

## 阴道微生态改变与高危型人乳头瘤病毒感染的相关性研究

李莉, 马莹, 付玉荣, 于东渤, 王铭洋, 郑文瑾, 翟青枝  
解放军总医院第一医学中心妇产科, 北京 100853

**摘要:** **背景** 高危型人乳头瘤病毒 (high risk human papillomavirus, HR-HPV) 感染并不一定会导致癌前病变或宫颈癌, 阴道微生物多样性的改变可能是造成 HPV 持续感染继而发生宫颈病变的伴随因素。**目的** 探讨阴道微生态改变与 HR-HPV 感染的相关性, 为宫颈癌的防治提供参考。**方法** 选取 2021 年 10 月-2022 年 3 月就诊于解放军总医院第一医学中心妇产科门诊, 同时行阴道分泌物微生态检测及人乳头瘤病毒基因分型检测的 324 例患者 (年龄 21~72 岁) 为研究对象, 分析阴道微生态异常与 HR-HPV 感染的相关性。**结果** 324 例患者中 HR-HPV 阳性 71 例, 阳性率 21.91%(71/324); 阴道微生态正常的 178 例中 HR-HPV 阳性 43 例, 阳性率 24.16%(43/178); 阴道微生态异常的 146 例中 HR-HPV 阳性 28 例, 阳性率 19.18%(28/146)。阴道微生态异常结果中细菌性阴道病 (bacterial vaginosis, BV) 及 BV 中间型 37 例, HR-HPV 阳性率 40.54%(15/37); 菌群抑制 32 例, HR-HPV 阳性率 18.75%(6/32); 阴道菌群正常存在炎症反应 77 例, HR-HPV 阳性率 9.09%(7/77)。阴道微生态正常组与菌群抑制组 HPV 阳性率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 与 BV 及 BV 中间型组、阴道菌群正常存在炎症反应组的 HPV 阳性率差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。Logistic 回归分析显示, BV 及 BV 中间型发生 HR-HPV 感染的概率更高 ( $OR=2.240, P=0.030$ ), 阴道菌群正常存在炎症反应者 HR-HPV 感染的概率更低 ( $OR=0.329, P=0.009$ )。**结论** BV 及单纯白细胞增多引起的阴道微生态改变与 HR-HPV 感染密切相关。

**关键词:** 阴道微生态; 高危型人乳头瘤病毒; 阴道菌群; 妇科感染; 宫颈疾病

中图分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2023)03-0225-05

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2023.03.004

引用本文: 李莉, 马莹, 付玉荣, 等. 阴道微生态改变与高危型人乳头瘤病毒感染的相关性研究 [J]. 解放军医学院学报, 2023, 44 (3): 225-229.

## Association between vaginal microecological changes and high-risk human papillomavirus infection

LI Li, MA Ying, FU Yurong, YU Dongbo, WANG Mingyang, ZHENG Wenjin, ZHAI Qingzhi

Department of Obstetrics and Gynecology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: ZHAI Qingzhi. Email: [zhaiqingzhi@163.com](mailto:zhaiqingzhi@163.com)

