

医学信息速递

Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

男性患者中的HPV相关疾病：一个被低估的难题

产品战略&医学与信息部

2024-3



传递最有价值的医学信息

目录

CONTENTS

01 文献简介

- 文献信息
- 文献摘要

02 文献重点内容

- 研究背景
- 研究方法
- 研究结果
- 研究结论

03 文献提示





文献基本信息

HPV-related diseases in male patients: an underestimated conundrum

男性患者中HPV相关疾病：一个被低估的难题

发表杂志

内分泌研究杂志

发表时间

2023年9月

影响因子

5.4 (2区Q2)

作者：意大利

A. Garolla · A. Graziani · G. Grande · C. Ortolani · A. Ferlin

Journal of Endocrinological Investigation (2024) 47:261–274
https://doi.org/10.1007/s40618-023-02192-3

REVIEW

HPV-related diseases in male patients: an underestimated conundrum

A. Garolla¹ · A. Graziani¹ · G. Grande¹ · C. Ortolani² · A. Ferlin¹

Received: 21 June 2023 / Accepted: 28 August 2023 / Published online: 28 September 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

Purpose Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted disease, in males and females worldwide. While the role of HPV in female diseases is well known and largely studied, males have negligibly been included in these programs, also because the proportion of women suffering and dying from HPV-related diseases is much larger than men. The aim of this review is to focus on HPV-related diseases in male patients.

Methods We performed a literature analysis on the electronic database PubMed. We considered randomized trials, observational and retrospective studies, original articles having as topic the relationship between HPV male infection and the following items: oral, anal penile cancers, warts, condylomas, male infertility, altered sperm parameters, anti-sperm antibodies (ASA). We also included experimental in vitro studies focused on the effects of HPV infection on oocyte fertilization, blastocyst development, and trophoblastic cell invasiveness. In addition, studies describing the adjuvant administration of the HPV vaccination as a possible strategy to promote HPV clearance from semen in infected males were included.

Results Regarding head and neck HPV-related diseases, the most important non-oculoplastic disease is recurrent respiratory papillomatosis (RRP). Regarding neoplastic diseases, the proportion of head and neck cancers attributable to HPV has increased dramatically worldwide. In addition, nowadays, it is thought that half of head and neck squamous cell carcinomas (HNSCCs) cases in the United States are caused by infection with high-risk HPV. HPV is noteworthy in andrological practice too. It was described as having a high HPV prevalence, ranging between 50 and 70%, in male penile shaft, glans penis, coronal sulcus, semen as well as in scrotal, perianal, and anal regions. Moreover, in male patients, HPV infection has been associated, among other diseases, with penile cancers. HPV semen infection has been reported in about 10% in men from the general population and about 16% in men with unexplained infertility, although these data seem widely underestimated according to clinical experience. In particular, HPV semen infection seems to be most related to asthenoospermia and to anti-sperm antibodies (ASAs).

Conclusions HPV infection represents a health problem with a detrimental social and public impact. Despite this evidence, little has been done to date to widely promote vaccination among young males.

Keywords HPV · HPV-related diseases · Head and neck cancer · Male HPV · Male infertility · Sperm parameters

Background

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted disease (STD) in males and females worldwide [1, 2].

It is estimated that the probability of infection with the virus is about 80% in females and 90% in males across their lifetime [3, 4]. The high prevalence of HPV infection in the general population is related to its contagiousness. Despite HPV being mainly transmitted through sexual activity, people can also be easily infected by skin-to-skin contact [3].

HPVs belong to the family *Papillomaviridae* [3]. Papillomaviruses are a family of DNA viruses that infect the

A. Garolla and A. Graziani are the co-first authors.

✉ A. Garolla
andrea.garolla@unipd.it

¹ Unit of Andrology and Reproductive Medicine, Department of Medicine, University of Padova, Padua, Italy

² Section of Otolaryngology, Department of Neurosciences, University of Padova, Padua, Italy

Springer





文献摘要



研究目的

人乳头瘤病毒 (HPV) 感染是全世界最常见的性传播疾病。由于女性罹患和死于HPV相关疾病的比例远远高于男性, HPV在女性疾病中的作用得到广泛研究, 但许多筛查和研究临床项目, 男性很少被纳入。



研究结果

头颈部HPV相关肿瘤性疾病中, 全球范围内HPV相关头颈癌比例急剧上升。

HPV在男性阴茎干、阴茎龟头/冠沟、精液以及阴囊、肛周和肛门区感染率较高, 范围在50%~70%之间。HPV感染与阴茎癌等疾病有关。普通人群中约有10%男性精液感染HPV, 不明原因不育症男性中约有16%。HPV精液感染似乎与弱精子症和抗精子抗体最为相关。



