

高危型 HPV 的持续感染是公认的宫颈癌发生的明确病因。近期，HPV 疫苗的话题屡被推上热搜，继 2016 年 2 价疫苗在国内被批准上市以来，4 价和 9 价疫苗也随后以“火箭速度”获批上市，我国宫颈癌疫苗正式与国际接轨。然而疫苗的选择是否越贵越好（9 价）？是否“性价比”最高的 4 价更值得选择？是否 2 价疫苗的免疫效能已经足够？通过最新的基于流式荧光检测平台的 13 万 HPV 多中心数据解读，或许能给出科学公正的临床建议。

2014 年 7 月-2016 年 12 月，中国医学科学院肿瘤医院肿瘤流行病学研究室与上海透景生命科技股份有限公司合作开展了基于流式荧光检测平台的 13 万 HPV 多中心数据研究，深入调查分析了我国 27 种 HPV 的型别分布，并首次成功揭示了 HPV 多重感染偏好与疫苗交叉保护的关系。

研究收集了来自 7 个省份 8 个中心妇科门诊妇女宫颈脱落细胞样本共计 137949 份，采用流式荧光 27 型 HPV 检测试剂进行 HPV 分型检测。选择流式荧光法是因为其具有高通量、全自动、数字化的特征，尤其适合如此大样本的检测分析。任意两种 HPV 型别（AB）的共感染偏好计算公式：AB 的实际感染/理论感染率（A 和 B 的单独感染率的乘积）。

研究亮点

一、27 种 HPV 型别中国流行病学分布

流式荧光 27 型的高通量 HPV 检测为我国 HPV 的流行病学分布提供了丰富的信息：对各中心的整体感染情况（包括 14 种高危，3 种可能高危，2 种低危，其他 8 种低危及 27 种 HPV 的总感染率）进行了统计分析(见表 1)；

表 1 各中心整体感染状况

(2014.7月-2016.12连续样本，妇科门诊妇女)

地区	例数	感染率(%)				
		14 高危	3 可能高危	2 低危	其它 8低危	27种HPV
北京	10374	14.2%	2.2%	1.3%	5.6%	19.4%
陕西	29999	20.5%	2.9%	1.3%	5.9%	26.0%
四川	25254	19.0%	2.9%	1.3%	5.5%	25.1%
上海	13885	19.3%	3.1%	1.5%	7.3%	25.4%
江苏	4908	18.1%	2.8%	2.3%	9.1%	26.0%
浙江	42405	14.8%	2.6%	1.1%	5.4%	20.7%
湖南	11118	18.8%	2.5%	2.3%	5.5%	24.8%
总体	137943	17.7%	2.8%	1.4%	5.9%	23.5%

14 高危: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68

2 低危: HPV6, 11

3 可能高危: HPV26, 53, 83

其它 8 低危: HPV40, 42, 43, 44, 55, 61, 81, 83

年龄层与感染率：感染曲线呈 U 型双峰，19 岁以下和 60 岁以上感染率高于 20-59 岁组；统计分析了高低危型别、不同分组、不同型别及单、多重感染状况（图 1），高危 HPV 的主要感染型别为 α 9 组 16，52，58，随后为 53（α 6，可能高危），39（α 7），56（α 6），18（α 7）。

