

- 22 Wang TY, Lee SY, Chen SL, et al. Gender-specific association of the SLC6A4 and DRD2 gene variants in bipolar disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(2):211-222.
- 23 Lee SY, Chen SL, Chen SH, et al. Interaction of the DRD3 and BDNF gene variants in subtyped bipolar disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 39(2):382-387.
- 24 Cosgrove VE, Miklowitz DJ, Rhee SH, et al. Association between 5HTT, DAT1, and DRD4 and bipolar disorder in youth[J]. *Psychiatr Genet*, 2012, 22(6):304.
- 25 Fuke S, Suo S, Takahashi N, et al. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression[J]. *Pharmacogenomics J*, 2001, 1(2):152-156.
- 26 Greenwood TA, Schork NJ, Eskin E, et al. Identification of additional variants within the human dopamine transporter gene provides further evidence for an association with bipolar disorder in two independent samples[J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(2):125-133.
- 27 Ye CY, Xu YQ, Hu H, et al. An association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism in bipolar disorders[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(27):1897-1901.
- 28 Kanazawa T, Glatt SJ, Kia-Keating B, et al. Meta-analysis reveals no association of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor with either schizophrenia or bipolar disorder[J]. *Psychiatr Genet*, 2007, 17(3):165-170.
- 29 Skibinska M, Hauser J, Czemki PM, et al. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2004, 5(4):215-220.
- 30 Hosang GM, Uher R, Keers R, et al. Stressful life events and the brain-derived neurotrophic factor gene in bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2010, 125(1-3):345-349.
- 31 Xu J, Liu Y, Wang P, et al. Positive association between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar disorder in the Han Chinese population[J]. *Am J Med Genet*, 2010, 153B(1):275-279.
- 32 Wang Z, Li Z, Chen J, et al. Association of BDNF Gene polymorphism with bipolar disorders in Han Chinese population[J]. *Genes Brain Behav*, 2012, 11(5):524-528.
- 33 杜霞, 魏立和, 陈景旭. 心境障碍相关发病机制的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2013, 40(4):232.
- 34 刘敏, 凌四海, 李文标, 等. BDNF、GRIN1 基因与双相情感障碍的关联研究[J]. *遗传*, 2007, 29(1):41-46.
- 35 Martucci L, Wong AH, De Luca V, et al. N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels[J]. *Schizophr Res*, 2006, 84(2-3):214-221.
- 36 杨雪梅, 刘芳, 齐红梅, 等. GRIN1 基因 rs2301363 SNP 位点与双相情感障碍的关联研究[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(19):3154-3156.
- [收稿日期 2014-08-14][本文编辑 谭毅 韦所苏]

新进展综述

宫颈上皮内瘤变与高危型 HPV 感染的研究进展

许莉莉(综述), 赵仁峰(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号: Z2014630)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇产科

作者简介: 许莉莉(1982-), 女, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤的诊治。E-mail: xulili49@163.com

通讯作者: 赵仁峰(1965-), 男, 大学本科, 学士学位, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 妇科肿瘤及微创手术。E-mail: gxzhaorenfeng@163.com

【摘要】 宫颈上皮内瘤变(CIN)是与宫颈癌密切相关的一组宫颈病变, 高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染是CIN的发病原因之一, 因此有关HR-HPV的研究对于CIN的早期诊断、治疗以及评估治疗疗效有重要的意义。该文就CIN与HR-HPV感染的研究进展进行综述。

【关键词】 宫颈上皮内瘤变; 高危型人乳头瘤病毒; 研究进展

【中图分类号】 R 730.231 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2015)04-0381-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.04.29

Research progress of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papilloma virus XU Li-li, ZHAO Ren-feng. Department of Obstetrics and Gynecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is a group of cervical lesions that are closely associated with cervical cancer, and high-risk human papilloma virus (HR-HPV) infection is one of the causes of CIN, hence the study of HR-HPV has an important significance in CIN's early diagnosis, treatment and evaluation of the treatment effect. In this paper, we review the research progress of CIN and HR-HPV.

[Key words] Cervical intraepithelial neoplasia (CIN); High-risk human papilloma virus (HR-HPV); Research progress

子宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤,近年来出现年轻化趋势,严重危及女性的生命健康及生活质量。全世界每年新发宫颈癌病例约 46.6 万,其中中国占 1/3,每年约有 5 万中国妇女死于子宫颈癌^[1]。子宫颈上皮内瘤变 (CIN) 是与子宫颈癌密切相关的一组宫颈病变,分为 CIN I、CIN II、CIN III,它反映了子宫颈癌由量变到质变、渐变到突变的连续过程,其中 CIN III 被视为子宫颈癌的癌前病变^[2]。从 CIN 发展到癌变需要十几年的时间,因此,研究女性 CIN 的发生、发展机制对降低宫颈癌发病率及改善宫颈癌患者的预后尤为重要。目前很多研究都认为 CIN 与高危型人乳头瘤病毒 (high-risk HPV, HR-HPV) 感染有很大关系,因此 HR-HPV 的研究对于 CIN 的早期诊断、治疗以及评估治疗疗效有重要的意义。

