

人乳头瘤病毒感染宫颈病变患者 细胞因子水平的变化及其临床意义

郭春香, 孙淑华*

[鄂尔多斯市中心医院(康巴什部)妇产科, 内蒙古 鄂尔多斯 017010]

摘要: **目的** 探讨人乳头瘤病毒(HPV)感染宫颈病变患者外周血辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞及血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-23(IL-23)水平的变化及其临床意义。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 11 月鄂尔多斯市中心医院(康巴什部)收治的 150 例 HPV 感染宫颈病变患者的临床资料,根据病变类型分为慢性宫颈炎(CCS)组(26 例)、宫颈癌(CC)组(46 例)、宫颈上皮内瘤变(CIN)组(78 例),另根据疾病分级将 CIN 组患者分为 CIN I 组(25 例),CIN II 组(27 例),CIN III 组(26 例)。比较 CCS 组、CC 组、CIN 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平;比较 CIN 组不同分级患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平;比较 CC 组不同临床特征患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平。**结果** CCS 组、CIN 组、CC 组, CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-10、IL-23 水平均逐渐升高,血清 IL-2 水平均逐渐降低,且 CCS 组、CIN 组、CC 组上述指标组间两两比较,以及 CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组上述指标组间两两比较,差异均有统计学意义;与无脉管浸润、无淋巴结转移 CC 患者比,有脉管浸润、有淋巴结转移 CC 患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-10、IL-23 水平均升高,血清 IL-2 水平均降低(均 $P < 0.05$)。**结论** 随着 HPV 感染宫颈病变患者病情进展,外周血 Th17 细胞及血清 IL-10、IL-23 水平逐渐升高,血清 IL-2 水平逐渐降低,检测其水平有助于临床对 HPV 感染宫颈病变患者的病情评估,降低疾病癌变风险。

关键词: 宫颈病变;人乳头瘤病毒;辅助性 T 细胞 17;白细胞介素-2;白细胞介素-10;白细胞介素-23

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.11.0127.04

人乳头瘤病毒(HPV)感染是导致宫颈癌病变的主要原因,其存在多种亚型,根据其致病程度可分为低危型和高危型。而引发宫颈病变的主要是高危型 HPV,其通过与宿主正常宫颈细胞 DNA 整合,调控基因转录,继而导致宫颈细胞发生恶性增殖,在宫颈病变及其进展中发挥重要的作用^[1]。HPV 感染会影响机体免疫功能,其中高危型 HPV 感染与辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 细胞(Treg)所介导的免疫应答紊乱密切相关,在宫颈癌疾

病的进展中发挥了关键作用;Th17 细胞分泌的白细胞介素-23(IL-23)能够激活炎症通路,促使机体产生炎症反应,并促进宫颈癌细胞的侵袭和转移,使宫颈癌进一步发展、恶化^[2]。IL-2 是主要由 1 型辅助性 T 细胞(Th1)细胞分泌的可调节免疫功能的细胞因子,其水平越低,提示患者机体免疫功能下降,可降低 HPV 感染宫颈病变患者抗病毒能力和抵抗力,宫颈病变随之恶化;IL-10 是由 2 型辅助性 T 细胞(Th2)细胞分泌的能够抑制抗肿瘤免疫应答

