

不同 HPV 感染亚型对不孕女性阴道微生态及辅助生殖助孕结局的影响

刘 阳¹, 徐 琨¹, 李 萍²

(1. 宝鸡市中心医院妇科, 陕西 宝鸡 721000; 2. 西北妇女儿童医院生殖中心, 陕西 西安 710000)

[摘要]目的 探讨不同人乳头瘤病毒(HPV)感染亚型对不孕女性阴道微生态及辅助生殖(ART)助孕结局的影响。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 3 月期间于宝鸡市中心医院进行 ART 助孕的 HPV 阳性不孕女性 190 例, 对所有患者均进行了 HPV 分型检查, 根据患者感染 HPV 的不同亚型将其分为高危组(151 例)与低危组(39 例), 选取同期进行 ART 助孕的 HPV 阴性不孕女性纳入对照组(95 例)。检查患者阴道微生态情况及阴道病原菌感染情况, 记录患者 ART 助孕结局(获卵数、可移植胚胎数及优质胚胎数)和妊娠结局(临床妊娠率、活产分娩率及流产率), 并对各组数据进行统计分析。结果 高危组、低危组、对照组的 H₂O₂ 阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$); 高危组、低危组、对照组的乳酸杆菌、唾液酸苷酶、白细胞酯酶的阳性率及阴道微生态失衡率比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 7.604、9.086、6.825、8.502, $P<0.05$); 高危组的乳酸杆菌、唾液酸苷酶、白细胞酯酶的阳性率及阴道微生态失衡率均明显高于对照组, 经比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 7.087、9.038、6.767、8.373, $P<0.05$)。高危组、低危组、对照组的外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)、细菌性阴道病(BV)的感染率比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 高危组、低危组、对照组的混合型阴道感染率比较差异有统计学意义($\chi^2=15.258$, $P<0.05$); 高危组的混合型阴道感染率均明显高于低危组和对照组, 经比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 4.808、12.002, $P<0.05$)。高危组、低危组、对照组患者的获卵数、可移植胚胎数及优质胚胎数比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。高危组、低危组、对照组患者的临床妊娠率比较差异无统计学意义($P>0.05$), 三组的活产分娩率和流产率比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 2.841、2.936, $P<0.05$); 高危组的活产分娩率明显低于对照组, 流产率明显高于对照组, 经比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 7.981、5.123, $P<0.05$)。结论 不同 HPV 感染亚型对不孕患者阴道微生态情况、ART 助孕结局、临床妊娠率及活产分娩率的影响较小, 但高危 HPV 感染会增加不孕患者混合型阴道感染的风险。

[关键词]人乳头瘤病毒; 亚型; 不孕症; 阴道微生态; 辅助生殖; 助孕结局

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.11.009

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)11-0069-07

Effects of different HPV infection subtypes on vaginal microbiome and assisted reproductive outcomes in infertile women

LIU Yang¹, XU Hui¹, LI Ping²

(1. Department of Gynecology, Baoji Central Hospital, Shaanxi Baoji 721000, China;

2. Center of Reproductive Medicine, Northwest Maternal and Child Hospital, Shaanxi Xi'an 710000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of different human papillomavirus (HPV) infection subtypes on vaginal microbiome and assisted reproductive technology (ART) outcomes in infertile women. **Methods** A total of 190 infertile women who tested positive for HPV and underwent ART at Baoji Central Hospital from January 2020 to March 2022 were selected. All patients underwent HPV genotyping and were divided into a high-risk group (151 cases) and a low-risk group (39 cases) according to different subtypes of HPV. Infertile women who were HPV-negative and underwent ART during the same period were selected as the control group (95 cases). Vaginal microbiome and vaginal pathogen infections of patients were examined, and the outcomes of ART (number of retrieved oocytes, number of transferable embryos, and number of high-quality embryos) and pregnancy outcomes (clinical pregnancy rate, live birth rate and miscarriage rate) were recorded. Statistical analysis was conducted on the data from each group. **Results** The differences in the hydrogen peroxide (H₂O₂) positive rates among the high-risk group, low-risk group, and

