

• 诊治分析 •

尖锐湿疣皮损局部 Th1/Th2 平衡、Fas/FasL 表达及其意义

陈筱筱, 王美燕, 江渊

【关键词】 尖锐湿疣; 辅助性 T 细胞; 人凋亡相关因子; 人凋亡相关因子配体

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.07.023

【中图分类号】 R752.5³ 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)07-0924-04

尖锐湿疣是一种常见的性传播疾病, 由人乳头瘤病毒(HPV)感染引起^[1]。光动力治疗是一种新兴的治疗方法, 广泛应用于尖锐湿疣的治疗中。该治疗方法结合了光敏剂和特定波长的光线, 通过激活光敏剂产生的活性氧物质, 从而破坏病变组织^[2]。但经光动力疗法治疗后, 仍有部分患者会出现复发, 给患者带来了很大的困扰。因此, 深入研究尖锐湿疣的发病机制和复发相关因素对于改善尖锐湿疣治疗效果具有重要意义。Th1 细胞主要产生干扰素- γ (IFN- γ) 等细胞因子, 而 Th2 细胞则主要产生白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-10(IL-10)等细胞因子, 二者具有抗炎和免疫调节作用^[3-4]。此外, 人凋亡相关因子(Fas)/人凋亡相关因子配体(FasL)是一种重要的细胞凋亡信号通路, 参与调控细胞的生长和死亡。Santaclara 等^[5]研究表明, Fas/FasL 的异常表达可能导致细胞凋亡失控, 从而促进尖锐湿疣的发展。本研究旨在探讨尖锐湿疣患者皮损局部 Th1/Th2 免疫失衡及 Fas/FasL 表达与病毒载量、光动力治疗复发的相关性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性研究方法, 收集 2020 年 8 月至 2022 年 7 月在金华市中心医院治疗的尖锐湿疣患者 80 例, 其中男 52 例, 女 28 例; 年龄 21 ~ 47 岁, 平均(33.1 \pm 9.1)岁。纳入标准: (1)符合《尖锐湿疣治疗专家共识》^[6]中的诊断标准, 且有病理诊断结

果; (2)初次治疗; (3)接受光动力治疗。排除标准: (1)近 2 个月有免疫抑制剂/调节剂、糖皮质激素使用史; (2)合并有恶性肿瘤、免疫系统性疾病、肝肾功能障碍等其他严重疾病; (3)随访资料不全。本研究获得金华市中心医院医学伦理审查委员会通过, 豁免签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有受试者治疗前予病变部位进行醋酸白试验, 定位疣体累及范围。定位完成后疣体部分进行常规消毒。将 5-氨基酮戊酸(ALA)用 0.9% 氯化钠注射液稀释成 20% 的溶液, 用纱块蘸取溶液后敷于病变区域, 并使用黑色塑料薄膜密封避光 3 h。之后使用光动力治疗仪(LED-IB 型, 武汉科诺生物科技股份有限公司)对疣体进行照射治疗, 参数设置为波长(633 \pm 10)nm、能量密度 80 ~ 100 J/cm²。治疗后 6 个月, 复发 27 例, 未复发 53 例。

1.3 检测方法

1.3.1 HPV DNA 病毒载量检测 采用 PCR 荧光检测法检测 HPV DNA 病毒载量。取疣体处皮肤组织, 进行剪碎、解冻、震荡、混匀, 取适量置于离心机中, 于 13 000 r/min 转速下离心 10 min, 留取下层沉淀物进一步检测。提取 HPV DNA 进行 PCR 测定 HPV 分型及病毒 DNA 载量^[7], 采用多重荧光定量 PCR 技术进行扩增, 通过定量检测样品脱落细胞内单拷贝基因来测算脱落细胞的数量, 计算同等细胞数量中 HPV DNA 载量(拷贝量); 试剂盒购自上海罗氏公司。

1.3.2 Fas/FasL 表达水平检测 治疗前后抽取患者外周静脉血 3 ml, 于离心机 3 000 r/min 转速, 离心半径 14 cm, 常温下离心 10 min, 取上层血清待检测。采用免疫组化法检测皮损局部 Fas/FasL 表达, 所有

