

专家共识

DOI: 10.19538/j.fk2022050111

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

中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组

关键词: 高危型人乳头瘤病毒; 下生殖道感染; 阴道微生态; 宫颈上皮内瘤变; 宫颈癌; 专家共识**Keywords:** high-risk human papillomavirus; lower genital tract infection; vaginal microecology; cervical intraepithelial neoplasia; cervical cancer; expert consensus**中图分类号:** R711.31 **文献标志码:** A

女性下生殖道感染是妇科常见疾病,包括阴道炎和宫颈炎。常见的下生殖道感染包括:细菌性阴道病、需氧菌性阴道炎、外阴阴道假丝酵母菌病、阴道毛滴虫病以及由淋病奈瑟菌、衣原体、支原体等引起的宫颈炎等。下生殖道感染与多种妇科、产科并发症相关,危害巨大。越来越多的研究表明,女性下生殖道感染与高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)持续感染和宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及宫颈癌的发生有密切关系。中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组组织专家经多次讨论对临床常见下生殖道感染与HR-HPV感染相关问题达成一致,制订本共识,以指导临床工作。

1 背景

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是一种常见的下生殖道感染,可引起生殖道皮肤/黏膜发生一系列病变,与全球约5%的癌症相关,其中与宫颈癌相关性最高。HR-HPV感染潜伏期3周到8个月,初期无不适感,并且会自行消失。90%的宫颈癌与HR-HPV的持续感染相关,90%肛门癌、65%的阴道癌、50%的外阴癌、35%的阴茎癌和60%的口咽癌都与HR-HPV感染密切相关^[1-2]。因此,HR-HPV感染的诊治对降低宫颈癌的发病意义重大。由于宫颈病变、宫颈癌与HPV持续感染的相关性,HPV检测也作为宫颈病变的初筛方法之一和监测宫颈癌当前和未来发病风险的良好手段。2019年美国阴道镜检查与宫颈病理学会(ASCCP)指南中明确指出“基

于HPV的检测是宫颈癌风险评估的基础,包括单独的HPV初筛或联合检测”。2021年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的“子宫颈癌前病变的筛查和治疗指南”特别强调并推荐将HPV-DNA检测作为子宫颈癌筛查的首选方法。2009年以来,国家加大乳腺癌和宫颈癌(以下简称“两癌”)防治力度,将农村妇女“两癌”筛查项目列入重大公共卫生服务项目。2014年国家启动了宫颈癌HPV检测试点项目,把HPV检测作为宫颈癌初筛方法。现如今,国家计划在2022年“两癌”筛查覆盖全国80%的县,2030年覆盖到90%^[3]。越来越多的研究表明,下生殖道感染、阴道微生态失调与HPV感染、CIN及宫颈癌的发生密切相关。目前,HPV检测已成为我国宫颈癌初筛的方法之一,但其与下生殖道感染的联合检测尚未开展,且无针对结合宫颈癌筛查及下生殖道感染检测的相关共识或指南。鉴于此,有必要在宫颈癌筛查的同时进行下生殖道感染的检查,从而指导临床医生精确诊断,准确用药,以协同降低CIN、宫颈癌及HPV相关肿瘤在中国的发病率。

2 宫颈癌和HPV感染的流行病学及病因学

宫颈癌是全球女性第4大常见癌症,据估计2020年全球有60.4万宫颈癌新发病例和34.2万死亡病例,其中80%发生在低资源国家^[2]。2021年,我国的宫颈癌患病和死亡病例分别为11.0万和5.9万,位列全球第2位^[2]。尽管我国占全世界宫颈癌的比例在下降,但由于人口众多和筛查普及率不够,宫颈癌仍然严重威胁着我国女性健康。目前,宫颈癌的发病率居我国女性恶性肿瘤的第6位,死亡率则仅次于乳腺癌,在30~44岁女性中居第2位^[3]。目前,在中国城镇及农村地区的筛查尚未广泛开展,检测能力不足,因此防控形势十分严峻。

我国流行病学数据显示,在健康女性人群中,HPV感染率一般在13.5%左右,性活跃女性HPV感染率最高^[4],感染高峰年龄在20岁左右,在40~45岁左右出现第2个HPV

基金项目:国家自然科学基金(61927819, 52071028);北京市自然科学基金(7202239);北京市培育计划(PX2022039)

