

· 专题论坛 ·

生殖器肛门人乳头瘤病毒感染研究进展

杨立刚, 杨斌

(广东省皮肤病防治中心 广东 广州 510091)

[关键词] 乳头瘤病毒; 生殖器肛门

[中图分类号] R752.5+3 [文献标识码] C [文章编号] 1674-8468(2012)01-0003-03

人类乳头瘤病毒(Human Papillomavirus, HPV)有一百多个种类,其中超过四十种可以感染生殖器肛门部位。为临床医生熟知的尖锐湿疣是 HPV 感染引起的临床表现之一。在大多情况下 HPV 呈一过性无症状感染,感染在持续一段时间后自行消退。一些型别的 HPV 呈持续感染状态,这些型别的感染与肿瘤发生有关。随着研究手段的改进,人们对 HPV 引起的潜伏感染、HPV 与肿瘤的关系等方面有了更加深入的了解。本文就近年生殖器肛门部位 HPV 感染的研究进展作一综述。

1 HPV 感染的流行病学

HPV 在不同人群、性别、年龄组患病率不同。英国新近对 3 123 名年龄在 18~44 岁普通人群调查发现,HPV 在女性的检出率为 29.0%,在男性的检出率为 17.4%,其中高危型 HPV 的检出率在女性为 15.9%,在男性为 9.6%^[1]。同期在中国五个省市对 4 206 名年龄在 17~54 岁女性调查发现,HPV-16、18、6/11 血清学感染率为 19.6%^[2]。在美国的研究有相似的结果^[3]。在 HPV 中,HPV-16 是最常见的型别,在 9~26 岁女性中,HPV-16 型血清学患病率在北美为 0~31%,非洲为 21%~30%,亚洲/澳大利亚为 0~23%,欧洲为 0~33%,中南美洲为 13%~43%^[4]。

男男同性行为人群(men who have sex with men, MSM)直肠部位 HPV 检出率更高。美国报道 1 218 名年龄在 18~89 岁之间 HIV 阴性 MSM 人群,肛门直肠部位 HPV 检测阳性率为 57%^[5]。中国北京及天津 602 名 MSM 肛门直肠部位 HPV 检测总阳性率为 62.1%,最常见型别为 HPV-6 (19.6%)及 HPV-16 (13.0%)^[6]。在 HIV 阳性 MSM 人群中肛门直肠部位 HPV 检出率可高达 97.9%^[7]。

2 HPV 感染的自然病程:感染的持续及清除

绝大多数 HPV 感染不引起临床可见的症状,即所谓的潜伏感染。潜伏感染通常为一过性,感染在持续一段时间后会被机体自行清除。近期发表的一项在多个国家(美

国、巴西及墨西哥)进行的大样本量研究发现,男性生殖器部位(龟头、阴囊及冠状沟) HPV 潜伏感染平均时间为 7.52(6.80~8.61)个月,但高危型 HPV-16 容易发展为持续感染,感染持续时间平均达 12.19(7.16~18.17)个月,多性伴男性感染清除率低^[8],约 75% 发生在男性生殖器部位的 HPV 感染在一年内可自行消退^[9]。

女性阴道宫颈 HPV 感染持续时间较男性长。一项针对美国 608 名女大学生追踪长达 3 年的研究发现,HPV 在阴道宫颈部位感染持续平均时间为 8 个月,其中 70% 的感染在一年内被清除,二年清除率超过 90%。研究还发现感染持续的时间与感染的 HPV 型别有关:高危型 HPV (61,18,16,73)感染持续时间最长。另一项针对 18~22 岁年轻女性的研究结果相似:90.6% 阴道宫颈部位 HPV 感染在两年内被消除,但同时 19.4% 的人在一年内发生重复感染^[10]。

MSM 人群肛门直肠部位 HPV 最常见的感染型别为 HPV-16 及 HPV-6 型。HPV-16 型感染持续的时间最长,感染平均持续时间长达 36 个月,HPV-6,11,18 型感染平均持续时间为 30~33.5 个月,HPV-26, HPV-34, HPV-40 及 HPV-66 型感染平均持续时间为 9~16 个月^[7]。

由上可见,HPV 在肛门直肠部位感染持续时间最长,在男性外生殖器部位持续时间最短,在女性宫颈部位持续时间介于两者之间。男女 HPV 感染的不同还表现在发病率与年龄的关系上,男性各年龄组 HPV 的发病率相似^[8],但女性随着年龄的增长 HPV 感染的发生率降低^[3],男女不同年龄组发病率的差异可能与 HPV 在不同性别人群引起的免疫反应状态不同有关。HPV 在男性感染的常见部位为阴茎皮肤,在女性则为阴道宫颈粘膜。与阴茎皮肤相比,HPV 感染粘膜所产生的抗体滴度高,对未来的感染可起到部分保护作用,而在男性 HPV 感染产生的免疫力不足以对以后的暴露产生明显的免疫能力。

