

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.046

· 专论与综述 ·

高危型 HPV 和 L1 壳蛋白与宫颈病变关系的研究进展*

梁媛哲¹ 玛依努尔¹ 朱开春¹ 杨 丹² 亚力坤³

(1 新疆维吾尔自治区人民医院 新疆 乌鲁木齐 830000; 2 石河子大学医学院 新疆 石河子 832000;

3 新疆医科大学 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: 宫颈病变是女性最常见的疾病之一,是多种因素共同作用的结果。宫颈癌及癌前病变的发生、发展是一个多因素、多步骤的复杂过程,多种基因的改变引发细胞的增殖失控。大量资料表明高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈病变的主要危险因素,其中 HPV16、18 型感染占了绝大部分。HPV 整合状态与宫颈病变程度密切相关,人乳头瘤病毒(HPV)L1 壳蛋白为免疫杀伤 HPV 病毒的主要靶位,L1 蛋白的表达有利于激发人体细胞免疫,清除感染的细胞。HPV 感染机体且病毒处于复制阶段时 L 蛋白才在机体中表达,但是当 HPV 病毒 DNA 与宿主细胞基因整合后,L1 壳蛋白将不表达,无法形成一系列免疫反应,引发宫颈癌。HPV L1 壳蛋白的表达缺失与宫颈病变的进展密切相关。本文对高危型 HPV 与 HPV L1 壳蛋白在宫颈病变中的研究进展作一综述。

关键词: 人乳头瘤状病毒;L1 壳蛋白;宫颈病变

中图分类号: R711.74 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)28-5573-03

Research Progress on High Risk HPV and HPV L1 Protein in Cervical Lesions*

LIANG Yuan-zhe¹, Mayinuer¹, ZHU Kai-chun¹, YANG Dan², YA LI-kun³

(1 Autonomous region people's Hospital, Urumuqi, Xinjiang, 830000, China;

2 Medical College of Shihezi, Shihezi, Xinjiang, 832000, China;

3 Medical University of Xinjiang, Urumuqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT: Cervical lesions is one of the most common diseases of women, and is the result of the interaction of many factors. The occurrence and development of cervical cancer and precancerous lesions, is a complex process of multiple factors and multiple steps. Changes in multiple genes cause cell proliferation. Substantial information indicate that high risk human papilloma virus infection is the major risk factor for cervical lesions, HPV16 infections account for the vast majority. Integration of HPV was closely related to cervical lesions. Human papilloma virus (HPV) L1 protein as the main target for immune anti-HPV viruses. The L1 protein of expression helps stimulate cellular immunity to clear infected cells. L1 protein expression in the body when HPV infection and the virus is replication phase. But after consolidation the DNA of HPV virus and host cell genes, L1 protein will not express, and can not form a range of immune response, but cause cervical cancer. HPV L1 protein expression with cervical lesions progress closely. This article is a summary of research progress on high risk HPV and HPV L1 protein in cervical lesions in the summary of research progress.

Key words: HPV; L1 capsid protein; Cervical lesions

Chinese Library Classification(CLC): R711.74 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5573-03

宫颈癌在全球妇女癌症病死率中居第二位^[1],甚至在一些发展中国家居首位,每年的宫颈癌新发病例大约有 50 万,死亡近 30 万人,占妇女癌症死亡率的 9%,成为严重威胁妇女健康的恶性肿瘤,其中 79%来自发展中国家^[2]。在我国,每年有宫颈癌新发病例约 13 万,死于宫颈癌的患者约 5 万人^[3]。

WHO 于 1992 年宣布人乳头瘤病毒是引起宫颈癌变的主要因素,德国癌症研究中心的科学家 Harald Zur Hausen 博士因之获得 2008 年诺贝尔奖。大量研究表明,宫颈病变与 HPV 密切相关,高危型 HPV 持续感染是引起宫颈上皮癌变的主要危

险因素,而未分化细胞的持续感染是 HPV 导致宫颈肿瘤发生的前提^[4,5]。近年来,在多部位肿瘤组织中发现 HPV 的存在,但 HPV 在宫颈瘤组织中的检出率高达 99%,在宫颈上皮内瘤样病变(CIN)和宫颈癌中 HPV16、18 占 70%^[6,7]。

1 HPV 的结构、功能及在宫颈癌中的致癌机理

宫颈病变与基因改变引发细胞的增殖失控有关,其发生、发展是一个很复杂的过程,由多因素、多步骤促成,大量研究证明 HPV 持续感染与宫颈病变的发生发展密切相关。而宫颈瘤

