

· 标准 · 指南 · 共识 ·

青少年女性人乳头瘤病毒疫苗免疫策略 与实践长三角地区专家共识

中国疫苗行业协会免疫规划规范化管理与实践分会

通信作者: 孙晓冬, 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336, Email: sunxiaodong@scdc.sh.cn

【摘要】 高危型别的人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是发生子宫颈癌的主要原因。为实现消除子宫颈癌的目标, WHO 提出“90-70-90”的战略目标, 其中之一即是“90% 的女孩在 15 岁之前完成 HPV 疫苗接种”。基于 HPV 感染的流行病学特征和 HPV 疫苗的特性, 优先保障青少年女性接种 HPV 疫苗至关重要。中国疫苗行业协会免疫规划规范化管理与实践分会组织专家组制定了《青少年女性人乳头瘤病毒疫苗免疫策略与实践长三角地区专家共识》。本共识依据国内外关于青少年接种 HPV 疫苗的最新研究进展, 结合我国长三角地区的人群特征、HPV 感染和子宫颈癌的流行特点, 介绍了 HPV 感染及相关疾病负担、青少年女性接种 HPV 疫苗的安全性和有效性、影响青少年女性接种 HPV 疫苗健康获益的因素、现有青少年女性 HPV 疫苗接种策略、长三角地区青少年女性接种 HPV 疫苗的专家建议及常见问题和注意事项等内容, 旨在指导长三角地区青少年女性 HPV 疫苗接种, 并为其他地区提供借鉴。

【关键词】 青少年; 人乳头瘤病毒; 疫苗; 长三角地区; 专家共识

Expert consensus on the immunization strategy and practice of human papillomavirus vaccine for female adolescents in the Yangtze River Delta region

Affiliated Association for Standardized Management and Practice of Immunization Program, China Association for Vaccines

Corresponding author: Sun Xiaodong, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China, Email: sunxiaodong@scdc.sh.cn

【Abstract】 Persistent infection of high-risk human papillomavirus (HPV) is the leading cause of cervical cancer. In order to achieve the goal of cervical cancer elimination, the World Health Organization (WHO) proposed the "90-70-90" goal, one of which is "90% of girls fully vaccinated with HPV vaccine by age 15 years". Based on the epidemiological characteristics of HPV infection and the characteristics of HPV vaccine, it is important to give priority to female adolescents to be vaccinated with HPV vaccine. CAV Affiliated Association for Standardized Management and Practice of Immunization Program organized an expert group to develop an expert consensus on the immunization strategy and practice of human papillomavirus vaccine for female adolescents in the Yangtze River Delta region. This consensus introduces HPV infection and related disease burden, safety, efficacy and effectiveness of HPV vaccination for female adolescents, factors affecting the health benefits of HPV vaccination for female adolescents, current HPV vaccination strategies for female adolescents, the expert advice, common problems and precautions in the Yangtze River Delta region. This consensus is developed to guide HPV vaccination for female adolescents in the Yangtze River Delta region and provide reference for other regions.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20221110-01093

收稿日期 2022-11-10 本文编辑 张振伟

引用本文: 中国疫苗行业协会免疫规划规范化管理与实践分会. 青少年女性人乳头瘤病毒疫苗免疫策略与实践长三角地区专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2023, 57(2): 135-153. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20221110-01093.



中华医学联合会出版社

版权所有 侵权必究

[Key words] Adolescent; Human papillomavirus; Vaccines; Yangtze river delta region; Expert consensus

子宫颈癌为女性第四大恶性肿瘤,已成为严重威胁女性健康的全球公共卫生问题^[1]。近年来,我国子宫颈癌发病率和死亡率呈不同程度的上升趋势^[2-3],且年轻化趋势正逐渐凸显^[4-6]。

接种人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗是预防HPV感染及相关疾病最经济有效的干预措施,是世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出加速实现消除子宫颈癌全球战略的主要策略之一^[7]。青少年女性是HPV感染的第一个高发年龄段人群^[8],而由于WHO建议子宫颈筛查开始于25岁及以上女性^[9],青少年女性缺乏及时发现HPV感染及相关病变的有效手段。在发生性行为之前完成HPV疫苗全程接种对预防HPV感染及子宫颈癌的保护效果最佳^[10],接种年龄越小预防效果越显著^[11]。因此,优先保障青少年女性HPV疫苗接种对实现消除子宫颈癌战略目标至关重要。

WHO提出2030年全球所有国家实现“90%的女孩在15岁之前完成HPV疫苗接种”的战略目标^[7]。截至2022年3月,全球已有117个国家和地区将HPV疫苗纳入国家免疫规划^[12],这些国家和地区的青少年女性全程接种率平均为53%,其中22个国家全程接种率超过75%,有5个国家HPV疫苗接种率超过90%^[13]。目前HPV疫苗在我国为非免疫规划疫苗,实行自愿、自费接种。我国2018—2020年9~45岁适龄人群女性的HPV疫苗接种率总体偏低^[14],其中9~14岁女性接种率几乎可以忽略不计^[15]。

长三角地区是我国经济最发达的地区,具备良好的HPV疫苗接种经济基础,且该地区人群有较高的健康素养,同时也是HPV感染及相关疾病的高发地区^[16]。因此,长三角地区的相关专家共同完成《青少年女性人乳头瘤病毒疫苗免疫策略与实践长三角地区专家共识》(以下简称“共识”),针对青少年女性在HPV疫苗接种过程中若干常见问题,检索国内外最新研究并运用GRADE(grading of recommendations assessment, development and evaluation)方法^[17]对检索的文献进行初步评估及筛选,由两名研究人员独立进行文献查询、筛选及文献信息的摘录,提取的基本数据包括发表期刊、发表年限、研究类型、样本量、研究人群、干预措施以

及结局指标等,最终选取134篇文献及相关材料(证据等级A:66,等级B:43,等级C:25)纳入共识撰写,采用美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)共识形成方法^[18],成立共识制定专家组,经过3轮线上会议讨论和专家咨询,基于高质量循证证据及丰富的临床经验形成专家建议,以促进规范、科学、高效、有序地开展HPV疫苗接种。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台(practice guideline registration for transparency, PREPARE)注册(注册号:PREPARE-2022CN657)。

一、HPV感染及相关疾病负担

(一)青少年HPV相关疾病负担

HPV感染是全世界最常见的生殖道病毒感染之一。尽管约70%~90%的HPV感染在1~2年内自行消除,但高危型HPV(high-risk HPV, HR-HPV)的持续感染是子宫颈癌及其癌前病变的主要原因,90%以上的子宫颈癌伴发有HR-HPV感染,其中71%可归因于HPV16和HPV18^[19]。此外,HR-HPV还可引起阴道、阴茎、肛门、外阴、头颈等部位的癌前病变和癌症。其他如HPV6、HPV11等低危型HPV(low-risk HPV, LR-HPV)感染亦可引起肛门-生殖器疣(又称“尖锐湿疣”)、皮肤疣和复发性呼吸道乳头瘤等疾病,严重影响青少年的生活质量。

子宫颈癌对青少年女性造成了沉重的疾病负担。一项15~39岁女性的全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD)研究显示,子宫颈癌在青少年女性中导致的疾病负担在所有癌症中排名第二^[20]。挪威1992—2016年全国诊断信息的数据库分析显示,女性发生高级别子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)及原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)的高峰年龄段为25~29岁,发生率均在约26岁时达到峰值,其中CIN3与AIS的发生率高达1140.4/10万^[21]。2020年中国女性子宫颈新发病例和死亡病例分别占全球发病和死亡总数的18%和17%,发病率和死亡率在15~44岁年轻女性罹患的所有肿瘤中均位居第三位^[22]。WHO估计2005—2014年出生的7712万名中国女性如果不接种HPV疫苗,其中约有87万名将罹患子宫颈癌,导致中国成为子宫颈癌疾病负担全球第三高的国家,并带来巨大的生命质量



损失^[23]。

除了高危型 HPV 所导致的子宫颈癌疾病负担外,低危型 HPV6/11 感染可导致约 90% 的生殖器疣。对于新发生殖器疣,男性发病高峰年龄段在 25~29 岁,女性在 24 岁之前达到发病高峰^[24]。我国 2008—2016 年 105 个性病监测点报告数据显示,中国尖锐湿疣平均发病率为 24.65/10 万~29.47/10 万,以 25~29 岁年龄段报告发病率最高,0~14 岁、15~19 岁年龄段发病率分别以 4.08%、1.55% 年均增长率上升^[25]。

