

密级：公开

学号：039014104

南京中医药大学

硕士学位论文



HR-HPV 感染患者阴道微生态评估及与 《傅青主女科》五色带的相关性研究

研究生 邹婧

指导教师 洪颖

学科专业 中西医结合临床

所在学院 中西医结合临床医学院

(南京鼓楼医院)

毕业时间 2022年6月

Evaluation of vaginal microecology in patients with human papilloma virus infection and study on its correlation with Multicolored leucorrhea in Fu Qing zhu's Gynecology

A Dissertation Submitted for the Master's Degree

Candidate: Zou Jing

Adviser: Prof.Hong Ying

Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China

学号：039014104

硕士学位论文

HR-HPV 感染患者阴道微生态评估及与 《傅青主女科》五色带的相关性研究

作者姓名	邹婧	申请学位级别	中医硕士专业学位
指导教师姓名	洪颖	职称	主任医师
学科专业	中西医结合临床	研究方向	宫颈疾病研究
学习时间自	2019年09月01日	起至	2022年06月30日止
论文提交日期	2022年03月15日	论文答辩日期	2022年05月25日
学位授予单位	南京中医药大学	学位类型	中医硕士专业学位

目 录

摘要.....	iii
Abstract.....	v
前言.....	1
第一部分 理论研究.....	3
1 现代医学对 HPV 的研究概况.....	3
1.1 HPV 的分型、基因组.....	3
1.2 HPV 感染影响因素.....	5
1.3 与 HPV 感染相关的疾病防治进展.....	5
2 中医对 HPV 的研究概况.....	8
2.1 病名溯源.....	8
2.2 病因病机.....	9
2.3 辨证论治.....	9
2.4 中医治疗 HPV 感染相关疾病进展.....	10
2.5 《傅青主女科》五色带.....	10
3 阴道微生态与 HPV 感染.....	13
第二部分 实验研究.....	15
1 临床资料.....	15
1.1 病例来源.....	15
1.2 纳入标准.....	15
1.3 排除标准.....	15
2 临床资料的收集.....	15
2.1 基本信息.....	15
2.2 阴道分泌物的采集与处理.....	15
2.3 宫颈脱落细胞的采集与处理.....	16
2.4 阴道镜宫颈活检病理的采集与处理.....	16
2.5 五色带.....	17
3 统计学分析.....	17
4 技术路线图.....	18
5 研究结果.....	18
5.1 一般情况.....	18
5.2 HPV 分布.....	19
5.3 阴道镜活检病理分析.....	20

5.4 阴道微生态与 HR-HPV 感染	20
5.5 五色带相关分析	21
6 研究结论	23
第三部分 讨论	25
1.HR-HPV 感染与阴道微生态相关性结果分析	25
2.五色带理论相关性分析	26
3.不足与展望	28
参考文献	29
附录	36
附录 1: 中英文缩略词表	36
附录 2 病例对照表	37
攻读硕士学位期间取得的学术成果	44
致谢	45

摘要

目的：持续高危型人乳头瘤病毒（high-risk human papilloma virus, 简称 HR-HPV）感染是宫颈癌发病的主要原因。在 HR-HPV 感染患者中阴道微生态多处于失衡状态。本研究通过收集 HR-HPV 感染患者阴道微生态情况，研究 HR-HPV 感染与阴道微生态的关联性，并结合《傅青主女科》五色带下等相关理论，分析不同带下阴道微生态的菌群变化，为辨证论治提供参考。

方法：随机选取 2021 年 1 月-2021 年 9 月于南京鼓楼医院妇科门诊就诊进行宫颈癌筛查的患者 505 例，按照 HPV 分型的检测结果，分为 HR-HPV 感染组（305 例，即 HR-HPV 检测阳性），正常组（200 例，即 HR-HPV 检测阴性）。收集两组患者一般情况、既往史、生育史、月经史等基本信息资料，对其分析宫颈液基细胞学检查（TCT）、阴道镜下宫颈或阴道活检病理结果、阴道微生态检测结果。同时根据五色带下色卡、望闻问切等方式搜集中医临床资料，完成病例报告表，由两位以上的副主任医师进行五色带下分类。使用 SPSS 25.0 应用程序的数据分析，计量数据行独立样本 t 检验，计数数据则行 χ^2 （卡方）检验。相关性分析行二元 Logistic 回归分析， $P < 0.05$ 时组间差异具有统计学意义。

研究结果：

(1) HR-HPV 组使用工具避孕者低于正常组，两组比较差异有统计学意义（ $\chi^2=10.116$, $P < 0.05$ ）；

(2) HR-HPV 组中，HPV 感染类型包括单一型别感染 225 例(73.77%)与多种型别感染 80 例(26.23%)。就单一型别感染而言，根据 HPV 型别的分布频率，从高到低依次为 HPV16 型(32.89%)，HPV52 型(16.00%)，HPV58 型(10.67%)。多种 HPV 感染中，大多为 HPV16、18 混合其他高危型。单一 HPV16 感染与 HPV16 混合其他高危相比，CIN3 的风险更高（ $\chi^2=8.346$, $P < 0.05$ ）；

(3) 两组唾液酸苷酶、加德纳菌、乳酸杆菌、 H_2O_2 、细菌性阴道病（BV）检查等相比较，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。调整相关因素后行二元回归分析结果提示 BV 阳性是促进 HR-HPV 感染的重要危险因素（OR=1.563, $P < 0.05$ ）。乳杆菌、 H_2O_2 正常是减少 HR-HPV 感染的保护因素（OR=0.382、0.384, $P < 0.05$ ）。

(4) 五色带总体分布以白带和黄带为主，HR-HPV 组黄带占据主要地位。结合阴道微生态指标，黄带组加德纳菌、BV、AV 的阳性率高于白带组（ $P < 0.05$ ），乳酸杆菌异常、

H₂O₂ 的缺乏较白带组差异有统计学意义 (P<0.05)。对上述相关因素行多元 logistic 回归分析发现 AV 与 H₂O₂ 的缺乏是黄带发生的危险因素 (OR=2.355、2.491, P<0.05)。

研究结论:

(1) HR-HPV 患者阴道菌群多样性增加, 乳杆菌比例降低, 以加德纳菌为主的病原菌及相关代谢物阳性率增加, BV 等相关阴道病的检出率增加;

(2) 阴道微生态失衡与 HR-HPV 感染两者存在密切的相关关系。重塑阴道微生态平衡对清除 HR-HPV, 预防和治疗宫颈相关疾病具有重要作用。

(3) 《傅青主女科》五色带理论可作为参考指标协助临床诊疗, 为中西医治疗 HPV 感染及防治宫颈疾病提供新思路。

关键词: 人乳头瘤病毒; 阴道微生态; 《傅青主女科》五色带; 相关性。

Abstract

Objective: Persistent high-risk human papilloma virus (HR-HPV) infection is the main cause of cervical cancer. Vaginal microecology in HR-HPV infected patients is mostly in an unbalanced state. This study explored the relationship between HR-HPV infection and vaginal microecology by collecting and evaluating the vaginal microecology of patients with HR-HPV infection. At the same time, combined with the Multicolored leucorrhea in Fu Qing zhu's Gynecology, the bacterial flora changes of the vaginal microecology under different belts were analyzed, and the reference for syndrome differentiation and treatment was provided.

Methods: A total of 505 patients who were screened for cervical cancer in the gynecology clinic of Nanjing Drum Tower Hospital from January 2021 to September 2021 were randomly selected, and divided into HR-HPV infection group (305 cases, namely HR-HPV positive test) and normal group (200 cases, ie HR-HPV test was negative) according to the test results of HPV typing. The general information, past history, reproductive history, menstrual history and other basic information of the two groups of patients were collected, and they were subjected to cervical liquid-based cytology (TCT), colposcopy pathological detection of cervical or vaginal wall lesions, and vaginal microecological detection. At the same time, according to the color chart under the multicolored leucorrhea and the tool of looking, hearing, asking, and cutting, collecting the clinical data of traditional Chinese medicine and finishing the case report form. For data analysis using SPSS 25.0 application, independent samples t-test was performed for measurement data, and χ^2 (chi-square) test was performed for count data. The correlation analysis was performed by binary Logistic regression analysis, and the difference between groups was statistically significant when $P < 0.05$.

Results:

The use of contraceptive tools in the HR-HPV group was lower than that in the observation group, and the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=10.116$, $P<0.05$);

In HR-HPV group, HPV infection types included 225 cases (73.77%) of single type infection and 80 cases (26.23%) of multi-type infection. In terms of single-type infection, according to the distribution ratio of HPV types, from high to low, they were HPV16 (32.89%),

HPV52 (16.00%), and HPV58 (10.67%). Among a variety of HPV infections, most of them are HPV16 and 18 mixed with other high-risk types. Compared with HPV16 mixed with other high-risk patients, the risk of CIN3 was higher in single HPV16 infection ($\chi^2=8.346$, $P<0.05$)

There were significant differences in Sialidase, Gardnerella, Lactobacillus, H₂O₂, bacterial vaginosis (BV) examinations between the two groups ($P<0.05$). After adjusting for related factors, binary regression analysis showed that BV positive was a risk factor for HR-HPV infection (OR=1.563, $P<0.05$). Lactobacillus and normal H₂O₂ were protective factors to reduce HR-HPV infection (OR=0.382, 0.384, $P<0.05$)

The overall distribution of the multicolored leucorrhea was dominated by white bands and yellow bands, and the yellow bands in the HR-HPV group dominated. Combined with vaginal microecological indicators, the positive rates of Gardnerella, BV and AV in the yellow belt group were higher than those in the leucorrhea group ($P<0.05$), and the difference in abnormal lactobacilli and H₂O₂ deficiency was statistically significant compared with the leucorrhea group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis of the above-mentioned related factors found that the lack of AV and H₂O₂ were the risk factors for the occurrence of yellow band (OR=2.355, 2.491, $P<0.05$).

Conclusion:

(1)The diversity of vaginal flora in HR-HPV patients increased, the proportion of Lactobacillus decreased, the positive rate of pathogenic bacteria mainly Gardnerella and related metabolites increased, and the detection rate of BV and other related vaginosis increased;

(2) There is a close correlation between vaginal microecological imbalance and HR-HPV infection. Reshaping the vaginal microecological balance plays an important role in removing HR-HPV and preventing and treating cervical-related diseases;

(3)Multicolored leucorrhea in Fu Qing zhu's Gynecology can be used as a reference index to assist clinical diagnosis and treatment, and provide new ideas for the treatment of HPV infection and the prevention and treatment of cervical diseases by traditional Chinese and Western medicine.

Keywords: Human papilloma virus ; Vaginal microecology ; Multicolored leucorrhea in Fu Qing zhu's Gynecology ; Correlation.

前言

99.7%的宫颈癌（Cervical cancer, CC）病例是由持续性生殖器高危型人乳头瘤病毒（high-risk human papillomavirus, HR-HPV）感染引起^[1]。2021年国际癌症研究机构报告，2020年度全球宫颈癌新发病例有604127例，死亡341831例，女性恶性肿瘤发病率死亡率第四位，在生育年龄妇女发病率死亡率排在第二位^[2]，占全世界女性癌症相关死亡的10-15%。作为可预防性恶性肿瘤，有效的宫颈筛查计划与人乳头瘤病毒疫苗接种是常见的预防手段。对宫颈癌筛查体系已完备的发达国家，如英国、美国和瑞典等国家，宫颈癌（Cervical cancer, CC）的发病率和死亡率呈稳定或下降趋势^[3]。发展中国家受经济、政策等条件限制，宫颈癌病例占全球85%，相关死亡率占90%。不仅威胁人类健康，也影响着经济发展、公共卫生^[4]女性健康问题。在中国，宫颈癌是女性生殖道最常见的癌症。根据流行病学研究，2020年的新增病例约为10.9万，子宫颈癌作为我国女性癌症的第6大高发肿瘤，死亡率仍位于女性恶性肿瘤的第8位。其生育年龄发病率和死亡率位于第2位。宫颈癌防治宣传不广泛、经济收入低、公众的意识缺乏等，极大地阻碍了消除宫颈癌这一目标的进程^[5]。

子宫颈浸润癌常有前驱状态——子宫颈鳞状上皮内病变（cervical squamous intraepithelial lesion, SIL）。SIL的发生、发展是一个多因素过程。大部分低级别鳞状上皮内病变（low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL）可在2年内自行消退。高级别鳞状上皮内病变（high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL）与之相比具有癌变潜在风险^[6]。HSIL的癌症进展率较高，消退率较低。据估计，30%的HSIL将在^[7]30年内进展至浸润癌。

持续HR-HPV感染是宫颈癌及癌前病变致病的主要病因^[1]。HR-HPV因其嗜上皮特性，当感染宿主后，将会在鳞状的上皮基底细胞中大量复制。一旦机体免疫力降低后，随机整合进入宿主基因组中，诱导细胞突变。研究表明，除与机体免疫有关外，阴道微生态亦是重要影响因素^[8, 9]。当阴道微环境失衡，破坏了宫颈局部免疫功能，导致HR-HPV的复制增强，从而抑制细胞凋亡，逃逸免疫监视，最终导致细胞周期失控，促进宫颈癌的发生。当环境因素或外部干预破坏阴道微生态平衡时，占主导地位的乳酸菌减少，其他病原微生物产生，就可导致以细菌性阴道病（bacterial vaginosis, BV）为首的各种疾病^[10]，增加HR-HPV感染风险，削弱其自净作用，加大了宫颈病变以及宫颈癌发生的风险。当阴道上皮激素浓度的改变，糖原分泌减少，其乳酸菌产生的乳酸含量下降，可对念珠菌的生物膜^[11]影响减弱，降低唑类及H₂O₂的敏感性，使其免受阴道防御和清除的影响，从而利于病原菌的定植。因此，临床在预防HR-HPV感染时，口服或外用乳酸菌制剂可帮助乳杆菌发挥自净作用，加强局部免疫力，进而提高宫颈HR-HPV持续感染的负转换率^[12, 13]，协助机体肃清病毒。

目前关于治疗 HR-HPV 感染的标准药物尚未定论，疗效因人而异。HPV 疫苗接种尚未普及，宫颈环切术后 HR-HPV 的持续感染也不容小觑。长期的持续性 HR-HPV 感染所带来的焦虑情绪，加重患者经济及心理负担。因此，我们迫切需要有效的方法来协助机体清除 HR-HPV 感染。阴道微生态平衡是女性生殖系统的重要屏障，临床发现 HR-HPV 持续感染患者大多出现各种阴道炎，其阴道微生态失衡，可见阴道微生态失衡与 HR-HPV 感染两者存在密切的相关关系。，重塑阴道微生态平衡可作为临床防治 HR-HPV 感染的切入点。

在临床治疗中，中医药能弥补当前的现代医学治疗的不足之处，作用不容忽视。中医治疗注重整体观念，强调联系的普遍性，注重全身系统调节。《内经》有云，“圣人不治已病治未病，不治已乱治未乱”，说的就是去探寻疾病的联系，在疾病发生前去除致病高危因素。研究表明中药可以改善或维持阴道微生态平衡，减少阴道及宫颈炎性反应，提高局部免疫反应，进而清除 HR-HPV，阻断疾病的初始环节^[14]，联合阴道制剂局部用药亦可增效^[15]。《傅青主女科》是中医妇科的瑰宝，带下篇中的关于带下的病因病机对现今该病的辨证仍有指导意义，其中的方药如今仍广泛使用。临床所应用之易黄汤，即出自《傅青主女科》，易黄汤治疗 HR-HPV 感染后，观察组阴道灌洗液中 IL-6、IL-17 水平下降，IL-2 水平上升，阴道菌群密集度、多样性、优势菌及 Nugent 评分恢复率较高，其机制可能是通过增强患者阴道局部免疫功能，改善阴道微生态平衡从而清除 HR-HPV 感染^[16]。本研究从五色带理论入手，结合现代医学的评价指标，探究两者的相关性，为五色带下的临床应用提供理论依据。

本研究旨在探究阴道微生态在预防 HR-HPV 感染及宫颈疾病中的重要性，同时结合《傅青主女科》五色带理论，将两种诊疗思路相关联，寻求中西医结合治疗新方法，为重塑阴道微环境，清除 HR-HPV，预防宫颈病变及宫颈癌开辟新路径。

第一部分 理论研究

1 现代医学对 HPV 的研究概况

1.1 HPV 分型、基因结构

1.1.1 HPV 分型

HPV 为球形无包膜结构的环状双链 DNA^[17]。大多数 HPV 感染是不致病的，机体能够自动清除。但高危人乳头瘤病毒的持续感染会导致宫颈癌、外阴癌、阴道癌、肛门癌、阴茎癌和口咽癌等。迄今为止，已有 200 多种 HPV 进行 DNA 测序^[18]。根据其 DNA 结果，分为 5 种进化组，包括 α 、 β 、 γ 、 μ 、 ν ，如图 1.1 所示。

