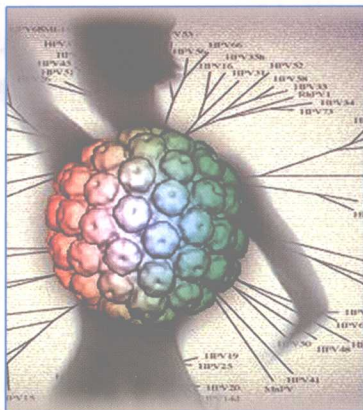




人乳头瘤病毒感染 及其防治

主编 刘锡光 刘 忠 田厚文



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

圖書在版編目(CIP)數據

人乳头瘤病毒感染及其防治 / 刘锡光, 刘忠, 田厚文. — 北京: 人民卫生出版社, 2009.1

人乳头瘤病毒感染及其防治

中国图书馆书号 CIP 数据 (2008) 第 186 号

主 编 刘锡光 刘 忠 田厚文

人乳头瘤病毒感染及其防治

编 者 田厚文 刘 忠 刘锡光
出版发行 人民卫生出版社 (中国北京 101020)

社 址 北京市丰台区右安门内大街 3 号

邮 政 100054

网 址 <http://www.pph.com>

E-mail: pph@pph.com

电 话 010-63802700 010-63804330

经 销 北京人民卫生出版社

印 刷 北京人民卫生出版社

开 本 787mm×1092mm 1/16 印 张 32 插 页 4

版 次 2009 年 1 月第 1 版 2009 年 1 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 955-5-11-10736-6/R · 10737

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

人乳头瘤病毒感染及其防治/刘锡光等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2009. 1

ISBN 978-7-117-10726-6

I. 人… II. 刘… III. 皮肤病毒病—防治 IV. R752

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 160638 号

文 田 忠 田 厚 文 主 编

人乳头瘤病毒感染及其防治

主 编: 刘锡光 刘 忠 田厚文

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 22 插页: 8

字 数: 522 千字

版 次: 2009 年 1 月第 1 版 2009 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10726-6/R · 10727

定 价: 48.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

作者

(以姓氏笔画为序)

- | | | |
|-----|--|------------|
| 马 丁 | 华中科技大学同济医学院同济医院
国家 973 项目妇产科首席科学家 | 博士生导师 教授 |
| 王恩杰 | 首都医科大学附属北京天坛医院 | 硕士生 |
| 田厚文 | 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制中心 | 教授 |
| 冯 靖 | 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制中心 | 硕士生 |
| 冯力民 | 首都医科大学附属北京天坛医院 | 博士生导师 主任医师 |
| 伍欣星 | 武汉大学医学部病毒研究所 | 博士生导师 研究员 |
| 刘 忠 | 深圳创强医疗器械有限公司
意大利 PADOVA 大学医学院微生物系分子生物学中心研究科学家 | 副总经理 |
| 刘金花 | 武汉大学医学部病毒研究所 | 硕士生 |
| 刘艳芝 | 深圳创强医疗器械有限公司 | 技术支持 |
| 刘锡光 | 湖北中医学院 | 教授 |
| 许雪梅 | 中国医学科学院基础研究所 | 教授 |
| 李 双 | 华中科技大学同济医学院同济医院 | 博士生 |
| 李 伟 | 华中科技大学同济医学院同济医院 | 博士生 |
| 李小艳 | 深圳创强医疗器械有限公司 | 硕士 技术支持 |
| 李春晓 | 华中科技大学同济医学院同济医院 | 硕士生 |
| 张生澎 | 首都医科大学附属北京天坛医院 | 硕士生 |
| 张立冬 | 广州医学院第三附属医院妇产科 | 主任医师 |
| 张宇亮 | 武汉大学医学部病毒研究所 | 硕士生 |
| 张露平 | 首都医科大学附属北京天坛医院 | 硕士生 |
| 胡晓继 | 华中科技大学同济医学院同济医院 | 硕士生 |
| 栗 妍 | 华中科技大学同济医学院同济医院 | 硕士生 |
| 黄 华 | 深圳市布吉人民医院 | 主任技师 |
| 韩凌霏 | 华中科技大学同济医学院同济医院 | 博士生 |
| 廖书杰 | 华中科技大学同济医学院同济医院 | 博士 |

人类通过控制
HPV感染就可以
防治从而最终消
灭宫颈癌

中华医学会妇科肿瘤学分会主任委员
清华大学医学院副院长、妇产中心主任

郭红霞
2008.11.9.

