

hnRNP K在宫颈上皮内瘤样变中的作用及其与HPV16交互效应

丁玲 冯美娟 刘春亮 王璐 宋志超 杨倩 李小雪 宋丽 高雯 王金桃

030001 太原,山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室

通信作者:王金桃, Email:wangjt59@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.12.018

【摘要】 目的 探讨hnRNP K与HPV16感染在宫颈上皮内瘤样变(CIN)中的作用及其交互效应。方法 选取2014年6月至2015年6月在山西省介休市建立的社区队列中经病理学确诊的正常宫颈(NC)女性67例和CIN患者137例(CIN I患者69例、CIN II/III患者68例)为研究对象。采用结构化问卷收集研究对象人口学资料及宫颈病变相关因素的基础上,采集宫颈脱落细胞和宫颈活检或手术组织,应用分子导流杂交法检测HPV16感染状况,并采用Western blot技术检测宫颈组织中hnRNP K蛋白表达水平。采用SPSS 23.0软件对资料进行整理分析,研究对象的人口学特征、相关因素、hnRNP K蛋白和HPV16感染在NC组、CIN I和CIN II/III组的差异通过 χ^2 检验、趋势 χ^2 检验、Kruskal-Wallis H检验进行比较;hnRNP K蛋白表达量的组间两两多重比较采用Bonferroni法;采用非条件logistic回归模型计算hnRNP K蛋白、HPV16感染与CIN的关联强度OR值及其95%CI,采用相加交互模型及交互效应指标评价hnRNP K蛋白和HPV16感染两因素在CIN中的交互效应。结果 CIN II/III组HPV16感染率(41.2%)高于NC(10.4%)、CIN I(14.5%),差异有统计学意义($P<0.001$),且随着CIN程度加重,HPV16的感染率呈上升趋势(趋势 $\chi^2=18.512$)。hnRNP K蛋白表达量在NC组、CIN I组和CIN II/III组间差异有统计学意义($H=48.138, P<0.001$),且随着CIN程度加重呈上升趋势(趋势 $\chi^2=21.765, P<0.001$)。交互效应分析显示, hnRNP K蛋白高表达与HPV16感染在CIN II/III组存在正相加交互作用($API=0.639, 95\%CI: 0.083 \sim 1.196$),在CIN I组尚未发现存在类似交互作用。结论 hnRNP K蛋白高表达、HPV16感染均可能增加CIN的发生风险,且在高度CIN发生中存在正相加交互作用。

【关键词】 核不均一核糖核蛋白K; 人乳头瘤病毒16型; 宫颈上皮内瘤样变; 交互效应

基金项目:国家自然科学基金(81473060, 81703133, 81702583); 山西省青年科技研究基金(2015021175)

Effect of hnRNP K and its interaction with HPV16 on cervical intraepithelial neoplasia Ding Ling, Feng Meijuan, Liu Chunliang, Wang Lu, Song Zhichao, Yang Qian, Li Xiaoxue, Song Li, Gao Wen, Wang Jintao

Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: Wang Jintao, Email:wangjt59@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) and its interaction with human papillomavirus 16 (HPV16) on cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods** The participants included 67 women with normal cervix (NC), 69 women with CIN I and 68 women with CIN II/III in a community cohort of pathologically diagnosed women established in Jiexiu of Shanxi province, from June 2014 to June 2015. A structured questionnaire was used to collect the demographic data of the subjects and the related factors of cervical lesions. Cervical exfoliated cells and cervical tissues from biopsy or surgery were selected. The infection status of HPV16 was detected by flow-through hybridization. The protein expression levels of hnRNP K were evaluated by Western blot. SPSS 23.0 software was used to collate and analyze the data. To study the differences in demographic characteristics, related factors, hnRNP K protein and HPV16 infection among NC, CIN I and CIN II/III groups, χ^2 test, trend χ^2 test, and Kruskal-Wallis H test were conducted. Multiple comparisons of hnRNP K protein in three groups were completed by using the Bonferroni method. The OR and its 95%CI of hnRNP K, HPV16 and CIN were calculated by using the unconditional

