

DOI:10.13350/j.cjpb.220917

• 临床研究 •

# 妊娠合并 HR-HPV 感染者阴道分泌物病原菌分布及对 HPV 阴转的影响

黄永群<sup>1\*</sup>, 程虹<sup>2</sup>, 陈壮荣<sup>3</sup>, 王亚男<sup>1</sup>

(1. 海南省第五人民医院妇产科, 海南海口 571100; 2. 中南大学湘雅医学院附属海口医院妇产科; 3. 海南西部中心医院感染科)

**【摘要】** **目的** 分析妊娠合并高危型人乳头状病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)感染者阴道分泌物病原菌的种类和分布及其对 HPV 阴转的影响。 **方法** 以本院 2018 年 8 月-2020 年 8 月收治的 106 例 HR-HPV 阳性妊娠患者为研究对象, 选取同期产检的 88 例健康孕妇为对照组。采集受试者阴道分泌物进行病原菌的分离鉴定, 分析 HR-HPV 阳性者阴道分泌物的病原菌种类及分布。1 年后随访, 检查受试者 HPV 阴转情况, 分析病原菌感染对 HPV 阴转的影响。 **结果** 研究组 106 例患者中, 91 例患者的阴道分泌物分离出病原菌, 共 128 株。其中革兰阴性菌 82 株, 革兰阳性菌 28 株, 真菌 18 株。主要感染病原菌为大肠埃希菌 55 株(占 42.97%)。研究组患者不良妊娠结局和围产儿不良结局发生率分别为 22.64% 和 8.49%, 对照组分别为 4.55% 和 0, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。1 年后随访, 阴道病原菌感染患者 HR-HPV 转阴率为 39.56%, 未发生阴道病原菌感染患者 HR-HPV 转阴率为 73.33%, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。 **结论** 妊娠合并 HR-HPV 感染患者的阴道分泌物病原菌主要为大肠埃希菌, 阴道病原菌感染会影响 HR-HPV 转阴率。

**【关键词】** 妊娠; 高危型人乳头状病毒; 病原菌分布; 感染

**【中图分类号】** R373

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)09-1068-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Sep.; 17(9): 1068-1071.]

## The distribution of pathogens in pregnant patients with HR-HPV infection and its effect on HPV negative conversion

HUANG Yong-qun<sup>1</sup>, CHENG Hong<sup>2</sup>, CHEN Zhuang-rong<sup>3</sup>, WANG Yan-an<sup>1</sup> (1. *Obstetrics and Gynecology Department, The Fifth People's Hospital of Hainan Province, Haikou, Hainan 571100, China*; 2. *Obstetrics and Gynecology Department, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine*; 3. *Infectious Disease Department, Hainan West Central Hospital*) \*

**【Abstract】** **Objective** To analyze the distribution of pathogens in pregnant patients with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection and its effect on HPV negative conversion. **Methods** 106 pregnant women with HR-HPV infection treated in our hospital from August 2018 to August 2020 were selected as the research object, and 88 healthy pregnant women who underwent prenatal examination in our hospital at the same time were selected as the control group. The vaginal secretions of patients were collected for pathogen isolation and identification, and the pathogen distribution of vaginal secretions of patients with HR-HPV infection was analyzed. After one year of follow-up, the HPV negative conversion of all patients was detected, and the effect of pathogen infection on HPV negative conversion was analyzed. **Results** Among the 106 patients in the research group, 91 patients were isolated from the vaginal secretions of pathogenic bacteria, a total of 128 strains. Among them, 82 were Gram-negative bacteria, 28 were Gram-positive bacteria, and 18 were fungi. The main infectious pathogens were 55 strains of *Escherichia coli* (42.97%). The incidences of adverse pregnancy outcomes and perinatal adverse outcomes in the study group were 22.64% and 8.49%, respectively, and those in the control group were 4.55% and 0, respectively, with statistically significant differences (both  $P < 0.05$ ). One-year follow-up showed that the negative rate of HR-HPV in patients with vaginal pathogen infection was 39.56%, and the negative rate of HR-HPV in patients without vaginal pathogen infection was 73.33%, the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** *Escherichia coli* is the main pathogen in vaginal secretions of pregnant patients with HR-HPV infection. Pathogen infection will affect the negative rate of HR-HPV