3 HPV 感染与生殖器肛门肿瘤

HPV 与肿瘤的关系密切。在欧洲每年 72 694 例男性

新发癌症中,17 403 例与 HPV 感染有关,而其中 15 497 例与 HPV-16、18 型感染有关^[11]。HPV 感染与宫颈癌的关系已为人们所熟悉,几乎所有宫颈癌标本中都能检测到 HPV 病毒。近年研究已经证明 HPV 与阴茎上皮内瘤(penile intraepithelial neoplasia, PIN)、阴茎癌、肛管上皮内瘤(anal intraepithelial neoplasia, AIN) 及肛门癌、外阴肿瘤等有关。

在一项包括男女病人在内的肛门癌研究中,84% 的肛门癌标本中检测到 HPV-16 型病毒,证明肛门口位 HPV-16 型感染与肛门癌的发生有密切关系^[12]。在对 357 名 HIV 阳性并接受抗艾滋病药物治疗的 MSM 病人研究发现,肛管 HPV 感染可以使 AIN 发生的机率增加 15 倍^[13]。Frisch 对 13 篇英文文献综合分析发现,58% ~ 100% 肛门周围鳞状细胞癌中可检测到高危型 HPV 病毒^[14]。肛管与直肠交界处的移行区与女性宫颈移行区相似,是 HPV 的易感部位,这也可以解释 HPV 与肛门癌的关系。

40% ~ 45% 阴茎癌标本中可以检测到 HPV 病毒^[15]。PIN 作为阴茎癌的癌前病变,依据病变涉及上皮细胞的范围分为 PIN I、II、III 级,HPV 在 PIN 中检出率为 75% ~ 100%^[16],与 PIN I 相比,PIN III 级高危型 HPV 检出率高^[17]。目前认为外生殖器三种疾病在组织学上的表现与 PIN 一致: 鲍文病(Bowen's disease)、增殖性红斑(erythroplasia of Queyrat) 及鲍文样丘疹病(bowenoid papulosa)。由于阴茎皮肤缺乏与宫颈及肛管类似的移行区,因此阴茎皮肤对 HPV 尤其是高危型 HPV 的易感性不高,虽然近年 MSM 人群中肛门癌发病率上升,但阴茎癌的发病率保持稳定。

4 HPV 检测及临床应用

近年 HPV 检测技术有明显进步,美国食品与药品管理局(FDA) 已经批准三种可用于女性 HPV 检测的试剂,但目前还没有批准可用于男性 HPV 检测的试剂。由于 HPV 在生殖器部位感染十分常见,而且多数感染为一过性潜伏感染,不表现任何临床症状,机体可以在一定时间内自行清除 HPV,因此目前 HPV 检测更多用于实验研究而非临床诊断。美国 CDC 2010 年性病诊疗指南也只推荐在对年龄 > 30 岁女性进行宫颈癌筛查时检测 HPV,不建议对 < 20 岁女性检测 HPV,也不建议 HPV 作为性病常规检测^[18]。

5 HPV 疫苗

HPV 疫苗在预防宫颈癌方面的优秀表现是近年来肿瘤预防的重大进展。美国 FDA 自 2006 年批准针对 HPV-16、18 及 6/11 型别的四价疫苗(Gardasil) 在美国使用以后,又于 2009 年批准了另一种针对高危型 16、18 型的二价疫苗(Cervarix) 的使用,截至 2011 年 Gardasil 已经在全球绝大多数国家(不包括中国) 被批准使用^[19]。四价 HPV

疫苗的广泛使用不仅可有效预防宫颈癌的发生,同时对由 HPV-6、11 型引起的尖锐湿疣也有预防作用^[20],而初步的研究显示 HPV 疫苗在预防 AIN 及直肠癌方面也有良好表现^[21]。

[参考文献]

