

# HR-HPV 持续感染患者阴道微生态与阴道灌洗液 CCL28 水平表达的相关性研究

田美月<sup>a</sup>, 王 源<sup>a</sup>, 陈迎弟<sup>b</sup>, 刘秀荣<sup>a</sup> (唐山市妇幼保健院 a. 妇科; b. 生殖遗传科, 河北唐山 063000)

**摘要:** **目的** 探究高危人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomavirus, HR-HPV) 持续感染患者阴道微生态与阴道灌洗液 CC 趋化因子配体 28 (CC chemokine ligand 28, CCL28) 水平表达的关系。**方法** 选取 2021 年 4 月~2023 年 4 月唐山市妇幼保健院的 132 例 HR-HPV 感染患者作为研究对象。根据复查结果将 HR-HPV 感染患者分为单次感染组和持续感染组。比较两组的 CCL28 和阴道微生态指标。用 Logistic 回归分析 HR-HPV 持续感染的风险因素。用 Logistic 回归拟合限制性立方样条分析 CCL28 与 HR-HPV 持续感染的水平效应关系。用 Spearman 和多元线性回归分析 CCL28 与阴道微生态指标的关系。**结果** 患者复查后, 单次感染 84 例 (63.64%), 持续感染 48 例 (36.36%)。持续感染组的菌群密集度 I 级 (54.17% 比 16.67%)、菌群多样性 I 级 (47.92%)、pH 值 > 4.5 (47.92%)、过氧化氢阳性 (54.17%) 和阴道微生态失衡 (66.67%) 的占比及 CCL28 水平 [83.63 (77.11, 99.62) ng/L] 均高于单次感染组 [16.76%, 21.43%, 15.48%, 30.95%, 41.67%, 71.11 (58.12, 82.16) ng/L], 差异具有统计学意义 ( $\chi^2/Z=5.064 \sim 20.338$ , 均  $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示, 菌群密集度 I 级 (OR=3.556, 95%CI: 1.241 ~ 10.194,  $P=0.018$ )、pH 值 > 4.5 (OR=4.366, 95%CI: 1.164 ~ 16.380,  $P=0.029$ ) 和高 CCL28 水平 (OR=1.048, 95%CI: 1.018 ~ 1.080,  $P=0.002$ ) 是 HR-HPV 感染患者持续感染的独立危险因素。Logistic 回归拟合限制性立方样条结果显示, CCL28 与 HR-HPV 持续感染呈线性关系 (非线性检验  $\chi^2=0.61$ ,  $P=0.437$ )。Spearman 相关分析结果显示, CCL28 与年龄 ( $r=0.205$ ,  $P=0.018$ )、菌群密集度 ( $r=0.429$ ,  $P < 0.001$ )、菌群多样性 ( $r=0.389$ ,  $P < 0.001$ )、pH 值 ( $r=0.357$ ,  $P < 0.001$ )、过氧化氢 ( $r=0.409$ ,  $P < 0.001$ )、白细胞酯酶 ( $r=0.392$ ,  $P < 0.001$ ) 和阴道微生态 ( $r=0.473$ ,  $P < 0.001$ ) 均呈正相关关系。线性回归分析结果显示, 菌群密集度 ( $\beta=12.295$ ,  $P=0.003$ ) 和菌群多样性 ( $\beta=9.196$ ,  $P=0.032$ ) 与 CCL28 独立相关。**结论** 菌群密集度和菌群多样性与 CCL28 独立相关。菌群密集度 I 级、pH 值 > 4.5 和高 CCL28 水平提示 HR-HPV 感染患者持续感染风险增加。

**关键词:** 高危人乳头瘤病毒; 阴道微生态; CC 趋化因子配体 28

中图分类号: R373; R446.61 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 04-155-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.028

## Study on the Correlation between the Vaginal Microecology and CCL28 Levels Expression in the Vaginal Lavage Fluid of Patients with Persistent HR-HPV Infection

TIAN Meiyue<sup>a</sup>, WANG Yuan<sup>a</sup>, CHEN Yingdi<sup>b</sup>, LIU Xiurong<sup>a</sup> (a. Department of Gynecology; b. Department of Reproductive Genetics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the vaginal microecology and CC chemokine ligand 28 (CCL28) expression levels in the vaginal lavage fluid of patients with persistent high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection. **Methods** A total of 132 patients with HR-HPV infection at Tangshan Maternal and Child Health Hospital from April 2021 to April 2023 were selected as study subjects. Patients with HR-HPV infection were categorized into the single infection group and the persistent infection group according to the review results. The CCL28 and vaginal microecological indicators of the two groups were compared. Logistic regression was used to analyze the risk factors for persistent HR-HPV infection. The dose-response relationship between CCL28 and persistent HR-HPV infection was analyzed by fitting restricted cubic splines with logistic regression. Spearman and multiple linear regression were used to analyze the relationship between CCL28 and vaginal microecological indicators. **Results** After the re-examination of patients, there were 84 (63.64%) cases of single infection and 48 (36.36%) cases of persistent infection. The percentage of colony density grade I (54.17% vs 16.67%), colony diversity grade I (47.92%), pH > 4.5 (47.92%), hydrogen peroxide positivity (54.17%), and vaginal microecological imbalance (66.67%), and the level of CCL28 [83.63 (77.11, 99.62) ng/L] in the persistent infection group were higher than those of the single infection group [16.76%, 21.43%, 15.48%, 30.95%, 41.67%, 71.11 (58.12, 82.16) ng/L], and the differences were statistically significant ( $\chi^2/Z=5.064 \sim 20.338$ ,

**基金项目:** 河北省医学科学研究课题计划项目 (20221750)。

**作者简介:** 田美月 (1989-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 妇科疾病临床诊疗工作, E-mail: tianmy89\_ts@126.com。

all  $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that colony density grade I (OR=3.556, 95% CI: 1.241 ~ 10.194,  $P=0.018$ ), PH > 4.5 (OR=4.366, 95% CI: 1.164 ~ 16.380,  $P=0.029$ ), and high CCL28 levels (OR=1.048, 95% CI: 1.018 ~ 1.080,  $P=0.002$ ) were independent risk factors for persistent infection in HR-HPV-infected patients. Logistic regression fitting restricted cubic splines showed a linear relationship between CCL28 and persistent HR-HPV infection (nonlinear test  $\chi^2=0.61$ ,  $P=0.437$ ). Spearman correlation analysis results showed that CCL28 was positively correlated with age ( $r=0.205$ ,  $P=0.018$ ), colony density ( $r=0.429$ ,  $P<0.001$ ), colony diversity ( $r=0.389$ ,  $P<0.001$ ), pH ( $r=0.357$ ,  $P<0.001$ ), hydrogen peroxide ( $r=0.409$ ,  $P<0.001$ ), leukocyte esterase ( $r=0.392$ ,  $P<0.001$ ), and vaginal microecology ( $r=0.473$ ,  $P<0.001$ ). Linear regression analysis showed that colony density ( $\beta=12.295$ ,  $P=0.003$ ) and colony diversity ( $\beta=9.196$ ,  $P=0.032$ ) were independently associated with CCL28. **Conclusion** Colony density and colony diversity were independently correlated with CCL28. Colony density grade I, pH > 4.5, and high CCL28 levels suggest an increased risk of persistent infection in patients with HR-HPV infection.

