

阴道微生态、HR-HPV、白介素-6与宫颈病变相关性的研究进展

兰天宇, 李寅雁*

¹内蒙古民族大学第二临床医学院, 内蒙古 通辽

²内蒙古林业总医院检验科, 内蒙古 牙克石

收稿日期: 2024年11月5日; 录用日期: 2024年11月29日; 发布日期: 2024年12月6日

摘要

有许多女性对宫颈病变早期变化不重视, 以至于最后发生恶变。选择敏感可靠的检测指标, 对于宫颈病变的早诊断、早治疗和改善预后具有重要意义。本文通过分析宫颈病变患者中阴道微生态、HR-HPV的检出情况以及炎症因子白介素-6的表达情况, 对阴道微生态改变、HR-HPV感染和宫颈病变的关系和相关性, 以及炎症因子白介素-6的表达与宫颈病变的关系做一综述。为宫颈癌早期筛查、干预及诊断工作提供科学依据。

关键词

宫颈病变, HR-HPV, 阴道微生态, 白介素-6

Research Progress on the Correlation between Vaginal Microbiota, HR-HPV, Interleukin-6 and Cervical Lesions

Tianyu Lan, Yinyan Li*

¹Second Clinical Medical College, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

²Department of Laboratory Medicine, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi Inner Mongolia

Received: Nov. 5th, 2024; accepted: Nov. 29th, 2024; published: Dec. 6th, 2024

Abstract

Many women do not pay attention to the early changes of cervical lesions, resulting in malignant

*通讯作者。

文章引用: 兰天宇, 李寅雁. 阴道微生态、HR-HPV、白介素-6 与宫颈病变相关性的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1377-1383. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34195

transformation in the end. Choosing sensitive and reliable detection indicators is of great significance for the early diagnosis, treatment, and improvement of prognosis of cervical lesions. This article provides a review of the relationship and correlation between changes in vaginal microbiota, HR-HPV infection, and cervical lesions, as well as the relationship between the expression of inflammatory cytokine interleukin-6 and cervical lesions, by analyzing the detection of vaginal microbiota, HR-HPV, and the expression of inflammatory cytokine interleukin-6 in patients with cervical lesions, in order to provide scientific basis for early screening, intervention, and diagnosis of cervical cancer.

Keywords

Cervical Lesions, HR-HPV, Vaginal Microbiota, Interleukin-6

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

广义上的宫颈病变(Cervical lesions)是指所有与宫颈相关的疾病, 狭义上的宫颈病变是指宫颈鳞状上皮内病变(Cervical squamous intraepithelial lesion, SIL)与宫颈癌。全球每年大约有 50 万女性罹患宫颈恶性肿瘤, 死于宫颈恶性肿瘤的超过 25 万人。可选择敏感可靠的检测指标, 例如阴道微生态的改变及白介素-6 等, 用于宫颈病变的早期。高危型人乳头瘤病毒(High-risk human papilloma virus, HR-HPV)持续感染是导致宫颈病变的主要原因, 超过 95%的子宫颈癌是由 HPV 高危亚型的持续性感染所致, 全世界约 70%的子宫颈癌由 HPV16 和 18 所致, 另有 20%由 HPV31、33、45、52 和 58 导致。健康女性阴道微环境会形成一道阻碍 HPV 进入宫颈上皮细胞的屏障, 当微环境失衡时, 会促进 HPV 的进入, 最终引起宫颈上皮细胞的异常变化(如宫颈上皮细胞转化、脱落) [1]。并且 HPV 感染宫颈上皮细胞可致白介素-6 (IL-6)的释放增加, 最终使得宫颈微环境变差, 宫颈细胞向恶性转化。

2. 宫颈病变

根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)近日发布的 2020 年全球最新癌症负担数据, 中国已经成为了名副其实的“癌症大国”。2020 年国家癌症中心发布中国女性癌症新发病例数宫颈癌排列第六(11 万), 死亡人数宫颈癌排列第七(6 万), 造成这一现象的主要原因是临床就诊早期病例少、早诊率低以及晚期病例临床诊治不规范。根据目前的研究表明, HR-HPV 的持续感染, 是宫颈病变发生发展的必要条件。

