

人乳头瘤病毒感染与中国人群乳腺癌患病危险度的 Meta 分析

A Meta-analysis on Human Papillomavirus Infection and Breast Cancer Risk among the Chinese Population

ZHANG Kai, YANG Lin, GUO Lan-wei, et al.

张 凯, 杨 琳, 郭兰伟, 杜 佳, 毕晓峰
(中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021)

摘 要: [目的] 探讨人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染与中国女性乳腺癌患病之间的危险性。[方法] 计算机检索 Pubmed、CNKI 数据库、万方数据库, 利用文献追溯等途径收集 1989 年 8 月至 2011 年 10 月国内外公开发表的有关 HPV 感染与中国女性乳腺癌患病的相关文献, 应用 Meta 分析对其进行综合评价。[结果] 30 篇文献符合纳入标准, 其中病例对照研究 26 篇。中国人群乳腺癌患者中 HPV 的总感染率为 49.64%(95%CI: 47.09%~52.19%)。随机效应模型计算结果显示, 中国人群中 HPV 感染与乳腺癌发病间存在关联, OR 值为 2.68 (95%CI: 2.03~3.54), 但存在发表偏倚。[结论] 中国女性乳腺癌与 HPV 感染有一定关联, 其机制有待进一步的生物学研究。

关键词: 人乳头瘤病毒; 乳腺癌; Meta 分析

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)06-0448-05

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种无包膜的小 DNA 病毒, 具有很强的嗜鳞状上皮的特性。目前已发现有 80 余种 HPV 与人类肿瘤相关, HPV16、18 已经被证实是宫颈癌发生的必要因素^[1]。由于绝大多数 HPV 能在扁平上皮中复制, 使人们将不同部位的皮肤、黏膜的增生性病变与 HPV 感染联系起来。1990 年, Band 等^[2]首先在体外转染 HPV16 和 HPV18 基因使乳腺上皮细胞永生, 使乳腺癌和 HPV 感染联系在一起。之后, 有开始检测乳腺癌组织和正常组织中 HPV 感染情况的病例对照研究, 但是由于研究人群、HPV 检测方法、标本来源等不同, 有关 HPV 感染与乳腺癌相关性的研究结论尚存在争议。鉴于 HPV 感染具有地区和人种差异性, 本研究针对中国人群开展乳腺癌与 HPV 感染相关性的 Meta 分析, 综合分析评价 HPV 感染与中国人群乳腺癌发生之间的危险性, 为中国人群乳腺癌危险因素评估和防治提供科学数据和理论依据。

收稿日期: 2012-03-20; 修回日期: 2012-04-25
通讯作者: 毕晓峰, E-mail: sdbxf@126.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

文献检索: 以“HPV”和“乳腺癌”为主题词, 计算机检索 CNKI 数据库和万方数据库 (1989 年 8 月至 2011 年 10 月); 以“human”, “papillomavirus”, “breast cancer”和“breast carcinoma”为英文主题词, 计算机检索 PubMed 数据库 (1989 年 8 月至 2011 年 10 月), 收集国内外学者公开发表的相关文献。同时, 对文献中的参考文献进行人工筛查。

文献纳入标准: ① 1989 年 8 月至 2011 年 10 月国内外公开发表的关于 HPV 在乳腺癌组织中感染状况的研究文献; ② 研究人群来源于中国女性; ③ 如果数据发表在多篇文献以上, 最新发表的文献将被纳入。

文献排除标准: ① 免疫抑制或缺陷的病例 (如肾脏或心脏移植者); ② 非英文和非中文的文献; ③ 不能提取和计算有效数据的文献; ④ 同批标本重复报道的文献资料。

1.2 数据摘录及纳入文献基本情况

由两名工作人员独立整理原始文献、摘录相关数据。对每一篇纳入的文献摘录以下信息:第一作者姓名、杂志和发表年份、研究目标人群、样本量、HPV DNA 来源(新鲜或固定组织标本)、检测方法、病例和对照中乳腺组织的 HPV 感染率(总感染率和型别专率,包括 HPV16 和 18 型)和对照选择标准(仅针对病例对照研究,包括癌旁组织、增生/腺瘤组织和正常组织)。此外,如在同一研究中既有 PCR 方法也有非 PCR 方法测定 HPV 感染率时,仅纳入 PCR 方法测定的感染率。

