

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.2018040011

· 论著 ·

# HPV 感染与鼻内翻性乳头状瘤复发及恶变相关的 Meta 分析

王茂华<sup>1</sup>, 于爱民<sup>2</sup>, 关兵<sup>2</sup>, 戴炳译<sup>2</sup>, 严齐<sup>2</sup>, 何庆庆<sup>3</sup>

(1. 中南大学湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南长沙 410011; 2. 江苏省苏北人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 江苏扬州 225001; 3. 南京大学医学院附属鼓楼医院耳鼻咽喉头颈外科, 江苏南京 210008)

**摘要:** **目的** 探讨人乳头状瘤病毒(HPV)与鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤(SNIP)发生、复发及恶变的关系。**方法** 检索 Pubmed、Web of science、Embase、Cochrane Library、CNKI、维普、中国知网及万方等数据库,查找 2000 ~ 2017 年国内外公开发表的 HPV 与 SNIP 发生、复发及恶变相关的所有病例对照研究文献,应用 RevMan 5.3 统计软件对各研究原始数据进行统计分析。**结果** Meta 分析示 SNIP 组 HPV 感染率明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ,  $OR = 19.72$ , 95%  $CI$  为 7.91 ~ 49.18); 复发组 HPV 感染率明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ,  $OR = 3.10$ , 95%  $CI$  为 1.90 ~ 5.08); 恶变组 HPV 感染率明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ,  $OR = 2.09$ , 95%  $CI$  为 1.41 ~ 3.09)。**结论** HPV 感染与 SNIP 的发生、复发及恶变密切相关。

**关键词:** 人乳头状瘤病毒; 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤; 复发; 恶变; Meta 分析

中图分类号: R765.4 文献标识码: A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(4): 350 - 355, 360]

## Meta-analysis of association between human papilloma virus infection with recurrence and malignant transformation of sinonasal inverted papilloma

WANG Mao-hua<sup>1</sup>, YU Ai-min<sup>2</sup>, GUAN Bing<sup>2</sup>, DAI Bing-yi<sup>2</sup>, YAN Qi<sup>2</sup>, HE Qing-qing<sup>3</sup>

(1. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China; 2. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, China; 3. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

**Abstract:** **Objective** To discuss the relationship between human papilloma virus (HPV) and recurrence as well as malignant transformation of sinonasal inverted papilloma (SNIP). **Methods** Published articles of case-control study about the relationship between HPV and recurrence as well as malignant transformation of SNIP were selected from Pubmed, Web of science, Embase, Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang database and Chinese HowNet (2000—2017). All paper were reviewed and the original data were analyzed statistically by using RevMan5.3 statistical software. **Results** Meta analysis showed that HPV infection rate of the SNIP group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.00001$ ,  $OR = 19.72$ , 95%  $CI = 7.91 \sim 49.18$ ), and those of the recurrence group, malignant transformation group were also significantly higher than that of the control group ( $P < 0.00001$ ,  $OR = 3.10$ , 95%  $CI = 1.90 \sim 5.08$ ;  $P = 0.0002$ ,  $OR = 2.09$ , 95%  $CI = 1.41 \sim 3.09$ ), respectively. **Conclusion** HPV infection is closely related to the occurrence, recurrence as well as malignant transformation of SNIP.

**Key words:** Human papilloma virus; Sinonasal inverted papilloma; Recurrence; Malignant transformation; Meta analysis

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(4): 350 - 355, 360]

鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤 (sinonasal inverted papillomas, SNIP) 是临床上常见的鼻腔鼻窦上皮源性良性肿瘤,占鼻腔鼻窦肿瘤的 0.5% ~ 4.0%。近年来国内外有许多相关研究证明人乳头状瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 与 SNIP 的发生、复发及恶变有关。本文则收集这些研究,用 Meta 分析的方法对 HPV 与 SNIP 的关系进行全面系统的评价。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

