

文章编号 1006-8147(2021)04-0396-05

论著

2009—2020 年中国女性生殖道支原体、衣原体和人乳头瘤病毒感染与宫颈癌发生相关性的 Meta 分析

赵敬¹, 杨金豪², 张文帆², 李文钢³, 王蓉²

(1. 天津医科大学总医院妇产科, 天津 300052; 2. 天津医科大学医学检验学院, 天津 300203; 3. 天津市动物疾病预防控制中心, 天津 300402)

摘要 目的: 系统调查分析中国女性生殖道支原体、衣原体和人乳头瘤病毒感染与宫颈癌发生的相关性。方法: 检索中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库中相关研究, 检索时间截止于 2020 年 12 月, 按照 NOS 和 AHRQ 评分标准, 评价纳入研究的质量, 采用 RevMan5.4 进行 Meta 分析。结果: 最终纳入研究 25 篇, 21 614 名参与者。Meta 分析结果显示, 解脲支原体(UU)和沙眼衣原体(CT)感染与人乳头瘤病毒(HPV)感染风险的增加有关($OR=2.13$, $95\%CI: 1.60\sim2.84$, $P<0.000\ 01$; $OR=2.67$, $95\%CI: 2.13\sim3.35$, $P<0.000\ 01$), 而人型支原体(MH)与 HPV 感染无关。UU 和高危 HPV(HR-HPV)感染风险的增加有关($OR=2.55$, $95\%CI: 2.04\sim3.18$, $P<0.000\ 01$)。CT 感染和宫颈癌风险的增加有关($OR=2.85$, $95\%CI: 1.96\sim4.16$, $P<0.000\ 01$)。结论: 在中国女性群体中, UU 感染与 HPV 和 HR-HPV 感染相关, CT 感染能够增加 HPV 感染和宫颈癌的风险。

关键词 宫颈癌; 支原体; 衣原体; 人乳头瘤病毒; Meta 分析

中图分类号 R737.33

文献标志码 A

A meta-analysis of association between Mycoplasma, Chlamydia infection and Human papillomavirus infection in female genital tract and cervical cancer in China from 2009 to 2020

ZHAO Jing¹, YANG Jin-hao², ZHANG Wen-fan², LI Wen-gang³, WANG Rong²

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300203, China; 3. Tianjin Animal Disease Prevention and Control Center, Tianjin 300402, China)

Abstract **Objective:** To investigate the association between Mycoplasma, Chlamydia infection and Human papillomavirus (HPV) infection in female genital tract and cervical cancer in China. **Methods:** Relevant studies in CNKI, VIP and Wanfang databases were collected by December 2020. The quality of the included articles was assessed according to the NOS and AHRQ scoring standards. Revman 5.4 was used for Meta-analysis. **Results:** Twenty-five studies were included in the Meta-analysis with 21 614 participants. Meta-analysis results showed that *Ureaplasma urealyticum* (UU) and *Chlamydia trachomatis* (CT) infection were associated with an increased risk of HPV infection ($OR=2.13$, $95\%CI: 1.60\sim2.84$, $P<0.000\ 01$; $OR=2.67$, $95\%CI: 2.13\sim3.35$, $P<0.000\ 01$), while *Mycoplasma hominis* (MH) was not related to the HPV infection. UU infection was associated with the increased risk of high-risk HPV infection ($OR=2.55$, $95\%CI: 2.04\sim3.18$, $P<0.000\ 01$). CT infection was related to the increased risk of cervical cancer ($OR=2.85$, $95\%CI: 1.96\sim4.16$, $P<0.000\ 01$). **Conclusion:** In Chinese women, UU infection is associated with HPV and high-risk HPV infection, while CT infection may increase the risk of HPV infection and cervical cancer.