根据检索条件在 CNKI 和万方数据库中共检索到 30 篇中文文献,根据纳入和排除标准,排除 3 篇不能提取和计算有效数据的文献和 1 篇同批标本重复报道的文献。根据检索条件在 PubMed 数据库中检索到 5 篇英文文献,根据纳入和排除标准,排除 2 篇不能提取和计算有效数据的英文文献。本研究最终共纳入 30 篇符合标准的文献,包括 27 篇中文文献^[3-29]和 3 篇英文文献^[30-32],其中病例对照研究 26 篇^[3-6,8-11,13-23,25-30,32]。所有研究均报道来源于中国人群的数据。

1.3 统计学处理

计算中国乳腺癌患者中 HPV 总感染率和各型别感染率;感染率之间的比较采用 Logistic 回归模型检验。对纳入的病例对照研究中的数据作异质性检验(Q 检验),若异质性检验结果无统计学意义,表

明各研究间效应量不存在异质性,选用基于固定效应模型(fixed effect model, FEM)的 Mantel-Haenszel 方法进行 OR 的合并^[33];反之,表明各研究间效应量存在异质性,则选用基于随机效应模型(random effect model, REM)的 DerSimonian-Laird 法对 OR 进行合并^[34]。对异质性明显的,并非都适宜采用随机效应模型计算合并 OR 值,但由于文献数量有限,本文界定对于异质性检验中 $P > 90\%$ 的放弃做 Meta 分析。采用不同模型计算效应合并的点估计和区间估计,比较合并效应间有无显著性差异,从而进行敏感性分析。利用 Egger 法和 Begg 秩相关法^[35,36]综合评价发表偏倚。采用 STATA 11.0 软件进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HPV 感染率

30 篇文献中,共计 1 513 例乳腺癌患者被纳入分析。其中 HPV 阳性病例 751 例,中国女性乳腺癌中 HPV 总感染率为 49.64%(95%CI: 47.09%~52.19%)。见表 1。绝大部分文献仅限于 HPV16、18 亚型的研究,其中 HPV16 感染率为 48.37%(95%CI: 44.87%~51.90%);HPV18 感染率为 43.52%(95%CI: 39.61%~47.48%)。

按 HPV 检测的组织标本分层后,新鲜组织的乳腺癌 HPV 检出率(35.62%, 95%CI: 30.25%~41.27%)

表 1 中国人群乳腺癌中 HPV 感染率

变 量	文献数量	样本量	HPV 阳性例数	HPV 感染率(95%CI)(%)	OR*
合计	30	1513	751	49.64(47.09~52.19)	--
型别感染率					
HPV16	14	802	388	48.37(44.87~51.90)	--
HPV18	11	632	275	43.52(39.61~47.48)	--
HPVDNA 来源					
新鲜组织标本	6	306	109	35.62(30.25~41.27)	Ref.
固定组织标本	24	1207	642	53.19(50.33~56.04)	2.05(1.58~2.66)
检测方法					
非 PCR 方法	22	1048	527	50.29(47.21~53.36)	Ref.
PCR 方法	8	465	224	48.17(43.55~52.82)	0.92(0.74~1.14)
广谱引物系统	1	55	19	34.55(22.24~48.58)	Ref.
型别特异性引物系统	7	410	205	50.00(45.05~54.95)	1.89(1.05~3.41)
发表年限					
1999~2005 年	15	645	294	45.58(41.69~49.52)	Ref.
2006~2011 年	15	868	457	52.65(49.27~56.02)	1.33(1.08~1.63)

*:OR: 比值比。

低于石蜡固定组织的乳腺癌 HPV 检出率 (53.19%, 95% CI: 50.33% ~ 56.04%) (OR = 2.05, 95% CI: 1.58 ~ 2.66)。

