

• 综 述 •

人乳头瘤病毒与炎症细胞因子的相互作用研究进展*

邢海燕¹, 田雅娴¹, 梁延莹¹, 王 英²综述, 田兆菊^{1△}审校

1. 山东第一医科大学公共卫生学院, 山东泰安 271000; 2. 济南市莱芜人民医院病案室, 山东济南 271100

摘 要:人乳头瘤病毒(HPV)是一种感染皮肤和黏膜上皮的双链 DNA 病毒, 主要以性传播为主, 在性行为活跃的男性与女性中感染率较高。宫颈癌、口咽癌、非小细胞肺癌、肛门肿瘤及人类其他疾病的发生均与 HPV 感染密切相关。研究发现, 机体免疫系统中的许多炎症细胞因子对 HPV 引起的肿瘤具有一定作用, 但作用机制目前尚未明确。本文主要研究 HPV 感染与炎症细胞因子之间的相互作用, 以寻求在细胞因子水平预防 HPV 感染性疾病发生的方法, 从而为进一步治疗该病提供一个新思路。

关键词:人乳头瘤病毒; 促炎症细胞因子; 抑炎症细胞因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.19.024

中图法分类号:R737.33; R730.43

文章编号:1673-4130(2021)19-2407-04

文献标志码:A

Advances in the interaction between human papillomavirus and inflammatory cytokines*

XING Haiyan¹, TIAN Yaxian¹, LIANG Yanying¹, WANG Ying², TIAN Zhaoju^{1△}

1. School of Public Health, Shandong First Medical University, Tai'an, Shandong 271000, China; 2. Jinan Laiwu People's Hospital, Jinan, Shandong 271100, China

Abstract: Human papillomavirus (HPV) is a double-stranded DNA virus that infects the skin and mucosal epithelium. It is mainly sexually transmitted, and the infection rate is relatively high in sexually active men and women. HPV infection is closely related to cervical cancer, oropharyngeal cancer, non-small cell lung cancer, anal tumor and other human diseases. Many inflammatory cytokines in the body's immune system have been found to play a role in HPV induced tumors, but the mechanism of action is not yet clear. This paper mainly studies the interaction between HPV infection and inflammatory cytokines in order to seek the ways to prevent the occurrence of HPV infection at the level of cytokines, so as to provide a new idea for further treatment of this disease.

Key words: human papillomavirus; pro-inflammatory cytokines; anti-inflammatory cytokines

人乳头瘤病毒(HPV)是宫颈癌、非小细胞肺癌、生殖道疣等疾病的常见病因, 目前已经发现 HPV 有 200 多个型别, 不同型别的 HPV 侵犯部位和所致疾病不同, 常诱导皮肤和黏膜上皮组织出现过度增殖性病变。根据特定 HPV 类型和对特定感染部位的致癌潜力, 其诱导的损伤程度从良性疣到浸润性癌。其中低危型 HPV(LR-HPV)多导致生殖道的良性疣, 高危型 HPV(HR-HPV)多导致宫颈癌。HPV 的生命周期与上皮细胞分化程度紧密相关, 且对成熟的复层鳞状上皮细胞可持续感染数十年, 为了能保持持续感染, HPV 在感染机体的初始阶段, 主要通过分泌炎症细胞因子来逃避先天免疫系统, 因而能在免疫系统长期监视下存活较长时间。研究发现, 慢性感染与多种

肿瘤的发生和发展密切相关, 病原微生物的感染可促进炎症细胞(如肿瘤相关巨噬细胞)及炎症介质(如细胞因子、趋化因子)的产生, 进一步诱导肿瘤微环境形成, 从而导致肿瘤的发生及发展^[1]。有研究发现, 在肿瘤的进展过程中, 炎症细胞因子在 HPV 感染的免疫调节中起着举足轻重的作用^[2]。炎症细胞因子包括两大类: 促炎症细胞因子和抑炎症细胞因子, 前者包括白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等, 后者包括 IL-10 和肿瘤坏死因子- β (TNF- β)等。

1 HPV 简介

HPV 是 20 面体对称的、球形、双链环状 DNA 病毒, 作用于皮肤和黏膜的内皮细胞, 利用宿主酶复制

* 基金项目: 山东省泰安市科技局科学技术发展计划(引导计划)(2018NS0143)。

Δ 通信作者, E-mail: zhaojutian@163.com。

本文引用格式: 邢海燕, 田雅娴, 梁延莹, 等. 人乳头瘤病毒与炎症细胞因子的相互作用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(19):

