

• 论 著 •

早期流产与生殖道解脲支原体及人乳头瘤病毒感染的相关性分析

付玉华¹, 高 婷², 杜春辉³

(1. 新疆维吾尔自治区人民医院北院检验科, 乌鲁木齐 830000; 2. 兰州军区乌鲁木齐总医院检验科, 乌鲁木齐 830000; 3. 喀什地区第一人民医院检验科, 新疆喀什 844000)

摘 要:目的 比较解脲支原体(UU)与人乳头瘤病毒(HPV)感染对早期妊娠妇女的异常影响,探讨生殖道感染与早期妊娠流产的相关性。方法 共选取 460 例孕妇纳入观测对象,其中 230 例为自发性流产患者(观察组),另外 230 例正常妊娠并分娩的孕妇作为对照组。采集两组研究对象的宫颈拭子标本,分别用相应 PCR 反应试剂盒进行 UU 与不同型 HPV 检测。结果 460 例孕妇的 UU 总感染率为 17.83%(82/460),其中观察组为 24.8%(57/230),对照组仅为 10.9%(25/230),两组差异有统计学意义($P<0.01$)。HPV 总感染率为 20.2%(93/460),其中观察组为 29.1%(67/230),对照组仅为 11.3%(26/230),差异也有统计学意义($P<0.01$)。其中单一亚型 HPV 感染比例为 14.1%(65/460),多亚型混合感染比例为 6.1%(28/460),而高危型感染率为 18.3%(84/460),低危型感染率为 8.91%(41/460)。HPV 合并 UU 感染率为 2.6%(12/460),其中观察组 11 例,对照组 1 例,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 早期妊娠女性生殖道 UU 及 HPV 感染可能导致自发性流产,但其具体机制及不同型别 HPV 的作用尚需进一步进行研究。

关键词:解脲支原体; 人乳头瘤病毒; 早期妊娠; 自发性流产

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)10-1344-03

Relationship between first trimester abortion with *Ureaplasma urealyticum* and HPV infectionFU Yuhua¹, GAO Ting², DU Chunhui³

(1. Department of Clinical Laboratory, North Branch Hospital, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Kashi Region First People's Hospital, Kashi, Xinjiang 844000, China)

Abstract: Objective To compare the abnormal influence of *Ureaplasma urealyticum* (UU) and human papillomavirus (HPV) infection on early pregnant women, and to investigate the correlation between reproductive tract infection with spontaneous abortion in early pregnant women. Methods A total of 460 pregnant women were included in the observation subjects, including 230 cases of spontaneous abortion (observation group) and other 230 normal pregnant women of delivery as the control group. The cervical swab samples were collected from the research subjects of the two groups and performed the UU and different types of HPV detections by using corresponding PCR reaction reagents. Results The UU total infection rate among 460 pregnant women was 17.83% (82/460), which of the observation group was 24.8% (57/230) and which the control group was only 10.9% (25/230), the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.01$). The HPV total infection rate was 20.2% (93/460), which of the observation group was 29.1% (67/230) and which of the control group was only 11.3% (26/230), the difference was statistically significant. Among them, the single subtype HPV infection proportion was 14.1% (65/460), the multiple subtype HPV mixed infection proportion was 6.1% (28/460), while the high risk type HPV infection rate was 18.3% (84/460) and the low risk type HPV infection rate was 8.91% (41/460). The infection rate of UU combined HPV was 2.6% (12/460), in which the observation had 11 case and control group had 1 case, the difference was statistically significant ($P<0.01$). Conclusion Infection of UU and HPV in early pregnant women may lead to spontaneous abortion. But its concrete mechanism and the role of different types of HPV need to be further studied.

