

子宫颈低级别鳞状上皮内病变合并高危型HPV持续感染的治疗研究现状与展望

陈香媛^{1,2*}, 张 雪^{1,2}, 王森姣^{1,2}, 潘琦文^{2#}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属河池医院, 河池市人民医院, 广西 河池

收稿日期: 2026年8月7日; 录用日期: 2026年9月1日; 发布日期: 2026年9月8日

摘 要

子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)合并高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续性感染是宫颈癌筛查后常见的临床问题, 其高逆转率与潜在进展风险并存, 过度治疗可能带来产科并发症。近年来, 关于HPV持续感染机制及局部免疫应答的研究不断深入, 为分层管理提供了新依据。本文回顾目前的前沿进展, 探讨免疫清除缺陷与病毒免疫逃逸如何协同促进LSIL的持续与进展, 综述现有的治疗方式, 包括定期随访、局部药物应用及物理消融治疗等, 旨在促进对这类患者的规范化与个体化治疗, 减少不必要的侵入性干预, 并展望了光动力疗法、治疗性疫苗及低能量聚焦超声等新策略的应用前景。近年来, 随着阴道镜技术普及和女性生育年龄推迟, 如何平衡病变进展风险与过度治疗带来的产科并发症成为焦点。研究提示, 局部免疫微环境的功能缺陷, 如T细胞耗竭及细胞因子异常, 在病变持续中起关键作用。本文回顾该领域的前沿进展, 探讨HPV免疫逃逸及宫颈局部免疫抑制如何促进LSIL的持续与潜在进展, 为精准治疗提供新思路; 综述现有治疗策略, 包括以定期细胞学及HPV联合随访为基础的期待管理、局部药物如免疫调节剂、物理消融如激光、聚焦超声, 分析其适应证与利弊; 旨在促进基于风险分层的精准化治疗, 最大限度地避免宫颈机能受损及产科并发症, 并展望了治疗性HPV疫苗、低能量聚焦治疗及新型免疫调节剂等新兴方向, 以期为患者提供更优化、低损伤的治疗选择。

关键词

子宫颈低级别病变, 高危型HPV感染, 物理消融

Current Status and Prospects of Treatment Research on Cervical Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion with Persistent High-Risk HPV Infection

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈香媛, 张雪, 王森姣, 潘琦文. 子宫颈低级别鳞状上皮内病变合并高危型 HPV 持续感染的治疗研究现状与展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 840-848. DOI: 10.12677/acm.2026.1693112

Xiangyuan Chen^{1,2*}, Xue Zhang^{1,2}, Senjiao Wang^{1,2}, Qiwen Pan^{2#}

¹Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Hechi Hospital Affiliated to Youjiang Medical University for Nationalities, The People's Hospital of Hechi, Hechi Guangxi

Received: August 7, 2026; accepted: September 1, 2026; published: September 8, 2026

Abstract

Cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) with persistent high-risk human papillomavirus (HPV) infection is a common clinical issue following cervical cancer screening, characterized by a high spontaneous regression rate coexisting with a potential risk of progression; overtreatment may lead to obstetric complications. Recent advances in the mechanisms of persistent HPV infection and local immune responses have provided a new basis for stratified management. This review summarizes current progress, exploring how defective immune clearance and viral immune evasion synergistically promote the persistence and progression of LSIL, and reviews existing treatment modalities—including regular follow-up, topical pharmacotherapy, and physical ablation—with the aim of promoting standardized and individualized management while reducing unnecessary invasive interventions. It also looks ahead to the prospects of novel strategies such as photodynamic therapy, therapeutic vaccines, and low-energy focused ultrasound. With the widespread adoption of colposcopy and the trend of delayed childbearing, balancing the risk of lesion progression against the obstetric complications of overtreatment has become a major concern. Studies indicate that functional defects in the local immune microenvironment, such as T-cell exhaustion and aberrant cytokine profiles, play a key role in lesion persistence. This review discusses how HPV immune evasion and cervical local immunosuppression facilitate LSIL persistence and potential progression, offering new insights for precision therapy; it summarizes current treatment strategies, including expectant management based on combined cytology and HPV co-testing, topical immunomodulators, and physical ablation such as laser and focused ultrasound, analyzing their indications, advantages, and disadvantages. The goal is to promote risk-stratified precision treatment that maximally preserves cervical competence and avoids obstetric complications. The review also envisions emerging directions, including therapeutic HPV vaccines, low-energy focused therapy, and novel immunomodulators, aiming to provide patients with more optimized, minimally invasive treatment options.