通过计算机检索 2000 ~ 2017 年 Pubmed、Web of science、Embase、Cochrane Library、CNKI、维普、中国知网及万方等数据库上发表的 HPV 感染与 SNIP 发生、复发及恶变相关的研究报道,检索词为“鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤”、“人乳头状瘤病毒”、“Human papilloma virus”、“sinonasal inverted papilloma”。末次检索时间 2018 年 1 月 6 日,通过数据库检索关键词得到原始文献 191 篇,阅读文献标题及摘要后初筛,剔除与标题无关、研究对象非人、检测方法非 PCR、综述或个案的文献 92 篇;阅读全文后复筛,剔除未提供详细原始数据、未设置对照、重复报告的文献 76 篇,最终入选 23 篇。检索步骤具体见图 1。

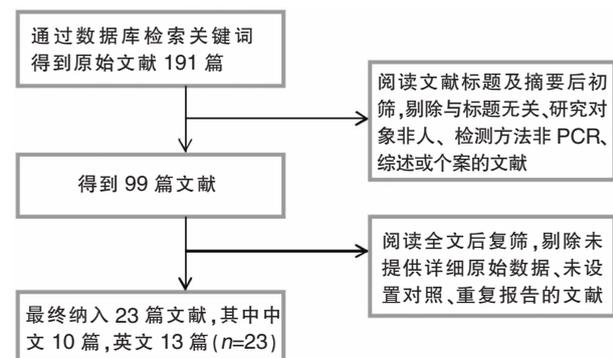


图 1 文献筛选流程及结果

### 1.2 纳入与排除标准

①必须是病例对照研究;②采用 PCR 方法检测 HPV;③只要检出一个 HPV 型,即认为 HPV 阳性;④剔除综述个案、无对照组、检验方法非 PCR、论文质量差、重复报告的文献。

### 1.3 文献质量评价

采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS 量表) 对文献进行质量评价。若  $\geq 5$  分,表示纳入文献质量较高,可被纳入 Meta 分析;若  $< 5$  分,则表示纳入文献质

量较差,应被剔除。

### 1.4 统计分析

采用 RevMan 5.3 统计软件对原始研究数据进行分析。对各研究进行异质性检验,以  $P$  值大于或小于 0.05 判断有无异质性。异质性的可参照  $I^2$  值,当  $I^2 = 0\%$  时,表示无异质性; $I^2 = 25\%$  时,表示有轻度异质性; $I^2 = 50\%$  时,表示存在中度异质性; $I^2 = 75\%$  时,表示存在较大的异质性。若  $P > 0.05$  且  $I^2 < 50\%$ ,采用固定效应模型合并统计量,若  $P < 0.05$  或  $I^2 \geq 50\%$ ,则采用随机效应模型合并统计量。轻度异质性尚可接受,但异质性较大时需要进行敏感性分析,寻找异质性来源。

## 2 结果

### 2.1 文献概括

参照上述的纳入及排除标准,共有 23 篇<sup>[1-23]</sup>符合标准的文献被纳入本研究,基本信息及质量评分见表 1。其中 13 篇文献对 SNIP 组和对照组进行比较,10 篇文献对 SNIP 复发组和非复发组进行比较,18 篇文献对 SNIP 恶变组与非恶变组进行比较。

