

- 5 Sellers RS, Morton D, Michael B, *et al.* Evaluation of Organ Weights for Rodent and Non-rodent Toxicity Studies: A Review of Regulatory Guidelines and a Survey of Current Practices. *Toxicol Pathol*, 2007, 35(5):751-755
- 6 Chipinda I, Anderson SE, Butterworth LF, *et al.* Increased cell proliferation in spleen and lymph nodes peripheral to contact allergen application site. *Toxicology*, 2009, 257(3):113-116
- 7 Activation of oxidative stress-responsive signaling pathways in early splenotoxic response of aniline. Wang J, Wang G, Ansari GA, Khan MF. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008,230(2):227-234
- 8 Khan, MF, Kannan S, Wang JL. Activation of transcription factor AP-1 and mitogen-activated protein kinases in aniline-induced splenic toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2006, 210(1-2):86-93
- 9 Wang J L. Cytokine gene expression and activation of NF- κ B in aniline-induced splenic toxicity. *Toxicol Appl, Pharmacol*, 2005, 203(1):36-44
- 10 Qazi MR, Xia Z, Bogdanska J, *et al.* The atrophy and changes in the cellular compositions of the thymus and spleen observed in mice subjected to short-term exposure to perfluorooctanesulfonate are high-dose phenomena mediated in part by peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α). *Toxicology*, 2009, 260(1-3):68-76
- 11 Ruehl - Fehlert C, Bradley A, George C. *et al.* Harmonization of immunotoxicity guidelines in the ICH process - pathology considerations from the Guideline Committee of the European Society of Toxicological pathology. *Exp Toxicol Pathol*, 2005, 57(1):1-5

(收稿:2009-10-09)

HPV 疫苗的现状和问题

雷曼殊 张蔚 陈娇

宫颈癌(cervical cancer)是导致全球妇女病死率占第2位的恶性肿瘤,每年新发病例超过50万,每年新发宫颈癌病例中,超过80%的宫颈癌发生在发展中国家^[1]。近年来宫颈癌发病出现年轻化趋势,这主要与人类乳头瘤病毒(HPV)感染增多有关。因此,研发安全、有效、经济的宫颈癌疫苗迫在眉睫,具有重大的经济学价值和社会意义。

一、HPV 简介

HPV 是一种嗜黏膜和皮肤上皮的 DNA 病毒。20 世纪 70 年代发现宫颈癌的发生与 HPV 有关,20 世纪 80 年代宫颈癌活组织检查发现 HPV16。HPV 感染是一种常见的性传播疾病,大多数由低危型的如 HPV-6 和 HPV-11 感染,造成良性生殖器疣;而高危型 HPV 与肛门及生殖器区域的癌前病变及恶性肿瘤有关。对多数患者来说,生殖道 HPV 存留可达 1 年,直到出现另一新型别的 HPV 感染才自然消退。研究显示,HPV16 和 HPV18 会存留更长时间周期。持续 HPV 感染是宫颈上皮,癌变的重要危险因素,与宫颈癌及泌尿生殖道其他癌症的发生关系密切,对大量的宫颈癌组织标本经研究发现,99% 的属于 HPV 高危型,分别是 HPV16 型、18 型、31 型和 45 型,而 HPV16 和 18 型感染率最高,HPV16 约 60%,HPV-18 约 10%~20%^[2-4]。而且不同地区感染的 HPV

类型不同。在欧洲最常见 HPV31、33 型;非洲西部常见 HPV45 型,而 HPV39、59 型仅在美洲的中部和南部出现;45、58 型在亚洲多见,HPV52、58 型则在中国女性中检出率较高^[5-7]。

二、宫颈癌筛查的开展情况

随着宫颈细胞学检查的开展,让宫颈癌不再是女性致命杀手。但是一些国家因为资源问题和必需的筛选程序,在世界上的最贫穷的地区不得不忍受疾病的重击。很多低收入国家的女性没有机会去进行常规的宫颈癌筛查:在最近 5 年里仅 5% 的女性能够负担起宫颈细胞学检查^[8]。在拉丁美洲的部分地区和加勒比地区,死于宫颈癌的女性远多于死于分娩时的并发症。2006 年,包括中国、哥斯达黎加和印度在内的一些国家,开始重视宫颈癌的筛查工作。一些国家投资 HPV 血液检测技术,以鉴别导致宫颈癌发生的高危型 HPV。自规范的宫颈细胞学筛查在美国开展 40 多年以来,美国女性宫颈癌患病率下降了 75%^[9]。仅仅对育龄女性进行宫颈癌筛查是不够的,因为宫颈癌高峰年龄在 45~55 岁间。在有些国家,进行妇科检查仍要被责难,如在南非,骨盆检查被看做向别人屈服。

