

青少年接种人类乳头状病毒疫苗(上海)指南

上海市医学会儿科学分会免疫学组

通信作者:蒋瑾瑾,Email:jinyin2000@163.com;陈同辛,Email:tongxinc@yahoo.com

DOI:10.3760/ema.j.issn.2095-428X.2019.13.001

Guideline on human papillomavirus vaccine immunization schedule (shanghai) for adolescence

Academy of Immunology, Pediatrics Society of Shanghai Medical Association

Corresponding author: Jiang Jinjin, Email: jinyin2000@163.com; Chen Tongxin, Email: tongxinc@yahoo.com



扫码阅读电子版



扫一扫下载指南全文

1977 年 zur Hausen^[1]首次提出了持续人类乳头状病毒(human papillomavirus, HPV)感染与宫颈癌有关,因此获得了诺贝尔生理和医学奖。1999 年最终明确宫颈癌的主要病因是 HPV 持续感染^[2]。全球妇科常见肿瘤中宫颈癌位列第二,大部分病例为不发达国家年轻女性。根据 2010 年资料,全球宫颈癌发病数有 58.5 万,死亡病例数超过 38 万^[3]。

HPV 感染可引起生殖道皮肤和黏膜病变,也可导致皮肤赘、硬化性苔藓、脂溢性角化病、日光性角化病、表皮囊肿、银屑病样斑块和脱发等疾病,正常皮肤也可携带 HPV。HPV 感染临床症状大部分是隐匿或可自行消退的^[4]。部分持续 HPV 感染导致疣和癌前病变。癌前病变增加了宫颈、阴道、阴茎、肛门、口腔或咽喉部等肿瘤的危险性。近 70% 宫颈癌与感染 HPV16/18 两个毒株有关,60%~90% 的其他生殖道部位肿瘤发生与 HPV 感染相关^[5]。

疫苗是预防感染最有效的措施之一,HPV 疫苗免疫保护作用主要来源于特异性的病毒衣壳蛋白 L1 抗体, L1 蛋白自我装配成一个病毒样颗粒(virus-like particle, VLP),并具有高度免疫原性。HPV16 和 HPV31 以及 HPV18 和 HPV45 结构类同,能产生交叉抗体^[6-7]。1998 年的临床试验中,2 400 名 16~23 岁女性接种 HPV16 L1 VLP 疫苗,平均随访 1.5 年,证明该疫苗可预防 HPV16 相关的持续感染和宫颈上皮内病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)^[8]。在这个临床试验随访期中发现,致癌性的 HPV 感染与癌前病变是可以预防的,并证明了该疫苗可有效保护 HPV16 相关的高度 CIN 约 9.5 年^[9]。2006 年和 2007 年(HPV6/11/16/18)四价疫苗(4vHPV 疫苗)和(HPV16/18)二价疫苗(2vHPV 疫苗)分别正式获批上市。这些疫苗有效预防了 HPV16/18 相关的宫颈癌前病变,包括外生殖器、阴道和肛门肿瘤。性行为发生之前进行疫苗接种是最有效的,因此接种程序应针对 9~14 岁年龄阶段。在这个年龄段接种 2 剂

HPV 疫苗已能提供最有效的免疫应答。HPV 疫苗接种程序推荐,无论男性或女性均需接种。2014 年(HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58)9 价疫苗(9vHPV 疫苗)获得批准上市(商品名:佳达修, GARDASILTM9),它对这些病毒分型相关感染提供了有效保护作用,可预防近 90% 宫颈癌和其他 HPV 相关肿瘤及潜在的癌前病变^[10]。

鉴于我国目前尚无 HPV 疫苗在儿童和青少年使用推荐意见,而 HPV 疫苗对今后预防该病毒相关疾病具有重要意义,因此上海医学会儿科学分会免疫学组根据美国预防医学工作委员会(U. S. Preventive Services Task Force, USPSTF)的分级方法评价文献证据质量,通过衡量 HPV 疫苗接种的风险与获益来制定 HPV 疫苗相关指南和推荐等级,以利于积极推动该疫苗在儿童和青少年中的使用,同时将国内外相关研究作为制订指南的依据,并对 HPV 感染及疫苗的免疫机制进行阐述。

1 国内外青少年 HPV 的感染现状

有研究报道青春期和年轻女性中,HPV 的累积感染率可达到 82%^[11]。另有研究对美国在校女大学生追踪调查发现,入学时 HPV 阴性的女大学生 30% 在开始性接触后的 12 个月内感染 HPV,4 年内 HPV 感染转阳率可达到 50% 以上^[12]。Vinodhini 等^[13]对全球 2000 年至 2011 年间在 Medline 上发表的 HPV 患病率相关文献进行了系统综述。在纳入分析的 576 281 例妇女中,HPV 的感染率为 32.1%,各个国家中以中国的 HPV 感染率最高(57.7%);各亚型中以 16 型(9.5%)和 18 型(6.2%)的感染率最高。

目前缺乏我国青少年 HPV 感染现状的研究。大多为各地区小样本数据,如杭州地区女性 HPV 感染率最高的年龄段为 15~20 岁,感染率为 42.9%^[14]。河北丰宁地区妇女 HPV 感染率最高的年龄段为 18~25 岁,感染率为 18.26%^[15]。广东东莞地区 20 岁以下青年女性 HPV 感染率为 38.8%,仅次于 51 岁年龄组,感染率位居

第 2^[16]。广东粤西地区 HPV 感染最多的是 61 岁以上年龄组,感染率为 33.7%;其次为 20 岁以下年龄组,感染率为 33%^[17]。王鹤^[18]在 2006 年至 2007 年对山西、北京、新疆、河南和上海 4 215 名 17~54 岁有性行为的女性进行 HPV 筛查,发现我国与美国妇女各年龄段 HPV 感染曲线呈现相似的特点,均在 20~24 岁年龄组达到最高峰(北京为 23%,上海为 16%),农村地区 HPV 感染高发有 20~24 岁和 40~44 岁 2 个年龄组(42 岁达到最高峰)。目前国内较大的一项 HPV 感染统计分析耗时 10 年,包括北京、上海、江西、河南、甘肃等 9 个省市的 17 项研究,针对 30 207 名女性 HPV 感染、宫颈上皮不典型增生及宫颈癌的调查研究,结果显示农村地区女性在 15~24 岁 HPV 的感染率为 16.2%,高于 25~29 岁及 30~34 岁年龄段,略低于 35~59 岁年龄段。而城镇地区女性 HPV 感染则呈现不同特点,15~24 岁 HPV 感染比例为 18.7%,位居各年龄段之首^[19]。大多数人感染 HPV 均为隐匿性感染,90% 的 HPV 感染由机体自身免疫在 2 年内主动清除,少数感染特殊亚型病毒株的患者会发生尖锐湿疣、宫颈癌或其他恶性肿瘤等疾病。徐敏等^[20]根据 2006 年至 2010 年在国家疾病监测信息报告管理系统上报的北京市尖锐湿疣数据进行分析,结果显示 15~19 岁和 20~24 岁 2 个年龄组的尖锐湿疣的发生率分别从 2006 年的 9.92/10 万和 57.52/10 万增长到了 2010 年的 19.27/10 万和 71.14/10 万,女性多于男性;2008 年至 2010 年各年龄组中以 20~24 岁年龄组的发病率最高。

