

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.11.004

男性接种 HPV 疫苗预防效果的研究进展

刘松惠 刘珂珂 付连国 刘志荣

【摘要】 男性感染人乳头瘤病毒 (HPV) 会严重影响其身体健康, HPV 与尖锐湿疣、阴茎癌、肛门癌、口腔和口咽疾病密切相关。已有研究表明, HPV 疫苗对男性 HPV 感染性疾病具有较好的预防效果, 尤其是针对特殊人群。然而, 男性接种 HPV 疫苗的认知程度低和 HPV 疫苗供应短缺, 导致男性 HPV 疫苗接种率不理想。该文对男性 HPV 感染情况、接种 HPV 疫苗对男性 HPV 感染相关疾病的预防效果、男性接种 HPV 疫苗的可能障碍进行综述, 并提出推广男性接种 HPV 疫苗的建议。笔者认为, 应加强 HPV 疫苗接种相关知识健康教育, 提供相关医疗咨询服务和疫苗开发, 以提高男性 HPV 疫苗接种率。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 疫苗; 男性; 尖锐湿疣; 阴茎癌; 肛门癌

A systematic review of research progress in preventive effect of HPV vaccine in men Liu Songhui[△], Liu Keke, Fu Lianguo, Liu Zhirong.[△] Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

Corresponding author, Liu Zhirong, E-mail: lzh@androl.cn

【Abstract】 Human papillomavirus (HPV) infection in men can severely affect male health. HPV is closely associated with condyloma acuminatum, penile cancer, anal cancer, oral cavity and oropharyngeal diseases, etc. Studies have shown that HPV vaccine exerts favorable preventive effect on male infectious diseases, especially for special populations. However, low awareness of HPV vaccination among men and the shortage of HPV vaccine supply have led to unsatisfactory HPV vaccination rates among men. In this article, HPV infection in men, preventive effect of HPV vaccination on HPV infection-related diseases and potential barriers of HPV vaccination in men were reviewed. Suggestions were given to promote HPV vaccination in men. Health education about HPV vaccination, related medical counseling services and vaccine development should be strengthened to increase the HPV vaccination rate among men.

【Key words】 Human papillomavirus; Vaccine; Male; Condyloma acuminatum; Penile cancer; Anal cancer

人乳头瘤病毒 (HPV) 属于乳多空泡病毒科、乳头瘤病毒属, 是一类无包膜、小的双链 DNA 病毒, 病毒颗粒半径 20~50 μm, 具有二十面体立体对称的核衣壳结构, 表面有 72 个壳微粒^[1]。基因组含有 8 000 多个 (约 7.9 kb) 核苷酸和碱基, 其结构蛋白主要包括 L1 和 L2 蛋白, 共同组成了 HPV 的衣壳 (L1 为主要蛋白, L2 为次要蛋白)^[2,3]。HPV 的基因组分别为 7 个早期基因 (E 区: E1、E2、E3、E4、E5、E6、E7)、2 个晚期基因 (L 区: L1、L2) 和非编码区 (LCN), 目前已经分离出 207 种 HPV^[4,3]。HPV 具有强烈嗜上皮性及组织特异性, 可引起皮肤黏膜上皮细胞损害, 导致上皮细胞发生病理改变, 从而引起多种疾病。HPV 感染是全球最常见的性传播疾病 (STD) 之一, 可引

起女性宫颈癌、口咽癌、肛门癌、外阴癌和阴道癌以及男性的口咽癌、肛门癌和阴茎癌等^[4,5]。

一、男性 HPV 感染情况

HPV 可以通过皮肤、口腔和生殖器接触传播, 性伴侣数量、首次性交年龄、屏障式避孕药具使用、合并感染、男性生殖器感染等与 HPV 感染密切相关^[6]。一项研究显示, 有 19.6% (166/847) 未割包皮男性的阴茎检测到 HPV, 有 5.5% (16/292) 割包皮男性的阴茎检测到 HPV^[7]。潘连军等^[8]发现, 配偶宫颈 HPV 感染的男性群体中, 外生殖器 HPV 检出率达到 83.5%。宫颈 HPV 感染阳性女性及其性稳定伴侣口腔和生殖器 HPV 的一致性可达到 27%^[9]。董正蓉等^[10]在 500 例男性就诊者中发

