

人类乳头瘤病毒感染进展

全国性病防治研究中心

1991年12月 南京

前 言

目前，因人类乳头瘤病毒（HPV）感染所致的皮肤疣和尖锐湿疣是皮肤科和性病科中常见的疾患。尤其是尖锐湿疣（CA）是世界各地区十分多见的病毒性性传播疾病（STD），其患病者与日俱增。近年来，在我国尖锐湿疣患者逐步增多，在STD中的构成比仅次于淋病，占第二位。全国性病防治研究中心对我国16个大城市性病监测结果表明：1987~1990年共报告性病125493例，其中尖锐湿疣25465例（20%），为第2位。4年间平均年增长105.05%，尖锐湿疣的迅速增长已引起卫生部门有关领导和医务人员的关注。

为了提高广大医务人员对HPV感染的全面了解，进一步做好性病防治工作。我们组织有关人员将国外杂志上的一些资料编译成《人类乳头瘤病毒感染进展》，旨在向广大医务人员介绍HPV感染研究方面新观念、新动向、新方法。希望能对同行们在控制CA流行的工作中有所帮助。本专辑比较全面地介绍HPV感染的流行病学、免疫学、临床表现、诊断技术、治疗方法和与肿瘤的关系等。资料翔实、内容新颖，反映了当今HPV感染研究的新水平。可供各科临床、科研、防疫等专业人员参考。

由于译校水平有限，时间仓促，疏漏之处，恳请读者不吝赐教。

编 者

1991年12月于南京

目 录

1. HPV感染的流行病学.....	(1)
2. HPV感染的组织效应和宿主反应.....	(13)
3. 生殖器肛门HPV感染.....	(20)
4. 生殖器HPV感染的临床表现和自然病程.....	(28)
5. 男性性传播的 HPV 感染.....	(46)
6. 非生殖器部位HPV感染的临床表现.....	(61)
7. 免疫缺陷妇女中肛门生殖器HPV感染和肿瘤发生的近况.....	(80)
8. 女性下生殖道HPV感染及癌前病变的阴道镜表现.....	(96)
9. HPV感染辅助诊断试验.....	(108)
10. 非生殖器部位HPV感染的治疗.....	(123)
11. 外用5-氟脲嘧啶治疗生殖器尖锐湿疣.....	(137)
12. 干扰素治疗肛门生殖器部位HPV感染.....	(149)
13. CO ₂ 激光治疗尖锐湿疣.....	(166)
14. HPV与肛门生殖器癌的关系.....	(170)
15. HPV感染与肿瘤.....	(182)

人类乳头瘤病毒感染的流行病学

Karl R.B.等

人类乳头瘤病毒(HPV)可产生从无症状潜伏性感染到疣及鳞状细胞癌较广的疾病谱。该病毒可感染免疫功能正常和免疫功能抑制病人的粘膜和皮肤部位。HPV感染流行病学对了解这种动态过程是有意义的。本文总结了HPV感染常见表现的当前流行病学方面的知识。

非生殖器HPV感染

关于非生殖器HPV感染的发生率,较新的流行病学方面的资料十分缺乏。晚近许多流行病学研究都集中于生殖器HPV感染。可以想象一个人有非生殖器HPV感染的经历会影响到他如何处理生殖器HPV感染。HPV流行病学研究最大的障碍是缺乏传统工具。检测HPV抗体血清学试验还无法普遍应用。再加上无法培养HPV,大大地限制了对HPV流行病学研究,只能在不同人群中计算疣的数目。

非生殖器HPV感染的发病率、频度和临床表现随不同人群而变化,我们综合了已知有关非生殖器HPV在三种人群中的流行病学:免疫正常病人、免疫抑制病人和疣状表皮发育不良(EDV)病人。

一、免疫功能正常病人

不久以前认为仅有一种HPV,由于“局部解剖的差异”,不同部位的疣是不同的。已了解有多种HPV类型,

不同类型有不同的临床表现。一些型的HPV感染和免疫功能正常病人有关。非生殖器部位疣可按解剖（跖疣和甲周疣）和形态（寻常疣、丝状〔指状〕疣、扁平疣和镶嵌型疣）分类。

到皮肤科就诊者中疣约占8%，1/2的疣病人由皮肤科医师诊治，其余的一些疣病人由家庭医师、内科医师和儿科医师处理。在一项2180名成人皮肤病的调查中，发现疣占3.5%。在一所大学小儿皮肤科门诊中，寻常疣是最常见诊断中的第五位，约占病人的5%。对学龄儿童的一项调查中，跖疣占4.5%。

