

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 12. 020

人乳头瘤病毒疫苗的研发进展^{*}

刘星雨¹, 艾雯霞^{1,2}, 梁铭阁¹, 田欣雨¹, 亓 丁^{1,3}, 韩布威⁴综述, 刘 丽^{1,2,Δ}审校

1. 黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院宫腔镜室, 黑龙江哈尔滨 150040; 3. 黑龙江中医药大学附属第二医院妇科二科, 黑龙江哈尔滨 150040; 4. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江哈尔滨 150076

摘 要: 宫颈癌是全球女性第 4 大常见癌症, 人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是导致宫颈癌发生的重要因素, 并与多种皮肤疾病、生殖系统及其他系统癌症相关。事实上, 自然界有超过 200 种 HPV 类型, 现有疫苗在预防 HPV 感染上存在很大的局限性。该文从 HPV 疫苗应用分类的角度出发, 重点叙述了已上市和在研疫苗的研究进展, 总结了现有疫苗的不足与在研疫苗的优势, 并展望未来发展趋势。由于当前 HPV 疫苗的防治范围有限, 且疫苗覆盖人群主要为健康女性, 对男性和免疫状态异常群体的防治研究相对滞后。未来应针对不同人群及不同患病状态, 致力于研发更广谱的多价预防性疫苗、治疗性疫苗及预防-治疗双效疫苗, 并着力降低疫苗在研制、储存与接种等方面的成本, 以惠及中低收入国家和地区。

关键词: 人乳头瘤病毒; 疫苗; 宫颈癌; 预防性疫苗; 治疗性疫苗

中图法分类号: R737. 33; R186; R392. 4

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)12-1714-

09

Research progress on the development of human papillomavirus vaccines^{*}

LIU Xingyu¹, AI Wenxia^{1,2}, LIANG Mingge¹, TIAN Xinyu¹, QI Ding^{1,3}, HAN Buwei⁴, LIU Li^{1,2,Δ}

1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. Hysteroscopy Unit, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 3. the Second Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 4. School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin, Heilongjiang 150076, China

Abstract: Cervical cancer is the fourth most common cancer among women worldwide. Persistent infection with human papillomavirus (HPV) is a major factor contributing to the development of cervical cancer and is associated with various cutaneous diseases, reproductive system cancers and cancers of other systems. In fact, over 200 HPV types exist in nature, and currently available vaccines have significant limitations in preventing HPV infection. From the perspective of HPV vaccine application classification, this article focuses on the research progress of both marketed and investigational vaccines, summarizes the limitations of existing vaccines and the advantages of investigational ones, and discusses future development trends. Due to the limited prevention and treatment scope of current HPV vaccines and the fact that vaccine coverage primarily targets healthy women, research on prevention and treatment for males and immunocompromised populations remains relatively underdeveloped. In the future, efforts should be directed toward developing broader-spectrum multivalent prophylactic vaccines, therapeutic vaccines, and dual prophylactic-therapeutic vaccines tailored to different populations and disease states, while also focusing on reducing costs associated with vaccine research and development, storage, and administration to benefit low- and middle-income countries and regions.

Key words: human papillomavirus; vaccine; cervical cancer; prophylactic vaccine; therapeutic vaccine

^{*} 基金项目: 黑龙江省博士后面上项目(LBH-Z24287); 黑龙江中医药管理局科研项目(ZHY2025-251); 2025 年黑龙江中医药大学校创新基金(2025XJJ-QNCX004); 春晖计划项目(HLJ2019032)。

^Δ 通信作者, E-mail: Liuliyouxian2008@163. com。

引用格式: 刘星雨, 艾雯霞, 梁铭阁, 等. 人乳头瘤病毒疫苗的研发进展[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(12): 1714-1722.

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率在女性癌症中均位居第 4 位,世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)统计,2022 年全球宫颈癌新发病例约 66 万,死亡人数达 34 万^[1]。人乳头瘤病毒(HPV)的持续感染是导致宫颈癌的主要因素,病毒基因组在整合到宿主染色体的过程中,通过多种机制诱发细胞癌变。目前已知的超 200 种 HPV 类型中有 12 种被列为 1 类致癌物质^[1]。就目前研究而言,HPV16、18 型可以导致全球约 75% 的浸润性宫颈癌,而 HPV31、33、45、52 和 58 型可以引起 15%~20% 的浸润性宫颈癌^[2]。HPV 感染除了可以导致宫颈癌,还可以引起口腔癌、肛门癌、阴茎癌、阴道癌和外阴癌^[3]。

通过疫苗接种和子宫颈癌筛查的方法有望解决宫颈癌这一公共卫生问题。从第 1 例预防性 HPV 疫苗的研发生产开始,至今已经有 4 种预防性 HPV 疫苗通过世界卫生组织的资格预审,还有 1 种正在世界卫生组织审核中^[4]。截至 2021 年,全球中低收入国家启动国家 HPV 接种计划不足 30%,绝大多数中低收入国家仍然面临疫苗可接受性、全程接种依从性差、财政可持续性 etc 等艰巨挑战^[5]。HPV 感染及与其相关的疾病仍然是未来几十年的公共卫生问题。未来治疗性疫苗可能成为 HPV 相关宫颈恶性肿瘤标准治疗的补充,具有使 HPV 相关病变消退的潜力。因此,研发和应用具有广谱预防性或治疗性的 HPV 疫苗是解决 HPV 感染及相关疾病的未来方向。