乳头瘤病毒是一类在脊椎动物中广泛存在的病毒,在人类医疗保健事业中占有极其重要的地位。这是因为临床、流行病学和分子生物学的大量研究资料均已表明,它可以在人类广泛传播,与许多人类常见病有关,特别是该病毒感染与人和动物的肿瘤密切相关,它是研究癌变过程的良好模型。目前,预防宫颈癌疫苗的投放市场,首次证明癌症也可以用疫苗来进行预防。

乳头瘤病毒病又是全球最常见的性传播疾病。最近报道,全球一半以上的成人被人乳头瘤病毒感染。目前已鉴定的已达 100 个型别以上,它感染特定部位或引起特定临床症状,约有 30% 通过性传播。有报道指出,77% HIV 阳性妇女同时也是 HPV 阳性。与其他性传播疾病不同,HPV 很易通过与感染的皮肤或与污染的物品直接接触而传播。所谓安全性行为不能阻止 HPV 的传播,因为病毒存活在生殖道的外层皮肤细胞之内和阴道宫颈、肛门和尿道等细胞内。避孕套不能保护所有这些部位的病毒传播。美国资料表明,大约有 1000 万美国妇女,其中大多数是 10 多岁和 20 多岁,具有活动性 HPV 感染。

以刘锡光、刘忠、田厚文为主编的《人乳头瘤病毒感染及其防治》一书,全面系统地阐述了人乳头瘤病毒的生物学、分子生物学、流行病学、人乳头瘤病毒感染的自然史、人乳头瘤病毒感染检测、人乳头瘤病毒感染的心理学与经济学、人乳头瘤病毒感染的预防与治疗等。

该书反映了当今国际上对人乳头瘤病毒感染研究的最新成就,不仅对病毒学家、大专院校的科学家、临床医务工作者具有重要的参考价值,对从事抗病毒、抗癌药物和疫苗研究开发生产的企业也有重大的指导意义。该书的出版无疑可以促进我国对人乳头瘤病毒感染的研究,以及预防性疫苗和治疗药物的开发。

中国工程院院士



2008 年 5 月 24 日于北京

HPV Preface

Cervical cancer is probably one of the best-known examples of how infection With a virus can lead to cancer. The Human papillomavirus has been found in 99% of cervical cancer biopsies (Moberg, 2003). There have been thousands of articles written on HPV, which have identified over 100 different types of HPV. These articles have studied the prevention, infection, treatment, identification, diagnosis, etc. of HPV genotypes. However, few books have compiled the dispersed information on HPV into a complete reference book. This well-organized and comprehensive book on HPV will give professionals and laymen an added to tool in the fight against the spread of HPV.

HPV has been shown to cause a number of diseases including condyloma, Bowenoid papulosis, cervical, vaginal, and vulvar intraepithelial neoplasia and cancer (Bosch, 1995). HPV is divided into two groups: low and high-risk oncogenic genotypes. It is generally agreed upon that these viruses are usually sexually transmitted and the high-risk HPVs are recognized to be the main risk factor in developing cervical cancer. Historically, high-risk HPVs 16 and 18 have been regarded as the major cause of cervical cancer.

At the present, HPV cannot be easily cultured in vitro and immunological tests are unable to verify the presence of a HPV cervical infection. Instead, PAP smears and biopsies use physical examination to locate characteristic cellular changes connected with viral replication, confirming the presence of a HPV infection. Recently, molecular biology techniques have been shown to be better suited for HPV screening and genotyping in comparison to classic detection methods like the ones mentioned before (Maynard, 2008). A screening test for the high-risk oncogenic HPV types: 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 67 detects 90% of the HPV types that can cause cervical cancer. This gives patients the largest detection range at the most affordable price. As developing countries with limited healthcare financial resources begin implementing HPV screening regulations for the general population, economical molecular biology based screening tests will become even more widely used in the future.

