

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2022.04.023

HPV感染对男性的危害与HPV疫苗接种对男性的保护

滕秋丽 牛茂源 刘玉莹 任书荣 (青岛大学青岛医学院, 青岛 266071)

中图分类号 R186+.3 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2022)04-0507-08

[摘要] 人乳头瘤病毒(HPV)是全球最常见的性传播病毒之一,可引起男性的生殖器疣、男性不育、口咽癌、肛门癌、阴茎癌等疾病,严重影响了男性的生活质量。目前,HPV疫苗在保护女性健康方面已经取得了巨大成就。近些年来,已有指南推荐男性注射HPV疫苗,并且它的有效性和安全性得到肯定。有研究表明,HPV疫苗对男性特别针对特殊人群具有保护作用。澳大利亚、美国等一些国家已经开展男性HPV疫苗的注射,男性HPV感染及其相关疾病的发病率有所下降。可见,男性接种HPV疫苗的益处已经很明显,提高男性HPV疫苗的覆盖率是一种趋势。

[关键词] 人乳头瘤病毒(HPV);男性HPV相关疾病;HPV疫苗;群体免疫

Harm of HPV infection in men and protection of men with HPV vaccination

TENG Qiuli, NIU Maoyuan, LIU Yuying, REN Shurong. Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao 266071, China

[Abstract] Human papilloma virus (HPV) is one of the most common sexually transmitted viruses in the world. It can cause some diseases, which seriously affects the quality of life of men, such as genital warts, male infertility, oropharyngeal cancer, anal cancer, penile cancer, etc. At present, HPV vaccine has made great achievements in protecting women's health. In recent years, there have been some guidelines to recommend HPV vaccination for men, and affirm its efficacy and safety. At the same time, some studies have also shown that HPV vaccine has a protective effect on men and special groups. Currently, the male HPV vaccination, has been carried out in some countries, such as the United States, Australia, etc., and the incidence rate of male HPV infection and related diseases has decreased. The benefits of HPV vaccination for men have been very clear, and it is a trend to improve the coverage rate of HPV vaccine for men.

[Key words] Human papillomavirus (HPV); HPV related diseases in men; HPV vaccine; Herd immunity

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)易感染皮肤和黏膜的鳞状上皮细胞等,这类细胞很少受病毒特异性抗体保护。在性生活活跃人群中,超过4/5的人可感染HPV,年轻女性感染HPV的风险最高,男性的感染率相对较低。大多数HPV感染可自然清除,但少数类型的HPV可持续感染,除了能导致尖锐湿疣、男性不育等良性疾病外,还与宫颈癌、口咽癌、肛门外生殖器鳞癌等恶性肿瘤相关^[1]。HPV感染所致癌症占世界新发癌症的4.5%,占感染相关癌症的29.5%^[2]。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)携带者或有高危性行为的人,感染HPV和患HPV相关疾病的风险更高。针对HPV感染造成的危害,HPV疫苗接种是非常有效的预防措施^[3],世界上65个国家已将其作为常规

免疫项目^[4]。目前,中国HPV疫苗的需求量逐年增加,但是疫苗的供应相对短缺,九价疫苗更是供不应求。据统计,HPV疫苗可以预防世界上近90%的宫颈癌、22.8%的外阴癌、24.5%的阴茎癌、60.7%的阴道癌、79.0%的肛门癌、21.3%的口咽癌、4.0%的口腔癌和2.7%的喉癌^[5]。目前,人们已经意识到HPV对女性健康的影响及疫苗注射的益处,而HPV对男性的危害也是不容忽视的,并且随着恋爱性取向与性行为方式的改变,男性HPV感染率正在逐年上升。本文将主要讨论HPV对男性的危害以及男性注射HPV疫苗的益处。

1 基因组

HPV感染是全球最常见的性传播疾病之一,HPV属乳多空病毒科,乳头瘤空泡病毒A属无包膜小型环状双链DNA病毒。环形HPV基因组长约8000个碱基对,基因组分为非编码区(NCR)、早期区域(E区)和晚期区域(L区)^[6]。NCR负责调控、转录和复制。E区在HPV复制周期的早期表达,包含

作者简介:滕秋丽,女,主要从事临床医学相关研究,E-mail:18866890157@163.com。

通信作者及指导教师:任书荣,女,博士,讲师,主要从事免疫学教学与肿瘤免疫研究,E-mail:renshurongsd@163.com。

HPV 复制重要基因的编码区。L 区在 HPV 复制周期的后期表达,含有 HPV 衣壳蛋白 L1 和 L2 的编码区。L1 基因序列分为两个属,a 属主要引起黏膜和皮肤损伤,b 属主要引起表皮发育不良,即疣状。现在 L1 编码的主要衣壳蛋白普遍用于制备预防性 HPV 疫苗,如 2 价疫苗、4 价疫苗,但基于 L1 衣壳蛋白生产的疫苗仍存在病毒限制性保护、疫苗生产费用高、缺乏治疗有效性等局限;近年来,L2 编码的次要衣壳蛋白也被认为可用于疫苗制备,而且已经进入临床评估阶段^[7]。HPV 是一类包含 200 多种 HPV 基因型的大型病毒群,其中约 30~40 种 HPV 对生殖道有亲和力,定期或偶尔感染生殖道。HPV 按致癌性的大小分为高风险型和低风险型^[6]。高危型 HPV 包括 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73 和 82 型;低危型 HPV 包括 2、3、6、7、10、11、13、32、40、42、43、44 和 57 型,然而高危型和低危型 HPV 的共同感染普遍存在。

