

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210201.1922.018.html\(2021-02-02\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210201.1922.018.html(2021-02-02))

人乳头瘤病毒感染宫颈的免疫学研究进展*

曾洪敏 综述,常淑芳[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

[摘要] 人乳头瘤病毒(HPV)是宫颈癌发生的主要危险因素,其入侵后可激活宿主免疫系统,包括非特异性免疫反应和特异性免疫反应,其中细胞免疫反应在抗病毒、抗肿瘤过程中发挥着至关重要的作用。虽然大部分 HPV 侵袭宿主后可被机体通过自身免疫系统自发清除,但少部分残存的病毒 DNA 可与宿主基因整合进一步导致宫颈癌前病变甚至癌变,这一过程与病毒逃避宿主免疫识别密切相关。该文就 HPV 感染机体宫颈的免疫反应及免疫逃逸机制进行综述,研究 HPV 感染宫颈后机体全身和局部的免疫反应及病毒的免疫逃逸机制,将为临床研发针对 HPV 感染的免疫治疗手段提供理论基础。

[关键词] 人乳头瘤病毒;感染;宫颈;宫颈肿瘤;免疫逃逸

[中图法分类号] R711.74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)11-1922-05

Research progress on immunology of human papillomavirus cervical infection*

ZENG Hongmin, CHANG Shufang[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Human papillomavirus(HPV) is a main risk factor for cervical cancer occurrence. Its invasion can activate the immune system of host, including non-specific immune response and specific immune response, in which the cellular immune response plays a vital role in the process of antiviral and antitumor immunity. Although most human papillomaviruses after invading the host can be spontaneously cleared by the body through the immune system, but a small part of the remaining human papillomavirus DNA can integrate with the gene of host to further lead to cervical precancerous lesions or even cancerization. This process is closely related to the virus evading host immune recognition. This article reviews the immune response and immune escape mechanisms of human papillomavirus infecting the uterine cervix. The study on the mechanisms of systemic and local immune response and the immune escape after human papillomavirus infecting the uterine cervix will provide a theoretical basis for clinically researching and developing the immunotherapy means against HPV infection.

[Key words] human papillomavirus; cervical cancer; immunity; immune escape

宫颈癌是女性第四大常见的恶性肿瘤,也是女性恶性肿瘤死亡的第四大原因,据估计每年新发病例约 570 000 例,并且有 311 000 例因此死亡^[1]。高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是宫颈癌发生的必要条件。约 90% 女性在感染 HPV 后 2 年内可自然清除^[2],残余的高危型 HPV 持续感染可导致宫颈上皮内瘤变(CIN)甚至宫颈癌。机体从最初感染 HPV 到患宫颈癌大概需要数十年时间,HPV 感染并与宿主细胞 DNA 整合可能涉及多种机制,其中免疫逃逸与 HPV 持续感染密切相关。本文就女性宫颈感染 HPV 后的免疫反应及免疫逃逸机制进行综述,为探

索 HPV 致病机制和研发免疫治疗方法提供依据。

1 HPV 类型、基因结构及致病机制

HPV 是一种双链环状 DNA 病毒,由大约 8 000 个碱基对组成,基因组包括 6 个早期基因(E1、E2、E4、E5、E6、E7)、2 个晚期基因(L1 和 L2)和 1 个非编码区^[3]。目前已经测序了 150 多种 HPV 类型,并根据致癌潜能分为低危型和高危型^[4]。其中 55% 和 15% 的浸润性宫颈鳞癌中可分别检测到 HPV16 和 18 型^[5]。

病毒 DNA 通常优先感染黏膜基底细胞,若逃避宿主免疫识别最终可复制扩散累积上皮细胞导致

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81972439)。 作者简介:曾洪敏(1995—),在读硕士,主要从事外阴及宫颈病变的研究。

[△] 通信作者, E-mail: shfch2005@163.com。

CIN^[6]。高危型 HPV 的致癌活性取决于 E6 和 E7 蛋白的功能特性,二者可分别与 p53 和 pRb 抑癌蛋白相互作用进而诱导其降解,导致抑癌途径的功能性阻断,促进肿瘤细胞周期的进展^[7]。虽然 HPV 癌蛋白 E6、E7 的表达可迅速使肿瘤抑制因子失活,但在自身免疫功能完整的个体中进展为浸润性癌还需要病毒多年持续的感染。意味着除了病毒癌蛋白,HPV 感染后宿主的免疫反应在肿瘤的发生、发展中也占据着重要的地位。