Recently, a number of pharmaceutical companies have development and registered vaccines for the main high-risk oncogenic HPV types. The cost and some ethical issues of the vaccines have prevented the widespread vaccination of the world population. Further, the full protection duration of the HPV vaccines is still not known and the vaccines do not protect against all oncogenic risk HPV types. As a consequence, regular check-ups to test for oncogenic risk HPV types will continue to be essential for preventing HPV-related diseases. Nevertheless, these vaccines are a major achievement in the prevention of third most common cancer in women in the world.

As one will see from reading this book, the identification, diagnosis, and prevention of HPV has taken years of research and hard work by scientific, medical, and business professionals all over the world to create a knowledge base and a line of products to stop the spread of HPV. However, the spread of HPV infection and the number of HPV-related cervical cancer cases continue to rise. The dissemination of information and education of people all around the world about HPV prevention, diagnostics and vaccines, with books like this one, maybe the only way to stop the spread of HPV in the future.

By:



Dott. Dino Paladin
Center for Scientific Research
AB ANALTICA

宫颈癌可能是由于病毒感染而导致癌症的最好实例之一。在宫颈癌组织活检标本中发现,99%的标本存在人乳头瘤病毒(HPV)(Moberg, 2003)。到目前为止,已有成千上万份关于 HPV 的研究报告发现并确定已超过 100 多种 HPV 型别,这些研究报告分别对不同的 HPV 型别的预防、感染、治疗、鉴别和诊断进行了探讨。但是很少有书籍会把这些有关 HPV 的分散资料汇编成一本参考书。这本经过精心组织的、内容全面广泛的关于 HPV 的书籍可以为广大专业人士和患者提供一个抗击 HPV 传播的工具。

HPV 能导致很多疾病,这些疾病包括湿疣、Bowen 样丘疹病以及宫颈、阴道和外阴的上皮内瘤变甚至癌症(Bosch, 1995)。HPV 被分成两组,即低危型和高危型。通常认为这些病毒通过性传播而感染,而高危型 HPV 则被认为是形成宫颈癌的主要危险因素。HPV16 和 HPV18 被认为是导致宫颈癌的主要病因。

目前,HPV 不易在体外进行培养,免疫学的检测方法不能确定宫颈中是否存在 HPV 的感染。而巴氏涂片(PAP)和组织活检采用物理检查来确定病毒感染的细胞改变,从而检测出 HPV 感染的存在。与前面所提及的传统巴氏涂片(PAP)和组织活检相比,最近使用的分子生物学检测技术才是 HPV 筛查和分型的最好方法(Maynard, 2008)。对高危致癌的 HPV16、18、31、33、45、52、58 和 67 型别进行筛查可检测出 90%可导致宫颈癌的 HPV 型别,这一方法可以使得患者在可接受的花费下得以充分地检查出高危 HPV 的感染。在卫生保健财政资源有限的发展中国家开展对普通人群进行 HPV 筛查的项目,采用经济的分子生物学技术的检测方法在未来会被广泛使用。

最近有很多制药公司研发并注册了针对主要高危致癌 HPV 型别的疫苗,疫苗的费用和一些伦理方面的问题阻碍了它在全世界范围内的广泛使用。而且,HPV 疫苗的保护期仍然不清楚,疫苗的保护也不是针对所有致癌的 HPV 型别。因此,定期进行致癌 HPV 型别的筛查将继续成为预防与 HPV 相关疾病的主要方法。当然,在全世界范围内这些疫苗对预防女性第三位常见癌症也是一个重要的成就。