2 HPV 引发的主要男性疾病

女性感染 HPV 一般以妇科疾病如子宫颈癌、阴道癌和外阴癌为主。男性感染 HPV 很少被关注,但男性 HPV 的感染率很高,其感染类型和组织分布与女性相似。在全球范围内,男性生殖器 HPV 感染率高于女性,尤其是在未施行包皮环切术、HIV 阳性和同性恋的男性中^[8]。但男性感染 HPV 持续存在的可能性较小。HPV 感染可引起男性不育、生殖器疣、呼吸道乳头状瘤等良性疾病和相当一部分的恶性肿瘤,严重影响男性的生活质量。

2.1 生殖器疣 生殖器疣是一种主要由 HPV6 与 HPV11 型引起的性传播疾病,主要临床表现为生殖器、肛门和外阴皮肤黏膜的良性增生,容易反复发作并且有癌变的可能。生殖器疣不仅影响生理功能、造成心理压力、给患者带来巨大的经济负担,而且还具有高度传染性,64% 的性伴侣会受到感染^[8]。在大多数国家,生殖器疣并没有引起人们的重视,不是必须呈报的疾病,因此关于生殖器疣的数据和资料有限。持续低风险基因型 6 型和 11 型的 HPV 感染很少与癌症有关,但是与 90% 生殖器疣有关,他们是最常见的病毒性传播疾病,一生中感染率达 10%,无论对于男性还是女性均具有较高的感染率^[9-10]。HPV16 型、52 型、HPV 混合型也是生殖器疣常见的感染类型。

2.2 男性不育 HPV 通过感染精子来影响男性生育能力。男性感染 HPV 后,精子活力降低、精子正

常形态改变、精子活动性降低,从而使其精液质量降低。其中,精子活动性的改变是 HPV 感染后的最主要特征。不育症人群中有相当一部分原因在于男性,一项精液 HPV 感染率的研究显示,不育组人群中的 HPV 精液感染率高达 10.2%^[11]。国内一项对 615 例不育男性的研究结果显示 HPV 阳性占 17.4%,表明 HPV 精液感染是导致男性不育的危险因素之一^[12]。另外,在一些无保护性活跃男性人群中,HPV 精液感染率高达 10%^[13]。男性感染 HPV 后,可降低男性的生育能力、增加女性的流产率,给男性造成了巨大的身心伤害。感染男性的 HPV 亚型中,HPV45、52、18、59 和 16 最容易导致不育。

2.3 口咽癌 口咽癌是全球发病率较高的癌症之一,每年约有 40 万新发病例,23 万人死于口咽癌。口咽癌的患病率在北欧、美国和澳大利亚尤为突出^[14]。口咽癌主要有 3 个危险因素:烟草、酒精的刺激或 HPV 感染,吸烟能够增加 HPV 感染的风险^[15]。HPV 相关的口咽癌很少见,但发病率正在逐年上升,而且在不久的将来,可能会超过宫颈癌,成为 HPV 感染最常见的疾病^[16]。在美国和许多西欧国家,HPV 感染是口咽癌发病率增加的主要原因,HPV 相关口咽癌的男性发病率是女性发病率的 2~3 倍^[14,17]。HPV 阳性的口咽癌发生主要与性行为方式的改变、首次性行为的年龄及性伴侣的数量有关。扁桃体和口咽部和舌根部基底膜下的深组织是口咽癌最常见的部位。HPV 相关口咽癌主要与 HPV16 及 HPV18 有关,其中 HPV16 相关者达 95%。

2.4 阴茎癌 阴茎癌是一个主要发生在中老年男性的罕见疾病,具有较高的病死率。发病主要集中在发展中国家,尤其是在非洲、亚洲和南美洲一些地区,可达男性恶性疾病的 10%,阴茎癌的发病率与宫颈癌有明显的地区一致性^[18-19]。近年来阴茎癌的发病率有普遍增高的趋势,南澳的阴茎癌发病率从 1977 年的 0.23/10 万发展到 2013 年的 0.46/10 万,年变化率 2.8%^[20];丹麦阴茎癌发病率从 1978~1979 年的 1.0/10 万到 2006~2008 年的 1.3/10 万,年变化率约 0.8%^[21],阴茎癌主以阴茎鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of penis, pSCC)为主,占比可达 90%。2016 年 WHO 将 pSCC 分为非 HPV 性和 HPV 性,非 HPV 相关性 pSCC 主要与慢性刺激和炎症反应有关,HPV 阳性的 pSCC 较 HPV 阴性的 pSCC 有较低的转移风险^[22]。最近的一项数据显示,HPV 感染可导致大约 50.1% 的 pSCC,其中 HPV16 是最常见的致病型^[23]。阴茎是男性最容易感染 HPV 的

