

# 口腔鳞状细胞癌患者 HPV 感染状况 Meta 分析



文琦, 袁愷泽, 张科, 李淑英\*

华北理工大学基础医学院 (河北省慢性疾病基础医学重点实验室), 河北唐山 063210

**摘要:** 目的: 通过 Meta 分析综合评估口腔鳞状细胞癌 (Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC) 与人乳头瘤病毒 (Human Papillomavirus, HPV) 感染的相关性。方法: 以口腔鳞状细胞癌和人乳头瘤状病毒为检索词, 检索 PubMed、Web of Science 两大数据库中有全文的英文文献, 应用软件 Review Manager、Stata MP 17.0 对所收集数据进行统计分析, 探讨口腔鳞状细胞癌发生与人乳头瘤状病毒感染的病因学关联。结果: 根据筛选标准共纳入 13 篇文献, 共有口腔鳞状细胞癌患者 1026 例, 对照组 966 例; 根据异质性检验结果采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示: 世界范围内口腔鳞状细胞癌患者平均 HPV 阳性率为 31.48%, OR: 3.58, 95%CI: 1.98~6.50, Z 检验结果显示 z 值为 4.20,  $P < 0.05$ , 表明口腔鳞状细胞癌的发生与 HPV 有相关性。亚组分析结果显示, 口腔鳞状细胞癌患者性别, 淋巴结转移, 肿瘤分化程度, 肿瘤分级, 肿瘤部位, 个人生活习惯 (吸烟、饮酒) 与 HPV 感染没有明显关联, 而患者所在的地域与 HPV 感染有关, 发表偏倚估计和敏感性分析结果显示不存在明显发表偏倚。结论: 通过对世界范围内口腔鳞状细胞癌患者 HPV 感染状况进行 Meta 分析, 发现口腔鳞状细胞癌患者所在地域与 HPV 感染相关。

**关键词:** 人乳头瘤病毒; 口腔鳞状细胞癌; Meta 分析

**DOI:** 10.57237/j.life.2024.01.001

## The Meta-analysis of HPV Infection in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma

Wen Qi, Yuan Kaize, Zhang Ke, Li Shuying\*

North China University of Science and Technology (Hebei Key Laboratory for Chronic Diseases), Tangshan 063210, China

**Abstract:** Objective: To comprehensively evaluate the association between Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) and Human Papillomavirus (HPV) infection by Meta analysis. Methods: Using oral squamous cell carcinoma and human papillomavirus as search terms, full-text English literatures in PubMed and Web of Science were searched, and the collected data were analyzed statistically by using Review Manager and Stata MP 17.0. To investigate the etiological association between oral squamous cell carcinoma and human papillomavirus infection. Results: A total of 13 literatures were included according to the screening criteria, including 1026 patients with oral squamous cell carcinoma and 966 patients in the control group. Random effects model was used for meta-analysis based on heterogeneity test results. The results showed that the average HPV positive rate of patients with oral squamous cell

基金项目: 河北省自然科学基金生物医药联合基金培育项目 (No. H2022209049).

\*通信作者: 李淑英, lsy5001@sina.com

收稿日期: 2023-12-07; 接受日期: 2023-12-28; 在线出版日期: 2024-01-20

<http://www.lifescitech.org>

carcinoma worldwide was 31.48%, OR: 3.58, 95%CI: 1.98~6.50, Z test results showed a z value of 4.20,  $P < 0.05$ , which indicated that the occurrence of oral squamous cell carcinoma is correlated with HPV. Subgroup analysis showed that gender, lymph node metastasis, degree of tumor differentiation, tumor grade, tumor site, and personal lifestyle (smoking and alcohol consumption) were not significantly associated with HPV infection in patients with oral squamous cell carcinoma, while location of patients was associated with HPV Infection. Publication bias estimation and sensitivity analysis showed no significant publication bias. Conclusion: Through a Meta analysis of HPV infection in patients with oral squamous cell carcinoma worldwide, it was found that the location of patients with oral squamous cell carcinoma was associated with HPV infection.

**Keywords:** Human Papillomavirus; Oral Squamous Cell Carcinoma; Meta-analysis

## 1 引言

人乳头瘤病毒 (Human Papillomavirus, HPV) 是一类感染上皮细胞的非包膜的 DNA 病毒, 具有鳞状上皮的特定嗜性[1], 目前已发现的 HPV 已超过 200 多种型别, 根据其致癌风险的高低, 将 HPV 分为低危组 (如 6 型、11 型、40-44 型、54 型、61 型、72 型、81 型等) 与高危组 (如 16 型、18 型、26 型、31 型、33 型、35 型、39 型、45 型、51-53 型、56 型、58 型、59 型、66 型、68 型、70 型、73 型和 82 型等) 对于免疫功能正常的人来说, 大部分的 HPV 都能在感染后 1~2 年之内被清除, 某些高危型 HPV 持续感染机体后逐步诱导癌变的发生[2]。

口腔癌 (Cancers of the Oral Cavity) 是常见的恶性肿瘤之一, 在南亚 (如印度和斯里兰卡) 以及太平洋岛屿 (巴布亚新几内亚) 发病率极高, 也是印度和斯里兰卡男性癌症死亡的主要原因[3]。其中口腔鳞状细胞癌 (Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC) 占口腔恶性肿瘤的 80%~90% [4], 是原发于舌、颊、牙龈等部位的恶性肿瘤, 其发病机制复杂, 与长期慢性刺激所致炎症反应、烟草刺激、酒精刺激等因素相关[5]。除此之外, 有研究表明, HPV 感染与 OSCC 发生相关并逐渐成为 OSCC 的主要致病因素, HPV16 和 HPV18 是主要感染类型[6]。在美国口腔鳞状细胞癌可能正在从主要由中老年吸烟者和饮酒者组成的癌症演变为暴露于 HPV 的年轻至中年非吸烟者[7]。本文旨在收集相关的文献扩大样本量, 并利用 Meta 分析得到相对稳定的有代表性的效应值, 探究 HPV 感染与 OSCC 的病因学关联, 为 OSCC 早期临床诊断、治疗提供理论依据。

## 2 资料与方法

### 2.1 资料选择及检索方法

本文通过对 PubMed、Web of Science 两大数据库进行检索, 关键词包括 human papillomavirus OR (布尔逻辑运算符) HPV、oral squamous cell carcinoma OR (布尔逻辑运算符) oral squamous cell cancer OR (布尔逻辑运算符) OSCC、polymerase chain reaction OR (布尔逻辑运算符) PCR, 检索范围为 2000~2022 年与 HPV 和 OSCC 相关的、检测方法为聚合酶链式反应、语种为英语的所有公开发表的能查阅全文的文献。

### 2.2 文章纳入标准与排除标准

纳入标准: ①公开发表的与 HPV 和 OSCC (包括舌、颊、鄂等部位) 相关的所有文献; ②采用聚合酶链式反应方法检测, 且只要有一个型别阳性即为 HPV 阳性; ③能够获取全文及所需数据; ④文献所选择的材料既有病例组又有对照组; ⑤研究病例组和对照组材料各不小于 20 例; ⑥HPV 检测方法为聚合酶链式反应; ⑦病例组的材料为病理组织或新鲜样本。排除标准: ①无法获取全文的文献及所需数据; ②研究材料为非病理组织或新鲜样本 (唾液); ③语种为非英文; ④病例组或对照组样本例数小于 20 例; ⑤检测 HPV 方法为非聚合酶链式反应; ⑥文献类型为综述类、会议报告、评述类等文献; ⑦文献研究对象为细胞系、动物等; ⑧重复发表的文献。