logistic regression models. Two-way interactions between hnRNP K protein and HPV16 infection on CIN were analyzed by using additive model and related indicators. **Results** HPV16 infection rates were 10.4% in women with normal cervix, 14.5% in women with CIN I and 41.2% in women with CIN II/III, respectively. The differences among three groups were significant ($P < 0.001$). Moreover, the infection rates of HPV16 gradually increased with the increasing severity of CIN (trend $\chi^2 = 18.512$, $P < 0.001$). The differences in protein expression of hnRNP K among three groups were significant ($H = 48.138$, $P < 0.001$) and the expression increased with the development of cervical lesions (trend $\chi^2 = 21.765$, $P < 0.001$). Results from the interaction analysis indicated that there were additive effects between high expression of hnRNP K protein and HPV16 in CIN II/III group compared with normal group ($API = 0.639$, 95% CI: 0.083–1.196). In contrast, no such additive effect was found in CIN I group. **Conclusions** HPV16 infection and over-expression of hnRNP K protein were associated with the increased risk of cervical intraepithelial neoplasia. There might be interaction between hnRNP K protein overexpression and HPV16 infection existed on the progress of CIN II/III.

【Key words】 Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins K; Human papillomavirus type 16; Cervical intraepithelial neoplasia; Interactive effect

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81473060, 81703133, 81702583); Youth Science and Technology Research Foundation of Shanxi Province (2015021175)

宫颈癌是多阶段发展的最常见的妇科恶性肿瘤之一^[1]。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染特别是高危型 HPV16 感染是最常见的致癌型别,与宫颈病变的发生、发展密切相关^[2-3]。核不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNPs)是细胞内含有的一类 RNA 结合蛋白,对 mRNA 的剪切、运输、翻译等核酸代谢过程具有调控作用^[4]。hnRNP K 作为 hnRNPs 的重要成员,具有独特的高度保守的 KH (K homology) 结构域,可与核酸富含嘧啶区域相结合而发挥作用^[5],为 hnRNP K 与 DNA 和 RNA 的结合提供了结构基础。而作为 DNA 病毒的 HPV16,在其参与转录、复制过程的 LCR 区内,又提供了多个可能与 RNA 结合蛋白结合的位点^[6]。提示 hnRNP K 具有实现调控基因转录的结构特点^[5, 7-8],可能参与 HPV16 基因的表达及其生物学功能^[7]。现有研究显示,在多种肿瘤组织中 hnRNP K 呈异常高表达^[9-10],但亦有结果不一致的报道^[11]。本研究旨在探讨 hnRNP K 与 HPV16 感染在宫颈上皮内瘤样变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)中的作用及其交互效应。

对象与方法

1. 研究对象:于2014年6月至2015年6月在山西省介休市建立的宫颈病变社区队列中,选取经宫颈液基细胞学(thinprep cytologic test, TCT)检查结果为意义不明确的非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS)及以上的女性,除腺细胞异常者外,行阴道镜检查,最终经病理学确诊的正常宫颈(normal cervix, NC)女性67例、CIN I 患者69例、CIN II/III 患者68例作

为研究对象。排除妊娠或哺乳期女性、宫颈及阴道病变治疗史者、其他恶性肿瘤患者、严重心、肝、肾等系统疾病者,以及调查资料或生物样本不合格者。所有研究对象均签署了知情同意书,本研究已获得山西医科大学伦理委员会批准。

2. 资料收集:采用统一的结构式调查问卷,由专门培训的调查员对研究对象进行面对面调查,调查内容主要包括人口学资料、月经、婚育史、既往病史、个人卫生习惯情况等。由专职妇科医生采集宫颈脱落细胞及阴道镜或手术获取的宫颈组织样本, -80 °C 保存,用于 HPV16 与 hnRNP K 蛋白表达水平的检测。