2 HPV 感染与免疫反应

宫颈黏膜分泌的黏液构成了机体抵御 HPV 的主要物理屏障。HPV 通过局部损伤的宫颈黏膜入侵,激发机体的非特异性免疫和特异性免疫反应来抵御病毒的侵袭,其中特异性细胞免疫反应在抵御病毒增殖和抑制肿瘤进展中起主要作用。

2.1 非特异性免疫

HPV 感染女性宫颈后,固有免疫细胞通过其表面模式识别受体(PRRs)识别病原体,分泌免疫因子,参与免疫细胞相互作用、功能调节、细胞生长及分化。

Toll 样受体(TLRs)是可识别病原相关分子模式(PAMPs)的一种特殊跨膜受体,存在于免疫细胞和非免疫细胞的质膜及细胞器表面,可识别脂质、脂蛋白、蛋白质、核酸等 PAMPs。经识别 PAMPs 而被活化的 TLRs 可诱导 I 型干扰素(IFN- I)的产生,IFN- I 可活化自然杀伤(NK)细胞从而产生 IFN- γ 致力于 HPV 清除。E6 和 E7 作为 HPV 的两种关键癌蛋白,其持续过表达可能下调 TLR,从而减少细胞因子的形成^[8-9]。其中 TLR2 与机体抗肿瘤、抗病毒功能呈正相关^[10]。NK 细胞无须激活即可杀伤失去主要组织相容性抗原 C(MHC)“自我”标识的细胞,在缺乏肿瘤抗原时也能裂解癌细胞,以实现更快的免疫应答^[11]。因此,MHC I 类分子表达低下在影响抗原提呈的同时,也能增强 NK 细胞对肿瘤细胞的识别^[12]。另外,白细胞介素 2(IL-2)可刺激激活 NK 细胞产生 IFN- γ 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等 Th1 细胞因子共同参与病毒的清除^[13]。

树突状细胞(DCs)是免疫应答过程中功能最强的抗原提呈细胞,负责摄取并加工抗原后将其呈递至 T 淋巴细胞,激活特异性免疫应答。因此,DCs 是联系固有免疫和适应性免疫的枢纽。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是肿瘤微环境中的关键炎性细胞之一,主要包括 M1 和 M2 两个亚型。最新研究结果显示,M2 型 TAMs 浸润程度随着宫颈癌的严重程度明显升高,其预示着宫颈癌的不良预后^[14]。IL-6 主要由巨噬细胞分泌,可改变肿瘤细胞对巨噬细胞因子分泌的调控,并促进巨噬细胞在肿瘤局部的募集,是连接慢性炎症和肿瘤进展的关键分子之一^[15]。IL-10 是辅助性 T 细胞分泌的一种免疫抑制因子,可阻碍抗肿瘤因

子的产生,具有达到抗炎、促肿瘤生长和增殖的作用。最新研究显示^[16],IL-37 作为一种潜在的抗炎和抗癌分子,能够促成宫颈癌细胞的凋亡,阻碍其增殖和侵袭。但作用过程中具体的分子机制尚未明确,需更多的研究进一步探索。

2.2 细胞免疫

众多免疫细胞中,T 细胞数量在宫颈外口中占据优势地位^[17]。T 细胞(主要为 CD4 和 CD8 T 细胞)在介导肿瘤细胞的清除过程中发挥着至关重要的作用^[18]。肿瘤和病毒抗原的免疫应答依赖于抗原递呈细胞(APCs)向抗原特异性 T 细胞表达抗原肽,而 APCs 识别和提呈抗原肽激活 T 细胞需要 MHC 和抗原递呈元件(APM)的共同参与。MHC 的人类同源物是人类白细胞抗原(HLA)。APM 成员蛋白协助 HLA-I 类分子对内源性抗原肽的结合、加工和转运,介导特异性 T 细胞免疫应答。经相关转运蛋白转运至内质网的肽段被内质网氨基肽酶(ERAP)剪切至最适合的长度,再经伴侣蛋白负载至 HLA-I。APM 成员蛋白和 HLA-I 类分子水平异常均可改变正常的抗原呈递过程。

