

阴道微生物对宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的影响研究

王妍 向湘 陈佳乐 徐德祥 陈道桢

【摘要】 阴道微生物群在女性下生殖道健康中发挥着重要作用,健康女性阴道内存在不同类型和数量的微生物,这些微生物与宿主之间相互依赖、相互制约,共同维持阴道微生物生态系统的动态平衡。阴道菌群失调与高危型人乳头瘤病毒感染存在相关关系。本文综述了育龄期妇女正常阴道微生物的组成、宫颈高危型人乳头瘤病毒感染患者阴道微生物变化以及益生菌辅助制剂治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染的现状,以期临床宫颈人乳头瘤病毒感染的防治提供新思路。

【关键词】 乳酸杆菌;人乳头瘤病毒;阴道微生物;宫颈癌

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.02.025

阴道微生态由阴道正常解剖结构、微生态菌群、周期性内分泌变化及局部免疫系统构成,近年来阴道微生物组成及变化成为阴道微生态研究的核心与热点^[1]。健康女性阴道内的微生物与宿主之间相互依赖、相互制约,共同维持阴道微环境的动态平衡^[2]。频繁性交、多个性伴侣、不正确的阴道冲洗、不当使用抗生素及激素药物等均可影响正常阴道微生物的组成^[3-4]。

人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)感染严重威胁女性生殖健康。HPV16/18属于高危型人乳头瘤病毒(high risk human papilloma virus,HR-HPV),80%的女性一生中都被感染过HR-HPV,大多数人可以通过自身免疫力清除,但仍有一部分女性发展为持续感染,并促进宫颈癌的发生发展^[5]。因此,对宫颈HR-HPV感染实施一级预防显得尤为重要。

伴随着生物信息学、培养组学、代谢组学、宏基因组学等技术的发展,阴道部位的微生物种类及功能逐渐被揭示,阴道微生物与HR-HPV感染之间的关系逐渐成为研究热点。本文就育龄期妇女阴道微生物组成、宫颈HR-HPV感染患者阴道微生物的改变情况、益生菌制剂辅助治疗宫颈HR-HPV感染的效果进行了相关综述,以进一步明确阴道微生物组成对HR-HPV感染的影响,为宫颈癌的预防提供新的方向。

1 育龄期妇女正常阴道微生物的组成

随着16S rRNA测序与培养组学技术的发展,阴道分泌物中检出了200余种细菌^[6]。乳酸杆菌作为优势微生物,在健康阴道微生物中占主导地位,通常被视为对抗病原体的第一道防线^[7]。阴道中乳酸杆菌种类的相对丰度决定了阴道群落状态类型(community status type,CST),根据阴道群落类型将阴道微

生物分为5型:CST I型(优势菌群为卷曲乳杆菌)、CST II型(优势菌群为加氏乳杆菌)、CST III(惰性乳杆菌为优势菌群)、CST IV(乳杆菌占比低,厌氧菌为优势微生物)、CST V(优势菌群为詹氏乳杆菌)。当乳酸杆菌失去优势并且微生物多样性增加时,机体通过以下3种机制诱导免疫反应维持阴道微环境的平衡:①促炎细胞因子和趋化因子的产生^[8];②免疫细胞的募集^[9];③产生黏蛋白降解酶(包括唾液酸酶、 α 和 β 半乳糖苷酶、N-乙酰氨基葡萄糖酶、甘氨酸和精氨酸氨肽酶)^[10]。

2 宫颈HR-HPV感染患者阴道微生物的变化

HR-HPV持续感染会直接影响患者阴道微生物的多样性及构成,研究^[11]发现,HPV感染会增加阴道菌群的多样性,降低阴道中乳酸杆菌的占比。阴道微生物群的改变常发生在HR-HPV感染的早期阶段,16S rRNA测序示,与HR-HPV(-)女性相比,HR-HPV(+)女性阴道中乳酸杆菌细菌减少,加德纳菌、支原体、普氏菌、链球菌等致病菌数量增加^[12]。Borgogna等^[13]发现,在CST IV型中,与HR-HPV(-)相比,HR-HPV(+)女性阴道微生物中加德纳菌、埃格特菌、阿托波菌数量增加。在一项HR-HPV感染患者的纵向研究^[14]中发现,研究对象从感染HR-HPV到发展成宫颈癌过程中,阴道菌群中乳酸杆菌数量减少,拟杆菌与梭杆菌门数量增加,加德纳菌、普氏菌、阿托波菌与巨球菌属等数量升高。王秀芳等^[15]纳入80例HPV阳性患者进行研究发现,与低危型人乳头瘤病毒(low risk human papilloma virus,LR-HPV)感染者相比,HR-HPV患者微生物密集度分级、微生物多样性、乳酸杆菌分级、细菌性阴道病检出率、念珠菌性阴道病检出率升高($P<0.05$)。因此,探讨阴道微生物与HR-HPV之间的相互作用可能会揭示HR-HPV持续感染的机制,为临床HR-HPV的防治提供指导。

基金项目: 无锡市科技发展资金项目(编号:N20192004),江苏省研究生科研创新计划(编号:KYCX21_1558),青海省科技计划项目-科技援青专项(编号:2022-QY-216)

作者单位: 230032 安徽合肥 安徽医科大学公共卫生学院(王妍,向湘,陈佳乐,徐德祥,陈道桢)

214002 江苏无锡 无锡市妇幼保健院(陈道桢)

810699 青海海东 海东市第二人民医院(陈道桢)

通信作者: 陈道桢,chendaozhen@163.com

2.1 加德纳菌 加德纳菌是一种从健康女性阴道中分离出的细菌,常与细菌性阴道病有关^[16]。潘颖等^[17]研究发现,阴道加德纳菌会促进宫颈 HR-HPV 病毒的持续存在和进展。一项针对 707 例 HR-HPV(+) 患者的研究^[18]显示,研究开始时持续感染组与感染清除组细菌性阴道病的发病率相似,但研究结束时持续性感染组中细菌性阴道病患病率为 11.2%,感染清除组中细菌性阴道病患病率为 5.0% ($P=0.002$),并且作者还发现,在细菌性阴道病转化组(本次就诊确诊,上次未发现)中 HPV 清除率最低($P=0.009$)。阴道加德纳菌通过 2 种机制使宫颈 HR-HPV 感染风险增加:①释放细胞溶解素,诱导阴道上皮细胞死亡,通过破坏阴道黏膜屏障使阴道中优势菌减少^[19];②分泌的神经氨酸酶从糖蛋白上裂解唾液酸来减少阴道黏液,增加生殖道感染风险^[20]。

宫颈 HR-HPV 感染也会通过改变阴道的正常的酸性环境,促进加德纳菌等致病菌数量的增加^[21]。Lin 等^[22]纳入 448 名受试者研究发现,与健康组相比,细菌性阴道病患者 HR-HPV 的患病率较高($P=0.036$),在 HPV(-) 患者中乳酸杆菌占主导地位(95.73%),加德纳菌占比较少(1.39%),而 HR-HPV(+) 患者中乳酸杆菌(62.91%)占比减少,加德纳菌(12.22%)和普氏菌(6.78%)的比例显著增加。Chen 等^[23]对 229 名中国人进行研究发现,HR-HPV(+) 女性中加德纳菌和奇异菌的比例降低,加德纳菌常与吸烟和激素水平低一起增加宫颈感染 HR-HPV 的风险,进而导致宫颈癌的发生。

2.2 阴道毛滴虫 阴道毛滴虫(*trichomonas vaginalis*, TV)感染引起的阴道滴虫病是普遍的非病毒性性传播疾病。TV 感染常导致妇女阴道炎、宫颈炎、早产与宫颈癌的患病风险增高^[24]。TV 感染时阴道上皮完整性受损,进而损伤上皮细胞,促进 HR-HPV 对宫颈上皮的侵袭;同时 TV 感染导致阴道中消耗大量糖原,从而破坏乳酸杆菌的酵解作用,使阴道 pH 升高导致阴道微环境失衡,引起严重的阴道炎症,进而激活炎症转录因子导致宫颈组织损伤,从而提高患者对 HR-HPV 的易感性^[25]。因此,TV 可能在宫颈 HR-HPV 持续感染的过程中起重要作用。Yang 等^[26]研究发现,TV 感染者感染 HR-HPV 的风险是健康妇女的 6.5 倍。哥伦比亚的一项回顾性队列研究^[27]中,作者评估了 TV 感染对 HPV 感染结果的影响,结果显示与健康妇女相比,TV 感染的妇女 HR-HPV 感染的风险增加($aHR=2.61$, 95% CI:1.07~6.37, $P=0.034$),TV 感染可以促进 HR-HPV 病毒感染的持久性。

一项对巴西东北部地区 562 名妇女研究^[28]发现,TV 存在于 19%(107 名)女性中,HPV 存在于 46.8%(263 名)的研究对象中,在 TV 感染的女性中,73.8% 合并宫颈 HR-HPV 感染,宫颈 HR-HPV 感染是 TV 感染的危险因素。最新研究^[29]发现,患有 HPV 的女性患 TV 的风险更高($aHR=1.59$),当作者进一步评估 HR-HPV 病毒拷贝数与 TV 感染时发现,高病毒拷贝数($>10^2$)的 HPV-18 和 HPV-33 与较低的 TV 清除率有关。因此,深入探讨 HR-HPV 与 TV 感染的关系,对未来 HR-HPV 感染的防治可以提供新的思路。

2.3 白色念珠菌 白色念珠菌作为女性阴道中的条件致病菌,一般不会引起疾病,但在机体免疫力下降或阴道酸性环境改变时会引起霉菌性阴道炎^[30]。Liang 等^[31]对阴道念珠菌感染和宫颈 HR-HPV 感染的关系进行了荟萃分析,显示阴道念珠菌感染是宫颈 HR-HPV 持续感染的保护因素($OR=0.63$, 95% CI:0.49~0.82),可以促进宫颈 HR-HPV 感染的清除。Mtibaa 等^[32]的研究也认为,阴道念珠菌感染是宫颈 HR-HPV 感染的保护因素($OR=0.62$, 95% CI:0.48~0.8),这可能与阴道念珠菌感染后,患者可能出现白带异常、外阴瘙痒、性交困难和排尿困难等症状,从而寻求医生积极开展抗感染治疗有关。有研究^[33]发现,念珠菌可用作 HPV 治疗疫苗的新型辅助制剂,因为其可以增强 T 细胞增殖来提高机体免疫反应,从而利于 HR-HPV 病毒的清除。目前,关于白色念珠菌与宫颈 HR-HPV 感染之间的机制研究较少,仍需进一步探索。

2.4 支原体、衣原体 支原体属和脲原体属共同构成支原体科,解脲支原体感染居生殖道支原体感染首位,它增加了 HR-HPV 感染患者宫颈高级别鳞状上皮内病变和浸润癌的风险^[34]。生殖器支原体感染早期多数人无症状,因此极易耽误治疗导致疾病恶化。一项荟萃^[35]分析显示,支原体是 HR-HPV 感染持续的辅助因子,解脲支原体和微小脲原体是 HPV 感染的危险因素($OR=1.57$, 95% CI:1.05~2.34; $OR=3.02$, 95% CI:2.10~4.33),溶脲脲原体和生殖道支原体是 HR-HPV 感染的危险因素($OR=1.37$, 95% CI:1.05~1.80; $OR=1.50$, 95% CI:1.11~2.02)。支原体感染时常诱导宫颈阴道上皮细胞产生促炎细胞因子:肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)等调节上皮细胞的免疫微环境,增加宫颈 HR-HPV 感染的风险^[36]。这说明支原体可能在 HR-HPV 感染的早期阶段起作用,其丰度的增加促进宫颈 HR-HPV 病毒渗透、存活和持久性。

沙眼衣原体(*chlamydia trachomatis*, CT)是一种寄居于人体黏膜柱状上皮细胞的微生物,女性感染常会罹患一些生殖道疾病,如宫颈炎、盆腔炎等^[37]。CT 感染的女性 HR-HPV 感染风险增加,其机制是 CT 感染损害宫颈黏膜屏障,使 HR-HPV 感染浸润到基底上皮层,干扰免疫反应;同时还可诱发慢性炎症,促进免疫介质的局部分泌,增强活性氧(reactive oxygen species, ROS)和自由基的产生,导致对宿主黏膜屏障和细胞介导的免疫力的损害,抑制机体清除 HPV 的能力^[38]。Chen 等^[39]对中国湖南南部 5 006 例妇女的横断面研究发现,CT 和 HPV 感染的总患病率分别为 4.7% 和 15.5%,在 HPV(+) 妇女中观察到 CT 感染患病率(7.6%)高于 HPV(-)(4.2%), ≤ 25 岁组 CT 感染率高于 >25 岁($P<0.001$),并且在 ≤ 25 岁的女性中,无症状的 CT 感染与 HR-HPV 感染高患病率有关。因此,针对年轻女性实施 HR-HPV 和 CT 筛查计划非常重要。

3 益生菌制剂辅助治疗宫颈 HR-HPV 感染的现状

疫苗接种在预防宫颈 HR-HPV 感染和宫颈病变方面可以达到良好的一级预防作用^[40],但并不能增强对现有 HR-HPV

感染的清除^[41]。由活细菌(双歧杆菌属、乳酸杆菌和链球菌)组成的益生菌已被证明在临床上可以改善免疫系统和炎症状态,降低罹患糖尿病、过敏性疾病和某些癌症的风险^[42]。