### 2.3 数据提取与处理

从符合纳入标准的文献中提取以下信息: 论文作者、发表年限、研究所在的地理区域 (亚洲、欧洲、北美洲)、检测方法、样本数、HPV 阳性与阴性数、HPV 型别、患者性别、肿瘤部位、肿瘤分级分化、淋巴结转移、个

人生活习惯等信息，并对不同亚组进行 Meta 分析。

2.4 统计学方法

建立 Excel 数据库，确定资料类型，选用合适的效应指标。应用统计学软件 Review Manager、Stata MP 17.0 对数据进行 Meta 分析，就算优势比（OR）、95%CI、权重以及合并效应量。采用卡方检验， $I^2$  对纳入的文献进行异质性分析，如卡方检验中  $P<0.05$  或  $I^2>50\%$ ，则具有异质性，采用随机效应模型；反之，卡方检验  $P>0.05$  或  $I^2<50\%$ ，则具有同质性，采用固定效应模型。采用逐篇排除文献的方法进行敏感性分析，从而评估入选文献的稳定性。通过 Egger’s Test 和漏斗图进行发表偏倚检测。按照病例所在地域，性别，肿瘤部位，肿瘤分级分化，淋巴结转移，吸烟饮酒情况等进行 Meta 亚组分析，以评估口腔鳞状细胞癌发生和 HPV 感染之间的病因学关联，P 值小于 0.05 认为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 纳入文献信息

按照上述检索方法共检索到文献 160 篇，其中 PubMed 97 篇，Web of Science 63 篇，按照上述检索标准，最终纳入 13 篇文献。10 篇文章涉及 OSCC 患者地域，其分布主要涵盖印度尼西亚、印度、中国、墨西哥、斯洛文尼亚、匈牙利、美国、日本、伊朗 9 个国家；9 篇文章涉及 OSCC 患者不同性别 HPV 感染率；7 篇文章涉及 OSCC 患者不同肿瘤部位 HPV 感染率（其中 2 篇为口腔舌鳞状细胞癌与 HPV 感染相关性文献）；8 篇文章涉及 OSCC 患者不同肿瘤分级分化 HPV 感染率；5 篇文章涉及 OSCC 患者不同吸烟饮酒情况 HPV 感染率，见表 1，13 篇文章涉及 HPV 感染情况，统计 HPV-16 和 HPV-18 感染人数，见表 2。

表 1 13 篇文献基本信息

编号	论文作者	发表年限	所属洲	检测方法	病例组		对照组	
					OSCC	HPV 阳性	健康人	HPV 阳性
1	Luo C W, et al [8]	2007	亚洲	PCR	51	13	90	12
2	Purwanto D J, et al [9]	2019	亚洲	PCR	78	14	79	3
3	Chang J Y-F, et al [10]	2003	亚洲	PCR	103	51	30	6
4	Hallikeri K, et al [11]	2019	亚洲	PCR	30	12	30	10
5	Gan L L, et al [12]	2014	亚洲	PCR	200	55	68	2
6	Sugiyama M, et al [13]	2003	亚洲	PCR	86	30	44	16
7	Ashraf M J, et al [14]	2017	亚洲	PCR	50	7	50	0
8	Zhang Z Y, et al [15]	2004	亚洲	PCR	73	54	40	22
9	Gonzalez-Ramirez I, et al [16]	2013	北美洲	PCR	80	4	320	8
10	Lohavanichbutr P, et al [17]	2009	北美洲	PCR	88	18	35	2
11	Kansky A A, et al [18]	2003	欧洲	PCR	62	5	62	4
12	Szarka K, et al [19]	2009	欧洲	PCR	65	31	72	3
13	Elango K J, et al [20]	2011	亚洲	PCR	60	29	46	0

表 2 13 篇文献 HPV 感染基本信息

编号	论文作者	病例组 HPV 阳性			对照组 HPV 阳性		
		HPV-16	HPV-18	HPV	HPV-16	HPV-18	HPV
1	Luo C W, et al [8]	5	2	13	—	—	12
2	Purwanto D J, et al [9]	2	13	14	3	0	3
3	Chang J Y-F, et al [10]	29	27	51	5	0	6
4	Hallikeri K, et al [11]	10	9	12	7	3	10
5	Gan L L, et al [12]	39	15	55	0	2	2
6	Sugiyama M, et al [13]	30	—	30	16	—	16
7	Ashraf M J, et al [14]	—	—	7	—	—	0
8	Zhang Z Y, et al [15]	43	18	54	13	11	22
9	Gonzalez-Ramirez I, et al [16]	2	1	4	2	6	8
10	Lohavanichbutr P, et al [17]	—	—	18	—	—	2
11	Kansky A A, et al [18]	3	0	5	1	0	4
12	Szarka K, et al [19]	18	4	31	2	0	3
13	Elango K J, et al [20]	29	—	29	0	—	0

### 3.2 文献发表偏倚及敏感性分析

通过 Stata 17.0 软件进行 Egger's Test 并结合 Review Manager 漏斗图的绘制评估已纳入文献发表偏倚情况, Egger's Test 结果显示,  $P > |t|$  指标为 0.057, 不存在发表偏倚; 漏斗图绘制结果显示, 图形呈现倒“V”字形, 且图形分布均匀, 提示不存在发表偏倚, 见图 1。

敏感性分析: 通过 Stata 17.0 软件采用逐篇去除文献的方法对 13 篇文献进行敏感性分析, 结果显示逐篇去除文献后 OR: 3.54, 95%CI: 2.00~6.26, 与总效应值 (OR: 3.54, 95%CI: 2.00~6.26) 一致, 即所纳入的 13 篇文献无明显发表偏倚现象, 结果相对稳定, 见图 2。

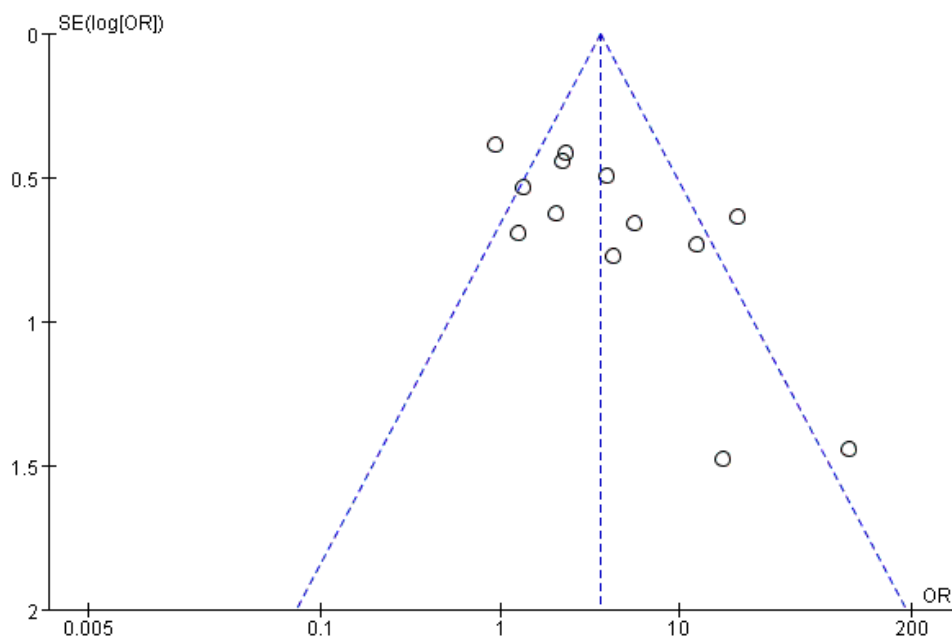


图 1 发表偏倚分析结果 (漏斗图)

