

子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识

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, 电话:010-63171892;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, 电话:010-67713648;赵昀,北京大学人民医院妇产科,北京 100044, Email: yun_zhao123@163.com, 电话:010-88325302

【摘要】 子宫颈癌等人乳头瘤病毒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人乳头瘤病毒疫苗立场文件(2017年)的基础上,结合国内外研究的最新进展,对 HPV 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,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。

【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.0253-9624.2019.08.001

Expert consensus on immunological prevention of human papillomavirus-related diseases

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, Tel: 0086-10-63171892; 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, Tel: 0086-10-67713648; Zhao Yun, Department of Gynaecology and Obstetrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, Email: yun_zhao123@163.com, Tel: 0086-10-88325302

【Abstract】 Human papillomavirus (HPV)-related diseases such as cervical cancer have become a public health problem that seriously threatens human health. In response to the action plan for the elimination of cervical cancer, this consensus, on the basis of the World Health Organization position paper on HPV vaccine (2017) and the latest advances in research at home and abroad, provides an overview of HPV pathogens and the clinical, epidemiological and vaccine aspects of HPV related diseases. Through a comprehensive and systematic introduction of HPV disease-related knowledge, we aim to improve the level of prevention and control of HPV related diseases, especially to provide systematic and comprehensive evidence-based basis for professionals to use HPV vaccine scientifically.

【Key words】 Human papillomavirus; Cervical Cancer; Vaccination; Immunological prevention

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.08.001

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)根据致癌性分为高危型和低危型^[1]。子宫颈癌主要由高危型 HPV 持续感染所致,在 99.7% 的子宫颈癌中都可检测到高危型 HPV^[2]。此外,高危型 HPV 还可导致肛门、阴道、外阴、阴茎、头颈等部位的癌症。低危型 HPV 可引起肛门-生殖器疣和复发性呼吸道乳头瘤等疾病。2017 年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)立场文件显示,HPV 感染与全球约 4.5% 的癌症新发病例相关^[3]。国际癌

症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)公布的结果显示,2018 年全球估计有近 57 万女性新患子宫颈癌,31 万余女性死于子宫颈癌;其中,我国子宫颈癌新发病例近 11 万人,死亡病例近 5 万人^[4]。子宫颈癌已成为严重威胁女性健康的公共卫生问题。

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^[5]。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,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。

病原学

HPV 是双链环状 DNA 病毒。根据 HPV 致癌性分为高危型 HPV 和低危型 HPV。高危型 HPV 的持续感染可导致子宫颈、肛门、生殖器等部位癌症和癌前病变,低危型 HPV 可致生殖器疣和其他良性病变。大多数的 HPV 感染会被机体清除,只有少数会持续感染并最终发展为癌前病变和浸润性癌。HPV 感染不会引起强烈的免疫反应,自然感染产生的抗体水平较低,能否预防再感染还未得到确切结论。

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小 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。

病毒基因组由长控制区(long control region, LCR)、早期区和晚期区组成。LCR 约占 HPV 基因的 10%,可调控早期、晚期蛋白表达;早期区约占 HPV 基因的 50%,主要携带 6 个开放阅读框架(open reading frame, ORF): E1、E2、E4、E5、E6 和 E7;晚期区约占 HPV 基因组的 40%,有两个 ORF,分别负责编码病毒的 L1、L2。

LCR 可结合转录激活因子和抑制因子,对于决定 HPV 的宿主特异性范围具有十分重要的意义^[6]。LCR 包含所有 HPV 转录所必须的顺式调控元件,以调控病毒的转录与复制,进而影响 HPV 病毒的致病能力。

早期区基因表达的蛋白均是非结构蛋白。E1 和 E2 基因可调控病毒基因组复制^[7-8]。E4 基因编码的 E4 蛋白与病毒颗粒的组装及释放有关。E5

基因与致癌潜力相关,在高危型 HPV 病毒中,E5 蛋白可干扰病毒抗原的递呈,逃避免疫监视^[9],是 HPV 持续感染的重要因素之一。E6 和 E7 基因是癌变过程的启动因素。高危型 HPV 的 E6 和 E7 蛋白在子宫颈癌组织内持续表达,是致癌的关键分子^[10]。

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^[11-12],是 HPV 感染人体时首先与上皮细胞相互作用的分子。L1 蛋白由 72 个壳蛋白单位组成,具有型别特异性,而 L2 蛋白形体较小,在不同型别 HPV 中高度保守^[13]。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了巨大的成功。HPV L2 全长或 N 端高度保守的表位均能够诱发产生广泛交叉保护作用的中和抗体,这个特点使得 L2 成为有价值的第二代预防性疫苗的研究靶点^[14]。

二、病毒的理化特性

HPV 病毒是一种比较顽强的病毒,无体外模型,在培养细胞中不能产生完整的病毒颗粒。培养的人表皮角化细胞中感染 HPV 假病毒或其他后,病毒 DNA 可以复制并持续存在,但检测不到衣壳蛋白,分离不到病毒颗粒。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,低温可使病毒保持感染性,特别是在干冰温度(-70℃)和液氮(-196℃)中更可长期保持其感染性。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 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^[15-17]。

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 ORF 基因上 291 bp 的片段,不同 HPV 型别间 L1 基因的差异超过 10%。根据主要感染部位,分为皮肤型和黏膜型;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。2012 年, IARC 将 HPV 分为三组: 第一组致癌物(人类致癌物), 第二组 A 类致癌物(很可能导致人类癌症的物质)、第二组 B 类致癌物(可能导致人类癌症的物质)和第三组对人类致癌性尚不能确定(表 1)^[18]。HPV 属于乳头瘤病毒科, 大多数的高危型 HPV 是乳头瘤病毒 A7 和 A9 种属, 例如 A7 种属包括 HPV18/39/45/59/68, A9 种属包括 HPV16/31/33/35/52/58, 而 HPV51 和 HPV56 分别属于 A5 和 A6 种属。

表 1 不同型别 HPV 的致癌性

| 类别 | HPV 基因型 |
|------------------|--|
| 人类致癌物(1类) | HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 |
| 对人类很可能的致癌物(2A类) | HPV68 |
| 对人类可能的致癌物(2B类) | HPV26/30/34/53/66/67/69/70/73/82/85/97 |
| 对人类的致癌性尚不能确定(3类) | HPV6/11 |

注: HPV: 人乳头瘤病毒

(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 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^[19]。

1. HPV 病毒感染扩增通路: 当 HPV 病毒感染宿主时, 病毒可通过破损的皮肤黏膜表层进入宿主基底细胞, 病毒 DNA 伴随衣壳蛋白 L2 进入宿主细胞核^[20]。病毒基因扩增可独立于宿主细胞周期, 这一感染过程是相对缓慢的。HPV 基因以游离的形式传播, 这是一个多克隆的增殖过程, 病毒的生命周期与宿主角质化细胞分化密切相关。含有病毒的角

化细胞从子宫颈脱落下来, HPV 病毒颗粒随着细胞的退化而释放出来。从病毒感染宿主到病毒颗粒释放出来可经历几周甚至几个月, 脱离宿主的病毒颗粒可在环境中保持几天的传染性。在这一过程中可产生大量的病毒颗粒, 但并不会引发癌症, 这一通路中的 HPV 感染都是一过性的, 几个月后就检测不到该病毒的存在^[21]。

2. HPV 病毒的转化通路: 低危型 HPV 会对宿主造成疣状损伤, 而高危型 HPV 会促进子宫颈癌的发展。通过免疫逃逸机制, 病毒可长期存在于宿主细胞中。有研究报道在子宫颈组织学标本中进行检测发现 HPV DNA 可随机地整合进宿主基因组, 但部分国际专家认为如果要生成有意义的整合, 即生成后续的 E6、E7 蛋白, 其整合部位通常在 E2 处; 在细胞系研究中观察到病毒基因通常在 E2 ORF 处断裂, 从而导致 E2 基因的缺失或破坏, 失去 E2 抑制的 E6 和 E7 基因过度表达, 产生 E6 和 E7 癌蛋白。E6 和 E7 癌蛋白分别抑制肿瘤抑制基因 p53 和 pRb 活性, 从而降低细胞染色体的稳定性并诱导细胞永生化^[22]。

(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)^[23]。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。可能有部分 CIN2 和 CIN3 不经过 CIN1 阶段, 低于 50% 的 CIN3 可进展为浸润癌。从 HPV 感染发展到子宫颈癌的时间各有不同, 通常 HPV 持续感染经过 10~20 年的自然演化发展为癌^[24-26]。

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的过程中发挥重要作用。

(一)非特异性免疫因素

机体感染 HPV 病毒后, 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

随着感染的发展,机体产生针对 HPV 病毒的特异性免疫反应,包括细胞免疫和抗体介导的体液免疫。

1. 细胞免疫反应:目前认为,在正常情况下,CD4 细胞和 CD8 细胞数目保持相对恒定,健康人外周血中 T 淋巴细胞中 CD4 细胞占 60%~65%,CD8 细胞占 30%~35%,CD4/CD8 比值的恒定维持着细胞免疫的平衡^[27],子宫颈局部组织微环境免疫状态的改变,会加速子宫颈病变的发展,促进子宫颈癌的发生、侵袭和转移。

2. 体液免疫反应:针对病毒 L1 蛋白产生的抗体是特异性的抗体。虽然机体感染 HPV 后的免疫应答因个体差异和 HPV 基因型别而异,但大多数 HPV 感染至血清中和抗体阳转的中位数时间为 8~12 个月。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^[28-29]。自然感染后,70%~80% 的妇女会发生血清中和抗体阳转,但是产生的抗体增长缓慢,效价和亲和力不高。男性对 HPV 感染产生的免疫反应较弱,很少有男性发生血清中和抗体阳转,即使产生了抗体也无保护性^[30]。近几年,研究发现 HPV 感染后机体产生的针对病毒的抗体可以存在很多年,在基线 HPV 阳性的妇女中,10 年后仍有 20%~25% 的妇女抗体阳性^[31]。

(三) HPV 感染与免疫逃逸

HPV 感染早期,病毒基因在基底层细胞中少量复制,机体的免疫细胞对基底层的监控能力较弱。随着基底层细胞的移行分化,病毒基因的拷贝数增多,病毒抗原最强的晚期蛋白抗原在皮肤表层表达。HPV 病毒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。目前,对自然感染 HPV 引起的免疫反应能否预防再感染还未得到确切结论。细胞免疫对正在发生的感染的清除发挥重要作用。无法引起有效的细胞免疫清除病变导致高危 HPV 感染持续的患者更可能进展为 CIN2 或 CIN3^[29]。

临床学

高危型 HPV 持续感染引起的最常见疾病是下生殖道和肛周的上皮内病变,包括低级别和高级别病变。其中,子宫颈、阴道、外阴以及肛周的高级别上皮内病变是恶性肿瘤的癌前病变。高级别病变未及时诊治,有可能导致相应部位肿瘤的发生。低危型 HPV 持续感染会引起上述部位的低级别病变、生殖器疣的发生。下生殖道上皮内病变通常无明显症状或体征,多数通过子宫颈癌筛查异常发现。转诊阴道镜进一步评估病变的风险,并在可疑有病变的部位取活检,活检病理诊断为下一步病变的管理提供重要依据。下生殖道病变处理依据同等风险、同等管理的原则。

一、子宫颈上皮内病变及子宫颈癌

子宫颈鳞状上皮内病变(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^[32]。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)^[33]。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^[34]。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。

(一)临床特点

子宫颈病变或早期子宫颈癌一般无症状,部分患者可有类似慢性宫颈炎的非特异性症状,如分泌物增多,伴或不伴异味,接触性出血或分泌物夹杂有血丝,多发生于性生活或妇科检查后。肉眼观察部分患者的子宫颈光滑,另有部分患者体征表现为柱状上皮外移、子宫颈充血、上皮缺失等,与慢性宫颈炎体征无明显区别。

随着病变发展直至子宫颈癌中晚期,可出现阴道出血、阴道排液、相应压迫症状如尿频、便秘、下肢肿胀、输尿管梗阻、肾盂积水和尿毒症,晚期可有贫血、恶病质等全身衰竭症状。体征上可出现外生型子宫颈癌如菜花样赘生物、质脆、易出血;内生型表现为子宫颈肥大、质硬、子宫颈管膨大;晚期癌组织坏死脱落,形成溃疡或空洞伴恶臭。阴道壁受累时质硬;宫旁组织受累时内诊可触及结节或形成冰冻骨盆等。

(二)诊断

1. 子宫颈细胞学检查:子宫颈细胞学检查是发

现 SIL 和早期子宫颈癌的重要方法,特异性高,但敏感性较低。现已采用描述性诊断法(the Bethesda system, TBS)代替传统巴氏分类法^[35]。近几年其他检测手段如P16/Ki67双染检测^[36]、计算机辅助阅片系统^[37]等辅助细胞学检查技术也开始发展起来。

2. 高危型 HPV DNA 检测: HPV 检测是继细胞学检查之后、广泛用于临床的另一种子宫颈癌筛查技术, 并以其高度的敏感性和阴性预测值弥补了细胞学的不足, 快速、便捷, 可高通量、自动化进行。主要检测方法包括杂交捕获 HPV-DNA、酶切信号放大法、荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)等。HPV 的分型检测对于临床追踪 HPV 的持续感染状态、CIN 及子宫颈癌的治疗后追踪评价均有意义, 但要避免对 HPV 一过性感染的过度检测及其引发病变的过度治疗。

3. 阴道镜检查及活检: 阴道镜检查作为子宫颈癌筛查异常结果进一步评估的重要辅助检查方式, 主要用于对下生殖道可疑病变进行评价。阴道镜检查不推荐作为子宫颈癌的筛查方法, 建议进行有指征的阴道镜检查。多点活检对于避免漏诊有一定帮助, 但应避免无指征地过度活检, 推荐阴道镜检查指示下有目标的多点活检^[38]。

4. 子宫颈癌辅助检查: 子宫颈癌诊断确定后, 根据具体情况, 可进行影像学及相关检查以了解子宫颈癌侵犯范围。

(三) 治疗

1. 子宫颈病变的治疗: 通常而言, 组织学确诊的子宫颈 LSIL 随诊观察, HSIL 和原位腺癌(adenocarcinoma insitu, AIS)需要进行治疗(妊娠期除外)。治疗方法包括消融性治疗(也称物理治疗)和切除性治疗。前者包括冷冻疗法或凝固、激光汽化、电凝疗法等。后者包括子宫颈锥切术(冷刀锥切、激光锥切、子宫颈环形电切术)和全子宫切除术。通常而言, 全子宫切除术不是子宫颈癌前病变治疗的首选方法。针对每一患者, 应结合其临床特点综合分析以制定合理的诊疗计划。

2. 子宫颈癌的治疗: 根据临床分期、患者年龄、生育要求、全身情况、医疗技术水平及设备条件等, 综合考虑制定适当的个体化治疗方案。采用手术和放疗为主、化疗为辅的综合治疗。

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)^[33]。VaIN 的发病率为 0.2/10 万~0.3/10 万, 远低于 CIN, 占下生殖道上皮内病变的 0.4%~1%^[39]。VaIN1 几乎总是伴有游离 HPV 感染, 很少进展为高级别 VaIN^[40], VaIN3 是潜在的癌前病变, 有必要进行治疗^[41]。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 感染率为 65%~70%^[42]。HPV16 是阴道癌患者中最常见的类型。

(一) 临床特点

VaIN 可无症状或仅有阴道分泌物增多和(或)接触性阴道出血。其好发部位为阴道上 1/3, 病灶可呈单个或多个, 以多发性病灶常见, 大部分 VaIN 的发生常合并有 CIN (65%) 或外阴上皮内病变(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) (10%)^[42], 部分 VaIN 是在子宫颈病变治疗后或子宫切除后持续细胞学异常和 HPV 阳性后才得以诊断。当出现以下情况应引起重视并做阴道镜检查以了解是否有 VaIN 存在: (1) 细胞学异常/高危型 HPV 持续阳性, 但子宫颈光滑未发现明显病灶; (2) 子宫颈锥切后持续细胞学异常/HPV 持续阳性; (3) 子宫颈病变子宫切除后持续细胞学异常/HPV 持续阳性; (4) 不能解释原因的持续细胞学异常/HPV 持续阳性^[43]。

阴道癌常见于绝经后和老年女性。阴道癌的主要症状是阴道不规则流血和阴道分泌物增多。妇科检查可发现阴道壁僵硬, 或局部呈结节状、菜花样、溃疡等。由于阴道壁薄、结缔组织疏松和淋巴较丰富等特殊解剖特点, 阴道癌较易扩散。扩散途径主要为直接蔓延和淋巴转移^[41, 43-44]。

(二) 诊断

由于 VaIN 无特殊的症状和体征, 肉眼观察阴道黏膜可正常或仅有轻度糜烂, 临床诊断有一定难度, 主要依靠辅助检查。阴道细胞学检查是 VaIN 初步筛选的有效方法, 其诊断敏感性达 83%。对于子宫颈细胞学检查异常但无子宫颈病变的患者, 应行阴道黏膜的阴道镜检查并进行醋酸和卢戈氏碘试验。HPV DNA 及基因分型检测可作为评估的参考指标。HPV 检测比阴道细胞学检查具有更高的敏感性, 但特异性较低。病理检查是确诊 VaIN 的金标准, 为提高活检的准确率, 应在阴道镜指导下进行^[43]。

(三) 治疗

VaIN1 通常不需要特殊的治疗, VaIN2、VaIN3 可选用病灶切除或消融、局部应用氟尿嘧啶等。特

别是 HSIL、原位癌(carcinoma in situ, CIS)、子宫颈瘤切除子宫后发生的 VaIN3,具体诊疗方案的制定应结合患者疾病特点。阴道病灶切除术治愈率在 68%~83%,仍有 21%~33% 复发率,与 VaIN 病变多灶性有关。消融治疗及使用免疫抑制剂者容易再次复发。年轻病例阴道壁切除应慎重。所有治疗后的病例都需长期随访。

阴道癌的治疗首选放射治疗,放射治疗包括腔内及体外照射两部分。原发阴道癌早期患者可选择手术。阴道癌单纯化疗疗效不佳,常用药物有顺铂、平阳霉素、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶、异环磷酰胺、紫杉醇等。

三、肛门上皮内病变及肛门癌

肛门上皮内瘤变(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^[41]。LGAIN 由低危型或高危型 HPV 感染所致,组织病理学表现为 HPV 感染引起的反应性改变,包括湿疣、轻度不典型增生或 AIN1;HGAIN 一般是高危型 HPV 感染所致,包括中重度不典型增生、CIS、AIN2 和 AIN3 等^[43]。

肛门癌的发病率虽然在一般人群中较低,但在男性和女性中都有稳步上升的趋势。在发达国家,肛门癌的发病率以每年 2% 的上升速度在递增^[44]。高危人群包括男男性行为人群(men who have sex with men, MSM)、肛门疣或高级别 CIN/VIN 以及外阴和阴道癌病史、免疫缺陷人群如人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者和器官移植受者。肛门性交是肛门感染 HPV 较常见的方式,但不是 HPV 在肛管中传播的唯一方式。大多数肛门癌与 HPV 密切相关,肛门癌相关的 HPV 型别与子宫颈癌类似,HPV16 在肛门癌中更具有主导地位,大约 90% 的肛门癌与 HPV 有关。

(一)临床特点

典型的 LGAIN 表现为醋酸白色、颗粒状、凸起或稍凸起。凸起病变常有疣状乳头或疣状轮廓。与外阴类似, LGAIN 可表现为群集的相似病变群或分散病变。早期的肛门癌应与乳头状瘤、湿疣、血栓外痔、肛裂及肉芽肿性溃疡鉴别诊断。

(二)诊断

肛门癌前病变和肛周癌前病变的筛查一般是

通过脱落细胞学^[45]、HPV-DNA 或 HPV-mRNA 检测,采用直肠指诊(direct rectal examination, DRE)、高分辨率肛门镜(high resolution anoscopy, HRA)检查并在其引导下对异常区域进行活检,病理明确诊断^[46-47]。

(三)治疗

中小面积的肛周病变,包括湿疣和 HGAIN 可采用冷冻治疗,85% 三氯乙酸可用于治疗小面积的肛周或肛门内病变,或与冷冻疗法一起使用。患者可自行使用鬼臼毒素凝胶来治疗肛周湿疣。当需要排除肿瘤时,手术切除是首选的治疗方法^[48]。肛门癌的治疗方法有手术治疗、放疗和化疗。手术方法按照肿瘤部位以及肿瘤的侵犯情况而定。放疗也应根据患者全身及肿瘤局部情况而有选择。肛门鳞癌对于化疗反应有效。

