

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.011

T 淋巴细胞亚群联合 ALOX12B 对高危型 HPV 感染病情自然转归的预测价值*

刘 敏¹, 杨 易², 刘 兰¹, 夏春兰¹

四川省自贡市妇幼保健院:1. 妇科;2. 妇女保健科, 四川自贡 643000

摘要:目的 探讨 T 淋巴细胞亚群联合 12(R)-脂加氧酶(ALOX12B)预测高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染病情自然转归的价值。方法 选择 2020 年 1 月至 2021 年 2 月该院收治的 179 例高危型 HPV 感染者作为研究对象,根据 2 年随访期内病情自然转归情况分为转阴组、持续阳性组。比较 2 组临床资料、CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例,以及 CD4⁺ T 淋巴细胞/CD8⁺ T 淋巴细胞比值(简称 CD4⁺/CD8⁺)、ALOX12B mRNA。采用 Logistic 回归分析高危型 HPV 感染病情自然转归的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 T 淋巴细胞亚群、ALOX12B mRNA 预测高危型 HPV 感染病情自然转归价值。结果 179 例高危型 HPV 感染者,随访 2 年,失访 1 例,获访患者中,124 例(69.66%)自然转阴,54 例(30.34%)持续阳性(持续阳性组),持续阳性患者中 5 例(9.26%)病情发生进展。持续阳性组活检结果为宫颈上皮内瘤样病变(CIN) I 级、细胞学 ≥ 未明确意义的非鳞状上皮细胞患者占比及高危型 HPV 负荷量高于转阴组($P < 0.05$)。持续阳性组 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例,以及 CD4⁺/CD8⁺ 低于转阴组($P < 0.05$),ALOX12B mRNA 表达水平高于转阴组($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,校正了活检结果后,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例,以及 CD4⁺/CD8⁺、ALOX12B mRNA 是高危型 HPV 感染病情自然转归的影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,CD3⁺ T 淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺、ALOX12B mRNA 联合预测高危型 HPV 感染病情自然转归的曲线下面积为 0.928 (95%CI:0.879~0.961)。结论 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例,CD4⁺/CD8⁺, ALOX12B mRNA 是高危型 HPV 感染病情自然转归的影响因素,T 淋巴细胞亚群联合 ALOX12B 检测可作为预测病情自然转归的方案,为临床决策提供参考信息。

关键词: T 淋巴细胞亚群; 12(R)-脂加氧酶; 高危型人乳头瘤病毒; 持续感染; 病情转归

中图法分类号:R711.32; R446.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)04-0485-07

The predictive value of T lymphocyte subsets combined with ALOX12B on the nature progression of high-risk HPV infection*

LIU Min¹, YANG Yi², LIU Lan¹, XIA Chunlan¹

1. Department of Gynecology; 2. Department of Women's Health, Zigong Maternal and Child Health Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of T lymphocyte subsets combined with 12(R)-lipoxygenase (ALOX12B) in the nature progression of high-risk human papillomavirus (HPV) infection. **Methods** A total of 179 patients with high-risk HPV infection admitted to the hospital from January 2020 to February 2021 were selected as research subjects. Based on the natural progression of their condition during a 2-year follow-up period, they were divided into the clearance group and the persistent positive group. Clinical data, proportions of CD3⁺ and CD4⁺ T lymphocytes, the CD4⁺/CD8⁺ T lymphocyte ratio (CD4⁺/CD8⁺) and ALOX12B mRNA levels were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to identify factors influencing the natural progression of high-risk HPV infection. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to evaluate the predictive value of T lymphocyte subsets and ALOX12B mRNA for the natural progression of high-risk HPV infection. **Results** During the 2-year follow-up, 1 case was lost to follow-up among the 179 patients with high-risk HPV infection. Among the patients who were followed up, 124 cases (69.66%) showed natural clearance, while 54 cases (30.34%) remained persistently positive (per-

