

人乳头状瘤病毒疫苗接受现状及其影响因素的研究进展

梅玲蔚 综述,熊正爱[△]审校(重庆医科大学第二附属医院妇科,重庆 400010)

【关键词】 人乳头状瘤病毒; 宫颈癌; 人乳头状瘤病毒疫苗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.22.053 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)22-3206-03

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,人乳头状瘤病毒(HPV)已经证实是宫颈癌的主要致病病毒,HPV 疫苗自 2006 年上市以来,其安全性和有效性已被证实。尽管很多国家实施大规模疫苗接种计划,但最终的效果却不尽相同。HPV 疫苗要实现其有效性,必须保证较高水平的接种率,公众接受度是实现高接种率的前提。因此了解全球范围内公众的疫苗接受度、接种率的现状及其影响因素,为疫苗的全面推广指明方向。

1 HPV 及其疫苗

HPV 被广泛公认为宫颈癌的致病病毒。HPV 有多种亚型,可以感染肛门及生殖道,其中高危型 HPV 感染导致癌症发生。两种最常见的类型为 HPV-16 和 HPV-18,在宫颈鳞癌和腺癌的检出率分别为 60%~78%、72%~94%^[1-2]。

目前上市的 HPV 疫苗有由默克公司研制的四价疫苗(HPV-6,11,16,18)Gardasil,以及由葛兰素史克公司研制的二价疫苗(HPV-16,18)Cervarix 两种。两种疫苗均推荐 10~13 岁青少年女孩在首次发生性行为及暴露前接种^[3],连续 6 个月内接种 3 次。

假设疫苗 100% 的有效率和覆盖率,那么全面实施疫苗接种计划可以降低高达 76% 的宫颈癌相关的死亡^[4]。有人参照这种假设预测贫穷国家若达到 70% 的覆盖率则足以降低约 31.1%~60.1% 宫颈癌的病死率。不管是经济落后的国家还是发达国家,与宫颈癌筛查相比,疫苗免疫计划都将有可能更符合成本-效益,当然前提是疫苗的价格合理,同时必须慎重考虑疫苗的运输和管理产生的成本及可操作性。

2 HPV 疫苗的接种现状

尽管 HPV 疫苗的安全性及有效性已经得到临床验证,但疫苗接种的覆盖率在不同国家或者同一国家的不同地区之间都有很大差异。即使在发达国家疫苗计划的实施成功率也不尽相同。美国 2010 年研究显示,12 岁以下的女童仅有 14% 接种第一针疫苗,所有女性中,仅 14% 的人接种完整的 3 次剂量。西班牙裔、亚洲裔和非裔加勒比海女孩很少接种了 3 次剂量,有超过 2 000 名父母的女儿没有接种疫苗,约 60% 的父母对女儿是否接种疫苗不感兴趣或者是不确定的^[5]。但美国疫苗的接种率正逐年增加,2010 年大约有 32% 的女孩接受超过 3 次疫苗注射^[6]。

HPV 病毒主要是通过性行为传播,因此女孩初次性行为之前接种更有效,这也是影响疫苗接受度的一个不利因素。美国少女的性行为调查显示,14 岁女孩中 10% 有初次性生活,在某些种族比例高达 17%^[7],早期疫苗接种显得尤为重要。

截止 2010 年,18 个欧洲国家已经实施 HPV 疫苗计划,覆盖率高于美国。在西班牙和苏格兰,以学校为基础的疫苗免疫计划达到了较高的覆盖率。例如在苏格兰有 92% 参与疫苗计

划的女孩已经接受第 1 剂疫苗注射,有 81% 女孩完成了所有规定接种剂量^[8]。而法国疫苗是自愿接种,且报销比例少,3 针剂量的接种覆盖率为 28.5%^[9]。美国的研究已经证实,以学校为基础的疫苗接种通常更容易获得高覆盖率,最低覆盖率可达 65%,而其他方案覆盖率仅 19%^[7]。2007 年澳大利亚也实施了以学校为基础的接种方案,3 针接种平均覆盖率达 15%~72%^[10]。葡萄牙已经将预防接种发展成为全民覆盖的基本医疗设施,2010 年为止葡萄牙通过国家卫生健康中心实施的接种计划 3 剂接种覆盖率高达 81%^[11]。

