

- 宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,发病率居全球女性肿瘤第二位。
- 中国宫颈癌每年约有13.2万新发病例,占世界宫颈癌新发病例总数的28%,中国平均每天有新发宫颈癌患者206名,93名死于宫颈癌。有效解决妇女宫颈癌防治问题已迫在眉睫。
- 宫颈癌是迄今为止唯一一个可以用疫苗预防的恶性肿瘤。
- 宫颈癌疫苗已经在全球超过100多个国家上市,在美国上市6年来,发病率减少了一半。
- 孕育珍珠的贝壳象征着女性体内孕育生命的摇篮——子宫。中国女性宫颈健康促进计划——“贝壳行动”宣教活动于日前启动,呼吁女性关爱生命,保护宫颈健康。

# 关爱生命 保护宫颈健康

□ 本报记者 项铮

宫颈癌是发生在女性子宫颈的恶性肿瘤,是最常见的恶性肿瘤之一,发病率居女性肿瘤的第二位,被称为“危害女性健康的杀手”。全世界每年有50万宫颈癌新发病例,她们大多数生活在发展中国家,其中很多人被宫颈癌夺走了宝贵的生命。中国平均每天有206位女性发病,93名死于宫颈癌。

中国正面临宫颈癌发病率不断上升的严峻局面。我国宫颈癌发病人群主要集中在中西部地区,并且呈现出农村高于城市、山区高于平原的总趋势;陕西、甘肃、山西、内蒙古、江西等省是我国宫颈癌的高发区。宫颈癌高发年龄多是35岁以后的妇女,高峰期是45—59岁,但近10年来发病呈现出年轻化趋势,35岁前患宫颈癌的比例明显增加。

2014年4月,中国女性宫颈健康促进计划——“贝壳行动”2014年妇女“两癌”防治论坛在中国妇女活动中心举行。论坛以关爱妇女“两癌”防治为主题,分析国内外“两癌”疾病现状与发展趋势,深入了解各国HPV疫苗的普及情况,倡导“早发现、早诊断、早治疗”的健康理念,呼吁社会各界关爱妇女健康。

记者了解到,由中国妇女发展基金会主办、全国心系系列活动组委会承办、默沙东公司协办的中国女性宫颈健康促进计划——“贝壳行动”宣教活动以“爱她,保护她”为主题,共同宣传和倡导广大女性关爱自身健康,早预防早检查,远离妇科疾病困扰。据悉,该项目为期三年,受益家庭将达1000万。

## 追寻宫颈癌发病原因

预防、治疗疾病,首先要了解它的发病原因。科学家对宫颈癌发病原因进行了大量研究。最初科学家认为宫颈癌与性生活开始过早过频有关,到上世纪70年代,科学研究开始将宫颈癌与生殖道人乳头瘤病毒感染联系起来。

1974年,德国海德堡癌症研究中心的豪森(Hausen)教授提出乳头瘤病毒(HPV)感染可能导致宫颈癌的假说,这个大胆的假说当时没有得到学术界的广泛认同。豪森教授独辟蹊径,率领他的研究小组,潜心寻找子宫颈细胞中人乳头瘤病毒的遗传物质脱氧核糖核酸(DNA)。他认为这些在癌细胞中的病毒DNA可能处于长期的休眠状态,并不一定会复制新的病毒体。豪森教授小组采用了一种俗称“钓鱼”的研究方法,在人工合成的已知DNA片断上标记,通过细胞内杂交,提取病毒的DNA。他们成功地从脚底疣的细胞中找到了HPV的DNA片断,后来在皮肤疣的细胞中也找到了。经过十年的艰苦努力,多次改进了实验,最终钓到了“大鱼”,他们在子宫颈的活体切片里找到了HPV的DNA片断。

像乙肝病毒一样,HPV也是一种DNA病毒,科学家发现了200多种HPV,HPV分为高危型和低危型,低危型与泌尿生殖系统尖锐湿疣有关,高危型有16、18型等13种和宫颈癌的发病有密切关系。医学研究表明,诸多因素可影响HPV的感染,HPV主要通过性行为传播,也可通过母亲与婴儿间的亲密接触,而发生病毒的母亲传播。生活中,极少数的病例还可能因接触带有HPV的生活用品而感染。研究已明确显示,高危型HPV是宫颈癌发病的主要原因。



全国妇联副主席、书记处书记喻红秋,原卫生部副部长曹泽毅为专家颁发聘书



中国妇女发展基金会、全国心系系列活动组委会、默沙东中国、妇幼系统、媒体等代表共同发出健康倡议



妇女“两癌”防治论坛现场

1983年,豪森教授首次发表了他们的研究成果,立刻引起了学术界的高度重视。随后的研究表明,几乎所有的子宫颈癌都是由HPV的慢性感染引起的,其中有大约70%的病例是由HPV家族中的16和18两种亚型的病毒感染引起的,而这两种亚型正好就是豪森研究小组最初发现并克隆的那两个亚型。

