

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.09.015

慢性酒精依赖患者血清 HMGB1、HDAC2 与认知功能损害的关系研究*

白景林¹, 侯学静², 成 瑶³, 刘 亚¹

河北省衡水市第七人民医院/衡水市精神病医院:1. 精神科四区;

2. 核医学科;3. 精神科五区, 河北衡水 053000

摘要:目的 探讨慢性酒精依赖(CAD)患者血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、组蛋白脱乙酰酶 2(HDAC2)与认知功能损害的关系。方法 选取 2021 年 2 月至 2024 年 2 月该院收治的 62 例 CAD 并发认知功能损害患者为损害组,选取同期收治的未并发认知功能损害的 58 例 CAD 患者为未损害组,选取同期在该院体检的 100 例体检健康者为对照组。比较各组血清 HMGB1、HDAC2 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 CAD 患者发生认知功能损害的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1、HDAC2 对 CAD 患者发生认知功能损害的诊断价值。结果 与对照组相比,损害组、未损害组患者血清 HMGB1、HDAC2 水平均明显升高($P < 0.05$);与未损害组相比,损害组患者血清 HMGB1、HDAC2 水平均明显升高($P < 0.05$)。损害组患者持续饮酒时间、病程均长于未损害组($P < 0.05$),损害组每日酒精摄入量高于未损害组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,病程长、每日酒精摄入量、血清 HMGB1 水平升高、血清 HDAC2 水平升高均为 CAD 患者发生认知功能损害的危险因素($P < 0.05$)。血清 HMGB1、HDAC2 诊断 CAD 患者发生认知功能损害的曲线下面积(AUC)分别为 0.836、0.783,二者联合诊断的 AUC 为 0.907,二者联合诊断的 AUC 明显大于 HMGB1($Z = 2.523, P = 0.012$)、HDAC2($Z = 3.565, P < 0.001$)单项诊断的 AUC。结论 CAD 患者血清 HMGB1、HDAC2 水平均明显上调,均为患者发生认知功能损害的影响因素,二者联合对 CAD 患者发生认知功能损害具有较高的诊断价值。

关键词:慢性酒精依赖; 高迁移率族蛋白 B1; 组蛋白脱乙酰酶 2; 认知功能损害; 蒙特利尔认知评估表

中图法分类号:R446.11;R749.62

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)09-1231-05

Study on relationship between HMGB1 and HDAC2 with cognitive functional impairment in patients with chronic alcohol dependence*

BAI Jinglin¹, HOU Xuejing², CHENG Yao³, LIU Ya¹

1. Fourth Department of Psychiatry; 2. Department of Nuclear Medicine; 3. Fifth Department of Psychiatry, Hengshui Municipal Seventh People's Hospital/Hengshui Municipal Mental Hospital, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum high mobility group protein B1 (HMGB1) and histone deacetylase 2 (HDAC2) with the cognitive functional impairment in the patients with chronic alcohol dependence (CAD). **Methods** Sixty-two patients with CAD admitted and treated in this hospital from February 2021 to February 2024 were selected as the impairment group, 58 cases of CAD without complicating cognitive functional impairment during the same period were selected as the non-impairment group and 100 healthy individuals undergoing physical examination during the same period were selected as the control group. The levels of serum HMGB1 and HDAC2 were compared among the groups. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of cognitive functional impairment in CAD patients. The receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum HMGB1 and HDAC2 levels for cognitive functional impairment in CAD patients. **Results** Compared with the control group, the levels of serum HMGB1 and HDAC2 in the impairment group and non-impairment group were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the non-impairment group, the levels of serum

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20221497)。

作者简介:白景林,男,副主任医师,主要从事酒精依赖患者认知功能损害机制方向的研究。

HMGB1 and HDAC2 in the impairment group were significantly increased ($P<0.05$). The duration of drinking and disease duration in the impairment group were significantly longer than those in the non-impairment group ($P<0.05$), the daily alcohol intake amount in the impairment group was higher than that in the non-impairment group ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis results showed that the long disease duration, large daily alcohol intake, serum HMGB1 level increase and serum HDAC2 level increase were the risk factors for the cognitive functional impairment occurrence in CAD patients ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of serum HMGB1 and HDAC2 levels for diagnosing the cognitive functional impairment in CAD patients was 0.836 and 0.783, respectively. AUC of the two combination for diagnosing was 0.907, which was significantly higher than that of HMGB1 ($Z=2.523, P=0.012$) and HDAC2 ($Z=3.565, P<0.001$) alone. **Conclusion** The serum HMGB1 and HDAC2 levels in CAD patients are significantly up-regulated, moreover which all are the influencing factors for cognitive functional impairment of the patients. The combination of the two has high diagnostic value for cognitive functional impairment in CAD patients.

