Modern Practical Medicine, July 2025, Vol.37, No.7

·诊治分析·

疣体组织 TLR9/MyD88/IRF7 通路及血清炎性指标与尖锐湿疣患者多重感染的关联性

谭华君，王涛

【关键词】 尖锐湿疣；HPV；TGF-β1；TLR9/MyD88/IRF7；IL-1β；相关性
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.019
【中图分类号】 R759 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)07-0732-03

尖锐湿疣（genital warts，GW）是由人乳头状瘤病毒（human papillomavirus，HPV）感染引起的一种常见性传播疾病。Toll 样受体 9（toll-like receptor 9，TLR9）通过髓样分化主要反应基因 88（myeloid differentiation primary response gene 88，MyD88）介导下游信号通路的激活，进一步诱导干扰素及其他炎性细胞因子的产生[1]。干扰素调节因子 7（interferon regulatory factor 7，IRF7）能够调控干扰素基因的表达，启动抗病毒反应[2]。IRF7 的激活不仅促进了抗病毒干扰素的产生，还通过调控炎性细胞因子的释放，调节免疫微环境。TLR9/MyD88/IRF7 信号通路是先天免疫反应中的重要部分，涉及宿主对 HPV 等病毒感染的免疫反应[3]。本研究旨在探讨 GW 患者 TLR9/MyD88/IRF7 信号通路的表达水平及与血清炎性指标的相关性，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究，选取绍兴第三医院 2021 年 12 月至 2023 年 12 月收治的 GW 患者 120 例。根据患者的病毒检测情况，分为单一感染组 77 例，多重感染组 43 例。纳入标准：（1）符合 GW 诊断标准[4]；（2）年龄＞ 18 岁；（3）皮损醋酸白实验阳性；（4）入组前 1 个月内无相关治疗。排除标准：（1）有精神障碍不能完成随访者；（2）有严重心脑血管疾病及严重肝肾功能损害；（3）妊娠及哺乳期；（4）正在参加其他药物临床试验者；（5）其他被认定不满足研究需求者。另选取同期进行健康体检的志愿者 120 例组作为对照组。两组一般资料差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 1。本研究获得绍兴第三医院医学伦理委员会批准（20201125），所有研究者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 HPV-DNA 检测 采用通用引物多重聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）扩增 HPV 序列（杭州朗基科学仪器有限公司，Talent Gene™ 天玑系列），流式荧光杂交分型检测 27 种型别 HPV-DNA。

1.2.2 TLR9/MyD88/IRF7 信号通路相关指标检测 采集患者的疣体组织，分别对以上组织进行研磨后，提取 RNA。使用 Primer 5.0 软件设计血清 TLR9 mRNA、MyD88 mRNA 以及 IRF7 mRNA 的引物，并对 TLR9 mRNA、MyD88 mRNA 及 IRF7 mRNA 表达水平进行检测。

1.2.3 血清炎性指标检测 采集患者的静脉血液 4 ml，3 500 r/min 离心 15 min，离心半径为 12 cm，取上清液，采用酶联免疫法分别对研究对象的肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin 1β，IL-1β）、IL-4、IL-6、IL-17、高敏感性 C 反应蛋白（high-sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）、转化生长因子-β1（transforming growth factor-beta 1，TGF-β1）水平进行检测。

1.3 观察指标 记录研究组 HPV-DNA 检测结果。记录各组 TLR9/MyD88/IRF7 信号通路相关指标，包括 TLR9 mRNA、MyD88 mRNA 及 IRF7 mRNA 水平。

1.4 统计方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析，计量资料以均数±标准差表示，采用独立样本 t 检验；

基金项目： 中国智慧工程研究会智能工程与教育专业委员会《医药卫生健康服务体系研究》总课题组项目（YYJK0316）

作者单位： 312000 浙江省绍兴，绍兴第三医院（谭华君）；杭州市第三人民医院（王涛）
通信作者： 谭华君，Email：thj40923237@163.com

计数资料采用χ^2检验；多因素分析采用 Logistic 回归分析，相关性分析采用线性回归。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　感染情况分析　单一感染组、多重感染组主要以 HPV52、HPV56 及 HPV58 为主，见表 2。

