

• 短篇论著 •

MDSC、Th2、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子与 HR-HPV 感染宫颈病变的关系研究

梁秀兰¹, 谢梦珍¹, 邱红兵¹, 李 明²

1. 邢台市人民医院妇科, 河北邢台 054000; 2. 河北省内丘县人民医院妇产科, 河北邢台 100191

摘 要:目的 研究髓系来源抑制性细胞(MDSC)、辅助性 T 细胞 2(Th2)和叉头状转录因子-3 调节性 T 细胞(FoxP3⁺ Treg)水平及炎症因子与高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染患者宫颈病变的关系。方法 以邢台市人民医院 2017 年 1 月至 2019 年 12 月收治的 180 例宫颈病变患者作为研究对象,其中宫颈上皮内瘤变 I 级(CIN I 组)患者 39 例,宫颈上皮内瘤变 II 级(CIN II 组)患者 31 例,宫颈上皮内瘤变 III 级(CIN III 组)患者 35 例,宫颈癌(UCC 组)患者 37 例,宫颈炎(CC 组)患者 38 例,比较 5 组患者的 MDSC、Th2、FoxP3⁺ Treg 细胞水平及炎症因子水平之间的差异,采用 Logistic 回归对宫颈病程的影响因素进行分析。结果 5 组患者的 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$);经两两比较,患者的 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞水平从高到低依次为 UCC 组、CIN III 级组、CIN II 级组、CIN I 级组、CC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。5 组患者的白细胞介素(IL)-2、IL-10、IL-17A、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),IL-4、IL-6、 γ 干扰素水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);经过两两比较,IL-10、IL-17A、TNF- α 水平从高到低依次为 UCC 组、CIN III 级组、CIN II 级组、CIN I 级组、CC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);IL-2 从高到低依次为 CIN I 级组、CC 组、CIN II 级组、UCC 组、CIN III 级组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,Th2 细胞、MDSC 细胞、FoxP3⁺ Treg 细胞、IL-10、IL-17A、TNF- α 、IL-2 是影响宫颈癌恶性病变程度的危险因素($P < 0.05$)。结论 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞均为造成 HR-HPV 感染患者宫颈病变的重要影响因素,通过 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞及炎症因子的分析,可能对早期宫颈恶性病变做出预测。

关键词:宫颈病变; 髓系来源抑制性细胞; 辅助性 T 细胞 2; 叉头状转录因子-3 调节性 T 细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.09.027

中图法分类号:R711.74

文章编号:1673-4130(2021)09-1139-04

文献标志码:A

宫颈癌是临床较为常见的女性生殖道肿瘤疾病之一,流行病学调查显示,我国的宫颈癌发病率为 98.0/10 万,死亡率高达 30.5/10 万^[1-2]。研究认为,宫颈癌的发病与人乳头瘤病毒(HPV)显著相关,在病毒对机体的不断侵染阶段,HPV 病毒的感染可能会造成机体免疫微环境及炎症反应的改变,间接促进肿瘤细胞的增殖、进展^[3]。在病毒对机体侵染的早期,机体可通过与病毒的免疫抑制性作用消除病毒,少数患者由于病毒的持续性增殖,可能会造成宫颈上皮细胞的癌变^[4]。叉头状转录因子-3(Foxp3)主要在机体的调节性 T 细胞(Treg)中进行增殖,对机体的免疫状态至关重要^[5]。辅助性 T 细胞 2(Th2)在肿瘤细胞与机体免疫水平的分析中发挥重要作用^[6]。髓系来源抑制性细胞(MDSC)对肿瘤细胞的逃逸具有重要意义^[7]。炎症因子水平的变化在疾病的进展中也发挥重要作用。目前,对于 Th2、MDSC、FoxP3⁺ Treg 细胞和炎症因子在宫颈病变中的作用尚不明确,尤其是上述指标在宫颈癌前病变到宫颈癌发病阶段的变化

