

· 专家共识 ·

子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识 (简版)

中华预防医学会疫苗与免疫分会

通信作者: 王华庆, Email: wanghq@chinacdc.cn; 赵方辉, Email: zhaofanghui@cicams.ac.cn;
赵昀, Email: yun_zhao123@163.com

摘要: 子宫颈癌等人乳头瘤病毒(HPV)相关疾病已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题。为响应消除子宫颈癌行动计划,本共识在世界卫生组织关于 HPV 疫苗立场文件(2017年)的基础上,结合国内外研究的最新进展,对 HPV 相关疾病的病原学、临床学、流行病学、疫苗学等方面进行综述,以提高专业人员 HPV 相关疾病的防控水平,为 HPV 疫苗的科学使用和发挥其最佳预防作用提供系统、全面的循证依据。

关键词: 人乳头瘤病毒;子宫颈癌;接种;免疫预防

中图分类号: R186 文献标识码: A 文章编号: 1006-916X (2019) 06-0718-18

Expert consensus on immunoprophylaxis of human papillomavirus-related diseases (abridged) *Vaccine and Immunization Branch, Chinese Preventive Medicine Association*

Corresponding authors: Wang Huaqing, Email: wanghq@chinacdc.cn; Zhao Fanghui, Email: zhaofanghui@cicams.ac.cn; Zhao Yun, Email: yun_zhao123@163.com

Abstract: Human papillomavirus (HPV)-related diseases such as cervical cancer are public health problems that threaten human health. In response to an action plan for the elimination of cervical cancer, we review the etiology, clinical features, and epidemiology of HPV-related diseases and HPV vaccinology. Our consensus statement is based on the World Health Organization position paper on HPV vaccines (2017) and on recent advances in Chinese and international HPV research. Its purpose is to strengthen HPV-related disease prevention and control by providing systematic, comprehensive evidence to enable health professionals use of HPV vaccine in a scientifically-appropriate manner that maximizes impact on disease.

Key words: Human papillomavirus; Cervical cancer; Vaccination; Immunoprophylaxis

2018年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)总干事在《加速消除子宫颈癌》报告^[1]中提到,实践证明,接种 HPV 疫苗、筛查和治疗癌前病变、及早发现和及时治疗早期浸润性癌以及姑息治疗是防治子宫颈癌系统工程的有效策略。这些策略有可能消除作为公共卫生问题的子宫颈癌。为了响应消除子宫颈癌行动计划,本共识在 WHO 关于 HPV 疫苗立场文件(2017年)^[2]的基础上,结合国内外研究的最新进展,对 HPV 的病原学和所致相关疾病的临床学、流行病学、疫苗学等方面进行综述,通过 HPV 疾病相关知识的全面系统介绍,向临床医生、疾病控制专业人员、接种人员传递 HPV 相关疾病知识;提高专业人员 HPV 相关疾病的防控水平;尤其在发挥 HPV 疫苗最佳预防作用及科学使用方面为专业人员提供系

统、全面的循证依据。

1 病原学

1.1 病毒的结构及其功能 HPV 是一种嗜上皮组织的无包膜双链环状 DNA 病毒,由病毒蛋白衣壳和核心单拷贝的病毒基因组 DNA 构成。病毒衣壳由主要衣壳蛋白 L1 和次要衣壳蛋白 L2 组成。

主要衣壳蛋白 L1 和次要衣壳蛋白 L2 在 HPV 病毒颗粒形成的过程中起到了包装病毒 DNA 的作用^[3-4]。L1 蛋白具有型别特异性,而 L2 蛋白在不同型别 HPV 中高度保守^[5]。HPV L1 蛋白的五邻体结构具有明显的抗原性并且是免疫细胞清除 HPV 的主要攻击位点,以其作为靶抗原的预防性疫苗已经取得成功。HPV L2 成为有价值的第二代预防性疫苗的研究靶点^[6]。

1.2 病毒的理化特性 HPV 属无包膜病毒,对外界的

抵抗力相对较强。在 pH 6-8 的范围内比较稳定, 在 pH 5.0 以下或者 pH 9.0 以上容易灭活。在体外受到物理、化学因素的作用会影响其活性, 耐寒不耐热。在干燥环境中也可存活较长时间, 但在 55-60 °C 时即发生变质。辐射 X 射线、 γ 射线或紫外线均能以不同机制使其灭活。脂溶剂对该病毒几乎无作用。强酸、强碱等大部分的消毒剂都可以杀灭存活于体外的 HPV, 加热或经福尔马林处理可灭活, 所以高温消毒和 2% 戊二醛消毒可灭活, 但对酒精不敏感, 被污染的衣物和物品可用消毒剂浸泡或煮沸消毒^[7-9]。

1.3 致病性

1.3.1 病毒的基因型别和致病类型 目前, 约有 200 种 HPV 型别从人体中鉴定出来, HPV 型别的区分主要基于一个位于 L1 基因上的片段, 不同 HPV 型别间 L1 基因差异超过 10%。根据致癌潜力, 分为高危型和低危型, 高危型 HPV 主要引起子宫颈、肛门、生殖器癌, 包括 HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/56 /58/59/68。低危型 HPV 主要引起生殖器疣和良性病变, 包括 HPV6/11 等。

1.3.2 所致相关疾病 HPV 感染具有高度的嗜上皮特点, 只选择性感染皮肤、黏膜上皮细胞。皮肤或黏膜的破损是 HPV 感染的启动条件。不同型别的 HPV 感染可引起不同疾病, 高危型 HPV 持续感染可引起子宫颈、阴道、外阴、肛门、阴茎、头颈等部位的癌前病变, 病变可最终发展为浸润性癌; 低危型 HPV 感染可引起皮肤疣、肛门 - 生殖器疣和复发性呼吸道乳头状瘤等疾病。

1.3.3 HPV 致病机制 HPV 感染人体, 可分为两个不同的通路: 感染扩增通路和转化通路。前者, 病毒在人体内完成病毒复制的生命周期, 目前研究多认为其不会引起癌变; 后者, 高危型 HPV 病毒基因整合进入基因组, E6 和 E7 癌蛋白过度表达, 进而引发癌症^[10]。

1.3.4 HPV 感染子宫颈的自然病程 绝大多数 HPV 感染为无症状的一过性感染, 组织学上可表现为子宫颈低级别鳞状上皮内病变 (Low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), 即轻度子宫颈鳞状上皮内瘤变 (Cervical intraepithelial neoplasia, CIN) (CIN1), 超过 80% 的感染可在 6-24 个月内被机体清除。如果持续感染, 则进展为高级别鳞状上皮内病变 (High-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), 即部分中度 CIN (CIN2) 和重度 CIN (CIN3)^[11]。有 >60% 的 CIN1 会自然好转, 只有约 10% 的 CIN1 在 2-4 年发展成 CIN2、CIN3, 约 1% 的 CIN1 可进展

为子宫颈癌。通常 HPV 持续感染经过 10-20 年的自然演化发展为癌^[12-14]。

1.4 免疫学 大多数的 HPV 感染会被机体清除, 只有少数女性呈 HPV 持续感染并最终发展为癌前病变和癌变。这表明宿主防御机制在抵抗病毒感染过程中发挥重要作用。

1.4.1 非特异性免疫因素 机体感染 HPV 后, 在产生获得性免疫之前, 机体通过皮肤、黏膜组织屏障、固有免疫细胞 (主要包括单核吞噬细胞、自然杀伤细胞等) 和固有免疫分子 (例如 IFN- α 、 β 、 γ 等) 组成的非特异性免疫屏障对病毒的初次感染产生天然的抵抗力。

1.4.2 特异性免疫反应 机体产生 HPV 的特异性免疫反应, 包括细胞免疫和抗体介导的体液免疫。在正常情况下, CD4/CD8 比值的恒定维持着细胞免疫的平衡^[15], 宫颈组织微环境免疫状态改变, 会加速子宫颈病变发展, 促进子宫颈癌发生、侵袭和转移。针对病毒 L1 蛋白产生的抗体是特异性的抗体。由于 HPV 感染仅存在于黏膜上皮层, 不存在血源性感染, 因此并不会引起强烈的免疫反应^[16-17]。自然感染后, 产生的抗体增长缓慢, 效价和亲和力不高。

1.4.3 HPV 感染与免疫逃逸 HPV 病毒基因表达和蛋白合成发生在基底角质形成细胞, 装配和成熟在鳞状上皮分化良好的细胞内, HPV 这种特殊的生活周期可避免被免疫系统中的免疫细胞识别, 不易激活机体的固有免疫反应, 导致 HPV 持续感染。此外, HPV 感染可影响抗原递呈, 逃避宿主的免疫防御^[17]。

2 临床学

2.1 子宫颈上皮内病变及子宫颈癌 子宫颈鳞状上皮内病变 (Cervical squamous intraepithelial lesion, SIL) 是与子宫颈浸润癌密切相关的一组子宫颈病变, 其发生发展与高危型 HPV 持续感染密切相关^[18]。WHO 女性生殖器官肿瘤分类 (2014) 将 CIN 三级分类法 (CIN1、CIN2、CIN3) 更新为二级分类法, 即 LSIL (原 CIN1) 和 HSIL (原 CIN3 和部分 CIN2)^[19]。大部分 LSIL 可自然消退, 但 HSIL 具有癌变潜能, 约不到 50% 的 CIN3 如不治疗会进展为子宫颈癌^[20]。通过筛查发现 SIL, 及时治疗高级别病变, 是预防子宫颈浸润癌的有效措施。

2.2 阴道上皮内病变及阴道癌 阴道上皮内瘤变 (Vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) 现称为阴道上皮内病变, 分为低级别 VaIN (VaIN1) 和高级别 VaIN (VaIN2 和 VaIN3)^[19]。VaIN1 几乎总是伴有游离 HPV 感染, 很少进展为高级别 VaIN^[21], VaIN3 是

潜在的癌前病变,有必要进行治疗^[22]。与 CIN3 相比, VaIN3 进一步发展所需的时间更长,进展可能性更小。阴道癌是下生殖道少见的癌症类型,约占女性生殖道肿瘤的 1%-4%。在阴道癌患者中,HPV 感染率 65%-70%^[23]。HPV16 是阴道癌患者中最常见的类型。

2.3 肛门上皮内病变及肛门癌 肛门上皮内瘤病变 (Anal intraepithelial neoplasia, AIN) 现在称为肛门上皮内病变, AIN 可分为低级别 AIN (Low-grade AIN, LGAIN) 和高级别 AIN (High-grade AIN, HGAIN)。其发生与 CIN 类似,同样与 HPV 感染密切相关,其中 HGAIN 中 HPV16 感染占据主导地位^[22]。LGAIN 由低危型或高危型 HPV 感染所致; HGAIN 一般是高危型 HPV 感染所致,包括中重度不典型增生、原位癌 (Carcinoma in situ, CIS)、AIN2 和 AIN3 等^[24]。大约 90% 的肛门癌与 HPV 感染有关,主要以 HPV16 为主。

2.4 外阴上皮内病变及外阴癌 外阴上皮内病变 (Vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) 主要由 HPV 感染所致,多见于 40 岁以上女性。关于其命名,WHO (2014) 将其分为三类: 外阴 LSIL (原 VIN1); 外阴 HSIL (原 VIN2、3 或普通型 VIN), 临床也称为鲍文病; 外阴分化型 VIN (与 HPV 感染不相关的外阴 SIL)^[19]。外阴癌近年来发病人数明显增多且存在年轻化趋势,可能与 HPV 感染密切相关,40.4% 以上的外阴癌患者 HPV 检测为阳性^[25]。国内广东地区研究^[26]发现,外阴癌以 HPV16 型 (88.89%) 感染为主。