基金项目: 金华市公益性技术应用研究项目(2022-4-089)

作者单位: 321000 浙江省金华, 金华市中心医院

通信作者: 江渊, Email: chen47838@163.com

操作流程严格按照试剂盒说明书进行;试剂盒购自Dako公司。

1.3.3 Th1/Th2 细胞相关因子表达水平检测 另取上述未检测血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测IL-4、IL-6、IL-10、IL-2、IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达;试剂盒购自上海罗氏公司。

1.4 统计方法 采用SPSS 22.0统计软件进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关或 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病毒载量检测情况 80例患者中,HPV检测阳性77例,阳性率为96.25%;混合感染51.95%,单一感染48.05%,见表1。HPV DNA病毒载量5.42~8.70 log copies/ml,平均病毒载量为6.60 log copies/ml,其中 < 6.60 log copies/ml患者32例(低载量组), ≥ 6.60 log copies/ml患者45例(高载量组)。

2.2 低载量组和高载量组临床资料、炎症水平及Fas表达比较 高载量组疣体数量、疣体最大直径、IL-4、IL-6、IL-10和FasL阳性表达率均高于低载量组(均 $P < 0.05$),而IL-2、IFN- γ 、TNF- α 和Fas阳性表达率均低于低载量组(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 病毒载量与疣体数量、疣体最大直径、炎症因子及Fas/FasL表达的相关性分析 HPV DNA病毒载量与疣体数量、疣体最大直径、IL-4、IL-6、IL-10和FasL阳性表达率均呈正相关(均 $P < 0.05$),而与IL-2、IFN- γ 、TNF- α 和Fas阳性表达率均呈负相关(均 $P < 0.05$),见表3。

2.4 复发组和未复发组临床资料、炎症水平及Fas表达比较 复发组IL-4、IL-6、IL-10和FasL阳性表达率均高于未复发患者(均 $P < 0.05$),而IL-2、IFN- γ 、TNF- α 和Fas阳性表达率均低于未复发患者(均 $P < 0.05$),见表4。

3 讨论

尖锐湿疣是由HPV感染引起的一种常见性传播疾病。目前已知HPV亚型超过100种,尖锐湿疣主要致病类型有HPV6/11及HPV16/18亚型^[8]。光动力治疗是一种用于治疗尖锐湿疣的非侵入性治疗

方法,具有副作用少和恢复时间快等优点^[9]。Th1/Th2比值与尖锐湿疣电灼治疗后复发密切相关^[10]。本研究对比了低病毒和高病毒载量患者、复发和未复发患者的Th1/Th2相关因子和Fas/FasL表达差异,以

表1 80例患者HPV分型分布

HPV分型	例数	构成比(%)
混合感染	40	51.95
HPV6、11、16型	11	14.29
HPV6、11型	14	18.18
HPV11、16型	13	16.88
HPV16、31、18型	2	2.60
单一感染	37	48.05
HPV6型	14	18.18
HPV11型	10	12.99
HPV16型	9	11.69
HPV31型	4	5.19

表2 低载量组和高载量组临床资料、炎症水平及Fas表达比较

指标	低载量组	高载量组	$t(\chi^2)$ 值	P值
	(n=32)	(n=45)		
性别			(0.62)	> 0.05
男	22(68.75)	27(60.00)		
女	10(31.25)	18(40.00)		
年龄(岁)	34.4 \pm 9.1	33.1 \pm 8.8	0.64	> 0.05
疣体数量(个)	4.45 \pm 0.92	6.61 \pm 1.00	9.65	< 0.05
疣体最大直径(mm)	6.69 \pm 1.02	8.01 \pm 1.12	5.29	< 0.05
IL-2(pg/ml)	17.33 \pm 3.65	14.12 \pm 2.93	4.28	< 0.05
IFN- γ (pg/ml)	9.11 \pm 1.43	6.03 \pm 1.24	10.08	< 0.05
TNF- α (pg/ml)	11.12 \pm 2.43	9.94 \pm 2.10	2.28	< 0.05
IL-4(pg/ml)	9.92 \pm 1.17	12.21 \pm 1.32	7.86	< 0.05
IL-6(pg/ml)	12.14 \pm 1.40	18.82 \pm 1.34	21.16	< 0.05
IL-10(pg/ml)	10.03 \pm 1.15	14.43 \pm 1.51	13.86	< 0.05
Fas阳性表达率(%)	16(50.00)	11(24.44)	(5.36)	< 0.05
FasL阳性表达率(%)	12(37.50)	32(71.11)	(8.63)	< 0.05

注:IFN- γ 为干扰素- γ ,IL-4为白细胞介素-4,Fas为人凋亡相关因子,FasL为人凋亡相关因子配体,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α

表3 病毒载量与疣体数量、疣体最大直径、炎症因子及Fas/FasL表达的相关性分析

指标	HPV DNA病毒载量	
	r值	P值
疣体数量	0.445	< 0.05
疣体最大直径	0.412	< 0.05
IL-2	-0.501	< 0.05
IFN- γ	-0.384	< 0.05
TNF- α	-0.352	< 0.05
IL-4	0.511	< 0.05
IL-6	0.487	< 0.05
IL-10	0.442	< 0.05
Fas阳性表达率	-0.387	< 0.05
FasL阳性表达率	0.521	< 0.05

注:IFN- γ 为干扰素- γ ,IL-4为白细胞介素-4,Fas为人凋亡相关因子,FasL为人凋亡相关因子配体,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α

表 4 复发组和未复发组临床资料、炎症水平及 Fas 表达比较

指标	复发组 (n=27)	未复发组 (n=53)	t(χ ²)值	P 值
性别			(0.05)	> 0.05
男	18(66.67)	34(64.15)		
女	9(33.33)	19(35.85)		
年龄(岁)	32.9±8.9	33.6±9.1	0.30	> 0.05
疣体数量(个)	7.26±1.04	7.65±1.01	1.62	> 0.05
疣体最大直径(mm)	7.24±1.06	7.56±1.03	1.30	> 0.05
IL-2(pg/ml)	13.38±2.15	16.56±2.76	5.23	< 0.05
IFN-γ(pg/ml)	7.12±1.12	8.83±1.10	6.54	< 0.05
TNF-α(pg/ml)	9.14±1.14	10.54±1.12	5.26	< 0.05
IL-4(pg/ml)	11.43±1.27	9.43±1.25	6.73	< 0.05
IL-6(pg/ml)	16.76±1.28	12.53±1.32	13.69	< 0.05
IL-10(pg/ml)	13.84±1.42	11.14±1.36	8.27	< 0.05
Fas 阳性表达率(%)	4(14.81)	25(47.17)	(8.10)	< 0.05
FasL 阳性表达率(%)	22(81.48)	25(47.17)	(8.69)	< 0.05

注: IFN-γ为干扰素-γ, IL-4 为白细胞介素-4, Fas 为人凋亡相关因子, FasL 为人凋亡相关因子配体, TNF-α为肿瘤坏死因子-α

期为尖锐湿疣的治疗提供新的理论依据。

HPV 感染是导致尖锐湿疣的主要原因。许艳茹等^[11]对 80 例尖锐湿疣女性患者研究发现 HPV6 感染率达 44.90%, HPV11 感染率达 38.78%。Yuan 等^[12]的研究也表明, HPV6 和/或 HPV11 是所有患者的主要感染类型, 并且超过一半的患者是混合感染。本研究结果显示所有受试尖锐湿疣患者 HPV 检测阳性率为 96.25%。此外, 本研究结果也显示尖锐湿疣患者 HPV 分型中主要以 HPV6 型、HPV11 型为主, 分别占 37.66%和 25.97%。不同的 HPV 亚型可能对宿主免疫系统的反应不同。HPV6 型和 HPV11 型能够逃避免疫系统的清除, 从而导致感染持续存在, 导致它们在尖锐湿疣患者中更常见。

IL-4、IL-6、IL-10 主要由 Th2 细胞分泌, IL-2、IFN-γ、TNF-α主要由 Th1 细胞产生^[13-14]。Fas 是一种细胞膜上的受体分子, 当 FasL 与 Fas 结合时, 会触发细胞凋亡信号通路, 导致细胞死亡^[5]。本研究结果显示尖锐湿疣患者病毒载量与 Th1/Th2、Fas/FasL 表达存在相关性。进一步相关性分析显示 HPV DNA 病毒载量与疣体数量、疣体最大直径、Th2 细胞相关因子(如 IL-4、IL-6、IL-10)和 FasL 阳性表达量呈正相关, 而与 Th1 细胞相关因子(如 IL-2、IFN-γ、TNF-α)和 Fas 阳性表达量呈负相关。分析其原因可能为 HPV 感染后病毒会侵入宿主细胞并复制自身, 病毒载量的增加导致更多的病毒颗粒在宿主细胞中复制

和释放, 从而导致疣体数量和最大直径的增加。HPV 病毒的复制和扩散也会进一步激活机体免疫反应, 促进 Th2 细胞活化参与体液免疫应答, 以抵抗病毒复制和侵袭, 从而引起 IL-4、IL-6、IL-10 表达相应升高。而 Th2 的活性增强会抑制 Th1 细胞的功能, 进而导致 IL-2、IFN-γ、TNF-α阳性表达下降。Fas 水平下调会使 FasL 受体的活化降低, 导致免疫细胞介导的 Fas/FasL 途径细胞凋亡作用减弱, 从而使病毒可以逃逸机体免疫攻击。

不仅如此, 本研究结果还显示, 经光动力治疗后复发的尖锐湿疣患者 IL-4、IL-6、IL-10 和 FasL 阳性表达率均高于未复发患者, 而 IL-2、IFN-γ、TNF-α和 Fas 阳性表达率均低于未复发患者。说明尖锐湿疣复发与 Th1/Th2、Fas/FasL 表达有关。Th1 细胞可以增强细胞免疫应答, 对于清除病毒感染具有重要作用。而 Th2 细胞则可以增强体液免疫应答, 对抗体产生和过敏反应具有重要作用。当尖锐湿疣患者出现 Th1/Th2 免疫平衡失调, 即 Th2 免疫反应相对增强, 而 Th1 免疫反应相对减弱时, 这种免疫平衡失调会导致免疫系统对 HPV 感染的清除能力下降, 从而增加尖锐湿疣的复发风险。Fas/FasL 途径是细胞凋亡的重要调节机制。在尖锐湿疣患者中 Fas/FasL 表达异常, 会导致细胞凋亡途径的失调, 进而使感染的 HPV 病毒在宿主细胞中存活和复制, 从而增加尖锐湿疣的复发风险。

综上所述, 尖锐湿疣患者病毒载量与 Th1/Th2、Fas/FasL 表达存在相关性, 同时尖锐湿疣复发与 Th1/Th2、Fas/FasL 表达有关。本研究结果意义在于提示通过调节 Th1/Th2 平衡或增强 Fas/FasL 表达, 可能有助于减少病毒的载量和减少复发的可能性, 这对于开发更有效的治疗策略至关重要。此外, 这些发现也可能帮助预测疾病的复发风险, 从而对疾病的管理和患者的监测提供指导。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] SINDHUJA T, BHARI N, GUPTA S. Asian guidelines for condyloma acuminatum[J]. J Infect Chemother, 2022, 28(7): 845-852.
 [2] XIE J, AOC, LI J, et al. 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for condyloma acuminatum of urethral meatus[J]. J Dermatolog Treat, 2019, 30(7):714-717.

