

男性人乳头瘤病毒感染研究进展*

石 慧 吴玉璘[△]

(江苏省生殖健康检验中心 江苏省计划生育科学技术研究所 江苏 南京 210030)

摘要 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是全球最常见的性传播性疾病(STD)之一,与生殖系统肿瘤和生殖器疣密切相关。HPV 感染与女性生殖健康之间的病因学关系已经有了较多的研究,近年来越来越多的学者开始关注男性 HPV 感染。本文就男性 HPV 感染与男性生殖健康的研究进展进行综述。

关键词 人乳头瘤病毒 男性 生殖系统肿瘤

中图分类号 R759 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)15-2988-03

Progress of Human Papillomavirus Infection in Men*

SHI Hui, WU Yu-lin[△]

(Jiangsu Clinical Laboratory of Reproductive Health, Jiangsu Institute of Planned Parenthood Research, Nanjing 210036)

ABSTRACT: Human papillomavirus (HPV) infection, one of the most common sexually transmitted infections, is closely associated with reproductive system tumors and genital warts. The etiology of the relationship between HPV infection and female reproductive health has been much studied in recent years, and a growing number of scholars began to pay attention to male HPV infection. This article summarized the research progress of the relation between male HPV infection and reproductive health.

Key words: Human papillomavirus (HPV); Male; Reproductive system tumors

Chinese Library Classification(CLC): R759 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)15-2988-03

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是全球最常见的性传播性疾病(sexually transmitted disease, STD)之一,与生殖系统肿瘤和生殖器疣密切相关,它可以引起包括宫颈、阴茎、肛门等多种器官的肿瘤。人乳头状瘤病毒(HPV)属于乳头多瘤空泡病毒科,有不同的基因组核酸序列。目前,已被鉴定出的 HPV 血清型有 120 余种。临床上,根据病毒致病力大小,分为低危型和高危型两大类。低危型 HPV,如 HPV-6、11、40、42、43、44、54、61、70、72、81 等,主要引起外生殖器疣等;高危型 HPV,目前发现 15 种致癌病毒,为 HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 和 82,与宫颈上皮内瘤样病变、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、肛门癌和阴茎癌密切相关。HPV 基因组是双股环状 DNA,分子大小约 8000 bp。它有两个调节蛋白,称为早期蛋白 E1 和 E2,三个重要致癌基因 E5、E6 和 E7,和两个衣壳蛋白,称为晚期蛋白 L1 和 L2。HPV 与女性宫颈癌之间的病因学关系的研究,促使新的宫颈癌筛查手段不断更新和 HPV 疫苗研制的成功。由于男性生殖器 HPV 感染与生殖器癌、生殖器疣等的关系,男性在传播病毒给其性伴侣中所起的作用及男性 HPV 感染可能提高 HIV 感染的风险的关系^[1],越来越多的学者开始关注男性 HPV 感染。

1 HPV 致癌机制

几十年来,科学家们对 HPV 致癌机制方面进行了大量的研究工作,发现 HPV 引起的恶性肿瘤和大多数肿瘤一样,是多步骤、多因素的过程。许多环境因素,如吸烟、电离辐射等都会

对 HPV 感染造成影响。其中,最主要的致癌机制认为是 HPV 持续性感染,HPV 的 DNA 整合, E2 基因破坏, E6、E7 基因的过度表达。HPV 病毒 DNA 以两种形式存在于感染细胞中,一种是游离于宿主细胞染色体外,常见于低危型 HPV 感染,一种是与宿主细胞染色体相整合,常见于高危型 HPV 感染。高危型 HPV-DNA 整合入宿主细胞基因组,在 HPV 诱导形成癌的过程中起了关键作用,整合作用使 E2 不能再产生病毒调节蛋白,从而阻遏了 E6、E7 的转录功能。致癌基因 E6 和 E7 使两个重要的肿瘤抑制蛋白 -P53 和 Rb(视网膜母细胞瘤)蛋白失活,使受 HPV 感染的细胞发生恶变^[2,3]。Gillison 等认为 HPV 感染引起癌症具有以下特征^[4]: ① 原位鳞状上皮细胞; ② HPV DNA 在肿瘤细胞核有病毒致癌基因的表达; ③ 通过直接接触直接暴露于解剖部位; ④ HPV-E6 和 E7 蛋白的血清抗体的刺激性发展; ⑤ 与性行为相关; ⑥ 免疫抑制个体和以前患有 HPV 相关恶性肿瘤的个体。

