

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.20.050

HPV 感染与宫颈癌预防的研究进展

王婷婷¹ 周瑾^{2△} 黄百灵² 郭蕾² 戚婷婷² 刘玉婵²

(1 新疆医科大学研究生学院 新疆 乌鲁木齐 830000; 2 兰州军区乌鲁木齐总医院妇产科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: 宫颈癌在全球范围内依然是严重威胁妇女健康的常见恶性肿瘤之一。流行病学调查显示,高危型 HPV 持续感染是导致宫颈癌发病的主要原因,并且 HPV 感染具有显著的特点,因此,预防 HPV 感染是防治宫颈癌的主要途径。已明确性行为是促进 HPV 感染最重要的辅助因子,个体免疫力低下及年龄因素亦是促进 HPV 感染的重要因素。研究显示,在全球逐渐开展的预防措施包括对常见的高风险 HPV 类型进行预防性疫苗接种及包括 HPV 检测在内的宫颈癌筛查项目的实施已经在降低宫颈癌的发病率方面起到了很重要的作用。近些年来,人们越来越重视 HPV 检测在宫颈癌筛查程序中的应用。由于 HPV 的感染率具有显著的地域性差异,我们需要针对各地区的特点以完善相应的宫颈癌筛查程序,从而为宫颈癌防治工作的开展提供重要依据。

关键词: HPV; 宫颈癌; 感染

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)20-3988-03

Research Progress of HPV Infection and Cervical Cancer Prevention

WANG Ting-ting¹, ZHOU Jin^{2△}, HUANG Bai-ling², GUO Le², QI Ting-ting², LIU Yu-chen²

(1 Grade 2011 Graduate Student of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China;

2 Department of Obstetrics & Gynecology, Urumqi General Hospital of Lanzhou Military Region, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT: Cervical cancer is still one of the most serious malignant tumors in the world, which is threat to women's health and life. According to the survey of epidemiology, the persistent infection of high-risk HPV is the major cause of cervical cancer, and HPV infection has remarkable characteristics. Therefore, prevention of HPV infection is the main way to prevent and treat the cervical cancer. As we all know that sexual behavior is the most important cofactor to promote HPV infection. Individual low immunity and age are also important factors of HPV promotion. Research shows preventive measures carried out gradually around the world including prophylactic vaccination of common high-risk HPV types and the implementation of cervical cancer screening programs including HPV detection have played a very important role in reducing the incidence of cervical cancer. In recent years, people pay more and more attention to the application of the detection of HPV in cervical cancer screening programs. As HPV infection rate has significant regional differences, we need to contrapose the characteristics of the regions to improve cervical cancer screening program accordingly, so as to provide important basis for prevention and treatment of cervical cancer.

Key words: HPV; Cervical cancer; Infection

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)20-3988-03

宫颈癌是唯一病因明确、可以早期进行预防的癌症,但宫颈癌迄今仍是严重威胁妇女健康的常见恶性肿瘤之一,全球范围内其发病率居恶性肿瘤的发病率第三位,仅次于大肠癌和乳腺癌,其死亡率位居恶性肿瘤死亡率的第四位,仅次于大肠癌、肺癌和乳腺癌^[1]。2008 年国际癌症相关机构报道,全球每年有 529 512 名女性被诊断为宫颈癌,274 967 名女性死于宫颈癌^[1]。Denny^[1]报道,世界上不同地区宫颈癌的发病率及死亡率均有一定的差距,在经济收入低的国家和地区,宫颈癌的发病率要比经济发达的国家和地区高出近 10 倍。流行病学调查显示,高危型 HPV 持续感染是导致宫颈癌发病的主要原因。Alam 等^[2]报道在高达 99.7% 的宫颈癌组织中发现了 HPV,且每年诊断的

宫颈癌中 50% 以上感染了 HPV16 和 HPV18。近些年来,人们对 HPV 感染的研究逐渐深入,并逐步开展了 HPV 防治工作,这对降低宫颈癌的发病率起到了重要的作用。