青少年为 HPV 感染的高发年龄段。究其原因,一方面与青少年时期生理特点有关,青春期宫颈外口形成大量快速增殖的过渡型鳞状细胞、腺细胞和化生细胞,这些细胞有利于大量复制 HPV^[21]。其次,首次性行为年龄提前、不安全性行为和对 HPV 认知度较低等多种综合因素是青少年 HPV 感染高发的危险因素。全球大部分地区青少年首次性行为年龄在 15~19 岁^[22],我国 9 省市多中心研究显示,农村地区女性首次性行为平均年龄为 20.8 岁,早于城镇女性(23.7 岁)^[19]。郭帅军等^[23]对 1978 年 1 月至 2009 年 12 月国内青少年(10~24 岁)高危性行为 Meta 分析发现,中国青少年首次性行为发生的年龄为(19.38±1.94)岁,首次性行为安全套使用率为 37.2%(95% CI:35.5%~38.9%),多个性伴侣发生率为 33.2%(95% CI:31.0%~35.5%),青少年妊娠发生率为 15.1%(95% CI:13.9%~16.4%)。大量流行病学研究认为,性活跃人群中 75% 均为 HPV 感染高危人群,存在发生 HPV 相关疾病的高度危险。尽管性活跃人群中青少年仅占近 25%,但约 50% 的性传播疾病发生在这个年龄段^[24]。

性传播疾病的防治是青春期卫生保健的重要内容。

相关部门除加强健康教育和建立生殖健康理念外,还应尽快构建和完善 HPV 筛查措施,在目前已明确 HPV 疫苗预防作用的前提下,应鼓励和支持早期进行疫苗接种。

2 HPV 和感染免疫机制

HPV 属乳头瘤病毒科。成熟的 HPV 病毒颗粒直径为 55 nm,无包膜。72 个壳粒组成 20 面体立体对称的蛋白衣壳。衣壳蛋白包括 2 种,主要为衣壳蛋白 L1 和次要衣壳蛋白 L2。HPV 感染后可刺激宿主免疫系统(固有免疫和适应性免疫)产生免疫应答,亦可通过多种免疫逃逸机制逃避宿主免疫监视与清除。HPV 与宿主免疫系统之间的相互作用决定了感染后不同的临床表现(隐匿或持续带病毒状态,甚至发生癌变)^[25-26]。

HPV 通过上皮的微小破损感染基底层角质形成细胞(keratinocyte, KC),但不侵犯基底膜。HPV 的生命周期局限于上皮细胞内,为非溶细胞病毒,生命周期随着基底层 KC 向上移行分化成熟而完成^[27]。HPV 装配及成熟均发生于鳞状上皮分化良好的细胞内,最终成熟的病毒颗粒从感染的上皮细胞表面排出。因此,HPV 病毒抗原难以与局部感染病灶的抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)接触,因此不能被识别,即无法启动固有免疫反应和激活适应性免疫,使 HPV 得以在感染局部繁殖,并持续存在。

HPV 感染细胞所释放的细胞因子可招募巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞及髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)等^[28]。HPV 感染也能激发 T 淋巴细胞免疫反应和抗体介导的体液免疫,能清除被感染细胞及避免再次感染。对 CIN 1 级患者随访发现,病灶清除时常见 HPV16 肿瘤蛋白 E2 蛋白特异性 Th1 细胞反应;而在 HPV 隐匿感染者中则检测到针对 HPV16 E2、E6 蛋白的 Th1 型免疫反应。说明 CD4⁺ Th1 细胞为主的细胞免疫应答在抗 HPV 感染中具有极其重要的作用。持续 HPV 感染时存在 Th1 免疫反应受损、Th1/Th2 细胞亚群失衡且向 Th2 方向漂移,导致细胞免疫抑制而不利于病毒清除^[29-30]。CIN 2/3 级患者很少存在 Th1 细胞免疫反应,而宫颈癌患者 Th1 细胞免疫受损,在宫颈癌进展期以 Th2 细胞浸润为主,且局部淋巴结中 Treg 细胞比例较高。Azar 等^[31]研究发现,HPV DNA 阳性患者宫颈分泌物中白细胞介素(IL)-10 水平较 HPV DNA 阴性者高。体外研究也表明,HPV16 E5 蛋白干扰了主要组织相容性复合体(MHC)-II-抗原肽复合物形成,从而抑制了 CD4⁺ T 淋巴细胞识别 HPV 感染的 KC^[32],这是 HPV 逃避宿主 Th 细胞免疫机制之一。细胞毒 T 淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)抗 HPV 免疫应答依赖于抗原特异性 CTL、自然杀伤(natural killer, NK)细胞、恒定自然杀伤 T 淋巴细胞(invariant nature

killer T lymphocyte, iNKT) 和 $\gamma\delta$ T 细胞(根据 T 淋巴细胞表面受体分类可与抗原直接结合的 T 淋巴细胞亚类)。HPV16 感染患者可检测到 HPVE6、E7 蛋白特异性 CTL; 缺乏 E6 特异性 CTL 反应与 HPV 持续感染状态有关, 研究提示 HPV16 E6 特异性 CTL 对清除病毒、阻止疾病进展有重要作用^[33]。另有研究报道, NK 细胞数量低下可出现严重的皮肤乳头瘤病变, 活动性 HPV16 感染者 NK 细胞活性低下^[34]。在进展为肿瘤之前, 免疫系统可控制大部分的 HPV 感染。局部的 APC 可识别 HPV 继而发生活化, 释放一系列促炎因子和趋化因子, 使活化的 APC 向淋巴结转移。活化的 APC 可激活各种抗原特异性的 CD4⁺ T 淋巴细胞, 继而辅助 CD8⁺ T 淋巴细胞清除早期病毒抗原或辅助 B 淋巴细胞生成针对衣壳蛋白的中和性抗体。效应 CD8⁺ T 淋巴细胞可直接清除位于上皮基底层被 HPV 感染的细胞。B 淋巴细胞分泌的长寿命浆细胞可生成中和性抗体。因为中和性抗

表 1 目前国内已上市的 HPV 疫苗种类、推荐适用年龄及预防疾病谱

Table 1 The list of categories of HPV vaccine, recommended adaptive age and prevented disease spectrum in China

疫苗种类	2vHPV 疫苗	4vHPV 疫苗	9vHPV 疫苗
预防病毒亚型	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
接种人群	女性	女性 男性	女性 男性
适用年龄	9~26 岁	20~45 岁 ^a 20~45 岁 ^a	9~26 岁 9~26 岁
主要功能	预防 70% 的宫颈癌	可预防 70% 的宫颈癌 可预防 90% 的生殖器疣	可预防 92.1% 的宫颈癌 可预防 90% 的生殖器疣
预防疾病	HPV16, 18 相关宫颈癌 CIN1 CIN2/3 原位腺癌	4 种病毒亚型相关宫颈癌 外阴癌和阴道癌 CIN1 CIN2/3 原位腺癌 VIN2/3 女性: 阴道上皮内瘤变 2/3 男性: 阴茎上皮内瘤变 1/2/3 阴茎癌 男性和女性: 尖锐湿疣 肛门上皮内瘤变 肛门癌	9 种病毒亚型相关宫颈癌 外阴癌和阴道癌 CIN1 CIN2/3 原位腺癌 VIN2/3 女性: 阴道上皮内瘤变 2/3 男性: 阴茎上皮内瘤变 1/2/3 阴茎癌 男性和女性: 尖锐湿疣 肛门上皮内瘤变 肛门癌