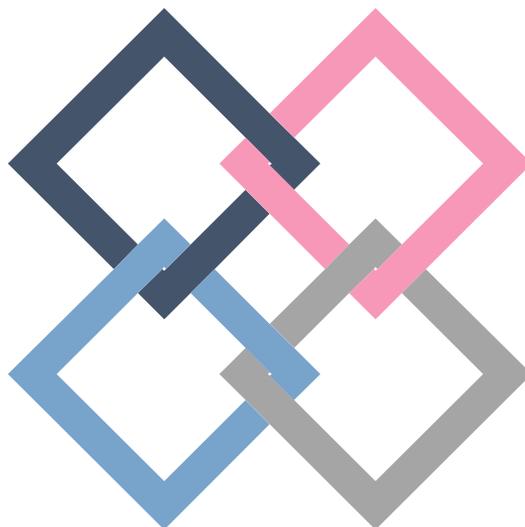
研究方法

- 纳入随机试验、观察性和回顾性研究
- 通过数据库检索以男性感染HPV与疾病的关系为主题的文献
- 收录体外实验研究
- 纳入部分研究



研究结论

HPV感染是一个健康问题, 会对社会和公众产生有害影响。尽管有这些证据, 但迄今为止, 在年轻男性中广泛推广疫苗接种的工作少之又少。



目录

CONTENTS

01 文献简介

- 文献信息
- 文献摘要

02 文献重点内容

- 研究背景
- 研究方法
- 研究结果
- 研究结论

03 文献提示



研究背景

人乳头瘤病毒(HPV)感染是世界范围内最常见的男性和女性性传播疾病。据估计，**女性一生中感染该病毒的可能性约为80%，男性约为90%**。低危型人乳头瘤病毒（LR-HPV）亚型被认为是皮肤疣、扁平疣或跖疣的罪魁祸首。此外，与LR-HPV相关的疾病还有口腔和肛门疣以及尖锐湿疣，LR-HPV通常会引起亚临床感染或良性乳头状瘤。

由于女性罹患和死于HPV相关疾病的比例远远高于男性，HPV在女性疾病中的作用已广为人知并被大量研究，但许多筛查和研究临床项目，男性很少被纳入。**在男性中，与其他男性发生性行为的HIV感染者感染某种HPV的发病率最高。最近，关于HPV感染的临床后果的研究已经扩展到异性恋男性人群。**在此背景下，人们也探讨了**男性在将HPV传播给女性中的作用。**

HPV在癌症病因学中占有重要地位，因为在所有与传染性病原体相关的癌症中，约有30%是由HPV引起的。在世界范围内，**HR-HPV亚型导致的癌症病例约占所有癌症病例的5%，估计每年女性感染人数为57万，男性感染人数为6万。HPV感染的总体流行率约占总人口的40%，大多数受感染的女性和男性并没有明显的临床症状或体征，通常是是一过性感染。**

与女性HPV感染相比，男性HPV感染及相关疾病的敏感性仍然不足。虽然目前还没有公认和有效的男性HPV筛查试验。然而，就**何时应进行诊断检测达成了普遍共识：(1)如果伴侣HPV检测呈阳性或患有HPV相关疾病；(2)出现HPV相关临床表现；(3)男男性行为者；(4)男性特发性不育症；(5)艾滋病毒感染。**

本综述目的是关注男性患者中的HPV相关疾病，特别是与HPV相关的头颈疾病和男科问题。





数据库检索

- 检索男性 HPV 相关疾病的最新文献，不同的时间间隔：头颈部疾病为 2020年至2022年，泌尿系统疾病为 2012年至2022年，男性不育症为 2012年至2022年。关键词分别包括 "HPV与头颈部"、"HPV与男性 "和 "HPV与男性不育"。



研究纳入

- 纳入随机试验、观察性和回顾性研究，以及以男性感染HPV与以下项目的关系为主题的原创文章：口腔癌、肛门阴茎癌、尖锐湿疣、尖锐湿疣、男性不育、精子参数改变、抗精子抗体。
- 收录体外实验研究，重点关注HPV感染对卵细胞受精、囊胚发育和滋养细胞侵袭性的影响。
- 纳入一些研究，研究描述作为一种策略，HPV 疫苗的辅助用药可促进受感染男性精液中 HPV 的清除。



