

hrHPV 在宫颈癌中的感染状况及对 Caspase-1 和 IL-1 β 表达的影响及意义

罗远材¹, 王宝晨², 郭路¹, 李静^{1 Δ}

摘要:目的 探讨宫颈癌中高危人乳头瘤病毒(hrHPV)感染状况及对半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)-1 和白细胞介素(IL)-1 β 表达的影响及临床意义。**方法** 以 102 例宫颈癌患者(宫颈癌组)、60 例宫颈上皮内瘤样病变(CIN 组)及宫颈正常的患者 30 例(对照组)为研究对象,PCR-反向点杂交法结合 DNA 芯片技术对各组 hrHPV DNA 进行感染和分型检测。免疫组化 SP 法检测各组 Caspase-1 和 IL-1 β 的表达。分析宫颈癌患者 hrHPV 感染者(阳性组)和阴性组、单一类型感染与多重感染中 2 指标的表达差异。考察 Caspase-1 和 IL-1 β 表达与宫颈癌患者临床病理参数的关系。**结果** 宫颈癌组 hrHPV 感染(阳性组)75 例(73.5%),检出 hrHPV 11 种,其中单一类型和多重 hrHPV 感染分别为 61 例(81.3%)和 14 例(18.7%)。宫颈癌组 hrHPV 感染率高于 CIN 组及对照组(36.7%和 6.7%);Caspase-1 和 IL-1 β 阳性表达率(61.8%和 51.0%)高于对照组(26.7%和 23.3%),Caspase-1 阳性表达率高于 CIN 组(40.0%,均 $P < 0.01$)。宫颈癌患者 hrHPV DNA 表达阴性组的 Caspase-1 和 IL-1 β 阳性表达率(77.8%和 74.1%)均高于相应阳性组(56.0%和 42.7%)。Caspase-1 和 IL-1 β 在 hrHPV 单一感染组与多重感染组中阳性表达率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。宫颈癌组的 Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白的表达与癌细胞分级、肿瘤大小、淋巴结转移及临床分期有关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 宫颈癌中存在 hrHPV 单一和多重感染,且感染率高;hrHPV 可抑制 Caspase-1 和 IL-1 β 的表达,促进宫颈癌进展。

关键词: 宫颈肿瘤;人乳头瘤病毒;半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1;白细胞介素 1 β ;炎性体
中图分类号:R737.3 文献标志码:A DOI:10.11958/20150224

The infection status of hrHPV and its effect and significance on expression of Caspase-1 and IL-1 β in human cervical carcinoma

LUO Yuancail, WANG Baochen², GUO Lu¹, LI Jing^{1 Δ}

1 Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China;

2 Department of Obstetrics and Gynecology, Tianjin Medical University General Hospital

^{Δ} Corresponding Author E-mail:lg050919@163.com

Abstract: Objective To explore the infection status of high risk human papilloma virus (hrHPV) and its effects and clinical significance on expression of cysteinyl aspartate specific protease 1 (Caspase-1) and interleukin 1 β (IL-1 β) in tissues of human cervical carcinoma. **Methods** A total of 102 patients with cervical carcinoma (cervical carcinoma group), 60 patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN group) and 30 patients with normal cervix (control group) were used

作者单位:1 天津市第一中心医院妇产科(邮编300192);2 天津医科大学总医院妇产科

作者简介:罗远材(1974),男,博士,副主任医师,主要从事宫颈癌的基础与临床研究

^{Δ} 通讯作者 E-mail:lg050919@163.com

diagnosis and treatment of peripheral artery diseases; Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(22):2851-2906. doi:10.1093/eurheartj/ehr211.

[12] Wu ZG, Guo ZG, Lin YJ, et al. Relationship between carotid artery risk assessment and postoperative cognitive dysfunction with off-pump coronary artery bypass grafting [J]. Tianjin Med J, 2015, 43(6):631-635. [吴振华, 郭志刚, 林云佳, 等. 颈动脉评估与非体外循环冠脉旁路移植术后患者认知障碍的相关性[J]. 天津医药, 2015, 43(6):631-635]. doi:10.11958/j.issn.0253-9896.2015.06.014.

