doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.09.009

❖临床医学研究❖

宫颈 LSIL 患者经 ALA-PDT 治疗后血清 HA、TGF-β1 及 IFN-γ/IL-4 的变化值对复发的预测价值

刘青梅,张郭丽,边丽美
(临汾市中心医院妇产科,山西 临汾 041000)

【摘要】目的: 探讨宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)患者经 5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)治疗后血清透明质酸(HA)、转化生长因子 β1(TGF-β1)及干扰素 γ/白细胞介素 4(IFN-γ/IL-4)的变化值对复发的预测价值。**方法:** 选取 100 例经 ALA-PDT 治疗的宫颈 LSIL 患者为研究对象,根据治疗 6 个月后 HPV 转阴情况分为有效组($n=84$)和无效组($n=16$);有效组再根据随访 6 个月是否复发分为复发组(细胞学≥ASC-US 且 HPV 阳性,$n=15$)与未复发组(HPV 阴性,$n=69$)。比较各分组间患者血清 HA、TGF-β1 水平及 IFN-γ/IL-4 比值;单因素及多因素 Logistic 回归分析影响宫颈 LSIL 患者 ALA-PDT 治疗后复发的因素;ROC 曲线分析血清指标变化值对宫颈 LSIL 患者 ALA-PDT 治疗后复发的预测效能。**结果:** 有效组患者 HA 及 TGF-β1 水平低于无效组($P<0.05$);IFN-γ/IL-4 比值高于无效组($P<0.05$)。未复发组患者 HA 和 TGF-β1 水平低于复发组($P<0.05$);IFN-γ/IL-4 比值高于复发组($P<0.05$)。单因素及多因素 Logistic 回归分析结果显示,HA、TGF-β1 的变化值是影响宫颈 LSIL 患者 ALA-PDT 治疗后复发的独立危险因素($P<0.05$);IFN-γ/IL-4 的变化值是独立保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,HA、TGF-β1、IFN-γ/IL-4 变化值对宫颈 LSIL 患者 ALA-PDT 治疗后复发预测效能的 *AUC* 分别为 0.862、0.843、0.754;敏感度分别为 73.33%、80.00%、66.67%;特异度分别为 92.75%、79.71%、86.96%。**结论:** ALA-PDT 治疗宫颈 LSIL 有良好疗效,能降低患者血清 HA、TGF-β1 水平,提高 IFN-γ/IL-4 比值,其变化值与患者预后复发风险独立相关,早期检测可为临床诊治提供指导。

【关键词】 宫颈低级别鳞状上皮内病变;5-氨基酮戊酸光动力疗法;透明质酸;转化生长因子 β1;干扰素 γ/白细胞介素 4;复发

【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A

The predictive value of changes in serum HA, TGF-β1 and IFN-γ/IL-4 levels in cervical LSIL patients after ALA-PDT treatment for recurrence

LIU Qing-mei, ZHANG Guo-li, BIAN Li-mei
(*Department of Obstetrics and Gynecology, Linfen Central Hospital, Linfen* 041000, *Shanxi, China*)

【Abstract】 Objective: To explore the changes of serum hyaluronic acid (HA), transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and interferon-γ/interleukin-4 (IFN-γ/IL-4) in patients with cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) before and after 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) and analyze their predictive value on recurrence. **Methods:** A total of 100 patients with cervical LSIL were included and treated with ALA-PDT. They were divided into an effective group ($n=84$) and an ineffective group ($n=16$) based on the HPV negative conversion after 6 months of treatment. The patients in the effective group were followed up for another 6 months and divided into a recurrence group (cytology ≥ ASC-US and HPV positive, $n=15$) and a non-recurrence group (HPV negative, $n=69$) based on the results at the end of follow-up. Serum levels of HA, TGF-β1, and IFN-γ/IL-4 ratio were compared between the two groups before and after treatment. Demographic data and cervical LSIL characteristics were collected. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to identify independent risk factors for recurrence, and receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate the predictive value of changes in serum markers before and after treatment for recurrence. **Results:** At the end of treatment, HA and TGF-β1 levels in effective group were lower than those in ineffective group ($P<0.05$) while IFN-γ/IL-4 level was higher ($P<0.05$). The levels of HA and TGF-β1 in the non-recurrent group were lower than those in the recurrent group ($P<0.05$), the ratio of IFN-γ/IL-4 was higher than that in the recurrence group ($P<0.05$). Univariate and multivariate Logistic regression analyses showed that the HA change value and TGF-β1 change value were independent risk factors for recurrence

