

高危型HPV阳性宫颈上皮内瘤变(CIN)与阴道微生物指标的相关性研究

张肖梦¹, 汤福想^{1*}, 刘玉玲¹, 刘昊²

¹郑州大学第二附属医院妇产科, 河南 郑州

²南昌大学玛丽女王学院, 江西 南昌

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2024年12月9日; 发布日期: 2024年12月17日

摘要

目的: 探讨阴道微生物指标与HR-HPV阳性上皮内瘤变(CIN)的相关性。方法: 选取HR-HPV阳性且宫颈活检病理提示CIN的215例患者为观察组, 病理提示宫颈良性病变的333例患者为对照组。将两组一般情况、阴道微生物指标采用卡方检验或Mann-Whitney U检验进行单因素分析, 将有统计差异的年龄、HPV分型、清洁度、白细胞计数异常率、LE、SNa、NAG、BV进行二元Logistic多因素回归, 分析HR-HPV阳性CIN发生的独立危险因素。结果: 与年龄 ≤ 25 岁相比, 年龄在26~45、46~65岁的患者HR-HPV感染均是CIN发生的保护因素[B = -0.821, OR (95%CI): 0.44 (0.259~0.746), B = -3.399, OR (95%CI): 0.033 (0.012~0.094)]; 与HR-HPV单一型相比, HR-HPV混合型是CIN的危险因素[(B = 0.459, OR (95%CI): 1.583 (1.017~2.464)]; BV(+)、LE(+)是CIN发生的独立危险因素[(B = 4.436, OR (95%CI): 84.457 (8.485~840.682), B = 0.519, OR (95%CI): 1.68 (1.049~2.692)]。结论: 阴道微生物与HR-HPV阳性CIN有相关性, 阴道微生物失衡可能参与宫颈病变的发生。

关键词

HR-HPV, 宫颈上皮内瘤变, 阴道微生物

Correlation between High-Risk HPV-Positive Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) and Vaginal Microecological Indicators

Xiaomeng Zhang¹, Fuxiang Tang^{1*}, Yuling Liu¹, Hao Liu²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

*通讯作者。

文章引用: 张肖梦, 汤福想, 刘玉玲, 刘昊. 高危型 HPV 阳性宫颈上皮内瘤变(CIN)与阴道微生物指标的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 536-544. DOI: 10.12677/acm.2024.14123114

²Queen Mary School of Nanchang University, Nanchang JiangxiReceived: Nov. 16th, 2024; accepted: Dec. 9th, 2024; published: Dec. 17th, 2024

Abstract

Aim: To investigate the correlation between vaginal microecological indicators and HR-HPV-positive intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods:** 215 patients with HR-HPV-positive cervical biopsy indicating CIN were selected as the observation group, and 333 patients with cervical benign lesions were selected as the control group. Chi-square test or Mann-WhitneyU test was used for univariate analysis of the general conditions and vaginal microecological indicators of the two groups, and binary Logistic multivariate regression was performed for age, HPV type, cleanliness, abnormal rate of white blood cell count, LE, SNa, NAG and BV with statistical differences. Independent risk factors for HR-HPV-positive CIN were analyzed. **Results:** Compared with patients aged ≤ 25 years, HR-HPV infection in patients aged 26~45 and 46~65 years was a protective factor for CIN [$B = -0.821$, OR (95%CI): 0.44 (0.259~0.746), $B = -3.399$, OR (95%CI): 0.033 (0.012~0.094)]; compared with HR-HPV single type, HR-HPV mixed type was a risk factor for CIN [$B = 0.459$, OR (95%CI): 1.583 (1.017~2.464)]. BV(+) and LE(+) were independent risk factors for CIN [$B = 4.436$, OR (95%CI): 84.457 (8.485~840.682), $B = 0.519$, OR (95%CI): 1.68 (1.049~2.692)]. **Conclusion:** Vaginal microecology is correlated with HR-HPV-positive CIN, and the imbalance of vaginal microecology may be involved in the occurrence of cervical lesions.

