

1977-1986.

[23] VERDE F, OTTO M, SILANI V. Neurofilament light chain as biomarker for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 679199.

[24] COPPENS S, LEHMANN S, HOPLEY C, et al. Neurofilament-light, a promising biomarker: analytical, metrological and clinical challenges[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(14):11624.

[25] ZOCCALI F, PETRELLA C, ZINGAROPOLI M A, et al. Neurofilament expression as a biomarker of post-COVID-19 sudden sensorineural hearing loss[J]. Diseases, 2023, 11(3):92-100.

(收稿日期:2024-06-22 修回日期:2024-10-10)

• 短篇论著 •

2022—2023 年某地区女性 HPV 感染情况及其与阴道微生物生态的相关性^{*}

王桂香¹, 杜红飞², 余 杨¹, 刘小花¹, 陈 静¹, 许 颖^{2△}

1. 成都市新都区人民医院医学检验科, 四川成都 610500; 2. 成都医学院第一附属医院检验科, 四川成都 610500

摘要:目的 分析新都地区女性人乳头瘤病毒(HPV)感染流行情况及分布特征, 以及 HPV 感染与阴道微生物生态的相关性。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 11 月在成都市新都区人民医院门诊、住院及体检中心的共计 9 993 例女性作为研究对象, 采用实时荧光 PCR 技术进行 23 种 HPV 基因型分型检测, 使用阴道分泌物联合检测试剂盒评估阴道微生物生态各项指标, 统计分析不同年龄阶段 HPV 的感染特征及 HPV 单一、多重感染与阴道微生物生态的相关性。结果 HPV 总感染率为 22.43%(2 241/9 993), 其中单一感染占 67.43%(1 511/2 241), 以高危型别为主; 多重感染占 32.57%(730/2 241), 以高危混合感染和高低危混合感染为主; 各年龄阶段 HPV 感染率差异有统计学意义($\chi^2=94.135, P<0.001$), 其中 14~20 岁感染率最高(40.94%), 且以多重感染为主; >60~97 岁中检出 1 例 10 种 HPV 亚型感染的病例。在同时进行阴道分泌物联合检测的 HPV 阳性患者中, 阴道微生物指标清洁度Ⅲ~Ⅳ、乳酸杆菌异常、唾液酸苷酶阳性、pH>4.5、白细胞酯酶阳性的检出率在单一 HPV 感染与多重 HPV 感染组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 新都地区女性 HPV 感染以单一感染为主, 最常见的 HPV 感染类型为 HPV52、58、16、53、81、44 型, 多重 HPV 感染趋向年轻化和老龄化, 部分阴道微生物指标与多重 HPV 感染密切相关。

关键词:人乳头瘤病毒; 基因分型; 多重感染; 阴道微生物生态

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.025

中图法分类号:R446.5; R714.8

文章编号:1673-4130(2025)01-0120-06

文献标志码:A

宫颈癌是女性常见的癌症之一。据统计, 在大多数国家, 该疾病的发病率和死亡率仍然处于较高水平, 严重威胁着女性的身体健康^[1]。人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌的主要病因, 临床上 HPV 感染类型复杂, 包括高危型感染、低危型感染、高低危混合感染、单一感染、多重感染等等。近几年, 女性阴道微生物生态颇受关注, 当阴道微生物菌群失调、阴道局部免疫力下降、女性雌激素水平下降等均可能造成阴道微生物生态失衡。而文献报道显示阴道微生物生态失衡与 HPV 感染及宫颈癌的发生发展有关^[2-4]。因此, 本研究拟通过对 2022 年 1 月至 2023 年 11 月 9 993 例女性 HPV 感染情况分析, 以及单一、多重 HPV 感染与阴

道微生物生态关系的研究, 为本地区临床阴道疾病诊治及 HPV 感染预防提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 11 月成都市新都区人民医院门诊、住院部及体检中心就诊的女性作为研究对象, 剔除重复检测结果和检测结果不完全者, 共纳入 9 993 例女性。入选女性年龄 14~97 岁, 平均(36.53±10.61)岁, 根据年龄将其分为 14~20 岁组(149 例)、>20~30 岁组(3 434 例)、>30~40 岁组(3 269 例)、>40~50 岁组(1 746 例)、>50~60 岁组(1 148 例)、>60~97 岁组(247 例)。本研究经成都市新都区人民医院伦理委员会批准。

