

# CIN患者血清HPV16病毒颗粒 IgG1、IgG2亚类抗体变化及临床意义

韩玲<sup>1</sup> 李海荣<sup>1</sup> 张秉宜<sup>1</sup> 佐满珍<sup>1</sup> 薛月珍<sup>2</sup> 张军<sup>3</sup>

1. 宜昌市第一人民医院妇产科, 超声科, 湖北 宜昌 443000 ;

2. 上海交通大学附属第六人民医院妇产科, 上海 200233 ;

3. 厦门大学生命科学学院, 福建 厦门 361005

**[摘要]** 背景与目的: 免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG) 是血清和细胞外液中含量最高的免疫球蛋白, 其某个亚类的升高, 可能与宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 的发生、发展及转归有密切相关。然而对于CIN患者血清人乳头瘤病毒样颗粒 (human papillomavirus virus-like particles, HPV VLPs) IgG1及IgG2抗体变化目前尚不明确。本研究旨在探讨CIN患者血清中HPV16VLPs-IgG1、IgG2亚类抗体的变化及其与不同级别宫颈病变的关系。方法: 采用ELISA法检测HPV感染患者CIN患者及子宫平滑肌瘤或宫颈炎患者血清中HPV16VLPs-IgG和HPV16VLPs-IgG1、IgG2亚类抗体的表达水平。结果: 患者血清中HPV16VLPs-IgG和IgG1抗体含量随宫颈病变级别增高而增加, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组、HPV感染组和CIN I组中以IgG2抗体为主 (IgG2/IgG1 > 1), 分别为100.00%、87.50%和75.00%, 而CIN II~III组中仅为9.52%, 与前3组相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。HPV16-DNA阳性组的HPV16VLPs-IgG、IgG1、IgG2阳性率及吸光度A值明显高于非HPV16-DNA阳性组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。HPV16-DNA检测与血清HPV16VLPs-IgG抗体检测之间呈中度相关 ( $r = 0.531$ ,  $P < 0.05$ )。结论: 宫颈癌前病变尤其是CIN II~III患者血清HPV16VLPs-IgG及其亚类表达增高, 可能与病毒持续时间、病变严重程度有关; 机体感染HPV后, 低级别宫颈病变组、对照组血清HPV16VLPs-IgG2抗体表达增高 (IgG2/IgG1 > 1), 可能与HPV清除和宫颈病变逆转有关。

**[关键词]** 宫颈上皮内瘤变; IgG1、IgG2亚类; 酶联免疫吸附试验

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2009)11-0831-05

**The association between IgG1, IgG2 subclasses toward human papillomavirus16-like particles in the serum and cervical intraepithelial neoplasia** HAN Ling, LI Hai-rong, ZHANG Bing-yi, ZUO Man-zhen, XUE Yue-zhen, ZHANG Jun (Department of Obstetrics and Gynecology, First People's Hospital of Yichang, Yichang Hubei 443000, China)

Correspondence to: HAN Ling E-mail: ziling\_520@sina.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** The maximum content of immunoglobulin G was found in serum and extracellular fluid. The increase of some immunoglobulin G subclasses may closely correlate with the occurrence, development and the outcome of cervical lesions. However, the changes of IgG subclasses toward human papillomavirus 16-like particles (HPV16VLPs) in the serum of patients are still under investigation. This paper aimed to study this issue and also analyze the relationship between the expression of IgG subclasses and different grades of cervical lesions. **Methods:** The expression of IgG subclasses in 32 human papillomavirus, 30 cervical intraepithelial neoplasia (CIN), 43 CIN-, 24 hysteromyoma and chronic cervicitis were examined by ELISA. **Results:** The absorbance value of HPV16-IgG, IgG1 increased with the grade of CIN ( $P < 0.05$ ). The IgG2 dominance (IgG2/IgG1 ratio > 1) from control group was 100%, 87.50% for HPV infection group, 75% for CIN group, compared with that from CIN- patients (9.52%) ( $P < 0.05$ ). The positive rate and absorbance value of HPV16-IgG, IgG1, IgG2 from HPV16-DNA positive group were significantly higher than those from non-HPV16-DNA positive group ( $P < 0.05$ ). There was a moderate correlation between the HPV16-DNA testing and detection of HPV16-IgG. **Conclusion:** An

increase of the expression of HPV16-IgG and its subclasses in the serum of the patients with cervical precancerous lesions, especially those with CIN - , might be associated with duration of HPV infection and severity of cervical lesions. An increase of the IgG2 dominance (IgG2/IgG1>1) in serum from low grade cervical lesions group and normal control group, might indicate the clearance of HPV infection and the regression of cervical lesions.