表 1 纳入研究的基本信息

第一作者	研究年份	SNIP 例数	HPV 阳性例数	地区	NOS 评分
高鹏飞 <sup>[1]</sup>	2000	30	20	中国	7
Kraft <sup>[2]</sup>	2001	29	1	瑞士	6
林勤 <sup>[3]</sup>	2002	18	1	中国	5
陈波蓓 <sup>[4]</sup>	2004	42	23	中国	6
陈勇挺 <sup>[5]</sup>	2005	21	15	中国	5
卢山珊 <sup>[6]</sup>	2005	28	21	中国	7
Mckay <sup>[7]</sup>	2005	14	3	美国	5
关亚峰 <sup>[8]</sup>	2006	26	3	德国	6
Hoffmann <sup>[9]</sup>	2006	60	47	中国	5
Kim <sup>[10]</sup>	2007	57	7	韩国	5
Altavilla <sup>[11]</sup>	2009	20	14	意大利	5
Cheung <sup>[12]</sup>	2010	56	15	香港	5
孙璞 <sup>[13]</sup>	2010	101	65	中国	7
钟振华 <sup>[14]</sup>	2010	57	37	中国	6
Jenko <sup>[15]</sup>	2011	71	23	斯洛文尼亚	7
Sham <sup>[16]</sup>	2012	73	3	香港	7
Hasegawa <sup>[17]</sup>	2012	13	6	日本	6
张小平 <sup>[18]</sup>	2013	78	48	中国	6
计早 <sup>[19]</sup>	2015	104	69	中国	6
Lin <sup>[20]</sup>	2015	28	15	中国	6
Scheel <sup>[21]</sup>	2015	90	11	美国	6
Jalilvand <sup>[22]</sup>	2016	40	10	伊朗	6
Valibeigi <sup>[23]</sup>	2017	41	13	伊朗	5

### 2.2 文献异质性检验

对各文献的结果进行异质性检验,SNIP 组与正常对照组(鼻息肉或正常鼻黏膜组织)( $P=0.04 < 0.05$ ),故采用随机效应模型。复发组与非复发组( $P=0.15 > 0.05$ ),故采用固定效应模型。恶变组与非恶变组( $P=0.16 > 0.05$ ),故采用固定效应模型。

### 2.3 SNIP 发生与 HPV 感染的关系

SNIP 组 625 例中检出 HPV 312 例,对照组 417 例中检出 10 例,合并  $OR=19.72$ ,95%  $CI$  为  $7.91-49.18$ ,合并效应量的检验结果  $Z=6.39$ , $P < 0.01$ ,SNIP 组 HPV 感染率明显高于对照组,SNIP 的发生与 HPV 的感染密切相关(图 2)。

### 2.4 复发组与非复发组 HPV 感染的关系

SNIP 复发组 170 例中检出 HPV 77 例,非复发组 317 例中检出 HPV 86 例,合并  $OR=3.10$ ,95%  $CI$  为  $1.90-5.08$ ,合并效应量的检验结果  $Z=4.51$ , $P < 0.01$ ,SNIP 复发组 HPV 感染率明显高于非复发组,HPV 感染与 SNIP 复发密切相关(图 3)。

### 2.5 恶变组与非恶变组 HPV 感染的关系

SNIP 恶变组 166 例中检出 HPV 104 例,非恶变组 757 例中检出 HPV 277 例,合并  $OR=2.09$ ,95%  $CI$  为  $1.41-3.09$ 。合并效应量的检验结果  $Z=3.68$ , $P=0.0002$ ,表明 SNIP 恶变组 HPV 感染率明显高于非恶变组,HPV 感染与 SNIP 的恶变密切相关(图 4)。

