

# HPV 感染在肺癌诊疗中的研究现状

邢诗伟<sup>1</sup> 张志刚<sup>2</sup> (通讯作者)

1.承德医学院 河北 承德 067000

2.沧州市人民医院病理科 河北 沧州 061000

**【摘要】**：肺癌是全球癌症相关死亡的首要原因，除吸烟等传统因素外，病毒感染的作用日益受到关注。人乳头瘤病毒（human papillomavirus, HPV）作为明确的致癌病毒，与宫颈癌、头颈癌等多种恶性肿瘤密切相关。近年来，大量研究探索了 HPV 与肺癌的关联，但因果性仍存在争议。研究的检测方法、样本量、地区分布等差异导致研究结果间出现明显分歧。本文基于近期文献，对 HPV 在肺癌诊疗中的研究现状进行梳理。

**【关键词】**：HPV；肺癌；mRNA；E6；E7

DOI:10.12417/2982-3676.25.04.008

肺癌是全球公共卫生面临的重大挑战，其发病率与死亡率常年居高不下，根据 2022 年全球癌症统计数据，肺癌年新发病例超过 248 万，死亡病例近 182 万，占癌症死亡人数的近五分之一（18.7%）<sup>[1]</sup>。尽管吸烟是明确的致病主因，但仍有相当比例病例无法以此解释，促使研究者探寻其他风险因素<sup>[2-3]</sup>。自上世纪 70 年代末提出 HPV 可能与肺癌相关以来<sup>[4]</sup>，这一领域的研究便充满矛盾与争议。现有研究虽然频繁在肺癌组织中检测到 HPV 感染，但二者之间的确切关联至今仍未明确，甚至有最新研究显示两者并不存在遗传层面的因果关系<sup>[5]</sup>。因此，系统梳理 HPV 在肺癌中的现有证据，对于厘清其潜在角色、推动临床转化具有重要意义。

## 1 HPV 在肺癌中的发病率

HPV 在肺癌中的流行病学特征呈现出显著的异质性。从全球范围来看，肺癌组织中的 HPV 检出率差异极大，跨度从 0% 到 69% 不等，且未表现出明确的时间趋势<sup>[6]</sup>，这种差异主要源于研究方法、样本来源及人群特征的多样性。在地理分布方面，亚洲地区报告的检出率相对较高，部分研究甚至超过 30%<sup>[7,8]</sup>；相比之下，欧洲和美洲的数据波动较为明显，范围可从个位数延伸至超过 50%<sup>[9,10]</sup>。在病毒型别分布上，高危型 HPV16 和 18 是主要检出亚型<sup>[7,9]</sup>。从人群特征来看，患者平均年龄约 63 岁，部分研究提示非吸烟女性的 HPV 检出率可能更高，且感染多见于非小细胞肺癌，尤其是鳞状细胞癌和腺癌，而在小细胞肺癌中较为罕见<sup>[11]</sup>。目前，该领域最核心的争议在于 HPV 是否为肺癌的直接致病因素。尽管多项观察性研究提示两者存在一定关联，但近期一项基于欧洲人群的孟德尔随机化分析未能证实二者之间存在遗传因果关系<sup>[5]</sup>，这一发现对 HPV 作为独立致病因素的假说提出了挑战，提示此前观察到的关联可能受到混杂因素的影响，或表明 HPV 在肺癌发生中仅作为一过性感染或协同因子发挥作用<sup>[12]</sup>。

## 2 HPV 阳性肺癌的检测

现有研究中 HPV 检测方法的显著差异，是导致结果不一

致的重要原因，因此建立标准化的检测流程尤为关键<sup>[6]</sup>。现阶段常用的检测方法主要有聚合酶链反应（PCR）、原位杂交（ISH）和免疫组化（IHC）等。PCR 虽灵敏度高，但单纯检测 HPV DNA 无法有效区分病毒处于活跃感染还是潜伏状态。值得注意的是，HPV 的致癌机制主要通过其癌蛋白 E6 和 E7 破坏宿主细胞关键通路实现：E6 蛋白促进 p53 蛋白降解，E7 蛋白则使 pRb 蛋白失活，二者共同导致细胞周期失控与基因组不稳定。因此，更可靠的评估方式应聚焦于 E6/E7 基因 mRNA 转录本的检测，以明确病毒的转录活性与致癌潜能<sup>[13]</sup>。此外，样本来源亦对检测结果有重要影响，新鲜冷冻组织的 HPV 检出率通常高于福尔马林固定石蜡包埋（FFPE）组织<sup>[6]</sup>。相较于组织活检，基于体液（如血液）的检测具有非侵入性优势。例如，Drokov<sup>[14]</sup>等人从患者外周血中成功检测到循环 HPV DNA 以及特定 miRNA（如 miR-210、miR-144）的异常表达。未来研究建议优先使用新鲜组织样本，并联合检测针对 E6/E7 基因的 HPV DNA 及 E6/E7 mRNA，从而对病毒的致癌活性进行综合判断<sup>[6]</sup>。

