doi:10.11659/jjssx.07E022016

·综 述·

# 阴道微生态与宫颈 HPV 感染的研究进展

张 娜[1],肖雁冰[2] (1.遵义医科大学研究生院,贵州 遵义 563000;2.遵义医科大学附属妇幼保健院妇产科,贵州 遵义 563000)

[摘 要] 高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染导致宫颈癌已成为业界共识,对高危型 HPV 持续感染进行干预是失去疫苗保护先机或保护失败者预防宫颈癌发生的重要手段。阴道微生态学是近年来兴起的热点领域,女性生殖道系统是一个复杂的微生物环境,阴道菌群的组成受多因素影响,一旦阴道微生态失衡,会诱发多种阴道炎症,甚至与 HPV 感染及宫颈病变的发生发展密切相关。乳杆菌是阴道内的优势菌,可以调节阴道微生态平衡,乳杆菌的使用有助于清除 HPV 和预防宫颈病变的发生发展。本文就阴道微生态及乳杆菌与宫颈 HPV 感染及宫颈病变关系的最新研究进展作一综述,以期为临床干预 HPV 感染提供一些新的思路。

[关键词] 阴道微生态;乳杆菌;人乳头瘤病毒;感染
[中图分类号] R711.74 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-07-06

## Research progress of vaginal microecology and cervical HPV infection

ZHANG Na[1], XIAO Yan-bing[2] (1. Graduate School, Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China)

**Abstract**: Persistent infection of high-risk human papilloma virus (HPV) leads to cervical cancer has become the consensus of the industry, and the intervention for persistent infection of high-risk HPV is an important means to prevent cervical cancer for patients lose the opportunity of vaccine protection or vaccine protection failure. Vaginal microecology is a hot field emerging in recent years. The female reproductive tract system is a complex microbial environment, and the composition of vaginal flora is affected by multiple factors. Once the vaginal microecology is unbalanced, it will induce a variety of vaginal inflammation, and even it is closely related to the occurrence and development of HPV infection and cervical lesions. Lactobacillus is the dominant bacteria in the vagina, which can regulate the vaginal microecological balance. The use of lactobacillus helps to eliminate HPV and prevent the occurrence and development of cervical lesions. This paper reviews the latest research progress of the relationship between vaginal microecology and lactobacillus and cervical HPV infection and cervical lesions, so as to provide some new ideas for the clinical intervention of HPV infection.

**Keywords**: vaginal microecology; lactobacillus; human papilloma virus; infection

人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)是一种嗜复层鳞状上皮病毒,广泛存在于自然界,目前已探明有 200 多种亚型,其中涉及人类生殖道感染的有几十种。根据 HPV 生物学特征和致病能力可将其分为低危型和高危型,低危型可导致各种疣变,而高危型则可导致各种癌变,如宫颈癌、外阴癌、阴道癌、口咽癌等,其中,宫颈癌与高危型 HPV 持续感染直接相关[1]。近年来,阴道微生态体系逐渐受到人们的重视,女性生殖道是一个重要的微生态系统,各种内源性或外源性因素都可能造成阴道微生态失衡。乳杆菌是健康女性阴道内数量最多的菌群,能够分泌乳酸,维持阴道酸性环境,产生抑菌物质,引起有益的免疫反应,从而抵挡病原微生物的感染。有研究发现,阴道微生态与宫颈 HPV 感染及宫颈病变的发生发展密切相关[2]。本文就阴道微生态及乳杆菌与宫颈HPV感染及宫颈病

[基金项目] 贵州省卫生健康委员会(gzwkj2023-429)
[通信作者] 肖雁冰,E-mail:273140954@qq.com

[37] Roh MR, Jung JY, Chung KY. Autologous fat transplantation for depressed linear scleroderma-induced facial atrophic scars[J]. Dermatol Surg, 2008, 34(12): 1659 - 1665. doi: 10.1111/j.1524 - 4725.2008.34343.x.
[38] Volpicelli EJ, Pfaff MJ, Hakimi K, et al. Age-related differences in psychosocial function of children with craniofacial anomalies[J]. Plast Reconstr Surg, 2017, 140(4): 776 - 784. doi: 10.1097/PRS.0000000000003687.
[39] Orr DJ, Slaney S, Ashworth GJ, et al. Craniofrontonasal dysplasia[J]. Br J Plast Surg, 1997, 50(3): 153 - 161. doi: 10.1016/s0007 - 1226(97)91362 - x.
[40] Denadai R, Raposo-Amaral CA, Pinho AS, et al. Predictors of autologous free fat graft retention in the management of craniofacial contour deformities[J]. Plast Reconstr Surg, 2017, 140(1): 50e - 61e. doi: 10.1097/PRS.0000000000003440.

