

·综述·

宫颈人乳头瘤病毒感染的免疫研究进展

邬素珍,许焕英

(广东省佛山市禅城区中心医院中医妇科,广东 佛山 528000)

摘要:人乳头瘤病毒是一种常见的双链闭环 DNA 病毒,主要引起皮肤黏膜的良恶性增殖性疾病,高危型 HPV 的持续感染已被证实是宫颈癌发生的必要因素。病毒进入人体后,机体启动固有免疫、细胞免疫、体液免疫来清除病毒。树突细胞、朗格罕氏细胞、自然杀伤细胞等参与抗病毒免疫反应中的抗原提呈、吞噬。T 细胞介导的细胞免疫在清除 HPV 感染中发挥重要的作用。然而,HPV 也可以通过多种逃逸机制逃避机体的免疫清除,使得 HPV 感染持续存在,从而导致宫颈病变。因此,进一步深入明确机体感染 HPV 后所诱导的固有免疫、细胞免疫、体液免疫等免疫反应及免疫逃逸机制,对于下一步研发新药物、新治疗方法和新疫苗具有重要作用。本文就 HPV 感染的机体免疫反应变化进行系统性综述。

关键词:人乳头瘤病毒;HPV;免疫清除

中图分类号:R392.9;R373

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.19.012

文章编号:1006-1959(2018)19-0033-04

Progress in Immunization of Cervical Human Papillomavirus Infection

WU Su-zhen,XU Huan-ying

(TCM Gynecology,Central Hospital of Chancheng District,Foshan 528000,Guangdong,China)

Abstract:Human papillomavirus is a common double-strand closed-loop DNA virus,which mainly causes benign and malignant proliferative diseases of the skin mucosa.The persistent infection of high-risk HPV has been confirmed to be an essential factor for cervical cancer.After the virus enters the human body,the body initiates innate immunity,cellular immunity,and humoral immunity to remove the virus.Dendritic cells,Langerhans cells,natural killer cells,etc.participate in antigen presentation and phagocytosis in antiviral immune responses.T cell-mediated cellular immunity plays an important role in the clearance of HPV infection.However,HPV can also escape the immune clearance of the body through a variety of escape mechanisms,so that HPV infection persists,leading to cervical lesions.Therefore,further in-depth analysis of the immune response and immune escape mechanisms induced by HPV after infection of HPV will play an important role in the development of new drugs,new treatment methods and new vaccines.This article systematically reviews the changes in the immune response of HPV infection.

Key words:Human papillomavirus;HPV;Immune clearance

人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)具有高度种属特异性和嗜上皮性,主要感染人体特异部位,如:皮肤、黏膜的复层鳞状上皮,依靠宿主细胞进行复制、转录和翻译,并引起人类多种良、恶性病变。HPV 主要的传播方式为性传播,其中 70%~90% 的 HPV 感染患者能够在 1~2 年内靠自身免疫系统自行清除病毒,约 10%~15% 的感染者会出现持续感染的状态,并进一步引起恶性肿瘤阶梯式发生。大量的研究证实^[1],宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasias,CIN)及宫颈癌的发生不是由 HPV 单独感染直接引起的,而是机体受到 HPV 感染后,导致机体与病毒之间产生一系列免疫反应过程所共同作用的结果。本文就 HPV 感染后与机体免疫变化及其相关研究进展进行综述。

基金项目:佛山市医学类科技攻关项目:健脾利湿法联合过继免疫疗法治疗宫颈 HR-HPV 感染的临床研究(编号:2015AB001611)

作者简介:邬素珍(1965.10-),女,广东兴宁人,本科,主任医师,科主任,副院长,研究方向:子宫内异位症、不孕不育、宫颈 HPV 感染

1 HPV 的分类、基因结构及致癌机制

HPV 属于乳头多瘤空泡病毒科乳头瘤病毒属,为一组无包膜的小分子双链环状 DNA 病毒,人的皮肤和黏膜上皮细胞为其主要宿主细胞。根据 HPV 完整基因组的不同,目前已发现并确认的有 200 余种基因型,在这 200 余种基因型之中大致有 20% 的基因型与生殖道感染有关。通过对这一些基因型病毒进行生物学特征和致癌潜能的相关研究发现,HPV 被分为低危型(low-risk,LR-HPV)和高危型(high-risk,HR-HPV)。LR-HPV 如 HPV 6、11 等 mainly 与轻度鳞状上皮损伤和生殖系统疣、复发性呼吸道息肉相关^[2]。大部分的 HR-HPV 感染会伴随着发生 CIN 或宫颈癌等疾病,有研究表明,宫颈癌中大约有 95% 是因为 HR-HPV 感染引起的,其中最为常见的是 HPV16 和 HPV18 感染^[3]。