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81160317)

作者简介:梁媛哲(1985-),女,硕士研究生,主要研究方向:宫颈恶性肿瘤,

E-mail:516139430@qq.com

(收稿日期:2014-01-28 接受日期:2014-02-23)

发生及进展的一个重要的标志是 HPV DNA 与宿主细胞基因组的整合^[8]。

HPV 是一种小型无包膜 DNA 病毒,具有双链闭环的 DNA 基因组,7.2~8kb,相对分子量为 5000kd,HPV 基因组可分为 3 个区域:非编码的上游调节区,早期开放读码框架,包括 E6、E7、E1、E2、E4 和 E5,晚期编码区 L1 (主要衣壳蛋白)和 L2(小衣壳蛋白)。根据编码衣壳蛋白 L1 的基因序列不同,目前已鉴定的 HPV 约有 130 余种。E6、E7 基因是病毒癌基因,E6 基因主要通过以下四种机制促使细胞增殖和永生化:1. 与 p53 蛋白结合并抑制其功能;2. 促使凋亡蛋白 Bax 的表达下调,导致感染细胞抗凋亡并增加染色体不稳定性;3. 激活端粒酶并抑制 Src 络氨酸家族酶的降解,后者被认为在 HPV 转化中起作用;4. 与含 PDZ 结构域的蛋白靶向结合导致细胞转化和癌变。E7 蛋白有三个保守区,通过 CR2 区和 Rb 及其相关的大分子蛋白结合,导致这些蛋白降解失活。E7 蛋白还可刺激细胞周期蛋白 A 和 E 的表达,并抑制细胞周期素依赖蛋白激酶抑制物 P21 和 P27 的功能,从而干扰正常细胞周期的调控机制,E7 蛋白还可通过中心粒的扩增而是染色体形成非整倍染色体,有利于肿瘤形成。宫颈病变程度与 HPV16 整合状态密切相关,随着 HPV 16 整合入宿主基因,宫颈病变损伤程度逐渐加重^[9,10]。因此,HPV 是以 E6、E7 癌基因的表达以及蛋白功能的改变为基础,致使宿主细胞的遗传基因发生突变,形成恶性肿瘤。

2 L1 蛋白在宫颈病变中的异常表达

HPV 衣壳是由晚期蛋白(L1 和 L2)构成,L1 可以通过自组装形成具有良好免疫原性及抗原性的病毒样颗粒(virus-like particle, VLP),具有 T 细胞和 B 细胞免疫识别表位。L1 的表达有利于激发人体细胞免疫,清除感染的细胞。人乳头瘤病毒(HPV)L1 壳蛋白为免疫杀伤 HPV 病毒的主要靶位。研究表明,宫颈良性病变或 HPV 短暂感染与人乳头瘤病毒 L1 壳蛋白的表达密切相关^[11]。

L1 壳蛋白的表达可以刺激机体产生针对 HPV 的免疫应答。近年来大量研究也显示,人乳头瘤病毒 L1 衣壳蛋白的表达随着宫颈病变程度的进展呈下降趋势。Griesser 等检测 84 例 HR(high risk)HPV 感染的标本的 HPV L1 衣壳蛋白,采用免疫组化方法,标本由自轻度到中度宫颈上皮不典型增生组成,并追踪随访,病变消退病例的细胞学涂片或病变持续或进展的锥切组织病理的结果,随访平均 22.8 个月(6~46 个月)。发现,29 例 HPV L1 衣壳蛋白阳性中 9 例(31%),进展为 CIN II 及 III,20 例(69%)疾病自然缓解 55 例。HPV L1 衣壳蛋白阴性病例中 13 例(23.6%)缓解,余 42 例(76.4%)进展为 CIN II、CIN III、微侵袭。得出:低到中度宫颈不典型上皮病变中,HPV L1 蛋白阴性病例更容易发生疾病的进展,检测 HPV L1 衣壳蛋白对 CIN 病变的预后具有重要意义^[12]。

3 在宫颈病变发生发展中 L1 蛋白与 HPV 的关系

早在 2006 年,在《宫颈病变循证医学共识指南》中美国 ASCCP (阴道镜、宫颈病理协会)就强调了在宫颈癌发生发展中 HPV 高危亚型的重要性,尤其 HPV16、18 亚型感染^[13,14]。Clifford 再次分析有关 HSIL 患者的 HPV 感染资料后发现,