注: HPV: 人类乳头状病毒; CIN: 宫颈上皮内病变; VIN: 外生殖器或阴道上皮内病变; ^a国内疫苗说明书注释的年龄与国外并不一致, 国外的 4vHPV 疫苗注释的年龄为 9~26 岁 HPV: human papillomavirus; CIN: cervical intraepithelial neoplasia; VIN: vulvar intraepithelial neoplasia; ^aIn China, the recommended adaptive age of HPV vaccine instructions is different from that of foreign countries, the adaptive age for 4vHPV vaccination annotation is 9~26 years old in foreign countries

表 2 3 种 HPV 疫苗主要成分及佐剂

Table 2 Major components and adjuvants of 3 species of HPV vaccines

疫苗种类	2vHPV 疫苗	4vHPV 疫苗	9vHPV 疫苗
生产厂家	英国葛兰素史克	美国默沙东	美国默沙东
重组表达系统	昆虫细胞(粉纹夜蛾)	酿酒酵母	酿酒酵母
抗原含量	HPV16、18 型 L1 蛋白各 20 μ g	HPV6/18 L1 蛋白各 20 μ g、HPV11/16 L1 蛋白各 40 μ g	HPV6 L1 蛋白 30 μ g、HPV11/18 L1 蛋白各 40 μ g、HPV16 L1 蛋白 60 μ g、HPV31/33/45/52/58 L1 蛋白各 20 μ g
疫苗佐剂	AS 04 佐剂: 500 μ g 氢氧化铝[Al(OH) ₃]、225 μ g 羟基磷酸铝硫酸盐 50 μ g 3-氧化 4-单磷酸脂(MPL)	500 μ g 羟基磷酸铝硫酸盐	500 μ g 羟基磷酸铝硫酸盐
其他成分	4.4 mg 氯化钠、0.624 mg 二水合磷酸二氢钠、注射用水等, 不含防腐剂	9.56 mg 氯化钠、0.78 mg 组氨酸、50 μ g 吐温 80、35 μ g 四硼酸钠、<7 μ g 酵母蛋白和注射用水	9.56 mg 氯化钠、0.78 mg 组氨酸、50 μ g 吐温 80、35 μ g 四硼酸钠和注射用水
剂型规格	0.5 mL/支, 预填充注射器	0.5 mL/支, 预填充注射器; 0.5 mL/瓶, 西林瓶	0.5 mL/支, 预填充注射器; 0.5 mL/瓶, 西林瓶

注: HPV: 人类乳头状病毒 HPV: human papillomavirus

体只能靶向病毒颗粒, 而非 HPV 所感染的细胞, 所以只能预防进一步的感染, 而并不能彻底清除病毒感染的细胞。此外, 抗体应答通常发生在感染 HPV 数月后, 而抗体滴度不足以抵抗同类型 HPV 的后续感染。因此, HPV 感染的免疫应答主要是通过细胞免疫实现的, 而中和抗体介导的体液免疫作用是有限的^[35]。

3 HPV 疫苗种类和主要成分

HPV 疫苗种类是根据疫苗组成中所包含的病毒株数量而定, 如含 HPV16 和 HPV18 亚株, 称为 2 价 HPV 疫苗(2vHPV 疫苗)等。不同种类疫苗与推荐接种年龄段以及所预防的疾病谱各不相同(表 1); 同时不同种类疫苗生产技术、抗原含量、佐剂和其他成分也略有差异(表 2)。

4 使用方法和一般不良反应

4.1 使用方法和剂量 2vHPV 疫苗、4vHPV 疫苗和

9vHPV 疫苗使用方法类同,均为肌内注射,首选接种部位为上臂三角肌,每次 0.5 mL。

4.2 接种程序 各种类 HPV 疫苗接种程序略有不同。2vHPV 疫苗推荐 0、1、6 个月各接种 1 剂次。4vHPV 和 9vHPV 疫苗接种均推荐为 0、2、6 个月各接种 1 剂次。

4.3 操作说明 注射疫苗前需充分震荡混匀,混匀后应呈白色均匀混悬液;单手握持注射器,逆时针旋下注射器旋盖,顺时针旋转锁紧注射针头,取下针头护套并接种疫苗。

4.4 不良反应

4.4.1 全身不良反应 最常见的为疲乏、发热、胃肠道症状和头痛,偶有主诉肌痛和关节疼痛。症状大多为轻至中度,短期内可自行缓解。

4.4.2 局部不良反应 主要为注射部位疼痛、肿胀、充血、针刺痛、瘀斑和出血等。症状大多为轻至中度,短期内可自行缓解。

国外资料显示,汇总 20 个 HPV 疫苗接种实施单位的不良反应研究报告,纳入了 29 540 个受试者。2vHPV 疫苗组报告最多见的局部不良反应分别为疼痛($OR = 3.29, 95\% CI: 3.00 \sim 3.60$)、肿胀($OR = 3.14, 95\% CI: 2.79 \sim 3.53$)和充血($OR = 2.41, 95\% CI: 2.17 \sim 2.68$)。4vHPV 疫苗组最多见的局部不良反应分别为疼痛($OR = 2.88, 95\% CI: 2.42 \sim 3.43$)和肿胀($OR = 2.65, 95\% CI: 2.0 \sim 3.44$)。这些不良反应可能与 VLP 引起相关非特异性炎症过程有关。在疫苗接种后,全身症状最多见的为疲乏、发热、胃肠道症状和头痛,偶有主诉肌痛和关节疼痛。所有不良反应表现均为轻中度。这些不良反应与其他疫苗接种无统计学差异。这些研究中所有接种受试者无死亡病例^[36-37]。根据美国疾病预防控制中心(CDC)疫苗不良反应报告系统(Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)监测提示,HPV 疫苗安全性良好,怀孕期间接种疫苗,孕妇和胎儿未出现任何不良反应^[38]。

5 严重不良反应

丹麦和瑞士等研究者对 HPV 疫苗可能发生的自身免疫性、神经系统和静脉血栓等疾病进行了回顾性分析,多中心研究纳入了接种 4vHPV 疫苗的 10~17 岁 997 585 名女童,其中 296 826 名女童接种了 696 420 剂次。在接种疫苗后的 180 d 内诊断为自身免疫性、神经系统等疾病入院治疗事件共 53 起。调查中无静脉血栓病例;有 5 例神经系统相关病例,发病率与健康人群比较相对危险率无显著上升,包括癫痫($RR = 0.66, 95\% CI: 0.54 \sim 0.80$)和瘫痪($RR = 0.56, 95\% CI: 0.35 \sim 0.90$)^[39]。而另一个纳入了 189 629 名女性队列的加利福尼亚州同类研究未发现相关的 16 种自身免疫性疾病中的任何事件^[40]。极少量和个案报道的病例包括不能

站立^[41]、复杂性局部疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)、体位性直立性心动过速综合征(postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)和纤维肌痛症,这些病例的临床诊断和鉴别诊断往往十分困难^[42]。交感神经系统功能紊乱对某些个体影响是巨大的,个案病例表现为功能失调症状持续 4 年以上,不能上学或工作^[43]。有些个案病例报告可能缺乏与 HPV 疫苗关联的证据。根据世界卫生组织(WHO)2017 年报告,HPV 疫苗引起吉兰-巴雷综合征可能性 $< 1/100$ 万^[44]。日本相关的监测资料,目前也无证据支持疫苗引起的其他综合征(包括疼痛和运动功能丧失等)。美国 CDC 汇总了接种与未接种 HPV 疫苗的资料后,也并未发现 HPV 与其他疫苗在不良反应方面存在任何差异^[37]。值得重视的是,对一些非特异性诊断的病例在诊断标准上存在争议。

尽管 HPV 疫苗是安全的,但默克公司报道了在哥伦比亚地区多个神经痛病例,该研究认为,应当重视疫苗接种后发生神经脱髓鞘病变。类似的病案也发生在多种疫苗接种后,包括 HPV 疫苗、流感疫苗、甲肝疫苗、乙肝疫苗、狂犬病疫苗、麻疹疫苗、风疹疫苗、黄热病疫苗、炭疽疫苗、脑膜炎疫苗和破伤风疫苗等^[45]。

由于一些病例报告提出 HPV 疫苗接种可能诱发系统性红斑狼疮(SLE)等自身免疫性疾病^[46-47],触发了人们对 HPV 疫苗本身安全性的关注,但在美国加州妇女和北欧青春期末女童的大样本研究显示,接种 4vHPV 疫苗并不增加发生自身免疫性疾病的危险^[39,48]。2014 年发表了接种 4vHPV 疫苗与年轻女性发生自身免疫性疾病相关性的多中心随机对照研究,共纳入法国 113 个专科中心,调查了 6 种自身免疫性疾病,包括特发性血小板减少性紫癜、中枢性神经脱髓鞘/多发性硬化、吉兰-巴雷综合征、结缔组织病[包括 SLE、类风湿关节炎(RA)/幼年型特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)]及 1 型糖尿病和自身免疫性甲状腺炎,结果显示在 4vHPV 疫苗接种后 24 个月内并未增加发生上述 6 种自身免疫性疾病的危险^[49]。美国加州对 2006 年至 2008 年 189 629 名接受了疫苗接种的女性进行追踪调查发现,接种 4vHPV 疫苗者未发生严重自身免疫不良事件^[50]。综上所述,理论上是基于致病因子(如疫苗接种)对机体可能发生自身免疫疾病的分子模拟机制(molecular mimicry mechanisms)产生的疑虑,疫苗与自身免疫原性存在相互交叉的可能性,但目前为止 HPV 疫苗尚无增加自身免疫性疾病发病率可靠的临床证据。

2017 年美国妇产科学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)指南指出,目前的研究数据未发现疫苗与新生儿生存率、先天性出生缺陷率、流产、死胎率、异位妊娠率相关^[51]。需要指出的是,虽然最新 ACOG 指南中未提及月经期是否可以接种,但

根据 HPV 疫苗接种的基本原则,月经期是可以接种的。

佐剂引起的不良反应是特异的。病毒核酸可引起自身免疫现象^[52]。而 HPV 疫苗仅含有病毒衣壳 L1 蛋白,理论上不会发生病毒核酸生物模拟(mimicry)的自身免疫现象。佐剂是为了增强疫苗抗原免疫应答的一种常用成分。佐剂诱导的自身免疫/炎症综合征(auto-immune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA)是指接种不同疫苗含有相同佐剂成分而产生的具有相同临床表现症状和体征的综合征,包括心因性和自主神经失调的疫苗接种后反应^[53]。接种 HPV 疫苗后发生 ASIA 的可能性为 3.6/10 万剂(95% CI:3.4~3.7)。其中最多见的是发热(58%)、肌痛(27%)和关节痛或关节炎(19%)。近期研究表明,氢氧化铝不导致超敏反应^[54],但也有 1 例报道称 HPV 疫苗接种后继发伴抗磷脂抗体阳性的自身免疫性血小板减少症^[55]。日本报道在 HPV 疫苗接种后存在慢性咽喉炎现象^[46]。也有更严重的发生 SLE 的病例报道^[56]。另有报道 1 例多发性一过性的白点综合征,这是一种少见的视网膜病变^[57]。上述研究将这些病例归于可能的 ASIA。

美国纽约巴鲁克大学财经系 DeLong 通过综合美国健康与营养监察数据和 Logistic 回归分析,调查研究认为 HPV 疫苗接种可能是导致生育率由 2007 年的 118‰ 降至 2015 年 105‰ 的原因之一,归因为 HPV 疫苗与原发性卵巢衰竭(primary ovarian failure, POF)有关^[58]。而凯撒医疗集团健康中心、科罗拉多大学医学院儿科系和美国 CDC 疫苗接种安全处等联合研究表明,2006 年至 2014 年回顾性队列研究发现,接种 HPV 与百白破疫苗、灭活流感疫苗和流脑结合疫苗队列中原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)发生率无显著性差异。所有上述疫苗接种与 POI 无关^[59]。HPV 疫苗对生殖能力的影响有待进一步基础研究加以证实,目前尚无 HPV 导致 POI 或 POF 明确的发生机制予以支持这种推测。

HPV 疫苗接种的严重不良反应和副作用还需重视 HPV 感染的免疫遗传背景评估及对 HPV 抗原重新审视^[60],以确保疫苗使用利大于弊的原则。

6 免疫损害儿童 HPV 疫苗接种问题

高危型 HPV 持续感染是相关肿瘤癌前病变发生的主要因素^[61],持续 HPV 感染除了与年龄、基因差异和合并其他感染有关外,还与免疫抑制和非特异性炎症相关^[62]。

自身免疫性疾病,如较常见的有 RA、干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)、SLE 及相对少见的系统性硬化(systemic sclerosis, SSc)等可发生于任何年龄,女性发病多于男性,儿童或青少年期均可早期起病。这些疾病与 T、B 淋巴细胞的自主激活相关,伴随着前炎症细胞因

子的释放而增加了发生癌症的危险^[63]。这些患者因疾病本身导致的免疫功能低下和/或免疫抑制剂的普遍应用,发生感染的风险增加,从而导致 HPV 感染持续存在,同时机体对恶性肿瘤的免疫监视功能减弱,使这些患者发生重度 CIN 和宫颈癌的风险增加^[64-65]。鉴于以上原因,自身炎症性疾病和其他免疫功能低下的患者,应是接种 HPV 疫苗的目标人群^[66]。

Raposo 等^[67]对 PubMed 上发表至 2015 年 3 月的文献做了系统评价,在 RA、SS、SLE 和 SSc 患者中评估 HPV 感染、CIN 和宫颈癌的发生率及相关因素,还特别关注了糖皮质激素和免疫抑制剂治疗对 HPV 感染的影响。共查询到 476 篇相关文章,最终纳入了发表于 2007 年至 2015 年的 27 篇,其中 13 篇来自美国,欧洲和亚洲各 7 篇。系统评价结果显示,SLE 患者伴 HPV 感染是 CIN 和宫颈癌患病率增加的一个重要相关因素,同时也证实了之前的研究提出的 SLE 和 RA 患者发生宫颈涂片 CIN 的比例明显增高^[63,67]。长期使用糖皮质激素和/或免疫抑制剂,特别是使用环磷酰胺治疗的女性患者,发生宫颈癌前病变的危险性较健康人群增加。因此,对于这些自身免疫性疾病患者,无论是否接受免疫抑制剂治疗,均应进行特异性的宫颈癌筛查^[66],也均应推荐 HPV 疫苗的接种。