HPV 感染所致疾病不仅发病率高、发病人群多,其造成的经济负担也不容小觑。2021 年一项美国研究显示,2018 年 15~59 岁人群 HPV 感染相关新发病例的终身总医疗费用高达 7.74 亿美元,其中 CIN1 终身总医疗费达 2.23 亿美元(例均 1 370 美元),CIN2/3 总医疗费用达 1.24 亿美元(例均 2 380 美元),子宫颈癌总医疗费用达 1.08 亿美元(例均 34 300 美元)^[26]。我国学者通过提取 2012—2019 年的真实世界医院数据以估算 HPV 感染相关疾病患者的终身治疗费用,以 2021 年为基准年,原位癌、局部转移和远处转移子宫颈癌患者的例均终身费用分别为 24 208 美元、19 562 美元和 17 599 美元^[27]。

(二) 青少年 HPV 感染的主要特征及因素分析

HPV 的感染率与初次性行为年龄、性伴侣数有关。研究显示,<15、15~16 岁有初次性行为女性的 HPV 感染风险分别是≥21 岁开始初次性行为者的 3.32 和 2.55 倍^[28]。与有 1 个伴侣的女性相比,有 3 个以上伴侣的女性感染 HPV 的风险增加了 9 倍^[29]。而现今青少年逐渐提早的性行为年龄和增多的性伴侣数进一步增加了 HPV 的感染机会。欧洲的青少年研究显示,14~16 岁年龄段就有 47.5% 的性活跃女性和 60.2% 的性活跃男性报告在 15 岁之前进行了初次性行为,三分之一的 14~16 岁的受访者表示他们已经有规律的性生活^[30]。2015 年我国发布的《中国家庭发展报告 2015》显示,我国 15~17 岁青少年性行为的发生率为 4.1%^[31]。中国 1 项纳入 7 个城市 78 400 名大学生的横断面调查研究显示,在 10 164 名有过性行为的大学生中初次性行为的平均年龄为 20.14 岁,其中 15~19 岁占比达到 37.31%^[32]。

二、青少年女性接种 HPV 疫苗的有效性和安全性

HPV 疫苗接种是预防 HPV 感染及相关疾病最

经济有效的干预措施。HPV 疫苗通过预防初次 HPV 感染和减少持续性 HPV 感染来阻断子宫颈癌前病变的发生和发展。

(一) 我国已上市的 HPV 疫苗

截至 2022 年 10 月,已有 5 种 HPV 疫苗先后获得中国上市许可。这 5 种疫苗均为病毒样颗粒 (virus-like particles, VLP) 疫苗,通过 DNA 重组技术将 HPV L1 基因序列克隆重组到表达系统(如酵母细胞、杆状病毒-昆虫细胞、大肠杆菌或毕赤酵母) 表达 HPV L1 结构蛋白,经过纯化并组装为 VLP,辅以佐剂制成疫苗。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^[10]。由于 VLPs 不含有病毒 DNA,所以不具感染性和致癌性^[33]。VLP 诱导机体特异性的体液免疫反应,产生特异性中和抗体,从而达到预防相关型别 HPV 感染所致疾病的目的^[10]。5 种 HPV 疫苗信息见表 1。

(二) 青少年女性接种 HPV 疫苗的免疫原性和保护作用

5 种 HPV 疫苗在青少年女性均表现出良好的免疫原性,三剂或两剂接种程序均能观察到较高的疫苗抗体阳转率、血清抗体滴度以及较高的预防疫苗覆盖型别 HPV 相关疾病保护作用。研究显示,一些双价和四价 HPV 疫苗对非疫苗型别具有一定程度的交叉保护,但仍有待进一步研究^[10]。

1. 九价 HPV 疫苗

多中心研究结果表明,9~15 岁的女性接种 3 剂 HPV 疫苗后的抗体几何平均滴度 (geometric mean titre, GMT) 可达 16~26 岁女性的 1.83~2.62 倍^[34]。亚洲人群临床试验汇总分析显示,9~26 岁亚洲女性在完成 3 剂九价 HPV 疫苗 1 个月后,超过 97.9% 受种者对 9 种疫苗型别 HPV 发生血清阳转^[35]。中国 9~45 岁女性接种 3 剂九价 HPV 疫苗 1 个月后,HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 的抗体阳转率均>99%,其中 9~19 岁年龄组产生的抗体 GMT 非劣效于 20~26 岁年龄组^[36]。对 9~15 岁女孩接种 3 剂九价 HPV 疫苗随访 8 年的研究结果显示,疫苗相关型别 HPV 抗体阳性率达 90% 以上^[37]。

一项纳入 18 个国家/地区 105 个研究中心的 16~26 岁健康女性分别接种九价和四价 HPV 疫苗的研究结果显示,九价 HPV 疫苗对 HPV31/33/45/52/58 型别相关的 6 个月持续感染保护效力为 96.0%(95%CI: 94.6%~97.1%), 12 个月持续感染保护效力为 96.7%(95%CI: 95.1%~97.9%), 对 CIN1+



表 1 截至 2022 年 10 月我国国家药品监督管理局批准上市的 HPV 疫苗

疫苗类型	生产企业	国外上市时间	国内上市时间	覆盖HPV型别	VLP L1蛋白剂量(μg/0.5 ml)	表达系统	佐剂	适宜接种年龄(岁)	作用	备注
双价HPV疫苗 (毕赤酵母表达)	玉溪泽润	-	2021年	16/18	40/20	毕赤酵母	磷酸铝	9~30	预防高危HPV16/18型所致子宫颈癌、CIN2/3和AIS	预防约70%的子宫颈癌
双价HPV疫苗 (大肠杆菌表达)	厦门万泰	-	2019年	16/18	40/20	大肠杆菌	氢氧化铝	9~45	预防高危HPV16/18型所致子宫颈癌、CIN2/3、AIS、CIN1；HPV16/18型所致持续感染	
双价HPV疫苗 (杆状病毒表达)	葛兰素史克	2007年	2016年	16/18	20/20	杆状病毒	AS04佐剂系统	9~45	预防高危HPV16/18型所致宫颈癌、CIN2/3、AIS和CIN1	
四价HPV疫苗	默沙东	2006年	2017年	6/11/16/18	20/40/40/20	酿酒酵母	无定形羟基磷酸硫酸铝	9~45	预防高危HPV16/18型所致宫颈癌、CIN2/3、AIS和CIN1	
九价HPV疫苗	默沙东	2014年	2018年	6/11/16/18/31/33/45/52/58	30/40/60/40/20/20/20/20	酿酒酵母	无定形羟基磷酸硫酸铝	9~45	预防HPV16/18/31/33/45/52/58所致的子宫颈癌；HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58所致的CIN2/3、AIS、CIN1；HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58所致的持续感染	预防约90%的子宫颈癌

注:HPV 为人乳头瘤病毒;CIN 为子宫颈上皮内瘤变;AIS 为原位腺癌

的保护效力为 98.2% (95%CI: 93.7%~99.7%)^[38] , 在 16~26 岁东亚女性也观察到相似的结果^[35]。对 13 个国家 39 个中心的 1 272 名完成临床试验的 9~15 岁女孩接种 3 剂九价 HPV 疫苗长期随访(最长随访 8.2 年, 中位随访 7.6 年)的研究结果显示, 疫苗相关型别抗体阳性率达 90% 以上, 未发现与疫苗覆盖型别相关的 CIN2/3、AIS、子宫颈癌等病例^[37]。

2. 四价 HPV 疫苗

临床研究结果显示, 接种 3 剂四价 HPV 疫苗后我国 9~15 岁人群的抗体滴度可达 16~26 岁女性的 1.4~2.8 倍^[39]。9~13 岁女性按照 0、6 个月的免疫程序接种 2 剂四价 HPV 疫苗后, 其抗体阳转率和抗体滴度与同年龄段及 16~26 岁女性接种 3 剂人群的差异无统计学意义^[40]。在首剂接种后 10 年, 9~13 岁女性接种 2 剂或 3 剂四价 HPV 疫苗产生的抗体滴度与 16~26 岁女性接种 3 剂所产生的抗体滴度相当, 但 9~13 岁女性接种 2 剂所产生的 HPV18 型相关抗体滴度要低于接种 3 剂者^[41]。接种 3 剂四价 HPV 疫苗的 9~15 岁女性随访 10 年后, 89%~96% 的受种者仍保持疫苗相关型别抗体阳性^[42]。

全球多中心Ⅲ期临床试验结果显示, 15~26 岁女性首剂接种后平均随访 3 年, 疫苗对 HPV6/11/16/18 相关的 CIN2+ 或 AIS 的保护效力为 98%

(95%CI: 86%~100%)^[43]。对 9~15 岁女性接种 3 剂四价疫苗随访 10 年的研究结果显示, 四价疫苗对 HPV6/11/16/18 感染及相关疾病的保护效力为 100%^[42]。对北欧 16~23 岁女性长达 14 年的随访研究显示, 疫苗对 HPV16/18 型相关 CIN2+ 病变的保护效力为 100%, 具有长达 14 年的持续保护趋势^[44]。

