

HPV 感染与宫颈癌的研究进展^①

王春芳

(右江民族医学院附属医院检验科,广西 百色 533000 E-mail:578457776@qq.com)

摘 要: 宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率在女性生殖道恶性肿瘤中居首位。现已明确,人类乳头状瘤病毒(Human papillomavirus,HPV)持续感染是宫颈癌发生的主要病因,且不同 HPV 基因型致癌风险有差异,因此,本文就 HPV 的分子生物学特性、病因学、致癌机制等研究进展作一综述。

关键词: 人类乳头状瘤病毒;子宫肿瘤

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2016)03-0330-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.03.031

宫颈癌是一种最常见的女性生殖道恶性肿瘤,发生于子宫颈腺上皮或鳞状上皮,是仅次于乳腺癌威胁妇女生命健康的第二大杀手。而作为性传播因子之一的人类乳头状瘤病毒(HPV),与宫颈癌前病变及癌变的发生发展和预后有着高度相关的关系,时刻危害妇女的身心健康。据报道,全世界每年约有子宫颈癌新发病例 46.6 万,每年导致 25~28 万妇女死亡^[1-2],而据 WHO 报道,75%~80%在发展中国家,中国有近 10 万例新发病例,约占世界总数的 1/5,目前处于地区增长趋势,尤以广大农村地区明显,并有发病年青化的现象。大量研究表明,HPV 感染的增加是宫颈癌患者年轻化的主要原因。

1 HPV 的分子生物学特性

HPV 是由 DNA 核心蛋白衣壳组成的乳头多瘤空泡病毒科乳头瘤病毒属,无包膜,直径为 45~55 nm,衣壳呈二十面体对称,含 72 个壳微粒。基因组为共价闭环小双链 DNA,大小近 8 000 bp,相对分子质量为 5×10^6 。与致癌密切相关的 HPV DNA 含有 3 个功能区,包括约 9 个开放阅读框(Open Reading Frame,ORF):上游调控区(upper region of regulation,URR)、早期转录区(E 区)和晚期转录区(L 区)。E 区位于 URR 下游,含 6 个 ORF,编码除病毒衣壳之外的所有病毒相关蛋白。在 HPV DNA 复制的起始与延长中起关键作用的是 E1。作为反式激活蛋白的 E2 可反式激活 HPV DNA 的转录,并在其转录和复制过程起调控作用。表达于感染晚期的 E4,与 HPV 成熟胞质蛋白有关。在 E2 下游的 E5 基因位编码一种小蛋白,主要利用与血小板源生长因子(PDGF)受体和表皮细胞生长因子(EDF)受体的结合激活上向调控。此外,E6 和 E 协同对 HPV 的复制也起到了关键作用,通过分别与 pR、p53 结合使宿主细胞恶化癌变。L

区编码主要衣壳蛋白(L1)和次要衣壳蛋白(L2),L1 糖蛋白结构保守具有特异抗原性,在真核细胞内自行组装成病毒样颗粒(VLP),促使病毒颗粒的成熟。动物试验表明,机体感染 HPV 后因其 L1 强免疫原性而产生中和抗体可保护动物避免病毒的攻击。L2 为核蛋白,表现 HPV 抗原的多态性,起组蛋白的作用。位于 E6 与 L1 区间的 URR,含有多个结合位点与转录因子作用,可调节 L 区和 E 区基因的转录。

2 HPV 感染流行病学

目前,世界卫生组织(WHO)正式发布一项最权威的涵盖 36 个国家 157 879 名妇女的荟萃分析资料,资料是妇女宫颈细胞学正常但感染 HPV 的流行病学资料。资料^[1]显示,在特定的时间点,全球宫颈 HPV DNA 阳性妇女达 10.4%,13.4%分布在经济较落后地区,较发达地区为 8.4%。5 年后一项调查显示,东非部分女性 HPV DNA 阳性为 31.6%,非洲妇女较低,占 22.1%,而东南亚仅 6.2%^[3]。对 11 个国家 15 613 名妇女研究的国际癌症研究会(IARC)也证实,年龄范围扩大(15~74 岁)后 HPV DNA 阳性率 10.5%^[4]。