[Key words] cervical intraepithelial neoplasia; IgG1 and IgG2 subclasses; ELISA

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是与宫颈浸润癌密切相关的一组宫颈病理变化,包括CIN、CIN和CIN等一系列发生、发展的连续过程。目前已知,免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)亚类的出现规律可能与辅助性T细胞(helper T cell, Th)的调节功能有关,某个亚类的升高,对CIN的发生、发展及转归尤为重要<sup>[1-2]</sup>。然而目前对于CIN患者血清中抗人乳头瘤病毒样颗粒(human papillomavirus virus-like particles, HPV VLPs)IgG1及IgG2抗体变化尚不明确。为此本研究采用酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)的方法检测CIN患者血清中HPV VLPs16-IgG1、IgG2,同时分析了IgG1、IgG2亚类抗体与各级别宫颈病变的关系,以反映患者病情变化及评估免疫状态,旨在明确HPV感染的患者及CIN患者全身和局部体液免疫反应变化的关系,建立一种更为简单、经济的诊断方法,可确定宫颈癌及癌前病变的病变阶段,判断治疗效果以及进行病情动态监测。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 选择2007年3月—2008年2月期间,在宜昌市第一人民医院妇科诊治的确诊为HPV感染的CIN病例105例,患者经新柏氏膜式液基细胞学筛查(liquid-based Thin Prep cytology test, TCT)检测结果异常、高危型HPV-DNA检测(第二代杂交捕获试验)或HybriMax分型检测阳性。将其按组织病理学分类,包括HPV感染的32例、CIN 30例、CIN ~ 43例。选取同期诊治的子宫平滑肌瘤或宫颈炎病例24例作为正常对照组。对照组均行细胞学涂片检查正常,为高危型HPV-DNA阴性,术后并经病理检查证实宫颈上皮无异常改变。所有进入研究的患者年龄23~60岁,平均年龄41.5岁。所有病例均排除生殖道其他微生物感染、严重全身感染、妊娠、免疫性疾病、慢性肝炎、哮喘和

使用过皮质内固醇激素。

1.2 主要试剂 HPV16病毒抗体诊断ELISA试剂盒由厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心提供,鼠抗人IgG1和IgG2亚类单克隆抗体购自Sigma公司(I2513, I5635),辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗鼠IgG购自武汉博士德生物工程有限公司(BA1050)。

### 1.3 方法

1.3.1 血清的收集 所有患者均在术前抽取外周静脉血2 mL,静置2 h后,常规离心后分离获得血清,置-80 冰箱保存。

1.3.2 ELISA法检测IgG 将冻存的血清样品,ELISA试剂盒从冰箱取出后,平衡至室温(18~25 );在HPV16 VLPs包被的96孔酶标板上,每孔加入80  $\mu$ L样品稀释液(5%FCS-PBS缓冲液),再加入20  $\mu$ L阴性和阳性对照血清或待测血清,轻拍混匀;置37 条件下反应30 min,洗涤5次;每孔加入酶标记抗体100  $\mu$ L,再置37 条件下反应30 min,洗涤5次;每孔加入底物A和B(TMB底物使用液)各50  $\mu$ L,轻拍混匀,置37 ,反应15 min;当出现明显颜色变化时,每孔加入终止液(2 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 50  $\mu$ L,混匀终止反应;用酶标仪在双波长450/620 nm处测定各孔吸光度A值。

