

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.13.037

HPV 检测联合人髓细胞增生原癌基因检测 对宫颈癌前病变筛查的临床价值 *

青措吉¹ 张文静² 吴德慧¹ 崔英¹ 丁鑫¹

(1 青海红十字医院妇科 青海 西宁 810000; 2 青海大学医学院 青海 西宁 810016)

摘要 目的:探讨人乳头状瘤病毒(HPV)检测联合人髓细胞增生原癌基因(C-MYC)检测对宫颈癌前病变-宫颈上皮内瘤变(CIN)筛查的临床价值。**方法:**选择2018年6月至2020年12月在本院妇科保存的宫颈上皮内瘤变标本140份,采用免疫组化法检测C-MYC表达情况,采用PCR检测HPV16、HPV18表达情况并进行相关性分析。**结果:**在140份标本中,HPV16与HPV18的阳性率为62.9%与61.4%;CIN1级标本HPV16、HPV18阳性率分别为26.8%和24.4%,2级标本分别为62.7%和58.8%,3级标本分别为93.8%和95.8%,对比有差异($P<0.05$)。C-MYC阳性率为83.6%,不同CIN分级程度的标本组织中C-MYC阳性率对比有差异($P<0.05$)。Spearman相关分析显示HPV16、HPV18、C-MYC阳性率与CIN分级呈相关性($P<0.05$)。二分类Logistic回归分析显示HPV16、HPV18、C-MYC阳性率都为影响CIN分级的重要危险因素($P<0.05$)。**结论:**随着宫颈上皮内瘤变级别的增加,HPV16、HPV18的阳性率也在升高,同时伴随C-MYC的过表达,两者具有相关性,是导致患者病情加重的重要危险因素。

关键词:宫颈上皮内瘤变;人乳头状瘤病毒;人髓细胞增生原癌基因;宫颈癌;相关性

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)13-2587-05

The Clinical Value of HPV Detection Combined with Human Myeloid Hyperplasia Proto-oncogene Detection in the Screening of Cervical Precancerous Lesions*

QING Cuo-ji¹, ZHANG Wen-jing², WU De-hui¹, CUI Ying¹, DING Xin¹

(1 Department of Gynaecology, Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai, 810000, China;

2 Medical College, Qinghai university, Xining, Qinghai, 810016, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical values of human papillomavirus (HPV) detection combined with human myelocytomatosis oncogene (C-MYC) detection in the screening of cervical precancerous lesions-cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods:** A total of 140 specimens of cervical squamous intraepithelial lesions were selected from the department of our hospital from June 2018 to December 2020, the expression of C-MYC were detected by immunohistochemistry, the expression of HPV16, HPV18 were detected by PCR and given correlation analysis. **Results:** In the 140 specimens, the positive rates of HPV16 and HPV18 were 62.9 %, 61.4 %; the positive rates of HPV16 and HPV18 were 26.8 %, 24.4 % in CIN level 1 specimens, and 62.7 %, 58.8 % in level 2 specimens, and 93.8 %, 95.8 % in level 3 specimens, respectively, and compared the difference were statistically significant($P<0.05$). The positive rates of C-MYC were 83.6 %; with the increase in the degree of CIN classification, the positive rates of C-MYC in the specimen tissue were also increased, and compared the difference were statistically significant($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the positive rates of HPV16, HPV18, C-MYC were all correlated with CIN level ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that the positive rates of HPV16, HPV18, C-MYC were all important risk factors affect CIN level($P<0.05$). **Conclusion:** With the increase of the grade of cervical intraepithelial neoplasia, the positive rate of HPV16 and HPV18 also increased, accompanied by the overexpression of C-MyC, which were correlated and were important risk factors leading to the aggravation of patients' disease.

