

2011,27(5):94-97.

- [20] 暴淑英,赵庆国,毕黎琦. 激素性股骨头坏死早期细胞凋亡相关基因表达及阿仑磷酸钠的干预[J]. 中国组织工程与临床康复,2008,12(46):9095-9099.
- [21] Cheng EH, Wei MC, Weiler S, et al. BCL-2, BCL-X(L) sequester BH3 domain-only molecules preventing BAX- and BAK-mediated mitochondrial apoptosis[J]. Mol Cell, 2001,8(3):705-711.
- [22] Chua CC, Chua BH, Chen Z, et al. Dexamethasone induces caspase activation in murine osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. Biochim Biophys Acta,2003,1642(1/2):79-85.
- [23] 赵瑞杰,李引乾,王会,等. Caspase 家族与细胞凋亡的关系[J]. 中国畜牧杂志,2010,46(17):73-78.

- [24] 胡峰,赵劲民,李晓峰,等. 早期激素性股骨头缺血性坏死模型的建立及半胱天冬酶 3 活性测定[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(20):3701-3704.
- [25] Tsuji M, Ikeda H, Ishizu A, et al. Altered expression of apoptosis-related genes in osteocytes exposed to high-dose steroid hormones and hypoxic stress[J]. Pathobiology,2006,73(6):304-309.
- [26] Zhu ZH, Gao YS, Zeng BF, et al. The effect of dexamethasone and hypoxic stress on MC3T3-E1 cells[J]. Front Biosci,2011,16:2747-2755.

(收稿日期:2012-06-13 修回日期:2012-09-12)

· 综 述 ·

## HPV 基因分型检测在宫颈病变诊治中的应用进展

龚 正<sup>1</sup>综述,王 凤<sup>2</sup>审校

(1. 江苏省无锡市锡山人民医院检验科 214011;2. 江苏省无锡市第四人民医院检验科 214062)

**关键词:** HPV;基因分型;宫颈病变

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.34.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)34-3661-03

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率在女性生殖道恶性肿瘤中居首位,成为严重威胁女性生命和健康的杀手。目前,筛查仍是预防和控制宫颈癌的主要手段。现已明确,高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是宫颈癌的主要病因,且不同 HPV 基因型致癌风险有差异,因此,HPV 分型检测已成为宫颈癌筛查的一个重要手段,现将 HPV 基因分型检测在宫颈病变诊治中的应用研究进展作一综述。

### 1 判断宫颈病变发生的风险,实现个体化诊治

**1.1 不同 HPV 致癌风险不同** 现已发现超过 100 种 HPV 基因型<sup>[1]</sup>。根据 HPV 致癌性的高低,可以将 HPV 主要分为高危型和低危型两大类。高危型 HPV,如 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82 等,与子宫颈癌及子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasm,CIN)的发生密切相关;低危型 HPV,如 HPV6、11、42、43、44 等,常引起外生殖器湿疣等良性病变或宫颈低度鳞状上皮内瘤变。大量研究表明,不同 HPV 基因型其致癌风险不同。Clifford 等<sup>[2]</sup>研究发现,在 5 910 例 HPV 阳性的宫颈低度鳞状上皮内病变(LSIL)患者中,HPV16 是最常见的基因型,占 26.3%,其次为 HPV31(11.5%)、HPV51(10.6%)、HPV53(10.2%),但在 LSIL 和宫颈癌当中,HPV 基因型的分布与 LSIL 中 HPV 基因型的分布存在差异,这强调了不同基因型在致癌风险上的差异性。波特兰的一项大样本(20 810 例)研究表明,大于或等于 30 岁细胞学阴性的女性,在 10 年的前瞻性研究中,HPV16 或 HPV18 阳性的妇女的 CIN3+ 的累积发病率分别为 20.7%、17.7%,而其他高危型阳性的妇女,CIN3+ 的累积发病率仅为 1.5%;因此,应将 HPV16、18 从其他高危型区分出来,能鉴定具有最高 CIN3+ 风险的妇女<sup>[3]</sup>。