(编辑:魏 源)

变关系的最新研究进展作一综述,以期为临床干预HPV感染提供一些新的思路。

## 1 阴道微生态

### 1.1 阴道菌群与乳杆菌

女性阴道微生态系统主要由阴道解剖结构、微生物菌群、内分泌系统和局部免疫调节四部分构成,通常保持在酸性环境(pH<4.5),可抑制阴道内大多数病原微生物的生长繁殖。女性阴道内的正常微生物菌群包括乳杆菌、非溶血性链球菌等革兰氏阳性需氧菌及兼性厌氧菌,加德纳菌、大肠埃希菌等革兰氏阴性需氧菌及兼性厌氧菌,消化球菌、普雷沃菌等专性厌氧菌,支原体及假丝酵母菌等。正常阴道菌群与宿主和机体内外环境之间始终处于动态平衡状态,形成一个互相依存、互相协调的微生态系统。Ravel等[3]使用高通量测序技术将健康育龄女性阴道微生态菌群类型(community state types,CST)分为Ⅰ~Ⅴ型,其中Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ型分别以卷曲乳杆菌、加氏乳杆菌、惰性乳杆菌、詹氏乳杆菌为优势菌;Ⅳ型则以阴道阿托波氏菌、巨型球菌属等为优势菌。正常阴道菌群的特点为结构简单、菌群多样性低、以乳杆菌为关键菌种。

乳杆菌在阴道内具有抑制致病性微生物的作用,其可能机制有:①雌激素促进阴道上皮细胞合成糖原,而乳杆菌再将阴道上皮细胞内的糖原分解为乳酸,维持阴道酸性环境,从而抑制有害病原菌的滋生繁殖;②乳杆菌在阴道内产生$H_2O_2$、细菌素等物质,能抑制致病性微生物的侵袭,使阴道微生态维持在平衡状态;③阴道上皮细胞表面有利于乳杆菌的黏附定植,可排斥黏附在其上面的细菌,减少非乳杆菌属的碳源供应,通过竞争黏附机制,进而抑制其他致病性微生物的生长繁殖,对阴道上皮起到定植保护作用[4]。由此可见,保持乳杆菌处于主要地位,对于提高机体免疫力,维持阴道微生态平衡和预防阴道、宫颈感染性疾病具有极其重要的价值。

### 1.2 阴道微生态组成的影响因素

1.2.1 种族 种族是一个主要的内在因素,Fettweis等[5]对欧洲裔和非洲裔美国女性的阴道菌群进行分析,结果显示,欧洲裔美国女性的阴道菌群以乳杆菌为主,乳杆菌数量更多,菌群多样性较低,而非洲裔美国女性的阴道菌群更加多样化。这种种族差异一方面可能是由于宿主遗传因素和免疫的不同导致,另一方面也可能是由饮食、卫生、环境等的不同所造成。

1.2.2 雌、孕激素 雌、孕激素是维持女性生理周期所需的性激素,在维护阴道解剖结构和维持阴道微生态平衡方面发挥重要作用。雌激素可促进女性阴道鳞状上皮细胞增生、角化,使阴道黏膜层变厚,为乳杆菌的生长繁殖创造有利条件,同时还可使上皮细胞富含糖原;孕激素则可使阴道上皮细胞的脱落加快,乳杆菌丰度下降,阴道清洁度不同程度降低。随着女性年龄的增长,雌激素水平逐渐下降,更年期和绝经后女性的阴道开始萎缩变薄,乳杆菌丰度明显降低,菌群多样性增加,易导致阴道感染。因此,阴道局部使用雌激素能够将失衡的阴道菌群逐渐转化为正常菌群,进而降低阴道感染的风险。有研究显示,雌激素及雌激素表达水平的改变也会改变机体对病毒的易感性与免疫反应[6]。

