

人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识

中华医学会妇科肿瘤学分会，中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会

通信作者：马 丁¹，魏丽惠²，谢 幸³，孔北华⁴

¹ 华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科，武汉 430030，E-mail: dma@tjh.tjmu.edu.cn

² 北京大学人民医院妇产科，北京 100044，E-mail: weilhpku@163.com

³ 浙江大学医学院附属妇产科医院，杭州 310006，E-mail: xiex@zju.edu.cn

⁴ 山东大学齐鲁医院妇产科，济南 250012，E-mail: kongbeihua@sdu.edu.cn

【摘要】 人乳头瘤病毒（human papilloma virus, HPV）疫苗接种是预防 HPV 感染及相关疾病的有效方法，是防控 HPV 感染相关疾病的一级预防措施。低龄人群接种效果优于高龄人群，性暴露前接种免疫效果最佳。HPV 疫苗不仅适用于普通人群，同样推荐用于高危、特殊人群。对于具有遗传易感、高危生活方式和 HIV 感染的适龄女性优先推荐接种 HPV 疫苗。适龄女性无论是否存在 HPV 感染、细胞学是否异常均可接种 HPV 疫苗。近期有妊娠计划、妊娠期或哺乳期女性不宜接种 HPV 疫苗。接种 HPV 疫苗后仍应进行子宫颈癌筛查。

【关键词】 人乳头瘤病毒；疫苗；临床应用；高危；特殊人群

【中图分类号】 R271.1；R711.74 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)02-0189-13

DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0082

Chinese Expert Consensus on Clinical Application of Human Papilloma Virus Vaccine

Gynecological Oncology Society of Chinese Medical Association, Chinese Society for Colposcopy and Cervical Pathology

Corresponding authors: MA Ding¹, WEI Li-hui², XIE Xing³, KONG Bei-hua⁴

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China, E-mail: dma@tjh.tjmu.edu.cn

² Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, E-mail: weilhpku@163.com

³ Women's Hospital, School of Medicine Zhejiang University, Hangzhou 310006, China, E-mail: xiex@zju.edu.cn

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China, E-mail: kongbeihua@sdu.edu.cn

【Abstract】 Human papilloma virus (HPV) vaccination is a primary preventive measure and an effective method to prevent HPV infection and the related diseases. Its effect in young women is better, and the immune efficacy of vaccination for teenagers before sexual exposure is the best. HPV vaccine is not only suitable for the general population, but also recommended for high-risk and special groups. HPV vaccination should be recommended for women at the appropriate age with genetic susceptibility, high-risk lifestyle, or HIV infection. No matter whether they have HPV infection or abnormal cytology, women of appropriate ages can be vaccinated. Women with a pregnancy plan in the near future and pregnant or lactating women should not be vaccinated. Recommendation of cervical cancer screening should be carried out after HPV vaccination.

【Key words】 human papilloma virus; vaccine; clinical application; high risk; special population

Med J PUMCH, 2021,12(2):189-201

基金项目：国家自然科学基金重点项 目（81630060）；国家自然科学基金面上项目（81974410）；妇幼健康研究会研究项目（2018AMCHS008）；浙江省科技厅重点研发项目（2020C03025）；上海市科学技术委员会科研计划项目（18411963600）

引用本文：中华医学会妇科肿瘤学分会，中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会. 人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识 [J]. 协和医学杂志, 2021, 12 (2): 189-201. doi: 10.12290/xhyxzz.2021-0082.

人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 疫苗接种是预防 HPV 感染的有效方法, 是防控 HPV 感染相关疾病的一级预防措施。对于一般人群的 HPV 疫苗接种已有规范性指南, 但对于高危、特殊人群如何接种 HPV 疫苗, 尚未达成共识。中华医学会妇科肿瘤学分会与中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会组织专家, 依循医学证据, 结合我国国情和临床实际, 达成以下共识。

1 人乳头瘤病毒及其流行病学

HPV 是双链 DNA 病毒, 可引起人体皮肤黏膜上皮增生^[1]。HPV 主要通过性生活或密切接触传播。80% 以上的女性一生中至少有过一次 HPV 感染, 90% 以上的 HPV 可在感染 2 年内自然清除, 仅不足 1% 的患者发展至宫颈癌前病变和子宫颈癌^[2-3]。高危型 HPV 持续性感染是下生殖道高级别上皮内病变和癌发生的必要因素, 已成为严重威胁女性健康的公共卫生问题。

1.1 基因型别和分类

目前已确定的 HPV 型别有 200 余种, 根据其致癌性分为高危型和低危型。我国国家药品监督管理局根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 的建议, 将 HPV 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68 定义为高危型, 而将 HPV 26/53/66/73/82 定义为中危型^[4], 其中以 HPV 16/18 诱发癌变的风险最高。

1.2 感染率和基因型分布

一项纳入了 194 项研究、1 016 719 名女性的荟萃分析结果显示, 宫颈细胞学正常的女性, 高危型 HPV 感染率为 11.7%^[5]。随着病变级别的加重, HPV 感染率明显上升, 其在宫颈细胞学结果为无明确意义的非典型鳞状上皮细胞 (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS) 改变的女性中为 52.5%, 在低级别鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 的女性中为 74.8%, 在高级别鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 的女性中高达 88.9%^[6]。宫颈癌患者中 HPV 16 的感染率为 55.2%, HPV 18 的感染率为 14.2%, 其他型别的 HPV 按其感染率排序依次为 HPV 45、33、58、31、52、35、39、59^[7]。此外, 关于 HPV 16 的感染率, 鳞癌 (61.7%) 高于腺癌 (50.0%); 而关于 HPV 18、

HPV 45 的感染率, 腺癌 (32.3%、11.9%) 高于鳞癌 (8.3%、5.4%)^[8]。

在中国 170 万名一般人群中开展的 HPV 流行病学研究发现, 最常见的 5 种 HPV 型别分别为 HPV 16 (3.52%)、HPV 52 (2.20%)、HPV 58 (2.10%)、HPV 18 (1.20%) 和 HPV 33 (1.02%)。我国宫颈细胞学正常女性高危型 HPV 的感染率约为 7.1%, 而 ASCUS、LSIL、HSIL 女性高危型 HPV 的感染率分别为 37.1%、90.9% 和 93.06%^[9]。69.1% 的宫颈浸润癌归因于 HPV 16/18 感染^[8]。宫颈鳞癌中, HPV 16 (76.7%) 和 HPV 18 (7.8%) 感染最常见, 其次是 HPV 31 (3.2%)、HPV 52 (2.2%)、HPV 58 (2.2%) 和 HPV 33 (1.0%); 宫颈腺癌中 HPV 16 和 HPV 18 的感染率分别为 35.1% 和 30.6%^[10]。