- [3] BUTCHER M J, ZHU J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice[J]. *Fac Rev*, 2021, 10: 30.
- [4] MARTYNOVA E, RIZVANOVA A, URBANOWICZ R A, et al. Inflammasome Contribution to the Activation of Th1, Th2, and Th17 Immune Responses[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:851835.
- [5] SANTA CLARA V, TORRES-MORENO D, BERNAL-MA? AS C M, et al. Relationship between polymorphisms in the FAS/FASL death receptor system and progression of low-grade precursor lesions infected with high-risk human papilloma virus[J]. *Hum Immunol*, 2021, 82(9): 621-624.
- [6] 中华医学会皮肤性病学分会性病学组. 尖锐湿疣治疗专家共识(2017)[J]. *临床皮肤科杂志*, 2018, 47(2):125-127.
- [7] 杨爱琴, 卞坤鹏, 翟伟, 等. 尖锐湿疣患者疣体病变皮损组织中 Fas、FasL 及 Foxp3 表达与 HPV DNA 载量的相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(6):1366-1369.
- [8] ZHANG J, CHENG K, WANG Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: A meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 302(6): 1329-1337.
- [9] ROMERO M P, JIBAJA I, BUCHELI J, et al. Clinical study of anogenital condyloma acuminata treatment with photodynamic therapy including immunocompromised conditions[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 37: 102735.
- [10] 宋元梓, 张春华, 康凌, 等. 女性尖锐湿疣 HPV 感染亚型分布及 Th1/Th2 细胞免疫失衡研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(21): 3341-3345.
- [11] 许艳茹, 宣春, 林景涛, 等. 宫颈鳞状细胞癌和尖锐湿疣女性患者 HPV 感染亚型分布和病原微生物感染的比较研究[J]. *徐州医科大学学报*, 2023, 43(4):304-309.
- [12] YUAN H, LIR, LV J, et al. Epidemiology of human papillomavirus on condyloma acuminatum in Shandong Province, China[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(1): 2170662.
- [13] WASKIEL-BURNAT A, OSINSKA M, SALINSKA A, et al. The role of serum Th1, Th2, and Th17 cytokines in patients with alopecia areata: Clinical implications[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3397.
- [14] DONG C. Cytokine regulation and function in T cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 51-76.

收稿日期:2024-03-26

(本文编辑:陈志翔)

血清 IFN- γ 、IL-1 β 对晚期非小细胞肺癌放疗患者肺部感染的预测价值

朱沪敏, 王子婕, 应晓珍

【关键词】 晚期非小细胞肺癌; 放疗; 风险因素; γ 干扰素; 白细胞介素-1 β

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.07.024

【中图分类号】 R734.2 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)07-0927-04

非小细胞肺癌病情进展快、预后差, 严重危害患者生命安全^[1]。放疗是临床治疗非小细胞肺癌的重要方式之一^[2]。肺部感染是肺癌患者放疗期间常见并发症, 易引发继发性败血症和感染性休克等并发症^[3-4]。肺部感染是导致非小细胞肺癌患者死亡的主要因素之一。 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)是唯一的 II 型干扰素细胞因子, 主要由自然杀伤 T 细胞和自然杀伤细胞分泌^[5]。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)可被多种细菌组分刺激产生, 在激活 T、B 细胞和炎症反应调节中起重要作用^[6]。本研究探究血清 IFN- γ 与 IL-1 β 细胞水平对非小细胞肺癌合并放射性肺炎患者放疗期间肺部感染发生的预测价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 10 月至 2023 年 10 月在丽水市中心医院肿瘤中心接受放射治疗且发生放射性肺炎的晚期非小细胞肺癌患者 212 例, 纳入标准: (1) 经病理检验或细胞学等手段证实为原发性非小细胞肺癌, 且符合世界卫生组织相关诊断标准; (2) 符合欧洲放射治疗与肿瘤学规定的放射性肺炎和《医院感染诊断标准》^[7]内关于院内肺部感染的诊断标准^[8]; (3) 首次接受放疗, 放化疗方案一致, 已接受 1 个疗程以上放疗; (4) 相关资料完整。排除标准: (1) 因严重并发症中止治疗; (2) 合并其他肝、肾、心等重大器官严重功能不全者; (3) 入院前已发生肺部感染; (4) 合并认知、精神严重损伤; (5) 合并器官恶性肿瘤。其中男 132 例, 女 80 例; 年龄 33 ~ 75 岁, 平均 (61.3 \pm 5.3) 岁。依据是否发生肺部感染

作者单位: 323000 浙江省丽水市, 丽水市中心医院

通信作者: 朱沪敏, Email: 15777164923@163.com