作者单位: 233000 蚌埠, 蚌埠医学院 (刘松惠, 刘珂珂, 付连国); 230000 合肥, 安徽省疾病预防控制中心 (刘志荣)
通信作者, 刘志荣, E-mail: lzh@androl.cn

现, HPV 阳性率为 43.4%, 其中尖锐湿疣患者、亚临床型尖锐湿疣患者以及无症状者的 HPV 检出率分别为 96.5%、87.5% 和 17.8%。一项来自美国的调查研究显示, 5 579 名男性受访者中的口腔感染 HPV 率为 10.1%^[11]。一项来自欧洲的调查研究显示, 男男性接触者 (MSM) 中 HPV 的任意亚型感染率为 37.9%^[6]。一项荟萃分析表明, MSM 的肛门 HPV 感染率为 85.1%^[12]。

二、HPV 疫苗对男性 HPV 感染相关疾病的预防效果

HPV 疫苗接种是预防 HPV 感染相关疾病的主要一级预防措施^[13]。目前我国已批准 4 种 HPV 疫苗, 分别为国产二价 HPV 疫苗和进口二价、四价、九价 HPV 疫苗^[14]。

1. HPV 疫苗对男性尖锐湿疣的预防效果

尖锐湿疣是最常见性传播疾病之一, 通常发生在生殖器、肛门以及耻骨、腹股沟、大腿内侧等区域^[15]。一项纳入 6 000 名 HPV 疫苗接种者的荟萃分析显示, 接种 HPV 疫苗后, 15~19 岁男孩肛门-生殖器疣检出率下降了 48%, 20~24 岁男性下降了 32%^[16]。另一项大型研究显示, HPV 四价疫苗可将 HPV-6、HPV-11、HPV-16、HPV-18 相关外生殖器病变的发生率降低 90.4%, 对尖锐湿疣预防效果为 89.4%^[17]。这些研究均表明 HPV 疫苗对男性尖锐湿疣具有较好的预防效果。

2. HPV 疫苗对男性阴茎癌、肛门癌的预防效果

阴茎癌是一种罕见的癌症, 在高收入国家人群患病率为 0.1/10 万~1/10 万^[18]。大约 40% 的浸润性阴茎癌可归因于 HPV 感染, 其中 HPV-6、HPV-11、HPV-16、HPV-18 是阴茎癌感染 HPV 中最常见的基因型^[19]。随 HPV 感染的增加, 原发性肛门癌发病率逐年递增, 在男同性恋和双性恋人群中发生的比例较高。一项在 16~26 岁男性中进行为期 10 年随机对照研究显示, 在异性恋男性人群中, 接种 HPV 疫苗者感染 HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18 相关的阴茎癌、肛门上皮内瘤变和肛门癌的发生率, 相比未接种者分别低 43.4%、59%、7.7%^[20]。一项横断面研究显示, 与未接种 HPV 疫苗的 MSM 人群相比, 已接种 HPV 疫苗的 MSM 人群的阴茎和肛门中 HPV 感染率下降 21%^[21]。一项 HPV 四价疫苗实验研究显示, HPV 四价疫苗对 MSM 人群预防肛门鳞状上皮病变的保

护率达到 82.4%^[22]。

3. HPV 疫苗对男性口腔和咽喉疾病的预防效果

HPV 感染可导致大约 70% 的口咽癌, 其中主要由 HPV-16 亚型引起^[23]。有研究表明, HPV 四价疫苗可诱导口腔的 HPV 抗体水平升高^[24]。接种 HPV 疫苗后口腔唾液中产生 HPV-16 IgG 抗体, 且口腔或咽喉的 HPV 感染率降低^[25]。美国一项调查显示, HPV 疫苗接种后口腔 HPV 感染率下降 38%^[11]。