Key words: *Ureaplasma urealyticum*; human papillomavirus; trimester pregnancy; spontaneous abortion

自然流产是妊娠异常的常见表现之一,其中早期妊娠发生的流产占 80% 以上。除去胎儿及常见的母体应激反应等原因外,感染因素近年来引起了较多的重视。生殖道病原体包括 30 余种,如人乳头瘤病毒(HPV)、沙眼衣原体、人型支原体、生殖支原体及解脲支原体(UU)等。UU 是一种条件致病微生物,在泌尿及生殖道中有高定植率^[1]。HPV 也是生殖道感染的常见病原体之一,与宫颈癌等疾病密切相关,HPV 感染对局部微环境的免疫功能影响较大。HPV 与妊娠后果的相关性报

道不多,有人认为 HPV 感染与流产发生有关^[2],也有报道则称 HPV 感染可导致早产^[3],这些报道不一致之处可能与 HPV 分类较多有关。HPV 一般按危险程度分为高危型和低危型两大类,高危型 HPV 与宫颈癌病变转归有关,而低危型 HPV 相关性较少。生殖道感染与妊娠最终不良后果的相关性已被诸多试验证实,但其与早期流产的相关性仍未明确^[4]。本文对正常怀孕及自发流产孕妇的 UU 及 HPV 感染率进行了评估,并比较分析其与自发性流产的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 样本均来自于新疆维吾尔自治区人民医院北院妇产科门诊,共选取 460 例孕妇纳入观测对象,其中 230 例为自发性流产患者(观察组),另外 230 例正常妊娠并分娩的孕妇作为对照组。排除条件包括有抗生素服用史及免疫缺陷疾病、慢性病(糖尿病、内分泌紊乱、高血压)、先天畸形致流产及毒害环境接触史等。所有纳入对象均签署知情同意书,并采集相关信息,包括年龄、职业、文化程度、居住地及生育流产史、泌尿生殖道感染史及常用避孕法等。孕期检查项目包括末次月经、B 超,孕酮及血 β-人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)。正常分娩组在 16 周左右还需进行四维超声检查以排除先天胎儿畸形。所有研究对象均在妊娠期进行样本采集,取宫颈棉拭子标本,标本采集后置于 5 mL 盐水无菌管内送至实验室。

1.2 方法

1.2.1 DNA 抽提 标本经 6 000 r/min 离心 30 min 后,弃上清收集沉淀物移入 1.5 mL 的 EP 管内,进行 DNA 抽提,抽提步骤按试剂盒(瑞士 Roche 公司)说明书进行。样本 DNA 抽提完毕后,在 PCR 检测完成前置于-20 ℃冰箱保存。

1.2.2 PCR 检测 UU 所用引物序列为:5'-ACG ACG TCC ATA AGC AAC T-3'和 5'-CAA TCT GCT CGT GAA GTA TTA C-3',PCR 反应体系在 25 μL PCR 管内进行,95 ℃变性 30 s,60 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 50 s,共进行 35 个循环。仪器为 Hema 9600 Real Time 定量 PCR 仪,UU 检测所用 Taq 酶等试剂来自杭州艾康公司。

1.2.3 HPV 检测用 PCR-反向点杂交法 可检测 23 种 HPV 亚型,包括 17 种高危型(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、82)与 6 种低危型(HPV6、11、42、43、81、83),按操作说明书加入相应反应液 I、II 后用 ABI 7300 PCR 仪进行扩增,HPV 检测所用试剂来自深圳亚能生物技术公司,扩增产物经沸水处理后与检测膜条杂交并洗涤后显色。

1.3 统计学处理 所有数据分析采用 SPSS17.0 软件进行分析,率的比较采用 χ² 检验,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

对两组研究对象的 PCR 检测结果汇总后分析得知,所有研究对象的 UU 总感染率为 17.83%(82/460),其中观察组为 24.8%(57/230),而对照组仅为 10.9%(25/230),两组间 UU 感染率的差异具有统计学意义(P<0.01),提示 UU 感染可能与自发性流产相关。而对 HPV 检测结果汇总后可知,所有对象的 HPV 总感染率为 20.2%(93/460),其中观察组为 29.1%(67/230),而对照组仅为 11.3%(26/230),两组间差异具有统计学意义(P<0.01)。其中单一亚型 HPV 感染比例为 14.1%(65/460),多亚型混合感染比例为 6.1%(28/460),而高危型感染率为 18.3%(84/460),低危型感染率为 8.91%(41/460)。HPV 合并 UU 感染率为 2.6%(12/460),其中 11 例为观察组患者,发生自发性流产,观察组 HPV 合并 UU 感染率[4.8%(11/230)]显著高于对照组[0.4%(1/230)],差异有统计学意义(P<0.01)。而对 HPV 感染与早期妊娠自发性流产进行分析时,本研究选取了 HPV 各亚型中感染率较高的 HPV16、18、68、6 进行了比较,χ² 检验结果表明,对于单一 HPV 感染因素来说,观察组仅 HPV16 的感染率显著高于对照组,差异有统计学意义(χ²=7.37,P=0.007),可能与自发性流产相关,而观察组其他 3 种亚型的感染率与对照组差异均无统计学

