

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.12.020

综 述

高危型人乳头瘤病毒与阴道微生态环境相关性的研究进展

门佳囡,王震,王丹凝综述 丛慧芳审校



基金项目:黑龙江省自然科学基金面上项目(051514);黑龙江省中医药科研项目(2H716-028);黑龙江省卫生计生委科研课题(2016-552)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(门佳囡、王丹凝);黑龙江中医药大学附属第一医院(王震);黑龙江中医药大学附属第二医院(丛慧芳)

通信作者:丛慧芳,E-mail:hljchf196210@sina.com

【摘要】 宫颈癌是女性下生殖道最常见恶性肿瘤,目前公认,高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染是导致该病发病的主要原因。对于防治宫颈癌前病变及预防宫颈癌,探究 HR-HPV 持续感染的发生机制至关重要。有研究显示,HR-HPV 的感染与阴道微生态环境,如阴道微生物、阴道局部免疫系统等相关性。文章探讨阴道微生态环境与 HR-HPV 感染的相关性,旨在寻找防治 HR-HPV 持续感染的新思路,为进一步探索宫颈癌治疗提供理论依据。

【关键词】 阴道微生态环境;阴道微生物;高危型人乳头瘤病毒;宫颈癌

【中图分类号】 R737.33 **【文献标识码】** A

Research progress on the relationship between high-risk human papillomavirus and vaginal microenvironment Men Jianan*, Wang Zhen, Wang Danning, Cong Hui Fang.* Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang Province, Harbin 150040, China

Funding program: Heilongjiang Province Natural Science Project (051514); Heilongjiang Province Traditional Chinese Medicine Research Project (2H716-028); Heilongjiang Province Health and Family Planning Commission Research Project (2016-552).

Corresponding author: Cong Hui Fang, E-mail: hljchf196210@sina.com

【Abstract】 Cervical cancer is the most common malignant tumor of female lower reproductive tract. At present, it is recognized that the continuous infection of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) is the main cause of its incidence. For the prevention and treatment of cervical precancerous lesions and the prevention of cervical cancer, it is important to explore the mechanism of persistent infection of HR-HPV. Studies have shown that HR-HPV infection is related to vaginal micro ecological environment, such as vaginal microorganisms and vaginal local immune system. This paper deeply explores the correlation between vaginal micro ecological environment and HR-HPV infection, in order to find new ideas for the prevention and treatment of HR-HPV persistent infection, and provide a theoretical basis for further exploring the treatment of cervical cancer.

【Key words】 Vaginal micro ecological environment; Vaginal microorganism; High-risk human papillomavirus; Cervical carcinoma

阴道微生态由阴道微生物、阴道解剖结构、生殖道黏膜免疫系统及宿主的内分泌系统共同构成^[1],是人体微生态的重要组成部分。其中阴道微生物是阴道微生态环境的核心,其丰富的种类及代谢产物与阴道形成了一个复杂、独特和动态变化的微生态结构,且各微生物群落在生理状态下以“共生共存、相互制约”的方式维持着动态平衡,维护着女性生殖道的健康。一旦这种动态平衡被打破,阴道微生态环境发生改变,导致致病微生物侵入,继而诱发各种阴道感染性疾病的发生。其中以高危型人乳头瘤病毒感染较受重视^[2],文章就阴道微生态环境与高危型人乳头瘤病毒感染的相关性进行阐述。

1 育龄期女性阴道微生态环境

在女性特殊解剖结构中,阴道是生殖系统的重要组成部分,是连接内、外生殖器的唯一开放性通道。阴道壁由复层鳞状上皮所覆盖,超过 250 余种微生物群落有层次、有序地定植于阴道上皮,与宿主的内分泌及免疫系统共同形成阴道微生态环境,发挥着生物屏障及免疫调节的作用。

育龄期女性阴道定植的微生物种类繁多,包括革兰阳性需氧菌和兼性厌氧菌:乳杆菌、表皮葡萄球菌等;革兰阴性需氧菌和兼性厌氧菌:加德纳菌、大肠埃希菌等;专性厌氧菌:消化球菌、动弯杆菌等;其他:支原体、假丝酵母菌等,各群落间维持着