1.2.3 阴道冲洗 细菌性阴道病(bacterial vaginosis,BV)的发生可能与不恰当的阴道冲洗有关,进行阴道冲洗的人发生BV的风险会增加,特别是在月经后及经期内进行阴道冲洗,会导致BV的发生风险明显增加[7]。有研究显示,阴道冲洗会破坏阴道的自净能力,进而引起乳杆菌的减少及BV的发生,增加HPV感染的风险,促进高危型HPV的持续性存在及宫颈病变的发生发展[8]。

1.2.4 避孕药 一项回顾性研究发现,使用复方口服避孕药和长效醋酸甲羟孕酮可分别减少10%~20%和18%~30%的BV,使用复方口服避孕药和长效醋酸甲羟孕酮还可将中间微生物群(Nugent评分为4~6分)各减少11%,但复方口服避孕药可能会增加阴道念珠菌病的患病率[9]。

1.2.5 吸烟、性生活 吸烟是BV的一个危险因素,吸烟者的阴道菌群处于低乳杆菌状态,Nugent评分高,而通过戒烟可以使阴道Nugent评分下降,不吸烟的女性阴道中乳杆菌的定植数量相对较多[10]。在性生活过程中,由于精液以及润滑液为碱性,可能会使阴道pH值升高,引起卷曲乳杆菌数量减少,菌群的多样性增加[11]。BV通常在性生活后加重,性伴侣数量增加或者在性接触过程中的某些行为都与BV的发生有关。

1.2.6 妊娠 妊娠期由于雌激素水平较高,乳杆菌分解糖原,产生更多乳酸,由此引起的低pH环境有利于假丝酵母菌生长,而随着孕激素水平升高,孕妇免疫力下降,易导致阴道微生态紊乱。国外一项针对孕妇的回顾性研究通过Nugent评分标准诊断BV,发现妊娠期BV的发病率为20.3%,明显高于妊娠前,并且与早产、流产、胎膜早破等不良妊娠结局有关[12]。

## 2 HPV感染与宫颈病变的关系

HPV是一种双链闭环小DNA病毒,呈直径为52~55 nm的球形,具有特异性较高的嗜上皮性,其种

类较多。HPV 的基因组编码分为早期基因编码区(E)、晚期基因编码区(L)和长控制区(LCR)。5' 端起始于早期基因编码区,有 6 个开放阅读框,分别命名为 E1、E2、E4、E5、E6 和 E7。E1 和 E2 调节病毒基因组的复制和早期蛋白质的转录,E4 结合并破坏细胞角蛋白网,而 E5、E6、E7 诱导肿瘤发生。其中,E6、E7 是病毒活性的标志性基因,与宫颈癌的发生密切相关,E6、E7 作为病毒癌蛋白,可通过干扰宿主细胞周期、激活端粒酶活性、抑制细胞凋亡和逃逸正常免疫监视等机制,导致细胞周期失控并永生化成为癌细胞[13]。晚期基因编码区分为两部分,即 L1 和 L2,其中 L1 编码主要病毒衣壳蛋白,而 L2 编码次要病毒衣壳结构,与病毒的增殖有关。自从 WHO 宣布 HPV 是导致宫颈癌的首要因素,HPV 感染的早期发现及其与宫颈癌进展的关系也得到了高度重视。现普遍认为,约 85% 的女性一生中都会感染 HPV,但通常是一过性的,大部分情况下机体可通过自我防御的方式自动清除,只有约 20% 的高危型 HPV 感染呈持续感染状态,有进展为宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelia neoplasia,CIN)和宫颈癌的可能,因此,高危型 HPV 持续性感染是造成宫颈病变的原因之一。