健康年轻女性接种 HPV 疫苗是安全和有效的^[68-70],自身免疫性疾病患者接种 HPV 疫苗的安全性和有效性的研究相对较少。有病例对照研究提出,病情稳定的 SLE 患者接种 4vHPV 疫苗 1 年后检测其有效性与健康人群相似,并不会增加 SLE 的疾病活动性或复发次数^[71]。轻至中度 SLE 活动期的青少年和年轻女性患者,4vHPV 疫苗接种 1 年后随访发现 SLE 的疾病活动指数略有下降,且 4vHPV 疫苗的免疫原性良好,4 种 HPV 病毒亚型的血清抗体阳性率均在 94% 以上^[72-73]。对 68 例接种 2vHPV 疫苗的 JIA 女性患儿观察性队列研究显示,在接种 7 个月后,患儿均出现了病毒血清的阳性反应,尽管 JIA 组患儿 HPV 特异性抗体浓度持续较低,但与正常对照组比较无显著差异,甲氨蝶呤治疗不影响 HPV 抗体的产生,2 组患儿的不良反应无显著差异,该疫苗接种也并不加剧原发病^[47]。现有短期评估资料提示,HPV 疫苗对于自身免疫性疾病患者通常是安全有效的,但仍有待于长期随访评估疫苗对预防 HPV 感染和高度 CIN 损害的作用^[66]。

由于青春期女性处于自身免疫性疾病高发病率阶段,当 HPV 疫苗接种的目标人群是青春期女性时,疫苗诱导的常染色体显性遗传(AD)易感性值得进一步研究^[74],有待今后通过各种数据库综合进行大数据流行病学调查,并对 HPV 相关严重自身免疫性不良事件的预后长期随访^[75]。

有研究认为,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者合并肛门癌较无 HIV 感染者的发病率显著上升,肛门癌与 HPV 感染密切相关,以感染 HPV16 型最为多见。已证明 HPV 疫苗可显著降低肛门癌癌前病变发生^[76]。目前仅有 2 个国家将该疫苗用于男童和成年男性。虽然大多数 HPV 相关肿瘤为宫颈癌,但在发达国家有较高比例人群为 HPV 相关肛门癌。绝大部分肛门癌患者是 HIV 感染的男性人群,从免疫机制方面考虑,HPV 疫苗可以起到很好的保护作用。应推荐男童和男性 HIV 感染人群使用 HPV 疫苗^[77]。

7 已实施儿童和青少年 HPV 疫苗接种状况研究

预防性的 HPV VLP 疫苗具有免疫保护作用的依据是中和抗体水平测定。VLP 疫苗可导致强烈的体液免疫应答,判断其预防作用可根据免疫相关性、最低抗体水平或其他免疫参数。疫苗有效性依赖于抗体应答的持续时间、抗体的亲和性和亲和力等。当感染和疾病发生时,杀伤感染细胞的关键是细胞免疫应答,而局部黏膜免疫应答是一个复杂的过程^[78]。

Han 等^[79]证明男性 HPV 疫苗低覆盖率将使男性无症状持续感染者成为传染源。美国抽样调查证明,18 ~ 59 岁男性生殖道 HPV 感染率超过 45%。男性双性恋生殖道 HPV 感染的高峰为 20 ~ 32 岁,第 2 个感染高峰出现在 58 ~ 59 岁。HPV 感染可分为高危和低危 2 种,也可分为致癌性和非致癌性 2 种。该研究认为,男性 HPV 感染者是一个巨大的潜在的持续传染源,在目前各国推荐 HPV 疫苗使用的年龄段可能有待扩大,也有国家已推荐老年男性使用^[80]。尽管疫苗需要扩大使用年龄段,但青少年仍然是重点接种人群,这将有利于减少成人 HPV 感染。男性预防接种对性伴侣也是一个重要的保护措施。疫苗的推荐意见均应有利于保护所有青少年和青年,尤其应包括男性。

2015 年在美国、巴西、泰国和韩国等 9 个国家进行了 9 ~ 15 岁 9vHPV 疫苗Ⅲ期临床随机对照试验(RCT)及一致性研究,这一试验纳入 1 800 名 9 ~ 15 岁女童(每表 3 HPV 疫苗使用推荐意见

Table 3 Recommendations of HPV vaccination

年龄/性别	2vHPV 疫苗	4vHPV 疫苗	9vHPV 疫苗	接种程序	推荐强度 ^[83]
9 ~ 14 岁/女性	√	√	√	0.6 个月各接种 1 剂	A 级
9 ~ 14 岁/男性		√	√	0.6 个月各接种 1 剂	B 级
≥15 岁/女性	√	√	√	0.2, 6 个月各接种 1 剂	A 级
≥15 岁/男性		√	√	0.2, 6 个月各接种 1 剂	B 级
免疫异常和 HIV 感染青少年	√(女性)		√	0.2, 6 个月各接种 1 剂	I 级

注:HPV:人类乳头状病毒;√为推荐选择的疫苗种类;根据美国预防医学工作委员会(USPSTF)的分级方法作出的推荐等级;A 级:强烈推荐;B 级:推荐;I 级:儿科医师与受种儿童监护人共同讨论决定疫苗接种的风险与获益,并作出接种决定 HPV:human papillomavirus;this marker(√)is the species of HPV vaccine recommended for selection. According to the U. S. Preventive Services Task Force(USPSTF) guidelines to determine the recommended levels of HPV vaccination. The definition of an A recommendation,there is high certainty that the net benefit is substantial;the definition of a B recommendation,there is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial;the definition of a I recommendation,the USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking,of poor quality,or conflicting,and the balance of benefits and harms cannot be determined

组 600 名,分别接种 3 个不同批次的 HPV 疫苗);另外还纳入了 600 名 9 ~ 15 岁男童和 400 名 16 ~ 26 岁年轻女性(均接种第 1 批次 HPV 疫苗)。3 个批次的 9vHPV 疫苗对所有 9 个病毒株均产生有效的等价抗体,与性别无关。99.6% 的受试者对疫苗各病毒株所有抗原均能产生有效抗体,抗体平均几何滴度(geometric mean titers,GMTs)各组间差异无统计学意义^[81]。

在中国香港地区的一项纳入了 1 075 名 9 ~ 14 岁女童参与的 2vHPV 和 4vHPV 疫苗免疫原性和安全性 RCT 研究,该项研究比较了疫苗接种 2 剂和 3 剂的抗体水平检测,随访期为 36 个月,纳入对象中 359 名接种了 2 剂 2vHPV 疫苗,358 名接种了 2 剂 4vHPV 疫苗,358 名接种 3 剂 4vHPV 疫苗,在第 36 个月按试验设计方案队列进行免疫原性分析。在接种前,每组中大部分(96.3% ~ 99.6%)女童的抗 HPV16 和抗 HPV18 血清抗体均呈阴性。这个试验也观察了 HPV-16/18 特异性 T 和 B 淋巴细胞介导的免疫应答和安全性。在试验终点 36 个月时,接种 2 剂 2vHPV 疫苗的受试者 HPV16/18 病毒株抗体水平(ELISA 法测定)均高于接种 2 剂和 3 剂 4vHPV 疫苗组;疫苗中和抗体测试结果证实,各组间在外周血中的 CD4⁺ T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞对类病毒颗粒免疫应答类同。2 种疫苗均有良好的安全性^[82]。