从本书中我们将可以看到:在全世界范围内有很多研究人员、医务人员和商务人员由于多年来的研究和辛苦努力,为 HPV 的鉴别、诊断和预防建立了一个知识体系和一系列产品来阻止 HPV 的传播。但是,HPV 感染的传播和与 HPV 相关的宫颈癌病例的数量仍在继续增加。正如本书一样,在全世界范围内为人们提供和传播有关 HPV 预防、诊断和疫苗方面的信息可能是阻止 HPV 进一步传播的唯一途径。

Dino Paladin 博士

科学研究中心;AB ANALTICA

前言

由于人乳头瘤病毒(HPV)的感染是导致宫颈癌的主要病因,宫颈癌是女性第二大肿瘤疾病,约80%有性行为的女性在一生中随时可能感染 HPV。全世界每年有49.3万名女性确诊患有宫颈癌,发展中国家占2/3,其中27.3万人死亡。在我国每年新发宫颈癌病例45 689例,死亡病例为25 561例,占全球宫颈癌总数的10%。女性感染 HPV 约80%是一过性的,宫颈 HPV 感染的自然清除时间为7~12个月,只有约10%~20%的女性体内病毒不能被清除,呈持续感染,其中有4%最终发展为宫颈癌。HPV-16、HPV-18疫苗的保护率大于95%,它的问世使女性终于可以远离宫颈癌,也标志着人类在与肿瘤的斗争中又前进了一步。

本书谨以 HPV 研究的主要方面为主轴,作者都是 HPV 各个研究领域的专家,他们结合自己的工作撰稿,尽力介绍当今世界 HPV 研究的新成果、新理论、新技术,因此本书据有很高的实用价值。为广大医学院校师生及 HPV 研究人员、肿瘤工作人员、妇产科临床医生、妇幼保健及防疫人员、社区医务人员提供借鉴。

德国科学家 Zur Hausen 教授证实了人乳头瘤病毒的感染是导致宫颈癌的主要病因,并认为有15%~20%的癌症是因病毒感染所致,其中包括 HPV、HBV、HCV、HIV、HSV 等,80%的肝癌也是因为病毒感染所致。此外,还有细菌(如幽门螺杆菌)和寄生虫(如血吸虫、肝吸虫)等,也可因为它们的感染而导致癌症。

根据感染性疾病分为传染的感染性疾病(communicable infectious disease)和非传染的感染性疾病(noncommunicable infectious disease)。那么我们是否可以推测癌也可分为感染性癌(infectious cancer)和非感染性癌(noninfectious cancer)。既然是感染性癌就有传染性和非传染性的问题,如此说来癌症是否存在传染性的问题也就应运而生了。因为 Zur Hausen 教授认定 HPV 是一个异质性(heterogeneity)家族,感染 HPV 的某些型别如高危型 HPV-16、HPV-18 等就可能导致宫颈癌。我们希望通过本书的出版,引起国人更多更好地讨论和研究上述问题,从某种意义上讲本书实际上是抛砖引玉!

留美博士后刘忠于2004年结识了意大利生物学家 Dr. Dino Paladin,并阅读了大量 HPV 文献。2005年初他又只身到意大利 PADOVA 大学 Dr. Dino Paladin 领导的病毒学实验室,全面而系统地学习了关于 HPV 导致宫颈癌发生的可能性及必然性,并拟定了双方就 HPV 病毒感染的筛查进行相互合作的长期研究计划。自此以来,他开展与广州医学院第三附属医院和武汉大学医学院合作研究课题等,2007年参加了在北京举办的第24届国际乳头瘤病毒学会,并成为了国际乳头瘤病毒学会的成员。为了给本书的出版做好必要的铺垫,他引进国外的资料和 HPV 的检测技术,并亲自撰稿。同时,邀请田厚文,

