

避孕方式与宫颈 HPV 感染的关系及其对肿瘤坏死因子的影响研究*

乔 峤¹, 宋静慧¹, 武艾宁¹, 刘亚萍¹, 郝艳萍², 苏秀兰³ (内蒙古医科大学附属第一医院: 1. 妇产科; 2. 检验科, 内蒙古呼和浩特 010059; 3. 内蒙古医科大学附属医院肿瘤科, 内蒙古呼和浩特 010050)

【摘要】 目的 探讨避孕方式与宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染的关系, 分析节育环对患者肿瘤坏死因子(TNF- α)的影响。**方法** 2011年6月至2013年6月收治的2576例患者作为研究对象, 其中宫颈 HPV 感染的患者120例, 统计所有避孕方式, 对比分析不同避孕方法致患者宫颈 HPV 感染的差异。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测宫内节育器的50例女性(健康对照组)和无宫内节育器的50例女性(研究组)的宫颈黏液中 TNF- α 。**结果** 宫内节育器组感染比例最低, 感染率 1.92%(10/542), 与宫内节育器组比较, 避孕套组、口服避孕药组 HPV 感染病例均高于宫内节育器组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 输卵管结扎组 HPV 感染病例高于口服避孕药组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组宫颈黏液的 TNF- α 为(88.94 \pm 35.78) pg/mL, 健康对照组为(14.67 \pm 6.31) pg/mL, 研究组明显高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但不同材质的宫内节育器亚组间 TNF- α 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 采取宫内节育器避孕方式的女性 HPV 感染比例较小, 但宫颈黏液 TNF- α 水平较高, 节育器可能通过改善局部免疫状态起到预防 HPV 感染的作用。

【关键词】 避孕方式; 人乳头瘤病毒; 宫颈; 肿瘤坏死因子

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.12.001 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)12-1593-02

The study of the relations between contraception and cervical HPV infection and the levels of TNF- α at cervical HPV infection patients QIAO Qiao¹, SONG Jing-hui¹, HAO Yan-ping², WU Ai-ning¹, LIU Ya-ping¹, SU Xiu-lan³ (1. Department of obstetrics and gynecology; 2. Department of Clinical Laboratory 010059; 3. Department of oncology, First Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relations of contraception methods and cervical human papillomavirus (HPV) infection, and analyzes the impact of IUD on patients' TNF- α . **Methods** From June 2011 to June 2013, 2 576 patients were treated as research subjects, including cervical HPV infection in 120 patients, all methods of contraception were statisticed, different cervical HPV infection rates in patients with different contraceptive methods were compared. The TNF- α were checked by ELISA on 50 cases IUD patients (study group) and 50 cases no IUD women (control group). **Results** IUD group had the lowest proportion infection rate, the HPV infection rate was 1.92%(10/542), compared with the IUD, condoms group, oral contraceptives group ($P < 0.05$), HPV infection rate in the pill group were higher than that of the intrauterine device group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), tubal ligation HPV infection rate is higher than that of pill group, difference was statistically significant ($P < 0.05$). TNF- α in study Group cervical mucus was (88.94 \pm 35.78) pg/mL, that of control group was (14.67 \pm 6.31) pg/mL, the study group was significantly higher ($P < 0.05$), but there was no significant difference in different materials IUD of control subgroups ($P > 0.05$). **Conclusion** The women with IUD contraception has a small proportion HPV infection, but the TNF- α of cervical mucus is higher. It may play a role in the prevention of HPV infection by improving the local immune status.

【Key words】 contraception; human papillomavirus; cervix; tumor necrosis factor alpha

人乳头瘤病毒(HPV)感染与宫颈癌的发生密切相关, 其中高危型(如 HPV16、18 等)可诱导宫颈癌的发生^[1]。HPV 感染会引起机体相关癌基因激活、抑癌基因失活, 还可导致机体端粒酶的高表达及免疫调节失衡等改变, 致使细胞增殖、凋亡、变异, 最后形成组织癌变^[2-3]。有研究报道, 99.7% 的宫颈癌患者伴有 HR-HPV 感染^[4]。因此做好 HPV 感染的预防是有效控制宫颈癌发生的关键措施。有学者报道, 避孕套及宫内节育器对宫颈影响较大, 易导致细菌等感染, 其中宫内节育器

