

·综述·

宫颈癌 HPV 预防性疫苗的研究进展

姜波玲, 卢媛[△]

【摘要】 人乳头瘤病毒(HPV)感染是常见的性传播疾病之一。高危人乳头瘤病毒(hrHPV)持续感染是宫颈癌前病变及宫颈癌的主要危险因素。HPV16 和 HPV18 型导致全球大约 70% 的宫颈癌。宫颈癌普查可减少宫颈癌发生的危险,但不能阻止 HPV 的感染。很多报道表明,有效的 HPV 疫苗可以减少 HPV 相关的宫颈癌、生殖道疣状物的发病率和死亡率。因此,为了有效预防这类疾病,全世界开展了 HPV 预防性疫苗的研究。目前临床应用的 HPV 疫苗有 HPV 2 价疫苗、4 价疫苗及 9 价疫苗,它们可以有效预防相应 HPV 类型的感染,从而大量减少与此相关的宫颈病变及宫颈癌的发病率和死亡率。本文就 HPV、宫颈癌及这 3 类 HPV 疫苗的免疫原性、接种剂量的数量和临床应用进行综述。

【关键词】 乳头状瘤病毒科;宫颈肿瘤;乳头状瘤病毒疫苗

Research Progress on the HPV Preventive Vaccine of Cervical Cancer JIANG Bo-ling, LU Yuan. Maternal and Child Health Care Hospital of Wuchang District, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Human papillomavirus (HPV) is one of the common sexually transmitted diseases. High-risk human papillomavirus (hrHPV) persistent infection is a major risk factor for cervical precancerous lesions and cervical cancer. HPV types 16 and 18 cause about 70% of cervical cancer worldwide. Cervical cancer screening can reduce the risk of cervical cancer, but it can not prevent HPV infection. Many reports indicate that an effective HPV vaccine can reduce HPV-associated cervical cancer, genital tract spasm morbidity and mortality. Therefore, in order to prevent such diseases effectively, the research on HPV preventive vaccines has been carried out worldwide. At present, the HPV vaccines for clinical application include HPV 2-valent vaccine, 4-valent vaccine and 9-valent vaccine, which can effectively prevent the infection of the corresponding HPV type, and greatly reduce the incidence and mortality of cervical lesions and cervical cancer. This article reviews HPV, cervical cancer, the immunogenicity and number of inoculation doses and clinical application of these three types of HPV vaccines.

【Keywords】 Papillomaviridae; Uterine cervical neoplasms; Papillomavirus vaccines

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:527-530)

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,在全球女性恶性肿瘤中的发病率仅次于乳腺癌,全球每年宫颈癌新发人数约 50 万,死亡人数约 25 万^[1]。近年研究表明,人乳头瘤病毒(HPV)感染是全球感染相关癌症和其他相关疾病的主要原因之一。全世界每年新发生的 1 000 多万癌症患者中,估计有 4.8% 是由 HPV 感染引起的^[2]。HPV 感染与宫颈癌、阴茎癌、外阴癌、阴道癌、肛门癌和头颈部癌症有关。高危型别的 HPV 感染是宫颈癌发生的重要条件,普查可减少宫颈癌发生的危险性,但不能阻止 HPV 的感染。因此,以 HPV 感染为出发点研究宫颈癌的疫苗可能是防治宫颈癌的好方法。

1 HPV 的概述

1933 年人类首次发现 HPV,1978 年,首例生殖

道 HPV 被鉴定出来。HPV 感染是最常见的性传播感染,可通过直接性接触传播的有 40 多种 HPV 类型。根据 HPV 所感染的部位,分为皮肤型和黏膜型;根据所致疾病的良恶性情况分为高危型(hrHPV)和低危型,hrHPV 主要有 HPV16、18、33 等,持续感染会导致细胞病变,与宫颈癌、阴道癌等癌症或癌前病变相关。低危型主要有 HPV6、11、42 等,可引起生殖器疣和复发性呼吸道乳头状瘤病(RRP),但很少引起癌症。

HPV 包含 6 个早期基因(E1、E2、E4、E5、E6 和 E7)和 2 个晚期基因(L1 和 L2)的环状双链 DNA 病毒。HPV 有严格的嗜上皮特性,柱状上皮和鳞状上皮的移行区是 HPV 最敏感的部位。全球人群中有 10% 上皮细胞感染 HPV。随着检测技术的提高,宫颈癌组织中 HPV 的检出率高达 99%,HPV16、18 在宫颈癌和宫颈上皮内瘤样病变(CIN)中占 70%^[3]。HPV6、11 在肛门与生殖器的疣状物中占 90%。Hooi

