

· 人乳头瘤病毒感染/子宫颈癌 ·

人乳头瘤病毒流行病学研究进展

李霓 代敏

【关键词】 人乳头瘤病毒; 流行病学
Programs on epidemiological research of human papillomavirus LI Ni*, DAI Min. *Department of Epidemiology, China Medical University, Shenyang 110001, China
【Key words】 Human papillomavirus; Epidemiology

据世界卫生组织国际癌症研究机构(WHO/IARC)报道,全世界近五分之一的癌症和感染因子有关,其中人乳头瘤病毒(HPV)与子宫颈癌的关联最为密切^[1]。95%以上的子宫颈癌病变中都可以检测到 HPV^[2]。因此,HPV 感染已被确认为子宫颈癌发生的必需因素。

HPV 感染是一种性传播疾病,一次性交过程中大约有 50% 的概率可以感染 HPV^[3]。目前已知的 HPV 有 100 多种亚型^[4],根据其致病力大小或致癌危险性大小可将 HPV 分为低危型和高危型两大类。低危型 HPV 主要引起肛门皮肤及男性外生殖器、女性大小阴唇、尿道口、生殖道的外生性疣类病变,其病毒亚型主要是 HPV6 及其家系型别^[5];高危型 HPV 可引起外生殖器癌、宫颈癌及高度宫颈上皮内瘤变,其病毒亚型主要为 HPV16、18 及其家系型别^[5]。为了重新评估目前有关致癌型 HPV 所有相关证据,2005 年 2 月,12 个国家的 25 位科学家参加了在 WHO/IARC 举行的相关工作组会议^[6],确认除了 HPV16 和 18 型以外,HPV31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 和 66 型也可以引起宫颈癌,因此被认定为对人有致癌作用。

随着 HPV 疫苗的出现及其发展,掌握 HPV 型别在全球不同人群中的分布情况对于选择宫颈病变的早期筛查技术以及检测疫苗的有效性已经成为必须^[7]。于是,自 1995 年起,WHO/IARC 在全球各大洲的近 20 个国家进行了以人群为基础的 HPV 患病

率的现况调查^[8],其中以中低资源的发展中国家为主。这些资料为在全球开展 HPV 和宫颈癌的防治工作打下了良好基础。

1. HPV 在一般人群中的流行情况:

(1)地理分布:在 WHO/IARC 进行的 HPV 患病率调查的基础上,Clifford 等^[8]于 2005 年应用 Pooled 分析探讨了 HPV 型别在 11 个国家 13 个地区 15 613 名无宫颈病变(细胞学诊断)妇女中的分布情况。结果显示,人群中 HPV 的主要感染型别为 HPV16、42、58、31、18、56、81、35、33 和 45。全球各个地区的 HPV 感染率差别很大,其中撒哈拉以南非洲地区 HPV 感染率最高(25.6%),是欧洲地区的 5 倍。欧洲人群中 HPV16、其他高危型 HPV 以及低危型 HPV 的感染率均远远低于撒哈拉以南非洲地区,也低于南美洲和亚洲的感染率。然而,欧洲感染者中 HPV16 所占感染者的比例(21%)却是明显高于撒哈拉以南非洲地区(8%);南美洲妇女中 HPV 的流行情况介于撒哈拉以南非洲地区与欧洲之间;亚洲地区 HPV 的感染率低于南美洲。一项关于亚洲地区妇女 HPV 感染情况的 Meta 分析结果显示,在无宫颈病变的妇女中,HPV 的感染率大约为 14.4%,其主要型别为 HPV16、58、52 以及 18, HPV16/18 阳性比仅为 3.3%^[9]。WHO/IARC 在中国三个地区(山西省阳城县、广东省深圳市和辽宁省沈阳市)的 HPV 患病率调查显示,中国妇女 HPV 的感染率在 10%~14% (仅包括无宫颈病变的妇女),在全球仅次于撒哈拉以南非洲地区,远远高于欧洲和其他亚洲地区。主要感染型别为 HPV16、52、58^[10-12]。