厌氧菌与需氧菌之比为 5:1 以保持正常阴道内微生物平衡^[3]。乳杆菌在健康育龄期女性阴道内占优势地位, 占总菌数的 70%~95%^[1], 在维持阴道微生态平衡、预防感染方面发挥重要作用, 具体体现为: (1) 产生乳酸, 维持阴道酸性环境, 在健康的阴道内环境中, 雌激素通过不断地刺激阴道壁的复层鳞状上皮细胞, 使其增生、角化, 增加了阴道内糖原的含量, 并且糖原可在乳杆菌的作用下转换成乳酸, 从而维持阴道正常的酸性环境($\text{pH} \leq 4.5$, 多在 3.8~4.4), 起到防止致病微生物异常增殖的作用; (2) 分泌 H_2O_2 , 增加肽类抑菌物质活性从而起到减少致病微生物的作用; (3) 乳杆菌依靠竞争黏附机制与阴道黏膜上皮结合, 生成生物膜, 起着阻止致病微生物入侵阴道上皮, 并刺激免疫系统维持阴道微生态平衡的作用。

除了微生物发挥作用外, 阴道局部免疫系统也是维持阴道微生态平衡中重要的一环。固有免疫系统由组织屏障、模式识别受体、固有免疫细胞和固有免疫分子组成^[4], 由于对不同微生物的识别和反映方式基本相同, 且没有免疫记忆的特点, 故又被称为“非特异性免疫系统”。生理状态下, 由巨噬细胞、朗格汉斯细胞(Langerhans cells)和 DCs 等固有免疫细胞监测阴道黏膜以阻止致病微生物入侵。若发现病原体, 固有免疫系统随即通过分泌抗微生物因子、吞噬作用等对其进行快速清除, 同时模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别到病原体, 从而启动适应性免疫应答^[5]。适应性免疫系统又称“特异性免疫应答”, 以 T 淋巴细胞介导的细胞免疫, 及 B 淋巴细胞介导的体液免疫构成^[6], 存在特异性、针对性强及强度大等特点。多项研究表明 T 淋巴细胞在治疗肿瘤相关疾病的过程发挥重要作用, IL-12、IFN- γ 作为 Th1 型细胞因子的代表, 是阴道微生态中重要的抗肿瘤因子^[7]。

阴道微生态环境的动态平衡维护着女性生殖道的健康, 任意环节被破坏均可导致阴道内稳态的失衡, 生物屏障作用减弱或遭到破坏, 导致阴道微生物结构紊乱、异常的炎症反应及异常免疫应答, 致使疾病的发生。故临床多采用阴道微生态评价系统进行分析^[1], 包括包括形态学检测和功能学检测两个部分。形态学检测用来评价以下几个方面: (1) 菌群密集度, 即样本中微生物分布的密度; (2) 菌群多样性, 即样本的微生物种类; (3) 优势菌群, 即镜下含量多的微生物; (4) 机体炎症反应, 即样本是否存在炎症反应、致病微生物、白细胞或脓细胞渗出、吞噬现象等^[8]。功能学检测主要包括阴道 pH、过氧化氢、白细胞酯酶以及唾液酸苷酶的测定。其中, 过氧化氢浓度可以反映乳杆菌的功能; 白细胞酯酶则与受到细菌、衣原体等病原体破坏的白细胞数量相关, 反映了致病微生物的数量; 唾液酸苷酶用以反映厌氧菌的功能。

2 HR-HPV 与阴道微生态环境

2.1 HR-HPV、宫颈癌、阴道微生态环境及三者关系

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)属于女性阴道中常见的病原体, 主要存在于皮肤黏膜处, 能够使皮肤黏膜发生异常增生。多数情况下其感染时间短暂, 能够依靠皮肤黏膜的免疫功能很快被清除。一旦发生 HPV 长期持续的感染, 将会引起上皮细胞的异常增生或是癌变, 特别是 HR-HPV 的持续性感染是子宫颈