部位,且HPV的高感染率与较低的包皮环切率有关^[24]。

2.5 肛门癌 肛门癌是一种以鳞状细胞癌为主要类型的罕见恶性肿瘤,全球范围内的发病率逐渐上升。HPV感染是引起肛门癌的主要因素,尤其是高危型HPV16,相比HPV阴性的患者HPV阳性患者有相对较好的整体生存率^[22]。肛门HPV感染在不同性别和性取向之间有很大差异,女性相比男性的感染率较高,HIV阳性个体或者男男性行为者(men who have sex with men, MSM)的肛门HPV感染最常见,HIV阳性MSM的感染率更高^[25]。肛门癌发病的分布与HPV的感染相似,男性HIV阳性人群、MSM的发病率较普通人群高^[26]。

3 HPV疫苗

3.1 HPV疫苗概述 HPV疫苗分为治疗性HPV疫苗和预防性HPV疫苗,目前预防性HPV疫苗获得广泛应用,治疗性HPV疫苗处于临床试验阶段,本文主要讨论预防性HPV疫苗,以下HPV疫苗均指预防性HPV疫苗。HPV疫苗是由L1重组表达的病毒样颗粒(virus like particles, VLPs)疫苗,由于其不含有HPV的遗传物质,不具有感染性,因此具有良好的生物安全性。VLPs易被免疫细胞识别,能够诱导机体产生较高滴度的抗体,保护接种人群,使之免受HPV的攻击。接种HPV疫苗能够有效降低宫颈癌、口咽癌、阴道癌、肛门癌、生殖器疣等疾病发病率^[27]。大量研究数据表明,HPV疫苗具有较高的安全性和有效性^[28-29]。

随着对HPV及其疫苗的不断研究,HPV疫苗经历了二价、四价和九价3个阶段的变革(图1),对于HPV亚型的预防范围也从只针对部分高危型扩展到针对部分高危型和部分低危型。2006年以来,已有一百多个国家将预防性HPV疫苗列入国家免疫规划。最新的美国免疫实践咨询委员会(American College of International Physicians, ACIP)建议适龄的女性及男性均应注射HPV疫苗^[30],目前,我国有四种已获许可的HPV预防性疫苗可供选择(表1)^[31],分别为:2016年7月在我国上市的葛兰素史克公司(GlaxoSmithKline, GSK)的二价疫苗——Cervarix(HPV 16和HPV 18),适用于9~45岁女性人群;2017年4月在我国上市默克公司(Merck)的四价疫苗Gardasil(HPV 6、11、16、18),适用于20~45岁女性人群;2018年5月在我国上市的默克公司(Merck)的九价疫苗Gardasil(HPV 6、11、16、18、31、33、45、

52、58),适用于16~26岁女性人群;2019年底上市的国产二价疫苗Cecolin(HPV16和HPV18),适用于9~14岁女性人群,其疗效与进口的二价疫苗相当,但以低廉的价格为全国性HPV疫苗接种带来了希望。

3.2 HPV疫苗对男性的保护 四价和九价HPV疫苗已被批准用于男性注射,且在男性体内有较好的免疫应答,能够对男性起到直接的保护作用,目前的疫苗能够覆盖大部分HPV相关疾病的病毒亚型。一项来自76个地区、16~26岁的2520人[异性恋男性(heterosexual men, HM)1106人、女性1101人、MSM 313人]参与的研究表明,在接种九价HPV疫苗7个月之后,各年龄段人群体内的9种类型的HPV抗体几何平均滴度(geometric mean titer, GMT)由高到低依次为HM、女性、MSM。MSM体内的GMT虽然最低,但不影响疫苗的效能,男女之间没有明显的差别^[32]。男性自然感染HPV后的血清转换率很低,并且产生的抗体不能像女性一样对未来感染提供显著的免疫力^[33-34]。但是疫苗注射后在男性体内能够有较高血清转换和持续的有效性,九价HPV疫苗注射2.5年后抗HPV抗体水平依然很高^[32]。男性注射四价疫苗的免疫反应与九价疫苗相似^[35-36]。HIV阳性患者注射HPV疫苗第一剂后第7、12个月,相比未注射HPV疫苗人群有明显疫苗L1抗原特异性的CD4⁺T细胞(CD154⁺/IL-2⁺或CD154⁺/IFN γ ⁺)相关免疫应答,这表明,尽管HIV能够诱导免疫抑制,HPV疫苗仍能引发较强的细胞免疫反应,从而对HIV患者起到一定的保护作用^[37]。HPV疫苗对于预防男性HPV16相关肛门生殖器感染(持续接触>6个月)的有效率为46.9%,预防持续性口腔HPV感染的有效率为88%,预防肛门上皮内瘤变2级和3级的有效率分别为61.9%、46.8%^[38]。表明HPV疫苗能够有效预防男性HPV感染及黏膜损伤。美国一项由1767名年轻人参与的研究中,四价疫苗接种组的口腔和肛门的HPV感染率