一些环境因素与疣的发生有关，双手常在潮湿处工作是易出现甲周疣的危险因素。有报道足部出汗过多会增加患跖疣的机会。屠夫和屠宰场工作人员患手部疣者增多。

屠夫中患疣与直接接触肉和内脏有关。直接接触的屠夫中49%（101/205）发现有手部疣，而在自动化屠宰场工作的屠夫为9%（78/860）。不直接接触肉或内脏屠宰场工作人员中的4%和其他一些类型工厂中工作人员的1~5%患有手部疣。而在屠宰场新学徒工中6~8%患有手部疣；1年以后，同批学徒工中16~27%患有手部疣。

在一项设计完善的非生殖器疣的调查中，Steel和他的同伴证实疣的年治疗率为每年每1000病人中11.45例。还发现被安排治疗的病人中有类似疣的其他皮肤损害，最常见为皮赘和鸡眼。寻常疣和跖疣最多见，分别占患者的40%和38%；丝状疣（3%）、甲周疣（2%）、扁平疣（2%）和镶嵌状跖疣（2%）较少见。约15%病人可见到寻常疣和1种或多种其他型的疣并发。年龄分布在2~81岁，儿童最易

感染。目前的中位数年龄是11岁，30%的病人在10~14岁之间，65%在5~20岁之间，仅16%病人大于35岁。

虽然男女之比约为1:1，但女性的手指和足趾似乎易患疣，而男性的掌部疣更多见，有意思的是：所报告的甲周疣病人78%为咬甲者，而其他非疣病人仅为33%。手部多个疣(≥ 2)常与手浸泡在水中有关。在该调查中报道19%疣病人和34%非疣病人在同一家庭中与疣患者接触所致。疣的数量随感染时期而增加，多个疣的病人71%大于6个月，仅33%病人小于6个月。

在分类研究中，Massing和Epstein研究了寻常疣的自然史，在2年期间评价1000名在专门机构内儿童的手足疣，初次计数时，这些儿童中18.3%患有疣，主要在手部。在1年内168名患者中的53%出现完全的“自然消退”，近2年时为67%，这种消退男性(56%、55/99)比女性多(32%、22/66)。原先患疣再出现新疣者几乎是原先无疣而长出疣者的3倍之多。在第1年内原先无疣者12%(80/690)长出了疣。初步观察疣患者中的39%在第1年内可出现新疣。

Pfister和zur Hausen用一种特异型抗原证实28%(4/14)10岁以下和50%10岁以上病人血清抗HPV-1型抗体为阳性。依靠新的血清学试验和HPV DNA检测，在儿童中常可见到非生殖器部位粘膜的“生殖器”HPV型感染。在这些研究中，生殖器部位HPV抗体的发生率在儿童(44%)、大学诊所中妇女(58%)和性传播疾病(STD)诊所中妇女(67%)是相似的。在17~23%成人和19~24%学龄前儿童中的口腔刮片分别可检测到HPV-16型和HPV-18型DNA。在HPV感染的自然史中，生殖器外与生殖器的HPV

感染以及生殖器粘膜与非生殖器粘膜HPV感染的动态学尚待明确。

二、免疫功能受损的病人

对免疫功能受损病人非生殖器HPV感染的表现有较多的研究，HPV感染和与HPV有关的癌似乎是慢性免疫功能抑制的晚期并发症。

至今，对免疫功能受损人群研究最多的是接受肾异体移植的患者。随着免疫功能被抑制后的每一年，疣的数量会增加。令人感到兴趣的是与其皮肤损害有关联的HPV类型。免疫功能受损感染的HPV类型和在免疫功能正常病人中见到的HPV类型以及在EDV病人中常见到的HPV类型是相同的。

免疫功能受损病人出现寻常疣，究竟是由于对HPV易感性增高还是由于潜在HPV感染的再活动，目前尚不清楚。但人们熟知这些人群中可有其他一些潜在的病毒感染发生再活动，以及HPV明显能产生潜在性感染。因此，再活动可能是这种现象最讲得通的解释。