Keywords

HR-HPV, Cervical Intraepithelial Neoplasia, Vaginal Microecology

Copyright © 2024 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. 引言

宫颈癌是女性癌症死亡的第四大类型[1]。根据最新的全球癌症负担研究,2020年中国估计有11万宫颈癌新增病例和5.9万死亡病例[2]。目前,研究显示,宫颈上皮内瘤变可发展演变为宫颈癌,主要由高危人乳头状瘤病毒(High-Risk Human Papillomavirus, HR-HPV)持续感染引起[3]。对抗HPV感染,大部分病毒部分(近90%)可在近三年内被免疫系统清除,其余10%为持性感染,但只有1%的持续感染者会演变为宫颈癌[4],这表明HPV感染并非导致宫颈癌的唯一决定因素,例如与多产、吸烟、长期使用避孕药以及免疫缺陷等相关[5][6]。近期研究表明,高危HPV感染及宫颈上皮内瘤变的进展与阴道微生态环境密切相关[7][8]。阴道微生态失衡可引起局部微环境DNA损伤、炎症反应、病毒感染和免疫逃逸,促进正常细胞向癌细胞的转化[9]。然而,目前针对阴道微生态检验指标与宫颈病变的相关性仍存在争议[10][11],因此,本研究对阴道微生态指标与HR-HPV感染宫颈病变的相关性进行探讨。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

选取2022年1月~2023年12月于郑州大学第二附属医院就诊的548例患者为研究对象,平均年龄

为 37.96 岁(18~77 岁), 其中确诊为 HR-HPV 且在阴道镜下宫颈活检病理提示 CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) 的 215 例患者为观察组, 病理提示为宫颈良性改变的 333 例患者为对照组。

纳入标准: 1) 阴道镜下活检前有我院初次阴道微生态检测结果; 2) 有性生活史; 3) 检查前 24 h 内无性生活, 一周内无阴道冲洗或阴道放药。

排除标准: 1) 处于月经期、妊娠期、哺乳期; 2) 行子宫切除术或宫颈术、宫颈癌个人史或合并其他恶性肿瘤史; 3) 合并糖尿病或免疫系统疾病; 4) 近期服用或阴道填塞免疫抑制剂或抗病毒药物; 5) 有人类免疫缺陷病毒感染。

2.2. 样本采集方法及观察指标

2.2.1. 阴道微生态

检测方法: 取截石体位, 采用无菌长棉签在阴道侧壁上 1/3 或后穹隆的分泌物擦取足量的清晰分泌物送检, 由专业检验科医师进行检测。

检测标准: 阴道微生态正常: 清洁度 I~II 度; 白细胞数量 $<15/\text{HP}$; 菌群密集度 ++~++++, 菌群多样性 ++~++++, 优势菌为革兰阳性大杆菌, Nugent 评分: 0~3 分, pH 值 3.8~4.5 为正常; 过氧化氢(H_2O_2)阴性; 白细胞酯酶(leukocyte esterase, LE)阴性、唾液酸苷酶(sialy glycoside enzyme, SNa)阴性、乙酰氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl glucosamine, NAG)阴性, 且未检出滴虫、假菌丝、芽生孢子。

2.2.2. HPV

取截石体位, 用一次性扩阴器暴露宫颈, 使用宫颈专用细胞刷伸入宫颈内, 顺、逆时针各旋转 5 周, 下拉细胞刷后取出放入保存液中送检。在 HPV 分型检测结果中包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68。

2.2.3. 宫颈组织活检

由有经验的阴道镜医生按照标准的阴道镜检查流程进行操作, 行多点活检, 放入 10%福尔马林瓶固定后送病理活检。最后由 2 名病理学专家阅片。宫颈组织活检根据病情分为正常、宫颈炎、CIN (I 级、II 级、III 级)。

