

预防性HPV疫苗在我国的应用和研究现状

苗盼¹ 孙冬岩^{2▲}

1. 长江大学医学部, 湖北荆州 430199;

2. 湖北省妇幼保健院妇产科, 湖北武汉 430000

[摘要] 宫颈癌是女性生殖系统发病率最高的恶性肿瘤, 严重威胁女性的身体健康。在我国, 每年约有 140 000 新发宫颈癌病例, 37 000 人死亡, 给我国的医疗带来很大的负担。高危人乳头瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌的主要原因。目前 HPV 疫苗是降低宫颈癌发病率最有效的方法之一。HPV 疫苗于 2006 年获得美国食品和药物管理局(FDA)批准, 用于预防女性癌症。目前, 预防性 HPV 疫苗有三种, 在发达国家的应用证明可明显降低 HPV 感染率和宫颈病变率。HPV 是一种双链环状 DNA 病毒, 嗜组织性, 在特定的黏膜中优先复制, 但其损伤仅限于上皮, 不能激发强烈的免疫反应。预防性 HPV 疫苗刺激人体产生中和抗体, 防止 HPV 感染宫颈上皮细胞。开展宫颈癌、HPV 和 HPV 疫苗的宣传教育工作具有重要意义, 本文介绍预防性 HPV 疫苗的应用和研究现状, 以提高人们对宫颈癌的认识和 HPV 疫苗的可接受性。

[关键词] 预防疫苗; 宫颈癌; 人乳头瘤病毒; 中国

[中图分类号] R711.74

[文献标识码] A

[文章编号] 2097-115X (2022)6-0025-04

Application and research status of prophylactic HPV vaccine in China

MIAO Pan¹ SUN Dongyan^{2▲}

1. Yangtze University Health Science Center, Hubei Province, Jingzhou 430199, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Maternity and Child Health Care Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, China

[Abstract] Cervical cancer is the highest incidence of malignant tumor in female reproductive system, which is a serious threat to women's health. In China, there are about 140 000 new cases of cervical cancer and 37 000 deaths every year, which brings a great burden to medical care in our country. High-risk human papillomavirus (HPV) infection is the main cause of cervical cancer. At present, HPV vaccine is one of the most effective ways to reduce the incidence of cervical cancer. HPV vaccine is approved by the Food and Drug Administration (FDA) for cancer prevention in women in 2006. At present, there are three types of prophylactic HPV vaccine. Its application in developed countries has significantly reduced the HPV infection rate and the rate of cervical lesions. HPV is a double-stranded circular DNA virus, that is histophilic and replicates preferentially in specific mucosa, but its damage is limited to the epithelium and does not stimulate a strong immune response. Prophylactic HPV vaccine stimulates the body to produce neutralizing antibodies to prevent HPV from infecting cells. It is very important to initiate educational programs to raise awareness and knowledge about cervical cancer, HPV, and the HPV vaccine. This article presents application and research status of prophylactic HPV vaccine to enhance the awareness of cervical cancer and the acceptability of HPV vaccines.

[Key words] Prophylactic vaccine; Cervical cancer; Human papillomavirus; China

持续感染致癌型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)已被认为是宫颈癌和癌前病变的重要原因。在中国, 宫颈癌是一个主要的公共卫生问题, 每年新增 14 万, 死亡约 3.7 万。在 15~44 岁的女性中, 宫颈癌是中国第二大常见癌症和第三大癌症相关死亡原因。根据对 17 项以人群为基础的研究

[作者简介] 苗盼(1993-), 女, 湖北荆州人, 长江大学医学部 2020 级在读硕士研究生, 妇产科专业, 主要研究方向: 妇科肿瘤。

▲通讯作者

究进行的综合分析, 普通人群中 HPV 的总流行率为 17.7%, 第一次感染致癌性 HPV 类型的高峰发生在青春期的女性。与世界各地的数据一样, HPV16 和 HPV18 是与我国宫颈癌相关的最常见的 HPV 类型^[1], 流行病学研究显示 HPV52、HPV58 在中国女性宫颈病变中高于全球, 所有性行为活跃的妇女都有感染 HPV 的风险, 因此, 在女性开始性行为之前, 预防性 HPV 疫苗接种计划很重要。在中国城市和农村的一项横断面流行病学调查中, 中国年轻人群中更有早首次性行为(中位数 17 岁)和更高风险