[13] Qian ZY, Wang ZX, Jiang YM, et al. Effects of different treatments

on the coagulation function after Off-pump coronary artery bypass grafting [J]. Tianjin Med J, 2013, 41(6):531-534. [钱兆洋, 王赞鑫, 姜月梅, 等. 非体外循环冠脉搭桥术后不同治疗方案对凝血功能的影响[J]. 天津医药, 2013, 41(6):531-534]. doi:10.3969/j.issn.0253-9896.2013.06.006.

[14] Anyanwu AC, Filsoufi F, Salzberg SP, et al. Epidemiology of stroke after cardiac surgery in the current era [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 134(5):1121-1127.

[15] Roffi M, Ribichini F, Castriota F, et al. Management of combined severe carotid and coronary artery disease [J]. Curr Cardiol Rep, 2012, 14(2):125-134.

(2016-01-22 收稿 2016-02-17 修回)

(本文编辑 陈丽洁)

as the research objects. PCR reverse dot hybridization method combined with DNA chip technique were used to detect hrHPV. The expressions of Caspase-1 and IL-1 β were detected by immunohistochemical technique. Data were analyzed between hrHPV positive group and hrHPV negative group, between single type of hrHPV infection group and multiple type of hrHPV infection group. The relationship between caspase-1 and IL-1 β expression and clinicopathological parameters in cervical carcinoma patients were observed. **Results** HrHPV infection was detected in 75 cases (73.5%) in cervical carcinoma group and 11 types of hrHPV were detected. In these 11 cases, single type and multiple type of hrHPV infection were 61 cases (81.3%) and 14 cases (18.7%) separately. HrHPV infection rate was much higher in cervical carcinoma group than those in CIN group and control group (36.7% and 6.7%). Caspase-1 and IL-1 β positive rates were significantly higher in cervical carcinoma group (61.8% and 51.0%) than those in control group (26.7% and 23.3%). The positive rate of Caspase-1 was significantly higher in cervical carcinoma group than that in CIN group (40.0%, all $P < 0.01$). The positive rates of Caspase-1 and IL-1 β (77.8% and 74.1%) were higher in hrHPV DNA negative group than those in hrHPV DNA positive group (56.0% and 42.7%). There were no statistical differences in positive rates of Caspase-1 and IL-1 β between single type of hrHPV infection group and multiple type of hrHPV infection group ($P > 0.05$). The difference of positive expressions of Caspase-1 and IL-1 β were significantly related with cell differentiation, tumor size, lymphatic metastasis and clinical stage ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** There are single and multiple types of hrHPV infection in cervical carcinoma and the infection rate is high. HrHPVs may promote the progression of cervical carcinoma by restraining the expressions of Caspase-1 and IL-1 β .

Key words: cervical carcinoma; human papilloma virus; cysteinyl aspartatespecific protease 1; interleukin 1 β ; inflammasome

高危人乳头瘤病毒 (high-risk human papilloma virus, hrHPV) 感染与宫颈癌的发生紧密相关。炎性体是表达于免疫活性细胞或角化细胞如宫颈上皮细胞内的大分子、多蛋白复合体,能够感受细菌、病毒等外在病原体的刺激,从而激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase)-1。激活的 Caspase-1 一方面可促进白细胞介素 (IL)-1 β 前体等的加工成熟,释放炎症因子,参与机体炎症反应与免疫应答;另一方面能诱导一种特殊的、不同于凋亡和坏死的程序性细胞死亡——细胞焦亡 (Pyroptosis),从而对抗肿瘤的形成^[1]。研究发现,在大多数 hrHPV 感染周期内,感染局部可能并不出现炎症反应,观察不到细胞溶解或病理死亡,也无促炎因子的释放及抗原提呈细胞的迁移^[2]。由此推测,宫颈癌患者 hrHPV 感染时,炎性体相关信号分子的表达及炎性体信号通路活性可能处于受抑制状态。本研究旨在探讨宫颈癌中 hrHPV 感染状况与炎性体相关信号分子表达的关系及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2004 年 3 月—2014 年 12 月于我院和天津医科大学总医院经病理确诊的 102 例宫颈癌患者(宫颈癌组)的存档病理石蜡块(手术及活检标本)及完整的临床病历资料,所有患者术前均未行放疗和化疗。其中鳞癌 89 例,腺癌 13 例,年龄 21~76 岁,平均(42.6 \pm 13.8)岁。按 2009 年国际妇产科联盟 (FIGO) 分期标准, I 期 (32 例) 与 II 期 (49 例) 共 81 例, III (18 例) 与 IV 期 (3 例) 共 21 例;高分化者 39