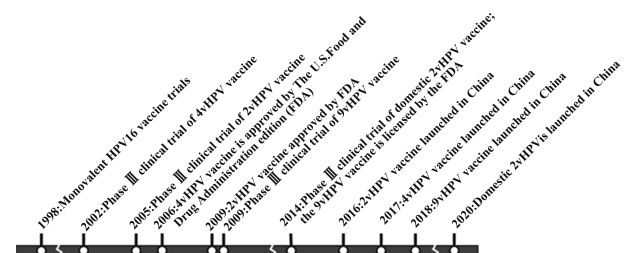


图1 HPV疫苗时间史

Fig. 1 History of HPV vaccine

表 1 我国已获许可的 HPV 预防性疫苗

Tab. 1 Licensed HPV prophylactic vaccines in China

Name of vaccine	Cervarix (2-valent HPV vaccine)	Gardasil (4-valent HPV vaccine)	Gardasil(9-valent HPV vaccine)	Cecolin(homebred 2-valent HPV vaccine)
Preventable HPV subtypes	High-risk : 16/18	Low-risk : 6/11 High-risk : 16/18	Low-risk : 6/11 High-risk : 16/18/31/33/45/52/58	High-risk : 16/18
HPV subtype L1 VLP dose/ μ g	20 and 20	20 and 40; 40 and 20	30 and 40; 60, 40, 20, 20, 20, 20 and 20	40 and 20
Adjuvant	Aluminium hydroxide phosphat, AS04	Sulfate	Sulfate	Aluminium hydroxide
Source of vaccine	Insect cells of Trichophyton nickel (HI5)	Saccharomyces cerevisiae	Saccharomyces cerevisiae	Escherichia coli
Time to market worldwide/year	2007	2006	2014	Temporarily not listed
Listing Time in China/year	2016	2017	2018	2020
Adaptation disease	About 70% of cervical cancers	About 70% of cervical cancers and 90% of genital warts	About 90% of cervical cancers, 90% of genital warts, 80% of cervical lesions and 95% of anal cancers	About 70% of cervical cancers
Vaccination programme/month	0, 1 and 6	0, 2 and 6	0, 2 and 6	0, 1 and 6
Age of female vaccination/year	9~45	20~45	16~26	9~14
Whether the injection is recommended for men	No	Yes	Yes	No
Place of production	Belgium	America	America	China
Manufacturer	GlaxoSmithKline	Merck	Merck	Xiamen Wantai Canghai Biotechnology Co. , LTD
Price	\$262(three doses)	\$360(three doses)	\$586(three doses)	\$143. 1(three doses)
Maximum time limit for follow-up report/year	9. 4	10	5. 6	No

(22. 9%) 低于未接种组 (31. 6%), 而且疫苗保护的有效性随着年龄的增长而降低, 这说明男性接种 HPV 疫苗的有效性以及尽早接种的必要性^[39]。

美国、澳大利亚、苏格兰、奥地利、加拿大等多个国家建议向男性接种 HPV 疫苗。HPV 疫苗对于减少 HPV 相关疾病负担很大程度上取决于该地区疫苗的覆盖率, 其中, 澳大利亚的 HPV 疫苗全民覆盖率最高, 经过近十年的努力, 女性疫苗覆盖率达 80%, 男性覆盖率 76%, 其人群中 HPV 感染及其相关疾病的发生率明显降低, 并有望在未来消除 HPV 相关疾病^[40-41]。一项大数据的分析显示^[27], 单纯针对女性注射 HPV 疫苗对男性有群体交叉免疫效应, 保护效果随着疫苗覆盖率的增加而提高, 但是对男性高危型 HPV16 的群体保护只有在疫苗覆

盖率超过 90% 的苏格兰观察到^[42], 所以就当前的大多数国家疫苗覆盖率而言, 疫苗对男性的保护是不够的。当一个地区男女疫苗覆盖率达到 70% 时, 群体效应可达到最佳, 同时可以免受瞬时疫苗接种率波动的影响, 然而 MSM 较少受这种效应的保护, 加强 HPV 疫苗对男性的直接保护作用, 对于男性甚至整个人群减少 HPV 的感染是必要的^[43-45]。

3.3 男性注射 HPV 疫苗的不良反应 默克公司的四价和九价 Gadasil 疫苗是 FDA 批准用于男性的疫苗, 男性对这两种疫苗具有较好的耐受性, 注射后引起的不良反应主要包括: 注射部位的不良反应 (疼痛、肿胀、红斑、瘙痒等)、全身的不良反应 (恶心、头痛、发热等) 以及严重的不良事件 (任何可导致死亡的事件)。一项研究显示, 九价疫苗在年轻