四、VIN 及外阴癌

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)^[33]。

外阴癌近年来患者数明显增多且存在年轻化趋势,40.4% 以上的外阴癌患者 HPV 检测为阳性^[49]。外阴癌的年轻化趋势与 HPV 感染密切相关。国内广东地区研究^[50]发现,外阴癌以 HPV16 型(88.89%)感染为主,其次为 HPV52 型(18.52%)、HPV58 型(14.81%)、HPV31 型(7.41%)等。研究同时发现,与 HPV 阴性外阴癌比较,HPV 阳性的外阴癌预后相对较好。

(一)临床特点

VIN 患者症状不特异,主要症状为外阴瘙痒,多持续数月甚至数年,抓伤后可有局部灼痛,但也有大约 50% 的患者无症状。病变可位于外阴任何部位,最常见于会阴体、阴蒂周围及小阴唇外阴。皮损外观各异,最常见的形式为边界清晰顶部平坦的丘疹和斑块。在 20% 的患者中,病灶会出现融合以形成更大的病灶,在罕见病例中甚至会覆盖整个外阴组织。偶尔也会出现结节样病灶。病灶的颜色多样,可为白色、棕黑色、粉色,红色是最常见的,而混合颜色的发生率约为 20%。病变既可侵犯外阴的皮肤,也可侵犯黏膜。49% 的患者多病灶,32% 的患者合并肛门、阴道及子宫颈的多中心瘤变^[51]。

外阴癌晚期病灶常表现为溃疡型、菜花样或乳头样肿块,表面可因破溃和继发感染而有血性或脓性分泌物,有触痛。有时一侧或双侧腹股沟可触及增大、质硬、固定、无压痛的淋巴结。但需注意,增大的淋巴结并非均为癌转移,未触及增大淋巴结也不能排除淋巴结转移。

(二)诊断

局部活体组织检查以明确诊断。为了提高活体组织检查的阳性率,可在阴道镜的引导下取活检,以免漏诊。病理组织学检查是 VIN 及外阴癌诊断的主要依据。VIN 需与生殖器疣、脂溢性角化病、银屑病、神经性皮炎、硬化性苔癣以及扁平苔藓等进行鉴别。对晚期外阴癌患者,可通过膀胱镜、直肠镜检查膀胱黏膜或直肠黏膜是否受累。必要时可对临床可疑淋巴结或其他可疑转移病灶行细针穿刺活检。建议常规行子宫颈及外阴病灶 HPV DNA 检测及梅毒抗体检测。

(三)治疗

1. 药物治疗:目前研究较多的药物是免疫反应调节剂咪喹莫特,近期研究显示,5%咪喹莫特软膏治疗 VIN 的反应率约为 77%~81%^[52]。使用过程中需长期密切随访,以早期发现外阴浸润癌。

2. 物理治疗:主要为激光汽化,适合治疗无毛发区的 VIN 病变。目前仅用于年轻患者病灶广泛时的辅助治疗。

3. 手术治疗:手术治疗是 VIN 治疗的主要方式。手术方式以局部切除为主,包括外阴皮肤切除和单纯外阴切除。外阴鳞癌的手术方式包括单纯外阴切除术、外阴根治性切除术等。外阴鳞癌对于放疗敏感,但外阴正常组织对于放射线的耐受性较差,具体应结合患者临床疾病特点制定诊疗方案。

五、生殖器湿疣

外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 的湿疣可检出 HPV11。外生殖器疣可发生于各年龄段患者,但主要见于年轻性活跃期人群,在人群中的发生率约 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。外生殖器湿疣常伴有子宫颈和/或阴道的 HPV 感染,而且这些病变多是低级别病变,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治疗^[41]。

(一)临床特点

1. 症状:当发现尖锐湿疣时约 70% 患者无自觉症状,少数患者可自觉瘙痒、异物感、压迫感或灼痛感,可因皮损脆性增加、摩擦而发生破溃、浸渍、溃烂、出血或继发感染,严重影响生活质量。

2. 体征:病变部位以性交时容易受损伤处多见,如会阴处、大小阴唇、肛门周围、阴道前庭、尿道口,也可累及阴道和子宫颈。病变特点是局部有乳头状突起,随病变进展,病灶逐渐增大增多,可表现出菜花状、鸡冠状或团块状。

(二)诊断

诊断可通过子宫颈细胞学检查、HPV 检测及阴道镜检查发现。脱落细胞学检查时,可见脱落的鳞状细胞出现皱缩致密核,核周包围透亮区或晕样特征性改变,称为挖空细胞或晕样细胞。

(三)治疗

对于有临床症状和体征表现的生殖器尖锐湿疣建议进行治疗。治疗方式包括药物治疗、消融治疗、切除性治疗等多种方式。对于小而孤立存在的病变也可谨慎地长期观察。如果疣体增大、持续存在,或者治疗后失败的病例,则需要活检再次明确诊断并排除癌前病变或癌的可能^[41]。

流行病学

HPV 感染主要通过性行为传播,性生活过早、多性伴、吸烟、长期口服避孕药等是 HPV 感染主要的危险因素。HPV 对子宫颈癌的归因危险度百分比 (attributable risk percent, ARP) 可达到 100%^[53-54],而且全球每年由 HPV 导致的癌症中子宫颈癌所占比例最高,约占 83%^[55]。我国也面临着严峻的子宫颈癌疾病负担,据估计,2018 年我国子宫颈癌新发病例近 11 万,死亡病例近 5 万,分别约占全球发病和死亡总数的 20% 和 16%;且近年来发病率和死亡率呈现上升趋势^[4]。虽然 HPV 感染型别分布在不同地区、不同人群以及不同级别子宫颈病变中有差别,但随着病变严重程度的升高,HPV16/18 的比例显著升高。全球约 70% 的子宫颈癌与 HPV16/18 有关,2018 年西班牙 Catalan 肿瘤研究所 (The Catalan Institute of Oncology, ICO) 数据显示中国与全球的结果相似,为 69.1%^[4]。另有数据显示,我国与 HPV16/18 相关的子宫颈鳞癌比例约为 84.5%^[56-57]。

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 病毒,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^[58];(2)母婴传播:常见于生殖道感染 HPV 的母亲在分娩过程中传给新生儿,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:口腔、咽喉、皮肤和肛门等,并诱发相应的肿瘤^[59]。

(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。虽然年轻女性的 HPV 感染及其引起的子宫颈低级别病变的频率很高,但绝大多数都会在短期内自动消失,当然还会反复感染,也可同时感染几种不同型别 HPV。随年龄增长子宫颈 HPV 感染率明显下降。我国以人群为基础的大样本流行病学调查数据显示,我国女性存在第二个 HPV 感染高峰,在 40~45 岁左右。这一方面与大年龄段女性免疫功能随年龄增加而下降,对新发和既往感染的清除能力下降,从而更容易发生持续感染有关,另一方面可能与其本人或配偶与新的性伴侣接触而发生感染有关^[60]。

除年龄外,有多个性伴侣或性生活频繁者^[61],初次性生活年龄低的女性,其男性性伴侣有其他 HPV 感染性伴侣的女性,患有其他性传播疾病尤其是多种性传播疾病混合存在的女性也是 HPV 感染的高危人群。免疫功能低下人群[包括 HIV 感染者、艾滋病患者、自身免疫性疾病(autoimmune disease, AD)患者、器官移植接受者等]都是高危人群。

(四) HPV 感染的危险因素

促使 HPV 感染持续存在并进展为癌的危险因素概括来讲主要包括两大类: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 HIV、沙眼衣原体和奈瑟菌等;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、营养不良以及保健意识缺乏,不愿意主动接受子宫颈癌筛查等。

1. 生殖道其他微生物感染:HPV 感染常合并其他生殖道病原体同时感染,如细菌、霉菌、滴虫、单纯疱疹病毒、淋球菌、衣原体、支原体、真菌等多种阴道病原菌感染,而这些病原体又进一步增加了生殖道对 HPV 的易感性。针对我国 8 798 名 35~50 岁农村妇女的 HPV 感染相关危险因素研究表明,结核菌感染及子宫颈炎性病可增加女性 HPV 感染风险^[62]。另有研究显示沙眼衣原体及解脲支原体(>10 000 CCU/ml)感染与 HPV 感染存在显著相关性(P 值均 < 0.01),沙眼衣原体感染妇女中 HPV 阳性率高达 53.6% ($OR=2.82, 95\%CI: 1.74\sim 4.57$),解脲支原体感染妇女中 HPV 阳性率达 53.0% ($OR=2.95, 95\%CI: 1.79\sim 4.85$)。

HIV 感染者往往合并 HPV 感染^[63],国外研究表明 HIV 阳性妇女中 HPV 的感染率为 36.3%^[3],而我国 HIV 阳性妇女的 HPV 感染率更高达 43%^[64],显著高于我国一般女性人群 HPV 感染率(17.7%)^[59]。HIV 阳性妇女子宫颈癌的发病率也比 HIV 阴性妇女高出 2~22 倍^[65]。

2. 个人行为与生活方式:(1)性行为:前瞻性队列研究显示,在性行为开始后很快就会发生高危型 HPV 感染,大约有一半的年轻女性在开始性行为后的 3 年内就会感染 HPV^[66]。大量的流行病学研究证实性生活过早、多个性伴侣等因素是 HPV 感染的重要协同因素。青春期女孩下生殖道发育尚未成熟,过早性生活会使子宫颈上皮多次重复暴露于某些细菌或病毒,产生潜在的细胞变异,数年后可能产生癌变。研究显示,15~16 岁有初始性行为者发生 HPV 感染的危险性是 ≥ 21 岁者的 2.55 倍 ($95\%CI: 1.83\sim 3.56$),而不足 15 岁即有初次性行为者 HPV 感染危险性是 ≥ 21 岁者的 3.32 倍 ($95\%CI: 2.44\sim 4.53$)^[67]。我国一项全国性的调查研究发现,城市中位初次性行为年龄为 22 岁,农村为 21 岁,然而 15~19 岁组的中位初次性行为年龄为 17 岁,比大年龄组早。初次性行为年龄过早、多个性伴侣等因素均能增加 HPV 感染的机会,导致子宫颈癌的发病风险增加^[68],因此提倡健康性行为有利于子宫颈癌的预防。(2)口服避孕药:一项对非洲、美洲、欧洲及亚洲的 120 项 HPV 感染相关研究汇总分析结果显示:曾服用口服避孕药者是从未服用者发生 HPV 感染风险的 2.94 倍 ($95\%CI: 2.39\sim 3.62$)^[62],并且几项病例对照研究均显示随着服用时间的增加 HPV

感染风险增加。(3)多孕多产:HPV 感染相关研究的汇总分析结果表明,生育 5 个、3~4 个孩子的妇女是生产 <3 个孩子者 HPV 感染风险的 3.72 倍和 2.83 倍^[62]。原因可能是多孕多产影响妇女体内激素水平的变化,降低机体对 HPV 感染的免疫应答,导致 HPV 持续感染或宫颈病变的进展。(4)营养与饮食:女性营养状况差,缺乏必需的营养素,如叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆、蛋氨酸等,可致 HPV 持续感染和宫颈癌的发生。(5)不良习惯和卫生状况:除了早婚、多产等因素,不良卫生状况如共用盥洗器具、不良的性卫生习惯,均会增加 HPV 感染的风险,最终导致宫颈癌的发病危险上升。

在上述易感因素中,行为危险因素是 HPV 感染的重要影响因素,与经济、文化、宗教习俗等密切相关,针对相应的行为危险因素采取干预措施可以有效降低宫颈癌疾病负担。

二、HPV 感染相关疾病负担

高危型 HPV 感染与全球约 4.5% 的癌症新发病例相关(约 63 万例),其中女性占 57 万例(ARP=8.6%),男性为 6 万例(ARP=0.8%)^[69]。世界不同地区由于 HPV 感染所致癌症的比例相差很大,在澳大利亚/新西兰和美国约 <3% 的女性癌症归因于 HPV 感染,而在印度和撒哈拉以南非洲地区超过 30% 的女性癌症归因于 HPV 感染。

由 HPV 感染导致的癌症中宫颈癌所占比例最高(约 83%),此外还导致肛门癌、阴茎癌、外阴癌、阴道癌、口咽癌、口腔癌及喉癌等。下面重点对宫颈癌的疾病负担进行阐述。

(一)全球宫颈癌疾病负担

据 WHO/IARC 2018 年数据显示,宫颈癌为女性第四大恶性肿瘤,估计 2018 年全球新发宫颈癌病例约 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^[70]。

不同国家/地区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 至 10 倍^[70]。

(二)中国宫颈癌的疾病负担

近年来,我国宫颈癌发病率和死亡率呈现不同程度的上升趋势。我国 1988—2015 年全国肿瘤登记数据显示,宫颈癌发病率由 1988 年的 5.04/10 万(标化发病率 3.06/10 万)缓慢下降到 1998 年

的 2.99/10 万(标化发病率 1.73/10 万),而自 1999 年开始上升,持续上升到 2015 年的 16.56/10 万(标化发病率 11.78/10 万),位于我国女性全部肿瘤发病的第 6 位^[71-78]。尽管 1988—2002 年间宫颈癌死亡率呈下降趋势,中国人口标化死亡率从 1.71/10 万下降到 1.00/10 万以下,然而从 2003 年开始上升,2010—2014 年标化死亡率超过 2.00/10 万,2015 年达到 3.29/10 万。

宫颈癌发病和死亡分布具有明显的地域差异。据 2017 年肿瘤登记结果报告,2014 年发病率以中部地区最高(标化发病率 13.87/10 万),西部地区略低(11.59/10 万),东部最低(10.66/10 万)。死亡率以西部地区最高(标化发病率 3.92/10 万),中部地区略低(3.91/10 万),东部最低(2.64/10 万)^[79]。2015 年农村地区的发病率和死亡率均略高于城市地区(标化发病率:12.46/10 万比 11.28/10 万;标化死亡率:3.53/10 万比 3.11/10 万)^[71]。

宫颈癌的发病率和死亡率有一定年龄趋势。2014 年宫颈癌的发病率在 0~24 岁处于较低水平,自 25 岁后开始上升,城市与农村地区的发病率变化趋势相近,50~54 岁年龄组达到峰值,55 岁以后开始下降。除 50~54 岁年龄组外,农村地区的年龄别发病率均高于城市。年龄别死亡率在 <25 岁处于较低水平,30~34 岁开始随年龄增加在城市和农村地区均呈上升趋势。除 25~29 岁组、40~44 岁和 45~49 岁年龄组外,农村地区的年龄别死亡率均高于城市地区。农村地区死亡率在 80~84 岁组达到峰值,城市地区在 85 岁以上年龄组达到峰值^[80]。

(三)其他癌症疾病负担

HPV 感染除了可引起宫颈癌外,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%^[69]。

在 HPV 感染所致癌症中,HPV16/18 和 HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 引起的癌症分别占 72.4% 和 89.7%,其中 HPV16/18 引起 70.8% 的 HPV 阳性宫颈癌、87.0% 的肛门癌、72.6% 的外阴癌、63.7% 的阴道癌、70.2% 的阴茎癌和 84.9% 头颈部癌症,而 HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 占 HPV 阳性宫颈癌、肛门癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌和头颈部癌症的比例分别为 89.5%、95.9%、87.1%、85.3%、84.6% 和 89.7%^[69]。

(四)生殖器疣疾病负担

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(包括新发和复发病例)在 160/10 万~289/10 万(中位数 194.51/10 万)^[81]。对于新发生殖器疣,男性人群的发病率在 103/10 万~168/10 万(中位数 137/10 万),女性人群在 76/10 万~191/10 万(中位发病率 120.5/10 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。据估计 HPV6/11 引起约 90% 的生殖器疣。

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^[4]。

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^[82],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%)。根据 ICO HPV 信息中心系统综述报告(汇总范围为 1990 年 1 月到 2015 年 6 月),全球细胞学正常人群的 HPV 感染高峰出现在 <25 岁组(28.4%, 95%CI: 28.0%~28.9%),随年龄增大逐渐下降,到中年处于平台期,到 ≥65 岁组略有上升(6.3%, 95%CI: 6.1%~6.5%)^[4]。在某些地区会观察到在 ≥40 岁出现第二个 HPV 感染高峰,例如:中/南美洲在 >45 岁、西非在 >55 岁出现明显的高峰,而南亚、南欧和非洲南部在第二个年龄高峰略有升高,其他地区未观察到第二个年龄高峰^[82]。

在细胞学正常人群中,全球范围内最常见的 HPV 型别依次是 HPV16(2.8%)/52(1.5%)/31(1.2%)/53(1.2%)/18(1.1%)/51(1.1%)/58(1.0%)/39(0.9%)/66(0.9%)/70(0.8%),常见前 10 位 HPV 感染型别在欧洲地区依次是 HPV16/31/51/52/53/18/70/66/39/56,非洲地区依次是 HPV16/58/35/52/18/53/66/45/31/51,美洲地区

依次是 HPV16/53/31/51/66/18/52/39/59/58,亚洲地区依次是 HPV16/52/58/18/53/68/33/51/56/39,大洋洲地区依次是 HPV16/53/51/66/52/18/31/73/39/70^[4](图 1)。

在有癌前病变的人群中,随着子宫颈癌前病变程度升高,HPV 感染型别随之变化。全球范围内 LSIL 患者 HPV 感染常见型别依次是 HPV16 (19.3%)/52 (8.9%)/51 (8.8%)/31 (7.7%)/53 (7.3%)/66 (6.9%)/58 (6.7%)/56(6.6%)/18(6.5%)/39(5.3%); HSIL 患者 HPV 感染常见型别依次是 HPV16(45.1%)/52(11.0%)/31(10.4%)/58(8.1%)/33(7.3%)/18(6.8%)/51(5.7%)/53(3.5%)/39(3.3%)/35(3.3%);而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%)/31(3.5%)/52(3.5%)/35(1.7%)/39(1.5%)/59(1.4%)。可见

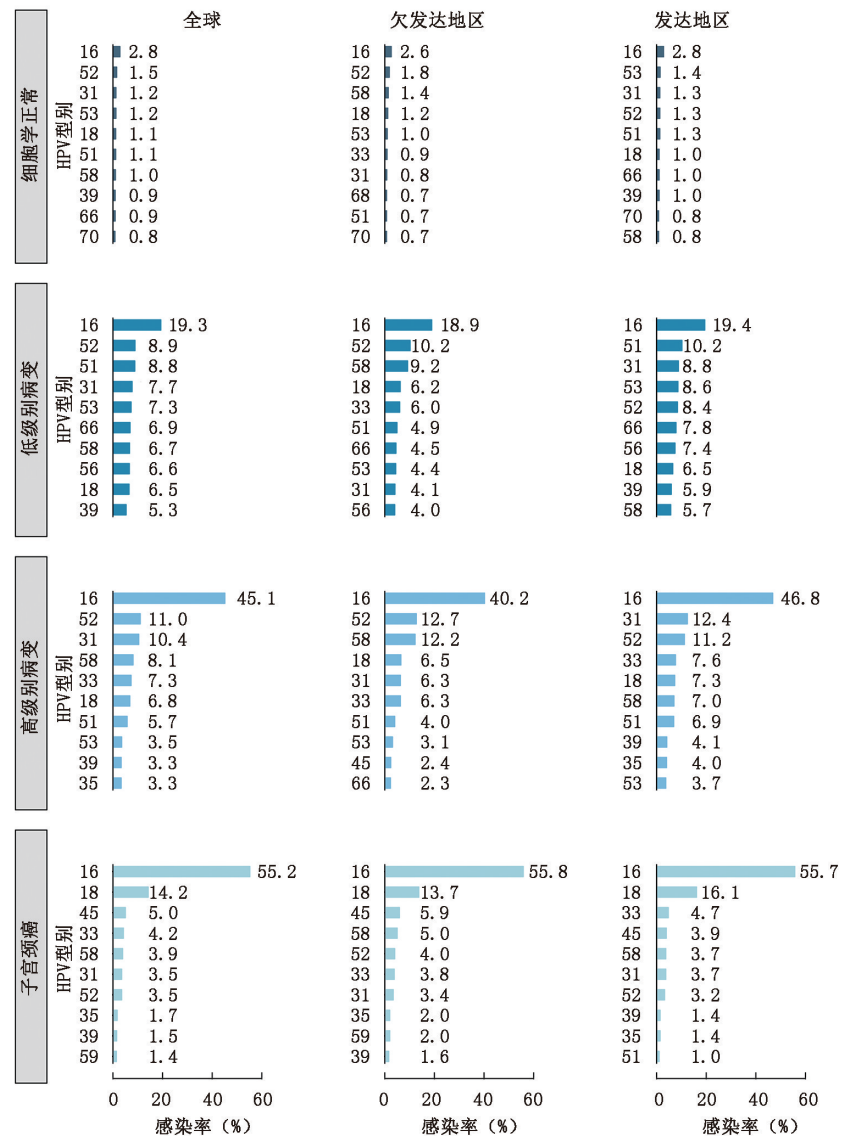


图 1 全球发展和发达地区细胞学正常及各级子宫颈病变妇女中最常见的 10 种致癌性 HPV 型别比较^[4]

