·论著·

宫颈病变患者血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平与高危型HPV感染的相关性

姜晓丹[1]，王慧芳[1]，陈思思[1]，唐伊蔓[1]，张状[2]，李猛[1]
（1.秦皇岛市第一医院妇科，河北 秦皇岛 066001；2.秦皇岛市第二医院影像科，河北 秦皇岛 066001）

摘要 **目的** 探讨宫颈病变患者血清脑源性神经营养因子（BDNF）、溶质载体家族7成员11（SLC7A11）、Toll样受体9（TLR9）水平与高危型人乳头瘤病毒（HR-HPV）感染的相关性。**方法** 选取2021年7月至2024年6月间秦皇岛市第一医院收治的128例HR-HPV阳性宫颈病变患者，其中宫颈上皮内瘤变（CIN）96例（CIN组）、宫颈活检确诊宫颈癌（CC）32例（CC组）；CIN组患者根据病变程度分为低级别（LSIL）组（n = 55）和高级别（HSIL）组（n = 41），另选取128例正常体检女性为对照组。检测血清BDNF、SLC7A11和TLR9水平，分析其与HR-HPV感染的关系及对CIN病变程度的诊断价值。**结果** 对照组、CIN组、CC组HR-HPV亚型分布及负荷量差异有统计学意义（P < 0.05）。HR-HPV感染与血清BDNF、SLC7A11呈正相关，与TLR9呈负相关（P < 0.05）。与LSIL组相比，HSIL组BDNF、SLC7A11水平升高，TLR9水平降低（P < 0.05）；BDNF和SLC7A11高表达是CIN进展为HSIL的独立危险因素，而TLR9为保护因素（P < 0.05）；三者联合诊断HSIL的曲线下面积为0.938，优于单项检测（P < 0.05）。**结论** 血清BDNF、SLC7A11上调、TLR9下调与HR-HPV感染及CIN病变程度密切相关，联合检测对CIN病变程度有较高的诊断价值。

关键词 宫颈病变；脑源性神经营养因子；溶质载体家族7成员11；Toll样受体9；高危型人乳头瘤病毒
中图分类号 R737.33 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）10-0901-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20261020.1217.012
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.10.007

Correlation between serum levels of BDNF，SLC7A11，and TLR9 and high-risk HPV infection in patients with cervical lesions

JIANG Xiaodan[1]，WANG Huifang[1]，CHEN Sisi[1]，TANG Yiman[1]，ZHANG Zhuang[2]，LI Meng[1]
（1. Department of Gynecology，The First Hospital of Qinhuangdao，Qinhuangdao 066001，China；2. Department of Imaging，The Second Hospital of Qinhuangdao，Qinhuangdao 066001，China）

Abstract **Objective** To investigate the correlation between serum brain-derived neurotrophic factor（BDNF），solute carrier family 7 member 11（SLC7A11），Toll-like receptor 9（TLR9），and high-risk human papillomavirus（HR-HPV）infection in patients with cervical lesions. **Methods** A total of 128 patients with HR-HPV-positive cervical lesions treated at Qinhuangdao First Hospital between July 2021 and June 2024 were enrolled，including 96 cases of cervical intraepithelial neoplasia（CIN）and 32 cases of cervical cancer（CC）diagnosed by cervical biopsy. According to the degree of CIN，patients with CIN were divided into a low-grade squamous intraepithelial lesion（LSIL）group（n = 55）and a high-grade squamous intraepithelial lesion（HSIL）group（n = 41）. In addition，128 healthy examinees were selected as the control group. Serum levels of BDNF，SLC7A11，and TLR9 were measured，and their relationship with HR-HPV infection was analyzed. Their diagnostic value for assessing the severity of CIN lesions was also evaluated. **Results** There were statistically significant differences in the distribution and viral load of HR-HPV subtypes among the control，CIN，and CC groups（P < 0.05）. HR-HPV infection was positively correlated with serum BDNF and SLC7A11 levels and negatively correlated with serum TLR9 levels（P < 0.05）. The levels of BDNF and SLC7A11 in the HSIL group were significantly higher than those in the LSIL group，whereas the level of TLR9 was significantly lower（P < 0.05）. High expression of BDNF and SLC7A11 was identified as an independent risk factor for the progression of CIN to HSIL，whereas TLR9 was identified as a protective factor（P < 0.05）. The area under the curve（AUC）for the combined diagnosis of HSIL using the three methods was 0.938，which was superior to that of any single biomarker（P < 0.05）. **Conclusion** Upregulation of serum BDNF and SLC7A11 and downregulation of TLR9 are closely related to HR-HPV infection and the severity of CIN lesions. Combined detection of these biomarkers has high diagnostic value for assessing CIN lesion severity.

