维普资讯 http://www.cqvip.com

153-155 R737.02

人乳头状瘤病毒感染与泌尿生殖系肿瘤

第一医院泌尿外科 王德林 综述 何士元* 审校

中图分类号:R737.1

随着分子生物学技术，尤其多聚酶链式反应（polymerase chain reaction. PCR）的发展和应用，有关人乳头状瘤病毒（human papillomavirus. HPV）的研究才得以深入，并有新认识。HPV不仅可引起良性病变，而且与泌尿生殖系恶性肿瘤有关。本文对HPV的性质和特点，及其与泌尿生殖系肿瘤的关系作一综述，并浅析在致癌过程中可能的作用机理。

1 HPV的基本性质和特点

HPV是一种细小裸露的DNA病毒，直径约52－55nm. 核心为含有7900对碱基（bp）的一闭环双链螺旋状DNA. 由72个病毒壳粒组成的20面体衣壳包绕。HPV根据基因组的DNA序列进行分型，并按发现先后编号。至今已确定的至少有66型。HPV 6, 11及少见的41、42、43、44等型多引起良性病变称低危型，HPV 16、18及少见的31、33、35、39、45、51、52、56等型据认可能与癌变有关称高危型[1]。HPV可被乙醚灭活，而对冷冻及干燥有耐受性。对粘膜和皮肤有亲和力，可以感染各部位的上皮组织，上皮类型决定HPV的感染类型。传播途径以性传播为主，还存在其他传播途径如产期传播。

HPV基因组分早期区（E区）和晚期区（L区）两主要区域，每区含一系列开放读码框架（open reading frame. ORF），编码病毒蛋白。E区约有4500对碱基，含8个ORFs（E_1－E_8）. L区约2500对碱基，含2个ORFs（L_1－L_2）. 在E_8的5′端与L_1的3′端之间，有一约900对碱基的DNA片段，无编码功能，含病毒转录与复制的调节因子，其命名不统一，称为非编码区（noncode region. NCR）. 长控制区（long control region. LCR）或上游调节区（upper regulatory region. URR）。L_1、L_2区分别编码主要和次要衣壳蛋白。E_1涉及病毒DNA复制，E_2调节转录，E_3功能未定，E_4与病毒成熟胞浆蛋白有关，E_5与上皮细胞增生有关，E_6、E_7编码转化蛋白，E_8可能在病毒复制中起作用。HPV DNA与细胞整合是致癌的重要环节，在整合中，E_6、E_7保持完整，提示它可能有致癌作用[2]。

2 HPV与生殖系肿瘤的关系

HPV引起的生殖道感染十分普遍，在健康人群中HPV感染率达40－46%[3]。在宫颈上皮内肿瘤（cervical intraepithelial neoplasia. CIN）发展过程中，HPV感染率随恶性程度增加而升高，其中低危型HPV感染率递减，高危型则递增。Schneider监测48名有HPV感染的西德CIN妇女3－24月，发现持续存在HPV 16／18 DNA的患者中有一部分从间变发展为原位癌，认为HPV 16／18在宫颈癌发生中起重要作用[3]。Barraso在CIN妇女的男性伙伴中，发现阴茎上皮内肿瘤（penile intraepithelial neoplasia. PIN）发生率也相当高，携带HPV 16、18、33阴茎病变多呈PIN特点[4]。这提示HPV在阴茎癌的发病因素中有类似宫颈癌的作用。

近年来，很多学者在不同实验室应用核

*第二医院泌尿外科

维普资讯 http://www.cqvip.com

酸杂交和 PCR 技术调查不同地区人群中特定 HPV 类型在宫颈癌中的存在。HPV DNA 检出率达 81－100%。其中 80－100%为 HPV 16、18、31、33[5]。Ikenberg 应用 Southern 杂交法发现 HPV 16 不仅存在于宫颈癌原发病灶，而且在其远处转移病灶中亦常常可以发现同型的 HPV DNA[6]。说明高危型 HPVS 与宫颈关系密切，HPV 16 DNA 持续存在，在宫颈癌发生中起重要作用。

