

# 口腔鳞癌发生与人类乳头状瘤病毒感染关系的 Meta 分析

王安训, 许鸿生, 连克乾, 钟小龙

## Meta Analysis of the Relationship between Tumorigenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma and Human Papillomavirus Infection

WANG An-Xun, XU Hong-Sheng, LIA Ke-Qian, ZHONG Xiao-Long

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: Previous researches showed that human papillomavirus (HPV) infection was closely related to tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma (OSCC). But the results of these studies have great differences because of different research methods. This study was to evaluate synthetically the relationship between OSCC of Chinese and HPV infection by meta analysis. METHODS: From Jan. 1990 to Apr. 2003, 44 references reported about the relationship between tumorigenesis of OSCC of Chinese and HPV infection were collected from Chinese Biomedical Literature Analysis and Retrieval System for Compact Disc (CBMdisc). There were 10 references accorded with research criteria which was case-control study, and detected by polymerase chain reaction (PCR). Fisher and meta analysis were used to quantitatively and qualitatively analyze these references synthetically. RESULTS: The synthetic qualitative analysis by Fisher showed there was significant association between the tumorigenesis of OSCC and HPV infection ( $P < 0.005$ ). The synthetic quantitative analysis by meta analysis revealed that the combined odds ratios (ORc) for HPV, and HPV16 infection of OSCC were 8.89 (3.62 - 21.80), and 6.81 (2.18 - 21.32) times that of normal oral mucosa. The mean positive rates of HPV, and HPV16 detection in OSCC were 49.02% (36.48% - 61.57%), and 45.74% (31.94% - 59.54%) higher than that of normal oral mucosa. CONCLUSION: Human papillomavirus infection, especially HPV16, will increase the risk of tumorigenesis of OSCC.

KEYWORDS: Human papillomavirus; Oral squamous cell carcinoma; Meta analysis

**【摘要】背景与目的:** 研究显示人类乳头状瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 的感染与口腔鳞癌的发生密切相关, 但由于研究方法不同, 结果差异较大, 本研究采用 Meta 分析法综合评价口腔鳞癌的发生与人类乳头状瘤病毒感染的关系。**方法:** 通过《中国生物医学文献数据库》收集 1990 年 1 月 ~ 2003 年 4 月国内报道的有关口腔鳞癌发生与 HPV 感染关系的研究文献共 44 篇, 其中符合研究标准的以聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 法检测的病例对照研究共 10 篇, 采用 Fisher 法和 Meta 分析法对收集到的文献进行综合的定性和定量研究。**结果:** Fisher 法定性分析显示, 口腔鳞癌的发生与 HPV 感染存在相关关系 ( $P < 0.01$ ); Meta 定量分析显示, 口腔鳞癌感染 HPV 或 HPV16 的合并优势比分别是正常口腔粘膜的 8.89(3.62 ~ 21.80) 和 6.81(2.18 ~ 21.32) 倍, 口腔鳞癌 HPV 或 HPV16 平均检出率分别比正常口腔粘膜高 49.02% (36.48% ~ 61.57%) 和 45.74% (31.94% ~ 59.54%)。**结论:** 人类乳头状瘤病毒感染, 尤其是 HPV16, 可增加口腔鳞癌发生的危险性。

**关键词:** 人类乳头状瘤病毒; 口腔鳞癌; Meta 分析

中图分类号: R78 文献标识码: A

文章编号: 1000 - 467X(2004)09 - 1077 - 04

中山大学附属第一医院  
口腔科,  
广东 广州 510080

Department of Stomatology,  
The First Affiliated Hospital,  
Sun Yat-sen University,  
Guangzhou, Guangdong, 510080,  
P. R. China

通讯作者: 王安训

Correspondence to: WANG An-Xun  
Tel: 86 - 20 - 87755766 - 8721  
86 - 013922231148  
E-mail: lisusu@tom.com

收稿日期: 2003-12-24  
修回日期: 2004-04-20

许多研究已显示口腔鳞癌的发生与人类乳头状瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 的感染密切相关,尤其是高危型的 HPV16。但由于已发表的各项研究在样本量、检测手段、检测的病毒类型等方面的不同, HPV 及 HPV16 在正常口腔粘膜及口腔鳞癌中的检出率往往相差甚远<sup>[1-10]</sup>。为了综合评价 HPV、尤其是 HPV16 感染与口腔鳞癌发生的关系,本研究采用 Meta 分析法对其进行综合分析。

