

系统性红斑狼疮患者宫颈HPV感染特点及疫苗安全性研究进展

倪智, 熊正爱*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月27日

摘要

高危型HPV持续感染与宫颈癌和宫颈癌前病变密切相关, HPV的清除与机体的免疫功能有关。SLE患者由于自身免疫系统紊乱, 发生HPV感染及宫颈病变的风险增加。HPV疫苗极大降低HPV感染的风险, 对于SLE患者应积极接种HPV疫苗。本文综述系统性红斑狼疮患者宫颈HPV感染特点及疫苗安全性相关研究进展, 为SLE患者宫颈癌筛查及HPV疫苗相关接种及研发提供参考。

关键词

SLE, HPV感染, 宫颈病变, HPV疫苗

Research Progress on Cervical HPV Infection Characteristics and Vaccine Safety in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Zhi Ni, Zhengai Xiong*

Department of Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 27th, 2023; accepted: Dec. 21st, 2023; published: Dec. 27th, 2023

Abstract

The persistent infection of high-risk HPV is closely related to cervical cancer and cervical precan-
*通讯作者。

cerous lesions, and the clearance of HPV is related to the immune function of the body. Patients with SLE are at increased risk of HPV infection and cervical lesions due to autoimmune disorders. HPV vaccine greatly reduces the risk of HPV infection and should be actively vaccinated in SLE patients. This article reviewed the characteristics of cervical HPV infection in patients with systemic lupus erythematosus and the relevant research progress of vaccine safety, so as to provide references for cervical cancer screening and HPV vaccine related vaccination and research and development in SLE patients.

Keywords

SLE, HPV Infection, Cervical Lesions, HPV Vaccine

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种双链 DNA 病毒,其感染可发生于女性任何年龄段,且人群对其普遍易感,约 80%的女性在一生中感染过 HPV。上个世纪 70 年代末,德国科学家楚尔·豪森在宫颈癌组织标本中分离出 HPV16 型,并随后证实 HPV 感染与宫颈癌的发生密切相关,他也因此获 2008 年诺贝尔生理及医学奖。除宫颈癌外,HPV 感染也与湿疣、宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasm, CIN)等其他宫颈疾病密切相关。大多数 HPV 感染后无明显临床症状,感染后 1~2 年可被自然清除,但在一些免疫功能受损的个体中,高危型 HPV 感染可持续存在并最终导致宫颈病变的发生[1] [2]。与宫颈病变相关的高危型 HPV 最常见的亚型前 5 位分别是 HPV16 (3.2%)、HPV18 (1.4%)、HPV52 (0.9%)、HPV31 (0.8%)、HPV58 (0.7%)。系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是可累及全身多系统的弥漫性结缔组织病,年轻女性发病率较高,病因尚未完全明确。大量研究显示,SLE 为 HPV 感染的危险因素之一,HPV 感染在 SLE 患者中比健康个体更为普遍,且 SLE 患者感染 HPV 后,宫颈鳞状上皮非典型增生的发生危险增加[3] [4] [5] [6]。这可能与 SLE 患者免疫系统紊乱、激素及免疫抑制治疗等导致机体免疫抵御 HPV 的能力减弱,从而使 HPV 从机体内的清除过程减慢有关[4] [5]。HPV 疫苗能有效预防 SLE 女性患者的 HPV 感染[7],但 SLE 女性常因各种原因对 HPV 疫苗了解欠佳,从而导致 SLE 女性 HPV 疫苗接种率较普通人偏低。本文就 SLE 患者 HPV 感染特点及疫苗安全性相关研究展开综述。

2. SLE 患者 HPV 感染现状

2.1. SLE 女性患者 HPV 感染状况分析

2010 年一项大型荟萃分析出 5 大洲 100 万宫颈细胞学正常女性宫颈 HPV 的感染率为 11.7% [8]。2022 年一篇关于中国大陆女性 HPV 感染危险因素的 Meta 分析中显示,210,009 例检查中 HPV 阳性感染 26,653 例,感染率 12.69% [9]。

