doi:10.11659/jjssx.09E017040

·临床研究·

雌激素及其受体与 IL-17 在 HPV16 持续感染阶段的表达研究

周爱枝[1],段迎春[2],张 蕾[1],戴晓莉[1],杨玉梅[1],任 青[3] (1.上海市浦东新区人民医院妇产科,上海 201299;2.上海市浦东医院妇产科,上海 201309;3.上海交通大学附属第九人民医院妇产科,上海 200011)

[摘 要] **目的** 探讨雌激素、雌激素受体及白介素-17(IL-17)在人乳头瘤病毒(HPV)感染与清除过程中的作用。**方法** 选取上海市浦东新区人民医院 2014 年 8 月至 2017 年 1 月门诊或住院部宫颈细胞学正常、HPV 阴性或单一人乳头瘤病毒 16 型(HPV16)阳性的患者,采用宫颈 TCT 对所有研究对象进行细胞学检测,反向斑点杂交技术进行 HPV 亚型分析及实时荧光 PCR 进行 HPV16 DNA 定量;用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法检测血清中雌激素(E2)水平及宫颈灌洗液中 IL-17 浓度,免疫组化检测雌激素受体(ER)表达水平。上述实验每 3 个月重复一次。按照 HPV16 感染结局的不同,将实验分为 HPV 阴性组、HPV16 清除组和 HPV16 持续感染组。**结果** 将所有研究对象最后一次检查结果与第一次检查结果对比发现,HPV 阴性组、HPV16 清除组及 HPV16 持续感染组之间 E2 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),ER 在各组之间的差异也不明显,差异均无统计学意义($P>0.05$)。IL-17 表达浓度差在 HPV 阴性组与 HPV16 持续感染组间差异无统计学意义,二者与 HPV16 清除组之间 IL-17 浓度差异显著,HPV16 清除组中 IL-17 浓度明显增高。**结论** 在细胞学正常,而仅为 HPV16 感染阶段,内源性 E2 及宫颈局部组织中的 ER 可能并没有发挥作用,抑或 E2 或 ER 对 HPV 感染影响不大,而局部免疫因子 IL-17 在 HPV16 清除过程中发挥了重要作用,IL-17 浓度的增加有利于 HPV16 的清除。

[关键词] 人乳头瘤病毒 16 型;持续感染;雌激素;雌激素受体;白介素-17

[中图分类号] R711.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-09-13

Expression of IL-17 and estrogen and its receptor in HPV16 continuously infected patients

ZHOU Ai-zhi[1], DUAN Ying-chun[2], ZHANG Lei[1], DAI Xiao-li[1], YANG Yu-mei[1], REN Qing[3] (1. Department of Obstetrics and Gynaecology, People's Hospital of Pudong New District, Shanghai 201299, China; 2. Department of Obstetrics and Gynaecology, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201309, China; 3. Department of Obstetrics and Gynaecology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao-Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Abatract: Objective To understand the role of estrogen, estrogen receptor and IL-17 in HPV infection and clearance. **Methods** We selected the clinic or the hospitalized patients in People's Hospital of Pudong New District hospital with HPV negative or single-HPV16 positive during the period of August 2014 to January 2017. Cervical exfoliated cells were harvested by Thinprep cytologic test (TCT). The reverse spot hybridization technique was carried out for HPV subtype analysis. RT-PCR was employed for HPV16 DNA viral load. The levels of E2 and IL-17 were detected by ELISA. Immunohistochemical was used to detect ER expression. The experiments were repeated every three months. According to the difference in the outcome of human papilloma virus 16 infection, the experiment was divided into three groups. The first group was HPV negative, which was negative for one year. The second group was HPV16 positive, but within one year the difference was gradually cleared. The third group was HPV16 positive, but the HPV16 persistently existed after one year. **Results** The results of the last test were compared with the first test results. We found that There was no significant difference among the three groups in the expression of E2 and ER. Also, there was no significant difference between the HPV negative group and the HPV16 persistently infected group in variation of IL-17 concentration. But the difference between the HPV16 cleared group and the anyone of the two groups above was significantly. The variation of IL-17 concentration was significantly higher in the HPV16 cleared group. **Conclusion** In normal cytology, and only HPV16 infected stage, endogenous E2 and ER of cervix may not play a role in HPV infection, or they may have little effect on HPV infection. Local immune factor IL-17 plays an important role in the process of HPV16 removal, and the increase of IL-17 concentration can help to eliminate HPV16.