被认为是引起感染的主要因素, 但也有流行病学研究报道宫内节育器是宫颈癌发生的保护因素^[5-6]。对于以上两种对立观点, 本组通过对不同避孕方式 HPV 感染的调查探讨宫内节育器的女性宫颈黏液中肿瘤坏死因子(TNF- α), 分析宫内节育环对宫颈 HPV 感染的影响, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011年6月至2013年6月, 排除应用两种以上避孕方式的患者, 该院妇产科收治的非妊娠的 2 576 例采用

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30860327)。

作者简介: 乔峤, 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事妇产科 B 超诊断研究。

单一避孕方式的患者作为研究对象,根据避孕方式不同,将患者分为 4 组:避孕套组 1 190 例、口服避孕药组 487 例,宫内节育器组 542 例、输卵管结扎组 357 组。经检测宫颈 HPV 感染患者 120 例,平均年龄(32.4±4.7)岁,其中宫内节育器避孕者 10 例,输卵管结扎者 11 例,口服避孕药者 36 例,采用避孕套者 63 例。按年龄及带环时间分层,在带环者中随机抽取非宫颈 HPV 感染的月经周期规律、妇科盆腔检查正常、白带常规检查阴性的放置宫内节育器者 50 例作为健康对照组,平均年龄(37.6±6.5)岁,带环时间(5.2±3.5)年,其中 25 例为不锈钢金属环,其余 25 例为带有尾丝的 Vcu 环。同时随机抽取 50 例月经周期规律、妇科盆腔检查正常、白带常规检查阴性的无宫内节育器者作为研究组,平均年龄(35.9±6.3)岁。研究组和健康对照组均排除甲状腺功能疾病、免疫性疾病的患者。全部研究对象均自愿签署知情同意书。

1.2 方法 50 例健康对照组患者于带环前后进行宫颈黏液 TNF-α 检测。吸管吸取宫颈内口处黏液(注意手法,避免有血液混入),-20℃保存待测。TNF-α 检测前宫颈黏液样本于冰水中解冻液化,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用两独立样本 *t* 检验,计数资料以率表示,组间比较应用 χ^2 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者使用避孕方式比较 不同避孕方式的宫颈 HPV 感染比例不同,其中口服避孕药组感染率最高,宫内节育器组感染率最低。避孕套组、口服避孕药组 HPV 感染病例均高于宫内节育器组,差异有统计学意义($\chi^2=10.973, 18.483, P=0.001, 0.000$)。输卵管结扎组 HPV 感染病例高于口服避孕药组,差异有统计学意义($\chi^2=7.280, P=0.0017$)。见表 1。

表 1 不同避孕方式宫颈 HPV 感染结果比较(n,%)

组别	n	感染例数	感染率
宫内节育器组	542	10	1.92
避孕套组	1 190	63	5.92*
口服避孕药组	487	36	6.83*#
输卵管结扎组	357	11	3.26
合计	2 576	120	4.66

注:与宫内节育器组比较,**P*<0.05;与输卵管结扎组比较,#*P*<0.05。

表 2 宫内节育器各组与研究组宫颈黏液中 TNF-α 检测结果比较(n, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF-α(pg/mL)
研究组	50	14.67±6.31
健康对照组	50	88.94±35.78*
不锈钢金属环亚组	25	85.42±41.24*
带尾丝 Vcu 环亚组	25	92.46±49.64*

注:与研究组比较,**P*<0.05。

2.2 宫内节育器对宫颈黏液中 TNF-α 的影响 研究组宫颈黏液中 TNF-α 平均值为(88.94±35.78)pg/mL,高于健康对照组(14.67±6.31)pg/mL,差异有统计学意义(*t*=-14.331, *P*=0.000),且不锈钢金属环亚组和带尾丝 Vcu 环亚组均高于

健康对照组,差异有统计学意义(*t*=-6.367, -10.978, *P*=0.000, 0.000),两个亚组之间差异无统计学意义(*t*=-0.545, *P*=0.588)。见表 2。