3. HPV

HPV 在宫颈癌的发病机制中起重要作用。它影响宿主细胞凋亡、细胞周期、细胞粘附和 DNA 修复机制, 并可激活免疫应答。并且, 高危型人类乳头瘤病毒的整合与宫颈癌的发生发展密切相关[2]。基本上全世界所有宫颈癌都是由 13 种 HR-HPV 基因型之一的持续感染引起的: 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68 [3]。HR-HPV 感染进展为宫颈癌是一个漫长的复杂的过程, 在 HPV 感染者中有 30%~50%可继发宫颈轻度病变, 其中大部分患者会在病毒清除后 3~4 个月恢复正常, 只有不到 10%的女性会发展为持续感染, 这部分患者若不加以控制发展为宫颈癌的风险将显著增高[4]。并且现有研究表明 HR-HPV 的各亚型, 不仅在各地区的流行特征不同, 而且在宫颈病变各个级别中的流行特征也不相同, 但易感年龄多为同一区间。

HPV 是无包膜的双链 DNA 病毒, 编码八种主要蛋白质, 六种位于“早期识别区域”(E1, E2, E4, E5, E6 和 E7), 两种位于“晚期识别区域”(L1 和 L2)。E1 和 E2 参与病毒 DNA 复制和早期转录的调节。E4 有助于病毒从上皮表面逃逸。E5, E6 和 E7 是病毒致癌基因, 其表达诱导细胞永生化和转化。其中的病毒早期蛋白 E6 和 E7 是负责宫颈病变起始和进展的主要病毒因子。E6 和 E7 蛋白分别破坏 p53 和 Rb 功能, 这是细胞转化的关键物质, 并且其他重要的细胞靶点也会遭到破坏。许多细胞通路的改变导致宿主细胞蛋白发生负生长调节, 并且出现基因组不稳定, 最终导致恶性进展[5]。综上所述, 当 HR-HPV 感染宫颈后, 会导致病毒早期蛋白 E6 和 E7 的表达, 并且引起病毒颗粒的释放而导致细胞发生恶性病变, 随着蛋白表达量的升高, 宫颈经历慢性炎症, 低级别上皮内瘤变, 高级别上皮内瘤变的演变过程, 最终导致宫颈癌。

4. 阴道微生态

女性下生殖道为开放性腔道, 是人体内重要的微生态区。主要是由阴道解剖结构、微生物菌群、机体免疫及内分泌调节功能 4 个方面共同维持稳定, 形成结构复杂的系统[6]。微生物菌群由以乳酸杆菌等优势菌为主的大约 200 多种微生物组成。这些微生物在阴道环境内形成动态生态平衡。当这种平衡被打破时, 增加了其他病原体感染的机会, 导致阴道微环境固有的保护机制被破坏[7]。阴道微生态受各种因素影响, 包括种族、激素水平、吸烟史、阴道冲洗史、性交频率、慢性压力, 以及抗生素的使用[8]。

在一项对哥斯达黎加妇女的研究中, 绝经前阴道 pH 值大于 5 的妇女与 HPV 阳性风险增加具有显著相关性[9]。吕熙赢等对大连地区妇女研究得出 LE 与 HPV 感染呈正相关, LE 阳性为 HPV 感染的独立危险因素, 且与宫颈病变的发生存在正相关, LE 阳性为宫颈病变发生的独立危险因素; 阴道 PH 异常率、BV 阳性率随着宫颈病变的进展呈上升趋势的结论[10]。新疆的一项回顾性研究发现: 不同级别宫颈病变患者的 HPV 阳性感染率、阴道微环境异常率有差异, HPV 感染阳性患者阴道 pH 值、白细胞酯酶、H₂O₂、凝固酶异常率较高, 阴道 pH 值 > 4.5 和 H₂O₂ 异常是宫颈病变级别的影响因素[11]。

相对平衡的阴道微生态系统对维持女性健康有积极作用。菌群比例的不平衡可能导致感染或生殖并发症的易感性。研究人体微生态及其在人类疾病发生和发展中的作用, 对于预防、诊断和治疗相关的产科和妇科疾病至关重要[12]。

