

• 论 著 •

HPV DNA 负荷量、辅助性 T 细胞 17、FoxP3⁺ 调节性 T 细胞及炎症因子与高危型 HPV 感染的相关性分析^{*}

吴淑霞, 李金珠, 刘迎光

潍坊医学院附属济南市第五人民医院妇科, 山东济南 250022

摘 要: **目的** 探讨人乳头瘤病毒(HPV)DNA、辅助性 T 细胞 17(Th17)、叉头状转录因子 3 阳性(FoxP3⁺)调节性 T 细胞(Treg)及宫颈灌洗液中炎症因子与高危型 HPV 感染的相关性,为高危型 HPV 感染防治提供新思路。**方法** 将 2020 年 9 月至 2021 年 2 月该院收治的高危型 HPV 感染患者 100 例纳入研究作为研究组,然后将其中 50 例高危型 HPV16/18 阳性患者作为 HPV16/18 组,50 例其他 12 种高危型阳性病例作为其他亚型组。另外,选取同期体检的健康女性作为对照组($n=50$)。比较研究组和对照组 HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及宫颈灌洗液中炎症因子[白细胞介素(IL)-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-17A]水平,比较 HPV16/18 组和其他亚型组各项指标水平,比较不同宫颈病变患者各项指标水平。分析各项指标与高危型 HPV 感染、宫颈病变的相关性,以及对宫颈病变患者高危型 HPV 感染的诊断价值。**结果** 研究组 HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及宫颈灌洗液中 IL-10、TNF- α 、IL-17A 水平均高于对照组($P<0.05$), HPV16/18 组各项指标水平均高于其他亚型组($P<0.05$)。不同宫颈病变患者各项指标水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。HPV DNA 负荷量、FoxP3⁺ Treg、Th17 及宫颈灌洗液中 IL-10、TNF- α 、IL-17A 水平与高危型 HPV 感染分型(HPV16/18=1,其他亚型=2)均呈负相关($P<0.05$),与宫颈病变(宫颈上皮内瘤变 I 级=1,宫颈上皮内瘤变 II 级=2,宫颈上皮内瘤变 III 级=3,宫颈癌=4)均呈正相关($P<0.05$)。各项指标联合诊断高危型 HPV16/18 阳性的曲线下面积(AUC)为 0.911(95%CI:0.837~0.959),大于各指标单独诊断。**结论** 高危型 HPV 感染患者 HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子水平异常,与高危型 HPV 感染分型、宫颈病变密切相关,而且 HPV DNA 负荷量与 Th17、FoxP3⁺ Treg、炎症因子相关,各项指标联合检测可为临床防治高危型 HPV 持续感染提供可靠依据。

关键词: 人乳头瘤病毒感染; 高危型; 辅助性 T 细胞 17; 叉头状转录因子 3; 调节性 T 细胞
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.022 **中图法分类号:**R711.74
文章编号:1673-4130(2024)05-0618-06 **文献标志码:**A

Correlation analysis of HPV DNA load, helper T cell 17, FoxP3⁺ regulatory T cells and inflammatory factors with high-risk HPV cervical infection^{*}

WU Shuxia, LI Jinzhu, LIU Yingguang

Department of Gynecology, the Fifth People's Hospital of Jinan Affiliated to Weifang Medical College, Jinan, Shandong 250022, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of human papillomavirus (HPV) DNA, T helper cell 17 (Th17), forkhead transcription factor 3 positive (FoxP3⁺) regulatory T cells (Treg) and inflammatory factors in cervical lavage fluid with high-risk HPV infection, and to provide new ideas for the prevention and treatment of high-risk HPV infection. **Methods** A total of 100 patients with high-risk HPV infection admitted to the hospital from September 2020 to February 2021 were enrolled in the study as the study group, and then 50 of those patients with high-risk HPV16/18 positive were selected as the HPV16/18 group, and 50 other 12 high-risk HPV positive cases were selected as the other subtype group. In addition, healthy women who underwent physical examination during the same period were enrolled as the control group ($n=50$). The HPV DNA load, Th17, FoxP3⁺ Treg and inflammatory factors [interleukin (IL)-10, tumor necrosis factor α (TNF- α), IL-17A] in cervical lavage fluid were compared between the study group and the control group, and the levels of the indicators between HPV16/18 group and other subtypes group were compared. The levels of the indicators

