

## 关爱美国青少年健康

### ——人乳头瘤病毒疫苗的作用和接种

(上)

Staci L Sudenga, Kathryn E Royse, and Sadeep Shrestha

美国阿拉巴马州, 阿拉巴马大学伯明翰分校 公共卫生学院流行病学系

**【摘要】**用于预防女性宫颈癌的人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗 Gardasil<sup>®</sup> 和 Cervarix<sup>®</sup> 均已通过批准, Gardasil 还被批准用于预防男性女性生殖器尖锐湿疣和肛门癌。本文综述了美国青少年对这些疫苗的接种及疫苗从首次接种到全部完成遇到的困难。2009 年, 在美国约有 44.3% 的 13-17 岁青少年女性接种了至少一次 HPV 疫苗, 但仅有 26.7% 的人接种了全部的三次剂量。一般来说, 美国的东北部和中西部地区的青少年女性 HPV 疫苗的接种率最高, 而东南部的接种率最低。青少年女性 HPV 疫苗首次接种无人种/种族区别, 然而非裔美国人 (23.1%) 和拉丁美洲人 (23.4%) 与白种人 (29.3%) 相比完成全部三个剂量的接种率较低。目前, 青少年女性的疫苗接种率低于预期值, 因此疫苗的模式显示, 男性和女性青少年疫苗接种的成本效益都变高。当前男性青少年 HPV 疫苗接种的指导方针仅推荐“获准使用”, 这使得这些人群超出 HPV 疫苗常规接种数量。疫苗接种面临费用高、可行性低和三次接种完成问题的挑战。对接受疫苗接种影响最大的因素来自青少年本身、医师、家长和社区。未来的努力方向需着眼于在青少年人群中首次性行为前接种 HPV 疫苗的宣传教育, 降低因疫苗接种、完成情况不良的情况导致的相关障碍, 在治疗性疫苗成熟之前, 仍需进行常规宫颈涂片筛查法对成年人和那些已经感染的患者进行检测。

**【关键词】** 人乳头瘤病毒, 疫苗接种, 青少年健康

#### 引言

人乳头瘤病毒 (HPV) 是包括美国在内的世界范围男性和女性最常见的性传播途径感染 (STIs) 的病毒之一。<sup>1</sup> HPV 感染常见于 13-19 岁的青少年中, 即在首次性行为开始不久之后。<sup>2, 3</sup> 在一组 19 岁的大学女性的研究中显示, 处女和非处女性交 HPV 感染后的 24 个月后累计发病率是相似的, 分别为 38.8% 和 38.9%。<sup>3</sup> 在美国,

24% 的青少年性活跃出现在 15 岁, 40% 为 16 岁, 70% 为 18 岁。<sup>4</sup> 性伴侣个数是 HPV 感染的主要风险因素, 按等级分第九级 (5.7%) 和第十二级 (20.2%) 分别拥有四个以上性伴侣。<sup>5</sup> 据估计在美国有 2 千万人感染了 HPV, 是 15-24 岁人群总数的一半, 每年另有 620 万新发病例 (15-24 岁人口为 460 万) 被检测患病。<sup>6</sup> 青少

文章来源:

Adolesc Health Med Ther. 2011 August ; 2011(2): 63-74. doi:10.2147/AHMT.S15941.

© 2011 Sudenga et al, publisher and licensee Dove Medical Press Ltd. Correspondence: Sadeep Shrestha, Department of Epidemiology, University of Alabama at Birmingham, 1665 University Blvd, RPHB 217 L Birmingham, AL 35294-0022, USA, Tel +1 205 934 6459, Fax +1 205 975 3329, sshrestha@uab.edu. This is an Open Access article which permits unrestricted noncommercial use, provided the original work is properly cited. (由派特生物译成中文版本)

—— (接第 1 页) 但是, 大多数报道已经发现, 在宫颈细胞学检查正常的女性中, HPV 感染的发生率为 10-15%, 平均为 8.5%, 与中等风险的发展中国家一致 (表 1)。20-30 岁之间的女性中的 HPV 感染率明显高于更年轻的女性。感染率在 50-59 岁之间的女性中下降, 在高于 60 岁的女性中再次升高。在年龄低于 35 岁的女性中, HR HPV 型 DNA 多于 LR HPV 型; 而在 35 岁及以上的女性中, LR HPV 基因型的比例与 HR HPV 型相当。在单独或多重感染中, 最常见的 HPV 基因型是 HPV70, 然后是 HPV33 和 HPV16。约一半的 HPV DNA 阳性女性中都可以检测到这些类型的 HPV。单一感染 (9.8%) 的发生率高于多重感染 (1.75%)。

年女性 (12%–56%)HPV 亚临床感染率远高于老年女性 (2%–7%)<sup>7-10</sup>,<sup>6, 11</sup> 特殊人群的累计流行率高达 82%。<sup>12</sup> 虽然青少年宫颈癌或其他 HPV 相关的癌症发病率较低, 但仍然会受到与 HPV 相关的影响, 如生殖器尖锐湿疣, 据估计有 3% 的性活跃青少年可受到这种疾病的影响。<sup>13</sup> 目前已经证实且有效的这两种预防性疫苗是最主要的疫苗。然而, 接种的障碍仍然存在, 本文以美国为研究背景, 对这些问题进行了综述。

HPV 的长期存在是人类已知 5% 癌症疾病的患病关键因素。<sup>14</sup> 流行病学和病毒学数据显示致癌的 HPV 为宫颈癌主要 (且必然) 的致病病毒。<sup>15, 16</sup> HPV-DNA 可在 99.7% 的宫颈癌中发现, 主要感染型为 HPV16、18、45 和 31 型。<sup>17-19</sup> 目前有效的两种疫苗有两种最常见类型的 HPV, 16 和 18 型。由表 1 中的发病率和死亡率结果可知, HPV 感染也与除宫颈癌以外的其他癌症有关。35% 的口咽癌、25% 的口腔癌、40% 的阴茎癌、90% 的肛门癌、40% 的外阴癌、40% 的阴道癌和 99.9% 的宫颈癌都是由 HPV 感染引起的, 致癌的 HPV 类型为 16/18 型, 分别占上述癌症致病基因型的 89%, 98%, 63%, 92%, 80%, 80% 和 70%(图 1)。<sup>20</sup> 然而, 其他某些基因型的 HPV 也被认为是致癌的, 它不在疫苗的防范范围内, 但仍可能引起上述癌症。同样, “良性”或低风险 HPV 感染所致的生殖器尖锐湿疣, 其在美国终身患病的风险达 10%, 世界范围的患病率达 0.6%–3.0%, 这种情况也是主要的患病率和经济负担的原因。<sup>21, 22</sup>

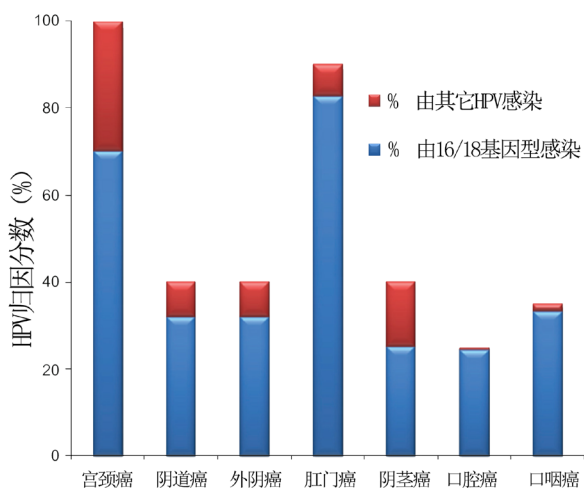


图 1

HPV 感染引起的主要癌症。7 种癌症与 HPV 感染有关, 与 HPV 16 和 18 型相关的全部 HPV 类型的总归因危险度用蓝色标明, 其余的由其他类型 HPV 感染的用红色标明。

注释: 基于 Parkin 等人的数据。<sup>97</sup>

表 1 美国及世界范围内与 HPV 感染相关的主要癌症新病例<sup>42, 100, 101</sup>

	HPV 感染引起的有 癌症所占百分比	美国 / 世界范围内 每年的新病例数	被诊断患病 的年龄 (岁)
宫颈癌	3.18	12, 280/53, 000	47
阴道癌	0.12	2300/13, 200	69
外阴癌	0.12	3900/26, 800	70
肛门癌	0.23	5260/99, 000	62
阴茎癌	0.06	1250/21, 100	57
口腔癌	0.07	10, 840/183, 100	67
口咽癌	0.05	12, 660/27, 700	64