1.3 感染相关疾病负担

HPV 感染相关疾病在世界范围内造成了巨大的卫生和经济负担。HPV 感染所致癌症比例存在显著地域差异, 在澳大利亚、新西兰和美国, 不足 3% 的女性癌症归因于 HPV 感染; 在印度和撒哈拉以南的非洲地区, 超过 30% 的女性癌症归因于 HPV 感染^[11]。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), 其中女性约 57 万例 (8.6%), 男性约 6 万例 (0.8%)^[12]。据报道, 2018 年全球范围内宫颈癌新发病例约 57.0 万例^[13], 死亡病例约 31.1 万例, 已成为 15~44 岁女性第 2 位常见肿瘤和第 3 位死亡原因^[14]。我国宫颈癌新发病例约 10.6 万例, 每年死亡病例约 4.8 万例^[15]。几乎 100% 的宫颈癌、88% 的肛门癌、50% 的阴茎癌、43% 的外阴癌以及口咽癌等肿瘤均与高危型 HPV 持续性感染有关^[16]。

低危型 HPV 感染引起生殖器疣等良性病变, 约 90% 的生殖器疣由 HPV 6/11 感染引起^[17]。全球生殖器疣患病率 (包括新发和复发病例) 为 (160~289)/10 万 (中位数为 194.51/10 万), 其中男性新发生殖器疣发病率为 (103~168)/10 万 (中位数为 137/10 万), 女性发病率为 (76~191)/10 万 (中位数为 120.5/10 万)^[12]。

2 人乳头瘤病毒疫苗

2.1 免疫机制

HPV 疫苗主要诱导机体体液免疫反应, 产生的中和性抗体在 HPV 进入机体时即可与病毒抗原结合, 从而防止 HPV 感染。通过预防初次 HPV 感染和减少

持续性 HPV 感染可阻断子宫颈癌前病变的发生和发展。疫苗产生的抗体可透过血管壁,在局部上皮组织形成较高浓度。当 HPV 通过黏膜上皮的细微伤口接触基底细胞时,位于上皮组织中的抗体即可与病毒结合,发挥中和作用。

2.2 免疫原性

国内外研究显示,双价、四价和九价 HPV 疫苗在完成全程免疫接种后,均可观察到较高的疫苗相关型别抗体转阳率(96%~100%)和血清学抗体滴度^[18-20]。我国临床研究结果显示,9~17岁女性接种双价和四价 HPV 疫苗后免疫应答较强,血清学抗体滴度是18~26岁女性的1.42~3.00倍,而18~25岁女性与26~45岁女性抗体滴度相似^[21-23]。目前关于国内九价 HPV 疫苗免疫原性的数据有限。一项国外Ⅲ期临床试验显示,16~17岁女性接种九价 HPV 疫苗后 HPV 6/11/16/18 的抗体滴度均高于18~26岁女性,免疫应答与接种四价 HPV 疫苗相当^[24]。东亚女性的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)也显示,接种四价和九价 HPV 疫苗后,抗 HPV 6/11/16/18 的抗体转阳率均>96%^[25]。

2.3 保护效力

HPV 疫苗在预防 HPV 型别相关疾病的临床试验中显示出87.3%~100.0%的保护效力^[26-28]。

2.3.1 双价 HPV 吸附疫苗

一项针对18~25岁中国女性的临床研究随访72个月的结果显示,双价 HPV 吸附疫苗对 HPV 16/18 相关的宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 2~3级或原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)的保护效力为87.3%^[29]。

2.3.2 国产双价 HPV 疫苗(大肠杆菌)

国产双价 HPV 疫苗(大肠杆菌)对18~45岁中国女性的 HPV 16/18 相关 CIN 2~3级、AIS 或子宫颈癌的保护效力为100%^[30]。

2.3.3 四价 HPV 疫苗

四价 HPV 疫苗对18~25岁女性具有很好的保护作用。一项针对20~45岁中国女性的临床研究随访78个月的结果显示,四价 HPV 疫苗对 HPV 16/18 相关 CIN 2~3级、AIS 和子宫颈癌的保护效力均为100%^[20]。在完成针对小年龄组的免疫桥接和安全性试验后,2020年11月国家药品监督管理局批准四价 HPV 疫苗应用于9~19岁女性。全球针对16~26岁女性的Ⅲ期临床研究显示,四价 HPV 疫苗对 HPV 16/18 相关的 CIN 2+的保护效力为98.2%^[31]。2020年,一项纳入近170万名女性的瑞典真实世界研究显

示,至少接种1剂四价 HPV 疫苗即可大幅降低浸润性子宫颈癌的患病风险;17岁之前接种的女性获益更显著,浸润性子宫颈癌发病率降低达88%^[32]。

2.3.4 九价 HPV 疫苗

目前尚无中国临床研究数据。国外临床研究显示,九价 HPV 疫苗对16~26岁女性的 HPV 6/11/16/18 相关持续性感染和子宫颈癌的保护效力与四价 HPV 疫苗相当^[33]。九价 HPV 疫苗对16~26岁东亚女性亚组的 HPV 31/33/45/52/58 相关 CIN 1+的保护效力为100%,对 HPV 31/33/45/52/58 相关的6个月及以上子宫颈、阴道、外阴、肛门持续性感染的保护效力为95.8%^[34]。目前全球尚无关于26~45岁女性的九价 HPV 疫苗相关免疫原性和保护效力的数据。

2.4 安全性

2017年WHO发布的 HPV 疫苗立场文件指出,现有证据表明目前已上市的 HPV 疫苗安全性良好,不良反应与其他疫苗相似^[20,35-37]。

3 普通人群人乳头瘤病毒疫苗接种

3.1 国内现有 HPV 疫苗

2019年《子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识(简版)》指出:接种 HPV 疫苗是子宫颈癌防控工作的重要组成部分^[37]。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,按照疫苗说明书和“知情同意、自愿自费”原则,科学告知受种者或其家长后,为受种者及时提供疫苗接种。目前,我国国家药品监督管理局已批准上市4种 HPV 疫苗:国产双价 HPV 疫苗(大肠杆菌)、双价 HPV 吸附疫苗、四价和九价 HPV 疫苗(表1)。

3.2 普通人群 HPV 疫苗接种

3.2.1 国外权威指南对于成年女性接种 HPV 疫苗的建议

WHO 建议主要目标接种人群为未暴露于疫苗相关 HPV 基因型的青春期女性^[7]。2019年美国疫苗免疫实践咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)^[39]和美国疾病预防控制中心^[40]均建议在11岁或12岁开始接种 HPV 疫苗,也可从9岁开始接种。HPV 疫苗可对尚未感染的 HPV 型别提供保护,即使感染了1种或多种 HPV 型别的受种者仍可从疫苗接种中获得保护。2017年美国妇产科医师协会(American College of Obstetricians and Gynecolo-

