·肿瘤专栏·

宫颈LEEP后高危型HPV持续感染及病变残留的预测指标研究

闫 璐，宋慧娟，张 琳*，陈 豹，丁宏娜
（河北医科大学第二医院妇科，河北 石家庄 050000）

[摘要] **目的** 观察因宫颈高级别上皮内瘤变（high-grade squamous intraepithelial lesion，HSIL）行宫颈环形电切术（loop electrosurgical excision procedure，LEEP）后高危型人乳头瘤病毒（high-risk human papillomavirus，HR-HPV）持续感染情况，并分析导致HR-HPV持续感染的影响因素。**方法** 选取2022年1月—2023年12月河北医科大学第二医院收治的因宫颈HSIL行LEEP后于宫颈病变门诊随访的185例患者为研究对象，进行问卷调查，收集基本临床资料；术后进行HR-HPV检测，比较LEEP后HR-HPV持续感染患者与非持续感染患者的临床资料，分析HR-HPV持续感染的影响因素。对LEEP后HR-HPV持续感染患者进行PathCIN $p16^{INK4a}$免疫细胞染色检测，并进行分析。**结果** 本研究185例患者中HR-HPV持续感染55例（29.73%），非持续感染130例（70.27%）。HR-HPV持续感染患者与非持续感染患者间人乳头瘤病毒（human papillomavirus，HPV）16、18/45阳性、LEEP切缘阳性与否、转化区类型、宫颈管搔刮阳性、接种疫苗差异无统计学意义（$P>0.05$）；绝经状态、阴道壁外阴是否受累、阴道冲洗、工具避孕、活检及锥形切除病理是否累腺比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。Logistic回归模型分析结果显示，阴道壁外阴受累、阴道冲洗、绝经、非工具避孕是宫颈HSIL患者LEEP后HR-HPV持续感染的独立危险因素（$P<0.05$）。LEEP后HR-HPV持续感染患者进行PathCIN $p16^{INK4a}$免疫细胞染色检测，获得有活性细胞的有效样本50例，其中p16阳性患者14例，p16阴性患者36例。p16阳性患者与p16阴性患者病理HSIL检出率、绝经状态差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 宫颈HSIL行LEEP后HR-HPV持续感染患者的影响因素包括绝经状态、阴道壁是否受累、阴道冲洗、工具避孕、活检及宫颈锥形切除术组织病理是否累腺。PathCIN $p16^{INK4a}$免疫细胞染色应用于LEEP术后患者的分流，能够避免过度的阴道镜检查及活检。

[关键词] 高级别上皮内瘤变；高危型人乳头瘤病毒；宫颈环形电切术 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.09.008
[中图分类号] R711.74 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2025)09-1040-06

Study on predictive indicators for persistent high-risk HPV infection and residual lesions after cervical LEEP

YAN Lu, SONG Hui-juan, ZHANG Lin*, CHEN Bao, DING Hong-na
(*Department of Gynecology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang* 050000, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To observe the persistent infection of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) in patients with cervical high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and to analyze influencing factors of persistent infection of HR-HPV. **Methods** A total of 185 patients who underwent LEEP for cervical HSIL and were followed up at Outpatient Clinic of Cervical Lesion, the Second Hospital of Hebei Medical University from January 2022 to December 2023 were enrolled. A questionnaire

[收稿日期]2025－06－15
[基金项目]河北省医学科学研究课题计划（20240730；20241367）
[作者简介]闫璐（1990－），女，河北保定人，河北医科大学第二医院主治医师，医学硕士，从事妇科疾病诊治研究。
*通信作者。E-mail:28101738@hebmu.edu.cn

