



人乳头瘤病毒疫苗

世界卫生组织立场文件 (2014 年 10 月)

引言

依据为各会员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球范围使用这些疫苗表明了世卫组织目前的立场。

这些文件经外部专家和世卫组织工作人员审阅，并由世卫组织免疫战略咨询专家组（SAGE）（<http://www.who.int/immunization/sage/en/>）审核和认可。采用“建议评估、制定和评价的分级”（GRADE）方法，系统评估了现有证据的质量。疫苗立场文件的制订程序可参见：http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf。

这些立场文件主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产厂家、医学界、科学媒体和公众。

本文件将取代世卫组织于2009年发布的首份关于预防人乳头状瘤病毒（HPV）所致疾病疫苗的立场文件。本文件主要涉及宫颈癌的预防，但同时也探讨了HPV疫苗可能预防的其他癌症和疾病。2014年4月，SAGE审议了HPV疫苗领域的最新进展以及与女性HPV疫苗接种程序相关的现有信息¹。该会议提出的证据汇总可访问以下网址：<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>。与2009年的立场文件相比，新版本中的改动主要涉及世卫组织对不同年龄组疫苗接种剂次的建议。

背景

HPV 感染是生殖道最常见的病毒性感染，可在男性和女性中引发一系列疾病，包括癌前病变（可能进展为癌症）。虽然绝大多数 HPV 感染无症状或未引发疾病，并可自行消退，但高危 HPV 基因型的持续感染可能导致发病。女性中某些致癌性 HPV 基因型（16 型和 18 型最为常见）的持续感染可导致癌前病变，如果不治疗可进展为宫颈癌。

HPV 感染和相关疾病的流行病学

女性（宫颈标本）HPV 感染的患病率：一项荟萃分析显示，从全球来看，细胞学检查结果正常的女性，HPV 感染的标化患病率约为 11.7% [95% 可信区间（CI）：11.6%—11.7%]²。最高标化患病率见于撒哈拉以南非洲地区（24%；95% CI：23.1%—25.0%），依次为拉丁美洲和加勒比地区（16.1%；95% CI：15.8%—16.4%）、东欧（14.2%；95% CI：14.1%—14.4%）和东南亚（14%；95% CI：13.0%—15.0%）。不过，全球分国别女性（宫颈标本）HPV 感染的标化患病率范围为 1.6% 至 41.9%。年龄别 HPV 感染的患病率系年轻女性（<25 岁）最高[标化前：21.8%（95% CI：21.3%—22.3%）；标化后 24.0%（95% CI：23.5%—4.5%）]，而中年女性则表现为患病率较低的平台。中美洲和南美洲的研究发现，HPV 感染的患病率在年龄较大（≥45 岁）的女性中升高。在亚洲和非洲的一些低收入国家，HPV 感染的患病率在所有年龄段的女性中均很相似³。HPV 16 型（HPV-16）和 18 型（HPV-18）是全球最频发的两个基因型，其中 HPV-16 在全球所有区域均为最常见的类型。HPV-18 和其他致癌基因型（如 HPV-31、HPV-39、HPV-51、HPV-52、HPV-56、HPV-58 和 HPV-59）感染的患病率很接近，也是仅次于 HPV-16 的常见 HPV 基因型²。已感染某种 HPV 基因型的女性可能会同时或续发感染其他数种可能导致宫颈癌的基因型⁴。

男性 HPV 患病率：一项系统综述分析了撒哈拉以南非洲地区男性中的生殖道 HPV 感染状况，发现 HPV（不分基因型）感染的患病率在 19.1% 至 100% 之间⁵。据估算，在艾滋病毒（HIV）阳性的男性中，合并后 HPV 感染的患病率为 78.2%（95% CI：54.2%—91.6%）；在 HIV 阴性的男性中，合并后 HPV 感染的患病率为 49.4%（95% CI：30.4%—68.6%（P=0.0632））。未见明显的年龄差别倾向。在一般人群中，最常见的高危 HPV 基因型是 HPV-16 和 HPV-52，而 HPV-6 则是最常见的低危 HPV 基因型。

一项有关男性生殖道 HPV-DNA 感染的患病率的系统综述分析了欧洲和北美 18 岁以上男性的数据⁶。据估算，男性人群 HPV 感染的患病率的高峰年龄略大于女性人群，随着年龄的增长这一数值可保持不变或略有下降。HPV 感染的患病率在所有区域均很高，但在低危男性中自 1% 至 84% 不等，在高危男性 [如，性传播感染（STI）门诊的就诊患者、HIV 阳性以及感染 HPV 或有异常细胞学检测结果的女性的男性伴侣] 中自 2% 至 93% 不等。有男男性行为且 HIV 阳性的男性人群，HPV 感染的患病率最高。肛门 HPV 感染在有男男性行为的男性中，极为常见，在已感染 HIV 的此类人群中则普遍存在⁷。

在非洲、亚太、欧洲、拉丁美洲和北美的 18 个国家开展的一项多中心临床试验获得了同性恋男性中阴茎、阴囊和会阴部/肛周部位 HPV 感染的患病率的基线数据。HPV 感染（不分基因型）的患病率为：阴茎，18.7%；阴囊，13.1%；会阴/肛周部位，7.9%；其他部位，21.0%。HPV 感染的患病率在非洲男性中最高，在亚太地区的男性中最低。年龄与 HPV-6、HPV-11、HPV-16、HPV-18 或任

何检测的其他 HPV 基因型阳性的风险不存在关联。“一生至少有 3 名女性性伴侣”这一变量对 HPV 感染的患病率影响最大：对于 HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18，比值比（OR）为 3.2（95% CI：2.1—4.9）；对于所有检测的 HPV 基因型，OR 为 4.5（95% CI：3.3—6.1）⁸。

女性 HPV 相关宫颈癌：致癌性高危 HPV 基因型的持续感染与宫颈癌的发生密切相关^{9, 10}。与未感染 HPV 的女性相比，感染 HPV-16 和感染 HPV-18 后，患宫颈鳞状细胞癌的风险分别要高出约 400 倍和 250 倍¹¹。自 1940 年至 2007 年，在侵袭性宫颈癌患者中 HPV-16 和 HPV-18 是最常见的 HPV 基因型；自 1940 年—1959 年至 2000 年—2007 年，其标化相对致癌风险无统计学显著性变化（HPV-16：自 61.5% 至 62.1%；HPV-18，自 6.9% 至 7.2%）¹²。HPV DNA 阳性的鳞状细胞癌中，约 90% 由 HPV-16、HPV-18、HPV-45、HPV-31、HPV-33、HPV-52 和 HPV-58 所致¹¹。

虽然致癌性高危 HPV 基因型感染是几乎所有宫颈癌病例的基础病因，但这些感染并非都会引发癌症。大部分感染高危 HPV 基因型的女性不会发生癌症，因为多数感染都为期较短，并且病毒通常可在 2 年内自行清除。高危 HPV 基因型感染仅在小部分女性中持续存在，而这些慢性感染中只有小部分会进展为癌前病变，其中进展为侵袭性癌症的就更少了。据估算，在低收入国家，仅有不到 2% 的女性在其一生中会罹患宫颈癌。

大部分（>80%）宫颈癌病例发生在不发达区域，宫颈癌在这些区域几乎占所有女性癌症的 12%。高危区域（估算的宫颈癌年龄标化发病率超过 30/10 万）包括非洲东部（42.7）、美拉尼西亚（33.3）、非洲南部（31.5）和非洲中部（30.6）。宫颈癌发病率最低的区域为澳大利亚/新西兰（5.5）和西亚（4.4）。估计 2012 年全球有 266 000 人死于宫颈癌，约占所有女性癌症死亡人数的 7.5%¹³。宫颈癌的死亡率在全球各区域的差异达 18 倍：在工业化国家低于 2/10 万，而在一些发展中国家则超过 20/10 万¹³。一些国家由于适当实施了宫颈癌筛查项目，宫颈癌死亡率降低。有些国家较高的宫颈癌死亡率在一定程度上可归咎于患者同时还感染了 HIV 和其他性传播感染（STIs）。

男性和女性的 HPV 相关疾病：肛门和生殖器 HPV 感染可能导致恶性肿瘤或良性的皮肤/粘膜肿瘤，包括男性和女性的肛门和生殖器疣。虽然许多 HPV 基因型可引发肛门和生殖器疣，但主要由 HPV-6 和 HPV-11 所致（占有病例的 90%）^{14, 15}。一项系统综述发现，每年报告的肛门和生殖器疣（包括新发和复发）的总发病率（含男性和女性）自 160/10 万至 289/10 万不等（中位数：194.5/10 万）。据估算，男性新发肛门和生殖器疣的年发病率的中位数为 137/10 万，女性为 120.5/10 万¹⁶。

某些 HPV 基因型的感染可致相应数量比例的肛门癌、口咽部癌、外阴癌和阴道癌和阴茎癌。不过，这些癌症的发病率远低于宫颈癌（据估算，全球肛门癌的发病率约为 1/10 万，每年约发生 27 000 例）¹⁷。大多数（80%）肛门鳞状细胞癌由 HPV 所致（通常是 HPV-16）¹⁸。