基金项目: 山西省卫生健康委员会项目(2024SXHG0060)
作者简介: 刘青梅(1980—),女,副主任医师。E-mail:liuqingmei654321@163.com

after ALA-PDT in patients with cervical LSIL, while IFN-γ/IL-4 change value was an independent protective factor ($P<0.05$). The *AUC*s of the aforementioned factors for predicting recurrence after ALA-PDT were 0.862, 0.843 and 0.754, and the sensitivities were 73.33%, 80.00% and 66.67%, respectively, and the specificities were 92.75%, 79.71% and 86.96%, respectively ($P<0.05$). **Conclusion**: ALA-PDT can achieve good efficacy in the treatment of cervical LSIL, reduce the levels of serum HA and TGF-β1, and increase the IFN-γ/IL-4 ratio. The changes of the above indexes before and after treatment are independently related to the risk of recurrence. Early detection of the above indexes can provide guidance for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Cervical low-grade squamous intraepithelial lesion; 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy; Hyaluronic acid; Transforming growth factor-β1; Interferon-γ/interleukin-4 ratio; Recurrence

宫颈低级别鳞状上皮内病变(LSIL)由持续性人乳头瘤病毒(HPV)感染引起,是宫颈癌病变早期阶段[1]。虽然部分LSIL可自然消退,但仍有一定比例患者病变持续存在甚至进展为高级别病变[2]。5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)可诱导异常细胞凋亡并清除HPV感染,同时调节局部免疫微环境[3-4]。透明质酸(HA)是细胞外基质的重要组成部分,参与组织修复、炎症反应及肿瘤微环境调控[5]。转化生长因子β1(TGF-β1)是一种重要的免疫调节因子,在细胞增殖、分化及免疫抑制过程中发挥关键作用[6]。干扰素γ(IFN-γ)与白细胞介素4(IL-4)分别代表Th1和Th2型免疫反应,其比值能够反映机体免疫平衡状态[7]。目前少量研究探讨了ALA-PDT对上述单一指标的影响,但联合检测三者预测LSIL复发的研究尚缺乏。本研究旨在探讨宫颈LSIL患者接受ALA-PDT治疗后血清HA、TGF-β1及IFN-γ/IL-4变化值对复发的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2025年1月临汾市中心医院接受ALA-PDT治疗的100例宫颈LSIL患者为研究对象,根据治疗6个月后HPV转阴情况分为有效组($n=84$)和无效组($n=16$);有效组再根据随访6个月是否复发分为复发组(细胞学≥ASC-US且HPV阳性,$n=15$)与未复发组(HPV阴性,$n=69$)。本研究经医院医学伦理委员会审批,患者及其家属知情同意。纳入标准:(1)符合[8]中宫颈LSIL诊断标准;(2)高危型HPV检测阳性;(3)年龄25~55岁;(4)临床资料完整且完成随访。排除标准:(1)宫颈手术史或宫颈治疗史;(2)其他生殖道恶性肿瘤;(3)妊娠或哺乳;(4)严重心、肝、肾或免疫疾病;(5)近3个月免疫抑制剂/糖皮质激素;(6)光敏剂过敏。