亟待研究。本研究通过对 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞及炎症因子与高危性 HPV(HR-HPV)感染患者宫颈病变的关系分析,以期为临床治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择邢台市人民医院 2017 年 1 月至 2019 年 12 月收治的 180 例宫颈病变患者作为研究对象,平均年龄(42.15 ± 2.03)岁,平均病程为(3.26 ± 1.36)年,平均体质指数(24.56 ± 2.33) kg/m²,平均孕次(2.59 ± 1.12)次,平均产次(1.27 ± 0.60)次。其中宫颈上皮内瘤变 I 级(CIN I 组)患者 39 例,宫颈上皮内瘤变 II 级(CIN II 组)患者 31 例,宫颈上皮内瘤变 III 级(CIN III 组)患者 35 例,宫颈癌(UCC 组)患者 37 例,宫颈炎(CC 组)患者 38 例,5 组患者的年龄、体质指数及病程之间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。所有患者均签署知情同意书,并经医院伦理委员会论证通过。患者纳入标准:(1)所有患者均符合宫颈病变诊断标准^[8];(2)所有患者

均为 HP-HPV 感染患者。排除标准：(1)妊娠者；(2)严重感染患者；(3)内分泌异常患者；(4)肝肾功能异常患者；(5)结缔组织疾病患者。

1.2 研究方法 所有患者入组后及时采肘静脉血 4 mL，采用流式细胞仪(FACS CANTO II)对患者的 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞水平进行检测。将患者的血样 100 μL 使用 RPMI-1640 培养液 100 μL 进行稀释，随后将其加入 96 孔平板中，使用丙二醇甲

醚醋酸酯工作液、离子霉素工作液、莫能霉素工作液进行混合，轻轻混合后，在含有 5% 的二氧化碳培养箱中培养 5 h，弃去上清液，再次向上述液体中加入 CD4-FITC 单克隆抗体 10 μL。在避光状态下保存 15 min，使用磷酸盐缓冲液(PBS)进行清洗，使用破膜剂，避光状态下保存 15 min，再使用 PBS 进行清洗。使用流式细胞仪检测 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞水平。

表 1 5 组患者的基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	病程(年)	孕次(次)	产次(次)
CIN I 级组	39	42.19±2.24	24.43±9.26	3.25±1.26	3.07±1.22	1.06±0.55
CIN II 级组	31	42.26±2.19	24.27±9.62	3.68±1.11	2.55±1.10	1.12±0.65
CIN III 级组	35	41.90±2.31	24.18±1.39	3.27±1.90	2.29±1.06	1.22±0.54
UCC 组	37	42.16±2.06	24.21±1.06	3.26±1.22	2.36±1.02	1.32±0.47
CC 组	38	41.98±2.13	24.56±4.18	3.29±1.10	2.41±1.05	1.44±0.52
<i>F</i>		0.091	0.259	0.221	0.524	0.697
<i>P</i>		0.929	0.761	0.641	0.330	0.221

1.3 观察指标 (1)分别对 CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组、UCC 组、CC 组患者的 Th2、MDSC、FoxP3⁺ Treg 细胞水平进行比较。(2)分别对患者的白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、γ 干扰素(INF-γ)水平进行比较。炎症因子水平检测主要采取酶联免疫吸附试验法，实验试剂来自罗氏诊断产品(上海)有限公司，实验操作流程严格按照说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计分析，所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用方差分析，进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验；计数资料以 [*n*(%)] 表示，采用 χ^2 检验进行比较；采用 Logistic 回归对宫颈病程的影响因素进行分析；以 *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 5 组患者 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞水平比较 5 组患者的 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞水平比较，差异有统计学意义(*P* < 0.05)。进一步两两比较结果显示，患者的 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞水平从高到低依次为 UCC 组、CIN III 组、CIN II

组、CIN I 组、CC 组，差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.2 5 组患者的炎症因子水平比较 5 组患者的 IL-2、IL-10、IL-17A、TNF-α 水平比较，差异有统计学意义(*P* < 0.05)，IL-4、IL-6、INF-γ 水平比较，差异无统计学意义(*P* > 0.05)。进一步两两比较结果显示，IL-10、IL-17A、TNF-α 水平从高到低依次为 UCC 组、CIN III 组、CIN II 组、CIN I 组、CC 组，差异有统计学意义(*P* < 0.05)；IL-2 从高到低依次为 CIN I 组、CC 组、CIN II 组、UCC 组、CIN III 组，差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 2 5 组患者的 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞水平比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	MDSC 细胞	Th2 细胞	FoxP3 ⁺ Treg 细胞
CIN I 级组	39	2.97±0.25	15.27±2.94	2.45±1.42
CIN II 级组	31	3.27±1.31	16.77±2.27	2.95±1.42
CIN III 级组	35	4.04±2.01	17.88±2.17	3.43±1.69
UCC 组	37	5.27±1.72	18.27±2.73	4.30±1.10
CC 组	38	2.77±1.26	2.03±0.27	0.45±0.09
<i>F</i>		12.526	12.662	10.297
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 5 组患者的炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