Key words: Cervical intraepithelial neoplasia; Human myelocytosis proto-oncogene; Cervical cancer; Cervical squamous intraepithelial lesions; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)13-2587-05

前言

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤之一,我国新发病例约占世界发病率的30.0%左右,每年发病人数与死亡人数也位居世界

* 基金项目:青海省卫健委科研项目(2019-wjyd-09)

作者简介:青措吉(1982-),女,本科,主治医师,研究方向:侧重于妇科,炎症,子宫内膜异位症,肿瘤等方面,

电话:13997483117, E-mail: qcj139974@163.com

(收稿日期:2021-11-08 接受日期:2021-11-30)

前列。宫颈癌的发病机制尚不明确,但由宫颈癌前病变-宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)发展而来,且进展过程较长,为临床早期干预提供了基础^[1-3]。人乳头状瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)感染与宫颈癌的发生、进展密切相关,HPV DNA 在宫颈癌患者的组织、血清中广泛分布^[2]。HPV DNA 为一种环状 DNA 病毒,可分为低中危型以及高危型,其中高危型 HPV 包括 HPV 16、HPV 18 等,前两者占 95% 以上^[4-6]。现代研究显示:宫颈上皮内瘤变的发生发展涉及多种癌基因、抑癌基因的改变,病因较多,病程较长^[7,8]。人髓细胞增生原癌基因(Cellular myelocytomatosis oncogene, C-MYC)具有调节细胞增殖分化和促进细胞凋亡的作用,在机体多种恶性肿瘤组织中处于高表达状态,同样高表达于宫颈癌组织中^[9,10]。本文具体探讨了 HPV 检测联合 C-MYC 对宫颈上皮内瘤变筛查的临床价值,希望为宫颈上皮内瘤变发病机制的研究提供参考,进一步明确 C-MYC 和 HPV 感染的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2018 年 6 月到 2020 年 12 月选择青海红十字医院妇科保存的宫颈上皮内瘤变标本 140 份,本研究得到了青海红十字医院伦理委员会的批准,临床与病理资料完整。

纳入标准:首次采用宫颈组织;所有标本在采用前未接受任何治疗;病理学诊断为不同级别的宫颈上皮内瘤变;患者年龄 20-75 岁。

排除标准:既往有宫颈癌病史的患者;妊娠与正在处于哺乳期的妇女;合并其他部位恶性肿瘤者;临床资料缺乏者;免疫缺陷疾病患者。

在 140 例患者中,年龄 26-74 岁,平均年龄为(57.78± 3.33)岁;平均病程(3.19± 0.28)年;平均体重指数(22.17± 2.83)g/m²;CIN 分级:1 级 41 例,2 级 51 例,3 级 48 例。

1.2 C-MYC 表达检测

鼠抗人 C-MYC 单克隆抗体(sigma 公司),免疫组化通用型染色试剂盒(北京博奥生物公司),磷酸盐(PBS)缓冲液(国药集团),DAB 显色试剂盒(武汉三鹰公司)。

所有宫颈病灶组织标本制成蜡块病理组织,厚度为 2 μm,

每张切片均设阳性对照。严格按照免疫组化通用型染色试剂盒的说明书进行操作,每张切片均随机进行 5 个高倍镜视野的观察,且 C-MYC 以细胞核出现棕黄色颗粒作为阳性。判断标准:染色强度:0 分:阴性;1 分:染色弱但强于阴性对照;2 分:染色清晰;3 分:染色强。阳性细胞数:0 分:<10%;1 分:10%-30%,2 分:31%-60%,3 分:>60%,上述两种评分相加≥3 分判定为阳性。

1.3 高危 HPV DNA 表达检测

所有组织标本均经无菌水漂洗处理,煎碎后进行研磨过滤,2000 rpm 的转速离心 5 min 后,采用 Hanks 液对细胞沉淀进行反复洗涤,进而所获单细胞悬液采用 QIAGEN 试剂盒提取总 DNA。

HPV-16 引物与 HPV-18 引物都由大连 TAKARA 公司合成。

HPV-16 引物正向序列:5'-CCCTTTAAGGCATTCGAAC-CATAA-3',反向序列:5'-CCCATGCAGGTAAGATACCT-3';

HPV-18 引物:正向序列:5'-TTTAAAGGCCATGCAC-TAGCCAG-3',反向序列:5'-AATTCCAGCTCGGACTG-GAAA-3'。

PCR 条件为:95℃ 5min,55℃ 30 s,72℃ 1 min,40 个循环。PCR 产物进行凝胶电泳,出现条带的产物送大连 TAKARA 公司进行 DNA 序列测定,并进行 BLAST 后进行序列对比并判定阳性情况。