HPV16/18感染率随病变程度升高而升高(图1)。

子宫颈癌患者中,常见前10位HPV感染型别在欧洲地区依次是HPV16/18/33/45/31/52/35/39/58/73,非洲地区依次是HPV16/18/45/33/35/59/52/31/58/51,美洲地区依次是HPV16/18/45/31/33/58/52/39/35/59,亚洲地区依次是HPV16/18/58/52/33/45/31/59/39/35,大洋洲地区依次是HPV16/18/45/33/39/35/31/53/73/52^[4]。各大洲汇总数据均显示HPV16/18是第一、二位最常见HPV感染型别,感染率在67.2%(非洲)~76.6%(大洋洲)(图1~2)。

(二)我国 HPV 感染和基因型别分布

1. 普通人群中 HPV 感染率:我国地域辽阔,民族多样,地区经济发展不平衡,HPV 的感染率及型别分布具有地区和人群特点。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%^[4,83],其中高危型 HPV 调整感染率是 16.8%(95%CI: 16.5%~17.1%),城市地区是 16.0%,农村地区是 16.3%。城市、农村 HPV 感染率均随年龄变化,具有两个感染高峰:<25 岁和 41~45 岁组^[83]。第二个感染高峰可能与 HPV 暴露机会增加、女性机体内部环境及免疫系统变化调节等有关(图3)。

我国子宫颈细胞学正常女性中 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%)、HPV16(2.7%)、HPV58(1.7%)、HPV18(1.1%)和 HPV33(1.1%)(图4)。

2. 子宫颈癌前病变中 HPV 感染率及型别分布:不同级别子宫颈癌前病变中 HPV 感染率及型别分布不同。系统评价显示,我国 HPV 感染率随疾病严重程度增加而增加,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%)。

不同级别子宫颈病变的 HPV 型别分布有差异。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%)(表2)^[84]。其他 HPV 型别如 HPV33/52/58 也在我国子宫颈病变中起着比较重要的作用,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^[85]。

3. 子宫颈癌中 HPV 感染率及型别分布:根据系统综述,我国子宫颈癌中 HPV 感染率是 83.7%(95%CI: 80.9%~86.2%),常见的 HPV 型别依次是 HPV16 (59.5%)/18 (9.6%)/58 (8.2%)/52 (6.5%)/33(3.5%)(表2)。由于受检测方法灵敏度、准确性所限,系统综述很可能低估了 HPV 感染率。

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,采用灵敏、准确、国际认可的 HPV 型别检测方法和严格的质控的全国多中心大样本研究结果显示^[86-87],子宫颈鳞癌患者中高危型 HPV 感染率为 97.6%,其中 HPV16

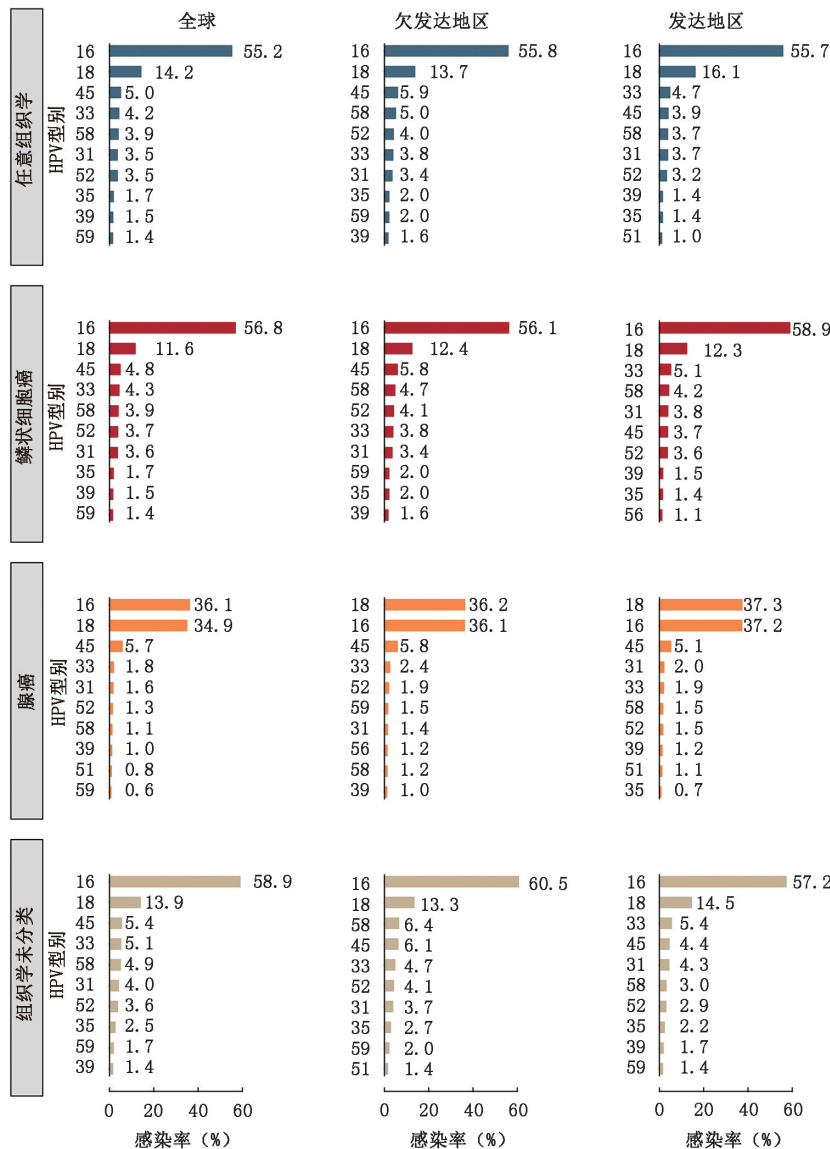
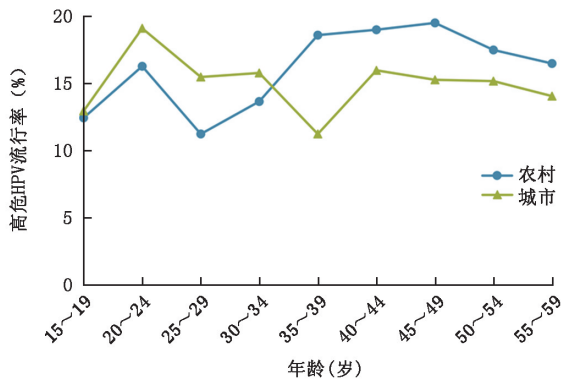


图2 全球发展和发达地区的浸润性子宫颈癌妇女中最常见10种致癌性 HPV 型别比较^[4]



不包括中国香港、澳门和台湾资料

图3 中国普通女性人群 HPV 年龄别感染率^[83]

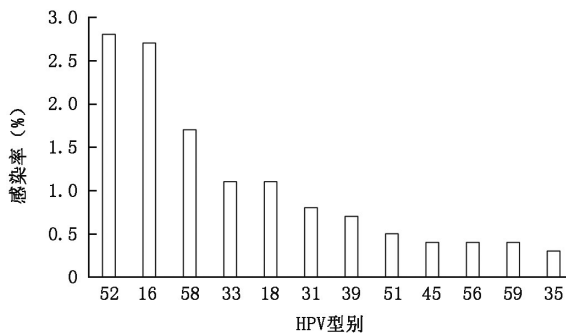


图4 中国子宫颈细胞学正常女性人群 HPV 各型别感染率^[84]

型是最常见的型别(76.6%),其后依次是 HPV18 型(7.9%)、HPV31(3.2%)、HPV52(2.2%)、HPV58(2.2%);子宫颈腺癌患者中高危型 HPV 感染率为 74.5%,HPV16/18 型也是最常见 HPV 型别,感染率分别是 35.1% 和 30.6%;而且不同类型子宫颈腺癌的高危型 HPV 感染率不同,在 33%~100.0% 之间变化^[86-87]。

四、子宫颈癌及 HPV 相关疾病的经济负担

(一) 国外子宫颈癌及 HPV 相关疾病的经济负担

1. 子宫颈癌:国外对子宫颈癌的经济负担做了大量的研究,不同国家的经济负担差距较大。美国

全年直接总医疗费用位居第一,2012 年为 80 亿美元^[88]。其次是日本,其子宫颈癌的年总成本由 1996 年的 961 亿日元上升到 2011 年的 1 599 亿日元(约 14 亿美元)^[89]。瑞典^[90]、意大利^[91]、新加坡^[92]、西班牙^[93]、芬兰^[94-95]、马来西亚^[96]及比利时^[97]等国研究显示,其子宫颈癌全年总费用为 650~6 616 万美元。以色列最低,估计子宫颈癌的年总经济负担为 276 万美元^[98]。关于子宫颈癌例均费用的报道各国也存在一定的差异。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^[99]。其次是荷兰^[100]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^[101]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。子宫颈癌导致的间接经济负担也不容忽视。美国 2000 年由于子宫颈癌死亡导致的生产力损失达 13 亿美元^[102]。马来西亚的间接医疗费用为 296 万美元^[96]。西班牙通过人类资本法和摩擦成本法估计的子宫颈癌全年间接经济负担分别为 4 918 万美元和 124 万美元^[103]。关于子宫颈癌筛查费用的报道较少。美国 2012 年全年总费用中,约 66 亿美元(82.3%)用于常规子宫颈癌筛查和随访。平均筛查费用(包含一次医生就诊)为 61 美元^[104]。意大利 2005 年^[105]用于子宫颈癌筛查的医疗卫生服务费用总额达 17 961 万美元。芬兰^[95]用于子宫颈癌筛查的费用达 2 538 万美元。斯威士兰每年用于筛查、管理和治疗子宫颈病变、子宫颈癌和生殖器疣的直接医疗费用总额估计为 1 600 万美元,其中治疗高度子宫颈病变和子宫颈

表2 中国女性不同级别子宫颈癌前病变及子宫颈癌的 HPV 型别感染率[% (95%CI)]^[84]

| 型别 | 子宫颈癌 | HSIL | LSIL | 细胞学正常 |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|
| HPV16 | 59.5(58.3~60.7) | 37.1(35.8~38.3) | 15.9(14.8~17.1) | 2.7(2.6~2.9) |
| HPV18 | 9.6(8.9~10.4) | 7.0(6.4~7.6) | 6.4(5.6~7.2) | 1.1(1.0~1.2) |
| HPV31 | 2.8(2.4~3.2) | 5.2(4.7~5.8) | 3.5(3.0~4.2) | 0.8(0.7~0.9) |
| HPV33 | 3.5(3.0~4.0) | 7.0(6.4~7.6) | 6.2(5.4~7.0) | 1.1(1.0~1.2) |
| HPV35 | 0.6(0.4~0.9) | 0.5(0.3~0.7) | 0.8(0.5~1.1) | 0.3(0.2~0.3) |
| HPV39 | 1.5(1.2~1.9) | 2.6(2.2~3.1) | 4.9(4.2~5.7) | 0.7(0.6~0.8) |
| HPV45 | 1.9(1.4~2.4) | 1.7(1.4~2.1) | 0.9(0.7~1.3) | 0.4(0.3~0.4) |
| HPV51 | 0.4(0.2~0.8) | 3.9(3.4~4.4) | 5.2(4.6~6.0) | 0.5(0.4~0.5) |
| HPV52 | 6.5(5.9~7.1) | 17.6(16.6~18.6) | 16.0(14.8~17.2) | 2.8(2.6~2.9) |
| HPV56 | 1.1(0.8~1.5) | 2.1(1.8~2.6) | 4.7(4.0~5.4) | 0.4(0.4~0.5) |
| HPV58 | 8.2(7.6~8.9) | 15.7(14.8~16.6) | 12.6(11.6~13.8) | 1.7(1.6~1.9) |
| HPV59 | 2.6(2.2~3.1) | 2.7(2.3~3.1) | 3.1(2.6~3.7) | 0.4(0.3~0.4) |
| HPV6 | 0.5(0.4~0.8) | 1.4(1.1~1.8) | 2.2(1.8~2.8) | 0.8(0.7~0.8) |
| HPV11 | 0.3(0.2~0.5) | 2.3(1.9~2.7) | 3.0(2.5~3.6) | 0.6(0.6~0.7) |

注:HPV:人乳头瘤病毒;HSIL:高级别鳞状上皮内病变;LSIL:低级别鳞状上皮内病变

癌的费用占总费用的80%(1 260万美元),而筛查费用仅占5%(90万美元)^[106]。

2.生殖器疣:美国用于生殖器疣预防和治疗的一年总直接医疗费用在1.71亿~3亿美元。2012年意大利归因于HPV6/11的肛门生殖器疣的年经济总负担为7 090万欧元,且女性高于男性^[107]。西班牙^[93]、英格兰^[108]、以色列^[98]、新加坡^[92]研究显示,其生殖器疣全年相关总费用为415~5 783万美元。而芬兰^[94]另一项基于注册人群的研究则显示生殖器疣的年成本为90万欧元(仅限于女性),用最小和最大成本方案估计的生殖器疣的总成本分别为260万欧元和630万欧元^[95]。

生殖器疣的例均费用在不同国家变化也较大,斯威士兰每年用于生殖器疣治疗的费用约占筛查、管理和治疗宫颈癌变、宫颈癌和生殖器疣的直接医疗费用总额的6%(100万美元)^[106]。德国^[109]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^[110]、日本^[111]、英国^[112]、加拿大^[113]、英格兰^[114]、泰国^[115]等研究显示其生殖器疣的人均经济负担为110~471美元。韩国^[116]男性诊断和治疗生殖器疣的人均费用最低为58.2美元(66 857韩元),女性为66.3美元(76 113韩元)。

(二)我国宫颈癌及HPV相关疾病的经济负担

1.宫颈癌:我国人群恶性肿瘤相关的经济负担评价数据目前仍较少且零散。2005—2006年宫颈癌平均住院费用为6 100元,总住院费用为0.95亿元^[117]。2009—2013年宫颈癌总次均费用为27 559.89元,日均住院费用由1 335.44元上升到1 868.3元^[118]。Shi等报道^[119]1996—2014年例均费用趋势结果显示,宫颈癌例均费用的长期趋势在所有单癌种中最为稳定,各年度中位数约为1万元,最大值很少超过2万元。一项对2011—2015年癌症住院费用的研究显示,2015年子宫及子宫体癌症的调整住院费用达84.3亿元^[120]。中国台湾宫颈癌患者未折现的终身成本(10年)为511 563新台币^[121]。各地区间宫颈癌住院费用报道不一。如厦门市基于递归系统模型的研究显示,宫颈癌患者人均总费用的中位数为43 841.06元^[120]。甘肃1996—2006年宫颈癌人均住院费用为6 025.6元^[122],且有逐年上升趋势。宫颈癌的筛查成本地区间差异也较大。湖南省长沙地区2009—2012年宫颈癌的筛查成本为2 223.03万~2 818.18万元^[123-124];发现1例子宫颈

癌的成本为15.40万元,挽救1个失能调整生命年所需成本为4 748.20元。2008—2009年北京市宫颈癌筛查总费用为1 770.21万元,发现1例子宫颈癌及癌前病变的筛查费用2.94万元,发现1例子宫颈癌的筛查费用为19.89万^[125]。

2.生殖器疣:中国关于生殖器疣经济负担研究较少。郝晓刚^[126]在中国山西长治的一项研究表明,2008—2009年长治地区尖锐湿疣患者的疾病经济负担中位数为696.5元。

HPV相关疾病的非疫苗预防措施

HPV感染相关疾病主要包括生殖器疣、外阴癌、阴道癌、宫颈癌、阴茎癌、口腔鳞状细胞乳头状瘤、口腔鳞状细胞癌、肛门癌等。HPV感染目前主要是针对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,以宫颈癌筛查和癌前病变治疗为主的二级预防和治疗宫颈浸润癌为主的三级预防措施^[127-128]。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。

一、一级预防

(一)社会动员、健康教育和咨询

社会动员、健康教育和咨询是重要的一级预防措施,其主要目的是促进广大群众正确理解和认识HPV预防性疫苗接种、了解HPV相关疾病,尤其需要了解宫颈癌定期筛查、随访以及癌前病变治疗的目的和意义,主动自觉接受和利用预防保健服务^[127-129]。

1.社会动员:社会动员是通过采取一系列综合、高效的动员策略和方法,促使社会各阶层、各部门广泛地主动参与,把健康促进目标转化为满足广大社区居民健康需求的社会目标。社会动员在宫颈癌防控中的主要作用体现在以下四方面^[127-128]:(1)激发决策者和领导层重视并支持开展宫颈癌防控工作,促成相应政策、法规的制定;(2)筹集人力、物力、财力等宫颈癌防控所需资源,并做到合理调配和使用;(3)促成社会相关行业、部门为提高HPV预防性疫苗接种率、宫颈癌筛查率和癌前病变治疗率而建立有效的合作机制;(4)提高公众对于宫颈癌防控的认识和了解,激发公众主动参与预防性HPV疫苗接种、宫颈癌筛查和宫颈癌前病变治疗的意愿与积极性,使个

体获得更多相关的自我保健信息和技能。

2. 健康教育:健康教育是由一系列有组织、有计划的信息传播和教育活动组成,旨在帮助个体或群体掌握卫生保健知识,树立健康观念,从而建立有益于健康的行为和生活方式,实现减少疾病和死亡、保护健康,提高生活质量的最终目的。健康教育干预的具体目标如下:(1)提高大众对 HPV 感染相关疾病的知识知晓率,尤其应了解子宫颈癌的主要病因及从 HPV 感染到子宫颈癌发病过程;(2)提高安全性行为的意识,减少性传播疾病的发生率;(3)提高大众对 HPV 感染相关疾病尤其是子宫颈癌症状和体征的识别能力;(4)消除对 HPV 感染和相关疾病的恐惧和羞耻感;(5)提高医务人员对 HPV 感染和相关疾病尤其子宫颈癌防控的基本知识和技能;(6)提高 HPV 预防性疫苗接种率;(7)提高适龄妇女定期进行子宫颈癌筛查的筛查率;(8)提高子宫颈癌筛查结果异常妇女治疗率和随访率^[128]。

3. 咨询:咨询是健康教育常用的人际传播形式之一,是被咨询者根据咨询者所提出的问题给予解答或提供所需的健康信息,帮助咨询者结合自己的实际情况做出最合适的决定和选择。由于是面对面交流,针对性较强,便于深入讨论,因此特别适用于子宫颈癌防控项目中,如:预防性 HPV 疫苗接种前、筛查方法选择、筛查异常者进一步诊断前和癌前病变治疗前的咨询。由于在咨询 HPV 感染相关问题时,常常会涉及到性和生殖器官等敏感话题,因此要特别注意尊重个人隐私和遵守保密原则。咨询最好在诊室内进行,以确保个人隐私。咨询者和被咨询者的谈话不应被其他人看到或听到,除非征得咨询者的同意。保密也是必须的,未经咨询者同意,咨询期间所讨论的内容和检查结果均不应向任何人泄露。

(二)其他一级预防措施

1. 建立安全性行为:HPV 感染主要通过性行为传播,因此建立安全性行为可以降低 HPV 感染风险。有研究结果显示,持续使用避孕套与从不使用避孕套的女性相比,发生 HPV 感染的 *RR* 值是 0.3 (95%*CI*:0.1~0.6)^[130];此外研究提示持续使用避孕套组其 CIN 逆转的比例高于未使用避孕套组^[131]。在体外试验中避孕套可以阻止 HPV 病毒的传播,但在实际人群的研究结果提示,使用避孕套可能会减少 HPV 感染而并不能完全避免 HPV 感染的发生。主要原因与避孕套是否正确使用有关,例如避孕套是否破损、滑脱以及是否及时使用等,同时

HPV 感染是通过皮肤接触传播,因此对覆盖区域外的阴囊、肛周等部位发生的 HPV 感染避孕套将无法起到保护作用^[132-133]。此外,相关研究已经提示发生 HPV 感染与性伴侣的数量和首次性行为年龄有关^[134-136],因此除了坚持长期正确使用避孕套,减少性伴侣数量和推迟首次性行为年龄也是预防 HPV 感染的措施之一。

2. 预防和治疗生殖道感染/性传播疾病:有关研究显示,生殖道感染/性传播疾病是 HPV 感染的影响因素之一。有学者对 239 名墨西哥女大学生的随访研究结果显示,性传播疾病是 HPV 感染的危险因素之一(*RR*=2.7)^[137];我国学者开展的研究结果显示,阴道混合性感染与 HPV 感染间的 *RR*=1.5 (95%*CI*:1.0~2.2)^[138]。生殖道感染和性传播疾病与 HPV 感染的具体机制目前尚不清楚,有学者认为生殖道感染/性传播疾病可能会导致生殖道黏膜损伤,HPV 更易侵入^[136,139]。HIV 感染也是 HPV 感染的危险因素,研究表明 HIV 阳性病例其 HPV 感染的发生率,持续感染率高于 HIV 阴性病例,而 HIV 阳性病例 HPV 感染清除率低于 HIV 阴性病例,并且与 HIV 阳性病例的免疫状态有关(CD4 细胞数量和 HIV 病毒载量)^[140-142]。因此,及早诊治生殖道感染/性传播疾病能够改善阴道内环境,减少 HPV 感染发生的风险。同时,HIV 阳性病例是 HPV 感染的高危人群,应当重点关注,提高随访频率。