[收稿日期]2023-09-06

[基金项目]宝鸡市中心医院科研基金项目(BZXJJQN20208); 2018 年度宝鸡市卫生健康委员会科研计划立项课题(201809)

[作者简介]刘 阳(1983—), 女, 副主任医师, 硕士, 主要从事生殖医学的研究。

[通讯作者]徐 琨, 副主任医师。

control group were not statistically significant ($P > 0.05$). The positive rates of lactobacillus, sialidase, leukocyte esterase and the rate of vaginal microbiome imbalance among the high-risk group, low-risk group, and control group were statistically significant (χ^2 values were 7.604, 9.086, 6.825 and 8.502, respectively, $P < 0.05$). The positive rates of lactobacillus, sialidase, leukocyte esterase and the rate of vaginal microbiome imbalance in the high-risk group were significantly higher than those in the control group, with statistically significant differences (χ^2 values were 7.087, 9.038, 6.767 and 8.373, respectively, $P < 0.05$). The differences in the infection rates of vulvovaginal candidiasis (VVC) and bacterial vaginosis (BV) among the high-risk group, low-risk group, and control group were not statistically significant ($P > 0.05$). The differences in the mixed vaginal infection rates among the high-risk group, low-risk group and control group were statistically significant ($\chi^2 = 15.258$, $P < 0.05$). The mixed vaginal infection rate in high-risk group was significantly higher than that in low-risk group and control group, with statistically significant differences (χ^2 values were 4.808 and 12.002, respectively, $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the number of retrieved oocytes, the number of transferable embryos and the number of high-quality embryos among the high-risk group, low-risk group and control group ($P > 0.05$). There was no significant difference in the clinical pregnancy rate among the high-risk group, low-risk group, and control group ($P > 0.05$). The differences in the live birth rate and miscarriage rates among the three groups were statistically significant (χ^2 values were 2.841 and 2.936, respectively, $P < 0.05$). The live birth rate in the high-risk group was significantly lower than that in the control group, and the miscarriage rate was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences (χ^2 values were 7.981 and 5.123, respectively, $P < 0.05$). **Conclusion** The impact of different HPV infection subtypes on the vaginal microbiome, ART outcomes, clinical pregnancy rate and live birth rate in infertile patients is minimal, but high-risk HPV infection increases the risk of mixed vaginal infections in infertile patients.

[Key words] human papillomavirus; subtype; infertility; vaginal microbiome; assisted reproductive technology; assisted pregnancy outcome

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)为双链环状 DNA 病毒,具有高度特异性,通常附着于人表皮及黏膜鳞状上皮,HPV 通常会攻击女性生殖道,引起多种妇科疾病^[1-2]。HPV 存在十几种不同的亚型,主要分为低危型及高危型,前者如 HPV6、HPV11 型等,通常导致尖锐湿疣,后者如 HPV16、HPV18 型等,易导致宫颈癌变,引发宫颈癌、外阴癌^[3-4]。随着我国育龄期女性 HPV 感染率增加及生育政策的调整,HPV 感染是否对妊娠结局产生影响引起临床医师广泛关注。辅助生殖(assisted reproductive technology, ART)是临床上助孕的常用方式,有学者提出 HPV 感染可能对不孕症患者的 ART 助孕结局产生一定的影响^[5-6]。研究表明,HPV 感染的患者可能会引起早期流产,尤其是高危 HPV 感染会增加患者不良妊娠结局^[7]。但目前关于感染 HPV 不同亚型对不孕女性阴道微生态及 ART 助孕结局的影响是否存在差异的研究较少。本研究通过对感染 HPV 不同亚型的患者进行分析,探究其对不孕女性阴道微生态及 ART 助孕结局的影响,以期改善 HPV 感染不孕患者的妊娠结局提供参考依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2022 年 3 月期间在宝鸡市中心医院进行 ART 助孕的 HPV 阳性不孕女性 190 例,根据患者感染 HPV 的不同亚型将其分为高危组(151 例)(HPV16、HPV18、HPV31、HPV33 等高危分型)与低危组(39 例)(HPV6、HPV11、HPV33、HPV35 等低危分型);选取同期进行 ART 助孕的 HPV 阴性不孕女性纳入对照组(95 例)。

