

HPV 相关癌症治疗性疫苗的研究进展

靳大川 左雨点 武淑芳 郭 师 李 聪 路德荣 周 涛 郭宝强

摘 要 人乳头瘤病毒(HPV)感染所致癌症大约占所有恶性肿瘤的 4.5%~5.0%。其高危亚型的持续性感染与宫颈癌、阴茎癌、肛管癌及口咽部等多种恶性肿瘤的发生有关。HPV 预防性疫苗虽然可以有效预防常见 HPV 亚型的感染,但不能覆盖所有高危亚型且对已发生的感染没有治疗效果。针对具有致癌潜力的 HPV 高危亚型,当前处于研发阶段的 HPV 相关癌症治疗性疫苗分为核酸疫苗(包括 DNA 疫苗、RNA 疫苗)、肽类疫苗、蛋白质疫苗、活载体疫苗(包括细菌性活载体疫苗、病毒性活载体疫苗)和基于细胞的 HPV 治疗疫苗等。以上各类疫苗均已经进入了不同的临床试验阶段。尤其是活载体疫苗中的病毒性活载体疫苗,部分产品已经在Ⅲ期临床试验中取得了比较满意的治疗效果。本文对前述不同种类 HPV 相关癌症治疗性疫苗的研发进展进行了系统的综述。

关键词 人乳头瘤病毒 癌症 治疗 疫苗

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.005

自从 1977 年 Zur Hausen 等首次报道人乳头瘤病毒(HPV)是人宫颈癌的致病因子,至今 40 余年。作为乳头瘤家族的成员之一,目前已经发现 200 种以上的 HPV 亚型。它是公认的世界上最常见的性传播感染的病原体,每年有 1400 万人以上获得新发 HPV 感染。据估计,一个人一生中感染 HPV 的危险性达到 70%~80%^[1]。HPV 全球人口的总感染率更是可能高达 11.7%^[2]。

虽然大部分 HPV 感染是一过性的,1~2 年内可以被人体自然清除掉,但是仍有约 10% 引起持续性感染。这是 HPV 引起癌前病变和最终发生恶性转化的先决条件。虽然整个癌变进程可能长达 10~20 年,仍然需要足够的重视^[3]。目前国际癌症研究组织(IARC)认定的有致癌潜力的 HPV 亚型有 12 种亚型,还有 13 种可能致癌的亚型。这些亚型被称为高危亚型(HR-HPV)。其他亚型被称为低危亚型(LR-HPV)。

HPV 是 IARC 认定的 11 种一类生物致癌因子之一。目前已经发现 HPV 高危亚型持续感染与多种恶性肿瘤的发生有关,HPV 引起的癌症占所有感染相

关恶性肿瘤的 1/3 左右,占所有人类恶性肿瘤的 4.5%~5.0%^[4]。它不但与 90% 以上的肛管癌和宫颈癌有关,还与大约 70% 的阴道癌、外阴癌、口咽部癌以及 60% 以上的阴茎癌有关^[4~6]。近年来,HPV 相关癌症的发生率不断上升^[7]。而癌症是世界上排名第 2 位的死因。因此,有关研究越来越引起重视。

一、HPV 的分子生物学特点和致癌机制

HPV 是无包膜、有 20 面体衣壳的双链环状 DNA 病毒,基因组约 8000,主要编码 6 种早期调节蛋白,分别是 E1、E2、E4、E5、E6 和 E7; 2 种晚期结构蛋白,分别是 L1 和 L2; 以及一个非编码上游调节区(URR)。各个开放读码框架紧密重叠盘绕并接受顺式调节元件转录调节。其基因转录受宿主细胞分化状态的影响,分为早转录、中转录和晚转录,从不同的起始位点开始,产生不同的病毒蛋白^[8]。

当皮肤、黏膜有微小损伤时,HPV 通过损伤点感染基底层上皮细胞。HPV 的 L1/L2 衣壳蛋白可以结合上皮细胞表面的受体,并通过内吞侵入到上皮细胞的内部。但最终只有病毒的基因组染色体和 L2 蛋白构成的复合体进入细胞核^[9]。这个入核过程只发生在细胞进行有丝分裂、核包膜分开的时机。E2 蛋白有 DNA 结合位点,可以通过和病毒基因组 URR 区有反式调节激活作用的一个保守区(E2BS)结合,将病毒基因组与宿主细胞染色质锚定在一起。这个锚定作用是病毒引起持续性感染的关键。