四价 HPV 疫苗上市后真实世界研究显示, 接种疫苗 5~8 年后, 13~19 岁女性 HPV16/18 型感染率显著降低 83% (95%CI: 75%~89%) , HPV31/33/45 型感染率显著降低 54% (95%CI: 34%~67%) ; 接种疫苗 5~9 年后, 15~19 岁女性 CIN2+ 发病率显著下降 51% (95%CI: 42%~58%) , 20~24 岁女性 CIN2+ 发病率显著下降 31% (95%CI: 16%~43%) 。接种四价 HPV 后 10 年, 9~15 岁女性对 HPV6/11/16/18 感染及相关疾病的保护效力为 100%^[45]。四价 HPV 疫苗还可有效预防生殖器疣, 15~19 岁年轻女性在实施四价 HPV 疫苗免疫接种后 1~4、5~8 年的生殖器疣发病率分别减少了 40% (95%CI: 24%~54%) 、 67% (95%CI: 54%~76%) ; 在疫苗接种率高的国家, 15~19 岁年轻女性中生殖器疣发病率下降更明显^[45]。

3. 双价 HPV 疫苗(杆状病毒表达)

全球多中心临床研究结果显示, 9~14 岁女性



接种 2 剂双价 HPV 疫苗(杆状病毒表达)后 1 个月至 4.5 年的抗 HPV16/18 抗体水平与 15~25 岁女性接种 3 剂者相当^[46-47]。我国 9~17 岁女性接种双价 HPV 疫苗(杆状病毒表达)后的抗体 GMT 是 18~25 岁女性的 2~3 倍^[48]。

我国 18~25 岁女性人群全程接种双价 HPV 疫苗(杆状病毒表达)后,受试者对 HPV16/18 相关的 CIN2+ 的保护效力为 87.3% (95%CI: 5.3%~99.7%) ; 对 6 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%)^[49]。我国 9~17 岁女孩接种首剂接种后平均随访 8.5 年仍可观察到 HPV16/18 相关免疫应答, 阳转率和抗体水平略高于 18~25 岁女性首剂接种 6 年后的免疫应答^[50]。

苏格兰随访 7 年的横断面研究显示, 与未接种女性相比, 12~13 岁时接种双价 HPV 疫苗(杆状病毒表达)的 20~21 岁女性 HPV16/18 型感染率降低了 89.1% (95%CI: 85.1%~92.3%) , HPV31/33/45 型感染率降低了 85.1% (95%CI: 77.3%~90.9%)^[51]。芬兰真实世界研究结果显示, 使用双价 HPV 疫苗(杆状病毒表达)后 4.5~10 年, 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%^[52]。

4. 双价 HPV 疫苗(大肠杆菌表达)

我国 9~14 岁女性接种 2 剂双价 HPV 疫苗(大肠杆菌表达)后 HPV16/18 抗体阳转率均达 100%, 抗体水平略低于 9~17 岁女性接种 3 剂者, 与 18~26 岁女性接种 3 剂者相当^[53]。抗体水平在首剂接种第 7 个月时达到最高值, 随后逐渐下降。9~17 岁女性人群首剂接种后第 30 个月 HPV16/18 阳性率在 99.6%~100%。18~45 岁女性接种双价 HPV 疫苗(大肠杆菌表达)42 个月后, 该疫苗对 HPV16/18 相关的 CIN2/3 、 AIS 或子宫颈癌的保护效力为 100% (95%CI: 55.7%~100%) ; 对 6 和 12 个月持续感染的保护效力分别为 97.8% (95%CI: 87.1%~99.9%) 和 95.3% (95%CI: 70.7%~99.9%)^[54-55]。目前尚无双价 HPV 疫苗(大肠杆菌表达)在真实世界应用效果的研究报道。

5. 双价 HPV 疫苗(毕赤酵母表达)

国内临床研究显示, 9~30 岁女性全程接种双价 HPV 疫苗(毕赤酵母表达)3 剂后 1 个月, 9~17 岁女性 HPV16/18 型血清中和抗体 GMT 在数值上均高于 18~30 岁女性; 9~14 岁女性 2 剂接种后的血清中和抗体 GMT 和阳性率均非劣效于 18~26 岁女性

3 剂接种; 9~17 岁女性人群首剂接种后第 48 个月的中和抗体阳性率在 97.6% (95%CI: 94.4%~99.2%) 。 18~30 岁女性接种 48 个月后, 对 HPV16/18 相关的 CIN2/3 级、 AIS 或子宫颈癌的保护效力为 78.6% (95%CI: 23.3%~96.1%)^[56]。目前尚无双价 HPV 疫苗(毕赤酵母表达)在真实世界应用效果的研究报道。

(三) 青少年女性接种 HPV 疫苗的安全性

5 种 HPV 疫苗在上市前临床试验阶段出现的疫苗不良反应(adverse reactions, AR)包括局部 AR 和全身 AR, 以局部 AR 为主, 多表现为一过性轻度至中度症状, 一般无需特殊处理。HPV 疫苗上市后的数据显示, 局部和全身 AR 与临床试验结果基本一致。全球疫苗安全咨询委员会(Global Advisory Committee on Vaccine safety, GACVS)对全球范围内 HPV 疫苗安全性数据的分析及评估, 认为 HPV 疫苗具有非常好的安全性^[57]。

上海市 2017—2019 年 9~45 岁女性共接种 HPV 疫苗 63.43 万剂, HPV 疫苗接种后疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFIs) 总报告发生率为 256.35/10 万剂, 其中一般反应、异常反应分别为 249.57/10 万剂(1 583 例), 5.04/10 万剂(32 例), 症状以接种部位红肿(720 例, 113.51/10 万剂)和过敏性皮疹(32 例, 5.04/10 万剂)为主, 适龄女性不良反应发生率在预期范围内^[58]。

1. 九价 HPV 疫苗

在 9~15 岁男童及女童和 16~26 岁女性中开展的全球多中心随机对照双盲试验研究显示, 接种九价 HPV 疫苗最常见的反应为局部 AR (72.8%~85.4%), 最常见的局部 AR 为疼痛、肿胀和皮疹; 疫苗相关全身 AR 发生率为 20.9%~26.0%, 最常见全身 AR 为头痛和发热^[34]。中国 9~45 岁女性中进行的免疫桥接试验表明, 9~19、20~26 岁年龄组局部 AR 发生率分别为 43.3% 和 50.5%, 全身 AR 发生率分别为 50.9% 和 57.1%, 未出现与疫苗相关严重不良事件(severe adverse events, SAE)、因 SAE 导致的停药和死亡^[36]。Moreira 等^[59] 对九价 HPV 疫苗 7 项 III 期临床试验的汇总数据分析显示, 在 9~15 岁青少年女性和 16~26 岁年轻女性中九价 HPV 疫苗 AR 发生率基本相当; 九价 HPV 疫苗最常见的 AR 是注射部位反应(疼痛、肿胀、皮疹)和与疫苗相关的全身反应(头痛、发热); 与疫苗相关 SAE 罕见, 发生率<0.1%。上市后安全性监测数据结果基本与上市前临床试验结果一致。



2. 四价 HPV 疫苗

多中心Ⅲ期临床试验观察了 12 167 名 15~26 岁女性分别接种四价 HPV 疫苗和安慰剂的安全性,结果显示疫苗组局部 AR 发生率略高于安慰剂组(84.4% 比 77.9%),主要为疼痛、红斑、瘙痒、水肿;全身 AR 发生率为 61.4%^[43]。2008 年 7—8 月在中国广西梧州开展的临床试验^[39]中,疫苗组常见的局部 AR 为疼痛、肿胀;常见的全身 AR 为发热、上呼吸道感染、疲乏、头痛等。2006 年 8 月至 2009 年 10 月期间美国疫苗安全数据链接(Vaccine Safety Datalink, VSD)对超 60 万剂四价 HPV 疫苗 AEFIs 的监测情况,未发现四价 HPV 疫苗接种与 9~26 岁女性晕厥、静脉血栓栓塞、格林-巴利综合征、卒中、过敏反应或癫痫发作有统计学关联^[60]。

3. 双价 HPV 疫苗(杆状病毒表达)