survey was conducted among this group of people to collect their basic clinical data. HR-HPV testing was performed after the operation, and the clinical data of patients with persistent HR-HPV infection and those with non-persistent infection after LEEP were compared. The influencing factors of persistent HR-HPV infection were analyzed. PathCIN $p16^{INK4a}$ immunocytochemistry staining detection was performed on patients with persistent HR-HPV infection after LEEP for analysis. **Results** Of 185 patients included in this study, there were 55 patients (29.73%) with persistent HR-HPV infection and 130 (70.27%) with non-persistent HR-HPV infection. There were no significant differences in human papillomavirus (HPV)16, 18/45 positivity, LEEP resection margin positivity, type of transformation zone, endocervical curettage positivity, and vaccination between patients with persistent HR-HPV infection and those with non-persistent infection ($P>0.05$). There were significant differences in menopausal status, involvement of the vaginal wall and vulva, vaginal irrigation, tool contraception, and glandular involvement in biopsy and conization pathology ($P<0.05$). Logistic regression model analysis revealed that vaginal wall and vulvar involvement, vaginal irrigation, menopausal state, and non-barrier contraception were independent risk factors for persistent HR-HPV infection after LEEP in cervical HSIL patients ($P<0.05$). A total of 50 valid samples with active cells were obtained from patients with persistent HR-HPV infection after LEEP for PathCIN $p16^{INK4a}$ immunocytochemical staining. Among them, 14 patients were p16 positive and 36 patients were p16 negative. There were significant differences in cervical HSIL detection rate and menopausal status between positive and negative p16 patients ($P<0.05$). **Conclusion** Factors influencing persistent HR-HPV infection after LEEP in cervical HSIL patients include menopausal status, vaginal wall and vulvar involvement, vaginal irrigation, non-barrier contraception, and glandular involvement in biopsy and conization pathology. PathCIN $p16^{INK4a}$ immunocytochemical staining can serve as an effective triage tool after LEEP, reducing unnecessary colposcopies and biopsies.

[**Key words**] high-grade squamous intraepithelial lesion; high-risk human papillomavirus; loop electrosurgical excision procedure

子宫颈癌是女性生殖器官最常见的恶性肿瘤，近年来，随着手术技术的发展进步及患者对生活质量的重视，宫颈癌前病变及微小浸润癌保留生育功能治疗逐渐受到重视，对于宫颈高级别上皮内瘤变(high-grade squamous intraepithelial lesion，HSIL)和微小浸润癌患者的治疗趋向于微创化的宫颈锥形切除术，包括冷刀锥形切除术和宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure，LEEP)。手术治疗方式更趋向于保守化、个体化及精准化。然而，即使在治疗后，部分宫颈 HSIL 患者仍然持续感染高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus，HR-HPV)。研究[1]显示，子宫颈锥形切除术后发生病变残留或复发的比例为 7%～25%，其中 HR-HPV 持续性感染是病变残留或复发的独立危险因素[2-3]。基于此，本研究对宫颈 HSIL 患者行 LEEP 后 HR-HPV 持续阳性的相关因素进行分析，探讨预测病变残留、复发的有效预测指标，降低术后宫颈癌的发生率，更好地为临床治疗提供参考，现报告如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月河北医科大学第二医院收治的因 HSIL 行 LEEP 后于宫颈病变中心随访的 185 例患者为研究对象。纳入标准：①子宫颈锥形切除术前活检组织经病理学诊断为 HSIL，且伴 HR-HPV 感染；②活检诊断 HSIL 后行 LEEP 治疗；③锥形切除术后≥12 个月；④子宫颈锥形切除术后随访时间至少包括两次：术后 6 个月、术后 12 个月；⑤锥形切除术后 HR-HPV 持续感染(锥形切除术后随访连续 2 次或以上检测出同型别 HR-HPV 感染为持续感染[4])。排除标准：①临床资料缺失；②冷刀锥形切除术；③子宫颈锥形切除术后全子宫切除；④妊娠或产后 8 周内；⑤生殖道其他肿瘤病史；⑥既往盆腔放射治疗或化疗史；⑦长期应用免疫抑制剂；⑧生殖道炎症急性期。

本研究经医院伦理委员会审查通过(伦理号：

2023-R278)。符合条件的所有患者均知情同意并签属知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 基本资料采集 调查问卷采集患者的基本信息,包括患者的年龄、生殖道冲洗、避孕方式、肿瘤家族史、锥形切除术手术方式、就诊前相关检查结果[如脱落细胞学、人乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)、病理结果、切缘情况等]。由专业人员进行采集,收集完整问卷。

