

DOI:10.13350/j.cjpb.220716

• 临床研究 •

# 高危型 HPV 感染对阴道微生态失衡及 miR-146a、miR-155 表达的影响\*

李晓丽\*\*,邢秀月,温林燕

(琼海市人民医院妇产科,广东琼海 571400)

**【摘要】** **目的** 分析高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染与宫颈脱落细胞微小 RNA-146a(miR-146a)、微小 RNA-155(miR-155)表达水平及阴道微生态失衡的关系。 **方法** 选取因宫颈炎于本院就诊的 186 例患者为研究对象,均进行 HPV 检测,根据是否感染高危型 HPV 分为对照组(高危型 HPV 阴性)112 例,观察组(高危型 HPV 阳性)74 例。检测观察组患者 HPV 感染亚型,比较两组患者阴道微生态改变及阴道微生态平衡状态;采用荧光定量 PCR 法(qRT-PCR)法检测两组患者宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 水平,Spearman 法分析高危型 HPV 感染与宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 表达水平及阴道微生态失衡的相关性,以及宫颈细胞 miR-146a、miR-155 水平与阴道微生态改变的相关性。 **结果** 观察组患者高危型 HPV 感染以 HPV16 亚型检出率最高,占 56.76%,HPV18 占 18.92%;患者宫颈病变严重程度、阴道微生态失衡率、衣原体、解脲脲原体阳性率、细菌性阴道炎、乳酸杆菌异常率及宫颈脱落细胞中 miR-146a、miR-155 水平均高于对照组( $P<0.05$ )。两组支原体、滴虫及霉菌阳性率差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。高危型 HPV 感染与宫颈脱落细胞 miR-146a 和 miR-155 水平,以及衣原体、解脲脲原体阳性率、细菌性阴道炎和乳酸杆菌异常率均呈正相关(均  $P<0.05$ )。宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 水平与衣原体、解脲脲原体阳性率、细菌性阴道炎及乳酸杆菌异常率均呈正相关(均  $P<0.05$ )。 **结论** 高危型 HPV 感染可加重阴道微生态环境紊乱,并使宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 高表达,增加宫颈病变严重程度。

**【关键词】** 人乳头瘤病毒感染;微小 RNA-146a;微小 RNA-155;阴道微生态失衡

**【中图分类号】** R373.9

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2022)07-0818-05

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Jul.;17(7):818-822.]

## The relationship between HPV infection on vaginal microecological imbalance and the expression of miR-146a and miR-155

LI Xiao-li,XING Xiu-yue,WEN Lin-yan (Obstetrics and Gynecology Department ,Qionghai People's Hospital ,Qionghai ,Guangdong 571400 ,China)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To analyze the relationship between high-risk human papilloma virus (HPV) infection and the expression levels of microRNA-146a (miR-146a) and microRNA-155 (miR-155) in cervical exfoliated cells and the vaginal microecological imbalance. **Methods** A total of 186 patients who were treated in our hospital due to cervicitis were selected as the research objects. All of them were tested for HPV. According to whether they were infected with high-risk HPV, they were divided into 112 cases of control group (negative high-risk HPV) and 74 cases of observation group (positive high-risk HPV). The subtypes of HPV infection in patients were detected,the vaginal microecological changes and the vaginal microecological balance were compared between the two groups, fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) method was used to detect the levels of miR-146a and miR-155 of cervical exfoliated cells in the two groups. Spearman method was used to analyze the correlation between high-risk HPV infection and the expression levels of miR-146a, miR-155 in cervical exfoliated cells and vaginal microecological imbalance,and the correlation between cervical cell miR-146a, miR-155 levels and vaginal microecological changes. **Results** Among the included research subjects, HPV16 subtype had the highest detection rate of HPV infection,accounting for 56.76%,followed by HPV18,accounting for 18.92%. The severity of cervical lesions,the rate of vaginal microecological imbalance(63.51%),the positive rates of chlamydia (21.62%) and Ureaplasmaurealyticum (79.73%), bacterial vaginitis (33.78%), the abnormal rate of lactobacillus (31.08%),and the levels of miR-146a( $1.58\pm 0.33$ )and miR-155( $1.47\pm 0.31$ ) in cervical exfoliated cells in the observation group were higher than those in the control group (16.07%,6.25%,44.64%,11.61%,5.36%, $1.01\pm 0.05$ , $1.02\pm 0.07$ )( $P<0.05$ ),there was no significant difference in the positive rates of mycoplasma,trichomoniasis and mold between