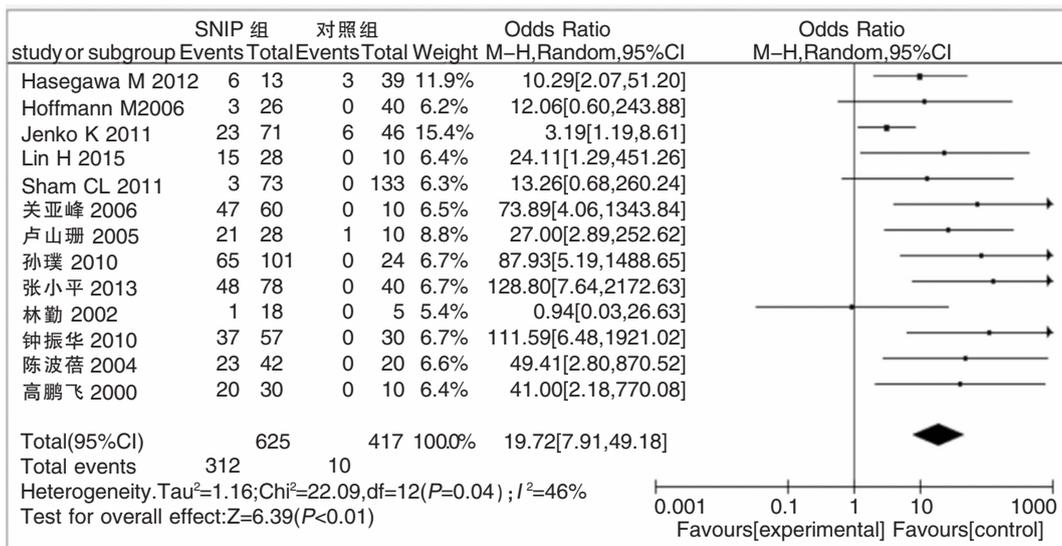


图 2 SNIP 组与对照组 HPV 感染率对比森林图

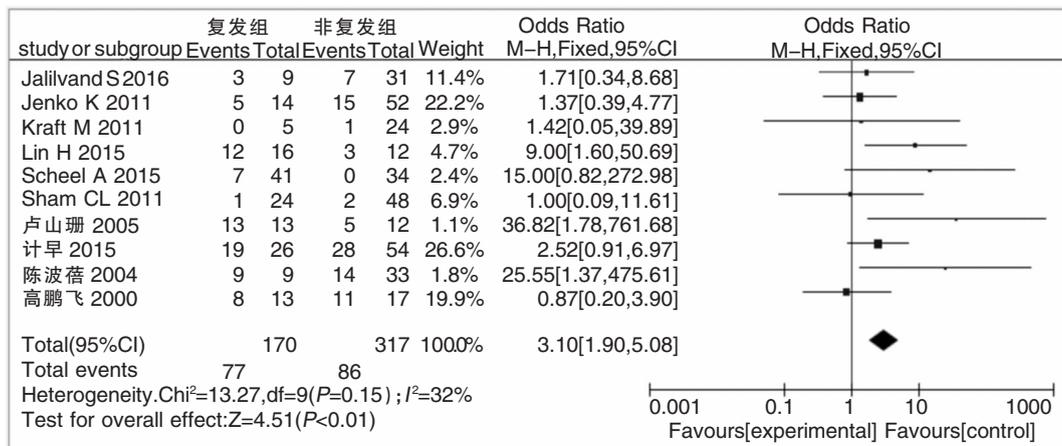


图 3 SNIP 复发组与非复发组 HPV 感染率对比森林图

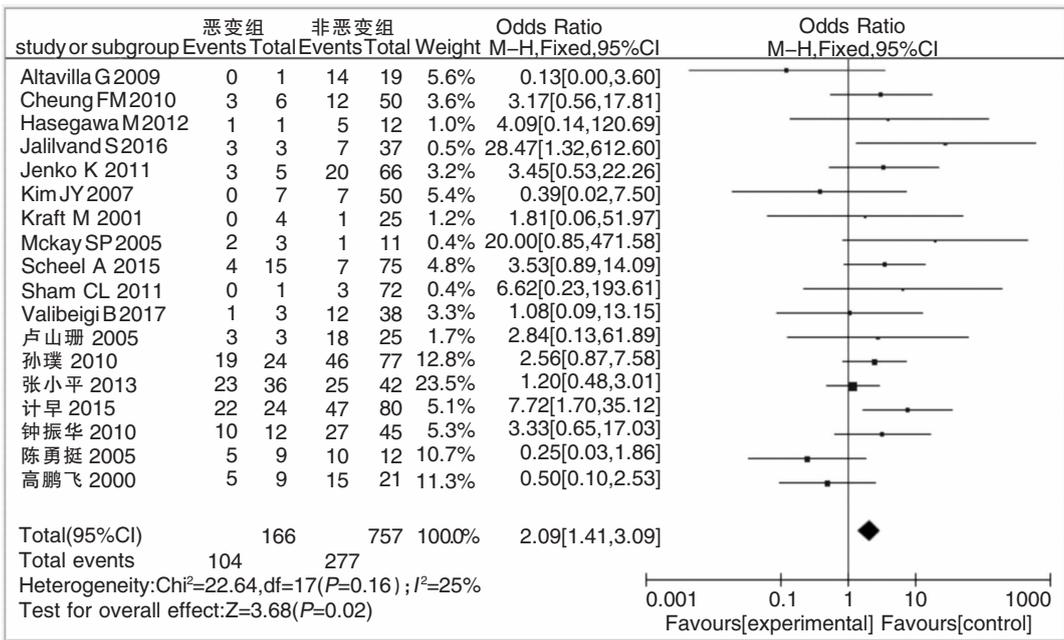


图 4 SNIP 恶变组与非恶变组 HPV 感染率对比森林图

2.6 敏感性分析

我们采用改变效应模型、去除比重最高及最低项 3 种方法对上述结果进行敏感性分析(表 2)。重新进行 Meta 分析后,复发组与恶变组的结论未发生改变,提示 Meta 分析稳定性好(表 3-5);SNIP 组的结论在去除比重最高项后发生改变,异质性消失,说明该剔除研究为异质性来源。

表 2 不同指标的 Meta 分析结果

指标	效应模型	OR	95% CI	P
SNIP 发生	随机效应	19.72	7.91 - 49.18	<0.01
SNIP 复发	固定效应	3.10	1.90 - 5.08	<0.01
SNIP 恶变	固定效应	2.09	1.41 - 3.09	0.0002

表 3 敏感性分析:SNIP 组与 HPV 感染相关的 Meta 分析

项目	SNIP 组	对照组	P	效应模型	OR(95% CI)
去除比重最高	289/554	4/371	0.53	随机	25.53(11.98,54.40)
去除比重最低	311/607	10/412	0.05	随机	22.96(9.19,57.39)