Keywords: human papilloma virus 16(HPV16); persistent infection; estrogen; estrogen receptor; IL-17

目前已经证实人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是子宫颈癌发生的必要因素,几乎 100% 的子宫颈癌病变中都能检测到 HPV,HPV16 是 HPV 中的高危型,与 50% 以上宫颈癌有关[1]。HPV 感染很常见,通常通过性行为传播。在世界范围内,大多数女性

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会科研课题资助项目(201440069)

[通信作者] 任 青,E-mail:zhouaizhi1982@163.com

在一生中都会感染 HPV。对于性行为活跃的妇女,宫颈感染 HPV 很普遍。据调查,有 20% ~25% 的青春期少女或大学阶段的女性 HPV-DNA 检测阳性[2]。然而,目前尚未研制出 HPV 的针对性治疗药物,大部分感染 HPV 的女性机体免疫系统可将其清除,所以感染不会持续或发展为宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia,CIN)。低危型 HPV 自发清除时间为 4 ~9 个月,高危型 HPV(high risk human papillomavirus,HR-HPV)为 8 ~12 个月,仅有约 10% 的感染会持续,这部分感染者才是发生宫颈癌的高危人群。如果对所有感染 HR-HPV 的患者进行治疗,势必造成大量不必要的医疗资源浪费。研究表明雌激素及其受体与宫颈癌的发生发展密切相关[3-7];IL-17 是 Th17 细胞产生的一种免疫因子,可以上调机体免疫应答,清除病毒或细菌等。本课题探讨在宫颈细胞学正常仅为 HPV 感染阶段,雌激素(estradiol,E2)、雌激素受体(Estrogen receptor,ER)及白介素-17(interleukin-17,IL-17)所发挥的作用,试图从 HPV 感染患者中找出持续性感染患者,为缩小目标人群提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

样本人群为 2014 年 5 月到 2017 年 5 月于上海市浦东新区人民医院门诊或住院患者或健康体检人员中进行反向斑点杂交技术检测(HPV 分型检测方法)发现的 HR-HPV 型阳性或阴性、宫颈病理学正常者,凡符合纳入标准,且志愿参加者,签署同意书。纳入标准:年龄 20 ~50 岁、汉族、在上海居住 2 年以上。排除标准:已妊娠或 1 年内有妊娠计划者、口服避孕药患者、带激素类避孕器者、患免疫系统疾病(包括 HIV 患者)、卵巢切除患者、卵巢现患病者、闭经、绝经及月经不规律患者。

本研究纳入对象 102 例,其中 4 例在研究过程中病理学转为 CIN Ⅱ级及以上,5 例在研究过程中妊娠,3 例返乡,随访失败,以上 12 例均剔除研究。本研究共纳入 90 例,按照 HPV 感染的不同,将研究对象分为 3 组:HPV 阴性组,连续 1 年检测 HPV 均为阴性;单一 HPV16 阳性,但在后续的检测中,HPV16 逐渐被清除,简称 HPV16 清除组;单一 HPV16 阳性,但在后续的检测中,持续存在,简称 HPV16 持续感染组。其中 HPV 阴性组 30 例,年龄(38.43 ±11.35)岁;HPV16 感染清除组 30 例,年龄(39.26 ±10.39)岁;HPV16 感染持续组年龄(36.61 ±10.95)岁。3 组研究对象在年龄、居住地、婚姻状况等人口学特征方面分布基本一致,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

对研究对象均选择在卵泡期(月经周期第 5 ~8 天)行宫颈脱落细胞 TCT 检查及阴道镜活检组织病理检查,阴道镜下见可疑病变者取病变处组织,阴道镜下未见明显病变者取宫颈 3、6、9、12 点处组织,组织送病理检查,病理切片用免疫组化法检测雌激素受体的表达;采用上海达安医学检测中心的 HPV 检测专用宫颈刷采集宫颈脱落细胞行 HPV 分型及定量检测;研究对象于卵泡期(月经周期第 5 ~8 天)抽空腹静脉血检测雌二醇水平。