表1 我国国家药品监督管理局批准上市的HPV疫苗特点和接种程序

| 项目 | 国产双价 HPV 疫苗 (大肠杆菌) | 双价 HPV 吸附疫苗 | 四价 HPV 疫苗 | 九价 HPV 疫苗 |
|--------------------------|--|-------------------------------|--------------------------------|--|
| 全球上市时间 | - | 2007 年 | 2006 年 | 2014 年 |
| 中国上市时间 | 2019 年 | 2016 年 | 2017 年 | 2018 年 [#] |
| 预防 HPV 型别 | 16/18 | 16/18 | 6/11/16/18 | 6/11/16/18/31/33/45/52/58 |
| 中国女性适宜接种年龄 | 9~45 岁 | 9~45 岁 | 9~45 岁 ^{&} | 16~26 岁 |
| 预防 HPV 感染相关 疾病 (中国批准) | 子宫颈瘤、CIN 1 级、CIN 2/ 3 级、AIS、HPV 16/18 持续 性感染 | 子宫颈瘤、CIN 1 级、CIN 2/3 级、AIS | 子宫颈瘤、CIN 1 级、 CIN 2/3 级、AIS | 子宫颈瘤、CIN 1 级、CIN 2/3 级、AIS、9 种 HPV 相 关亚型感染 |
| 表达系统 | 大肠杆菌 | 杆状病毒 | 酿酒酵母 | 酿酒酵母 |
| 免疫量 | 共接种 3 剂, 每剂 0.5 mL | 共接种 3 剂, 每剂 0.5 mL | 共接种 3 剂, 每剂 0.5 mL | 共接种 3 剂, 每剂 0.5 mL |
| 接种方法和部位 | 肌内注射, 首选上臂三角肌 | 肌内注射, 首选上臂三角肌 | 肌内注射, 首选上臂三角肌 | 肌内注射, 首选上臂三角肌 |
| 免疫程序 (接种方案)* | 第 0、1、6 个月, 9~14 岁 接种 2 剂 | 第 0、1、6 个月 | 第 0、2、6 个月 | 第 0、2、6 个月 |

HPV: 人乳头瘤病毒; CIN: 子宫颈上皮内瘤变; AIS: 原位腺癌; [#]2018 年 10 月美国食品药品监督管理局批准九价 HPV 疫苗可用于 9~45 岁女性^[38]; [&]2020 年 11 月国家药品监督管理局批准四价 HPV 疫苗应用于 9~19 岁女性; * 1 年内接种 3 剂为完成免疫接种

gists, ACOG) 指南提出, 不论有无性行为或既往暴露于 HPV, 均推荐接种 HPV 疫苗^[41]。2019 年《人乳头瘤病毒: 加拿大免疫指南》提出在性行为开始后进行 HPV 疫苗接种也是有益的^[42]。

2020 年美国癌症协会 (American Cancer Society, ACS) 发布了《人乳头瘤病毒疫苗接种指南更新》, 其中最重要的变化是, 不再建议>26 岁人群补种 HPV 疫苗^[43]。主要原因是: ①此年龄段人群通过接种 HPV 疫苗预防癌症的获益很低; ②患者与医生沟通过程中的不同观点可能干扰常规人群接种; ③对于究竟哪些人群接种 HPV 疫苗能获益缺乏充分指引。2019 年 ACIP 也明确指出: 不建议所有>26 岁人群补种 HPV 疫苗; HPV 疫苗未批准用于>45 岁人群^[39]。

3.2.2 我国 HPV 疫苗接种背景

我国城市女性初次性行为中位年龄为 22 岁, 农村为 21 岁, 超过 10% 的 15~19 岁女性已有性生活^[44]。国产双价 HPV 疫苗 (大肠杆菌) 研究显示, 9~14 岁女性接种 2 剂次可获得与接种 3 剂次相同的免疫效果^[23]。因此, 13~15 岁女性在首次性行为前接种 HPV 疫苗的获益可最大化。

纳入 198 项研究约 5.1 万例中国女性的汇总数据显示, 25~45 岁女性高危型 HPV 感染率高达 19.9%^[45]; 随着年龄变化, 高危型 HPV 感染呈现 17~24 岁和 40~44 岁双峰分布^[46]; 且中国女性以单一 HPV 型别感染为主 (73.6%)^[19]。结合我国女性高危型 HPV 感染流行病学特点和 HPV 疫苗在 27~45

岁女性中的保护效力, 加之我国接种政策和宫颈癌筛查覆盖率低等国情, 个体化接种策略是必要的, 不应完全否定 27~45 岁女性接种 HPV 疫苗的意义。

推荐意见: 依据以上证据, 优先推荐 9~26 岁女性接种 HPV 疫苗, 特别是未满 17 岁女性; 同时推荐 27~45 岁有条件的女性接种 HPV 疫苗。

4 高危、特殊人群人乳头瘤病毒疫苗接种

4.1 HPV 感染/细胞学异常女性

因免疫原性过低, HPV 自然感染所产生的抗体难以预防相同型别 HPV 再次感染^[18,47]。然而, HPV 疫苗对既往疫苗型别 HPV 再感染 (一过性或持续性 HPV 感染) 的女性具有显著保护效力。在 16~26 岁既往感染疫苗型别 HPV (血清 HPV 抗体阳性而子宫颈 HPV DNA 阴性) 的女性中, 四价 HPV 疫苗对疫苗型别 HPV 再感染或其他未感染疫苗型别 HPV 所致 CIN 1+ 的保护效力达 100%^[28]。对 24~45 岁既往感染疫苗型别 HPV 的女性, 四价 HPV 疫苗对 HPV 16/18 相关 CIN 1+ 的保护效力为 66.9%^[48]。对 16~26 岁已感染疫苗型别 HPV 的女性, 九价 HPV 疫苗对覆盖型别中其他未感染型别所致的 CIN 2+ 的保护效力为 91.1%^[49]。HPV 疫苗对细胞学异常女性同样具有较高保护效力。一项针对约 1.4 万名 16~26 岁年轻女性的国际多中心 RCT 研究结果显示, 接种九价 HPV 疫苗 6 个月后, 初始细胞学异常者 HPV 31/33/45/

52/58 持续性感染率在 HPV 疫苗组和对照组分别为 8/639 (42/万人·年) 和 138/649 (770.5/万人·年), 高危型 HPV 持续性感染风险在疫苗组下降 94.6% (95% CI: 89.3%~97.7%)^[50]。

推荐意见: 依据以上证据, 适龄女性无论是否存在 HPV 感染或细胞学异常, 均推荐接种 HPV 疫苗 (接种前无需常规行细胞学及 HPV 检测)。

4.2 妊娠期与哺乳期女性

4.2.1 妊娠期女性

妊娠期女性接种 HPV 疫苗的研究数据有限。虽然动物实验未发现接种 HPV 疫苗对母体和子代造成直接或间接不良影响, 然而囿于伦理, 不可能实施临床研究评估 HPV 疫苗接种对妊娠期女性及其子代预后的影响。

双价 HPV 疫苗在动物实验中未见不良妊娠和子代结局, 但缺乏人类研究数据。2015 年的一项长期随访研究发现, 与未接种 HPV 疫苗的女性相比, 接种双价 HPV 疫苗且 3 个月内受孕女性的流产风险无明显增加^[51]。国际相关机构曾对妊娠期间意外接种双价 HPV 疫苗的女性进行注册随访, 发现此人群中胎儿先天畸形和自然流产的发生率与普通人群相比并无差异^[52]。