豪森教授的这项研究证实了HPV的构成,阐明了HPV的致病机理,表明HPV是感染宫颈上皮内瘤变及宫颈癌发生的必要因素,导致宫颈癌的“元凶”。因为这项研究成果,豪森教授于2008年获得诺贝尔生理学或医学奖。

## 宫颈癌疫苗有一半“中国血统”

知道了病因,去寻找解决办法,仍然是一个艰辛的历程。

宫颈癌疫苗是人类历史上第一个癌症疫苗,但它不是用真正的病毒,而是用不含感染成分的人造病毒样颗粒制造出来的。宫颈癌疫苗的研制成功是医学史上的一项伟大突破。

记者第一次看到华裔科学家孙小依的时候,她身着一袭长裙,回忆了丈夫周健第一次合成乳头瘤病毒的情景,在与丈夫周健合作的八年里,为研究宫颈癌疫苗奠定基础的情景一直深深地烙印在她脑海中。虽然周健英年早逝,但是他为宫颈癌疫苗研发做出了不可磨灭的贡献。

科学家希望培养出宫颈癌疫苗,但是,HPV病毒在活细胞中繁殖时,极易和宿主细胞融合,很难在体外组织液中培养。周健希望重组病毒蛋白,制造出一种具有类似HPV外壳,却不含危害性病毒DNA内核病毒样颗粒,就像在人体内放置“稻草人”一样,能在人体内激发免疫系统产生抗肿瘤效应,从而预防宫颈癌,制造这样的“稻草人”便是难关所在。

周健是思维活跃的科学家,经过很多次实验,有一天,他突然迸发出一个想法,向孙小依说:“把L1、L2(同一个病毒的2种类型衣壳蛋白)加在试管里,再加一些条件,试试看!”结果孙小依真的在显微镜下看到了这个病毒颗粒。周健“改变世界的想法”就是这样在不断琢磨不断试验中做出来的。1991年,在中国科学家周健夫妇与澳洲科学家伊恩·弗雷泽的共同努力下,抗HPV病毒的疫苗研究取得了医学史上的重大突破,HPV病毒样颗粒首次通过DNA技术合成,正是这个持续不断的努力,偶然的成功奠定了宫颈癌疫苗的基础,而这也是人类战胜癌症的第一个疫苗。

在进行疫苗临床实验前,病魔夺去了周健年轻的生命。当时周健42岁。他开创了人类癌症疫苗的研究,对于癌症疫苗的研究理论正在不断的得到验证,为癌症疫苗的发展做出了贡献。

## 宫颈癌疫苗上市的故事

既然几乎所有的子宫颈癌都是由

HPV的慢性感染而引起的,而防止病毒感染最有效的方法是接种疫苗,那么如果能研发出预防HPV感染的疫苗,我们不但可以有效地降低子宫颈癌的发病率,而且还可以在很大程度上防止与HPV感染相关疾病的传播。本着这样一个基本科学理念,默沙东公司在上世纪90年代开始了HPV疫苗的研发。

HPV所属的球形DNA病毒是由遗传物质DNA和包裹DNA的球形衣壳(capsid protein,亦称“蛋白质外壳”)组成的。当病毒进入宿主细胞,并将其遗传物质嵌入宿主细胞的基因后,宿主细胞即被感染。该病毒就可以利用被感染的宿主细胞的资源和功能进行自我复制,有系统地合成新的衣壳蛋白亚基,并进行组装,然后引入遗传物质DNA,完成复制。科学家们发现,HPV的主要衣壳蛋白L1,在一定条件下,能自动聚集,自我组装成与病毒很相像的微粒(virus-like particle,亦称VLP),而且能引起对该病毒亚型的免疫反应。因为VLP并不含有关键的遗传物质DNA,它们不能自我复制,也就不会造成感染。如果把病毒比作包裹毒药的“汤团”,那么VLP就好比是不含毒药的“空心汤团”,看上去完全一样,也会引起免疫反应,却不会致病,非常适用于疫苗的研制。

默沙东疫苗研发部首先选择了HPV-16作为目标进行“概念验证”,因为HPV-16慢性感染引起的子宫颈癌超过总

数的一半。默沙东的疫苗研究人员克服了实验技术上的种种困难,成功地在酵母细胞中重组和表达了衣壳蛋白L1,并使其自动聚集成VLP。1993年,他们在临床前的动物实验中,验证了以VLP为基础研制的疫苗,可以有效地防止HPV-16的感染。2001年,期待中的“临床概念验证”有了结果:自有41例新发现的HPV-16感染病例都来自接受安慰剂的人群组,疫苗的有效性达到了100%!

