

[33] Takeshima E ,Tomimori K ,Kawakami H ,et al. NF - κBactivation by Helicobacter pylori requires Akt - mediated phosphorylation of p65 [J]. BMC Microbiol 2009 9( 1) : 36 - 44.

[34] Schmausser B ,Endrich S ,Brandlein S. Schar J Beier D Muller - Hermelink HK Eck M The chemokine receptor CCR7 is expressed

on epithelium of noninflamed gastric mucosa ,Helicobacter pylori gastritis gastric carcinoma and its precursor lesions and upregulated by H pylori [J]. Clin Exp Immunol 2005 ,139( 2) : 323 - 327. ( 编校: 张西敏)

## 不同种属 HPV 感染与癌症相关性的研究进展

赵 博<sup>1,2</sup>, 王雪茜<sup>1,3</sup>

### Research progress of the correlation between the infections of different genotypes of HPV and the carcinogenesis

Zhao Bo<sup>1,2</sup>, Wang Xueqian<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> "The basic research of classic recipe application" Innovation Research Team, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; <sup>2</sup>Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; <sup>3</sup>The School of Preclinical Medicine of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China.

**【Abstracts】**HPV has received the extensive concern of the academia as the clear reason of cervical cancer. Nowadays there are more than 120 species of HPV has been founded. Studies confirm different HPV subtypes have significantly different pathogenicity and biological characteristics. So it was very important to revile the interrelation between HPV infection and carcinogenesis, this vill help us to prevention and treatment in more accurate way.

**【Key words】**HPV infection; different genotype; carcinogenesis

Modern Oncology 2014, 22( 01) : 0232 - 0237

**【指示性摘要】**HPV 作为宫颈癌发病的明确病因已受到医学界的广泛关注。目前已发现的 HPV 有 120 余种, 研究证实不同型别 HPV 所表现的生物学特征和致病性有明显差别, 因此明确 HPV 感染与疾病的相互关系, 对认识不同病毒致病特点、有针对性的采取预防和治疗措施有非常重要的意义。

**【关键词】**HPV 感染; 不同型别; 癌症

**【中图分类号】**R730.2 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-4992.2014.01.78

**【文章编号】**1672-4992-(2014)01-0232-06

人乳头瘤病毒( human papillomavirus ,HPV) 是一组嗜上皮组织双链小分子 DNA 病毒的总称。它能引起人类皮肤和

黏膜的增生性病变, 形成多种良性乳头状瘤或疣, 同时与某些肿瘤的发生发展具有密切联系。大多数 HPV 的 DNA 序列存在有等级的聚集现象而形成种系发生树, 其主要的分支代表属( genus) 在同一属中某些病毒具有相同的生物学或病理学特征, 进而形成了不同的种( species)。HPV 的致病能力基本上可以从种系发生树的定位推断出来。

HPV 主要有 Alpha、Beta 和 Gamma 三个属。所有传统意义上生殖器或黏膜 HPV 都属于 Alpha - 属, 是 HPV 种类中最多、最为复杂的部分, 依据 HPV 引起的增生性病变是否致癌, 可将其分为高危型和低危型两类。Beta - 属 HPV 型别又称为疣状表皮异型增生相关的 HPV( EV - HPV), 分为 5 个种 24 个型。它们感染后多以潜伏状态存在, 在免疫水平低下时被激活, 通常这些 HPV 引发良性病变, 仅与型别和肿瘤相关。Gamma - 属有 5 个种, 7 个型别, 它们致病性不强, 与肿瘤发生无明显相关性。

#### 1 Alpha - 属

Alpha - 属包含了人乳头瘤病毒与肿瘤相关致病力最强

**【收稿日期】** 2013 - 07 - 18

**【修回日期】** 2013 - 07 - 30

**【基金项目】** 教育部新世纪优秀人才项目( 编号: NCTE - 10 - 0276)

**【作者单位】** <sup>1</sup>北京中医药大学“经典方剂的应用基础研究”创新团队, 北京 100029

<sup>2</sup>北京大学第三医院, 北京 100191

<sup>3</sup>北京中医药大学基础医学院, 北京 100029

**【作者简介】** 赵博( 1982 - ), 女, 北京人, 主治医师, 主要从事常见病疑难病的病因学研究。E - mail: zb012001@126.com

**【通讯作者】** 王雪茜( 1979 - ), 女, 北京人, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事食管癌的病因学研究。E - mail: shirlyding@163.com

的高危型别,也包含了与皮肤疣状改变相关的低危型别,它主要引起黏膜上皮病变,包括15个种,近60个型<sup>[1]</sup>。迄今为止大部分乳头瘤病毒研究都以Alpha-属的型别为观察对象,HPV致病的分子机制也是通过对Alpha-属高危型的研究实现的。Alpha-属的15个种大多数为低危型,如种2、3、4、8、10、12、15等,它们常引起皮肤和黏膜的良性病变。高危型HPV病毒也集中在本属内,种1、5、6、7和9包含了几乎全部高危型HPV,它们与宫颈癌、外阴癌、肛门癌、前列腺癌、膀胱癌、食管癌、胃癌、大肠癌、口腔咽喉癌、鼻腔鼻窦癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌等恶性肿瘤的产生和发展密切相关。探讨致癌病毒在分子水平和细胞水平发病机理,观察它们流行病学发病特点,是乳头瘤研究中的重点内容。

