

T 淋巴细胞亚群及其相关细胞因子与宫颈癌及 HPV 感染的关系

刘静 王辉*

重庆医科大学附属第一医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i2.13420

[摘要] 宫颈癌发病率及死亡率高居全球第四位,其发生发展为多因素、多步骤的复杂过程,但其发病的关键因素是高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)的持续感染。HPV感染可导致局部免疫功能紊乱,触发免疫逃逸机制,从而促进肿瘤进展。T淋巴细胞的不同亚群,如Th1、Th2、Th17和Treg细胞,以及它们所分泌的细胞因子,在宫颈癌的免疫逃逸和免疫应答中发挥着关键作用。其中Th1/Th2和Th17/Treg的动态平衡失调是宫颈癌免疫逃逸的重要机制。本文将对T淋巴细胞亚群及其相关细胞因子与宫颈癌及HPV感染的关系做一综述。

[关键词] 宫颈癌; 人乳头瘤病毒; T淋巴细胞亚群; 细胞因子; 免疫反应

中图分类号: R711.74 **文献标识码:** A

Relationship of T lymphocyte subsets and related cytokines with cervical cancer and HPV infection

Jing Liu Hui Wang*

The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University

[Abstract] Cervical cancer has the fourth highest incidence and mortality rate in the world, and its development is a multifactorial, multistep and complex process, but the key factor in its pathogenesis is the persistent infection of high-risk human papillomavirus (HR-HPV). HPV infection can lead to local immune dysfunction, triggering the immune escape mechanism, which in turn promotes the tumor progression. Different subpopulations of T-lymphocytes, such as Th1, Th2, Th17 and Treg cells, as well as the cytokines they secrete, play a key role in immune escape and immune response in cervical cancer. Among them, dysregulation of the dynamic balance of Th1/Th2 and Th17/Treg is an important mechanism of immune escape from cervical cancer. In this paper, we will review the relationship between T lymphocyte subsets and their related cytokines with cervical cancer and HPV infection.

[Key words] cervical cancer; human papillomavirus; T-lymphocyte subsets; cytokines; immune response

宫颈癌(CC)是一种常见的妇科恶性肿瘤,发病率和死亡率均居世界第四位,被认为是一个重大的公共卫生问题^[1]。由于社会经济和健康状况的差异,各国的宫颈癌发病率有很大不同,与发达国家相比,发展中国家具有更高的发病率和死亡率,但各国发病年龄均呈年轻化趋势,现我国每年新增宫颈癌病例约14万,占全球发病数量的30%左右,严重威胁着妇女的生命和健康^[2]。宫颈癌是高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染与机体免疫防御系统相互作用的结果,其中HR-HPV感染是最重要的致病因素,而机体免疫功能的衰退则是重要的内因。肿瘤中的免疫反应具有双刃剑效应:一方面,免疫系统能够识别并清除肿瘤细胞,抑制肿瘤生长;另一方面,免疫系统某些成分却可能通过抑制抗肿瘤免疫反应,诱导免疫耐受或免疫逃逸,从而促进肿瘤生长和转移^[3]。宫颈癌的免疫逃逸和免疫应答过程受T淋巴细胞

亚群及其分泌细胞因子之间复杂的相互作用所调控,这些作用可能相互协同,也可能相互抑制。本文将对T淋巴亚群及其相关的细胞因子与宫颈癌及HPV感染的关系做一综述。

1 HPV与宫颈癌

宫颈癌的发病相关因素较多且复杂,它受到病毒感染(HPV、沙眼衣原体等)、生活方式(口服避孕药、多个性伴侣、吸烟等)和环境(多环芳烃的高暴露、居住卫生环境差等)的影响,其中HPV感染是主要病因^[2]。HPV感染通常是一过性的,多数情况下,HPV会在2年内自行清除,不会引起症状或疾病。有小部分HR-HPV感染会持续存在,并可能导致宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌^[4]。大约80%的宫颈癌病例是由HPV16和18型的持续感染所导致的。HR-HPV附着于宫颈上皮细胞表面,利用组织或细胞的微损伤作为入侵途径,进而将其DNA整合至宿主细胞的基因组中。整