**Abstract:** **Background** High-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection does not always lead to precancerous lesions or cervical cancer, but changes in vaginal microbial diversity may be a concomitant factor for the development of cervical lesions due to persistent HPV infection. **Objective** To investigate the association between vaginal microecological changes and HR-HPV infection, so as to provide a reference for the prevention and treatment of cervical cancer. **Methods** A total of 324 patients, aged 21-72 years, who underwent the microecological detection of vaginal discharge and the determination of human papillomavirus genotype at the outpatient service of Department of Obstetrics and Gynecology in the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from October 2021 to March 2022 were enrolled as research subjects, and the association between vaginal microecological abnormalities and HR-HPV infection was analyzed. **Results** Among the 324 patients, 71 cases were positive for HR-HPV, with a positive rate of 21.91% (71/324); among the 178 patients with normal vaginal microecology, 43 cases were positive for HR-HPV, with a positive rate of 24.16% (43/178), while among the 146 patients with vaginal microecological abnormalities, 28 cases were positive for HR-HPV, with a positive rate of 19.18% (28/146). Among the patients with abnormal vaginal microecological results, 37 had bacterial vaginosis (BV) or intermediate BV, with a positive rate of HR-HPV of 40.54% (15/37); 32 had flora inhibition, with a positive rate of HR-HPV of 18.75% (6/32); 77 patients had normal vaginal flora with inflammatory reaction, with a positive rate of HR-HPV of 9.09% (7/77). There was no significant difference in the positive rate of HPV between the normal vaginal microecology group and the flora inhibition group ( $P>0.05$ ), while there was a significant difference between the BV/intermediate BV group and the normal vaginal flora+inflammatory reaction group ( $P<0.05$ ). The logistic regression analysis showed that patients with BV or intermediate BV were more likely to have HR-HPV infection ( $OR=2.240, P=0.030$ ); and those with normal vaginal flora with inflammatory reaction were associated with lower probability of HR-HPV infection ( $OR=0.329, P=0.009$ ). **Conclusion** Vaginal microecological changes caused by BV and

收稿日期: 2022-06-24

基金项目: 解放军总医院军事转化项目 (ZH19018)

作者简介: 李莉, 女, 学士, 技师。研究方向: 妇科专病相关临床检验。Email: [287112717@qq.com](mailto:287112717@qq.com)

通信作者: 翟青枝, 女, 博士, 主治医师。Email: [zhaiqingzhi@163.com](mailto:zhaiqingzhi@163.com)

simple leukocytosis are significantly associated with HR-HPV infection.

**Keywords:** vaginal microecosystem; high risk human papillomavirus; vaginal microflora; gynecological infection; uterine cervical disease

**Cited as:** Li L, Ma Y, Fu YR, et al. Association between vaginal microecological changes and high-risk human papillomavirus infection [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2023, 44 (3): 225-229.

女性阴道微生态是由阴道微生物菌群、宿主的内分泌系统、阴道解剖结构及阴道局部免疫系统共同组成的生态系统<sup>[1]</sup>,具有动态变化特征,并受月经、年龄、雌激素水平、性交频率等多种因素影响。正常阴道微生物群能维持阴道正常酸性环境,抑制病原体生长,一旦菌群结构失衡,就会增加生物个体感染各种生殖系统疾病的风险<sup>[2]</sup>。已有研究表明阴道微生态环境失衡与宫颈鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion, SIL)甚至宫颈癌变的发生发展有关<sup>[3]</sup>。高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, HR-HPV)持续感染是宫颈发生癌前病变甚至进展为癌变的主要原因<sup>[4]</sup>。阴道微生态是 HPV 入侵宫颈的第一道防线,HR-HPV 感染可能与机体阴道微生态平衡存在一定的相关性。本研究旨在分析阴道微生态指标与 HR-HPV 感染的相关性,以期为宫颈癌的防治提供参考。

## 资料与方法

**1 资料** 收集 2021 年 10 月-2022 年 3 月于解放军总医院第一医学中心妇产科同时行阴道分泌物微生态及人乳头瘤病毒基因分型检测的病例 324 例。纳入标准:(1)有性生活史,知情同意并配合者;(2)24 h 内无性生活、盆浴、阴道灌洗及局部上药等;(3)近两周内未使用过抗生素。排除标准:(1)月经期或不规则阴道出血;(2)妊娠期或哺乳期;(3)合并或继发其他肿瘤、严重妇科疾病及内分泌系统疾病;(4)意识不清及不能配合者。本研究通过解放军总医院伦理委员会批准(No.S2021-168-01),所有研究对象均知情同意,所有检测均在本科实验室完成。