截至 2010 年世界范围内已有 33 个国家实施 HPV 疫苗计划,发展中国家很少。印度、秘鲁、乌干达和越南等发展中国家已经开始进行疫苗可行性的临床试验。这些国家大部分能实现 70% 的覆盖率,某一个试验中心覆盖率甚至高达 99%^[12]。在卢旺达(非洲中部),默克公司 3 年来向政府捐赠了 200 万剂四价疫苗,最终 3 针剂量的接种率超过 93%^[13]。

3 公众对 HPV 疫苗的态度

公众对疫苗相关知识的了解和如何鼓励公众参与是疫苗计划面临的挑战。同其他疫苗一样,公众质疑 HPV 疫苗的安全性及健康人群接种的必要性。而这样负面恐惧心理可能导致人们拒绝接种疫苗。多项调查发现公众的疫苗接受度普遍较高,超过 80% 的家长支持,然而只有 42% 的年轻女性支持^[14]。疫苗的价格是影响公众接受度的因素之一。在没有全民医保的国家,医疗资源相对紧缺,人均收入不高,价格成为影响疫苗接受度的重要因素。

疾病和疫苗相关知识的了解也影响疫苗的接受度。临床医生或医疗保健人员对父母及女性的直接建议是决定他们接受疫苗的关键因素,接受了医生专业建议的女性疫苗接受度是未接受过建议女性的 4 倍^[15]。简单的疫苗信息宣传资料,足以令 65% 持观望态度的家长 and 20% 持反对意见的家长改变决定^[16],若对这些人群进行有针对性的信息普及和教育将有助于最大限度地提高疫苗的接受度。

针对发展中国家公众 HPV 疫苗态度的研究很少,而且都把重点放在城市。健康知识很难在这些国家普及,因此人们对于疾病和疫苗的认知度相对较低,当然这不会对疫苗的接受度产生负面影响。印度尼西亚尽管只有 66% 的人知道宫颈癌,17% 的人知道 HPV 病毒,但仍有 96% 的人表示会支持 HPV 疫苗^[17]。亚洲 4 个国家多个城市的研究发现群众缺乏对于宫颈癌和病毒的了解(只有 6% 的人知道 HPV 是宫颈癌的致病病毒),而发达国家的疫苗接种现状充分表明健康知识普及和医生的推荐均可以增加疫苗的接受度^[18]。坦桑尼亚的两项研究中均有少数受访者拒绝接种疫苗,原因是担心影响生育,而且其中一项研究中部分受访者表示以前的疫苗接种计划

[△] 通讯作者,E-mail:1178236544@qq.com。

损害了自己的生育能力^[19-20]。在印度南部农村和城市的母亲中进行的调查发现只有印度教母亲听说过宫颈癌或 HPV 感染,尽管刚开始对病毒导致癌症表示怀疑,但她们大多支持疫苗接种,并在知识宣教后,愿意考虑接种疫苗。当然她们也同样关心疫苗价格 and 安全性。印度东部一项在高收入并受过良好教育的人群中调查,33%的人没有听说过宫颈癌,但在阅读了简短的知识宣传单后 74%的人支持接种疫苗^[21]。尽管阿根廷等国家已经着力于提高公众疫苗认知度,但南美洲公众疫苗认知度整体仍然较低^[22]。

4 医务人员对 HPV 疫苗的态度

临床医生和其他医务人员是疫苗推广最可靠的人选,因此他们对于疫苗的态度显得至关重要。但很少有研究调查医务人员对于疫苗的态度。仅有的研究发现,不是所有的临床医生都对 HPV 疫苗表示支持。2009 年美国一项针对多个学科医务人员的调查显示,只有 35%的人表示会常规向青少年推荐接种疫苗^[23]。英国和美国大多医生对青少年女性的疫苗接种较为排斥,随着女孩接种疫苗年龄的增长,医生的支持率越高^[23-24]。这种现象表明医生没有重视女性在暴露于 HPV 之前的疫苗接种,而这样的早期接种,恰恰关系着整个疫苗免疫计划的成败。HPV 疫苗作为一种预防癌症的疫苗,本身会存在一些争议,许多医生都担心这将影响家长的态度。

在亚洲的调查显示几乎所有参与调查的医生都知道 HPV 疫苗,39%的医生不支持疫苗在发生性行为之前接种,大约五分之一的医生认为只有那些性行为混乱的人群需要接种疫苗,五分之一的医生认为谈论 HPV 疫苗是一个潜在的敏感话题^[18]。荷兰 HPV 疫苗的低接种率充分说明了公众及医务工作者对疫苗知识的匮乏给疫苗推广带来的不利影响,国家通过招募保健人员来开展疫苗免疫计划,少数地区 1 针剂量的接种率仅为 31%。

发展中国家医务工作者更需要思考如何提高 HPV 疫苗的认知度和接受度。在欠发达地区,国家卫生管理部门、医务人员及社区工作者应该共同努力普及疾病和疫苗的健康知识。在疫苗应用的初期,多数临床医生和医疗保健人员对疫苗的了解不够全面和详尽,这在他们向公众推荐疫苗接种的时候有直接负面影响。因此医生需要不断更新、充实自己的知识和信息,以更好地指导临床工作。此外,政府及卫生部门的主导性建议也能改变医生们疫苗推广的态度。

5 我国 HPV 疫苗现状

我国 HPV 疫苗尚未上市,中国医学科学院、北京大学人民医院等单位正在对两种 HPV 疫苗进行临床试验。但关于公众对于宫颈癌、HPV 疫苗等知识的认知度调查已经展开。同其他国家一样,疫苗的认知度存在较大的地区、城乡差异,中国香港女性有 9.8%比较了解 HPV 疫苗,50%听说过;而中国内陆女性仅 15%听说过^[25]。2011 年国内部分省会城市女性和医护人员的调查显示,受访女性中 32.85%听说过 HPV,72.31%愿意自己接种 HPV 疫苗,72.59%愿意让其女儿接种疫苗;而医护人员中 89.62%知道 HPV 感染是宫颈癌的必要因素,且 69.22%了解宫颈癌是可以通过疫苗预防,69.77%愿意自己接种疫苗^[26]。疾病与疫苗知识的普及是我国未来 HPV 疫苗计划的准备工作,医务工作者在这其中发挥重要作用,人群的认知度及疫苗的价格也将成为疫苗推广的挑战。

英国每年都有近 1 000 人死于宫颈癌,实施国家疫苗免疫计划,将来可能让超过 700 人免于宫颈癌引起的死亡^[4]。英国

已经意识到这个计划的巨大收益,所以将提高疫苗覆盖率作为目标。但仅少数高收入国家付诸行动,有能力并且开展全面疫苗接种计划,目前接种率不高的国家,应该重新审视之前方案的可行性。以学校为基础非强制性的疫苗计划取得了较高的覆盖率,也值得将来实施疫苗推广时借鉴。对家长、监护人和青年人进行宫颈癌和 HPV 疫苗相关知识教育是非常有必要的,知识普及的方法和重点应当考虑不同人群、种族,而且发展中国家更需要进行这样的知识普及。同时医生和保健人员在决定人群对疫苗的态度中最有影响力,并处于最佳指导地位,这也要求他们具备较完善的知识和信息。另外政府部门的统筹规划和指导也很重要,这些经验和总结都将成为全世界包括我国宫颈癌疫苗引进并推广的重要依据。目前更多大样本、多层次的研究需要开展,以期了解掌握我国人群对疫苗的认知度及其影响因素,便于将来制定更加符合我国实际情况及需要的全民疫苗免疫计划。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Seoud M, Tjalma WA, Ronsse V. Cervical adenocarcinoma; moving towards better prevention[J]. Vaccine, 2011, 29(49): 9148-9158.
- [3] Bosch FX, Tsu V, Vorsters A, et al. Reframing cervical cancer prevention. Expanding the field towards prevention of human papillomavirus infections and related diseases[J]. Vaccine, 2012, 20(30): 1-11.
- [4] Kohli M, Ferko N, Martin A, et al. Estimating the long-term impact of a prophylactic human papillomavirus 16/18 vaccine on the burden of cervical cancer in the UK[J]. Br J Cancer, 2007, 96(1): 143-150.
- [5] Laz TH, Rahman M, Berenson AB. An update on human papillomavirus vaccine uptake among 11-17 year old girls in the United States: National Health Interview Survey, 2010[J]. Vaccine, 2012, 30(24): 3534-3540.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention. National and state vaccination coverage among adolescents aged 13 through 17 years—United States, 2010 [J]. MMWR, 2011, 60(33): 1117-1723.
- [7] Kessels SJ, Marshall HS, Watson M, et al. Factors associated with HPV vaccine uptake in teenage girls: a systematic review[J]. Vaccine, 2012, 30(24): 3546-3556.
- [8] Limia A, Pachón I. Coverage of human papillomavirus vaccination during the first year of its introduction in Spain[J]. Euro Surveill, 2011, 16(21): 19873.
- [9] Fagot JP, Boutrelle A, Ricordeau P, et al. HPV vaccination in France: uptake, costs and issues for the National Health Insurance[J]. Vaccine, 2011, 29(19): 3610-3616.
- [10] Rondy M, van Lier A, van de Kassteel J, et al. Determinants for HPV vaccine uptake in the Netherlands: a multilevel study[J]. Vaccine, 2010, 28(9): 2070-2075.
- [11] Dorleans F, Giambi C, Dematte L, et al. The current state of introduction of human papillomavirus vaccination into National immunisation schedules in Europe: first results

- of the Venice2 2010 survey[J]. *Euro Surveill*, 2010, 15 (47):19730.
- [12] Lamontagne DS, Barge S, Le NT, et al. Human papilloma-virus vaccine delivery strategies that achieved high cover-age in low- and middle-income countries[J]. *Bull World Health Organ*, 2011, 89(11):821-830.
- [13] Binagwaho A, Wagner CM, Gatera M, et al. Achieving high coverage in Rwanda's National human papillomavir-us vaccination programme[J]. *Bull World Health Organ*, 2012, 90(8):623-628.
- [14] Chan ZC, Chan TS, Ng KK, et al. A systematic review of literature about women's knowledge and attitudes toward human papillomavirus (HPV) vaccination [J]. *Public Health Nurs*, 2012, 29(6):481-489.
- [15] Rosenthal SL, Weiss TW, Zimet GD, et al. Predictors of HPV vaccine uptake among women aged 19-26; impor-tance of a physician's recommendation[J]. *Vaccine*, 2011, 29(5):890-895.
- [16] Davis K, Dickman ED, Ferris D, et al. Human papilloma-virus vaccine acceptability among parents of 10-15-year-old adolescents[J]. *Low Genit Tract Dis*, 2004, 8(3):188-194.
- [17] Jaspers L, Budiningsih S, Wolterbeek R, et al. Parental ac-ceptance of human papillomavirus (HPV) vaccination in Indonesia: a cross-sectional study[J]. *Vaccine*, 2011, 29 (44):7785-7793.
- [18] Chow SN, Soon R, Park JS, et al. Knowledge, attitudes, and communication around human papillomavirus(HPV) vaccination amongst urban Asian mothers and physicians [J]. *Vaccine*, 2010, 28(22):3809-3817.
- [19] Remes P, Selestine V, Changelucha J, et al. A qualitative study of HPV vaccine acceptability among health work-ers, teachers, parents, female pupils, and religious leaders in northwest Tanzania[J]. *Vaccine*, 2012, 30(36):5363-5367.
- [20] Watson-Jones D, Tomlin K, Remes P, et al. Reasons for receiving or not receiving HPV vaccination in primary schoolgirls in Tanzania; a case control study[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(10):45231.
- [21] Basu P, Mittal S. Acceptability of human papillomavirus vaccine among the urban, affluent and educated parents of young girls residing in Kolkata, Eastern India[J]. *J Ob-stet Gynaecol Res*, 2011, 37(5):393-401.
- [22] Arrossi S, Maceira V, Paolino M, et al. Acceptability and uptake of HPV vaccine in Argentina before its inclusion in the immunization program; a population-based survey[J]. *Vaccine*, 2012, 30(14):2467-2474.
- [23] Vadaparampil ST, Kahn JA, Salmon D, et al. Missed clinical opportunities: provider recommendations for HPV vaccination for 11-12 year old girls are limited[J]. *Vac-cine*, 2011, 29(47):8634-8641.
- [24] Hopkins TG, Wood NJ, West RM, et al. UK health pro-fessionals' attitudes and knowledge regarding Human Papillomavirus (HPV) vaccination; a West Yorkshire Study[J]. *J Paediatr Child Health*, 2009, 45(11):652-655.
- [25] Qiao YL. Perspective of cervical cancer prevention and control in developing countries and areas [J]. *Chin J Cancer*, 2010, 29(1):1-3.
- [26] 何美, 赵方辉, 洪颖, 等. 城市地区女性和医护人员对 HPV 及疫苗的认知调查[J]. *中国肿瘤*, 2011, 20(7):483-488.

(收稿日期:2014-03-17 修回日期:2014-05-20)

(上接第 3205 页)

- 病临床观察[J]. *基层医学论坛*, 2013, 17(19):2503-2504.
- [8] Kim SI, Han DC, Lee HB. Lovastatin inhibits transfor-ming growth factor-beta1 expression in diabetic rat glomemli and cultured rat mesangial cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(1):80-87.
- [9] 臧会玲, 王春灵, 杨吉春, 等. PPAR γ 在糖尿病肾病中的保护作用[J]. *生理科学进展*, 2010, 41(6):435-438.
- [10] 田雪, 于倩, 张捷, 等. 糖尿病大鼠肾组织中 PPAR- γ 对 TGF- β 1、c-Ski 调控作用的研究[J]. *天津医科大学学报*, 2013, 19(1):31-35.
- [11] 严晋华, 夏旋, 朱延华, 等. 复方血栓通胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用的机制初探[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(30):2099-2103.
- [12] 王辉, 叶同生, 陈素华, 等. 虎杖不同配伍对糖尿病肾病大鼠糖、脂代谢及血液流变学指标的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(12):181-184.
- [13] 张士芬, 涂轶佳. 加味补阳汤在社区老年糖尿病肾病防治中的应用[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(14):3407-3408.
- [14] 邢丽, 杨立民. 补肾活血汤治疗糖尿病肾病对尿蛋白的影响[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(19):421-421.
- [15] 王学琦, 李丰华, 张荣华, 等. 温肾汤治疗早期糖尿病肾病 80 例[J]. *西部中医药*, 2013, 26(9):62-63.
- [16] 蔡瑞玉. 中西医结合治疗糖尿病肾病临床疗效观察[J]. *湖北中医杂志*, 2013, 35(11):5-6.
- [17] 贾学元. 伊贝沙坦与复方丹参联合应用对早期糖尿病肾病患者肾功能及血液流变学的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2013, 10(4):152-154.
- [18] 薛福平, 袁慧欣, 郭丽君, 等. 坎地沙坦脂联合地黄叶总苷治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. *武警医学*, 2013, 24 (10):857-859.
- [19] 叶洪辉, 张志河, 陈向明. 糖脉康颗粒联合卡托普利治疗糖尿病肾病的临床分析[J]. *国际医药卫生导报*, 2013, 19 (22):3440-3443.

(收稿日期:2014-03-04 修回日期:2014-07-12)