意义(P>0.05)。见表 1。

表 1 观察组与对照组 UU 及 HPV 感染情况比较[n(%)]

病原体	观察组(n=230)	对照组(n=230)
UU	57(24.8)*	25(10.9)
HPV	67(29.1)*	26(11.3)
UU+HPV	11(4.8)*	1(0.4)
HPV 高危型		
HPV16	12(5.2)*	2(0.9)
HPV18	5(2.2)	3(1.3)
HPV31	4(1.7)	2(0.9)
HPV33	4(1.7)	2(0.9)
HPV35	1(0.4)	1(0.4)
HPV39	1(0.4)	0(0.0)
HPV45	2(0.9)	0(0.0)
HPV51	3(1.3)	1(0.4)
HPV52	1(0.4)	0(0.0)
HPV53	3(1.3)	0(0.0)
HPV56	4(1.7)	3(1.3)
HPV58	5(2.2)	0(0.0)
HPV59	3(1.3)	2(0.9)
HPV66	6(2.6)	4(1.7)
HPV68	8(3.4)	2(0.9)
HPV73	1(0.4)	0(0.0)
HPV82	0(0.0)	1(0.4)
HPV 低危型		
HPV6	6(2.6)	4(1.7)
HPV11	4(1.7)	3(1.3)
HPV42	7(3.0)	3(1.3)
HPV43	6(2.6)	0(0.0)
HPV81	5(2.2)	0(0.0)
HPV83	3(1.3)	0(0.0)

注:与对照组比较,*P<0.01。

3 讨 论

早期流产是妊娠不良后果中最常见的一种,引起自发性流产的因素较多,微生物宫内感染与流产的相关性已被证实,但生殖道微生物感染与早期流产的相关性尚有待进一步确认。本研究选取生殖道微生物感染最常见的 UU 与 HPV 作为研究目标,有报道认为健康孕妇羊水中检出的 UU 不引起任何症状,但也有报道认为 UU 感染与早产及胎膜早破有关^[5]。而感染 UU 与人型支原体可能导致更严重的不良妊娠后果^[6]。在本研究中,观察组与对照组的 UU 阳性率分别为 24.8%和 10.9%,提示宫颈内 UU 感染与自发性流产具有一定的相关性。这与前述多篇报道结果是一致的。但也有报道称孕妇检出的 UU 与人型支原体感染未见与流产发生的相关性^[7]。也有报道称对 877 例孕 11 周内单胎妊娠女性进行 PCR 测定,UU 感染率为 8.7%,与流产或早产未见相关性^[8]。这些结果与本研究结果不太一致,可能是由于样本人群差异,且 UU 无症状感染可能导致取样误差等因素造成的,尚需更大规模的调

查结论证实。

HPV 是导致宫颈癌发生的主要原因之一,其中高危型 HPV16 与 HPV18 为确定的诱发因素,有报道认为宫内 HPV 感染与自发性流产及低体质量胎儿未见相关性^[9]。本研究中,所有研究对象的 HPV 总感染率为 20.2%(93/460),观察组与对照组间 HPV 感染率具有显著差异($P<0.01$)。其中单一型别 HPV 感染率为 14.1%,多亚型混合感染比例为 6.1%,高危型感染率为 18.3%(84/460),低危型感染率为 8.91%(41/460)。Camporiondo 等^[10]报道西欧女性 HPV 感染率为 24.9%,40~50 岁之间感染率最高,而 Pang 等^[11]则报道育龄女性 HPV 感染率为 13.1%,单型 HPV 感染率为 10.7%。上述报道与本研究数据有所出入,可能与 HPV 感染后常于 2 年内被个体自动清除有关,即所谓无症状性感染,这种清除能力与个体免疫微环境有关,可能导致检测结果变异。在 HPV 的各个型别中,观察组仅 HPV16 感染率显著高于对照组($P<0.01$),提示 HPV16 感染可能导致早期流产的发生,但是观察组总 HPV 感染率也显著高于对照组($P<0.01$),表明 HPV16 并非唯一不良因素,还需进一步筛选对妊娠影响因素较大的亚型。此外,本研究结果也提示,UU 合并 HPV 感染可能更易导致早期妊娠流产。