McCance 应用 Southern 杂交法在 53 例巴西阴茎癌患者发现 HPV 16 阳性率为 49%，而且病毒 DNA 可掺入宿主细胞染色体并与宿主 DNA 整合，HPV 18 阳性率则为 9%，其 DNA 则呈游离状态，不与宿主 DNA 整合[7]。Iwasawa 应用 PCR 法在 111 例日本阴茎癌发现 70 例 HPVDNA 阳性，68 例为 HPV 16. 2 例为 HPV 18. 原位杂交则显示 HPV DNA 位于细胞核内[8]。Varma 用 PCR 法研究美国亚特兰大市阴茎癌患者的 30 份标本，HPV 16、18、6／11 阳性率分别为 65%，13%和 9%，对照组 20 例正常成人包皮的测定结果均为阴性[9]. Wiener 研究美国北卡罗莱纳州 29 例阴茎癌石蜡切片，发现 HPV16 阳性率为 28%，HPV18 为 3%，50%(3／6)原发灶与转移灶同时检出 HPV 16 DNA[10]。他们认为 HPV 16 DNA 与细胞整合，持续存在，在阴茎癌中有类似其在宫颈癌中的作用。Tornesello 在 13 例安哥拉阴茎癌还发现一种高致癌型 HPV. 病毒型别还有待进一步分析[1]。

Anwar 用 PCR 法检测 68 例日本前列腺癌患者，HPV 16／18／33 阳性率为 41%，并在 7 例转移癌检出相同 HPV DNA[11]。Mcnicol 在 88 例前列腺切除标本中 HPV16／18 阳性率为 56%，但其发生率在前列腺癌和前列腺增生症的患者则没有差别[12]。Rotola 发现高危型和低危型 HPV 在前列腺癌和前列腺增生组织中都有不同程度的整合[13]。Ibrahim 等的研究则得到相反的结果，发现 HPV 在前列腺癌标本中的检出率极低[14]。认为尚无证据证明 HPV 16 对前列腺癌的致癌作用。

还有作者报告 HPV 感染与阴囊鳞癌等恶性肿瘤有一定关系。

3 HPV 与泌尿系肿瘤的关系

HPV 不仅引起生殖道病变，而且极易感染泌尿道。Kataoka 以 PCR 法在 105 名没有任何症状的瑞典士兵之尿道拭子标本中发现 HPV 6／11 阳性率为 9. 5%，HPV 16 为 2%，HPV 33 为 6%[15]。Zedric 在生殖道感染 HPV 的患者之尿道刷取标本中发现 HPV 阳性率为 52%，其中 70%为 HPV 16／18／31[16]。明显高于健康人群。HPV 引起的生殖器疣可累及尿道和膀胱，并与癌变有关。

在泌尿系肿瘤中，膀胱癌与 HPV 感染的关系最受到人们的重视，这是因为(1)流行病学资料支持 HPV 与膀胱癌有关。膀胱癌患者的 HPV 感染率高于正常人群。Vecchia 分析 364 例膀胱癌和 447 例对照组，发现尖锐湿疣与膀胱癌的 RR 值高达 5. 9，提示 HPV 与膀胱癌有关[17]；(2) 膀胱癌多呈乳头状，多中心性和高复发性特点，与 HPV 病变相似；(3) 膀胱癌组织中常发现含 HPV 颗粒的挖空细胞。Bryant 在 50 例膀胱癌中发现 41 例 (82%) 有挖空细胞，用免疫组化发现 7 例 (14%) 有 HPV 结构抗原，后来用原位杂交法在 66 例膀胱乳头状癌和 10 例实体移行细胞癌发现 HPV 16／18 阳性者分别为 11 例(16. 6%)和 1 例(10%)[18]。Anwar 用 PCR 法在 48 例膀胱癌病理标本中 HPV 检出率为 81%，其中高危型占 62%，多型 HPV 感染者占 60%，明显高于对照组[19]。虞颂庭研究 68 例膀胱癌标本，发现 HPV16 的阳性率为 52. 8－66. 7%，而且 HPV16 的出现与癌肿恶性程度及浸润性有一定关系[20]。以上结果支持高危型 HPV 是膀胱癌的高危因素。还有作者认为所谓低危型如 HPV 6 也可能与膀胱鳞癌有关。但是，有些作者的研究得到相反的结果。Rotola 报告 HPV 16 在膀胱癌和正常膀胱粘膜中检出率无显著差异[13]，Chetsanga 则认为 HPV16 在膀胱癌患者中

维普资讯 http://www.cqvip.com

的检出率很低[21]。

Wiener 用 PCR 法在 14 例尿道鳞癌标本中发现有 4 例（24%）存在 HPV16，认为 HPV16 可能是尿道鳞癌的病毒病因[22]。Mevorach 报告 HPV6 与 3 例尿道 1 级乳头状移行细胞癌有关[23]。

