Modern Practical Medicine, December 2025, Vol.37, No.12

·诊治分析·

阴道微生态、HPV 持续感染及 HPV E6/E7 mRNA 表达对 CIN 复发的影响

徐丽丽，童月红

【关键词】 宫颈上皮内瘤变；LEEP；复发；HPV 感染；HPV E6/E7 mRNA
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.12.011
【中图分类号】 R711 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)12-1254-05

在宫颈上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia，CIN）中，低级别 CIN（I 级）大多无需特殊治疗，通常能够自行消退，然而高级别 CIN（II～III 级）具有较高的癌变风险，可进展为宫颈浸润癌，因此常被视为宫颈癌的“癌前病变”[1]。宫颈环形电切术（LEEP）是目前治疗 CIN 的常用手术方法，大多数患者 LEEP 术后人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV）可转阴，但仍有部分患者出现术后 HPV 持续感染情况，其中高危 HPV 中编码 E6 和 E7 蛋白的基因可在 HPV 感染人类上皮细胞后整合到被感染细胞的基因组中，高危 HPV E6/E7 表达上调会导致抑癌蛋白 p53 降解，使被感染细胞逃避宿主的免疫监视，导致细胞周期失调，引发细胞恶性转化，最终导致 CIN 复发[2]。正常情况下阴道微生态中菌群种类丰富，且以乳酸杆菌为优势菌，阴道 pH 值维持在 3.8～4.5 之间，若这些指标出现异常会导致阴道微生物群失衡，从而增加感染及 CIN 复发风险[3]。本研究分析 LEEP 术后阴道微生态、HPV 持续感染及 HPV E6/E7 mRNA 表达与 CIN 复发的关系，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 9 月至 2024 年 9 月在金华市中心医院接受 LEEP 治疗的 216 例 HPV 感染合并 CIN 患者为研究对象。纳入标准：（1）年龄＞18 岁，符合 HPV 感染合并 CIN 的诊断标准[4]，且经病理证实；（2）有性生活史，薄层细胞检测异常；（3）在本院进行 LEEP 治疗。排除标准：（1）无性行为女性或已确诊为癌前病变、宫颈癌者；（2）伴有其他阴道病变、近 6 个月内月经紊乱、内分泌异常者；（3）检查项目不完善、资料欠缺者；（4）有严重器官功能异常或急性妇科炎症者。CIN Ⅰ级 72 例，CIN Ⅱ级 71 例，CINⅢ级 73 例。依据术后 6 个月随访期间是否出现 CIN 复发分为复发组和未复发组。本研究获得金华市中心医院医学伦理审查委员会批准[批准号：（研）2024-伦理审查-316]，豁免/免除知情同意。

1.2 方法

1.2.1 LEEP 治疗 患者取膀胱截石位，局部麻醉后检查子宫颈状况。使用窥阴器充分暴露宫颈，消毒宫颈及阴道，并用碘棉球擦拭宫颈，观察宫颈病灶部位的碘着色情况。根据病灶着色表现，确定手术切除范围。使用适宜的电切刀头，对病灶进行锥形切除，深度为 2～2.5 cm，病灶边缘外扩展 2～3 mm。病灶切除后进行电凝止血，探查无出血点后缝合。所有患者手术均由同一组手术医生团队完成。定期对患者进行复查回访，术后 6 个月要求患者来院复查。

1.2.2 阴道微生态相关检测 在术后 6 个月对患者进行阴道镜检查和宫颈管搔刮术获取宫颈分泌物。受试者在检测前 72 h 内避免冲洗阴道或使用任何药物。检测时，受试者取膀胱截石位，暴露宫颈。采用 2 根无菌棉拭子从阴道侧壁 1/3 处旋转采集两份分泌物样本。其中一份检测阴道 pH 值、过氧化氢（H_2O_2）、唾液酸苷酶（SNA）和白细胞酯酶（LE）水平；另一份在油镜下观察菌群多样性、乳酸杆菌及菌群密集度等情况。判定标准[5]：（1）菌群密集度为Ⅱ～Ⅲ

