

• 论 著 •

高危型 HPV 感染对绝经后女性阴道微生态环境及炎症因子的影响*

梁春艳¹, 龚国忠^{2△}, 谢秀超², 戴蕙娇², 程家亮², 邢 巍²

1. 遂宁市中心医院输血科, 四川遂宁 629000; 2. 遂宁市第一人民医院检验科, 四川遂宁 629000

摘 要:**目的** 探讨高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染对绝经后女性阴道微生态环境及炎症因子的影响。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 5 月在遂宁市中心医院进行治疗的 138 例 HPV 感染的绝经后女性患者作为研究对象。其中,HR-HPV 感染的绝经后女性患者 78 例作为 HR-HPV 组,非 HR-HPV 感染的绝经后女性患者 60 例作为非 HR-HPV 组。另选取同期来该院进行体检的健康绝经后女性 60 例作为对照组。各组阴道微生态、炎症因子[干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-4、IL-10]水平、免疫功能进行检测比较,并对比 HR-HPV 组与非 HR-HPV 组宫颈液基细胞学(TCT)检测结果。采用 Spearman 相关性分析 HR-HPV 患者 TCT 检测结果与炎症因子、免疫功能的相关性。**结果** HR-HPV 组乳酸杆菌异常、霉菌异常、滴虫、解脲脲原体、衣原体、支原体占比显著高于非 HR-HPV 组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HR-HPV 组 pH 阳性、唾液酸苷酶阳性、过氧化氢阳性、白细胞酯酶阳性占比均显著高于非 HR-HPV 组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HR-HPV 组 IFN- γ 水平低于非 HR-HPV 组与对照组,IL-4、IL-10 水平高于非 HR-HPV 组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HR-HPV 组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 低于非 HR-HPV 组与对照组,CD8⁺ 高于非 HR-HPV 组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HR-HPV 组与非 HR-HPV 组 TCT 检测结果比较,差异有统计学意义($U=3.300, P<0.001$)。HR-HPV 组高度鳞状上皮内病变占比高于非 HR-HPV 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示,HR-HPV 患者 TCT 检测结果(依据 Bethesda 分类系统)与 IL-4、IL-10 呈正相关($r=0.613, 0.413, P<0.05$),与 IFN- γ 、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关($r=-0.845, -0.585, P<0.05$)。**结论** HR-HPV 感染的绝经后女性呈现阴道微生态环境失衡,并伴随炎症因子水平的变化,导致免疫功能下降。

关键词:高危型人乳头瘤病毒; 阴道微生态; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.23.002 **中图法分类号:**R711.3

文章编号:1673-4130(2025)23-2822-06 **文献标志码:**A

Influence of high-risk HPV infection on the vaginal microecological environment and inflammatory factors in postmenopausal women*

LIANG Chunyan¹, GONG Guozhong^{2△}, XIE Xiuchao², DAI Huijiao², CHENG Jialiang², XING Wei²

1. Department of Blood Transfusion, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Suining First People's Hospital, Suining, Sichuan 629000, China

Abstract: Objective To explore the effects of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection on the vaginal microecological environment and inflammatory factors in postmenopausal women. **Methods** A total of 138 postmenopausal female patients with HPV infection who were treated in Suining Central Hospital from January 2022 to May 2024 were selected as the research subjects. Among them, 78 postmenopausal female patients with HR-HPV infection were classified as the HR-HPV group, and 60 postmenopausal female patients without HR-HPV infection were classified as the non-HR-HPV group. Another 60 healthy postmenopausal women who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. The levels of vaginal microecology, inflammatory factors [interferon- γ (IFN- γ), interleukin (IL)-4, IL-10] and immune function in each group were detected and compared, and the test results of thin-prep liquid based cytology test (TCT) between the HR-HPV group and the non-HR-HPV group were compared. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the TCT test results of HR-

* 基金项目:四川省医学(青年创新)科研项目(Q23060)。
作者简介:梁春艳,女,主管技师,主要从事临床分子生物学研究。△ 通信作者, E-mail:247687657@qq.com。