宫颈灌洗液:参照文献[8],在入选对象抽血当天同时取宫颈灌洗液。暴露宫颈口,用 5 mL 灭菌生理盐水冲洗宫颈口及宫颈表面,于后穹隆吸出灌洗液 4 mL,混匀后分装入 1.5 mL 无菌 EP 管中,3 000 r/min,4 ℃离心 5 min。取上清分装后 -80 ℃保存备用,用于检测宫颈微环境中免疫细胞因子 IL-17 表达水平。

1.3 酶联免疫吸附试验(ELISA)测定雌激素水平及宫颈灌洗液中 IL-17 水平

应用美国 Biocheck 公司生产的 ELISA 检测试剂,严格按照操作规程,批量测定血清中雌二醇(E2)及宫颈灌洗液中 IL-17 的含量。每块测定板均设双份标准系列和质控,利用伯乐-450 酶标仪,于 450 nm 单波长下读取各孔吸光度(A)值,绘制标准曲线,求得样本中 E2 及 IL-17 的含量。

1.4 用免疫组化 SP 法检测 ER

单克隆抗体均购自北京中杉金桥生物技术有限公司,SP 检测用 TBS 代替一抗作为阴性对照,乳腺癌组织作为阳性对照。实验步骤严格按照试剂说明书操作。ER 以细胞核内出现棕黄色颗粒为阳性表达细胞,1% ~20% 为弱阳性(+),21% ~30% 为中等强度阳性(++),大于 30% 为强阳性(+++)。阳性细胞百分率 = 阳性细胞数/计数细胞总数。阳性面积指数 = 阳性区域面积 × OD/总面积

1.5 随访复诊与指标检测

所有研究对象每 3 个月重复上述所有检测一次,连续 1 年。如在研究过程中,患者宫颈病理学转为异常,则剔除该实验组,根据相关诊疗规范进行治疗,研究过程中避孕失败而妊娠的对象也予以剔除。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 13.0 统计分析软件经计算机进行统计学分析。计数资料 ER 的阳性面积指数统计应用 χ^2 检验,计量资料 E2 及 IL-17 的含量采用 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 E2 水平波动值

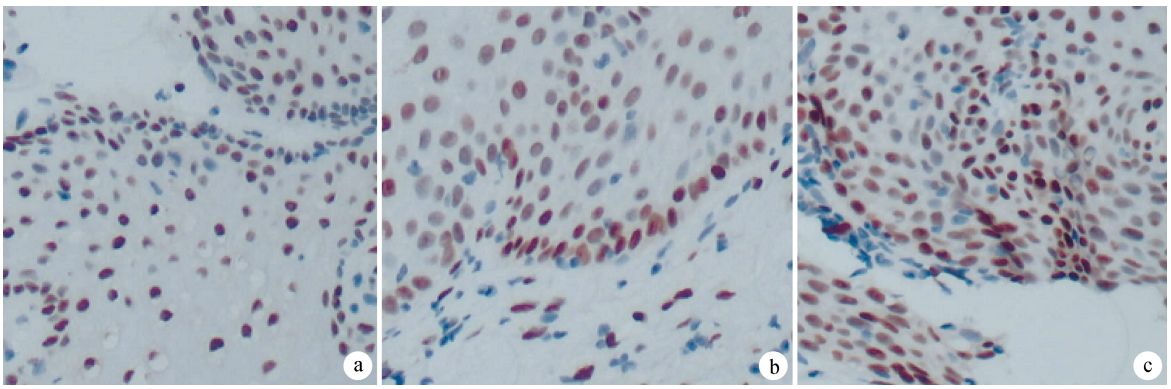
1 年内各组研究对象体内雌激素 E2 水平波动值:HPV 阴性组为(3.026 0 ± 0.0153 6) pg/mL,HPV16 清除组为(3.005 0 ± 0.0197 9) pg/mL,HPV16 持续感染组为(3.045 0 ± 0.0187 5) pg/mL,3 组比较差异无统计学意义($F = 1.226$,$P = 0.309$)。