2 生殖器疣

指由 HPV 感染人生殖器及附近表皮,如阴茎、阴囊、肛周等部位而引起的一种常见的性传播疾病。从形态上可分为 4 种类型: ① 尖锐湿疣,呈菜花状,常存在于潮湿表面; ② 角化生殖器疣,表面角化增厚,很象普通疣或脂溢性的角化病,多存在于干燥表面; ③ 光滑乳头状疣,呈圆屋顶状,与皮肤颜色相似,常在相对干燥部位; ④ 扁平状生殖器疣,肉眼难以辨认,需要用 3%-5% 醋酸溶液处理皮肤表面后才能检查出。男性生殖器

* 基金项目 江苏省科技支撑计划(社会发展)项目(BE2011807)

作者简介 石慧(1981),男,硕士研究生,研究实习员, Tel:13913972668, Email:huishi_81@163.com

[△]通讯作者 吴玉璘, Tel:025-86576010

(收稿日期 2012-02-08 接受日期 2012-03-02)

HPV 感染可无症状,或可出现阴茎和会阴部疣。在墨西哥,在无生殖器疣等症状下,一项男性输精管结扎术的研究表明,HPV 的感染率为 8.7%^[5]。最常见的类型 HPV-59 (1.5%), HPV-16 位列第四 (0.8%)。Partridge 等^[6]以小于 20 岁的 468 位性活跃的男性为队列,研究发现 24 个月的 HPV 的累积感染率约为 64%,其中最常见类型是 HPV-84 (低风险型) (23.3%), HPV-16 排在第二位 (19.5%), HPV-18 位列第九 (7.5%)。虽然这一数据无法代表整个男性的 HPV 感染率,但有趣的是,对象指甲中 HPV 感染的累积感染率为 32%。可以预计,HPV 感染的患病率远超过性病门诊统计的比例。在美国性病门诊对这部分人群的研究,阴茎上的 HPV 的感染率接近 30%^[7,8],最常见的为非致瘤型 HPV-6 (3.85%)。HPV-16 排在第四位 (2.3%)。丹麦学者也做过一个类似的研究^[9],发现阴茎 HPV 感染率较高 (45%),其中 HPV-16 最流行 (15%)。

3 阴茎癌

近年来国内外不少研究人员在阴茎癌组织中检测出 HPV,从而提出 HPV 可能是阴茎癌发生的病因之一。资料显示阴茎癌中 HPV 的阳性率从 42%到 80%不等。2007 年美国报告了 1280 例阴茎癌病例^[10], HPV 的阳性率 50%到 77%。这与宫颈癌相比,其 HPV 感染率远远偏低,因为几乎所有的宫颈癌中都能检测到 HPV。尽管其确切机制还不是完全清楚,但认为是妇女宫颈内柱状上皮细胞转化成鳞状上皮细胞的区域,对 HPV 易感导致被感染,细胞的显著增殖甚至恶性转化。Scheiner 等研究了 80 例阴茎癌患者。其中 72 例为浸润性鳞状细胞癌,8 例为疣状癌。其中 75%的浸润性鳞状细胞癌和 50%的疣状癌患者 HPV 阳性,高危型 HPV-16 为最常见,分别占 27.8%和 25.0%。09 年的一项回顾性研究中显示,在阴茎癌 HPV 感染中,最常见的为 HPV-16 型,占 60.23%,其次 HPV-18 占 13.35%,提示高危型 HPV 在阴茎癌的发生发展过程中起着重要作用。

4 肛门癌

HPV 感染与男性肛门癌之间的关系开始得到越来越多的关注。Nicolau 和他的同事对性伴侣有 HPV 感染的 50 位无症状的男性的 HPV 感染情况研究进行了评估^[11]。76%的 HPV-DNA 阳性,8%肛门 HPV 阳性。Piketty 等人^[12]的研究发现若是艾滋病病毒感染人群,其肛门 HPV 感染率比一般人群高,而在男性同性恋中感染率更高,几乎 100%^[13]。在这两项研究中,最常见的类型 HPV-16。相比之下,Nyitray 等^[14]研究发现从美国 2 个城市 253 位无症状异性恋男人的肛门 HPV 感染率为 24.8%,最常见的类型为非致瘤型 HPV-68。Daling 等^[15]指出 HPV 和 HIV 感染、吸烟、肛交和一生性伴侣的数目多可能是肛门癌发病率增加的原因。肛门癌高发率不是意外的,因为肛门在解剖学位置与宫颈相似,都是一个 HPV 易感变性区。男性肛周疣往往伴随肛门上皮内瘤样病变,高达 52%^[16]。不过这个数据仍有争论,因为肛周疣在治疗等情况下其细胞形态可能会发生类似瘤样病变。