## 3 乳杆菌与 HPV 感染及宫颈病变的关系

乳杆菌在维持女性正常的阴道微生态环境、防御生殖道感染方面发挥着关键的作用。在健康女性阴道内有着各种各样的微生物,其中以乳杆菌为主,保持乳杆菌数量及功能状态正常可以抵御女性生殖道感染。如果宿主受到体内外众多因素干预影响,引起乳杆菌数量减少或者功能失常,就会造成阴道菌群组成结构发生变化,导致微生态失衡。有研究表明,阴道菌群失衡会增加宫颈高危型 HPV 的易感性,促进 CIN 的形成,进而导致宫颈癌的发生[14]。通常,HPV 阳性的女性阴道内乳杆菌数量减少,阴道 pH 值升高,导致微生物多样性增加。

Lee 等[15]在 2013 年首次通过高通量测序技术分析了双胞胎姐妹 HPV 感染者的阴道微生态组成情况,结果显示,HPV 阳性女性的阴道菌群比 HPV 阴性女性更具多样性,在 HPV 感染人群中纤毛菌属比例明显增加,而致乳杆菌数量明显减少。Brotman 等[16]每周收集 2 次 32 名 HPV 阳性女性的阴道分泌物进行检测,共计 16 周,结果显示,以加氏乳杆菌为优势菌群的女性 HPV 清除率最高。另有研究发现,高危型 HPV 感染者阴道菌群中乳杆菌的数量比 HPV 阴性者明显减少,而加德纳菌等多种厌氧菌过度增殖,说明阴道菌群失衡与宫颈高危型 HPV 感染之间存在相关性[17]。由此可见,当乳杆菌丰度下降或比例失调时,阴道局部抵抗力减弱,有利于 HPV 定植,影响 HPV 感染和清除。

乳杆菌通过调节 HPV 致癌基因抑制宫颈癌细胞的活力。有研究将乳杆菌与正常子宫颈细胞进行共培养,未见明显细胞毒性,然而将乳杆菌与宫颈癌细胞(Hela 细胞)进行共培养后,却表现出明显抑制宫颈癌细胞增殖生长的作用,表明乳杆菌对于宫颈癌细胞具有抑制作用[18]。国外有研究发现,从人体阴道分离的格氏乳杆菌菌株的胞外多糖能够抑制 HeLa 细胞的增殖,并以菌株依赖性方式诱导细胞凋亡,起到抗肿瘤作用,其诱导细胞凋亡的能力与 Bax 和 Caspase 的上调有关[19]。

## 4 不同阴道感染性疾病与 HPV 感染及宫颈病变的关系

### 4.1 BV

BV 是典型的由微生态失衡引起的阴道炎症,主要表现为加德纳菌、厌氧菌等专性厌氧菌增多,而乳杆菌减少所致的内源性混合感染,也是育龄期妇女阴道菌群失衡的主要原因,可能作为一个协同因素导致 HPV 持续感染并促进宫颈病变的发生发展。Lin 等[20]纳入 2 000 例女性进行 BV 与宫颈 HPV 感染相关性的横断面研究,该人群的总体 HPV 感染率为 16.2%,与 HPV 阴性女性相比,高危型 HPV 的女性 BV 发病率更高,表明 BV 与宫颈 HPV 感染有关。Kang 等[21]的研究表明单纯的加德纳菌感染更容易发展为宫颈癌前期病变,加德纳菌也可能是促进 CIN 和宫颈癌发生的诱导因素。BV 患者由于阴道乳杆菌数量减少、pH 值升高、$H_2O_2$ 减少,产生的代谢产物如丙酸和丁酸,可损伤宫颈上皮细胞,引起宫颈上皮细胞发育不良,使不成熟的化生鳞状上皮对各种病原体及 HPV 的刺激更加敏感,增加了 HPV 的易感性,导致细胞周期失控,细胞凋亡受到抑制,最终发展为 CIN 及宫颈癌。有研究发现,BV 感染的女性对 HPV 的清除率更低,使高危型 HPV 更易发展为持续性感染,进而导致宫颈病变[22]。

### 4.2 外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis,VVC)

VVC 是由假丝酵母菌造成的外阴疾病,致病菌通常寄生在人体口腔、阴道及肠道。假丝酵母菌会在机体或局部免疫力下降时加速繁殖并变性为菌丝。有研究发现,VVC 患者可能由于大量假丝酵母菌生长繁殖,产生侵袭酶而导致黏膜组织的通透性增加,并分泌促炎因子,造成阴道上皮细胞破坏,局部免疫力低下,增加 HPV 的易感性并降低 HPV 的清除率,VVC 或复