### 1.1 species-9

species-9中的全部七型HPV均为高危型,包括HPV-16、-31、-33、-35、-52、-58和-67型,它们都与黏膜的恶性病变有一定相关性。口腔癌、喉癌、食管癌、宫颈癌、外阴癌等恶性病变的产生和发展与这些型别HPV感染的关系密不可分。

**1.1.1 HPV-16** HPV-16不论从分子机制还是流行病学角度都是至今为止乳头瘤病毒中被研究的最清楚的型别。科学家通过对HPV-16的研究了解了乳头瘤病毒的分子结构、致病机制和流行特点。经过长期大规模的研究积累,1995年IARC明确HPV-16型为宫颈癌和肛门生殖器肿瘤(如肛门癌、阴茎癌和外阴癌等)的必要致病因素<sup>[2]</sup>,因此HPV感染相关疾病的研究越来越受到研究者的重视。近年来HPV-16与口咽癌的相关性研究也逐渐明朗。在霍普金斯耳鼻喉科临床的一项大样本的case-control研究中发现,HPV感染与口咽癌的发生强相关,在校正了年龄、性别、吸烟、饮酒、口腔卫生状况和头颈癌家族史以后,HPV-16型感染与口咽癌的发生相关性增强,说明口咽癌发生过程中HPV-16型起到了非常重要的作用<sup>[3]</sup>。新近研究表明,加拿大西南部口腔鳞状细胞癌的发病与HPV感染正相关,其中HPV-16感染占阳性样本的90%<sup>[4]</sup>。除口腔癌以外其他头颈部肿瘤也与HPV-16型感染高度相关。Gallegos等<sup>[5]</sup>发现50%的喉癌患者中存在HPV感染,HPV-16占所有阳性中的68.7%,认为HPV感染是喉癌发病的重要辅助因素。Hobbs等<sup>[6]</sup>进行meta分析回顾了HPV-16感染与头颈部肿瘤的相关性,发现HPV-16型与扁桃体癌有非常显著的相关性,与口咽癌中度相关,与口腔癌和喉癌呈弱相关。还有研究表明扁桃体癌患者中有51%存在HPV感染,-16型占84%,两者有非常显著的相关性。而喉鳞状细胞癌和食管癌中HPV所起的作用仍存在争议<sup>[7-8]</sup>。此外,HPV-16型与肛门生殖器肿瘤的关系也相对明确,阴茎癌、前列腺癌、女性外阴癌等生殖器区恶性肿瘤相关的阳性报道非常多<sup>[9]</sup>。

**1.1.2 HPV-31** HPV-31被认为是宫颈鳞状细胞癌中最普遍的四种高危型之一,主要与宫颈上皮内异型增生病变和宫颈癌的形成相关。1986年Lörincz等<sup>[10]</sup>人在100例来自美国巴西和秘鲁的肛门生殖器样本的检测中发现并命名了HPV-31型,并检测到HPV-31和HPV-16有35%-40%的序列同源性,在宫颈轻中度不典型增生的检测率为20%,浸润性宫颈癌的检测率为6%,而肛门生殖器疣中没有检测到HPV-31。宫颈癌前病变中HPV-31感染与宫颈上皮内异型增生病变的进展有一定相关性,从宫颈上皮非典型增

生(CIN)I到CINⅢ级逐步升高<sup>[11]</sup>。一项研究分析了376例宫颈不典型增生样本,结果表明HPV-31是仅次于HPV-16的感染型别<sup>[12]</sup>。此外,挪威的一项研究指出HPV-31型在宫颈鳞状细胞癌组织中阳性率为6%,相同样本原位杂交法鉴定的阳性率为7%,是仅次于HPV-16型和-18型的重要感染型别<sup>[13]</sup>。HPV-31型不仅在宫颈病变中起到重要作用,而且在鲍恩病和皮肤鳞状细胞癌中的感染率也很高<sup>[14]</sup>。

**1.1.3 HPV-33** HPV-33是从浸润性宫颈癌中克隆出来的一种高危型别。IARC多中心病例对照研究表明HPV感染对宫颈鳞状细胞癌的OR高达83.3,其中HPV-33是除HPV-16(59%,OR=182)、HPV-18(12%,OR=231)、HPV-45(4.8%,OR=148)和HPV-31(3.7%,OR=71.5)外,最普遍的感染型别,OR=77.6。说明HPV-33与宫颈癌发病的相关性非常密切<sup>[15]</sup>。另外Munoz等人<sup>[16]</sup>在此基础上分析了11种HPV最常见型别的分布情况,印证了以上5种高危型别与宫颈癌发病的密切关系。荷兰一项研究也证实宫颈中度及以上的上皮内异型增生的患者中HPV-33的检测率仅次于HPV-16,是非常重要的感染型别<sup>[17]</sup>。在意大利北部对48例浸润性宫颈癌进行的一项研究显示,除HPV-16外,-18型和-33型为最重要的感染型别<sup>[18]</sup>。这些研究都充分肯定了HPV-33型与宫颈癌的相关性。