对中国境内 2 项Ⅲ期临床试验观察了 1 962 名 9~45 岁中国女性接种双价 HPV 疫苗(杆状病毒表达)的安全性结果显示,最常见局部 AR 为疼痛,9~17 岁疫苗组发生率为 76.8%,26~45 岁疫苗组发生率为 56.3%;常见的全身 AR 包括关节痛、疲劳、胃肠道症状、头痛、肌痛和发烧,9~17 岁组高于 26~45 岁组^[48]。对 2009 年 10 月至 2017 年 12 月美国疫苗不良事件报告系统(vaccine adverse events reporting system, VAERS)报告的双价 HPV 疫苗(杆状病毒表达)(接种超过 72 万剂次)的 AR 情况进行分析,收到的 241 例报告中,95.9% 为非严重病例,发生率约 3/万剂次;4.1% 为严重病例,发生率为 0.14/万剂次;按年龄分组,50.6% 的 AR 报告为 18 岁以下儿童及青少年,10.8% 为 18~25 岁年龄组,2.9% 为 25 岁以上人群,另有 35.7% 年龄不明确;最常见的 AR 为头晕、头痛、恶心和注射部位反应;未报告其他安全性事件^[61]。

4. 双价 HPV 疫苗(大肠杆菌表达)

979 名 9~26 岁中国女性进行的免疫桥接试验表明,双价 HPV 疫苗(大肠杆菌表达)接种 7 d 后征集性 AR 发生率为 57.6%,全身 AR 发生率 43.1%,局部 AR 发生率为 29.8%,以轻度至中度为主;非征集性 AR 发生率为 47%,其中 ≥3 级的事件占 0.4%,最常见 AR 为疼痛、发热和咳嗽;接种 2 剂或 3 剂的 9~14 岁、接种 3 剂的 9~17 岁以及接种 3 剂的 18~26 岁年龄组 AR 发生率相当^[53]。延展研究显示,19 名受种者中在接种后 30 个月内报告 20 例 SAE,均与疫苗接种无关^[62]。目前尚无该疫苗上市后安全性监测数据报道。

5. 双价 HPV 疫苗(毕赤酵母表达)

根据产品说明书^[56],在境内开展的 4 项双价 HPV 疫苗(毕赤酵母表达)临床研究的汇总数据,常见全身 AR 包括发热、头痛、乏力、恶心、呕吐、肌痛、腹泻,偶见超敏反应、月经不调、头晕;常见局部 AR 包括疼痛、瘙痒、肿胀、红斑、硬结,偶见异常;以上不良反应主要为轻度和中度。目前尚无该疫苗上市后安全性监测数据报道。

三、影响青少年女性接种 HPV 疫苗获益的因素

HPV 疫苗的上市前临床试验和上市后应用实践均已表明接种 HPV 疫苗能有效预防和降低 HPV 感染及相关疾病的发生。在制定疫苗应用策略尤其是纳入国家免疫规划时,除了考虑疫苗的安全性和有效性外,疫苗接种的公共卫生价值也是重要的考量指标^[63~64]。国内外真实世界研究和模型研究结果显示,接种 HPV 疫苗的年龄、HPV 疫苗覆盖型别、疫苗接种覆盖率等是影响青少年女性接种 HPV 疫苗获益的重要因素。在实施 HPV 疫苗接种策略时,应结合实际情况并充分考虑这些因素制定合理的疫苗接种计划。

(一) 接种 HPV 疫苗的年龄

HPV 感染主要通过性行为传播,大约有 50% 的年轻女性在开始性行为后的 3 年内感染 HPV^[65]。我国大学生初次性行为的平均年龄为 20.14 岁,其中 15~19 岁占比达到 37.31%^[32]。丹麦、瑞典等国家的真实世界研究显示,17 岁前接种 HPV 疫苗可显著降低子宫颈癌和 HPV 感染相关高级别病变。一项超 51 万名 17~26 岁女性的真实世界研究发现,与未接种 HPV 疫苗人群相比,≤16 岁时接种 HPV 疫苗的女性罹患外阴和阴道高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)风险分别显著降低 78% ($HR=0.22$, 95%CI: 0.13~0.38) 和 84% ($HR=0.16$, 95%CI: 0.04~0.55);而 17~26 岁接种 HPV 疫苗的女性外阴和阴道 HSIL 风险降低并无显著性差异^[66]。另一项瑞典的真实世界研究发现,与未接种人群相比,17 岁前接种至少 1 剂四价 HPV 疫苗的女性患浸润性子宫颈癌风险显著降低 88%,在 17~30 岁女性中下降 53%^[11]。美国一项针对 15~29 岁年轻女性子宫颈癌的生态学研究发现,由于 HPV 疫苗的上市和接种,1999—2017 年间子宫颈癌发病率逐年下降,在 15~20 岁女性中发病率降幅最明显,而由于 15~20 岁年轻女性在美国通常



没有进行子宫颈癌筛查,这一群体的子宫颈癌发病率下降应是受益于 HPV 疫苗接种^[67]。上述研究表明,小年龄段(即性生活发生之前)尽早接种 HPV 疫苗,对健康结局的影响最大,将获得最佳的预防效果^[10, 68]。

(二)HPV 疫苗覆盖型别

研究表明,疫苗覆盖 HPV 的型别越多,可以对人群产生更为显著的健康影响。美国一项基于多类型个体的 HPV 感染和疾病的动态传播模型研究表明^[69],四价 HPV 疫苗(假设无交叉保护作用)免疫接种计划实施 70 年后可使 CIN2/3 和子宫颈癌的发生率分别降低 61% 和 65%,而仅将女性免疫计划中的四价 HPV 疫苗转换成九价 HPV 疫苗即可在 70 年后进一步使 CIN2/3 和子宫颈癌发生率降低 17% 和 13%,即在实施疫苗转换的首个 70 年,九价 HPV 疫苗额外预防 88 000 例 HPV 所致癌症和 27 000 例相关死亡;同时,可使质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)增加 134 000,并节省约 322 500 万美元直接医疗费用。研究提示,改用九价 HPV 疫苗将大大减少宫颈病变和癌症,并且在治疗/管理宫颈病变方面所节约的医疗成本大于开展九价 HPV 疫苗接种所需要的的成本。2022 年中国一项 HPV 疫苗接种成本效益分析研究显示,全国范围内接种双价或四价 HPV 疫苗可避免 12 545 例子宫颈癌病例及 5 109 例子宫颈癌死亡病例,接种九价 HPV 疫苗可避免 28 140 例子宫颈癌病例及 11 459 例子宫颈癌死亡病例^[70]。瑞士^[71]、德国^[72]、奥地利^[73]、西班牙^[74]、意大利^[75]和埃塞俄比亚^[76]等国家的模型研究得出相似的结果。

(三)疫苗接种覆盖率

疫苗作为一项有效预防传染病的手段,只有群体接种率达到一定水平才能实现群体预防的战略目标,才能使其社会价值最大化。WHO 提出的“90% 的女孩在 15 岁之前完成 HPV 疫苗接种”是加速实现消除子宫颈癌全球战略的主要策略之一。日本的模型研究显示,相较于仅在 12~16 岁女孩中接种,联合 17~26 岁女性补种九价 HPV 疫苗能更早、更大幅度降低相关肿瘤的发病率和子宫颈癌死亡率^[77]。有研究显示,青少年女性高覆盖率的 HPV 疫苗接种可延迟子宫颈癌筛查和降低筛查强度,在实现子宫颈癌消除目标的同时,节省大量经济成本^[78]。

四、国内外现行青少年 HPV 疫苗接种策略

(一)WHO 免疫接种策略推荐^[10]

子宫颈癌和其他 HPV 相关疾病是全球性重要公共卫生问题。WHO 建议通过综合策略引入 HPV 疫苗,提高 HPV 疫苗接种的可及性和可持续性,最大程度地提高疫苗接种率。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。在引入 HPV 疫苗时,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。

(二)其他国家和地区的 HPV 疫苗接种策略

截至 2022 年 3 月,全球已有 117 个国家和地区(占 WHO 成员国的 60%,约相当于全球目标人群的 1/3)将 HPV 疫苗纳入国家免疫规划^[12]。但纳入免疫规划的国家和地区不均衡,低收入国家相较高收入国家引入较晚且引入速度较慢,美洲和欧洲是目前引入国家占比最高的地区。大多数国家对 9~14 岁人群采用 2 剂免疫接种程序,少数国家采用 3 剂接种程序^[13]。

2019 年,约 47% 的国家免疫规划以 12 岁女孩为主要目标人群,采用单一或多年龄队列策略,中低收入国家纳入国家免疫规划的女孩年龄要比高收入国家纳入的年龄低(9~10 岁比 11~13 岁)。近三分之一国家和地区采用不分性别的免疫策略,即适龄女孩和男孩均常规接种 HPV 疫苗^[13]。