Key words: chronic alcohol dependence; high mobility group protein B1; histone deacetylase 2; cognitive functional impairment; Montreal Cognitive Assessment Scale

慢性酒精依赖(CAD)是常见的精神障碍,是因长期大量饮酒而引发身体或心理对酒极度渴求的心理状态,并且该疾病引发的行为在某种程度上会优先于其他活动,严重影响患者的日常活动和身体健康^[1]。酒精依赖患者若停止饮酒往往会引起一系列不良反应,如烦躁不安、恶心呕吐、出虚汗等,为满足自身需求不得不长期饮酒,严重损害身体健康,造成消化系统、内分泌系统以及神经系统受损,严重时还会引发认知功能障碍等并发症,严重影响患者工作、生活及家庭关系^[2]。近期研究发现,CAD 患者发生率不断升高,且具有较高的致残率和病死率,已经成为全球范围内一大卫生健康问题^[3],因此,临床积极寻求新的生物学指标,对其早期诊断和治疗方案的制订至关重要。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)在机体的生理病理学过程中占据重要地位,与炎症类疾病、免疫性疾病等的发生、发展密切相关^[4]。研究发现, HMGB1 在神经炎症中起到关键作用,可通过调控免疫细胞,进而介导炎症反应,诱发神经炎症,可能与认知障碍的发生存在密切联系^[5]。组蛋白脱乙酰酶 2(HDAC2)对机体细胞信号传导及基因表达存在调控作用,主要通过组蛋白乙酰化参与多种疾病的发生过程^[6]。以往研究表明,HDAC2 可通过调控组蛋白乙酰化/去乙酰化平衡,修饰改变染色体结构,影响基因表达,从而影响认知功能^[7]。但是血清 HMGB1、HDAC2 水平在 CAD 中的研究较少。本研究拟分析血清 HMGB1、HDAC2 对 CAD 患者发生认知功能损害的诊断价值,为临床诊断和治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 2 月至 2024 年 2 月本院收治的 62 例 CAD 并发认知功能损害患者为损害组,其中男 50 例、女 12 例,年龄 38~59 岁、平均(48.52±5.64)岁;选取同期本院收治的 58 例未并发

认知功能损害的 CAD 患者为未损害组,其中男 43 例、女 15 例,年龄 37~58 岁、平均(48.23±5.27)岁。认知功能采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA 量表)测定^[8],对患者的视空间与执行功能、记忆、注意等 11 项内容进行评估,对各项评分进行汇总,总分为 30 分,总分≥26 分为正常,总分<26 分为认知功能障碍。将存在认知功能障碍的判定为存在认知功能损害。纳入标准:(1)均符合 CAD 的相关诊断标准^[9];(2)入院前仍在规律饮酒;(3)临床资料完整。排除标准:(1)患有恶性肿瘤;(2)患有原发性精神障碍等精神系统相关疾病;(3)患有心、肝等重要器官功能障碍;(4)患有血液系统、自身免疫系统疾病;(5)既往有严重躯体疾病。选取同期在本院体检的 100 例体检健康者为对照组,排除标准:(1)存在精神类疾病;(2)存在认知功能障碍;(3)患恶性肿瘤;(4)存在心、肝等重要器官功能障碍。对照组中男 81 例、女 19 例,年龄 39~60 岁、平均(48.79±5.82)岁。3 组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得本院医学伦理委员会批准(2020-02)。所有研究对象在意识清楚状态下或其家属自愿签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器 离心机(上海奥陆生物科技有限公司,型号:Eppendorf 5415D);酶标仪(上海臻诺生物科技有限公司,型号:LabCope 220V K3 COPE);HMGB1、HDAC2 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒[福来德生物科技(武汉)有限公司,货号:FLD711210、FEKT00760]。