通讯作者:廖秦平,清华大学附属北京清华长庚医院清华大学临床医学院,北京 102218, 电子信箱: 13701124527@163.com; 魏丽惠,北京大学人民医院,北京 100044, 电子信箱: weilh@bjmu.edu.cn; 乔友林,中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院,北京 100193, 电子信箱: qiaoy@cicams.ac.cn

感染高峰。而在妇科门诊人群中 HPV 感染率一般 20% 以上,普遍高于健康女性。对我国女性 HPV 感染状况进行的 Meta 分析发现,正常女性感染的 HPV 型别主要是 HPV16、58、52、18、39 和 33 型,感染率在 0.9%~3.27% 之间,其中 HPV16 型在所有子宫颈疾病中都是最普遍感染类型^[5]。女性一生中感染 HPV 的风险高达 80%,但约 90% 的 HPV 感染为一过性感染^[6]。同一型 HR-HPV 持续感染时易发展为子宫颈高度鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL),甚至浸润性子宫颈癌(invasive cervical cancer, ICC)。

近年研究发现,下生殖道感染在 HPV 持续感染和子宫颈癌的发生发展中有协同作用。下生殖道感染主要包括阴道炎和宫颈炎,其致病微生物为:厌氧菌和需氧菌、假丝酵母菌、毛滴虫、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、淋病奈瑟菌(neisseria gonorrhoeae, NG)、沙眼衣原体(chlamydia trachomatis, CT)、支原体等感染,这些病原微生物会增加下生殖道对 HPV 的易感性。有研究表明,阴道微生态状况的改变及下生殖道感染是 HR-HPV 持续感染及子宫颈癌前病变的重要因素^[7]。因此,关注并维持阴道微生态平衡对预防子宫颈癌有重要意义。

3 下生殖道微生态评价体系

中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组经过十余年的研究,对下生殖道感染的检测推荐采用阴道微生态评价系统,并于 2016 年发布了《阴道微生态评价的临床应用专家共识》。阴道微生态评价系统检测采用革兰染色形态学+功能学检测,需评价益生菌(乳杆菌)状态,以及多种致病微生物如需氧菌、厌氧菌、毛滴虫、假丝酵母菌等。阴道微生态检测可更全面评价阴道微生态环境^[8],有利于准确诊断细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)、需氧菌性阴道炎(aerobic vaginitis, AV)、外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)、阴道毛滴虫病(trichomonas vaginalis, TV)等各种单纯及混合感染,更能对某些特殊阴道微环境进行评价,如菌群抑制等。且该方法准确性较高,简便易行,能够精准全面指导临床治疗及促进阴道微生态平衡的恢复。

数字化的 AI 医疗技术作为一种新型临床诊断发展趋势,在未来可以提高临床检验的效率和准确性,帮助基层医院更好更快地进行诊断。且能较好的保留电子图片用于复核结果以及长期保存诊断信息,方便未来进行流行病学统计、循证及医生的继续教育,也可成为我国政府制定医疗卫生政策的依据。

4 下生殖道感染与 HR-HPV 感染

4.1 HR-HPV 感染与阴道菌群 近年来一些分子生物学研究表明,HPV 感染与下生殖道感染和阴道微生态失调有关。在 HPV 阳性女性中,阴道微生物多样性增加,而乳杆

菌的相对丰富度降低^[9]。与低危型 HPV 及 HPV 阴性的患者相比,HR-HPV 患者的气球菌科、假单胞菌科等与生殖道感染相关菌群的丰富度更高。HPV 感染女性的阴道微生物菌群特征是阴道内有大量的细菌性阴道病相关细菌(BVAB),如纤毛菌、普雷沃菌和巨球形菌。与阴道微生物中以卷曲乳杆菌占优势的女性相比,非乳杆菌占优势的女性感染 HR-HPV 的风险更高^[10-11]。国内学者在研究中也发现高危型 HPV 感染者拟杆菌门、梭菌门增多,子宫颈癌组梭菌门显著增多,而 HPV 阴性样品中乳杆菌的丰富度更高($P < 0.05$)^[12]。