E5 是一个小的跨膜蛋白,和 E6 协同作用促进挖空细胞的形成,这是 HPV 感染诊断的标志性细胞。

基金项目:河南省新乡市科技发展计划项目(15SF30)

作者单位:450015 郑州,河南省传染病医院国际医疗部(靳大川、左雨点、武淑芳、郭师、李聪、路德荣、周涛、郭宝强); 453000 新乡医学院第三附属医院消化内科(路德荣); 250012 济南,山东大学齐鲁医院消化内科(周涛); M20 3LJ U. K. Manchester, Institute of Cancer Sciences, the University of Manchester(郭宝强)

通讯作者:靳大川,电子信箱:1452359342@qq.com

E6 和 E7 蛋白是 HR-HPV 致癌的主要蛋白。E7 蛋白和 pRb 基因结合并使之灭活,导致细胞增殖失去控制。抑癌基因 p53 是诱导细胞凋亡的重要基因。E6 蛋白与之结合,可以使 p53 泛素化并降解,抑制细胞凋亡。二者协同作用,最终导致宿主细胞的恶性转化^[6]。另外,大部分 HPV 相关的恶性肿瘤,可以发现病毒基因组整合进宿主基因组 DNA 的现象。这个整合过程往往会在基因组线性化的过程中破坏 E2 基因序列,并随之破坏 E2 介导的病毒基因组的表达。E2 蛋白对 E6/E7 基因的表达起到转录抑制作用,是重要的转录抑制因子^[10]。E2 基因的破坏随之导致 E6/E7 基因表达失控,引起宿主细胞基因组的不稳定和恶性转化^[8]。

二、HPV 治疗性疫苗

已知 E2、E5、E6、E7 是公认的 HPV 免疫逃避和恶性转化的关键性蛋白。目前处在研究阶段的治疗性的 HPV 疫苗,主要选择病毒的 E6/E7 蛋白作为靶抗原^[11]。因为 E6/E7 蛋白是 HPV 的主要致癌蛋白,不会通过突变逃避免疫监视,且在细胞内有高表达^[10, 11]。但是 E6/E7 蛋白对 p53 和 pRb 基因的灭活潜力,可能引起宿主细胞的恶性转化,故多采用重组手段将 E6/E7 蛋白的编码基因进行人为的修饰改造。保留其抗原性,又不诱发宿主细胞恶性转化。

E5 蛋白一般在癌变的细胞中不表达,可能只在病毒导致的恶性转化的早期阶段起作用,因此多不作为治疗性疫苗的靶抗原。理论上 E1/E2 蛋白也可以作为治疗性疫苗的靶蛋白。因为它们对于病毒复制的起始和维持有重要作用,是病毒 DNA 整合进宿主基因组以前需要早期高水平表达的蛋白。但是在病毒整合进宿主细胞基因组的过程中,E2、E4、E5、L1、L2 基因常常被破坏或丢失,因此不是理想的靶抗原^[10, 12]。

当前处在研发阶段的 HPV 治疗性疫苗主要有以下几类:

1. 核酸疫苗:是以 DNA 或 RNA 分子构建载体,并使之在宿主细胞内表达 HPV 特定靶抗原蛋白,刺激机体产生有效的免疫应答。

(1) DNA 疫苗:原理是利用一个有强大病毒启动子的重组细菌质粒,携带重组的靶抗原基因和转录终止序列,采用有效的手段使之进入人体细胞进行表达,刺激人体免疫系统产生有效的免疫应答^[6]。优点是费用低廉、应用简单、产品稳定、易生产纯化。另外,因为 DNA 不具有抗原性,不刺激机体产生针对载

