

妊娠合并感染性疾病专题·综述

妊娠与 HPV 感染

周怀君

作者单位:210008 江苏 南京,南京大学医学院附属鼓楼医院妇产科

作者简介:周怀君,毕业于浙江大学,博士研究生,主任医师,主要研究方向为妇科肿瘤的发病机制与防治

【关键词】妊娠;HPV 感染

【中图分类号】R 714.25

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)11-020-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.07

随着对人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的传染性及传播途径的深入研究,发现妊娠期生殖道 HPV 易感且与妊娠期母体、胎儿及新生儿身体健康状况密切相关。这是因为在 HPV DNA 序列上游调控区发现存在 HR-HPV 糖皮质激素反应元件可以促进病毒基因的转录和表达,而妊娠期类固醇水平的增加,促进 HPV 病毒的复制;另一方面,在妊娠期自然杀伤细胞数量的减少导致轻微的免疫抑制,被认为是孕妇对易感性增加的根本原因。由于其免疫和内分泌状况的改变,孕妇感染 HPV 的风险较高,据报道 HPV 宫颈感染在妊娠期检出率为 15.53%,而在非妊娠期检出率为 12.6%^[1]。通常情况下,HPV 感染是一种短暂的、局限性的感染,但在妊娠期免疫抑制状态下可能是持续的。研究表明 HPV 可以感染滋养细胞^[2],胎盘、羊水、胎膜中也可检测到 HPV DNA^[3],其在这些组织中的存在意味着母婴垂直传播的可能。因此,妊娠期 HPV 感染对母体及其妊娠不良结局的影响理应引起妇产科医生的关注和重视。

1 妊娠 HPV 感染对母体的影响

HPV 感染在孕妇中的临床表现可能更为严重。孕妇由于免疫力下降,HPV 存在的持续时间延长、病毒载量增加。HPV 容易感染皮肤毛囊干细胞,持续感染可形成普通疣^[4]。在整个怀孕过程中,尖锐湿疣的大小和数量往往会显著增加。在某些情况下,较大的病变可能会阻塞泌尿道和/或产道^[5]。HPV 被确定为宫颈上皮内瘤变(CIN)发病的必要原因,从而导致了侵袭性宫颈癌。妊娠期宫颈细胞学异常的发生率与非妊娠期相似;CIN 发病率估计为 0.08%~5.0%。妊娠期宫颈癌发病率为(1.6~10.6)/10 000 次妊娠^[6]。约 30% 被诊断患有宫颈癌的妇女处于生育年龄,而 3% 的病例是在妊娠期间被诊断。妊娠期间可能暂时改变的免疫状态和类固醇激素水平的增加对 HPV 复制及疾病发展产生影响。

2 HPV 感染对妊娠结局的影响

HPV 的垂直传播可来自父母中的任何一方。父亲的垂直传播可能发生在受精前后、着床前或着床期间。研究表明,HPV DNA 位于精子头部,受感染的精子可以作为载体,将病毒及其基因(即 E6/E7 基因)转移到卵母细胞进一步表达^[7]。HPV 垂直传播也可通过子宫内传播。胎儿可能通过胎膜或胎盘的微小擦伤、胎儿组织或脐带血受到感染。经脐带血传播的可能性相对较低,HPV 通过血液传播的证据有限。

妊娠期间的感染性病原体已多次被证明是不良妊娠结局以及一些严重的新生儿后遗症的原因,然而 HPV 与妊娠演变和结局的关系尚不清楚。HPV 感染影响妊娠结局的机制被认为是通过改变宫颈功能和阴道微生物群、胎盘感染、羊水感染、继发于宫颈操作(用于孕期 HPV 的治疗)和精液感染^[8]。

2.1 流产

妊娠期 HPV 感染与自然流产的关系一直是有争议的。例如,Ambühl 等^[9]的系统文献分析显示自然流产妇女中较高的 HPV 感染率,正常妊娠胎盘组织样本 HPV 阳性率为 8.3%,而自然流产妊娠中为 24.9%。You 等^[3]发现与选择性流产相比,自然流产的受孕产物中 HPV 阳性样本的比例更高。同样,Bober 等^[10]观察到自然流产妊娠的滋养细胞中 HR-HPV 的比例高于正常妊娠。而其他研究得出了相反的结果:Conde-Ferrández 等^[11]发现宫颈 HPV 感染与自然流产风险之间没有联系。总之,母体 HPV 感染与自然流产之间关系的研究报告了相互矛盾的结果,由于这些研究样本量相对较小,需要对这一问题进一步深入研究。