2.2 ER 的表达

各组 ER 表达比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 5.406$,$P = 0.067$),见表 1、图 1。

表 1 ER 在各组中的表达($n = 30$)

组别	阳性表达[例(%)]	阳性面积指数(%)	P
HPV 阴性组	28(93.33)	31.64	>0.05
HPV16 清除组	26(86.67)	30.43	>0.05
HPV16 持续感染组	26(86.67)	32.13	>0.05



a:HPV16 持续感染组;b:HPV16 清除组;c:HPV 阴性组

图 1 3 组研究对象宫颈局部组织中 ER 的表达(免疫组化 ×200)

2.3 IL-17 的表达

HPV 阴性组 IL-17 改变量(2.13 ± 0.11) pg/mL,HPV16 清除组(24.32 ± 0.31) pg/mL,HPV16 持续感染组(2.08 ± 0.15) pg/mL,IL-17 表达浓度差在 HPV 阴性组与 HPV16 持续感染组间差异无统计学意义($P > 0.05$)($t = 1.47$,$P = 0.1463$),二者与 HPV16 清除组之间差异具有统计学意义($P < 0.05$),HPV16 清除组中 IL-17 浓度明显增高。

3 讨论

前瞻性队列研究显示在性行为开始后很快就会发生高危型 HPV 的感染,大约有一半的年轻女性在开始性行为后的 3 年内就会感染 HPV[9]。

因宫颈癌发病率和病死率逐年升高,而 HR-HPV 持续感染是宫颈上皮内瘤样病变及宫颈癌发生发展的必要条件,所以绝大部分感染了 HR-HPV 的患者迫切希望得到有效治疗清除 HR-HPV,进而减少或杜绝宫颈癌的发生。但感染了 HR-HPV 患者仅有约 10% 感染会持续,这部分感染者才是发生宫颈癌的高危人群。如果对所有感染 HR-HPV 的患者进行治疗,势必造成大量不必要的医疗资源浪费。因此,如果能有某种方法在宫颈病理学正常的患者中提前筛选出 HR-HPV 持续性感染者,针对性治疗随访,必将节省大量医疗资源。目前对影响 HPV 清除和持续感染的因素及宫颈局部微环境在此过程中的作用尚不清楚。

HPV 传播和潜伏感染发生在女性下生殖道局部。并不会引起全身症状或病毒血症,因此,宫颈局部免疫状态在 HPV 感染结局中发挥关键作用。宫颈移行带是 HPV 感染的主要部位。雌激素是一组类固醇类化合物,在妇女的生育周期中极其重要。在女性体内主要有 3 种雌激素:雌二醇、雌三醇、雌酮。从月经初潮到绝经期最主要的雌激素是 17β-雌二醇[10]。子宫是雌激素发挥生物学效应的靶器官,宫颈鳞状细胞和柱状细胞的交界区,既是雌激素作用的最敏感部位,也是最易受到 HPV 感染的区域[11]。研究表明,雌激素能促进宫颈靶细胞增殖,并可作为助催化剂促进、启动致癌过程[3]。

高水平的雌激素可增加宫颈癌发生的风险,但是作为激素发生生理效应的重要中介物质,激素受体是激素与肿瘤发生联系的关键环节。激素受体能反映内源性激素的水平及其变化情况。目前可识别的雌激素受体有 ERα 和 ERβ,商品化的 ER 抗体指的是 ERα。在正常情况下,ERα 主要存在于子宫、输卵管、宫颈;ERβ 主要分布于卵巢,在子宫、宫颈、阴道表达较弱,在生育期,很少表达于输卵管。近年研究发现随着 CIN 病变程度的增加,ERα 的表达逐渐减弱,二者存在负相关的关系,表明 ERα 的表达减弱与宫颈病变进展有一定的关系[11]。