1 HPV 感染与致癌机制

HPV 是一种无包膜双链 DNA 病毒,其约 8 kb 的基因组编码早期(E)蛋白和晚期(L)蛋白,其衣壳呈二十面体立体对称,由 72 个壳粒(衣壳亚基)组成,这些壳粒由主要衣壳蛋白 L1 和次要衣壳蛋白 L2 构成^[6]。HPV 通过受损的上皮进入基底层,L1 和 L2 蛋白与基底细胞表面不同分子和受体结合,激活免疫反应及诱导衣壳蛋白构象变化,从而通过内吞作用进入宿主细胞,并最终使 HPV 基因组转移至细胞核内^[7]。早期蛋白中,编码 E6 和 E7 的基因是唯一在宫颈癌中持续存在的 2 个病毒基因,与 HPV 相关癌症发展关系密切,表明 E6 和 E7 在干扰免疫反应、引起免疫逃逸和促进细胞异常增殖方面起到关键作用^[8]。

2 预防性疫苗

2.1 病毒样颗粒(VLPs)疫苗的作用机制 近年来,VLPs 成为疫苗研发的热点。VLPs 结构多样性和功能多样化的特点使其在各种传染病的疫苗研发中得到广泛应用,并逐步完成疫苗商业化生产和不同阶段的临床研究。VLPs 的作用机制主要与免疫刺激相关,通过促进 B 细胞的活化、经摄取呈递后激活 T 细胞、诱导产生细胞毒性 T 细胞(CTL)反应等方式,使机体获得良好的免疫原性,并具有较高的安全性。

2.2 基于 L1 蛋白的疫苗 自从 2006 年首个获批的预防性四价 HPV 疫苗问世以来,预防性 HPV 疫苗已有效预防了 HPV 感染,并在一些国家显著降低了宫颈癌的发生率。目前国家药品监督管理局批准上市的 HPV 疫苗有 3 种双价、1 种四价和 2 种九价疫苗^[9]。现有的预防性疫苗都是由主要衣壳蛋白 L1 组装的 VLPs 加上佐剂组成,通过肌肉注射进入体内诱导产生抗体^[10]。由于使用的疫苗佐剂或载体不同,疫苗的不良反应与所带来的经济负担存在差异。目前,研究人员仍致力于探寻更安全和更易推广的 HPV 疫苗。

2.2.1 二价 HPV 疫苗 二价疫苗可以预防 HPV16、18 型感染引起的相关生殖疾病,现今常见的疫苗多采用大肠埃希菌或毕赤酵母表达系统,并常配伍 AS04 等佐剂。此外,研究证实其对 HPV31、33、45、51 型提供显著的交叉保护,并在一定程度上对 HPV35 和 58 型提供保护^[11]。在国内的研究中,9~45 岁的女性按三剂次方案接种二价疫苗均显示出良好的耐受,且能在体内诱导产生高水平的中和抗体,相较之下,青少年女性抗体水平保持更久^[12]。既往有报道青少年男性和非 9~45 岁女性接种的案例,但证据尚少,仍需更多数据支持^[13]。减少接种次数是否能达到保护作用一直是研究人员关注的问题,研究显示单剂次或两剂次接种方案对于青少年女性是切实可行的方案,而成年女性未来或可减少接种剂次^[14]。二价疫苗除了可以用来预防 HPV16、18 型感染,研究人员还探索其在交叉免疫、治疗皮肤疾病等方面的应用,这些或将增加二价疫苗的市场竞争力。

2.2.2 三价嵌合 HPV 疫苗 目前获批的疫苗需要冷链维持其效力,然而,冷链要求限制了其在偏远或低收入地区的供应,且一旦脱离冷链将使其效力大打折扣。一种具有热稳定性的佐剂型三价 HPV L1 衣壳体疫苗(含 HPV16、18 和 31 型)可以解决这一问题,其抗体反应在 50℃ 条件下储存 3 个月仍没有受到影响,并且中和反应与市面上九价 HPV 疫苗接种后产生的反应相当^[15]。

现有疫苗能覆盖预防 70%~90% 与宫颈癌相关的 HPV 感染,但仍有约 10% 的宫颈癌由其他高危型 HPV 引起。厦门大学针对现有预防性疫苗尚未覆盖的高危型 HPV 进行疫苗开发,借助不同 HPV 类型的环区域存在同源性的原理,探索和鉴定 HPV L1 中的中和表位,并且设计了 5 种三型嵌合体作为疫苗候选的免疫原,例如: HPV33/58/52、HPV16/35/31、HPV56/66/53、HPV39/68/70 和 HPV18/45/59^[16]。通过截短 HPV L1 蛋白的 N 端和非融合可溶性表达,优化野生型 HPV L1 VLPs 在细菌中的表达,经过免疫原性优化获得候选者^[17]。经过分析测定表明,三型疫苗具有扩展当前 HPV 疫苗覆盖类型的潜力并能解

决冷链运输的难题。

2.2.3 四价 HPV 疫苗 四价疫苗可以预防 HPV6、11、16 和 18 型感染引起的相关生殖疾病。以往的研究数据证明,9~45 岁的健康男性和女性均可以从四价疫苗中获益^[18]。近 5 年研究证明,疫苗可提供持续 14 年的保护^[19]。世界卫生组织建议按照三剂次方案接种,但考虑到各地区或国家对 HPV 疫苗的经济负担,有研究探寻单剂次或两剂次方案接种的可能性,结果显示,对于 18 岁及以下女性无论按照哪种方案接种疫苗其有效性均较高^[20]。免疫低下患者面临 HPV 感染及相关疾病的风险系数更高,研究显示,对于使用免疫抑制剂人群而言,接种四价疫苗能获得免疫原性,但显著低于健康人群的免疫反应^[21]。四价疫苗作为首个被获批的 HPV 疫苗,其有效性和安全性已经得到充分认可,未来可以考虑如何降低其接种成本和解决仅能冷链运输的难题。

2.2.4 九价 HPV 疫苗 九价疫苗可以预防 HPV6、11、16、18、31、33、45、52、58 型感染引起的相关疾病,但对该 9 种型别之外的 HPV 感染及相关疾病无预防作用。从目前随访与研究表明,疫苗的有效性可达 10 年^[22]。同时,疫苗可以给 9~45 岁的女性和 9~26 岁的男性提供保护作用^[23]。