2.3. 统计学处理

采用 SPSS25.0 版软件进行统计分析。连续变量以均数 $\pm$ 标准差(SD)或中位数(IQR)表示, 分类变量以百分比表示, 并在 CIN 患者组与对照组之间进行比较。CIN 与对照组的单因素分析, 连续变量比较采用 t 检验或 Mann-WhitneyU 检验, 分类变量比较采用卡方检验或校正检验。采用二元 Logistic 回归分析确定 HR-HPV 患者中与 CIN 相关的独立危险因素, 将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ (双侧)被认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组相关临床因素及阴道微生态检测结果比较显示

将 548 例患者纳入本研究, 其中对照组 333 例, 观察组 215 例。两组间比较年龄、HPV 分型、清洁度、白细胞计数异常率、LE、SNa、NAG、细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)差异有统计学意义($P < 0.05$), 而孕次、产次、菌群密集度、菌群多样性优势菌、Nugent 评分、pH 值、 H_2O_2 、外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)、滴虫阴道炎(trichomonal vaginitis, TV)差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

Table 1. Comparison of patient-related clinical factors and vaginal microecological test results [n (%)]**表 1.** 患者相关临床因素及阴道微生态检测结果比较[n (%)]

指标		对照组 (N = 333)	观察组 (N = 215)	χ^2/Z	P
孕次		2 (1.4)	2 (0.4)	-1.671	0.095
产次		1 (1.2)	1 (0.2)	-1.610	0.107
年龄/岁	≤25	34 (10.2)	47 (21.8)	49.977*	<0.001
	26~45	196 (59.0)	132 (61.1)		
	46~65	101 (30.4)	24 (11.1)		
	≥66	1 (0.3)	13 (6.0)		
HPV 分型	HPV 单一型	261 (78.6)	146 (67.6)	8.319*	0.004
	HPV 混合型	71 (21.4)	70 (32.4)		
清洁度	I~II 度	235 (70.8)	109 (50.5)	23.123*	<0.001
	III~IV 度	97 (29.2)	107 (49.5)		
菌群密集度	+, +++++	64 (19.3)	34 (15.7)	1.114	0.291
	++~++++	268 (80.7)	182 (84.3)		
菌群多样性	+	59 (17.8)	33 (15.3)	0.582	0.445
	++~++++	273 (82.2)	183 (84.7)		
白细胞计数/HP	≤15	251 (75.6)	130 (60.2)	14.681*	<0.001
	>15	81 (24.4)	86 (39.8)		
优势菌	革兰阳性 大杆菌	174 (52.4)	110 (50.9)	0.115	0.734
	其他	158 (47.6)	106 (49.1)		
Nugent 评分	0~3 分	187 (56.3)	118 (54.6)	0.152	0.696
	≥3 分	145 (43.7)	98 (45.4)		
PH	3.8~4.5	105 (31.6)	57 (26.4)	1.724	0.189
	≥4.6	227 (68.4)	159 (73.6)		
H ₂ O ₂	阴性	5 (1.5)	4 (1.9)	0.000	1.000
	阳性	327 (98.5)	212 (98.1)		
LE	阴性	135 (40.7)	52 (24.1)	16.019*	<0.001
	阳性	197 (59.3)	164 (75.9)		
SNa	阴性	312 (94.0)	187 (86.6)	8.805*	0.003
	阳性	20 (6.0)	29 (13.4)		
NAG	阴性	326 (98.2)	203 (94.0)	6.934*	0.008
	阳性	6 (1.8)	13 (6.0)		
BV	阴性	316 (95.2)	188 (87.0)	11.753*	0.001
	阳性	16 (4.8)	28 (13.0)		
VVC	阴性	324 (97.6)	204 (94.4)	3.683	0.055
	阳性	8 (2.4)	12 (5.6)		
TV	阴性	329 (99.1)	214 (99.1)	0.000	1.000
	阳性	3 (0.9)	2 (0.9)		

