

人乳头瘤病毒经产道母婴垂直传播的分析

邓 瑛, 陈志梅, 陈 彬, 杨晓红, 王 洁, 刘植华
(南方医科大学附属深圳市妇幼保健院, 广东 深圳 518028)

摘要: [目的] 分析人乳头瘤病毒经产道母婴垂直传播的特点。[方法] 应用 PCR 体外扩增和 DNA 反向斑点杂交相结合的 DNA 芯片技术, 对经产道分娩产妇及其新生儿 117 对 (自然分娩组) 和剖宫产产妇及其新生儿 74 对 (剖宫产组) 母体生殖道、新生儿口腔分泌物进行 HPV 定性及分型检测。[结果] 母体生殖道 HPV 检出率为 14.66% (28/191); 自然分娩组和剖宫产组的新生儿口腔 HPV 检出率分别为 3.42% 和 0.00%, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。母体生殖道 HPV 阳性者新生儿口腔 HPV 检出率为 22.22% (4/18), 显著性高于母体生殖道 HPV 阴性组的检出率 (0, 0/99) ($P<0.05$)。新生儿口腔 HPV 亚型与其母体生殖道的亚型一致。[结论] 妊娠妇女生殖道 HPV 感染较为常见, HPV 可以经产道垂直传播, 对母体及新生儿的影响值得进一步研究。

关键词: 人乳头瘤病毒; 垂直传播; 妊娠妇女

中图分类号: R737.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2014)11-0913-04
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.11.A007

An Analysis of Vertical Transmission of Human Papillomavirus through the Birth Canal

DENG Ying, CHEN Zhi-mei, CHEN Bin, et al.

(Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518028, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the features of human papillomavirus vertical transmission through the birth canal. [Methods] A total of 117 pairs of natural delivery mothers and their newborns (natural childbirth group) and 74 pairs of cesarean mothers and their newborns (C-S group) were recruited. HPV were examined and genotyped by polymerase chain reaction (PCR) and reversed dot blot hybridization for secretion from maternal genital tract and newborn oral. [Results] HPV detection rate of maternal genital tract was 14.66% (28/191). Newborn oral HPV detection rate in natural childbirth group and C-S group was 3.42% and 0.00% respectively, with no statistic difference ($P>0.05$). Oral HPV detection rate of newborns in genital tract HPV-positive mothers was 22.22% (4/18), which was significantly higher than that in genital tract HPV-negative mothers (0, 0/99) ($P<0.05$). Genotyping showed newborn oral HPV subtypes were coincidence with their mother's genital tract subtypes. [Conclusion] Pregnant women genital HPV infection is common. HPV can be vertical transmitted through the birth canal. HPV impact on mother and newborn deserves further study.

Key words: human papillomavirus; vertical transmission; woman

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 与多种疾病相关。女性生殖道 HPV 感染常见, 开始性生活 2 年的妇女, 生殖道 HPV 累积感染率超过 30%^[1]。在 HPV 导致的良恶性病变中, 最常见的是皮肤和肛门生殖器部位乳头状瘤病变, 包括青少年特发性呼吸道乳头瘤病, 也与子宫颈、口腔及咽喉、食管、皮肤

等部位癌肿的发生关系密切。已有研究显示妊娠期母体生殖道 HPV 感染与青少年特发性呼吸道乳头瘤病等疾病相关。HPV 母婴垂直传播相关研究已引起重视^[2,3]。

近年来, 已有 HPV 母婴传播的研究报道, 目前已鉴定出的 HPV 已有 100 余种血清型别, 不同研究中研究对象、研究方法不同, 母体 HPV 感染率和新生儿感染状况相关数据各不相同, 母婴间 HPV 传播途径尚存争议。我们采用分子生物学技术, 对

收稿日期: 2014-07-30; 修回日期: 2014-09-017
基金项目: 深圳市科技计划项目 (201103196)
通讯作者: 刘植华, E-mail: szzhihualiu@hotmail.com