3. 实验方法:

(1) 采用分子导流杂交技术检测 HPV 及 HPV16 的感染状况:采用广东凯普生物科技股份有限公司的 HPV 分型检测试剂盒,应用低密度基因芯片、PCR 与导流杂交的结合技术,检测宫颈脱落细胞中 14 种高危型 (HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)、1 种疑似高危型 (HPV53) 和 6 种低危型 (HPV6、11、42、43、44、CP8304) 共 21 种常见型别的感染状况。操作方法:煮沸法提取脱落细胞中的 DNA 作为模板;PCR 扩增条件:95 °C 预变性 5 min; 95 °C 变性 1 min, 55 °C 退火 1 min, 72 °C 延伸 1 min, 40 个循环;72 °C 延伸 5 min。采用 HB-2012A 杂交仪进行导流杂交检测后酶标显色。阳性结果为清晰可见的蓝紫色圆点,任意型别位点处显示蓝紫色即可判定为 HPV 感染,并根据相应位点判别病毒感染类型,并设立阳性及阴性对照进行质量控制。

(2) 采用 Western blot 技术检测 hnRNP K 蛋白表达水平:从宫颈组织样本中提取总蛋白,利用 BCA 蛋白定量。取 50 μg 蛋白提取样品,进行 10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳,剪取包含 hnRNP K 与 β-actin 蛋白

条带的凝胶,转膜至 0.45 μm 孔径的 NC 膜,5%脱脂奶粉封闭非特异性抗原,分别加入鼠抗人 hnRNP K (1 : 1 000) 与 β-actin (1 : 300) 单克隆抗体 (英国 Abcam 公司) 于 4 °C 孵育 12 h,洗膜,加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠 IgG 二抗 (美国 Boster Bio 公司) 常温孵育 1 h,暗室中 超敏发光液显影,在 55 kDa、43 kDa 处为 hnRNP K、β-actin 相应蛋白条带,使用 Image Lab 系统测定蛋白条带灰度值并进行图像采集。蛋白相对表达水平的计算:hnRNP K 蛋白与内参蛋白 β-actin 灰度值之比。

4. 统计学分析:应用 SPSS 23.0 软件进行相关资料的整理与分析。计量资料采用 $M(Q_R)$ 进行描述,计数资料采用构成比 (%) 进行描述;组间各因素比较采用 χ^2 检验、趋势 χ^2 检验、Kruskal-Wallis H 检验;3 组间两两比较 hnRNP K 蛋白表达量采用 Bonferroni 法;以 NC 组为对照,采用非条件 logistic 回归模型计算调整相关因素前后的 HPV16 感染、hnRNP K 蛋白与 CIN 的关联强度 OR 值及其 95%CI;hnRNP K 蛋白与 HPV16 在 CIN 发生中的交互效应分析采用相加交互效应模型及其交互作用效应指标超额相对危险度 (relative excess risk of interaction, RERI)、交互作用归因比 (attributable proportion of interaction, API) 和交互作用指数 (synergy index, SI) 进行评价,若 RERI 或 API > 0,或 SI > 1 (3 个指标满足 1 个即可) 则存在生物学正相加交互作用^[12]。检验水准 $\alpha = 0.05$, Bonferroni 法进行 3 组计量资料间两两多重比较时, $\alpha' = 0.017$ 。

结 果

1. 人口学特征及宫颈病变相关因素:NC 组、CIN I 组与 CIN II/III 组在年龄、民族、婚姻状况、居住地、肿瘤家族史、饮酒吸烟史、孕产次、月经初潮年龄、首次生育年龄和经期性生活方面分布均衡 ($P > 0.05$),而在文化程度、阴道炎病史、首次性交年龄、洗阴频率和性生活后清洗方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2. HPV16 感染与 CIN 的关系:NC、CIN I 和 CIN II/III 组 HPV16 的感染率分别为 10.4%、14.5% 和 41.2%,经 χ^2 检验差异有统计学意义 ($\chi^2 = 22.007, P < 0.001$),且随着宫颈病变的加重,HPV16 的感染率逐渐升高 (趋势 $\chi^2 = 18.512, P < 0.001$)。在调整宫颈病变相关影响因素后,与 NC 组相比,HPV16 感染与 CIN II/III 的关联强度有统计学意义 ($OR = 5.399, 95\%CI: 2.003 \sim 14.555$),见表 2。