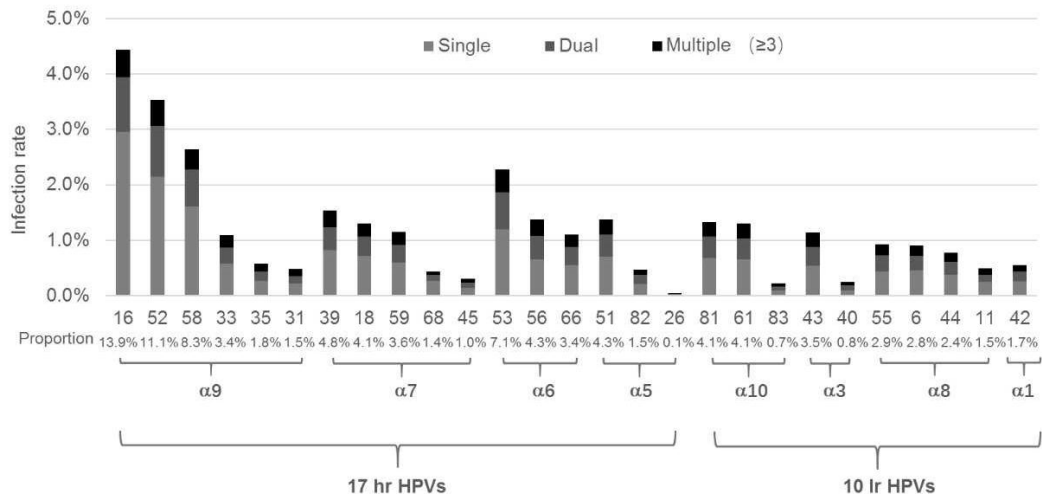


图 1 27 种 HPV 型别中国流行病学分布图

## 二、多重感染特征概况

27 种型别分析显示（图 1），多重感染 8380 人占感染的 26%，2 重为主占 19%，3 重及以上占 7%；

15%的高危型别感染混合了低危型别感染，有 40%的低危感染混合了高危型别感染；感染率越高的型别单重感染的比例越高，16，52，58 单重感染占 60%–70%，感染率比较低的型别比较容易发生多重感染。

## 三、多重感染偏好与疫苗交叉保护

早在 2012 年，Wheeler 等人<sup>[1]</sup>就曾对 2 价疫苗 Cervarix 型别的交叉保护进行了研究（PATRICIA trial）。结果显示，疫苗对 31，33 有较好的交叉免疫作用；但疫苗接种后人群 52，58，68 的感染例数却上升（表 2），文章解释为偶发现象(chance finding)。

表 2 Cervarix 型别交叉保护研究数据（PATRICIA trial）

	Vaccine		Control		Efficacy (95% CI)
	Cases	Rate	Cases	Rate	
(Continued from previous page)					
<b>CIN2+ excluding co-infection with HPV-16/18 (N=5466 vaccine vs 5452 control)</b>					
Non-vaccine A9 species (composite HPV-31/33/35/52/58)	31	0.15	43	0.21	28.3% (-16.5 to 56.3)
HPV-31	3	0.01	18	0.09	83.4% (43.3 to 96.9)
HPV-33	5	0.02	21	0.10	76.3% (35.5 to 93.0)
HPV-35	1	0.00	3	0.01	66.8% (-313.0 to 99.4)
HPV-52	14	0.07	6	0.03	-132.3% (-637.5 to 16.2)
HPV-58	9	0.04	8	0.04	-11.9% (-233.4 to 61.7)
Non-vaccine A7 species (composite HPV-39/45/59/68)	8	0.04	10	0.05	20.4% (-124.0 to 72.7)
HPV-39	3	0.01	5	0.02	40.3% (-206.8 to 90.7)
HPV-45	0	0.00	2	0.01	100% (-429.7 to 100)
HPV-59	0	0.00	1	0.00	100% (-3779.6 to 100)
HPV-68	5	0.02	3	0.01	-65.8% (-967.9 to 67.7)
Other					
HPV-51	9	0.04	9	0.04	0.5% (-182.9 to 65.0)
HPV-56	0	0.00	2	0.01	100% (-429.7 to 100)
HPV-66	3	0.01	7	0.03	57.4% (-86.8 to 92.9)

澳大利亚作为最早全民接种 HPV 疫苗的国家,在疫苗的效用和交叉保护研究方面有丰富的经验。2014 年,发表在 Lancet Infect Dis 上的澳大利亚疫苗上市研究结果<sup>[2]</sup>同样显示,HPV 52 型接种后的感染率同样高于接种前,但由于样本量太少,差异不显著 ( $p=0.7$ ),文章未对结果进行解释。澳洲的 52 型的感染率较低,约占 16 型的 1/3。

值得注意的是,本次 13 万 HPV 多中心研究对 8380 例多重感染大样本进行统计后,也得出与 Cervarix 上市研究高度一致的多重感染偏好结果(图 2)。在我国,52、58 型均为主要的 HPV 感染型别,此研究显示 52、58 型的感染率分别达 16 型的 4/5、。