1.3 方法

1.3.1 血清 HMGB1、HDAC2 检测 采集所有患者入院后次日及健康者体检当日早晨空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,保存于-80℃冰箱中备测。采用 ELISA 检测血清 HMGB1、HDAC2 水平;双孔检验,使用酶标仪检测吸光度值(波长 450 nm),绘制标准品曲线后,计算血清

HMGB1、HDAC2 水平。

1.3.2 资料收集 收集所有 CAD 患者的体质量指数(BMI)、持续饮酒时间、病程、每日酒精摄入量、酒精依赖家族史、吸烟史及是否有高血压、糖尿病等资料。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析。计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 CAD 患者发生认知功能损害的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HMGB1、HDAC2 对 CAD 患者发生认知功能损害的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 HMGB1、HDAC2 水平比较 与对照组相比,损害组、未损害组血清 HMGB1、HDAC2 水平均明显升高($P < 0.05$);与未损害组相比,损害组血清 HMGB1、HDAC2 水平均明显升高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 HMGB1、HDAC2 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	HMGB1(pg/mL)	HDAC2(ng/L)
损害组	62	379.85±38.69 ^{ab}	34.72±4.28 ^{ab}
未损害组	58	335.12±34.61 ^a	29.65±3.64 ^a
对照组	100	276.34±29.53	21.09±2.76
<i>F</i>		187.838	313.401
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与未损害组相比,^b $P < 0.05$ 。

2.2 损害组与未损害组临床资料比较 损害组与未损害组的 BMI、酒精依赖家族史、吸烟史、高血压、糖尿病情况比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),损害组患者持续饮酒时间、病程均长于未损害组($P < 0.05$),损害组每日酒精摄入量高于未损害组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 CAD 患者发生认知功能损害的影响因素 以 CAD 患者是否发生认知功能损害为因变量(是=1,否=0),以持续饮酒时间、病程、每日酒精摄入量、HMGB1、HDAC2 为自变量(连续型变量均以原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,病程长、每日酒精摄入量、血清 HMGB1 水平升高、血清 HDAC2 水平升高均为 CAD 患者发生认知功能损害的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 HMGB1、HDAC2 对 CAD 患者发生认知功能损害的诊断价值 以 CAD 患者是否发生认知功能损害为状态变量(是=1,否=0),以血清 HMGB1、HDAC2 为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示:血清 HMGB1、HDAC2 诊断 CAD 患者发生认知功能损害的曲线下面积(AUC)分别为 0.836、0.783,二者联合诊断的 AUC 为 0.907,二者联合诊断的 AUC 明显大于 HMGB1($Z = 2.523, P = 0.012$)、HDAC2($Z = 3.565, P < 0.001$)单项诊断的 AUC。见表 4 和图 1。

表 2 损害组与未损害组临床资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	损害组 (<i>n</i> =62)	未损害组 (<i>n</i> =58)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	23.52±3.27	23.19±3.08	0.568	0.571
持续饮酒时间(年)	7.45±1.26	6.69±1.18	3.405	0.001
病程(年)	2.85±0.79	1.93±0.62	7.064	<0.001
每日酒精摄入量(mL)	154.52±16.77	136.29±14.56	6.340	<0.001
酒精依赖家族史			0.200	0.655
有	26(41.94)	22(37.93)		
无	36(58.06)	36(62.07)		
吸烟史			0.307	0.579
有	32(51.61)	27(46.55)		
无	30(48.39)	31(53.45)		
高血压			0.080	0.777
有	24(38.71)	21(36.21)		
无	38(61.29)	37(63.79)		
糖尿病			1.550	0.213
有	19(30.65)	12(20.69)		
无	43(69.35)	46(79.31)		

表 3 多因素 Logistic 回归分析 CAD 患者发生认知功能损害的影响因素

指标	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
持续饮酒时间	0.625	0.406	2.373	0.123	1.869	0.843~4.142
病程	0.655	0.327	4.011	0.045	1.925	1.014~3.654
每日酒精摄入量	0.624	0.313	3.979	0.046	1.867	1.011~3.448
HMGB1	0.710	0.336	4.465	0.035	2.034	1.053~3.930
HDAC2	0.766	0.305	6.314	0.012	2.152	1.184~3.913

