

HPV 主要型别与疾病的相关性

王雪茜

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)属于乳头瘤病毒科,能引起人类皮肤和黏膜的增生性病变。不同型别的 HPV 的致病能力有很大差异,感染 HPV 与多种良性乳头状瘤或疣的形成直接相关,同时还与某些肿瘤的发生发展有密切联系。依据 HPV 引起的增生性病变是否致癌,可将其分为低危型和高危型两大类。高危型有 15 种,包括 HPV-16、HPV-18、HPV-31、HPV-33、HPV-35、HPV-39、HPV-45、HPV-51、HPV-52、HPV-56、HPV-58、HPV-59、HPV-68、HPV-73 和 HPV-82 型,它们与皮肤和黏膜的恶性肿瘤相关。低危型有 12 种,包括 HPV-6、HPV-11、HPV-40、HPV-42、HPV-43、HPV-44、HPV-54、HPV-61、HPV-70、HPV-72、和 HPV-81,与男、女性外生殖器、肛周皮肤尖锐湿疣等良性病变有关^[1]。下面仅对目前研究较为深入的 HPV 型别及其与疾病发生的关系做简要论述。

一、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的必要致病因素,因此 HPV 感染相关疾病的研究越来越受到重视。超过 99% 的宫颈癌样本中包含 HPV DNA, HPV-16 型是其中最主要的感染型别,但不同地区 HPV-16 的流行比率有一定差异。HPV-16 在乳头瘤病毒中致病性最强且与肿瘤发病关系最密切,近年来其与口咽癌的相关性研究也逐渐明朗。多项口腔癌与 HPV-16 相关性的研究都得出了比较一致的结论。其中在霍普金斯耳鼻喉科临床的一项大样本的病例对照研究中发现,HPV 感染与口咽癌的发生呈强相关,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它起到了非常重要的作用^[2]。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 等发现 50% 的喉癌患者中存在 HPV 感染, HPV-16 占有阳性中的 68.7%, 认为 HPV 感染是喉癌发病的重要辅助因素^[3]。用 meta 分析回顾 HPV-16 感染与头颈部肿瘤的关系,发现 HPV-16 型与扁桃体癌有非常显著相关性,与口咽癌中度相关,而与口腔癌和喉癌呈弱相关^[4]。Syrjänen 在 HPV 感染与头颈部肿瘤相关性的综述中指出,截止 2002 年在 422 例扁桃体癌患者中有 51% 存在 HPV 感染, 16 型占 84%, 两者有非常显著的相关性。而喉鳞状细胞癌中 HPV 所起的作用仍存在争议^[5]。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屡见不鲜。由于 HPV 是一种嗜上皮病毒,所以许多含有上皮结构组织的癌变都与 HPV 感染相关。从 20 世纪 80 年代 Syrjänen 提出食管中存在 HPV 感染以来,进行了大量临床流行病学调查,虽然各种报道都肯定了食管鳞状细胞癌中 HPV-16 的存在,但检出率存在很大差别,两者的相关性也存在一定争议。为探讨 HPV-16 与宫颈癌、其他生殖器肿瘤、口咽癌、食管癌和前列腺癌的相关性, Freddy 等以病例对照的方式分析了非洲南部 3757 例 HIV 血清阴性黑人患者,包括 946 例宫颈癌, 80 例其他生殖器官肿瘤, 102 例口咽癌, 369 例食管癌和 205 例前列腺癌,以及 2055 名与病例组性别、年龄匹配的对照。结果发现, HPV-16 型与宫颈癌、其他生殖器官肿瘤以及食管癌显著相关,与口咽癌有相关性但不显著,而与前列腺癌没有显著相关性^[6]。

有关 HPV-16 在不同肿瘤中起重要致病作用的报道还有很多,例如坦桑尼亚的一项研究强调了 HPV-16 和 HPV-18 型在结膜癌中的重要作用^[7]。非小细胞肺癌、结肠癌和乳腺癌中都曾检测到 HPV-16,但其感染是否是这些肿瘤的关键致病因素还有待进一步研究。

