

宫颈高级别鳞状上皮内病变锥切术后高危型 HPV 持续感染的研究进展

苟亚楠¹ 金海红² 陈晴³ 陈思思²

1. 河北医科大学研究生学院, 河北省 石家庄 050000

2. 秦皇岛市第一医院妇科病区, 河北 秦皇岛 066000

3. 河北北方学院, 河北 张家口 075000

摘要: 目的: 对宫颈高级别鳞状上皮内病变行宫颈锥切术后高危型人乳头瘤病毒持续感染的现状进行综述, 分析其关键风险因素并探讨临床管理策略。方法: 系统性检索与归纳国内外相关研究文献。结果: 术后高危型人乳头瘤病毒持续感染是导致患者病变残留、复发乃至进展为宫颈癌的核心风险预测指标。其主要风险因素可归纳为宿主因素、病毒因素、手术相关因素以及术后干预措施四大方面。结论: 临床管理应立足于多维度风险因素的全面评估, 推行基于风险分层的个体化随访方案, 并积极倡导术后接种人乳头瘤病毒疫苗, 此为降低复发风险的关键所在。

关键词: 高级别鳞状上皮内病变; 宫颈锥切术; 人乳头瘤病毒; 持续感染; 术后管理

宫颈癌作为严重威胁女性健康的恶性肿瘤, 随着筛查工作的广泛开展使得宫颈高级别鳞状上皮内病变 (HSIL) 的检出率显著提高。临床常采用冷刀锥切术 (CKC) 与环形电切术 (LEEP) 等锥切方式治疗高级别鳞状上皮内病变, 核心目标在于彻底切除宫颈上皮内病变组织并清除高危型人乳头瘤病毒感染, 以阻断其向宫颈癌发展的自然进程^[1]。然而, 术后仍有部分患者面临病变复发风险, 研究显示术后两年内复发率介于 7% 至 25% 之间, 且此类患者后续进展为宫颈癌的风险显著高于普通人群^[2]。大量循证医学证据表明, 术后持续存在的高危型人乳头瘤病毒感染是驱动病变残留与复发的核心生物学基础, 也被视为预测复发的独立危险因素^[3]。因此, 早期识别存在持续感染高风险的患者群体, 深入剖析其风险因素并构建个体化的随访与管理策略, 对于改善患者长期预后具有至关重要的意义。

1 锥切术后高危型 HPV 持续感染的定义与风险因素

目前临床与研究中, 通常将术后 6 个月随访时检测到与术前相同型别的高危型人乳头瘤病毒阳性状态, 定义为术后持续感染^[3]。术后病毒的清除呈现出明显的时间依赖性特征, 大规模临床研究数据显示, 术后 6 个月与 24 个月的持续感染率分别约为 21% 与 10%^[4]。这一持续的感染状态是宫颈病变残留、复发乃至进一步进展的独立危险因素, 尤其需要关注的是, 人类乳头瘤病毒 16 型的持续感染与最高的复

发风险密切相关, 其风险值可达其他型别的 2 至 3 倍 [4,5]。

2 锥切术后高危型 HPV 持续感染: 宿主因素

2.1 年龄

多数研究结论支持, 高龄特别是年龄超过 50 岁以及处于绝经状态的患者, 其术后面临更高的高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 持续感染风险 [6,7]。造成这种现象的机制较为复杂, 一方面与年龄增长伴随的免疫系统功能衰退, 具体表现为针对 HPV 的特异性 T 细胞免疫应答能力减弱。另一方面, 绝经后女性体内雌激素水平下降, 可引起宫颈黏膜组织变薄、宫颈转化区向颈管内退缩等局部解剖与生理环境改变, 同时常合并阴道微生态失衡, 这些因素共同构成了病毒持续存在的“温床” [7,8]。例如, Zhang 等的研究指出, 年龄 ≥ 45 岁的患者在锥切后 HR-HPV 清除率显著低于年轻群体, 强调了年龄作为独立预测因子的重要性^[6]。

2.2 免疫状态

宿主的全身免疫状态及宫颈局部免疫微环境同样是决定病毒能否被清除的核心。Caselli 等的研究显示, CD4 阳性的 T 淋巴细胞, 特别是能够分泌干扰素- γ 的 Th1 型免疫反应, 以及自然杀伤 (NK) 细胞的活性增强, 有助于病毒的清除; 相反, 以白介素-10 (IL-10) 水平升高为特征的 Th2 型免疫反应偏移, 则与感染的持续状态相关^[8]。这提示术后免疫功能的恢复与平衡对于预防 HR-HPV 持续感染至