病原体入侵时 DCs 大量活化,CD4 T 细胞经 DCs 呈递的抗原肽激活后,可进一步分化为 Th1 和 Th2 细胞发挥各自的作用。IFN- γ 、TNF- α 等 Th1 型细胞因子主要参与细胞免疫反应,IL-6、IL-10 等 Th2 型细胞因子主要诱导体液免疫反应,同时抑制细胞免疫反应。Th1 型细胞因子 IFN- γ 的表达增加有助于高危型 HPV 的清除,宫颈病变局部病灶内 IFN- γ 可能是清除高危型 HPV 的预后标志物。

2.3 体液免疫

HPV 感染人体生殖道黏膜后,体液免疫反应的发生晚于细胞免疫反应,由被激活的 CD4 T 细胞分化而来的 Th2 细胞能促进 B 淋巴细胞增殖,诱导局部生殖道黏膜分泌抗体 IgA,同时可诱导全身免疫反应使外周血中产生 IgG,二者在宫颈病变中的表达水平均降低^[19]。另外也有研究报道,HPV 相关的 IgA 抗体主要在 HPV 持续感染的机体中产生^[20]。体液免疫在抗病毒过程中起着不可缺少的作用,但其具体作用机制仍未完全明确,仍需要更多的研究进一步探索。

3 免疫逃避机制

3.1 病毒基因表达特点介导的免疫逃避

3.1.1 病毒早期基因低水平表达

HPV 感染宫颈上皮基底细胞后,病毒早期基因的表达维持在较低水平,这一过程由 E2 基因控制。而低水平的病毒癌蛋白会影响局部 APCs 对感染细胞的有效识别,进而阻碍诱导有效的免疫应答。但在疾病进展过程中,当 HPV 基因组与宿主 DNA 整合时,通常会导致 E2 基因座的破坏,其对 E6 和 E7 基因表达的抑制作用得到解除,因此,E6 和 E7 癌蛋白表

达水平上升使得被感染细胞易发生细胞转化^[21]。

3.1.2 病毒致癌基因仅在上皮远端层表达

由于 HPV 的关键事件发生在完全分化的角质形成细胞中,即 E6、E7 癌基因表达及富有免疫原性的病毒衣壳(由 L1 和 L2 晚期蛋白形成)的表达只发生在宫颈上皮远端层。而富含免疫活性的细胞主要存在于基底层以下的更深层部位,角质形成细胞远离了免疫活性部位而发生死亡和脱落。在接近上皮表面的这一层中,免疫细胞数量受限,这是使 HPV 在即使表达了致癌基因也难以逃避免疫识别和再感染的另一个机制^[21]。

3.1.3 宿主细胞中趋化因子和 TLR 基因表达的改变

HPV 可以干扰 DNA 甲基化,以改变宿主细胞基因表达,导致转录下调。有研究报道,HPV E7 的启动子高甲基化导致 CXCL14 的下调和抗肿瘤免疫反应的抑制^[22]。CXCL14 是机体中一种重要的免疫趋化因子,可诱导募集多种免疫细胞参与抗病毒免疫反应。最近有研究阐述了 HPV 基因组的高甲基化状态,尤其是 HPV16 基因组中的 E2 结合位点(E2BSs),可能潜在地阻断 E2 的抑制功能,从而诱导 E6 和 E7 癌基因的表达水平上升,以介导细胞的恶性转化^[23]。

除 DNA 甲基化外,HPV 改变组蛋白的修饰是另一种调节基因表达的遗传机制。在正常生理情况下,TLR9 可以感知双链 DNA,而 HPV38 E7 蛋白可以下调 TLR9^[24]。在人类上皮细胞感染期,组蛋白脱甲基酶(JARID1B)和组蛋白脱乙酰基酶(HDAC1)都被募集到 TLR9 基因转录起始位点的上游,导致 TLR9 下调,从而减弱对感染细胞中 DNA 的检测^[21]。