病原体

HPV 属乳头瘤病毒科，无包膜，含双链 DNA 基因组，其衣壳呈正二十面体，含主要衣壳蛋白 L1 和次要衣壳蛋白 L2。HPVs 呈高度的组织特异性，可感染皮肤和粘膜的上皮细胞。L1 负责编码主要的衣壳蛋白。根据该基因的基因组序列，目前已通过分子分析识别和鉴定了 190 多种 HPV 基因型^{19, 20}。根据其诱导癌症的潜力，HPVs 被划分为高危基因型组和低危基因型组。

国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer）目前已确定了 12 种与人类癌症相关的高危 HPV 基因型（HPV-16、HPV-18、HPV-31、HPV-33、HPV-35、HPV-39、HPV-45、HPV-51、HPV-52、HPV-56、HPV-58 和 HPV-59），此外还有一些基因型（HPV-68 和 HPV-73）的致癌性证据有限¹⁸。这些 HPV 基因型在癌症患者中的分布及其感染的患病率可随着时间的推移而演变，且通常在全球范围内都是一致的。

疾病

绝大多数（70%—90%）HPV 感染（含高危型和低危型）是无症状的，可在感染后 1—2 年自行消退。在有些情形，如未发现和未适当治疗，高危型 HPV 的持续感染最终可在感染部位（通常是生殖道）进展为侵袭性癌。HPV 持续感染是宫颈癌发生的必要因素¹⁰。

“HPV 持续感染”定义为一定时期内（通常为 6 个月，尽管尚未普遍接受）反复检测临床生物标本均检出基因型特异性 HPV DNA²¹。所有感染 HPV 的成年女性中，约有 5%—10% 会发生 HPV 持续感染。持续感染可能进展为癌前鳞状上皮病变，这在病理组织学上分类为宫颈上皮内瘤样病变（cervical intra-epithelial neoplasia, CIN）。CIN 可分成 3 个级别。CIN 1：轻度异型增生；CIN 2：中度至明显异型增生；CIN 3：重度异型增生至原位腺癌。

从发生 HPV 感染至进展为侵袭性癌通常历时约 10 年或更久。疾病进展的机制目前尚不明确，但包括以下诱发条件和风险因素：HPV 基因型（致癌性强弱）；免疫状态（疾病进展易发于免疫功能受损者，如 HIV 感染者和正在接受免疫抑制治疗者）；合并感染其他性传播感染，如单纯疱疹、衣原体感染和淋球菌感染；生育次数和首次生育年龄（是否年轻）以及吸烟。2012 年，宫颈癌在全球女性最常见的癌症中居第四位，在全球最常见的癌症中居第 7 位，估计新发病例约

52.8 万例¹³。感染 HIV 的女性中 HPV 持续感染率较高，通常可同时感染多种 HPV 基因型；其进展为较高级别 CIN 和宫颈癌的风险也高于无 HIV 感染的女性²²。

HPV 感染还可能与 20%—90% 的肛门、口咽部、外阴和阴道以及阴茎部位的鳞癌相关¹⁰。据估计，高达 90% 的肛门癌由 HPV-16 和 HPV-18 引发，40% 的外阴癌（主要见于年龄较大的女性）则与 HPV-16 相关。

低危型 HPV 感染可在男性和女性中引发肛门和生殖器疣（尖锐湿疣或性病疣）。据报道，从感染 HPV-6 或 HPV-11 至进展为肛门和生殖器疣的间隔时间的中位数在男性中为 11—12 个月，在年轻女性中为 5—6 个月¹⁶。肛门和生殖器疣很难治疗。在罕见病例，肛门和生殖器疣可进展为恶性肿瘤（Buschke-Lowenstein tumours 巨大型尖锐湿疣）。

HPV-6 和 HPV-11 也会导致一种罕见的疾病——复发性呼吸道乳头状瘤病（RRP），患者的喉部或呼吸道其他部位可形成疣。RRP 主要见于 5 岁以下的幼儿（儿童 RRP）²³或 20 多岁的成人（成人 RRP）²⁴。在极少病例，生殖器 HPV 感染的女性可在分娩过程中将病毒传播给婴儿²⁵。RRP 如不治疗，可因气道阻塞而致极度衰弱。

HPV 感染后的免疫应答

从 HPV 感染到血清转阳间隔时间的中位数约为 8—12 个月，尽管免疫应答可因个体和 HPV 基因型而异。HPV 感染仅限于黏膜上皮内层，不会诱导产生强烈的免疫应答^{26, 27}。目前，特征性最好、最具基因型特异性的 HPV 抗体是针对 HPV L1 蛋白的抗体。70%—80% 自然感染后的女性血清阳转，其抗体应答通常产生较慢，且效价和亲合力较低。

HPV 自然感染是否可诱导出对再感染的抵抗力尚无定论。有 HPV 自然感染史的个体发生同种 HPV 基因型再感染的风险似乎有所降低，但自然感染好像并不能提供组群特异性或普遍性免疫保护，从而免于发生其他 HPV 的再感染。HPV 持续感染者需经过数月或数年才会发生宫颈上皮内瘤样病变，且临床能够检出。在大多数病例中，存在病变的患者可出现有效的细胞介导免疫（CMI）应答，病变可消退²⁸。如果未能形成有效的 CMI 应答来清除或限制感染，则可导致持续感染；如感染的是致癌性 HPV，进展为 CIN 2 级/3 级的几率就会增加²⁶。

宫颈 HPV 感染/疾病的诊断

在诊断宫颈 HPV 感染时，可使用宫颈或阴道拭子进行 HPV-DNA 检测；HPV 诱发的宫颈上皮病变可通过细胞学方法，对脱落细胞进行镜检，即所谓的巴氏涂片法[Papanicolaou (Pap) test]。HPV DNA 检测、细胞学方法和醋酸着色——肉眼观察法都可用于宫颈癌筛查。在资源匮乏地区，一般采用醋酸着色——肉眼观察

法来确定宫颈病变^{29, 30}。肛门和生殖器疣的诊断一般基于目视检查（含肛门镜检查）。

癌前宫颈 HPV 疾病的治疗

虽然目前尚无病毒特异性方法可用于治疗 HPV 感染，但 HPV 相关疾病的治疗可采用组织毁损治疗方法。在低收入国家，宫颈的癌前病变普遍采取冷冻疗法³¹。如病变较大，对受累组织行手术切除（宫颈环形电切除术）是有效的、也是必要的^{29, 31}。晚期或复发型病例则行宫颈锥形切除术，特别是当病变累及宫颈管时。对癌前宫颈疾病开展筛查和治疗可十分有效地预防病变进展为宫颈癌²⁹。

疫苗

目前已有两种预防性 HPV 疫苗在全球许多国家上市，可用于预防 HPV 相关疾病：一种是四价疫苗，另一种是二价疫苗，两者均针对致癌性基因型。四价疫苗最早于 2006 年获得上市许可，二价疫苗于 2007 年获得上市许可。如有可能，两种疫苗均期望在首次发生性行为之前（即，首次暴露于 HPV 感染之前）接种。这两种疫苗都采用基因重组技术，自纯化 L1 结构蛋白制备，经自组装形成 HPV 基因型特异性空壳或病毒样颗粒。两种疫苗均不含活生物制品或病毒 DNA，因此都不具有感染性。这两种疫苗也都不含任何抗生素或防腐剂。

截至 2014 年 8 月，已有 58 个国家（占全球国家的 30%）在本国的免疫规划中针对女孩接种 HPV 疫苗，在部分国家也为男孩接种 HPV 疫苗。已引进 HPV 疫苗的国家多数来自世卫组织美洲区域、欧洲区域和西太平洋区域。

四价 HPV 疫苗：四价疫苗系悬浮剂，肌肉注射，含纯化病毒蛋白，针对四种 HPV 基因型（HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18）。剂型为 1 剂次瓶装或预充式注射器装。该疫苗采用酵母基质生产，使用含铝佐剂（amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate）。每 0.5ml 四价疫苗中 HPV 6/HPV-11/HPV-16/HPV-18 型的 L1 蛋白的含量分别为 20 μ g/40 μ g/40 μ g/20 μ g，这些成分吸附于 225 μ g 的佐剂。该疫苗已获准在 9 岁以上的女性和男性中用于预防生殖道癌前病变（宫颈、外阴和阴道）、肛门癌前病变、与致癌性 HPV 基因型相关的宫颈癌和肛门癌以及与特定的 HPV 基因型有因果关系的肛门和生殖器疣（尖锐湿疣）³²。

二价 HPV 疫苗：二价疫苗系悬浮剂，肌肉注射，含纯化病毒蛋白，针对两种 HPV 基因型（HPV-16 和 HPV-18）。剂型为 1 剂次或 2 剂次瓶装或预充式注射器装。该疫苗采用新型杆状病毒表达系统，在粉纹夜蛾（*Trichoplusia ni*）细胞中制备。每 0.5ml 的二价疫苗中 HPV 16/18 型的 L1 蛋白含量均为 20 μ g，这些成分吸附于含 500 μ g 氢氧化铝和 50 μ g 3-O-脱酰基-4-单磷酸脂质 A（3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid A, MPLA）的专利 ASO4 佐剂系统。该疫苗已获准在 9 岁以上的女性中用于预防某些与致癌性 HPV 基因型相关的生殖道（宫颈、外阴和阴道）癌前病变³³。该疫苗尚未在男性中开展研究。

