

当宫颈癌疫苗(HPV疫苗)研发上市以来,围绕宫颈癌能否在全世界范围内被消除的争论就从未停止过。

去年5月,世界卫生组织(WHO)总干事谭德塞博士在世界卫生大会上提出全球消除宫颈癌的目标后,引起了全世界的欢呼。但是,因各国国情不同,对于“何时消除宫颈癌”这一问题的回答仍要回归现实。

近日,《柳叶刀——公共卫生》以封面文章的形式发表一项由国家癌症中心、中国医学科学院肿瘤医院教授赵方辉团队进行的宫颈癌防控策略模型模拟研究,为中国消除宫颈癌提供了优化策略。

该研究显示,仅凭当前采用的筛查防控策略,中国无法实现WHO全球消除宫颈癌的目标;如若采取筛查结合疫苗的优化策略,在不增加预算的情况下,中国将在2070年初消除宫颈癌;如果能进一步增加宫颈癌防控预算,这一目标有望在2050年末提前实现。

业内专家普遍认为,该研究对我国公共卫生的重大举措,具有直接的政策参考价值,也是对当前防控策略不足的一次科学分析,对我国消除宫颈癌的政策优化起到积极作用。同时,对于缺乏宫颈癌防控投入的中低收入国家也是一个很好的范例。

“这将是建立中国宫颈癌新的财政投入方案的良好基础。”世界卫生组织Raymond Hutubessy博士表示。而加拿大麦吉尔大学教授Talia Malagón更是透过此项研究对中国消除宫颈癌抱持乐观态度。

宫颈癌免疫预防新时代

国家癌症中心的肿瘤监测数据显示,2015年我国共有11.1万例宫颈癌新发病例和3.4万例死亡病例,宫颈癌的发病率和死亡率分别为16.56/10万人和5.04/10万人。

更令人担忧的是,我国的宫颈癌发病率和死亡率正以年均10.2%和5.7%的速度在增长。再加上城市化、老龄化和性行为的改变,且未开展有效的HPV疫苗接种计划,我国宫颈癌发病率正处于快速上升时期。

“不过,值得欣慰的是,我国宫颈癌的5年生存率与主流发达国家相当,约为2/3。”赵方辉团队今年3月在《柳叶刀》发表了一篇综述文章称,HPV疫苗接种是除筛查外预防宫颈癌的最有效手段,也是非常符合成本效益的宫颈癌防控策略。“HPV疫苗的成功上市标志着中国即将迎来宫颈癌免疫预防的新纪元,也有望揭开中国宫颈癌防控的崭新篇章。”

但是,目前由于疫苗价格昂贵、供应不足及公众意识较低等原因,中国女性HPV疫苗接种率极低,未成年女性接种率几乎可以忽略不计。

其实,从2009年医改开始,我国就花费大量经费为女性同胞开展宫颈癌筛查,但遗憾的是监测数据却发现患宫颈癌负担不降反升。



赵方辉(左二)正在与团队成员讨论。

消除宫颈癌 中国还要等多久

■本报记者 张思玮

鉴于此,赵方辉团队就思考能不能通过优化当前的防控策略,给出一种国家能负担、地方可操作,还能实现消除宫颈癌目标的方案。显然,这样的方案在HPV疫苗上市后有可行的,并且根据国际经验,综合防控方案更为经济有效,不仅能为政府节省财政经费,也能显著降低罹患宫颈癌的人数。

不同组合效果各异

于是,2018年10月,赵方辉团队就着手开展此项研究。但是,工作开始后不久,他们便遇到技术难题。通过数学模型进行防控效果的模拟过程十分复杂,要考虑到大量的细节问题,任何一个不合理的细节失误都可能导致结果谬

以千里。并且,我国之前还从未主导过该类型的研究,以往的研究均采用我国学者提供参数、外国专家分析后将结果反馈给国内的形式,这样就导致国内学者始终不知道具体的分析过程,不得不被别人牵着鼻子走。

“此次研究完全由我们的团队主导,独立自主地建立了适用中国人群的数学模型,并进行大量的创新,通过数月的反复校验和优化,今年上半年终于将技术难题攻克,并将结果整理投稿。”该团队模型分析成员夏夏发博士告诉《中国科学报》,该研究是我国学者首次在权威国际医学期刊上发表模型模拟研究。