**Keywords:** high-risk human papillomavirus; vaginal microecology; CC chemokine ligand 28

宫颈癌是一种严重威胁女性生命健康的恶性肿瘤,患者预后往往不佳<sup>[1]</sup>。高危人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, HR-HPV)感染是宫颈癌的主要病因之一,尤其是HR-HPV持续感染,其患宫颈癌的风险显著增加<sup>[2-3]</sup>。目前,尚无有效证据预测HR-HPV持续感染。据报道,阴道微生态失衡与HR-HPV持续感染风险增加有关<sup>[4]</sup>。阴道微生态平衡与机体内分泌、阴道菌群和局部免疫功能密切相关<sup>[5]</sup>。CC趋化因子配体28(CC chemokine ligand 28, CCL28)是一种CC家族趋化因子,与免疫球蛋白A(IgA)抗体分泌有关,广泛参与黏膜相关免疫反应<sup>[6]</sup>,其或许与HR-HPV持续感染有关。目前,关于CCL28与阴道微生态和HR-HPV持续感染关系尚不清楚。本研究旨在分析HR-HPV持续感染患者阴道微生态与阴道灌洗液中CCL28的关系,以期对HR-HPV持续感染的预防和管理提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2021年4月~2023年4月唐山市妇幼保健院的132例HR-HPV感染患者作为研究对象。纳入标准:①有性生活史;②年龄20~60岁;③确诊为HR-HPV感染。排除标准:①既往有宫颈上皮内瘤变史;②恶性肿瘤;③就诊前一周内接受阴道冲洗或药物治疗;④处于妊娠期或哺乳期;⑤不按时复查。本研究经唐山市妇幼保健院医学伦理委员会批准(伦理批号2021-014-01)。

1.2 仪器与试剂 低温离心机(杭州川一实验仪器有限公司),酶标仪(上海闪谱生物科技有限公司),凯杰HPV-HC2检测仪(德国Qiagen公司),HPV-RNA PANTHER检测仪(美国Hologic公司),阴道微生态检测试剂盒(山东仕达思生物产业有限公司),人CCL28试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 HR-HPV检测:检查前三天未行性生活,用毛刷刮取宫颈分泌物,用第二代杂交捕获法检测HR-HPV(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,

52, 56, 58, 59, 66和68型)基因型。具体操作严格按照操作说明进行,标本的相对光度值与阈值比 $\geq 1.00$ 即为HR-HPV阳性。

1.3.2 阴道微生态检测及结果判定标准:取样方法同1.3.1,用微生态检测系统检测,记录PH值、过氧化氢、白细胞酯酶、唾液酸苷酶、优势菌、菌群密集度和菌群多样性等信息。本研究将菌群密集度和多样性II~III级、优势菌为乳酸杆菌且功能正常、PH $\leq 4.5$ ,白细胞酯酶阴性等定义为阴道微生态平衡<sup>[7]</sup>。任意一项异常即为阴道微生态失衡。

1.3.3 CCL28水平检测:阴道微生态检测取样后用5ml生理盐水冲洗阴道后穹窿和宫颈位置,收集灌洗液,2 000 r/min离心10 min后提取上清液,用酶联免疫吸附法检测CCL28水平,具体操作严格按照试剂说明进行。

1.3.4 HR-HPV持续感染标准及分组:本研究将首次HR-HPV阳性,6个月后复查阴性,或阳性但基因型不包含首次检查感染基因型定义为单次感染;将首次HR-HPV阳性,6个月后复查阳性,且基因型包含首次检查感染基因型定义为持续感染<sup>[8]</sup>。根据6个月后复查结果将HR-HPV感染患者分为单次感染组和持续感染组。

1.4 统计学分析 用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间差异比较用 $\chi^2$ 检验。用Shapiro-Wilk检验判断计量资料是否呈正态分布。正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间差异比较用独立样本 $t$ 检验。非正态分布的计量资料用中位数(四分位数间距)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示,两组间差异比较用Mann-Whitney  $U$ 检验。用Logistic回归分析HR-HPV持续感染的风险因素。用Logistic回归拟合限制性立方样条分析CCL28与HR-HPV持续感染的水平效应关系。用Spearman和多元线性回归分析CCL28与阴道微生态指标的关系。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 单次感染组和持续感染组的临床资料比较 见

表 1。患者复查后，单次感染 84 例（63.64%），其中 HR-HPV 阴性 53 例（40.15%），HR-HPV 阳性但其感染基因型不包含首次检查感染基因型 31 例（23.48%）；持续感染 48 例（36.36%）。单次感染组和持续感染组的年龄、体重指数、优势菌、白细胞酯酶和唾液酸苷酶差异均无统计学意义（均  $P > 0.05$ ）。持续感染组的菌群密集度 I 级、菌群多样性 I 级、pH 值  $> 4.5$ ，过氧化氢阳性和阴道微生态失衡的占比及 CCL28 水平均高于单次感染组，差异具有统计学意义（均  $P < 0.05$ ）。