接种方法、疫苗厂商规定的接种程序和贮存方法³⁴

疫苗厂商针对四价疫苗和二价疫苗规定的接种程序取决于疫苗受种者的年龄。需要指出的是，尚无任何国家批准这两种疫苗的 2 剂次接种程序。

四价 HPV 疫苗³²：对于 9—13 岁的女孩和男孩，该疫苗可采用 2 剂次接种程序进行接种（第 0、6 个月分别接种 0.5mL）。如接种第 2 剂的间隔时间短于 6 个月，则应接种第 3 剂。此外，该疫苗也可采取 3 剂次接种程序（第 0、2、6 个月分别接种 0.5mL）。在接种第 1 剂后，应至少间隔 1 个月才能接种第 2 剂；在接种第 2 剂后，应至少间隔 3 个月才能接种第 3 剂。

对于 14 岁及以上的女孩和男孩，该疫苗应采取 3 剂次接种程序进行接种（第 0、2、6 个月分别接种 0.5mL）。在接种第 1 剂后，应至少间隔 1 个月才能接种第 2 剂；在接种第 2 剂后，应至少间隔 3 个月才能接种第 3 剂。目前尚未证实需要再给予一剂加强接种。

四价疫苗应通过肌肉注射方式进行接种。接种部位首选上臂三角肌区。切忌血管内注射。尚未研究皮下接种或皮内接种的可行性，也不推荐此类接种方法。

二价 HPV 疫苗³³：对于 9—14 岁的女孩，推荐采用 2 剂次接种程序（第 0、6 个月分别接种 0.5mL）。第二剂可在首剂后 5—7 个月间接种。

如在首剂接种时，年龄为 15 岁及以上，推荐采用 3 剂次接种程序（第 0、1、6 个月分别接种 0.5mL）。第 2 剂可在首剂后 1—2.5 个月间接种；第 3 剂在首剂后 5—12 个月间接种。在任何年龄，如第 2 剂接种与首剂接种的间隔时间短于 5 个月，则须接种第 3 剂。目前尚未证实需要再给予一剂加强接种。二价疫苗的接种方式应为上臂三角肌部位肌肉注射。

HPV 疫苗的贮存：二价疫苗和四价疫苗均应在 2—8°C 温度条件下保存，不得冷冻。从冰箱内取出的 HPV 疫苗应立即接种。不过，已经证明二价疫苗在冰箱外 8°C—25°C 温度条件下存放 3 天，25°C~37°C 温度条件下存放 1 天，仍然是稳定的。

正在研发的有潜力的新疫苗

为提高 HPV 疫苗的保护效力，已经研发了一种包含 9 种 HPV 基因型的疫苗，即在原先四价疫苗的基础上增加了 HPV-31、HPV-33、HPV-45、HPV-52 和 HPV-58³⁵。该九价疫苗目前正在接受监管部门的评估，争取获得上市许可，本立场文件不做进一步讨论。还有几种其他的方法也在探索中，包括基于 HPV L2 病毒衣壳蛋白的疫苗³⁵。

疫苗免疫原性和效力

疫苗接种后的免疫应答

依据动物模型的数据，认为 HPV 疫苗的保护机制是由抗主要衣壳蛋白 L1 的多克隆中和抗体介导的^{20, 36, 37}。这两种疫苗的临床试验显示，抗体滴度在接

种第 3 剂 4 周后出现高峰,在随后一年内下降,之后滴度水平处于稳定的平台期。接种 HPV 疫苗后的血清学应答远高于自然感染后的应答(10—10000 倍)。其原因尚不清楚,但可能与疫苗注射要比粘膜感染能更好地靶向/激活淋巴结细胞有关,也可能与现有疫苗中所使用了佐剂有关。主要存在于骨髓中的长寿命浆细胞不断产生 IgG 抗体,使 HPV 特异性抗体长期存在^{38, 39}。

接种疫苗后产生的循环抗体可通过主动 IgG 渗出的方式到达感染部位(至少在女性生殖道),并通过被动渗出的方式到达损伤部位(一般认为损伤部位是发生 HPV 感染的前提)。疫苗免疫还可诱导出记忆 B 细胞,后者主要存在于脾和淋巴结⁴⁰。记忆 B 细胞对于远期保护效力有何影响尚不清楚。保护效力不仅取决于疫苗所诱导抗体的数量,也取决于其质量(亲合力)⁴¹。由首剂 HPV 疫苗诱导的记忆 B 细胞至少需要 4—6 个月才能成熟并分化为高亲合力 B 细胞。这意味着无论何种免疫接种程序都应在基础免疫剂次(首剂)和基础免疫——加强剂次(最后一剂)之间至少间隔 4 个月,以有效地重新激活记忆 B 细胞,并促使其分化为可分泌抗体的浆细胞。间隔时间较短的 2 剂次接种程序(基础免疫——基础免疫)可能不足以使这种亲合力达到成熟状态,进而导致保护效力的持续时间较短。然而,最近的研究发现,仅接种单剂次的 HPV 疫苗即可形成良好的保护效力,其抗体水平可在长达 4 年的时间内处于稳定的平台期⁴²。要评估抗体是否持续存在(即,长寿命浆细胞所分泌的抗体处于平台期),最好在接种最后一个剂次至少 6 个月后(最好是 30 个月后)进行。

疫苗诱导的免疫应答的检测方法

临床研究尚未发现明确的疫苗失效,也无法确定与抗宫颈上皮内瘤样病变 2/3 级(CIN 2/3)或抗持续感染相关的抗体的最低阈值。因此,目前尚无具体的免疫相关性方面的数据^{43, 44, 45, 46}。可用于评价免疫应答的检测方法包括:基于病毒样颗粒(VLP)的酶联免疫法、单克隆中和抗体标记的竞争免疫测定法以及体外中和法。

基因型特异性免疫检测(基于 Luminex 系统的竞争免疫检测法)已用于评估四价疫苗的免疫原性。二价疫苗的抗体应答则用基因型特异性直接 ELISA 法(第 2 版, MedImmune 法,由 GSK 改良)测量。用于评价免疫应答的还有假病毒中和试验法(Pseudovirion Based Neutralization Assay)。对这两种疫苗的抗体应答均可采用体外中和法进行评估⁴⁷。《世卫组织关于确保 HPV 疫苗的质量、安全和效力的指南》(2006 年)⁴⁸的修订版定于 2015 年发布。

二价疫苗和四价疫苗的免疫原性和效力

HPV 疫苗因在年轻成年女性中具有明确的临床效力而获得上市许可,四价疫苗在年轻成年男性中的效力也已得到证实。HPV 疫苗接种年龄已获准扩大至女性青少年,该人群不适宜开展疫苗效力试验(既有伦理方面的考虑,也有自感

染至出现可检测到病变的随访时间问题)。一些研究证实, 女性青少年接种 HPV 疫苗后的抗体应答不劣于成年女性的抗体应答(“免疫桥接”)。十分重要的是, 18—26 岁的女性接种 HPV 疫苗(3 剂次接种程序)后, 证明可有效预防 CIN 3, 但目前尚缺乏有关该疫苗预防宫颈癌效力的数据⁴⁹。

(1) 3 剂次接种程序

四价疫苗和二价疫苗最初获得上市许可时均采用 3 剂次接种程序。

在接种 3 个剂次后, 两种疫苗均表现出很高的免疫原性, 而在 9—15 岁年龄组的女性中所观察到的免疫应答最高⁵⁰。接种二价疫苗后, 抗体效价至少在 8.4 年内保持较高水平, 血清阳转率达 100%, 而四价疫苗所诱导的抗体滴度则至少在 8 年内保持较高水平。接种四价疫苗后, 总 IgG 测定表明, 抗 HPV-6、抗 HPV-11、抗 HPV-16 和抗 HPV-18 抗体的血清阳转率分别为 94.3%、89.4%、99.5% 和 88.8%, 而化学发光免疫法(cLIA)测定的相关数据分别为 88.4%、89.4%、99.5% 和 88.8%^{51, 52}。

已有两项 III 期试验评价了四价疫苗⁵³。这两项上市前试验报道, 未感染 HPV 者接种疫苗后对 HPV-16 和 HPV-18 CIN3 病变具有高保护效力 [100% (95% 可信限: 90.5—100)]。四价疫苗的抗感染和预防与 HPV-16 和 HPV-18 相关的宫颈、阴道及外阴病变的临床效力均已得到证明⁵⁰。意向治疗(Intention-to-Treat, ITT)分析所观察到的疫苗临床保护效力比非意向治疗(既往未暴露于 HPV 感染的疫苗受种者)分析所观察到的低 [45.1% (95% 可信限: 29.8—57.3)], 这可能是由于其包含了在纳入观察时已感染 HPV 的女性。如不考虑 HPV 的基因型, 非意向治疗分析表明, 该疫苗预防 CIN 3 的效力为 43.0% (95% 可信限: 13.0%—63.2%), 而意向治疗分析的结果为 16.4% (95% 可信限: 0.4%—30.0%)⁵⁰。