HPV-33在多种组织中分布广泛,并在其恶变过程中起重要作用。口腔、食管、结肠、膀胱、乳腺等恶性病变组织中都曾检测到HPV-33型。一项针对432例扁桃体癌的分析表明,扁桃体癌的HPV感染率高达51%,HPV-16占84%,而HPV-33占4.6%,是重要的感染型别<sup>[19]</sup>。此外口腔癌的发病与HPV感染相关,HPV-33为4大主要感染型别之一<sup>[20]</sup>。Barghi等<sup>[21]</sup>在59例膀胱移行细胞癌中也检测到35.6%的HPV感染,其中HPV-18型感染最为普遍,占HPV阳性的81%,HPV-33和-6型占9.5%,提示HPV-33型的感染可能与膀胱移行细胞癌有一定相关性。一项对比中、日乳腺癌样本中HPV感染状况的研究显示,中国41%的乳腺肿瘤中鉴定出了HPV-33型,而日本乳腺癌样本中检测率只有11%<sup>[22]</sup>。结肠癌与HPV感染相关性研究中,HPV-18和HPV-33型也是最重要的感染型别,感染率分别为73.6%和56.6%。正常组织和肿瘤组织中这两种型别有非常显著的统计学差异( $P < 0.00$ )<sup>[23]</sup>。除了与以上这些疾病有较为密切的关系外,在肛门癌、支气管癌和食管癌存活患者中,HPV-33也有很高的感染率,起到了比较重要的致病作用<sup>[24-25]</sup>。HPV-33在不同疾病中的广泛分布,提示它有较强的致病作用。

**1.1.4 HPV-52和HPV-58** HPV-52是世界范围内宫颈癌中检测率占第七位的高危型别,主要与亚洲地区的宫颈癌相关。虽然HPV-16和-18型感染普遍,没有明显的地区差异,但HPV-52和-58型的分布有一定的地理偏向性。亚洲HPV感染型别中,-52和-58型检出率较高,我国进行的多项研究表明HPV-52和-58型较常见。韩国HPV-52及-58在30岁以上妇女中的检出率仅次于HPV-16<sup>[26]</sup>。日本HPV-51、-52和-58型在CINⅡ/Ⅲ级中的检测率在2%和20%之间,与其他地区相比感染率也比较高<sup>[27]</sup>。HPV-31可以引发8.8%的宫颈轻度鳞状上皮病变和2.5%的中重度鳞状上皮病变<sup>[17]</sup>。我国Huang等人<sup>[28]</sup>进行的一项包含354例宫颈正常与非正常样本的检测中发现,

HPV-52 型是最主要的感染型别,感染率高达 15.1%, HPV-58 次之,为 9.5%, HPV-16 和 -18 型的感染率分别为 8.5% 和 5.5%, HPV-33、-70、-51、-53、-56、-31 和 -39 型感染率依次递减在 5.0% - 4.0% 之间。这一结果说明宫颈中广泛存在 HPV-52 和 -58 的感染。Huang<sup>[29]</sup> 的另一项研究调查了 40 例中国宫颈癌患者,发现其中 87.5% 包含 HPV DNA, HPV-52 和 -58 型有相等的感染率,两者占总感染率的 42.5%, 而 HPV-16 和 HPV-18 型的阳性率为 37.5%。统计学检验证明这四种型别都是该地区宫颈癌发病的高危因素<sup>[29]</sup>。此外 2005 年报道的一项研究表明人类免疫缺陷病毒(HIV)感染病人由于存在免疫抑制,感染 HPV 的几率增高。104 例 HIV 阳性患者中 HPV 感染率为 39.4%, 其中高危型 -52 型是最主要的感染型别,达到总人群的 12.5%, 其次 HPV-18 感染率为 6.7%, HPV-35 感染率为 5.8%, HPV-70 感染率为 4.8%, HPV-52 型高度流行<sup>[30]</sup>。Liaw 等<sup>[31]</sup> 研究表明宫颈病变中有很高的 HPV 感染率。HPV 在正常和 CIN I 级的感染率分别为 9% 和 54%, 而在 CIN II 和 CIN III 级的感染高达 92%。其中 HPV-52 和 -58 型最为普遍。宫颈癌患者感染型别有所不同, 263 个患者 HPV 感染以 HPV-16 型为主(50.7%), HPV-18、-58、-33 和 -52 型依次递减。同一报道中还包括 436 例与尖锐湿疣相关的宫颈鳞状细胞异型增生的样本, 其中 HPV-52 型、-16 型和 -58 型为三个最普遍的感染型别, 阳性率从 18% 到 15% 递减, -16 型和 -58 型感染率一致<sup>[31]</sup>。

**1.1.5 HPV-35 和 HPV-67** 除了以上介绍的 5 种高危型别以外, species-9 中 HPV-35 型和 HPV-67 型也被认为是与宫颈癌发病有重要关系的高危型别, 其中 HPV-35 经调查是鳞状细胞癌中排名第八的常见高危型<sup>[15]</sup>。一项莫桑比克妇女宫颈上皮内异型增生患者与 HPV 相关性的研究中提到了 HPV-35 型, 认为它在 CIN I 级病变中的分布更为普遍, 而 CIN II 和 III 级中 HPV-16 型和 -52 型的感染率更高。这可能与不同型别 HPV E6 蛋白使 p53 失活能力不同有关<sup>[32]</sup>。而在尼日利亚正常妇女进行的筛查中发现, HPV-35 是最主要的感染型别<sup>[33]</sup>。有关于 HPV-67 型的报道相对比较少, 曾有个案报道患者阴茎、肛门周围和腹股沟区存在鲍恩样丘疹, 经过 8 年后发展为浸润性鳞状细胞癌, 其中 HPV-31 和 HPV-67 型直接影响鳞状细胞癌的发展<sup>[34]</sup>。

