

• 论 著 •

宫颈局部 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达与 HPV16/18 感染转归相关性及其联合检测价值分析*

潘晓伟, 史鹏飞, 任海霞, 陈何伟, 王宏卫
石家庄市人民医院妇科, 河北石家庄 050011

摘要:目的 探讨宫颈局部干扰素诱导蛋白 16 (IFI16)、信号传导和转录激活因子 1 (STAT1) 蛋白、T-box 基因家族的新型转录因子 T-bet 蛋白表达与人乳头瘤病毒 (HPV) 16/18 感染转归相关性及其联合检测价值。方法 选取 2020 年 5 月至 2021 年 12 月该院收治的 110 例人乳头瘤病毒 (HPV) 16/18 感染患者, 均根据病情并结合患者意愿给予药物、高强度聚焦超声 (HIFU)、宫颈环形电切术 (LEEP) 治疗, 统计 3 种方法治疗后的转阴率, 并根据治疗后 HPV16/18 感染转归情况, 分为转阴组 (60 例)、未转阴组 (50 例)。比较两组宫颈局部 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达, 多因素 Logistic 回归分析 HPV16/18 感染转归的相关影响因素, 受试者工作特征曲线及曲线下面积 (AUC) 分析 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白及联合检测预测 HPV16/18 感染转归价值。结果 转阴组采取 HIFU、LEEP 治疗方法的患者占比与采取药物治疗方法的患者占比比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 未转阴组 IFI16、STAT1 蛋白表达高于转阴组, T-bet 蛋白表达低于转阴组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 阴道炎、治疗方法、IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达均与 HPV16/18 感染转归有关 ($P < 0.05$); IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白联合检测预测 HPV16/18 感染未转阴的 AUC 最大, 三者联合检测的灵敏度为 88.00%, 特异度为 85.00%; IFI16、STAT1 蛋白高表达患者转阴率低于 IFI16、STAT1 蛋白低表达患者, T-bet 蛋白高表达患者转阴率高于 T-bet 蛋白低表达患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 宫颈局部 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达与 HPV16/18 感染转归有关, 三者联合检测可作为预测 HPV16/18 感染转归的一个可靠方案, 在保证转阴率的同时, 又避免过度治疗增加患者负担。

关键词: 人乳头瘤病毒 16/18; 干扰素诱导蛋白 16; 信号传导和转录激活因子 1; 转录因子; 感染转归

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.016 中图法分类号: R737.33
文章编号: 1673-4130(2023)05-0594-05 文献标志码: A

Correlation between local IFI16, STAT1 protein and T-bet protein expression and regression of HPV16/18 infection in the uterine cervix and analysis of the value of combined detection*

PAN Xiaowei, SHI Pengfei, REN Haixia, CHEN Hewei, WANG Hongwei

Department of Gynecology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the expression of cervical local interferon-inducible protein 16 (IFI16), signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) protein, and T-bet protein, a novel transcription factor of the T-box gene family, and the regression of human papillomavirus (HPV) 16/18 infection and the value of the combined assay. **Methods** A total of 110 patients with HPV16/18 infection admitted to a hospital from May 2020 to December 2021 were selected, and they were treated with drugs, high-intensity focused ultrasound (HIFU), and loop electrosurgical excision (LEEP) according to their conditions and patients' wishes, the rate of negative conversion after treatment by the three methods was counted, and according to the outcome of HPV16/18 infection after treatment, they were divided into negative conversion group (60 cases) and non-negative conversion group (50 cases). The local expressions of IFI16, STAT1 protein and T-bet protein were compared between the two groups, and the relevant influencing factors of the outcome of HPV16/18 infection were analyzed by multivariate Logistic regression. Receiver operating characteristic curve and area under curve (AUC) were used to analyze IFI16, STAT1 protein, T-bet protein and their combined detection predictive value for the outcome of HPV16/18 infection. **Results** There was a statistically significant difference between the proportion of patients who took HIFU and LEEP treatment and the propor-