例,中低分化者 63 例;原发瘤最大直径 \leq 4 cm 者 77 例, >4 cm 者 25 例;盆腔淋巴结转移 29 例,无转移 73 例。另收集同期于我院因宫颈上皮内瘤样病变行宫颈活检或锥切的宫颈病变组织 60 例 (CIN 组),其中 CIN I 21 例、CIN II 22 例、CIN III 17 例。因子宫肌瘤收治的宫颈细胞学检查均无异常、组织病理证实宫颈正常的患者 30 例为对照组。

1.2 主要试剂 人乳头瘤病毒分型检测试剂盒购自深圳亚能生物技术公司;兔抗人 Caspase-1、兔抗人 IL-1 β 多克隆抗体均购自美国 Santa Cruz 生物技术公司;即用型 SP-9001 免疫组化染色试剂盒及二氨基联苯胺 (DAB) 显色剂购自北京中杉金桥生物技术公司。

1.3 PCR-反向点杂交法结合 DNA 芯片技术检测 hrHPV DNA 分型 将病理石蜡标本 4 μ m 厚连续切片后放入 EP 管中,二甲苯脱蜡处理,乙醇脱二甲苯后室温干燥。加入裂解液 50 μ L 充分振荡混匀,沸水浴加热 10 min, 13 000 r/min 离心 10 min,取上清 5 μ L 加入 PCR 反应液进行 PCR 扩增,反应体系为 25 μ L,同时设置阴性和阳性质控。反应条件: 50 $^{\circ}$ C 15 min; 95 $^{\circ}$ C 10 min; 94 $^{\circ}$ C 30 s, 42 $^{\circ}$ C 90 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 共 40 个循环; 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min。将膜条即基因芯片和 PCR 反应产物进行杂交、洗膜、显色等操作,操作步骤严格按照试剂说明书进行,最后将杂交膜转移至去离子水中观察结果。

1.4 免疫组化 SP 法检测 Caspase-1、IL-1 β 的表达 将石蜡标本 4 μ m 切片用常规二甲苯脱蜡处理后进行梯度乙醇脱苯。磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤后置于 pH 6.0 的枸橼酸盐缓冲液中,高压状态下 210 $^{\circ}$ C 进行抗原热修复 3 min,自然冷却至室温。参照文献 [3] 的方法检测 Caspase-1、IL-1 β 的表达。Caspase-1 一抗工作液滴度为 1:100, IL-1 β 一抗工作液滴度为 1:100, 抗体稀释液代替一抗滴加至石蜡切片上作空白对照。

1.5 结果判定 (1)hrHPV DNA 分型检测:每张膜条的显色质控点(PC点)必须出现蓝色信号;阴性质控品除PC点外,其余各点均不显色;阳性质控品除PC点外,必须在相应HPV基因型位点出现蓝色信号;待测样品中依据蓝色斑点出现的位置即可判定HPV基因型。(2)免疫组化:Caspase-1及IL-1 β 阳性染色主要定位于细胞质。阳性结果判定:参考文献[3]中免疫组化评分标准对染色结果进行判定,其中总评分0~1分为(-),2~3分为(+),4~5分为(++),6~7分为(+++),(+~+++均为阳性)。

