

HPV 感染与宫颈癌的预防

★ 孙海艳 袁亚敏 (成都中医药大学 成都 610075)

★ 魏绍斌 (成都中医药大学附属医院 成都 610075)

摘要:高危型 HPV 感染是发生宫颈癌的主要病因,通过综述 HPV 的致癌机制及 HPV 与宫颈癌关系,确立宫颈癌的预防方法,即:(1)现有宫颈癌普查方法的改进;(2)是针对 HPV 疫苗的研究;(3)探讨中药抗病毒感染的作用机制。

关键词:HPV 感染;宫颈癌;预防

中图分类号:R 737.33 **文献标识码:**B

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,据统计,每年约有 50 万左右的宫颈癌新发病例,其中 80% 来自发展中国家^[1]。我国每年新发病例约 13.15 万,占世界宫颈癌新发病例总数的 28.8%,且近年来呈现地区增长及发病年龄提前的现象^[2]。宫颈癌的病因研究一直为国内外学者所重视。自 70 年代末 ZurHausen 首先提出人乳头瘤病毒(HPV)与宫颈癌发病可能有关的假想后,国内外学者就 HPV 感染与宫颈癌的关系进行了大量的研究^[3,4],并获取了许多证据,人们发现,多数宫颈癌标本中可检测到 HPV 病毒基因组或基因片段,90% 以上的宫颈癌合并 HPV 感染^[5,6],1995 年国际癌症协会(IARC)专题讨论会的学者们认为 HPV 感染是宫颈癌的主要病因。

1 HPV 的致癌机制及基因亚型分布

HPV 属乳多空病毒科 A 亚群内的 1 组 DNA 病毒,外形呈 20 面体对称型,无包膜,外壳有 72 个衣壳体,直径约 45~55 nm,分子量 5D×106D,基因组为环状双链 DNA,含有近 8 000 个碱基对(bp),HPV 感染通常分为潜伏期、亚临床感染期、临床症状期。从 HPV 感染到子宫颈浸润癌可引起一系列前驱病变,即宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN),有 30% 左右的 HPV 感染后 CIN 会进展为浸润癌。HPV 的致癌作用与 HPV DNA 的整合有关。HPV 感染宿主细胞后以游离状态感染细胞,首先潜伏于基底细胞层,其 DNA 作为独立的外染色体游离于细胞核内,病毒核酸整合到宿主细胞内,使宿主细胞发生突变,发展为癌。

目前已鉴定出 100 多种的 HPV 基因亚型,大约 40 型可以侵犯女性生殖道,命名为生殖道 HPV,其中至少 16 型与子宫颈癌有关,根据其致癌性分为低危型(如 HPV-6、11)与高危型(如 HPV-16、18、31)。国内外流行病学研究证实,以 HPV(16/18)型感染最为多见^[7-9]。HPV16 型和 18 型内 L1、L2、E2、E5、E6 和 E7 基因变异与宫颈鳞状上皮内瘤变及癌变发生发展相关,HPV16E5、E6 区基因变异与病毒 mRNA 的转录增强相关^[10]。在亚洲国家中,除第 16、18 型之外,

58、52 型引起的子宫颈癌所占比例较西方国家及非洲国家多。上海、香港大学所作调查 HPV-52、58 分别占 15% 和 12.5%。

2 预防

在没有确立宫颈癌和 HPV 的关系之前,人们知道宫颈癌与性行为有关,因而首先所提出的预防法是从改变生活行为习惯入手,杜绝性乱,适龄婚育,计划生育,及时诊治性传播疾病,从而预防宫颈癌的发生,但这种预防方法效率有限。随着 HPV 与宫颈癌关系的确立,预防宫颈癌的方法出现了大的进步,主要体现在两个方面:(一)是现有宫颈癌普查方法的改进;(二)是针对 HPV 疫苗的研究。

2.1 宫颈癌的普查 目前国内外已将宫颈癌的普查作为宫颈癌二级预防的主要措施。由于女性生殖道的生理解剖位置的特点及阴道脱落细胞检查的广泛应用,有利于宫颈 CIN 和宫颈癌的早期发现、早期诊断、早期治疗,明显降低了宫颈癌的发病和死亡率。