杂性 VVC 患者在 1 年内的 HPV 清除率比阴道微生态正常患者低[23]。Wang 等[24]对 4 449 例女性患者进行分析,结果显示,患有 VVC 的女性与阴道微生态正常的女性感染 HPV 的概率无显著差别,表明 VVC 与 HPV 感染之间无相关性。此外,绝大部分 VVC 女性患者的阴道 pH <4.5,增强了阴道抵抗病原微生物的能力及免疫细胞的应答能力,不易引起 HPV 持续感染,VVC 可能对宫颈 HPV 感染及宫颈上皮内病变有保护性作用,可为今后研发 HPV 治疗性疫苗提供理论参考。目前关于 VVC 与宫颈 HPV 感染之间的相关性尚未完全明确,仍需大规模的数据验证。

4.3 滴虫性阴道炎(trichomonal vaginitis,TV)

TV 是由性交方式传播的阴道毛滴虫感染导致的阴道炎症,其机制可能是产生半胱氨酸酶及其他细胞毒性物质,破坏阴道上皮细胞及基底膜,从而引起阴道炎症反应。TV 会抑制乳杆菌产生乳酸,引起微生态失衡,炎症因子增多,利于 HPV 持续感染,降低宫颈局部保护能力,促进宫颈上皮细胞发生变性坏死,最终导致宫颈病变。Belfort 等[25]在 562 例妇女中发现,TV 与高危型 HPV 感染风险升高相关,HPV 在 TV 阳性的妇女中的感染率比 TV 阴性的妇女高。另一项研究发现,TV 与宫颈病变存在相关性,TV 感染会加快高危型 HPV 患者进展为 CIN Ⅱ ~ Ⅲ[26]。然而部分学者认为 TV 与 HPV 感染没有相关性,单纯 TV 感染对于 HPV 持续感染和病情进展无显著影响[27]。因此,TV 与宫颈 HPV 感染之间的相关性尚需进一步大样本来研究验证。

4.4 支原体、衣原体

支原体和衣原体是条件致病菌,当菌群失衡时会迅速繁殖引起感染,长期反复刺激侵袭生殖道黏膜细胞引起上行感染,导致宫颈炎症、子宫内膜炎、输卵管炎,甚至异位妊娠及不孕症等。一项荟萃分析表明 HPV 阳性女性的衣原体感染率高于 HPV 阴性女性,而且与 CIN 的进展显著相关,同样,支原体在 HPV 阳性组的检出率明显高于 HPV 阴性组,衣原体和支原体在 HPV 感染及宫颈病变的发生发展中可能具有协同作用[28]。

## 5 益生菌在 HPV 感染治疗中的应用

随着阴道微生态研究的发展与人们健康意识的提高,阴道优势菌群在维持微生态平衡方面的作用越来越受到重视。既往对阴道炎的治疗是常规局部使用抗菌药物,但长期滥用抗菌药物会导致菌群出现耐药性,同时也会影响正常的阴道菌群,造成阴道炎症反复,治疗效果差,并且在长期阴道微生态失衡的情况下,易感染 HPV,从而导致宫颈病变的发生和发展。阴道感染性疾病的致病原因大多是菌群紊乱,表现为乳杆菌减少,一些致病性厌氧菌大量繁殖,在治疗中适当补充乳杆菌,可以避免阴道炎症的复发。因此,越来越多的益生菌被用来调节阴道微生态平衡。

乳杆菌是健康女性阴道中的优势菌群,其黏附定植于阴道上皮细胞的黏膜层。有研究表明,部分乳杆菌可以抵御宫颈 HPV 感染,如德式乳杆菌具有诱导机体免疫、抑制病原体定植、抑制癌细胞发挥细胞毒作用、抗诱变及调节致癌物质代谢和保护 DNA 免受氧化损伤等作用[29]。Wang 等[30]的研究表明,阴道乳杆菌上清液对 Hela 细胞具有抑制作用,且呈剂量依赖性。一项体外试验研究显示,乳杆菌可以抑制 HPV E6/E7mRNA转录水平,抑制 Hela 细胞(HPV18 阳性)和 SiHa 细胞(HPV16 阳性)的活性,而对正常宫颈细胞无明显杀伤作用[31]。表明乳杆菌在抑制肿瘤细胞的同时不影响正常细胞的生长,益生菌治疗对于恢复阴道正常菌群的构成和促进 HPV 感染的转归具有重要的作用。