4.1. 乳酸杆菌

阴道乳酸杆菌通过产生乳酸、细菌素和生物表面活性剂, 并通过粘附在粘膜上形成抵抗致病性感染的屏障, 提供广谱保护。分子研究发现, 相较于 HPV 阴性的女性, HPV 阳性的患者阴道内乳酸杆菌的数量明显降低。一项流行病学研究发现, 阴道微环境组成与 HPV 感染状态显著相关($P < 0.001$) [13]。研究表明, 以乳酸杆菌为优势菌的女性 HPV 清除率最高。此外, 阴道微生物以低丰度的乳杆菌和高丰度的厌氧菌为特征的女性 HPV 清除率最低。另一项研究发现, HPV 感染的女性阴道菌群多样性显著增加($P < 0.001$) [14]。简而言之, 以乳酸杆菌为优势菌的阴道微环境能更快地清除 HPV, 而阴道内乳酸杆菌的减少和厌氧细菌数量的增加会使 HPV 清除的速率变慢。

4.2. pH 值

在对阴道 pH 值和 HPV 之间关系的研究中发现, 阴道 pH 值与 HPV 感染密切相关, 尤其是 35 岁以下的女性。此外, <35 岁和 >65 岁的女性阴道 pH 值升高会增加 HPV 感染的风险。

阴道 pH 值的变化可能在 HPV 感染和宫颈病变发展为宫颈癌的过程中起主要作用。正常情况下, 乳酸杆菌是女性阴道内的优势菌属, 它通过产生乳酸、H₂O₂、生物表面活性剂细菌素等多种抑菌和杀菌代谢物, 调节阴道菌群结构, 维持阴道微环境的稳定[15]。当阴道 pH 发生变化时, 会破坏局部阴道免疫微

环境的生物屏障, 造成阴道局部微生态失衡, 破坏宫颈局部免疫功能, 同时增加异常菌群的粘连、侵袭和定植[16], 从而 HPV 的感染风险会明显增加, 从而诱发宫颈病变。

4.3. H₂O₂

H₂O₂ 是乳酸杆菌的代谢产物, 在乳酸杆菌维持阴道微生态平衡过程中有着至关重要的作用, 并且对于评价乳酸杆菌数量变化不明显的阴道微生态有指示作用。H₂O₂ 是一种强效氧化剂, 能产生自由基, 消除阴道病原体。它已被证明对阴道加德纳菌、拟杆菌和大肠杆菌具有杀伤作用, 并在维持阴道微环境稳态中起重要作用。因此, 当 H₂O₂ 阳性率降低时, 病原微生物毛滴虫、BV 和衣原体的感染率会明显增加, HPV 感染的风险也会增加。

4.4. 白细胞酯酶

白细胞酯酶是阴道微环境内的酶谱之一, 正常阴道微环境内白细胞酯酶是阴性的, 当白细胞酯酶阳性时, 阴道微环境就处于失衡状态。并且, 白细胞酯酶异常与 HPV 的感染有关, 白细胞酯酶异常组与白细胞酯酶正常组相比较 HPV 感染的风险会增加, HPV 阳性组与 HPV 阴性组相比较白细胞酯酶的异常率显著增加。并且在宫颈病变的进展过程中白细胞酯酶和 HPV 存在交互作用, 在各个宫颈病变组内 HPV 阳性比 HPV 阴性白细胞酯酶异常率显著增加。

4.5. 细菌

健康女性阴道菌群以乳酸菌为主, 乳酸菌通过产生乳酸和释放各种抑菌成分(如细胞因子、表面活性剂和 H₂O₂)来抑制病原微生物的生长。而细菌性阴道炎女性阴道菌群的特点是乳酸菌减少或缺乏, 以及加德纳菌等致病菌增多[17]。致病菌会消耗阴道营养物质、通过释放水解酶(如唾液酸酶、脯氨酸酶)破坏阴道屏障、促进炎症趋化因子和细胞因子(IL-6、IL-8、IL-1、INF-α 等)的释放等多种途径侵入正常、健康的微生物群[18]最终使阴道微环境失衡。细菌性阴道炎是育龄妇女最常见的阴道感染。既往系统综述[19]报道 BV 与宫颈 HPV 感染呈正相关(OR 1.43, 95% CI 1.11~1.84), 这说明 BV 的存在增加了宫颈 HPV 感染的风险。其机制可能是 BV 阳性患者阴道液中黏液降解酶的增加, 通过破坏保护性粘膜屏障来增强毒力, 从而通过促进病毒的粘附、侵袭和最终增加宫颈 HPV 的易感性。也可能是 BV 中的厌氧菌代谢在阴道分泌物中产生氨和致癌的亚硝酸盐氨, 引起宫颈上皮细胞的异常变化(如宫颈上皮细胞转化、脱落)。