HPV 基因的 DNA 编码序列之中,其编码区域大致可分为 3 个,其中包含早期转录区(early region,

ER)、晚期转录区(late region, LR)及上游调节区(upstream regulation region, URR)^[4]。病毒的 DNA 编码序列在进行复制、转录、翻译以及细胞转化过程之中,所涉及的编码蛋白总共有 8 个,即为 ER 编码的 E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7、E8 早期蛋白。而 LR 编码病毒的主要衣壳蛋白 L1 及次要衣壳蛋白 L2,主要参与病毒颗粒的组装和 DNA 包装。URR 为非编码区,主要控制 ER、LR 的转录及病毒颗粒的合成。

HPV 感染在宿主与宿主之间的传播主要是通过性接触传播,而且感染多发生在性活跃的妇女之中,持续性感染 HPV 的妇女将有更高的患宫颈癌风险。国内外研究表明宫颈 HPV 病毒的持续感染是宫颈癌前病变及宫颈癌发病的必要条件^[5],并且在国内外几乎所有的流行病学资料和结合实验室的研究当中,都强有力的显示出宫颈癌发生的关键因素在于 HR-HPV 能够保持持续性的感染^[6]。

在宫颈癌发病的过程中,HPV 早期蛋白 E2、E6、E7 这三种蛋白起了极大的推动作用^[6,7]。在 HPV 基因序列与宿主细胞的基因进行融合的过程中,早期蛋白 E2 的活性发生变化并逐渐失去活性,促使原癌基因 E6 和 E7 逐渐表达为具有致癌特性的 E6 和 E7 蛋白。在 HPV 病毒的大量增殖下,具有致癌特性的 E6 和 E7 蛋白亦剧增。同时,在 E6 蛋白与抑制基因产物 p53 结合过程中,阻断并降解 p53,进一步抑制细胞周期及凋亡,并能激活端粒酶导致细胞无限增殖。而 E7 可与抑癌基因 Rb 结合,导致 Rb 无活性,并与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p21、p27 相互作用,这一过程就导致细胞发生了由 G1 期到 S 期的过渡^[8],一系列复杂精细的调整过程导致细胞恶性转化,最终发展为恶性肿瘤^[9]。

2 HPV 感染与机体免疫反应

在大多数年轻女性中,尽管感染了 HPV,亦有足够的免疫防御机制,激发细胞免疫、体液免疫等来清除病毒。但因 HPV 病毒可从多方面影响宿主细胞的生物学特征、逃避机体免疫系统监视,利于其自身的生存与繁衍,从而有少数妇女由持续感染状态,最终发展为 CIN,甚至宫颈癌。

2.1 HPV 感染与固有免疫 树突细胞(DC 细胞)、朗格罕氏细胞(LC 细胞)、自然杀伤细胞(NK 细胞)等在 HPV 病毒感染宿主的早期阶段之中,参与了固有免疫反应^[10-12],这些具有固有免疫反应细胞组成的系统即是防御感染的第一道防线。DC 细胞作为人体内的专业性抗原提呈细胞,具有强大的抗原呈递

功能,又可分为 CD1a⁺、CD14⁺和 CD141⁺ 3 个亚群,主要通过捕获和提呈抗原,诱导特异性 T 细胞的免疫应答。另一方面,HPV 感染能够影响 LC 细胞对 T 细胞的活化^[13],LC 细胞是一种不成熟的树突状细胞,主要负责捕获和处理病毒感染后产生的抗原,并将其传递给 T 细胞,启动 T 细胞活化程序。研究发现,在 LC 细胞的抗原提取过程之中,HPV 衣壳蛋白起到抑制作用,可直接减缓了 LC 细胞的活化,故无法有效的针对 HPV 衣壳蛋白产生免疫反应^[13]。根据 Lucs AV^[14]等研究可以发现在 HPV 相关癌症患者感染部位中,检测出 LC 细胞数量比正常人的数量要少得多。在 HPV 病毒感染的早期阶段,NK 细胞的出现,有效阻碍了感染细胞的裂解过程,起到了积极的防御。在 HPV 感染宿主之后,NK 细胞表面杀伤活化受体的能力受到影响并逐渐减弱,这一过程使得 NK 细胞的防御作用减弱,进一步促进 HPV 在宿主体内感染的扩散以及持续^[15]。

