

子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识(简化版)

中华预防医学会疫苗与免疫分会

通信作者:王华庆,中国疾病预防控制中心免疫规划中心,北京100050, Email: wanghq@chinacdc.cn; 赵方辉,国家癌症中心国家肿瘤临床医学研究中心中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京100021, Email: zhaofanghui@cicams.ac.cn; 赵昀,北京大学人民医院妇产科,北京100044, 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

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.12.002

Expert consensus on immunological prevention of human papillomavirus-related diseases (abridged)

Vaccine and Immunization Branch, Chinese Preventive Medicine Association

Corresponding authors: Wang Huaqing, National Immunization Program, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China, Email: wanghq@chinacdc.cn; Zhao Fanghui, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: zhaofanghui@cicams.ac.cn; Zhao Yun, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, 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; Immunological prevention

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.12.002

2018年WHO总干事在《加速消除子宫颈癌》报告中提到,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^[1]。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)的基础上^[2],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、疫苗接种人员传递

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。

病原学

一、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]。

二、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℃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]。

三、致病性

(一)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。

(二)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。

(三)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]。

(四)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% 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]。

四、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。

(一)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。

(二)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],子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。

(三)HPV感染与免疫逃逸

HPV基因表达和蛋白合成发生在基底层角质形成细胞,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]。

临床学

一、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]。女性生殖器官肿瘤分类WHO(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。

二、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。

三、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。

四、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]。国内广东地区研究发现^[26],外阴癌以HPV16型(88.89%)感染为主。

五、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活跃期人群,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,且不会自发消失。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治疗^[22]。

流行病学

一、传染源、传播途径、高危人群

(一)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。

(二)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]。

(三)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]。

二、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年数据显示^[36],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^[37]。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为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。

三、子宫颈HPV感染和基因型别分布

(一)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,随着子宫颈病变前病变程度升高,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]。

(二)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调整总感染率是13.1%~18.8%^[41,43],其中高危型HPV调整感染率是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]。

我国子宫颈正常女性中HPV感染率是11.2% (95% CI: 9.4% ~ 13.4%),常见的高危HPV型别(感染率)是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感染率分别是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 22.3% (95% CI: 21.0% ~ 23.7%)^[42]。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,感染率分别是35.1%和30.6%。

四、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^[49]。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^[50]。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年子宫颈癌平均住院费用为6 100元^[52];2009—2013年子宫颈癌次均费用为27 559.89元^[53];中国台湾地区子宫颈癌患者未折现的终身成本(10年)为511 563新台币^[54]。

生殖器疣的例均费用在不同国家变化也较大,德国生殖器疣的平均直接成本估计为428~

1 294 美元^[55]。美国一项在私人保险人群中的一项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^[62]。我国研究较少,郝晓刚^[63]在中国山西省长治市的一项研究表明长治地区尖锐湿疣的人均费用为696.5元。

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]。

HPV相关疾病的疫苗预防措施

一、HPV疫苗研发进展

(一)已上市疫苗

HPV导致子宫颈癌得到证实后,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、2017、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3种疫苗信息见表1。

(二)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,截至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。

二、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。

(一)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个月的免疫程序接种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^[80]。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]。

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个月的免疫程序接种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^[86],而9~15岁男性与同年龄段的女性相比,接种后的抗体阳

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0.5 ml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
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

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个月的程序接种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]。

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]。

(二)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(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]。

(三)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]。

三、HPV疫苗的保护效力、效果

双价、四价和九价3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对相关基因型引起的HPV相关疾病良好的保护效果。

(一)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个月)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HPV16/18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],和四价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(包括中国香港地区和中国台湾地区)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]。

(二)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,截至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)效果系统评价研究显示在疫苗接种率 $\geq 50\%$ 的国家^[126],在13~19岁的年轻女性中,接种HPV疫苗后比接种前HPV16/18感染减少了68%,HPV31/33/45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。且疫苗对HPV16/18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10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 $\geq 50\%$ 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%,没有显示群体保护效应。

对四价HPV疫苗上市后在真实世界应用10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的显著下降,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10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10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。对双价和四价HPV疫苗上市后的效果监测仍需要继续进行。

四、HPV疫苗的免疫持久性和长期保护效果

截至2019年,3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。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]。

五、HPV疫苗的交叉保护

在预防宫颈癌方面,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]。

六、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疫苗在与其他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。

(一)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。与其他疫苗类似,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。

(二)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年发表的最新评估意见,认为HPV疫苗具有非常好的安全性^[142]。

(三)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]。

(四)同时接种安全性

HPV疫苗也存在与其他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。另一项研究表明^[146],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。

(五)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^[149]。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]。

七、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]。

WHO及其他国家和地区HPV疫苗的建议

一、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3种HPV疫苗均有良好的安全性和有效性。

(一)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子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。

(二)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反转录病毒治疗,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。

(三)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。

二、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2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。