4.6. TV 与 VVC

滴虫性阴道炎(TV)与外阴阴道假丝酵母菌(VVC)感染是女性常见的生殖道感染。白色念珠菌是一种条件致病菌, 通常不会在阴道粘膜上引起疾病, 但当机体免疫力下降或阴道酸性环境发生变化时, 可能会引起疾病[20]。TV 是一种主要通过性交传播的传染性寄生虫病[21]。但 HPV 的感染是否受到 VVC 或 TV 感染的影响尚未得到充分调查, 同时 Engberts MK 等[22]也认为假丝酵母不会增加宫颈癌发生的风险, 并且有报道称假丝酵母可通过增强 T 细胞增殖增强免疫应答, 可作为 HPV 治疗性疫苗的新佐剂[23]。

4.7. 支原体

不同的研究报道, 支原体在引起细胞的异常和持续中起着重要作用, 并且它也是 HPV 导致癌前病变的辅助因子[24][25]。研究发现, 支原体感染与宫颈细胞病理异常的机制可能与多种复杂的感染相关炎症反应有关[26], 包括反应性氧化代谢物的产生, 细胞因子、趋化因子、生长因子和血管生成因子的表达增加, 细胞介导的免疫力下降, 自由基的产生[27]。

阴道微生态的改变主要包括阴道内微生物群的改变以及免疫屏障的破坏, 当阴道微生态的平衡遭

到破坏时, 会导致 HPV 的感染; 并且失衡的阴道微环境会使 HPV 持续感染和宫颈病变的发生发展。同时 HPV 的感染, 还会导致阴道微环境的持续破坏以及宫颈上皮细胞的恶变, 几者互相影响, 互为因果。与此同时, 当受到 HPV 感染时, 细胞因子平衡被破坏可能是导致 HPV 持续感染的另一原因。在炎症反应中, 白细胞介素-6 (IL-6) 的升高早于其他细胞因子, 也早于反应蛋白 C (CRP) 和降钙素原 (PCT), 细菌感染后 IL-6 水平迅速升高, 可在 2 h 达高峰, PCT 则在 2 h 后增加, 而 CRP 在 6 h 后才迅速增加, 并且 IL-6 升高水平与感染的严重程度相一致且持续时间长, 因此 IL-6 可用来辅助急性感染的早期诊断。

5. 白介素-6

IL-6 是重要的 Th2 型细胞因子, 可以调节细胞的增殖和分化, 还可诱导多种炎症因子的表达, 产生相应的免疫作用。IL-6 也是在致癌过程中一个重要的参与者, 这是一种多效细胞因子, 主要被报道为促进炎症分子。当 IL-6 与 IL-6 受体(IL-6R)结合后, 通过激活 JAK-STAT 信号通路, 抑制炎症过程中的细胞凋亡[28][29], 从而使细胞向恶性转变。IL-6 在许多癌症中高度上调, 因此被认为是肿瘤发生过程中的关键细胞因子。

对于宫颈病变, 微环境中 IL-6 的高水平表达会促进血管生成和宫颈病变的发展[30]。此外, 与非宫颈病变的邻近组织相比, 宫颈病变组织中 IL-6 的表达水平更高, 并且这种过表达与肿瘤大小和预后不良相关[31]。此外, 有报道称高表达 IL-6 可通过抑制细胞凋亡和促进血管生成来增强基底细胞中癌细胞的致瘤活性[32]。一项关于 HPV 永生上皮细胞中细胞因子表达的研究表明, 在感染了 HR-HPV16 和 38 后, 当宫颈上皮细胞中存在病毒早期蛋白 E6 和 E7 的基因, IL-6 mRNA 表达和蛋白分泌量皆高于对照细胞[33], 这表明来自致癌 HPV 的 E6/E7 的存在增加了 IL-6 的表达。