^{*} 基金项目: 济南市卫生健康委员会科技计划项目(2020-3-35)。
作者简介: 吴淑霞, 女, 副主任医师, 主要从事妇科宫颈疾病的相关研究。

in patients with different cervical lesions were compared. The correlation between the indicators and high-risk HPV infection, cervical lesions, and their diagnostic value for high-risk HPV infection in patients with cervical lesions were analyzed. **Results** The HPV DNA load, Th17, FoxP3⁺ Treg and the levels of IL-10, TNF- α and IL-17A in cervical lavage fluid in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of the indicators in the HPV16/18 group were higher than those in the other subtypes ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the levels of the indicators in patients with different cervical lesions ($P < 0.05$). HPV DNA load, FoxP3⁺ Treg, Th17 and the levels of IL-10, TNF- α and IL-17A in cervical lavage fluid were negatively correlated with high-risk HPV infection type (HPV16/18=1, other subtypes=2, $P < 0.05$), and cervical lesions (cervical intraepithelial neoplasia grade I=1, cervical intraepithelial neoplasia grade II=2, cervical intraepithelial neoplasia grade III=3, cervical cancer=4) were positively correlated ($P < 0.05$). The area under curve(AUC) of the combined detection of the indicators in the diagnosis of high-risk HPV16/18 infection was 0.911 (95%CI: 0.837—0.959), which was greater than those of the indicators detected alone. **Conclusion** HPV DNA load, Th17, FoxP3⁺ Treg and inflammatory factors are abnormal in patients with high-risk HPV infection, which are closely related to high-risk HPV infection classification and cervical lesions. Moreover, HPV DNA load is related to Th17, FoxP3⁺ Treg and inflammatory factors. The combined detection of the indicators can provide a reliable basis for the clinical prevention and treatment of high-risk HPV persistent infection.

Key words: human papillomavirus infection; high-risk type; T helper cell 17; forkhead transcription factor 3; regulatory T cells

人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌发生的主要因素, HPV 可根据致病能力差异分为低危型和高危型; 多项研究表明, 持续性高危型 HPV16/18 感染与宫颈病变发生、进展联系密切^[1-3]。HPV DNA 检测已由基因分型初筛拓展至更精准的特异性检验, 但 HPV 感染并非宫颈病变的唯一原因, 宫颈局部免疫微环境的免疫细胞功能和炎症反应具有高度组织特异性, 可通过免疫应答、免疫逃逸等机制促使高危型 HPV 持续感染、宫颈病变程度加重, 故备受关注^[4-5]。辅助性 T 细胞 17(Th17)属 T 淋巴细胞亚群, 在肿瘤细胞与机体免疫水平的分析中发挥重要作用; 叉头状转录因子 3 阳性(FoxP3⁺)调节性 T 细胞(Treg)参与肿瘤免疫应答整个调控过程, 对机体免疫状态十分关键^[6-7]。宫颈灌洗液中炎症因子表达异常与宫颈菌群及微环境改变有关, 可直观反映宫颈感染状态^[8]。本研究分析了 HPV DNA 负荷量、FoxP3⁺ Treg、Th17 及宫颈灌洗液中炎症因子与高危型 HPV 感染、宫颈病变的相关性, 以期对高危型 HPV 持续感染临床防治提供新的思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 9 月至 2021 年 2 月本院收治的高危型 HPV 感染患者 100 例纳入研究作为研究组, 进一步将其中 50 例高危型 HPV16/18 阳性患者作为 HPV16/18 组, 50 例其他 12 种高危型阳性患者作为其他亚型组(HPV31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 亚型中有一个以上为阳性)。研究组纳入标准: (1)经病理检查确诊为宫颈上皮内瘤变或宫