在接种实施方面,59% 的国家和地区采用基于学校的策略开展 HPV 疫苗接种,有的以基于学校的接种为主要策略,有的将基于学校接种与基于医疗机构接种相结合。高收入国家在学校(39%)或医疗机构(48%)实施 HPV 疫苗接种的比例相当,而 90% 中低收入国家采取基于学校或二者混合的实施策略^[13]。一项加拿大的研究显示,基于学校接种 HPV 疫苗的接种率可达 75% (95%CI: 74.7%~75.8%),而在基于医疗机构的接种率为 36% (95%CI: 35.3%~37.2%)^[79],研究提示基于学校实施 HPV 疫苗接种可显著提高疫苗覆盖率。部分国家和地区 HPV 疫苗免疫接种策略见表 2。

(三)我国青少年女性 HPV 疫苗接种策略的探索

HPV 疫苗尚未被纳入我国国家免疫规划,目前实行自愿、自费接种策略。为贯彻落实《健康中国行动(2019—2030 年)》,探索在健康城市建设中推动健康中国行动的有效工作模式,全国爱国卫生运动委员会办公室、健康中国行动推进委员会办公室



表 2 全球部分国家和地区的 HPV 疫苗免疫接种策略^[80-97]

国家/地区	常规免疫对象	补种计划	常规程序	疫苗	实施场景	备注
英国	12~13岁女孩和男孩	<25岁女孩和男孩 (2006年9月1日以后出生的男孩)	2剂(0.6个月)	九价HPV疫苗	学校 (8年级)	2022年4月起,从四价HPV疫苗换成九价HPV疫苗;除免疫抑制和/HIV人群外,所有人群均接受2剂程序
德国	9~14岁女孩和男孩	15~17岁	2剂(0.5个月)	双价/九价HPV疫苗	学校/医疗机构	2018年6月,新增男孩推荐;法定健康保险公司覆盖疫苗接种费用
瑞典	10~12岁女孩和男孩	<18岁女孩	2剂(0.6个月)	九价HPV疫苗	学校 (5年级)	自2020年8月,常规接种计划涵盖2009年及以后出生的男孩
瑞士	11~14岁女孩和男孩	15~26岁(男性自2016年7月1日起)	<15岁:2剂; ≥15岁:3剂	双价/四价HPV疫苗	学校/医疗机构	-
意大利	12岁女孩和男孩	因地区而异	2剂(0.6个月)	双价/四价/九价HPV疫苗	医疗机构	全国范围内,12岁女孩免费;大多数地区考虑减少未列入主要目标年龄段的接种费用
法国	11~14岁女孩和男孩	15~19岁男孩和女孩	2剂(0.6个月)	九价HPV疫苗	学校/医疗机构	采取医保报销疫苗价格的65%
美国	11~12岁(最早9岁) 女孩和男孩	13~26岁女孩和男孩	2剂(0.6个月)	九价HPV疫苗	学校/医疗机构	美国儿童疫苗接种项目(VFC)免费
加拿大	6~7年级(因地区而异)	-	9~14岁:2剂; ≥15岁:3剂	双价HPV疫苗(仅女性);四价/九价HPV疫苗	学校	由政府公共资金覆盖
墨西哥	小学5年级女孩或11岁失学女孩	-	2剂(0.6个月)	双价HPV疫苗	学校/医疗机构	-
智利	9~14岁女孩和男孩	-	2剂(0.6个月)	四价HPV疫苗	学校	-
巴西	9~14岁女孩;11~14岁男孩	-	2剂(0.6个月)	四价HPV疫苗	医疗中心	-
哥伦比亚	9~17岁女孩	-	<15岁:2剂; ≥15岁:3剂	四价HPV疫苗	学校	-
澳大利亚	12~13岁女孩和男孩	-	2剂(0.6个月)	九价HPV疫苗	学校	NIP仅支持2剂HPV疫苗接种;除非12~15岁人群有特定的医疗风险因素
日本	小学6年级~高校1年级女孩(12~16岁)	1997年4月2日至2006年4月1日出生;2006、2007年出生错过接种可在2022年4月至2025年3底免费接种	3剂(0.1~2.6个月)	双价/四价HPV疫苗	医院	2013年6月14日将12~16岁女性接种HPV疫苗纳入NIP,同年11月因不良反应暂停主动推荐;2022年3月29日重启HPV疫苗接种计划,推荐12~16岁女性接种
新西兰	8年级女孩和男孩	-	<15岁:2剂 ≥15岁:3剂	九价HPV疫苗	多场景混合	自2017年7月1日,9~26岁女性和男性以及<18岁外国居民均可免费接种
新加坡	12~14岁女孩	-	2剂(0.6个月)	双价/四价HPV疫苗	学校	推荐18~26岁成人接种3剂疫苗
菲律宾	9~14岁女孩	-	2剂(0.6个月)	四价HPV疫苗	学校	-
马来西亚	13岁女孩	-	2剂(0.6个月)	双价HPV疫苗	学校	-
泰国	11岁(5年级)女孩	-	2剂(0.6个月)	双价HPV疫苗	学校	-
以色列	8年级(13岁)女孩和男孩	≤18岁(1999年及以后出生的女孩,2002年及以后出生的男孩)	2剂(0.6个月)	九价HPV疫苗	学校	九年级错过接种的学生,可在居住区的学校服务机构免费接种;≤18岁学生,可在卫生部指定卫生室免费接种;18岁以上自费接种
南非	9岁(4年级)女孩	-	2剂(0.6个月)	双价HPV疫苗	学校	-
卢旺达(GAVI)	12岁女孩	-	2剂(0.6个月)	四价HPV疫苗	学校	-



续表 2

国家/地区	常规免疫对象	补种计划	常规程序	疫苗	实施场景	备注
乌干达 (GAVI)	10岁女孩	-	2剂(0、6个月)	四价HPV疫苗	混合	-
赞比亚 (GAVI)	14岁女孩	-	2剂(0、12个月)	四价HPV疫苗	学校	-
老挝 (GAVI)	10岁女孩	-	2剂(0、12个月)	四价HPV疫苗	学校	纳入NIP第1年,目标人群是10~14岁女孩,之后针对10岁女孩
所罗门群岛 (GAVI)	9岁女孩	-	2剂(0、12个月)	九价HPV疫苗	学校	纳入NIP第1年,目标人群是9~14岁女孩,之后针对9岁女孩
津巴布韦 (GAVI)	5年级女孩	-	2剂(0、12个月)	双价HPV疫苗	学校	纳入NIP第1年,目标人群是10~14岁女孩,之后针对5年级女孩

注:表中数据截至 2022 年 9 月 8 日;“-”表示无数据;GAVI:全球疫苗免疫联盟;HPV:人乳头瘤病毒疫苗;NIP:国家免疫规划

以子宫颈癌防治为重点内容,在全国启动健康城市建设创新模式试点工作。方案指出在试点地区探索 HPV 疫苗接种和子宫颈癌筛查筹资、子宫颈癌救治的创新模式;资源有限地区可优先为 13~14 岁女孩接种,资源充足地区,可对更广泛年龄范围的女性进行接种^[98]。截至 2022 年 12 月,全国已有广东、海南、福建、内蒙古鄂尔多斯、江苏无锡、江苏南京、山东济南、四川成都等多个省份/城市开展 HPV 疫苗免费或补贴接种工作,优先保障和大幅提高 15 周岁以下适龄女孩的 HPV 疫苗接种率(表 3)。

五、青少年女性接种 HPV 疫苗的常见问题和注意事项

对青少年女性开展疫苗接种面临疫苗犹豫、免疫程序、与其他疫苗同时接种、特殊人群接种、接种注意事项等具体接种流程中的常见问题。

(一)青少年女性 HPV 疫苗犹豫相关问题

疫苗犹豫是指在可获得疫苗接种的情况下,受种者延迟或拒绝疫苗接种^[99]。受疫苗所预防疾病、疫苗安全性、有效性的认识不足等因素影响,疫苗犹豫常伴随疫苗使用不同程度地出现,影响疫苗接种率。

青少年女性对 HPV 及生殖健康相关的认知匮乏,经济尚未独立,家长对 HPV 和 HPV 疫苗的认知和接受度直接或潜在影响适龄青少年女性人群 HPV 疫苗的接种意愿^[100]。一项关于青少年家长对 HPV 和 HPV 疫苗认识和接受度的 Meta 分析显示,中国内地青少年家长对 HPV 和 HPV 疫苗的知晓率、HPV 疫苗接受度均较低,分别为 28.21%、18.91% 和 41.35%,低于部分发达国家和我国的香港、澳门和台湾地区^[101]。担心疫苗副作用、担心疫苗有效性、认为孩子年龄小不需要接种、疫苗未广