### 1 资料和方法

#### 1.1 文献资料

通过《中国生物医学文献数据库》收集 1990 年 1 月~2003 年 4 月发表的有关口腔鳞癌发生和 HPV 感染关系的研究文献,并对文献中的参考文献进行筛查,检索的关键词包括:口腔癌、口腔鳞癌、口腔鳞状细胞癌、口腔肿瘤、舌癌、颊癌、口底癌和人乳头状瘤病毒、人乳头瘤病毒、HPV,共检索到的相关文献 44 篇。文献纳入标准:(1)病例对照研究;(2)采用聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 方法检测;(3)对相同作者应用同一标本发表的病例资料选用标本数最大的文献。44 篇文献中符合研究标准仅有 10 篇,其余不符合标准共 34 篇,其主要原因为:无正常对照组 15 篇,采用其它检测方法 9 篇(包括斑点杂交 4 篇,免疫组化 2 篇,原位杂交 2 篇,Southern 杂交 1 篇),综述 6 篇,重复资料 2 篇,其它 2 篇。最后纳入研究的文献资料见表 1。

#### 1.2 Fisher 法定性综合分析口腔鳞癌与 HPV 感染的相关关系

Fisher 法的具体分析方法如下<sup>[11]</sup>: $\chi^2 = -2\sum \ln P_i$ ,  $\nu = 2K$ ;  $P_i$  为第  $i$  项文献采用  $\chi^2$  检验或 Fisher's 确切概率法计算的  $P$  值;对研究中 HPV 阳性人数为 0 的文献,因无法计算合并优势比 [odds ratio, OR;  $OR_i = (a_i d_i)/(b_i c_i)$ ] 和  $P_i$ ,在统计分析时去除,故  $K$  值分别为 7 和 5。

#### 1.3 口腔鳞癌感染 HPV 或 HPV16 合并优势比 (OR) 的 Meta 定量分析

Meta 分析的具体方法参见文献[12]。

1.3.1 齐性检验及效应模型的选择  $x_i = \ln(OR_i)$ ,  $w_i = (1/a_i + 1/b_i + 1/c_i + 1/d_i)^{-1}$ ,  $\bar{x}_w = \sum w_i x_i / \sum w_i$ ,  $Q = \sum w_i (x_i - \bar{x}_w)^2$ .  $x_i$ : 第  $i$  项的效应尺度;  $OR_i$ : 第  $i$  项的优势比;  $w_i$ : 第  $i$  项的权重;  $\bar{x}_w$ : 效应尺度的加权均数;  $Q$  值服从  $\nu = K - 1$  的  $\chi^2$  分布,当  $P < 0.05$  时选择随机效应模型;  $P > 0.05$  时选择固定效应模

表 1 国人口腔鳞癌发生和人乳头状瘤病毒感染关系的研究文献

Table 1 References about relationship between tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma of Chinese and human papillomavirus infection

Reference	HPV (+)		HPV (-)		NOM		OSCC	
	OSCC( a <sub>i</sub> )	NOM( b <sub>i</sub> )	OSCC( c <sub>i</sub> )	NOM( d <sub>i</sub> )	n <sub>1i</sub>	p <sub>1i</sub> (%)	n <sub>2i</sub>	p <sub>2i</sub> (%)
HPV								
[1]	30	4	10	36	40	10	40	75
[2]	4	2	3	6	8	25	7	57
[4]	4	0	2	10	10	0	6	67
[5]	14	3	4	27	30	10	18	78
[6]	29	0	21	5	5	0	50	58
[7]	54	22	19	18	40	55	73	74
[8]	11	3	10	18	21	14	21	52
[9]	20	3	6	12	15	20	26	77
[10]	28	1	38	11	12	8	66	42
HPV16								
[1]	29	1	11	39	40	3	40	73
[3]	8	2	15	8	10	20	23	35
[4]	4	0	2	10	10	0	6	67
[5]	12	0	6	30	30	0	18	67
[6]	23	0	27	5	5	0	50	46
[7]	43	13	30	27	40	33	73	59
[8]	11	3	10	18	21	14	21	52
[10]	28	1	38	11	12	8	66	42

HPV: human papillomavirus; OSCC: oral squamous cell carcinoma; NOM: normal oral mucosa; a, b: positive cases; c, d: negative cases; n: total cases;  $n_{1i} = b_i + d_i$ ;  $n_{2i} = a_i + c_i$ ;  $p_{1i}$ ,  $p_{2i}$ : positive rate; [1] - [10]: Reference 1 - 10.