二价疫苗已在两项 III 期试验中接受过评估^{54, 55}。研究发现, 该疫苗对 HPV-16 和 HPV-18 所致的感染和宫颈病变具有高保护效力^{50, 56}。在非“全接种队列”(Total Vaccinated Cohort, TVC)中也观察到了二价疫苗的高保护效力, 其对 CIN3+ 的保护效力为 93.2% (95% 可信限: 78.9%—98.7%) (不考虑 HPV 基因型)。而在 TVC 分析中, 该疫苗对 CIN 3 的保护效力为 45.6% (95% 可信限: 28.8%—58.7%) (不考虑 HPV 基因型)。在另一项疫苗试验中, 该疫苗对 HPV-16/18 所致 CIN 2+ 的保护效力为 89.8% (95% 可信限: 39.5%—99.5%), 对 HPV-16/18 之外的其他致癌性 HPV 所致 CIN 2+ 的保护效力为 59.9% (95% 可信限: 20.7%—80.8%)^{55, 35}。

一项头对头试验(head-to-head trial)比较了二价疫苗和四价疫苗的免疫原性。18—26 岁女性首次疫苗接种后第 7 个月, 二价疫苗所诱导出的抗 HPV-16 和抗 HPV-18 中和抗体分别比四价疫苗高 3.7 倍和 7.3 倍⁵⁷。在更大的年龄组中也观察到了类似的差异。在随访 48 个月后, 各年龄段中二价疫苗所诱导出的抗体几何平均滴度(GMTs)持续高于四价疫苗: 抗 HPV-16 抗体的 GMTs 高 2.0—5.2 倍,

抗 HPV-18 抗体的 GMTs 高 8.6—12.8 倍⁵⁸。然而，这些研究结果的临床意义尚不清楚，因为两种疫苗均有高保护效力、两种疫苗均可诱导出远高于自然感染的抗体滴度，且目前尚缺乏疫苗保护相关性方面的数据。

(2) 2 剂次接种程序

一项系统综述指出,就免疫原性而言,9~14 岁女孩接种 2 剂次 HPV 疫苗不劣于该组人群 3 剂次接种程序或 15~24 岁妇女 3 剂次接种程序^{59, 60}。

在三项随机研究（两项为四价疫苗，一项为二价疫苗）中，比较了女孩 2 剂次接种程序（0、6 个月）和 3 剂次接种程序（0、1 或 2、6 个月）。结果发现，在接种最后一个剂次 1 个月和 24 个月后，前者的几何平均浓度（GMCs）不劣于后者，或不能得出明确结论。在进行评价的所有三个时间点，2 剂次接种程序组的血清阳转率和血清阳性率均不劣于 3 剂次接种程序组，或不能得出明确结论。一些非随机研究比较了女孩二价疫苗 2 剂次接种程序和年龄较大女性 3 剂次接种程序,发现在接种后最多长达 24 个月的随访期内，前者的 GMCs 在所有研究的所有时间点均不劣于或优于后者。现有的所有血清阳转率和血清阳性率方面的数据均表明 2 剂次接种程序不劣于 3 剂次接种程序；这些试验均未提供临床转归方面的数据⁶⁰。两项随机对照试验（RCTs）比较了两种采取不同间隔时间的 2 剂次接种程序(0、2 个月和 0、6 个月；0、6 个月和 0、12 个月)，所有纳入试验的年龄组（9—14 岁、15—19 岁、20—25 岁）在最后一剂次疫苗接种 1 个月后测定 GMCs，发现接种间隔 6 个月组的 GMCs 要优于接种间隔 2 个月组。五项 RCTs 比较了采取不同间隔时间的 3 剂次接种程序(0、1、12 个月和 0、1、6 个月；0、2、12 个月和 0、2、6 个月；0、3、9 个月和 0、2、6 个月；0、6、12 个月和 0、2、6 个月；0、12、24 个月和 0、2、6 个月；0、3、6 个月和 0、2、6 个月)，发现距加强剂次（第 3 剂）的间隔时间越长以及两个基础剂次（前两个剂次）的间隔时间越长，GMCs 水平就越高（与标准的 3 剂次接种程序相比较）⁶⁰。

由于在青少年中验证 HPV 疫苗的效力既不符合伦理原则，也不可行，所以，无论是 3 剂次接种程序还是 2 剂次接种程序，目前均没有青少年 HPV 疫苗保护效力方面的数据⁶¹。有大量研究试图比较接种 1、2 或 3 剂次后的现场效果。在哥斯达黎加开展的一项研究发现，二价疫苗接种一个剂次即可达到高保护效力⁶²。然而，在对这些试验（纳入了未全程免疫的女性）的结果进行解读时，往往会受到多种因素的限制。例如，2 剂次接种程序在给予最后一个剂次前需要有足够的时间（≥4 个月），以使“基础——加强”接种程序能发挥作用。

肛门部位癌前病变、肛门癌和肛门生殖器疣的预防

四价疫苗中含有 HPV-6 和 HPV-11，这也是最常见的两种可导致肛门生殖器疣的 HPV 基因型。四价疫苗 3 剂次接种程序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，并已证明保护期可长达 8

年。血清为疫苗 HPV 基因型阴性的受种者中，9—45 岁的女性和 9—26 岁的男性均观察到高血清阳转率和高抗 HPV 抗体（抗 HPV-6 和抗 HPV-11 病毒样颗粒）水平⁶³。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 HPV-6 和 HPV-11 相关的肛门生殖器疣；对于所有肛门生殖器疣，其效力约为 83%^{50, 64}。在 ITT 分析中，纳入的受种年轻女性为不论之前是否暴露于 HPV，但一生性伴侣最多不超过 4 个，且无宫颈涂片检查异常史者，报告的 HPV 疫苗对所有肛门生殖器疣的效力为 62%^{50, 65}。许多工业化国家（澳大利亚、瑞典、丹麦和美国）在引入国家 HPV 疫苗免疫规划（使用四价疫苗）后，生殖器疣病例大幅下降⁶⁶。另有证据表明，二价疫苗也可提供一定的保护、预防肛门生殖器疣，虽然其保护效力低于四价疫苗^{67, 68}。

近期的一项系统综述发现，对于既往有明确 HPV 暴露史的女性，没有证据表明 HPV 疫苗预防与疫苗本身 HPV 基因型别相关的癌前病变的效力⁶⁹。

免疫功能低下者和/或 HIV 感染者的 HPV 疫苗接种

关于免疫功能低下者和/或 HIV 感染者中 HPV 疫苗免疫原性方面的信息十分有限。有关 HPV 疫苗 3 剂次接种程序用于血清 HIV 阳性的女性^{70, 71}和男性⁷²以及 7—12 岁感染 HIV 儿童⁷³的数据消除了人们对疫苗安全性的疑虑⁷⁴。HIV 阳性者接种 HPV 疫苗后的血清阳性率与 HIV 阴性受种者相当⁷⁵，无论其是否正在接受抗逆转录病毒治疗⁷⁶。目前尚未获得有关二价疫苗或四价疫苗 2 剂次接种程序用于 HIV 感染者的免疫原性方面的数据。

交叉保护

如采取 3 剂次接种程序，这两种 HPV 疫苗均可对疫苗未包含的 HPV 基因型提供一定的交叉保护。

二价疫苗可诱导出较强的针对 HPV-31、HPV-33、HPV-45 和 HPV-52 的中和抗体应答（血清阳性率超过 50%）。四价疫苗可诱导出针对 HPV-31、HPV-33 和 HPV-52 的中和抗体应答。已有文献报告，二价疫苗受种者中抗非疫苗包含的 HPV 基因型的血清中和抗体应答比四价疫苗受种者中更广、更强。这种交叉保护的临床意义和持续期目前尚不清楚^{77, 78, 79}。两种疫苗的交叉保护程度似乎存在差异⁸⁰。

联合完成的数项 III 期效力研究（中位数随访期为 3.7 年）评估了四价疫苗预防 CIN（任何级别）的效力及其预防 10 种非疫苗包含的、但在结构上与 HPV-16 或 HPV-18 相关的 HPV 基因型（HPV-31、33、35、39、45、51、52、56、58 和 59）所诱发的 CIN 2 级/3 级或宫颈原位腺癌（AIS）的效力。就综合终点而言，已证明四价疫苗对主要与 HPV-16 相关的 HPV-31 的保护效力有统计学意义；而对其他与 HPV-18 相关的 HPV 基因型（含 HPV-45），其保护效力无统计学意义。对于上述 10 种 HPV 基因型而言，仅对 HPV-31 的保护效力具有统计学意义。

已就二价疫苗未包含的 12 种致癌性 HPV 基因型，对二价疫苗 3 剂次接种程序预防组织病理学和病毒学终点（持续感染）的交叉保护效力进行了评估。在所有研究队列中，对 HPV-31、HPV-33 和 HPV-45 的 6 个月持续感染和 CIN 2 等终点的交叉保护均显示有统计学意义。