上述多种免疫细胞、细胞因子共同参与了机体对 HPV 感染的固有免疫反应过程,然而目前其确切的免疫机制仍是不够清楚的。尽管如此,目前临床上仍有广泛使用的一些药物如 IFN- α 、咪喹莫特等,这些药物能有效的加强了机体固有免疫反应,并且在生殖器疣治疗方面也颇有成效。

2.2 HPV 感染与细胞免疫 T 细胞介导的细胞免疫反应在清除 HPV 感染皮损处的病毒中发挥重要的作用。T 细胞分为 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞两大亚群,CD4⁺T 淋巴细胞和 CD8⁺T 淋巴细胞在细胞免疫反应中作用各不相同,相互协调和制约,共同参与对机体细胞免疫应答的调节作用。在宫颈癌前病变及宫颈癌发生过程的免疫监视中,T 淋巴细胞亚群是机体免疫的重要效应细胞,起到中心调控作用。如果 T 淋巴细胞及其亚群在数量和功能上发生改变,将导致宫颈 HPV 的持续性感染,甚至诱导宫颈癌的发生、发展^[16,17]。

宫颈皮损处可产生 HPV 特异性的 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞,以清除被 HPV 感染的细胞,而 HPV 的感染会导致 T 细胞亚群之间平衡失衡^[18]。根据相关研究显示^[19,20],清除 HPV 感染的必要条件在于细胞免疫介导的涉及 Th1 细胞和 CTLs 的免疫反应。Th1 细胞分化诱导因子 IL-12 的产生过程受到 HPV E5 蛋白的影响,并能抑制其产生^[21],这就直接导致了效应 T 细胞向 Th1 细胞分化的过程受到阻碍,使得 Th1 细胞的病毒杀伤能力下降,并且进一步促进

Th2 细胞进行抑制免疫因子(如 IL-10)的分泌^[22]。在 HPV 感染的患者体内发现具有免疫抑制功能的调节性 T 细胞 Treg 数量增加,Treg 能够分泌抑制性细胞因子,从而导致 IL-10 等抑制细胞因子数量增多,发挥免疫抑制作用,抑制 Th1 细胞对 HPV 感染细胞的毒性^[18]。故 Th1 与 Th2 之间失衡引起最终导致 HPV 病毒的持续感染和癌变的发生。

2.3 HPV 感染与体液免疫 在 HPV 感染早期阶段可以检测到 L1、E2、E4 等中和抗体,过去认为体液免疫介导产生的抗体与宫颈 HPV 感染无关,因为体液免疫缺陷的患者感染 HPV 病毒的机会与正常人没有差异。然而根据最新的研究表明^[23,24],在 HPV 病毒 DNA 整合到宿主细胞基因组后,E6、E7 蛋白表达增高,抗体表达亦增高;同时宫颈 HPV 病毒持续感染的时间与血清抗体产生相关,即持续感染宫颈 HPV 病毒,血清抗体呈持续阳性,HPV 病毒被机体清除,则血清抗体很快在体内消失。因此,体液免疫对抑制宫颈 HPV 感染亦起到重要的作用。但是,这些抗体并不能有效的清除感染者皮损处的病毒,亦不能控制宫颈 HPV 感染的症状,宫颈 HPV 感染与体液免疫之间的关系仍未明确,需进一步深入研究。

2.4 HPV 感染与免疫逃逸 HPV 在宿主内的持续感染,可以对抗宿主免疫系统的攻击、逃避宿主的免疫清除,处于一种潜在感染的状态,即免疫逃避。HPV 病毒免疫逃避可以通过病毒的变异、干扰机体免疫细胞、抑制免疫效应分子等各种途径实现。目前关于 HPV 免疫逃逸主要与“病毒基因低表达”学说、“病毒调控宿主细胞凋亡”学说和相关免疫细胞和细胞因子功能抑制有关。“病毒基因低表达”这一理论详细指出,HPV 感染后,病毒只能暂时寄宿在某些特定的细胞之中,而这些细胞因其免疫效应因子分泌功能较弱,病毒基因的表达受到严格控制,并且病毒的表达量也十分有限,故在这些细胞中的病毒无法被机体的免疫系统清除^[25]。另一方面,“病毒调控宿主细胞凋亡”学说也是较为流行的一种学说,该学说认为,宿主细胞感染 HPV 病毒后,通过表达抗凋亡蛋白或者下调、修饰凋亡蛋白,调节宿主细胞的凋亡,从而使得 HPV 病毒在宿主细胞体内持续存在^[26]。同时,HPV 还可以通过影响 NK 细胞、DC 细胞、LC 细胞、T 细胞及各种细胞因子的功能来达到逃避宿主免疫的目的。