四价 HPV 疫苗在动物实验中亦未发现不良妊娠和子代结局。国际相关机构同样对妊娠期间意外接种四价 HPV 疫苗的女性进行了注册随访^[53]。一项纳入 5 项 15~45 岁女性 III 期临床试验的联合分析显示, 接种四价 HPV 疫苗组与安慰剂组女性妊娠后自然流产率 (18.2% 比 19.5%) 和胎儿先天发育异常率 (2.0% 比 1.5%) 均无显著差异, 胎儿晚期死亡率均低于 1%^[54]。丹麦对近 65 万名妊娠女性进行为期 7 年的四价 HPV 疫苗接种的安全性观察, 未发现接种 HPV 疫苗会增加不良妊娠结局^[55]。

接种九价 HPV 疫苗是否会导致不良妊娠结局同样尚无定论。2014 至 2017 年美国疫苗不良事件报告系统 (vaccine adverse event reporting system, VAERS) 记录了 82 例接种九价 HPV 疫苗的妊娠女性信息, 自然流产 3 例 (3.7%), 阴道出血 2 例 (2.4%), 提示接种九价 HPV 疫苗未增加不良妊娠结局风险^[56]。然而, 也有研究发现受孕前或受孕后 30 d 内接种九价 HPV 疫苗者自然流产风险有所增加 ($RR=2.04$)^[57]。

2014 年美国 ACIP^[58] 和 2017 年 WHO 发表的 HPV 疫苗立场文件^[7] 声明, 基于妊娠期 HPV 疫苗接种数据有限, 不推荐妊娠期女性预防性接种 HPV 疫苗, 应将疫苗接种推迟至妊娠结束后。近期计划妊娠者不

推荐接种 HPV 疫苗, 且在完成最后一剂接种 2 个月内应尽量避免受孕。若疫苗接种后发现已怀孕, 应将未完成接种剂次推迟至分娩后再行补充接种。接种 HPV 疫苗前无需妊娠检测。若妊娠期间完成接种, 则无需干预。

推荐意见: 依据以上证据, 不推荐妊娠期女性预防性接种 HPV 疫苗。若近期准备妊娠, 建议推迟至哺乳期后再行接种。若接种后意外妊娠, 应停止未完成剂次的接种; 已完成接种者, 无需干预。

4.2.2 哺乳期女性

哺乳期女性接种 HPV 疫苗研究数据尤为缺乏。2017 年 ACOG 指出哺乳期女性可接种 HPV 疫苗, 该重组疫苗不影响母乳喂养的安全性^[41]。韩国妇科肿瘤学会也认为哺乳期女性可接种九价 HPV 疫苗^[59]。

推荐意见: 虽然目前临床试验尚未观察到血清 HPV 抗体经母乳分泌, 但鉴于多种药物可经母乳分泌, 且缺乏哺乳期女性接种 HPV 疫苗的安全性研究数据, 因此, 慎重推荐哺乳期女性接种 HPV 疫苗。

4.3 HPV 相关病变治疗史人群

4.3.1 下生殖道癌前病变/癌治疗史人群

既往下生殖道 HSIL 的女性是一类特殊群体, 治疗后可能再次发生 HPV 感染或感染持续存在。HSIL 经局部保守治疗后, CIN 2+ 复发率高达 5%~10%, 浸润癌风险较普通人群高 2~4 倍^[25]。一项在韩国开展的 20~45 岁既往 HSIL 行子宫颈环形电切术 (loop electrosurgical excision procedure, LEEP) 治疗后接种四价 HPV 疫苗的回溯性分析显示, 与未接种者相比, 接种四价 HPV 疫苗可显著降低 HPV16/18 相关 HSIL (CIN2~3) 复发风险 ($P<0.05$), 治疗后未接种 HPV 疫苗是 CIN 2+ 复发的独立危险因素 ($HR=2.840$, 95% CI: 1.335~6.042, $P<0.01$)^[60]。一项 PATRICIA 研究的事后分析结果表明, 对于发生 HSIL (随访 4 年) 且接受切除性治疗的 15~25 岁女性, 无论接种双价 HPV 疫苗前的 HPV DNA、HPV 16/18 血清学或子宫颈细胞学状态如何, 术前接种 HPV 疫苗可使术后 CIN 2+ 的复发风险降低 88.2% (95% CI: 14.8%~99.7%)^[61]。这表明接种 HPV 疫苗后接受 LEEP 的 HSIL 患者可能继续受益, 从而降低术后 CIN 2+ 复发风险。2018 年意大利前瞻性病例对照研究表明, 宫颈病变术后接种四价 HPV 疫苗对于预防 CIN 2+ 复发的保护效力达 81.2% (95% CI: 34.3%~95.7%)^[62]。2018 年意大利一项前瞻性 RCT 研究结果显示, 接种四价 HPV 疫苗可显著降低 HSIL 者接受 LEEP 术后的 LSIL 复发率 ($P<0.05$)^[63]。既往 HSIL 患者手术治疗

后立即接种 HPV 疫苗,可诱导子宫颈基底层细胞产生大量抗体,阻止再生组织自身感染,避免 HPV 进入未感染的基底层细胞,从而避免 CIN 2+复发^[60]。

推荐意见:依据以上证据,推荐既往 HSIL 接受过消融或切除性治疗的适龄女性接种 HPV 疫苗。对于子宫颈癌治疗后接种 HPV 疫苗是否获益尚需进一步研究证实。

4.3.2 肛门癌前病变/癌治疗史人群

目前针对女性肛门上皮内瘤变(anal intraepithelial neoplasia, AIN)/癌治疗史的临床研究有限,研究多以男性为主。临床研究发现,与未接种疫苗的男性相比,接种四价 HPV 疫苗可显著降低男男性交(men who have sex with men, MSM)患者 AIN 2+复发^[64]。对 27 岁以上既往 AIN 2+的人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阳性的 MSM 患者接种四价 HPV 疫苗可使肛门癌的终身风险降低 60.77%^[65]。

推荐意见:依据以上证据,推荐既往 AIN 2+适龄女性,特别是肛门鳞状上皮性癌高风险人群[包括 HIV 阳性的女性,既往阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) 2+和外阴上皮内瘤变(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) 2+的女性患者]接种 HPV 疫苗。

