



人乳头瘤病毒及其疫苗研究进展

代敏, 李霓

中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021

E-mail: daiminlyon@gmail.com

2009-04-21 收稿, 2009-07-08 接受

摘要 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一类能够感染皮肤和黏膜的DNA病毒。到目前为止, 已有100多个已知的HPV型别, 其中至少有13个型别可以引起宫颈癌, 而且与其他生殖器癌和头颈部肿瘤相关, 这些型别被称为“高危型”。两个最常见的高危型是HPV16和HPV18, 可以引起大约70%左右的宫颈癌。HPV(尤其是HPV6和HPV11)还可以引起生殖器疣, 这是一种外生殖器很常见的良性病变, 发生率很高。HPV感染是高度传染的, 尤其在性生活刚开始的时候, 传染性最高。大部分人都会在他们一生的某个时间感染HPV。除了HPV感染以外, 引起宫颈癌发生的因素主要还有免疫抑制、多胎生育、初次分娩年龄小、吸烟、长期使用激素类避孕药以及合并感染沙眼衣原体或单纯疱疹病毒等。HPV疫苗来自于病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs), 通过重组技术来制作完成。它们不含有任何活的生物制品或DNA, 因此没有传染性。2006年, 美国默克公司生产的四价疫苗(包含有HPV6, 11, 16和18的VLP)首先获得美国FDA颁发的营业执照; 随后, 英国葛兰素公司生产的二价疫苗(只包含有HPV16和18的VLP)也在全球许多国家获得营业执照。这些疫苗主要是为了保护人群不感染疫苗中包括的HPV型别及发生相关的疾病, 但对于已经感染的人群, 疫苗没有任何治疗作用。疫苗在几乎所有被接种的人群中都可以诱导很高的血清抗体水平, 而且耐受性很好。疫苗接种组在注射部位发生的副作用比对照组常见, 但严重副作用(serious adverse event, SAE)的发生率并不明显高于对照组。

关键词

人乳头瘤病毒
宫颈癌
疫苗

2008年10月6日, 瑞典卡罗林斯卡医学院宣布, 德国科学家哈拉尔德·楚尔·豪森(Harald zur Hausen)博士和两名法国科学家分享2008年诺贝尔生理学 and 医学奖。豪森博士是德国国家癌症研究中心前主任, 其成就是首先发现了人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是导致宫颈癌的罪魁祸首。该研究成果开创了宫颈癌研究的新方向, 推动了HPV疫苗的研究和开发, 从而使宫颈癌成为目前唯一一个病因明确、可以预防、早期发现并治愈的人类癌症。现就近年来有关HPV及其疫苗研究的进展做一综述。

1 人乳头瘤病毒的生物学特性

人乳头瘤病毒是一类感染表皮和黏膜鳞状上皮

的DNA病毒, 包括早期基因(E)区、晚期基因(L)区和长控制区(LCR)三部分。E区有E1, E2, E4, E5, E6和E7等早期蛋白, 参与病毒DNA的复制、转录、翻译调控和细胞转化等, 其中E6和E7是HPV的主要致癌蛋白, 与病毒细胞转化功能及致癌性有关。L区主要有衣壳蛋白L1和次要衣壳蛋白L2, L1高度保守, 特异性强; L2编码的衣壳蛋白较少, 但变异多。LCR含有HPV基因组DNA的复制起点和HPV基因表达所必需的调控元件, 调控病毒的转录与复制^[1]。

目前已分离鉴定出的HPV有118型, 主要分为3大类, 即黏膜型、皮肤型和疣状表皮发育不良型(epidermodysplasia verruciformis, EV)(图1)。黏膜型主

引用格式: 代敏, 李霓. 人乳头瘤病毒及其疫苗研究进展. 科学通报, 2009, 54: 2927~2939

Dai M, Li N. Introduction to human papillomavirus and vaccines (in Chinese). Chinese Sci Bull (Chinese Ver), 2009, 54, doi: 10.1360/972009-812

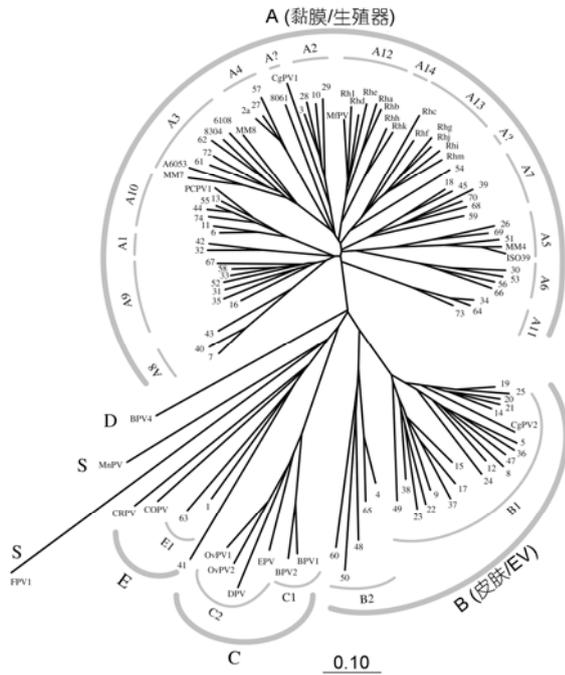


图1 HPV基因型的种系发生树状图
来自1997年Los Alamos数据库

要感染人泌尿生殖道、肛周及口咽部的黏膜上皮，诱发的病变包括各种疣状增生、鳞状上皮异型增生及癌症。病变发生的部位有宫颈、阴道、阴唇、阴户、外阴、阴茎、肛周皮肤及黏膜的移行区上皮，还可发生在口腔、扁桃体和咽喉等。

HPV的命名按它们被发现的时间先后按数字排列。根据它们与癌症发生的关系大小，分为高危型和低危型^[2]。高危型主要包括HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59和66，可以引起宫颈癌、肛门和生殖道癌及头颈部肿瘤。低危型HPV很少引起癌症，但可以引起良性或低度的宫颈病变以及生殖器疣等。

2 HPV相关疾病的负担

2.1 癌症

在流行病学和病毒学研究的基础上，HPV大约可以引起100%的宫颈癌、90%的肛门癌、40%的外生殖器癌(如阴道癌、阴唇癌和阴茎癌)，还有至少12%的口咽部癌和至少3%的口腔癌^[3]。在所有已知的HPV相关癌症中，94%发生在女性中，80%发生在发展中国家。表1列出的是2002年HPV在发达和发展中国家引起的各种癌症的估计例数，数据主要来源于全球186个肿瘤登记点的登记数据^[3]。

HPV引起的最主要疾病负担来自于宫颈癌。据估计，2005年全球有26万女性死于宫颈癌，2000年的寿命损失年(Years of Life Lost, YLL)为270万(<http://www.who.int/healthinfo/statistics/bodprojections2030/en/index.html>)。在拉丁美洲、加勒比海地区和东欧国家，宫颈癌比结核、其他妇女疾病或艾滋病引起的YLL还要大。图2显示的是宫颈癌发病率在全球的分布状况，亚撒哈拉非洲、美拉尼西亚群岛、拉丁美洲和东亚国家高发。