表 1						两组的临床资料比较 [ ( $\bar{x} \pm s$ ) , $n$ ( % ) , $M$ ( $Q_1$ , $Q_3$ ) ]					
项目		单次感染组 ( $n=84$ )		持续感染组 ( $n=48$ )		$t/Z/\chi^2$		$P$			
年龄 ( 岁 )		37.73 $\pm$ 7.38		38.75 $\pm$ 7.16		0.775		0.440			
体重指数 ( kg/m <sup>2</sup> )		23.70 ( 22.19 , 26.03 )		24.01 ( 21.14 , 25.85 )		0.258		0.797			
菌群密集度	I 级	14 ( 16.67 )		26 ( 54.17 )		20.338		< 0.001			
	II + III 级	70 ( 83.33 )		22 ( 45.83 )							
菌群多样性	I 级	18 ( 21.43 )		23 ( 47.92 )		10.009		0.002			
	II + III 级	66 ( 78.57 )		25 ( 52.08 )							
优势菌	乳酸杆菌	68 ( 80.95 )		38 ( 79.17 )		0.062		0.804			
	其他	16 ( 19.05 )		10 ( 20.83 )							
pH 值	3.8 ~ 4.5	71 ( 84.52 )		25 ( 52.08 )		16.207		< 0.001			
	> 4.5	13 ( 15.48 )		23 ( 47.92 )							
过氧化氢	阴性	58 ( 69.05 )		22 ( 45.83 )		6.895		0.009			
	阳性	26 ( 30.95 )		26 ( 54.17 )							
白细胞酯酶	阴性	55 ( 65.48 )		25 ( 52.08 )		2.295		0.130			
	阳性	29 ( 34.52 )		23 ( 47.92 )							
唾液酸苷酶	阴性	78 ( 92.86 )		40 ( 83.33 )		2.922		0.087			
	阳性	6 ( 7.14 )		8 ( 16.67 )							
阴道微生态	正常	49 ( 58.33 )		16 ( 33.33 )		7.638		0.006			
	失衡	35 ( 41.67 )		32 ( 66.67 )							
CCL28 ( ng/L )		71.11 ( 58.12 , 82.16 )		83.63 ( 77.11 , 99.62 )		5.064		< 0.001			

2.2 HR-HPV 持续感染的风险因素 见表 2。将是否 HR-HPV 持续感染（单次感染=0，持续感染=1）作为因变量，将表 1 中  $P < 0.10$  的指标作为自变量（因阴道微生态与其他变量存在共线性，故未将纳入）。CCL28 与 HR-HPV 持续感染的 Logit 转换值之间线性关系检验，纳入因素 8 项，包含菌群密集度、菌群多样性、pH 值、过氧化氢、唾液酸苷酶和 CCL28，CCL28 交互项和截距项，故显著性水平为  $0.05/8=0.006\ 25$ 。检验结果显示，CCL28 交互项的  $P$  值为 0.473，大于 0.006 25，说明 CCL28 与 HR-HPV 持续感染的 Logit 转换值之间存在线性关系。Logistic 回归分析结果显示，菌群密集度 I 级、pH 值  $> 4.5$  和高 CCL28 水平是 HR-HPV 感染患者持续感染的独立危险因素（均  $P < 0.05$ ）。

表 2 HR-HPV 持续感染的 Logistic 回归分析结果							
类 别	赋值	$\beta$	SE	Wald	$P$	OR	95%CI
菌群密集度	II + III 级=0, I 级=1	1.269	0.537	5.577	0.018	3.556	1.241 ~ 10.194
菌群多样性	II + III 级=0, I 级=1	0.381	0.575	0.440	0.507	1.464	0.474 ~ 4.518
PH 值	3.8 ~ 4.5=0, > 4.5=1	1.474	0.675	4.772	0.029	4.366	1.164 ~ 16.380
过氧化氢	阴性=0, 阳性=1	-1.075	0.682	2.487	0.115	0.341	0.090 ~ 1.298
唾液酸苷酶	阴性=0, 阳性=1	-0.040	0.776	0.003	0.959	0.961	0.210 ~ 4.397
CCL28	原始值	0.047	0.015	9.843	0.002	1.048	1.018 ~ 1.080

