

论著·临床研究

妇科门诊患者解脲脲原体、沙眼衣原体、淋球菌和人乳头瘤病毒感染特点及相关性分析*

张丽敏^{1,2}, 吕虹^{1,2}, 陈柯霖^{1,2}, 刘淑静^{1,2}, 周金^{1,2}, 谷愉愉^{1,2}, 康熙雄^{1,2}, 张国军^{1,2△}

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100070;

2. 北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100070)

摘要:目的 了解妇科门诊女性传播疾病病原体感染情况, 并探讨不同病原体感染的相关性。方法 选取 2016 年 2 月至 2017 年 11 月来北京天坛医院就诊的 2 064 例妇科门诊妇女宫颈上皮细胞标本, 采用基因扩增及导流杂交技术进行解脲脲原体(UU)、沙眼衣原体(CT)、淋球菌(NG)和人乳头瘤病毒(HPV)检测。结果 2 064 例样本中检出 UU/CT/NG 感染 1 335 例(UU/CT/NG 一种阳性即为阳性), 感染率为 64. 68%, 其中以 UU 感染为主(1 331 例)。感染类型以单一感染为主。在年龄分布上有 2 个感染高峰, 分别为 ≤ 30 岁和 41~50 岁 2 个年龄段, 感染率分别为 68. 20% 和 70. 25%。其中有 1 090 例患者同时进行了 HPV 分型检测, 检出 HPV 阳性样本 205 例, 以高危型别感染和单一感染为主。1 090 例样本中, UU/CT/NG 阳性组其 HPV 感染率为 23. 40%, 明显高于 UU/CT/NG 阴性组(10. 54%), 差异有统计学意义($P < 0. 01$), 相关系数 $r = 0. 157$ 。结论 妇科门诊女性传播疾病病原体以 UU 为主, UU/CT/NG 感染人群易合并 HPV 感染, 二者具有协同作用。

关键词: 性传播疾病; 人乳头瘤病毒; 基因分型; 解脲脲原体

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 17. 008

中图法分类号: R446. 5

文章编号: 1673-4130(2019)17-2081-04

文献标识码: A

Characteristics and correlation analysis of UU, CT, NG and HPV infection in gynecological outpatients*

ZHANG Limin^{1,2}, LYU Hong^{1,2}, CHEN Kelin^{1,2}, LIU Shujing^{1,2},

ZHOU Jin^{1,2}, GU Yuyu^{1,2}, KANG Xixiong^{1,2}, ZHANG Guojun^{1,2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University,

Beijing 100070, China; 2. Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents

Clinical Research, Beijing, 100070, China)

Abstract: **Objective** To investigate the prevalence of sexually transmitted diseases (STDs) among women in gynecological clinics, and to explore the correlation between different pathogens. **Methods** From February 2016 to November 2017, 2 064 cervical epithelial cell specimens from gynecologic outpatient women in Beijing Tiantan Hospital were selected for detection of ureaplasma urealyticum (UU), chlamydia trachomatis (CT), neisseria gonorrhoeae (NG) and human papillomavirus (HPV) by gene amplification and conduction hybridization. **Results** UU/CT/NG infection was detected in 1 335 of 2 064 samples (positive for one type of UU/CT/NG), the infection rate was 64. 68%. UU infection was predominant (1 331 cases). The main type of infection was single infection. There were two peaks of infection in the age distribution, which were ≤ 30 years old and 41—50 years old respectively. The infection rates were 68. 20% and 70. 25% respectively. Among them, 1 090 patients were tested for HPV typing at the same time. 205 HPV positive samples were detected, mainly high-risk type infection and single infection. The HPV infection rate in UU/CT/NG positive group was 23. 40%, which was significantly higher than that in UU/CT/NG negative group (10. 54%). The difference was statistically significant ($P < 0. 01$), and the correlation coefficient $r = 0. 157$. **Conclusion** UU is the main pathogen of sexually transmitted diseases in women in gynecological clinics. People infected with UU/CT/NG are liable to be infected with HPV. Both of them have synergistic effect. The pathogens of sexually transmitted

* 基金项目: 北京天坛医院青年科学基金(2016-YQN-09); 首都医科大学科研培育基金(PYZ2017067)。

作者简介: 张丽敏, 女, 主治医师, 主要从事分子生物学检验研究。 △ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163. com。

本文引用格式: 张丽敏, 吕虹, 陈柯霖, 等. 妇科门诊患者解脲脲原体、沙眼衣原体、淋球菌和人乳头瘤病毒感染特点及相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(17): 2081-2084.

diseases in gynecological outpatient women are mainly UU, and people infected with UU/CT/NG are prone to HPV infection, and the two have a synergistic effect.