在不同方法学,不同研究背景和实验设计下得出如此相似的结果,不禁令人怀疑 HPV 16/18 疫苗的接种对 52, 58, 68 感染率的增加可能并非偶然。

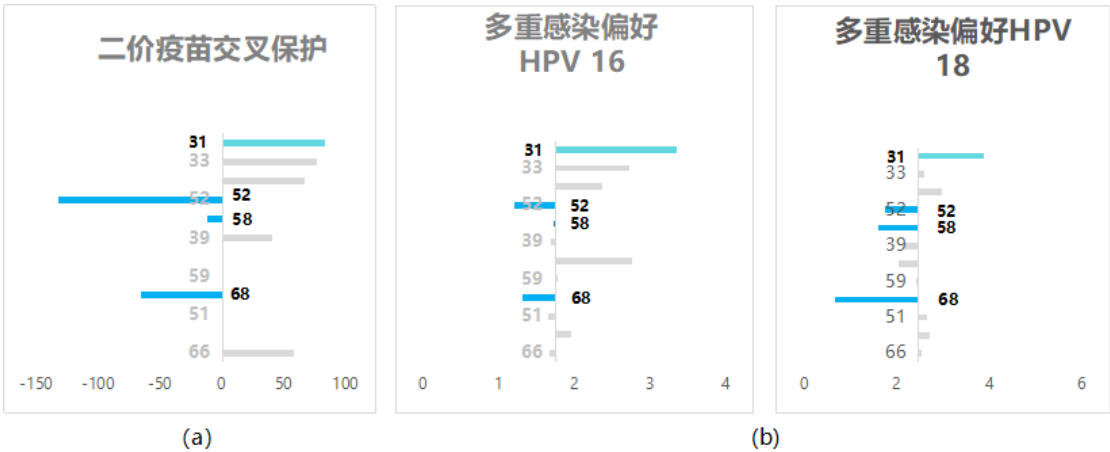


图 2 多重感染偏好与疫苗交叉保护; (a) 二价疫苗上市研究结果, (b) 13 万 HPV 多中心研究结果

由于我国 HPV 感染流行病学的特殊性,52/58 型的感染和预防更应引起重视。2014 年的 WHO 调查报告<sup>[3]</sup>及国内多项大数据研究<sup>[4-6]</sup>证明,52/58 型分别为宫颈癌及癌前病变最常见 HPV 感染型别的第 3、4 位,而在高危病变中 52、58 的感染率甚至大于 18 型。

此项大数据研究在揭示我国 HPV 多重感染特征及疫苗交叉保护机制的同时,更是提示应在中国研制和上市覆盖 52/58 型的 HPV 疫苗。

目前,本项 13 万 HPV 多中心研究数据已在整理发表中。

5 月 31-6 月 3 日,第四届华夏医学妇产科论坛暨多学科协作妇产国际论坛将于北京精彩绽放。期间,中国医学科学院肿瘤医院的陈汶教授将亲临透景生命专题研讨会,慷慨呈献 13 万 HPV 大数据研究报告学术盛宴!敬邀共飨!

透景专题研讨会

HPV 多重感染和疫苗交叉保护-流式荧光检测 13 万 HPV 数据汇报

时间: 6 月 2 日 15: 10-15: 30

地点: HPV 疾病感染论坛(分会场七)

演讲嘉宾: 陈汶 教授

参考文献

- [1] Wheeler C M, Castellsagué X, Garland S M, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial.[J]. Lancet Oncology, 2012, 13(1):100.
- [2] Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2014, 14(10):958-966.
- [3] ICO Informatin Centre on HPV and Cancer China Human Papillomavirus and Related Cancers,Fact Sheet 2014(Dec 15.2014)。
- [4] Tang Y, Lan Z, Yang S, et al. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women[J]. Virology Journal, 2017, 14(1):84.
- [5] Lu J, Shen G, Li Q, et al. Genotype distribution characteristics of multiple human papillomavirus in women from the Taihu River Basin, on the coast of eastern China[J]. BMC Infectious Diseases, 2017, 17(1):226.
- [6] You W, Li S, Du R, et al. Epidemiological study of high-risk human papillomavirus infection in subjects with abnormal cytological findings in cervical cancer screening[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017.