

阴道微生态与HR-HPV感染及宫颈癌前病变的相关性研究

郭秋月

内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年7月27日; 录用日期: 2024年8月19日; 发布日期: 2024年8月28日

摘要

众所周知, 宫颈癌是与乳腺癌、卵巢癌并列的女性三大死亡元凶之一, 据世界卫生组织国际癌症研究署(IARC)发布的2020年全球最新癌症负担数据, 2020年全球新增宫颈癌60万例, 新增宫颈癌死亡34万例。数据有限, 暂无最新的统计数据。随着HPV疫苗的全世界范围内的普及, 宫颈癌发病率显著降低, 在BJM上发表的研究论文显示: 接种年龄越小, 疫苗有效性越高。虽然对于HPV疫苗早期接种对于预防宫颈癌发病的有效性不可忽视, 但是否有其他更为简洁的方式来预防宫颈癌的发生我们尚未可知。目前, 科学家们也在从宫颈癌的致病因子、发病途径以及分子生物层次探究预防宫颈癌的新生之路, 通过大量阅读文献, 整理研究数据, 不难发现宫颈癌的直接致病因子是人乳头瘤病毒, 而间接发病因子主要包括性生活过早、性伴侣过多、个人饮食卫生习惯、生活环境, 特别提到的一点是, 过去不曾被研究者们所注意的阴道微生物也与宫颈癌的发病密切相关。女性阴道微生态的重要性已经被大多数学者所熟知, 例如: 阴道微生态与不良妊娠结局、子宫内膜异位症、卵巢癌以及泌尿生殖道炎症等疾病密切相关。当下HPV引起宫颈病变进而发展为宫颈癌的机制是当今各大学者研究热点, 但在此过程中阴道微生态所起的重要作用却鲜为人知。本篇综述旨在突出与整理HPV感染后人体阴道微观世界发生的显著变化, 以及对于宫颈癌前病变后续治疗相关生物技术的一些最新进展, 从而了解其与宿主的相互作用和癌症进展。通过大量收集和浏览最新的文献资料和数据, 揭示阴道微生态在HPV感染过程中发挥的重要作用若揭开阴道微生态在宫颈癌发病过程中的神秘面纱, 未来就可以通过改善阴道微生态从而预防宫颈癌以及对早期宫颈病变进行早期干预, 同样可以减轻HPV相关疾病负担。

关键词

阴道微生态, 人乳头瘤病毒, 宫颈癌

Correlation between Vaginal Microbiota and HR-HPV Infection and Cervical Precancer

Qiuyue Guo

First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

文章引用: 郭秋月. 阴道微生态与 HR-HPV 感染及宫颈癌前病变的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1427-1434. DOI: 10.12677/acm.2024.1482372

Abstract

According to the latest global cancer burden data released by the World Health Organization's International Agency for Research on Cancer (IARC) in 2020, there were 600,000 new cases of cervical cancer and 340,000 new deaths from cervical cancer in the world in 2020. Data is limited and the latest statistics are not available. With the worldwide spread of HPV vaccines, the incidence of cervical cancer has decreased significantly, and a research paper published in BJM shows that the younger the age of vaccination, the more effective the vaccine is. Although the effectiveness of early HPV vaccination in preventing the onset of cervical cancer cannot be ignored, it is not yet known whether there are other more concise ways to prevent cervical cancer. At present, scientists are also exploring the new way of preventing cervical cancer from the pathogenic factors, pathways and molecular biological levels of cervical cancer, through a large number of reading literature, sorting out research data, it is not difficult to find that the direct pathogenic factor of cervical cancer is human papillomavirus, and the indirect pathogenic factors mainly include premature sexual life, too many sexual partners, personal dietary hygiene habits, living environment, especially mentioned that the vaginal microorganism that has not been noticed by researchers in the past is also closely related to the incidence of cervical cancer. The importance of the female vaginal microbiota has been well known by most scholars, for example, the vaginal microbiota is closely related to adverse pregnancy outcomes, endometriosis, ovarian cancer, and genitourinary tract inflammation. At present, the mechanism of HPV causing cervical lesions and then developing into cervical cancer is a hot topic of research among major scholars, but the important role of the vaginal microbiota in this process is little known. The purpose of this review is to highlight and sort out the significant changes that have occurred in the microscopic world of the human vagina after HPV infection, as well as some recent advances in biotechnology related to the subsequent treatment of cervical precancerous lesions, so as to understand its host-host interaction and cancer progression. By collecting and browsing a large number of the latest literature and data, revealing the important role of vaginal microbiota in the process of HPV infection, if the mystery of vaginal microbiota in the pathogenesis of cervical cancer can be unveiled, we can prevent cervical cancer by improving the vaginal microbiota in the future, and carry out early intervention for early cervical lesions, which can also reduce the burden of HPV-related diseases.

