

系统性红斑狼疮与人乳头瘤病毒感染及相关疫苗

徐 东, 张奉春

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心
风湿免疫病学教育部重点实验室, 北京 100730

通信作者: 张奉春 电话: 010-69158792, E-mail: zhangfcera@aliyun.com

【摘要】人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 能引起宫颈良性病变 (如尖锐湿疣)、癌前病变以及宫颈癌, 尤其是血清型 16 和 18, 与宫颈癌的发生密切相关。系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者 HPV 感染较普通人群概率更高且多种 HPV 亚型感染常见, 同时异常巴氏涂片、高度宫颈上皮内病变的风险亦显著增加, 因此在 SLE 患者中预防 HPV 感染非常必要。疫苗是预防感染性疾病最有效的工具之一。已有 3 种 HPV 疫苗获批上市, 分别为 2 价 (针对 HPV 16、18 型)、4 价 (针对 HPV 6、11、16、18 型) 和 9 价 (针对 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52、58 型), 用以阻止宫颈癌前病变和宫颈癌, 4 价和 9 价疫苗同时也可阻止 HPV 引起的良性疾​​病, 比如尖锐湿疣。目前多项前瞻性研究显示, HPV 疫苗在 SLE 患者中安全有效, 可产生保护性应答。2019 年欧洲抗风湿病联盟发表了成人自身炎症性风湿性疾病 (autoimmune inflammatory rheumatic diseases, AIIRD) 患者疫苗应用的更新建议, 推荐 AIIRD 患者, 特别是 SLE 患者, 应按照一般人群的建议接种 HPV 疫苗。此外, 特别值得注意的是, HPV 疫苗接种并不能替代常规宫颈不典型增生筛查, 亦不能治疗 HPV 感染, SLE 患者即使接种了 HPV 疫苗, 也应定期进行筛查。

【关键词】系统性红斑狼疮; 人乳头瘤病毒; 疫苗

【中图分类号】R593.24; R511 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2020)03-0252-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200042

Systemic Lupus Erythematosus, Human Papilloma Virus Infection and Vaccine

XU Dong, ZHANG Feng-chun

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Feng-chun Tel: 86-10-69158792, E-mail: zhangfcera@aliyun.com

【Abstract】 Human papilloma virus (HPV) can cause pre-malignant cervical abnormalities and cervical cancer as well as benign conditions such as anogenital warts, especially serotype 16 and 18, which were closely associated with cervical cancer. The prevalence of HPV infection and multiple HPV infections in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) is higher than general population, and the risk of abnormal Pap smears and cervical high grade intraepithelial lesions are significantly increased. It is very important to prevent HPV infection in patients with SLE. Vaccine is one of the most effective tools to prevent the infectious diseases. Three non-live protein subunit vaccines for HPV were approved in the last decade: bivalent (HPV 16, 18), quadri-

valent (HPV 6, 11, 16, 18), and 9 valent (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) vaccines. These vaccines were developed to prevent pre-malignant cervical and cervical cancer. qHPV and 9 valent vaccines also prevent benign conditions caused by HPV, such as anogenital warts. Multiple prospective studies showed HPV vaccines were safe and efficacious in patients with SLE, and protective immune response could be produced. In 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD), it is recommended that patients with AIIRD, in particular patients with SLE, should receive vaccinations against HPV in accordance with recommendations for the general population.

[Key words] systemic lupus erythematosus; human papilloma virus; vaccine

Med J PUMCH, 2020,11(3):252-257

人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 是一种小双链 DNA 病毒, 可以感染皮肤、结膜以及生殖器、口鼻、咽喉黏膜。HPV 有超过 120 种基因型, 根据其其与宫颈癌的关系, 分为高危型 HPV (16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59 型等) 和低危型 HPV (6、11 型等)。前者与女性常见肿瘤宫颈癌的发生密切相关, 尤其是 HPV 16、18 型, 70% 的宫颈癌、50% 的高度上皮内病变、30%~50% 的低度上皮内病变与此两型 HPV 有关, 目前的 HPV 疫苗也主要针对此两型 HPV。后者常引起尖锐湿疣等良性病变, 其中 HPV 6、11 型与 90% 的尖锐湿疣有关。大多数 HPV 感染无症状, 感染后 1~2 年可被清除, 但在一些免疫功能受损的个体中, HPV 感染可持续存在并导致尖锐湿疣、巴氏涂片异常、宫颈上皮内病变和宫颈癌。系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者 HPV 感染较普通人群概率更高且多种 HPV 亚型感染常见, 同时异常巴氏涂片、高度宫颈上皮内病变的风险亦显著增加。本文就 SLE 与 HPV 感染及相关疫苗问题展开讨论。