许雪梅两位教授从基础理论研究上对 HPV 进行阐述,并结合他们多年从事 HPV 疫苗研究的经验亲自撰稿,为本书增添了亮点。非常感谢马丁教授、冯力民教授、伍欣星教授的鼎力协助;本书还有一批年轻的博士和硕士,他们认真查阅文献,反复修改文稿,是本书的生力军。更有意义的是 Zur Hausen 教授因研究 HPV 与宫颈癌的关系而获得 2008 年诺贝尔生理医学奖,本书也于 2008 年出版,虽然两件事有一定的偶然性,但也是我国科技工作者紧跟世界科技前沿的必然结果,更是本书的时代特征。

感谢中华医学会妇科肿瘤学分会主任委员曹泽毅教授为本书赐词;感谢中国工程院侯云德院士为本书赐序,并给予指导;感谢意大利 PADOVA 大学 Dr. Dino Paladin 为本书作序;感谢深圳创强医疗器械有限公司提供实验室的宝贵资料;感谢黄森琪校长、方成教授提供宝贵意见。由于本领域日新月异的发展,加之我们认识水平的局限性,贻误之处在所难免,请各位专家和读者批评指正!

刘锡光 刘 忠 田厚文

2008 年 5 月 6 日

目 录

第一章 人乳头瘤病毒的生物学和分子生物学	1
第一节 病毒的生物学	2
一、乳头瘤病毒生物学性状	2
二、人乳头瘤病毒的致病性	8
三、病毒感染复制	12
四、人乳头瘤病毒的免疫反应	16
第二节 病毒的分子生物学	33
一、人乳头瘤病毒生活史	33
二、病毒基因组的结构	35
三、病毒基因的转录和调控	35
四、病毒基因的蛋白功能	39
五、病毒 DNA 的复制	42
第三节 人乳头瘤病毒的致癌作用及机制	43
一、病毒的感染途径及传播方式	45
二、人乳头瘤病毒致癌的流行病学	46
三、病毒致癌的机制	50
四、机体内源性致癌的相关依据	59
五、病毒介导的细胞转化作用	60
六、病毒感染致癌的免疫机制	63
第二章 人乳头瘤病毒感染的流行病学	78
第一节 人乳头瘤病毒感染的流行	78
一、人乳头瘤病毒的流行现状	79
二、人乳头瘤病毒的流行病学特征	83
第二节 我国人乳头瘤病毒感染的流行趋势和发病率	85
一、我国人乳头瘤病毒感染的流行趋势	85
二、我国人乳头瘤病毒的发病率	93
第三节 人乳头瘤病毒按型别分类	96
一、按不同分类方法对人乳头瘤病毒进行分型	96
二、不同基因型人乳头瘤病毒在世界各地的分布情况	100
第四节 人乳头瘤病毒引起损害的流行病学	101
一、人乳头瘤病毒感染部位	102
二、人乳头瘤病毒引起损害的分类	102

三、人乳头瘤病毒与肛门生殖器尖锐湿疣	107
四、人乳头瘤病毒与宫颈癌	109
五、人乳头瘤病毒与阴茎癌	109
第五节 宫颈癌的流行病学	111
一、宫颈癌流行现状	111
二、宫颈癌的病因	113
三、宫颈癌的危险因素	114
四、宫颈癌的筛查和检测	119
五、宫颈癌的防治	124
第六节 肛门人乳头瘤病毒感染的流行病学	132
第七节 人乳头瘤病毒感染的传播类型	132
一、直接性接触传染	133
二、非性接触传染	133
第八节 人乳头瘤病毒感染的危险因素	137
一、年龄因素	137
二、性别因素	138
三、多重感染	138
四、遗传因素	139
五、身体状况	139
六、激素水平	140
七、机体免疫状况	140
八、行为危险因素	141
九、避孕药具	142
十、吸烟与饮酒	142
十一、其他易感因素	143
第九节 发生在其他部位与人乳头瘤病毒感染相关的疾病	144
一、概述	144
二、与人乳头瘤病毒相关的皮肤黏膜肿瘤	145
第三章 人乳头瘤病毒感染的自然史	151
第一节 人乳头瘤病毒感染性疾病的发病机制	151
第二节 人乳头瘤病毒与尖锐湿疣	152
第三节 人乳头瘤病毒与宫颈癌	153
第四节 人乳头瘤病毒与宫颈腺癌	154
第五节 人乳头瘤病毒和人免疫缺陷病毒	155
第四章 人乳头瘤病毒的检测	157
第一节 乳头瘤病毒及人乳头瘤病毒的系统演化和命名	157
一、乳头瘤病毒的系统演化	157