HPV patients and inflammatory factors and immune function. **Results** The proportions of abnormal Lactobacillus, abnormal mold, trichomonas, ureaplasma urealyticum, chlamydia and mycoplasma in the HR-HPV group were significantly higher than those in the non-HR-HPV group and the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The proportions of pH positive, sialidase positive, hydrogen peroxide positive and leukocyte esterase positive in the HR-HPV group were significantly higher than those in the non-HR-HPV group and the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The IFN- γ level in the HR-HPV group was lower than that in the non-HR-HPV group and the control group, while the levels of IL-4 and IL-10 were higher than those in the non-HR-HPV group and the control group. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). The CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels in the HR-HPV group were lower than those in the non-HR-HPV group and the control group, while the CD8⁺ level was higher than that in the non-HR-HPV group and the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The comparison of TCT test results between the HR-HPV group and the non-HR-HPV group showed a statistically significant difference ($U = 3.300, P < 0.001$). The proportion of high-grade squamous intraepithelial lesions in the HR-HPV group was higher than that in the non-HR-HPV group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The results of Spearman correlation analysis showed that the TCT test results of HR-HPV patients (based on the Bethesda classification system) were positively correlated with IL-4 and IL-10 ($r = 0.613, 0.413, P < 0.05$). They were negatively correlated with IFN- γ , CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ ($r = -0.845, -0.585, P < 0.05$). **Conclusion** Postmenopausal women infected with HR-HPV show an imbalance in the vaginal microecological environment, accompanied by level changes in inflammatory factors, resulting in a decline in immune function.

Key words: high-risk human papillomavirus; vaginal microecology; inflammatory factors

宫颈癌目前已成为全球女性健康的重要威胁,成为女性肿瘤仅第二大死亡原因^[1]。论及宫颈癌病变及宫颈癌发生的主要原因,高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)可为首要因素,主要因其持续的感染引发机体皮肤黏膜鳞状上皮增殖紊乱导致^[2-3]。阴道微生态系统作为女性生殖道的重要生物屏障,其稳态维持对宫颈局部免疫防御,失衡可能导致宿主免疫功能受损,进而增加癌变风险^[4-5]。由于卵巢功能衰退引发的雌激素水平显著下降,绝经后女性阴道微生态系统呈现菌群活性降低、乳酸杆菌优势度下降等特征性改变。关于这种与年龄相关的微生态重塑现象对 HR-HPV 易感性增加及 HR-HPV 感染对微生态组成的反向影响尚未明确,绝经后 HR-HPV 阳性人群的阴道微生态变化特征与育龄期感染者的差异及炎症因子的变化规律仍需深入研究。基于此,本研究探讨 HR-HPV 感染对绝经后女性阴道微生态环境及炎症因子的影响,旨在为 HR-HPV 感染的绝经后女性的防治提供科学的理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 5 月在遂宁市中心医院(简称本院)进行治疗的 138 例人乳头瘤病毒(HPV)感染的绝经后女性患者作为研究对象。其中,HR-HPV 感染的绝经后女性患者 78 例作为 HR-HPV 组。年龄 56~68 岁,平均(62.38 ± 3.02)岁;病程 1~2 年,平均(1.14 ± 0.16)年;平均体

重指数(BMI)为(21.83 ± 1.29) kg/m²。HR-HPV 组按照感染类型分为单一感染 34 例,复合感染 44 例;按照妇科疾病类型分为阴道炎 22 例,宫颈炎 18 例,盆腔炎 15 例,其他 23 例;按照感染 HR-HPV 型别分为人乳头瘤病毒(HPV)16 型 19 例,HPV 18 型 18 例,HPV 31 型 8 例,HPV 33 型 9 例,HPV 35 型 3 例,HPV 45 型 7 例,HPV 51 型 6 例,HPV 58 型 4 例,HPV 68 型 4 例。非 HR-HPV 感染的绝经后女性患者 60 例作为非 HR-HPV 组,年龄 55~68 岁,平均(61.83 ± 3.47)岁;病程 1~2 年,平均(1.17 ± 0.17)年;平均 BMI 为(21.73 ± 1.29) kg/m²;非 HR-HPV 组按照感染类型分为单一感染 28 例,复合感染 32 例;按照妇科疾病类型分为阴道炎 20 例,宫颈炎 13 例,盆腔炎 10 例,其他 17 例。另选取同期来本院进行体检的健康绝经后女性 60 例作为对照组,年龄 56~66 岁,平均(61.54 ± 2.74)岁,平均 BMI 为(21.82 ± 1.20) kg/m²。纳入标准:(1)符合绝经的定义标准^[6];(2)存在性生活女性,均行 HR-HPV 检测;(3)入院前 1 天无性生活。排除标准:(1)合并宫颈内外其他恶性肿瘤;(2)治疗前 1 个月有阴道治疗史;(3)近半年有糖皮质激素、抗菌药物治疗史;(4)合并免疫系统疾病;(5)患精神疾病,无法进行正常语言沟通。3 组基本资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究所有研究对象或其家属均已知晓,且医院伦理委员会已审批通过,伦理审批