Key words: sexually transmitted diseases; human papilloma virus; gene subtypes; ureaplasma urealyticum

性传播疾病是一类以性接触为主要传播方式的泌尿生殖道感染性疾病。性传播指的是一种传播方式,有直接传播和间接传播 2 种。北京天坛医院妇科门诊对患者进行的性传播疾病病原体检查主要包括解脲脲原体(UU)、沙眼衣原体(CT)和淋球菌(NG)3 种^[1-2]。大部分患者因泌尿生殖道感染症状而就诊,其中部分患者也会同时进行人乳头瘤病毒(HPV)的检测,后者也属于性传播疾病病原体的一种。在临床工作中笔者发现 UU、CT 和 NG 检测阳性的患者,其 HPV 阳性检出情况也较多,那么二者之间是否存在协同感染,即 UU/CT/NG 与 HPV 感染是否存在相关性是值得探讨的问题。本研究探讨妇科门诊患者性传播疾病病原体分布情况及感染特征,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2017 年 11 月于北京天坛医院妇科门诊初诊妇女共 2 064 例,年龄 17~75 岁,平均(35.25±10.18)岁。患者的初步诊断主要为阴道炎、宫颈炎、盆腔炎、女性不孕和月经紊乱等。患者未接受过抗性传播疾病病原体相关治疗,排除妊娠。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 由妇科医生使用阴道窥器暴露宫颈,采用专门的采样刷采集宫颈脱落细胞标本,将毛刷放入盛有细胞保存液的收集管中,4~8℃冰箱保存,3 d 内完成检测。

1.2.2 仪器与试剂 采用潮州凯普生物化学有限公司生产的 UU/CT/NG 和 HPV 基因分型检测试剂盒,采用凯普导流杂交技术,对 UU/CT/NG 及 21 种常见的 HPV 基因型进行分型检测,HPV 包括 13 种高危型 HPV 和 8 种低危型 HPV,高危型包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68,低危型包括 HPV6、11、42、43、44、53、66 和 CP8304。

1.2.3 实验过程 取装有宫颈细胞的细胞保存液 0.8 mL,用 pH 7.2 的 PBS 洗涤 2 次,弃上清液,然后用 DNA 提取试剂盒(凯普生物技术有限公司)提取样本 DNA,取 2 μL 作 PCR 的 DNA 模板。采用试剂盒中自带的 UU/CT/NG 引物和 HPV 引物进行 PCR 扩增。利用导流杂交技术将扩增产物与基因芯片上的探针进行杂交,洗膜、酶标显色后根据显色位点判断病原体检出情况。同时基因芯片上 2 个质控点均显色为蓝色斑点,提示 PCR 扩增及产物杂交过程在控,实验有效。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。二分类变量之间的相关采用相关分析,相关系数 r 越接近于 1,说明关系越密切。

2 结果

2.1 妇科门诊患者宫颈感染 UU/CT/NG 检出情况

2.1.1 2 064 例妇科门诊初诊患者,检出 UU/CT/NG 阳性例数为 1 335 例(UU/CT/NG 检出一项阳性即为阳性),总阳性检出率为 64.68%(1 335/2 064),3 种病原体均有检出。各病原体检出情况见图 1。其中 UU 检出率最高,共 1 311 例,阳性率为 63.52%,CT 和 NG 阳性率分别为 5.81%和 0.68%。

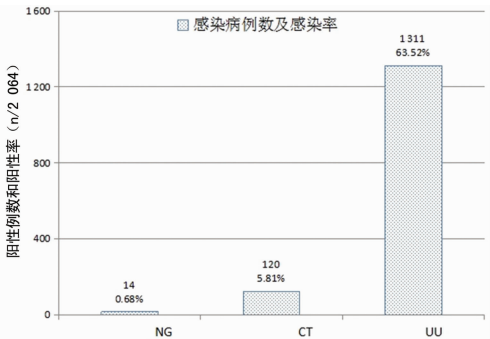


图 1 妇科门诊患者 UU/CT/NG 检出情况

2.1.2 单一及多重感染分布 在 1 335 例检出阳性标本中,单一感染 1 229 例,占总阳性标本的 92.06%,主要为 UU 感染,其次为 CT。二重感染 102 例,占总阳性标本的 7.64%,主要为 UU 合并 CT 感染;三重感染 4 例,占总阳性标本的 0.3%。见图 2。