218	二、乳头瘤病毒科:从多瘤病毒属中分离出来的分类单位	158
218	三、为完善乳头瘤病毒(PV)型别组群的命名而进行的新尝试	159
218	四、在分子和临床调查中,乳头瘤病毒型别可作为命名个体	162
	五、乳头瘤病毒亚型	163
218	六、乳头瘤病毒变异体	163
220	七、在研究和临床实践中的乳头瘤病毒分型	164
220	八、乳头瘤病毒进化的相关问题	165
	九、乳头瘤病毒的进化时标	165
222	十、致病性与潜伏期	166
222	第三节 宫颈癌检测的发展史	169
222	一、回顾	169
222	二、人乳头瘤病毒与宫颈癌的关系	170
222	三、筛查宫颈癌的方法	171
222	第三节 人乳头瘤病毒感染检测的实验室方法	173
222	一、人乳头瘤病毒的血清学检测	173
222	二、人乳头瘤病毒的分型	174
222	三、人乳头瘤病毒的定量	176
222	四、人乳头瘤病毒检测在临床上的应用	177
222	五、人乳头瘤病毒检测标准品的制备(WHO HPV DNA 检测国际	182
222	合作研究结果报告)	182
222	第四节 宫颈癌的细胞学筛查	193
222	一、宫颈癌的筛查:目标人群	193
	二、参与筛选的项目	195
222	三、传统的巴氏试验(涂片试验)	196
222	四、新的细胞学技术	197
222	第五节 人乳头瘤病毒感染检测手段在宫颈癌筛查中的应用	197
222	一、宫颈癌筛查中人乳头瘤病毒检测的灵敏度和检测范围	198
222	二、如何有效地使用人乳头瘤病毒感染检测进行宫颈癌的筛查	198
222	三、人乳头瘤病毒感染检测作为宫颈癌筛查的首选方法	199
222	四、对未明确诊断意义的不典型鳞状细胞的标本进行人乳头瘤病毒检测	200
222	五、对 HIV 阳性患者进行人乳头瘤病毒的筛查	201
222	第六节 对肛门鳞状癌的筛查	201
222	第七节 对不孕症(非特异性不孕症)患者的筛查	202
222	一、材料和方法	202
222	二、结果	204
222	三、讨论	204
222	第五章 人乳头瘤病毒感染的经济学	212
222	一、宫颈癌筛查新方法的性价比	212

821	二、HIV 阳性个体宫颈癌筛查的性价比	215
821	三、肛门癌筛查的性价比	216
821	四、湿疣治疗的成本	216
821		
第六章	人乳头瘤病毒感染的心理影响	219
1201	一、诊断为湿疣后的影响	220
2201	二、在性心理和性生活方面宫颈病变的治疗和诊断所带来的影响	220
2201		
第七章	人乳头瘤病毒感染的预防	222
2221	第一节 早期预防	222
2221	一、管理传染源	222
2221	二、切断传播途径	222
1221	三、保护易感人群	223
2221	第二节 信息、教育和交流	223
2221	一、IEC 项目培训的目的和目标	223
2221	二、项目培训的实施	223
2221	三、培训方法	224
2221	第三节 屏障方法	224
2221	第四节 预防性疫苗	225
2221	一、人乳头瘤病毒病毒样颗粒疫苗	225
2221	二、其他种类人乳头瘤病毒预防性疫苗	229
2221	三、存在的问题及前景展望	231
2221		
第八章	人乳头瘤病毒感染的治疗	234
2341	第一节 生殖器疣的治疗	234
2341	一、病理	234
2341	二、临床表现	234
2341	三、实验室检查	235
2341	四、诊断	236
2341	五、鉴别诊断	237
2341	六、人乳头瘤病毒与宫颈癌	237
2341	七、治疗	237
2341	八、治愈标准	240
2341	九、尖锐湿疣合并妊娠	240
2341	十、预防	240
2341	第二节 宫颈病变的治疗	241
2341	一、宫颈上皮内瘤变(CIN)的处理原则	243
2341	二、宫颈上皮内瘤变(CIN)的治疗策略	244
2341	三、宫颈浸润癌的治疗	253