合后E2负调控蛋白缺失导致癌蛋白E6和E7持续高表达, E6、E7蛋白通过与p53蛋白结合并诱导其降解或失活, 扰乱细胞周期的调控机制, 这一系列事件最终会引发细胞增殖失控及恶性转化, 促进宫颈癌的发生发展^[5]。

2 HPV与机体免疫反应

在病毒感染清除过程中, T淋巴细胞作为细胞免疫系统的重要组成部分发挥着关键作用。然而, T淋巴细胞亚群的失衡会导致免疫功能紊乱, 使病毒能够逃避免疫系统攻击, 最终引发疾病^[6]。HR-HPV在早期引发局部2型辅助性T细胞(Th2)炎症, 并形成有助于肿瘤发展的免疫抑制微环境^[7]。高慧芬等^[8]研究发现: HR-HPV感染可导致阴道微环境改变, 伴随T淋巴细胞亚群失衡及Th1/Th2细胞因子表达异常。阴道微环境紊乱、免疫机能下降以及Th2型细胞因子优势表达, 均可能成为促进HR-HPV持续感染及宫颈病变进展风险增加的因素。而HR-HPV多重混合感染者更甚, 发生CIN和宫颈癌风险显著增高, 随着宫颈病变的加剧, 宫颈局部的免疫功能受到损害, 若无法有效清除HPV病毒, 高危型HPV的持续性感染将使宫颈病变不断加重, 最终可能导致宫颈癌的发生^[9, 10]。

3 T淋巴细胞亚群及其相关细胞因子

T淋巴细胞根据其功能和表面标志可分为细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、辅助性T淋巴细胞(Th)和调节性T淋巴细胞(Treg), 而Th细胞又可进一步分为Th1、Th2、Th17^[3]。本文主要阐述Th1、Th2、Th17、Treg细胞及其相关细胞因子和Th1/Th2、Th17/Treg比值在宫颈癌免疫反应中的作用。

3.1 Th1细胞及其相关细胞因子。Th1细胞通过分泌多种细胞因子, 包括白细胞介素2(IL-2)、IL-12、干扰素 γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子 β (TNF- β)等, 介导细胞免疫。IL-2刺激自然杀伤细胞(NK)、CTL和淋巴细胞活化杀伤细胞(LAK)、巨噬细胞的活化和增殖, 以及增强抗肿瘤活性, 在宫颈癌的发生和发展过程中发挥着重要作用^[11]。IL-2水平的下降会导致机体免疫活性受到抑制, 削弱抗肿瘤能力, 进而引起肿瘤细胞的广泛浸润并发生转移^[12]。IFN- γ 通过抑制肿瘤血管新生、诱导Treg细胞凋亡以及增强M1巨噬细胞(促炎型)活性来遏制肿瘤生长^[13, 14]。基于其细胞生长抑制、促细胞凋亡和抗增殖功能, IFN- γ 被认为可用于不同类型癌症的辅助免疫治疗^[14]。而巨噬细胞同样也能被TNF- β 激活和募集, 活化的巨噬细胞表面主要组织相容性复合体(MHC) II类分子和粘附分子的表达增加, IL-12的释放增加, 进一步刺激Th1细胞的增殖和分化。李莉莉等^[15]研究发现, 宫颈癌患者血清中的IL-2和IFN- γ 水平显著降低, IL-2和IFN- γ 的水平与肿瘤分化程度、临床分期和预后之间存在显著相关性: 肿瘤分化程度越高, IL-2和IFN- γ 水平越高; 临床分期越晚, IL-2和IFN- γ 水平越低; 预后不良组的宫颈癌患者, IL-2和IFN- γ 水平也显著降低。

3.2 Th2细胞及其相关细胞因子。Th2细胞主要介导体液免疫, 它主要分泌IL-4、IL-6、IL-10等细胞因子。IL-4是一种免疫调节细胞因子, 其可促使肿瘤细胞快速生长, 并通过抑制NK细胞活化和减少肿瘤细胞抗原的表达来抑制Th1细胞活性, 降低其抗肿瘤作用^[16]。此外, IL-4还能促进巨噬细胞分化为M2型, 并促进抗凋亡蛋白