**2 阴道微生态检测** 标本采集:受检者取膀胱截石位,少量 0.9% 氯化钠注射液润滑窥阴器后放入阴道内,充分暴露阴道壁和宫颈,用无菌棉拭子在阴道侧壁的上 1/3 处刮取适量分泌物,置入试管。

**检测方法:**采用湖南友哲科技有限公司自主研发的全自动 GY66 阴道微生态检测仪及配套的阴道炎联合检测试剂盒(酶化学反应法)进行检测。经过自动加样、自动制片染色、试纸功能学颜色判读、智能聚焦与深度识别分类计数等流程

后,得到形态学分析结果及功能学分析结果,经 GY6.01 软件进行综合分析最终判读。

**3 人乳头瘤病毒基因分型检测** 标本采集:体位同前。暴露宫颈,以无菌棉拭子擦去子宫颈口过多分泌物,专用子宫颈刷置于宫颈管内,以顺时针方向转动 5 圈的方式在受检者宫颈鳞柱交界处采集脱落上皮细胞,置入装有 HPV 保存液的标本瓶中。

**检测方法:**采用上海之江生物科技股份有限公司生产的 HPV 分型核酸测定试剂盒及 SLAN-96S 实时荧光定量 PCR 检测系统,经核酸提取、基因扩增等流程,对 15 种 HPV 高危亚型(16, 18, 56, 45, 35, 59, 39, 51, 58, 52, 31, 33, 68, 66 和 82)的特异性 DNA 核酸片段进行分型检测。

**4 全自动 GY66 阴道微生态检测仪结果判读** 微生态正常:阴道菌群密集度为 ++/+++、菌群多样性为 ++/+++、优势菌为乳杆菌、pH 为 3.8~4.5、功能学指标(包括多胺、唾液酸苷酶、白细胞酯酶等)阴性、Nugent 评分为 0~3 分、AV 评分为 0~2 分;

微生态异常参照阴道微生态评价的临床应用专家共识<sup>[1]</sup>,报告分为阴道微生态正常和阴道微生态异常,异常包括菌群抑制、细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)、BV 中间型、滴虫性阴道炎(trichomonas vaginitis, TV)、需氧菌性阴道炎(aerobic vaginitis, AV)、外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)、微生态菌群正常存在炎症反应等。

**5 SLAN 荧光定量 PCR 检测系统结果判读** 检测试剂:分为混合液 1(16、56、31 型+IC)、混合液 2(18、52、58、68 型)、混合液 3(45、82、33、35 型)、混合液 4(39、51、59、66 型)。

**检测结果判读:**(1)当待检样本经 FAM 通道、VIC 通道、610 通道、Cy5 通道检测后 Ct 值 $\leq$ 38,且扩增曲线呈典型的 S 形,则判断为对应型别的阳性;(2)当待检样本在混合液 1 的 CY5 通道 Ct 值 $\leq$ 32,且在混合液 1 的其余通道以及其余混合液各通道的 Ct 值都显示 NO Ct,检测样本判定为阴性;(3)当待检样本 Ct 值为 38~40,需重复测定,如仍在 38~40 范围内,且扩增

曲线呈典型的 S 形, 则判断为阳性, 若呈非典型的 S 形, 则判断为阴性。

**6 分析指标** 选取阴道微生态异常指标中样本量大于 30 的 BV 及 BV 中间型组、菌群抑制组、菌群正常存在炎症反应组, 分别与微生态正常组的 HR-HPV 阳性率进行比较。

**7 统计学分析** 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料用例数 (百分比) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 危险因素进行 logistic 回归分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

**1 阴道微生态异常组与阴道微生态正常组的 HR-HPV 阳性率比较** 同时行阴道微生态及 HPV 检测的 324 例患者, 年龄 21 ~ 72 岁。HR-HPV 阳性 71 例, 阳性率为 21.91%(71/324)。阴道微生态异常的 146 例患者 (年龄 21 ~ 72 岁) 中 HR-HPV 阳性 28 例, 阳性率为 19.18%(28/146), 阴道微生态正常的 178 例患者 (年龄 21 ~ 68 岁) 中 HR-HPV 阳性 43 例, 阳性率为 24.16%(43/178), 两组差异无统计学意义 ( $\chi^2=1.162$ ,  $P=0.281$ )。见表 1。