2.2 早产

宫内感染一般通过激活先天免疫系统导致早产,HPV 感染影响妊娠结局的一个潜在机制是通过阴道微生物群的改变引发免疫炎症反应,从而引发早产。此外,通过感染滋养细胞,HPV 可以很容易地复制,引起胎

内窘迫,从而导致早产^[12]。Cotton-Caballero 等^[13]在对 2 153 名妇女的回顾性队列研究中发现,HPV 感染与未足月胎膜早破(PPROM)的风险增加有关,PPROM 导致的早产与新生儿不良结局的风险增加有关,但母体 HPV 感染不会独立增加这种风险。Huang 等^[14]发现 HPV 阳性孕妇早产的风险是 HPV 阴性孕妇早产风险的两倍。Wiik 等^[15]基于人群的回顾性登记研究发现,HPV 感染和/或 CIN 的妇女早产的风险增加,特别是之前接受过治疗的妇女。而 Ambühl 等^[16]研究认为,胎盘 HPV 病毒感染与自发性早产之间没有联系。由于研究队列的规模相对较小,妊娠期间进行的测试次数和样本收集标准不一,还需更多关于 HPV 与早产有关的科学证据。

2.3 子痫前期

几项研究探讨 HPV 感染在子痫前期的潜在参与,得出了相反的结论。Cho 等^[17]对 311 名孕妇进行了横断面研究,发现 HR-HPV 对孕妇发生子痫前期的风险没有影响。而 McDonnold 等^[18]进行的包括 942 例孕妇的回顾性队列研究认为,HR-HPV 似乎使子痫前期风险增加了两倍。Slatter 等^[19]通过检查胎盘 HR-HPV 也有类似的发现。总的来说,关于此问题的研究很少,这意味着 HPV 感染还不能被确定为子痫前期的危险因素。

2.4 胎儿宫内生长受限

母体 HPV 感染可引起胎儿宫内生长受限(IUGR)。例如,Karowicz-Bilińska^[20]在对 54 名妊娠晚期孕妇的研究中认为,在并发 IUGR 的妊娠组中,母体 HR-HPV 的高发生率可能表明 HPV 感染与 IUGR 病因之间存在相关性。此外,Slatter 等^[19]观察了包含 339 例的妊娠队列的子宫内膜 HPV 感染情况,发现 HPV 感染不仅与较高的 IUGR 发生率相关,还与早产和急性绒毛膜羊膜炎相关。Ford 等^[21]通过分析 31 827 名女性,发现巴氏涂片异常的母亲所生的婴儿低于第三百分位数,出生体重极低的风险增加,独立于其他危险因素。

2.5 胎膜早破

感染可能是胎膜早破(PROM)的原因,子宫、宫颈和阴道感染是最重要的危险因素之一。Cho 等^[17]研究发现 HPV 阳性女性 PROM 发生率为 27.3%,而 HPV 阴性组为 14.2%,HPV 导致 PROM 的风险增加。Wiik 等^[15]对 400 583 名单胎分娩女性进行了回顾性研究,发现 HPV 感染与 PPROM 和 PROM 显著相关。另一方面,Giambanco 等^[22]在包括 20 例患者的病例系列中发现,尽管样本量小,HPV 不会增加 PPROM 的风险。

2.6 胎儿死亡

Slatter 等^[19]首次观察到母体 HPV 感染与胎儿死亡之间的联系,尽管这种联系尚未得到深入研究。更准确地说,81%(13/16)的胎儿死亡来自 HPV 阳性母亲。此后,Subramaniam 等^[23]的更大样本量进一步研究也有类似的发现。然而,由于后一项研究中的胎儿死亡是第三结局,作者无法就这一关联得出明确的结论。

3 妊娠 HPV 感染对子代的影响

在分娩过程中,胎儿直接接触母亲生殖道的 HPV

感染细胞,可能导致围产期传播。母亲的宫颈阴道样本中存在生殖器疣和 HPV 检测呈阳性,新生儿的结膜、颊部、咽部和生殖器拭子检测呈阳性,表明围产期 HPV 传播。母胎 HPV 类型的一致性为垂直传播理论提供了依据。