**1.2 不同高危型 HPV 感染的临床处理方案** 目前,对 HPV 进行分型检测已得到了越来越多专家和学者的认可。通过

HPV 基因分型检测,可以对患者进行个体化评估,确定宫颈病变发生的风险程度,从而制定最佳的进一步处理方案。2009 年,美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)发布了 HPV 基因分型检测指南明确指出,对于 HPV 阳性而细胞学正常的 30 岁以上的妇女,如果是 HPV16 型或 18 型,则需立即进行阴道镜检查,而如果是其他 HPV 高危型,则在 12 个月后重复 HPV DNA 检测和细胞学检查。这样一来,既能够让大多数可能存在 CIN2、3 但细胞学假阴性结果的妇女早日接受阴道镜检查,也让 HPV16 和 HPV18 阴性的妇女安心随访 12 个月,而不必急于接受阴道镜检查。

**1.3 同一高危型 HPV 持续感染风险更高** HPV 感染分为一过性感染和持续感染,HPV 持续感染可能导致病毒基因组 E6、E7 等整合到宿主细胞基因组中,引起宫颈上皮内瘤变以及宫颈癌的发生。研究发现,不同高危型的反复感染患宫颈高度病变的风险比为 192,而相同高危型的持续感染,患宫颈高度病变的风险比高达 813,由此可见,与不同基因型的反复感染相比,同一高危型 HPV 持续感染其宫颈病变的风险显著升高<sup>[4]</sup>。对 HPV 感染者进行定期的分型检测,能了解是同一基因型的持续感染还是不同基因型的反复感染,从而预测宫颈病变的风险。

### 2 用于细胞学为 ASC-US 患者的分流

2001 年,ASCCP 共识指南中指出,间隔 6 个月连续两次重复细胞学检查、HPV 检测和单次阴道镜检查,均为对未明确诊断意义的非典型鳞状细胞(ASC-US)进行分流处理的有效方法<sup>[5]</sup>。Solomon 等<sup>[6]</sup>研究发现,采用 HPV 检测,对于检测 CIN3+ 的灵敏度为 96.3%,而重复细胞学的灵敏度为 85.3%。2004 年一项分析研究报道指出,对于 ASC-US 的分流处理,HPV 检测比细胞学检查具有更高的准确性<sup>[7]</sup>。基于众多的研究结果,2006 年版 ASCCP 指南及 2008 年欧洲宫颈癌筛查质

量控制指南均明确提出<sup>[5,8]</sup>,尽管 3 种措施均适用于 ASC-US 患者,但“反馈性”HPV 检测最佳。“反馈性”检测是指测定液基细胞学残余原液或者初始筛查同时分开收集标本进行 HPV 检测,就可以避免妇女进行重复检测,可以在短时间内明确有无严重的病变,还可以使 40%~60% 妇女免受阴道镜检查之苦<sup>[9]</sup>。对于 ASCUS 患者,如果高危型 HPV 检测阳性,则需立即做阴道镜检查,如是高危型 HPV 检测阴性,则 1 年后再重复细胞学检查。

### 3 用于宫颈病变及其治疗后的随访

大量研究表明,5%~15% 的 CIN2、3 的患者在经过治疗后还会持续或复发<sup>[10]</sup>,因此,对于 CIN2、3 患者,其治疗后一定要进行随访。2006 年版 ASCCP 共识指南指出,HPV 检测和细胞学均可用于宫颈病变患者及其治疗后的随访<sup>[11]</sup>。系统性综述表明,HPV 检测比细胞学检查能更早、更有效地检测 CIN 的持续或复发<sup>[12]</sup>。分析结论,HPV 检测的灵敏度比细胞学检查高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但 HPV 检测的特异性比细胞学稍低,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )<sup>[13]</sup>。Venturoli 等<sup>[14]</sup>研究发现,手术治疗后,与群组 2(HPV31、33、35、45、52、58)或群组 3(HPV39、51、56、59、68、26、53、66、73、82)中至少 1 种基因型的持续感染相比,HPV16 和(或)HPV18 型持续感染的患者其宫颈病变残留或复发的可能性更大(82.4%)。Kang 等<sup>[15]</sup>研究了 HPV 基因分型检测在宫颈高度病变患者进行 LEEP 手术后随访中的价值,结果显示,术后随访中 HPV 基因型与手术前如为同一基因型,对于检测宫颈病变残留/复发有 100% 的灵敏度和阴性预测值,HPV16、18 与 CIN2、3 的复发密切相关( $P < 0.05$ )。因此,相同高危 HPV 基因型的持续感染,特别是 HPV 16、18 的持续感染,应该将其考虑为 CIN2、3 残留/复发的高危因素。最近,Wu 等<sup>[16]</sup>研究发现,在对 CIN 患者进行 LEEP 手术前,如果是 HPV16、18、33、45 或多重 HPV 感染存在,将在 LEEP 手术治疗后有更高的残留/复发风险,此差异具有显著性。因此,通过 HPV 基因分型检测,能鉴定特定基因型的持续感染,预测宫颈病变治疗残留/复发的风险,有利于优化对宫颈病变患者的术后管理。