**2 BV 及 BV 中间型组与阴道微生态正常组的 HR-HPV 阳性率比较** BV 及 BV 中间型组 HR-HPV 阳性 37 例, 阳性率 40.54%(15/37), 显著高于阴道微生态正常组, 两组差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.174$ ,  $P=0.041$ )。见表 2。

**3 菌群抑制组与阴道微生态正常组的 HR-HPV 阳性率比较** 菌群抑制组 HR-HPV 阳性 32 例, 阳性率 18.75%(6/32), 与阴道微生态正常组比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.443$ ,  $P=0.506$ )。见表 3。

**4 阴道菌群正常存在炎症反应组与阴道微生态正常组的 HR-HPV 阳性率比较** 阴道菌群正常存在炎症反应组 HR-HPV 阳性 77 例, 阳性率 9.09%(7/77), 显著低于阴道微生态正常组, 两组差异有统计学意义 ( $\chi^2=7.740$ ,  $P=0.005$ )。见表 4。

**5 HR-HPV 感染作为因变量进行 logistic 回归分析** 采用 logistic 回归 (向前 LR, 进入  $P < 0.05$ , 排除为  $P > 0.10$ ) 进行自变量的选择和剔除。回归结果显示 BV 及 BV 中间型是 HR-HPV 感染的危

**表 1 阴道微生态异常组与正常组 HR-HPV 阳性率比较**  
**Tab. 1 Comparison of positive rate of HR-HPV between the abnormal vaginal microecology group and the normal group**

分组	总数/例	HPV阳性率/(例, %)	$\chi^2$	$P$
阴道微生态正常组	178	43(24.16)	1.162	0.281
阴道微生态异常组	146	28(19.18)		

**表 2 BV 及 BV 中间型组与阴道微生态正常组 HR-HPV 阳性率比较**  
**Tab. 2 Comparison of positive rate of HR-HPV between the BV/intermediate BV group and normal group and the normal vaginal microecology group**

分组	总数/例	HPV阳性率/(例, %)	$\chi^2$	$P$
阴道微生态正常组	178	43(24.16)	4.174	0.041
BV及BV中间型组	37	15(40.54)		

**表 3 菌群抑制组与阴道微生态正常组 HR-HPV 阳性率比较**  
**Tab. 3 Comparison of positive rate of HR-HPV between the flora inhibition group and the normal vaginal microecology group**

分组	总数/例	HPV阳性率/(例, %)	$\chi^2$	$P$
阴道微生态正常组	178	43(24.16)	0.443	0.506
菌群抑制组	32	6(18.75)		

**表 4 阴道菌群正常存在炎症反应组与阴道微生态正常组 HR-HPV 阳性率比较**  
**Tab. 4 Comparison of positive rate of HR-HPV between the normal vaginal flora+inflammatory reaction group and the normal vaginal microecology group**

分组	总数/例	HPV阳性率/(例, %)	$\chi^2$	$P$
阴道微生态正常组	178	43(24.16)	7.740	0.005
阴道菌群正常存在炎症反应组	77	7(9.09)		

险因素 ( $OR=2.240$ ,  $P=0.030$ ), 阴道菌群正常存在炎症反应是 HR-HPV 感染的保护因素 ( $OR=0.329$ ,  $P=0.009$ )。见表 5。

## 讨论

女性阴道微生物菌群种类多、数量大, 菌群与菌群之间相互制约、相互作用、相互依赖, 维持阴道微生态动态平衡<sup>[5]</sup>。正常情况下, 乳杆菌是阴道微生物中的优势菌, 可分解阴道上皮细胞内

**表 5 Logistic 回归分析 HR-HPV 感染的影响因素**  
**Tab. 5 Logistic regression analysis of influencing factors of HR-HPV infection**

指标	B值	标准误	Wald值	OR(95% CI)	P值
BV及BV中间型组	0.807	0.372	4.689	2.240(1.080 ~ 4.649)	0.030
阴道菌群正常存在炎症反应组	-1.113	0.429	6.741	0.329(0.142 ~ 0.761)	0.009