2.5 生殖器疣 生殖器疣由多种类型的 HPV 感染引起,最常见的类型是 HPV6, 大约 1/4 的疣可检出 HPV11。生殖器疣主要见于年轻性生活活跃人群,发生率约 1%。多数患者的生殖器疣很小,且由于解剖学位置特殊而常常不被注意到。生殖器湿疣可自然消退。但是,在某些病例中,生殖器疣表现为数量增多和体积增大,而不会自发消失。当患者注意到病灶或者产生症状时,通常就开始病情评估和给予治疗^[22]。

3 流行病学

3.1 传染源、传播途径、高危人群

3.1.1 传染源 HPV 的传染源是患者及病毒感染者,尤其是在患者的生殖器皮肤或黏膜内含有 HPV,可通过性接触而传染给配偶或性伴侣,也可在同性恋者中互相传染。

3.1.2 传播途径 HPV 的传播途径主要有: (1) 性传播途径: 也是最主要的传播途径。同性或异性性行为中的黏膜接触均可造成感染^[27]; (2) 母婴传播: 常见

于生殖道感染 HPV 的母亲在分娩过程中传播给新生儿,如儿童呼吸道复发性乳头状瘤可能是患儿在分娩过程中从阴道分泌物获得 HPV6/11 感染所致; (3) 皮肤黏膜接触: 除子宫颈外, HPV 也可感染身体其他部位,如口腔、咽喉、皮肤和肛门等,并诱发相应的肿瘤^[28]。

3.1.3 HPV 感染高危人群 HPV 感染主要通过性行为传播,其感染率高低主要取决于人群的年龄和性行为习惯。年轻的性活跃女性子宫颈部位 HPV 感染率最高,感染高峰年龄在 20 岁左右。我国女性存在第二个 HPV 感染高峰,在 40-45 岁左右^[29]。

除年龄外,还包括两类高危因素: 一是生物学因素,主要包括细菌、病毒和衣原体等各种微生物的感染,如人类免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus, HIV)、沙眼衣原体和奈瑟菌等^[30-32]; 二是行为危险因素,主要包括性生活过早、多性伴、多孕多产、吸烟、长期口服避孕药、营养不良等^[30,33-35]。

3.2 HPV 感染相关疾病负担 据 WHO/ 国际癌症研究署 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 2018 年数据^[36]显示,子宫颈癌为女性第四大恶性肿瘤,估计 2018 年全球新发子宫颈癌病例约 57 万,死亡 31 万,在人类发展指数 (Human development index, HDI) 较低的国家中,其发病率位于第二位,仅次于乳腺癌,死亡率位于第一位。不同国家/地区子宫颈癌疾病负担不同。总体而言,非洲的发病率和死亡率最高,是北美地区、澳大利亚/新西兰和西亚 (沙特阿拉伯和伊拉克) 的 7-10 倍^[36]。我国近年来子宫颈癌发病率和死亡率呈现不同程度的上升趋势,发病率由 1988 年的 5.04/10 万 (标化发病率 3.06/10 万) 上升到 2015 年的 16.56/10 万 (标化发病率 11.78/10 万),子宫颈癌标化死亡率由 1.71/10 万上升到 3.29/10 万^[37-38]。

HPV 感染除了可引起子宫颈癌外,还导致全球每年约 3.5 万例肛门癌、1.3 万例阴茎癌、8 500 例外阴癌、1.2 万例阴道癌、2.9 万例口咽癌、4 400 例口腔癌和 3 800 例喉癌,分别占各自癌种全球年新发病例的 88.0%、50.0%、24.9%、78.0%、30.8%、2.2% 和 2.4%^[39]。

低危型 HPV 感染引起的良性病变主要是生殖器疣。全球生殖器疣的年发病率在 160/10 万 -289/10 万之间^[40]。对于新发生殖器疣,男性发病率为 103/10 万 -168/10 万,女性为 76/10 万 -191/10 万。对于复发生殖器疣,男性人群的发生率在 163/10 万,女性人群在 110/10 万。

3.3 子宫颈 HPV 感染和基因型别分布

3.3.1 全球 HPV 感染和基因型别分布 WHO/IARC 对全球范围内 HPV 感染情况分析显示, HPV 感染率随子宫颈病变严重程度升高而升高, 且感染型别在不同地区、不同人群以及不同级别子宫颈病变中分布不同^[41]。

一项纳入全球 194 项研究, 共 1 016 719 名筛查人群的 Meta 分析显示^[42], 全球细胞学正常人群中 HPV 的调整感染率是 11.7% (95%CI: 11.6%-11.7%), 其中撒哈拉以南非洲 (24.0%)、东欧 (21.4%) 和拉丁美洲 (16.1%) 最高, 西亚最低 (1.7%)。在细胞学正常人群中, 全球最常见的 HPV 型别前五位是 HPV16 (2.8%) /52 (1.5%) /31 (1.2%) /53 (1.2%) /18 (1.1%)^[41]。

在有癌前病变和癌变的人群中, 随着子宫颈癌前病变程度升高, HPV 感染型别随之变化。全球不同状况人群, 感染 HPV 前五位型别依次如下: LSIL 患者为 HPV16 (19.3%) /52 (8.9%) /51 (8.8%) /31 (7.7%) /53 (7.3%)^[41]; HSIL 患者为 HPV16 (45.1%) /52 (11.0%) /31 (10.4%) /58 (8.1%) /33 (7.3%)^[41]; 子宫颈癌患者中则依次是 HPV16 (55.2%) /18 (14.2%) /45 (5.0%) /33 (4.2%) /58 (3.9%)^[41]。

3.3.2 我国 HPV 感染和基因型别分布 已发表的 2007-2018 年系统评价和多中心研究均证实, 我国大陆普通女性人群 (健康体检或人群筛查来源) HPV 调整总感染率为 13.1%-18.8%^[41,43], 其中高危型 HPV 调整感染率为 16.8%。HPV 感染率随年龄变化, 具有两个感染高峰: <25 岁和 41-45 岁^[43]。我国子宫颈细胞学正常女性中 HPV 感染率为 11.2% (95%CI: 9.4%-13.4%), 常见的高危 HPV 型别 (感染率) 为 HPV52 (2.8%) /16 (2.7%) /58 (1.7%) /33 (1.1%) /18 (1.1%)。

系统评价显示, LSIL 和 HSIL 中 HPV 感染率分别为 61.3% (95%CI: 49.6%-71.7%) 和 66.2% (95%CI: 59.7%-72.3%)^[44]。在 HSIL、LSIL 中均常见的感染型别是 HPV16/18/58/52/33, 排序稍有差异。HPV16/18 的感染率随着病变程度的升高而显著升高, HSIL 中高危型 HPV16/18 的感染率 44.1% (95%CI: 42.9%-45.4%) 高于 LSIL 中的 22.3% (95%CI: 21.0%-23.7%)^[41]。其他 HPV 型别 HPV33/52/58 在我国子宫颈病变中起着比较重要作用, 研究表明, CIN2+HPV 阳性妇女有 71.4% 归因于 HPV16/18 感染, 有 24.1% 归因于 HPV33/52/58 感染^[45]。

子宫颈癌根据病理类型可分为鳞癌和腺癌。我国两项以医院为基础的全国多中心大样本研究结果

显示^[46-47], 子宫颈鳞癌患者中高危型 HPV 感染率为 97.6%, 其中 HPV16 是最常见的型别 (76.6%), 其次是 HPV18 (7.9%) /31 (3.2%) /52 (2.2%) /58 (2.2%); 子宫颈腺癌患者中高危型 HPV 感染率为 74.5%, HPV16/18 也是最常见 HPV 型别, 感染率分别为 35.1% 和 30.6%。

3.4 子宫颈癌及 HPV 相关疾病的经济负担 国外对子宫颈癌的经济负担研究显示, 不同国家的经济负担差距较大。美国子宫颈癌患者人均 4 年累积增量卫生服务成本为 18 799 美元^[48]; 荷兰^[49]晚期子宫颈癌的人均费用 (包括住院和家庭护理) 约为 16 358 美元。泰国、意大利、日本、摩洛哥等报道其每例子宫颈癌的平均成本为 2 955-12 506 美元。埃塞俄比亚^[50]每例子宫颈癌患者门诊平均费用最低为 407.2 美元, 平均住院费用为 404.4 美元。我国子宫颈癌经济负担研究较少且不系统。研究显示, 1996-2006 年子宫颈癌人均住院费用为 6 025.6 元^[51]; 2005-2006 年^[52]子宫颈癌平均住院费用为 6 100 元; 2009-2013 年^[53]子宫颈癌总次均费用为 27 559.89 元; 中国台湾^[54]子宫颈癌患者未折现的终身成本 (10 年) 为 511 563 新台币。

生殖器疣的例均费用在不同国家变化也较大, 德国^[55]生殖器疣的平均直接成本估计为 428-1 294 美元。美国一项在私人保险人群中的研究显示每例生殖器疣的平均费用为 436 美元, 男性为 477 美元, 女性为 404 美元。意大利^[56]、日本^[57]、英国^[58]、加拿大^[59]、英格兰^[60]、泰国^[61]等研究显示其生殖器疣的人均经济负担为 110-471 美元。韩国^[62]男性诊断和治疗生殖器疣的人均费用最低为 58.2 美元, 女性为 66.3 美元。我国研究较少, 郝晓刚等在中国山西长治的一项研究表明长治地区尖锐湿疣的人均费用为 696.5 元^[63]。

4 HPV 相关疾病的非疫苗预防措施

目前针对子宫颈癌有比较完善的三级预防策略, 包括以 HPV 疫苗、健康教育和建立安全性行为为主的一级预防, 以子宫颈癌筛查和癌前病变治疗为主的二级预防和治疗子宫颈浸润癌为主的三级预防措施^[64-65]。HPV 导致的其他恶性肿瘤由于发病率较低, 对于其开展筛查的二级预防研究较少, 预防主要以一级预防为主。除疫苗外, 一级预防包括社会动员、健康教育和咨询、建立安全性行为^[66]、预防和治疗生殖道感染 / 性传播疾病^[67-68]、男性包皮环切^[69]等, 消除 HPV 感染的高危因素。二级预防主要在疾病的临床前期通过子宫颈癌筛查等措施, 即采取早期发现、早期诊断、早期治疗的“三早”预防措施, 以控制病情的发展和恶化^[65]。

5 HPV 相关疾病的疫苗预防措施

5.1 HPV 疫苗研发进展

5.1.1 已上市疫苗 HPV 导致宫颈癌得到证实后, 20 世纪 90 年代开始科研人员致力于 HPV 疫苗的研发^[70-71]。2006 年, 四价 HPV 疫苗作为全球首个 HPV 疫苗先后在美国和加拿大获批上市^[72]。2007 年双

价 HPV 疫苗在澳大利亚获得上市许可。2014 年九价 HPV 疫苗在美国上市^[73]。

目前双价 HPV 疫苗和四价 HPV 疫苗已在全球超过 130 个国家和地区注册上市^[74]。2016 年、2017 年、2018 年双价、四价、九价 HPV 疫苗先后获得中国上市许可^[75]。已上市的三种疫苗信息见表 1。