在 HPV 感染的早期, 当病毒基因组处于游离状态时, E6 mRNA 的表达水平较低, 由于基底微环境富含表皮生长因子(EGF)和表皮生长因子受体(EGFR), 因此可能有利于 E6 蛋白的表达, 从而导致 IL-6 的负调控。此后, E6 蛋白的表达可以通过细胞迁移到 EGFR 表达较少的上层细胞来诱导。另一种可能性是 E2 调控的丧失和 E6 mRNA 水平的增加[34]也可能有利于 E6 蛋白的表达。无论其机制如何, 最终的结果是 IL-6 表达的增加和其合成通路的诱导, 这促进了肿瘤的发生发展[35][36]。研究证明 IL-6 受体在宫颈病变细胞系和鳞状细胞癌女性的宫颈组织中表达增加, 并且在对照组织中, IL-6 受体在宫颈上皮增生性基底层也呈阳性表达, 这表明 IL-6 受体可能在增生性和肿瘤性角化细胞中表达, 并且宫颈病变中 IL-6 的高表达可能在角化细胞中以自分泌和旁分泌的方式起作用, 而不仅仅是在免疫细胞中。最近有研究表明, 与正常对照组织相比, 宫颈病变组织中 IL-6 受体过表达[37]。因此, HR-HPV 感染的角质形成细胞能够分泌高水平的 IL-6, 部分原因是病毒癌蛋白的存在, 同时也表达 IL-6 受体并接受 IL-6 信号。

6. 结论

阴道局部免疫微环境在 HPV 的感染以及宫颈病变的发生和发展中起着重要作用。优势菌群的减少, 或在阴道内的功能受到抑制, 会导致微生物分泌的酶发生变化, 进而引起阴道局部环境的改变, 导致有害细菌的繁殖, 由有害细菌排出的有害因素影响细胞的正常功能, 进而降低阴道的免疫力, 促进 HPV 感染宫颈上皮细胞, 导致 IL-6 等炎症因子的释放增加, 可能会促使宫颈上皮细胞向恶性转化。因此, 维持阴道微生态和局部免疫平衡, 治疗其他病原菌感染, 可能有助于阻断 HPV 感染, 降低炎症因子 IL-6 的表达, 抑制宫颈病变的发生发展。通过探讨阴道微生态改变、HR-HPV 感染、IL-6 和宫颈病变的相关性, 为后续宫颈癌早期诊断提供科学依据, 早期进行干预, 改善预后。