性行为的趋势。正如其他国家已经证明的,在中国女性开始性行为之前接种 HPV 疫苗可能有助于预防 HPV 感染和相关疾病。

1 HPV与宫颈癌

1.1 HPV的致病机制

HPV 是一种双链环状 DNA 病毒,自身缺乏独立复制的酶,需要寄生于宿主细胞来生存。HPV 感染细胞,借助宿主细胞复制、转移、增殖,整合细胞的基因组,细胞周期调控的负性调节和病毒癌蛋白对遗传损伤的积累导致细胞突变及无节制地复制,从而最终导致癌症^[2-3]。虽然得益于自身免疫作用,大多数感染 HPV 或患有轻度病变的年轻女性不会出现症状,且均可在 1~2 年自然消退。但由于自身免疫原因或其他原因造成高危型 HPV 持续性感染提高了病变升级及癌变的可能。患宫颈癌的妇女在癌症发生前 3~5 年内可以检测出高危 HPV 基因型呈持续性阳性。此外,高危 HPV 类型是肛门癌和口咽癌的罪魁祸首。免疫抑制也是持续感染 HPV 和 HPV 相关疾病的高危因素^[4-7]。与乙肝病毒载量和肝癌的正相关性不同,HPV 的病毒载量并未发现与高级别宫颈上皮内病变或宫颈癌有密切关系,故目前并不推荐使用病毒载量作为预测指标。

1.2 宫颈的易感性

宫颈位于阴道和子宫之间,上皮为单层柱状分泌上皮组织,相反,阴道腔是复层的非角化鳞状上皮。由于雌激素与内环境的影响形成鳞柱交界区,此处较薄弱,容易被高危 HPV 转化,也是 90% 以上宫颈恶性肿瘤的始发区。

1.3 HPV的生命周期

上皮磨损导致基底膜剥离,并保证 HPV 进入基底层角质形成细胞。在 HPV 感染上皮过程中,病毒依次与宿主蛋白接触并将遗传信息传递到靶细胞,由于 HPV 不表达聚合酶且不能自我复制,早期病毒蛋白 E1 和 E2 首先表达,并将宿主细胞的生命周期调节到 S 期,为病毒复制提供 DNA 聚合酶。利用宿主复制机制进行 DNA 复制,每个细胞产生 50~100 个基因组拷贝。随着子代细胞的上皮分化离开骨髓并向上移动,细胞进行高拷贝数的 HPV 复制(每个细胞 >103 个),并在上皮的最外层表达 L1 和 L2 蛋白,这被认为是上皮的终末分化层。由新合成的病毒 DNA 组成的新病毒粒子在鳞片沉积并脱落。因此,病毒的生命周期会重复,HPV 的生命周期包括侵入、整合、复制、组装、释放过程,释放的 HPV 再次感染宿主细胞,形成闭环,以此来抵消人体对其攻击的影响,使长期性感染存在可能。HPV 的生命周期如图