研究结果

1

HPV在头颈部疾病中的作用

2

HPV在男性疾病中的作用

3

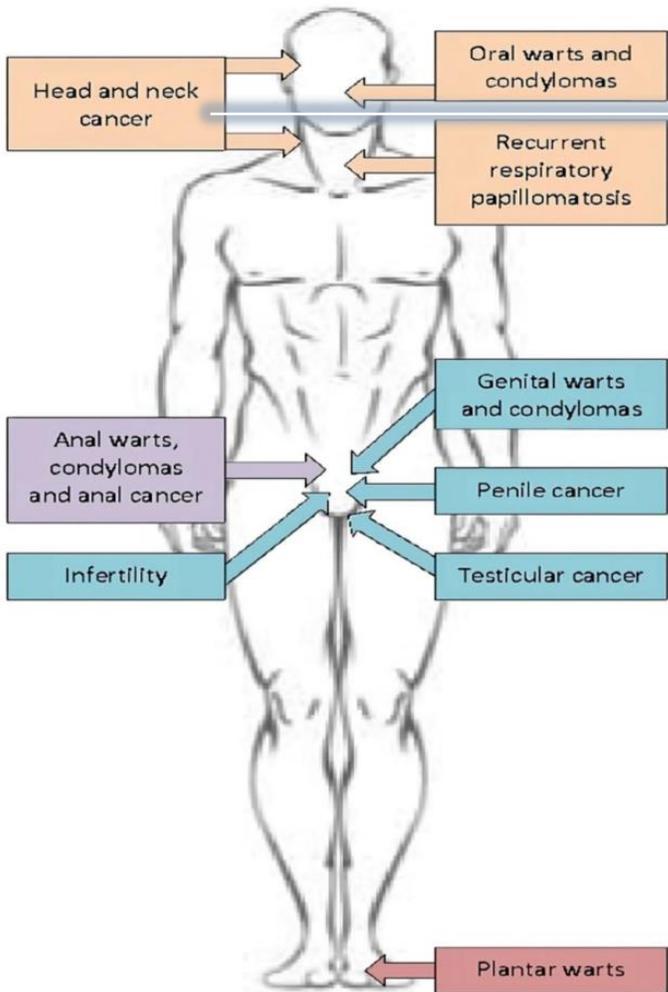
HPV 与男性不育

4

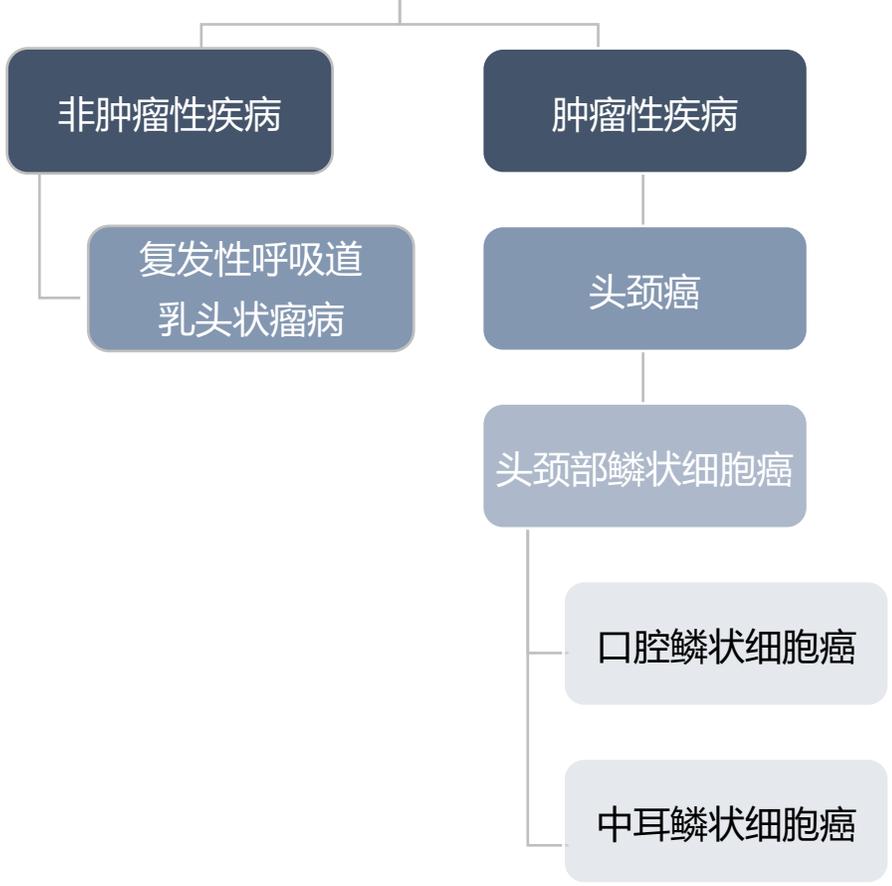
治疗与未来展望



男性HPV相关疾病



HPV在头颈部疾病中的作用



头颈部与HPV相关非肿瘤性疾病



- 头颈部与HPV相关的最重要的非肿瘤性疾病是**复发性呼吸道乳头状瘤病 (RRP)**
- 通常与粘膜HPV型感染有关，特别是HPV-6和HPV-11，其特征是呼吸道上皮细胞内鳞状乳头状瘤的生长。



- JoRRP通常表现为进行性声音嘶哑、呼吸困难，甚至严重的呼吸道阻塞。
- JoRRP具有典型的复发性，患者需要多次手术切除来维持呼吸道通畅。

青少年型RRP
(JoRRP)

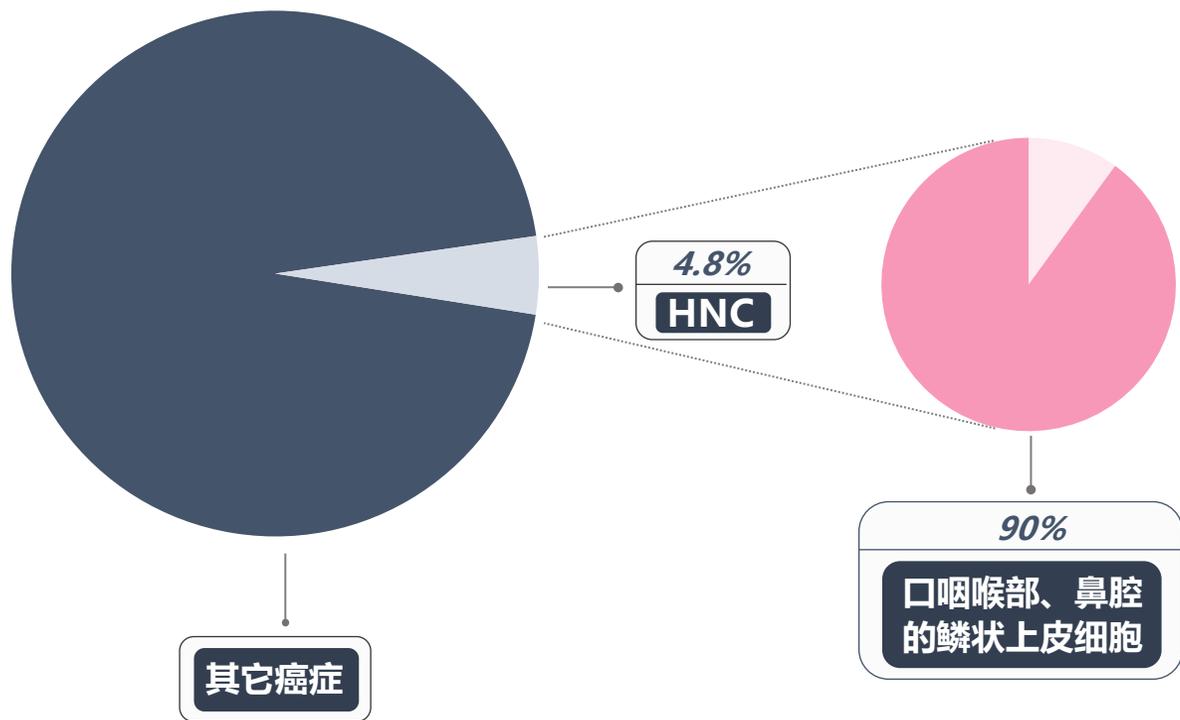
成人型RRP
(AoRRP)