8 HPV 疫苗在儿童和青少年使用(上海)推荐意见

8.1 推荐意见 见表 3。

8.2 补种原则 目前上市的 HPV 疫苗有 3 种,分别为 2vHPV、4vHPV 和 9vHPV,因上市时间和国内审批等原因,各种类 HPV 疫苗受种人群会面临不同种类疫苗和不同接种时间的问题。原则上各类 HPV 疫苗可以互换接种,最主要的是保证青少年和儿童高危 HPV16 和 HPV18 毒株的免疫力,而这均已覆盖在 2vHPV、4vHPV 和 9vHPV 疫苗中。同时,目前 HPV 疫苗受种人群也存在许多因疫苗供应产生的漏种现象,原则上应给予及时补种,12 个月内的补种基本上不影响疫苗所产生的免疫效价(推荐强度:I 级推荐)。

9 HPV 疫苗的禁忌证

9.1 对疫苗的活性成分或任何辅料成分有超敏反应者 如对蛋白质、酵母或注射疫苗后曾发生超敏反应,即注射疫苗后有即刻发生速发型超敏反应,包括呼吸道、消化道和皮肤等变态反应,甚至即刻发生变态性休克。该类反应绝大部分属 IgE 介导的 I 型变态反应。

9.2 中、重度疾病的急性期 对于已患有或正在发生的中、重度疾病,如具有高热或显著的急性期症状等状况,需待疾病病情平稳后,与临床主治医师或免疫专科医师商讨咨询后决定接种。

9.3 严重免疫缺陷病的急性期 免疫抑制状态并不是 HPV 疫苗接种的绝对禁忌证,如 HIV 感染发作期或器官移植使用大量免疫抑制剂的患者,因免疫功能低下而不能激发有效的免疫应答。因此,应用免疫抑制剂的患者建议在疾病缓解期接种 HPV 疫苗,但接种前应咨询免疫专科医师的意见和建议,必要时需对免疫功能及指标进行评估后作出接种与否的建议。目前尚缺乏 HPV 疫苗抗体滴度测定试剂盒作为效价评估的方法。

10 结语

我国绝大部分地区儿童和青少年 HPV 疫苗接种与欧美国家之间仍存在巨大差距。近年来,随着 HPV 疫苗接种广泛推广,妇女 HPV 疫苗接种与宫颈癌预防的宣传得到了广泛普及,但对 HPV 疫苗的认识仍存在一定的局限性,包括 HPV 疫苗对其他肿瘤的预防及对男性和青少年使用指征等方面仍缺乏应有的、足够的信息。另外,随着国外 HPV 疫苗使用 10 余年的深入研究,大量文献提供了临床使用中所获得的数据,对该疫苗的不良反应判断和机制研究也更为清晰,对免疫损害及 HIV 感染等患儿的使用指征也有了比较明确的研究结论。然而,目前我国青少年 HPV 接种的操作与管理中尚无统一标准,国内该疫苗说明书也缺乏相关内容。本指南的发布将为上海市儿童和青少年 HPV 疫苗接种临床实践提供理论依据,对主管疫苗接种工作的有关部门提供建设性意见,这对于提高上海地区儿童疫苗接种整体水平,加强儿童和青少年保健、疾病预防和控制及临床免疫学等多学科合作有重要意义。因参与制订本指南的专家大部分为上海医学会儿科学分会免疫学组成员,更多是基于基础免疫理论和临床方面对 HPV 疫苗提出实施建议,可能存在一定的局限性,有望在今后 HPV 疫苗接种实施工作后予以完善和修订。

利益冲突 本指南制订过程中,未接受来自于 HPV 疫苗生产厂商(包括葛兰素史克、默沙东和默克等)任何资助,包括资金和会务等任何利益。本指南专家组成员和指南撰写过程与疫苗生产厂商均不存在任何利益和冲突

(沈朝斌 蒋瑾瑾 陈同辛 顾燕妮 执笔)

参与本指南讨论的专家(按姓名字母顺序,排名不分先后):蔡红(上

海市中西医结合医院);陈同辛(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心);顾珏(上海交通大学附属第一人民医院);顾燕妮(上海市中西医结合医院);蒋瑾瑾(中国人民解放军海军军医大学附属长海医院);金莹莹(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心);雷蕾(中国人民解放军海军军医大学附属长海医院);钱晓华(上海市虹口区疾病预防控制中心);沈朝斌(上海市中西医结合医院);殷蕾(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)

参考文献

- [1] zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 1977, 78: 1-30.
- [2] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. J Pathol, 1999, 189(1): 12-19. DOI: 10. 1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
- [3] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(11): 1048-1056. DOI: 10. 1016/S1470-2045(10)70230-8.
- [4] Ljubojevic S, Skerlev M. HPV-associated diseases[J]. Clin Dermatol, 2014, 32(2): 227-234. DOI: 10. 1016/j. clindermatol. 2013. 08. 007.
- [5] Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial[J]. Lancet Oncol, 2005, 6(5): 271-278. DOI: 10. 1016/S1470-2045(05)70101-7.
- [6] Zhou J, Doorbar J, Sun XY, et al. Identification of the nuclear localization signal of human papillomavirus type 16 L1 protein[J]. Virology, 1991, 185(2): 625-632.
- [7] Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine[J]. N Engl J Med, 2002, 347(21): 1645-1651. DOI: 10. 1056/NEJMoa020586.
- [8] Mao C, Koutsky LA, Ault KA, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 2006, 107(1): 18-27. DOI: 10. 1097/01. AOG. 0000192397. 41191. fb.
- [9] Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine[J]. Vaccine, 2009, 27(41): 5612-5619. DOI: 10. 1016/j. vaccine. 2009. 07. 027.
- [10] Pils S, Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(9): 827-833. DOI: 10. 1016/j. cmi. 2015. 05. 001.
- [11] Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women[J]. J Infect Dis, 2005, 191(2): 182-192. DOI: 10. 1086/426867.
- [12] Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students[J]. Am J Epidemiol, 2003, 157(3): 218-226. DOI: 10. 1093/aje/kwfl80.
- [13] Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, et al. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(3): 771-777. DOI: 10. 1007/s00404-011-2155-8.
- [14] 赵晓飞, 陶小微, 陈兆军. 杭州市拱墅区女性 HPV 感染基因分型情况调查[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(11): 2755-2757.
- [15] Zhao XF, Tao XW, Chen ZJ. Survey on HPV genotypes among female patients from Gongshu district of Hangzhou[J]. Chin J Health Lab Technol, 2012, 22(11): 2755-2757.
- [16] 张晓晓, 赵超, 崔淑慧, 等. 河北丰宁地区妇女人乳头瘤病毒感染及疫苗认知状况调查[J]. 中国妇产科临床杂志, 2014, 15(4): 318-321. DOI: 10. 13390/j. issn. 1672-1861. 2014. 04. 009.
- [17] Zhang XX, Zhao C, Cui SH, et al. An investigation of HPV prevalence among women living in Fengning of Hebei Province and their awareness toward knowledge of HPV and HPV vaccine[J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2014, 15(4): 318-321. DOI: 10. 13390/j. issn. 1672-1861. 2014. 04. 009.
- [18] 马秋林, 郭义红, 刘彦慧. 东莞地区妇女人乳头状瘤病毒感染情况的分析[J]. 当代医学, 2011, 17(33): 15-16. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-4393. 2011. 33. 009.