1(封三)所示。

1.4 HPV的免疫逃逸

HPV 有多种突变机制抵御免疫,重要因素之一是由于免疫原性病毒粒子主要停留在上皮细胞的外层,HPV 可以逃逸宿主免疫系统的监控。

2 HPV疫苗的生产和应用

诱导抗体产生是疫苗诱导保护的主要基础。通常状态下,初次感染病毒后机体会产生针对该病毒的记忆 B 细胞,当病毒再次入侵机体,机体免疫细胞被激活后大量繁殖,产生足够多的抗体,该抗体能与病毒上的受体结合,中和该病毒阻止其入侵正常细胞,并协助杀伤细胞清除病毒。然而宫颈组织缺乏次级淋巴细胞,不能产生足够多的对抗病毒的抗体。为了确保整个性生活中的保护性免疫反应,接种疫苗所诱导的高水平和持续的抗体是必要的。因此,理想的 HPV 疫苗应该提供更好的保护性免疫反应,预防所有高危 HPV 类型以及其他可能致癌的类型持续性存在,同时没有感染 HPV 的潜在风险。目前,HPV 疫苗的产生主要是基于病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs),VLPs 由重组 HPV 衣壳蛋白组装而成,能刺激免疫系统产生针对特异性 HPV 的抗体,由于其缺乏病毒 DNA,没有携带遗传物质,因此不具传染性。VLP 疫苗产生的特异性抗体可与入侵的天然病毒颗粒结合,通过阻止靶细胞摄取而中和病毒^[8]。

2006 年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了第一种 HPV 疫苗加德西(Gardasil),这是一种针对 HPV16 和 HPV18 的四价疫苗,也针对导致 90% 生殖器疣的 HPV6 和 HPV11。2009 年针对 HPV16 和 HPV18 的双价疫苗 Cervarix 获得了 FDA 的批准。最新的 HPV 疫苗,即针对 HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 以及 HPV58 型的九价疫苗(Gardasil 9)于 2014 年获得批准。在中国,二价疫苗于 2016 年获得国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)的批准,四价疫苗于 2017 年 5 月获得 CFDA 的批准。2017 年 7 月和 2017 年 12 月, Cervarix 和 Gardasil 分别在中国首次上市。2018 年 4 月, Gardasil 9 通过快车道获得了 CFDA 的批准。HPV 疫苗获得批准的时间轴见图 2(封三)。

3 HPV疫苗在我国的安全性及有效性研究

到目前为止,世界已有 110 个国家和地区将 HPV 疫苗纳入国家免疫规划,且已经证明 HPV 疫苗的应用有效^[9-15]。目前的评估表明,扩大 HPV 疫苗在更多样化的人群,特别是生活在低资源环境中的

人群使用,将带来大量的健康和社会效益^[11]。与不接种相比,女性接种疫苗获益更多^[12-13]。

在中国,2019发表的一项长期疗效研究表明,AS04-HPV-16/18疫苗(Cervarix)在18~25岁女性第一次接种后72个月可免受与HPV-16/18相关的感染、细胞学异常和CIN损害。并且得出疫苗的免疫原性很高,并在整个试验过程中保持不变,疫苗具有可接受的安全性。总体而言,结果与AS04-HPV-16/18疫苗的大规模全球试验结果是一致的^[1]。馨可宁(Cecolin)为中国自主研制的二价疫苗,价格更便宜,经济-效益更高。2020年的一项数据分析表明,9~14岁青少年女性接种国产二价疫苗与常规的5年一次的宫颈防癌筛查是最具成本-效益的宫颈癌防治方法^[16]。2019年发表的一项随机、双盲、多中心研究、安慰剂对照的为期6.5年的3期临床试验证明,78个月时,实验组在20~45岁女性中对HPV16/18相关的宫颈上皮内瘤变2级或3级、原位癌、宫颈癌(CIN 2+)和HPV6/11/16/18相关的CIN 1+的有效率为100%,30个月和78个月对宫颈持续感染的有效率均在90%以上^[17]。9价疫苗比4价疫苗的覆盖更广,两者的免疫原性相当,且耐受性均较好,但研究证明注射9价疫苗更容易出现不良反应^[18]。接种HPV疫苗后的不良反应一般不严重,多为注射部位轻微的局部反应,如红斑、瘙痒、疼痛、肿胀^[10-11]。最常见的系统不良反应是头痛、发热、恶心、头晕、乏力(发生率为2%)。总体来说高价疫苗比低价疫苗更容易引起局部不良反应。