Keywords

Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion, Infection with High-Risk Human Papillomavirus, Physical Ablation

Copyright © 2026 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. 引言与研究价值定位

1.1. 子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)的流行病学背景

子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)是宫颈癌前病变的早期类型, 高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染是其主要致病诱因。该病变近年来越来越年轻化, 且自然转归个体差异极大, 临床预后并不统一:

多数患者的病灶可自行消退,但仍有部分会长期持续存在,甚至逐步进展为高级别病变。葡萄牙北部地区宫颈癌筛查项目对 462,401 名女性的随访数据证实,HR-HPV 感染与 LSIL 的发生发展高度关联,在发现的五种最常见的 Hr-HPV 基因型中,HPV-68 占 16.09%,HPV-31 占 5.30%,HPV-51 占 12.96%,HPV-16 占 11.06%,HPV-39 的患病率为 11.01% [1]。国内人群感染特征则呈现出明显的多样性,上海市南区的流行病学调研显示,非 16/18 型 HR-HPV 感染占全部 HR-HPV 感染病例的 68.22%,且在 HSIL 及宫颈癌确诊患者中,这类亚型感染的占比仍高达 50.84%,足以说明 LSIL 人群的感染病毒型别十分繁杂[2]。不容忽视的是,LSIL 并非绝对的良性病变。芬兰一项全国性筛查研究发现,细胞学检查提示正常或仅为 LSIL、但合并 HR-HPV 持续感染的女性中,17.8%的人群经组织学活检最终确诊为 HSIL。这一风险在年轻群体中更为突出,50 岁以下感染者的隐匿高级别病变占比可达 22.3% [3],充分提示临床需高度警惕 LSIL 的潜在恶变进展风险。

1.2. 高危型 HPV 持续感染在 LSIL 进展中的临床意义

高危型 HPV 的持续感染是 LSIL 向高级别鳞状上皮内病变(HSIL)乃至浸润性宫颈癌(ICC)进展的关键驱动因素。罗燕艳等对 114 例 HR-HPV 持续感染且病理确诊为 LSIL 的患者进行了随访研究,结果显示累计进展率达 21.93%。进一步回归分析表明,HPV16/18 感染是 LSIL 进展的独立危险因素,优势比(OR)为 3.242 (95% CI: 1.261~8.336) [4]。此外,特定病毒基因变异亦影响疾病进程,如 HPV16-E6 基因 350G 突变与进展为 HSIL/宫颈癌的风险明显增高,其在 A 谱系中占了 58.9% [5]。宿主免疫反应在控制感染和阻止进展中发挥重要作用:HPV16-E7 特异性 T 细胞反应的存在与病毒清除及病变稳定密切相关,缺乏该反应者更易出现持续感染或恶化[6]。同时,免疫微环境的改变亦参与疾病进展,如 LSIL 伴 HR-HPV 持续感染患者中,脂质相关巨噬细胞通过 SPPI-CD44 轴促进上皮-免疫细胞间的促肿瘤相互作用,可能成为预测进展的生物标志物[7]。并且,HR-HPV 与其他下生殖道病原体共感染可上调 IL-10 和 Foxp3 表达,进一步抑制局部免疫应答,加剧病变进展[8]。这些证据共同表明,HR-HPV 持续感染不仅延长了 LSIL 的病程,更显著提升了其恶性转化潜能。

1.3. 消除宫颈癌全球战略下本病治疗的研究价值

世界卫生组织提出的“消除宫颈癌”全球战略强调通过疫苗接种、筛查和治疗三级预防体系,将宫颈癌发病率降至 4/10 万以下。在此背景下,对 LSIL 合并 HR-HPV 持续感染的有效干预成为衔接初级预防(疫苗)与高级别病变治疗的关键环节。尽管 LSIL 传统上被视为可观察病变,但鉴于其在特定人群中的高进展风险,仍需精准识别需干预的亚群。基于 HPV 基因分型的风险分层策略已显示出优越性:对 HPV16/18/31/33/45/52/58 等高风险型别感染者建议立即阴道镜检查,其余型别则根据风险采取分流或随访,该策略可减少 19.82%的不必要阴道镜转诊,同时保持高敏感性[9]。此外,HPV 疫苗在治疗性场景中亦展现潜力。在田淑娜等一项前瞻性观察性队列研究表示 HPV 疫苗的接种不仅能够显著降低 HR-HPV 病毒载量,还可以有效降低 p16/Ki-67 双染阳性率,从而在预防宫颈癌前病变的进一步发展中发挥重要作用 [10]。与此同时,新型非手术疗法如光动力治疗(ALA-PDT)和局部热疗在提高 LSIL 消退率(80.43% vs 56.10%)和 HPV 清除率(61.96% vs 29.27%)方面取得显著成效[11] [12]。因此,在消除宫颈癌战略框架下,针对 LSIL 合并 HR-HPV 持续感染开展个体化、精准化治疗研究,不仅有助于阻断癌变链条,更能优化医疗资源配置,避免过度治疗或干预不足,具有重要的公共卫生价值与临床转化意义[13] [14]。

2. 高危型 HPV 感染致宫颈 LSIL 的发病机制研究进展

2.1. 高危型 HPV 的致癌核心分子机制

高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)通过其编码的 E5、E6 和 E7 癌蛋白驱动宫颈上皮细胞恶性转化,是