## 6 总结及展望

综上,高危型 HPV 持续感染是发生宫颈上皮内瘤变或宫颈癌的必要条件,对高危型 HPV 持续感染应尽早采取医疗干预措施,以阻断宫颈癌前病变及宫颈癌变的发生。恢复和保证阴道微生态处于平衡状态、增加阴道局部抵抗能力对于防御 HPV 感染及促进 HPV 转阴尤为重要。

目前临床治疗 HPV 感染的药物大多为阴道剂型,长期阴道内给药可能会破坏阴道微生态平衡,而乳杆菌兼具维持/修复阴道微生态平衡和一定的抗 HPV 效果,以乳杆菌为基础,联合其他抗 HPV 药物,可以达到增加抗 HPV 和维持阴道微生态平衡的双重效果,有望成为今后 HPV 干预的研究方向之一。

## [参考文献]

[1] Olusola P,Banerjee HN,Philley JV,et al. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities[J]. Cells,2019,8(6):622. doi:10.3390/cells8060622.

[2] 舒 莉,戴蜜蜜,陈 琼,等. HPV 感染患者阴道微生态检测状况及与宫颈上皮细胞病变的相关性[J]. 中国妇幼保健,2021,36(12):2711 -2714. doi:10.19829/j.zgfybj.issn.1001 -4411.2021.12.010.

[3] Ravel J,Gajer P,Abdo Z,et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2011,108 (Suppl 1):4680 -4687. doi:10.1073/pnas.1002611107.

[4] Kalia N,Singh J,Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review[J]. Ann Clin