基金项目： 金华市科技计划项目（2023-3-153）

作者单位： 321000 浙江省金华，金华市中心医院（徐丽丽）；金华市妇幼保健院（童月红）
通信作者： 童月红，Email：Tongyh05@126.com

级，油镜下单个视野内平均细胞数为 10 ～ 100 个或 10 ～ 1 000 个；(2)菌群多样性为Ⅱ～Ⅲ级，油镜下细菌种类为 4 ～ 6 种或 7 ～ 9 种；(3)乳杆菌为优势菌，分级为Ⅰ～Ⅱa 级(多数为乳杆菌，无或仅有少量其他菌即为Ⅰ级；混合菌群中乳杆菌为优势菌即为Ⅱa 级)；(4)H_2O_2 阳性；(5)阴道 pH 值＞ 4.5。符合上述指标中 1 项，则判定为微生态失衡。

1.2.3　HPV 持续感染　采用 HPV DNA 检测 HPV 持续感染状态：共检测 27 型 HPV，高危 HPV 亚型 17 种(16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、82)，低危 HPV 亚型 10 种(6、11、40、42、43、44、55、61、81、83)。依据 LEEP 后 HPV 持续感染情况分为 HPV 持续感染组与 HPV 阴性组。

1.2.4　HPV E6/E7 mRNA 检测　术后 6 个月月经结束后 3 ～ 7 d(非经期)进行检测，采样前 3 d 内需避免性生活，且不得使用阴道药物或进行阴道冲洗。使用专用取样刷采集标本，采用郑州科蒂亚生物技术有限公司生产的 HPV 检测试剂盒，检测 HPV E6/E7 mRNA 的表达水平。将标本离心 2 次后，加 3 μl 的蛋白酶 K、200 μl 的裂解液稀释液和 100 μl 的裂解液，充分混匀。在 65 ℃条件下恒温孵育 1 h，震荡 2 次。设立空白对照孔(设置 2 个复孔)和阳性对照孔，临界阳性对照，用于信号放大。加入发光底物，经支链 DNA 信号扩增法进行检测。经 Quanti Virus™化学发光免疫分析仪（中国，科蒂亚生物公司）检测 HPV E6/E7 mRNA 基因表达情况，并读取结果，以 HPV E6/E7 mRNA 相对表达量＞ 1 作为 HPV E6/E7 mRNA 阳性判定标准。

1.3　观察指标　(1) 比较 HPV 持续感染组与 HPV 阴性组阴道微生态、HPV E6/E7 mRNA 表达情况；(2) 分析阴道微生态与 HPV 持续感染、HPV E6/E7 mRNA 表达、CIN 分级的相关性；(3)比较复发组与未复发组年龄、体质量指数(body mass index，BMI)、孕次、生育史、CIN 分级、HPV 感染病程、HPV 持续感染率、LEEP 锥切标本厚度、阴道微生态、HPV E6/E7 mRNA 表达差异；(4)分析 CIN 复发的危险因素，明确 CIN 复发的高危因素；(5)构建预测模型，并对其进行验证。

1.4　统计方法　采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。菌群密集度与菌群多样性等计数资料以例数和百分比表示，采用χ^2 检验；计量资料以均数±标准差表示，采用独立样本 t 检验；相关性分析采用 Spearman 法，并依据相关系数绘制相关系数棒棒糖图；采用二元 Logistic 回归分析探究 CIN 复发的危险因素，并建立预测模型，采用 Hosmer-Lemeshow 检验分析预测模型拟合优度，绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析模型的预测价值。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　HPV 持续感染组与 HPV 阴性组阴道微生态及 HPV E6/E7 mRNA 表达比较　术后 6 个月，HPV 持续感染者 82 例(37.96%，82/216)。HPV 持续感染组菌群密集度Ⅲ～Ⅳ级、菌群多样性Ⅲ～Ⅳ级、乳杆菌分级Ⅰ～Ⅱa 级、H_2O_2 阳性、SNA 阳性、LE 阳性及 HPV E6/E7 mRNA 阳性占比，pH 值均高于 HPV 阴性组(均 P ＜ 0.05)，见表 1。