从宫颈上皮内瘤变发展成宫颈癌需要一定时间。对宫颈癌前病变的早期诊断和治疗,可预防宫颈浸润癌的发生。因此对宫颈癌前病变筛查很重要。由于人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的主要病因,因此将 HPV DNA 检测作为宫颈癌筛查的一种辅助手段以成为目前研究的热点。大量研究结果显示 HPV DNA 阳性检出率随宫颈病变程度加重呈上升趋势^[11-12]。由此可推断,根据 HPV 感染状况或许可粗略预测受检者的发病风险度。目前 HPV 检查有聚合酶链法(PCR)和杂交捕获法(HC-II)。PCR 方法检查高危项目较少,而 HC-II 方法中 5 个探针检测低危型或低度鳞状上皮内瘤变(Low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL),包括 HPV 6、11、42、43、44、14 个探针检测高危型或高度鳞状上皮内瘤变(High grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)及癌,包括 HPV 16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、68,检测的准确性高于 PCR。近年来液基细胞学的问世提高了识别子

颈高度病变的灵敏度和特异性,分别达 87% 和 94%,细胞学自动阅片系统的出现更是降低了假阴性率。因此 HPV 的 DNA 检查适用于宫颈癌的预防性检查及普查。

2.2 疫苗预防 除采取被动的措施来检测已有的宫颈病变以外,给予病因学基础的主动预防已成为近年来研究的热点。免疫学的研究发现,HPV 的表面蛋白可以刺激机体产生对 HPV 的中和抗体而预防 HPV 感染,这是预防性疫苗接种决策的关键。现已有许多研究预防性疫苗,如病毒外壳蛋白疫苗,合成多肽疫苗和核酸疫苗的报道,其中针对 HPV 外壳蛋白 L1 设计的病毒样颗粒疫苗具有良好的抗原性和免疫原性,是理想的预防性疫苗^[13]。预防性疫苗 HPV16 L1DNA 已经过小鼠免疫试验,结果显示肿瘤呈现低生长状态。并且存活期长于对照组。提示此疫苗对于预防原发性 HPV16 感染有效果^[14],核酸疫苗是另一种 HPV 预防性疫苗,但其安全性有待进一步改善。相信在不久的将来,人类可以向接种乙肝疫苗预防乙肝一样,通过接种 HPV 疫苗,进而大幅度降低 HPV 相关宫颈癌的发生率,彻底改变人类在宫颈癌防治中所处的被动局面。

2.3 中药抗病毒感染的作用机制探讨 中药不仅以清除体内病原体为目的,而且能改善机体整体状态,特别是能通过调动机体特异性和非特异性免疫功能来增强抗病毒感染的能力,中药治疗虽然是非特异性为主的,但因重视体质因素,强调辨证,而具有更广泛的适应性。近几年抗病毒天然药物的研究日益受到重视,抗病毒中草药主要是清热解毒和补益药类。现代药理研究证实中药黄柏、百部、金银花^[15]、板蓝根、素珠果^[16]等有良好的抗 HPV 病毒作用。大黄还可以诱导干扰素的产生,桃仁、香附行气活血破瘀,不仅抑制病毒繁殖而且对肿瘤细胞有选择性破坏作用^[17]。黄芪能促进淋巴细胞转化,增强网状内皮系统和吞噬功能,提高患者细胞免疫能力^[18]。甘草含黄酮能抑制病毒复制,甘草酸能增强机体非特异性免疫的能力^[19]。另外天然药物的来源也更加广泛,两种或多种中草药有效成分的联合使用使得其抗病毒疗效有显著改善。中药抗病毒感染的实验研究和临床观察表明中药确有优势,因此研究和开发新的防治病毒感染性疾病的药物,有着广阔的前景。