妊娠期 HPV 检测阳性妇女的后代围产期 HPV 检测的概率为 7.2%。Medeiros 等^[24]的荟萃分析报告了 HPV 围产期传播概率为 6.5%,围产期检测到的 HPV 通常在出生后的前几年不会持续存在;在 Park 等^[25]的研究中,包括 291 名孕妇,3.4% 的新生儿在出生时口腔样本中检测到 HPV DNA,但在分娩后 6 个月的随访中没有检测到 HPV DNA;在 Hahn 等^[26]的研究中,2 315 例新生儿(3.2%)的口腔样本中检测到了 HPV DNA,但在产后 2 个月未检测到。然而,HPV 可以在围产期传播并导致青少年复发性呼吸道乳头状瘤病的发生,这是一种罕见的疾病,主要是由 HPV-6 或 HPV-11 的围产期传播引起的;一项研究报告说,HPV 可以在儿童中持续很长时间。Syrjänen 等^[27]报道,在他们的队列中,出生时能检测到任一 HPV 的儿童为 22.9%,在 36 个月的随访中仍为 8.7%,这表明持续感染可能持续至少 3 年。这项研究还表明,4 名出生时 HPV-6 检测呈阳性的儿童在他们 6 年的随访中仍然具有这种基因型。随着更多证据的出现,围产期获得性 HPV 感染的持续存在,虽然是真实的,但可能是罕见的。HPV 感染的持续存在可引起普通疣、儿童皮肤癌、口腔鳞状乳头状瘤、恶性黏膜病变、青少年复发性呼吸性乳头瘤病、视网膜母细胞瘤、结膜乳头状瘤等疾病。

4 诊断与处理

目前认为妊娠期 HPV 检测和宫颈细胞学检查同样是安全和有效的。对于单纯的 HPV 感染而细胞学正常的孕妇可在产后 6 周进行病毒和宫颈细胞学的复查。对于孕期 HPV 阳性而细胞学为 ASCUS 或 LSIL 的患者,进行阴道镜检查。孕期若第一次阴道镜检查时未发现 CIN II 及以上病变,均考虑分娩后随访。妊娠期细胞学检查为不典型腺细胞和高级别鳞状上皮内病变需行阴道镜检查。检查时间以孕早期或孕中期为宜。妊娠期的 CIN I 或 LSIL 患者首选随访;组织病理学为 HSIL 或 CIN II ~ III 的妊娠妇女,若无浸润癌,可每 10 ~ 12 周开展细胞学或者阴道镜检查,并于产后 6 ~ 8 周复查。当高度怀疑宫颈癌变时可考虑行诊断性宫颈环形电切术。建议于妊娠 14 ~ 20 周手术。妊娠期宫颈癌的处理和非妊娠期是一致的。在妊娠 16 ~ 20 周前诊断,推迟治疗会降低患者的生存率。20 周后诊断,对于 I A2 期和 I B1 期可推迟治疗。权衡母亲和胎儿的健康风险后,通常不低于 34 孕周行剖宫产和根治性子宫切除术。延迟治疗期间需考虑采用化疗来阻止疾病进展^[28-29]。

HPV 感染孕妇分娩处理:剖宫产患者的 HPV 传播风险明显低于阴道分娩患者,但剖宫产并不能避免新生儿喉乳头状瘤病的风险。Castellsagué 等^[30]的一项纵向研究中,对出生时 HPV DNA 检测呈阳性的新生儿进行

了随访,并在出生后的多次随访中反复进行检测。在超过80%的新生儿中,在其第6周进行的HPV检测为阴性,这意味着剖宫产不能提供完全的预防,HPV阳性孕妇不需要常规剖宫产。剖宫产术可能使生殖道内存在体积较大的尖锐湿疣和宫颈癌孕妇获益。

5 总结与展望

妊娠期间感染HPV可能会导致母亲及其子女出现并发症。HPV在孕妇中的感染率很高,在短期和长期内影响母亲和子代健康。HPV阳性与某些不良妊娠结局、以及子代从婴儿期到儿童期的部分疾病相关,但此结论仍存在潜在偏差和研究数量较少的局限。此外,由于目前尚未发现治疗这种感染的方法,应该继续广泛实施HPV免疫规划,以降低宫颈癌发病率以及与HPV感染相关的负面妊娠结局及近远期儿童并发症。