为了研发攻克癌症的疫苗,诸多制药公司都在进行着艰难的探索。2006年,基于“病毒样颗粒”技术,默沙东和葛兰素史克制药公司生产的两种子宫颈癌疫苗几乎同时面世。一年之内,包括美国、英国、加拿大和澳大利亚等在内的80个国家先后批准了疫苗的使用。至今,仅默沙东公司的佳达修疫苗已经在全球100多个国家上市,接种人次达1.44亿。

HPV疫苗是人类历史上第一个癌症疫苗,这是宫颈癌成为人类通过注射疫苗、筛查和早诊早治来预防并被消除的第一个恶性肿瘤。HPV疫苗的问世使子宫颈癌的防治进入了一个新时代,建起了抗击子宫颈癌的第一道防线。

疫苗是从源头上战胜疾病的有利武器,为攻克癌症带来了曙光。许多发达国家在加强传统的筛查措施的基础上,结合疫苗的接种,有效地探索出了宫颈癌综合防治的新思路。

## 疫苗是宫颈癌一级预防手段

北京协和医院郎景和院士告诉记者,子宫颈癌是妇女最常见的生殖道恶性肿瘤,目前我国防治宫颈癌预防基本策略是筛查。中国对“两癌”防治工作非常重视。2009年,我国开始宫颈癌筛查,截止到2012年,筛查了将近1000万人。

人乳头状瘤病毒(HPV)感染是宫颈癌发生的基本因素,持续的高危型HPV感染引发宫颈癌变及宫颈癌。对HPV感染的现代对策是“治病——治疗宫颈上皮内瘤变(CIN),即治毒——HPV”。HPV疫苗的问世是防宫颈癌的重要事件,形成一级预防。

据郎景和教授介绍,在肿瘤免疫治疗中,宫颈癌的HPV疫苗进展最快,有可能使宫颈癌的预防达到一级预防的先进水准。宫颈癌疫苗的成功应用,被认为是本世纪最重要的医学成果之一。HPV疫苗的问世开创了子宫颈癌防治的新时代。

宫颈癌筛查是二级预防,一级预防需要接种疫苗。如果一个女性已经有了持续HPV病毒感染的感染,罹患了宫颈癌,那时候只能被动治疗了。所以要从根本上采取预防工作,就必须从接种疫苗开始。

目前全球有两种人类乳头状瘤病毒(HPV)疫苗上市,分别是默沙东(MSD)研制的四价Gardasil(佳达修),以及葛兰素史克GSK的二价Cervarix。佳达修疫苗可以阻止HPV 6、11、16和18病毒的感染,在六个月内共需接种三次肌肉注射。美国FDA批准佳达修应用于9—26岁的女性(部分国家接种范围扩展至45岁以下女性),同时也批准用于男性。Cervarix应用于年龄在10—25岁的女性。

郎景和告诉记者,适合我国国情的HPV疫苗正在研制中,外企研发的疫苗目前在中国临床试验即将结束,不久这些疫苗将在国内上市。

## 链接

### 长期感染人乳头瘤病毒危害深远

HPV是一种属于乳突病毒科的乳突淋瘤空泡病毒A属,是球形的DNA病毒,目前已经发现了120多个亚型,其中至少有30—40个亚型是通过性接触在人群中传播的。

HPV病毒还有一些其他传播途径,比如密切接触、间接接触、医源性感染和母婴传播等。在已知的HPV亚型中,大多数不会引起被感染者的任何症状,而且是自愈的,目前尚未发现长期滞留的不良影响。但是,有少数几种亚型能引起慢性的感染,造成人体皮肤黏膜的鳞状上皮增殖,表现为寻常疣、生殖器疣(尖锐湿疣)等症状,属于低危型HPV感染。

皮肤型的HPV人群感染率非常普遍,据统计在全球的性病中,由于HPV感染而引发的生殖器疣占15%—20%。关于女性生殖道HPV感染的流行情况,据2003—2004年来自美国的国家健康和营养研究课题的一个调查结果显示,14—59岁女性的HPV总感染率接近27%,也就是说,在这个年龄段里,每4个女性中就有一人被感染;而在卫生条件相对落后的发展中国家里,女性HPV感染率还会明显高于这个数目。

尽管没有子宫颈癌的威胁,男性也同样被HPV感染所困扰,不但生殖器疣会带来生活上的诸多不便,而且HPV还是肛门和阴茎癌的主要感染源。中国HPV感染的流行病学还未见大样本的调查报告,但是随着观念更新,尤其是性观念的开放和开放,由HPV感染造成的尖锐湿疣的发病率正在迅速上升,估计发病率是性病中最高的。