参考文献

- [1] Anderson, B.L., Cu-Uvin, S., Raker, C.A., Fitzsimmons, C. and Hillier, S.L. (2011) Subtle Perturbations of Genital Microflora Alter Mucosal Immunity among Low-Risk Pregnant Women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **90**, 510-515. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01082.x>
- [2] Su, X., Liu, P., Zhao, H., Sun, L., Wang, W., Jin, S., *et al.* (2023) Impact of HR-HPV Infection on Oncological Outcomes in Early Cervical Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1264114. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1264114>
- [3] Perkins, R.B., Wentzensen, N., Guido, R.S. and Schiffman, M. (2023) Cervical Cancer Screening: A Review. *JAMA*, **330**, 547-558. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13174>
- [4] Smola, S. (2017) Immunopathogenesis of HPV-Associated Cancers and Prospects for Immunotherapy. *Viruses*, **9**, Article 254. <https://doi.org/10.3390/v9090254>
- [5] Moody, C.A. and Laimins, L.A. (2010) Human Papillomavirus Oncoproteins: Pathways to Transformation. *Nature Reviews Cancer*, **10**, 550-560. <https://doi.org/10.1038/nrc2886>
- [6] Wang, W., Liu, Y., Yang, Y., Ren, J. and Zhou, H. (2023) Changes in Vaginal Microbiome after Focused Ultrasound Treatment of High-Risk Human Papillomavirus Infection-Related Low-Grade Cervical Lesions. *BMC Infectious Diseases*, **23**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07937-8>
- [7] Zheng, J., Song, J., Yu, C., Wang, F., Wang, P. and Meng, J. (2019) Difference in Vaginal Microecology, Local Immunity and HPV Infection among Childbearing-Age Women with Different Degrees of Cervical Lesions in Inner Mongolia. *BMC Women's Health*, **19**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0806-2>
- [8] Ye, J. and Qi, X. (2023) Vaginal Microecology and Its Role in Human Papillomavirus Infection and Human Papillomavirus Associated Cervical Lesions. *APMIS*, **132**, 928-947. <https://doi.org/10.1111/apm.13356>
- [9] Clarke, M.A., Rodriguez, A.C., Gage, J.C., Herrero, R., Hildesheim, A., Wacholder, S., *et al.* (2012) A Large, Population-Based Study of Age-Related Associations between Vaginal Ph and Human Papillomavirus Infection. *BMC Infectious Diseases*, **12**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-33>
- [10] 吕熙赢. 常见阴道病原体、阴道微生态、IL-6 与宫颈病变相关性的研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [11] 夏依旦·罗合曼江, 杜蓉. 不同级别宫颈病变与人乳头瘤病毒感染及阴道微环境的关系研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(23): 2881-2884.
- [12] 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>
- [13] Brotman, R.M., Shardell, M.D., Gajer, P., Tracy, J.K., Zenilman, J.M., Ravel, J., *et al.* (2014) Interplay between the Temporal Dynamics of the Vaginal Microbiota and Human Papillomavirus Detection. *Journal of Infectious Diseases*, **210**, 1723-1733. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu330>
- [14] Gao, W., Weng, J., Gao, Y. and Chen, X. (2013) Comparison of the Vaginal Microbiota Diversity of Women with and without Human Papillomavirus Infection: A Cross-Sectional Study. *BMC Infectious Diseases*, **13**, Article No. 271. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-271>
- [15] Xiao, B.B., Liu, Z.H. and Liao, Q.P. (2009) Microecological Investigation of Vaginal Microflora in Women with Varying Degree Gynecological Symptoms in Clinics. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **44**, 6-8. (In Chinese)
- [16] Golijow, C.D., Abba, M.C., Mourón, S.A., Laguens, R.M., Dulout, F.N. and Smith, J.S. (2005) Chlamydia Trachomatis and Human Papillomavirus Infections in Cervical Disease in Argentine Women. *Gynecologic Oncology*, **96**, 181-186. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.09.037>
- [17] Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G.M., Koenig, S.S.K., McCulle, S.L., *et al.* (2010) Vaginal Microbiome of Reproductive-Age Women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 4680-4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- [18] Onderdonk, A.B., Delaney, M.L. and Fichorova, R.N. (2016) The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clinical Microbiology Reviews*, **29**, 223-238. <https://doi.org/10.1128/cmr.00075-15>
- [19] Gillet, E., Meys, J.F., Verstraelen, H., Bosire, C., De Sutter, P., Temmerman, M., *et al.* (2011) Bacterial Vaginosis Is Associated with Uterine Cervical Human Papillomavirus Infection: A Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*, **11**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-10>
- [20] Donders, G.G.G., Prenen, H., Verbeke, G. and Reybrouck, R. (2002) Impaired Tolerance for Glucose in Women with Recurrent Vaginal Candidiasis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **187**, 989-993. <https://doi.org/10.1067/mob.2002.126285>
- [21] Donders, G.G.G., Ruban, K., Depuydt, C., Bellen, G., Vanden Broeck, D., Jonckheere, J., *et al.* (2018) Treatment