Microbiol Antimicrob,2020,19(1):5. doi:10.1186/s12941-020-0347-4.
[5] Fettweis JM,Brooks JP,Serrano MG,et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry[J]. Microbiology(Reading),2014,160(Pt 10):2272-2282. doi:10.1099/mic.0.081034-0.
[6] Fischer S,Kuebler U,Abbruzzese E,et al. Endogenous oestradiol and progesterone as predictors of oncogenic human papillomavirus(HPV) persistence[J]. BMC Cancer,2022,22(1):145. doi:10.1186/s12885-022-09247-3.
[7] Yıldırım R,Vural G,Koçoğlu E. Effect of vaginal douching on vaginal flora and genital infection[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc,2020,21(1):29-34. doi:10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0133.
[8] Tounkara FK,Téguété I,Guédou FA,et al. Human papillomavirus genotype distribution and factors associated amongfemale sex workers in West Africa[J]. PLoS One,2020,15(11):e0242711. doi:10.1371/journal.pone.0242711.
[9] van de Wijgert JH,Verwijs MC,Turner AN,et al. Hormonal contraception decreases bacterial vaginosis but oral contraception may increase candidiasis:implications for HIV transmission[J]. AIDS,2013,27(13):2141-2153. doi:10.1097/QAD.0b013e32836290b6.
[10] Brotman RM,He X,Gajer P,et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota:a pilot study[J]. BMC Infect Dis,2014,14:471. doi:10.1186/1471-2334-14-471.
[11] Moosa Y,Kwon D,de Oliveira T,et al. Determinants of vaginal microbiota composition[J]. Front Cell Infect Microbiol,2020,10:467. doi:10.3389/fcimb.2020.00467.
[12] Bhakta V,Aslam S,Aljaghwani A. Bacterial vaginosis in pregnancy:prevalence and outcomes in a tertiary care hospital[J]. Afr J Reprod Health,2021,25(1):49-55. doi:10.29063/ajrh2021/v25i1.6.
[13] Pal A,Kundu R. Human papillomavirus E6 and E7:the cervical cancer hallmarks and targets for therapy[J]. Front Microbiol,2020,10:3116. doi:10.3389/fmicb.2019.03116.
[14] 刘颖惠,余 杨,孙 翔. 阴道微生态失衡与高危型人乳头瘤病毒相关宫颈病变的关系[J]. 河南医学高等专科学校学报,2022,34(1):62-66. doi:10.3969/j.issn.1008-9276.2022.01.018.
[15] Lee JE,Lee S,Lee H,et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort[J]. PLoS One,2013,8(5):e63514. doi:10.1371/journal.pone.0063514.
[16] Brotman RM,Shardell MD,Gajer P,et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection[J]. J Infect Dis,2014,210(11):1723-1733. doi:10.1093/infdis/jiu330.
[17] Cheng W,Xu F,Gao L,et al. The correlation between the determination of vaginal micro-ecological composition and the outcome of HPV infection by high-throughput metagene sequencing information technology on the illumina platform[J]. J Infect Public Health,2020,13(12):1961-1966. doi:10.1016/j.jiph.2020.05.024.
[18] Fan Q,Wu Y,Li M,et al. Lactobacillus spp. create a protective micro-ecological environment through regulating the core fucosylation of vaginal epithelial cells against cervical cancer[J]. Cell Death Dis,2021,12(12):1094. doi:10.1038/s41419-021-04388-y.
[19] Sungur T,Aslim B,Karaaslan C,et al. Impact of exopolysaccharides (EPSs) of lactobacillus gasseri strains isolated from human vagina on cervical tumor cells(HeLa)[J]. Anaerobe,2017,47:137-144. doi:10.1016/j.anaerobe.2017.05.013.
[20] Lin W,Zhang Q,Chen Y,et al. The prevalence of human papillomavirus and bacterial vaginosis among young women in China:a cross-sectional study[J]. BMC Womens Health,2021,21(1):409. doi:10.1186/s12905-021-01504-0.
[21] Kang GU,Jung DR,Lee YH,et al. Potential association between vaginal microbiota and cervical carcinogenesis in korean women:a cohort study[J]. Microorganisms,2021,9(2):294. doi:10.3390/microorganisms9020294.
[22] Lv P,Zhao F,Xu X,et al. Correlation between common lower genital tract microbes and high-risk human papillomavirus infection[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol,2019,2019:9678104. doi:10.1155/2019/9678104.
[23] 杨 瑾,陈洪波,李柱南,等. 下生殖道感染与子宫颈高危型 HPV 感染及转归的相关性[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(3):222-223. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.03.016.
[24] Wang W,Zhang XH,Li M,et al. Association between vaginal infections and the types and viral loads of human papillomavirus:a clinical study based on 4,449 cases of gynecologic outpatients[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol,2020,2020:9172908. doi:10.1155/2020/9172908.
[25] Belfort IKP,Cunha APA,Mendes FPB,et al. Trichomonas vaginalis as a risk factor for human papillomavirus:a study with women undergoing cervical cancer screening in a northeast region of Brazil[J]. BMC Womens Health,2021,21(1):174. doi:10.1186/s12905-021-01320-6.
[26] 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 Infect Dis,2020,20(1):642. doi:10.1186/s12879-020-05349-0.
[27] Raffone A,Travaglino A,Angelino A,et al. Gardnerella vaginalis and trichomonas vaginalis infections and the risk of persistence or progression of low-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. Pathol Res Pract,2020,216(12):153234. doi:10.1016/j.prp.2020.153234.
[28] Liang Y,Chen M,Qin L,et al. A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology,human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia[J]. Infect Agent Cancer,2019,14:29. doi:10.1186/s13027-019-0243-8.
[29] 王子璇,赵茜茜,高 翔,等. 乳杆菌属与宫颈癌的研究进展[J]. 重庆医学,2021,50(11):1954-1957. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.034.
[30] Wang KD,Xu DJ,Wang BY,et al. Inhibitory effect of vaginal lactobacillus supernatants on cervical cancer cells[J]. Probiotics Antimicrob Proteins,2018,10(2):236-242. doi:10.1007/s12602-017-9339-x.
[31] Motevaseli E,Shirzad M,Akrami SM,et al. Normal and tumour cervical cells respond differently to vaginal lactobacilli,independent of pH and lactate[J]. J Med Microbiol,2013,62(Pt 7):1065-1072. doi:10.1099/jmm.0.057521-0.

(编辑:贺绍梅)