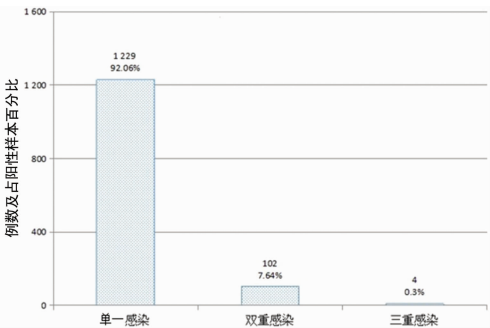


图 2 妇科门诊患者检出 UU/CT/NG 单一及多重感染分布

2.1.3 妇科门诊患者感染 UU/CT/NG 年龄分布情况 妇科门诊患者不同年龄段 UU/CT/NG 感染率呈现 2 个峰值,分别为 ≤30 岁和 41~50 岁 2 个年龄段。其中 ≤30 岁感染率最高,为 68.20%。年龄 ≥61

岁患者感染率最低,为 32.69%。见表 1。

表 1 妇科门诊患者感染 UU/CT/NG 年龄分布情况						
年龄(岁)	样本数 (n)	阳性例数 (n)	感染率 (%)	UU (n)	CT (n)	NG (n)
≤30	868	592	68.20	579	74	7
31~40	659	415	62.97*	408	27	5
41~50	326	229	70.25#	229	10	2
51~60	159	82	51.57*#&	79	8	0
≥61	52	17	32.69*#&★	16	1	0
合计	2 064	1 335	64.68	1 311	120	14

注:与≤30 岁比较,* $P<0.05$;与 31~40 岁比较,# $P<0.05$;与 41~50 岁比较,& $P<0.05$;与 51~60 岁比较,★ $P<0.05$

2.2 妇科门诊患者宫颈感染 UU/CT/NG 合并 HPV 检出情况 2 064 例患者中,有 1 090 例同时进行了 HPV 检测,对其进行 4 种病原体的感染特点分析如下。

2.2.1 1 090 例样本 HPV 检出情况 1 090 例样本中,检出 HPV 阳性例数为 205 例,感染率为 18.81%。其中高危感染检出 210 人次(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68 至少 1 种阳性即为阳性),低危感染检出 69 人次(HPV6、11、42、43、44、53、66 和 CP8304 至少 1 种阳性即为阳性)。各基因型检出情况见图 3。在 205 例阳性样本中,单一感染 153 例,占阳性样本的 74.63%;二重感染 35 例,占总阳性标本的 17.07%;三重及以上感染 17 例。见图 4。

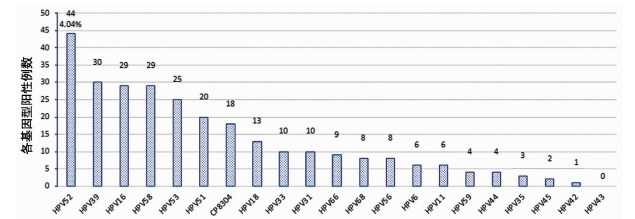


图 3 1 090 例样本检出 HPV 各基因型分布

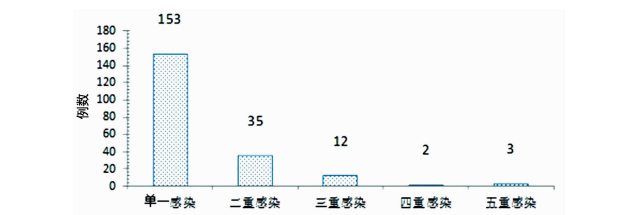


图 4 1 090 例样本检出 HPV 单一及多重感染分布

UU/CT/ NG 感染		HPV 感染			χ^2	r
		阳性 (n)	阴性 (n)	HPV 阳性率 (%)		
阳性		164	537	23.40*	0.000	27.075
阴性		41	348	10.54		
合计		205	885	18.81		