关重要。

2.3 乳酸杆菌

乳酸杆菌为优势菌群的健康阴道微生态，是维持局部免疫稳态、抵御病原体入侵的重要屏障。术后阴道微生态易发生紊乱，表现为乳酸杆菌减少、菌群多样性增加，如加德纳菌等厌氧菌过度增殖^[9]。Liang 等研究发现，这种微生态失调可通过破坏物理屏障（如 pH 升高）、诱发持续性低度炎症反应（如促炎因子 IL-6 升高）及改变局部细胞因子微环境等多种途径，间接促进 HR-HPV 的持续感染^[10]。有临床研究提示，术后适时补充益生菌制剂，有助于恢复乳酸杆菌的主导地位，从而提高 HPV 的清除率。陶佳等的研究也证实，微生态干预对 HPV 转归具有积极影响^[11]。

2.4 行为与环境因素

行为与环境因素同样值得注意。Hoffman 等系统综述指出吸烟或长期暴露于烟草环境被明确证实为危险因素，烟草中的尼古丁等有害成分可能通过损害上皮细胞 DNA 修复机制、抑制机体正常的细胞免疫应答等途径阻碍病毒清除^[9]。处于较低的社会经济水平、拥有多个性伴侣等行为因素，则往往与术后随访依从性不佳、再感染风险增加间接相关，从而对预后产生负面影响^[12]。Reuschenbach 等的研究强调，对于存在此类行为风险的患者，应加强健康教育和随访管理，以改善长期结局^[12]。

3 锥切术后高危型 HPV 持续感染：病毒因素

3.1 16/18 型

不同高危型人乳头瘤病毒（HR-HPV）基因型在生物学行为与致癌潜力方面存在显著异质性，这种差异直接影响 HSIL 锥切术后的疾病转归和临床管理策略。HPV16 型在众多基因型中表现出最高的术后持续感染率，可达 30-40%，同时也是公认致癌性最强、与复发及癌变关联最为密切的型别，这种突出的致病性源于其独特的病毒学特性：高效的基因组整合能力、通过降解 p53/pRb 等关键抑癌蛋白导致 E6/E7 癌蛋白的高表达以及多种免疫逃逸机制^[5,13]。相比之下，HPV18 型具有不同的临床病理特征。虽然其持续感染率通常低于 HPV16 型，但与宫颈腺癌的发生发展关系更为密切^[13]。这一特点提示在制定术后随访策略时需要特别关注腺上皮病变的可能性。

3.2 非 16/18 型

在非 16/18 型中，HPV31、33、52、58 等型别具有重要

临床意义。在这之中，HPV31 型和 33 型因其较强的致癌特性，其术后持续感染风险相对更高，而 HPV52 和 58 型在亚洲人群中感染率较高^[13]。

3.3 多重 HR-HPV 感染

多重 HR-HPV 感染术后持续感染和病变复发的独立危险因素，风险比可达 1.38 或更高^[14]，约 25% 的 HSIL 患者术前存在多重（≥ 2 种）感染。其机制可能涉及病毒间的协同作用导致干扰免疫应答、较高的病毒负荷以及更加广泛的组织感染范围。这些因素共同促进了疾病的进展和复发。基于上述证据，权威指南建议将 HR-HPV 分型检测纳入术后常规随访体系。美国阴道镜和宫颈病理学会（ASCCP）等机构强调应优先关注 HPV16/18 型状态，这为实现精准风险分层提供了重要依据^[15]。具体而言，对 HPV16/18 型阳性者应采取更积极的随访策略，包括缩短随访间隔、加强阴道镜监测等，而对其他型别阳性者则可制定相对个体化的管理方案。

4 锥切术后高危型 HPV 持续感染：手术因素

4.1 手术切缘状态

手术切缘状态是评估宫颈高级别鳞状上皮内病变锥切术后预后的关键病理学指标。大量临床研究证实，手术切缘阳性是术后高危型人乳头瘤病毒持续感染和宫颈上皮内病变复发的明确独立危险因素。循证医学证据显示，切缘阳性可使术后病变持续存在或复发的风险增加 2-4 倍，其中宫颈管切缘阳性的风险尤为突出，这与颈管腺体结构复杂、病灶易隐匿密切相关^[14,16]。从病理生理机制分析，切缘阳性直接提示病灶未获完整切除，意味着在手术创面或邻近组织中仍存在 HR-HPV 感染的基底细胞和储备细胞。这些残留的病毒感染细胞通过持续表达 E6/E7 癌蛋白，干扰宿主细胞的正常周期调控，形成病毒持续存在的“微环境”，成为术后病变复发和进展的病理基础。基于切缘阳性带来的严重后果，建立系统化的围手术期管理策略至关重要。充分的术前评估是确保手术成功的基础，这需要依赖高质量的阴道镜检查，特别是对宫颈管的精细评估，以明确病灶范围、边界特征及其与鳞柱交界的关系。