免疫保护期

两项关于二价疫苗和四价疫苗采用 3 剂次接种程序所获数据的文献综述（一项为系统综述，另一项为描述性综述）的结论是，血清抗体在接种第 3 剂次疫苗后迅速达到峰值，约在 2 年后进入平台期，并在接种后至少 5 年内保持稳定^{81, 51}。已经证实，二价疫苗 3 剂次接种程序对 HPV-16/18 相关感染及其所致宫颈病变的免疫原性和保护效力可分别长达 8.4 年和 9.4 年⁸²。四价疫苗 3 剂次接种程序的长达 8 年的免疫原性数据表明，抗 HPV-18 抗体滴度约在 4 年后逐渐降低，而对 HPV-16/18 相关感染及其所致宫颈病变的保护效力则可持续 8 年^{51, 52}。这些发现符合当前的认知，即：在抗体滴度过低、无法用现有的检测方法检出时，其保护效力依然持续存在。此外，长期的随访研究显示，疫苗接种后，其有效性可持续存在达 8 年之久。

9—14 岁女孩采用二价疫苗 2 剂次（0、6 个月）接种程序，其抗体水平在首次接种后 5 年内仍可保持与 15—25 岁女性采用已获批准的 3 剂次接种程序所产生的抗体水平相当，表明他们的抗体衰减动力学相似。目前，尚不清楚是否有必要在完成基础免疫数年后再接种加强剂次（基础和基础——加强）。根据现有的采用二价疫苗 3 剂次接种程序完成基础免疫后 9 年的随访数据，没有证据表明该疫苗针对 HPV-16/18 相关的感染和 CIN3 病变的保护效力会随着时间的推移而消退⁸³。

常规使用四价 HPV 疫苗可显著降低肛门生殖器疣的发病率⁶⁸。有证据表明，疫苗减少了年轻成年女性中严重宫颈异常和癌前宫颈病变的发生^{84, 85}。此外，有数据显示，疫苗接种显著降低了年轻成年女性群体的各基因型 HPV 患病率⁸⁶。

疫苗的安全性

世卫组织全球疫苗安全咨询委员会（GACVS）定期审议了 HPV 疫苗的安全性。该委员会审议了美国、澳大利亚、日本和疫苗厂商的上市后监测数据。所有来源的数据都肯定了这两种疫苗的安全性。2014 年 3 月，GACVS 得出结论认为，这两种 HPV 疫苗的安全性都很好^{87, 88}。

局部反应：注射部位疼痛十分常见，高达 80% 的二价疫苗或四价疫苗受种者均有报告。约 6% 的受种者报告有剧烈疼痛（自发性疼痛或疼痛已影响正常活动）。四价疫苗上市前安慰剂——对照临床试验显示，接种部位的不良反应包括疼痛（84%）、发红（<25%）和肿胀（25%），其中试验组疼痛的发生率高于安慰剂组——

注射单纯生理盐水的安慰剂组为 49%，含铝安慰剂组为 75%。接种二价 HPV 疫苗后的局部不良反应与之相似：78% 的受种者出现注射部位疼痛；相比之下，疼痛的发生率在仅接种佐剂的受试者中为 52%，在接种甲肝疫苗者中为 59%。一项临床试验中，共有 1000 多名 18—45 岁女性接种二价疫苗或四价疫苗，其中，二价疫苗组的局部反应发生率要高于四价疫苗组。注射部位的反应包括疼痛（二价疫苗组：92.9%；四价疫苗组：71.6%）、皮肤发红（二价疫苗组：44.3%；四价疫苗组：25.6%）和肿胀（二价疫苗组：36.5%；四价疫苗组：21.8%）⁸⁹。

一项关于 HPV 疫苗安全性的证据综述认为，两种疫苗均伴有较高的注射部位反应率（特别是疼痛），但此类不良反应通常历时较短，并可自行消退⁹⁰。

全身性反应：四价疫苗上市前临床试验对接种疫苗后 15 天内的全身不良事件进行了监测。发热是唯一报告的不良事件，见于 >10% 的受种者，且要高于安慰剂组（分别为 10.1% 和 8.4%）。其他次要的全身不良事件也有报告，但疫苗组与安慰剂组的差别小于 0.5%。可能与接种 HPV 疫苗相关的轻度全身不良反应事件，包括头痛、头晕、肌痛、关节痛、和胃肠道症状（恶心、呕吐、腹部疼痛等）。一项研究直接对二价疫苗和四价疫苗进行了比较，发现两组全身性反应的发生率基本相当，仅疲乏 [二价疫苗组：49.8%（95% 可信限：45.5—54.2%）；四价疫苗组：39.8%（95% 可信限：35.6—44.1%）和肌痛 [二价疫苗组：27.6%（95% 可信限：23.8—31.6%）；四价疫苗组：19.6%（95% 可信限：16.3—23.3%）] 两组间存在显著差异⁸⁸。

上市后监测显示，受种者报告的全身性不良反应通常较轻微并具有自限性。像其他许多疫苗一样，HPV 疫苗也有接种后晕厥的报告，但通过适当的护理可使其发生数量减至极少并避免出现并发症⁹⁰。

在上市前临床试验中，无论是四价疫苗还是二价疫苗均未发现可归因于疫苗的严重不良事件⁹¹。上市后临床试验中，有一项随机队列研究比较了四价疫苗和二价疫苗在 18—45 岁女性中接种的安全性，对接种后 7 天和 30 天的全身性不良事件进行监测。在两组的新发慢性疾病（含新发自身免疫疾病）之间未发现具有临床意义的差异。随访至末次 HPV 疫苗接种后 18 个月（即首次 HPV 疫苗接种后 24 个月），两组的随访结果仍然是相似的⁸⁹。有些病例报告将受种者新近发生的多种慢性疾病（包括自身免疫性疾病）归咎于 HPV 疫苗接种。但是，在一项实施良好的基于人群的 HPV 疫苗上市后安全性监测中，未发现 HPV 疫苗与这些疾病之间存在关联。

一项对常规使用已超过 4 年的二价疫苗上市后安全性监测的综述，未发现疫苗接种后发生潜在的免疫介导疾病的表现或趋势⁹²。该项研究中所观察到的贝尔氏麻痹和确诊的格林——巴利综合征的发生率与一般人群中的预期发病率相当。

尽管目前有关 HPV 疫苗接种于免疫功能低下者和/或 HIV 感染者的安全性和免疫原性的信息还很有限，但在这些人群中接种 HPV 疫苗看来是安全的⁷⁶。

种于 9 岁以下儿童接种 HPV 疫苗的安全性和效力尚不明确。

妊娠期接种：由于未在孕妇中开展过控制良好的研究，为安全起见，目前尚不推荐孕妇接种 HPV 疫苗。不过，也已经有了一些这方面的资料，其来源是因疏忽而纳入 III 期临床试验的孕妇（其妊娠结局已知），以及通过妊娠登记制度获得。与安慰剂组或对照疫苗组相比，接种 HPV 疫苗的孕妇在妊娠结局或胎儿发育方面均未发现有特别的安全性问题^{93, 94}。

据对四价疫苗上市后监测数据（来自包括美国、法国和加拿大妇女的 6 年大规模妊娠登记数据）的评估推算⁹⁵，严重出生缺陷的患病率为 2.5/100 活产新生儿（95%可信限：1.7—3.4）。这并未超出预设的参比患病率（2.67/100 活产新生儿）。自发性流产的总体发生率为 6.7/100 妊娠结局（95%可信限：5.5%—8.2%）。胎儿死亡 12 例 [0.8/100 妊娠结局（95%可信限：0.4%—1.4%）]，就某一特定异常而言未见群集性死亡。一项综述总结了二价疫苗上市后常规使用超过 4 年的安全性监测数据，发现因疏忽而接种该疫苗的孕妇的妊娠结局与文献报道的未接种疫苗孕妇的估测妊娠结局相似。有关妊娠期因疏忽而接种 HPV 疫苗的安全性数据使人们消除了疑虑⁹⁶。

与其他疫苗同时接种

根据疫苗厂商提供的资料，两种 HPV 疫苗可与含白喉（d）、破伤风（T）和无细胞百日咳成分以及含或不含灭活脊髓灰质炎疫苗（IPV、dTpa 或 dTpa-IPV）的加强疫苗剂次同时接种，其抗体应答不会对任一疫苗的任何成分构成具有临床意义的干扰。在接种二价疫苗一个月后相继接种 dTpa-IPV 联合疫苗，其诱导的抗 HPV-16 和抗 HPV-18 抗体几何平均滴度（GMTs）可能会低于只接种 HPV 疫苗。这一现象的临床意义目前尚不清楚。HPV 疫苗也许可以与甲肝疫苗（灭活）+乙型肝炎疫苗的联合疫苗或与乙型肝炎疫苗同时接种。同时接种后，抗 HBs 抗体 GMTs 会显著下降，但其临床意义目前尚不清楚。如 HPV 疫苗与另一以注射方式接种的疫苗同时接种，则两种疫苗应接种于不同的注射部位^{32,33}。