1 HPV 的特点

1.1 HPV 分子生物学特性

HPV 已公认为与宫颈肿瘤相关的病原体,其属于乳头多瘤空泡病毒科乳头瘤病毒属,结构简单,为非包膜、小型双链核糖核酸病毒,HPV DNA 编码 5-8 个开放阅读框架,依次为 E6、E7、E1 (E8)、E2、E4 (E3)、E5,具有参与病毒 DNA 的复制、转录、翻译、调控和细胞转化等功能,HPV 具有很强的嗜上皮性,高度的组织特异性和宿主特异性,在人和动物中分布广泛^[3]。

1.2 HPV 的分型

目前已发现的 HPV 基因分型超过 115 个,其中约 40 个 HPV 基因分型与生殖道感染有关^[4]。根据 HPV 的结构、功能和致病性的不同分为高风险型 HPV、可能的高风险型 HPV 和低风险型 HPV^[5]。不同类型的 HPV 亚型导致宫颈癌发病风险增

作者简介:王婷婷(1991-),女,硕士研究生,研究方向:妇科肿瘤,电话:13609913489, E-mail: 710578222@qq.com

△通讯作者:周瑾(1967-),女,博士后,主任医师,教授,硕士生导师,研究方向:妇科肿瘤与生殖内分泌,电话:13999968865,

E-mail:zhoujin92629@163.com

(收稿日期:2013-11-24 接受日期:2013-12-21)

加的程度不一致。HPV16、18、31、33、45、52 及 58 型与宫颈癌的发病关系最密切,为高风险型 HPV,其中 HPV16 及 HPV18 型感染占到了 HPV 感染的 70%以上。HPV35、39、51、58、59、68、73 及 82 型也与宫颈癌的发病有一定的关系,为可能的高风险型 HPV。低风险型 HPV 主要包括 HPV6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81 及 89 型,主要引起皮肤黏膜的良性增生性病变,如生殖道乳头状瘤、外生性湿疣类病变、低度子宫颈上皮内瘤变(CIN)等^[9]。目前对 HPV26、53 及 66 型的研究尚少。

在所有 HPV 亚型中以 HPV16 型与宫颈癌的关系最密切,在 50%以上的宫颈癌中可以检测到 HPV16 亚型。近年 HPV16 变异型越来越受到关注,HPV16 变异型又包括 6 个变种,分别是欧洲型(EU)、亚洲型(AS)、亚洲-美洲型(AA)、北美洲型(NA)、非洲-1 型(AF-1)和非洲-2 型(AF-2)。Sanchez 等^[7]研究证实,HPV16 变异型所感染的数目已经占到了所有宫颈癌的一半以上,且各型引起宫颈癌发病的潜力不同,其中欧洲型和亚洲型会使宫颈鳞状细胞癌的发病风险增加 3 倍。

2 HPV 与宫颈癌的关系及 HPV 感染的特点

HPV 广泛存在于人群中,40%的女性在性生活开始的前两年内会感染上 HPV,80%50 岁以上的女性曾经感染过 HPV^[8]。但是在被 HPV 感染的第一年内有 70%的病毒被体内的免疫系统自动清除,前两年内则有 90%的病毒被清除,三年后几乎只有 5%的病毒转为持续感染,进而发展为宫颈癌^[9]。Denny^[1]认为在 HPV 持续感染的影响下,从宫颈癌前病变发展为宫颈癌的整个过程可能需要 10-30 年。

根据国际癌症研究协会在不同的国家进行的研究显示,全球最常见的 HPV 亚型为 HPV16(53%)、HPV18(15%)、HPV45(9%)、HPV31(6%)和 HPV33(3%),HPV16 型是所有宫颈病变中感染率最高的亚型^[10]。Denny^[1]报道,在感染特点上 HPV16 亚型倾向于宫颈鳞状细胞癌,而 HPV18 亚型更倾向于宫颈腺癌及腺鳞癌。另外,Harper^[9]报道,在宫颈鳞状细胞癌中最常见的 HPV 亚型为 HPV16(62%)、HPV18(8%)、HPV45(6%)、HPV31(5%)和 HPV33(4%),而在宫颈腺癌中将近 90%为 HPV16、HPV18 及 HPV45 亚型感染。