型。

1.3.2 统计量的加权合并  $\bar{x} = \sum w_i^* x_i / \sum w_i^*$ ,  $\sigma^2 = (\sum w_i^*)^{-1}$ ,  $w_i^* = (w_i^{-1} + S^2)^{-1}$

$$S^2 = \begin{cases} (Q - k + 1) / (\sum w_i - w_i^2 / \sum w_i) & S^2 > 0 \\ 0 & S^2 < 0 \end{cases}$$

$OR_c = \exp(\bar{x})$ , 95% 的可信区间为  $\exp(\bar{x} \pm 1.96\sigma)$ 。

$\bar{x}$  和  $\sigma^2$  分别为效应尺度的加权均数和方差,  $OR_c$  (combined odds ratio) 为合并估计的 OR 值。

#### 1.4 正常口腔粘膜与口腔鳞癌 HPV 或 HPV16 感染率差值的 Meta 分析

$x_i = p_{2i} - p_{1i}$ ,  $s_i^2 = p_{1i}(1 - p_{1i})/n_{1i} + p_{2i}(1 - p_{2i})/n_{2i}$ ,  $w_i = s_i^{-2}$ , 其余  $\bar{x}_w$ 、 $Q$ 、 $w_i^*$ 、 $S^2$ 、 $\bar{x}$ 、 $\sigma$  等的含义和计算方法同 1.3, 齐性检验、效应模型的选择以及统计量的加权合并方法同 1.3。以上所有的数据均采用 SPSS10.0 统计学软件处理。

## 2 结果

### 2.1 口腔鳞癌的发生与 HPV 感染关系的定性综合分析

符合研究标准的有关口腔鳞癌发生与 HPV 感染关系的文献共 9 篇, Fisher 法分析显示, 口腔鳞癌的发生与 HPV 的感染存在相关关系 ( $P < 0.01$ )。符合研究标准的有关口腔鳞癌发生与 HPV16 感染关系的文献共 8 篇, Fisher 法分析显示, 口腔鳞癌的发生与 HPV16 的感染存在相关关系 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

表 2 国人口腔鳞癌发生和人乳头状瘤病毒感染关系的 Meta 分析结果

Table 2 Meta analysis data of relationship between tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma of Chinese and human papillomavirus infection

Virus	Fisher analysis			Homogeneity-of-variance		Combined weight of variance		
	$\chi^2$	K	$P_1$	Q	$P_2$	$\bar{x}$	OR <sub>c</sub>	(95% CI)
HPV	66.92	7	<0.01	15.68	<0.05	2.18	8.89	(3.62-21.80)
HPV16	41.23	5	<0.01	10.71	<0.05	1.56	6.81	(2.18-21.32)

HPV: human papillomavirus; OR<sub>c</sub>: combined odds ratio; CI: confidence interval

### 2.2 口腔鳞癌的发生与 HPV 或 HPV16 感染关系的定量综合分析

2.2.1 口腔鳞癌感染 HPV 或 HPV16 的合并优势比 (OR) 口腔鳞癌感染 HPV 或 HPV16 合并优势比的 Meta 分析显示(表 2), 两组的 P 值均  $< 0.05$ , 故选择随机效应模型; 口腔鳞癌感染 HPV 或 HPV16 的合并优势比分别为 8.89(3.62 ~ 21.80) 和 6.81(2.18 ~ 21.32), 这说明感染 HPV 或 HPV16 后发生口腔鳞癌的优势约为不感染者发生口腔鳞癌的优势的 8.89 倍和 6.81 倍。

2.2.2 正常口腔粘膜与口腔鳞癌 HPV 或 HPV16 感染率的差值 正常口腔粘膜与口腔鳞癌 HPV 或 HPV16 感染率差值的 Meta 分析显示, 齐性检验 Q 值分别为 22.85(HPV) 和 24.53(HPV16), K 值分别为 9 和 8, 查表得 P 值均  $< 0.05$ , 故选择随机效应模型。口腔鳞癌与正常口腔粘膜 HPV 或 HPV16 感染率合并差值及其 95% 的可信区间分别为 49.02% (HPV, 36.48% ~ 61.57%) 和 45.74% (HPV16, 31.94% ~ 59.54%), 即口腔鳞癌感染 HPV 或 HPV16 分别比正常口腔粘膜高 49.02% 和 45.74%。