男性(HM和MSM)中出现不良反应的总概率(76.2%)要比年轻女性(86.4%)低,其中以局部注射的不良反应为主,且大多为轻度到中度^[32]。据一项由500名男性参与的随机对照研究显示,9价HPV疫苗和4价HPV疫苗在男性注射后发生不良反应的概率相似:注射部位的不良反应发生率分别为79.0%和72.2%,全身不良反应发生率分别为23%和21.8%,几乎没有严重的不良事件发生^[36]。有研究显示相比安慰剂组,HPV疫苗组的局部和全身的不良反应率较高,但大多症状是短暂的,疫苗组和安慰剂组发生严重不良事件的概率和病死率相似^[6,46]。

3.4 HPV疫苗对特殊人群的益处 目前HPV疫苗对于女性的益处和接种的必要性已经成为共识,然而特殊人群(MSM、HIV感染者以及配偶一方HPV阳性的另一方等)也属于HPV感染的高危人群,但对其的关注程度不足,疫苗的接种也没有普及。这就使得对一些特殊群体进行研究并判断该群体接种HPV疫苗的必要性及益处成为研究方向。2014年免疫实践咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)建议MSM、HIV感染者在26岁以前接种疫苗,并且根据以往的研究结果,对MSM、HIV感染者以及配偶一方HPV阳性的另一方等进行疫苗注射也是很有必要的。

3.4.1 MSM 不同国家和地区的MSM发生率正在上升,而MSM这一人群性生活方式具有独特性,以肛交和口交为主,MSM群体已然成为HPV感染的高危人群。一项研究显示,HPV感染率在普通人群健康男性中只有20%,而在MSM群体中超过90%^[47]。MSM感染HPV风险正在不断增加,比只与女性发生性关系的男性高出20倍^[48]。ROSSI等^[49]研究表明,在发达国家,无论其性取向,所有男性的HPV相关疾病负担都很大,这种负担正在逐渐增加。在美国,自从2011年以来,HPV疫苗已经被推荐用于MSM的年轻成年男性,而且被推荐在青春期早期接种。苏格兰针对MSM的国家HPV疫苗方案已在各地启动,并且受到了当地MSM群体的欢迎。现有HPV疫苗已覆盖大多数感染率较高的HPV类型,所以MSM人群会受益于疫苗的接种。

3.4.2 HIV感染者 POLJAK等^[50]研究发现,与HIV阴性者相比,HIV携带者在不同解剖部位的HPV感染率更高,持久性更强,HPV相关疾病进展更快。有研究表明,HPV和HIV可以相互影响,如果生殖器有HPV感染,那么感染HIV的风险就会增

高,而且这一现象可以通过包括炎症在内的生理变化机制解释,HPV具有高度传染性,它可以招募树突状细胞、T细胞和巨噬细胞以及抑制朗格汉斯细胞,破坏黏膜完整性和免疫,还可以下调抗菌和细胞黏附蛋白,这些都增加了HPV阳性者感染HIV的概率^[51-52]。

HIV和HPV的相互作用提示公共卫生方面应有所行动,建议其大规模推广HPV疫苗特别是青春早期的接种。FUSCO等^[53]在2006年至2016年对意大利佛罗伦萨321名HIV携带妇女进行研究,有50.2%的人检测到HPV阳性,35%的人发现了多基因型,61%的人发现了癌症高危基因型。HIV携带者患有HPV相关疾病的风险更高。肛门癌发病率在MSM中最高,而在感染HIV的MSM中更高,据统计,肛门癌的发病率在感染HIV的MSM群体中是未感染HIV的MSM的9倍^[48]。HIV会使机体的免疫功能部分或完全丧失,容易继发多种感染、肿瘤等,所以相比HIV阴性的人群,感染HIV的患者更容易被HPV感染并且导致相关的疾病^[54]。对于HIV阳性者注射HPV疫苗在体内测得的抗体滴度与HIV阴性者体内抗体滴度相当,说明HIV感染对HPV疫苗的保护作用并无影响,所以感染HIV者接种HPV疫苗也会对相应亚型的HPV有预防保护作用。

3.4.3 HPV阳性者配偶 目前HPV疫苗的焦点主要在女性身上,而男性HPV感染不仅对自身身体健康有损害,也对其女性伴侣的相关病毒感染有一定的影响。有研究表明,HPV抗体阳性或者合并有宫颈癌女性的配偶生殖器的HPV检出率高达83.5%,表明女性感染者配偶的感染率并不低^[55]。大多数研究表明,女性HPV抗体阳性者其男性配偶感染的亚型以HPV6、16、18最多见,年龄多在18至40岁之间。一项流行病学调查显示,在众多HPV感染者中有相当一部分人群是有不安全性行为伴侣或者有多个性行为伴侣,而其性行为伴侣多伴有生殖器疣,而生殖器疣又以多种混合型HPV为主^[56]。有理由怀疑男性配偶的HPV高感染率与性生活活跃导致交叉感染有关。

性传播是HPV传播的一个主要方式,存在性活动的男女配偶的任意一方感染,其配偶都有较高概率感染相应的HPV,因此应该强调对于配偶双方的疫苗防护。同时基于HPV的传播方式,对男性进行HPV相关疫苗的注射,对其男性配偶和自身也有保护作用 and 预防作用。所以在当前的局势下,有必要强调对男性特别是女性感染HPV的男性配偶群体