2.2　阴道微生态、HPV 持续感染与 HPV E6/E7

表 1　HPV 持续感染组与 HPV 阴性组宫颈上皮内瘤变患者阴道微生态及 HPV E6/E7 mRNA 表达比较

组别	分类	HPV 持续感染组(n=82)	HPV 阴性组(n=134)	χ^2(t)值	P 值
菌群密集度[例(%)]	Ⅰ～Ⅱ级	36(43.90)	82(61.19)	6.14	＜ 0.05
	Ⅲ～Ⅳ级	46(56.10)	52(38.81)		
菌群多样性[例(%)]	Ⅰ～Ⅱ级	40(48.78)	91(67.91)	7.80	＜ 0.05
	Ⅲ～Ⅳ级	42(51.22)	43(32.09)		
乳杆菌[例(%)]	Ⅰ～Ⅱa 级	43(52.44)	50(37.31)	4.75	＜ 0.05
	Ⅱb～Ⅳ级	39(47.56)	84(62.69)		
pH 值		4.43±0.55	4.21±0.48	(3.09)	＜ 0.05
H_2O_2 阳性[例(%)]		61(74.39)	54(40.30)	23.75	＜ 0.05
SNA 阳性[例(%)]		38(46.34)	43(32.09)	4.41	＜ 0.05
LE 阳性[例(%)]		31(37.80)	27(20.45)	7.71	＜ 0.05
HPV E6/E7 mRNA 阳性[例(%)]		73(89.02)	100(74.63)	6.61	＜ 0.05

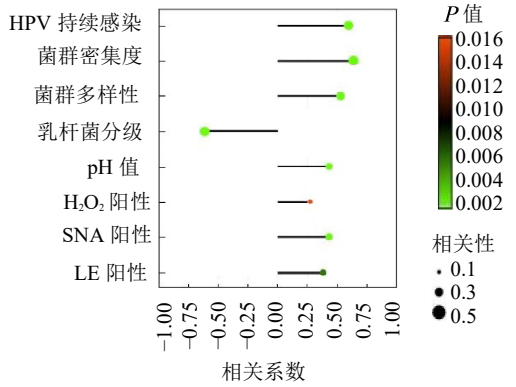
注：HPV 为人乳头瘤病毒，H_2O_2 为过氧化氢，SNA 为唾液酸苷酶，LE 为白细胞酯酶

mRNA 的相关性　HPV 持续感染、菌群密集度、菌群多样性、pH 值、H_2O_2 阳性、SNA 阳性、LE 阳性与 HPV E6/E7 mRNA 阳性呈正相关（r=0.597、0.638、0.529、0.433、0.267、0.433、0.382，均 P ＜ 0.05），乳杆菌分级与 HPV E6/E7 mRNA 阳性呈负相关（r=−0.615，P ＜ 0.05）。相关系数棒棒糖图也显示 HPV 持续感染、菌群密集度、菌群多样性、pH 值、H_2O_2 阳性、SNA 阳性、LE 阳性与 HPV E6/E7 mRNA 阳性呈正相关，乳杆菌分级与 HPV E6/E7 mRNA 阳性呈负相关（均 P ＜ 0.05），见图 1。

2.3　复发组与未复发组临床资料比较　LEEP 术后 6 个月 CIN 复发 46 例（21.30%，46/216）。复发组 CIN 分级，HPV 持续感染、菌群密集度Ⅲ～Ⅳ级、乳杆菌分级Ⅰ～Ⅱa 级占比，pH 值，H_2O_2 阳性、SNA 阳性、LE 阳性及 HPV E6/E7 mRNA 阳性占比均高于未复发组，HPV 持续感染病程较未复发组明显延长（均 P ＜ 0.05），见表 2。