* 基金项目:四川省医学(青年创新)科研课题(S20601)。

作者简介:刘敏,女,主治医师,主要从事宫颈病变的诊治研究。

sistent positive group). Among the persistently positive patients, 5 cases (9.26%) experienced disease progression. The proportion of patients with biopsy results of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade I, and those with cytology \geq atypical squamous cells of undetermined significance, as well as the high-risk HPV viral load in the persistent positive group were higher than those in the clearance group ($P < 0.05$). The proportions of CD3⁺ and CD4⁺ T lymphocytes, as well as the CD4⁺/CD8⁺ in the persistent positive group were lower than those in the clearance group ($P < 0.05$), while the ALOX12B mRNA level was higher than that in the persistent positive group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that, after adjusting for biopsy results, the proportions of CD3⁺ and CD4⁺ T lymphocytes, the CD4⁺/CD8⁺ and ALOX12B mRNA remained factors influencing the natural progression of high-risk HPV infection ($P < 0.05$). ROC curve analysis revealed that the combined prediction of CD3⁺ T lymphocyte proportion, CD4⁺/CD8⁺ and ALOX12B mRNA for the natural progression of high-risk HPV infection had an area under the curve of 0.928 (95%CI: 0.879–0.961). **Conclusion** The proportions of CD3⁺ and CD4⁺ T lymphocytes, the CD4⁺/CD8⁺ and ALOX12B mRNA are factors influencing the natural progression of high-risk HPV infection. The combination of T lymphocyte subsets and ALOX12B mRNA can serve as a predictive approach for the natural progression of the disease, providing valuable information for clinical decision-making.

Key words: T lymphocyte subsets; 12(R)-lipoxygenase; high-risk human papillomavirus; persistent infection; disease progression

女性一生中被人乳头瘤病毒(HPV)感染的概率大于 75%^[1]。在宫颈癌患者中,超过 60% 的患者存在高危型 HPV 感染^[2]。资料显示,大多数高危型 HPV 感染为一过性感染,在感染后数月至 2 年内被机体免疫系统清除,HPV 自然转阴,少数为持续性感染^[3]。研究发现,高危型 HPV 持续感染与宫颈癌前病变及宫颈癌存在显著的因果关系^[4],因此早期预测高危型 HPV 感染人群病情自然转归情况对临床管理此类人群、制订治疗决策等均具有重要意义。T 淋巴细胞在子宫颈免疫监视中扮演重要角色,也是清除 HPV 感染的重要效应细胞^[5]。许多研究发现,健康人群、宫颈癌前病变及宫颈癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群存在显著差异,宫颈癌患者 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例,CD4⁺ T 淋巴细胞/CD8⁺ T 淋巴细胞比值(简称 CD4⁺/CD8⁺)明显下降^[6-7]。且近年来有研究报告,T 淋巴细胞功能与高危型 HPV 负荷量有关^[8]。12(R)-脂加氧酶(ALOX12B)可调控酶促脂质氧化反应,研究认为其在宫颈癌中属于促癌因子^[9]。与无 HPV 感染人群相比,HPV 感染人群 ALOX12B mRNA 表达量升高,且高危型 HPV 感染者 ALOX12B mRNA 表达量高于低危型 HPV 感染者^[10]。本研究探讨了 T 淋巴细胞亚群联合 ALOX12B 预测高危型 HPV 感染病情自然转归的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 2 月本院妇产科门诊收治的 179 例高危型 HPV 感染者作为研究对象。纳入标准:(1)高危型 HPV 感染初次检测阳性;(2)未进行免疫治疗、化疗等治疗;(3)阴道镜检

查结果为正常或宫颈上皮内瘤样病变(CIN) I 级;(4)能配合随访。排除标准:(1)近 1 个月内有调节免疫功能的药物应用史;(2)处于妊娠期;(3)生命体征不平稳;(4)癌症;(5)伴免疫系统疾病;(6)智力障碍或意识异常,不能配合研究。本研究经本院医学伦理委员会审批(20190022),患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 以一般资料调查表收集全部研究对象年龄、体质量指数、文化层次、婚姻状况、分娩史、阴道炎发生情况。