在 SLE 患者中,2019 年 Garcia-Carrasco 等[3]对 9 篇文献共 751 例 SLE 女性患者 HPV 感染的系统综述和荟萃分析发现,SLE 患者宫颈 HPV 感染率为 34.15%,显著高于健康对照组(15.3%),且 13.5%的 SLE 患者存在 2 种及以上 HPV 基因型感染,而在持续性感染患者中(定义为 6 个月以上的 HPV 感染),与清除患者相比,多重是一个重要的相关因素。来自巴西 Amaral [10]等人对 70 例 SLE 患者的 HPV 感染情况研

究显示, SLE 女性宫颈 HPV 感染率为 22.8%, 在 18~25 岁的年轻女性中可高达 75%, 未生育女性中达 50%, 最常见的型别为 58 型(37.5%)和 31 型(31.3%)。Tam [11]等人观察到, SLE 患者和健康对照组 HPV 感染率分别为 11.8%和 7.3%, 与健康对照组相比, SLE 患者组的高危 HPV 感染率为 10.6%, 而对照组为 4.2%, 且 SLE 患者中多重 HPV 感染的感染率更高(4.7%对 1.1%)。2010 年一项对 144 例 SLE 患者 HPV 感染情况进行了长达 3 年的随访发现, HPV 感染的累积患病率显著增加(基线时为 12.5%, 3 年后为 25.0%; $P = 0.006$)。且 SLE 患者中高危 HPV 感染的累积感染率(基线时为 11.1%, 3 年后为 20.8%; $P = 0.02$)和多重 HPV 感染也显著增加(基线时为 6.9%, 3 年后为 16.7%; $P = 0.009$)。约一半(33/68, 48.5%)的 HPV 感染持续 ≥ 6 个月[12]。Mendoza-Pinto 等研究也显示, 151 例 SLE 患者中, 77 例感染 HPV, 其中 31 例为高危型, 20 例为多重感染。且经过 3 年随访发现, 高危型 HPV 累积感染率从 19.6%升至 29.1% ($P < 0.01$), 低危型 HPV 感染从 14.2%升至 24.4% ($P < 0.001$), 多重 HPV 感染率从 11.0%升至 15.7% ($P < 0.05$)。其中, 最常见的新增 HPV 感染亚型为 HPV16 (2.4/1000 人·月)和 HPV53 (1.4/1000 人·月) [13]。总之, 大量研究表明, SLE 患者宫颈 HPV 感染率较普通人增高明显, 且高危型感染和多重感染更为常见。

2.2. SLE 患者宫颈病变的特点及其影响因素

HPV 是最常见的性传播病毒, 与宫颈和肛门生殖器的病变息息相关。高危型 HPV 持续感染是患者发生鳞状上皮内病变的危险因素之一[5] [14]。HPV 感染的清除依赖于有效的局部免疫应答, 因此, 由于疾病本身或免疫调节治疗以及与免疫力受损相关的疾病等会增加 HPV 相关疾病的风险[15]。2014 年的一篇 meta 分析(416 例 SLE 患者, 11,418 例正常人)显示, SLE 患者的高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)发生率显著高于正常人群($OR = 8.66$, 95% CI 为 3.75~20.00) [4]。早期 Tam 等人通过逻辑回归排除了可能的混杂因素的研究也发现, SLE 患者宫颈细胞巴氏涂片异常率显著高于健康对照组(16.5%比 5.7%), 且与健康对照组(2.0%)相比, SLE 患者鳞状上皮内病变的发生率增加了约 6 倍(11.8%) [11]。我国张延玲等研究也发现系统性红斑狼疮患者宫颈癌及癌前病变的风险比正常人高 1.5 倍[16]。