Key words cervical cancer; mycoplasma; chlamydia; human papillomavirus; Meta-analysis

宫颈癌是严重威胁女性健康的妇科肿瘤之一, 发病率在全球女性恶性肿瘤中位居第 4 位^[1]。近年来, 我国宫颈癌的发病率与死亡率均呈上升趋势, 且发病年龄趋于年轻化。目前, 人乳头瘤病毒(HPV)被认为是宫颈癌的主要病因^[2]。然而, HPV 感染大多数是短暂的, 只有一部分持续感染的女性最终会患

上宫颈癌。因此, 可能还有其他因素促进了 HPV 的持续感染, 从而提高了宫颈癌发生的风险。既往研究表明, 生殖系统的解脲支原体(UU)、人型支原体(MH)及沙眼衣原体(CT)等感染与 HPV 感染和宫颈癌的发生也有一定的相关性^[3]。病原体的感染会降低机体免疫力, 增强 HPV 的持续感染能力, 增加宫颈癌发生的风险。相反, Zhang 等^[4]研究发现, HPV 感染和生殖系统病原体感染之间在统计学上不相关。显然, 不同的研究结果存在争议。因此, 本文对所有符合条件的病例对照研究、横断面研究和队列

基金项目 天津市应用基础及前沿技术研究计划项目(12JCYBJC33700);

国家自然科学基金青年基金(81601836)

作者简介 赵敬(1973-), 女, 主治医师, 博士, 研究方向: 妇科肿瘤; 通

信作者: 王蓉, E-mail: wangrong825@126.com。

研究进行了Meta分析,以便深入探讨生殖道支原体、衣原体感染和HPV感染与中国女性宫颈癌发生的关系。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 以中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库作为检索的来源,以HPV、宫颈癌、衣原体、支原体、CT、MH、UU为检索词进行检索,检索日期截止于2020年12月。

1.2 文献纳入和排除标准 纳入标准:(1)研究类型为观察性研究,如队列研究、病例对照研究、横断面研究。(2)已公开发表的中文文章,文章提供与衣原体、支原体及HPV感染相关的原始数据,且研究对象为中国女性。(3)重复发表的研究选择数据详细者。排除标准:(1)综述、评论、会议摘要、论文、信件。(2)动物研究、基因组研究和体外实验。(3)诊断不明,研究人数不明等数据不充分文章。

1.3 文献筛选及数据提取 由2位研究者按照纳入排除标准独立进行文献资料筛选和提取,提交资料并交叉核对,如遇到分歧通过讨论或参照第3名研究者的意见决定。数据提取主要包括作者姓名、发表日期、研究对象的一般情况、实验类型、检测方法、衣原体、支原体或HPV感染人数、样本数。

1.4 方法学质量评价 采用Newcastle-Ottawa Scale(NOS)对病例对照研究或队列研究进行质量评价,采用英国卫生保健研究和质量局(AHRQ)提供的量表进行横断面研究质量评价。NOS由9个项目组成,共3个组成部分:选择(4分);可比性(2分);暴露属于病例对照或结局属于队列(3分)。评分 ≥ 7 的研究被认为是高质量研究。AHRQ由11个选项组成,选项有“是”/“否”/“不清楚”,其中“是”为1分,“否”或“不清楚”则为0分,7~11分被认为是高质量研究。

1.5 统计学处理 采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。计算合并OR及其95%CI评价支原体、衣原体感染与HPV感染、宫颈癌的相关性,同时给出Meta分析的森林图。对各项研究进行异质性检验,当 $P < 50\%$,选用固定效应模型;若 $P \geq 50\%$,选用随机效应模型。对异质性较大的结果进行亚组分析及敏感性分析。潜在的发表偏倚采用漏斗图进行分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 最终纳入25篇文献,其中22篇高质量研究,搜索流程图见图1。发表年限为2009—2020年,共有11项横断面研究,14项病例对照研究。25项研究总共21 614参与者^[3-28]。

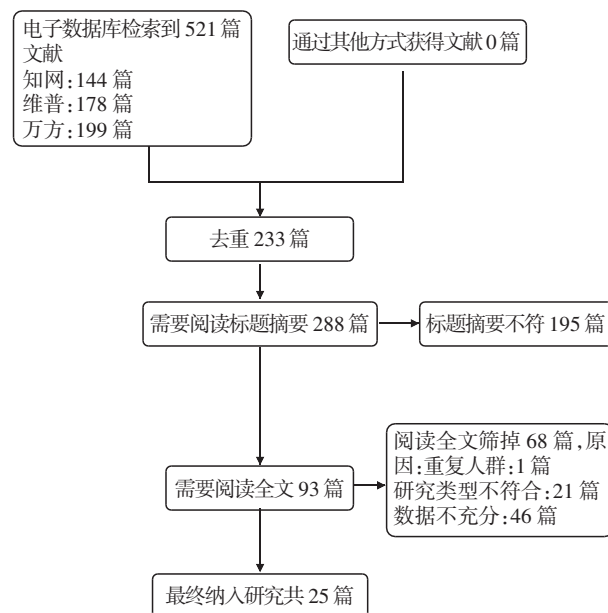


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flowchart of literature selection