**【Key words】** pregnancy; high-risk human papillomavirus; pathogen distribution; infection; drug resistance

\* **【通讯作者(简介)】** 黄永群(1982-), 女, 广东人, 本科, 副主任医师, 主要从事妇产科等方面的研究。E-mail: moonwdxe@163.com

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染与女性宫颈病变以及宫颈癌的发生发展存在密切相关性<sup>[1]</sup>。高危型人乳头状病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)是导致宫颈上皮发生癌变的重要感染病原,且 HR-HPV 的长期感染已成为宫颈癌发生的重要因素<sup>[2]</sup>。女性生殖道中常年寄居多种正常微生物群落,但病原菌的感染会破坏阴道微生态平衡系统,且导致多种疾病的发生<sup>[3]</sup>。研究证实 HR-HPV 感染会导致女性宫颈病变发生风险升高,若妊娠期女性合并 HR-HPV 感染还将会对胚胎发育产生不良影响,甚至导致不良妊娠结局<sup>[4]</sup>。但目前关于妊娠合并 HR-HPV 感染患者的病原菌与 HPV 感染之间的相互作用关系及其机制尚未完全清楚。本研究通过分析妊娠合并 HR-HPV 感染患者阴道分泌物病原菌分布情况,并对病情转归以及妊娠结局进行研究,旨在探讨妊娠期 HR-HPV 感染与阴道病原菌感染以及妊娠结局之间的关系,为疾病的预防和治疗提供参考依据。

## 对象与方法

### 1 受试对象

以本院 2018 年 8 月-2020 年 8 月收治的 106 例妊娠合并 HR-HPV 感染患者为研究对象,选取同期产检的 88 例健康孕妇为对照组。所有受试者均签署知情同意书,且本研究得到医院伦理委员会批准。

纳入标准:(1)为单胎妊娠孕妇,且妊娠时间 $\geq 13$ 周;(2)未合并梅毒、艾滋病等其他类型病毒感染;(3)研究组患者阴道分泌物 HR-HPV 检测阳性。

排除标准:(1)有既往阴道、子宫手术及特殊用药史者;(2)受辅助生殖技术的非自然妊娠者;(3)有习惯性流产史;(4)多胎妊娠或伴有多囊卵巢综合征、胎膜早破等妇科疾病或发生未知原因的阴道流血者;(5)存在其他产科或内外科并发症者。

### 2 方法

**2.1 临床资料收集** 收集受试者相关临床资料,包括孕妇的年龄、BMI、孕周、产史等。

**2.2 HR-HPV 检测** 常规采集研究组患者阴道分泌物和上皮细胞标本,采用 PCR 法检测 HR-HPV,按试剂盒(购于亚能生物技术有限公司)说明操作。高危型 HPV 分型包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、73、83。

**2.3 阴道分泌物病原菌鉴定** 用无菌棉拭子采集研究组患者阴道分泌物,涂片后进行常规镜检及培养,观察菌落生长情况,应用 VITEK-32 型全自动微生物鉴定仪(法国生物梅里埃公司生产)鉴定病原菌种类,严格按照《全国临床检验操作规程》<sup>[5]</sup>操作。具体方法如

下:挑取单个纯菌落,转移至 0.45% 氯化钠溶液中并混匀,调整菌悬液浓度为 0.50~0.63 麦氏单位;将配套鉴定卡插入菌悬液中,随后转移至仪器中进行充池、切割、扫描。对菌悬液的生化反应结果与鉴定仪数据库(最后更新日期为 2020 年 01 月)进行比对分析。质控菌株为大肠埃希菌 ATCC25922、金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和肺炎克雷伯菌 ATCC13883,均购于北京中科质检生物技术有限公司。

**2.4 两组孕妇不良妊娠及围产儿不良结局比较** 分别统计两组孕妇不良妊娠及围产儿不良结局情况,并进行比较分析。

**2.5 随访** 对研究组患者随访 1 年,记录患者 HR-HPV 转阴情况及不良妊娠结局和围产儿不良结局。

**2.6 统计学分析** 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用例数或百分率表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

### 1 两组孕妇基线资料比较

两组孕妇的年龄、BMI、孕周、产史等见表 1,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表 1 两组患者基线资料比较  
Table 1 Comparison of general information