宫颈癌很少在30岁前发生，大部分都是在40岁以上女性中发生，但近些年有年轻化的趋势。从全球角度讲，55~64岁妇女发生宫颈癌的概率最高；而在中国，宫颈癌高发年龄比全球平均年龄提前10年，在45~54岁即达到高峰(图3)，这就为中国宫颈癌的预防和控制提出了严峻挑战。

2.2 生殖器疣

生殖器疣很常见，而且高度传染。90%~100%的生殖器疣都是由HPV6和HPV11引起的。虽然生殖器疣一般不致死，也很少发展到癌症，但它的发病率很高，所耗费的卫生保健费用也很高。

表1 2002年HPV在发达和发展中国家引起的癌症例数

癌症部位	HPV 归因率(%)	发达国家		发展中国家	
		总癌症数	HPV 归因数	总癌症数	HPV 归因数
宫颈	100	83400	83400 (100%)	409400	409400 (100%)
阴茎	40	5200	2100 (40%)	21100	8400 (40%)
阴道和阴唇	40	18300	7300 (40%)	21700	8700 (40%)
肛门	90	14500	13100 (90%)	15900	14300 (90%)
口腔	≥3	91200	2700 (3%)	183100	5500 (3%)
口咽部	≥12	24400	2900 (12%)	27700	3300 (12%)
合计		237000	111500	678900	449600

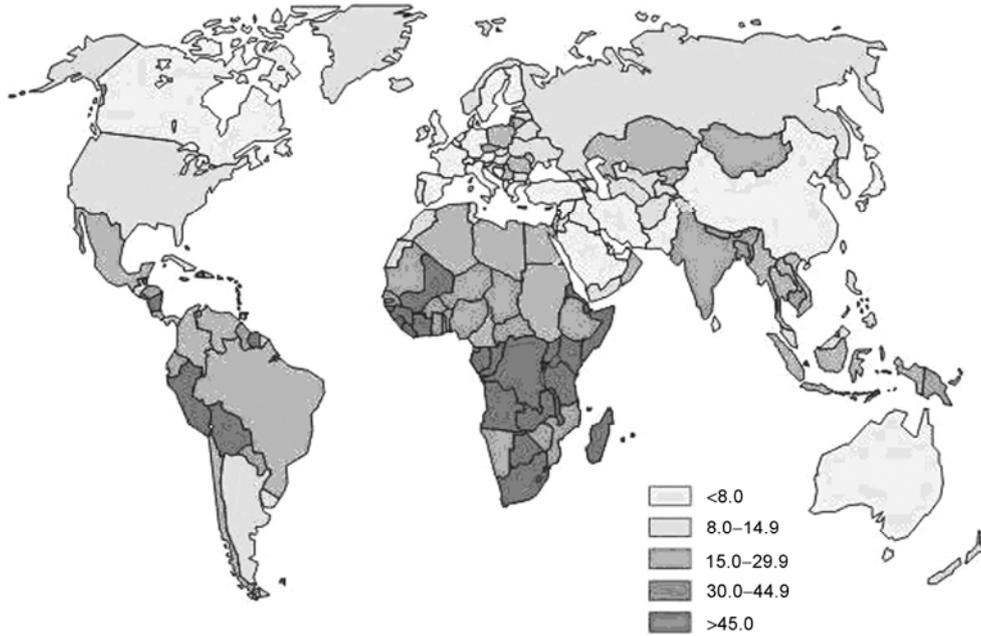


图2 全球宫颈癌发病率分布图(/10万, 全年龄组, 世界人口年龄别调整率, 2005)

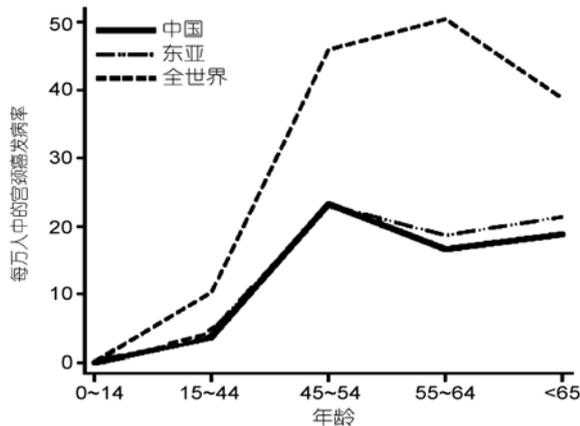


图3 中国和世界人口的年龄别宫颈癌发病率曲线 (IARC, GLOBOCAN 2002)

生殖器疣的发病率在15~24岁的女性和20~29岁的男性中迅速升高, 并都在20~29岁时达到最高峰。然后, 女性的发病率迅速下降, 而男性的发病率则居高不下, 直至40岁左右^[4]。感染HPV6或HPV11的女性有50%在12个月以内就可以发生生殖器疣^[5], 坚持使用避孕套可以降低60%~70%发生生殖器疣的危险性。人免疫缺陷病毒(HIV)与生殖器疣患病率的增加相关, 在HIV阳性的患者中还发现了巨大尖锐湿疣(Buschke-lowenstein瘤)^[6]。

有数据显示, 生殖器疣的发生率随着时间的推移在逐渐增加^[4]。少数人不用任何治疗就可以痊愈。

但是, 复发很常见, 即使是治疗以后。复发性呼吸道乳头瘤(recurrent respiratory papillomatosis, RRP)是一种很严重的喉部疾病, 是孩子出生时由感染HPV6或HPV11的母亲将病毒传染给孩子引起的。虽然它不是很常见, 但是母亲有生殖器疣发生史可以使新生儿发生RRP的危险性增加231倍^[7]。RRP主要表现为在整个呼吸道和消化道都可以长出疣样的良性病变, 而且经常需要多次手术治疗。

3 HPV感染后发展到宫颈癌的不同阶段

大部分宫颈感染HPV后都没有任何症状, 而且病毒不用任何治疗就可以被清除掉(清除的平均时间为8个月)^[8], 90%以上的感染都可以在2年内得到清除^[8,9]。早期的HPV感染可能伴随着上皮的轻微变化, 只有靠显微镜技术才能检测到。宫颈病变的分级方法主要有两种: 一是靠宫颈涂片的细胞学检查检测到的宫颈鳞状细胞的异常生长, 被称为鳞状上皮内病变(squamous intraepithelial lesion, SIL), 细胞的变化分为低度(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)或高度(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), 这取决于宫颈上皮被感染的程度以及细胞表现出来的异常程度, 宫颈涂片上看见的不典型变化称为“不典型鳞状细胞”或“不典型腺细胞”; 二是靠宫颈病理标本组织学检测检查到的宫颈异常细胞, 被称为宫颈上皮内瘤样

病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN), 根据宫颈被侵害的程度分为 CIN1~3. 相同的分级方法也用于阴道癌前病变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN1~3)和阴唇癌前病变(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN1~3). 大部分 LSIL 或 CIN1 病变不用任何治疗, 在几个月内就可以消失. 但是, 如果 HPV 感染持续存在, 就可以引发中度或严重的宫颈上皮内瘤样病变(CIN2 或 CIN3)或原位腺癌(adenocarcinoma *in situ*, AIS). 通常, 这些病变被组合在一起, 叫做“CIN2/3 或 AIS”, 如果不治疗, 将会有很大可能性发展到癌症^[10].

