

主 编 耿建祥 王旭波

人乳头瘤病毒 检测及其临床应用

HPV



人民卫生出版社

主编 李成涛 王增明

人乳头瘤病毒 检测及其临床应用

HPV

人民卫生出版社

人乳头瘤病毒 检测及其临床应用

主编 耿建祥 王旭波

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

人乳头瘤病毒检测及其临床应用 / 耿建祥等主编.
—北京: 人民卫生出版社, 2009.11

ISBN 978-7-117-11942-9

I. 人… II. 耿… III. 皮肤病毒病—防治 IV. R752

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 163403 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

人乳头瘤病毒检测及其临床应用

主 编: 耿建祥 王旭波

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

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 16 插页: 16

字 数: 400 千字

版 次: 2009 年 11 月第 1 版 2009 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11942-9/R·11943

定 价: 49.00 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)

编著者名单

主 审 周晓军 张培影

主 编 耿建祥 王旭波

副主编 冯一中 吴建农 兰建云 李 海 张晓军 黄晓峰 侍孝红
孟献威

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁永玲	东南大学医学院附属医院 (扬州市第一人民医院)	病理科主任	主任医师
王旭波	南京中医药大学第四附属医院 (徐州市中医院)	病理科主任	副教授
孔庆究	徐州医学院华方学院	院长	教授
兰建云	南通大学医学院第四附属医院 (盐城市第一人民医院)	病理科主任	副主任医师
冯一中	苏州大学医学院第二附属医院	病理科主任	教授
朴正爱	辽宁省大连市肿瘤医院	病理科主任	主任医师
朱明月	江苏省无锡市第三人民医院	病理科主任	主任医师
刘 伟	东南大学医学院附属医院 (南京市第二人民医院)	病理科主任	主任医师
许 晴	江苏省南京市江宁区人民医院	病理科	医师
孙荣超	江苏省无锡市人民医院	病理科主任	主任医师
李 海	江苏大学医学院附属昆山医院 (昆山市第一人民医院)	病理科主任	主任医师
杨海燕	南京中医药大学第四附属医院 (徐州市中医院)	科教科	教授
吴建农	江苏大学医学院第一附属医院 (镇江市江滨医院)	病理科主任	副教授
吴秉权	北京大学医学部	病理系	教授
肖 薇	南通大学医学院附属医院 (泰州市第一人民医院)	病理科主任	主任医师



张昶	江苏省淮安市第一人民医院	病理科主任	主任医师
张晓军	南京医科大学第一附属医院 (江苏省人民医院)	皮肤科	副主任技师
张培影	南京中医药大学第四附属医院 (徐州市中医院)	院长	教授
陈昊	江苏省连云港市第一人民医院	病理科主任	主任医师
陈霞	南京中医药大学第三附属医院 (南京市中医院)	妇科主任	教授
范钦和	南京医科大学第一附属医院 (江苏省人民医院)	病理科主任	教授
周晓军	南京军区南京总医院	病理科主任	教授
孟猷威	江苏省生殖健康检验中心	检验中心	医师
侍孝红	江苏省南京鼓楼集团宿迁市 第一人民医院	病理科主任	副主任医师
钟安箐	江苏大学医学院第一附属医院 (镇江市江滨医院)	病理科	讲师
施公胜	南通大学医学院第一附属医院	病理科主任	教授
耿建祥	南京中医药大学第三附属医院 (南京市中医院)	病理科主任	教授
顾学文	扬州大学医学院第一附属医院 (扬州市苏北医院)	病理科主任	主任医师
徐侠	南京中医药大学第四附属医院 (徐州市中医院)	妇产科副主任	教授
徐文华	南京中医药大学第三附属医院 (南京市中医院)	病理科	主任医师
黄书亮	南京中医药大学第三附属医院 (南京市中医院)	病理科	医师
黄晓峰	南京大学医学院附属口腔医院 (南京市口腔医院)	病理科主任	副教授
康苏娅	苏州大学医学院第一附属医院	病理科主任	教授
彭郑坚	南京中医药大学第三附属医院 (南京市中医院)	耳鼻喉科主任	副教授
鲍永仪	南京医科大学附属医院 (常州市第二人民医院)	病理科主任	主任医师
樊志敏	南京中医药大学第三附属医院 (南京市中医院)	肛肠科主任	教授