二、HPV - 18 型

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%,但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 等进行的一项涉及来自 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,HPV - 18 占 14%,是继 HPV - 16 以后最重要的感染型别之一^[8]。多项对宫颈癌患者的调查研究证实 HPV - 18 型在宫颈癌的发病和进展上起到了非常重要的作用。此外,Far 等对 140 例食管鳞状细胞癌患者进行了分型检测,发现肿瘤组织中 HPV - 16、HPV - 18 型的感染率分别为 60.6%、30.3%,证明食管鳞状细胞癌与 HPV 感染有一定相关性^[9]。而 Gumus 等在研究乳腺癌时发现,癌组织 HPV - 18 型感染率为 54.4%,与正常组织差异显著,其存在与乳腺肿瘤发生有密切关系^[10]。还有报道显示 HPV - 18 型与阴茎癌发病高度相关,并在结肠癌和结膜癌的肿瘤形成过程中也起到了非常重要作用。

三、HPV - 31

HPV - 31 被认为是宫颈鳞状细胞癌中最普遍的 4 种高危型之一,在无症状的病人中广泛存在。具体来说 31 型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 Attila 等人在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,其在宫颈轻中度不典型增生的检测率为 20%,浸润性宫颈癌的检出率为 6%,而肛门生殖器软疣中没有检测到 HPV - 31^[11]。宫颈癌前病变中 HPV - 31 感染率在 CIN I 到 CIN II 和 CIN III 逐步升高,说明 HPV - 31 的感染与宫颈上皮内异型增生病的进展有一定相关性。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^[12]。

四、HPV - 45 型

HPV - 45 同样是最主要的高危型别之一,主要与宫颈癌的发病密切相关,其他多种与 HPV 相关的恶性病变检测中也都发现 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 HPV - 16 和 HPV - 18 型,占总阳性的 8%^[8]。在不同地区,虽然 HPV - 45 型的检出率有一定差别,但都是仅次于 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。

五、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 - 33 是除 HPV - 16、HPV - 18、HPV - 45 和 HPV - 31 型外,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^[13]。另外 Munoz 等人在此基础上分析了 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^[1]。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 16 型,是非常重要的感染型别^[14]。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 - 33 占 4.6%,是重要的感染型别之一^[15]。此外膀胱移行细胞癌和结肠癌中 HPV - 33 型是最重要的感染型别,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,可见它具有比较强的致病作用。

六、HPV - 52 和 HPV - 58

HPV - 52 是世界范围内宫颈癌中检测率占第 7 位的高危型别,主要与亚洲地区的宫颈癌相关。虽然 HPV - 16 和 HPV - 18 型感染普遍,没有明显的地区差异,但 HPV - 52 和 HPV - 58 型的分布有一定的地理偏向性。亚洲 HPV 感染型别中,HPV - 52 和 HPV - 58 型检出率较高,我国进行的多项研究表明 HPV - 52 和 HPV - 58 型较常见。Huang 等人进行的一项包含 354 例宫颈正常与非正常样本的检测中发现,HPV - 52 型和 HPV - 58 型超过 HPV - 16 是最主要的感染型别,感染率高达 15.1% 和 9.5%,这一结果说明宫颈中广泛存在 HPV - 52 和 HPV - 58 的感染^[16]。Huang 的另一项研究调查了 40 例中国宫颈癌患者,HPV - 52 和 HPV - 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 4 种型别都是该地区宫颈癌发病的高危因素^[17]。日本 HPV - 52 和 HPV - 58 型在 CIN II/III 中的检测率在 2% ~ 20% 之间,与其他地区相比感染率也比较高。Liaw 等研究表明宫颈在 CIN II 和 CIN III 的 HPV 感染高达 92%。其中 HPV - 52 和 HPV - 58 型最为普遍。其

中与尖锐湿疣相关的宫颈鳞状细胞异型增生样本 HPV - 52 型、HPV - 16 型和 HPV - 58 型为 3 个最普遍的感染型别。

七、HPV - 39

有关 HPV - 39 的报道常散见于恶性肿瘤与 HPV 感染相关型的研究中。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 型为主可能与宫颈上皮内异型增生相关,其中 HPV - 39 型是主要感染型别之一^[18]。另一项研究明确指出,HPV - 16 和 HPV - 39 型与 Hailey - Hailey 病患者外阴癌的发生相关。此外 2002 年的一项研究发现,食管癌样本中 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,提示 HPV - 39 型的感染可能与食管癌发病也有一定的相关性。