Keywords

Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus, Cervical Cancer

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. 研究背景

1.1. 宫颈癌

对于广大女性患者来说，谈癌色变，目前更是谈宫颈癌色变。早期宫颈癌往往表现于接触性出血或血水样阴道分泌物，晚期则为不规则阴道流血。此外随着疾病的进展还会产生不同的继发症状，比如尿频、尿急、便秘、下肢水肿和腰痛等；若癌肿压迫或累及输尿管时可出现输尿管梗阻、肾盂积水及尿毒

症；疾病末期还可有贫血、恶病质等全身衰竭症状。尽管目前全球范围内可以通过早期接种 HPV 疫苗实现癌症筛查一级预防和二级预防，但目前 HPV 感染导致的宫颈癌依旧是全球癌症女性死亡的主要原因[1]，据不完全统计，宫颈癌在 2022 年全球女性癌症发病和死亡顺位中均居第 3 位，估计全球新发病例约 66 万、死亡病例约 35 万。总体而言，由于 HPV 感染和 HPV 相关负担的流行病学分布在世界范围内差异很大，死亡率相关因素包括与病毒基因组变异性相关的地理、社会经济、文化和遗传因素，以及年龄、性别、解剖部位和健康状况等内在个体因素。这也就导致了宫颈癌发病率与死亡率与不同地区、不同民族之间存在很大差异。但其实宫颈癌的发展是一个长期且漫长的过程，一般会经历四个阶段：HPV 感染→病毒持续感染→癌前病变→宫颈癌。从漫长的发病过程不难看出，其实我们可以有很多机会将其扼杀在摇篮里。

1.2. 宫颈癌的致病元凶——人瘤病毒

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种无包膜的小 DNA 病毒，这个狡猾的罪魁祸首其实与大家所熟知的多种疾病有关，包括宫颈癌、皮肤和肛门生殖器疣，甚至少数及其罕见的上呼吸道及消化道癌症也有它的身影[2]。2021 年国内多名研究者通过对 360 例单一型别 HPV 感染寻常疣的研究发现：HPV1, 2, 7, 27, 57 型为皮肤寻常疣的主要致病型[3]。除了可以引起上述疾病，近年来有研究者还发现 HPV 甚至会引起男性不育，2020 年就曾国内研究者通过对 151 对在精液中检测到 HPV 的不育夫妇进行统计分析，结果发现 HPV 感染与男性不育有直接的关系[4]。虽然多数男性患者在感染后可无临床表现，但通过对研究数据分析表明 HPV 感染会使精子运动性改善，精子抗体水平降低，从而大大降低男性精子质量[5]。

那这个“罪魁祸首”从何而来呢？有学者研究发现 HPV 可以从皮肤拭子和普通人群中正常免疫功能正常个体的毛发中分离出来[5]，基于以上研究结果，我们不难推测 HPV 实际上很可能一直以共生体的形式与人体“同呼吸，共命运”。有人不禁想问，那 HPV 到底长什么样子呢？下面就带大家揭开它神秘的面纱。它属于瘤病毒科(Papillomaviridae)，是一种小的、无包膜的双链 DNA 病毒，它的家族非常庞大，可分为多种亚型，但正所谓“龙生九子，各有不同”，并非所有 HPV 类型都具有致癌潜力，超过 27 种 HPV 亚型根据其致癌程度可分为低危或高危型。低危型 HPV (如 6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81)通常仅引起良性上皮病变，如疣、疣状瘤和状瘤。另一方面，高危型 HPV (hrHPV) (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73 和 82)与宫颈癌、肛门癌、癌、外阴癌、阴道癌和口咽癌的发生密切相关[6]；此外，HPV26、53、66 被分为可能高危型，因其感染后引起的病变包括良恶性[7]。

