

# 妊娠期人乳头瘤病毒感染的管理

曾卓\*, 孟海霞#

内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2021年9月18日; 录用日期: 2021年10月11日; 发布日期: 2021年10月20日

## 摘要

人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)是女性生殖道感染最常见的病毒之一, 低危型HPV感染与生殖道湿疣相关, 而高危型HPV感染是导致宫颈癌的主要原因。妊娠期妇女HPV感染不仅威胁着母体本身健康, 同时对于妊娠结局、分娩方式及新生儿的状况也具有一定影响。目前由于HPV疫苗在我国获批年限短且接种率低, 难以实现有效的宫颈癌一级预防, 所以备孕期或妊娠期女性HPV病毒检测对于降低妊娠期女性宫颈癌的发病率及响应优生优育政策是十分必要的。

## 关键词

妊娠期, 人乳头瘤病毒, 妊娠结局, 宫颈疾病

# Management of Human Papillomavirus Infection during Pregnancy

Zhuo Zeng\*, Haixia Meng#

The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot Inner Mongolia

Received: Sep. 18<sup>th</sup>, 2021; accepted: Oct. 11<sup>th</sup>, 2021; published: Oct. 20<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Human papillomavirus (HPV) is one of the most common viruses in female genital tract infection. Low-risk HPV infection is related to genital condyloma, and high-risk HPV infection is the main cause of cervical cancer. HPV infection in pregnant women not only threatens the health of the mother, but also has a certain impact on the outcome of pregnancy, the mode of delivery and the status of newborns. At present, because the HPV vaccine is short in China and the vaccination rate

\*第一作者。

#通讯作者。

is low, it is difficult to achieve effective primary prevention of cervical cancer. Therefore, detection of HPV virus in pregnant women or pregnant women is very necessary for reducing the incidence rate of cervical cancer and the policy of eugenics and prenatal care in pregnant women.

## Keywords

Pregnancy, Human Papillomavirus, Pregnancy Outcome, Cervical Disease

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 妊娠期 HPV 感染的流行病学

宫颈癌是导致女性癌症死亡的第四大原因[1], 其主要与高危型人乳头瘤病毒感染有关。对于妊娠期女性来说, 宫颈癌是最常见的恶性肿瘤[2], 其中每 10 万个孕妇中就会有 1.5~12 名孕妇患宫颈癌。近年来宫颈癌的发病率、死亡率逐年上升, 且发病年龄逐渐趋于年轻化[3], 以往由于人们经济落后、缺乏重视、筛查不足等原因, 我国妊娠期宫颈癌的发病率为 55/10 万。对于妊娠期 HPV 感染率各研究报道数据差异很大, 为 5.4%~68.8%, 多数集中于 24%~30% [4]。有研究表明 HPV 感染率受种族、地域及经济水平等因素的影响, 不同地理位置、种族、经济水平其 HPV 感染率不同[5]。据印度、加纳、巴西的文献显示妊娠期 HPV 感染率分别为 39.4%、33.3%、25.3% [6] [7] [8]。据 LIU 等对国内的研究进行统计, 我国妊娠期 HPV 感染率为 5.4%~37.2% [9], 且妊娠期高危型 HPV 感染率高于低危型 HPV 感染率, 高危型 HPV 感染约占 68.2% [4], 多为单一型别感染, 感染率较高的型别为 HPV58、52、16、53; 感染率较高的低危型别是 HPV6、54 [10]。研究统计我国正常体检女性人群中 HPV 的感染率为 16.18%, 常见的感染型别为 HPV16、52、58、33、18、68 [11]。妊娠属于半同种异体移植现象, 胎儿对于母体来说是一种半己半非己的移植体: 一方面, 来自于父亲遗传物质所决定的抗原会被母体当作异物进行排斥; 另一方面, 胎儿在成长过程中慢慢建立自己的免疫系统, 也会造成母体的排斥潜能, 所以为了整个妊娠的顺利进行, 母体会通过调节自身的免疫机制以及激素变化, 增加机体对胎儿的耐受, 但自身抗感染以及处理感染的能力会减低。有学者认为妊娠期间母体为保证胎儿生长发育过程的顺利进行及妊娠相关激素的分泌, 致母体免疫功能及抗病毒能力发生变化, 同时妊娠期阴道分泌物增多、盆腔充血、子宫颈鳞-柱交界区外移、基底细胞增生活跃等妊娠期变化均导致妊娠期妇女较非妊娠妇女 HPV 感染的风险增加[12], 但据《Williams 产科学》(第 24 版) [13]中指出, 妊娠期妇女的 HPV 感染率与普通人群相比并无显著上升, 目前对于妊娠是否会增加女性宫颈 HPV 感染率仍未有定论。杨淑哲等统计发现中国大陆妊娠期妇女不同妊娠时期 HPV 感染率不同, 且妊娠早、中和晚期 HPV 感染率呈递增的趋势, 在妊娠早期、中期、晚期 HPV 感染率依次为 23.7%、28.1%、37.1% [5], 赵敏等研究结果也表明不同妊娠时期 HPV 感染率不同, 且孕晚期 HPV 感染率最高[14], 而有些学者认为不同妊娠时期 HPV 感染率无明显差异[15]。