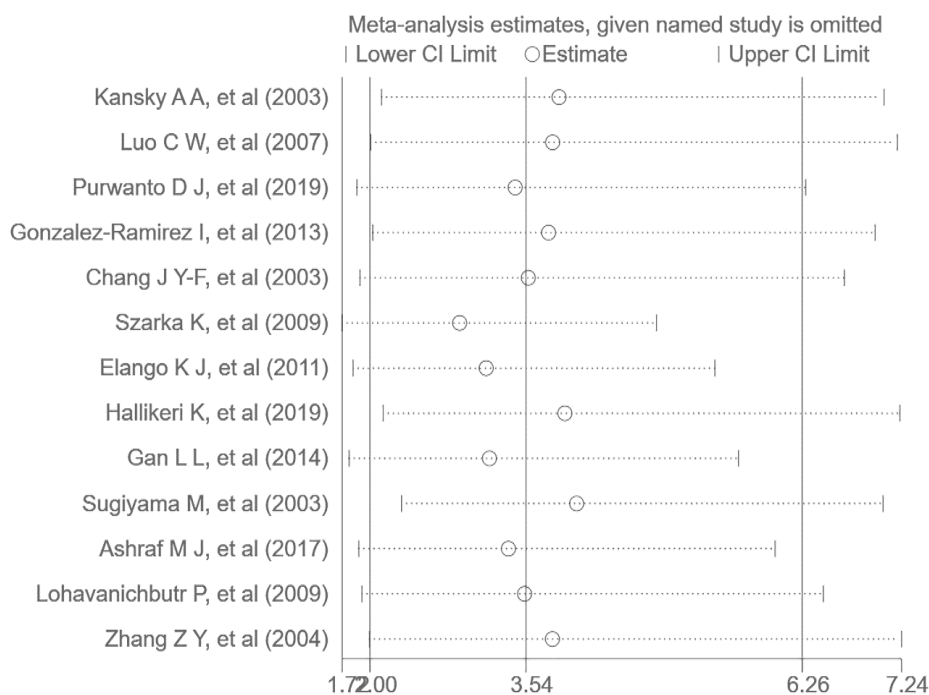


图 2 敏感性分析结果

### 3.3 HPV 在 OSCC 病例组和正常对照组中的分布状况 Meta 分析

符合纳入标准的文献中共报道 OSCC 样本 1026 例，HPV 感染阳性共 323 例，平均阳性率为 31.48%，各地报道的阳性率为 5%~47.69%；对照组样本共 966 例，HPV 感染阳性共 88 例，平均阳性率为 9.12%，各地报

道的阳性率为 0~21.88%。对符合标准的文献进行异质性检验，结果显示： $\chi^2=37.95$ ,  $df=12$ ,  $P<0.05$ ,  $I^2=68\%$ ，各个研究之间存在异质性，因此采用随机效应模型；其合并效应值 OR: 3.58, 95%CI: 1.98~6.50, Z 检验结果显示 z 值为 4.20,  $P<0.05$ ，因此，HPV 感染在 OSCC 病例和正常对照组之间存在分布差异具有统计学意义，即 OSCC 发生与 HPV 感染存在明显相关性，见图 3。

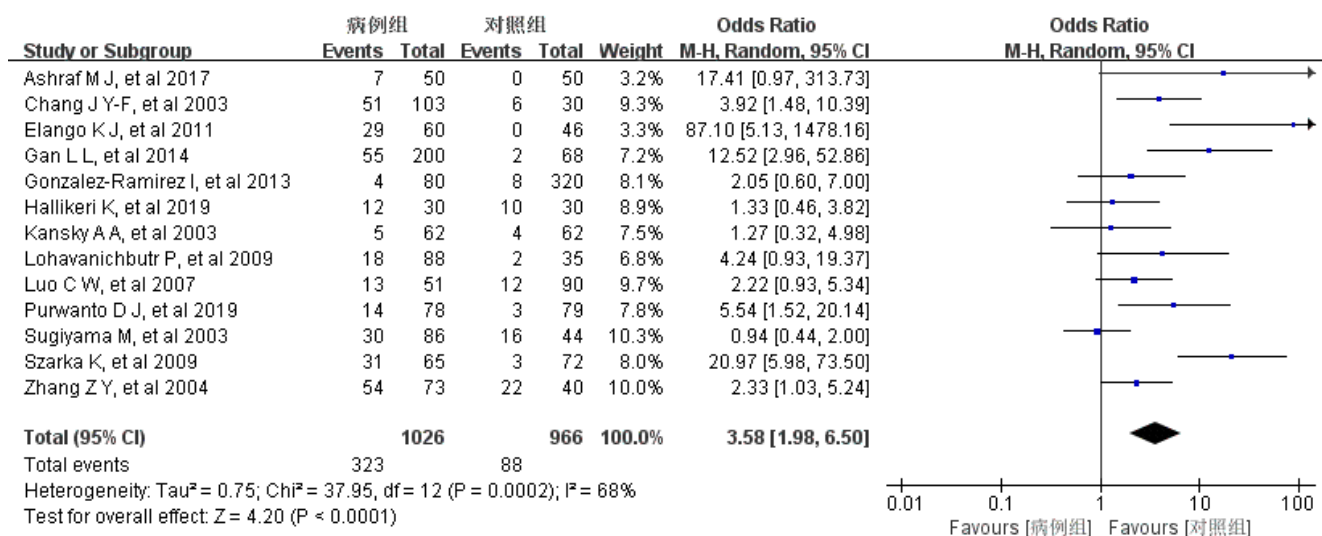


图 3 世界范围内 OSCC 患者 HPV 感染率 Meta 分析森林图

### 3.4 HPV 感染与 OSCC 地域相关性分析

纳入的 13 篇中有 13 篇文献涉及 HPV 感染与 OSCC 患者地域分布信息，其中印度尼西亚、印度、中国、日本属于亚洲，病例组亚洲区域 OSCC 患者样本共 731 例，其中 HPV 阳性例数为 265 例，平均 HPV 阳性感染率为 36.25%，OR: 3.39, 95%CI: 1.69~6.76；美国、墨西哥属于北美洲，病例组北美洲区域 OSCC 患者样本共 168 例，其中 HPV 阳性例数为 22 例，平均 HPV 阳性感染率为 13.10%，OR: 2.73, 95%CI: 1.05~7.10；匈牙利、斯洛文尼亚属于欧洲，病例组欧洲区域 OSCC 患者样本共 127 例，其中 HPV 阳性例数为 36 例，平均 HPV 阳性感染率为 28.35%，OR: 5.23, 95%CI: 0.33~83.42。对不同地域进行亚组分析， $I^2$  值由分组前 68%变为 0%，结果显示按照地域进行亚组分析，异质性明显降低，说明 OSCC 患者 HPV 感染阳性率与地域存在明显相关性，亚洲 HPV 阳性感染率高于北美洲和