1.3. 人瘤病毒的“生产车间”

通过对大量文献的阅读，发现 HPV 感染后影响宿主细胞从而引起上皮细胞增殖进而癌变的主要机制如下[7]：1) 晚期区编码晚期蛋白 L1 和 L2，即病毒的衣壳蛋白，主要参与细胞表面吸附、病毒颗粒包装及病毒进入细胞质过程；上游调控区含有顺式调控元件及病毒复制的起点，负责调控病毒基因的复制和转录。2) E2 参与调节 HPV 的转录。3) E5 维持 HPV 持续感染并介导免疫逃逸。4) E6 基因表达产物可结合并诱导 p53 基因降解，以阻止肿瘤细胞凋亡。5) E7 的基因表达产物通过肿瘤抑制基因 pRb 为靶点并与之结合，能促进肿瘤细胞进入 S 期，从而得以永生。多年来国内外学者对 HPV 致病途径的研究从不曾停止。2018 年有学者首次在研究中证实了 NO 可以抑制 HPV E6 基因的转录，在 HPV 整合的 SiHa 细胞中，NO 对 HPV 早期基因 E6 mRNA 的表达具有剂量和时间依赖性的抑制作用，表明 NO 可以抑制 HPV 的复制，并可能参与 MAPK 信号通路[8]。近期有学者通过大量实验来研究 HPV 感染致病的机制，结果表明除了上述已明确的致病机制，发现小核仁 RNA 可以通过加速 E6 介导的 P53 降解来加速肿瘤的发生，

具体途径为通过促进肿瘤抑制蛋白 p53 降解复合物 E6-E6AP-p53 的形成, 进而增强了 p53 的泛素化和降解, 从而影响了细胞周期中 p53 活性的调控和细胞凋亡[7]。此外还有研究表明 HPV 感染后还可以抑制细胞自噬, 促进癌症进展, 具体途径为: HPV 感染基底细胞, HPV 通过自噬小体进行运输, 接着衣壳蛋白在酸化的自噬溶酶体中被降解, 同时病毒基因组进入宿主细胞核, 在上皮组织的基底细胞核内, HPV DNA 在 E1 和 E2 介导的作用机制下扩增并成为其游离基因, 感染可能会持续隐形存在, 也可能触发其基因增殖, 这取决于介导病毒 DNA 的复制蛋白, 受感染的基底细胞首先进入基底上层, 病毒游离基因表达保持在低水平, 接着进入颗粒层和角化层, 在这里受感染的细胞不断更新, 并促进 E4、E5、E6、E7、L1、L2 基因的表达, 导致 HPV 粒子的形成和释放[9]。以上这些新机制的发现或许是未来防治宫颈癌的方向之一(图 1)。