号:2022-01-SR-13 号。

1.2 仪器与试剂 生物显微镜为奥林巴斯株式会社生产(BX46 型,国械注进 20162010641),阴道微生态检测试剂盒、酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒分别购自青岛三凯医学科技有限公司、武汉吉立德生物科技有限公司,全自动制片机为 Hologic 公司生产(ThinPrep Genesis 型,国械备 20210561)。

1.3 方法

1.3.1 阴道微生态检测 研究对象检查前 24 h 内要求禁止性生活。检查时,取膀胱截石位,常规消毒外阴后,使用无菌阴道窥器充分暴露宫颈。以 3 支无菌棉拭子经阴道后穹窿处贴侧壁旋转 3 周获取分泌物样本,取样后立即折断拭子头置于专用保存管密封送检。检测方法主要分为 3 部分,取第 1 支拭子分泌物均匀涂布载玻片,经革兰染色后于光学显微镜下观察乳酸杆菌、霉菌等微生物的菌群分布特征。第 2 支拭子采用生理盐水玻片检测滴虫、解脲脲原体、衣原体、支原体等致病微生物。第 3 支拭子采用干化学酶法,阴道微生态检测试剂盒明确微生态平衡状态,具体包含阴道 pH、唾液酸苷酶、过氧化氢、白细胞酯酶。检查 pH 结果是否为阳性,具体判断标准为 pH>4.5;唾液酸苷酶呈紫色或红色;白细胞酯酶呈蓝色或绿色;过氧化氢<2 mmol/L 且呈蓝色。以上任何一项指标检测为阳性即认定为阴道微生态失衡。

1.3.2 炎症因子检测 无菌阴道窥器暴露研究对象宫颈部后,使用无菌棉拭子刮取宫颈管内分泌物,置入细胞保存液中,使用 ELISA 检测研究对象干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素(IL)-4、IL-10 水平。