3 宫颈癌的病因学研究

近半个世纪,宫颈癌发病机制取得了突破性进展。大量的研究显示,宫颈癌的发病过程复杂,具有多病因、多因素、多阶段性的特点,其危险因素包括:遗传易感性、生物学因素及行为因素。1995 年前,研究主要包括宿主免疫情况、吸烟、外源性雌激素水平、性伙伴数及多重 HPV 感染等宫颈癌相关危险因素。与机体遗传背景相关的基因多态性,被认为是决定 HPV 感染后宫颈癌发病与否及预后的重要因素。Jung HS 等^[5]发现波兰妇女宫颈癌组织中 HPV16 URR 片段 nt7520 突变(G→A),发生率为 100%,突变的 HPV16

① 基金项目:广西医药卫生自筹经费计划课题(桂卫科教[2011]23 号)

显示出更强的侵染活性,且转录活性略增高,分析是宫颈癌病人与无症状带毒者的主要区别。Ludmir EB^[6]等发现,韩国人群 HPV16/18(+)妇女具有 Ser 纯合子基因型较 Arg 杂合子及纯合子基因型患宫颈腺癌风险增加。还有学者^[7]发现,中国汉族人群存在 P21codon31AGA 等位基因易患宫颈鳞癌。还有研究发现,p53、HPV16 L1、HPV18 L1 等具有多态性,这可能与 HPV 相关的宫颈癌的风险率较高有关^[8-10]。口服避孕药(OCs)等外源性雌激素宫颈癌发生风险增加,与用药时间呈比例。口服 OCs 超过 10 年,其宫颈癌发生的危险性增加[OR = 4.48(2.24~9.36)],超过 5 年者,危险性为[OR = 2.7(1.36~5.46)]^[11]。而另一研究^[12]表明,由于雌激素受体封闭,宫颈癌细胞识别异常基因、诱发瘤细胞凋亡。大量资料^[13]表明,婚育年龄成为宫颈癌发病的危险因素之一,与过早性生活和早年分娩相关。资料证实吸烟能增加宫颈癌发生,但不能明确与 HPV 持续性感染之间的关系。

4 HPV 的致癌机制

性行为造成阴道黏膜轻微损伤,HPV 趁机以游离状态感染暴露的基底层细胞;首先 HPV 潜伏于暴露的基底细胞层,接着独立的外源染色体 DNA 游离于细胞核内,而后整合到宿主细胞内并使宿主细胞发生突变,最后发展为癌。而由于绝大部分宿主体内有抗体保护,HPV 感染往往呈一过性,而少数持续性 HPV 感染才可能发展为宫颈癌。另外,约 80% 具有细胞毒性 T 细胞的原发感染者消灭感染的 HPV,病灶自愈。少数宫颈癌持续者 HPV 基因线性化、再与宿主细胞基因整合,为宫颈浸润癌的生成提供必要条件。HPV16、18、52 等 HPV 高危型的感染清除率低,过程更易呈持续性,导致 CIN2/3 的危险性增高,且治疗后病灶残留率和复发率高。很多情况下,仅 HPV 感染很难引起宫颈癌的发生,如有其他协同因子的存在宫颈癌的发生机率将大大增加。目前,发现具有协同 HPV 致癌作用的可能协同因子有:使用雌激素、吸烟、合并感染如单纯疱疹病毒 II 型(HSV-II)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、巨细胞病毒(CMV)等^[14]。

5 HPV 预防性疫苗

大量动物试验证实 HPV L1 具有强免疫原性主要用于 HPV 预防疫苗的研制,在其产生中和抗体可保护动物避免病毒的攻击方面显示出良好效果。根据 HPV 特有的入侵机制,目前预防性疫苗有两种,Merck 公司利用啤酒酵母细胞研制了 Gardasil 这是一种四价疫苗,由 HPV 16、18、6、11 组成,而 GSK 公司利用昆虫杆状病毒系统研制的 Cervarix,是一种二价疫苗,即由 HPV 16 和 HPV 18 组成。两种疫苗均含有