在肾移植的受者中，疣是最常见的，其发病率为24~48%。肾移植受者HPV感染病谱从寻常疣到鳞状细胞癌都有。除了免疫功能抑制外，在与HPV有关的皮肤恶变的发生中，紫外线可能是一个协同因素。免疫功能受损病人除了出现疣数量增加外，还出现由疣到癌变的过程加快。对这些病人临床上评价疣时必须谨慎。虽然在免疫功能正常病人中，寻常疣的组织学可以预测，但在肾移植受者中这种情况并不始终存在。59例表现为寻常疣损害的活检标本证实18例为鳞状细胞癌、19例为结构不良的疣和16例是单纯的疣。

最近一些研究在这些病人中发现了另一些有价值的观察资料。在免疫功能受损病人的疣中含有所谓“EDV HPV型”，已报道在免疫功能受损病人中出现类似EDV病人中的疣的临床损害。这些发现较有价值地提示了“EDV” HPV型可能是在许多人中（如果不是全部）都可引起感染的低毒力病毒。如果一个病人有EDV基因或免疫功能受损，感染就会出现症状，EDV的病毒感染是否是和皮肤粘膜念珠菌病的情况相似呢？

已发现在有恶性变病人中疣的发生率增高。在一项调查中，30%何杰金氏病病人、20%淋巴瘤病人和18%慢性淋巴性白血病人患有疣，而正常人对照为2.3%，基底细胞癌病人为6.2%和其他系统恶性变疾病为4.5%。对人类免疫缺陷病毒感染的病人，除了治疗上复杂的寻常疣外，尚有类似在EDV病人中见到的斑状损害。

三、EDV病人

EDV是一种少见病。最早由Lewandowski和Lutz描述。其特点是由HPV引起的慢性而广泛的疣病变。一般认为本病少见，在普通人群中发病率不明。所报告的病例中约25%有家族性。虽有报告X-联遗传，但常染色体隐性遗传是主要方式。男女之比约1:1。

疣多始发于幼儿，但也可始发于成人。EDV严重并发症是皮肤癌，通常发生于10~20岁或是在疣病发生后的2~20年。有报告皮肤癌的发病率为30~100%，见于暴光部位。紫外线是一辅助因素。一般认为EDV是HPV感染和细胞介导免疫，特别是自然杀伤细胞活性缺陷的结果。

生殖器HPV感染

在美国，生殖道HPV感染是最常见的性传播病毒感染之一。从古希腊和罗马时代以来即已认识到生殖器疣（生殖器HPV感染表现之一）是一种性传播疾病。尽管认识到与HPV有关的损害是性传播的感染已有几百年了，但有关生殖器疣问题的程度却很少有报道的资料。从世界各地STD诊所报道反映出生生殖器疣是常见的诊断，在美国一项人群调查表明近年来受感染的病人数显著增加。在一份比较详细讨论全国调查的资料显示出近14年来因生殖器疣医患会诊数量增高。

此外，最近发表的诊所和普通人群宫颈HPV感染调查和宫颈癌病例对照研究说明了在至今报告的所有人群中HPV感染是非常多见的。正如其他性传播病毒疾病一样，生殖器HPV感染正在全美国可能乃至全世界范围内增加。

一、全美概况

美国对STD最普遍采用的监测途径是全国疾病与治疗索引。该索引是美国私人开业医生进行的门诊看病的调查。该调查是关于各种疾病类型和治疗统计信息的连续汇编，是依据一个医患相互关系的随机样本。

该调查也记录了医患相互关系的类型。生殖器疣的指征是：（1）生殖器疣的“会诊”包括病人的门诊就诊、医院就诊和电话召诊；（2）生殖器疣“全部就诊”包括所有病人的门诊或医院就诊，以及包括复诊；（3）生殖器疣“初诊”，如果病人因生殖器疣首次去看病、该病人视为“初诊”。

调查中医师取样报道了生殖器疣病人基本人口学情况如

年龄和性别及治疗情况，但无人种资料以及有助于生殖器疣诊断实验检查结果。生殖器疣医患会诊数从1966年的169000到1984年1150000增加到6.7倍（图1）。就诊者占这些会诊病人的88%，去门诊或医院初诊者（很可能是新诊断为生殖器疣的病例的指征）在同期内也有增加。初诊数从1966年的53560到1984年的224900，增加到4.5倍。虽然1979~1981年有轻度下降，全部3种类型的医患相互关系在统计学上呈上升的趋势依然是明显的。就年龄组而言在19年期间，在三个时期中，生殖器疣会诊者几乎均持续增高（图2）。从1966~1972年、1973~1978年和1979~1984年，除了女性15~29岁年龄组和男性15~19岁年龄组外，男女每一年龄组的生殖