子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)向高级别病变乃至浸润性癌进展的核心分子机制[15]。其中, E6 和 E7 蛋白在致癌过程中发挥关键作用: E6 通过泛素介导降解 p53 蛋白, 抑制细胞凋亡并促进 DNA 损伤累积; E7 则通过结合并失活视网膜母细胞瘤蛋白(Rb), 解除对 E2F 转录因子的抑制, 从而推动细胞周期失控[16]。此外, HPV16-E7 可特异性结合宿主蛋白 ZER1, 在初级角质形成细胞中促进增殖, 并维持 HPV 阳性宫颈癌细胞的生长, 而 ZER1 缺失可显著抑制表达 HPV16 或 HPV18-E7 的细胞增殖, 表明 ZER1 是高危型 HPV 介导致癌过程中的必需因子[17]。进一步研究发现, 端粒酶逆转录酶(TERT)基因的激活与 TERC 基因扩增在 E6/E7 永生化的角质形成细胞中可诱导完全转化表型, 包括上皮-间质转化、锚定依赖性丧失及在免疫缺陷小鼠体内成瘤能力, 提示端粒酶复合物过表达足以驱动肿瘤表型获得[18]。此外, HPV 整合事件可产生 HPV-人融合转录本, 如 HPV16-E6*I-E7-E1-人基因融合体, 不仅过度表达 E6*I 和 E7, 还抑制 CMAHP、TP63、P3H2 等抑癌基因转录, 直接促进恶性转化[19]。同时, HPV E6/E7 还可上调 Rab31 表达, 后者通过抑制 MAPK6 降解增强宫颈癌细胞迁移、侵袭及上皮-间质转化能力, 动物模型证实敲低 Rab31 可显著减少肿瘤生长和转移[20]。这些分子事件共同构成了高危型 HPV 诱导 LSIL 发生及进展的致癌基础。

2.2. LSIL 进展为高级别病变的关键风险因子

尽管多数 LSIL 可自发消退, 但部分病例在高危型 HPV 持续感染下进展为高级别鳞状上皮内病变(HSIL/CIN2+), 其风险受多重因素影响。首先, HPV 基因型是决定进展风险的核心因素。队列研究显示, HPV16、33、45、18、52、58 等高危型别与 CIN2+及 CIN3+风险显著相关[9]。芬兰全国筛查项目长期随访数据进一步证实, 持续感染 HPV16、58、33 和 52 型者进展风险最高, 而低致癌性基因型组(如 HPV35、39、51、56、59、66、68)虽易持续, 但进展风险显著较低[21]。其次, 宿主因素亦影响病变转归。年龄是重要预测因子, 年龄小于 45 岁的女性进展风险约为年长者的 3 倍[21]。此外, 病毒载量也是重要因素。系统性综述纳入 85 项研究发现, 85.9%的研究支持高危型 HPV 病毒载量与病变严重程度及不良临床结局呈正相关, 提示其可作为疗效监测的潜在生物标志物[22]。综上, HPV 基因型、年龄、等共同构成 LSIL 进展为高级别病变的关键风险因子体系。

3. 现有治疗策略研究进展

3.1. 观察等待与临床管理策略的适用范围与争议

对于子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)合并高危型 HPV 持续感染的患者, 观察等待(*watchful waiting*)仍是部分指南推荐的初始管理策略, 尤其适用于年轻女性及无明确高级别病变证据者。研究表明, LSIL 具有较高的自然逆转率, 特别是在无 HPV16 感染的情况下, 2 年内回归率可达 83% [23]。然而, 若合并 HPV16 持续感染, 则病变进展风险显著升高, 2 年进展率高达 47%, 此时建议考虑早期干预而非单纯随访[23]。此外, 基于扩展型 HPV 分型的风险分层管理策略提出, 对携带 HPV16、33、45 等高风险基因型的 LSIL 患者应立即行阴道镜检查, 而对携带 HPV51、68 等较低风险型别的患者可延长随访间隔至 1 年[9]。尽管观察策略有助于避免过度治疗及其潜在并发症(如早产), 但其适用性高度依赖于个体化风险评估。整合病理图像与临床多参数的预测模型(如随机森林模型, AUC = 0.866)提示, 应结合睡眠质量、免疫状态等个体因素制定随访或干预决策[13]。当前争议在于如何精准界定“低风险”人群, 以及在资源有限地区是否应普遍推行密切监测。

3.2. 药物治疗的应用现状与研究进展

药物治疗作为非手术干预手段, 在 LSIL 合并高危型 HPV 持续感染的管理中逐渐受到关注。但目前

药物的治疗大多提示联合治疗效果更佳。肖秀琼以重组人干扰素联合乳酸菌胶囊治疗宫颈低级别病变中表明, 两者的联合治疗效果优于单一治疗[24]。潘建淑的研究显示, 联合用药较单用干扰素能显著提升 HPV 转阴率与总有效率, 并可有效缓解阴道分泌物异常、瘙痒及接触性出血等临床症状[25]。但当前缺乏大样本多中心证据, 药物治疗仍非一线标准方案。并且, 目前支持药物治疗的高质量随机对照试验证据仍有限, 多数研究样本量较小或为单中心设计, 需进一步验证其长期疗效与适用人群。