基因组,确保其具有低突变率^[3]。HPV 基因组的一个共同特点是所有的开放阅读框(ORF)均位于 1 条 DNA 链上,只有 1 条 DNA 链可作为转录模板。含 ORF 的编码 DNA 链可分为 3 个区域,即早期蛋白编码区(E)、晚期蛋白编码区(L)和长链控制区。E 区编码参与病毒复制和细胞转化的 E1、E2、E4、E5、E6 和 E7 等 6 种基因,L 区编码 L1 和 L2 基因,产生病毒粒子装配所需的衣壳蛋白^[4-5]。E1、E2 和 E4 蛋白共同负责病毒的扩增和释放。E5、E6 和 E7 蛋白具有促进肿瘤活性的作用,E5 可通过调节不同细胞蛋白的活性,增强 E6 和 E7 的转化活性,促进感染细胞的过度增殖,进而促进肿瘤进一步发展^[6-7]。

2 HPV 与促炎性细胞因子的相互作用

2.1 HPV 与 IL-1 β IL-1 β 是一种强大的细胞因子,在早期抗病毒免疫应答中,是引发炎症和激活免疫细胞(如巨噬细胞和 T 细胞)活化的重要因子^[8],病毒表面的免疫受体可以激活信号通路,从而使细胞分泌一些细胞因子,包括 IL-1 β ,而病毒又可以破坏某些信号通路,导致机体处于持续感染状态。研究证明,HPV 可以阻断先天性免疫相关的信号通路,并持续存在于宿主体内,从而导致机体处于持续感染状态,进而导致宫颈癌的发生^[9]。宫颈癌在发展中国家妇女中发病率排第 2,每年新发病例约 527 600 例,其中 HPV 是宫颈癌的主要病因^[8]。HPV 可感染宫颈黏膜未分化的角质形成细胞,多数被感染者一般无明显症状表现,一般在 2 年内机体便可清除病毒,而一旦持续感染则会导致宫颈癌。免疫应答在清除 HPV 感染中起重要作用^[10]。HPV 通过调节免疫调节因子(如细胞因子)来逃避宿主细胞的固有免疫反应,从而创造了有利于恶性肿瘤发生的微环境^[8]。AINOUZE 等^[9]发现,当 HPV 的宿主细胞-角质形成细胞感染 HPV16 时,IL-1 β 转录和分泌水平增加,而 IL-1 β 的产生与转录又被 HPV16 E6 和 E7 阻断,导致 IL-1 β 的分泌减少。NIEBLER 等^[8]研究发现,IL-1 β 的前体即 Pro-IL-1 β 在 HPV16 阳性的细胞中是通过泛素连接酶 E6-AP 和 p53 介导的蛋白酶体依赖方式降解的,而导致 IL-1 β 水平降低。有学者用反转录聚合酶链反应证实,HPV 阳性的角质形成细胞中,角质形成细胞表达病原体识别受体(PRR),PRR 识别 HPV 后,IL-1 β 水平下调^[7]。研究发现,HPV 通过下调炎症性成分,减弱 pro-IL-1 β 转化为 IL-1 β 的进程,有助于 HPV 阳性细胞分泌较低的 IL-1 β ,并证实 HPV 抑制细胞中的细胞免疫相关网络有助于病毒持久存在^[7]。IL-1 β 的低表达水平与 HPV 所致疾病的风险增加是一致的,因此,可将 IL-1 β 用作监测 HPV 所致肿瘤病变演变的生物标志物^[11]。

2.2 HPV 与 TNF- α TNF- α 是一种重要的促炎性

多功能细胞因子,在细胞凋亡、存活、炎症和免疫中起关键作用,参与宿主对不同病原体(包括 HPV 感染)的免疫防御,有利于消除 HPV 感染,但是 TNF- α 过多的表达同时也会造成免疫抑制的微环境,导致自身免疫性疾病或恶性疾病的发生^[12]。TNF- α 水平升高可促进机体对 HPV 的免疫反应和炎症反应,有利于机体清除 HPV,从而降低 HPV 的持续感染风险^[13]。DAS 等^[14]研究发现,在宫颈癌患者血清中,TNF- α 的微小 RNA(miRNA)表达和蛋白质水平均下调,并且下调梯度与上皮内瘤变、宫颈癌的疾病进展状态密切相关。HPV16 E6 和 E7 转录物在宫颈癌患者血清中上调,与 TNF- α 表达水平呈负相关。因此,TNF- α 表达的减少可导致免疫监视减弱,并导致 HPV 感染相关的宫颈癌进一步发展。研究表明,使用 TNF- α 抑制剂后,HPV 的感染风险增加^[14],这与之前的观点一致。