常规三剂次接种方案在一些地区或国家实施过程中存在接种困难(如多剂次依从性差、疫苗犹豫、接种点少)和高成本负担,为了降低接种难度和成本,研究人员探寻单剂次或两剂次接种方案是否可行。坦桑尼亚的一项研究证明,9~14 岁女孩在减少接种剂次的条件下仍有强烈及相对持久的免疫反应,未来减少剂次的接种方案或可施行^[24]。

对 2015—2024 年间疫苗接种不良事件报告进行总结,疫苗接种后未出现意外的安全问题,大多数事件属非严重事件,在说明书里有提及,少数事件未在说明书中被提及。算法结果提示,接种后可能存在免疫学或神经内分泌轴的反应原性,需要进一步研究;同时,57 例死亡病例并未证实与疫苗接种存在明确的因果关系;而对于妊娠者的报告数据有限,无法得出确切的结论^[25]。总体而言,九价疫苗具有既定的安全性,接种获益与风险相对平衡,不过仍需对疫苗接种做好相应的安全措施。

2.2.5 十四价 HPV 疫苗 十四价重组 VLPs 疫苗可以针对 HPV6、11、16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 型提供免疫保护。一家创新生物药和疫苗研发公司主持研发的十四价 HPV VLPs 疫苗 SCT1000 已进入Ⅲ期临床试验阶段(CTR20232472),主要评价 SCT1000 在 18~45 周岁健康女性人群中的保护效力、安全性和免疫原性^[26]。这款疫苗可以对 HPV 相关疾病提供更加全面的保护,理论上可覆盖全球约 96.4% 的宫颈癌致病株。

传统的检测疫苗免疫原性的方法对于九价以上的疫苗尚有不足,而不同方法的优缺点各异,为了更加精准、简易和低成本地在大规模临床试验中检验疫苗的效力,研究人员已开发优化多种检测方法,如基于 3 种荧光蛋白基因的自适应三色假病毒中和试验(PBNA 法)、基于 Luminex 技术(一种编码微球和流式细胞术方法)的 HPV 型特异性总免疫球蛋白 G(IgG)评估方法、基于 HPV 假病毒(PsV)的酶联免疫吸附试验(ELISA)等^[27-29]。

除通过上述检测方法评估疫苗具有良好的免疫原性外,疫苗在多次实验中显示其在各种储存条件下具有稳定性,且不同批次的疫苗具有一致的效力。研究结果表明,疫苗在小鼠模型中能产生强烈持久的体液免疫应答且具有稳定性,并确定三剂次方案每只小鼠 1.85 μg 为最佳剂量^[26]。目前,疫苗正在参与后续的临床试验阶段,未来或将是健康女性所倾向的接种选择。

2.3 基于 L2 蛋白的疫苗

2.3.1 编码 L2 抗原的 mRNA 疫苗 该疫苗包括 HPV6、11、16、18 型 4 种常见的 HPV 类型,并对 10 种非疫苗 HPV 类型有交叉保护的作用,可显著提高预防 HPV 相关疾病的效力。mRNA 疫苗可以通过编码特定的抗原来引发免疫反应,并且具有研发周期短、生产速度快、可呈递多种抗原及免疫原性强等优势^[30]。而 L2 蛋白 N 端区域表位在不同 HPV 型别中高度同源,二者优势结合是研发广谱 HPV 疫苗的较好选择。一项动物实验表明,该疫苗诱导的血清阳性率与四价 HPV 疫苗相近,且其交叉保护性免疫效果显著优于四价 HPV 疫苗^[31]。研究结果表明,该疫苗具有对多种 HPV 类型提供广谱保护的潜力,这为减轻 HPV 相关疾病的全球负担提供了一种新方案。

2.3.2 基于 L2 蛋白的混合型 MS2 噬菌体病毒样颗粒(MS2-L2 VLPs)疫苗 MS2-L2 VLPs 可以提供针对 HPV5、6、11、16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58 型共 15 种亚型在生殖区域、口腔区域及皮肤的保护,并且将其制成耐热疫苗,有望解决冷链基础设施薄弱的国家或地区疫苗难以储存的难题^[32]。大多数疫苗是基于 L1 蛋白研制且不能预防所有 HPV 类型,事实上,大多数感染 HPV 的患者往往不止感染 1 种 HPV 类型。部分埋入 L1 五聚体的 L2 蛋白较 L1 蛋白相对保守,因此是制备广谱 HPV 疫苗的目标抗原,利用来自 L2 N 端的多肽引发免疫反应可以诱导产生具有交叉保护作用的多种 HPV 抗体。在动物实验中发现,该疫苗具有高度的免疫原性^[32],可以防护 15 种 HPV 类型的感染及相关疾病,并对运输环境具有普适性。

2.3.3 基于 L2 蛋白的十七价疫苗 当前正在研发一款以 L2 蛋白为靶抗原、磷酸铝为佐剂的候选疫苗,

通过实验证实该疫苗可以在兔子及小鼠体内产生针对 HPV6、11、16、18、31、33、45、52、58、51、56、59、35、39、66、68、73 型共 17 种亚型高滴度中和抗体^[33]。部分研究者认为,单纯基于 L2 蛋白的疫苗免疫效力较弱,且自身缺乏 VLPs 结构,加上佐剂可以增强疫苗免疫效力^[31,33]。广谱的 L1 疫苗成本随着 L1-VLPs 配方的复杂性而相应增加,这将成为中低收入国家应用疫苗的障碍之一;而 L2 蛋白联合佐剂疫苗具有作为下一代广谱预防、经济适用疫苗的潜力。

