

Research Progress of Human Papillomavirus Vaccine

Bin Hu, Lu Liu*, Huimin Pan, Xumei Zhang

Department of Gynecology, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan
Email: *13987151369@139.com

Received: Aug. 1st, 2019; accepted: Aug. 14th, 2019; published: Aug. 21st, 2019

Abstract

Cervical cancer is the fourth malignant tumor of women in the world, which seriously threatens women's health. The persistent infection of high-risk HPV is the main cause of cervical cancer. Prophylactic HPV vaccine can reduce the occurrence of cervical cancer, but cannot treat the tissues that have been infected or diseased. The research and development of therapeutic HPV vaccine is currently a research hotspot.

Keywords

Human Papillomavirus, Vaccine, Prophylactic Vaccine, Therapeutic Vaccine

人乳头瘤病毒(HPV)疫苗的研究进展

胡 彬, 柳 露*, 潘慧敏, 张旭梅

昆明医科大学附属延安医院妇科, 云南 昆明
Email: *13987151369@139.com

收稿日期: 2019年8月1日; 录用日期: 2019年8月14日; 发布日期: 2019年8月21日

摘 要

宫颈癌在全球女性恶性肿瘤中排列第四位, 严重威胁女性健康。高危型HPV持续感染是导致宫颈癌的主要原因, 预防性HPV疫苗可以减少宫颈癌的发生, 但无法治疗已经感染或病变的组织, 治疗性HPV疫苗的研发目前是研究热点。

*通讯作者。

关键词

人乳头瘤病毒, 疫苗, 预防性疫苗, 治疗性疫苗

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌在全球女性恶性肿瘤中排列第四位, 严重威胁世界女性的健康, 发生率约为 14/10 万, 2012 年全球约有 52.8 万例宫颈癌患者, 约 26.6 万例患者因宫颈癌死亡, 死亡率位列女性癌症第 2 位(6.8/10 万) [1]。2015 年中国癌症统计数据显示, 中国宫颈癌发病率高居全球第 2 位, 在中国女性恶性肿瘤中发病率位居第 6 位[2]。近年研究表明, 高危型别的人乳头瘤病毒(Hr-HPV)持续感染是导致宫颈癌的主要原因, 宫颈筛查可以减少宫颈癌的危险性, 但无法阻止 HPV 的感染, 因此人们致力于 HPV 疫苗的研发, 预防性 HPV 疫苗的问世显著减少了全球宫颈癌的发生, 但治疗性 HPV 疫苗目前仍在试验阶段。

2. HPV 概述

HPV 属乳多空病毒科的双链环状 DNA 病毒, 主要感染皮肤和黏膜的上皮组织。1933 年人类首次发现 HPV, 1978 年首例生殖道 HPV 被鉴定出来。HPV 有 100 多种亚型, 至少有 40 个亚型可以感染生殖器部位[3]。多数人感染 HPV 无明显临床症状, 机体可以自我清除, 不易被识别[4] [5]。HPV 主要传播途径为性接触传播, 通过受损的上皮感染。根据 HPV 感染所致疾病的危害程度分为高危型和低危型, 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。已经确定的高危型有 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59, 高危型 HPV 持续感染是宫颈癌的主要原因, 其中 HPV16 型和 18 型致癌性最强, 两者导致了 70%的宫颈癌[6]。