颈癌且均有高危型 HPV 感染; (2)自身免疫功能正常; (3)近 3 个月无抗 HPV 治疗史、性激素用药史、抗感染治疗史; (4)无宫颈手术史、放化疗史。排除标准: (1)内分泌异常; (2)处于哺乳、妊娠状态; (3)伴有结缔组织疾病; (4)存在妇科恶性肿瘤病史; (5)蒙特利尔认知评估异常; (6)存在活动性阴道感染; (7)肝肾功能障碍。另外, 选取同期健康体检女性 50 例作为对照组。研究组和对照组一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究符合《赫尔辛基宣言》要求并经本院伦理委员会审批通过。纳入研究者及家属对本研究知情同意, 愿意接受本研究相关检测。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 检测标本均于纳入研究者经期结束后 3 d 采集, 采用宫颈刷在宫颈口鳞柱交接处逆时针轻微旋转 3 圈并停留 10 s, 收集宫颈脱落细胞, 置于细胞保存液中送检。

1.2.2 液基薄层细胞学检查、HPV 检测 将合格标本采用液基薄层制片仪(爱尔兰 Cellslide 系统)完成制片, 进行巴氏染色后阅片。阅片结果包括以下类型: 正常细胞、未确定意义的非典型鳞状上皮细胞、宫颈上皮内瘤变 I 级、宫颈上皮内瘤变 II 级、宫颈上皮内瘤变 III 级、鳞状细胞癌。将细胞标本采用苏州华益美生物科技有限公司生产的 HPV 核酸分型检测试剂盒以 PCR-荧光法进行检测, 观察检测结果, 若可见清晰的蓝紫色圆点为阳性, 否则为阴性; 根据膜条 HPV 分型分布图进行亚型区分。

1.2.3 HPV DNA 负荷量检测 无需阴道冲洗,将所收集的合格标本采用 HC-II 杂交捕获试验试剂盒(美国 Digene 公司,第 2 代)进行 HPV DNA 负荷量检测。

1.2.4 Th17 检测 采集受试者 4 mL 肘静脉血,EDTA 抗凝,室温静置 15 min,离心(1 000 r/min,10

min),取下沉部分的血细胞与磷酸盐缓冲液(PBS)等比例稀释,再加入等体积的人淋巴细胞分离液,离心(1 500 r/min,15 min)吸取分层液云雾层,PBS 洗涤后采用 RPMI-1640 培养液吹打混匀,采用流式细胞仪[厂家:艾森生物(杭州)有限公司,型号:NovoCyte D1040]检测外周血 Th17 水平。

表 1 一般资料比较

分组	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	体重指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	婚姻状况 [<i>n</i> (%)]		孕次($\bar{x}\pm s$,次)	产次($\bar{x}\pm s$,次)
				未婚	已婚与离异		
研究组	100	42.02±2.26	24.42±1.17	26(26.00)	74(74.00)	2.33±0.54	1.95±0.46
对照组	50	41.36±2.31	24.29±1.34	11(22.00)	39(78.00)	2.42±0.56	2.03±0.51
<i>t</i>		1.674	0.611		0.287	0.496	0.968
<i>P</i>		0.096	0.542		0.592	0.620	0.335

1.2.5 FoxP3⁺ Treg 检测 将 100 μ L 血液标本加入 100 μ L RPMI-1640 培养液稀释,将其加入 96 孔平板,使用离子霉素、丙二醇甲醚醋酸酯及莫能霉素工作液进行混合,在 CO₂ 培养箱(5%)中培养 5 h,弃上清液,加入 10 μ L CD4 FITC 单克隆抗体。在避光状态下保存 15 min,PBS 清洗,加入破膜剂,避光放置 15 min,PBS 再次清洗,采用流式细胞仪检测 FoxP3⁺ Treg 水平。