在欧洲,每年大约有 51000 例患者被诊断为宫颈癌^[10]。在印度,高达 98% 宫颈癌患者能检测出 HPV 感染,而 HPV16 检出率达 80%~90%。不同于西方

国家,女性感染 HPV 常见于 26 ~ 35 岁,并且患宫颈癌高峰年龄在 45 ~ 55 岁。

三、HPV 疫苗

HPV 疫苗的出现无疑是给全世界的女性带来了新的希望。到目前为止,由默克(Merck)公司生产的疫苗于 2006 年 6 月获得美国食品和药物管理局(FDA)许可证,同年 9 月在欧盟获欧洲医药评价署(EMA)许可证(<http://www.emea.europa.eu>)。截至到 2008 年 4 月已在全球 100 多个国家获批准。该疫苗称“加德西(Gardasil)”,是 4 价苗,共需注射 3 剂(0、2、6 个月)。该疫苗估计可预防 70% 以上由 HPV16 和 18 型宫颈癌以及约 90% 肛门癌,另外还能预防 HPV6 和 11 型引起的尖锐湿疣^[11]。由 Med Immune 公司生产的“葛兰素史克(Cervarix)”疫苗也于 2008 年 1 月获得 FDA 和 EMA 许可证。该疫苗是双价疫苗,亦是 3 剂(0、1 和 6 个月),主要预防 HPV16 和 18 型。HPV 疫苗通过美国食品和药物管理局批准,并将其归类为 B 类药物。这是第 1 种被归为 B 类的疫苗,但是并不推荐女性在怀孕期间接种^[12]。目前 HPV 注射免疫最常见的不良反应是局部的红肿、疼痛,头痛和低热,尚无更严重不良反应的相关报道。

尽管 HPV 疫苗的研发有一个良好的开端,但如何大范围地应用于临床,仍有很多工作需要去完善。如长期疗效的剂量是多少,作用于高危型 HPV 的最佳模式是什么样的等。虽然对两种疫苗有一种乐观的前景,但是疫苗开发的高耗资与有限的市场以及一些人对疫苗的疑惧,使得生产商对疫苗长期利润表示担忧,使得疫苗的发展受到一定限制。在西方,土著年轻人、街头流浪青年和一些住在极度贫困地区的人群,是开展疫苗注射和高危人群筛查来预防宫颈癌的一个巨大难题。每年全世界新发宫颈癌约 49.2 万例,超过 80% 的宫颈癌患者来自发展中国家^[13]。发展中国家预防工作不应该滞后,HPV 疫苗和宫颈癌筛查不应重蹈曾发生在非洲、东南亚的脊髓灰质炎疫苗的推迟的覆辙^[14]。HPV 疫苗大范围的使用需要更多的钱和试剂,还需要国家政府专门的政策。

四、HPV 认知度和疫苗接受度

2006 年,在新加坡对 206 名 30 ~ 55 岁女性进行宫颈癌的认知调查,发现 80% 的女性最少做过一次巴氏涂片,但是其中有 25% 的女性不是完全明确巴氏涂片检查的目的,80% 的女性不知道 HPV。在了解了 HPV 病毒的相关信息后,有 70% 的人认为 HPV