3.2 宿主蛋白质功能异常导致的免疫逃避

3.2.1 角质形成细胞中 IFN 表达异常

干扰素调控因子(IRF)是干扰素诱导基因的重要转录因子,通过病毒癌蛋白与 IRF 的结合,HPV 感染的角质形成细胞中的干扰素表达严重下调^[21]。有研究发现,HPV16 E7 癌蛋白抑制 IFN- γ 诱导 STAT1 的磷酸化,导致细胞中 IRF1 和抗原处理相关转运体亚单位 1(TAP1)表达受阻^[25]。其中 TAP1 作为抗原呈递元件的重要成分,其表达改变可影响抗病毒的细胞免疫应答。

3.2.2 cGAS-STING、TLR 和核因子- κ B(NF- κ B)信号通路调节异常

有研究表明,HPV18 E7 可阻断环鸟苷单磷酸-腺苷单磷酸合酶-干扰素基因刺激物(cGAS-STING)抗 DNA 病毒的防御通路^[26]。cGAS 可感知胞质 DNA,然后募集 STING 并诱导细胞内的抗病毒状态^[21]。NF- κ B 是另一种重要的炎症信号调节通路,NF- κ B 激活后的高表达被认为有助于慢性炎症向宫颈癌发展,其有望成为判断宫颈癌进展的分子标记^[27]。如前所

述,HPV38 E7 可下调可识别病毒 DNA 的 TLR9。而 HPV16 E6 又可以通过各种 TLRs 成员激活 NF- κ B 通路以促进肿瘤进展^[28]。说明 HPV 可通过以上途径有效地降低机体对病毒的防御功能。

3.3 抗原提呈过程受阻引起的免疫逃避

经 APCs 提呈的病毒抗原肽主要由 HLA-I 类分子加工处理后呈递给 CD8 T 细胞。具体过程包括:抗原被 APCs 表面的 HLA-I 摄取至细胞质后,由细胞质内的免疫蛋白酶体降解成由氨基酸组成的肽段,再经抗原处理相关转运体蛋白(TAP)运输至内质网,此时内质网氨基肽酶(ERAP)将肽段剪切至最适合 HLA-I 的长度,最后由伴侣蛋白协助装载至 HLA-I 被转运至细胞外与 T 细胞结合。病毒识别不仅受 HLA-I 类分子表达的影响,通常还通过以 ERAP、TAP 等 APM 成员蛋白为目标来阻碍细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的识别及杀伤作用。已有研究结果显示,HPV16 E7 癌蛋白可导致 TAP1 和 HLA-I 表达水平均下降,且认为细胞表面 HLA-I 的下调与 TAP1 的表达减少相关^[29]。ERAP1 被认为是编辑肽段的关键分子,但在针对宫颈病变的众多研究结果中,其表达含量差异较大。有研究表明,在宫颈癌中 ERAP1 的表达下调^[30]。而另外的研究则提示,ERAP1 在 CIN 和宫颈癌中过表达,且随着疾病的严重程度表达逐渐增加^[31]。过表达的 ERAP1 可进行性破坏抗原表位,同时可导致 HPV16 特异性的 CD8 T 细胞反应减弱,从而影响宿主免疫系统对抗原的识别和杀伤作用^[21]。另外,组织中程序性死亡配体 1(PD-L1)蛋白的表达及 T 细胞上 PD-1 蛋白的激活可引起免疫耐受,从而抑制 T 细胞受体(TCR)的信号转导,从而阻碍 T 细胞的活性,而 HPV 癌蛋白 E5、E6 和 E7 可激活 PD-1/PD-L1 通路^[32]。

