

宫颈高危型乳头瘤病毒感染诊断及治疗最新研究进展

许颖¹, 佐满珍^{2*}, 周全², 郭诗颖²

¹三峡大学医学院 湖北宜昌

²宜昌市中心人民医院 湖北宜昌

【摘要】人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种具有特殊的嗜上皮性的微小无包膜环状双链 DNA 病毒,是女性较为多发的性传播疾病之一。目前已发现 200 多种不同的 HPV 基因型,大部分 HPV 感染没有明显临床症状。可将其分为高危型(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)与低危型(low-risk human papillomavirus, LR-HPV),低危型如 HPV11 与 HPV6 等,主要与尖锐湿疣发生密切相关,高危型如 HPV18、HPV16、HPV52 等。持续性高危型 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变与宫颈癌的进展密切相关,宫颈恶性肿瘤是目前唯一可预防、病因明确的肿瘤。预防性 HPV 疫苗已广泛用于临床,HPV 治疗性疫苗目前正处于临床试验阶段^[1]。现阶段,治疗宫颈高危型 HPV 感染的方法较多,主要分为物理、药物治疗与手术治疗、HPV 疫苗干预等。由于 HPV 具有复杂免疫逃逸机制,传统治疗方法存在治疗周期长、复发率高、多次手术、宫颈机能不全及流产等,目前尚缺乏切实有效治疗方法。本研究就近年来宫颈高危型 HPV 病毒感染的机制及治疗现状与进展进行综述。

【关键词】高危型乳头瘤病毒; E6/E7 基因; 光动力

【收稿日期】2023 年 10 月 17 日 **【出刊日期】**2023 年 11 月 22 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230348

Advances in cervical high-risk human papillomavirus infection diagnose and treatment

Ying Xu¹, Manzhen Zuo^{2*}, Quan Zhou², Shiyong Guo²

¹Medical School of China Three Gorges University, Yichang, Hubei

²Yichang Central People's Hospital, Yichang, Hubei

【Abstract】 Human papillomavirus (HPV) is a small, non-enveloped, circular double-stranded DNA virus with a unique predilection for epithelial tissues. It is one of the most common sexually transmitted diseases among women. To date, more than 200 different HPV genotypes have been identified, with most HPV infections being clinically asymptomatic. HPV can be classified into high-risk (HR-HPV) and low-risk (LR-HPV) types. The low-risk group, which includes HPV11 and HPV6, is primarily associated with the development of genital warts, while the high-risk group, such as HPV18 and HPV16, is strongly linked to the development of cervical cancer. Persistent infection with HR-HPV is closely associated with the progression of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer, making cervical malignancy the only preventable and causally linked tumor. Prophylactic HPV vaccines have been widely used in clinical practice, while therapeutic HPV vaccines are currently in the clinical trial phase^[1]. Currently, there are multiple methods available for treating HR-HPV infection of the cervix, including physical, pharmacological, and surgical interventions, as well as HPV vaccine interventions. Due to the immune evasion capability of HPV, traditional treatment approaches suffer from drawbacks such as long treatment periods, high recurrence rates, multiple surgeries, cervical dysfunction, and miscarriages. Thus, there is currently a lack of practical and effective treatment methods. This review provides an overview of the mechanisms underlying high-risk HPV infection of the cervix, as well as the current status and advancements in treatment approaches in recent years

