

UU 亚型与 HPV 感染的关系分析*

刘竞争¹, 梁思晔^{2#}, 陈柯霖¹, 周金¹, 姜文灿¹, 张国军^{1△}

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; 3. 国家药监局体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070;
4. 首都医科大学临床检验诊断学系, 北京 100070

摘要:目的 通过对首都医科大学附属北京天坛医院 269 份检测标本[含 166 份脲原体(UU)阳性和 103 份 UU 阴性]进行 UU 亚型实验,明确 UU 各亚型的感染分布情况,并分析其与人乳头瘤病毒(HPV)感染的协同相关性。**方法** 选取 2020 年 12 月到 2021 年 2 月在首都医科大学附属北京天坛医院妇产科就诊的患者 269 例,使用 PCR 结合导流杂交的方法进行 UU[含解脲脲原体(Uu),微小脲原体(Up)1、3、6、14,共 5 种亚型]、生殖支原体(Mg)、人型支原体(Mh)等支原体的检测。**结果** 共检出 166 份 UU 阳性。其中,Uu 占 15.7%,Up1 占 10.8%,Up3 占 44.6%,Up6 占 38.0%,Up14 占 3.4%,Mh 占 7.2%;有 32 份同时感染两种及两种以上支原体,占总阳性人数的 19.3%。Up 阳性组与阴性组之间 HPV16 阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)。HPV16 在 Up1 阳性组和阴性组,以及 Up14 阳性组和阴性组之间的阳性率差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** UU 各亚型的阳性率差别很大,而且不同 UU 亚型感染的患者中,HPV 阳性率有一定差异,临床进行 UU 亚型检测是有必要的。

关键词:生殖道感染; 脲原体亚型检测; 人乳头瘤病毒协同感染

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.19.005 **中图法分类号:**R446.5

文章编号:1673-4130(2021)19-2321-04 **文献标志码:**A

Correlation analysis between UU typing and HPV infection*

LIU Jingzheng¹, LIANG Siye^{2#}, CHEN Kelin¹, ZHOU Jin¹,
JIANG Wencan¹, ZHANG Guojun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University /
Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research /
NMPA Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics, Beijing 100070, China;
2. Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To clarify the infection distribution of each subtype of Ureaplasma urealyticum (UU) and analyze its synergistic correlation with human papillomavirus (HPV) infection through the UU typing experiment on 269 test specimens in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, including 166 cases with UU positive and 103 cases with UU negative. **Methods** A total of 269 patients in the Department of Obstetrics and Gynecology of Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from December 2020 to February 2021 were selected. The method of PCR combined with guided hybridization was used to detect pathogen such as UU, including Ureaplasma urealyticum (Uu), Ureaplasma parvum (Up) 1, 3, 6 and 14, Mycoplasma genitalium (Mg) and Mycoplasma hominis (Mh). **Results** A total of 166 cases with UU positive were found. Among them, Uu accounted for 15.7%, Up1 accounted for 10.8%, Up3 accounted for 44.6%, Up6 accounted for 38.0%, Up14 accounted for 3.4% and Mh accounted for 7.2%, and 32 cases were infected with two or more pathogens at the same time, accounting for 19.3% of the total infection. There was significant difference in positive rate of HPV16 between Up positive group and Up negative group ($P<0.05$). There was significant difference in the positive rate of HPV16 between Up1 positive group and negative group, and

* 基金项目:北京市优秀人才青年骨干项目(2017000021469G270)。

作者简介:刘竞争,女,副主任技师,主要从事临床生化检验研究。 # 共同第一作者:梁思晔,男,本科生在读,主要从事临床分子学研究。 △ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。

本文引用格式:刘竞争,梁思晔,陈柯霖,等. UU 亚型与 HPV 感染的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(19): 2321-2323.

between Up14 positive group and negative group ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive rates of UU subtypes vary greatly, and there are certain differences in HPV positive rates among patients infected with different UU subtypes. It is necessary to carry out UU typing in clinic.