八、HPV - 6 和 HPV - 11

HPV - 6 和 HPV - 11 是低危型 HPV 最常见的型别,可以引起生殖器疣、非恶性宫颈病变和复发性呼吸器官乳头瘤。免疫组化和杂交方法检测良性乳头状瘤发现,HPV - 6 和 HPV - 11 的感染率在 75% ~ 85% 之间不等,是与这种病变相关性最强的 HPV 型别。HPV 感染与生殖器疣在病因学上显著相关,曾经在病变组织中检测到 Alpha - 属近 20 种 HPV,其中 HPV - 6 和 HPV - 11 的感染最为普遍。多项研究显示,尖锐湿疣患者中 HPV - 6 或 HPV - 11 感染率高于 90%,与该病发生有非常显著的关系。与 HPV - 6 和 HPV - 11 型具有相关性的病变还包括呼吸器官乳头状瘤和结膜等部位的恶性病变。少数报道提示阴茎浸润性疣状癌和乳腺癌中这两种型别的感染率也比较高。

九、HPV - 2、HPV - 27 和 HPV - 57

HPV - 2、HPV - 27 和 HPV - 57 是在种系发生上高度相关的 3 个型别,通常存在于非生殖器区的寻常疣,偶尔可见于生殖器疣和鼻腔的黏膜病变。Porro 等研究 HIV 阳性患者表皮疣中 HPV 感染型别的报道发现,HPV 存在于 64% HIV 感染的皮肤疣患者中,HPV - 2、HPV - 27 和 HPV - 57 3 种型别之和占总体的 81%,提示该人群皮肤疣发病与这 3 种型别有显著相关性。除了都是寻常疣发病的主要因素外,这 3 种型别都有独特的致病特点。HPV - 2 在口腔疣和青春期前的生殖器疣中广泛存在。HPV - 27 型感染发生在非生殖器鲍恩病中。而 HPV - 57 则是鼻腔乳头瘤病因学上的高危因素之一。

十、HPV - 5 和 HPV - 8

乳头瘤病毒与疣状表皮异型增生相关的又名 EV - HPV,它们感染后多以潜伏状态存在,在免疫水平低下时被激活。该病表现为全身发生泛发性扁平疣样病变,是一种可遗传疾病。近 30% EV 能发生恶性转化,EV 恶变多在数年内转化为鲍恩病或浸润性鳞状细胞癌。流行病学观察发现,遗传因素、紫外线暴露和 HPV 感染与 EV 发病密切相关。这类 HPV 致病性最强的是 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 HPV - 8 型在皮肤鳞状细胞癌中的感染高于癌前病变,说明这两种型别的感染增加了罹患鳞状细胞癌的风险。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,证实 HPV 在皮肤鳞状细胞癌的发病中起到重要作用。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 的感染率有显著差异,提示可能存在病因学相关性。除引发皮肤恶性肿瘤外,HPV - 5 和 HPV - 8 还是牛皮癣、光角化病发病的高危因素。

综上所述,与 HPV 感染相关的病变非常多,除被证实为宫颈癌发病和进展的最主要因素外,它还是疣状表皮发育异常,寻常疣和口腔局灶性上皮增生等疾病的发生的直接病因。目前 HPV 与皮肤和黏膜相关肿瘤发病的关系日益受到科学家的广泛重视,究竟它对人类健康造成哪些不良影响还有待研究结果的积累和进一步证实。

参考文献

- 1 Munoz N, Bosch F X, de Sanjose S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003, 348: 518 - 527
- 2 D'Souza G, Kreimer A. R, Viscidi R, *et al.* Case - control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 2007, 356(19): 1944 - 1956
- 3 Gallegos - Hernández J. F., Paredes - Hernández E., Flores - Díaz R., *et al.* Human papillomavirus: association with head and neck cancer. *Cir Cir*, 2007, 75(3): 151 - 155
- 4 Hobbs C G, Sterne J A, Bailey M, *et al.* Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta - analysis. *Clin Otolaryngol*, 2006, 31(4): 259 - 266
- 5 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. *Br J Dermatology*, 2007, 157: 788 - 794
- 6 Freddy S, Margaret U, Lara S, *et al.* The relationship between anti -