第三节 细胞学异常的随访	259
一、宫颈细胞学诊断异常的处理	260
二、宫颈组织学异常的处理	263
三、宫颈细胞学报告与组织学诊断的相关性	264
第四节 治疗性疫苗	266
一、重组活载体疫苗(recombinant live vector vaccine)	267
二、多肽疫苗(peptide vaccine)	268
三、蛋白疫苗	269
四、裸 DNA 疫苗	270
五、DC 细胞疫苗	271
六、存在的问题及前景展望	272
附录 英汉名词汇编	275
后记	

第一章

人乳头瘤病毒的生物学和分子生物学

学博士病毒学 苻一策

恶性肿瘤是危害人类健康的主要杀手之一,仅次于心血管疾病。尽管肿瘤发生的分子生物学等相关研究为肿瘤的防治提供了新的手段,但目前中晚期肿瘤的5年生存率及死亡率与以往比较并没有显著提高。肿瘤的发生是一个极其复杂的过程,涉及多种原因,是由内因(遗传异常或缺陷)、外因(化学的、物理的、生物的)单独或多种因子协调诱发引起遗传物质变异或表达异常所致。不同的因素在肿瘤发生和发展过程中所起的作用不同,其中有些因素是导致肿瘤发生的启动因素,而有些因素则属于促癌因素,只有在肿瘤发生启动后才具有致癌作用。1911年,Peyton Rous 研究发现 Sarcoma 肉瘤病毒感染可诱发鸡产生白血病,由此确立了肿瘤病毒的概念,二十多年后人们又发现了诱发小鼠乳腺癌的肿瘤病毒,表明哺乳类动物的肿瘤也可以由肿瘤病毒感染引起,人类肿瘤病毒因致癌机制的特殊性和复杂性,发现的较晚。人类肿瘤病毒的发现是近二三十年的事,主要原因如下:①人类肿瘤病毒从病毒感染到最后转化为恶性肿瘤所需的时间长,不像鸟类或啮齿类肿瘤病毒那样仅需几周或几个月,而是数年,乃至数十年,如 HPV 感染高峰在 20 岁左右的青春期,而宫颈癌的发病高峰期则在 40~50 岁,中间经过了二十多年的潜伏演变期。②和动物肿瘤病毒不同,人类肿瘤病毒感染自身不足以诱发恶性肿瘤,需要与其他致癌及促癌因子协同作用,是一个多因素参与的漫长的过程,最终才能导致恶性转化事件的发生,因此病毒感染是细胞恶性转化的必要因素,但不是肿瘤发生的充分条件。③许多人类肿瘤病毒缺乏理想的动物实验模型。如 HPV 具有严格的宿主范围和组织特异性,体外既难以通过培养的方法获得大量病毒颗粒,又难以在体内进行病毒转化活性的实验。因此限制了人类肿瘤病毒的研究进展。1972 年 Zur Hausen 提出宫颈癌可能由 HPV (human papillomavirus, HPV) 感染引起,其所在的实验室于 1977~1980 年从生殖道疣中克隆到 HPV-6、11、16 和 18,随后 20 世纪 80~90 年代证实 HPV 感染可诱发包括宫颈癌在内的多种恶性肿瘤。按照遗传物质的不同,肿瘤病毒可分为两大类:RNA 病毒和 DNA 病毒,肿瘤病毒中 2/3 为 RNA 病毒,1/3 为 DNA 病毒。病毒感染诱发产生的人类恶性肿瘤约占所有肿瘤的 10%。目前已明确与人类肿瘤发生密切相关的 DNA 病毒有四种,分别是:EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EB virus)、高危型人乳头瘤病毒 (high risk human papillomavirus, HR-HPV)、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 及人类疱疹病毒 8 型 (human