表 1 截至 2019 年 5 月全球已上市 HPV 疫苗

项目	双价 HPV 疫苗	四价 HPV 疫苗	九价 HPV 疫苗
生产企业	英国 GSK 公司	美国 MSD 公司	美国 MSD 公司
HPV 型别	16/18	6/11/16/18	6/11/16/18/31/33/45/52/58
每 0.5mL 剂量含有的 VLP L1 蛋白剂量 (μg)	20/20	20/40/40/20	30/40/60/40/20/20/20/20/20
表达系统	重组杆状病毒	重组酿酒酵母	重组酿酒酵母
佐剂	AS04 佐剂系统	无定形羟基磷酸硫酸铝	无定形羟基磷酸硫酸铝

注: HPV: 人乳头瘤病毒; VLP: 病毒样颗粒; GSK: 葛兰素史克; MSD: 默沙东

5.1.2 研发进展 HPV 疫苗研发方向包括预防型疫苗和治疗型疫苗两类。中国大陆企业也在积极研发 HPV 疫苗, 截止 2019 年 1 月 9 日, 根据国家食品药品监督管理总局药物临床试验登记与信息公示平台显示^[76], 国产疫苗都是基于 HPV VLPs 为抗原, 包括 16/18 型双价疫苗、6/11 型双价疫苗、16/18/58 型三价疫苗、6/11/16/18 型四价疫苗、16/18/52/58 型四价疫苗、6/11/16/18/31/33/45/52/58 型九价疫苗等。截至 2018 年底, 1 家企业完成 III 期临床试验, 2 家企业正在开展 III 期临床试验。

的抗体阳转率均能达到 96%-100%^[85-89]。9-15 岁的男性和女性接种疫苗后的抗体滴度可达 16-26 岁女性的 1.4-2.8 倍^[87], 而 9-15 岁男性与同年龄段的女性相比, 接种后的抗体阳转率差异无统计学意义^[86,88]。与同年龄及 16-26 岁女性接种 3 剂后相比, 9-13 岁女性在按照 0、6 月的程序接种 2 剂四价 HPV 疫苗后的抗体阳转率和抗体滴度差异均无统计学意义^[90]。

5.2 HPV 疫苗免疫原性 研究显示, 双价、四价和九价 HPV 疫苗均表现出良好的免疫原性。疫苗免疫原性受到接种年龄、接种间隔、接种剂次及免疫功能的影响。尚未发现 HPV 疫苗与其他疫苗同时接种与分别接种的免疫原性有统计学差异。免疫功能异常人群接种 HPV 疫苗后可发生相应的免疫反应, 有一定保护效果。

(3) 九价 HPV 疫苗 在多个国家和地区开展的研究结果显示, 9-15 岁女性和 16-26 岁男性接种九价 HPV 疫苗后的 HPV6/11/16/18 免疫反应与接种四价 HPV 疫苗相当, 所有受种者都对 HPV31/33/45/52/58 发生血清阳转^[91-92]。一项加拿大的研究结果显示, 9-14 岁男性和女性接种者接种 2 剂九价 HPV 疫苗后的抗体阳转率和抗体滴度非劣效于接种 3 剂 16-26 岁的女性^[93]。

5.2.1 HPV 疫苗常规接种的免疫原性

(1) 双价 HPV 疫苗 包括中国在内的多个国家和地区多项研究结果显示, 9-55 岁的人群在按照 0、1、6 月的免疫程序接种 3 剂双价 HPV 疫苗的 1 个月后, 抗 HPV16/18 抗体的阳转率可达 97.5%-100%^[77-82]。9-17 岁女性接种后的抗体滴度是 18-25 岁女性的 2-3 倍^[79]。全球多中心及荷兰的研究结果显示, 9-14 岁女性接种 2 剂双价 HPV 疫苗后 1 个月至 4.5 年的抗 HPV16 抗体和抗 HPV18 抗体水平与 15-25 岁女性接种 3 剂相当^[83-84]。

5.2.2 同时接种免疫原性 双价、四价和九价 HPV 疫苗与乙型肝炎疫苗、脊髓灰质炎疫苗、百日咳、白喉和破伤风联合疫苗(以下简称“百白破疫苗”)、脑膜炎球菌疫苗等疫苗同时接种时, 血清阳转率或血清抗体几何平均滴度均非劣效于分别接种^[94-101]。

5.2.3 特殊人群免疫原性 免疫功能异常人群接种 HPV 疫苗后可发生相应的免疫反应, 有一定的保护效果, 但抗体阳转率、几何平均滴度可能受到一定影响^[102-112]。

(2) 四价 HPV 疫苗 包括中国在内的多个国家和地区多项研究结果显示, 9-45 岁的人群按照 0、2、6 月的免疫程序接种 3 剂四价 HPV 疫苗的 1 个月后, 抗 HPV6/11/16/18

5.3 HPV 疫苗的保护效力、效果 双价、四价和九价三种 HPV 疫苗在预防疫苗相关基因型引起 HPV 相关疾病的临床试验中均显示出非常高的效力。在疫苗上市后实际应用中显示了与相关基因型引起的 HPV 相关疾病良好的保护效果。

5.3.1 保护效力

(1) 双价 HPV 疫苗 在亚太、欧美等 14 个国家

开展的Ⅲ期临床试验研究显示^[113],对 15-25 岁健康女性,接种 3 剂(0、1、6 月)疫苗,疫苗接种前未感染过任一 HPV 型别者,疫苗对原位腺癌(Adenocarcinoma in situ, AIS)的保护效力为 100% (95%CI: 31.0%-100%),对 HPV16/18 型相关的 CIN3+ 的保护效力为 100% (95%CI: 85.5%-100%),对所有 CIN3+ (不考虑 HPV 型别)的保护效力为 93.2% (95%CI: 78.9%-98.7%),对所有 CIN2+ (不考虑 HPV 型别)的保护效力为 64.9% (95%CI: 52.7%-74.2%)。

对于 >25 岁的女性,国外Ⅲ期临床研究显示疫苗接种后 7 年双价 HPV 疫苗对 HPV 16/18 型相关 6 个月持续感染或 CIN1+ 的保护效力为 90.5% (96.2%CI: 78.6%-96.5%)^[114]。

双价 HPV 疫苗在中国的疫苗上市前临床试验研究中也显示出良好的保护效力^[115-116]。在 18-25 岁符合方案的女性人群中,疫苗对 HPV16/18 相关的 CIN1+ 和 CIN2+ 的保护效力分别为 93.2% (95%CI: 56.1%-99.8%) 和 87.3% (95%CI: 5.3%-99.7%);对 6 个月和 12 个月持续性感染的保护效力分别为 96.3% (95%CI: 85.9%-99.6%)、96.9% (95%CI: 81.1%-99.9%)。

(2) 四价 HPV 疫苗 有 3 项Ⅱ/Ⅲ期临床试验研究结果显示^[117-119],在 16-26 岁女性人群中,1 年内完成 3 剂疫苗接种,且完成第 3 剂疫苗接种后 1 个月未感染疫苗相应 HPV 型别者,疫苗对 HPV16/18 型相关的 CIN2/3 或 AIS 的保护效力为 98.2% (95%CI: 93.5%-99.8%);对 HPV16/18 相关的 VIN2/3 的保护效力为 100% (95%CI: 55.5%-100%);对 HPV16/18 相关的 VaIN2/3 的保护效力为 100% (95%CI: 49.5%-100%)。对 HPV6/11/16/18 相关的 CIN1+ 或 AIS 的保护效力为 96.0% (95%CI: 92.3%-98.2%)。对 HPV6/11/16/18 相关生殖器疣的保护效力为 99.0% (95%CI: 96.2%-99.9%)。

在 20-45 岁中国女性中,四价 HPV 疫苗Ⅲ期临床试验研究结果显示^[120],对 HPV16/18 相关的 CIN2/3、AIS 和子宫颈癌的保护效力为 100% (95%CI: 32.3%-100%);对 HPV6/11/16/18 相关的 CIN1/2/3、AIS 和子宫颈癌的保护效力为 100% (95%CI: 70.9%-100%);对 HPV6/11/16/18 相关的 6 个月和 12 个月子宫颈持续性感染的保护效力分别为 91.6% (95%CI: 66.0%-99.0%)、97.5% (95%CI: 85.1%-99.9%),对 HPV6/11/16/18 相关的子宫颈细胞学异常的保护效力为 94.0% (95%CI: 81.5%-98.8%)。

四价疫苗还可有效预防男性和女性的肛门生殖器

疣以及 16-26 岁易感男性的肛门生殖器癌前病变^[121]。疫苗效力研究表明,四价 HPV 疫苗几乎可 100% 地为无 HPV 暴露史者提供保护,预防与 HPV6/11 相关的肛门生殖器疣^[122]。

(3) 九价 HPV 疫苗 九价 HPV 疫苗在境外临床试验研究显示,在 16-26 岁未进行巴氏试验或检测阴性的健康女性中开展的以四价 HPV 疫苗为对照的Ⅲ期临床试验研究结果显示^[123],与四价 HPV 疫苗相比,九价 HPV 疫苗对于未包含于四价疫苗中的 HPV31/33/45/52/58 型引起的 CIN2+、VIN2/3 或 VaIN2/3 的保护效力为 96.7% (95%CI: 80.9%-99.8%),6 个月子宫颈、阴道、外阴、肛门持续性感染的保护效力为 96.0% (95%CI: 94.4%-97.2%);对该研究中的东亚人群(包括中国香港和中国台湾等地)的亚组分析结果显示^[124],九价 HPV 疫苗对 HPV31/33/45/52/58 相关的 6 个月及以上子宫颈、阴道、外阴、肛门持续感染的保护效力为 95.8% (95%CI: 87.8%-98.9%)、子宫颈细胞学异常风险降低了 92.1% (95%CI: 71.5%-98.7%)、相关子宫颈活检发生率降低 100% (95%CI: 73.4%-100%)。在拉丁美洲的研究也有相似结果^[125]。

5.3.2 保护效果 从 HPV 感染到子宫颈癌的发生一般需要数十年的时间,因此需要数十年的时间才能观察到疫苗上市后在真实世界中预防癌症的效果,截止到目前的研究仅能观察到在预防感染、疾病和病变方面的效果。

(1) 在预防感染方面的效果 一项对全球 2007 年 1 月 1 日至 2014 年 2 月 28 日之间发表的有关 HPV 疫苗(此期间上市的 HPV 疫苗为双价和四价 HPV 疫苗)效果系统评价研究^[126]显示,在疫苗接种率 ≥50% 的国家,在 13-19 岁的年轻女性中,接种 HPV 疫苗后比接种前 HPV16/18 型感染减少了 68%,HPV31/33/45 型感染减少了 28%,这表明存在交叉保护;在疫苗接种率 <50% 的国家,在 13-19 岁的年轻女性中 HPV16/18 型感染减少 50%,没有显示存在交叉保护;高疫苗接种率可降低更多感染和疾病发生的风险。且 HPV 疫苗对 16/18 型感染的预防效果在小年龄组(13-19 岁)中高于大年龄组(20-24 岁)。

最新发表的双价 HPV 疫苗真实世界研究数据显示,完成 3 剂次程序的 20-22 岁女性中 HPV16/18 型感染大幅降低(89.1%-95.5%),HPV31/45/52 感染也大幅下降(71.9%-85.1%),提示存在交叉免疫^[127-128]。