3 结 论

宫颈癌的诊断率随着诊断技术的发展呈现上升趋势,宫颈癌的增加无疑给女性的健康带来了一定的威胁,其同时也引起世界卫生组织的关注。如何预防该病,是临床妇科关注的问题。人类对宫颈癌的研究已经取得了一定的进步,相关研究表明,高危型 HPV 持续性感染是宫颈癌发生的主要危险因素,且多个性伴侣、多产多孕及过早的性生活等与宫颈癌的发生密切相关^[7]。还有文献报道,文化水平及经济基础等同样也与宫颈癌的发生具有相关性^[8-9]。

排除母婴传染、医源性传染及接触感染者物品等间接传染外,国际上已有相应的四价疫苗用来预防其感染^[10]。1 项对 2 万女性的调查结果报道,宫内节育器的使用可以降低子宫内腺癌的发病风险,引起了国内外学者的广泛关注。据分析,宫内节育器可能通过局部炎症反应改变患者局部免疫状态,减少了 HPV 感染;同时还有一部分医师认为是放置和取出过程中患者接受了多次的检查和治疗,从而提高了女性接受检查的概率,同时在整个过程中对发现病灶的患者给予及时的治疗,间接地起到了局部预防的作用。本组对以上两个观点进行了分批次的研究,对单一避孕方式的 2 576 例女性的调查中发现,宫内节育器组感染比例为 1.92%(10/542),感染率最低,提示采用宫内节育器的女性在预防 HPV 的感染方面具有优势,因为带环和适应期间患者均接受一些抗炎抗病毒等方面的治疗。其次,本组对不同带环的女性进行了宫颈黏液 TNF-α 检测,发现带环组女性局部 TNF-α 水平要高于无带环组女性,不同材质的环局部 TNF-α 检测结果差异无统计学意义(*P*>0.05),由此可见宫内节育器通过改变机体局部的免疫状态,降低了 HPV 感染的发生,不同质地的宫内节育器均有此作用。临床可以针对这个现象给予重视。

自计划生育开始,宫内节育器的使用比例在增加,但是只有正确的佩戴合适的宫内节育器才是保护女性的有效手段,众所周知,宫内节育器还有很多弊病,对于身体而言是异物,不正确的方式容易导致妇科炎症、意外受孕等负面的作用。建议临床医师不要盲目的推广宫内节育器的使用,要根据患者的情况及条件选择合适的避孕方式,才具有临床意义。

参考文献

- [1] 梁东霞,张彦娜. 宫颈癌与 HPV 关系的研究进展[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(2): 202-205.
- [2] 陈苏琼,贺修胜. 人乳头瘤病毒感染与宫颈癌的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(24): 4788-4791.
- [3] 邵淑娟,岳天孚,张丽琴,等. 女性 HPV 感染情况及对 HPV 和 HPV 疫苗的认知[J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(2): 127-130.
- [4] 张魏芳. 高危型人乳头瘤病毒早期蛋白 E6 和 E7 调控细胞周期的机制研究[D]. 山东大学学报, 2010, 11(6): 61-62.
- [5] 曹艳华. 宫颈炎病原学及影响因素研究[D]. 中南大学学报, 2010, 26(17): 132-134.
- [6] Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human(下转第 1598 页)

组织细菌培养为非结核分枝杆菌快速生长群,脓液涂片抗酸染色阴性,X线胸片正常。面部彩超显示皮下脂肪炎性改变,局部化脓改变。面部穿刺液芯片检测结果为偶然分枝杆菌(图3)。近年来随着非结核分枝杆菌病疫情呈现上升的趋势,偶然分枝杆菌造成皮肤或软组织感染在国内时有报道,并且医源性感染病例较多。

近年来,利福平和异烟肼的耐药机制研究得到了快速的发展,大部分利福平耐药性是由 *ropB* 上长度为 81 bp 的核心区域存在基因突变造成。另外,通过对大量高水平耐异烟肼菌株的研究发现,50%~90%的耐药株在 *katG315* 位点存在突变,20%~35%的耐药株在 *inhA* 基因调节区有突变,对这些耐药突变位点的认识使分子诊断方法应用于临床标本检测成为现实^[10]。本研究 18 例分枝杆菌阳性标本中,有 4 例检测到耐药基因突变,占 22.2%,与刘申等^[11]报道的耐药率 22.5%相近。本研究 2 例(1 例戈登分枝杆菌)为利福平耐药相关基因 *ropB* 基因 526 位点发生 C→G 突变;1 例为 *ropB* 基因 531 位点发生 C→T 突变,1 例为异烟肼耐药相关基因 *inhA* 基因启动子-15 位发生 C→T 突变,没有检测出多药耐药株。

分枝杆菌菌种鉴定和结核分枝杆菌耐药基因检测的灵敏度均为 1×10^3 个菌/PCR 反应,菌种鉴定需要 6~7 h,结核耐药基因检测需要 7~8 h,2 d 内即可完成临床疑似标本的鉴定及耐药性分析,极大地缩短了检测时间,满足了临床快速检测的需求。本检测方法还采用 31 种其他常见呼吸道细菌及与分枝杆菌亲缘关系较近的细菌标准株样本对所用试剂进行了特异性评价,结果显示各样本的检测结果均与理论判读结果一致,表明试剂具有较高的特异性,能够有效地区分出 17 种分枝杆菌之外的样本。但当本检测结果为“无分枝杆菌”时,并不能排除被检者带有其他种类的分枝杆菌。

参考文献

[1] World Health Organization. Tuberculosis [M]. Geneva: World Health Organization, 2008.
 [2] World Health Organization. Global Tuberculosis Control: Epidemiology, Strategy, Financing [M]. Geneva: World Health Organization, 2009.

[3] Ahmad S, Mokaddas E. Recent advances in the diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis[J]. Respir Med, 2009, 103(12): 1777-1790.
 [4] Zhu L, Jiang G, Wang S, et al. Biochip system for rapid and accurate identification of mycobacterial species from isolates and sputum[J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(10): 3654-3660.
 [5] Guo Y, Zhou Y, Wang C, et al. Rapid, accurate determination of multidrug resistance in *M. tuberculosis* isolates and sputum using a biochip system[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(7): 914-920.
 [6] Gingeras TR, Ghandour G, Wang E, et al. Simultaneous genotyping and species identification using hybridization pattern recognition analysis of generic *Mycobacterium* DNA arrays[J]. Genome Res, 1998, 8(5): 435-448.
 [7] Troesch A, Nguyen H, Miyada CG, et al. *Mycobacterium* species identification and rifampin resistance testing with highdensity DNA probe arrays[J]. J Clin Microbiol, 1999, 37(1): 49-55.
 [8] 崔振玲, 景奉香, 胡忠义, 等. 用 DNA 芯片快速检测结核分枝杆菌对异烟肼的耐药性[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(4): 244.
 [9] 单万水, 金岚, 能勇, 等. DNA 芯片快速检测耐利福平结核分枝杆菌 *rpoB* 基因突变[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(11): 680-682.
 [10] Zhang M, Yue J, Yang YP, et al. Detection of mutations associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(11): 5477-5482.
 [11] 刘申, 刘智勇, 黄庆, 等. 基因芯片检测系统在分枝杆菌属鉴定及耐药性分析的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(10): 1959-1962.

(收稿日期: 2013-11-12 修回日期: 2014-05-03)

(上接第 1594 页)

papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(11): 1023-1031.
 [7] 刘国强, 李辉腾. 高危型人乳头状瘤病毒检测联合宫颈液基细胞学检查在宫颈疾病筛查中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(24): 3117-3118.
 [8] 周权, 黄民主, 黄霜, 等. 中国已婚妇女宫颈癌发病影响因素 Meta 分析[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(2): 125-129.
 [9] 王又又, 向群英, 余茜, 等. 宫颈癌高发区妇女 HPV 感染

及影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(3): 259-261.

[10] Krajden M, Cook D, Yu A, et al. Assessment of HPV 16 and HPV 18 antibody responses by pseudovirus neutralization, Merck cLIA and Merck total IgG LIA immunoassays in a reduced dosage quadrivalent HPV vaccine trial [J]. Vaccine, 2013, 29(13): 1234-1236.

(收稿日期: 2013-10-29 修回日期: 2013-12-28)