欧洲，见图 4。

### 3.5 HPV 感染与 OSCC 患者性别相关性分析

在纳入的 13 篇文献中，共有 9 篇文献涉及 HPV 感染与 OSCC 患者性别分布信息，病例组 OSCC 患者 653 例，其中男性患者 396 例，女性患者 257 例，男性患者 OSCC 发病率为 60.64%；女性患者 OSCC 发病率为 39.36%，男性 OSCC 发病率高于女性，病例组 OSCC HPV 阳性患者 211 例，平均 HPV 阳性感染率为 32.31%，其中男性 OSCC HPV 阳性患者 124 例，女性 OSCC HPV 阳性患者 87 例，HPV 阳性率分别为 58.77%和 41.23%，男性 OSCC 患者 HPV 感染率高于女性。经统计学分析， $P>0.05$ ，差异无统计学意义，即 HPV 感染与 OSCC 患者性别不存在明显相关性，见图 5。



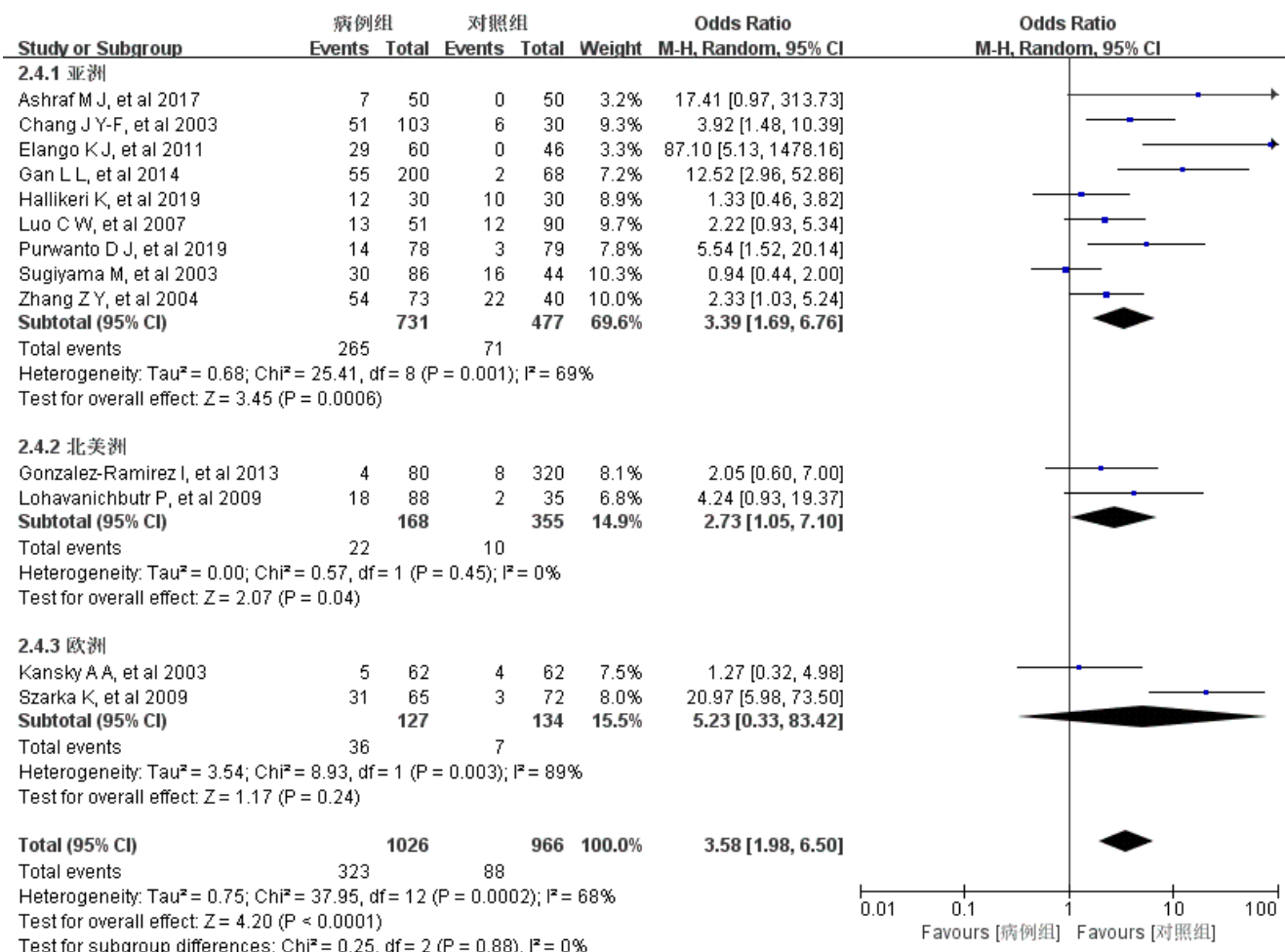


图 4 HPV 感染与 OSCC 地域分布相关性 Meta 分析 (分组后)

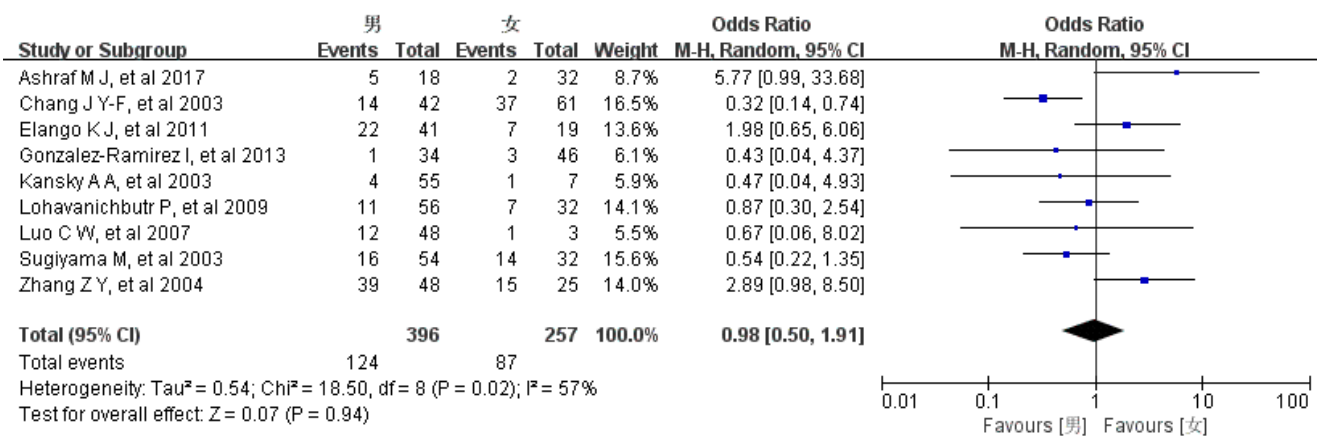


图 5 HPV 感染与 OSCC 患者性别相关性 Meta 分析

### 3.6 HPV 感染与 OSCC 患者淋巴结转移情况相关性分析

在纳入的 13 篇文献中共有 5 篇涉及 OSCC 患者淋

巴结转移情况信息, 共有病例组 OSCC 淋巴结转移患者 374 例, HPV 阳性淋巴结转移 OSCC 患者 87 例, 平均阳性率为 23.26%, OR: 0.04, 95%CI: 0.01~0.33, 说明 HPV 感染与 OSCC 患者淋巴结转移无明显相关性,  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义, 见图 6。