1.3.3 T 淋巴细胞亚群 取患者空腹静脉血 3 mL,

进行肝素抗凝,采用荧光染色法检测 CD4⁺、CD8⁺,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.3.4 宫颈液基细胞学(TCT)检测 宫颈口暴露方法与上述 1.3.2 一致,采用检查专用宫颈刷刷取鳞柱状上皮的交界区的细胞,立即浸入 ThinPrep 保存液,采用全自动制片机制备薄层细胞片,95%乙醇固定后行巴氏染色。TCT 检测结果由两名副主任医师级细胞病理医师参照子宫颈细胞学 Bethesda 分类系统进行宫颈病变情况双盲判读,主要有不典型鳞状上皮细胞(ASCUS)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、不除外高度病变的不典型鳞状上皮细胞(ASC-H)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)。当两名医师意见不一致时,以二者商议后结果为最终结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数和百分率表示,组间比较行 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验(Mann-Whitney U 检验)。采用 Spearman 相关性分析 HR-HPV 患者 TCT 检测结果与炎症因子、免疫功能的相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组阴道微生态检测比较 HR-HPV 组乳酸杆菌异常、霉菌异常、滴虫、解脲脲原体、衣原体、支原体占比显著高于非 HR-HPV 组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。HR-HPV 组 pH 阳性、唾液酸苷酶阳性、过氧化氢阳性、白细胞酯酶阳性占比均显著高于非 HR-HPV 组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组阴道微生物菌群与致病微生物比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	乳酸杆菌异常	霉菌异常	滴虫	解脲脲原体	衣原体	支原体
HR-HPV 组	78	41(52.56)	38(48.75)	35(44.87)	43(55.13)	37(47.44)	35(44.87)
非 HR-HPV 组	60	26(43.33)	21(35.00)	16(26.67)	29(48.33)	24(40.00)	21(35.00)
对照组	60	13(21.67)	8(13.33)	5(8.33)	2(3.33)	4(6.67)	3(5.00)
χ^2		13.752	19.018	22.432	43.288	27.570	26.886
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 3 组阴道微生态平衡状态比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	pH 阳性	唾液酸苷酶阳性	过氧化氢阳性	白细胞酯酶阳性
HR-HPV 组	78	48(61.54)	51(65.38)	44(56.41)	39(50.00)
非 HR-HPV 组	60	22(36.67)	25(41.67)	24(40.00)	16(26.67)
对照组	60	16(26.67)	13(21.67)	8(13.33)	3(5.00)
χ^2		18.390	26.569	26.703	33.443
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 3 组炎性因子水平比较 HR-HPV 组 IFN- γ 水平低于非 HR-HPV 组与对照组, IL-4、IL-10 水平高于非 HR-HPV 组与对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IFN- γ (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-10 (ng/mL)
HR-HPV 组	78	26.85 $\pm$ 2.67	48.27 $\pm$ 3.19	54.12 $\pm$ 5.19
非 HR-HPV 组	60	36.28 $\pm$ 2.98	41.87 $\pm$ 2.46	41.64 $\pm$ 3.90
对照组	60	50.63 $\pm$ 4.34	34.57 $\pm$ 1.38	34.06 $\pm$ 3.11
<i>F</i>		553.670	292.444	241.246
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 3 组免疫功能指标比较 HR-HPV 组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 低于非 HR-HPV 组与对照组, CD8⁺ 高于非 HR-HPV 组与对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
HR-HPV 组	78	21.59 $\pm$ 1.95	28.43 $\pm$ 2.38	1.33 $\pm$ 0.18
非 HR-HPV 组	60	31.45 $\pm$ 2.67	27.63 $\pm$ 2.24	1.61 $\pm$ 0.27
对照组	60	35.09 $\pm$ 3.15	26.26 $\pm$ 2.49	1.96 $\pm$ 0.37
<i>F</i>		332.334	8.804	58.036
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 HR-HPV 组与非 HR-HPV 组 TCT 检测结果比较 HR-HPV 组与非 HR-HPV 组 TCT 检测结果比较, 差异有统计学意义($U = 3.300, P < 0.001$)。HR-HPV 组 HSIL 占比高于非 HR-HPV 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 HR-HPV 组与非 HR-HPV 组 TCT 检测结果比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	ASCUS	LSIL	ASC-H	HSIL
HR-HPV 组	78	10(12.82)	15(19.23)	18(23.08)	35(44.87)
非 HR-HPV 组	60	11(18.33)	17(28.33)	23(38.33)	6(10.00)
χ^2		0.799	1.578	3.780	19.748
<i>P</i>		0.371	0.209	0.052	<0.001

2.5 HR-HPV 患者 TCT 检测结果与炎性因子、免疫功能的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示, HR-HPV 患者 TCT 检测结果(依据 Bethesda 分类系统)与 IL-4、IL-10 呈正相关($r = 0.613, 0.413, P < 0.05$), 与 IFN- γ 、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 呈负相关($r = -0.845, -0.585, P < 0.05$)。

3 讨 论

HPV 根据致癌风险差异可分为低危型 HPV 与 HR-HPV, 其中 HR-HPV 的基因组整合机制在宫颈癌变过程中发挥核心作用, 即病毒 DNA 整合至宿主基因组后, E6、E7 致癌基因的持续性过表达可通过特异性结合 p53、pRb 等抑癌蛋白, 导致细胞周期调控失常并诱发宫颈鳞状上皮恶性增生^[7-8]。顾燕楠等^[9]提出宫颈癌变机制的主要诱因除了病毒基因型及致癌产物外, 阴道微生态失衡与免疫功能紊乱为其重要的危险因素。而阴道微生态环境作为女性生殖道健康的重要防御体系, 其稳态维持依赖于微生物群落、内分泌调节、局部免疫及解剖结构的动态平衡。有研究表明, 雌激素水平下降可引发阴道上皮细胞增生抑制, 进而导致糖原代谢异常和乳酸杆菌定植减少, 这种内分泌-微生态联动效应使得乳酸及过氧化氢等抗菌物质分泌降低, 最终导致阴道菌群失调和条件致病菌增殖^[10]。绝经后女性群体因特有的低雌激素状态和微生态脆弱性, 其 HPV 感染进程可能呈现独特的病理生理特征。