2.3 CCL28与HR-HPV持续感染的水平效应关系 见图1。Logistic回归拟合限制性立方样条结果显示,节点个数为3,赤池信息准则值(147.814)最小。CCL28与HR-HPV持续感染有关( $\chi^2=20.91$ ,  $P<0.001$ ),呈线性关系(非线性检验 $\chi^2=0.61$ ,  $P=0.437$ )。以CCL28中位数(77.09 ng/L)作为参考值,  $CCL28 < 77.09$  ng/L, HR-HPV感染患者持续感染的风险降低;  $CCL28 > 77.09$  ng/L, HR-HPV感染患者持续感染的风险升高。

2.4 CCL28与阴道微生态指标的相关性分析 年龄( $W=0.974$ ,  $P=0.012$ )、体重指数( $W=0.979$ ,  $P=0.041$ )和CCL28( $W=0.948$ ,  $P<0.001$ )均不呈正态分布。Spearman相关分析结果显示, CCL28与年龄( $r=0.205$ ,  $P=0.018$ )、菌群密集度( $r=0.429$ ,  $P<0.001$ )、菌群多样性( $r=0.389$ ,  $P<0.001$ )、pH值( $r=0.357$ ,  $P<0.001$ )、过氧化氢( $r=0.409$ ,  $P<0.001$ )、白细胞酯酶( $r=0.392$ ,  $P<0.001$ )和阴道微生态( $r=0.473$ ,  $P<0.001$ )均呈正相关关系,与体重指数( $r=-0.163$ ,  $P=0.061$ )、优势菌( $r=0.146$ ,  $P=0.095$ )和唾液酸苷酶( $r=0.097$ ,

$P=0.268$ )无明显相关关系。见表3。将CCL28作为因变量, Spearman相关分析 $P<0.05$ 的指标作为自变量,纳入多元线性回归分析(线性回归方程 $F=8.427$ ,  $P<0.001$ , 调整 $R^2=0.284$ ),结果显示,菌群密集度和菌群多样性与CCL28独立相关(均 $P<0.05$ )。

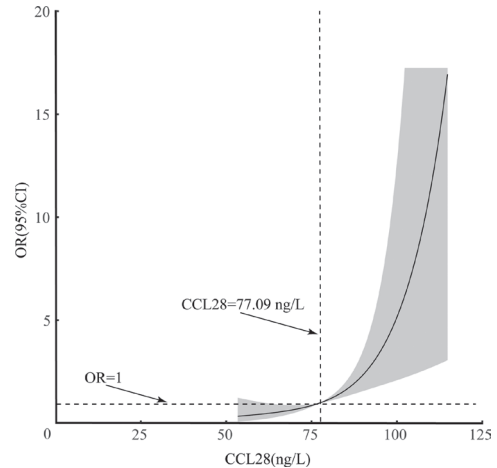


图1 CCL28与HR-HPV持续感染的水平效应关系

表3 CCL28相关因素的线性回归分析结果

类别	非标准化系数 $\beta$	SE	标准化系数 $\beta$	$t$	$P$	95%CI
年龄	0.369	0.198	0.143	1.865	0.065	-0.023 ~ 0.762
菌群密集度	12.295	4.116	0.302	2.987	0.003	4.148 ~ 20.442
菌群多样性	9.196	4.252	0.227	2.163	0.032	0.780 ~ 17.613
PH值	7.440	4.098	0.177	1.816	0.072	-0.671 ~ 15.550
过氧化氢	4.874	5.018	0.127	0.971	0.333	-5.058 ~ 14.806
白细胞酯酶	-4.539	5.089	-0.118	-0.892	0.374	-14.612 ~ 5.534
阴道微生态	-0.365	6.528	-0.010	-0.056	0.955	-13.285 ~ 12.555

### 3 讨论

HR-HPV持续感染是宫颈癌发病的独立危险因素<sup>[9]</sup>。早期识别HR-HPV持续感染高危人群,及时给予有效干预,可降低宫颈癌发病风险。阴道微生态异常可造成黏膜屏障损伤,进而增加HPV持续感染风险<sup>[10]</sup>。CC趋化因子配体28(CCL28)在黏膜免疫反应中发挥着重要作用<sup>[11]</sup>。本研究主要分析HR-HPV持续感染患者阴道微生态与阴道灌洗液中CCL28的关系。