泛使用等是中国大陆家长拒绝为青少年接种 HPV 疫苗的主要原因^[102-103]。教育水平、知识结构和积极态度是父母选择为其女儿接种 HPV 疫苗的影响因素^[104]。了解 HPV 和 HPV 疫苗的母亲比不了解的母亲更愿意为女儿接种疫苗^[105]。因此,青少年女性子宫颈癌的一级防控需要全社会动员,消除疫苗犹豫与反疫苗误区,加强对家长及青少年女性的健康教育。建议采取多元化、系统化健康教育模式对家长进行科普宣教,提高其对 HPV 和 HPV 疫苗的正确认识,促进青少年女性 HPV 疫苗接种。

此外,由地方政府组织的一系列健康教育项目,引导媒体正确报道以消除误解和恐慌、提供免费的 HPV 疫苗或优惠政策,在一定程度上可提高 HPV 疫苗的接种意愿和接种率。美国一项研究显示,针对目标人群进行有针对性的行为干预可显著提高青少年女性 HPV 疫苗第 1 剂接种率,且更有可能完成全部剂次 HPV 疫苗的接种^[106]。因此,预防接种相关部门可通过对辖区内目标人群采取反复联系、教育、提醒、激励等干预措施,提高青少年女性 HPV 疫苗接种意愿和接种率,还可积极利用数字化技术、互联网+等技术创新预防接种服务模式,提高疫苗可及性。

(二)免疫程序相关问题

免疫程序相关问题主要包括接种剂次、接种间隔以及是否需要加强免疫。

1. 接种剂次

目前已在中国境内获批的 5 种 HPV 疫苗,对青少年适龄女性接种剂次存在差异,应按照所选择疫苗的说明书进行接种。在部分年轻女性中研究显示,接种 1 剂 HPV 疫苗产生的对 HPV 初始和持续感染的保护作用与多剂次相似,因此 WHO 提出 9~



表3 中国部分省份/城市青少年女性的HPV疫苗接种策略

省份/城市	首要目标人群	HPV 疫苗	接种程序	实施场景	费用支付途径
广东	初一女生且未满14岁	国产双价疫苗	2剂(0,6个月)	就近指定接种单位	财政负担,免费接种
海南	13~14岁半(第1剂接种年龄)	国产双价疫苗	2剂(0,6个月)	就近指定接种单位	财政承担,免费接种
福建	13~14岁半(年龄界定截至2022年8月31日) [厦门市采用双价HPV疫苗(大肠杆菌)]	双价HPV疫苗(毕赤酵母)	2剂(0,6个月)	就近指定接种单位	财政承担,免费接种
西藏	13~14岁在校女生	国产双价疫苗	2剂(0,6个月)	135家HPV疫苗接种机构	民生实事项目,免费接种
内蒙古鄂尔多斯	2021年:13~18岁 2022年:满13岁	进口双价疫苗	2剂(0,6个月)	由户籍所在地定点医疗机构	由市、旗财政按比例负担,受种者只需支付疫苗冷链运输和储存费、接种费用(8月启动了准格尔旗和达拉特旗高三女生接种四价和九价HPV疫苗的试点工作)
山东济南	≤14岁在校七年级女生	国产双价疫苗	2剂:首针年龄<14岁半; 3剂:首针年龄14岁半~15岁	由学校所在地预防接种单位	财政负担,免费接种
山东烟台	初二在校女生(≤14岁)	国产双价疫苗	2剂:首针年龄<14岁半; 3剂:首针年龄14岁半~15岁	由学校所在地预防接种单位	财政负担,免费接种
山东德州(临邑县)	9~14岁女生	国产双价疫苗	2剂(0,6个月)	学校所在地预防接种单位	财政负担,免费接种
江苏无锡	<15岁初二女生	国产双价疫苗	2剂(0,6个月)	由学校所在地预防接种单位	民生实事项目,免费接种
江苏连云港	≤14岁七年级女生	双价HPV疫苗(大肠杆菌)	2剂(0,6个月)	由学校所在地社区卫生服务中心	财政负担,5个区免费接种(连云区、开发区、海州区、徐圩新区、云台山景区)
江苏南京	初一女生	现有5款疫苗	基于疫苗说明书	由学校所在地社区卫生服务中心	国产双价免费接种;进口补贴每人492元;其他适龄人员,接种费用可纳入医保个人账户予以支付
江苏扬州	初一女生	国产双价疫苗	2剂(0,6个月)	由学校所在地社区卫生服务中心	财政负担,免费接种(邗江区和仪征市)
江苏常州(金坛区)	9月新入学的初一女生且未满15岁	国产双价疫苗	2剂(0,6个月)	由学校所在地社区卫生服务中心	财政负担,免费接种
四川成都	13~14岁在校女生	国产/进口双价、进口四价疫苗	基于疫苗说明书	由学校所在地社区卫生服务中心	双价HPV疫苗(毕赤酵母)免费;其他类型疫苗补贴每人600元;差额及服务费自行承担
四川绵阳	13~14岁在校女生	国产/进口双价、进口四价疫苗	基于疫苗说明书	由学校所在地社区卫生服务中心	补贴每人600元;差额及服务费自行承担
四川阿坝藏族羌族自治州(汶川县和马尔康市)	15岁以下女生	双价疫苗(大肠杆菌)	2剂(0,6个月)	由学校所在地社区卫生服务中心	财政负担,免费接种
浙江宁波(鄞州区)	在校七年级女生	现有5款疫苗	基于疫苗说明书	由学校所在地社区卫生服务中心	国产双价免费接种;进口补贴每人650元
河南郑州	初一女生	国产双价疫苗	2剂(0,6个月)	由学校所在地社区卫生服务中心	财政负担,免费接种
河北石家庄	14岁女生	国产双价疫苗	2剂(0,6个月)	由学校所在地社区卫生服务中心	民生实事项目
河北唐山	14岁女生	国产双价疫苗	2剂(0,6个月)	由学校所在地社区卫生服务中心	民生实事项目
云南丽江(古城区)	14岁女生	双价疫苗	2剂(0,6个月)	辖区内预防接种单位	财政负担,免费接种



续表 3

省份/城市	首要目标人群	HPV 疫苗	接种程序	实施场景	费用支付途径
云南红河哈尼族彝族自治州(弥勒市)	9~14岁女生	国产双价疫苗	2剂(0、6个月)	辖区内预防接种单位	特殊困难家庭:免费接种2剂;其他家庭:免费接种1剂、自费接种1剂
陕西西安	13岁在校女生	现有5款疫苗	基于疫苗说明书	学校所在地的疫苗接种机构	“知情、自愿、自费”原则进行接种
陕西榆林(神木县)	18~45岁(1976年1月1日至2003年7月1日出生)低收入女性	国产双价疫苗	3剂	神木市妇幼保健医院	民生实事项目
广西柳州(鹿寨县)	9~18岁女生	国产双价疫苗	未提及	未提及	民生实事项目;县级财政负担一定费用

注:表中数据截至 2022 年 12 月 23 日;相关资料来源于各省份/城市官方发布信息;HPV:人乳头瘤病毒疫苗

20岁女孩和男孩可超说明书使用1剂的免疫策略。1剂的免疫策略如若获批,将更有利于提高人群接种率^[10]。对于原发或继发免疫功能损害人群,如 B 淋巴细胞抗体缺陷、T 淋巴细胞完全或部分损害、HIV 感染、恶性肿瘤、移植、自身免疫疾病或免疫抑制治疗者,对疫苗的免疫反应会减弱,推荐采用 2~3 剂程序进行 HPV 疫苗接种^[10, 107]。

2. 接种间隔

5 种 HPV 疫苗的推荐免疫程序为第 0、1 或 2、6 月 分 别 接 种 1 剂 , 所 有 3 剂 应 在 1 年 内 完 成^[55-56, 108-110]。根据疫苗说明书,双价 HPV 疫苗(毕赤酵母表达)第 2 剂可在第 1 剂之后的 2~3 个月内接种,第 3 剂可在第 1 剂后的 6~7 个月内接种^[56];双价 HPV 疫苗(大肠杆菌表达)第 2 剂可在第 1 剂之后的 1~2 个月内接种,第 3 剂可在第 1 剂后的第 5~8 个月内接种;双价 HPV 疫苗(杆状病毒表达)第 2 剂可在第 1 剂后 1~2.5 个月间接种,第 3 剂可在第 1 剂后 5~12 个月之间接种;四价^[109]和九价^[110]HPV 疫苗第 2 剂和第 1 剂间隔至少为 1 个月,而第 3 剂与第 2 剂间隔至少为 3 个月。

第 1 剂和第 2 剂间隔必须不少于 4 周,第 2 剂和第 3 剂间隔必须不少于 12 周;若接种剂次不足,或两剂接种间隔时间小于说明书要求的最小间隔,则需要重新接种该剂次^[111]。