- AoRRP通常发生在20岁以后，**男性更为常见**。
- HPV通过口腔接触受感染的外生殖器进行性传播。临床常见症状是声音嘶哑。
- 通常是单发的，不会扩散，复发的频率也低于幼年型。



头颈部与HPV相关肿瘤性疾病——头颈癌 (HNC)

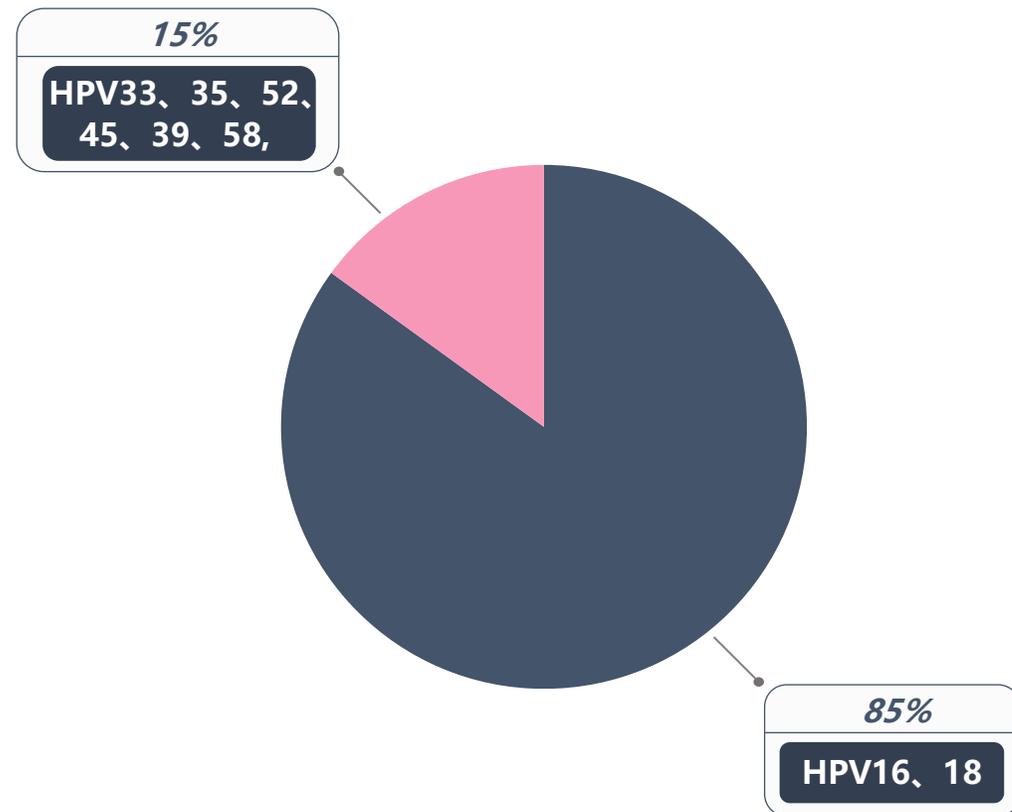


- 相关肿瘤性疾病方面，烟草和酒精历来是头颈部癌症的主要诱因，但过去几十年中，HPV导致的HNC比例在全球范围内急剧增加。
- HNC约占癌症的4.8%。90%HNC来自口腔、咽部、喉部的鳞状上皮细胞，或者更罕见的鼻腔。
- HNC的发病率因解剖区域和地理位置而异，但可以肯定的是，HNC发病率在过去十年中增加了36.5%。

HPV与头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC)

- 早在1983年，HPV就被假设在**HNSCC**病因学中发挥作用。
- 研究报道，HPV在**口咽癌**中的患病率为35.6%，在**口腔癌**中为23.5%，在**喉癌**中为24.0%，而HPV在HNSCC中的总体患病率估计为26%。
- 近年来，**HPV相关HNSCC的发病率显著增加**。目前，美国有一半的HNSCC病例被认为是由高危型HPV感染引起的。

