

综述

HPV感染、HLA多态性与CIN的相关性

欧阳玉美¹, 热米拉·热扎克², 古扎丽努尔·阿不力孜^{3*}(¹新疆医科大学第三临床医学院, 乌鲁木齐 830011; ²新疆医科大学附属肿瘤医院肿瘤防治研究所,乌鲁木齐 830011; ³新疆医科大学附属肿瘤医院妇外五科, 乌鲁木齐 830011)

摘要: 宫颈癌是全球女性中第四位易发的恶性肿瘤, 危害女性健康并带来一定的卫生、经济负担。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)这一感染因素与宫颈癌有明确的关系。从宫颈持续感染人乳头瘤状病毒发展为宫颈癌变, 有诸多因素作用于该过程。研究表明, 机体所处的环境因素、生活方式以及宿主的遗传免疫都在宫颈病变中起重要作用; 人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, *HLA*)基因复合体作为人体多态性最丰富的基因系统, *HLA*的基因多态性与不同地区和种(民)族的HPV感染所致结局和宫颈癌的遗传易感性有着密切关系。本文拟对HPV感染及*HLA*基因多态性与宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)相关性研究进展进行综述。

关键词: 人乳头瘤病毒; 人类白细胞抗原; 宫颈上皮内瘤变; 宫颈癌

HPV infection, HLA polymorphism and CIN

OUYANG Yumei¹, REMILA Rezhake², GUZHALINUER Abulizi^{3*}(¹The Third Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; ²Institute of Cancer Prevention and Treatment, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; ³Department of Gynecology and Surgery, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

Abstract: Cervical cancer is the fourth most common malignant tumor among women in the world, which endangers women's health and brings a certain health and economic burden to the world. Human papillomavirus (HPV), an infectious factor, has a clear relationship with cervical cancer. There are many factors that contribute to the development of cervical cancer from persistent infection with human papillomavirus. Studies have shown that environmental factors, lifestyle and host genetic immunity all play an important role in cervical lesions. Human leukocyte antigen (*HLA*) gene complex is the most polymorphic gene system in human body, and its genetic polymorphism is closely related to the outcome of HPV infection and the genetic susceptibility of cervical cancer in different regions and species (peoples). This paper reviews the research progress of HPV infection and the correlation between *HLA* gene polymorphism and cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

Key Words: HPV; human leukocyte antigen; CIN; cervical cancer

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一, 主要发生于50~55岁之间的女性。据统计, 2020年全球宫

颈癌约有60.4万新发病例和34.2万例死亡病例, 中国约有11.0万新发病例和5.9万死亡病例, 而新发

收稿日期: 2024-02-04

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01D23)

第一作者: E-mail: 1640129634@qq.com

*通信作者: E-mail: gzlnr@qq.com

占据了全球总数的1/5左右^[1]。为了加速消除全球宫颈癌的威胁,世界卫生组织于2020年11月17日启动了《加速消除宫颈癌全球战略》。中国作为人口大国,通过推广人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗的接种、宫颈癌筛查和健康宣教等防治措施,有望实现世卫组织消灭宫颈癌的战略目标。已有文献报道,各种宫颈癌危险因素仍存在于广大女性,如自身免疫功能低下^[2]、人乳头瘤病毒感染^[3]、衣原体感染^[4]、性行为^[5]、孕产次^[6]、局部卫生情况^[7]、烟草接触^[8]、长期口服避孕药^[9]、叶酸缺乏^[10]、低硒饮食^[11]及遗传因素^[12,13]等。目前已明确人乳头瘤病毒持续感染是宫颈癌发生的必要条件^[3]。肿瘤发生是一个多因素、多阶段、多基因突变积累的复杂过程,多种信号通路可能同时参与了癌症的发生。人类白细胞抗原(human leukemia antigen, HLA)基因多态性与人乳头瘤状病毒的感染结局和宫颈癌的遗传易感性密切相关。对易感女性及时采取有效干预,有助于预防和早期诊断宫颈病变,防止宫颈上皮内肿瘤进展为恶性肿瘤,从而有效降低全球女性患宫颈癌的风险。