3. 加强免疫

尽管目前尚未确定 HPV 疫苗的保护时限,但现有长期随访研究结果已证实接种 HPV 疫苗后免疫应答的持续性及免疫记忆,对疫苗型别相关的感染及癌前病变的保护效力并未随时间的推移而减弱^[37, 42, 44, 112],因此目前无证据表明需要加强免疫。

(三) 不同 HPV 疫苗替换接种相关问题

HPV 疫苗的替换接种相关问题主要包括:未完

成一种疫苗的全程接种时更换疫苗接种,如以双价或四价 HPV 疫苗开始,余下剂次使用九价 HPV 疫苗;完成一种疫苗的全程接种后更换其他疫苗接种,如已完成双价或四价 HPV 疫苗全程免疫程序,继续开始九价 HPV 疫苗的免疫程序。

目前在中国境内获批的 5 种 HPV 疫苗说明书 中 均 强 调: 尚 无 临 床 数据 支 持 不 同 HPV 疫 苗 间 互 换 使用, 均 不 推 荐 在 各 自 的 免 疫 程 序 内 进 行 替 换 接 种^[55-56, 108-110]。

有关不同 HPV 疫苗互换使用的安全性、免疫原性或保护效力的资料十分有限^[10]。这些疫苗在特性、组分和适应证方面各不相同,所以在可选择一种或多种 HPV 疫苗的地区,应努力做到使用同一种疫苗完成推荐的免疫程序;如果不清楚上一剂次接种的是何种疫苗或已无法获得该种疫苗,可允许接种任何一种 HPV 疫苗以完成推荐的免疫程序。若以四价或双价 HPV 疫苗开始接种程序,余下剂次可换用九价 HPV 疫苗以完成免疫程序^[113]。

约 70% 的子宫颈癌与 HPV16/18 型感染相关,从国家免疫规划资源合理利用的角度,不推荐已完成双价或四价 HPV 疫苗 3 剂接种程序的人群继续接种九价 HPV 疫苗^[114],但继续接种九价 HPV 疫苗不会增加不良事件的发生。九价 HPV 疫苗的说明书^[110]中额外说明,如果完成 3 剂四价 HPV 疫苗接种后需要接种九价 HPV 疫苗,应至少间隔 12 个月后才能开始接种九价 HPV 疫苗,且接种剂次为 3 剂。

(四) 与其他疫苗同时接种相关问题

国外多项研究显示,四价 HPV 疫苗在与甲乙型肝炎疫苗^[115]、乙型肝炎疫苗^[116]、百白破-灭活脊灰联合疫苗^[117-118]、四价流行性脑膜炎多糖疫苗^[118-120]、四价流行性脑脊髓膜炎多糖结合疫苗^[120]、



B 群脑膜炎球菌疫苗^[121]、登革热疫苗^[122]等同时接种时,抗体阳转率和抗体水平与分别接种时差异无统计学意义。同样有研究表明,九价 HPV 疫苗与百白破-灭活脊灰联合疫苗^[123]、百白破疫苗和/或四价流行性脑膜炎多糖结合疫苗^[124]同时接种时诱导的免疫原性不低于分别接种。

由于国内尚未进行 HPV 疫苗与其他疫苗同时接种的临床试验,目前暂不推荐 HPV 疫苗与其他疫苗同时接种^[55-56, 108-110]。

(五)特殊人群接种相关问题

青少年特殊人群主要包括 HPV 感染或细胞学异常或癌前病变人群、已有性行为人群及免疫功能低下人群。

1. HPV 感染/细胞学异常/癌前病变人群

美国 ACIP^[113]、中华医学会妇科肿瘤学分会^[125]等国内外卫生组织都指出,无论是否有 HPV 感染、是否细胞学异常、是否已有 HPV 相关的癌前病变或外生殖疣,均推荐接种 HPV 疫苗。

2. 已有性行为人群

青少年女性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。性生活过早、多性伴等是 HPV 感染的重要协同因素^[126]。因而,HPV 疫苗的理想接种时间是在有性行为之前,即“首次暴露于 HPV 感染之前”^[125]。但已感染一种或多种 HPV 型别的性活跃者接种 HPV 疫苗后,疫苗仍可以预防疫苗覆盖的其他尚未感染的 HPV 型别感染导致的病变^[68]。因此,推荐已有性行为青少年女性尽早接种 HPV 疫苗^[68, 125]。

3. 免疫功能低下人群

免疫功能低下人群主要包括人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染患者,器官/骨髓移植后长期使用免疫抑制剂者,自身免疫性疾病患者,肥胖、糖尿病、肾衰竭血液透析等患者。与其他疫苗一样,免疫功能低下人群接种 HPV 疫苗,可能无法诱导充分的免疫应答^[55-56, 108-110]。

(1) HIV 感染者

HIV 以人体免疫系统 CD4⁺T 细胞为攻击目标,当 CD4⁺T 细胞计数低于 200 cell/mm³ 时,细胞免疫几乎完全失去功能^[127]。研究表明,13~45 岁 HIV 感染女性接种四价 HPV 疫苗后安全性良好,疫苗相关型别的抗体应答率在 75%~100%^[128]。另一项纳入 420 名 9~65 岁 HIV 感染女性的临床试验结果表明,与未接种人群相比,接种 3 剂四价 HPV 疫苗可

有效减少 HIV 感染人群的 HPV6/11/16/18 相关持续性感染和生殖器疣的发生率^[129]。5~18 岁免疫功能低下的儿童接种四价 HPV 疫苗后安全性良好,HPV6/11/16/18 型抗体阳转率首剂接种后第 7 个月时可达 88.9%~100%^[130]。该研究的长期随访结果显示,HPV6/11/16/18 型抗体阳转率在接种后 5 年仍可达 86.5%~91.9%^[131]。

(2) 自身免疫性疾病患者:如自身免疫炎性风湿病(auto-immune inflammatory rheumatic diseases, AIIRD)、桥本甲状腺炎等。

AIIRD 包括系统性红斑狼疮(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。一项真实世界多中心干预研究通过分析 9~20 岁 SLE 患者和健康志愿者接种四价 HPV 疫苗的安全性和免疫原性,结果显示 9~20 岁 SLE 患者接种四价 HPV 疫苗后安全性良好,疾病活动度普遍较低并维持稳定甚至有所改善,接种 2 剂或 3 剂四价 HPV 疫苗后 HPV16、HPV18 的抗体应答率分别可达 93%~97%, 83%~91%, 首剂接种后 1 年, 接种 3 剂四价 HPV 疫苗的 SLE 患者 HPV16、HPV18 的抗体应答率仍分别高达 91% 和 84%, 与健康志愿者免疫应答无显著差异^[132]。

(3) 糖尿病、免疫功能低下人群

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。由于免疫功能低下人群 HPV 感染风险的增加,WHO^[10]、中华医学会妇科肿瘤学分会^[125]等依然推荐免疫功能低下和/HIV 阳性人群接种 HPV 疫苗,且应采取 3 剂接种程序。

(六) HPV 疫苗接种前后相关问题

1. 接种前无需进行 HPV DNA 检测

无论是否感染 HPV(即 HPV DNA 阳性与否),接种 HPV 疫苗仍可预防疫苗覆盖的其他尚未感染的 HPV 型别感染导致的病变^[68]。WHO^[10]、ACIP^[113]、中华预防医学会妇科肿瘤学分会^[125]在内的国内外卫生机构组织均指出,HPV 疫苗接种前无需进行 HPV DNA 检测。

2. 接种后无需进行 HPV 抗体检测

现有数据尚无法明确 HPV 疫苗的免疫原性



(抗体水平)与保护效力之间的相关性(与预防CIN2/3或抗持续感染所对应的HPV抗体水平的最低阈值尚未明确^[10])。同时,国内外暂无检测HPV疫苗抗体的标准品、统一机构及试剂。不同HPV疫苗采用的抗体检测方法不同,不同方法的检测结果不具备可比性。即使在接种疫苗数年后接种者的抗体水平出现下降,但由于免疫记忆机制的作用,已证实疫苗型别特异性的保护效果持续存在^[37, 42, 44, 112, 133-134]。因此,对于接种者而言,疫苗接种后没有必要进行HPV抗体检测。

3. 接种后仍需子宫颈癌筛查

HPV疫苗是预防性疫苗,不能治疗已感染的HPV及相关疾病,也不能阻止HPV感染所致的疾病进展;少数子宫颈癌可能与HPV感染无关,特别是HPV阴性的特殊类型癌;现有HPV疫苗覆盖型别有限,不能预防所有HPV型别感染,机体仍处于非疫苗型别HPV的感染风险中^[125]。HPV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。因而,青少年女性在接种HPV疫苗后,在达到筛查推荐年龄时仍应进行常规子宫颈癌筛查。