2.4 其他在研预防性疫苗

2.4.1 十一价 HPV 疫苗 由我国 3 家研究所开展的 11 价重组 HPV 疫苗(汉逊酵母)研发项目 I/II 期临床试验进展顺利(CTR20191597/CTR20201029)^[34-35],现已进入 III 期临床试验(CTR20221258)。该疫苗较目前上市的九价疫苗增加对 HPV59、68 型的预防,进一步贴合我国 HPV 流行病学特征,扩大预防范围。研究人员就疫苗对 18~45 岁中国女性带来的保护效力、安全性和免疫原性进行评估^[36]。该疫苗符合国内流行病学特征并面向我国成年女性提供更符合现实需求的防护。

2.4.2 十五价 HPV 疫苗 由 2 家生物医药研发公司携手研发的重组十五价 HPV 疫苗(大肠埃希菌)目前进入临床试验 I/II 期阶段(CTR20241041/CTR20250975),较九价疫苗增加对 HPV35、39、51、56、59、68 型感染及相关疾病的防护。受试者选择 18~45 周岁的健康女性,分析疫苗的免疫原性及合适剂量,同时对疫苗的免疫持久性和安全性进行观察评估^[37-38]。此外,国内另有 2 家生物医药研发公司携手研发出十五价重组 HPV 疫苗(汉逊酵母),同时扩大接种人群到 9~45 周岁的健康女性和男性并进行临床 I/II 期试验(CTR20242006/CTR20244986)。目前上述 2 个项目均已完成受试者招募,后续临床数据有待进一步披露^[39-40]。2 种疫苗均可预防 15 种 HPV 类型,但其适合接种人群的范围不同,后者较前者更具普适性。

2.4.3 广谱多价 HPV 疫苗 疫苗研发技术的不断突破,为新兴领域的开发带来了灵感。根据结构疫苗学的理念,通过研究发现,五聚体衣壳体蛋白之间可以通过二硫键连接,蛋白残基在一定条件下可以启动衣壳组装程序,通过交叉组装可以恢复颗粒形态^[41]。研究人员发现,在 L2 蛋白的帮助下,不同 HPV 型别的 L1 蛋白五聚体可以组装成颗粒^[42]。实验设计的嵌合病毒样颗粒(chVLP)允许多种五聚体类型组装成单个 VLPs,以此方法制备的疫苗模型可以引起和野生型相似的免疫原性,且测试了 9 种类型,理论上可达 72 种类型。这一系列结论启示开发广谱 HPV 疫苗的新思路,并提出一种将 72 个抗原决定簇整合在单个颗粒上的方法^[43]。面临现有疫苗不能防护自

然界超 200 种 HPV 类型的难题,该疫苗未来可能成为预防性疫苗开发的新方向。

3 治疗性疫苗

3.1 分子 DNA 树状疫苗 DNA 树状疫苗是一种由 1 个佐剂 DNA 链组成的分子纳米结构,该链会延伸出多个 DNA 分支,每个分支上连接着不同数量的肽抗原,能够被树突状细胞摄取、激活免疫反应并有效杀伤癌细胞。实验表明,DNA 树状疫苗成功地在体内治疗了小鼠宫颈 HPV TC-1 癌症模型,有效降低了肿瘤负荷,并在接种后 44 d 内维持了 100% 的存活率^[44]。

其他的 DNA 疫苗也相继进入临床 I/II 期阶段,在宫颈上皮内瘤变(CIN)受试者中显示出疗效和强烈的 HPV16 型特异性 T 细胞反应,受试者普遍耐受良好^[45]。DNA 树突疫苗可引起针对宫颈癌细胞的有效特异性免疫反应,但其结构会影响免疫原性,未来可继续深入研究结构-功能的关系。

3.2 mRNA 疫苗 通过脂质纳米颗粒包裹 mRNA 的基础 HPV 治疗性疫苗,可以靶向 HPV16 和 HPV18 型的 E6/E7。该疫苗在小鼠模型中显著诱导了抗原特异性细胞免疫反应,并且在表达 HPV E6/E7 的 TC-1 肿瘤中显示出显著的 CD8⁺ T 细胞浸润和细胞毒性,致使小鼠肿瘤消退和生存期延长;该疫苗可以通过肌肉注射或肿瘤内注射途径治疗由 HPV16 或 HPV18 型感染引起的恶性肿瘤^[46]。此外,烟草花叶病毒也可以作为 mRNA 的载体开发治疗性疫苗,可以在体内和体外保持 mRNA 的完整性和功能^[47]。mRNA 疫苗具有较低的毒性和较高的免疫原性,未来需进一步研究给药途径对免疫原性的影响,探寻最适合的给药方式。

3.3 肽疫苗 肽疫苗安全、易于制备且纯度高、可运输,其不含感染性成分,可以减少继发性不良反应,同时具有化学稳定性等优点;但其免疫原性较差,需要通过递送系统、与佐剂或免疫疗法联合应用及形态调控来增强其疗效^[48]。肽疫苗 ISA101 与纳武利尤单抗联合应用可以提升宫颈癌的治疗效果;随访结果显示该方案在复发或转移性 HPV16 阳性癌症患者中产生了持久的临床应答,并使患者获得了良好的生存率^[49]。其中一种方法就是利用多表位构建体,其中的特定肽可以增强先天性和适应性免疫,增强 CD8⁺ T 细胞反应^[50]。肽疫苗通过针对 HPV 感染及相关癌症免疫治疗策略的潜在靶点进行开发。

3.4 嵌合水疱性口炎病毒(VSV-GP)减毒活载体抗癌疫苗 VSV-GP 被证实是一种有效的疫苗载体和溶瘤病毒^[51],通过将包含 E2、E6 和 E7 的 HPV16 衍生抗原盒插入 VSV-GP 基因组中,构建了一种减毒活载体抗癌疫苗。在建立皮下 TC-1 肿瘤的小鼠实验中,研究者发现将免疫原基因盒插入 VSV-GP 基因组