注:与 UU/CT/NG 阴性组比较,* $P<0.01$

2.2.2 UU/CT/NG 感染与 HPV 感染的相关性分析 与 UU/CT/NG 阴性组比较,UU/CT/NG 阳性组的 HPV 阳性率较高,为 23.40%,两组间差异有统计学意义($P<0.01$)。两组间相关系数 $r=0.156$ 。见表 2。

3 讨 论

UU、CT 和 NG 是泌尿生殖道感染的主要病原体,可引起女性不孕不育及早产^[3],有报道认为性传播疾病病原体检出率呈增长趋势^[4]。首都医科大学附属北京天坛医院对患者进行此项检查为一组合项目,即一份样本同时进行 3 种病原体的检测。HPV 也参与了生殖道炎症的发生,并且是宫颈癌发生的重要因素。因此,在对 2 064 例患者人群进行 UU、CT 和 NG 的感染特征分析基础上,本研究进一步对其中同时进行 HPV 检测的 1 090 例患者进行 4 种病原体的感染情况统计及相关性分析,以了解首都医科大学附属北京天坛医院妇科门诊女性泌尿生殖道感染病原体分布情况。

UU 是人类泌尿生殖道常见的寄生菌之一,在特定环境下可致病,引起泌尿系统感染和不孕症。国际上将 UU 分为生物 1 群和生物 2 群,共包含 14 个血清型,认为不同血清型 UU 致病性不同^[5]。而目前大部分实验室采用的检测方法并不能区分血清型。近年来,UU 所致泌尿生殖道感染日益受到重视,约占非细菌性尿道炎的 60%,若上行感染,可引起男性前列腺炎或附睾炎、女性阴道炎、宫颈炎,并可感染胎儿导致流产、早产及低体质量胎儿等。本研究数据显示,UU 检出率最高,感染率为 63.52%,远远高于其他同类报道的 28.40%和 5.86%^[5-6],但与有的研究报道数据相近^[7-8]。分析原因,首先,可能与研究人群不同有关,UU 感染率存在地域及性别差异。其次,上述研究采用的方法学也不尽相同,虽然都采用了 PCR 技术,但试剂盒设计的引物序列不同,并且有的检测方法为荧光 PCR,扩增效率或检出灵敏度可能均存在差异。另外,样本量也存在较大差异,有的研究仅对 100 多例样本进行分析,并不能很好地代表大样本人群的分布情况。CT 引起的泌尿生殖道感染主要由 D~K 血清型引起。男性多表现为尿道炎,女性能引起尿道炎、宫颈炎等,输卵管炎是较严重并发症。因其多为隐性感染,因此,实验室检查为明确 CT 感染的主要手段。本研究显示其感染率为 5.81%,远远低于 UU 感染率,与既往报道相一致^[5]。NG 是导致淋病的病原菌。人类是 NG 唯一的自然宿主。NG 侵入泌尿生殖系统繁殖,男性发生尿道炎,女性引起尿道炎和子宫颈炎。如治疗不彻底,可扩散至生殖系统。胎儿可经产道感染造成新生儿淋病性急性结膜炎。本研究 2 064 例样本中 NG 阳性样本仅为 14 例,虽然 NG 感染率低(0.68%),但一经诊断,应积极给

予治疗。

上述 3 种病原菌以单一感染为主,单一感染率为 92.06%,其次为二重感染,以 UU 合并 CT 感染为主,这主要与 NG 本身感染率很低有关。在年龄分布上,国外学者 NAUMENKO 等^[9] 研究报道,20~45 岁的人群是性传播疾病的高发人群。本研究数据显示,≤30 岁及 41~50 岁 2 个年龄段感染率最高,二者间差异无统计学意义($P>0.05$)。这可能与≤30 岁的年轻女性性生活较频繁,多个性伴侣引起交叉感染有关。而 41~50 岁的女性处于更年期,体内激素水平波动较大,宫颈状况较差,导致抵抗病原菌感染的能力下降有关。因此,应将这 2 组人群作为性病防治的重点对象。