- HPV-16 IgG seropositivity and cancer of the cervix, anogenital organs, oral cavity and pharynx, oesophagus and prostate in a black South African population. *Infectious Agents and Cancer*,2007,2:6
- 7 Moubayed P., Mwakyoma H, Schneider D. T. High frequency of human papillomavirus 6/11, 16, and 18 infections in precancerous lesions and squamous cell carcinoma of the conjunctiva in subtropical Tanzania. *Am J Clin Pathol*,2004,122(6):938-943
 - 8 Bosch F. X., Manos M. M., Munoz N., *et al.* Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst*,1995,87:796-802
 - 9 Far A. E., Aghakhani A, Hamkar R, Ramezani A, Pishbigar HF, Mirmomen S, Roshan MR, Vahidi S, Shahnazi V, Deljoodokht Z. Frequency of human papillomavirus infection in oesophageal squamous cell carcinoma in Iranian patients. *Scand J Infect Dis*,2007,39(1):58-62
 - 10 Gumus M., Yumuk P. F., Salepci T., *et al.* HPV DNA frequency and subset analysis in human breast cancer patients'normal and tumoral tissue samples. *J Exp Clin Cancer Res*,2006,25(4):515-521
 - 11 Lörincz A. T., Lancaster W. D., and Temple G. F. Cloning and characterization of the DNA of a new human papillomavirus from a woman with dysplasia of the uterine cervix. *J. Virol*,1986,58:225-229
 - 12 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 Dermatol*,2006,33(5):331-337
 - 13 Bosch F X, Lorincz A N, Mu? oz N, *et al.* The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*,2002,55:244-265
 - 14 Bulkman N W J, Bleeker M C G, Berkhof J., *et al.* Prevalence of types 16 and 33 is increased in high-risk human papillomavirus positive women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *Int J Cancer*,2005,117:177-181
 - 15 16. Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol*,2004,57(5):449-455
 - 16 17Huang S, Afonina I, Miller B A,*et al.* Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women. *Int J Cancer*,1997,70:408-411
 - 17 18Huang S L, 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 Clin Microbiol*,2006,44(5):1733-1739
 - 18 Stevens M P, Tabrizi S N, Quinn M A, *et al.* Human papillomavirus genotype prevalence in cervical biopsies from women diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer in Melbourne, Australia. *Int J Gynecol Cancer*,2006,16(3):1017-1024

(收稿:2009-12-24)

P2X₂ 和 P2X₄ 受体的调制

徐 珍 张玉芹

ATP 是细胞内组成成分和能源物质,但它也可以作为许多细胞表面 P2 受体的胞外配体。1972 年, Burnstock 首次提出嘌呤受体的概念,用来描述细胞膜腺苷受体和 ATP 受体。Harden 等 1995 从分子生物学上证实 ATP 受体的存在。据国际药理协会的分类命名,胞外腺苷的受体叫 P1,是一类 G 蛋白偶联受体(G protein coupled receptors, GPCRs),对腺苷敏感,包括 A₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃ 4 类;胞外核苷酸的受体称为 P2,包括两个类别:P2X 和 P2Y。P2Y 是 GPCRs;P2X 是配体 ATP 门控的离子通道(ligand gated ion channels, LGICs),当胞外 ATP 结合时 P2X 通道打开,通道允许阳离子通过。在哺乳动物细胞内,有 5 个 P2Y

(P2Y₁、P2Y₂、P2Y₄、P2Y₆、P2Y₁₁)和 7 个 P2X(P2X₁₋₇)受体已被克隆并阐明其药理学特性。IUPHAR2001 年对 PX 受体及其亚基的报告表明,P2X 受体的研究已成为当今生物医学研究的活跃领域。P2X 受体在许多组织中广泛存在,其功能与信号转导有关。近年对 P2X 受体亚基的结构、分布、功能、药理和生物物理学特性的研究做了大量的工作^[1]。

一、P2X 受体的结构概述

P2X₁₋₇受体的亚单位是由胞内的 C 末端和 N 末端,M1、M2 两个跨膜结构域组成,连接 M1 和 M2 的是由约 300 个氨基酸组成的亲水性的胞外环。每一个亚型是由 3~6 个亚单位形成的同聚体或者异聚体构成。P2X 受体的 7 个亚单位经鉴定都分布于 CNS 并且组合成不同的同聚性通道和异聚性通道,例如,P2X_{2/3}和 P2X_{1/5}。存在于突触前膜和突触后膜,还有神经胶质细胞上。P2X 受体允许快速的、非选择性的阳离子通过细

基金项目:湖北省自然科学基金(2004ABA152);湖北省教育厅重点项目(D20081108)

作者单位:430065 武汉科技大学医学院生理学教研室