作者单位:430060 湖北省武汉市武昌区妇幼保健院

[△]审校者

等^[4]通过 104 例宫颈癌标本分析发现,92 例(88.5%)感染 HPV;87 例(94.6%)为单一型 HPV 感染,86 例(93.5%)为 hrHPV 型阳性。宫颈癌中最常见的 3 种 HPV 分别为 16 型(38.5%)、18 型(13.5%)和 45 型(6.7%),占感染中的 58.7%。HPV 16、18、31、35、45、52 和 58 占 ICC 的 73.1%。Nahet 等^[5]对 2010—2014 年癌症中 HPV 的流行情况进行调查发现,宫颈癌中 HPV 的发病率为 100%(25/25),阴道癌中为 40%(2/5),外阴癌中为 17%(1/6),肛门癌中为 33%(1/3),扁桃体和喉癌中为 0%(0/5),皮肤鳞状细胞癌中为 6.4%(2/31)。在宫颈癌中,最普遍的基因型是单一感染的 HPV16(52%)和 HPV18(12%)。

2 HPV 与宫颈癌的相关性

大量研究表明,HPV 持续感染是引起宫颈上皮癌变的主要危险因素,尤其是 hrHPV。90%的宫颈癌为高危型的 HPV16、18、31、33、45、52 和 58 型感染^[6]。在良性和轻度 CIN 中,HPV DNA 可以组装成病毒粒子以游离形式存在,而在大多数宫颈癌中,HPV DNA 是整合到宿主细胞基因组中,从而导致宫颈癌细胞的产生。研究表明,hrHPV E6 和 E7 基因编码的原癌蛋白是导致宫颈癌的主要原因,它们通过抑制肿瘤抑制因子 p53 和视网膜细胞瘤基因 (*Rb* 基因)而使其失活是导致宫颈癌的重要步骤^[7]。

虽然大多数性行为活跃的人受到 HPV 感染,但拥有健康自然免疫力的大多数人 HPV 的感染是短暂的,自身能够自动清除,只有少数人 HPV 感染在宫颈黏膜持续存在而发展成为宫颈癌。研究发现,宫颈癌中 HPV16、18 的感染率随年龄的增加而明显下降,其中 30~39 岁的女性为 74.8%(95%CI:67.6~80.8),而在 70 岁以上的女性中为 56.8%(95%CI 为 43.9~68.8)^[8]。癌前病变和 CIN3 的 HPV 检出率为 85.4%,CIN2 为 66.7%,CIN1 为 42.5%^[4]。

3 目前应用的 3 种 HPV 疫苗

2 价 HPV 疫苗 Cervarix (葛兰素史克生产)含 hrHPV16 和 18 两种抗原,可防止 HPV16 和 18 感染。Gardasil (默沙东公司生产)除含有 HPV16 和 18 型之外,还含有低危型 HPV6 型及 11 型共 4 种抗原。这两种疫苗针对 HPV16 和 18 所致的病变提供了高水平的保护。

9 价 HPV 疫苗 (Gardasil 9 疫苗)可防止 4 价 HPV 疫苗中未包含的 5 种 hrHPV (HPV31、33、45、52 和 58),可预防约 90%女性宫颈癌以及约 80%~95%

其他 HPV 相关肛门生殖器癌症。据估计,欧洲每年会发生 53 013 例(95%CI:48 160~67 171)HPV 感染所致的癌症,其中超过 90%是 9 价 HPV 疫苗预防的 HPV 类型引起 (47 992 例,95%CI:39 785~58 511),且宫颈癌最多(31 130 例)^[6]。

Gardasil、Cervarix 和 Gardasil 9 用于 HPV 相关癌症的一级预防。Gardasil 和 Gardasil 9 适用于 9~26 岁的女性,而 Cervarix 适用于 9~25 岁的女性^[9]。Gardasil 和 Cervarix 都可以很好地预防持续性 HPV 16/18 感染。Cervarix 在高覆盖率国家中减少了宫颈 HPV 16/18 的感染,2005—2009 年减少了 71%^[10]。Gardasil 和 Cervarix 对 HPV 16/18 感染的保护持续时间分别为至少 5 年和 10 年^[11]。Gardasil 9 可预防与 9 种 HPV 类型相关的感染和疾病,还可以通过群体免疫力间接保护未接种疫苗的个体,通过有效的疫苗接种计划,大多数宫颈癌都可以预防,由于诱导长期保护的疫苗需要免疫记忆的产生,其保护期限还有待确定。

4 HPV 疫苗的免疫原性

很多研究发现 HPV L1 病毒样颗粒(VLP)可产生很强的体液免疫和中和抗体,目前 3 种 HPV 疫苗均含有合成的 VLP。Gardasil 9 相对于 Gardasil 含有 2 倍以上的抗原负荷和 2 倍以上的铝负荷,增加了 HPV16 和 18 VLPs 的浓度,可诱导更强的抗体反应。Cervarix 是 3 种疫苗中抗原浓度最低的,但含有用于增强免疫原性的先进佐剂 AS04,AS04 模仿 Toll 样受体 4 激动剂,直接刺激抗原呈递细胞,产生显著的细胞和体液免疫应答以及持久的抗体应答^[12]。

HPV VLP 疫苗接种后至少 6 个月才建立持续型特异性感染保护,滴度取决于疫苗剂量的数量和时间。Cervarix 具有高的抗 HPV16 和 HPV18 抗体滴度至少达 9.4 年^[13];Gardasil 抗 HPV16 滴度呈高水平至少 9 年^[14]。在 Gardasil 接种者中,经过 1.5 年后,超过 10%的女性检测不到抗 HPV18 滴度,3 年后超过 20%的女性检测不到,而 5 年后,将近 35%的女性检测不到 HPV18 滴度^[15]。Guevara 等^[16]评估了 9 价 HPV 疫苗接种 5 年后 HPV 抗体反应的持续性和免疫记忆。第 1 天、第 2 个月和第 6 个月接受 3 剂 9 价 HPV 疫苗的受试者 HPV 抗体持续至 60 个月,血清阳性率 77.5%~100%不等。在之后第 60 天接受第 4 剂 9 价 HPV 疫苗的受试者在 1 周和 1 个月后的 HPV 抗体平均滴度分别是在三剂初级系列完成后 1 个月观察到的水平的 1.25~4.10 倍和 1.65~4.88 倍。给药后

1 周和 1 个月的血清阳性率分别为 >99% 和 100%。研究表明,9 价 HPV 疫苗的三剂方案通过疫苗接种后 5 年诱导持续的 HPV 抗体应答,给予第 4 剂量可产生强烈记忆应答,功效将会持续更长时间。

5 HPV 疫苗接种剂量的数量

自 2015 年起,世界卫生组织(WHO)已推荐两剂方案。青春期前的女孩(9~15 岁)可选择接受 2 剂 HPV 疫苗系列,间隔 6 个月或 1 年。对于 15 岁及以上的女性,仍推荐使用 3 剂疫苗方案。

加拿大对 9~10 岁的女孩初次接种 2 剂疫苗 3 年后进行加强免疫,发现接受 Cervarix 的女性在接受加强剂量后 1 个月的抗 HPV16/18 滴度显著高于接受 Gardasil 的女性^[17]。Garland 等^[18]对接种者在初始 3 剂 Gardasil 后从头给予 3 剂 Gardasil 9,发现 HPV 16/18 存在记忆应答,滴度比只从头接种 Gardasil 9 的女性高 2~3 倍,但重新接种的女孩的抗 HPV31/33/45/52/58 滴度显著低于单纯接受 Gardasil 9 的女孩。

Aljunid 等^[19]对 13 岁马来西亚女孩($n=274\ 050$)进行调查指出,3 剂和 2 剂方案避免了相同数量宫颈癌的发生(361 例),但保护效果相同的情况下 2 剂 HPV 疫苗接种方案的保护成本低于 3 剂方案,使用 2 剂方案节省的费用可以避免更多的宫颈癌发生和死亡。

6 HPV 疫苗的临床应用功效

目前已开发出许多 HPV 预防性疫苗,但许多国家接种率较低。父母重视程度低、疫苗成本高以及卫生专业人员和家长信息沟通不充分和意识不强被认为是 HPV 疫苗接种的重要障碍。Yang 等^[20]对 2015 年 5 月之前的文献报道及加拿大和美国卫生机构的政府报告研究发现,9 价 HPV 疫苗可预防约 90% 的宫颈癌,高于 4 价 HPV 疫苗的预防效果(70%),而 HPV 感染及其相关癌症的流行率降低可使筛查频率降低,从而进一步降低医疗保健成本。研究分析指出,鉴于 9 价 HPV 疫苗与目前使用的原始 4 价 HPV 疫苗在女性患者中的成本效益比较结果,医生应向患者推荐 9 价 HPV 疫苗而不是 4 价 HPV 疫苗。