1 人乳头瘤病毒

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是世界上传播最普遍的病毒之一,在不同性别、年龄、种族地区的人群中广泛可见。性行为活跃的人一生中至少会感染一次人乳头瘤病毒,感染具有自限性,抵抗力正常的人通常会在1年内免疫清除病毒,具体取决于HPV类型、病毒载量、宿主免疫力和感染部位等因素。其中关注最多的是女

性高危型HPV感染与宫颈癌的发病率,而低危型HPV感染导致皮肤及肛门生殖器疣等良性病变,是全球尤其是发展中国家需要面对的重要公共卫生问题。

1.1 HPV的生物结构及功能

HPV是一种无包膜的双链环状DNA病毒。成熟的病毒颗粒如二十面体立体对称的球体,直径为52~55 nm,由表面的衣壳蛋白包裹着遗传物质。基因组包含8 kb DNA序列,由8个开放阅读框(open reading frames, ORFs)和一个上游调节区(upstream regulatory region, URR)组成,即早期转录区(E区: E1、E2、E4、E5、E6、E7)、晚期转录区(L区: L1、L2)和URR^[14,15]。E区编码相应具有调节功能的病毒蛋白, L区编码病毒的衣壳蛋白。重要的是,在L1蛋白表达时能自我装配成病毒颗粒(virus-like particle, VLP),其中不含致癌病毒基因组,而VLP会诱导机体产生中和抗体以阻止病毒侵入宿主细胞。目前上市的宫颈癌疫苗均是基于混合的多种型别HPV L1 VLP制备的疫苗^[16]。ORFs编码的相应病毒蛋白及其功能如表1。URR含有病毒顺式作用调控序列:复制起点和转录因子结合位点,不编码蛋白质,主要调节ORFs转录和控制病毒蛋白及感染颗粒的形成^[15]。

截至2024年5月,国际人乳头瘤病毒参考中心显示,基因组差异的DNA序列数据已克隆鉴定出231种HPV。它们并不都能引起大多数人的担忧,但一些HPV亚型感染很常见,并可能导致生殖器疣或癌症。根据致病或致癌能力的大小分为低危(low risk, LR)、中危及高危(high risk, HR)或致癌型(表2)。其中有54种可感染生殖道黏膜,与宫颈

表1 人乳头瘤病毒蛋白的主要功能

ORF	病毒蛋白的主要功能	对感染宿主细胞的影响	参考文献
E1	病毒DNA复制和转录	复制过程中辅助作用	[15]
E2	DNA结合蛋白, E6、E7基因的转录阻遏蛋白	停滞在G ₂ 期,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡	[14]
E4	基因组扩增,病毒合成、释放	抑制有丝分裂	[15]
E5	癌变,抑制I类人类白细胞抗原	诱导细胞增殖	[17,18]
E6	癌蛋白,水解p53蛋白(抑癌基因编码蛋白),免疫逃逸	激活端粒酶活性,细胞永生化	[19]
E7	癌蛋白,降解pRb蛋白(抑癌基因编码蛋白),失活P21、P27	维持周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)活性,细胞增殖失控	[19]
L1	主要衣壳蛋白,装配病毒样颗粒(VLPs),疫苗靶抗原	激发机体产生中和抗体	[15]
L2	次要衣壳蛋白,HPV抗原多态性,免疫原潜能—低成本、广谱	参与复制调控	[15]

表2 人乳头瘤病毒的不同亚型分类及所引起的相关肿瘤

致病力分类	HPV亚型	相关肿瘤	参考文献
高危或致癌型	16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68(ME180)型	宫颈癌、外阴癌、肛门癌、头颈部鳞癌、阴茎癌	[20,21]
中危或可能致癌型	26、53、66、73、82型	可能致癌或良性增生性病变	[20]
低危型	6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81(CP8304)、89型	肛门生殖器疣如尖锐湿疣、湿疣、呼吸乳头状瘤等良性病变	[21,22]