改变效应模型	312/625	10/417	0.04	固定	18.67(10.69,32.62)

表 4 敏感性分析:复发组与 HPV 感染相关性的 Meta 分析

项目	复发组	非复发组	P	效应模型	OR(95% CI)
去除比重最高	58/144	58/263	0.10	固定	3.32(1.89,5.82)
去除比重最低	64/157	81/305	0.27	固定	2.73(1.64,4.54)
改变效应模型	77/170	86/317	0.15	随机	2.79(1.37,5.72)

表 5 敏感性分析:恶变组与 HPV 感染相关性的 Meta 分析

项目	恶变组	非恶变组	P	效应模型	OR(95% CI)
去除比重最高	81/130	252/715	0.18	固定	2.36(1.52,3.66)
去除比重最低	102/163	276/746	0.19	固定	2.02(1.36,3.00)
改变效应模型	104/166	277/757	0.16	随机	2.11(1.24,3.58)

2.7 发表偏倚的评估

我们采用倒漏斗图和 egger's 检验对上述 3 个 Meta 分析的相应文献其潜在的发表偏倚进行分析(图 5~7)。可见漏斗图并不完全对称,egger's 检验中 SNIP 组与对照组(P=0.003)、恶变组与非恶变组(P=0.007)的 P 值小于 0.05,复发组与非复发组(P=0.496)的 P 值大于 0.05,说明前者存在一定的发表偏倚,而后者无发表偏倚,偏倚可能是由于资料搜集不全,阴性结果难以发表,部分研究结果尚未公布造成。