4.4 遗传易感人群、高危生活方式人群

4.4.1 遗传易感人群

遗传易感因素可能影响 HPV 感染的敏感性、持续性以及子宫颈癌的发展速度。环境因素是肿瘤发生的始动因素,而个体遗传特征决定了肿瘤的易感性^[66]。瑞典国家癌症数据库登记了约 12.5 万例子宫颈原位癌和 1.4 万例子宫颈浸润癌,以此评估的子宫颈癌家族相关危险度(familial relative risk, FRR)分别为 1.8 和 2.3^[67],共有基因遗传度占子宫颈癌易感性总变异的 27% (95% CI: 26%~29%)^[68]。子宫颈癌遗传度估计值明显高于结直肠癌、肺癌和黑色素瘤^[68]。子宫颈癌的全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)已识别多个遗传易感变异位点,发现其多与免疫反应基因有关。瑞典人群 GWAS 发现 HLA 基因(HLA-DPB2 等)突变与子宫颈癌易感性显著相关,可能通过免疫应答影响子宫颈癌的发生^[69]。中国人群 GWAS 除证实了先前报道的 6p21.32 位点突变,新发现了 2 个位于 EXOC1 和 GSDMB 基因(4q12 和 17q12)区段的遗传易感变异位点,其编码的蛋白分别与固有免疫和肿瘤细胞增殖有关^[70]。

推荐意见:依据以上证据,优先推荐遗传易感位点变异的适龄女性(HLA-DPB2、EXOC1 和 GSDMB 基因突变等)接种 HPV 疫苗。建议遗传易感人群在首次性行为之前接种,即使性暴露后亦应尽早接种。

4.4.2 高危生活方式人群

性生活过早、多性伴、多孕、多产、吸烟、长期口服避孕药、性传播疾病者等是子宫颈癌的高危因素^[71]。50%以上的年轻女性在开始性行为后的 3 年内即会发生 HPV 感染^[72]。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,产生潜在细胞变异^[44]。性生活过早、多性伴等因素是 HPV 感染的重要协同因素^[44]。口服避孕药与 HPV 感染明显相关,用药时间长(5 年以上)者 HPV 感染风险增加^[73]。

推荐意见:依据以上证据,优先推荐高危生活方式的适龄女性尽早接种 HPV 疫苗,即使已知 HPV 感染/细胞学异常及既往接受过 HSIL 治疗者亦推荐接种。

4.5 免疫功能低下人群

包括 HIV 感染者;自身免疫性疾病患者,如自身免疫性炎症性风湿病(autoimmune inflammatory rheumatic diseases, AIIRD)、桥本甲状腺炎等;肥胖、糖尿病、肾衰竭血液透析者;器官/骨髓移植后长期服用免疫抑制剂患者。

4.5.1 HIV 感染者

HIV 以人体免疫系统 CD4⁺T 细胞为攻击目标,缺乏 CD4⁺T 细胞辅助的免疫系统将难以杀灭入侵的病原体及体内癌细胞,导致继发感染或恶性肿瘤。CD4⁺T 细胞计数低于 200 cells/mL 时,细胞免疫几乎完全失去功能^[74]。

18~25 岁 HIV 感染女性接种双价 HPV 疫苗后免疫反应不受 CD4⁺T 细胞计数和 HIV 病毒载量的影响^[75]。13~45 岁 HIV 感染女性接种四价 HPV 疫苗是安全的,且具有免疫原性,其中 CD4⁺T 细胞 >200 cells/mL 者的抗体应答率为 85%~100%,CD4⁺T 细胞 ≤200 cells/mL 者的抗体应答率为 75%~93%^[76]。

四价 HPV 疫苗可有效减少 HIV 感染女性的 HPV 疫苗相关型别的持续性感染,接种组 HIV 感染女性 HPV 6/11/16/18 持续性感染比率低于未接种组 [2.3/(100 人·年)比 6.0/(100 人·年)]^[77]。

推荐意见:依据以上证据,优先推荐 HIV 感染的适龄女性接种 HPV 疫苗。

4.5.2 自身免疫性疾病患者

包括 AIIRD、桥本甲状腺炎等。AIIRD 指系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、风湿

性关节炎、幼年特发性关节炎、结缔组织病、干燥综合征、抗磷脂综合征、系统性硬化、大细胞动脉炎、多发性结节性动脉炎、白塞综合征、复发性多软骨炎、周期性发热综合征等。针对 AIIRD 患者的 HPV 疫苗接种证据主要源于 SLE 的研究。18~35 岁 SLE 女性接种四价 HPV 疫苗后安全性良好，疫苗相关型别的抗体应答率可达 76%~95%^[78]。

推荐意见：依据以上证据，推荐患有自身免疫性疾病的适龄女性接种 HPV 疫苗。

4.5.3 糖尿病患者、肾衰竭接受血液透析者等

糖尿病是一种代谢性疾病。1 型糖尿病属于自身免疫性疾病；2 型糖尿病因体重过重或缺乏运动，随病情进展胰岛素分泌逐渐不足。糖尿病患者免疫力随血糖升高而下降。

推荐意见：推荐患有 1 型或 2 型糖尿病的适龄女性接种 HPV 疫苗。

一项纳入 57 例 9~21 岁慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）、血液透析和肾移植患者的四价 HPV 疫苗研究显示，CKD 组和透析组患者的 4 种抗体应答率均为 100%；肾移植组患者抗体应答率为 50%~75%^[79]。另一项纳入 60 例 IV 期、V 期和 V D 期 CKD 患者的四价 HPV 疫苗研究显示，接种后抗体应答率为 98.2%~100.0%^[80]。

推荐意见：依据以上证据，推荐肾衰竭接受血液透析的适龄女性在病情允许时接种 HPV 疫苗。对全身脏器功能差、预期寿命有限者不推荐接种。

4.5.4 器官/骨髓移植术后长期服用免疫抑制剂者

器官/骨髓移植术后长期服用免疫抑制剂者在 HPV 疫苗领域的临床试验样本量小，与正常人群相比，此类人群接种 HPV 疫苗的抗体应答率低。肾移植者发生肛门生殖区癌前病变/癌的风险显著升高（ $HR=2.1\sim 51.1$ ）^[81]。18~35 岁接受过器官（包括肾、肺、心、肝）移植的女性接种四价 HPV 疫苗安全性好，接种后疫苗相关型别抗体应答率为 52%~68%；与移植 1 年后接种相比，移植 1 年内接种 HPV 疫苗呈低免疫反应（85.2%比 54.5%）^[82]，因此，移植 1 年后接种 HPV 疫苗更为有利。

推荐意见：依据以上证据，建议临床医生与患者共同探讨，根据疾病轻重差别给予个体化建议。对于预期寿命长的适龄女性，推荐移植 1 年后接种 HPV 疫苗；对于预期寿命有限者，不推荐接种。

5 不良反应与不良事件及其处理

疫苗不良反应（adverse reaction, AR）指合格疫苗在正常用法用量下出现与疫苗接种有明确因果关系

的有害反应，一般可预见，与剂量相关。疫苗所含外来抗原和佐剂均可引起 AR。疫苗不良事件（adverse event, AE）指疫苗接种过程中或之后出现的不良临床事件，但该事件未必与疫苗接种有因果关系。严重不良事件（serious adverse events, SAE）包括死亡、危及生命、残疾或丧失劳动力等。AR 和 AE 均可发生在临床试验中和上市后两个阶段。

