

# Th1/Th2相关细胞因子在不同程度宫颈病变中变化的研究进展

刘艳君, 杜蓉\*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

## 摘要

子宫颈癌目前为我国女性恶性生殖道肿瘤首位, 其主要因素为高危型HPV的持续感染。而机体局部的免疫功能对病毒的清除以及疾病的进展有着重要作用。近年来关于恶性肿瘤与Th1/Th2型细胞因子平衡失调关系的研究已成为热点, 而目前对于Th1/Th2相关细胞因子在不同程度的宫颈病变中相关研究却并不多见, 因此, 本文就Th1/Th2相关细胞因子在不同程度的宫颈病变中的变化进行简要概述。

## 关键词

宫颈病变, HPV, 宫颈鳞状上皮内瘤变, 妇科肿瘤, Th1, Th2, 细胞因子

# Research Progress on Changes of Th1/Th2 Related Cytokines in Different Degrees of Cervical Lesions

YanJun Liu, Rong Du\*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 15<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Currently, cervical cancer is the first malignancy of the genital tract in women in my country, and its main factor is the persistent infection of high-risk HPV. The body's local immune function plays an important role in virus clearance and disease progression. In recent years, research on the re-

\*通讯作者。

relationship between malignant tumors and Th1/Th2 cytokine balance has become a hot spot, but there are few related studies on Th1/Th2 related cytokines in cervical lesions of different degrees. Therefore, this article provides a brief overview of the changes in Th1/Th2-related cytokines in different degrees of cervical lesions.

## Keywords

Cervical Lesions, HPV, Cervical Squamous Intraepithelial Neoplasia, Gynecological Tumors, Th1, Th2, Cytokines

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

子宫颈癌,作为一种对女性健康构成严重威胁的疾病,研究发现子宫颈癌的发病率及死亡率居于世界女性恶性肿瘤第4位,甚至在许多治疗严重缺乏的发展中国家,其发病率和死亡率仅次于乳腺癌,每年造成近25万以上的女性死于该病[1][2],高危型人乳头瘤状病毒(HR-HPV)感染是子宫颈癌发生的重要因素[3]。因此,如何通过调节宿主免疫系统来预防或减少宫颈炎就显得尤为重要。研究发现,阴道内IL-5、IFN- $\gamma$ 和IL-2在不同感染状态下表达水平差异较大,说明感染时,阴道内局部细胞免疫功能发生了不同程度的变化,Th1细胞和自然杀伤(NK)细胞产生的IFN- $\gamma$ [4],不但能促进吞噬作用,也能促进Th1细胞的激活和增殖,并且还能对Th2细胞引起的炎症反应也有抑制作用,表明细胞因子介导了机体对病原微生物入侵后的应答,参与了病原体与宿主之间相互调控过程[5],说明Th1/Th2细胞因子所介导的免疫反应在宫颈病变中有着重要的作用。故本文就Th1/Th2相关细胞因子在不同程度的宫颈病变中的变化简要综述。

## 2. Th1/Th2细胞因子的作用及相互关系

近年研究发现CD4+辅助性Th细胞根据其分泌类型不同,分为辅助性1型细胞(Th1)和辅助性2型细胞(Th2),有人认为,Th细胞的分化是由细胞因子介导的,而且主要是自分泌的,且分泌的Th1、Th2相互抑制,也有研究认为Th细胞的分化主要由抗原提呈细胞影响[6]。CD4+T细胞在受到抗原刺激时,向Th0细胞分化,然后在局部微环境下通过细胞因子(IFN- $\gamma$ 、IL-12、IL-4等)作用继续向Th1与Th2细胞分化。Th1细胞主要分泌白细胞介素2(IL-2)、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子 $\beta$ (TNF $\beta$ )以及淋巴毒素(LT)等,以介导细胞毒性效应为主,Th1细胞可通过抗原活化静息细胞毒性T细胞向效应杀伤T细胞分化,对一些胞内寄生病原体的感染有抵抗力,涉及炎症反应和组织损伤等,能刺激迟发型超敏反应,起到抗肿瘤效果,具有重要的抗病毒及抗免疫作用,在机体防御机制中起着非常重要的作用。Th2细胞主要分泌IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13等,其主要涉及辅助性B细胞增殖,促使浆细胞分化生成抗体,介导体液免疫应答等,同时还发挥抑制炎症反应的作用,参与免疫调节功能[7]。