1.2.2 试剂 应用 HPV Test 试剂盒(Hologic 公司,USA),通过核酸提取 PCR 扩增检测高危型 HPV 亚型,结果分为 HPV16、18/45 感染组及非 16、18/45 感染组。

1.2.3 免疫细胞化学染色 对于 LEEP 后 HR-HPV 持续感染的患者进行 $p16^{INK4a}$ 免疫细胞化学染色检测,采用 PathCIN p16 保存液(森盈生物科技有限公司,深圳)保存,通过薄层细胞涂片的制备方法,使用稀释比例为 1∶400 的 $p16^{INK4a}$ 单克隆抗体(克隆号 sy-a01),制备细胞芯片,将其放入 PathCIN 全自动免疫组织化学染色系统 IHC Autostainer,进行 p16 免疫组织化学二步法标记。

1.2.4 阴道镜及宫颈活组织检查 对于 LEEP 后 HR-HPV 持续感染的患者进行阴道镜检查及宫颈活检,对于阴道镜下无可见病变者,在宫颈 2、4、8、10 点进行 2～4 点随机活检。对于阴道镜下病变可见者,阴道镜直视下于宫颈(或阴道)病变最严重部位进行定位活检和(或)宫颈管搔刮术(endocervical curettage,ECC)。分别标记不同取材部位,放入 4%中性甲醛溶液中固定,制备组织切片进行病理检查。

病理组织切片由 2 名病理医师审核,存疑者进一步行免疫组织化学明确诊断。病理结果以活检、子宫颈锥形切除标本中的最高病理级别为准。所有研究对象的活检、子宫颈锥形切除病理均由我院病理医师阅片、审核。宫颈上皮内瘤变病理分级系统进行组织学诊断,包括正常、LSIL(宫颈上皮内瘤变 1 级)、HSIL/宫颈上皮内瘤变 2 级、HSIL/宫颈上皮内瘤变 3 级和宫颈癌。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件分析数据。计数资料比较采用 χ^2 检验,确定 LEEP 后 HR-HPV 持续感染的影响因素分析采用 Logistic 回归方程分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本信息 185 例患者均给予规范的 LEEP 治疗,术后 6 个月进行第 1 次随访,本研究纳入患者 LEEP 后随访时间为 12～24 个月,平均随访时间为(16.50±2.50)个月。

2.2 LEEP 后 HR-HPV 持续感染率 185 例患者中 HR-HPV 持续感染 55 例(29.73%);非 HR-HPV 持续感染 130 例(70.27%)。HPV16、18/45 感染 91 例(49.19%),非 16、18/45 感染 64 例(34.59%),混合感染 30 例(16.22%)。

2.3 宫颈 HSIL 患者 LEEP 后 HR-HPV 持续感染的单因素分析 单因素分析显示,宫颈 HSIL 患者 LEEP 后 HR-HPV 持续感染患者与非持续感染患者间 HPV16、18/45 阳性、LEEP 切缘阳性与否、转化区类型、ECC 阳性、接种疫苗差异无统计学意义($P>0.05$),绝经、阴道壁受累与否、阴道冲洗、工具避孕、活检及锥形切除病理累腺与否比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 宫颈 HSIL 患者 LEEP 后 HR-HPV 持续感染的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of persistent HR-HPV infection after LEEP in patients with cervical HSIL

(例数,%)

组别	例数	绝经		感染类型			阴道壁/外阴受累	
		未绝经	绝经	16、18/45 感染	非 16、18/45 感染	混合感染	未受累	受累
HPV 持续感染	55	39(70.91)	16(29.19)	25(45.45)	20(36.36)	10(18.18)	44(80.00)	11(20.00)
无 HPV 感染	130	113(86.92)	17(13.08)	66(50.77)	44(33.85)	20(15.38)	123(94.61)	7(5.38)
χ^2 值		16.943		2.138			9.796	
P 值		<0.001		0.145			0.002	