尽管与 HPV 感染相关的癌症通常发生于老年女性, 而不是在青少年中 (表 1), 但考虑到 HPV 的生命周期和其在多种癌症中所占的比例, 任何能够尽早预防 HPV 感染的措施都应该被采取, 这是公共健康应该首先考虑的问题。与 HPV 相关的癌症疾病和生殖器尖锐湿疣可能通过 HPV 疫苗 (尤其是针对 HPV16 和 18 型) 的接种得到预防, 这已被证实是一种有效的方法。本文着眼美国青少年健康问题, 总结了目前已知的有关 HPV 作用和对疫苗接种的认识。

## HPV 疫苗

2006 年 6 月 8 日, 美国食品及药物管理局 (FDA) 批准了三剂量的四价 (HPV 6、11、16 和 18 型) HPV 疫苗 Gardasil<sup>®</sup> (默沙东, 怀特豪斯站, 新泽西), 又名 HPV4,<sup>23</sup> 随后在 2009 年 10 月 16 日, FDA 批准了三剂量二价 (HPV 16 和 18 型) 疫苗 Cervarix<sup>®</sup> (葛兰素史克, 三角研究园, 新泽西), 又名 HPV2。<sup>24</sup> 目前 Gardasil 在超过 123 个国家得到批准, Cervarix 在 66 个国家得到批准。<sup>25</sup> 这两种疫苗都是预防性药物, 含有 HPV 病毒样颗粒, 能够刺激产生类型特异性中和抗体。这两种 HPV 疫苗都能够高效的降低超过 90%(表 2) 的对应基因型的 HPV 癌症前期病变及原位恶性腺瘤风险 (宫颈上皮内瘤样病变 2 级和 3 级, 分别表示为 CIN2 和 CIN3), 预防时间长达 5 年。<sup>26-28</sup> Gardasil 还显示出对年龄在 16-26 岁男性生殖器防治尖锐湿疣的高度有效性, 这一适应症于 2009 年通过了 FDA 批准, 并于 2010 年获得了预防 16-26 岁男性和女性肛门癌症和癌症病变预防的资质。<sup>29, 30</sup> 通过 FDA 认证的疫苗增补适应症和临床实验在表 2 中进行了简洁的描述和比较。

疫苗诱导的 HPV 特异性免疫滴度初始阶段远高于自然感染后的滴度（10-104 倍）。然而，能够体现保护效力的抗 HPV 的最小滴度尚未被确定。基于平均几何滴度的免疫原性数据表明，年轻的青少年（9-15 岁）与年长女性（16-26 岁）相比，明显具有更高的抗体应答。<sup>31, 32</sup> HPV 基因型特异性抗体水平通常在第三次接种后的 1 个月达到峰值，而后下降直至疫苗接种后的 18 个月（记录一次），在这之后达到稳态水平，维持在接近或略高于自然感染情况下的水平，但我们对这些抗体滴度的长期持续性几乎没有了解。接受临床试验的人群在疫苗接种后其免疫原性可维持长达 6.4 年，<sup>28</sup> 但理想的预防性疫苗应对 11-12 岁之间的 HPV 最易感人群提供 10-15 年的保护。<sup>33</sup> 持续保护的补充数据和结果将可用于正在进行中的前瞻性研究，如：“GARDASIL 疫苗对人口的影响研究”(VIP)，对北欧国家妇女疫苗登记进行监控。<sup>34</sup>

此外，宿主基因对于人类对疫苗接种产生的应答反应是否良好也很重要，我们免疫系统基因编码的变化导致了绝大部分疫苗异质化反应。对一些疫苗（如乙型肝炎疫苗、口服式小儿麻痹疫苗、破伤风疫苗和白喉疫苗）应答类型遗传性的研究显示其具有显著的遗传性<sup>35-37</sup> 和应答可变性，包括对 HPV 疫苗的不良反应，也应受遗传因素影响。但是，迄今为止，几乎没有研究统计涉及 HPV 疫苗应答失败或可变性的宿主遗传因素，这主要是由于在短期持续性随访研究中抗体滴度应答较高、长期应答具有差异性以及预防效果尚未被确定。