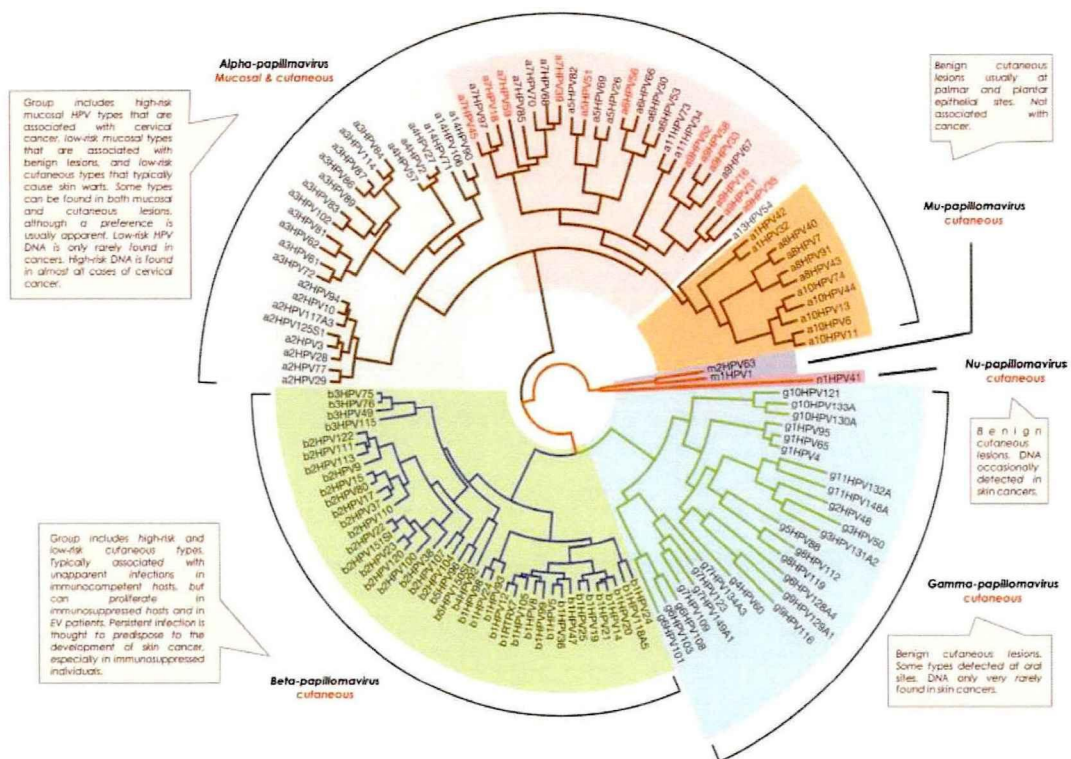


图 1.1 HPV 进化组^[18]

其中的 5 个属 α 、 β 、 γ 、 μ 、 ν 属为人和类人猿的乳头瘤病毒组成。 α 属 HPV 为妇科常见感染型别，以感染皮肤、粘膜为主。根据组织亲嗜性分为皮肤型、粘膜型。粘膜型中又根据致癌性分为高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) (HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58 和 59) 和低危型人乳头瘤病毒 (low-risk human papillomavirus, LR-HPV) (HPV6、11、40、43、44、51、60、66、63、81)。HR-HPV 与宫颈鳞状细胞癌 (SCC) 和腺癌 (AC) 的发展有关，其中与宫颈上皮内病变关系最密切的是 HPV 亚型 16 和 18^[19]。LR-HPV 则导致生殖器疣，如尖锐湿疣等。 β 属 HPV 多感染皮肤组织，可引起良性病变和恶性肿瘤。 γ 、 μ 、 ν 大多亲嗜皮肤。除 α 、 β 、 γ 属外，一般引起良性病变^[20]。

1.1.2 HPV 基因结构

HPV 由 72 个壳粒组成的 20 面体立体对称的核衣壳结构，基因组是一个大约 8.000 bp 长的 DNA 病毒，分子量约为 $5 \times 10^6 D$ ，88% 是病毒蛋白。以 HPV16 为例，具体结构如图 1.2 所示。

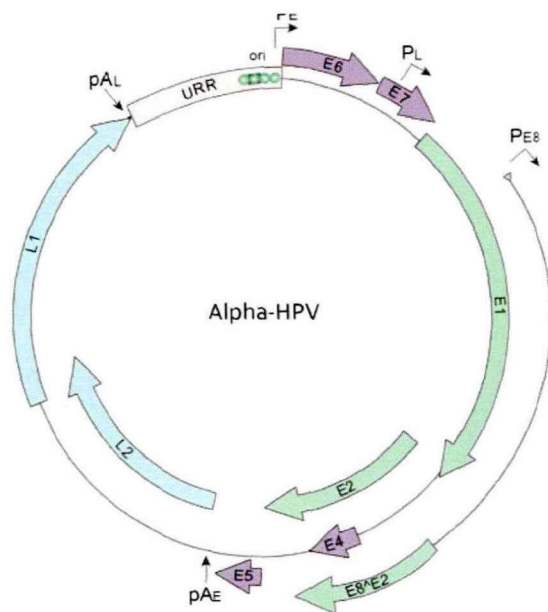


图 1.1 HPV16 基因组

其基因组有 3 个功能区，包括早期编码区(E 区)、晚期编码区(L 区)和长控制区(LCR)。参与控制病毒复制和转录后阶段。早期编码区产生 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8 等 8 个早期蛋白，参与病毒 DNA 的复制、转录、翻译调控和细胞转化等环节，在感染的上皮细胞中具有调节功能。E1 蛋白的主要功能是其参与病毒 DNA 复制。E2 蛋白正向或负向调节病毒 DNA 转录。E3 功能尚未明确。E4 与病毒成熟有关。E5 可能与细胞转化有关。其中 E2/E4/E5 模型显示了 p53 依赖的体外增殖以及体内癌症诱导的易感性增加，其表达分析通过成纤维细胞生长因子受体(FGFR)途径的激活，这种亚型易受 FGFR 和 mTOR 的联合抑制^[21]。E6 和 E7 是主要的 HPV 癌蛋白，分别抑制 p53 和 pRb 功能，阻断细胞凋亡，诱导细胞持续增殖、血管生成、侵袭、转移，使细胞周期失控。晚期编码区域产物为衣壳蛋白 L1 与次要衣壳蛋白 L2。非编码区是病毒调节区域长控制区(LCR)，包含复制起点和许多转录因子结合位点，用于 RNA 聚合酶 II 促进的转录。

当病毒颗粒（包括病毒 DNA 和衣壳蛋白 L1、L2）侵袭人体皮肤黏膜鳞状上皮细胞，并扩散至基底层。感染宿主皮肤黏膜的基底细胞，随即病毒基因组以低拷贝数的附加体形式存在。随着这些细胞分裂，所产生的子细胞向外被推向上皮表面。HPV DNA 整合至宿主细胞基因组中，E2 基因表达被沉默，削弱其对 E6、E7 基因的负性调节作用，进一步抑制 p53 和 pRB，促使感染细胞发生癌变^[22]。被 HR-HPV 感染的细胞，增殖率会增加，且随着时间的推移，如脱离免疫系统的控制，将进一步向癌前病变或宫颈癌进展。大多

数 HPV 感染会在 2 年内被机体清除^[23]或导致无症状感染。一旦 HR-HPV 未被清除, 转变为持续 HR-HPV 感染, 就增加 HSIL 及 CC 发生、发展^[24]。

1.2 HPV 感染影响因素

HPV 的传播方式包括性传播、母婴传播和密切接触。性传播是最主要的传播方式。性活跃的女性 HPV 感染率增高。HR-HPV 感染多集中在 36-45 岁年龄段, 近年来有年轻化趋势^[25]。目前我国感染率呈现双峰现象, 第一个高峰年龄在 20 岁左右, 第二个在 40-45 岁左右出现 HPV 感染高峰^[26]。此外, 在男性的阴茎上皮、前列腺液和精子中也可以检测出 HPV DNA^[27, 28]。由此可见, HPV 既感染女性的生殖系统, 又可以在男性生殖系统中存在。可通过男性-女性、女性-女性和男性-男性性活动进行传播^[20]。目前对于男性不育的研究, 发现 HPV 感染可能会降低了男性精子的运动能力和正常形态^[29], 影响男性生育功能。研究发现, 吸烟饮酒等不良嗜好、初次性生活年龄与频率、性伴人数、避孕方式的抉择、宫颈炎症病变及宫颈接触性出血也是 HPV 感染的危险因素^[30-32]。初次性生活年龄偏低, 宫颈尚未发育完全, 提高了感染 HPV 的风险。此外, 拥有多个性伴侣者与单一性伴侣相比其 HPV 感染率可增加 8.4 倍, HSIL 和宫颈癌的发生率大大增加^[33]。子宫颈炎常见病原体包括沙眼衣原体 (Chlamydia trachomatis, CT)、支原体和淋病奈瑟菌 (Neisseria gonorrhoeae, NG) 等, 尤其是 CT 和 NG 增加了子宫颈炎病变的风险^[34]。复发性生殖器疱疹 (Genital herpes, GH) 与单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus-2, HSV-2) 密切相关。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肤病症状, 常易误诊为阴道炎。在 HR-HPV 感染中, HSV-2 感染可能与 HPV 协同作用, 增加 ICC 发生的风险^[35]。

经济水平决定上层建筑, 影响着地方医疗水平和卫生健康意识。社会经济地位较低者其 HPV 阳性率是较高者的 1.72 倍, 而感染 HR-HPV 的机会也将增加 2.1 倍, HSIL 的危险度也将增加 1.77 倍^[33]。临床应给予 HR-HPV 筛查高度重视, 及早发现、治疗, 可以降低 HR-HPV 持续感染诱发宫颈癌的几率。国家应该多多关注经济落后地区, 加强筛查普及、加大相关卫生知识的宣传。

1.3 与 HPV 感染相关的疾病防治进展

1.3.1 有效筛查

对于 HPV 感染引起的相关疾病, 普及筛查是目前最有效的手段之一。在预防发生晚期宫颈癌方面, 筛查和发病率之间的联系更紧密, 其在预防癌症死亡方面比预防癌症本身更有效^[36]。20 世纪 50 年代, 随着巴氏涂片的引进, 美国宫颈癌死亡率下降了 74%, 随着 HPV 致病机制在世人面前被发现, 显示出 HPV 检测的重要作用。在对四项欧洲随机试验的汇总分析中^[37], HPV 检测比细胞学分析更能降低宫颈癌的发病率。2021 年《WHO 子宫颈癌癌前病变筛查和治疗指南》中提出建议使用 HPV DNA 检测作为初筛手段。发达国家当前的宫颈癌的筛查策略已相当成熟, 主要以细胞学或细胞学结合 HPV 筛查, 宫颈疾病的发生呈现下降趋势。世界的目光也应聚焦到特殊人群, 筛查对于她们而言更为重

要。在对具有免疫系统疾病且长期皮质醇的患者，病毒感染的风险大大增加，定期筛查对其而言有重要意义^[38]。

当前中国初筛的方式有细胞学筛查、HPV 筛查、HPV 联合细胞学^[39]。细胞学筛查曾是主流，但由于巴氏涂片质量不一，且灵敏度低，容易造成漏诊^[40]。随着 HPV 进入大众视野，越来越多的学者意识到 HPV 感染在宫颈病变及宫颈癌进展中的重要性，相关的筛查手段应运而生，包括 HPV HC2、HPV 分型检测、HPV mRNA、CareHPV 等^[41-43]。近年来，从我国国情入手的大量研究结果得出 HPV 检测与细胞学两者联合可大大提高阳性率^[44]。目前宫颈癌诊断的临床程序为“三阶梯”临床诊断规范，即宫颈细胞学和（或）HPVDNA 检测、阴道镜检查、宫颈组织病理诊断这三步流程，以病理学作为金标准并以此为治疗依据^[45]，这是我国当前的医疗常规。对于非 HPV 依赖型腺癌，也能依靠细胞学、活检病理达到早期诊断、治疗的目的。根据现有预控手段，并不断优化，我国有望与本世纪达到消除宫颈癌的目标^[46]。但目前我国发病率存在明显的地域性分布差异，死亡率从北向南的降低分布，城市发病率高于农村，农村死亡率高于城市^[47]。这一现象是我国当前经济发展状况的缩影。城市生活条件完善，医疗资源丰富，宫颈癌危险暴露因素增加，但死亡率低，反观农村地区经济落后、卫生意识及医疗资源缺乏，发病率低而死亡率高。我国 HPV 分布有明显的地域性，其中 HPV16、52 和 58 型是主要型别^[48]。就武汉地区而言^[49]，近 10 年最为常见的 HPV 亚型为 58、16、56 和 53，且 HPV 单重感染最为常见。HPV 感染的两个高峰分别为 25 岁以前及 55 岁以后，HPV 感染率随年龄增长而增加。沈阳地区则是 HPV16、52、58 为主，且较前 5 年感染率略有下降^[50]，说明 HPV 具有明显的地域性，筛查普及以及医疗水平的进步可有效降低 HPV 感染率。

1.3.2 疫苗接种

HPV 疫苗按其作用分为预防性疫苗和治疗性疫苗。

目前国际上广泛应用的是预防性疫苗，包括 GSK 的 2 价疫苗 Cervarix^[51]（预防 HPV16、18 型）和 Merck 的 4 价疫苗 Gardasil^[52]（预防 HPV6、11、16、18 型）和 9 价疫苗^[53]（预防 HPV6、11、16、18、31、33、45、52、58 型）。预防性疫苗大多靶向衣壳蛋白 L1 与次要衣壳蛋白 L2，其主要机制为诱导机体体液免疫反应，产生的中和性抗体在 HPV 进入机体时即可与病毒抗原结合，从而防止 HPV 感染^[54]。这些疫苗可预防 70-90% 的宫颈癌。其中九价疫苗因其预防广泛成为首选。在 2010 年-2016 年间，英格兰的疫苗接种工作是的 HPV16 和 HPV18 的患病率下降了 86%。通过预防 HPV 感染和降低持续性 HPV 感染来切断子宫颈癌前病变的发展进程。在我国，仍旧存在 HPV 疫苗资源紧缺，地区分布不均的现象。研究表明，疫苗产生抗体的程度与年龄相关，且随着年龄的增加，抗体产生水平下降。鉴于相关因素，未感染 HPV 的青少年女性是全世界疫苗规划的重点。近年来，研究发现 HPV 疫苗可依靠其中人乳头瘤病毒样颗粒(VLPs)可产生交叉免疫，二价疫苗显示出对与 HPV31、33、45、51 相关的 CIN2 交叉保护作用，但是对人乳头瘤病毒 45 和 51 的交叉保护作用程度较低，从而降低 HSIL 的发生^[55, 56]。但目前大量已经感染 HR-

HPV 的人无法从目前的疫苗中受益。所以国家将预防性疫苗普及的重点人群为未成年女性。国外亦有相关疫苗接种面向年轻男性，用来预防 HR-HPV 相关的其他肿瘤疾病。四价 HPV 疫苗的随机对照试验证明了对男性生殖器疣和肛门癌前病变的强大抗体应答和高效率性，经济效益更加可观。目前，美国、加拿大、奥地利和澳大利亚已经推荐了中性疫苗接种。

治疗性疫苗包括活载体疫苗、核酸疫苗、肽疫苗、基于蛋白质的疫苗和基于细胞的疫苗等^[57]，旨在产生细胞介导的免疫，理想作用靶点是 HPV 蛋白中的 E6、E7 癌蛋白。E6、E7 是恶性肿瘤的发生和发展是必需条件^[58]。与健康细胞相比，在癌前病变和浸润性病变中呈成性表达。理想的治疗机制将靶向这些蛋白质，诱导肿瘤特异性 I 型 T 细胞和细胞毒性淋巴细胞(CTL)反应，消灭被感染的细胞及恶性细胞。目前已经制备了诸如 ADXS11-001 (Lm-LLo-E7)、INO-3112、HPV16-SLP 和 TA-CIN + GPI-0100 的疫苗来靶向 HPV16/18 E6、E7 蛋白以治疗晚期宫颈癌。对于 HPV16、18 相关的 HSIL，VGX-3100 和 MVA E2 有明确的有效性^[59-62]。但治疗性疫苗相对于已上市的预防性疫苗进展缓慢，被广泛应用有待进一步研究。

目前，接种和认知意识的缺乏、疫苗短缺、经济教育医疗资源分布不均等是疫苗接种率总体低的原因^[63]。国产二价疫苗具安全性、保护性以及性价比高^[64]，会是未来解决疫苗覆盖不均的重大举措。临床发现部分患者认为接种疫苗将不会感染 HPV，暴露了群众对 HPV 疫苗及筛查的认知尚不全面。故宣传疫苗相关知识和普及疫苗接种意识刻不容缓。未来的研究与宣传工作任重道远。