中第 1(HPVp1)位置能获得体内疫苗抗原更高的免疫原性;同时实验数据显示,小鼠生存期延长并且在肿瘤复发的情况下也促进了肿瘤消退;实验也证实了 VSV-HPVp1 具有安全性,不需要进一步减弱毒性^[52]。该疫苗是治疗 HPV 相关疾病的候选疫苗之一,且在单次接种后效果良好。

3.5 RNA 病毒载体疫苗 一种基于重组塞姆利基森林病毒的抗癌疫苗 Vvax001 可以用于治疗 HPV 引起的癌症,现已进行到 II 期临床试验阶段。病毒的基因组由单股正链 RNA 组成,编码非结构蛋白和结构蛋白;该疫苗通过将病毒基因组中的结构基因替换成目标基因,达到编码 HPV16 衍生的抗原 E6 和 E7 的目的^[53]。I 期临床试验表明 Vvax001 的免疫接种是安全且良好耐受的,并对 E6 和 E7 抗原产生了 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞反应^[54]。II 期临床试验中,该疫苗可引起 HPV16 阳性 CIN 患者病变消退,且未观察到严重不良事件^[55]。Vvax001 治疗安全可行,对 HPV16 相关 CIN3 病变患者有初步临床疗效。

3.6 基于乳酸乳球菌的口服疫苗 大多数治疗性 HPV 疫苗通过肌肉注射或皮下注射的方式诱导全身细胞免疫,鉴于 CIN2/3 是宫颈黏膜病变,研究者利用黏膜免疫系统靶向 HPV 的策略开发口服疫苗^[56]。不同研究组中,不同表达方式的疫苗会影响疫苗的疗效。在随后的临床试验中选用的疫苗具有安全性,且可以增加血清中 HPV16 E7 特异性抗体,试验证据有力地支持该疫苗可促使宫颈组织病理学形态恢复正常^[57]。该疫苗选择独特的黏膜免疫系统和口服的接种方式,相对其他治疗性疫苗具有侵入性小、安全性更优的特点。

4 预防-治疗双效 HPV 疫苗

为了实现预防 HPV 感染和对已存在 HPV 相关病变的免疫治疗的双重目标,让原本具有预防作用的疫苗获得治疗效用,研究人员研发了一类基于 8 种不同 HPV L2 肽表位和 HPV16、18 的 E7 癌抗原的预防治疗性 HPV 纳米颗粒疫苗;经过对疫苗的进一步优化,疫苗可以在动物实验中诱导针对 HPV16 E7 和 HPV18 E7 的特异性细胞毒性 T 细胞反应,同时被证实可以引起 10 种 HPV 亚型的中和抗体反应和促进癌变小鼠模型中肿瘤消退^[58]。鉴于当前的疫苗接种率,未来 HPV 感染及癌前病变甚至宫颈癌仍将继续存在,具有双重用途且在病毒清除后仍能保护上皮细胞免受反复 HPV 感染的疫苗将更具优势。

5 其他人群疫苗接种情况及研发进展

5.1 健康男性群体 HPV 感染部位主要以皮肤和黏膜为主,性传播是其主要传播途径。众多流行病学证据显示,男性可以将 HPV 传播给性伴侣,且伴侣间的交叉感染会导致 HPV 的持续感染^[59]。因此,推行性别中立的疫苗接种策略(即男女共同接种)可进一

步降低人群 HPV 感染率及相关疾病的患病率。

一项研究显示,在全球 35 个国家的男性中,高危型 HPV 感染率为 31%,HPV16 型居感染首位,低危型 HPV6 居第 2 位,紧随其后的多为其他高危型 HPV;各地区感染情况存在差异,但 HPV6 和 HPV16 型均居前列^[60]。目前已有 165 个国家或地区报告了针对 HPV 的国家免疫计划,约 90 个国家或地区在计划中表明男女均可接种 HPV 疫苗^[61]。未来,男性或将在 HPV 感染的问题上获得与女性同等的重视程度。

男性按需接种四价或九价疫苗。通过模型预测分析,接种 HPV 疫苗可以有效降低男性 HPV 相关疾病的患病率和病死率,尤其是能预防肛门、生殖器 HPV 相关疾病的四价和九价疫苗^[62]。在研的疫苗中,十五价疫苗将 9~45 周岁健康男性纳入试验人群以评估疫苗的安全性和免疫原性,现已进入 II 期临床试验阶段^[39-40]。现阶段,疫苗对男性的防护作用仍需更多数据支持。国内外暂无专用于男性的疫苗。鉴于男女的生理因素对疫苗免疫原性的影响,未来或可研发男性专用的 HPV 疫苗。

5.2 免疫状态异常群体 HPV 相关的免疫状态异常有 3 类:原发性免疫缺陷(如基因突变所致细胞功能缺陷)、继发性免疫缺陷(如需免疫抑制的器官移植者)和获得性免疫缺陷(如人类免疫缺陷病毒感染者)^[63]。通常情况下,HPV 感染可以通过身体免疫机制消除,但免疫状态异常者更可能发展为持续性感染及相关疾病。世界卫生组织建议免疫状态异常者采用多剂量接种方案^[64]。

近年来,研究重点人群主要围绕健康女性,少数研究关注 HPV 疫苗在免疫状态异常人群中的免疫原性和安全性^[21]。目前,免疫状态异常者能在接种预防性疫苗后获得一定的免疫原性且具有安全性,但疫苗的长期有效性尚不明确。通过研究治疗性合成长肽疫苗在 HIV 阳性男性中应用,可以确定人类免疫缺陷病毒感染男性获得与女性相当的免疫原性并且疫苗接种具有安全性^[65]。此外,基于 RNA 的疗法在免疫状态异常人群中发挥独特作用,而基于 mRNA 的疫苗能调节免疫原性并规避抗载体免疫反应,是适用于免疫状态异常人群的新型技术。就目前而言,对免疫状态异常人群的疫苗研制仍处于萌芽阶段,未来或有更多研究人员投入到相关领域。