阿根廷 2011 年以来已向所有 11 岁女孩提供 HPV 疫苗,2013 年第 1 剂覆盖率为 87.9%,第 2 剂为 71.6%,第 3 剂为 52.2%^[21]。Arbyn 等^[3]对 73 428 名参与者进行随机对照试验发现,HPV 疫苗可以减少宫颈癌前病变(CIN2+、CIN3)和原位腺癌的发生。20 岁以下女性接种 HPV 疫苗后,HPV 16、18 感染率下

降 64%,HPV 31、33、45 的感染率下降了 28%,20~24 岁的女性接种 HPV 疫苗后 HPV 16、18 的感染率下降了 31%^[22]。

加拿大 2008 年起开始针对 17~29 岁的校内女性提供 HPV16/18/6/11 疫苗接种,Goggin 等^[23]评估了接种疫苗和未接种疫苗妇女的 HPV 感染率。该项目共调查了 2 118 名妇女,收集阴道样本 1 937 份,结果发现性活跃女性中 HPV 的总体感染率为 39.4% (95%CI:37.0~41.7),感染女性中有 56.7% 为多重感染。而在 17~19 岁、20~23 岁和 23~29 岁接种疫苗的女性中 HPV 检测率分别为 0.3%、1.4% 和 10.5% ($P<0.05$)。在接受至少 1 剂疫苗的 10 名妇女中检测到 HPV16 或 HPV18,这些女性中有 9 名是在性活跃期接种疫苗。年龄小于 23 岁接种疫苗的女性很少感染 HPV,并且在初次性生活前接种至少 1 剂疫苗的女性几乎不感染 HPV。

另有研究发现与未接种者相比,HPV 疫苗接种者宫颈癌筛查率更高^[24]。Kasting 等^[25]发现接受过疫苗接种的妇女在过去 3 年内接受宫颈癌筛查的概率是未接种者的 3 倍。但也有研究发现,与同龄未接种疫苗的妇女相比,接种妇女参与宫颈癌筛查的比例显著降低,接受 HPV 疫苗接种的 30~34 岁妇女中,只有 28% 参加了筛查,而未接种疫苗的 30~34 岁妇女中有 61% 参加了筛查^[26]。已接种疫苗的年轻女性 HPV 感染和宫颈癌的发生风险较低,这可能导致其遵循宫颈癌筛查指南的意向和自我效能降低。

7 结语

根据美国疾病预防控制中心的数据指出,如果 12 岁以下 HPV 疫苗的接种率提高到 80%,估计可预防 53 000 例宫颈癌病例发生,如果每年 HPV 接种率不增加,那么会新增 4 400 例宫颈癌妇女^[27]。HPV 疫苗是针对癌症的疫苗,应积极上市销售。作为医疗保健提供者,我们需积极宣传 HPV 疫苗,保护人群免受与此病毒相关的潜在疾病以降低其发病率和死亡率。但是,如果三剂预防性 HPV 疫苗接种后 15 年不提供针对特定类型 HPV 感染的保护,那么宫颈癌只会被推迟,而不是被阻止^[28]。

目前应用的 HPV 疫苗是型特异性的单价疫苗的混合剂,当需要预防多种型别的 HPV 感染时,就要增加混合数量,增加免疫剂量,相应地会提高成本和增加不良反应,价格昂贵且类型特异,因此寻找一种基于共同表位的 HPV 广谱疫苗成为迫切需求。另外,目前上市的 HPV 疫苗均为预防性疫苗,不能治

疗已有的感染或病变。治疗性疫苗不同于预防性疫苗,它们可产生细胞介导的免疫性而不是中和抗体。因此,今后迫切需要开发治疗性 HPV 疫苗治疗现有感染,并预防 HPV 相关癌症的发展。