1.3.3 药物治疗

目前还没有治疗 HPV 感染的特效药，很多药物属于研究阶段。90%的 HPV 感染多为一过性感染。临床对初次筛查 HPV 阳性，其细胞学和病理无异常的患者，可嘱其劳逸结合，注意休息，调控饮食，以提高机体免疫，协助自身清除病毒。但有些患者多次复查 HPV 阳性，细胞学正常，对于 HPV 感染产生焦虑、畏惧情绪，此时仅依靠宣教常常不可行。目前对于 HPV 感染最常用的药物是重组人干扰素。重组人干扰素的本质是一类糖蛋白，它具有高度的种属特异性，故动物的干扰素对人无效。干扰素具有抗病毒、抑制细胞增殖、调节免疫及抗肿瘤作用，可以增强细胞介导的细胞毒效应和吞噬作用的激活，以提高宿主对疾病的抵抗力，发挥抗病毒作用。其免疫调节作用可使机体防御抵抗力全面提高，帮助机体清除病毒^[65]。研究表明，干扰素治疗对生殖器乳头瘤病毒的患者是有效的^[66]。

咪唑莫特是一种具有抗病毒和抗肿瘤效应的免疫调节剂，能与巨噬细胞的 Toll 样受体 7 和 8 结合，产生细胞因子和干扰素(IFN)，特别是 IFN- α 和 IFN- β ，限制病毒复制并刺激自然杀伤细胞，用于治疗外生殖器和肛周疣、小型浅表基底细胞癌和临床典型光化性角化病^[67]。Bruno^[68]等局部使用于宫颈 HSIL，观察组织学变化，发现局部治疗 12 周可有效促进宫颈 HSIL 的消退。其副作用被广泛报道^[69]，但通常停用后大部分症状可缓解，临

床使用时应密切关注患者不良反应^[70]。咪唑莫特的广泛使用于外阴阴道疾病。而外阴、阴道上皮与宫颈上皮相比具有明显差异，咪唑莫特对于 HPV、SIL 的广泛应用还有待进一步研究明确^[71]。

有报道抗 HPV 生物蛋白辅料运用在 HPV 感染患者，其由卡波姆和 JB 蛋白构成。卡波姆可修复局部微损伤，促进创面愈合，同时具有极强的黏附性，包裹 HPV 碎片，排出体外，维持 HPV 被灭活的长效状态^[72]。该研究报告 JB 蛋白可以与衣壳蛋白 L1 结合，不仅竞争性抑制了 HPV 病毒颗粒与宿主细胞结合，阻止病毒侵袭细胞^[73]不良反应出现率低^[74]，但抗 HPV 的作用及远期疗效还需要进一步研究此外朱丽娟报道重组人干扰素 α -2b 联合洁悠神，可借助洁悠神形成的抗菌膜，有效阻断 HPV 感染，对持续 HPV 感染有一定疗效。同时通过有效降低端粒酶和 HPV16/18 E6 蛋白阳性率，降低宫颈癌发生风险^[75]。

1.3.4 手术治疗

当 HR-HPV 引起 HSIL，可以手术治疗，包括冷刀锥切术(CKC)、环形电切术(LEEP)以及激光锥切术^[76]。目前，CKC 和 LEEP 是最常用的手术方式，可明确宫颈病变的程度，决定下一步处理的方式，有一定的治疗价值^[77]。考虑 HR-HPV 感染及 HSIL 患者多为育龄期女性，生育要求强烈。与 LEEP 相比，有报道 CKC 病变切缘阳性率高^[78]，会增加流产、早产、低出生体重儿发生及剖宫产等不良产科后果的风险^[79]。对于有生育要求的女性，优先选择环形电切术(LEEP)^[80]。LEEP 的原理是利用产生的高频电波，结合组织本身的阻抗性^[81]，吸收电波而产生瞬时高热达到切除病变组织、止血的目的。正确进行的 LEEP 锥切术可以切除病变组织，有助于减少持续性人乳头瘤病毒感染，但术后 HPV 清除因人而异，感染率仍较高，建议此类患者缩短随访周期，延长随访期^[82]。研究发现^[83]LEEP 后未接种疫苗是 CIN2-3 复发的独立危险因素(OR=2.84095, CI:1.335-6.042)。通常建议 LEEP 术后可接种疫苗^[84]或使用干扰素^[85, 86]等起双重阻断作用，可改善术后持续 HR-HPV 感染。

2 中医对 HPV 的研究概况

2.1 病名溯源

中医古籍中对 HPV 感染及宫颈鳞状上皮内病变没有明确记载。临床根据其发病特征及临床表现——阴道分泌物增多带下量增多，色黄或黄绿，质稠，外阴瘙痒，偶伴疲劳乏力等正气不足之象，结合舌脉多表现为舌红、苔黄腻等症状。将其归纳为与这些症状相类似的“带下过多”“五色带”等疾病^[87]。唐代药王孙思邈曾在《千金方》中记载“...赤白带下，腐臭不可近...”，这与宫颈癌的阴道流血，阴道排液，或伴有腥臭味白带的表现非常相似^[87]，故而将 HPV 感染、宫颈病变归属于带下病范畴。

带下病指女性白带的量、色、质、味异常。《史记》中提及“扁鹊名闻天下，过邯郸，闻贵妇人，即为带下医”。此处带下为广义“带下”，即妇女疾病总称；而狭义“带下”指女性阴中流出的液体，亦称白带，有生理性、病理性之分。“带下”一词首见于《黄帝内经》，《素问·空谷论》提及“任脉为病，男子内结七疝，女子带下瘕聚”，始以“带下”作为正式病名出现在医籍文献中。《内经》认为女子带下与男子七疝的发

病，与任脉密切相关。其中《难经》提出“带脉者，起于季肋，回身一周”，将“带脉”进行定义，归属于奇经八脉之一。从晋唐时期开始医家普遍认为带下因病生于带脉之下而得名。带下病作为病名首次出现于《神农本草经》。《诸病源候论》基本固定病名，并且认为带下因“劳伤过度，损动经血，致令体虚受风冷，风冷入于胞络，搏其血”或“阴阳过度，刚伤胞络，故风邪乘虚而入于胞中，损冲任之经，伤太阳少阴之血，致令胞络之问移液与血相兼连带而下”。强调劳伤、风冷等病因，认为冲任、心、小肠经经络亏虚致病，书中所言“肝脏虚损，带下挟青色；脾脏虚损，带下挟黄色；心脏虚损，带下挟赤色；肺脏虚损，带下挟白色；肾脏虚损，带下挟黑色。而五脏俱虚损者，故其色随秽液而下，为五色带而下”，这与五行学说中的“五色入五脏”相符合。《妇人大全良方》认为“凡妇人白带是第一病，令人不生育，宜速治之”，言明“带下五崩是妇人极重之患，治疗最难”，言下之意治疗需尽早，莫空待病危重空蹉跎^[88]。

2.2 病因病机

《妇人大全良方》曰：“夫此病者，起于风气、寒热之所伤，或产后早起，不避风邪，风邪之气入于胞门；或中经脉，流传脏腑而发下血，名为带下”。宋代以前的医家，如陈自明、孙思邈等都风邪为带下病之主要病因。金代刘完素在《素问玄机原病式》言“风本生于热，以热为本，以风为标，凡言风者，热也，热则风动”，提出了六气皆从火化的观点，认为风、寒、暑、湿、燥、火六气都可以化生火热病邪，主张带下湿热论，指出带下为任脉湿热所致。《丹溪心法》言：“赤白带者，皆因七情内伤，或下元虚惫，感非一端”。认为七情内伤，下元虚损也可导致带下病的形成，强调带下病的病因并非独以外湿为主。《傅青主女科》开篇即言，“夫带下俱是湿症^[89]”，傅氏指出湿邪为致病因素，也是病理产物。湿邪包括外湿与内湿。外湿多由“湿气之侵，热气之逼”即外感六淫、湿热之邪所致，比如经期受凉淋雨涉水、产后贪凉饮冷。内湿因“脾气之虚，肝气之郁”，即肝脾脏腑功能失调所致。其中跌扑闪挫、房事纵容、狂饮醉酒、郁怒癫狂等均为带下病的病因。“带脉不能约束，而有此病，故以名之”，故带下病的病机乃带脉失约。从脏腑病机而论，带下病主要是由肝、脾、肾功能失调导致的冲脉、任脉、督脉、带脉的失约所致，加上脾气之虚，肝气之郁，湿气之侵，热气之逼，导致带下病^[90]。

2.3 辨证论治

带下俱是湿症，治疗当以祛湿止带为基本原则。临床辨证主要表现为脾虚证、肾阳虚证、阴虚夹湿热证、湿热下注证以及湿毒蕴结证。治则以利湿为主，结合健脾、温肾、滋肾益阴、清热解毒等灵活应用。

2.3.1 脾虚证

主症：带下量多，色白，质地稀薄，如涕如唾，无臭味；

兼症：伴面色萎黄或晄白，神疲乏力，少气懒言，倦怠嗜睡，纳少便溏；

舌脉：舌体胖质淡，边有齿痕，苔薄白或白腻，脉细缓；

治法：健脾益气，升阳除湿；

方药：完带汤《傅青主女科》

2.3.2 肾虚证

主症：带下量多，色淡，质清稀如水，绵绵不断；

兼症：面色晦暗，畏寒肢冷，腰背冷痛，小腹冷感，夜尿频，小便清长，大便溏薄；

舌脉：舌质淡，苔白润，脉沉迟；

治法：温肾助阳，涩精止带；

方药：内补丸《女科切要》

2.3.3 阴虚夹湿热证

主症：带下量较多，色黄或赤白相兼，质稍稠，有臭味，阴部灼热瘙痒；

兼症：五心烦热，失眠多梦，咽干口燥，头晕耳鸣，腰酸腿软；

舌脉：舌质红，苔薄黄或黄腻，脉细数；

治法：滋阴益肾，清热祛湿；

方药：知柏地黄丸

2.3.4 湿热下注证

主症：带下量多，色黄或呈脓性，气味臭秽，外阴瘙痒或阴中灼热；

兼症：全身困重乏力，胸闷纳呆，小腹作痛，口苦口腻，小便黄少，大便黏滞难解；

舌脉：舌质红，苔黄腻，脉滑数；

治法：清热利湿止带；

方药：止带方《世补斋医书》

2.3.5 湿毒蕴结证

主症：带下量多，色黄绿如脓，或五色杂下，质黏稠，臭秽难闻；

兼症：伴小腹或腰骶胀痛，烦热头昏，口苦咽干，小便短赤或色黄，大便干结；

舌脉：舌质红，苔黄腻，脉滑数；

治法：清热解毒，利湿止带；

方药：五味消毒饮《医宗金鉴》

2.4 中医治疗 HPV 感染相关疾病进展

对于 HPV 感染，治疗时注重标本兼治、整体论治的理念，多采用提高自身免疫力和抗病毒作用双向调节方法，降低病毒负荷量，发挥作用。

2.4.1 内治法

内治法多以口服中药汤剂为主，临床治疗大多以清热除湿、扶正解毒为主。目前在成方的应用中，以二妙丸的加减应用最多。二妙丸，出自《医学纲目》朱震亨方，包含苍术、黄柏，有清热燥湿之效，为中医治疗妇科病的常用方。曹丹丹^[9]发现加味二妙方对于湿热下注型 HR-HPV 持续感染合并 CINI 的患者疗效显著，宫颈组织中 TLR4、NF- κ Bp65 蛋白阳性表达明显低于干扰素组(P<0.05)。同时有研究发现健脾解毒方能调节 HR-

HPV 感染者局部甚至全身免疫功能, 协助清除病毒, 利于提升 HR-HPV 转阴率^[92]。此外, 益气解毒汤^[93]也证实对气虚湿热、湿毒蕴结证的 HR-HPV 患者抗病毒、抗肿瘤疗效较好, 达到治疗 HPV 感染的目的。其主要成分是补中益气汤与加味四妙丸的配伍, 补中益气汤出自李东垣的《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》, 具有补中益气、升阳举陷的功效。全方在祛邪的同时重视扶正, 苍术、黄柏、生薏苡仁、半枝莲祛湿健脾, 黄芪、党参、白术益气健脾, 炒柴胡、炒陈皮疏肝理气, 白花蛇舌草、土茯苓、贯众清热解毒除湿, 当归益气补血, 五灵脂活血化痰。

2.4.2 外治法

中药外治法是目前临床上中医治疗宫颈 HPV 感染最常用的方法之一, 其中药剂型有散剂、栓剂、洗剂、凝胶、乳膏以及泡腾片, 用法有阴道用药、外敷、外洗等。中药外用则主要是通过改善宫颈局部的免疫环境。临床常用保妇康栓^[94], 主要充分为莪术油和冰片。其借助莪术油抗感染消炎、冰片杀菌、消肿止痛等作用, 抑制已入侵宿主细胞的病毒基因。保妇康栓中的抗 HPV 成分, 能够抑制 HPV16 E6、E7 病毒基因片段进而影响 E6、E7 蛋白表达, 从而达到治疗 HPV 感染的目的^[95]。王茜发现保妇康栓联合干扰素针治疗 HR-HPV 感染患者, 保证疗效的同时能改善阴道微生态环境, 适合应用于临床推广^[96]。复方沙棘籽油由沙棘籽油、苦参及蛇床子等组成, 具有抗细菌、真菌、病毒, 杀滴虫, 消炎镇痛, 促进组织再生, 补充恢复阴道自洁作用所需的营养成分, 提高生殖系统免疫功能等作用。对宫颈单纯高危型 HPV 感染的清除安全有效^[97]。

2.4.3 内外合治

内外合治可以增加整体治疗效果, 且具有较高的有效性及安全性。临床多采用口服中药汤剂增强机体免疫力, 熏洗或涂敷局部宫颈达到清热解毒、化湿散结、杀虫止痒之功, 以起到扶正祛邪的功效。任青玲等^[98]发现加味二妙颗粒联合尤靖安可有效清除 HPV 感染, 逆转 CINI, 在改善中医临床证候方面有一定优势。中医药在 HR-HPV 及 SIL 的治疗中可以发挥自己的优势, 弥补现代医学的不足。

2.5 《傅青主女科》五色带

五色带下的雏形最早可见《脉经》, 《脉经》卷九中言“白崩者形如涕, 赤崩者形如绛津, 黄崩者形如烂瓜, 青崩者形如蓝色, 黑崩者形如(血丕)血也”, 所言“五崩”指各色带下量多如崩。五色带一词最早在《诸病源候论》中提及, 承《脉经》之名。

《诸病源候论》言“冲任之脉, 经血之行, 内荣五脏, 五脏皆禀血气, 伤损经血, 或冷或热, 带下之色随脏不同。肝脏虚损, 带下挟青色; 脾脏虚损, 带下挟黄色; 心脏虚损, 带下挟赤色; 肺脏虚损, 带下挟白色; 肾脏虚损, 带下挟黑色。而五脏俱虚损者, 故其色随秽液而下, 为五色带而下”, 将带下之五色分属于五脏之虚, 将五色带下归为五脏俱损, 不仅表明了五色带下的病机, 同时也明确了病位。傅山以五色、五行、脏腑论带, 循色辨证, 将带下病按白、青、黄、黑、赤分色辨治, 详论病因病机、五色带证候以及

治法，同时将五行、经络和脏腑等学说应用于带下病的辨证。其带下病方剂中的所有理法方药，不拘于古，辨证施治独具一格，其用药随证多变但精简^[99]。

2.5.1 白带

“妇人有终年累月下流白物，如涕如唾，不能禁止，甚则臭秽者，所谓白带也。”白带以带下色白，如涕如唾，甚则臭秽为主要特征。夫白带乃湿盛而火衰，肝郁而气弱，则脾土受伤，湿土之气下陷。治法宜大补脾胃之气，稍佐以舒肝之品……方用完带汤。”可以归纳出白带为脾虚失运，湿邪内生，肝郁则疏泄失司，气机升降失常，湿气之侵。治法以健脾除湿止带为主，方选完带汤。

2.5.2 青带

“妇人有带下而色青者，甚则绿如绿豆汁，……，所谓青带也方用加减逍遥散”。青带以带下色青，稠黏，气味腥臭。用绿豆汁做比将颜色更形象化。由上可见，傅山认为湿邪困脾，势必影响肝之疏泄，气机不畅，郁结下焦，致带下难以治愈。青带多因肝经湿热所致，治宜升提肝木之气，舒肝解郁，清热利湿，以加味道遥散治之。

2.5.3 黄带

“妇人有带下而色黄者，宛如黄茶浓汁，其气腥秽，所谓黄带是也……方用易黄汤”。黄带以带下色黄，其气腥秽为主证。其色黄多是任脉湿热所致，即“夫湿者，土之气，实水之侵；热者，火之气，实木之生。水本色黑，火色本红，今湿与热合，欲化红而不能，欲返黑而不得，煎熬成汁，因变为黄色矣”。黄带为湿热之邪存于下焦，损伤任脉。治宜清热利湿，方选易黄汤。