2.3 HPV 与 IL-6 IL-6 有利于细胞增殖和转移扩散,近期研究表明,其在宫颈恶性细胞中的高表达与预后不良有关^[15]。MORGAN 等^[16]研究发现,HPV 通过激活核因子 κ B(NF- κ B)诱导 IL-6 表达,在宫颈癌细胞中,IL-6 miRNA 表达水平明显高于 HPV 阴性细胞。因此,NF- κ B 是从炎症发生到肿瘤侵袭之间的关键通路^[17-18]。有研究表明,HPV 16/18 通过 E6 蛋白激活 STAT3 通路,促进 IL-6 分泌到细胞基质中,诱导基质成纤维细胞衰老,后者进一步分泌高水平的 IL-6,同时又促进成纤维细胞中 STAT3 的活化,最终可能导致免疫微环境发生改变,进一步促进宫颈上皮细胞的恶性转化和增生^[19-20]。因此,抑制 IL-6/STAT3 通路,可以抑制炎症的发生,从而防止肿瘤发生^[20]。

2.4 HPV 与 IL-8 越来越多的证据表明,IL-8 与多种癌症中的 HPV 感染有关,包括 HPV 感染的肺腺癌和宫颈癌^[21]。HPV5 和 HPV8 的感染易导致相关皮肤癌的发展,如疣状表皮发育不全等。研究发现 HPV5 和 HPV8 阳性的角质细胞中,IL-8 水平下降^[22]。HUANG 等^[23]报道,HPV16 E6 通过原代角质形成细胞中的 NF- κ B 途径下调 IL-8 的表达水平。而 BEQUET-ROMERO 等^[24]却发现,HPV16 阳性的宫颈癌细胞能够促进 IL-8 的表达水平,从而有助于促进肿瘤生长和对周围组织的侵袭^[24],由此推测,抑制 IL-8 可能是治疗包括宫颈癌在内的 HPV 感染疾病的重要措施^[21]。

2.5 HPV 与 IL-32 IL-32 是 2005 年被发现并命名的细胞因子,已被鉴定为促炎性细胞因子,可诱导产生其他促炎性细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和趋化因子。LEE 等^[25]在宫颈癌组织中检测到 IL-32 的高表达,并且证实其在宫颈癌细胞中由 HPV16 E7 诱

导产生。

LEE 等^[25]使用反义转染、过表达、敲低 IL-32 来评估 HPV16 E7 致癌基因对宫颈癌细胞中 IL-32 表达的影响,发现 HPV16 E7 致癌基因在宫颈癌细胞系中刺激了 IL-32 的产生和环氧化酶-2(COX-2)的启动子活性,E7 敲除后,其活性被抑制。同时发现,COX-2 过表达的宫颈癌细胞中 IL-32 水平升高,而 COX-2 抑制剂的使用,阻断了 E7 介导的 IL-32 的产生。

IL-32 是 COX-2 的下游调节因子,研究发现,E7 和 COX-2 在 IL-32 γ 过表达的细胞中下调,使用 IL-32 siRNA 后这种下调的表达情况得以恢复,表明过表达的 IL-32 以负反馈的方式抑制了 E7 介导的 COX-2 和 E7 活化^[25]。此外,IL-32 γ 过表达的宫颈癌细胞在炎症免疫应答中可诱导其他促炎细胞因子的产生。

尽管在宫颈癌感染阶段,IL-32 的过表达通过负反馈机制抑制 E7 介导的 COX-2 激活途径,但是,这种反馈作用低于 HPV E7 致癌基因激活的效应,使 HPV 持续感染。IL-32 过表达会诱导聚 ADP 核糖聚合酶裂解和 p21(抑癌基因)表达及抑制细胞周期蛋白 E 和细胞周期蛋白 A 的表达,从而抑制 HPV 宫颈癌的发展。因此,可以把 HPV16 E7-COX-2-IL-32 轴作为研究 HPV 相关宫颈癌的突破点。

2.6 HPV 与 IL-17 IL-17 主要是由 CD4⁺ T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞产生的细胞因子,在宿主防御、自身免疫疾病、慢性炎症疾病和癌症的病理学中具有多种功能^[26]。研究发现,IL-17 在 HPV 相关上皮增生中具有免疫抑制作用,在持续 HPV 感染的增生性疾病中,阻断 IL-17 可以促进抗病毒免疫,防止疾病进展为癌症^[26]。上皮内瘤变 2/3 的宫颈癌细胞中,IL-17 miRNA 表达显著高于同一患者的正常宫颈对照组织。该研究证实了持续高风险 HPV 感染的女性宫颈分泌物样本中 IL-17 水平升高的结果。