## 3 讨论

HPV 为特异侵袭人皮肤和粘膜鳞状上皮的 DNA 病毒, HPV 的感染, 尤其是高危型 HPV(HPV16, HPV18) 与多种恶性肿瘤的发生密切相关<sup>[13]</sup>。自从 1983 年 Syrjanen 首次报道口腔鳞癌存在着 HPV 感染后<sup>[14]</sup>, 目前国内外已有大量关于 HPV 感染与口腔鳞癌发生相关性的研究<sup>[1-10,14,15]</sup>, 但 HPV 在口腔鳞癌和正常口腔粘膜中的阳性检出率差别很大, 在 44 篇国内文献中正常口腔粘膜 HPV、HPV16 的阳性率分别介于 0% ~ 55% 和 0% ~ 33%, 而口腔鳞癌分别为 25.0% ~ 92.1% 和 22.5% ~ 73.0%。同样 Miller 等<sup>[16]</sup> 的文献综合研究也显示正常口腔粘膜 HPV 的阳性率介于 0% ~ 60%, 而口腔鳞癌则介于 0% ~ 100%。虽然国内外大部分文献的研究均显示口腔鳞癌的发生与 HPV 的感染, 尤其是 HPV16 的感染存在相关性, 但仍有少量的文献报道显示正常口腔粘膜与口腔鳞癌的 HPV 检出率无差别<sup>[17]</sup>。因此有必要对现有的研究文献进行综合评价, 本研究采用 Fisher 法定性综合分析显示 HPV 或 HPV16 的感染均与口腔鳞癌的发生存在相关关系。

虽然口腔鳞癌的发生与 HPV 的感染存在相关性, 但在正常口腔粘膜也存在一定比例的 HPV 感染, 因此必须对 HPV 感染在口腔鳞癌发生中所起作用的强度和特异度作进一步综合分析, Meta 分析正是针对这一问题而发展起来的一种定量综合研究方法<sup>[18]</sup>。Miller 等<sup>[19]</sup>对 1980 ~ 1998 年间在 MedLine 上用英文发表的有关 HPV 与口腔鳞癌关系的文献进行 Meta 分析, 结果显示口腔粘膜 HPV 阳性率为 10%, 而口腔鳞癌为 46.5%, 口腔癌感染 HPV 的合并优势比是正常粘膜的 5.37 倍, 口腔癌中高危型 HPV(16, 18) 的检出率是低危型(6, 11) 的 2.8 倍。为综合评价国人口腔鳞癌的发生与 HPV 感染的关系, 本研究通过 Meta 分析, 结果显示口腔鳞癌 HPV 或 HPV16 感染率分别比正常口腔粘膜高 49.02% 和 45.74%; 口腔癌感染 HPV、HPV16 的合并优势比分别是正常口腔粘膜的 8.89 倍和 6.81 倍, 也即感染 HPV 或 HPV16 后导致口腔鳞癌发生的危险性是未感染者的 8.89 倍和 6.81 倍。本研究结果的感染率以及合并优势比均明显高于 Miller 等<sup>[19]</sup> 的研究结果, 这主要与地域分布差异有关<sup>[13]</sup>, 来自亚洲(如中国、印度)的报道普遍发现肿瘤中 HPV-DNA 的检出率高于欧洲和美国, 而 Miller 等<sup>[19]</sup> 的文献资料主要来自欧美。

综上所述,本研究以及 Miller 等的 Meta 综合分析结果均显示 HPV 感染、尤其是 HPV16 感染的患者具有较高的口腔鳞癌发生的危险性,目前已有成功应用 HPV16E7 基因诱导正常口腔上皮细胞永生化的研究<sup>[20]</sup>,因此 HPV、尤其是 HPV16 感染是口腔鳞癌重要的致癌因素。该结果对口腔鳞癌的预防和治疗具有重要的意义,它可应用于对正常人群或癌前病变的患者进行 HPV16 的筛查或检测,以早期预防口腔鳞癌的发生;或应用反义技术阻断 HPV16E7 基因的致癌作用以及应用抗病毒治疗口腔鳞癌。但目前对 HPV 的致癌机制以及 HPV 与其它致癌因素的关系仍未完全阐明,仍需作进一步的研究。