6 总结与展望

6.1 研究结论概述 本文讨论了 HPV 疫苗研发的相关进展,包括预防性疫苗、治疗性疫苗及兼具预防性和治疗性疫苗。预防性疫苗除已上市的三种价型疫苗(二价、四价、九价)外,研发着力于以 L1 或 L2 蛋白为基础的多价广谱疫苗。治疗性疫苗可以治疗感染所引起的病变,大致分为遗传物质疫苗、肽疫苗、病

毒载体疫苗。正值研发阶段的兼具预防性和治疗性疫苗可以兼具二者优势并扩大接种人群。另外,探索新的免疫方式,降低疫苗在研制、储存与接种等方面的成本。

6.2 现存问题、困难与挑战 现今研究重点人群仍为健康女性,关于 HPV 感染健康男性、免疫状态异常群体、妊娠期女性等其他人群的研究较少。全球疫苗接种计划受各国经济实力影响严重,HPV 男女同防共治观念尚未被广泛接受,疫苗接种仍侧重于健康女性,男性接种率尚低。现阶段暂无专用于男性和免疫状态异常群体的 HPV 疫苗。

6.3 未来研究展望 首先,继续深入研究治疗性疫苗和广谱预防性疫苗的构建和免疫治疗机制,探寻更多防治方法的可能。其次,针对男性、免疫状态异常群体的防治特点,研发专用于男性、免疫状态异常群体的防治疫苗。最后,普及男女同防共治观念,探索研发低成本、方便储存的疫苗,惠及中低收入国家和地区。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 艾雯霞:构思了此项研究,撰写文章;梁铭阁、田欣雨:负责进行文献检索、研究筛选和数据提取工作;亓丁、韩布威:参与了质量评估工作;刘星雨:负责准备文稿;刘丽:进行了文稿的审阅修订。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] WEI F X, GEORGES D, MAN I, et al. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature[J]. Lancet, 2024, 404(10451): 435-444.

[3] MALAGÓN T, FRANCO E L, TEJADA R, et al. Epidemiology of HPV-associated cancers past, present and future: towards prevention and elimination[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(7): 522-538.

[4] HARPER D M, NAVARRO -ALONSO J A, BOSCH F X, et al. Impact of human papillomavirus vaccines in the reduction of infection, precursor lesions, and cervical cancer: a systematic literature review[J]. Hum Vaccin Immunother, 2025, 21(1): 2497608.

[5] GUILLAUME D, WAHEED D E N, SCHLEIFF M, et al. Global perspectives of determi-

nants influencing HPV vaccine introduction and scale-up in low- and middle-income countries[J]. PLoS One, 2024, 19(1): e0291990.

[6] JAIN M, YADAV D, JAROULIYA U, et al. Epidemiology, molecular pathogenesis, immuno-pathogenesis, immune escape mechanisms and vaccine evaluation for HPV-associated carcinogenesis[J]. Pathogens(basel, Switzerland), 2023, 12(12): 1380.

[7] CRUZ-GREGORIO A, ARANDA-RIVERA A K. Human papilloma virus-infected cells[J]. Subcell Biochem, 2023, 106: 213-226.

[8] LO C I, CALATI F, GIRONE C, et al. High-risk HPV oncoproteins E6 and E7 and their interplay with the innate immune response: uncovering mechanisms of immune evasion and therapeutic prospects[J]. J Med Virol, 2024, 96(6): e29685.

[9] 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会. 子宫颈癌人乳头瘤病毒预防性疫苗应用指南(2025 年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2025, 41(10): 990-1003.

[10] NEGAHDARIPOUR M, VAKILI B, NEZAFAT N. Exosome-based vaccines and their position in next generation vaccines[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113(Pt A): 109265.

[11] TSANG S H, SAMPSON J N, SCHUSSLER J, et al. Durability of cross-protection by different schedules of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2020, 112(10): 1030-1037.

[12] SHI L W, LI J, YU B W, et al. Safety and immunogenicity of a bivalent HPV16/18 vaccine in Chinese females[J]. Hum Vaccin Immunother, 2023, 19(1): 2209001.

[13] MIDDELDORP M, DUIJSTER J W, VAN DE KASSTEELE J, et al. Immune response following a two-dose schedule of bivalent HPV vaccination among girls and boys[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1327770.

[14] PORRAS C, SAMPSON J N, HERRERO R, et al. Rationale and design of a double-blind randomized non-inferiority clinical trial to evaluate one or two doses of vaccine against human papillomavirus including an epidemiologic survey to estimate vaccine efficacy: the costa rica ESCUDDO trial[J]. Vaccine, 2022, 40(1): 76-88.

