

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.16.020

HR-HPV 阳性宫颈癌患者免疫细胞与炎症因子特征分析

张潇潇¹, 王 俊¹, 马苗苗², 石义祥³, 武 地³, 李 宁^{3△}

1. 陕西省西安高新医院检验科, 陕西西安 710075; 2. 陕西省西安市第五医院检验科, 陕西西安 710082; 3. 陕西省商洛市山阳县人民医院检验科, 陕西商洛 726400

摘 要:目的 分析高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)阳性宫颈癌患者免疫细胞与炎症因子特征。方法 选取宫颈癌患者 196 例作为宫颈癌组, 宫颈上皮内瘤变(CIN)患者 40 例作为 CIN 组, 慢性宫颈炎患者 40 例作为对照组。检测并比较 3 组研究对象免疫细胞、炎症因子水平。根据组织学类型的不同, 将宫颈癌组患者分为鳞癌组和腺癌组, 比较鳞癌组和腺癌组患者的免疫细胞、炎症因子水平。对宫颈癌组患者进行 HR-HPV 检测, 根据结果分为阳性组和阴性组, 比较两组患者的免疫细胞、炎症因子水平。使用 Spearman 相关分析 HR-HPV 感染与宫颈癌患者免疫细胞、炎症因子的相关性。**结果** 宫颈癌组调节性 T 细胞(Treg)、辅助性 T 细胞(Th17)、Th17/Treg、Th1、Th2、IL-17、TGF- β 、IFN- γ 、IL-4 水平明显高于 CIN 组和对照组, Th1/Th2 明显低于 CIN 组和对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。阳性组 Treg、Th17、Th17/Treg、Th2、IL-17、TGF- β 、IL-4 水平明显高于阴性组, Th1/Th2 水平明显低于阴性组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。宫颈癌患者 HR-HPV 感染与 Treg、Th17、Th17/Treg、Th2、IL-17、TGF- β 、IL-4 水平呈正相关($P < 0.05$), 与 Th1/Th2 呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 宫颈癌患者存在一定的 Th17/Treg、Th1/Th2 紊乱, 其中 HR-HPV 阳性可进一步促使患者 Th17/Treg、Th1/Th2 失衡, 提示通过改善 HR-HPV 阳性宫颈癌患者的免疫微环境, 有助于患者的治疗。

关键词: 高危型人乳头瘤病毒; 宫颈癌; 辅助性 T 细胞; 调节性 T 细胞; 免疫细胞; 炎症因子

中图法分类号: R446.6

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)16-2391-05

**Analysis of characteristics of immune cells and inflammatory factors
in HR-HPV positive cervical cancer patients**

ZHANG Xiaoxiao¹, WANG Jun¹, MA Miaomiao², SHI Yixiang³, WU Di³, LI Ning^{3△}

1. Department of Clinical Laboratory, Xi'an High-tech Hospital, Xi'an, Shaanxi 710075, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Fifth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710082,

China; 3. Department of Clinical Laboratory, Shanyang County People's Hospital,
Shangluo, Shaanxi 726400, China

Abstract: **Objective** To analyze the characteristics of immune cells and inflammatory factors in high-risk human papillomavirus (HR-HPV) positive cervical cancer patients. **Methods** A total of 196 patients with cervical cancer were selected as cervical cancer group, 40 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were selected as CIN group, and 40 patients with chronic cervicitis were selected as control group. The levels of immune cells and inflammatory factors in the three groups were detected and compared. According to different histological types, cervical cancer patients were divided into squamous cell carcinoma group and adenocarcinoma group, and the levels of immune cells and inflammatory factors were compared between squamous cell carcinoma group and adenocarcinoma group. The patients in cervical cancer group were tested HR-HPV, and were divided into positive group and negative group according to the results, the levels of immune cells and inflammatory factors in the two groups were compared. Spearman test was used to analyze the correlations between HR-HPV infection and immune cells, inflammatory factors in patients with cervical cancer. **Results** Regulatory T cells (Treg), T helper cells (Th)17, Th17/Treg, Th1, Th2, IL-17, TGF- β , IFN- γ and IL-4 levels in cervical cancer group were significant higher than those in CIN group and control group, while Th1/Th2 levels were significant lower than those in CIN group and control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The levels of Treg, Th17, Th17/Treg, Th2, IL-17, TGF- β and IL-4 in positive group were significantly higher than those in negative group, while the levels of Th1/Th2 were significantly lower than those in negative group,