- Attitudes for Belgian Women with Persistent *Trichomonas Vaginalis* Infection in the Vlare Study. *Clinical Infectious Diseases*, **68**, 1575-1580. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy736>
- [22] Engberts, M.K., Vermeulen, C.F.W., Verbruggen, B.S.M., van Haaften, M., Boon, M.E. and Heintz, A.P.M. (2006) Candida and Squamous (pre)neoplasia of Immigrants and Dutch Women as Established in Population-Based Cervical Screening. *International Journal of Gynecological Cancer*, **16**, 1596-1600. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00632.x>
- [23] Wang, X., Coleman, H.N., Nagarajan, U., Spencer, H.J. and Nakagawa, M. (2013) Candida Skin Test Reagent as a Novel Adjuvant for a Human Papillomavirus Peptide-Based Therapeutic Vaccine. *Vaccine*, **31**, 5806-5813. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.014>
- [24] Lukic, A., Canzio, C., Patella, A., *et al.* (2006) Determination of Cervicovaginal Microorganisms in Women with Abnormal Cervical Cytology: The Role of *Ureaplasma Urealyticum*. *Anticancer Research*, **26**, 4843-4849.
- [25] Biernat-Sudolska, M., Szostek, S., Rojek-Zakrzewska, D., Klimek, M. and Kosz-Vnenchak, M. (2011) Concomitant Infections with Human Papillomavirus and Various Mycoplasma and Ureaplasma Species in Women with Abnormal Cervical Cytology. *Advances in Medical Sciences*, **56**, 299-303. <https://doi.org/10.2478/v10039-011-0028-9>
- [26] Magaña-Contreras, M., Contreras-Paredes, A., Chavez-Blanco, A., Lizano, M., Cruz-Hernandez, Y.D.L. and Cruz-Hernandez, E.D.L. (2015) Prevalence of Sexually Transmitted Pathogens Associated with HPV Infection in Cervical Samples in a Mexican Population. *Journal of Medical Virology*, **87**, 2098-2105. <https://doi.org/10.1002/jmv.24278>
- [27] Castle, P.E. and Giuliano, A.R. (2003) Chapter 4: Genital Tract Infections, Cervical Inflammation, and Antioxidant Nutrients—Assessing Their Roles as Human Papillomavirus Cofactors. *JNCI Monographs*, **2003**, 29-34. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003478>
- [28] Tanaka, T., Narazaki, M. and Kishimoto, T. (2014) IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **6**, a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
- [29] Hodge, D.R., Hurt, E.M. and Farrar, W.L. (2005) The Role of IL-6 and STAT3 in Inflammation and Cancer. *European Journal of Cancer*, **41**, 2502-2512. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.016>
- [30] Wei, L., Kuo, M., Chen, C., Cheng, W., Cheng, S., Hsieh, F., *et al.* (2001) Interleukin-6 in Cervical Cancer: The Relationship with Vascular Endothelial Growth Factor. *Gynecologic Oncology*, **82**, 49-56. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6235>
- [31] Song, Z., Lin, Y., Ye, X., Feng, C., Lu, Y., Yang, G., *et al.* (2016) Expression of IL-1 α and IL-6 Is Associated with Progression and Prognosis of Human Cervical Cancer. *Medical Science Monitor*, **22**, 4475-4481. <https://doi.org/10.12659/msm.898569>
- [32] Jee, S., Shen, S., Chiu, H., Tsai, W. and Kuo, M. (2001) Overexpression of Interleukin-6 in Human Basal Cell Carcinoma Cell Lines Increases Anti-Apoptotic Activity and Tumorigenic Potency. *Oncogene*, **20**, 198-208. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204076>
- [33] Dell'Oste, V., Azzimonti, B., Mondini, M., De Andrea, M., Borgogna, C., Mesturini, R., *et al.* (2008) Altered Expression of UVB-Induced Cytokines in Human Papillomavirus-Immortalized Epithelial Cells. *Journal of General Virology*, **89**, 2461-2466. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83586-0>
- [34] Romanczuk, H., Thierry, F. and Howley, P.M. (1990) Mutational Analysis of Cis Elements Involved in E2 Modulation of Human Papillomavirus Type 16 P97 and Type 18 P105 Promoters. *Journal of Virology*, **64**, 2849-2859. <https://doi.org/10.1128/jvi.64.6.2849-2859.1990>
- [35] Taniguchi, K. and Karin, M. (2014) IL-6 and Related Cytokines as the Critical Lynchpins between Inflammation and Cancer. *Seminars in Immunology*, **26**, 54-74. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.01.001>
- [36] Chang, Q., Daly, L. and Bromberg, J. (2014) The IL-6 Feed-Forward Loop: A Driver of Tumorigenesis. *Seminars in Immunology*, **26**, 48-53. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.01.007>
- [37] Luan, S., An, Z., Bi, S., *et al.* (2018) Interleukin 6 Receptor (IL-6R) Was an Independent Prognostic Factor in Cervical Cancer. *Histology and Histopathology*, **33**, 269-276.