\* **【基金项目】** 2021 年琼海市科技计划项目(海科工信[2021]63 号)。

\*\* **【通讯作者(简介)]** 李晓丽(1976-),女,河北人,硕士,主要从事妇产科方面研究。E-mail:lx1571400@163.com

the two groups( $P>0.05$ ). High-risk HPV infection was positively correlated with the levels of cervical exfoliated cells miR-146a, miR-155, the positive rates of chlamydia and Ureaplasmaurealyticum, bacterial vaginitis, and the abnormal rate of lactobacilli ( $r=0.415, 0.376, 0.307, 0.324, 0.312, 0.341, P<0.05$ ). The levels of miR-146a and miR-155 in cervical exfoliated cells were positively correlated with the positive rates of chlamydia( $r=0.304, 0.312$ ) and Ureaplasmaurealyticum( $r=0.315, 0.328$ ), bacterial vaginitis( $r=0.319, 0.320$ ), and abnormal rate of lactobacilli( $r=0.346, 0.357$ ) ( $P<0.05$ ). **Conclusion** High-risk HPV infection can aggravate the vaginal microecological environment disorder, increase the expression levels of miR-146a and miR-155 in cervical exfoliated cells, and increase the severity of cervical lesions.

**【Key words】** human papilloma virus infection; microRNA-146a; microRNA-155; vaginal microecological imbalance

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)常存在于女性下生殖道,可通过公共洗浴、性接触等传染,感染率极高。女性感染 HPV 后可能发生下体疼痛、瘙痒、异物感等症状,影响患者的生活<sup>[1]</sup>。HPV 感染包括低危型和高危型,其中高危型 HPV 是诱发宫颈癌前病变宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及宫颈癌的主要因素<sup>[2]</sup>。宫颈位于阴道微生态环境中,正常状态下阴道定植菌与宿主环境相互制约,当出现高危型 HPV 感染时,患者免疫功能下降、阴道菌群失调,上述平衡体系被打破,宫颈疾病发生风险增加<sup>[3]</sup>,而早期治疗有助于预防宫颈癌的发生。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)为内源性非编码小 RNA,在肿瘤发生、侵袭、转移中扮演重要角色。近年研究显示,高危型 HPV 持续感染可引起具有抑癌或促癌作用的 miRNA 表达失调,从而引发细胞恶性增殖,且多项研究表明,微小核糖核酸(miRNA, miRNA)可用于早期诊断 CIN 病变,有助于疾病的早期治疗<sup>[4-5]</sup>。微小 RNA-146a(microRNA-146a, miR-146a)、微小 RNA-155(microRNA-155, miR-155)均在炎症反应、免疫调节中发挥重要作用,同时参与多种恶性肿瘤的发生发展<sup>[6]</sup>。根据以上研究推测,miR-146a、miR-155 可能与高危型 HPV 感染有关,并影响阴道微生态环境。本研究通过分析高危型 HPV 感染患者阴道微生态的变化及宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 的表达情况,探讨高危型 HPV 感染对阴道微生态失衡及 miR-146a、miR-155 表达的影响。

## 对象与方法

### 1 研究对象

选取 2019 年 3 月-2020 年 3 月因宫颈炎于本院就诊的 186 例患者为研究对象,患者均行 HPV 检测,并根据是否感染高危型 HPV 分为对照组(高危型 HPV 阴性)和观察组(高危型 HPV 阳性)。本研究经医院伦理委员会批准。

纳入标准:(1)均符合 2010 年美国疾病预防控制中心推荐的宫颈炎诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)有性生活史,月经规律;(3)对本研究知情同意。排除标准:(1)有子宫

切除史或宫颈手术史者;(2)入组前 1 个月内接受过宫颈相关疾病治疗;(3)入组前 2 周内使用过抗病毒、抗菌药物者;(4)处于妊娠期或哺乳期者;(5)处于月经期者。

### 2 方法

**2.1 HPV 检测** 采用扩阴器暴露受试者宫颈,使用无菌棉拭子插入宫颈管,顺时针旋转 3 周,取出后置于专用细胞保存液中备用。采用聚合酶链反应试剂盒(上海信裕生物科技有限公司生产)检测 HPV 并分型,可鉴别 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66 和 68 亚型。

**2.2 阴道微生态检测** 用 3 支无菌长棉签采集患者阴道侧壁上 1/3 段分泌物,其中 1 支棉签滴加 10% KOH 溶液,观察是否有氨气味;1 支棉签置于无菌管中,加入生理盐水,用于检测支原体、衣原体、滴虫及解脲原体感染;1 支棉签制作涂片,观察霉菌、线索细胞、乳酸杆菌等。

**2.3 阴道微生态平衡检测** 采用无菌窥阴器暴露受试者阴道和宫颈,采集分泌物,采用阴道微生态联合测定试剂盒(北京中生金域诊断技术有限公司生产)检测阴道微生态平衡,包括过氧化氢( $H_2O_2$ )、白细胞酯酶(LE)及唾液酸苷酶活性(SNA)。 $H_2O_2<2$  mmol 呈蓝色,为阳性;LE 蓝色或绿色为阳性;SNA 紫色或红色为阳性。上述三项中有一项阳性即诊断为阴道微生态失调,三项均为阴性即诊断为阴道微生态环境正常。

**2.4 宫颈脱落细胞中 miR-146a、miR-155 检测** 采用荧光定量 PCR 法(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)检测宫颈脱落细胞中 miR-146a、miR-155 相对表达量。采用 RNA 提取试剂盒(购于北京索莱宝科技有限公司)提取总 RNA,用逆转录试剂盒(德国 QIAGEN 公司产品)逆转录为 cDNA。配置 20  $\mu$ l 反应体系:cDNA(50 ng/ $\mu$ l)1  $\mu$ l, SYBR Green Master Mix 10  $\mu$ l, 上、下游引物各 0.5  $\mu$ l, ddH<sub>2</sub>O 8  $\mu$ l。在 ABI Stepone Plus 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)上进行扩增反应。反应条件:95  $^{\circ}$ C 60 s;95  $^{\circ}$ C 30 s, 62  $^{\circ}$ C 30 s, 72  $^{\circ}$ C 15 s, 共 40 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-146a、miR-155 相对表达量。miR-146a、

miR-155 及内参 U6 引物序列见表 1,引物均由上海华大基因科技有限公司设计合成。

表 1 miR-146a、miR-155 及内参 U6 引物  
Table 1 Primer sequences of miR-146a, miR-155 and internal reference U6

基因 Gene	上游引物(5'-3') Upstream primer(5'-3')	下游引物(5'-3') Downstream primer (5'-3')
miR-146a	CACGGACCTGAAGAACAACACTGG	AGAAATGAAATTAGAACACACATCAATCC
miR-155	TTAATGCTAATCGTGAAG	ACCTGAGAGTAGACCAGA
U6	CTCGCTTCGGCAGCACATATACT	CGCTTCACGAATTTGGGTGT

2.5 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件处理数据。计量资料,如 miR-146a、miR-155 水平等以( $\bar{x} \pm s$ )描述,采用独立样本 *t* 检验;计数资料以[例(%)]描述,进行  $\chi^2$  检验;Spearman 法分析高危型 HPV 感染与宫颈细胞 miR-146a、miR-155 表达水平及阴道微生态改变的相关性以及宫颈细胞 miR-146a、miR-155 表达水平与阴道微生态改变的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 受试者高危型 HPV 感染情况

186 例受试者中,检出高危型 HPV 感染 74 例,其中 HPV16 亚型检出率最高,占 56.76%,HPV18 占 18.92%(表 2)。高危型 HPV 阳性者(观察组)中慢性宫颈炎 29 例,CIN I 17 例,CIN II 13 例,CIN III 15 例;高危型 HPV 阴性(对照组)中慢性宫颈炎 64 例,CIN I 28 例,CIN II 11 例,CIN III 9 例,对照组宫颈病变严重程度低于观察组( $\chi^2 = 10.189, P = 0.017$ )。

### 2 两组受试者一般资料比较

两组受试者相关临床资料见表 3。年龄、体质指数、孕次及产次差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

### 3 两组受试者阴道微生态情况比较

表 4 显示,观察组阴道微生态失衡率、衣原体、解脲脲原体阳性率、细菌性阴道炎、乳酸杆菌异常率均高于对照组(均  $P < 0.05$ );支原体、滴虫及霉菌阳性率差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表 2 观察组患者高危型 HPV 感染情况  
Table 2 High risk HPV infection in subjects

HPV 亚型 HPV subtype	例数 No. of cases	构成比(%) Composition ratio
HPV16	42	56.76
HPV18	14	18.92
HPV31	4	5.41
HPV33	3	4.05
HPV51	3	4.05
HPV52	6	8.11
HPV53	2	2.70
合计 Total	74	100.00

表 3 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison of general data between the two groups

组别 Group	例数 No. of cases	年龄 (岁) Age (years)	体质指数 Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	孕次(次) Pregnancy times (times)	产次(次) Production times (times)
对照组	112	45.20±10.30	23.85±3.16	1.96±0.41	1.27±0.29
观察组	74	46.50±10.60	24.07±3.42	2.04±0.38	1.34±0.31
<i>t</i> 值	-	0.740	0.450	1.341	1.568
<i>P</i> 值	-	0.460	0.653	0.182	0.119

表 4 两组受试者阴道微生态情况比较 [*n*(%)]  
Table 4 Comparison of vaginal microecology between the two groups

组别 Group	例数 No. of cases	阴道微生态失衡 Vaginal microecological imbalance	支原体 Mycoplasma	衣原体 Chlamydia	滴虫 Trichomonad	解脲 脲原体 Ureaplasma urealyticum	霉菌 Mould	细菌性 阴道炎 Bacterial vaginitis	乳酸杆菌 异常 Lactobacill us abnormality
对照组	112	18(16.07)	23(20.54)	7(6.25)	11(9.82)	50(44.64)	14(12.50)	13(11.61)	6(5.36)
观察组	74	47(63.51)	18(24.32)	16(21.62)	6(8.11)	59(79.73)	13(17.57)	25(33.78)	23(31.08)
<i>t</i> 值	-	44.116	0.372	9.716	0.158	22.612	0.922	13.481	22.405
<i>P</i> 值	-	0.000	0.542	0.002	0.691	0.000	0.337	0.000	0.000

### 4 两组受试者宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 相对表达量比较

表 5 显示,观察组宫颈脱落细胞中 miR-146a、miR-155 相对表达量均高于对照组(均  $P < 0.05$ )。

### 5 高危型 HPV 感染与宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 相对表达量及阴道微生态改变的相关性

表 6 显示,高危型 HPV 感染与宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 相对表达量呈正相关(均  $P < 0.05$ ),与衣原体、解脲脲原体阳性率、细菌性阴道炎及

乳酸杆菌异常率呈正相关(均  $P < 0.05$ )。

表 5 两组受试者宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 相对表达量比较  
Table 5 Comparison of miR-146a and miR-155 levels in cervical exfoliated cells between the two groups

组别 Group	例数 No. of cases	miR-146a ( $\bar{x} \pm s$ )	miR-155 ( $\bar{x} \pm s$ )
对照组	112	1.01±0.05	1.02±0.07
观察组	74	1.58±0.33	1.47±0.31
<i>t</i> 值	-	17.994	14.820
<i>P</i> 值	-	0.000	0.000

## 6 宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 相对表达量与阴道微生态改变的相关性

表 7 显示,宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 相对表达量与衣原体、解脲脲原体阳性率、细菌性阴道炎及乳酸杆菌异常率均呈正相关(均  $P < 0.05$ )。

表 6 高危型 HPV 感染与宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 相对表达量及阴道微生态改变的相关性分析  
Table 6 Correlation between high-risk HPV infection and the levels of miR-146a, miR-155 in cervical exfoliated cells and vaginal microecological changes

指标 Index	r	P
miR-146a	0.415	0.000
miR-155	0.376	0.000
衣原体	0.307	0.002
解脲脲原体	0.324	0.001
细菌性阴道炎	0.312	0.002
乳酸杆菌异常	0.341	0.000

表 7 宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 水平与阴道微生态改变的相关性分析

Table 7 Correlation between the levels of miR-146a and miR-155 in cervical exfoliated cells and vaginal microecological changes

指标 Index	miR-146a		miR-155	
	r	P	r	P
衣原体	0.304	0.001	0.312	0.002
解脲脲原体	0.315	0.000	0.328	0.000
细菌性阴道炎	0.319	0.000	0.320	0.000
乳酸杆菌异常	0.346	0.000	0.357	0.000

## 讨 论

约 80% 的女性 50 岁前曾被 HPV 感染,其中大部分患者的机体免疫系统可将其自动清除,少部分患者表现为持续感染,且高危型 HPV 持续感染者可能会发生宫颈癌前病变甚至发展成宫颈癌<sup>[8]</sup>。本研究中的宫颈疾病患者高危型 HPV 感染率为 39.78%,其中 HPV16、HPV18 亚型占比较高。早期宫颈癌常因较难通过筛查确诊而延误治疗时机,导致患者预后不良。了解宫颈癌发病的危险因素,有目的地筛查高危人群,有助于早发现、早确诊及早治疗<sup>[9]</sup>。

多项研究表明,阴道微生态平衡被打破可引起多种妇科疾病<sup>[10]</sup>。阴道微生态作为一种复杂的生态系统,是机体免疫的一部分,阴道内寄居着专性厌氧菌、革兰阴性/阳性需氧菌等多种微生物,上述微生物之间相互制约,使微生物与宿主、微生物与微生物共生共存并相互制约,构成阴道微生态系统<sup>[11]</sup>。阴道微生物菌群失调与 HPV 感染密切相关,微生物引起的阴道感染可导致生殖道黏膜受损,从而增加 HPV 侵袭的风险,此外 HPV 感染会对黏膜代谢和免疫系统产生负面影响,进一步破坏阴道微生态,从而形成恶性循环<sup>[12]</sup>。据报道,阴道微生物菌群失调是影响 HPV 清除率的主要因素之一<sup>[13]</sup>。本研究中观察组衣原体、解

脲脲原体阳性率、细菌性阴道炎、乳酸杆菌异常率均高于对照组。乳酸杆菌是维持正常阴道微生态的主要菌种,为阴道优势菌群,缺乏乳酸菌会削弱机体对病原微生物的抑制能力,从而增加 HPV 感染和生殖道炎症发生的风险,甚至会引起宫颈病变<sup>[14]</sup>。乳酸杆菌减少会导致机体对条件致病菌的屏障作用丧失,厌氧菌、衣原体、解脲脲原体等致病微生物过度繁殖,引发阴道内炎症反应、损伤生殖道黏膜,从而导致 HPV 持续感染。此外,厌氧菌代谢所产生的亚硝基胺具有致癌作用,使得患宫颈癌的风险进一步增加<sup>[15]</sup>。本研究结果亦显示,高危型 HPV 感染与衣原体、解脲脲原体阳性率、细菌性阴道炎及乳酸杆菌异常率均呈正相关,与上述报道结果一致。

T 细胞是细胞免疫的主要参与者,在抗肿瘤免疫反应中发挥调节作用。研究发现,宫颈癌前病变或宫颈癌患者宫颈组织 T 细胞亚群紊乱,T 细胞免疫与高危型 HPV 感染有关<sup>[16]</sup>。miRNA 具有调控基因表达、固有免疫及炎症反应等作用,还可参与多种癌症的发生发展。miR-146a 在单核细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞等多种免疫相关细胞中高表达,可负反馈调节 TLRs/NF- $\kappa$ B 通路,从而参与免疫和炎症反应的调节。miR-155 被认为是促炎因子,可通过调控 TLRs/NF- $\kappa$ B 通路的下游靶基因参与炎症反应<sup>[17]</sup>。此外,研究发现宫颈癌组织中 miR-146a 的表达高于正常宫颈组织,其可促进宫颈癌的发生发展,且 miR-146a 高表达患者预后较差<sup>[18]</sup>。miR-155 在宫颈癌患者血清中的水平高于 CIN 患者及单纯 HPV 阳性患者,可用于宫颈癌的诊断及预后判断<sup>[19]</sup>。本研究中观察组宫颈脱落细胞中 miR-146a、miR-155 水平均高于对照组,提示高危型 HPV 感染与 miR-146a、miR-155 水平有关,二者可能参与宫颈病变。研究发现,肺炎支原体肺炎患儿 miR-146a、miR-155 水平与 T 淋巴细胞亚群 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 百分率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比例均呈负相关,与重要炎症因子呈正相关,二者可能通过调控 T 淋巴细胞亚群及炎症因子水平从而影响肺炎支原体肺炎的进展<sup>[20]</sup>。本研究中宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 水平与高危型 HPV 感染及阴道微生态变化均呈正相关,推测 miR-146a、miR-155 可能通过影响 T 细胞免疫参与 HPV 感染,进而加重阴道微生态环境紊乱,且二者的表达水平与高危型 HPV 感染程度有关,随着二者表达水平的升高,阴道微生态变化越明显。

综上所述,高危型 HPV 感染可加重阴道微生态环境紊乱,使宫颈脱落细胞 miR-146a、miR-155 高表达,增加宫颈病变严重程度。

- [1] Yuan Y, Cai X, Shen F, et al. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497(1): 243-254.
- [2] 王国荣, 韩延霞. 高危型人乳头瘤病毒 16、18 型感染与宫颈癌及癌前病变的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(1): 67-69.
- [3] 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: 1-6.
- [4] Anfossi S, Babayan A, Pantel K, et al. Clinical utility of circulating non-coding RNAs - an update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(9): 541-563.
- [5] Prinz C, Mese K, Weber D. MicroRNA changes in gastric carcinogenesis; differential dysregulation during *Helicobacter pylori* and EBV infection[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(4): 597-607.
- [6] Xia YF, Pei GH, Wang N, et al. miR-3156-3p is down regulated in HPV-positive cervical cancer and performs as a tumor-suppressive miRNA[J]. *Virology*, 2017, 14(1): 20-32.
- [7] Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2010, 59(RR-12): 1-110.
- [8] Araldi RP, Sant'Ana TA, M dolo DG, et al. The human papilloma virus (HPV)-related cancer biology: An overview[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106(1): 1537-1556.
- [9] 肖强, 马丽, 吴佳, 等. 阴道微生态变化与 HPV 感染及宫颈病变的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(3): 472-474, 478.
- [10] Mittal S, Basu P, Muwonge R, et al. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline-A population-based cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(8): 1850-1859.
- [11] Zhang Y, Qiu S, Guo Y, et al. Diagnostic value of vaginal microecology, serum miR-18a, and PD-L1 for identifying HPV-positive cervical cancer[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 1-7.
- [12] Maria de Castro-Sobrinho J, Helena Rabelo-Santos S, Ribeiro Figueiredo-Alves R, et al. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women[J]. *Diagn Cytopathol*, 2017, 45(5): 474-476.
- [13] Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? [J]. *Transl Res*, 2017, 179(1): 168-182.
- [14] 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.
- [15] Godovalov AP, Danielyan TY, Karpunina TI. Characteristics of lactobacteria strains, having diagnostic significance in gynecological practice[J]. *Klin Lab Diagn*, 2019, 64(2): 111-116.
- [16] Ao C, Zeng K. The role of regulatory T cells in pathogenesis and therapy of human papillomavirus-related diseases, especially in cancer[J]. *Infect Genet Evol*, 2018, 65(1): 406-413.
- [17] 许晓丽, 何志婷. 尿毒症血液透析患者外周血单个核细胞 miR-146a 和 miR-155 的表达对其炎症因子的影响及意义[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(10): 875-878.
- [18] 任喜梅, 贾平, 许平分, 等. miR-146a 在宫颈癌中表达水平及与临床病理参数和预后的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(8): 1873-1876.
- [19] 秦艳. 血清 miR-9 和 miR-155 表达在 HPV 阳性宫颈癌诊断和预后中的临床价值[J]. *河北医药*, 2020, 42(7): 993-997.
- [20] 张薇, 孙浩森, 王洁. 肺炎患儿外周血 miR-146a, miR-155 表达水平及其与 T 淋巴细胞亚群和炎症因子的关系[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(11): 84-87.
- 【收稿日期】 2022-02-24 【修回日期】 2022-05-13

(上接 817 页)

- [11] 张帆, 陈兰, 卢慧. 脓毒症急性肺损伤患者外周血 Th22 细胞及相关细胞因子的表达及临床意义[J]. *四川医学*, 2020, 41(8): 843-848.
- [12] Shi L, Ji Q, Liu L, et al. IL-22 produced by Th22 cells aggravates atherosclerosis development in ApoE<sup>-/-</sup> mice by enhancing DC-induced Th17 cell proliferation[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5): 3064-3078.
- [13] 谢红英, 罗晓丽, 罗浩. 外周血 Th22 细胞在病毒性心肌炎患者中的水平变化及临床意义[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(11): 1297-1299, 1305.
- [14] Yan M, Wang J, Wang S, et al. Expression levels of microRNA-146b and anti-cardiac troponin I in serum of children with viral myocarditis and their clinical significance [J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(3): 510-519.
- [15] Zhou F, Liu P, Lv H, et al. miR-31 attenuates murine allergic rhinitis by suppressing interleukin-13-induced nasal epithelial inflammatory responses[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 42-53.
- [16] 田焕平, 吴海波, 刘惠良, 等. 急性心肌梗死并心力衰竭患者血清 miR-132 和 miR-31 水平及其临床诊断价值研究[J]. *重庆医学*, 2019, 48(2): 248-251.
- [17] 吕俊楠, 陈亚利, 宋成博, 等. MicroRNA-31 对 HIV 感染者 CD4<sup>+</sup>T 细胞 CD69 表达的影响及机制[J]. *传染病信息*, 2020, 33(6): 504-508.
- 【收稿日期】 2022-04-02 【修回日期】 2022-06-16