疫苗厂商提供的信息得到了两项系统综述的支持^{97, 89}。这两项系统综述总结了现有的关于 HPV 疫苗与不同疫苗同时接种的安全性和免疫原性的研究，其结论是：HPV 疫苗与其他疫苗同时接种后，其诱导的免疫应答并不劣于单独接种，且总体的不良反应（包括局部反应和全身不良事件）无显著增加。这两项综述也包含了 HPV 疫苗与脑膜炎球菌结合疫苗同时接种的研究。

不过，迄今尚无文献提及有关 HPV 疫苗与其他疫苗（包括流感疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗或风疹疫苗）同时接种的研究。

成本效果分析

在评估 HPV 疫苗的成本效果时，很大程度上会受到以下参数的影响：疫苗价格、实施成本、HPV 患病率、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^{98, 99, 100}。基于国别证据的全球成本效果分析显示，为青春期前的女孩提供 HPV 疫苗接种通常具备成本效益。在资源有限的地区尤其如此，因为其他宫颈癌预防控制措施在这些地区的覆盖率通常较低^{101, 102, 103}。由于引进疫苗的决定经常会受资助机构的影响，因此，在资源有限的地区，进行预算影响评估是十分有意义的，重点涉及节约成本、经济承受能力和可持续性^{99, 100, 104}。

对不同免疫接种程序的增量成本-效果进行评估时，经常会受保护期假设的影响。在两个动态模型中（一个是分室传播模型¹⁰⁵，另一个是基于个体的传播模型^{106, 107}），研究人员评估了 HPV 疫苗、HPV 感染、性传播和疾病自然史的影响。两种模型均预测，假设女性 2 剂次接种程序的保护期 ≥ 20 年，则加种第 3 剂后仅能预防非常有限的病例数。不过，如果保护期低于 10 年，加种第 3 剂所获的额外效益将大得多。在高收入地区，如果疫苗保护期为 10~20 年，加种第 3 剂被认为不具备成本效益。2 剂次或 3 剂次接种程序在低收入地区或中等收入地区的成本效果仍有待进一步研究。

一些在高收入地区开展的研究报道，如果 HPV 疫苗在女孩中已达到较高的接种率，为预防宫颈癌，在青春期男孩中接种 HPV 疫苗可能具备潜在的成本效益^{108, 109}。不过，大多数在高收入地区进行的分析表明，将 HPV 疫苗接种扩大至男孩并不具备成本效益，除非女性 HPV 疫苗接种率低和/或疫苗价格非常低。¹¹⁰ 特别地，在加拿大的一个模型提示¹¹¹，将 HPV 疫苗的接种对象扩大至男孩后所获得的额外效益极其有限。在巴西，一项成本效果评估的假设如下：接种 HPV 疫苗可在既往未感染 HPV 的个体中预防 HPV-16 和 HPV-18，且为终生保护；男孩和女孩的 HPV 疫苗接种率自 0 至 90% 不等；每个受种者所需成本自 25 美元至 400 美元不等。当接种率达到 90% 时，如仅接种女孩可使癌症风险降低 63%；如将男孩也纳入接种对象，则仅能将癌症风险再减少 4%。如每接种一人所需的成本为 50 美元，则仅接种女孩的成本为 200 美元/挽救的生命年（year of life saved, YLS），而同时接种女孩和男孩的成本自 810—18650 美元/YLS 不等，具体取决于 HPV 疫苗覆盖率。就所有的疫苗覆盖率水平而言，提高女孩 HPV 接种率较之将男孩纳入 HPV 疫苗接种规划更为经济有效¹¹²。

世卫组织的立场

WHO 确认宫颈癌和其他 HPV 相关疾病在全球性公共卫生问题中的重要性并再次建议具备下述条件的国家应将 HPV 疫苗纳入其国家免疫规划：预防宫颈癌和/或其他 HPV 相关疾病已成为公共卫生领域重点任务；引进 HPV 疫苗在规

划方面是可行的；持续的资金来源能得到保障；考虑了本国或本区域 HPV 疫苗接种策略的成本效果问题。无论是二价还是四价 HPV 疫苗均具有极佳的安全性和效力。

实施的战略：应引进 HPV 疫苗并将其作为协调一致的综合预防宫颈癌和其他 HPV 相关疾病的战略的一部分。该策略还应包括：教育女性减少获得 HPV 感染的高危行为、培训医务工作者和为妇女提供有关宫颈癌前病变和宫颈癌的筛查、诊断和治疗的信息。该战略还应包括增加获取优质筛查和治疗服务以及得到侵袭性癌的治疗和姑息治疗的途径。引进 HPV 疫苗不应对制订和维持有效的宫颈癌筛查项目造成影响或挤占其资金。HPV 疫苗接种是一级预防措施，不应排除之后需要进行宫颈癌筛查，因为 HPV 疫苗并不能预防所有高危 HPV 基因型。应寻求各种机会，将 HPV 疫苗的引进与其他针对年轻人的规划相结合（例如，通过青少年卫生服务）。但是，不应由于不能与其他相关的干预措施同时实施而延缓 HPV 疫苗的引进。

有关各种疫苗投放策略（包括大规模免疫接种运动、卫生机构定点接种、外展和基于学校的疫苗接种活动）的经验还在不断积累。各国采取的策略应该是：**(i)**与本国疫苗投放的基础设施和冷链能力相匹配；**(ii)**经济上能承受、符合成本效益原则、可持续开展；**(iii)**尽可能达到最高的接种率。考虑以分阶段方式引进疫苗的国家，疫苗投放策略的优先重点应是成年后获得宫颈癌筛查机会较低的人群。

主要和次要目标人群：为预防宫颈癌，世卫组织推荐的接种 HPV 疫苗的目标年龄人群是 9—13 岁的女孩，即在进入性活跃期之前。这是因为 HPV 疫苗用于无 HPV 暴露史者最为有效。

疫苗接种策略的首要重点，是在世卫组织推荐的 9—13 岁女孩这一主要目标人群中实现高接种率。只有在以下情况，即，具备可行性、经济上可承受、符合成本效益原则，以及不分散用于主要目标人群疫苗接种或有效的宫颈癌筛查项目的资源，才推荐在次要目标人群（较大的女性青少年和年轻妇女）中开展 HPV 疫苗接种。

不推荐将男性 HPV 疫苗接种列为优先重点，特别是在资源有限的地区。因为现有的证据表明，当前首要任务应当是在年轻女性中及时接种 HPV 疫苗并使每剂次达到高接种率，从而减少宫颈癌的发生。

疫苗接种程序：世卫组织获悉，有一项证据性综述表明 2 剂次 HPV 疫苗接种程序的抗体几何平均浓度（GMCs）不劣于 3 剂次疫苗接种程序，并认识到其在节约成本和规划性方面的优势。世卫组织已由以前推荐 3 剂次接种程序而改为推荐 2 剂次接种程序，且两个剂次的间隔时间也更为灵活，以利于疫苗接种。

就二价疫苗和四价疫苗而言，推荐在 15 岁以下女孩中采用间隔时间为 6 个月的 2 剂次接种程序。如接种第 2 剂次时已年满 15 岁，2 剂次接种程序也可提供足够的免疫保护。

世卫组织未推荐两个剂次之间的最大间隔时间。不过，世卫组织建议最大间隔时间不超过 12—15 个月，以在进入性活跃期之前及早完成接种程序。如两个剂次的间隔时间短于 5 个月，则应在接种首剂后至少间隔 6 个月再接种第 3 剂。

建议年满 15 岁的女性、免疫功能低下者和/或 HIV 感染者（无论其是否正在接受抗逆转录病毒治疗）采用 3 剂次接种程序（0、1-2、6 个月）。无需在接种 HPV 疫苗前筛查 HPV 感染或 HIV 感染。

与其他疫苗同时接种：两种 HPV 疫苗均可与其他灭活疫苗和活疫苗同时接种，但应使用单独的注射器并选择不同的注射部位。

HPV 疫苗的互换使用：有关这两种 HPV 疫苗互换使用时的安全性、免疫原性或效力的资料十分有限。二价疫苗和四价疫苗在特性、组分和适应证方面各不相同；在两种疫苗都使用的地区，应努力做到同一接种程序的各剂次使用同一种疫苗。不过，如果不知道上一剂次接种的是何种疫苗或已无法获得该种疫苗，可接种任何一种疫苗以完成推荐的接种程序。

安全性：接种 HPV 疫苗后出现的不良事件通常并不严重，且持续时间短。两种疫苗均可用于免疫功能低下者和/或 HIV 感染者。有关妊娠期接种 HPV 疫苗的安全性数据有限，因此应避免孕妇接种 HPV 疫苗。如年轻女性在开始疫苗接种程序后妊娠，则所余剂次应延后至妊娠接束后再接种。哺乳并非 HPV 疫苗接种的禁忌证。从现有证据来看，哺乳期女性接种 HPV 疫苗后，母亲和婴儿发生疫苗相关不良事件的风险并未升高。