至此, 我们详细探讨了人乳头瘤病毒 Alpha-属 species-9 中 7 种型别与疾病相关性。总体来说它们都与肿瘤的发生有一定关系, 其中 HPV-16 型分布最为广泛, 是多种黏膜病变重要的发病因素和恶变因素。了解这个种系的致病机制和分布范围, 是研究人乳头瘤病毒的重要基础。

## 1.2 species-7

species-7 也有 7 种型别, 包括 HPV-18、-39、-45、-59、-68、-70 和 -c85 型。它们同样引发黏膜的恶性病变, 与多种肿瘤的发病相关, 其中 -18 型和 -45 型为最普遍的高危型别, 其余 5 种型别的报道相对较少。这一种系某些型别分布有明显的地理差异, 例如 HPV-45 集中于非洲西部, HPV-39 和 HPV-59 集中在南美的中部和南部<sup>[35]</sup>, 不论分布如何它们都主要与宫颈癌的发病密切相关。其中 HPV-70 主要存在于生殖器疣状病变中, 致癌作用并不显著<sup>[36]</sup>。

**1.2.1 HPV-18** HPV-18 是仅次于 HPV-16 型的最主要的高危型别, 与 -16 型在鳞状细胞癌中高度集中的特点有

很大不同, -18 型与宫颈腺癌和腺鳞癌发病的相关性更为显著, 它在两者中的检出率分别为 56% 和 39%, 且不论组织学分布有何差异, HPV-18 型都与宫颈癌发病密不可分。Bosch 等<sup>[35]</sup> 进行的一项涉及 22 个国家的 1000 例宫颈癌样本的研究表明, 93% 肿瘤组织中包含 HPV 感染, 其中 HPV-16 占 50%, HPV-18 次之, 占 14%, 也是重要的感染型别之一。另一项对莫桑比克宫颈癌患者的调查研究发现, 100% 患者为 HPV 阳性, 型别特异性引物检测发现 HPV-16、-18 的感染率分别为 47.0%、31.3%<sup>[37]</sup>。此外澳大利亚一项包含 553 例宫颈癌患者的研究也表明, HPV 感染最普遍的型别为 HPV-16(60.4%) 和 HPV18(19.7%)<sup>[38]</sup>。这些研究都证实 HPV-18 型在宫颈癌的发病和进展上起到了非常重要的作用。

除此以外, HPV-18 型还与宫颈外其他器官上肿瘤的发生有明显相关性。Far 等<sup>[39]</sup> 对 140 例食管鳞状细胞癌患者进行了分型检测, 发现肿瘤区中主要存在 HPV-16、-18、-33 和 -31 型, 感染率分别为 60.6%、30.3%、6.1% 和 3%, 与其它研究中认为食管鳞状细胞癌与 HPV 有一定相关性的结论相一致。而另外一项在我国林县进行的病例对照研究显示, HPV-16 和 -18 型血清学与食管鳞状细胞癌、胃贲门腺癌和非贲门腺癌并无显著相关性<sup>[40]</sup>。有关 HPV 感染是否与食管癌有明显的病因学关系一直存在争议, 还有待进一步研究证实。Gumus 等<sup>[41]</sup> 在对 50 例乳腺癌组织和相应对照的研究中发现, 癌组织 HPV 感染率 74%, 正常组织感染率 32%, 两者有非常显著的统计学差异。其中 HPV-18 型和 HPV-33 型在肿瘤组织中感染率分别为 54.4% 和 94.6%, 与正常组织感染状况相比, HPV DNA 的存在与乳腺肿瘤有显著相关性。泰国一项研究发现, HPV-18 型是阴茎癌最主要的感染型别, 感染率高达 55.4%, 作者认为 HPV-18 与阴茎癌发病高度相关<sup>[42]</sup>。还有报道显示, HPV-18 型在结肠癌和结膜癌的肿瘤形成过程中也起到了非常重要的作用<sup>[43]</sup>。

**1.2.2 HPV-45** HPV-45 同样是主要的高危型别之一, 主要与宫颈癌的发病密切相关, 其它多种与 HPV 相关的恶性病变检测中也发现 HPV-45 型感染的存在。一项包含多地区大样本的宫颈癌研究表明, 93% 肿瘤组织中包含 HPV 感染, 其中 HPV-45 的感染率仅次于 -16 和 -18 型, 占总阳性的 8%<sup>[44]</sup>。莫桑比克宫颈癌患者的 HPV-45 的感染率为 12.6%, 澳大利亚为 4.6%<sup>[45]</sup>, 在不同地区, 虽然 HPV-45 型的检出率有一定差别, 但都仅次于 HPV-16 和 HPV-18 型, 因此可以认为在宫颈癌的发病和进展上, HPV-45 型起到了非常重要的作用。

**1.2.3 HPV-39 和 HPV-59** 有关 HPV-39 的报道常散见于恶性肿瘤与 HPV 感染相关性的研究中。一项关于澳大利亚宫颈上皮不典型增生患者 HPV 感染型别的研究发现, 该人群 HPV 感染以 HPV-16 型为主, HPV-18、-45、-39 和 -73 型依次递减, HPV-39 型是主要感染型别之一, 可能与宫颈上皮内异型增生相关<sup>[46]</sup>。另一项研究明确指出, HPV-16 和 -39 型与 Hailey-Hailey 病患者外阴癌的发生相关<sup>[47]</sup>。此外 2002 年的一项研究发现, 食管癌样本 46% 含有 HPV 感染, 其中 HPV-11 型为最主要的感染型别, HPV-39 型次之, 从而提示 HPV-39 型的感染可能与食管癌发病也有一定的相关性<sup>[48]</sup>。