2.2　TLR9/MyD88/IRF7 信号通路和炎性相关指标比较　多重感染组 TLR9 mRNA、MyD88 mRNA、IRF7 mRNA 表达水平，TNF-α、IL-4、IL-6、hs-CRP 及 TGF-β1 均高于对照组、单一感染组（$t \geq 5.56$，均 $P < 0.05$），IL-17、IL-1β均低于对照组、单一感染组（$t \geq 4.87$，均 $P < 0.05$），见表 3。

2.3　影响 GW 患者多重感染的危险因素分析　Logistic 多因素分析显示，TLR9 mRNA、MyD88 mRNA、IRF7 mRNA、TNF-α、IL-1β、IL-4、IL-6、IL-17、hs-CRP 及 TGF-β1 均是影响 GW 患者多重感染的影响因素（均 $P < 0.05$），见表 4。

2.4　TLR9/MyD88/IRF7 信号通路与炎症指标的相关性分析　相关性分析显示，TLR9 mRNA、MyD88 mRNA 及 IRF7 mRNA 表达量与血清 TNF-α、IL-4、IL-6、hs-CRP、TGF-β1 水平均呈正相关，与 IL-1β、IL-17 呈负相关（均 $P < 0.05$），见表 5。

3　讨论

HPV 感染通过 Toll 样受体与宿主的免疫细胞相互作用，激活了先天免疫反应及后天免疫反应[5]。研究表明，HPV 感染通过 TLR9/MyD88/IRF7 信号

表 1　两组一般资料比较

组别	性别[例（%）]		体质量指数	年龄
	男	女	（kg/m²）	（岁）
研究组（n=120）	59（49.17）	61（50.83）	24.56±2.36	35.5±2.5
对照组（n=120）	55（45.83）	65（54.17）	24.46±2.11	35.4±2.2
t（χ^2）值	（0.27）		0.35	0.26
P 值	＞0.05		＞0.05	＞0.05

表 2　单一感染组以及多重感染组患者感染情况分析

分型	单一感染组（n=77）	多重感染组（n=43）
HPV16	2（2.60）	1（2.33）
HPV18	4（5.19）	2（4.65）
HPV31	3（3.90）	3（6.98）
HPV26	2（2.60）	5（11.63）
HPV33	4（5.19）	7（16.28）
HPV35	2（2.60）	2（4.65）
HPV45	1（1.30）	1（2.33）
HPV51	1（1.30）	1（2.33）
HPV52	10（12.99）	11（25.58）
HPV56	14（18.18）	17（39.53）
HPV53	4（5.19）	3（6.98）
HPV58	11（14.29）	5（11.63）
HPV59	4（5.19）	1（2.33）
HPV66	4（5.19）	2（4.65）
HPV68	4（5.19）	3（6.98）
HPV82	7（9.09）	2（4.65）

表 3　TLR9/MyD88/IRF7 信号通路和炎性相关指标比较

组别	TLR9 mRNA	MyD88 mRNA	IRF7 mRNA	TNF-α（ng/ml）	IL-1β（pg/ml）	IL-4（pg/ml）	IL-6（pg/ml）	IL-17（ng/ml）	hs-CRP（mg/ml）	TGF-β1（ng/ml）
对照组（n=120）	0.69±0.02	0.52±0.04	0.55±0.09	1.17±0.35	0.88±0.12	0.89±0.37	111.81±10.32	509.22±10.16	0.24±0.02	22.15±0.28
单一感染组（n=77）	0.98±0.64	1.01±0.14	0.79±0.12	1.56±0.31	0.29±0.08	2.78±0.33	177.33±10.34	146.61±10.38	3.11±0.28	40.12±10.13
多重感染组（n=43）	1.56±0.49	1.90±0.18	1.91±0.78	2.76±0.28	0.07±0.01	4.17±0.37	213.78±10.36	122.34±10.33	6.01±0.28	66.77±10.25