癌相关的约有15种^[3]。

1.2 HPV的致病机制

人乳头瘤病毒主要通过性接触引起皮肤或黏膜的增生性疾病，甚至癌变。低危型HPV引起皮肤及肛门生殖器疣等良性病变，高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)则引起感染部位的恶性肿瘤^[23]。起初，病毒感染皮肤或黏膜微小创口暴露的鳞状上皮基底层角质形成细胞，而伤口愈合期间发生的活跃细胞增殖期是病毒基因组进入细胞核所必需的^[24]。当上皮基底细胞对称分裂产生更多的子代细胞时，人乳头瘤状病毒通过附着胞膜、内吞作用、胞内转运、水解L1片段、基因组/衣壳蛋白L2复合物进入宿主反式高尔基体网络(trans golgi-network, TGN)(或通过高尔基体进入内质网)等一系列生物过程，最终病毒的L2片段介导DNA在宿主细胞有丝分裂核膜破裂的前期进入胞核。感染部位的肿瘤发生主要包括HPV病毒的持续感染、基因的整合、宿主抑癌基因的灭活等过程。此外，肿瘤免疫逃逸机制亦是重要原因。人乳头瘤病毒DNA复制阶段宿主与病毒的基因组大多出现整合事件，主要导致E2丢失、E6和E7保留和过表达等改变，病毒基因组会促进和维持这个整合状态^[25,26]。癌蛋白E6、E7可分别与p53和pRb结合，诱导宿主细胞增殖失控和凋亡抵抗以及感染细胞的恶变。E5蛋白作为癌蛋白也参与了人乳头瘤病毒感染细胞癌变的过程，从而诱导感染细胞无限增殖甚至癌变^[18]。

1.3 HPV与CIN、宫颈癌的关系

1966年，Richart^[27]提出了宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)的概念，涵盖宫颈非典型增生和原位癌(carcinoma in situ, CIS)。这充分表明宫颈鳞癌源于上皮内前体，有连续发生发展的病理过程^[28,29]。宫颈上皮内瘤变作为宫颈癌的癌前病变，是宫颈癌防治的重要阶段^[30]。因女性持续感染人乳头瘤病毒后有潜在发

生宫颈癌的危险性，目前对其致病机制、预防及治疗性疫苗的研制，预防感染的措施及免疫疗法已成为国内外研究的热点。宫颈上皮内瘤病变深度限于宫颈上皮层内，未穿透基底膜，无间质浸润；病变穿透宫颈基底膜，发生间质浸润等病理改变即宫颈浸润癌^[31]。人乳头瘤病毒感染在已婚妇女中普遍存在，而80.0%以上妇女体内的HPV病毒在6~12个月内可被机体免疫自然清除；仍有近10%的HR-HPV持续感染是继发宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的最大危险因素^[32,33]。人乳头瘤病毒具有逃避宿主免疫监测的机制，复制和组装释放时机体无炎症表现，HPV子代病毒颗粒并不进入血管或淋巴结，不激发免疫反应，免疫系统无预警信息^[34]；同时，病毒可全面下调固有免疫传感器，抑制I型干扰素(IFN- I)反应^[35]。现已证实，近99%的宫颈癌及癌前病变是由高危型人乳头瘤病毒持续感染引起的，其中16/18型HPV感染占80%以上^[36]。一项多中心研究显示，HPV16、18和58型是中国女性宫颈癌标本中最常见的基因型^[37]。这对于临床工作能否干预妇女宫颈人乳头瘤病毒感染具有显著的指导和决策作用。

2 人白细胞抗原

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)是一组存在于细胞表面的蛋白质分子，主要承担淋巴细胞识别和抗原递呈的工作。人类白细胞抗原受控于称作主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的基因群。人类白细胞抗原基因及其产物具备某些不同于其他真核基因系统的特点，即单倍型遗传、高度多态性和连锁不平衡，其基因产物与免疫应答、免疫调节密切相关。HLA基因区域一般分为3类，即HLA I、HLA II和HLA III。迄今发现与人类白细胞抗原关联的疾病达500余种，以自身免疫疾病为主，

其中最典型的是北美白人强直性脊柱炎患者90%以上带有HLA-B27抗原^[38]。此外, 人类白细胞抗原关联的疾病包括一些良恶性肿瘤如鼻咽癌、宫颈癌等。认识人类白细胞抗原遗传特点不仅有助于了解遗传在肿瘤发生中的作用, 且有助于相关疾病的早期诊断和精准防控。