三、男性接种 HPV 疫苗的可能障碍

随着越来越多的国家批准 HPV 疫苗的临床应用, 据估计未来 10 年 HPV 疫苗的总需求量至少增加 1 亿剂^[26]。由于生产能力不足, HPV 疫苗的供应受到限制^[27-28]。目前, 我国还没有被列为全球疫苗免疫联盟 HPV 疫苗支持的国家, 存在“一苗”难求的现象。而在被全球免疫联盟支持的国家中, 如美国、奥地利和加拿大等, 已开展多年不分性别 HPV 疫苗接种。与女性相比, 男性明显缺乏对 HPV 疫苗和相关健康知识的认识^[29-31]。有研究显示, 在北美学龄儿童中, 仅有 10.7% 男孩听说过 HPV, 对于性活跃男孩也只有 10.7% 听说过 HPV^[31]。在我国广州市开展的调查显示, 有 51.6% 的男大学生听说过 HPV 疫苗^[32]。我国男大学生对 HPV 疫苗的知晓率为 42.5%^[33]。美国则有 88% 的男大学生听说过 HPV 疫苗^[34]。父母也缺乏关于 HPV 疫苗接种相关知识, 父母大都不了解 HPV 疫苗对男孩的益处, 认为疫苗接种仅适用于女孩^[35-37]。法国父母由于对疫苗不良反应的恐惧、反疫苗游说传播的错误信息等, 普遍反对男孩接种 HPV 疫苗^[38-39]。MSM 人群对 HPV 和 HPV 疫苗相关知识平均得分仅为 1.59 (范围 0~11), 对 HPV 和 HPV 疫苗的知晓率仅有 47.6%^[40-41]。在爱尔兰 MSM 人群中的调查显示, 仅有 31% 受访者愿意无条件接种 HPV 疫苗^[42]。美国 MSM 人群中仅有 27%、法国 MSM 人群中仅有 37% 的男性自愿接种 HPV 疫苗, 表明 MSM 人群对接种 HPV 疫苗的意愿并不高^[39, 43]。

四、推广男性接种 HPV 疫苗的建议

面对当前“一苗”难求的现象, 笔者建议加大国产高价次 HPV 疫苗的研发投入, 建立优先审批制度, 优化国产 HPV 疫苗审批程序, 缩短 HPV 疫苗上市周期, 尽早使更多国产 HPV 疫苗供应市场。政府相关机构应加大人力资源和物质资源的

配套投入, 搭建 HPV 疫苗接种健康宣传及咨询平台, 提高男性 HPV 疫苗知晓率。如疾病预防控制中心应将 HPV 疫苗接种相关信息咨询与 MSM 相关服务(如性传播疾病咨询和检测)捆绑, 社区卫生服务中心作为基层的接种机构应增加 HPV 疫苗咨询服务, 学校作为青少年集中学习的主要场所应开展 HPV 疫苗健康教育。政府也应考虑控制疫苗价格, 逐步将 HPV 疫苗接种纳入国家免疫接种计划。