### 4 为 HPV 疫苗研制及使用提供重要依据

不同国家、地区、人群中引起宫颈病变的 HPV 基因型及感染率均有所不同<sup>[17-19]</sup>。有研究发现,在宫颈癌患者中,非洲地区最常见的 8 种 HPV 基因型分别是 HPV16、18、33、45、35、31、58、52,欧洲为 HPV16、18、33、31、45、35、58、56,而北美洲为 HPV16、18、31、33、45、52、35、58<sup>[20]</sup>。因此,根据 HPV 基因分型检测结果可以针对性地开发适用于此地区的 HPV 预防性疫苗。Bao 等<sup>[21]</sup>对亚洲妇女的 HPV 基因型分布做了一个荟萃分析,研究显示,在宫颈癌患者中,HPV16、18 型感染占的比例大约为 70%,目前已经上市的 HPV16、18 型预防性疫苗大约可以预防 67% 的宫颈癌。除了 HPV16、18 型,在亚洲宫颈癌患者当中,最常见的 6 种 HPV 基因型分别是 HPV58、33、52、45、31、35,这 6 种基因型在宫颈癌中大约占了 20% 的比例。因此,为了更好地对亚洲女性进行宫颈癌预防,除了 HPV16、18 型,以上 6 种 HPV 基因型也应考虑列为第二代预防性疫苗的靶标。由此可见,HPV 基因分型的研究,为 HPV 预防性疫苗的研究提供了重要理论依据。

综上所述,鉴于高危型 HPV 与宫颈癌之间的关系已经非常明确,加上 HPV 检测具有很高的灵敏度和阴性预测值,使

得 HPV 检测在宫颈癌筛查中的应用越来越得到众多国际权威组织和机构的肯定<sup>[22-24]</sup>。与单纯进行 HPV 检测相比,HPV 基因分型检测可以实现对患者的宫颈病变风险进行个体化评估,从而指导临床医生对患者做出最佳的处理方案,有利于预防和尽早发现宫颈癌,有利于预测宫颈病变治疗残留/复发的风险。

### 参考文献:

- [1] 许学梅. 人乳头瘤病毒及宫颈癌疫苗的研究[J]. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35(10): 1095-1103.
- [2] 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[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(5): 1157-1164.
- [3] Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus(HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(14): 1072-1079.
- [4] Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus(HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study[J]. *BMJ*, 2002, 325(7364): 572.
- [5] 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.
- [6] Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(4): 293-299.
- [7] Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(4): 280-293.
- [8] Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1[J]. *Cytopathology*, 2008, 19(6): 342-354.
- [9] 李志刚. 子宫颈癌筛查异常妇女处理的共识指南(2006版)[J]. *循证医学*, 2008, 8(4): 239-247.
- [10] Nobbenuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Br J Cancer*, 2001, 84(6): 796-801.
- [11] Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consen-

sus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ[J]. Am J Obstet Gynecol, 2007, 197(4): 340-345.

- [12] Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature[J]. Cancer Treat Rev, 2004, 30(2): 205-211.
- [13] Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, et al. Clinical utility of HPV-DNA detection; triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence[J]. Gynecol Oncol, 2005, 99(3 Suppl 1): S7-11.
- [14] Venturoli S, Ambretti S, Cricca M, et al. Correlation of high-risk human papillomavirus genotypes persistence and risk of residual or recurrent cervical disease after surgical treatment[J]. J Med Virol, 2008, 80(8): 1434-1440.
- [15] Kang WD, Oh MJ, Kim SM, et al. Significance of human papillomavirus genotyping with high-grade cervical intraepithelial neoplasia treated by a loop electrosurgical excision procedure[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(1): e71-76.
- [16] Wu D, Zheng Y, Chen W, et al. Prediction of residual/recurrent disease by HPV genotype after loop excision procedure for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with negative margins[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2011, 51(2): 114-118.
- [17] Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, et al. Human papillomavirus genotype distributions; implications for vaccination and cancer screening in the United States[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(7): 475-487.

