

人乳头瘤病毒感染模式对宫颈癌及其癌前病变的影响：研究进展与争议

李 骋¹, 冯彦丽^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院妇科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月1日; 发布日期: 2026年4月10日

摘 要

人乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)是导致宫颈癌及其癌前病变的主要病原体, 90%以上的宫颈癌归因于HPV持续感染。HPV感染依据其型别构成可分为单一感染(single infection)和多重感染(multiple infection)两种模式, 其中多重感染对宫颈鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesions, SILs)发生风险的独立影响存在显著争议。本文系统综述了HPV多重感染与宫颈癌及癌前病变风险的关联性, 深入分析了多重感染对宫颈病变进展、持续存在和自然消退的影响, 探讨了潜在的生物学机制, 并评估了其临床意义与现有争议。当前循证医学证据提示, 含高危型HPV (high-risk HPV, hrHPV)尤其HPV16/18的多重感染可能与高级别宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, CIN2+)风险增加相关, 但其独立于主导高危型别(predominant high-risk type)的风险贡献程度仍需进一步研究阐明。现有临床管理策略主要依据最高风险型别及组织学诊断结果, 而未将多重感染状态纳入决策。未来需结合更精准的检测技术和设计严谨的纵向临床队列研究, 以明确HPV多重感染的生物学本质和临床价值, 为优化宫颈癌预防、筛查和管理策略提供循证依据。

关键词

人乳头瘤病毒, 多重感染, 鳞状上皮内病变, 宫颈癌, 基因型

Influence of Human Papillomavirus Infection Patterns on Cervical Cancer and Its Precancerous Lesions: Research Advances and Controversies

Cheng Li¹, Yanli Feng^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 李骋, 冯彦丽. 人乳头瘤病毒感染模式对宫颈癌及其癌前病变的影响: 研究进展与争议[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(2): 453-462. DOI: 10.12677/jcpm.2026.52146

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: March 8, 2026; accepted: April 1, 2026; published: April 10, 2026

Abstract

Human papillomavirus (HPV) represents the primary etiological agent responsible for cervical cancer and its precancerous lesions, with over 90% of cervical cancers attributable to persistent HPV infection. HPV infections can be categorized into two distinct patterns based on genotype composition: single infection and multiple infection. The independent impact of multiple infections on the risk of cervical squamous intraepithelial lesions (SILs) remains a subject of considerable controversy. This comprehensive review systematically examines the association between HPV multiple infections and the risk of cervical cancer and precancerous lesions, critically analyzes the influence of multiple infections on lesion progression, persistence, and spontaneous regression, explores potential molecular mechanisms, and evaluates their clinical significance and ongoing controversies. Current evidence suggests that multiple infections involving high-risk HPV types, particularly HPV16/18, may be associated with an increased risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+); however, the extent to which this risk contribution is independent of the predominant high-risk type requires further investigation. Current clinical management strategies primarily rely on the highest-risk HPV type and histological diagnosis, without incorporating the status of multiple infections into decision-making. Future efforts should integrate more precise detection technologies and design rigorous longitudinal clinical cohort studies to elucidate the biological nature and clinical value of HPV co-infections. This will provide evidence-based support for optimizing cervical cancer prevention, screening, and management strategies.

Keywords

Human Papillomavirus (HPV), Multiple Infections, Squamous Intraepithelial Lesions (SILs), Cervical Cancer, Genotype

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

人乳头瘤病毒(HPV)是一类嗜上皮组织的双链环状小DNA病毒, 目前已知型别有200余种, 根据其致病力和致病危险性大小分为高危型、中危型和低危型[1]。其中HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68被国际癌症研究机构(IARC)明确归类为高危型, 与恶性肿瘤的发生密切相关[1]。作为宫颈癌的主要致病因素, HPV感染在全球女性中普遍存在, 流行病学数据显示, 约80%的性活跃女性一生中至少感染过一次HPV[2]。

宫颈癌是目前最常见的女性生殖系统恶性肿瘤, 是全球第4大最常见威胁女性健康的恶性肿瘤[3]。在中国, 宫颈癌发病率和死亡率仍呈上升趋势, 且发病年龄趋于年轻化。宫颈鳞状上皮内病变(Squamous intraepithelial lesions, SILs)是一组与宫颈浸润癌密切相关的子宫颈病变的统称, 根据病变程度可分为低级别鳞状上皮内病变(LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(HSIL), 对应宫颈上皮内瘤变(Cervical Intraepithelial

Neoplasia, CIN) I 级、II 级和 III 级。大约 5%~10% 的妇女在单次感染 HPV 后会发展为持续感染, 后者在数月或数年内可能会进展为鳞状上皮内病变, 进而演变为浸润性宫颈癌[4]。

HPV 感染模式可分为单一感染(感染一种 HPV 型别)和多重感染(同时感染两种及以上不同 HPV 型别)。近年来, 多重 HPV 感染对鳞状上皮内病变风险的影响成为研究热点, 但现有结果存在显著分歧[5], ZHOU 等人的荟萃分析认为多重感染可能增加宫颈病变风险[6], 而 TANG 等人的研究则未发现 HPV 多重感染与宫颈病变之间存在显著相关性[7]。目前, HPV 多重感染患者仍采用与单一感染相同的管理策略, 尚缺乏专门针对多重感染的临床处理指南[8]。因此, 系统阐明 HPV 感染模式对于宫颈癌及其癌前病变的影响, 对于优化宫颈癌预防、筛查及疫苗接种策略具有重要的公共卫生意义。本文旨在系统综述 HPV 多重感染对宫颈癌及其癌前病变的影响, 为 HPV 多重感染患者的管理提供指导与依据。