宫颈癌变也与年龄、HPV 基因型、合并感染、免疫抑制和炎症等因素相关。SLE 会导致患者免疫功能低下, 增加患者感染 HPV 的风险。特别是对于服用免疫抑制剂的 SLE 患者, 由于先天性免疫应答和细胞免疫应答会受到抑制, 导致病毒感染不能及时痊愈, 进而引起持久的感染并增大患有宫颈癌及癌前病变的风险。Ogenovski [17]等发现, SLE 患者中, 泼尼松治疗组的 CIN (cervical intraepithelial neoplasia) 3 年发生率为 0% (0/23), 硫唑嘌呤治疗组为 0% (0/4), 静脉注射环磷酰胺治疗组为 25% (2/8), 硫唑嘌呤 + 环磷酰胺 + 泼尼松治疗组为 15% (4/26), 且 CIN 发生与静脉环磷酰胺注射剂量相关, 每增加 1 g, CIN 发病风险增加 13% ($P = 0.04$)。美国一项针对 20,282 例 SLE 患者的队列研究也表明, 与使用羟氯喹(HCQ)治疗相比, 使用免疫抑制剂治疗的患者发生 SIL (Squamous intraepithelial lesion, SIL)或宫颈癌的风险高 1.4 倍[18]。虽然大量研究都表明免疫抑制剂的使用可能会增加 SIL 或宫颈癌的发生, 但也有少部分研究显示免疫抑制剂的使用与宫颈病变的发生增加之间没有关联[5]。且对于宫颈癌的发生率来说, 来自丹麦的一项研究表明, SLE 患者的总体癌症风险较普通人增加, 宫颈癌风险反而降低[19]。这与 2010 年国外一项关于 SLE 患者 HPV 感染及宫颈病变情况的系统综述发现相似, 即尽管 SLE 患者中 HPV 感染和宫颈不典型增生的发生增加, 但在大部分研究中, SLE 中宫颈癌症与正常人群中的预期发生没有差异[5]。

3. SLE 女性患者 HPV 疫苗接种情况及疫苗安全性

3.1. SLE 患者对 HPV 疫苗的认知度及接受度

HPV 疫苗接种是防控 HPV 感染相关疾病的一级预防措施。2020 年 11 月世界卫生组织(World Health

Organization, WHO)正式发布《加速消除宫颈癌全球战略》, 其中提出到 2030 年实现 90%的女性在 15 岁前完成 HPV 疫苗接种的目标。2023 年 1 月我国国家卫生健康委会同教育部、民政部、财政部等十个部门联合制定、印发了《加速消除宫颈癌行动计划(2023~2030 年)》, 该行动计划也强调要促进 HPV 疫苗接种, 降低患病风险。HPV 疫苗的接受程度取决于广泛的因素, 包括意识、信念、知识和认知[20]。2020 年狄娜、刘应南[21]等对国内外 HPV 疫苗的知晓度及接受度综述发现, 虽然 HPV 疫苗在部分地区早已上市, 然而疫苗接种率并不理想。

SLE 患者由于自身免疫系统缺陷, 对于 HPV 疫苗可能具有恐惧情绪。法国一项关于青少年儿童及其家长对于 HPV 相关疫苗的接受度调查显示: 44%的 SLE 患者已经接种了或正在接种 HPV 疫苗。两个因素与 HPV 疫苗接受度显著相关: 年龄较大(OR 53.68, 95% CI 5.85~429.29, $P < 0.001$)和以前接种过乙肝疫苗(OR 4.97, 95% CI 1.03~24.01, $P = 0.040$)。且由卫生专业人员推荐的 HPV 疫苗和对 HPV 相关疾病的恐惧是接种 HPV 疫苗的主要促进因素, 而缺乏关于 HPV 疫苗的知识、缺乏卫生专业人员的推荐以及对 HPV 疫苗副作用的恐惧是接种 HPV 疫苗主要障碍[22]。在美国一组 1349 名 SLE 患者队列研究中, 有资格接种 HPV 疫苗的 238 名女性中, 只有 4.6% (11/238)接种了疫苗[23]。同样的, 在另一组 299 名 SLE 患者中, 只有 32 名患者(10.7%)接受了 HPV 疫苗, 远低于普通人群中的 23% [24]。这表明, HPV 疫苗接种覆盖率在自身免疫性疾病患者中更加不足。而这些除了 SLE 患者自身对 HPV 疫苗的接受度相关之外, 也可能与基层保健医生对 SLE 患者接种 HPV 疫苗的了解度与重视度相关。