3. 其他:HPV 感染的其他一级预防措施还包括控烟和男性包皮环切。吸烟会影响机体的免疫功能,从而增加 HPV 感染率,有学者研究显示,二手烟暴露或不经常吸烟者与非吸烟人群相比会增加 HPV 感染的危险(*OR*=3.7,95%*CI*:1.6~8.5),而对于至少接种过一次四价疫苗的经常吸烟的女性与非吸烟人群相比也会增加 HPV 感染的危险(*OR*=2.2,95%*CI*:1.4~3.7)^[143],因此积极控烟是预防 HPV 感染的措施之一^[127,136,143]。研究提示包皮环切除了会降低男性 HPV 的感染率,也会对预防女性 HPV 感染有效^[144-145]。因此根据 WHO 的《子宫颈癌综合防控指南》^[127]推荐包皮环切也作为子宫颈癌防控的一级预防措施。目前国内包皮环切术的主要手术指征为包茎和包皮过长,尚未将预防 HPV 感染作为手术指征。

二、二级预防

二级预防主要在疾病的临床前期通过采取早期发现、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^[146]。早期发现疾病可以通

过普查、筛检、定期健康检查等措施实现。目前,对于 HPV 感染相关性疾病的筛查仅开展了子宫颈癌筛查,其他 HPV 相关恶性肿瘤由于发生率较低尚未开展人群的二级预防措施。子宫颈癌筛查的主要目标是发现具有进展潜能的癌前病变患者以及早期浸润癌患者,对其进行治疗;同时对低级别病变患者及高危型 HPV 感染人群进行随访。我国于 2017 年由中华预防医学会妇女保健分会发布了《子宫颈癌综合防控指南》^[128],详细介绍了子宫颈癌二级预防的主要内容,本章节主要介绍子宫颈癌筛查的管理方案和流程,对于子宫颈癌前病变的诊断和处理详见“临床学”部分。

(一)子宫颈癌筛查方案和流程

我国地域广阔,不同地区的经济和卫生技术水平、子宫颈癌的疾病负担差异较大,因此单一的某种筛查方法不能满足不同地区多元的筛查需求,需要因地制宜选择适宜当地人力和经济资源条件的筛查方案,以提高筛查的覆盖率和效率。综合国内外子宫颈癌筛查的最新进展和我国国情,我国目前子宫颈癌筛查方案推荐以下四种:即细胞学、醋酸肉眼观察(visual inspection with acetic acid, VIA)、HPV 检测以及 HPV 和细胞学联合筛查,详见表 3。

(二)特殊人群的筛查建议

(1)HPV 疫苗接种后,根据特定年龄的推荐方案同非疫苗接种者一样定期接受子宫颈癌筛查;(2)妊娠妇女:有妊娠意愿的育龄期女性应在孕前检查时询问近 3 年内是否进行子宫颈癌筛查,如未进行过筛查的女性,应建议在第一次产检时进行子宫颈癌筛查;(3)高危妇女:存在高危因素的妇女,如 HIV 感染妇女,免疫抑制妇女(例如接受了器官移植妇女),宫内已烯雌酚暴露妇女,既往因 CIN2、CIN3、AIS、子宫颈浸润癌接受过治疗的妇女应缩短子宫颈癌筛查间隔。

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,从 20 世纪 90 年代开始,科研人员致力于 HPV 疫苗的研发^[147-148]。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^[149]。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^[150]。

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^[151]。2016、2017、2018 年双价 HPV 疫苗、四价 HPV 疫苗、九价 HPV 疫苗先后获得中国上市许可^[152]。

这 3 个已上市疫苗都是基于 HPV 病毒样颗粒(virus-like particles, VLP)为抗原的疫苗。通过基因重组的方法表达 HPV 的 L1 结构蛋白,经过纯化,在一定条件下使其组装为 VLP,辅以佐剂得到可用于预防 HPV 的 VLP 疫苗。VLP 近乎于一个天然的病毒衣壳,保持病毒表面的抗原表位,抗原活性几乎与天然的病毒完全一致^[3]。由于 VLPs 不含有病毒 DNA,所以不具感染性和致癌性,从而保障疫苗的安全性^[153]。VLP 刺激机体产生特异性的体液免疫反应,产生特异性中和抗体,从而达到预防相关类型 HPV 感染所致疾病的目的^[154]。已上市的三种疫苗信息见表 4。

(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。厦门大学夏宁邵研究团队利用新型的结构疫苗学方法设计了一种嵌合类病毒颗粒,只需要 7 种嵌合 VLP 就可以覆盖 20 种 HPV 病毒型别^[155]。治疗性疫苗机制较复杂,研究进展相对缓慢,应用较为局限。主要分为载体疫苗、肽类疫苗、蛋白疫苗、DNA 疫苗、细胞疫苗和 HPV E2 疫苗等^[156]。

中国企业也在积极研发 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,国产疫苗都是基于 HPV VLP 为抗原,表达系统包括大肠杆菌、大肠埃希菌、汉逊酵母等,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^[157]。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,3 家企业开展 II 期临床试验,4 家企业开展 I 期临床试验,2 家企业获得临床研究批件。

二、HPV 疫苗免疫原性

HPV 疫苗的免疫原性检测有其重要的用途,如评估免疫反应的程度、作为长期保护的依据、评价新一代疫苗的可能效力等。其中最重要的是用于桥接试验,以拓展对儿童等无法进行疫苗效力评估的人群进行疫苗推荐^[158]。常用的血清学检测方法包括基于类病毒颗粒的中和试验(pseudovirion-based neutralization assay, PBNA)、竞争性免疫试验(competitive immunoassays, CI)以及

表 3 中国推荐的子宫颈癌筛查和管理方案^[128]

| 年龄(岁) | 推荐筛查方案 | 筛查结果的管理 |
|-------|--|---|
| <25 | 不筛查 | |
| 25~29 | 细胞学检查 | 1. 细胞学阴性, 每 3 年筛查 2. 细胞学结果为未明确意义的 ASC-US: (1) 首选 HPV 检测分流, 若 HPV 阳性, 阴道镜检查; HPV 阴性, 3 年重复筛查 ^a ; (2) 12 个月复查细胞学; (3) 无随访条件, 阴道镜检查 3. 细胞学结果为 ASC-US 以上, 阴道镜检查 |
| 30~64 | 高危型 HPV 检测 | 1. HPV 阴性: 每 3~5 年重复筛查 2. HPV 阳性: (1) 选择 1: 细胞学分流: ①细胞学阴性: 12 个月复查, ②结果为 ASC-US 及以上: 阴道镜检查; (2) 选择 2: HPV 16/18 分型检测分流: ①HPV 16/18 阴性, 其他高危型阳性+细胞学阴性: 12 个月复查; 细胞学为 ASC-US 及以上行阴道镜检查; ②HPV 16/18 阳性: 阴道镜检查; (3) 选择 3: 进行 VIA 检测分流: ①VIA 阴性: 12 个月复查; ②VIA 阳性: 阴道镜检查 |
| | 细胞学检查 | 1. 细胞学阴性, 每 3 年重复筛查 2. 细胞学结果为 ASC-US: (1) 首选 HPV 检测分流, 若 HPV 阳性, 阴道镜检查; HPV 阴性, 3 年重复筛查 ^a ; (2) 12 个月复查细胞学; (3) 无随访条件, 阴道镜检查 3. 细胞学结果为 ASC-US 以上, 阴道镜检查 |
| | HPV 和细胞学联合筛查 | 1. HPV 阴性和细胞学阴性: 每 5 年重复筛查 ^b 2. HPV 阳性, 细胞学阴性: (1) 选择 1: HPV 高危亚型阳性: 12 个月复查; (2) 选择 2: HPV 分型 16/18 阳性, 阴道镜检查; 其余高危型阳性: 12 个月复查 3. 细胞学和 HPV 均阳性: 细胞学结果为 ASC-US 及以上, 阴道镜检查 4. 细胞学阳性和 HPV 阴性: (1) 细胞学结果为 ASC-US: 3 年复查细胞学+HPV 检测 ^a ; (2) 细胞学结果为 LSIL 及以上, 阴道镜检查 |
| | VIA 检查 | 1. VIA 阴性: 每 2 年重复筛查 ^c 2. VIA 阳性: 阴道镜检查 |
| ≥65 | 若过去 10 年筛查结果阴性(连续 3 次细胞学检测阴性或 2 次联合筛查阴性), 无 CIN 病史, 终止筛查 子宫切除术后女性(因良性病变切除)不筛查 | |

注: ASC-US: 未明确意义的非典型鳞状上皮细胞; HPV: 人乳头瘤病毒; VIA: 醋酸肉眼观察; LSIL: 低级别鳞状上皮内病变;^a如果是高质量的细胞学, HPV 阴性的 ASC-US 妇女患 CIN2+ 的风险低于细胞学检测阴性妇女, 推荐筛查间隔为 3 年, 对于细胞病理学医生以及细胞学质控相对不足地区, 复查间隔可为每 12 个月, 没有随访条件的可直接转诊阴道镜。^bHPV 和细胞学双阴性妇女患 CIN2+ 的风险极低, 推荐筛查间隔至少为 5 年。^cVIA 阴性妇女患 CIN2+ 的风险高于细胞学阴性妇女, 略低于 HPV 阳性且细胞学阴性妇女, 推荐每 2 年重复筛查。绝经期妇女因宫颈萎缩严重影响 VIA 的筛查效果, 不推荐使用 VIA 进行筛查

表 4 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 | 美国默沙东公司 | 美国默沙东公司 |
| HPV 型别 | 16/18 | 6/11/16/18 | 6/11/16/18/31/33/45/52/58 |
| VLP L1 蛋白剂量(μg/0.5 ml) | 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; GSK: 葛兰素史克; VLP: 病毒样颗粒

VLP-IgG 结合试验 (VLP-IgG binding assays, VLP-IgGBA)。其中 PBNA 最能反映抗体的生物活性, CI 试验只能检测总中和抗体中的一部分, VLP-IgGBA 可检测一类免疫球蛋白, 但无法检测中

和抗体^[159]。这些血清学检测方法检测的是疫苗诱导的不同类型的抗体, 因此不同检测方法或同一检测方法中不同 HPV 基因型抗体滴度都没有可比性^[160]。

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显著性差异。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

目前双价、四价和九价HPV疫苗在全球各地研究显示,完成全程免疫接种,包括三剂接种程序及部分国家小年龄两剂接种程序,均能观察到较高的疫苗相关抗体阳转率及血清抗体滴度。如果未能按时完成接种,只要完成3剂疫苗接种也可以获得较好的免疫反应。

1. 双价HPV疫苗:在印度、孟加拉国、韩国,中国内地和香港地区开展的多项研究结果显示,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抗体和抗HPV18抗体的阳转率可达97.5%~100%^[161-166]。各年龄组的接种者均表现出相似的血清阳转率,9~17岁女性接种后的抗体滴度是18~25岁女性的2~3倍^[163]。抗体滴度在完成3剂接种后1个月时达到最高值,在韩国10~14岁女孩的观察结果显示其接种疫苗后抗体几何平均滴度(geometric mean titer, GMT)最高时,抗HPV16抗体滴度可达自然感染的600倍,抗HPV18抗体滴度可达自然感染的400倍^[166]。在接种疫苗前已显示抗体阳性的观察对象在接种疫苗后也显示出与抗体阴性者相似的抗体滴度上升的现象^[162]。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^[167-168]。9~14岁女性按0、12月接种2剂双价HPV疫苗的抗体阳转率和抗体滴度不低于按照0、6月接种2剂者^[167],15~25岁女性按照0、1、12月接种3剂双价HPV疫苗的抗体阳转率和抗体滴度不低于按照0、1、6月程序接种者^[169]。

2. 四价HPV疫苗:在非洲、韩国和中国等多个国家和地区开展的研究结果显示,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的抗体阳转率均能达到96%~100%^[170-174]。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^[171],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^[171,173]。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^[175]。越南的一项研究在11~13岁在校女生人群中分别比较了四价HPV疫苗按四种不同免疫程序(即0、2、6月,0、3、9月,0、6、12月,0、12、24月)接种的免疫原性,发现第2剂延迟接种的抗体阳性率不低于按时接种,且第2剂疫苗接种后的抗体滴度随时间间隔延长而上升;在1年内完成3剂疫苗的抗体阳性率和抗体滴度均不低于0、2、6月接种组,但在0、12、24月组接种第3剂疫苗的抗体滴度低于按时接种。因为年龄是导致免疫应答差异的主要影响因素,在此项研究中,接受0、12、24月方案的女生在接种第三剂时平均年龄已经较高(14.5岁),较其他组的平均年龄12.5岁年长约1.5年,这可能导致此组人群接种第三剂后的抗体滴度相对低^[176]。

3. 九价HPV疫苗:在欧洲多国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^[177-178]。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不低于16~26岁的女性接种3剂^[179]。在全球8个国家和地区的32个研究结果显示,有超过98%的受种者在完成3剂九价HPV疫苗后抗HPV31/33/45/52/58血清发生阳转,与未接种过四价HPV疫苗的人群相比,以前接种过四价HPV疫苗者接种九价HPV疫苗后抗HPV6/11/16/18的抗体显著上升,而抗HPV31/33/45/52/58的抗体水平不及未接种过四价HPV者,但差异无统计学意义^[180]。

(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(以下简称“脊灰疫苗”)、百日咳、白喉和破伤风联合疫苗(以下简称“百白破疫苗”)、流行性脑脊髓膜炎疫苗等疫苗同时接种时,血清阳转率或血清抗体几何平均浓度均不差于分别接种。

多项研究结果显示,双价HPV疫苗与百白破-灭活脊灰联合疫苗^[181]、甲乙型肝炎疫苗^[182]、百白破疫苗或四价流行性脑脊髓膜炎多糖结合疫苗^[183]及乙型肝炎疫苗^[184]同时接种时,均表现出不差于分别接种的免疫原性。

四价HPV疫苗在与甲乙型肝炎疫苗^[185]、乙型

肝炎疫苗^[186]和百白破-灭活脊灰联合疫苗^[187]同时接种时,抗体阳转率和抗体水平均与分开接种相似。

同样有研究表明,九价 HPV 疫苗与百白破-灭活脊灰联合疫苗同时接种时,抗体阳转率和抗体水平均不低于分别接种^[188]。

(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。

HIV 阳性的女性接种双价 HPV 疫苗后仍可获得 88.8%~90% 的抗体阳转率^[189],且免疫反应不受 CD4⁺T 细胞计数和 HIV 病毒载量影响^[190]。HIV 感染者接种四价 HPV 疫苗后,疫苗相关型别抗体阳转率可达 95% 以上,但 GMT 可能低于同龄正常人群^[191-193]。

幼年特发性关节炎患者接种双价 HPV 疫苗后疫苗相关型别抗体都可以阳转,但抗体滴度较低,B 细胞反应较低^[194]。系统性红斑狼疮患者接种四价 HPV 疫苗后,HPV 疫苗型别相关抗体阳转率可达 70%~100%,与对照组差异无统计学意义^[195-196]。患慢性肾病的儿童接种四价 HPV 疫苗后的抗体阳转率仍可达 88%~100%^[197]。接受过器官移植的儿童接种四价 HPV 疫苗后的抗体阳转率仅为 47.4%~75%^[198-199]。

三、HPV 疫苗的保护效力、效果

双价、四价和九价 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也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:在亚太地区、欧洲、拉丁美洲和北美 14 个国家开展的 III 期临床试验研究显示^[200],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型别 HPV 者,疫苗对 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%)。该研究另一项分析结果显示,在疫苗接种前 HPV16/18 DNA 检测和血清反应均阴性者中,疫苗对 6 个月内持续性感染、CIN1+、CIN2+ 的保护效力分别为 90.3%

(95%CI: 87.3%~92.6%)、91.9%(95%CI: 84.6%~96.2%)、94.6%(95%CI: 86.3%~98.4%)^[201]。

对于 18~25 岁健康女性,哥斯达黎加开展的 III 期临床试验研究显示^[202],接种 3 剂(0、1、6 月)疫苗,疫苗对 HPV16/18 型相关的 CIN2+ 的保护效力为 89.8%(95%CI: 39.5%~99.5%),对所有 CIN2+(不考虑 HPV 型别)的保护效力为 61.4%(95%CI: 29.5%~79.8%)。另一项研究显示^[203],在未感染过任一型别 HPV 的女性中,疫苗对所有 CIN2+(不考虑 HPV 型别)的保护效力为 80.8%(95%CI: 52.6%~93.5%)。

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%)^[204]。

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疫苗效力^[205-206]。在 18~25 岁符合方案效力数据可用的女性人群中,疫苗对 HPV16/18 相关的 CIN2+ 的保护效力为 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^[207-209],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,1 年内完成 3 剂疫苗接种,且从接种前至第 3 剂疫苗接种后 1 个月未感染疫苗相应 HPV 型别的 20~45 岁中国女性中,随访至第 78 个月,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%)^[210]。

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^[211]。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 和 HPV11 相关的肛门生殖器疣^[212]。

3. 九价 HPV 疫苗: 九价 HPV 疫苗在国外临床试验也显示出良好的保护效力。一项在 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, 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%)^[213]; 对该研究中的东亚人群 (包括中国香港和台湾等地) 的亚组分析结果显示, 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%)^[214]。在拉丁美洲的研究也有相似结果^[215]。

4. 关于双价和四价 HPV 疫苗效力: 2018 年发表的一项系统综述纳入了 26 项临床试验研究, 涉及 73 428 名青少年女性和妇女, 大多数受试者的年龄都在 26 岁以下, 有 3 项试验纳入了 25~45 岁女性。按照疫苗接种时的病毒感染情况, 评估了未感染高危型 HPV 人群、未感染 HPV16/18 人群和全人群接种疫苗后对子宫颈癌前病变的预防效果^[216]。

在未感染高危型 HPV 15~26 岁女性中, 接种疫苗组 (至少接种 1 剂双价或四价 HPV 疫苗) 与使用安慰剂相比, HPV 疫苗可明显减少与 HPV16/18 有关的 CIN2+、CIN3+、AIS。疫苗将与 HPV16/18 有关的 CIN2+ 风险从 16.4% 减少至 0.2% (RR=0.01, 95%CI: 0~0.05; 高度确定性), 将与 HPV16/18 有关的 CIN3 风险从 7% 减少至 0% (RR=0.01, 95%CI: 0~0.10; 高度确定性); 疫苗将 AIS 的风险从 0.9% 减少至 0% (RR=0.10, 95%CI: 0.01~0.82; 中度确定性)。HPV 疫苗可将任何 CIN2+ 的风险从 28.7% 减少至 10.6% (RR=0.37, 95%CI: 0.25~0.55; 高度确定性); 并可将任何 AIS 病变从 1% 减少至 0% (RR=0.10,

95%CI: 0.01~0.76; 中度确定性)。

在未感染 HPV16/18 女性中, 疫苗将 15~26 岁年轻女性 HPV16/18 相关的 CIN2+ 从 1.4% 减少到 0.6% (RR=0.05, 95%CI: 0.03~0.10)。在 ≥24 岁的妇女中, 这些病变绝对和相对风险的减少较小, 从 4.5% 降至 1.4% (RR=0.30, 95%CI: 0.11~0.81; 中度确定性)。HPV 疫苗降低了年轻女性感染 HPV16/18 所导致 CIN3+ (RR=0.05, 95%CI: 0.02~0.14, 高度确定性) 和 AIS (RR=0.09, 95%CI: 0.01~0.72, 中度确定性) 风险。文中未纳入 26 岁以上女性观察结果。HPV 疫苗将年轻妇女的任何 HPV 型引起的 CIN2+ 从 23.1% 减少到 9.5% (RR=0.41, 95%CI: 0.32~0.52)。对于更严重的病变, 没有数据报道。

在年轻女性中 (不考虑 HPV DNA 状态), HPV 疫苗降低了与 HPV16/18 相关 CIN2+, 由 34.1% 降至 15.7% (RR=0.46, 95%CI: 0.37~0.57; 高度确定性)。与 HPV16/18 相关 CIN3+ 降低风险也是类似结果 (高度确定性)。使用 HPV 疫苗后, 与 HPV16/18 有关的 AIS 发病由 1.4% 降到 0.5% (高度确定性)。

HPV 疫苗将任何 HPV 型别引起的 CIN2+ 从 55.9% 降至 39.1% (RR=0.70, 95%CI: 0.58~0.85; 高度确定性), 将 AIS 从 1.7% 降至 0.5% (RR=0.32, 95%CI: 0.15~0.67; 高度确定性)。