HPV - 59 的全基因组序列是从外阴上皮内异型增生病变中分离出来的,它与 HPV - 18 的同源性达到 71% [49],但致癌作用并不像 HPV - 18 型那样明显。大部分有关于宫颈癌的报道中,HPV - 59 型的感染率都比较低,如 Sowjanya [50] 的一项研究中 41 例 HPV 阳性的宫颈癌患者中 87.8% 感染高危型 HPV,其中 - 59 型占 2.8%。在乳腺癌组织中也曾经检测到 HPV - 59 型的感染 [51]。

### 1.3 species - 5

Handisurya [7] 对乳头瘤病毒进行分类时将 species - 5 的四种型别 HPV - 26、HPV - 51、HPV - 69 和 HPV - 82 都归为高危型,认为它们可以造成黏膜恶性病变,事实上这一种系不同于 HPV - 16 和 HPV - 18,它们虽存在于多种恶性病变中,但与肿瘤发生的相关性并不显著。

有关 HPV - 26 的单独报道非常少,仅有的少数报道表明 HPV - 26 感染与免疫抑制病人指甲鳞状细胞癌有显著的病因学相关性 [7],并且曾经在浸润性宫颈癌组织和中重度上皮内异型增生病变中检测到 HPV - 26 的存在,所以 - 26 型作为高危型的作用可以肯定。HPV - 51 广泛存在于宫颈鳞状上皮病变中,宫颈上皮内异型增生和宫颈癌组织中阳性率在 4% - 8% 不等,虽然归为高危型,但由于感染率较低,所以在各种病变中起到的作用并不显著 [52 - 54]。HPV - 82 是从阴道上皮癌前病变 I 级中克隆出来的,也存在于少数阴道癌前病变 II 级和 III 级患者中 [55]。关于 HPV - 82 的研究报道不多,但却表明它的感染不仅存在于生殖器官,而且在皮肤病变中起到一定的致病作用。HPV - 82 曾在乳腺癌中被检测到 [56],也存在于 Bowen's 肿瘤的典型病变中 [57],这些散在的报道有助于我们认识 HPV - 82 作为高危型的致病特征。

### 1.4 species - 6

HPV - 30、HPV - 53、HPV - 56 和 HPV - 66 构成了种系 6,同样属于高危型,可以引发皮肤和黏膜的良性或恶性病变。有关这一种系型别的研究相对较少。HPV - 56 克隆来源于宫颈上皮内异型增生病变,在宫颈正常组织、宫颈湿疣及宫颈癌前病变到宫颈癌的感染率分别为 0.4%、2.2% 和 2.3% [58],感染率随病变程度加重有升高趋势。除宫颈组织外,在肛门周围的疣状病变中,通过 PCR 和原位杂交方法检测 HPV 都证实了 HPV - 56 的存在 [1]。这个种系中研究比较多的另一型别是 HPV - 53,它属于高危型,可能在肿瘤的形成过程中起作用。为明确型别特异的 HPV 检测是否能预测轻度宫颈上皮内病变是否会发展为 CIN II 和 III 级,研究者跟踪调查了 162 例患者,结果显示 HPV - 53 阳性者 13.6% 发展为 CIN II 和 III 级,说明它与肿瘤的形成过程有一定相关性 [59]。另外有研究显示 HPV - 53 广泛存在于宫颈癌前病变中,甚至有报道发现无症状宫颈病变患者中,HPV - 53 的感染率高于 HPV - 16 型等高危因素,成为与发病关系最为密切的型别 [60]。

在 Alpha - 属的大家庭中还剩下 9 个种系,二十余种型别的 HPV。除 HPV - 57b 是从慢性鼻窦炎的鼻腔良性、癌前病变和恶变区分离出来的,被认为是鼻腔乳头瘤病因学上的高危因素之外,其他型别多为低危型。

## 2 Beta - 属

Beta - 属致病性最强的型别是 HPV - 5 和 HPV - 8,它们可以引发疣状表皮异型增生,感染这两种型别是恶变为鳞状细胞癌的高危因素。HPV - 5 和 - 8 型引发的疣状表皮增生

多存在于免疫抑制的人群中,而 HPV - 2、- 16、- 34 和 - 41 型的感染多存在于普通人群皮肤肿瘤及其癌前病变中 [61]。

HPV - 5 和 - 8 型在皮肤鳞状细胞癌 (26%) 中的感染高于癌前病变 (5%) 和良性病变 (1%),且 HPV - 5 和 HPV - 8 阳性的鳞状细胞癌都来自于存在免疫抑制的病人,说明这两种型别的感染增加了免疫抑制病人罹患鳞状细胞癌的风险 [58]。一项大样本量的病例对照研究调查了鳞状细胞癌和基底细胞癌中 HPV 的感染状况,结果显示 HPV 感染是鳞状细胞癌的重要危险因素,其中 HPV - 5 是主要的致病因子 (OR = 1.8, 95% CI = 1.0 - 3.1),证实 Beta - 属 HPV 在皮肤鳞状细胞癌的发病中起到重要作用 [62]。皮肤鳞状细胞癌中也存在 HPV - 8 型感染,病例组与对照组 HPV - 8 的感染率分别为 40% 和 20%,有显著差异,提示可能存在病因学相关性 [63]。