1.2.2 三阶梯诊断 第 1 阶梯:首先,用液基细胞学保存液保存经细胞刷取样的标本,进行液基薄层细胞学(TCT)检测。所有检测在取样后 1 周内完成。接下来,用 HPV 取样刷采集标本,定量进行二代杂交捕获 HPV-DNA(HC2-HPV-DNA)检测。该方法不仅能检测是否存在 HPV 感染,还能明确 HPV 感染的亚型。第 2 阶梯:高危型 HPV 包含 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型,参考 Bethesda 分类系统评估 TCT 结果,HC2-HPV-DNA \geq 1.0 pg/mL 为阳性,表示存在 HPV 感染,结果报告分为无上皮内病变或恶性病变(NILM)、未明确意义的非鳞状上皮细胞(ASCUS)、非典型鳞状细胞不排除高度鳞状上皮内病变(ASC-H)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL),若结果报告为 ASCUS、ASC-H、LSIL、HSIL(该 4 项均归入 \geq ASCUS 类别),转诊阴道镜检查,直视下活检或四点活检。第 3 阶梯:取阴道镜下获取的组织标本,进行组织病理学检查,评价病变情况。

1.2.3 病情自然转归评估 以门诊方式进行 2 年随访,每 6 个月随访 1 次,完成 TCT 和 HC2-HPV-DNA 定量检测。HC2-HPV-DNA 定量检测为阴性,视为 HPV 感染转阴;HC2-HPV-DNA 定量检测为阳性,若 TCT 正常则继续随访,视为持续阳性;HC2-HPV-DNA 定量检测为阳性,若 TCT 异常,转诊阴道镜活检,提示为正常或 CIN I 级则继续随访,视为持续阳性。若阴道镜结果提示宫颈高级别病变/浸润癌,视为进展,终止随访进入治疗程序。根据 2 年随访期内病情自然转归情况分为转阴组、持续阳性组。

1.2.4 T 淋巴细胞亚群、ALOX12B mRNA 检测 入院就诊时采集患者空腹静脉抗凝血 5 mL,采用流式细胞仪(BriCyte E6 型,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞,计算 CD4⁺/CD8⁺;宫颈取样刷刷取标本,以荧光定量聚合酶链反应检测 ALOX12B mRNA 表达,以 2^{-ΔΔCt} 计算目的基因的表达量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件分析数

据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。等级资料比较采用秩和检验。采用 Logistic 回归分析高危型 HPV 感染病情自然转归的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 T 淋巴细胞亚群、ALOX12B mRNA 单项及联合预测高危型 HPV 感染病情自然转归价值,不同方案间曲线下面积(AUC)的比较采用 De-Long 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床资料比较 179 例高危型 HPV 感染者,随访 2 年,失访 1 例。获访患者中,124 例(69.66%)自然转阴(转阴组),54 例(30.34%)持续阳性(持续阳性组)。持续阳性患者中 5 例(9.26%)病情发生进展。持续阳性组活检结果为 CIN I 级、细胞学 ≥ ASCUS 占比及高危型 HPV 负荷量高于转阴组 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

项目	持续阳性组(<i>n</i> = 54)	转阴组(<i>n</i> = 124)	<i>t</i> / χ^2 / <i>U</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	46.82 ± 9.35	44.67 ± 11.03	1.250	0.213
体质量指数(kg/m ²)	23.29 ± 0.57	23.40 ± 0.49	1.309	0.192
文化层次			0.046	0.963
小学及以下	19(35.19)	45(36.29)		
中学	27(50.00)	58(46.77)		
大专及以上	8(14.81)	21(16.94)		
婚姻状况			0.448	0.799
未婚	4(7.41)	12(9.68)		
已婚	47(87.04)	103(83.06)		
离婚或丧偶	3(5.55)	9(7.26)		
分娩史			0.390	0.532
无	15(27.78)	29(23.39)		
有	39(72.22)	95(76.61)		
活检结果			3.948	0.047
正常	20(37.04)	66(53.23)		
CIN I 级	34(62.96)	58(46.77)		
细胞学			4.071	0.044
NILM	41(75.93)	109(87.90)		
≥ ASCUS	13(24.07)	15(12.10)		
高危型 HPV 负荷量(pg/mL)	512.48 ± 153.00	387.26 ± 125.39	5.719	< 0.001
高危型 HPV 分型			2.569	0.463
HPV16 型	24(44.44)	58(46.77)		
HPV18 型	19(35.19)	44(35.48)		
HPV52 型	7(12.96)	19(15.32)		

续表 1 2 组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	持续阳性组($n=54$)	转阴组($n=124$)	$t/\chi^2/U$	P
其他型	4(7.41)	3(2.42)		
细菌性阴道炎	8(14.81)	14(11.29)	0.431	0.511
滴虫性阴道炎	3(5.56)	4(3.23)	0.100	0.752
外阴阴道假丝酵母菌病	4(7.41)	5(4.03)	0.328	0.567
混合性阴道炎	2(3.70)	1(0.81)	0.558	0.455

2.2 2 组 T 淋巴细胞亚群、ALOX12B mRNA 比较 持续阳性组 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例,以及 CD4⁺/CD8⁺ 低于转阴组,ALOX12B mRNA 表达水平高于转阴组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 高危型 HPV 感染病情自然转归的影响因素分析 以高危型 HPV 感染病情自然转归情况为因变量(转阴=0,持续阳性=1),纳入活检结果(正常=0, CIN I 级=1)、CD3⁺ T 淋巴细胞比例(按实际值赋值)、CD4⁺ T 淋巴细胞比例(按实际值赋值)、CD4⁺/

CD8⁺(按实际值赋值)、ALOX12B mRNA(按实际值赋值)为自变量进行多因素 Logistic 回归。结果显示,活检结果、CD3⁺ T 淋巴细胞比例、CD4⁺ T 淋巴细胞比例,以及 CD4⁺/CD8⁺、ALOX12B mRNA 均是高危型 HPV 感染病情自然转归的影响因素($P < 0.05$);将活检结果进行校正后,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例,以及 CD4⁺/CD8⁺、ALOX12B mRNA 仍是高危型 HPV 感染病情自然转归的影响因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组 T 淋巴细胞亚群、ALOX12B mRNA 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ T 淋巴细胞比例(%)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞比例(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	ALOX12B mRNA
持续阳性组	54	53.66 ± 6.25	25.79 ± 3.66	0.85 ± 0.12	1.84 ± 0.15
转阴组	124	59.02 ± 8.14	29.11 ± 4.57	1.03 ± 0.16	1.68 ± 0.13
t		4.314	4.718	7.405	7.198
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 高危型 HPV 感染病情自然转归影响因素的 Logistic 回归分析

项目	校正前				
	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
活检结果	1.202	0.377	10.171	3.328(2.301~4.813)	<0.001
CD3 ⁺ T 淋巴细胞比例	-0.620	0.252	6.047	0.538(0.351~0.825)	0.026
CD4 ⁺ T 淋巴细胞比例	-0.902	0.306	8.692	0.406(0.206~0.799)	0.009
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.789	0.283	7.764	0.454(0.228~0.906)	0.017
ALOX12B mRNA	0.204	0.075	7.386	1.226(1.107~1.358)	0.018
常数项	1.028	0.197	27.253	—	<0.001
项目	校正后				
	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
活检结果	-0.226	0.816	0.076	0.798(0.365~1.745)	1.994
CD3 ⁺ T 淋巴细胞比例	-0.644	0.274	5.531	0.525(0.367~0.751)	<0.001
CD4 ⁺ T 淋巴细胞比例	-0.871	0.288	9.137	0.419(0.228~0.769)	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.809	0.260	9.693	0.445(0.235~0.843)	<0.001
ALOX12B mRNA	0.168	0.058	8.340	1.182(1.082~1.292)	<0.001
常数项	0.945	0.266	12.855	—	<0.001