1 HPV 的结构与生物学特性

人乳头瘤病毒 (HPV) 是一种由 7 800 ~ 7 900 个碱基对以共价键组成的含有遗传信息的无包膜闭合环状双链 DNA,呈球形,二十面体对称,直径约 55 nm,分子量约 5.4 KD^[3]。它有 3 个功能区,其中最为重要的是 E 区,它编码 E1-E8 的 8 个早期蛋白,参与病毒 DNA 复制、转录、翻译、调控和细胞转化等功能。L 区反映 HPV 抗原的多态性以及 URR 区 (或称长控制区或非编码区) 含有多个结合位点,通过与转录因子的相互作用,调节基因的转录与病毒复制。目前 HPV 有 120 余种基因型被确定,其中约 30 种涉及生殖道感染。根据生物学特征和致癌潜能,HPV 分为 HR-HPV 和低危型 HPV (low-risk HPV, LR-HPV)。高危型如 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 等与外阴、阴道、宫颈、肝门、阴茎以及口腔恶性肿瘤及癌前病变相关^[4,5]。

2 HPV 检测方法

由于 HPV 在体外细胞培养困难,因此不能用简单的血清学检测进行 HPV 诊断和分型。目前临床常用的方法为聚合酶链反应 (PCR) 法及杂交捕获 HPV-DNA 分析法。PCR 法通过检测核酸杂交阳性标本中的 HPV-DNA 片段进行 HPV 分型,此法灵敏度高,但易因样品的交叉污染而导致假阳性结果。第二代杂交捕获 HPV-DNA 分析法灵敏度及特异度

均较高,此法可同时检测 13 种 HR-HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 68)。

3 HPV 与 CIN 的关系及其临床意义

目前已在接近 90% 的 CIN 和 99% 以上的子宫颈癌组织发现有 HR-HPV 感染。有研究显示在正常宫颈组织向宫颈恶性病变发展中,HR-HPV 感染率逐渐增强,HR-HPV 阳性的女性发生 CIN 的风险是 HR-HPV 阴性妇女的 24.96 倍^[6]。在我国,宫颈病变中 HR-HPV 感染率存在地域差异,各地流行病学显示 HR-HPV 感染在 9.89% ~ 30% 之间^[7-11]。另外有学者调查部分地区子宫颈癌中 HR-HPV 感染型别,结果提示,HPV-16、HPV-18、HPV-58 感染率分别为 31.9%、9%、7.6%。但近几年有研究报道我国南方地区如上海、香港、台湾地区宫颈癌患者中 HPV-58 型感染率高于 HPV-18 型,仅次于 HPV-16 型。白华等^[12]流行病学调查发现南宁地区 18 ~ 73 岁 HR-HPV 感染率约 23.9%,主要以 52 型 (19.5%)、16 型 (14.5%)、58 型 (13.1%) 和 18 型 (8.1%) 为主,可见不同地区的宫颈癌及宫颈癌前病变可能与不同类型的 HPV 感染有关。HPV 感染的高峰年龄是 20 ~ 30 岁,此阶段感染为暂时性,一过性,感染率较高,可达 25% ~ 30%,此后感染率逐渐下降,30 岁以后,10% ~ 15% 为 HR-HPV 持续感染状态^[13]。南宁地区 HR-HPV 感染率流行病学调查显示在南宁地区女性 25 ~ 49 岁年龄段维持在 20% 左右^[12]。HR-HPV 可以在宫颈的鳞状上皮细胞与柱状上皮细胞的连接处上皮及黏膜的表面复制繁殖。其基因组结构 E 区编码的蛋白中 E6 和 E7 蛋白是其致病的关键^[14]。国内外学者经过大量研究发现 HR-HPV 相关的 CIN 中端粒酶催化亚单位反转录蛋白 (即 hTERT)、P53、P21waf、P16ink4、cyclinE/D、Ki67 等均有异常表达,其机制可能为 HR-HPV E6 蛋白通过激活端粒酶以及 hTERT,导致细胞逃过免疫监控,细胞不能正常的衰老和死亡,引起细胞异常增殖。另外 HR-HPV E6 与抑癌基因 P53 野生型具有高度亲和性,二者结合使 P53 发生突变或快速降解,P53 基因的失活引起 P21waf 蛋白表达障碍,从而失去对细胞生长周期的正常调控而引起细胞无限增殖并向恶