Keywords cervical lesion；brain-derived neurotrophic factor；solute carrier family 7 member 11；Toll-like receptor 9；high-risk human papillomavirus

基金项目：河北省医学科学研究课题计划（20230243）
作者简介：姜晓丹（1989-），女，主治医师，硕士.
通信作者：李猛，E-mail：mengli202409@163.com
收稿日期：2025-07-25
网络出版时间：2026-10-20 16:05:09

人乳头瘤病毒（human papillomavirus，HPV）为嗜鳞状上皮DNA病毒，多无症状且可被免疫清除，持续感染可致癌[1]。宫颈上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia，CIN）是宫颈癌（cervical cancer，CC）的癌前病变，高危型HPV（high-risk HPV，HR-HPV）持续感染为其核心诱因，精准诊断CIN病变程度对降低CC风险至关重要[2]。脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）参与神经元发育，能够促进癌细胞增殖、迁移及免疫逃逸，在CC发展中起重要作用[3]。溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）负责细胞转运，是与HPV相关的生物标志物[4]。Toll样受体9（Toll-like receptor 9，TLR9）基因多态性与HPV感染及病变进展相关[5]。本研究拟探讨血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平与HR-HPV感染及宫颈病变程度的关系，以期为宫颈病变的诊断和防治提供参考。

1　材料与方法

1.1　一般资料

选取2021年7月至2024年6月间秦皇岛市第一医院收治的HR-HPV阳性并确诊宫颈病变的患者128例，根据病理结果分为CIN组（$n=96$）和CC组（$n=32$）。其中CIN组年龄30~61岁，平均（43.05±5.21）岁；CC组年龄30~62岁，平均（43.57±5.43）岁。根据CIN病变程度[6]，将CIN组分为低级别鳞状上皮内病变（low-grade squamous intraepithelial lesion，LSIL）组和高级别鳞状上皮内病变（high-grade squamous intraepithelial lesion，HSIL）组。纳入标准：（1）符合CIN或CC相关诊断标准[7-8]；（2）检查前3 d无性生活、未经阴道用药且非经期；（3）临床资料完整。排除标准：（1）合并其他生殖器官感染性疾病；（2）合并其他恶性肿瘤；（3）急性妇科炎症；（4）妊娠期、哺乳期；（5）合并精神疾病。另选择同期128例正常体检女性为对照组，年龄30~58岁，平均（43.16±5.74）岁。本研究获得秦皇岛市第一医院伦理委员会批准（2021C017），研究对象均知情并签署同意书。

1.2　方法

1.2.1　HR-HPV检测：在对照组、CIN组、CC组受试者宫颈外口采集宫颈脱落细胞，采用取样器（中国迈迪生物科技有限公司）采样，-20 ℃保存。使用试剂盒（德国Qiagen公司）提取DNA，经裂解、离心及PCR扩增后，通过荧光PCR仪（美国赛默飞世尔科技公司）检测14种HR-HPV基因型。以HR-HPV病毒载量<1.0 copies/mL判定为HR-HPV阴性，HR-HPV病毒载量≥1.0 copies/mL判定为HR-HPV阳性，并根据载量分为1~100、>100~1 000、>1 000 copies/mL 3个等级[8]。