^{*} 基金项目: 四川省医学科研课题计划项目(S19076); 四川省医院协会县级医院科研专项(2024LC001)。

[△] 通信作者, E-mail: yingxu825@126.com。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 由医生使用一次性专用宫颈脱落细胞采集器采集标本,用窥阴器充分暴露宫颈,用专用宫颈刷在宫颈口位置,轻轻旋转 4~5 圈,采集足够的标本后慢慢取出,将采集好的标本放入配套的样本保存液里,拧紧瓶盖后立即送检。对不能及时检测的标本,置于 2~8 ℃ 冰箱保存。

1.2.2 HPV 分型检测 采用实时荧光 PCR 法(试剂盒从广东凯普生物科技股份有限公司购得)检测样本中的 HPV,定性检测 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、6、11、42、43、44、53、81、82、73 等 23 种型别,结果根据厂家提供的说明书进行判读。

1.2.3 阴道分泌物联合检测 用盐水法直接涂片,光镜观察样本的菌群密集程度、多样性、有无滴虫、霉菌。同时,采用干化学法(仪器:迪瑞 GMD-S600 全自动妇科分泌物分析系统)检测唾液酸苷酶、过氧化氢、N-乙酰氨基己糖苷酶、pH 和白细胞酯酶,结果根据试剂盒说明书进行判读。

1.2.4 阴道微生态判读标准 正常阴道微生态的定义^[5]为:阴道菌群的密集度为Ⅱ~Ⅲ级、阴道菌群多样性为Ⅱ~Ⅲ级、优势菌为乳杆菌、阴道 pH 值为 3.8~4.5、乳杆菌功能正常、白细胞酯酶为阴性。当以上指标任何一项出现异常,即可诊断为阴道微生态失衡。

1.3 统计学处理 利用 SPSS27.0 对数据进行统计分析,计数资料用例数和百分率表示,各组间的感染率比较采用 χ^2 检验。利用多因素 Logistic 回归分析多重 HPV 感染与阴道微生态环境的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HPV 各亚型感染情况 9 993 例女性患者中,HPV 阳性 2 241 例,总感染率为 22.43%(2 241/9 993)。感染率排名前 10 位的 HPV 型别依次为 HPV52、58、16、53、81、44、39、42、68、51。其中,排名第 5、6、8 位的为低危型,其余均为高危型。见表 1。

表 1 不同 HPV 亚型分布情况

HPV 亚型	阳性例数(<i>n</i>)	阳性占比(%)	感染率(%)
低危型			
HPV81	196	8.75	1.96
HPV44	186	8.30	1.86
HPV42	154	6.87	1.54
HPV43	126	5.62	1.26
HPV6	115	5.13	1.15

续表 1 不同 HPV 亚型分布情况

HPV 亚型	阳性例数(<i>n</i>)	阳性占比(%)	感染率(%)
高危型			
HPV52	578	25.79	5.78
HPV58	306	13.65	3.06
HPV16	270	12.05	2.70
HPV53	256	11.42	2.56
HPV39	179	7.99	1.79
HPV68	153	6.82	1.53
HPV51	147	6.56	1.47
HPV59	121	5.40	1.21
HPV56	102	4.55	1.02
HPV18	100	4.46	1.00
HPV31	85	3.79	0.85
HPV33	84	3.75	0.84
HPV66	69	3.08	0.69
HPV82	52	2.32	0.52
HPV45	32	1.43	0.32
HPV35	32	1.43	0.32
HPV73	13	0.58	0.13

注:阳性占比(%)=(HPV 亚型阳性例数/2 241)×100%;感染率(%)=(HPV 亚型阳性例数/9 993)×100%。

2.2 不同年龄分组 HPV 单一、多重感染流行情况 在所有阳性病例中,单一感染 1 511 例,占比率为 67.43%(1 511/2 241),多重感染 730 例,占比率为 32.57%(730/2 241)。在多重 HPV 感染中,以 2 种 HPV 亚型混合感染为主,其次为 3 种 HPV 亚型混合感染。>60~97 岁组检出 1 例 10 种 HPV 亚型感染病例,其临床诊断为老年性阴道炎。此外,在多亚型感染病例中,单纯低危型混合感染 22 例,单纯高危型混合感染 340 例,高+低危型混合感染 368 例。14~20 岁组感染率最高,占比达 40.94%,且该年龄阶段多重感染率也最高。各年龄组总感染率、单一高危型感染率、单纯高危型混合感染率、高+低危型混合感染率比较,差异均有统计学意义($\chi^2=94.135、17.973、53.093、83.584$,均 $P<0.01$)。见表 2、3。