糖原,生成乳酸使阴道的 pH 值下降,从而维持弱酸性环境起到保护的作用,还能够产生过氧化氢,使阴道免受病原体和其他非正常定植微生物的感染<sup>[6]</sup>。HPV 在低 pH 环境下难以高效存活,故正常的阴道酸性环境本身就有利于清除 HPV 或延缓其复制。

越来越多的研究表明,阴道微生态失衡会继续发下生殖道感染,破坏防御屏障会增加 HPV 感染概率,而 HPV 的持续感染与宫颈上皮内瘤变及子宫颈癌的发生密切相关。中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组推荐采用阴道微生态评价系统对下生殖道感染进行检测<sup>[7]</sup>。本实验室采用全自动 GY66 阴道微生态检测仪统一判读阴道微生态结果,前期研究显示其与传统的人工镜检方法一致性好,还能避免常规镜检因人为主观因素造成的漏检和误判,提高了阴道分泌物分析的效率和质量<sup>[8]</sup>。

BV 是临床常见的阴道内正常菌群失调导致的混合感染,是由乳杆菌减少或消失,厌氧菌、阴道加德纳菌等增多引起的阴道微生态失调综合征<sup>[9]</sup>。BV 患者阴道分泌物中存在大量黏蛋白降解酶,导致阴道 pH 升高,局部黏膜屏障被破坏后,病毒黏附增加,大量繁殖甚至整合进宿主基因组,从而增加 HPV 感染的易感性<sup>[10]</sup>。此外,HPV 可通过皮肤黏膜微损伤入侵鳞状上皮基底层细胞,阴道内的普氏菌属和类杆菌可产生神经氨酸酶,其作用是协助成熟的病毒颗粒脱离宿主细胞,进而感染新的上皮细胞,造成病毒在患者体内的扩散<sup>[11]</sup>。研究表明,BV 患者阴道分泌物中的厌氧菌代谢会释放有致癌作用的亚硝基胺,存在高浓度的磷脂酶 A2 可增加 HPV 的易感性,也就增加了病毒潜伏期和清除难度<sup>[12]</sup>。本研究中 BV 组 HR-HPV 阳性率显著高于阴道微生态正常组。BV 所引起的菌群失调增加了 HPV 的感染率。前期研究证实,从 HR-HPV 感染到各级别宫颈上皮内病变的患者,其阴道分泌物中加德纳菌丰度显著增高,且与疾病进展相关<sup>[13]</sup>。很多学者的研究发现,HPV 阳性的患者阴道微生态呈现更高的多样性,乳杆菌数量显著降低,多种厌氧菌属过度增殖,进一步加重了阴道内菌群紊乱,两者互为因果,形成恶性循环<sup>[14]</sup>。

本研究中阴道菌群正常存在炎症反应组的 HR-HPV 阳性率显著低于阴道微生态正常组,与黄艳艳等<sup>[15]</sup>的研究结果一致。阴道细胞在某些致炎因素作用下,本身就可分泌细胞因子,在阴道

局部免疫过程中发挥重要作用。IL-8 是一种由巨噬细胞和上皮细胞分泌的细胞因子,对中性粒细胞有趋化作用,可实现对炎症反应的调节;Th1 细胞可激活巨噬细胞和中性粒细胞,增强吞噬杀菌作用,发挥免疫保护功能;IL-17 作为 Th17 细胞的主要效应因子,能动员、募集及活化感染部位的中性粒细胞,从而有效介导组织的炎症反应,促进抗菌肽  $\beta$ -防御素的释放,维持黏膜细胞的完整性,防止感染<sup>[16]</sup>。因此可以推测白细胞的增多加强了阴道局部的免疫保护功能,从而抑制了 HR-HPV 感染,其详细机制有待深入观察和研究。

阴道微生态异常还包括菌群抑制,是指待检标本内细菌显著减少,表现为无优势菌,菌群密集度  $\leq$  I 级,菌群多样性  $\leq$  I 级。本研究中菌群抑制组与阴道微生态正常组的 HR-HPV 阳性率差异无统计学意义。吴文湘等<sup>[17]</sup>报道在无阴道不适症状的健康女性中仍有 25%~40% 存在异常菌群情况,说明菌群抑制未必增加 HPV 的易感性,分析可能与复杂的阴道菌群中有相互拮抗的因素有关,有待于进一步研究。