铝佐剂,机体注射后可使抗原缓慢释放并激活单核细胞,从而使 B 细胞反应增加。Cervarix 疫苗还含有单磷酸脂质 A(MPL),通过 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4,TLR4)激活固有免疫系统,免疫反应增强。Merck、GSK^[15-16]进一步用随机临床试验证明了疫苗的显著有效性。在两种疫苗应用于临床实验 4 年中,至少打过一针疫苗的未感染黏膜型 HPV 年轻妇女中能 100% 有效预防 HPV16 和 18 相关的 CIN-3[以宫颈上皮内增生 3 级(cervical intraepithelial neoplasia, CIN-3)为临床终点],同时疫苗也能预防 HPV 感染造成的低度恶性增生。

HPV 发病因素、致病机制及预防性疫苗的研究,既可以减少财力、人力和物力,同时也为宫颈癌的早期诊断、预后判断、治疗后的随访监测提供了准确的科学依据。但目前还有几个有关 HPV 疫苗问题急需解决:①最低的保护 HPV 感染的疫苗诱发的抗体水平;②两种 HPV 疫苗均没有治疗作用,无法清除已感染的 HPV 型别或阻止恶性增生;③疫苗的具体保护年限。解决问题需要大家共同努力,治疗性疫苗的研发十分有必要。

参考文献:

- [1] Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002[J]. International Journal of Cancer, 2006, 118: 3030-3044.
- [2] Mo LZ, Song HL, Wang JL, et al. Pap Smear Combined with HPV Testing: A Reasonable Tool for Women with High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Treated by LEEP[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(10): 4297-302.
- [3] Castellsague X, De Sanjose S, Aguado T, et al. HPV and Cervical Cancer in the World 2007 Report. WHO/ICO information centre on HPV and cervical cancer(HPV Information Centre)[R]. Vaccine, 2007, 25(Suppl 3).
- [4] Baron C, Henry M, Tamalet C, et al. Relationship between HPV 16, 18, 31, 33, 45 DNA detection and quantitation and E6/E7 mRNA detection among a series of cervical specimens with various degrees of histology[J]. J Med Virol, 2015, 87(8): 1389-1396.
- [5] Jung HS, Rajasekaran N, Song SY, et al. Human Papillomavirus E6/E7-Specific siRNA Potentiates the Effect of Radiotherapy for Cervical Cancer in Vitro and in Vivo[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(6): 12243-12260.
- [6] Ludmir EB, Stephens SJ, Palta M, et al. Human papillomavirus tumor infection in esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Gastrointest Oncol, 2015, 6(3): 287-295.

(下转第 337 页)

[6] Albers AE, Schaefer C, Visus C, et al. Spontaneous apoptosis of tumor-specific tetramer⁺ CD8⁺ T lymphocytes in the peripheral circulation of patients with head and neck cancer[J]. *Head Neck*, 2009, 31(6): 773-781.

[7] 张洁, 张小艳, 王岐山. 流式细胞术检测 CD35 表型对恶性肿瘤诊断的意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2010, 26(5): 506-507.

[8] 高维和. 对于流式细胞术在临床检验中的应用研究[J]. *中国卫生产业*, 2014, 11(28): 162-163.

[9] Tárnok A, Hambach J, Chen R, et al. Cytometric bead array to measure six cytokines in twenty-five microliters of serum[J]. *Clinical Chemistry*, 2003, 49(6 Pt1): 1000-1002.

[10] 童骁, 沈毅, 梁华, 等. 利用流式细胞术测定 CTL 活性方法在 EIAV 免疫学中的应用[J]. *中国病毒学*, 2005, 20(6): 642-646.

[11] 王珊, 廖洁, 于力方, 等. 流式细胞术快速检测 T 细胞亚群和 NKT 细胞亚群的免疫荧光变化[J]. *现代科学仪器*, 2010, 6(3): 95-97.

[12] 陈雪, 吕文彬, 李健, 等. 流式细胞仪在输血医学中的应用[J]. *重庆医学*, 2007, 36(21): 2162-2164.