3. HPV 感染与宫颈癌

HPV 感染与宫颈癌的关系最早可以追溯到 19 世纪 80 年代[7], 德国科学家哈拉尔德·楚尔·豪森(Harald zur Hausen)因发现 HPV 与宫颈癌的病因学关系被授予 2008 年度诺贝尔生理学或医学奖。大量研究表明, 高危型 HPV 持续感染是导致宫颈癌的主要病因。90%的宫颈癌为高危型 HPV16、18、31、33、45、52 和 58 感染[8]。在我国 HPV 感染导致 5.4%的女性肿瘤, 宫颈癌占 82.7% [9], 剩下的为其他肛门-生殖器肿瘤和头颈部肿瘤。据统计, 2015 年我国新发宫颈癌 9.89 万例, 死亡 3.05 万例[2]。我国子宫颈癌患者中, HPV16 型最多见(76.6%), HPV18 型(7.9%)、HPV31 型(3.2%)、HPV52 型(2.2%)、HPV58 型(2.2%) [10], 子宫颈腺癌患者中 HPV16 型(35.1%)、HPV18 型(30.6%) [11]。在大多数宫颈癌中, HPV DNA 整合到宿主细胞基因中, 从而导致宫颈癌细胞的产生。研究表明, Hr-HPV E6 和 E7 基因编码的原癌蛋白是导致宫颈癌最主要的致癌蛋白, 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[12]。

4. HPV 疫苗

HPV 疫苗的研发和接种属于一级预防, 在全球宫颈癌的防治中占据着重要地位, 已在全世界范围内

推广使用。就目前的形式来看,可以保护至少 80%的目标人群,截止目前为止,已有 80 多个国家将 HPV 疫苗纳入国家免疫计划[13]。HPV 疫苗分为预防性 HPV 疫苗和治疗性 HPV 疫苗。

4.1. 预防性 HPV 疫苗

预防性 HPV 疫苗是人类研发的第一个预防恶性肿瘤的疫苗,具有划时代的意义。其作用机理是利用 HPV 病毒的 L1 壳蛋白诱导产生病毒样颗粒(VLP) [14], 装配在酵母菌等不同的载体中, 激发人体体液免疫, 产生特异性抗体, 该抗体效价可提高 10 倍以上, 从而使疫苗接种者获得相应亚型 HPV 的免疫力[15]。预防性 HPV 疫苗仅含有病毒蛋白质成分而不含核酸, 不具有毒性及传染性[16]。L1 壳蛋白仅表达于未释放 VLP 的上皮细胞表面, 因此对于已经存在的感染或病变无治疗意义[17]。目前全球已经上市的预防性 HPV 疫苗有 3 种: 葛兰素史克公司的二价疫苗希瑞适(Cervarix, 即卉妍康; 针对高危亚型 HPV16 和 HPV18)、默沙东公司的四价疫苗佳达修(Gardasil4, 即四价加卫苗; 针对高危亚型 HPV16、HPV18 和低危亚型 HPV6、HPV11)以及九价疫苗佳达修(Gardasil9, 即九价加卫苗; 针对高危亚型 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58 和低危亚型 HPV6、HPV11)。上述三种疫苗的接种规程及使用人群总结见表 1。

Table 1. Comparison of three prophylactic HPV vaccines [18] [19] [20]

表 1. 三种预防性 HPV 疫苗的比较[18] [19] [20]

商品信息	Cervarix	Gardasil4	Gardasil9
生产厂家	葛兰素史克公司	默沙东公司	默沙东公司
全球上市时间	2007 年	2006 年	2014 年
中国上市时间	2016 年 7 月	2017 年 5 月	2018 年 4 月
重组表达系统	昆虫细胞	酿酒酵母	酿酒酵母
预防 HPV 亚型	HPV16、HPV18	HPV6、HPV11、HPV16、HPV18	HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58
预防功效	70%宫颈癌 95%HPV16/18 相关 CIN2-3	70%宫颈癌 95%HPV16/1 相关 CIN2-3 90%生殖器疣	90%宫颈癌 80% CIN2-3 90%生殖器疣 85%-95%HPV 相关外阴癌、阴道癌、肛门癌
接种时间及次数	0、1、6 月(3 次)	0、2、6 月(3 次)	0、2、6 月(3 次)
中国推荐接种年龄	9~25 岁女性	20~45 岁女性	16~26 岁女性