2.2 Meta分析结果

2.2.1 支原体感染和HPV感染的相关性

2.2.1.1 UU感染和HPV感染:共16项研究报道了UU感染与HPV感染的关系,因 $P > 50\%$,故采用随机效应模型。结果显示,合并UU感染和HPV感染有显著相关性($OR=2.13, 95\%CI:1.60\sim 2.84, P<0.000\ 01$),见图2a。

2.2.1.2 MH感染和HPV感染:共2项研究报道了MH感染与HPV感染之间的关系,因 $P > 50\%$,故采用随机效应模型。结果显示,合并MH感染和HPV感染有显著的相关性,但是差异没有统计学意义($OR=2.45, 95\%CI:0.89\sim 6.74, P=0.08$),见图2b。

2.2.2 支原体感染和HR-HPV感染的相关性 共5项研究报道了UU感染与HR-HPV感染之间的关系,因 $P > 50\%$,故采用随机效应模型。结果显示,合并UU感染和HR-HPV感染显著相关,且差异有统计学意义($OR=2.55, 95\%CI:2.04\sim 3.18, P<0.000\ 01$),见图3。

2.2.3 衣原体感染和HPV感染的相关性 共14项研究报道了CT感染与HPV感染之间的关系,因 $P > 50\%$,故采用随机效应模型。结果显示,合并CT感染和HPV感染有显著的相关性,且差异有统计学意义($OR=2.67, 95\%CI:2.13\sim 3.35, P<0.000\ 01$),见图4。

2.2.4 衣原体感染和HR-HPV感染的相关性 共3项研究报道了CT感染与HR-HPV感染之间的关系,因 $P < 50\%$,故采用固定效应模型。结果显示,合并CT感染和HPV感染有显著的相关性,但是差异没有统计学意义($OR=1.42, 95\%CI:0.93\sim 2.15, P=0.10$),