正常情况下细胞免疫和体液免疫是维持平衡的,当发生HPV感染时,会促进机体急性炎症改变,而炎症与肿瘤的进展密切相关,不同的炎症介质和细胞效应物在肿瘤相关炎症中有着重要作用[8][9]。Th1细胞产生的IL-2和其他细胞因子,具有促进其他T细胞亚群增殖和活化的作用,继而放大了免疫效应,

且 Th1 细胞因子在介导炎症反应晚期中, 发生强化 Th2 相关细胞反应, 并以阻止 Th1 细胞对组织的损伤为目的[10], IFN- $\gamma$  对 Th2 细胞分化、增殖起到抑制作用, Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-13 等能联合抑制 Th1 细胞的分化和功能, 在 Th1 与 Th2 细胞间平衡被打破或者发生偏移的时候, 它能引起人体病理改变, 引起一些感染性疾病、肿瘤、过敏反应等、以及自身免疫性疾病[11]。在体内抗癌免疫方面, 细胞免疫是其主要途径, 主要效应细胞是 T 细胞、NK 细胞及巨噬细胞; IL-2、IFN- $\gamma$  对 NK 细胞和巨噬细胞的激活、增殖均有促进作用, 因而具有较强的抗癌、杀瘤的免疫调节作用, TNF $\beta$  可直接导致肿瘤细胞的萎缩和死亡。近年来随着对恶性肿瘤发病机理认识的深入, 人们逐渐意识到免疫系统与肿瘤发生发展密切相关。IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF $\beta$  细胞因子都是由 Th1 细胞产生的, 因此, Th1 细胞具有良好的抗肿瘤作用[12]。但 IL-4、IL-13 对 IFN- $\gamma$  巨噬细胞激活作用有抑制作用, 并有研究发现 IL-12 也可触发机体的免疫应答, 有利于免疫维持, 诱导 Th1 细胞发育, IL-12 缺乏会降低 Th1 的免疫, 以及在其他细胞因子的刺激下, 使 Th2 类细胞因子产生[13] [14] [15] [16], 辅助性 Th 细胞在宫颈局部抗病毒感染中发挥着重要的免疫机制, 其中 Th1 细胞产生 IFN- $\gamma$ 、IL-2 直接参与细胞免疫反应过程, 与病原体感染作斗争[17], Th2 细胞分泌 IL-10 能抑制 T 细胞活化和 Th1 细胞的分化[18], 使之更倾向表达 Th2 细胞免疫。HR-HPV 的感染几乎是导致子宫颈癌及其癌前病变的决定性因素, 持续的 HR-HPV 感染再结合相关危险因素(如吸烟)等可能使得持续的 HR-HPV 感染进展到癌前病变, 若病变不能消退, 则 HR-HPV 可融入宿主细胞基因组, 扩增可能继续进展为浸润性癌发生[19]。Berti [20]等发现在人乳头瘤病毒感染中 IL-10 可通过免疫抑制导致免疫逃逸, 而 HPV 的相关蛋白对 IL-10 基因有转录作用, 使 IL-10 水平增强促进 HPV 的表达, 从而 HPV 感染与 IL-10 之间形成恶性循环, 促进宫颈病变加重。

### 3. 不同程度的宫颈病变中 Th1/Th2 相关细胞因子的变化

将宫颈病变(Cervical lesions)分为人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染、子宫颈鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial, SIL)、子宫颈癌(cervical cancer)。其中将不同程度的宫颈病变根据致病的危险因素及病变程度分类[21]。