表 1 不同级别 CIN 组的人口学特征及相关因素分析

因素	NC 组	CIN I 组	CIN II/III 组	χ^2 值	P 值
年龄组 (岁)				3.598	0.731
<35	5(7.5)	3(4.3)	3(4.4)		
35 ~	22(32.8)	21(30.4)	29(42.6)		
45 ~	25(37.3)	29(42.1)	21(30.9)		
≥55	15(22.4)	16(23.2)	15(22.1)		
民族				-	-
汉	67(100.0)	69(100.0)	68(100.0)		
其他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
婚姻状况				1.297	0.523
在婚	63(94.0)	65(94.2)	61(89.7)		
离异等	4(6.0)	4(5.8)	7(10.3)		
文化程度				11.399	0.003
初中以下	7(10.4)	13(18.8)	23(33.8)		
初中及以上	60(89.6)	56(81.2)	45(66.2)		
居住地				2.847	0.241
城市	34(50.7)	35(50.7)	26(38.2)		
农村	33(49.3)	34(49.3)	42(61.8)		
出生地				2.055	0.358
山西	66(98.5)	69(100.0)	68(100.0)		
非山西	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)		
肿瘤家族史				2.553	0.279
无	58(86.6)	60(87.0)	64(94.1)		
有	9(13.4)	9(13.0)	4(5.9)		
饮酒史				1.397	0.497
无	63(94.0)	67(97.1)	63(92.6)		
有	4(6.0)	2(2.9)	5(7.4)		
吸烟史				3.024	0.220
无	67(100.0)	66(95.7)	65(95.6)		
有	0(0.0)	3(4.3)	3(4.4)		
产次				0.411	0.814
≤4	65(97.0)	67(97.1)	67(98.5)		
>4	2(3.0)	2(2.9)	1(1.5)		
孕次				1.811	0.404
≤4	61(91.0)	58(84.1)	61(89.7)		
>4	6(9.0)	11(15.9)	7(10.3)		
月经初潮年龄 (岁)				1.143	0.565
>14	36(53.7)	31(44.9)	32(47.1)		
≤14	31(46.3)	38(55.1)	36(52.9)		
首次生育年龄 (岁)				1.971	0.373
≥20	67(100.0)	67(97.1)	67(98.5)		
<20	0(0.0)	2(2.9)	1(1.5)		
经期性生活				1.640	0.440
无	66(98.5)	68(98.6)	65(95.6)		
有	1(1.5)	1(1.4)	3(4.4)		
阴道炎病史				13.531	0.001
无	52(77.6)	37(53.6)	33(48.5)		
有	15(22.4)	32(46.4)	35(51.5)		
首次性交年龄 (岁)				6.609	0.037
≥20	63(94.0)	61(88.4)	54(79.4)		
<20	4(6.0)	8(11.6)	14(20.6)		
洗阴频率 (次/周)				10.728	0.005
>3	41(61.2)	29(42.0)	23(33.8)		
≤3	26(38.8)	40(58.0)	45(66.2)		
性生活后清洗				14.062	0.001
否	13(19.4)	23(33.3)	34(50.0)		
是	54(80.6)	46(66.7)	34(50.0)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比 (%)

3. hnRNP K 蛋白表达与 CIN 的关系:hnRNP K 蛋白在不同 CIN 组的表达情况见图 1。hnRNP K 表达量在不同宫颈病变组差异有统计学意义 ($H =$