- [18] Chen W, Zhang X, Molijn A, et al. Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China; the importance of HPV 16 and 18 [J]. Cancer Causes Control, 2009, 20(9): 1705-1713.
- [19] Dai Y, Huang YS, Tang M, et al. Distribution and clinical significance of human papillomavirus subtypes in Shenzhen city, People's Republic of China [J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(2): 295-299.
- [20] 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 [J]. Int J Cancer, 2007, 121(3): 621-632.
- [21] Bao YP, Li N, Smith JS, et al. Human papillomavirus type distribution in women from Asia; a meta-analysis [J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(1): 71-79.
- [22] Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia; a randomised controlled trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(3): 249-257.
- [23] Naucler P, Ryd W, Tornberg S, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(2): 88-99.
- [24] Shi JF, Belinson JL, Zhao FH, et al. Human Papillomavirus testing for cervical cancer screening: results from a 6-year prospective study in rural china [J]. Am J Epidemiol, 2009, 170(6): 708-716.

(收稿日期: 2012-06-09 修回日期: 2012-08-22)

• 综 述 •

## 核糖体失活蛋白及其在生物医学领域的应用与研究进展\*

赵 婷<sup>1</sup>, 姚大卫<sup>2</sup>, 吴志斌<sup>2</sup>, 左雨鹏<sup>2</sup>, 邝咏衡<sup>2</sup>, 谢天顺<sup>1</sup>, 冯先玲<sup>1</sup>综述, 沙 鸥<sup>1△</sup>, 张 健<sup>1▲</sup>

(1. 深圳大学医学院基础医学系, 广东深圳 518060; 2. 香港中文大学医学院生物医学科学学院, 香港 999077)

关键词: 核糖体失活蛋白; N-糖苷酶; 免疫毒素; 细胞因子; 逆向运输

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.34.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)34-3663-03

核糖体失活蛋白(ribosome-inactivating proteins, RIPs)是一类具有特殊生物毒性的蛋白。它具有 N-糖苷酶活性, 可以灭活真核细胞的核糖体, 使其蛋白质的生成受阻, 从而导致细胞死亡<sup>[1]</sup>。具体来说, RIPs 因其具有 N-糖苷酶活性, 能够作用于真核生物 28S 核糖体 RNA 大亚基上的茎环结构顶部 GA4324GA 的普遍保守的 S/R 区域, 通过脱嘌呤作用, 阻滞了延长因子 EF-2 与核糖体的结合, 使细胞内核糖体失活, 从而不可逆地抑制蛋白质合成<sup>[2]</sup>, 进而引发细胞凋亡或坏死。RIPs 还具有 RNA 水解酶活性, 可以裂解 28S RNA 的第 4 325

与 4 326 位核苷酸之间的磷酸二酯键<sup>[3-4]</sup>。

RIPs 的发现距今已有一百多年的历史, 它是植物产生的一种具有防御和保护自我功能的蛋白质<sup>[5-7]</sup>。RIPs 可存在于植物的各个部位, 以种子中的含量最高<sup>[8]</sup>, 并且, 不同植物种子中 RIPs 含量也不同。目前, 也有人在某些真菌(如蘑菇)、藻类和细菌(如志贺毒素)中发现 RIPs<sup>[9-11]</sup>, 它们可以抑制蛋白质合成, 但作用机制和植物 RIPs 并不是完全相同<sup>[12]</sup>。起初发现它们具有共同的 RIPs 毒性机制, 可以抑制真核细胞核糖体蛋白质生物合成, 随后发现它们还具有抗病毒、抗细菌、抗增殖、抗

\* 基金项目国家自然科学基金面上项目(81171154); 深圳市基础研究计划资助项目(JCYJ20120613113228732)。△ 通讯作者, Tel: (0755)86671918; E-mail: shaou@szu.edu.cn。▲ 通讯作者, Tel: (0755)86671997; E-mail: jzhanghappy@yahoo.com.cn。