纳入标准:①未避孕情况下不孕年限 ≥ 1 年的不孕症女性;②对患者均进行 HPV 筛查;③年龄为 20~40 岁;④患者均符合体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)适应症并接受治疗;⑤患者均有生育意愿;⑥患者均签署知情同意书。排除标准:①男方不育者;②患有内分泌疾病者;③习惯性流产者;④近期进行过阴道药物治疗者;⑤患有凝血功能障碍者;⑥患有恶性肿瘤者;⑦治疗依从性较差者;⑧患有其他感染性疾病者;⑨患有精神类疾病者。

本研究已经通过宝鸡市中心医院医学伦理委员会批准(批号:BZYL2019-10)。

1.2 方法

1.2.1 HPV 的筛查

患者取截石位,将窥阴镜缓慢置入患者阴道内,暴露宫颈后,用无菌棉签清洁宫颈口处分泌物(注意勿用力摩擦),若患者宫颈口分泌物较多,可采用卵圆钳进行辅助清理宫颈口分泌物。将宫颈刷深入宫颈管,顺时针旋转 3~5 圈,缓慢取出后置于样本瓶(含有宫颈细胞保存液)中,折断瓶外宫颈刷柄,密封保存。采用荧光 PCR 及 DNA 探针杂交技术检测 HPV 亚型:提取宫颈细胞的总 DNA,并通过倒流杂交的原理,将 PCR 产物与固定在基因芯片膜上的 DNA 探针进行杂交、显色,根据 HPV 薄膜条带上的分布情况判定 HPV 亚型。

1.2.2 IVF-ET 的治疗过程

患者接受常规检查后,于月经周期第 21 天皮下注射短效促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRH-a),醋酸曲普瑞林(批准文号:H20100365,规格:1mL:0.1mg)0.1mg/d,并于下次月经周期的第 3 天检查患者激素及卵泡大小,判断是否启动促性腺激素(gonadotropin, Gn),Gn 启动后给予注射用尿促卵泡素(国药准字:H20052130,规格:75IU),肌肉注射 150~225IU,同时将醋酸曲普瑞林剂量调整为 0.05mg/d。当 B 超显示子宫内有 1 个优势卵泡直径 $\geq 18\text{mm}$ 和/或血浆雌二醇水平达 300~900pg/mL 时,已达到排卵前状态,此时注射人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)5 000~10 000IU,注射 36h 后在阴道超声的辅助下进行取卵,获得的卵泡培养 2h,取患者配偶的精子,采用含透明质酸酶的缓冲液冲洗,除去颗粒细胞后继续培养 2h。在注射 hCG 后 38~39h 进行受精,受精 5h 后拆卵、加精,观察到双极核后,于新鲜培养基中继续培养,3d 后进行胚胎移植^[8]。

1.3 观察指标

1.3.1 阴道微生态情况的检查

患者入院时进行阴道微生态检查。患者取截石位,将窥阴镜缓慢置入患者阴道,暴露宫颈后用无菌棉签于阴道侧壁穹隆处进行取样,并置于无菌试管中待测。采用阴道微生态检测仪及其配套试剂盒进

行测定(江苏硕士生物有限公司),包括乳酸杆菌、唾液酸苷酶、过氧化氢(H_2O_2)及白细胞酯酶的表达情况。

检测结果的判定标准^[9]:

①乳酸杆菌:阴性呈红色或紫红色,阳性呈淡黄色或无色;②唾液酸苷酶:阴性呈红色,阳性呈紫色;③ H_2O_2 浓度: $<2\text{mol/L}$ 为阴性, $\geq 2\text{mol/L}$ 为阳性;④白细胞酯酶:阴性呈蓝色,阳性呈绿色。4 项中出现 1 项阳性即判定为阴道微生态失衡,4 项均为阴性则判定为阴道微生态正常。

