DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.10.001
第24卷第10期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 10
2002年10月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Oct. 2002

文章编号:1000-5404(2002)10-1131-02

专家论坛

针对病毒感染的治疗性疫苗研究评述

Therapeutic vaccination against viral infections

吴玉章 (第三军医大学基础医学部全军免疫学研究所,重庆 400038)

根据免疫治疗方式是主动的还是被动的、是特异性的还是非特异性的,可将病毒感染的治疗方式分为四类,即被动特异性治疗、被动非特异性治疗、主动特异性治疗和主动非特异性治疗。本研究着重介绍主动特异性免疫治疗或治疗性疫苗。在病毒感染的治疗性疫苗研究中,最为活跃的领域是乙型肝炎病毒(HBV)、人免疫缺陷病毒(HIV)、单纯疱疹病毒(HSV)、人乳头瘤病毒(HPV)。

以上所述的四种病毒都能引发慢性或潜伏性感染,且均明显地涉及不同的免疫学机制。虽然现在已有了针对HBV的预防性疫苗,以及抗HPV、HSV和HIV的药物,但它们中的每一种病毒感染都是全世界范围内的重要公共健康问题,是人群中慢性感染性疾病的主要致病原。全球约有3.5亿HBV的慢性携带者[1],且该病毒导致每年100万人死亡。HPV感染20%~80%性活动频繁的成人[2],且被认为是子宫颈癌的主要致病原。在过去的二十几年里,生殖器疱疹的流行已在世界范围内增加。在美国,HSV血清阳性的成人比例从1976—1980年的16.4%增加到1988—1994年的21.9%[3]。HSV不仅导致疼痛且反复出现的病灶,也引发严重的心理-社会后果,而且生殖道HSV感染增加了感染HIV的风险。自从HIV开始流行,多于6千万人被该病毒感染,其中2千万人最终死亡,而目前约有4千万成人和儿童感染HIV。

虽然大规模疫苗接种已经极大地降低了一些国家的HBV感染率,世界范围内的携带者群仍未根本上改变。目前临床上的主要治疗药物为干扰素-α和拉米芙定(lamivudine),而它们在安全性和有效性方面并非完全满意。对于HPV引发的生殖道疣,临床上有一些治疗措施。然而,复发率和再感染率仍然非常高,目前尚缺乏有效的治疗手段可以根除潜在的感染而达到治愈。对于慢性HPV子宫颈感染也没有成熟的治疗措施。虽然目前能检出和治疗多数局部病灶,而那些不能连续进行有效治疗的病人中35%会发展为持续或转移性疾病。关于HIV感染,虽然高活性抗逆转录病毒治疗(HAART)非常有效,并已经极大地降低了美国HIV感染的发病率和致死率,但HIV的流行正在世界的多数地区恶化。事实上,超过90%的HIV感染者未能得到HAART治疗。

因此,研发新型治疗方法已迫在眉睫。考虑到上述四种慢性感染发病机制中涉及多种免疫学机制,主动特异性的免疫治疗或治疗性疫苗理论上应是一种理想的措施。

理论上,对于治疗慢性病毒感染,免疫治疗尤其主动的、特异的免疫治疗或治疗性疫苗接种是一种非常有希望的方式。在慢性感染的产生和持续,以及慢性疾病的发病机制中,都包含一些免疫机制的缺陷。在某些情况下,对特定感染成功的自发控制涉及到有效地激活特异性免疫机制,并能对全身或局部的免疫方式有力地调节。通常,这些免疫应答是T细胞相关的,尤其Th1型和细胞毒性T淋巴细胞应答。已有许多不同动物模型的研究得出关于治疗性疫苗的积极结果(主要在HPV和HSV感染),已经或正在评价所有可能的针对HBV、HIV、HSV和HPV的治疗性疫苗设计。但至今没有一种被清楚地证明有效。其中,对HSV疫苗的研究最古老和最集中。虽然在小型猪的实验结果很有希望,在个别的人体实验中也有些积极的结果,但最近的大规模、对照良好的研究结果却令人失望。据悉一种灭活的细胞疫苗有效,并已在一些欧洲国家上市。这是惟一一种被长期规律性应用的疫苗。在用其他HSV疫苗免疫接种日程停止后早期,可观察到维持短暂的效应;这可能提示免疫控制慢性病毒感染(如HSV和HIV)需要长期且规律的疫苗接种。