与非 PCR 方法比较, PCR 方法对 HPV 的检出率略低, 但无统计学差异 (OR = 0.92, 95% CI: 0.74 ~ 1.44)。此外, 运用 PCR 型别特异性引物方法得到的 HPV 检出率为 50.00% (95% CI: 45.05% ~ 54.95%), 高于广谱引物得到的检出率 (34.55%, 95% CI: 22.24% ~ 48.58%)。

2.2 HPV 感染与乳腺癌患病危险性的 Meta 分析

26 项病例对照研究被纳入进行 HPV 感染与乳腺癌患病风险性的 Meta 分析, 其中乳腺癌病例 1 412 例, 对照 1274 例。入选研究的异质性检验显示存在异质性 ($Q=114.11, P<0.001$)。采用随机效应模型合并

后, OR 值为 2.68(95% CI: 2.03 ~ 3.54), 表明 HPV 感染与乳腺癌之间存在统计学意义的关联(见图 1, 表 2)。

根据乳腺组织类型不同、标本来源不同、HPV 检测的方法不同、PCR 所用引物不同等进行亚组分

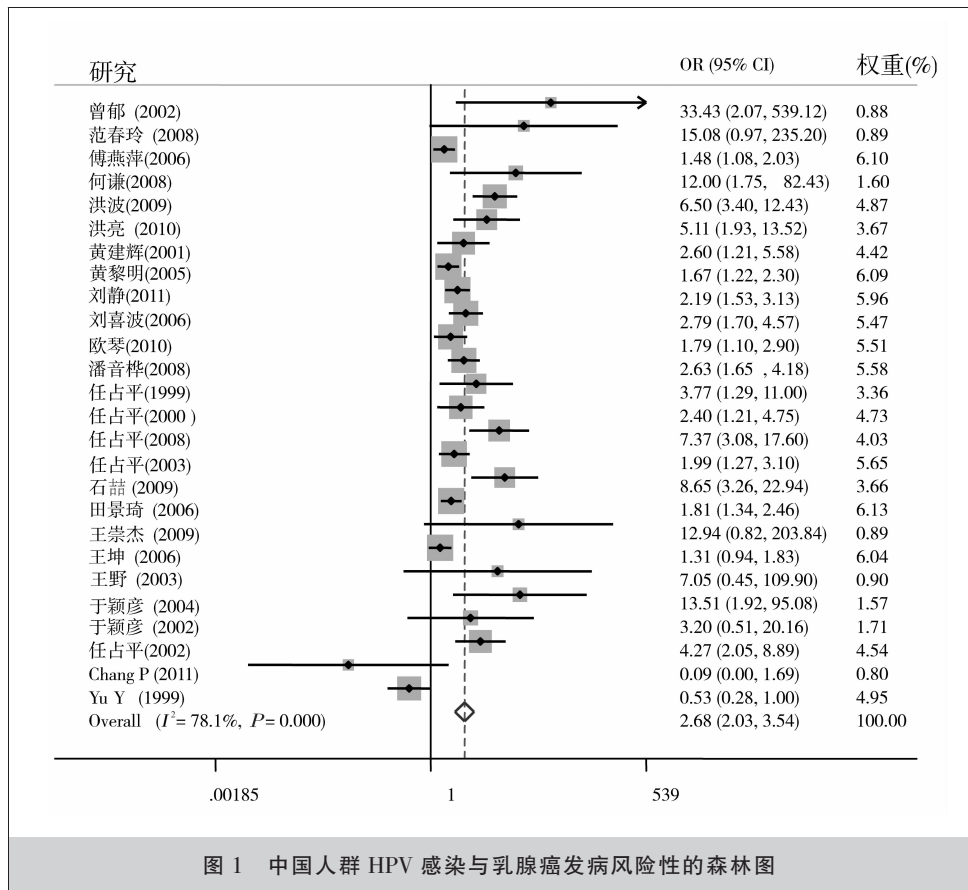


图 1 中国人群 HPV 感染与乳腺癌发病风险性的森林图

表 2 HPV 感染与乳腺癌发病的 Meta 分析

变 量	文献数量	异质性检验	异质性检验	I^2	选用模型	OR(95%CI)
合计	26	114.11	<0.001	78.1%	随机效应模型	2.68(2.03~3.54)
对照来源						
癌旁组织	5	6.18	0.186	35.3%	固定效应模型	1.56(1.23~1.98)
增生/腺瘤组织	16	45.90	<0.001	67.3%	随机效应模型	2.03(1.57~2.63)
正常组织	18	25.52	0.084	33.4%	固定效应模型	4.71(3.72~5.97)
HPV/DNA 来源						
新鲜组织标本	6	14.18	0.015	64.7%	随机效应模型	4.54(1.15~17.98)
固定组织标本	20	93.67	<0.001	79.7%	随机效应模型	2.54(1.91~3.38)
检测方法						
非 PCR 方法	19	49.41	<0.001	63.6%	随机效应模型	2.53(1.99~3.21)
PCR 方法	7	73.84	<0.001	91.9%	--	--
广谱引物系统	1	--	--	--	--	--
型别特异性引物系统	6	63.22	<0.001	92.1%	--	--
发表年限						