笔者前期的工作中对首都医科大学附属北京天坛医院妇科门诊妇女及妊娠妇女 HPV 感染情况进行了系统的描述(部分数据尚未发表)^[10],此次研究主要针对 UU/CT/NG 人群中同时进行 HPV 检测的患者进行了 HPV 的感染特征分析。结果显示,HPV 阳性检出率为 18.81%,高于前期研究中该院妊娠妇女(10.41%)及体检妇女(12.84%)的 HPV 检出率。这与目标人群来源不同有关,因妇科门诊患者一般均有身体不适的症状或体征而来院就诊检查,因此,其具有较高的阳性率。在基因型别及感染类型上均与之前的研究一致^[10]。对于 UU/CT/NG 感染与 HPV 感染的相关性分析发现,UU/CT/NG 阳性组其 HPV 感染率明显高于 UU/CT/NG 阴性组($P<0.01$),这说明二者间具有一定的协同感染作用,但相关系数 $r=0.157$,这同时也表明二者相关性一般。

4 结 论

妇科门诊患者性传播疾病病原体感染具有其自身的特点,当患者存在一种病原体感染时,应警惕其是否合并其他病原体感染。早发现、早干预,对保障女性及母婴健康具有重要的意义。

参考文献

[1] NAKASHIMA K, SHIGEHARA K, KAWAGUCHI S, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in the oropharynx and urine among sexually active men: a comparative study of infection by papillomavirus and other organisms, including neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma spp., and Ureaplasma spp [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 43.

[2] MANHART L E, KHOSROPOUR C M, LIU C, et al. Bacterial vaginosis associated bacteria in men: association of Leptotrichia/Sneathia spp. with nongonococcal urethritis [J]. Sex Transm Dis, 2013, 40(12): 944-949.

[3] 吕晓丽, 阎琳, 邹菊贤, 等. 生殖道感染与不孕不育的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(7): 835-836.

[4] 黄少芝, 宛传丹. 常见性病病原体感染的流行趋势与相关性分析 [J]. 国际检验医学杂志 [J]. 2016, 37(10): 1358-1359.

[5] 冯真真, 陆建福, 霍剑锋. 妇科门诊患者性传播疾病病原体感染临床检测分析 [J]. 实用医药杂志, 2015, 32(10): 918-919.

[6] 潘春燕, 谢春英, 袁利. 泌尿生殖道炎症患者性传播疾病病原体感染特点分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(4): 421-422.

[7] 张静, 王海滨, 时宇. 门诊患者沙眼衣原体、解脲支原体、淋球菌与人乳头瘤病毒感染情况分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(8): 725-728.

[8] 李东, 鲁炳怀, 张树琛. 1 881 例北京地区患者生殖道沙眼衣原体与淋球菌感染与解脲支原体携带分析 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(3): 453-456.

[9] NAUMENKO V, TYULENEV Y, KURILO L. Detection and quantification of human herpes viruses types 4~6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases [J]. Andrology, 2014, 2(5): 687-694.

[10] 张丽敏, 方芳, 陈柯霖, 等. 妊娠及体检妇女宫颈感染人乳头瘤病毒基因分型检测特征分析 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(2): 265-268.

(收稿日期: 2019-01-12 修回日期: 2019-03-22)

(上接第 2080 页)

[21] 邱杨, 张怀文, 骆萍, 等. 长非编码 RNA(lncRNA)与乳腺癌多药耐药患者放疗灵敏度的相关性 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(9): 1416-1419.

[22] 陈军丽. 3,6-二羟黄酮抑制乳腺癌细胞上皮-间质转化的效应及分子机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2017.

[23] ZHAO T, WU L, LI X, et al. Large intergenic non-coding RNA-ROR as a potential biomarker for the diagnosis and dynamic monitoring of breast cancer [J]. Cancer Biomark, 2017, 20(2): 165-173.

[24] CAO J, LUO C, PENG R, et al. MiRNA-binding site

functional polymorphisms in DNA repair genes RAD51, RAD52, and XRCC2 and breast cancer risk in Chinese population [J]. Tumor Biol, 2016, 37(12): 16039-16051.

[25] CAO J, LUO C, YAN R, et al. rs15869 at miRNA binding site in BRCA2 is associated with breast cancer susceptibility [J]. Med Oncol, 2016, 33(12): 135.

[26] 曹晶晶. HRR 通路 miRNA 靶基因和 LincRNA-ROR SNPs 与乳腺癌易感性关联研究及功能分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2017.

(收稿日期: 2019-01-06 修回日期: 2019-03-16)