3.3. 物理消融治疗的整体应用概况

物理消融治疗包括激光汽化、冷冻治疗及聚焦超声等, 广泛用于宫颈上皮内病变的局部处理。激光汽化在阴道 HSIL 治疗中已被证实有效, 且可作为其他消融方式的参照标准[26]。尽管多数文献中未直接报告激光或冷冻治疗在 LSIL 合并持续 HPV 感染中的具体数据, 但其在临床实践中常用于不愿长期随访或存在进展高风险的患者。近年来, 局部热疗作为一种温和的物理干预手段, 显示出良好的病毒清除效果[12], 提示物理能量介导的细胞应激反应可能有助于打破 HPV 持续感染状态。值得注意的是, 不同物理消融方式在组织破坏深度、对宫颈结构的影响及术后 HPV 清除效率方面存在差异, 但目前缺乏头对头比较研究[12][26]。聚焦超声是一种非侵入性物理治疗新技术, 利用热效应靶向破坏病变组织, 同时保留宫颈结构完整性[27]。在治疗子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)合并高危型 HPV 持续感染时, 研究表明其与免疫调节、抗病毒或靶向治疗的联合应用可能进一步提升疗效。例如, TBTCN-TDG 光动力疗法(PDT)在体内外实验中被证实可诱导 HPV 相关宫颈病变细胞凋亡并激活树突状细胞、NK 细胞及促炎因子(如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IFN-}\gamma$ 、 IL-6), 提示免疫激活是清除 HPV 的关键环节[28]。疗效方面, 虽缺乏针对 LSIL 的直接大规模证据, 但同类的热疗已证实可显著提高 HPV 清除率, 为其提供了间接支持。未来方向包括优化适应证阈值, 以及探索聚焦超声联合免疫调节或抗病毒疗法, 通过“原位疫苗”效应协同增强病毒清除与病变逆转。治疗后, 高危型 HPV 的清除是评估 LSIL 预后的关键, 其转归受多因素影响。此外, 多重 hr-HPV 感染较单型感染更易导致 CIN1/CIN2 病变, 并与 CIN2+ 风险呈剂量依赖性增加趋势, 与单一 hr-HPV 感染相比, 多重 hr-HPV 感染与 CIN1 的风险增加相关(1.44, 95% 置信区间: 1.20~1.72); 而 CIN2 和 CIN3 的风险则分别增加至 1.70 (95% 置信区间: 1.38~2.09) 和 1.08 (95% 置信区间: 0.86~1.37) [29]。微生物组特征亦被证实可提前 1~2 年预测 CIN 的进展或消退, 如普雷沃菌(*Prevotella*)丰度升高与 hr-HPV 持续感染及 HSIL 相关, 并通过激活 TLR4/NF- κ B/C-myc 通路促进病变[30][31]。而铁死亡机制的失调亦可能参与从 LSIL 向浸润癌的转化过程[32]。当前随访策略日益强调基于风险分层的个体化管理。对于接受治疗后 hr-HPV 阴性且细胞学正常或仅为 LSIL 者, 其 10 年 CIN2+ 无病生存率达 92.1%。可延长随访间隔至 6~12 个月, 而 hr-HPV 阳性但无高级别细胞学异常者复发风险显著升高(10 年无病生存率 73.6%), 需更密切监测[33]。此外, DNA 甲基化标志物(如 CADM1、MAL、FAM19A4 和 hsa-miR124-2)在 hr-HPV 阳性人群中对 HSIL+ 具有 61% 敏感性和 74% 特异性, 可作为分流工具优化随访路径[34]。值得注意的是, 即使病灶消退, 仍有 44.8% 患者存在 HPV 持续感染, 提示仅以组织学转归评估疗效可能低估复发风险, 需结合病毒学监测[35]。

4. 当前研究的局限性与争议问题

本病治疗指征的现有争议

目前, 关于子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)合并高危型 HPV 持续感染是否应积极干预仍存在显著争议。一方面, 多数 LSIL 具有较高的自然逆转率, 尤其在年轻女性中, 过度治疗可能带来不必要的宫颈结构损伤及妊娠相关并发症; 另一方面, 部分患者因高危型 HPV 持续感染, 特别是 HPV16、33、45、31、18、58、52 等基因型感染, 其进展为高级别病变(CIN2+ 或 CIN3+) 的风险显著升高, 即刻风险可达

4.08%~22.12% [9]。此外,多重高危型 HPV 感染亦被证实与 CIN2+发病风险呈剂量反应关系[29]。然而,临床实践中缺乏统一的干预阈值标准。例如,美国癌症协会(ACS)指南建议,当病变进展风险低于 25%时可选择重复阴道镜监测,而风险 $\geq 60\%$ (如 HPV-16 阳性 HSIL)则推荐切除治疗[36]。但该策略主要基于 HSIL 人群数据,对 LSIL 合并持续感染者的适用性尚不明确。另有研究显示,在 HPV 阳性且细胞学为阴性或 LSIL 的女性中,仍有 17.8%被确诊为高级别病变,且多数缺乏典型阴道镜特征,提示当前活检阈值可能不足[3]。此外,疫苗接种虽可降低 CIN2+风险,但现有证据多来自观察性研究,随机对照试验样本量小、证据质量低,难以作为制定治疗指征的可靠依据[14]。