1.4 统计方法

选择 SPSS22.00 软件对计量数据与计数数据进行分析,表示方法分别为均数± 标准差、%等,对比方法涉及 t 检验与卡方分析,多因素分析采用二分类 Logistic 回归分析,相关性采用 Spearsman 相关分析,检验水准为α=0.05。

2 结果

2.1 高危 HPV 阳性率比较

在 140 份标本中,HPV16 与 HPV18 的阳性率为 62.9%与 61.4%;CIN 1 级标本 HPV16、HPV18 阳性率分别为 26.8%和 24.4%,2 级标本分别为 62.7%和 58.8%,3 级标本分别为 93.8%和 95.8%,CIN 1 级、CIN 2 级、CIN 3 级对比有差异($P<0.05$)。

表 1 不同级别宫颈上皮内瘤变的高危 HPV 阳性率比较(n=140)

Table 1 Comparison of positive rates of high-risk HPV with different grades of cervical intraepithelial neoplasia (n=140)

Groups	n	HPV16		HPV18	
		Positive	Positive rate	Positive	Positive rate
Level CIN1	41	11	26.8 %	10	24.4 %
Level CIN2	51	32	62.7 %	30	58.8 %
Level CIN3	48	45	93.8 %	46	95.8 %
χ^2			42.416		47.864
P			<0.001		<0.001
Summation		88	62.9 %	86	61.4 %

2.2 C-MYC 阳性率对比

在 140 份标本中,C-MYC 阳性率为 83.6%;不同 CIN 分级

程度的标本组织中 C-MYC 阳性率对比有差异($P<0.05$)。

表 2 不同级别宫颈上皮内瘤变的 C-MYC 表达阳性率对比(n)

Table 2 Comparison of the positive rate of C-MYC expression in different grades of cervical intraepithelial neoplasia (n)

Groups	n	C - MYC positive	C - MYC positive rate
Level CIN1	41	23	56.1 %
Level CIN2	51	45	88.2 %
Level CIN3	48	47	97.9 %
χ^2			28.394
P			<0.001
Summation		117	83.6%

2.3 相关性分析

HPV18、C-MYC 阳性率与 CIN 分级呈现相关性($P<0.05$)。

在 140 例标本中,Spearsman 相关分析显示:HPV16、

表 3 宫颈上皮内瘤变患者 CIN 分级与 HPV16、HPV18、C-MYC 阳性率的相关性(n=140)

Table 3 Correlation between CIN classification of patients with cervical intraepithelial neoplasia and the positive rate of HPV16, HPV18, and C-MYC (n=140)

Indexs	HPV16 positive rate	HPV18 positive rate	C - MYC positive rate
r	0.563	0.610	0.544
P	0.000	0.000	0.000

2.4 影响因素分析

HPV18、C-MYC 阳性率都为影响 CIN 分级的重要危险因素

在 140 例标本中,二分类 Logisitic 回归分析显示 HPV16、($P<0.05$)。见表 5。

表 4 影响宫颈上皮内瘤变患者 CIN 分级的多因素分析(n=140)

Table 4 Multi-factor analysis of CIN classification in patients with cervical intraepithelial neoplasia (n=140)

Indexs	β	SE	Wald	P	OR	95 %CI
HPV16 positive rate	3.098	0.511	36.195	0.000	7.822	2.144-7.274
HPV18 positive rate	1.156	0.469	6.033	0.014	3.133	1.254-7.911
C - MYC positive rate	2.115	0.902	5.602	0.020	8.217	1.383-12.777

3 讨论

宫颈癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤,但其进展过程较长,早期对宫颈上皮内瘤变进行干预能有效预防宫颈癌的发生。HPV 是常见女性生殖道感染病原体,迄今发现的 HPV 亚型在百种以上,其中绝大多数亚型为 HPV16 和 HPV18^[11,12]。本研究显示:在 140 份标本中,HPV16 与 HPV18 的阳性率为 62.9%与 61.4%;CIN 不同级别间 HPV16、HPV18 阳性对比有差异,证明了 HPV16、HPV18 在宫颈上皮内瘤变过程中发挥重要作用。这一结果与 Kang WD^[13]的研究结果具有一致性。进一步分析可知:HPV 具有高度种属特异性以及特殊的嗜上皮性,当其于宫颈上皮细胞中潜伏时,会将自身 DNA 整合至宿主细胞中,进而致使其致癌基因开始表达。在这个过程中,HPV 不仅可直接转化为细胞,同时被发现能够与细胞调控蛋白相互作用,最终干扰正常细胞的生长,导致肿瘤细胞无限增长并逐渐趋于恶化^[14]。