作者简介



耿建祥，男，1956年12月出生，安徽省马鞍山市人。1983年毕业于上海第二军医大学医疗系(本科)，南京中医药大学中西医结合专业研究生班毕业，现任南京中医药大学第三附属医院病理科主任、教授、主任医师。先后获南京军区科技成果三等奖1项、四等奖3项。1983年起在南京军区南京总医院工作15年，从事过内科临床、细胞遗传学、分子遗传学及分子生物学等方面的工作，打下了坚实的基础，积累了丰富的工作经验。1998年转业至南京中医药大学第三附属医院(三级甲等中医院)工作，从事过内科临床、组织病理、细胞病理及分子病理等工作。现主要从事病理诊断的临床、教学和研究工作。尤其在分子病理诊断、人乳头瘤病毒的基因诊断及中西医结合肿瘤干预治疗等方面有很深的造诣。在国内外首次提出了建立全方位的人乳头瘤病毒的基因检测平台，并把此平台与临床和科研、诊断和治疗完美的结合，满足多方的需要。2007年成功地举办了江苏省第一届原位杂交及人乳头瘤病毒基因诊断研讨会，随后在江苏省5个地区作了6场人乳头瘤病毒基因诊断的专题报告，推动了人乳头瘤病毒基因诊断在江苏省的开展，并为此做了大量的工作，产生了较大的影响。现已与福建泰普生物科学有限公司合作成立了南京中医药大学第



三附属医院临床分子诊断中心(此合作模式为全国第一家),此中心现已成为全国有影响的、江苏省领军的人乳头瘤病毒基因诊断联合实验室,正引领着江苏省病理界开展多方位的人乳头瘤病毒的基因研究工作。目前任江苏省中西医结合学会实验医学分会常委,南京市卫生局病理质量控制委员会会员。在国内期刊杂志上发表学术论文 60 余篇(中华期刊论文 10 余篇),出版专著 1 部。

作者简介



王旭波,男,南京中医药大学徐州附属医院病理科主任、门诊部副主任、副主任医师、副教授,中华医学会全国细胞病理学专业委员会委员、江苏省医学会细胞病理学专业委员会副组长。从事病理学、细胞学、免疫组化诊断和原位杂交技术 20 多年,省内率先行 TBS 系统筛查宫颈癌 6 万例;先后在徐州医学院、301 医院、中国医科院肿瘤医院进修病理和细胞学。

主持了省级、市级、省煤炭厅、卫生局、医学院科研课题 8 项。获得省煤炭厅、徐州市科技进步三等奖、新技术引进奖和市首届青年科技工作者奖等 9 项奖励。在《中华肿瘤》等杂志发表论文 30 余篇,论文荣获徐州市自然科学优秀论文二、三等奖;病理学教学获医学院教学成果奖和优秀教案奖;在中国华夏病理学网上讲授《分子病理学》等。

进入 21 世纪,随着人类疾病谱的改变,无论在全世界范围内,还是在中国国内,以恶性肿瘤(癌症)、心脑血管疾病及糖尿病为代表的慢性疾病,正成为威胁人类健康的主要敌人。2008 年 5 月 19 日世界卫生组织在最新公布的报告中就明确指出:慢性疾病已成为人类最致命的“杀手”,其中,癌症已名列三大“杀手”之首。

遗憾的是,直到今天在世界范围内的癌症的总体发病率及死亡率不但未能下降,反而呈不断上升之势。2008 年全世界的癌症患者已达到 1 200 万以上,其死亡人数大约 700 万。中国、俄罗斯和印度的增幅更大。随着人口的增加以及人口的老龄化,据估计,按目前癌症患者死亡数量预计每年增加 1% 的发展速度,到 2020 年全球癌症的发病数及死亡数将分别达 2 000 万及 1 200 万,而到了 2030 年全球每年新增癌症患者的数量可能猛增到 2 700 万,死于癌症的患者将达到 1 700 万。那时全球可能共有 7 500 万癌症患者,许多国家的医疗系统将不具备治疗这么多患者的能力。国际癌症研究机构主任彼得·博伊尔说:“这将给全世界带来极大的问题”,而美国临床肿瘤学会当选主席道格拉斯·布莱尼说:“癌症将是发展中国家面临的最严重的健康危机之一”。对绝大多数发展中国家来说,面对如此猖獗的“多发”、“难治”之症,如何加以控制?其对策只能反其道而行之,即使其疾病成为“少发”而“易治”的疾病,欲达此目的,唯一可行的方法就是祖国医学早就指出的“上工治未病”,也就是说,治病不是目的,防病才是根本,走癌症预防之路,舍