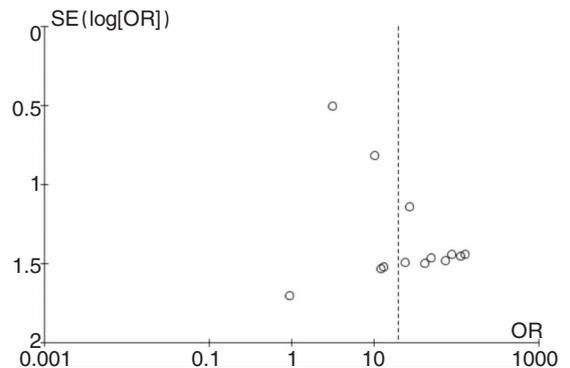


图 5 SNIP 组与 HPV 感染相关的倒漏斗图

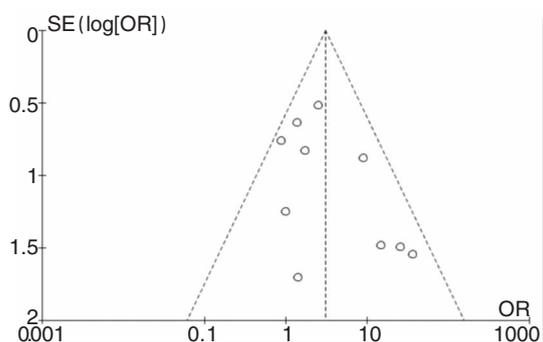


图6 SNIP复发与HPV感染相关的倒漏斗图

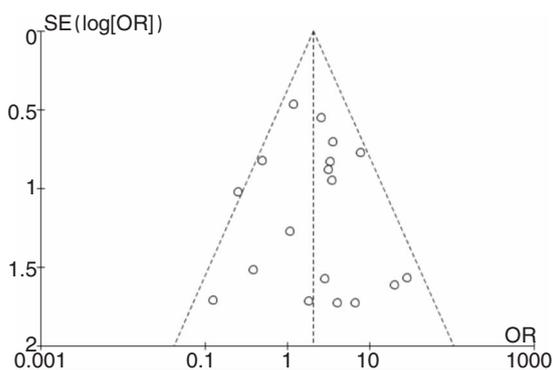


图7 SNIP恶变与HPV感染相关的倒漏斗图

### 3 讨论

SNIP虽是鼻腔、鼻窦良性肿瘤,但其具有潜在的复发和癌变倾向。关于SNIP的发生、复发及恶变的病因及机制尚不清楚。自Syrjänen等<sup>[24]</sup>首次从SNIP中检出HPV基因以来,国内外许多研究均在SNIP中检出HPV,但检出率差别较大,可能为不同地区、不同检测方法及其他影响因素(如吸烟)所致。

HPV是一种双链DNA病毒,根据HPV亚型致病力及致癌性的不同,将HPV分为低危型(6、11等)和高危型(16、18等)两类<sup>[25]</sup>。HPV与多种皮肤、黏膜的感染和肿瘤相关,如病毒疣、生殖器疣、宫颈上皮内瘤变、宫颈癌等。Giotakisa等<sup>[26]</sup>通过研究SNIP、鼻息肉及鼻黏膜组织中相关增殖因子及凋亡因子,发现SNIP中的细胞增殖活跃而细胞凋亡减少。同时HPV感染后细胞的增殖增加而凋亡减少,提示HPV感染最终可能导致SNIP的发生。Fan等<sup>[27]</sup>认为上皮细胞的异常增殖及细胞凋亡与SNIP的恶化有关,SNIP的异常增殖可能与HPV感染相关,细胞增殖和凋亡的平衡在其中起关键作用。

Meta分析是对特定的具有相同研究目的、内容

的多个研究进行汇总分析的一种统计方法,可以增大样本量和检验效能。本研究是用Meta分析的方法对HPV感染在SNIP发生、复发及恶变中的作用进行系统评价。我们的Meta分析结果提示:HPV感染与SNIP发病显著相关,合并 $OR = 19.72$ ,95% $CI$ 为 $7.91 \sim 49.18$ ;HPV感染与SNIP的复发显著相关,合并 $OR = 3.10$ ,95% $CI$ 为 $1.90 \sim 5.08$ ;HPV感染与SNIP发病显著相关,合并 $OR = 2.09$ ,95% $CI$ 为 $1.41 \sim 3.09$ 。这与国内外大多数学者研究的结论是一致的,同时我们采用倒漏斗图和egger's检验对Meta分析纳入的文献进行发表偏倚的评估,我们可见看到漏斗图的两侧图形并不完全对称,egger's检验中SNIP组与对照组、恶变组与非恶变组的 $P$ 值小于0.05,而复发组与非复发组的 $P$ 值则大于0.05,说明SNIP组与对照组、恶变组与非恶变组的倒漏斗图与egger's检验的结果一致,纳入文献存在发表偏倚,而复发组与非复发组egger's检验 $P$ 值大于0.05,但倒漏斗图不完全对称,说明本身不存在发表偏倚,可能是由于异质性导致。所以我们依次对上述结论进行敏感性分析,即分别通过改变效应模型、去除最高比重及最低比重项后复发组与恶变组的Meta分析结论并未发生改变,提示Meta分析稳定性好,结论较可靠;而对存在异质性的SNIP组,在去除比重最高项后,其Meta分析结论发生改变,异质性消失,说明该剔除研究为异质性来源。