HPV 经产道母婴垂直传播作一初步探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象

随机抽取 2013 年 4 月至 2014 年 3 月在南方医科大学附属深圳市妇幼保健院产科住院的孕 37~41 周单胎妊娠女性作为研究对象,其中经产道分娩产妇及其新生儿 117 对设为自然分娩组,剖宫产产妇及其新生儿 74 对设为剖宫产组。

纳入标准:无产科并发症,未合并免疫系统疾病;所分娩新生儿外观无畸形,无新生儿窒息,Apgar 评分 ≥ 8 分。

自然分娩组年龄 21~42 岁,平均年龄 30.17 ± 3.61 岁,孕龄 259~293d,平均孕龄 280.13 ± 7.59 d;剖宫产组年龄 22~41 岁,平均年龄 31.31 ± 4.37 岁,孕龄 267~289d,平均孕龄 278.22 ± 4.32 d。两组平均年龄、孕龄无显著性差异($P>0.05$),两组间基线资料均衡可比。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集

足月妊娠妇女临产前及其新生儿出生后 15min 内,用子宫刷或咽拭子分别获取母体子宫颈分泌物或新生儿口腔颊部分泌物,将取样器浸泡于 2ml PreservCyt 溶液中(美国 Cyt 公司提供),4℃保存待检。

1.2.2 HPV 检测方法

采用 PCR 体外扩增和 DNA 反向点杂交相结合的 DNA 芯片技术(reverse dot blot,RDB)对 HPV 进行定性检测并加以分型鉴定,主要包括 13 种高危亚型(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、和 68)及根据文献报道筛选的其他 10 种亚型(HPV6、11、42、43、44、53、66、73、83 和 MM4)。具体实验过程、实验步骤参考朱岩等^[4]的报道。根据显示条上着色斑点的出现位置读取所标注的基因型信息;仅一个基因型位点显现着色斑点,则为相应位置基因型的单一感染;多个基因型位点显现出着色斑点,则为相应位

置基因型的混合感染。

1.3 统计学处理

采用 EXCEL 建立数据库,利用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,计数资料采用卡方检验,计量资料采用 t 检验,双侧检验, $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 足月妊娠妇女生殖道 HPV 检出率和 HPV 亚型

本研究中母体生殖道 HPV 检出率为 14.66%(28/191)。感染的前 5 位 HPV 亚型为 43、58、16、6 及 11 亚型。其中,自然分娩组母体生殖道 HPV 检出率为 15.38%(18/117),剖宫产组母体生殖道 HPV 检出率为 13.51%(10/74),两组生殖道 HPV 检出率差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

2.2 两组新生儿口腔 HPV 检出率比较

自然分娩组新生儿口腔 HPV 检出率为 3.42%,剖宫产组新生儿口腔 HPV 检出率为 0.00%。自然分娩组新生儿口腔 HPV 检出率高于剖宫产组,但差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 2)。

2.3 自然分娩产妇生殖道 HPV 阳性组与阴性组新生儿口腔黏膜 HPV 检出率比较

自然分娩组新生儿总体口腔 HPV 检出率为 3.42%(4/117),其中,母体生殖道 HPV 阳性者新生儿口腔 HPV 检出率为 22.22%(4/18),母体生殖道 HPV 阴性者新生儿口腔 HPV 检出率为 0.00%(0/99),母体生殖道 HPV 阳性组的新生儿口腔 HPV 检出率显著性高于母体生殖道 HPV 阴性组($P<0.05$)(Table 3)。分型检测显示新生儿口腔 HPV 亚型与

Table 1 Comparison of genital tract HPV detection rate in two group

Group	N	HPV positive	HPV detection rate(%)	χ^2	P
Natural childbirth	117	18	15.38	0.1262	0.722
Cesarean section	74	10	13.51		
Total	191	28	14.66		

Table 2 Comparison of newborn Oral HPV detection rate in two group

Group	N	HPV positive	HPV detection rate(%)	χ^2	P
Natural childbirth	117	4	3.42	2.5705	0.109
Cesarean section	74	0	0		
Total	191	4	2.09		