1.2 方法

1.2.1 *治疗方法* 所有患者月经干净后3~7 d接受ALA-PDT治疗。治疗前3 d禁性生活及阴道冲洗。常规消毒后暴露宫颈,于阴道镜下将20% 5-氨基酮戊酸凝胶(上海复旦张江生物医药股份有限公司,118 mg/瓶)均匀涂布于宫颈病变及宫颈管内,超出病变边缘约5 mm,覆盖无菌棉片,置细纱条于宫颈管,填塞无菌纱布避光封包,孵育3 h。采用半导体光动力治疗仪(武汉亚格光电技术有限公司,型号:LED-IBS),波长635 nm,功率密度80~100 mW/cm^2,能量密度100~120 J/cm^2,光斑直径约1 cm,点阵式逐点照射,每点20 min,光斑重叠2~3 mm。1次/7~10 d,3次为1疗程,共2个疗程。期间予重组人干扰素α-2b阴道泡腾片(深圳市海王英特龙生物技术股份有限公司,规格:10万国际单位/0.6克/片)隔日1次抗病毒治疗。每次光动力后可予表皮生长因子凝胶或阴道乳酸菌胶囊促黏膜修复。治疗期间禁性生活、盆浴、阴道冲洗两周,清淡饮食,保证睡眠,必要时使用免疫调节剂。

1.2.2 *血清学指标检测* 分别于治疗前后及第6个月随访时采集空腹静脉血5 mL,离心取血清,-80 ℃保存。采用酶联免疫吸附法检测血清HA、TGF-β1、IFN-γ及IL-4水平,计算IFN-γ/IL-4比值。HA检测试剂盒(美国R&D Systems公司),TGF-β1、IFN-γ、IL-4检测试剂盒(上海酶联生物科技有限公司),操作严格按说明书进行。

1.2.3 *分组评估标准* 治疗结束后随访6个月,第6个月时复查高危型HPV、宫颈液基细胞学检查,必要时阴道镜活检。疗效参照文献[9]高危型HPV转阴为有效。对治疗有效患者再随访6个月,治疗缓解后>6个月再次HPV阳性且细胞学≥ASC-US为复发[10]。

1.3 观察指标

(1)有效组患者和无效组患者血清HA、TGF-β1水平及IFN-γ/IL-4比值;(2)复发组患者与未复发组患者血清HA、TGF-β1水平及IFN-γ/IL-4比值;(3)影响宫颈LSIL患者ALA-PDT治疗后复发的单因素;(4)影响宫颈LSIL患者ALA-PDT治疗后复发的多因素;(5)HA、TGF-β1及IFN-γ/IL-4变化值对宫颈LSIL患者ALA-PDT治疗后复发的预测价值。

1.4　统计学分析

采用 SPSS 29.0 软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验;影响因素采用单因素和多因素 Logistic 回归分析;预测价值采用 ROC 曲线分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　有效组和无效组患者血清 HA、TGF-β1 水平及 IFN-γ/IL-4 比值比较

治疗前,两组患者血清 HA、TGF-β1 水平及 IFN-γ/IL-4 比值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 HA 及 TGF-β1 水平均降低($P<0.05$),且有效组低于无效组($P<0.05$);IFN-γ/IL-4 比值均升高($P<0.05$),且有效组高于无效组($P<0.05$)。见表 1。

2.2　复发组与未复发组患者血清 HA、TGF-β1 水平及 IFN-γ/IL-4 比值比较

治疗前,两组患者血清 HA、TGF-β1 水平及 IFN-γ/IL-4 比值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清 HA 和 TGF-β1 水平均降低($P<0.05$),且未复发组低于复发组($P<0.05$);IFN-γ/IL-4 比值均升高($P<0.05$),且未复发组高于复发组($P<0.05$)。见表 2。