1999~2005 年	11	40.58	<0.001	75.4%	随机效应模型	2.51(1.52~4.12)
2006~2011 年	15	73.15	<0.001	80.9%	随机效应模型	2.86(2.00~4.09)

层分析见表 2。无论在新鲜标本还是固定标本中均可见 HPV 感染增加了乳腺癌的患病风险,OR 值分别是 4.54(95%CI:1.15~17.98)和 2.54(95%CI:1.91~3.38);非 PCR 方法检测 HPV DNA,提示 HPV 感染会增加乳腺癌的患病风险,OR 值为 2.53 (95%CI:1.99~3.21);无论是在 1999~2005 年发表文章中,还是在 2006~2011 年发表文献中均显示 HPV 感染增加了乳腺癌的患病风险,OR 值分别是 2.51(95%CI:1.52~4.12)和 2.86(95%CI:2.00~4.09)。

2.3 敏感性

当采用固定效应模型计算 26 项病例对照研究总的合并 OR 值为 2.66 (95% CI:2.35~3.00, $P<0.001$),其结果与随机效应模型结果相近。

2.4 发表偏倚

采用 Egger 检验方法,以各研究的精确度(标准误差的倒数)为自变量,标准效应指标[OR/SE(OR)]为因变量进行直线回归,得出 Egger 偏倚系数(bias coefficient)为 1.86, $P=0.004$,故认为存在发表偏倚。

3 讨 论

目前关于 HPV 感染与乳腺癌患病风险关联性还没有一致性的结论。2010 年一篇关于 HPV 感染与乳腺癌患病风险关联性的 Meta 分析的文章,分析了 4 大洲 17 个国家的相关数据,发现两者之间可能存在一定关联^[37]。由于乳腺癌患病有人种差异,而 HPV 感染地区差异也很明显,且目前较少关于中国人群 HPV 感染与女性乳腺癌患病风险关联性研究的综合评价。本研究收集中国人群乳腺癌与 HPV 感染的相关研究数据进行 Meta 分析。

中国人群中有大约一半的乳腺癌中可检测到 HPV 感染(49.64%,95%CI:47.09%~52.19%),这比其他国家明显增高^[37],进一步提示关注中国人群中 HPV 感染与乳腺癌患病风险的重要性。本研究结果发现,随着发表年限的增加,无论 HPV DNA 检出率还是与乳腺癌的危险性都随之增加,证实了实验室检测方案的进展和完善对研究结论的影响;同时样本储存条件,特殊的 PCR 操作条件等都会影响到 HPV 的检测。值得关注的是,将乳腺癌组织分别与癌旁组织、增生/腺瘤组织、正常组织进行比较时,我们发现 HPV 致癌风险随着癌旁组织—增生/腺瘤组