组别	例数	阴道冲洗		切缘		转化区类型		
		无	有	阴性	阳性	1 型	2 型	3 型
HPV 持续感染	55	48(87.27)	7(12.73)	48(87.27)	7(12.73)	6(10.91)	5(9.09)	44(80.00)
无 HPV 感染	130	125(96.15)	5(3.85)	118(90.77)	12(9.23)	16(12.31)	4(3.07)	110(84.62)
χ^2 值		5.110		0.509		0.000		
P 值		0.025		0.477		0.990		

表1（续）

组别	例数	工具避孕		ECC		病理累腺		接种疫苗	
		无	有	阴性	阳性	无	有	未接种	接种
HPV持续感染	55	39(70.91)	16(29.09)	48(87.27)	7(12.73)	41(74.55)	14(25.45)	47(85.45)	8(14.55)
无HPV感染	130	110(84.61)	20(15.39)	120(92.31)	10(7.69)	73(56.15)	57(43.85)	102(78.46)	28(21.54)
χ^2值		4.700		1.169		5.636		1.201	
P值		0.031		0.281		0.019		0.275	

2.4　宫颈HSIL患者LEEP后HR-HPV持续感染的多因素回归分析　以是否HR-HPV持续感染（未持续感染=0，持续感染=1）为因变量，以绝经（未绝经=0，绝经=1），阴道外壁受累（未受累=0，受累=1）、阴道冲洗（无阴道冲洗=0，阴道冲洗=1）、工具避孕（无工具避孕=0，工具避孕=1）、病理累腺（无=0，有=1）为自变量进行Logistic回归分析，结果显示，绝经、阴道壁外阴受累、阴道冲洗、非工具避孕是宫颈HSIL患者LEEP后HR-HPV持续感染的独立危险因素（$P<0.05$）。见表2。

表2　宫颈HSIL患者LEEP后HR-HPV持续感染的多因素回归分析

Table 2　Multivariate regression analysis of persistent HR-HPV infection after LEEP in patients with cervical HSIL

指标	回归系数	标准误	Wald χ^2值	P值	OR值	95%CI
绝经	1.140	0.429	7.064	0.008	3.126	1.349～7.245
阴道壁外阴受累	1.445	0.543	7.089	0.008	4.241	1.464～12.284
阴道冲洗	1.718	0.636	7.299	0.007	5.575	1.603～19.394
工具避孕	0.957	0.414	5.345	0.021	2.604	1.157～5.863

2.5　LEEP后HR-HPV持续感染患者PathCIN $p16^{INK4a}$免疫细胞染色结果的单因素分析　通过对LEEP后HR-HPV持续阳性患者行PathCIN $p16^{INK4a}$免疫细胞染色，获得有活性细胞的有效样本50例，其中p16阳性患者14例，p16阴性患者36例。p16阳性患者与p16阴性患者病理HSIL检出率、绝经状态差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表3。

表3　LEEP后HR-HPV持续感染患者PathCIN $p16^{INK4a}$免疫细胞染色结果的单因素分析

Table 3　Univariate analysis of PathCIN $p16^{INK4a}$ immunocytochemical staining results in patients with persistent HR-HPV infection after LEEP

（例数，%）

组别	例数	绝经		病理类型			阴道壁/外阴受累	
		未绝经	绝经	炎症	LSIL	HSIL	未受累	受累
p16阳性	14	7(50.00)	7(50.00)	5(35.71)	4(28.58)	5(35.71)	10(71.42)	4(28.58)
p16阴性	36	7(19.44)	29(80.56)	19(52.78)	15(41.67)	2(5.55)	31(86.11)	5(13.89)
χ^2值		4.943			4.697		1.456	
P值		0.031			0.035		0.233	

组别	例数	阴道冲洗		切缘		感染类型		
		无	有	阴性	阳性	16、18/45感染	非16、18/45感染	混合感染
p16阳性	14	12(85.71)	2(14.29)	13(92.86)	1(7.14)	5(35.71)	5(35.71)	4(28.58)
p16阴性	36	32(88.89)	4(11.11)	33(91.67)	3(8.33)	17(47.22)	15(41.67)	4(11.11)
χ^2值		0.093		0.762		1.080		
P值		0.762		0.538		0.304		