表 1　有效组和无效组患者血清 HA、TGF-β1 水平及 IFN-γ/IL-4 比值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	HA(ng/mL)		TGF-β1(pg/mL)		IFN-γ/IL-4 比值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
无效组($n=16$)	135.27±18.35	124.38±16.72①	483.13±64.68	411.69±58.37①	1.28±0.34	1.87±0.39①
有效组($n=84$)	133.42±17.96	102.76±14.56①	480.29±62.87	367.35±56.54①	1.30±0.43	2.28±0.46①
t 值	0.376	5.315	0.164	2.860	0.175	3.340
P 值	0.707	<0.001	0.869	0.005	0.860	0.001

①$P<0.05$,与同组治疗前比较。

表 2　复发组与未复发组患者血清 HA、TGF-β1 水平及 IFN-γ/IL-4 比值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	HA(ng/mL)		TGF-β1(pg/mL)		IFN-γ/IL-4 比值	
	治疗前	6 个月随访时	治疗前	6 个月随访时	治疗前	6 个月随访时
复发组($n=15$)	134.64±18.74	113.72±18.74①	482.36±65.27	396.69±58.93①	1.28±0.34	2.31±0.48①
未复发组($n=69$)	133.15±17.98	90.88±13.71①	479.84±63.11	330.76±51.46①	1.31±0.36	2.84±0.52①
t 值	0.288	5.475	0.139	4.382	0.295	3.623
P 值	0.773	<0.001	0.889	<0.001	0.768	<0.001

①$P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.3　影响宫颈 LSIL 患者 ALA-PDT 治疗后复发的单因素分析

单因素分析结果显示,复发组与未复发组患者 HPV 疫苗接种史、HPV 分型、HA 及 TGF-β1 变化值、IFN-γ/IL-4 变化值比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4　影响宫颈 LSIL 患者 ALA-PDT 治疗后复发的多因素分析

以单因素分析中有统计学意义的指标为自变量,以是否复发为因变量先行赋值,多因素 Logistic 回归分析显示,HA 变化值、TGF-β1 变化值均是影响宫颈 LSIL 患者 ALA-PDT 治疗后复发的独立危险因素($P<0.05$);IFN-γ/IL-4 变化值是影响宫颈 LSIL 患者 ALA-PDT 治疗后复发的独立保护因素($P<0.05$)。见表 4 及表 5。

2.5　血清指标变化值对宫颈 LSIL 患者 ALA-PDT 治疗后复发的预测价值

ROC 曲线分析显示,HA、TGF-β1 及 IFN-γ/IL-4 变化值对宫颈 LSIL 患者 ALA-PDT 治疗后复发均有较好的预测价值($P<0.05$)。见表 6。

表 3　影响宫颈 LSIL 患者 ALA-PDT 治疗后复发的单因素分析[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

因素	复发组($n=15$)	未复发组($n=69$)	t/χ^2/Uc 值	P 值
年龄(岁)	38.47±4.82	36.91±5.14	1.076	0.284
吸烟史			0.146	0.702
有	3(20.00)	11(15.94)		
无	12(80.00)	58(84.06)		
孕次			0.012	0.913
≤2	10(66.67)	47(68.12)		
>2	5(33.33)	22(31.88)		
LSIL 病程(月)	8.75±2.26	7.94±2.08	1.346	0.181
HPV 疫苗接种史			4.357	0.037
有	2(13.33)	29(42.03)		
无	13(86.67)	40(57.97)		
HPV 分型			4.691	0.030
HPV16/18 型	9(60.00)	27(39.13)		
HPV 非 16/18 型	6(40.00)	42(69.57)		
转化区			0.815	0.414
Ⅰ型	4(26.67)	25(36.23)		
Ⅱ型	6(40.00)	27(39.13)		
Ⅲ型	5(33.33)	17(24.64)		
宫颈病变			0.242	0.623
单象限	9(60.00)	45(65.22)		
多象限	6(40.00)	24(34.78)		
HA 变化值(ng/mL)	20.92±7.46	42.27±11.15	7.062	<0.001
TGF-β1 变化值(pg/mL)	85.67±22.48	149.08±45.73	5.216	<0.001
IFN-γ/IL-4 变化值	−1.03±0.42	−1.53±0.61	3.015	0.003