1.2.2　血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平检测：采集CIN组、CC组入院次日、对照组体检当日清晨空腹静脉血5 mL，离心（3 000 r/min，10 min），取上清，存于-80 ℃待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平。使用人BDNF（英国abcam公司），人SLC7A11（南京中昊生物科技有限公司），人TLR9（英国abcam公司）试剂盒，按照试剂盒说明书操作，用酶标仪（山东博科生物产业有限公司）在450 nm处测吸光值来计算各指标的血清水平。

1.3　统计学分析

采用SPSS 23.0软件对数据进行分析，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，2组比较采用t检验，多组间比较采用多因素方差分析，SNK-q检验进行两两比较；计数资料以率（%）表示，2组比较采用χ^2检验；非参数Mann-Whitney U检验结合Rank-biserial相关分析指标与HR-HPV感染的相关性；多因素logistic回归分析影响HSIL的因素；采用受试者操作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线评估诊断价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　对照组、CIN组、CC组HR-HPV感染分型

与对照组相比，CIN组和CC组HPV16、HPV18、HPV58、HPV52、HPV35及HPV33单一感染率及混合感染率升高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表1。

2.2　对照组、CIN组、CC组HR-HPV感染状况

CIN组和CC组HR-HPV总感染率高于对照组，病毒载量1~100 copies/mL占比低于对照组，CC组负荷量>100~1 000 copies/mL占比高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；3组>1 000 copies/mL占比无统计学差异（$P>0.05$）。见表2。

2.3　对照组、CIN组、CC组血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平比较

表1　对照组、CIN组、CC组HR-HPV感染分型 [*n* (%)]

Tab.1　HR-HPV infection typing in the control，CIN，and CC groups [*n* (%)]

Group	*n*	HPV16	HPV18	HPV58	HPV52	HPV35	HPV33	Mixed infection
Control	128	5(3.91)	1(0.78)	1(0.78)	0(0)	0(0)	1(0.78)	0(0)
CIN	96	16(16.67)[1)]	14(14.58)[1)]	4(4.17)[1)]	6(6.25)[1)]	5(5.21)[1)]	7(7.29)[1)]	3(3.13)[1)]
CC	32	4(12.50)[1)]	6(18.75)[1)]	4(12.50)[1)]	3(9.38)[1)]	3(9.38)[1)]	4(12.50)[1)]	4(12.50)[1)]

1) $P<0.05$ vs. control group.

表2　对照组、CIN组、CC组HR-HPV感染状况 [*n* (%)]

Tab.2　HR-HPV infection status in the control，CIN，and CC groups [*n* (%)]

Group	*n*	Total HR-HPV infection	HR-HPV load (copies/mL)		
			1–100	>100–1 000	>1 000
Control	128	8(6.25)	7(87.50)	1(12.50)	0(0)
CIN	96	55(57.29)[1)]	23(41.82)[1)]	24(43.64)	8(14.55)
CC	32	28(87.50)[1),2)]	4(14.29)[1),2)]	18(64.29)[1)]	6(21.43)

1) $P<0.05$ vs. control group；2) $P<0.05$ vs. CIN group.

对照组、CIN组、CC组血清BDNF、SLC7A11水平依次升高，TLR9水平依次降低（$P<0.05$）。见表3。

2.4　血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平与HR-HPV感染的关系

HR-HPV阳性患者血清BDNF和SLC7A11水平高于阴性患者，TLR9水平低于阴性患者（$P<0.05$）。Rank-biserial相关系数表明，HR-HPV感染与BDNF（$r=0.521$，$P<0.05$）、SLC7A11（$r=0.583$，$P<0.05$）呈正相关，与TLR9（$r=-0.615$，$P<0.05$）呈负相关。

2.5　不同CIN病变程度患者一般临床资料及血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平比较

与LSIL组相比，HSIL组血清BDNF、SLC7A11水平显著升高，TLR9水平显著降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表4。