2.3 HPV 单一感染、多重感染与阴道微生态各项指标的关系 在 HPV 阳性病例中,有 1 721 例患者同时还进行了阴道分泌物联合检测,将其分为单一感染组(1 151 例)和多重感染组(570 例),对两组的阴道微生态指标清洁度Ⅲ~Ⅳ、滴虫、霉菌、乳酸杆菌异常、唾液酸苷酶阳性、过氧化氢阳性、N-乙酰氨基己糖苷酶阳性、pH>4.5 和白细胞酯酶阳性等指标进行比

较,其中阴道微生态指标清洁度Ⅲ~Ⅳ、乳酸杆菌异常、唾液酸苷酶阳性、pH>4.5 和白细胞酯酶阳性等 5 项指标差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 多重 HPV 感染的多因素相关分析 将表 4 中单因素分析差异有统计学意义的 5 项指标,即阴道微生态指标清洁度Ⅲ~Ⅳ、乳酸杆菌异常、唾液酸苷酶

阳性、pH>4.5 和白细胞酯酶阳性,纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,阴道微生态指标清洁度Ⅲ~Ⅳ、乳酸杆菌异常、唾液酸苷酶阳性、pH>4.5 和白细胞酯酶阳性是多重 HPV 感染的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 2 不同年龄组 HPV 单一、多重感染情况

年龄分组(岁)	检测例数(<i>n</i>)	阳性例数(<i>n</i>)	感染率(%)	单一感染[<i>n</i> (%)]		多重感染[<i>n</i> (%)]		
				低危型	高危型	单纯低危型	单纯高危型	高+低危型
14~20	149	61	40.94	8(13.11)	17(27.87)	0(0.00)	13(21.31)	23(37.70)
>20~30	3 434	715	20.82	103(14.41)	381(53.29)	7(0.98)	112(15.66)	112(15.66)
>30~40	3 269	681	20.83	105(15.42)	376(55.21)	6(0.88)	96(14.10)	98(14.39)
>40~50	1 746	360	20.62	75(20.83)	190(52.78)	5(1.39)	36(10.00)	54(15.00)
>50~60	1 148	354	30.84	42(11.86)	177(50.00)	3(0.85)	66(18.64)	66(18.64)
>60~97	247	70	28.34	6(8.57)	31(44.29)	1(1.43)	17(24.29)	15(21.43)
χ^2			94.135	9.012	17.973	1.390	53.093	83.584
<i>P</i>			<0.001	0.109	0.003	0.925	<0.001	<0.001

注:感染率(%)=(阳性例数/检测例数)×100%。

表 3 不同年龄组多重 HPV 感染类型分布情况[*n*(%)]

年龄分 组(岁)	阳性例数 (<i>n</i>)	多重感染阳性 及占比	多种感染类型								
			2 种感染	3 种感染	4 种感染	5 种感染	6 种感染	7 种感染	8 种感染	9 种感染	10 种感染
14~20	61	36(59.02)	14(22.95)	9(14.76)	10(16.39)	0(0.00)	2(3.28)	0(0.00)	1(1.64)	0(0.00)	0(0.00)
>20~30	715	231(32.31)	137(19.16)	56(7.83)	18(2.52)	10(1.40)	8(1.12)	2(0.28)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
>30~40	681	200(29.37)	143(20.99)	44(6.46)	9(1.32)	3(0.44)	1(0.15)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
>40~50	360	95(26.39)	72(20.00)	14(3.89)	6(1.67)	2(0.56)	1(0.28)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
>50~60	354	135(38.14)	85(24.01)	32(9.04)	12(3.39)	2(0.56)	2(0.56)	2(0.56)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
>60~97	70	33(47.14)	15(21.43)	11(15.71)	2(2.86)	1(1.43)	1(1.43)	2(2.86)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.43)

