性 HPV 感染率为 27.74%,高危型占阳性感染者 84.05%,感染率较高的高危型是 HPV58、52、16 和 53,双重以上亚型感染占阳性感染者 17.18%,妊娠期宫颈 HPV 高危型与单一型感染率较高。与 2013 年岑尧等<sup>[1]</sup>报道我国普通女性 HPV 感染率(15.7%)比较,明显增加。分析可能原因:女性妊娠期免疫力及机体抵抗病原体的感染能力下降,妊娠期盆腔及内外生殖器血供丰富,导致阴道分泌物增加,潮湿的环境有利于 HPV 生长繁殖,从而提高了妊娠期女性 HPV 的检出率<sup>[2]</sup>。妊娠期人绒毛膜促性腺激素升高导致细胞介导的免疫功能受抑制,雌激素水平升高可抑制 B 细胞分泌抗体,导致 IgG 水平下降;大量雌激素导致 NO 合成和释放增加,抑制中性粒细胞的黏附和聚集<sup>[3]</sup>。妊娠期绒毛膜促性腺激素、雌孕激素及肾上腺素等激素升高,增加的激素和胎儿产生的多种胚胎抗原水平,抑制了机体的免疫反应,使病毒复制加速,病毒 DNA 检出率增加<sup>[4]</sup>。高危型 HPV 感染与宫颈癌的发生密切相关,从感染高危型 HPV 开始至发展为宫颈癌的平均时间间隔约为 15 年,妊娠期 HPV 感染多为暂时、一过性的,并常于产后清除,一般不造成持续感染<sup>[4]</sup>。与宫颈癌及癌前病变密切相关的高危型 HPV 感染一般不会对妊娠期造成危害,但产伤可使宫颈的生理及解剖结构发生改变,宫颈柱状上皮外露,并在妊娠次数的增加及高危型 HPV 持续存在等多因素综合作用下,宫颈癌的发病率可能增加。

另有研究表明,高危型 HPV 感染可能是胎膜早破的一个危险因素,高危型 HPV 感染的孕妇胎膜早破的发病率较非感染孕妇高<sup>[5]</sup>。HPV 感染在宫内的主要侵犯合体滋养层细胞,通过使滋养层特征性发生改变,导致其吸附能力减弱,从而引起自然流产、自发早产及胎膜早破的发生<sup>[6]</sup>。目前发现整个妊娠期均可发生 HPV 的垂直传播,而非过去认为的、仅存在于妊娠晚期和分娩期<sup>[7]</sup>,可能原因为 HPV 通过整合感染方式感染细胞,而胎盘对 HPV 的屏障作用有限。分娩时新生儿直接接触感染的产道,吞咽含 HPV 的羊水、血液或分泌物而被 HPV 感染。妊娠期 HPV 感染垂直传播最主要的危害和最值得关注的后果是其后代可能发生儿童喉乳头状瘤<sup>[8]</sup>。儿童喉乳头状瘤多由 HPV6、11 感染所致,对患儿健康造成危害,本研究显示,低危型 HPV 感染率较高的是 HPV6 和 HPV54。

综上所述,宫颈 HPV 感染与宫颈癌有密切相关性且有母婴垂直传播的危险性,提示应在妊娠前行 HPV 检测并及时治疗,并重视妊娠期女性 HPV 检查,加强完善优生优育及相关女性健康管理,以减少新生儿 HPV 感染率。产后需加强 HPV 感染者跟踪随访,重视 HPV 的持续感染尤其是高危型 HPV 持续感染者的治疗和管理。(下转第 3045 页)

表达极低,当炎症因子刺激肝细胞后它能够在 24 h 内迅速上升,为急性时相反应最为灵敏的指标<sup>[5]</sup>。CAVALCANTI 等<sup>[6]</sup>研究认为,痛风是一种自身炎症性疾病,尿酸代谢异常引起尿酸钠结晶沉积于关节腔内,导致关节腔内和周围组织的 IL-6 和 IL-18 等炎症因子升高进而刺激 hs-CRP 合成。本研究发现,轻症组和重症组患者血清 hs-CRP 水平均明显升高,重症组患者血清 hs-CRP 平均水平是轻症患者组的 2.78 倍。进行相关性分析后发现 VAS 评分与 hs-CRP 水平呈正相关( $r=0.869, P<0.01$ ),AIS 评分与 hs-CRP 水平呈正相关( $r=0.404, P<0.01$ ),说明急性痛风性关节炎患者 hs-CRP 水平能准确反映疼痛严重程度,这与文献<sup>[7]</sup>研究结果是一致的。