一项前瞻性对照研究证明,与治疗前相比,口服卷曲乳杆菌后 HPV 阳性率降低约 70%^[43]。另有研究表明,与短期益生菌给药相比,长期添加阴道益生菌可以增强 HR-HPV 清除率($P < 0.05$),益生菌通过重新建立保护性阴道微生物菌群可能是对抗 HR-HPV 感染的关键因素^[44]。一项对 121 名生殖道 HR-HPV 感染女性的双盲研究中发现,口服 2 种益生菌菌株(鼠李糖乳杆菌和罗伊氏乳杆菌)3 个月不影响生殖器 HR-HPV 清除率^[45]。目前,益生菌是否可以清除宫颈 HR-HPV 感染仍存在争议,其作用仍需要进一步研究。

4 展望

女性阴道微生物一个复杂的系统,阴道微生物可能在调节 HR-HPV 感染中起重要作用,但具体机制仍需进一步研究探索。随着阴道微生物的研究进展,未来可以考虑阴道微生物移植等先进技术,深入研究微生物与 HR-HPV 的相互作用。如乳酸杆菌促进宫颈 HR-HPV 清除的机制,HR-HPV 感染和阴道微生物变化的关系,使阴道微生物成为 HR-HPV 感染和宫颈病变的可用生物标志物。

参考文献

- DEROVS A, LAIVACUMA S, KRUMINA A. Targeting microbiota: what do we know about it at present? [J]. *Medicina* (Kaunas), 2019, 55(8): 459.
- TAMARELLE J, THIEBAUT A C M, DE BARBEYRAC B, et al. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(1): 35-47.
- PLUMMER E L, VODSTRCIL L A, FAIRLEY C K, et al. Sexual practices have a significant impact on the vaginal microbiota of women who have sex with women [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19749.
- MULDER M, RADJABZADEH D, HASSING R J, et al. The effect of antimicrobial drug use on the composition of the genitourinary microbiota in an elderly population [J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1): 9.
- TSIKOURAS P, ZERVOUDIS S, MANAV B, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging [J]. *J BUON*, 2016, 21(2): 320-325.
- CHEN H, WANG L, ZHAO L, et al. Alterations of Vaginal Microbiota in Women With Infertility and Chlamydia trachomatis Infection [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11(3): 698840.
- REID G. Cervicovaginal microbiomes - threats and possibilities [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(7): 446-454.
- MOHAMED I, ZAKEER S, AZAB M, et al. Changes in vaginal microbiome in pregnant and nonpregnant women with bacterial vaginosis: toward microbiome diagnostics? [J]. *OMICS*, 2020, 24(10): 602-614.
- DELGADO-DIAZ D J, TYSEN D, HAYWARD J A, et al. Distinct immune responses elicited from cervicovaginal epithelial cells by lactic acid and short chain fatty acids associated with optimal and non-optimal vaginal microbiota [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 446.
- GILLET E, MEYS J F, VERSTRAELEN H, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 10.
- 李焕勇,应玲娣,孙爱华. 高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈病变及阴道微生态异常的关系 [J]. *中国艾滋病性病*, 2021, 27(7): 767-769.
- WEI Z T, CHEN H L, WANG C F, et al. Depiction of vaginal microbiota in women with high-risk human papillomavirus infection [J]. *Front Public Health*, 2020, 8: 587298.
- 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.
- 张展,张岱,肖冰冰,等. 高危型 HPV 感染与阴道菌群及子宫颈菌群关系的初步研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(7): 471-480.
- 王秀芳,赵辉. 人乳头瘤病毒感染和阴道微生态状况对宫颈鳞状上皮内病变的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(2): 268-271.
- REDELINGHUYNS M J, GELDENHUYNS J, JUNG H, et al. Bacterial Vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 354.
- 潘颖,盛华芳,康玲,等. 高危型人乳头状瘤病毒感染与阴道菌群的相关性研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(13): 1559-1564.
- GUO Y L, YOU K, QIAO J, et al. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection [J]. *Int J STD AIDS*, 2012, 23(8): 581-584.
- PATTERSON J L, STULL-LANE A, GIRERD P H, et al. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes [J]. *Microbiology (Reading)*, 2010, 156(Pt 2): 392-399.
- AMABEBE E, ANUMBA D O C. The vaginal microenvironment: the physiologic role of lactobacilli [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5: 181.
- USYK M, ZOLNIK C P, CASTLE P E, et al. Cervicovagi-