组别 Group	例数 Case	年龄 Age ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	孕周 Gestational week ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	初产妇/经产妇 Primiparous women /menstrual women
研究组	106	30.17 $\pm$ 3.41	25.21 $\pm$ 2.65	18.71 $\pm$ 1.02	65/41
对照组	88	30.84 $\pm$ 3.28	25.45 $\pm$ 2.74	18.88 $\pm$ 1.17	49/39
<i>t</i> 值或 $\chi^2$ 值	-	1.386	0.618	1.081	0.631
<i>P</i> 值	-	0.167	0.537	0.281	0.427

### 2 病原菌种类及构成

106 例患者中有 91 例阴道分泌物检出病原菌共 128 株,其中革兰阴性菌 82 株,革兰阳性菌 28 株,真菌 18 株。主要感染病原菌为大肠埃希菌 55 株,占 42.97%(表 2)。

### 3 HR-HPV 感染与不良妊娠及围产儿不良结局的关系

表 3 显示,研究组患者不良妊娠结局和围产儿不良结局发生率分别为 22.64%(24/106)和 8.49%(9/106),对照组为 4.55(4/88)和 0(0/88),差异有统计学意义( $\chi^2$  值分别为 12.749 和 7.835,均  $P < 0.01$ ) (表 3)。

### 4 HR-HPV 转阴与阴道病原菌感染的关系

对研究组 106 例 HR-HPV 感染者治疗后随访 1 年,合并阴道病原菌感染患者的 HR-HPV 转阴率为 39.56%(36/91),未合并阴道病原菌感染患者的 HR-

HPV 转阴率为 73.33% (11/15), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.951, P < 0.01$ )。

表 2 妊娠合并 HR-HPV 感染患者阴道分泌物病原菌种类及构成  
Table 2 Types and composition ratio of pathogenic bacteria in the secretion of pregnancy with HR-HPV infection

病原菌 Pathogenic bacteria	株数 No. of strain	构成比 (%) Composition ratio
革兰阴性菌		
大肠埃希菌	55	42.97
肺炎克雷伯菌	13	10.16
奇异变形菌	7	5.47
普通变形菌	2	1.56
阴沟肠杆菌	3	2.34
摩氏摩根菌	2	1.56
革兰阳性菌		
金黄色葡萄球菌	12	9.38
表皮葡萄球菌	5	3.91
粪肠球菌	4	3.13
无乳链球菌	3	2.34
p 溶血性非 A 群链球菌	2	1.56
溶血葡萄球菌	1	0.78
化脓链球菌	1	0.78
真菌		
克柔假丝酵母菌	14	10.94
光滑假丝酵母菌	4	3.13
合计 Total	128	100.00

表 3 HR-HPV 感染与不良结局的关系  
Table 3 The relationship between HR-HPV infection and adverse outcomes

不良结局 Bad ending	研究组 Study group (n=106)	对照组 Control group (n=88)
妊娠		
早产	8(7.55)	1(1.14)
胎膜早破	7(6.60)	2(2.27)
难产	9(8.49)	1(1.14)
合计	24(22.64)	4(4.55)
围产儿		
新生儿高胆红素血症	4(3.77)	0(0.00)
新生儿 HPV 感染	4(3.77)	0(0.00)
死胎	1(0.94)	0(0.00)
合计	9(8.49)	0(0.00)

## 讨 论

子宫颈 HPV 感染为临床常见妇科疾病, 一般情况下自身免疫系统可清除病毒, 但部分 HR-HPV 由于难以被彻底清除导致子宫颈处于持续感染状态, 而长期 HR-HPV 感染是导致宫颈癌的重要诱因, 对妇女的健康产生严重威胁<sup>[6-7]</sup>。女性阴道内部生态系统相对独立且具有动态调节作用, 微生态菌群可以通过相互协调和相互制约使得生态系统处于相对稳定状态, 具有一定的抗感染和抗病原菌侵袭的能力。但当阴道的微生态系统平衡被打破, 患者感染病原菌和 HPV 的风险将显著升高<sup>[8]</sup>。虽然目前研究女性 HR-HPV 感染的报道较多, 但妊娠期妇女 HR-HPV 感染