HPV亚型各占HPV相关HNSCC



关于HPV口腔感染

01

主要通过性传播

- 研究表明，在有过性行为的人中，口腔HPV的患病率比没有性行为的人高8倍以上

02

HIV阳性的男男性行为感染率高

- HIV阳性的男男性行为者口腔HPV感染率是HIV阴性男男性行为者的三倍

03

在男性中更为常见

- 口咽癌大多发生在男性患者

04

性传播并不是唯一传播途径

- 其他途径包括污染物、手指、口腔、皮肤接触甚至自我接种



HPV与口腔鳞状细胞癌 (OSCC)

“

口咽部是HPV引起头颈部癌最常见的部位，病变发生在淋巴上皮部位，如腭扁桃体和舌根。扁桃体和舌根部淋巴组织的隐窝和不规则表面为HPV感染的持续存在创造了有利环境，增加OSCC发病风险。

”

- 全球OSCC中发现HPV感染为**20-60%**



- HPV相关OSCC在**非吸烟者**中更常见



- HPV相关HNCs**发病率不断增加，特别是OSCC**



- 美国**最常见HPV相关癌症是OSCC，甚至**超过女性宫颈癌**



- HPV相关OSCC与更频繁的淋巴结节受累相关



与HPV阴性OSCC患者相比

预后更好

HPV阳性OSCC往往在宫颈淋巴结出现大面积转移，临床和影像学上原发灶隐匿，因此诊断较早。

死亡风险低一半

局部区域控制得到改善和放射敏感性提高。

肿瘤内B细胞存在频率较高

HPV阴性的癌症中，功能障碍的CD8+T细胞的频率较高。



总生存期更好

由于HPV对预后的重大影响，HPV状态评估已被纳入治疗指南，这也反映在HPV+疾病的新肿瘤淋巴结转移（TNM）分期中。

第二原发癌发生率显著降低

p16INK4a（HPV相关生物标志物）可用于OSCC的早期诊断、治疗后监测和复发。

更年轻



HPV与中耳鳞状细胞癌 (MESCC)

- HPV还与MESCC有关，这是一种非常不常见的头颈癌亚型。
- 此外，尽管中耳鳞状细胞癌的预后似乎并不受是否感染HPV的影响，但仍有很高比例的中耳鳞状细胞癌患者伴有耳痛。



研究结果

1

HPV在头颈部疾病中的作用

2

HPV在男性疾病中的作用

3

HPV 与男性不育

4

治疗与未来展望



男性HPV相关病变

- 自2013年以来，**HPV男性生殖道感染的发病率居高不下，从50%到70%不等。**
- 据报道，阴茎轴、龟头、冠状沟、精液以及阴囊、肛周和肛门区域均存在HPV-DNA。这一发现表明，男性可能是HPV感染的宿主。

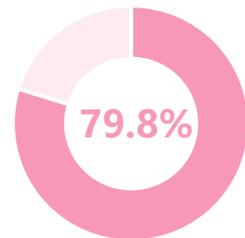


- 在男性患者中，**HPV感染与阴茎癌等相关。** 阴茎癌是一种侵袭性且相对罕见的龟头皮肤或包皮内层鳞状细胞癌，其特征是侵袭性生长和早期转移性扩散至淋巴结。
- HPV相关和非HPV相关阴茎癌的几种不同亚型具有不同的预后。由于这两种不同的致病途径，新的泌尿外科分类区分了HPV相关性和非HPV相关性阴茎癌。

男性HPV相关病变



阴茎癌



阴茎上皮内瘤变

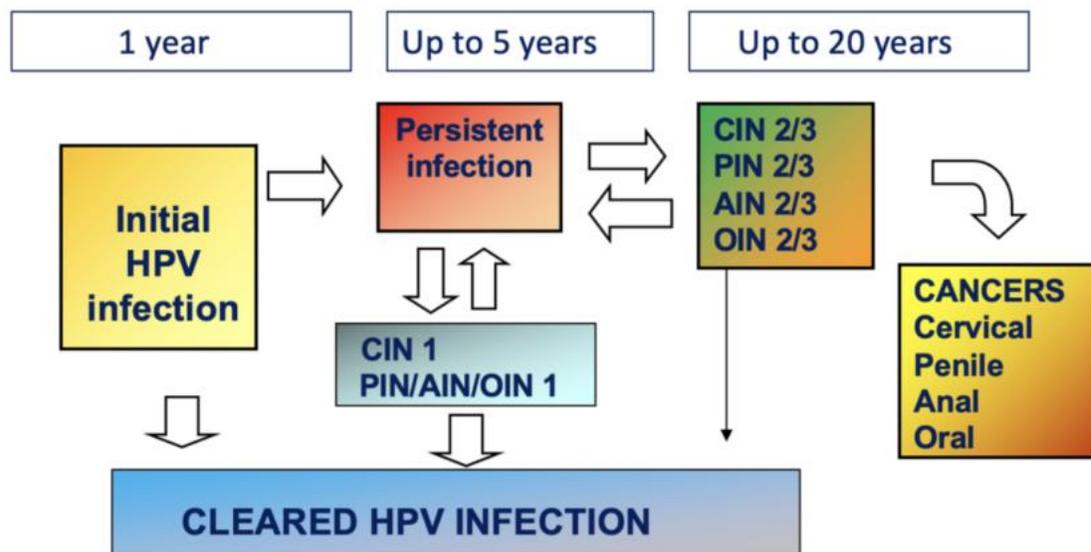
- 研究表明，HPV导致50.8%的阴茎癌和79.8%的阴茎上皮内瘤变。



HPV与上皮内瘤变

HPV感染与宫颈上皮内瘤变 (CIN) 及 阴茎、肛门和口腔上皮内瘤变 (PIN、OIN和AIN) 的对应关系

Natural History of HPV Infection and Cancers



CIN: cervical intraepithelial neoplasia; PIN: penile intraepithelial neoplasia; AIN: anal intraepithelial neoplasia; OIN: oral intraepithelial neoplasia.