表3　对照组、CIN组、CC组血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平比较 (ng/mL)

Tab.3　Comparison of serum BDNF，SLC7A11，and TLR9 levels among the control，CIN，and CC groups (ng/mL)

Group	*n*	BDNF	SLC7A11	TLR9
Control	128	0.35 ± 0.11	2.62 ± 0.56	55.84 ± 10.47
CIN	96	0.70 ± 0.23[1)]	5.03 ± 1.53[1)]	31.04 ± 7.35[1)]
CC	32	0.95 ± 0.31[1),2)]	9.14 ± 2.34[1),2)]	17.58 ± 4.21[1),2)]

1) $P<0.05$ vs. control group；2) $P<0.05$ vs. CIN group.

2.6　多因素logistic回归分析影响CIN病变程度的因素

以CIN患者是否为HSIL作为因变量，BDNF、SLC7A11、TLR9作为自变量进行多因素logistic回归分析。结果显示，BDNF、SLC7A11高表达是影响HSIL的独立危险因素，TLR9高表达是保护因素（$P<0.05$）。见表5。

2.7　血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平对CIN病变程度的诊断价值

血清BDNF、SLC7A11、TLR9单独诊断HSIL的曲线下面积（area under the curve，AUC）分别为0.821、0.841、0.803，联合诊断的AUC为0.938，优于三者单独诊断（Z=2.395、2.715、2.936，$P<0.05$）。见表6、图1。

3　讨论

本研究结果显示，HR-HPV总感染率随宫颈病变程度加重而升高，与李林臣等[6]报道一致，提示早期明确CIN病变程度对防治CC至关重要。

BDNF异常表达可促进肿瘤进展[9]。Cortés-

Sarabia等[10]研究发现，BDNF在CC组织及HPV相关癌前病变中过表达。本研究发现，血清BDNF水平在对照组、CIN组、及CC组、中依次升高，且CIN高级别显著高于CIN低级别，提示其参与宫颈病变演进。BDNF可能通过促进血管内皮生长因子表达，加速HPV相关病变进展[3]。进一步分析显示，BDNF高表达是HSIL的独立危险因素，其诊断的AUC为0.821，特异性达85.45%，具有一定辅助诊断价值。

表4　不同CIN病变程度患者一般临床资料及血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平比较

Tab.4　Comparison of clinical data and serum levels of BDNF，SLC7A11，and TLR9 in patients with different degrees of CIN lesions

Item	LSIL group (n = 55)	HSIL group (n = 41)	χ^2/t	P
Age (year)	42.59 ± 5.16	43.67 ± 5.28	1.004	0.318
BMI (kg/m^2)	20.68 ± 2.36	21.05 ± 2.18	0.785	0.435
Gravidity	1.58 ± 0.22	1.62 ± 0.21	0.898	0.371
Parity	1.31 ± 0.19	1.27 ± 0.15	1.113	0.268
Age at first sexual intercourse [n (%)]			0.422	0.643
<20 years	21 (38.18)	19 (46.34)		
⩾20 years	34 (61.82)	22 (53.66)		
Marital status [n (%)]			0.234	0.629
Single or divorced	13 (23.64)	8 (19.51)		
Married	42 (76.36)	33 (80.49)		
Smoking history [n (%)]			1.439	0.230
Yes	7 (12.73)	9 (21.95)		
No	48 (87.27)	32 (78.05)		
Diabetes mellitus [n (%)]			0.160	0.689
Yes	9 (16.36)	8 (19.51)		
No	46 (83.64)	33 (80.49)		
Hypertension [n (%)]			1.368	0.242
Yes	5 (9.09)	7 (17.07)		
No	50 (90.91)	34 (82.93)		
Oral contraceptives (year)	3.54 ± 0.86	3.81 ± 0.93	1.470	0.145
BDNF (ng/mL)	0.62 ± 0.13	0.81 ± 0.14	6.854	<0.001
SLC7A11 (ng/mL)	4.36 ± 1.06	5.94 ± 1.25	6.690	<0.001
TLR9 (ng/mL)	33.62 ± 4.61	27.58 ± 3.85	6.803	<0.001