五、结 语

综上所述, 男性感染 HPV 严重影响男性身体健康, 接种 HPV 疫苗可以有效预防男性患尖锐湿疣、阴茎癌、肛门癌、口腔及口咽疾病的风险。男性 HPV 疫苗供应短缺, 接种 HPV 疫苗的知晓率低, 应加强 HPV 疫苗接种相关知识健康教育, 提供相关医疗咨询服务, 尤其对 MSM 群体开展 HPV 疫苗接种健康教育及相关咨询服务具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, et al. The papillomavirus episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45 (D1): D499-D506.
- [2] Buck C B, Day P M, Trus B L. The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology*, 2013, 445 (1-2): 169-174.
- [3] 徐晶晶, 舒国斌, 陆建军, 等. 2014—2017 年宁波市北仑区男性尖锐湿疣患者 HPV 基因型检测分析. *中国预防医学杂志*, 2018, 19 (12): 913-916.
- [4] Ciccarese G, Herzum A, Rebori A, et al. Prevalence of genital, oral, and anal HPV infection among STI patients in Italy. *J Med Virol*, 2017, 89 (6): 1121-1124.
- [5] Miyamoto S, Ito T, Terada S, et al. Fulminant myocarditis associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a case report. *BMC Infect Dis*, 2019, 19 (1): 1-6.
- [6] Tota J E, Giuliano A R, Goldstone S E, et al. Anogenital human papillomavirus (HPV) infection, seroprevalence, and risk factors for HPV seropositivity among sexually active men enrolled in a global HPV vaccine trial. *Clin Infect Dis*, 2022, 74 (7): 1247-1256.
- [7] Castellsagué X, Bosch F X, Muñoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*, 2002, 346 (15): 1105-1112.
- [8] 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. *中华男科学杂志*, 2018, 24 (6): 516-519.
- [9] Cossellu G, Fedele L, Badaoui B, et al. Prevalence and concordance of oral and genital HPV in women positive for cervical HPV infection and in their sexual stable partners: an Italian screening study. *PLoS One*, 2018, 13 (10): e0205574.
- [10] 董正蓉, 李丹, 王凯丽, 等. 性病门诊 500 例男性就诊者 HPV 感染情况及基因分型分析. *广东医学*, 2016, 37 (17): 2637-2639.
- [11] Chaturvedi A K, Graubard B I, Broutian T, et al. Prevalence of oral HPV infection in unvaccinated men and women in the United States, 2009-2016. *JAMA*, 2019, 322 (10): 977.
- [12] Zhou Y, Lin Y F, Gao L, et al. Human papillomavirus prevalence among men who have sex with men in China: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40 (7): 1357-1367.
- [13] 李双, 李明珠, 丛青, 等. 人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22 (2): 225-234.
- [14] Zou Z, Fairley C K, Ong J J, et al. Domestic HPV vaccine price and economic returns for cervical cancer prevention in China: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Glob Health*, 2020, 8 (10): e1335-e1344.
- [15] Grennan D. Genital warts. *JAMA*, 2019, 321 (5): 520.
- [16] 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. *Lancet*, 2019, 394 (10197): 497-509.
- [17] Giuliano A R, Palefsky J M, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*, 2011, 364 (5): 401-411.
- [18] Douglawi A, Masterson T A. Penile cancer epidemiology and risk factors. *Curr Opin Urol*, 2019, 29 (2): 145-149.
- [19] Moch H, Amin M B, Berney D M, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 2022, 82 (5): 458-468.
- [20] Goldstone S E, Giuliano A R, Palefsky J M, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22 (3): 413-425.
- [21] Chow E P F, Tabrizi S N, Fairley C K, et al. Prevalence of human papillomavirus in young men who have sex with men after the implementation of gender-neutral HPV vaccination: a repeated cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21 (10): 1448-1457.
- [22] Hidalgo-Tenorio C, Pasquau J, Omar-Mohamed M, et al. Effectiveness of the quadrivalent HPV vaccine in preventing anal \geq HSILs in a Spanish population of HIV+ MSM aged > 26 years. *Viruses*, 2021, 13 (2): 144.
- [23] Johnson D E, Burtneß B, Leemans C R, et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6 : 92.
- [24] Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human papillomavirus vaccine efficacy and effectiveness against cancer. *Vaccines*, 2021, 9 (12): 1413.
- [25] Nielsen K J, Jakobsen K K, Jensen J S, et al. The effect of prophylactic HPV vaccines on oral and oropharyngeal HPV