在我们的研究中发现宫颈细胞学正常的 HR-HPV 感染阶段,无论是 HPV16 清除组还是持续感染组,

2 组中的 E2 水平的变化与 HPV 阴性组无明显差异,同时 ER 在该 2 组中的表达与 HPV 阴性组相比差异亦无统计学意义。我们推测在 HR-HPV 持续感染阶段,患者体内的内源性 E2 并未发生明显改变,说明在 HR-HPV 的感染初始阶段,E2 对感染的影响不大,因此我们不能通过 E2 水平的变化从 HR-HPV 感染患者中找出持续性感染者。本研究中 ER 在 HPV16 清除组、HPV16 持续感染组及 HPV 阴性组中表达水平无明显差异,这与其他学者的研究结果似乎不一致[4,11],但我们的研究对象是宫颈细胞学或组织病理学正常的患者,而上述学者[4,11]的研究对象则是宫颈癌和癌前病变患者,组织病理学不同,所以结果不同。通过研究,我们认为 ER 的表达量主要与组织病理学的改变有关,3 组研究对象均是组织病理学正常的患者,因此 ER 的表达水平在 3 组间差异并无统计学意义,故我们也不能通过 ER 水平的检测预检出 HR-HPV 持续感染患者。

近年来研究的热点"肿瘤微环境"认为炎症、免疫、肿瘤三者有着密切的关系,认为炎症反应在肿瘤的发生、进展、恶性转化、侵袭和转移中都扮演了重要角色[12]。Th17 细胞被认为是一群重要的介导炎症反应的细胞,该类细胞能激活树突状细胞和 T 淋巴辅助细胞,通过释放细胞因子来维持慢性炎症状态和导致癌变的微环境。Th17 分泌的细胞因子除了 IL-17(IL-17A)外,还包括 IL-17F、IL-21、IL-22、IL-6 等细胞因子[13]。IL-17 是一种重要的炎症介质,其可以通过诱导其他炎症细胞因子(如 IL-6)及趋化因子(如 MCP-1、MIP-2)等的表达,介导炎症细胞到局部的浸润及组织损伤[14]。大量的实验结果显示,IL-17 在各种感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、移植物抗宿主等疾病的发生和发展中均发挥了重要作用[15-19]。

本课题通过对宫颈局部微环境中 IL-17 的检测发现,IL-17 表达浓度差在 HPV 阴性组与 HPV16 持续感染组间无明显差异,二者与 HPV16 清除组之间 IL-17 浓度差异显著,在感染清除组中 IL-17 浓度明显较初始感染时增高,这说明 IL-17 浓度的增加有利于 HPV 病毒的清除。但文献报道 IL-17 具有促进多种肿瘤生长的作用,这些肿瘤包括膀胱癌、皮肤癌、卵巢癌、乳腺癌[20-21]。IL-17 和肝癌有着密切的关系,肝癌细胞中 IL-17 经过活化 IL-6/JAK2/STAT3 的 AKT 通路,促进肝癌的发生与进展[22-23]。樊金炎等[24]研究发现在 CIN 及宫颈癌患者血清中 IL-17 表达水平高于慢性宫颈炎患者。这些似乎与我们的实验结果有所不同,但我们的课题研究对象是宫颈细胞学正常的人群,与癌症患者不同,我们推测 IL-17 在 HPV 病毒感染阶段的作用机制可能与其在癌症中的作用机制不同。

通过初步研究,我们认为在 HR-HPV 感染阳性的患者中,IL-17 的增加有利于 HPV 病毒的清除,反之 IL-17 变化不明显的患者可能预示着将进展为持续性感染。但本课题因研究对象及研究时间所限,且宫颈局部微环境复杂,阴道内微生态亦复杂,究竟一种还是多种免疫因子对 HPV 病毒的清除产生了影响,尚需要进一步深入的研究。

[参考文献]

[1] 安 振,万艳平. HPV16 E6 蛋白在宫颈癌中的作用研究进展[J]. 微生物学免疫学进展,2015,3(43):42 - 46. doi:10.13309/j.cnki.pmi.2015.03.010.