上皮内瘤变(CIN)及宫颈癌发病的必要条件^[9]。

根据 2018 年全球癌症统计数据显示, 宫颈癌在女性恶性肿瘤中的发病率及死因排行均高居第 4 位^[10], 是严重威胁女性健康的恶性肿瘤之一。目前已知 HR-HPV 持续感染是其发病的最主要因素, 初次性生活过早(<16 岁)、性生活活跃、不洁也被认为是发病的高危因素, 除此之外, 阴道微生物紊乱、免疫炎症因子的增加以及阴道 pH 值增加等多种因素协同作用, 促使了宫颈的正常细胞向癌细胞转化^[11]。针对 HR-HPV 感染, 90% 患者能够通过自身免疫力清除, 仅 10% 会形成持续感染, 这其中以 16/18 型发生持续感染的几率最高^[12], 在亚洲国家中 58/52 型也占有很大一部分比例, 需引起高度重视。单玮等^[13]汇总近年国内共 51 021 例宫颈癌患者的 HPV 感染分型调查研究, 结果显示 HPV16 感染率高居首位, 58/52/18 感染率相近且紧随其后, 证实了这一现状。防治宫颈癌发病的重要环节在于预防、清除 HR-HPV 的持续感染, 但目前针对 HR-HPV 持续感染的发生机制尚未有明确阐述, 以往研究显示, 阴道微生物结构紊乱导致病原微生物破坏生殖道保护性黏液屏障, 增加了 HR-HPV 的易感性^[14-15]。另外 HR-HPV 感染也会影响宿主免疫反应, 造成其发生免疫逃逸, 降低 HR-HPV 的清除率。长此以往, 甚至增加诱发宫颈癌前病变或宫颈癌的几率。

2.2 HR-HPV 与阴道微生物结构紊乱

正常阴道微生态环境中, 占据优势地位的乳杆菌维持着阴道酸性环境, 并且通过其产生的 H_2O_2 、细胞素及表面活性物质等, 抑制或杀灭附着于阴道上皮细胞的致病微生物。当阴道微生态遭到或分娩、或阴道冲洗、或外力因素的破坏, 乳杆菌失去优势地位, 使阴道微生物结构混乱, 多样性增加, 有害代谢产物不断增加, 致病微生物过度增殖, 从而导致阴道生物屏障功能受损, 抵御外来病原体入侵的能力降低, 此时 HR-HPV 持续感染协同其他致癌因素与失衡的阴道微生态共同作用于宫颈, 损伤宫颈黏膜, 继而加速宫颈转化区宫颈鳞-柱交界区细胞排列紊乱、分化不良或不典型增生的发生, 导致了宫颈癌的发生与发展^[16-17]。Wei 等^[18]将 59 例中国女性分为健康组、HR-HPV 组、LSIL 组、HSIL 组以及宫颈癌组, 观察各组阴道微生物群落及优势菌群, 结果显示随着病情逐渐发展, 原本占据优势地位的乳杆菌丰度降低, 各群落结构紊乱, 种类增加。细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)也为阴道微生物群紊乱所致常见疾病之一。Brusselsaers 等^[19]、Xu 等^[20]分别通过回顾性分析及横向对比研究总结得出 BV 阳性的女性 HR-HPV 感染率随之增加。这是由于 BV 患者微生物群失衡, 加德纳菌、混合性厌氧菌繁殖能力增强, 病理产物迅速繁殖, 毒力增强, 破坏了生物膜, 导致宫颈黏液降解, 从而增加了 HR-HPV 的易感性; 乳杆菌浓度下降, 阴道 pH 值增高, 中性粒细胞的吞噬作用和刺激反应迅速减低, 增加 HR-HPV 在阴道上皮的异常黏附; 加之厌氧菌代谢产生胺及有致癌作用的亚硝基胺, 能够诱导上皮细胞转化, 共同协助 HR-HPV 感染。国内多项临床试验也证实 HR-HPV 感染与 BV 的发生具有密切相关性^[21]。滴虫性阴道炎(trichomonas vaginitis, TV)被认为与 HR-HPV 持续性感染相关, 因毛滴虫分泌蛋白酶, 破坏上皮细胞, 且分泌炎症因子刺激阴道内炎症反应, 多方面加速 HR-HPV 易感