表2 HPV16感染与CIN的关系

组别	调查人数	HPV16感染 ^a	χ^2 值	P值	OR值(95%CI)	aOR值 ^b (95%CI)
NC	67	7(10.4)			1.000	1.000
CIN I	69	10(14.5)	0.505	0.476	1.453 (0.518 ~ 4.072)	1.224(0.442 ~ 3.546)
CIN II/III	68	28(41.2)	4.577	<0.001	6.000(2.392 ~ 15.053)	5.399(2.003 ~ 14.555)

注:^a括号外数据为人数,括号内数据为感染率(%);^b调整因素为文化程度、阴道炎病史、首次性交年龄、洗阴频率和性生活

48.138, $P < 0.001$), 采用 Bonferroni 法进行 3 组间多重比较, 参照检验水准 α' 即 α /比较次数, 结果显示 hnRNP K 表达量在 NC、CIN I 和 CIN II/III 组任意两组间差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 2。进一步以 NC 组 hnRNP K 蛋白表达量的中位值 (0.46) 作为 hnRNP K 的分界点 (> 0.46 定为高表达, ≤ 0.46 定为低表达) 进行分析, 结果表明, hnRNP K 蛋白表达在 3 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 22.296$, $P < 0.001$), 且随着宫颈病变程度的进展加重, hnRNP K 蛋白表达量逐渐升高 (趋势 $\chi^2 = 21.765$, $P < 0.001$)。在调整宫颈病变相关影响因素后, 以 NC 为对照, hnRNP K 蛋白与 CIN I 和 CIN II/III 组的关联强度依次为 2.742 (1.293 ~ 5.813) 和 6.100 (2.460 ~ 15.122), 见表 3。



图1 不同级别宫颈病变组织中hnRNP K蛋白条带

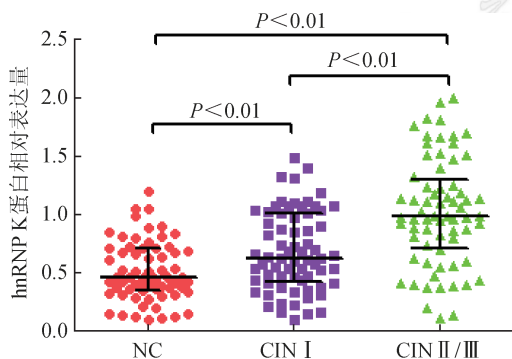


图2 不同级别宫颈病变组织中hnRNP K蛋白相对表达量

4. hnRNP K 蛋白表达与 HPV16 感染的交互效应分析: 以 NC 组作为对照, hnRNP K 蛋白量 ≤ 0.46 同时 HPV16 阴性感染作为阴性对照, 应用相加作用

效应模型对不同 CIN 组进行 hnRNP K 蛋白表达与 HPV16 的交互作用分析, 结果显示, hnRNP K 蛋白高表达与 HPV16 感染在 CIN II/III 存在正相加交互作用, $API(0.639, 95\%CI: 0.083 \sim 1.196)$ 不包括 0; 而在 CIN I 组尚未发现类似交互作用 (表 4)。

讨论

宫颈癌是复杂病因综合作用的结果。基于山西省的人群研究显示, 高危型 HPV16 感染是宫颈病变的主要感染型别, 明显高于其他高危型别的感染率^[3]。本研究采用导流杂交技术精确检测 HPV16 感染状况, 结果表明, HPV16 检出率随宫颈上皮病变程度的加重而呈递增趋势, 高度 CIN 组的感染率为 41.2%, 显著高于低度 CIN 组和宫颈炎组, 与本组前期研究结果一致^[13], 提示 HPV16 感染是早期宫颈病变的重要标志。

hnRNP K 是机体内普遍存在的一类核酸结合蛋白, 在细胞增殖和细胞凋亡中发挥着重要作用。人群研究与体外实验研究的结果表明, hnRNP K 异常高表达可增加多种肿瘤发生的风险^[9-10]。本研究选择不同病变程度的宫颈癌前病变女性, 包括 NC、CIN I 和 CIN II/III 者为研究对象, 结果显示, hnRNP K 蛋白表达量在 CIN II/III 最高, 且随着宫颈病变程度的加重呈逐渐升高趋势。hnRNP K 可能与多种抑癌基因协同作用, 减弱其对细胞周期的负调控作用^[14-15], 亦可能通过剪切调控作用, 抑制凋亡蛋白的产生, 导致细胞凋亡的减少^[16], 从而促进细胞增殖, 导致细胞恶性转化。