1 系统性红斑狼疮与人乳头瘤病毒感染

SLE 是一种原因不明的自身免疫性疾病, 育龄期女性高发。由于固有免疫异常和应用免疫抑制剂治疗, SLE 患者出现感染的风险较普通人群增加。SLE 中 HPV 的患病率为 12%~30%, 10.6% 的 SLE 患者感染至少一种高危型 HPV, 且多重感染 (4.7%) 较常见^[1]。SLE 本身是 HPV 感染的独立预测因素, 且是高危型 HPV 的危险因素^[2]。巴西的 Klumb 等^[3]报道, 尽管 SLE 患者病毒暴露的风险因素较低, 其 HPV 感染的患病率仍较普通人群高 3 倍, 主要基因型为 53、58、45、66、6、84、83、61。来自巴西 Amaral 等^[4]的研究报道显示, SLE 女性宫颈 HPV 的患病率为 22.8%, 在 18~25 岁的年轻女性中可高达

75%, 未生育女性中达 50%, 最常见的两个亚型是 HPV58 (37.5%) 和 HPV31 (31.3%)。Lyrio 等^[5]对 88 例 SLE 女性的研究显示, SLE 女性宫颈 HPV 感染的患病率较健康对照组增高, 且这种相关性即使在调整了混淆因素 (包括早期性行为、性伴侣数、产科史) 后仍具有统计学差异 ($OR=7.2$, 95% CI: 2.9~17.8, $P=0.0001$)。2019 年 García-Carrasco 等^[6]对 9 篇文献共 751 例 SLE 女性患者 HPV 感染的荟萃分析发现, SLE 宫颈 HPV 感染的合并患病率为 34.15%, 显著高于健康对照组 (15.3%)。

此外, HPV 增加的患病率与宫颈不典型增生及宫颈癌的发展有关^[7]。SLE 患者较健康女性出现高度宫颈上皮内病变的总风险亦增加了 7~8 倍^[8]。Tam 等^[1]报道了一项 85 例 SLE 患者参与的横断面研究, SLE 患者中异常巴氏涂片发生率显著高于对照组 (16.5% 比 5.7%), 鳞状上皮内病变的发生率 (11.8%) 较对照组增加了 6 倍, SLE 是异常巴氏涂片的独立危险因素 ($OR=3.5$, 95% CI: 1.8~6.9)。Zard 等^[8]对 7 项研究进行的荟萃分析亦证实 SLE 患者宫颈癌前病变风险较健康女性增加了 9 倍 (合并 $OR=8.66$, 95% CI: 3.75~20.00)。

免疫抑制药物对 SLE 患者 HPV 感染的作用目前并不明确, 多数研究未发现其与 HPV 感染及其引起的宫颈异常有关^[1,5-6,9], 但也有证据显示静脉给予环磷酰胺以及长期免疫抑制治疗与持续 HPV 感染及其并发症有关^[3,10]。中国香港的研究显示, 激素和 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 拮抗剂 (羟氯喹) 可下调 SLE 患者中 TLR7 和 TLR9 的蛋白水平, 减少针对 HPV 感染的固有免疫应答, 从而导致患者易出现感染^[11]。美国 Feldman 等^[12]比较了使用免疫抑制药物和单独使用羟氯喹的 SLE 患者出现高度宫颈不典型增生和宫颈癌的风险, 结果显示免疫抑制药物的风险更高但未达到统计学差异 (合并 $HR=1.40$, 95% CI: 0.92~2.12)。虽然多项研究提示 SLE 患者