作者简介: 郭春香,硕士研究生,主治医师,研究方向:宫颈病变与阴道局部免疫。

通信作者: 孙淑华,大学本科,主任医师,研究方向:宫颈病变与阴道局部免疫。E-mail: ssh040266@163.com

- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748.
- [5] 陈学军,王梦雅,唐雀美,等. 新生儿高胆红素血症换血治疗的现状与研究进展[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(6): 696-699.
- [6] 张微,史军梅,王倩. 新生儿发生高胆红素血症危险因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(4): 534-536.
- [7] 肖万祥,杨婷,张炼. 新生儿高胆红素血症再入院现状和危险因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(9): 948-952.
- [8] 张展,管蓉,薛晓霞,等. 新生儿高胆红素血症患儿肝肾功能、心肌标志物与总胆红素的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(12): 2047-2050, 2055.
- [9] 穆怀鑫,于慕刚,李娟. 早产儿高胆红素血症研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(9): 655-658.
- [10] 左蜀媛,韩淑华. 新生儿高胆红素血症发病影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(5): 1054-1057.
- [11] 亓恩金. 新生儿高胆红素血症相关影响因素及护理策略[J]. 国际护理学杂志, 2020, 39(8): 1391-1394.
- [12] 陈兴月. 新生儿高胆红素血症 320 例影响因素和对策分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(22): 1911-1913.
- [13] 陈秀,李业瑜,许立伦. 新生儿高胆红素血症影响因素分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(1): 77-79.

的细胞因子,可增加癌细胞发生免疫逃逸的风险,同时可抑制 Th1 细胞分泌 IL-2,进一步抑制机体免疫功能。研究显示,HPV 感染患者机体 Th1/Th2 失衡,Th2 细胞功能增强,而 Th1 细胞功能低下,参与机体宫颈炎症性病变与宫颈癌的发生与发展^[3-4]。本研究旨在分析 HPV 感染宫颈病变患者细胞因子水平的变化及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 11 月鄂尔多斯市中心医院(康巴什部)收治的 150 例 HPV 感染宫颈病变患者的临床资料,根据病变类型分为慢性宫颈炎(chronic cervicitis, CCS)组(26 例)、宫颈癌(cervical cancer, CC)组(46 例)、宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasias, CIN)组(78 例)。CCS 组患者年龄 23~63 岁,平均(42.99±8.94)岁;饮酒史 5 例,吸烟史 11 例,糖尿病史 7 例,高血压史 10 例。CC 组患者年龄 23~63 岁,平均(42.98±8.86)岁;饮酒史 11 例,吸烟史 14 例,糖尿病史 13 例,高血压史 16 例。CIN 组患者年龄 22~63 岁,平均(42.98±8.24)岁;饮酒史 19 例,吸烟史 24 例,糖尿病史 20 例,高血压史 21 例。CCS 组、CC 组、CIN 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间可比。纳入标准:符合《妇产科学(第 3 版)》^[5]中的相关诊断标准者;无子宫切除手术史者;近 3 个月内未进行过相关治疗者;未合并其他妇科疾病等。排除标准:妊娠期女性;伴有自身免疫性、血液系统疾病者;伴有肝、胃等恶性肿瘤疾病者等。本研究经院内医学伦理委员会批准。

1.2 分组方法 根据《妇产科学(第 3 版)》^[5]中的 CIN 分级标准将 CIN 组患者分为 CIN I 组(25 例,细胞异型性轻,排列不整齐,但仍保持极性,异型细胞局限于上皮层下 1/3),CIN II 组(27 例,细胞异型性明显,排列较紊乱,异型细胞占据上皮层下 1/3 至 2/3),CIN III 组(26 例,重度不典型增生异型细胞超过全层的 2/3,难以与原位癌区别)。根据临床特征对 CC 组患者进行分组,通过 CT 腹部检查观察是否发生淋巴结转移;通过宫颈活检病理检

测观察是否发生脉管浸润,其中淋巴结转移情况:有淋巴结转移 27 例,无淋巴结转移 19 例;脉管浸润情况:有脉管浸润 24 例,无脉管浸润 22 例。

1.3 检测方法 患者入院后,采取空腹静脉血 4 mL,取 2 mL 采用流式细胞仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BriCyte E6)检测外周血 Th17 细胞水平,取剩余 2 mL 空腹静脉血,离心(3 000 r/min,10 min)分离血清,采用全自动生化分析仪(江苏英诺华医疗技术有限公司,型号:DF-403)检测血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平。