宫颈癌变进展中, HPV 早期癌基因 E6 和 E7 的高表达是目前公认的致癌机制。HPV16 早期基因表达在基因转录、mRNA 选择性剪切、mRNA 多聚腺苷酸化等水平受到 RNA 结合蛋白的调控^[17]。hnRNP K 是一种 RNA 结合蛋白, 具有独特的 KH、

表3 hnRNP K蛋白表达量与CIN的关系

组别	人数	表达量 $M(Q_n)$	高表达率(%)	χ^2 值	P值	OR值(95%CI)	aOR值 ^a (95%CI)
NC	67	0.46(0.35)	32(47.8)			1.000	1.000
CIN I	69	0.62(0.42)	49(71.0)	7.631	0.006	2.680(1.321 ~ 5.436)	2.742(1.293 ~ 5.813)
CIN II/III	68	0.98(0.70)	58(85.3)	21.394	<0.001	6.344(2.781 ~ 14.472)	6.100(2.460 ~ 15.122)

注:^a调整因素为文化程度、阴道炎病史、首次性交年龄、洗阴频率和性生活

表 4 hnRNP K 蛋白表达与 HPV16 感染在 CIN 中的交互作用分析

hnRNP K	HPV16	NC	CIN I	OR 值(95%CI)	aOR 值*(95%CI)
≤0.46	—	31	15	1.000	1.000
≤0.46	+	4	5	2.583(0.605 ~ 11.036)	1.669(0.351 ~ 7.936)
>0.46	—	29	44	3.136(1.445 ~ 6.802)	2.962(1.293 ~ 6.789)
>0.46	+	3	5	3.444(0.725 ~ 16.366)	2.649(0.511 ~ 13.732)
$REI(95\%CI)=-0.983(-6.014 \sim 4.049)$ $API(95\%CI)=-0.371(-2.699 \sim 1.957)$ $SI(95\%CI)=0.627(0.045 \sim 8.791)$					
hnRNP K	HPV16	NC	CIN II/III	OR 值(95%CI)	aOR 值*(95%CI)
≤0.46	—	31	3	1.000	1.000
≤0.46	+	4	7	18.083(3.281 ~ 99.674)	15.847(2.423 ~ 103.640)
>0.46	—	29	37	13.184(3.662 ~ 47.460)	12.794(3.122 ~ 52.439)
>0.46	+	3	21	72.333(13.301 ~ 393.369)	76.631(11.949 ~ 491.463)
$REI(95\%CI)=-48.989(-72.113 \sim 170.091)$ $API(95\%CI)=0.639(0.083 \sim 1.196)$ $SI(95\%CI)=2.839(0.588 \sim 13.717)$					