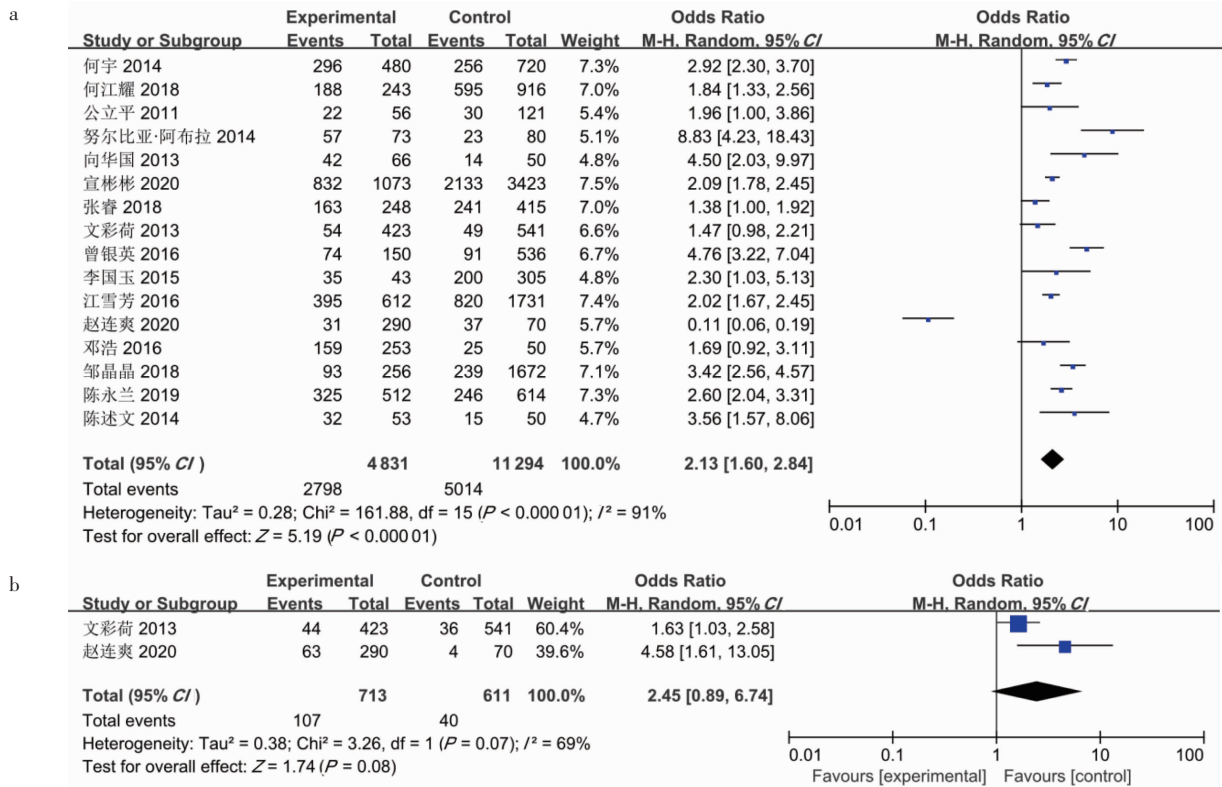


图 2 支原体感染和 HPV 感染相关性的森林图

Fig 2 Forest plot of association between mycoplasmas infections and HPV infection

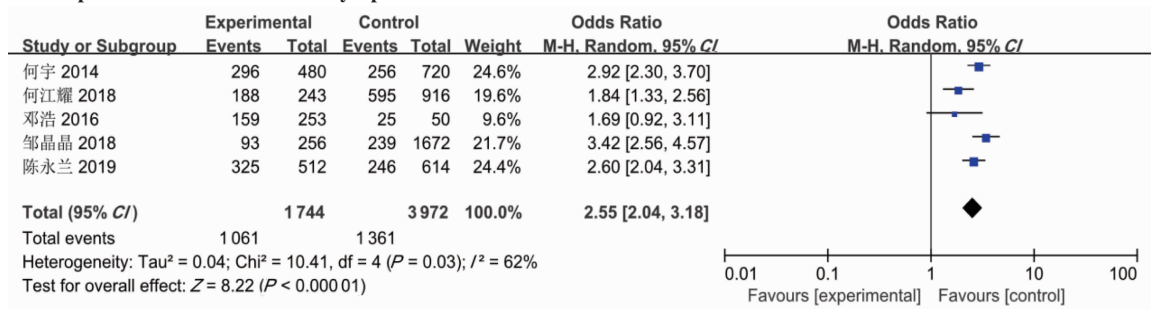


图 3 解脲支原体感染和高危 HPV 感染相关性的森林图

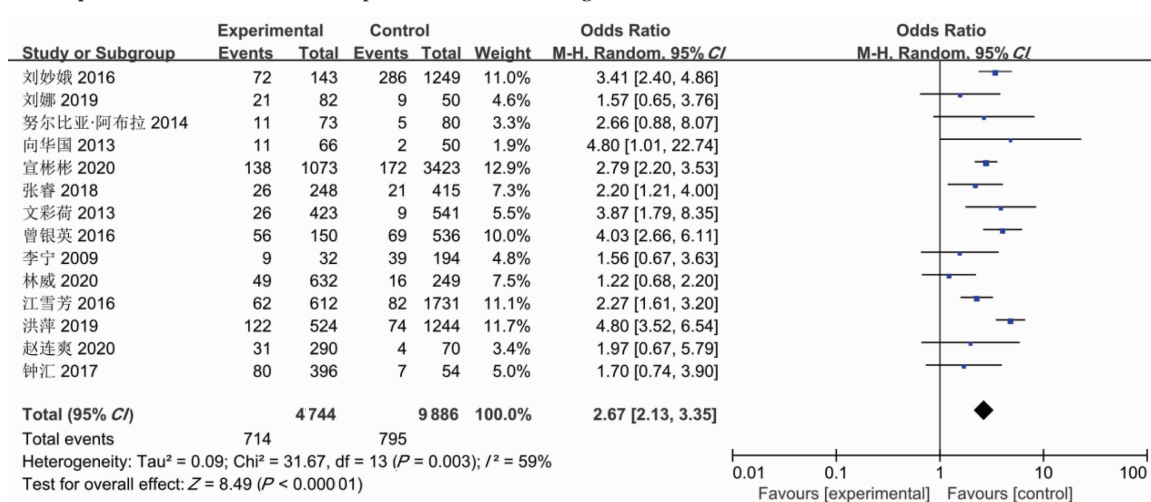
Fig 3 Forest plot of association between *Ureaplasma* infections and high-risk HPV infection