根据 Vinodhini 等^[11]2012 年研究数据显示,全球女性 HPV 的感染率为 32.1%,HPV 的感染率在发展中国家为 42.2%,高于发达国家的 22.6%,亚洲特别是亚洲的东部(主要包括中国和韩国)HPV 的感染率最高为 57.7%,欧洲特别是欧洲的西部 HPV 的感染率最低为 3.7%,其次是欧洲南部为 15.1%,同时在较发达的地区最常见的 HPV 亚型为 HPV16、18、58、52 和 31 亚型。

3 HPV 感染的危险因素

3.1 性行为

性行为是促进 HPV 感染及宫颈癌发病的最重要的辅助因子。性行为直接为患者提供了接触到 HPV 的机会,高风险的性行为包括:无保护的性行为、多个性伴侣及初次性生活年龄过小^[11]。高风险的性行为不但使患者体内一直处于高病毒负荷状态,而且精液中所包含的化学成分也会直接刺激宫颈,高达 60%的处于性活跃期的女性感染了 HPV^[12]。

3.2 个体免疫力

个体免疫力低下是促进 HPV 感染的非常重要的因素。机

体免疫缺陷使患者不能及时清除已感染的 HPV,增加了 HPV 持久感染的可能性。由于艾滋病病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)感染者体内 CD4+T 细胞的数目明显低于正常人,当艾滋病病毒感染者感染了 HPV 时,艾滋病病毒感染者从癌前病变进展到宫颈癌的时间明显短于正常人群,且具有较高的发病率和死亡率^[13]。HIV 感染者更易感染不常见的 HPV 亚型,Rahman 等^[14]通过在 HIV 感染人群中的调查,获得最常见的 HPV 亚型为 HPV52(10.5%)、HPV39(9.5%)、HPV54(9%)、HPV45(7.8%)、HPV56(7.2%)、HPV53(6.4%)、HPV31(6.2%)、HPV42(5.3%)、HPV16(5.1%)、HPV51(5.1%)及 HPV68(5.1%)。

3.3 年龄

年龄是促进 HPV 感染的又一个重要因素。处于结婚年龄阶段及第一次生育年龄阶段的女性更易感染 HPV^[11]。Gita 等^[12]调查发现以 35-44 岁年龄群体的 HPV 感染者数量最多。此外,Cercato 等^[15]通过问卷调查方式获得的 HPV 感染的危险因素还包括:教育、社会经济地位、妇产科史、口服避孕药、性传播疾病、工作环境、低体质量、较低的蔬菜摄入量、男性因素、吸烟和饮酒等。

4 HPV 与宫颈癌预防

在西欧和美国,宫颈癌的发病率自 2009 年开始逐渐降低,Nadarzynski 等^[16]认为这主要得益于两项有效的预防措施。①对常见的高风险 HPV 类型进行预防性疫苗接种,接种范围包括 12-13 岁的女孩。②普遍实行包括 HPV 检测在内的宫颈癌筛查项目,筛查范围包括 25-64 岁的女性。

4.1 HPV 疫苗

自 20 世纪 90 年代初开始发展针对具体 HPV 分型疫苗的预防工作^[9]。目前世界上已研制成功两种 HPV 预防性疫苗,包括针对 HPV16、18 型的二价疫苗——葛兰素史克(Cervarix)和针对 HPV6、11、16 及 18 型的四价疫苗——加德西(Gardasil),这两种疫苗均已获得美国食品和药物管理局(FDA)及欧洲医药评价署(EMA)的许可证^[17]。