注:*调整因素为文化程度、阴道炎病史、首次性交年龄、洗阴频率和性生活

KNS (K specific nuclear shuttling) 和 KI (K protein-interactive) 结构域, 可与 DNA、RNA 和蛋白特异结合, 发挥调控基因转录、mRNA 可变剪切、mRNA 多聚腺苷酸化等一系列生物学功能。现有研究表明, hnRNP K 可与 HBV/HCV、甲型流感病毒等病毒 DNA 或 RNA 相互作用, 调节病毒的复制、转录和翻译^[18-20]。当 HPV16 感染上皮细胞时, hnRNP A1 表达上调, 并可通过绑定 HPV16 晚期调控元件 (late regulatory element, LR) 来促进 HPV16 mRNA 的剪接及晚期蛋白的合成^[21]。hnRNP H 亦可与 HPV16 L1 晚期蛋白结合并促进 L1 蛋白的合成, 从而提高 HPV16 的复制速度^[22]。提示, HPV16 可与 hnRNPs 相结合, 从而发挥调控 HPV16 表达的作用。本研究对不同宫颈癌前病变组进行了 hnRNP K 蛋白表达与 HPV16 感染的交互作用分析, 结果显示 hnRNP K 蛋白高表达与 HPV16 感染者患 CIN II/III 的风险性明显高于单纯 hnRNP K 蛋白高表达者或单纯 HPV16 感染者, 提示 hnRNP K 蛋白高表达和 HPV16 感染在宫颈恶性病变进展中存在正相加交互作用, hnRNP K 蛋白高表达可能通过调控和促进 HPV16 的癌基因表达, 从而提高 HPV16 感染者致宫颈癌变的风险。但本研究仅揭示了 hnRNP K、HPV16 与不同 CIN 的相关关系, 这是本研究的局限所在。为进一步探讨 hnRNP K 对宫颈病变预后以及 HPV16 基因整合的影响, 尚需进行前瞻性队列研究, 以及深入的分子机制研究。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in

GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136 (5) : E359-386. DOI:10.1002/ijc.29210.
 [2] Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115 789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer [J]. Int J Cancer, 2012, 131 (10) : 2349-2359. DOI:10.1002/ijc.27485.
 [3] Zhao XL, Hu SY, Zhang Q, et al. High-risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population [J]. J Gynecol Oncol, 2017, 28(4) : e30. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e30.
 [4] Han SP, Tang YH, Smith R. Functional diversity of the hnRNPs: past, present and perspectives [J]. Biochem J, 2010, 430 (3) : 379-392. DOI: 10.1042/bj20100396.
 [5] Choi HS, Hwang CK, Song KY, et al. Poly(C)-binding proteins as transcriptional regulators of gene expression [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380 (3) : 431-436. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.01.136.
 [6] Johansson C, Schwartz S. Regulation of human papillomavirus gene expression by splicing and polyadenylation [J]. Nat Rev Microbiol, 2013, 11(4) : 239-251. DOI: 10.1038/nrmicro2984.
 [7] Naphthine S, Treffers EE, Bell S, et al. A novel role for poly(C) binding proteins in programmed ribosomal frameshifting [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(12) : 5491-5503. DOI: 10.1093/nar/gkw480.
 [8] Kajitani N, Schwartz S. RNA binding proteins that control human papillomavirus gene expression [J]. Biomolecules, 2015, 5 (2) : 758-774. DOI: 10.3390/biom5020758.
 [9] Lu J, Gao FH. Role and molecular mechanism of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K in tumor development and progression [J]. Biomed Rep, 2016, 4 (6) : 657-663. DOI: 10.3892/br.2016.642.
 [10] Carpenter B, MacKay C, Alnabulsi A, et al. The roles of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in tumour development and progression [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1765 (2) : 85-100. DOI: 10.1016/j.bbcan.2005.10.002.
 [11] Gallardo M, Lee HJ, Zhang XR, et al. hnRNP K is a Haploinsufficient tumor suppressor that regulates proliferation and differentiation programs in hematologic malignancies [J]. Cancer Cell, 2015, 28 (4) : 486-499. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.09.001.
 [12] Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting

analyses of effect modification and interaction [J]. *Int J Epidemiol*, 2012, 41(2): 514-520. DOI: 10.1093/ije/dyr218.

[13] 南晶, 丁玲, 刘学智, 等. 叶酸与HPV16 E6/E7 mRNA表达在宫颈鳞癌变中的交互作用[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(6): 852-857. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.022.

Nan J, Ding L, Liu XZ, et al. Interaction between folate and the expression of human papillomavirus 16 E6/E7 mRNA in the progression of cervix carcinogenesis[J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37(6): 852-857. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.06.022.