中 HPV 感染和宫颈不典型增生风险增加,但宫颈癌风险并未发现显著增加^[13]。

SLE 易继发感染,另一方面,感染在自身免疫性疾病的发病和加重方面亦扮演了重要角色。中国台湾一项基于人群的回顾性队列研究结果发现与无 HPV 感染的个体相比,HPV 感染个体发生 SLE 的发病率比值为 1.52 (95% CI: 1.09~2.12);在调整年龄、性别和并发症后,HPV 感染个体出现 SLE 的风险明显升高(校正 HR = 1.48, 95% CI: 1.06~2.06)^[14]。感染诱发 SLE 的机制包括分子模拟、表位扩展和旁观者效应等,前者通过与人自身抗原结构相似的微生物肽导致交叉反应从而活化自身免疫应答。一项计算研究使用 HPV16 作为模型,关注 HPV 蛋白和 SLE 相关蛋白之间的交叉反应,结果发现两者存在 82 个蛋白重叠,其中包括几种在不同重要生物过程中起关键作用的蛋白(比如狼疮 Ku 自身抗原蛋白 p86 和 p70,狼疮脑抗原 1 同系物,在神经元和肌肉水平表达的狼疮抗原,补体成分如 C4-A、C4-B、CD19 以及 NK-IgG 样细胞受体)。结合几项其他研究,支持 HPV 感染后出现免疫交叉反应的可能性,为 HPV 感染诱导 SLE 发病提供了可能的病因因素^[15-17]。

综上所述,SLE 与 HPV 感染及其并发症(异常巴氏涂片和宫颈鳞状上皮内病变等)密切相关,如何预防 SLE 患者出现 HPV 感染已成为临床医师迫切需要解决的问题之一。

2 人乳头瘤病毒疫苗

疫苗是预防感染性疾病最有效的工具之一。目前已有 3 种 HPV 疫苗获批上市,分别为 2 价(针对 HPV 16、18 型)、4 价(针对 HPV 6、11、16、18 型)和 9 价(针对 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52、58 型),用以阻止宫颈癌前病变,而 4 价和 9 价疫苗同时也可阻止 HPV 引起的良性疾病,比如尖锐湿疣。9 价因为包含另 5 个 HPV 高危基因型,将宫颈癌的预防从 70% 增加至 90%,且预防 85%~95% 的 HPV 相关的外阴、阴道和肛门癌^[9]。2 价和 4 价疫苗抗原是来自病毒各自血清型 L1 表面蛋白的病毒样颗粒(virus-like particle, VLP),因 VLP 不包含病毒基因组,故无致病性,但可产生针对各自 HPV 血清型的高水平的血清 IgG 抗体。目前 HPV 疫苗已逐渐被各国加入国家免疫计划,世界卫生组织《HPV 疫苗的立场文件》建议,HPV 疫苗引入应作为预防宫颈癌和其他 HPV 相关疾病战略的一部分,在首要

目标人群(9~14 岁女性)和次要目标人群(15 岁及以上女性)中开展 HPV 疫苗接种^[18]。美国免疫实践咨询委员会于 2019 年更新了 HPV 疫苗的推荐意见:(1) 推荐 11 或 12 岁常规接种 HPV 疫苗;(2) 疫苗可在 9 岁开始接种;(3) ≤ 26 岁未充分接种 HPV 疫苗者推荐补种疫苗;(4) 并不推荐所有 > 26 岁者补种 HPV 疫苗,27~45 岁未充分接种的成人与医生共商是否接种, > 45 岁成人 HPV 疫苗接种并未取得批准^[19]。我国《子宫颈癌综合防控指南》将 13~15 岁女孩作为 HPV 疫苗的重点接种对象^[20]。尽管 2 价和 4 价 HPV 疫苗仅上市 10 年左右,对 20 个发展中国家的荟萃分析显示,接种疫苗的年轻男性和女性的 HPV 发病率显著减少^[21]。由于 HPV 感染距离发生肿瘤需要相隔很久,因此目前尚无 HPV 疫苗和宫颈肿瘤是否相关的研究。

3 人乳头瘤病毒疫苗与系统性红斑狼疮

疫苗的应用需要考虑其有效性(提供保护)、免疫原性(诱导抗体应答的能力)及安全性。HPV 疫苗在普通人群中的作用已被证实,有效率的资料主要来源于健康人群,文献报道随访 4.5~10 年,2 价 HPV 疫苗预防 III 级宫颈上皮内瘤变的有效率为 66%^[22],尚缺乏 SLE 患者有效率的相关研究。