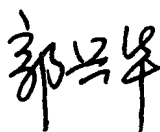
此无他。

当前,随着生命学科在不断地取得令人瞩目的进展,其中新兴学科——分子病毒肿瘤学也得到了迅速的发展,已成为肿瘤病因学中的前沿学科。2008年诺贝尔生理学和医学奖授予了德国病毒学家哈拉尔德·楚尔·豪森。豪森获奖的成就是发现了人乳头瘤病毒的高危型病毒引起宫颈癌的分子机制。同时也充分肯定了病毒在引发人类恶性肿瘤中的致癌作用,更为我们研究人乳头瘤病毒诱发其他器官肿瘤的病因学奠定了基础。由此可见,全球将掀起一轮病毒致癌病因学研究的新浪潮,在这轮新浪潮中,人乳头瘤病毒的基因诊疗将起着急先锋的作用,同时也会伴发出巨大的波纹效应。

南京中医药大学第三附属医院临床分子诊断中心是目前国内人乳头瘤病毒基因诊断检测项目最齐全的诊治单位之一,学科带头人耿建祥教授是国内人乳头瘤病毒基因诊断及中西医结合肿瘤干预治疗方面颇有建树的中年专家,这次他们在总结目前国内外人乳头瘤病毒基因诊断与治疗研究最新进展的基础上,组织江苏全省病理界及临床相关学科的同仁编写了《人乳头瘤病毒检测及其临床应用》一书。书中依据人乳头瘤病毒的生物学特性及国内外文献记载大胆地提出了人乳头瘤病毒是一类古老的病毒,它们从远古走来,书中首次在国内外提出了建立全方位的人乳头瘤病毒基因检测平台,并把此平台与临床和科研、诊断和治疗完美的结合,使得现代高科技技术与古老的传统中医药无缝对接。在对人乳头瘤病毒进行基因监测的基础上,实施癌前病变的中医药干预治疗的研究。中西医结合是中国的,也是世界的,中医药是一个值得深度开发的宝库,应当努力挖掘,加以提高。此书也对人乳头瘤病毒的分科、命名、分型、结构与功能、与人类疾病的关系、病毒致癌机制、疫苗的使用及人乳头瘤病毒引起人体其他部位肿瘤等方面的进展情况进行了较为详细的介绍,既总结了以往临床诊疗的方法,又介绍

了新近研究的成果和发展方向。该书内容丰富新颖,是一本实用性很好的医学临床书籍。希望临床病理科医生、临床妇产科医生、临床肿瘤科医生以及临床相关学科的医生,能从此书中获得有益的知识,了解人乳头瘤病毒诊疗方面的最新进展,同时也希望该书能成为人们急切渴望开启了解人乳头瘤病毒相关知识库的一把金钥匙,在肿瘤的早期发现、癌前干预治疗及肿瘤的诊治工作中发挥重要的引领作用。

江苏省卫生厅厅长



2009年1月5日于南京

前 言

21 世纪是生物科学世纪,近年来,由于生命科学取得了令人瞩目的进展,尤其是人类基因组草图的完成,标志着人类对疾病的研究已进入后基因组时代,人们可以在分子水平上揭示疾病发生、发展的原因,并根据患者的基因学特征制定治疗方案,达到真正意义上的个性化治疗。生物科学发展的同时,也促进了细胞生物学及分子生物学的快速发展,并使之成为生命科学中的前沿科学。

细胞是生物体的基本结构和功能单位,也是病毒赖以生存的载体,生物体的一切生命活动均需以细胞为基础来进行的,细胞生物学把细胞、亚细胞和分子三个水平的结构和功能结合起来,目前分子生物学已成为生命科学中公认的一门领头学科。随着细胞生物学和分子生物学的新理论、新知识和新技术不断涌出,其成果已广泛渗透到基础医学和临床各学科,从而发展成医学分子生物学及医学临床分子诊疗学,此学科是从分子水平上研究人体在正常和疾病状态下生命活动及其规律,并根据其生命活动和规律,派生出医学临床分子诊断学及医学临床分子治疗学,同时也将临床病理学带入分子病理学时代,这些学科现已成为分子生物学的一个重要分支,将对临床医学的诊疗产生非常深远的影响,以至产生一场伟大的革命,将具有划时代的意义。

当前,随着分子生物学技术的发展和研究工作的不断深入,在肿瘤病因的研究中对致瘤、致癌病毒的研究已全面进入分子水平,已发展成为一门边缘学科——病毒肿瘤学(Viral

oncology), 它已成为当代肿瘤基础理论研究中十分活跃的领域。由于它综合了病毒学、分子遗传学和生物化学等的研究方法和成果, 进展十分迅速。今天, 肿瘤病毒学在实验性肿瘤研究中已居于中心地位, 通过 DNA 重组技术已在病毒诱发的肿瘤中发现了遗传物质的改变, 这种改变可能参与了所有肿瘤的发生。随着病毒肿瘤学研究的不断深入发展, 人类必将获得恶性肿瘤发生机制及其防治的科学依据。2008 年诺贝尔医学奖授予了来自德国的病毒学家哈拉尔德·楚尔·豪森(Harald zur Hausen), 以表彰他在研究人乳头瘤病毒引起宫颈癌方面对人类所作的贡献。豪森的研究揭示了人乳头瘤病毒致癌的分子机制, 同时也为病毒分子肿瘤学的研究奠定了基础, 更为我们进行病毒诱发其他部位肿瘤的分子研究开辟了道路, 有理由相信全世界将掀起一场研究病毒致癌分子机制的新浪潮。