## 2. 妊娠期 HPV 感染对妊娠的影响

### 2.1. HPV 感染对妊娠结局及产后并发症的影响

HPV 感染与自然流产、早产、胎儿宫内窘迫、胎儿生长受限、胎膜早破、胎儿畸形等不良妊娠结局及产后出血、产褥感染等产后并发症是否相关目前尚无定论[16]。有研究发现 HPV E6/E7 和 L1 基因的表

达及 HPV-DNA 转染可导致胚胎发育异常、胎盘活力和黏附性改变影响胚胎着床, 从而导致发生早期流产的风险增加, 且不同型别 HPV 感染导致不同的不良妊娠结局[17] [18]。异位妊娠以输卵管妊娠最为常见, 而导致输卵管妊娠最主要的病因是感染性炎症。HPV 感染易破坏阴道微生态平衡, 而阴道微生态的失衡也给 HPV 感染提供了可乘之机, 二者互为因果, 因此使下生殖道感染性炎症发生的可能性大大增加, 若病原体上行感染, 则可导致子宫内膜炎及输卵管炎, 从而增加自然流产及异位妊娠发生的风险[19]。据金海红等研究发现妊娠期人乳头瘤病毒感染的妇女, 其产褥期感染的发生率较 HPV 阴性者高, 且高危型 HPV 感染者产褥感染的发生率较低危型 HPV 感染者高, 差异具有统计学意义[20]。据徐文对高危型人乳头瘤病毒感染与不良妊娠结局相关性的 Meta 分析结果显示, 高危型 HPV 感染的孕妇其发生胎膜早破、早产、胎儿宫内生长发育受限等不良妊娠结局的风险增加[21]。但有学者持相反的观点, 廖燕等对孕晚期 HPV 感染对分娩结局影响的研究结果显示, HPV 感染组与健康组早产、胎儿生长受限等不良妊娠结局比较无显著差异, 认为 HPV 感染对妊娠结局影响不大[22], 文蛟龙等研究得出了相同的结论[23]。

## 2.2. 对分娩方式的影响

人乳头瘤病毒的主要传播方式为性传播, 也可通过接触传播、垂直传播。经剖宫产分娩的新生儿 HPV 垂直传播率显著低于经阴道分娩的 HPV 垂直传播率(分别为 14.9% 和 28.2%, RR 0.515, 95% CI 0.34~0.78), 剖宫产可以降低近 46% 的围产期 HPV 垂直传播, 但仍有 15% 的剖宫产新生儿发生围产期 HPV 感染[4]。但大部分国内研究结果显示经剖宫产分娩较经阴道分娩其垂直传播率无显著差异, 且大多数新生儿口腔粘膜 HPV 感染为一过性的, 短时间内可以自行消除, 所以仍不能说 HPV 感染是剖宫产的绝对指征, 但妊娠期妇女 HPV 筛查及新生儿 HPV 检测是非常必要的。