2. HPV 多重感染与宫颈癌及癌前病变风险

2.1. HPV 多重感染使宫颈病变风险增加的研究证据

多项横断面研究报告显示, 多重感染(尤其包含高危型者)女性中 HSIL+ 的检出率显著高于单一高危感染或未感染人群[9][10]。这些流行病学观察提示多重感染可能是宫颈病变风险增加的潜在因素。然而, 横断面研究设计难以确立因果关系, 且无法区分多重感染是病变的致病因素还是免疫状态异常的标志物[11]。部分大型前瞻性队列研究表明, 基线时存在多重感染(尤其包含 HPV16)是发展为 CIN2+ 的独立风险因素, 其风险可能高于单一感染(特定型别组合)[12][13]。HPV16 作为致癌性最强的高危型别, 当与其他高危型共同感染时, 可能通过协同作用进一步增加病变风险[14]。一项涵盖了 121 项研究的荟萃分析[6]结果显示, HPV 多重感染与 LSIL 和 HSIL 的风险均呈正相关。该荟萃分析纳入了不同地区、不同人群的研究数据, 发现多重感染人群发生 SILs 的合并风险比(pooled risk ratio)显著高于单一感染人群。

近期高质量队列研究为这一争议提供了更精确的效应量估计。韩国一项为期 5 年的多中心前瞻性队列研究[15]纳入 1027 名女性, 中位随访 3.1 年, 每 6 个月进行 HPV 分型和细胞学检测。研究发现, 感染模式(持续 vs 偶发 vs 清除)是 CIN2+ 进展的最强预测因子: 持续感染组 CIN2+ 发生率高达 27.2%, 校正后 HR 为 51.6 (95% CI: 12.2~217.5); 偶发感染组为 10.4%, HR 为 24.1 (95% CI: 5.7~100.2); 而清除组仅 0.5%。中国无锡十年纵向筛查队列(2013~2022, n = 20,817) [16]提供了大规模人群证据: 经历两次及以上 HPV 感染史的女性后续感染风险显著升高(OR = 2.11, 95% CI: 1.61~2.76, P < 0.001), 但基线多重感染状态对病毒清除时间的独立影响在校正年龄后减弱(HR = 0.85, 95% CI: 0.68~1.06, P = 0.15)。该研究采用多分类 logistic 回归模型, 系统校正了年龄、HPV16/18 感染状态和细胞学结果等混杂因素。在型别特异性风险方面, 中国北京一项纳入 2525 例的组织病理学确诊研究显示[17], HPV16 单型感染对 HSIL+ 的致病风险(OR = 7.96, 95% CI: 5.41~11.71)显著高于包含 HPV16 的多重感染(OR = 5.23, 95% CI: 2.89~9.45), 且该差异在 Bonferroni 校正后仍显著(P < 0.0036)。德国科隆大学医院的回顾性队列(2016~2019, n = 422) [18]进一步证实: 在 CIN3+ 患者中, HPV16 单型感染占比 40%, 而多重感染仅占 28.2%; 单型感染患者发生 CIN3+ 的风险显著高于多重感染患者(p = 0.004), 且包含 HPV16 的多重感染并未显著增加 CIN3+ 风险(p = 0.124)。

2.2. HPV16/18 共感染的特殊风险

HPV16 和 HPV18 是已知致癌性最强的两种型别, 约 70% 的宫颈癌与这两种型别相关[19]。研究发现, HPV16 和 HPV18 在多重感染中占主导地位(尤其是 HPV16) [6], 含有 HPV16 和 HPV18 的多重感染女性, 其 CIN2+ 风险显著高于其他型别的多重感染[20]。此外, 多重高危型别感染与多重低危型别感染相比, 也被证实与更高的宫颈病变风险相关, 可能由于多种高危型别共同作用, 加速了宫颈上皮细胞的恶

性转化过程[21]。

2.3. 争议性观点与阴性结果

然而,并非所有研究均支持多重感染增加宫颈病变风险的结论。部分研究在调整年龄、性行为等混杂因素后发现,多重感染较单一高危感染(尤其是 HPV16/18)并未显著增加 CIN2+风险[17] [22]。这些研究认为,风险可能主要由其中主导的高危型别驱动,而非感染型别数量。一种观点认为,多重感染可能反映了更高的暴露风险或免疫状态异常,而非直接致病因素叠加[11]。具体来说,多重感染可能是高危性行为的流行病学标志物,个体感染多种 HPV 型别提示其存在更高的性暴露风险,而这种行为因素才是宫颈病变风险增加的真正原因[23]。此外,免疫功能低下的个体更易发生多重感染,同时也更易发生宫颈病变进展,因此多重感染可能是免疫功能低下的伴随现象而非直接病因[24]。

韩国庆北国立大学医院的一项病例对照研究(2012~2023, n=220) [25]为“主导型别驱动”假说提供了直接证据:在经宫颈锥切术确诊的患者中,HPV16 单型感染组与 HPV16 合并其他高危型多重感染组的 CIS+ (原位癌及以上)发生率无显著差异(56.7% vs 48.0%, $p = 0.223$),调整后的 OR 值为 1.417 (95% CI: 0.831~2.414, $P = 0.200$)。该研究采用严格的纳入标准(所有患者均接受 HPV 检测和锥切术),并通过 logistic 回归校正了年龄因素,结果提示 HPV16 的致癌潜能并不因合并其他型别而显著增强。