【Keywords】 High-risk human papillomavirus; E6/E7 gene; PDT

*通讯作者: 佐满珍

前言

中国宫颈癌发病人数较多, 已经成为女性恶性肿瘤的第二位。在发展中国家, 宫颈癌筛查存在检测水平差异, 宫颈癌的发病率和死亡率呈现逐渐上升趋势。高危型 HPV 包括: HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68 等类型; 低危型 HPV 包括: HPV-6, -11, -34, -40, -42, -43, -44 等类别。目前我国最常见的高危型 HPV16、52 和 58 型。目前子宫颈癌前病变及宫颈癌重在预防: 早期发现、早诊断及早治疗。HPV DNA 检测的初筛意义重大, 临床上提高低危型 HPV 的清除率有助于减少尖锐湿疣复发。持续性高危型 HPV 感染 5-10 年子宫颈上皮历经上皮内病变、宫颈恶性肿瘤, 早期发现 HPV 感染及有效治疗手段是控制病情发展及宫颈恶性肿瘤的关键, 基于对发病机制的深入研究, HPV 感染诊断及治疗也取得了新进展, 目前对 HPV 感染治疗发展到治疗性 HPV 疫苗针对的靶抗原蛋白主要 E2、E5、E6 和 E7 的研究处于期临床试验阶段。

1 HPV 致病及机体免疫应答机制

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 是一种微小无包膜环状双链 DNA 病毒。此外, HR-HPV 基因组编码辅助基因 E4、E5、E6 和 E7, 其修饰宿主上皮以产生适合于病毒复制的环境并促进先天性免疫应答的逃避。病毒的整个周期可分为 3 个阶段, 即生产期、维持期和分化依赖期。宫颈移行上皮区域为 HPV 感染易发区, 持续性 HR-HPV 感染致病基因 E6/E7 导入宿主基底细胞内复制导致宫颈上皮内病变。HPV 入侵宫颈部位皮肤黏膜后诱发机体树突状细胞产生 MHC I/MHC II (CD8+/CD4+) 途径为主的细胞免疫应答, HPV 感染后, 机体会产生针对 L1、L2 和 L6 等产生多种蛋白的抗体, 其中 L1 的抗体占比最大, 但大多为型别特异性抗体, 难以产生型别交叉免疫保护; HPV 的抗体分子类型以 IgG 和 IgA 为主, 其中 IgA 又分为血清型和分泌型, 早期认为其在黏膜中的作用大于 IgG, IgG 主要分布于血清中, 可透过血管壁浸润周围组织, 但后期的临床试验证明 IgG 类抗体在抗 HPV 感染中起主要作用。其次是非特异性的免疫细胞 (中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞) 为主的体液免疫, 它们会分泌如白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8)、白介素-12 (IL-12)、白介素-1 β (IL-1 β) 和干扰素等炎症因子激活自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和其他免疫细胞。其中 L2 衣壳蛋白是病毒入侵基底细胞发挥作用的“桥梁”, L2 蛋白插入膜并将病毒包裹在膜泡中,

L2 随后与细胞质运输因子结合, 以促进人乳头瘤病毒运输到高尔基体, 含人乳头瘤病毒的囊泡驻留在高尔基体中, 直到进入宿主细胞核, 有丝分裂期间核膜破裂后, 囊泡进入细胞核, 通过 L2 与浓缩的有丝分裂染色体结合, L2 小衣壳蛋白的中心区域促进了病毒基因组的结合, 含 HPV 的囊泡保持与宿主染色体的联系, 直到有丝分裂完成和核膜恢复^[1]。

2 HPV 诊断

HPV 感染后临床表现无明显特异性, 主要是依据阴道及宫颈 HPV 检测, 包括 HPV 分型、HPV-DNA 定量及 E6/E7 mRNA 基因检测, 联合宫颈液基细胞学、阴道镜或阴道镜下活检结果综合决定治疗策略。HPV 感染类型比 HPV 负荷对宫颈疾病的影响更大。目前的研究认为子宫颈管取样刷应用于妊娠期女性是较为安全的, 在传统 HPV 分型的基础之上进行 HPV E6/E7 基因整合检查及 HPV-DNA 病毒载量检测提高诊断准确性和避免过度治疗, HPV-16、-31、-33、-52 和 -58 的病毒载量与宫颈病变的严重程度呈正相关, 在 \geq HSIL 患者中显著升高, 而 HPV-18、-45、-56、-59 和其他类型的病毒严重程度无关^[2]。