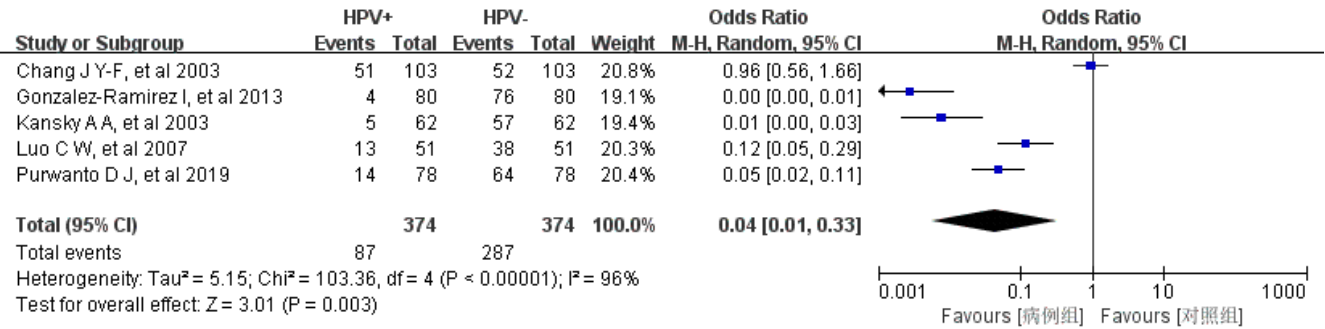


图 6 HPV 感染与 OSCC 患者淋巴结转移情况 Meta 分析

明显相关性，见图 7。

3.7 HPV 感染与 OCC 患者个人生活习惯相关性分析

3.7.1 HPV 感染与 OSCC 患者吸烟情况相关性分析

在纳入的 13 篇文献中有 5 篇涉及病例组 OSCC 患者吸烟情况，其中共有吸烟 OSCC 患者 294 例，HPV 阳性吸烟患者 86 例，平均 HPV 阳性率为 29.25%；无吸烟 OSCC 患者 199 例，HPV 阳性患者 58 例，平均 HPV 阳性率为 29.15%，经统计学分析，P>0.05，差异无统计学意义，即吸烟与 OSCC 患者 HPV 感染之间无

3.7.2 HPV 感染与 OSCC 患者饮酒情况相关性分析

在纳入 13 篇文献中，共有 5 篇文献涉及 HPV 感染与 OSCC 患者饮酒情况，其中病例组共有饮酒 OSCC 患者 245 例，HPV 阳性 OSCC 饮酒患者 56 例，HPV 平均感染率为 22.86%；未饮酒 OSCC 患者 247 例，HPV 阳性 OSCC 未饮酒患者 88 例，平均 HPV 感染率为 35.63%，经统计学分析，P>0.05，差异无统计学意义，即 HPV 感染与 OSCC 患者饮酒情况无明显相关性，见图 8。

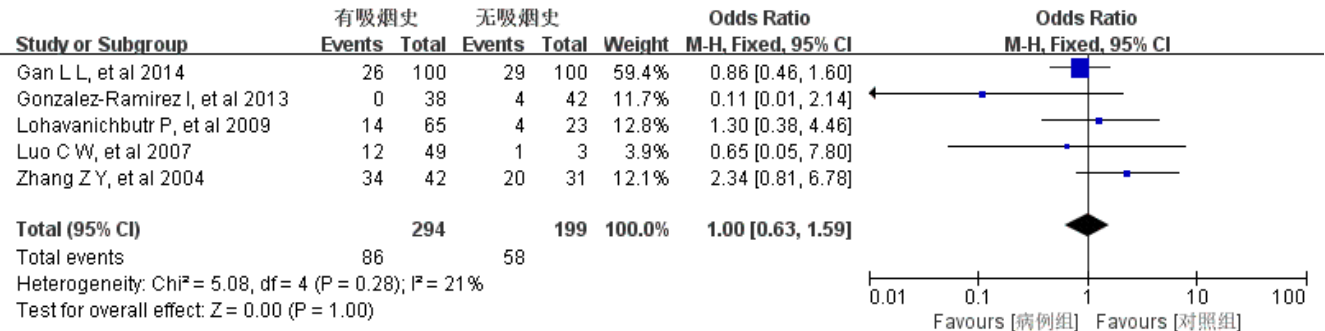


图 7 HPV 感染与 OSCC 患者吸烟情况 Meta 分析

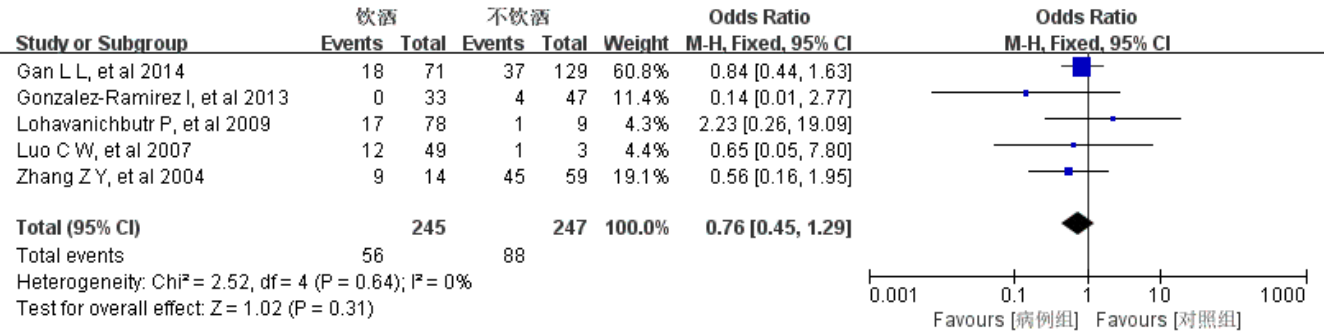


图 8 HPV 感染与 OSCC 患者饮酒情况 Meta 分析

### 3.8 HPV 感染与 OSCC 患者肿瘤分化程度相关性分析

在纳入的 13 篇文献中，共有 8 篇文献涉及 HPV 感染与 OSCC 患者肿瘤分化情况，其中共有 578 例 OSCC 患者，HPV 阳性患者 202 例，平均阳性率 34.95%，OSCC 高分化肿瘤患者 38 例，HPV 阳性高分化患者 16 例，平均 HPV 阳性率为 42.11%，OR: 0.51, 95%CI: 0.07~3.79;

OSCC 中分化肿瘤患者 257 例，HPV 阳性中分化患者 79 例，平均 HPV 阳性率为 30.74%，OR: 0.11, 95%CI: 0.02~0.71; OSCC 低分化肿瘤患者 283 例，HPV 阳性低分化患者 107 例，平均 HPV 阳性率为 37.81%，OR: 0.31, 95%CI: 0.10~0.97，即 HPV 感染与 OSCC 患者肿瘤分化程度无明显相关性，经统计学分析，OSCC 高分化肿瘤组， $P>0.05$ ，差异无统计学意义；OSCC 中分化肿瘤组和低分化肿瘤组， $P<0.05$ ，差异有统计学意义，见图 9。