1.3.2 阴道病原菌感染情况的检测

取部分阴道分泌物,于显微镜下观察外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)芽孢及菌丝;取部分阴道分泌物,加入 1~2 滴氢氧化钾溶液(浓度 10%),若出现胺臭味则表明为细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)阳性。同时感染 VVC、BV、沙眼衣原体等 2 种及以上的阴道病原菌患者为混合型阴道感染。

1.3.3 ART 助孕的相关指标

收集患者经 ART 治疗后的获卵数、可移植胚胎数及优质胚胎数指标。

获卵数:hCG 注射 36h 后,于阴道获取的卵子数量;可移植胚胎数:胚胎形态为 I~III 级,受精后第 3 天,胚胎卵裂球数 ≥ 6 个;优质胚胎数:胚胎形态为 I 级、II 级,受精后第 3 天,胚胎卵裂球数 ≥ 6 个。

1.3.4 妊娠结局的相关指标

统计患者临床妊娠、活产分娩及流产情况。

临床妊娠:胚胎移植 2 周后,B 超能观察到子宫内有 ≥ 1 个孕囊;临床妊娠率=临床妊娠例数/移植例数;活产分娩率=活产儿分娩数/移植例数;流产率=流产例数/临床妊娠例数。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较行 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,行 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数(百分率) $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者临床资料的对比

三组患者的年龄、不孕年限、孕次、产次、体质指数(body mass index,BMI),以及不孕原因的分布比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 三组患者阴道微生态情况的对比

高危组、低危组、对照组的 H_2O_2 阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$),高危组、低危组、对照组的乳酸杆菌、唾液酸苷酶、白细胞酯酶的阳性率及阴

道微生态失衡率比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较显示:高危组与低危组的乳酸杆菌、唾液酸苷酶、白细胞酯酶的阳性率及阴道微生态失衡率比较差异均无统计学意义($P>0.05$);高危组的乳酸杆菌、唾液酸苷酶、白细胞酯酶的阳性率及阴道微生态失衡率均明显高于对照组,经比较差异均有统计学意义($P<0.05$);低危组与对照组的乳酸杆菌、唾液酸苷酶、白细胞酯酶阳性率及阴道微生态失衡率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 三组患者临床资料的比较 [$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

Table 1 Comparison of clinical data among the three groups [$\bar{x}\pm s,n(\%)$]

临床资料	高危组(n=151)	低危组(n=39)	对照组(n=95)	F/χ^2	P
年龄(岁)	27.96 $\pm$ 3.40	28.34 $\pm$ 3.17	27.67 $\pm$ 3.05	0.616	0.541
不孕年限(年)	2.59 $\pm$ 0.65	2.80 $\pm$ 0.52	2.65 $\pm$ 0.63	1.760	0.174
孕次(次)	1.89 $\pm$ 0.56	2.02 $\pm$ 0.47	1.95 $\pm$ 0.51	0.871	0.420
产次(次)	1.41 $\pm$ 0.39	1.39 $\pm$ 0.43	1.44 $\pm$ 0.46	0.326	0.722
BMI(kg/m ²)	22.68 $\pm$ 2.05	22.52 $\pm$ 1.86	22.96 $\pm$ 1.92	0.890	0.412
不孕原因				1.051	0.984
输卵管因素	105(69.54)	26(66.41)	63(66.32)		
排卵障碍	22(14.57)	6(15.38)	14(14.74)		
子宫内膜异位症	15(9.93)	5(12.82)	10(10.53)		
其他	9(5.96)	2(5.13)	8(8.42)		

表 2 三组患者阴道微生态情况的比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of vaginal microbiome among the three groups [n(%)]