2.1 HLA的基因结构

自1958年Dausset^[39]发现人类第一个白细胞抗原、1999年Dunham等^[40]在*Nature*杂志公开刊登了人类白细胞抗原基因组的全部序列以来, 人类对HLA有了初步的认识。*HLA*基因复合体位于人第6号染色体短臂6p21.31内, 全长3.6 Mb, 共有224个基因座, 其中128个为有功能基因座并表达蛋白质产物。人类白细胞抗原分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类基因区。经典的HLAⅠ类基因座集中于远离着丝粒的一端, 按序分B、C、A三个座位, 其产物称HLAⅠ类分子。Ⅰ类基因仅编码Ⅰ类分子异二聚体中的重链, 轻链由第15号染色体上的基因编码, 又名β2微球蛋白(β2 microglobulin, β2m)。非经典Ⅰ类基因座包括*HLA-E*、*HLA-F*、*HLA-G*基因。经典的HLAⅡ类基因座分布于靠近着丝粒一侧, 依次由DP、DQ和DR三个亚区组成。每一亚区又包括A和B两种功能基因座位, 分别编码α链和β链, 形成α/β异二聚体蛋白(DPα/DPβ、DQα/DQβ、DRα/DRβ)。Ⅲ类基因座位位于Ⅰ类与Ⅱ类基因之间, 是人类基因组密度最大区域, 约15 kb就有1个基因, 目前已检出40个基因。

2.2 HLA的生物学功能及遗传特点

人类基因组中*HLA*由于多态性和共显性的特点被认为是人类群体特征中最复杂且最佳的遗传标志。截至2024年4月, 国际免疫遗传学(International ImMunoGeneTics, IMGT)数据库已确认的人类白细胞抗原等位基因总数达38 975个。人类白细胞抗原在免疫调节中起着至关重要的作用, 通过介导抗原呈递来影响宿主的免疫反应。HLAⅠ类分子主要呈递内源性抗原, 其途径为: HPV病毒蛋白或肿瘤分子抗原被降解成多肽片段(8~12个氨基酸), 转运并组装成“多肽-Ⅰ类分子复合物”呈递给CD8⁺细胞, 启动特异性杀伤机制。HLAⅡ类分子主要加工外源性抗原, 其途径为: 从细胞外摄入胞内的抗原被降解为多肽片段(12~20个氨基

酸), 以“多肽-Ⅱ类分子复合物”呈递给CD4⁺ Th1, 进一步活化细胞毒T淋巴细胞, 促进其对肿瘤的杀伤作用^[41,42]。*HLA*因其多态性, 可以产生多种不同等位基因, 而个体基因型不同, 导致抗原呈递能力不同, 进而决定了机体对人乳头瘤病毒感染的清除率和持久性。HLAⅢ类分子主要为细胞因子, 亦参与机体免疫调节功能^[43]。自1991年Wank等^[44]报道了德国妇女HLA-DQ3与宫颈鳞癌相关后, 人类白细胞抗原的基因多态性在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中的作用及其与HPV感染之间的关系研究成为了研究热点^[45]。*HLA*等位基因是决定人体对疾病易感程度的重要基因。研究表明, 宫颈癌的保护因素可能是能够识别人乳头瘤病毒抗原并与之有高度亲和力的*HLA*等位基因编码分子, 而易感因素可能是无法识别人乳头瘤病毒抗原并与之结合的*HLA*等位基因编码分子^[46]。*HLA*等位基因的多态性可能导致产生与HPV抗原结合亲和力较低的蛋白质, 并且不太准确识别宫颈HPV感染, 无法清除病毒, 继而导致持续性HPV感染^[47]。近年来, 越来越多的*HLA*等位基因被发现不同地区和种族人群中的HPV感染结局和宫颈癌遗传易感性中有一定的关系。有研究表明, *HLA*Ⅰ类和Ⅱ类基因可能影响汉族人群患宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的发病风险以及宫颈癌的组织学分型和FIGO分期^[48]。此外, *HLA*基因在等位基因和单倍型水平上都与HPV16感染相关。