3 HPV 感染的免疫治疗

目前对于宫颈 HPV 感染的免疫治疗研究主要

集中于 HPV 疫苗上,近十几年许多国家一直在研制预防 HPV 感染疫苗。国外虽然已经在临床阶段广泛应用了如九价疫苗、四价疫苗 Gardasi(HPV6、11、16 和 18)、双价疫苗 Cervarix(HPV16、18)等 HPV 预防性疫苗^[27];但是由于这些疫苗价格之高,使得疫苗的使用不够普遍。并且,这些疫苗只应用于年轻女性,且在感染 HPV 之前注射,对于那些已经 HPV 感染或者已经发生宫颈癌前病变的患者并没有明显的效果^[28,29]。另外,考虑到中西方人种的差异性、疫苗的安全性、远期疗效等,HPV 疫苗在我国通过临床试验并且全面普及还很困难。

宫颈 HPV 治疗性疫苗主要是通过刺激细胞免疫应答,消灭表达 HPV 抗原的被感染细胞,从而起到治疗作用,目前主要包括肽类或蛋白类疫苗、细菌载体重组疫苗、病毒载体重组 DNA 疫苗、DNA 疫苗和以树突状细胞为基础的治疗性疫苗等^[30]。这让已感染宫颈 HPV 的患者有了新的曙光,然而这些疫苗目前均尚未上市,仍都处在实验室研究、临床试验或临床前期试验阶段中^[31]。因此,宫颈 HPV 治疗性疫苗的使用还需很长的路要走。

4 总结

HPV 可以通过多种途径影响机体免疫系统功能,使得 HPV 逃避宿主的免疫系统监视,使机体遭受 HPV 的持续感染;HPV 的持续感染,又使机体免疫功能更低下,最终可能发展成宫颈癌前病变及癌变。因此,进一步深入明确机体感染 HPV 后所诱导的固有免疫、细胞免疫、体液免疫等免疫反应及免疫逃逸机制,对于下一步研发新药物、分子治疗、免疫细胞治疗、靶向治疗等新治疗方法和新疫苗具有重要作用。为阻断 HPV 的持续性感染、预防宫颈癌前病变及癌变的发展寻求新的有效的方法。

参考文献:

- [1]唐娟,杨阳,王鹤晓,等.人乳头瘤病毒免疫学机制的研究进展[J].国际皮肤性病杂志,2015,41(5):342-344.
- [2]谢幸,苟文丽.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:409.
- [3]Fan X,Liu Y,Heilman SA,et al.Human papilloma virus E7 induces rereplication in response to damage [J].J Virol,2013,87(2):1200-1210.
- [4]IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,Biological Agents,Volume 100 B.A review of human carcinogens [D].Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,2012.
- [5]Dodd RH,McCaffery KJ,Marlow LA,et al.Knowledge of human papillomavirus (HPV)testing in theUSA,the UK and Aus-