## 3. 妊娠期 HPV 感染对新生儿的影响

儿童感染 HPV 会引起皮肤、肛周及生殖器湿疣, 还可引起喉乳头状瘤, 新生儿喉乳头状瘤可引起上呼吸道阻塞。据金海红等研究报道妊娠期 HPV 感染可增加新生儿呼吸窘迫发生的风险, 因此妊娠期妇女 HPV 筛查及新生儿 HPV 检测受到广泛关注。羊水、胎盘、胎膜甚至流产组织中可检测到 HPV-DNA, 为人乳头瘤病毒存在宫内感染提供了有力的证据[24]。同时根据 2018 年一项荟萃分析显示, 来自子宫的母血和脐带血中 HPV 型别一致, 再次证明了 HPV 存在宫内传播[25]。

## 4. 妊娠期 HPV 感染的管理

计划妊娠的妇女如果 1 年内未进行过宫颈癌筛查或筛查结果异常、既往患有宫颈疾病未进行积极治疗者, 应在孕前常规进行宫颈 HPV 分型检测及宫颈液基细胞学检查[26]。若 HPV 检测为高危型, 宫颈液基细胞学检测和(或)宫颈活组织检查排除宫颈高级别上皮内病变和下生殖道癌后可以妊娠; 如发现宫颈癌或癌前病变, 待宫颈病变治愈后再考虑生育。如果本次妊娠前未行宫颈 HPV 及细胞学筛查的妇女, 应于初次产检时行宫颈 HPV 检测及宫颈细胞学筛查, HPV 检测并非常规必查项目, 但由于 HPV 感染对于妊娠及母儿具有一定影响, 故建议同时进行检测。若 HPV 检测为高危型, 则建议行阴道镜宫颈活检排除或确诊宫颈病变, 如宫颈活检病理确诊低于或等于高级别病变, 建议孕期定时随访, 待产后复查时如若宫颈仍有病变再考虑干预治疗。仅仅在怀疑宫颈浸润癌时, 才考虑于妊娠期行子宫颈锥形切除术, 但需充分告知出血及流产的风险, 尊重患者个人意愿决定治疗方案。综上所述, 妊娠期除非诊断为宫颈浸润癌需及时治疗, 余宫颈病变可随诊观察, 待分娩后进行治疗。对于低危型 HPV 引起的下生殖道疣, 若疣体较小、范围较局限、不阻塞产道可不予特殊处理。若疣体体积过大堵塞软产道, 或湿疣范围广泛, 累及宫颈、阴道和外阴, 为避免软产道裂伤及出血, 可选择剖宫产分娩。

## 5. 结语

宫颈癌发病率逐年上升且呈现年轻化趋势, 是妊娠期最常见的恶性肿瘤。妊娠期宫颈 HPV 筛查及宫颈液基细胞检查是防控妊娠期宫颈疾病发生、发展的主要措施。妊娠期宫颈人乳头瘤病毒感染不仅可能引起宫颈疾病, 与胎膜早破、胎儿宫内窘迫、早产等不良妊娠结局可能也存在一定关系。妊娠期妇女 HPV 感染可通过垂直传播使新生儿感染 HPV, 虽剖宫产可降低此垂直传播率, 但妊娠期 HPV 感染不是剖宫产的绝对指征。妊娠期宫颈上皮内病变的诊断与非妊娠期相同。HPV 异常和(或)宫颈液基细胞学需行阴道镜检查, 主要是为了排除宫颈浸润性癌, 妊娠期宫颈上皮内病变的治疗总体趋于保守, 应当重视随访观察, 结合患者的个人意愿、医疗条件、随访条件等因素多方面综合考虑, 在遵循妊娠期 HPV 病毒感染、子宫颈病变诊治指南的前提下, 采取个性化诊疗方案。