4.2. 治疗性 HPV 疫苗

治疗性 HPV 疫苗主要适用于已经发生宫颈癌或癌前病变的患者, 它能阻止病变继续恶化, 同时可以有效清除肿瘤细胞和感染细胞。与预防性 HPV 疫苗不同的是, 治疗性 HPV 疫苗的原理为: 将 HPV 病毒天然结构的蛋白质进行重新设计, 以获得与其结构类似但又不同的新的抗原, 目前治疗性 HPV 疫苗针对的靶抗原基因主要为 E6、E7、E2、E5, 治疗性 HPV 疫苗呈递抗原给抗原呈递细胞, 激活 CD8+或 CD4+细胞的免疫反应, 靶向杀灭表达 E6、E7 的 HPV 感染细胞及癌细胞, 从而治疗宫颈癌[21]。目前所知的治疗性 HPV 疫苗种类较多, 可分为: 核酸疫苗、多肽疫苗、细菌载体疫苗、病毒载体疫苗、细胞疫苗等。治疗性 HPV 疫苗的研发远比预防性 HPV 疫苗要复杂和困难, 进几年虽然治疗性 HPV 疫苗取得一定进展,

但大部分处于动物试验或一、二期临床试验阶段,有许多问题仍有待解决,例如载体疫苗的安全性,由于其自身的毒性问题,接种后的不良反应较多;肿瘤患者本身机体免疫力低下,接种疫苗后可能难以激活有效的免疫反应以及免疫逃逸等方面的问题。虽然治疗性 HPV 疫苗的研发困难重重,但随着研究的不断深入,机制的不断完善,技术的不断革新,治疗性 HPV 疫苗将和预防性 HPV 疫苗一起共同对抗宫颈癌,使宫颈癌真正成为全球第一个消除的肿瘤。

4.3. 男性 HPV 感染及疫苗使用情况

一项美国调查研究显示,18~59 岁男性生殖器 HPV 感染率为 45.2%,高危型 HPV 感染率为 25.1%,并且男性人群中每年有 63%的阴茎癌、91%的肛门癌以及 72%的口咽癌的发生与 HPV 有关。在不同年龄段中,18~22 岁男性 HPV 感染率最低,28~32 岁最高,58~59 岁男性 HPV 感染率位居第 2 位[22]。2011 年美国 ACIP 推荐男性接种年龄为 11~26 岁,建议青少年接受 2 剂 HPV 疫苗而不是 3 剂 HPV 疫苗。2014 年底 9 价 HPV 疫苗获得 FDA 批准,可适用于 26 岁以下的男性及女性[23]。据统计,2011 年美国男性青少年 HPV 疫苗接种覆盖率为 8.3%,在 2016 年上升到了 57.3% [24]。目前我国男性不在预防性 HPV 疫苗接种范围。

5. 总结

宫颈癌的发生、发展与 HPV 息息相关,预防性 HPV 疫苗的接种以及定期宫颈癌筛查目前已成为宫颈癌防治的重要手段。尤其 HPV 疫苗的研发,将宫颈癌的研究推向病因学的方向,为人类攻克宫颈癌奠定了坚实的基础。虽然关于 HPV 疫苗的研发仍有许多困难,尤其是治疗性 HPV 疫苗,目前仍处于试验阶段,但随着 HPV 致癌机制及肿瘤免疫逃逸等基础研究的不断深入,宫颈癌有望成为人类历史上第一个被消除的恶性肿瘤。