4 HPV 与炎症

HPV 感染是慢性宫颈炎发病机制中的重要因素,而宫颈炎的发生会增加 HPV 阳性表达的可能。主要因为宫颈炎患者生殖道上皮较薄,正常的黏液分泌减少,因此性生活易导致 HPV 入侵从而增加感染概率,且 HPV 感染后,免疫功能将失去平衡,进一步增加宫颈炎发生率^[33]。HPV 癌蛋白 E5、E6 和 E7 也通过调节环氧化酶(COX)-2 和前列腺素(PG)E2 的表达激活 COX-PG 通路、诱导促炎因子(IL-6、IL-8、TNF- α)产生等机制^[34],参与慢性炎症的发展,炎症诱发的氧化应激(OS)促进炎症过程的持续,在病毒整合和促进癌变过程中起一定作用^[4]。在 HPV 相关的肿瘤中,病毒癌蛋白对 OS 的建立具有调节作用,病毒早期癌蛋白表达的最终作用是诱导 OS,促进病毒体的组装和完成病毒生命周期^[35]。

5 总结和展望

HPV 感染是宫颈病变发生和进展的主要危险因

素,激发的宿主免疫应答,在抵御病毒和对抗肿瘤过程中起着关键的作用。持续感染的 HPV 可通过逃避宿主免疫系统的监视和杀伤,导致进一步恶变。HPV 感染机制复杂,其免疫逃避策略成为近年来的研究热点,力求为研究新的免疫靶向治疗方法提供理论支持。然而针对 HPV 感染后的相关免疫反应还存在一些问题待解决,如:IL-37 作为一种潜在的抗病毒、抗肿瘤分子,其具体机制是什么?体液免疫反应在抵御 HPV 感染过程中的具体作用等?随着未来对 HPV 感染后免疫反应的更深入研讨,将会为从源头上遏制和改善 HPV 感染及其所致的宫颈病变提供新的思路。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] MOSCICKI A B, SCHIFFMAN M, KJAER S, et al. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer[J]. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl 3):42-51.
- [3] AO C, ZENG K. The role of regulatory T cells in pathogenesis and therapy of human papillomavirus-related diseases, especially in cancer[J]. *Infect Genet Evol*, 2018, 65(4):406-413.
- [4] GEORGESCU S R, MITRAN C I, MITRAN M I, et al. New insights in the pathogenesis of hpv infection and the associated carcinogenic processes: the role of chronic inflammation and oxidative stress[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 5315816.
- [5] RIBEIRO A L, CAODAGLIO A S, SICHERO L. Regulation of HPV transcription[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2018, 73(Suppl 1):e486.
- [6] LIEBENBERG L J P, MCKINNON L R, YENDEZUMA N, et al. HPV infection and the genital cytokine milieu in women at high risk of HIV acquisition [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5227.
- [7] MÜNGER K, HOWLEY P M. Human papillomavirus immortalization and transformation functions[J]. *Virus Res*, 2002, 89(2):213-228.
- [8] BALASUBRAMANIAM S D, BALAKRISHNAN V, OON C E, et al. Key molecular events in cervical cancer development [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(7):384.
- [9] DE MATOS L G, CÂNDIDO E B, VIDIGAL P V, et al. Association between Toll-like receptor and tumor necrosis factor immunological pathways in uterine cervical neoplasms[J]. *Tumori*, 2017, 103(1):81-86.
- [10] ŁANIEWSKI P, CUI H, ROE D J, et al. Vaginal microbiota, genital inflammation, and neoplasia impact immune checkpoint protein profiles in the cervicovaginal microenvironment [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2020, 4(1):22.
- [11] SARASWATI W, DAHLAN E G, SAPUTRA K, et al. Effect of electroacupuncture on natural-killer cells and tumor size in patients with cervical squamous-cell carcinoma: a randomized controlled trial [J]. *Med Acupunct*, 2019, 31(1):29-36.
- [12] NUNES R A L, MORALE M G, SILVA GÁ F, et al. Innate immunity and HPV: friends or foes[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2018, 73(suppl 1):e549s.
- [13] ZHU S Y, WU Q Y, ZHANG C X, et al. miR-20a inhibits the killing effect of natural killer cells to cervical cancer cells by downregulating RUNX1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1):309-316.
- [14] 陈晓静, 王薇, 周琛斐, 等. 肿瘤相关巨噬细胞促进宫颈癌侵袭转移的机制研究[J]. *肿瘤防治研究*, 2019, 46(3):212-217.
- [15] LIU X, MENG L, CHEN L, et al. IL-6 expression promoted by Poly (I : C) in cervical cancer cells regulates cytokine expression and recruitment of macrophages[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(3):2284-2293.
- [16] OUYANG P, AN W, CHEN R, et al. IL-37 promotes cell apoptosis in cervical cancer involving Bim upregulation [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:2703-2712.
- [17] BARRIOS DETOMASI J, OPATA M M, MOWA C N. Immunity in the cervix: interphase between immune and cervical epithelial cells [J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019:7693183.
- [18] OSTROUMOV D, FEKETE-DRIMUSZ N, SĄBOROWSKI M, et al. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(4):689-713.
- [19] MENG J W, SONG J H. Association between interleukin-2, interleukin-10, secretory immu-