体的免疫应答,所以可多次接种^[10, 13]。主要的安全性顾虑是重组 DNA 本身可能会整合进宿主细胞 DNA,但目前尚无任何相关证据^[6]。2015 年美国 Trimble 等通过一个多中心联合的随机双盲对照 II 期临床试验证实了美国 Inovio 制药公司 HPV-DNA 疫苗 VGX-3100 的疗效。他们对 167 例分别来自美国、南非共和国、印度共和国、加拿大、澳大利亚、乔治亚民主共和国以及爱沙尼亚共和国,HPV16/18 阳性、组织病理学证实为 CIN2/3 的女性患者,在第 0、4、12 周的时候肌内注射 VGX-3100,然后应用 VGX-3100 进行电穿孔转化治疗。发现 49.5% 的治疗组患者病变得到了逆转,而应用了安慰剂的对照组只有 30.6% 的患者有逆转。这也是世界上第 1 种同时成功诱导针对 HPV 的 E6/E7 蛋白,产生有效的细胞免疫和体液免疫应答的治疗性 HPV-DNA 疫苗^[14]。VGX-3100 也是迄今为止最成功的 HPV 的治疗性 DNA 疫苗^[10]。

(2) RNA 疫苗:与 DNA 疫苗比较,mRNA 只要通过内吞作用进入宿主细胞的细胞质就可以直接开始转录,不需要像 DNA 一样进入细胞核才可以。但是 RNA 极不稳定,易降解,而且不能在细胞之间传递。相关的研究很不成熟,还远没有进展到临床试验的程度。

2. 肽类疫苗:是通过抗原递呈细胞,例如树突状细胞,摄取和递呈肽片段抗原给 CD8⁺T 细胞,从而产生免疫应答。优点是稳定、安全,易于大规模生产,耐受性好,可引起广泛的 T 细胞应答^[6]。

肽类片段本身免疫原性比较差,因此需要一些措施增强其免疫原性,例如同时使用免疫佐剂,或者采用融合蛋白的形式,以刺激机体产生更强的免疫应答,获得更好的治疗效果。已经有研究对加用 Montanide ISA-51 佐剂的 HPV 肽类疫苗进行的 I/II 期临床试验,做了毒性、安全性和免疫原性方面的研究。未观察到严重不良反应。仅少数人出现乏力、发热等一过性流感样的症状。酶联免疫斑点试验证实,加用免疫佐剂的 HPV 肽疫苗诱导产生了强烈而广泛的免疫应答^[1]。美国 Nakagawa 等采用新的免疫佐剂,应用含有 HPV16 E6 蛋白的 4 个肽片段的疫苗 PepCan,对 24 例活检证实的 CIN2/3 患者进行了 I 期临床试验,观察到 83% 的病例在注射 50 μ g 剂量治疗后,病变得到了明显的逆转^[15]。目前正进行 II 期临床试验^[6]。Daayana 等采用融合蛋白形式的 HPV 肽疫苗 TA-CIN,对 19 例有外阴表皮内瘤变 2 级/3 级的患

者,进行了Ⅱ期临床试验,取得了明显的治疗效果。在应用疫苗后第10、20、52周,分别观察到有32%、58%、63%的患者,病变得到了完全的逆转。并在患者病变组织内发现了大量的CD8⁺和CD4⁺T细胞浸润^[10]。

3. 蛋白质疫苗:HPV蛋白抗原包含大量的抗原表位,但是通常更倾向于激活MHCⅡ类分子途径,诱导体液免疫应答。但是对于T淋巴细胞介导的细胞免疫,激活效果比较弱^[6, 16]。而细胞免疫应答对于终止CIN的进程、病毒的清除、癌前病变的逆转等是一个关键性因素,体液免疫应答主要是预防HPV感染的主要方面^[6, 17]。因此,需要在疫苗里采用来自E6/E7蛋白的MHCⅠ类分子限制性肽,可以产生更强的细胞免疫应答^[16, 18]。应用佐剂也可以增强其细胞免疫应答^[6]。