3 HLA多态性及HPV感染与宫颈上皮内瘤变

人类白细胞抗原作为机体的免疫学及遗传学背景参与了宫颈癌的发生发展, HLA多态性与HPV感染及宫颈癌的遗传易感性相关。宫颈癌是威胁女性生命的第二大恶性肿瘤, 而宫颈上皮内瘤变是最关键的癌前病变阶段, 高级别CIN患者若5~10年未采取积极干预则有较高风险进展为宫颈浸润癌。宫颈癌属多因素关联性疾病, 而HPV感染是重要致病原因之一。HLA多态性与宫颈癌的发生、发展、预后和转归密切相关。学者们对此做了大量研究, 但研究结果因种族地域、经济水平和医疗质量等关系而有所差异。

3.1 HLA I类分子与HPV感染、宫颈上皮内瘤变

人类白细胞抗原 I 类分子与宫颈病变的关系长期以来一直存在争议。有研究发现, HLA I 类基因表达下调或缺失与宫颈癌发生关系密切, 可能增加高危型人乳头瘤病毒感染风险, 从而导致宫颈病变恶化^[49,50]。在中国新疆地区开展的研究表明, HLA-A*30: 01和HLA-A*33: 03等位基因的存在降低了宫颈癌的风险, 而HLA-A*01: 01增加了宫颈癌风险^[51]。Gonçalves等^[52]研究HLA-C与宫颈癌前病变之间的关联发现, HLA-C的第95、116和163位的氨基酸残基异亮氨酸、酪氨酸和亮氨酸分别与宫颈上皮内瘤变 II - III 级易感性相关。Song等^[53]发现, HLA-C*0303对HPV相关宫颈疾病有易感性, 而HLA-C*01对HPV相关宫颈疾病有保护作用。宫颈上皮内瘤变患者体内血清和宫颈病灶HLA-E、HLA-G水平随着宫颈上皮内瘤变级别增加和高危型人乳头瘤病毒感染而明显升高^[54,55]。有证据表明, HPV感染后可诱导机体HLA-G表达上调和肿瘤细胞中的HLA-G表达, 从而使肿瘤细胞逃避宿主免疫监视^[56]。因而, HLA-C1、HLA-E和HLA-G的基因多态性、蛋白质表达可能通过宫颈上皮内瘤变、宫颈癌的易感基因表达异常来影响人乳头瘤病毒感染结局和宫颈癌进展, 提示HLA I类基因多态性与实体瘤中诱导病毒、肿瘤免疫逃逸的机制有关^[57]。

3.2 HLA II类分子与HPV感染、宫颈上皮内瘤变

宫颈癌的发病率和分布情况在同一地区不同种(民)族存在一定的差异, 在新疆维吾尔族妇女的宫颈癌患病率和死亡率明显高于生活在同一个地区的其他民族^[58,59]。赖淑苹等^[60]实验证明, 维吾尔族HLA等位基因分布整体接近高加索人种, 但HLA-DRB1*07(23.8%)基因频率异常显著, 提示民族有遗传选择。维吾尔族最显著的特点是HLA-DRB1*07明显高于其他民族, 可能是由于本民族长期稳定自我繁衍而出现了选择作用, 致使某HLA基因频率成为该民族特征的象征。古扎丽努尔等^[61]在临床基础上研究人类白细胞抗原等位基因与宫颈癌的相关关系, 推出HLA-DRB1*15可能是南疆维吾尔族妇女宫颈癌的易感基因, HLA-DRB1*08可能是其宫颈癌的保护基因。这与对新疆和田地区的维吾尔族妇女的研究结果一致。此