性。一项研究证实^[22],TV 可增加 HR-HPV 感染风险,并且二者共同作用可使子宫颈细胞微环境发生异常改变。2017 年我国华中地区展开的目的在于评估阴道感染性疾病对 HR-HPV 影响的大型临床研究^[23],通过对 310 545 例女性的观察证实了 TV 与 HR-HPV 感染相关,二者合并感染增加子宫颈上皮内瘤变的风险。霉菌性阴道炎(vulvovaginal candidiasis, VVC)也是育龄期女性常见阴道炎,以白色念珠菌为主的酵母菌为主要病原菌。感染后产生炎症反应,继而组织通透性增加,生成水解酶、蛋白酶等侵袭性酶,破坏阴道上皮细胞。有研究显示^[24],VVC 的治愈有利于 HR-HPV 的清除,但目前与 HR-HPV 感染的相关性仍缺乏定论。

支原体和衣原体等病原体感染时会吸附于生殖道黏膜,释放有毒的代谢产物(氨及过氧化物等),造成生殖道黏膜上皮细胞损伤及炎症反应,降低局部免疫力,同时,其代谢产物使局部环境 pH 值升高,有利于 HPV 的吸附和侵入,增加其被清除的周期。Klein 等^[25]收集了 144 例坦桑尼亚妇女宫颈病变样本,通过 16S rRNA 基因的 V3-V4 高变区进行测序,证明高级别鳞状上皮内病变(HSIL)患者中最丰富的微生物群为生殖支原体,支原体已成为宫颈炎性反应的独立影响因素。Ritu 等^[26]经研究证实,支原体的感染率与 HR-HPV 的阳性率具有正相关性。Denise 等^[27]通过对 169 例患者的横向对比研究,观察到沙眼衣原体与 HR-HPV 之间存在密切关联,为沙眼衣原体可能是宫颈癌发生的辅助因素的假设提供科学依据。Xie 等^[28]则通过试验评估十大病原体与 HR-HPV 感染相关性,发现沙眼衣原体及解脲支原体可能是 HR-HPV 持续存在的危险因素。因此认为支原体和衣原体对于 HR-HPV 的感染具有协同作用,增加了 HR-HPV 阳性患者病情进一步发展的风险。部分患者因全身性疾病,应用大量抗生素、抗肿瘤药物或免疫抑制剂,使阴道菌群失调,免疫调节失常,也会造成阴道感染性疾病的发生。如自身免疫力低下患者,内源性白假丝酵母感染率高,乳杆菌占比低,增加生殖道炎症反应和 HPV 感染概率^[29-31]。综上,已有足够的证据支持 HR-HPV 的持续感染与阴道微生态失衡之间存在关联。

2.3 HR-HPV 与阴道局部免疫调节失常 阴道局部免疫系统是阴道微生态环境的重要一环,其中先天性免疫具有免疫屏障的作用,保证阴道微生物失衡时对入侵的病毒进行防御;特异性免疫则是以 T 细胞和 B 细胞为关键细胞,执行免疫应答的功能^[32]。一旦阴道微生态失衡,诱发局部免疫防护功能被破坏,免疫应答失常导致 HR-HPV 异常黏附机会增加,HR-HPV 存在于细胞之中继而损伤宫颈上皮细胞,导致机体免疫系统失衡,最终诱发宫颈病变。因此需要有效的免疫防御、免疫应答以抵抗、清除 HR-HPV 的侵袭。研究证实^[33],阴道微生态情况、宫颈局部调节性 T 细胞免疫功能与 HR-HPV 持续感染独立相关,且可能增加宫颈癌发生几率。一项从细胞学观察 HR-HPV 感染对阴道免疫影响的研究显示^[34]:机体感染 HR-HPV 后,辅助 T 细胞占比明显减少,局部 T 细胞亚群紊乱,导致免疫调节作用失常,证实了 HR-HPV 对免疫系统的影响作用。

除此之外,阴道乳杆菌作为阴道微生物中优势菌群,通过

发挥免疫调节作用完成其抗病毒、抗肿瘤的机制。其对固有免疫调节是通过生物膜的屏障作用、激活吞噬细胞、免疫细胞发挥作用,达到控制阴道炎症反应。适应性免疫的作用主要靠影响 T 细胞及 B 细胞的增值与分化从而发挥作用^[35]。若乳杆菌失去其优势菌群的地位,引起阴道微生物结构混乱且多样性增加,继而导致阴道免疫调节作用发挥失常。Usyk 等^[36]基于 16S rRNA 高通量测序开发了 MolBV 评分用以评价 BV 阴道微生态环境,通过对 57 例女性研究结果得知,增加细胞因子 IL-1 β / IP-10 比率与 MolBV 评分密切相关,并基于此证实受 BV 影响的阴道局部免疫状态与 HR-HPV 持续性感染及清除率有相关性。