疫苗能够阻止 HPV 的感染。香港也发生了类似的情况。Lee 等在香港的一项立意抽样调查发现,仅有 10% 的妇女听说过 HPV^[15]。一个调查发现,大部分的女性从未听说 HPV 是通过性接触传播的,被调查对象很难理解和接受宫颈癌与 HPV 感染的联系。HPV 感染被看成是坏的、是对自尊的玷污。在这项调查中,这些女性认为若有权威的认证,她们乐意让自己 10 多岁的女儿一同注射 HPV 疫苗^[16]。在香港的另一项 8 ~ 18 岁女性调查中,在 HPV 疫苗知识宣传之前,有 32% 的人同意接受 HPV 疫苗;宣传后比例上升到 52%^[17]。其余的 48% 的女性仍旧不接受 HPV 疫苗,其中 84% 的人担忧疫苗的不良反应,63% 的人认为疫苗会增加青年人过早及不安全的性行为的可能性^[18]。从这 3 个调查来看,公众对 HPV 知识的匮乏及对疫苗的担忧,也可以解释目前全世界范围 HPV 感染的猖獗及公众教育显得尤其重要。

在新加坡、香港和台湾 HPV 四价疫苗和二价疫苗都已通过批准,权威专业人士表示支持青少年注射 HPV 疫苗。但是,由于疫苗缺乏公众基金全靠自愿和自费,所以疫苗开展的步伐相对较慢。

在英国,2006 年一项对 HPV 疫苗公众接受度调查的结果公布了,事实上,把这项调查看成是公众对 HPV 的了解更确切。疫苗很可能推荐 11 ~ 12 岁的孩子注射,但是父母亲的引导才是关键,不可忽视父母的启迪。在曼切斯特基础调查中,大部分的被调查对 HPV 疫苗持支持态度,15% 反对疫苗^[19],其中 6% 的人是完全反对,还有 9% 的人不是完全反对,一种可能是这 9% 的人做决定时受最信赖的人的影响。美国有一个类似的调查,Olshen E、Woods ER 等认为:对 HPV 疫苗不接受的人容易影响那些不了解 HPV 的人的决策^[20]。Marlow 等对 16 ~ 57 岁女性开展的大样本随机调查发现:HPV 的认知率为 24.4%,发现 29% 听说过 HPV 的女性都处于国家要求进行宫颈癌筛查的年龄段(25 ~ 64 岁)^[21]。由此可见,即使在宫颈癌筛查计划比较完善的发达国家和地区,人群对于 HPV 感染的知晓情况也不甚理想。

在北京,2006 ~ 2007 年对 1013 名 15 ~ 54 岁的女性进行了有关 HPV 知识问卷调查,其中有 30.70% 曾经听说过 HPV,其中有超过 50% 知道 HPV 与宫颈癌有关,但是很少有人了解 HPV 与生殖器疣有关系,大部分人认为感染 HPV 会对身体产生危害。在对筛查对象进行了宣传教育之后,75.91% 愿意接种 HPV 疫苗。大多数人认为能从接种疫苗中受益,并

且担心如果不接种会得生殖器疣、宫颈癌或者感染 HPV; 其余 24.09% 不愿意接种 HPV 疫苗, 主要是因为担心疫苗的来源及其安全性(认为疫苗还没有大面积推广和认为接种会给自己带来不同程度的危险)和对于 HPV 感染的危险性认识不足。值得一提的是, 62.95% 有女儿的妇女愿意让其女儿接种 HPV 疫苗, 近一半的调查对象表示医院的健康教育会使她们更可能接种 HPV 疫苗^[22]。

在美国, 截至 2007 年 7 月, 超过 41 个州及哥伦比亚特区已通过立法来学习并宣传有关 HPV 疫苗的知识。2007 年 2 月, 德克萨斯州政府规定所有的女孩在上六年级之前注射 HPV 疫苗, 这使该州成为美国第 1 个让 HPV 疫苗走进学校的州。后来德克萨斯州通过立法禁止强制性命令女孩在入学前注射 HPV 疫苗。此举显示了政治决策在 HPV 疫苗的使用过程中的作用^[23]。

五、疫苗的价格

目前的四价疫苗的价格超过 100 美元/支(疫苗推荐完成 3 剂)。制造商宣称他们会根据各个国家不同经济状况而制定不同的价格。价格似乎是决定人们能否承受任何疫苗的主要因素。药品管理部门期望 HPV 疫苗价格比以往传统疫苗贵, 因为几乎所有国家为了下一代的健康都普遍关注疫苗。在北京的调查中, 绝大多数人(97.53%)倾向于接种由政府机构(55.77%)或医疗机构(41.76%)提供的疫苗。57.06% 的人希望政府能够负担全部接种疫苗的费用, 21.22% 希望政府能够部分负担 HPV 疫苗费用; 仅 11.06% 愿意自费接种疫苗, 其余 10.66% 希望保险公司全部或部分负担费用。如果疫苗不能免费提供, 超过 57% 的人愿意支付的费用低于 50 元^[22]。显然现有的疫苗价格与北京市民期望的疫苗价格相差还是太大。

