

人乳头瘤病毒的流行特征和致癌机制^①田红英 符兆英^① 延安大学医学院 (陕西 延安) 716000

中国图书分类号 R373 R737 文献标识码 A 文章编号 1001-4411(2014)24-4021-03; doi:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2014.24.60

人乳头瘤病毒 (Human papillomavirus, HPV) 感染及其所致的肿瘤在国内外越来越被受到关注。德国海德堡癌研究中心的 H. zur Hausen 因揭示了 HPV 与宫颈癌的关系而获 2008 年诺贝尔生理学医学奖⁽¹⁻²⁾。HPV 在人群中特别是女性中感染率很高, 高危型 HPV 的感染, 除了可导致宫颈癌外, 还可引起头颈部、肺部、上消化道、乳腺以及外阴和肛门等部位的多种恶性肿瘤⁽³⁾, 本文综述 HPV 的流行特征和致癌机制。

1 人乳头瘤病毒的流行病学特征

1.1 人乳头瘤病毒的基本性状与型别 HPV 病毒颗粒直径 50 ~ 55 nm, 病毒的壳体为正 20 面体对称, 含 72 个壳微粒, 无包膜, 完整的病毒颗粒在氯化铯中浮密度为 1.34 g/ml。HPV 基因组由闭合环状双链 DNA 组成, 分子量 5×10^6 道尔顿, 有 7 900 碱基对, 所有 HPV 病毒的基因组结构相似, 在严格条件下进行 DNA 杂交可确定病毒的型和亚型, 不同的 HPV 型 DNA 与其他类型病毒 DNA 仅 50% 出现交叉。HPV 基因组按功能可分为早期区 (E 区)、晚期区 (L 区) 和非编码区 (NCR) 3 个区域。E 区分为 E1 ~ E7 开放阅读框架, 主要编码与病毒复制、转录、调控和细胞转化有关的蛋白。L 区分 L1 和 L2, 分别编码主要衣壳蛋白和次要衣壳蛋白。NCR 是 E 区与 L 区间 - 6.4 ~ 1.0 bp 的 DNA 片段, 负责转录和复制的调控⁽⁴⁾。HPV 在体外细胞培养尚未成功。该病毒在温暖潮湿的环境中特别易生存增殖, 故男女两性的外生殖器是最易感染的部位。

已经发现的 HPV 型别有 150 ~ 200 种, 其中 15 种型别 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 和 82) 为高危型别, 有致癌性; 3 种 (26, 53, 和 66) 或 6 种 (26, 53, 66, 68, 73 和 82) 型别为可能高危型; 12 种型别 (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 和 CP6108) 为低危型⁽⁵⁾。40 多种型别的 HPV 通过性传播感染肛门生殖器区。

1.2 人群中 HPV 的感染率 国内外多项调查研究表明 HPV 在成年女性中的感染率为 10% ~ 50% (或

20% ~ 40%), 在 14 ~ 60 岁的女性中平均感染率近 30%, 其中 20 ~ 24 岁的女性感染率最高, 接近 50%⁽⁶⁾。在美国 HPV 感染是最常见的由性传播引起的感染, 大多数的性活跃期的男性和女性都很可能会在一定时期被一种或几种型别的 HPV 感染⁽⁷⁾。美国社会卫生协会 (The American Social Health Association) 报道约 75% ~ 80% 的性活跃的美国人在一生中的某时期会被 HPV 感染, 至 50 岁时, 80% 的美国女性会被至少 1 种型别的 HPV 感染⁽⁸⁾。美国 2003 ~ 2004 年的 1 项研究表明 (表 1), 14 ~ 59 岁的女性中任一时期的调查, 都有 26.8% 的人感染有至少 1 种型别的 HPV, 15.2% 的人被 1 种或多种高危性型别感染⁽⁸⁾。

1.3 不同的 HPV 型别与疾病的关联 见表 2。

表 1 不同年龄段女性 HPV (包括低危型和高危型) 感染率

年龄(岁)	感染率(%)
14 ~ 19	24.5
20 ~ 24	44.8
25 ~ 29	27.4
30 ~ 39	27.5
40 ~ 49	25.2
50 ~ 59	19.6

表 2 HPV 型别和所致疾病

HPV 型别	疾病
2, 7	寻常疣
1, 2, 4, 6, 3	跖疣
3, 10, 8	扁平疣
6, 11, 42, 44	肛门生殖器疣
6, 16, 18, 31, 53, 58	HPV 所致肛门损伤
主要高危型: 16, 18, 31, 45; 其他高危型: 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59; 可能高危型: 26, 53, 66, 68, 73, 82	生殖器癌 (宫颈癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌)
15 种以上的型别	疣状表皮发育不良
13, 32	口腔局灶性上皮增生
6, 7, 11, 16, 32	口腔乳头瘤
16	口咽癌
60	疣性囊肿
6, 11	喉乳头瘤病

