

· 综 述 ·

子宫颈病变中人乳头瘤病毒基因型58流行病学特点研究进展

邹健 谢幸

据报告,在2018年世界范围内有569 847例宫颈癌新发病例和311 365例死亡病例^[1]。高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染是宫颈癌及其癌前病变的主要致病因素。目前,已识别了200多种HPV基因型,其中约40种与生殖道感染相关,依其致癌性的不同可分为高危型HPV和低危型HPV。HPV58为高危型HPV,属于HPV16 alpha9家族,在东南亚、非洲西部及我国东南地区有较高的感染率和致癌率。因此,了解HPV58在全球范围内的流行病学特点、系统地理学分布及基因变异体,有助于分析HPV58在高发地区致癌能力增强的原因,进而阐明HPV58致宫颈癌的发病机理。研发覆盖HPV58的疫苗,预防更多的宫颈疾病,符合我国尤其是东南地区HPV58高发的国情。

1 HPV58基因结构

HPVs属乳多空病毒科乳头瘤病毒属,是一组有严格种属特异性及高度保守性的DNA病毒。其中HPV58基因组含7824个碱基,为双链共价封闭环状结构,由三个功能区组成,包括编码E1~E8蛋白的早期转录区(E区)、编码L1、L2蛋白的晚期转录区(L区)和L1和E6之间为无编码的上游调节区(又称长调控区LCR区)。HPV58与其他HPV基因序列相似,其富含GC的区域达37.9%,围绕在E7、E2和L2ORF周围。E6和E7分别含4个和2个Cys-X-X-Cys的锌指结构。HPV58与HPV33的同源性最高(77%),与HPV16次之(64%)。

2 HPV58的流行病学特点

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.04.020

基金项目:中国博士后科学基金(2017M621954)

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属妇产科医院妇产科

通讯作者:谢幸, Email: xiex@zju.edu.cn

HPV58的流行病学分布具有明显的地域分布特点。HPV58在全球的感染率较HPV16、HPV18低^[2],而在东南亚、非洲西部等地区,其阳性率可高达33%,位于第2位,仅次于HPV16^[3]。在我国尤其是东南地区,HPV58的感染率亦仅次于HPV16和HPV18,部分地区感染率甚至超过了HPV18,位列第2。2011~2015年浙江省961 029例患者宫颈癌筛查发现,HPV58所占比例仅次于HPV16^[4]。在山西省,在1387例宫颈上皮内瘤变2/3级患者中,HPV16感染占59.3%,HPV58占14.4%^[5]。一项Meta分析显示,在我国,相比正常组织,HPV58在上皮内瘤变3级中的感染率更高,而在侵袭性宫颈癌中更低^[6]。目前,HPV58在我国内地东南地区、香港、台湾等东南亚地区感染率较高,这种特殊的感染特点和分布规律原因尚不清楚,不同地区HPV58致癌性的差别还有待进一步的研究。

3 HPV58系统地理学分布及基因变异体

3.1 HPV58系统地理学分布 依据L1和LCR区核苷酸序列,如HPV变异体与原型序列具有>1%且<2%的差异则命名为分支,如差异小于1%则命名为亚系。Chan等^[7]根据L1和LCR产生的树型拓扑结构进行种系数分析,将HPV58分为四大分支:分支A最常见,亚系A1主要分布在亚洲,亚系A2在非洲、美洲和欧洲常见,亚洲相对少见;分支C、D在非洲常见。

非洲、亚洲、中南亚岛屿、拉丁美洲等地为HPV58高发地区,E6基因和L1基因携带的进化信息相互兼容。Li等^[8]在中国内地的病例中获得了14种新的HPV58 E6/L1基因序列,发现从上海、江苏、四川等地分离的变体基因序列与从香港、西安、日本及东南亚的基因序列同源。中国内地以及东南亚地区可能是HPV58变异迁徙的“中转站”。在迁徙

过程中,HPV58致癌性可能发生了适应性变化。变异株的适应性进化现象可能是导致 HPV58 差异流行的主要原因之一,而人群易感性、地理环境等亦有可能是其中原因。

3.2 HPV58 型内变异体 不同型别的 HPV 在致癌性方面可能存在差异,越来越多的研究表明同一 HPV 型别的型内变体也可能存在不同的致癌特点和机制。根据 L1 基因序列来分,不同类型的 HPV 的序列间差异大于 10%,序列差异在 2%~10% 间则称为亚型,<2% 则称为变异体^[9,10]。对某一特定的 HPV 来说,与原型序列比对,如果 L1 序列差异小于 2%,同样如果 LCR 区序列差异小于 5%,则称为型内变异体^[10,11]。与原型比较,E6 编码蛋白的氨基酸至少有一个位点的差异就被称为变体,E6 基因序列改变而未导致氨基酸改变的仍属于 HPV58 原型。