5 HPV 感染的预防

男性生殖器 HPV 感染的危险因素包括性伴侣数、吸烟和

年龄^[17]等。包皮环切术对阴茎癌来说是一种保护因素^[18-20],不过在对 HPV 感染的保护作用仍然没有定论,一些研究表明受益^[5,9,21-24],一些研究中则显示没有意义^[6,25-26]。避孕套对女性获得性 HPV 感染的保护没有临床意义^[27,28],但对男性在通过阴道性交时避免感染 HPV 的研究尚有争论。Vaccarella 等^[5]研究发现使用避孕套对男性保护有益处,而其他研究都没有提示^[9,29]。这可能与避孕套不可能覆盖整个皮肤^[28,30],并且 HPV 在耻骨,男性阴囊和女性外阴也有被发现有关。还有避孕套破裂和滑脱率较高 (20-30%)^[31-32]。从疾病预防控制中心与国立卫生研究院的专家小组的研究表示:“没有流行病学上的证据显示,使用避孕套减少 HPV 感染的风险”^[33]。随着研究的不断深入,临床上在 HPV 所致肿瘤,尤其是宫颈癌筛查、检测以及治疗和预防方面取得了许多成就,其中突破性的进展是人们已经研究出具有针对性的 HPV 预防性疫苗。目前已有两种宫颈癌疫苗,一种是由默克公司 (Gardasil) 生产的四价疫苗,对 HPV6、11、16、18 亚型^[34],一种是由葛兰素史克生产的双价疫苗,针对 HPV16、18 亚型^[35],临床实践证明两者均可有效预防宫颈癌的发生。美国 FDA 于 2006 年批准 Gardasil 用于 9-26 岁人群,以预防人乳头瘤病毒 (HPV) 6、11、16 和 18 型引起的肛门癌和相关癌前病变^[36]。2009 年,美国疾控中心免疫接种咨询委员会 (ACIP) 将男性增加到 Gardasil 疫苗接种人群中,但不推荐作为常规免疫。在 2010 年 5 月美国疾控中心正式作出临时建议,确认 Gardasil 人类乳头瘤病毒疫苗对男性有效,不过仅指出这种疫苗对通过性接触的人类乳头瘤病毒暴露最有效。所以对男性注射 Gardasil 疫苗尚未作出具体规定,也没有成为男性常规接种计划的一部分。对于各种治疗性疫苗以及男性防治性疫苗的开发和应用也是现在研究的热点,具有广阔的前景。

6 展望

通过多年的探索和研究,对于女性 HPV 感染,特别是 HPV 与女性宫颈癌的关系已有了较为广泛的研究。但是,男性 HPV 感染及其与男性生殖系统肿瘤之间尚存在许多未知领域。由于 HPV 感染率往往和被调查人群、检测标本的取样方式,以及实验室检测条件等密切相关,临床上仍需要更多更科学的数据。同样对于在男性人群中 HPV 疫苗的研究也是将来的一大热点。随着对男性 HPV 感染发病的机理机制的了解,相信将来可以通过有效的方法防治此病。

参考文献 (References)

- [1] Chin-Hong PV, Husnik M, Cranston RD, et al. Anal human papillomavirus infection is associated with HIV acquisition in men who have sex with men[J]. AIDS, 2009,23:1135-1142
- [2] Crook T, Tidy JA, Vousden KH. Degradation of p53 can be targeted by HPV E6 sequences distinct from those required for p53 binding and trans-activation[J]. Cell,1991,67:547-556
- [3] Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product[J]. Science, 1989,243:934-937
- [4] Gillison ML, Shah KV. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2003,(31):57-65
- [5] Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, Castro-Garduno JA, et al. Prevalence and determinants of Human papillomavirus infection in men