1.3.3 ELISA法检测IgG1、IgG2亚类 在HPV-16VLPs包被的96孔酶标板上,每孔加入80  $\mu$ L样品稀释液;再加入20  $\mu$ L用前述方法检测出的IgG阳性的血清,轻拍混匀;置37 反应30 min,洗涤5次;加入鼠抗人IgG1或IgG2亚类单克隆抗体(分别用1 1 000和1 5 000稀释,每孔100  $\mu$ L);置37 反应30 min,洗涤5次;加入HRP标记的羊抗鼠IgG(1 20 000稀释,100  $\mu$ L孔);置37 反应30 min,洗涤5次;每孔加入底物A, B(TMB底物使用液)各50  $\mu$ L,轻拍混匀,置37 反应15 min;当出现明显颜色变化时,每孔加入终止液(2 mol/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 50  $\mu$ L,混匀终止反应;同样用酶标仪双波长450/620 nm测定各孔A值;

1.3.4 结果判定 正常情况下,阴性对照孔A

值 0.1, 阳性对照孔 $A$ 值 1.0, 临界值 (cut-off): 0.18+阴性对照均值, 参见试剂盒。样品 $A$ 值(S)/C.O 1.0为HPV抗体反应阳性, 样品 $A$ 值(S)/C.O < 1.0者为HPV抗体反应阴性。

1.4 统计处理 用SPSS11.5统计软件进行统计学处理, 各组间比较采用  $t$  检验, 抗体阳性率的比较则采用  $\chi^2$  检验或四格表确切概率法, 双变量数据采用Spearman等级相关分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 各级别宫颈病变者血清HPV16VLPs-IgG抗体检测结果 研究组HPV16VLPs-IgG阳性率为35.24% (37/105), 明显高于对照组的8.33% (2/24), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。HPV感染组和CIN 组患者HPV16 VLPs-IgG 抗体阳性率分别为25.00% (8/32) 和26.67% (8/30), 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。2者与对照组8.33% (2/24)、CIN ~ 组48.84% (21/43) 比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。HPV16VLPs-IgG抗体的 $A$ 值随宫颈病变级别增加而增高, 对照组、HPV感染组和CIN 组抗体吸光度 $A$ 值分别为  $0.328 \pm 0.017$ 、 $0.485 \pm 0.037$  和  $1.531 \pm 0.013$ , 前2者分别与后者比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。前两者之间经比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。CIN ~ 组抗体的 $A$ 值增高最显著, 达  $2.421 \pm 0.012$ , 与其他各组比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 表1)。

表1 各组血清HPV16VLPs-IgG抗体检测结果比较

Tab. 1 Comparison of detection results of serum HPV16VLPs-IgG antibodies in each group

Group	Cases	HPV16 VLPs positive expression n(%)	( $\bar{x} \pm s$ )
			Ig G A value
Study group	105	37(35.24)	
HPV	32	8 (25.00)	$0.485 \pm 0.037$
CIN	30	8 (26.67)	$1.531 \pm 0.013$
CIN -	43	21 (48.84)	$2.421 \pm 0.012$
Control group	24	2 (8.33)	$0.328 \pm 0.017$

2.2 各级别宫颈病变者血清HPV16VLPs-IgG亚类抗体检测结果 对39例(研究组及对照组) HPV16VLPs-IgG阳性患者检测IgG亚类水平, 研究组HPV16VLPs-IgG1阳性率为

29.52% (31/105), 与对照组8.33% (2/24) 相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。HPV感染组和CIN 组HPV16 VLPs-IgG1抗体阳性率分别为18.75% (6/32) 和23.33% (7/30), 2者比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。而2者与对照组的8.33% (2/24) 和CIN ~ 组的41.86% (18/43) 相比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随宫颈病变级别增加, HPV-16VLPs-IgG1抗体的吸光度 $A$ 值也逐渐增高, 对照组、HPV感染组和CIN 组抗体 $A$ 值分别为  $0.308 \pm 0.019$ 、 $0.311 \pm 0.020$  和  $1.104 \pm 0.029$ , 前2者分别与后者比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。而前2者之间经比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。CIN ~ 组抗体吸光度 $A$ 值增高达  $1.941 \pm 0.038$ , 与其他各组比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