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。

一、双价HPV疫苗

(一)接种对象

本品适用于9~45岁的女性。

(二)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。

(三)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0.5 ml。

(四)接种禁忌

对双价疫苗中任一活性成分或辅料严重过敏者。

二、四价HPV疫苗

(一)接种对象

本品适用于20~45岁女性。

(二)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1年内完成。尚未确定本品是否需要加强免疫。

(三)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0.5 ml。

(四)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。

三、九价HPV疫苗

(一)接种对象

本品适用于16~26岁女性的预防接种。

(二)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1年内完成。尚未确定本品是否需要加强免疫。

(三)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0.5 ml。

(四)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。

亟待研究的问题

一、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。

二、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2剂次、间隔5~11个月。而目前我国受说明书限制,3种HPV疫苗全程接种均为接种3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。

三、子宫颈HPV感染引起的自然免疫的作用研究

体液免疫对抑制子宫颈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,亦不能控制子宫颈瘤样病变。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。

四、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。

五、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、疫苗接种和子宫颈癌筛查、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,尤其是流病研究。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。

六、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,包括子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。

七、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子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。

八、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。

九、疫苗不同间隔接种效果影响的研究

按照 0、1 或 2、6 个月程序接种,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。

十、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。

十一、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。

十二、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),赵响(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),汪萱怡(复旦大学),张小白(陕西省疾病预防控制中心),张延扬(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]. [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 RB. L2, the minor capsid protein of papillomavirus [J]. Virology, 2013, 445 (1/2) : 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 (1/2) : 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]. J Virol, 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]. J Virol, 1997, 71(4):2934-9. 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) : 578-86. 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]. *J Clin Microbiol*, 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]. *J Virol 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]. *Biochem Soc Trans*, 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: F24–33. 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]. *Int J Cancer*, 2004, 111 (2) : 278–285. DOI: 10.1002/ijc.20244.
- [13] Zuna RE, Allen RA, Moore WE, 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]. *Mod Pathol*, 2007, 20 (2) : 167–74. DOI: 10.1038/modpathol.3800723.
- [14] Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history [J]. *J Clin Invest*, 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]. *Biochem Biophys Res Commun*, 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]. *Clin Microbiol Rev*, 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]. *J Clin Pathol*, 1995, 48 (7) : 691. DOI: 10.1136/jcp.48.7.691-a.
- [18] Waxman AG, Chelmsow 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]. *Obstet Gynecol*, 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. fourth edition [M]. 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]. *Lancet Oncol*, 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]. *Obstet Gynecol*, 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 (9 Suppl HPV) : S3–7.
- [28] Mehanna H, Beech T, Nicholson T, 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*, 2013, 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 Pac J Cancer Prev*, 2012, 13 (5) : 2369–78. 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 unscreened women in a high-risk rural area of China [J]. *Int J Cancer*, 2006, 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]. *Int J Infect Dis*, 2010, 14 (9) : e810–814. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.03.016.
- [32] Zhang HY, Tiggelaar SM, Sahasrabudhe VV, et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan province, China: a pilot study [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 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 Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, 10 (2) : 101–106.
- [34] Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations [J]. *J Adolesc Health*, 2005, 37 (6 Suppl) : 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]. Arch Gynecol Obstet, 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 Cancer J Clin, 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] Laia Bruni, Mireia Diaz, Xavier Castellsague, 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 LA, 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, 陈洁, 吴风琴, 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] Hillemanns P, Breugelmanns JG, Giesecking 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, Langeron 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 Krieking 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] Termrungruanglert 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: 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]. [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: S3/99–105. 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&bcId=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/jjco/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, Anshah 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, Brodzki 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):e225–234. 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, Mehlsen 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]. *Pediatr Infect Dis J*, 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 Res*, 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 JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1–infected men [J]. *J Infect Dis*, 2010, 202 (8) : 1246–1253. DOI:10.1086/656320.
- [105] Kahn JA XJ, Kapogiannis BG, Rudy B, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women [J]. *Clin Infect Dis*, 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]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 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]. *J Rheumatol*, 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]. *Ann Rheum Dis*, 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 CM, 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]. *Lancet Oncol*, 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]. *Int J 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 RL, 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]. *Lancet Oncol*, 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]. *N Engl J Med*, 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: arandomized, placebo-controlled trial with 78–month follow-up [J]. *Vaccine*, 2018, 364:401–411. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.08.009.
- [121] Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, et al. A review of the impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: 10 years of clinical experience in Canada[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 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]. *Sex Transm Dis*, 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-Stenberg 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 end-point-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/cncr.29266.
- [131] Hanna Artemchuk, Tiina Eriksson, Mario Poljak, 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;219:582–9.
- [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: 711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1405044.
- [134] van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine [J]. *Pediatrics*, 2015, 136: e28. 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]. *Br J 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 DM, 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*. 2014, 32 (23) : 2670-2674. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.12.037.
- [146] Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, et al. Co-administration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines [J]. *Pediatrics*, 2015, 136 (3) : e563-572. 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]. *J Intern Med*, 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]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73 (8) : 1500-1507. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203429.
- [150] Kojic EM, Kang M, Cespedes 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]. *J Manag Care Pharm*, 2010, 16(3):217-30. 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):821-32. 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, Langeron 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 (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* [2019-05-31]. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/.

(收稿日期:2019-09-25)

(本文编辑:万玉立)