1.4 观察指标 ①比较 CCS 组、CC 组、CIN 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平。②比较 CIN 组不同分级患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平。③比较 CC 组患者不同临床特征(有/无淋巴结转移、有/无脉管浸润)患者外周血 Th17 细胞表达及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 21.0 统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行 t 检验,多组间比较采用重复测量方差分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCS 组、CC 组、CIN 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平 CCS 组、CIN 组、CC 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-10、IL-23 水平均逐渐升高,血清 IL-2 水平均逐渐降低,CC 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-10、IL-23 水平高于 CCS 组、CIN 组,且 CIN 组高于 CCS 组;CC 组患者血清 IL-2 水平低于 CCS 组、CIN 组,且 CIN 组低于 CCS 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。

2.2 CIN 组不同分级患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平 CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-10、IL-23 水平均逐渐升高,血清 IL-2 水平均逐渐降低;CIN III 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-10、IL-23 水平高于 CIN I 组、CIN II 组,且 CIN II 组高于 CIN I 组;CIN III 组血清 IL-2 水平低于 CIN I 组、CIN II 组,且 CIN II 组低于 CIN I 组,差异均有统

表 1 CCS 组、CC 组、CIN 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Th17 细胞 (%)	IL-2(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-23(pg/mL)
CCS 组	26	0.87±0.14	53.54±5.34	22.53±5.34	23.15±6.56
CIN 组	78	2.12±0.65*	38.56±1.87*	75.32±10.21*	65.56±8.43*
CC 组	46	3.23±0.86**	18.53±0.34**	145.25±9.53**	101.23±16.32**
F 值		105.315	1 667.751	1 574.282	409.914
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与 CCS 组比,* $P<0.05$;与 CIN 组比,** $P<0.05$ 。Th17:辅助性 T 细胞 17;IL-2:白细胞介素-2;IL-10:白细胞介素-10;IL-23:白细胞介素-23。CCS:慢性宫颈炎;CIN:宫颈上皮内瘤变;CC:宫颈癌。

计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 不同临床特征 CC 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平 与无脉管浸润、无淋巴结转移 CC 患者比, 有脉管浸润、有淋巴结转移 CC 患者外周血 Th17 细胞水平及血清 IL-10、IL-23 水平均升高, 血清 IL-2 水平均降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

当机体发生高危型 HPV 感染后, 其首先以游离态潜伏于宫颈的基底细胞层, 并于细胞层内大量增殖, HPV DNA 基因组序列可整合宿主细胞基因组, 增加基因组的不稳定性, 从而增加宫颈细胞鳞状上皮增生的风险; 且在高危型 HPV 持续性感染过程中, 宫颈细胞组织受到 HPV 抗原刺激, 启动包括适应性免疫、固有免疫等局部黏膜免疫反应, 造成免疫抑制微环境, 表现为 Th17/Treg 与 Th1/Th2 失衡, 促进 CIN、CC 的发生。

张慧莉等^[6]研究显示, 高危型 HPV 患者存在明显的 Th17/Treg 细胞比例失衡, Th17 细胞大量分泌白细胞介素-17 (IL-17) 和 IL-23 等因子, 干扰抗原提呈细胞将 HPV 抗原提呈给相关的 T 淋巴细胞, 从而促成 HPV 逃避机体免疫系统的攻击, 导致宫颈病变逐步进展。本研究结果中, CCS 组、CIN 组、CC 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-23 水平均逐渐升高, 提示 Th17/Treg 细胞失衡与宫颈病变过程相关, 参与了 CC 的发生与发展。CIN 及宫颈癌的发病机制通常受到机体细胞免疫应答的影响, 能够表现出免疫耐受情况, 在 HPV 感染患者抗肿瘤免疫中以 Th1 细胞介