4.2 术式选择

个体化的术式选择直接影响手术效果，应根据病灶大小、位置及是否累及颈管等因素选择最合适的手术方式。对病灶广泛或累及颈管较深者，冷刀锥切术能提供无热损伤的

标本, 更有利于病理评估切缘状态^[16]。环形电切术的优点在于操作便捷、止血效果好。主要缺点是电热效应可导致切缘组织炭化, 干扰病理医生判断切缘是否阳性的能力。此外, 热损伤可能使邻近组织残留的 HPV 感染腺体细胞存活率增加, 理论上可能影响清除^[17]。

引入术中冰冻病理检查可即时识别阳性切缘, 指导术者扩大切除范围, 是降低最终切缘阳性率的有效手段^[16]。对于术后确诊切缘阳性的患者, 应遵循基于风险分层的管理原则。ASCCP 指南推荐在术后 6 个月内进行 HR-HPV 分型检测联合阴道镜检查的强化随访方案^[15]。后续处理需根据随访结果进行精准分层: 若发现 HPV16/18 型持续阳性或细胞学为 HSIL+, 提示复发风险极高, 应在 3 个月内行二次锥切; 若为其他 HR-HPV 阳性但细胞学阴性, 则风险相对可控, 可延长随访间隔至 6-12 个月, 以实现治疗效果与器官功能保护的平衡^[15]。

5 术后干预: HPV 疫苗接种的价值与临床实施

对于宫颈高级别鳞状上皮内病变锥切术后患者, 接种预防性 HPV 疫苗是术后管理的重要进展。目前临床应用的二价、四价和九价 HPV 疫苗中, 九价疫苗因覆盖了 HPV16/18/31/33/45/52/58 这七种主要高危型别, 可预防约 90% 的宫颈癌, 故成为术后辅助预防的首选。

5.1 疫苗的有效性及其免疫学机制

大量循证证据支持术后接种获益显著。多项系统回顾与 Meta 分析一致证实, 锥切术后接种 HPV 疫苗能显著降低高危型 HPV 持续感染率及宫颈上皮内瘤变复发风险。其保护效应在疫苗覆盖型别上尤为突出, 如有研究显示针对 HPV16/18 的复发风险可降低 60% 以上^[18]。该保护作用的机制涉及多层次免疫应答。在体液免疫层面, 疫苗诱导的高滴度型别特异性中和抗体可渗入宫颈黏膜, 直接中和病毒, 阻止其感染细胞。在细胞免疫层面, 疫苗能激发以 CD4+ T 细胞为主导的免疫反应, 这对清除已建立的病毒感染至关重要。二者协同, 可有效清除术后残留的微量病毒并预防同型别再感染, 从而打断“持续感染-复发”的关键路径。

5.2 接种时机、安全性及临床指南推荐

关于接种时机, 现有证据与临床实践普遍支持在术后 1 至 3 个月内开始接种。此窗口期既能避免手术创伤对免疫系统的短期干扰, 又能及时建立免疫保护屏障。安全性方面, 该人群接种的安全性良好, 其不良反应谱与普通人群相似,

主要为注射部位疼痛、红肿等一过性局部反应, 或短暂低热、乏力等全身症状, 严重不良事件极罕见。

基于充分的获益证据, 韩国妇科肿瘤学会 (KGOG) 等权威机构的指南均明确建议, 所有宫颈高级别病变术后患者, 无论术前 HPV 感染状态如何, 均应接种 HPV 疫苗, 并优先推荐九价疫苗。指南同时强调, 疫苗接种是术后管理的一项强有力的辅助措施, 但绝不能替代定期的宫颈癌筛查。因现有疫苗无法预防所有高危 HPV 型别, 故“接种”与“筛查”相结合, 是最大化降低复发及癌变风险的核心策略。