4.2 HR-HPV 感染与阴道炎 一项在中国山西省襄垣县开展的涵盖了 1972 例的阴道炎与 HR-HPV 感染相关性的横断面研究表明,BV 和 AV 与 HPV 感染发生风险的优势比(odd ratio, OR)分别为 2.63 和 5.92^[13]。一项涵盖了 2000 例的 HPV 与 BV 相关性的研究表明,与 HPV 阴性个体相比,HR-HPV 者的 BV 患病率更高(5.9% vs. 3.1%, $P < 0.001$)。在 HSIL 患者中,BV 患病率高于未见上皮内病变或恶性肿瘤细胞的患者(11.9% vs. 3.8%, $P = 0.002$)^[14]。一项涵盖了 4000 例阴道炎与 HR-HPV 相关性的研究也指出,AV、BV 感染增加 HR-HPV 感染风险($P < 0.05$),且 AV、BV 与 HR-HPV 16/18 型感染之间有一定的相关性($P < 0.05$)^[15]。

除我国外,多个国家和地区的研究证实,在 HPV 感染时,阴道子宫颈细菌微生物的丰富度和多样性增加,乳杆菌丰富度下降,厌氧菌增加尤其明显,包括加德纳菌属、阿托波菌属、纤毛菌属等,这也证明了 HPV 感染与 BV 显著相关(Ⅱ级证据)^[16-17]。

2020 年,美国学者的一份研究指出:HPV 阳性女性的阴道菌群代谢组学与 HPV 阴性女性不同,包括生物胺、谷胱甘肽和脂质相关代谢物,这些代谢物的变化可能与 BV 相关菌种有关(Ⅰ级证据)^[18]。2018 年一项纳入 20 篇文献,共 20 项病例对照研究的 Meta 分析显示,中国女性中子宫颈 HR-HPV 感染与 BV、VVC 和乳杆菌异常相关,其优势比分别为 2.23、1.55 和 3.55^[19]。且 BV 与子宫颈鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion)发展风险增加有关,优势比为 1.56(Ⅰ级证据)^[17]。

共识建议:对 HR-HPV 感染的人群应同时进行阴道微生态检测,了解 HR-HPV 阳性时有无合并阴道炎。

4.3 阴道微生态失调对 HPV 清除的影响 HR-HPV 持续感染是已知子宫颈病变的重要因素。2019 年,我国学者对 144 例基线患者和 133 例随访患者进行研究,结果显示,基线微生物多样性与 HPV 持续感染相关,以下几类:普雷沃菌、戴阿利斯特杆菌属、毛螺菌科的分属群与 HPV 持续感染呈正相关,和(或)与 HPV 类型的清除呈负相关。这些与 HPV 感染状态相关的分属群或可作为生物标志物,以预测 HPV 持续感染的风险^[20]。2015 年的一项前瞻性研究结果显示,BV 中的加德纳菌和炎症因子与 HPV16 的获得、持续和清除困难相关,与子宫颈上皮内瘤变进展及阴道微生态

的改变相关^[21]。2020年,陈锐等^[22]研究也提示子宫颈上皮内瘤变与阴道微生态异常的相关性。

目前多数的横断面研究支持,无论子宫颈鳞状上皮细胞的状态如何,HPV感染后阴道菌群的丰富度和多样性增加,乳杆菌减少,惰性乳杆菌含量增加(Ⅱ级证据)^[23];子宫颈癌女性的阴道菌群丰富度和多样性进一步增加。子宫颈低度鳞状上皮内病变(LSIL)组中最丰富的细菌有羊膜普雷沃菌^[24]。在HSIL和子宫颈癌患者中,细菌种类更加多样化,主要包含了BV的主要构成菌阴道阿托波菌和阴道加德纳菌、纤毛菌属、假单胞菌,同时,梭菌、无乳链球菌、链球菌科、脆弱拟杆菌^[25-27]也有一定相关性(Ⅱ级证据)。

2020年,Mitra等^[28]进行的为期2年的前瞻性研究发现,乳杆菌的减少和特定厌氧菌的存在,包括如巨球形菌属,普雷沃菌和阴道加德纳菌与HSIL的持续和逆转缓慢有关,而以乳杆菌为主的下生殖道微生态环境,HSIL更容易发生逆转,并提出阴道微生物组菌群的构成可能是未来预测疾病结局和用于诊治有价值的生物标志物,同时也为开发新的预防和治疗策略提供合理的目标(Ⅰ级证据)。2020年,Usyk等^[29]的前瞻性纵向研究中,显示了阴道微生物菌群中加德纳菌与HSIL的进展相关(Ⅰ级证据)。2020年,Caselli等^[30]的一项前瞻性研究显示,特定的微生物组细胞因子谱与HR-HPV清除/持续感染相关。卷曲乳杆菌有助于HR-HPV清除,强调了HR-HPV和局部微生物组之间的相互关系,并提示调整阴道微生物组内的菌群构成可能是减少HR-HPV相关子宫颈癌发生的一种新方法。2022年,李明珠等^[31]的研究指出优势乳杆菌可以促进HPV清除和子宫颈病变的逆转,体内和体外益生菌的使用有助于HPV清除,在预防子宫颈癌方面有一定前景。这些研究提示我们,应将下生殖道微生物检测加入初级预防、筛查和二级诊治之中。