2.4. 影响研究结果异质性的因素

关于 HPV 多重感染与宫颈癌及其癌前病变风险研究结论的不一致性,可能受多种因素影响:

1) HPV 型别组合的异质性:不同型别组合的多重感染风险存在显著差异。高危型 + 高危型组合的风险通常高于高危型 + 低危型组合,而低危型 + 低危型组合的风险最低[26]。研究表明,高危型别之间的协同作用可能增强致癌潜能,而低危型别即使多重感染,其致癌风险仍相对较低[27]。当高危型与低危型共同感染时,总体风险主要由高危型别决定,低危型别对风险的贡献有限[28]。

2) 病毒载量的影响:在多重感染中,各型别的病毒载量及其与病变的关系复杂。部分研究发现,病毒载量较高的型别与病变相关性更强,提示在多重感染中,高载量的高危型别可能是驱动病变进展的主要因素[29] [30]。然而,不同型别之间的载量相互影响及其与病变进展的因果关系仍需进一步阐明。

3) 宿主因素:宿主因素如年龄、免疫功能和遗传背景显著影响多重感染与宫颈病变的关系[31]。年轻女性由于性行为活跃且宫颈转化区尚未完全成熟,更易发生多重感染,但其免疫应答通常较强,病变自然消退率较高[32]。免疫功能低下的个体,如 HIV 感染者,不仅更易发生多重 HPV 感染,而且感染持续时间更长,病变进展风险更高[33]。此外,特定人类白细胞抗原(HLA)基因型可能影响个体对 HPV 感染的易感性和病毒清除能力,从而影响多重感染的临床结局[34]。

4) 研究设计的差异:研究结果的不一致性部分源于研究设计的差异,包括人群特征(年龄分布、地区、性行为模式)、随访时间长短、终点事件定义(CIN2+ vs CIN3+)、HPV 检测方法及统计模型等。不同研究纳入的人群年龄、地区分布、性行为特征不同,可能导致结果差异。随访时间长短也会影响结果,短期随访可能无法捕捉到病变的长期进展。此外,是否充分校正混杂因素也是导致结果差异的重要原因。

2.5. 独立效应评估与关键校正因素

评估多重感染对 CIN2+的独立风险贡献需系统校正以下混杂因素:HPV16/18 状态、细胞学结果、病毒持续状态、年龄(≥ 35 岁)等。现有证据表明,校正后效应量显著降低:当充分校正 HPV16/18 感染状态和病毒持续状态后,多重感染对 CIN2+的独立效应量通常降至无统计学意义或仅保留微弱的临床相关性。韩国队列研究[25]的亚组分析进一步显示,在 ≤ 40 岁女性中,多重感染与单型感染的 CIS+发生率无差异

(60.0% vs 52.6%, $p = 0.410$); 在 >40 岁女性中, 虽然 HSIL 发生率在多重感染组更高(26.0% vs 10.7%, $p = 0.030$), 但 CIS+ 发生率仍无显著差异(54.7% vs 46.0%, $p = 0.366$)。这提示年龄可能修饰多重感染与病变风险的关系, 但主导型别(HPV16)的存在仍是决定恶性潜能的核心因素。

3. HPV 多重感染与宫颈病变的进展、持续和消退

3.1. HPV 多重感染对病变进展的影响

关于多重感染是否加速低级别病变(LSIL/CIN1)向高级别病变(HSIL/CIN2/3)或浸润癌的进展, 目前研究结果存在争议。部分纵向研究发现, 多重感染的 LSIL 患者在随访期间进展为 HSIL 的比例显著高于单一感染患者, 提示多重感染可能加速病变进展[32][35]。然而, 这一领域的核心争议在于: 进展风险是由特定高危型别驱动, 还是多重感染本身的独立作用。一些研究认为, 即使存在多重感染, 进展风险主要仍由其中的高危型别(如 HPV16)决定, 而非感染型别数量[17]。当调整了高危型别因素后, 多重感染状态本身并不显著增加进展风险[36]。这一发现对理解多重感染的临床意义具有重要启示, 提示在评估病变进展风险时, 型别特异性可能比感染数量更具预测价值。

3.2. HPV 多重感染对病变持续的影响

研究证据显示, 多重感染可能增加现有 HSIL/CIN2+ 病变持续存在的风险。一项针对 CIN2+ 患者的随访研究发现, 多重感染者的病变持续率显著高于单一感染者, 且病变持续时间更长[37]。关于该现象的机制, 现有研究提示, 多重感染可能通过免疫逃逸和病毒间相互作用导致病毒清除延迟[38]。不同 HPV 型别可能通过不同机制逃避宿主免疫监视, 多重感染可能导致更复杂的免疫逃逸现象, 使宿主免疫系统更难有效清除病毒[39]。此外, 病毒间可能存在协同作用, 一种病毒的存在可能促进另一种病毒的复制和持续存在, 从而共同维持病变状态[40]。