* 基金项目: 河北省 2021 年度医学医学科学研究课题 (20210998)。
作者简介: 潘晓伟, 女, 副主任医师, 主要从事宫颈病变、子宫肌瘤、子宫腺肌病的诊治研究。

tion of patients who took drug treatment in the conversion group ($P < 0.05$). The expression of IFI16 and STAT1 protein in non-negative group was higher than that in negative group, while the expression of T-bet protein was lower than that in negative group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that vaginitis, treatment, IFI16, STAT1 protein and T-bet protein expression were correlated with the outcome of HPV16/18 infection ($P < 0.05$). The combination of IFI16, STAT1 protein, and T-bet protein had the largest AUC for predicting non-conversion of HPV16/18 infection, with a sensitivity of 88.00% and a specificity of 85.00% for the three combined tests. The negative conversion rate in patients with high expression of IFI16 and STAT1 protein was lower than that in patients with high expression of IFI16 and low expression of STAT1 protein, and the negative conversion rate in patients with high expression of T-bet protein was higher than that in patients with low expression of T-bet protein, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of local IFI16, STAT1 protein and T-bet protein in the cervix is significantly correlated with the outcome of HPV16/18 infection. The combined detection of the three can be used as a reliable solution to predict the outcome of HPV16/18 infection. While ensuring the negative conversion rate, it can avoid excessive treatment increases patient burden.

Key words: human papilloma virus 16/18; interferon inducible protein 16; signal transduction and transcription activator 1; transcription factor; infection outcome

人乳头瘤病毒(HPV)16/18 持续感染是宫颈癌发生的重要始动因素之一,故促进 HPV16/18 感染转阴意义重大^[1]。目前临床处理 HPV16/18 感染手段包括药物、高强度聚焦超声(HIFU)、宫颈环形电切术(LEEP)等,但即使是病情相似患者,接受相同治疗方法后,HPV16/18 感染转归情况亦不尽相同,提示有其他因素参与了 HPV16/18 感染转归情况^[2-3]。干扰素诱导蛋白 16(IFI16)可选择性表达于上皮细胞,调控细胞周期、细胞分化、免疫调节等,在宫颈癌组织中 IFI16 蛋白表达高于癌前病变及健康对照人群^[4-5]。信号传导和转录激活因子 1(STAT1)蛋白在多种癌症中表达异常,HPV16 感染患者 STAT1 蛋白阳性表达率明显升高,与宫颈病变进展有关^[6]。T-box 基因家族的新型转录因子 T-bet 蛋白选择性表达于 Th1 细胞、树突状细胞、巨噬细胞等,可增加机体抗病毒感染能力^[7]。当前关于宫颈局部 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白相对表达水平与 HPV16/18 感染转归相关性报道较少,本研究对此进行探讨,并分析三者联合检测对 HPV16/18 感染转归的预测价值,以期临床处理 HPV16/18 感染提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 5 月至 2021 年 12 月本院收治的 110 例 HPV16/18 感染患者作为研究对象,其中 HPV16 感染 58 例,HPV18 感染 42 例,双重感染 10 例;宫颈细胞学诊断报告未见上皮内瘤样病变及恶性细胞(NMIL)32 例,意义不明的不典型鳞状细胞(ASCUS)41 例,低度鳞状上皮内病变(LSIL)37 例。纳入标准:(1)HPV16(+)和/或 HPV18(+);(2)宫颈细胞学诊断报告 NMIL、ASCUS 或 LSIL;(3)自愿加入本研究;(4)首次检出 HPV16/18 感染。排除标准:(1)既往有宫颈癌史;(2)拒绝接受治疗;(3)有宫颈、子宫手术史;(4)伴明显全身炎症、感染疾

病。本研究经伦理委员会审批,患者自愿签署知情同意书。

1.2 治疗方法 研究对象均根据病情并结合患者意愿给予药物、HIFU、LEEP 治疗,治疗后 6 个月采用实时荧光聚合酶链反应法检测 HPV-DNA(试剂盒购于广东凯普生物科技有限公司,可检测 14 种高危型及 6 种低危型),HPV16/18 感染患者治疗前在有感染型号相对的膜芯片位点上可见黑色斑点显示,治疗后转阴患者在对膜芯片位点无黑色斑点显示。研究对象根据治疗后 6 个月 HPV16/18 感染转归情况分为转阴组(60 例)、未转阴组(50 例)。