2.4　CIN 复发的影响因素　以 CIN 复发情况为因变量（复发=1，未复发=0），以 CIN 分级（Ⅰ级=0，Ⅱ级=1，Ⅲ级=2）、HPV 持续感染情况（阳性=1，阴性=0）、菌群密集度（Ⅰ～Ⅱ级=0，Ⅲ～Ⅳ级=1）、乳杆菌分级（Ⅰ～Ⅱa 级=1，Ⅱb～Ⅳ级=0）、pH 值（取实际值）、H_2O_2（阴性=0，阳性=1）、SNA（阴性=0，阳性=1）、LE（阴性=0，阳性=1）、HPV E6/E7 mRNA 情况（阳性=1，阴性=0）为自变量，进行二元 Logistic 回归分析。结果显示，HPV 持续感染、菌群密集度Ⅲ～Ⅳ级、乳杆菌分级Ⅰ～Ⅱa 级、pH 值、HPV E6/E7 mRNA 阳性是 CIN 复发的独立危险因素（均 P ＜ 0.05），见表 3。

2.5　CIN 复发的预测模型构建及验证　基于影响因素建立 CIN 复发的预测模型：P=1/[1+exp（−z）]，其



注：HPV 为人乳头瘤病毒，H_2O_2 为过氧化氢，SNA 为唾液酸苷酶，LE 为白细胞酯酶

图 1　相关系数棒棒糖图

表 2　复发组与未复发组宫颈上皮内瘤变（CIN）患者的临床资料比较

项目		复发组（n=46）	未复发组（n=170）	χ^2（t）值	P 值
年龄（岁）		32.5±3.5	33.1±3.3	（1.29）	＞ 0.05
BMI（kg/m²）		23.12±2.46	23.67±2.38	（1.63）	＞ 0.05
孕次（次）		2.56±0.31	2.64±0.29	（1.92）	＞ 0.05
生育史[例（%）]		35（76.09）	105（61.76）	3.26	＞ 0.05
CIN 分级[例（%）]	Ⅰ级	10（21.74）	62（36.47）	7.28	＜ 0.05
	Ⅱ级	13（28.26）	58（34.12）		
	Ⅲ级	23（50.00）	50（29.41）		
HPV 感染病程（月）		14.68±1.59	13.03±1.54	（6.40）	＜ 0.05
HPV 持续感染[例（%）]		27（48.21）	55（32.35）	4.58	＜ 0.05
LEEP 锥切标本厚度[例（%）]	≤1 cm	17（36.96）	72（42.35）	0.44	＞ 0.05
	＞ 1 cm	29（63.04）	98（57.65）		
菌群密集度[例（%）]	Ⅰ～Ⅱ级	13（28.26）	105（61.76）	16.39	＜ 0.05
	Ⅲ～Ⅳ级	33（71.74）	65（38.24）		
菌群多样性[例（%）]	Ⅰ～Ⅱ级	31（67.39）	100（58.82）	1.11	＞ 0.05
	Ⅲ～Ⅳ级	15（32.61）	70（41.18）		
乳杆菌[例（%）]	Ⅰ～Ⅱa 级	29（63.04）	54（31.76）	14.97	＜ 0.05
	Ⅱb～Ⅳ级	17（36.96）	116（68.24）		
pH 值		4.54±0.53	4.22±0.50	（3.80）	＜ 0.05
H_2O_2 阳性[例（%）]		31（67.39）	84（46.67）	6.30	＜ 0.05
SNA 阳性[例（%）]		24（52.17）	57（33.53）	5.37	＜ 0.05
LE 阳性[例（%）]		20（43.48）	38（22.35）	8.23	＜ 0.05
HPV E6/E7 mRNA 阳性[例（%）]		30（65.22）	79（46.47）	5.09	＜ 0.05