如受种者对前一剂次或对疫苗内某一成分有严重过敏史，则不得接种 HPV 疫苗。

旅行者和医务人员：旅行者和医务人员发生 HPV 感染的风险并不是特别高，因此对这些人并无特殊的 HPV 疫苗接种建议。

HPV 疫苗的选择：在选择 HPV 疫苗时，应基于对当地相关数据的评估结果，并考虑多种因素，包括主要的 HPV 相关公共卫生问题（宫颈癌、其他肛门与生殖器癌或尖锐湿疣）和所批准的疫苗接种的目标人群。决策者还应考虑疫苗产品独有的特点，如价格、供应和规划性方面的问题。

监测：监测 HPV 相关疾病既不是启动 HPV 疫苗接种规划的先决条件，也不是其基本要求。监测 HPV 疫苗的影响并非易事，应有强大的技术支持，并清楚了解相关的注意事项，以避免得出错误的结论。需要获得完整而准确的关于 HPV 疫苗接种率（分剂次和年龄）的信息，以监测免疫规划的绩效和解释用于衡量疫苗影响力的数据。

在性活跃的年轻妇女中对不同 HPV 基因型的感染流行情况进行监测有利于及早确定疫苗的有效性；不过，这需要有相当的承诺，即至少 5—10 年的资源投入。因此，并不推荐所有的国家都要采用这一策略¹¹³。但是，各国均应考虑建立或健全综合性癌症登记或专门的宫颈癌登记¹¹⁴。宫颈癌登记对于衡量 HPV 疫苗接种规划和宫颈癌筛查项目的影响十分必要。

与引进其他新疫苗一样，有关 HPV 疫苗安全性的上市后监测工作的安排均应到位。对于任何严重的不良事件，迅速开展严格的调查有助于维持公众对免疫规划的信心。

研究工作的重点：需要进一步针对 2 剂次和 3 剂次接种程序开展研究，以获得有关更长期的临床效果和保护期的数据。在低收入国家对健康年轻女性和特殊人群 [如：HIV 感染者、营养不良的青少年和（地方性流行）疟疾感染者] 开展多中心研究，以提供有关 HPV 疫苗在这些人群中影响的更多证据。在低收入地区和中等收入地区，需要进一步评估 2 剂次和 3 剂次接种程序的成本效益和影响。

¹ 见 http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/presentations_background_docs/en/, 访问日期：2014年7月。

² Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*, 2010;202(12):1789–1799.

³ Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a metaanalysis update. *Int J Cancer*, 2007;121:621–632.

⁴ Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw K, Barr E. Progression and regression of incident cervical HPV 6, 11, 16 and 18 infections in young women. *Infectious Agents and Cancer*, 2007; 2:15. doi:10.1186/1750-9378-2-15.

⁵ Olesen TB, Munk C, Christensen J, Andersen KK, Kjaer SK. Human papillomavirus prevalence among men in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, 2014 May 7. doi:10.1136/sextrans-2013-051456.

⁶ Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review. *J Adolesc Health*, 2011;48(6):540–552.

⁷ Schim van der Loeff MF, Mooij SH, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. HPV and Anal Cancer in HIV-Infected Individuals: A Review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014 Jul 3.

⁸ Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, Palefsky JM, et al. External Genital Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors Among Heterosexual Men on 5 Continents. *JID*, 2011;203(1): 58–65.

⁹ Walboomers JL, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*, 1999;189:12–19.

¹⁰ Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4):244–265.

¹¹ de Sanjose S, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a

-
- retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncology*, 2010;11:1048–1056.
- ¹² Alemany L, de Sanjosé S, Tous S, Quint W, et al. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007. *Int J Cancer*, 2014;135(1):88–95.
- ¹³ Globocan 2012: <http://www.globocan.iarc.fr>, 访问日期: 2014年7月.
- ¹⁴ Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, Langenberg A, Yen TS, Ralston R. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol*, 1995;33(8):2058–2063.
- ¹⁵ Sturegard E, Johansson H, Ekstrom J, Hasson BG, Johnsson A, Gustafsson E, Dillner J, Forslund O. Human papillomavirus typing in reporting condyloma. *Sex Transm Dis*, 2013;40: 123–129.
- ¹⁶ Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infectious Diseases*, 2013;13:39.
- ¹⁷ de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*, 2012; 13: 607–615.
- ¹⁸ International Agency for Research on Cancer. Human Papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: A review of human carcinogens: Biological agents. Vol 100B. Lyon, IARC, 2012 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf>, 访问日期: 2014年9月)。
- ¹⁹ International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones, 2014 (<http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>, 访问日期: 2014年9月)。
- ²⁰ Doorbar J et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*, 2012; 30S: F55-F70.
- ²¹ International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group Report: Primary End - Points for Prophylactic HPV Vaccine Trials. Vol 7. Lyon, IARC, 2014 (http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HP_VaccineTrials.pdf).
- ²² Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, et al. Human Papillomavirus human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*, 2012;30S:F168-74.
- ²³ Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Seminars in pediatric infectious diseases*, 2005;16(4):306–316.
- ²⁴ International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. Vol. 90. Lyon, IARC, 2007 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>).
- ²⁵ Singhal P, Naswa S, Marfatia YS. Pregnancy and sexually transmitted viral infections. *Indian J Sex Transm Dis*, 2009;30(2):71–78.
- ²⁶ Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*, 2012;25(2):215–222.
- ²⁷ Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 1998;338:423–428.

-
- ²⁸ Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *JC Curr Probl Dermatol*, 2014;45:58–74.
- ²⁹ WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94830/1/9789241548694_eng.pdf, 访问日期: 2014年7月)。
- ³⁰ WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women, 2013. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf?ua=1, 访问日期: 2014年7月)。
- ³¹ WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia, 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf?ua=, 访问日期: 2014年7月)。
- ³² 见http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf, 访问日期: 2014年7月。
- ³³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf, 访问日期: 2014年7月。
- ³⁴ 本节所述信息引自产品说明书。世卫组织的相关建议见本文件最后一节。
- ³⁵ Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine*, 2014;32:1595–1601.
- ³⁶ Breitburd F, et al. Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomaviruses (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol*, 1995;69:3959–3963.
- ³⁷ Suzich JA, et al. Systematic immunization with papillomaviruses L1 protection completely prevents the development of viral mucosal papilloma. *PNAS*, 1995;92(25):11533–11557.
- ³⁸ Mamani-Matsuda M, Cosma A, Weller S, et al. The human spleen is a major reservoir for long-lived vaccinia virus-specific memory B cells. *Blood*, 2008;111(9):4653–4659.
- ³⁹ Ahuja A, Anderson SM, Khalil A, Shlomchik MJ. Maintenance of the plasma cell pool is independent of memory B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105(12):4802–4807.
- ⁴⁰ Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006;24(33-34):5937–5949.
- ⁴¹ Dauner JG, Pan Y, Hildesheim A, Harro C, Pinto LA. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*, 2010;28(33):5407–5413.
- ⁴² Safaeian M, Porras C, Pan Y, et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica vaccine trial. *Cancer Prev Res*, 2013; 6:1242–1250.
- ⁴³ Safaeian M, Porras C, Schiffman M, et al. Costa Rican Vaccine Trial Group. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst*, 2010;102(21):1653–1662.

-
- ⁴⁴ Harper et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomized control trial. *Lancet*, 2006;367:1247.
- ⁴⁵ Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, Weiss NS, Koutsky LA. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*, 2009;27(41):5612–5619.
- ⁴⁶ Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007;25(26):4931–4939.
- ⁴⁷ WHO Human Papillomavirus Laboratory Manual (WHO/IVB/10.12). 见: http://www.who.int/immunization/hpv/learn/hpv_laboratory_manual__who_ivb_2009_2010.pdf, 访问日期: 2014年9月。
- ⁴⁸ 见 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_962_eng.pdf?ua=1, 访问日期: 2014年7月。
- ⁴⁹ 科研证据分级——表 1:年轻女性接种 HPV 疫苗的效力. 见 http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_young_females.pdf.
- ⁵⁰ Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*, 2012;30 Suppl 5:F123-38.
- ⁵¹ Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Hum Vaccin*, 2011;7(2):161–169.
- ⁵² Ferris, D, Samakoses, R., Block, S.L, et al, Long Term Study of a quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine, *Pediatrics*, 2014, 134: e657-e665.
- ⁵³ Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. On behalf of FUTURE I/II Study Group. Four years efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomized controlled trial. *BMJ*, 2010;341:c3493.
- ⁵⁴ Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet*, 2009;374(9686):301–314.
- ⁵⁵ Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R; CVT Group. 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. *Vaccine*, 2014 Sep 3;32(39):5087–5097. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.038.
- ⁵⁶ 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. *Human Vaccin Immunother*, 2012;8:390–397.
- ⁵⁷ Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil R human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccines* 2009;5(10):705–719.
- ⁵⁸ Einstein M. On behalf of the HPV-010 Study Group. Comparison of immunogenicity of two