- noglobulin A and immunoglobulin G expression in vaginal fluid and human papilloma virus outcome in patients with cervical lesions[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5):5543-5548.
- [20] PATTYN J, VAN KEER S, TJALMA W, et al. Infection and vaccine-induced HPV-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature[J]. *Papillomavirus Res*, 2019, 8:100185.
- [21] STEINBACH A, RIEMER A B. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: an update[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(2):224-229.
- [22] CICCHINI L, WESTRICH J A, XU T, et al. Suppression of antitumor immune responses by human papillomavirus through epigenetic downregulation of CXCL14 [J]. *mBio*, 2016, 7(3):e00270-16.
- [23] ZHANG X, ZHI Y, LI Y, et al. Study on the relationship between methylation status of HPV 16 E2 binding sites and cervical lesions[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 493:98-103.
- [24] PACINI L, SAVINI C, GHITTONI R, et al. Downregulation of toll-like receptor 9 expression by beta human papillomavirus 38 and implications for cell cycle control [J]. *J Virol*, 2015, 89(22):11396-11405.
- [25] ZHOU F, CHEN J, ZHAO K N. Human papillomavirus 16-encoded E7 protein inhibits IFN- γ -mediated MHC class I antigen presentation and CTL-induced lysis by blocking IRF-1 expression in mouse keratinocytes[J]. *J Gen Virol*, 2013, 94(11):2504-2514.
- [26] LAU L, GRAY E E, BRUNETTE R L, et al. DNA tumor virus oncogenes antagonize the cGAS-STING DNA-sensing pathway [J]. *Science*, 2015, 350(6260):568-571.
- [27] HUA F, LI C H, GAO Y C, et al. Molecular mechanism and role of NF- κ B in the early diagnosis of cervical cancer [J]. *J BUON*, 2019, 24(2):720-728.
- [28] OLIVEIRA L B, HAGA I R, VILLA L L. Human papillomavirus (HPV) 16 E6 oncoprotein targets the Toll-like receptor pathway [J]. *J Gen Virol*, 2018, 99(5):667-675.
- [29] LI W, DENG X M, WANG C X, et al. Downregulation of HLA class I antigen in human papillomavirus type 16 E7 expressing HaCaT cells; correlate with TAP-1 expression [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(2):227-232.
- [30] MEHTA A M, JORDANOVA E S, KENTER G G, et al. Association of antigen processing machinery and HLA class I defects with clinicopathological outcome in cervical carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(2):197-206.
- [31] STEINBACH A, WINTER J, REUSCHENBACH M, et al. ERAP1 overexpression in HPV-induced malignancies: a possible novel immune evasion mechanism [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(7):e1336594.
- [32] ALLOUCH S, MALKI A, ALLOUCH A, et al. High-Risk HPV Oncoproteins and PD-1/PD-L1 Interplay in Human Cervical Cancer: Recent Evidence and Future Directions [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:914.
- [33] SU Y, ZHANG M, ZHANG W, et al. Clinical efficacy of cryotherapy combined with interferon in the treatment of chronic cervicitis complicated with HPV infection [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(4):1505-1508.
- [34] HEMMAT N, BANNAZADEH BAGHI H. Association of human papillomavirus infection and inflammation in cervical cancer [J]. *Pathog Dis*, 2019, 77(5):48.
- [35] CRUZ-GREGORIO A, MANZO-MERINO J, LIZANO M. Cellular redox, cancer and human papillomavirus [J]. *Virus Res*, 2018, 246(1):35-45.