的疫苗注射,只有这样才可以起到对这一高危群体的预防保护作用,最终形成群体免疫。

3.5 HPV 疫苗的未来发展趋势 HPV 疫苗经历了十几年的发展,已经获得了巨大的成就,尤其是九价疫苗有望预防约九成的宫颈癌、外阴癌、阴道癌和肛门癌。但是,目前投入使用的多是预防性疫苗,且预防 HPV 亚型有限,同时疫苗的价格昂贵。L2 转录重组的 VLPs 疫苗对 HPV 病毒亚型具有广泛性的保护,随着新的研究发现它将克服诱导效价低等问题,成为一种广泛性保护的 HPV 疫苗^[7]。预防性疫苗的接种对已存在的感染影响有限,而治疗性疫苗能够刺激细胞介导的免疫并杀死受感染的细胞,从而消除由 HPV 引起的癌前病变和持续感染,它一般针对早期抗原,主要是 E6 和 E7,因为它们在受感染或者癌变的细胞中表达。治疗性 HPV 疫苗已进入临床前或临床试验,包括基于活载体的疫苗、基于核酸/蛋白质/肽的疫苗和基于细胞的疫苗^[57],这将为已感染人群的补充接种带来希望。在我国,HPV 疫苗的接种对象主要为女性,针对女性接种 HPV 疫苗对男性也有交叉保护和群体效应^[58],但女性疫苗的覆盖率低,而性行为等生活习惯的大大改变使得男性 HPV 感染和相关疾病的发病率逐年升高,仅靠群体免疫是远远不够的,同时 HPV 疫苗对男性健康的保护作用已得到相关的肯定,将男性 HPV 疫苗注射列入我国国家免疫规划将是一种趋势,在未来通过 HPV 疫苗消灭 HPV 是有希望的。

4 小结

男性感染 HPV 可以引起生殖器疣、男性不育、口咽癌、肛门癌、阴茎癌等相关疾病,严重影响男性的身体健康,同时对心理健康造成了严重的伤害。HPV 疫苗可以有效预防男性 HPV 感染及相关疾病的发生,可见,提高男性 HPV 疫苗的覆盖率是必要的,这不仅对男性起到保护作用,而且具有交叉保护和群体免疫效应。因此,将男性 HPV 疫苗注射列入我国国家免疫规划是可行的。

参考文献:

- [1] SERRANO B, BROTONS M, BOSCH F X, *et al.* Epidemiology and burden of HPV-related disease [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 47: 14-26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
- [2] PLUMMER M, DE MARTEL C, VIGNAT J, *et al.* Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4(9): e609-e616. DOI: 10.1016/s2214-109x(16)30143-7.
- [3] NÄSMAN A, DU J, DALIANIS T. A global epidemic increase of an HPV-induced tonsil and tongue base cancer-potential benefit from a pan-gender use of HPV vaccine [J]. *J Intern Med*, 2020, 287(2): 134-152. DOI:10.1111/joim.13010
- [4] GENOVESE C, LA FAUCI V, SQUERI A, *et al.* HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature [J]. *J Prev Med Hyg*, 2018, 59(3): E194-E199. DOI:10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.3.998
- [5] DE SANJOSÉ S, SERRANO B, TOUS S, *et al.* Burden of human papillomavirus (HPV)-related cancers attributable to HPV6/11/16/18/31/33/45/52 and 58 [J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2018, 2(4): pky045. DOI:10.1093/jncics/pky045.
- [6] TOMMASINO M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 26: 13-21. DOI:10.1016/j.semcancer.2013.11.002.
- [7] OLCZAK P, RODEN R. Progress in L2-based prophylactic vaccine development for protection against diverse human papillomavirus genotypes and associated diseases [J]. *Vaccines*, 2020, 8(4):568-568. DOI: 10.3390/vaccines8040568.
- [8] DA COSTA N J F, PIRES S, CHADE D. Human papillomavirus vaccination and prevention of intraepithelial neoplasia and penile cancer: review article [J]. *Curr Opin Urol*, 2020, 30(2): 208-212. DOI:10.1097/mou.0000000000000730.
- [9] DOORBAR J, QUINT W, BANKS L, *et al.* The biology and life-cycle of human papillomaviruses [J]. *Vaccine*, 2012, 30:F55-F70. DOI:10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
- [10] DARWICH L, CANADAS M P, VIDELA S, *et al.* Prevalence, clearance, and incidence of human papillomavirus type-specific infection at the anal and penile site of HIV-infected men [J]. *Sex Transm Dis*, 2013, 40(8): 611-618. DOI: 10.1097/01.OLQ.0000430798.61475.08.
- [11] FORESTA C, PIZZOL D, MORETTI A, *et al.* Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(5): 1723-1727. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.012.
- [12] YANG Y, JIA C W, MA Y M, *et al.* Correlation between HPV sperm infection and male infertility [J]. *Asian J Androl*, 2013, 15(4): 529-532. DOI:10.1038/aja.2013.36.
- [13] FORESTA C, GAROLLA A, ZUCCARELLO D, *et al.* Human papillomavirus found in sperm head of young adult males affects the progressive motility [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(3): 802-806. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.10.050.
- [14] CHATURVEDI A K. Epidemiology and clinical aspects of HPV in head and neck cancers [J]. *Head Neck Pathol*, 2012, 6(1): 16-24. DOI:10.1007/s12105-012-0377-0.
- [15] ANG K K, HARRIS J, WHEELER R, *et al.* Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(1): S24-S35. DOI: 10.1056/NEJ-Moa0912217.
- [16] JEMAL A, SIMARD E, DORELL C, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(3): 175-201. DOI:10.1093/jnci/djs491.
- [17] MEHANNA H, BEECH T, NICHOLSON T, *et al.* Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal

- head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region [J]. *Head Neck*, 2013, 35(5): 747-755. DOI:10.1002/hed.22015.
- [18] BOSCH F X, CARDIS E. Cancer incidence correlations: genital, urinary and some tobacco-related cancers [J]. *Int J Cancer*, 1990, 46(2): 178-184. DOI:10.1002/ijc.2910460206.
- [19] ALEMANY L, CUBILLA A, HALEC G, *et al.* Role of human papillomavirus in penile carcinomas worldwide [J]. *Eur Urol*, 2016, 69(5): 953-961. DOI:10.1016/j.eururo.2015.12.007.
- [20] TEMPO J, LOGAN C, O'CALLAGHAN M, *et al.* Bladder, penile, renal pelvis and testis cancers: a population based analysis of incidence and survival 1977-2013 [J]. *Cancer Epidemiol*, 2020, 65:101692. DOI:10.1016/j.canep.2020.101692.
- [21] BALDUR-FELSKOV B, HANNIBAL C, MUNK C, *et al.* Increased incidence of penile cancer and high-grade penile intraepithelial neoplasia in Denmark 1978-2008; a nationwide population-based study [J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(2): 273-280. DOI:10.1007/s10552-011-9876-7.
- [22] URBUTE A, RASMUSSEN C, BELMONTE F, *et al.* Prognostic significance of HPV DNA and p16 in anal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(4): 03-10. DOI:10.1158/1055-9965.Epi-19-1259.
- [23] OLESEN T B, SAND F L, RASMUSSEN C L, *et al.* Prevalence of human papillomavirus DNA and p16(INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 145-158. DOI:10.1016/s1470-2045(18)30682-x.
- [24] GIULIANO A R, NYITRAY A G, KREIMER A R, *et al.* EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(12): 2752-2760. DOI:10.1002/ijc.29082.
- [25] UCCIFERRI C, TAMBURRO M, FALASCA K, *et al.* Prevalence of anal, oral, penile and urethral Human Papillomavirus in HIV infected and HIV uninfected men who have sex with men [J]. *J Med Virol*, 2018, 90(2): 358-366. DOI:10.1002/jmv.24943.
- [26] COLÓN-LÓPEZ V, SHIELS M S, MACHIN M, *et al.* Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(1): 68-75. DOI:10.1200/jco.2017.74.9291.
- [27] DROLET M, BÉNARD É, PÉREZ N, *et al.* Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2019, 394(10197): 497-509. DOI:10.1016/s0140-6736(19)30298-3.
- [28] COSTA A, COBUCCI R, SILVA J D A, *et al.* Safety of human papillomavirus 9-valent vaccine: a meta-analysis of randomized trials [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017:3736201. DOI:10.1155/2017/3736201.
- [29] 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.
- [30] OSHMAN L, DAVIS A. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) [J]. *JAMA*, 2020, 323(5): 468-469. DOI:10.1001/jama.2019.18411.
- [31] ZOU Z, FAIRLEY C, ONG J, *et al.* Domestic HPV vaccine price and economic returns for cervical cancer prevention in China: a cost-effectiveness analysis [J]. *Lancet Global Health*, 2020, 8(10): e1335-e1344. DOI:10.1016/s2214-109x(20)30277-1.
- [32] CASTELLSAGUÉ X, GIULIANO A, GOLDSTONE S, *et al.* Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men [J]. *Vaccine*, 2015, 33(48): 6892-6901. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.06.088.
- [33] GIULIANO A, VISCIDI R, TORRES B, *et al.* The HIM study-seroconversion following anal and genital HPV infection in men [J]. *Papillomavirus Res*, 2015, 1: 109-115. DOI:10.1016/j.pvr.2015.06.007.
- [34] LU B, VISCIDI R P, WU Y, *et al.* Prevalent serum antibody is not a marker of immune protection against acquisition of oncogenic HPV16 in men [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(3): 676-685. DOI:10.1158/0008-5472.Can-11-0751.
- [35] HILLMAN R, GIULIANO A, PALEFSKY J, *et al.* Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2012, 19(2):261-267. DOI:10.1128/cvi.05208-11.
- [36] VAN DAMME P, MEIJER C, KIENINGER D, *et al.* A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men [J]. *Vaccine*, 2016, 34(35): 4205-4512. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.06.056.
- [37] ZUREK MUNK-MADSEN M, TOFT L, KUBE T, *et al.* Cellular immunogenicity of human papillomavirus vaccines Cervarix and Gardasil in adults with HIV infection [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14(4): 909-916. DOI:10.1080/21645515.2017.1407896.
- [38] HARDER T, WICHMANN O, KLUG S, *et al.* Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review [J]. *BMC Med*, 2018, 16(1): 110. DOI:10.1186/s12916-018-1098-3.
- [39] MEITES E, WINER R L, NEWCOMB M E, *et al.* Vaccine effectiveness on DNA prevalence of human papillomavirus infection in anal and oral specimens from men who have sex with men- United States, 2016-2018 [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(12):2052-2060. DOI:10.1093/infdis/jiaa306.
- [40] PATEL C, BROTHERTON J, PILLSBURY A, *et al.* The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? [J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(41): 1700737. DOI:10.2807/1560-7917. Es. 2018. 23. 41. 1700737.
- [41] DYDA A, SHAH Z, SURIAN D, *et al.* HPV vaccine coverage in Australia and associations with HPV vaccine information exposure among Australian Twitter users [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15:1488-1495. DOI:10.1080/21645515.2019.1596712.
- [42] CAMERON R, KAVANAGH K, PAN J, *et al.* Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009-2013 [J]. *Emerg Infect Dis*,