5. 未来研究方向与技术路径

5.1. 精准分层下聚焦超声治疗的个体化方案优化

当前聚焦超声治疗在子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)合并高危型 HPV 持续感染中的应用,仍需结合多维度生物标志物和临床参数实现精准分层下的个体化干预。已有研究表明,基于病理图像与临床多参数构建的随机森林模型在预测 LSIL 伴高危型 HPV 持续感染患者自发消退方面具有较高效能($AUC=0.866$),且睡眠质量被证实为影响 HPV 清除和病变逆转的重要因素,该模型可为聚焦超声治疗时机与强度的个体化决策提供实时风险评估依据[13]。此外,高危型 HPV 基因型分布对病变进展风险具有显著影响,尤其是 HPV16、33、45、31、18、58 等型别与 CIN2+/3+风险密切相关,基于 HPV 基因型的风险分层策略可减少不必要的阴道镜转诊,同时维持较高的高级别病变检出敏感性[9]。结合 DNA 甲基化标志物(如 MAL、FAM19A4、hsa-miR124-2)或循环 miRNA 谱(如 miR-21、miR-205、miR-218)等新型生物标志物,有望进一步提升风险预测精度[34][37]。单细胞 RNA 测序研究揭示了 LSIL 向 HSIL 进展过程中脂质相关巨噬细胞及 SPP1-CD44 轴的促癌作用,提示免疫微环境特征亦可作为个体化治疗的重要参考[7]。未来应整合病毒学、宿主遗传、免疫状态及微生物组等多组学信息,构建动态风险预测模型,指导聚焦超声治疗参数(如能量密度、作用时间、治疗次数)的精准设定。

5.2. 大样本长期随访临床研究的开展方向

尽管现有研究初步证实聚焦超声在宫颈病变治疗中的安全性与短期疗效,但其长期预后证据仍显不足,仍需开展高质量、大样本、前瞻性、多中心的长期随访研究。当前关于聚焦超声治疗 LSIL 合并高危型 HPV 持续感染的循证医学证据多来源于小样本回顾性分析或短期观察性研究,缺乏对 HPV 清除持久性、病变复发率、进展至高级别病变或浸润癌风险的系统评估[27]。未来研究应设立标准化终点指标,包括 HPV 持续清除率(定义为连续两次检测阴性且间隔 ≥ 6 个月)、组织学完全缓解率、CIN2+累积发生率及妊娠结局等,并随访至少 3~5 年以评估远期安全性。同时,应纳入疫苗接种状态作为协变量,鉴于已有证据显示接种九价 HPV 疫苗可显著降低 CIN2+进展风险(相对风险 3.472, 95% CI 1.066~11.320)并加速 HPV 转阴(优势比 1.591, 95% CI 1.223~2.069) [38],未来研究需探讨疫苗接种与聚焦超声联合干预的协同效应。此外,应建立统一的不良事件报告标准,重点关注对宫颈解剖结构、生育功能(如早产、胎膜早破)的长期影响,以回应当前指南对避免不必要切除性治疗的倡导[36]。

5.3. 聚焦超声技术的设备改良与应用创新

聚焦超声技术的进一步发展依赖于设备性能优化与治疗模式创新。近期研究探索了程序化低强度聚焦超声(LIFU)联合纳米载体(如携带 IR780 和全氟己烷的纳米颗粒)的策略,在宫颈癌细胞模型及荷瘤小鼠中通过活性氧(ROS)与声致液滴气化(ADV)效应协同实现靶向肿瘤消融,并结合光声与磁共振成像实现实时监测,为微创精准治疗提供了新思路[39]。此类“诊疗一体化”平台有望拓展至 LSIL 合并高危型 HPV

持续感染的早期干预。此外,聚焦超声与其他物理或生物疗法的联合应用亦具潜力,例如与局部热疗联用——已有研究显示 44℃ 局部热疗可在 3 个月内实现 85.19% 的 HPV 清除率[12],或与免疫调节剂(如咪喹莫特)协同增强局部抗病毒免疫应答[26]。在设备层面,应开发适用于宫颈解剖结构的专用换能器,提升能量聚焦精度与深度控制能力,并集成实时温度反馈与组织损伤评估模块,以减少皮肤灼伤、腹痛等轻微并发症[27]。同时,结合人工智能辅助的影像导航系统(如基于受激拉曼散射显微镜与深度卷积神经网络的 VAD-SRC 平台,准确率达 98.5%) [40],可实现病变区域的自动识别与治疗边界智能划定,推动聚焦超声向智能化、自动化方向发展。子宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)合并高危型 HPV 持续感染的临床管理近年来取得显著进展,其核心在于精准识别高风险人群、优化干预策略并兼顾患者长期生殖健康。综合现有研究证据,可得出以下核心结论。

