

研究证实首个国产二价 HPV 疫苗具有极高保护力

● 本报记者 张思玮

近日,《柳叶刀—感染病学》发表了国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院教授赵方辉、厦门大学教授吴婷等17个研究团队关于首个国产二价 HPV 疫苗 III 期临床试验的终期分析研究。结果显示,在 66 个月随访期中,该 HPV 疫苗在预防 18~45 岁女性人群 HPV 16/18 型相关病变和持续感染中表现出极高的保护效力。

HPV 疫苗是目前预防宫颈癌的最有效措施,人群接种可大幅度降低宫颈癌发病率与死亡率。自 2016 年以来,进口二价、四价和九价 HPV 疫苗相继在中国上市,由于其价格昂贵且供应量不足,目前中国女性的接种率极低,未成年女性接种率更是可以忽略不计。

2012 年 11 月,中国首个二价 HPV 疫苗(馨可宁)III 期临床试验在全国范围开展。该临床试验纳入了 7372 名 18~45 岁健康女性(接种组 3689 人,对照组 3683 人)完成疫苗接种并进行长期随访监测。该研究的中期分析(42 个月

随访)结果于 2019 年 5 月发表。

该研究对国产二价 HPV 疫苗的 III 期临床试验终期随访数据(66 个月)进行分析,评估其在中国 18~45 岁女性人群中预防 HPV 16/18 型相关病变和持续感染的有效性、安全性和免疫原性。研究的主要终点为 HPV 16/18 型相关高级别生殖器病变(CIN2+ 和 / 或 VIN2+ 和 / 或 VaIN2+)和持续感染(6 个月以上)的保护效力。

研究结果显示,在符合方案(PPS)人群中,接种疫苗对预防主要病变终点发生具有 100.0% (95% CI: 67.2%~100.0%) 的保护效果,还可预防 97.3% (95% CI: 89.9%~99.7%) 的 HPV 持续感染。在 66 个月随访期间,无论是主要病变终点还是持续感染,HPV 疫苗接种组的累积发生率均显著低于对照组。即使在改良意向性分析(mITT)人群中,该疫苗对其主要终点的保护效力仍表现出与 PPS 人群基本相同的较高水平。

研究进一步在不同年龄组(18~26



图片来源:摄图网

岁和 27~45 岁)对疫苗效力进行分层分析。结果显示,接种疫苗在不同年龄组 PPS 人群中对主要病变终点的保护效果均可达到 100.0%;在 6 个月持续感染中,疫苗对 18~26 岁和 27~45 岁组的保护效力分别为 93.9% 和 100.0%。在 mITT 人群的两个年龄分组中,该疫苗对其主要终点的保护效力同样表现出与 PPS 人群基本相同的较高水平。

在 66 个月随访分析中,国产二价 HPV 疫苗可有效诱导受试者产生较高且长期保持的 HPV 16 型及 18 型中和抗体和 IgG 抗体水平,表现出良好的免

疫持久性。此外,该疫苗具有极高的安全性,研究期间未发生任何与疫苗接种相关的严重不良事件(SAEs),也未发生与疫苗接种相关的妊娠不良结局和新生儿健康状况的异常。

据悉,国产二价 HPV 疫苗于 2019 年 12 月在中国获批上市。2021 年 10 月,该疫苗通过了世界卫生组织(WHO)预认证,并于 2022 年分别在摩洛哥和尼泊尔获批上市。

自 WHO 呼吁消除宫颈癌以来,HPV 疫苗供应长期处于短缺状态,预计到 2030 年,全球对 HPV 疫苗的需求将增加到每年 1.2 亿剂。国产二价 HPV 疫苗具有产能大、成本低等显著优势,为我国提高 HPV 疫苗接种率、加快实现消除宫颈癌目标提供了强有力的支持,也可助力全球不同发展水平国家或地区降低宫颈癌疾病负担、早日实现全球消除宫颈癌目标。