参考文献

- [1] McGuire, S. (2016) *World Cancer Report 2014*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, **7**, 418-419. <https://doi.org/10.3945/an.116.012211>
- [2] Chen, W., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] de Villiers, E.M., Fauquet, C., Broker, T.R., Bernard, H.-U. and Hausen, H. (2004) Classification of Papillomaviruses. *Virology*, **324**, 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>
- [4] Satterwhite, C.L., et al. (2013) Sexually Transmitted Infections among US Women and Men: Prevalence and Incidence Estimates, 2008. *Sexually Transmitted Diseases*, **40**, 187-193.
- [5] Myers, E.R., McCrory, D.C., Nanda, K., Bastian, L. and Matchar, D.B. (2000) Mathematical Model for the Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Carcinogenesis. *American Journal of Epidemiology*, **151**, 1158-1171.
- [6] Muñoz, N., et al. (2003) Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **348**, 518-527.
- [7] Dürst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H. and zur Hausen, H. (1983) A Papillomavirus DNA from a Cervical Carcinoma and Its Prevalence in Cancer Biopsy Samples from Different Geographic Regions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **80**, 3812-3815.
- [8] Hartwig, S., St Guily, J.L., Dominiak-Felden, G., Alemany, L. and de Sanjosé S. (2017) 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. *Infectious Agents and Cancer*, **12**, 19.
- [9] de Martel, C., Plummer, M., Vignat, J. and Franceschi, S. (2017) Worldwide Burden of Cancer Attributable to HPV by Site, Country and HPV Type. *International Journal of Cancer*, **141**, 664-670. <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>
- [10] Chen, W., et al. (2009) Human Papillomavirus Type-Distribution in Cervical Cancer in China: The Importance of HPV

- 16 and 18. *Cancer Causes & Control*, **20**, 1705-1713.
- [11] Chen, W., *et al.* (2016) The Variable Clinicopathological Categories and Role of Human Papillomavirus in Cervical Adenocarcinoma: A Hospital Based Nation-Wide Multi-Center Retrospective Study across China. *International Journal of Cancer*, **139**, 2687-2697.
- [12] Mesri, E.A., Feitelson, M.A. and Munger, K. (2014) Human Viral Oncogenesis: A Cancer Hallmarks Analysis. *Cell Host & Microbe*, **15**, 266-282.
- [13] 余艳琴, 乔友林. 中国 HPV 预防性疫苗防治宫颈癌的应用前景[J]. 肿瘤预防与治疗, 2018, 31(4): 237-241.
- [14] Committee on Practice Bulletins—Gynecology (2012) ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for Cervical Cancer. *Obstetrics and Gynecology*, **120**, 1222-1238.
- [15] Stanley, M., Lowy, D.R. and Frazer, I. (2006) Chapter 12: Prophylactic HPV Vaccines: Underlying Mechanisms. *Vaccine*, **24**, S106-S113. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.110>
- [16] Van Damme, P., *et al.* (2016) A Phase III Clinical Study to Compare the Immunogenicity and Safety of the 9-Valent and Quadrivalent HPV Vaccines in Men. *Vaccine*, **34**, 4205-4212. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.056>
- [17] Hancock, G., Hellner, K. and Dorrell, L. (2017) Therapeutic HPV Vaccines. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **47**, 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.09.008>
- [18] Schiller, J.T., Castellsagué, X. and Garland, S.M. (2012) A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine*, **30**, F123-F138. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.108>
- [19] Emiko, P., *et al.* (2015) Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices. *Mmwr Morbidity & Mortality Weekly Report*, **64**, 300-304.
- [20] Pitisuttithum, P., Velicer, C. and Luxembourg, A. (2015) 9-Valent HPV Vaccine for Cancers, Pre-Cancers and Genital Warts Related to HPV. *Expert Review of Vaccines*, **14**, 1405-1419. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1089174>
- [21] Cuschieri, K., *et al.* (2015) Influence of HPV Type on Prognosis in Patients Diagnosed with Invasive Cervical Cancer. *International Journal of Cancer*, **135**, 2721-2726. <https://doi.org/10.1002/ijc.28902>
- [22] 罗雅娟, 王丹丹, 杨清. HPV 致女性生殖道疾病及 HPV 疫苗现状[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(3): 244-248.
- [23] Han, J.J., Beltran, T.H., Song, J.W., Klaric, J. and Choi, Y.S. (2017) Prevalence of Genital Human Papillomavirus Infection and Human Papillomavirus Vaccination Rates among US Adult Men: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. *JAMA Oncology*, **3**, 810-816.
- [24] Lu, P.J., *et al.* (2019) Association of Provider Recommendation and Human Papillomavirus Vaccination Initiation among Male Adolescents Aged 13-17 Years-United States. *The Journal of Pediatrics*, **206**, 33-41.e1.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询;
或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org