法国Gentice公司开发的ProCervix(GTL001)是HPV16/18的E7蛋白和来自百日咳杆菌的去毒化腺苷酸环化酶的融合蛋白,采用咪喹莫特作为佐剂,对47例女性HPV16/18感染者进行了随机、对照、双盲的Ⅰ期临床试验,皮内注射不同剂量的GTL001,评估其安全性、耐受性和治疗效果^[17]。研究发现GTL001的引起的不良反应为轻中度,可以耐受,在600μg剂量的时候,病毒的清除效果最好,可以诱导有效的细胞免疫应答。该公司随后开发的第2代多价HPV治疗疫苗——GTL002,目前正在进行Ⅱ期临床试验。

4. 活载体疫苗:是利用重组消除致病性的活细菌或者病毒作为载体,在宿主细胞内复制和扩散靶抗原,然后通过MHC-I和MHC-II途径递呈抗原,刺激CD8⁺细胞毒T细胞和CD4⁺辅助性T细胞(T_H细胞),从而产生强烈的细胞和体液免疫应答^[13]。

(1)细菌性活载体疫苗:常用的细菌载体包括单核细胞增多性李斯特菌(*Lm*)、干酪乳杆菌、乳酸杆菌、沙门菌等。最常选用*Lm*作为细菌载体。它是革兰阳性菌,不产生脂多糖内毒素;又是胞内菌,能利用MHC-I和MHC-II途径激活CD8⁺和CD4⁺细胞,也可以在相邻细胞间传播。还可以触发固有免疫应答,像天然免疫佐剂一样进一步增强抗原特异性T细胞应答的强度^[10]。这一类的疫苗有的已经进入了Ⅲ期临床试验阶段,例如美国Advaxis公司开发的AX-AL疫苗于2016年得到FDA的批准。Tomoyuki等进行的一个Ⅰ/Ⅱ期临床试验中,17例有CIN3病变的患者口服干酪乳酸菌为载体的HPV疫苗GLBL101c,治疗9周后,有9例患者的病变逆转为CIN2,5例患

者的病变逆转为LSIL。并且没有观察到明显的不良反应^[10]。

(2)病毒性活载体疫苗:病毒本身有感染宿主细胞,并将其DNA送入细胞内的自然特性,这是其作为载体的优势所在。这一类疫苗的原理,是改造病毒的基因组,将HPV靶基因替代病毒基因组中不重要的部分,并重组消除病毒致病基因^[6]。这样改造后的病毒感染宿主细胞,基因组就可以在细胞内转录和表达靶抗原,并且不会引起其他疾病。常用的病毒载体包括腺病毒、腺相关病毒、α病毒、牛痘病毒等^[13]。病毒载体疫苗是最有希望的HPV抗原特异性免疫治疗。这类疫苗的优点是可以快速大量生产,可以诱导体液免疫和细胞免疫应答。

重组修饰的牛痘病毒Ankara(MVA)疫苗可以表达HPV16/18的E6/E7蛋白,在Ⅰ/Ⅱ期临床试验中,有28%的晚期宫颈癌患者,接种后产生了HPV特异性的CTL应答。在另一个Ⅱ期临床试验中,83%的42~54岁患者,病变至少缩小了40%。最近的一个包含1356例男性和女性患者的Ⅲ期临床试验发现,有效率达到了90%。所有男性患者的病变得到了完全的根除^[19]。腺病毒:对多种细胞有广泛的趋向性,可以通过重组携带6500的外来DNA片段,进入细胞核后持续性以游离形式存在。因此腺病毒是一个理想的病毒载体。但是因为腺病毒在人体是一个常见的病毒,因此很多人体内有针对腺病毒的高滴度中和性抗体。这样不得不选用一些少见的亚型,例如Ad26、Ad35;或者采用其他宿主的腺病毒,例如羊、猪、牛、黑猩猩等。其中以黑猩猩携带的腺病毒最理想,因为在人类的流行性很低,而免疫原性又很强大^[6, 20]。Wunderlich等采用少见的腺病毒亚型Ad26、Ad35作为载体,开发的针对E2/E6/E7的治疗性HPV疫苗正在进行Ⅰ期临床试验^[21]。