宫颈癌是女性常见恶性肿瘤之一,宫颈癌发病的因素较多,检测发现:99%以上的宫颈癌组织中均含有 HPV DNA。

HPV 是一类环状 DNA 病毒,这一病毒可特异感染人的皮肤以及粘膜,并在不同程度上,可以参与调控宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的发生^[15-17]。本研究显示在 140 份标本中,C-MYC 阳性率为 83.6%;随着 CIN 分级程度的增加,标本组织中的 C-MYC 阳性率也增加。这一结果与 Yang F^[18]等人的结果具有一致性。查阅相关文献分析可知:宫颈上皮内瘤变的发生发展是一个多步骤过程,在这个过程中有多基因发生改变并逐渐积累,与此同时所有癌基因、抑癌基因以及生长因子基因等多种基因均发生巨变^[19]。因此单一 HPV 感染并不一定立即引发宫颈上皮内瘤变或宫颈癌,其进展周期较长,也需其他因素协同作用^[20]。C-MYC 编码相关的 DNA 结合蛋白可能是部分特异靶基因的转录调节因子,C-MYC 过量表达可能通过诱导其它基因促进肿瘤细胞增殖^[10]。且宫颈组织、宫颈炎、宫颈浸润癌组中 C-MYC 呈现高表达状况,且与患者的病情具有正相关性^[21]。

宫颈上皮内瘤变是环境因素与遗传因素相互作用的结果,而 HPV 感染并不是宫颈上皮内瘤变的唯一致病因素^[22]。P53 被发现是一种抑癌基因,该基因可与高危型 HPV E6 原癌基因编码蛋白结合并使蛋白进一步降解,机体中的野生型 P53 经 P53

依赖或 P53 非依赖途径,可参与调控细胞的生长、发育、分化等多种功能^[23,24]。研究发现:P53 可作用于细胞的分裂时期,阻止组织细胞由 G1 期进入 S 期,进而作用于细胞增殖的抑制、细胞周期调节;P53 的过表达已被证明与 HP-HPV 转化感染的启动有显著的相关性^[25]。HPV 感染可加快细胞的增殖,且随宫颈病变级别升高进一步加速增殖^[26]。本研究 Spearsman 相关分析显示 HPV16、HPV18、C-MYC 阳性率都与宫颈上皮内瘤变的 CIN 分级呈现相关性;二分类 Logisitc 回归分析显示 HPV16、HPV18、C-MYC 阳性率都为影响 CIN 分级的重要危险因素。这一结果与 Ji W^[27]以及 Wu SH^[28]的报道具有一致性。从机制上分析,C-MYC 过表达与宫颈上皮细胞的癌变过程密切相关,能促使细胞从 G1 期进入 S 期,从而起到促癌作用。HPV 感染可导致了细胞增殖速度的加快,也破坏了正常的性激素功能,增加了细胞的恶性转变几率,也会导致 C-MYC 的过表达,从而形成恶性循环,加重患者的病情^[29,30]。研究发现:在 E6 相关蛋白作用下,野生型 P53 蛋白可 HPV16 与 HPV18 的 E6 蛋白结合将进一步降解 P53 蛋白,最终减弱 P53 诱导的细胞周期 G1 期阻滞,促进 DNA 的合成,并有益于细胞增殖^[31,32]。HPV 感染也会破坏机体正常性激素功能,逐渐减弱子宫内腺病变组织受孕激素对抗雌激素的作用,进而提高细胞的恶性转变率^[33-35]。本研究也存在一定不足,如未设置健康人群组作为对照,纳入患者的病例数较少,所以会存在一定的研究偏倚,将在后续研究中继续深入探究。