1.2.6 宫颈灌洗液中炎症因子检测 采用无菌盐水(10 mL)注入宫颈后穹窿灌洗(受试者处于非月经期且 3 d 内无性生活),收集宫颈灌洗液,采用 Luminex 多重分析检测宫颈灌洗液中炎症因子白细胞介素(IL)-10、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-17A 水平。

1.3 观察指标 (1)比较研究组和对照组 HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及宫颈灌洗液中炎症因子(IL-10、TNF- α 、IL-17A)水平情况。(2)比较 HPV16/18 组、其他亚型组 HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg、炎症因子水平。(3)比较不同宫颈病变(包括宫颈上皮内瘤变 I 级、宫颈上皮内瘤变 II 级、宫颈上皮内瘤变 III 级、宫颈癌)患者 HPV DNA 负荷量、FoxP3⁺ Treg、Th17 及炎症因子水平。(4)分析 HPV DNA 负荷量、FoxP3⁺ Treg、Th17 及炎症因子水平与高危型 HPV 感染及宫颈病变的相关性。(5)分析 HPV DNA 负荷量与 Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子的相关性。(6)分析 HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子对宫颈病变患者高危型 HPV16/18 阳性的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件对数据进行处理。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。采

用 Spearman 相关分析 HPV DNA 负荷量、FoxP3⁺ Treg、Th17 及炎症因子水平与高危型 HPV 感染、宫颈病变的相关性,HPV DNA 负荷量与 Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子对宫颈病变患者高危型 HPV16/18 阳性的诊断价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组 and 对照组 HPV DNA、Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子水平比较 两组 HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及宫颈灌洗液中 IL-10、TNF- α 、IL-17A 水平比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.2 HPV16/18 组、其他亚型组 HPV DNA、Th17、FoxP3⁺ Treg、炎症因子水平比较 HPV16/18 组 HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及宫颈灌洗液中 IL-10、TNF- α 、IL-17A 水平均高于其他亚型组(*P*<0.05),见表 3。

2.3 不同宫颈病变患者 HPV DNA、FoxP3⁺ Treg、Th17 及炎症因子水平 不同宫颈病变患者 HPV DNA 负荷量、FoxP3⁺ Treg、Th17 及宫颈灌洗液中 IL-10、TNF- α 、IL-17A 水平比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 4。

2.4 HPV DNA、FoxP3⁺ Treg、Th17 及炎症因子水平与高危型 HPV 感染、宫颈病变的相关性分析 HPV DNA 负荷量、FoxP3⁺ Treg、Th17 及宫颈灌洗液中 IL-10、TNF- α 、IL-17A 水平与高危型 HPV 感染分型(HPV16/18=1,其他亚型=2)均呈负相关(*P*<0.05),与宫颈病变(宫颈上皮内瘤变 I 级=1,宫颈上皮内瘤变 II 级=2,宫颈上皮内瘤变 III 级=3,宫颈癌=4)均呈正相关(*P*<0.05),见表 5。

表 2 研究组和对照组 HPV DNA、Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HPV DNA 负荷量 (pg/mL)	Th17(%)	FoxP3 ⁺ Treg (%)	炎症因子(pg/mL)		
					IL-10	TNF-α	IL-17A
研究组	100	84.22±8.05	12.74±3.92	6.79±1.42	4.78±1.16	3.61±0.30	11.28±1.24
对照组	50	0.64±0.18	8.92±2.67	3.04±0.81	1.20±0.17	0.83±0.22	6.72±0.75
<i>t</i>		73.283	5.745	17.301	21.671	58.134	23.887
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 HPV16/18 组、其他亚型组 HPV DNA、Th17、FoxP3⁺ Treg、炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