组别	例数(n)	乳酸杆菌阳性	唾液酸苷酶阳性	H_2O_2 阳性	白细胞酯酶阳性	阴道微生态失衡
高危组	151	112(74.17)	44(29.14)	40(26.49)	121(80.13)	127(84.11)
低危组	39	24(61.54)	10(25.64)	12(30.77)	28(71.79)	29(74.36)
对照组	95	55(57.89)	12(12.63)	34(35.79)	62(65.26)	65(68.42)
χ^2		7.604	9.086	2.401	6.825	8.502
P		0.022	0.011	0.301	0.033	0.014
χ^2_1		2.432	0.186	0.286	1.273	2.004
P_1		0.119	0.666	0.593	0.259	0.157
χ^2_2		7.087	9.038	2.398	6.767	8.373
P_2		0.008	0.003	0.122	0.009	0.004
χ^2_3		0.152	3.410	0.309	0.535	0.466
P_3		0.697	0.065	0.578	0.465	0.495

注: χ^2 、 P 为三组间的比较; χ^2_1 、 P_1 为高危组与低危组的比较; χ^2_2 、 P_2 为高危组与对照组的比较; χ^2_3 、 P_3 为低危组与对照组的比较。

2.3 三组患者阴道病原菌感染情况的对比

高危组、低危组、对照组的 VVC、BV 的感染率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),高危组、低危组、对照组的混合型阴道感染率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较显示:高危组的混合型阴道感染率均明显高于低危组和对照组,经比较差异均有统计学意义($P<0.05$);低危组与对照组的混合型阴道感染率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 三组患者阴道病原菌感染情况的比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of vaginal pathogen infection among the three groups [n(%)]

组别	例数(n)	VVC 感染	BV 感染	混合型阴道感染
高危组	151	9(5.96)	17(11.26)	30(19.87)
低危组	39	1(2.56)	4(10.26)	2(5.13)
对照组	95	2(2.11)	9(9.47)	4(4.21)
χ^2		1.530	0.157	15.258
P		0.126	0.924	0.001
χ^2_1		0.717	0.032	4.808
P_1		0.397	0.859	0.028
χ^2_2		2.029	0.196	12.002
P_2		0.154	0.658	0.001
χ^2_3		0.027	0.019	0.054
P_3		0.870	0.889	0.816

注: χ^2 、 P 为三组间的比较; χ^2_1 、 P_1 为高危组与低危组的比较;
 χ^2_2 、 P_2 为高危组与对照组的比较; χ^2_3 、 P_3 为低危组与对照组的比较。

2.4 三组患者 ART 相关指标的对比

高危组、低危组、对照组患者的获卵数、可移植胚胎数及优质胚胎数比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 三组患者 ART 相关指标的比较 [个, $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 4 Comparison of ART-related indicators among the three groups [n, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数(n)	获卵数	可移植胚胎数	优质胚胎数
高危组	151	8(6,12)	4(3,8)	1(1,3)
低危组	39	10(7,15)	5(4,9)	2(1,4)
对照组	95	11(8,16)	6(3,10)	2(1,5)
U		0.815	0.619	0.205
P		0.305	0.471	0.855

2.5 三组患者妊娠结局的对比

高危组、低危组、对照组患者的临床妊娠率比较差异无统计学意义($P>0.05$),三组的活产分娩率和流产率比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步两两比较显示:高危组与低危组的活产分娩率和流产率比较差异均无统计学意义($P>0.05$);高危组的活产分娩率明显低于对照组,流产率明显高于对照组,经比较差异均有统计学意义($P<0.05$);低危组与对照组的活产分娩率和流产率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 三组患者妊娠结局的比较

Table 5 Comparison of pregnancy outcomes among the three groups

组别	例数(n)	临床妊娠例数(n)/ 移植例数(n)	临床妊娠率 (%)	活产儿分娩数(n)/ 移植例数(n)	活产分娩率 (%)	流产例数(n)/ 临床妊娠例数(n)	流产率 (%)
高危组	151	56/151	37.09	39/151	25.83	17/56	30.36
低危组	39	17/39	43.59	14/39	35.90	3/17	17.65
对照组	95	44/95	46.32	41/95	43.16	3/44	6.82
χ^2			1.466		2.841		2.936
P			0.100		0.045		0.003
χ^2_1			0.554		1.563		0.418
P_1			0.457		>0.05		>0.05
χ^2_2			2.059		7.981		5.123
P_2			0.151		0.005		<0.05
χ^2_3			0.083		0.602		1.329
P_3			0.773		0.438		0.249