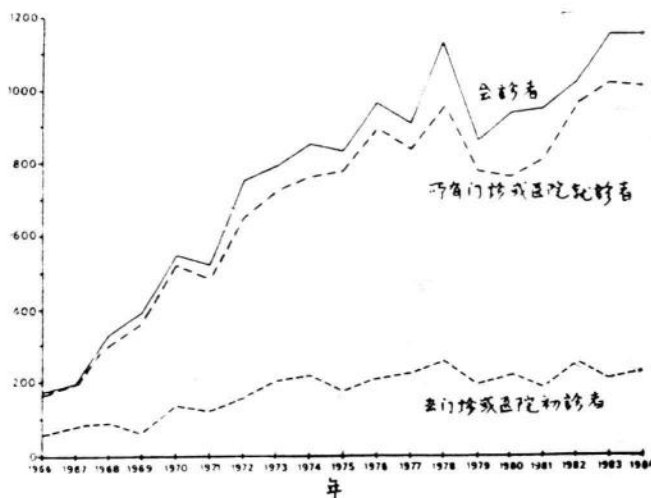


图1：1966~1984年会诊、门诊或医院就诊和去门诊或医院初诊的生殖器疣病人。

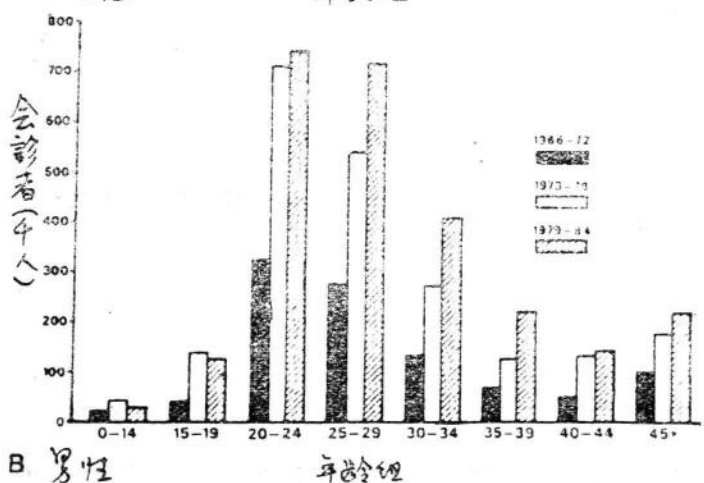
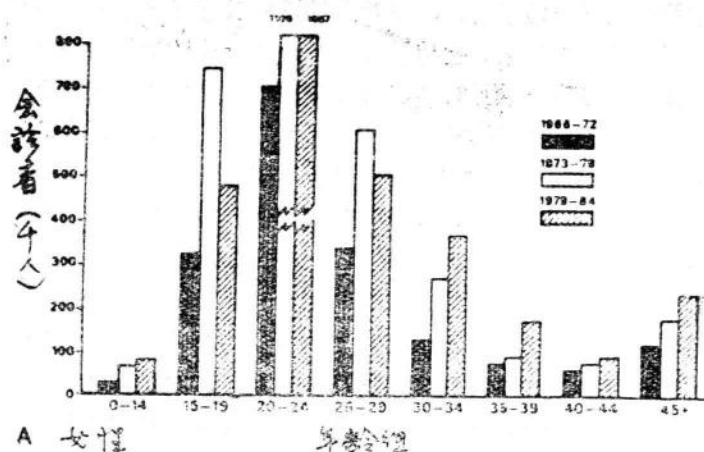


图2: 生殖器疣会诊病人的年龄组

器疣会诊数均增高。在此三个时期中, 20~24岁的男女组因

生殖器疣有关的会诊者要比其他各年龄组的病人多。在所有时期中,会诊最多人数是20~29岁年龄组。除了1980年和1982年,所调查的每一年中,女性会诊数都超出男性。把1966~1981年较早期调查资料与1982~1984年资料相比较,清楚地看到生殖器疣感染在全国持续增高。各种医师最常见到生殖器疣病人包括妇产科医师(1966~1980年占总会诊者的32%)、一般开业医师(占11%)和皮肤科医师(占14%),所有其他各种医师会诊者占其余43%。上述资料可能会有局限性、尽管有这些局限性,调查资料代表了HPV感染病人数的最低估计。由于美国只有1/2STD病人在私人医师处治疗以及亚临床HPV感染多见,调查资料大大地低估了全国HPV感染的病例数。