注:占比(%)=(不同多重 HPV 阳性例数/各组多重 HPV 阳性总数)×100%。

表 4 1 721 例 HPV 阳性病例中单一感染与多重感染的阴道微生态指标的比较情况

阴道微生态指标	单一感染组(<i>n</i> =1 151)		多重感染组(<i>n</i> =570)		χ^2	<i>P</i>
	例数(<i>n</i>)	占比(%)	例数(<i>n</i>)	占比(%)		
清洁度Ⅲ~Ⅳ	475	41.27	267	46.84	4.829	0.028
滴虫	6	0.52	5	0.88	0.760	0.383
霉菌	100	8.69	40	7.02	1.424	0.233
乳酸杆菌异常	603	52.39	348	61.05	11.573	<0.001
唾液酸苷酶阳性	280	24.32	167	29.30	4.901	0.027
过氧化氢阳性	1 053	91.49	521	91.04	0.003	0.954
N-乙酰氨基己糖苷酶阳性	160	13.90	76	13.33	0.104	0.747
pH>4.5	545	47.35	312	54.73	8.320	0.004
白细胞酯酶阳性	823	71.50	434	76.14	4.163	0.041

注:占比(%)=(各指标阳性例数/分组总例数)×100%。

表 5 多重 HPV 感染的危险因素分析					
因素	β	Wald	OR	OR 的 95%CI	P
清洁度Ⅲ~Ⅳ	0.226	4.822	1.254	1.025~1.535	0.028
乳酸杆菌异常	0.354	11.530	1.425	1.161~1.747	<0.001
唾液酸苷酶阳性	0.254	4.888	1.289	1.029~1.614	0.027
pH>4.5	0.296	8.300	1.345	1.099~1.645	0.004
白细胞酯酶阳性	0.240	4.153	1.272	1.008~1.603	0.042

3 讨 论

HPV 是一种双链环状 DNA 病毒,主要侵犯人体皮肤及黏膜的复层鳞状上皮,导致侵犯的上皮细胞发生良性或恶性增生。大多数情况下,HPV 仅会导致短暂感染,感染者能够依靠免疫力清除病毒。而当机体因各种原因导致免疫力不足时,HPV 清除不完全,引起 HPV 持续感染,很可能诱发癌前病变或癌变^[6]。

本研究对 9 993 例女性患者 HPV 感染情况进行分析,结果显示 HPV 感染 2 241 例,感染率为 22.43%,略低于 ZHANG 等^[7]报道的 2013—2020 年成都市 181 705 例女性的 HPV 感染率(23.28%),但高于唐凤祝等^[8]报道的四川省 21 776 例女性 HPV 感染率(18.56%);与武汉地区(18.62%)^[9]、乌鲁木齐地区(10.08%)^[10]、兰州地区(20.64%)^[11]、重庆地区(29.61%)^[12]相比,也存在差异,这可能与所选取的研究对象不同有关。本研究中主要的高危 HPV 型别是 HPV52、58、16、53、39 型,低危 HPV 型别主要是 HPV81、44、42 型。这与中国西部常见高危 HPV 感染类型以 HPV52、16、58、53 为主,低危 HPV 感染型别以 HPV6、81、11 为主^[13];与广西地区常见高危 HPV 感染类型以 HPV52、16、58、51、39、53 为主,低危 HPV 感染型别以 HPV6、CP8304、11 为主^[14]的结论有所不同;亦与国外一些地区^[15-16]报道常见的 HPV 亚型存在差异。这也进一步说明受不同地区、民族、种族、经济水平和文化差异等因素的影响,HPV 感染亚型分布具有明显的地域性特征。此外,本研究表明,低危 HPV 感染率为 3.61%,检出最多见的亚型为 HPV81。也有报道显示,HPV81 可能是女性生殖系统高危型致癌因素,因此,低危 HPV 感染也不容忽视^[17]。

本研究结果还显示,多重 HPV 感染率为 7.31%(730/9 993),其中以 2 种 HPV 亚型感染为主,占比高达 63.84%(466/730);还有 3 种、4 种、5 种、6 种甚至 10 种 HPV 亚型混合感染。在不同年龄组中多重 HPV 感染均以单纯高危混合感染和高低危混合感染为主,且不同年龄组间单纯高危型混合感染率和高低危型混合感染率差异均有统计学意义($P<0.05$)。14~20 岁组的多重感染最高,其次是>60~97 岁组,