(2)年龄分布:年龄是影响 HPV 流行的一个重要因素。各大洲各个国家间 HPV 年龄分布的情况各不相同。鉴于此,WHO/IARC 于 2006 年就世界范围内 HPV 的年龄分布进行了分析总结^[13]:欧洲地区 HPV 流行的最高峰主要集中在 25 岁以前,以后随着年龄的增高 HPV 感染率急剧降低,尤其是高危型 HPV 的感染。拉丁美洲的情况则与欧洲不

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学流行病学教研室(李霓); International Agency for Research on Cancer, Lyon, France(代敏)
 第一作者现工作单位: International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

同,随着年龄的增高,HPV 总感染率及高危型 HPV 感染率逐渐降低,55 岁以后又呈现回升,曲线呈“U”字型。亚洲各个地区之间,HPV 年龄别感染率差别较大。韩国 HPV 感染率虽然较欧洲国家高,但是年龄别分布曲线却与欧洲国家极为相似,以 25 岁以下妇女为高峰。泰国和越南国内不同地区间 HPV 年龄分布差异较大,仅以越南河内和胡志明这两个城市为例,25 岁以下年龄组 HPV 感染率相差大于 10 倍。中国和印度 HPV 年龄别感染情况较为相似,以中老年女性感染率为最高(35~44 岁),>25 岁年龄组中 HPV 感染率较低,随着年龄的增高,HPV 感染率并没有出现明显降低,甚至出现 HPV16 的感染率随年龄增加而增高^[14]。上述结果与全球各地的研究结果相一致^[15-17]。

不同地区 HPV 年龄别感染率的差别与许多原因相关。在某些地区如欧洲,年轻女性比中老年女性更多暴露于新的 HPV 感染,从而出现一个低年龄组的高 HPV 感染率;而在另一些地区如拉丁美洲和亚洲,HPV 感染率并不随着年龄的增加而降低,或者在以后的某一个年龄段再次出现升高,说明年轻女性并不具有比中老年女性更多获取新感染的机会,而中老年女性则具有更大机会获得持续性感染。值得注意的是,大多数研究结果都基于妇科检查的基础上,因此,年轻女性的资料主要是反映了 HPV 在已有性生活或者已婚女性中的流行情况。有关 HPV 在没有性生活女性(处女)中的分布情况,由于技术和伦理的限制,目前尚未见报道,这也导致了目前研究中存在着偏倚。

2. HPV 型别在宫颈病变中的分布:

(1) HPV 型别在未明确诊断意义的不典型鳞状上皮细胞(ASCUS)中的分布:目前尚未见有关 HPV 型别在 ASCUS 中分布的系统分析。由于 ASCUS 的诊断标准不一致,因此在已发表的文献中,HPV 在 ASCUS 中的感染率差别较大。美国的一项研究结果显示,ASCUS 中 HPV 的感染率为 61%^[18]。哥斯达黎加的报道显示,42% 的 ASCUS 患者中 HPV 检测阳性,其中 15% 为多重感染。HPV16、18 的阳性率分别为 6.5% 和 1.7%, 占有 HPV 阳性例数的 15% 和 4%^[19]。比利时的调查结果显示,ASCUS 人群中 HPV 的感染率为 59%,但是多重感染率仅为 5%, HPV16 和 18 的感染率分别为 13% 和 6%, 占有 HPV 阳性总数的 22% 和 10%^[20]。另有研究数据显示,在诊断为 ASCUS 的妇女中,18~24 岁

年龄别感染率为 78%, 而 35 岁以后年龄别感染率下降到 32%。HPV16/18 双重感染者占 1%, 但是 HPV16/18 的比值随着年龄增加呈线性降低^[21]。