Table 3 Comparison of newborn oral HPV detection rate between mother genital tract with HPV positive or negative

Genital tract HPV status	N	Newborn oral HPV positive	Newborn oral HPV detection rate(%)	χ^2	P
Positive	18	4	22.22	22.584	<0.001
Negative	99	0	0		
Total	117	4	3.42		

其母体生殖道的 HPV 亚型一致。

3 讨 论

HPV 在自然界中广泛存在,人类是 HPV 唯一宿主。因此,HPV 具有高度的宿主特异亲和力^[5]。HPV 具有嗜鳞状上皮特性,主要损害鳞状上皮皮肤或黏膜。目前已有 100 余种 HPV 亚型鉴定出其序列,已知的生殖道 HPV 亚型有 50 余种。临床上根据 HPV 亚型致病力大小或致癌危险性不同,将 HPV 分为高危型和低危型两大类,其中 16、18、26、31、33、51、52、56、58 等高危型 HPV 亚型与生殖器、肛门、咽喉等部位恶性肿瘤相关,低危型 HPV 亚型如 HPV6、11、42、43、44 等大多引起生殖道及口腔黏膜表面等的疣状损害、复发性呼吸道乳头瘤病等良性病变^[6]。

HPV 感染上皮与黏膜是一个长期的过程,可潜伏在细胞内若干年,一旦机体免疫力降低,潜伏病毒可以恢复活性。研究发现新生儿口腔黏膜、皮肤及生殖道可以发生 HPV 感染。成年人 HPV 传播途径主要是经性生活接触传播,但新生儿 HPV 传播途径尚存争议。

3.1 妊娠妇女生殖道 HPV 感染较为常见

女性下生殖道 HPV 感染是一种性传播疾病,较为常见,开始性生活 2 年的妇女,生殖道 HPV 累积感染率超过 30%^[1],已有研究报道妊娠妇女生殖道 HPV 感染率为 12.5%~17.5%^[7-10],研究显示深圳地区正常女性生殖道 HPV 感染率约 11.81%~16%^[11-13]。

本组资料显示妊娠晚期妇女 HPV 检出率为 14.66%,与文献报道相近,前 5 位 HPV 亚型为 43、58、16、6 及 11 亚型,提示妊娠妇女生殖道 HPV 感染较为常见,感染的 HPV 亚型可以高危或低危亚型,其对母体及对妊娠结局的影响有待进一步探讨。

3.2 HPV 可以经产道垂直传播

新生儿 HPV 感染已引起关注,新生儿 HPV 感

染可以造成复发性喉乳头状瘤病,新生儿皮肤及生殖道 HPV 感染亦见报道。Silverberg 等^[3]提出孕妇患生殖道尖锐湿疣是新生儿发生呼吸道乳头瘤病的高危因素,新生儿呼吸道乳头瘤病发生率为 HPV 感染孕妇分娩新生儿的 0.7%,是

HPV 阴性孕妇发生新生儿呼吸道乳头瘤病发生率的 200 多倍。

文献报道新生儿口腔拭子 HPV 检出率 4%~87%,母体与新生儿间 HPV 亚型相符率为 57%~69%,提示新生儿 HPV 感染可能存在多种不同感染途径^[2]。Kawana^[14]报道在尖锐湿疣孕妇的外周血、羊水和新生儿脐血中检测到 HPV-DNA,提出 HPV 存在宫内感染。国内亦有相似的研究报道,彭萍等^[15]研究认为孕期 HPV 母婴传播可以经产道传播,还可经血液、羊水或胎盘发生宫内传播。