尽管 HPV 预防性疫苗等研究方面已经取得了很大的进展, 但是要实现 HPV 预防性疫苗在全世界范围内的推广应用仍有很多问题亟待解决: ①公众对 HPV 的认知度和对疫苗的接受度是影响 HPV 大范围开展的重要因素; ②注射剂疫苗价格昂贵而且需要先进的技术和特殊的器材制造和储备, 在很多资源有限的国家疫苗的价格将很多申请者阻止在门外, 因此大规模的推广应用不太现实, 更简便经济的免疫途径和疫苗的存储仍须进一步的研究; ③疫苗的安全性问题。预防性疫苗应用人群是从未感染过 HPV 的健康年轻女性, 安全性问题尤其重要。但疫苗的大规模推

广是否影响疫苗安全性, 与其他疾病疫苗交叉使用是否影响其安全性、有效性等问题仍需进一步研究; ④预防性疫苗的成本价格高和广泛实用性问题。

由于 HPV 疫苗上市的时间不长, 使用地区仍然不够普遍, 其在临床使用效果、不良反应、远期效果观察及疫苗本身的优化上都有待进一步研究。因此 HPV 疫苗目前在全球范围内接种仍存在一定的局限, 但是随着技术的发展, 若能提高公众对其认知度、降低其费用、提高其安全性, 随着研究的逐步深入, 目前面临的问题将会得到解决, 终能成功研制出更加经济安全有效的疫苗, 有效预防 HPV 的感染和传播, 减少宫颈癌的发生, 提高人类生存质量。

参考文献

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, *et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2):74-108
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999, 189:12-19
- Smith JS, Lindsay L, Hoots B, *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *International Journal of Cancer*, 2007, 121(3):621-632
- Ali Mahdavi, Bradley J. Vaccines Against Human Papillomavirus and Cervical Cancer: Promises and Challenges. *The Oncologist*, 2005, 10: 528-538
- Subramanya D, Grivas PD. HPV and cervical cancer: updates on an established relationship. *Postgrad Med*, 2008, 120(4):7-13
- Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, *et al.* Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 cap Sid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*, 2000, 181: 911-919
- Wu Y, Chen Y, Li L, *et al.* Associations of high-risk HPV types and viral load with cervical cancer in China. *J Clin Virol*, 2006, 35: 264-269
- Population Reference Bureau, PATH. Preventing cervical cancer worldwide. 2004. (Accessed February 28, 2006, at http://www.path.org/files/RH_prp-accp_cervical_cancer_worldw.pdf.)
- Ingrid T. Katz, M. D, *et al.* Preventing Cervical Cancer in the Developing World. *N engl j med* 354; 11 www.nejm.org march 16, 1110, 2006
- Munoz N, Bosch F, Castellsague X, *et al.* Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*, 2004, 111:278-285
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, *et al.* Efficacy of a bivalent L1 virus-like partical vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2004, 364(9447):1757-1765
- Eliav Barr, Heather L. Sings. Prophylactic HPV vaccines: New interventions for cancer control. *Vaccine*, 2008, 26:6244-6257
- Stewart BW, Kleihues P. World cancer report. Geneva: WHO;