(2) HPV 型别在鳞状上皮内低度病变(LSIL)中的分布:高危型 HPV 可以引起宫颈癌及其癌前病变^[2,22]。然而,不同型别的 HPV 在从 LSIL 进展到宫颈癌的过程中,危险度也不同^[23]。评价 HPV 型别在 LSIL 中的分布,有利于我们判断在 HPV 阳性的人群中,哪部分人群癌变的概率更大,以便提供更有利的预防保护措施。

在 WHO/IARC 对 55 项研究的 Meta 分析中,8308 例宫颈低度病变女性被纳入其中,64% 为细胞学诊断 LSIL,而 36% 为病理学诊断 CIN1。大部分的数据来源于欧洲和北美,而非洲和亚洲的研究只占其中 3%^[24]。Meta 分析的结果显示,HPV 在 LSIL 中的总感染率为 71%。其中,欧洲、南美/中亚洲以及亚洲的感染率均为 68% 左右;感染率最高和最低的地区是北美洲和非洲,分别为 80% 和 59%。在纳入分析的研究中,HPV 感染率变化很大,从 29%~100%。PCR 检测技术的差异以及地区间的分布不平衡是导致 HPV 流行差别的可能原因。在 5910 名 HPV 阳性的 LSIL 中,HPV16 占有阳性病例的 27%,依然是最主要的感染型别,其次为 HPV31(12%)、51(11%)、53(10%)、56(10%)、52(9%)、18(9%)、66(9%) 和 58(9%)^[25]。虽然所有地区中最主要的感染型别都是 HPV16,但是各地区间 HPV16 在 HPV 阳性中的感染比例差别较大(非洲地区占 16%,而欧洲地区为 29%)。HPV18 地区间流行差异亦很显著,其在 HPV 阳性中所占的比例从南美的 5% 上升到北美的 12%。LSIL 中 HPV 多亚型分布的结果提示我们,不同亚型 HPV 在从 LSIL 进展为宫颈癌过程中,危险度存在潜在差异。

亚洲地区的 Meta 分析证实,中东南亚地区 LSIL 中 HPV 感染率最低(33.3%),而日本、韩国的感染率最高(74.6%)。中国人群,包括香港和台湾地区,HPV 总感染率为 64.7%。其中,HPV16 感染比例最高,其次为 HPV18、58、33 和 52^[9]。

(3) HPV 型别在鳞状上皮内高度病变(HSIL)中的分布:流行病学研究已经证实了 HPV 感染是宫颈癌及其癌前病变最主要的因素^[2,22]。然而,只有部分癌前病变,尤其是 HSIL 才进展为宫颈癌,其中 HPV 型别是决定不同进展方向的主要因素之一^[26]。

2007 年最新的 Meta 分析结果显示^[14], 7094 名 HSIL 中 HPV 总感染率为 85%, 从感染率最低的亚洲地区 (78%) 到最高的欧洲地区 (88%), HSIL 中 HPV 感染情况差别不大。HPV16 仍是最主要的感染型别, 其感染率介于 34% ~ 52%。其中, 亚洲 HPV16 感染率最低, 而欧洲最高。除 HPV16 外, 其他型别的地区间感染率排序不同。HPV18 大致都在第三或者第四位, 其感染率从欧洲的 6% 上升到北美洲的 10%。而 HPV31、35、45、52 和 58 在不同地区所占的比例和危险性也不同。总的来说, 按照 HSIL 中 HPV 型别感染率降序排列为: HPV31、58、18、33、52、35、51、56、45、39、66 和 6。除 HPV18 和 45 外, 其他亚型在各个地区的排序与在宫颈癌中的排序情况很相似。由于 HPV16 更具有逃避免疫监测的能力, 因此 HPV16 被认为是引起 HSIL 走向恶性病变的最主要型别, HPV18 和 45 也被认为引起恶变的潜能较大^[14]。

亚洲地区的 Meta 分析显示, HPV 在 HSIL 中总的感染率为 70.9%。地区间分布与 LSIL 的地区分布略有差异, 日本、韩国感染率最高, 东南亚地区感染率较低, 而中国 (包括香港和台湾地区) 最低, 为 75.1%^[9]。