- infection-a systematic review. *Viruses*, 2021, 13 (7): 1339.
- [26] Li A J, Kyesi F, Mwengee W, et al. Impact of the human papillomavirus (HPV) vaccine supply shortage on Tanzania's national HPV vaccine introduction. *Vaccine*, 2022, 40 : A26-A29.
- [27] Cheng L, Wang Y, Du J. Human papillomavirus vaccines: an updated review. *Vaccines*, 2020, 8 (3): 391.
- [28] Waheed D E N, Schiller J, Stanley M, et al. Human papillomavirus vaccination in adults: impact, opportunities and challenges - a meeting report. *BMC Proc*, 2021, 15 (7): 1-15.
- [29] Choi J S, Park S. A study on the predictors of Korean male students' intention to receive human papillomavirus vaccination. *J Clin Nurs*, 2016, 25 (21-22): 3354-3362.
- [30] Grandahl M, Nevés T. Barriers towards HPV vaccinations for boys and young men: a narrative review. *Viruses*, 2021, 13 (8): 1644.
- [31] George C, Roberts R, Brennen D, et al. Knowledge and awareness of human papillomavirus (HPV) and HPV vaccines among Caribbean youth: the case of the Bahamas. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, 16 (3): 573-580.
- [32] Ma Y, Wang C, Liu F, et al. Human papillomavirus vaccination coverage and knowledge, perceptions and influencing factors among university students in Guangzhou, China. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17 (10): 3603-3612.
- [33] 白苗苗. 基于健康信念模式的男大学生人乳头瘤病毒认知现状及疫苗接种意愿研究. 保定: 河北大学, 2021.
- [34] Karki I, Dobbs P D, Larson D, et al. Human papillomavirus (HPV) knowledge, beliefs, and vaccine uptake among United States and international college students. *J Am Coll Health*, 2022, 70 (8): 2483-2490.
- [35] Lindsay A C, Delgado D, Valdez M J, et al. "I don't think he needs the HPV vaccine cause boys can't have cervical cancer": a qualitative study of Latina mothers' (mis) understandings about human papillomavirus transmission, associated cancers, and the vaccine. *J Cancer Educ*, 2022, 37 (2): 370-378.
- [36] Mendes Lobão W, Duarte F G, Danielle Burns J, et al. Low coverage of HPV vaccination in the national immunization programme in Brazil: parental vaccine refusal or barriers in health-service based vaccine delivery? *PLoS One*, 2018, 13 (11): e0206726.
- [37] Newman P A, Logie C H, Lacombe-Duncan A, et al. Parents' uptake of human papillomavirus vaccines for their children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*, 2018, 8 (4): e019206.
- [38] Larson H J, de Figueiredo A, Zhao X, et al. The state of vaccine confidence 2016 : global insights through a 67-country survey. *EBioMedicine*, 2016, 12 : 295-301.
- [39] Huon J F, Grégoire A, Meireles A, et al. Evaluation of the acceptability in France of the vaccine against papillomavirus (HPV) among middle and high school students and their parents. *PLoS One*, 2020, 15 (10): e0234693.
- [40] Huang R N, Wang Z Y, Yuan T W, et al. Using protection motivation theory to explain the intention to initiate human papillomavirus vaccination among men who have sex with men in China. *Tumour Virus Res*, 2021, 12 : 200222.
- [41] Tian T, Wang D, Papamichael C, et al. HPV vaccination acceptability among men who have sex with men in Urumqi, China. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15 (4): 1005-1012.
- [42] Sadlier C, Lynam A, O'Dea S, et al. HPV vaccine acceptability in HIV-infected and HIV negative men who have sex with men (MSM) in Ireland. *Hum Vaccines Immunother*, 2016, 12 (6): 1536-1541.
- [43] Moss J L, Reiter P L, Brewer N T. HPV vaccine for teen boys: Dyadic analysis of parents' and sons' beliefs and willingness. *Prev Med*, 2015, 78 : 65-71.

(收稿日期: 2023-06-04)

(本文编辑: 林燕薇)