卡方检验：*卡方值，P < 0.05。

3.2. 多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析有统计意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,与年龄 ≤ 25 岁相比,年龄在 26~45、46~65 岁的患者 HR-HPV 感染均是 CIN 发生的保护因素[B = -0.821, OR (95%CI): 0.44 (0.259~0.746), B = -3.399, OR (95%CI): 0.033 (0.012~0.094)];与 HR-HPV 单一型相比,HR-HPV 混合型是 CIN 的危险因素[(B = 0.459, OR (95%CI): 1.583 (1.017~2.464)];BV(+)、LE(+)是 CIN 发生的独立危险因素[(B = 4.436, OR (95%CI): 84.457 (8.485~840.682), B = 0.519, OR (95%CI): 1.68 (1.049~2.692)],见表 2。

Table 2. Results of multivariate Logistic regression analysis
表 2. 多因素 Logistic 回归分析结果

指标	B	SE	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
年龄/岁			46.886	0	
≤ 25	0			1	
26~45	-0.821*	0.269*	9.29*	0.002	0.44 (0.259~0.746)
46~65	-3.399*	0.528*	41.444*	<0.001	0.033 (0.012~0.094)
≥ 66	2.03	1.124	3.26	0.071	7.612 (0.841~68.926)
HPV 分型	0.459#	0.226#	4.132#	0.042	1.583 (1.017~2.464)
bv	4.436	1.172	14.317	<0.001	84.457 (8.485~840.682)
清洁度	0.564	0.49	1.323	0.25	1.758 (0.672~4.596)
白细胞计数/HP	0.02	0.464	0.002	0.965	1.02 (0.411~2.532)
LE	0.519	0.24	4.661	0.031	1.68 (1.049~2.692)
SNa	-1.754	1.027	2.915	0.088	0.173 (0.173~1.296)
NAG	1.078	0.622	3.006	0.083	2.938 (0.869~9.937)

Logistic 回归分析: *与年龄 ≤ 25 岁相比 $P < 0.05$, #与 HPV 单一型相比 $P < 0.05$ 。

4. 讨论

宫颈上皮内瘤变(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN)是指宫颈上皮被异型性的细胞所取代的一种病变,是宫颈癌前病变,按病变严重程度分为I级、II级和III级,主要由高危型人乳头瘤病毒感染引起[12]。清除感染和逆转癌前病变是 HPV 相关宫颈病变的主要治疗重点。已有研究证明正常的阴道微生态在 HPV 持续感染和清除、宫颈上皮内瘤变的消退或进展为癌方面发挥着不可或缺的作用[13] [14]。

本研究探讨了 548 例患者的阴道微生态与 HR-HPV 感染在 CIN 发生及进展中的相关性,发现阴道微生态失衡与 CIN 的发生密切相关,且高危型 HPV 感染在宫颈病变的进展中具有重要作用。以下将从几个角度对本研究结果进行深入讨论。

4.1. 与宫颈病变相关临床因素

本研究发现 HR-HPV 阳性者, CIN 多发生 26 至 45 岁的女性,与系列研究结论相似[15] [16],提示性活跃期女性是 CIN 高危群体。王晖等也报道不同年龄 HPV 感染者宫颈病变级别存在差异,40 岁以下宫颈病变风险更高[17]。FLORESR 等使用定量实时 PCR 测量了 16 名 HPV(+)女性的致癌 HPV 类型的病毒载量,发现病毒载量随着年龄的增长而显著下降,致癌 HPV 病毒载量增加与宫颈病变程度之间存在剂量反应关系[18]。本研究显示,单一 HR-HPV 感染在宫颈 CIN 中比多重 HPV 感染更常见,通过 Logistic 回归分析得到,与 HR-HPV 单一型相比,多重 HPV 感染是 CIN 发生的危险因素,这与 LUOQ 等的研究