3 小结

综上所述,HR-HPV 感染作为宫颈癌发病的首要因素,需引起人们足够重视。大量研究显示阴道微生态环境是人体抵御 HR-HPV 感染及定植的关键环节,由于阴道微生物群落改变、阴道局部免疫系统破坏导致阴道微生态失衡,使得 HR-HPV 感染并发生免疫逃逸,入侵上皮细胞进而增生、扩散;同时,HR-HPV 的感染进一步扰乱阴道微生态形成恶性循环,最终造成宫颈黏膜受损,继而诱发宫颈癌前病变,甚至发生宫颈癌。因此探寻阴道微生态环境与 HR-HPV 感染及宫颈癌发生机制,以此指导临床治疗 HR-HPV 感染及预防宫颈癌发生迫在眉睫。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 238-245, 401.
- [2] Lin WY, Zhang QY, Chen YJ. Changes of the vaginal microbiota in HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia: A cross-sectional analysis [J]. Scientific reports, 2022, 12(1): 2812. DOI: 10.1038/s41598-022-06731-5.
- [3] 严冬霞. 细菌性阴道病的临床和阴道微生态特征研究[D]. 汕头: 汕头大学, 2010.
- [4] 季璇,蔡云朗. 阴道微生态与 HPV 感染及宫颈病变相关性的研究进展[J]. 东南大学学报: 医学版, 2021, 40(3): 410-414. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2021.03.024.
- [5] Gholf M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions [J]. Front Reprod Health. 2022, 4: 963752. DOI: 10.3389/frph.2022.963752.
- [6] 侯月敏,安瑞芳. 阴道内环境与 HPV 感染[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(12): 887-889. DOI: 1003-6946(2021)12-0887-03.
- [7] 李甜甜,武丽,吕霄等. 人乳头瘤病毒的感染现状及免疫治疗研究进展[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(18): 2862-2867. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2019.18.007.
- [8] 肖冰冰,刘朝晖. 阴道微生态评价在阴道炎中的应用[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(6): 483-485. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2016.06.002.
- [9] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [10] Laniewski P, Barnes D, Goulder A, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women [J]. Sci Rep, 2018, 8:

7593. DOI: 10.1038/s41598-018-25879-7.
- [11] You LF, Cui HY, Zhao F, et al. Inhibition of HMGB1/RAGE axis suppressed the lipopolysaccharide (LPS)-induced vicious transformation of cervical epithelial cells [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4995-5003. DOI: 10.1080/21655979.2021.1957750.
- [12] 马金平, 王雅莉, 姜欢, 等. 宫颈病理活检与人乳头瘤病毒高危亚型相关性研究 [J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(5): 1016-1019. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2020.05.062.
- [13] 单玮, 张涛, 张铁军, 赵根明. 我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21(1): 89-93. DOI: 10.16462/j.cnki.zhbjkz.2017.01.021.
- [14] Gholiof M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions [J]. *Front Reprod Health*, 2022, 4: 963752. DOI: 10.3389/frph.2022.963752.
- [15] Borgdorff H, Gautam R, Gautam R, et al. Cervicovaginal microbiome dysbiosis is associated with proteome changes related to alterations of the cervicovaginal mucosal barrier [J]. *Mucosal Immunology*, 2015, 9(3): 621-33. DOI: 10.1038/mi.2015.86.
- [16] Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB, et al. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer [J]. *Translational Research*, 2016, 179: 168-182. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.07.004.
- [17] Liu JH, Liu WW, Liu Y, et al. Prevalence of microorganisms co-infections in human papillomavirus infected women in Northern China [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2015, 293(3): 595-602. DOI: 10.1007/s00404-015-3826-7.
- [18] Wei B, Chen Y, Lu T, et al. Correlation between vaginal microbiota and different progression stages of cervical cancer [J]. *Genetics and Molecular Biology*, 2022, 45(2): e20200450. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0450.
- [19] Brusselaers N, Shrestha S, Wiggert J, et al. Vaginal dysbiosis, and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018, 221(1): 9-48. e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.011.
- [20] Xu XL, Zhang YC, Yu LQ. A cross-sectional analysis about bacterial vaginosis, high-risk human papillomavirus infection, and cervical intraepithelial neoplasia in Chinese women [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 6609. DOI: 10.1038/s41598-022-10532-4.
- [21] 陈锐, 冯岩岩, 吕涛, 张蕾, 王颖, 冯宗昊, 廖秦平. HR-HPV 感染与阴道微生态的相关性研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(5): 360-362. DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckz.2020.05.007.
- [22] Belfort IKP, Cunha APA, Mendes FPB, et al. *Trichomonas vaginalis* a risk factor for human papillomavirus: A study with women undergoing cervical cancer screening in a northeast region of Brazil [J]. *BMC Women's Health*, 2021, 21(1). DOI: 10.1186/s12905-021-01320-6.
- [23] Yang M, Li L, Jiang C, et al. Co-infection with *trichomonas vaginalis* increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 - 3 among HPV16 positive female: A large population-based study [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2020, 20(1): 642. DOI: 10.1186/s12879-020-05349-0.
- [24] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2018.06.010.
- [25] Klein C, Gonzalez D, Samwel K, et al. Relationship between the cervical microbiome, HIV status, and precancerous lesions [J]. *mBio*, 2019, 10(1). DOI: 10.1128/mBio.02785-18.
- [26] Ritu W, Enqi W, Zheng S, et al. Evaluation of the associations between cervical microbiota and HPV infection, clearance, and persistence in cytologically normal women [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2019, 12(1): 43-56. DOI: 10.1158/1940-6207.
- [27] Denise WV, Débora RB, Helfer Ve, et al. Association of human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* with intraepithelial alterations in cervix samples [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2016, 111(2): 106. DOI: 10.1590/0074-02760150330.
- [28] Xie L, Li Q, Dong X, et al. Investigation of the association between ten pathogens causing sexually transmitted diseases and high-risk human papilloma virus infection in Shanghai [J]. *Mol Clin Oncol*. 2021; 15(1): 132. DOI: 10.3892/mco.
- [29] 刘莹. 阴道菌群特点及差异细菌生物膜促进宫颈癌变的机制研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [30] 黄丹, 王紫薇, 鞠梅. 人乳头瘤病毒感染及诊疗新动向 [J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(3): 245-250. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2021.03.05.
- [31] 赵芳, 马德勇, 王婷婷, 等. 宫颈液基细胞学 p16 及其联合高危 HPV 检测在宫颈癌和癌前病变筛查中的诊断价值 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(4): 390-394, 401. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.010.
- [32] 胡明森, 周雪勤. 阴道微生态与女性生殖道疾病的相关性研究进展 [J]. *局解手术学杂志*, 2023, 32(6): 544-547. DOI: 10.11659/j.jssx.01E023062.
- [33] 顾燕楠, 曾莉, 黄永彤, 等. 宫颈高危型 HPV 感染程度与阴道菌群、宫颈局部调节性 T 细胞的关系分析 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(1): 10-13. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2021.01.004.
- [34] 安明霞, 丁晓楠, 赵钢琴. 阴道菌群与高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的相关性研究进展 [J]. *实用中医内科杂志*, 2023, 37(5): 45-47. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.20220586.
- [35] 丁洁, 文丽芳, 等. HR-HPV 宫颈癌患者外周血 Th1/Th2 细胞因子变化及其意义 [J]. *中国艾滋病性病*, 2023, 29(4): 443-447. DOI: 10.13419/j.cnki.aids.2023.04.16.
- [36] Usyk M, Schlecht NF, Pickering S, et al. MolBV reveals immune landscape of bacterial vaginosis and predicts human papillomavirus infection natural history [J]. *Nature Communications*. 2022, 13(1): 233. DOI: 10.1038/s41467-021-27628-3.

(收稿日期: 2023-06-30)