的表达^[17]。IL-6可通过Janus激酶/信号转导及转录活化因子(JAK-STAT)、Ras/胞外信号调节激酶(ERK)和磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)介导的信号通路发挥生物学作用, 当上述途径被激活时, 诱导血管内皮生长因子(VEGF)表达、B细胞增殖与分化, 增强NK毒性及CTL活性, 促进肿瘤组织血管新生、肿瘤细胞侵袭和转移^[12]。IL-6亦可趋化活化中性粒细胞, 增强局部炎症反应。研究发现, IL-4、IL-6水平升高可降低人体免疫系统的抗肿瘤活性, 诱发肿瘤细胞的免疫逃逸, 促进肿瘤的发生发展及侵袭转移等, 并与患者预后密切相关^[15]。IL-10是一种多功能细胞因子, 可调节细胞生长和分化, 并参与炎症和免疫应答, 它可通过抑制Th1细胞产生IL-2来调节IL-2水平, 发挥免疫抑制作用^[18]。宫颈癌中IL-10表达的增加与主要组织相容性复合体I类抗原(HLA-I)表达下调以及CTL介导的对癌细胞免疫反应的降低有关^[19]。Wang等^[18]研究发现, 宫颈癌患者血清IL-10水平 $[(384 \pm 106) \text{ pg/ml}]$ 高于健康对照组 $[(104 \pm 50) \text{ pg/ml}]$, 低血清IL-10组的5年生存率(64.2%)显著高于高血清IL-10组(42.8%, $p=0.012$), IL-10的低表达有助于宫颈癌患者的生存。

3.3 Th1/Th2。在抗肿瘤免疫反应中, 细胞免疫起主导作用, 体液免疫起辅助作用。Th1/Th2细胞在正常人中呈现出动态平衡, 动态平衡一旦被打破提示机体免疫功能紊乱, 随之引起HPV的免疫逃逸, 从而导致肿瘤发生。余晓凤^[20]和姜爱华^[21]等研究得出, 高危HPV感染可刺激Th2细胞因子表达, 下调Th1细胞因子表达, 使Th1/Th2细胞平衡改变呈Th2型偏倚状态, 导致T淋巴细胞免疫功能受到抑制, 免疫监视功能降低造成肿瘤免疫逃逸, 宫颈病变程度随之恶化。宫颈癌发生过程中向外周Th2型细胞因子模式的转变在CIN III病变中表现明显^[22]。马金枝等^[23]对不同临床分期宫颈癌患者Th1/Th2相关细胞因子指标分析发现, 临床分期越晚, 机体Th1/Th2相关细胞因子水平表达异常越严重, 且Th1/Th2细胞失衡与宫颈病变及患者预后关系密切。此外, Lin等^[24]研究发现Th1/Th2细胞的失衡与肿瘤大小、淋巴结转移和血管侵犯有关; 手术切除病灶后, 宫颈癌患者疾病分期相关的Th1/Th2失衡随着肿瘤负荷的减轻而恢复, 且CIN患者的免疫细胞水平比宫颈癌患者更快恢复正常。

3.4 Th17细胞及其相关细胞因子。作为第3种独立的T辅助细胞亚群, Th17细胞分泌IL-17、IL-23、IL-6等细胞因子与多种疾病紧密相连, 如慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤等。Th17细胞在多种类型的癌症中均有发现, 其展现出了高度的可塑性特性, 在肿瘤免疫应答中发挥着复杂的双重作用。其产生和分泌高水平的IL-17, 通过促进血管生成和免疫抑制活性参与肿瘤进展, 也可以通过促进免疫细胞募集到肿瘤部位, 激活效应CD8+T细胞对抗肿瘤, 甚至通过产生IFN- γ 恢复到Th1表型来介导抗肿瘤免疫应答^[25]。Th17细胞水平与IL-6、IL-23、IL-17呈正相关, 宫颈癌诱导的成纤维细胞能增强树突状细胞中的IL23表达, 从而支持Th17细胞的扩增, IL-23的表达与间质Th17细胞、肿瘤分期、淋巴结转移及宫颈癌复发相关^[26, 27]。IL-17作为一种炎症性细胞因子, 可由多种类型的细胞分泌, 在肿瘤免疫微环境中, 发挥多样化的作用并产生不同的生物学效应。Th17细胞产生IL-6、IL-17和IL-23, 这些细胞因子为肿瘤部位募集中性粒细胞,