## 参考文献

- [1] Gaffney, D.K., Hashibe, M., Kepka, D., *et al.* (2018) Too Many Women Are Dying from Cervix Cancer: Problems and Solutions. *Gynecologic Oncology*, **151**, 547-554. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.10.004>
- [2] Hunter, M.I., Tewari, K. and Monk, B.J. (2008) Cervical Neoplasia in Pregnancy. Part 2: Current Treatment of Invasive Disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **199**, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.12.011>
- [3] 王宇, 宋淑芳, 刘凤. 我国宫颈癌流行病学特征和发病高危因素的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(5): 1207-1209.
- [4] 谢锋, 李笑天. 人乳头瘤病毒感染与妊娠[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(12): 897-899.
- [5] 杨淑哲, 王文娟, 邓耀, 贺苇军. 我国大陆妊娠期女性 HPV 感染情况分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(6): 364-368.
- [6] Pandey, D., *et al.* (2019) Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, **2019**, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2019/4376902>
- [7] Schulze, M.H., *et al.* (2016) High Prevalence of Human Papillomaviruses in Ghanaian Pregnant Women. *Medical Microbiology and Immunology*, **205**, 595-602. <https://doi.org/10.1007/s00430-016-0475-9>
- [8] Salcedo, M., *et al.* (2015) Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Pregnant versus Non-Pregnant Women in Brazil. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **292**, 1273-1278. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3752-8>
- [9] Liu, P., *et al.* (2014) The Prevalence and Risk of Human Papillomavirus Infection in Pregnant Women. *Epidemiology and Infection*, **142**, 1567-1578. <https://doi.org/10.1017/S0950268814000636>
- [10] 纪巍, 张晓瑜, 张邈方. 1763 例妊娠期女性宫颈 HPV 感染情况分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(20): 3041-3042+3045.
- [11] 余艳琴, 富诗岚, 徐慧芳, 韦梦娜, 陈琦, 胡尚英, 赵方辉, 乔友林. 中国大陆女性体检人群中人乳头瘤病毒型别感染率及九价疫苗中 HPV 各型别分布的系统评价[J]. 肿瘤预防与治疗, 2019, 32(2): 103-113.
- [12] Trotter, H., Mahmud, S., Costa, M.C., *et al.* (2016) Human Papillomavirus Infections with Multiple Types and Risk of Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **15**, 1274-1280. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0129>
- [13] Cunningham, F.C., Leveno, K.J., *et al.* (2014) Williams Obstetrics. 24th Edition, 1291.
- [14] 卢丹华, 王颖楠, 石展鹰, 赵敏, 张丹宁. 不同妊娠期孕妇人乳头瘤病毒感染情况及对母婴结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(15): 3552-3554+3570.
- [15] Grce, M., Husnjak, K., Matovina, M., *et al.* (2004) Human Papillomavirus, Cytomegalovirus, and Adeno-Associated Virus Infections in Pregnant and Nonpregnant Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Clinical Microbiology*, **42**, 1341-1344. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.3.1341-1344.2004>
- [16] 卢丹妮, 张为远. 人乳头瘤病毒感染对母婴健康影响的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2017, 9(5): 26-28+35.
- [17] Lukasz, B., *et al.* (2019) Influence of Human Papilloma Virus (hPV) Infection on Early Pregnancy. *Ginekologia Polska*, **90**, 72-75. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0012>
- [18] Xiong, Y.-Q., *et al.* (2018) The Risk of Human Papillomavirus Infection for Spontaneous Abortion, Spontaneous Preterm Birth, and Pregnancy Rate of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, **83**, 417-427. <https://doi.org/10.1159/000482008>

- [19] 冯磊, 王瑛, 陈红, 张蓉. 宫外孕与人乳头瘤病毒(HPV)相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(7): 1216-1217.
- [20] 金海红, 赖筱琨, 余军辉. 妊娠期女性人乳头瘤病毒感染分型及其对产后并发症和新生儿近期状况的影响[J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(2): 137-141.
- [21] 徐文. 高危型人乳头瘤病毒感染与不良妊娠结局相关性的 Meta-分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [22] 廖燕, 张淑珍, 赵红艳, 毛雪梅, 武丽红. 妊娠晚期 HPV 感染孕产妇阴道炎发生率及妊娠结局的影响分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(23): 5460-5463.
- [23] 文蛟龙, 梁德育, 陈元花. 妊娠期 HPV 病毒感染分型及对妊娠结局的影响[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2020, 33(4): 268-271.
- [24] Nadarzynski, T., *et al.* (2018) Men Who Have Sex with Men Who Do Not Access Sexual Health Clinics Nor Disclose Sexual Orientation Are Unlikely to Receive the HPV Vaccine in the UK. *Vaccine*, **36**, 5065-5070. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.075>
- [25] Zouridis, A., *et al.* (2018) Intrauterine HPV Transmission: A Systematic Review of the Literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **298**, 35-44. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4787-4>
- [26] Perkins, R.B., *et al.* (2020) 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **24**, 102-131. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000525>