4 HPV 基因型在宫颈癌病例中的比例

全球有许多有关宫颈癌、HSIL 和 LSIL 中 HPV 亚型分布情况的研究^[11~14]. 但是, 来自非洲、中亚和东欧的资料却很不完全. 图 4 列出的是全球不同地区宫颈癌妇女中发现的最常见的 HPV 亚型. 可以看到, 在全球范围内, HPV16 和 18 可以引起大约 70% 的宫颈癌. 在各个不同区域, 最常见的 8 种 HPV 亚型是相同的, 即 HPV16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 和 35, 可以引起 90% 的宫颈癌病例. 但是, HPV31, 33, 35, 45, 52 和 58 的重要性在各个地区却是不完全相同的. 在亚洲人群中, HPV58 比较常见. 除了 HPV16 和 18 以外, 其他任何一个型别引起的病例数都小于 5%. HPV16 在全球各个地区引起的宫颈癌的比例稍有不同(亚洲最少, 52%; 欧洲最多, 58%). HPV18 在腺癌比在鳞癌中常见. HPV6, 11, 16 和 18 可以引起 35%~50% 的 CIN1, VIN1 和 VaIN1 病例. 另外, HPV16 和 18 还能引起 70% 的 AIS, CIN3, VIN2/3 和 VaIN2/3 和 50% 的 CIN2.

在地区内, HPV16 的重要性在亚洲国家中的差异最大. 在宫颈癌妇女中, HPV16 的感染率在印度和东地中海地区高于东亚^[14]. HPV16 也可能在非洲北部高于亚撒哈拉非洲地区.

5 HPV 感染的流行病学

HPV 的传染性很高, 大部分男性和女性都可以在他们人生的某一时间感染 HPV^[15]. 但是, 只有极少部分人最终发展成癌症. HPV 感染的危险性在刚刚开始性生活的那段时间最高^[16~19], 但有些绝经期的妇女感染的几率也很高^[20].

HPV 感染一般来说都是通过生殖道接触传播的, 但不一定必须通过性交的方式. 不是真正意义上的性行为, 如经皮肤的生殖部位接触(阴茎-阴唇), 也可以引起 HPV 传播. HPV 感染可以发生在任何年龄, 就

是在健康的幼小孩子中也有发生. 但是, 大部分有关 HPV 流行病学的研究都侧重于生育期的妇女, 尤其是那些容易接受调查且能获得宫颈标本以便做 HPV DNA 检测的妇女.

年龄别 HPV 患病率的资料显示, HPV 感染的分布模式在不同的区域和不同的社会经济群体中不同. 世界卫生组织国际癌症研究所(WHO/IARC)在全球 4 大洲、15 个地区(国家), 对 2 万个 15~74 岁妇女所做的横断面调查显示, HPV 念龄别标化率在不同人群中可以相差 10 倍以上, 年龄分布曲线也差别很大^[21]. 在许多发达国家, 年龄和 HPV 患病率之间呈负相关. 但在一些经济很落后的地方, 如印度和尼日利亚, HPV 患病率在所有年龄段都很高. 这些数据对于今后疫苗接种计划的制订以及疫苗效果的监测有着极其重要的作用.

WHO/IARC 于 2004~2005 年在我国 3 个地区(山西省阳城县、广东省深圳市和辽宁省沈阳市)对 3000 个 15~59 岁妇女进行的 HPV 患病率调查显示^[22~24], 中国妇女 HPV 的感染率在 15% 以上, 在全球仅次于撒哈拉以南非洲地区, 远远高于欧洲和其他亚洲地区. 年龄分布以中年女性(35~44 岁)感染率为最高, 25 岁以下年龄组较低, 这就说明中国年轻女性并不具有比中老年女性更多获取新感染的机会, 中老年女性则具有更大机会获得持续性感染. 这些数据为我国今后开展 HPV 接种计划提供了很好的基线资料.

虽然大部分妇女在她们的一生中都至少感染一种 HPV 亚型, 但是有些因素还是与 HPV 感染危险性的增加密切相关, 如 HIV 感染者感染 HPV 的危险性较高, 发生持续感染的危险性也高. 同时, 感染的 HPV 基因型的种类也多. 最近的一项 Meta 分析发现, 感染 HIV 但是没有宫颈细胞学异常的妇女中有 40% 感染了 HPV^[25], 自然感染多个 HPV 亚型在 HIV 感染女性中比没有感染 HIV 的女性中常见^[26]. 虽然以往的研究中很少显示 HPV 亚型在有 HIV 感染宫颈癌妇女中的分布情况, 但是, 相关的资料还是很必需的. HIV 感染的男性和女性发生 HPV 相关肛门癌的危险性较高^[27]. 另外, HPV 感染与一生中或最近的性伙伴数量有关. 据 WHO/IARC 在 4 大洲开展的多中心横断面调查显示, 一生中有两个或以上性伙伴的妇女, HPV 患病率是只有一个性伙伴妇女的 2 倍; 丈夫有婚

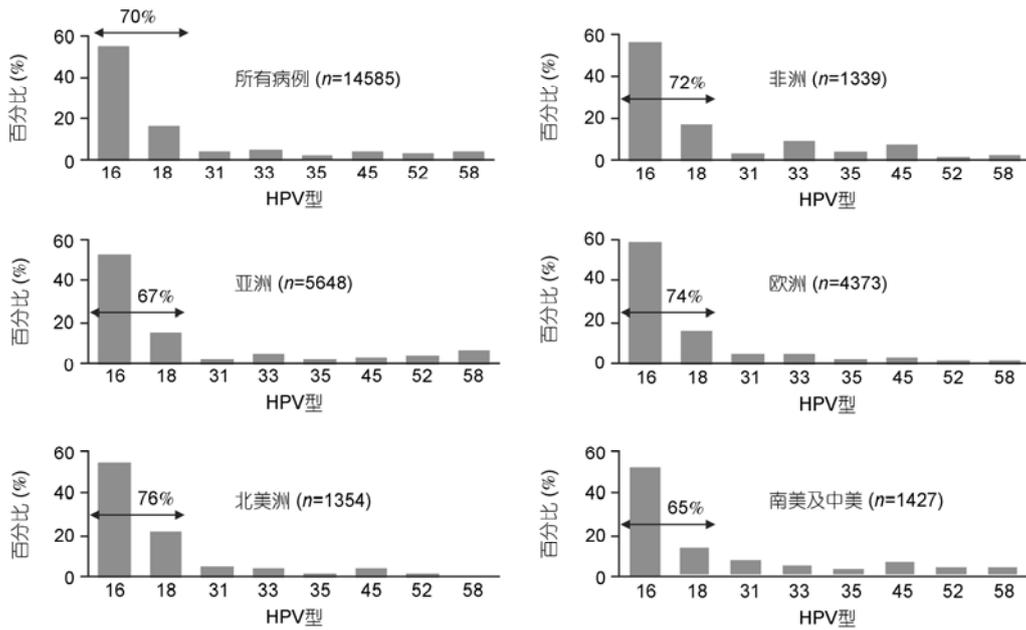


图4 宫颈癌病例中最常见的8种高危型HPV的分布比例(地区分布)

外性行为的妇女, HPV的阳性率要高出50%^[28]。

已经开展的横断面调查几乎都没能得出用避孕套的人HPV感染率低的结论。但是, 美国有一项很详细的纵断面调查发现, 一直使用避孕套的大学生可以保护自己不发生新的感染。性伙伴一直用避孕套的妇女中没有一例发生CIN, 而性伙伴不坚持或从来不用避孕套的妇女中有14例病变发生^[29]。

HPV感染以后, 促使宫颈癌发生的危险因素主要有免疫抑制、多胎生育、首次分娩的年龄小、吸烟、感染沙眼衣原体或单纯疱疹病毒^[30]。

关于男性HPV感染的危险因素及其自然史, 目前还缺少相关的资料, 主要有2个原因: () 男性中HPV相关疾病的发生率和死亡率较女性低; () 收集男性标本以做HPV DNA检测的敏感方法最近才得到发展。现已有报道说明, 男性同性恋者中肛门HPV感染率高, 发生HPV相关肛门癌的危险性也高^[6]。现有的一些纵断面观察性研究, 以及正在男性中进行的疫苗实验, 都会帮我们阐明HPV流行病学中这一重要的问题。

6 HPV感染的免疫反应

生殖道HPV感染并不引起很强的免疫反应, 因为它们不是细胞学的, 而且不能诱导局部炎症。只有50%~60%的妇女在自然感染后产生针对HPV的血清学抗体^[31]。目前, 有关自然感染后免疫力的保护程度

和持续的时间长短还不清楚。相同型别的重复感染是有可能发生的。在清除感染过程中细胞免疫的作用, 目前还不知晓。但是, 感染在免疫抑制人群(如HIV感染的妇女)中持续存在的时间较长^[32]。

许多病毒疫苗, 如乙肝疫苗、麻疹疫苗和脊髓灰质炎疫苗, 可以当病毒在血流中循环的时候保护人体免受感染。这些病毒自然感染后引起的抗体反应很强, 而且很持续。而HPV感染与这些病毒感染不同, 因为它是一个纯粹的黏膜感染, 没有在血流中循环的阶段。因此, 很难从其他疫苗的经验中来预测HPV疫苗接种后的情况, 只能拭目以待。

7 HPV疫苗

7.1 HPV疫苗的研究现况

HPV基因组包裹在由L1和L2组成的衣壳蛋白中。纯化的L1蛋白自己装配, 形成空的壳, 很像HPV, 因此叫做病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs)。VLP是疫苗的基础, 也是HPV血清学实验的基础。

目前已经市场化的HPV疫苗有两个, 它们都是针对HPV16和18型的, 其中一个还针对两个低危型HPV6和11。疫苗是应用重组技术从病毒样颗粒中生产出来的。它们不包含任何活的生物制品或DNA, 所以它们没有任何传染性。疫苗接种是在6个月内肌肉注射3针, 每针0.5 mL。这两种疫苗都经过随机、安

表2 两个 HPV 疫苗和实验人群的特点

	四价疫苗	二价疫苗
生产厂家和商品名	美国默克公司, Gardasil	英国葛兰素公司, Cervarix
病毒样颗粒的基因型	HPV6, 11, 16, 18	HPV16, 18
底物	酵母	杆状病毒表达系统
佐剂	传统的铝盐佐剂(225 μg)	传统的铝盐(500 μg)加上 50 μg GSK 专利佐剂系统 AS04
接种方案: 一定间隔内接种 3 个剂量	剂量 1 和 2 之间间隔 2 个月; 剂量 1 和 3 之间间隔 6 个月	剂量 1 和 2 之间间隔 1 个月; 剂量 1 和 3 之间间隔 6 个月
期实验包括的国家或地区	巴西(34%)、欧洲(21%)和美国(45%)	巴西和北美(一半以上来自于巴西)
期实验包括的国家或地区	北美(25%)、拉丁美洲(27%)、欧洲(44%)和亚太地区(4%)	北美(12%)、拉丁美洲(34%)、欧洲(30%)、亚太地区(25%)
实验包括的人群	男性和女性, 9~15 岁 女性, 24~45 岁	女性 10~14 岁, 男性 10~18 岁 女性 15~55 岁
正在进行或下一步要开展的实验	疫苗在男性中的效果评估 与其他疫苗一起接种时的效果评估 在 HIV 阳性或其他免疫抑制人群中接种的安全性和免疫原性	与其他疫苗一起接种时的效果评估 在非洲人群(包括 HIV 阳性人群)中接种的安全性和免疫原性

剂对照临床实验的评估. 这两种疫苗的主要特点见表 2.

7.2 HPV 疫苗的抗体反应及其影响因素

避免感染的最重要基础就是中和抗体. 任何一种 HPV 疫苗接种完 3 个剂量以后, 几乎 100% 的 15~26 岁的女性都能检测到任一 HPV 型别的抗体, 而且抗体水平为自然感染引起的抗体水平的 10~104 倍^[33-35]. 各个年龄组都可以看到抗体水平高于自然感染水平好几倍, 而且青少年(15 岁以下)明显高于年龄大的人群(图 5). 在 26~55 岁的妇女中, 同样可以看到这种情况的发生^[36,37]. 疫苗接种后的抗体水平与年龄呈负相关. 疫苗的抗体反应与种族、民族、接种 HBV 疫苗或使用口服避孕药无关, 只跟疫苗是否按推荐方案中接种时间的早晚有略微不同, 但是间隔的时间长短范围并不很宽(剂量 1 和 2 之间一般是 1~3 个月, 剂量 1 和 3 之间一般是 4~8 个月).

一项随机研究评估了四价 HPV 疫苗和重组乙肝疫苗共同接种的效果, 结果显示, 四价 HPV 疫苗和重组乙肝疫苗引起的免疫反应没有显著差别, 而且与同时接种或不同时接种无关^[38]. 另外一项研究正在评估在青少年中同时接种四价 HPV 疫苗和百白破混合疫苗的效果. 关于 HIV、严重营养不良以及合并感染疟疾和寄生虫对 HPV 疫苗效果的影响, 目前还没有研究报道.