中性粒细胞表达更多的IL-17细胞, 导致慢性炎症和诱导VEGF的产生, 主要促进肿瘤生长, 与宫颈鳞癌的不良预后相关。而Th17细胞产生的IL-17拮抗IL-6和IL-23触发的反应, 增加肿瘤细胞凋亡蛋白表达和抗肿瘤免疫细胞募集, 以促进肿瘤细胞消亡^[25, 28]。Xue等^[29]研究得出, 宫颈病变的进展伴随着外周血中Th17细胞的数量逐渐上升, 同时宫颈组织匀浆上清液及血清中IL-17的水平也均呈现出逐渐升高的趋势。Th17细胞和IL-17可能在高危型HPV感染中发挥免疫抑制作用, 尤其是在宫颈微环境中, 从而促进其相关宫颈病变的疾病进展。Hou等^[30]运用免疫组织化学染色检测宫颈癌的微血管密度(MVD), 评估IL-17表达与血管生成的关系。结果显示肿瘤内Th17细胞的水平与肿瘤的MVD之间存在正向相关性, Th17细胞可能通过促进血管生成促进肿瘤进展。此外, Punt等^[31]分析了一组宫颈腺癌患者(n=67)中IL-17细胞的频率。结果显示IL-17细胞数量低与疾病特异性生存率低相关(p=0.007)。IL-17细胞数量的增加与无血管侵犯(p=0.001)、肿瘤大小较小(p=0.030)和浸润深度较小(p=0.021)显著相关。表明IL-17细胞代表一种有益的免疫反应。

3.5 Treg细胞及其相关细胞因子。Treg细胞抑制免疫应答, 通常表达FoxP3和CD25以及CD4, 是一种表型和功能特异的细胞群。作为Treg细胞的关键转录调节因子, FoxP3+Treg细胞的高水平浸润与大多数实体瘤(包括宫颈癌、肾癌、黑色素瘤和乳腺癌等)较短的总体生存率显著相关^[32]。根据来源的不同, Treg细胞能被划分为两大类: 天然Treg细胞(nTreg)和诱导Treg细胞(iTreg)。研究表明, 肿瘤能够招募和扩增天然存在的Treg细胞并诱导肿瘤特异性Treg细胞的形成。这些细胞抑制肿瘤杀伤细胞的活性^[33]。Treg细胞可分泌免疫抑制细胞因子, 如转化生长因子- β (TGF- β)、IL-10和IL-35, 通过细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)调节树突状细胞和竞争性结合IL-2等多种途径抑制免疫细胞的功能, 下调机体抗肿瘤免疫反应, 在一定程度上导致T细胞对肿瘤抗原的反应减弱^[34]。黄群欢等^[35]的研究纳入了80例不同分期宫颈癌患者和24名健康女性作为对照组, 研究结果显示: 宫颈癌患者血清中IL-2水平显著低于健康对照组(P<0.01), 并且随着宫颈癌分期的升高而逐渐降低。相反IL-10、TGF- β 的水平与Treg细胞的比例在宫颈癌患者中显著高于对照组(P<0.05), 并且随着分期的升高而升高。IL-2水平降低, IL-10、TGF- β 水平升高及Treg细胞比例增加, 可能与宫颈癌的发生发展和分期有关。Bonin等^[36]在高HPV病毒载量和HPV感染引起严重宫颈病变患者的样本中检测到了由高比例的CD25+FOXP3+, CD4+TGF- β +, IL-10+和GITR+细胞组成的微环境, 表明Treg细胞可能参与维持有利于病毒持久性和肿瘤进展的微环境。

3.6 Th17/Treg。Th17和Treg细胞通过分泌相关细胞因子并与其他免疫细胞相互作用, 参与肿瘤免疫, 两者之间的平衡控制着免疫应答。Th17和Treg细胞都具有可塑性, 在不断变化的环境中适应不同的信号提示。Treg细胞能够在细胞因子如IL-1b、IL-6的影响下重新获得Th17细胞的特征, Th17细胞也具有转分化为Treg细胞的能力。研究表明, 同Th1/Th2一样, 宫颈癌和CIN也存