既往已有多数研究证实CCL28在黏膜相关疾病进展中发挥着重要作用,其可以调控CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、嗜酸性粒细胞及IgA抗体分泌细胞的招募及归巢等<sup>[12-14]</sup>。MATSUO等<sup>[15]</sup>研究显示CCL28可通过诱导结肠IgA抗体分泌细胞迁移和归巢调控肠道微生态平衡。CCL28还可增强单纯疱疹病毒2型糖蛋白D诱导的特异性

辅助性T细胞1极化免疫应答,进而抵御阴道黏膜单纯疱疹病毒2型感染<sup>[16]</sup>。此外,CHA等<sup>[17]</sup>研究表明CCL28可趋化IgA抗体分泌细胞黏膜迁移,进而参与阴道黏膜相关免疫反应。阴道黏膜相关免疫反应与阴道微生态平衡密切相关<sup>[18]</sup>。CCL28可通过调节细胞因子的表达和分泌,调控炎症反应,进而影响局部免疫微环境<sup>[19]</sup>。本研究结果显示CCL28与菌群密集度、菌群多样性和阴道微生态均呈正相关关系,此外,线性回归分析结果显示CCL28与菌群密集度和菌群多样性独立相关。上述结果提示CCL28水平与阴道微生态平衡有关,阴道菌群密集度和多样性等级降低,阴道灌洗液中CCL28水平升高。

本研究结果显示持续感染组的菌群密集度I级、菌群多样性I级、pH值>4.5、过氧化氢阳性和阴道微生态失衡的占比及CCL28水平均高于单



次感染组,该结果提示上述指标可能与 HR-HPV 持续感染有关。本研究 CCL28 与 HR-HPV 持续感染的 logit 转换值之间存在线性关系,此外, Logistic 回归分析结果显示,高 CCL28 水平是 HR-HPV 感染患者持续感染的独立危险因素, Logistic 回归拟合限制性立方样条结果显示, CCL28 与 HR-HPV 持续感染呈线性关系。上述结果揭示了 CCL28 在 HR-HPV 持续感染中的关键作用,提示随阴道灌洗液中 CCL28 水平升高, HR-HPV 感染患者持续感染的风险增加,推测其机制可能是 HR-HPV 感染后,阴道菌群的密集度和多样性的改变可能通过影响黏膜免疫环境,间接促进 CCL28 分泌。CCL28 水平升高可能进一步调节黏膜下的免疫细胞,特别是吸引特定类型的免疫细胞,如浆细胞和 T 细胞,到达感染部位。然而,这种增强的免疫响应可能在一定程度上被 HR-HPV 病毒策略所逃逸或利用,从而导致持续性感染。

特定的阴道菌群失衡,如乳杆菌密集度降低,可能导致局部 pH 值改变,这不仅影响黏膜屏障的完整性,还可能改变宿主细胞表面受体的表达,进而影响 HPV 的吸附和侵入<sup>[20]</sup>。罗燕艳等<sup>[4,21-22]</sup>研究表明阴道微生态异常与 HR-HPV 持续感染密切相关,其中菌群密集度及 pH 值异常与 HR-HPV 持续感染风险增加有关。本研究结果显示菌群密集度 I 级和 pH 值 > 4.5 是 HR-HPV 感染患者持续感染的独立危险因素,该结果提示阴道菌群密集度降低、pH 值升高、HR-HPV 感染患者发生持续感染的风险增加,与上述研究结果一致。

综上所述,菌群密集度和菌群多样性与 CCL28 独立相关。菌群密集度 I 级、pH 值 > 4.5 和高 CCL28 水平提示 HR-HPV 感染患者持续感染风险增加。本研究尚存在一定不足,与 HR-HPV 持续感染的因素较多,受限于本研究实际情况,未能纳入更多因素进行分析,后续将增加样本量,开展多中心研究进一步分析验证。