(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) 的 661 篇文献、29 篇学术论文和 20 篇报告的研究进行系统综述和 Meta 分析, 这些纳入分析的研究是在 9 个高收入国家 (美国、澳大利亚、英格兰、苏格兰、新西兰、瑞典、丹麦、加拿大和德国) 进行的, 代表了来自 9 个高收入国家的 1.4 亿人年的随访数据^[217]。不考虑疫苗接种率的情况下分析结果显示, HPV 疫苗对 16/18 型感染的预防效果在小年龄组中高于大年龄组, 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 64% (RR=0.36, 95%CI: 0.25~0.53), HPV31/33/45 型感染减少了 28% (RR=0.72, 95%CI: 0.54~0.96), 但对 HPV31/33/45/52/58 型和其他高危型别

(除16/18型)的感染未观察到有统计学意义的减少;在20~24岁的大年龄女性中,接种HPV疫苗后比接种前HPV16/18型感染减少了31%($RR=0.69$, $95\%CI:0.47\sim1.01$),虽然没有统计学意义,但与接种率有明显的剂量反应关系,对HPV31/33/45/52/58型和其他高危型别(除16/18型)的感染未观察到有统计学意义的减少。考虑疫苗接种率的情况下分析结果显示,不管接种率高低,都能观察到HPV16/18型感染的减少,但高疫苗接种率可降低更多感染和疾病发生的风险。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HPV16/18型感染减少了68%($RR=0.32$, $95\%CI:0.19\sim0.52$),HPV31/33/45型感染减少了28%($RR=0.72$, $95\%CI:0.54\sim0.96$),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%($RR=0.50$, $95\%CI:0.34\sim0.74$),没有显示出交叉保护。

2017—2018年间发表的针对双价HPV疫苗上市后真实世界研究数据显示,与未接种疫苗者相比,HPV16/18型感染在完成3剂次免疫程序的苏格兰20~21岁女性中降低了89.1%($95\%CI:85.1\sim92.3$),HPV31/33/45感染率降低了85.1%($95\%CI:77.3\sim90.9$)^[218]。HPV16/18型感染在日本完成3剂次免疫程序的20~22岁女性中降低了95.5%($95\%CI:64.6\sim99.4$),HPV31/45/52降低了71.9%($95\%CI:44.4\sim85.8$)^[219]。

另一项对PubMed和Embase数据库中2007年1月1日至2016年2月29日之间发表的四价HPV疫苗上市后在真实世界应用文献的系统回顾分析结果显示,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^[220]。2018年,Feiring等^[221]对挪威将四价HPV疫苗纳入免疫规划五年后的影响进行研究,结果显示,疫苗型(HPV6/11/16/18)和非疫苗型HPV患病率在免疫规划接种队列和非免疫规划接种队列均显著下降(疫苗型HPV感染率下降了

81%,任一型HPV感染率下降了42%)。Steben等^[211]分析了2006—2016年四价HPV疫苗对加拿大在校女孩(2007—2009年间接种)的保护效果,接种组疫苗型流行率比未接种组低(1.5%比11%)。Vänskä等^[222]对瑞典15~39岁女性进行了四价HPV疫苗的保护效果分析,该研究将2008年3—11月采集的筛查数据作为基线数据,将2012年9月至2013年3月的筛查数据作为疫苗引入后的数据,结果显示,引入四价HPV疫苗后,相对于引入之前,HPV的流行率降低了52%。

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,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%($RR=0.39$, $95\%CI:0.22\sim0.71$);此外,在15~19岁男性、20~35岁男性以及20~39岁女性中,生殖器疣分别减少34%($RR=0.66$, $95\%CI:0.47\sim0.91$)、18%($RR=0.82$, $95\%CI:0.72\sim0.92$)、32%($RR=0.68$, $95\%CI:0.51\sim0.89$)。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%($RR=0.86$, $95\%CI:0.79\sim0.94$),没有显示出群体保护效应^[217]。

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,在疫苗接种率高的国家(如澳大利亚和丹麦),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、2和1剂次的接种者中分别下降82%、71%、69%^[220]。

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,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^[223]。

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 岁接种女性任一 HPV 型别导致的 CIN3+ 下降了 66%^[224]; 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%^[225]。

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, 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 岁人群的细胞学不典型增生及更严重疾病下降约为 25%~60%^[220]。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 CIS, 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^[220]。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%; 澳大利亚维多利亚地区也发现相似的年龄相关下降, 与未接种女性相比, 接种 ≥1 剂的 12~26 岁女性(平均接种年龄 21~22 岁, 平均随访 <3 年) CIN2、CIN3、CIS 在较年轻人群和较大人群中分别下降 39% 和 5%; 澳大利亚昆士兰州随访 2 年的研究发现, 与未接种女性相比, 接种 3 剂次的 15~18 岁女性 CIN2+、CIS 发生下降 57%, 而 23~27 岁女性下降 5%; 美国接种平均年龄为 22 岁且接种 ≥1 剂疫苗的女性中, 与未接种女性相比, HPV16/18 相关 CIN3/CIS 和 CIN2+ 分别下降 45% 和 72%; 加拿大一项研究发现, 与疫苗前时

代相比, 在 HPV 疫苗接种项目实施后筛查过的 15~17 岁女性中 CIN2+ 下降 69%, 但在 18~22 岁女性中(非疫苗接种对象) CIN2+ 下降 <6%。2018 年 Steben 等^[211]分析了 2006—2016 年四价 HPV 疫苗对加拿大在校女孩(2007—2009 年间接种)的保护效果, 结果显示, CIN2+ 的发病率下降了 86%。

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。

四、HPV 疫苗的免疫持久性和长期保护效果

截至目前, 三种 HPV 疫苗均表现出较好的免疫持久性和长期保护效果, 在小年龄人群中, 按照 2 剂免疫程序接种后的免疫持久性非劣于接种 3 剂者。

通过对按标准接种程序完成接种的对象进行长期观察发现, 接种双价 HPV 疫苗的对象在接种后 24 个月至 9.4 年随访时 HPV16/18 抗体均为阳性, 未发生 HPV16/18 相关的 CIN1+ 和 CIN2+ 病变^[33, 226-229]。芬兰一项对 16~17 岁女性长达 12 年的随访研究显示, 接种双价疫苗 12 年 HPV16/18 型抗体阳性率仍 > 90%^[230]。接种四价 HPV 疫苗的对象在接种后 48 个月至 10 年进行的长期随访结果显示, 89%~96% 的对象在 10 年随访时疫苗相关血清抗体阳性, 没有 HPV6/11/16/18 相关的病例发生^[231]。北欧四国四价 HPV 疫苗接种后长达 12 年的随访研究未发现 HPV16/18 相关 CIN2+ 病例, 疫苗接种后 ≥10 年, 疫苗效果仍 > 90%^[232]。接种九价 HPV 疫苗的对象在接种后 5 年时的抗体阳转率在 16~26 岁的人群中为 77.5%~100%, 9~15 岁女性人群中为 90%~99%^[233-234]。16~26 岁的女性在接种后 7.6 年(中位随访时间 4.4 年), 9~15 岁女性人群接种后 6.4 年(中位随访时间 5.9 年), 均未发现疫苗型别相关高度上皮内瘤样病变的病例^[233-234]。

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^[235], 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^[236], 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^[237]。

五、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,双价和四价HPV疫苗可对(HPV16/18除外)高危型HPV提供某种程度的交叉保护,特别是对HPV31/33/45。双价和四价疫苗对3种HPV型别(HPV31/33/45)具有一些交叉保护效力,该三个型别HPV与13%的子宫颈癌病例相关。九价疫苗可对HPV31/33/45/52/58提供直接保护效力,该五个型别HPV与18%的子宫颈癌相关,即九价疫苗与双价和四价疫苗相比(假设后两种疫苗对HPV31/33/45具有理论交叉保护效力),增加了5%的保护效力。

目前尚不明确九价疫苗对非疫苗型HPV的交叉保护程度^[153]。

2013年De Vincenzo等^[238]发表了一篇文章指出,由于所有HPV疫苗的临床研究并不是为了评估疫苗对非疫苗覆盖HPV型别(除HPV16/18的型别)相关宫颈病变而设计的,交叉保护的研究结果均为事后分析所得,研究结果可能有偏倚。

2016年Mesher等^[239]发表了一项荟萃分析,旨在评估引入HPV疫苗(双价或四价HPV疫苗)对非疫苗型相关感染发生率的基于人群的效果。文中纳入来自9项研究共13 886例≤19岁和23 340例20~24岁女性的数据。结果发现对HPV31有一定交叉保护(感染率比PR=0.73,95%CI:0.58~0.91),但是HPV33或45型感染几乎没有交叉保护的证据(HPV33:PR=1.04,95%CI:0.78~1.38;HPV45:PR=0.96,95%CI:0.75~1.23)。

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AD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AD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。

Skinner等^[240]对5 752名25岁以上女性接种双价HPV疫苗进行了为期4年的Ⅲ期双盲随机对照研究,接种组的局部症状(85%)高于对照组(67%),接种组和对照组在接种7天后征集的一般症状的发生率为65%和58%,其中疫苗相关的分别为41%和36%,但非征集性症状在2组间均接近(接种组40%;对照组41%)。

Muñoz等^[174]在2004—2009年使用四价HPV疫苗在全球多中心进行了Ⅲ期临床试验研究,观察任一剂接种后15 d内发生的AE,结果显示:试验组疫苗相关反应82.8%、局部反应76.7%、全身反应39.4%,对照组分别为73.6%、64.3%、36.9%,试验组注射部位局部反应高于对照组。

Garland等^[208]于2002—2006年期间在澳大利亚、墨西哥等国家进行了四价HPV疫苗Ⅲ期临床试验,研究观察了分别接种四价HPV疫苗和安慰剂的5 455名16~24岁女性,结果显示:实验组注射部位反应为87%,对照组为77%,主要为接种部位疼痛,接种部位红斑、瘙痒、水肿也高于对照组。试验组全身反应为43.4%,对照组为40.6%,其中发热37.8℃~38.9℃者试验组高于对照组,且差异有统计学意义,38.9℃以上者试验组和对照组差异无统计学意义。

一项美国1 106名18~45岁女性参加的随机单盲研究中,接种双价HPV疫苗后局部反应发生率比接种四价HPV疫苗高,双价HPV疫苗接种后局部疼痛、红斑和肿胀分别为92.9%、44.3%和36.5%,四价HPV疫苗接种后上述反应分别为71.6%、25.6%和21.8%。约6%的接种者报告发生了严重疼痛(包括自发性疼痛或影响正常活动的疼痛)^[241]。

哥伦比亚、巴西、墨西哥、秘鲁、智利等国研究者在16~26岁女性和9~15岁男童及女童中开展了九价HPV疫苗的随机对照双盲试验研究^[218]。接种九价HPV疫苗最常见的反应为接种部位反应,在

女童、男童及女性组发生率分别为86.0%、76.9%和89.6%，最常见的局部反应为疼痛、肿胀和皮疹。疫苗相关全身反应发生率在上述3组分别为27.2%、37.5%和31.4%，最常见全身反应为头痛和发热。接种部位反应在九价疫苗接种组高于四价疫苗接种组，但大部分为轻中度。研究显示九价HPV的临床试验安全性与双价、四价HPV疫苗相似^[86]。

Li等^[171]于2008年7—8月在中国广西梧州开展了四价HPV临床试验，100名9~15岁健康中国男性和500名9~45岁健康中国女性随机接种疫苗或安慰剂。试验组、对照组发生AE的比例分别为50.7%、44.0%。常见的局部反应为疼痛、肿胀，试验组均高于对照组。常见的全身反应为发热、上呼吸道感染、疲乏、头痛等，试验组和对照组之间差异均无统计学意义。

临床试验研究中也报告了部分严重不良事件(severe adverse events, SAE)，包含死亡病例。上述多项研究中，试验组与对照组、不同疫苗组间新发慢性疾病、新发AD、妊娠结局等SAE的组间差异无统计学意义。仅有4例SAE与接种疫苗有关，分别是1例接种后发生支气管痉挛^[206]、1例哮喘发作^[215]、1例高热伴全身疼痛疲倦^[215]、1例头痛眩晕恶心^[215]，死亡病例均与疫苗接种无关^[240]。英国GSK公司于2003年11月至2007年8月间在巴西、加拿大、美国对1 113名15~25岁女性进行双价HPV疫苗随机双盲安慰剂对照的临床试验研究，追踪观察6.4年，试验组与对照组报告SAE接近，且均与接种无关或不太可能有关，未报告死亡病例。期间两组分别有130、131例妊娠，组间妊娠结局差异无统计学意义^[230]。

Schwarz等^[242]在德国、中国台湾、洪都拉斯、哥伦比亚等地开展了一项双价HPV疫苗Ⅲ期单盲临床试验后续的为期4年的开放性随访研究。2 067名10~14岁女童分别纳入接种组和对照组，在观察期内未报告死亡事件。有49名接种组对象在接种后48个月内报告了76例SAE，最常见为腹痛、卵巢囊肿、阑尾炎(各6例)。经调查人员评估，无SAE与接种有关。SAE、新发慢性疾病等发生率在组间差异无统计学意义。

在中国开展的默沙东四价HPV疫苗Ⅲ期临床试验研究，共入组3 006名20~45岁健康女性，随访至90个月，结果显示四价HPV疫苗在中国20~45岁女性中安全性和耐受性良好，与全球临床试验和安全性监测研究结果一致^[219]，其中疫苗组的局

部AE高于对照组，但全身AE在两组间差异无统计学意义。38名疫苗组和43名安慰剂组受种者分别报告了SAE。无一例SAE认为与四价HPV疫苗有关。两组间发生妊娠结局、胎儿/婴儿SAE以及和新发医疗状况的频率总体相近，并且在正常范围内。

综上所述，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，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AE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AE提供基础。WHO GACVS等权威机构通过对全球范围内监测数据的分析及评估，先后在2007^[243]、2008^[244]、2009^[245]、2013^[246]、2014^[247]、2015年^[248]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^[249]。

美国疫苗不良事件报告系统(vaccine adverse events reporting system, VAERS)自2006年HPV疫苗获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市以来持续收到接种HPV疫苗后AE报告。Arana等对2009—2015年数据(均为接种四价HPV疫苗)进行分析，共收到19 760例报告，其中94.2%为非严重病例，报告发生率为327/100万剂，严重病例报告发生率为19/100万剂，晕厥为47/100万剂，其他症状均低于3/100万剂。共报告59例GBS，其中45例不符合布莱顿协作组诊断标准或信息不足无法判定；剩余14例中有3例发病前2~4周有病毒性呼吸道疾病史；10例为女性，发病间隔中位数为21 d(2~200 d)，6例为单独接种。共报告38例急性过敏反应，33例为女性，25例为单独接种，7例符合布莱顿协作组定义，5例有非急性过敏反应史。共报告17例CRPS或反映交感神经萎缩症，2例发生在接种同侧上肢，12例发生在与接种无关联的身体部位(腿、踝、足、胯、胫骨和胸壁等)，症状通常与锻炼或创伤有关联，其中12例(70.6%)判定为严重病例，15例为女性(88.2%)，中位年龄为15岁(12~19岁)，中位发病间隔为7 d(0~56 d)，13例为单独接种。严重病例中部分有伴随疾病，如青少年类风湿性关节炎、POTS和纤维肌痛症。共报告17例原发性卵巢

发育不足,其中仅 2 例有医师诊断。共 69 例报告 POTS, 11 例符合临床诊断标准,其中 8 例(72.7%)为女性,中位年龄为 15 岁(12~22 岁),中位发病间隔为 42 d(0~110 d),伴随疾病包括哮喘、慢性头痛、迷走神经性晕厥、慢性疲劳、腹腔疾病和 CRPS。共报告 92 例死亡病例,其中 29 例有尸检报告、死亡证明或医疗记录。中位年龄为 16 岁(10~37 岁),中位发病间隔为 13 d(0~968 d),20 例(69.0%)为女性,9 例(31.0%)为男性,13 例为单独接种。死亡原因无聚集性^[250]。

Liu 等^[251]总结了 2006—2014 年加拿大亚伯达省接种四价 HPV 疫苗后疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)监测情况。共报告 198 例 AEFI 事件,报告发生率为 37.4/10 万剂(95%CI: 32.5~43.0)。该地区 AEFI 报告发生率较低,且与其他地区观察到的反应类型一致。

Klein 等^[252]对女性常规接种四价 HPV 疫苗的安全性进行了评估,于 2006—2008 年间利用美国加利福尼亚州部分医院的人群进行前瞻性队列观察。共 189 629 名女性至少接种 1 剂四价 HPV 疫苗,其中 44 001 人全程接种。研究观察到接种后 1~14 d 的皮肤感染($OR=1.8, 95\%CI: 1.3\sim 2.4$)和接种当天晕厥($OR=6.0, 95\%CI: 3.9\sim 9.2$),由独立的疫苗安全评估委员会判定为可能相关。上述国家上市后监测数据表明,接种 HPV 疫苗后发生 SAE 较罕见,尚无确切证据表明与接种 HPV 疫苗相关,仅有局部皮肤感染、接种后晕厥等 SAE 可能与接种有关。

通过大规模人群接种后 AE 数据积累,美国 VAERS 和疫苗安全性数据链接(vaccine safety datalink, VSD)曾提示接种四价 HPV 疫苗可能与静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)有关,因此 Naleway 等^[253]Yih 等^[254]分别通过 VSD 和 FDA 的哨点研究项目对 2008—2011、2006—2013 年接种四价 HPV 疫苗的 9~26 岁女性进行自身对照观察研究。2 项研究均未发现证据证明接种四价 HPV 疫苗后增加 VTE 的发生风险。

通过上市后监测数据观察,接种 HPV 疫苗后有部分 AD 的报告,因此一些研究重点关注了上述问题。Gee 等^[255]利用美国 VSD 的数据资料研究了接种 HPV 疫苗与 GBS 的关系。研究共确定 7 例 GBS,发生率为 2.52/100 万剂,其中女性 2.10/100 万剂,男性 3.44/100 万剂。通过病历记录审核,仅 1 例

确诊,其余 6 例不确定(5 例既往有 GBS 病史,1 例排除)。确诊病历为男性,符合布莱顿协作组定义。接种 42 d 内确诊 GBS 的发生率为 0.36/100 万剂,未高于背景发生率。根据 95%CI 上限推断,接种四价 HPV 疫苗最多引起每 100 万受种者中增加 1.08 例 GBS。因此研究者认为无证据证明接种四价 HPV 增加 GBS 的发生风险。此外,Andrews 等^[256]在英格兰对 12~18 岁女孩进行自身对照病例系列研究,研究者未发现接种 HPV 疫苗会增加 GBS 的发生风险,且基于 95%CI 上限推断,可排除每百万剂的发生风险。

Miranda 等^[257]在法国开展的一项超过 225 万 13~16 岁女童接种双价和四价 HPV 疫苗与 AD 关系的大规模人群观察研究中发现,接种组和未接种组其他 AD 发生率差异无统计学意义,但 GBS 在接种后 1 个月发生率风险有增高,估算风险约为每 10 万女孩接种可引起 1~2 例 GBS。由于其他文献中未发现类似结果,研究者提示仍需继续进行大规模的人群观察研究进行确证。

(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。因此接种 HPV 疫苗是否与之有关,也是学者关注的一个焦点。CFS/ME 与 CRPS 和 POTS 在症状上有相互交叉。CRPS 是一种慢性疼痛性疾病,通常表现为单侧手臂受到创伤后疼痛或活动障碍。CRPS 症状的发作时间难于界定,且在创伤后长期持续疼痛的患者中常见。POTS 的主要特点是由仰卧转为直立体位时出现的心率大幅、持续增加,通常伴有一系列直立不耐受的症状。该疾病在青少年中较常见,且与该年龄段人群的正常心因性反应难以区分。上述 2 种综合征与 HPV 疫苗关系也受到广泛关注。

总体上,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^[258-259]。

Brinth 等^[260]于 2015 年报告了丹麦 35 名直立不耐受、头痛、疲乏、认知功能紊乱、神经痛等综合征的女性患者。上述病例在接种前均有大量体育活动,存在可能的神经内分泌紊乱。大部分病例符合 POTS 诊断标准,但研究未能确认或排除 POTS 与接

种 HPV 疫苗的因果关系。研究者建议需要进一步澄清病例症状的病理生理学特征,从而阐明与 HPV 疫苗的因果关系。

美国 VAERS 也收集了 POTS 病例报告。Arana 等^[261]总结了 2006—2015 年间 VAERS 中 POTS 的数据,共有 29 例 POTS 符合诊断标准。20 例(68.9%)有既往病史,慢性疲劳、哮喘、慢性头痛最为常见。美国 POTS 的报告发生率为 1/650 万剂次。通过试验性贝叶斯数据挖掘方法,未发现 POTS 与接种 HPV 疫苗存在安全性信号。