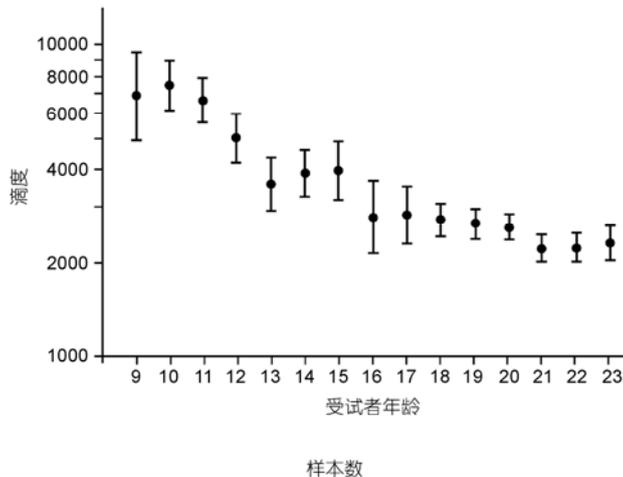
7.3 HPV 疫苗的保护性

现有的 HPV 疫苗都是预防性的, 不是治疗性的,

主要是预防 HPV 感染和相关的疾病. 因此, HPV 疫苗对于那些已经感染了疫苗相关 HPV 型别的女性的保护作用就低于那些没有被感染的女性. 在人群中接种 HPV 疫苗可以引起的全人群效益主要取决于 HPV 在人群中的流行病学情况(如感染的年龄分布)以及疫苗相关 HPV 型别引起的感染和临床终点所占的比例. 而这种人群效益不能从最近开展的疫苗实验中获得的效果直接来推断.

() 疫苗对以前或最近没有感染 HPV 相关型别的妇女的保护效果. 在实验开始时没有感染疫苗相关 HPV 型别的妇女中, 两个疫苗对预防 HPV 感染和与这些疫苗包含的 HPV 型别相关的临床终点都有很好的效果. 在接种了 3 个剂量 HPV 疫苗的妇女中, 疫苗预防 HPV16 和 18 持续感染的效果在 90% 以上, 预防 HPV16 和 18 引起的 CIN2/3 和 AIS 的效果达 100%^[34,39]. 另外, 四价疫苗还能有效地预防生殖器疣和阴唇、阴道癌前病变的发生^[40]. 在二价疫苗期实验的后续随访中, 481 个接种的妇女中没有发现一例 HPV16/18 相关的 CIN2, 而对照组 470 个妇女中发现 5 例, 保护率几近 100% (95% 可信区间(confidence interval, CI): -7.7~100)^[34]. 表 3 显示的是四价疫苗接种完 3 个剂量后 1.5 年时的效果.

() 疫苗对已经感染有 HPV 相关型别的妇女的保护效果. 目前, 关于疫苗对已经感染有 HPV 相关型别妇女的保护效果的资料仅限于四价疫苗^[34]. 在



年龄	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
n	67	131	165	142	165	150	109	80	135	423	500	594	550	527	375

图5 四价疫苗接种完3个剂量后 HPV6 抗体滴度(年龄分布)

表3 四价疫苗的效果(妇女按照执行手册接种了3个剂量的疫苗且过去或最近没有感染疫苗相关的 HPV 型别)

临床终点	疫苗接种组		安慰剂组		疫苗的效果(%) (95% CI)
	女性人数	病例数	女性人数	病例数	
HPV16/18 相关的 CIN2/3 或 AIS	8487	0	8460	53	100% (92.9~100)
HPV16/18 相关的 VIN2+	7897	0	7899	8	100% (41.4~100)
HPV16/18 相关的 VaIN2+	7897	0	7899	5	100% (< 0~100)
HPV16/18 相关的生殖器疣	7897	1	7899	91	98.9% (93.7~100)

四价疫苗实验中,有 27%的妇女以前有或者目前正在感染四价疫苗中所包括的 HPV 型别中的一种或几种。对于参加实验时只感染有一种疫苗相关 HPV 型别的妇女,疫苗对于预防妇女感染其他 3 种疫苗相关 HPV 型别和相关疾病还是有很好的保护作用^[41]。但是,疫苗对于开始 3-剂量接种方案时已经存在的感染的进展情况没有任何影响。

在 1763 名 HPV DNA 阴性但 HPV 相关型别特异抗体阳性的妇女中,对照组有 4 例发生 CIN2/3 或 AIS,而疫苗接种组没有发生 1 例,保护效果是 100%,但没有统计学显著性(95% CI: -63.6~100)。在 1287 例 HPV DNA 阳性但 HPV 特异抗体阴性的妇女中,HPV16 或 18 相关的 CIN2/3 或 AIS 的发生率比 HPV 阴性的妇女高出 10 多倍,其中,对照组发生 57 个病例,疫苗接种组发生 42 个病例,疫苗的保护效果是 31.2% (95% CI: -4.5~54.9),大部分病例都是在实验刚开始时就已经感染了这些 HPV 型别。在 972 例

HPV DNA 阳性且 HPV 特异抗体也阳性的妇女(许多已经有早期癌前病变)中,疫苗接种组发生 CIN2/3 或 AIS 的病例(79 例)多于对照组(69 例),但差异并不显著。

总之,现有疫苗对于接种时就已经存在的疫苗相关 HPV 型别的感染是没有什么效果的,这在预料之中,因为疫苗本来就不是治疗性的,也不是用于清除已经存在的感染的。当然,也有可能时间长了以后,结果也会有所改变,因为疫苗还有可能减少相同型别的再感染。但是,这些结果只能等进一步的随访来说明。

() 四价疫苗对所有参加实验的妇女的总体效果。参加实验的研究对象中包括的妇女有的过去感染过 HPV,有的现在感染有 HPV,还有的细胞学已经异常。观察到的疫苗对所有妇女的效果取决于观察期的长短。早的话,疫苗的效果不会太好,因为第一次接种时已经存在的感染会首先出现结局。对于那

些已经感染有一种疫苗相关 HPV 型别的妇女, 四价疫苗还是能有效地保护他们不发生与其他疫苗相关 HPV 型别有关的疾病. 总之, 疫苗在全人群中的效果远远低于在没有感染任何疫苗相关 HPV 型别的妇女中的效果. 因此, 在女孩还没有暴露于 HPV 之前就接种疫苗对于疫苗的效果是至关重要的.

表 4 显示的是四价疫苗在所有参加实验的妇女中的效果. 这只是早期的估计值, 如果长期随访下去, 结果可能会有改变. 接种组中检测到的绝大多数 CIN, 生殖器疣, VIN 和 VaIN 都是首次疫苗接种时已经存在的 HPV 感染导致的结果.

研究开始时只有个别女性感染有疫苗相关 HPV 型别, 因此, 几乎所有妇女都能从疫苗中获益. 也就是说, 在给妇女接种疫苗前, 没有必要先筛查 HPV 的感染状况.