该结果与 LUO 等^[18]报道显示 HPV 多重感染呈双峰模式,在 25 岁以下的年轻组和 60 岁以上的老年组出现峰值的结果基本一致。这可能与 20 岁以下女性性教育缺乏、对 HPV 的免疫力不足等有关,而对于 60 岁以上的老年人,因雌激素缺乏,阴道菌群中乳酸菌的减少和其他杂菌增多,感染 HPV 的概率也增大。多项研究表明,多重 HPV 感染相比单一 HPV 感染,与宫颈病变的相关性更高,尤其是含有 HPV16、52、58 等基因型的多重感染^[19-20]。KIM 等^[21]研究认为,与单一 HPV 感染相比,多重 HPV 感染与高级别鳞状上皮内病变(HSIL)的相关性显著更强,且多重 HPV 感染患者表现为持续时间更长的 HPV 感染。但也有研究认为多重高危 HPV 感染可能与低级别鳞状上皮内病变(LSIL)风险较高有关,但与 HSIL 无关^[22]。这也说明多重 HPV 感染导致宫颈病变的机制尚不明确,因此分析本地的 HPV 感染情况,有助于制订适合当地的 HPV 防治措施。

在正常情况下,人体、阴道菌群及阴道环境组成了一个相互依存、制约的动态平衡,即阴道微生态平衡。阴道与宫颈作为相邻的器官,感染 HPV 后,可造成生殖道黏膜受损,打破了阴道微生态的动态平衡,破坏了阴道的弱酸性环境,抑制作为阴道优势菌群的乳酸杆菌的增殖,导致致病菌繁殖,从而导致阴道微生态指标发生变化。实际上,阴道微生物种类繁多,与 HPV 感染的具体作用机制尚不明确。一些相关研究也表明,不同 HPV 感染与阴道微生态的相关性存在差异。例如,林妙东等^[23]研究报道表明,单一高危 HPV 阳性组和多重高危 HPV 阳性组的阴道菌群结构,差异有统计学意义($P<0.001$);LIU 等^[24]研究也表明,HPV 感染的类型与阴道微生物群组成有关联;贾源君等^[25]亦报道阴道单一感染发生率、阴道混合性感染发生率在单一 HPV 感染者与多重 HPV 感染者差异有统计学意义($P<0.05$)。然而,从具体指标研究 HPV 单一、多重感染与阴道微生态相关性的报道较少。本研究从具体的阴道微生态指标出发,分析 HPV 单一、多重感染与阴道微生态的相关性,结果显示,阴道清洁度Ⅲ~Ⅳ、乳酸杆菌异常、唾液酸苷酶阳性、pH>4.5 和白细胞酯酶阳性等阴道微生态指标的检出率在 HPV 单一、多重感染组间存在明显差异,提示相比单一 HPV 感染,多重 HPV 感染可能会增加阴道微生态失衡的风险。对于多种 HPV 混合感染,若不能短时间被清除,持续的感染很可能加重阴道微生态失衡,二者相互作用,相互影响,进一步加快宫颈病变的进程^[26]。

综上所述,新都地区女性 HPV 感染以单一感染为主,最常见的 HPV 感染类型为 HPV52、58、16、53、

81、44 型,多重 HPV 感染率趋向年轻化和老龄化,部分阴道微生态指标与多重 HPV 感染密切相关,改善阴道微生态环境,有利于降低多重感染发生率。本研究在一定程度上补充了多重 HPV 感染与阴道微生态的关系临床证据,为防治 HPV 及多重 HPV 感染提供了方向。但是,本研究样本来源和的样本数量方面尚有不足,存在一定局限性。

参考文献

[1] SINGH D,VIGNAT J,LORENZONI V,et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative [J]. *Lancet Glob Health*, 2023,11(2):e197-e206.

[2] CURTY G,DE CARVALHO P S,SOARES M A. The role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,21(1):222.

[3] ZHOU Z W,LONG H Z,CHENG Y,et al. From microbiome to inflammation: the key drivers of cervical cancer [J]. *Front Microbiol*, 2021,12:767931.

[4] 王婧,郭洁,宋殿荣. 阴道微环境与人乳头瘤病毒感染相关性的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(1): 5-9.

[5] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道微生态评价的临床应用专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(10):721-723.