- attending vasectomy clinics in Mexico [J]. *Int J Cancer*, 2006,119: 1934-1939
- [6] Partridge JM, Hughes JP, Feng Q, et al. Genital Human papillomavirus infection in men: Incidence and risk factors in a cohort of university students[J]. *J Infect Dis*, 2007,196:1128-1136
- [7] Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, et al. Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic [J]. *J Infect Dis*, 2003,187:1064-1070
- [8] Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, et al. Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men[J]. *J Infect Dis*, 2008,198:827-835
- [9] Svarre EI, Kjaer SK, Worn AM, et al. Risk factors for genital HPV DNA in men resemble those found in women: A study of male attendees at a Danish STD clinic [J]. *Sex Transm Infect*, 2002,78: 215-218
- [10] Cancer Facts and Figures. American Cancer Society. Available from: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf>.
- [11] Nicolau SM, Camargo CG, Stavale JN, et al. Human papillomavirus DNA detection in male sexual partners of women with genital Human papillomavirus infection[J]. *Urology*, 2005,65:251-255
- [12] Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High prevalence of anal Human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse[J]. *Ann Intern Med*, 2003,138:453-459
- [13] Chin-Hong PV, Berry JM, Cheng SC, et al. Comparison of patient- and clinician-collected anal cytology samples to screen for human papillomavirus-associated anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men[J]. *Ann Intern Med*, 2008,149:300-306
- [14] Nyitray A, Nielson CM, Hanis RB, et al. Prevalence of and risk factors for anal Human papillomavirus infection in heterosexual men [J]. *J Infect Dis*, 2008,197:1676-1684
- [15] Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer [J]. *Cancer*, 2004,101(2):270-280
- [16] McCloskey JC, Metcalf C, French MA, et al. The frequency of high-grade intraepithelial neoplasia in anal/perianal warts is higher than previously recognized[J]. *Int J STD AIDS*, 2007,18:538-542
- [17] Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008,17:2036-2043
- [18] Nielson CM, Schiaffino MK, Dunne EF, et al. Associations between male anogenital human papillomavirus infection and circumcision by anatomic site sampled and lifetime number of female sex partners[J]. *J Infect Dis*, 2009,199:7-13
- [19] Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention [J]. *World J Urol*, 2009, 27: 141-150
- [20] Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124:1251-1257
- [21] Hernandez BY, Shvetsov YB, Goodman MT, et al. Reduced clearance of penile human papillomavirus infection in uncircumcised men [J]. *J Infect Dis*, 2010, May 1, 201(9):1340-1343
- [22] Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male Circumcision for the Prevention of HSV-2 and HPV Infections and Syphilis [J]. *N Engl J Med*, 2009,360:1298-1309
- [23] 董文, 廖蓓, 黄海, 等. 包皮环切术对减少男性高危型人乳头瘤病毒感染的作用研究[J]. *中国综合临床*, 2011,27 (4) :433-435
Dong Wen, Liao Bei, Huang Hai, et al. Circumcision reduce male high-risk human papillomavirus infection [J]. *Clinical Medicine of China*, 2011,27(4):433-435
- [24] 吕年青, Philip S. Li (李石华), David Sokal, 等. 中国商环(Shang Ring)男性包皮环切技术临床应用研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2011,17(3):195-202
Lu Nian-qing, Philip S. Li, David Sokal, et al. Clinical applications of male circumcision (Shang Ring) technology[J]. *Journal of Andrology*, 2011,17(3):195-202
- [25] Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, et al. Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of Human papillomavirus DNA in men[J]. *J Infect Dis*, 2004,189:677-685
- [26] Shin HR, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Prevalence and determinants of genital infection with papillomavirus, in female and male university students in Busan, South Korea [J]. *J Infect Dis*, 2004,190: 468-476
- [27] Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital Human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students[J]. *Am J Epidemiol*, 2003,157:218-226
- [28] Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis[J]. *Sex Transm Dis*, 2002, 29:725-735
- [29] Franceschi S, Castellsague X, Dal Maso L, et al. Prevalence and determinants of Human papillomavirus genital infection in men[J]. *Br J Cancer*, 2002,86:705-711
- [30] Genuis SJ, Genuis SK. Managing the sexually transmitted disease pandemic: A time for reevaluation [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191:1103-1112
- [31] Crosby R, Diclemente RJ, Yarber WL, et al. An event-specific analysis of condom breakage among African American men at risk of HIV acquisition[J]. *Sex Transm Dis*, 2008,35:174-177
- [32] Yarber WL, Graham CA, Sanders SA, Crosby RA. Correlates of condom breakage and slippage among university undergraduates[J]. *Int J STD AIDS*, 2004,15:467-472
- [33] Allergy Nlo. Scientific evidence on condom effectiveness for sexually transmitted disease (STD) prevention. [cited on 2001 Jul 20]. Available from: <http://www.niaid.nih.gov/research/topics/STI/pdf/condomreport.pdf>
- [34] Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent Human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up [J]. *Br J Cancer*, 2006,95:1459-1466
- [35] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against Human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial[J]. *Lancet*, 2006,367:1247-1255
- [36] Prophylactic HPV vaccine Gardasil@ approved to prevent anal cancer[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2011,10(2):139