- Ma QL, Guo YH, Liu YH. Analysis of infection status of women with papillomavirus in Dongguan[J]. *Contemp Med*, 2011, 17(33): 15-16. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-4393. 2011. 33. 009.
- [17] 杨海丽, 林力峰, 孙冰纯. 人乳头状瘤病毒感染的年龄分布特点探讨[J]. *河北医药*, 2015, 37(4): 601-603. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2015. 04. 049.
- Yang HL, Lin LF, Sun BC. Age distribution characteristics of human papillomavirus infection[J]. *Hebei Med J*, 2015, 37(4): 601-603. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-7386. 2015. 04. 049.
- [18] 王鹤. 中国五个地区妇女 HPV 感染型别研究与中国生殖器疣低危 HPV 型别感染的 meta 分析[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2008.
- Wang H. Detection of HPV types in women from five regions of China and a meta-analysis of HPV type-distribution in condylomata acuminata of mainland China[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2008.
- [19] Zhao FH, Lewkowitz AK, Hu SY, et al. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(12): 2929-2938. DOI: 10. 1002/ijc. 27571.
- [20] 徐敏, 王玉琴, 卢红艳. 2006-2010 年北京市尖锐湿疣流行病学分析[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2012, 26(5): 415-416.
- Xu M, Wang YQ, Lu HY. Analysis of epidemiology characteristics of condylomata acuminata in Beijing from 2006 to 2010[J]. *Chin J Dermatovenereol*, 2012, 26(5): 415-416.
- [21] Lamou BD, Hajjar DP. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(5): 1253-1264. DOI: 10. 2353/ajpath. 2008. 080442.
- [22] Secor-Turner M, Kugler K, Bearinger LH, et al. A global perspective of adolescent sexual and reproductive health: context matters[J]. *Adolesc Med State Art Rev*, 2009, 20(3): 1005-1025, xii.
- [23] 郭帅军, 余小鸣, 孙玉颖. 中国青少年高危性行为的 Meta 分析[J]. *中国性科学*, 2012, 21(10): 69-71, 79. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1993. 2012. 10. 021.
- Guo SJ, Yu XM, Sun YY. A Meta-analysis of high-risk sexual behaviors among adolescents in mainland China[J]. *Chin J Hum Sex*, 2012, 21(10): 69-71, 79. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1993. 2012. 10. 021.
- [24] Weinstock H, Berman S, Cates W Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000[J]. *Perspect Sex Reprod Health*, 2004, 36(1): 6-10. DOI: 10. 1363/psrh. 36. 6. 04.
- [25] Conesa-Zamora P. Immune responses against virus and tumor in cervical carcinogenesis: treatment strategies for avoiding the HPV-induced immune escape[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 131(2): 480-488. DOI: 10. 1016/j. ygy. 2013. 08. 025.
- [26] Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship[J]. *Virology*, 2009, 384(2): 410-414. DOI: 10. 1016/j. virol. 2008. 10. 004.
- [27] Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses[J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 5): F55-70. DOI: 10. 1016/j. vaccine. 2012. 06. 083.
- [28] Barros MR Jr, de Melo CML, Barros MLCMR, et al. Activities of stromal and immune cells in HPV-related cancers[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 137. DOI: 10. 1186/s13046-018-0802-7.
- [29] Bais AG, Beckmann I, Ewing PC, et al. Cytokine release in HR-HPV (+) women without and with cervical dysplasia (CIN II and III) or carcinoma, compared with HR-HPV (-) controls[J]. *Mediators Inflamm*, 2007, 2007: 24147. DOI: 10. 1155/2007/24147.
- [30] de Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4⁺ T-cell immunity against early antigens E2 and E6[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5449-5455. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-04-0831.
- [31] Azar KK, Tani M, Yasuda H, et al. Increased secretion patterns of interleukin-10 and tumor necrosis factor- α in cervical squamous intraepithelial lesions[J]. *Hum Pathol*, 2004, 35(11): 1376-1384. DOI: 10. 1016/j. humpath. 2004. 08. 012.
- [32] de Freitas AC, de Oliveira THA, Barros MR Jr, et al. hrHPV E5 oncoprotein: immune evasion and related immunotherapies[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 71. DOI: 10. 1186/s13046-017-0541-1.
- [33] Nakagawa M, Stites DP, Patel S, et al. Persistence of human papillomavirus type 16 infection is associated with lack of cytotoxic T lymphocyte response to the E6 antigens[J]. *J Infect Dis*, 2000, 182(2): 595-598. DOI: 10. 1086/315706.
- [34] Garcia-Iglesias T, Del Toro-Arreola A, Albarran-Somoza B, et al. Low NKp30, NKp46 and NK2D2 expression and reduced cytotoxic activity on NK cells in cervical cancer and precursor lesions[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 186. DOI: 10. 1186/1471-2407-9-186.
- [35] Roden RBS, Stern PL. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(4): 240-254. DOI: 10. 1038/nrc. 2018. 13.
- [36] Cervantes JL, Doan AH. Discrepancies in the evaluation of the safety of the human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2013[J]. *Vaccine*, 2015, 33(4): 519-522. DOI: 10. 1016/j. vaccine. 2014. 11. 047.
- [37] Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, et al. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(6): 1406-1417. DOI: 10. 1080/21645515. 2016. 1168952.
- [38] Moro PL, Zheteyeva Y, Lewis P, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pregnancy: adverse events among non-manufacturer reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 2006-2013[J]. *Vaccine*, 2015, 33(4): 519-522. DOI: 10. 1016/j. vaccine. 2014. 11. 047.
- [39] Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study[J]. *BMJ*, 2013, 347: f5906. DOI: 10. 1136/bmj. f5906.
- [40] Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, et al. An overview of quadrivalent human papillomavirus vaccine safety: 2006 to 2015[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(9): 983-991. DOI: 10. 1097/INF. 0000000000000793.
- [41] Martínez-Lavín M. Hypothesis: human papillomavirus vaccination syndrome--small fiber neuropathy and dysautonomia could be its underlying pathogenesis[J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(7): 1165-1169. DOI: 10. 1007/s10067-015-2969-z.
- [42] Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia[J]. *Am J Med*, 2009, 122(12 Suppl): S14-21. DOI: 10. 1016/j. amjmed. 2009. 09. 007.
- [43] Tomljenovic L, Colafrancesco S, Perricone C, et al. Postural orthostatic tachycardia with chronic fatigue after HPV vaccination as part of the "autoimmune/auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants": case report and literature review[J]. *J Invest Med High Impact Case Rep*, 2014, 2(1): 2324709614527812. DOI: 10. 1177/232470961452-7812.
- [44] WHO-World Health Organization. Safety update of HPV vaccines[EB/OL]. http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/.
- [45] Sánchez-Gómez FJ, Hernández-Flórez LJ. La vacunación contra el virus del papiloma humano en Colombia[J]. *Revista Gerontol Polit Salud*, 2014, 13(27): 5-9.
- [46] Hotta O, Tanaka A, Torigoe A, et al. Involvement of chronic epipharyngitis in autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA) [J]. *Immunol Res*, 2017, 65(1): 66-71. DOI: 10. 1007/s12026-016-8859-x.
- [47] Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1500-1507. DOI: 10. 1136/annrheumdis-2013-203429.
- [48] Orbach H, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G. Vaccines and autoimmune diseases of the adult[J]. *Discov Med*, 2010, 9(45): 90-97.
- [49] Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects[J]. *J Intern Med*, 2014, 275(4): 398-408. DOI: 10. 1111/joim. 12155.
- [50] Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine[J]. *J Intern Med*, 2012, 271(2): 193-203. DOI: 10. 1111/j. 1365-2796. 2011. 02467. x.
- [51] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Committee on Obstetric Practice, and Immunization Expert Work Group. Committee opinion no. 661 summary: integrating immunizations into practice[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(4): e104-107. DOI: 10. 1097/AOG. 0000000000001402.