[2] Moscicki AB,Schiffman M,Kjaer S,et al. Chapter 5:Updating the natural history of HPV and anogenial cancer[J]. Vaccine,2006,24(suppl 3):S42 - S51. doi:10.1016/j.vaccine.2006.06.018.

[3] 贾美群,陈曾燕,李海波. 雌激素和孕激素对人宫颈癌细胞体外生长影响的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2009,16(6):431 - 433. doi:10.16073/j.cnki.cjcpt.2009.06.006.

[4] 冯 静,王建六,魏丽惠. 甾体激素与子宫颈癌发生的关系[J]. 中华妇产科杂志,2006,12(41):861 - 863.

[5] 王金桃,高尔生,丁 玲,等. 内源性雌孕激素及其受体与宫颈癌的关系[J]. 中华肿瘤杂志,2006,28(7):494 - 497. doi:10.3760/j.issn:0253 - 3766.2006.07.004

[6] 白丽霞,孙秀丽,商宇红,等. 雌激素对宫颈癌细胞生长及人乳头瘤病毒 18E7 基因表达的调节[J]. 中国妇产科临床杂志,2004,5(1):49 - 68. doi:10.3969/j.issn.1672 - 1861.2004.01.017.

[7] 孔迎辉,周毅成,刘慧瑜,等. 雌、孕激素与 HPV 感染协同致病作用[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2012,28(1):32 - 34. doi:10.3969/j.issn.1009 - 1157.2012.01.014.

[8] 洪 慧,王 鹤,贾超颖,等. HR-HPV 感染后宫颈微环境中免疫炎症因子变化[J]. 安徽医学,2014,35(1):9 - 12. doi:10.3969/j.issn.1000 - 0399.2014.01.003.

[9] Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations[J]. JA dolesc Health,2005,37(6 Supp l):S3 - S9. doi:10.1016/0168 - 9002(96)00194 - 5.

[10] Dallenbach-Hellweg G. Structural variations of cervical cancer and its precursors under the influence of exogenous hormones[J]. Curr Top Pahtol,1981,70:143 - 170.

[11] Nair HB,Luthra R,Kirma N,et al. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas:effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation[J]. Cancer Res,2005,65(23):11164 - 11173.

[12] 顾依群,高子芬,汪颖南,等. 人乳头状瘤病毒、p16INK4A 在宫颈鳞状上皮病变中的意义[J]. 诊断病理学杂志,2008,8(15):315 - 319. doi:10.3969/j.issn.1007 - 8096.2008.04.017.

doi:10.11659/jjssx.07E017040

·临床研究·

富血小板血浆复合移植骨用于肱骨髁部骨缺损修复治疗的临床探索

张 猛[1],谢松涛[2],贺西京[3],赵 炜[1],侯益坤[4],秦咏梅[5] (1.安康市中心医院骨二科,陕西 安康 725000;2.第四军医大学西京医院烧伤与皮肤外科,陕西 西安 710032;3.西安交通大学第二附属医院骨二科,陕西 西安 710004;4.岚皋县医院外科,陕西 岚皋 725400;5.新乡医学院第一附属医院,河南 新乡 453100)

[摘 要] **目的** 探讨富血小板血浆(PRP)复合移植骨用于肱骨髁部骨缺损的修复效果。**方法** 选取2012年1月至2015年12月在安康市中心医院行自体骨移植治疗的肱骨髁部骨缺损的135例患者,按照治疗方法的不同分成PRP复合组($n=69$)和传统组($n=66$),分别给予富血小板血浆复合自体骨移植治疗和自体骨移植治疗,比较其手术时间、住院时间、伤口愈合情况、骨折愈合情况、术后1年肘关节活动度,并绘制Kaplan-Meier生存曲线反映2组患者骨性愈合的情况,进行log-rank检验比较其结果。**结果** 2组患者在手术时间、住院时间、伤口愈合情况和术后1年肘关节活动度方面差异均无统计学意义($P>0.05$),但PRP复合组的平均伤口愈合时间(3.8±0.72)周和骨性愈合时间(18.8±3.50)周均明显短于传统组的伤口愈合时间(6.4±0.58)周和骨性愈合时间(22.7±1.55)周,差异均有统计学意义($P=0.000$),PRP复合组骨性愈合情况的Kaplan-Meier生存曲线也显著优于传统组。**结论** PRP能够促进肱骨髁部骨缺损患者自体骨移植后骨折愈合的速度,有利于肘关节功能的恢复。