表4 赋值表

变量	赋值=0	赋值=1
复发情况	复发	未复发
HPV疫苗接种史	无	有
HPV分型	HPV 16/18型	HPV非16/18型
HA变化值	实际值	
TGF-β1变化值	实际值	
IFN-γ/IL-4变化值	实际值	

表5 影响宫颈LSIL患者ALA-PDT治疗后复发的多因素分析

因素	β值	SE值	Wald值	OR值	95%CI	P值
HPV疫苗接种史	−0.317	0.184	2.968	0.728	0.508～1.045	0.085
HPV分型	0.395	0.217	3.313	1.484	0.970～2.271	0.069
HA变化值	0.693	0.221	9.832	1.999	1.296～3.083	0.002
TGF-β1变化值	0.428	0.163	6.894	1.534	1.114～2.111	0.009
IFN-γ/IL-4变化值	−0.551	0.223	6.105	0.576	0.372～0.892	0.013

表6 血清指标变化值对宫颈LSIL患者ALA-PDT治疗后复发的预测价值

指标	AUC值	截断值	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	P值
HA变化值	0.862	>36.49 ng/mL	0.769～0.927	73.33	92.75	0.661	<0.001
TGF-β1变化值	0.843	>107.89 pg/mL	0.737～0.906	80.00	79.71	0.597	<0.001
IFN-γ/IL-4变化值	0.754	<−1.42	0.648～0.842	66.67	86.96	0.536	<0.001

3 讨论

近年来，随着筛查技术普及和治疗手段发展，LSIL疗效明显提高，但复发仍是影响长期预后的重要因素[11]。ALA-PDT治疗宫颈LSIL的组织学缓解率在3～24个月随访期可达75%～96%[12]。本研究结果显示，与治疗前相比，ALA-PDT治疗后患者血清HA及TGF-β1水平均降低($P<0.05$)；IFN-γ/IL-4比值升高($P<0.05$)，提示ALA-PDT可破坏病变组织并调节免疫微环境。HA参与炎症及组织重塑，异常升高可促进上皮异常增殖及慢性炎症[13]。TGF-β1具有免疫抑制作用，可抑制细胞毒性T细胞及NK细胞活性[14]。多因素Logistic回归显示，HA变化值、TGF-β1变化值是复发的独立危险因素($P<0.05$)；IFN-γ/IL-4变化值是独立保护因素($P<0.05$)，表明治疗后免疫微环境恢复程度与复发密切相关。若HA和TGF-β1水平下降幅度小或IFN-γ/IL-4比值升高不足，提示局部免疫抑制持续存在，HPV清除不完全，复发风险增加[15]，IFN-γ/IL-4比值反映Th1/Th2平衡，IFN-γ增强细胞免疫，IL-4参与体液免疫[16]。Th2优势时细胞免疫功能下降，HPV清除能力减弱。

LSIL复发与HPV持续感染、免疫状态、微环境变化及细胞因子失衡相关[17]。本研究结果显示，HA变化值、TGF-β1变化值及IFN-γ/IL-4变化值对宫颈LSIL患者ALA-PDT治疗后复发的预测的AUC分别为0.862、0.843、0754，敏感度分别为73.33%、80.00%、66.67%，特异度分别为92.75%、79.71%、86.96%。HA变化值的AUC和特异度最高，鉴别复发与未复发能力强。若治疗后HA下降不足，提示局部仍处于活跃炎症或异常基质重塑，利于HPV持续及异常上皮增殖。TGF-β1变化值AUC为0.843，敏感度80.00%，特异度79.71%，对识别潜在复发患者有优势。持续高TGF-β1抑制细胞免疫，削弱HPV清除能力[18−19]。IFN-γ/IL-4变化值AUC为0.754，仍具预测价值，变化值为负值且绝对值较小提示细胞免疫恢复不充分，Th2相对占优[20]。临床实践中，可根据上述指标分层管理：若HA变化值>36.49或TGF-β1变化值>107.89，尤其伴IFN-γ/IL-4变化值<−1.42时，提示持续炎症或免疫抑制，应加强随访，缩短HPV及TCT复查间隔，必要时行阴道镜。对免疫恢复不佳者，可联合免疫调节或抗病毒治疗。本研究为单中心、样本量有限、随访仅6个月，且血清学指标难以完全反映宫颈局部微环境，未检测局部因子。未来需多中心、长期随访研究验证。