注：BMI 为体质量指数，HPV 为人乳头瘤病毒，LEEP 为宫颈环形电切术，H_2O_2 为过氧化氢，SNA 为唾液酸苷酶，LE 为白细胞酯酶

表 3　影响宫颈上皮内瘤变（CIN）复发的多因素分析

因素	*B* 值	*SE* 值	Wald χ^2 值	*OR* 值	*P* 值	95%*CI*
CIN 分级	0.237	0.163	2.114	1.267	＞ 0.05	0.921 ～ 1.745
HPV 持续感染	0.359	0.116	9.578	1.432	＜ 0.05	1.141 ～ 1.797
菌群密集度Ⅲ～Ⅳ级	0.489	0.207	5.581	1.631	＜ 0.05	1.087 ～ 2.447
乳杆菌分级Ⅰ～Ⅱa 级	0.355	0.127	7.814	1.426	＜ 0.05	1.112 ～ 1.829
pH 值	0.536	0.217	6.101	1.709	＜ 0.05	1.117 ～ 2.615
H_2O_2 阳性	0.359	0.193	3.460	1.432	＞ 0.05	0.981 ～ 2.090
SNA 阳性	0.199	0.124	2.576	1.220	＞ 0.05	0.957 ～ 1.556
LE 阳性	0.205	0.132	2.412	1.228	＞ 0.05	0.948 ～ 1.590
HPV E6/E7 mRNA 阳性	0.613	0.275	4.969	1.846	＜ 0.05	1.077 ～ 3.165
常量	−12.774	2.673	22.838	—	—	—

注：HPV 为人乳头瘤病毒，H_2O_2 为过氧化氢，SNA 为唾液酸苷酶，LE 为白细胞酯酶，—表示无数据

中 z=−12.774+0.359×HPV 持续感染+0.489×菌群密集度+0.355×乳杆菌分级+0.536×pH 值+0.613×HPV E6/E7 mRNA，Hosmer-Lemeshow 检验显示有较好拟合优度（χ^2=5.21，P ＞ 0.05），该模型预测 CIN 复发的曲线下面积为 0.875（95%*CI* 0.822 ～ 0.928），敏感度、特异度分别为 86.27%、83.79%，见图 2。

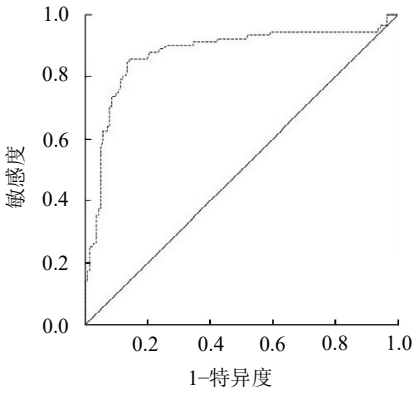


图 2　预测模型的受试者工作特征曲线

3　讨论

HPV 可扰乱阴道微生态，削弱其防御功能，促使病原微生物侵入，导致 CIN 及宫颈癌[6]。在 CIN Ⅲ级和高危 HPV 感染患者中，细胞免疫功能已受到不同程度损害，即使采用 LEEP 治疗术后仍有高危 HPV 持续感染及 CIN 复发风险；因此，明确 CIN 复发的高危因素具有重要意义[7]。

当宿主因素或外源性刺激打破阴道微生物群平衡时，HPV 持续感染风险显著增加[8]。H_2O_2 阳性提示阴道有益菌乳酸杆菌减少，菌群失调[9]，可导致 SNA、LE 等指标异常，引发细菌性阴道病，使阴道对 HPV 清除效果下降，HPV 持续感染风险升高[10]。本研究发现，HPV 持续感染组菌群密集度（Ⅲ～Ⅳ级）、菌群多样性（Ⅲ～Ⅳ级）及乳杆菌分级（Ⅰ～Ⅱa 级）占比均显著高于 HPV 阴性组；pH 值、H_2O_2 阳性率、SNA 阳性率、LE 阳性率以及 HPV E6/E7 mRNA 表达阳性率亦均高于 HPV 阴性组，这提示 HPV 持续感染组术后阴道微环境明显较差。