首先,在流行病学与自然转归方面,LSIL 合并高危型 HPV 持续感染并非均一性疾病,其进展风险高度依赖于 HPV 基因型特征。HPV16、33、45、31、18、58、52 等型别构成高风险组,其 CIN3+进展风险可达 4.08%~22.12%,应立即行阴道镜评估;而 HPV51、68、39、26 等则属低风险组,可延长随访间隔[9]。此外,多重高危型 HPV 感染显著增加 CIN1 和 CIN2 风险(OR 分别为 1.44 和 1.70),且呈剂量-反应关系[29]。值得注意的是,即使细胞学仅为 LSIL 或阴性,仍有 17.8% 患者经组织学确诊为 HSIL,尤其在<50 岁女性及 ASC-US 三联结果者中风险更高,提示对此类人群应降低活检阈值[3]。其次,在治疗策略方面,观察等待仍适用于部分低风险患者,但对于持续感染特别是 HPV16 阳性者,自然回归率显著降低(仅 51%),进展率高达 47%,需考虑积极干预[23]。药物治疗如 5-氨基乙酰丙酸光动力疗法(ALA-PDT)在 6 个月时可使病灶消退率达 80.43%,hrHPV 清除率达 61.96%,显著优于对照组,且安全性良好[11]。局部 44℃ 热疗亦显示良好效果,3 个月 HPV 清除率达 85.19% [12]。此外,新型光动力探针 TBTCN-TDG 可通过激活 NF- κ B 通路增强树突状细胞、巨噬细胞及 NK 细胞活性,提升 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-6 水平,为免疫靶向治疗提供新路径[28]。聚焦超声等物理治疗手段因其保留宫颈结构完整性、不影响生育功能等优势,日益受到关注。结合现有循证趋势,其在 HPV 清除与病变逆转方面的潜力值得深入探索,尤其在育龄期及复发患者中可能具有独特优势。最后,精准分层依赖于多模态生物标志物整合。除 HPV 基因型外,DNA 甲基化标志物(如 CADM1、MAL、FAM19A4、miR124-2)联合检测对 $\geq$ HSIL 病变的敏感性达 61%、特异性 74% [34];循环 miRNA 谱(miR-21、miR-205、miR-218)亦具诊断潜力(AUC=0.81) [37];单细胞测序揭示脂质相关巨噬细胞及 SPP1-CD44 轴可能驱动 LSIL 向 HSIL 进展[7];而 HPV16 E7 特异性 T 细胞反应缺失者疾病进展风险显著升高(84.8%) [6],提示免疫应答状态是关键预测因子。

综上所述,子宫颈 LSIL 合并高危型 HPV 持续感染的管理已进入个体化、精准化时代。未来应基于 HPV 基因型、宿主免疫状态、微环境特征及分子标志物构建综合风险评估模型,优化“观察-干预”决策阈值,并推动聚焦超声等保留生育功能疗法的高质量长期随访研究,以实现消除宫颈癌全球战略下的科学防控与患者获益最大化。

参考文献

- [1] Rosário, A., Sousa, A., Marinho-Dias, J., Medeiros, R., Lobo, C., Leça, L., *et al.* (2023) Impact of High-Risk Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Disease in the Northern Region of Portugal: Real-World Data from Regional Cervical Cancer Screening Program. *Journal of Medical Virology*, **95**, e28414. <https://doi.org/10.1002/jmv.28414>
- [2] Wang, X., Wu, S. and Li, Y. (2021) Risks for Cervical Abnormalities in Women with Non-16/18 High-Risk Human Papillomavirus Infections in South Shanghai, China. *Journal of Medical Virology*, **93**, 6355-6361. <https://doi.org/10.1002/jmv.27185>
- [3] Hulmi, J., Virtanen, A., Sadeluoto, H., Tarkkanen, J., Kalliala, I. and Heinonen, A. (2026) Histological Outcomes and Colposcopic Findings in Patients with Persistent High-Risk Human Papillomavirus Infection without Major Cytological Findings. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **235**, 356-364. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2026.03.016>