表 1 所示,概括介绍了 HPV 主要型别感染作为环境致癌因素与肿瘤的相关性,目前研究结果仅支持宫颈癌发病和进展的最主要因素是 HPV 感染。

表 1 HPV 感染型别与癌症发生的关系

Tab. 1 The correlation between the infections of HPV and the carcinogenesis

Different cancer	HPV types
Nasal papilloma	57b
Respiratory papilloma	6, 11
Nail squamous cell carcinoma	26
Conjunctiva carcinoma	6, 11, 16, 18
Skin squamous cell carcinoma	5, 8, 15, 31
Pia meningeal cancer	18
Oropharyngeal cancer	16, 33
Esophageal squamous cell carcinoma	16, 18, 33, 39
Lung cancer	16, 18
Breast cancer	16, 18, 33, 59, 82
Colon cancer	16, 18, 33
Anogenital cancer	16, 18, 31, 33
Cervical intraepithelial neoplasia	16, 31, 35, 44, 51, 52, 56, 58, 82
Cervical cancer	16, 18, 31, 33, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 70

在其它恶性肿瘤的病因学研究中,除口咽癌与 HPV 相关性报道较多外,均缺乏针对特殊样本和特殊型别的可靠的检测方法,缺乏严格、系统的分子流行病学设计,尤其缺乏人群队列研究结果的支持,因此没有建立明确病因学关系。所以后续研究需要针对样本的特点,设计更合理更有代表性的流行病学调研方案,建立更敏感更稳定实验室检测平台,以得到准确可信的结果,使我们对 HPV 与疾病相关性的认识逐步深入。

### 【参考文献】

[1] Adachi A, Suzuki T, Tomita Y. Detection of human papillomavirus type 56 DNA, belonging to a mucous high - risk group, in hair follicles in the genital area of a woman no longer suffering from viral warts [J]. Br J Dermatol 2005, 152 (2): 393 - 394.

[2] Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer Multicenter Study [J]. J Natl Cancer Inst 2003, 95: 1772 - 1783.

[3] Syrjanen KJ. HPV infections and oesophageal cancer [J]. J Clin Pathol 2002, 55: 721 - 728.

[4] Nichols AC, Dhaliwal SS, Palma DA, et al. Does HPV type affect outcome in oropharyngeal cancer [J]? J Otolaryngol Head Neck