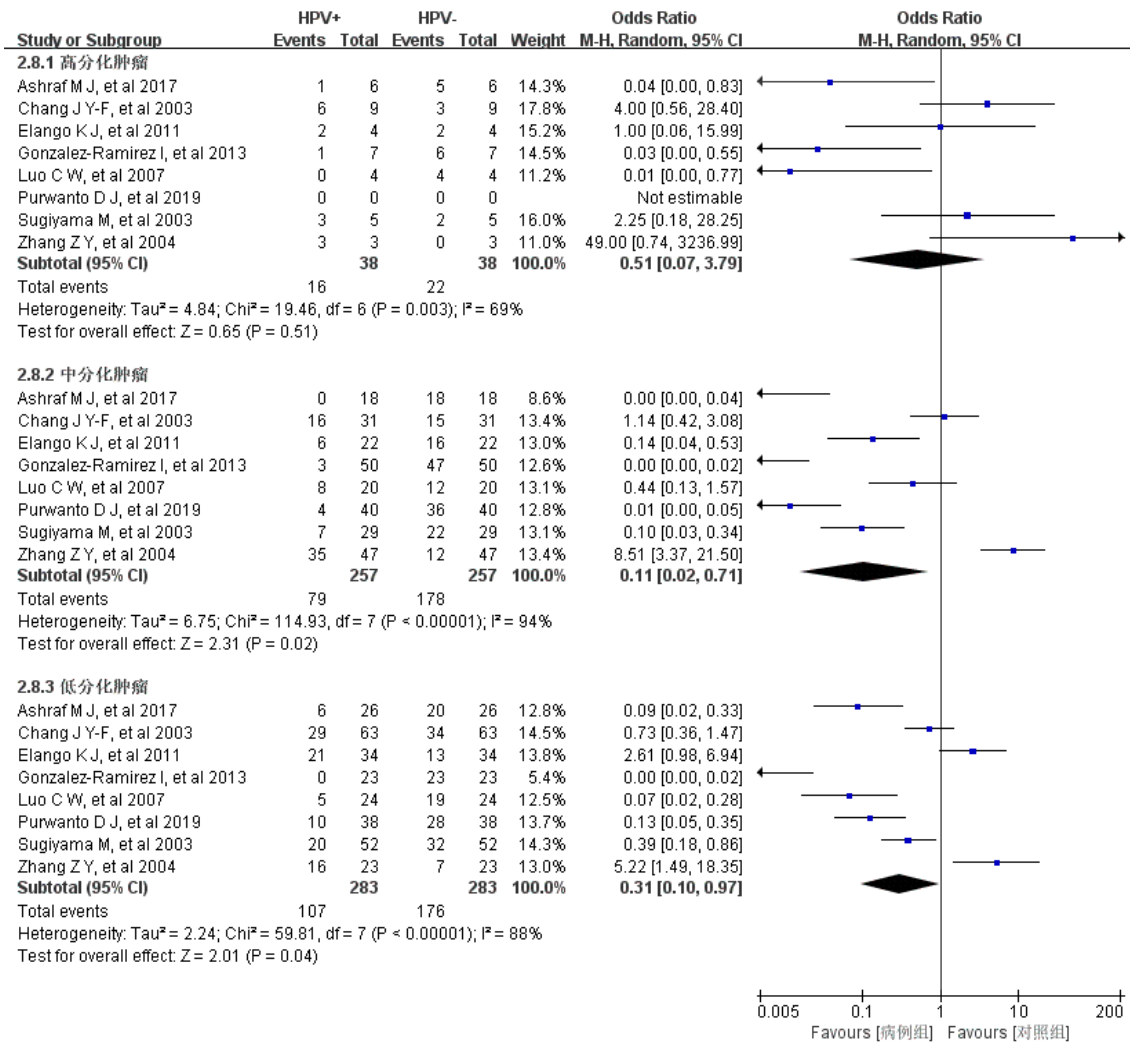


图 9 HPV 感染与 OSCC 患者肿瘤分化程度 Meta 分析

### 3.9 HPV 感染与 OSCC 患者肿瘤分级程度相关性分析

在纳入的 13 篇文献中，共有 8 篇文献涉及 HPV 感染与 OSCC 患者肿瘤分级程度信息，其中共有病例组

OSCC 患者 547 例，HPV 阳性 OSCC 患者 177 例，平均 HPV 阳性率为 32.36%，肿瘤早期 (I, II) OSCC 患者 253 例，HPV 阳性 89 例，平均 HPV 阳性率为 35.18%，OR: 0.1, 95%CI: 0.03~0.99; 肿瘤晚期 (III-IV) OSCC 患者 294 例，HPV 阳性 88 例，平均 HPV 阳性率为 29.93%，OR: 0.10, 95%CI: 0.02~0.63，经统计学分析，肿瘤早