注：TLR9 为 Toll 样受体 9，MyD88 为髓样分化主要反应基因 88，IRF7 为干扰素调节因子 7，TNF-α为肿瘤坏死因子α，IL 为白介素，hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白，TGF-β1 为转化生长因子-β1

表 4　影响 GW 患者多重感染的危险因素分析

指标	b 值	SE 值	waldχ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
TLR9 mRNA	1.211	0.166	53.22	＜0.05	3.357	2.425 ～ 4.648
MyD88 mRNA	1.248	0.181	47.54	＜0.05	3.483	2.443 ～ 4.967
IRF7 mRNA	1.309	0.164	63.71	＜0.05	3.702	2.685 ～ 5.106
TNF-α	1.243	0.182	46.64	＜0.05	3.466	2.426 ～ 4.952
IL-1β	−1.302	0.136	91.65	＜0.05	0.272	0.208 ～ 0.355
IL-4	1.299	0.166	61.24	＜0.05	3.666	2.648 ～ 5.075
IL-6	1.123	0.234	23.03	＜0.05	3.074	1.943 ～ 4.863
IL-17	−1.098	0.112	96.11	＜0.05	0.334	0.268 ～ 0.415
hs-CRP	1.223	0.187	42.77	＜0.05	3.397	2.355 ～ 4.901
TGF-β1	1.332	0.234	32.40	＜0.05	3.789	2.395 ～ 5.993

注：TLR9 为 Toll 样受体 9，MyD88 为髓样分化主要反应基因 88，IRF7 为干扰素调节因子 7，TNF-α为肿瘤坏死因子α，IL 为白介素，hs-CRP 为超敏 C 反应蛋白，TGF-β1 为转化生长因子-β1

表 5 TLR9/MyD88/IRF7 信号通路与炎症指标的相关性分析

组别		TNF-α	IL-1β	IL-4	IL-6	IL-17	hs-CRP	TGF-β1
TLR9 mRNA	*r* 值	0.66	−0.72	0.69	0.80	−0.64	0.78	0.65
	P 值	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
MyD88 mRNA	*r* 值	0.71	−0.76	0.82	0.87	−0.80	0.89	0.77
	P 值	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05
IRF7 mRNA	*r* 值	0.84	−0.72	0.83	0.73	−0.88	0.82	0.71
	P 值	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05

注：TLR9 为 Toll 样受体 9，MyD88 为髓样分化主要反应基因 88，IRF7 为干扰素调节因子 7

通路激活先天免疫反应，并通过诱导 IL-1β、TNF-α、TGF-β等炎症因子的释放，进一步引发免疫反应[6]。

TLR9 作为免疫识别受体，能与 HPV DNA 结合，激活 MyD88 信号通路。MyD88 激活 IRF7 启动免疫反应，但在多重感染下，IRF7 持续激活使免疫过度并引发炎症失衡[7]。TNF-α等因子升高加剧炎症，IL-1β、IL-17 降低削弱机体防御，增加感染和免疫逃逸风险[8-9]。在既往的细胞研究中指出，病毒感染可以造成树突细胞分泌干扰素的异常，而造成以上异常的正是通过 TLR9/MyD88 途径的介导作用[10-12]。王剑磊等[13]在对 GW 患者的疾病进展的研究中指出，炎性反应的重要因子，IL-1 家族在疾病的进展中发挥重要的作用。王瑶等[14]在对 GW 患者的皮损的信号通路的分析指出，TLR9/MyD88/IRF7 信号通路指标的分泌与炎性指标的相关性显著。王铁等[15]在对 GW 患者的治疗后复发的影响分析中指出，IL-4、IGF-β1 的异常是造成患者治疗后复发的重要因素，均与本研究结果一致。