本研究结果显示, HR-HPV 组乳酸杆菌异常、霉菌异常、滴虫、解脲脲原体、衣原体、支原体占比显著高于非 HR-HPV 组与对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); HR-HPV 组 pH 阳性、唾液酸苷酶阳性、过氧化氢阳性、白细胞酯酶阳性占比均显著高于非 HR-HPV 组与对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 这提示 HR-HPV 感染易破坏绝经后女性阴道微生态环境。翟若昕等^[11]分析了 194 例 HR-HPV 感染者阴道微生态变化情况, 发现感染后患者菌群多样性、优势菌、pH 值、白细胞酯酶等的异常率明显升高。杜恒超^[12]报道感染 HR-HPV 的绝经后女性阴道微生态紊乱加重。由此可见, 阴道微生态在不同女性群体中均可造成阴道微生态破坏与紊乱, 但在绝经后女性中尤其突出。本研究分析绝经后女性阴道微生态环境破坏与紊乱加重的原因为该类型群体阴道微生态环境失衡的特点以乳酸杆菌主导地位丧失、pH 升高及阴道黏膜萎缩等为主, 其中 pH 升高可导致阴道微生态从以乳杆菌为主的单一模式转变为多样性增加的失衡状态, 厌氧菌及条件致病菌显著增加, 从而形成慢性炎症环境。阴道黏膜萎缩主要因引导黏膜变薄, 分泌物减少, 进一步削弱了局部防御屏障, 使病原体更易定植, 进而造成阴道菌群紊乱加重^[13]。

而 HR-HPV 阴道菌群的变化还伴随其他病原体感染, 衣原体与支原体均为较顽固型病原微生物, 其可在病原感染时吸附于生殖道黏膜, 并释放以氨和过氧化物为代表的有毒代谢物, 这一方面促使局部环境 pH 值增加, 促进 HPV 入侵, 一方面使得生殖道黏膜

上皮细胞受损,发生炎症反应,降低患者免疫力^[14]。XIE 等^[15]对上海市 10 种性传播疾病病原体与 HR-HPV 的关系进行探究发现,衣原体、支原体感染为 HR-HPV 感染的危险因素,且衣原体、支原体感染还是宫颈上皮内瘤变的危险因素。张宁宁等^[16]针对河北省石家庄市人民医院就诊的 169 例宫颈炎患者进行研究发现,HR-HPV 可加重阴道微生态失衡,解脲脲原体、乳酸杆菌异常、细菌性阴道炎等均与 HR-HPV 感染呈正相关。由此可见,病原体的感染也与 HPV 感染具有紧密相关性。但该研究未基于绝经后女性观察其相关性,本研究基于绝经后女性分析,结果与文献^[15-16]结果类似,分析原因可能为在阴道微生态失衡与雌激素分泌降低的共同作用下,细胞周期因宫颈细胞的凋亡失去控制,导致机体免疫防御功能遭到破坏,发生细菌性阴道炎的可能性增加,HR-HPV 易感性因此升高,从而提升了宫颈病变风险。有研究报道,绝经后 HR-HPV 女性的宫颈病变级别与阴道菌群密集度异常率呈显著正相关,大多呈正常菌群数量下降,而菌群抑制比例上升趋势^[17]。本研究结果显示,HR-HPV 组 HSIL 占比高于非 HR-HPV 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示 HR-HPV 感染的绝经后女性宫颈病变恶性转化加深。