(4) HPV 型别在宫颈癌中的分布: 关于 HPV 在宫颈癌中的研究很广泛, 多为以医院为基础的研究, 普遍存在样本量偏小, 年龄分布不均衡等情况, 因此我们重点选取了 Pooled 分析和 Meta 分析的结果来阐述 HPV 在宫颈癌中的流行情况。

WHO/IARC 对 25 个国家 12 项研究的 Pooled 分析结果表明, 宫颈癌中 HPV 总的感染率为 96%, 最常见的 15 种型别为 HPV16、18、45、31、33、52、58、35、59、56、39、51、73、68 及 66。HPV16 和 18 占全部阳性的 89%。北部非洲的 HPV16、南亚的 HPV18、撒哈拉以南非洲地区的 HPV45 以及南美洲 HPV31 的感染率均高于世界平均水平^[27]。

IARC 另一项 Meta 分析 (2003) 结果显示, 全球各地区间宫颈癌中 HPV 的感染率为 79.3% ~ 88.1%, 地区间感染率经统计学检验无差别^[28]。2007 年最新的 Meta 分析结果显示, 宫颈鳞癌中 HPV 感染率为 87%, 与 2003 年 Meta 分析的结果很相近。无论上述哪项分析, HPV16 都是最主要的感染型别, 其地区感染率变化介于亚洲的 52% 和欧洲的 58% 之间^[14]。而作为第二感染型别——HPV18, 其地区感染率介于 13% ~ 22% 之间。其他

的主要型别为 HPV31、33、35、45、52 和 58 (欧洲略有差别, 第八位感染型别为 HPV56)。HPV16 和 18 的阳性数占癌症总数的 70% 以上, 加上上述另外 6 种主要型别, 共占癌症总数的 90% 左右^[28]。亚洲地区的 Meta 分析结果显示, 宫颈癌中 HPV 总感染率为 89.5%, 其中东南亚地区感染率最高 (91.1%), 而中国地区感染率最低 (82.5%)。除了 HPV16 和 18 以外, HPV58、33、52、45、31 和 35 为其他主要感染型别^[9]。

值得注意的是, 无论是世界范围内的 Meta 分析, 还是针对亚洲地区的 Meta 分析, 结果都提示, 亚洲地区宫颈癌患者中, HPV58 和 52 的感染率明显增高^[9, 14, 28], 这为现有疫苗 (仅包含 HPV16、18、6 和 11) 在亚洲地区的保护程度提出了挑战。

不同病理类型的宫颈癌中 HPV 的感染情况也不同, 鳞癌中 HPV 的总检出率高于腺癌, 鳞癌中 HPV16 感染率 (55%) 也高于腺癌 (33%)。同样, HPV31、33、52 和 58 在鳞癌中的感染率也超过腺癌; 相反地, HPV18 在腺癌中的感染率 (37%) 明显高于鳞癌 (13%)^[28]。

比较 3 项有关 HPV 型别在 LSIL (50 个研究中的 8308 名女性)^[24]、HSIL (52 个研究中的 4338 名女性)^[29]、以及宫颈癌 (85 项研究中的 10 058 名女性) 中分布情况的 Meta 分析发现^[28], HPV16 和 18 在宫颈癌中的检出率明显高于在低度病变中的检出率, 而 HPV26、39、51、56 和 73 在低度病变中的检出率比在宫颈癌中高出 10 倍, HPV53 和 66 在低度病变中的检出率比在宫颈鳞癌中高出将近 30 倍^[30]。虽然各个地区宫颈病变中 HPV 型别的分布存在差异, 然而随着病变程度的加深, 异质性越来越小, HPV16 成为导致恶性病变的主要型别^[24, 28, 29]。