结果一致[6]。然而,与单一高危型 HPV 感染相比,多种重高危型 HPV 感染是否会加重宫颈病变的严重程度或增加致癌风险,目前尚存在争议[19]。Kim 等人认为,多重高危型 HPV 感染是导致 HPV 持续感染的原因之一,可加剧宫颈病变的严重程度,增加患癌风险[20]。Adcock 等的研究认为高级别 CIN 的风险依赖于 HPV 基因型和病毒载量,与其他 HPV 的合并感染没有增加 CIN 的风险[21]。Salazar 等人认为多重 HPV 感染可能引发基因型间竞争和免疫反应,因此不会导致 CIN 的发展[22]。Jing 等对 3226 名接受宫颈癌筛查的女性进行的研究发现,单一 HR-HPV 感染者发生 HSIL 的风险(6.32~10.49 倍)显著高于 HR-HPV 多重感染者(4.99 倍) [23]。Ozturk E 等人的研究结果同样表明,hrHPV 感染类型数量的增加会降低 CIN2-3 的发生率[24]。

4.2. 阴道微生物与宫颈上皮内瘤变的关系

阴道微生物的平衡主要依赖乳酸杆菌,其可转化糖原为乳酸维持酸性环境,也可分泌 H₂O₂、细菌素、类细菌素等抑制其他病原微生物的生长[25]。然而,当阴道微生态失衡,乳酸菌减少或被其他厌氧菌(如加德纳菌)取代时,阴道环境的酸度下降,生殖道黏膜屏障功能、机体抑菌能力及免疫应答能力的降低,这些将促进 HPV 感染和宫颈内瘤变[26]。HPV 感染可能通过改变免疫微环境及引发炎症反应,如通过促炎细胞因子和干扰素的释放激活粘膜免疫,进而影响巨噬细胞和 NK 细胞的活性,从而反过来调节阴道微生物群落的组成[27]。

目前公认附着在阴道黏膜表面并包裹在由多糖、蛋白质和核酸组成的聚合物基质中的微生物群落是 BV 的主要发病机制[28],BV 与 HPV 感染的相关关系已被多项研究证实。GUOC 等对 149 名中国女性的宫颈阴道菌群进行了分析,发现 BV 与 HPV 感染和阴道专性厌氧菌积聚(如加德纳菌和普雷沃菌)呈正相关[29]。LVP 等也认为 BV 可诱发宫颈慢性炎症,破坏粘膜屏障和免疫保护,促进 HR-HPV 的感染[26]。但是对于 BV 与 CIN 之间是否存在相关性仍存在争议。本研究结果表明 CIN 患者的阴道微生态失衡程度明显高于对照组,具体表现为 BV、LE 阳性比例显著升高,且是宫颈上皮内瘤变的独立危险因素[(B = 4.436, OR (95%CI): 84.457 (8.485~840.682), B = 0.519, OR (95%CI): 1.68 (1.049~2.692)],这表明阴道微生态的异常与 CIN 的发生密切相关,提示阴道微生态失衡可能在 HPV 相关宫颈病变的发生中发挥了重要的促进作用,这一发现与梁月娟等人的研究结果一致[12]。研究发现,BV 阳性时可产生致癌的胺类物质和阴道溶细胞素,影响宫颈正常上皮细胞修复,导致细胞异常分化,还可以破坏阴道黏膜屏障,导致阴道黏膜上皮细胞发生凋亡及分化,降低局部组织的自身免疫防御功能,促进病变发生[30]。也有研究认为,BV 可能通过促进 HPV 致癌基因粘附、侵袭和整合到转化区细胞基因组中,增加宫颈 HPV 感染的易感性,促进病变发生[31]。张林光等的研究也认为 LE 与 CIN 密切相关[32]。但是李新敏等的研究却不认为阴道微生态的改变与宫颈病变相关[33]。LE 是白细胞破裂时释放的物质,是炎症反应的指标,反映阴道黏膜损伤或炎症反应的存在[34]。但目前鲜见有关 LE 与宫颈病变关系的研究,其在宫颈病变发生中的相关作用尚待进一步探讨。