另一项对四价 HPV 疫苗真实世界使用十年

的系统评价结果显示,与同期未接种疫苗者相比,HPV6/11/16/18型的感染在澳大利亚18-24岁女性完成3剂免疫程序者中降低了86%,至少接种1剂者中降低了76%;在美国14-24岁女性至少接种1剂者中降低了89%;HPV16/18型的感染在澳大利亚≤25岁女性中下降了75%-80%,在20-29岁的美国女性中下降26%-56%;HPV6/11型的感染在澳大利亚≤25岁女性中下降了75%-88%,在美国青少年和20-29岁女性中分别下降70%-80%、40%-50%;四价HPV疫苗对疫苗型别感染的预防效果在小年龄组中高于大年龄组^[129]。

(2) 在预防生殖器疣方面的效果 对纳入6篇四价HPV疫苗的Meta分析结果显示^[126],在疫苗接种率≥50%的国家,在13-19岁的年轻女性中,接种HPV疫苗后比接种前肛门生殖器疣减少了61%;此外,在15-19岁男性、20-35岁男性以及20-39岁女性中,生殖器疣减少的百分比分别为34%、18%、32%。在疫苗接种率<50%的国家,在15-19岁的年轻女性中肛门生殖器疣减少14%,没有显示产生群体保护效应的数据。

对四价HPV疫苗上市后在真实世界应用十年的系统回顾分析结果显示^[129],在疫苗接种率高的国家,生殖器疣发病率显著下降,特别是小年龄组中下降最明显,澳大利亚在接种疫苗后4年,生殖器疣发病率在10-19岁女性中下降85%-87%,在20-29岁女性中下降62%-67%;丹麦在接种疫苗后5年,生殖器疣发病率在12-15岁女性中下降43%,在16-17岁女性中下降55%,在18-19岁女性中下降39%,在20-21岁女性中下降21%,在22-25岁女性中下降12%,在26-29岁女性中下降6%;在未接种疫苗的年轻男性中也观察到生殖器疣发病率的下降,表明接种四价HPV疫苗产生了群体保护效应。一般情况下,接种3剂疫苗对生殖器疣的保护效果最高,瑞典10-16岁女性在接种疫苗后4年,生殖器疣发病率在3剂次、2剂次和1剂次的接种者中分别下降82%、71%、69%。

(3) 在预防子宫颈细胞学和组织学异常方面的效果 美国一项对2008-2012年18-39岁CIN2+病例的哨点监测数据分析显示^[130],接种HPV疫苗(此期间美国上市的HPV疫苗为双价和四价HPV疫苗)可降低CIN2+发生率,18-20岁人群中所有监测点女性的CIN2+发生率都有持续大幅地显著下降,下降范围从俄勒冈州的82%到加州的94%($P<0.001$);21-29岁人群的CIN2+发生率在康涅狄格州和纽约州监测点

显著下降(康涅狄格州下降23%,纽约州下降40%, $P<0.001$),但在俄勒冈州(12%,95%CI:-6%-34%)和加州(13%,95%CI:-7%-37%)略有上升;30-39岁人群的CIN2+发生率无显著变化。

双价HPV疫苗上市后的研究结果显示,芬兰使用双价HPV疫苗十年后,与未接种女性相比,16-17岁接种女性任意HPV型别导致的CIN3+下降了66%^[127];苏格兰20岁女性子宫颈癌筛查结果显示,使用双价HPV疫苗的人群CIN3降低了59%^[128]。

对四价HPV疫苗上市后在真实世界应用十年的系统回顾分析结果显示^[129],澳大利亚四价HPV疫苗接种项目实施5年后,与未接种女性相比,维多利亚12-26岁接种女性的低度和高度子宫颈细胞学异常分别下降34%和47%,20-23岁组下降幅度最大(分别为47%和48%);加拿大14-17岁疫苗接种者低度细胞学异常下降约20%-45%;丹麦进行的全国研究表明,12-20岁人群不典型增生及更严重疾病下降约为25%-60%。在每一项研究中,下降幅度最大的是接种了2-3剂疫苗的较年轻女性。对于CIN2/CIN3和AIS,在较年轻的女性中较高级别的病变发生率呈现出最大幅度下降。瑞典一项分别随访2.6年和5.1年的研究发现,与未接种者和部分接种者相比,疫苗接种时<17岁的全程接种女性CIN2+和CIN3+分别下降75%和84%;而在20-29岁接种人群中,分别下降22%和25%;丹麦的一项全国分析发现,与未接种女性相比,在年龄最小的疫苗接种人群中CIN2+和CIN3+分别下降73%和80%,在年龄最大的疫苗接种人群中(1989-1990年出生)分别下降12%和22%;澳大利亚也发现相似的年龄相关下降。

九价疫苗上市后的时间尚短,目前缺乏九价HPV疫苗上市后在真实世界中应用的效果。现在已有的对双价和四价HPV疫苗上市后的效果监测的长期随访仍需要进行。

5.4 HPV疫苗的免疫持久性和长期保护效果 截至2019年,三种HPV疫苗均表现出较好的免疫持久性和长期保护效果,研究对象双价^[131]和四价^[132]疫苗接种后12年、九价^[133-134]疫苗接种后7.6年疫苗相关型别抗体阳性率仍>90%,且未发现HPV疫苗型别相关癌前病变。

在小年龄人群中,按照2剂免疫程序完成接种者的长期保护效果非劣于按照3剂程序完成接种者。有研究显示,2剂双价HPV疫苗接种后36个月时,抗体阳转率和抗体滴度均与接种3剂相当^[135],接种2剂

组在第 4.5 年时 HPV18 的抗体滴度仍与接种 3 剂组相当。接种 2 剂四价 HPV 疫苗者在第 60 个月随访时疫苗型别抗体水平非劣于接种 3 剂者,第 60 个月时的抗体滴度均低于第 36 个月时,但接种 2 剂者与接种 3 剂者抗体滴度降幅一致^[136],第 6 年随访时,接种 2 剂和接种 3 剂者的中和抗体差异无统计学意义^[137]。

5.5 HPV 疫苗的交叉保护 在预防子宫颈癌方面,3 种获许可的 HPV 疫苗均可对 HPV16/18 提供高的保护效力(HPV16/18 与全世界范围内 71% 的子宫颈癌相关)。HPV 疫苗还可对疫苗未包含的 HPV 型别提供一定的交叉保护。基于来自临床试验和上市后影响评价的证据^[138],双价和四价 HPV 疫苗可对除 HPV16/18 外的高危型 HPV 提供某种程度的交叉保护,特别是对 HPV31/33/45。目前尚不明确九价疫苗对非疫苗型 HPV 的交叉保护程度^[139]。

5.6 HPV 疫苗的安全性 HPV 疫苗在上市前临床试验中表现出良好的安全性,在上市后大规模人群接种监测中有吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)等自身免疫性疾病病例报告,日本及欧洲部分国家有接种 HPV 疫苗后出现复杂性区域疼痛综合征(Complex regional pain syndrome, CRPS)、体位性心动过速综合征(Postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)等疾病的案例,但全球疫苗安全咨询委员会(Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS)对这些事件仔细研究分析并讨论评估,认为并无相关证据表明 HPV 疫苗与这些事件有明确关系。此外,HPV 疫苗在与其它疫苗同时接种或用于自身免疫性疾病患者、HIV 感染者及妊娠妇女等人群中也未发现安全性风险增加。

5.6.1 临床试验安全性 HPV 疫苗在临床试验阶段积累了较多的安全性数据。与其它疫苗类似,接种 HPV 疫苗可以引起接种部位局部反应或全身反应等不良事件(Adverse events, AE)。常见的接种部位局部反应包括疼痛、红斑和肿胀,全身反应主要有发热、头痛、眩晕、肌肉痛、关节痛和胃肠道症状(恶心、呕吐、腹痛)等^[86,92,140-141]。

在上市前临床试验阶段,3 种 HPV 疫苗的不良反应均以局部反应为主,多表现为一过性轻度至中度症状,严重不良事件(Serious adverse events, SAE)报告率极低,且绝大部分与接种疫苗无关。

5.6.2 上市后监测安全性 HPV 疫苗已在全球多个国家上市使用,部分国家依靠完善的疫苗上市后不良事件监测系统,为 HPV 疫苗上市后不良反应积累了丰

富数据,为大规模人群接种后发现罕见不良事件提供基础。GACVS 等权威机构通过对全球范围内监测数据的分析及评估,对 HPV 疫苗安全性进行审核。2017 年^[142]发表的最新评估意见认为 HPV 疫苗具有非常好的安全性。

5.6.3 罕见事件或安全性信号 慢性疲劳综合征(Chronic fatigue syndrome, CFS)/肌痛性脑脊髓炎(Myalgic encephalomyelitis, ME)是一系列复杂临床症状,表现为持续严重的、无法解释且影响活动的疲倦。该病病因机制不明,接种疫苗被怀疑在该病发生中起到一定作用。但是,现有监测数据资料未发现 HPV 疫苗接种与 CFS/ME、POTS 及 CRPS 这些罕见疾病存在因果关系^[143-144]。

5.6.4 同时接种安全性 HPV 疫苗也存在与其它疫苗同时接种的情况。一项系统综述表明^[145],双价和四价 HPV 疫苗与脑膜炎球菌结合疫苗、甲型肝炎疫苗、乙型肝炎疫苗、甲型乙型肝炎联合疫苗、吸附无细胞百白破疫苗和脊髓灰质炎灭活疫苗同时接种均具有较好的安全性。另一项研究^[146]表明,九价 HPV 疫苗与脑膜炎球菌结合疫苗和青少年用无细胞百白破疫苗同时接种也具有较好的安全性。

5.6.5 特殊人群接种安全性 一些人群由于自身免疫功能缺陷、接受免疫抑制剂治疗等原因,更易受到 HPV 感染或感染后无法自身清除,因此这类特殊人群更应接种 HPV 疫苗来进行防护。但该人群接种 HPV 疫苗是否安全是需要回答的问题。经研究发现,炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)患者(包括克罗恩病、溃疡性结肠炎、未定型结肠炎)^[147]、特发性血小板减少性紫癜(Idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)、中枢神经脱髓鞘(Central demyelination, CD)/多发性硬化(Multiple sclerosis, MS)、GBS、结缔组织病(系统性红斑狼疮、风湿性关节炎/青少年性关节炎)、I 型糖尿病和自身免疫性甲状腺疾病(Graves 病和桥本病)患者^[148]、青少年特发性关节炎(Juvenile idiopathic arthritis, JIA)患者^[149]接种双价或四价 HPV 疫苗后安全性均良好,未发现疫苗接种使原有疾病加重。HPV 疫苗在 HIV 感染者中也具有较好的安全性^[150-152]。

目前尚无高质量的孕妇人群接种 HPV 疫苗的研究数据,因此不建议孕妇接种 HPV 疫苗。但有一些研究收集了部分女性在未知怀孕情况下接种 HPV 疫苗后的妊娠结局,这些研究均表明 HPV 疫苗接种未影响怀孕结局或胎儿发育^[153-154]。