1.6 统计学方法 采用SPSS 15.0软件包进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 hrHPV 在宫颈癌中的感染状况 (1)宫颈癌组。hrHPV感染75例,感染率73.5%,共检出hrHPV 11种。宫颈鳞癌89例中hrHPV感染66例(74.2%),单一类型hrHPV感染54例(81.8%),其中HPV16为32例(48.5%)、HPV18、33各5例(7.6%)、HPV45为3例(4.5%)、HPV31、39、52各2例(3.0%)、HPV56、58、59各1例(1.5%);两型及以上的多重hrHPV感染12例(18.2%),其中HPV16/18为5例(7.6%)、HPV31/33为2例(3.0%), HPV16/33、16/45、39/52、52/58、16/31/59各1例(1.5%)。宫颈腺癌13例中hrHPV感染9例(69.2%),单一类型hrHPV感染7例(77.8%),其中HPV18为3例(33.3%)、HPV16为2例(22.2%), HPV51、52各1例(11.1%);两型及以上的多重hrHPV感染2例(22.2%),其中HPV16/18、18/39各1例(11.1%)。(2)CIN组。hrHPV感染22例,感染率36.7%,检出hrHPV 8种,单一类型hrHPV感染17例(77.3%),其中HPV16为10例(45.5%)、HPV33为3例(13.6%)、HPV18、39、52、59各1例(4.5%);两型及以上的多重hrHPV感染5例(22.7%),其中HPV16/33为2例(9.1%)、HPV16/18、39/52、16/56/58各1例(4.5%)。(3)对照组。hrHPV感染2例,感染率6.7%,检出hrHPV 2种,均为单一类型hrHPV感染,分别为HPV16、31各1例(50.0%)。hrHPV在3组间的感染率差异有统计学意义($\chi^2=49.267, P < 0.01$),其中宫颈癌组高于CIN组($\chi^2=21.368, P < 0.01$)及对照组($\chi^2=42.639, P < 0.01$),CIN组高于对照组($\chi^2=9.205, P < 0.01$)。

2.2 各组 Caspase-1 和 IL-1 β 阳性表达情况比较 宫颈癌组 Caspase-1 阳性表达率高于对照组和 CIN 组($P < 0.01$), IL-1 β 阳性表达率亦高于对照组($P < 0.01$),但与 CIN 组差异无统计学意义;对照组

与 CIN 组 Caspase-1 和 IL-1 β 阳性表达率差异均无统计学意义,见图 1、表 1。

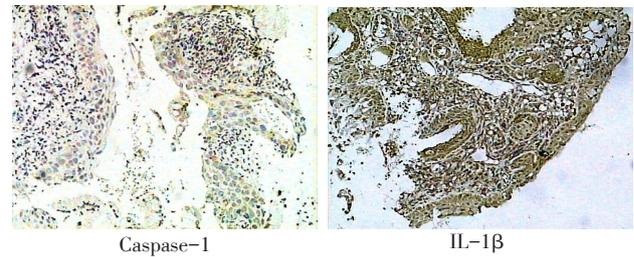


Fig. 1 The positive expressions of Caspase-1 and IL-1 β in cytoplasm(SP, $\times 100$)

图 1 Caspase-1 和 IL-1 β 在细胞质中的阳性表达情况(SP, $\times 100$)

Tab. 1 Comparison of positive expressions of Caspase-1 and IL-1 β between three groups

表 1 各组 Caspase-1 和 IL-1 β 阳性表达比较 例(%)

组别	n	Caspase-1 阳性	IL-1 β 阳性
对照组	30	8(26.7)	7(23.3)
CIN 组	60	24(40.0)	22(36.7)
宫颈癌组	102	63(61.8) ^{ab}	52(51.0) ^a
χ^2		14.559 ^{**}	8.373 [*]

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; ^a与对照组比较, ^b与 CIN 组比较, $P < 0.01$

2.3 宫颈癌患者 Caspase-1、IL-1 β 的阳性表达与 hrHPV 感染的关系 102 例宫颈癌中, hrHPV DNA 阴性组的 Caspase-1 和 IL-1 β 阳性表达率均高于 hrHPV DNA 阳性组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 2。

Tab. 2 Comparison of the relationship between hrHPV and expressions of Caspase-1 and IL-1 β in cervical carcinoma

表 2 宫颈癌中 hrHPV 感染与 Caspase-1、IL-1 β 阳性表达的关系 例(%)

hrHPV DNA	n	Caspase-1 阳性	IL-1 β 阳性
阳性组	75	42(56.0)	32(42.7)
阴性组	27	21(77.8)	20(74.1)
χ^2		3.987 [*]	7.836 ^{**}