外, HLA-DRB1*03可能是新疆和田、喀什地区的维吾尔族妇女宫颈癌的保护基因^[62,63]。HLA-DRB1*04可能是喀什维吾尔族妇女宫颈癌的保护基因^[64]。HLA-DRB1的第11和13位的丝氨酸则与宫颈癌前病变的保护有关^[52]。HLA-DRB1*07、HLA-DQA1*0102等位基因可能是宫颈病变患者人乳头瘤病毒感染的易感基因, HLA-DRB1*13、HLA-DQA1*0501等位基因可能是宫颈病变患者人乳头瘤病毒感染的保护基因^[65]。HLA-DP基因多态性(DPB1 03: 01、DPB1 04: 02、DPB1 13: 01、rs9277535和rs3117027)与宫颈癌显著相关, 这将被视为早期预警因素^[66]。人乳头瘤病毒这一感染因素在宫颈病变中占主导地位, 但其宫颈癌患者的自身遗传因素仍是不可忽视的一点。肿瘤的发生是一个多因素、多阶段、多基因突变积累的复杂过程, 多种信号通路可能同时参与了癌症的发生。在某种疾病的发生和进展过程中有着决定性影响的因素是宿主自身的遗传特性^[67]。

4 总结

近年来, 由于宫颈癌的健康宣教和筛查工作的开展以及女性对自身健康的关注度增加, 女性对于预防宫颈癌的意识有了一定的进步。妇女在性行为中选择避孕套, 初次生产年龄、生产次数、营养状况、个人卫生等方面都有大幅改善。近年来, 宫颈癌的发病率仍居高不下, 甚至发病年龄趋于年轻化。因此, 积极探索宫颈病变的遗传因素, 研究其分子遗传机制, 有助于在宫颈HPV DNA和细胞学检测基础上, 从宿主基因层面进一步筛查出宫颈癌的高危人群, 从而进行一级预防或早期诊断。对于人乳头瘤病毒感染的宫颈病变患者进行风险评估和分层管理, 能有效阻止宫颈上皮内瘤变的恶性进展。在宫颈癌疫苗接种和两癌筛查项目的不断开展下, 中国一直助力推动国家的宫颈癌消除进程, 树立“健康中国”癌症防治典范。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249