3 展望

尽管子宫颈癌的放疗、化疗发展迅速,手术方法不断改进,但其生存率没有明显提高,对降低子宫颈癌的发病率和死亡率贡献有限^[20]。近年循证医学研究表明,降低子宫颈癌的发病率和死亡率最有效的方法是人群筛查和子宫颈癌的早期发现、早期治疗。在确立了 HPV 感染是子宫颈癌发生的必要条件后,其筛查方法也取得了突破,由巴氏涂片经显微镜下检查发展到液基细胞学和计算机辅助细胞学检查技术(computer—assisted cytologic test,CCT)。目前有关 HPV 疫苗研究也令人鼓舞。随着人类基因组计划和后基因组计划的顺利实施,有望从基因层次明确 HPV 感染导致宫颈癌发生的分子机理。我们有理由相信,在不远的将来,不仅可以研制出快速、简便的 HPV 诊断芯片,还可以研制出快速、高效的预防性和治疗性疫苗,最大限度地减少 HPV 对人体

的侵袭。

参考文献

- [1] Parkin D, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: globocan 2000[J]. Int J Cancer, 2001, 94(3):153
- [2] 万磊, 万建平, 张燕玲, 等. 子宫颈癌年轻化趋势的临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(10):547
- [3] Nubia Munoz. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence [J]. Journal of Clinical Virology, 2000, 19(1):1
- [4] S. Andersson, E. Rylander, B. Larsson, et al. The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma inogenesis [J]. European Journal of Cancer, 2001, 37(5):246
- [5] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide [J]. J Pathol, 1999, 189:12~19
- [6] Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in cervical cancer: a World Perspective[J]. J of the National Cancer Inst, 1995, 87:796~802
- [7] 车雅敏, 王家璧. HPV 在宫颈癌发病中的作用机制研究[J]. 国外医学·肿瘤学分册, 2004, 31(4):306~309
- [8] An HJ, Cho NH, Lee SY, et al. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus(HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method[J]. Cancer, 2003, 97(7):1 672~1 680
- [9] Zhang A, Maner S, Betz R, et al. Genetic alterations in cervical carcinomas: frequent lower level amplifications of oncogenes are associated with human papillomavirus infection [J]. Int J Cancer, 2002, 101(5):427~433
- [10] 张菊, 高艳娥, 赵锦荣, 等. HPV 检测在宫颈癌预警和筛查中的研究[J]. 国外医学妇产科分册, 2003, 30(5):319~322
- [11] Fujita M, Masamune A, Sakaï, et al. Ascite of rat experimental model of severe acute pancreatitis induces lung injury[J]. Pancreas, 2001, 22(4):409~418
- [12] Takeyama Y, Nishikawa J, Ueda T, et al. Involvement of peritoneal macrophage in the induction of cytotoxicity due to apoptosis in ascitic fluid associated with severe acute pancreatitis[J]. J Surg Res, 1999, 82(2):163~171
- [13] 郭天祺, 李诚信. 人乳头状瘤病毒感染与宫颈癌[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2001, 17(11):641~643
- [14] 苏佳斌, 闵军霞, 梅冠廷. 宫颈癌患者的人格研究[J]. 解放军护理杂志, 2000, 17(6):14~15
- [15] 余汉华. 金银花药理作用、炮制方法研究进展[J]. 湖北中医杂志 1998, 20(2):60~61
- [16] 马红锋. 中西医结合治疗肛门尖锐湿疣 30 例[J]. 中国民族民间医药杂志, 2002, 57(2):213~214
- [17] 谢立辉, 陈克力. 中西医结合治疗复发性尖锐湿疣 86 例[J]. 实用中医药杂志. 2005, 21(9):549
- [18] 李文元. 益气除湿解毒汤治疗复发性尖锐湿疣的疗效观察[J]. 中国性科学, 2003, 12(12):153
- [19] 熊辅信, 寸树芬. 中药现代研究荟萃[M]. 昆明: 云南科技出版社, 2002. 5
- [20] 周琦. 子宫颈癌与人乳头状瘤病毒感染[J]. 肿瘤学杂志, 2005, 11(2):82

(收稿日期:2006-05-23)