## 当前推荐的疫苗接种和筛查

2011 年推荐的儿童和青少年免疫计划通过了美国主要的疫苗接种委员会——免疫实践咨询委员会 (ACIP)、美国儿科学会和美国家庭医生学会的批准。Gardasil 和 Cervarix 都被推荐用于预防癌症前期和恶性宫颈病变，11-12 岁的女性为疫苗接种目标人群，也可用于 9 岁左右的女性。Gardasil 的这些指导方针于 2009 年进行了更新，包括放宽疫苗接种范围用于男性人群治疗生殖器尖锐湿疣。<sup>38</sup> 由于在对 21 岁以下人群的筛查中发现，其对宫颈癌的发病率几乎或完全没有影响，<sup>39</sup> 在 2009 年 6 月，美国妇产科医生协会和约 25 个其他组织的代表对指导方针进行了修订，将筛查年龄延迟至 21 岁。<sup>40</sup>

## 疫苗的成本效益

通过宫颈涂片法 (Pap) 筛查，宫颈癌的患病率在过

去 50 年间下降了 70%。然而，全球范围内的宫颈癌患病率仍然很高。<sup>41, 42</sup> 许多被诊断患有宫颈癌的女性既不接受治疗也不进行常规筛查。宫颈涂片法灵敏度低 (60%-70%)<sup>43</sup> 将导致假阳性率变高，因此女性将接受昂贵的补充检测，同时又将面临癌症前期病变的重大心理负担。<sup>44</sup> 在美国，每年约有 5500 万例成年女性宫颈涂片检测，在这些检测中约有 350 万 (6%) 发现了异常结果，需进行医疗随访。<sup>45</sup> 在美国，直接医疗费用的总额与宫颈癌防治是相关的，据估计每年有至少 40 亿美元。<sup>46</sup> 然而在美国，宫颈涂片检测已经成为一种维持宫颈癌低患病率的有效方法，这种方法价格并不低，因此推行 HPV 疫苗似乎可以作为一种替代方案。HPV 疫苗能够直接和间接的降低预防初期感染、癌症前期病变发展和宫颈癌的总成本。<sup>47</sup> Armstrong<sup>47</sup>、Techakehajib 和 Feldman<sup>48</sup> 最近概述了几种用于评估 HPV 疫苗接种成本的模型。假定疫苗均可实现 90% - 100% 的效力，疫苗的覆盖率将达到 70%，提供 10 年或终身的保护，<sup>47</sup> 这些研究大体的显示出以 HPV 16 和 18 为代表的 HPV 疫苗的增量成本效益范围为 \$16,000 至 \$27,231 (中值为 \$25,400) 每生存质量调整后的生存时间。<sup>48</sup> 这些数据似乎与模型间给出的良性生存质量调整后的生存时间是一致的，这就能够使保护的时间持续的足够长，这清晰的说明了青少年进行常规 HPV 疫苗接种是划算的。

男性也能患 HPV 相关的疾病并能够通过性行为将这种病毒传播男性和女性人群。已有报道，HPV 感染率在男性和女性中是相似的。<sup>29</sup> 几个研究报道了性活跃的男性新生生殖器 HPV 感染，12 个月内的感染概率范围为每千人每月 0.29-0.39，这与女性的结果是相似的。<sup>49-51</sup> Dunne 等人指出，HPV 的流行率和发病率通常是相似的，但由于人口种属和采用的感染检测手段的不同也存在差异。<sup>52</sup> 考虑到男性能够携带 HPV，进行疫苗接种不仅能够预防个体感染，也能够增加“群体免疫力”。群体免疫力的获得只能通过两种性别人群都接受并参与其中实现，而不仅仅是目标人群。<sup>53</sup> 然而，男性进行疫苗接种能够获得混合成本效益。<sup>47</sup> 几个研究报道增量成本效益有所增加，<sup>54, 55</sup> 而其他的研究报道成本效益没有增加。<sup>56</sup> Brisson 等人报道了当年轻女性疫苗接种率低的时候（低于 50%），男性疫苗接种的成本效益高，反之亦然（超过 70%）。<sup>57</sup> 目前，基于成本效益模型估算的年轻女性的疫苗接种率低于预期的 70%。<sup>47</sup> 因此，在该假定下年轻男性和女性具有更高的效益成本。然而，对于男性成本效益模型中的不确定性，ACIP 推荐放宽男性

HPV 疫苗的使用。<sup>38</sup> 同样的，成年女性的 HPV 疫苗接种成本效益也是不确定的。

## 接种

2006 年起，Gardasil 疫苗在美国获得批准，在美国约有 3300 万剂量的疫苗投入使用。<sup>58</sup> 在 2009 年，美国 17.1% 的 19–26 岁女性接受了至少一次 HPV 疫苗接种，与 2008 年相比增长超过 10.5%。<sup>59</sup> 13-17 岁的青少年女性中约有 44.3% 接受了至少一次 HPV 疫苗接种，26.7% 接受了全部三个剂量的疫苗接种。<sup>60</sup> 青少年首剂量 HPV 疫苗接种的人种 / 种族覆盖似乎没有差异 (图 2)。然而，在贫困线以下的人群 HPV 疫苗的首剂量接种率与那些生活在贫困线或以上的人群相比更高 (51.9%: 42.5%)。<sup>60</sup> 接受全部三次剂量疫苗接种的覆盖率，非裔美国人 (23.1%) 和拉丁美洲人 (23.4%) 低于白种人 (29.3%)，如图 2 所示。<sup>60</sup>

如图 3A 和 3B 所示，HPV 疫苗在青少年女性中的接种具有地理差异性。<sup>60</sup> 总的来说，美国东北部和中西部地区首剂量 HPV 疫苗的接种率最高 (图 3A)，而东南部的首剂量 HPV 疫苗的接种率最低。HPV 疫苗全部接种率 (3 个剂量) 在大多数州显著低于南达卡塔州和位于东北部的几个州 (图 3B)。值得注意的是，像阿拉巴马、路易斯安那和加利福尼亚这样的州 HPV 疫苗首剂量接种率高于其他州，但疫苗的完成率非常低 (图 3A and B)。宫颈癌死亡率最高的几个州包括位于南部 / 东南部的密西西比州、阿肯色州、西佛吉尼亚州、田纳西州、德克萨斯州和阿拉巴马州，宫颈癌死亡率最低的几个州包括位于东北和中西部的马萨诸塞州、康涅狄格州、明尼苏达、北达科他州和罗德岛。<sup>61, 62</sup> 总的来说，宫颈癌死亡率最高的州似乎疫苗覆盖率最低，而宫颈癌死亡率最低的州疫苗覆盖率最高。

获得批准后的男性 HPV 疫苗接种率尚无报道，这是由于截止 2009 年该疫苗才获准并放宽推荐范围用于男性。男性接种疫苗的重要性不仅在于目前女性的 HPV 疫苗接种率低于预期，还在于之前讨论过的这种做法可以获得群体免疫力。仅女性进行 HPV 疫苗接种会使得男-男性行为 (MSM) 这一人群处于不受保护的 HPV 相关恶性肿瘤高风险中。男-男性行为和同时与男性女性发生性行为的男性比仅与女性发生性行为的男性其生殖器、肛门或口腔更易受到 HPV 感染。<sup>51, 63, 64</sup> 在高风险人群如男-男性行为人群中，肛门癌发病率与宫颈癌常规筛查前的发病率相似，甚至高于男-男性行为感染 HIV 的

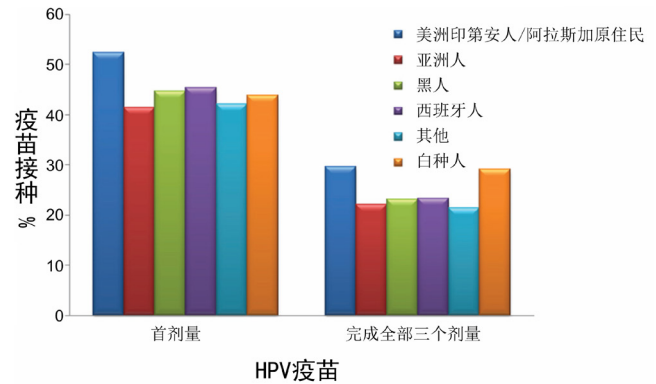


图 2

按人种 / 种族划分，13-17 岁青少年 HPV 疫苗至少接受一次接种和完成全部三次接种的覆盖率 (用百分比表示)。覆盖率基于 9621 名女性接种 Gardasil® 或 Cervarix® 疫苗的数据。

注释: 援引自 2009 年全国青少年免疫调查; 60, 98 改编自疾病预防控制中心 13-17 岁青少年国家、州和地区疫苗接种覆盖率——2009 年美国, MMWR 2010; 59: 1018-1023 和疾病预防控制中心 2009 年 NIS- 青少年疫苗接种覆盖率数据表; 2011 年。

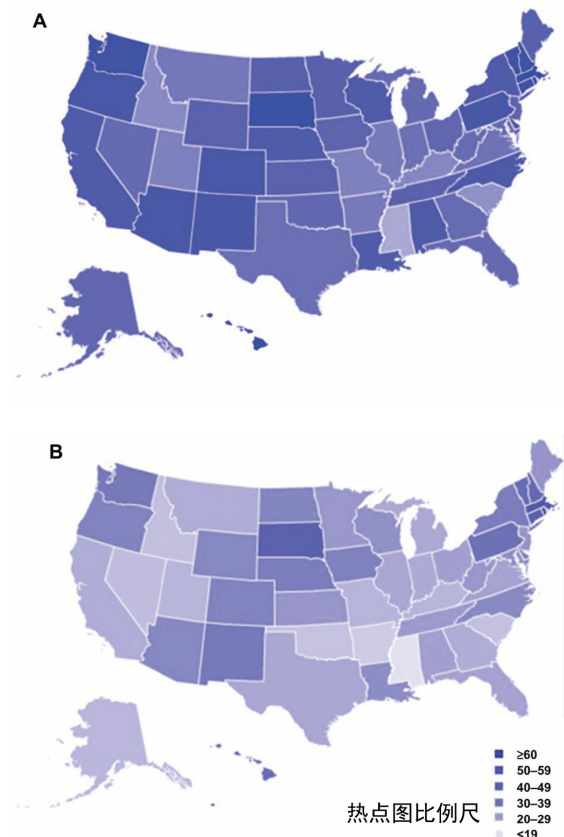


图 3

美国各个州 13-17 岁的青少年 HPV 疫苗接种情况。覆盖了的预期值 (A) 首剂量 HPV 疫苗接种 (B) 全部三个剂量的 HPV 疫苗接种。

注释: 援引自 2009 年全国青少年免疫调查; 60, 98 改编自疾病预防控制中心 13-17 岁青少年国家、州和地区疫苗接种覆盖率——2009 年美国, MMWR 2010; 59: 1018-1023 和疾病预防控制中心 2009 年 NIS- 青少年疫苗接种覆盖率数据表; 2011 年。

发病率。<sup>65, 66</sup> 此外，与疫苗所防护的 HPV 类型相对应的 HPV 感染在男 - 男性行为和与男性女性都发生性行为的男性中的流行率很高，因此对这类人群进行疫苗接种是非常合理的。Kim 报道了男 - 男性行为人群接种 HPV 疫苗用于预防肛门癌和生殖器尖锐湿疣的成本效益高，良性情况下约为 \$37,830 每生存质量调整后的生存时间。<sup>67</sup> 其他有说服力的成本效益数据可能超过最小基准值 \$50, 000，可能需要 ACIP 建议这类群体进行常规疫苗接种。再者，在其首次进行性行为之前将这类人群作为目标是很难的，因为这将受到来自社会的谴责，并且尤其在年纪尚小，其取向仍未知的情况下。

表 2 两种通过 FDA 批准的 HPV 疫苗的效力、安全性和免疫原性实验数据键的比较<sup>102, 103</sup>

	Cervarix® PATRICIA HPV16 和 18 基因型		Gardasil®2 期和 3 期 HPV6、11、16 和 18 基因型实验数据							
	10-25 岁女性 (96.1% CI) <sup>a</sup>		16-26 岁女性 (95% CI) <sup>b</sup>					16-26 岁男性 (95% CI)		
所有与 HPV 相关的基因型组合	CIN 1+ 或 AIS	CIN 2/3 或 AIS	CIN 1+ 或 AIS	CIN 2/3 或 AIS (HPV 16/18)	VIN 2/3 (HPV 16/18)	VaIN 2/3 (HPV 16/18)	尖锐湿疣	外生殖器病变	尖锐湿疣	AIN 1/2/3 <sup>e</sup>
3 个剂量接种的效力百分数 (ATP <sup>d</sup> /PPE <sup>e</sup> )	93 (80, 98)	92 (82, 97)	96 (92, 98)	98 (94, 100)	100 (56, 100)	100 (50, 100)	99 (96, 100)	91 (70, 98)	89 (66, 98)	78 (40, 93)
≥ 1 次接种的效力百分数 <sup>f</sup>	97 (80, 98)	98 (90, 100)	95 (92, 97)	97 (93, 99)	97 (82, 100)	97 (82, 100)	96 (93, 98)	76 (56, 88)	80 (60, 91)	77 (51, 90)
16 和 18 型疫苗接种降低总百分数 <sup>g</sup>	56 (43, 65)	53 (38, 65)	62 (55, 67)	52 (41, 61)	73 (50, 90)	73 (50, 90)	80 (74, 85)	67 (48, 79)	68 (49, 81)	50 (26, 67)
持续疫苗接种引起的抗 -HPV (GMTs)	16 和 18 两种基因型滴度在第 7 和第 18 个月时达峰，在第 76 个月达到稳态水平		6、11、16 和 18 基因型滴度在首次接种后的第 7 个月时达峰，持续降低至第 24 个月，而后在第 60 个月达到稳态水平					6、11、16 和 18 基因型滴度在首次接种后的第 7 个月时达峰，GMTs 持续降低至第 24 个月，而后在第 36 个月达到稳态高于基线水平。		
严重不良反应 <sup>h</sup>	占疫苗接种的 5.3%，对照组的 5.9%		占疫苗接种的 0.8%，对照组的 1.0%							

注释：

- a 对前期进行过的中期分析结果进行调整得到置信区间为 96.1%；
- b 联合方案是一种具有前瞻性的计划，包括使用类似研究的入选标准；
- c 表示 HPV 疫苗用于 MSM 亚研究的人数；
- d ATP (根据疫苗接种人群：Cervarix) ——细胞学检查正常的女性，ASCUS，或 LSIL 维持在基线水平) 接受全部三个剂量的疫苗接种，对应相应 HPV 基因型的 HPV DNA 检测呈阴性且血清反应基线水平呈阴性，接种 6 个月后 HPV DNA 检测呈阴性；
- e PPE (每次接种的人数，Gardasil) 1 年内登记的接受全部三个剂量疫苗接种量，与研究案例无较大偏差，且为首次疫苗接种 (首次接种前及接受全部三个剂量接种后的 1 个月 (第 7 个月) 对 HPV 基因型 6、11、16、18 型 PCR 检测呈阴性，血清反应呈阴性)；
- f 至少接受一个剂量疫苗接种的人群，对其中为 HPV 疫苗首次接种者 (即，血清反应呈阴性且 PCR 检测呈阴性) 在其接种的第一天进行分析。(Cervarix 接种人群仍为 HPV 全部 14 个致癌基因型阴性且细胞学检查正常)，从接种第一天开始记录病例数；
- g 包括 f 中叙述的全部疫苗接种者，不考虑是否检测到 HPV DNA，血清检测结果为基线水平；
- h 适用于对照组和非对照组全部联合研究的人群；Gardasil 的报道针对严重系统性不良反应。本表中的信息基于多个研究。<sup>102, 103</sup> 表中的信息不包含非疫苗基因型引起的不良反应。

缩写：

CI, 置信区间; AIS, 原位恶性腺瘤; CIN, 宫颈上皮内瘤样病变; HPV, 人乳头瘤病毒; VIN, 外阴上皮内瘤样病变; VaIN, 阴道上皮内瘤样病变; AIN, 肛门上皮内瘤样病变; GMT, 几何平均滴度; PCR, 聚合酶链反应; DNA, 脱氧核糖核酸; MSM, 男 - 男性行为; ASCUS, 破坏性非典型鳞状细胞; LSIL, 低度鳞状上皮内病变; FDA, 美国食品及药物管理局; PATRICIA, 年轻人乳头瘤病毒引起宫颈癌的癌前早期病变研究