3.3. HPV 多重感染对病变消退的影响

关于多重感染对病变消退的影响, 研究发现多重感染(特别是包含非 16/18 高危型或低危型)可能降低 LSIL 甚至部分 HSIL 自然消退的可能性[41]。与单一感染相比, 多重感染的 LSIL 患者在 12 个月内的自然消退率显著降低[42]。与单一感染消退率的比较显示, 单一低危型感染的 LSIL 消退率最高, 单一高危型感染次之, 而多重感染(尤其是高危型 + 高危型组合)的消退率最低[43]。这一发现提示, 感染的型别组合可能比感染数量更能预测病变消退的可能性。对于包含 HPV16/18 的多重感染, 其自然消退率尤其低[32], 进一步强调了这两种型别在宫颈病变发生发展中的核心作用。

3.4. HPV 多重感染与 HPV 持续感染时间的关系

HPV 持续感染时间是预测宫颈病变进展的重要指标, 关于多重感染是否延长病毒清除时间, 现有高质量队列研究呈现矛盾结果, 关键差异源于研究设计、人群特征和持续感染定义的不同。中国无锡的队列研究($n = 20,817$) [16] 的生存分析显示, 具有多重感染史的女性病毒清除时间显著延长(中位清除时间: 2.34 年 vs 1.89 年, $P < 0.001$), Cox 模型显示多重感染史是清除时间延长的独立预测因素($HR = 0.72$, 95% CI: 0.58~0.89, $P < 0.001$)。然而, 该效应在校正年龄和 HPV16/18 状态后减弱至 $HR = 0.85$ (95% CI: 0.68~1.06, $P = 0.15$), 提示观察到的清除延迟可能主要由年龄相关的免疫衰老和 HPV16/18 的持续感染所驱动。该研究进一步发现, 病毒清除的中位时间为 1.98 年(95% CI: 1.96~2.00), 再感染的中位时间为 4 年, 且不同基因型表现出不同的清除动力学。相比之下, 哥伦比亚队列研究($n = 1728$, 中位随访 6.4 年) [44] 提供了更精确的型别特异性清除数据。该研究显示, HPV 感染的中位清除时间为 <2 年, 且多重感染与病毒清除

时间无显著独立关联(HR = 1.12, 95% CI: 0.88~1.42, P = 0.36)。法国一项高时间分辨率队列研究(n = 189,974 次随访) [45]采用分层贝叶斯统计模型显示,非持续性 HPV 感染的病毒载量在感染后 2 个月达到平台期,持续 13~20 个月进入快速清除阶段,且清除过程与 $\gamma\delta$ T 细胞和 CXCL10 浓度等免疫标志物相关,而非感染型别数量。

分型随访研究提示,清除时间受型别组合显著影响。中国北京研究显示[17], HPV16 在单型感染中的清除率与多重感染中无显著差异(P = 0.310),但 HPV16 持续感染者在单型感染组的 CIN3+检出率(35%, 95% CI: 26~44)显著高于多重感染组(14%, 95% CI: 6~32, P = 0.022)。这一看似矛盾的现象提示,多重感染中 HPV16 的“竞争效应”可能降低其致癌效率,而非清除概率。韩国研究[25]进一步发现,在多重感染组中,伴随 HPV16 的其他高危型主要为 HPV52 (18.0%)、HPV58 (12.0%)和 HPV31 (8.0%),但这些型别的共存并未显著改变 HPV16 的致癌轨迹。

4. HPV 感染模式对临床决策及诊疗的影响

4.1. 宫颈癌筛查策略

目前存在的问题是,多重感染是否应作为独立的风险标志物用于临床筛查分流(如细胞学意义不明的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)或 HPV 初筛阳性后的管理),以及是否报告多重感染的具体型别信息? 由于其临床价值尚不明确,现有指南通常不单独依据多重感染状态进行决策。近期开发的 SMART-HPV 模型(基于 XGBoost 算法) [46]在中国 267 个医疗中心的 599, 043 例女性中进行了开发、时间验证和外部验证。该模型纳入 hrHPV 全基因分型、HPV 基因型数量、宫颈细胞学、HPV16/18/52/39、年龄和妇科检查等变量,在五个外部验证集中预测 CIN2+的 AUROC 范围为 0.781~0.989, Brier 评分最大为 0.118,显示良好的区分度和校准度。决策曲线分析显示,当临床决策阈值概率 < 0.80 时,模型可提供标准化的净获益。然而,该模型向临床转化面临以下关键挑战: 外部验证局限性: 虽然 SMART-HPV 进行了多中心外部验证,但所有验证集均来自中国人群,缺乏跨种族、跨地域的外部验证。爱沙尼亚全国队列研究(n = 144,000)开发的 LASSO-Cox 模型[47]在内部验证中 5 年预测 AUROC 为 0.72, 8 年为 0.68,但明确承认缺乏外部验证是主要局限,模型在欧洲其他人群中的适用性未知。这种“内部验证乐观、外部验证悲观”的现象在机器学习模型中普遍存在。数据漂移问题: 疫苗接种正在改变 HPV 型别分布,导致模型输入数据的漂移。哥斯达黎加疫苗试验显示, HPV16/18 疫苗接种后, HPV52 的 6 个月持续感染率在疫苗组较安慰剂组增加 3.06 倍(95% CI: 1.73~5.43)。这种“型别替换”现象意味着基于疫苗前人群开发的模型可能不适用于疫苗后人群,需定期重新校准。这提示在资源充足环境中,结合多重感染信息的复杂风险评估模型可能优于单一型别检测。在发展中国家,需开发适合当地人群特点的简化预测工具,以克服基础设施不足和随访难等挑战。但现有指南(ASCCP 2024, WHO 2021)尚未推荐基于机器学习的常规风险分层。主要障碍包括: 跨人群外部验证不足、疫苗时代数据漂移、全分型检测成本效益比不明、以及模型输出与临床决策的整合困难。未来研究需在真实世界环境中验证模型的增量价值,特别关注疫苗接种人群的适用性和卫生经济学评估。