- 2016, 22(1): 56-64. DOI:10.3201/eid2201.150736.
- [43] SWEDISH K, FACTOR S, GOLDSTONE S. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(7): 891-898. DOI:10.1093/cid/cir1036.
- [44] LEHTINEN M, BAUSSANO I, PAAVONEN J, *et al.* Eradication of human papillomavirus and elimination of HPV-related diseases-scientific basis for global public health policies [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2019, 18(2): 153-160. DOI:10.1080/14760584.2019.1568876.
- [45] STILLO M, CARRILLO SANTISTEVE P, LOPALCO P. Safety of human papillomavirus vaccines: a review [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(5): 697-712. DOI:10.1517/14740338.2015.1013532.
- [46] PAAVONEN J, JENKINS D, BOSCH F, *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.
- [47] NIELSON C, FLORES R, HARRIS R, *et al.* Human papillomavirus prevalence and type distribution in male anogenital sites and semen [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(6): 1107-1114. DOI:10.1158/1055-9965.Epi-06-0997.
- [48] MACHALEK D, POYNTEN M, JIN F, *et al.* Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 487-500. DOI:10.1016/s1470-2045(12)70080-3.
- [49] ROSSI C, VANHOMWEGEN C, LAURENT F. HPV vaccination in boys and men: update and recommendations [J]. *Revue Medicale De Bruxelles*, 2018, 39(4): 352-358.
- [50] POLJAK M, ŠTERBENC A, LUNAR M. Prevention of human papillomavirus (HPV)-related tumors in people living with human immunodeficiency virus (HIV) [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(11): 987-999. DOI:10.1080/14787210.2017.1392854.
- [51] DREYER G. Clinical implications of the interaction between HPV and HIV infections [J]. *Best Practice Res Clin Obstetrics Gynaecol*, 2018, 47: 95-106. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.011.
- [52] TOBIAN A A, GRABOWSKI M K, KIGOZI G, *et al.* Human papillomavirus clearance among males is associated with HIV acquisition and increased dendritic cell density in the foreskin [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(11): 1713-1722. DOI:10.1093/infdis/jit035
- [53] FUSCO F, VICHI F, BISANZI S, *et al.* HPV infection and pre-neoplastic cervical lesions among 321 HIV+ women in Florence, Italy, 2006-2016: prevalence and associated factors [J]. *New Microbiol*, 2018, 41(4): 268-273. DOI:10.3969/j.issn.1004-7484.2019.08.090.
- [54] REMIS R, LIU J, LOUTFY M, *et al.* Prevalence of sexually transmitted viral and bacterial infections in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men in Toronto [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158090. DOI:10.1371/journal.pone.0158090.
- [55] 潘连军, 马洁桦, 张峰磊, 等. 配偶宫颈 HPV 感染男性外生殖器 HPV 感染状况研究 [J]. *中华男科学杂志*, 2018, 24(6): 516-519. DOI:10.3969/j.issn.1004-7484.2019.08.090.
- [56] ZHU C, WANG Y, MAO W, *et al.* Prevalence and distribution of HPV types in genital warts in Xi'an, China: a prospective study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e023897. DOI:10.1136/bmjopen-2018-023897.
- [57] ZHOU X, SUN L, YAO X, *et al.* Progress in vaccination of Prophylactic human papillomavirus vaccine [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1434. DOI:10.3389/fimmu.2020.01434.
- [58] DROLET M, BÉNARD É, PÉREZ N, *et al.* Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2019, 394(10197): 497-509. DOI:10.1016/s0140-6736(19)30298-3.

[收稿 2021-01-04 修回 2021-03-03]
(编辑 魏 嵘 倪 鹏)