1.3 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白检测 采用免疫印迹法检测 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达,治疗前使用专用宫颈刷,以宫颈口为圆心,顺时针旋转 3 圈,加入裂解液,匀浆器匀浆提取总蛋白,离心 15 min(4 ℃ 13 000 r/min),分离上清液。制作标准曲线,聚丙烯酰胺凝胶电泳,完成电泳后分割胶条至合适大小,转膜缓冲液平衡,将在凝胶中已经分离的条带转移至硝酸纤维素膜上,50%甲醇脱色至背景清晰,双蒸水洗。洗膜(3 次×5 min),加入一抗,4 ℃放置 12 h,弃一抗,洗膜(4 次×5 min),加入辣根过氧化物酶偶联的二抗,室温放置 2 h,弃二抗,洗膜(4 次×5 min)。化学发光显影、定影,用凝胶图像处理系统分析目标带的分子量,以相对内参表达量作为 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达,以上所用试剂均购于大连宝生物科技,各步骤均按试剂盒说明书进行操作。

1.4 观察指标 (1)两组一般资料比较。(2)两组宫颈局部 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达比较。(3)分析 HPV16/18 感染转归相关因素。(4)分析 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白及联合检测预测 HPV16/18 感染转归价值。(5)IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白高表达与低表达患者转阴率比较。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析,计数资料用例数或百分率表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用 Ridit 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,多因素 Logistic 回归分析 HPV16/18 感染转归的相关影响因素,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)分析 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白及联合预测 HPV16/18 感染转归价值。 $\alpha=0.05, P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 两组年龄、体重指数、HPV16/18 感染情况、宫颈细胞学诊断、生育史、性伴数量、文化程度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。未转阴组有阴道炎患者占比多于转阴组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组采用不同治疗方法的患者占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$);转阴组采取 HIFU、LEEP 治疗方法的患者占比与采取药物治疗方法的患者占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较				
资料	转阴组 (<i>n</i> =60)	未转阴组 (<i>n</i> =50)	<i>t</i> / χ^2 / <i>u</i>	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	37.89±6.24	39.01±6.53	0.918	0.361
体重指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.49±0.67	23.54±0.72	0.377	0.707
HPV16/18 感染情况 [<i>n</i> (%)]			0.983	0.612
HPV16	33(55.00)	25(50.00)		
HPV18	23(38.33)	19(38.00)		
双重感染	4(6.67)	6(12.00)		
宫颈细胞学诊断 [<i>n</i> (%)]			1.229	0.541
NMIL	17(28.33)	15(30.00)		
ASCUS	25(41.67)	16(32.00)		
LSIL	18(30.00)	19(38.00)		
阴道炎 [<i>n</i> (%)]			19.855	<0.001
无	54(90.00)	26(52.00)		
有	6(10.00)	24(48.00)		
生育史 [<i>n</i> (%)]			0.792	0.374
无	19(31.67)	12(24.00)		
有	41(68.33)	38(76.00)		
性伴数量 [<i>n</i> (%)]			1.434	0.231
1 个	52(86.67)	39(78.00)		
≥2 个	8(13.33)	11(22.00)		
文化程度 [<i>n</i> (%)]			0.428	0.669
小学及以下	5(8.33)	4(8.00)		
初中	17(28.33)	15(30.00)		
高中	21(35.00)	20(40.00)		

续表 1 两组一般资料比较				
资料	转阴组 (<i>n</i> =60)	未转阴组 (<i>n</i> =50)	<i>t</i> / χ^2 / <i>u</i>	<i>P</i>
大专及以上学历	17(28.33)	11(22.00)		
治疗方法 [<i>n</i> (%)]			7.515	0.023
药物	10(33.33)	20(66.67)		
HIFU	26(63.41) ^a	15(36.59)		
LEEP	24(61.54) ^a	15(38.46)		

注:与转阴组采取药物治疗方法的患者占比比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组宫颈局部 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达 未转阴组 IFI16、STAT1 蛋白表达高于转阴组,T-bet 蛋白表达低于转阴组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 两组宫颈局部 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	IFI16	STAT1 蛋白	T-bet 蛋白
转阴组	60	0.81±0.22	0.84±0.17	0.69±0.24
未转阴组	50	1.19±0.30	1.24±0.33	0.43±0.12
<i>t</i>		7.651	8.181	6.965
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