苏珊珊等^[18]认为,局部或全身的免疫反应是宿主对抗 HPV 感染,清除病毒入侵,抑制宫颈病变的主要手段。逃避宿主免疫是 HPV 生命周期变化的主要方式之一,T 淋巴细胞是机体发挥免疫功能的主要效应细胞。 $CD4^{+}$ 与 $CD8^{+}$ 是其参与细胞免疫的关键细胞,而 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 失衡是引起恶性肿瘤发生与进展的重要原因。 $CD4^{+}$ 在抗原刺激下可分化为辅助型 T 细胞 1(Th1)和辅助型 T 细胞 2(Th2),Th1 可参与抗肿瘤细胞的免疫应答,如 IFN- γ 可直接参与集体的免疫调节功能。以 IL-4、IL-10 为主的 Th2 则能破坏机体免疫反应,促进肿瘤细胞的浸润与转移。本研究结果显示,HR-HPV 组 IFN- γ 水平低于非 HR-HPV 组与对照组,IL-4、IL-10 水平高于非 HR-HPV 组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);HR-HPV 组 $CD4^{+}$ 、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 低于非 HR-HPV 组与对照组, $CD8^{+}$ 高于非 HR-HPV 组与对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 HR-HPV 感染可能导致绝经后女性的机体细胞免疫功能下降。与 BRITO 等^[19]研究结果一致。分析原因为 IL-4、IL-10 的强势表达使得 Th1/Th2 失衡,即当存在 HR-HPV 感染时,Th1 产生的负性免疫抑制作用高于 Th2 产生的正向免疫作用,因此使得 Th1/Th2 向 Th2 倾斜,机体免疫下降,肿瘤免疫应答功能降低,促进 HR-HPV 进展与持续时间^[20]。本研究 Spearman 相关性分析结果显示,HR-HPV 患

者 TCT 检测结果(依据 Bethesda 分类系统)与 IL-4、IL-10 呈正相关($r=0.613,0.413,P<0.05$),与 IFN- γ 、 $CD4^{+}$ 、 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 呈负相关($r=-0.845,-0.585,P<0.05$)。提示 HR-HPV 感染可能通过促进炎症因子失衡和细胞免疫功能紊乱,增加绝经后女性发生高级别宫颈病变的风险。

综上所述,HR-HPV 感染的绝经后女性呈现阴道微生态环境失衡,并伴随炎症因子的变化,导致免疫功能下降。临床应加强对该类患者阴道病原微生物的监测,及时采取措施预防感染,降低 HPV 感染的持续时间。本研究的局限性在于样本规模有限且为单中心取样,可能导致选择性偏倚,影响结论的普适性。为了提升研究质量,未来将开展多中心协作,扩大样本量,增强数据的代表性。

参考文献

[1] 甘维梅,彭婧.高危型 HPV 感染患者阴道微生态特征及其相关性研究[J].中国医学创新,2021,18(12):175-178.

[2] LI J,GAO J J,LI N,et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in western China and their association with cervical cancer and precancerous lesions[J]. Arch Virol,2021,166(3):853-862.

[3] ARBYN M,SIMON M,PEETERS E,et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening[J]. Clin Microbiol Infect,2021,27(8):1083-1095.

[4] ZHANG H,JIN S,JI A,et al. Correlation between vaginal microecological status and prognosis of CIN patients with high-risk HPV infection[J]. Biomed Res Int,2022,2022:3620232.

[5] SWASE T D,FASOGBON I V,ESEOGHENE I J,et al. The impact of HPV/HIV co-infection on immunosuppression,HPV genotype, and cervical cancer biomarkers[J]. BMC Cancer,2025,25(1):202.

[6] 谢辛,苟文丽.妇产科学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2014:14.

[7] ARANDA-RIVERA A K,CRUZ-GREGORIO A,BRIONES-HERRERA A,et al. Regulation of autophagy by high- and low-risk human papillomaviruses[J]. Rev Med Virol,2021,31(2):e2169.

[8] MALLA R,KAMAL M A. E6 and E7 oncoproteins: potential targets of cervical cancer[J]. Curr Med Chem,2021,28(39):8163-8181.

[9] 顾燕楠,曾莉,黄永彤,等.宫颈高危型 HPV 感染程度与阴道菌群、宫颈局部调节性 T 细胞的关系分析[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(1):10-13.

[10] 张艳.绝经后高危型 HPV 感染女性阴道微生态环境变化特征[J].中国计划生育学杂志,2021,29(7):1418-1422.