- [4] 罗燕艳, 代新珍, 廖燕婷, 等. HPV L1 壳蛋白及 p16 蛋白在高危型 HPV 持续感染的宫颈低级别鳞状上皮内病变患者临床转归中的意义[J]. 中国现代医生, 2024, 62(36): 12-16+21.
- [5] Totaro, M.E., Gili, J.A., Liotta, D.J., Schurr, T.G., Picconi, M.A. and Badano, I. (2022) Genetic Variation in the E6 and E7 Genes of Human Papillomavirus Type 16 in Northeastern Argentina. *Journal of Medical Virology*, **94**, 745-751. <https://doi.org/10.1002/jmv.27359>
- [6] Zhang, L., Shi, X., Zhang, Q., Mao, Z., Shi, X., Zhou, J., *et al.* (2022) HPV-16 E7-Specific Cellular Immune Response in Women with Cervical Intraepithelial Lesion Contributes to Viral Clearance: A Cross-Sectional and Longitudinal Clinical Study. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 768144. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.768144>
- [7] Sheng, B., Pan, S., Ye, M., Liu, H., Zhang, J., Zhao, B., *et al.* (2024) Single-Cell RNA Sequencing of Cervical Exfoliated Cells Reveals Potential Biomarkers and Cellular Pathogenesis in Cervical Carcinogenesis. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 130. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06522-y>
- [8] Zou, Q., Wu, Y., Zhang, S., Li, S., Li, S., Su, Y., *et al.* (2024) *Escherichia coli* and HPV16 Coinfection May Contribute to the Development of Cervical Cancer. *Virulence*, **15**, Article 2319962. <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2319962>
- [9] Ye, C., Liu, Y., Huang, H., Chen, R., Li, Y., Zhang, X., *et al.* (2025) Risk-Based Triage Strategy by Extended HPV Genotyping for Women with LSIL Cytology: A Real-World Study. *Journal of Medical Virology*, **97**, e70404. <https://doi.org/10.1002/jmv.70404>
- [10] 田淑娜, 施佳艳, 邢雅欣, 等. 九价 HPV 疫苗对宫颈细胞学 ASC-US 合并 HR-HPV 阳性患者的效果分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2026, 31(4): 467-473.
- [11] Wei, Y., Gu, L., Zhang, Y., Yang, Q., Chen, F., Hong, Z., *et al.* (2025) Efficacy of ALA-PDT in Treating Cervical Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions with High-Risk HPV Patients: A Multicentre Randomized Controlled Trial. *International Journal of Cancer*, **157**, 908-915. <https://doi.org/10.1002/ijc.35450>
- [12] Yang, Y., Zhang, L., Zhang, Y., Huo, W., Qi, R., Guo, H., *et al.* (2021) Local Hyperthermia at 44°C Is Effective in Clearing Cervical High-Risk Human Papillomaviruses: A Proof-of-Concept, Randomized Controlled Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*, **73**, 1642-1649. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab369>
- [13] He, S., Zhu, G., Zhou, Y., Yang, B., Wang, J., Wang, Z., *et al.* (2024) Predictive Models for Personalized Precision Medical Intervention in Spontaneous Regression Stages of Cervical Precancerous Lesions. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 686. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05417-y>
- [14] Kapp, P., Schmucker, C., Siemens, W., Brügger, T., Gorenflo, L., Röhl-Mathieu, M., *et al.* (2025) Human Papillomavirus (HPV) Vaccination in Women with Conisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 9, CD016121. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd016121>
- [15] García-Quiroz, J., Vázquez-Almazán, B., García-Becerra, R., Díaz, L. and Avila, E. (2022) The Interaction of Human Papillomavirus Infection and Prostaglandin E2 Signaling in Carcinogenesis: A Focus on Cervical Cancer Therapeutics. *Cells*, **11**, Article 2528. <https://doi.org/10.3390/cells11162528>
- [16] Baba, S.K., Alblooshi, S.S.E., Yaqoob, R., Behl, S., Al Saleem, M., Rakha, E.A., *et al.* (2025) Human Papilloma Virus (HPV) Mediated Cancers: An Insightful Update. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 483. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06470-x>
- [17] Nouel, J. and White, E.A. (2022) ZER1 Contributes to the Carcinogenic Activity of High-Risk HPV E7 Proteins. *mBio*, **13**, e0203322. <https://doi.org/10.1128/mbio.02033-22>
- [18] Wang, A., Zhou, D., Krawczyk, E., Li, T., Simic, V., Lu, J., *et al.* (2023) Overexpression of the Telomerase Holoenzyme Induces EMT and Tumorigenesis of HPV-Immortalized Keratinocytes. *Journal of Medical Virology*, **95**, e28681. <https://doi.org/10.1002/jmv.28681>
- [19] Liu, M., Han, Z., Zhi, Y., Ruan, Y., Cao, G., Wang, G., *et al.* (2023) Long-Read Sequencing Reveals Oncogenic Mechanism of HPV-Human Fusion Transcripts in Cervical Cancer. *Translational Research*, **253**, 80-94. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.09.004>
- [20] Huang, Y., Liu, R., Han, X., Hou, X., Tian, Y. and Zhang, W. (2022) Rab31 Promotes the Invasion and Metastasis of Cervical Cancer Cells by Inhibiting MAPK6 Degradation. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 112-123. <https://doi.org/10.7150/ijbs.63388>
- [21] Numminen, E., Leino, A., Karhula, Q., Fonagy, V., Seiskari, T., Paloniemi, M., *et al.* (2026) Genotype and Age Shape the Risk of Persistent High-Risk Human Papillomavirus Infections. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **235**, 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2026.02.038>
- [22] Fobian, S., Mei, X., Crezee, J., Snoek, B.C., Steenbergen, R.D.M., Hu, J., *et al.* (2024) Increased Human Papillomavirus Viral Load Is Correlated to Higher Severity of Cervical Disease and Poorer Clinical Outcome: A Systematic Review. *Journal of Medical Virology*, **96**, e29741. <https://doi.org/10.1002/jmv.29741>