研究组和对照组的HPV16VLPs-IgG2阳性率分别为29.52%和8.33%, 与IgG1阳性率一致。HPV感染组和CIN 组HPV16VLPs-IgG2抗体阳性率分别为25.00% (8/32) 和20.00% (6/30), 2者比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。2者与对照组、CIN ~ 组比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。CIN 组、CIN ~ 组和对照组的HPV16VLPs-IgG2抗体吸光度 $A$ 值分别为  $1.686 \pm 0.013$ 、 $1.831 \pm 0.064$  和  $1.611 \pm 0.021$ , 各组之间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。但3组抗体的 $A$ 值均明显高于HPV感染组的  $0.551 \pm 0.042$  ( $P < 0.05$ , 表2)。

2.3 各级别宫颈病变患者血清IgG2/IgG1比值的差异 ELISA试验结果表明, HPV感染组、CIN 组和CIN ~ 组的HPV16VLPs-IgG2抗体吸光度 $A$ 值与其本组IgG1抗体的 $A$ 值比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。但对照组的HPV16 VLPs-IgG2抗体 $A$ 值则明显高于其IgG1抗体 $A$ 值, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。HPV感染组、CIN 组及对照组中均以HPV16VLPs-IgG2为主导 (IgG2/IgG1 > 1) 分别为87.50% (7/8)、75.00% (6/8) 和100.00% (2/2), CIN ~ 组仅为9.52% (2/21), 前3者分别与后者比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。HPV感染组和CIN 组分别与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表3)。

2.4 HPV16-DNA检测与HPV16VLPs-IgG及其亚类检测结果分析 35例HPV16-DNA



阳性患者的IgG、IgG1及IgG2阳性率均为74.29% (26/35), 非HPV16-DNA阳性患者HPV16VLPs-IgG阳性率为15.71% (11/70), IgG1和IgG2阳性率均为7.14% (5/70), 明显低于HPV16-DNA阳性组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。HPV16-DNA阳性组HPV16VLPs-IgG和IgG1、IgG2抗体的吸光度A值分别为 $1.564 \pm 0.062$ 和 $1.365 \pm 0.037$ , 明显高于非HPV16-DNA阳性组的 $0.453 \pm 0.016$ 和 $0.351 \pm 0.022$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。经Spearman等级相关分析, HPV16-DNA检测与血清HPV16VLPs-IgG抗体检测之间呈中度相关 ( $r=0.531, P < 0.05$ , 表4)。

表3 各组IgG2/IgG1与各级别宫颈病变的关系

Tab. 3 Relationship between IgG2/IgG1 ratio and all levels of cervical lesions

Group	Expression number	IgG2/IgG1 > 1 n(%)
Study group		
HPV	8	7(87.50)
CIN	8	6(75.00)
CIN -	21	2(9.52)
Control group	2	2(100.00)

### 3 讨论

HPV感染尤其是高危型HPV感染是CIN发生的重要原因, 也是其病变发展为宫颈癌的必要条件<sup>[3-4]</sup>。HPV感染大多是暂时的, 无临床症状, 常常在8~13个月内自然清除, 只有少数感染持续存在并进展为宫颈癌<sup>[5]</sup>。HPV感染

能否清除或是持续感染主要取决于机体的免疫力。T细胞介导的细胞免疫反应起主要作用, 体液免疫仅在某些情况下起协同作用<sup>[6]</sup>。然而HPV特异性细胞免疫反应很难在宫颈样本中检测到, 而检测血清HPV特异性抗体反应则相对较容易, 且敏感性高, 是评估HPV感染后机体免疫状态的有效方法。

目前已知Th2细胞通过分泌白细胞介素-4 (IL-4) 选择性激活IgG1和IgE, Th1细胞通过分泌转化生长因子- (TGF-) 促进其分化为IgA、IgG2<sup>[7]</sup>。Bais等<sup>[8]</sup>发现CIN和宫颈癌患者血清肿瘤坏死因子- (TNF-) 及其受体的浓度均明显下降, 而Th2的细胞因子白细胞介素-10 (IL-10) 显著上升。这些均提示, 在宫颈癌的发生过程中存在着细胞因子由Th1型向Th2型的转换, 这可能使迁移中的朗格汉斯细胞 (Langerhans cell, LC) 无法正确地激活, 从而使后继的T细胞免疫激活出现偏差甚至失去功能。