共识建议:对HR-HPV持续感染人群、HSIL人群同时合并阴道炎者,应积极治疗,争取尽快恢复正常的阴道微生态环境。

4.4 HR-HPV感染与子宫颈炎 子宫颈炎常见病原体包括沙眼衣原体、支原体和淋病奈瑟菌等,其中CT和NG是HR-HPV相关的主要病原体,它们会增加所有级别子宫颈病变的风险,尤其是HSIL^[32]。CT和某些支原体对女性生殖健康有不良影响,与子宫颈肥大和鳞状上皮化生的诱导有关。HR-HPV感染虽对ICC的发生至关重要,但常需其他协同因素才可最终发生。CT会通过破坏子宫颈阴道黏膜屏障,增加HPV感染,或可能干扰免疫反应和病毒清除,从而导致HPV感染的持续存在,并促进子宫颈癌的发生^[33-35]。

HPV阳性女性中,解脲脲原体(*ureaplasma urealyticum*, Uu)感染的概率是HPV阴性女性的6倍。Uu的存在似乎是HPV感染的辅助因素^[36]。HPV和Uu或微小脲原体(*ureaplasma parvum*, Up)的协同感染增加HSIL和子宫颈癌的风

险,其优势比分别为11.646和7.474,且Uu感染与子宫颈细胞病变程度高度关联^[33];CT、人形支原体(*mycoplasma hominis*, MH)、Uu可增加HPV16、52、58感染率,且CT、NG、MH、Uu、Up与HPV感染及子宫颈鳞状上皮细胞病变发生相关(Ⅰ级证据)^[37-38]。

大多数复发性生殖器疱疹(genital herpes, GH)由单纯疱疹病毒(herpes simplex virus-2, HSV-2)引起^[39]。GH临床诊断缺乏敏感性和特异性。许多HSV-2感染缺乏典型痛性多发性水疱或溃疡性皮损。HSV-2感染可能与HPV感染共同作用,增加ICC发生的风险(Ⅱ级证据)^[40]。

共识建议:对于HR-HPV感染的人群应同时进行支原体、衣原体、淋病奈瑟菌和HSV-2的检测,若发现感染应积极治疗。

共识整体建议:以上研究结果提示,下生殖道感染、阴道微生态失调与HR-HPV持续感染相关,积极规范化诊治各种阴道炎和子宫颈炎,恢复/维持女性下生殖道微生态环境为预防女性子宫颈癌的发生提供了新思路。对于子宫颈癌筛查人群、HR-HPV阳性人群、子宫颈/阴道鳞状上皮内病变人群,建议进行常规妇科检查的同时对阴道微生态进行联合检测,对下生殖道炎症进行评估,并进行针对性的有效治疗。

5 结语

我国通过13年“两癌”筛查项目的持续推进,现已降低了部分地区女性子宫颈癌的患病率和病死率,但是由于我国人口众多,基数较大,在世界范围内,我国仍是子宫颈癌患病大国,防治之路任重道远。国家卫生健康委员会对于中国的子宫颈癌以及HPV筛查一直非常重视,因此,本共识旨在更好的保障女性生殖健康,推动女性下生殖道感染与HR-HPV联合检测,以降低HPV感染所致子宫颈上皮内瘤变及子宫颈癌的发病率,为“健康中国2030”计划目标以及“2050消灭子宫颈癌”做出贡献。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

执笔专家(按姓氏笔划排序):伊欣(大连医科大学);张蕾(清华大学附属北京清华长庚医院清华大学临床医学院);陈汶(中国医学科学院肿瘤医院);陈锐(清华大学附属北京清华长庚医院清华大学临床医学院);武玮(清华大学医学院)