#### 3.1. 不同 HPV 感染宫颈病变 Th1/Th2 相关细胞因子的变化

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染, 是造宫颈疾病进展中一个基本必要但有不充分的原因[22], 目前可以将 HPV 分为高危型别、中等风险型别、低危型别。高危型 HPV 可降解抑癌基因 pRB、p53 的产物, 使细胞进入增殖周期, 异常生长以及使受感染的细胞发生恶性转化。目前公认的 HPV16、18 高危型感染与宫颈病变最为密切相关。根据相关临床研究, 可依据患染 HPV 感染情况, 将其分为高危型 HPV、混合型 HPV 以及低危型 HPV 三类, 宋元梓[23]等人研究发现, 对于尖锐湿疣分别合并高危型、混合型、低危型 HPV 感染的患者整体比较而言 Th1%、Th2%、IL-4、IFN- $\gamma$ 、IL-10 无明显差异。贺雯[24]等人通过检测阴道灌洗液研究得出不同 HPV 感染分型患者中的 TNF- $\alpha$ 、IL-10 的变化尚无明显变化。因此, 就以上研究可以发现, 早期宫颈病变合并不同分型 HPV 感染患者就 HPV 病毒亚型比较, Th1 与 Th2 细胞免疫失衡尚未见明显变化。而张敏、杨东晓、刘易斯[17] [25] [26]等研究发现高危型 HPV 感染的宫颈病变组织中 INF- $\gamma$  的阳性表达率明显低于低危型 HPV 感染, 且低危型 HPV 感染中较正常组低; IL-4、IL-10 以及 TNF- $\alpha$  的阳性表达率均高于低危型 HPV 感染。根据宋元梓、潘倩雄以及贺雯[17] [27]等人的研究可以发现 HPV 感染并发宫颈其他病变时 Th1/Th2 细胞因子之间的平衡向 Th2 细胞因子漂移更加明显。林静等[28]研究发现高危型 HPV 感染与宫颈疾病复发明显关系。因此, 从目前研究中可看出, 随着 HPV 的持续感染并发宫颈病变且随病变程度加重, 使 Th1 细胞功能下降、Th2 对细胞功能强化更显著, 继而对细胞的免疫功能产生抑制作用, 而对于早期不同分型的 HPV 感染是否会使得 Th1/Th2 相关细

胞因子发生明显变化还需进一步研究。

### 3.2. 不同级别宫颈病变中 Th1/Th2 相关细胞因子的变化

#### 3.2.1. 不同级别宫颈鳞状上皮内病变中 Th1/Th2 细胞因子的表达

宫颈鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial, SIL)分为低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)和高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)属于宫颈肿瘤的癌前病变之一, LSIL 相当于既往 CIN I, 可自然消退, HSIL 由既往的 CIN III 和大部分 CIN II 组成, 有癌变潜能[29]。HPV 感染的长期存在是宫颈鳞状上皮内病变进展的必须条件[16]。赛星月、董勇[30] [31]等研究发现宫颈鳞状上皮内病变者外周血中 IFN- $\gamma$ 、IL-2 的含量明显低于对照组, IL-10、IL-4 的含量明显高于对照组。在邹晶晶、付艳丽、张玲[32] [33] [34] [35]等研究中发现不同程度的宫颈鳞状上皮内病变的宫颈分泌物中, 随着病变程度的加重, 宫颈分泌物中 Th1 与 Th2 细胞亚型所分泌细胞因子含量均有所变化, 但其变化趋势仍为逐渐向 Th2 方向偏移优势。同时根据上述研究发现, HSIL 与 LSIL (CIN II 与 CIN I)的宫颈病变中, 有 Th 细胞因子的表达异常, 但不影响 Th1/Th2 细胞因子的平衡。