导的细胞免疫反应为主, 典型细胞因子为 IL-2, 其可活化 T 细胞并诱导促进 NK 细胞增强机体抗肿瘤活性; 但大多数肿瘤患者机体相关免疫因子会发生漂移, 偏向 Th2 型细胞因子, 以 IL-10 为代表, 其可抑制巨噬细胞、NK 细胞活性, 通过多途径抑制抗肿瘤免疫应答, 表现为免疫抑制, 导致机体免疫功能低下, 这也是 HPV 感染宫颈病变患者发生免疫逃逸的主要机制, 促进患者病情进展, 逐步发展为 CC^[7]。本研究结果显示, CCS 组、CIN 组、CC 组患者血清 IL-10 水平均逐渐升高, IL-2 水平均逐渐降低, 提示 HPV 感染的宫颈病变患者发生了 Th1/Th2 漂移, 且随着病变程度的加重, 漂移越来越明显, 不利于 HPV 的清除。

CIN 为 CC 的癌前病变, 其存在 3 个阶段: 自然逆转、持续不变、进展为宫颈癌; 机体免疫失衡后会导致患者出现自身免疫性疾病与肿瘤的发生, 且随着 CIN 分级的增加, 患者的癌变风险逐步增加^[8]。本研究结果中, CIN I 组、CIN II 组、CIN III 组患者外周血 Th17 细胞水平及血清 IL-10、IL-23 水平均逐渐升高, 血清 IL-2 水平均逐渐降低, 提示 CIN 患者呈现出明显的 Th2、Th17 细胞因子高分泌现象, 机体处于免疫抑制状态, 且随着病情加重, 上述现象越明显, 最终导致 CC 的发生。受 HPV 感染的影响, 患者机体 Th17 细胞活性增强, 促使机体血管表皮生长因子的分泌, 进一步促进肿瘤微血管生成, 从而促进 CC 疾病进展, 发生远处转移; 同时其分泌的 IL-23 对 Th17 细胞的存活和增殖有重要意义, 可间接促进 CC 的转移与浸润^[9]; 此外, CC 患者中 T 细胞中出现 Th1/Th2 漂移, 且明显向 Th2 偏离时, 则会引发 NK 细胞中抑制性受体和杀伤性受

表 2 CIN 组不同分级患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Th17 细胞 (%)	IL-2(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-23(pg/mL)
CIN I 组	25	0.34±0.09	47.35±2.56	23.53±5.43	22.46±5.78
CIN II 组	27	3.43±1.21 [△]	37.37±1.86 [△]	80.54±11.27 [△]	73.42±12.53 [△]
CIN III 组	26	4.34±1.41 ^{△▲}	34.53±0.56 ^{△▲}	115.32±12.42 ^{△▲}	94.01±15.43 ^{△▲}
F 值		95.244	338.740	520.688	238.618
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与 CIN I 组比, [△] $P < 0.05$; 与 CIN II 组比, [▲] $P < 0.05$ 。

表 3 不同临床特征 CC 组患者外周血 Th17 细胞及血清 IL-2、IL-10、IL-23 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床特征	例数	Th17 细胞 (%)	IL-2(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IL-23(pg/mL)
脉管浸润	有	24	3.42±0.34	17.56±0.32	183.76±8.65
	无	22	1.12±0.17	34.54±3.65	109.65±9.11
	t 值		28.603	22.718	28.299
	P 值		<0.05	<0.05	<0.05
淋巴结转移	有	27	3.51±1.02	17.76±0.45	177.98±8.69
	无	19	0.98±0.32	33.54±2.87	111.87±8.65
	t 值		11.134	28.211	25.831
	P 值		<0.05	<0.05	<0.05

组合式外固定支架联合综合护理干预 治疗四肢骨折患者的效果分析

廖燕湘, 肖远琼, 贾斌*

(广西壮族自治区南溪山医院创伤骨科与手外科, 广西 桂林 541002)