E6/E7 作为高致癌性的 HPV 基因型，可通过泛素-蛋白酶体系统介导 p53 降解，从而阻断细胞凋亡程序，使细胞永生化[11]，并削弱黏膜的屏障作用，促使 HPV 病毒黏附至宫颈和阴道细胞而发生感染[12]。本研究发现，HPV 持续感染组的 HPV E6/E7 mRNA 阳性率高于 HPV 阴性组。高危 HPV 一方面会直接破坏阴道微生态的平衡，另一方面会大量消耗机体的抗体和抗原，促使 E6 等蛋白的产生，从而逃避免疫系统的“监视”，而免疫功能下降也会导致其他致病菌感染[13]。

HPV 相关的 CIN 进展与复发是受多因素影响的复杂过程，其中 *E6/E7* 基因扮演着关键角色。HPV E6/E7 mRNA 表达水平升高会对细胞周期调控机制进行干预，进而加速 CIN 进展，突变后的 *E6/E7* 基因所编码蛋白可诱导宿主细胞癌变，增加 CIN 复发风险[14]。本研究发现，HPV 持续感染、菌群密集度、菌群多样性、pH 值、H_2O_2 阳性、SNA 阳性、LE 阳性与 HPV E6/E7 mRNA 阳性呈正相关，乳杆菌分级与 HPV E6/E7 mRNA 阳性呈负相关，与于皓等[15]的报道结果一致。HPV E6/E7 mRNA 的过量表达可反映 LEEP 后阴道微生态失衡，且与宫颈病变有密切关系。

Lin 等[16]发现，LEEP 后无残留 HPV 和边缘阴性的 CIN 复发率相当低；当 HPV 残留时，即使切缘为阴性，CIN 的复发率也显著增加。本研究 LEEP 后随访时间较短，CIN 复发率为 21.30%，与以往 Zhang

等[17]的报道相近。本研究结果显示，HPV 持续感染、菌群密集度Ⅲ～Ⅳ级、乳杆菌分级Ⅰ～Ⅱa 级、pH 值、HPV E6/E7 mRNA 阳性是 CIN 复发的独立危险因素。CIN 患者 LEEP 后复发及预后与 HPV 持续感染及阴道微生物群有关联。阴道内呈弱酸性的菌群环境为宫颈细胞抵御病毒侵害提供了屏障保护。HPV E6/E7 mRNA 能够抑制肿瘤抑制因子 pRb 的活性，导致细胞周期失控并引发细胞过度增殖，从而主导宫颈细胞的病变过程[18]；因此，HPV E6/E7 mRNA 检测可作为评估 HPV 致癌基因活动性的有效手段。本研究基于影响因素建立预测模型，该模型的曲线下面积为 0.875，敏感度、特异度分别为 86.27%、83.79%，为评估女性发生宫颈高级别病变风险提供量化工具。

综上所述，HPV 持续感染、阴道微生态、HPV E6/E7 mRNA 与 CIN 复发存在密切关联，且菌群密集度Ⅲ～Ⅳ级、乳杆菌分级Ⅰ～Ⅱa 级、pH 值、HPV E6/E7 mRNA 阳性是 CIN 复发的高危因素。加强对高危因素患者随访密度，积极干预 HPV 持续感染，补充益生菌进行特定微生态调节治疗，可降低 CIN 复发风险。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] ZHANG S H, HUANG X L, LIU X X. Clinical efficacy of recombinant human interferon α-2b gel combined with LEEP conization in treating cervical intraepithelial neoplasia with comorbid high-risk HPV infection[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(10): 5649-5658.

[2] PI R J, LI T Y, ZHANG H, et al. The distribution of HR-HPV E6/E7 DNA and mRNA by histological grade and the clinical performance for detection of cervical cancer and precancer[J]. J Med Virol, 2024, 96(11): e70026.