RNA复制子疫苗是用来自α病毒的某些RNA病毒重组得到的RNA病毒载体疫苗。这类病毒包括辛德毕斯病毒、委内瑞拉猪脑炎病毒等^[10, 22]。RNA复制子能自我复制,进行持续性的抗原表达,产生增强的免疫原性。这类疫苗例如VP22-E7、E7-VRP疫苗等。其中E7-VRP疫苗的动物试验的结果很惊人,使67%的荷瘤小鼠的肿瘤消失。另一种RNA复制子疫苗,Vvax001疫苗,正在进行Ⅰ期临床试验^[10]。

5. 基于细胞的HPV治疗疫苗:是将分离出的活细胞,在体外转导或其他处理,使细胞可表达靶抗原而刺激机体产生免疫应答。然后将处理后的细胞输

到患者体内。

树突状细胞(DCs)本身就是最有效的专业抗原递呈细胞,能激活固有和获得性免疫系统。通过将抗原递呈给 MHC - I 和 MHC - II 类分子途径,能诱导强大的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞免疫应答^[13]。这一点与 DNA 疫苗及肽类/蛋白质疫苗比较很有优势。但是 DCs 的缺点也很明显,不易大规模生产,生命周期短,质量控制不易、缺乏理想的接种途径等^[10]。这一类疫苗有的也已经进入 I 期临床试验。发现患者对疫苗耐受性良好,对于晚期宫颈癌也显示出疗效。

过继细胞传输(ACT)是另一种基于细胞的疫苗治疗方式。这种方式是在体外生产抗原特异性细胞毒 T 淋巴细胞(CTLs),然后输入到患者体内进行治疗。这个方法的优势是能在体外生产大量的抗原特异性 CTLs,体外激活使其具有抗原性。并且在回输治疗前,可以去除免疫应答的抑制性细胞,例如 Treg 细胞等。从而获得更好的治疗效果。这类疫苗也已经进入 I / II 期临床试验,对 HPV 相关癌症患者进行试验治疗。观察到部分患者已经转移的 HPV(+) 的恶性肿瘤发生了消退,证明这是一种有效的治疗手段^[10]。

其他还包括 HPV 特异性 T 细胞(HPVST)疫苗治疗,这是直接提取和处理 HPV 相关恶性肿瘤患者体内的血液中的 T 细胞。使其对癌细胞的反应更活跃、具有攻击性。而后将这些处理后的 HPVST 回输到患者体内。这种疗法的 I 期临床试验也正在进行中。嵌合抗原受体(CAR)T 细胞疫苗是最新的基于细胞的免疫疗法。该法将改造的能表达特定受体,吸引多克隆 T 细胞到暴露肿瘤相关抗原的表面,进行肿瘤清除^[23]。这种方法的 I / II 期临床试验正在进行,关于其可行性、安全性和治疗效果还没有明确的结论。也有用基于肿瘤细胞的 HPV 疫苗,是将特定肿瘤细胞在体外进行遗传学修饰,使之编码和分泌细胞因子,例如 IL - 2、IL - 12 等,以增强其免疫原性。但是考虑到即使是经过基因修饰改造的肿瘤细胞,仍然存在安全性方面的顾虑。因此基于肿瘤细胞的 HPV 治疗性疫苗不考虑用于癌前病变或癌症早期的情况。

综上所述,研制 HPV 治疗性疫苗有重要的临床意义和社会价值。虽然预防更为重要,但 HPV 预防性疫苗价格高昂,限制了其普及应用,尤其在不发达国家更为明显。据报道,2016 年中期为止,只有 8% 的低收入和中等收入国家引入了预防性 HPV 疫

苗^[6]。即使在美国这样的发达国家,接种率也只有 38%,13 ~ 17 岁女孩只有大约 21% 完成了 3 针 HPV 预防疫苗注射,并且即使接种了预防性 HPV 疫苗,仍然有若干没有被预防性疫苗覆盖的 HPV 高危亚型。而现有的预防性 HPV 疫苗对于已经感染的 HPV 的广大患者来说,没有任何治疗效果。因此开发治疗性 HPV 疫苗是一项很急迫的任务。目前多种 HPV 治疗性疫苗在进行不同阶段的临床试验,并有若干很有希望的产品。虽然暂时还没有获得批准的商业化的 HPV 治疗性疫苗,但是相信在不久的将来,价廉物美的治疗性疫苗一定会出现,给广大 HPV 相关恶性肿瘤患者带来生命的曙光。