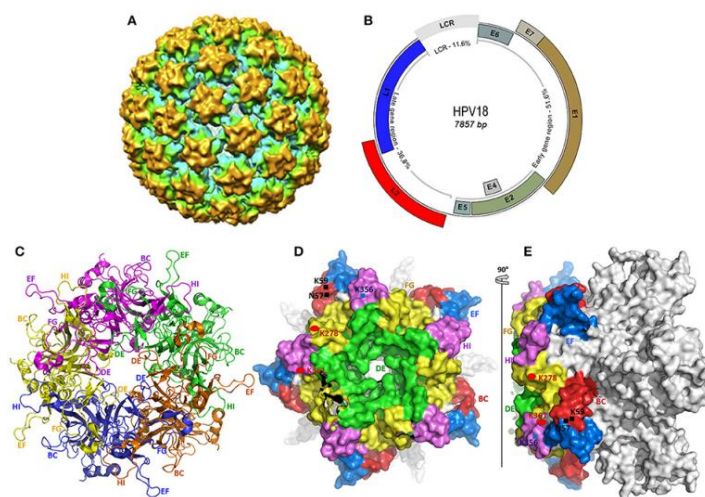


Figure 1. Microstructure of HPV
图 1. 人乳头瘤病毒的微观结构

2. 阴道微环境

2.1. 人体复杂部落——阴道微生态

女性的阴道是一个复杂的微生态体系, 主要由其解剖结构、微生态菌群、局部免疫及机体的内分泌调节功能共同组成。为了抵御有害病原微生物的侵害, 其本身就自带了三道防线, 第一道防线是像大门一样紧闭的大小阴唇和自然贴合的阴道前后壁, 它们将病原菌挡在门外。第二道防线是阴道中寄居着的 200 多种微生物, 它们之间相互制约又相互作用, 组成了“自净工厂”, 可以对进入的有害微生物造成威胁。第三道防线是宫颈口的粘液栓, 它像暖壶的瓶塞一般, 阻止阴道的炎症向子宫扩散[10]。而这第二道防线又是其中的重中之重, 别称阴道微生态, 主要是由阴道微生物群、宿主的内分泌系统、阴道解剖结构及局部黏膜免疫共同组成的一种微生态系统, 其主要作用就是维持其保持动态平衡对保护女性生殖健康[11]。曾有学者将人体内的微生物组称作是是人体中一个被丢失遗忘的器官, 这样比喻的原因就在于人体微生物组编码的基因数量可能达到了人体基因组所编码基因的 100 倍之多, 其功能更是不容忽视的。在维持阴道微生态平衡的因素中, 雌孕激素、阴道局部酸碱度、乳杆菌为主的微生物以及阴道黏膜免疫系统起重要作用[12]。其中雌激素可使阴道鳞状上皮增厚, 并增加糖原含量, 后者可在乳杆菌的作用下转化为乳酸, 维持阴道正常的酸性环境($\text{PH} \leq 4.5$, 多在 3.8~4.4)。此外雌激素还可维持阴道黏膜免疫功能, 尤其是 T 细胞功能。而阴道的 PH 总维持在酸性, 酸性环境下可以抑制其他病原体生长, 而利于优势菌

阴道乳杆菌的生长[13]。脆乳杆菌和惰性乳杆菌是阴道中最常见的有益菌,乳杆菌除维持阴道的酸性环境外,还可分泌过氧化氢、细菌素及其他抗微生物因子抑制或杀灭致病微生物,同时通过竞争排斥机制阻止致病微生物粘附于阴道上皮细胞,维持阴道微生态平衡。阴道黏膜免疫系统除具有黏膜屏障作用外,免疫细胞及其分泌的细胞因子还可发挥免疫调节作用,具有免疫功能的主要细胞类型是上皮细胞、间质成纤维细胞和淋巴细胞;阴道分泌物中的黏液包含多种调节分子,包括细胞因子、化学因子、抗菌蛋白酶等,在防御阴道感染中起主要作用[14]。2020 年国内有学者通过收集多名女性分泌物,结论表明阴道分泌物中杆菌数量的减少、阴道分泌物 pH 值的增加、H₂O₂ 的降低都可以反应阴道微生态失衡[15]。当这些指标异常时,建议进行阴道微生态检测或临床治疗,如使用乳酸菌对症治疗。阴道分泌物中白细胞酯酶是炎症细胞的标志物,可能表明存在受损的阴道粘膜,而唾液酸酶是 BV 相关致病菌(如屈曲分枝杆菌和 GV)的特异性标志物,这两种酶都与细菌性阴道病的严重程度有关。

2.2. 阴道微生态与 HPV 感染的目前探索

国内研究现状:山东大学某学者为探究阴道菌群与 HPV 持续感染的相关性而招募了 90 名人乳头瘤病毒感染患者和 45 名健康人,并对他们的阴道菌群进行了分析。感染人乳头瘤病毒的妇女接受了阴道环境中的乳酸杆菌治疗,作为干扰素治疗的补充。本研究结果表明,与健康对照组相比,高危 HPV (hr-HPV) 16/18 感染者的阴道菌群多样性明显更高,多重人乳头瘤病毒感染患者的阴道菌群多样性显著高于单一人乳头瘤病毒感染患者。且与健康对照组相比,HPV 感染患者的阴道菌群显示出不同的组成。在 HPV 阳性组中,感染率最高的优势菌是内氏乳杆菌,而在 HPV 持续感染组中,前三名的优势菌分别是内氏乳杆菌、阴道杆菌和德布布鲁克乳杆菌[16]。HPV 清除患者的阴道菌群多样性明显较低,HPV 清除组与 HPV 持续感染组的菌群模式也不同。与 HPV 清除患者相比,HPV 持续感染患者的类杆菌科(*Bacteroidaceae*)、红细胞菌科(*Erysipelotrichaceae*)、螺旋杆菌科(*Helicobacteraceae*)、奈瑟菌科(*Neisseriaceae*)、链球菌科(*Streptococcaceae*) (科级)以及镰刀菌属(*Fusobacterium*)、乳杆菌属(*Bacteroides*)、奈瑟菌属(*Neisseria*)和螺旋杆菌属(*Helicobacter*) (属级)的水平明显更高。这说明主要保护性细菌的减少导致阴道 pH 值升高、病原体防御能力减弱以及粘膜屏障受损,从而易感染 HPV 造成宫颈癌前病变。总体而言,具有特定阴道菌群组成的女性可能更容易感染 HPV 或更有可能感染 HPV,且此类女性大多阴道内缺乏乳酸杆菌等有益菌。