7.4 HPV 疫苗的交叉反应

初期的分析结果显示, 两个疫苗都有交叉保护性, 保护妇女不感染另外两个关系很密切的 HPV 型别——HPV31 和 45^[34,42]. 二价疫苗 期实验的持续随访发现, HPV45 和 31 感染的发生率明显低, 而对其他型别则没有明显的保护效果(如 HPV33, 52 和 58). 因为研究中没有足够的与 HPV31 和 45 相关的 CIN 病例, 所以无法就疫苗对这些临床疾病的保护效果进行评估. 至于四价疫苗, 有研究验证疫苗诱导的抗体能否中和 HPV31 和 45 的感染性. 在 10 个疫苗接种者中, 10 个人的血清抗体可以中和 HPV18 假病毒粒子, 6 个人的血清抗体可以中和 HPV45 假病毒粒子, 8 个人的血清抗体可以中和 HPV31 假病毒粒子. 该研究的结论是, 接种四价 HPV 疫苗既可以诱导能够中和疫苗相关 HPV 型别感染的抗体反应, 也可以诱导能够中和与疫苗不相关 HPV 型别感染的抗体反应^[42].

对于交叉保护性的临床意义, 还有必要确定 HPV 疫苗能否降低除 HPV16 和 18 外其他 HPV 型别引起的 CIN 发病率. 这两种疫苗都在进行相关的研究.

7.5 HPV 疫苗的保护期

迄今为止发表的有关免疫反应的数据是在二价疫苗接种后 6.4 年和四价疫苗接种后 5 年^[43,44]. 在第 3 个剂量接种完后, 抗体水平达到最高, 然后下降约 1 个指数单位, 直至第一次接种后 18 个月; 接着, 抗体水平保持较高平稳状态, 高于自然感染看到的抗体水平(图 6). 目前还不能确定的是, 按照临界值确定的血清阳性是否与临床保护性相关. 两个疫苗公司都计划在接种完第 3 个剂量以后至少随访 14 年, 以确定抗体的持续时间和临床保护效果.

一项具有挑战性研究的早期结果显示, 241 名已接种四价疫苗的妇女, 在参加研究 5 年后接种第 4 个剂量, 抗体水平快速增高, 说明 HPV 疫苗可以诱导免疫记忆^[45].

7.6 HPV 疫苗的安全性

HPV 疫苗不包含有任何活的生物学制品或 DNA, 所以它们是没有传染性的. 两个疫苗都显示有很好的人群耐受性. 虽然接种组中接种部位发生副作用(疼痛、红斑和水肿)的频率高于对照组, 但任何实验中, 接种组发生严重副作用的频率都不高于对照组, 而且没有任何死亡发生^[34,44]. 目前还没有关于疫苗在免疫功能低下人群中安全性和有效性的资料.

在四价疫苗整个研究过程中, 只有个别(0.1%)研究对象因为不良反应退出了研究. 21646 个人中有 17 例死亡, 这与健康人群中估计发生的死亡数相似, 最常见的死因是摩托车交通事故; 有 102 个人在某一次接种后 1~15 天报告有严重不良反应发生, 这包括 1 例气管痉挛和 2 例哮喘.

表 4 四价疫苗在所有妇女中预防与 HPV6, 11, 16 和 18 相关的临床终点的效果

临床终点	疫苗接种组		安慰剂组		疫苗的效果(%) (95% CI)
	女性人数	病例数	女性人数	病例数	
HPV6/11/16/18 相关的 CIN2/3 或 AIS	9831	122	9896	201	39.0(23.3~51.7)
HPV16 相关的 CIN2/3 或 AIS	9831	115	9896	184	37.2(20.3~50.7)
HPV18 相关的 CIN2/3 或 AIS	8814	7	8846	33	78.7(51.0~92.0)
HPV6/11/16/18 相关的 VIN2/3	8954	7	8962	22	68.1(22.7~88.5)
HPV6/11/16/18 相关的 VaIN2/3	8954	2	8962	9	77.7 (< 0~97.7)
HPV6/11/16/18 相关的生殖器疣	8954	58	8962	184	68.5(57.5~77.0)

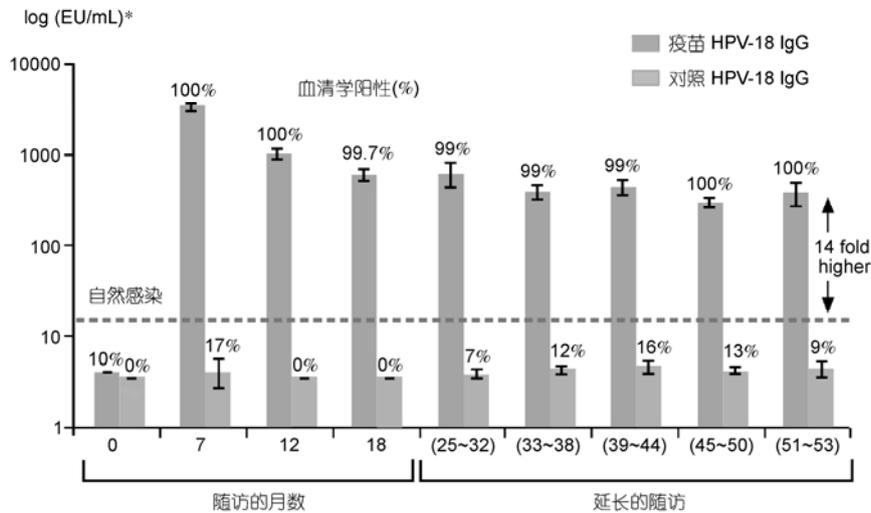


图 6 接种二价疫苗后 HPV18 的抗体水平

0, 接种起始; *, Eu 为酶联免疫吸附实验(ELISA)的单位

四价疫苗临床研究也评估了研究对象在最多四年的随访中发生其他新问题的情况。在接种组(11813人)中, 5个人发生了非特异性关节炎, 2个类风湿性关节炎, 1个青少年关节炎和1个反应性关节炎。在安慰剂组, 有2例发生系统性红斑狼疮。

7.7 HPV 疫苗的成本-效益分析

在已经有宫颈癌筛查项目的地方, 增加 HPV 疫苗接种项目将会有很好的成本-效益, 尤其是筛查的成本会因为筛查起始年龄的提高或筛查频率的降低而大大减少。至于其他效益, 如随访异常的筛查结果和治疗癌症、生殖器疣和其他 HPV 相关疾病等, 在很大程度上因国家的不同而不同。与这些结局(如生殖器疣、随访异常的检查结果)相关而节省的成本要比避免不得癌症而节省的成本快。初期的研究结果显示, HPV 疫苗在发展中国家会有很好的成本-效益, 但该结论还需要进一步的研究来证实。