无论是国内还是国外, 基层保健医生都承担着在难以获得专业风湿免疫科医生的地区照顾 SLE 患者的责任。因此, 提高基层保健医生对 SLE 患者 HPV 感染几率增加和宫颈病变相关这一公共卫生问题的认识, 将提高预防性 HPV 疫苗接种的接受率, 并对这一弱势人群的宫颈健康产生积极影响。一项国外区域医疗中心的调查结果显示: 对比当地健康人群, 该地区女性狼疮人群中的高危 HPV 感染增加了 2 倍, 但 HPV 检测频率、疫苗接种率更低。这可能是基层保健医生没有意识到 SLE 患者 HPV 感染和宫颈上皮内瘤变的风险增加, 所以导致 SLE 患者可能没有接受 HPV 检测以及接种 HPV 疫苗[23]。2016 年开始欧洲抗风湿病联盟已经建议 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) [25]。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, 该建议提到 AIIRD 患者, 特别是 SLE 患者, 应按照一般人群的建议接种 HPV 疫苗[26]。故基层保健医生应加强对 HPV 感染及 HPV 疫苗的教育和认识, 以提高 SLE 患者 HPV 检测率及疫苗接种率。

3.2. SLE 患者接种 HPV 疫苗的有效性、安全性及不良反应

HPV 疫苗是目前预防由 HPV 感染所导致的宫颈病变最有效的一级预防手段。HPV 疫苗主要通过诱导机体体液免疫反应产生中和性抗体发挥作用, 通过预防初次 HPV 感染和减少持续性 HPV 感染来阻断宫颈病变的发生和发展[27]。且对于 HPV 复发的患者而言, 原发性感染诱导的抗体可能并不总是足以预防后续感染。因此, 对已经经历过早期 HPV 感染并已从该感染中恢复的人群进行 HPV 疫苗接种, 也有可能通过预防未来可能的复发感染和随后的宫颈癌症而带来益处[2]。目前已有 3 种 HPV 疫苗获批上市, 分别为 2 价(针对 HPV16、18 型)、4 价(针对 HPV6、11、16、18 型)和 9 价(针对 HPV6、11、16、18、31、33、45、52、58 型), 3 者均可用以预防宫颈癌前病变的发生, 而 4 价和 9 价疫苗同时也可预防 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%, 且可预防 85%~95%的 HPV 相关的外阴、阴道和肛门癌[28]。有研究显示, HPV 疫苗在预防 HPV 相关疾病的临床试验中显示出 87.3%~100.0%的保护效力[14]。自 HPV 疫苗引入以来, 人群罹患宫颈癌的比率每年下降 1%~1.9% [29]。由于 SLE 患者免疫功能紊乱, 故其对 HPV 疫苗的免疫应答可能受损。相关研究

证实, 在 SLE 患者中, HPV 疫苗诱导的 HPV 抗体水平可能降低[30]。

但 Mok [31]等研究显示, 18~35 岁 SLE 女性患者接种四价 HPV 疫苗后, 疫苗相关型别的抗体应答率仍可达 76%~95%。同时与健康人群接种 HPV 疫苗后的免疫原性和安全性对比, 结果显示两组接种 HPV 疫苗后 7 个月和 12 个月的疫苗型 HPV 抗体滴度相当, 两组观察到的不良事件也无显著差异, 表明 HPV 疫苗在 SLE 稳定期患者中的耐受性良好, 也具有较好的免疫应答与免疫原性。Mok [32]等后续追踪报道, SLE 女性患者接种 4 价 HPV 疫苗后 5 年, 即使其抗 HPV6 和 HPV16 的抗体滴度较对照组显著降低, 但仍有高比例(84%~96%)的 SLE 患者维持免疫原性。2021 年一项关于 SLE 妇女 HPV 疫苗接种的系统评价和荟萃分析显示, 接种 HPV 疫苗后, SLE 妇女的血清转化率与健康妇女相似, 但 SLE 妇女的抗 HPV 几何平均滴度(GMT)略低, 且 HPV 疫苗在 SLE 人群中是安全的[33]。总之, 对于 SLE 患者, 预防性 HPV 疫苗被证明是安全的、耐受性好的, 并且在预防年轻女性中与疫苗 HPV 血清型相关的持续感染和宫颈疾病方面非常有效[34]。