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.4 hrHPV 单一感染与多重感染对 Caspase-1 和 IL-1 β 表达的影响 宫颈癌组 75 例 hrHPV 感染者中, Caspase-1 和 IL-1 β 的阳性表达率在 hrHPV 单一感染组与多重感染组差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

Tab. 3 The effects of hrHPV infection type on expressions of Caspase-1 and IL-1 β in cervical carcinoma

表 3 hrHPV 感染类型对 Caspase-1 和

IL-1 β 表达的影响 例(%)

感染类型	n	Caspase-1 阳性	IL-1 β 阳性
单一感染	61	53(86.9)	44(72.1)
多重感染	14	10(71.4)	8(57.1)
χ^2		2.024	1.023

均 $P > 0.05$

2.5 Caspase-1 和 IL-1β 表达与宫颈癌患者临床病理参数的关系 在 102 例宫颈癌患者中, Caspase-1 和 IL-1β 蛋白的阳性表达在癌细胞高分化组高于中低分化组、肿瘤直径 ≤4 cm 组高于肿瘤直径 > 4 cm 组、淋巴结转移组低于无淋巴结转移组、临床分期 I + II 组高于 III + IV 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而在宫颈鳞癌与腺癌间的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

Tab. 4 The relationship between expressions of Caspase-1, IL-1β and clinicopathologic factors of cervical carcinoma

表 4 Caspase-1 和 IL-1β 表达与宫颈鳞癌患者临床病理参数的关系 例 (%)

因素	n	Caspase-1 阳性	χ^2	IL-1β 阳性	χ^2
组织类型					
鳞癌	89	54(60.7)	0.352	46(51.7)	0.139
腺癌	13	9(69.2)		6(46.2)	
分化					
高分化	39	30(76.9)	6.143*	25(64.1)	4.351*
中低分化	63	33(52.4)		27(42.9)	
肿瘤直径					
≤4 cm	77	53(68.8)	6.643**	44(57.1)	4.774*
>4 cm	25	10(40.0)		8(32.0)	
淋巴结转移					
有	29	12(41.4)	7.130**	9(31.0)	6.451*
无	73	51(69.9)		43(58.9)	
临床分期					
I + II	81	55(67.9)	6.273*	46(56.8)	5.314*
III + IV	21	8(38.1)		6(28.6)	

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

据统计, 在全身各系统的恶性肿瘤中, 大约 5.2% 的恶性肿瘤的发病归因于 HPV 感染^[2]。hrHPV 感染是宫颈癌发生的首要危险因素, 其感染率与宫颈病变程度呈正相关^[4]。本研究显示, 102 例宫颈癌中 hrHPV 感染率为 73.5%, 其中单一类型 hrHPV 感染占 81.3% (61/75), 多重 hrHPV 感染占 18.7% (14/75), 明显高于 CIN 组及对照组, 再次提示 hrHPV 感染与宫颈癌发生可能存在关联。本研究中 hrHPV 感染的总体检出率与刘潇阳等^[5]同为石蜡切片标本的 hrHPV 检出率相似, 但比新鲜组织标本^[6]的检出率低, 究其原因除与检测方法的敏感度可能有关外, 本研究对象为石蜡标本而非新鲜宫颈癌组织, 在一定程度上可能影响 hrHPV 的检出结果。在 hrHPV 型别分布上, Chen 等^[7]等报道, 在中国华南、华东、东北等 7 个不同地域的 664 例宫颈癌中, HPV16 的检出率为 76.7%, HPV18 的感染率为 8.0%, 为感染率

最高的两型。在本研究中, HPV16、HPV18 在宫颈癌中的感染率分别为 42.2% (43/102) 和 14.7% (15/102), 两者合计为 56.9%, 存在一定的差异, 推测除与 HPV 在地区间的分布差异有关外, 检测样本大小也可能导致了检测结果的不同。

PKR 是机体免疫系统对抗病毒感染和肿瘤形成的重要功能蛋白, 参与炎症反应、免疫应答、凋亡及自噬的调节, 磷酸化的 PKR 可直接激活多种炎性体^[8]。笔者前期研究发现, 在宫颈癌组织中, PKR 的表达及磷酸化均受到 hrHPV 的抑制^[3]; 而在宫颈癌 HeLa 细胞, HPV18 E6 蛋白能显著抑制 PKR 的表达及活性, 并促进 HeLa 细胞增殖及侵袭^[9]。由此推测, 在宫颈癌组织中, PKR 对炎性体的激活作用可能受到了限制。