注:—表示无数据。

2.4 T 淋巴细胞亚群、ALOX12B mRNA 单项及联

合预测高危型 HPV 感染病情自然转归的价值 以高

危型 HPV 感染病情自然转归情况为状态变量(转阴赋值为 0,持续阳性赋值为 1),以 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例,CD4⁺/CD8⁺, ALOX12B mRNA 为检验变量进行 ROC 曲线分析。结果显示,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例,CD4⁺/CD8⁺, ALOX12B mRNA 预测高危型 HPV 感染病情自然转归的 AUC 分别为 0.746、0.763、0.780、0.825。其中 ALOX12B mRNA 的 AUC 最大,CD3⁺ T 淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺ 的灵敏度最高,ALOX12B mRNA 的特异度最高。

由于各指标单独预测的 AUC 存在较大的提升空

间,为明确各指标联合是否能提高预测效能,进一步将灵敏度和特异度最高的指标进行 Logistic 回归拟合,返回预测概率 Logit(P)作为独立检验变量,得方程 $Logit(P) = 1.032 - 0.594X_{CD3^+} - 0.901X_{CD4^+/CD8^+} + 0.185X_{ALOX12B\ mRNA}$ 。CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、ALOX12B mRNA 联合预测的 ROC 曲线分析结果显示,其 AUC 为 0.928,大于 ALOX12B mRNA 单独预测($Z = 2.426, P = 0.037$),预测灵敏度为 87.04%,特异度为 88.71%。见表 4、图 1。

表 4 T 淋巴细胞亚群、ALOX12B mRNA 预测高危型 HPV 感染病情自然转归的效能分析

项目	AUC(95%CI)	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
CD3 ⁺ T 淋巴细胞比例	0.746(0.675~0.808)	58.87%	81.48	64.52	<0.001
CD4 ⁺ T 淋巴细胞比例	0.763(0.694~0.823)	26.81%	75.93	75.00	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0.780(0.712~0.839)	0.95	81.48	67.74	<0.001
ALOX12B mRNA	0.825(0.761~0.877)	1.81	72.22	86.29	<0.001
3 项联合	0.928(0.879~0.961)	—	87.04	88.71	<0.001

注:—表示无数据。

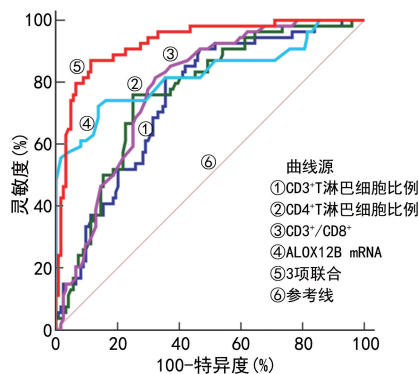


图 1 T 淋巴细胞亚群、ALOX12B mRNA 单项及联合预测高危型 HPV 感染的 ROC 曲线

3 讨论

3.1 背景与意义 中国女性高危型 HPV 感染率为 15%~30%^[11]。IKESU 等^[12]对日本 729 例高危型 HPV 感染女性进行为期 2 年随访发现,55%~70% 的感染者 HPV 自然转阴,未转阴患者中 17.7% 病情发生进展。一项针对中国农村 11 000 例女性的调查结果显示,69.13% 患者 HPV 感染在 2 年内自然清除,30.87% 患者为持续感染^[13]。郭玉琳等^[14]报道 651 例高危型 HPV 感染女性 2 年内自然转阴率为 70.97%,进展率为 4.76%。本研究中 69.66% 高危型 HPV 感染者在 2 年内自然转阴,30.34% 持续阳性,持续阳性患者中 9.26% 病情发生进展,与以上报道的结果相近。虽然高危型 HPV 感染具有自限性,但持续阳性较为常见,部分患者甚至出现病情进展,