性转化。另一方面 HR-HPV E7 蛋白与调节视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)结合,引起 Rb 失活,导致转录因子 E2F 活性升高和 P16ink4、cyclinE/D 高表达,从而使细胞周期失控而发生永生化。同时 E7 蛋白也可直接与 cyclinE/D 相结合,抑制其降解,进而引起细胞周期紊乱和过度增生,以上最终都将引起作为细胞增生指标的 Ki67 的显著升高^[15-19]。由于 HR-HPV 在早期发现 CIN 及宫颈癌中具有非常重要的意义,因此学者们提出以下情况应行 HPV 检测:(1)对细胞学未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASCUS)是否需要进一步阴道镜检查进行分流;(2)随访阴道镜检或活检结果异常的患者,评估 CIN I 患者的消退或持续状态;(3)评价 CIN II、CIN III、宫颈癌治疗效果及评估其预后;(4)与细胞学检查结合,对 > 30 岁有性生活的女性进行宫颈癌筛查^[20,21]。虽然 CIN 的病因是多因素的,但 HR-HPV 在其发生过程中起着极其重要作用,因此对 HR-HPV 进行深入的研究对于阐明 CIN 的发病机制、评估治疗疗效及治疗后定期监测具有非常重要的意义。

参考文献

- 崔英,胥爱辉,蔡文娥,等.人乳头瘤病毒(HPV)致宫颈癌的分子机制研究[J].现代肿瘤医学,2008,16(1):143-145.
- Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, et al. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(1): 18-25.
- Zekri AR, Bahnassy AA, Seif-Eldin WM, et al. Role of human papilloma virus(HPV) in common and genital warts and its relation to P53 expression[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2006, 18(2): 117-124.
- 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社, 2013:409-413.
- Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia[J]. BJOG, 2008, 115(8): 1001-1007.
- 姚红霞,王玲.人乳头瘤病毒与人类宫颈癌[J].世界肿瘤杂志,2008,7(2):154-157.
- 武明辉,张沁文,张为远,等.2007-2008年北京地区25~54岁已婚妇女高危型人乳头状瘤病毒感染的流行病学调查[J].中华妇产科杂志,2009,44(12):892-897.
- 赵方辉,戎寿德,乔友林,等.山西省襄垣县妇女人乳头状瘤病毒感染与宫颈癌关系的研究[J].中华流行病学杂志,2001,22(5): 375-378.
- 曾 聆,何丽萍,杨英捷,等.贵州省黔南苗族、布依族妇女 HPV 感染状况[J].贵州医药,2010,34(3):209-211.
- 蒋旭峰,蒋群芳.金华地区女性感染人乳头瘤病毒基因类型分析[J].放射免疫学杂志,2009,22(1):85-87.
- 商 莉,樊 杨.回族妇女宫颈分泌物 HPV 感染的比较[J].宁夏医学杂志,2009,31(5):435-436.
- 白 华,黄 宁,刘继秀.南宁市妇女人乳头瘤病毒感染的流行病学调查[J].国际妇产科学杂志,2013,40(1):81-83.
- Jaisamram U, Castellsagué X, Garland SM, et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA Study[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79260.
- Zhang J, Li S, Yan Q, et al. Interferon-β-induced microRNA-129-5p down-regulates HPV-18 E6 and E7 viral gene expression by targeting SP1 in cervical cancer cells[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e81366.
- Indarti J, Fernando D. Comparison of p16INK4a immunocytochemistry with the HPV polymerase chain reaction in predicting high grade cervical squamous intraepithelial lesions[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(9): 4989-4992.
- Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, et al. Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(8): 1077-1087.
- Koo YJ, Hahn HS, Lee IH, et al. Dual immunostaining of cervical cytology specimens with atypical squamous cells for p16/Ki-67 does not exclude the existence of a high-grade squamous intraepithelial lesion[J]. Virchows Arch, 2013, 463(5): 689-696.
- Nishio S, Fujii T, Nishio H, et al. P16(INK4a) immunohistochemistry is a promising biomarker to predict the outcome of low grade cervical intraepithelial neoplasia: comparison study with HPV genotyping[J]. J Gynecol Oncol, 2013, 24(3): 215-221.
- Sari Aslani F, Safaei A, Pourjabali M, et al. Evaluation of Ki67, p16 and CK17 Markers in Differentiating Cervical Intraepithelial Neoplasia and Benign Lesions[J]. Iran J Med Sci, 2013, 38(1): 15-21.
- Cox JT. History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results[J]. J Clin Virol, 2009, 45(Suppl 1): S3-S12.
- Poljak M, Ostrbenk A, Seme K, et al. Comparison of clinical and analytical performance of the Abbott Realtime High Risk HPV test to the performance of hybrid capture 2 in population-based cervical cancer screening[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(5): 1721-1729.

[收稿日期 2014-10-11][本文编辑 谭 毅 吕文娟]