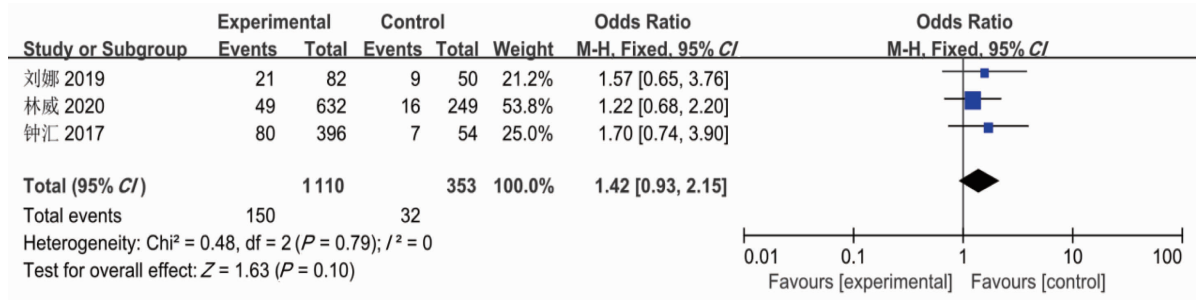
图 4 沙眼衣原体感染和 HPV 感染相关性的森林图

Fig 4 Forest plot of association between *Chlamydia* infections and HPV infection

见图5。

2.2.5 衣原体感染和宫颈癌发生的相关性 共4项研究报道了CT感染与宫颈癌之间的关系,因 $P < 50\%$,

故采用固定效应模型。结果显示,合并CT感染和宫颈癌有显著的相关性,且差异有统计学意义($OR=2.85$, $95\%CI:1.96\sim4.16$, $P < 0.000\ 01$),图6。



注:HPV:人乳头瘤病毒

图5 沙眼衣原体感染和高危HPV感染相关性的森林图

Fig 5 Forest plot of association between *C. trachomatis* infections and high-risk HPV infection

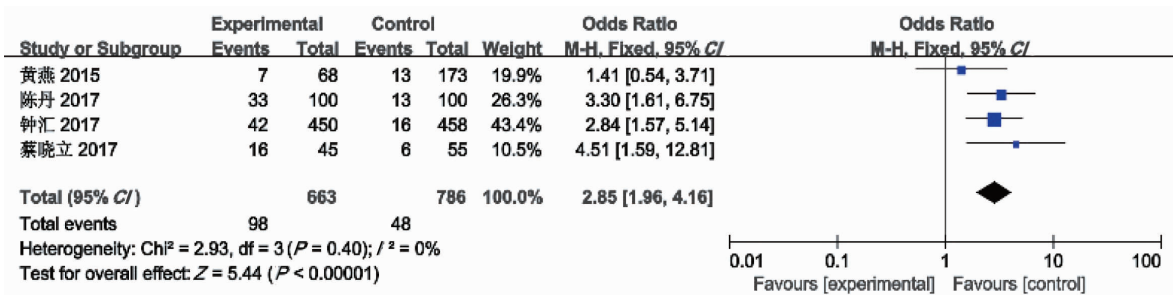


图6 沙眼衣原体感染和宫颈癌相关性的森林图

Fig 6 Forest plot of association between *C. trachomatis* infections and cervical cancer

2.3 亚组分析以及敏感性分析 UU感染和HPV感染的Meta分析有显著的异质性,故对其进行检测方法的亚组分析,亚组分析显示各亚组异质性降低,表明检测方法可能是异质性的来源。对UU感染和HPV感染进行敏感性分析,剔除了一项研究^[25],其余研究对敏感分析的结果仍较稳定,怀疑被剔除的研究为异质性的来源。

2.4 发表偏倚 对CT感染和HPV的Meta分析进行发表偏倚分析。漏斗图显示其发表偏倚不大,漏斗图中各点大致分布在倒置的漏斗内,各研究存在很小的发表偏倚,见图7。