最终,赵方辉团队研究发现,在我国目前仅采用筛查的防控策略下,到2100年,年龄标准化的宫颈癌发病率预计将增加到2015年的

3倍。如果更极端一些,假设2020年起我国停止所有的宫颈癌防控措施,那么2100年的宫颈癌发病率预计将增加到2015年的5倍。

然而,在不增加当前宫颈癌防控预算的情况下,如果中国从2020年开始采用优化的防控策略(即给95%的12岁女孩接种两剂二价HPV疫苗,并扩大45岁女性终生一次宫颈癌筛查的覆盖人群,使城市地区覆盖率达到90%、农村地区覆盖率达到33%),中国的城市地区预计到2072年、农村地区预计到2074年能够实现消除宫颈癌的目标。

如果假设中国城市和农村地区的宫颈癌防控预算从2020年起均增加一倍并开始采取该预算下的最优防控策略,那么城市和农村地区能分别在2063年和2069年消除宫颈癌。

如果宫颈癌防控预算不受限制(城市地区的预算增加为当前的2.55倍,农村地区增加为当前的3.05倍),并因此最大限度地提高12岁女孩的HPV疫苗接种覆盖率(达到95%)和35~64岁女性每5年一次的宫颈癌筛查覆盖率(达到90%),那么中国城市地区最早可能在2057年、农村地区最早可能在2060年实现消除宫颈癌的目标。

为政策制定提供依据

当然,宫颈癌防控策略取决于国家给予宫颈癌防控的投入,而投入的力度则受到许多实际情况的限制,比如财政经费的紧张程度等。

“因此,我们充分考虑了我国的国情和决策部门可能面临的难处,给我国的政策决策部门提供好几套备选方案。”赵方辉对《中国科学报》说,比如,如果我国财政经费确实难以继续扩大对宫颈癌防控的支持,也可以通过优化现有防控策略,为青春之前的小女孩引入广泛的HPV疫苗接种计划,使得接下来的80年间500余万女性避免罹患宫颈癌,并在2070年代初实现消除宫颈癌的目标。

而在实际研究中,赵方辉团队则考虑了大量可能的情景,比如HPV疫苗接种和宫颈癌筛查最大覆盖率能达到多少、HPV疫苗的价格能降到多少、城乡之间的卫生公平性如何保证、有没有必要对已接种HPV疫苗女性停止宫颈癌筛查等。“最终就是希望我们的结果能真正服务我国的健康战略,而不是流于纯理论性的学术,使得科研和政策还是‘两张皮’。”赵方辉说。

中国医学科学院肿瘤医院教授乔友林告诉《中国科学报》,未来在宫颈癌防控进程中,首先,要提升公众对宫颈癌防治的正确意识;其次,要加速多种HPV疫苗产品上市,降低价格,保证供应需求;再者,要开发快速、适宜的宫颈癌筛查技术;最后,要注重宫颈癌防控效果的评估和监测,根据新的形势动态优化防控策略。

“未来,我们的研究将更为细化,增加其可操作性,形成真正可供执行的宫颈癌消除方案,供我国政府参考。”赵方辉说。

新发现

发现关键蛋白 有望治愈失聪

近日,约翰斯·霍普金斯医学院的研究人员已经利用基因工具在老鼠体内发现了一对蛋白质,它们精准地控制着一种名为毛细胞的声音探测细胞何时在哺乳动物的内耳中诞生。研究人员在《生活》杂志上发表的一篇报告中描述了这对蛋白质,它们有可能成为未来不可逆转的失聪患者恢复听力的关键。

据估计,90%的遗传性听力受损是由毛细胞问题或连接毛细胞和大脑的听觉神经受损引起的。失聪是由于暴露在噪音中或某些病毒感染引起的毛细胞受损。与其他哺乳动物和鸟类的毛细胞不同,人类的毛细胞无法再生。因此,一旦人类的毛细胞受损,听力受损很可能就是永久性的。

毛细胞诞生的第一步就是从螺旋状耳蜗的最外层开始的。在这里,前体细胞开始转化为毛细胞。然后,前体细胞会像波浪一样沿着螺旋形状的耳蜗一路转变成毛细胞,在到达耳蜗内部时这一转化过程就会停止。

约翰斯·霍普金斯大学医学院神经科学副教授安吉利卡·多茨霍费尔和她的团队了解了毛细胞的发源地之后,就开始沿着耳蜗螺旋寻找毛细胞在正确位置和正确时间出现的分子线索。在研究人员检测的蛋白质中,激活素A和卵泡抑素两种蛋白质从其他蛋白质中脱颖而出。沿着耳蜗的螺旋路径,前体细胞转化为毛细胞的地方激活素A的水平会增加。然而,卵泡抑素的表现似乎与激活素A的表现相反。也就是说,激活素A向内呈波浪状运动,而卵泡抑素向外呈波浪状运动。