[关键词] 富血小板血浆;自体骨移植;肱骨髁部;骨缺损

[中图分类号] R274.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-07-23

Clinical effect of platelet-rich plasma combined with bone graft on bone defect in humeral condylar

ZHANG Meng[1], XIE Song-tao[2], HE Xi-jing[3], ZHAO Wei[1], HOU Yi-kun[4], QIN Yong-mei[5] (1. Second Department of Orthopedics, Ankang Central Hospital, Ankang Shaanxi 725000, China; 2. Department of Burns and Skin Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an Shaanxi 710032, China; 3. Second Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710004, China; 4. Department of Surgery, Langao County Hospital, Langao Shaanxi 725400, China; 5. Department of Intensive Medicine, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang Henan 453100, China)

[基金项目] 河南省教育厅年度自然科学研究计划项目(2011A320015)

[13] Jing Y, Han Z, Zhang S, et al. Epithelial-mesenchymal transition in tumor microenvironment[J]. Cell Biosci, 2011, 1: 29. doi: 10.1186/2045-3701-1-29.

[14] Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, Th2, Treg, Th17) in patients with colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2011, 71: 1263-1271. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907.

[15] Stockinger B, Veldhoen M, Martin B. Th17 T cells: linking innate and adaptive immunity[J]. Semin Immunol, 2007, 19(6): 353-361. doi: 10.1016/j.quascirev.2005.08.008.

[16] Du WJ, Zhen JH, Zong ZQ, et al. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection[J]. Diagn Pathol, 2013, 8: 40. doi: 10.1186/1746-1596-8-40.

[17] Yeh CY, Shun CT, Kuo YM, et al. Activated human valvular interstitial cells sustain interleukin-17 production to recruit neutrophils in infective endocarditis[J]. Infect Immun, 2015, 83(6): 2202-2212. doi: 10.1128/IAI.02965-14.

[18] Karbach S, Croxford AL, Oelze M, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(12): 2658-2668. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304108.

[19] Moran EM, Mastaglia FL. The role of interleukin-17 in immune-mediated inflammatory myopathies and possible therapeutic implications[J]. Neuromuscul Disord, 2014, 24(11): 943-952. doi: 10.1016/j.nmd.2014.06.432.

[20] Baharlou R, Khezri A, Razmkhah M, et al. Increased interleukin-17 transcripts in peripheral blood mononuclear cells, a link between T-helper 17 and proinflammatory responses in bladder cancer[J]. Iran Red Crescent Med J, 2015, 17(2): e9244. doi: 10.5812/ircmj.9244.

[21] Mendes EA, Mendes TA, dos Santos SL, et al. Expression of IL-4, IL-10 and IFN-γin the liver tissue of cattle that are naturally infected with fasciola hepatica[J]. Vet Parasitol, 2013, 195(1-2): 177-182. doi: 10.1016/j.vetpar.2013.03.035.

[22] Dhar D, Seki E, Karin M. NCOA5, IL-6, type 2 diabetes, and HCC: The deadly quartet[J]. Cell Metab, 2014, 19(1): 6-7. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.010.

[23] Santini D, Addeo R, Vincenzi B, et al. Exploring the efficacy and safety of single-agent sorafenib in a cohort of Italian patients with hepatocellular carcinoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2012, 12(10): 1283-1288. doi: 10.1586/era.12.102.

[24] 廖楚舒,邓中华,乐杨桦,等. Th17相关炎症因子与原发性肝癌关系的研究[J]. 实用预防医学,2016,23(5):554-556. doi:10.3969/j.issn.1006-3110.2016.05.013.

[25] 樊金焱,刘玉玲,郜国香,等. 外周血中Th17/Treg细胞及炎症因子水平与宫颈病变程度、HPV危险分型的关系[J]. 山东医药,2017,57(29):41-43. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2017.29.013.

(编辑:杨 颖)