期和晚期  $P \leq 0.05$ , 差异有统计学意义, 即 HPV 感染与 OSCC 患者肿瘤分级程度无明显相关性, 见图 10。

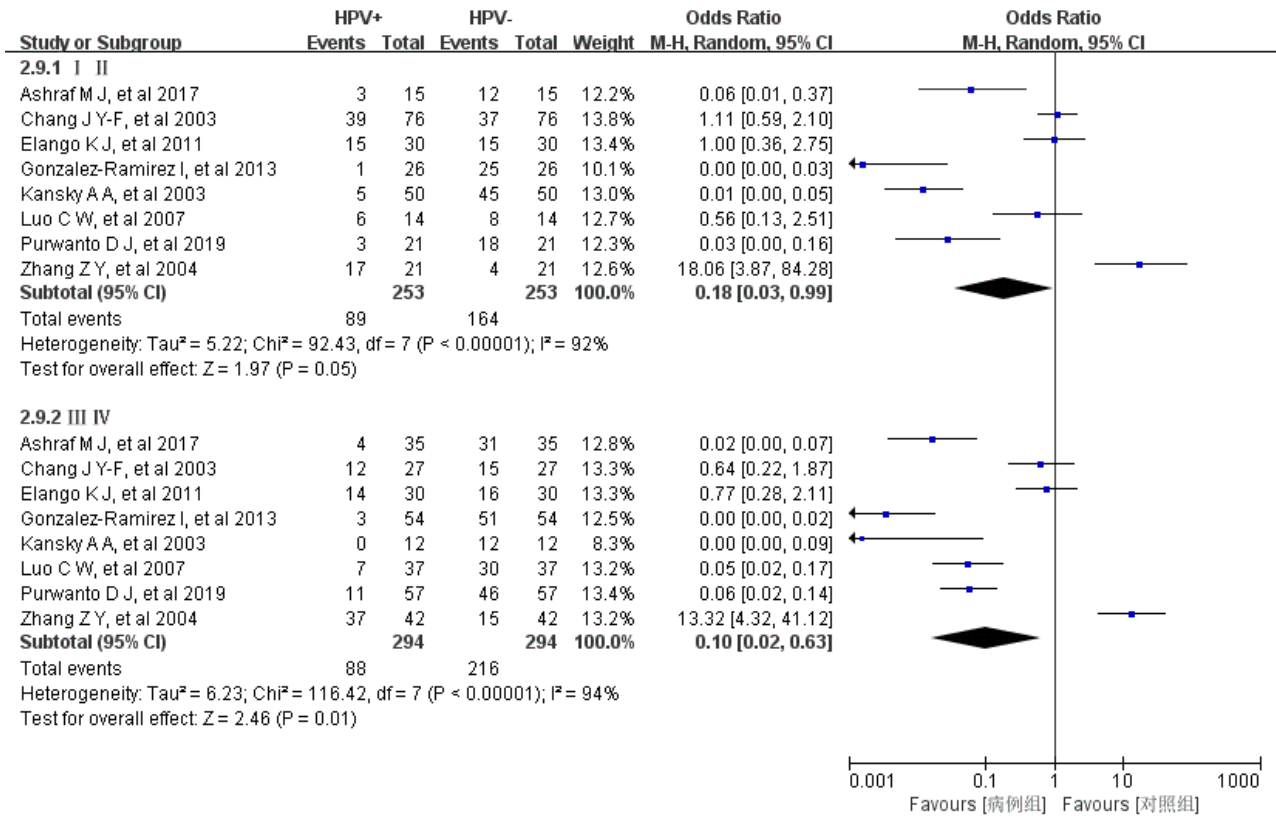


图 10 HPV 感染与 OSCC 患者肿瘤分级程度 Meta 分析

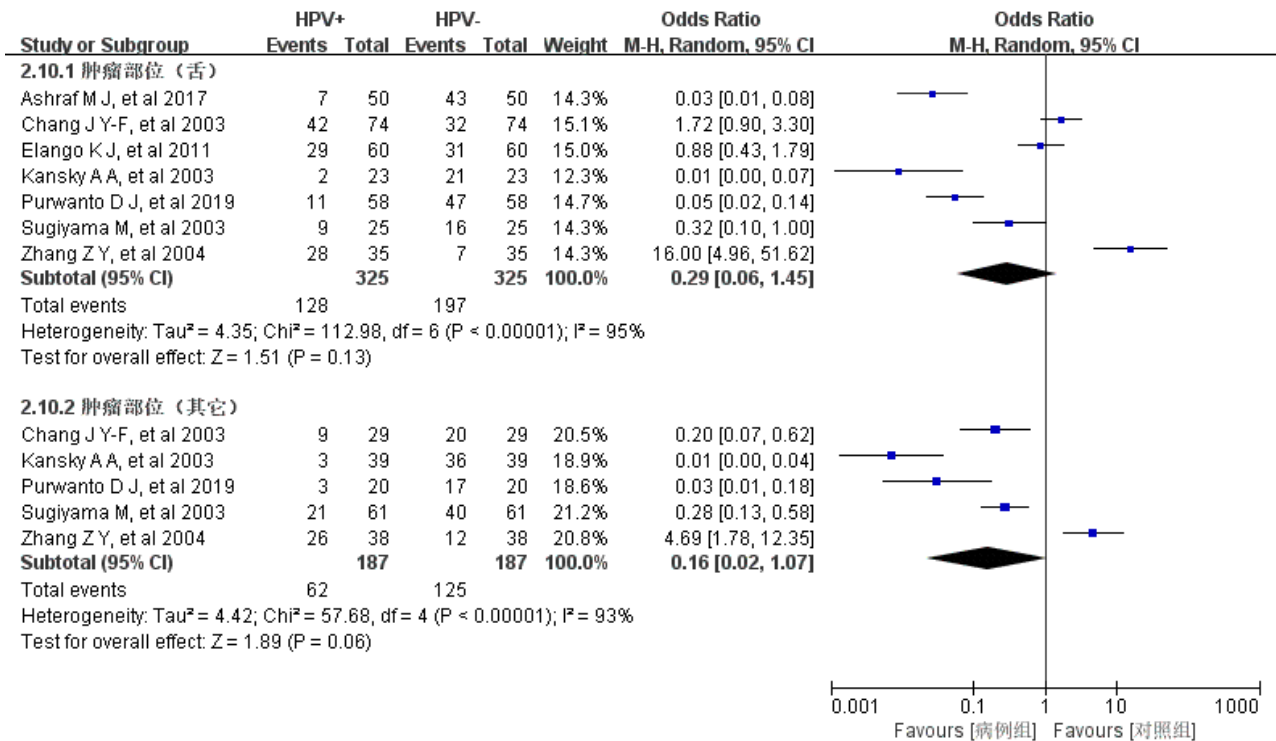


图 11 HPV 感染与 OSCC 患者肿瘤部位相关性分析

HPV 感染与 OSCC 患者肿瘤部位情况相关性分析在纳入的 13 篇文献中, 共有 7 篇文献涉及 HPV 感染与病例组 OSCC 患者肿瘤部位(舌)相关信息; 5 篇文献涉及 HPV 感染与 OSCC 患者其它肿瘤部位(非舌)相关信息, 其中共有 OSCC 患者 512 例, 舌部位 OSCC 患者 325 例, HPV 阳性 128 例, 平均 HPV 阳性率为 39.38%, OR: 0.29, 95%CI: 0.06~1.45; 非舌部位 OSCC 患者 187 例, HPV 阳性 62 例, 平均 HPV 阳性率为 33.16%, OR: 0.16, 95%CI: 0.02~1.07, 即 HPV 感染与 OSCC 患者肿瘤部位无明显相关性,  $P>0.05$ , 差异无统计学意义, 见图 11。

## 4 讨论

口腔癌(OSCC)是常见的头颈部恶性肿瘤[21], 根据 GLOBOCAN 2020, 全球发病率约为 377000 例[22], 其中发病率较高的国家有斯里兰卡, 印度, 巴基斯坦, 孟加拉国, 匈牙利和法国[23]。口腔鳞状细胞癌是口腔癌的一种亚型, 约占口腔癌的 90% 以上[24], 最常见于舌头, 近 70% 在晚期被诊断, 预后差, 生存率低[9], 通常起源于进行性异型增生[25], 与多种癌前病变有关(白斑、红斑、口腔扁平苔藓和口腔黏膜下纤维化)[8, 23]。过去认为, 口腔鳞状细胞癌的发生主要与吸烟, 饮酒, 咀嚼槟榔, 口腔慢性刺激等有关[1, 8, 16, 20], 随着对 HPV 的了解不断加深, 有研究表明 HPV 在头颈部癌症中起作用[26], 但 HPV 与口腔鳞状细胞癌的病因学关系尚不明确, 且口腔鳞状细胞癌的发生存在明显的地域性[3]。本文主要通过扩大样本量, 阐述 HPV 感染与口腔鳞状细胞癌的病因学关系及其影响因素。

目前公认, 口腔鳞状细胞癌与地域存在明显相关性[3, 23], 但 HPV 感染与口腔鳞状细胞癌病因学尚不明确。本文对 HPV 感染亚型进行分析, 结果显示, HPV-16 是口腔鳞状细胞癌患者感染最高型别, 与大部分研究一致[1, 5, 6, 8, 10-20, 23-25, 27, 28]。对亚洲, 北美洲, 欧洲的口腔鳞状细胞癌患者 HPV 感染进行 Meta 分析, 研究大部分在亚洲区域进行, 口腔鳞状细胞癌患者 HPV 感染率亚洲高于欧洲高于北美洲, 与 Purwanto D J 等人研究一致[9], 但欧洲和北美洲口腔鳞状细胞癌患者 HPV 感染率较低可能与研究较少有关, 需要进一步探讨。除此之外, 本文通过对口腔鳞状细胞癌患者性别, 吸烟, 饮酒, 淋巴结转移, 肿瘤分级