#### 参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] LEI Jiayao, ARROYO M ÜHR LS, LAGHEDEN C, et al. Human papillomavirus infection determines prognosis in cervical cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2022, 40(14): 1522-1528.
- [3] ESPINOZA H, HA K T, PHAM T T, et al. Genetic predisposition to persistent human papillomavirus-infection and virus-induced cancers[J]. Microorganisms, 2021, 9(10): 2092.
- [4] 罗燕艳, 罗小婉, 栾峰, 等. 阴道微生态失衡与高危型 HPV 持续感染的相关性[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(8): 811-815.
- [5] LUO Yanyan, LUO Xiaowan, LUAN Feng, et al. The correlation between vaginal microecological imbalance and high-risk HPV persistent infection [J]. Journal of Ningxia Medical University, 2021, 43(8): 811-815.
- [6] WANG Jinfeng, LI Zhanzhan, MA Xiuling, et al. Translocation of vaginal microbiota is involved in impairment and protection of uterine health [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 4191.
- [7] DHANUSHKODI N R, PRAKASH S, QUADIRI A, et al. Mucosal CCL28 chemokine improves protection against genital herpes through mobilization of antiviral effector memory CCR10<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup> CD62L<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> T Cells and Memory CCR10<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> B cells into the infected vaginal mucosa [J]. Journal of Immunology, 2023, 211(1): 118-129.
- [8] 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.
- [9] Cooperative Group of Infectious Disease, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Expert consensus on the clinical application of vaginal microecology test [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016, 51(10): 721-723.
- [10] KIM M, PARK N J, JEONG J Y, et al. Multiple human papilloma virus (HPV) infections are associated with HSIL and persistent HPV infection status in korean patients[J]. Viruses, 2021, 13(7): 1342.
- [11] 吴晓康, 张妮, 尹佳锋, 等. 西安地区健康体检女性 HPV 感染状况及基因型别分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 139-142.
- [12] WU Xiaokang, ZHANG Ni, YIN Jiafeng, et al. Analysis of HPV infection status and genotype in women undergoing physical examination in Xi'an[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 139-142.
- [13] MEI Ling, WANG Tao, CHEN Yueyue, et al. Dysbiosis of vaginal microbiota associated with persistent high-risk human papilloma virus infection[J]. Journal of Translational Medicine, 2022, 20(1): 12.
- [14] SANAIE M J, SHIRZAD H, SOLTANI A, et al. Up-regulated CCL18, CCL28 and CXCL13 expression is associated with the risk of gastritis and peptic ulcer disease in *helicobacter pylori* infection [J]. American Journal of the Medical Sciences, 2021, 361(1): 43-54.
- [15] MOHAN, DENG Lei, WANG Baozhong. CCL28 chemokine: an anchoring point bridging innate and adaptive immunity [J]. International Immunopharmacology, 2017, 51: 165-170.
- [16] 阎岩, 胡勤学, 付明, 等. 单纯疱疹病毒 2 型糖蛋白 D 和 CCL28 佐剂双顺反子重组 DNA 疫苗对小鼠