4.2. 阴道镜检查与治疗决策

目前,阴道镜检查和治疗决策主要依据最高风险型别(如 HPV16/18)和细胞学/组织学结果,多重感染本身通常不改变处理方案[8] [48]。然而,这一做法是否最优仍存在争议。多项研究表明,特定基因型组合(如 HPV16/18/58/33/31)阳性的女性具有足够高的 CIN3+风险,值得直接转诊阴道镜[21]。相反,基因分型阴性的女性风险低于 1 年随访阈值,可以适当延长筛查间隔。对于多重感染患者,特别是包含 HPV16/18 的多重感染,其自然消退率较低,病变持续和进展风险较高[32]。因此,有学者建议,对于此类患者,即

使细胞学结果仅为 ASC-US 或 LSIL, 也应考虑更积极的干预策略[21]。然而, 这一观点尚未被纳入主流指南, 主要因为缺乏来自随机对照试验的高质量证据支持。

4.3. HPV 疫苗接种策略

现有疫苗(二价、四价、九价)能够有效预防疫苗型别相关多重感染[49]-[52]。疫苗诱导的型别特异性抗体可同时阻断多种型别感染。疫苗时代, 疫苗覆盖率高的地区出现非疫苗型别相对增加现象[53] [54], 这可能影响未来宫颈癌的型别分布和多重感染模式。苏格兰 7 年随访研究显示 HPV16/18 感染率显著下降, 但其他型别需持续监测[55]。这对筛查策略提出新挑战: 需加强对非疫苗高危型别的监测, 评估疫苗交叉保护作用, 并制定基于基因分型的个体化筛查间隔[21] [56]。

HIV 感染者由于免疫功能低下, 更易发生多重 HPV 感染, 且感染持续时间更长, 病变进展风险更高[33]。对于这一特殊人群, 目前的筛查指南建议缩短筛查间隔, 采用更敏感的检测方法(如 HPV 初筛联合细胞学), 并考虑在治疗决策中纳入多重感染状态的信息。然而, 针对 HIV 阳性女性多重感染管理的专门指南仍缺乏, 需要更多研究支持。实体器官移植受者、长期使用免疫抑制剂的患者也属于 HPV 相关疾病的高危人群[57]。对于这些患者, 多重感染的管理需要综合考虑免疫抑制程度、既往病变史及当前感染状态。治疗性疫苗接种在这类人群中的应用前景广阔, 但当前证据有限, 需要专门设计的临床试验验证其有效性和安全性[57]。

5. 总结与展望

HPV 多重感染在宫颈癌及癌前病变发生发展中的作用复杂且存在争议。现有证据提示含高危型(尤其 HPV16/18)的多重感染可能与 CIN2+ 风险增加相关, 但其独立于主导高危型别的风险贡献程度、对病变进展/消退的具体影响仍需更高质量研究阐明[17] [58]。多重感染不应被简单视为单一风险的叠加, 其意义可能因型别组合、宿主因素和研究背景而异。高危型别(尤其是 HPV16/18)的存在似乎比感染型别数量更能预测病变风险和结局。

目前临床管理主要依据最高风险型别和组织学诊断, 而非单纯的多重感染状态, 这一做法得到了现有指南的支持[8]。未来研究需结合更精准的检测技术、深入的机制研究和设计严谨的临床队列, 以明确 HPV 多重感染的生物学本质和临床价值。特别需要关注不同型别组合的特异性风险、病毒间相互作用的分子机制、以及多重感染在疫苗时代的流行病学变化。这些研究将为优化宫颈癌预防、筛查和管理策略提供依据, 最终改善 HPV 感染相关疾病的防治效果。

参考文献

- [1] IARC (2012) Biological Agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100B, 1-441.
- [2] Clifford, G.M., Smith, J.S., Aguado, T. and Franceschi, S. (2003) Comparison of HPV Type Distribution in High-Grade Cervical Lesions and Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *British Journal of Cancer*, **89**, 101-105. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601024>
- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] Rahangdale, L., Mungo, C., O'Connor, S., Chibwasha, C.J. and Brewer, N.T. (2022) Human Papillomavirus Vaccination and Cervical Cancer Risk. *BMJ*, **379**, e070115. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070115>
- [5] Na, J., Li, Y., Wang, J., Wang, X., Lu, J. and Han, S. (2023) The Correlation between Multiple HPV Infections and the Occurrence, Development, and Prognosis of Cervical Cancer. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article ID: 1220522. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1220522>
- [6] Zhou, D., Xue, J., Sun, Y., Zhu, L., Zhao, M., Cui, M., et al. (2024) Patterns of Single and Multiple HPV Infections in