2.5.4 赤带

“妇人有带下而色红者，似血非血，……，所谓赤带也……方用清肝止淋汤”。赤带以其带色红，而淋漓不断为主证。赤带多为肝经郁火，损伤脾气，脾失健运，不能运化水液，湿邪生且久则化热，湿热蕴结在带脉之间，与血共下，而成赤带。其病因为肝经郁火。现代医家认为赤带为火重而湿轻，主张“治湿不利小便，非其治也”，提出“赤带禁利”及“治血湿亦除”，创清肝止淋汤。在滋阴清火的同时扶持脾气，达到“补血即足以制火”的目的。

2.5.5 黑带

“妇人有带下而色黑者，甚则如黑豆汁，其气亦腥，所谓黑带也……方用利火汤”。黑带以带下色黑，状如黑豆汁，气味腥为主症，伴“其症必腹中疼痛，小便时如刀刺，阴门必发肿，面色必发红”等兼证。傅山认为黑带乃是火热之极，胃火与命门、膀胱、三焦之火合，煎熬精液，故“火结于下而不炎于上”而成黑带。治宜泻火为主，方选利火汤。

现代医家以方测证，从症状、病因病机，治法等方面，将五色带原文进行归纳总结，更利于临床选方用药^[100]。结合临床实践，对于170例带症患者的辨证施治中，发现易黄汤使用例数最多，黑带方使用少。且从中推测出五色带发生频次，从高到低排序为“白

带、青带、黄带、黑带、赤带”，基本符合傅山所列之序^[101]。《傅青主女科》五色带对临床治疗各种带下病有着极高的理论价值。

3 阴道微生态与 HPV 感染

阴道微生态是由阴道微生物、内分泌调节系统、局部免疫系统及局部阴道解剖结构共同组成。四者之间相互制约、协调，使微生态处于动态平衡状态。大多数女性感染 HPV 后能够依赖机体免疫功能自动清除病毒。当环境因素或外界干预打破了阴道微生态平衡，使优势乳杆菌减少甚至缺失、其他微生物过度繁殖，就可导致各种疾病，增加 HPV 感染风险，减弱其自净作用，使宫颈癌前病变及宫颈癌发生的风险升高。对于妊娠期妇女阴道乳杆菌丰度升高，保护妊娠，加强局部免疫功能，有助于将妊娠维持至足月，减少早产的发生^[102]。对于不孕症患者而言，阴道微生态失调与不孕症的发生具有相关性，阴道微生态平衡可增强辅助生殖技术的安全性^[103]，但相关机制有待进一步研究。

阴道被多种微生物定植，从而构成正常的微生物群和真菌群。在稳定的微生态系统中，乳杆菌常作为优势菌存在。乳杆菌黏附于阴道上皮细胞，通过占位性保护^[104]，抵御外来侵袭。其代谢糖原产酸，可将局部微环境酸化^[105]，从而防止 HPV 等病原微生物的吸附和侵袭，提高机体自净作用，遏止细胞突变。其特异性代谢物、细菌素可抑制细菌生长、粘附，减少有害代谢物生成，减少罹患宫颈疾病风险。当乳杆菌减少，菌群异常多样性、密集度增加，厌氧菌取代乳杆菌大量增殖，破坏上皮屏障，增加 HR-HPV 易感性。相较于健康人群，HR-HPV 及 SIL 患者的阴道微生物的多样性更高，阴道内格氏乳杆菌（*L.gasseri*）及阴道加德纳氏菌（*G.vaginalis*）的丰富度更高。廖秦平^[106]对 HR-HPV 患者的阴道微生态分析亦印证了这一结论。朱若熙^[107]在微生物代谢产物中发现 CIN 患者中 H₂O₂、β-葡萄糖苷酸酶基因（GUS）、唾液酸苷酶（SNA）等检出率增加，其与 HR-HPV 感染在 CIN 的发生中存在显著的交互作用。当 HR-HPV 转阴后，乳杆菌及微生态系统亦逐渐恢复正常状态^[108]，证实了菌群失调直接或间接使得 HR-HPV 持续感染。乳杆菌主导的阴道微生物群，尤其是 *L.gasseri* 与詹氏乳杆菌（*L.jensen*）II，可帮助机体清除 HPV 病毒感染，绕过病毒逃逸，恢复免疫稳态。故改善乳杆菌匮乏，亦是临床有助于治疗 HPV 感染的新思路。

HR-HPV 感染亦会导致阴道菌群异常，其中加德纳菌增多是 HR-HPV 引起相关疾病进展的主要影响因素^[109]。结合 Ravel^[110]的微生物群落分类，79%的 HPV 感染患者以阴道微生物群聚集以社区状态类型（CST）IV 为主^[111]。细菌性阴道病（BV）多因加德纳菌增多致病，体外模型发现加德纳菌可黏附于阴道上皮，促进多微生物生物膜的形成^[112]，同时诱导 IL-1β、IL-6、TNF-α 和 IL-8 等炎症细胞因子的释放^[113]，影响机体的免疫反应，增加对 HR-HPV 的易感性，利于感染持续。唾液酸苷酶又称神经氨酸苷酶，是一种存在于溶酶体、细胞质和细胞膜上的酶蛋白。研究表明，阴道分泌物的唾液酸苷酶活性与 BV 密切相关。念珠菌是一种机会致病菌，其代谢产物可降解宫颈粘液，破坏阴道上皮细胞，破坏阴道环境的先天防御，从而为 HR-HPV 的定植提供良好的环境条件。此外，HPV 感

染者的 CT 和 UU 的检出率明显高于常人^[114, 115]，进一步分析其 HPV 常见型别为 HPV52、16、58^[116]。综上所述，阴道微生态平衡是抵御 HR-HPV 感染的生物屏障。

同时阴道微生态受局部激素影响，随着年龄的变化处于动态平衡中^[117]。雌孕激素在其中起到了重要作用。雌激素可促使阴道上皮的复层鳞状上皮细胞增生、浅层上皮细胞角化、黏膜层变厚，增加阴道的非特异性免疫功能。雌激素还能维护盆底肌肉功能，从解剖方面保护阴道，维持微环境稳态。孕激素可加快阴道上皮细胞脱落，利于糖原的释放。乳杆菌分解糖原产生乳酸、 H_2O_2 ，使阴道长期处于酸性水平，抑制病原体的产生。当阴道上皮激素浓度的改变，会降低伊曲康唑等唑类及 H_2O_2 的敏感性，使其免受阴道防御和清除的影响，从而利于 VVC 定植，间接影响 HR-HPV 的感染与清除。PCOS 患者大多阴道微生态处于失衡状态且以病原菌感染为主，可能与血清雌激素水平存在相关性^[118]。

阴道自内向外由黏膜、肌层和纤维结缔组织膜构成^[119]，是连接子宫与外阴的通道。阴道黏膜具有天然的免疫防御作用。当此道屏障被破坏，HR-HPV 便更有机可趁，在宫颈及阴道中定植。宫颈暴露于阴道中，其转化区易受多种因素的影响，且该区域效应 T 细胞较少，IL-10 和 TGF- β 1 水平高，极易发生宫颈上皮内瘤变。当感染 HR-HPV 时，女性所特有的阴道解剖关系，更利于 HR-HPV 繁殖，使得 HR-HPV 的清除更加困难，增加宫颈患病风险。即使切除宫颈，在 HPV 感染情况下，仍会导致病变。

在控制 HR-HPV 感染中，宿主细胞和局部免疫微环境之间的相互作用是疾病进程中的关键。IL-2、IL-10 水平反映细胞免疫 Th1、Th2 状态。与 SIL 相比，NISL 患者体内 IL-2、IL-23 处于较高水平，诱导 T 细胞的大量增殖，增强其杀伤力^[120]，发挥抗病毒和抗肿瘤作用。绝大部分 HPV 感染都能在短时间内被人体自身免疫系统清除，其中 T 淋巴细胞介导的细胞免疫及 p53 蛋白的表达在其中起着重要的作用，而 HR-HPV E6 蛋白可以与 p53 结合，削弱其抑癌功能。研究发现 HPV16 E7 蛋白产生的微粒通过损伤抗原呈递细胞功能和 T 淋巴细胞功能影响局部免疫功能。HR-HPV 感染患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平低于 LR-HPV 感染患者^[121]。HSIL 患者阴道微生态及宫颈局部免疫异常，HR-HPV 感染可加重宫颈局部免疫紊乱，HR-HPV 感染、阴道菌群、宫颈局部免疫紊乱可能相互作用促进宫颈上皮瘤变，但相关机制还需进一步研究^[122]。局部免疫将会是日后研究清除 HR-HPV 的重要切入点。

第二部分 实验研究

1 临床资料

1.1 病例来源

随机选取 2021 年 1 月-2021 年 9 月于南京鼓楼医院妇科门诊就诊进行宫颈癌筛查的患者 505 例女性，根据 HPV 分型检测结果，将其分类为 HR-HPV 感染组(即 HPV 检测高危者阳性，n=305)，正常组（HPV 基因检测阴性，n=200）。

1.2 纳入标准

(1) 既往有过性生活；(2) 无急性生殖系统炎症；(3) 7 天内无抗生素、免疫抑制剂及抗病毒药物等应用史，72 小时内无阴道用药及性交史。

1.3 排除标准

(1) 刻下为或哺乳、妊娠状态；(2) 合并其他生殖系统感染性疾病者；(3) 具有严重原发病，精神神经系统疾病史，放化疗史者；(4) 近期有妇科相关手术史；(5) 信息不完善者。

2 临床资料的收集

2.1 基本信息

基本信息的搜集以填写调查问卷的形式，最终完成病例对照表，见附件 2。本病例报告表以南京鼓楼医院的 CRF 表为模板，在导师及本院一位副高级职称以上的妇科医师指导下完成。其中一部分问题提供了备选答案，受访者从备选答案中选定一个或者几个现成的答案即可；另一部分问题是开放性问题，由受访者根据问题展开阐述。问卷内容涵盖：1.患者基本信息，包括年龄、民族、居住地、职业；2.病史，包括月经史、婚育史、初次性生活年龄、性伴侣个数、避孕方式、吸烟饮酒史；3.妇科专科检查；4.阴道镜下宫颈阴道活检术记录，包括阴道镜检查是否充分、转化区类型、醋酸试验、复方碘染色（Lugol 染色）、病理结果等；5.五色带相关量表。

2.2 阴道分泌物的采集与处理

2.2.1 采集方式

患者取截石位，窥阴器暴露宫颈及阴道壁，用无菌长棉签从患者阴道侧壁上 1/3 处取得阴道分泌物，以白纸为对照用相机拍下分泌物颜色，后送至医院微生物检验室行阴道微生态检测。

2.2.2 阴道微生态评价

阴道菌群形态学评估：

- (1) 阴道菌群的密集程度、物种多样性、相关菌群及病原体。
- (2) 阴道 PH，正常范围 3.8-4.5。
- (3) 功能测定指标如过氧化氢、唾液酸苷酶及白细胞酯酶等。

阴道微生态观察指标：(1) II级≤密集度和多样性≤III级；(2) 优势菌为乳杆菌；

(3) 清洁度I~II度；(4) 阴道 $3.8 \leq \text{pH} \leq 4.5$ ；(5) H_2O_2 阳性。当以上条件都满足，为阴道微生态正常。

2.3 宫颈脱落细胞的采集与处理：

2.3.1 采集方式

转化区是细胞学取样的靶区，最好在接近新鳞柱交接部取样，兼顾子宫颈阴道部、子宫颈管和可疑部位。

(1) 充分暴露子宫颈阴道部，用棉球或大棉棒轻轻蘸去过多的黏液、血液或分泌物；

(2) 将一次性宫颈采样拭子的中央刷毛部分轻轻的深插入宫颈管内，并使较短的刷毛与宫颈外口紧密贴合。向前柔和的抵住采样拭子，按同一方向转动 5 周整，不要来回转动；

(3) 将宫颈采样刷放入 PreservCyt 保存液瓶中漂洗，反复将刷子推至瓶底 10 次，用力使刷毛散开。最后快速旋转宫颈刷，以使采集到的样品尽可能的释放到保存液中。弃去采样刷，不可将刷头留在瓶内；

(4) 拧紧瓶盖，直到瓶盖的扭矩线超过瓶上的扭矩线，核实申请单姓名、标本号等。

2.3.2 HPV 检测

(1) 采用凯普公司的 HPV Max™ 核酸分子快速杂交仪，可检测出 15 种高危型 HPV 以及低危型 6 种（包含 LR-HPV：6、11、42、43、44、81；HR-HPV：16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68）。

(2) HPV HC2 检测：应用 Digene 杂交捕获二代测试，用相对光单位/临床阈值的比值来表示诊断单位。当检测出比值 ≥ 1.0 RLU/CO 时，即为 HPV DNA 诊断阳性，反之，则为阴性。

2.3.3 细胞学检测方法

检测方式为新柏氏液基细胞学，包括常规液基薄层细胞学检查及 2001 版 TBS 细胞学分类进行诊断。TBS 诊断结果由 4 部分组成：涂片的满意度；良性细胞改变；细胞的异常改变；对癌前病变的术语，如 LSIL 和 HSIL 等。

2.4 阴道镜宫颈活检病理的采集与处理

阴道镜检查指征：筛查发现有异常，如细胞学 ASCUS 伴 HPV 检测阳性、或细胞学 LSIL 及以上、或 HPV 检测 16/18 型阳性者，建议行阴道镜检查。

阴道镜检查及活检均由本院阴道镜经验丰富的高年资主任医师完成，具体步骤如下：

(1) 取截石位；将窥阴器轻轻置入阴道，充分暴露宫颈阴道部及阴道穹窿部；

(2) 棉签轻轻擦拭子宫颈表面、阴道内粘液和分泌物，动作轻柔，以免损伤局部上皮；

(3) 调节焦距（镜头距离子宫颈 20-30cm 左右），先使用白光观察阴道及宫颈表面后，用 3%-5% 的醋酸溶液浸湿表面约 30~50 秒，等待一分钟后进行观察至少 2-3 分钟；

(4) 识别新鳞柱交界(SCJ)、转化区(TZ)的范围；鉴别转化区内有无病变；仔细观察

异常转化区上皮和血管的微妙变化，再加用绿色滤光镜进一步观察血管的特征。使用 Lugol 溶液，了解未染色区域和病变范围。

(5) 阴道镜检查满意，在异常部位或可疑区（即异常转化区）取多点活检，选取每个象限病变最重的部位，可取 1-2 个点进行组织活检；当鳞柱交界内移至颈管或病变伸入颈管，转化区为 3 型或 AGC 时时，可用颈管窥具协助检查，必要时作颈管内膜刮取术 (ECC)。

(6) 活检注意事项：①若阴道镜检查正常，细胞学异常为 ASC-H、HSIL、AGC 和癌细胞或持续 HPV 16、18 型检测阳性或临床可疑，应常规在四个象限的 SCJ 或接近 SCJ 的转化区内活检（如 2°、4°、8°、10°）；

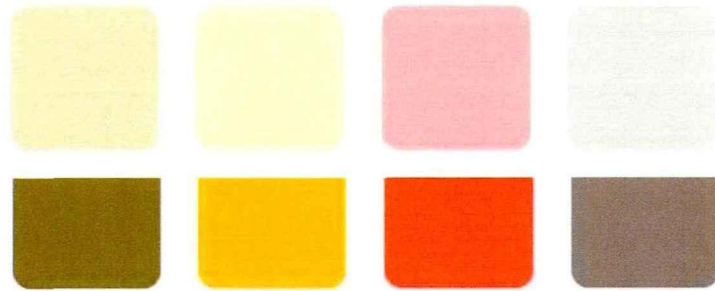
②活检钳快速咬取可疑病变组织，做到稳、准，不要滑动、拧取；在保证病理取材完整的同时，也减少不必要的损伤。

③活检标本有一定的深度，至少 2-3mm，需要包括上皮和间质；

④取材后立即将每个标本分别放入已备好的福尔马林小瓶内（建议用 10% 中性福尔马林溶液），并有标记。送至我院病理科，由经验丰富的病理医师行病理学检查。

2.5 五色带

关于五色带的评价标准，参照《傅青主女科》、全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《中医妇科学》^[123]和《中医妇科病证诊断疗效标准》，严格按照原文相关条文，明确五色带分类，完成五色带色卡，如下图所示。