SLE 患者免疫功能紊乱,因此对疫苗的应答可能受损。多项研究对 SLE 患者中 HPV 疫苗的免疫原性进行了检测,证实即使较健康人群可能有所减少,但仍具有特异的免疫应答。2013 年香港报道了 50 例 18~35 岁病情稳定的 SLE 患者和 50 例年龄匹配的健康对照者应用 HPV 疫苗的免疫原性和安全性。首次接种后 12 个月,两组抗体转阳率相当(HPV6: 82% 比 98%, HPV11: 89% 比 98%, HPV16: 95% 比 98%, HPV 18: 76% 比 80%)^[23]。该研究者于 2018 年又报道了 SLE 女性患者中接种 4 价 HPV 疫苗后 5 年的免疫原性,发现 5 年时仍有高比例(84%~96%)的 SLE 患者维持 HPV 疫苗的免疫原性,但抗 HPV6 和 HPV16 的抗体滴度较对照显著降低^[24]。另几项研究也显示,稳定的 SLE 患者接种 HPV 疫苗后 HPV 血清型的血清阳性率为 76%~100%^[8,25-26]。此外,虽然 SLE 患者接种 HPV 疫苗后具有较好的免疫原性,仍有多项研究提示 SLE 患者和应用免疫抑制治疗者抗 HPV 抗体滴度更低,更易出现抗体转阴^[23-24,26]。需特别注意的是,在各种免疫抑制治疗药物中,利妥昔单抗克隆抗体(抗 CD20 抗体)因对 B 细胞清除而强烈

损害对疫苗的体液免疫应答,考虑可能对疫苗的效果产生影响。有个案报道在接种疫苗期间应用利妥昔单抗克隆抗体,患者未产生 HPV 抗体^[25]。因此推荐在应用利妥昔单抗克隆抗体前或至少 6 个月后再接种疫苗。目前上市的其他针对 B 细胞的生物制剂,如贝利木单抗克隆抗体等尚无相应数据,需引起临床医生重视。

此外,对于既往感染过 HPV 或有异常巴氏涂片史的 SLE 女性,研究显示其较未暴露于 HPV 的女性在疫苗接种后有更高的几何平均滴度,然而并无回忆应答的证据^[27]。

普通人群中 HPV 疫苗的主要副作用是疫苗注射部位反应(包括疼痛、肿胀、红斑)、乏力和肌痛,晕厥的发生也较对照组显著增加,因此建议疫苗接种后 15 min 要仔细观察,避免由于晕厥摔倒造成损伤。曾有静脉血栓栓塞事件和 4 价 HPV 疫苗相关的报道,但一项对 997 585 名女孩的观察研究并未显示二者之间具有相关性^[28]。

HPV 疫苗在 SLE 中的安全性还包括引起本身疾病加重的风险。疫苗诱发自身免疫性疾病的能力一直以来备受争议,其原因可能为疫苗成分导致分子模拟、对免疫系统的过度刺激、佐剂的致病作用等^[29-30]。美国一项疫苗副作用报告系统(vaccine adverse event reporting system, VAERS)资料库的广泛病例对照流行病学研究对 4 价 HPV 与严重自身免疫副作用的相关性进行了分析,结果显示,2006 年 1 月至 2014 年 12 月间接种 4 价 HPV 疫苗的 6~39 岁女性,较未接种者更易出现自身免疫性疾病,包括 SLE ($OR=7.626$, 95% CI: 3.385~19.366, $P=0.0001$) 等^[31]。也有个案或病例系列报道女性接种 HPV 疫苗后发生 SLE 或 SLE 加重,例如 Soybilgic 等^[25]报道 SLE 患者接种 HPV 疫苗后复发率高达 30%。这些病例具有 2 个共同特点:(1) 患者有风湿免疫性疾病的个人史或家族史;(2) 部分患者既往接种 HPV 疫苗时存在轻微的副反应,但仍继续接受了加强剂量的 HPV 疫苗。由此可见,个体或家族对自身免疫易感性或既往对疫苗产生副反应可能与接种后出现自身免疫反应相关^[32]。然而,以上发现主要来自个案报道、病例系列和病例对照研究,而方法学上更有力、能提供更高级别证据的大型队列研究并未得出相同的结论。Miranda 等^[33]对 2008 至 2012 年间法国国家数据库中 2 252 716 名 13~16 岁女孩进行观察,37% 接种了 HPV 疫苗,平均随访 33 个月共出现 4096 例次自身免疫现象,接种后 SLE 发病率(3.23/100 000 人·年)较未接种者(3.42/100 000 人·年)并未增加($HR=$