#### 3.2.2. 宫颈癌与宫颈鳞状上皮内病变中 Th1/Th2 相关细胞因子的变化

宫颈癌(cervical cancer)为高危型 HPV 持续感染而进展的最为严重的宫颈病变, 国际妇产科协会 (FIGO)根据治疗前病灶的侵及范围将宫颈癌分为 I 期~IV 期。季菲[36]等人根据宫颈癌分期不同发现, 随着宫颈癌的分级上升, 外周血中 IFN- $\gamma$ 、IL-2 的阳性率明显下降, IL-4 的阳性率明显上升, 向 Th2 漂移的更加明显。熊文栋、邹晶晶[25] [37]等从整体上研究不同级别宫颈病变外周血中 Th1 与 Th2 细胞的变化, 其研究结果也进一步表明, 随着病情的加重 Th1/Th2 的比值明显下降。Lin, Zhang [38]等研究在宫颈癌患者外周血中, II 期宫颈癌患者较 I 期宫颈癌患者 Th1 水平降低, Th2 和 Th17、Treg 细胞水平升高, 且免疫失衡与肿瘤大小、淋巴结转移以及血管侵袭相关。近年来的研究多为宫颈病变外周血中细胞因子表达, 目前对于宫颈癌不同分期宫颈组织中尚并不多见, 但目前也有研究表明[39], 在宫颈癌患者各分期组织内, Th1 和 Th2 细胞因子表达存在差异, III B 期宫颈癌组织, Th1 细胞因子表达量明显少于 IB 期、IIA 期、IIB 期, Th2 细胞因子的表达在 IB 期、IIA 期、IIB 期明显上调, I 期、II 期主要是 Th1 细胞因子的表达, III B 期主要表达 Th2 细胞因子, 就以上研究结果, 随宫颈病变恶化的加重, Th1/Th2 细胞因子平衡紊乱更加显著, 并随着宫颈病变的发展而发展, Th1 细胞因子向 Th2 细胞因子偏移, 使得机体的免疫负向抑制作用明显显著大于正向的免疫作用, 使得病变程度进一步加重, 帮助于肿瘤细胞发生免疫逃避, 引起细胞癌变。姜爱华、陈仲波[40] [41] [42]等发现宫颈癌患者外周血中 Th1、Th2 细胞表达水平均高于正常者, 且在宫颈癌合并 HPV 感染者与宫颈癌无 HPV 感染者比较、健康者伴 HPV 感染与健康者无 HPV 感染比较发现伴有 HPV 感染者外周血中 IL-2、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-6 的表达水平明显高于不伴有 HPV 感染者, 更加可以证明, HPV 的感染可以对宫颈癌的进展起促进作用, 且加重 Th1/Th2 细胞因子的紊乱。

## 4. 小结

综上所述, 随着宫颈病变的发展, Th1 细胞因子的表达趋于下降, Th2 细胞因子趋于上升, 且进展越严重, Th1 到 Th2 细胞因子的偏移就越明显。目前就宫颈病变中 Th1、Th2 细胞因子含量的研究多为外周血中免疫细胞的研究, 宫颈组织中的研究尚不多见, 而外周血与宫颈组织中细胞因子的表达尚未证实具有一致性[43], 故对于宫颈病变进展过程中, 宫颈组织中的 Th1、Th2 细胞因子的进展变化需更进一步的研究, 且对于早期不同分型的 HPV 感染患者中 Th1 与 Th2 相关细胞因子的变化也需进一步研究, 为宫颈疾病的早发现、早治疗以及宫颈病变的靶向治疗提供更好的思路, 以减少宫颈癌的发生率。