在被HPV慢性感染的女性中,有5%—10%会逐步恶化,引起宫颈鳞状上皮不同程度的癌前病变,并最终导致恶性的子宫颈癌,属于高危型的HPV感染,整个过程通常要10—15年时间。子宫颈癌是危及妇女生命的恶性疾病,发病率仅次于乳腺癌,居妇科恶性肿瘤的第二位。著名香港艺人梅艳芳就是因患子宫颈癌英年早逝,年仅40岁,是世界华语演艺圈和众多爱好者的巨大损失。2002年,由HPV感染而引发的癌症新病例估计超过56万,居所有癌症感染源的首位。美国发布的统计数据也显示,2008年大约有11000例子宫颈癌的新病例,所造成的死亡人数约3900。在全球范围内,每年大约有49万个新病例,造成的死亡人数超过27万。我国每年大约有超过13万新发现的子宫颈癌,发病率和死亡率均呈明显的上升趋势,且子宫颈癌发病年龄趋于年轻化,可以预见高危型的HPV感染在我国造成的损失也是巨大的。

## 潘斌:提高中国女性对宫颈癌疫苗的认知

潘斌是默沙东中国区总裁,有三个女儿。她的女儿已在美国打了第一针宫颈癌疫苗,她说,“我希望女儿可以在中国打第二针、第三针。”

一般来说,宫颈癌疫苗需要注射三针,注射周期为六个月,第一次注射两个月后注射第二针,第六个月注射第三针。只有在发生HPV感染前预防接种才会有效地预防,因此医务人员建议女性在9岁起就可以接种。

潘斌说她很少计算宫颈癌疫苗在中国盈利的数字,“我只计算疫苗上市后将有多少中国女性受益。”她告诉记者,“中国宫颈癌发病数字真是令人震惊。宫颈癌是完全可以预防来避免的,其中一级预防手段是接种疫苗,二级手段是筛查。”据介绍,在

美国,HPV及宫颈癌疫苗于2006年上市,从2006年到2013年,有足够的临床后研究表明,美国的宫颈癌病毒感染率已经减少超过50%。“我们的疫苗在全球132个国家和地区已经上市,包括香港、台湾、澳门地区及新加坡等。每个国家和地区上市以后都会不断有新的研究数据,每一个国家的数据都是非常一致——推广注射这个疫苗后,整个国家的女性宫颈癌发病率就会随之降低。”

潘斌强调,“中国妇女、中国女孩能够受益于这个疫苗是我们工作的重中之重。其次才是公平的市场竞争。作为默沙东中国的负责人,我愿意先走一步、两步、三步,为预防宫颈癌做一份贡献,共同提高中国女性对HPV/宫颈癌的认知,我们也希望有更多企业能够加入进来。如果发明了一个新药

品,因为种种原因,老百姓不能受益,那就等于零。我希望这个疫苗应该是中国妇女完全能够负担得起的价格。”潘斌说,默沙东目前的重心是与中国政府紧密合作,与中国妇联合作,提高公众对宫颈疾病的认知水平。“我们对我们的HPV/宫颈癌疫苗有非常大的信心,因为预防的病毒亚型很广,且安全性和有效性都是最好的!”

据记者了解,默沙东于2009年已经在华申报了HPV/宫颈癌四价疫苗上市审批,至今未获批准。在这场拯救生命的赛跑中,潘斌心急如焚。不久前,世界卫生组织发表文件,认为“防治HPV的持续感染”是一个非常好的疫苗预防效果评价终点,这意味着HPV/宫颈癌疫苗在中国的审批进程会加快。



默沙东中国区总裁潘斌接受记者采访

## “贝壳行动”传播健康理念

为了提高妇女宫颈癌和乳腺癌的早诊早治率,降低死亡率,提高广大妇女健康水平,卫生部、财政部、全国妇联从2009年开始实施农村妇女“两癌”检查项目,同期,全国心系系列活动组委会也开展了系列“两癌”知识的普及工作。

2013年10月,全国心系系列活动组委会联合默沙东中国启动中国女性宫颈健康促进计划——“贝壳行动”宣教活动,通过发放宣传资料,开展专家课堂,举办各类宣教活动等形式,普及宫颈健康和预防宫颈疾病的相关知识。

“爱让强者富有,爱让弱者刚强,爱使生命常青,爱让死神却步。”全国心系系列

活动组委会一直致力于对广大女性及家庭的健康宣传教育,通过各种形式,传播正确的健康理念。

贝壳有着保护的涵义,而贝壳内的珍珠往往被用来比喻女性;同时,孕育珍珠的贝壳也象征着女性体内孕育生命的摇篮——子宫。因此,“贝壳”这一简明、形象的符号作为中国女性宫颈健康促进计划——贝壳行动的标识,号召大家关注宫颈健康,保护女性健康。

项目以“爱她,保护她”为宣传口号呼吁广大群众参与到“贝壳行动”中来,为了身边关爱的女性和她们的健康,成为活动传播的一份子。