基于自然观察到的免疫控制感染现象,对HBV和HPV的治疗性疫苗是理论上最可行的途径。迄今为止所有针对慢性乙型肝炎的疫苗研究都失败了,这可能是因为它们应用的是衍生于预防性疫苗的方案,即基于表面抗原。与此相反,在HBeAg血清转阴过程中已观察到主要是针对核心抗原的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞应答,而对HBsAg怀疑是耐受态。此外,免疫治疗可能必须依据特定感染的病毒学、血清学和临床状态来适时调整。合适抗原的选择也是发展HPV治疗性疫苗的关键所在。

全军免疫学研究所对HBV感染的治疗性疫苗进行了10余年的探索。针对治疗性疫苗的抗原设计提出了"用模拟抗原(英文译名为:mimogen)代替天然抗原"以克服肌体对天然抗原的耐受性的观点。在模拟抗原的设计上采用了分子设计的方法,创立了"基于表位的疫苗设计"(英文译名为:epitope-based vaccine design, EBVD)的技术路线。在抗原递送系统采用颗粒抗原[如模拟病毒(英文译名为:mimovirus)、重组噬菌体、质粒、脂质体、免疫刺激复合物(ISCOMS)等]可有效启动Th1极化和细胞毒性T细胞反应[4-15]。其中,乙肝多肽治疗性疫苗已完成临床前评价的工作。

治疗性疫苗研究是主动特异性免疫治疗的开始。与主动特异性免疫预防一样,具有重要的应用前景。目前涉及的领域包括细胞内感染(如病毒感染、分枝杆菌感染、疟原虫等寄生虫感染)、认知性疾病(如老年痴呆症、Huntington病、朊病毒病)、肿瘤、自身免疫性疾病(如多发性硬化症、红斑狼疮、糖尿病)等。目前至少有一种治疗性疫苗-Copolymer已经用于了数千多发性硬化症病人的治疗。另有数十种疫苗正在进行Ⅱ、Ⅲ期临床试验以考察其在病人的有效性,可以期望在不远的将来会有更多的成功方案报道。

关键词:治疗性疫苗;病毒感染

作者简介:吴玉章(1963-),男,山东省淮坊市人,博士,教授,博士生导师,主要从事识别分子设计与抗原工程的研究,发表论文90余篇。电话:(023)68752680

收稿日期:2002-08-10;修回日期:2002-09-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

中图法分类号：R392.11；R511 文献标识码：A

参考文献：

[1] Hoofnagle J H. Chronic hepatitis B[J]. N Engl J Med, 1990, 323(5): 337—339.
[2] Koutsky L A, Galloway D A, Holmes M K. Epidemiology of genital human papillomavirus infection[J]. Epidemiol Rev, 1998, 10: 122—163.
[3] Fleming D T, McQuillan G M, Johnson R E, *et al*. Herpes simplex virus type 2 in the United States, 1976—1994[J]. N Engl J Med, 1997, 337(16): 1 105—1 111
[4] Lin Z, Lin Z, Li Z, *et al*. Molecular modeling of quantitative structure retentionship studies: retention behavior of polychlorinated dibenzofurans on gas chromatographic stationary phase of varying polarity by a novel molecular distance edge vector[J]. J Chromatographic Sci, 2002, 40(1): 7—13.
[5] Wu Y, Shi T. EBVD: a new approach to molecular design of vaccine[J]. The Immunologist, 1998, 8(s): 1 487—1 489.
[6] 吴玉章. 免疫识别、分子设计与抗原工程[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(10): 917—918.
[7] Wu Y, Zhao J, Wan Y, *et al*. Mimovirus: a new form of therapeutic vaccine of viral hepatitis B[J]. J Virol, 2002, 76(20): 10 264—10 269.
[8] Wu Y, Zhao J, Bian J, *et al*. The molecular design of mimovirus and its effect of inducing CTL response[J]. Scand J Immunol, 2001, 54(s1): 125.
[9] 吴玉章, 刘茂昌, 贾正才, 等. HBV 新型免疫原的设计、合成及免疫原性研究[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(10): 919—923.
[10] Shi T, Wu Y. Molecular design and immunological investigations on the therapeutic peptide vaccines against viral hepatitis B[J]. The Immunologist, 1998, 8(S): 330—334.
[11] Wu Y, Wan Y, Bian J, *et al*. Phage display particles induced preventive and therapeutic antitumor immunity in P815 model with Th1 type cytokines production[J]. Inter J Cancer, 2002, 98(3): 748.
[12] Wan Y, Wu Y, Tang Y, *et al*. Induction of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes response *in vivo* by filamentous phage display vaccine [J]. Vaccine, 2001, 19(10): 2 918.
[13] Guan X, Wu Y. Construction and characterization of an experimental ISCOMS-based hepatitis B polypeptide vaccine[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(2): 294.
[14] 管孝菊, 吴玉章, 贾正才, 等. 乙肝治疗性多肽免疫刺激复合物的制备及鉴定[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(10): 927—929.
[15] Guan X, Wu Y. Prepareration, characterization and elicited immune responses of a therapeutic hepatitis B peptide-ISCOMs[J]. Scand J Immunol, 2001, 54(s1): 105.