- Surg 2013 42(1):9.
- [5] Gallegos - Hernández JF ,Paredes - Hernández E ,Flores - Díaz R , et al. Human papillomavirus: association with head and neck cancer [J]. *Cir* 2007 75(3): 151 - 155.
- [6] Hobbs CG ,Sterne JA ,Bailey M ,et al. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta - analysis [J]. *Clin Otolaryngol* 2006 31(4): 259 - 266.
- [7] Handisurya A ,Rieger A ,Bankier A ,et al. Human papillomavirus type 26 infection causing multiple invasive squamous cell carcinomas of the fingernails in an AIDS patient under highly active antiretroviral therapy [J]. *Br J Dermatol* 2007 157: 788 - 794.
- [8] Williamson AL ,Jaskiesic K ,Gunning A. The detection of human papillomavirus in oesophageal lesions [J]. *Anticancer Res* 1991 , 11: 263 - 265.
- [9] Rosenblatt KA ,Carter JJ ,Iwasaki LM ,et al. Serologic evidence of human papillomavirus 16 and 18 infections and risk of prostate cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 12: 763 - 768.
- [10] Lörincz AT ,Lancaster WD ,Temple GF. Cloning and characterization of the DNA of a new human papillomavirus from a woman with dysplasia of the uterine cervix [J]. *J Virol* 1986 ,58: 225 - 229.
- [11] Nindl I ,Lotz B ,Kühne - Heid R ,et al. Distribution of 14 high risk HPV types in cervical intraepithelial neoplasia detected by a non - radioactive general primer PCR mediated enzyme immunoassay [J]. *J Clin Pathol* 1999 52(1): 17 - 22.
- [12] Philippe H ,Maria L ML ,Audrey R. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia using the digene HPV genotyping LQ test [J]. *Arch Virol* 2013 158(6): 1143 - 1149.
- [13] Kraus TM ,Holm R ,Kathrine L ,et al. Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16 ,18 ,31 ,33 and 45 in the majority of cervical carcinomas [J]. *Irene J Clin Microbiol* 2006 , 44(4): 1310 - 1317.
- [14] Hama N ,Ohtsuka T ,Yamazaki S. Detection of mucosal human papilloma virus DNA in bowenoid papulosis ,Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the skin [J]. *J Dermatol* 2006 33(5): 331 - 337.
- [15] Bosch FX ,Lörincz AN ,Muñoz N ,et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer [J]. *J Clin Pathol* 2002 55: 244 - 265.
- [16] Munoz N ,Bosch FX ,De Sanjose S ,et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer [J]. *N Engl J Med* 2003 348: 518 - 527.
- [17] Clifford GM ,Smith JS ,Plummer M ,et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta - analysis [J]. *Br J Cancer* 2003 88: 63 - 73.
- [18] Del Mistro A ,Salamanca HF ,Trevisan R ,et al. Human papilloma - virus typing of invasive cervical cancers in Italy [J]. *Infect Agent Cancer* 2006 27: 1 - 9.
- [19] Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma [J]. *J Clin Pathol* 2004 57(5): 449 - 455.
- [20] Ali YB ,Faris ME ,Mohamed SA ,et al. Screening for high risk human papilloma virus( HR - HPV) subtypes among Sudanese patients with oral lesions [J]. *Int J Clin Exp Med* 2013 6(4): 275 - 281.
- [21] Barghi MR ,Hajimohammadmehdiarbab Al. Correlation between human papillomavirus infection and bladder transitional cell carcinoma [J]. *BMC Infect Dis* 2005 5: 102.
- [22] Yu Y ,Morimoto T ,Sasa M ,et al. HPV - 33 DNA in premalignant and malignant breast lesions in Chinese and Japanese populations [J]. *Anticancer Res* 1999 19: 5057 - 5062.
- [23] Buyru N ,Tezol A ,Dalay N. Coexistence of K - ras mutations and HPV infection in colon cancer [J]. *BMC Cancer* 2006 6: 115.
- [24] Syrjänen KJ. HPV infections and lung cancer [J]. *J Clin Pathol* , 2002 55(12): 885 - 891.
- [25] Martin D ,Michael B ,Martin M ,et al. High - risk human papilloma virus( HPV) and survival in patients with esophageal carcinoma: a pilot study [J]. *BMC Cancer* 2006 6: 94.
- [26] Eun HL ,Tae HU ,Hyun - Sook C ,et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus infection in Korean women as determined by restriction fragment mass polymorphism assay [J]. *J Korean Med Sci* 2012 27(9): 1091 - 1097.
- [27] Matsukura T ,Sugase M. Identification of genital human papillomavirus in cervical biopsy specimens: segregation of specific virus types in specific clinicopathologic lesions [J]. *Int J Cancer* 1995 , 61: 13 - 22.
- [28] Huang S ,Afonina I ,Miller BA ,et al. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women [J]. *Int J Cancer* 1997 70: 408 - 411.
- [29] Huang SL ,Chao A ,Hsueh S ,et al. Comparison between the Hybrid Capture II Test and an SPF1/GP6 + PCR - based assay for detection of human papillomavirus DNA in cervical swab samples [J]. *J Clin Microbiol* 2006 44(5): 1733 - 1739.
- [30] Paul H ,Smits M ,Bakker R ,et al. High prevalence of human papillomavirus infections in urine samples from human immunodeficiency virus - infected men [J]. *J Clin Microbiol* 2005 43: 5936 - 5939.
- [31] Liaw KL ,Hsing AW ,Chen CJ ,et al. Human papillomavirus and cervical neoplasia: a case - control study in Taiwan [J]. *Int J Cancer* 1995 62(5): 565 - 571.
- [32] C Carrilho L ,Cirnes M ,Alberto L ,et al. Distribution of HPV infection and tumour markers in cervical intraepithelial neoplasia from cone biopsies of Mozambican women [J]. *J Clin Pathol* , 2005 58: 61 - 68.
- [33] Thomas JO ,Herrero R ,Omigbodun AA ,et al. Prevalence of papillomavirus infection in women in Ibadan ,Nigeria: a population - based study [J]. *Br J Cancer* 2004 90(3): 638 - 645.
- [34] Yoneta A ,Yamashita T ,Jin HY ,et al. Development of squamous cell carcinoma by two high - risk human papillomaviruses (HPVs) a novel HPV - 67 and HPV - 31 from bowenoid papulosis [J]. *Br J Dermatol* 2000 143(3): 604 - 608.
- [35] Bosch FX ,Manos MM ,Munoz N ,et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective [J]. *J Natl Cancer Inst* 1995 87: 796 - 802.
- [36] Shin HR ,Lee DH ,Herrero R ,et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan ,South Korea [J]. *Int J Cancer* 2003 103(3): 413 - 421.
- [37] Castellsagué X ,Klaustermeier J ,Carrilho C ,et al. Vaccine - related HPV genotypes in women with and without cervical cancer in Mozambique: burden and potential for prevention [J]. *Int J Cancer* 2008 122(8): 1901 - 1904.
- [38] Brotherton JM. How much cervical cancer in Australia is vaccine preventable? A meta - analysis [J]. *Vaccine* 2008 26(2): 250 - 256.