HPV 疫苗接种后的不良反应主要包括局部不良反应和全身不良反应, 局部不良反应主要是局部注射反应(包括注射部位的疼痛、红疹和水肿), 全身不良反应主要包括关节痛、疲劳、发烧、胃肠道症状、头痛和肌痛等[27]。另外也有报道头晕、恶心、超敏反应、荨麻疹、静脉血栓栓塞症及自身免疫病等其他多种常见不良反应的[35]。国外一项关于四价人乳头瘤病毒疫苗治疗儿童系统性红斑狼疮的现实世界的介入性多中心研究显示, 儿童期 SLE 患者接种疫苗后两周内疫苗不良反应的发生率高于健康对照组。然而, 这些事件是轻微的, 如局部疼痛、头痛、恶心或疲劳, 并在接种疫苗后不久自行缓解。且在整个研究过程中, 患者组和对照组的不良反应报告都有所减少。没有严重不良事件与疫苗接种有关。SLE 疾病活动性总体较低, 在研究期间保持稳定或有所改善[36]。而引起疫苗不良反应的主要原因可能是因为 HPV 疫苗的佐剂成分可能会诱导机体免疫系统的异常激活[37]。例如, 制备 HPV 疫苗时常用的疫苗佐剂氢氧化铝(明矾)被发现与几种自身免疫现象有关[38]。有文献也报道了疫苗接种后的自身免疫现象, 包括血管炎、自身免疫性肝炎和各种自身免疫内分泌疾病[39]。类似地, 各种病例系列中一致报告了严重的躯体形式和自主神经障碍综合征, 如慢性疲劳综合征、纤维肌痛和姿势直立性心动过速综合征。这些都可能与 HPV 疫苗的佐剂成分诱导免疫系统的异常激活有关[40]。

对于 SLE 患者, 尽管各种预防性 HPV 疫苗(HPV_v)已被证实是有效和安全的, 这些疫苗也被批准用于降低 HPV 感染的发生率。但同时包括系统性红斑狼疮(SLE)在内的疫苗接种后自身免疫现象在遗传易感个体中已有报道。有研究表明, 四种 HPV 株(6、11、16 和 18)的 HPV L1 蛋白与 SLE 相关蛋白具有高度的肽同源性, 包括狼疮自身抗原蛋白(p86 和 p70)、狼疮脑抗原 1 同源物、神经元和肌肉中表达的狼疮抗原等。值得注意的是, HPV 和人肽的同源性与其补体成分(如 C4-A 和 C4-B)、分化的补体受体簇 19 (CD19)以及自然杀伤(NK)IgG 样细胞受体有关, 且这些成分在 SLE 患者免疫调节中失调[40]。故 Nicola L [40]等在总结大量研究成果的基础上认为 SLE 与 HPV 可能存在交叉反应, 故导致 HPV 感染可能诱发或加重 SLE, SLE 患者也更容易感染 HPV。而基于肽独特性的疫苗, 即基于低相似性肽抗原的疫苗, 可以防止不良免疫交叉反应和潜在的自身免疫现象的爆发, 从而确保在副作用方面更安全的免疫, 同时保持疫苗的有效性。这些结果为未来减少疫苗不良反应提供了思路, 目前相关研究较少, 需要更多的研究和临床试验。此外, 相关 HPV 疫苗有效性及安全性均未在严重 SLE 活动期试验, 需要做更多的研究来评估这种疫苗在患有更严重的 SLE 疾病和更多免疫抑制的女性中的安全性和有效性。

4. SLE 患者宫颈癌筛查建议

宫颈癌筛查使宫颈癌前病变及宫颈癌得到及时的诊断和治疗, 极大降低了宫颈癌的发病率与死亡率。随着现代医学的不断进步, 宫颈癌筛查指南也在不断更新。2018 年美国预防服务工作组(US Preventive