组别	<i>n</i>	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	IL-17A	INF-γ	TNF-α
CIN I 级组	39	4.22±2.07	2.58±0.61	2.17±0.64	2.22±1.09	10.15±1.36	2.55±1.15	2.07±1.01
CIN II 级组	31	3.10±1.00	2.55±0.99	2.27±0.97	3.02±1.23	10.55±1.03	2.54±1.04	2.37±0.41
CIN III 级组	35	1.09±0.45	2.52±0.63	1.92±0.71	4.07±1.09	11.21±1.22	2.52±0.19	3.51±0.17
UCC 组	37	1.58±0.44	2.78±0.16	2.26±0.42	4.99±1.15	12.11±2.19	2.41±0.74	3.98±1.28
CC 组	38	3.12±1.02	2.48±0.53	2.49±0.55	2.01±0.74	9.97±1.41	2.44±0.84	1.77±0.36
<i>F</i>		12.526	0.665	0.339	10.695	15.298	0.552	10.569
<i>P</i>		<0.001	0.441	0.556	<0.001	<0.001	0.512	<0.001

2.3 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞及炎症因子对宫颈病变程度的影响因素分析 以病变程度为因变量,上述有统计学意义的免疫细胞水平和炎症因子为自变量,Logistic 回归分析结果显示,Th2 细胞、MDSC 细胞、FoxP3⁺ Treg 细胞、IL-10、IL-17A、TNF-α、IL-2 是影响宫颈恶性病变程度的危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 Th2、MDSC、FoxP3⁺ Treg 细胞水平及炎症因子对病程的影响分析

指标	β	SE	χ^2	P	OR	95%CI
Th2 细胞	0.365	0.123	8.806	0.003	1.441	1.132~1.833
MDSC 细胞	0.441	0.211	4.368	0.037	1.554	1.028~2.350
FoxP3+Treg 细胞	0.445	0.142	9.821	0.002	1.560	1.181~2.061
IL-2	0.264	0.098	7.257	0.007	1.302	1.075~1.578
IL-10	0.812	0.348	5.444	0.020	2.252	1.139~4.455
IL-17A	0.912	0.325	7.874	0.005	2.489	1.317~4.707
TNF-α	0.774	0.198	15.281	0.000	2.168	1.471~3.197

3 讨 论

随着经济社会的不断发展,人们生活习惯及饮食习惯不断发生变化^[9],宫颈癌的发生率呈逐年上升的趋势。流行病学调查显示,宫颈癌有年轻化的趋势^[10]。有研究报道显示,HPV 感染在已婚妇女中较为常见,同时 HR-HPV 感染已经成为宫颈癌患者发病的重要诱因。在对机体的感染过程中,90% 的 HPV 病毒可被正常的免疫系统清除,但是该病毒也存在一定的免疫逃避机制^[11]。

在病毒感染机体的早期,FoxP3⁺ Treg 细胞在机体的免疫调节及免疫逃避机制中发挥重要作用。研究显示,FoxP3⁺ Treg 细胞所产生的 FoxP3 蛋白广泛存在于生物中,在 FoxP3⁺ Treg 细胞的新陈代谢过程中发挥重要作用,也是调节性 T 细胞的重要标志物^[12]。以往的研究显示,在乳腺癌、膀胱癌、肝癌、肺癌患者的研究中,FoxP3 蛋白水平呈明显上升趋势,机体 FoxP3⁺ Treg 细胞可作为患者重要的预后监测指标之一,FoxP3⁺ Treg 细胞明显升高,提示病毒对于机体免疫系统的逃逸风险显著升高,对肿瘤的进展具有积极意义。本研究对不同病变程度的宫颈病变患者的研究结果显示,随着患者宫颈恶性程度的不断升高,其 FoxP3⁺ Treg 细胞水平呈显著上升趋势。吴帆等^[13]对 FoxP3⁺ Treg 细胞水平与宫颈病变的相关性分析结果指出,FoxP3⁺ Treg 细胞水平与患者的病变程度呈正相关,与本研究结果一致。