在Th17/Treg失衡^[37]。Lin等^[38]系统地检测了宫颈癌和CIN患者外周血单个核细胞中Th17和Treg细胞的频率及其相关细胞因子IL-10、IL-17、IL-23和TGF- β I的水平。相较于健康对照组, 宫颈癌和CIN患者的Th17和Treg细胞比例更高。宫颈癌组Th17和Treg细胞比例均高于CIN组, 且Th17细胞较Treg细胞增加更明显, Th17/Treg比值升高。宫颈癌和CIN患者的Th17/Treg比值高于健康对照组, 宫颈癌组Th17/Treg比值高于CIN组。当检测Th17和Treg型细胞因子时, 发现宫颈癌组中Th17细胞分泌的IL-17和IL-23以及Treg细胞分泌的TGF- β I和IL-10均显著高于对照组。

4 结语与展望

本综述概括了HPV感染、T淋巴细胞亚群(主要为Th1/Th2、Th17/Treg)失衡与宫颈癌发生发展之间的复杂关系。Th2和Treg细胞的优势型反应, 伴随着Th1细胞功能的低下以及Th17细胞作用的复杂性, 这些因素共同作用, 导致了肿瘤免疫逃逸和疾病进展。血清中IL-4、IL-6、IL-10和TGF- β 等细胞因子水平的升高, 以及IL-2、IFN- γ 、TNF- β 等细胞因子水平的降低, 与疾病的进展和不良预后之间存在紧密关联。目前已有许多靶向免疫治疗手段, 它们通过调节细胞因子信号通路或采用过继性T细胞转移等策略, 恢复Th1/Th2和Th17/Treg的动态平衡, 从而增强机体的抗肿瘤免疫反应, 改善患者的预后情况。阐明T淋巴细胞亚群及其相关细胞因子在HPV感染及宫颈癌发生发展中的作用机制, 或将为HPV感染的预防及宫颈癌的免疫治疗提供新的策略和靶点。

[参考文献]

- [1]Vu M,Yu J,Awolude O A,et al.Cervical cancer worldwide[J].Curr Probl Cancer,2018,42(5):457-465.
- [2]闫美辰,刘丽丽.宫颈癌流行病学及发病因素研究进展[J].锦州医科大学学报,2023,44(06):103-107+112.
- [3]Chauhan S R,Bharadwaj M.Gearing up T-cell immunotherapy in cervical cancer[J].Curr Probl Cancer,2018,42(2):175-188.
- [4]Qian L,Zhang Y, Cui D, et al. Analysis of epidemiological trends in human papillomavirus infection among gynaecological outpatients in Hangzhou, China, 2011-2015[J]. BMC Infect Dis,2017,17(1):393.
- [5]Doorbar J.Model systems of human papillomavirus-associated disease[J].J Pathol,2016,238(2):166-79.
- [6]王伊洁,杨玮丽,李慰,等.宫颈高危型人乳头瘤病毒感染患者阴道微生态和外周血T淋巴细胞亚群分析[J].中国妇幼保健,2021,36(14):3342-3346.
- [7]Feng Q,Wei H,Morihara J,et al.Th2 type inflammation promotes the gradual progression of HPV-infected cervical cells to cervical carcinoma[J]. Gynecol Oncol,2012,127(2):412-9.
- [8]高慧芬.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(02):424-429.
- [9]Ramachandran D, Schürmann P, Mao Q, et al. Association of genomic variants at the human leukocyte antigen locus with cervical cancer risk, HPV status and gene expression levels[J].

Int J Cancer,2020,147(9):2458–2468.

[10]李梅.宫颈局部炎症因子和T细胞亚群改变对高危型HPV感染的影响[J].全科医学临床与教育,2019,17(06):516–519.

[11]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.

[12]高霞,张平,宋玉娥.血清细胞因子在宫颈癌发生发展中作用的研究进展[J].医学综述,2022,28(08):1550–1554.

[13]Heusinkveld M, De Vos Van Steenwijk P J, Goedemans R, et al. M2 macrophages induced by prostaglandin E2 and IL-6 from cervical carcinoma are switched to activated M1 macrophages by CD4+ Th1 cells[J].J Immunol,2011,187(3):1157–65.

[14]Jorgovanovic D, Song M, Wang L, et al. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review[J]. Biomark Res, 2020,8:49.

[15]李莉莉,李飞,张璋.宫颈癌患者血清Th相关细胞因子水平变化与病理特征和预后的关系分析[J].中国卫生工程学,2024,23(01):124–125+128.

[16]石笑瑜,周蓓蓓,来艺青,等.T细胞免疫与宫颈癌关系的研究进展[J].东南大学学报(医学版),2021,40(06):869–874.