表 4 血清 HMGB1、HDAC2 对 CAD 患者发生认知功能损害的诊断价值

指标	AUC	最佳截断值	AUC 的 95% <i>CI</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
HMGB1	0.836	362.64 pg/mL	0.758~0.897	70.97	84.48	0.555	<0.05
HDAC2	0.783	33.03 ng/L	0.699~0.853	66.13	81.03	0.472	<0.05
二者联合	0.907	—	0.841~0.953	87.10	79.31	0.664	<0.05

注:—表示无数据。

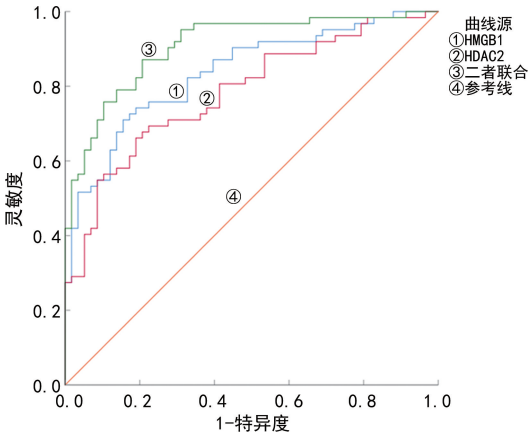


图 1 血清 HMGB1、HDAC2 诊断 CAD 患者发生认知功能损害的 ROC 曲线

3 讨 论

据报道,酒精依赖患者由于长期病态可能会导致精神异常,可促使患者存在异常行为活动,如暴力事件、攻击等,对社会安全造成威胁^[10]。CAD 患者多大量饮酒,长期饮食量减少,导致营养不良,极易引发肾功能不全等并发症,长期低营养状态还会造成神经功能受损,酒精会促使脑部结构发生不可逆改变,直接影响其认知功能^[11]。研究表明,CAD 的发病机制可能是由于脑组织中富含卵磷脂,酒精极易与卵磷脂结合在脑组织中滞留,进而影响中枢神经功能,导致认知功能下降,此外,CAD 的发生、发展与脑神经信号传导、神经炎症反应以及机体代谢等存在密切联系^[12-13]。目前,由于 CAD 的发病机制较为复杂,临床缺乏具体的治疗方案,仍需进一步探讨发病机制,寻求潜在治疗靶点,尽早诊断疾病,评估病情,并采取干预措施,可降低患者发生认知功能损害的风险。

HMGB1 是一种高度保守的非组蛋白染色体结合蛋白,机体发生炎症反应或组织细胞损害时,可促进 HMGB1 大量释放,进而促进巨噬细胞分泌炎症因子,诱导炎症反应^[14]。LIANG 等^[15]研究发现, HMGB1 水平与认知功能障碍的发生存在密切联系,在认知功能障碍患者血清中 HMGB1 水平明显升高,并且随着 MoCA 评分降低而升高,参与认知功能障碍的发展过程。WANG 等^[16]研究发现,血清 HMGB1 水平与脑血管疾病患者并发认知功能障碍的发生相关, HMGB1 水平上调会影响大脑内部环境稳定,引发中枢神经系统功能受损,干扰神经元间信息传递,导致记忆、语言等认知功能受损,可用于临床对认知障碍的预测。本研究结果显示, CAD 合并认知功能损害患者血清 HMGB1 水平明显上调,说明 HMGB1 水平变化可能参与 CAD 的发生、发展过程,推测 HMGB1 水平上调可能会促进巨噬细胞分泌炎症因子,引起中枢神经受损,进而导致认知功能损害,可用于评估患者病情。