（编辑 张 宁）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2002)10-1132-01

利凡诺引产致宫颈及阴道后穹窿破裂 5 例

Rupture of cervix and posterior fornix caused by induction of labor with Rivand in 5 cases

车晓岚[1]，叶亚非[2] （[1] 重庆市第二人民医院妇产科，永川 402160；[2] 重庆合川市中西医结合医院妇产科，重庆 401520）

中孕羊膜腔内利凡诺引产是目前中孕终止妊娠安全有效的方法之一。但有发生产道裂伤的危险，应引以为戒。现将我院收治的 5 例报告如下。

1 临床资料

4 例来自门诊，1 例系我科住院病人。年龄 23～25 岁，均为第 1 胎在当地卫生院、公社及市级医院行利凡诺羊膜腔内注射引产，2 例因引产后长期阴道分泌物多，同房后出血而就诊。2 例因产后 1 年多不孕妇检发现，1 例清宫时发现。其中 3 例在产程中使用催产素，剂量不详，有 4 例引产后未作清宫术。4 例宫颈后穹窿破口不规则约 2.5～3 cm×1.5～2 cm，分泌物较多，宫颈口紧闭，探针无从进入。

2 讨论

中孕利凡诺引产是利用利凡诺能兴奋子宫肌，促进子宫收缩将胎儿及附属物排出的原理进行的终止妊娠的方法之一。这种医源性因素引起的宫缩与足月分娩自然诱发的宫缩不同，可出现不协调宫缩，致使宫口扩张受阻，胎儿从薄弱部位娩出，造成软产道损伤[1]。若当时出血不多尚难以发现。

分析 5 例凡诺引产致宫颈及阴道后穹窿破裂的因素大致有以下几点：①宫颈主要由结缔组织构成，亦含有平滑肌纤维、血管及弹力纤维[2]。足月或孕晚期宫颈峡部渐消失形成子宫下段，而中孕时宫颈胶原纤维较丰富，质地较坚韧，缺乏弹性，一旦宫缩不协调极易造成宫颈撕裂。②本研究中 4 例在引产宫缩发动后应用催产素，剂量及给药途径不详。中孕引产胎先露不能紧贴宫颈口，故扩张作用差，使强有力的宫缩与宫口扩张不同步。③本研究 5 例在妇检和清宫术时发现宫颈外口呈圆形，紧闭，探针不能进入宫腔而从破口处进入则畅通无阻，这与生殖器发育幼稚、宫颈长、外口狭窄及弹性不良有关[3]。破口处由于先露压迫故一般不易造成出血而难以发现。

中孕利凡诺引产致宫颈及阴道后穹窿破裂的防治在于：①凡是中孕引产按惯例应常规行清宫术，及时发现破裂后予以修补缝合，减少出血感染及远期并发症。②检查发现宫颈坚韧或颈管发育过长者，可口服米非司酮软化宫颈，出现不协调宫缩

（下转 1136 页）

作者简介：车晓岚(1953—)，女，四川省成都市人，主治医师，主要从事妇产科方面的研究，发表论文 10 篇。电话：(023) 49863873

收稿日期：2002-03-01；修回日期：2002-06-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net