参与共识讨论专家(按姓氏笔划排序):丁岩(新疆医科大学第一附属医院);马俊旗(新疆医科大学第一附属医院);马晓欣(中国医科大学附属盛京医院);王烈宏(青海红十字医院);王萍玲(贵州省人民医院);王惠兰(河北医科大学第二医院);王紫薇(图灵人工智能研究院);牛菊敏(沈阳市妇婴医院);包生武(银川市妇幼保健院);边巴卓玛(拉萨市人民医院);朴恒(河南省肿瘤医院);吕涛(清华大学附属北京清华长庚医院清华大学临床医学院);朱前勇(河南省人民医院);乔友林(中国医学科学院北京协和医学院)

群医学及公共卫生学院);任婕(贵州医科大学附属医院);伊欣(大连医科大学);刘宏伟(四川大学华西第二医院);刘宏图(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所);刘青(甘肃省妇幼保健院);刘建华(上海交通大学医学院附属第九人民医院);刘晓云(遵义市第一人民医院);刘朝晖(首都医科大学附属北京妇产医院);安瑞芳(西安交通大学医学院第一附属医院);孙蓬明(福建省妇幼保健院);玛依努尔·尼亚孜(新疆维吾尔自治区人民医院);苏明辉(郑州大学第一附属医院);李娜(遵义医科大学第二附属医院);李晓枫(大连医科大学);李萍(南京市妇幼保健院);李清(厦门市妇幼保健院);李淑霞(天津市中心妇产科医院);杨发萍(临夏回族自治州人民医院);杨华(中国医学科学院北京协和医院);杨兴升(山东大学齐鲁医院);杨利华(唐山市妇幼保健院);杨英捷(贵州医科大学附属肿瘤医院);杨炳(遵义医科大学附属医院);杨毅(中国医学科学院北京协和医院);肖冰冰(北京大学第一医院);余蕾(贵阳市妇幼保健院研究所);狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院);汪俊涛(贵阳市妇幼保健院);宋建东(内蒙古医科大学附属医院);宋静慧(内蒙古医科大学附属医院);张岱(北京大学第一医院);张帝开(深圳市罗湖区人民医院);张梦真(郑州大学第一附属医院);张淑兰(中国医科大学附属盛京医院);张惠民(贵州省人民医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);张蕾(清华大学附属北京清华长庚医院清华大学临床医学院);陆萍(新疆维吾尔自治区人民医院);陈汶(中国医学科学院肿瘤医院);陈锐(清华大学附属北京清华长庚医院清华大学临床医学院);武玮(清华大学医学院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);罗新(暨南大学附属第一医院);周遵伦(贵州医科大学附属医院);郑波(北京大学第一医院);郑建华(哈尔滨医科大学附属第一医院);赵方辉(中国医学科学院肿瘤医院);郝敏(山西医科大学第二医院);胡丽娜(重庆医科大学附属第二医院);洪颖(南京鼓楼医院);耿力(北京大学第三医院);格央(拉萨市人民医院);高毅(遵义市妇幼保健院);唐现策(河南省肿瘤医院);崔满华(吉林大学第二医院);梁文通(贵州省人民医院);隋龙(复旦大学附属妇产科医院);谢娅(郑州大学第一附属医院);訾聃(贵州省人民医院);廖秦平(清华大学附属北京清华长庚医院清华大学临床医学院);熊正爱(重庆医科大学附属第二医院);樊尚荣(北京大学深圳医院);薛凤霞(天津医科大学总医院);薛敏(中南大学湘雅三医院);魏丽惠(北京大学人民医院)