HDAC2 属于组蛋白去乙酰基转移酶中的一种,

参与机体细胞增殖、分化及染色质重塑等生物学过程,在心肌梗死、慢性心力衰竭等多种疾病中发挥重要作用^[17]。PRYCE 等^[18]研究表明, HDAC2 可以通过调控组蛋白乙酰化/去乙酰化平衡,改变基因表达,进而导致认知功能受损。LIU 等^[19]研究表明,抑制 HDAC2 对治疗认知功能障碍具有一定效能,经证实,在认知功能障碍小鼠血清中 HDAC2 水平显著升高,抑制 HDAC2 后,小鼠认知功能障碍能得到有效缓解, HDAC2 可能通过引发神经炎症造成认知功能障碍。本研究中, CAD 合并认知功能损害患者血清 HDAC2 水平明显高于未发生认知功能损害患者,且较健康者明显升高,说明血清 HDAC2 水平可能与 CAD 的发生及认知功能损害具有一定联系, HDAC2 水平可能上调,会诱导组蛋白乙酰化/去乙酰化失衡,改变基因表达,进而导致认知功能受损, HDAC2 可作为有效标志物用于临床诊断中,并对发生认知功能损害风险预测及后续治疗提供参考依据。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,病程长、每日酒精摄入量、血清 HMGB1 水平升高、血清 HDAC2 水平升高均为 CAD 患者发生认知功能损害的危险因素,临床应密切关注以上指标,若存在异常表达,应立即进行详细诊断及合理治疗。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 HMGB1、HDAC2 诊断 CAD 患者发生认知功能损害的 AUC 分别为 0.836、0.783,二者联合诊断的 AUC 为 0.907,二者联合诊断的 AUC 明显大于 HMGB1、HDAC2 单项诊断的 AUC,说明二者联合对 CAD 患者发生认知功能损害具有较高的诊断价值,可用于临床评估患者发生认知功能损害的风险,为临床病情评估提供参考,及时采取干预措施,并且可作为治疗靶点为后续制订针对性治疗策略提供新的思路。

综上所述, CAD 患者血清 HMGB1、HDAC2 水平均明显上调,二者联合对 CAD 患者发生认知功能损害具有较高的诊断价值。本研究存在一些局限性,缺少对血清 HMGB1、HDAC2 在 CAD 中作用机制的研究,由于样本量小,样本间也存在着区域差异和个体差异,后续需增加样本量进行深入的研究。

参考文献

[1] STOKŁOSA I, WIECKIEWICZ G, STOKŁOSA M, et al. Medications for the treatment of alcohol dependence-current state of knowledge and future perspectives from a public health perspective[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(3):1870.
[2] OHTANI Y, ASANO K, UENO F, et al. New-onset addictions in patients with alcohol dependence: a cross-sectional study[J]. Drug Alcohol Depend, 2023, 252:110966.
[3] 吴菲, 倪照军, 高雪娇, 等. 酒精依赖成瘾的机制及治疗研究进展[J]. 中国医刊, 2021, 56(11):1165-1169.

[4] HU M,ZHANG Y H,LU Y X,et al. Regulatory mechanisms of HMGB1 and its receptors in polycystic ovary syndrome-driven gravid uterine inflammation[J]. FEBS J,2023,290(7):1874-1906.

[5] XIONG Y N, YANG J L, TONG H Y, et al. HMGB1 augments cognitive impairment in sepsis-associated encephalopathy by binding to MD-2 and promoting NLRP3-induced neuroinflammation[J]. Psychogeriatrics,2022,22(2):167-179.

[6] ZHENG X,SARODE P,WEIGERT A,et al. The HDAC2-SPI axis orchestrates protumor macrophage polarization[J]. Cancer Res,2023,83(14):2345-2357.

[7] 梅静,张雯. 丙泊酚通过组蛋白脱乙酰酶 2/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/N-甲基-D-天冬氨酸-2B 受体信号通路对子代大鼠学习和记忆功能的影响[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(11):61-66.

[8] CARLEW A R,SMITH E E,GOETTE W,et al. Montreal cognitive assessment (MoCA) scores in medically compromised patients:a scoping review[J]. Health Psychol,2021,40(10):717-726.

[9] 王梦,朱晓峰. 酒精依赖患者认知功能与血清中 HMGB1、TLR4 表达的相关性分析[J]. 黑龙江医药科学,2021,44(5):1-2.

[10] ALSHEHRI F S. A review of the characteristics of clinical trials and potential medications for alcohol dependence:data analysis from clinicaltrials. gov[J]. Medicina (Kaunas),2023,59(6):1101-1112.