Wang等<sup>[7]</sup>在23年的随访中发现: HPV感染后, 患者血清中总IgG和IgG1增高, 尤其是IgG1增高, 是进展为宫颈癌的危险因素, IgG1水平越高, 相对风险也相应增加。Matsumoto等<sup>[9-10]</sup>发现大部分患者 (94%) 血清IgG抗体为阳性, HPV16-DNA阴性, 且宫颈细胞学涂片和阴道镜检查正常的妇女, 也就是曾感染过HPV16, 后来HPV被清除的妇女, 其血清抗体以IgG2为主 (IgG2/IgG1 > 1)。近半数 (48%) HPV16-DNA阳性的CIN妇女和少数 (5%) HPV16-DNA阳性的宫颈癌妇女, 血清

表2 各组血清HPV16VLPs-IgG1及IgG2抗体检测结果比较

Tab. 2 Comparison of detection results of serum HPV16VLPs-IgG1, IgG2 antibodies in each group

Group	n	HPV16 VLPs-IgG1		HPV16 VLPs-IgG2	
		Positive expression n(%)	A value	Positive expression n(%)	A value
Study group	105	31(29.52)		31(29.52)	
HPV	32	6(18.75)	0.311±0.020	8(25.00)	0.551±0.042
CIN	30	7(23.33)	1.104±0.029	6(20.00)	1.686±0.013
CIN -	43	18(41.86)	1.941±0.038	17(39.53)	1.831±0.064
Control group	24	2(8.33)	0.308±0.019	2(8.33)	1.611±0.021

表4 HPV16-DNA检测与HPV16VLPs-IgG, IgG1及IgG2检测结果比较

Tab. 4 Comparison of detection results of HPV16-DNA and HPV16VLPs-IgG, IgG1, IgG2 antibodies

Group	n	HPV16 VLPs-Ig G		HPV16 VLPs-Ig G1, Ig G2	
		Positive expression n(%)	A value	Positive expression n(%)	A value
HPV16-DNA(+)	35	26(74.29)	1.564±0.062	26(74.29)	1.365±0.037
Non-HPV16-DNA(+)	70	11(15.71)	0.453±0.016	5(7.14)	0.351±0.022

中也检测出以IgG2为主的抗体。因而认为：HPV感染后以HPV VLPs-IgG2抗体和Th1细胞为主导的免疫状态可能是预测HPV感染清除和CIN逆转的标志。

本研究结果表明：研究组HPV16VLPs-IgG阳性率为35.24% (37/105)，IgG1、IgG2阳性率均为29.52% (31/105)，而对照组仅有2例HPV16-DNA阴性患者检测出抗体阳性，可能因曾经感染过HPV16而使血清学检测为阳性。因此，血清学检测阳性既可代表现存HPV感染，也可表示既往HPV感染，或者说，HPV血清学结果是累积暴露HPV的指标。随宫颈病变级别增高，HPV16VLPs-IgG、IgG1抗体的吸光度 $A$ 值增加，以CIN ~ 组增高最为显著，而HPV16VLPs-IgG2抗体的 $A$ 值在对照组、CIN组和CIN ~ 组均明显增高。表明机体感染HPV16后大多数患者能产生型别特异性IgG抗体，并且这种抗体的产生与病毒持续时间、病变严重程度有关。

HPV感染组、CIN组和对照组中以IgG2为主 (IgG2/IgG1>1) 明显多于CIN ~ 组，提示病毒清除与细胞介导的或Th1反应有关，但感染经历了一个向Th2反应的转变过程。尽管IgG2主导状态在不同级别低级别宫颈病变之间无明显差别，但是对照组血清HPV16 VLPs-IgG2抗体表达明显高于其IgG1的表达，也明显高于HPV感染组IgG2抗体的表达。