红外热像采用红外辐射原理是完全非侵入性、无痛而安全的测试,且可以反复检查的影像学诊断检查方法,它能够灵敏地反映病变关节温度分布的状态与变化,可作为损伤部位疼痛范围和程度的可视化客观评估指标<sup>[8]</sup>。根据 2016 年中国痛风指南,痛风性关节炎可考虑使用超声或双源 CT 进行辅助诊断,但这两项检查不能反映疼痛的严重程度,并在急性发作时,超声检查不易贴近患者病变部位操作,而双源 CT 存在价格昂贵及有辐射等缺点。而用红外热像仪检查可以随时观察病变部位的温度变化,能够较早发现急性痛风性关节炎的受累关节及病变程度,帮助判断疗效并及时调整方案,指导诊疗过程,为临床及时诊断提供了有效的证据<sup>[7]</sup>。李莉等<sup>[9]</sup>根据健康人体的温度分布具有相对性、稳定性和对称性等特点,对急性痛风性关节炎患者患侧关节与健侧关节进行温度差值分析,观察受累关节的温度升高情况,对急性痛风性关节炎患者治疗前后进行红外热像分析后发现红外热像可作为较好的、直观的反映病变关节红肿与症状缓解变化的客观评估指标。本研究发现,重症组患者红外热像温度差值较轻症组患者明显升高,相关性分析发现 VAS 评分与关节红外热像温度差值呈正

相关( $r=0.701, P<0.01$ ),说明温度差值越高受累关节疼痛程度越明显。相关性分析还发现关节红外热像温度差值与 hs-CRP 水平呈正相关( $r=0.550, P<0.01$ ),说明这两个指标均可以反映急性痛风性关节炎患者关节的疼痛程度。

综上所述,急性痛风性关节炎患者尿酸盐结晶在关节沉积引起急性炎症反应,而 hs-CRP 在这个过程中出现不同程度的水平改变,且患者疼痛严重程度与 hs-CRP 及关节红外热像改变呈现一定的相关性。

### 参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2016 中国痛风诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(11): 892-899.
- [2] 路杰, 崔凌凌, 李长贵. 原发性痛风流行病学研究进展[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(3): 244-247.
- [3] 邵继红, 徐耀初, 莫宝庆, 等. 痛风与高尿酸血症的流行病学研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2004, 8(2): 152-154.
- [4] 王新宴, 宁波, 王文清, 等. 高尿酸血症和痛风患者血清超敏 C 反应蛋白水平观察[J]. 人民军医, 2008, 51(12): 791-792.
- [5] 赵金霞, 苏茵, 刘湘源, 等. 早期类风湿关节炎分类标准及其诊断意义的探讨[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(10): 651-656.
- [6] CAVALCANTI N G, MARQUES C D, LINS T U, et al. Cytokine profile in gout; inflammation driven by IL-6 and IL-18? [J]. Immunol Invest, 2016, 45(5): 383-395.
- [7] 傅志俭, 王珺楠, 谢珺田. 红外热像图与疼痛临床[J]. 中国疼痛医学杂志, 2005, 11(3): 138-139.
- [8] 高崇荣, 樊碧发, 卢振和, 等. 神经病理性疼痛[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 98-112.
- [9] 李莉, 吴士明, 晏加林, 等. 红外热像对曲安奈德关节腔内注射治疗痛风性关节炎的疗效评价[J]. 激光杂志, 2016, 37(3): 152-154.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-04-15)

(上接第 3042 页)

### 参考文献

- [1] 岑尧, 张翠英, 张雅丽, 等. 中国女性人乳头瘤病毒感染状况及高危型别分布的 META 分析[J]. 癌症进展, 2013, 11(1): 75-80.
- [2] 刘建华. 妊娠期生殖道 HPV 感染及其对妊娠的影响[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2015, 34(6): 467-470.
- [3] 周蓓蓓, 张丽娜, 范燕燕, 等. 孕期人乳头瘤病毒感染类型与母婴垂直传播的前瞻性研究[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(3): 208-210.
- [4] 朱辰, 邢爱耘. 妊娠期人乳头瘤病毒感染的诊治评价[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(2): 99-102.
- [5] CHO G, MIN K J, HONG H R, et al. High-risk human

papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2013, 13(13): 173-177.

- [6] BOULENOUAR S, WEYN C, VAN NOPPEN M, et al. Effects of HPV-16 E5, E6 and E7 proteins on survival, adhesion, migration and invasion of trophoblastic cells [J]. Carcinogenesis, 2010, 31(3): 473-480.
- [7] FREITAS A C, MARIZ F C, SILVA M A, et al. Human papillomavirus vertical transmission; review of current data[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(10): 1415-1416.
- [8] 米辰. 妊娠期人乳头瘤病毒感染的诊治评价[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(2): 99-102.

(收稿日期: 2018-01-06 修回日期: 2018-05-19)