HPV16、18 和 45 型感染的 HSIL 患者更易发生宫颈癌。

HPV 的感染和病毒生长周期依赖于基底细胞的分化。病毒侵入基底细胞,病毒 DNA 在基底细胞复制,随着基底细胞分化成熟逐渐向表层移动,在表层细胞内病毒衣壳蛋白表达并包装形成完整的病毒颗粒,经修饰后释放到上皮表面,以密切接触途径播散^[15]。大多数 HPV 感染患者中有足够的免疫防御机制对抗病毒。像 HPV 疫苗,HPV 病毒的主要壳蛋白(HPV L1)是细胞免疫杀伤人乳头瘤病毒的攻击位点^[16,17]。作为 HPV 病毒的主要结构蛋白,其单体与 CD4/CD8 (T 细胞)及主要组织相容性复合体 (MHC II)形成免疫复合物,激活免疫连锁反应形成高浓度的免疫抗体。HPV 感染机体且病毒处于复制阶段时 L1 才在机体中表达,但是当 HPV DNA 与宿主基因整合后,L1 壳蛋白将不表达,无法形成一系列免疫反应,引发宫颈癌^[18,19]。因此,HPV L1 的表达与否能预测 HPV 宿主细胞是否将发生恶性转化^[20]。

4 展望

高危 HPV 感染和 L1 蛋白表达缺失是宫颈癌及 CIN 形成的两个重要环节,随着病变发展呈动态性变化,可将二者作为辅助宫颈病变的筛查和诊断手段,而 HPV 型别与 L1 蛋白的表达是否有一定联系,对宫颈癌的预防和诊断又有什么意义,这一点还有待研究,相信随着技术发展和深入的学术研究,这些问题都将迎刃而解。

参考文献(References)

- [1] Minosse C, Garbuglia AR, Lapa D. Genetic variability in E6, E7 and L1 protein of HPV81 from HIV-1 positive women in Italy[J]. New Microbiologica, 2010, (33):25-35
- [2] Valdespino VM, Valdespino VE. Cervical cancer screening:state of the art [J]. Currop in Obstet Gynecol, 2006, 18: 3540
- [3] 杨玲,李连弟,陈育德,等.中国肺癌死亡趋势分析及发病、死亡的估计与预测[J]. 中国肺癌杂志, 2005, (4): 274-278
Yang Ling, Li Lian-di, Chen Yu-de, et al. Analysis and incidence, estimation and prediction of death of mortality trends of lung cancer in China[J]. Chinese lung cancer magazine, 2005, (4): 274-278
- [4] Szostek S, Zawilinska B, Kopec J, et al. Herpesviruses as possible cofactors in HPV-16-related oncogenesis[J]. Acta Biochim Pol, 2009, 56 (2): 337-342
- [5] Chan PK, Liu SJ, Cheung TH. T-cell response to human papillomavirus type 58 L1, E6, and E7 peptides in women with cleared infection, cervical intraepithelial neoplasia, or invasive [J]. Cancer, 2010, (09): 423-427
- [6] Torrente MC, Rodrigo JP, Haigentz M Jr, et al. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer [J]. Head neck, 2011, 33(4): 581-586
- [7] Park IS, Chang X, Loyo M, et al. Characterization of the methylation patterns in human papillomavirus type 16 viral DNA in head and neck cancers[J]. Cancer Prev Res(Phila), 2011, 4(2): 207-217
- [8] Lurchachaiwong W, Junyangdikul P, Payungporn S. Relationship between hybrid capture II ratios and DNA amplification of E1, E6 and L1 genes used for the detection of human papillomavirus in samples with different cytological findings[J]. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology, 2009, 27(4): 217-224
- [9] Gray E, Pett MR, Ward D, et al. In vitro progression of human papillo-