高危型 HPV 感染分型	<i>n</i>	HPV DNA 负荷量(pg/mL)	Th17(%)	FoxP3 ⁺ Treg (%)	炎症因子(pg/mL)		
					IL-10	TNF-α	IL-17A
HPV16/18 组	50	96.17±7.97	14.38±3.84	7.43±1.38	5.26±1.12	4.13±0.29	11.85±1.21
其他亚型组	50	72.27±6.85	11.10±3.56	6.15±1.16	4.30±1.07	3.09±0.22	10.71±1.03
<i>t</i>		16.081	4.429	5.021	4.382	20.203	5.073
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 不同宫颈病变患者 HPV DNA、FoxP3⁺ Treg、Th17 及炎症因子水平($\bar{x}\pm s$)

宫颈病变	<i>n</i>	HPV DNA 负荷量(pg/mL)	Th17(%)	FoxP3 ⁺ Treg (%)	炎症因子(pg/mL)		
					IL-10	TNF-α	IL-17A
宫颈上皮内瘤变Ⅰ级	27	74.06±6.59	10.67±2.97	5.74±1.21	3.51±0.97	3.24±0.32	9.89±1.30
宫颈上皮内瘤变Ⅱ级	22	78.31±7.26	11.41±3.14	5.94±1.33	4.76±1.18	3.62±0.35	11.22±1.39
宫颈上皮内瘤变Ⅲ级	25	84.36±7.54	12.34±3.61	6.62±1.37	5.35±1.43	3.71±0.47	11.80±1.64
宫颈癌	26	99.64±7.87	16.40±3.84	8.76±1.41	5.57±1.59	3.89±0.54	12.55±2.05
<i>F</i>		60.523	14.511	27.731	13.092	10.747	12.646
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 相关性分析结果

指标	高危型 HPV 感染分型		宫颈病变	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HPV DNA 负荷量	-0.754	<0.05	0.771	<0.05
Th17	-0.641	<0.05	0.643	<0.05
FoxP3 ⁺ Treg	-0.517	<0.05	0.596	<0.05
IL-10	-0.683	<0.05	0.607	<0.05
TNF-α	-0.594	<0.05	0.656	<0.05
IL-17A	-0.642	<0.05	0.584	<0.05

注:高危型 HPV 感染分型赋值为 HPV16/18=1,其他亚型=2;宫颈病变赋值为宫颈上皮内瘤变Ⅰ级=1,宫颈上皮内瘤变Ⅱ级=2,宫颈上皮内瘤变Ⅲ级=3,宫颈癌=4。

2.5 HPV DNA 负荷量与 Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子的相关性分析 HPV DNA 负荷量与 Th17、FoxP3⁺ Treg 及宫颈灌洗液中 IL-10、TNF-α、IL-17A 水平均呈正相关($r=0.692、0.724、0.605、0.587、0.631,P<0.05$)。

2.6 HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子诊断宫颈病变患者高危型 HPV16/18 阳性的 ROC 曲线分析 以 HPV16/18 阳性作为阳性样本,其他亚型阳性作为阴性样本,绘制 ROC 曲线,结果显

示,HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg、IL-10、TNF-α、IL-17A 单独诊断高危型 HPV16/18 阳性的曲线下面积(AUC)分别为 0.704(95%CI:0.604~0.791)、0.732(95%CI:0.634~0.816)、0.773(95%CI:0.679~0.851)、0.781(95%CI:0.687~0.858)、0.741(95%CI:0.644~0.823)、0.795(95%CI:0.703~0.869)。各项指标联合诊断高危型 HPV16/18 阳性的 AUC 为 0.911(95%CI:0.837~0.959),大于各指标单独诊断($P<0.05$),见图 1、2。