## 参考文献

- [1] (2020) Erratum: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 313. <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
- [2] Lin, W., Niu, Z.Y., Zhang, H.L., et al. (2019) Imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg during the Development of Uterine Cervical Cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **12**, 3604-3612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31934210/>
- [3] Small, W., Bacon, M.A., Bajaj, A., et al. (2017) Cervical Cancer: A Global Health Crisis. *Cancer*, **123**, 2404-2412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464289/> <https://doi.org/10.1002/cncr.30667>
- [4] 林农. 女性阴道微生态环境与生殖道感染[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2010, 29(5): 377-380.
- [5] 张建平, 刘梅兰. 生殖道微生态环境[J]. 实用妇产科志, 2008(6): 321-322.
- [6] 任莉, 田晓予. Th1/Th2 漂移与宫颈 HPV 感染及宫颈癌关系的研究进展[J]. 医学综述, 2006(17): 1042-1044.
- [7] 陈远崇, 陈竹雨. 结直肠癌患者血清 Th1/Th2 细胞因子水平变化及其临床意义研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(36): 4136-4138.
- [8] Hadi, A.A. and Vladimirovna, M.E. (2021) Association between Promoter Polymorphisms of IL-1B, IL-4 and IL-6 Genes and a Viral Load Infected Women with Human Papillomavirus. *Journal of Reproduction & Infertility*, **22**, 92-102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34041005/>
- [9] Chiranjib, C., Ranjan, S.A., Garima, S., et al. (2020) The Interplay among miRNAs, Major Cytokines, and Cancer-Related Inflammation. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **20**, 606-620. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348938/> <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.04.002>
- [10] 曾君, 翟志芳. IL-2 在系统性红斑狼疮中的作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(8): 1012-1016.
- [11] 杨华, 赵璐, 陈叙. Th1/Th2 平衡调控对妇产科疾病影响的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(5): 101-103+122.
- [12] Saravia, J., Chapman, N.M. and Chi, H. (2019) Helper T Cell Differentiation. *Cellular & Molecular Immunology*, **16**, 634-643. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30867582/> <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0220-6>
- [13] 刘薇. Th1/Th2 细胞与妇科肿瘤[J]. 国外医学. 妇产科学分册, 2002, 29(4): 18-20.
- [14] Masahiko, S., Takeshi, N., Hisao, K., et al. (2002) Decreased Production of Interleukin-12 and Type 2 Immune Responses Are Marked Incachectic Patients with Colorectal and Gastric Cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*, **34**, 416-420. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11907352/> <https://doi.org/10.1097/00004836-200204000-00006>
- [15] Park, A.Y. and Scott, P. (2001) IL-12: Keeping Cell-Mediated Immunity Alive. *Scandinavian Journal of Immunology*, **53**, 529-532. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11422900/> <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.2001.00917.x>
- [16] Feng, C.Y., Dong, J.X., Chang, W.Q., et al. (2018) The Progress of Methylation Regulation in Gene Expression of Cervical Cancer. *International Journal of Genomics*, **2018**, Article ID: 8260652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850477/> <https://doi.org/10.1155/2018/8260652>
- [17] 张敏, 肖凤仪, 李波, 熊瑛, 叶冬梅. 高危型 HPV 感染与宫颈病变组织 IFN- $\gamma$ 、IL-10 表达的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(6): 58-60+63.
- [18] 蒋艳萍, 曹来英, 洛若愚. CIN 宫颈组织中 Treg 细胞和 Th1/Th2 细胞因子的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(6): 14-17.
- [19] Usyk, M., Zolnik, C.P., Castle, P.E., et al. (2020) Cervicovaginal Microbiome and Natural History of HPV in a Longitudinal Study. *PLOS Pathogens*, **16**, e1008376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32214382/> <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008376>
- [20] Berti, F.C.B., et al. (2017) The Role of Interleukin 10 in Human Papilloma Virus Infection and Progression to Cervical Carcinoma. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, **34**, 1-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365229/> <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.03.002>
- [21] 张建民, 杨幼萍, 朱扬丽. 子宫颈鳞状细胞癌的癌前病变诊断和鉴别诊断[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(5): 455-462.
- [22] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>