- [39] Far AE ,Aghakhani A ,Hamkar R ,et al. Frequency of human papillomavirus infection in oesophageal squamous cell carcinoma in Iranian patients [J]. *Scand J Infect Dis* 2007 ,39( 1) : 58 – 62.
- [40] Kamangar F ,Qiao YL ,Schiller JT ,et al. Human papillomavirus serology and the risk of esophageal and gastric cancers: results from a cohort in a high – risk region in China [J]. *Int J Cancer* , 2006 ,119( 3) : 579 – 584.
- [41] Gumus M ,Yumuk PF ,Salepci T ,et al. HPV DNA frequency and subset analysis in human breast cancer patients' normal and tumoral tissue samples [J]. *J Exp Clin Cancer Res* 2006 ,25( 4) : 515 – 521.
- [42] Senba M ,Kumatori A ,Fujita S ,et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in penile cancers from northern Thailand [J]. *J Med Virol* 2006 ,78( 10) : 1341 – 1346.
- [43] Moubayed P ,Mwakyoma H ,Schneider DT. High frequency of human papillomavirus 6/11 ,16 ,and 18 infections in precancerous lesions and squamous cell carcinoma of the conjunctiva in subtropical Tanzania [J]. *Am J Clin Pathol* 2004 ,122( 6) : 938 – 943.
- [44] Ignatius RT ,Wills SM ,Nadeau L ,et al. Leptomeningeal carcinomatosis due to squamous cell carcinoma of the uterine cervix associated with HPV – 45 [J]. *J Clin Oncol* 2008 ,26( 1) : 154 – 156.
- [45] González LV ,Gaviria AM ,Sanclemente G ,et al. Clinical ,histopathological and virological findings in patients with focal epithelial hyperplasia from Colombia [J]. *Int J Dermatol* ,2005 ,44( 4) : 274 – 279.
- [46] Stevens MP ,Tabrizi SN ,Quinn MA ,et al. Human papillomavirus genotype prevalence in cervical biopsies from women diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer in Melbourne ,Australia [J]. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ,16( 3) : 1017 – 1024.
- [47] Ochiai T ,Honda A ,Morishima T ,et al. Human papillomavirus types 16 and 39 in a vulvar carcinoma occurring in a woman with Hailey – Hailey disease [J]. *Br J Dermatol* ,1999 ,140( 3) : 509 – 513.
- [48] Matsha T ,Erasmus R ,Kafuko AB ,et al. Human papillomavirus associated with oesophageal cancer [J]. *J Clinical Pathology* , 2002 ,55: 587 – 590.
- [49] Rho J ,Roy – Burman A ,Kim H ,et al. Nucleotide sequence and phylogenetic classification of human papillomavirus type 59 [J]. *Virology* ,1994 ,203( 1) : 158 – 161.
- [50] Sowjanya AP ,Jain M ,Poli UR ,Padma S ,et al. Prevalence and distribution of high – risk human papilloma virus( HPV) types in invasive squamous cell carcinoma of the cervix and in normal women in Andhra Pradesh ,India [J]. *BMC Infect Dis* 2005 ,22 , 5: 116.
- [51] Kroupis C ,Markou A ,Vourlidis N ,et al. Presence of high – risk human papillomavirus sequences in breast cancer tissues and association with histopathological characteristics [J]. *Clin Biochem* , 2006 ,39( 7) : 727 – 731.
- [52] Capra G ,Giovannelli L ,Bellavia C ,et al. HPV genotype prevalence in cytologically abnormal cervical samples from women living in south Italy [J]. *Virus Res* 2008 ,133( 2) : 195 – 200.
- [53] Didelot – Rousseau MN ,Nagot N ,Costes – Martineau V ,et al. Human papillomavirus genotype distribution and cervical squamous intraepithelial lesions among high – risk women with and without HIV – 1 infection in Burkina Faso [J]. *Br J Cancer* ,2006 ,95( 3) : 355 – 362.
- [54] Labropoulou V ,Diakomanolis E ,Dailianas S ,et al. Genital papillomavirus in Greek women with high – grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma [J]. *J Med Virol* ,1996 ,48( 1) : 80 – 87.
- [55] Kino N ,Sata T ,Sato Y ,et al. Molecular cloning and nucleotide sequence analysis of a novel human papillomavirus( Type 82) associated with vaginal intraepithelial neoplasia [J]. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000 ,7( 1) : 91 – 95.
- [56] Kroupis C ,Markou A ,Vourlidis N ,et al. Presence of high – risk human papillomavirus sequences in breast cancer tissues and association with histopathological characteristics [J]. *Clin Biochem* , 2006 ,39( 7) : 727 – 731.
- [57] Ueda M ,Ashida M ,Kunisada M ,et al. Bowen's carcinoma of the scrotal skin associated with human papillomavirus type 82 [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005 ,19( 2) : 232 – 235.
- [58] Meyer T ,Arndt R ,Nindl I ,et al. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients [J]. *Transpl Int* 2003 ,16( 3) : 146 – 153.
- [59] Medeiros F ,Yuan L ,Breslin G ,et al. Type – specific HPV testing as a predictor of high – grade squamous intraepithelial lesion outcome after cytologic abnormalities [J]. *J Low Genit Tract Dis* , 2005 ,9( 3) : 154 – 159.
- [60] Si – Mohamed A ,Ndjoyi – Mbiguino A ,Cuschieri K ,et al. High prevalence of high – risk oncogenic human papillomaviruses harboring atypical distribution in women of childbearing age living in Libreville ,Gabon [J]. *J Med Virol* 2005 ,77( 3) : 430 – 438.
- [61] Pfister H. Human papillomaviruses and skin cancer [J]. *Semin Cancer Biol* ,1992 ,3( 5) : 263 – 271.
- [62] Karagas MR ,Nelson HH ,Sehr P ,et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin [J]. *J Natl Cancer Inst* 2006 ,98( 6) : 389 – 395.
- [63] Casabonne D ,Michael KM ,Waterboer T ,et al. A prospective pilot study of antibodies against human papillomaviruses and cutaneous squamous cell carcinoma nested in the Oxford component of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [J]. *Int J Cancer* 2007 ,121( 8) : 1862 – 1868.

( 编校: 张西敏)