为了弄清楚激活素A和卵泡抑素是如何协调毛细胞发育的,研究人员分别研究了这两种蛋白的作用。首先,他们增加了正常小鼠耳蜗中激活素A的水平。在这些小鼠中,前体细胞过早地转化为毛细胞,导致毛细胞沿着耳蜗螺旋过早出现。在那些卵泡抑素过多或者根本不产生激活素A的小鼠中,毛细胞则形成较晚,而且看起来杂乱无章,散乱地分散在耳蜗内。

接下来,研究人员更深入地研究了为什么过多的叶酸会导致毛细胞紊乱。他们发现,这种蛋白质含量过高会导致前体细胞分裂得更加频繁,从而使更多的前体细胞以一种随意的方式转化为内部毛细胞。

多次霍费尔指出,她在毛细胞发育方面的研究虽然是基础性的,但对治疗由受损毛细胞引起的耳聋具有潜在的应用价值。这项研究由美国国家失聪和其他沟通障碍研究所和大卫·M·鲁宾斯坦听力研究基金会提供资助。(邱成刚)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.7554/eLife.47613>

热点直击

电子烟成侵蚀青少年“新毒品”

■本报记者 李惠群

随着电子烟的危害日益凸显,美国多地陆续颁布电子烟禁令。当地时间9月20日,美国连锁超市品牌沃尔玛宣布将停售电子烟,这一规定适用于美国境内的所有沃尔玛门店。

不只在美国,印度政府也宣布将颁布全面禁止电子烟的法令。法令生效后,印度的电子烟生产、进出口、销售和广告等一切行为,都属于违法行为。

越来越多的证据表明,电子烟带来的危害不比卷烟小。美联社9月19日援引美国疾病和预防中心数据报道,美国超过500人确认或疑似因使用电子烟而患呼吸系统疾病,迄今已有8人死于与电子烟相关的肺部疾病。

更须引起重视的是,原是戒烟替代品的电子烟,却诱导年轻人成为烟民,甚至增加了青少年吸烟的概率,其危害不容小觑。

危害不比卷烟小

电子烟又称为电子尼古丁传递系统,其原理是通过加热一种溶液传递起雾供使用者吸入。这种溶液的主要成分是尼古丁、丙二醇、甘油和添加剂。

与香烟不同的是,电子烟中除尼古丁外,不含焦油、一氧化碳等其他有害物质。相比之下,电子烟貌似是一种比传统卷烟危害更小的产品。

于是,电子烟厂家便纷纷打着“健康”“有助戒烟”的噱头大肆宣传。在中国,随便打开某个电商网站搜索“电子烟”,弹出的琳琅满目的产品足足有上百页。

“电子烟就是卷烟的一种替代品,商家说它可以帮助吸烟者戒烟,但到目前为止并没有足够的证据证明这一点。”新加坡健康研究发展中心副主任、控烟专家吴宜群在接受《中国科学报》采访时说,“反倒是有些人吸入电子烟成瘾之后,又重新拾起了卷烟。”

实际上,尼古丁是成瘾性强的主要原因,而电子烟中尼古丁的含量非常低。吴宜群表示,尼古丁本身就是一种剧毒化合物,电子烟加热溶液产生的二手气溶胶被发现含有甲醛、乙醛等致毒物,再加上气溶胶本身就是一种超细颗粒物,这些都会对呼吸系统产生强烈刺激。

不仅如此,电子烟中加入的各式各样的香料,本身也是致癌物质。在吴宜群看来,电子烟

的危害不比卷烟小,存在极大的健康风险。

世界卫生组织驻华代表处无烟行动技术官员孙佳妮也认为电子烟并不安全。研究显示,相比卷烟,电子烟新增了乙二醛等有毒物质,一些金属物质的浓度甚至比传统卷烟产生的烟雾浓度还要高。

2018年8月,中国烟草总公司郑州烟草研究院烟草行业化学重点实验室发布了国内首份电子烟中化学成分风险研究进展报告。报告称,烟碱(尼古丁)含量标志不准确;液体和烟雾(气溶胶)中含有醛酮类化合物(甲醛、乙二醛、丙稀醛等),挥发性化合物(丙二醇、丙三醇等),烟草特有亚硝胺、多环芳烃、金属元素等。

纽约大学医学院也曾做过一项研究,将老鼠暴露在电子烟烟雾中12周后发现,烟雾已经在动物的肺、膀胱和心脏中造成DNA损伤,并抑制肺蛋白和重要的DNA修复功能。电子烟的危害可见一斑。

警惕毒害青少年人群

当地时间9月19日,根据美国卫生官员的通报,美国由吸电子烟引发的确认和疑似的肺病病例,已从一周前的380例升至530例。在这些病例中,四分之三是男性,三分之二患者年龄在18岁至34岁之间。