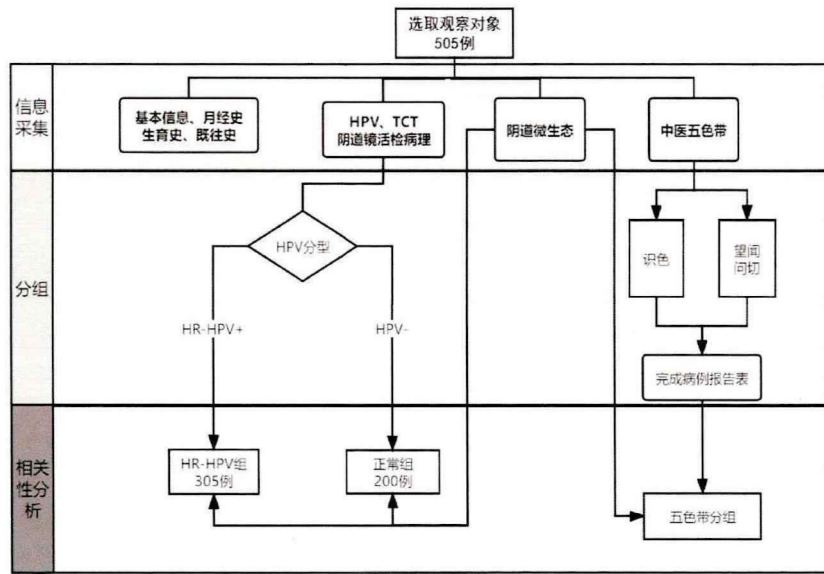


同时通过望闻问切等方式搜集中医临床资料，完成病例报告表，由两位以上的副主任医师进行五色带下分类。

3 统计学分析

使用 SPSS 应用程序（版本为 25.0）的数据分析，计量数据行独立样本 t 检验，表达方式为 $\bar{x} \pm s$ ，计数数据则行 χ^2 （卡方）检验，表示为 n（%）。相关性分析行二元 Logistic 回归分析， $P < 0.05$ 时组间差异具有统计学意义。

4 技术路线图



5 研究结果

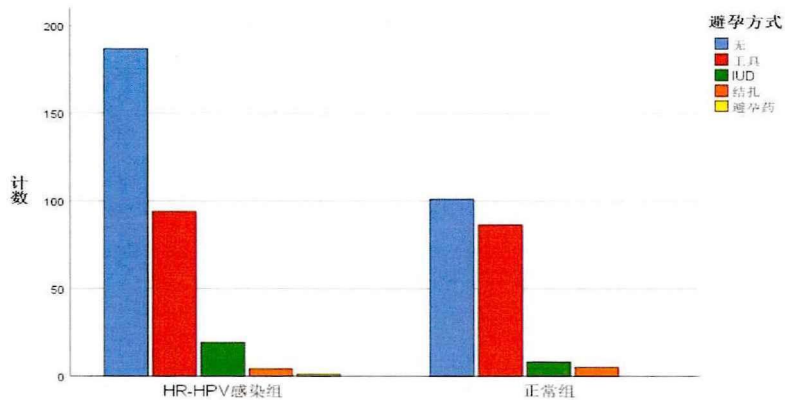
5.1 基本信息

随机选取 2021 年 1 月-2021 年 9 月于南京鼓楼医院妇科门诊就诊进行宫颈癌筛查的患者 505 例。研究对象中，HR-HPV 组的年龄为 16~75 (43.68±11.71) 岁，正常组年龄 18~73 (42.97±11.06) 岁；怀孕次数分别为 (2.37±1.31) 次，(2.23±1.38) 次。两组比较无统计学意义 (P>0.05)。年龄的具体分布详见表 1。HR-HPV 组使用工具避孕的低于观察组，两组比较差异有统计学意义 (χ²=10.116, P<0.05)，详见表 2。

表 1 HR-HPV 组与正常组的年龄分布

组别	例数	16-24 岁	25-30 岁	31-40 岁	41-50 岁	51-60 岁	>60 岁
HR-HPV 组	305	16 (5.25%)	29 (9.51%)	72 (23.61%)	97 (31.80%)	72 (23.61%)	19 (6.22%)
正常组	200	4 (2.0%)	19 (9.5%)	73 (36.5%)	54 (27.0%)	38 (19.0%)	12 (6.0%)

表 2 HR-HPV 组与正常组避孕方式选择分布



5.2 HPV 分布

HPV 结果：HR-HPV 组中，HPV 感染类型包括单种型别感染 225 例(73.77%)与多种型别感染 80 例(26.23%)。就单种型别感染而言，根据 HPV 型别的分布比率，从高到低依次为 HPV16 型(32.89%)，HPV52 型(16.00%)，HPV58 型(10.67%)。多种 HPV 感染中，大多为 HPV16、18 混合其他高危型，详见表 3、4、5。

表 3 单种 HR-HPV 型别分布情况

型别	例数	阳性率%
16	74	32.89
18	11	8.89
31	12	5.33
33	9	4.00
35	2	0.89
39	9	4.00
45	2	0.89
51	7	3.11
52	36	16.00
53	13	4.30
56	9	5.78
58	24	10.67
59	3	1.33
66	3	1.33
68	5	2.22
未明确	6	2.67
总计	225	

表 4 HR-HPV 型别具体分布

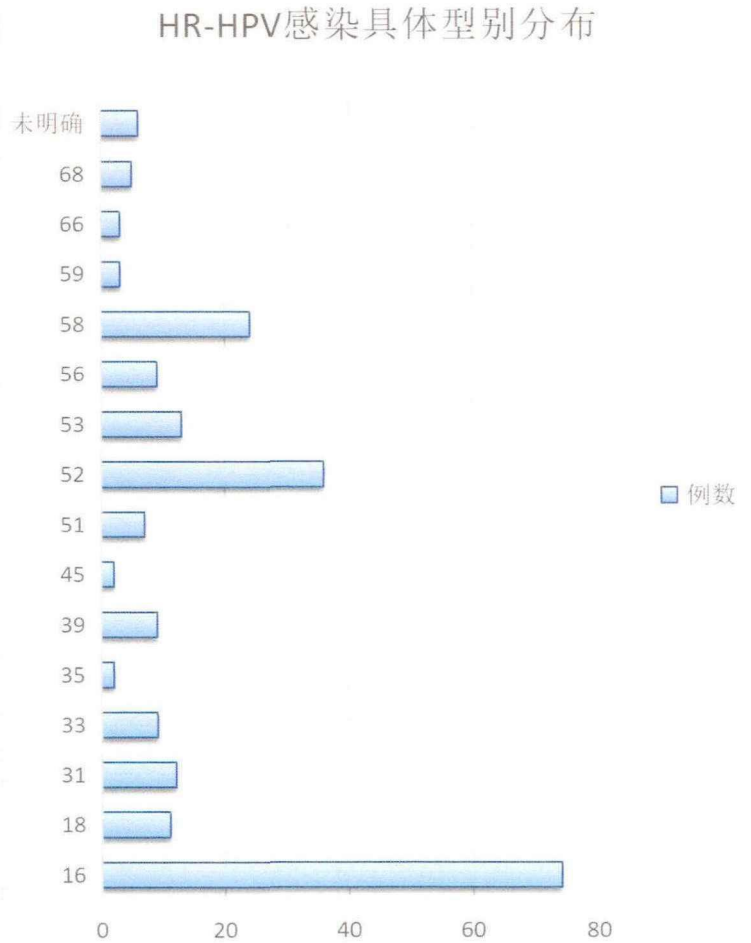
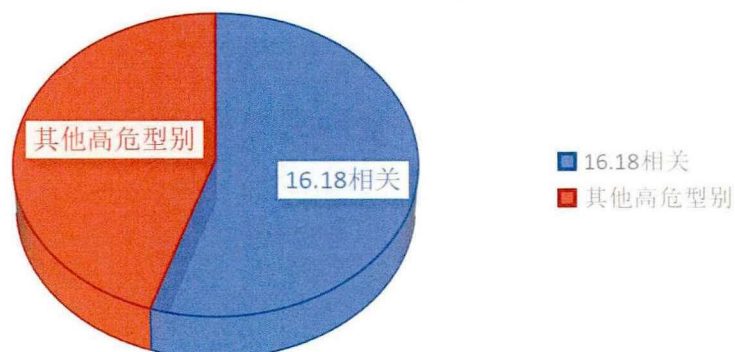


表 5 多种 HR-HPV 感染主要型别分布

多种HR-HPV感染主要型别分布



5.3 阴道镜活检病理统计

根据阴道镜活检病理提示，HR-HPV 组较正常组病理异常占比明显上升，除宫颈病变外，阴道壁病变有 26 例（8.6%）。单一 HPV16 感染与 HPV16 混合其他高危相比，CIN3 的风险增加（ $\chi^2=8.346$ ， $P<0.05$ ），详见表 6、7。

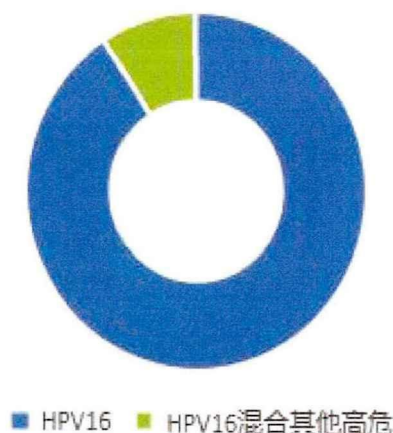
表 6 两组病理结果[n(%)]

分组	慢性炎	LSIL	HSIL	VASIL	SIL+VASIL	原位癌
HR-HPV 组	147 (48.2%)	35 (11.5%)	88 (29.0%)	26 (8.6%)	4 (1.3%)	5 (1.6%)
正常组	192 (96.0%)	5 (2.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
总计	339 (67.1%)	40 (7.9%)	91 (18.0%)	26 (5.2%)	4 (0.8%)	5 (1.0%)

表 7 HPV16 型、HPV16 混合与 CIN3 相关性[n(%)]

	非 CIN3	CIN3
HPV16	44 (59.5%)	30 (40.5%)
HPV16 混合其他高危	32 (86.5%)	5 (13.5%)
总计	76 (68.5%)	35 (31.5%)

CIN3与HPV16、HPV16+的相关性



5.4 阴道微生态与 HR-HPV 感染

观察组患者唾液酸苷酶、加德纳菌、BV 的阳性率高于对照组（ $P<0.05$ ），乳酸杆菌异常、 H_2O_2 异常较对照组差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。而两组白细胞酯酶、外阴阴道假丝酵母菌病（VVC）、需氧性阴道炎（AV）的比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。详情见表 8。调整相关因素后行二元回归分析结果提示 BV 阳性是 HR-HPV 感染的危险因素（ $OR=1.563$ ， $P<0.05$ ），乳杆菌、 H_2O_2 正常者感染 HR-HPV 的风险较低（ $OR=0.382$ ， $P<0.05$ ），见表 9。

表 8 两组阴道微生态相关指标比较[n(%)]

指标	HR-HPV 组 (例数 (%))	正常组 (例数 (%))	χ^2	P
例数	305	200		
白细胞酯酶	92(30.2)	48(24.0)	5.131	0.077
唾液酸苷酶	19(6.23)	2(1.00)	10.088	0.006*
乳酸杆菌匮乏	134(43.9)	46(23.0)	4.912	0.027*
加德纳菌异常	65(21.3)	28(14.0)	4.298	0.038*
H ₂ O ₂ 异常	222(72.8)	128(64.0)	8.383	0.015*
AV	52(17.0)	38(19.0)	0.314	0.575
BV	130(42.9)	17(8.5)	4.387	0.036*
VVC	12(3.9)	11(5.5)	0.681	0.409

注：带*表示 P<0.05，差异有统计学意义

表 9 影响 HR-HPV 感染多因素 logistic 回归分析

指标	B	SE 值	wald χ^2	P 值	OR 值	95%CI 值
唾液酸苷酶	-0.036	0.235	0.026	>0.05	0.965	0.624-1.491
加德纳菌	-0.362	0.265	1.870	>0.05	0.696	0.415-1.170
乳酸杆菌	-0.962	0.257	13.969	<0.05	0.382	0.231-0.633
H ₂ O ₂	-0.105	0.218	0.230	<0.05	0.384	0.178-0.833
BV	-0.003	0.252	0.000	<0.05	1.563	0.608-1.635

5.5 五色带相关分析

5.5.1 五色带分布与 HR-HPV、TCT 分布情况

505 个观察对象中，总体以白带 343 (67.9%) 为主，其次为黄带 154 (30.5%)、赤带 5 (1.0%)、青带 3 (0.6%)。黄带组 (114,74.0%) 的 HR-HPV 阳性明显多于白带组

(40,26.0%)，两者比较差异有统计学意义 ($\chi^2=16.933, P<0.05$)。具体情况详见表 10、11。在分析五色带与 TCT 相关性，两组差异比较差异无统计学意义 ($\chi^2=8.109, P>0.05$)。

表 10 五色带不同组别分布情况表

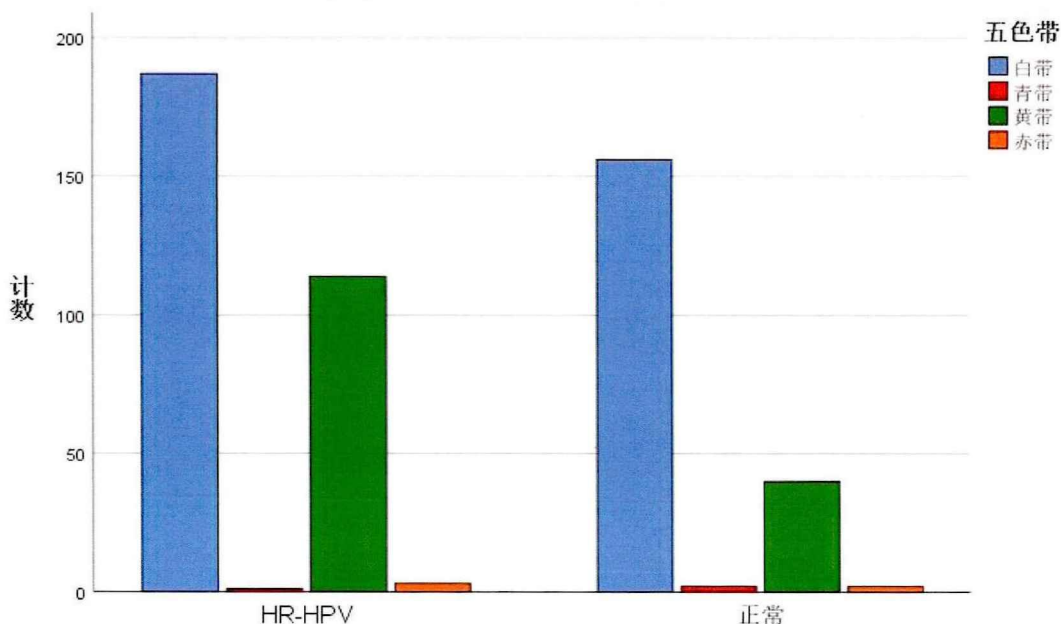
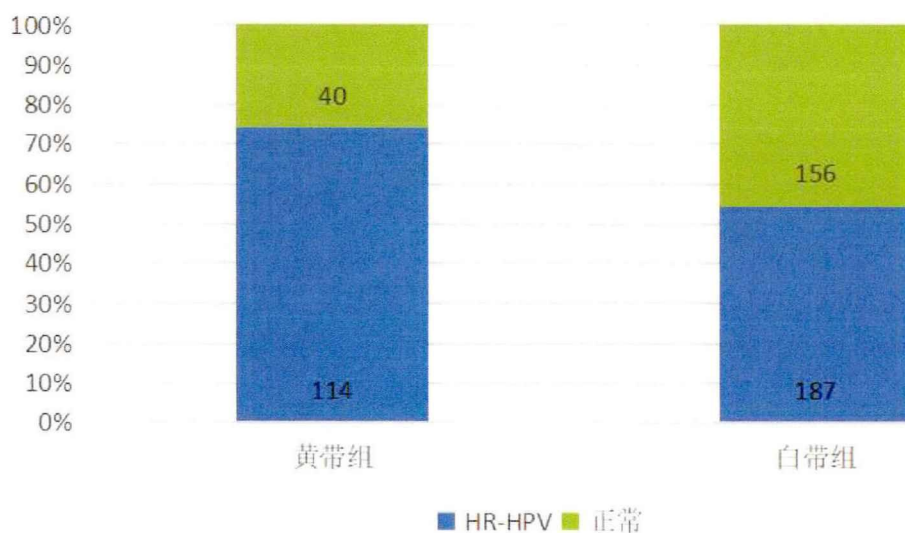


表 11 白带、黄带组与 HR-HPV 感染相关性



5.5.2 五色带与阴道微生态

根据上述结果，对黄带、白带患者行相关性分析发现，黄带组加德纳菌、BV、AV 的阳性率高于白带组 ($P<0.05$)，乳酸杆菌异常、 H_2O_2 的缺乏较白带组差异有统计学意义 ($P<0.05$)，相关指标比较详见表 12。对上述相关因素行二元 logistic 回归分析，可以发现 AV 阳性与 H_2O_2 的缺乏是黄带发生的危险因素 ($OR=2.355、2.491, P<0.05$)，具体情况见表 13。

表 12 两组阴道微生态相关指标比较[n(%)]

指标	白带组 (n=343)	黄带组 (n=154)	χ^2	P
白细胞酯酶	93(27.2)	52(33.8)	0.303	0.859
唾液酸苷酶	14(4.1)	2(3.9)	1.956	0.376
乳酸杆菌匮乏	334(97.4)	153(99.4)	9.574	0.018*
加德纳菌异常	50(14.6)	41(26.6)	11.954	0.010*
H ₂ O ₂ 异常	224(65.3)	120(77.9)	9.141	0.015*
AV	47(13.7)	41(26.6)	12.177	0.001*
BV	32(9.3)	29(18.8)	8.912	0.003*
VVC	17(5.0)	6(3.9)	0.271	0.603