人们普遍认为最适宜接种 HPV 疫苗的时间为性启蒙时期,来自免疫接种咨询委员会(ACIP)和美国大学妇产科的建议为即使是感染 HPV 的高危型人群也应该积极接种 HPV 疫苗,不管她们曾经的巴氏涂片结果显示异常或 HPV 检测结果是否阳性^[18]。

Harper^[9]报道的一项临床随机对照实验证实,在注射 HPV6、11、16 及 18 型的四价疫苗后的 5 年,疫苗的保护率为 96%,在注射 HPV16、18 型的二价疫苗后的 9.4 年,疫苗的保护率为 100%,由于 HPV 型别之间的交叉免疫作用可同时降低 HPV31、HPV33、HPV45、HPV51 及 HPV52 型的感染率。Tota 等^[19]认为,自 HPV 疫苗研制成功至今,已潜在的减少了 70%以上的宫颈癌患者。

Brabin 等^[20]估计,到 2025 年 HPV 疫苗在 12-13 岁的女性群体中的覆盖率可达到 70%-80%,从而可以将 20-29 岁女性群体的宫颈癌发病率下降 55%-63%。Koliopoulos 等^[21]也认为,如果大规模接种疫苗,20 年后宫颈癌的发病率将大幅下降。

4.2 与 HPV 相关的宫颈癌筛查

HPV 分型检测是一个非常有效的可提高宫颈癌筛查效率的补充筛查方法。英国、美国、南非、泰国及德国均提倡在宫颈

癌筛查程序中加入 HPV 检测^[21]。瑞典最近的一次全国性审计报告显示,在瑞典被诊断为宫颈癌的患者中几乎从未参加过宫颈癌筛查的人数达到了 65%,有 25% 的患者参加了包括 HPV 分型检测在内的宫颈癌筛查,由于该部分患者大部分是在宫颈癌的早期被发现,其中大部分成员预后良好^[22]。

Del Mistro 等^[23]报道:HPV 检测筛查宫颈癌与细胞学筛查及阴道镜等其他检查方法相比,具有最高的敏感度(92.3%)和特异度(78.6%),显示出最佳性能。Gyllensten 等^[22]研究发现,在绝经后妇女这一群体中,细胞学筛查和 HPV 分型检测之间的敏感度差异较其他年龄段的妇女更大,通过 HPV 分型检测筛查比通过细胞学筛查宫颈癌的敏感度高出 3 倍以上。

Saslow 等^[24]报道了更为详细的宫颈癌筛查步骤,开始接受宫颈癌筛查的年龄应从 21 岁开始,处于 21-29 岁年龄段的女性,建议每 3 年接受一次细胞学筛查,处于 30-65 岁年龄段的女性,建议每 3 年接受一次细胞学筛查或每 5 年接受一次 HPV 检测联合细胞学筛查。

综上所述,宫颈癌在全球范围内仍是严重影响妇女生活质量的恶性肿瘤之一。高危型 HPV 持续感染在促进宫颈癌发生发展的过程中扮演着重要的角色。了解 HPV 亚型分布特点对 HPV 疫苗的研制及宫颈癌的预防具有指导意义。目前,由于经济原因,HPV 疫苗主要在发达国家进行预防接种。在今后的 HPV 与宫颈癌的研究工作中,要努力寻找一种可以降低 HPV 疫苗经济负担的途径,更加完善宫颈癌筛查体系,从而为宫颈癌的预防工作开拓新的局面。

参考文献(References)