4. HPV 对泌尿生殖系肿瘤的致癌作用机理

4.1 E_6 和 E_7 基因

上文已经讨论过 HPV 的基因组分为 E 区和 L 区，每区又有若干 ORFs。E_6、E_7 编码转化蛋白，主要受 E_2 基因调节，E_2 起抑制作用。HPV DNA 与宿主细胞基因组整合是致癌的重要环节，在整合中，E_1、E_2 等区被破坏，而 E_6、E7 则保持完整，导致抑制因子丧失，E_6、E_7 发生过度表达，使细胞癌变。这在体外实验中得到支持。在培养基用克隆化的 HPV16、18 DNA 转染阴茎包皮角化细胞（Keratinocytes），可使其生存期延长，乃至免于死亡（Immortalize）。chen 等建立了 HPV16、18 转染了的人宫颈上皮体外模型，发现 HPV16、18 均具有使上皮细胞免于死亡的可能，并检测到 E_6、E_7 的转录物，某些 HPV18 转染的细胞可表现无休止独立生长特性[24]。以转基因小鼠进行的体内实验也证明 HPV 16 基因组系列具有致癌作用。但迄今多数研究者认为 HPV 使人角化细胞免于死亡不是简单的一步过程，还应该有其他协同因素的参与[2]。

4.2 HPV 与癌基因

Anwar 在 68 例前列腺癌发现 HPV DNA 阳性率为 41%，认为二者在前列腺癌发生中共同起作用[1]。Iwasawa 在 88 例宫颈浸润癌中发现 HPV16、18DNA 检出率为 53%，有 C－myc 癌基因过度表达者占 44%[25]。以上实验提示在泌尿生殖系肿瘤的发生中 HPV 与癌基因可能存在协同作用。

4.3 HPV 与抑癌基因

抑癌基因 P^{53} 和 R_b 产生抑癌蛋白 P^{53} 和 P^{Rb}，能抑制细胞生长和分化，在 HPV 致癌过程中，其失活可能是很重要的一步[26]。在 HPV16、18 转染细胞中 P^{53} 水平极低，P^{53} 和 P^{Rb} 常有变异，突变型 P^{53} 能增强 E_7 活力。高危型 HPV E_6 和 E_7 内在生物活力比低危型高，E_6 和 E_7 蛋白分别与 P^{53} 和 P^{Rb} 结合，破坏细胞生长调节作用，导致细胞无休止生长，发生肿瘤。因此推测 HPV 在泌尿生殖系肿瘤发生中可能与抑癌基因的失活有关[2]。

5. 结束语

越来越多的研究结果表明，HPV 感染与泌尿生殖系统的某些肿瘤（如宫颈癌、阴茎癌、膀胱癌）有密切关系，通过破坏细胞生长调节作用，导致细胞无休止生长、发生肿瘤。新的分子生物学技术的应用将进一步阐明 HPV 致癌的机理，从而为泌尿生殖系肿瘤的病因，发病机制的研究提供新途径。

参 考 文 献

1. Tornesello ML. et al. Int J Cancer. 1992;51:587
2. VillavLL. et al. Int J Cancer. 1991;48:163
3. Schneider A. et al. Obstet Gynecol. 1987;69:554
4. Barraso R. et al. N Engl J Med. 1987;317:916
5. Van Bommel PFJ. et al. Gynecol Oncol. 1993;48:333
6. Ikenberg H et al. Gynecol Oncol. 1993;48:56
7. McCance DJ et al. Int J Cancer. 1986;37:55
8. Iwasawa A et al. J Urol. 1993;149(1):59
9. Varma VA et al. Hum Pathol. 1991;22:908
10. Wiener JS et al. Int J Cancer. 1992;50:694
11. Anwar K et al. Cancer Res. 1992;52:5991
12. Mcnicol PJ et al. J Urol. 1991;145:850
13. Rotola A et al. Int J Cancer. 1992;52:359
14. Ibrahim GK. et al J Urol. 1992.148:1822
15. Kataoka A. et al. J Med Virol. 1991;33(3):159
16. Zedric SA. et al. J Urol. 1989;141:63
17. Vecchica CL. et al. Cancer Res. 1991;51:629
18. Bryant P. et al. Br J Urol. 1991;68:49
19. Anwar K. et al. Cancer. 1992;70:1967
20. 虞颂庭，等. 中华泌尿外科杂志，1993;14(5);327
21. Chetsanga C et al. Cancer. 1992;69:1208
22. Wiener JS et al. Cancer Res. 1992;52(18):5018
23. Meverach RA. et al. J Urol. 1990;143:1167
24. Chen TM et al. Cancer Res. 1993;53:1167
25. Iwasaka T et al. Gynecol Oncol. 1992;46:298
26. Fujita M. et al. Cancer Res. 1992;52:5325

（收稿日期 1994－09－19）