3 HPV 治疗

大部分女性一生中有 80% 的几率感染 HPV 病毒, 其中 90% 的患者能够在 2 年内利用自身免疫系统将病毒清理干净, 但仍有少部分病毒无法自我清除。患者 HPV 感染后原发性口咽癌和阴茎癌的相关性和发病率研究提出新的治疗理念: 夫妻双方同时治疗, 治疗期间避免同房或者严格使用避孕套。目前针对高危型 HPV 治疗方法主要是药物治疗包括重组人干扰素 α -2b 凝胶/栓 (rhIFN α -2b)、保妇康栓 (BFKS)、抗 HPV 生物蛋白辅料 (Anti-HPV BPD)、派特灵 (PTL)、红色诺卡氏菌细胞壁骨架 (Nr-CWS)、复方沙棘籽油栓 (CSJZS) 和随访观察 (FUO)。物理治疗包括 5-氨基酮戊酸光动力疗法 (ALA-PDT)、受激光、冷冻、聚焦超声。手术治疗是持续性 HR-HPV 感染导致宫颈上皮细胞病变 (CINI-CINIII) 或恶性肿瘤, 宫颈诊断性冷刀锥切、LEEP 刀是常见治疗方法, LEEP 刀术后会导致切缘组织灼烧影响术后病理检查结果, 创面脱痂出血风险。干扰素是临床应用广泛的一种抗 HPV 治疗药物, 是机体受到刺激时产生的一种糖蛋白, 通过干扰病毒基因转录或病毒蛋白组分翻译, 抑制病毒转录、翻译和核酸复制, 抗肿瘤以及免疫调节活性, 能诱导下调 HeLa 细胞 HPV18 mRNA, 产生抗病毒作用。相关研究发现, 在治疗后 6 个月内, 联合治疗组的治愈率明显

高于纯 ALA-PDT 组, 联合治疗组的病毒清除率明显高于对照组, 随机对照试验结果也支持 ALA-PDT 联合 IFN- α 2b 治疗的显著疗效^[3]。2022 年 7 月 ALA-PDT 正式纳入治疗女性下生殖道疾病。治疗前在阴道镜下明确病变部位及面积, 对于保留生育功能的 CIN1-CIN3 获益, PDT 治疗技术目前在皮肤科成熟广泛应用, 副作用在治疗结束后 2 小时缓解, 联合 rhIFN α -2b 治疗 HR-HPV 合并上皮细胞病变有一定潜能。

3.1 妊娠合并 HPV 感染

妊娠期高危或低危型 HPV 感染不伴有细胞学改变可在产后 6 周再次复查, 但低危型 HPV 感染导致的尖锐湿疣对妊娠期流产、新生儿出生后咽喉乳头瘤状病等, 分娩方式不影响 SIL 的进程。SIL 显示出高消退率和持久性, 进展为侵袭性疾病是罕见的。2019 年美国阴道镜检查 and 子宫颈病理学会 (ASCCP) 阴道镜研究认为: 阴道镜检查要最大限度地检出子宫颈上皮内瘤变 CIN2+, 但是对于妊娠期女性阴道镜检查的首要目的是排除浸润性癌。在产后随访排除子宫颈恶性肿瘤, 最佳时间是产后 6-8 周进行诊断性锥切手术。

3.2 绝经后 HPV 感染

绝经后女性阴道微生态环境结构改变、宫颈萎缩及阴道壁弹性下降 HPV 感染机会、持续性感染机会及复发率增加, 对于宫颈高级别病变行手术治疗存在一定局限性, 如: 术后创面出血、阴道前后侧穹隆损伤及感染风险高, 对于活检提示 HSIL, 考虑宫颈萎缩严重、随访条件差, 在排除其它恶性肿瘤条件下可行经腹/阴道腹腔镜全子宫切除术。