3. HPV 感染的危险因素: 作为一种性传播疾病, HPV 感染主要取决于女性及其性伙伴的性行为情况, 但是有关这方面的信息很少。IARC 最近对在全球十几个国家进行的 HPV 患病率调查的 Pooled 分析显示, 有多个性伙伴、婚外性行为是引起 HPV 感染危险性增高的潜在因素^[25]。初次性交年龄、生育因素 (如多生育、初次生育年龄) 以及长期使用口服避孕药没有被发现与 HPV 感染相关^[31], 虽然他们与宫颈疾病的发展相关。

4. 存在的问题及展望: HPV 的感染率由于地区分布、人种遗传背景以及检测技术的不同而呈现不同的感染型别分布和趋势。尽管目前的研究尚存在

一些问题(如人群的选择、标本的类型、PCR 探针的差异以及样本的代表性等问题),然而所有的调查及分析已经刻画出 HPV 型别感染的地区及人群基本分布概况,进一步的系统研究将为 HPV 疫苗和子宫颈癌和癌前病变的筛查提供进一步的依据。

参 考 文 献

- [1] Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, et al. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996; 387-400.
- [2] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999, 189:12-19.
- [3] IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 64. Human papillomavirus. Lyon: IARC;1995.
- [4] Dell G, Gaston K. Human papillomavirus and their role in cervical cancer. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58:1923-1942.
- [5] Stanley M. Chapter 17: Genital human papillomavirus infections—current and prospective therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003, 31:117-124.
- [6] Cogliana V, Bann R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*, 2005, 6:204.
- [7] IARC Working Group. *Cervix Cancer Screening*. Lyon: IARC Press, 2005.
- [8] Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*, 2005, 366: 991-998.
- [9] Bao YP, Li N, Smith JS, et al. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Apr 26; [Epub ahead of print].
- [10] Dai M, Bao YP, Li N, et al. Human papillomavirus infection in Shanxi province, People's Republic of China: a population-based study. *Br J Cancer*, 2006, 95:96-101.
- [11] Wu RF, Dai M, Qiao YL, et al. Human papillomavirus infection in women in Shenzhen City, People's Republic of China, a population typical of recent Chinese urbanisation. *Int J Cancer*, 2007 Apr 6; [Epub ahead of print].
- [12] Li LK, Dai M, Clifford GM, et al. Human papillomavirus infection in Shenyang city, People's Republic of China: A population-based study. *Br J Cancer*, 2006, 95:1593-1597.
- [13] Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer*, 2006, 119:2677-2684.
- [14] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*, 2007, 121: 621-632.
- [15] Giuliano AR, Papcnfuss M, Abrahamsen M, et al. Human papillomavirus infection at the United States-Mexico border: implications for cervical cancer prevention and control. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10:1129-1136.
- [16] Peto J, Gilham C, Deacon J, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer*, 2004, 91(5):942-953.
- [17] Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92:464-474.
- [18] Castle PE, Solomon D, Schiffman M, et al. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97:1066-1071.
- [19] Herrero R, Castle PE, Schiffman M, et al. Epidemiologic profile of type-specific human papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*, 2005, 191: 1796-1807.
- [20] Depuydt CE, Vereecken AJ, Salembier GM, et al. Thin-layer liquid-based cervical cytology and PCR for detecting and typing human papillomavirus DNA in Flemish women. *Br J Cancer*, 2003, 88: 560-566.
- [21] Clifford GM, Franceschi S, Diaz M, et al. Chapter 3: HPV type distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*, 2006, 24S3: S3/26-S3/34.
- [22] Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003, 31:3-13.
- [23] Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95: 1336-1343.
- [24] Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, et al. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14:1157-1164.
- [25] Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(2):326-333.
- [26] Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*, 1992, 79:328-337.
- [27] Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*, 2004, 111:278-285.
- [28] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2003, 88:63-73.
- [29] Clifford GM, Smith JS, Aguado T, et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2003, 89(1):101-105.
- [30] Franceschi S, Clifford GM. Re: A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage test [letter]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97:938-939.
- [31] Vaccarella S, Herrero R, Dai M, et al. Reproductive factors, oral contraceptive use and HPV infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15:2148-2153.

(收稿日期:2007-07-05)

(本文编辑:尹廉)