本研究认为 VVC 不会增加 HR-HPV 宫颈上皮内瘤变的风险,这与王和舒齐等的研究一致[10],推测可能是念珠菌感染可能通过促进 T 细胞增殖而强烈增强免疫反应,清除 HPV 病毒或者延缓其进展[35]。一项我国的 Meta 分析指出[11],阴道微生态失衡易导致 VVC 的发生,从而导致宫颈 HR-HPV 感染机会增加,其机制可能为感染 VVC 后可通过炎症反应增加组织通透性,产生侵袭性酶类,对上皮细胞形成破坏,导致 HPV 易感性增加,而 HPV 感染又可破坏阴道的防御屏障,导致菌群失调,进一步加重 VVC 症状。关于 TV 与 CIN 的关系,目前存在争议较大。一项荟萃分析表明,滴虫感染会增加感染 HR-HPV 的风险、CIN 发生率和癌症发生率[36]。但是我们的研究认为 TV 并不是 CIN 的高危因素,这与林蓉蓉等的研究结果一致[37],可能与本研究 TV 的样本量较少有关,需要进行大样本、多中心的病例对照研究。

5. 结论

本研究深入探讨了阴道微生态与 HR-HPV 感染在 CIN 发生和发展中的相互作用,证实了阴道微生态是高危 HPV 感染相关 CIN 的重要致病因素。本研究结果提示,阴道微生态的评估可以作为 CIN 筛查和监测的一项辅助工具。特别是对于已经存在阴道微生态异常的女性,需要更加密切地监测 HPV 感染状态和宫颈细胞变化。此外,针对阴道微生态的干预,如益生菌治疗或抗菌治疗,也可能成为 CIN 预防的新策略。这一发现也提示临床上应重视阴道微生态的监测与调节。通过维持或恢复正常的阴道微生态环境,可能在一定程度上预防 HPV 感染及其导致的病变。为 CIN 患者的治疗和预防提供了新的视角,特别是在未感染或感染早期阶段,通过调节阴道微生态或许能够降低 CIN 的发生率。

本研究存在局限性,首先是为单中心研究,样本量较小,其次缺乏其他潜在风险因素(如避孕方法、性伴侣数量、性行为的开始年龄、吸烟史、免疫状态),因此很难直接阐明 CIN 与宫颈阴道微生物之间的具体关系。未来研究可纵向分析宫颈阴道微生物群生态动态、增加样本量进行多中心研究,深入挖掘阴道微生态与宿主免疫反应之间的关系。

基金项目

河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20220481)。

参考文献

- [1] Volkova, L.V., Pashov, A.I. and Omelchuk, N.N. (2021) Cervical Carcinoma: Oncobiology and Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 12571. <https://doi.org/10.3390/ijms222212571>
- [2] Singh, D., Vignat, J., Lorenzoni, V., Eslahi, M., Ginsburg, O., Lauby-Secretan, B., *et al.* (2023) Global Estimates of Incidence and Mortality of Cervical Cancer in 2020: A Baseline Analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *The Lancet Global Health*, **11**, e197-e206. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(22\)00501-0](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(22)00501-0)
- [3] Ehret, A., Bark, V.N., Mondal, A., Fehm, T.N. and Hampl, M. (2022) Regression Rate of High-Grade Cervical Intraepithelial Lesions in Women Younger than 25 Years. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **307**, 981-990. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06680-4>
- [4] Deligeorgiou, E., Giannouli, A., Athanasopoulos, N., Karountzos, V., Vatopoulou, A., Dimopoulos, K., *et al.* (2013) HPV Infection: Immunological Aspects and Their Utility in Future Therapy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, **2013**, Article 540850. <https://doi.org/10.1155/2013/540850>
- [5] Wang, H., Ma, Y., Li, R., Chen, X., Wan, L. and Zhao, W. (2019) Associations of Cervicovaginal Lactobacilli with High-Risk Human Papillomavirus Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, **220**, 1243-1254. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz325>
- [6] Luo, Q., Zeng, X., Luo, H., Pan, L., Huang, Y., Zhang, H., *et al.* (2023) Epidemiologic Characteristics of High-Risk HPV and the Correlation between Multiple Infections and Cervical Lesions. *BMC Infectious Diseases*, **23**, Article No. 667. <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08634-w>
- [7] Zhang, C., Liu, Y., Gao, W., Pan, Y., Gao, Y., Shen, J., *et al.* (2018) The Direct and Indirect Association of Cervical Microbiota with the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cancer Medicine*, **7**, 2172-2179. <https://doi.org/10.1002/cam4.1471>
- [8] 陆乐, 曹维维, 丁亚沙, 等. 阴道微生态及酶改变与高危型人乳头瘤病毒感染及宫颈上皮内瘤变发生风险的相关性研究[J]. 中国性科学, 2022, 31(8): 94-98.
- [9] Fan, Q., Wu, Y., Li, M., An, F., Yao, L., Wang, M., *et al.* (2021) *Lactobacillus* spp. Create a Protective Micro-Ecological Environment through Regulating the Core Fucosylation of Vaginal Epithelial Cells against Cervical Cancer. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 1094. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04388-y>
- [10] 王和舒琦, 白会会, 刘朝晖. 妇科门诊患者阴道微生态特征及其与人乳头瘤病毒感染的相关性分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(2): 226-230.
- [11] 张雪芳, 何鑫, 黄文阳, 等. 中国女性宫颈高危型 HPV 感染与阴道微生态关系的 Meta 分析[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(6): 841-848.
- [12] 梁月娟, 曾月, 陈梦捷, 等. 阴道微生态与 CIN 及 HPV 感染相关性的研究[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(11):