与病原菌感染之间的相互作用以及对于不良结局的影响尚不明确。

已有研究表明, HPV 感染常与阴道病原菌感染同时存在。一方面, HR-HPV 持续感染使得患者常伴有免疫调节功能紊乱或下降, 进而改变阴道微生态环境, 导致阴道原有的菌群动态平衡被破坏并产生病原菌感染; 另一方面, 阴道病原菌感染能够一定程度上增加 HPV 的易感性, 且不利于机体对 HPV 的清除<sup>[9-10]</sup>。本研究结果显示, 106 例妊娠合并 HR-HPV 感染患者中 91 例发生病原菌感染, 共分离出病原菌 128 株, 包括革兰阴性菌(82 株)、革兰阳性菌(28 株)及真菌(18 株)3 大类, 主要感染病原菌为大肠埃希菌。表明妊娠合并 HR-HPV 感染患者的阴道分泌物致病菌检出率较高, 且主要致病菌为革兰阴性菌。分析认为, 妊娠合并 HPV 感染患者孕期机体免疫力下降, 更容易发生阴道病原菌感染, 且 HR-HPV 感染后使机体免疫功能下降, 造成阴道正常菌群自然防护体系破坏以及阴道微生态环境失衡, 阴道致病菌群处于优势地位, 导致病原菌合并感染的发生<sup>[11]</sup>。患者治疗后随访 1 年, 发现合并病原菌感染患者的 HR-HPV 转阴率低于未合并感染患者, 表明 HR-HPV 感染与阴道病原菌感染之间存在密切相关性, 两者之间可能存在相互作用, HR-HPV 感染会破坏阴道微生态平衡, 阴道病原菌感染则容易导致 HR-HPV 感染的持续发生, 不利于病毒转阴<sup>[12]</sup>。提示在制定临床治疗方案时, 既要对患者进行 HR-HPV 转阴治疗, 也要积极防治其他阴道病原菌的感染。

妊娠期感染 HPV 不利于母体健康, 而且还可侵犯胎膜并损害胎膜细胞, 甚至可能增加炎症反应和致病菌感染风险, 导致不良妊娠结局。本研究结果显示, 妊娠合并 HR-HPV 感染患者不良结局发生率显著高于健康对照组, 提示妊娠合并 HR-HPV 感染将增加不良妊娠结局发生风险。但由于本研究样本量较小, 上述结果和结论可能存在一定偏颇, 需要在多中心大样本临床试验中进一步研究和论证。

综上所述, 妊娠合并 HR-HPV 感染患者存在较高的阴道病原菌感染风险, 且感染的病原菌主要为大肠埃希菌。合并阴道病原菌感染患者对自身 HR-HPV 转阴存在一定影响, 但具体作用机制尚需要进一步研究。虽然孕前进行 HPV 感染筛查更具临床意义, 但由于临床实际工作中追踪孕前筛查具有一定操作难度, 因此本次研究对象仅局限为妊娠期妇女。

### 【参考文献】

[1] Dong Z, Hu R, Du Y, et al. Immunodiagnosis and immunotherapeutics based on human papillomavirus for HPV-induced cancers [J]. Front Immunol, 2021, 11(1):586796-586802.

- [2] Lynge E, Thamsborg L, Larsen LG, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus after HPV-vaccination in Denmark[J]. Int J Cancer, 2020, 147(12):3446-3452.
- [3] 宋建东, 宋静慧, 乔峤, 等. 阴道微生态及阴道免疫状态与宫颈病变相关性研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2019, 20(6):510-513.
- [4] 郝宇鸣, 张宁梅, 段莲娟, 等. 妊娠期子宫颈上皮内瘤变高危型人乳头瘤病毒感染与血清 Chemerin 表达的相关性研究[J]. 病毒学报, 2019, 35(5):748-753.
- [5] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:214-220.
- [6] 邓六六, 吴莉英, 潘中亚, 等. 22234 例子宫颈高危型 HPV 感染及亚型分布研究[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(02):128-131.
- [7] Wang Z, Gu Y, Wang H, et al. Distribution of cervical lesions in high-risk HPV (hr-HPV) positive women with ASC-US: A retrospective single-center study in China[J]. Virol J, 2020, 17(1):185-192.
- [8] 蒋湘, 应豪. 孕妇微生物菌群与自发性早产相关性的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(10):706-709.
- [9] 汪爱华, 王丹, 何青峰. 宫颈癌患者生殖道细菌和人乳头瘤病毒感染情况及其耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 166(10):108-111.
- [10] 陈锐, 冯岩岩, 吕涛, 等. HR HPV 感染与阴道微生态的相关性研究[J]. 现代妇产科进展, 2020, 12(5):360-362.
- [11] 王岩, 董璇, 赵雪莲, 等. 新疆维吾尔自治区哈萨克族女性 HPV 感染型别分布及危险因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(12):2112-2118.
- [12] Zhao J, Quon H, Koch W, et al. High-risk human papillomavirus positive primary squamous cell carcinoma of the lacrimal gland; a case report[J]. Orbit, 2021, 40(1):65-68.