作者简介: 张潇潇, 女, 主管技师, 主要从事分子生物与病毒学研究。 △ **通信作者,** E-mail: 1048584186@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20230727.1528.002.html> (2023-07-27)

with statistical significance ($P < 0.05$). HR-HPV infection in cervical cancer patients correlated positively with Treg, Th17, Th17/Treg, Th2, IL-17, TGF- β and IL-4 levels ($P < 0.05$), and correlated significantly negatively with Th1/Th2 ($P < 0.05$). **Conclusion** There are certain Th17/Treg and Th1/Th2 disorders in patients with cervical cancer, and HR-HPV positive can further promote Th17/Treg and Th1/Th2 imbalance in patients with cervical cancer, suggesting that improving the immune microenvironment of patients with HR-HPV positive cervical cancer is helpful for the treatment of patients.

Key words: high-risk human papillomavirus; cervical cancer; T helper cell; regulatory T cell; immune cell; immune factor

宫颈癌发生率在我国女性恶性肿瘤中居第 6 位, 每年约有 3.4 万例患者因宫颈癌死亡, 且近年来宫颈癌发病年龄有年轻化趋势^[1]。宫颈癌是极少数病因可以明确的恶性肿瘤, 其中高危型人乳头瘤病毒 (HR-HPV) 持续感染能够促使宫颈上皮微环境的重塑, 影响癌基因表达, 使阴道菌群失衡, 导致宫颈上皮细胞的恶性转化, 是宫颈上皮内瘤变 (CIN) 发展为宫颈癌的重要风险因素^[2]。T 细胞亚群与恶性肿瘤的发生明显相关, 根据 T 细胞功能, 可将其分为辅助性 T 细胞 (Th)、调节性 T 细胞 (Treg) 等类型。目前认为, 宫颈癌患者往往存在 T 细胞组成方面的变化及功能失调, 包括 Th1/Th2、Th17/Treg 的变化, 且与患者病情进展具有一定的关系^[3]。本研究拟通过分析 HR-HPV 阳性宫颈癌患者的免疫细胞和炎症因子特征, 了解 HR-HPV 在宫颈癌中的作用机制, 以为宫颈癌患者的细胞免疫治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月至 2021 年 10 月陕西省西安市高新医院 (以下简称本院) 收治的宫颈癌患者 196 例作为宫颈癌组, 年龄 37~65 岁, 平均 (49.36 $\pm$ 7.12) 岁; 鳞癌 154 例 (鳞癌组), 腺癌 42 例 (腺癌组); 国际妇产科联盟 (FIGO) 分期中, I 期 25 例, II 期 67 例, III 期 92 例, IV 期 12 例。选择同期收治的 CIN 患者 40 例作为 CIN 组, 年龄 35~64 岁, 平均 (48.95 $\pm$ 6.98) 岁; CIN II 级 24 例, CIN III 级 16 例。另选取同期慢性宫颈炎患者 40 例作为对照组, 年龄 34~62 岁, 平均 (48.85 $\pm$ 8.10) 岁。3 组年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。纳入标准: 均经病理检查首次确诊^[4]; 病历资料完整; 无放化疗史。排除标准: 近期有激素或免疫治疗史; 合并高血压、感染性疾病、糖尿病、心血管疾病等疾病; 合并免疫功能异常; 合并其他良恶性肿瘤; 处于妊娠期或哺乳期。所有研究对象均自愿参与本研究, 并签署知情同意书, 本研究通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 (1) 采集所有研究对象入院后空腹静脉血 5 mL, 使用美国贝克曼 CytoFLEX 流式细胞仪检测免疫细胞 Treg、Th17、Th17/Treg、Th1、Th2 及 Th1/Th2 水平。使用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测白细胞介素 (IL)-17、转化生长因子- β (TGF- β)、干

扰素- γ (IFN- γ)、IL-4 水平。试剂盒均由深圳市达科为生物工程有限公司提供。(2) 宫颈癌组患者入院后均进行 HR-HPV 检测, 患者取膀胱截石位, 暴露宫颈口后, 采用 HPV 专用毛刷置于患者宫颈管, 顺时针旋转 5~10 圈取宫颈脱落细胞标本, 立即送检。HR-HPV 检测试剂盒由上海博湖生物科技有限公司提供, 所有操作严格按照试剂盒说明书进行。记录宫颈癌患者 HR-HPV 阳性率。

1.3 观察指标 (1) 比较 3 组研究对象的免疫细胞、炎症因子水平。(2) 根据组织学类型的不同, 将宫颈癌组患者进一步分为鳞癌组和腺癌组, 比较鳞癌组和腺癌组的免疫细胞、炎症因子水平。(3) 根据宫颈癌组患者是否合并 HR-HPV 感染, 分为阳性组 (167 例) 和阴性组 (29 例), 比较阳性组和阴性组患者的免疫细胞、炎症因子水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验, 两独立样本比较采用独立样本 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; 采用 Spearman 相关分析 HR-HPV 感染与宫颈癌患者免疫细胞、炎症因子的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组免疫细胞水平比较 宫颈癌组 Treg、Th17、Th17/Treg、Th1、Th2 水平明显高于 CIN 组和对照组, Th1/Th2 水平明显低于 CIN 组和对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。CIN 组 Treg、Th17、Th17/Treg、Th1、Th2 水平明显高于对照组, Th1/Th2 水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组炎症因子水平比较 宫颈癌组 IL-17、TGF- β 、IFN- γ 、IL-4 水平明显高于 CIN 组和对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。CIN 组 IL-17、TGF- β 、IFN- γ 、IL-4 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 鳞癌组与腺癌组免疫细胞水平比较 鳞癌组与腺癌组 Treg、Th17、Th17/Treg、Th1、Th2 及 Th1/Th2 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见

表 3。腺癌组 IL-17、TGF-β、IFN-γ 及 IL-4 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 1 3 组免疫细胞水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Treg(%)	Th17(%)	Th17/Treg	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2
宫颈癌组	196	5.12±0.97	4.43±1.37	0.77±0.10	17.81±3.17	6.12±1.31	2.54±0.65
CIN 组	40	3.53±1.03 [*]	2.83±1.08 [*]	0.65±0.16 [*]	14.91±3.76 [*]	3.39±1.19 [*]	4.77±1.22 [*]
对照组	40	2.39±0.32 ^{*#}	1.12±0.35 ^{*#}	0.52±0.08 ^{*#}	13.36±2.68 ^{*#}	2.13±0.72 ^{*#}	6.49±2.60 ^{*#}
<i>F</i>		175.588	130.721	105.767	39.780	224.211	204.075
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与宫颈癌组比较,^{*} $P<0.05$;与 CIN 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 2 3 组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-17	TGF-β	IFN-γ	IL-4
宫颈癌组	196	123.34±31.28	53.34±14.78	51.11±8.53	39.24±8.04
CIN 组	40	103.68±23.34 [*]	37.75±10.26 [*]	37.42±5.70 [*]	27.75±7.53 [*]
对照组	40	42.39±12.50 ^{*#}	21.54±3.80 ^{*#}	31.06±4.46 ^{*#}	19.76±5.87 ^{*#}
<i>F</i>		137.026	107.333	142.857	125.861
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与宫颈癌组比较,^{*} $P<0.05$;与 CIN 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 鳞癌组与腺癌组免疫细胞水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Treg(%)	Th17(%)	Th17/Treg	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2
鳞癌组	154	5.16±0.96	4.34±1.29	0.77±0.09	17.70±3.17	6.11±1.32	2.55±0.65
腺癌组	42	4.95±1.00	4.76±1.62	0.77±0.11	18.20±3.20	6.12±1.28	2.47±0.65
<i>t</i>		1.213	1.784	0.481	0.891	0.037	0.751
<i>P</i>		0.227	0.076	0.631	0.374	0.970	0.454

表 4 鳞癌组与腺癌组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-17	TGF-β	IFN-γ	IL-4
鳞癌组	154	122.84±32.46	53.12±15.17	50.98±8.61	39.12±8.09
腺癌组	42	125.17±26.78	54.16±13.37	51.60±8.30	39.67±7.92
<i>t</i>		0.426	0.401	0.418	0.388
<i>P</i>		0.671	0.689	0.676	0.698