- tralia:an international survey [J].Infections Sexually Transmitted, 2014,90(3):201-207.
- [6]Graham SV.Human papilloma virus E₂ protein:linking replication,transcription,and RNA processing [J].J Virol,2016,90 (19): 8334-8388.
- [7]Wardak S.Human papilloma virus (HPV)and cervical cancer [J].Med Dosw Mikrobiol,2016,68(1):73-84.
- [8]Zivadinovic R,Petric A,Lilic G,et al.Persistent human papilloma virus infection in the etiology of cervical carcinoma:the role of immunological,genetic,viral and cellular factors [J].Srp Arh Celok Lek,2014,142(5-6):378-383.
- [9]Mellman Ira,Coukos George,Dranoff Glenn.Cancer immunotherapy comes of age[J].Nature, 2011,480(7378):480-489.
- [10]Conesa-Zamora P.Immune responses against virus and tumor in cervical carcinogenesis: treatment strategies for avoiding the HPV induced immune escape [J].Gynecol Oncol,2013,13 (2):480-488.
- [11]Amador-Molina A,Hernández-Valencia JF,Lamoyi E,et al. Role of Innate Immunity against Human Papillomavirus(HPV) Infections and Effect of Adjuvants in Promoting Specific Immune Response[J].Viruses,2013,5(11):2624-2642.
- [12]Hibma MH.The immune response to papilloma virus during infection persistence and regression [J].Open Virol J,2012,6 (1): 241-248.
- [13]朱宁,程浩.人乳头瘤病毒感染对朗格汉斯细胞影响机制的研究进展[J].国际皮肤性病学期刊,2011,37(3):174-176.
- [14]Lucs AV,Devoti JA,Hatam L,et al.Immune Dysregulation in Patients Persistently Infected with Human Papillomaviruses 6 and 11[J].Journal of Clinical Medicine,2015,4(3):375-388.
- [15]Song D,Li H,Li H,et al.Effect of human papilloma virus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer[J].Oncol Lett,2015,10(2):600-606.
- [16]蒋桔莲,陈健,钟倩怡,等.宫颈癌及癌前病变患者 HPV 感染与机体免疫状态的研究 [J]. 浙江医学,2015,37 (19):1578-1581.
- [17]Li B,Zheng X,Hu C,et al.Human papillomavirus genome-wide identification of T-cell epitopes for peptide vaccine development against cervical cancer:an integration of computational analysis and experimental assay [J].J Comput Biol,2015,22 (10): 962-974.
- [18]辛丹丹,佐满珍,刘朝奇.调节性 T 细胞与人乳头瘤病毒感染宫颈鳞癌的相关性研究进展[J].海南医学,2015,26(10):1480-1483.
- [19]Andersen AS,Koldjaer Solling AS,Ovesen T,et al.The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma[J].Int J Cancer,2014,134(12):2755-2763.
- [20]Yu Y,Zou JJ, DO Laboratory.Relationship and clinical significance between T helper cell and cervical lesions among patient with high risk of HPV infection [J].Chinese Journal of Women and Children Health,2016,7(2):51-54.
- [21]Miura S,Kawana K,DJ Schust,et al.CD1d,a sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity,is downregulated by the human papillomavirus(HPV)E5 protein:a possible mechanism for immune evasion by HPV [J].Journal of Virology,2010,84 (22): 11614-11623.
- [22]Prata TT,Bonin CM,Ferreira AM,et al.Local immunosuppression induced by high viral load of human papillomavirus: characterization of cellular phenotypes producing interleukin-10 in cervical neoplastic lesions [J].Immunology,2015,146 (1): 113-121.
- [23]Rosales R,Rosales C.Immune therapy for human papilloma virus-related cancers [J].World Journal of Clinical Oncology, 2014,5(5):1002-1019.
- [24]孟晶玮,宋静慧.宫颈病变患者阴道局部免疫功能的变化与 HPV 转归的研究进展 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2015,34(6):484-487.
- [25]Nakahara T,Kiyono T.Regulation of human papilloma virus (HPV)genome replication in the viral life cycle and its association with the viral persistence and cancer development[J].Uirusu,2014,64(1):57-66.
- [26]Lagunas-Martínez A,Madrid-Marina V,Gariglio P.Modulation of apoptosis by early human papillomavirus proteins in cervical cancer[J].Biochim Biophys Acta,2010,1805(1):6-16.
- [27]程晓东,谢幸.HPV 预防性疫苗应用现状[J].实用妇产科杂志,2017,33(2):86-89.
- [28]吴宝杰,杨志建.HPV 及其相关疫苗的研究进展[J].医学综述,2018,24(4):662-666.
- [29]吴娇,齐蔓莉,刘全忠.HPV 疫苗的应用评价[J].中国医学文摘(皮肤科学),2017,34(1):102-107,109.
- [30]Herreo R,Gonzalez P,Markowitz LE.Present status of human papilloma virus vaccine development and implementation [J].Lancet Oncol,2015,16(5):e206-e216.
- [31]王卡娜,郝明蓉.HPV 治疗性疫苗研究现状[J].实用妇产科杂志,2017,33(2):89-91.

收稿日期:2018-8-13;修回日期:2018-8-21

编辑/肖婷婷