本研究探讨 HPV 感染经产道传播的可能性,为了避免污染,仅采集母体子宫颈及新生儿口腔黏膜进行病毒学分离检测,结果发现经产道自然分娩新生儿 HPV 检出率为 3.42%,母体生殖道 HPV 阳性者新生儿 HPV 检出率为 22.22%,明显高于母体生殖道 HPV 阴性者新生儿 HPV 检出率,与 Hahn 等^[8]研究结果相似。本研究 HPV 阳性新生儿均来自于生殖道 HPV 阳性母体,分型检测显示新生儿口腔 HPV 亚型与母体生殖道 HPV 亚型一致,提示 HPV 感染经产道垂直传播的可能。但因本研究样本量的局限性,尚不能得出明确结论,需要扩大样本量进一步研究。

参考文献:

- [1] Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history [J]. J Clin Invest, 2011, 121(12):4593-4599.
- [2] Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children; the potential role of maternal transmission [J]. Crit Rev Oral Biol Med, 2000, 11(2):259-274.
- [3] Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis [J]. Obstet Gynecol, 2003, 101(4):645-652.
- [4] Zhu Y, Xie JS, Xu XM, et al. An analysis of genetic subtypes of human papilloma virus infection [J]. Journal of

- Rare and Uncommon Diseases, 2006, 13(5):4-7.[朱岩, 谢建生, 徐湘民, 等. 人乳头瘤病毒感染基因亚型分析[J]. 罕见疾病杂志, 2006, 13(5):4-7.]
- [5] Barnett D, Duffus W. Indeterminate HIV Western blot test result[J]. J S C Med Assoc, 2008, 104(8):252-254.
- [6] Casalegno JS, Benchaib M, Le Bail Carval K, et al. Human papillomavirus genotype distribution among French women with and without cervical abnormalities [J]. Int J Gynaecol and Obstet, 2011, 114(2): 116-119.
- [7] 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.
- [8] Hahn HS, Kee MK, Kim HJ, et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 169(2):202-206.
- [9] Jin Y, Chen CR, Guo XY, et al. Analysis of human papilloma virus infection of women in early pregnancy and postpartum [J]. Journal of Southern Medical University, 2011, 31(4):709-710.[金燕, 陈彩蓉, 郭晓燕, 等. 孕期及产后妇女高危型人乳头状瘤病毒感染状况分析[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(4):709-710.]
- [10] Hong Y, Hu YL, Zhang LN, et al. Research on the classification and maternal-fetal vertical transmission of human papilloma virus infection in gestational periods [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2008, 24(11):839-842.[洪颖, 胡娅莉, 张丽娜, 等. 孕期人乳头瘤病毒感染分型与母婴垂直传播[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(11):839-842.]
- [11] Liu ZH, Li Q, Li WH, et al. Analysis on the screening results of cervical cancer in community in Shenzhen city[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2010, 25(2):156-159.[刘植华, 李晴, 李卫红, 等. 深圳市社区子宫颈癌筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(2):156-159.]
- [12] Chen GB, Wang YY, Li Q, et al. Epidemiologic study on cervical HPV infection among different age women [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2011, 26 (14): 2155-2157.[陈国斌, 王月云, 李晴, 等. 不同年龄组妇女 HPV 感染流行病学研究 [J]. 中国妇幼保健, 2011, 26 (14):2155-2157.]
- [13] Wu RF, Liu ZH, Zhou QZ, et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus and incidence of cervical intraepithelial neoplasia in female populations in Shenzhen, Guangdong province [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2010, 32(1):90-95.[吴瑞芳, 刘植华, 周庆芝, 等. 深圳女性生殖道人乳头瘤病毒感染与子宫颈上皮内瘤样病变现患率调查及子宫颈癌筛查方法的评价[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(1):90-95.]
- [14] Kawana K, Yasugi T, Yoshikawa H, et al. Evidence for the presence of neutralizing antibodies against human papillomavirus type 6 infant born to mothers with condyloma acuminata[J]. Am J Perinatol, 2003, 20(1):11-16.
- [15] Peng P, Zhu L, Lan JH, et al. Clinical analyses of pregnancy complicated with genital human papillomavirus infection[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2007, 23(6):354-356.[彭萍, 朱兰, 郎景和, 等. 妊娠合并下生殖道人乳头瘤病毒感染临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2007, 23(6):354-356.]