综上所述,UU 或 HPV 感染可能是导致早期妊娠自发性流产的原因之一,HPV16 对妊娠流产的发生具有不良影响,而高危型 HPV16 与 HPV18 的疫苗研制已取得重要进展^[12],故提前采用药物或疫苗等方法对此类感染进行干预,应能减少其不良影响。由于 UU 及 HPV 等广泛存在且常为无症状感染,其与其他微生物的复合影响也可能是导致自发性流产的原因之一,后续对相关机制仍需进一步探讨。

参考文献

- [1] Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, et al. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(8): 983-989.
- [2] Liu P, Xu L, Sun Y, et al. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women[J]. Epidemiol Infect, 2014, 142(8): 1567-1578.
- [3] Gomez LM, Ma Y, Ho C, et al. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery[J]. Hum Reprod, 2008, 23(3): 709-715.
- [4] Rodríguez N, Fernandez C, Zamora Y, et al. Detection of ureaplasma urealyticum and ureaplasma parvum in amniotic fluid; association with pregnancy outcomes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(1): 47-50.
- [5] Kwak DW, Hwang HS, Kwon JY, et al. Co-infection with vaginal Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(4): 333-337.
- [6] Liang XD, Gu TT, Wang JL, et al. Relationship between ureaplasma urealyticum infection and ectopic pregnancy[J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2007, 42(6): 370-373.
- [7] Choi SJ, Park SD, Jang IH, et al. The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth[J]. Ann Lab Med, 2012, 32(3): 194-200.
- [8] Capoccia R, Greub G, Baud D. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes[J]. Curr Opin Infect Dis, 2013, 26(3): 231-240.
- [9] Gomez LM, Ma Y, Ho C, et al. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery[J]. Hum Reprod, 2008, 23(3): 709-715.
- [10] Camporiondo MP, Farchi F, Ciccozzi 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.
- [11] Pang LR. Analysis on HPV infection and related factors in women of childbearing age in Shenzhen City[J]. Zhong Guo Ji Hua Sheng Yu He Fu Chan Ke, 2016, 8(5): 69-71.
- [12] Petrosky E, Bocchini JJ, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine; updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015, 64(11): 300-304.

(收稿日期:2016-12-12 修回日期:2017-03-08)

(上接第 1343 页)

- [10] 陶萍,钮伟国,陆峰泉.联合检测血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2、降钙素原和 C 反应蛋白在急性脑梗死的临床诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(10): 1025-1028.
- [11] Zhong CK, Lv LY, Liu CJ, et al. High homocysteine and blood pressure related to poor outcome of acute ischemia stroke in Chinese population[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107498.
- [12] Chen SF, Cui CL, Wu P, et al. Relationship of serum homocysteine level with nutritional status and HbA1c level in elderly inpatients[J]. Int J Clin Exp Med, 2013, 6(9): 779-784.
- [13] Zhang W, Zhang X. Correlation between the youth cere-

bral infarction in different TOAST classifications and high homocysteine[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(1): 39-42.

- [14] Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, et al. Elevated serum homocysteine (Hcy) levels may contribute to the pathogenesis of cerebral infarction[J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(3): 553-561.
- [15] Naess H, Nyland H, Idicula T, et al. C-reactive protein and homocysteine predict long-term mortality in young ischemic stroke patients[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(8): E435-E440.

(收稿日期:2017-01-11 修回日期:2017-03-03)