阴道微生物受年龄、雌激素水平、饮食生活习惯、性生活方式等内外因素的影响,菌群的构成有所不同,而且各类菌群的生物学特性各异,使得它们在 HPV 感染及宫颈病变的发生中会呈现不同的相关性。Ravel 等<sup>[18]</sup>将不同种族育龄期女性未孕时的阴道菌群状态分成 5 种菌群类型 (community state type, CST),其中 4 种以乳酸杆菌为主,包括 CST I (卷曲乳杆菌)、CST II (加氏乳杆菌)、CST III (惰性乳杆菌) 和 CST V (詹氏乳杆菌);另外 CST IV 以多种绝对或兼性厌氧菌占优势,乳杆菌相对缺乏,主要包括加德纳菌、普氏菌和巨型球菌等。研究发现卷曲乳杆菌 ST1 株对阴道上皮细胞有很强的蛋白依赖的黏附作用,它能竞争性抑制阴道加德纳菌等的依附;还能够产生大量过氧化氢,有利于维持低的阴道 pH 值,抑制致病微生物的生长<sup>[19]</sup>;能够分解阴道细胞内的糖原,产生乳酸分子激活环磷酸腺苷,促进细胞的自噬作用,清除局部凋亡细胞、氧化应激碎片等,对阴道上皮细胞起到了保护作用<sup>[20]</sup>。惰性乳杆菌分泌的溶细胞素会使细胞黏膜形成孔洞而利于病毒的侵入,还会消耗大量的还原型谷胱甘肽,造成阴道氧化应激环境,促进 HPV 的持续感染及子宫颈癌的发生发展<sup>[19]</sup>。CST-IV 型菌群中的厌氧菌可代谢获取的色氨酸生成吡啶类化合物,进而诱导免疫抑制,使病原体有效地避开宿主的

防御机制导致长期感染<sup>[21]</sup>。CST-IVB型中阿托波菌数量多,可与加德纳菌黏附于上皮细胞构成的胞外聚合物基质形成坚实的三维结构,并最终形成成熟的微生物生物膜,与加德纳菌形成共生关系,促进其进一步发挥作用<sup>[22]</sup>。乳杆菌分泌的乳酸分为左旋和右旋两种异构体,其中右旋乳酸对维持阴道稳态更有效。CST III、CST IV中左旋乳酸比例较高,可通过上调基质金属蛋白酶8促进胞外基质分解,破坏宫颈细胞的完整性,利于HPV侵入基底角化细胞。CST I、CST II、CST V中右旋乳酸含量较高,能分泌过氧化氢,刺激上皮细胞分泌抗微生物物质,宫颈阴道黏液的黏性较高,可限制病毒颗粒侵入,抑制组氨酸去乙酰化酶,激活阴道局部固有免疫分子的基因转录,从而达到激活免疫清除病原体的目的<sup>[23]</sup>。本研究中阴道微生态正常组与总的微生态异常组HR-HPV阳性率无统计学差异,推测是因为上述保护及致病因素相互制衡所致,所以在分析阴道微生态与HR-HPV感染的相关性时要具体分析哪种指标的改变。

综上所述,阴道微生态失衡与HR-HPV感染之间的关系错综复杂,不能笼统地认为阴道微生态失衡会导致HPV感染风险的增加,而要再细化到某些指标上来具体分析。健康稳定的微生态是维持宫颈及阴道健康的至关重要的因素,临床上预防或清除HPV感染的同时也需要关注阴道微生态的改变。