炎性体激活可使 Caspase-1 前体酶解成具有生物活性的 Caspase-1, 后者可破坏细胞质膜的完整性, 在质膜上形成微小孔径, 通过改变细胞内外离子梯度及渗透压, 导致细胞肿胀、破裂, 最终发生渗透性崩解, 诱发细胞焦亡^[10]。通过细胞焦亡机体可达到清除细胞内病原体、并在细胞水平清除恶性肿瘤前体细胞的作用。有研究认为, Caspase-1 活化的强度不够或数量较少时, 引发质膜孔径过小或数目较少将不足以引发细胞渗透性改变而发生崩解^[11]。研究发现, Caspase-1 表达水平与恶性肿瘤发生、进展及预后密切相关, 阴性表达者恶性度高、增殖活性强、易发生转移、易侵袭周围组织^[12]。本研究显示, hrHPV DNA 阴性组的 Caspase-1 阳性表达率高于 hrHPV DNA 阳性组, 表明 Caspase-1 的表达水平在 hrHPV DNA 阳性组受到了显著的抑制, 考虑原因除与 PKR 的表达及活化受到抑制, 炎性体激活受到影响, 导致 Caspase-1 前体活化为 Caspase-1 的量减少有关外, 还可能与 hrHPV 直接抑制了 Caspase-1 前体的活化有关, Caspase-1 低表达组的宫颈癌患者肿瘤体积相对较大、癌细胞分化差、更易出现淋巴细胞转移以及临床分期晚等不良的临床病理特征。因此, Caspase-1 的表达降低可直接抑制细胞焦亡及炎性因子的活化与释放, 抑制炎症反应及免疫应答, 推测这可能与宫颈癌的发生及发展有关。

IL-1β 是 Caspase-1 激活的主要炎性因子, IL-1β 异常释放或表达缺失会导致炎症局部病理微环境发生改变, 在对抗感染的过程中导致炎症慢性化以及正常的免疫监视缺失^[12]。研究发现, hrHPV E6 阳性细胞内 IL-1β 前体的基础表达水平显著减少, 并可导致 IL-1β 表达减少甚至缺失; 进一步研究证实, 在 E6 阳性细胞, IL-1β 前体通过泛素连接酶 E6-

AP 依赖的方式被降解,而通过 siRNA 敲除 E6-AP 表达,IL-1 β 前体表达恢复到正常水平^[13]。本实验结果显示,hrHPV DNA 阴性组的 IL-1 β 阳性表达率高于 hrHPV DNA 阳性组,表明 hrHPV 显著抑制了 IL-1 β 的表达,与上述报道一致,提示 IL-1 β 表达及释放减少可能促进了肿瘤的生长,导致了宫颈癌患者不良的临床病理特征,IL-1 β 可能在 hrHPV 逃避免疫监视和引发恶性肿瘤过程中起重要作用。由此推测,Caspase-1 和 IL-1 β 在宫颈癌的形成和发展过程中均发挥了抑瘤作用,而 hrHPV 对两者表达的抑制程度可能直接决定了两者抑瘤作用的大小。本实验结果显示,hrHPV 抑制了上述炎性体相关信号分子的表达,但 hrHPV 单一感染或多重感染间其阳性表达率差异无统计学意义。另外,本研究中试剂盒无法检出病毒负载量为 1 000 copies/mL 以下的标本,因此,hrHPV 的检出可能存在假阴性的情况,在后续研究中需要注意试剂盒的病毒负载量的影响,有关低拷贝 hrHPV 对炎性体相关信号分子表达的影响和 hrHPV 单一感染与多重感染者间相关因子的影响有待进一步研究。

综上所述,hrHPV 在宫颈癌患者中有极高的感染率;hrHPV 在宫颈癌组织中的感染可能抑制了炎性体相关信号分子 Caspase-1 和 IL-1 β 的表达,导致了宫颈癌患者不良的临床病理特征。Caspase-1 和 IL-1 β 可能参与了宫颈癌的发生及发展。