- HPV感染和CIN（宫颈癌的前兆）之间可能存在**平行关系**，以及其他众所周知的HPV相关肿瘤的自然病史。
- 如PIN、AIN和OIN是阴茎癌、肛门癌和口腔癌的先兆。

研究结果

1

HPV在头颈部疾病中的作用

2

HPV在男性疾病中的作用

3

HPV 与男性不育

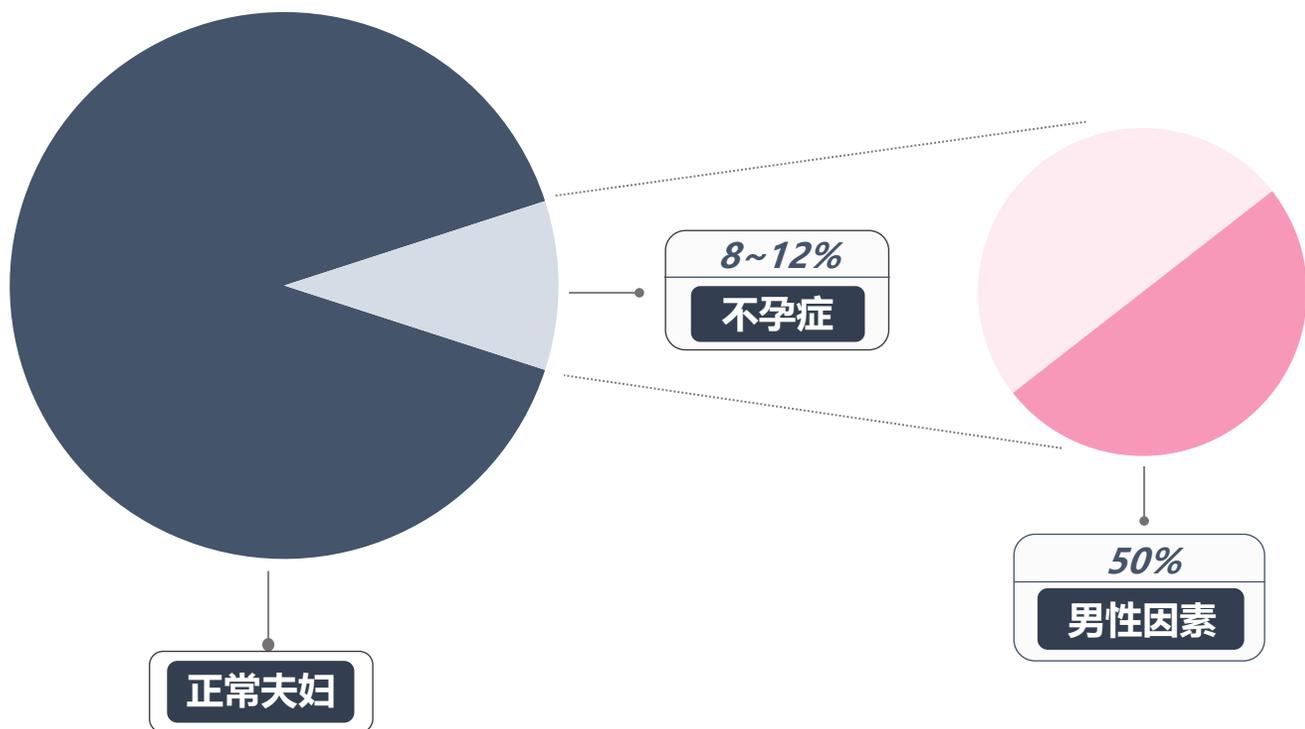
4

治疗与未来展望



关于不孕症

- 不孕症的定义是在定期无保护性交12个月或更长时间内仍未能临床怀孕。



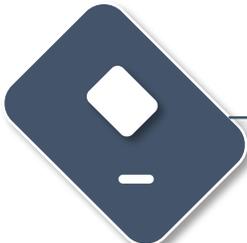
- 全球有8~12%夫妇患有不孕症，**50%不孕夫妇的主要原因或诱因是男性因素。**

HPV精液感染

- 近年来，精液中HPV的检测引起了人们的极大兴趣。



精液中脱落细胞和精子细胞中检测到了HPV。
事实上，**所有精液成分**（精子、体细胞和或血浆）**都可能含有病毒DNA**。

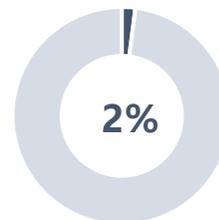


同一患者的不同精液样本可能对HPV检测呈阳性，同一样本中可能发现不止一种HPV基因型。精液中最常见的高危HPV是**HPV-16**，其次是**HPV-56**。