5.7 HPV 疫苗接种的成本效益 研究者通常采用基于 HPV 相关疾病自然史的数学模型模拟预测干预效果和终生成本^[155-156]。无论是高收入国家还是中低收入国家均表现出极具成本效益或具备成本效益^[157-170]。

中国 HPV 疫苗接种成本效益研究显示, 疫苗价格低、疫苗覆盖率高、常规接种年龄早、与筛查结合的组合策略等都是影响成本效益的重要因素^[171-176]。

6 WHO 及其他国家和地区 HPV 疫苗的建议

6.1 WHO 立场文件^[2] 由于宫颈癌和其他 HPV 相关疾病是全球重要公共卫生问题, 所以 WHO 再次建议将 HPV 疫苗接种纳入国家免疫规划。对未发生性生活的女孩进行接种, 将获得最佳的预防效果。已上市的三种 HPV 疫苗均有良好的安全性和有效性。

6.1.1 目标接种人群 WHO 建议将 9-14 岁未发生性行为的女孩作为首要接种对象, 应优先保证该人群的高接种率。HPV 疫苗纳入国家免疫规划之初, 对 9-18 岁多个年龄组的女孩进行免疫接种比对单一年龄段接种在人群保护效果上将取得更快更高的收益。只有在必要、可负担、符合成本效益以及不占用首要接种对象或有效宫颈癌筛查投入的前提下, 才推荐对次要接种对象, 即男性或 ≥ 15 岁的女性进行接种。

6.1.2 接种程序 WHO 推荐对 9-14 岁女孩或男孩采用 2 剂次接种, 两剂之间间隔 6 个月, 这将有助于节省成本和提高接种率。对首剂接种 < 15 岁、第 2 剂接种 ≥ 15 岁的情况仍然按照 2 剂次接种。建议 2 剂间不超过 12-15 个月, 从而保证在性行为开始前快速完成接种。如果 2 剂之间间隔短于 5 个月, 需要在首剂后至少 6 个月时给予第 3 剂。

对 ≥ 15 岁者采用 3 剂次接种程序 (第 0、1-2、6 个月)。对免疫抑制和 / 或 HIV 感染人群, 不论是否正在接受抗逆转录病毒治疗, 都应进行 3 剂次的接种。在 HPV 疫苗接种前不需要筛查 HPV 或 HIV。

6.1.3 疫苗选择 现有证据表明从公共卫生学角度, 双价、四价和九价疫苗在免疫原性、预防 HPV16/18 相关宫颈癌的效力和效果方面基本相当。在选择 HPV 疫苗纳入国家免疫规划时, 应考虑当地 HPV 相关公共卫生问题 (宫颈癌、其他 HPV 相关癌症或生殖器疣) 的负担、批准的 HPV 疫苗使用人群范围、疫苗价格、供给、免疫规划情况等。

6.2 其他国家和地区 HPV 疫苗接种程序 截至 2019 年 2 月, 92 个国家和地区将 HPV 疫苗纳入国家免疫规划^[177]。其中, 75 个国家和地区使用 HPV 疫苗两剂次免疫程序, 5 个国家和地区使用 HPV 疫苗 3 剂次免

疫程序, 其余 12 个国家免疫程序不清。采用 2 剂次免疫接种程序的 75 个国家和地区^[177], 2 剂次推荐年龄主要是 9-14 岁人群, 两剂之间间隔 6 个月。

7 国内现有 HPV 疫苗及其使用

目前, HPV 疫苗在我国属于非免疫规划疫苗 (第二类疫苗), 接种单位应遵照《疫苗流通和预防接种管理条例》和《预防接种工作规范》的要求, 按照疫苗说明书规定和“知情同意、自愿自费”的原则, 科学告知家长或受种者后, 为受种者及时提供疫苗接种。

7.1 双价 HPV 疫苗

7.1.1 接种对象 本品适用于 9-45 岁的女性。

7.1.2 接种程序 推荐于 0、1 和 6 月分别接种 1 剂次, 共接种 3 剂。根据国外研究数据, 第 2 剂可在第 1 剂后 1-2.5 个月之间接种, 第 3 剂可在第 1 剂后 5-12 个月之间接种。尚未确定本品是否需要加强免疫。

7.1.3 接种途径及剂量 肌肉注射, 首选接种部位为上臂三角肌。共接种 3 剂, 每剂 0.5mL。

7.1.4 接种禁忌 对双价疫苗中任一活性成分或辅料严重过敏者。

7.2 四价 HPV 疫苗

7.2.1 接种对象 本品适用于 20-45 岁女性。

7.2.2 接种程序 本品推荐于 0、2 和 6 月分别接种 1 剂次, 共接种 3 剂。首剂与第 2 剂的接种间隔至少为 1 个月, 第 2 剂与第 3 剂的接种间隔至少为 3 个月, 所有 3 剂应在一年内完成。尚未确定本品是否需要加强免疫。

7.2.3 接种途径及剂量 肌肉注射, 首选接种部位为上臂三角肌。共接种 3 剂, 每剂 0.5mL。

7.2.4 接种禁忌 对疫苗的活性成分或任何辅料成分有超敏反应者禁用。注射本品后有超敏反应症状者, 不应再次接种本品。

7.3 九价 HPV 疫苗

7.3.1 接种对象 本品适用于 16-26 岁女性的预防接种。

7.3.2 接种程序 按照 0、2、6 月的免疫程序接种 3 剂。根据临床研究数据, 首剂与第 2 剂的接种间隔至少为 1 个月, 而第 2 剂与第 3 剂的接种间隔至少为 3 个月, 所有 3 剂应在一年内完成。尚未确定本品是否需要加强免疫。

7.3.3 接种途径及剂量 肌肉注射, 首选接种部位为上臂三角肌。共接种 3 剂, 每剂 0.5mL。

7.3.4 接种禁忌 对本品或四价 HPV 疫苗的活性成分或任何辅料成分有超敏反应者禁用。注射本品或四价 HPV 疫苗后有超敏反应症状者, 不应再次接种本品。

8 亟待研究的问题

8.1 消除宫颈癌行动计划研究 WHO 正在制定全球消除宫颈癌行动计划, 预计 2020 年出台。我国应尽快开展消除宫颈癌行动计划制定的研究, 包括消除宫颈癌行动计划中所需解决的病毒学、流行病学、临床学、疫苗学等存在的问题和采取的措施。

8.2 免疫策略研究 WHO 和多数国家已经确定了 HPV 疫苗应用的主要目标人群是 9-14 岁, 此部分人群应用的免疫程序是两剂次、间隔 5-11 个月。而目前我国受说明书限制, 三种 HPV 疫苗全程接种均为接种三剂次, 且四价、九价疫苗没有覆盖 9-14 岁人群。因此, 我们亟待开展免疫程序与国际接轨的研究并确定接种 HPV 疫苗的首选人群。

8.3 宫颈 HPV 感染引起的自然免疫的作用研究 体液免疫对抑制宫颈 HPV 感染有重要作用, 但自然感染产生的抗体并不能有效清除皮损处的病毒, 亦不能控制宫颈瘤样病变。影响体液免疫效果的因素, 以及自然免疫产生抗体预防再次感染的作用仍不明确, 需进一步深入研究。

8.4 HPV 致病机制研究 包括感染与生殖道局部微环境的相关作用、HPV 与宿主的相互作用、HPV 感染的免疫逃逸机制等, 是 HPV 感染病因学、免疫学尚未解决的问题, 可能成为治疗 HPV 感染和所致疾病的突破点。

8.5 HPV 感染及相关疾病的流行病学及疾病负担研究 中国人群的 HPV 感染疾病自然史数据都是基于体检、医院就诊, 缺少基于社区人群的有代表性全国性数据。有代表性全国性数据是国家层面进行疾病负担估计、疫苗接种和宫颈癌筛查、效果评估等策略制定和实施的基础。除宫颈癌外, HPV 感染还可引起肛门癌、阴茎癌、外阴癌、阴道癌、口咽癌、口腔癌和喉癌等, 目前国内罕见此类研究, 尤其是流行病学研究。因此, 中国 HPV 感染、疾病负担等研究需进一步系统、有代表性地开展。

8.6 其他高危人群免疫效果和保护效果研究 生殖道合并其他微生物感染、性生活过早、多个性伴侣、口服避孕药、多孕多产、不良习惯和卫生状况等是 HPV 相关疾病包括宫颈癌致病的高危因素。对这些人群是否为推荐接种的优先对象和接种疫苗后效果应开展研究。

8.7 接种疫苗人群子宫颈癌筛查方法和频次的研究 HPV 感染相关疾病中仅有宫颈癌开展了筛查的二级预防措施, 由于缺乏相关研究数据支持, HPV 疫苗

接种人群的筛查策略仍与普通人群相同。随着 HPV 疫苗的广泛推广应用, 对于此部分人群的筛查策略将会日益受到关注, 我国 HPV 疫苗接种人群筛查间隔、筛查方法推荐等也需要进行相关研究获得循证依据。

8.8 抗体保护水平的研究 接种疫苗后引起的血清抗体水平明显高于自然感染。如果确定血清抗体与保护的关系, 将为疫苗评价和后续是否需要加强免疫奠定基础。

8.9 疫苗不同间隔接种效果影响的研究 按照 0、1 或 2、6 月程序接种, 大多在半年内完成全程接种。如果由于怀孕、哺乳等中断接种, 后续接种剂次与首剂的时间间隔可能长于 1 年, 虽然抗体水平不受影响, 可能会更高, 但是延迟后续接种保护结果如何, 有待进一步研究, 以确定及时接种全程的必要性。

8.10 免疫持久性研究 是否需要加强免疫, 有待于免疫持久性结果, 尤其是 9-15 岁年轻女性接种 HPV 疫苗的时间距人群子宫颈病变高发年龄时间间隔更长, 要持续进行免疫持久性观察, 以确定是否需要加强, 何时需要加强。

8.11 HPV 疫苗安全性监测和评估的研究 目前没有发现 GBS、CRPS、POTS、CFS 等疾病与接种 HPV 疫苗存在因果关联。但是, 应当通过系统设计做好相关 HPV 疫苗疑似预防接种异常反应的监测和评估。

8.12 HPV 疫苗应用经济学研究 包括不同免疫程序、不同人群(女性、男性, 不同年龄段)、不同免疫策略(自费、免费)、包括和不包括子宫颈癌筛查、不同覆盖率、不同价格等情况下的 HPV 疫苗卫生经济学系统评估, 为疫苗纳入国家免疫规划提供相关经济学方面的证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

编写人员(按姓氏笔画排序): 王华庆(中国疾病预防控制中心), 王岩(中国医学科学院肿瘤医院), 王朝华(北京大学人民医院), 王亚敏(中国疾病预防控制中心), 孙晓冬(上海市疾病预防控制中心), 许涤沙(中国疾病预防控制中心), 李明珠(北京大学人民医院), 李燕(中国疾病预防控制中心), 李智(上海市疾病预防控制中心), 余文周(中国疾病预防控制中心), 余艳琴(中国医学科学院肿瘤医院), 岳晨妍(中国疾病预防控制中心), 张小松(北京大学第一医院), 郭欣(北京市疾病预防控制中心), 胡尚英(中国医学科学院肿瘤医院), 赵方辉(中国医学科学院肿瘤医院), 赵超(北京大学人民医院),

赵昀(北京大学人民医院),秦冉(北京市疾病预防控制中心),夏昌发(中国医学科学院肿瘤医院)