参考文献

- 1 Bogani G, Maggiore ULR, Signorelli M, *et al.* The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: prevention and treatment [J]. Crit Rev Oncol/Hematol, 2018, 122(2): 92 - 97
- 2 Oh JK, Weiderpass E. Infection and cancer: global distribution and burden of diseases [J]. Ann Global Health, 2014, 80(5): 384 - 392
- 3 Bharti AC, Singh T, Bhat A, *et al.* Therapeutic strategies for human papillomavirus infection and associated cancers [J]. Front Biosci, 2018, 10(1): 15 - 73
- 4 De Martel C, Plummer M, Vignat J, *et al.* Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type [J]. Int J Cancer, 2017, 141(4): 664 - 670
- 5 Bansal A, Singh MP, Rai B. Human papillomavirus - associated cancers: a growing global problem [J]. Int J Appl Basic Med Res, 2016, 6(2): 84 - 89
- 6 Hancock G, Hellner K, Dorrell L. Therapeutic HPV vaccines [J]. Best Prac Res Clin Obstetr Gynaecol, 2017, 47(2): 1 - 14
- 7 Blake DR, Middleman AB. Human papillomavirus vaccine update [J]. Pediatr Clin North Am, 2017, 64(2): 321 - 329
- 8 McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses [J]. Philosophic Transact Royal Soc London, 2017, 372(1732): 20160273 - 20160281
- 9 Diguseppe S, Luszczek W, Keiffer TR, *et al.* Incoming human papillomavirus type 16 genome resides in a vesicular compartment throughout mitosis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(22): 6289 - 6294
- 10 Chabeda A, Rjr Y, Lamprecht R, *et al.* Therapeutic vaccines for high - risk HPV - associated diseases [J]. Papillomavirus Res, 2018, 5(6): 46 - 58
- 11 Yang A, Farmer E, Wu TC, *et al.* Perspectives for therapeutic HPV vaccine development [J]. J Biomed Sci, 2016, 23(1): 75 - 93
- 12 Miles B, Safran HP, Monk BJ. Therapeutic options for treatment of human papillomavirus - associated cancers - novel immunologic vaccines: ADXS11 - 001 [J]. Gynecol Oncol Res Prac, 2017, 4(1): 10 - 22

(下转第 41 页)

参考文献

- 1 Gallagher H, Suckling RJ. Diabetic nephropathy: where are we on the journey from pathophysiology to treatment[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(7): 641-647
- 2 He F, Peng F, Xia X, *et al.* MiR-135a promotes renal fibrosis in diabetic nephropathy by regulating TRPC1[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(8): 1726-1736
- 3 Jha JC, Banal C, Okabe J, *et al.* NADPH oxidase Nox5 accelerates renal injury in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2017, 66(10): 2691-2703
- 4 Song KH, Park J, Park JH, *et al.* Fractalkine and its receptor mediate extracellular matrix accumulation in diabetic nephropathy in mice[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(7): 1661-1669
- 5 Zhao Y, Yin Z, Li H, *et al.* MiR-30c protects diabetic nephropathy by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition in db/db mice[J]. *Aging Cell*, 2017, 16(2): 387-400
- 6 Gasser E, Moutos CP, Downes M, *et al.* FGF1-a new weapon to control type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(10): 599-609
- 7 Yang H, Feng A, Lin S, *et al.* Fibroblast growth factor-21 prevents diabetic cardiomyopathy via AMPK-mediated antioxidation and lipid-lowering effects in the heart[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 227
- 8 Shao M, Lu X, Cong W, *et al.* Multiple low-dose radiation prevents type 2 diabetes-induced renal damage through attenuation of dyslipidemia and insulin resistance and subsequent renal inflammation and oxidative stress[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92574
- 9 Shao M, Yu L, Zhang F, *et al.* Additive protection by LDR and FGF21 treatment against diabetic nephropathy in type 2 diabetes model[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309(1): E45-54
- 10 Zhang F, Yu L, Lin X, *et al.* Minireview: roles of fibroblast growth factors 19 and 21 in metabolic regulation and chronic diseases[J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 29(10): 1400-1413
- 11 Bagheri L, Hami M, Mojahedi MJ, *et al.* Association of metabolic syndrome with serum fibroblast growth factor 21 in kidney transplanted