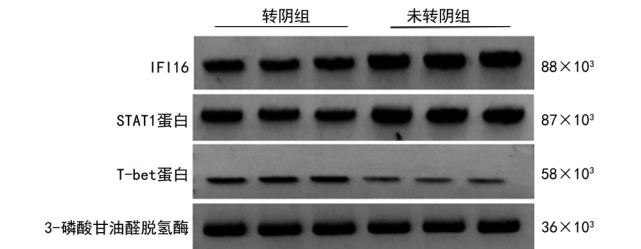


图 1 两组宫颈局部 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达

2.3 HPV16/18 感染转归的多因素 Logistic 回归分析 将 HPV16/18 感染转归情况作为因变量(转阴赋值 0,未转阴赋值 1),纳入阴道炎(无赋值 0,有赋值 1)、治疗方法(药物赋值 1,HIFU 或 LEEP 赋值 2)、IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白(三者均按实际值赋值)相对表达水平作为自变量,结果显示,阴道炎、治疗方法、IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白的表达均与 HPV16/18 感染转归有关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白及联合检测预测 HPV16/18 感染转归的 ROC 曲线分析 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白及联合检测预测 HPV16/18 感染未转阴的 AUC 分别为 0.841、0.729、0.835、0.932,IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白联合检测预测 HPV16/18 感染未转阴的 AUC 最大,三者联合检测的灵敏度为 88.00%,特异度为 85.00%,见图 2。

2.5 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白高表达与低表达患者转阴率比较 以 ROC 曲线获得的 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白最佳截断值(0.91、1.31、0.61)作为分界点,将患者分为 IFI16、STAT1 蛋白、

T-bet 蛋白高表达与低表达患者,结果显示,IFI16、STAT1 蛋白高表达患者转阴率低于 IFI16、STAT1 蛋白低表达患者,T-bet 蛋白高表达患者转阴率高于

T-bet 蛋白低表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 HPV16/18 感染转归的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
阴道炎	2.249	0.701	10.296	9.482	1.365~65.864	<0.001
治疗方法	-0.824	0.271	9.251	0.439	0.269~0.715	<0.001
IFI16	2.924	0.728	16.136	18.623	3.729~93.001	<0.001
STAT1 蛋白	2.409	0.743	10.514	11.126	5.438~22.762	<0.001
T-bet 蛋白	-0.878	0.215	16.677	0.416	0.217~0.796	<0.001

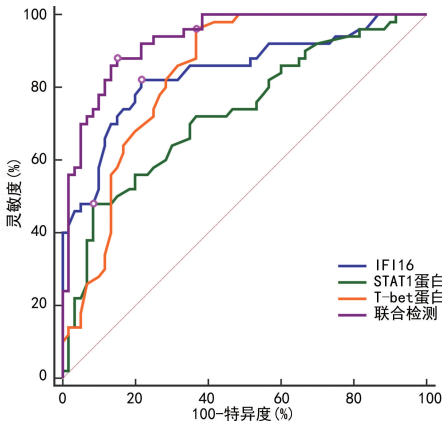


图 2 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白及联合检测预测 HPV16/18 感染未转阴的 ROC 曲线分析

表 4 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白高表达与低表达患者转阴率比较[n(%)]

指标	<i>n</i>	未转阴率	转阴率	χ^2	<i>P</i>
IFI16					
高表达	54	41(75.93)	13(24.07)	39.723	<0.001
低表达	56	9(16.07)	47(83.93)		
STAT1 蛋白					
高表达	29	24(82.76)	5(17.24)	22.105	0.001
低表达	81	26(32.10)	55(67.90)		
T-bet 蛋白					
高表达	40	2(5.00)	38(95.00)	41.491	<0.001
低表达	70	48(68.57)	22(31.43)		

3 讨 论

本研究针对感染高危 HPV16/18 型感染进行分析,因其高致病性,所有研究对象在阴道镜病理排除已存在宫颈病变后均采取了治疗干预,包括 HIFU、LEEP 和药物治疗,以促进 HPV16/18 感染转阴,结果表明,转阴组采取 HIFU、LEEP 治疗方法的患者占比与采取药物治疗方法的患者占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 HIFU、LEEP 治疗效果优于药物。