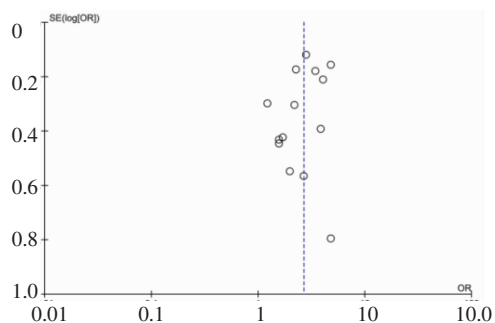


图7 发表偏倚

Fig 7 Risk of bias

3 讨论

本研究结果表明,UU和CT感染与HPV感染风险增加有关,UU感染与HR-HPV感染风险增加有关,CT感染能够促进宫颈癌的发生。多种病原体并发感染被认为是HPV感染或宫颈发育不良进展最重要的危险因素之一^[29-30]。UU作为一种常见的阴道病原体,可能使细胞发生异常改变,从而促进HPV的感染过程。本研究发现,UU可能会增加HPV感染和高危HPV感染的风险,这与Lv等^[31]及Ye等^[32]的研究结果一致。本研究没有得出MH和HPV感染之间的结论,可能与纳入文献的不足有关。

有研究结果表明,与HPV DNA阴性女性相比,HPV DNA阳性受试者感染CT的概率显著增加,CT感染会对患者HPV感染的状态产生一定的影响,增加宫颈癌变的风险,影响患者自身免疫系统对HPV的细胞免疫反应,造成持续感染^[33]。本研究结果表明,CT感染能够促进宫颈癌的发生,可以作为宫颈癌独立的致癌因素。Zhu等^[34]的Meta分析也表明,CT感染可能是宫颈癌的危险因素之一。CT感染使得染色体分离缺陷,促进多极有丝分裂,引起染色体的不稳定,从而导致肿瘤的发展^[35]。

本研究尚有一定的局限性:(1)部分纳入的研究质量并不高。(2)纳入的研究检测原理并不完全相同,虽然对检测方法进行了亚组分析,但仍存在无法消除异质性,混杂因素较多,异质性可能与研究对象的年龄和状态存在差异有关。(3)纳入研究为横断面研究和病例对照研究,缺乏对支原体、衣原体感染和 HPV 感染的纵向研究,没有研究支原体、衣原体持续感染和 HPV 感染、宫颈癌的关系。