在 HPV 对机体持续感染过程中,机体局部病灶部位出现显著的炎症反应,而在炎症反应过程中,人体的免疫系统对于肿瘤的发生、发展具有重要意义。已有研究报道显示,Th 细胞在机体的免疫功能中具有重要的调节作用,Th2 细胞主要通过通过对 IL-4、IL-10

炎症因子的调控作用促进细胞的癌变^[14]。同时,随着 Th2 细胞水平的明显升高,势必会造成 Th1 细胞水平的显著性下降,Th1/Th2 失衡,Th1 细胞对于抗肿瘤效应介导作用显著下降,进一步促进患者的肿瘤进展。在本研究中,随着患者的病灶部位恶性程度的不断升高,Th2 细胞呈明显上升的趋势。齐涵沁等^[15]通过对宫颈癌病变程度与 Th2 细胞水平的分析显示,随着 Th2 细胞的上升,患者的宫颈恶变程度呈明显上升趋势。

MDSC 是具有抑制性免疫作用的免疫细胞,在免疫逃逸、炎症、感染中发挥重要作用。在恶变程度较高的肿瘤患者中,其细胞水平呈明显上升趋势,通过多种炎症因子的相互作用,促进机体免疫系统对肿瘤细胞的逃逸作用。余花艳等^[16]通过对不同病变患者 MDSC 细胞水平的分析显示,患者的 MDSC 细胞与肿瘤病变程度明显相关。

以往的研究显示,IL-2 主要通过对机体局部炎症反应水平的升高,进而影响病灶部位的肿瘤进展^[17],与本文结果不一致,分析原因为本研究样本量较小,故与以往研究差异较大。

综上所述,MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞均为 HR-HPV 感染患者宫颈病变的重要影响因素,通过 MDSC、Th2 和 FoxP3⁺ Treg 细胞、炎症因子的分析,可能实现对早期宫颈恶性病变的预测。

参考文献

[1] 陈志芳,蔡冬慧,范玲玲,等.维吾尔族宫颈癌患者手术前后 HPV 感染与 Th17/Treg 细胞的相关性[J].新疆医科大学学报,2017,40(1):106-110.

[2] 谭玉洁,谢春霞,张惠,等.子宫颈癌患者 Treg 及 Th 细胞因子测定的临床意义[J].检验医学与临床,2016,13(9):1174-1176.

[3] 李一冰,姚秀华.调节性 T 细胞对宫颈上皮内瘤变 I 级患者预后的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2016,37(31):3870-3872.

[4] 肖秀兰,任统伟.宫颈鳞癌患者放疗前后外周血中 MDSC 和调节性 T 细胞含量变化及其与放疗敏感性的关系[J].中华微生物学和免疫学杂志,2016,36(11):843-850.

[5] 刘金朝,李红伟,陈付文,等.动脉介入化疗Ⅱ~Ⅲ期宫颈癌的观察[J].河南医学高等专科学校学报,2020,32(1):32-35.

[6] 龚芫,张惠民,苟飞飞,等.不同治疗方案绝经后女性宫颈高级别鳞状上皮内病变的临床对比[J].实用医学杂志,2020,36(3):329-333.

[7] 陈星,王珺,王凯,等.膜联蛋白 A6 对宫颈癌细胞进展的影响及机制[J].国际流行病学传染病学杂志,2019,46(6):518-522.

[8] 邹晶晶,朱小飞,余杨.高危型人乳头状瘤病毒载量和 Th1/Th2 不均衡表达对宫颈病变进程的影响[J].新乡医学院学报,2019,36(11):1055-1059.

[9] 焦敏,郭卉,王淑红,等. 树突状细胞-细胞因子诱导的细胞免疫联合 TC 化疗治疗ⅡB~ⅣA 期宫颈癌患者的疗效观察[J]. 医学临床研究,2019,36(10):1904-1907.

[10] VENKATESAN K,KUZHANCHINATHAN M,PRAKASH P. critical review of noncarious cervical lesions[J]. SRM J Res Dental Sci,2018,9(2):74-78.

[11] BASU P,TAGHAVI K,HU S Y,et al. Management of cervical premalignant lesions [J]. Curr Probl Cancer, 2018,42(2):129-136.