分化情况进行 Meta 分析, 结果表明, 上述因素在 HPV 感染和口腔鳞状细胞癌发生之间没有明显相关性, 与大部分研究结果一致[8, 10, 11, 13-18]。

本文不足之处, 本文所纳入的文献数量有限, 病例数有限, 且纳入的 13 篇文献中有 2 篇文献只统计了 HPV-16 感染率情况, 2 篇文献只涉及了口腔舌鳞状细胞癌与 HPV 感染情况, 可能会导致计算的总 HPV 感染偏低。本文没有进一步分析口腔鳞状细胞癌患者亚洲各国 HPV 感染率情况, 印度、中国台湾是口腔鳞状细胞癌高发地区[3, 10, 29], 可能会导致亚洲口腔鳞状细胞癌患者 HPV 感染率结果不够准确。由于缺乏数据, 本文没有分析咀嚼槟榔与口腔鳞状细胞癌患者 HPV 感染相关性, 印度、中国台湾等地存在咀嚼槟榔习惯[10, 29], 不清楚是否与口腔鳞状细胞癌患者 HPV 高感染率相关。另外, 本文因缺乏数据, 没有分析 HPV 感染与口腔鳞状细胞癌患者的年龄, 预后和性行为(尤其是口腔性行为)情况, 进而分析 HPV 感染与口腔鳞状细胞癌发生的影响因素的相关性。因此, 需要纳入更多高质量文献进行进一步验证, 以确保数据结果的准确性。

综上所述, 本文通过对世界范围内口腔鳞状细胞癌患者 HPV 感染率影响因素 Meta 分析, 进一步明确了 HPV 感染与口腔鳞状细胞癌发生的相关性, 对 HPV 感染与口腔鳞状细胞癌危险因素进行了总结, HPV 感染与口腔鳞状细胞癌患者地域存在相关性, 与患者性别, 淋巴结转移, 肿瘤分级分化, 肿瘤部位, 吸烟饮酒情况无相关性, 这一结果可以为将来接种 HPV 疫苗预防部分口腔鳞状细胞癌的发生提供理论基础[16]。

## 5 结论

本研究表明, HPV 感染与口腔鳞状细胞癌发生存在相关性, 口腔鳞状细胞癌患者地域是 HPV 感染的一个影响因素, 其他因素(如患者性别、吸烟饮酒等)与 HPV 感染之间无相关性。

## 参考文献

- [1] Hübbers C U, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity [J]. Virulence, 2015, 6(3): 244-8.
- [2] 李亚楠, 梁辉. 人乳头瘤病毒相关口咽鳞状细胞癌发生机制的研究进展 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报: 1-8.

- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *Ca-a Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.
- [4] 黄碧莹, 张强. 尼古丁在口腔癌发生、发展中的作用机制及研究进展 [J]. *口腔颌面外科杂志*, 2023, 33(01): 46-8.
- [5] 郭治辰, 荆思理, 虎小毅, 等. 吸烟饮酒对不同年龄 OSCC 患者预后的影响 [J]. *口腔医学*, 2022, 42(06): 521-4.
- [6] 臧希言, 王君蓉, 刘东旭, 等. HPV 感染在口腔鳞癌中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(10): 1952-6.
- [7] Sun Y, Zhang Y, Liu L M, et al. Genetic polymorphisms and HPV infection in oral squamous cell carcinomas [J]. *Current Opinion in Virology*, 2015, 14: 1-6.
- [8] Luo C W, Roan C H, Liu C J. Human papillomaviruses in oral squamous cell carcinoma and pre-cancerous lesions detected by PCR-based gene-chip array [J]. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2007, 36(2): 153-8.
- [9] Purwanto D J, Soedarsono N, Reuwpassa J O, et al. The prevalence of oral high-risk HPV infection in Indonesian oral squamous cell carcinoma patients [J]. *Oral Dis*, 2020, 26(1): 72-80.
- [10] Chang J Y-F, Lin M-C, Chiang C-P. High-Risk Human Papillomaviruses May Have an Important Role in Non-Oral Habits-Associated Oral Squamous Cell Carcinomas in Taiwan [J]. *American Journal of Clinical Pathology*, 2003, 120(6): 909-16.
- [11] Hallikeri K, Burde K, Anehosur V, et al. p53 polymorphism and association of human papillomavirus in oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma: A case-control study [J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2019, 23(1): 97-103.
- [12] Gan L L, Zhang H, Guo J H, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinoma: a case-control study in Wuhan, China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(14): 5861-5.
- [13] Sugiyama M, Bhawal U K, Dohmen T, et al. Detection of human papillomavirus-16 and HPV-18 DNA in normal, dysplastic, and malignant oral epithelium [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003, 95(5): 594-600.
- [14] Ashraf M J, Hosseini S, Monabati A, et al. The Prevalence of Human Papilloma Virus in Squamous Cell Carcinoma of Oral Tongue [J]. *Iran J Pathol*, 2017, 12(2): 144-9.
- [15] Zhang Z Y, Sdek P, Cao J, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2004, 33(1): 71-4.
- [16] Gonzalez-Ramirez I, Irigoyen-Camacho M E, Ramirez-Amador V, et al. Association between age and high-risk human papilloma virus in Mexican oral cancer patients [J]. *Oral Dis*, 2013, 19(8): 796-804.
- [17] Lohavanichbutr P, Houck J, Fan W, et al. Genomewide gene expression profiles of HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer: potential implications for treatment choices [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 135(2): 180-8.
- [18] Kansky A A, Poljak M, Seme K, et al. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal oral mucosa [J]. *Acta Virol*, 2003, 47(1): 11-6.
- [19] Szarka K, Tar I, Feher E, et al. Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential [J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2009, 24(4): 314-8.
- [20] Elango K J, Suresh A, Erode E M, et al. Role of human papilloma virus in oral tongue squamous cell carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(4): 889-96.
- [21] Rahman R, Shaikh M H, Gopinath D, et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus co-infection in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2023.
- [22] Qian L, Qian B, Xu J, et al. Clinical relevance of serum lipids in the carcinogenesis of oral squamous cell carcinoma [J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1): 200.
- [23] Montero P H, Patel S G. Cancer of the oral cavity [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015, 24(3): 491-508.
- [24] Khurshid Z, Zafar M S, Khan R S, et al. Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection [J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 86: 23-70.
- [25] Howard A, Agrawal N, Gooi Z. Lip and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021, 35(5): 895-911.
- [26] Rettig E M, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015, 24(3): 379-96.
- [27] 赵睿娟, 李正霞, 张芳芳. 口腔鳞状细胞癌患者首次根治性手术治疗后的生存情况及其影响因素分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(09): 1554-6.
- [28] Campisi G, Giovannelli L, Calvino F, et al. HPV infection in relation to OSCC histological grading and TNM stage. Evaluation by traditional statistics and fuzzy logic model [J]. *Oral Oncology*, 2006, 42(6): 638-45.
- [29] Chi A C, Day T A, Neville B W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(5): 401-21.