本研究中35例HPV16-DNA阳性患者IgG及其亚类阳性率均为74.29% (26/35)，与HPV-DNA检测结果基本一致。非HPV16-DNA阳性患者也有检测出HPV16-IgG、IgG1及IgG2抗体，这可能是由于HPV16型与某种HPV型别之间存在交叉抗原，也有可能患者既往感染过HPV16或一过性HPV感染。值得注意的是，HPV16-DNA阳性组抗体阳性率和抗体 $A$ 值均明显高于非HPV16-DNA阳性组，说明HPV16-DNA阳性患者较高的IgG、IgG1及IgG2抗体滴度可能与病毒持续感染以及宫颈病变进展有关。然而，部分HPV16-DNA阳性患者也出现HPV16-IgG及其亚类抗体阴性，可能这部分患者对HPV16抗原免疫耐受或失去反应能力，或是由于HPV仅为上皮表面感染，未能有效刺激机体产生抗体或产生抗体效价较低。由于HPV抗体检出与HPV-DNA检测有时会有时间差异，HPV血清转换一般发生于HPV感染后数个

月内，许多新近感染HPV的患者因尚未发生血清转换而抗体检测阴性<sup>[11]</sup>。HPV16VLPs-IgG及其亚类抗体的检测虽然受多种因素的影响，但与其HPV-DNA的检测结论基本一致，进一步证实HPV与宫颈癌相关。

HPV血清学检测有助于HPV感染的免疫学机制研究，还可用于HPV当前或既往感染，以及HPV相关肿瘤的流行病学研究。随着研究进一步深入，HPV-IgG及其亚类抗体与HPV-DNA相结合的检测，有望成为HPV相关肿瘤高危人群筛选、治疗效果评价、病情监测、预后判断等的有效指标。

#### [参 考 文 献]

- [1] Spiequelberg HL, Beck L, Kocher HP, et al. Role of interleukin-4 in human immunoglobulin E formation in hu-PBL-SCID mice [J]. J Clin Invest, 1994, 93(2): 711-717.
- [2] Kawano Y, Noma T, Kou K, et al. Regulation of human IgG subclass production by cytokines: human IgG subclass production enhanced differentially by interleukin-6 [J]. J Immunol, 1995, 84(2): 278-284.
- [3] Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, et al. Chapter5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer [J]. Vaccine, 2006, 24(Suppl 3): 42-51.
- [4] Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. Clin Microbiol Rev, 2003, 16: 1-17.
- [5] Hwang TS, Jeong JK, Park M, et al. Detection and typing of HPV genotypes in various cervical lesions by HPV oligonucleotide microarray [J]. Gynecol Oncol, 2003, 90: 51-56.
- [6] Goncalves MA, Donadi EA. Immune cellular response to HPV: current concepts [J]. Braz J Infect Dis, 2004, 8(1): 1-9.
- [7] Wang ZH, Kjellberg L, Abdalla H, et al. Type specificity and significance of different isotypes of serum antibodies to human papillomavirus capsids [J]. J Infect Dis, 2000, 181(2): 456-462.
- [8] Bais AG, Beckmann I, Lindemans J, et al. A shift to a peripheral Th2-type cytokine pattern during the carcinogenesis of cervical cancer becomes manifest in CIN lesions [J]. J Clin Pathol, 2005, 58(10): 1096-1100.
- [9] Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. IgG antibodies to human papillomavirus 16, 52, 58, and 6 L1 capsids: case-control study of cervical intraepithelial neoplasia in Japan [J]. J Med Virol, 2003, 69 (3): 441-446.
- [10] Matsumoto K, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Balance of IgG subclasses toward human papillomavirus type 16(HPV16)L1-capsids is a possible predictor for the regression of HPV16-positive cervical intraepithelial neoplasia [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 258(1): 128-131.
- [11] de Gruijl TD, Bontkes HJ, Walboomers JM, et al. Immunoglobulin G responses against human papillomavirus type 16 virus-like particles in a prospective nonintervention cohort study of women with cervical intraepithelial neoplasia [J]. J Natl Cancer Inst, 1997, 89(9): 630-663.

(收稿日期：2009-06-15 修回日期：2009-08-16)