(下转第 2832 页)

· 论 著 ·

结肠癌患者血清 lncRNA ZEB1-AS1 的表达及临床价值研究*

李 焱,王蕴秋[△]

山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)检验医学科/山东省医药卫生临床检验
诊断学重点实验室,山东济南 250014

摘 要:**目的** 探讨结肠癌患者血清长链非编码 RNA(lncRNA) 锌指 E-盒结合同源异形盒 1-反义链 1 (ZEB1-AS1) 的表达及临床价值。**方法** 选取 2023 年 11 月至 2024 年 12 月该院收治的结肠癌初诊患者 100 例为结肠癌组,结肠良性病变患者 100 例为结肠良性病变组,以及同期在该院体检的健康者 100 例为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测各组血清 lncRNA ZEB1-AS1 相对表达水平。采用化学发光法测定癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)50、CA242 水平。分析血清 lncRNA ZEB1-AS1 与临床病理特征的关系。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)用于评估各指标对结肠癌的诊断效能。**结果** 结肠癌组血清 lncRNA ZEB1-AS1 相对表达水平为 1.84(1.53,2.32),显著高于结肠良性病变组[0.96(0.48,1.53)]和对照组[0.94(0.42,1.23)],差异有统计学意义($P<0.001$)。结肠癌患者血清 lncRNA ZEB1-AS1 相对表达水平与患者年龄、性别无关($P>0.05$),而与肿瘤最大径、浸润深度、TNM 分期及淋巴结转移有关($P<0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示,lncRNA ZEB1-AS1 与 CEA($P=0.102,r=-0.164$)、CA50($P=0.437,r=-0.079$)、CA242($P=0.262,r=-0.113$)均无相关性。ROC 曲线分析结果显示,当 lncRNA ZEB1-AS1 相对表达水平及 CEA、CA50、CA242 水平截断值为 1.34、3.36 ng/mL、6.68 IU/mL、3.28 IU/mL 时,其 AUC 分别为 0.83、0.78、0.67、0.69,经 Logistic 回归模型分析,4 项联合诊断结肠癌的 AUC 为 0.84。**结论** 血清 lncRNA ZEB1-AS1 在结肠癌中显著高表达,且与肿瘤进展密切相关。

关键词:长链非编码 RNA; 锌指 E-盒结合同源异形盒 1-反义链 1; 结肠癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.23.003 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2025)23-2827-06 **文献标志码:**A

Expression and clinical value study of serum lncRNA ZEB1-AS1 in patients with colon cancer*

LI Yan, WANG Yunqiu[△]

Department of Clinical Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital)/Shandong Medicine and Health Key Laboratory of Laboratory Medicine, Ji'nan, Shandong 250014, China

Abstract:**Objective** To investigate the expression and clinical value of serum long non-coding RNA (lncRNA) zinc finger E-box binding homeobox 1 antisense 1 (ZEB1-AS1) in patients with colon cancer.**Methods** A total of one hundred patients with newly diagnosed colon cancer admitted to the hospital from November 2023 to December 2024 were selected as the colon cancer group, one hundred patients with benign colon lesions were selected as the benign colon lesion group, and one hundred healthy individuals who underwent physical examinations in the hospital during the same period were selected as the control group. The relative expression levels of serum lncRNA ZEB1-AS1 in each group were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA)50 and CA242 were determined by chemiluminescence method. The relationship between serum lncRNA ZEB1-AS1 and clinicopathological characteristics was analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the diagnostic efficacy of each indicator for colon cancer.**Results** The relative expression level of serum lncRNA ZEB1-AS1 in the colon cancer group was 1.84 (1.53, 2.32), which was significantly higher than that in the benign colon lesion group[0.96 (0.48, 1.53)] and the control group[0.94 (0.42, 1.23)], and the difference was statistically significant ($P<0.001$). The relative expression level of serum lncRNA ZEB1-AS1 in patients with colon cancer

* 基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2022QH290);山东第一医科大学第一附属医院培育基金项目(QYPY2022NSFC0604)。

作者简介:李焱,女,主管技师,主要从事生物化学检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: wangyunqiu@sdfmu.edu.cn。