- 1751-1755.
- [13] Champer, M., Wong, A., Champer, J., Brito, I., Messer, P., Hou, J., *et al.* (2017) The Role of the Vaginal Microbiome in Gynaecological Cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **125**, 309-315. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14631>
 - [14] Zhu, R., Wang, W., Yang, A., Zhao, W., Wang, W., Wang, Z., *et al.* (2023) Interactions between Vaginal Local Cytokine IL-2 and High-Risk Human Papillomavirus Infection with Cervical Intraepithelial Neoplasia in a Chinese Population-Based Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1109741. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1109741>
 - [15] 邓雅婧, 黄海英, 刘建安, 等. 宫颈上皮内瘤变筛查及 Logistic 预测模型的探讨[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(4): 705-708.
 - [16] Ma, X. and Yang, M. (2021) The Correlation between High-Risk HPV Infection and Precancerous Lesions and Cervical Cancer. *American Journal of Translational Research*, **13**, 10830-10836.
 - [17] 王晖, 张长虹. 不同年龄 HPV 感染者感染类型与宫颈病变的特征分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(5): 642-645.
 - [18] Flores, R., Papenfuss, M., Klimecki, W.T. and Giuliano, A.R. (2005) Cross-Sectional Analysis of Oncogenic HPV Viral Load and Cervical Intraepithelial Neoplasia. *International Journal of Cancer*, **118**, 1187-1193. <https://doi.org/10.1002/ijc.21477>
 - [19] So, K.A., Lee, I.H., Lee, K.H., Hong, S.R., Kim, Y.J., Seo, H.H., *et al.* (2019) Human Papillomavirus Genotype-Specific Risk in Cervical Carcinogenesis. *Journal of Gynecologic Oncology*, **30**, e52. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e52>
 - [20] Kim, M., Park, N.J., Jeong, J.Y. and Park, J.Y. (2021) Multiple Human Papilloma Virus (HPV) Infections Are Associated with HSIL and Persistent HPV Infection Status in Korean Patients. *Viruses*, **13**, Article 1342. <https://doi.org/10.3390/v13071342>
 - [21] Adcock, R., Cuzick, J., Hunt, W.C., McDonald, R.M., Wheeler, C.M., Joste, N.E., *et al.* (2019) Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **28**, 1816-1824. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-19-0239>
 - [22] Salazar, K.L., Zhou, H.S., Xu, J., Peterson, L.E., Schwartz, M.R., Mody, D.R., *et al.* (2015) Multiple Human Papilloma Virus Infections and Their Impact on the Development of High-Risk Cervical Lesions. *Acta Cytologica*, **59**, 391-398. <https://doi.org/10.1159/000442512>
 - [23] Jing, L., Zhong, X., Huang, W., Liu, Y., Wang, M., Miao, Z., *et al.* (2014) HPV Genotypes and Associated Cervical Cytological Abnormalities in Women from the Pearl River Delta Region of Guangdong Province, China: A Cross-Sectional Study. *BMC Infectious Diseases*, **14**, Article No. 388. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-388>
 - [24] Ozturk, E., Ince, O., Karaca, İ., Demirayak, G., Comba, C., Alay, I., *et al.* (2020) The Impact of Concurrent HPV Infections on the Presentation of High Grade Cervical Intraepithelial Lesions. *Ginekologia Polska*, **91**, 324-330. <https://doi.org/10.5603/gp.a2020.0002>
 - [25] Kovachev, S. (2017) Defence Factors of Vaginal Lactobacilli. *Critical Reviews in Microbiology*, **44**, 31-39. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2017.1306688>
 - [26] Lv, P., Zhao, F., Xu, X., Xu, J., Wang, Q. and Zhao, Z. (2019) Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, **2019**, Article 9678104. <https://doi.org/10.1155/2019/9678104>
 - [27] Wu, S., Ding, X., Kong, Y., Acharya, S., Wu, H., Huang, C., *et al.* (2021) The Feature of Cervical Microbiota Associated with the Progression of Cervical Cancer among Reproductive Females. *Gynecologic Oncology*, **163**, 348-357. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.08.016>
 - [28] Machado, D., Castro, J., Palmeira-de-Oliveira, A., Martinez-de-Oliveira, J. and Cerca, N. (2016) Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. *Frontiers in Microbiology*, **6**, Article 1528. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01528>
 - [29] Guo, C., Dai, W., Zhou, Q., Gui, L., Cai, H., Wu, D., *et al.* (2022) Cervicovaginal Microbiota Significantly Changed for HPV-Positive Women with High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 973875. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.973875>
 - [30] 马晓红, 宋丹, 丁永慧. 阴道微生态变化与宫颈高级别鳞状上皮内病变的相关性研究[J]. 宁夏医学杂志, 2021, 43(8): 690-693.
 - [31] Usyk, M., Schlecht, N.F., Pickering, S., Williams, L., Sollecito, C.C., Gradissimo, A., *et al.* (2022) *molBV* Reveals Immune Landscape of Bacterial Vaginosis and Predicts Human Papillomavirus Infection Natural History. *Nature Communications*, **13**, Article No. 233. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27628-3>
 - [32] 张林光, 刘亚丽, 董涛. 人乳头瘤病毒感染情况、阴道微环境指标与宫颈病变的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(2): 199-202.