Services Task Force, USPSTF)颁布了新版宫颈癌筛查指南,用以替代2012年美国阴道镜和宫颈病理学会(American Society of Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP)的临床实践指南[41]。然而这些指南均是对普通人群的筛查建议,并不适合免疫缺陷人群。2016年10月,美国妇产科医师学院(The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)在大量回顾性研究及前瞻性研究证据的基础上,提出了HIV感染患者的宫颈癌筛查指南[42]。2019年4月ASCAP颁布了《非HIV感染的免疫缺陷女性宫颈癌筛查指南》[30],指南对非HIV感染免疫缺陷人群提出了筛查建议。该指南认为由于目前相当多研究表明SLE女性较普通人群发生宫颈癌的风险增高,故参照HIV感染患者的筛查方案是合理的。并特别注意:若免疫抑制剂使用开始于21岁之前,应在性生活开始1年内开始筛查,对于年龄21~29岁人群,应在初次诊断HIV感染后行宫颈细胞学检查。检查频率可为每隔12月1次或每6个月进行1次宫颈细胞学筛查,如连续3次细胞学检查结果为阴性,推荐以后每3年进行1次宫颈细胞学筛查。年龄<30岁不推荐联合筛查(宫颈细胞学联合HPV检测)。年龄>30岁推荐联合筛查,并根据相关结果转诊阴道镜。如HPV检查为阴性且细胞学检查结果为阴性,推荐以后每3年进行1次HPV联合宫颈细胞学筛查随访。若细胞学检查阴性,但HPV检查阳性:(1)1年后行细胞学联合HPV检查,若1年后HPV仍为阳性或者细胞学异常,建议行阴道镜检查;(2)行HPV分型检查,若出现HPV16和(或)HPV18阳性,建议行阴道镜检查,若HPV16/18均为阴性,建议1年后联合筛查,1年后若出现HPV阳性或宫颈细胞学异常,建议阴道镜检查。

5. 结论

HPV在SLE患者中的感染率明显增加,且SLE患者宫颈癌前病变风险较健康女性增加。这可能是由于系统性红斑狼疮(SLE)会导致患者免疫功能低下和服用免疫抑制剂的先天性免疫应答和细胞免疫应答受到抑制,导致病毒感染不能及时痊愈,进而引起持久的感染并增大患有宫颈癌及癌前病变的风险。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,且可通过低相似性肽抗原的疫苗,防止不良免疫交叉反应和潜在的自身免疫现象的爆发。故推荐在病情稳定/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。筛查策略可参考HIV感染患者的筛查方案。

参考文献

- [1] Torres-Poveda, K., Ruiz-Fraga, I., Madrid-Marina, V., *et al.* (2019) High Risk HPV Infection Prevalence and Associated Cofactors: A Population-Based Study in Female ISSSTE Beneficiaries Attending the HPV Screening and Early Detection of Cervical Cancer Program. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 1205. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6388-4>
- [2] 俞佳敏, 邢燕. 系统免疫性疾病与宫颈病变[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(11): 863-865.
- [3] García-Carrasco, M., Mendoza-Pinto, C., Rojas-Villarraga, A., *et al.* (2019) Prevalence of Cervical HPV Infection in Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Autoimmunity Reviews*, **18**, 184-191. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.09.001>
- [4] Zard, E., Arnaud, L., Mathian, A., *et al.* (2014) Increased Risk of High Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis of the Literature. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 730-735. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.03.001>
- [5] Santana, I.U., Gomes Ado, N., Lyrio, L.D., *et al.* (2011) Systemic Lupus Erythematosus, Human Papillomavirus Infection, Cervical Pre-Malignant and Malignant Lesions: A Systematic Review. *Clinical Rheumatology*, **30**, 665-672. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1606-0>
- [6] Rojo-Contreras, W., Olivares-Flores, E.M., Gamez-Nava, J.I., *et al.* (2012) Cervical Human Papillomavirus Infection in Mexican Women with Systemic Lupus Erythematosus or Rheumatoid Arthritis. *Lupus*, **21**, 365-372. <https://doi.org/10.1177/0961203311425517>