6 临床管理策略: 从风险分层到个体化随访

有效降低术后高危型人乳头瘤病毒持续感染风险的关键, 在于建立并推行一套基于精准风险分层的个体化随访管理体系。该体系的核心是规范执行随访监测方案, 其中高危型人乳头瘤病毒检测是术后监测的基石, 将其与宫颈细胞学检查联合应用, 可显著提高对残留或复发病变的检出灵敏度^[15]。在进行风险分层时, 临床医生需要综合评估多个维度的信息: 病毒学因素、手术相关因素、宿主自身特征以及术后所采取的干预措施。基于此综合评估, 可以构建差异化的随访方案。对于具备多重高危因素的患者, 例如手术切缘阳性、术后持续感染 HPV16/18 型、高龄未接种疫苗且存在多重感染等情况, 建议将首次随访时间点提前至术后 6 个月甚至更早, 并于此时行高危型人乳头瘤病毒分型联合细胞学检测, 必要时立即行阴道镜评估, 后续的随访问隔也应缩短至 3 至 6 个月^[7,15]。对于风险程度中等的患者, 如术后仅单一非 16/18 高危型别持续阳性、切缘阴性但伴有吸烟等其他风险因素者, 常规建议在术后 6 个月进行联合检测, 再根据此次检测结果动态调整后续的随访问隔, 例如可考虑 6 至 12 个月复查^[12]。而对于低风险患者群体, 例如手术切缘明确阴性、术后 6 至 12 个月内高危型人乳头瘤病毒成功转阴、且已接种疫苗的年轻患者, 则可参照常规指南建议于术后 12 个月启动随访, 并在此后逐步过渡到标准的筛查间隔^[15]。此外, 对于某些特定人群需给予特别关注: 对于有吸烟史或处于高危环境暴露的患者, 应考虑每 6 个月进行一次高危型人乳头瘤病毒分型检测, 并同时加强戒烟宣教与环境干预; 对于因广泛病变需接受宫颈-阴道-肛周三联手术的患者, 其随访期限应当延长至术后 24 个月, 并将肛周部位的人类乳头瘤病毒监测纳入随访范围。对于反复出现持续感染或复发

的难治性病例, 评估其阴道微生态状况并尝试进行相应的干预, 例如补充特定益生菌, 可作为一种探索性的辅助治疗手段, 但目前其标准化的临床应用方案仍有待进一步完善。

7 结论

宫颈高级别鳞状上皮内病变患者锥切术后高危型 HPV 持续感染的管理需综合考量病毒、宿主、手术及术后干预等多维度因素。基于对上述风险因素的全面评估、实施精准分层、开展个体化随访, 并积极采用术后 HPV 疫苗接种等有效干预措施, 是降低病变残留、复发及进展为宫颈癌风险的核心策略。未来研究应致力于深入探索持续感染的深层分子免疫机制, 并构建整合多因素的风险预测模型, 以进一步优化临床管理, 最终改善患者的长期预后。

参考文献:

[1] Santesso N, et al. Systematic reviews and meta-analysis of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(3):266-71.

[2] Kalliala I, 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. *Ann Oncol.* 2020;31(2):213-27.

[3] 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. *中国实用妇科与产科杂志.* 2021;37(06):650-3.

[4] Iida Y, et al. Prognostic Value of Human Papillomavirus Genotyping before and after Cervical Conization for Squamous Intraepithelial Lesion. *Acta Cytol.* 2023;67(1):17-26.

[5] Kang WD, et al. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(1):72.e1-6.

[6] Zhang G, et al. High-risk human papillomavirus infection clearance following conization among patients with cervical intraepithelial neoplasm grade 3 aged at least 45 years. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;136(1):47-52.

[7] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer Version 3.2023.

[8] Caselli E, et al. Vaginal microbiota and cytokine

microenvironment in HPV clearance/persistence in women surgically treated for cervical intraepithelial neoplasia: An observational prospective study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:540900.

[9] Hoffman SR, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. *Int J Cancer.* 2017;141(1):8-23.

[10] Liang L, et al. Vaginal microbiota changes of persistent human papillomavirus infection after cervical conization. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1544794.

[11] 陶佳, 等. 高级别宫颈上皮内瘤变患者阴道微生态对 HPV 感染转归的影响因素分析. *中华医院感染学杂志.* 2020;30(4):581-5.

[12] Reuschenbach M, et al. Treatment characteristics, HPV genotype distribution and risk of subsequent disease among women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia in Europe: A systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;300:129-40.

[13] Zhang Y, et al. Persistent HPV infection after conization of cervical intraepithelial neoplasia—a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):216.

[14] Cassani C, et al. The role of multiple high-risk human papillomavirus infection on the persistence recurrence of high-grade cervical lesions after standard treatment: A systematic review and a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(6):1028-35.

[15] Perkins RB, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-31.

[16] Arbyn M, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1665-79.

[17] Bittencourt DD, Zanine RM, Sebastião AM, et al. Number of fragments, margin status and thermal artifacts of conized specimens from LLETZ surgery. *Sao Paulo Med J.* 2012;130(2):92-96. doi:10.1590/S1516-31802012000200004.

[18] Di Donato V, et al. Adjuvant HPV vaccination to prevent

recurrent cervical dysplasia after surgical treatment: a meta-analysis. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(5):947.

作者简介:

苟亚楠 (1999—), 女, 汉族, 硕士在读, 宫颈病变方向。

金海红 (1966—), 女, 汉族, 本科, 宫颈病变方向。

陈晴 (1997—), 女, 汉族, 硕士在读, 子宫内膜癌方向。

陈思思 (1993—), 女, 汉族, 硕士, 妇科肿瘤。

基金项目: 河北省卫生健康委员会科研项目(项目编号: 202401A115)。