若能早期预测高危型 HPV 感染者病情自然转归情况,将对临床实践具有积极的指导意义。

3.2 T 淋巴细胞对高危型 HPV 感染病情自然转归的影响 近年来越来越多的报道证实,高危型 HPV 感染与机体免疫环境具有双向的调控机制:首先,机体免疫功能的下降会增加高危型 HPV 感染的易感性。其次,感染高危型 HPV 后,宫颈局部免疫会发生改变,包括细胞免疫应答的受损、辅助性 T 淋巴细胞 1 型和 2 型之间的失衡、调节性 T 淋巴细胞的浸润等^[15-16]。T 淋巴细胞亚群是机体免疫系统最重要的一类细胞群,其中 CD3⁺ T 淋巴细胞结合受体后,可向 T 淋巴细胞内部传递抗原信号,这对维持机体免疫系统的正常功能至关重要;CD4⁺ T 淋巴细胞可激活多种免疫细胞,其减少是免疫逃逸的一个重要机制;CD8⁺ T 淋巴细胞具有细胞毒性和免疫抑制功能,能维持免疫细胞的平衡^[17-19]。朱敏等^[20]报道,CIN 合并高危型 HPV 感染者 TCT 级别越高,HPV DNA 负荷量越高,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例,以及 CD4⁺/CD8⁺ 越低。本研究结果显示,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞,以及 CD4⁺/CD8⁺ 是高危型 HPV 感染病情自然转归的影响因素。RAONIC 等^[21]认为 CD4⁺ T 淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺ 降低与高危型 HPV 持续感染有关,本研究结论与之一致。结合本研究结果,高水平 T 淋巴细胞亚群的高危型 HPV 感染者,其自然转阴率较高,阴道镜检查结果为正常或 CIN I 级时,可密切随访,反之则持续阳性风险较高,此类患者可酌

情予以预防性干预或增加随访频次,从而确保患者获益最大化。

3.3 ALOX12B mRNA 对高危型 HPV 感染病情自然转归的影响 ALOX12B mRNA 来源于角质形成细胞、表皮、胚胎等,可激活三磷酸肌醇激酶/细胞外调节蛋白激酶 1 信号通路,促进细胞增殖^[22]。LI 等^[23]报道,ALOX12B mRNA 表达上调可促进 HPV 体外迁移和侵袭,使用基因靶向技术下调 ALOX12B mRNA 表达则能抑制 HPV 感染。本研究结果显示,ALOX12B mRNA 是高危型 HPV 感染病情自然转归的影响因素。目前关于 ALOX12B mRNA 在高危型 HPV 感染领域的研究较少,本研究这一创新性发现或可为高危型 HPV 感染的靶向治疗提供了一个新思路,若能通过药物靶向 ALOX12B mRNA,可能有助于促进高危型 HPV 感染的清除,预防高危型 HPV 感染相关性宫颈癌的发生。ALOX12B mRNA 影响高危型 HPV 感染病情自然转归的机制可能是通过调控三磷酸肌醇激酶/细胞外调节蛋白激酶 1 信号通路实现的,高表达的病情 ALOX12B mRNA 激活三磷酸肌醇激酶/细胞外调节蛋白激酶 1 信号通路后,会抑制凋亡相关蛋白表达,并诱导转录激活蛋白-1 过表达,为高危型 HPV 的复制提供便利,从而影响病毒的清除^[24]。