- [7] 王银浩, 谢通, 刘栩, 等. 女性系统性红斑狼疮患者 HPV 感染特点及疫苗安全性的研究现状[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(6): 462-464.
- [8] Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, X., *et al.* (2010) Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, **202**, 1789-1799. <https://doi.org/10.1086/657321>
- [9] 陈琦, 富诗岚, 徐慧芳, 等. 中国大陆女性 HPV 感染危险因素的 Meta 分析[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(6): 657-664.
- [10] Amaral, J.L., Araújo, M.V., Dias, G.A., *et al.* (2017) Clinical and Epidemiological Study of Human Papillomavirus Infection in Women with Systemic Lupus Erythematosus in Eastern Brazilian Amazon. *Acta Reumatologica Portuguesa*, **42**, 47-54.
- [11] Tam, L.S., Chan, A.Y., Chan, P.K., *et al.* (2004) Increased Prevalence of Squamous Intraepithelial Lesions in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Human Papillomavirus Infection. *Arthritis and Rheumatism*, **50**, 3619-3625. <https://doi.org/10.1002/art.20616>
- [12] Tam, L.S., Chan, P.K., Ho, S.C., *et al.* (2010) Natural History of Cervical Papilloma Virus Infection in Systemic Lupus Erythematosus—A Prospective Cohort Study. *The Journal of Rheumatology*, **37**, 330-340. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090644>
- [13] Mendoza-Pinto, C., García-Carrasco, M., Vallejo-Ruiz, V., *et al.* (2017) Incidence of Cervical Human Papillomavirus Infection in Systemic Lupus Erythematosus Women. *Lupus*, **26**, 944-951. <https://doi.org/10.1177/0961203316686708>
- [14] 李双, 孔北华. 人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识(2021 年版)解读[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(11): 827-831.
- [15] Foster, E., Malloy, M.J., Jokubaitis, V.G., *et al.* (2020) Increased Risk of Cervical Dysplasia in Females with Autoimmune Conditions—Results from an Australia Database Linkage Study. *PLOS ONE*, **15**, e0234813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234813>
- [16] 张延玲, 高燕云. 系统免疫性疾病女性患者宫颈癌及癌前病变的风险研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(6): 38-41.
- [17] Rees, F., Doherty, M., Grainge, M.J., *et al.* (2017) The Worldwide Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *Rheumatology (Oxford, England)*, **56**, 1945-1961. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>
- [18] Feldman, C.H., Liu, J., Feldman, S., *et al.* (2017) Risk of High-Grade Cervical Dysplasia and Cervical Cancer in Women with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Immunosuppressive Drugs. *Lupus*, **26**, 682-689. <https://doi.org/10.1177/0961203316672928>
- [19] Dreyer, L., Fauschou, M., Mogensen, M., *et al.* (2011) High Incidence of Potentially Virus-Induced Malignancies in Systemic Lupus Erythematosus: A Long-Term Follow-Up Study in a Danish Cohort. *Arthritis and Rheumatism*, **63**, 3032-3037. <https://doi.org/10.1002/art.30483>
- [20] Cocchio, S., Bertonecello, C., Baldovin, T., *et al.* (2020) Awareness of HPV and Drivers of HPV Vaccine Uptake among University Students: A Quantitative, Cross-Sectional Study. *Health & Social Care in the Community*, **28**, 1514-1524. <https://doi.org/10.1111/hsc.12974>
- [21] 狄娜, 刘应南, 张建欣, 等. HPV 知晓度和 HPV 疫苗接受度问卷调查情况研究进展[J]. 中国全科医学, 2020, 23(13): 1675-1679.
- [22] David, E., Roy, P., Belot, A., *et al.* (2022) Human Papilloma Virus Vaccination in Patients with Rheumatic Diseases in France: A Study of Vaccination Coverage and Drivers of Vaccination. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 4137. <https://doi.org/10.3390/jcm11144137>
- [23] Dhar, J.P., Essenmacher, L., Dhar, R., *et al.* (2019) Lack of Uptake of Prophylactic Human Papilloma Virus Vaccine among Women with Systemic Lupus Erythematosus Seen at a Regional Medical Center. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, **25**, 348-350. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000866>
- [24] Chehab, G., Richter, J.G., Brinks, R., *et al.* (2018) Vaccination Coverage in Systemic Lupus Erythematosus—A Cross-Sectional Analysis of the German Long-Term Study (LuLa Cohort). *Rheumatology (Oxford, England)*, **57**, 1439-1447. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key120>
- [25] Andreoli, L., Bertsias, G.K., Agmon-Levin, N., *et al.* (2017) 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **76**, 476-485. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>
- [26] Furer, V., Rondaan, C., Heijstek, M.W., *et al.* (2020) 2019 Update of EULAR Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 39-52.