最近的一项数据分析显示,与以乳酸杆菌为主的细菌性阴道病相比,以非乳酸杆菌为主的细菌性阴道病感染 HPV 的风险高出 3~5 倍。这意味着患细菌性阴道病患者阴道内的特定细菌群落与 HPV 感染和 HPV 相关疾病有关[17]。

国外研究现状:其中一项涉及 68 名韩国双胞胎的队列研究发现,与 HPV 阴性女性相比,HPV 阳性女性表现出更大的微生物多样性和更低的乳酸菌物种比例。梭杆菌在 HPV 阳性女性中更为丰富,即使在调整了同卵双胞胎的遗传因素后,这些结果仍然保持一致[18]。这些结果表明 HPV 感染与阴道微生物群的组成之间存在显著联系。梭杆菌(包括梭菌属)可能作为与 HPV 感染相关的微生物标志物。综上所述,阴道菌群失调的女性感染 HPV 的风险更高,进一步患宫颈癌前病变的几率也随之增加。有学者招募患有低度和高度宫颈发育不良(LGD、HGD)、浸润性宫颈癌(ICC)和健康对照的女性,对 HPV 分型、阴道 pH 值、阴道微生物群(VMB)组成、生殖器免疫介质水平和宫颈肿瘤严重程度之间的关系进行系统研究。研究结果显示阴道 pH 值异常与宫颈肿瘤的严重程度相关。pH 异常与晚期宫颈发育不良和 ICC 呈正相关[19][20]。此外还从研究结论中发现 *Sneathia* 属是唯一一个在感染 HPV 的女性以及患有癌前病变和宫颈癌的女性中明显富集的分类群。在这项研究中,学者们还系统地检测了宫颈癌发生的不同阶段宫颈阴道微环境中分泌型免疫介质的水平,结果显示,促炎症和趋化细胞因子(IL-36 γ 、肿瘤坏死因子 α 、RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、IP-10)、造血细胞因子(Flt-3L、GM-CSF)、适应性免疫反应细胞因子(IL-2、IL-4、sCD40L)

和抗炎细胞因子(IL-10)在 ICC 患者中水平升高,但不存在于癌前病变[21]。值得注意的是, IL-36 γ 与 ICC 显著相关。IL-36 γ 属于 IL-1 家族,是一种在包括女性生殖道在内的多种黏膜部位表达的促炎细胞因子[21],在受损组织中可能起到“警报”的作用。IL-36 γ 是微生物伤害后上皮和免疫激活的驱动力,宿主防御入侵病原体。然而,但国内外对 IL-36 γ 在癌症中的作用还知之甚少。虽然国内外患病人群会存在地域及种族等条件的限制,但这项研究对我国 HPV 感染也具有一定指示作用。

3. 宫颈癌前病变的治疗

3.1. HPV 感染后的治疗

HPV 感染后并不是每个人都会患宫颈癌,大约 90%的病人为一过性 HPV 感染,无需临床干预。其余约 10%的患者会在短期内产生宫颈病变,分为 CIN I、CIN II、CIN III 以及原位癌,而对于这些可见病变的常规治疗方法包括冷冻疗法、二氧化碳(CO₂)治疗、激光治疗和手术切除。若发展为疾病末期宫颈癌,则主要是手术治疗,辅助放化疗[22]。然而,这些疗法缺乏组织特异性,无法对患者因地制宜。