- [23] Kylebäck, K., Ekeryd-Andalen, A., Greppe, C., Björkenfeldt Havel, C., Zhang, C. and Strander, B. (2022) Active Expectancy as Alternative to Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 in Women Aged 25 to 30 Years: ExCIN2—A Prospective Clinical Multicenter Cohort Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **227**, 742.e1-742.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.051>
- [24] 肖秀琼. 重组人干扰素 α -2b 阴道泡腾片联合乳酸菌阴道胶囊治疗宫颈人乳头瘤病毒感染的效果评价[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2026, 10(6): 41-44.
- [25] 潘建淑. 保妇康栓联合重组人干扰素 α -2b 栓治疗 HPV 感染的临床疗效分析[J]. 婚育与健康, 2026, 32(2): 31-33.
- [26] Kiviharju, M., Riska, A., Kalliala, I., Jakobsson, M., Heinonen, A., Dillner, J., *et al.* (2025) Randomised Trial on Treatment of Vaginal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: Self-Administered Vaginal Imiquimod and Laser Vaporisation. *International Journal of Cancer*, **157**, 1458-1464. <https://doi.org/10.1002/ijc.35497>
- [27] Zhong, Q., Tang, F., Ni, T., Chen, Y., Liu, Y., Wu, J., *et al.* (2022) Salvage High Intensity Focused Ultrasound for Residual or Recurrent Cervical Cancer after Definitive Chemoradiotherapy. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 995930. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.995930>
- [28] Su, Q., Duan, H., Li, Q., Zhang, M., Liu, P., Chen, H., *et al.* (2026) Galectin-1-Targeted Type-I/II Photosensitizers Activate the NF- κ B Pathway to Enhance Immunity and Treat High-Risk HPV-Associated Cervical Lesions. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **18**, 3599-3614. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c21614>
- [29] Ye, Z., Zhao, Y., Chen, M., Lu, Q., Wang, J., Cui, X., *et al.* (2024) Distribution and Diagnostic Value of Single and Multiple High-Risk HPV Infections in Detection of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Multicenter Study in China. *Journal of Medical Virology*, **96**, e29835. <https://doi.org/10.1002/jmv.29835>
- [30] Dong, B., Huang, Y., Cai, H., Chen, Y., Li, Y., Zou, H., *et al.* (2022) *Prevotella* as the Hub of the Cervicovaginal Microbiota Affects the Occurrence of Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Lesions in Women of Childbearing Age via Host NF- κ B/C-Myc. *Journal of Medical Virology*, **94**, 5519-5534. <https://doi.org/10.1002/jmv.28001>
- [31] Zhang, N., Chen, Z., Huang, M., Lu, Q., Yang, H., Xiang, J., *et al.* (2024) Cervicovaginal Microbiota Long-Term Dynamics and Prediction of Different Outcomes in Persistent Human Papillomavirus Infection. *Journal of Medical Virology*, **96**, e29451. <https://doi.org/10.1002/jmv.29451>
- [32] Wang, T., Gong, M., Cao, Y., Zhao, C., Lu, Y., Zhou, Y., *et al.* (2022) Persistent Ferroptosis Promotes Cervical Squamous Intraepithelial Lesion Development and Oncogenesis by Regulating KRAS Expression in Patients with High Risk-HPV Infection. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 201. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01013-5>
- [33] Schuurman, T.N., Schaafsma, M., To, K.H., Verhoef, V.M.J., Sikorska, K., Siebers, A.G., *et al.* (2023) Optimising Follow-Up Strategy Based on Cytology and Human Papillomavirus after Fertility-Sparing Surgery for Early Stage Cervical Cancer: A Nationwide, Population-Based, Retrospective Cohort Study. *The Lancet Oncology*, **24**, 1349-1358. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00467-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00467-9)
- [34] Salta, S., Maia-Moço, L., Estevão-Pereira, H., Sequeira, J.P., Vieira, R., Bartosch, C., *et al.* (2021) Performance of DNA Methylation-Based Biomarkers in the Cervical Cancer Screening Program of Northern Portugal: A Feasibility Study. *International Journal of Cancer*, **149**, 1916-1925. <https://doi.org/10.1002/ijc.33778>
- [35] Joshi, S., Muwonge, R., Kulkarni, V., Mandolkar, M., Lucas, E., Pujari, S., *et al.* (2023) Can We Increase the Cervical Cancer Screening Interval with an HPV Test for Women Living with HIV? Results of a Cohort Study from Maharashtra, India. *International Journal of Cancer*, **152**, 249-258. <https://doi.org/10.1002/ijc.34221>
- [36] Perkins, R.B., Wentzensen, N., Guido, R.S. and Schiffman, M. (2023) Cervical Cancer Screening. *JAMA*, **330**, 547-558. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13174>
- [37] Tamenang, A., Vohl, V., Schwartz, C., Kropidlowski, J., Jaeger, A., Hintelmann, K., *et al.* (2026) Circulating MicroRNA Profiles as Diagnostic Tools for High-Grade Cervical Lesions and HPV Genotype Stratification. *Cells*, **15**, Article 849. <https://doi.org/10.3390/cells15090849>
- [38] Gardella, B., Dominoni, M., Pasquali, M.F., Melito, C., Fiandrino, G., Cesari, S., *et al.* (2023) Low-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN1) Evolution: Analysis of Opportunistic Preventive Vaccination Role. *Vaccines*, **11**, Article 284. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020284>
- [39] Zhou, J., Hou, J., Liu, S., Xu, J., Luo, Y., Zheng, J., *et al.* (2021) Theranostic Nanoplatform with Sequential SDT and ADV Effects in Response to Well-Programmed LIFU Irradiation for Cervical Cancer. *International Journal of Nanomedicine*, **16**, 7995-8012. <https://doi.org/10.2147/ijn.s339257>
- [40] He, Y., Zhao, M., Zhang, H., Ji, M. and Wang, C. (2026) Deep Learning Enhanced Label-Free Cervical Screening via Stimulated Raman Cytology. *Talanta*, **298**, Article 128982. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2025.128982>