IFI16 基因定位于染色体 1q23,已被发现在细胞衰老、凋亡、增殖、炎症免疫反应等中具有重要的作用^[8]。本研究结果显示,与转阴组比较,未转阴组 IFI16 蛋白表达明显升高,是 HPV16/18 感染转归相关影响因素。文献^[9]报道在体外细胞实验中,HPV E7 通过募集 IFI16 炎性小体,抑制细胞焦亡,促进 HPV 自我逃避免疫监视,表明 IFI16 高表达不利于 HPV 清除,本研究结果与文献^[9]报道结果有相似之处。一方面 IFI16 蛋白高表达可触发、加重宫颈局部炎性反应,不利于 HPV 感染的修复,另一方面 IFI16 蛋白高表达可通过抑制抑癌基因 p53 表达,为 HPV 相关宫颈病变的进展创造有益局部微环境。但文献^[10]报道在体外观察到了 IFI16 能通过整合先天免疫和表观遗传,抑制病毒感染,本研究结果与文献^[10]报道结果不同,提示体内、体外 IFI16 作用不同,可能与体内 IFI16 调控机制更复杂有关,有待后续进一步观察探讨。

STAT1 蛋白包含 6 个结构域,功能复杂,可调控功能性基因和细胞因子基因的表达^[11]。本研究结果显示,未转阴组 STAT1 蛋白高于转阴组,STAT1 蛋白表达与 HPV16/18 感染转归密切相关。上调 STAT1 蛋白表达,可导致宿主和病毒基因表达发生变化,造成 HPV 持续感染^[12]。WU 等^[13]报道,STAT1 蛋白表达与 HPV 16 病毒载量呈正相关。吴思等^[14]研究显示,STAT1 蛋白表达随宫颈病变等级升高逐渐增加,均表明 STAT1 蛋白表达升高在 HPV 感染转归中起到消极作用。STAT1 蛋白在 HPV16/18 感染早期阶段升高是机体对 HPV16/18 感染的一种应激性反应,具有保护作用,但随着感染时间推进,若 HPV16/18 未转阴,STAT1 蛋白又起到原癌基因作用,参与宫颈癌前病变向癌变的转化^[15]。本研究发现,STAT1 蛋白高表达患者转阴率低于 STAT1 蛋白低表达患者,证实 STAT1 蛋白表达情况会影响 HPV16/18 感染转归。

T-bet 蛋白可通过调控辅助性 T 细胞 1 与辅助性 T 细胞 2 之间的转换,调节机体免疫功能^[16]。本研究

发现,未转阴组 T-bet 蛋白表达低于转阴组,提示 T-bet 蛋白与 HPV16/18 感染转归有关,后续的多因素分析亦证实这一结论。在 HPV16 感染所致宫颈炎大鼠模型中,宫颈局部 T-bet 蛋白表达降低,而给予相关治疗后,T-bet 蛋白表达升高,HPV16 感染转阴^[17]。陈雪等^[18]报道,HPV 阳性患者 T-bet 蛋白相对表达水平低于 HPV 阴性患者。本研究结论与文献^[17-18]报道结果一致。T-bet 蛋白通过启动辅助性 T 细胞 1 遗传程序在辅助性 T 细胞 1 细胞的发育中起重要作用,并且抑制辅助性 T 细胞 2 细胞因子的合成,起到增强免疫功能作用,从而影响 HPV16/18 感染转归。T-bet 蛋白高表达患者转阴率高于 T-bet 蛋白低表达患者,说明 T-bet 蛋白对 HPV16/18 感染转阴具有促进作用。T-bet 蛋白预测 HPV16/18 感染未转阴的 AUC 低于 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白联合检测的 AUC,且三者联合检测的 AUC 最大,故建议临床三者联合检测对 HPV16/18 感染转归进行预测。另由于宫颈局部 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达与 HPV16/18 感染转归有关,所以 HPV16/18 感染患者检测 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达还能临床选取合适的治疗方式提供参考,例如检测 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达结果发现,患者转阴可能性较小,则建议患者接受 HIFU 或 LEEP 进行治疗;若检测 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白结果发现,患者转阴可能性较大,若患者自身犹豫不决或经济能力有限,可先选取药物进行治疗,后续加强随访,再决定下一步的干预方法,使患者受益最大化。

综上所述,宫颈局部 IFI16、STAT1 蛋白、T-bet 蛋白表达与 HPV16/18 感染转归有关,三者联合检测可作为预测 HPV16/18 感染转归的一个可靠方案,在保证转阴率的同时,又避免过度治疗增加患者负担。

参考文献

[1] CORNALL A M,SAVILLE M,PYMAN J,et al. HPV16/18 prevalence in high-grade cervical lesions in an Australian population offered catch-up HPV vaccination [J]. Vaccine,2020,38(40):6304-6311.