审核专家(按姓氏笔画排序):王临虹(中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心),尹遵栋(中国疾病预防控制中心),冯子健(中国疾病预防控制中心),安志杰(中国疾病预防控制中心),刘大卫(中国疾病预防控制中心),刘燕敏(中国疾病预防控制中心),吕相征(中华医学会中华预防医学杂志),乔友林(中国医学科学院肿瘤医院),朱凤才(江苏省疾病预防控制中心),陈直平(浙江省疾病预防控制中心),汪莹怡(复旦大学),张少白(陕西省疾病预防控制中心),张延焯(河南省疾病预防控制中心),罗会明(中国疾病预防控制中心),庞星火(北京市疾病预防控制中心),周勇(福建省疾病预防控制中心),祝小平(四川省疾病预防控制中心),徐爱强(山东省疾病预防控制中心),高立冬(湖南省疾病预防控制中心),隋龙(上海市红房子妇产科医院),谢幸(浙江大学医学院附属妇产科医院),魏丽惠(北京大学人民医院)

参考文献:

- [1] World Health Organization. WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer [EB/OL]. (2018-05-19)[2019-05-09]. <https://www.who.int/reproductivehealth/call-to-action-elimination-cervical-cancer/en/>.
- [2] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2017, 92(19): 241-268. DOI: 10.1016/j.biologicals.2009.04.005.
- [3] WANG JW, RODEN RBS. L2, the minor capsid protein of papillomavirus [J]. *Virology*, 2013, 445(112): 175-186. DOI: 10.1016/j.virol.2013.04.017.
- [4] BUCK CB, DAY PM, TRUS BL. The papillomavirus major capsid protein L1 [J]. *Virology*, 2013, 445(112): 169-174. DOI: 10.1016/j.virol.2013.05.038.
- [5] BUCK CB, CHENG N, THOMPSON CD, et al. Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid [J]. *Journal of Virology*, 2008, 82(11): 5190-5197. DOI: 10.1128/JVI.02726-07.
- [6] UNCKELL F, STREECK RE, SAPP M. Generation and neutralization of pseudovirions of human papillomavirus type 33 [J]. *Journal of Virology*, 1997, 71(4): 2934-2939. DOI: 10.1016/S0166-0934(97)02181-2.
- [7] LIU X, CLEMENTS A, ZHAO K, et al. Structure of the human papillomavirus, E7 oncoprotein and its mechanism for inactivation of the retinoblastoma tumor suppressor [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(1): 578-586. DOI: 10.1074/jbc.M508455200.
- [8] BONNEZ W, ROSE RC, BORKHUIS C, et al. Evaluation of temperature sensitivity of human papillomavirus type 11 by using the human xenograft severe combined immunodeficiency mouse model [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 1994, 32(6): 1575-1577. DOI: 10.1002/jctb.280600215.
- [9] BACCARD-LONGÈRE M, ALPHA-BAZIN B, CHYPRE C, et al. Fast solid support detection of human papillomavirus in in vitro amplified DNA using a DNP-anti DNP monoclonal antibody couple [J]. *Journal of Virological Methods*, 1994, 46(1): 29-38. DOI: 10.1016/0166-0934(94)90014-0.
- [10] STANLEY MA, PETT MR, COLEMAN N. HPV: from infection to cancer [J]. *Biochemical Society. Transactions*, 2007, 35(Pt 6): 1456-1460. DOI: 10.1042/BST0351456.
- [11] MOSCICKI AB, SCHIFFMAN M, BURCHELL A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers [J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 5): 24-33. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.089.
- [12] MUNOZ N, BOSCH FX, CASTELLSAGUE X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective [J]. *International Journal of Cancer*, 2004, 111(2): 278-285. DOI: 10.1002/ijc.20244.
- [13] ZUNA ER, ALLEN AR, MOORE EW, et al. Distribution of HPV genotypes in 282 women with cervical lesions: evidence for three categories of intraepithelial lesions based on morphology and HPV type [J]. *Modern Pathology*, 2006, 20(2): 167-174. DOI: 10.1038/modpathol.3800723.
- [14] GRAVITT PE. The known unknowns of HPV natural history [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(12): 4593-4599. DOI: 10.1172/JCI57149.
- [15] KAWANA K, YASUGI T, KANDA T, et al. Neutralizing antibodies against oncogenic human papillomavirus as a possible determinant of the fate of low-grade cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, 296(1): 102-105. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00843-4.
- [16] STANLEY MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2012, 25(2): 215-222. DOI: 10.1128/CMR.05028-11.
- [17] ZUCKERMAN AJ. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans [J]. *Journal of Clinical Pathology*, 1995, 48(7): 691. DOI: 10.1136/jcp.48.7.691-a.
- [18] WAXMAN AG, CHELMOW D, DARRAGH TM, et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2012, 120(6): 1465-1471. DOI: 10.1097/aog.0b013e31827001d5.
- [19] KURMAN RJ, CARCANGIU ML, HERRINGTON CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs [M]. 4th edition. Lyon: IARC Press, 2014.
- [20] MCCREDIE MR, SHARPLES KJ, PAUL C, et al. Natural

- history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study [J]. *The Lancet Oncology*, 2008, 9(5): 425-434. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7.
- [21] AHO M, VESTERINEN E, MEYER B, et al. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia [J]. *Cancer*, 1991, 68(1): 195-197. DOI: 10.1002/1097-0142(19910701)68:13.0.CO;2-L.
- [22] American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Modern colposcopy textbook and atlas* [M]. 3rd edition. California: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [23] JENTSCHKE M, HOFFMEISTER V, SOERGEL P, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of vaginal intraepithelial neoplasia [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(2): 415-419. DOI: 10.1007/s00404-015-3835-6.
- [24] 魏丽惠. 下生殖道上皮内病变的诊治和管理 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2018.
- [25] SMITH JS, BACKES DM, HOOTS BE, et al. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2009, 113(4): 917-924. DOI: 10.1097/aog.0b013e31819bd6e0.
- [26] 熊菊香, 王沂峰, 陈高文, 等. 人乳头瘤病毒与外阴癌的相关性研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(4): 529-532. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2015.04.13.
- [27] WRIGHT TC. Natural history of HPV infections [J]. *J Fam Pract*, 2009, 58(Suppl 9): S3-7.
- [28] HISHAM M, TOM B, TOM A, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta analysis of trends by time and region [J]. *Head & Neck*, 2012, 35(5): 747-755. DOI: 10.1002/hed.22015.
- [29] ZHAO FH, TIGGELAAR SM, HU SY, et al. A multi-center survey of HPV knowledge and attitudes toward HPV vaccination among women, government officials, and medical personnel in China [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13(5): 2369-2378. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.5.2369.
- [30] ZHAO FH, FORMAN MR, BELINSON J, et al. Risk factors for HPV infection and cervical cancer among un-screened women in a high-risk rural area of China [J]. *International Journal of Cancer*, 2005, 118(2): 442-448. DOI: 10.1002/ijc.21327.
- [31] LUQUE AE, HITTI J, MWACHARI C, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in HIV-1-infected women in Seattle, USA and Nairobi, Kenya: results from the Women's HIV Interdisciplinary Network (WHIN) [J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2010, 14(9): 810-814. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.03.016.
- [32] ZHANG HY, TIGGELAAR SM, SAHASRABUDDHE VV, et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan province, China: a pilot study [J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13(1): 91-96. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.1.091.
- [33] KJAER SK, CHACKERIAN B, VAN DEN BRULE AJ, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse) [J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2001, 10(2): 101-106.
- [34] ANNA-BARBARA M. Impact of HPV infection in adolescent populations [J]. *J Adolesc Health*, 2005, 37(Suppl 6): S3-9. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2005.09.011.
- [35] VINODHINI K, SHANMUGHAPRIYA S, DAS BC, et al. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2012, 285(3): 771-777. DOI: 10.1007/s00404-011-2155-8.
- [36] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. *Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries* [J]. *Ca: a Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [37] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(1): 1-11. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.01.A001.
- [38] 胡尚英, 郑荣寿, 赵方辉, 等. 1989 至 2008 年中国女性子宫颈癌发病和死亡趋势分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2014, 36(2): 119-125. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.02.001.
- [39] MARTEL C, PLUMMER M, VIGNAT J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(4): 664-670. DOI: 10.1002/ijc.30716.
- [40] PATEL H, WAGNER M, SINGHAL P, et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 39. DOI: 10.1186/1471-2334-13-39.
- [41] International Agency for Research on Cancer. *Human papillomavirus and related diseases in the world* [R]. Lyon: IARC, 2019.
- [42] BRUNI L, DIAZ M, CASTELLSAGUE X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings [J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(12): 1789-1799. DOI: 10.1086/657321.
- [43] ZHAO FH, ADAM KL, HU SY, et al. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(12): 2929-2938. DOI: 10.1002/ijc.27571.
- [44] BAO YP, LI N, SMITH JS, et al. Human papillomavirus type-distribution in the cervix of Chinese women: a meta-analysis [J]. *Int J STD AIDS*, 2008, 19(2): 106-111. DOI: 10.1258/ijsa.2007.007113.
- [45] ZHANG R, VELICER C, CHEN W, et al. Human

- papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grades 1 or worse among 4215 Chinese women in a population-based study [J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(6): 939-945. DOI: 10.1016/j.canep.2013.10.005.
- [46] CHEN W, MOLIJN A, ENQI W, et al. The variable clinicopathological categories and role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma: a hospital based nation-wide multi-center retrospective study across China [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(12): 2687-2697. DOI: 10.1002/ijc.30401.
- [47] CHEN W, ZHANG X, MOLIJN A, et al. Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China: the importance of HPV 16 and 18 [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(9): 1705-1713. DOI: 10.1007/s10552-009-9422-z.
- [48] INSINGA RP, YE X, SINGHAL PK, et al. Healthcare resource use and costs associated with cervical, vaginal and vulvar cancers in a large U. S. health plan [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(2): 188-196. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.032.
- [49] BALLEGOOIJEN M, KOOPMANSCHAP MA, TJOKKROWARDOJO AJ, et al. Care and costs for advanced cervical cancer [J]. *Eur J Cancer*, 1992, 28a(10): 1703-1708. DOI: 10.1016/0959-8049(92)90072-A.
- [50] HAILU A, MARIAM DH. Patient side cost and its predictors for cervical cancer in Ethiopia: a cross sectional hospital based study [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 69. DOI: 10.1186/1471-2407-13-69.
- [51] 王敏珍. 女性常见恶性肿瘤疾病负担趋势性分析及预测研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2010.
- [52] 魏巧玲. 恶性肿瘤疾病负担研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2009.
- [53] 朱洁, 金萍妹, 华伟, 等. 15348 例宫颈癌不同治疗方式的住院费用研究 [J]. *中国医院管理*, 2017, 37(2): 58-60.
- [54] LANG HC, WU SL. Lifetime costs of the top five cancers in Taiwan [J]. *Eur J Health Econ*, 2012, 13(3): 347-353. DOI: 10.1007/s10198-011-0307-1.
- [55] HILLEMANN P, BREUGELMANS JG, GIESEKING F, et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study [J]. *BMC Infect Dis*, 2008, 8(1): 76. DOI: 10.1186/1471-2334-8-76.
- [56] MERITO M, LARGERON N, COHET C, et al. Treatment patterns and associated costs for genital warts in Italy [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(11): 3175-3183. DOI: 10.1185/03007990802485694.
- [57] MIZUKAMI A, KAISE T, VAN KRIEKINGE G. Resource use and cost of treating human papillomavirus-related lesions in Japanese women [J]. *Value Health Reg Issues*, 2018, 15: 56-62. DOI: 10.1016/j.vhri.2017.07.009.
- [58] WOODHALL SC, JIT M, SOLDAN K, et al. The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK [J]. *Sex Transm Infect*, 2011, 87(6): 458-463. DOI: 10.1136/sextrans-2011-050073.
- [59] MARRA F, OGILVIE G, COLLEY L, et al. Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada [J]. *Sex Transm Infect*, 2009, 85(2): 111-115. DOI: 10.1136/sti.2008.030999.
- [60] DESAI S, WETTEN S, WOODHALL SC, et al. Genital warts and cost of care in England [J]. *Sex Transm Infect*, 2011, 87(6): 464-468. DOI: 10.1136/sti.2010.048421.
- [61] TERMRUNG RUANGLERT W, HAVANOND P, KHEMAPECH N, et al. Model for predicting the burden and cost of treatment in cervical cancer and HPV-related diseases in Thailand [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2012, 33(4): 391-394. DOI: DOI: 10.1159/000335489.
- [62] LEE TS, KOTHARI-TALWAR S, SINGHAL PK, et al. A cross-sectional study estimating the burden of illness related to genital warts in South Korea [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(6): e014217. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014217.
- [63] 郝晓刚. 长治地区尖锐湿疣的临床流行病学研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2009.
- [64] WHO. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice [EB/OL]. (2015-11-25) [2019-05-01]. https://www.who.int/immunization/hpv/plan/hpv_vaccine_intro_guide_c4gep_who_2013.pdf.
- [65] 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.
- [66] WINER RL, HUGHES JP, FENG Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(25): 2645-2654. DOI: 10.1056/NEJMoa053284.
- [67] SÁNCHEZ-ALEMÁN MA, URIBE-SALAS FJ, LAZCANO-PONCE EC, et al. Human papillomavirus incidence and risk factors among Mexican female college students [J]. *Sex Transm Dis*, 2011, 38(4): 275-278. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3181feae89.
- [68] 孟龄婷, 高丽, 岳婷, 等. 生殖道 HPV 感染与阴道混合性感染相关危险因素的研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(1): 30-34.
- [69] GRAY RH, SERWADDA D, KONG X, et al. Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda [J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(10): 1455-1462. DOI: 10.1086/652184.
- [70] INGLIS S, SHAW A, KOENIG S. Chapter 11: HPV vaccines: commercial research & development [J]. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl 3): 99-105. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.05.119.
- [71] MONIE A, HUNG CF, RODEN R, et al. Cervarix: a vaccine for the prevention of HPV 16, 18-associated cervical cancer [J]. *Biologics*, 2008, 2(1): 97-105. DOI: 10.2147/BTT.S1877.
- [72] GOVAN VA. A novel vaccine for cervical cancer: quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) recombinant vaccine (Gardasil) [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2008, 4(1): 65-70. DOI: 10.2147/TCRM.S856.
- [73] LUXEMBOURG A, MOELLER E. 9-Valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical

- development program [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2017, 16(11): 1119-1139. DOI: 10.1080/14760584.2017.1383158.
- [74] MARKOWITZ LE, LIU G, HARIRI S, et al. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States [J]. *Pediatrics*, 2016, 137(3): e20151968. DOI: 10.1542/peds.2015-1968.
- [75] 国家药品监督管理局. 进口药品注册信息 [EB/OL]. [2019-05-30]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=36&tableName=TABLE36&title=进口药品&cid=152904858822343032639340277073>.
- [76] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验登记与信息公示平台 [EB/OL]. [2019-05-01]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/>.
- [77] NGAN HY, CHEUNG AN, TAM KF, et al. Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong [J]. *Hong Kong Med J*, 2010, 16(3): 171-179.
- [78] BHATLA N, SURI V, BASU P, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in healthy Indian women [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010, 36(1): 123-132. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2009.01167.x.
- [79] ZHU F, LI J, HU Y, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese girls and women aged 9 to 45 years [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(7): 1795-1806. DOI: 10.4161/hv.28702.
- [80] SCHWARZ TF, SPACZYNSKI M, SCHNEIDER A, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years [J]. *Vaccine*, 2009, 27(4): 581-587. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.10.088.
- [81] KHATUN S, AKRAM HUSSAIN SM, CHOWDHURY S, et al. Safety and immunogenicity profile of human papillomavirus-16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine: a randomized controlled trial in healthy adolescent girls of Bangladesh [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(1): 36-41. DOI: 10.1093/jcco/hyr173.
- [82] KIM YJ, KIM KT, KIM JH, et al. Vaccination with a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10-14 years [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(8): 1197-1204. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.8.1197.
- [83] PUTHANAKIT T, HUANG LM, CHIU CH, et al. Randomized open trial comparing 2-dose regimens of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in girls aged 9-14 years versus a 3-dose regimen in women aged 15-25 years [J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(4): 525-536. DOI: 10.1093/infdis/jiw036.
- [84] DONKEN R, SCHURINK-VAN' T KLOOSTER TM, SCHEPP RM, et al. Immune responses after 2 versus 3 doses of HPV vaccination up to 4(1/2) years after vaccination: an observational study among dutch routinely vaccinated girls [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(3): 359-367. DOI: 10.1093/infdis/jiw588.
- [85] MUGO N, ANSAH NA, MARINO D, et al. Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(6): 1323-1330. DOI: 10.1080/21645515.2015.1008877.
- [86] LI R, LI Y, RADLEY D, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females [J]. *Vaccine*, 2012, 30(28): 4284-4291. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.02.079.
- [87] KANG S, KIM KH, KIM YT, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(5): 1013-1019. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01123.x.
- [88] REISINGER KS, BLOCK SL, LAZCANO-PONCE E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(3): 201-209. DOI: 10.1097/01.inf.0000253970.29190.5a.
- [89] MUÑOZ N, MANALASTAS R JR, PITISUTTITHUM P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9679): 1949-1957. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60691-7.
- [90] DOBSON SR, MCNEIL S, DIONNE M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(17): 1793-1802. DOI: 10.1001/jama.2013.1625.
- [91] VESIKARI T, BRODSZKI N, VAN DAMME P, et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil(R) in 9-15-year-old girls [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(9): 992-998. DOI: 10.1097/INF.0000000000000773.
- [92] VAN DAMME P, MEIJER C, KIENINGER D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men [J]. *Vaccine*, 2016, 34(35): 4205-4212. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.06.056.
- [93] IVERSEN OE, MIRANDA MJ, ULIED A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women [J]. *JAMA*, 2016, 316(22): 2411-2421. DOI: 10.1001/jama.2016.17615.
- [94] GARCIA-SICILIA J, SCHWARZ TF, CARMONA A, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18

- AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women [J]. *J Adolesc Health*, 2010, 46(2): 142-151. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2009.11.205.
- [95] PEDERSEN C, BREINDAHL M, AGGARWAL N, et al. Randomized trial: immunogenicity and safety of coadministered human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and combined hepatitis A and B vaccine in girls [J]. *J Adolesc Health*, 2012, 50(1): 38-46. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2011.10.009.
- [96] WHEELER CM, HARVEY BM, PICHICHERO ME, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine coadministered with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine and/or meningococcal conjugate vaccine to healthy girls 11 to 18 years of age: results from a randomized open trial [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(12): 225-234. DOI: 10.1097/INF.0b013e31822d28df.
- [97] LEROUX-ROELS G, HAELTERMAN E, MAES C, et al. Randomized trial of the immunogenicity and safety of the Hepatitis B vaccine given in an accelerated schedule coadministered with the human papillomavirus type 16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2011, 18(9): 1510-1518. DOI: 10.1128/CVI.00539-10.
- [98] GILCA V, SAUVAGEAU C, BOULIANNE N, et al. Immunogenicity of quadrivalent HPV and combined hepatitis A and B vaccine when co-administered or administered one month apart to 9-10 year-old girls according to 0-6 month schedule [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(8): 2438-2445. DOI: 10.4161/hv.29617.
- [99] WHEELER CM, BAUTISTA OM, TOMASSINI JE, et al. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines [J]. *Vaccine*, 2008, 26(5): 686-696. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.11.043.
- [100] VESIKARI T, VAN DAMME P, LINDBLAD N, et al. An open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability, and immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis vaccine in healthy adolescents 11 to 17 years of age [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(4): 314-318. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181c177fb.
- [101] KOSALARAKSA P, MEHLSSEN J, VESIKARI T, et al. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age [J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2015, 34(6): 627-634. DOI: 10.1097/INF.0000000000000694.
- [102] FONTES A, ANDREOLI MA, VILLA LL, et al. High specific immune response to a bivalent anti-HPV vaccine in HIV-1-infected men in São Paulo, Brazil [J]. *Papillomavirus Research*, 2016, 2: 17-20. DOI: 10.1016/j.pvr.2016.01.001.
- [103] DENNY L, HENDRICKS B, GORDON C, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomised placebo-controlled study [J]. *Vaccine*, 2013, 31(48): 5745-5753. DOI: /10.1016/j.vaccine.2013.09.032.
- [104] WILKIN T, LEE YJ, LENSING YS, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men [J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2010, 202(8): 1246-1253. DOI: 10.1086/656320.
- [105] KAHN JA, XU J, KAPOGIANNIS BG, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2013, 57(5): 735-744. DOI: 10.1093/cid/cit319.
- [106] LEVIN MJ, MOSCICKI AB, SONG LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old [J]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2010, 55(2): 197-204. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181de8d26.
- [107] 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]. *Journal of Rheumatology*, 2013, 40(9): 1626-1627. DOI: 10.3899/jrheum.130246.
- [108] 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(20): 2642-2646. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.04.001.
- [109] 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]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, 72(5): 659-664. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201393.
- [110] NELSON DR, NEU AM, ABRAHAM A, et al. Immunogenicity of human papillomavirus recombinant vaccine in children with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(5): 776-784. DOI: 10.2215/CJN.09690915.
- [111] KUMAR D, UNGER ER, PANICKER G, et al. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(9): 2411-2417. DOI: 10.1111/ajt.12329.
- [112] MACINTYRE CR, SHAW P, MACKIE FE, et al. Immunogenicity and persistence of immunity of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children [J]. *Vaccine*, 2016, 34(36): 4343-4350. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.06.049.
- [113] LEHTINEN M, PAAVONEN J, WHEELER MC, et