## 3 HPV 阳性肺癌的治疗与预后

尽管 HPV 在肺癌病因学中的确切角色尚存争议，但其感染状态展现出值得关注的临床预后与治疗预测潜力。多项研究指出，HPV 阳性肺癌患者，特别是肺腺癌患者，可能具有更优的总生存期<sup>[15-16]</sup>。在治疗反应方面，临床观察发现，HPV 阳性的晚期非小细胞肺癌患者在接受抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗后，往往表现出更高的客观缓解率与生存获益<sup>[17]</sup>。这一现象可能与 HPV 感染增强肿瘤免疫原性并上调 PD-L1 表达有关<sup>[18]</sup>。此外，部分研究提示，合并 EGFR 突变的 HPV 阳性患者，对 EGFR 靶向药物及铂类化疗可能具有更高的敏感性<sup>[19]</sup>。上述证据共同表明，HPV 状态有望成为指导肺癌个体化治疗决策的新型生物标志物，例如在治疗选择中优先考虑免疫治疗或特定靶向策略<sup>[19]</sup>，但仍有待大规模前瞻性研究进一步验证。

## 4 HPV 疫苗在肺癌防治中的前景

HPV 疫苗的成功应用,为防治相关疾病带来里程碑式的进展,其在肺癌领域的应用主要可分为预防与治疗两大方向。现有的预防性疫苗(如九价疫苗)主要通过诱导中和抗体来预防 HPV 初始感染。如果未来研究进一步证实 HPV 是肺癌的致病因素之一,那么大规模疫苗接种理论上可能有助于降低肺癌发病率,但这一假设仍需通过长期、系统的流行病学监测予以验证<sup>[14,20]</sup>。

当前的研究热点集中在治疗性疫苗的研发上,尤其是基于 mRNA 技术的创新突破。最新的疫苗设计不仅靶向经典的致癌蛋白 E6/E7,还融合了早期表达蛋白 E2(例如 mHTV-03E2 疫苗),以期激发更强烈的 T 细胞免疫应答与抗体依赖性细胞毒性作用<sup>[21]</sup>。mRNA-LNP 开发平台功能强大、用途广泛,具备安全性高、免疫原性强、生产工艺快速等优势,在临床前研究中已展现出诱导有效抗肿瘤免疫、抑制肿瘤生长,并与免疫检查点抑制剂联用产生协同增效的潜力<sup>[22-23]</sup>。有望成为未来肿瘤疫苗和药物开发的主要支柱之一<sup>[24]</sup>。未来,该领域的发展方向可能包括开发基于个体新抗原的个性化疫苗,以及覆盖更多 HPV 型别的多价疫苗<sup>[25-26]</sup>。

## 5 总结与展望

综合现有研究,HPV 与肺癌关联的研究仍处于关键探索阶

段。尽管在特定人群和地域中观察到 HPV 感染与肺癌并存的趋势,且 E6/E7 致癌通路在分子机制上较为明确,但现有证据,特别是遗传学研究,尚未能确立两者间的直接因果关系。这提示 HPV 在肺癌发生中可能更多扮演协同或伴随角色。该领域的核心挑战在于研究方法和检测标准缺乏统一,极大影响了结果的可靠性及可比性。因此,推动检测标准化进程,并基于统一规范开展多中心、前瞻性队列研究,是进一步明确 HPV 在肺癌中真实生物学作用的前提。

虽然其致病角色尚未明确,但 HPV 在临床转化方面已显现出潜在价值。多项临床观察表明,HPV 阳性状态可能与患者对免疫治疗及靶向治疗产生更佳反应相关,提示其具备作为预测性生物标志物的潜力。与此同时,以 mRNA 技术为代表的治疗性疫苗研发进展迅速,临床前研究已显示出良好的抗肿瘤效果,为 HPV 相关肿瘤的治疗提供了新的思路与方向。未来研究应进一步整合多组学数据,深入解析 HPV 与肿瘤免疫微环境的互动机制,并积极推动治疗性疫苗等新型策略的临床转化。