-
- [33] 李新敏, 张瑶, 乔晓亮, 等. 阴道微生态改变与人乳头瘤病毒感染和宫颈病变相关研究[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(1): 95-98.
- [34] Li, J., Jin, H., Sun, Y., Wang, C., Chen, H., Gong, S., *et al.* (2024) Reconnoitering Correlation between Human Papillomavirus Infection-Induced Vaginal Microecological Abnormality and Squamous Intraepithelial Lesion (SIL) Progression. *BMC Women's Health*, **24**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02824-z>
- [35] De Bernardis, F., Graziani, S., Tirelli, F. and Antonopoulou, S. (2018) Candida Vaginitis: Virulence, Host Response and Vaccine Prospects. *Medical Mycology*, **56**, S26-S31. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx139>
- [36] Bowden, S.J., Doulgeraki, T., Bouras, E., Markozannes, G., Athanasiou, A., Grout-Smith, H., *et al.* (2023) Risk Factors for Human Papillomavirus Infection, Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer: An Umbrella Review and Follow-up Mendelian Randomisation Studies. *BMC Medicine*, **21**, Article No. 274. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02965-w>
- [37] 林蓉蓉, 刘佳, 邱德稳, 等. 不同程度宫颈病变患者阴道微生态变化及与 HPV-DNA 的关系[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(19): 2866-2869.