[6] SEONG J,RYOU S,LEE J,et al. Enhanced disease progression due to persistent HPV-16/58 infections in Korean women: a systematic review and the Korea HPV cohort study[J]. *Virol J*, 2021,18(1):188.

[7] ZHANG J,ZHA T,WANG X,et al. Prevalence and genotype distribution of HPV infections among women in Chengdu, China[J]. *Virol J*, 2024,21(1):52.

[8] 唐凤祝,简洁,梁开如,等. 21776 例女性人乳头瘤病毒感染情况及亚型分布与宫颈细胞病变的相关性分析[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2021,13(5):92-96.

[9] 黄景涛,白莉,李艳. 武汉地区女性人乳头瘤病毒感染及基因分型分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(3):262-265.

[10] 曾艳华,何文丽,孟存仁. 乌鲁木齐地区不同民族女性 HPV 感染基因亚型分布分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2020,41(14):1769-1772.

[11] 郭雅琼,刘科鹏,赵彬,等. 兰州市女性人乳头瘤病毒感染状况和基因型分布[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(11):1372-1375.

[12] 李思阅,李秋红,邹琴,等. 重庆地区女性门诊患者人乳头瘤病毒感染特征分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41

(23):2882-2887.

[13] CHEN L,DONG Y,LI J,et al. The genomic distribution map of human papillomavirus in Western China[J]. *Epidemiol Infect*, 2021,149:e135.

[14] WEI L,MA L,QIN L,et al. The prevalence and genotype distribution of human papillomavirus among women in Guangxi, Southern China[J]. *Infect Agent Cancer*, 2022, 17(1):19.

[15] BAKHSHANI A,GANJALI R,TABATABAEIZADEH S E. Prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes among women during 2015—2020 in Mashhad, Iran [J]. *Arch Iran Med*, 2023,26(8):419-426.

[16] MIRANDA P H,CHAGAS B S,COELHO M R,et al. Correlation between human papillomavirus infection and histopathological diagnosis of women in Northeast Brazil [J]. *J Med Virol*, 2020,92(12):3799-3806.

[17] 孔艳青,张雁瑞,陈莹莹,等. 2193 例 HPV 感染类型与宫颈病变关系的相关研究[J]. *重庆医学*, 2020, 49(3):409-412.

[18] LUO Q,ZENG X,LUO H,et al. Epidemiologic characteristics of high-risk HPV and the correlation between multiple infections and cervical lesions[J]. *BMC Infect Dis*, 2023,23(1):667.

[19] GONG P,SHI B,CONG X,et al. Multiple infections containing the top five prevalent HPV genotypes and their impact on cervical lesions in Changzhou, China[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023,19(2):2245723.

[20] KIM J,KIM M,PARK J Y. Evaluation of the characteristics of multiple human papillomavirus (HPV) infections identified using the BD onclarity HPV assay and comparison with those of single HPV infection [J]. *J Pathol Transl Med*, 2022,56(5):289-293.

[21] KIM M,PARK N J,JEONG J Y,et al. Multiple human papilloma virus (HPV) infections are associated with HSIL and persistent HPV infection status in Korean patients[J]. *Viruses*, 2021,13(7):1342.

[22] TONG T,SU D,YANG Q,et al. Multiple high-risk HPV infections probably associated with a higher risk of low-grade cytological abnormalities but not with high-grade intraepithelial lesions of the cervix[J]. *World J Surg Oncol*, 2024,22(1):79.

[23] 林妙东,周洁,马占忠,等. 16SrRNA 高通量测序研究持续性高危型 HPV 感染患者阴道菌群特征[J]. *中国医药科学*, 2022,12(23):9-13.

[24] LIU S,LI Y,SONG Y,et al. The diversity of vaginal microbiome in women infected with single HPV and multiple genotype HPV infections in China[J]. *Front Cell Infect Microbio*, 2022,12:642074.

[25] 贾源君,焦娜,薛秀珍,等. 女性生殖道不同 HPV 感染类型与阴道感染性疾病相关性分析[J]. *实验与检验医学*,

2023, 41(1):32-35.

Microb Pathog, 2021, 152:104617.

[26] BI Q Q, ZHU J, QU S B, et al. Cervicovaginal microbiota dysbiosis correlates with HPV persistent infection[J].

(收稿日期:2024-06-22 修回日期:2024-10-10)

• 短篇论著 •

血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 对 COPD 患者并发肺间质纤维化的预测价值

包 珍¹, 马亦平², 侯婷婷^{1△}

1. 新疆维吾尔自治区第三人民医院呼吸与危重症医学科, 新疆乌鲁木齐 830000;

2. 乌苏市人民医院放射科, 新疆乌苏 833300

摘要:目的 探讨血清纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、趋化因子 13(CXCL13)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者并发肺间质纤维化(PIF)的预测价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 8 月新疆维吾尔自治区第三人民医院收治的 96 例 COPD 并发 PIF 患者作为 PIF 组,另选取 96 例单纯 COPD 患者作为非 PIF 组。比较两组血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 COPD 患者发生 PIF 的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平对 COPD 患者发生 PIF 的预测价值。结果 PIF 组 COPD 病程、呼吸困难患者比例、急性期患者比例、PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平显著高于非 PIF 组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,PAI-1、CXCL13、MMP-9、COPD 病程、呼吸困难、临床分期是 COPD 患者发生 PIF 的影响因素($P < 0.05$)。PAI-1、CXCL13、MMP-9 联合预测 COPD 患者发生 PIF 的曲线下面积(AUC)为 0.934,灵敏度为 93.75%,特异度为 77.08%,优于 PAI-1、CXCL13、MMP-9 各自单独预测($P < 0.001$)。结论 COPD 并发 PIF 患者血清 PAI-1、CXCL13、MMP-9 水平显著升高,三者联合检测对 COPD 患者 PIF 具有较高的预测效能。

关键词:纤溶酶原激活物抑制物-1; 趋化因子 13; 基质金属蛋白酶-9; 慢性阻塞性肺疾病; 肺间质纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.01.026

中图法分类号:R563.9;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)01-0125-04

文献标志码:A

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见的呼吸系统疾病,以气道和肺实质的慢性炎症伴进行性和不可逆的气流受限为特征,表现为呼吸困难、咳嗽等^[1]。COPD 影响着全球数百万人,已成为全球第三大死亡原因,其发病率随着年龄的增长而增加^[2]。COPD 的自然病程中不时有急性加重发作,常常需要住院治疗,影响患者的生活质量,加速肺功能的下降速度,肺结构出现纤维化病变,发生肺间质纤维化(PIF)^[3]。PIF 是不可逆性肺部疾病,COPD 并发 PIF 导致患者病情进一步加重,病死率升高^[4]。因此寻找 COPD 并发 PIF 相关的血清生物学标志物,对临床上及时调整治疗策略,提高疗效具有重要意义。纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)是一种单链糖蛋白,由成纤维细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞等多种细胞合成,其异常高表达导致胶原蛋白在各种组织中过度积累,从而导致组织纤维化,是 PIF 进展的重要原因^[5]。趋化因子 13(CXCL13)是一种 B 细胞趋化因子,通过与其受体 CXCR5 结合,参与淋巴组织形成、免疫应答等过程,在 COPD 的疾病进展中发挥重要作用^[6]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是一种蛋白水解酶,在多种免疫细

胞中表达,研究发现 MMP-9 可以促进香烟烟雾提取物诱导的炎症和纤维化的,促进 COPD 的进程^[7]。然而,目前 PAI-1、CXCL13、MMP-9 联合对 COPD 患者并发 PIF 的预测价值,尚不清楚。因此,本研究通过检测 COPD 并发 PIF 患者血清中 PAI-1、CXCL13、MMP-9 的水平,分析三者联合对 COPD 患者并发 PIF 的预测价值,为临床上尽早发现 PIF,以及及时调整治疗措施提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 8 月新疆维吾尔自治区第三人民医院收治的 96 例 COPD 并发 PIF 患者(PIF 组)作为研究对象,其中男 57 例,女 39 例,年龄(68.25 ± 7.82)岁。纳入标准:(1)符合 COPD 相关诊断标准^[8];(2)符合 PIF 相关诊断标准^[9];排除标准:(1)原发肺部器质性疾病患者;(2)心、脑、肝等器官功能不全患者;(3)恶性肿瘤患者;(4)病历资料不全患者;(5)自身免疫性疾病患者。另选取 96 例单纯 COPD 患者作为非 PIF 组,其中男 52 例,女 44 例,年龄(67.83 ± 7.59)岁。两组年龄、性别等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

△ 通信作者, E-mail: n04iws@163.com。