荷兰、英国学者对来自英国 GSK 公司的自发报告系统中双价 HPV 疫苗上市后数据进行分析,报告了 CRPS 的全球报告情况。共报告了 17 例 CRPS 病例,10 例来自日本(0.14/10 万分发剂次)、7 例来自英国(0.08/10 万)。5 例病例由独立专家判定为确诊 CRPS 病例。接种双价 HPV 疫苗后观察到 CRPS 发生率低于预期发生率,目前证据尚不足以证明接种双价 HPV 疫苗会增加发生 CRPS 的风险^[262]。

上述两种疾病诊断均存在困难,但目前尚无证据证明二者是接种 HPV 疫苗的直接后果。

日本因部分受种者出现慢性疼痛和其他症状,暂停了在国家免疫规划中对 HPV 疫苗主动推荐。其国家级专家委员会对临床数据进行分析后得出结论,上述症状与 HPV 疫苗无关,但是并未达成一致意见全面恢复 HPV 疫苗接种推荐。

(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^[263],双价和四价 HPV 疫苗与脑膜炎球菌结合疫苗、甲肝疫苗、乙肝疫苗、甲肝乙肝联合疫苗、无细胞百白破疫苗和脊灰灭活疫苗同时接种均具有较好的安全性。Schilling 等^[264]研究者在 11~15 岁的男孩和女孩中观察了同时接种九价 HPV 和四价流脑多糖疫苗及青少年型百白破疫苗(tetanus, diphtheria and pertussis vaccine, Tdap)的情况。同时接种组在一侧上臂接种九价 HPV 疫苗、另一侧上臂接种四价流脑多糖疫苗和 Tdap,对照组在接种九价 HPV 疫苗 1 个月后再在另一侧上臂接种四价流脑多糖疫苗和 Tdap,2 组均按程序在第 2、6 个月接种第 2、3 剂 HPV 疫苗。2 组中各有 1 人因 AE 退出观察,未报告死亡病例。观察期内共报告 5 例 SAE,均与接种 HPV 疫苗无关。同时接种组报告接种 HPV 疫苗部位局部肿胀(14.4%)高于非同时接种组(9.4%),差异有统计学意义,接种流脑

疫苗和 Tdap 局部肿胀在 2 组间相当。研究者认为同时接种九价 HPV 与流脑疫苗/Tdap 有较好的耐受性。

(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。但该人群免疫功能低下是否同时使得接种 HPV 疫苗引起更大的不良反应发生风险,是需要解决的重要问题。因此一些研究在 AD 患者中观察了接种 HPV 疫苗的安全性。

Jacobson 等^[265]在 9~26 岁的女性感染性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者(包括 Crohn 病、溃疡性结肠炎、未定型结肠炎)中进行了队列观察研究,接种 3 剂后均有约 50% 受种者报告局部酸痛。共报告 5 例 SAE,2 例为 IBD 加重、1 例肺炎、1 例子官内膜异位、1 例静脉窦疼痛,均与接种四价 HPV 疫苗无关或不太可能有关。

法国学者对法国及欧洲部分地区 14~26 岁 AD 患者中接种四价 HPV 疫苗的安全性进行了病例对照研究。研究者选取了 6 种 AD,包括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)、1 型糖尿病和自身免疫性甲状腺疾病(Grave 病和桥本病)。观察期自 2006 年 12 月至 2011 年 4 月。研究未发现接种四价 HPV 疫苗在观察期内增加 AD 发生风险^[266]。

Heijstek 等^[267]对 68 名 12~18 岁青少年特发性关节炎(Juvenile idiopathic arthritis, JIA)患者和 55 名健康女孩接种双价 HPV 疫苗后进行前瞻性队列观察。接种后一般反应的发生频率在两组间相当。对于 JIA 的症状,关节痛在两组间发生率相似,但 JIA 患者的持续时间明显要更长。且 JIA 患者发生 SAE 更多,但主要为接种前已计划实施的治疗措施或治疗已存在的疾病或治疗 JIA 造成的 AE,因此均与接种 HPV 疫苗无关。同时,研究显示接种 HPV 疫苗未使 JIA 疾病活动更频繁。

HIV 感染人群是另一个免疫缺陷的重点人群。学者对 HPV 疫苗在 HIV 感染者中使用的安全性也十分关注。

Kojic 等^[268]美国、巴西、南非研究者在 319 名 13~45 岁的 HIV 感染女性中开展了接种四价 HPV

疫苗的试验研究,未发现有意义的安全性事件。2 名死亡者均于疫苗无关。常见的不良反应是局部疼痛。

意大利研究者在 13~27 岁的 HIV 感染者和 HIV 阴性青少年和成人中观察了四价 HPV 疫苗的安全性。HIV 感染者报告疼痛、红疹等局部反应和疲倦、头痛等全身反应比较多,但研究者未进行统计学检验^[269]。

部分学者在 HIV 阳性成人中进行双价 HPV 和四价 HPV 比较的随机双盲临床试验,共 92 名受试者参与研究。接种部位反应在双价 HPV 疫苗组报告更多(91.1% 比 69.6%, $P=0.02$),未报告 SAE^[270]。

目前尚无完全采用对照设计的孕妇人群接种 HPV 疫苗的研究数据。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。Goss 等^[271]利用美国妊娠登记系统中收集的自发报告的孕妇信息研究了孕期接种 HPV 疫苗的安全性。2006 年 6 月至 2012 年 12 月间,共有 2 942 例妊娠纳入研究,1 752 例完成了随访。其中活产 1 518 例,人工流产 107 例,自发流产 111 例,死胎 12 例,异位妊娠 5 例。自发流产率为 6.7/100 例分娩,死胎率为 0.78/100 出生胎儿。795 例报告了出生胎龄,702 例足月;876 例报告了出生体重,798 例为 2.5 kg 以上。37 例妊娠大于 20 周者出现重大出生缺陷,1 例在 10 周左右出现自发流产,先天畸形率为 2.4/100 活产婴儿。自发流产率低于一般人群的预期发生率,死胎率在美国 2006 年以来文献报道的一般人群发生率之内,重大出生缺陷未呈现出特殊模式或某个特定器官,且疫苗暴露的时间窗、生物学合理性均不支持上述缺陷与接种四价 HPV 疫苗有因果关系。

Baril 等^[272]在英国对 2008—2011 年间接种过至少 1 剂双价 HPV 疫苗的 15~25 岁女性进行队列观察研究,结果显示暴露组和未暴露组发生自发性流产的频率分别为 11.6%、9.0%,调整 RR 为 1.30 (95% CI : 0.79~2.12),早产/足月产/过期产的比例、发育不足或过大、出生缺陷等在两组之间差异无统计学意义。因此尚无证据证明意外暴露于双价 HPV 疫苗会增加自发性流产和其他不良妊娠结局的风险。但是,研究者建议孕期妇女或备孕妇女应推迟到妊娠期结束后再接种 HPV 疫苗。

七、HPV 疫苗接种的成本效益

在实施疫苗应用策略尤其是纳入国家免疫规划策略时,除了考虑疫苗的安全性和有效性等因素

外,卫生经济性评价也是要考虑的关键指标。其中常用的卫生经济学评价指标是增量成本效益比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)^[273], ICER 是增量成本 (incremental cost, IC) 与增量效果 (incremental effectiveness, IE) 的比值。WHO 推荐,当 ICER 低于人均一个国家的 GDP 时,该策略是极具成本效益的,当 ICER 位于高于 1 倍低于 3 倍人均 GDP 时,该策略具备成本效益,当 ICER 高于 3 倍人均 GDP 时,该策略不具有成本效益^[274]。

截至 2019 年 5 月,已在全球上市的 HPV 疫苗有三种,分别为双价、四价及九价 HPV 疫苗。因子宫宫颈癌等 HPV 相关疾病进展缓慢,接种 HPV 疫苗的收益要经过数年至数十年才能显现^[275]。故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^[276-277]。

(一) 高收入国家

欧美等高收入国家^[221]对 HPV 疫苗接种实施的增量成本效益研究显示,不论是动态模型研究还是静态模型和混合模型研究,双价和四价 HPV 疫苗,即使在不同的接种覆盖率(33%~100%)情况下,均表现出极具成本效益或具备成本效益。目标人群是 35~45 岁年龄组接种 HPV 疫苗虽处在具备成本效益区间,但接近不具备成本效益临界值,详见表 5。

(二) 中低收入国家

在资源有限的中低收入国家对青春期前的女孩提供 HPV 疫苗接种通常更具备成本效益,因为其他子宫颈癌预防控制措施在这些地区的覆盖率通常较低^[294-296]。现有的研究显示,不论是否考虑筛查,在子宫颈癌高发地区降低 HPV 疫苗价格时,免疫策略都具有成本效益^[297]。

同时,中低收入国家在进行 HPV 疫苗卫生经济学研究时存在几个问题^[297]:①大多数中低收入国家的 HPV 疫苗成本效益分析是由高收入国家的研究者做的,因而存在一定偏倚。②由于没有足够的医疗机构来实施项目,疫苗覆盖率是中低收入国家需要重点考虑的问题。③受教育程度、地缘分布和宗教问题都是经济学评价在中低收入国家成功实施的重要挑战。全球部分中低收入国家或地区 HPV 疫苗成本效益特征如表 6 所示。

(三) 中国

中国 HPV 疫苗接种成本效益情况详见表 7。从已有动态模型及静态模型研究结果可以总结出,在疫苗针对特定型别的 HPV 感染及病变保护效力

表5 全球部分高收入国家 HPV 疫苗成本效益特征^[278-293]

| 国家 | 年份 | 模型类型 | 疫苗种类或预防型别 | 覆盖率 (%) | 接种年龄 | 价格 (美元)/剂次 | 接种剂次 | ICER/QALY | 人均 GDP | ICER/GDP | 有无成本效益 |
|------|------|------|------------|---------|-------|--------------------|------|-----------|--------|----------|--------|
| 美国 | 2015 | 动态 | 6/11/16/18 | 100 | 12 | - | - | 34 992 | 55 837 | 0.63 | 极具成本效益 |
| | 2014 | 动态 | 16/18 | 100 | 12 | - | - | 37 250 | | 0.67 | 极具成本效益 |
| | 2015 | 动态 | 16/18 | 100 | 12 | - | - | 73 483 | | 1.32 | 具备成本效益 |
| | 2011 | 静态 | 16/18 | 100 | 12 | 134 | 3 | 59 041 | | 1.06 | 具备成本效益 |
| | 2015 | 静态 | 16/18 | 100 | 35~45 | - | - | 166 102 | | 2.97 | 具备成本效益 |
| | 2004 | 动态 | 6/11/16/18 | 70 | 12 | 100 | 3 | 4 305 | | 0.08 | 极具成本效益 |
| | 2004 | 动态 | 16/18 | 70 | 12 | 100 | 3 | 13 087 | | 0.23 | 极具成本效益 |
| | 2003 | 混合 | 6/11/16/18 | 70 | 12 | 300 | 3 | 14 226 | | 0.25 | 极具成本效益 |
| | 2003 | 混合 | 16/18 | 70 | 12 | 300 | 3 | 20 347 | | 0.36 | 极具成本效益 |
| | 2016 | 混合 | 16/18 | 33 | 12~17 | - | - | 32 526 | | 0.58 | 极具成本效益 |
| 加拿大 | 2008 | 静态 | 6/11/16/18 | 100 | 12 | 120 | 3 | 23 351 | 44 310 | 0.53 | 极具成本效益 |
| | 2008 | 静态 | 16/18 | 100 | 12 | 120 | 3 | 35 358 | | 0.80 | 极具成本效益 |
| | 2009 | 动态 | 6/11/16/18 | 80 | 10 | 120 | 3 | 13 830 | | 0.31 | 极具成本效益 |
| | 2007 | 混合 | 16/18 | 80 | 10 | 120 | 3 | 17 990 | | 0.41 | 极具成本效益 |
| | 2008 | 动态 | 16/18 | 75 | 12 | 120 | 3 | 37 677 | | 0.85 | 极具成本效益 |
| 英国 | 2013 | 动态 | 6/11/16/18 | 85 | 13 | 95 | 3 | 45 760 | 41 324 | 1.11 | 具备成本效益 |
| | 2004 | 静态 | 6/11/16/18 | 80 | 12 | 100 | 3+1 | 47 602 | | 1.15 | 具备成本效益 |
| | 2014 | 动态 | 6/11/16/18 | 80 | 12 | 95 | - | 12 483 | | 0.30 | 极具成本效益 |
| | 2014 | 动态 | 16/18 | 80 | 12 | 95 | - | 21 504 | | 0.52 | 极具成本效益 |
| 澳大利亚 | 2009 | 静态 | 16/18 | 80 | 12 | 115 | 3 | 16 710 | 45 514 | 0.37 | 具备成本效益 |
| 丹麦 | 2014 | 动态 | 16/18 | 85 | 12 | 20 | 3 | 14 237 | 46 635 | 0.31 | 极具成本效益 |
| | 2014 | 动态 | 6/11/16/18 | 85 | 12 | 20 | 3 | 5 748 | | 0.12 | 极具成本效益 |
| 德国 | 2009 | 动态 | 16/18 | 50 | 12~17 | 110 ^a | 3 | 15 434 | 47 268 | 0.33 | 极具成本效益 |
| | 2009 | 动态 | 6/11/16/18 | 50 | 12~17 | 110 ^a | 3 | 7 835 | | 0.17 | 极具成本效益 |
| 荷兰 | 2012 | 混合 | 16/18 | 100 | 12~17 | 150.4 ^a | 3 | 26 865 | 48 459 | 0.55 | 极具成本效益 |
| | 2008 | 混合 | 16/18 | 85 | 12 | 100 ^a | 3 | 29 602 | | 0.61 | 极具成本效益 |
| | 2008 | 静态 | 16/18 | 50 | 12 | 88.1 ^a | 3 | 26 199 | | 0.54 | 极具成本效益 |
| | 2008 | 静态 | 6/11/16/18 | 50 | 12 | 88.1 ^a | 3 | 21 459 | | 0.44 | 极具成本效益 |

注:^a欧元;“-”文献中没有提及;HPV:人乳头瘤病毒;ICER:增量成本效益比;QALY:质量调整寿命年;GDP:国内生产总值

足够高、保护期限足够长、子宫颈癌筛查灵敏度足够高的情况下,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使接种方案高成本效益的重要因素^[298-303]。

在评估 HPV 疫苗的成本效益时,很大程度上会受到以下参数的影响:疫苗价格、实施成本、HPV 感染率、疫苗剂次数、进行癌症筛查和治疗状况等,在资源有限的地区更是如此⁹。因此,不同国家、不同地区,在评估 HPV 疫苗成本效益或参考现有的文献进行评估时,应考虑上述因素在本地实际情况。

WHO 及其他国家和地区 HPV 疫苗的建议

一、WHO 立场文件^[3, 304]

由于子宫颈癌和其他 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。

(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,免疫接种策略应优先保证该人群的高接种率。而且,当 HPV 疫苗被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将获得比单一年龄段更快更高的人群收益。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。

表6 全球部分中低收入国家或地区HPV疫苗成本效益特征^[295]

| 年份 | 国家/地区 | 研究视角 | 接种年龄(岁) | 覆盖率(%) | CPD(美元) | CVP(美元) | ICER(美元/QALY) | ICER(筛查)(美元/QALY) | 核心结论 |
|------|-------------|---------|---------|--------|-----------|------------|---------------|-------------------|------|
| 2011 | 泰国 | SOC | 12 | 80 | 2.3 | 11.5 | 节省成本 | - | ABCd |
| 2012 | 泰国 | HCP | 11 | 100 | - | 343.0 | 8 890 | - | Abcd |
| 2011 | 泰国 | SOC/HCP | <12 | 100 | 430 | 1 354.0 | 12 642 | 16 000 | ABCd |
| 2010 | 马来西亚 | SOC | 13 | 96 | 158.0 | 499.5 | 18 603 | - | ABCd |
| 2010 | 马来西亚 | SOC | 15 | 96 | 52.4 | 183.7 | 4 158 | - | ABCd |
| 2008 | 越南 | SOC | 9 | 70 | 2.6 | 13.1 | - | 1 554 | ABCd |
| 2008 | 印度 | SOC | <12 | 70 | 2.3 | 11.5 | 节省成本 | - | ABCd |
| 2007 | 巴西 | SOC | 9~12 | 70 | 6.5 | 32.7 | 节省成本 | - | ABCd |
| 2012 | 巴西 | HCP | 12 | 80 | 30.8 | 30.8 | - | - | ABCd |
| 2012 | 巴西 | HCP | 12 | 85 | 15.2 | - | - | - | Abcd |
| 2007 | 巴西 | SOC | 12 | 90 | 6.5 | 33.0 | 节省成本 | - | AbcD |
| 2012 | 巴西 | HCP | 12 | 90 | 5.0~120.0 | 25.0~556.0 | - | - | abcd |
| 2008 | 智利 | HCP | 12 | 100 | 70.0 | 355.0 | - | 33 309 | aBed |
| 2012 | 波兰 | HCP | 12 | 100 | 373.0 | 597.0 | - | 35 602 | aBed |
| 2012 | 秘鲁 | SOC | <12 | 82 | 7.0 | 34.9 | 11 717 | - | aBcd |
| 2010 | 立陶宛 | HCP | 12 | - | - | - | 6 172 | - | Abcd |
| 2008 | 墨西哥 | HCP | 10 | 82 | 131.7 | - | 11 927 | 11 631 | ABCd |
| 2007 | 墨西哥 | HCP | 12 | 80 | - | - | - | 4 502 | aBeD |
| 2012 | 东非 | SOC | <12 | 70 | 0.6 | 5.8 | 2 926 | - | ABCd |
| 2009 | 南非 | SOC/HCP | <12 | 80 | 120.0 | 804.0 | - | 1 521 | aBed |
| 2011 | GAVI | SOC | 12 | 70 | 2.0 | 11.5 | 230 | - | Abcd |
| 2008 | GAVI | SOC | 12 | 70 | 2.0 | 11.5 | 622 | - | Abcd |
| 2008 | 拉丁美洲及加勒比海地区 | SOC | 9~12 | 70 | 5.0 | 28.8 | - | 392 | aBed |
| 2008 | 亚太地区 | SOC | <12 | 70 | 2.0 | 11.5 | - | 622 | ABCd |
| 2009 | 全球 | HCP | 12 | 100 | - | 4.7~10.9 | 131~408 | - | ABCd |

注:费用数据全部转换为2011年美元;大写字母(A、B、C、D)表示该论文支持在下列对比项中的前者(“接种疫苗”与“不干预”,“接种疫苗并筛查”与“仅筛查”,“接种疫苗并筛查”与“仅接种疫苗”,“给男孩和女孩接种”与“仅给女孩接种”),小写字母(a、b、c、d)表示支持在上述对比项中的后者;HPV:人乳头瘤病毒;HCP:医疗提供者角度;SOC:社会视角;CPD:单支疫苗费用;CVP:单人接种费用;GAVI:全球疫苗与免疫联盟;ICER:增量成本效益比;QALY:质量调整寿命年;“-”表示该文献未列出此项

(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。

(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相关子宫

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(子宫颈癌、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

截止到2019年2月,92个国家和地区将HPV疫苗纳入国家免疫规划^[305]。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^[305],2剂次推荐年龄主要是9~14岁人群,间隔6个月。

表 7 中国 HPV 疫苗成本效益特征

| 文献 | 年份 | 模型类型 | 疫苗种类或预防型别 | 覆盖率 (%) | 接种年龄 (岁) | ICER | 人均 GDP | 核心结论 |
|-------|------|------|---------------------------|---------|----------|----------------|------------|--|
| [298] | 2011 | 动态 | 16/18 | 70 | 15 | - | 3 077 美元 | 单人接种费用在 50~54 美元或更低时, 具有成本效益 |
| [299] | 2016 | 静态 | 16/18 | 70 | 12~55 | - | 41 908 人民币 | 农村女性 23 岁及城市女性 25 岁之前接种具有成本效益 |
| [300] | 2016 | 静态 | 16/18 | 70 | 12 | - | - | 疫苗价格分别在 87~630 元(农村)和 87~750 元(城市)时, 极具成本效益 |
| [301] | 2017 | 动态 | 16/18 | 70 | 15 | 121 292 人民币 | 50 696 人民币 | 与不进行干预相比, 常规接种并终生筛查 2 次的 ICER 为 121 292 元/QALY, 具有成本效益 |
| [302] | 2017 | 静态 | 16/18 | - | 18~25 | 43 489 人民币 | 52 000 人民币 | 疫苗结合巴氏涂片筛查组合策略的 ICER 为 43 489 元/QALY, 具备成本效益 |
| [303] | 2017 | 静态 | 16/18 | 20 | 12 | - | 7 960 美元 | 当筛查覆盖率达到或高于 60~70 时, 双价疫苗结合筛查的组合策略才具备成本效益 |
| | 2017 | 静态 | 6/11/16/18 | 20 | 12 | - | 7 960 美元 | 四价疫苗结合筛查的组合策略具备成本效益 |
| | 2017 | 静态 | 6/11/16/18/31/33/45/52/58 | 20 | 12 | 24 867 美元/QALY | 7 960 美元 | 九价疫苗结合筛查的组合策略最具成本效益 |