- [1] Denny L. Cervical cancer prevention: new opportunities for primary and secondary prevention in the 21st century [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2012, 119(Suppl 1): 80-84
- [2] Alam MS, Ali A, Mehdi SJ, et al. HPV typing and its relation with apoptosis in cervical carcinoma from Indian population [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(1): 17-22
- [3] Koliopoulos G, Valasoulis G, Zilakou E. An update review on HPV testing methods for cervical neoplasia [J]. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*, 2009, 3(2): 123-131
- [4] Halfon P, Benmoura D, Khiri H, et al. Comparison of the clinical performance of carcinogenic HPV typing of the Linear Array and Papillocheck HPV-screening assay [J]. *J Clin Virol*, 2010, 47(1): 38-42
- [5] Ramogola-Masire D, McGrath CM, Barnhart KT, et al. Subtype Distribution of human papillomavirus in HIV-infected women with cervical intraepithelial neoplasia stages 2 and 3 in Botswana [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2011, 30(6): 591-596
- [6] Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, et al. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(8): 1864-1870
- [7] Sanchez GI, Kleter B, Gheit T, et al. Clinical evaluation of polymerase chain reaction reverse hybridization assay for detection and identification of human papillomavirus type 16 variants [J]. *J Clin Virol*, 2011, 51(3): 165-169
- [8] Abdelmutti N, Hoffman-Goetz L. Risk Messages about HPV, Cervical Cancer, and the HPV Vaccine Gardasil in North American News Magazines [J]. *J Cancer Educ*, 2010, 25(3): 451-456
- [9] Erica R, Heitmann, Diane M, et al. Prophylactic HPV Vaccines and Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia [J]. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 2012, 1(3): 95-105
- [10] Esmaeili M, Bonyadi M, Dastranj A, et al. HPV typing in women with cervical precancerous and cancerous lesions in northwestern Iran [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2008, 66(1): 68-72
- [11] Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, et al. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(3): 771-777
- [12] Gita Eslami, Maryam Golshani, Mohammad Rakhshan, et al. PCR detection and high risk typing of human papillomavirus DNA in cervical cancer in Iranian women [J]. *Cancer Therapy*, 2008, 6A: 361-366
- [13] McKenzie ND, Kobetz EN, Hnatyszyn J, et al. Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high-risk HPV types [J]. *Gynecologic Oncology*, 2010, 116(3): 572-577
- [14] Rahman M, Sasagawa T, Yamada R, et al. High prevalence of intermediate-risk human papillomavirus infection in uterine cervixes of Kenyan women infected with human immunodeficiency virus [J]. *J Med Virol*, 2011, 83(11): 1988-1996
- [15] Cercato MC, Mariani L, Vocaturo A, et al. Predictors of human papilloma virus (HPV) infection in Italian women [J]. *J Med Virol*, 2010, 82(11): 1921-1927
- [16] Nadarzynski T, Waller J, Robb KA, et al. Perceived risk of cervical cancer among pre-screening age women (18-24 years): the impact of information about cervical cancer risk factors and the causal role of HPV [J]. *Sex Transm Infect*, 2012, 88(6): 400-406
- [17] Wiley DJ, Masongsong EV, Lu S, et al. Behavioral and sociodemographic risk factors for serological and DNA evidence of HPV6, 11, 16, 18 infections [J]. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36(3): 183-189
- [18] Kepka, Berkowitz, Yabroff, et al. Human papillomavirus vaccine practices in the USA: do primary care providers use sexual history and cervical cancer screening results to make HPV vaccine recommendations [J]. *Sex Transm Infect*, 2012, 88(6): 433-435
- [19] Tota J, Mahmud SM, Ferenczy A, et al. Promising strategies for cervical cancer screening in the post-human papillomavirus vaccination era [J]. *Sex Health*, 2010, 7(3): 376-382
- [20] Brabin L, Kitchener HC, Stern PL. Implementation of prophylactic HPV vaccination: progress and future challenges [J]. *Expert Review of Obstetrics and Gynecology*, 2010, 5(5): 591-603
- [21] Chao A, Hsu KH, Lai CH, et al. Cervical cancer screening program integrating Pap smear and HPV DNA testing: a population-based study [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(12): 2835-2841
- [22] Gyllensten U, Sanner K, Gustavsson I, et al. Short-time repeat high-risk HPV testing by self-sampling for screening of cervical cancer [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(5): 694-697
- [23] Del Mistro A, Frayle-Salamanca H, Trevisan R, et al. Triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US): results of an Italian multicentric study [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(1): 77-81
- [24] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2012, 16(3): 175-204