注: χ^2 、 P 为三组间的比较; χ^2_1 、 P_1 为高危组与低危组比较; χ^2_2 、 P_2 为高危组与对照组比较; χ^2_3 、 P_3 为低危组与对照组比较。

3 讨论

女性阴道微生态失衡是导致多种妇科病发生的重要因素,有研究认为阴道微生态紊乱会增加妊娠不良结局的风险^[9-10]。因此,分析阴道微生态状况对于了解妊娠结局意义重大。有研究证实,HPV 感染能够引发产妇产道微生态失调,增加胎儿早产、绒毛膜羊膜炎等不良妊娠结局的发生风险^[11]。随着 ART 技术的发展,越来越多的学者关注 HPV 患者与 ART 助孕结局的关系,目前针对二者关系存在一定争议^[12]。随着 HPV 感染率不断升高,临床对 HPV 亚型的研究越来越重视,目前关于不同 HPV 感染亚型与妊娠结局的相关研究较少,本研究旨在分析高危型、低危型 HPV 对阴道微生态及 ART 助孕结局的影响,以提高 ART 妊娠率。

3.1 HPV 感染患者阴道微生态紊乱的分析

本研究显示,高危组的乳酸杆菌、唾液酸苷酶、白细胞酯酶的阳性率均明显高于对照组,经比较差异均有统计学意义,高危组与低危组阴道微生态的阳性率比较差异均无统计学意义;三组的 H_2O_2 阳性率比较差异无统计学意义。本研究进一步分析阴道致病菌的感染情况,结果显示,高危组混合型阴道感染率均明显高于低危组和对照组,经比较差异均有统计学意义;三组的 VVC、BV 的感染率比较差异均无统计学意义。上述结果提示,高危 HPV 感染导致阴道微生态平衡紊乱,混合型阴道感染的发生率显著增加。分析原因为,生理状态下,乳酸杆菌是阴道内的优势菌,能够将阴道内的糖原转化为乳酸,从而降低并维持阴道内的酸碱平衡,同时乳酸杆菌还能够分泌 H_2O_2 、细菌素等物质抵御病原菌的入侵,降低阴道感染的风险。唾液酸苷酶是由阴道中的一些厌氧菌分泌产生的一种酶^[13]。当乳酸杆菌减少时, H_2O_2 的分泌也随之减少,厌氧菌增加,阴道 pH 值升高,唾液酸苷酶增多,导致阴道微生态失衡。白细胞酯酶阳性提示阴道内存在中性粒细胞,表明阴道存在一定的炎症^[14]。当患者阴道微生态平衡被打破,阴道防御病原菌的能力下降,HPV 的易感性增加,而感染 HPV 后,阴道内部免疫功能被破坏,机体抗氧化酶系统紊乱,导致阴道上皮细胞 DNA 受损,加重了阴道黏膜的损伤,进一步破坏阴道微生态,从而引起阴道感染性疾病,如 VVC、BV 等。

3.2 HPV 感染患者 ART 妊娠结局的分析

本研究显示,三组患者获卵数、可移植胚胎数及优质胚胎数比较差异均无统计学意义,提示 HPV 感染及不同亚型的 HPV 均未影响 ART 的排卵及受精过程。本研究对三组患者的临床妊娠率、活产分娩率及流产率进行比较,结果显示,高危组的活产分娩率明显低于对照组,而流产率明显高于对照组,提示高危 HPV 感染会影响患者妊娠及分娩情况。有研究显示,E-钙黏素的异常表达与复发性流产有关^[15]。当 HPV 感染滋养层细胞后,会导致 E-钙黏素的异常表达,胎盘入侵子宫壁的能力受到影响,从而导致早产、流产等不良妊娠结局,影响活产分娩率^[16-18]。本研究显示,HPV 感染,尤其是高危 HPV 感染会影响妊娠结局。高危型与低危型 HPV 感染对临床妊娠率、活产分娩率及流产率的影响差异不明显,但高危型 HPV 患者的流产率较低危型 HPV 患者有所提高,这可能是受到了样本量限制的影响,临床仍需对高危型 HPV 患者的流产风险进行评估,以降低流产率,改善妊娠结局。