- patients[J]. *J Renal Inj Prev*, 2016, 5(2): 79-84
- 12 Trakarnvanich T, Prommool S, Kurathong S, *et al.* Associations among cardio-ankle vascular index, carotid intima-media thickness, and fibroblast growth factor-21 levels in kidney transplant patients[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(8): 1791-1796
- 13 Kohara M, Masuda T, Shiizaki K, *et al.* Association between circulating fibroblast growth factor 21 and mortality in end-stage renal disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178971
- 14 Esteghamati A, Khandan A, Momeni A, *et al.* Circulating levels of fibroblast growth factor 21 in early-stage diabetic kidney disease[J]. *Ir J Med Sci*, 2017, 186(3): 785-794
- 15 Hindricks J, Ebert T, Bachmann A, *et al.* Serum levels of fibroblast growth factor-21 are increased in chronic and acute renal dysfunction[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(6): 918-924
- 16 Lee CH, Hui EY, Woo YC, *et al.* Circulating fibroblast growth factor 21 levels predict progressive kidney disease in subjects with type 2 diabetes and normoalbuminuria[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1368-1375
- 17 Zhang C, Shao M, Yang H, *et al.* Attenuation of hyperlipidemia- and diabetes-induced early-stage apoptosis and late-stage renal dysfunction via administration of fibroblast growth factor-21 is associated with suppression of renal inflammation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82275
- 18 Shi YC, Lu WW, Hou YL, *et al.* Protection effect of exogenous fibroblast growth factor 21 on the kidney injury in vascular calcification rats[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(5): 532-538
- 19 Ling L, Tan Z, Zhang C, *et al.* Long noncoding RNA ENSRN000000037522 is involved in the podocyte epithelial-mesenchymal transition in diabetic rats[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2704-2714
- 20 Ying Q, Wu G. Molecular mechanisms involved in podocyte EMT and concomitant diabetic kidney diseases: an update[J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 474-483

(收稿日期: 2018-11-15)

(修回日期: 2018-11-29)

(上接第 21 页)

- 13 Sung-Jong L, Yang A, Wu TC, *et al.* Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research[J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(5): e51-e67
- 14 Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, *et al.* Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10008): 2078-2088
- 15 Coleman HN, Greenfield WW, Stratton SL, *et al.* Human papillomavirus type 16 viral load is decreased following a therapeutic vaccination[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2016, 65(5): 563-573
- 16 Kim HJ, Kim HJ. Current status and future prospects for human papillomavirus vaccines[J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(9): 1050-1063
- 17 Van DP, Bouillette-Marussig M, Hens A, *et al.* GTL001, A therapeutic vaccine for women infected with human papillomavirus 16 or 18 and normal cervical cytology: results of a phase I clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(13): 3238-3248

- 18 Skeate JG, Woodham AW, Einstein MH, *et al.* Current therapeutic vaccination and immunotherapy strategies for HPV-related diseases[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(6): 1418-1429
- 19 Rosales R, Lopez-Contreras M, Rosales C, *et al.* Regression of human papillomavirus intraepithelial lesions is induced by MVA E2 therapeutic vaccine[J]. *Human Gene Therapy*, 2014, 25(12): 1035-1049
- 20 Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, *et al.* Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact[J]. *Curr Opin Immunol*, 2016, 41(8): 47-54
- 21 Khan S, Oosterhuis K, Wunderlich K, *et al.* Development of a replication-deficient adenoviral vector-based vaccine candidate for the interception of HPV16- and HPV18-induced infections and disease[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(2): 393-404
- 22 Lundstrom K. Replicon RNA viral vectors as vaccines[J]. *Vaccines*, 2016, 4(4): 39-62
- 23 Newick K, O'Brien S, Moon E, *et al.* CAR T cell therapy for solid tumors[J]. *Ann Rev Med*, 2017, 68(1): 139-152

(收稿日期: 2018-08-06)

(修回日期: 2018-09-25)