注：带*表示 P<0.05，差异有统计学意义

表 13 影响黄带的多因素 logistic 回归分析

指标	B	SE 值	wald χ^2	P 值	OR 值	95%CI 值
加德纳菌	0.997	1.071	0.866	>0.05	2.709	0.332-22.107
乳酸杆菌	0.216	0.306	0.498	>0.05	1.241	0.682-2.258
H ₂ O ₂	0.856	0.318	7.248	<0.05	2.355	1.262-4.392
AV	0.913	0.260	12.306	<0.05	2.491	1.496-4.148

6 研究结论

(1) HR-HPV 组使用工具避孕的低于观察组，两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2=10.116$, P<0.05)；

(2) HR-HPV 组中，HPV 感染类型包括单种型别感染 225 例(73.77%)与多种型别感染 80 例(26.23%)。就单种型别感染而言，根据 HPV 型别的分布比率，从高到低依次为 HPV16 型(32.89%)，HPV52 型(16.00%)，HPV58 型(10.67%)。多种 HPV 感染中，大多为 HPV16、18 混合其他高危型。单一 HPV16 感染与 HPV16 混合其他高危相比，CIN3 的风险更高 ($\chi^2=8.346$, P<0.05)；

(3) 两组唾液酸苷酶、加德纳菌、乳酸杆菌、H₂O₂、细菌性阴道病 (BV) 检查等相比较，差异有统计学意义 (P<0.05)。调整相关因素后行二元回归分析结果提示 BV 阳性是 HR-HPV 感染的危险因素 (OR=1.563, P<0.05)。乳杆菌、H₂O₂ 正常是防治 HR-HPV 感染的保护因素 (OR=0.382、0.384, P<0.05)。

(4) 五色带总体分布以白带和黄带为主，HR-HPV 组黄带占据主要地位。结合阴道微生态指标，黄带组加德纳菌、BV、AV 的阳性率高于白带组 (P<0.05)，乳酸

杆菌异常、H₂O₂ 的缺乏较白带组差异有统计学意义 (P<0.05)，详见表 9。对上述相关因素行多元 logistic 回归分析发现 AV 与 H₂O₂ 的缺乏是黄带发生的危险因素 (OR=2.355、2.491, P<0.05)。

第三部分 讨论

1.HR-HPV 感染与阴道微生态相关性结果分析

HPV 归属 DNA 病毒，机体感染后，病毒颗粒入侵鳞状上皮细胞，进而扩散至基底层。自身机体免疫可以清除 90% 的 HPV 感染^[124]。其迁延不愈则成持续性感染。在此基础上，宿主细胞中的 HPV DNA 重组整合，包膜蛋白将不再产生，这些改变造成机体免疫系统无法识别已经整合的 HPV，甚至无法消除。当 E2 基因表达被抑制，E6E7 负向调控受阻，影响 p53、pRB 作用，促进感染细胞癌变，演变成 SIL。持续 HR-HPV 感染是宫颈癌及癌前病变致病的主要病因。目前定期有效宫颈癌筛查、预防性疫苗接种是预防相关疾病的有效手段。

本研究发现 HR-HPV 组年龄高峰出现在 40-50 岁之间，与廖秦平^[26]的研究相一致。对于该阶段的女性应注意定期筛查、随访。根据本次研究发现 HPV 检测较细胞学检测在筛查中阳性率更高。但是对于非 HPV 依赖型宫颈腺癌，细胞学的检测更为重要。故而联合筛查是目前的首选方式。在对 HR-HPV 组的统计分析中，HPV16/18、52、58 出现频次最高，且具有较强致病性。研究发现 HPV16、18 的致病性较强，宫颈癌细胞中 6-磷酸葡萄糖脱氢酶（G6PD）的表达与 HPV16 E6 呈正相关，调节 HPV16 E6 的表达对 HeLa 细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭有显著影响^[125]。对于 HPV52、58 也要加强关注。同时当其他 HR-HPVs 感染与 HPV16 型比较似乎具有较低 CIN3 相关风险^[126]，与本研究结果相一致。对于感染上述型别的患者可采取缩短筛查周期、联合筛查、阴道镜活检等手段预防疾病进展。

对于阴道微生态与 HR-HPV 关系中，本研究发现 HR-HPV 组唾液酸苷酶、加德纳菌、BV 的阳性率高于对照组（ $P < 0.05$ ），乳酸杆菌异常、 H_2O_2 异常较对照组差异有统计学意义。当乳杆菌失去主导地位其他病原体趁机大量繁殖，导致各种阴道炎的产生，影响局部免疫，削弱机体的自净功能，增加 HR-HPV 感染风险，也增加宫颈病变及宫颈癌的风险。本研究从阴道微生态入手，观察组唾液酸苷酶、加德纳菌、BV 的检出异常较对照组增加，乳杆菌异常较对照组更为显著（ $P < 0.05$ ）。有研究通过 16S rDNA 测序结果发现 HPV 感染患者中厚壁菌门和放线菌门增加，变形菌门减少，证实乳杆菌在维护引导卫生态平衡的重要性^[127]。

本次研究发现 BV 相对于其他阴道炎，与 HR-HPV 感染的密切相关。其中加德纳菌作为 BV 的主要标志，也是 HR-HPV 感染进展的重要标志物。通过黏附作用，促进形成微生物生物膜，IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等因子被释放，促进 NLRP3 炎症发生，利于 BV 的发病，同时使机体的免疫反馈受限，HR-HPV 更易定植，且利于感染的进展^[128]。因此对于 BV 患者应缩短 HPV、TCT 筛查周期，做到早期防治。临床在治疗 HR-HPV 感染中，

应用阴道用乳杆菌活菌胶囊改善阴道微环境,减少细菌性阴道病的发生,促进阴道内微生态平衡,以降低 HR-HPV 的持续阳性率^[129],术后使用效果更佳^[130]。其主要作用机制可能是阴道内格氏乳杆菌 (*L. gasseri*) 与詹氏乳杆菌 (*L. jensen*) II 对抗病毒逃逸,恢复免疫稳态,以助肃清 HPV 病毒。当 HR-HPV 转阴后乳杆菌及微生态系统亦逐渐恢复正常状态,进一步证实了菌群失调直接或间接使得 HPV 持续感染,恢复平衡对清除 HPV 病毒有重要意义。

从上述研究情况分析,对于阴道微生态与 HR-HPV 相关指标,可重点关注唾液酸苷酶、乳杆菌、H₂O₂ 等指标。同时对于 BV 患者除可缩短宫颈筛查周期外,还应及时治疗,恢复其阴道微生态平衡,降低 HPV 感染风险。

除治疗外,应加大对 HR-HPV 感染患者的健康宣教,如工具避孕的使用,降低生殖道病原体感染以及罹患性传播疾病的风险。同时,增加 HPV 疫苗接种的宣传,鼓励适龄女性接种疫苗,降低 SIL 的发生概率。应该关注患者的焦虑情绪,进行思想开导帮助他们调节情绪。

2.五色带理论相关性分析

五色带理论出自《傅青主女科》,傅氏言“带脉通于任督,任督病而带脉始病。”带脉具有约束“胞胎之系”之功,若带脉无力,则难以提系胞胎,经水不能受气而化,则反变为带病。傅氏根据自己长期的医疗实践,把带下病分为白带、黄带、青带、黑带和赤带五类,以带下的色、质、量和气味为辨析要点^[131]。

本研究发现黄带及白带在所选患者中分布最多,而青带赤带样本量均小于 20,为避免偏倚,故只对白带、黄带组进行相关性分析及回归分析。

傅山认为白带多因“脾土受伤,湿土之气下陷,是以脾精不守,不能化荣血为经水,反变成白滑之物,由阴门直下,欲自禁而不可得也”。主要病机为脾虚肝郁。脾主运化,脾虚则运化失职而湿聚。肝主疏泄,性喜条达,肝气郁滞,木不疏土,克伐脾气,则脾失运化,水湿泛滥^[132]。故白带见“带下量多,如涕如唾,不能禁止”。本研究发现黄带组加德纳菌、BV、AV 的阳性率明显高于白带组 ($P < 0.05$),乳酸杆菌异常、H₂O₂ 的缺乏较白带组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结合目前人们的生活方式,饮食习惯、作息不规律,势必会影响脾的运化功能,脾虚则湿盛,可伴见胸闷脘痞,纳呆食少,神疲乏力等症状。女子本多肝郁,加之长期感染 HR-HPV 会带来一定心理负担,肝失疏泄,气机升降失常,肝旺克脾,脾虚运化无权,则湿无出路,湿浊不化下注而为白带。

黄带在白带的基础上,湿邪日久化热,湿与热邪相搏,结于下焦。今湿热相搏,煎熬成汁而色黄。故黄带以色黄,其气腥秽为主症。傅山认为此乃“任脉之湿热也”,下焦湿热,津液不化精而成带^[133]。治以清热利湿、健脾益肾,易黄汤以求治之。方中黄柏,归肾膀胱经,善清下焦之热,亦可滋阴降火,虚实热皆可用之。山药、芡实、白果扶正,补益脾肾。原方中重用三药,侧面反应傅山扶正观念之强,从实虑虚,所谓“邪之所凑其气必虚”。其阴道微生态表现为加德纳菌等病原菌、BV、AV 阳性检出增加,回归分

析发现 AV 与 H₂O₂ 的缺乏是黄带发生的危险因素。结合其专科检查,可见其阴道粘膜充血,宫颈鳞状交界外移,与西医的阴道炎、宫颈炎等下生殖道炎症表现一致。西医治疗以抗感染为主,多以替硝唑、克霉唑外用,严重者口服抗生素治疗。但一味抗感染,效果不佳,且多次复查结果未见好转,此时应注重恢复局部微生态平衡。本研究亦发现 HR-HPV 感染患者多以黄带为主。同样对于 HR-HPV 治疗中,祛邪的同时应该重视扶正,提高机体免疫以协助清除病毒。结合其阴道微生态相关分析,主要与乳杆菌异常相关。乳杆菌是维持阴道微生态平衡的重要关键。任何外界因素使其主导地位丧失,都会使得阴道微环境平衡打破,便于细菌等病原体定植,从而增加 HPV 感染风险,导致各种阴道炎的发生。

青带指带下色青,甚则绿如绿豆汁,稠黏不断,其气腥臭。从其颜色特推测与肝密切相关。带下色青者,为肝木之本色,肝木喜水润,而湿为肝木之所恶,因肝木被脾土湿气所侮,肝气必郁,疏泄功能失常,影响气机升降,水湿停于中焦,湿蕴化热,湿热下注,损伤带脉,从阴器出而成青带。治法宜疏肝清热利湿,以“解肝木之火,利膀胱之水”。选方加减逍遥散。诸药合用,使肝得疏,热得清,湿得利,则青绿之带病均去矣。本研究青带样本量少,回溯其阴道微生态结果,其主要表现以脓细胞、革兰氏阳性球菌异常为主,但因其样本量少,不具有代表性。探究其原因可能与多种菌群混合感染与药物作用相关,值得我们进一步研究。

赤带指带下色红,似血非血,淋漓不断。傅山认为此乃:“妇人忧思伤脾,又加郁怒伤肝,于是肝经之郁火内炽,下克脾土,脾土不能运化,致湿热之气蕴于带脉之间;而肝不藏血,亦渗于带脉之内,皆由脾气受伤,运化无力,湿热之气,随气下陷,同血俱下,所以似血非血之形象,现于其色也。傅山以肝郁克脾立论,指出“世人以赤带属之心火误矣”。赤带乃肝木克伐脾土、湿热随气下陷,同血俱下而成,火重而湿轻的病变,治法宜“清肝火而扶脾气”,方选清肝止淋汤。观其方,肝气舒,则肝不克脾土,脾土自旺,治血而湿亦除,赤带愈。本研究赤带样本量少,究其原因是赤带多以阴道少量出血、带下夹血丝为主诉,此时不推荐阴道微生态检查,防止影响结果。临床上赤带常见于重度的宫颈炎症、月经经期紊乱、子宫不规则出血等,在予中药治疗的同时,应排除器质性的问题。本研究或因样本量不足,以致无法探究青带与赤带的阴道微生态改变,后续可加大样本量、或增加微生态观察指标进一步深入研究。

黑带指“妇人带下而色黑者,甚则如黑豆汁,其气亦腥。”傅氏认为此因火热之极,是胃火太旺或感热毒之邪,损伤任带二脉,胃火或毒热与命门、膀胱、三焦之火相合,将水熬干而成黑色。然因肺水和肾水充盈,可济心阴及胃阴,故火极而不发狂病。治法清热解毒利湿,方用利火汤。本次研究未发现相关病例,究其原因可能是现代人就医的及时性以及现代医疗的先进性,使得患者出现不适即来就医。结合书中时代背景,当时妇女多劳多产,生育落后,黑带可能与其宫腔内残留相关。可能相当于西医不全流产与子宫内膜恶性肿瘤。虽未发现相关病例,但不可以完全排除其可能性。

在对观察组的主诉进行分析，大部分患者因体检发现异常就诊，极少发现阴道出血就诊，约 20.0% 的患者有阴道分泌物的异常。由此可见，当前发现 HR-HPV 感染及 SIL 最优方案还是依旧是有效筛查。随着当代人对自身健康的重视，体检成为必不可少的一部分，对宫颈癌筛查的普及有重要意义。虽然指南对 65 岁以下的筛查每 5 年一次，但根据本次研究的人群分布，应建议 65 岁患者仍有必要进行 HPV 检测或 TCT 检测。

HR-HPV 感染为多要素共同作用所致。HR-HPV 感染会破坏了阴道微生态平衡状态，阴道微生态失衡，亦提供了 HR-HPV 作用于人体的契机。因此，对频繁阴道微生态失衡或慢性阴道炎的患者应适当缩减筛查周期。在 HR-HPV 感染治疗中，将阴道微生态平衡加入考量，适当运用乳杆菌制剂，帮助机体清除病毒。中医药在 HPV 感染的治疗中，有一定的临床疗效，且性价比高，值得临床推广应用。目前阴道微生态平衡和 HR-HPV 持续感染及宫颈上皮内瘤变的机制有待深入研讨，治疗药物单一或缺乏高效方便的药物治疗方案，仍需要我们的共同努力。

3. 不足与展望

(1) 本研究样本量不足，个体差异大，受不同年龄、基础疾病、病毒感染以及其他免疫相关因素影响，需要进一步探究。本研究为单中心研究，受到了地域、时间、群体的影响，结果可能会出现偏倚。在完成本中心的临床研究的前提下，可进行多中心的结果验证，增加结果可靠性。

(2) 本研究为临床研究，无相关机制探索，仍需完善相应分子、细胞机制实验。

(3) 本研究旨在探究 HR-HPV 感染与阴道微生态的相互影响，阴道微生态失衡与 HR-HPV 感染两者存在密切的相关关系。重塑阴道微生态平衡对清除 HR-HPV，预防和治理宫颈相关疾病具有重要作用。但本研究未研究改善微生态对 HR-HPV 的影响，并且应进一步探索 HR-HPV 转阴率与阴道微生态的联系，确定阴道微生态对于 HR-HPV 感染的作用。

(4) 本研究首次探究阴道微生态与五色带的相关性，受排除标准影响，样本量有不足。研究主要聚焦于阴道微生态评价及阴道微生物，不能全面反应阴道微环境的具体情况。因此后续研究可以扩大样本量，增加观察指标，如阴道微生态的代谢组学、免疫研究、内分泌分析等，进行深入研究，为日后临床治疗提供理论支持。

(5) 本研究局限于理论研究阶段，过程中未进一步使用药物治疗等干预手段研究和分析，存在一定局限性。希望日后的研究可采取经典方药的前瞻性研究，将书中完带汤、易黄汤、清肝止淋汤等运用于中，增加数据支持，为指导中医药治疗 HR-HPV 感染及 SIL 提供理论依据，及创新治疗思路。

(6) 希望通过此次研究可以为 HR-HPV 感染的治疗提供新思路，解决当前治疗方式单一、疗效不一等问题。将未病先防、既病防变和愈后防复的治疗思路贯穿于治疗全程。