- mavirus 16 episome-associated cervical neoplasia displays fundamental similarities to integrant-associated carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(10): 4081-4091
- [10] Kalantari M, Chase DM, Chase DM, et al. Recombination of human papillomavirus-16 and host DNA in exfoliated cervical cells: a pilot study of L1 gene methylation and chromosomal integration as biomarkers of carcinogenic progression [J]. *J med Virol*, 2010, 82(2): 310-320
- [11] Tomomi Yoshida. Immunochemical analysis of HPV L1 capsid protein and P16 protein in liquid-based cytology samples from uterine cervical lesions [J]. *Cancer Cytopathol*, 2008, 114: 83-88
- [12] Griesser H, Sander H, Hilfrich R, et al. Correlation of immunochemical detection of HPV L1 capsid protein in pap smears with regression of high-risk HPV positive mild/moderate dysplasia [J]. *Anal Quant Cytol Histol*, 2004, 26: 241-245
- [13] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4): 346-355
- [14] Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1915-1927
- [15] 潘保见, 陈嘉薇, 祝峰. 宫颈鳞癌和癌前病变中 eIF-4E 表达及其与 HPV16/18 感染的关系 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2007, 23(5): 528-531
- Pan Bao-jian, Chen Jia-wei, Zhu Feng. The relationship between EIF-4E expression and HPV16/18 infection in Squamous cell carcinoma and precancerous lesions of uterine cervix [J]. *Journal of clinical and experimental pathology*, 2007, 23(5): 528-531
- [16] Tomomi Yoshida. Immunochemical analysis of HPV L1 capsid protein and P16 protein in liquid-based cytology samples from uterine cervical lesions [J]. *Cancer Cytopathol*, 2008, 114: 83-88
- [17] 刘朝齐, 许雪梅, 徐建青, 等. 人乳头瘤病毒 16 型晚期基因 L1 在原核细胞的表达及免疫效果观察 [J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22: 5028-5032
- Liu Zhao-qi, Xu Xue-mei, Xu Jian-qing, et al. Expression in prokaryotic cells and observation on the immune effect of HPV16 advanced gene L1 [J]. *China's maternal and child health*, 2007, 22: 5028-5032
- [18] Griesser H. Correlation of immunochemical detection of HPV L1 capsid protein in pap smears with regression of high-risk HPV positive mild/moderate dysplasia [J]. *Anal Quant Cytol Histol*, 2004, 26: 241-245
- [19] 范江涛, 陈心秋, 张卉. 表达 HPV16L1、L2 和 E7 蛋白的非复制重组痘苗病毒诱发的抗肿瘤免疫反应 [J]. *中国免疫学杂志*, 2009, 25: 317-320
- Fan Jiang-tao, Chen Xin-qi, Zhang Hui. The antitumor immune response induced by non-replication recombinant Vaccinia Virus of express HPV16L1, L2 and of the E7 protein [J]. *Chinese immunology magazine*, 2009, 25: 317-320
- [20] Sarmadi S, Izadi-Mood N, Pourlashkari M. HPV L1 capsid protein expression in squamous intraepithelial lesions of cervix uteri and its relevance to disease outcome [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2012, 103(4): 176-179
- [19] Peters VP, de Rijk AE, Boumans NP. Nurses' satisfaction with shift-work and associations with work, home and health characteristics: a survey in the Netherlands [J]. *J Adv Nurs*, 2009, 65(12): 2689-2700
- [20] Akazawa C, Nishizono T, Yamamoto M, et al. Investigation of actual daily lifestyle leading to continuous self-management after living-donor liver transplantation: More than 5 years living with living-donor liver transplantation and emotions of recipients [J]. *Jpn J Nurs Sci*, 2013, 10(1): 79-88
- [21] Steven M Firedman, David Provon, Shannon More, et al. Errors, near misses and adverse events in the emergency department: What can patients tell us? [J]. *Journal of the Canadian Association of Emergency Physicians*, 2008, 10(5): 421-427
- [22] Asefzadeh S, Yarmohammadian MH, Nikpey A, et al. Clinical risk assessment in intensive care unit [J]. *Int J Prev Med*, 2013, 4(5): 592-598

(上接第 5572 页)

- [14] Sehlen S, Vordermark D, Schäfer C, et al. Quality of Life Work Group. Job stress and job satisfaction of physicians, radiographers, nurses and physicists working in radiotherapy: a multicenter analysis by the DEGRO Quality of Life Work Group [J]. *Radiat Oncol*, 2009, 6, 4: 6
- [15] Lees CC. Teaching junior doctors. Time for a medical Reformation? [J]. *BMJ*, 2011, 10, 342: 2895
- [16] Goldman A, Tabak N. Perception of ethical climate and its relationship to nurses' demographic characteristics and job satisfaction [J]. *Nurs Ethics*, 2010, 17(2): 233-246
- [17] William R, Peter H, Richard T, et al. Towards an International Classification for Patient Safety: key concepts and terms [J]. *International Journal for Quality in Health Care*, 2009, 21(1): 18-26
- [18] Singh P. Effect of distraction techniques in behaviour responses to pain among toddlers receiving immunisation [J]. *Nurs J India*, 2012,