织—正常组织的顺序依次增加。这个结果进一步说明 HPV 在乳腺组织从正常到增生乃至发展成恶性肿瘤的过程中可能发挥了一定潜在的生物学作用。然而目前有关 HPV 感染与乳腺癌发生机制的生物学研究结果尚不明确。

我们的研究结果显示中国人群中 HPV 的感染与乳腺癌的发病有一定的关联度(OR=2.68,95%CI:2.03~3.54)。但由于存在发表偏倚,且数据来源的原始文献质量对本研究存在一定的影响。因此,有关 HPV 感染与中国女性乳腺癌之间的关联尚不能下肯定结论。加强不同地区多中心、规模性的协作研究以及 HPV 感染与乳腺癌发生的生物学机制性研究来进一步了解 HPV 感染与乳腺癌发病的危险及相关机制,将有助于进一步明确 HPV 感染与中国女性乳腺癌之间的生物学关联。

参考文献:

- [1] Munoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence [J]. J Clin Virol, 2000, 19(1-2):1-5.
- [2] Band V, Zajchowski D, Kulesa V, et al. Human papilloma virus DNAs immortalize normal human mammary epithelial cells and reduce their growth factor requirements [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87(1):463-467.
- [3] 于颖彦, 泉启介, 森本中兴. APAAP 高敏感信号放大技术在乳腺癌 HPV DNA 原位杂交检测中的应用 [J]. 中国实验诊断学, 2004, 8(3):234-237.
- [4] 于颖彦, 朱平, 姜叙诚, 等. 人乳腺癌 HPV 感染的超微结构和 DNA 分子原位杂交研究 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(6):598-601.
- [5] 于颖彦, 泉启介, 李亚芬. 乳腺癌 HPV 感染与临床病理学探讨 [J]. 外科理论与实践, 2004, 9(2):121-124.
- [6] 刘喜波, 傅燕萍, 孟春琴. 人乳头状瘤病毒 16、18 感染对乳腺癌的诱导作用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(7):836-838.
- [7] 任占平, 黄健辉, 石喆, 等. HPV 16、18 E6 蛋白在乳腺瘤组织中的表达 [J]. 临床与实验病理学杂志, 1999, 15(5):425-426.
- [8] 黄黎明, 田景琦, 陈巍. 人乳头状瘤病毒 16 和 18 型感染与乳腺增生症和乳腺癌的关系 [J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(24):1845-1846.
- [9] 田景琦, 黄黎明, 陈巍. 人乳头状瘤病毒 16 型、18 型感染与乳腺增生症、乳腺癌的关系 [J]. 实用医学杂志, 2006, 22(6):650-651.
- [10] 黄健辉, 任占平, 石喆, 等. 人乳头状瘤病毒 16 型 DNA 在乳腺癌组织中表达的研究 [J]. 肿瘤防治研究, 2001, 28(2):81-82.