- nal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(3): e1008376.
- [22] LIN W, ZHANG Q, CHEN Y, et al. Changes of the vaginal microbiota in HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia: a cross - sectional analysis [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2812.
- [23] CHEN Y, QIU X, WANG W, et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 629.
- [24] KISSINGER P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues [J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 307.
- [25] GAO F F, QUAN J H, LEE M A, et al. *Trichomonas vaginalis* induces apoptosis via ROS and ER stress response through ER - mitochondria crosstalk in SiHa cells [J]. *Parasit Vectors*, 2021, 14(1): 603.
- [26] YANG S, ZHAO W, WANG H, et al. *Trichomonas vaginalis* infection - associated risk of cervical cancer: a meta - analysis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 228: 166 - 173.
- [27] PAULA ALMEIDA CUNHA A, KASSANDRA PEREIRA BELFORT I, PEDRO BELFORT MENDES F, et al. Human papillomavirus and its association with other sexually transmitted coinfection among sexually active women from the northeast of Brazil [J]. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2020: 8838317.
- [28] HERNANDEZ - BUELVAS L, CAMARGO M, SANCHEZ R, et al. *Trichomonas vaginalis* follow - up and persistence in Colombian women [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 22597.
- [29] BELFORT I K P, CUNHA A P A, MENDES F P B, et al. *Trichomonas vaginalis* as a risk factor for human papillomavirus: a study with women undergoing cervical cancer screening in a northeast region of Brazil [J]. *BMC Womens Health*, 2021, 21(1): 174.
- [30] WILLEMS H M E, AHMED S S, LIU J, et al. Vulvovaginal candidiasis: a current understanding and burning questions [J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(1): 27.
- [31] LIANG Y, CHEN M, QIN L, et al. A meta - analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Infect Agent Cancer*, 2019, 14: 29.
- [32] MTIBAA L, FAKHFAKH N, KALLEL A, et al. Vulvovaginal candidiasis: etiology, symptomatology and risk factors [J]. *J Mycol Med*, 2017, 27(2): 153 - 158.
- [33] WANG X, COLEMAN H N, NAGARAJAN U, et al. Candida skin test reagent as a novel adjuvant for a human papillomavirus peptide - based therapeutic vaccine [J]. *Vaccine*, 2013, 31(49): 5806 - 5813.
- [34] 汪蕾,蔡惠,杨霞,等. 性传播病原体隐性感染与高危型HPV及宫颈病变的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版),2020,41(4):577 - 582.
- [35] YE H, SONG T, ZENG X, et al. Association between genital mycoplasmas infection and human papillomavirus infection, abnormal cervical cytopathology, and cervical cancer: a systematic review and meta - analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(6): 1377 - 1387.
- [36] KLEIN C, SAMWEL K, KAHESA C, et al. Mycoplasma co - infection is associated with cervical cancer risk [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1093.
- [37] 蔡晓立. 宫颈癌及癌前病变患者阴道分泌物和宫颈脱落细胞中人乳头瘤病毒、衣原体和滴虫的检测情况[J]. 中国妇幼保健,2017,32(18):4338 - 4340.
- [38] ESCARCEGA - TAME M A, LOPEZ - HURTADO M, ESCOBEDO - GUERRA M R, et al. Co - infection between genotypes of the human papillomavirus and Chlamydia trachomatis in Mexican women [J]. *Int J STD AIDS*, 2020, 31(13): 1255 - 1262.
- [39] CHEN H, LUO L, WEN Y, et al. Chlamydia trachomatis and human papillomavirus infection in women from southern Hunan province in China: a large observational study [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 827.
- [40] NTANASIS - STATHOPOULOS I, KYRIAZOGLU A, LIONTOS M, et al. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection [J]. *J BUON*, 2020, 25(3): 1281 - 1285.
- [41] THOMAS T L. Cancer prevention: HPV vaccination [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2016, 32(3): 273 - 280.
- [42] LI Y, YU T, YAN H, et al. Vaginal microbiota and HPV infection: novel mechanistic insights and therapeutic strategies [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 1213 - 1220.
- [43] DI PIERRO F, CRISCUOLO A A, DEI GIUDICI A, et al. Oral administration of lactobacillus crispatus M247 to papillomavirus - infected women: results of a preliminary, uncontrolled, open trial [J]. *Minerva Obstet Gynecol*, 2021, 73(5): 621 - 631.
- [44] 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.
- [45] OU Y C, FU H C, TSENG C W, et al. The influence of probiotics on genital high - risk human papilloma virus clearance and quality of cervical smear: a randomized placebo - controlled trial [J]. *BMC Womens Health*, 2019, 19(1): 103.