参考文献

- [1] Okunade K S. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020,40(5):602-608.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209-249.
- [3] Lin S, Gao K, Gu S, et al. Worldwide trends in cervical cancer incidence and mortality, with predictions for the next 15 years[J]. *Cancer*, 2021,127(21):4030-4039.
- [4] Bruggmann D, Quinkert-Schmolke K, Jaque J M, et al. Global cervical cancer research: A scientometric density equalizing mapping and socioeconomic analysis[J]. *PLoS One*, 2022,17(1):e261503.
- [5] Fanghui Z, Youlin Q. Cervical cancer prevention in China: a key to cancer control[J]. *The Lancet*, 2019,393(10175).
- [6] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 人民卫生出版社, 2018.
- [7] Egemen D, Cheung L C, Chen X, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2020,24(2):132-143.
- [8] Sun X, Lei H, Xie X, et al. Risk Factors for Residual Disease in Hysterectomy Specimens After Conization in Post-Menopausal Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3[J]. *Int J Gen Med*, 2020,13:1067-1074.
- [9] 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(06):597-600.
- [10] Qingqing B, Jie Z, Songben Q, et al. Cervicovaginal microbiota dysbiosis correlates with HPV persistent infection[J]. *Microb Pathog*, 2021,152:104617.
- [11] 王慧慧, 李焕荣, 马晓彤, 等. 阴道微生态的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2020,32(04):469-471.
- [12] 王璐, 黄晓桃, 葛曼, 等. 重组人干扰素 α -2b凝胶联合乳酸菌阴道胶囊对宫颈高危型HPV持续感染的治疗[J]. *中国微生态学杂志*, 2020,32(12):1449-1453.
- [13] Palma E, Recine N, Domenici L, et al. Long-term *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2018,18(1):13.
- [14] 赵阅, 张丽, 任青玲. 加味二妙颗粒联合干扰素调节宫颈阴道微生态清除HR-HPV感染临床研究[J]. *时珍国医国药*, 2021,32(04):896-899.
- [15] 蒋贵林, 安晓青, 余文婷, 等. 化湿解毒止带方治疗慢性宫颈炎伴HPV感染的临床疗效及对血清hs-CRP、TNF- α 水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2020,38(11):14-17.
- [16] 林兰, 游鹏程, 吴冬梅, 等. 易黄汤对宫颈高危型HPV感染患者阴道微生态及局部免疫的影响[J]. *海峡药学*, 2021,33(10):93-95.
- [17] Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females[J]. *Gynecol Oncol*, 2010,117(2 Suppl):S5-S10.
- [18] Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses[J]. *Vaccine*, 2012,30 Suppl 5:F55-F70.
- [19] Zhang Q, Zhao M, Cao D, et al. Assessment of the effectiveness of HPV16/18 infection referred for colposcopy in cervical cancer screening in Northwest of China[J]. *J Med Virol*, 2018,90(1):165-171.
- [20] 李圆月. HPV感染后不同程度宫颈病变和阴道微生态关系的研究[D]. 昆明理工大学, 2019.
- [21] Ren S, Gaykalova D A, Guo T, et al. HPV E2, E4, E5 drive alternative carcinogenic pathways in HPV positive cancers[J]. *Oncogene*, 2020,39(40):6327-6339.
- [22] Chen S, Wu J, Zhong S, et al. iASPP mediates p53 selectivity through a modular mechanism fine-tuning DNA recognition[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019,116(35):17470-17479.

- [23] Rodriguez A C, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008,100(7):513-517.
- [24] Schiffman M, Castle P E, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer[J]. *Lancet*, 2007,370(9590):890-907.
- [25] 祁青玲, 王乾印, 贾佳, 等. 妇科患者人乳头瘤病毒感染特点及基因分型[J]. *中国病原生物学杂志*, 2020,15(11):1353-1356.
- [26] 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(05):524-528.
- [27] 肖海璐, 卢彬, 刘利华, 等. 552例男性HPV感染者基因型分布及临床特征分析[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2022,38(07):434-438.
- [28] Zacharis K, Messini C I, Anifandis G, et al. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2018,54(4).
- [29] 李采霞, 邓云, 杜娟, 等. 人乳头瘤病毒感染对精液质量影响的Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2022:1-6.
- [30] Ciccamese G, Herzum A, Pastorino A, et al. Prevalence of genital HPV infection in STI and healthy populations and risk factors for viral persistence[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021,40(4):885-888.
- [31] 龙诗芬, 夏伟兰, 季新梅, 等. 3508例育龄妇女HPV感染现状、基因亚型分布情况及相关影响因素分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020,28(12):1477-1480.
- [32] 胡利丹, 卢雪映, 胡月南, 等. 宫颈病变患者HPV感染的流行病学调查及危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017,27(22):5212-5215.
- [33] 彭雪, 胡丽娜. HPV感染及危险因素的研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2010,26(03):168-170.
- [34] Tovo S F, Zohoncon T M, Dabire A M, et al. Molecular Epidemiology of Human Papillomaviruses, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium among Female Sex Workers in Burkina Faso: Prevalence, Coinfections and Drug Resistance Genes[J]. *Trop Med Infect Dis*, 2021,6(2).
- [35] Pisani S, Imperi M, Seganti L, et al. Effect of HSV-2 infection on the expression of HPV 16 genes in CaSki cells[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2004,17(1):65-70.
- [36] Landy R, Pesola F, Castanon A, et al. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study[J]. *Br J Cancer*, 2016,115(9):1140-1146.
- [37] Huh W K, Ault K A, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. *Obstet Gynecol*, 2015,125(2):330-337.
- [38] Bruera S, Lei X, Zogala R, et al. Cervical Cancer Screening in Women With Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021,73(12):1796-1803.
- [39] 赵昀, 魏丽惠. CSCCP关于中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2018,34(02):101-104.
- [40] Koliopoulos G, Nyaga V N, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017,8:D8587.
- [41] 陈雅芬, 张玉娟, 陈鸣华, 等. 无锡新区宫颈癌试点筛查人群HPV感染现况分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014,21(13):985-988.
- [42] 王泓运, 仇檀茹, 谢意, 等. CareHPV检测用于江苏盐城基层妇女宫颈癌筛查的研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020,31(05):565-572.
- [43] 张晓林, 任玉香, 冯顺, 等. 459例宫颈高级别鳞状上皮内病变患者HPV感染特点及高危HPV阴性的筛查特征分析[J]. *陆军军医大学学报*, 2022,44(03):253-258.
- [44] 揭俊钦, 金龙妹, 陈丹妮, 等. 宫颈癌筛查方案的成本效果评价: 基于江浙沪地区[J]. *中国卫生资源*, 2019,22(03):175-179.
- [45] 魏丽惠, 李明珠, 王悦. 《世界卫生组织子宫颈癌癌前病变筛查和治疗指南(第2版)》解读[J]. *中国医*

学前沿杂志(电子版), 2021,13(09):44-48.

[46] 夏昌发. 中国消除宫颈癌的最优策略和路径研究[D]. 北京协和医学院, 2021.

[47] 乔友林, 赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015,11(02):1-6.

[48] 杜丽芳, 马智静, 靳玉琴, 等. 中国大陆女性人群人乳头瘤病毒感染的回顾性分析[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021,41(12):954-961.

[49] 冯丹, 汪莹, 郑红云, 等. 74590例女性HPV基因分型检测结果分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2022:1-6.

[50] 李翔, 马宁耶, 张瑶. 4万余例沈阳地区妇女HPV感染情况分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022,30(05):884-887.

[51] Szarewski A. HPV vaccine: Cervarix[J]. Expert Opin Biol Ther, 2010,10(3):477-487.

[52] Garland S M, Kjaer S K, Munoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience[J]. Clin Infect Dis, 2016,63(4):519-527.

[53] Fait T, Dvorak V, Pilka R. [Nine-valent HPV vaccine - new generation of HPV vaccine][J]. Ceska Gynekol, 2015,80(6):397-400.

[54] 李双, 李明珠, 丛青, 等. 人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021,22(02):225-234.

[55] De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, et al. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit[J]. Gynecol Oncol, 2013,130(3):642-651.

[56] Wheeler C M, Castellsague X, Garland S M, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial[J]. Lancet Oncol, 2012,13(1):100-110.

[57] Chabeda A, Yanez R, Lamprecht R, et al. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases[J]. Papillomavirus Res, 2018,5:46-58.

[58] Garbuglia A R, Lapa D, Sias C, et al. The Use of Both Therapeutic and Prophylactic Vaccines in the Therapy of Papillomavirus Disease[J]. Front Immunol, 2020,11:188.

[59] Tang J, Li M, Zhao C, et al. Therapeutic DNA Vaccines against HPV-Related Malignancies: Promising Leads from Clinical Trials[J]. Viruses, 2022,14(2).

[60] Trimble C L, Morrow M P, Kraynyak K A, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. Lancet, 2015,386(10008):2078-2088.

[61] Garcia-Hernandez E, Gonzalez-Sanchez J L, Andrade-Manzano A, et al. Regression of papilloma high-grade lesions (CIN 2 and CIN 3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine[J]. Cancer Gene Ther, 2006,13(6):592-597.

[62] Corona G C, Tinoco A, Navarro T, et al. Therapeutic vaccination with MVA E2 can eliminate precancerous lesions (CIN 1, CIN 2, and CIN 3) associated with infection by oncogenic human papillomavirus[J]. Hum Gene Ther, 2004,15(5):421-431.

[63] 宋祎凡, 刘晓雪, 尹遵栋, 等. 2018-2020年中国9-45岁女性人乳头瘤病毒疫苗估算接种率[J]. 中国疫苗和免疫, 2021,27(05):570-575.

[64] 乔友林, 吴婷, 李荣成, 等. 双价人乳头瘤病毒疫苗(大肠杆菌)的有效性研究: 一项随机对照临床试验的中期分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020,21(06):581-584.

[65] Gangemi J D, Pirisi L, Angell M, et al. HPV replication in experimental models: effects of interferon[J]. Antiviral Res, 1994,24(2-3):175-190.

- [66] 赵健, 陈锐, 石云, 等. 重组人干扰素 α -2b凝胶治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染有效性和安全性研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015,31(10):956-960.
- [67] Mathiesen O, Buus S K, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study[J]. *Gynecol Oncol*, 2007,107(2):219-222.
- [68] Fonseca B O, Possati-Resende J C, Salcedo M P, et al. Topical Imiquimod for the Treatment of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix: A Randomized Controlled Trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2021,137(6):1043-1053.
- [69] Frega A, Sesti F, Sopracordevole F, et al. Imiquimod 5% cream versus cold knife excision for treatment of VIN 2/3: a five-year follow-up[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013,17(7):936-940.
- [70] Wouters T, Hendriks N, Koeman M, et al. Systemic adverse events in imiquimod use for cervical intraepithelial neoplasia - A case series[J]. *Case Rep Womens Health*, 2019,21:e105.
- [71] 吕江涛, 周德平. 人乳头瘤病毒及其相关宫颈上皮内瘤变的药物治疗进展[J]. 现代妇产科进展, 2016,25(05):390-392.
- [72] 侯学涛. 自凝刀联合抗HPV生物蛋白辅料治疗LEEP术后HPV持续阳性的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2018,16(22):8-9.
- [73] Lu L, Yang X, Li Y, et al. Chemically modified bovine beta-lactoglobulin inhibits human papillomavirus infection[J]. *Microbes Infect*, 2013,15(6-7):506-510.
- [74] 何晶, 张烽, 朱佳尔. 抗HPV生物蛋白敷料与重组人干扰素 α -2b凝胶治疗高危型HPV感染的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020,30(03):403-408.
- [75] 朱丽娟, 周树林, 江希萍. 重组人干扰素 α 2b联合洁悠神对宫颈持续HPV感染患者端粒酶与HPV16/18 E6蛋白表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017,27(25):23-27.
- [76] 金玉兰. 阴道镜宫颈多点活检与宫颈锥切术诊治宫颈上皮内瘤变和早期宫颈癌应用分析[D]. 郑州大学, 2019.
- [77] 沈铿郎景和黄惠芳吴鸣石敏. 子宫颈锥切术在子宫颈上皮内瘤变诊断和治疗中的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2001(05):7-9.
- [78] 吕净上, 郑琳, 梁金玉. CKC与LEEP术后子宫颈高级别鳞状上皮内病变患者病理检查结果的对比分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021,31(15):31-35.
- [79] 何君梅, 彭慧, 刘爽, 等. 中国女性LEEP与CKC术后妊娠结局比较meta分析[J]. 现代妇产科进展, 2020,29(02):98-101.
- [80] El-Nashar S A, Shazly S A, Hopkins M R, et al. Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2017,21(2):129-136.
- [81] 卞美璐刘晓华孙蔼萍冷冰. 高频电波刀用于子宫颈病变诊断与治疗的临床观察[J]. 中华妇产科杂志, 2000(03):31-33.
- [82] Przybylski M, Pruski D, Millert-Kalinska S, et al. Remission of HPV infection after LEEP-conization - a retrospective study[J]. *Ginekol Pol*, 2022.
- [83] Kang W D, Choi H S, Kim S M. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)?[J]. *Gynecol Oncol*, 2013,130(2):264-268.
- [84] Bogani G, Raspagliesi F, Sopracordevole F, et al. Assessing the Long-Term Role of Vaccination against HPV after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP): A Propensity-Score Matched Comparison[J]. *Vaccines (Basel)*, 2020,8(4).
- [85] 张雪玉王凤连单翠萍. LEEP联合 α -干扰素栓治疗宫颈病变的临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2002(06):377.
- [86] 王晓东, 湛丽, 谷丽娜, 等. 干扰素联合宫颈环形电切术治疗宫颈上皮内瘤变临床研究[J]. 中国实用

妇科与产科杂志, 2007(12):954-957.

[87]王宁, 任青玲. 中医药防治宫颈病变治疗前后HPV感染研究进展[J]. 北京中医药, 2016,35(02):180-183.

[88] 邓霭静. 中医诊治带下病学术源流探讨及文献整理研究[D]. 广州中医药大学, 2014.

[89] 傅山. 傅青主女科[M]. Di 1 ban. Taiyuan: 人民卫生出版社, 1984.

[90] 孙薇丽, 郭彩霞, 毛宇楠. 基于《傅青主女科·带下》“治未病”思想探讨带下病的中医防治[J]. 山西医药杂志, 2020,49(21):2982-2984.

[91] 曹丹丹. 加味二妙方治疗HR-HPV持续感染合并CINI的临床观察及对宫颈TLR4、NF- κ B表达的影响[D]. 南京中医药大学, 2018.

[92] 张永会, 胡红娟, 彭强丽, 等. 健脾解毒方治疗对HR-HPV持续性感染患者外周血 CD₄⁺、CD₈⁺及HR-HPV DNA表达水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021,31(10):1470-1475.

[93] 孙红, 朱勤贤, 顾伯林. 益气除湿解毒汤治疗宫颈HPV感染的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2017,33(03):232-234.

[94] 商宇红, 白丽霞, 魏丽惠. 中药保妇康栓对宫颈癌细胞抑制作用的分子机制研究[J]. 中国妇产科临床, 2003(05):336-338.

[95] 赵健, 廖秦平, 谢红, 等. 保妇康栓治疗人乳头瘤病毒感染的临床观察[J]. 实用妇产科杂志, 2015,31(01):45-48.

[96] 王茜, 方晓华, 陈婷婷. 保妇康栓联合干扰素栓治疗HPV感染的效果分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2021,38(S1):48.

[97] 陈锐, 赵健, 廖秦平. 复方沙棘籽油栓治疗宫颈HPV感染的临床观察[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013,14(06):530-532.

[98] 孙凤丹, 任青玲, 黄彦肖. 加味二妙颗粒联合尤靖安治疗人乳头瘤病毒持续感染伴CINI临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017,44(12):2591-2593.

[99] 孙薇丽, 郭彩霞, 毛宇楠. 基于《傅青主女科·带下》“治未病”思想探讨带下病的中医防治[J]. 山西医药杂志, 2020,49(21):2982-2984.

[100]刘春生. 《傅青主女科》医方集解系列(I) 《傅青主女科》医方集解导论[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017,15(01):64-67.

[101]徐丹, 周惠芳. 傅青主女科带下病五色辨治内在逻辑关系与临床意义探讨[J]. 四川中医, 2015,33(11):5-7.

[102]黄诗婷, 张雪芹, 刘兴会, 等. 阴道微生态与早产的关系研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022,38(03):366-368.

[103]张帝开, 李佳琛. 阴道微生态环境对辅助生殖技术安全性影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018,34(06):605-608.

[104]Inglin R C, Meile L, Stevens M. Clustering of Pan- and Core-genome of Lactobacillus provides Novel Evolutionary Insights for Differentiation[J]. BMC Genomics, 2018,19(1):284.

[105]李明珠, 魏丽惠. 阴道微生物群与HPV感染及宫颈病变的相关性[J]. 现代妇产科进展, 2021,30(09):697-699.

[106]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(06):597-600.

[107]朱若熙, 郝敏, 赵卫红, 等. 阴道微生物代谢产物及酶改变与高危型人乳头瘤病毒感染和宫颈上皮内瘤变发生风险的关系[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019,35(07):797-802.

[108]王鹏程, 宋静慧. 高级别宫颈上皮内病变患者术后阴道微生态与HPV转归的相关性分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018,19(02):129-131.

[109]Nicolo S, Tanturli M, Mattiuz G, et al. Vaginal Lactobacilli and Vaginal Dysbiosis-Associated Bacteria Differently Affect Cervical Epithelial and Immune Homeostasis and Anti-Viral Defenses[J]. Int J Mol Sci,

2021,22(12).