相关论文信息:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00435-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00435-2)

自身免疫性甲亢甲减分子机制获揭示

本报讯 近日,《自然》发表了中科院上海药物研究所研究员徐华强、蒋轶及北京协和医院教授张抒扬等合作完成的研究,揭示了自身免疫性甲亢甲减的分子机制。该研究不仅揭示了促甲状腺激素(TSH)与促甲状腺素受体(TSHR)相互作用的细节模式,还揭示了自身免疫性抗体 M22 与 TSHR 相互作用的分子细节,为临床开发用于治疗甲状腺相关疾病的抗体或小分子药物提供了结构依据。

“这项研究最大的亮点在于首次揭示了自身免疫性抗体如何诱导 G 蛋白耦联受体(GPCR)的激活或抑制从而引发相关疾病。”论文共同第一作者、中科院上海药物所博士段佳在接受记者采访时表示。

甲状腺的主要生理功能是分泌甲状腺素调控机体能量代谢,

而这一功能的实现依赖于甲状腺细胞表面的 TSHR 感知垂体细胞分泌的 TSH 信号。段佳告诉记者,TSHR 在介导甲状腺发挥正常的生理功能外,也参与了自身免疫性甲亢甲减的发生发展。机体免疫系统被异常激活后,能够产生大量激活型抗体和抑制性抗体,这些抗体可直接作用于 TSHR 引起受体被过度激活或抑制,从而引发甲亢或甲减的发生。

TSH 是用于辅助治疗甲状腺癌的重要临床药物,同时也是包括垂体促甲状腺激素腺瘤及原发性先天性甲状腺功能减退症在内的多种重大罕见病的重要靶标和关键分子。为了探究 TSHR 在体内如何介导人体正常生理功能和疾病发生发展的分子机制,研究团队采用单颗粒冷冻电镜技术,分别对 TSH 激活 TSHR 形成的 Gs 复合物、人

源激活型抗体 M22 激活 TSHR 形成的 Gs 复合物以及人源抑制型抗体结合的 TSHR 进行了结构重塑。

通过系统研究 TSHR 与内源性激素 TSH 和小分子激动剂 ML-109 的结构,研究人员揭示了激素 TSH 和别构激动剂 ML-109 诱导受体激活的机制。此外,通过解析激活型抗体 M22 和抑制型抗体 K1-70 与 TSHR 的结构,他们还发现了 TSHR 如何被自身免疫性抗体激活或抑制的结构基础,从而为由 TSHR 功能异常引发的自身免疫性疾病的抗体药物和小分子药物的发现提供了更加清晰的模板和思路。

(孟凌霄 田瑞颖)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05173-3>

本报讯 咖啡因广泛存在于咖啡、茶、软饮料和能量饮料等食物中。近年来,人们对咖啡因的膳食摄入量显著增加,咖啡因的有益和有害作用也被广泛研究。近日,中山大学公共卫生学院教授李华斌团队系统阐述了咖啡因的健康效益和副作用。相关综述性文章发表于《食品科学与营养评论》。

咖啡因具有双重作用。咖啡因具有抗氧化、抗炎、保护心血管、减肥、抗癌、保肝、预防糖尿病和神经退行性疾病等作用,但长期或过量摄入咖啡因可能引起失眠、偏头痛和眼压变化。此外,咖啡因对孕妇、儿童和青少年有一定的副作用。

该研究表明,咖啡因对健康的效应取决于咖啡因的摄入量和消费者的身体状况。通过喝咖啡或饮茶等方式适量摄入咖啡因有利于健康,然而长期或过度摄入咖啡因会产生一定的副作用,特别是儿童、青少年、孕妇和对咖啡因敏感的人应该减少或限制咖啡因的摄入,以避免潜在的不良影响。(朱汉斌)

相关论文信息:<https://doi.org/10.080/10408398.2022.2074362>

咖啡因健康效益和副作用被系统性阐述