巴西曾经在一些初期数据和发表文献的基础上, 对 HPV 疫苗接种计划做了一项成本效益分析^[46], 其中疫苗的接种成本(包括三剂疫苗的生产成本、耗材成本和发放成本)分别设定为 25、50 和 75 美元, 分析结果如下:

() 单独接种疫苗有可能比一生中筛查 2-3 次还要有效且成本效益要好。

() 与接种疫苗相关的成本效益比与设定的疫苗价格最为相关。将每个女性的疫苗接种成本设定为 75 美元时, 单独接种疫苗的成本效益比(与不接种

相比)约为 500~2000 美元每个损失生命年, 但是如果将每个女性的疫苗接种成本设定为 25 美元, 则成本效益比将低于 100 美元每个损失生命年。

() 接种疫苗和一生中筛查三次组合起来比单独接种疫苗更有效, 但花费也大。然而, 如果每个妇女的接种成本低于 25 美元, 那么这个组合方案的成本效益比将会低于 2000 美元每个损失生命年。因此, 成本越高, 额外的支出就越有价值。巴西的人均 GDP 是 7400 美元, 根据巴西宏观经济和卫生委员会建议的人均 GDP 临界值, 这种组合方案的成本效益还是很好的。

7.8 影响 HPV 疫苗接种效益的主要因素

在一个国家, HPV 疫苗接种效益的程度取决于以下因素:

() 疫苗保护的 HPV 型别导致的疾病负担, 或交叉保护的 HPV 型别导致的疾病负担。

() 疫苗的有效性。

() 可达到的疫苗接种的人群覆盖率。

() 疫苗保护期的长短。

这些因素可能在不同的年龄组或高 HIV 感染率的人群中不同。在评估不同的接种方案时, 既要考虑到疫苗对接种人群的直接保护作用, 又要考虑到因为减少了 HPV 的传播而起到的对其他人的间接保护作用; 同时, HPV 疫苗的引入还可能会影响筛查项目的效益, 产生很重要的结果^[47]。但是, 到目前为止, 人们对 HPV 流行病学、自然史(如传染率的年龄和性

别差异、自然免疫的时间长短、重新激活是否会发生、HPV 基因型交互作用以及 CIN2 和 3 的自然史等)还不是特别清楚, 阻碍了建模评估工作。

7.9 影响 HPV 疫苗接种成本的主要因素

HPV 疫苗的成本有可能是整个接种项目最为重要的决定因素。在疫苗已经获得营业执照的国家, 疫苗每个剂量的价格在 100 美元以上, 整个接种过程需要 300 美元以上。生产厂家已经表示, 他们愿意在不同经济条件的国家, 设立不同的疫苗价格。

HPV 疫苗的发放成本可能比其他已经存在的给婴儿接种的疫苗的发放成本要高, 因为在大部分发展中国家, 都需要新建一个项目来开展 HPV 疫苗的接种。很少有国家已经建立了给儿童提供健康保健的专用项目, 因此, 建立和维护一个全新的 HPV 疫苗接种系统还是要深思熟虑的^[48]。目前, 在印度、秘鲁、乌干达和越南开展的适宜健康技术项目(program for appropriate technology in health, PATH)将有助于了解 HPV 疫苗接种项目的成本问题。如果疫苗能减少到两个剂量, 或者能够和其他疫苗一起接种, 如上学时或者婴儿期, 接种成本会大大降低。因此, 对这些方法的评估迫在眉睫。

8 结论

在发展中国家, 宫颈癌是妇女癌症死亡的第一位死因。据估计, 世界上与 HPV 相关的癌症死亡有 91%

都是源于宫颈癌。现有的 HPV 疫苗在预防疫苗相关 HPV 型别的感染及其相关疾病方面有很好的效果, 尤其是对那些初次接种时 HPV DNA 和血清抗体都阴性的女性, 效果特别好。疫苗的保护效果至少可以持续 6.4 年以上。至于疫苗在非洲和高 HIV 感染率人群中的安全性和有效性, 还缺乏相关的资料。HPV 疫苗可以减少, 但不能完全消除宫颈癌的危险性。HPV 疫苗在广泛使用后, 预防宫颈癌还是需要筛查项目的, 虽然筛查方案要有所调整^[49]。HPV 疫苗最初的接种人群很可能是青春前期的女孩(9~12 岁), 但接种其他年龄组的成本-效益分析还是很有必要的。有关 HPV 流行病学在各个地区和国家之间的变化、HPV 感染的自然史和传播途径、HPV 疫苗的保护机制和时间长短、不同接种和筛查方案的成本和效益分析等都将有助于预测这些新疫苗带来的益处^[50]。一旦疫苗的价格在不同收入水平的国家确定下来, 发放疫苗的成本被评估清楚, 那么不同方案的成本效益分析将会指导政策制订者制订相关的政策。如果 2-剂量方案能够被采纳, 或者 HPV 疫苗可以在更小一些的年龄组与其他疫苗一起接种(如入学时或婴儿期), 疫苗的发放就大大可行了。我们要考虑开发新的方案来资助 HPV 疫苗的引入计划^[51], 利用各种机会快速建立新的合作伙伴, 以用于疫苗的发放、资助和效果的监测。

参考文献

- 1 International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses. Lyon: IARC Press, 2006 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 90)
- 2 Munoz N, Bosch F X, De Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003, 348: 518—527[[doi](#)]
- 3 Parkin D M, Bray F. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, 2006, 24(suppl 3): S11—S25
- 4 Koshiol J E, Laurent S A, Pimenta J M. Rate and predictor of new genital warts claims and genital warts-related health care utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis*, 2004, 31: 748—752[[doi](#)]
- 5 Winer R L, Kiviat N B, Hughes J P, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*, 2005, 191: 731—738[[doi](#)]
- 6 Chin-Hong P V, Vittinghoff E, Cranston R D, et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 896—905
- 7 Silverberg M J, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*, 2003, 101: 645—652[[doi](#)]
- 8 Ho G Y, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 1998, 338: 423—428[[doi](#)]
- 9 Moscicki A B, Schiffman M, Kjaer S, et al. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*, 2006, 24(suppl 3): S42—S51[[doi](#)]