对于 HPV 持续感染的治疗,由于亚临床和潜伏性 HPV 感染有时位于女性生殖道下部,特别是在阴道和宫颈黏膜中,因此治疗这些病变仍然很困难。目前最常见的 HPV 治疗方式是:

其一,阴道内放置干扰素,干扰素(IFN)发挥抗病毒、免疫调节和抗肿瘤作用,并且通过抑制 HPV 的复制在针对病毒感染的先天免疫反应中发挥关键作用。

其二,消除 HPV 可以通过冷凝术,但目前疗效尚不明确。有学者为了确定通过冷凝术实现的“病毒学治愈”率是否与治疗 CIN 中的转化区大环切除术(LLETZ)相匹配,对研究对象在 82 个月和 0 个月的随访中,分别有 86.0%和 6.18%的女性未检测到 HPV [23] [24]。

其三,中医疗法,2023 年有学者研究采用完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染的效果,其中完带汤为治疗带下病的效验方剂,结果提示完带汤联合 rhIFN α -2b 凝胶治疗宫颈 HR-HPV 感染疗效显著,可改善中医证候[25],促进 HR-HPV 转阴,阴道微生态正常,不过此方法目前应用甚少。

3.2. 宫颈癌前病变治疗

CIN I 级: 主要采用宫颈 LEEP 术,若切缘仍有病变必要时扩大手术范围;

CIN II 级: 一般采用宫颈 LEEP 术,若宫颈条件差扩大手术范围;

CIN III 级: 行宫颈锥切术 + 成形术,必要时扩大手术范围。目前治疗方式均针对宫颈病变,治病不致因,对阴道微生态的后续管理未有明确指示。

4. 研究价值

HPV 感染一直是宫颈癌预防领域的重点,尽管目前有 HPV 疫苗,但由于免疫接种率低,预计未来 30~50 年仍将保持高位。然而由于我们和 HPV 这个老对手已经交手多年,弊端也越来越显现出来,HPV 在与人类的长期共同进化过程中发展出多层次的免疫逃逸机制,从自然免疫(例如炎症反应、细胞因子)到获得性免疫(例如,特异性 T 细胞免疫反应、病毒抗原的捕获和呈递)。通常采取常规治疗方式,如阴道用药、手术干预、化疗和放疗,有局限性,无法达到预期的疗效。因此,深入了解 HPV 的致癌机制以及阴道微生态对于确定新的治疗靶点至关重要。新兴的免疫疗法,包括 ICI 和治疗性疫苗[22],在一些 HPV 相关肿瘤患者中显示出有希望的结果,副作用较低。然而,随着时间的推移,使用免疫药物进行单药治疗可能会导致反应减弱。免疫联合化疗策略已显示出治疗潜力,一些联合方案已被批准用于一线治疗。此外,各种免疫疗法的结合也引起了广泛的研究兴趣。而目前微生物领域却很少有人涉及,最近有新的研究内容表明,阴道菌群的组成、宫颈其他疾病可能会影响 HPV 感染和疾病的持续性以及级数[23]。

因此更深入地了解阴道菌群组成的影响,并搞清楚微生物组与 HPV 感染的相辅相成的关系可能有助于为治疗持续性 HPV 感染提供有价值的见解和靶点以此进行预防和治疗干预。对 HPV 感染的治疗是一种新型方向。