综上所述,不同 HPV 感染亚型对不孕患者阴道微生态、ART 相关指标、临床妊娠率及活产分娩率的影响较小,但高危 HPV 感染会增加不孕患者混合型阴道感染的风险。

[参考文献]

- [1] Soheili M, Keyvani H, Soheili M, et al. Human papilloma virus: a review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers[J]. Med J Islam Repub Iran, 2021, 35: 65.
- [2] Oyouni A A A. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines[J]. J Infect Public Health, 2023, 16(4): 626-631.
- [3] Ardekani A, Sepidarkish M, Mollalo A, et al. Worldwide prevalence of human papillomavirus among pregnant women: a systematic review and meta-analysis[J]. Rev Med Virol, 2023, 33(1): e2374.
- [4] Amin F A S, Un Naher Z, Ali P S S. Molecular markers predicting the progression and prognosis of human papillomavirus-induced cervical lesions to cervical cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(10): 8077-8086.
- [5] Duan L L, Yin H, Li Q, et al. Correlation between human papillomavirus infection and reproduction[J]. Ginekol Pol, 2022, 93(4): 329-333.

- [6] Tramontano L, Sciorio R, Bellaminutti S, et al. Exploring the potential impact of human papillomavirus on infertility and assisted reproductive technology outcomes[J]. *Reprod Biol*, 2023, 23(2): 100753.
- [7] 乔杰. 生殖医学临床指南和专家解读[M]. 北京: 人民军医出版社, 2014: 71-73.
- [8] 李阳芳, 程群仙, 徐灵, 等. 高危型 HPV 感染对宫颈阴道微生物菌群及 miR-222, miR-18a 表达的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(4): 389-393.
- [9] 马艳, 谢灿, 游璐. 妊娠合并霉菌性阴道炎患者阴道微生态、血清炎症因子水平与妊娠结局的相关性分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2022, 17(9): 1099-1102.
- [10] Cai S, Wu Y, Zeng L, et al. Effects of vaginal microecology and immunity on the pregnancy outcome of cervical cerclage[J]. *BMC Womens Health*, 2022, 22(1): 167.
- [11] 吴小妹, 王丽, 邢增丽. 妊娠期 HPV 感染对阴道微生态及母儿结局的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2021, 46(5): 497-502.
- [12] Jaworek H, Koudelakova V, Oborna I, et al. Impact of human papillomavirus infection on semen parameters and reproductive outcomes[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 156.
- [13] Shen L, Wang W, Hou W, et al. The function and mechanism of action of uterine microecology in pregnancy immunity and its complications[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1025714.
- [14] Ge Y M, Lu J C, Xu Y H, et al. Correlations of joint detection of 22 vaginal microbes with routine examination results of vaginal secretions and assisted reproductive outcomes[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2023, 106(2): 115940.
- [15] Bober L, Guzowski G, Moczulska H, et al. Influence of human papilloma virus (hPV) infection on early pregnancy[J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90(2): 72-75.
- [16] 沈建平, 王晓梅, 朱建芬. 探讨 HPV 感染患者分型检测及母婴传播的关系研究[J]. *中国性科学*, 2019, 28(12): 121-124.
- [17] 于艳, 洪颖, 金敏, 等. 人乳头状瘤病毒母婴传播的研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2010, 21(3): 316-319.
- [18] 杨洪. 孕晚期 HPV 感染分型与分娩结局、母婴传播的关系探讨研究[J]. *中国性科学*, 2019, 28(8): 142-145.
- [专业责任编辑: 童国庆]
[中文编辑: 王 懿; 英文编辑: 冯佳圆]