[15] DONG M, MEINERZ N M, WALKER K D, et

- al. Thermostability of a trivalent, capsomere-based vaccine for human papillomavirus infection[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 168: 131-138.
- [16] YU M, CHI X, HUANG S W, et al. A bacterially expressed triple-type chimeric vaccine against human papillomavirus types 51, 69, and 26[J]. *Vaccine*, 2022, 40(42): 6141-6152.
- [17] QIAN C Y, YANG Y R, XU Q, et al. Characterization of an escherichia coli-derived triple-type chimeric vaccine against human papillomavirus types 39, 68 and 70[J]. *NPJ Vaccines*, 2022, 7(1): 134.
- [18] GOLDSTONE S E. Human papillomavirus (HPV) vaccines in adults: learnings from long-term follow-up of quadrivalent HPV vaccine clinical trials[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(1): 2184760.
- [19] KUROSAWA M, SEKINE M, YAMAGUCHI M, et al. Long-term effects of human papillomavirus vaccination in clinical trials and real-world data: a systematic review[J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(2): 256.
- [20] MARKOWITZ L E, NALEWAY A L, KLEIN N P, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against HPV infection: evaluation of one, two, and three doses[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(6): 910-918.
- [21] MIYAJI K T, INFANTE V, PICONE C M, et al. Quadrivalent HPV (4vHPV) vaccine immunogenicity and safety in women using immunosuppressive drugs due to solid organ transplant[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1452916.
- [22] KJAER S K, FALKENTHAL T E H, SUNDBSTRÖM K, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine: interim results after 12 years of follow-up in Scandinavian women[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1): 2377903.
- [23] THIEM V D, QUANG N D, TUAN N H, et al. Immunogenicity and safety of a nine-valent human papillomavirus vaccine in Vietnamese males and females (9 to 26 years of age): an open-label, phase 3 trial[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(7): 1980-1985.
- [24] WATSON -JONES D, CHANGALUCHA J, WHITWORTH H, et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet Global Health*, 2022, 10(10): e1473-e1484.
- [25] QIONG L, LIANG G J, YANG S. Adverse events following 9-valent human papillomavirus vaccine (GARDASIL® 9) reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2015 — 2024[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2025, 21(1): 2530831.
- [26] BEI L, GAO S M, ZHAO D D, et al. Immunogenicity assessment of a 14-valent human papillomavirus vaccine candidate in mice[J]. *Vaccines (Basel)*, 2024, 12(11): 1262.
- [27] GAO S, ZHAO D, FENG C, et al. Validation of a triple-color pseudovirion-based neutralization assay for immunogenicity assessment of a 14-valent recombinant human papillomavirus vaccine[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(8): e29859.
- [28] BEI L, ZHANG X, MENG D, et al. Immunogenicity correlation in cynomolgus monkeys between luminex-based total IgG immunoassay and pseudovirion-based neutralization assay for a 14-valent recombinant human papillomavirus vaccine[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(8): 3946-3955.
- [29] TOH Z Q, HE L, CHEN C, et al. Measurement of human Papillomavirus-specific antibodies using a pseudovirion-based ELISA method[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 585768.
- [30] YANG Y, SUN Y, KANG X, et al. mRNA vaccine platforms and novel delivery systems: from mechanistic principles to clinical translation[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2025, 21(1): 2597629.
- [31] TSUKAMOTO K, YAMASHITA A, MAEKI M, et al. Enhanced broad-spectrum efficacy of an l2-based mRNA vaccine targeting HPV types 6, 11, 16, 18, with cross-protection against multiple additional high-risk types[J]. *Vaccines (Basel)*, 2024, 12(11): 1239.
- [32] YADAV R, ZHAI L K, KUNDA N K, et al. Mixed bacteriophage MS2-L2 VLPs elicit long-lasting protective antibodies against HPV pseudovirus 51[J]. *Viruses*, 2021, 13(6): 1113.
- [33] HAN Z W, WANG S, MU T, et al. Vaccination with a human papillomavirus L2 multimer pro-

- vides broad protection against 17 human papillomavirus types in the mouse cervicovaginal challenge model [J]. *Vaccines*, 2024, 12 (6): 689.
- [34] 药物临床试验登记与信息公示平台. 评价 11 价重组 HPV 疫苗接种于 9~45 岁中国女性的安全性和初步免疫原性的随机、盲法、安慰剂对照的 I 期临床试验 (CTR20191597) [EB/OL]. (2019-09-04) [2025-09-23]. <https://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml>.
- [35] 药物临床试验登记与信息公示平台. 随机盲法阳性对照设计评价 11 价重组人乳头瘤病毒疫苗接种于 18-26 岁中国女性的免疫原性和安全性 II 期临床试验 (CTR20201029) [EB/OL]. (2020-07-08) [2025-09-23]. <https://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml>.
- [36] 药物临床试验登记与信息公示平台. 多中心, 随机, 双盲. 安慰剂对照评价 11 价重组人乳头瘤病毒疫苗 (汉逊酵母) 接种于 18~45 岁中国女性的保护效力, 安全性和免疫原性的 III 期临床试验 (CTR20221258) [EB/OL]. (2022-05-27) [2026-03-06]. <https://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml>.
- [37] 药物临床试验登记与信息公示平台. 评价在 9~45 周岁健康女性受试者中接种重组十五价人乳头瘤病毒疫苗 (大肠埃希菌) 的安全性、耐受性和免疫原性的随机、盲法、安慰剂和阳性对照的 I 期临床试验 (CTR20241041) [EB/OL]. (2024-03-26) [2025-09-23]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml>.
- [38] 药物临床试验登记与信息公示平台. 评价在 18~45 周岁健康女性受试者中接种重组十五价人乳头瘤病毒疫苗 (大肠埃希菌) 的免疫原性和安全性的随机、盲法、安慰剂和阳性对照的 II 期临床试验 (CTR20250975) [EB/OL]. (2025-03-18) [2025-09-23]. <https://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml>.
- [39] 药物临床试验登记与信息公示平台. 随机, 双盲. 安慰剂对照评估十五价重组人乳头瘤病毒疫苗 (汉逊酵母) 在 9~45 周岁中国健康人群中的安全性和耐受性的 I 期临床试验 (CTR20242006) [EB/OL]. (2024-06-04) [2026-03-06]. <https://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml>.
- [40] 药物临床试验登记与信息公示平台. 随机, 双盲. 阳性和安慰剂对照评估十五价重组人乳头瘤病毒疫苗 (汉逊酵母) 在 9~45 周岁中国健康人群中的安全性和免疫原性的 II 期临床试验 (CTR20244986) [EB/OL]. (2025-01-13) [2026-03-06]. <https://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlistdetail.dhtml>.
- [41] ISHII Y, TANAKA K, KANDA T. Mutational analysis of human papillomavirus type 16 major capsid protein L1: the cysteines affecting the intermolecular bonding and structure of L1-capsids [J]. *Virology (Lond)*, 2003, 308 (1): 128-136.
- [42] ISHII Y, OZAKI S, TANAKA K, et al. Human papillomavirus 16 minor capsid protein L2 helps capsomeres assemble independently of intercapsomeric disulfide bonding [J]. *Virus Genes*, 2005, 31 (3): 321-328.
- [43] WANG D N, LIU X L, WEI M X, et al. Rational design of a multi-valent human papillomavirus vaccine by capsomere-hybrid co-assembly of virus-like particles [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 2841.
- [44] DISTLER M E, CAVALIERE J P, TEPLENSKY M H, et al. Molecular DNA dendron vaccines [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120 (5): e2215091120.
- [45] HILLEMANN S P, DENECKE A, WOELBER L, et al. A therapeutic antigen-presenting cell-targeting DNA vaccine VB10. 16 in HPV16-positive high-grade cervical intraepithelial neoplasia: results from a phase I / II a trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28 (22): 4885-4892.
- [46] WANG J, MA L, CHEN Y F, et al. Immunogenicity and effectiveness of an mRNA therapeutic vaccine for HPV-related malignancies [J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7 (6): e202302448.
- [47] KARAN S, AFFONSO D O J F, MORENO G M A, et al. A self-amplifying human papillomavirus 16 vaccine candidate delivered by tobacco mosaic virus-like particles [J]. *ACS Appl Bio Materials*, 2024, 7 (11): 7675-7683.
- [48] CHEN H, ZHENG X, LI L, et al. Peptide-based therapeutic HPV cancer vaccine synthesized via bacterial outer membrane vesicles [J]. *Int J Nanomed*, 2023, 18: 4541-4554.
- [49] DING H G, ZHANG J, ZHANG F, et al. Effectiveness of combination therapy with ISA101