组别	例数	工具避孕		ECC		病理累腺		接种疫苗	
		无	有	阴性	阳性	无	有	未接种	接种
p16阳性	14	12(85.71)	2(14.29)	13(92.86)	1(7.14)	10(71.42)	4(28.58)	11(78.57)	3(21.43)
p16阴性	36	24(66.67)	12(33.33)	32(88.89)	4(11.11)	27(75.00)	9(25.00)	31(86.11)	5(13.89)
χ^2值		1.807		0.170		0.064		0.413	
P值		0.185		0.682		0.801		0.524	

3　讨　论

宫颈HSIL患者保留生育功能治疗主要为LEEP手术，但LEEP后发生浸润性宫颈癌的风险仍较一般女性高[5]。本研究调查了宫颈HSIL患者在LEEP后的HR-HPV持续感染情况，观察到29.73%（55/185）的患者术后HR-HPV持续阳性。本研究将HPV持续感染定义为LEEP后12个月内间隔3～6个月连续2次或2次以上同种HR-HPV结果阳性。这与其他研究的随访间隔相一致[6]。

本研究结果显示，绝经是宫颈HSIL患者

LEEP后HR-HPV持续感染的独立危险因素，与既往研究结果一致[7]。绝经后女性因雌激素缺乏导致阴道上皮变薄，绝经后阴道壁黏膜仅5～10层(0.1～0.2 cm)，细胞内糖原积聚缺少，局部抵抗力下降，在内源性或外源性因素影响下，宫颈及阴道壁黏膜容易出现上皮缺损，基底层暴露，增加高危HPV感染风险[8]，因此绝经后女性较绝经前更易HR-HPV持续感染。绝经后女性宫颈萎缩，鳞柱交界向宫颈管内移，病灶较年轻女性隐匿，导致病变切除彻底性受限，导致绝经患者增加HR-HPV持续感染的风险。

本研究结果显示，阴道壁受累是锥形切除术后HR-HPV感染的危险因素，这与既往研究结果[9]一致。阴道壁病变常为多灶性病变[10]，且阴道内壁多皱襞，使得HPV隐藏于阴道壁不同部位，这导致即使手术治疗，也难以完全切除阴道壁隐匿的病灶组织，最终导致HPV持续感染状态。因此，宫颈锥形切除术前阴道镜应充分检查阴道，发现隐匿性病灶及阴道壁病变，如果同时合并阴道上皮内瘤变，若为阴道LSIL可定期随访、治疗。若为HSIL时，可根据年龄、生育需求、病灶范围等因素选择切除性或消融性治疗方式，行宫颈锥形切除术的同时致力于将阴道壁病灶同时切除。

女性阴道内的固有微生物群，包括乳酸杆菌、白假丝酵母菌、支原体、衣原体、原虫等，这些微生物在正常情况下在阴道黏膜上，相互抑制，保持阴道内的健康状态[11]。在受到内源性和外源性因素的影响下，阴道内微环境平衡破坏，阴道内pH值、白细胞和各类菌群变化会引起感染HPV的概率增加，而HPV感染后会导致菌群失调进一步加重阴道微环境异常症状，形成恶性循环[12]。阴道冲洗使乳酸杆菌的数量产生明显减少，从而使得过氧化氢的数量减少，导致阴道内pH值增高，免疫系统的自我防御能力下降，而阴道内潜在的病原菌就会迅速增长[13－15]。阴道微生态异常导致局部免疫力下降，易致HPV感染，而HPV感染可导致局部上皮发生变化，引起炎性因子及免疫调控因子改变，这些因素共同促进宫颈上皮内瘤变的发生[16－17]。阴道微生态与HPV、宫颈病变三者之间互相影响，乳酸杆菌可以促进HPV清除，降低宫颈病变的发生，是机体的保护因子[18]。不当的阴道冲洗可破坏阴道微生态，影响HPV清除，增加HPV持续感染的发生。