### [参 考 文 献]

- [1] 高文涛,杨淑华,孙宏晨,等. 舌鳞状细胞癌中人乳头瘤病毒感染 [J]. 口腔医学纵横杂志,1998,14(2): 75 - 77.
- [2] 雷 蕾,李辉亚,孙 瑜. GP-PCR 检测口腔粘膜中 HPV 的研究 [J]. 临床口腔医学杂志, 1997,13(4): 197 - 198.
- [3] 雷 蕾,李辉亚,孙 瑜. 口腔鳞癌中人乳头瘤病毒的研究 [J]. 中华口腔医学杂志, 1996,31(6): 375 - 377.
- [4] 张 桐,楚雍烈,袁育康,等. 用聚合酶链反应检测口腔癌组织中乳头状瘤病毒的 E6 转化基因 [J]. 西安医科大学学报, 1994,15(1): 8 - 11.
- [5] 陶震江,万林忠,叶玉霞,等. 口腔颌面部病变组织中乳头瘤病毒 DNA 的检测 [J]. 口腔医学, 1998,18(3): 123 - 125.
- [6] 布静秋,庞劭凡,钟 梅,等. 口腔鳞状细胞癌与人乳头瘤病毒感染的相关性研究 [J]. 解放军医学杂志, 2000,25(6): 447 - 449.
- [7] 帕提曼,曹 俊,陈万涛,等. 口腔鳞状细胞癌高危型人乳头状瘤病毒感染的检测 [J]. 上海口腔医学, 2000,9(4): 212 - 215.
- [8] 陈伟良,童立文,邓庆丽. 人乳头瘤病毒 16 型和 EB 病毒感染与口腔鳞癌关系 [J]. 口腔颌面外科杂志, 1998,8(1): 23 - 25.
- [9] 李运良,汤 红,游学科,等. 聚合酶链反应检测口腔鳞癌及癌旁组织中人类乳头瘤病毒 DNA [J]. 湖南医学,1996,13(2):69 - 70.
- [10] 林兆全,李良忠,杨文军,等. 维吾尔族口腔鳞癌 HPV 感染及 P53、PCNA 表达及临床病理学意义 [J]. 新疆医科大学学报, 2001,24(3):200 - 202.
- [11] 洪明晃. 临床科学研究——设计、测量、评价(DME)[M]. 广州:中山大学出版社,1994:35 - 38.
- [12] 方积乾. 医学统计学与电脑实验 [M]. 上海:上海科技出版社,2001:345 - 360.
- [13] 王卓颖,田敖龙. 人乳头状瘤病毒感染与头颈部恶性肿瘤的关系 [J]. 中国癌症杂志,2000,10(6):569 - 571.
- [14] Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg, et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis [J]. Int J Oral Surg, 1983, 12(6): 418 - 424.
- [15] 苏春六. 口腔粘膜癌基因组人乳突状瘤病毒 16, E8 表达基因检测 [J]. 华西口腔医学杂志,1993;11(3): 170 - 172.
- [16] Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1996, 82(1): 57 - 68.
- [17] Holladay EB, Gerald WL. Viral gene detection in oral neoplasms using the polymerase chain reaction [J]. Am J Clin Pathol, 1993, 100(1): 36 - 40.
- [18] 王安训,丁学强,许鸿生. 血清铜与复发性口腔溃疡关系的 Meta 分析 [J]. 中山医科大学学报,1998,19(1):67 - 69.
- [19] Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982 - 1997 [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2001, 91(6): 622 - 635.
- [20] 帕提曼,张志愿,曹 俊. 16 型人类乳头状瘤病毒对口腔上皮细胞 Rb、p16、Cyclin D1 表达的影响 [J]. 中华口腔医学杂志, 2002,37(2): 84 - 86.

[编辑:张菊;校对:甘可建]

## 《现代肿瘤医学》征订启事

《现代肿瘤医学》(ISSN1672 - 4992, CN61 - 1415/R), 是国家科学技术部、新闻出版总署批准的国内外公开发行的肿瘤专业学术期刊,以贯彻“双百”方针,开展学术交流,不断提高肿瘤基础研究、预防及临床诊疗工作水平,坚持普及与提高相结合原则,为广大肿瘤科技工作者提供学术交流园地为办刊宗旨。主要栏目有专题专稿、论著、基础研究、流行病学、临床报道、短篇、经验交流、综述、中西医结合、护理园地等。系科技部“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”,《中国学术期刊综合评价数据库》统计源期刊、美国《化学文摘》、《中国科学引文数据库》、《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国期刊全文数据库》、《中国生物医学文献数据库》收录期刊、《CAJ - CD 规范》执行优秀期刊。

本刊为双月刊,112 页码,国际标准 A4 开本,随文插印彩图,逢双月底出版。每期定价 8 元,全年 48 元,欢迎广大读者在当地邮局订购(邮发代码 52 - 297)或直接向编辑部邮购。

地址:西安市雁塔西路 309 号现代肿瘤医学编辑部,邮编:710061 电话:029 - 85366909,029 - 85254081 - 232, 传真:029 - 85366909, E-mail: sxzlyx@263.net