3.4 T 淋巴细胞亚群、ALOX12B 单项及联合预测高危型 HPV 感染病情自然转归的价值 在以上研究基础上,本研究进行了 ROC 曲线分析。结果显示,在各单项指标中,ALOX12B mRNA 预测高危型 HPV 感染病情自然转归的 AUC 最大且特异度最高,CD3⁺T 淋巴细胞比例、CD4⁺/CD8⁺的灵敏度最高,呈现出独特的应用价值。进一步对各指标联合的预测效能进行分析。结果显示,联合检测的 AUC 最大,为 0.928,其灵敏度为 87.04%,特异度为 88.71%,可作为预测高危型 HPV 感染病情自然转归的一个方案,为临床提供客观的决策支持。本研究不足之处在于,纳入样本量较小,可能会影响统计结果,导致结果偏倚,有待下一步的深入探讨。

综上所述,CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞,以及 CD4⁺/CD8⁺、ALOX12B mRNA 是高危型 HPV 感染病情自然转归的影响因素,T 淋巴细胞亚群联合 ALOX12B 检测可作为预测病情自然转归的方案,为临床决策提供参考信息。

参考文献

[1] CHEN Y Q, MEI Y B, GU L J, et al. A novel PDT: 5-aminolevulinic acid combined 450 nm blue laser photody-

namic therapy significantly promotes cell death of HR-HPV infected cells[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2023, 51(1):22-32.

[2] LIU M G, ZHANG X L, GUO L L, et al. HPV prevalence and genotype distribution among 38 056 women in Weifang, China: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(9):e073332.

[3] MARTINELLI M, GIUBBI C, SADERI L, et al. Evaluation of human papilloma virus (HPV) genotyping and viral load determination as diagnostic biomarkers of cervical cancer risk[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1320.

[4] RATNAM S, JANG D, ALAGHEHBANDAN R, et al. HPV genotype-specific distribution and attributable risk in cervical intraepithelial neoplasia in a referral population with a history of LSIL[J]. *Cancer Biomark*, 2023, 38(4):433-442.

[5] KANSY B A, WEHRS T P, BRUDEREK K, et al. HPV-associated head and neck cancer is characterized by distinct profiles of CD8⁺ T cells and myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(12):4367-4383.

[6] 张碧艳, 杨苗. 宫颈癌患者血清 T 淋巴细胞亚群 Ki-67 人乳头瘤病毒水平及与预后的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(20):3736-3739.

[7] 余晓凤, 曹德琦, 徐晓明, 等. 宫颈高危型 HPV 感染者外周血 T 细胞亚群及其免疫因子变化分析[J]. *中国实验诊断学*, 2023, 27(6):669-673.

[8] 张菲菲, 高广云, 张海燕, 等. 宫颈上皮内瘤变患者宫颈环形电切术后 HPV 持续感染的高危因素分析及其对阴道微生态和免疫调节功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(15):2854-2859.

[9] YU S H, LI X, MA M J, et al. The immunological contribution of a novel metabolism-related signature to the prognosis and anti-tumor immunity in cervical cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(10):2399.

[10] 黄玲飞, 孙玲, 金海红, 等. 宫颈上皮内瘤变组织 IL-12B 和 E-cadherin 及 ALOX12B 与 HPV 感染的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(20):3196-3200.

[11] LI X H, ZHANG M, LEI T Y, et al. Single-cell RNA-sequencing dissects cellular heterogeneity and identifies two tumor-suppressing immune cell subclusters in HPV-related cervical adenosquamous carcinoma[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(12):6047-6059.

[12] IKESU R, TAGUCHI A, HARA K, et al. Prognosis of high-risk human papillomavirus-related cervical lesions: a hidden markov model analysis of a single-center cohort in Japan[J]. *Cancer Med*, 2022, 11(3):664-675.