0.97, 95% CI: 0.67~1.39)。Chao 等^[34]观察了美国加利福尼亚 2006 年 8 月至 2008 年 3 月间 189 629 名接种 4 价 HPV 疫苗的女性 6 个月,亦未发现新发 SLE 患病率增加。Arnheim-Dahlstrom 等^[28]观察了 2006 年 10 月至 2010 年 12 月间丹麦和瑞典的 997 585 名 10~17 岁女性,共计 296 826 人接受了 696 420 次 4 价 HPV 疫苗接种,接种女孩的 SLE 发病率为 4.78/100 000 人·年(95% CI: 2.65~8.64),同样未发现 HPV 疫苗接种与 SLE 显著相关。此外,几个上市后的研究和荟萃分析也未发现接受 HPV 疫苗接种的 SLE 患者平均 SLE 疾病活动指数评分增加、疾病复发率增加或诱导自身抗体的产生,但此类研究患者数目均相对较少^[8,23,25,35-36]。由此可见,SLE 患者中 HPV 疫苗的免疫原性高,与健康人群类似,安全性好。但需特别注意的是,HPV 疫苗接种并不能替代常规宫颈不典型增生的筛查,亦不能治疗 HPV 感染。目前有关 SLE 患者中 HPV 疫苗的有效性、免疫原性和安全性的研究仍然偏少,需要更多研究加以阐明。

4 人乳头瘤病疫苗在系统性红斑狼疮中的推荐

2016 年欧洲抗风湿病联盟(the European League Against Rheumatism, EULAR)发表了系统性红斑狼疮和/或抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)患者女性健康和家庭计划、辅助生殖、妊娠及绝经管理的推荐。其中最后一条建议 SLE 和/或 APS 病情稳定/不活动的女性患者可考虑接种 HPV 疫苗(证据等级:3;推荐级别:D)^[37]。随着临床证据的不断增加,2019 年 EULAR 推出了成人自身炎症性风湿性疾病(autoimmune inflammatory rheumatic diseases, AIIRD)患者中疫苗应用的更新建议^[38]。该建议提出了应用疫苗的 6 项整体原则(即在 SLE 等自身免疫性疾病患者中应用疫苗所需关注的事项)、接种的最佳时机以及疫苗种类的选择,包括:(1) 每年应由风湿病学团队评估 AIIRD 患者的疫苗接种状况和进一步接种疫苗的适应证;(2) 风湿病学团队应向患者解释个体化疫苗接种方案,为共同决策提供基础,并由初级保健医师、风湿病学团队和患者共同实施;(3) AIIRD 患者的疫苗接种应优选在疾病静止期间进行;(4) 疫苗应优选在计划免疫抑制治疗之前接种,特别是 B 细胞清除疗法;(5) AIIRD 患者在应用全身糖皮质激素和其他抗风湿药物治疗时,可接种灭活疫苗;(6) AIIRD 患者可慎用减毒活

疫苗。此外,在其9项具体推荐意见中还提到,AIIRD患者,特别是SLE患者,应按照一般人群的建议接种HPV疫苗。

5 小结

多中心研究和荟萃分析均已证实SLE患者较普通人群具有更高的HPV感染率,出现宫颈异常增生(特别是高度鳞状上皮内病变)的风险更高。因此,预防HPV感染非常有必要。前瞻性研究显示HPV疫苗在SLE患者中安全有效,可产生保护性应答,在病情稳定/不活动的SLE年轻女性中应考虑进行接种。需特别注意的是,HPV疫苗接种并不能替代常规宫颈不典型增生的筛查,亦不能治疗HPV感染,SLE患者即使接种了HPV疫苗,也应定期进行筛查。

参 考 文 献

- [1] Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 3619-3625.
- [2] Furer V, Rondaan C, Heijstek M, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD [J]. *RMD Open*, 2019, 5: e001041.
- [3] Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? [J]. *Lupus*, 2010, 19: 1485-1491.
- [4] Amaral JL, Araújo MV, Dias GA, et al. Clinical and epidemiological study of human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus in eastern brazilian amazon [J]. *Acta Reumatol Port*, 2017, 42: 47-54.
- [5] Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, et al. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33: 335-340.
- [6] García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, et al. Prevalence of cervical HPV infection in women with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18: 184-191.
- [7] Raposo A, Tani C, Costa J, et al. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review [J]. *Acta Reumatol Port*, 2016, 41: 184-190.
- [8] Zard E, Arnaud L, Mathian A, et al. Increased risk of high

grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A metaanalysis of the literature [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13: 730-735.