- Female: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heliyon*, **10**, e35736. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35736>
- [7] Tang, X., Zhang, H., Wang, T., Jiang, W., Jones, T.E., He, Y., *et al.* (2023) Single and Multiple High-Risk Human Papillomavirus Infections in Histopathologically Confirmed Cervical Squamous Lesions: Incidences, Distribution, and Associated Detection Rates for Precancerous and Cancerous Lesions. *Laboratory Investigation*, **103**, Article ID: 100234. <https://doi.org/10.1016/j.labinv.2023.100234>
- [8] Perkins, R.B., Guido, R.S., Castle, P.E., Chelmow, D., Einstein, M.H., Garcia, F., *et al.* (2020) 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **24**, 102-131. <https://doi.org/10.1097/igt.0000000000000525>
- [9] Trottier, H., Mahmud, S., Costa, M.C., Sobrinho, J.P., Duarte-Franco, E., Rohan, T.E., *et al.* (2006) Human Papillomavirus Infections with Multiple Types and Risk of Cervical Neoplasia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **15**, 1274-1280. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-06-0129>
- [10] Wentzensen, N., Schiffman, M., Dunn, T., Zuna, R.E., Gold, M.A., Allen, R.A., *et al.* (2009) Multiple Human Papillomavirus Genotype Infections in Cervical Cancer Progression in the Study to Understand Cervical Cancer Early Endpoints and Determinants. *International Journal of Cancer*, **125**, 2151-2158. <https://doi.org/10.1002/ijc.24528>
- [11] Schmitt, M., Depuydt, C., Benoy, I., Bogers, J., Antoine, J., Arbyn, M., *et al.* (2013) Multiple Human Papillomavirus Infections with High Viral Loads Are Associated with Cervical Lesions but Do Not Differentiate Grades of Cervical Abnormalities. *Journal of Clinical Microbiology*, **51**, 1458-1464. <https://doi.org/10.1128/jcm.00087-13>
- [12] Wu, P., Xiong, H., Yang, M., Li, L., Wu, P., Lazare, C., *et al.* (2019) Co-Infections of HPV16/18 with Other High-Risk HPV Types and the Risk of Cervical Carcinogenesis: A Large Population-Based Study. *Gynecologic Oncology*, **155**, 436-443. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.10.003>
- [13] Al-Makramani, A.A., Shawish, A.M., Sabi, A.Y., Ghareeb, H.I., Faqih, F.A., Daghas, H.A., *et al.* (2024) Parental Awareness of Antibiotic Use for Upper Respiratory Tract Infection in Children in Jazan Region, Saudi Arabia. *Cureus*, **16**, e69438. <https://doi.org/10.7759/cureus.69438>
- [14] Bruno, M.T., Scalia, G., Cassaro, N. and Boemi, S. (2020) Multiple HPV 16 Infection with Two Strains: A Possible Marker of Neoplastic Progression. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 444. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06946-7>
- [15] Park, Y., Kim, T., Hwang, C., Cho, C.H., Jeong, D.H., Seong, S.J., *et al.* (2019) Risk of Cervical Dysplasia among Human Papillomavirus-Infected Women in Korea: A Multicenter Prospective Study. *Journal of Gynecologic Oncology*, **30**, e50. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e50>
- [16] Zheng, H., Gao, M., Xu, H., Cai, J., Wu, Z. and Gu, Y. (2025) Initial Different Human Papillomavirus Infection Statuses and Subsequent Infection Risk: A Decade-Long Longitudinal Study. *Journal of Health, Population and Nutrition*, **45**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s41043-025-01202-9>
- [17] Song, F., Yan, P., Huang, X., Wang, C., Du, H., Qu, X., *et al.* (2022) Roles of Extended Human Papillomavirus Genotyping and Multiple Infections in Early Detection of Cervical Precancer and Cancer and HPV Vaccination. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09126-3>
- [18] Baek, S., Ludwig, S., Sievers, S.L., Einzmann, T., Zhao, Y. and Pilch, H. (2025) Impact of Single-versus Multiple-Type HPV Infections on Cervical Cytological and Histological Abnormalities: The Dominant Oncogenic Potential of HPV16 Single-Type Infections. *Diagnostics*, **15**, Article No. 2880. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15222880>
- [19] Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K.V., *et al.* (2003) Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **348**, 518-527. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021641>
- [20] Li, M., Du, X., Lu, M., Zhang, W., Sun, Z., Li, L., *et al.* (2018) Prevalence Characteristics of Single and Multiple HPV Infections in Women with Cervical Cancer and Precancerous Lesions in Beijing, China. *Journal of Medical Virology*, **91**, 473-481. <https://doi.org/10.1002/jmv.25331>
- [21] Zhang, J., Zha, T., Wang, X. and He, W. (2024) Prevalence and Genotype Distribution of HPV Infections among Women in Chengdu, China. *Virology Journal*, **21**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02317-x>
- [22] Iacobone, A.D., Bottari, F., Radice, D., Preti, E.P., Franchi, D., Vidal Urbinati, A.M., *et al.* (2019) Distribution of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes and Multiple Infections in Preneoplastic and Neoplastic Cervical Lesions of Unvaccinated Women: A Cross-Sectional Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **23**, 259-264. <https://doi.org/10.1097/igt.0000000000000487>
- [23] Zhao, Y., Han, Y., Zhang, L., Wang, Y., Ma, Y., Zhang, F., *et al.* (2013) Quantitative Assessment of the Effect of Cytochrome P450 2C9 Gene Polymorphism and Colorectal Cancer. *PLOS ONE*, **8**, e60607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060607>
- [24] Chaturvedi, A.K., Katki, H.A., Hildesheim, A., Rodríguez, A.C., Quint, W., Schiffman, M., *et al.* (2011) Human Papillomavirus Infection with Multiple Types: Pattern of Coinfection and Risk of Cervical Disease. *The Journal of Infectious Diseases*, **203**, 910-920. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq139>