- [2] Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus Res*, 2017, 231: 21-33
- [3] Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(5): 602-608
- [4] Zhu H, Shen Z, Luo H, et al. Chlamydia trachomatis infection-associated risk of cervical cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(13): e3077
- [5] 古扎丽努尔·阿不都, 阿依努尔·买买提, 米日古丽, 等. 性行为与新疆维吾尔族妇女宫颈癌的关系. *中国妇幼保健*, 2007(30): 4224-4226
- [6] 魏艳飞, 徐春燕, 魏玲, 等. HPV感染相关CIN患者血清HLA-E和HLA-G表达与疾病进展及治疗后复发的相关性. *安徽医学*, 2024, 45(1): 34-38
- [7] 叶建东, 王科学, 毛莉莉. HR-HPV感染患者阴道菌群检测及宫颈局部免疫状况分析. *中国妇幼保健*, 2020, 35(24): 4726-4729
- [8] Austin DF. Smoking and cervical cancer. *JAMA*, 1983, 250(4): 516-517
- [9] Loopik DL, Int'Hout J, Melchers WJG, et al. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study. *Eur J Cancer*, 2020, 124: 102-109
- [10] 张雅莉, 刘向娇, 张莉, 等. 叶酸营养状况与宫颈癌发生及病理特征的相关性分析. *中国食物与营养*, 2023, 29(7): 62-65
- [11] 吴晨晨, 徐静. 微量元素锌、硒、铜、铁及抗氧化维生素在宫颈病变及宫颈癌中的作用. *中国医药科学*, 2022, 12(5): 64-67
- [12] de Araujo Souza PS, Villa LL. Genetic susceptibility to infection with human papillomavirus and development of cervical cancer in women in Brazil. *Mutat Res*, 2003, 544(2-3): 375-383
- [13] de Freitas AC, Gurgel AP, Chagas BS, et al. Susceptibility to cervical cancer: an overview. *Gynecol Oncol*, 2012, 126(2): 304-311
- [14] Li W, Qi Y, Cui X, et al. Characteristic of HPV integration in the genome and transcriptome of cervical cancer tissues. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 6242173
- [15] 连利娟, 郎景和, 郭丽娜. 林巧稚妇科肿瘤学(第4版). 人民卫生出版社, 2006: 986
- [16] 高飞, 张姝玥, 王致萍, 等. 人乳头瘤病毒疫苗的研究现状及前景. *中国生物制品学杂志*, 2022, 35(7): 769-779
- [17] Morshed K, Polz-Gruska D, Szymanski M, et al. Human papillomavirus (HPV)-structure, epidemiology and pathogenesis. *Otolaryngol Pol*, 2014, 68(5): 213-219
- [18] Willemsen A, Felez-Sanchez M, Bravo IG, et al. Genome plasticity in papillomaviruses and de novo emergence of E5 oncogenes. *Genome Biol Evol*, 2019, 11(6): 1602-1617
- [19] 于艳芳, 魏芳. 人乳头瘤病毒致宫颈癌变机制研究进展. *中国生育健康杂志*, 2021, 32(3): 298-301
- [20] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003, 348(6): 518-527
- [21] 李慧娟, 于茂河, 柏建芸, 等. 我国男性HPV感染情况研究进展. *中国艾滋病性病*, 2024, 30(3): 330-334
- [22] de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*, 2017, 141(4): 664-670
- [23] Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, et al. Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Front Public Health*, 2020, 8: 552028
- [24] Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012, 30: F55-F70
- [25] Cancer Genome Atlas Research Network, Albert Einstein College of Medicine, Analytical Biological Services, et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*, 2017, 543(7645): 378-384
- [26] Bhattacharjee R, Das SS, Biswal SS, et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: molecular pathways and targeted therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022, 174: 103675
- [27] Richart RM. Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*, 1966, 19(11): 1635-1638
- [28] Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu*, 1973, 8: 301-328
- [29] Richart R. Cervical intraepithelial neoplasia and the cervicologist. *Can J Med Tech*, 1976, 38: 177-180
- [30] 郎景和. 宫颈上皮内瘤变的诊断与治疗. *中华妇产科杂志*, 2001(5): 4-6
- [31] 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行). *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2013, 5(8): 37-46
- [32] 秦广益, 陶敏芳. 宫颈高危型人乳头状瘤病毒潜伏感染者病毒自然清除率的研究. *中国临床医学*, 2011, 18(3): 307-309
- [33] McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog*, 2017, 13(4): e1006211
- [34] Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*, 2000, 181(6): 1911-1919
- [35] Hopfner KP, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(9): 501-521
- [36] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human

- papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999, 189(1): 12-19
- [37] Xu HH, Wang K, Feng XJ, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and relative risk of cervical cancer in China: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2018, 9(20): 15386-15397
- [38] Bowness P. HLA-B27. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33(1): 29-48
- [39] Dausset J. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol*, 1958, 20 (1/4): 156-166
- [40] Dunham I, Hunt AR, Collins JE, et al. The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*, 1999, 402(6761): 489-495
- [41] Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocrine Rev*, 2003, 24(5): 694-717
- [42] 赵俊玲, 王若峥. HPV感染及HLA多态性与宫颈癌相关性研究进展. 医学综述, 2014, 20(18): 3306-3308
- [43] Dyer P, McGilvray R, Robertson V, et al. Status report from 'double agent HLA': health and disease. *Mol Immunol*, 2013, 55(1): 2-7
- [44] Wank R, Thomssen C. High risk of squamous cell carcinoma of the cervix for women with HLA-DQw3. *Nature*, 1991, 352(6337): 723-725
- [45] Paaso A, Jaakola A, Syrjänen S, et al. From HPV infection to lesion progression: the role of HLA alleles and host immunity. *Acta Cytol*, 2019, 63(2): 148-158
- [46] Altmann A, Jochmus-Kudielka I, Frank R, et al. Definition of immunogenic determinants of the human papillomavirus type 16 nucleoprotein E7. *Eur J Canc*, 1992, 28 (2-3): 326-333
- [47] Adebamowo SN, Adeyemo AA. Classical HLA alleles are associated with prevalent and persistent cervical high-risk HPV infection in African women. *Hum Immunol*, 2019, 80(9): 723-730
- [48] Yao Y, Yan Z, Li C, et al. Association of HLA class I and II genes with cervical cancer susceptibility in a Han Chinese population. *Hla*, 2024, 103(1): e15340
- [49] 郝玉娟, 周辉, 曹蒙. 人类白细胞抗原-I类基因表达与高危型HPV感染及宫颈发病的关系. 临床心身疾病杂志, 2023, 29(2): 6-11
- [50] 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. *Int J Cancer*, 2020, 147(9): 2458-2468
- [51] Alifu M, Hu YH, Dong T, et al. HLA-A*30:01 and HLA-A*33:03 are the protective alleles while HLA-A*01:01 serves as the susceptible gene for cervical cancer patients in Xinjiang, China. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(6): 1266-1272
- [52] Gonçalves LB, de França PP, Petry NA, et al. Inside the pocket: critical elements of HLA-mediated susceptibility to cervical precancerous lesions. *Hla*, 2021, 98(5): 448-458
- [53] Song MJ, Lee CW, Kim JH, et al. Association of KIR genes and HLA-C alleles with HPV-related uterine cervical disease in Korean women. *Tissue Antigens*, 2013, 81(3): 164-170
- [54] 黄晨, 杨悦, 李红侠. 宫颈上皮内瘤变患者血清和病灶中HLA-E、HLA-G表达与临床病理特征及术后复发的关系分析. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(5): 72-77,115
- [55] 陈丽艳, 姜继勇, 刘莎, 等. 宫颈癌患者高危型HPV感染状况及与血清HLA-G、TGF- β 1表达的相关性. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(3): 295-299
- [56] Xu HH, Yan WH, Lin A. The role of HLA-G in human papillomavirus infections and cervical carcinogenesis. *Front Immunol*, 2020, 11: 1349
- [57] Guo X, Zhang J, Shang J, et al. Human leukocyte antigen-G in gynaecological tumours. *Int J ImmunoGenet*, 2023, 50(4): 163-176
- [58] 唐努尔·阿布力米提, 古扎努尔·阿不都西库尔, 古扎丽努尔·阿不力孜, 等. 新疆和田墨玉县维吾尔族宫颈癌筛查结果分析. 新疆医科大学学报, 2015, 38(4): 400-404
- [59] 再依奴尔·阿不都外力, 付爱玲, 赵婷. 新疆某肿瘤医院2010年-2019年宫颈癌发病趋势及流行特征. 中国病案, 2022, 23(5): 60-63
- [60] 赖淑苹, 任惠民, 胡海涛, 等. 中国西北地区汉、回、维、藏民族HLA-DRB基因多态性的研究. 遗传学报, 1999(5): 447-457
- [61] 古扎丽努尔·阿不力孜, 路玲, 米日古丽·艾乃土, 等. 新疆维吾尔族妇女宫颈癌与种族遗传易感性的关系研究. 中国肿瘤临床, 2008(11): 629-632
- [62] 米日古丽·吉力力, 古扎丽努尔·阿不力孜. 新疆宫颈癌高发区和和田维吾尔族妇女宫颈癌与HLA-DRB1基因多态性的关系研究. 中外医疗, 2009, 28(33): 62-63
- [63] 祖菲娅·艾力, 再努尔·阿布都热衣木, 拉莱·苏祖克, 等. 喀什维吾尔族宫颈癌患者HPV16型感染及其人类白细胞抗原-DQB1基因多态性的关系. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(3): 274-277,281
- [64] 李华, 百合尼莎·阿不都热西提, 张苏琴, 等. 喀什维吾尔族妇女宫颈癌与HLA-DRB1*15和HLA-DRB1*04的关系. 复旦学报(医学版), 2010, 37(5): 555-559
- [65] 黄恒, 徐一玲, 秦颖, 等. HLA-DRB1及DQA1基因多态性与武汉地区宫颈病变妇女HPV感染的关联性. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(7): 1061-1065
- [66] Cheng L, Guo Y, Zhan S, et al. Association between HLA-DP gene polymorphisms and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 7301595
- [67] Klug SJ, Wilmette R, Santos C, et al. TP53 polymorphism, HPV infection, and risk of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10(9): 1009-1012