表5　多因素logistic回归分析影响CIN病变程度的因素

Tab.5　Factors influencing the severity of CIN lesions in multivariate logistic regression analysis

Variable	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
BDNF	0.931	0.271	11.812	2.538	1.492–4.317	0.001
SLC7A11	0.618	0.226	7.475	1.855	1.191–2.889	0.006
TLR9	–0.338	0.091	13.818	0.713	0.597–0.852	<0.001

表6　血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平对CIN病变程度的诊断价值

Tab.6　Diagnostic value of serum BDNF，SLC7A11，TLR9 levels for the severity of CIN lesions

Variable	Cutoff value (ng/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index	AUC	95%CI	P
BDNF	0.74	70.73	85.45	0.562	0.821	0.730–0.892	<0.001
SLC7A11	5.67	90.24	72.73	0.630	0.841	0.753–0.908	<0.001
TLR9	31.38	75.61	72.73	0.483	0.803	0.709–0.877	<0.001
Tripartite alliance	–	97.56	78.18	0.757	0.938	0.869–0.977	<0.001

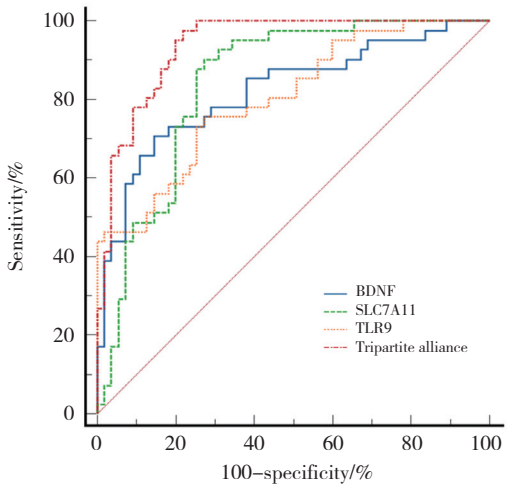


图1　血清BDNF、SLC7A11、TLR9水平诊断HSIL的ROC曲线

Fig.1　ROC curve of serum BDNF, SLC7A11, TLR9 levels for diagnosing the severity of CIN lesions

SLC7A11过表达可通过抑制铁死亡增强肿瘤细胞抗氧化能力，促进肿瘤进展[11]。Osorio等[12]研究报道，SLC7A11高表达与HPV感染密切相关。本研究发现，CIN患者血清中SLC7A11上调，与HR-HPV感染呈正相关，且其高表达为CIN进展为HSIL的独立危险因素，ROC曲线的AUC为0.841。分析原因，SLC7A11通过调控氧化应激，增强癌细胞抗氧化防御能力，促进癌前病变向浸润性癌转化，加速宫颈病变[13]。提示SLC7A11或可作为评估CIN进展的潜在生物标志物。

HPV感染可通过抑制TLR9表达介导免疫逃逸[14]。本研究发现，血清TLR9水平与HR-HPV感染呈负相关，且在CIN高级别患者中低于CIN低级别，其高表达为HSIL的独立保护因素（AUC为0.803）。HR-HPV可通过病毒蛋白招募转录抑制复合体并诱导*TLR9*启动子高甲基化，导致*TLR9*表达沉默，逃避免疫清除[15]。基于以上结果推测，BDNF、SLC7A11及TLR9可能通过免疫调节、氧化应激及肿瘤微环境调控等多途径参与CIN进展。本研究ROC曲线分析结果显示，三者联合诊断HSIL的AUC高达0.938，灵敏度达97.56%，显著优于各指标单独检测。提示联合检测可有效反映CIN病变程度，有望成为评估CC发生风险的辅助诊断标准。

综上所述，宫颈病变患者血清BDNF、SLC7A11水平上调，TLR9水平下调，三者与HR-HPV感染显著相关，联合检测对CIN病变程度有较高诊断价值，可为宫颈病变辅助诊断和早期预警提供参考。本研究局限性在于缺乏动态监测数据，后续拟扩大样本量，纳入HPV阴性队列及HPV基因分型数据，进一步验证结果并阐明不同感染类型的分子机制。

参考文献：

[1] Bhattacharjee R, Das S S, Biswal S S, et al. Mechanistic role of HPV-associated early proteins in cervical cancer: molecular pathways and targeted therapeutic strategies [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 174: 103675. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103675.