本研究所纳入的相关文献均属于病例对照研究,故容易受到多种偏倚的影响。由于文献检索,可能存在语言偏误,只包括英文或中文发表的文章。由于正常鼻腔鼻窦黏膜组织来源相对比较困难,部分研究采用鼻窦炎患者的炎性黏膜组织或鼻息肉作为对照,导致对照组的基线不一致,故可能导致偏倚。实验室检测技术不规范和检测方法不准确,可能会对HPV的检出率产生影响。部分纳入的研究通过PCR法难以区分HPV的亚型,因此本研究未对HPV亚型与SNIP发生、复发及恶变的关系做进一步分析。关于一些可能会影响HPV感染率的危险因素(如吸烟、职业等),对此我们没有进行亚组分析,因为大多数的研究没有提供有关这些主题的信息,这无疑也可能造成偏倚。如Roh等<sup>[28]</sup>认为SNIP的复发与吸烟相关,HPV感染不是其复发的危险因素。而且我们只是进行了Meta分析,证明了HPV与SNIP的关联性,但没有提供因果关系的证据,且文章存在一定潜在的发表偏倚,所以可在此基

础上给予完善,进行更大规模的 Meta 分析,或许有助于减少因病例本身来源的偏倚。

本研究虽进一步表明了 HPV 感染与 SNIP 的发生、复发及癌变相关,但其具体机制仍不清楚,还需要进一步的研究来阐明潜在的分子途径,然后才能将关联转变为因果关系。

#### 参考文献:

- [1] 高鹏飞, 陈文弦, 肖乐义, 等. EB 病毒和人乳头状瘤病毒感染与鼻、鼻窦内翻性乳头状瘤的关系[J]. 西南国防医药, 2000, 10(2):68-70.  
Gao PF, Chen WX, Xiao LY, et al. Relationship between sinonasal inverted papilloma and infection of Epstein - Barr virus and human papilloma virus[J]. [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2000, 10(2):68-70.
- [2] Kraft M, Simmen D, Casas R, et al. Significance of human papillomavirus in sinonasal papillomas[J]. J Laryngol Otol, 2001, 115(9):709-714.
- [3] 林勤, 易自翔, 杨劲松, 等. 不同类型鼻内乳头状瘤与 HPV 感染的关系[J]. 山东医大基础医学院学报, 2002, 16(1):1-5.  
Lin Q, Yi ZQ, Yang JS, et al. The relationship between different type of nasal papilloma and human papilloma virus infection[J]. Journal of Preclinical Medicine College of Shandong Medical University, 2002, 16(1):1-5.
- [4] 陈波蓓. 鼻内翻性乳头状瘤与人乳头瘤病毒感染的相关性研究[J]. 浙江医学, 2004, 26(1):21-22.  
Chen BB. The relationship between nasal inverted papilloma and human papilloma virus[J]. Zhejiang Medical Journal, 2004, 26(1):21-22.
- [5] 陈勇挺, 陈文弦. 鼻及鼻窦内翻性乳头状瘤临床表现和人乳头状瘤病毒基因分析研究[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(2):144-145.  
Chen YT, Chen WX. Clinical manifestations of sinonasal inverted papilloma and genetic analysis of human papilloma virus[J]. The Journal of Practical Medicine, 2005, 21(2):144-145.
- [6] 卢山珊, 周韧, 徐纪为. 鼻腔及鼻窦内翻性乳头状瘤与人乳头状瘤病毒感染及病毒亚型的关系[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2005, 40(3):195-198.  
Lu SS, Zou R, Xu JW. Relationship between prognosis of nasal inverted papilloma and human papillomavirus types [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, 2005, 40(4):195-198.
- [7] McKay SP, Grégoire L, Lonardo F, et al. Human papillomavirus (HPV) transcripts in malignant inverted papilloma are from integrated HPV DNA [J]. Laryngoscope, 2005, 115(8):1428-1431.
- [8] 关亚峰, 臧朝平, 张重华. 人乳头状瘤病毒 57 感染与鼻内翻性乳头状瘤发生的相关性[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2006, 20(20):922-927.