既往有研究[19]报道，长期口服避孕药会增加罹患宫颈癌风险。宫内节育器尤其是左炔诺孕酮宫内缓释系统可能对于预防HPV感染有一定的保护作用，也可能是预防宫颈癌的保护因子[14]，其机制可能与宫内节育器可通过产生慢性炎症性的改变，激活局部免疫系统，促进HPV清除相关[20]。本研究结果显示，性生活时未使用避孕套是术后HR-HPV持续感染的独立危险因素。因此，对于无生育需求的女性，术后性生活时使用避孕套工具避孕，可能是避免HPV感染的理想选择[21]。

本研究结果显示，宫颈活检及宫颈锥形切除病理提示，病变累及腺体更容易出现病变残留及HPV持续感染。但也有研究显示，腺体受累不是锥形切除术后HR-HPV感染的危险因素[13]。虽然目前的研究显示，病变累及腺体并未改变治疗方式，但增加了术后HPV清除的困难，这尚需更多及更深入地研究。

有研究显示，接种HPV疫苗可显著降低LEEP后患者持续或复发HPV感染的风险[22－23]。锥形切除术后接种HPV疫苗也能够显著降低新的HSIL的发生风险[16]。本研究结果显示，宫颈HSIL患者LEEP后HR-HPV持续感染患者与非感染患者在HPV16、18/45型感染差异无统计学意义，推测与患者接种HPV疫苗后疫苗保护有关。HPV疫苗接种使得疫苗相关HPV型别所致宫颈病变的发生率降低，而非疫苗相关HPV型别所致病变逐渐增加。

PathCIN $p16^{INK4a}$免疫细胞染色对形态学的依赖性较小，可重复性优于细胞学[18]。有研究表明，$p16^{INK4a}$免疫染色检测到的p16阳性率会随着宫颈异常严重程度的增加而增加，说明p16的过表达可反映高危型HPV感染导致的潜在性宫颈上皮内瘤变，而作为一种生物标志物能准确检测出高级别病变[24]。多项研究已证实，PathCIN $p16^{INK4a}$免疫细胞染色在宫颈癌初筛中表现良好[25－26]。本研究将PathCIN $p16^{INK4a}$免疫细胞染色应用于对LEEP后HR-HPV持续性阳性的患者进行分流，能减少病理HSIL漏诊。推测将PathCIN $p16^{INK4a}$免疫细胞染色应用于锥形切除术后患者的随访，能够避免过度的阴道镜检查及活检。

综上所述，对于宫颈HSIL患者，宫颈锥形切除治疗并非一劳永逸，监测HPV转归是临床管理的重要内容之一。术前应仔细评估阴道壁，避免漏诊，同时存在阴道壁病变可考虑同时治疗，术中注意轻柔操作，减少黏膜损伤，术后避免过度阴道冲洗，维持阴道微环境平衡，有利于HPV的清除，减少术后HR-HPV持续感染。对于存在绝经等高危因素者，术后更强调规范随访，推荐同时行PathCIN $p16^{INK4a}$

免疫细胞染色进行分流，以利于及时发现病变，预防和降低宫颈癌的发生。

[参考文献]

[1] Xia W, Dai X, Hu Y, et al. Value of intraoperative post-conisation human papillomavirus testing in predicting residual or recurrence after treatment with a loop electrosurgical excision procedure in women with HR-HPV positive and cervical high-grade squamous intraepithelial lesion[J]. BMC Cancer, 2023, 24(1): 1496-1505.

[2] Ouh YT, Cho HW, Kim SM, et al. Risk factors for type-specific persistence of high-risk human papillomavirus and residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia after surgical treatment[J]. Obstet Gynecol Sci, 2020, 63(5): 631-642.

[3] Li F, Chen A, Shan Y, et al. Factors associated with human papillomavirus persistence after loop electrosurgical excision procedure in patients with cervical squamous intraepithelial lesion[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2023, 50(4): 639-646.

[4] 张晶，王丹波.子宫颈锥切术后高危型人乳头瘤病毒阳性者规范化管理的专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志，2021，37(6)：650-653.

[5] Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Ann Oncol, 2020, 31(2): 213-227.

[6] 蔡礼仲，姚锐.高级别宫颈上皮内病变患者环形电切术后HPV持续感染及病变残留复发的危险因素[J].中国妇幼保健，2024，39(19)：3775-3780.