GOSMANN 等^[27]研究表明,IL-17 在 HPV 相关上皮增生中表现出免疫抑制作用,并提示在持续的病毒感染中阻断 IL-17 可能促进抗病毒免疫并防止癌症进展。

3 HPV 与抑炎性细胞因子的相互作用

IL-10 是一种重要的抑炎性细胞因子,通过免疫抑制导致免疫系统功能受损^[6]。在 HPV 感染的不同阶段的宫颈微环境中,IL-10 可由来源不同的细胞诱导产生,如感染的角质形成细胞、树突状细胞的一些亚群、肿瘤相关的巨噬细胞等^[6]。

HPV E2、E6 和 E7 蛋白可能会增加对 IL-10 转录的表达,而 IL-10 又反过来促进 HPV E6 和 E7 表达^[6],因此,HPV 和 IL-10 之间的这种相互作用可形成恶性循环,导致子宫处于免疫抑制的微环境,进而容易使早期 HPV 感染发展到上皮内瘤变或宫颈

癌^[6]。这一研究与 BERTI 等^[28]的结论类似,即较高的 IL-10 水平与 HPV 感染妇女的宫颈癌发展风险有关。IL-10 已成为肿瘤相关免疫逃逸机制的重要中介,IL-10 水平与 HPV 感染呈正相关。维持 IL-10 的高水平表达可能有助于上皮内瘤变的发展,因为它使 HPV 逃避先天免疫系统监视,从而使 HPV 持续感染机体。在一定时间内,IL-10 在上皮内瘤变中的持续存在可导致机体免疫耐受状态,从而使上皮内瘤变进展为癌症。由此得出 IL-10 是决定病毒清除或病毒持久性的关键细胞因子。

4 小结和展望

HPV 是宫颈癌、口咽癌、非小细胞肺癌和生殖道疣等疾病的主要发病病因,特别是 90% 的宫颈癌是由于 HPV 感染引起的。机体初次感染 HPV 后,虽然机体有时并不发病,且只有持续 HPV 感染才会进展为癌症,但是,宫颈癌具有极高的病死率,因此,宫颈癌已成为全球公共健康问题。感染 HPV 后,机体的免疫系统在癌症进展中发挥了不可替代的作用。针对 HPV 感染的免疫监视机制目前仍不确切,本文主要论述了 HPV 的感染细胞和促进病变消退的炎性因子及它们造成的免疫抑制的微环境。截至目前,虽然对于炎性细胞因子与 HPV 所致疾病的相互作用机制的研究存在争议,但是,了解 HPV 与炎性细胞因子之间的相互作用,了解每种细胞因子在肿瘤形成与发展中的作用机制,对于防御 HPV 诱导的感染将起积极的作用,也为进一步治疗 HPV 导致的疾病提供新的思路与依据。

参考文献

- [1] ARALDI R P, SANT'ANA T A, MÓDOLO D G, et al. The human papillomavirus (HPV) -related cancer biology: an overview [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1537-1556.
- [2] VITKAUSKAITE A, URBONIENE D, CELIESIUTE J, et al. Circulating inflammatory markers in cervical cancer patients and healthy controls [J]. J Immunotoxicol, 2020, 17(1):105-109.
- [3] VASHISHT S, MISHRA H, MISHRA P K, et al. Structure, genome, infection cycle and clinical manifestations associated with human papillomavirus [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2019, 20(15):1260-1280.
- [4] NGUYEN H P, RAMIREZ-FORT M K, RADY P L. The biology of human papillomaviruses [J]. Current probl dermatol, 2014, 45(7):19-32.
- [5] WANG X, HUANG X, ZHANG Y. Involvement of human papillomaviruses in cervical cancer [J]. Front Microbiol, 2018, 9(3):2896.
- [6] BERTI F C B, PEREIRA A P L, CEINELLIG C M, et al. The role of interleukin 10 in human papilloma virus infec-