总之,笔者发现在中国女性群体中,UU 能够增加 HPV 和高危 HPV 感染风险,CT 能够增加 HPV 感染和宫颈癌的风险。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. A Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394
- [2] 李娜, 李洪林, 尹利荣. HPV E6/E7 mRNA 与 YAP 在宫颈癌中的表达与相关性研究[J]. 天津医科大学报, 2018, 24(4):307
- [3] 文彩荷, 何莲芝. HPV 感染与生殖道其他常见病原菌感染关系的研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(24):3985
- [4] Zhang D, Li T, Chen L, et al. Epidemiological investigation of the relationship between common lower genital tract infections and high-risk human papillomavirus infections among women in Beijing, China[J]. PLoS One, 2017, 12(5):e0178033
- [5] 何江耀, 赵任龙, 果海娜. HR-HPV 合并 UU 感染状况及与宫颈上皮内瘤变的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(4):262
- [6] 洪萍, 王培昌, 刘宇, 等. 北京地区妇科门诊患者沙眼衣原体和人类乳头瘤病毒感染及其基因型相关分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6):649
- [7] 何宇, 殷娜, 薛虹, 等. 高危型 HPV 和解脲支原体感染与宫颈组织学改变的相关性探讨[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(25):4079
- [8] 邓浩, 魏丽惠. 高危型人乳头瘤病毒、解脲支原体感染与子宫颈上皮内瘤变的相关性[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(4):316
- [9] 陈永兰. 高危型人乳头瘤病毒感染生殖道解脲支原体感染情况分析及其与宫颈组织学改变的关系探讨[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(24):5610
- [10] 邹晶晶. 高危型人乳头瘤感染与解脲支原体相关性分析[J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(2):81
- [11] 钟汇, 徐两蒲, 邱华红, 等. 解脲支原体和 HR-HPV 感染与宫颈病变的相关性研究[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(20):122
- [12] 李宁, 吴玉磷, 潘丽, 等. 江苏部分地区农村妇女宫颈分泌物中衣原体及 HPV 检测[J]. 中国现代医生, 2009, 47(34):113
- [13] 李国玉, 池细弟, 高世华. 解脲支原体与人乳头瘤病毒感染相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015(7):950
- [14] 刘娜, 高湛. 女性高危型 HPV 感染与支原体、衣原体的相关性分析[J]. 世界复合医学, 2019, 5(10):87
- [15] 向华国, 丘敏梅, 欧雪峰, 等. 女性人乳头状瘤病毒与沙眼衣原体、解脲支原体和淋病奈瑟菌感染的相关性[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(7):670
- [16] 曾银英, 陈晓榆, 田可歌, 等. 女性生殖道常见病原菌与高危 HPV 病毒感染的相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(2):286
- [17] 陈述文, 蔡常辉, 李淑丽. 女性生殖道人乳头瘤病毒与解脲支原体感染之间的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2014(11):1433
- [18] 刘妙娥, 冯慧艳, 邹享珍, 等. 人乳头瘤病毒感染 1392 例与沙眼衣原体关系的回顾性分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2016, 30(3):265
- [19] 张睿, 周艳丽, 窦亚玲, 等. 人乳头瘤病毒和解脲支原体、沙眼衣原体、淋病奈瑟菌的感染现状分析[J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(6):817
- [20] 公立平, 王义, 杨东梅. 人乳头瘤病毒与解脲支原体感染关系的临床观察[J]. 中国热带医学, 2011, 11(8):1013
- [21] 江雪芳, 蔡仁燕, 李洁明, 等. 人乳头状瘤病毒感染与生殖道常见微生物感染的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(1):113
- [22] 宣彬彬, 谭美玉, 孙寒晓, 等. 上海市市长宁区人乳头瘤病毒与解脲支原体、沙眼衣原体、淋病奈瑟菌混合感染情况分析[J]. 检验医学, 2020, 35(9):859
- [23] 林威, 朱雷雷, 钟楚妍, 等. 深圳市宫颈门诊就诊者高危型人乳头瘤病毒和生殖道沙眼衣原体感染情况[J]. 中国热带医学, 2020, 20(10):954
- [24] 努尔比亚·阿布拉, 姚丽艳. 生殖道 HPV 与其它病原体感染关系的探讨[J]. 中华全科医学, 2014, 12(6):942
- [25] 赵连爽, 马国强, 米玲, 等. 下生殖道常见性传播病原体检测及其与 HPV 感染和子宫颈上皮内瘤变的相关性[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(5):457
- [26] 蔡晓立. 宫颈癌及癌前病变患者阴道分泌物和宫颈脱落细胞中人乳头瘤病毒、衣原体和滴虫的检测情况[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18):4338
- [27] 陈丹, 金卓杏, 张晓兰, 等. 宫颈癌与女性生殖道感染的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(6):1374
- [28] 黄燕, 黄群欢, 韦亚平, 等. 壮族妇女宫颈癌与硒元素、HPV、UU、CT 感染情况的研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(21):3565
- [29] Choi Y, Roh J. Cervical cytopathological findings in Korean women with Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, and reagent-mediated infections[J]. Sci World J, 2014, 2014:756713
- [30] Camporiondo M P, Farchi F, Ciccozzi M, et al. Detection of HPV and co-infecting pathogens in healthy Italian women by multiplex real-time PCR[J]. Infez Med, 2016, 24(1):12
- [31] Lv P, Zhao F, Xu X, et al. Correlation between common lower genital tract microbes and high-risk human papillomavirus infection[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2019, 2019:9678104
- [32] Ye H, Song T, Zeng X, et al. Association between genital mycoplasmas infection and human papillomavirus infection, abnormal cervical cytopathology, and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 297(6):1377
- [33] Panatto D, Amicizia D, Bianchi S, et al. Chlamydia trachomatis prevalence and chlamydial/HPV co-infection among HPV-unvaccinated young Italian females with normal cytology[J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(1):270
- [34] Zhu H, Shen Z, Luo H, et al. Chlamydia trachomatis infection-associated risk of cervical cancer: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(13):e3077
- [35] Knowlton A E, Brown H M, Richards T S, et al. Chlamydia trachomatis infection causes mitotic spindle pole defects independently from its effects on centrosome amplification[J]. Traffic, 2011, 12(7):854

(2020-12-23 收稿)