①陕西省教育厅科学研究项目 (2013JK0768)

②通讯作者 E-mail: yadxfzy@yau.edu.cn

HPV 具有宿主和组织特异性, 只能感染人的皮肤和黏膜, 不能感染动物。高危型 HPV 可引起上皮的恶性肿瘤, 最常见的是子宫颈癌, 此外还有肛门癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌、口腔癌、口咽癌、喉癌和肺癌等⁽⁹⁻¹⁵⁾。2002 年全世界有 561 200 例新发生的癌症病例 (占所有新发生的癌症病例的 5.2%) 归因于 HPV 感染, 使 HPV 成为一种最重要的感染性致癌因素⁽¹⁶⁾。高危型 HPV 的 16 型和 18 型与 99.7% 的宫颈癌相关⁽¹⁷⁾。低危型 HPV 可引起皮肤良性增生, 包括皮肤疣 (寻常疣、跖疣、甲下或甲周疣和扁平疣)、生殖器疣 (生殖器肛门疣) 和呼吸道乳头瘤病⁽¹⁸⁾。90% 的生殖器肛门疣由 HPV 6 型和 11 型引起⁽¹⁹⁾。高危型 HPV 和低危型 HPV 可以在同一时期或不同时期感染同一个人。在免疫功能低下者, HPV 可引起疣状表皮发育不良 (epidermodysplasia verruciformis)⁽²⁰⁾。

2 人乳头瘤病毒的致癌机制与宫颈癌发病情况

HPV 只能在皮肤和黏膜的细胞中增殖, 高危型 HPV 感染上皮细胞后, 病毒 DNA 整合入细胞基因组, 整合入宿主基因组的病毒基因组不完整, 有全部的 E6 和 E7 基因, 但没有 HPV 结构蛋白基因, 不能复制出子代病毒但可产生过量的 E6、E7 蛋白并促进细胞发生癌变。高危型 HPV 主要通过 E6 和 E7 两种癌蛋白引起恶性肿瘤, HPV E6 和 E7 癌蛋白在上皮细胞中的持续高表达干扰细胞周期、抑制细胞凋亡、激活端粒酶使细胞永生, 最终导致癌症的发生⁽¹⁾。

2.1 HPV E6 癌蛋白致癌机制 HPV E6 蛋白通过多种机制致癌, 其中最主要的是作用于细胞抑癌基因产物 p53 蛋白。E6 蛋白能和细胞内的 E6 相关蛋白 (E6AP) 结合 (后者为泛素 - 蛋白酶体系统的 E3A 酶) 使 E6AP 的识别特性改变而与 p53 蛋白连接, 从而导致 p53 蛋白在蛋白酶体中的过度降解⁽²¹⁾。正常细胞中当 DNA 受到损伤时, p53 使细胞周期停止于 G1/S 的调节点, 并促进 DNA 修复蛋白的表达而维持细胞基因组的完整性; 如果 DNA 损伤严重不可修复, p53 则诱导细胞发生凋亡, 从而避免将受损的基因传给下一代细胞。p53 蛋白过度降解的后果之一是使细胞不能正常修复 DNA 损伤, 细胞基因组不能保持完整性、基因突变累积, 最终导致细胞发生恶性转化⁽²²⁾。

除了作用于 p53 外, HPV E6 蛋白的机制致癌还包括抑制细胞凋亡和激活端粒酶使细胞永生。E6 蛋白至少可以通过两种机制抑制细胞凋亡。第一种是通过 p53 途径过度降解, 如前述。第二种机制是通过上调凋亡抑制蛋白 Bcl - 2 的表达和下调凋亡促进蛋白 Bax 的表达, 并使 Bax 蛋白过度降解⁽²³⁾。正常体细胞端粒酶表达下调或活性被抑制, 所以正常情况下

在分裂一定次数后不能再分裂。恶性肿瘤细胞中端粒酶表达上调或活性增加, 所以这些细胞可以无限增殖。高危型 HPV E6 蛋白不仅能上调端粒酶逆转录酶 TERT 的表达, 还能使端粒酶的活性增加, 使被感染的细胞获得永生性, 即可以无限地增殖⁽²⁴⁾。