3.3 宫颈癌术后 HPV 感染

子宫颈恶性肿瘤 IIB 期行广泛全子宫切除术, 术后 3 个月以上复查, 部分患者可 HPV 转阴, 有部分患者手术后复查阴道及手术残端仍有持续 HPV 感染。HSIL 患者需要及时治疗, 治疗方式以宫颈锥切为主, 发现宫颈锥切术后 HPV 含量明显下降, 术后 6 个月对 HPV 进行检测, 发现复发率与 HPV 感染有明显的相关性, 宫颈锥切对于 HPV 不能彻底清除, 病灶广泛患者可能存在 HPV 的残留, LEEP 术后肿瘤的复发与 HPV 的残留有密切关系, 切缘 HPV 阳性患者的复发率明显高于切缘阴性患者复发率^[5]。术后进行 HPV 动态监测对于了解患者是否复发有重要意义。高危型 HPV 感染与阴道微生态环境改变密切相关, 阴道菌群失调为 HPV 感染提供机会, 在治疗 HPV 感染患者中需进一步进行阴道微生态检查, 其中乳酸菌占比越高相对于 HPV 感染是保护性因素, 非乳酸杆菌属微生物

的多样性增加与 HPV 感染及宫颈病变存在密切联系, 治疗 HPV 同时予以阴道菌群调节治疗是重要辅助治疗措施。

4 HPV 预防

目前治疗性 HPV 疫苗处于临床前期及临床试验阶段, 基于 HPV 致病机制, 目前主要是针对 E2、E5、E6、E7 抗原疫苗, 并在临床前和临床试验中进行了测试, 研究者则摸索了多种类型的疫苗以提高转染率和免疫原性, 包括活载体疫苗、亚单位疫苗、DNA 疫苗和树突状细胞 (DC) 疫苗^[4]。治疗性 HPV 疫苗作用机制: 诱发机体体液免疫和细胞免疫。科学家已经以减毒活载体、基于蛋白质和肽的亚单位、树突细胞和基于 DNA 的疫苗的形式配制疫苗。需进一步验证治疗性 HPV 疫苗安全性、有效性和可重复性等。RNA 疫苗缺失结构基因, 不会生成病毒粒, 无法与宿主基因组整合, 可重复注射。细菌载体疫苗和病毒载体疫苗能够表达 HPV E6、HPV E7 蛋白的活载体疫苗, 在宿主细胞中进行复制, 并跨膜进行抗原传递, 能够激发很强的细胞毒性 T 细胞免疫应答, 这类疫苗会诱导机体产生抗体, 区别于 RNA 疫苗, 限制疫苗重复接种。

5 总结与展望

HPV 感染治疗方式及治疗效果与感染 HPV 类型、是否合并细胞学改变等多种因素有关。HPV 病毒的免疫逃逸机制十分复杂, 它涉及蛋白的转录、抗原递呈的调节、细胞因子的调节、黏附分子的调节以及信号通路方面的调节等方面, HPV 感染免疫机制是治疗性疫苗发展的重要理论依据。生理性激素及阴道、宫颈黏膜屏障改变增加 HPV 感染几率, 予以抗 HPV 治疗同时予以增强黏膜弹性及免疫功能, 重复性强及无创的治疗方式, 保护宫颈解剖结构及功能完整性, 预防发生宫颈机能不全、宫颈管缩短及流产风险发生。HPV 感染治疗有效性与感染类型、感染持续时间、宫颈病变面积、性伙伴治疗情况以及病毒复制载量相关。在实现预防性 HPV 疫苗接种社会背景下, 对于已经感染 HPV 或宫颈病变的治疗方式暂无明确统一标准, 需进行多中心、大规模数据深入研究。

参考文献

- [1] Torres-Poveda, K., et al., High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program. BMC Cancer, 2019. 19(1): p. 1205.

- [2] Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71(3): p. 209-249.
- [3] Singh, G.K., R.E. Azuine and M. Siahpush, Global Inequalities in Cervical Cancer Incidence and Mortality are Linked to Deprivation, Low Socioeconomic Status, and Human Development. *Int J MCH AIDS*, 2012. 1(1): p. 17-30.
- [4] 李碧军, 范爱萍与张丽琴, 妊娠女性子宫颈病变诊断和管理. *实用妇产科杂志*, 2023. 39(07): 494-497.
- [5] 王臻艺,魏绍斌.中医外治法治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染研究进展[J].*中国民间疗法*, 2023, 31(3):118-121.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS