

应在青少年男男性行为人群中推广人乳头瘤病毒疫苗

邹华春 张麟 周沛峯 张磊

【关键词】 男男性行为人群; 人乳头瘤病毒; 疫苗

Teenage men who have sex with men should be vaccinated against human papillomavirus infection Zou Huachun^{1,2,3}, Zhang Lin⁴, Chow Eric Puifung^{2,5}, Zhang Lei⁶. 1 School of Public Health and Community Medicine, the University of New South Wales, Australia; 2 Melbourne Sexual Health Centre, Alfred Health, Australia; 3 Centre for Population Health, Burnet Institute, Australia; 4 Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College, Peking Union Medical College Hospital, China; 5 Central Clinical School, Faculty of Medicine, Nursing and Health Sciences, Monash University, Australia; 6 Surveillance and Evaluation Program for Public Health, The Kirby Institute, the University of New South Wales, Australia

Corresponding author: Zou Huachun, Email: rolfe1234@gmail.com

【Key words】 Men who have sex with men; Human papillomavirus; Vaccine

人乳头瘤病毒(HPV)是全球范围内最常见的性传播病毒^[1,2]。HPV已知的100多种基因型中,约有40种基因型可感染肛门和生殖器的鳞状上皮。根据HPV基因型与宫颈癌的关联程度,分为高危型和低危型。低危型HPV(如HPV6和11)可引起肛门和生殖器疣等轻度病变,高危型HPV(如HPV16和18)可致子宫颈和肛门鳞状上皮的高度病变(high-grade dysplasia)并逐渐发展成子宫颈癌和肛门癌等癌症。在85%的直肠癌、70%的子宫颈癌、70%的阴道癌、50%的阴茎癌、40%的外阴癌、35%的口咽癌等病例中均可以检测到HPV^[3]。

1. HPV疫苗:目前上市的HPV疫苗有默克公司生产的Gardasil(四价疫苗,可有效预防HPV6/11/16/18感染)和葛兰素史克公司生产的Cervarix(二价疫苗,可有效预防HPV16/18感染)。其中以Gardasil使用更广,是一种灭活的重组疫苗,需要在6个月内注射3次。多中心临床试验显示,四价HPV疫苗Gardasil在18~24岁年轻女性中对子宫颈癌的保护率接近100%^[4];在16~26岁年轻异性恋男性中对HPV相关癌前病变的保护率为90%^[5],在16~26岁的MSM人群中对肛门生殖器疣的保护率为78%,对肛门鳞状上皮癌变(anal intraepithelial neoplasia, AIN)的保护率为75%^[6]。在上述人群中该疫苗均可有效预防HPV的新发感染,且有可靠的安全性^[4-6]。基于这些临床试验数据,WHO和美国疾病预防控制中心(CDC)均建议在年轻男女性中接种HPV疫苗^[7,8]。截至2013年5月,共有美国、澳大利亚等45个国家(主要是欧美发达国家)在年轻女性中推广了HPV疫苗接种计划^[9]。虽然WHO和美国CDC也推荐在青年男性中接种HPV疫苗^[10],但截至目前,澳大利亚是唯一一个在男性中推广HPV疫苗接种计划的国家。澳大利亚从2013年开始为12~13岁男童免费接种Gardasil疫苗,以预防HPV及其相关的病变^[11]。

2. 推广HPV疫苗的意义:在推广应用HPV疫苗的国家,女性和异性恋男性均可获益,但唯有MSM未从中受益。然而MSM人群,尤其是感染了HIV的MSM人群其HPV感染率和新发感染率显著高于异性恋男性人群^[3,12]。该人群肛门癌发病率与未接种过HPV疫苗女性的子宫颈癌发病率相当,约为80人/10万人年^[12-13]。该人群亟需纳入HPV疫苗接种规划中。目前全球只有一些发达国家和地区在女性中免费推行HPV疫苗接种。但由于考虑到在男性人群中推广HPV疫苗的成本效益相对较小,而在女性中推广HPV疫苗可以惠及到男性中大多数的异性性行为人群(men who have sex with women, MSW)。数学模型显示在MSM人群中推广HPV疫苗有良好的成本效益,且越早推广成本效益越高。在美国MSM人群中如12岁之前接种HPV疫苗,每挽回一个生存质量调整人年(quality-adjusted life year, QALY),需要花费1.5万美元;而在26岁之前给该人群接种HPV疫苗,如达到同样的预防效果,则需花费3.8万美元^[14]。这些数据均低于美国目前疫苗的成本效益下限(每挽回一个QALY约为5万美元)。如果认为对所有男性接种疫苗的成本过高,可考虑对MSM这一受HPV危害的特殊人群接种疫苗,且在MSM人群中越早接种疫苗,成本效益越高。

3. 推广HPV疫苗的决定因素:推广接种疫苗不仅需要较高的成本效益,还需充分了解病毒感染目标人群的自然史,使其对疫苗有足够的需求和接受度。

(1)目标人群HPV的自然史:目标人群中HPV的自然史以及感染率和新发感染率是影响HPV疫苗推广策略的重要因素。在女性中推广HPV疫苗之前,已有大量关于HPV在女性中的自然史以及感染率和新发感染率的研究。虽然WHO和美国CDC等均推荐在男性中推广HPV疫苗,但截至目前,针对男性,尤其是MSM人群的HPV感染相关报道还很有限。最近,澳大利亚的一项前瞻性研究首次观察了青少年MSM人群HPV DNA和抗体的感染率和新发感染率^[11]。该研究从“同志”(gay and bisexual men)社区(大学同志社团、年轻同志组织、同志电台广播、同志杂志、同志游行等)以及性病门诊等招募了200名16~20岁青少年MSM(一个相对性经验较少,且最有可能被HPV疫苗惠及的人群),并在12

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.09.024

作者单位:澳大利亚新南威尔士大学公共卫生学院/澳大利亚伯内特研究所(邹华春);澳大利亚阿弗莱德医疗集团墨尔本本性健康中心(邹华春、周沛峯);中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(张麟);澳大利亚莫纳什大学医学院中央临床学院(周沛峯);澳大利亚新南威尔士大学科比研究所公共卫生监测和项目评估室(张磊)通信作者:邹华春, Email: rolfe1234@gmail.com

个月内对每名研究对象随访 4 次(分别是基线、3 个月、6 个月和 12 个月),每次调查包括行为学问卷及采集肛门、阴茎、口腔拭子(检测 HPV DNA)和血样(检测 HPV 抗体),还检测 HIV、衣原体感染及梅毒、淋病等性病。该研究检测了 37 种 HPV 亚型 DNA 和 Gardasil 可以预防的 4 种 HPV 亚型(HPV6、11、16 和 18, qHPV)的抗体。青少年 MSM 人群性经验的中位数为 1.8 年,该人群 87% 和 85% 的人有主动或被动肛交史,过去一年主动和被动肛交性伴中位数分别为 2 和 3 人,分别有 40% 和 47% 的人在过去一年的主动和被动肛交中坚持每次都使用安全套。调查显示,39% 的调查对象感染了至少一种 HPV 亚型,31% 的调查对象感染了至少一种高危 HPV,23% 的调查对象感染了至少一种 qHPV。HPV 感染率随性伴数的增多而迅速增加。例如,HPV 感染率从无被动肛交行为的青少年 MSM 中的 10% 猛然上升到有过 4 个以上被动肛交性伴的青少年 MSM 中的 48% ($P < 0.001$)。该研究还发现,肛门和阴茎的 HPV 新发感染率分别为 57.1 和 64.5 人/100 人年。通过肛交,HPV 从阴茎传到肛门的概率接近 100%,而从肛门传到阴茎的概率约为 10%,表明青少年 MSM 人群中 HPV 的感染率和新发感染率已经很高,且随着性经验的增加而不断增高。为了防止因 HPV 引起的尖锐湿疣和肛门癌等病变,HPV 疫苗应尽早在该人群中推行。

(2) 目标人群对 HPV 疫苗的认知和接受程度:青少年 MSM 对于 HPV 的认知以及对 HPV 疫苗的需求和接受程度则是影响疫苗推广的决定性因素。上述澳大利亚的前瞻性研究发现,调查人群对 HPV 有较高的认知(入组前调查对象曾接受 HPV 知识讲解),其中 80% 表示不会自购该疫苗,但如 MSM 人群可免费接种该疫苗,有 86% 的人会告知医生自己的性取向以获得疫苗。调查对象还描述了疫苗接种理想年龄。 $> 50\%$ 的调查对象认为疫苗接种理想年龄应晚于其首次肛交时间,首次主动和被动肛交年龄中位数分别比疫苗接种理想年龄中位数小 0.21 和 0.17 年。表明如不能及早接种疫苗,很多青少年 MSM 已感染了 HPV。该研究结果显示,在教授一定的 HPV 相关知识后,有针对性对 MSM 人群接种 HPV 疫苗,尤其是在那些尚未在男性中推广 HPV 疫苗的地区和地区^[15]。接种疫苗应在 MSM 发生性行为之前的童年期。但即使 HPV 疫苗向 MSM 人群免费提供,并非所有青少年 MSM 都愿意向医生透露自己的性取向以获得该疫苗。尽管发达国家(对“同志文化”较为宽容)的青少年 MSM 已向医生表明自身性取向(如澳洲有 55% 的青少年 MSM 已向医生透露性取向^[15]),但在中国等比较传统的国家,还很难向外人透露自己的性取向。尤其是青少年 MSM,其中有些还未发生过同性性行为,甚至尚未意识到自己的性取向。目前我国尚未对青少年 MSM 的性取向做过系统研究。