[14] Moumen A, Masterson P, O' Connor MJ, et al. hnRNP K: an HDM2 target and transcriptional coactivator of p53 in response to DNA damage [J]. *Cell*, 2005, 123(6): 1065-1078. DOI: 10.1016/j.cell.2005.09.032.

[15] Yano M, Okano HJ, Okano H. Involvement of Hu and heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K in neuronal differentiation through p21 mRNA post-transcriptional regulation [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(13): 12690-12699. DOI: 10.1074/jbc.m411119200.

[16] Revil T, Pelletier J, Toutant J, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K represses the production of pro-apoptotic Bcl-x_s splice isoform [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(32): 21458-21467. DOI: 10.1074/jbc.m109.019711.

[17] Xiao SH, Tang YS, Khan RA, et al. Influence of physiologic folate deficiency on human papillomavirus type 16 (HPV16)-harboring human keratinocytes *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(15): 12559-12577. DOI: 10.1074/jbc.m111.317040.

[18] Ng LF, Chan M, Chan SH, et al. Host heterogeneous ribonucleoprotein K (hnRNP K) as a potential target to suppress hepatitis B virus replication [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(7): e163. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020163.

[19] Fan BC, Lu KY, Sutandy FXR, et al. A human proteome microarray identifies that the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNP K) recognizes the 5' terminal sequence of the hepatitis C virus RNA [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(1): 84-92. DOI: 10.1074/mcp.m113.031682.

[20] Tsai PL, Chiou NT, Kuss S, et al. Cellular RNA binding proteins NS1-BP and hnRNP K regulate influenza A virus RNA splicing [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(6): e1003460. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003460.

[21] Cheunim T, Zhang JX, Milligan SG, et al. The alternative splicing factor hnRNP A1 is up-regulated during virus-infected epithelial cell differentiation and binds the human papillomavirus type 16 late regulatory element [J]. *Virus Res*, 2008, 131(2): 189-198. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.09.006.

[22] Zheng ZZ, Sun YY, Zhao M, et al. Specific interaction between hnRNP H and HPV16 L1 proteins: implications for late gene auto-regulation enabling rapid viral capsid protein production [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430(3): 1047-1053. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.12.042.

(收稿日期:2018-06-06)

(本文编辑:万玉立)

读者·作者·编者

本刊常用缩略语

本刊对以下较为熟悉的一些常用医学词汇将允许直接用缩写,即在文章中第一次出现时,可以不标注中文和英文全称。

OR	比值比	HBcAg	乙型肝炎核心抗原
RR	相对危险度	HBeAg	乙型肝炎e抗原
CI	可信区间	HBsAg	乙型肝炎表面抗原
P _n	第n百分位数	抗-HBs	乙型肝炎表面抗体
AIDS	艾滋病	抗-HBc	乙型肝炎核心抗体
HIV	艾滋病病毒	抗-HBe	乙型肝炎e抗体
MSM	男男性行为者	ALT	丙氨酸氨基转移酶
STD	性传播疾病	AST	天冬氨酸氨基转移酶
DNA	脱氧核糖核酸	HPV	人乳头瘤病毒
RNA	核糖核酸	DBP	舒张压
PCR	聚合酶链式反应	SBP	收缩压
RT-PCR	反转录聚合酶链式反应	BMI	体质指数
Ct值	每个反应管内荧光信号达到设定的阈值时所经历的循环数	MS	代谢综合征
PAGE	聚丙烯酰胺凝胶电泳	FPG	空腹血糖
PFGE	脉冲场凝胶电泳	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
ELISA	酶联免疫吸附试验	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
A值	吸光度值	TC	总胆固醇
GMT	几何平均滴度	TG	甘油三酯
HBV	乙型肝炎病毒	COPD	慢性阻塞性肺疾病
HCV	丙型肝炎病毒	CDC	疾病预防控制中心
HEV	戊型肝炎病毒	WHO	世界卫生组织