- 的免疫保护效果[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2022, 42(5): 342-350.
- YAN Yan, HU Qinxue, FU Ming, et al. Protective effects of bicistronic DNA vaccines of herpes simplex virus type 2 glycoprotein D and adjuvant CCL28 on mice [J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2022, 42(5): 342-350.
- [14] BURKHARDT A M, PEREZ-LOPEZ A, USHACH I, et al. CCL28 is involved in mucosal IgA responses, olfaction, and resistance to enteric infections[J]. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2019, 39(4): 214-223.
- [15] MATSUO K, NAGAKUBO D, YAMAMOTO S, et al. CCL28-deficient mice have reduced IgA antibody-secreting cells and an altered microbiota in the colon[J]. Journal of Immunology, 2018, 200(2): 800-809.
- [16] YAN Yan, HU Kai, FU Ming, et al. CCL28 enhances HSV-2 gB-specific Th1-polarized immune responses against lethal vaginal challenge in mice [J]. Vaccines, 2022, 10(8): 1291.
- [17] CHA H R, KO H J, KIM E D, et al. Mucosa-associated epithelial chemokine/CCL28 expression in the uterus attracts CCR10<sup>+</sup> IgA plasma cells following mucosal vaccination via estrogen control[J]. Journal of Immunology, 2011, 187(6): 3044-3052.
- [18] SHEN Liping, ZHANG Wei, YUAN Yi, et al. Vaginal microecological characteristics of women in different physiological and pathological period [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 959793.
- [19] NAYRAC M, REQUENA M, LOISEAU C, et al. Th22 cells are efficiently recruited in the gut by CCL28 as an alternative to CCL20 but do not compensate for the loss of Th17 cells in treated HIV-1-infected individuals [J]. Mucosal Immunology, 2021, 14(1): 219-228.
- [20] FU Jie, ZHANG Hong. Meta-analysis of the correlation between vaginal microenvironment and HPV infection [J]. American Journal of Translational Research, 2023, 15(2): 630-640.
- [21] ZENG Mi, LI Xin, JIAO Xiaoyang, et al. Roles of vaginal flora in human papillomavirus infection, virus persistence and clearance [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12: 1036869.
- [22] 卢韦, 肖雁冰. 乳杆菌联合干扰素对宫颈高危型 HPV 持续感染的疗效观察 [J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(5): 590-594, 598.
- LU Wei, XIAO Yanbing. Effect of *Lactobacillus* combined with interferon on persistent cervical high-risk HPV infection [J]. Chinese Journal of Microecology, 2023, 35(5): 590-594, 598.
- 收稿日期: 2023-11-16  
修回日期: 2023-12-21

(上接第 109 页)

- [18] 庞睿娟. 急性脑梗死患者血清 CD62P, sTLT-1 和 ET-1 的表达水平及临床意义探讨 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(17): 2484-2486.
- PANG Ruijuan. Expression levels and significance of serum CD62P, sTLT-1 and ET-1 in patients with acute cerebral infarction[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2019, 16(17): 2484-2486.
- [19] SHEN Li, YANG Tianlun, XIA Ke, et al. P-selectin (CD62P) and soluble TREM-like transcript-1 (sTLT-1) are associated with coronary artery disease: a case control study[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2020, 20(1): 387.
- [20] MORALES-ORTÍZ J, DEAL V, REYES F, et al. Platelet-derived TLT-1 is a prognostic indicator in ALI/ARDS and prevents tissue damage in the lungs in a mouse model[J]. Blood, 2018, 132(23): 2495-2505.
- [21] 张文青, 杜菊梅, 颜江, 等. 急性脑梗死患者血清淋巴细胞过氧化小体增殖剂激活型受体  $\gamma$ 、内皮素转换酶、可溶性骨髓细胞样转录因子-1 水平变化及意义 [J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(5): 130-133.
- ZHANG Wenqing, DU Jumei, YAN Jiang, et al. Changes and significance of the levels of serum PPAR  $\gamma$ , ECE and sTLT-1 in patients with acute cerebral infarction[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2021, 18(5): 130-133.
- [22] 张小鹏. 缺血性脑卒中患者血清 HMGB1, sTLT-1 含量与氧化应激反应、内皮损伤程度的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(21): 3021-3024.
- ZHANG Xiaopeng. The correlation of serum HMGB1 and sTLT-1 contents with oxidative stress response and endothelial injury in patients with ischemic stroke[J]. Journal of Hainan Medical University, 2017, 23(21): 3021-3024.
- [23] FU Rong, SONG Xu, SU Dexing, et al. Serum STLT-1 and bilirubin levels in patients with acute coronary syndrome and correlation with prognosis[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 16(1): 241-245.
- [24] 张颖, 张春丽, 李璐, 等. 血管性痴呆患者血清 MMP-9, NLRP3, Hcy 水平变化及其与认知、神经功能、预后的关系 [J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(1): 67-72.
- ZHANG Ying, ZHANG Chunli, LI Lu, et al. Serum MMP-9, NLRP3 and Hcy level changes in cerebrovascular dementia and their relationship with cognition, nerve function and prognosis[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2021, 28(1): 67-72.
- 收稿日期: 2023-08-28  
修回日期: 2023-12-14