- vaccine for the treatment of human papilloma-virus-induced cervical cancer[J]. *Front Oncol*, 2022,12:990877.
- [50] BAHMANI B, AMINI-BAYAT Z, RANJBAR M M, et al. Development and evaluation of a novel E7 multi-epitopic vaccine for human papillomavirus type 16: design, expression, purification, and immunological characterization[J]. *BMC Infect Dis*, 2025,25(1):174.
- [51] POROSNICU M, QUINSON A M, CROSSLLEY K, et al. Phase I study of VSV-GP (BI 1831169) as monotherapy or combined with ezabenlimab in advanced and refractory solid tumors[J]. *Future Oncol*, 2022,18(24):2627-2638.
- [52] RIEPLER L, FROMMELT L S, WILMSCHEN-TOBER S, et al. Therapeutic efficacy of a VSV-GP-based human papilloma virus vaccine in a murine cancer model[J]. *J Mol Biol*, 2023,435(13):168096.
- [53] JORRITSMA-SMIT A, VAN ZANTEN C J, SCHOEMAKER J, et al. GMP manufacturing of Vvax001, a therapeutic anti-HPV vaccine based on recombinant viral particles[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020,143:105096.
- [54] KOMDEUR F L, SINGH A, VAN DE WALL S, et al. First-in-human phase I clinical trial of an SFV-based RNA replicon cancer vaccine against HPV-induced cancers [J]. *Mol Ther*, 2021,29(2):611-625.
- [55] EERKENS A L, ESAJAS M D, BRUMMEL K, et al. Vvax001, a therapeutic vaccine, for patients with HPV16-Positive high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2025,31(6):1016-1026.
- [56] LANGE J, RIVERA-BALLESTEROS O, BUGGERT M. Human mucosal tissue-resident memory T cells in health and disease[J]. *Mucosal Immunol*, 2022,15(3):389-397.
- [57] KAWANA K, KOBAYASHI O, IKEDA Y, et al. Phase I and II randomized clinical trial of an oral therapeutic vaccine targeting human papillomavirus for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3 [J]. *JNCI Cancer Spectrum*, 2023,7(6):pkad101.
- [58] ZHAO X E, ZHANG Y R, TREJO-CERRO O, et al. A safe and potentiated multi-type HPV L2-E7 nanoparticle vaccine with combined prophylactic and therapeutic activity [J]. *NPJ Vaccines*, 2024,9(1):119.
- [59] NAIDOO D, GOVENDER K, MANTELL J E. Breaking barriers: why including boys and men is key to HPV prevention [J]. *BMC Med*, 2024,22(1):525.
- [60] BRUNI L, ALBERO G, ROWLEY J, et al. Global and regional estimates of genital human papilloma-virus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Global Health*, 2023,11(9):e1345-e1362.
- [61] World Health Organization. Vaccination schedule for human papilloma virus (HPV) [EB/OL]. (2024-08-13) [2025-11-17]. <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/vaccination-schedule-for-human-papilloma-virus>.
- [62] LI Y W, LIN Y F, WU X S, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination strategies among men who have sex with men in China: a modeling study [J]. *Front Immunol*, 2023,14:1197191.
- [63] HEWAVISENTI R V, ARENA J, AHLENSTIEL C L, et al. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk [J]. *Front Immunol*, 2023,14:1112513.
- [64] World Health Organization. Considerations for human papillomavirus (HPV) vaccine product choice, second edition [EB/OL]. (2024-10-03). [2025-11-19]. <https://iris.who.int/handle/10665/379113>.
- [65] GOSENS K C M, VAN DER BURG S H, WELTERS M J P, et al. Therapeutic vaccination against human papillomavirus type 16 for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV⁺ men [J]. *Clin Cancer Res*, 2023,29(20):4109-4117.

(收稿日期:2025-12-05 修回日期:2026-04-12)

(编辑:廖薇薇 熊欣然)