2.5 阳性组与阴性组免疫细胞水平比较 阳性组

表 5 阳性组与阴性组免疫细胞水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Treg(%)	Th17(%)	Th17/Treg	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2
阳性组	167	5.28±0.91	4.60±1.28	0.78±0.08	17.80±3.15	6.20±1.28	2.44±0.62
阴性组	29	4.19±0.74	3.45±1.48	0.71±0.10	17.89±3.35	5.61±1.35	3.10±0.55
<i>t</i>		6.045	4.343	4.016	0.140	2.283	5.410
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.888	0.024	<0.001

2.7 HR-HPV 感染与免疫细胞、炎症因子水平的相 宫颈癌患者 HR-HPV 感染与 Treg、Th17、Th17/Treg、Th2、IL-17、TGF-β、IL-4 水平呈正相关

Treg、Th17、Th17/Treg、Th2 水平明显高于阴性组, Th1/Th2 水平明显低于阴性组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组 Th1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

2.6 阳性组与阴性组炎症因子水平比较 阳性组 IL-17、TGF-β、IL-4 水平明显高于阴性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 IFN-γ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 6。

($r=0.400、0.322、0.312、0.361、0.337、0.351、0.322,P<0.05$),与 Th1/Th2 水平呈负相关($r=-0.365,P<0.05$),与 Th1、IFN-γ 水平无相关性

($r = -0.045, -0.038, P = 0.176$)。

表 6 阳性组与阴性组炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)					
组别	<i>n</i>	IL-17	TGF-β	IFN-γ	IL-4
阳性组	167	126.41±30.58	54.88±14.66	50.91±8.47	39.99±7.61
阴性组	29	105.69±29.80	44.49±12.31	52.25±8.94	34.91±9.14
<i>t</i>		3.379	3.600	0.778	3.220
<i>P</i>		0.001	<0.001	0.437	0.002

3 讨 论

全球宫颈癌发生率约为 13.1/100 000,是导致女性死亡的主要恶性肿瘤,目前研究认为,CIN 可阶段性进展为宫颈癌,这一过程持续可达 20 年^[5]。其中 HR-HPV 属于双链环形 DNA 病毒,以游离型等多种方式存在于机体细胞中,主要包括 HPV16、18 型等类型,HR-HPV 阳性是 CIN 进展为宫颈癌的主要风险因素^[6]。研究发现,宫颈组织感染 HR-HPV 后,HR-HPV 能够通过将 E6 等致癌基因整合至宿主 DNA,增加 E6 等癌蛋白的表达,并通过与抑癌基因 p53、p16 等相互作用,促使抑癌基因活性减低,癌细胞的侵袭能力增强,最终导致癌性病变的发生^[2];HR-HPV 可造成宫颈组织的持续性感感染,使炎症因子表达受到影响,促使免疫逃逸等发生,进而导致患者病情的进展^[7]。但是目前关于 HR-HPV 对宫颈癌患者免疫功能的影响机制尚存在一定争议,通过分析 HR-HPV 阳性宫颈癌患者免疫细胞和炎症因子特征,可为宫颈癌患者的早期治疗提供参考。

Th17 可介导 IL-17 等炎症因子的分泌,加强机体炎症反应,促使肿瘤新生血管的生成,加快患者病情的进展^[8]。有研究发现,Th17 与宫颈癌患者临床分期、淋巴结转移均有一定的相关性^[9]。Treg 可介导 TGF-β 等的表达,在机体免疫耐受调控中起到重要作用,有助于免疫逃逸^[10]。目前认为,下调宫颈癌患者 Treg 的表达,有助于患者病情的改善^[11]。Th17 和 Treg 相互制约、相互调节,阻碍机体过度免疫反应的发生,其中 Th17/Treg 上升提示机体处于免疫失衡状态^[12]。本研究发现,Th17、Treg、Th17/Treg、IL-17、TGF-β 水平在宫颈癌组、CIN 组及对照组中逐渐下降,不同组织学类型宫颈癌患者的免疫细胞和炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而 HR-HPV 阳性宫颈癌患者 Treg、Th17、Th17/Treg、IL-17、TGF-β 水平均明显高于 HR-HPV 阴性患者,且宫颈癌患者 HR-HPV 感染与 Treg、Th17、Th17/Treg、IL-17、TGF-β 水平呈正相关($P < 0.05$)。提示随着宫颈病变患者病情的进展,机体炎症反应增强,Th17/Treg 失衡逐渐加重,而 HR-HPV 阳性可加剧 Th17/Treg 失衡,进而可增强肿瘤细胞的侵袭能力,促使免疫逃逸的发生。这可能是由于 HR-HPV 可通过促使