[2] Molina M A, Steenbergen R D M, Pumpe A, et al. HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait [J]. Trends Mol Med, 2024, 30(9): 890-902. DOI: 10.1016/j.molmed.2024.05.009.

[3] Sirico A, Simonelli S, Pignatiello S, et al. BDNF and NGF expression in preneoplastic cervical disease according to HIV status [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 10729. DOI: 10.3390/ijms241310729.

[4] 雷田雨，王夫浩，李晓慧，等. SLC7A11对HPV阳性宫颈癌患者免疫应答和生存的影响 [J]. 临床与病理杂志，2023，43(7)：1323-1332. DOI：10.11817/j.issn.2095-6959.2023.220044.

[5] Zhang C L, Yang Z P, Luo P, et al. Association of TLR4 and TLR9 gene polymorphisms with the risk and progression of cervical lesions in HPV-infected women [J]. Biomark Med, 2023, 17(3): 133-142. DOI: 10.2217/bmm-2022-0702.

[6] 李林臣，雷彦，韩会贤，等. LncRNA SNHG12在宫颈癌中的表达及其与高危型HPV感染的相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志，2023，22(3)：289-292. DOI：10.3969/j.issn.1671-4695.2023.03.017.

[7] 茅娅男，尤志学. ASCCP 2019共识指南子宫颈癌前病变管理解读 [J]. 现代妇产科进展，2020，29(12)：936-941. DOI：10.13283/j.cnki.xdfckjz.2020.12.035.

[8] 周晖，白守民，林仲秋.《2019 NCCN宫颈癌临床实践指南（第1版）》解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志，2018，34(9)：1002-1009. DOI：10.19538/j.fk2018090114.

[9] Malekan M, Nezamabadi S S, Samami E, et al. BDNF and its signaling in cancer [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(6): 2621-2636. DOI: 10.1007/s00432-022-04365-8.

[10] Cortés-Sarabia K, Alarcón-Romero L D C, Mendoza-Catalán M Á, et al. REST/NRSF silencing modifies neuronal gene expression in siRNA-treated HeLa cells: a preliminary exploration in the search for neuronal biomarkers of cervical cancer [J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(3): 537. DOI: 10.3390/medicina59030537.

[11] Zhang X Q, Zheng X C, Ying X, et al. CEBPG suppresses ferroptosis through transcriptional control of SLC7A11 in ovarian cancer [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 334. DOI: 10.1186/s12967-023-04136-0.

[12] Osorio J C, Andrade-Madrigal C, Gheit T, et al. SLC7A11 expression is up-regulated in HPV- and tobacco-associated lung cancer [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(24): 13248. DOI: 10.3390/ijms252413248.

[13] Yan Y L, Teng H Q, Hang Q L, et al. SLC7A11 expression level dictates differential responses to oxidative stress in cancer cells [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 3673. DOI: 10.1038/s41467-023-39401-9.

[14] Wang L H, Zhang S K, Cai H, et al. Inhibiting TLR9 signaling stimulates apoptosis and cell cycle arrest, and alleviates angiogenic property in human cervical cancer cells [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2022, 22(5): 510-517. DOI: 10.2174/1871530321666210622112753.

[15] Wang S, Zhuang X B, Gao C X, et al. Expression of p16, p53, and TLR9 in HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma: clinicopathological correlations and potential prognostic significance [J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 867-877. DOI: 10.2147/OTT.S293163.

（编辑　于　溪）