- [110]Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011,108 Suppl 1:4680-4687.
- [111]Borgogna J C, Shardell M D, Santori E K, et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis[J]. BJOG, 2020,127(2):182-192.
- [112]Castro J, Rosca A S, Cools P, et al. Gardnerella vaginalis Enhances Atopobium vaginae Viability in an in vitro Model[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020,10:83.
- [113]Santos C M A, Pires M C V, Leao T L, et al. Anti-inflammatory effect of two Lactobacillus strains during infection with Gardnerella vaginalis and Candida albicans in a HeLa cell culture model[J]. MICROBIOLOGY-SGM, 2018,164(3):349-358.
- [114]Korhonen S, Hokynar K, Eriksson T, et al. The Prevalence of HSV, HHV-6, HPV and Mycoplasma genitalium in Chlamydia trachomatis positive and Chlamydia trachomatis Negative Urogenital Samples among Young Women in Finland[J]. Pathogens, 2019,8(4).
- [115]Xiaolei C, Taot H, Zongli S, et al. The role of ureaplasma urealyticum infection in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2014,35(5):571-575.
- [116]张睿, 周艳丽, 窦亚玲, 等. 人乳头瘤病毒和解脲脲原体、沙眼衣原体、淋病奈瑟菌的感染现状分析[J]. 中国医学科学院学报, 2018,40(06):817-821.
- [117]刘宏伟. 不同生殖内分泌状态下的阴道微生态改变[J]. 实用妇产科杂志, 2018,34(10):732-734.
- [118]罗明兰, 艾丹. 多囊卵巢综合征患者阴道微生态变化及其与性激素水平的关系[J]. 中国微生态学杂志, 2021,33(09):1090-1094.
- [119]薛凤霞成争先. 宫颈的解剖与生理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004(07):23-24.
- [120]Petrini C G, Bastos L B, Duarte G, et al. Downregulation of IL-2 and IL-23 in Cervical Biopsies of Cervical Intraepithelial Lesions: A Cross-Sectional Study[J]. Acta Cytol, 2020,64(5):442-451.
- [121]Zhang J, Burn C, Young K, et al. Microparticles produced by human papillomavirus type 16 E7-expressing cells impair antigen presenting cell function and the cytotoxic T cell response[J]. Sci Rep, 2018,8(1):2373.
- [122]赵海丽, 陈华, 怡萍, 等. 高危型HPV感染宫颈上皮内瘤变患者阴道微生态及T细胞亚群变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2021,31(17):2633-2637.
- [123]谈勇. 中医妇科学[M]. 中国中医药出版社, 2016.
- [124]Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016,2:16086.
- [125]Chang Y F, Yan G J, Liu G C, et al. HPV16 E6 Promotes the Progression of HPV Infection-Associated Cervical Cancer by Upregulating Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Expression[J]. Front Oncol, 2021,11:718781.
- [126]Wu P, Xiong H, Yang M, et al. Co-infections of HPV16/18 with other high-risk HPV types and the risk of cervical carcinogenesis: A large population-based study[J]. Gynecol Oncol, 2019,155(3):436-443.
- [127]Mei L, Wang T, Chen Y, et al. Dysbiosis of vaginal microbiota associated with persistent high-risk human papilloma virus infection[J]. J Transl Med, 2022,20(1):12.
- [128]Xiang N, Yin T, Chen T. Gardnerella vaginalis induces NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in macrophages and THP-1 monocytes[J]. Exp Ther Med, 2021,22(4):1174.
- [129]陈忆, 李柱南, 张峥嵘, 等. 阴道用乳杆菌活菌胶囊在宫颈癌前病变LEEP术后应用价值的临床研究[J]. 中国微生态学杂志, 2018,30(07):832-835.
- [130]黄文娟. 乳杆菌活菌胶囊、干扰素 α -2b栓联合LEEP术治疗CIN伴HR-HPV的疗效研究[J]. 中国微生态学杂志, 2017,29(05):587-590.
- [131]丁章森. 《傅青主女科》带下病辨治特色探讨[J]. 新中医, 1993(10):13-14.

[132]刘东平.《傅青主女科》带下病浅谈[J].天津中医药,2011,28(03):227-229.

[133]谭忠乐,雷磊.《傅青主女科》从脾肝肾论治带下病探讨[J].长春中医药大学学报,2010,26(05):797.

附录

附录 1: 中英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
CC	Cervical cancer	宫颈癌
SIL	Cervical squamous intraepithelial lesion	子宫颈鳞状上皮内病变
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion	低级别鳞状上皮内病变
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion	高级别鳞状上皮内病变
HPV	Hunman papillomavirus	人乳头瘤病毒
HR-HPV	High risk hunman papillomavirus	高危型人乳头瘤病毒
LR-HPV	Low risk hunman papillomavirus	低危型人乳头瘤病毒
SCC	Cervical squamous cell carcinoma	子宫颈鳞状细胞癌
AC	Adenocarcinoma	腺癌
CCIS	Cervical carcinoma in situ	宫颈原位癌
BV	Bacterial vaginosis	细菌性阴道病
AV	Aerobic vaginosis	需氧菌性阴道炎
VVC	Vulvovaginal candidiasis	外阴阴道假丝酵母菌病
UU	Ureaplasma urealyticum	解脲支原体
CT	Chlamydia trachomatis	衣原体
NG	Neisseria gonorrhoeae	淋病奈瑟菌
GH	Genital herpes	复发性生殖器疱疹
HSV-2	Herpes simplex virus-2	单纯疱疹病毒
IFN-alpha	Interferon alpha	重组人干扰素 α
GSK	GlaxoSmithKline	葛兰素史克
TRL4	Toll Like Receptor 4	位于 9 号染色体的基因
GUS	β -glucuronidase	β -葡萄糖苷酸酶基因
SNA	Sialidase	唾液酸苷酶
IL-6	Interleukin- 6	白介素 6
TNF	Tumor necrosis factor	肿瘤坏死因子
CD4	Cluster of differentiation 4	CD4
CD8	Cluster of differentiation 8	CD8
CKC	Cold-knife conization	冷刀锥切术
LEEP	Loop electrosurgical excision procedure	环形电切术
CST	Community state types	微生物群落分类

附录 2 病例对照表

版本号：第一版

版本日期：2021-01-01

**HR-HPV 感染患者阴道微生态评估及与
《傅青主女科》五色带相关性研究**

**病例报告表
(Case Report Form)**

患者姓名：_____

ID 号：_____

就诊时间：_____

活检时间：_____

联系方式：_____

记录者（签字）：_____

就诊单位南京大学医学院附属鼓楼医院妇产科

填表说明

1. 病例填写务必准确、清晰。
2. 所有选择项目的□内用√标注。
3. 表格中所有栏目均应填写相应的文字或数字，不得留空。
4. 相关参数及评分记录需客观真实、准确及时、全面完整。
5. 试验期间若发生不良记录需如实记录其发生时间、严重程度、采取的措施及转归。

版本号：第一版

版本日期：2021-01-01

筛选流程

受试者是否符合纳入标准：

(1) 既往拥有过性生活；	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
(2) 无急性生殖系统炎症；	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
(3) 7天内无抗生素、免疫抑制剂及抗病毒药物等应用史，72小时内无阴道用药及性交；	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
如果以上任何一项回答“否”，则受试者不能进入该研究。	

排除标准：

(1) 刻下为或哺乳、妊娠状态；	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
(2) 合并其他生殖系统感染性疾病者；	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
(3) 具有严重原发病，精神神经系统疾病史，放化疗史者；	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
(4) 近期有妇科相关手术史；	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
(5) 信息不完善者；	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
如果以上任何一项回答“是”，则受试者不能进入该研究。	

预先分组情况：

<input type="checkbox"/> HPV 检测高危者阳性
<input type="checkbox"/> HPV 基因检测阴性及或低危者

知情同意：

签署知情同意书日期：□□□□/□□/□□年/月/日
受试者获得知情同意书复印件：是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>

版本号：第一版

版本日期：2021-01-01

基本信息表（一）

1. 患者基本情况

姓名		年龄	岁
避孕方式	工具 <input type="checkbox"/> IUD <input type="checkbox"/> 结扎 <input type="checkbox"/> 口服避孕药 <input type="checkbox"/>	怀孕次数	次
筛选日期	□□□□/□□/□□年/月/日		

2. 病史采集

- (1) 发现途径： 体检发现 医院就诊发现 其他
- (2) 感染型别： 16 18 31 33 35 39 51 52 56 58 59
 66 68 其他低危型 无
- (3) TBS 细胞学： NILM ASCUS ASCUS-H LSIL HSIL
- (4) HPV HC2： 阴性 阳性
- (5) 相关症状： 阴道分泌物异常 阴道出血 腹痛 阴痒 无
- (6) 末次月经：_____年__月__日或绝经__年
- (7) 最近是否服用抗生素：是 否
- (8) 用药史（HPV 相关）无 有 （若“有”，请说明）

	药物名称	用药目的	用法用量/效果
1			
2			

- (9) 合并慢性疾病 无 有 （若“有”，请说明）

疾病名称	是否系统治疗	慢性疾病目前控制情况
1、	无 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/>	良好 <input type="checkbox"/> 尚可 <input type="checkbox"/> 一般 <input type="checkbox"/> 差 <input type="checkbox"/>
2、	无 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/>	良好 <input type="checkbox"/> 尚可 <input type="checkbox"/> 一般 <input type="checkbox"/> 差 <input type="checkbox"/>
3、	无 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/>	良好 <input type="checkbox"/> 尚可 <input type="checkbox"/> 一般 <input type="checkbox"/> 差 <input type="checkbox"/>

- (10) 最近 3 个月有否参加药物临床试验无 有

版本号：第一版

版本日期：2021-01-01

3. 专科检查

外阴：已婚式已产式 已婚未产式 未婚式；

阴道：畅 分泌物：_____ 阴道壁膨出；

宫颈：光 轻炎 中炎 重炎 萎缩 赘生物；

子宫：前位/中位/后位； 常大/饱满/增大如孕__天大小； 压痛；

质中/质硬

附件：未见异常 异常；

4. 手术相关情况记录

手术方式：阴道镜检查 阴道镜检查+宫颈活检术

实施时间：□□□□/□□/□□年/月/日

观察项目	具体情况
是否充分	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
鳞柱交接是否可见	是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/>
转化区	1型 <input type="checkbox"/> 2型 <input type="checkbox"/> 3型 <input type="checkbox"/>
醋白染色	
Lugol 染色	着色 <input type="checkbox"/> 不着色 <input type="checkbox"/>
活检病理	慢性炎 <input type="checkbox"/> CIN1 <input type="checkbox"/> CIN2 <input type="checkbox"/> CIN3 <input type="checkbox"/> CA <input type="checkbox"/>

注：对照组不需行阴道镜宫颈活检

版本号：第一版

版本日期：2021-01-01

5. 五色带量表

内容	具体情况				
	<input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 妇检阴道 1/3 可见分泌物	<input type="checkbox"/> 妇检阴道 1/2 可见分泌物	<input type="checkbox"/> 妇检阴道 2/3 可见分泌物	<input type="checkbox"/> 妇检外阴即可 见分泌物
颜色	<input type="checkbox"/> 色白	<input type="checkbox"/> 色清如豆汁	<input type="checkbox"/> 色黄	<input type="checkbox"/> 色红或赤白相 见	<input type="checkbox"/> 色黑
异味	<input type="checkbox"/> 无臭味	<input type="checkbox"/> 腥臭味	<input type="checkbox"/> 腥秽（酸腐）	<input type="checkbox"/> 血腥味	<input type="checkbox"/> 腥臭
瘙痒	<input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 轻微可忍受	<input type="checkbox"/> 频繁发作	<input type="checkbox"/> 持续发作	<input type="checkbox"/> 严重影响生活
腹痛	<input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 灼热肿或胀痛 胸胁部胀痛	<input type="checkbox"/> 腹痛腰痛	<input type="checkbox"/> 腰酸作痛	<input type="checkbox"/> 腹痛，尿痛， 阴门发肿
宫颈	<input type="checkbox"/> 光滑	<input type="checkbox"/> 轻炎	<input type="checkbox"/> 中炎	<input type="checkbox"/> 重炎	<input type="checkbox"/> 萎缩
乏力	<input type="checkbox"/> 神疲乏力	<input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 疲乏无力	<input type="checkbox"/> 无
烦躁	<input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 时有情绪不稳， 烦躁发怒	<input type="checkbox"/> 心烦易怒	<input type="checkbox"/> 心烦眠差	<input type="checkbox"/> 心烦
其他	<input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 头晕目眩	<input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 腰膝酸软无力	<input type="checkbox"/> 无
面色	<input type="checkbox"/> 面色晄白	<input type="checkbox"/> 面红	<input type="checkbox"/> 面红	<input type="checkbox"/> 面白	<input type="checkbox"/> 面红体瘦
小便	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 尿液清长	<input type="checkbox"/> 量少色黄	<input type="checkbox"/> 小便频数	<input type="checkbox"/> 色深黄
大便	<input type="checkbox"/> 大便稀溏	<input type="checkbox"/> 大便干结	<input type="checkbox"/> 大便黏	<input type="checkbox"/> 大便稍干	<input type="checkbox"/> 便干结如羊屎
饮水	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> □□干□苦欲饮	<input type="checkbox"/> □□大渴，喜冷 饮	<input type="checkbox"/> 无	<input type="checkbox"/> 喜冷饮
睡眠	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 入睡困难	<input type="checkbox"/> 睡眠浅而易 醒	<input type="checkbox"/> 多梦	<input type="checkbox"/> 早醒
舌脉					
总结	<input type="checkbox"/> 白带	<input type="checkbox"/> 青带	<input type="checkbox"/> 黄带	<input type="checkbox"/> 赤带	<input type="checkbox"/> 黑带

临床科研知情同意书

受试者同意声明：

我已经阅读了上述有关本研究的介绍，知道了参加本研究可能产生的风险和受益。我知晓参加研究是自愿的，我确认已有充足时间对此进行考虑，而且明白：

我可以随时向医生咨询更多的信息。

我可以随时退出本研究，而不会受到歧视或报复，医疗待遇与权益不会受到影响。

如果因病情变化我需要采取任何其他的治疗，我会在事先征求医生的意见，或在事后如实告诉医生。

我同意药品监督管理部门、伦理委员会或申办者代表查阅我的研究资料。

我同意 不同意 除本研究以外的其他研究利用我的医疗记录和病理检查标本。

受试者签名： _____ 日期： ____ 年 ____ 月 ____ 日

受试者联系电话： _____ 手机号： _____

研究者声明：

我确认已向受试者解释了本试验的详细情况，包括其权利以及可能的受益和风险，并给其一份签署过的知情同意书副本。

医生签名： _____ 日期： ____ 年 ____ 月 ____ 日

医生的工作电话： _____ 手机号： _____

本研究同意书一式两份，研究者、受试者各执一份

攻读硕士学位期间取得的学术成果

1. 高危型人乳头瘤病毒感染与阴道微生态的相关性[J].江苏医药,2022,48(05):470-473.
- 2.与导师同行参加过国内妇产科相关的学术会议，同时参与筹备 JS-SCCP 学术会议

致谢

凡是过往，皆为序章。行文至此，意味着学生生活即将告一段落。在南京中医药大学度过的三载春秋，目之所及，皆是所忆。时间总是不经意流过，当时不以为然，总觉得来日方长，可任何事，一旦开始便会走向终点。回想过往时光，所有相遇，于我皆是珍宝。

桃李不言，下自成蹊。感谢我的导师洪颖教授，这些年来给予了学业以及生活上的帮助，敦敦教诲铭记于心。您严谨认真的工作态度及淡泊明志的人生观将是我未来一直努力的目标！

感谢南京鼓楼医院妇科、教育处各位老师和同学们对我的细心指导与帮助！感谢江苏省中医院任青玲主任在开题之处给予的教导！

感谢我的我的师姐袁夫娟、孟静雯、王美霞、李玥、许继芹、王慧焱，你们的优秀深深地吸引着我，你们的关心温暖了我孤独的心，

感谢默默我的家人给我全力支持和无限包容，被你们安稳的爱着让我有做任何事的勇气。你们是我前行路上最大的支持，亦是我向上攀博的动力。只希望自己不断前行，在未来成为你们的依靠。

感谢张星星、吉如意、茅书为、马哲、沈壹，与你们相处的日子快乐而充实，无法忘记无数个努力的日日夜夜，我们一起学习、讨论；感谢 2201 的全体室友，与我朝夕相处、相互包容；感谢鼓楼 19 级硕士班的全体同学，人海茫茫，何其有幸；感谢身边出现的每一个人，或陪伴或启示，祝大家事事顺意，未来可期！

感谢规培基地所有老师和同学们在轮转中对我的指导和帮助，让我在临床的学习中有所提升，向成为一名合格的临床医师更进一步！

纵有千万不舍，但必将抖抖灰尘踏向新的征途。也感谢这三年来的自己，纵然坎坷，但仍永远保持希望的光亮。最后以李大钊先生的“青春”结尾，愿吾辈在青春中，穿信息之洪流，挣脱信息茧房，找到自己的方向。