明尼苏达Rochester报告有关生殖器疣的趋势的人群调查表明:其结果与全国调查的情况相似,在60年代和70年代期间发现因生殖器疣而求医的病人数显著增多,20多岁青年人生殖器疣的诊断似乎要比其他各年龄组为多。

二、STD门诊调查

近年美国STD门诊中有临床表现的生殖器疣感染增多。1980~1985年在Ohio一个STD门诊中,初发生殖器疣的病人数,白人妇女增加了138%、黑人妇女增加了225%、异性恋男性增加了116%、同性恋男性增加了27%。白人妇女的发病数是黑人妇女的2倍。女性中19岁以下年龄组感染率最高。男性中29岁之前感染率增高,29岁以后发病率下降。Georgia STD门诊报告的资料也说明生殖器疣白人比黑人多。

三、细胞学调查和亚临床HPV感染

当医师意识到和应用的诊断方法增多,男女生殖道亚临床HPV感染就常被检测出。目前没有可用的血清学试验,尚不能用组织培养发现病毒。亚临床感染的诊断可用细胞涂片或组织活检找空泡细胞、杂交研究检测HPV DNA序列、免疫过氧化酶染色检测HPV抗原或阴道镜检查发现一定的形态学上的特征。其中每一种方法的敏感性和特异性尚未确立。在送往Quebec市病理实验室全部Papanicolaou涂片中,1~3%可找到宫颈HPV损害的表现,尤其是较年轻的年龄组。1984~1985年在全国范围内计划生育门诊中的629份Papanicolaou涂片中,1.7%可见到宫颈湿疣的细胞学表现,其发生率随年龄增高而减少。1983~1985年对得克萨斯11个计划生育门诊收集的120000张Papanicolaou涂片检查后,有宫颈HPV感染细胞空泡化表现的为1%。

单用常规宫颈细胞学检查作为宫颈HPV感染的诊断是不够的。在一个STD门诊中,曾作过Papanicolaou涂片为阴性和阴道镜检查结果正常的妇女,其中10.5%可检测到HPV DNA序列。在西雅图,去STD门诊18%女性患者和一所大学校医室就诊的8%的妇女作Papanicolaou涂片、免疫氧化酶染色或DNA杂交技术诊断出宫颈HPV感染。

最近报道的人口学调查和病例对照研究,把宫颈HPV感染作为宫颈癌的危险因素,也显示出宫颈有很高的HPV感染。中美洲在62%宫颈癌病人中可找到HPV16、HPV18,而对照妇女则为32%。在香港,37%宫颈癌病人和6%对照妇女有宫颈HPV16感染。在丹麦随机选择的女性(年龄20~39岁)中有14.7%发现有HPV6、11、16或18型感染。在新墨西哥,随机选择西班牙、美洲印第安和非西班牙白人妇女,用

商品化的斑点印迹 (dot-blot) 试验发现9%有宫颈HPV感染的证据。在这批人群中, 非西班牙白人妇女是三个人种中发生率最高的 (13.7%), 依次为西班牙妇女 (8.5%) 和印第安妇女 (6.7%)。在研究中用的是不如聚合酶链反应试验敏感的杂交技术试验, 尽管如此, HPV感染在这些人群中是较为常见的。

发现无症状HPV感染的努力不只限于对妇女, 但对男性HPV感染的诊断方法尚无评价。组织病理中尿道表皮脱落细胞的空泡化和采用阴道镜或其他透镜观察阴茎皮肤醋酸白现象可作为诊断指征。有尖锐湿疣组织学表现妇女的51例男性性侣, 88%出现阴茎湿疣组织学表现: 16%有肉眼可见的损害, 72%用5%醋酸液涂于正常阴茎表面皮肤用阴道镜检查发现为无症状感染。另一个研究发现在宫颈湿疣或宫颈上皮内肿瘤 (CIN) I 级妇女的男性性侣中, 94% (14/22) 有临床肉眼可见的或用阴道镜检查得的阴茎损害。但在组织学上并非皆能证实为湿疣。尿液细胞学很少能发现空泡细胞。在伦敦, 从组织学上诊断为CIN III级妇女的75名性侣有49名 (65%) 从组织学上证实有阴茎HPV感染: 16%出现临床可见的损害, 49%有用阴道镜检查发现的亚临床感染。用衣原体宫颈炎妇女的男性性侣为对照, HPV感染仅为8%。此外, 在人的精液中也曾发现HPV DNA序列。