[12] GANESAN R. HPV-related cervical glandular lesions [J]. Diagn Histopathol,2018,24(1):18-25.

[13] 吴帆,宋力雯,成佳景,等. FoxP3⁺ 调节性 T 细胞及炎症因子与宫颈病变的相关性分析[J]. 国际免疫学杂志, 2018,41(5):500-503.

[14] ZHANG R Y,GE X E,YOU K,et al. p16/Ki67 dual staining improves the detection specificity of high-grade cervical lesions[J]. J Obstet Gynaecol Res,2018,44(11): 2077-2084.

[15] 齐涵沁,朱红芬,张耀辉. Th1、Th2、Th17、Treg 细胞在宫颈癌患者外周血中的变化及意义[J]. 中国妇幼保健, 2017,32(3):595-597.

[16] 余花艳,任统伟. 人乳头瘤病毒感染宫颈疾病患者外周血中 MDSC、Treg、Th17 细胞变化研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2017,37(8):586-593.

[17] WOLFF K,OFFERGELD C. Necrotising cervical lymphadenitis with unclear skin lesions[J]. Laryngorhinootologie,2018,97(4):269-271.

(收稿日期:2020-08-26 修回日期:2020-12-23)

• 短篇论著 •

系统性红斑狼疮患者血清 PS-PLA1、DNase1L3 和 Lp-PLA2 水平检测及临床意义*

张绍君¹,郭亚萍^{2△},李俊巧¹,陈颖³,刘欣²,宋文杰²

保定市第一中心医院:1. 风湿免疫科;2. 西院检验科;3. 西院康复医学二科,河北保定 071000

摘要:**目的** 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者血清磷脂酰丝氨酸特异性磷脂酶 A1(PS-PLA1)、脱氧核糖核酸酶 1 like 3(DNase1L3)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平及其与疾病活动、血脂指标、肾功能指标的关系。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2020 年 4 月该院风湿免疫科收治的 79 例 SLE 患者为 SLE 组,另选择年龄、性别比例相匹配的 50 例体检健康志愿者为对照组。根据 SLE 疾病活动度评分(SLEDAI 评分)将 SLE 患者分为轻度组(21 例)、中度组(32 例)和重度组(26 例)。比较不同疾病活动度患者血清 PS-PLA1、DNase1L3、Lp-PLA2 水平差异和分布趋势,分析 SLE 患者血清 PS-PLA1、DNase1L3、Lp-PLA2 与 SLEDAI 评分、血脂指标、肾功能指标的相关性。**结果** SLE 组血清 PS-PLA1、Lp-PLA2、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清尿素(Urea)、血清肌酐(Scr)水平高于对照组,DNase1L3、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于对照组($P<0.05$)。血清 PS-PLA1、Lp-PLA2 水平随着疾病活动度的增加而升高,DNase1L3 水平则降低($P<0.05$)。相关性分析结果显示,PS-PLA1 与 SLEDAI 评分、TC 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$);Lp-PLA2 与 LDL-C、SLEDAI 评分、Urea、Scr 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$);DNase1L3 与 SLEDAI 评分呈负相关($P<0.05$)。**结论** SLE 患者血清 PS-PLA1、Lp-PLA2 水平升高,DNase1L3 水平降低,三者均与 SLE 疾病活动度有关,Lp-PLA2 与 SLE 血脂异常和肾损伤有关,PS-PLA1 与 SLE 血脂异常有关。

关键词: 系统性红斑狼疮; 磷脂酰丝氨酸特异性磷脂酶 A1; 脱氧核糖核酸酶 1 like 3; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 09. 028 **中图法分类号:**R593. 241
文章编号:1673-4130(2021)09-1142-04 **文献标志码:**A

系统性红斑狼疮(SLE)是好发于育龄期女性的自身免疫性疾病,可累及全身多个器官,临床表现复

杂,发病机制不尽相同,多数患者死于感染或并发的心血管疾病^[1]。SLE 目前尚无根治方法,探讨与 SLE

* 基金项目:河北省 2018 年度医学科学研究重点课题(20181830)。
△ 通信作者,E-mail:guoyong6409@163.com。
本文引用格式:张绍君,郭亚萍,李俊巧,等. 系统性红斑狼疮患者血清 PS-PLA1、DNase1L3 和 Lp-PLA2 水平检测及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(9):1142-1145.