- [52] Jeffs LS, Nitschke J, Tervaert JW, et al. Viral RNA in the influenza vaccine may have contributed to the development of ANCA-associated vasculitis in a patient following immunisation[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(4):943-951. DOI:10. 1007/s10067-015-3073-0.
- [53] Palmieri B, Poddighe D, Vadalà M, et al. Severe somatoform and dysautonomic syndromes after HPV vaccination: case series and review of literature[J]. Immunol Res, 2017, 65(1):106-116. DOI:10. 1007/s12026-016-8820-z.
- [54] Poddighe D, Vadalà M, Laurino C, et al. Somatoform and neurocognitive syndromes after HPV immunization are not associated to cell-mediated hypersensitivity to Aluminum[J]. Toxicol In Vitro, 2017, 43:58-61. DOI:10. 1016/j. tiv. 2017. 06. 003.
- [55] Bizjak M, Bruck O, Kanduc D, et al. Vaccinations and secondary immune thrombocytopenia with antiphospholipid antibodies by human papillomavirus vaccine[J]. Semin Hematol, 2016, 53(Suppl 1):S48-50. DOI:10. 1053/j. semihematol. 2016. 04. 014.
- [56] Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? [J]. Lupus, 2012, 21(2):158-161. DOI:10. 1177/0961203311429556.
- [57] Ogino K, Kishi S, Yoshimura N. Multiple evanescent white dot syndrome after human papillomavirus vaccination[J]. Case Rep Ophthalmol, 2014, 5(1):38-43. DOI:10. 1159/000358870.
- [58] Delong G. A lowered probability of pregnancy in females in the USA aged 25-29 who received a human papillomavirus vaccine injection [J]. J Toxicol Environ Health A, 2018, 81(14):661-674. DOI:10. 1080/15287394. 2018. 1477640.
- [59] Naleway AL, Mittendorf KF, Irving SA, et al. Primary ovarian insufficiency and adolescent vaccination[J]. Pediatrics, 2018, 142(3):e20180943. DOI:10. 1542/peds. 2018-0943.
- [60] Cervantes JL. Multiple human papillomavirus infection; don't forget the genetic background[J]. J Infect Dis, 2011, 204(11):1816-1817. DOI:10. 1093/infdis/jir626.
- [61] Dalstein V, Riethmuller D, Pr  tet JL, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study[J]. Int J Cancer, 2003, 106(3):396-403. DOI:10. 1002/ijc. 11222.
- [62] Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2008, 35(4):519-536. DOI:10. 1016/j. ogc. 2008. 09. 006.
- [63] Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases [J]. Autoimmun Rev, 2003, 2(3):119-125. DOI:10. 1016/S1568-9972(03)00006-5.
- [64] Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(7):1360-1367. DOI:10. 1136/annrheumdis-2013-204993.
- [65] Klumb EM, Araújo ML, Jesus GR, et al. Is higher prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in women with lupus due to immunosuppression? [J]. J Clin Rheumatol, 2010, 16(4):153-157. DOI:10. 1097/RHU. 0b013e3181df5261.
- [66] Feldman CH, Kim SC. Should we target patients with autoimmune diseases for human papillomavirus vaccine uptake? [J]. Expert Rev Vaccines, 2014, 13(8):931-934. DOI:10. 1586/14760584. 2014. 930346.
- [67] Raposo A, Tani C, Costa J, et al. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review[J]. Acta Reumatol Port, 2016, 41(3):184-190.
- [68] Rojo-Contreras W, Olivas-Flores EM, Gamez-Nava JI, et al. Cervical human papillomavirus infection in Mexican women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis[J]. Lupus, 2012, 21(4):365-372. DOI:10. 1177/0961203311425517.
- [69] de Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7. 3 years in young adult women[J]. Vaccine, 2010, 28(38):6247-6255. DOI:10. 1016/j. vaccine. 2010. 07. 007.
- [70] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4. 5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial[J]. Lancet, 2006, 367(9518):1247-1255. DOI:10. 1016/S0140-6736(06)68439-0.
- [71] Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 369(9580):2161-2170. DOI:10. 1016/S0140-6736(07)60946-5.
- [72] Mok CC, Ho LY, Fong LS, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(5):659-664. DOI:10. 1136/annrheumdis-2012-201393.
- [73] Soybilgic A, Onel KB, Utset T, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female systemic lupus erythematosus patients aged 12 to 26 years[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2013, 11:29. DOI:10. 1186/1546-0096-11-29.
- [74] Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database[J]. Immunol Res, 2017, 65(1):46-54. DOI:10. 1007/s12026-016-8815-9.
- [75] Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, et al. On the relationship between human papilloma virus vaccine and autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(7):736-741. DOI:10. 1016/j. autrev. 2014. 01. 054.
- [76] Wang CJ, Sparano J, Palefsky JM. Human immunodeficiency virus/ AIDS, human papillomavirus, and anal cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2017, 26(1):17-31. DOI:10. 1016/j. soc. 2016. 07. 010.
- [77] Cachay ER, Mathews WC. Use of human papillomavirus vaccine in HIV-infected men for the prevention of anal dysplasia and cancer[J]. AIDS Rev, 2014, 16(2):90-100.
- [78] Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines--immune responses[J]. Vaccine, 2012, 30(Suppl 5):F83-87. DOI:10. 1016/j. vaccine. 2012. 04. 106.
- [79] Han JJ, Beltran TH, Song JW, et al. Prevalence of genital human papillomavirus infection and human papillomavirus vaccination rates among US adult men National health and nutrition examination survey (NHANES) 2013 - 2014[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(6):810-816. DOI:10. 1001/jamaoncol. 2016. 6192.
- [80] Public Health Agency of Canada. An advisory committee statement(ACS): National Advisory Committee on Immunization (NACI) [EB/OL]. [2018-05-01]. <https://www.prevnar.ca/files/pdfs/NACI.pdf>.
- [81] Luxembourg A, Moreira ED Jr, Samakoses R, et al. Phase III, randomized controlled trial in girls 9-15 years old to evaluate lot consistency of a novel nine-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine [J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(6):1306-1312. DOI:10. 1080/21645515. 2015. 1009819.
- [82] Leung TF, Liu AP, Lim FS, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and 4vHPV vaccine administered according to two- or three-dose schedules in girls aged 9-14 years: results to month 36 from a randomized trial[J]. Vaccine, 2018, 36(1):98-106. DOI:10. 1016/j. vaccine. 2017. 11. 034.
- [83] U. S. Preventive Services Task Force. Standards for guideline development[EB/OL]. [2018-06-01]. <https://www.uspreventiveservices-taskforce.org/Page/Name/standards-for-guideline-development>.
(收稿日期:2019-06-17)
(本文编辑:李建华)