[2] 梁婉桃,董萌萌,高芳萍,等. 聚焦超声联合抗 HPVβ-葡聚糖功能敷料治疗宫颈 HPV 持续性感染的疗效[J]. 西部医学,2020,32(11):1608-1611.

[3] BOGANI G,DI DONATO V,SOPRACORDEVOLLE F, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser conization:a 5-year follow-up study[J]. Gynecol Oncol,2020,159(3):636-641.

[4] 葛安梅,于永军,张廷芹,等. hrHPV 感染宫颈病变中 E6/E7 mRNA 与 IFI16 和 p53 表达的关系[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(21):3322-3326.

[5] LI D,XIE L,QIAO Z,et al. IFI16 isoforms with cytoplasmic and nuclear locations play differential roles in recognizing invaded DNA viruses[J]. J Immunol, 2021, 207

(11):2699-2709.

[6] 许珂,于瑞梅,刘天齐,等. 转录因子 NF-κB 家族、STAT1、ELK1 核表达与 HPV16 阳性宫颈癌发生发展的相关性及其预后意义[J]. 现代妇产科进展,2020,29(5):353-359.

[7] JOHNSON J L,ROSENTHAL R L,KNOX J J,et al. The transcription factor T-bet resolves memory B cell subsets with distinct tissue distributions and antibody specificities in mice and humans[J]. Immunity,2020,52(5):842-855.

[8] JEFFRIES A M,NITIKA,TRUMAN A W,et al. The intracellular DNA sensors cGAS and IFI16 do not mediate effective antiviral immune responses to HSV-1 in human microglial cells[J]. J Neurovirol,2020,26(4):544-555.

[9] SONG Y,WU X,XU Y,et al. HPV E7 inhibits cell pyroptosis by promoting TRIM21-mediated degradation and ubiquitination of the IFI16 inflammasome[J]. Int J Biol Sci,2020,16(15):2924-2937.

[10] YANG Y,ZHAO X,WANG Z,et al. Nuclear sensor interferon-inducible protein 16 inhibits the function of hepatitis B virus covalently closed circular DNA by integrating innate immune activation and epigenetic suppression [J]. Hepatology,2020,71(4):1154-1169.

[11] BANIK S,RAKSHIT S,SARKAR K. The role of STAT 1 in T helper cell differentiation during breast cancer progression[J]. J Breast Cancer,2021,24(3):253-265.

[12] SCAGNOLARI C,CANNELLA F,PIERANGELI A,et al. Insights into the role of innate immunity in cervicovaginal papillomavirus infection from studies using gene-deficient mice[J]. J Virol,2020,94(12):e00087.

[13] WU S,WU Y,LU Y,et al. STAT1 expression and HPV16 viral load predict cervical lesion progression[J]. Oncol Lett,2020,20(4):28.

[14] 吴思,吴盈盈,于森,等. STAT1 在宫颈病变组织中的表达及与 HPV16 病毒载量关系的研究[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(7):1178-1181.

[15] GUO X,MA P,LI Y,et al. RNF220 mediates K63-linked polyubiquitination of STAT1 and promotes host defense [J]. Cell Death Differ,2021,28(2):640-656.

[16] LEVACK R C,NEWELL K L,POPESCU M,et al. CD11c+ T-bet+ B cells require IL-21 and IFN-γ from type 1 T follicular helper cells and intrinsic Bcl-6 expression but develop normally in the absence of T-bet[J]. J Immunol, 2020,205(4):1050-1058.

[17] 刘翠萍,张颖,李宁莉. 干扰素联合红外线局部照射治疗人乳头瘤病毒及相关阴道炎和宫颈炎大鼠的作用及相关机制研究[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(13):1353-1357.

[18] 陈雪,廉闪闪,杜蓉. T-bet/GATA3 在子宫颈病变组织中的表达及其与高危型 HPV 感染的关系[J]. 实用妇产科杂志,2021,37(2):115-120.