【收稿日期】 2022-04-12 【修回日期】 2022-07-01

(上接 1067 页)

本研究通过对其进行稳定性、有效性、皮肤刺激性评价,为该消毒剂的实际消毒应用提供科学的参考依据。产品有效氯浓度低,如生理盐水般安全;并且酸碱度适中(pH 为 5~6)而稳定,通过动物实验证实对创面组织无刺激性;自身降解产物为人体内大量存在的自然物质,无毒;产品氧化性虽强,但穿透力不够,只对物体表面细菌具有杀灭作用,不会伤及皮肤;有效期为 1 年,功效更持久。

#### 【参考文献】

- [1] Nakano M, Takao A, Maeda N, et al. Efficacy of slightly acidic electrolyzed water against contamination of water line of dental units[J]. Nihon Eiseigaku Zasshi, 2020(75):1882-6482.
- [2] Feng HJ, Lan WQ, Sun XH, et al. Effects of slightly acidic electrolyzed water pretreatment combined with biopreservatives on the shelf life of refrigerated obscure pufferfish (Takifugu obscurus)[J]. J Food Sci, 2021, 86(2):484-494.
- [3] 王晨杰, 薛源, 张鑫, 等. 稳定性微酸次氯酸消毒液发生器的消毒效果研究[J]. 应用化工, 2020, 49(12):2957-2960.
- [4] 万建信, 尹国枫, 王赫然, 等. 电解盐水制次氯酸钠对饮用水消毒效果影响的研究[J]. 现代工业经济和信, 2017, 7(12):50-51, 59.
- [5] Wang JY, Sui MH, Yuan BJ, et al. Inactivation of two Mycobacteria by free chlorine: Effectiveness, influencing factors, and mechanisms[J]. Sci Total Environ, 2019(648):271-284.
- [6] 和劲松, 祁凡雨, 叶章颖, 等. 微酸性电解水储藏和杀菌过程中有效氯衰减的动力学模型[J]. 农业工程学报, 2013, 29(15):263-269.
- [7] 李杰, 张文福. 次氯酸钠消毒液稳定性研究进展[J]. 中国消毒学杂志, 2015, 32(12):1233-1237.
- [8] 苏秀霞, 蒋吉磊, 李仲谨, 等. 硅酸钠及碳酸钠对次氯酸钠溶液稳定性的影响[J]. 无机盐工业, 2011, 43(11):22-24.
- [9] Casale JF, Toske SG, Hays PA, et al. Chlorinated opium alkaloid derivatives produced by the use of aqueous sodium hypochlorite during the clandestine manufacture of heroin[J]. J Forensic Sci, 2009, 54(2):359-364.
- [10] 卫生部卫生法制与监督司. 消毒技术规范[S]. 北京:中华人民共和国卫生部, 2002.
- [11] 石颖, 刘艳妮. 复合溶葡萄球菌酶杀菌纱布用于感染性伤口的疗效观察[J]. 当代护士(专科版), 2013(2):48-49.
- [12] Naka A, Yakubo M, Nakamura KJ, et al. Effectiveness of slightly acidic electrolyzed water on bacteria reduction; in vitro and spray evaluation[J]. Peer J, 2020(8):e8593.
- [13] Kurahashi M, Ito T, Naka A. Spatial disinfection potential of slightly acidic electrolyzed water[J]. PLoS One, 2021, 16(7):e0253595.
- [14] Takeda YH, Jamsransuren D, Makita Y, et al. Inactivation activities of ozonated water, slightly acidic electrolyzed water and ethanol against SARS-CoV-2[J]. Molecules, 2021, 26(18):5465.
- [15] Okanda T, Takahashi R, Ehara T, et al. Slightly acidic electrolyzed water disrupts biofilms and effectively disinfects *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Infect Chemother, 2019, 25(6):452-457.
- [16] 詹世平, 刘思啸, 王景昌, 等. 聚乙烯吡咯烷酮用于药物递送载体材料的研究进展[J]. 功能材料, 2021, 1(52):1033-1038.

【收稿日期】 2022-05-15 【修回日期】 2022-08-09