目前有关 HPV 变异体的分析主要是通过提取 HPV DNA 通过 PCR 扩增后进行测序分析。Ding 等^[12]收集 2021 例宫颈标本发现有 10 个 E6 变异和 21 个 E7 变异。另一项研究,Liu 等^[13]收集中国辽宁省 2938 例标本发现 E6 基因有 9 种核苷酸变异体,E7 有 4 种核苷酸变异体。在非洲,E6-367A (D86E) 较常见,而 E6-203G,-245G,-367C (原型) 比其他地区少见。E7-632T,-760A (T20I, G63S) 在亚洲多见,E7-793G (T74A) 在非洲多见。相比其他变异体,HPV58E7 的 T20I 和 G63S 的变异体更具有发展为宫颈上皮内瘤变 3 级和侵袭性宫颈癌的危险,这可能是 HPV58 在东南亚地区高致病率的原因^[14]。有研究表明 HPV58 变异体可能与古老的人种共同进化,通过宿主的杂交和基因流动分布在地球上,HPV58 变异体的某些基因和密码子具有较高的致癌能力^[15]。

4 HPV58 病毒基因的致病特点

目前关于 HPV16 致癌性的研究较多,而 HPV58 相对较少。HPV16 经典的致癌作用是通过 E6-P53 和 E7-pRB 途径发挥,类似的,HPV58 E6 蛋白亦能诱导 P53 蛋白降解;HPV58 E7 也具有转化活性。HPV16 和 HPV58 中 E2 基因完整性未见明显不同^[16]。HPV58E6 和 E7 变异体 C632T (T20I) 可能具有更强的致癌能力^[17],虽然世界范围内 HPV58 感染率较 HPV16 低,但 HPV58 特殊的地理学分布和流行病学特点预测其可能存在独特的致病特点。然而,目前有关 HPV58 是否存在与 HPV16 不同的致癌机制尚未明确,HPV58 病毒基因的转录和翻译特点有待确定,继而阐释其致癌机制。

5 宫颈预防性疫苗研发新思路

目前关于 HPV58 的病毒结构和功能还有很多待解之谜,全球关于 HPV58 的相关研究也开始呈现极为活跃的态势,包括流行病学统计、核苷酸测序分析、系统发生学分析、疫苗开发。目前 HPV 疫苗已获美国 FDA 批准上市的有 Merck 公司生产的 HPV6、11、16、18 四价疫苗和葛兰素史克公司开发的 HPV16、18 二价疫苗。由于 HPV58 在我国尤其是东南地区独特的流行病学特点,研发包含 HPV58 的多价疫苗是非常有必要的。由于我国尤其是东南地区 HPV52/58 呈现高发态势,疫苗包含 HPV16/18、52/58 更需要^[18],研发覆盖 HPV58 的疫苗为研发宫颈癌预防性疫苗提供了新思路。

参考文献

- 1 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods[J]. Int J Cancer, 2019, 144(8):1941-1953.
- 2 Huang S, Afonina I, Miller BA, et al. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese women[J]. Int J Cancer, 1997, 70(4):408-411.
- 3 Chan PK, Li WH, Chan MY, et al. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Chinese women with cervical cancer and precancerous lesions[J]. J Med Virol, 1999, 59(2):232-238.
- 4 Chen X, Xu H, Xu W, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in 961,029 screening tests in southeastern China (Zhejiang Province) between 2011 and 2015[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):14813.
- 5 Wang Z, Li Z, Li J, et al. Prevalence and distribution of HPV genotypes in 1387 women with cervical intraepithelial neoplasia 2/3 in Shanxi province, China [J]. J Cancer, 2018, 9(16):2802-2806.
- 6 Xu HH, Wang K, Feng XJ, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and relative risk of cervical cancer in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Oncotarget, 2018, 9(20):15386-15397.
- 7 Chan PK, Luk AC, Park JS, et al. Identification of human papillomavirus type 58 lineages and the distribution worldwide[J]. J Infect Dis, 2011, 203(11):1565-1573.
- 8 Li Y, Li Z, He Y, et al. Phylogeographic analysis of human papillomavirus 58[J]. Sci China C Life Sci, 2009, 52(12):1164-1172.