herpesvirus-8, HHV-8), HHV-8 又称 Kaposi's 肉瘤疱疹病毒(Kaposi's sarcoma herpesvirus, KSHV)。统计学分析发现由 HPV 及 HBV 诱发的肿瘤占人类肿瘤 15%, 是病毒诱发癌症的 80%。与人类肿瘤发生密切相关的 RNA 病毒目前确定了两种,即人类 T 淋巴细胞病毒 1 型(human T lymphotropic virus type 1)和丙肝病毒(hepatitis C virus), 反转录病毒(retrovirus)是最早发现的 RNA 肿瘤病毒,但至今的研究发现该病毒仅在动物模型中诱发恶性肿瘤,尚未发现在人类体内致癌的确切证据。通过对肿瘤病毒的流行病学、细胞分子生物学及免疫原性等方面的系统研究,有利于人们从不同层次上预防和治疗肿瘤病毒的感染及相关肿瘤。

第一节 病毒的生物学

一、乳头瘤病毒生物学性状

1. 乳头瘤病毒一般概况及病毒分类 乳头瘤病毒(papillomavirus, PV)是一组无包膜的小 DNA 病毒,能够感染人和多种高级脊椎动物如兔、牛及狗等的皮肤黏膜,诱导产生皮肤黏膜上皮组织的疣状增生乃至良恶性肿瘤。目前已从人、牛、兔、狗、马、羊、麋、鹿、鼠、狼、猪、猩猩等多种脊椎动物病变组织中检测出乳头瘤病毒,但至今未见物种之间交叉感染的报道。有文献报道在鸟类病变组织中也发现有乳头瘤病毒的存在。目前已鉴定的动物及人乳头瘤病毒的型别有一百多种。

乳头瘤病毒和 SV40(simian virus)等多瘤病毒都为无包膜的双链环状 DNA 病毒,具有许多相似点,因此人们将乳头瘤病毒与 SV40 一同归类为乳多空病毒科(Papovaviridae),后来的研究发现乳头瘤病毒与 SV40 病毒的基因大小不同,分别为 8kb 和 5kb,而且编码基因的结构也不同,SV40 病毒的早期蛋白编码基因和晚期蛋白编码基因相对排列,PV 的所有编码基因都是一个方向。另外,除早期基因 E1 和 T 抗原基因具有部分同源性外,两者的其他基因也缺乏同源性。在 20 世纪 80 年代中期人们已经认识到将乳头瘤病毒列属乳多空病毒科不合适,但直到 2004 年国际病毒命名委员会(International Committee on Taxonomy of Virus, ICTV)才正式将乳头瘤病毒单列一个独立的科——乳头瘤病毒科(Papillomaviridae)。

不同种属的乳头瘤病毒的命名原则是在乳头瘤病毒前直接加上宿主的种属名即可,如人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)、牛乳头瘤病毒(bovine papillomavirus, BPV)、犬口腔乳头瘤病毒(canine oral papillomavirus, COPV)、棉尾兔乳头瘤病毒(cottontail rabbit papillomavirus, CRPV)等。由于乳头瘤病毒的繁殖具有严格的种属特异性和组织特异性,难以体外大量培养获得病毒颗粒,而且乳头瘤病毒又缺乏明显的血清标记物,因此目前乳头瘤病毒的分型主要是根据病毒的基因组特征进行的,如果病毒的主要外壳蛋白 L1 基因的同源性与其他型别相比小于 90%,则称为一个新“型”(type),如果与其他型别 L1 基因相比,同源性在 90%~98%之间,则称为“亚型”(subtype),如果同源性在 98%以上,则称为型内“变异株”(variants)。按照此规则,目前 HPV 已分离鉴定出至少 118 个型别, BPV 至少鉴定出 6 个型别。乳头瘤病毒是一个古