Rb 等宿主基因活性的丧失,阻碍 p16 与细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 的相互作用,进而使 p16 过表达,机体免疫应答下调,促使 Th17/Treg 等的变化^[13-14]。

Th1 主要介导 IFN-γ 等炎症因子的表达,能够增强巨噬细胞活性,提高一氧化氮水平,增强机体免疫应答,促进细胞毒性 T 细胞的增殖,进而提高对肿瘤细胞的杀伤作用^[15]。Th2 可通过介导 IL-4 等炎症因子的表达,抑制 Th1 生成,降低自然杀伤细胞活性,阻碍机体免疫活性^[16]。有研究发现,机体处于 CIN 时,即可发生明显的 Th1/Th2 失衡^[17]。本研究发现,Th2、IFN-γ、IL-4 水平在宫颈癌组、CIN 组和对照组逐渐下降,Th1/Th2 逐渐上升,提示随着宫颈病变的进展,机体 Th1/Th2 免疫功能紊乱加重。本研究发现,阳性组和阴性组 Th1、IFN-γ 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但是阳性组 Th2、IL-4 水平明显高于阴性组,Th1/Th2 明显低于阴性组,且宫颈癌患者 HR-HPV 感染与 Th2、IL-4 水平呈正相关($P < 0.05$),与 Th1/Th2 呈负相关($P < 0.05$)。这可能是由于在肿瘤微环境中,HR-HPV 感染可经由 52L1 等短肽通路促使 T 淋巴细胞功能受损,创造支持性感染后微环境,影响宫颈免疫状态,干扰机体的免疫应答,促使细胞免疫缺陷的发生,导致机体免疫抑制加重,使宫颈癌患者的免疫功能向 Th2 偏移,Th2 水平上升^[18-19]。

综上所述,宫颈癌患者存在一定的 Th17/Treg、Th1/Th2 紊乱,其中 HR-HPV 阳性可进一步促使患者 Th17/Treg、Th1/Th2 失衡。提示通过改善 HR-HPV 阳性宫颈癌患者的免疫微环境,有助于患者的治疗。但是本研究仍存在一定局限,包括未对宫颈癌患者 HR-HPV 感染类型进行检测,未能明确 HR-HPV 感染类型对宫颈癌患者免疫功能的影响;本研究为单中心研究,未来仍需大样本、多中心分析以明确结论。

参考文献

[1] 李道娟,师金,靳晶,等. 宫颈癌的流行病学趋势[J]. 中华肿瘤杂志,2021,43(9):912-916.

[2] 高慧芬,林琳,钱木英,等. 宫颈高危型 HPV 感染患者阴道微环境及外周血免疫因子表达[J]. 中国计划生育学杂志,2022,30(2):424-429.

[3] 张慧莉,鲍引娣,王书琴,等. Th17/Treg 细胞与宫颈癌 HPV 感染类型的关系[J]. 中国妇幼保健,2018,33(17):4-6.

[4] 王荣敏,彭晶晶,尤志学. 对 ASCCP 2012 年宫颈癌筛查和癌前病变管理指南的解读(二)[J]. 国际妇产科学杂志,2015,42(2):238-240.

[5] 王宇,宋淑芳,赵晓峰,等. 内蒙古中部地区 1318 例宫颈癌临床特征分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2022,23(1):18-20.

(下转第 2399 页)

for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(4): 475-487.

[3] JIANG C R, LI H L. The value of miR-146a and miR-4484 expressions in the diagnosis of anti-SSA antibody positive Sjogren's syndrome and the correlations with prognosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(15): 4800-4805.

[4] SCOFIELD R H, FAYYAZ A, KURIEN B T, et al. Prognostic value of Sjogren's syndrome autoantibodies[J]. *J Lab Precis Med*, 2018, 3: 32090197.

[5] TRIER N H. Detection of SSA and SSB antibodies associated with primary sjogren's syndrome using enzyme-linked immunosorbent assay[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1901: 229-237.

[6] BRITO-ZERON P, THEANDER E, BALDINI C, et al. Early diagnosis of primary Sjogren's syndrome; EULAR-SS task force clinical recommendations[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(2): 137-156.