参考文献

- [1] Yu SX, Du CT, Chen W, et al. Genipin inhibits NLRP3 and NLRP4 inflammasome activation via autophagy suppression [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17935. doi: 10.1038/srep17935.
- [2] Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25 (2): 215-222. doi: 10.1128/CMR.05028-11.
- [3] Luo YC, Guo L. Expression and phosphorylation of PKR and NF- κ B p65 in cervical lesions [J]. *Tianjin Med J*, 2013, 41 (11): 1055-1058. [罗远材,郭路.宫颈病变组织中 PKR 与 NF- κ B p65 的表达与磷酸化观察[J]. *天津医药*, 2013, 41 (11): 1055-1058]. doi: 10.3969/j.issn.0253-9896.2013.11.005.
- [4] Li J, Huang R, Schmidt JE, et al. Epidemiological features of Human Papillomavirus (HPV) infection among women living in Mainland China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14 (7): 4015-4023.
- [5] Liu XY, Li Q, Chen W, et al. p16 and PR immunoreactivity and human papillomavirus infection in endocervical adenocarcinoma [J]. *Chin J Oncol*, 2014, 36 (4): 263-267. [刘潇阳,李青,陈汶,等.宫颈管型腺癌的人乳头瘤病毒感染及 p16 和孕激素受体的染色特征[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36 (4): 263-267]. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.04.005.
- [6] Gao D, Long M, Zhang L, et al. Expression and physical status of HPV16 DNA in cervical cancer tissue of Xinjiang Uyghur patients [J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2014, 14 (7): 837-840. [高冬梅,龙梅,张璐,等.新疆维吾尔族宫颈癌组织中 HPV-DNA 表达及存在状态的研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2014, 14 (7): 837-840]. doi: 10.3969/j.issn.1009-5551.2014.07.007.
- [7] Chen W, Zhang X, Molijn A, et al. Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China: the importance of HPV 16 and 18 [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20 (9): 1705-1713. doi: 10.1007/s10552-009-9422-z.
- [8] Kang R, Tang D. PKR-dependent inflammatory signals [J]. *Sci Signal*, 2012, 5 (247): pe47. doi: 10.1126/scisignal.2003511.
- [9] Luo YC, Quan QX, Mi RR, et al. Effect on expression and activation of PKR and eIF2 α and biological characters of cervical carcinoma HeLa cell by HPV18 E6 oncogene [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2011, 46 (2): 138-140. [罗远材,瞿全新,糜若然,等. HPV18E6 基因对 HeLa 细胞 PKR、eIF2 α 表达、激活及其生物学行为的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46 (2): 138-140]. doi: 10.3760/cma.j.issn. 0529-567x.2011.02.014.
- [10] Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7 (2): 99-109. doi: 10.1038/nrmicro2070.
- [11] Peng Y, Gao H, Fang XM. Molecular mechanism of pyroptosis and inflammasome activation [J]. *Int J Anesth Resus*, 2011, 32 (3): 314-319. [彭银,高鸿,方向明. Pyroptosis 及炎性体活化的分子机制[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2011, 32 (3): 314-319]. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2011.06.016.
- [12] Yang ZL, Yang XJ, Fu X, et al. The significance of Caspase-1 and interleukin-18 expression and tumor associated macrophage counts in the gallbladder adenocarcinoma [J]. *Chin J Dig*, 2008, 27 (8): 564-565. [杨竹林,杨晓静,付汐,等.胆囊腺癌中 Caspase-1、白细胞介素-18 表达和肿瘤相关巨噬细胞计数的意义[J]. *中华消化杂志*, 2008, 27 (8): 564-565]. doi: 10.3760/j.issn: 0254-1432.2007.08.021.
- [13] Niebler M, Qian X, Höfler D, et al. Post-translational control of IL-1 β via the human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein: a novel mechanism of innate immune escape mediated by the E3-ubiquitin ligase E6-AP and p53 [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9 (8): e1003536. doi: 10.1371/journal.ppat.1003536.

(2015-10-30 收稿 2015-12-21 修回)

(本文编辑 陆荣展)