- [1] Johnson AM, Mercer CH, Beddows S, et al. Epidemiology of, and behavioural risk factors for, sexually transmitted human papillomavirus infection in men and women in Britain [J]. Sex Transm Infect 2012.
- [2] Smith JS, Lewkowitz AK, Qiao YL, et al. Population-based human papillomavirus 16, 18, 6 and 11 DNA positivity and seropositivity in chinese women [J]. Int J Cancer, 2011. doi: 10. 1002/ijc. 27367.
- [3] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women [J]. N Engl J Med, 1998, 338(7): 423-428.
- [4] Ting J, Kuzikas DT, Smith JS. A global review of age-specific and overall prevalence of cervical lesions [J]. Int J Gynecol Cancer 2010, 20: 1244-1249.
- [5] Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. Age-specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study [J]. J Infect Dis, 2004, 190(12): 2070-2076.
- [6] Gao L, Zhou F, Li X, et al. Anal HPV infection in HIV-positive men who have sex with men from China [J]. PLoS One 2010, 5(12): e15256.
- [7] de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, et al. Prevalence, clearance and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study [J]. J Infect Dis 2009, 199(7): 965-973.
- [8] Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study [J]. Lancet 2011, 377: 932-940.
- [9] 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.
- [10] Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010, 20: 699-707.
- [11] Hartwig S, Syrjanen S, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus

- us-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review[J]. BMC Cancer 2012 ,12: 30.
- [12] Frisch M ,Glimelius B ,van den Brule AJ ,et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer[J]. N Engl J Med ,1997 ,337(19) : 1350-1358.
- [13] Palefsky JM ,Holly EA ,Firdc JT ,et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men [J]. AIDS 2005 2 ,19(13) : 1407-1414.
- [14] Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma [J]. Dan Med Bull 2002 ,49(3) : 194-209.
- [15] Gross G ,Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer ,penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts [J]. Med Microbiol Immunol ,2004 ,193 (1) : 35-44.
- [16] Aynaud O ,Jonesco M ,Barrasso R. Penile intraepithelial neoplasia: specific clinical features correlate with histologic and virologic findings [J]. Cancer ,1994 ,74(6) : 1762-1767.
- [17] Wikström A ,Hedblad MA ,Syrjänen S. Penile intraepithelial neoplasia: histopathological evaluation ,HPV typing , clinical presentation and treatment [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011: 1468-3083.
- [18] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . Sexually transmitted diseases treatment guidelines [J]. MMWR Recomm Rep 2010 ,59(RR-42) : 1-110.
- [19] Sheinfeld Gorin SN ,Glenn BA ,Perkins RB. The human papillomavirus (HPV) vaccine and cervical cancer: up-take and next steps [J]. Adv Ther 2011 ,28(8) : 615-39.
- [20] Garnock-Jones KP ,Giuliano AR. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6 ,11 ,16 ,18 vaccine: for the prevention of genital warts in males [J]. Drugs 2011 ,71 (5) : 591-602.
- [21] Palefsky JM ,Giuliano AR ,Goldstone S ,et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia [J]. N Engl J Med 2011 ,365: 1576-1585.
- [收稿日期] 2012 -01 -31

2012 年国际皮肤性病学术会议信息

1. 第十四届英卡思年会(国际皮肤抗衰老大师课程) ,法国巴黎 2012 年 1 月 26 日 -29 日。
2. 第八届世界美容皮肤学大会 ,墨西哥金塔纳陆奥 2012 年 1 月 31 日 -2 月 4 日。
3. 第五届开罗皮肤科会议 ,埃及开罗 2012 年 4 月 14 日 -17 日。
4. 第十八届欧洲美容与美学皮肤学协会大会 ,捷克布拉格 2012 年 4 月 19 日 -21 日。
5. 第十一届欧洲小儿皮肤病学会大会 ,土耳其伊斯坦布尔 2012 年 5 月 16 日 -19 日。
6. 第九届欧洲皮肤性病学会春季研讨会 ,意大利维罗纳 2012 年 6 月 6 日 -10 日。
7. 英卡思(国际皮肤抗衰老大师课程) 2012 亚洲会议 ,中国上海 2012 年 7 月 27 日 -29 日。
8. 第六十七届巴西皮肤科学会大会 ,巴西里约热内卢 2012 年 9 月 1 日 -4 日。
9. 第二十一届欧洲皮肤性病学会大会 ,拉脱维亚里加 2012 年 9 月 6 日 -9 日。
10. 第三届国际皮肤科学会大陆会议以及第 65 届南非皮肤科会议 ,南非德班 2012 年 10 月 24 日 -27 日。
11. 第一届国际皮肤学与美容外科学联盟年会 ,马耳他 2012 年 10 月 31 日 -11 月 4 日。
12. 第三十一届巴基斯坦皮肤科学会大会 ,巴基斯坦拉合尔 2012 年 11 月 8 日 -10 日。