总之,随着宫颈上皮内瘤变级别的增加,HPV16、HPV18 的阳性率也在升高,同时伴随 C-MYC 的过表达,两者具有相关性,是导致患者病情加重的重要危险因素。

参考文献(References)

- [1] Gupta S M, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis[J]. J Biomed Sci, 2019, 26 (1): 28
- [2] Hirth J. Disparities in HPV vaccination rates and HPV prevalence in the United States: a review of the literature [J]. Hum Vaccin Immunother, 2019,15(1): 146-155
- [3] Hunt W C, McDonald R M, Wheeler C M, et al. Ubiquitination of the HPV Oncoprotein E6 Is Critical for E6/E6AP-Mediated p53 Degradation [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2019, 10 (9): 2483
- [4] Macedo A C L, Gonçalves J C N, Bavaresco D V, et al. Accuracy of mRNA HPV Tests for Triage of Precursor Lesions and Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Oncol, 2019, 20(9): 6935030
- [5] Maver P J, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(5): 579-583
- [6] 王青,周方明,丁景新. 宫颈癌及 SIL 治疗后 HPV 持续感染的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(1): 65-68
- [7] Choi YJ, Hur SY, Kim TJ, et al. A Phase II, Prospective, Randomized, Multicenter, Open-Label Study of GX-188E, an HPV DNA Vaccine, in Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(7): 1616-1623
- [8] Suchonska B, Gajewska M, Madej A, et al. Cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy[J]. Indian J Cancer, 2020, 57(1): 31-35
- [9] Feng D, Yan K, Liang H, et al. CBP-mediated Wnt3a/ β -catenin signaling promotes cervical oncogenesis initiated by Pw12 [J]. Neoplasia, 2021, 23(1): 1-11
- [10] Sudhalkar N, Rathod NP, Mathews A, et al. Potential role of cancer stem cells as biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer[J]. Cancer Rep (Hoboken), 2019, 2(2): e1144
- [11] 彭建美,刘波,朱娜,等. 弹性超声成像特征与宫颈癌病理学特征的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, (9): 1719-1722
- [12] 冯明明,周林,张洁,等. 宫颈癌术后复发的危险因素及 SCC-Ag, HR-HPV 对复发的预测价值分析 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20 (8): 1583-1587
- [13] Kang WD, Ju UC, Kim SM. A human papillomavirus (HPV)-16 or HPV-18 genotype is a reliable predictor of residual disease in a subsequent hysterectomy following a loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia 3[J]. J Gynecol Oncol, 2018, 27(1): e2
- [14] Sample KM. DNA repair gene expression is associated with differential prognosis between HPV16 and HPV18 positive cervical cancer patients following radiation therapy [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 2774
- [15] Bossler F, Hoppe-Seyler K, Hoppe-Seyler F. PI3K/AKT/mTOR Signaling Regulates the Virus/Host Cell Crosstalk in HPV-Positive Cervical Cancer Cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 149-154
- [16] Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 8(12): 100170
- [17] Cho C H, Park K S, Woo J W, et al. The characteristics of HPV integration in cervical intraepithelial cells [J]. Clin Cancer Res, 2019, 10(12): 2783-2787
- [18] Yang F, Cui Z, Liao Y, et al. FHIT and C-MYC expression in cervical histology and cytology as biomarkers for detecting high-grade intraepithelial neoplasia in human papillomavirus-positive women[J]. Cancer Biomark, 2020, 27(3): 303-312
- [19] Clarke M A, Cheung L C, Castle P E, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(2): 181-186
- [20] Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy [J]. Front Microbiol, 2019,10(9): 3116
- [21] Polman N J, Snijders P J F, Kenter G G, et al. HPV-based cervical screening: Rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme[J]. Prev Med, 2019, 119(14): 108-117
- [22] Sim M W, Bewley A F, Farwell D G, et al. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines[J]. Hum Vaccin Immunother, 2019, 86(3): 173-178
- [23] Smolarz B, Samulak D, Szyłło K, et al. Cobas 4800 HPV detection in cervical samples of Polish women[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2019, 23(2): 92-95
- [24] Timbang M R. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection[J]. Health Technol Assess, 2019, 15(7-8): 1920-1928
- [25] Torres-Poveda K, Ruiz-Fraga I, Madrid-Marina V, et al. High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-