2.2 HPV E7 癌蛋白致癌机制 HPV E7 癌蛋白的致癌机制主要是作用于细胞抑癌基因产物 pRb 蛋白。E7 蛋白能和 pRb 蛋白结合, 抑制 pRb 与转录因子 E2F 的结合, 从而使后者活化; E2F 是调节细胞周期和 DNA 合成的转录因子, E2F 的活化可促进细胞基因组的复制并促使细胞周期从 G1 期向 S 期进展, 从而促进细胞的增殖。在正常细胞中, 当细胞 DNA 受到损伤时, pRb 与 E2F 结合, 抑制了后者的转录活性, 从而使细胞周期停滞于 G1 期, 使细胞有时间修复受损的 DNA, 避免将可能的基因突变传给子代细胞。被高危型 HPV 感染的细胞, E7 癌蛋白抑制了 pRb 的功能, 从而使细胞在 DNA 受损后仍能由 G1 期向 S 期进展, 细胞仍持续不断地增殖而最终发生癌变⁽²⁵⁻²⁶⁾。

2.3 宫颈癌发病情况 高危型 HPV E6 和 E7 癌蛋白虽然引起多种部位和多种类型的恶性肿瘤, 但最主要的是引起宫颈癌外。研究发现, 99% 以上的宫颈癌由 HPV 引起; 近 100% 的宫颈癌组织可以检测到 HPV DNA⁽⁶⁻⁷⁾。宫颈癌是女性常见肿瘤, 在发展中国家其发病率和死亡率在女性所有肿瘤中均居第 2 位, 仅次于乳腺癌⁽²⁷⁾。根据世界卫生组织 GLOBOCAN 项目 2008 年的统计资料 (2008 是最新的资料, 此前在 2002 年做过一次调查), 全世界每年新出现的宫颈癌病例有 53 万 (每分钟出现 1 例) 死于宫颈癌的为 27.5 万 (相当于每 10 例死于癌症的患者中有 1 例患者是死于宫颈癌)⁽¹⁾; GLOBOCAN 预测到 2030 年全球新出现的宫颈癌病例会增加到 85 万⁽²⁸⁾。根据全国肿瘤防治办公室等的资料, 2008 年我国新发生的宫颈癌病例为 5.8 万, 死亡病例为 2.0 万⁽²⁹⁾。此外, 宫颈癌在年轻女性中的发病率近年有明显的上升趋势⁽³⁰⁻³¹⁾。

HPV 属乳头瘤病毒科的病毒, 有 150 多种型别, 都能感染人, 并已经被公认为是一种能够引起恶性肿瘤的病毒。HPV 除了可引起宫颈癌外, 还与人体多个部位或器官的恶性肿瘤相关。HPV 与人类下生殖道恶性肿瘤的相关性已被广泛深入研究, 近年来 HPV 与头颈部、肺部、上消化道以及乳腺等部位癌症的相关性也正在受到广泛关注并开始被深入研究。

3 参考文献

- 1 Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer (J). Lancet, 2013, 382 (9895): 889 - 899.