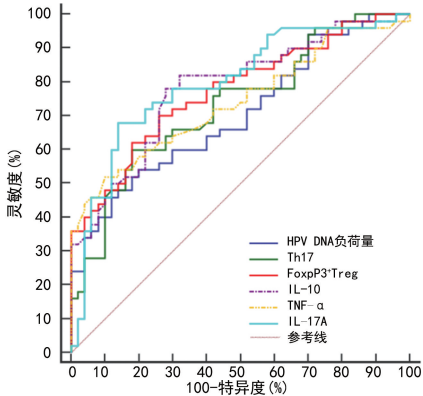


图 1 各指标单独诊断高危型 HPV16/18 阳性的 ROC 曲线

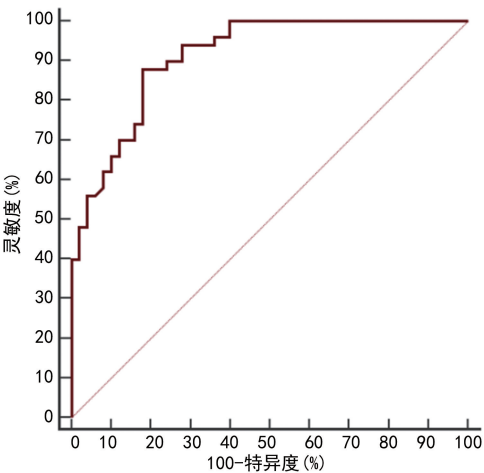


图 2 各指标联合诊断高危型 HPV16/18 阳性的 ROC 曲线

3 讨 论

高危型 HPV 持续感染是导致宫颈癌的危险因素,宫颈上皮细胞发生高危型 HPV 感染后,HPV 遗传物质进入宿主细胞的基因组 DNA,改变癌基因、抑癌基因表达,激活癌细胞生长、侵袭活性,改变免疫调节基因表达,导致免疫应答紊乱^[9-10]。HPV DNA 负荷量与宫颈癌、宫颈病变程度的关系尚不十分明确,武振宇等^[11]研究显示,HPV DNA 单独检测用于宫颈癌诊断的特异度、阳性预测值不足,需 HPV E6/E7 mRNA 检测辅助诊断。本研究结果显示,HPV DNA 负荷量、FoxP3⁺ Treg、Th17 及炎症因子水平随宫颈病变程度加深而升高。分析原因:高危型 HPV 持续感染影响机体免疫耐受,Th17/Treg 介导的免疫应答失衡是宫颈病变患者体内重要特征^[12]。Treg 作为辅助性 T 细胞亚群发挥机体免疫抑制功能,叉头状转录因子 3(FoxP3)是 Treg 的特征性分子标志,广泛存在于细胞生物中,参与 FoxP3⁺ Treg 新陈代谢^[13-14]。既往研究证实,Treg 与多种急慢性病毒感染、肿瘤疾病有关,FoxP3⁺ Treg 水平在非小细胞肺癌、乳腺癌、肝细胞癌患者中明显上升^[15-17]。有报道指出,Treg 可通过抑制 T 细胞杀伤作用或抑制抗体产生等协助肿瘤免疫逃逸^[18]。HPV 感染早期,FoxP3⁺ Treg 在宫颈病变进展的免疫调节、免疫逃避机制中发挥重要作用^[19]。FoxP3⁺ Treg 水平升高表示病毒在免疫系统中的逃逸风险升高,可一定程度反映患者预后,对监测肿瘤进展具有指导意义。

陈国艳等^[20]的研究表明,宫颈病变患者外周血 Th17 水平与 HPV 感染有关,可影响疾病进展。Th17 与 Treg 有同源性,Th17 分泌的 IL-17 可促使癌细胞侵袭,Treg 分泌的转化生长因子-β1 可以导致抗肿瘤免疫耐受,增加癌细胞免疫逃逸机会^[21]。研究组 HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及宫颈灌洗液中 IL-10、TNF-α、IL-17A 水平均高于对照组,HPV16/18 组各项指标水平均高于其他亚型组,表明

HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子共同参与了 HPV 感染发生、进展,影响高危型 HPV 持续感染情况,分析可能与 Th17、FoxP3⁺ Treg 异常表达打破机体免疫功能平衡有关。正常状态下 Th17、Treg 在分化过程中互相影响、共同保持平衡,维持生殖道微生态环境稳态;在宫颈病变过程中,二者平衡被打破,引起免疫功能紊乱^[22]。另一方面,局部病灶部位炎症级联反应也可上调 Treg 水平,导致机体免疫系统紊乱,减弱机体对 HPV 的杀伤能力,增大持续感染风险^[23]。

本研究分析了 FoxP3⁺ Treg、Th17 及宫颈灌洗液中炎症因子水平分别与 HPV 感染、宫颈病变的相关性,发现 HPV DNA 负荷量、FoxP3⁺ Treg、Th17 及炎症因子水平与高危型 HPV 感染分型相关,与宫颈病变类型相关,而且 HPV DNA 负荷量与 Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子水平呈正相关。ROC 分析显示,HPV DNA 负荷量、Th17、FoxP3⁺ Treg 及宫颈灌洗液中炎症因子对宫颈病变患者高危型 HPV16/18 感染的诊断价值较高,而且联合预测的 AUC 达 0.911,进一步证实高危型 HPV16/18 感染与上述指标介导的免疫功能紊乱密切相关,临床可通过检测各项指标来预测、评估宫颈病变患者高危型 HPV16/18 持续感染情况。

综上所述,HPV DNA、Th17、FoxP3⁺ Treg 及炎症因子表达与高危型 HPV 感染分型、宫颈病变联系密切,HPV DNA 负荷量与 Th17、FoxP3⁺ Treg、炎症因子具有相关性,各项指标联合检测有利于临床筛查宫颈恶性病变高危患者、防治高危型 HPV 持续感染,对改善患者预后具有指导意义。

参考文献

[1] SRIVASTAVA A N, MISRA J S, RIZVI S. Detection of human papillomavirus high-risk genotypes in rural women of Lucknow, North India[J]. J Cancer Res Ther, 2021, 17(6): 1468-1472.

[2] 李木焕, 李洁, 林已乔, 等. 苍梧县宫颈癌筛查中高危型 HPV 感染情况分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(19): 2699-2701.

[3] BASU P, MALVI S G, JOSHI S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(11): 1518-1529.

[4] BASHAW A A, ZHOU C, YU M, et al. Regulatory T cells but not IL-10 impair cell-mediated immunity in human papillomavirus E7⁺ hyperplastic epithelium[J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(5): 1264-1273.

[5] NAKAGAWA T, KUROKAWA T, MIMA M, et al. DNA methylation and HPV-associated head and neck cancer[J]. Microorganisms, 2021, 9(4):801.

[6] 沙梦玲, 巩玉森. 程序性死亡配体 1、肿瘤浸润淋巴细胞、FoxP3⁺ 调节性 T 细胞在非小细胞肺癌中的表达及意义[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(1):36-41.

[7] HARRIS R J, WILLSMORE Z, LADDACH R, et al. Enriched circulating and tumor-resident TGF-β⁺ regulatory B cells in patients with melanoma promote FoxP3⁺ Tregs[J]. Oncoimmunology, 2022, 11(1):2104426.

[8] MITCHELL C M, WATSON L, MITCHELL A J, et al. Vaginal microbiota and mucosal immune markers in women with vulvovaginal discomfort[J]. Sex Transm Dis, 2020, 47(4):269-274.

[9] 林一禾, 朱淑嫔, 陈游杏. 高危型 HPV 持续感染者宫颈局部调节性 T 淋巴细胞表达[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(10):2208-2210.

[10] MENG D, SONG L, QI Z, et al. Prognosis of high-risk HPV infection and its influences by vaginal micro-environmental factors[J]. Chin J Epidemiol, 2021, 42(6):1103-1107.

[11] 武振宇. HPVE6/E7 mRNA 和 HPV-DNA 检测在宫颈癌筛查中的价值[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(10):1313-1316.