摘要: **目的** 探讨组合式外固定支架联合综合护理干预对四肢骨折患者骨折恢复情况及血清 I 型前胶原羧基端肽 (P ICP)、骨钙素 (BGP)、血管内皮生长因子 (VEGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF) 水平的影响, 为临床治疗该疾病提供参考依据。**方法** 按照随机数字表法将 2020 年 10 月至 2021 年 10 月广西壮族自治区南溪山医院收治的 160 例四肢骨折患者分为对照组和观察组, 各 80 例。对照组患者采用内固定术进行治疗, 观察组患者采用组合式外固定支架治疗, 两组患者住院期间均进行综合护理干预, 并于术后随访 3 个月。比较两组患者术后 3 个月骨折恢复情况, 术前与术后 14 d、3 个月血清 P ICP、BGP、VEGF、PDGF 水平, 以及视觉模拟疼痛量表 (VAS) 评分。**结果** 术后 3 个月, 观察组患者的骨折恢复总优良率高于对照组; 与术前比, 术后 14 d、3 个月两组患者血清 P ICP、BGP、VEGF、PDGF 水平均呈升高趋势, 且观察组高于对照组; 术后 14 d、3 个月两组患者 VAS 评分均呈降低趋势, 且观察组低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 组合式外固定支架联合综合护理干预可有效促进四肢骨折患者疾病恢复, 改善患者骨代谢指标, 促进骨折部位的愈合, 并减轻疼痛。

关键词: 四肢骨折; 组合式外固定支架术; 内固定术; 综合护理; 骨代谢; 疼痛

中图分类号: R683.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.11.0130.04

作者简介: 廖燕湘, 大学本科, 主管护师, 研究方向: 骨科相关疾病护理。

通信作者: 贾斌, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 骨科相关疾病的诊疗。E-mail: 739693018@qq.com

体发生明显失衡, 进而导致肿瘤进一步发展和转移, 促进 CC 进展^[10]。本研究中, 与无脉管浸润、无淋巴结转移 CC 患者比, 有脉管浸润、有淋巴结转移 CC 患者外周血 Th17 细胞水平及血清 IL-10、IL-23 水平均升高, 血清 IL-2 水平均降低, 提示高危型 HPV 感染可影响机体免疫应答, 且随着 CIN 向宫颈癌方向进展, Th17/Treg 与 Th1/Th2 平衡开始偏离, 继而导致宫颈癌的发展与进一步恶化。

综上, 随着 HPV 感染宫颈病变患者病情进展, 外周血 Th17 细胞及血清 IL-10、IL-23 水平逐渐升高, 血清 IL-2 水平逐渐降低, 检测其水平有助于临床 HPV 感染宫颈病变患者的病情评估。因此临床需针对 HPV 感染宫颈病变患者严密监测 Th1/Th2 以及 Th17/Treg 相关细胞因子分布情况, 评估患者病情, 并予以及时治疗恢复患者免疫平衡, 有效抑制 CIN 及 CC 的发生, 改善 HPV 感染宫颈病变患者的预后。

参考文献

- [1] 潘智茵, 王刚, 林铁成, 等. FRD 联合 HR-HPV DNA、HPV E6/E7 mRNA 检测对宫颈上皮内瘤变的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 56-60.
- [2] 樊金焱, 刘玉玲, 邵国香, 等. 外周血中 Th17/Treg 细胞及炎症因子水平与宫颈病变程度、HPV 危险分型的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(29): 41-43.

- [3] 邹晶晶, 朱小飞, 余杨. 高危型人乳头状瘤病毒载量和 Th1/Th2 不平衡表达对宫颈病变进程的影响[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(11): 1055-1059.
- [4] 张玲, 曲芃芃. HR-HPV 持续感染宫颈局部 8 种细胞因子变化的研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(1): 6-8.
- [5] 沈铿, 马丁, 狄文, 等. 妇产科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 302-310.
- [6] 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): 4018-4021.
- [7] 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.
- [8] 黄翀, 刘智慧, 罗素坤, 等. 辅助性 Th17 细胞在 HPV 感染宫颈病变患者外周血的比率及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(14): 2207-2211.
- [9] 周萍, 冉晓敏. 人乳头瘤病毒感染宫颈病变患者外周血辅助性 T17 细胞、调节性 T 细胞和炎症因子的变化及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(6): 1242-1245.
- [10] 刘琳, 沈攀, 张力忆. 宫颈病变内高危型 HPV 感染与 Th 细胞分化、细胞异常增殖的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(3): 315-318.