注:“-”文献中未提及;HPV:人乳头瘤病毒;ICER:增量成本效益比;GDP:国内生产总值;QALY:质量调整寿命年

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。

(五)接种注意事项

(1)接种本品前医疗人员应询问和审阅受种者的病史(尤其是既往接种史和是否发生过与疫苗接种有关的不良反应)并进行临床检查,评估接种本品的获益与风险。本品不推荐用于接种对象以外人群;(2)与其他注射用疫苗一样,需准备适当的医

疗应急处理措施和监测手段,以保证在接种本品后发生过过敏反应者能够及时得到处置;(3)晕厥反应:接种疫苗后可能会出现晕厥,导致跌倒并受伤,因此,建议接种后留观至少 15 min 或按接种规范要求留观;(4)据报道,接种本品后可能会出现与强直-阵挛性发作和其他癫痫样发作有关的晕厥。强直-阵挛性发作有关的晕厥通常为一过性,保持仰卧位或头低脚高体位,待脑灌注恢复后症状自行消失。部分受种者可能在接种前/后出现心因性反应,需采取措施以避免晕厥造成的伤害;(5)乳胶反应:本品预充注射器的针帽可能含有天然乳胶,会引起乳胶敏感人群的过敏反应;(6)与其他疫苗一样,在受种者患有急性严重发热疾病时应推迟接种本品。如果仅为感冒等轻微感染,则无需推迟接种;(7)本品严禁静脉或皮内注射。尚无本品皮下接种的临床数据。受种者为血小板减少症患者或者任何凝血功能紊乱患者时应谨慎使用本品;(8)与其他疫苗一样,接种本品可能无法对所有受种者产生 100% 的保护作用;(9)本品仅用于预防用途,不适用于治疗已经发生的 HPV 相关病变,也不能防止病变的进展;(10)本品不能预防所有高危型 HPV 感染所致病变。在临床试验中可观察到本品对疫苗所含型别以外的部分其他高危型 HPV 有一定的交叉保护作用;(11)疫苗接种不能取代常规子宫颈癌筛查,也不能取代预防 HPV 感染和性传播疾病的其他措施。因此,按照相关部门建议常规进行子宫颈癌筛查仍然极为重要;(12)除在无 HIV 感染受试者中获得的有限免疫原性数据外,尚

无免疫功能低下患者(如,接受免疫抑制治疗的患者)接种本品的临床数据。与其他疫苗一样,当上述人群接种本品时,可能无法产生足够的免疫应答;(13)目前尚未完全确定本品的保护时长。在临床研究中观察到了首次接种后长达9.4年的持续保护效力。

(六)其他相关事项

(1)与其他疫苗同时接种。由于国内尚未进行本品与其他疫苗联合接种的临床试验,目前暂不推荐本品与其他疫苗同时接种。接种本品前三个月内避免使用免疫球蛋白或血液制品;(2)不同厂家疫苗序贯接种。目前已有的安全性、免疫原性和效力数据不支持本品与其他 HPV 疫苗互换使用;(3)特殊人群接种(孕妇/哺乳期妇女/免疫功能低下者/HIV 感染者等)。**①妊娠妇女:**目前尚未进行研究评估本品对妊娠期妇女的影响。在妊娠妇女中收集到的有限数据(包括妊娠登记资料、流行病学研究和临床试验期间的意外妊娠)尚不足以判断接种本品后是否导致发生不良妊娠(包括自然流产)的风险。动物实验中没有发现接种本品对生殖、妊娠、胚胎/胎儿发育、分娩或出生后发育造成直接或间接的不良影响。妊娠期间应避免接种本品。若女性已经或准备妊娠,建议推迟或中断接种程序,妊娠期结束后再进行接种;**②哺乳期妇女:**非临床研究中的血清学数据表明,大鼠哺乳期间 HPV16 和 HPV18 的抗体可通过乳汁分泌。在临床试验中,尚未观察本品诱导的抗体经母乳分泌情况。由于许多药物可经母乳分泌,因此,哺乳期妇女接种本品时应谨慎;**③HIV 感染者:**除在无症状的 HIV 感染受试者中获得的有限免疫原性数据外,尚无免疫功能低下患者(如,接受免疫抑制治疗的患者)接种本品的临床数据。与其他疫苗一样,当上述人群接种本品时,可能无法产生足够的免疫应答;**④免疫力低下人群:**与其他疫苗一样,免疫力低下人群,如接受免疫抑制药物治疗的人群,接种本品可能无法诱导正常的免疫应答。

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 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。

(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。

(五)接种注意事项

(1)本疫苗接种不能取代常规子宫颈癌筛查,也不能取代预防 HPV 感染和性传播疾病的其他措施。因此,按照相关部门建议常规进行子宫颈癌筛查仍然极为重要;(2)接种本品前医疗人员应询问和审阅受种者的病史(尤其是既往接种史和先前是否发生过与疫苗接种有关的不良反应)并进行临床检查,评估接种本品的获益与风险。本品不推荐用于接种对象以外人群;(3)与所有注射性疫苗一样,需备好适当的医疗应急处理措施和监测手段以保证及时处置在接种本品后发生罕见的超敏反应;(4)晕厥反应:任何一剂疫苗接种后可能会出现晕厥(昏厥),导致跌倒并受伤,尤其是在青少年及年轻成人中。因此,建议接种本品后留观至少 30 min 或按接种规范要求。据报道,接种本品后可能会出现与强直-阵挛性发作和其他癫痫样发作有关的晕厥。强直-阵挛性发作有关的晕厥通常为过一过性,保持仰卧体位或头低脚高位,待脑灌注恢复后症状自行消失。部分受种者可能在接种前/后出现心因性反应,需采取措施以避免晕厥造成的伤害;(5)乳胶反应:本品预充式注射器的针帽可能含有天然乳胶,会引起乳胶敏感人群的过敏反应;(6)与其他疫苗一样,在受种者患有急性严重发热疾病时应推迟接种本品。若当前或近期有发热症状,是否推迟疫苗接种主要取决于症状的严重性及其病因。仅有低热和轻度的上呼吸道感染并非接种的绝对禁忌;(7)本品严禁静脉或皮内注射。尚无本品皮下接种的临床数据;(8)血小板减少症患者及任何凝血功能障碍患者接种本品需谨慎,因为此类人群肌肉接种后可能会引起出血;(9)与任何疫苗一样,无法确保本品对所有接种者均产生保护作用;(10)本品仅用于预防用途,不适用于治疗已经发生的 HPV 相关病变,也不能防止病变的进展;(11)本品不能预防所有高危型 HPV 感染所致病变。尚未证实本品能预防疫苗所含型别以外的其他 HPV 感染导致的病变以及非 HPV 引起的疾病;(12)免疫系统受损者可能会降低对主动免疫的抗体应答,无

论这种损害是由使用免疫抑制剂、遗传缺陷、HIV 感染还是其他原因所导致。与其他疫苗一样,当上述人群接种本品时,可能无法产生足够的免疫应答;(13)目前尚未完全确定本品的保护时限。在国外首次接种后的 6.7 年(2.8~8.4 年)和 7.2 年(0.5~8.5 年)持续的临床研究中可观察到本品长期的保护效力。

(六)其他相关事项

(1)与其他疫苗同时接种。由于国内尚未进行本品与其他疫苗联合接种的临床试验,目前暂不推荐本品与其他疫苗同时接种。接种本品前三个月内避免使用免疫球蛋白或血液制品;(2)不同厂家疫苗序贯接种。目前尚无临床数据支持本品与其他 HPV 疫苗互换使用;(3)特殊人群接种(孕妇/哺乳期妇女/免疫功能低下者/HIV 感染者等)。
①妊娠妇女:目前尚未进行研究评估本品对妊娠期妇女的影响。在妊娠妇女中收集到的有限数据(包括妊娠登记资料、流行病学研究和临床试验期间的意外妊娠)尚不足以判断接种本品后是否导致发生不良妊娠(包括自然流产)的风险。妊娠期间应避免接种本品。若女性已经或准备妊娠,建议推迟或中断接种,妊娠期结束后再进行接种;
②哺乳期妇女:在临床试验中,尚未观察本品诱导的抗体经母乳分泌情况。由于许多药物可经母乳分泌,因此,哺乳期妇女应慎用;
③HIV 感染者:免疫系统受损者可能会降低对主动免疫的抗体应答,无论这种损害是由使用免疫抑制剂、遗传缺陷、HIV 感染还是其他原因所导致。与其他疫苗一样,当上述人群接种本品时,可能无法产生足够的免疫应答;
④免疫力低下人群:与其他疫苗一样,免疫力低下人群接种本品可能无法诱导充分的免疫应答。

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

本品按照 0、2、6 月的免疫程序接种 3 剂。根据临床研究数据,第 2 剂与首剂的接种间隔至少为 1 个月,而第 3 剂与第 2 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。

(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。

(五)接种注意事项

(1)接种本品不能取代常规宫颈癌筛查,也不能取代预防 HPV 感染和性传播疾病的其他措施。因此,按照相关部门建议,常规进行宫颈癌筛查仍然极为重要;(2)接种本品前医疗人员应询问和查看受种者的病史(尤其是既往接种史和先前是否发生过与疫苗接种有关的不良反应)并进行临床检查,评估接种本品的获益与风险。本品不推荐用于接种对象以外人群;(3)与所有注射性疫苗一样,需备好适当的医疗应急处理措施和监测手段,以保证及时处置在接种本品后发生罕见的超敏反应;(4)晕厥反应:任何一剂疫苗接种后可能会出现晕厥(昏厥),导致跌倒并受伤,尤其是在青少年及年轻成人中。因此,建议接种本品后留观至少 30 min 或按接种规范要求。据报道,接种本品后可能会出现与强直-阵挛性发作和其他癫痫样发作有关的晕厥。强直-阵挛性发作有关的晕厥通常为一过性,保持仰卧体位或头低脚高体位,待脑灌注恢复后症状自行消失。部分受种者可能在接种前/后出现心因性反应,需采取措施以避免晕厥造成的伤害;(5)与其他疫苗一样,在受种者患有急性严重发热疾病时应推迟接种本品。若当前或近期有发热症状,是否推迟疫苗接种主要取决于症状的严重性及其病因。仅有低热和轻度的上呼吸道感染并非接种的绝对禁忌;(6)本品严禁静脉或皮内注射。尚无本品皮下接种的临床数据;(7)血小板减少症患者及任何凝血功能障碍患者接种本品需谨慎,因为此类人群肌肉接种后可能会引起出血;(8)与任何疫苗一样,无法确保本品对所有接种者均产生保护作用;(9)本品仅用于预防用途,不适用于治疗已经发生的 HPV 相关病变,也不能防止病变的进展。目前尚未证实本品对已感染疫苗所含 HPV 型别的人群有预防疾病的效果;(10)本品不能预防所有高危型 HPV 感染所致病变。尚未证实本品能预防疫苗不包含的 HPV 型别感染导致的病变以及非 HPV 引起的疾病;(11)本品在无症状 HIV 感染者中使用的数据有限;尚无在免疫系统受损者(例如使用免疫抑制剂)中使用的数据。与其他疫苗一样,免疫力低下人群接种本品可能无法诱导充分的免疫应答。与免疫抑制药物(全身心多剂量的类固醇、抗

代谢药、烷化剂、细胞毒性药物)同时使用可能不会产生最佳的主动免疫应答;(12)目前尚未完全确定本品的保护时限。在研究一项长期扩展研究中,抗体持久性在接种 3 剂之后长达 5 年;对高度子宫颈病变的保护效力在接种 3 剂之后长达 7.6 年(中位数 4.4 年)。

(六)其他相关事项

(1)与其他疫苗同时接种。接种本品前三个月内避免使用免疫球蛋白或血液制品;(2)不同厂家疫苗序贯接种。目前尚无临床数据支持本品与其他 HPV 疫苗互换使用。如果完成 3 剂四价 HPV 疫苗接种后需要接种本品,则至少间隔 12 个月后才开始接种本品,且接种剂次为 3 剂;(3)特殊人群接种(孕妇/哺乳期妇女/免疫功能低下者/HIV 感染者等)。
①妊娠妇女:目前尚未进行研究评估本品对妊娠期妇女的影响。在妊娠妇女中收集到的有限数据(包括妊娠登记资料、流行病学研究和临床试验期间的意外妊娠)尚不足以判断接种本品后是否导致发生不良妊娠(包括自然流产)的风险。妊娠期间应避免接种本品。若女性已经或准备妊娠,建议推迟或中断接种,妊娠期结束后再进行接种;
②哺乳期妇女:在临床研究中,尚未观察本品诱导的抗体经母乳分泌情况。由于许多药物可经母乳分泌,因此,哺乳期妇女应慎用;
③HIV 感染者:本品在无症状 HIV 感染者中使用的数据有限;尚无在免疫系统受损者(例如使用免疫抑制剂)中使用的数据;
④免疫力低下人群:与其他疫苗一样,免疫力低下人群,如接受免疫抑制药物治疗的人群,接种本品可能无法诱导正常的免疫应答。

亟待研究的问题

一、消除子宫颈癌行动计划研究

WHO 正在制定全球消除子宫颈癌行动计划^[5],预计 2020 年出台。我国应尽快开展消除子宫颈癌行动计划制定的研究,包括消除子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^[3]和多数国家^[305]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。

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^[28-30]。

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^[29]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大多是基于体检、医院就诊,缺少基于社区人群的有代表性全国性数据。有代表性的全国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。除子宫颈癌外,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。

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,包括子宫颈癌的高危因素^[62, 67-68]。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 疫苗注射后人群的筛查策略仍与普通人群相同^[128]。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。

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,其原因尚不明确^[3]。如果确定血清抗体与保护的关系,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 月程序接种,大多在半年内完成全程接种^[3,305]。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 AEFI 的监测和评估^[3]。

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。

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(中国疾控中心慢病中心),尹遵栋(中国疾控中心免疫中心),冯子健(中国疾病预防控制中心),安志杰(中国疾控中心免疫中心),刘大卫(中国疾控中心免疫中心),刘燕敏(中国疾控中心免疫中心),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),朱风才(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),张延炆(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)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(4):244-265. DOI:10.1136/jcp.55.4.244.
- [2] Andersson S, Safari H, Mints M, et al. Type distribution, viral load and integration status of high-risk human papillomaviruses in pre-stages of cervical cancer (CIN)[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(12): 2195-2200. DOI:10.1038/sj.bjc.6602648.
- [3] 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.
- [4] Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. Human papillomavirus and related diseases in the world[R]. Barcelona: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, 2019.
- [5] 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/>.
- [6] McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017,372(1732). DOI:10.1098/rstb.2016.0273.
- [7] Bergvall M, Melendy T, Archambault J. The E1 proteins[J]. *Virology*, 2013,445(1-2): 35-56. DOI:10.1016/j.virol.2013.07.020.
- [8] McBride AA. The papillomavirus E2 proteins[J]. *Virology*, 2013,445(1-2): 57-79. DOI:10.1016/j.virol.2013.06.006.
- [9] Miura S, Kawana K, Schust DJ, et al. CD1d, a sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity, is downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: a possible mechanism for immune evasion by HPV[J]. *J Virol*, 2010, 84(22): 11614-11623. DOI: 10.1128 / JVI.01053-10.
- [10] Tomaic V. Functional roles of E6 and E7 oncoproteins in HPV-Induced malignancies at diverse anatomical sites[J]. *Cancers*, 2016, 8(10):E95. DOI: 10.3390/cancers8100095.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Bonne 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.
- [17] 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.
- [18] Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. Biological agents[M]. Lyon: IARC, 2012.
- [19] 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.
- [20] Anacker DC, Moody CA. Modulation of the DNA damage response during the life cycle of human papillomaviruses[J]. *Virus Research*, 2017,231:41-49.DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.006.
- [21] Moreno V, Bosch FX, Munoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study[J].*Lancet*,2002,359(9312):1085-1092. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)08150-3.
- [22] Sanjose S, Brotons M, Pavon MA.The natural history of human papillomavirus infection[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018,47:2-13. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(12): 4593-4599. DOI: 10.1172 / JCI57149.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study[J]. *Lancet*, 2011, 377(9769): 932-940. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62342-2.
- [31] 宋文君, 王英红. HPV 感染与机体特异性免疫状态的相关性研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(7): 1188-1190. DOI: 0.3969/j.issn.1006-2084.2013.07.012.
- [32] 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]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(6): 1465-1471. DOI: 10.1097/aog.0b013e31827001d5.
- [33] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. fourth edition [M]. Lyon: IARC Press, 2014.
- [34] 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.
- [35] Valente PT. Update on the Bethesda system for reporting cervical / vaginal diagnoses[J]. *Cancer Treat Res*, 1994, 70: 15-28. DOI:10.1007/978-1-4615-2598-1_2.
- [36] Qian QP, Zhang X, Ding B, et al. Performance of P16/Ki67 dual staining in triaging hr-HPV-positive population during cervical Cancer screening in the younger women[J]. *Clin Chim Acta*, 2018,483:281-285. DOI:10.1016/j.cca.2018.05.023.
- [37] Stevens MW, Milne AJ, Parkinson IH, et al. Effectiveness of AutoPap system location-guided screening in the evaluation of cervical cytology smears[J]. *Diagn Cytopathol*, 2004, 31(2): 94-99. DOI:10.1002/dc.20081.
- [38] 魏丽惠, 沈丹华, 赵方辉, 等. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(二)[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017,(3): 286-288. DOI:10.13390/j.issn.1672-1861.2017.02.032.
- [39] Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutical dilemma[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(1):29-38.
- [40] 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.
- [41] American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Modern Colposcopy Textbook and Atlas*[M]. 3rd Edition. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Rome RM, England PG. England, Management of vaginal intraepithelial neoplasia: A series of 132 cases with long-term follow-up[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2000, 10(5): 382-390. DOI: 10.1046/j.1525-1438.2000.010005382.x.
- [45] Arbyn M, de Sanjose S, Saraiya M, et al. Eurogin 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(9): 1969-1982. DOI: 10.1002 / ijc.27650.
- [46] Leeds IL, Fang SH. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2016, 8(1): 41-51. DOI:10.4240/wjgs.v8.i1.41.
- [47] Burgos J, Curran A. Early diagnosis of anal intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. What is the best strategy? [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2016, 34(7): 397-399. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.07.005.
- [48] Long KC, Menon R, Bastawrous A, et al. Screening, surveillance, and treatment of anal intraepithelial Neoplasia [J]. *Clin Colon Rectal Surg*, 2016, 29(1): 57-64. DOI:10.1055/