[12] LIN W, ZHANG H L, NIU Z Y, et al. The disease stage-associated imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg in uterine cervical cancer patients and their recovery with the reduction of tumor burden[J]. BMC Womens Health, 2020, 20(1):126.

[13] FREUCHET A, SALAMA A, BEZIE S, et al. IL-34 deficiency impairs FoxP3⁺ Treg function in a model of autoimmune colitis and decreases immune tolerance homeostasis[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(8):988.

[14] FUEYO-GONZALEZ F, MCGINTY M, NINGOO M, et al. Interferon-βacts directly on T cells to prolong allograft survival by enhancing regulatory T cell induction through Foxp3 acetylation[J]. Immunity, 2022, 55(3):459-474.

[15] KOH J, HUR J Y, LEE K Y, et al. Regulatory(FoxP3⁺) T cells and TGF-β predict the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):18994.

[16] GODA N, SASADA S, SHIGEMATSU H, et al. The ratio of CD8⁺ lymphocytes to tumor-infiltrating suppressive FOXP3⁺ effector regulatory T cells is associated with treatment response in invasive breast cancer[J]. Discov Oncol, 2022, 13(1):27.

[17] 刘冬宇, 白劼, 白红艳. 肝细胞癌组织中 FoxP3⁺ 调节性 T 淋巴细胞表达水平及其与肿瘤免疫相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(8):1019-1022.

[18] MARANGONI F, ZHAKYP A, CORSINI M, et al. Expansion of tumor-associated Treg cells upon disruption of a CTLA-4-dependent feedback loop[J]. Cell, 2021, 184(15):3998-4015.

[19] SHI F, PANG X X, LI G J, et al. Genetic association study of intron variants in the forkhead box protein P3 gene in Chinese patients diagnosed with cervical cancer[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(9):2658-2672.

[20] 陈国艳, 高莫涵, 刘爽, 等. 人乳头瘤病毒感染与宫颈病变及调节性 T 细胞辅助性 T 细胞 17 及髓系抑制性细胞的关系[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(14):2547-2550.

[21] WAGNER A, WANG C, FESSLER J, et al. Metabolic modeling of single Th17 cells reveals regulators of autoimmunity[J]. Cell, 2021, 184(16):4168-4185.

[22] MA M, WANG M, XU F, et al. The imbalance in Th17 and Treg cells in polycystic ovarian syndrome patients with autoimmune thyroiditis[J]. Immunol Invest, 2022, 51(5):1170-1181.

[23] QIANMEI Y, ZEHONG S, GUANG W, et al. Recent advances in the role of Th17/Treg cells in tumor immunity and tumor therapy[J]. Immunol Res, 2021, 69(5):398-414.

(收稿日期:2023-08-26 修回日期:2023-12-23)

(上接第 617 页)

[12] 尤雪梅, 种亚楠, 狄海莉, 等. 帕金森患者血清 MCP-1、CCR2 水平与病情严重程度关系[J]. 海南医学, 2021, 32(10):1238-1241.

[13] 王琰, 梁战华. 帕金森病早期临床表现和诊断方法的研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(2):265-267.

[14] 黄艳玲, 廖渝, 郑永玲, 等. 25-羟维生素 D 缺乏与帕金森病患者睡眠质量、认知功能及 ACTH 水平的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(4):357-360.

[15] 李玮, 曹学兵. 帕金森病发病机制与神经元保护性治疗的研究进展[J]. 国外医学. 物理医学与康复学分册, 2002, 22(4):145-148.

[16] 柳雪蕾, 芦娟, 田叶, 等. 艾灸激活 Nrf2/ARE 通路抗帕金森病模型大鼠氧化应激损伤的机制研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(8):857-862.

[17] 李盈洁, 郑莉, 张华阳, 等. 大鼠脊髓钝挫伤后单核细胞趋化蛋白-1 与趋化因子受体 2 的表达变化[J]. 解剖学杂志, 2018, 41(6):677-681.

(收稿日期:2023-08-12 修回日期:2023-12-11)