[7] ZHANG F C, LIU L, XU D. Correlation of anti-60000 SSA antibody and anti-52000 SSA antibody with Systemic Lupus Erythematosus and Sjogren's syndrome[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2007, 87(1): 7-10.

[8] DEFENDENTI C, ATZENI F, SPINA M F, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(3): 150-154.

[9] CAFARO G, PERRICONE C, BALDINI C, et al. Significance of anti-La/SSB antibodies in primary Sjogren's syndrome patients with combined positivity for anti-Ro/SSA and salivary gland biopsy[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 126(4): 53-56.

[10] VENABLES P J, SHATTLES W, PEASE C T, et al. Anti-La (SS-B): a diagnostic criterion for Sjogren's syndrome? [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1989, 7(2): 181-184.

[11] 黄冬梅, 唐琳, 邓明婷. 抗 SSB 抗体与原发性干燥综合征女性患者临床的相关性[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(11): 1611-1614.

[12] QUARTUCCIO L, ISOLA M, BALDINI C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjogren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions; results of a multicenter study[J]. *J Autoimmun*, 2014, 51: 75-80.

[13] QUARTUCCIO L, BALDINI C, BARTOLONI E, et al. Anti-SSA/SSB negative Sjogren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(11): 1019-1022.

[14] CAFARO G, PERRICONE C, BALDINI C, et al. Significance of anti-La/SSB antibodies in primary Sjogren's syndrome patients with combined positivity for anti-Ro/SSA and salivary gland biopsy[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 126(4): 53-56.

(收稿日期: 2022-11-16 修回日期: 2023-03-08)

(上接第 2394 页)

[6] 张一方, 薛鹏, 唐朝, 等. 评估细胞学、HR-HPV 在阴道镜检查中发生宫颈癌前病变风险的分层研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(7): 812-816.

[7] CHABEREK K, MROWIEC M, KACZMAREK M, et al. The creation of the suppressive cancer microenvironment in patients with hpv-positive cervical cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(8): 1906-1914.

[8] 汤琼瑶, 陈燕娥, 钟影, 等. 宫颈癌手术清除 HPV 效果及 Th17/Treg 细胞变化[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(1): 138-142.

[9] 陈革, 徐宏仙, 许浪萍, 等. HPV 感染宫颈病变患者 Th17 细胞、IL-2、IL-10、E2F-1 蛋白水平及其临床意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(15): 2357-2361.

[10] 白志兴. 高原地区宫颈癌患者血清 mir-210 表达与 HPV 感染及 Th17/Treg 平衡的关系[J]. *河北医药*, 2020, 42(23): 3556-3559.

[11] 熊文栋, 叶宣梅, 王连云, 等. T 淋巴细胞亚群及其细胞因子在宫颈癌患者外周血中的变化及意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(6): 695-697.

[12] 段智, 李代强, 陈辉, 等. 宫颈癌患者人乳头瘤病毒感染和 HSP70 表达及 Treg 细胞分布研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(5): 729-733.

[13] 张颖, 吴月玲. 宫颈癌的免疫治疗: 精准医学的到来[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(15): 1856-1859.

[14] 王佳森, 张妍, 付晓雪, 等. 宫颈癌免疫学发病机制研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2022, 49(2): 207-211.

[15] 姜爱华, 孙俊红, 张芳芳, 等. 宫颈癌患者 HPV 感染状况及外周血 Th1/Th2 细胞因子变化研究[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(4): 555-558.

[16] 胡静, 朱莉. 辅助性 T 淋巴细胞与宫颈癌分期和预后相关性[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2021, 55(1): 64-67.

[17] 刘寅琛, 陈凤. 宫颈病变合并 HPV 感染者阴道微生物及 Th1/Th2 变化[J]. *解剖学研究*, 2022, 44(3): 224-228.

[18] ZHENG J J, MIAO J R, WU Q, et al. Correlation between HPV-negative cervical lesions and cervical microenvironment[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(6): 855-861.

[19] BOGANI G, SOPRACORDEVOLE F, DI DONATO V, et al. High-risk HPV-positive and -negative high-grade cervical dysplasia: analysis of 5-year outcomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(1): 173-178.

(收稿日期: 2022-11-15 修回日期: 2023-05-10)