- <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>
- [27] Setiawan, D., Luttjeboer, J., Pouwels, K.B., *et al.* (2017) Immunogenicity and Safety of Human Papillomavirus (HPV) Vaccination in Asian Populations from Six Countries: A Meta-Analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **47**, 265-276. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyw192>
- [28] Grein, I.H., Groot, N., Lacerda, M.I., *et al.* (2016) HPV Infection and Vaccination in Systemic Lupus Erythematosus Patients: What We Really Should Know. *Pediatric Rheumatology Online Journal*, **14**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0072-x>
- [29] Johnson, C.A., James, D., Marzan, A., *et al.* (2019) Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Seminars in Oncology Nursing*, **35**, 166-174. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.003>
- [30] Moscicki, A.B., Flowers, L., Huchko, M.J., *et al.* (2019) Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women without HIV Infection. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **23**, 87-101. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000468>
- [31] Mok, C.C., Ho, L.Y., Fong, L.S., *et al.* (2013) Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**, 659-664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201393>
- [32] Mok, C.C., Ho, L.Y., Fong, L.S., *et al.* (2013) Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**, 659-664. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201393>
- [33] Infante, V., Miyaji, K.T., Soarez, P.C., *et al.* (2021) Systematic Review and Meta-Analysis of HPV Vaccination in Women with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Expert Review of Vaccines*, **20**, 309-318. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1889375>
- [34] Lu, B., Kumar, A., Castellsagué, X., *et al.* (2011) Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*, **11**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-13>
- [35] Slade, B.A., Leidel, L., Vellozzi, C., *et al.* (2009) Postlicensure Safety Surveillance for Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant Vaccine. *JAMA*, **302**, 750-757. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1201>
- [36] Rotstein Grein, I.H., Pinto, N.F., Lobo, A., *et al.* (2020) Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Patients with Childhood Systemic Lupus Erythematosus: A Real-World Interventional Multi-Centre Study. *Lupus*, **29**, 934-942. <https://doi.org/10.1177/0961203320928406>
- [37] Agmon-Levin, N., Paz, Z., Israeli, E., *et al.* (2009) Vaccines and Autoimmunity. *Nature Reviews Rheumatology*, **5**, 648-652. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.196>
- [38] Israeli, E., Agmon-Levin, N., Blank, M., *et al.* (2011) Macrophagic Myofasciitis a Vaccine (Alum) Autoimmune-Related Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **41**, 163-168. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8212-4>
- [39] Guo, Y., Shi, L., Hong, H., *et al.* (2013) Studies on Abacavir-Induced Hypersensitivity Reaction: A Successful Example of Translation of Pharmacogenetics to Personalized Medicine. *Science China Life Sciences*, **56**, 119-124. <https://doi.org/10.1007/s11427-013-4438-8>
- [40] Bragazzi, N.L., Bridgwood, C., Sharif, K., *et al.* (2019) HPV Vaccines and Lupus: Current Approaches towards Preventing Adverse Immune Cross-Reactivity. *Expert Review of Vaccines*, **18**, 31-42. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1557519>
- [41] Curry, S.J., Krist, A.H., Owens, D.K., *et al.* (2018) Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, **320**, 674-686. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10897>
- [42] (2016) Practice Bulletin No. 167: Gynecologic Care for Women and Adolescents with Human Immunodeficiency Virus. *Obstetrics and Gynecology*, **128**, e89-e110.