- 2 zur Hausen H. Q&A: on the case. Interview by Michelle Grayson (J) . *Nature* , 2012 , 488 (7413) : S16.
- 3 Priebe AM. 2012 cervical cancer screening guidelines and the future role of HPV testing (J) . *Clin Obstet Gynecol* , 2013 , 56 (1) : 44 – 50.
- 4 Muñoz N , Bosch FX , de Sanjosé S , *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer (J) . *N Engl J Med* , 2003 , 348 (6) : 518 – 527.
- 5 Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history (J) . *J Clin Invest* , 2011 , 121 (12) : 4593 – 4599.
- 6 Tiggelaar SM , Lin MJ , Viscidi RP , *et al.* Age – specific human papillomavirus antibody and deoxyribonucleic acid prevalence: a global review (J) . *J Adolesc Health* , 2012 , 50 (2) : 110 – 131.
- 7 Baseman JG , Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections (J) . *J Clin Virol* , 2005 , 32 (Suppl 1) : S16 – S24.
- 8 Dunne EF , Unger ER , Sternberg M , *et al.* Prevalence of HPV infection among females in the United States (J) . *JAMA* , 2007 , 297 (8) : 813 – 819.
- 9 Machalek DA , Grulich AE , Jin F , *et al.* The epidemiology and natural history of anal human papillomavirus infection in men who have sex with men (J) . *Sex Health* , 2012 , 9 (6) : 527 – 537.
- 10 Tan SE , Garland SM , Rumbold AR , *et al.* Investigating a cluster of vulvar cancers in young women: distribution of human papillomavirus and HPV – 16 variants in vulvar dysplastic or neoplastic biopsies (J) . *Sex Health* , 2013 , 10 (1) : 18 – 25.
- 11 Guo M , Gong Y , Wang J , *et al.* The role of human papillomavirus type 16/18 genotyping in predicting high – grade cervical/vaginal intraepithelial neoplasm in women with mildly abnormal Papanicolaou results (J) . *Cancer Cytopathol* , 2013 , 121 (2) : 79 – 85.
- 12 Chaux A , Cubilla AL. The role of human papillomavirus infection in the pathogenesis of penile squamous cell carcinomas (J) . *Semin Diagn Pathol* , 2012 , 29 (2) : 67 – 71.
- 13 Li X , Gao L , Li H , *et al.* Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta – analysis (J) . *J Infect Dis* , 2013 , 207 (3) : 479 – 488.
- 14 Syrjänen K. Detection of human papillomavirus in lung cancer: systematic review and meta – analysis (J) . *Anticancer Res* , 2012 , 32 (8) : 3235 – 3250.
- 15 Zandberg DP , Bhargava R , Badin S , *et al.* The role of human papillomavirus in nongenital cancers (J) . *CA Cancer J Clin* , 2013 , 63 (1) : 57 – 81.
- 16 Parkin DM. The global health burden of infection – associated cancers in the year 2002 (J) . *Int J Cancer* , 2006 , 118 (12) : 3030 – 3044.
- 17 Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract (J) . *Infect Dis Obstet Gynecol* , 2006 , 2006 (Suppl) : 40470.
- 18 Nsouli – Maktabi H , Ludwig SL , Yerubandi UD , *et al.* Incidence of genital warts among U. S. service members before and after the introduction of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (J) . *MSMR* , 2013 , 20 (2) : 17 – 20.
- 19 Greer CE , Wheeler CM , Ladner MB. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus – like particles in patients with genital warts (J) . *J Clin Microbiol* , 1995 , 33 (8) : 2058 – 2063.
- 20 Leiding JW , Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies (J) . *J Allergy Clin Immunol* , 2012 , 130 (5) : 1030 – 1048.
- 21 Shai A , Pitot HC , Lambert PF. E6 – associated protein is required for human papillomavirus type 16 E6 to cause cervical cancer in mice (J) . *Cancer Res* , 2010 , 70 (12) : 5064 – 5073.
- 22 Faridi R , Zahra A , Khan K , *et al.* Oncogenic potential of human papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer (J) . *Virol J* , 2011 , 8 : 269.
- 23 Cai Q , Lv L , Shao Q , *et al.* Human papillomavirus early proteins and apoptosis (J) . *Arch Gynecol Obstet* , 2013 , 287 (3) : 541 – 548.
- 24 de Wilde J , Kooter JM , Overmeer RM , *et al.* hTERT promoter activity and CpG methylation in HPV – induced carcinogenesis (J) . *BMC Cancer* , 2010 , 10 : 271.
- 25 Fan X , Liu Y , Heilman SA , *et al.* Human papillomavirus E7 induces rereplication in response to DNA damage (J) . *J Virol* , 2013 , 87 (2) : 1200 – 1210.
- 26 Tzenov YR , Andrews PG , Voisey K , *et al.* Human papillomavirus (HPV) E7 – mediated attenuation of retinoblastoma (Rb) induces hPygopus2 expression via Elf – 1 in cervical cancer (J) . *Mol Cancer Res* , 2013 , 11 (1) : 19 – 30.
- 27 Jemal A , Bray F , Center MM , *et al.* Global cancer statistics (J) . *CA Cancer J Clin* , 2011 , 61 (2) : 69 – 90.
- 28 Forman D , de Martel C , Lacey CJ , *et al.* Global burden of human papillomavirus and related diseases (J) . *Vaccine* , 2012 , 30 (Suppl 5) : F12 – F23.
- 29 Li J , Kang LN , Qiao YL. Review of the cervical cancer disease burden in mainland China (J) . *Asian Pac J Cancer Prev* , 2011 , 12 (5) : 1149 – 1153.
- 30 Patel A , Galaal K , Burnley C , *et al.* Cervical cancer incidence in young women: a historical and geographic controlled UK regional population study (J) . *Br J Cancer* , 2012 , 106 (11) : 1753 – 1759.
- 31 Cai HB , Liu XM , Huang Y , *et al.* Trends in cervical cancer in young women in Hubei , China (J) . *Int J Gynecol Cancer* , 2010 , 20 (7) : 1240 – 1243.

(2013-12-23 收稿)

(编校 李秀娟)