(下转第354页)

- valve regurgitation following temporary or permanent endocardial lead insertion, and the impact of cardiac resynchronization therapy[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2014, 8 (1):113-120.
- 20 Rahko PS. Prevalence of regurgitant murmurs in patients with valvular regurgitation detected by Doppler echocardiography[J]. *Ann Intern Med*, 1989, 111 (6):466-472.
 - 21 Cheng Y, Gao H, Tang L, et al. Clinical utility of three-dimensional echocardiography in the evaluation of tricuspid regurgitation induced by implantable device leads[J]. *Echocardiography*, 2016, 33 (11):1689-1696.
 - 22 郭继鸿. 电极导线介导的三尖瓣反流[J]. *临床心电学杂志*, 2014, 23(6):455-466.
 - 23 Coffey JO, Sager SJ, Gangireddy S, et al. The impact of transvenous lead extraction on tricuspid valve function[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014, 37 (1):19-24.
 - 24 Franceschi F, Thuny F, Giorgi R, et al. Incidence, risk factors, and outcome of traumatic tricuspid regurgitation after percutaneous ventricular lead removal[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53 (23):2168-2174.
 - 25 Givon A, Vedernikova N, Luria D, et al. Tricuspid regurgitation following lead extraction: risk factors and clinical course[J]. *Isr Med Assoc J*, 2016, 18 (1):18-22.
 - 26 Pecha S, Castro L, Gosau N, et al. Evaluation of tricuspid valve regurgitation following laser lead extraction[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51 (6):1108-1111.
 - 27 Rodriguez Y, Mesa J, Arguelles E, et al. Tricuspid insufficiency after laser lead extraction[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013, 36 (8):939-944.
 - 28 Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(1):e1-e132.
 - 29 Knops RE, Tjong FV, Neuzil P, et al. Chronic performance of a leadless cardiac pacemaker: 1-year follow-up of the leadless trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65 (15):1497-1504.
 - 30 Sideris S, Drakopoulou M, Oikonomopoulos G, et al. Left ventricular pacing through coronary sinus is feasible and safe for patients with prior tricuspid valve intervention[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2016, 39 (4):378-381.

(收稿日期 2018-12-20)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第350页)

- 9 de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses[J]. *Virology*, 2004, 324 (1):17-27.
- 10 Gurgel AP, Chagas BS, do Amaral CM, et al. Prevalence of human papillomavirus variants and genetic diversity in the L1 gene and long control region of HPV16, HPV31, and HPV58 found in North-East Brazil[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:130828.
- 11 Lizano M, Berumen J, García-Carrancú A. HPV-related carcinogenesis: basic concepts, viral types and variants[J]. *Arch Med Res*, 2009, 40(6):428-434.
- 12 Ding T, Wang X, Ye F, et al. Distribution of human papillomavirus 58 and 52 E6/E7 variants in cervical neoplasia in Chinese women[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119 (3):436-443.
- 13 Liu JH, Lu ZT, Wang GL, et al. Variations of human papillomavirus type 58 E6, E7, L1 genes and long control region in strains from women with cervical lesions in Liaoning province, China[J]. *Infect Genet Evol*, 2012, 12(7):1466-1472.
- 14 Chan PK, Zhang C, Park JS, et al. Geographical distribution and oncogenic risk association of human papillomavirus type 58 E6 and E7 sequence variations[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(11):2528-2536.
- 15 Chen Z, Ho WCS, Boon SS, et al. Ancient Evolution and dispersion of human papillomavirus 58 variants[J]. *J Virol*, 2017, 91(21):e01285-1317.
- 16 González-Losa MD, Puerto-Solis M, Tenorio Ruiz J, et al. Analysis of E2 gene integrity in HPV16 and HPV58 viruses isolated from women with cervical pathology[J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2016, 111(12):770-773.
- 17 Conde-Ferraz L, Pacheco-Arjona R, Novelo Canul C, et al. Genetic variability in E6 and E7 oncogenes from human papillomavirus type 58 in Mexican women[J]. *Intervirology*, 2017, 60(6):235-246.
- 18 Hong H, He TF, Ni HX, et al. Prevalence and genotype distribution of HPV infection among women in Ningbo, China[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(1):96-99.

(收稿日期 2018-11-12)

(本文编辑 蔡华波)