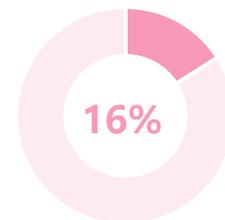


所有评估**特发性不育症男性**HPV感染率的手稿均报告，**与可育对照组相比，HPV感染率更高**。

HPV精液感染率



普通人群



不孕人群

- 据报道，在普通人群中约有2%男性精液感染了HPV，而在不明原因不育症男性中约有16%感染了HPV。

“

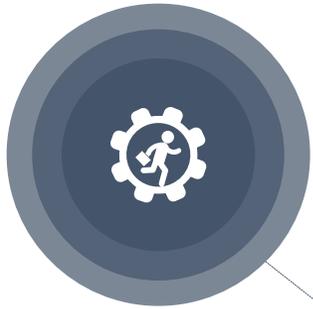


HPV精液感染对精子参数和男性生育能力的负面影响**独立**于检测到的高危或低危HPV亚型。
尤其是，HPV 精液感染似乎与**无精子症和抗精子抗体（ASA）关系最大**。

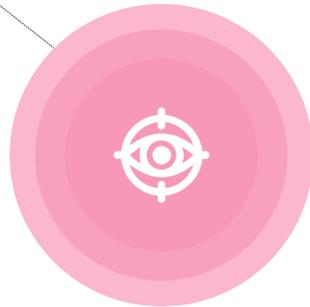
”



精子参数



- 在精子参数方面，HPV与弱精子症有关。定义为**精子活动率低于参考下限的百分比、精液体积和计数减少、DNA 精子破碎指数增加、精液 pH 值和粘度改变。**

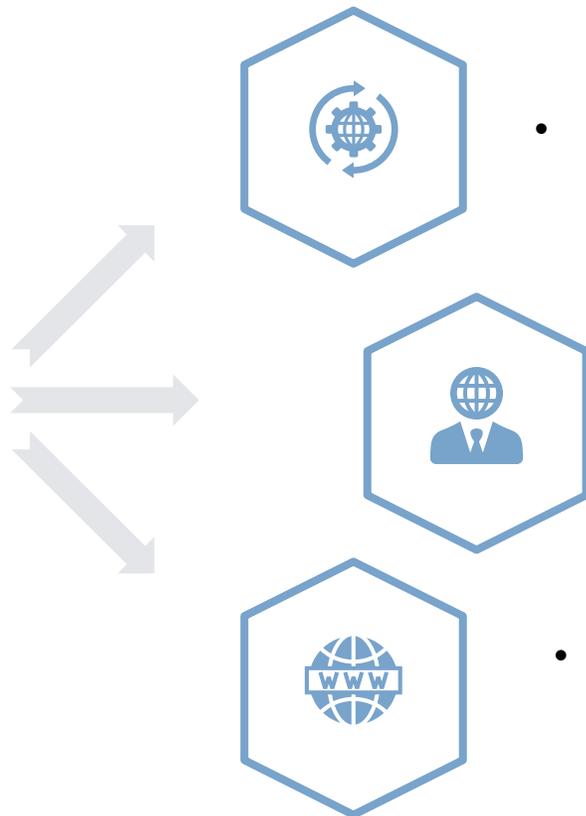


- 研究表明，与HPV阴性患者相比，HPV感染可能会对精液参数造成损害，包括**精子活力和精子形态显著下降，精子DNA碎片指数显著增加。**



抗精子抗体 (ASA)

关于ASA诱发
男性不育中的作用
尚存争议



- 精子表面存在的HPV可能会**刺激ASA形成**。

- 与未感染的不育男性和普通人群相比，**受感染的
不育患者体内ASA水平似乎更高**。

- 在受感染的不育患者中，抗体的存在**与精子活力进一步
降低、精子凝集、宫颈粘液穿透力受损和卵母细胞相互
作用受干扰有关**。

HPV精液感染和生育结果

生育能力取决于HPV基因型

- HPV-16和31对胚胎发育产生不利影响
- HPV11、16、18和31降低着床率

HPV对极早期胚胎发育和滋养细胞侵袭性产生负面影响

- HPV可能在辅助生殖技术（ART）过程中降低着床率和妊娠率

对男性不育起到额外负面作用

- 往往与男性附属腺体（MAGI）的其他细菌感染有关

2021年，欧洲人类生殖与胚胎学会（ESHRE）发布了病毒感染或疾病患者医学辅助生殖（MAR）指南，**正式承认精液中检测到的HPV是唯一与辅助生殖结果有临床关联的病毒因素**，并建议对接受MAR的感染夫妇进行有针对性的咨询。



HPV精液感染的不育夫妇接种HPV佐剂疫苗

01

加快病毒治愈和
降低病毒复发风险

所有感染者在接种疫苗后都实现了血清转换，而且在其中一部分人中，还观察到**HPV从精液中清除的时间明显缩短**。因此，接种HPV疫苗似乎能加快病毒治愈，降低病毒复发的风险。

02

合适的抗HPV
免疫反应的灵敏标志

研究表明，86%接受HPV疫苗接种的患者在精液和生殖器层面都完全清除了HPV。**接种疫苗后的血清抗体效价**是合适的抗HPV免疫反应的灵敏标志。

03

改善抗精子抗体
流行率和精子活力

接种 HPV 疫苗后，HPV 感染痊愈的同时，抗精子抗体的流行率和精子活力都得到了改善。此外，接种疫苗的不育夫妇清除了精液中的HPV后，其**怀孕率高于未接种疫苗的夫妇**。