- tion and progression to cervical carcinoma[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 34(11): 1-13.
- [7] ESTEVÃO D, COSTA N R, COSTA R M, et al. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(2): 153-162.
 - [8] NIEBLER M, QIAN X, HFLER D, et al. Post-translational control of IL-1 β via the human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein: a novel mechanism of innate immune escape mediated by the E3-Ubiquitin ligase E6-AP and p53[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(8): e1003536.
 - [9] AINOUE M, ROCHEFORT P, PARROCHE P, et al. Human papillomavirus type 16 antagonizes IRF6 regulation of IL-1 β [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(8): e1007158.
 - [10] PONTILLO A, BRICHER P, LEAL V N, et al. Role of inflammasome genetics in susceptibility to HPV infection and cervical cancer development[J]. *J Med Virol*, 2016, 88(9): 1646-1651.
 - [11] MATAMOROS J A, SILVA M F, MOURA P M M, et al. Reduced expression of IL-1 β and IL-18 proinflammatory interleukins increases the risk of developing cervical cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(9): 2715-2721.
 - [12] DUVLIS S, DABESKI D, CVETKOVSKI A, et al. Association of TNF- α (rs361525 and rs1800629) with susceptibility to cervical intraepithelial lesion and cervical carcinoma in women from Republic of North Macedonia[J]. *Int J Immunogenet*, 2020, 47(6): 522-528.
 - [13] HALLERMALM K, SEKI K, WEI C, et al. Tumor necrosis factor- α induces coordinated changes in major histocompatibility class I presentation pathway, resulting in increased stability of class I complexes at the cell surface[J]. *Blood*, 2001, 98(4): 1108-1115.
 - [14] DAS C R, TIWARI D, DONGRE A, et al. Deregulated TNF- α levels along with HPV genotype 16 infection are associated with pathogenesis of cervical neoplasia in Northeast Indian patients[J]. *Viral Immunol*, 2018, 31(4): 282-291.
 - [15] SMOLA S. Immunopathogenesis of HPV-Associated cancers and prospects for immunotherapy[J]. *Viruses*, 2017, 9(9): 254.
 - [16] MORGAN E L, MACDONALD A. Autocrine STAT3 activation in HPV positive cervical cancer through a virus-driven Rac1-NF κ B-IL-6 signalling axis [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(6): e1007835.
 - [17] TILBORGHES S, CORTHOUTS J, VERHOEVEN Y, et al. The role of nuclear factor- κ B signaling in human cervical cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 120: 141-150.
 - [18] SANTOS J M O, MOREIRA-PAIS A, NETO T, et al. Dimethylaminoparthenolide reduces the incidence of dysplasia and ameliorates a wasting syndrome in HPV16-transgenic mice[J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(6): 824-830.
 - [19] MORGAN E L, MACDONALD A. JAK2 inhibition impairs proliferation and sensitises cervical cancer cells to cisplatin-induced cell death[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12): 1934-1939.
 - [20] REN C, CHENG X, LU B, et al. Activation of interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 by human papillomavirus early proteins 6 induces fibroblast senescence to promote cervical tumorigenesis through autocrine and paracrine pathways in tumour microenvironment[J]. *Eu J Cancer*, 2013, 49(18): 3889-3899.
 - [21] ZHANG W, HONG S, MANIAR K P, et al. KLF13 regulates the differentiation-dependent human papillomavirus life cycle in keratinocytes through STAT5 and IL-8[J]. *Oncogene*, 2016, 35(42): 5565-5575.
 - [22] AKGUL B, BOSTANCI N, WESTPHAL K, et al. Human papillomavirus 5 and 8 E6 downregulate interleukin-8 secretion in primary human keratinocytes[J]. *J Gen Virol*, 2010, 91(4): 888-892.
 - [23] HUANG S M, MCCANCE D J. Down regulation of the interleukin-8 promoter by human papillomavirus type 16 E6 and E7 through effects on CREB binding protein/p300 and P/CAF[J]. *J Virol*, 2002, 76(17): 8710-8721.
 - [24] BEQUET-ROMERO M, LOPEZ-OCEJO O. Angiogenesis modulators expression in culture cell lines positives for HPV-16 oncoproteins[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 277(1): 55-61.
 - [25] LEE S, KIM J H, KIM H, et al. Activation of the interleukin-32 pro-inflammatory pathway in response to human papillomavirus infection and over-expression of interleukin-32 controls the expression of the human papillomavirus oncogene[J]. *Immunology*, 2011, 132(3): 410-420.
 - [26] ALVES J J P, TAA D F, JMG D A, et al. Th17 response in patients with cervical cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6215-6227.
 - [27] GOSMANN C, MATTAROLLO S R, BRIDGE J A, et al. IL-17 suppresses immune effector functions in human papillomavirus-associated epithelial hyperplasia[J]. *J Immunol*, 2014, 193(5): 2248-2257.
 - [28] BERTI F A C B, PEREIRA A P L, TRVGILO K P, et al. IL-10 gene polymorphism c. -592C>A increases HPV infection susceptibility and influences IL-10 levels in HPV infected women[J]. *Infect Genet Evol*, 2017, 53: 128-134.