- [9] Grein IH, Groot N, Lacerda MI, et al. HPV infection and vaccination in Systemic Lupus Erythematosus patients: what we really should know [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016, 14: 12.
- [10] Bateman H, Yazici Y, Leff L, et al. Increased cervical dysplasia in intravenous cyclophosphamide-treated patients with SLE: a preliminary study [J]. *Lupus*, 2000, 9: 542-544.
- [11] Yu SL, Chan PK, Wong CK, et al. Antagonist-mediated down-regulation of toll-like receptors increases the prevalence of human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14: R80.
- [12] Feldman CH, Liu J, Feldman S, et al. Risk of High-Grade Cervical Dysplasia and Cervical Cancer in Women with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Immunosuppressive Drugs [J]. *Lupus*, 2017, 26: 682-689.
- [13] Santana IU, Gomes Ado N, Lyrio LD, et al. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review [J]. *Clin Rheumatol*, 2011, 30: 665-672.
- [14] Shi LH, Huang JY, Liu YZ, et al. Risk of systemic lupus erythematosus in patients with human papillomavirus infection: a population-based retrospective cohort study [J]. *Lupus*, 2018, 27: 2279-2283.
- [15] Kanduc D. Quantifying the possible cross-reactivity risk of an HPV16 vaccine [J]. *J Exp Ther Oncol*, 2009, 8: 65-76.
- [16] Natale C, Giannini T, Lucchese A, et al. Computer-assisted analysis of molecular mimicry between human papillomavirus 16 E7 oncoprotein and human protein sequences [J]. *Immunol Cell Biol*, 2000, 78: 580-585.
- [17] Segal Y, Dahan S, Calabro M, et al. HPV and systemic lupus erythematosus: a mosaic of potential crossreactions [J]. *Immunol Res*, 2017, 65: 564-571.
- [18] World Health Organization. Electronic address: sageexecsec@who.int. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017- recommendations [J]. *Vaccine*, 2017, 35: 5753-5755.
- [19] Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68: 698-702.
- [20] 中华预防医学会妇女保健分会. 子宫颈癌综合防控指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 37-40.
- [21] Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta analysis

- [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15: 565-580.
- [22] Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials [J]. *BMJ Open*, 2017, 7: e015867.
- [23] Mok CC, Ho LY, Fong LS, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus; a case-control study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72: 659-664.
- [24] Mok CC, Ho LY, To CH. Long-term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus [J]. *Vaccine*, 2018, 36: 3301-3307.
- [25] Soybilgic A, Onel KB, Utset T, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2013, 11: 29.
- [26] Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, et al. Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40: 1626-1627.
- [27] Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, et al. The effect of history of abnormal pap smear or preceding HPV infection on the humoral immune response to Quadrivalent Human Papilloma virus (qHPV) vaccine in women with systemic lupus erythematosus [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14: 2318-2322.
- [28] Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study [J]. *BMJ*, 2013, 347: f5906.
- [29] Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, et al. Adjuvants and autoimmunity [J]. *Lupus*, 2009, 18: 1217-1225.
- [30] Bragazzi NL, Bridgewood C, Sharif K, et al. HPV vaccines and lupus: current approaches towards preventing adverse immune cross-reactivity [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2019, 18: 31-42.
- [31] Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database [J]. *Immunol Res*, 2017, 65: 46-54.
- [32] Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? [J]. *Lupus*, 2012, 21: 158-161.
- [33] Miranda S, Chaignot C, Collin C, et al. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France [J]. *Vaccine*, 2017, 35: 4761-4768.
- [34] Chao C, Klein NP, Velicer CM, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine [J]. *J Intern Med*, 2012, 271: 193-203.
- [35] Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, et al. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus [J]. *Vaccine*, 2017, 35: 2642-2646.
- [36] Genovese C, LA Fauci V, Squeri A, et al. HPV vaccine and autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis of the literature [J]. *J Prev Med Hyg*, 2018, 59: E194-E199.
- [37] Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 476-485.
- [38] Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendation for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79: 39-52.

(投稿日期: 2020-02-21)