本综述本着对阴道微生物组成及其与 HPV 感染和清除的相互作用进行了深入分析。根据我们的评估,以乳酸菌丰度降低为特征的阴道菌群失调会增加对 HPV 感染的易感性,可能导致持续的 HPV 感染和宫颈病变的进展。然而,现有的大多数研究都是横断面的,阴道微生物组经历了动态变化。阴道微生物群与 HPV 感染之间的因果关系仍未公开。了解这种相关性并实施适当的预防措施对于管理患有阴道菌群失调的女性的 HPV 相关宫颈病变至关重要。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [3] 陈婉珍, 吴林玲, 闫颖. 人乳头瘤病毒(HPV)感染与阴道微生态的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(7): 832-834.
- [4] 明星, 李秀翠, 董强, 等. 寻常疣和跖疣 HPV 型别及与临床特征关系的差异性[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(11): 1233-1237.
- [5] 刘英, 宁浩勇. HPV 感染与男性不育相关性的研究进展[J]. 中国性科学, 2020, 29(11): 32-35.
- [6] Pinidis, P., Tsikouras, P., Iatrakis, G., *et al.* (2016) Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis. *Maedica*, **11**, 48-54.
- [7] Wei, W., Xie, L., Xia, Q., Fu, Y., Liu, F., Ding, D., *et al.* (2022) The Role of Vaginal Microecology in the Cervical Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **48**, 2237-2254. <https://doi.org/10.1111/jog.15359>
- [8] Huang, J., Yin, C. and Wang, J. (2023) Relationship between Vaginal Microecological Changes and Oncogene E6/E7 and High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **43**, Article ID: 2161349. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2161349>
- [9] Ye, J. and Qi, X. (2023) Vaginal Microecology and Its Role in Human Papillomavirus Infection and Human Papillomavirus Associated Cervical Lesions. *APMIS*. <https://doi.org/10.1111/apm.13356>
- [10] Lin, W., Zhang, Q., Chen, Y., Dong, B., Xue, H., Lei, H., *et al.* (2022) Changes of the Vaginal Microbiota in HPV Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Cross-Sectional Analysis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 2812. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06731-5>
- [11] Shen, L., Zhang, W., Yuan, Y., Zhu, W. and Shang, A. (2022) Vaginal Microecological Characteristics of Women in Different Physiological and Pathological Period. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 959793. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.959793>
- [12] 曹馨, 张慧雅. 高危型 HPV 感染与阴道微生态环境的相关性分析[J]. 中华养生保健, 2024, 42(4): 46-49.
- [13] Wang, J., Li, Z., Ma, X., Du, L., Jia, Z., Cui, X., *et al.* (2021) Translocation of Vaginal Microbiota Is Involved in Impairment and Protection of Uterine Health. *Nature Communications*, **12**, Article No. 4191. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24516-8>
- [14] Zou, K., Huang, Y. and Li, Z. (2022) Prevention and Treatment of Human Papillomavirus in Men Benefits Both Men and Women. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article 1077651. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1077651>
- [15] Ntanasis-Stathopoulos, I., Kyriazoglou, A., Liontos, M.A., Dimopoulos, M. and Gavriatopoulou, M. (2020) Current Trends in the Management and Prevention of Human Papillomavirus (HPV) Infection. *Journal of BUON*, **25**, 1281-1285.
- [16] Shapiro, G. (2022) HPV Vaccination: An Underused Strategy for the Prevention of Cancer. *Current Oncology*, **29**, 3780-3792. <https://doi.org/10.3390/curroncol29050303>
- [17] 朱学英, 聂静雅, 商秀明, 等. 阴道镜、LEEP 用于宫颈癌前病变诊断及治疗效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2024, 32(3): 636-638.

-
- [18] 魏丽惠, 李明珠, 王悦. 《世界卫生组织子宫颈癌癌前病变筛查和治疗指南(第 2 版)》解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(9): 44-48.
- [19] 陈洁, 范李鑫, 曹春园. 重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾片治疗宫颈癌前病变合并高危型人乳头瘤病毒感染的效果分析[J]. 中国性科学, 2021, 30(6): 98-101.
- [20] 刘明月, 韩旭. 高级别宫颈上皮内瘤变治疗及转归预测因素的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(3): 337-342.
- [21] 原艳妮, 张师前. 人乳头瘤病毒疫苗的作用机制与研究进展[J]. 社区医学杂志, 2024, 22(6): 211-216.
- [22] 朱弘宇, 冯祥, 罗幼珍. 不同治疗方案对宫颈高危型 HPV 感染患者的治疗效果分析[J]. 巴楚医学, 2024, 7(1): 50-54.
- [23] 薛启迪, 许英慧, 周曼林, 等. 高级别上皮内瘤变和不同型别人乳头瘤病毒感染患者阴道微生态特征分析[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(3): 327-331.
- [24] 谢秀超, 候琳, 彭卫东, 等. 12000 例女性宫颈高危型人乳头瘤病毒及阴道微生态检测结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(8): 1483-1486.
- [25] 周芬, 何小赞. 完带汤联合重组人干扰素 α -2b 凝胶对宫颈高危型 HPV 感染的疗效分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(3): 333-336.