按国际医学科学组织委员会（Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS）的推荐描述 AR 和 AE 频率，分为十分常见（ $\geq 10\%$ ）、常见（1%~10%，含 1%）、偶见（0.1%~1.0%，含 0.1%）、罕见（0.01%~0.10%，含 0.01%）和十分罕见（ $< 0.01\%$ ）^[83]。

5.1 临床试验中的疫苗不良反应/事件

与其他疫苗一样，HPV 疫苗在临床试验中出现的 AR 包括接种部位 AR 和全身 AR，接种部位 AR 更为常见。

十分常见的接种部位 AR 依次为局部疼痛、肿胀和红斑；常见的接种部位 AR 为瘙痒和硬结。在四价 HPV 疫苗的安慰剂对照临床试验中，接种部位 AR 包括疼痛（84%）、肿胀（25%）和红斑（ $< 25\%$ ）；疫苗组疼痛较安慰剂组更常见：生理盐水对照组疼痛发生率为 49%，铝佐剂对照组疼痛发生率为 75%^[84]。

九价 HPV 疫苗组接种者局部 AR 发生率略高于四价 HPV 疫苗组^[33]；双价 HPV 疫苗组接种者局部 AR 发生率也高于四价 HPV 疫苗组^[85]。双价 HPV 疫苗组接种者局部疼痛、肿胀、红斑发生率分别为 92.9%、36.5%和 44.3%，四价 HPV 疫苗组分别为 71.6%、21.8%和 25.6%。约 6%的接种者报告了严重疼痛^[84]。接种部位 AR 多发生于接种后 15 d 内，多为轻、中度，大多可自然缓解，一般无需特殊处理。

全身 AR 有发热、头痛、眩晕、疲劳、肌肉痛、关节痛和胃肠道症状（恶心、呕吐、腹痛）等。四价 HPV 疫苗临床试验中仅发热十分常见，为 10.1%，对照组为 8.4%，其他 AR 的发生率均 $< 0.5\%$ ^[84]。九价和四价 HPV 疫苗组接种者全身 AR 发生率相近，分别为 29.5%和 27.3%；常见的全身 AR 为头痛，分别为 14.6%和 13.7%，发热分别为 5.0%和 4.3%^[33]。双价和四价 HPV 疫苗的全身 AR 发生率也相似，但双价 HPV 疫苗组接种者疲劳和肌肉痛较四价 HPV 疫苗组多见（分别为 49.8%比 39.8%和 27.6%比 19.6%）^[86]。眩晕或晕厥在青少年中更明显。这些全身 AR 常很轻微，有自限性，一般无需特殊处理。

中国双价 HPV 疫苗临床试验显示总体耐受性良

好,尚无严重 AR^[87]。一项随访长达 90 个月的中国 III 期 RCT 显示,四价 HPV 疫苗在成年女性中耐受性良好,安全性结果与全球临床试验和安全性监测研究所得结果一致^[88]。临床试验中四价和双价 HPV 疫苗未报告疫苗相关 SAE^[7],九价疫苗相关的 SAE 发生率 <0.1%^[89]。死亡报告率极低,且未证实与 HPV 疫苗接种相关^[90]。

5.2 上市后的疫苗不良反应/事件

全球已有超过 2 亿支 HPV 疫苗被使用,迄今收集到的数据显示,局部和全身 AR 与临床试验结果基本一致。

随着大规模人群接种,也监测到一些罕见 AE,如吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS)、复杂性区域疼痛综合征、体位性心动过速综合征、静脉血栓栓塞、卵巢功能早衰、肌痛性脑脊髓炎、慢性疲劳综合征等,各国报道发生率不同,但基本不超过 3/100 万剂次。一项美国多中心研究显示,2006 至 2013 年 9~26 岁女性共接种四价 HPV 疫苗 1 423 399 剂,接种后 77 d 内 53 例确诊静脉血栓栓塞,其中 30 例接种前有静脉血栓栓塞风险,发生率为 0.2/100 万^[91]。目前尚无证据证明接种 HPV 疫苗增加这些疾病或症状的风险^[92],也尚无证据证明其影响女性生殖功能。由于现有 HPV 疫苗均由抗原蛋白与佐剂组成,因此不能完全排除部分 AE 可能与佐剂有关,需要加强监测予以排除。

6 注意事项

6.1 HPV 疫苗接种注意事项

对疫苗的活性成分或任何辅料成分有超敏反应者禁止接种 HPV 疫苗,注射本品后有超敏反应症状者,不应再次接种本品。对于以下人群,需慎用 HPV 疫苗:(1)有血小板减少症或其他可成为肌内注射禁忌证的凝血功能障碍者不宜接种;(2)妊娠期女性或备孕女性推迟至妊娠期结束后再接种,哺乳期女性接种时应谨慎;(3)急性疾病常伴有发热等全身症状,接种疫苗可能会加重症状,建议痊愈后接种;(4)因部分女性存在不同程度的经期不适,建议非经期接种。

6.2 接种 HPV 疫苗后仍应进行宫颈癌筛查

(1) HPV 疫苗对未暴露于疫苗相关 HPV 型别的人群保护效力较好,但对于存在 HPV 感染或相关疾病危险因素(如多性伴、既往感染过疫苗相关 HPV 型别、免疫缺陷等)的人群有效性降低;(2) HPV

疫苗是预防性疫苗,不能治疗已感染的 HPV 及相关疾病,不能预防所有 HPV 型别感染,也不能阻止 HPV 感染至疾病进展;(3)少数宫颈癌可能与 HPV 感染无关,特别是 HPV 阴性的特殊类型癌;(4)自 2006 年 HPV 疫苗上市以来,长期随访研究证实了 HPV 疫苗 14 年的保护效力,但目前尚无证据证实 HPV 疫苗有终身保护效力;(5) HPV 疫苗所含型别有限,即使接种了 HPV 疫苗,机体仍处于对非疫苗型别 HPV 的感染风险中,因此,接种 HPV 疫苗后仍需继续进行宫颈癌筛查。

HPV 疫苗接种是预防 HPV 感染和相关疾病的有效、安全方法。低龄人群接种效果优于高龄人群,性暴露前接种免疫效果最佳。HPV 疫苗不仅适用于普通人群,同样推荐用于高危、特殊人群(表 2)。对于具有遗传易感、高危生活方式和 HIV 感染的适龄女性应优先推荐接种 HPV 疫苗。无论是否存在 HPV 感染、细胞学是否异常的适龄女性均可接种 HPV 疫苗。有 HPV 相关病变治疗史的适龄女性患者,接种 HPV 疫苗可能降低复发率。近期有妊娠计划和妊娠期、哺乳期女性不宜接种 HPV 疫苗。接种 HPV 疫苗后仍应进行宫颈癌筛查。