- [25] Lee, J. and Lee, H.J. (2023) Do Concurrent Multiple Infections with High-Risk HPVs Carry a More Malignant Potential than a Single Infection in the Uterine Cervix? *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 6155. <https://doi.org/10.3390/jcm12196155>
- [26] Vaccarella, S., Franceschi, S., Snijders, P.J.F., Herrero, R., Meijer, C.J.L.M. and Plummer, M. (2010) Concurrent Infection with Multiple Human Papillomavirus Types: Pooled Analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **19**, 503-510. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-09-0983>
- [27] Selth, L.A., Townley, S., Gillis, J.L., Ochnik, A.M., Murti, K., Macfarlane, R.J., et al. (2011) Discovery of Circulating MicroRNAs Associated with Human Prostate Cancer Using a Mouse Model of Disease. *International Journal of Cancer*, **131**, 652-661. <https://doi.org/10.1002/ijc.26405>
- [28] Li, Y., Fan, Y., Xu, J., Zhang, P., Jiang, T., Dai, M., et al. (2017) Genome-Wide RNA-Seq Identifies Fas/FasL-Mediated Tumoricidal Activity of Embryonic Stem Cells. *International Journal of Cancer*, **142**, 1829-1841. <https://doi.org/10.1002/ijc.31201>
- [29] Wang, W., Zhang, X., Li, M., Hao, C., Zhao, Z. and Liang, H. (2018) Association between Viral Loads of Different Oncogenic Human Papillomavirus Types and the Degree of Cervical Lesions in the Progression of Cervical Cancer. *Clinica Chimica Acta*, **483**, 249-255. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.016>
- [30] Liu, Y., Xu, C., Pan, J., Sun, C., Zhou, H. and Meng, Y. (2021) Significance of the Viral Load of High-Risk HPV in the Diagnosis and Prediction of Cervical Lesions: A Retrospective Study. *BMC Women's Health*, **21**, Article No. 353. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01493-0>
- [31] Park, J., Lee, S., Kim, K., Kim, Y. and Nam, J. (2019) Accuracy of Frozen Section Diagnosis and Factors Associated with Final Pathological Diagnosis Upgrade of Mucinous Ovarian Tumors. *Journal of Gynecologic Oncology*, **30**, e95. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e95>
- [32] Kjaer, S.K., Frederiksen, K., Munk, C. and Iftner, T. (2010) Long-Term Absolute Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 or Worse Following Human Papillomavirus Infection: Role of Persistence. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, **102**, 1478-1488. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq356>
- [33] Swase, T.D., Fasogbon, I.V., Eseoghene, I.J., Etukudo, E.M., Mbina, S.A., Joan, C., et al. (2025) The Impact of HPV/HIV Co-Infection on Immunosuppression, HPV Genotype, and Cervical Cancer Biomarkers. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 202. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13516-2>
- [34] Ompad, D.C., Fuller, C.M., Vlahov, D., Thomas, D. and Strathdee, S.A. (2002) Lack of Behavior Change after Disclosure of Hepatitis C Virus Infection among Young Injection Drug Users in Baltimore, Maryland. *Clinical Infectious Diseases*, **35**, 783-788. <https://doi.org/10.1086/342063>
- [35] Jaisamrarn, U., Castellsagué, X., Garland, S.M., Naud, P., Palmroth, J., Del Rosario-Raymundo, M.R., et al. (2013) Natural History of Progression of HPV Infection to Cervical Lesion or Clearance: Analysis of the Control Arm of the Large, Randomised PATRICIA Study. *PLOS ONE*, **8**, e79260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079260>
- [36] Trottier, H., Mahmud, S., Prado, J.C.M., Sobrinho, J.S., Costa, M.C., Rohan, T.E., et al. (2008) Type-Specific Duration of Human Papillomavirus Infection: Implications for Human Papillomavirus Screening and Vaccination. *The Journal of Infectious Diseases*, **197**, 1436-1447. <https://doi.org/10.1086/587698>
- [37] Zhao, M., Zhou, D., Zhang, M., Kang, P., Cui, M., Zhu, L., et al. (2023) Characteristic of Persistent Human Papillomavirus Infection in Women Worldwide: A Meta-Analysis. *PeerJ*, **11**, e16247. <https://doi.org/10.7717/peerj.16247>
- [38] Vande Pol, S.B. and Klingelutz, A.J. (2013) Papillomavirus E6 Oncoproteins. *Virology*, **445**, 115-137. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.026>
- [39] Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I.G., Stoler, M., Broker, T.R., et al. (2012) The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. *Vaccine*, **30**, F55-F70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>
- [40] Schiller, J.T., Day, P.M. and Kines, R.C. (2010) Current Understanding of the Mechanism of HPV Infection. *Gynecologic Oncology*, **118**, S12-S17. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.04.004>
- [41] Moscicki, A., Ma, Y., Wibbelsman, C., Powers, A., Darragh, T.M., Farhat, S., et al. (2008) Risks for Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 among Adolescents and Young Women with Abnormal Cytology. *Obstetrics & Gynecology*, **112**, 1335-1342. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31818c9222>
- [42] Moscicki, A., Shiboski, S., Hills, N.K., Powell, K.J., Jay, N., Hanson, E.N., et al. (2004) Regression of Low-Grade Squamous Intra-Epithelial Lesions in Young Women. *The Lancet*, **364**, 1678-1683. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17354-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17354-6)
- [43] Insinga, R.P., Dasbach, E.J. and Myers, E.R. (2003) The Health and Economic Burden of Genital Warts in a Set of Private Health Plans in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, **36**, 1397-1403. <https://doi.org/10.1086/375074>
- [44] Muñoz, N., Hernandez-Suarez, G., Méndez, F., Molano, M., Posso, H., Moreno, V., et al. (2009) Persistence of HPV Infection and Risk of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in a Cohort of Colombian Women. *British Journal of Cancer*, **100**, 1184-1190. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604972>