[13] TUERXUN G, ABUDUREXITI G, PREVALENCE A G. Persistence, clearance and risk factors for HPV infection in rural uyghur women in China[J]. *BMC Womens Health*, 2023, 23(1):433. (下转第 495 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.04.012

BDNF 基因 rs6265 多态性与青少年阈下抑郁患者认知功能障碍的相关性研究*

丁 虎,周 俊,刘向来,李 佳[△]

海南省安宁医院心理咨询治疗中心,海南海口 570100

摘要:目的 探讨脑源性神经营养因子(BDNF)基因 rs6265 多态性与青少年阈下抑郁患者认知功能障碍的相关性。方法 选择 2020 年 3 月至 2023 年 6 月该院收治的 216 例青少年阈下抑郁患者作为研究对象,根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分结果分为障碍组 141 例(MoCA 总评分 <26 分)、正常组 75 例(MoCA 总评分 ≥ 26 分)。取所有患者静脉血提取 DNA,采用 TaqMan 探针单核苷酸多态性基因分型技术对 BDNF 基因 rs6265 的单核苷酸多态性进行检测,采用酶联免疫吸附试验检测血清 BDNF 水平。比较 2 组 MoCA 评分,rs6265 各基因型、等位基因占比,以及血清 BDNF 水平。分析障碍组患者血清 BDNF 水平与 MoCA 总评分的相关性。结果 障碍组患者 MoCA 总评分及各维度评分均低于正常组($P<0.05$)。障碍组 BDNF 基因 rs6265 位点 CC 基因型占比明显低于正常组,TT 基因型占比明显高于正常组,C 等位基因占比明显低于正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。障碍组患者血清 BDNF 水平为(32.78 ± 3.88) $\mu\text{g/L}$,明显低于正常组的(42.37 ± 4.29) $\mu\text{g/L}$,差异有统计学意义($P<0.05$)。障碍组患者血清 BDNF 水平与 MoCA 总评分呈正相关($r=0.755, P<0.001$)。BDNF 基因 rs6265 位点 CC 基因型患者血清 BDNF 水平明显高于 TT 基因型患者($t=6.282, P<0.001$)。结论 BDNF 基因 rs6265 多态性与青少年阈下抑郁患者认知功能障碍有关,C 等位基因和 CC 基因型占比下降可能与青少年阈下抑郁认知功能下降有关。

关键词:脑源性神经营养因子基因; 多态性; 青少年; 阈下抑郁; 认知功能障碍

中图法分类号:R749.94;R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)04-0491-05

Correlation between BDNF gene rs6265 polymorphism and cognitive dysfunction in adolescents with subthreshold depression*

DING Hu, ZHOU Jun, LIU Xianglai, LI Jia[△]Psychological Counseling and Treatment Center, Hainan Anning Hospital,
Haikou, Hainan 570100, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene rs6265 polymorphism and cognitive dysfunction in adolescents with subthreshold depression. **Methods** A total of 216 adolescent patients with subthreshold depression admitted to this hospital from March 2020 to June 2023 were selected as study subjects. According to the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) scores, patients were divided into the cognitive impairment group (141 cases, the total MoCA score < 26) and the normal group (75 cases, the total MoCA score ≥ 26). DNA was extracted from the venous blood of all patients. The TaqMan probe single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping technology was used to detect the BDNF gene rs6265 polymorphism. Serum BDNF level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The MoCA scores between the two groups were compared along with the allele and genotype distribution of rs6265 and serum BDNF level. The correlation between serum BDNF level and the total MoCA score in the cognitive impairment group was analyzed. **Results** The total MoCA score and scores in each dimension of the patients in the cognitive impairment group were lower than those of the normal group ($P<0.05$). The proportion of patients with the CC genotype at the BDNF rs6265 locus was significantly lower, the proportion of genotype TT was significantly higher, and the proportion of allele C was significantly lower in the cognitive impairment group compared with the normal group, and the differences were all statistically significant ($P<0.05$). The

* 基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(19A200061);海南省自然科学基金面上项目(819MS129)。

作者简介:丁虎,男,主管护师,主要从事精神、心理相关疾病的护理、康复治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail:506795266@qq.com。