- s-0035-1570394.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2 / 3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(2): 312-315. DOI: 10.1016 / j.ygyno.2012.07.118.
- [52] Seters M, Beurden M, Kate FJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14): 1465-1473. DOI:10.1056/nejmoa072685.
- [53] Samina A, Conway MJ, Horng-Shen C, et al. The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis[J]. *J Virol*, 2008, 82(2): 1053-1058. DOI:10.1128/JVI.01813-07.
- [54] Tovar JM, Bazaldua OV, Vargas L, et al. Human papillomavirus, cervical cancer, and the vaccines[J]. *Postgrad Med*, 2008, 120(2):79-84. DOI:10.3810/pgm.2008.07.1794.
- [55] Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(1): 63-73. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600688.
- [56] Hammer A, Rositch A, Qeadan F, et al. Age-specific prevalence of HPV16 / 18 genotypes in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(12):2795-2803. DOI:10.1002/ijc.29959.
- [57] Hosaka M, Fujita H, Hanley SJ, et al. Incidence risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 or more severe lesions is a function of human papillomavirus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(2): 327-34. DOI: 10.1002/ijc.27680.
- [58] Wright TC. Natural history of HPV infections[J]. *J Fam Pract*, 2009, 58(9 Suppl HPV): S3-7.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV / AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2007, 370(9581): 59-67. DOI:10.1016/s0140-6736(07) 61050-2.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] Zhao FH, Tiggelaar SM, Hu SY, et al. A multi-center survey of age of sexual debut and sexual behavior in Chinese women: suggestions for optimal age of human papillomavirus vaccination in China[J]. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36(4): 384-390. DOI:10.1016/j.canep.2012.01.009.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(1): 1-14. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
- [73] 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国2009年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(1): 2-12. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2013.01.A2012315.
- [74] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.
- [75] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J]. *中国肿瘤*, 2014, 23(1): 1-10. DOI: 10.11735 / j.issn.1004-0242.2014.01.A001.
- [76] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(1): 1-10. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.01.A001.
- [77] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(1): 1-8. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001.
- [78] 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.
- [79] 赫捷, 陈万青. 2017中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [80] 顾秀瑛, 郑荣寿, 孙可欣, 等. 2014年中国女性子宫颈癌发病与死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(4): 241-246. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.04.001.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. Human papillomavirus and related diseases in China[R]. Barcelona: ICO / IARC Information Centre on HPV and Cancer, 2019.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] Chesson HW, Ekweueme DU, Saraiya M, et al. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papillomavirus in the United States[J]. *Vaccine*, 2012, 30(42): 6016-6019. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.056.
- [89] Hayata E, Seto K, Haga K, et al. Cost of illness of the cervical cancer of the uterus in Japan—a time trend and future projections[J]. *BMC Health Serv Res*, 2015, 15: 104. DOI: 10.1186/s12913-015-0776-5.
- [90] Ostensson E, Silfverschiold M, Greiff L, et al. The economic burden of human papillomavirus-related precancers and cancers in Sweden[J]. *PLoS One*, 2017,12(6): e0179520. DOI: 10.1371/journal.pone.0179520.
- [91] Ricciardi A, Langeron N, Giorgi Rossi P, et al. Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy[J]. *Tumori*, 2009, 95(2): 146-152. DOI: 10.1177/030089160909500203.
- [92] Low JJ, Ko Y, Ilancheran A, et al. Health and economic burden of HPV-related diseases in Singapore[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(1): 305-308. DOI: 10.7314 / APJCP.2012.13.1.305.
- [93] Lopez N, Torne A, Franco A, et al. Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine[J]. *Infect Agent Cancer*, 2018,13: 15. DOI:10.1186/s13027-018-0187-4.
- [94] Herse F, Reissell E. The annual costs associated with human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 infections in Finland [J]. *Scand J Infect Dis*, 2011,43(3): 209-215. DOI:10.3109/00365548.2010.541492.
- [95] Salo H, Leino T, Kilpi T, et al. The burden and costs of prevention and management of genital disease caused by HPV in women: a population-based registry study in Finland[J]. *Int J Cancer*, 2013,133(6): 1459-1469. DOI:10.1002/ijc.28145.
- [96] Aljunid S, Zafar A, Saperi S, et al. Burden of disease associated with cervical cancer in Malaysia and potential costs and consequences of HPV vaccination[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010,11(6): 1551-1559.
- [97] Annemans L, Remy V, Lamure E, et al. Economic burden associated with the management of cervical cancer, cervical dysplasia and genital warts in Belgium[J]. *J Med Econ*, 2008, 11(1): 135-150. DOI:10.3111/13696990801961611.
- [98] Shavit O, Raz R, Stein M, et al. Evaluating the epidemiology and morbidity burden associated with human papillomavirus in Israel: accounting for CIN1 and genital warts in addition to CIN2/3 and cervical cancer[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2012, 10(2): 87-97. DOI: 10.2165/11594780-000000000-00000.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] 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.
- [102] Insinga RP. Annual productivity costs due to cervical cancer mortality in the United States[J]. *Womens Health Issues*, 2006, 16(5): 236-242. DOI:10.1016/j.whi.2006.06.005.
- [103] Oliva J, Lobo F, Lopez-Bastida J, et al. Indirect costs of cervical and breast cancers in Spain[J]. *Eur J Health Econ*, 2005,6(4): 309-313. DOI:10.1007/s10198-005-0303-4.
- [104] Ekweueme DU, Subramanian S, Trogdon JG, et al. Cost of services provided by the national breast and cervical cancer early detection program[J]. *Cancer*, 2014, 120 Suppl 16: 2604-2611. DOI:10.1002/encr.28816.
- [105] Giorgi Rossi P, Ricciardi A, Cohet C, et al. Epidemiology and costs of cervical cancer screening and cervical dysplasia in Italy[J]. *BMC Public Health*, 2009, 9(1): 71. DOI: 10.1186 / 1471-2458-9-71.
- [106] Ginindza TG, Sartorius B, Dlamini X, et al. Cost analysis of human papillomavirus-related cervical diseases and genital warts in Swaziland[J]. *PLoS One*, 2017,12(5): e0177762. DOI: 10.1371/journal.pone.0177762.
- [107] Baio G, Capone A, Marcellusi A, et al. Economic burden of human papillomavirus-related diseases in Italy[J]. *PLoS One*, 2012,7(11): e49699. DOI:10.1371/journal.pone.0049699.
- [108] Insinga RP, Dasbach EJ, Myers ER. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(11): 1397-1403. DOI:10.1086/375074.
- [109] 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.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] 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.
- [114] 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.
- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] 魏巧玲. 恶性肿瘤疾病负担研究[D]. 厦门: 厦门大学 2009.
- [118] 朱洁, 金萍妹, 华伟, 等. 15 348 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.
- [119] Shi JF, Shi CL, Yue XP, et al. Economic burden of cancer in China during 1996-2014: a systematic review[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2016,38(12): 929-941. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.12.010.
- [120] 韩耀风, 高宪利, 周莹, 等. 基于递归系统模型的宫颈癌患者住院费用影响因素分析[J]. *中国卫生统计*, 2017,34(2): 253-256,259.
- [121] 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.
- [122] 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.
- [123] 谭丽, 彭宏伟, 彭颖, 等. 湖南省长沙地区农村妇女子宫颈癌和乳腺癌筛查项目卫生经济学评价[J]. *中华保健医学杂志*, 2014,16(2):111-113. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2014.02.010.
- [124] 彭宏伟, 彭颖, 谭丽. 长沙市 2009—2012 年乳腺癌和子宫颈癌筛查成本分析[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(27): 4373-4375. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2014.27.04.
- [125] 韩历丽, 齐庆青, 王朝, 等. 北京市宫颈癌筛查费用分析[J]. *中华医院管理杂志*, 2011,27(5):367-368. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6672.2011.05.014.
- [126] 郝晓刚. 长治地区尖锐湿疣的临床流行病学研究[D]. 山西医科大学 硕士, 2009.
- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] Wittet S, Aylward J, Cowal S, et al. Advocacy, communication, and partnerships: Mobilizing for effective, widespread cervical cancer prevention[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 138 Suppl 1: 57-62. DOI:10.1002/ijgo.12189.
- [130] 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.
- [131] Thomas I, Wright G, Ward B. The effect of condom use on cervical intraepithelial neoplasia grade I (CIN I)[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1990, 30(3): 236-239. DOI: 10.1111/j.1479-828X.1990.tb03222.x.
- [132] Lam JU, Rebolj M, Dugué PA, et al. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies[J]. *J Med Screen*, 2014,21(1):38-50. DOI: 10.1177/0969141314522454.
- [133] 李珊山, 运蓓蕾, 钟淑霞, 等. 性病门诊男性就诊者肛门生殖器 HPV 隐性感染及其危险因素[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2006,(5): 879-882.
- [134] Winer RL, Harris TG, Xi LF, et al. Quantitative human papillomavirus 16 and 18 levels in incident infections and cervical lesion development[J]. *J Med Virol*, 2009, 81(4): 713-721. DOI: 10.1002/jmv.21450.
- [135] 董宇凤, 高丽. HPV 感染与宫颈病变的相关性及常见危险因素[J]. *中国性科学*, 2016,25(5): 35-37. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2016.05.011.
- [136] Veldhuijzen NJ, Snijders PJ, Reiss P, et al. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12): 862-874. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70190-0.
- [137] 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.
- [138] 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.
- [139] 范爱萍, 薛凤霞. 需氧菌性阴道炎及其混合感染的临床特征分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2010,45(12): 904-908. DOI: 10.11851/j.issn.1673-1557.2015.03.014.
- [140] Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ, et al. Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus[J]. *Int J Cancer*, 2006,119(7): 1623-1629. DOI:10.1002/ijc.22015.
- [141] Rowhani-Rahbar A, Hawes SE, Sow PS, et al. The impact of HIV status and type on the clearance of human papillomavirus infection among Senegalese women[J]. *J Infect Dis*, 2007,196(6): 887-894. DOI:10.1086/520883.
- [142] Fontaine J, Hankins C, Money D, et al. Human papillomavirus type 16 (HPV-16) viral load and persistence of HPV-16 infection in women infected or at risk for HIV[J]. *J Clin Virol*, 2008,43(3): 307-312. DOI:10.1016/j.jcv.2008.07.013.
- [143] Jasmine H, Klaric J, Christopher MD, et al. Tobacco use and high risk Genital HPV infection among United States females [16M][J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2017, 129: S136. DOI: 10.1097/01.AOG.0000514687.29040.02.
- [144] 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.
- [145] Baeten JM, Donnell D, Kapiga SH, et al. Male circumcision and risk of male-to-female HIV-1 transmission: a multinational prospective study in African HIV-1-serodiscordant couples[J]. *Aids*, 2010, 24(5): 737-744. DOI:10.1097/qad.0b013e32833616e0.
- [146] 傅华. 预防医学[M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [147] 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.

- [148] 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.
- [149] 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.
- [150] 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.
- [151] 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.
- [152] 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>.
- [153] 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.
- [154] Thones N, Herreiner A, Schadlich L, et al. A direct comparison of human papillomavirus type 16 L1 particles reveals a lower immunogenicity of capsomeres than viruslike particles with respect to the induced antibody response[J]. *J Virol*, 2008,82(11): 5472-5485. DOI:10.1128/JVI.02482-07.
- [155] Li Z, Song S, He M, et al. Rational design of a triple-type human papillomavirus vaccine by compromising viral-type specificity[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5360. DOI: 10.1038/s41467-018-07199-6.
- [156] Peres J. For cancers caused by HPV, two vaccines were just the beginning[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(5): 360-362. DOI: 10.1093/jnci/djr053.
- [157] 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/>.
- [158] Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines[J]. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5: F123-138. DOI: 10.1016 / j.vaccine.2012.04.108.
- [159] Pinto LA, Dillner J, Beddows S, et al. Immunogenicity of HPV prophylactic vaccines: Serology assays and their use in HPV vaccine evaluation and development[J]. *Vaccine*, 2018, 36(32 Pt A):4792-4799. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.11.089.
- [160] Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2014,63 (Rr-05): 1-30. DOI:10.1037/e601292007-001.
- [161] 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.
- [162] 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.
- [163] 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.
- [164] 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.
- [165] 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.
- [166] 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.
- [167] 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.
- [168] 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.
- [169] Esposito S, Birlutiu V, Jarcuska P, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16 / 18 AS04-adjuvanted vaccine administered according to an alternative dosing schedule compared with the standard dosing schedule in healthy women aged 15 to 25 years: results from a randomized study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(3): e49-55. DOI: 10.1097/INF.0b013e318206c26e.
- [170] 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.
- [171] 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.
- [172] 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.
- [173] 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.
- [174] 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.
- [175] 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.
- [176] Neuzil KM, Canh DG, Thiem VD, et al. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam: a cluster randomized noninferiority trial[J]. *Jama*, 2011,305(14): 1424-1431. DOI:10.1001/jama.2011.407.
- [177] Vesikari T, Brodzski 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.
- [178] 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.
- [179] 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.
- [180] Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine[J]. *Vaccine*, 2015,33(48): 6855-6864. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.08.059.
- [181] 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.
- [182] 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.
- [183] 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.
- [184] 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.
- [185] 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.
- [186] 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.
- [187] 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.
- [188] 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.
- [189] 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.
- [190] 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.
- [191] 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.
- [192] 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.
- [193] 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.
- [194] 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.
- [195] 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.
- [196] 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.
- [197] 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.
- [198] 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.
- [199] 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.

- [200] 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.
- [201] Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(1): 106-116. DOI:10.1002/ijc.26362.
- [202] Hildesheim A, Wacholder S, Cateau G, et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial[J]. *Vaccine*, 2014, 32(39): 5087-5097.
- [203] Lang Kuhs KA, Porras C, Schiller JT, et al. Effect of different human papillomavirus serological and DNA criteria on vaccine efficacy estimates[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 180(6): 599-607. DOI: 10.1093/aje/kwu168.
- [204] Cosette M Wheeler, S Rachel Skinner, M Rowena Del Rosario-Raymundo, 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. [http://dx. doi. org / 10.1016 / S1473-3099\(16\)30120-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30120-7).
- [205] 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.
- [206] 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.
- [207] 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.
- [208] 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.
- [209] 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.
- [210] 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, DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.08.009.
- [211] 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.
- [212] 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.
- [213] 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.
- [214] 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.
- [215] Ruiz-Stemberg 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.
- [216] Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 5: CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
- [217] 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.
- [218] Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(12): 1293-1302. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30468-1.
- [219] Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine effectiveness in a japanese population: high vaccine-type-specific effectiveness and evidence of cross-protection[J]. *J Infect Dis*, 2018, 219(3): 382-390. DOI: 10.1093/infdis/jiy516.
- [220] 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.
- [221] Feiring B, Laake I, Christiansen IK, et al. Substantial Decline in Prevalence of Vaccine-Type and Nonvaccine-Type Human Papillomavirus (HPV) in Vaccinated and Unvaccinated Girls 5 Years After Implementing HPV Vaccine in Norway[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(12): 1900-1910. DOI: 10.1093/infdis/jiy432.
- [222] Vänskä S, Söderlund-Strand A, Uhnoo I, et al. Estimating effectiveness of HPV vaccination against HPV infection from post-vaccination data in the absence of baseline data[J]. *Vaccine*, 2018, 36(23): 3239-3246. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.04.073.
- [223] 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/encr.29266.
- [224] 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.
- [225] 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.
- [226] Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16 / 18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(8): 2147-2162. DOI: 10.4161 / hv.29532.
- [227] Roteli-Martins CM, Naud P, De Borja P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2012,8(3):390-397. DOI: 10.4161/hv.18865.
- [228] Petäjä T, Pedersen C, Poder A, et al. Long-term persistence of systemic and mucosal immune response to HPV-16 / 18 AS04-adjuvanted vaccine in preteen / adolescent girls and young women[J]. *Int J Cancer*, 2011,129(9):2147-2157. DOI: 10.1002/ijc.25887.
- [229] De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16 / 18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women[J]. *Vaccine*, 2010,28(38):6247-6255. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.07.007.
- [230] ArtemchukH, ErikssonT, PoljakM, et al. Long-term antibody response to human papillomavirus vaccines: up to 12 years of follow-up in the finnish maternity cohort. *J Infect Dis*, 2019, 219:582-9. DOI: 10.1093/infdis/jiy545.
- [231] Ferris DG, Samakoses R, Block SL, et al. 4-Valent Human Papillomavirus (4vHPV) Vaccine in Preadolescents and Adolescents After 10 Years[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(6)DOI: 10.1542/peds.2016-3947.
- [232] 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.
- [233] 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.
- [234] Pierre Van Damme, Sven Eric Olsson, Stanley Block, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine[J]. *Pediatrics*, 2015, 136Pediatrics 2015; 136:e28. DOI: 10.1542 / peds.2014-3745.
- [235] 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.
- [236] 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.
- [237] 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.
- [238] De Vincenzo R, Ricci C, Conte C, et al. HPV vaccine cross-protection: Highlights on additional clinical benefit[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3): 642-651. DOI: 10.1016 / j.ygyno.2013.05.033.
- [239] Meshel 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.
- [240] 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]. *Lancet*, 2014, 384 (9961):2213-2227. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60920-X.
- [241] 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.
- [242] 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.
- [243] WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 12-13 June 2007[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2007,82:252-259.
- [244] WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17-18 December 2008[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009, 84:37-40.
- [245] WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17-18 June 2009[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009, 84(32):325-332.
- [246] WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 12-13 June 2013[J]. *Wkly Epidemiol. Rec*, 2013,88:301-312.
- [247] WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 11-12 December 2013[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2014, 89:53-60.
- [248] WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 2-3 December 2015[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2016, 91:21-32.
- [249] WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 7-8 June 2017[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2017, 92:13-20.
- [250] Arana JE, Harrington T, Cano M, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2009-2015[J]. *Vaccine*, 2018, 36(13): 1781-1788. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.02.034.
- [251] Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, et al. Adverse events following HPV vaccination, Alberta 2006-2014[J]. *Vaccine*, 2016, 34(15): 1800-1805. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.02.040.
- [252] Klein NP, Hansen J, Chao C, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012, 166(12): 1140-1148. DOI: 10.1001/archpediatrics.2012.1451.
- [253] Naleway AL, Crane B, Smith N, et al. Absence of venous

- thromboembolism risk following quadrivalent human papillomavirus vaccination, Vaccine Safety Datalink, 2008—2011[J]. *Vaccine*, 2016, 34(1): 167-171. DOI: 10.1016 / j.vaccine.2015.10.006.
- [254] Yih WK, Greene SK, Zichittella L, et al. Evaluation of the risk of venous thromboembolism after quadrivalent human papillomavirus vaccination among US females[J]. *Vaccine*, 2016,34(1):172-178. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.09.087.
- [255] Gee J, Sukumaran L, Weintraub E. Risk of Guillain-Barre Syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the Vaccine Safety Datalink[J]. *Vaccine*, 2017,35(43): 5756-5758. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.009.
- [256] Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England[J]. *Vaccine*, 2017,35(13):1729-1732. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.076.
- [257] Miranda S, Chaingot C, Collin C, et al. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France[J]. *Vaccine*, 2017, 35(36):4761-4768. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.030.
- [258] 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.
- [259] 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.
- [260] Brinth LS, Pors K, Theibel AC, et al. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus[J]. *Vaccine*, 2015, 33(22): 2602-2605. DOI: 10.1016 / j.vaccine.2015.03.098.
- [261] Arana J, Mba-Jonas A, Jankosky C, et al. Reports of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome After Human Papillomavirus Vaccination in the Vaccine Adverse Event Reporting System[J]. *J Adolesc Health*, 2017,61(5): 577-582. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2017.08.004.
- [262] Huygen F, Verschuere K, McCabe C, et al. Investigating Reports of Complex Regional Pain Syndrome: An Analysis of HPV-16 / 18-Adjuvanted Vaccine Post-Licensure Data[J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(9): 1114-1121. DOI: 10.1016 / j.ebiom.2015.07.003.
- [263] 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.
- [264] 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): e563-572. DOI: 10.1542/peds.2014-4199.
- [265] 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.
- [266] 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.
- [267] 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.
- [268] 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.
- [269] Giacomet V, Penagini F, Trabattini 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.
- [270] 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.
- [271] 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.
- [272] 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.
- [273] 杨烈顺. 灭活脊髓灰质炎病毒疫苗纳入国家免疫规划的增量成本研究[D]. 北京:中国疾病预防控制中心,2015.
- [274] WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. Switzerland: World Health Organization Press, 2005.
- [275] Canfell K, Chesson H, Kulasingam SL, et al. Modeling preventative strategies against human papillomavirus-related disease in developed countries[J]. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5: F157-F167. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.091.
- [276] 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): 217-230. DOI:10.18553/jmcp.2010.16.3.217.
- [277] 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, (5): 536-540. DOI: 10.3969 / j.issn.1002-3674.2007.05.028.
- [278] 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.
- [279] Goldie SJ, Daniels N. Model-based analyses to compare health and economic outcomes of cancer control: inclusion of disparities. *J Natl Cancer Ins*, 2011, 103: 1373-1386. DOI: 10.1093/jnci/djr303.
- [280] U.S. Bureau of Labor Statistics. Bureau of labor statistics: data tools: databases, tables & calculators by subject: CPI[EB/OL]. [2019-5-31]. www.bls.gov/CPI.
- [281] 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.
- [282] Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP, et al. Age-based programs for vaccination against HPV[J]. *Value Health*, 2009, 12(5):697-707. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00512.x.

- [283] Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies[J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(1): 28-41. DOI: 10.3201/eid1301.060438.
- [284] 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.
- [285] Brisson M, Laprise JF, Drolet M, et al. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study[J]. *Vaccine*, 2013, 31(37): 3863-3871. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.06.064.
- [286] Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs[J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(11): 1915-1923. DOI: 10.3201/eid1011.040222.
- [287] 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.
- [288] 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.
- [289] 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.
- [290] 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.
- [291] 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.
- [292] 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.
- [293] 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.
- [294] Kim SY, Sweet S, Chang J, Goldie SJ. 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.
- [295] 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.
- [296] Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. 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.
- [297] 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 Rev Vaccines*, 2018, 17(1): 91-98. DOI: 10.1080/14760584.2018.1411195.
- [298] 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.
- [299] 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.
- [300] 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.
- [301] 宋晓彬, 赵勤俭, 周鑫, 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, (9): 814-820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.09.008.
- [302] 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.
- [303] 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.
- [304] 胡尚英, 乔友林. 2017 年 WHO HPV 疫苗立场文件的解读 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, (5): 464-468. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.05.003.
- [305] World Health Organization. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/. 2019.5.31.

(收稿日期: 2019-06-08)

(本文编辑: 吕相征)