全美广播公司的报道显示,包括明尼苏达州、威斯康星州和伊利诺伊州在内总计22人因吸电子烟而住院。伊利诺伊州公共卫生部门的一份声明称,这些病人的病历显示他们出现了咳嗽、呼吸短促和疲劳的症状,有时还会出现呕吐和腹泻。

美国伊利诺伊州公共卫生部门的负责人恩戈齐·埃克博士在声明中称:“电子烟对人类健康的短期和长期影响仍在研究中,但最近的住院治疗表明,电子烟有可能很快就会对健康造成影响。”

除了美国,加拿大也出现首个与电子烟相关的病例。当地时间9月18日,加拿大安大略省一名中学生被查出患有严重的呼吸系统疾病。此前,这名学生每天都吸电子烟。

可以说,青少年正在成为全球电子烟的重要使用群体,电子烟打着“健康、安全、危害小”的旗号,逐步成为侵蚀年轻人的“新毒品”。

从中国预防科学院退休以后,吴宜群一直在做控烟的工作。当她看到一些此前不吸烟的

青少年却对电子烟成瘾,感到十分揪心和担忧。

“现在打个电话或发条微信,电子烟就能送货上门,青少年获得电子烟可谓轻而易举,没有任何门槛。”吴宜群说,“有的厂家还在电子烟中加入各种香料,并把外形设计得很酷,非常吸引年轻人购买。”

《新英格兰医学杂志》日前发表了一项研究结果——在2017年至2019年期间使用电子烟的青少年人数增加了一倍以上。研究显示,大约有11%的12年级学生、8%的10年级学生和3.5%的8年级学生使用电子烟。

还有研究表明,从未吸烟的未成年人,如果使用电子烟,其日后吸烟的可能性比没有接触过电子烟也不吸烟的未成年人增加至少一倍。

对此,多位专家呼吁,有必要比照卷烟的监管措施,对电子烟营销予以进一步限制。

监管将趋严

利好消息是,我国有关部门已意识到电子烟的危害,相关立法和行业标准正在加紧制定中,对电子烟的监管体系建设也正在加快。

据了解,国家卫生健康委计划对电子烟行

延伸阅读

电子烟尼古丁成分损害大脑干细胞

美国加州大学河滨分校的研究团队最近发现,电子烟会对青少年和孕妇产生影响,导致他们大脑中的重要细胞——神经干细胞产生应激反应(或压力反应)。相关研究已发表于细胞出版社的开放获取期刊iScience上。

干细胞贯穿于人类整个生命周期,它们会演变为具有特殊功能的各种人体细胞,如脑细胞、血细胞等。而干细胞对压力的敏感性远远超过它们所变成的特殊细胞,因此它也为研究香烟烟雾等有毒物质对人体的影响提供了一个模型。

加州大学河滨分校的研究人员利用培养的老鼠神经干细胞进行了研究,并且将电子烟诱导的干细胞毒性机制确定为“应激性线粒体高



电子烟逐步成为侵蚀年轻人的“新毒品”。

业进行立法监管,而国家标准化管理委员会之前下达的电子烟国家标准制定计划也将于10月份开始实施。

“杭州已经出台立法禁止在禁烟场所使用电子烟,深圳也在计划修法禁止在禁烟场所使用电子烟。”孙佳妮说,北京、成都等城市也拟将电子烟纳入监管范畴。

另外,对于未成年人购买或使用电子烟,全国多个城市也作出了限制。2019年1月1日实

施的《杭州市公共场所控制吸烟条例》,禁止未成年人吸食包括电子烟在内的烟草制品;8月1日实施的《秦皇岛市控制吸烟办法》与10月1日起将实施的《深圳经济特区控制吸烟条例》,除禁止未成年人吸食电子烟外,还禁止向未成年人销售电子烟。

吴宜群表示,部分欧盟国家选择对网上销售电子烟加以限制,类似的方案也值得中国参考。

受体内尼古丁泛滥。尼古丁与这些受体结合会促使它们打开“大门”。钙和其它离子就会借机进入细胞,并且最终导致钙过量。

扎赫迪解释称,线粒体中含有过多的钙是有害的。线粒体会随着钙的增加而发生膨胀,导致其形态和功能发生改变。如果尼古丁带来的压力持续增加,SIMH反应就会发生崩溃,神经干细胞也会随之受损甚至死亡。如果发生这种情况,干细胞就无法产生星形胶质细胞和神经元等更多的特化细胞。另外,受损的干细胞线粒体可能会加速衰老过程并导致神经退行性疾病。(邱成刚)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.05.034>