摘 要

HPV感染是最常见的皮肤粘膜病毒感染, 出现临床疣病变的约占全部感染病人的3~5%。在美国生殖道HPV感染是最常见的性传播病毒感染之一。从STD门诊和私人医师诊室的调查中发现: 近年来生殖器疣 (生殖器 HPV感染的

一种表现)的诊断增多。随着各种诊断技术的使用,在男女性中已检出无症状HPV感染,甚至可能要比有临床表现的感染更为多见。

Dermatologic Clinics 1991; (9): 2

(韩国柱 译 邵长庚 校)

人类乳头瘤病毒感染的组织 效应和宿主反应

Jenson A.B, 等

人类乳头瘤病毒 (HPV) 是一组小 DNA 肿瘤病毒, 属于 Papovaviridae 科的 A 属。HPV 能引起易感个体的鳞状上皮肿瘤。皮肤上皮的良性增殖性损害通常认为是疣, 起因于化生的或粘膜非角化的鳞状上皮损害则认为是尖锐湿疣或乳头瘤。在大约半数的皮肤疣和少数粘膜乳头瘤中, 在被感染的鳞状上皮的浅层中, 用电镜和免疫细胞化学法可以确认出病毒体和壳体抗原。从破碎的病毒中能提取出 HPV DNA、或能从组织分离的总 DNA 中去克隆。病毒类型和亚型分类是根据种特性和多核核酸序列的同种性而定的。如果分离得的病毒具有 50% 以下已知类型的 DNA 同种性, 则认为是新的类型, 具有大于 50% 但小于 100% DNA 同种性的乳头瘤病毒则认为是亚型。已分离出 60 种以上不同的 HPV 类型, 约 1/5 是与肛门生殖器感染有关。

每一型 HPV (但也不是没有例外的) 与特殊的临床损害有关, 且对皮肤或粘膜鳞状上皮各有其好发部位。除了接受免疫抑制治疗或疣状表皮发育不良 (一种少见的遗传性疾病与各种程度的细胞免疫抑制有关) 的患者外, 皮肤损害通常为良性的, 许多 HPV 类型仅在疣状表皮发育不良的患者

中识别出，但其中一些病毒在免疫抑制患者中也可见到。粘膜增殖，特别是在子宫颈，常表现为不同程度发育不良或表皮内新生物（CIN）。在宫颈部位，HPV类型与其致癌性间似有关联，正如某些HPV类型和各级CIN及侵袭性癌之间有着选择关系。HPV-6和HPV-11致癌力小，HPV-31、33、35和几种其他特征性类型有中等致癌性，HPV-16和HPV-18有高度致癌性。因此，HPV类型在增殖性鳞状损害的临床表现、解剖部位和自然病程中起着重要的作用。

通常认为在肛门生殖道中产生的恶性转化必需有各种协同致癌物加上特异型的HPV感染和宿主免疫性被抑制。尽管尚未证实，协同致癌物可以是其他微生物如疱疹病毒或环境因素如吸烟。全世界因癌肿死亡的妇女中至少20%与HPV感染有关。由于HPV感染流行且HPV和肛门生殖器新生物有关联，因此，最近把焦点放在了解对HPV的组织效应和宿主反应以及防治HPV感染的方法上。

HPV感染的组织效应

三种鳞状上皮（皮肤、粘膜、化生的）对HPV感染都敏感。看来感染是始于基底细胞，但这种假说尚无直接的实验室证据。当含有比较大量病毒颗粒的脱落表层细胞或角蛋白碎片进入易感上皮裂隙中时，感染就可能产生。当脱落细胞或碎片经过正常变性和退化时，病毒随同附近基底细胞的感染一起被释放。感染后，不管是无明显病理反应的潜伏或是出现早期基因作用棘层肥厚（棘层和棘细胞增多）的证据，HPV的染色体组稳定在基底细胞中。增殖性病毒的DNA开始在基底细胞上层中合成，接着是晚期基因表达（结构多肽）和病毒主要集中在颗粒层中的细胞核内。