Key words: reproductive tract infection; Ureaplasma urealyticum typing detection; human papilloma-virus co-infection

我国每年妇科门诊患者多达 7 亿例,其中,约 50% 为生殖道感染患者^[1-2],而脲原体(UU)是引起人类泌尿生殖道感染的常见病原体之一,包括两个生物群,共 14 个血清型^[3]。生物 1 群即微小脲原体(U_p),包括基因组较小的 4 个血清型(1、3、6 和 14),约占 UU 感染的 90%;生物 2 群即解脲脲原体(U_u),包括其余基因组较大的 10 个血清型,约占 UU 感染的 10%^[4]。UU 的临床感染率很高,但不少患者为无症状携带者,如果对 UU 感染导致的一些妇科疾病不及时干预治疗,严重时可能造成不孕不育、胎膜早破等不良妊娠结局^[5]。有研究发现,UU 亚型的感染与这些疾病存在协同感染关系,同时 UU 感染会改变阴道微生态平衡,造成人乳头瘤病毒(HPV)的持续恶性传播和反复感染,这种协同作用可能加速细胞癌变,从而导致宫颈癌的发生^[6],因此进行 UU 亚型检测并分析其与 HPV 感染的协同相关性非常必要。本研究对首都医科大学附属北京天坛医院 269 份检测标本(含 166 份 UU 阳性和 103 份 UU 阴性)进行 UU 亚型实验,明确 UU 各亚型的感染分布情况,并分析其与 HPV 感染的协同相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 12 月至 2021 年 2 月在北京首都医科大学附属北京天坛医院进行 UU 及 HPV 筛查的 269 份女性患者检测标本为研究对象,所有标本均经过 UU 检测确定后入组,分为 166 份 UU 阳性组和 103 份 UU 阴性组,通过核酸检测,确定具体支原体[(U_u、U_p1、U_p3、U_p6、U_p14、生殖支原体(Mg)、人型支原体(Mh)]感染型别。

1.2 方法 用无菌棉签拭去患者宫颈分泌物,取宫颈拭子于宫颈口顺时针方向采样并送检。生殖道感染病原体核酸测试剂盒(PCR+导流杂交法)由潮州凯普公司提供,核酸提取试剂由瑞士罗氏公司提供。具体操作方法严格按试剂盒操作说明进行。

1.3 统计学处理 本研究所有数据均采用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计处理。计数资料用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人群年龄的分布情况 本研究中 UU 阳性组年龄为 20~66 岁,其中 20~<30 岁共 38 例,占总人

数的 22.9%;30~<40 岁共 81 例,占总人数的 48.8%;40~<50 岁共 37 例,占总人数的 22.3%;≥50 岁共 10 例,占总人数的 6.0%。

2.2 组间支原体阳性率比较 UU 阳性组中各支原体亚型分布情况:166 份 UU 阳性中,U_u 阳性 26 份,占 15.7%;U_p1 阳性 18 份,占 10.8%;U_p3 阳性 74 份,占 44.6%;U_p6 阳性 63 份,占 38.0%;U_p14 阳性 15 份,占 3.4%;Mh 阳性 12 份,占 7.2%;同时感染两种及以上支原体的标本为 32 份,占 19.3%。同时感染 3 种及以上支原体 4 份,占 2.4%。

2.3 UU 阳性组和阴性组 HPV 阳性率比较 166 份 UU 阳性标本中,HPV 阳性共 57 份,占 34.3%,明显高于 UU 阴性标本的 HPV 阳性率(18.4%)。UU 阳性组中,高危型 HPV 阳性为 44 份,占 26.5%。HPV 在 U_p1、U_p3、U_p6、U_u 阳性标本中的阳性份数分别为 9 份(含 3 份协同感染)、27 份(含 7 份协同感染)、18 份、8 份(含 3 份协同感染),阳性率分别为 50.0%(9/18)、36.5%(27/74)、28.6%(18/63)、30.8%(8/26);U_p1 阳性标本 HPV 阳性率最高。U_p14 阳性标本中有 3 份 HPV 阳性,包括 1 份协同感染。

2.4 HPV 阳性组和阴性组 Mh、U_u、U_p 阳性率比较 269 份标本中 HPV 阳性组和阴性组 Mh 阳性率分别为 9.2%(7/76)、5.2%(10/193),差异无统计学意义($P > 0.05$);HPV 阳性组和阴性组的 U_u 阳性率分别为 10.5%(8/76)、9.3%(18/193),差异无统计学意义($P > 0.05$);HPV 阳性组和阴性组的 U_p 阳性率分别为 68.4%(52/76)、49.2%(95/193),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.5 不同 HPV 亚型在 U_p 阳性组和阴性组之间的阳性率比较 统计不同亚型 HPV 在 U_p 阳性组与阴性组之间的阳性率差异时发现,HPV16 在 U_p 阳性组的阳性率为 8.8%(13/147),在 U_p 阴性组为 1.6%(2/122),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.6 HPV16 在 U_p 亚型组间阳性率比较 HPV16 在 U_p1 阳性组和阴性组的阳性率分别为 22.2%(4/18)、4.4%(11/251),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);HPV16 在 U_p3 阳性组和阴性组的阳性率分别为 9.5%(7/74)、4.1%(8/195),两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);HPV16 在 U_p6 阳性组和阴

性组的阳性率分别为 3.2%(2/63)、6.3%(13/206),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);HPV16 在 Up14 阳性组和阴性组的阳性率分别为 33.3%(2/6)、4.9%(13/263),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 HPV 阳性组和阴性组 Mh、Uu、Up 阳性率比较[n(%)]				
组别	n	Mh 阳性	Uu 阳性	Up 阳性
HPV 阳性组	76	7(9.2)	8(10.5)	52(68.4)
HPV 阴性组	193	10(5.2)	18(9.3)	95(49.2)
χ^2		0.619	0.134	0.804
P		0.227	0.764	0.005

表 2 不同 HPV 亚型在 Up 阳性组和阴性组之间的阳性率比较[n(%)]		
HPV 亚型	Up 阳性(n=147)	Up 阴性(n=122)
HPV6	1(0.7)	2(1.6)
HPV16	13(8.8)	2(1.6) ^a
HPV31	3(2.0)	2(1.6)
HPV33	2(1.4)	3(2.5)
HPV39	8(5.4)	5(4.1)
HPV51	3(2.0)	1(0.8)
HPV52	12(8.2)	4(3.3)
HPV53	6(4.1)	1(0.8)
HPV56	3(2.0)	3(2.5)
HPV58	7(4.8)	7(5.7)
HPV66	2(1.4)	1(0.8)
HPV68	1(0.7)	1(0.8)
cp8304	3(2.0)	1(0.8)

注:与 Up 阳性组比较,^a $P<0.05$ 。

2.7 子宫颈炎患者支原体携带情况 166 份 UU 阳性标本中,诊断为宫颈炎的患者为 74 例,阴道炎(含急性阴道炎和念珠菌性阴道炎)患者 32 例,盆腔炎患者 13 例,子宫出血患者 8 例,其他疾病数量较少暂不做统计。宫颈炎患者中各 UU 亚型分布情况:Uu、Up1、Up3、Up6 和 Up14 的阳性例数分别为 8 例、7 例、32 例、32 例和 3 例,阳性率分别为 6.5%、5.7%、26.0%、26.0%和 2.4%。

3 讨 论

UU 感染常见于 20~40 岁人群,可能该年龄段人群处于生育期,性生活活跃^[7]。高危型 HPV 感染是宫颈癌的危险因素,而下生殖道微生物的感染可能提高 HPV 感染的风险。有研究称,UU 在成年女性下生殖道标本的阳性率为 40%~80%^[8],这与首都医科大学附属北京天坛医院 UU 筛查中 UU 的高阳性率是一致的。UU 分为生物 1 群和生物 2 群,通过分析 UU 亚型与高危型 HPV 感染的关系可以为临床提供

更为准确的诊断依据,有助于对宫颈疾病进行更好地预防。

选取的 269 份标本中,HPV 在 UU 阳性组的阳性率为 34.3%(57/166),而在 UU 阴性组的阳性率为 18.4%(19/103),两组间阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),说明 UU 感染与 HPV 感染存在一定关系。2009 年在罗马进行的 857 例妇科门诊病例 HPV 与生殖道微生物感染的相关性分析中得出,在高定植率的情况下,HPV 感染与 UU 感染有很强的相关性^[9],这与本研究结果基本一致。而且有研究认为,UU 的感染水平似乎是 HPV 感染的一个辅助因子,并在引发病毒细胞异常和病毒持续性中起作用^[10]。

本研究中,166 例 UU 阳性患者中有 74 例诊断为子宫颈炎,推测这一结果是由于 UU 感染引起宫颈巨噬细胞释放促炎细胞因子,从而导致宫颈炎,并可能增加高危型 HPV 的感染风险^[11-13]。有研究表明,阴道微生物作用主要发生在无宫颈上皮内瘤变的高危型 HPV 患者感染早期^[14]。因此,UU 的检测对于 HPV 感染乃至宫颈疾病的诊断均有提示作用。然而,临床中 UU 阳性率过高,无法对诊断起到真正意义的帮助,因此需要对 UU 各亚型进行检测,并寻找高危的 UU 亚型。

本研究中,HPV 阳性组和阴性组的 Up 阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$),而 Uu 阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在 HPV 亚型的统计学分析中发现,HPV16 在 Up 阳性组和阴性组间的阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。提示不同 UU 亚型感染患者中,HPV 阳性率有一定差异。众所周知,HPV16 是常见高危型 HPV,是宫颈癌的强致病因子。在 Up 亚型与高危型 HPV16 的分析中,HPV16 在 Up14 阳性组和阴性组的阳性率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。有研究中得出,Up14 与高危型 HPV 协同感染时,鳞状上皮细胞高度病变和宫颈癌风险显著增加^[15],与本结果所得出结论相似。

综上所述,UU 生物 1 群 Up1、Up14 感染增加了高危型 HPV16 感染的风险,因此对 HPV 筛查的健康人群和患者同时进行生殖道感染病原体检查,尤其是进行 UU 亚型检测是有必要的。

参考文献

[1] 张立丽,赵艳明,佟瑄,等.北京地区性传播疾病常见病原体感染现状分析[J].海南医学,2020,31(19):2483-2486.
[2] 黎国铨,芦亚君.2 000 例就诊生殖道病原体感染特征分析[J].海峡预防医学杂志,2021,27(1):17-19.
[3] 陆春,朱国兴,卢荣标.解脲脲原体对(下转第 2328 页)

D, et al. The performance of the four anaerobic blood culture bottles BacT/ALERT-FN, -FN Plus, BACTEC-Plus and -Lytic in detection of anaerobic bacteria and identification by direct MALDI-TOF MS[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0142398.

[3] MENGLAN Z, QIWEN Y, TIMOTHY K, et al. An improved in-house MALDI-TOF MS protocol for direct cost-effective identification of pathogens from blood cultures[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8(2):1824-1832.

[4] LIN J F, GE M C, LIU T P, et al. A simple method for rapid microbial identification from positive monomicrobial blood culture bottles through matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018, 51(5):659-665.

[5] 周春妹, 沈佳瑾, 黄声雷, 等. 评估 SDS 在 MALDI-TOF MS 直接鉴定阳性血培养标本中的应用价值[J]. *检验医学*, 2018, 33(3):228-232.

[6] 王岩, 曹敬荣, 常玥, 等. 分离胶法与十二烷基硫酸钠法在血培养阳性瓶基质辅助激光解析电离飞行时间质谱病原菌直接鉴定中的应用[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018, 12(4):324-329.

[7] SHANNON S, KRONEMANN D, PATEL R, et al. Routine use of MALDI-TOF MS for anaerobic bacterial identification in clinical microbiology[J]. *Anaerobe*, 2018, 54(11):191-196.

[8] 王瑞霞, 李颖, 邵占涛, 等. Percoll 分离法应用于肉制品中沙门菌核酸快速检测[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(8):1178-1180.

[9] NAGY E. How to isolate, identify and determine antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria in routine laboratories? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(11):1139-1148.

[10] HSU Y M, BURNHAM C A. MALDI-TOF MS identification of anaerobic bacteria; assessment of pre-analytical variables and specimen preparation techniques[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 79(2):144-148.

[11] YUAN Y, WANG J, ZHANG J, et al. Evaluation of an optimized method to directly identify bacteria from positive blood cultures using MALDI-TOF mass spectrometry[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(4):e23119.

[12] 王军杰, 马冰, 李轶, 等. 质谱技术直接鉴定报阳血培养细菌可行性分析[J]. *检验医学*, 2020, 35(7):716-720.

[13] CARINE M, ARNAUD F, RALITSA A, et al. Rapid species diagnosis for invasive candidiasis using mass spectrometry [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1):e8862.

[14] 曹敬荣, 王岩, 陈典典, 等. MALDI-TOF MS 直接鉴定阳性厌氧血培养瓶中细菌的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(21):2584-2588.

[15] ANGEL A, MARIA Ü B, WOLFGANG L. Variances in cellular sedimentation behavior as an effective enrichment method of hydrocarbon-overproducing *Micrococcus luteus* strains[J]. *Biotechnol Biofuels*, 2018, 11(3):288-294.

(收稿日期:2020-12-22 修回日期:2021-05-10)

(上接第 2323 页)

女性生殖道致病性的研究进展[J]. *新医学*, 2008, 39(2):132-133.

[4] 朱国兴, 陆春. 解脲脲原体分群与分型研究新进展[J]. *国外医学性病学分册*, 2003, 29(1):42-44.

[5] 孔虹燕. 生殖道高危型 HPV 感染状况及与解脲脲原体感染的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(20):3786-3788.

[6] 王美藏, 高建宏, 杨雅琴, 等. HPV 感染患者阴道菌群与宫颈局部免疫功能的相关性研究[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(1):104-107.

[7] ZHENG W, ZHANG W, CUI D. Examination of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in 4082 Chinese patients[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 54(2):99-100.

[8] GLANVILL E, ALLAN R. *Ureaplasma* and lung transplantation; a pinch of prophylaxis may mollify a not-so-cute infection[J]. *Transplantation*, 2021, 105(3):480-481.

[9] ROSITA V, ALESSANDRA P, EMANUELA M, et al. Human papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients [J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9(16):2334-2341.

[10] LUKIC A, CANZIO C, PATELLA A, et al. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervicocytology; the role of *Ureaplasma urealyticum* [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(6):4843-4849.

[11] ANDREW B, ONDERDONK A B, DELANEY M L, et al. The human microbiome during bacterial vaginosis [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29(2):223-238.

[12] PELTIER M R, BERLIN Y, TEE S C, et al. Does progesterone inhibit bacteria-stimulated interleukin-8 production by lower genital tract epithelial cells [J]. *J Perinat Med*, 2009, 3(7):328-333.

[13] YE H, SONG T, ZENG X, et al. Association between genital mycoplasmas infection and human papillomavirus infection, abnormal cervical cytopathology, and cervical cancer; a systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 29(7):1377-1387.

[14] WEI Z, CHEN H, WANG C, et al. Depiction of vaginal microbiota in women with high-risk human papillomavirus infection [J]. *Front Public Health*, 2021, 8(5):872-898.

[15] 汪蕾, 蔡惠, 杨霞, 等. 性传播病原体隐性感染与高危型 HPV 及宫颈病变的相关性[J]. *西安交通大学学报*, 2020, 41(4):577-582.

(收稿日期:2021-01-12 修回日期:2021-07-12)