[11] CAO H,HOU C,HUANG S P,et al. The evaluation of cognitive impairment in alcohol-dependent patients through RBANS combined with ERPs[J]. Front Psychiatry,2020,11:598835.

[12] 江清梅,尹昌浩,朱晓峰. 慢性酒精依赖相关认知功能障碍发病机制的研究进展[J]. 脑与神经疾病杂志,2021,29(9):593-594.

[13] DAS A,KAR S K,DALAL P K,et al. Externalizing psychopathology and cognitive functions in patients with early-and late-onset alcohol dependence[J]. Indian J Psychiatry,2021,63(3):233-239.

[14] 王瑜玥,范云飞,杨晓鲲,等. 急性颅脑损伤患者血清中 HMGB1 Fas 表达水平与术后迟发性颅内血肿的关系[J]. 河北医学,2022,28(4):624-628.

[15] LIANG K,LI X,GUO Q,et al. Structural changes in the retina and serum HMGB1 levels are associated with decreased cognitive function in patients with Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis,2024,190(9):6379-6392.

[16] WANG M H,LIU J L,WANG F,et al. The correlation between the severity of cerebral microbleeds and serum HMGB1 levels and cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease[J]. Front Aging Neurosci,2023,15:1221548.

[17] 卢子望,李飞,陈万林,等. 血清 HDAC2、SFRP2 水平与老年慢性心力衰竭患者心室重构的关系[J]. 疑难病杂志,2023,22(3):231-235.

[18] PRYCE K D,SERAFINI R A,RAMAKRISHNAN A,et al. Oxycodone withdrawal induces HDAC1/HDAC2-dependent transcriptional maladaptations in the reward pathway in a mouse model of peripheral nerve injury[J]. Nat Neurosci,2023,26(7):1229-1244.

[19] LIU Y F,HU R,ZHANG L F,et al. Effects of dexmedetomidine on cognitive dysfunction and neuroinflammation via the HDAC2/HIF-1 α /PDKFB3 axis in a murine model of postoperative cognitive dysfunction[J]. J Biochem Mol Toxicol,2022,36(6):3044-3062.

(收稿日期:2024-08-26 修回日期:2025-03-22)

(上接第 1230 页)

[15] SHI H Y,MA Y,SHAO Y,et al. Cytology,high-risk human papillomavirus testing and serum CA19-9 in a large cohort of patients with invasive cervical adenocarcinomas: correlation with a new pathogenetic classification[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2022,23(8):2599-2605.

[16] 刘亚红,邱育红,王欣. 血清鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和 HE4 联合检测在宫颈癌诊断中的临床价值[J]. 贵州医药,2022,46(6):843-844.

[17] 沈丽,薛平莉,朱燕娜. HPV 感染及其基因型与宫颈病变患者病灶微环境 Th1/Th2 平衡及疾病进展的关系[J]. 中华医院感染学杂志,2022,32(16):2510-2514.

[18] SHANG Q H, YU X Y, SUN Q, et al. Polysaccharides regulate Th1/Th2 balance:a new strategy for tumor immunotherapy [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170: 115976.

[19] 潘倩雄,叶晓智,杨丽红,等. 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.

[20] 秦丽欣,李枫,白娅琴,等. 宫颈癌患者高危型人乳头瘤病毒感染状况及其与阴道微环境、氧化应激水平及 Th1/Th2 细胞因子的关系研究[J]. 现代生物医学进展,2023,23(4):787-791.

[21] 丁洁,文丽芳,王全义,等. HR-HPV 宫颈癌患者外周血 Th1/Th2 细胞因子变化及其意义[J]. 中国艾滋病性病,2023,29(4):443-447.

[22] 周琳,田志雯. 细胞色素 P450 24A1 基因多态性与汉族育龄期女性宫颈癌易感性的关系探讨[J]. 中国性科学,2023,32(2):101-105.

[23] 陆乐,曹维维,丁亚沙,等. 阴道微生态及酶改变与高危型人乳头瘤病毒感染及宫颈上皮内瘤变发生风险的相关性研究[J]. 中国性科学,2022,31(8):94-98.

(收稿日期:2024-09-23 修回日期:2025-03-06)