综上，ALA-PDT治疗宫颈LSIL能取得良好疗效，可降低血清HA、TGF-β1水平，提高IFN-γ/IL-4比值。治疗前后上述指标变化与患者预后复发风险独立相关，早期检测上述指标可为临床诊治提供指导。

参考文献

[1] 林琳，林安平. 人乳头瘤病毒E6/E7mRNA检测在宫颈病变筛查中的应用进展[J]. 西北药学杂志，2019，34(6)：851−854.

[2] 张文，曹维维，陈讯，等. 阴道微生态与HPV感染及宫颈癌变关系的研究进展[J]. 转化医学杂志，2025，14(8)：177−180.

[3] 刘亚南，卢艳阳，张荣，等. 重组人干扰素-α2b联合5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗宫颈上皮内病变合并HPV感染患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志，2024，40(10)：1414−1418.

[4] 熊加宝，朱丽君，闫婷，等. 5-氨基酮戊酸介导的光动力疗法对宫颈癌HeLa细胞凋亡的影响[J]. 国际生物医学工程杂志，2024，47(3)：213−218.

[5] 朱辉，闫益芬，原孟. 血清IGF1、HA和TSGF水平在宫颈癌筛查中的临床价值[J]. 国际检验医学杂志，2022，43(2)：198−201.

[6] 黄义萍，陈素平，薛高峰. 宫颈癌及癌前病变患者高危型人乳头瘤病毒感染现状分析及与血清人白细胞抗原-G、高迁移率族蛋白A1、转化生长因子-β1表达水平的相关性研究[J]. 新发传染病电子杂志，2025，10(1)：62−67.

(下转第1096页)

downregulated in advanced Parkinson's disease in multiple brain regions which correlates with symptoms[J]. Scientific Reports, 2025, 15: 10250.

[8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666－682.

[9] Sun Z, Xu Q, Gao G, *et al*. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction[J]. Nigerian Journal of Clinical Practice, 2019, 22(10): 1324－1327.

[10] Liang Z, Wang X, Hao Y, *et al*. The multifaceted role of astrocyte connexin 43 in ischemic stroke through forming hemichannels and gap junctions[J]. Frontiers in Neurology, 2020, 11: 703.

[11] Skrobot OA, Black SE, Chen C, *et al*. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study[J]. Alzheimer's & Dementia, 2018, 14(3): 280－292.

[12] Huang W, Liao L, Liu Q, *et al*. Blood biomarkers for vascular cognitive impairment based on neuronal function: a systematic review and meta-analysis[J]. Frontiers in Neurology, 2025, 16: 1496711.

[13] Wu F, Ji A, Zhang Z, *et al*. miR-491-5p inhibits the proliferation and migration of A549 cells by FOXP4[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2021, 21(6): 622.

[14] 李静,梁爽,张志博,等. 超声造影联合血清微小 RNA-124 浓度对急性脑梗死的预测价值及其与颈动脉粥样硬化斑块增强的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2025, 31(2): 143－149.

[15] Ding H, Pan Q, Qian L, *et al*. Differentially expressed mRNAs and their upstream miR-491-5p in patients with coronary atherosclerosis as well as the function of miR-491-5p in vascular smooth muscle cells[J]. The Korean Journal of Physiology & Pharmacology, 2022, 26(3): 183－193.