- <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [23] 宋元梓, 张春华, 康凌, 宋晓玲, 李小华. 女性尖锐湿疣 HPV 感染亚型分布及 Th1/Th2 细胞免疫失衡研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(21): 3341-3345.
- [24] 贺雯, 任琛琛, 杨立, 刘灵, 李飞燕, 许晴晴, 陈飞, 潘学景. 阴道灌洗液中 TNF- $\alpha$ 、IL-12、IL-10 表达与高危型 HPV 持续感染的相关性[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(2): 86-89.
- [25] 杨东晓, 李红娟, 田晓娜, 牛庆玲, 李红雨. 高危型 HPV 感染对宫颈病变组织 Th1/Th2 相关指标表达的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(3): 187-189.
- [26] 刘易斯, 王敏, 陶陶. 宫颈组织中白介素-2、白介素-4 在 HPV 感染不同类型宫颈病变中的表达[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(27): 56-58.
- [27] 潘倩雄, 叶晓智, 杨丽红, 冯维良, 丁蓉. 慢性宫颈炎并发 HPV 感染者 Th1/Th2 细胞因子变化及微波疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(19): 3016-3020.
- [28] 林静, 韩永智, 李楠, 李小红, 董秀芹. 人乳头状瘤病毒感染和复发性尖锐湿疣与细胞免疫水平的关系研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(11): 2502-2505.
- [29] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 474-489.
- [30] 赛星月, 李晓红, 杜蓉. 宫颈病变患者外周血中 TH1/TH2 漂移状态与 T-bet/GATA-3 的表达及意义[J]. 中国医药导报, 2020, 17(11): 76-79.
- [31] 董勇佑, 王香. 宫颈癌及宫颈上皮瘤变患者 Th1/Th2 水平变化及其相关炎症因子的检测与临床意义[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(10): 943-946.
- [32] 邹晶晶, 朱小飞, 余杨. 高危型人乳头状瘤病毒载量和 Th1/Th2 不均衡表达对宫颈病变进程的影响[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(11): 1055-1059.
- [33] 付艳丽, 余杨, 卫玮, 邹晶晶, 孙翔. 高危型人乳头状瘤病毒载量和 Th1/Th2 不均衡表达预测宫颈癌变进程的研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2018, 32(6): 533-537.
- [34] Tang, H.D., Qiao, J. and Fu, Y.-X. (2016) Immunotherapy and Tumor Microenvironment. *Cancer Letters*, **370**, 85-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26477683/> <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.10.009>
- [35] 张玲, 宋华林, 曲芃芃. 高危型人乳头状瘤病毒持续感染宫颈局部免疫状态的研究[J]. 天津医药, 2016, 44(11): 1363-1366.
- [36] 季菲, 何艳, 杨丽, 丁岩, 杜蓉. 宫颈癌患者 Th1/Th2 细胞因子的表达及其预后意义[J]. 重庆医学, 2018, 47(33): 4229-4233.
- [37] 熊文栋, 叶宣梅, 王连云, 耿筱虹. T 淋巴细胞亚群及其细胞因子在宫颈癌患者外周血中的变化及意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(6): 695-697+709.
- [38] Lin, W., Zhang, H.L., Niu, Z.Y., et al. (2020) The Disease Stage-Associated Imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg in Uterine Cervical Cancer Patients and Their Recovery with the Reduction of Tumor Burden. *BMC Women's Health*, **20**, 126. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32552719/> <https://doi.org/10.1186/s12905-020-00972-0>
- [39] 李志杰, 啜俊波, 林楠, 等. 宫颈癌组织中 Th1/Th2 类细胞因子的漂移研究[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(7): 1357-1360.
- [40] 姜爱华, 孙俊红, 张芳芳, 李自平. 宫颈癌患者 HPV 感染状况及外周血 Th1/Th2 细胞因子变化研究[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(4): 555-558.
- [41] 陈仲波, 余红萍, 朱笕青, 周建松, 郑智国. 合并 HPV 感染宫颈癌患者外周血 Th1/Th2 细胞免疫功能变化及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(24): 5677-5679.
- [42] Kusuda, T., Shigemasa, K., Arihiro, K., et al. (2005) Relative Expression Levels of Th1 and Th2 Cytokine mRNA Are Independent Prognostic Factors in Patients with Ovarian Cancer. *Oncology Reports*, **13**, 1153-1158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15870936/> <https://doi.org/10.3892/or.13.6.1153>
- [43] Castle, P.E., Hildesheim, A., Bowman, F.P., et al. (2002) Cervical Concentrations of Interleukin-10 and Interleukin-12 Do Not Correlate with Plasma Levels. *Journal of Clinical Immunology*, **22**, 23-27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11958590/> <https://doi.org/10.1023/A:1014252402630>