2003. Available: www. iarc. fr/WCR/ (accessed 2007 July 26)
- 14 Human papillomavirus vaccine: waiting for a miracle. CMAJ, 2007, 177(5):433-435
- 15 Lee PW, Kwan TT, Tam KF, *et al.* Beliefs about cervical cancer and human papillomavirus (HPV) and acceptability of HPV vaccination among Chinese women in Hong Kong. Prev Med. 2007, 45(2-3):130-134
- 16 Kwan TT, Chan KK, *et al.* Barriers and facilitators to human papillomavirus vaccination among Chinese adolescent girls in Hong Kong: a qualitative - quantitative study. Sex Transm Infect. 2008, 84(3):227-232
- 17 Chan SS, Cheung TH, Lo WK, *et al.* Women's attitudes on human papillomavirus vaccination to their daughters. J Adolesc Health. 2007, 41(2):204-207
- 18 Tay SK, Ngan HY, Chu TY, *et al.* Tay EH. Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer and future perspectives in Hong Kong, Singapore and Taiwan. Vaccine. 2008, 26 Suppl 12: M60-70
- 19 Brabin L, Roberts SA, Farzaneh F, *et al.* Future acceptance of adolescent human papillomavirus vaccination: a survey of parental attitudes. Vaccine. 2006, 24:3087-3094
- 20 Olshen E, Woods ER, Austin SB, *et al.* Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. J Adolesc Health. 2005, 37:248-251
- 21 Marlow LV, Waller J, Wardle J. Public awareness that HPV is a risk factor for cervical cancer [J]. Br J Cancer. 2007, 97(5):691-694
- 22 李静, 屠铮, 等. 北京市社区妇女人乳头瘤病毒感染率及其对 HPV 和疫苗认知情况的调查分析. 中国肿瘤, 2008, 17(3), 168-172
- 23 Jennifer McIntosh, Deborah A, Sturpe, *et al.* Human papillomavirus vaccine and cervical cancer prevention: Practice and policy implications for pharmacists. J Am Pharm Assoc. 2008, 48(1):e1-e17
- (收稿:2009-09-07)

腹腔积液的 B 型超声诊断进展

陈科锦 封光华 贾忠

腹腔积液(ascites)是许多疾病的合并症,对腹腔积液及其性质的诊断对临床疾病诊治有重要的作用。超声影像是确诊腹腔积液最可靠最敏感的方法^[1]。B 型超声检查(type-B ultrasonic),俗称 B 超,是超声诊断中最为基础的环节,也是现代超声的主体部分,在腹腔积液诊断及定量、定性中起着举足轻重的地位。本文将对近几年 B 超技术在腹腔积液定量和定性方面的进展进行综述。

一、B 超对腹腔积液的诊断

正常人的腹膜腔蕴藏着 75~100 ml 由腹膜间皮分泌的浆液性液体,起着润滑作用,当组织间隙的液体生成量超过了淋巴系统的引流能力时,多余的液体便积聚在腹膜腔。任何原因导致腹腔内积聚的游离液体超过 200ml 时称为腹腔积液。腹腔积液根据产生的原因可分为漏出液和渗出液两种。漏出液多因循环障碍所引起,为非炎性腹腔积液。而渗出液为炎症性腹腔积液,常因腹腔感染、化学性刺激、外伤及恶性肿瘤等引起。超声影像是确诊腹腔积液最可靠最敏感的方法^[1]。通过 B 型声像图上显示的回声

暗区不难诊断腹腔积液^[2]。亦凡等对 312 例腹腔积液患者的回顾性研究发现术前超声影像技术对腹腔积液诊断的正确率达 87.5%。然而,由于腹腔内容物复杂,且腹腔积液产生后首先沉积在腹腔的低凹处并随患者体位改变而变化,因此少量的腹腔积液仍旧容易被忽视。B 超检查时需要重点观察腹腔低凹处等区域。

二、B 超声对腹腔积液量的估计

目前临床上腹腔积液的定量是通过叩诊方法粗略估算腹腔积液量,这种方法使用方便但对腹腔积液的量化不详细。有学者将腹腔积液的程度通过主观检查分为少量(仅在仔细检查时发现)、中等量(容易发现)、大量(腹腔积液明显,但非张力性)和张力性腹腔积液 4 级^[4]。而超声影像学对腹腔积液的诊断可以通过一些征象及对回声暗区的测量来估计腹腔积液量,比上述两种方法客观性更强。

1. 通过 B 超下的直接征象和间接征象对腹腔积液量进行估计^[1]:患者平卧位时,少量腹腔积液多表现为膈下间隙、肝肾间隙、脾肾间隙或膀胱直肠间隙等一些腹腔低凹处出现较为局限的回声暗区;中量腹腔积液时,回声暗区呈弥漫性分布,并可随体位改变流动;当出现大量腹腔积液则全腹均测及回声暗区,