(3) 影响 HPV 疫苗推广的其他因素:由于 HPV 疫苗价格昂贵,加之对 HPV 危害的了解有限,难以推动普通人群购买疫苗。目前一些发达国家仅为女性提供免费 HPV 疫苗。在我国的 MSM 人群中推广 HPV 疫苗,还可能面临该人群对疫苗认知程度不高,或者不愿透露自己性取向而获得疫苗,或者在发生首次性行为前并未注射疫苗等问题。推广性病相关疫苗应避免采取强制性,尤其是那些只针对单一性别人群,或者长期保护效果尚不明确的疫苗^[16]。HPV 疫苗自

2006 年问世不足 10 年,其对各人群长期的有效性及推广策略还需提供更多支持数据。应向目标人群提供充分的相关知识和可能的副作用,在知情同意情况下自主选择是否接种。而对儿童青少年,还应向其监护人提供相关信息。

4. 我国 MSM 人群 HPV 流行情况:我国 MSM 人群 HPV 感染率非常高。一项荟萃分析发现我国 MSM 人群 HPV 的感染率为 66.3% (95% CI: 57.4% ~ 74.1%),其中 HIV 阳性 MSM 人群 HPV 感染率为 92.6%。该人群以 HPV16(感染率为 8.0%, 95% CI: 2.8% ~ 20.9%) 和 HPV18(感染率为 5.9%, 95% CI: 2.7% ~ 7.2%) 亚型最常见^[17]。90% 以上的中国 MSM 尚未感染 HPV16 和 18 这两种最易致癌,但是可以用 Gardasil 预防的高危型 HPV,这就给疫苗预防 HPV 提供了契机。如果绝大多数人已经感染了高危型,那疫苗推广的意义就大打折扣了。但目前国内尚无该人群 HPV 新发感染率和传播概率的研究,且亟需关于 HPV 在男性,尤其是青少年 MSM 人群中的自然史、感染率和新发感染率,以及该人群对 HPV 及其疫苗的认知和接受度等方面的研究,为国家制定 HPV 疫苗免疫策略提供有效参考。

综上所述,应在青少年 MSM 中推行 HPV 疫苗,以预防感染及其发生相关的各种病变,可在该人群首次性行为之前注射 HPV 疫苗。

参 考 文 献

- [1] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection[J]. Am J Med, 1997, 102(5A): 3-8.
- [2] Myers ER, McCrory DC, Nanda K, et al. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis[J]. Am J Epidemiol 2000, 151(12): 1158-1171.
- [3] Grulich AE, Jin F, Conway EL, et al. Cancers attributable to human papillomavirus infection[J]. Sex Health, 2010, 7(3): 244-252.
- [4] Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases[J]. N Engl J Med, 2007, 356(19): 1928-1943.
- [5] Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males[J]. N Engl J Med, 2011, 364(5): 401-411.
- [6] Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia[J]. N Engl J Med, 2011, 365(17): 1576-1585.
- [7] World Health Organisation. WHO recommendations for routine immunization-summary tables, Table 1, February 24, 2014 [DB/OL]. http://www.who.int/immunization/policy/immunization_routine_table1.pdf.
- [8] Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 2007, 56(RR-2): 1-24.
- [9] World Health Organisation. Countries using HPV vaccine in national immunization schedule and planned introductions, May 2013 [DB/OL]. http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/decision_implementation/en/.
- [10] FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2010, 59(20): 630-632.
- [11] Zou H, Tabrizi SN, Grulich AE, et al. Early acquisition of anogenital human papillomavirus among teenage men who have sex with men[J]. J Infect Dis, 2014, 209(5): 642-651.
- [12] Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. Age-specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study[J]. J Infect Dis, 2004, 190(12): 2070-2076.
- [13] Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer[J]. N Engl J Med, 1987, 317(16): 973-977.
- [14] Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(12): 845-852.
- [15] Zou H, Tabrizi SN, Grulich AE, et al. How very young men who have sex with men review vaccination against human papillomavirus [J]. Vaccine, 2014, 32(31): 3936-3941.
- [16] Hawkes S, Kismodi E, Larson H, et al. Vaccines to promote and protect sexual health: policy challenges and opportunities [J]. Vaccine, 2014, 32(14): 1610-1615.
- [17] Chow EP, Tucker JD, Wong FY, et al. Disparities and risks of sexually transmissible infections among men who have sex with men in China: a meta-analysis and data synthesis[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89959.

(收稿日期: 2014-05-07)
(本文编辑: 张林东)