- [45] Tessandier, N., Elie, B., Boué, V., Selinger, C., Rahmoun, M., Bernat, C., *et al.* (2025) Viral and Immune Dynamics of Genital Human Papillomavirus Infections in Young Women with High Temporal Resolution. *PLOS Biology*, **23**, e3002949. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002949>
- [46] Dong, B., Lu, Z., Yang, T., Wang, J., Zhang, Y., Tuo, X., *et al.* (2025) Development, Validation, and Clinical Application of a Machine Learning Model for Risk Stratification and Management of Cervical Cancer Screening Based on Full-Genotyping hrHPV Test (SMART-HPV): A Modelling Study. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, **55**, Article ID: 101480. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2025.101480>
- [47] Tisler, A., Võrk, A., Tammemägi, M., Ojavee, S.E., Raag, M., Šavrova, A., *et al.* (2024) Nationwide Study on Development and Validation of a Risk Prediction Model for CIN3+ and Cervical Cancer in Estonia. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 24589. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75697-3>
- [48] Massad, L.S., Einstein, M.H., Huh, W.K., Katki, H.A., Kinney, W.K., Schiffman, M., *et al.* (2013) 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **17**, S1-S27. <https://doi.org/10.1097/Igt.0b013e318287d329>
- [49] Joura, E.A., Giuliano, A.R., Iversen, O., Bouchard, C., Mao, C., Mehlsen, J., *et al.* (2015) A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine*, **372**, 711-723. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1405044>
- [50] Garland, S.M., Steben, M., Sings, H.L., James, M., Lu, S., Railkar, R., *et al.* (2009) Natural History of Genital Warts: Analysis of the Placebo Arm of 2 Randomized Phase III Trials of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, **199**, 805-814. <https://doi.org/10.1086/597071>
- [51] Malagón, T., Drolet, M., Boily, M., Franco, E.L., Jit, M., Brisson, J., *et al.* (2012) Cross-Protective Efficacy of Two Human Papillomavirus Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, **12**, 781-789. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(12\)70187-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70187-1)
- [52] Wheeler, C.M., Castellsagué, X., Garland, S.M., Szarewski, A., Paavonen, J., Naud, P., *et al.* (2012) Cross-Protective Efficacy of HPV-16/18 As04-Adjuvanted Vaccine against Cervical Infection and Precancer Caused by Non-Vaccine Oncogenic HPV Types: 4-Year End-of-Study Analysis of the Randomised, Double-Blind PATRICIA Trial. *The Lancet Oncology*, **13**, 100-110. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70287-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70287-x)
- [53] Drolet, M., Bénard, É., Pérez, N., Brisson, M., Ali, H., Boily, M., *et al.* (2019) Population-Level Impact and Herd Effects Following the Introduction of Human Papillomavirus Vaccination Programmes: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet*, **394**, 497-509. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30298-3)
- [54] Mesher, D., Panwar, K., Thomas, S.L., Edmundson, C., Choi, Y.H., Beddows, S., *et al.* (2018) The Impact of the National HPV Vaccination Program in England Using the Bivalent HPV Vaccine: Surveillance of Type-Specific HPV in Young Females, 2010-2016. *The Journal of Infectious Diseases*, **218**, 911-921. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy249>
- [55] Kavanagh, K., Pollock, K.G., Cuschieri, K., Palmer, T., Cameron, R.L., Watt, C., *et al.* (2017) Changes in the Prevalence of Human Papillomavirus Following a National Bivalent Human Papillomavirus Vaccination Programme in Scotland: A 7-Year Cross-Sectional Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **17**, 1293-1302. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30468-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30468-1)
- [56] Mo, B., Ye, Y., Yu, M., Tong, X., Cao, H., Du, C., *et al.* (2024) Prevalence and Genotype Distribution of HPV Combined with Cervical Pathological Results in Women from Sichuan, China: A Cross-Sectional Study Based on Post-Vaccination Period 2019 to 2023. *Cancer Medicine*, **13**, e70148. <https://doi.org/10.1002/cam4.70148>
- [57] Baumann, A., Henriques, J., Selmani, Z., Meurisse, A., Lepiller, Q., Vernerey, D., *et al.* (2021) HPV16 Load Is a Potential Biomarker to Predict Risk of High-Grade Cervical Lesions in High-Risk HPV-Infected Women: A Large Longitudinal French Hospital-Based Cohort Study. *Cancers*, **13**, Article No. 4149. <https://doi.org/10.3390/cancers13164149>
- [58] 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>