利益冲突 作者声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Wu D, Chen L, Zhen J, et al. Systematic review and meta-analysis on influence of human papillomavirus infection during pregnancy on premature rupture of membranes and premature delivery [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10): 10735-70743.
- [2] Uribarren-Berrueta O, Sánchez-Corona J, Montoya-Fuentes H, et al. Presence of HPV DNA in placenta and cervix of pregnant Mexican women [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(1): 55-60.
- [3] You H, Liu Y, Agrawal N, et al. Multiple human papillomavirus types replicate in 3A trophoblasts [J]. *Placenta*, 2008, 29(1): 30-38.
- [4] Plasmeyer EI, Struijk L, Bouwes BJN, et al. Epidemiology of cutaneous human papillomavirus infections [J]. *Cancer Treat Res*, 2009, 146: 143-157.
- [5] Sugai S, Nishijima K, Enomoto T. Management of condyloma acuminata in pregnancy: a review [J]. *Sex Transm Dis*, 2021, 48(6): 403-409.
- [6] Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-associated diseases [J]. *Infect Dis Clin*, 2013, 27(4): 765-778.
- [7] Ardekani A, Taherifard E, Mollalo A, et al. Human papillomavirus infection during pregnancy and childhood: a comprehensive review [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(10): 1932.
- [8] Niyibizi J, Mayrand M-H, Audibert F, et al. Association between human papillomavirus infection among pregnant women and preterm birth [J]. *JAMA Network Open*, 2021, 4(9): e2125308.
- [9] Ambühl LMM, Baandrup U, Dybkær K, et al. Human papillomavirus infection as a possible cause of spontaneous abortion and spontaneous preterm delivery [J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2016, 2016: 3086036.
- [10] Bober L, Guzowski G, Moczulska H, et al. Influence of human papilloma virus (HPV) infection on early pregnancy [J]. *Ginek Pol*, 2019, 90(2): 72-75.
- [11] Conde-Ferrández L, May ADAC, Carrillo-Martínez JR, et al. Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: a case-control study performed in Mexico [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(2): 468-473.
- [12] Condrat CE, Filip L, Gherghel M, et al. Maternal HPV infection: effects on pregnancy outcome [J]. *Viruses*, 2021, 13(12): 2455.
- [13] Cotton-Caballero A, Dudley D, Ferguson J, et al. Maternal human papillomavirus infection increases the risk of premature rupture of membranes [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129: S137.
- [14] Huang QT, Zhong M, Gao YF, et al. Can HPV vaccine have other health benefits more than cancer prevention? a systematic review of association between cervical HPV infection and preterm birth [J]. *J Clin Virol*, 2014, 61(3): 321-328.
- [15] Wiik J, Nilsson S, Kärrberg C, et al. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: a Swedish population-based study [J]. *PLoS Med*, 2021, 18(5): e1003641.
- [16] Ambühl LMM, Leonhard AK, Widen ZC, et al. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017, 96(10): 1188-1196.
- [17] Cho G, Min KJ, Hong HR, et al. High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2013, 13: 173.
- [18] McDonnold M, Dunn H, Hester A, et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 210(2): 138. e1-138. e5.
- [19] Slatter TL, Hung NG, Clow WM, et al. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications [J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(10): 1369-1382.
- [20] Karowicz-Bilińska A. The latent infection of human papilloma virus in pregnant woman and colonization of placenta preliminary report [J]. *Ginek Pol*, 2008, 78(12): 966-970.
- [21] Ford JH, Li M, Scheil W, et al. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(2): 279-285.
- [22] Giambanco L, Iannone V, Borriello M, et al. Papillomavirus infection and preterm birth. Chronicle of a broken relationship? case series and review of the literature [J]. *PAMJ Clin Med*, 2020, 3: 133.
- [23] Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, et al. Evaluation of human papillomavirus as a risk factor for preterm birth or pregnancy-related hypertension [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(2): 233-240.
- [24] Medeiros LR, de Moraes EAB, Hilgert JB, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review [J]. *Cad Saude Publica*, 2005, 21(4): 1006-1015.
- [25] Park H, Lee SW, Lee IH, et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery [J]. *Virol J*, 2012, 9: 80.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 赵爽, 陈号, 赵方辉. 全球子宫颈癌前病变及宫颈癌治疗指南制订现状的系统综述 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(22): 1666-1676.
- [29] 林婧, 吴丹. 妊娠期乳头瘤病毒感染的筛查与处理 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2019, 11(2): 15-18.
- [30] Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, et al. Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain [J]. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 74.

(收稿日期: 2024-02-18 编辑: 杨叶)