- 10 Ostor A G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol*, 1993, 12: 186—192[[doi](#)]
- 11 Clifford G M, Smith J S, Aguado T, et al. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2003, 89: 101—105[[doi](#)]
- 12 Clifford G M, Smith J S, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer*, 2003, 88: 63—73[[doi](#)]
- 13 Clifford G M, Franceschi S, Diaz M, et al. HPV type distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*, 2006, 24(suppl 3): S26—S34
- 14 Smith J S, Lindsay L, Keys J, et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical neoplasia: An update of meta-analysis and identification of global data gaps. *Int J Cancer*, 2007, 121: 621—632[[doi](#)]
- 15 Myers E R, McCrory D C, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol*, 2000, 151: 1158—1171
- 16 Castle P E, Schiffman M, Herrero R, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*, 2005, 191: 1808—1816. [[doi](#)]
- 17 Munoz N, Mendez F, Posso H, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*, 2004, 190: 2077—2087[[doi](#)]
- 18 Kjaer S K, Chackerian B, van den Brule A J, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10: 101—106
- 19 Winer R L, Lee S K, Hughes J P, et al. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*, 2003, 157: 218—226[[doi](#)]
- 20 Smith E M, Johnson S R, Ritchie J M, et al. Persistent HPV infection in postmenopausal age women. *Int J Gynaecol Obstet*, 2004, 87: 131—137[[doi](#)]
- 21 Franceschi S, Herrero R, Clifford G M, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer*, 2006, 119: 2677—2684[[doi](#)]
- 22 Dai M, Bao Y P, Li N, et al. Human papillomavirus infection in Shanxi Province, People's Republic of China: A population-based study. *Br J Cancer*, 2006, 95: 96—101[[doi](#)]
- 23 Wu R F, Dai M, Qiao Y L, et al. Human papillomavirus infection in women in Shenzhen City, People's Republic of China, a population typical of recent Chinese urbanization. *Int J Cancer*, 2007, 121: 1306—1311[[doi](#)]
- 24 Li L K, Dai M, Clifford G M, et al. Human papillomavirus infection in Shenyang City, People's Republic of China: a population-based study. *Br J Cancer* 2006, 95: 1593—1597[[doi](#)]
- 25 Clifford G M, Goncalves M A, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with human immunodeficiency virus: a meta-analysis. *AIDS*, 2006, 20: 2337—2344[[doi](#)]
- 26 Strickler H D, Palefsky J M, Shah K V, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95: 1062—1071
- 27 Palefsky J M. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1998, 23: 15—20
- 28 Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: Pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15: 326—333[[doi](#)]
- 29 Winer R L, Hughes J P, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 2006, 354: 2645—2654[[doi](#)]
- 30 Castellsague X, Munoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003, 31: 20—28
- 31 Carter J J, Koutsky L A, Hughes J P, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis*, 2000, 181: 1911—1919[[doi](#)]
- 32 Koshiol J E, Schroeder J C, Jamieson D J, et al. Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Cancer*, 2006, 119: 1623—1629[[doi](#)]
- 33 Harper D M, Franco E L, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomized controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 1757—1765[[doi](#)]
- 34 Harper D M, Franco E L, Wheeler C M, 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. *Lancet*, 2006, 367: 1247—1255[[doi](#)]
- 35 Villa L L, Ault K A, Giuliano A R, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*, 2006, 24: 5571—5583[[doi](#)]
- 36 Schwartz T F, Spaczynski M, Schneider A, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine*, 2009, 27: 581—587[[doi](#)]
- 37 Munoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: A randomized, double-blind trial. *Lancet*, 2009, 373: 1949—1957
- 38 Wheeler C M, Bautista O M, Tomassinic J E, et al. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine*, 2008, 26: 686—696[[doi](#)]
- 39 Villa L L, Costa R L, Petta C A, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebocontrolled multicentre phase efficacy trial. *Lancet Oncol*, 2005, 6: 271—278[[doi](#)]
- 40 Garland S M, Hernandez-Avila M, Wheeler C M, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1928—1943[[doi](#)]
- 41 Ferris D, For the FUTURE study group. Efficacy of a quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection: A combined analysis. Proceedings of European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN), 2006, Apr, 23—26. Paris, France (Abstract S11-2)
- 42 Smith J F, Brownlow M K, Brown M J, et al. Gardasil™ antibodies cross-neutralize pseudovirion infection of vaccine-related HPV types. Proceedings of 23rd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, 2006 Sep 1—7, Prague (Abstract PL 1~6)
- 43 Harper D, Gall S, Naud P, et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix™ (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at: Society of Gynecologic Oncologists 39th Annual Meeting on Women's Cancer. 2008, Mar 9—12. Tampa, FL, USA
- 44 Villa L L, Costa R L R, Petta C A, et al. Efficacy of a prophylactic quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up. Proceedings of European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN), 2006, Apr 23—26. Paris, France (Abstract in Addendum)
- 45 Villa L L, Costa R L R, Petta C A, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. Proceedings of 12th International Conference on Infectious Diseases, 2006. Lisbon, Portugal
- 46 Goldie S J, Kim J J, Kobus K, et al. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine*, 2007, 25: 6257—6270[[doi](#)]
- 47 Garnett G P, Kim J J, French K, et al. Modelling the impact of HPV vaccines on cervical cancer and screening programmes. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl 3): S178—S186[[doi](#)]
- 48 Kane M A, Sherris J, Coursaget P, et al. HPV vaccine use in the developing world. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl 3): S132—S139[[doi](#)]
- 49 Franco E L, Cuzick J, Hildesheim A, et al. Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl 3): S171—S177[[doi](#)]
- 50 Franco E L, Bosch F X, Cuzick J, et al. Knowledge gaps and priorities for research on prevention of HPV infection and cervical cancer. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl 3): S242—S249[[doi](#)]
- 51 Batson A, Meheus F, Brooke S. Innovative financing mechanisms to accelerate the introduction of HPV vaccines in developing countries. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl 3): S219—S225[[doi](#)]

Introduction to human papillomavirus and vaccines

DAI Min, LI Ni

Cancer Institute & Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Human papillomavirus (HPV) is the DNA virus that infects skin or mucosal cells. There are more than 100 known HPV genotypes, at least 13 of which cause cancer of the cervix and are associated

with other anogenital cancers and cancers of the head and neck; they are called “high-risk” genotypes. The two most common genotypes (genotypes 16 and 18) cause approximately 70% of all cervical cancers. HPV (especially genotypes 6 and 11) also causes genital warts, a common benign condition of the external genitalia that causes significant morbidity. HPV is highly transmissible, with peak incidence of infection soon after the beginning of sexual activity. Most people acquire the infection at some time in their life. Factors contributing to development of cervical cancer after HPV infection include immune suppression, multiparity, early age at first delivery, cigarette smoking, long-term use of hormonal contraceptives, and co-infection with *Chlamydia trachomatis* or Herpes simplex virus. HPV vaccines are prepared from virus-like particles (VLPs), produced by recombinant technology. They do not contain any live biological product or DNA, so are non-infectious. A quadrivalent vaccine produced by Merck Company, containing VLPs related to HPV genotypes 6, 11, 16 and 18, was firstly licensed in 2006, and a bivalent vaccine produced by GSK company, containing VLPs related to HPV genotypes 16 and 18, was licensed afterwards. The vaccines are designed to prevent infection and disease due to their respective genotypes, and are not designed to treat persons who have already been infected with them. HPV vaccines induce high levels of serum antibodies in virtually all vaccinated individuals and are generally well tolerated. Adverse events at the injection site occur more often in vaccine recipients than controls, but the incidence of serious adverse events (SAEs) was not significantly higher among vaccine recipients in any of the trials.

human papillomavirus, vaccine

doi: 10.1360/972009-812