参考文献

- [1] Spohner L, Boustani J, Cabel L, et al. Present and future research on anal squamous cell carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15):3895.
- [2] Bruni L, Serrano B, Mena M, et al. Human papillomavirus and related diseases in the world, in summary report 2 February 2022 [R/OL]. [2022-04-10]. ICO/IARC information centre on HPV and cancer (HPV Information Centre). <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>. (2021-10-22).
- [3] 中共中央,国务院.“健康中国2030”规划纲要[A/OL]. [2022-04-10]. http://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm. (2016-10-25).
- [4] 魏丽惠. 子宫颈癌筛查[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(5): 289-292.
- [5] 单玮,张涛,张铁军,等. 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.
- [6] Camporondo MP, Farchi F, Ciccozzi M, et al. Detection of HPV and co-infecting pathogens in healthy Italian women by multiplex real-time PCR [J]. *Infez Med*, 2016, 24(1): 12-17.
- [7] 张朋云,王东红,张振东,等. 阴道微生态和高危型HPV感染与宫颈病变的相关性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(21): 3305-3307, 3311.
- [8] 安瑞芳,张岱,刘朝晖,等. 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.
- [9] Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? [J]. *Microbiome*, 2016, 4(1): 58.
- [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] Mongelos P, Mendoza LP, Rodriguez-Riveros I, et al. Distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes and bacterial vaginosis presence in cervical samples from Paraguayan indigenous [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 39: 44-49.
- [12] 张展,张岱,肖冰冰,等. 高危型HPV感染与阴道菌群及子宫颈菌群关系的初步研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(7): 471-480.
- [13] 曾桢,王紫薇,李婷媛,等. 阴道炎与高危型人乳头瘤病毒感染相关性横断面研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(4): 459-461.
- [14] 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.
- [15] 陈锐,冯岩岩,吕涛,等. 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.
- [16] Borgogna JC, Shardell MD, Santori EK, et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis [J]. *BJOG*, 2020, 127: 182-192.
- [17] 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 Agents Cancer*, 2019, 14: 29.
- [18] Zhang Q, Chen R, Zhang L, et al. Re: the vaginal metabolome

- and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis [J]. *BJOG*, 2020, 127(6): 773.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Mitra A, MacIntyre D, Lee Y, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16865.
- [22] 陈锐, 冯岩岩, 冯宗昊, 等. 阴道微生态异常与宫颈上皮内病变的相关性研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(6): 597-600.
- [23] Xie Y, Feng Y, Li W, et al. Revealing the disturbed vaginal microbiota caused by cervical cancer using high-throughput sequencing technology [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 538336.
- [24] Chen Y, Qiu X, Wang W, et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 629.
- [25] Peres AL, Camarotti JRSL, Cartaxo M, et al. Molecular analysis and conventional cytology: association between HPV and bacterial vaginosis in the cervical abnormalities of a Brazilian population [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 9497-9505.
- [26] 朱君彪, 潘小静, 许莹珂. 高危型人乳头瘤病毒感染患者阴道微生态分析与与宫颈病变的相关性 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(16): 3705-3707.
- [27] Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016, 9(5): 357-366.
- [28] Mitra A, MacIntyre DA, Ntrisots G, et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1999.
- [29] Usyk M, Zolnik, CP, Castle PE, et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(3): e1008376.
- [30] Caselli E, D'Accolti M, Santi E, et al. Vaginal microbiota and cytokine microenvironment in HPV clearance/persistence in women surgically treated for cervical intraepithelial neoplasia: an observational prospective study [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 540900.
- [31] 李明珠, 魏丽惠. HPV 的致癌机制及以此预防 HPV 感染的研究进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(2): 152-155.
- [32] 张丽敏, 吕虹, 陈柯霖, 等. 妇科门诊患者解脲脲原体、沙眼衣原体、淋球菌和人乳头瘤病毒感染特点及相关性分析 [J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(17): 2081-2084.
- [33] Zhang D, Li T, Chen L, et al. Epidemiological investigation of the relationship between common lower genital tract infections and high-risk human papillomavirus infections among women in Beijing, China [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178033.
- [34] Khan AA, Abuderman A, Ashraf MT, et al. Protein-protein interactions of HPV-Chlamydia trachomatis-human and their potential in cervical cancer [J]. *Future Microbiol*, 2020, 15: 509-520.
- [35] Karim S, Souho T, Benlemlih M, et al. Cervical cancer induction enhancement potential of Chlamydia trachomatis: a systematic review [J]. *Curr Microbiol*, 2018, 75(12): 1667-1674.
- [36] 杨雨, 李彤, 李岩, 等. CT, NG, MH, UP, UU 与 HPV 分型及宫颈病变程度的相关性研究 [J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(11): 1707-1711.
- [37] Martinelli M, Musumeci R, Sechi I, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) and other sexually transmitted infections (STIs) among Italian women referred for a colposcopy [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(24): 1785-1789.
- [38] 邓浩, 魏丽惠. 高危型人乳头瘤病毒、解脲脲原体感染与宫颈上皮内瘤变的相关性 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2016, 17(4): 316-318.
- [39] Duan R, Zhao X, Zhang H, et al. Performance of cervical cancer screening and triage strategies among women living with HIV in China [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(17): 6078-6088.
- [40] Shannon B, Yi TJ, Perusini S, et al. Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(5): 1310-1319.

(2022-03-15 收稿 2022-04-19 修回)