参 考 文 献

- [1] Hancock G, Hellner K, Dorrell L. Therapeutic HPV vaccines [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 47: 59–72.
- [2] Depuydt CE, Beert J, Bosmans E, et al. Human Papillomavirus (HPV) virion induced cancer and subfertility, two sides of the same coin [J]. Facts Views Vis Obgyn, 2016, 8(4): 211–222.
- [3] Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 5: CD009069.
- [4] Hooi DJ, Lissenberg-Witte BI, de Koning MNC, et al. High prevalence of high-risk HPV genotypes other than 16 and 18 in cervical cancers of Curaçao: implications for choice of prophylactic HPV vaccine [J]. Sex Transm Infect, 2018, 94(4): 263–267.
- [5] Nahet A, Boublenza L, Hassaine H, et al. HPV DNA genotyping: A study of anogenital, head and neck and skin cancers in a population from west Algerian. HPV detection in different cancers from an Algerian population [J]. Bull Cancer, 2016, 103(5): 455–460.
- [6] Hartwig S, St Guily JL, Dominiak-Felden G, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe [J]. Infect Agent Cancer, 2017, 12: 19.
- [7] Mesri EA, Feitelson MA, Munger K. Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis [J]. Cell Host Microbe, 2014, 15(3): 266–282.
- [8] Hammer A, Rositch A, Qeadan F, et al. Age-specific prevalence of HPV16/18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. Int J Cancer, 2016, 138(12): 2795–2803.
- [9] McGhee E, Harper H, Ume A, et al. Elimination of Cancer Health Disparities through the Acceleration of HPV Vaccines and Vaccinations: A Simplified Version of the President's Cancer Panel Report on HPV Vaccinations [J]. J Vaccines Vaccin, 2017, 8(3): 361.
- [10] Kreimer AR, González P, Katki HA, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(9): 862–870.
- [11] Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines – A review of the first decade [J]. Gynecol Oncol, 2017, 146(1): 196–204.
- [12] Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only [J]. Vaccine, 2006, 24(33/34): 5937–5949.
- [13] Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV –16/18 AS04 – adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination [J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(8): 2147–2162.
- [14] Nygård M1, Saah A2, Munk C, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine [J]. Clin Vaccine Immunol, 2015, 22(8): 943–948.
- [15] Olsson SE, Villa LL, Costa RL, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine [J]. Vaccine, 2007, 25(26): 4931–4939.
- [16] Guevara A, Cabello R, Woelber L, et al. Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine [J]. Vaccine, 2017, 35(37): 5050–5057.
- [17] Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, et al. The effect of a booster dose of quadrivalent or bivalent HPV vaccine when administered to girls previously vaccinated with two doses of quadrivalent HPV vaccine [J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(3): 732–738.
- [18] Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine [J]. Vaccine, 2015, 33(48): 6855–6864.
- [19] Aljunid S, Maimaiti N, Nur AM, et al. Cost-effectiveness of HPV vaccination regime: comparing twice versus thrice vaccinations dose regime among adolescent girls in Malaysia [J]. BMC Public Health, 2016, 16: 71.
- [20] Yang DY, Bracken K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention [J]. Can Fam Physician, 2016, 62(5): 399–402.
- [21] Patel H, Wilson E, Vizzotti C, et al. Argentina's Successful Implementation Of A National Human Papillomavirus Vaccination Program [J]. Health Aff (Millwood), 2016, 35(2): 301–308.
- [22] Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(5): 565–580.
- [23] Goggin P, Sauvageau C, Gilca V, et al. Low prevalence of vaccine-type HPV infections in young women following the implementation of a school-based and catch-up vaccination in Quebec, Canada [J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(1): 118–123.
- [24] Boone SD, Pinkston CM, Baumgartner KB. Associations between prior HPV4 vaccine doses and cervical cancer screening participation [J]. Cancer Epidemiol, 2016, 42: 108–114.
- [25] Kasting ML, Wilson S, Zollinger TW, et al. Differences in cervical cancer screening knowledge, practices, and beliefs: An examination of survey responses [J]. Prev Med Rep, 2016, 5: 169–174.
- [26] Budd AC, Brotherton JM, Gertig DM, et al. Cervical screening rates for women vaccinated against human papillomavirus [J]. Med J Aust, 2014, 201(5): 279–282.
- [27] Attia AC, Wolf J, Núñez AE. On surmounting the barriers to HPV vaccination: we can do better [J]. Ann Med, 2018, 50(3): 209–225.
- [28] Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses [J]. PLoS Med, 2006, 3(5): e138.

(收稿日期: 2018-06-21)

[本文编辑 秦娟]