无论最终结论如何,对 HPV 与肺癌关系的持续探索都将深化我们对肺癌异质性的理解,并有望为部分亚群患者提供更为精准、有效的治疗选择。

## 参考文献:

- [1] Bray F,Laversanne M,Sung H,et al.Global cancer statistics 2022:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin,2024,74(3):229-263.
- [2] Akhtar N,Bansal JG.Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker[J].Curr Probl Cancer,2017,41(5):328-339.
- [3] Osorio JC,Candia-Escobar F,Corvalán AH,et al.High-Risk Human Papillomavirus Infection in Lung Cancer:Mechanisms and Perspectives[J].Biology(Basel),2022,11(12):1691.
- [4] Syrjänen KJ.Condylomatous changes in neoplastic bronchial epithelium.Report of a case[J].Respiration,1979,38(5):299-304.
- [5] Chen Y,Xu Z,Zhang Z,et al.No genetic causal association between human papillomavirus and lung cancer risk:a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis[J].Trials,2024,25(1):582.
- [6] Sequeira T,Pinto R,Cardoso C,et al.HPV and Lung Cancer:A Systematic Review[J].Cancers(Basel),2024,16(19):3325.
- [7] Zou DJ,Zhao YB,Yang JH,et al.Expression and Significance of HPV16 E6/E7 mRNAs in the Bronchial Brush and TBNA Cells of Patients With Small Cell Lung Cancer[J].Technol Cancer Res Treat,2021,20:15330338211019505.
- [8] Yu Y,Liu X,Yang Y,et al.Effect of FHIT loss and p53 mutation on HPV-infected lung carcinoma development[J].Oncol Lett,2015,10(1):392-398.
- [9] de Oliveira THA,do Amaral CM,de França São Marcos B,et al.Presence and activity of HPV in primary lung cancer[J].J Cancer Res Clin Oncol,2018,144(12):2367-2376.
- [10] Yanagawa N,Wang A,Kohler D,et al.Human papilloma virus genome is rare in North American non-small cell lung carcinoma patients[J].Lung Cancer,2013,79(3):215-220.
- [11] Huang JY,Lin C,Tsai SC,et al.Human Papillomavirus Is Associated With Adenocarcinoma of Lung:A Population-Based Cohort Study[J].Front Med(Lausanne),2022,9:932196.

- [12] Bhaliya K,Anwer M,Wei MQ.Emerging Therapeutic Strategies for Lung Cancer:The Role of Immunotherapy and HPV-Targeted Cancer Vaccines[J].Vaccines(Basel),2025,13(9):957.
- [13] Zou DJ,Zhao YB,Yang JH,et al.Expression and Significance of HPV16 E6/E7 mRNAs in the Bronchial Brush and TBNA Cells of Patients With Small Cell Lung Cancer[J].Technol Cancer Res Treat,2021,20:15330338211019505.
- [14] Drokow EK,Effah CY,Agboyibor C,et al.Microbial infections as potential risk factors for lung cancer:Investigating the role of human papillomavirus and chlamydia pneumoniae[J].AIMS Public Health,2023,10(3):627-646.
- [15] Rojas L,Mayorga D,Ruiz-Patiño A,et al.Human papillomavirus infection and lung adenocarcinoma:special benefit is observed in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J].ESMO Open,2022,7(4):100500.
- [16] Wang JL,Lee WJ,Fang CL,et al.Human Papillomavirus Oncoproteins Confer Sensitivity to Cisplatin by Interfering with Epidermal Growth Factor Receptor Nuclear Trafficking Related to More Favorable Clinical Survival Outcomes in Non-Small Cell Lung Cancer[J].Cancers(Basel),2022,14(21):5333.
- [17] Antonia SJ,Villegas A,Daniel D,et al.Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer[J].N Engl J Med,2017,377(20):1919-1929.
- [18] Liu C,Lu J,Tian H,et al.Increased expression of PD-L1 by the human papillomavirus 16 E7 oncoprotein inhibits anticancer immunity[J].Mol Med Rep,2017,15(3):1063-1070.
- [19] Wang JL,Lee WJ,Fang CL,et al.Human Papillomavirus Oncoproteins Confer Sensitivity to Cisplatin by Interfering with Epidermal Growth Factor Receptor Nuclear Trafficking Related to More Favorable Clinical Survival Outcomes in Non-Small Cell Lung Cancer[J].Cancers(Basel),2022,14(21):5333.
- [20] Mo Y,Ma J,Zhang H,et al.Prophylactic and Therapeutic HPV Vaccines:Current Scenario and Perspectives[J].Front Cell Infect Microbiol,2022,12:909223.
- [21] Wang J,Wang Q,Ma L,et al.Development of an mRNA-based therapeutic vaccine mHTV-03E2 for high-risk HPV-related malignancies[J].Mol Ther,2024,32(7):2340-2356.
- [22] Baden LR,El Sahly HM,Essink B,et al.Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine[J].N Engl J Med,2021,384(5):403-416.
- [23] Jahanafrooz Z,Baradaran B,Mosafer J,et al.Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer[J].Drug Discov Today,2020,25(3):552-560.
- [24] 曹学智,彭华,傅阳心.基于 mRNA-LNP 的肿瘤免疫疗法[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2022,29(07):605-612.
- [25] Ott PA,Hu-Lieskovan S,Chmielowski B,et al.A Phase Ib Trial of Personalized Neoantigen Therapy Plus Anti-PD-1 in Patients with Advanced Melanoma,Non-small Cell Lung Cancer,or Bladder Cancer[J].Cell,2020,183(2):347-362.e24.
- [26] Wu DW,Jia SP,Xing SJ,et al.Personalized neoantigen cancer vaccines:current progression,challenges and a bright future[J].Clin Exp Med,2024,24(1):229.