- al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind Patricia trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2012, 13(1): 89-99. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8.
- [114] WHEELER CM, SKINNER SR, DEL ROSARIO-RAYMUNDO MR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16: 1154-1168. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30120-7.
- [115] ZHU FC, CHEN W, HU YM, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial [J]. *International Journal of Cancer*, 2014, 135(11): 2612-2622. DOI: 10.1002/ijc.28897.
- [116] ZHU FC, HU SY, HONG Y, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Chinese women aged 18-25 years: event-triggered analysis of a randomized controlled trial [J]. *Cancer Med*, 2017, 6(1): 12-25. DOI: 10.1002/cam4.869.
- [117] VILLA LL, COSTA RLR, PETTA CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2005, 6(5): 271-278. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70101-7.
- [118] GARLAND SM, HERNANDEZ-AVILA M, WHEELER CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 356(19): 1928-1943. DOI: 10.1056/NEJMoa061760.
- [119] GROUP FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(19): 1915-1927. DOI: 10.1056/NEJMoa061741.
- [120] WEI L, XIE X, LIU J, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: a randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up [J]. *Vaccine*, 2018, 36(4): 401-411. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.08.009.
- [121] MARC S, MATTEA TT, CAROLINE R, et al. A review of the impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: 10 years of clinical experience in Canada [J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2018, 40(12): 1635-1645. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.05.024.
- [122] BOLLERUP S, BALDUR-FELSKOV B, BLOMBERG M, et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the Danish human papillomavirus vaccination program for girls and women [J]. *Sexually Transmitted Diseases*, 2016, 43(4): 238-242. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000418.
- [123] JOURA EA, GIULIANO AR, IVERSEN OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1405044.
- [124] GARLAND SM, PITISUTTITHUM P, NGAN H, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine: subgroup analysis of participants from Asian countries [J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(1): 95-108. DOI: 10.1093/infdis/jiy133.
- [125] RUIZ-STERBERG AM, MOREIRA ED, RESTREPO JA, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women [J]. *Papillomavirus Res*, 2018, 5: 63-74. DOI: 10.1016/j.pvr.2017.12.004.
- [126] 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(5): 565-580. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
- [127] LEHTINEN M, LAGHEDEN C, LUOSTARINEN T, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia endpoint—registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(8): e015867. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015867.
- [128] PALMER TJ, MCFADDEN M, POLLOCK KG, et al. HPV immunisation and cervical screening—confirmation of changed performance of cytology as a screening test in immunised women: a retrospective population-based cohort study [J]. *Br J Cancer*, 2016, 114(5): 582-589. DOI: 10.1038/bjc.2015.474.
- [129] GARLAND SM, KJAER SK, MUÑOZ N, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): 519-527. DOI: 10.1093/cid/ciw354.
- [130] HARIRI S, JOHNSON ML, BENNETT NM, et al. Population-based trends in high-grade cervical lesions in the early human papillomavirus vaccine era in the United States [J]. *Cancer*, 2015, 121(16): 2775-2781. DOI: 10.1002/ncr.29266.
- [131] ARTEMCHUK H, ERIKSSON T, POLJAK M, et al. Long-term antibody response to human papillomavirus vaccines: up to 12 years of follow-up in the Finnish Maternity Cohort [J]. *JID*, 2019, 219(4): 582-589.
- [132] KJAER SK, NYGÅRD M, DILLNER J, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(3): 339-345. DOI: 10.1093/cid/cix797.
- [133] JOURA EA, GIULIANO AR, IVERSEN OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 711-723.

- DOI: 10.1056/NEJMoal405044.
- [134] VAN DAMME P, OLSSON SE, BLOCK S, et al. Immunogenicity and safety of a 9-valent HPV vaccine [J]. *Pediatrics*, 2015, 136(1): 28-39. DOI: 10.1542/peds.2014-3745.
- [135] HUANG LM, PUTHANAKIT T, CHENG-HSUN C, et al. Sustained immunogenicity of 2-dose human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine schedules in girls aged 9-14 years: a randomized trial [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(11): 1711-1719. DOI: 10.1093/infdis/jix154.
- [136] OGILVIE G, SAUVAGEAU C, DIONNE M, et al. Immunogenicity of 2 vs 3 doses of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in girls aged 9 to 13 years after 60 months [J]. *JAMA*, 2017, 317(16): 1687-1688. DOI: 10.1001/jama.2017.1840.
- [137] TOH ZQ, RUSSELL FM, REYBURN R, et al. Sustained antibody responses 6 years following 1, 2, or 3 doses of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in adolescent Fijian girls, and subsequent responses to a single dose of bivalent hpv vaccine: a prospective cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(7): 852-859. DOI: 10.1093/cid/ciw865.
- [138] MESHER D, SOLDAN K, LEHTINEN M, et al. Population-level effects of human papillomavirus vaccination programs on infections with nonvaccine genotypes [J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(10): 1732-1740. DOI: 10.3201/eid2210.160675.
- [139] STANLEY M. Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer [J]. *British Journal of Cancer*, 2007, 96(9): 1320-1323. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603695.
- [140] SKINNER SR, SZAREWSKI A, ROMANOWSKI B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study [J]. *The Lancet*, 2014, 384(9961): 2213-2227. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60920-X.
- [141] SCHWARZ TF, HUANG LM, MEDINA DMR, et al. Four-year follow-up of the immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine when administered to adolescent girls aged 10-14 years [J]. *J Adolesc Health*, 2012, 50(2): 187-194. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2011.11.004.
- [142] WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 7-8 June 2017 [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2017, 92: 13-20.
- [143] DONEGAN K, BEAU-LEJDSTROM R, KING B, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK [J]. *Vaccine*, 2013, 31(43): 4961-4967. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.08.024.
- [144] FEIRING B, LAAKE I, BAKKEN IJ, et al. HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a nationwide register-based study from Norway [J]. *Vaccine*, 2017, 35(33): 4203-4212. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.031.
- [145] NORONHA AS, MARKOWITZ LE, DUNNE EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration [J]. *Vaccine*, 2013, 32(23): 2670-2674. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.12.037.
- [146] SCHILLING A, PARRA MM, GUTIERREZ M, et al. Coadministration of a 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines [J]. *Pediatrics*, 2015, 136(3):563-572. DOI: 10.1542/peds.2014-4199.
- [147] JACOBSON DL, BOUSVAROS A, ASHWORTH L, et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(7): 1441-1449. DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281341b.
- [148] GRIMALDI-BENSOUDA L, GUILLEMOT D, GODEAU B, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2014, 275(4): 398-408. DOI: 10.1111/joim.12155.
- [149] HEIJSTEK MW, SCHERPENISSE M, GROOT N, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014, 73(8): 1500-1507. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203429.
- [150] KOJIC EM, KANG M, CESPEDDES MS, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(1): 127-135. DOI: 10.1093/cid/ciu238.
- [151] GIACOMET V, PENAGINI F, TRABATTONI D, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults [J]. *Vaccine*, 2014, 32(43): 5657-5661. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.08.011.
- [152] TOFT L, STORGAARD M, MÜLLER M, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial [J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(8): 1165-1173. DOI: 10.1093/infdis/jit657.
- [153] GOSS MA, LIEVANO F, BUCHANAN KM, et al. Final report on exposure during pregnancy from a pregnancy registry for quadrivalent human papillomavirus vaccine [J]. *Vaccine*, 2015, 33(29): 3422-3428. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.014.
- [154] BARIL L, ROSILLON D, WILLAME C, et al. Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15-25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom [J]. *Vaccine*, 2015, 33(48): 6884-6891. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.024.
- [155] ARMSTRONG EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types [J]. *Journal*

- of Managed Care Pharmacy, 2010, 16(3): 217-230. DOI: 10.18553/jmcp. 2010. 16. 3. 217.
- [156] 王丙刚, 曲波, 郭海强, 等. 传染病预测的数学模型研究 [J]. 中国卫生统计, 2007, 24(5): 536-540. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3674. 2007. 05. 028.
- [157] HARTWIG S, BALDAUF JJ, DOMINIAK-FELDEN G, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe [J]. Papillomavirus Res, 2015, 1: 90-100. DOI: 10.1016/j.pvr.2015. 06. 003.
- [158] CHESSON HW, EKWUEME DU, SARAIYA M, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in the United States [J]. Emerg Infect Dis, 2008, 14(2): 244-251. DOI: 10.3201/eid1402. 070499.
- [159] KIM JJ, GOLDIE SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States [J]. N Engl J Med, 2008, 359(8): 821-832. DOI: 10.1056/NEJMsa0707052.
- [160] DROLET M, LAPRISE JF, BOILY MC, et al. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine [J]. Int J Cancer, 2014, 134(9): 2264-2268. DOI: 10.1002/ijc.28541.
- [161] KULASINGAM S, CONNELLY L, CONWAY E, et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian national cervical cancer screening program [J]. Sex Health, 2007, 4(3): 165-175.
- [162] GOMEZ JA, LEPETIC A, DEMARTEAU N. Health economic analysis of human papillomavirus vaccines in women of Chile: perspective of the health care payer using a Markov model [J]. BMC Public Health, 2014, 14: 1222. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1222.
- [163] ZECHMEISTER I, BLASIO BF, GARNETT G, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria [J]. Vaccine, 2009, 27(37): 5133-5141. DOI: 10.1016/j.vaccine. 2009. 06. 039.
- [164] SCHOBERT D, REMY V, SCHOEFFSKI O. Cost-effectiveness of vaccination with a quadrivalent HPV vaccine in Germany using a dynamic transmission model [J]. Health Econ Rev, 2012, 2(1): 19. DOI: 10.1186/2191-1991-2-19.
- [165] USHER C, TILSON L, OLSEN J, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in reducing the risk of cervical cancer in Ireland due to HPV types 16 and 18 using a transmission dynamic model [J]. Vaccine, 2008, 26(44): 5654-5661. DOI: 10.1016/j.vaccine. 2008. 07. 098.
- [166] BERGERON C, LARGERON N, MCALLISTER R, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in France [J]. Int J Technol Assess Health Care, 2008, 24(1): 10-19. DOI: 10.1017/S0266462307080026.
- [167] KIM SY, SWEET S, CHANG J, et al. Comparative evaluation of the potential impact of rotavirus versus HPV vaccination in GAVI-eligible countries: a preliminary analysis focused on the relative disease burden [J]. BMC Infect Dis, 2011, 11: 174. DOI: 10.1186/1471-2334-11-174.
- [168] FESENFELD M, HUTUBESSY R, JIT M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review [J]. Vaccine, 2013, 31(37): 3786-3804. DOI: 10.1016/j.vaccine. 2013. 06. 060.
- [169] JIT M, BRISSON M, PORTNOY A, et al. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study [J]. Lancet Global Health, 2014, 2(7): e406. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70237-2.
- [170] SILAS OA, ACHENBACH CJ, MURPHY RL, et al. Cost effectiveness of human papilloma virus vaccination in low and middle income countries: a systematic review of literature [J]. Expert Review of Vaccines, 2018, 17(1): 91-98. DOI: 10.1080/14760584. 2018. 1411195.
- [171] CANFELL K, SHI JF, LEW JB, et al. Prevention of cervical cancer in rural China: evaluation of HPV vaccination and primary HPV screening strategies [J]. Vaccine, 2011, 29(13): 2487-2494. DOI: 10.1016/j.vaccine. 2010. 12. 085.
- [172] LIU YJ, ZHANG Q, HU SY, et al. Effect of vaccination age on cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer in China [J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 164. DOI: 10.1186/s12885-016-2207-3.
- [173] ZHANG Q, LIU YJ, HU SY, et al. Estimating long-term clinical effectiveness and cost-effectiveness of HPV 16/18 vaccine in China [J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 848. DOI: 10.1186/s12885-016-2893-x.
- [174] 宋晓彬, 赵勤俭, 周肅, 等. 二价 HPV 疫苗接种策略的卫生经济学评估: 基于动态模型 [J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(9): 814-820. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2017. 09. 008.
- [175] 孙雨欣, 刘永军, 刘通. 宫颈癌疫苗用于 18 ~ 25 岁中国女性预防宫颈癌的药物经济学评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(1): 102-107. DOI: 10.7507/1672-2531. 201610004.
- [176] MO X, TOBE RG, WANG L, et al. Cost-effectiveness analysis of different types of human papillomavirus vaccination combined with a cervical cancer screening program in mainland China [J]. BMC Infectious Diseases, 2017, 17(1): 502. DOI: 10.1186/s12879-017-2592-5.
- [177] World Health Organization. Vaccine in national immunization programme update [EB/OL]. (2019-02-14) [2019-05-31]. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/.

(收稿日期: 2019-09-25)