本研究存在一定的局限性，TLR9/MyD88/IRF7 信号通路的激活受到多因素的影响，仅通过血清 TGF-β1 和 IL-1β水平反映免疫反应可能不全面，有待在日后进一步研究。

综上所述，GW 患者中的 HPV 病毒可通过 TLR9/MyD88/IRF7 转导途径，进一步促进血清 TGF-β1 的上升和 IL-1β下降，进而造成 GW 患者多重感染。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] BUSSE M, PLENAGL S, CAMPE N K J, et al. Maternal B cell-intrinsic MyD88 signaling mediates LPS-driven intrauterine fetal death[J]. Cells, 2021, 10(10): 2693.

[2] MIHAILOV R, TATU A L, NICULET E, et al. Surgical management of perianal giant condyloma acuminatum of buschke and löwenstein: Case presentation[J]. Life (Basel), 2023, 13(9): 1916.

[3] YUSUF H, PURWOKO M I H. Successful combination therapy of trichloroacetic acid, podophyllin, and electrocautery on giant condylomata acuminata[J]. Int J STD AIDS, 2024, 35(13): 1079-1083.

[4] 耿建祥, 黄华艺, 刘建华, 等. HPV 感染疾病相关问题专家共识(2017)[J].医学研究生学报,2017,30(12):1238-1241.

[5] HAVILAND S M, O'DONNELL M T. Condyloma and anal dysplasia[J]. Surg Clin N Am, 2024, 104(3): 517-527.

[6] ATES M, AKBULUT S, TUNCER A, et al. Squamous cell carcinoma arising from perianal buschke-lowenstein tumor (giant condyloma acuminatum): Comprehensive literature review[J]. J Gastrointest Cancer, 2022, 53(4): 1083-1092.

[7] AL-GHAMDI A M, ALFALAH S, ANWER K, et al. Giant condyloma acuminatum surgical management: A case report and literature review[J]. Ann Med Surg (Lond), 2023, 85(9): 4638-4642.

[8] RASHID H, DEY A, WANG H, et al. Sustained decline in hospitalisations for anogenital warts in Australia: Analysis of national hospital morbidity data 2003-2020[J]. Trop Med Infect Dis, 2024, 9(4): 79.

[9] ALBUQUERQUE A. Argon plasma coagulation as treatment for anal condylomas: A narrative review[J]. J Low Genit Tract Dis, 2024, 28(2): 198-201.

[10] YLLI K, ELJACK W, SPILLANE C, et al. From benign to malignant: Unveiling invasive squamous cell carcinoma following resection of perianal condyloma acuminatum: A case report[J]. J Surg Case Rep, 2024, 2024(4): rjae266.

[11] ERRICHETTI E, LALLAS A, GALVAN A. Dermoscopy of condyloma lata: An observational controlled study[J]. Australas J Dermatol, 2023, 64(4): e381-e383.

[12] XIE F, YU H S, WANG R, et al. Photodynamic therapy for genital warts causes activation of local immunity[J]. J Cutan Med Surg, 2019, 23(4): 370-379.

[13] 王剑磊,王琪,徐宏俊,等.尖锐湿疣患者外周血$CD4^+CD25^+Foxp3^+$调节性 T 细胞的检测及其与 HPV 亚型的相关性[J].中国皮肤性病学杂志,2014,28(6):560-562,566.

[14] 王瑶,李涛,刘秀,等.尖锐湿疣患者皮损 TLR9/MyD88/IRF7 信号通路及其与血清炎性指标的相关性 [J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(20):3122-3126.

[15] 王铁,葛明月,王勤.尖锐湿疣患者血清白介素-4、转化生长因子-β1 的表达及其与 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗后复发的相关性[J].中国性科学,2023,32(3):149-153.

收稿日期：2025-02-07

（本文编辑：吴迪汉）