-
- prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines as month 48. *Int J Gynecol Obstetrics*, 2012;119S3:S334.
- ⁵⁹ 科研证据分级——表 2: 在免疫功能正常的女童中接种 2 剂次或 3 剂次 HPV 疫苗后的免疫原性。见 http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_immunogenicity_2vs3_immunocompetent.pdf.
- ⁶⁰ D'Addario M, Scott P, Redmond S, Low N. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). 见: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules: Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014: 附件 1 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPVEvidencebasedrecommendationsWHO_withAppendices2_3.pdf?ua=1, 访问日期: 2014 年 7 月)。
- ⁶¹ 科研证据分级——表 3: 在免疫功能正常的女童中接种 2 剂次或 3 剂次 HPV 疫苗后预防宫颈癌的效力。见 http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_2vs3_immunocompetent.Pdf.
- ⁶² Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:1444–1451. doi: 10.1093/jnci/djr319.
- ⁶³ McCormack PL. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. *Drugs*, 2014;74(11):1253–1283.
- ⁶⁴ Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Nat Cancer Inst*, 2010;102(5):325–339.
- ⁶⁵ 科研证据分级——表 4: 在免疫功能正常的女童中接种 HPV 疫苗后预防肛门生殖器疣的效力。见: http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_protection_warts_immunocompetent.pdf
- ⁶⁶ Ali H, Donovan B, Wand H, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*, 2013;346:f2032.
- ⁶⁷ Howell-Jones et al. Declining Genital Warts in Young Women in England Associated With HPV 16/18 Vaccination: An Ecological Study. *J Infect Dis* 2013;208:1397–1403.
- ⁶⁸ Blomberg M et al., Strongly Decreased Risk of Genital Warts After Vaccination Against Human Papillomavirus: Nationwide Follow-up of Vaccinated and Unvaccinated Girls in Denmark. *Clin Infect Dis*, 2013; 57 (7): 929–934, doi: 10.1093/cid/cit436.
- ⁶⁹ Miltz A, Price H, Shamanesh M, et al. Systematic review and meta-analysis of 11-VLPbased Human Papillomavirus vaccine efficacy against anogenital pre-cancer in women with evidence of prior HPV exposure. *Plos One*, 2014;9; 3:e90348
- ⁷⁰ Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1-Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (1):127–135.

-
- ⁷¹ Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV infected young women *Clin Infect Dis*, 2013;57(5):735–744.
- ⁷² Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*, 2010;202:1246–1253.
- ⁷³ Levin MJ, Moscicki AB, Song L, Fenton T, Meyer WA, Read JS, Handelsman EL, Nowak B, Sattler CA 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 Acquir Immune Defic Syndr*, 2010; 55(2):197–204.
- ⁷⁴ 科研证据分级——表 5: 在已感染 HIV 的女童中接种 HPV 疫苗的安全性。见 http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety_hiv.pdf.
- ⁷⁵ 科研证据分级——表 6: 在已感染 HIV 的女童中接种 HPV 疫苗的效力。见 http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_efficacy_hiv.pdf
- ⁷⁶ Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K, Durand C, Hervé C, Descamps D. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomized placebo-controlled study. *Vaccine*, 2013 Nov 19;31(48):5745–53. doi:10.1016/j.vaccine.2013.09.032. Epub 2013 Oct 1. PubMed PMID: 24091311.
- ⁷⁷ MalagonT, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis*, 2012;12:781–789.
- ⁷⁸ Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, Dauner JG, Pan Y, Porras C, et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralising antibodies that may mediate cross-protection. *Vaccine* 2011;29(11): 2011–2014.
- ⁷⁹ Draper E, et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *Plos One*, 2013;8:e61825.
- ⁸⁰ Markovitz LE, et al. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP. *MMWR Recommendations and Reports* August 29, 2014/63(RR05);1–30.
- ⁸¹ Erickson BK, Landers EE, Huh WK. Update on Vaccination Clinical Trials for HPVRelated Disease. *Clinical Therapeutics*, 2014;36(1):8–16.
- ⁸² 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. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2014;10(8).
- ⁸³ 科研证据分级——表 7: 在免疫功能正常的女性中接种 HPV 疫苗后疫苗的保护期。见 http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_duration_immunocompetent.pdf.
- ⁸⁴ Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med*, 2013;11:227.
- ⁸⁵ Powell SE, Hariri S, Steinau M, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*, 2012;31:109–113.
- ⁸⁶ Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2014; 14:958–966.

-
- ⁸⁷ GACVS 关于 HPV 疫苗安全性的最新信息. (2013 年 6 月 13 日, 日内瓦) (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf 和 http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8829.pdf?ua=1, 访问日期: 2014 年 9 月)。
- ⁸⁸ GACVS 关于 HPV 疫苗接种的持续安全性的声明 (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HP_V12_Mar_2014.pdf?ua=1, 访问日期: 2014 年 9 月)。
- ⁸⁹ Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin*, 2011; 7: 1343–1358. doi: 10.4161/hv.7.12.18281
- ⁹⁰ Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf*, 2013;36(6):393–412.
- ⁹¹ 科研证据分级——表 8: 在年轻女性中接种 HPV 疫苗后的安全性。见 http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_safety.pdf.
- ⁹² Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F, Baril L, Arellano F. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014;23(5):456–465.
- ⁹³ FDA Cervarix. 全文订阅信息, 2009。见 <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm186981.pdf>.
- ⁹⁴ Wacholder S, Chen BE, Wilcox A, Macones G, Gonzalez P, Befano B, Hildesheim A, Rodríguez AC, Solomon D, Herrero R, Schiffman M; CVT group. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*, 2010 Mar 2;340:c712. doi:10.1136/bmj.c712. PubMed PMID: 20197322; PubMed Central PMCID:PMC2831171.
- ⁹⁵ Goss MA, Lievano F, Seminack MM, Dana A. No adverse signals observed after exposure to human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine during pregnancy: 6-year pregnancy registry data. *Obstet Gynecol*, 2014;123 Suppl 1:93S.
- ⁹⁶ Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL, Saah A, Marino D, Ryan D, Radley D, Zhou H, Haupt RM, Garner EI. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*, 2009;114(6):1179-88. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c2ca21.
- ⁹⁷ Noronha AS, Markowitz LE, Dunne EF. Systematic review of human papillomavirus vaccine coadministration. *Vaccine* 2014;32(23):2670–2674.
- ⁹⁸ Jit M, Demarteau N, Elbasha E, Ginsberg G, Kim J, Praditsithikorn N, Sinanovic E, Hutubessy R. Human papillomavirus vaccine introduction in low-income and middle-income countries: guidance on the use of cost-effectiveness models. *BMC Med*, 2011;9:54.
- ⁹⁹ Jit M, Levin C, Brisson M, Levin A, Resch S, Berkhof J, Kim J, Hutubessy R. Economic analyses to support decisions about HPV vaccination in low- and middle-income countries: a consensus report and guide for analysts. *BMC Med*, 2013;11:23.

-
- ¹⁰⁰ Goldie SJ, O'Shea M, Diaz M, Kim SY. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16,18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reprod Health Matters*, 2008;16(32):86–96.
- ¹⁰¹ 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. *BMC Infect Dis*, 2011;11:174.
- ¹⁰² Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*, 2013;31(37):3786–3804.
- ¹⁰³ Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Global Health*, 2014; 2(7):e406.
- ¹⁰⁴ Levin A, Wang SA, Levin C, Tsu V, Hutubessy R. Costs of Introducing and Delivering HPV Vaccines in Low and Lower Middle Income Countries: Inputs for GAVI Policy on Introduction Grant Support to Countries. *PLoS One*, 2014;9(6):e101114.
- ¹⁰⁵ Jit M, Choi YH, Laprise JF, Boily MC, Drolet M, Brisson M. Two-dose strategies for human papillomavirus vaccination: how well do they need to protect? *Vaccine*, 2014;32(26):3237–3242.
- ¹⁰⁶ Van de Velde N, Brisson M, Boily MC. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis. *Vaccine* 2010;28(33):5473–5484.
- ¹⁰⁷ Brisson M, Laprise JF, Drolet M, Van de Velde N, Franco EL, Kliewer EV, Ogilvie G, Deeks SL, Boily MC. Comparative cost-effectiveness of the quadrivalent and bivalent human papillomavirus vaccines: a transmission-dynamic modeling study. *Vaccine*, 2013;31(37):3863–3871.
- ¹⁰⁸ Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Dunne EF, Markowitz LE. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine*, 2011 Oct 26;29(46):8443-50.doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.096.
- ¹⁰⁹ Burger EA, Sy S, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One*, 2014;9(3):e89974.
- ¹¹⁰ 科研证据分级——表 9：男性接种 HPV 疫苗以降低女性中宫颈癌的发病率。见 http://www.who.int/immunization/position_papers/hpv_grad_male_vaccination.pdf.
- ¹¹¹ Brisson M, Van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily M-C. Incremental Impact of Adding Boys to Current Human Papillomavirus Vaccination Programs: Role of Herd Immunity. *J Infect Dis*, 2011; 204:372–376.
- ¹¹² Kim JJ, Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007;97:1322–1328.
- ¹¹³ 世卫组织关于适宜的 HPV 疫苗监测的结论可参见 WER No. 25, 2010, pp. 237–243 以及以下网址：http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.05_eng.pdf?ua=1.
- ¹¹⁴ IARC. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treportpub/treport-pub43/index.php>).