[7] 郭红，吴利英. 高级别鳞状上皮内病变宫颈锥切术后切缘阳性患者病变残留危险因素分析[J]. 陕西医学杂志，2022，51(6)：749-752，763.

[8] Zeng H, Dai Q, Peng J, et al. Risk factors of human papillomavirus-related cervical lesions in postmenopausal women: A cross-sectional study[J]. BMC Womens Health, 2023, 25(1): 143-150.

[9] 郝春雪，齐智慧，刘丽娜，等.宫颈上皮内瘤变患者术后高危型HPV持续感染危险因素及其预测模型评价[J].中华医院感染学杂志，2023，33(20)：3117-3121.

[10] Zhou Q, Zhang F, Sui L, et al. Application of 2011 international federation for cervical pathology and colposcopy terminology on the detection of vaginal intraepithelial neoplasia[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 5987-5995.

[11] Papamentzelopoulou M, Pitiriga VC. Unlocking the interactions between the whole-body microbiome and hpv infection: A literature review[J]. Pathogens, 2025, 14(3): 293-317.

[12] 首泉，谭志远.阴道微环境与 HR-HPV 持续性感染的相关性[J].吉林医学，2023，44(8)：2089-2092.

[13] Xu C, Liu J. Influence of vitamin D supplementation and the vaginal microenvironment on human papillomavirus infection [J]. Afr J Reprod Health, 2024, 28(10): 88-98.

[14] Giannini A, Di Donato V, Sopracordevole F, et al. Outcomes of high-grade cervical dysplasia with positive margins and HPV persistence after cervical conization [J]. Vaccines (Basel), 2023, 11(3): 698-708.

[15] 黄泽琴，周莉，杨永康，等.CIN 患者的宫颈锥切特征及预后相关因素分析[J].岭南急诊医学杂志，2024，29(2)：122-124，132.

[16] Jentschke M, Kampers J, Becker J, et al. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis[J]. Vaccine, 2020, 38(41): 6402-6409.

[17] Del Pino M, Martí C, Torras I, et al. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: A study under real-life conditions [J]. Vaccines (Basel), 2020, 8(2): 245-257.

[18] Song F, Du H, Xiao A, et al. Evaluating the performance of p16INK4a immunocytochemistry in cervical cancer screening [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 9067-9075.

[19] Tuesley KM, Spilsbury K, Pearson SA, et al. Long-acting, progestin-based contraceptives and risk of breast, gynecological, and other cancers[J]. J Natl Cancer Inst, 2025, 117(5): 1046-1055.

[20] Jans L, Brynhildsen J, Cherif E, et al. Prevalence of high-risk HPV and cervical dysplasia in IUD users and controls: A cross sectional study [J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2024, 29(3): 109-114.

[21] 陈盼，宋丹，黄颖，等.宫颈 HSIL 患者冷刀锥切术后持续高危型 HPV 感染的风险预测模型构建[J].中国计划生育和妇产科，2023，15(10)：42-45，51，115.

[22] Palumbo M, Lavitola G, Di Filippo C, et al. Impact of human papillomavirus 9-valent vaccine on viral clearance after surgical treatment: A single-center retrospective observational study [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2025, 310: 113994-114000.

[23] Rykkelid M, Wennberg HM, Richardsen E, et al. Post-conization HPV vaccination and its impact on viral status: A retrospective cohort study in troms and finnmark, 2022 [J]. Pathogens, 2023, 13(5): 381-390.

[24] Amin FAS, Un Naher Z, Ali PSS. Molecular markers predicting the progression and prognosis of human papillomavirus-induced cervical lesions to cervical cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(10): 8077-8086.

[25] Hashimoto K, Kumagai T, Nomura K, et al. Validation of an on-chip p16ink4a/Ki-67 dual immunostaining cervical cytology system using microfluidic device technology[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 17052-17061.

[26] von Knebel Doeberitz M. p16INK4a/Ki67 dual-staining immunocytochemistry to refer women infected by high-risk human papillomavirus for colposcopy[J]. Acta Cytol, 2025, 69(1): 16-25.

（本文编辑：赵丽洁）