本书着重介绍了细胞的结构及功能, 病毒学及人乳头瘤病毒, 分子生物学的诊断方法, 原位杂交的判读、诊断及其技术的操作体会以及人乳头瘤病毒检测技术在临床相关学科中的应用, 从而进一步从分子水平上阐述了人乳头瘤病毒与临床相关学科肿瘤发生、发展的关系以及诊断与防治的措施。

全书内容充实、新颖, 论述严谨, 材料可靠, 具有较高的理论意义和较强的应用价值, 同时也是我国第一部系统论述人乳头瘤病毒及其临床应用的专著, 此书的出版必将成为病理科医生、妇产科医生及肿瘤科医生, 以及从事人乳头瘤病毒研究的相关学科的医、技人员, 不可多得的参考书和工具书。

本书在编写过程中, 得到了我国著名的病理学家吴秉权、范钦和、周晓军等教授的亲切关怀和指导, 江苏省卫生厅郭兴华厅长为本书写序。

由于分子肿瘤学的发展十分迅速, 目前已到了一个腾飞的时期, 是肿瘤诊断及治疗的一个崭新的里程碑。其研究获得了许多令人振奋的成果。又由于分子肿瘤学的内容不断更新, 新

术语不断涌现,还由于我们水平有限,时间仓促,在编写过程中难免有错误和遗漏之处,请广大读者和各位专家提出批评和指正。随着人乳头瘤病毒基因诊断平台的建立,随着人乳头瘤病毒已成为各临床学科肿瘤病因学的研究热点,相信两年后的第二版将有更多、更新颖的内容奉献给广大的读者。

主 编

2008 年 12 月

目 录

第一章 细胞的基本形态结构及物质构成	1
第一节 细胞与原生质的一般概念	1
第二节 细胞的化学组成	3
第三节 细胞的形态和大小	31
第四节 原核细胞与真核细胞	34
第五节 非细胞结构的生命概述	43
第二章 细胞的遗传信息与基因表达	48
第一节 细胞的遗传信息及基因的结构与功能	48
第二节 遗传信息的表达	59
第三节 遗传信息表达的调控	65
第四节 遗传信息与疾病	79
第三章 病毒的基本形态、结构及特征	98
第一节 病毒的大小与形态	98
第二节 病毒的结构与化学组成	98
第三节 病毒的增殖.....	102
第四节 病毒的干扰现象.....	107
第五节 理化因素对病毒的影响.....	107
第六节 病毒的遗传变异.....	109
第四章 病毒的感染与免疫	113
第一节 病毒的传播方式.....	113



第二节 病毒感染的类型·····	113
第三节 病毒致病的机制·····	116
第四节 抗病毒免疫·····	119
 第五章 DNA 病毒的分类及致癌特性·····	124
第一节 致癌性 DNA 病毒·····	124
第二节 肿瘤病毒致癌作用与致癌机制·····	130
 第六章 病毒感染的检查方法及防治原则·····	134
第一节 病毒感染的检查方法·····	134
第二节 病毒感染的防治原则·····	137
 第七章 人乳头瘤病毒与人类疾病·····	144
第一节 人乳头瘤病毒的由来·····	144
第二节 乳头瘤病毒从乳多空病毒科到乳头瘤病毒科·····	147
第三节 乳头瘤病毒的命名·····	148
第四节 乳头瘤病毒分型标准的演变·····	151
第五节 乳头瘤病毒种系分类·····	151
第六节 乳头瘤病毒的结构·····	152
第七节 乳头瘤病毒基因组的功能·····	153
第八节 乳头瘤病毒 E6 及 E7 原癌蛋白的结构和功能·····	155
第九节 乳头瘤病毒的脱衣壳及基因组的核转运·····	157
第十节 乳头瘤病毒的子代病毒的颗粒包装·····	158
第十一节 乳头瘤病毒 DNA 的复制过程·····	159
第十二节 乳头瘤病毒的致病机制·····	159
第十三节 乳头瘤病毒致病类型的分类·····	160
第十四节 乳头瘤病毒型别与人类疾病的关系·····	161
第十五节 乳头瘤病毒引起的人类疾病·····	163
第十六节 乳头瘤病毒感染的多重性·····	164