

DOI:10.13350/j.cjpb.230419

• 临床研究 •

复发性流产患者的生殖系统感染及影响因素分析

马宁*, 尹山兰, 王慧玲, 任艳芳, 徐丽娟, 海晓南

(新乡医学院第一附属医院产科, 河南卫辉 453100)

【摘要】 **目的** 探究复发性流产患者的生殖系统感染特点及引发感染的相关影响因素。 **方法** 选取新乡医学院第一附属医院产科收诊的 85 例复发性流产患者为研究组,同时随机选取 80 例同期行人工流产的健康早孕女性为对照组。于患者流产 1 周内,采集其宫颈分泌物,采用 PCR 荧光定量法检测标本中解脲脲支原体、沙眼衣原体的感染情况。研究组患者于清晨空腹状态下,抽取其静脉血,检测巨细胞病毒基因及肿瘤坏死因子、白细胞介素-1、白细胞介素-6 水平。 **结果** 85 例复发性流产患者研究组中,解脲脲支原体感染率、沙眼衣原体感染率、巨细胞病毒阳性率分别为 29.41%(25/85)、23.53%(20/85)和 16.47%(14/85)。复发性流产患者的生殖系统的解脲脲支原体感染率、沙眼衣原体感染率、巨细胞病毒阳性率显著高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。复发性流产患者中,自然流产次数 3 次患者的解脲脲支原体感染率、沙眼衣原体感染率、巨细胞病毒阳性率低于自然流产次数 ≥ 4 次患者。随着自然流产次数增加,患者生殖系统感染率增高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。复发性流产患者的肿瘤坏死因子平均值为 (21.42 ± 4.77) ng/L,白细胞介素-1 平均值为 (41.66 ± 15.78) ng/L,白细胞介素-6 平均值为 (152.63 ± 29.46) ng/L。对比复发性流产患者巨细胞病毒阳性组与阴性组的炎症因子水平,炎症因子水平升高与复发性流产患者感染巨细胞病毒有关。将复发性流产患者中感染解脲脲支原体或沙眼衣原体患者与未感染患者的临床资料进行单因素分析可发现,盆腔炎、免疫异常、遗传性血栓对比差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),子宫畸形、月经异常对比差异不具有统计学意义(均 $P > 0.05$)。进一步进行多因素分析显示,患有盆腔炎、免疫异常的复发性流产患者更易发生解脲脲支原体、沙眼衣原体感染(均 $P < 0.05$)。 **结论** 复发性流产患者的生殖系统解脲脲支原体、沙眼衣原体、巨细胞病毒阳性率高。炎症因子水平增高与患者发生人巨细胞感染有关,患有盆腔炎、免疫异常的复发性流产患者更易患有解脲脲支原体、沙眼衣原体感染,临床上应给予高度重视。

【关键词】 复发性流产;生殖系统;解脲脲支原体;沙眼衣原体;巨细胞病毒

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)04-0465-04

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Apr;18(4):465-468.]

Genital infection in recurrent spontaneous abortion patients and influencing factors

MA Ning, YIN Shan-lan, WANG Hui-ling, REN Yan-fang, XU Li-juan, HAI Xiao-nan (Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan, China)*

【Abstract】 **Objective** To explore the characteristics of reproductive system infection in recurrent spontaneous abortion patients and the related influencing factors of triggering infection. **Methods** A total of 85 recurrent spontaneous abortion patients who were admitted to the Department of Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, were selected as the study group, while 80 healthy early pregnancy women who underwent induced abortion during the same period were randomly selected as the control group. The cervical secretions were collected from the patients within 1 week of abortion, and the samples were tested for *Ureaplasma urealyticum* and *Chlamydia trachomatis* by PCR fluorescence quantification. Patients in the study group were recruited from their venous blood in the early morning under a fasting condition to detect the cytomegalovirus gene and the levels of tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6. **Results** In the study group of 85 recurrent spontaneous abortion patients, the prevalence of *U. urealyticum* infection, *C. trachomatis* infection, and cytomegalovirus positivity was 29.41%(25/85), 23.53%(20/85), 16.47%(14/85), respectively. The prevalence of *U. urealyticum* infection, *C. trachomatis* infection, and cytomegalovirus positivity in the reproductive system of recurrent spontaneous abortion patients was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The prevalence of *U. urealyticum* infection, *C. trachomatis* infection, and cytomegalovirus positivity was lower in patients with 3 spontaneous abortions than in patients with ≥ 4 spontaneous abortions in recurrent spontaneous abortions. As the number of spontaneous abortions increased, the patients had a higher rate of genital infection, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The mean values of tumor necrosis factor levels in

* **【通讯作者(简介)】** 马宁(1987-),女,河南新乡人,硕士,主治医师。研究方向:产科急危重症的诊治。E-mail:bnue6268@21cn.com

recurrent spontaneous abortion patients were (21.42±4.77) ng/L, interleukin-1 levels were (41.66±15.78) ng/L, and interleukin-6 levels were (152.63±29.46) ng/L. Comparing the levels of inflammatory factors between the cytomegalovirus positive group and the cytomegalovirus negative group in recurrent spontaneous abortion patients, the increased level of inflammatory factors was associated with cytomegalovirus infection in patients with recurrent abortion. When the clinical data of patients infected with *U. urealyticum* or *C. trachomatis* from recurrent spontaneous abortion patients were compared with those of uninfected patients in univariate analysis, we found that pelvic inflammatory disease, immune abnormalities, hereditary thrombocytopenia were statistically significantly different ($P < 0.05$), uterine malformations, menstrual abnormalities were not statistically different ($P > 0.05$). Further multivariate analysis showed that recurrent spontaneous abortion patients with pelvic inflammatory disease and immune abnormalities were more likely to have *U. urealyticum* or *C. trachomatis* infections ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive rates of *U. urealyticum* infection, *C. trachomatis* infection, and cytomegalovirus in the reproductive system of patients with recurrent abortion were high. Increased levels of inflammatory factors were associated with human cytomegalovirus infection in patients, patients with pelvic inflammatory disease, recurrent spontaneous abortion with immune abnormalities were more likely to suffer from *U. urealyticum*, *C. trachomatis* infection, and should be given high clinical attention.

【Key words】 recurrent spontaneous abortion; reproductive system; *Urea plasma urealyticum*; *Chlamydia trachomatis*; cytomegalovirus

复发性流产 (Recurrent Spontaneous Abortion, RSA) 作为临床常见妊娠疾病之一, 以阴道出血、腹部疼痛为主要表现, 对患者身心健康造成严重威胁。相关研究发现, 妊娠女性生殖系统感染是引发自然流产的重要原因之一, 引发妊娠早期流产占比达 15%, 而引发妊娠晚期流产占比高达 66%^[1-2]。引发女性自然流产的病因较为复杂, 复发性流产与胚胎发育障碍、基因异常、炎症反应等均有相关性。研究发现, 复发性流产患者解脲支原体感染率显著升高, 且随着自然流产次数增加而增高^[3]。解脲支原体可造成女性生殖道感染、阻塞, 沙眼衣原体产生毒素可造成子宫粘连, 影响宫颈分泌物及精卵结合^[4]。除解脲支原体外, 沙眼衣原体、单纯疱疹感染及巨细胞病毒均可导致自然流产, 而且巨细胞病毒是引发宫内感染的主要病毒之一^[5]。本次研究通过分析 85 例于新乡医学院第一附属医院产科治疗的复发性流产患者的临床资料, 探究复发性流产患者的生殖系统感染特点及引发感染的相关影响因素, 结果报道如下。

材料与方 法

1 研究对象

选取新乡医学院第一附属医院产科收诊的 85 例复发性流产患者为研究组。患者年龄 20~45 岁, 平均年龄 (27.42±2.18) 岁。孕周为 6~19 周, 平均孕周为 (8.45±0.82) 周。流产次数 3~11 次, 平均次数 (4.23±0.72) 次。同时随机选取 80 例同期行人工流产的健康早孕女性为对照组。纳入标准: ①临床资料完整; ②研究组患者均连续 3 次或 3 次以上于 20 周前发生自然流产; ③既往未接受过针对性治疗。排除标准: ①临床资料缺失; ②拒不配合参与研究者; ③合并身体其他

部位感染; ④合并生殖系统恶性肿瘤疾病者; ⑤有重大妇科手术史者。本次研究已取得患者或其家属同意并签署知情同意书, 经我院伦理委员会审核通过。

2 标本采集

于患者流产 1 周内, 进行标本采集。嘱患者行膀胱截石位, 采用一次性无菌扩阴器暴露患者宫颈, 使用一次性棉签清理宫颈表面分泌物。采用检测试剂盒配套棉拭子插入宫颈 1~2 cm, 轻轻旋转停留约 30 s 后取出, 置于无菌试管内送检。

3 解脲支原体、沙眼衣原体检测

对采集标本进行生殖道感染检测, 采用 PCR 荧光定量法 (试剂盒采购自中山大学安达基因股份有限公司) 检测标本中解脲支原体、沙眼衣原体的感染情况。整体操作过程, 严格依据检测试剂盒说明书进行, 由我院检验科完成。

4 巨细胞病毒及炎性因子水平检测

研究组患者于清晨空腹状态下, 抽取其 2 管静脉血, 每管各 2 ml。其中一管静脉血, 离心 10 min (3 000 r/min) 分离获取血清, 利用 CMV 核酸扩增 PCR 荧光检测试剂盒 (中山大学安达基因股份有限公司) 进行巨细胞病毒基因检测; 另一管静脉血, 离心 15 min (3 000 r/min) 后保留血清, 采用酶联免疫吸附法检测 TNF- α 、IL-1 及 IL-6 水平。

5 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 25.0 对本次研究数据进行统计分析。收集资料包括患者流产次数、生殖系统感染情况、炎性因子水平及病史等。组间数据对比采用卡方检验, 采用二元 Logistic 进行多元素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者的生殖系统感染情况

85例研究组患者中,25例为解脲脲支原体感染,占29.41%(25/85),20例为沙眼衣原体感染,占23.53%(20/85),14例为巨细胞病毒阳性,占16.47%(14/85)。80例对照组患者中,9例为解脲脲支原体感染,占11.25%(9/80),8例为沙眼衣原体感染,占10.00%(8/80),3例为巨细胞病毒感染,占3.75%(3/80)。研究组患者的感染率显著高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.3092, 5.3539, 7.2160$, 均 $P < 0.05$)。

2 自然流产次数与生殖系统感染的相关性分析

85例复发性流产患者中,自然流产次数3次患者27例,自然流产次数 ≥ 4 次患者58例。自然流产次数3次患者组,解脲脲支原体感染率、沙眼衣原体感染率、巨细胞病毒阳性率分别为14.81%(4/27)、7.41%(2/27)和3.70%(1/27)。自然流产次数 ≥ 4 次患者组,解脲脲支原体感染率、沙眼衣原体感染率、巨细胞病毒阳性率分别为36.21%(21/58)、31.03%(18/58)、22.41%(13/58)。自然流产次数越多,患者生殖系统感染率越高,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.061, 5.716, 4.688$, 均 $P < 0.05$)。

3 复发性流产患者炎症因子水平与感染巨细胞病毒的情况分析

85例复发性流产患者炎症因子水平检测结果显示,患者的TNF- α 平均值为(21.42 \pm 4.77)ng/L,IL-1平均值为(41.66 \pm 15.78)ng/L,IL-6平均值为(152.63 \pm 29.46)ng/L。对比巨细胞病毒阳性($n = 14$)与巨细胞病毒阴性($n = 71$)复发性流产患者的TNF- α 水平、IL-1水平、IL-6水平,结果显示,TNF- α 水平 ≥ 15 ng/L、IL-1水平 ≥ 35 ng/L、IL-6水平 ≥ 125 ng/L与复发性流产患者感染巨细胞病毒有关(表1)。

表1 复发性流产患者炎症因子水平对感染巨细胞病毒的影响分析
Table 1 Analysis of the impact of inflammatory factor levels on cytomegalovirus infection in recurrent spontaneous abortion patients

炎症因子水平 Inflammatory factor levels	巨细胞病毒		χ^2	P
	阳性组 ($n = 14$) Cytomegalovirus positive group	阴性组 ($n = 71$) Cytomegalovirus negative group		
TNF- α 水平(ng/L)	<15	0	20.730	0.000
	≥ 15	14		
IL-1水平(ng/L)	<35	0	25.141	0.000
	≥ 35	14		
IL-6水平(ng/L)	<125	0	22.813	0.000
	≥ 125	14		

4 复发性流产患者发生解脲脲支原体、沙眼衣原体感染影响因素分析

4.1 单因素分析 对比复发性流产患者中感染解脲

脲支原体或沙眼衣原体患者与未感染患者的临床资料,结果显示,盆腔炎、免疫异常、遗传性血栓对比差异有统计学意义($P < 0.05$),子宫畸形、月经异常对比差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

表2 复发性流产患者发生解脲脲支原体、沙眼衣原体感染单因素分析
Table 2 Occurrence of *U. urealyticum* and *C. trachomatis* infections in recurrent spontaneous abortion patients by univariate analysis

相关因素 Associated factors	感染组($n = 45$) Infection group	未感染组($n = 40$) Uninfected group	χ^2	P
盆腔炎	无	14	11.230	0.001
	有	31		
子宫畸形	无	40	0.028	0.868
	有	5		
月经异常	无	26	0.043	0.835
	有	19		
免疫异常	无	28	10.789	0.001
	有	17		
遗传性血栓	无	35	5.180	0.023
	有	10		

4.2 多因素分析 将有统计学意义的单因素作为协变量,以是否感染解脲脲支原体或沙眼衣原体为因变量,进行多因素分析,结果显示,患有盆腔炎、免疫异常的复发性流产患者更易发生解脲脲支原体、沙眼衣原体感染($P < 0.05$)(表3)。

表3 复发性流产患者发生解脲脲支原体、沙眼衣原体感染多因素分析
Table 3 The occurrence of *U. urealyticum* and *C. trachomatis* infections in recurrent spontaneous abortion patients: a multivariate analysis

相关因素 Associated factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
盆腔炎	1.437	0.521	7.623	0.006	4.21	(1.517~11.681)
免疫异常	2.195	0.717	9.366	0.002	8.977	(2.201~36.604)

讨论

复发性流产给再孕女性及家属的身心造成严重伤害,连续发生3次以上自然流产的患者再次妊娠的流产率约为40%~80%^[6]。相关研究发现,复发性流产与生殖道感染具有密切相关性,临床上应制定合理、科学诊治方案,努力改善患者不良妊娠结局^[7]。本次研究中85例复发性流产患者的解脲脲支原体感染率、沙眼衣原体感染率、巨细胞病毒阳性率分别为29.41%、23.53%和16.47%,人工流产对照组患者解脲脲支原体感染率、沙眼衣原体感染率、巨细胞病毒阳性率分别为11.25%、10.00%和3.75%。复发性流产患者的生殖系统的感染率显著高于对照组,对比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。龚歆等^[8]关于女性生殖道解脲支原体、沙眼衣原体感染与自然流产的相关性研究发现,自然流产组患者解脲支原体、沙眼衣原体及脲支原体+沙眼衣原体感染率均高于非流产组。Kasper等^[9]研究发现,解脲脲支原体可改变胎盘细胞形态,导致胎

盘物质转运及代谢异常,是引发复发性流产、不孕的重要原因之一。

复发性流产患者中,自然流产次数3次患者解脲脲原体感染率、沙眼衣原体感染率、巨细胞病毒阳性率分别为14.81%、7.41%和3.70%,自然流产次数 \geq 4次患者解脲脲原体感染率、沙眼衣原体感染率、巨细胞病毒阳性率分别为36.21%、31.03%和22.41%。随着复发性流产患者的自然流产次数增加,患者生殖系统感染率随着增高。王晓燕^[10]关于生殖道感染与反复性自然流产的相关性研究发现, \geq 3次自然流产患者的生殖道解脲脲原体感染率明显高于2次自然流产患者。有关研究发现,复发性流产患者体内细胞免疫失衡状态持续存在,调节性T细胞数量明显下降,生殖道感染的风险性大大升高^[11]。复发性流产患者由于反复流产,导致患者自身免疫力下降,容易受到病原体的入侵。妊娠期女性体内环境改变,有利于解脲脲原体感染、沙眼衣原体繁殖,可产生氨氮破坏生殖道的酸性环境,上行感染胎儿,引发流产^[12]。

通过检测复发性流产患者炎症因子水平,患者的TNF- α 水平、IL-1水平及IL-6水平明显升高。对比巨细胞病毒阳性与巨细胞病毒阴性复发性流产患者的炎症因子水平发现,TNF- α 水平 \geq 15 ng/L、IL-1水平 \geq 35 ng/L、IL-1水平 \geq 125 ng/L与复发性流产患者感染巨细胞病毒有关。丁俊珊^[13]对巨细胞病毒感染对自然流产的影响及作用机制研究显示,观察组肿瘤坏死因子、白细胞介素1以及白细胞介素6水平显著高于对照组。巨细胞病毒对孕妇及胎儿具有极大危害,可通过胎盘感染胎儿,导致胎儿发育不良,甚至引发流产、胚胎发育停滞及新生儿死亡等严重后果。妊娠期女性处于免疫抑制状态,巨细胞病毒对于GATA结合蛋白3转录因子及T-box基因家族转录因子的表达具有调控作用,可促进T细胞2型细胞分化,进一步抑制机体免疫功能,帮助巨细胞病毒避开机体免疫反应攻击^[14]。

本次研究通过对比复发性流产患者中感染解脲脲原体或沙眼衣原体患者($n=45$)与未感染患者($n=40$)的临床资料,研究发现盆腔炎、免疫异常、遗传性血栓对比差异具有统计学意义,子宫畸形、月经异常对比差异不具有统计学意义。进一步进行多因素分析显示,患有盆腔炎、免疫异常的复发性流产患者更易患有解脲脲原体、沙眼衣原体感染。张雪茹等^[15]关于支原体感染、衣原体感染与不孕及复发性流产关系研究发现,影响解脲脲原体感染的独立危险因素分别是宫颈疾病、免疫异常,影响沙眼衣原体感染的独立危险因素为内分泌异常。应加大对育龄期女性的常规妇科

检查,针对有盆腔炎及免疫异常的妊娠期女性,临床上应积极采取有效治疗方案,降低不良妊娠结局的发生率。

【参考文献】

- [1] Smolarczyk K, Mlynarczyk-bonikowska B, Rudnicka E, et al. The impact of selected bacterial sexually transmitted diseases on pregnancy and female fertility[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2170-2172.
- [2] Oliveira CNT, Oliveria MTS, Oliverira HBM, et al. Association of spontaneous abortion and *Ureaplasma parvum* detected in placental tissue[J]. Epidemiol Infect, 2020(148):126-128.
- [3] Maleki S, Motamedi H, Moosavian SM, et al. Frequency of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in females with urogenital infections and habitual abortion history in Ahvaz, Iran; using multiplex PCR[J]. Jundishapur J Microbiol, 2018, 6(6):261-266.
- [4] Keizur EM, Goldbeck C, Vavala G, et al. Safety and effectiveness of same-day *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* screening and treatment among gay, bisexual, transgender, and homeless youth in Los Angeles, California, and New Orleans, Louisiana[J]. Sex Trans Dis, 2020, 47(2):19-23.
- [5] Nikta J, Angelka K, Jerome P, et al. Clinical significance of post-prophylaxis cytomegalovirus infection in lung transplant recipients[J]. Transplant Infect Dis, 2018, 20(4):126-135.
- [6] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11):1082-1090.
- [7] 刘玉林, 黄晓楠, 赵琪林, 等. 荧光定量PCR检测生殖道病原体的分子流行病学调查[J]. 中国性科学, 2018(12):139-142.
- [8] 龚歆, 任青玲, 张俊俊, 等. 女性生殖道解脲脲原体、沙眼衣原体感染与自然流产的相关性研究[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(8):965-967.
- [9] Kasper DC, Mechtler TP, Reischer GH, et al. The bacterial load of *Ureaplasma parvum* in amniotic fluid is correlated with an increased intrauterine inflammatory response[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 67(2):117-121.
- [10] 王晓燕. 生殖道感染与反复性自然流产的相关性研究[J]. 世界复合医学, 2020, 6(5):68-70.
- [11] Quan X, Yang X. Correlation between unexplained recurrent spontaneous abortion with CD4⁺ CD25⁺ regulatory T-cell and killer cell immunoglobulin-like receptor levels[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2):1459-1462.
- [12] 郑波, 郭钰英, 赵晓丹, 等. IVF已孕妇女妊娠结局与移植前宫颈分泌物支原体及衣原体检测结果的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(3):416-419.
- [13] 丁俊珊. 巨细胞病毒感染对自然流产的影响及作用机制[J]. 河南大学学报(医学版), 2022, 41(5):369-372.
- [14] Malgorzata SP, Katarzyna PO. Intraventricular haemorrhage as the first manifestation of congenital cytomegalovirus infection[J]. Indian J Medl Microbiol, 2018, 36(2):279-281.
- [15] 张雪茹, 赵晓娟, 袁燕燕. 支原体感染、衣原体感染与不孕及复发性流产关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(7):1449-1453.

【收稿日期】 2022-11-16 【修回日期】 2023-02-08