4 预防性HPV疫苗的弱点

虽然HPV疫苗的出现给世界带来了消灭宫颈癌的希望,但同时也应该认识到,10%的宫颈癌患者一生中并没有感染过HPV,那么一些注射了HPV疫苗的人对其疾病没有任何影响。HPV疫苗不可能覆盖所有的HPV类型。HPV疫苗有最合适的年龄,超过这个年龄效果可能会大大降低。

5 预防性HPV疫苗在我国的应用现状及展望

目前我国HPV疫苗的缺口很大,很多地方都供不应求,以九价为例,九价在我国HPV疫苗市场占比中有26%,据国家统计局统计的16~30岁的适龄人口约8100万人,而我国2019年全年批发量仅为201万支,不完全统计,我国HPV疫苗市场缺口超过千亿级规模^[19]。WHO提出2030年全球消除宫颈癌的方法,一级预防即为9~14岁女性提供疫苗保护,二级预防为>30岁女性行防癌筛查,三级预防为干预疾病进展,其中目标在2030年实现90%女性在15岁前完成全程疫苗接种。国家卫健委也响应

号召,目前我国部分地区已开展免费接种HPV疫苗计划试点,如广东省自2022年起对有广东省籍、新进初中一年级、未满14周岁的女性根据自愿原则免费接种国产HPV二价疫苗,2021年内蒙古鄂尔多斯市启动面向13~18岁女性接种,江苏省连云港市、上海市等地区已开始开展对9~15岁女性HPV疫苗接种计划,另外成都市对13~14岁女性给予600元/人的疫苗接种补助。赵方辉教授团队的一项中国混合模型显示,如果中国自2021年开始采用最优路径(即9岁女性二价HPV疫苗覆盖率达95%,2031年把二价疫苗替换成九价HPV疫苗,并且纳入国家免疫规划,子宫颈癌筛查率达90%),预计到2047年宫颈癌的年龄标化发病率将降至每10万名妇女中不到4例新病例(即消除)。与现状相比,最优路径将在2021—2100年期间总共避免约750万例宫颈癌病例和约250万例宫颈癌死亡,同时我国可获得经济效益^[20]。

6 总结和讨论

HPV疫苗和筛查-宫颈癌已经成为预防宫颈癌的重要方法。2018年5月,WHO总干事呼吁采取行动消除宫颈癌,2020年11月,WHO发布消除宫颈癌全球战略。然而,作为全球宫颈癌负担的主要贡献者之一,中国距离消灭宫颈癌还有很长的路要走^[21-23]。尽管自2009年以来,政府在宫颈癌筛查方面投入了大量资金,并将公共卫生确立为未来所有经济和社会发展的先决条件。但是,由于医疗报销的限制、HPV疫苗价格高(1008~3915元不等)、疫苗供应远远不能满足需求、早期生产商的假疫苗丑闻以及公众认知度和接受度低等原因^[24-25],中国推出HPV疫苗的挑战和差距可能会持续多年,政策取向可能会对许多部门的卫生服务决策产生巨大的影响。因此,政府应该发挥领导作用,整合各种社会资源,鼓励包括产业界、医疗界和学术界在内的关键利益攸关方建立更紧密的联系。中国的科研院所或大学应该将其科学发现转化为临床应用和公共卫生服务,从而提高进入健康市场的创新产品数量和质量。中国宫颈癌预防的最终成功,不仅是实现全球宫颈癌预防目标的加速器,也是开启中国癌症全面控制的关键^[26-27]。

[参考文献]

- [1] Zhu FC, Hu SY, Hong Y, *et al.* Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II / III, randomised, controlled trial[J]. *Cancer Med*, 2019, 8 (14): 6195-6211.