- based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1205
- [26] Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers[J]. J Oncol, 2019, 11(10): 1114-1119
- [27] Ji W, Lou W, Hong Z, et al. Genomic amplification of HPV, h-TERC and c-MYC in liquid-based cytological specimens for screening of cervical intraepithelial neoplasia and cancer [J]. Oncol Lett, 2019, 17(2): 2099-2106
- [28] Wu SH, Zeng XF, Wang P, et al. The Expression and Significance of c-myc and bcat1 in Cervical Cancer [J]. J Sichuan Univer (Med Sci Edit), 2018, 49(5): 725-730
- [29] Wang R, Pan W, Jin L, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge[J]. Cancer Lett, 2020, 471(9): 88-102
- [30] Yeh P T. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis[J]. J Oncol, 2019, 4(3): e001351
- [31] Ueda Y, Yagi A, Taniguchi M, et al. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccination: exploring gendered perspectives, knowledge, attitudes, and cultural taboos among Mexican American adults [J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 26(2): 206-224
- [32] Wei L, Xie X, Liu J, et al. Elimination of Cervical Cancer: Challenges Promoting the HPV Vaccine in China [J]. Infect Drug Resist, 2021, 19(3): 51
- [33] Zhang Y, Lafferty L, Valley A J, et al. The use of host cell DNA methylation analysis in the detection and management of women with advanced cervical intraepithelial neoplasia: a review [J]. BMC Public Health, 2021, 128(3): 504-514
- [34] Zhong G, Wang Y, Xie Q, et al. HPV-specific risk assessment of cervical cytological abnormalities[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 949
- [35] Munguía-Moreno JA, Díaz-Chávez J, García-Villa E, et al. Early synergistic interactions between the HPV16-E7 oncoprotein and 17 β -oestradiol for repressing the expression of Granzyme B in a cervical cancer model[J]. Int J Oncol, 2018, 53(2): 579-591

(上接第 2595 页)

- [20] 张敏, 谢承均. 桥本甲状腺炎患者 CD8⁺T 淋巴细胞、甲状腺相关激素水平与患病风险及预后的关系 [J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(1): 45-50
- [21] 毕建华, 郝兰香, 黄飞, 等. 桥本甲状腺炎患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞及 IL-10 的检测及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(1): 38-40
- [22] 刘曼曼, 胡春平, 冯珍凤, 等. 莲蒲消癭汤对桥本甲状腺炎患者外周血中 CD4⁺CD45RO⁺ 记忆性 T 细胞的影响 [J]. 中医药导报, 2021, 27(5): 78-81, 108
- [23] 周希, 郑应麟, 俞燕露, 等. SOCS1/3 对 TLR3 表达和 T 细胞分化的调控及其在桥本甲状腺炎中的作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(7): 845-848
- [24] 郑应麟, 周希, 杨治芳. SOCS1 对 CD4⁺T 细胞分化的影响及其在桥本甲状腺炎中的作用 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(5): 293-297
- [25] 王翠众, 沈童, 仲艺辰, 等. 血清 T 细胞亚群及中性粒细胞淋巴细胞比值在甲状腺癌合并桥本氏甲状腺炎中的临床价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15(4): 358-361
- [26] Rodríguez-Valiente A, Álvarez-Montero Ó, Górriz-Gil C, et al. l-Thyroxine does not prevent immunemediated sensorineural hearing loss in autoimmune thyroid diseases [J]. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed), 2019, 70(4): 229-234
- [27] 刘子茜, 王喻淇, 杨爱琳, 等. 基于网络药理学研究黄芪增强免疫功能的机制[J]. 中南药学, 2020, 18(10): 1661-1667
- [28] 陈冬梅, 蒙洁, 刘佳佳, 等. 基于网络药理学的党参增强免疫功能机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 184-187
- [29] 包丽颖, 马静, 张慧锦, 等. 基于网络药理学研究夏枯草治疗自身免疫性甲状腺炎的作用机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(5): 580-582
- [30] 林丽娅, 陈素红, 吕圭源. 莪术行气破血、消积止痛的相关药理研究[J]. 国际中医中药杂志, 2008, 30(2): 114-116, 142