[3] TOSADO-RODRNGUEZ E, ALVARADO-VILEZ I, ROMAGUERA J, et al. Vaginal microbiota and HPV in Latin America: A narrative review[J]. Microorganisms, 2024, 12(3): 619.

[4] ZAMUROVIC M, TOMIC A, PIKULA A, et al. Understanding the dynamics of human papillomavirus and diagnostic discrepancies in cervical pathology: A single center experience[J]. Diagnostics, 2023, 13(24): 3614.

[5] 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.

[6] BRUNO M T, CARUSO G, TORRISI E, et al. The impact of diagnosis of human papillomavirus (HPV) infection and electrosurgical excision procedure (LEEP) for cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN3) on women's sexual lives[J]. Diagnostics, 2024, 14(9): 911.

[7] LI F Z, CHEN A P, SHAN Y P, et al. Factors associated with human papillomavirus persistence after loop electrosurgical excision procedure in patients with cervical squamous intraepithelial lesion[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2024, 50(4): 639-646.

[8] HUANG J, YIN C S, WANG J L. Relationship between vaginal microecological changes and oncogene E6/E7 and high-risk human papillomavirus infection[J]. J Obstet Gynaecol, 2023, 43(1): 2161349.

[9] PREECHASUTH K, BRAZIER L, KHAMDUANG W, et al. Analyzing cervical microbiome composition in HIV-infected women with different HPV infection profiles: A pilot study in Thailand[J]. Microorganisms, 2024, 12(7): 1298.

[10] SHI Y, DONG X Y, YIMINGJIANG M W L D, et al. The association between human papillomavirus infection, vaginal microecology, and cervical intraepithelial neoplasia in women from Xinjiang, China[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2024, 50(6): 982-990.

[11] XU F S, RAN T F, WEI Q G, et al. Diagnostic value of HPV E6/E7 mRNA in screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse: A systematic review and meta-analysis[J]. Oncol Lett, 2024, 27(5): 231.

[12] LIU J M, HU N, ZHENG X, et al. Vaginal micro-environment disorder promotes malignant prognosis of low-grade cervical intraepithelial neoplasia: A prospective community cohort study in Shanxi Province, China[J]. Clin Transl Oncol, 2024, 26(10): 2738-2748.

[13] ARIZMENDI-IZAZAGA A, NAVARRO-TITO N, JIMINEZ-WENCES H, et al. Bioinformatics analysis reveals E6 and E7 of HPV 16 regulate metabolic reprogramming in cervical cancer, head and neck cancer, and colorectal cancer through the PHD2-VHL-CUL2-ELOC-HIF-1α axis[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(6): 6199-6222.

[14] CHENG L Q, YAN C M, YANG Y X, et al. Exploring the clinical signatures of cervical dysplasia patients and their association with vaginal microbiota[J]. Cancer Med, 2024, 13(23): e70440.

[15] 于皓,吕莹莹,刘影,等.HPV 持续感染及 HPV E6/E7 mRNA 表达与宫颈上皮内瘤变患者阴道微环境的关系[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(7):1080-1084.

[16] LIN Y, LONG Y, HE J, et al. The residual rate of HPV and the recurrence rate of CIN after LEEP with negative margins: A meta-analysis[J]. PLoS One, 2024, 19(3): e0298520.

[17] ZHANG L L, DU M Y, DU X, et al. Correlation analysis of human papillomavirus E6/E7 mRNA detection with diagnosis, prognosis and recurrence risk in patients with cervical epithelioma[J]. World J Clin Cases, 2024, 12(20): 4146-4153.

[18] CHEN X H, LIU Y N, LUO X J, et al. HPV16 E6-induced M2 macrophage polarization in the cervical microenvironment *via* exosomal miR-204-5p[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 23725.

收稿日期：2025-08-06

（本文编辑：孙海儿）