- [2] Zhang L, Jiang Y, Lu X, *et al.* Genomic characterization of cervical cancer based on human papillomavirus status[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152 (3): 629–637.
- [3] Hu Z, Ma D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications[J]. *Cancer Med*, 2018, 7 (10): 5217–5236.
- [4] Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer[J]. *BMJ*, 2015, 350: h2372.
- [5] Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, *et al.* Cervical cancer: screening, diagnosis and staging[J]. *J BUON*, 2016, 21 (2): 320–325.
- [6] Practice Bulletin No.168: Cervical Cancer Screening and Prevention[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128 (4): e111–e130.
- [7] Petry KU. HPV and cervical cancer[J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2014, 244: 59–62; discussion 62.
- [8] Wang R, Pan W, Jin L, *et al.* Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge[J]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 88–102.
- [9] Vorsters A, Arbyn M, Baay M, *et al.* Overcoming barriers in HPV vaccination and screening programs[J]. *Papillomavirus Res*, 2017, 4: 45–53.
- [10] Campbell-Tofte J, Vrahatis A, Josefsen K, *et al.* Investigating the aetiology of adverse events following HPV vaccination with systems vaccinology[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (1): 67–87.
- [11] Nicol AF, Andrade CV, Russomano FB, *et al.* HPV vaccines: a controversial issue?[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49 (5): e5060.
- [12] Datta S, Pink J, Medley GF, *et al.* Assessing the cost-effectiveness of HPV vaccination strategies for adolescent girls and boys in the UK[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19 (1): 552.
- [13] Ng SS, Hutubessy R, Chaikunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination[J]. *Vaccine*, 2018, 36 (19): 2529–2544.
- [14] Lei J, Ploner A, Elfström KM, *et al.* HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (14): 1340–1348.
- [15] Brisson M, Kim JJ, Canfell K, *et al.* Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224): 575–590.
- [16] Zou Z, Fairley CK, Ong JJ, *et al.* Domestic HPV vaccine price and economic returns for cervical cancer prevention in China: a cost-effectiveness analysis[J]. *Lancet Glob health*, 2020, 8 (10): e1335–e1344.
- [17] Wei L, Xie X, Liu J, *et al.* Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up[J]. *Vaccine*, 2019, 37 (27): 3617–3624.
- [18] 黄涛, 李道宽, 霍礼超, 等. 注射九价 HPV 疫苗与四价 HPV 疫苗在年轻女性中的不良反应的 meta 分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18 (72): 48–50.
- [19] 冯雪娇, 侯海龙, 喻琼, 等. 我国宫颈癌疫苗市场分析 及对策研究 [J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40 (11): 96–101.
- [20] Xia C, Xu X, Zhao X, *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of eliminating cervical cancer through a tailored optimal pathway: a modeling study[J]. *BMC Med*, 2021, 19 (1): 62.
- [21] Gallagher KE, LaMontagne DS, Watson-Jones D. Status of HPV vaccine introduction and barriers to country uptake[J]. *Vaccine*, 2018, 36 (32 Pt A): 4761–4767.
- [22] Xia C, Hu S, Xu X, *et al.* Projections up to 2100 and a budget optimisation strategy towards cervical cancer elimination in China: a modelling study[J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4 (9): e462–e472.
- [23] Wang SM, Qiao YL. Implementation of cervical cancer screening and prevention in China—challenges and reality[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45 (1): 7–11.
- [24] Abulizi G, Abulimiti T, Li H, *et al.* Knowledge of cervical cancer and Pap smear among Uyghur women from Xinjiang, China[J]. *BMC Womens Health*, 2018, 18 (1): 21.
- [25] Yuanyue L, Baloch Z, Shanshan L, *et al.* Cervical Cancer, Human Papillomavirus Infection, and Vaccine-Related Knowledge: Awareness in Chinese Women[J]. *Cancer Control*, 2018, 25 (1): 1073274818799306.
- [26] Zhao F, Qiao Y. Cervical cancer prevention in China: a key to cancer control[J]. *Lancet*, 2019, 393 (10175): 969–970.
- [27] 李双, 李明珠, 丛青, 等. 人乳头瘤病毒疫苗临床应用 中国专家共识 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (2): 189–201.