- Guan YF, Zang CP, Zhang CH. Study on correlation between HPV57 infection and the etiology of IP[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology, 2006, 20(20):922-927.
- [9] Hoffmann M, Klose N, Gottschlich S, et al. Detection of human papillomavirus DNA in benign and malignant sinonasal neoplasms [J]. Cancer Lett, 2006, 239(1):64-70.
- [10] Kim JY, Yoon JK, Citardi MJ, et al. The prevalence of human papilloma virus infection in sinonasal inverted papilloma specimens classified by histological grade[J]. Am J Rhinol, 2007, 21(6):664-669.
- [11] Altavilla G, Staffieri A, Busatto G, et al. Expression of p53, p16INK4A, pRb, p21WAF1/CIP1, p27KIP1, cyclin D1, Ki-67 and HPV DNA in sinonasal endophytic Schneiderian (inverted) papilloma[J]. Acta Otolaryngol, 2009, 129(11):1242-1249.
- [12] Cheung FM, Lau TW, Cheung LK, et al. Schneiderian papillomas and carcinomas: a retrospective study with special reference to p53 and p16 tumor suppressor gene expression and association with HPV[J]. Ear Nose Throat J, 2010, 89(10):E5-E12.
- [13] 孙璞, 陈晓平, 裴斐, 等. 鼻内翻性乳头状瘤与人乳头状瘤病毒感染及其亚型的关系[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 45(4):310-313.  
Sun P, Chen XP, Pei F, et al. Relationship between nasal inverted papilloma and human papillomavirus subtypes [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, 2010, 45(4):310-313.
- [14] 钟振华, 闫艾慧, 姜菲菲, 等. 人乳头状瘤病毒感染与鼻内翻性乳头状瘤的发病及恶变关系的研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(5):209-211.  
Zhong ZH, Yan AH, Jiang FF, et al. The study on the relationship between human papillomavirus infection and pathogenesis of nasal inverted papilloma and its malignant transformation [J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, 2010, 24(5):209-211.
- [15] Jenko K, Kocjan B, Zidar N, et al. In inverted papillomas HPV more likely represents incidental colonization than an etiological factor[J]. Virchows Archiv, 2011, 459(5):529-538.
- [16] Sham CL, To KF, Chan PKS, et al. Prevalence of human papillomavirus, Epstein - Barr virus, p21, and p53 expression in sinonasal inverted papilloma, nasal polyp, and hypertrophied turbinate in Hong Kong patients [J]. Head Neck, 2012, 34(4):520-533.
- [17] Hasegawa M, Deng Z, Maeda H, et al. Human papillomavirus load and physical status in sinonasal inverted papilloma and squamous cell carcinoma[J]. Rhinology, 2012, 50(1):87-94.
- [18] 张小平, 陈兵, 古吉敏, 等. 人乳头状瘤病毒感染及其亚型与鼻内翻性乳头状瘤相关性探讨[J]. 国际病毒学杂志, 2013, 20(4):183-186.  
Zhang XP, Chen B, Gu JM, et al. Human papilloma virus and DNA test for inverted papillomas of the nasal cavities[J]. International Journal of Virology, 2013, 20(4):183-186.

(下转第 360 页)