- [11] 任占平,黄健辉,石喆,等.人乳头状瘤病毒 18 型 DNA 在乳腺癌组织中的表达 [J]. 中国肿瘤临床,2000,27(9): 649-651.
- [12] 任占平,黄健辉,石喆,等.用引物介导的原位标记技术检测乳腺癌组织中 HPV16 DNA 的体会[J].临床与实验病理学杂志,2001,17(4):357-358.
- [13] 任占平,黄健辉,石喆,等.HPV 16/18 E6 蛋白及 HPV18DNA 在乳腺导管内乳头状瘤组织中的表达[J].中国肿瘤,2002,11(8):473-475.
- [14] 任占平,黄健辉,石喆,等.引物介导原位标记技术检测乳腺癌组织中 HPV16 和 18 型感染 [J]. 中国肿瘤临床,2003,30(4):243-246.
- [15] 刘静,尚凡晶,刘建,等.人乳头状瘤病毒感染与乳腺癌的关系及与 p16 蛋白表达的相关性研究[J].中国药物与临床,2011,11(2):147-150.
- [16] 周晓燕,朱伟萍,金爱萍,等.乳腺浸润性导管癌中 HPV18、HPV16 感染的研究 [J]. 临床与实验病理学杂志,2002,18(4):374-377.
- [17] 潘音桦,陆云飞.乳腺癌组织中 HPV 病毒超微结构及 DNA 检测的研究[J].国际病毒学杂志,2008,15(6):178-181.
- [18] 欧琴,王娅,杨靖.乳腺良恶性病变组织中高危型乳头状瘤病毒 16 和 18 型检测及意义 [J]. 中华临床医师杂志,2010,4(9):1665-1666.
- [19] 洪波,曹玉文,付欣鸽,等.新疆汉族乳腺癌及乳腺良性病变组织中 HPV16 E6 的半巢式 PCR 检测[J].石河子大学学报(自然科学版),2009,27(2):151-154.
- [20] 傅燕萍,刘喜波,王诚,等.人乳头状瘤病毒 16、18 型在乳腺浸润性导管癌和导管非典型增生中的表达及意义 [J].中国中西医结合外科杂志,2006,12(4):337-339.
- [21] 王崇杰,高海东,王磊一,等.乳腺癌病人高危型人乳头状瘤病毒感染临床研究[J].中国实用外科杂志,2009,29(3):229-231.
- [22] 何谦,张淑群,楚雍烈,等.乳腺癌组织中 HPV16E6 和 E7 的检测[J].现代检验医学杂志,2008,23(1):36-38.
- [23] 王野,管金平,高伟,等.乳腺癌中 FHIT 基因缺失与人乳头状瘤病毒感染相关性的研究[J].中华普通外科杂志,2003,18(3):168-170.
- [24] 王荣珍,卢慎,张斌斌,等.乳腺癌 HPV18 及 EB 病毒感染的研究[J].实用临床医药杂志,2004,8(3):82-83.
- [25] 范春玲,王朝晖,周景华.乳腺癌 HPV16 感染对 iNOS、p53 蛋白表达的影响[J].中国微生态学杂志,2008,20(2): 129-131.
- [26] 范春玲,周景华,胡成乙.乳腺癌中的 HPV16 感染对 p53 和 hTERT 蛋白表达的影响[J].实用肿瘤学杂志,2007,21(3):221-223.
- [27] 洪亮,任志强,杜玉开.HPV16/18 感染及 p53 在乳腺癌中表达及意义[J].中国公共卫生,2010,26(10):1250-1251.
- [28] 石喆,任占平.乳腺浸润性导管癌组织中 HPV16、18E6 及 MCM7 蛋白的表达 [J]. 现代肿瘤医学,2009,17(9): 1669-1672.
- [29] 王坤,于剑,时昌文,等.乳腺疾病 HPV 感染率及其相关性研究[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(10):729-732.
- [30] Yu Y, Morimoto T, Sasa M, et al. HPV33 DNA in pre-malignant and malignant breast lesions in Chinese and Japanese populations [J]. Anticancer Res, 1999, 19(6B): 5057-5061.
- [31] Yu Y, Morimoto T, Sasa M, et al. Human papillomavirus type 33 DNA in breast cancer in Chinese [J]. Breast Cancer, 2000, 7(1):33-36.
- [32] Peng Chang, Ting Wang, Qing Yao, et al. Absence of human papillomavirus in patients with breast cancer in north-west China [J]. Med Oncol, Published Online. 17 April, 2011.
- [33] Mantel N, Hasenzel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease [J]. J Natl Cancer Inst, 1959, 22(4):719-748.
- [34] Dersimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update [J]. Contemp Clin Trials, 2007, 28(2):105-114.
- [35] Egger M, Davey S, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test [J]. BMJ, 1997, 315(7109):629-634.
- [36] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias [J]. Biometrics, 1994, 50(4):1088-1101.
- [37] Li N, Bi X, Zhang Y, et al. Human papillomavirus infection and sporadic breast carcinoma risk: a meta-analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 126(2):515-520.