**作者贡献** 李莉: 论文设计、构思、撰写初稿; 王铭洋、郑文瑾: 提供临床咨询和标本采集; 马莹、付玉荣: 实验检测和数据采集; 于东渤: 数据分析和研究; 翟青枝: 监督指导和稿件的审核修订。

**利益冲突** 本文作者声明不存在潜在的利益冲突。

**数据共享声明** 本篇论文的关联数据可依据合理理由从作者李莉处索取, Email: 287112717@qq.com。

#### 参考文献

- 1 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道微生态评价的临床应用专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51 (10): 721-723.
- 2 Khan MJ, Massad LS, Kinney W, et al. A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141 (2): 364-370.
- 3 Zhai QZ, Zhang WY, Zhang Z, et al. Characteristics of the

- cervicovaginal microenvironment in childbearing-age women with different degrees of cervical lesions and HR-HPV positivity [J]. *Pol J Microbiol*, 2021, 70 (4): 489-500.
- 4 符平, 吴文萃. 超声、宫颈TCT、HPV联合检查对老年宫颈癌的诊断价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42 (2): 287-290.
- 5 Libertucci J, Young VB. The role of the microbiota in infectious diseases [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4 (1): 35-45.
- 6 李姝庆, 张阳阳, 伊艳茹, 等. 阴道微生物群与宫颈疾病相关性的研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47 (2): 223-226.
- 7 伊欣, 张蕾, 陈汶, 等. 高危型人乳头瘤病毒与女性下生殖道感染联合检测专家共识 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38 (5): 524-528.
- 8 翟青枝, 李立安, 王雪琪, 等. GY66阴道微生态形态学全自动检测仪临床应用评价 [J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43 (4): 431-435.
- 9 Nasioudis D, Linhares IM, Ledger WJ, et al. Bacterial vaginosis: a critical analysis of current knowledge [J]. *BJOG*, 2017, 124 (1): 61-69.
- 10 Di Paola M, Sani C, Clemente AM, et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 10200.
- 11 Habiger C, Jäger G, Walter M, et al. Interferon kappa inhibits human papillomavirus 31 transcription by inducing Sp100 proteins [J]. *J Virol*, 2016, 90 (2): 694-704.
- 12 蔡美玲, 尉文功, 俞姗姗, 等. 细菌性阴道病及人类乳头状瘤病毒感染与宫颈疾病关系的研究 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2021, 55 (3): 299-303.
- 13 翟青枝, 王雪琪, 于丹, 等. 高级别宫颈上皮内瘤变患者高危型人乳头瘤病毒型别分布及其预后 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31 (10): 1576-1580.
- 14 张倩玉, 王雅楠, 宋殿荣. 乳杆菌与人乳头瘤病毒感染及宫颈病变的相关性 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47 (3): 340-344.
- 15 黄艳艳, 沈琳, 朱爱琴. 宫颈高危型人乳头瘤病毒感染患者的阴道微生态分析 [J]. *重庆医学*, 2019, 48 (5): 886-888.
- 16 邵明琨, 侯梦瑶, 罗丹丹, 等. 不同Sap活性白假丝酵母菌对阴道上皮局部免疫的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57 (5): 791-795.
- 17 吴文湘, 张瑞, 白会会, 等. 16057例中国北京地区健康妇女阴道菌群的结果分析 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28 (3): 337-339.
- 18 Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women [J]. *PNAS*, 2011, 108 (Suppl 1): 4680-4687.
- 19 陈雨莲, 邱丽华, 高华, 等. 阴道微生物与人乳头瘤病毒感染及宫颈上皮内肿瘤相关性研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45 (3): 301-305.
- 20 Nasioudis D, Forney LJ, Schneider GM, et al. The composition of the vaginal microbiome in first trimester pregnant women influences the level of autophagy and stress in vaginal epithelial cells [J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 123: 35-39.
- 21 巨秀能, 兰康云, 蒋红梅. 阴道微生物对生殖健康的影响及研究进展 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10 (10): 22-25.
- 22 王品, 李勤. 阴道微生态与宫颈人乳头瘤病毒感染相关研究 [J]. *临床误诊误治*, 2019, 32 (5): 108-113.
- 23 况蕾, 张蓓, 孙芳, 等. 阴道微生物群的特征及与子宫颈癌相关性的研究进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57 (2): 156-160.