[16] Whisenant CC, Shaw RM. Internal translation of Gja1 (Connexin43) to produce GJA1-20k: Implications for arrhythmia and ischemic-preconditioning[J]. Frontiers in Physiology, 2022, 13: 1058954.

[17] Chen K, Wang Q, Liu X, *et al*. Hypoxic pancreatic cancer derived exosomal miR-30b-5p promotes tumor angiogenesis by inhibiting GJA1 expression[J]. International Journal of Biological Sciences, 2022, 18(3): 1220－1237.

[18] Ren D, Zheng P, Zou S, *et al*. GJA1-20K enhances mitochondria transfer from astrocytes to neurons via Cx43-TnTs after traumatic brain injury[J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2022, 42(6): 1887－1895.

(**收稿日期**:2026－01－21 **修回日期**:2026－05－07)

(**上接第 1082 页**)

[7] 吴桐,王敏,史少华,等. 不同时机应用重组人干扰素 α-2b 阴道泡腾胶囊对伴 HPV 感染的宫颈上皮内瘤变患者宫颈锥切术后阴道微环境的影响[J]. 临床误诊误治, 2025, 38(13): 68－73.

[8] Oliveira AKDSG, Jacyntho CMA, Tso FK, *et al*. HPV infection - Screening, diagnosis and management of HPV-induced lesions[J]. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2021, 43(3): 240－246.

[9] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, *et al*. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. Journal of Lower Genital Tract Disease, 2020, 24(2): 102－131.

[10] Kamal M. Cervical pre-cancers: biopsy and immunohistochemistry[J]. Cytojournal, 2022, 19: 38.

[11] Chen R, Xu J, Ye C, *et al*. Efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy versus observation for cervical low-grade squamous intraepithelial lesion with type 3 transformation zone[J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2025, 54: 104679.

[12] Qi W, Lv Q, Chen L, *et al*. Comparative study of photodynamic therapy (PDT) of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)[J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2024, 48: 104247.

[13] Horn LA, Lind H, Fousek K, *et al*. Inhibition of the chemokine receptors CXCR1 and CXCR2 synergizes with docetaxel for effective tumor control and remodeling of the immune microenvironment of HPV-negative head and neck cancer models[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2024, 43(1): 318.

[14] Li Y, Deng J, Liu Y, *et al*. HPV infection and the immune microenvironment in cervical cancer[J]. Frontiers in Immunology, 2025, 16: 1645019.

[15] Lu Y, Wu Q, Wang L, *et al*. Chlamydia trachomatis enhances HPV persistence through immune modulation[J]. BMC Infectious Diseases, 2024, 24(1): 229.

[16] Mohammed MM, Al-Khafaji ZAI, Al-Hilli NM. An exploration of the natural and acquired immunological mechanisms to high-risk human papillomavirus infection and unmasking immune escape in cervical cancer: a concise synopsis[J]. Tzu Chi Medical Journal, 2025, 37(1): 28－41.

[17] Huang X, Gao H, Xue H, *et al*. Efficacy and influencing factors of photodynamic therapy in treating cervical low-grade squamous intraepithelial lesion[J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2026, 58: 105426.

[18] Wang H, Liu C, Jin K, *et al*. Research advances in signaling pathways related to the malignant progression of HSIL to invasive cervical cancer: a review[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 180: 117483.

[19] Wu X, Xiao Y, Guo D, *et al*. Reduced NK cell cytotoxicity by papillomatosis-derived TGF-β contributing to low-risk HPV persistence in JORRP patients[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 849493.

[20] Gu R, Wang L. Efficacy of Mycobacterium vaccae and vitamin D combination therapy in initial smear-negative pulmonary tuberculosis: a prospective study[J]. Frontiers in Medicine, 2026, 13: 1778652.

(**收稿日期**:2026－03－22 **修回日期**:2026－05－03)