[13] 张学艳, 王军. 流式细胞仪在血液学检测中的应用[J]. *中国医学装备*, 2008, 5(5): 8-11.

[14] 周英, 吕文彬, 李健, 等. 流式细胞术检测 O 型孕妇血液中胎儿微量 A(B)红细胞与新生儿溶血病发病率的相关性研究[J]. *四川医学*, 2012, 33(1): 12-14.

[15] Dziegiel MH, Nielsen LK, Berkowicz A. Detecting fetomaternal hemorrhage by flow cytometry [J]. *Current Opinion in Hematology*, 2006, 13(6): 490-495.

[16] 韩悦, 王兆钺, 李健, 等. 血小板自身抗体的流式细胞仪检测与意义[J]. *临床血液学杂志*, 2000, 13(5): 222-223.

[17] 孔令环, 韩梅, 鲍彦娜, 等. 流式细胞术对急性白血病免疫分型的临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(10): 1570-1573.

[18] De Smet D, Trullemans F, Jochmans K, et al. Diagnostic potential of CD34⁺ cell antigen expression in myelodysplastic syndromes[J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 2012, 138(5): 732-743.

[19] 吴韶清, 吴洁莹, 廖灿, 等. 185 例儿童急性白血病流式细胞术免疫分型研究[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(16): 3087-3091.

[20] Maynadie M, Picard F, Husson B, et al. Immunophenotypic clustering of myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2349-2356.

[21] 张艳. 流式细胞术在微生物检测中的应用[J]. *医疗装备*, 2011, 34(5): 33-35.

[22] 郑国强, 刘叙仪, 韩复生, 等. 阿霉素耐药性研究与流式细胞分析[J]. *中国肺癌杂志*, 2002, 5(1): 28-30.

[23] van der Waaij LA, Mesander G, Limburg PC, et al. Direct flow cytometry of anaerobic bacteria in human feces [J]. *Blood*, 1994, 16(3): 270-279.

[24] 于亚平. 流式细胞仪免疫分型在 B 细胞淋巴瘤诊断中的应用[J]. *现代肿瘤医学*, 2009, 17(3): 579-583.

[25] 令狐颖, 黄山, 郑金鼎, 等. 用流式细胞术检测冠心病患者血清 P 选择素的方法与应用评价[J]. *临床检测杂志*, 2011, 29(1): 43-44.

收稿日期: 2016-01-29; 修回日期: 2016-03-07

(上接第 331 页)

[7] Ananworanich J, Prasitsuebsai W, Kerr SJ, et al. Cervical cytological abnormalities and HPV infection in perinatally HIV-infected adolescents[J]. *J Virus Erad*, 2015, 1(1): 30-37.

[8] 李灿宇, 张自森, 刘继红. 宫颈癌中 p53 基因多态性的检测及其临床意义[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(36): 9-11.

[9] 陈俊, 董海艳, 朱珊丽, 等. 温州地方株 HPV16 型 L1 基因多态性及蛋白特性分析[J]. *温州医学院学报*, 2009, 39(6): 538-540, 545.

[10] 曾莉, 俞守义, 胡朝晖, 等. 广东地区宫颈病变 HPV18 型 L1 基因多态性分析[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 28(12): 2210-2212.

[11] Pyne MT, Hamula CL, Tardif K, et al. High-risk HPV detection and genotyping by APTIMA HPV using cervical samples[J]. *J Virol Methods*, 2015, 221: 95-99.

[12] William W, Salama AS, Ayman AH. Inhibition of growth of cervical cancer cells using a dominant negative estrogen receptor gene[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 104(2): 276-280.

[13] Coglian V, Bann R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papilloma viruses[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 6(4): 204.

[14] 王雪卿, 孙丽芳, 梁向华, 等. 高危型人乳头状瘤病毒的感染状态及分型与宫颈病变发生的相关性研究[J]. *生殖医学杂志*, 2014, 23(8): 633-638.

[15] Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): e1.

[16] Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and pre-cancer in young women: final event-driven analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2015, 22(4): 361-373.

收稿日期: 2016-04-30; 修回日期: 2016-05-23