表 2 普通和特殊人群(女性) HPV 疫苗接种的推荐级别*#

| 不同人群 | 推荐级别 |
|--|-----------|
| 普通人群 | |
| 9~26 岁女性 | 优先推荐 |
| 27~45 岁女性 | 推荐 |
| 特殊人群 | |
| HPV 感染/细胞学异常的适龄女性 | 推荐 |
| 妊娠期女性 | 不推荐 |
| 哺乳期女性 | 谨慎推荐 |
| 有 HPV 相关病变治疗史的适龄女性 | 推荐 |
| 有遗传易感和子宫颈癌发病高危因素的适龄女性* | 优先推荐 |
| 免疫功能低下的适龄女性# | |
| HIV 感染者 | 优先推荐 |
| 自身免疫性疾病患者:系统性红斑狼疮、风湿性关节炎、结缔组织病、干燥综合征、桥本甲状腺炎等 | 推荐 |
| 1 型和 2 型糖尿病患者 | 推荐 |
| 肾衰竭接受血液透析者 | 与临床医生共同探讨 |
| 器官/骨髓移植术后长期服用免疫抑制剂者 | 与临床医生共同探讨 |

HPV: 同表 1; HIV: 人类免疫缺陷病毒; * 建议首次性暴露前或尽早接种; # 全身脏器功能差、病情不乐观、预期寿命有限者,不推荐

共识专家组成员 (以姓氏笔画为序):

万小平 (上海市第一妇婴保健院), 马丁 (华中科技大学同济医学院附属同济医院), 王丹波 (辽宁省肿瘤医院), 王世宣 (华中科技大学同济医学院附属同济医院), 王建六 (北京大学人民医院), 王临虹 (中国疾病预防控制中心妇幼保健中心), 王新宇 (浙江大学医学院附属妇产科医院), 尤志学 (南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院), 尹如铁 (四川大学华西第二医院), 孔北华 (山东大学齐鲁医院), 丛青 (复旦大学附属妇产科医院), 毕蕙 (北京大学第一医院), 曲芄芄 (天津市中心妇产科医院), 乔友林 (中国医学科学院肿瘤医院), 向阳 (中国医学科学院北京协和医院), 刘红 (四川省肿瘤医院/四川省第二人民医院), 刘继红 (中山大学肿瘤防治中心), 李双 (华中科技大学同济医学院附属同济医院), 李亚里 (中国人民解放军总医院第一医学中心), 李克敏 (四川大学华西第二医院), 李明珠 (北京大学人民医院), 李隆玉 (江西省妇幼保健院), 杨帆 (中山大学肿瘤防治中心), 杨佳欣 (中国医学科学院北京协和医院), 吴小华 (复旦大学附属肿瘤医院), 吴令英 (中国医学科学院肿瘤医院), 沈丹华 (北京大学人民医院), 宋坤 (山东大学齐鲁医院), 张国楠 (四川省肿瘤医院/四川省第二人民医院), 张淑兰 (中国医科大学附属盛京医院), 郝明蓉 (四川大学华西第二医院), 周琦 (重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤医院), 赵霞 (四川大学华西第二医院), 郝敏 (山西医科大学第二医院), 哈春芳 (宁夏医科大学/宁夏医科大学总医院), 徐丛剑 (复旦大学附属妇产科医院), 高雨农 (北京大学肿瘤医院), 郭瑞霞 (郑州大学第一附属医院), 崔恒 (北京大学人民医院), 康山 (河北医科大学第四医院), 梁志清 (陆军军医大学第一附属医院), 隋龙 (复旦大学附属妇产科医院), 程文俊 (南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院), 谢幸 (浙江大学医学院附属妇产科医院), 薛凤霞 (天津医科大学总医院), 魏丽惠 (北京大学人民医院)

执笔人

李双, 李明珠, 丛青, 杨帆, 刘红, 李克敏, 宋坤, 尹如铁, 王新宇, 张国楠, 隋龙, 刘继红, 孔北华, 谢幸, 魏丽惠, 马丁

利益冲突: 无

参 考 文 献

- [1] McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372: 20160273.
- [2] Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, et al. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States [J]. *Sex Transm Dis*, 2014, 41: 660-664.
- [3] Gargano J, Meites E, Watson M, et al. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases: Human Papillomavirus [EB/OL]. (2020-04-28)[2020-11-28]. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt05-hpv.html>.
- [4] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations [J]. *Vaccine*, 2017, 35: 5753-5755.
- [5] Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents; meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings [J]. *J Infect Dis*, 2010, 202: 1789-1799.
- [6] Guan P, Howell-Jones R, Li N, et al. Human papillomavirus types in 115, 789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131: 2349-2359.
- [7] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2017, 92: 241-268.
- [8] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 1048-1056.
- [9] Wu EQ, Liu B, Cui JF, et al. Prevalence of type-specific human papillomavirus and pap results in Chinese women: a multi-center, population-based cross-sectional study [J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24: 795-803.
- [10] 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: 1705-1713.
- [11] de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8: e180-e190.
- [12] de 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: 664-670.
- [13] Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information

- Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World [R/OL]. (2019-06-17) [2020-11-25]. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf? t=1606721151283>.
- [14] 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: 394-424.
- [15] Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in China [R/OL]. (2019-06-17) [2020-11-25]. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/CHN.pdf? t=1606722464904>.
- [16] Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, et al. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136: 2752-2760.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention. Human Papillomavirus (HPV) Infection [EB/OL]. (2015-06-04) [2020-11-25]. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/hpv.htm>.
- [18] Colombara DV, Wang SM. The impact of HPV vaccination delays in China: lessons from HBV control programs [J]. *Vaccine*, 2013, 31: 4057-4059.
- [19] Zeng ZY, Yang HT, Li ZB, et al. Prevalence and Genotype Distribution of HPV Infection in China: Analysis of 51, 345 HPV Genotyping Results from China's Largest CAP Certified Laboratory [J]. *J Cancer*, 2016, 7: 1037-1043.
- [20] Wei LH, Xie X, Liu JH, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up [J]. *Vaccine*, 2019, 37: 3617-3624.
- [21] Zhu FC, Li J, Hu YM, 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: 1795-1806.
- [22] Li RC, Li YP, 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: 4284-4291.
- [23] Hu YM, Guo M, Li CG, et al. Immunogenicity noninferiority study of 2 doses and 3 doses of an Escherichia coli-produced HPV bivalent vaccine in girls vs. 3 doses in young women [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63: 582-591.
- [24] Van Damme P, Meijer CJLM, 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: 4205-4212.
- [25] Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX, et al. Human papillomavirus vaccination: The ESGO-EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 116: 21-26.
- [26] Barr E, Gause CK, Bautista OM, et al. Impact of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in a sexually active population of North American women [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198: 261. e1-e11.
- [27] Australian Government Department of Health. Human papillomavirus (HPV) immunization service [EB/OL]. (2019-09-26) [2020-11-25]. <https://www.health.gov.au/health-topics/immunisation/immunisation-services/human-papillomavirus-hpv-immunisation>.
- [28] Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection [J]. *Hum Vaccin*, 2009, 5: 696-704.
- [29] Zhu FC, Hu SY, Hong Y, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomized, controlled trial [J]. *Cancer Med*, 2019, 8: 6195-6211.
- [30] Qiao YL, Wu T, Li RC, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of an Escherichia coli-Produced Bivalent Human Papillomavirus Vaccine: An Interim Analysis of a Randomized Clinical Trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112: 145-153.
- [31] Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1915-1927.
- [32] Lei JY, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383: 1340-1348.
- [33] Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 711-723.
- [34] Garland SM, Pitisuttithum P, Ngan HYS, 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: 95-108.
- [35] Ruiz-Sternberg AM, Moreira ED Jr, 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.
- [36] International Federation of Gynecology & Obstetrics. Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control (2009) [EB/OL]. [2020-11-25]. https://www.igo.org/sites/default/files/2020-07/Control_English_version.pdf.
- [37] 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识 (简版) [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53: 1218-1235.
- [38] U. S. Food & Drug Administration. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old [EB/OL]. (2018-10-05) [2020-11-25]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>.
- [39] Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, et al. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68: 698-702.
- [40] Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines at 11 to 12 Years [EB/OL]. (2020-02-25) [2020-11-25]. <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/by-age/years-11-12.html>.
- [41] Immunization Expert Work Group, Committee on Adolescent Health Care. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129: 1.
- [42] Government of Canada. Human papillomavirus vaccine: Canadian Immunization Guide [EB/OL]. [2020-11-25]. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html>.
- [43] Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, et al. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70: 274-280.
- [44] 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: 384-390.
- [45] Li K, Li Q, Song L, et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China [J]. *Cancer*, 2019, 125: 1030-1037.
- [46] Zhao FH, Lewkowitz AK, 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: 2929-2938.
- [47] Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13: 324-327.
- [48] Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105: 28-37.
- [49] Giuliano AR, Jaura EA, Garland SM, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154: 110-117.
- [50] Huh WK, Jaura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial [J]. *Lancet*, 2017, 390: 2143-2159.
- [51] Panagiotou OA, Befano BL, Gonzalez P, et al. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial [J]. *BMJ*, 2015, 351: h4358.
- [52] Angelo MG, Zima J, Tavares Da Silva F, et al. Post-licensure safety surveillance for human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine: more than 4 years of experience [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23: 456-465.
- [53] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010, 59: 626-629.
- [54] Garland SM, Ault KA, Gall SA, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papilloma virus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114: 1179-1188.
- [55] Scheller NM, Pasternak B, Mølgaard-Nielsen D, et al. Quadrivalent HPV Vaccination and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1223-1233.
- [56] Landazabal CS, Moro PL, Lewis P, et al. Safety of 9-valent

- human papillomavirus vaccine administration among pregnant women: Adverse event reports in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2014–2017 [J]. *Vaccine*, 2019, 37: 1229-1234.
- [57] Tan J, Xiong YQ, He Q, et al. Peri-conceptual or pregnancy exposure of HPV vaccination and the risk of spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19: 302.
- [58] 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: 1-30.
- [59] Min KJ, Kwon SH, Kim K, et al. Clinical guideline for 9-valent HPV vaccine: Korean Society of Gynecologic Oncology Guideline [J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30: e31.
- [60] Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130: 264-268.
- [61] Garland SM, Paavonen J, Jaisamram U, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139: 2812-2826.
- [62] Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2 [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151: 229-234.
- [63] Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298: 1205-1210.
- [64] Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54: 891-898.
- [65] Deshmukh AA, Chhatwal J, Chiao EY, et al. Long-Term Outcomes of Adding HPV Vaccine to the Anal Intraepithelial Neoplasia Treatment Regimen in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61: 1527-1535.
- [66] Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [EB/OL]. (2014-08-29) [2020-11-25]. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6305a1.htm>.
- [67] Hemminki K, Dong C, Vaitinen P. Familial risks in cervical cancer: is there a hereditary component? [J]. *Int J Cancer*, 1999, 82: 775-781.
- [68] Magnusson PK, Lichtenstein P, Gyllenstein UB. Heritability of cervical tumours [J]. *Int J Cancer*, 2000, 88: 698-701.
- [69] Chen D, Juko-Pecirep I, Hammer J, et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105: 624-633.
- [70] Shi YY, Li L, Hu ZB, et al. A genome-wide association study identifies two new cervical cancer susceptibility loci at 4q12 and 17q12 [J]. *Nat Genet*, 2013, 45: 918-922.
- [71] Tovar JM, Bazaldua OV, Vargas L, et al. Human papillomavirus, cervical cancer, and the vaccines [J]. *Postgrad Med*, 2008, 120: 79-84.
- [72] Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations [J]. *J Adolesc Health*, 2005, 37: S3-S9.
- [73] 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: 442-448.
- [74] How CD4 Counts Help Treat HIV and AIDS [EB/OL]. (2019-06-23) [2020-11-26]. <https://www.webmd.com/hiv-aids/cd4-count-what-does-it-mean>.
- [75] 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: 5745-5753.
- [76] 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: 127-135.
- [77] McClymont E, Lee M, Raboud J, et al. The Efficacy of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living With Human Immunodeficiency Virus [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68: 788-794.
- [78] 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: 659-664.
- [79] 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: 776-784.

- [80] Praditpornsilpa K, Kingwatanakul P, Deekajorndej T, et al. Immunogenicity and safety of quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 recombinant vaccine in chronic kidney disease stage IV, V and VD [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32: 132-136.
- [81] Reinholdt K, Thomsen LT, Dehlendorff C, et al. Human papillomavirus-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: A Danish nationwide, registry-based cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146: 2413-2422.
- [82] Kumar D, Unger ER, Panicker G, et al. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13: 2411-2417.
- [83] CIOMS Working Groups. Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs [M/OL]. [2020-11-26]. <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/03/Guidelines-for-Preparing-Core-Clinical-Safety-Info-Drugs-Report-of-CIOMS-Working-Group-III-and-V.pdf>.
- [84] Reiter PL, Brewer NT, Gottlieb SL, et al. How much will it hurt? HPV vaccine side effects and influence on completion of the three-dose regimen [J]. *Vaccine*, 2009, 27: 6840-6844.
- [85] Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years [J]. *Hum Vaccin*, 2009, 5: 705-719.
- [86] 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 [J]. *Hum Vaccin*, 2011, 7: 1343-1358.
- [87] 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: 12-25.
- [88] Chen W, Zhao Y, Xie X, et al. Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90 months of follow-up [J]. *Vaccine*, 2019, 37: 889-897.
- [89] Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials [J]. *Pediatrics*, 2016, 138: e20154387.
- [90] Lu B, Kumar A, Castellsagué X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 13.
- [91] 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: 172-178.
- [92] Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccine Safety and Effectiveness Data [EB/OL]. (2019-11-15) [2020-11-26]. <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/vaccine-safety-data.html>.

(收稿: 2021-01-22 录用: 2021-01-22 在线: 2021-02-01)

(本文编辑: 李玉乐)