[17]国畅廓,刘安文.IL-4/IL-4R与肿瘤关系的研究进展[J].生命的化学,2017,37(03):413–418.

[18]Wang B,Wang H,Li P,et al.Relationships of interleukin-10 with the regulatory T cell ratio and prognosis of cervical cancer patients[J].Clinics(Sao Paulo),2018,73:e679.

[19]García-Rocha R,Moreno-Lafont M,Mora-García M L, et al.Mesenchymal stromal cells derived from cervical cancer tumors induce TGF- β 1 expression and IL-10 expression and secretion in the cervical cancer cells, resulting in protection from cytotoxic T cell activity[J].Cytokine,2015,76(2):382–390.

[20]余晓凤.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(06):669–673.

[21]姜爱华.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(04):555–558.

[22]BaisA G, Beckmann I, Lindemans J, et al. A shift to a peripheral Th2-type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN III lesions[J]. J Clin Pathol,2005,58(10):1096–100.

[23]马金枝,李巧莉,朱夕雅,等.宫颈癌患者血清Th1/Th2相关细胞因子表达与病理特征及预后关系[J].中国计划生育学杂志,2023,31(01):214–217.

[24]LinW,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.

[25]Alves J J P, De Medeiros Fernandes T a A, De Araújo

J M G, et al. Th17 response in patients with cervical cancer[J]. Oncol Lett,2018,16(5):6215–6227.

[26]Chen Z, Ding J, Pang N, et al. The Th17/Treg balance and the expression of related cytokines in Uyghur cervical cancer patients[J].Diagn Pathol,2013,8:61.

[27]Walch-Rückheim B,Ströder R,Theobald L,et al. Cervical Cancer-Instructed Stromal Fibroblasts Enhance IL23 Expression in Dendritic Cells to Support Expansion of Th17 Cells[J]. Cancer Res,2019,79(7):1573–1586.

[28]Punt S, Fleuren G J, Kritikou E, et al. Angels and demons:Th17 cells represent a beneficial response, while neutrophil IL-17 is associated with poor prognosis in squamous cervical cancer[J]. Oncoimmunology,2015,4(1):e984539.

[29]Xue J,Wang Y,Chen C,et al.Effects of Th17 cells and IL-17 in the progression of cervical carcinogenesis with high-risk human papillomavirus infection[J].Cancer Med,2018,7(2):297–306.

[30]Hou F,Li Z, Ma D, et al. Distribution of Th17 cells and Foxp3-expressing T cells in tumor-infiltrating lymphocytes in patients with uterine cervical cancer[J]. Clin Chim Acta, 2012,413(23–24):1848–54.

[31]Punt S, Van Vliet M E, Spaans V M, et al. FoxP3(+) and IL-17(+) cells are correlated with improved prognosis in cervical adenocarcinoma[J].Cancer Immunol Immunother,2015,64(6):745–53.

[32]Shang B,Liu Y,Jiang S J,et al.Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis[J].Sci Rep,2015,5:15179.

[33]Hou F, Ma D, Cui B.Treg cells in different forms of uterine cancer[J].Clin Chim Acta,2013,415:337–40.

[34]于丹军,樊静,胡月,等.妇科肿瘤患者外周血中调节性T细胞和血清中TGF- β 、IL-10的变化及相关性研究[J].河北医科大学学报,2016,37(11):1307–1311+1316.

[35]黄群欢,洪岭,陶春林.不同分期宫颈癌患者外周血Treg和相关细胞因子差异分析[J].检验医学,2017,32(09):769–772.

[36]Bonin C M, Padovani C T J, Da Costa I P, et al. Detection of regulatory T cell phenotypic markers and cytokines in patients with human papillomavirus infection[J]. J Med Virol, 2019, 91(2): 317–325.

[37]Zhang J, Zhan J, Guan Z, et al. The prognostic value of Th17/Treg cell in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J].Front Oncol, 2024,14:1442103.

[38]Lin W, Niu Z, Zhang H, et al. Imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg during the development of uterine cervical cancer [J].Int J Clin Exp Pathol,2019,12(9):3604–3612.

作者简介:

刘静(1998—),女,汉族,重庆人,重庆医科大学妇产科学硕士研究生在读,主要研究方向妇科肿瘤。