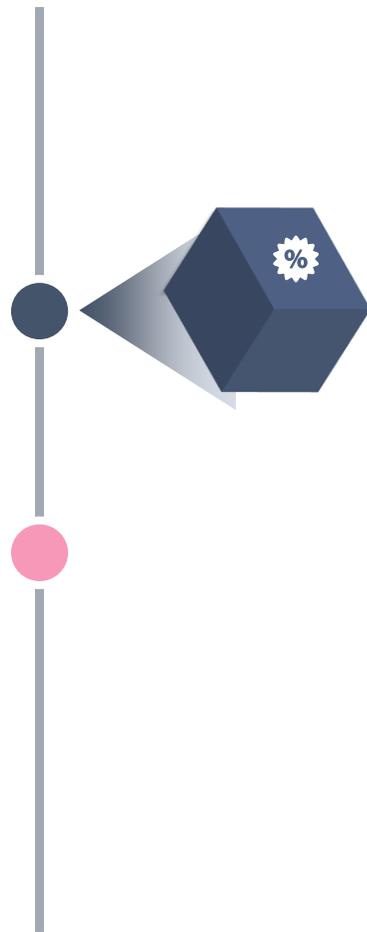


HPV精液感染与睾丸癌

- 睾丸癌是15至34岁男性中最常见的实体肿瘤。

公认的睾丸癌危险因素

- 隐睾病史、睾丸癌个人或家族史、年龄和种族
 - HPV在睾丸癌中的作用尚存争议



睾丸癌患者精液中HPV感染率较高

- 建议在睾丸癌患者确诊时，尤其是辅助治疗后对其进行HPV筛查，因为**HPV感染会诱发多个部位的癌症，降低男性生育能力。**
- 放疗和化疗等辅助治疗与 HPV 感染的易感性密切相关。



研究结果

1

HPV在头颈部疾病中的作用

2

HPV在男性疾病中的作用

3

HPV 与男性不育

4

治疗与未来展望





预防性疫苗

- 大多数与HPV相关癌症是可以通过HPV疫苗预防。
- 目前有3种不同的HPV疫苗已经或正在被用于预防全球范围内的HPV相关癌症，在**未感染HPV的女性**群体中实现了最高程度的保护。

	疫苗类型	覆盖HPV亚型	商品名
	二价HPV	16、18	Cervarx
	四价HPV	6、11、16、18	Gardasil
	九价HPV	6、11、16、18、31、33、45、52、58	Gardasil-9

通常被推荐给9至45岁的男性和女性，以帮助预防由HPV引起的异型病变。



治疗性HPV疫苗

在过去的几年里，治疗性HPV疫苗已经被开发出来，能够产生针对HPV感染和相关疾病的T细胞介导的免疫。它们包括活载体、蛋白质、多肽、树突状细胞和基于DNA的疫苗。

然而，这些**治疗性HPV疫苗仍在开发中，不允许临床使用**。最近测试的唯一治疗性疫苗是VTP-200，目前正在进行I/II期安慰剂对照试验，用于治疗低度宫颈病变。



HPV疫苗接种仍然存在问题

HPV疫苗在接种方面仍然存在问题

- 指南建议在接种疫苗的人中筛查相关癌症
- 全球范围内HPV疫苗接种的不均衡现象普遍存在
- 青少年和年轻人对HPV和疫苗接种问题知之甚少，低估了感染HPV的可能性
- 医科学生也知之甚少
- 最近的证据表明，普通人群对HPV及其疫苗的认识正在下降

应对措施

- **社交媒体**可以在有关HPV的信息中发挥压倒性的作用，它是健康信息的来源。
- 尽管人们对HPV疫苗接种运动的认识有所提高，但可能需要做出更大的努力，甚至是强制性的，以**提高男性和年轻人对HPV感染的认识**。
- 此外，对于男性患者，**医学专家应该评估所有男性患者的性行为，特别是与其他男性发生性行为的男性，并教育他们关于HPV感染风险的知识，特别是考虑到有证据表明，与男性发生性关系的男性中的肛门癌比女性中的宫颈癌更常见。**





HPV感染是一个健康问题，危害社会和公共影响。本文为HPV感染需要性伴侣同防同治提供了极大的证据。

HPV是男性和女性肿瘤疾病的罪魁祸首。**HPV感染能够导致男性不育，并与早期流产有关。**

尽管有这些证据，但到目前为止，在年轻男性中广泛推广疫苗接种的工作寥寥无几。因此，希望今后将作出更多努力，推动男性疫苗接种运动，并更好地界定将进行HPV感染筛查和可能接种疫苗的“高危”男性人群。最后，还需要进一步的研究以阐明HPV疫苗在改善自然生育力方面的临床影响。

目录

CONTENTS

01 文献简介

- 文献信息
- 文献摘要

02 文献重点内容

- 研究背景
- 研究方法
- 研究结果
- 研究结论

03 文献提示



文献提示



本文为HPV感染需要性伴侣同防同治提供了极大的证据

据估计，女性一生中感染HPV的可能性约为80%，男性约为90%。2013年以来，HPV男性生殖道感染的发病率从50%~70%不等。

HR-HPV亚型导致的癌症病例约占所有癌症病例的5%，估计每年女性感染人数为57万，男性感染人数为6万。

普通人群中约有10%男性精液感染HPV，不明原因不育症男性中约有16%。HPV精液感染似乎与弱精子症和抗精子抗体最为相关。HPV感染能够导致男性不育，并与早期流产有关。



谢谢关注!

thanks for your attention.



传递最有价值的医学信息