(七)HPV疫苗接种注意事项

1. 接种禁忌

对疫苗的活性成分或任何辅料成分有严重过敏反应的人群禁止接种;注射HPV疫苗后发生过敏反应的人群不应再次接种^[89, 94-96]。

2. 慎用情况

在受种者患有急性严重发热疾病时应推迟接种HPV疫苗,仅有低热和轻度呼吸道感染并非接种的绝对禁忌;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HPV疫苗^[55-56, 108-110]。

3. 其他注意事项

接种HPV疫苗前3个月内避免使用免疫球蛋白或血液制品;妊娠期间避免接种HPV疫苗,如果计划或发现已经妊娠,建议推迟或中断接种程序,妊娠期结束后再进行接种^[55-56, 108-110]。另外,需要注意青少年人群接种HPV疫苗后可能出现心因性症状,这种现象多是对疫苗副作用的焦虑或注射部位的疼痛引起的一种特殊心理反应,可发生在疫苗接种过程中或接种后,因此青少年女性在集体场所接种疫苗时更需要加强心理疏导,配备充足的医疗救护条件,避免群体性癔症事件的发生。

六、长三角地区青少年女性接种HPV疫苗的专家建议

基于我国长三角地区社会经济发展水平较高、预防接种服务能力较强、居民具有较高的健康意识和多样化的健康需求,同时长三角地区是HPV感染及相关疾病的高发地区等特点,提出以下接种建议。

(一) 总体建议

1. 提高青少年女性HPV疫苗接种覆盖率

建议将青少年女性HPV疫苗接种纳入免疫规划;提供可及性更好的服务,如开设专门的咨询、接种和随访评价的HPV接种门诊;各地根据经济状况、卫生服务能力等因素选择不同的免疫策略。

2. 尽早开展青少年女性HPV疫苗接种

建议将9~14岁在校女生作为HPV疫苗接种的首要目标人群,15~18岁可作为补种人群。

3. 不同品种HPV疫苗的选择

各地根据经济情况、个人接种意愿、当地流行特征、疫苗供应等情况选择合适的疫苗品种开展接种。

(二) 接种服务形式

基于青少年主要为在校学生,建议医教联动、以学校为基础进行HPV疫苗接种,即由学校开展宣传动员,遵循“知情同意、自愿接种、自主选择”原则为在校女生登记造册,并组织到学校所在地的预防接种单位进行HPV疫苗接种。同时以社区卫生服务中心或医院为辅对适龄女生进行补种。

学校应负责HPV疫苗接种的动员、组织工作,收集HPV疫苗接种的适龄学生信息,配合卫生健康部门做好HPV疫苗接种工作,同时协助卫生健康部门对HPV疫苗接种不良反应进行实时监测、报告与处置。

预防接种单位要科学合理安排接种流程,确保所有接种人员具备预防接种资质,严格掌握疫苗接种禁忌证。

(三) 宣传教育

青少年女性HPV疫苗接种需面向学生、家长和老师开展针对性宣传教育。一方面,充分依靠教育系统,通过学校生理卫生课、信息平台、班级微信群、家长会等多元化、系统化地对家长开展科普教育,可邀请专业人员定期开展健康知识讲座,普及并解答青少年女性及其家长对HPV及HPV疫苗的疑问,消除误解。借助教育系统工作会议对老师进行宣传培训,培训内容包括学生接种HPV疫苗必要性及具体实施流程等,根据实际组织形式增加群



体接种注意事项、心因性反应等不良事件应急处置的相关内容。另一方面,对于 HPV 感染相关疾病及 HPV 疫苗知识进行科普,卫生、教育、社区等多部门配合,结合短信、电话、广告、电视、报刊等传统手段和微信、微博等新兴媒体平台开展广泛的宣传教育。

HPV 疫苗接种是预防 HPV 感染及相关疾病的最经济有效措施之一,优先保障和大幅提高青少年女性 HPV 疫苗接种是 WHO 提出加速实现消除子宫颈癌全球战略的主要策略之一。现阶段亟待解决的问题主要是青少年女性 HPV 疫苗犹豫和制定合适的免疫规划策略:(1)青少年女性 HPV 疫苗犹豫:建议通过加强 HPV 及 HPV 疫苗知识的科普宣教,部分地区可借助疫苗接种项目,为 HPV 疫苗接种营造积极的支持环境,提高青少年女性及家长接种 HPV 疫苗的接受度和可及性;(2)制定适应中国国情的 HPV 疫苗免疫规划策略:全球已有近 60% 国家将 HPV 疫苗纳入国家免疫规划并取得良好成果,然而我国仅有部分地区开展青少年女性免费或补助接种 HPV 疫苗,尚未形成统一的实践模式。本共识的发布将为长三角地区青少年女性 HPV 疫苗接种临床实践提供理论依据,也为其他地区提供参考。

本共识撰写专家(按姓氏笔画排序):

马袁英(浙江大学医学院附属妇产科医院)、王才智(蚌埠医学院附属医院)、王斌冰(安徽省疾病预防控制中心)、王新宇(浙江大学医学院附属第一医院)、仇静(上海市疾病预防控制中心)、邢燕(江苏省人民医院)、吕卫国(浙江大学医学院附属妇产科医院)、吕华坤(浙江省疾病预防控制中心)、任佳(上海市疾病预防控制中心)、孙晓冬(上海市疾病预防控制中心)、严睿(浙江省疾病预防控制中心)、苏斌(安徽省疾病预防控制中心)、李娟(上海市疾病预防控制中心)、李智(上海市疾病预防控制中心)、汪志国(江苏省疾病预防控制中心)、张宁(安徽省疾病预防控制中心)、陈直平(浙江省疾病预防控制中心)、陈炎(安徽医科大学第一附属医院)、陈强(江苏省疾病预防控制中心)、罗献伟(安徽省疾病预防控制中心)、周怀君(南京大学医学院附属南京鼓楼医院)、周家德(安徽医科大学)、胡昱(浙江省疾病预防控制中心)、胡晓松(浙江省疾病预防控制中心)、胡敏(复旦大学公共卫生学院)、段涛(上海市第一妇幼保健院)、郭翔(上海市疾病预防控制中心)、黄卓英(上海市疾病预防控制中心)、康国栋(江苏省疾病预防控制中心)、梁亚琼(江苏省南京市疾病预防控制中心)、隋龙(复旦大学附属妇产科医院)、谢静燕(南京医科大学附属南京医院)

本共识统稿人员:

李智、黄卓英(上海市疾病预防控制中心)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in World [R]. Barcelona: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, 2021.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 孟令昊, 胥秋艳, 李科, 等. 1990~2019 年中国女性宫颈癌疾病负担变化的分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(6): 648-653. DOI: 10.7507/1672-2531.202101091.
- [5] Li X, Zheng R, Li X, et al. Trends of incidence rate and age at diagnosis for cervical cancer in China, from 2000 to 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(6): 477-486. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.06.02.
- [6] Cai HB, Liu XM, Huang Y, et al. Trends in cervical cancer in young women in Hubei, China[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(7): 1240-1243. DOI: 10.1111/igc.0b013e3181ecec79.
- [7] World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [EB/OL]. [2020-09-06]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- [8] 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(12):2929-2938. DOI: 10.1002/ijc.27571.
- [9] World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [EB/OL]. [2022-09-06]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>.
- [10] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022 [EB/OL]. [2022-12-28]. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750>.
- [11] Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14):1340-1348. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338.
- [12] World Health Organization. HPV Vaccine Global Market Study [EB/OL]. [2022-09-08]. <https://www.who.int/publications/m/item/who-hpv-vaccine-global-market-study-april-2022>.
- [13] Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019[J]. Prev Med, 2021, 144: 106399. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106399.
- [14] 宋伟凡, 刘晓雪, 尹遵栋, 等. 2018—2020 年中国 9~45 岁女性人乳头瘤病毒疫苗估算接种率[J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27(5):570-575. DOI: 10.19914/j.CJVI.2021101.
- [15] 夏昌发, 乔友林, 张勇, 等. WHO 全球消除宫颈癌战略及我国面临的挑战和应对策略[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(44): 3484-3488. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200909-02606.
- [16] Wang H, Cheng X, Ye J, et al. Distribution of human papilloma virus genotype prevalence in invasive cervical carcinomas and precancerous lesions in the Yangtze River Delta area, China[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 487. DOI: 10.1186/s12885-018-4330-9.



- [17] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4): 401-406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- [18] Waggoner J, Carline JD, Durning SJ. Is There a Consensus on Consensus Methodology? Descriptions and Recommendations for Future Consensus Research[J]. *Acad Med*, 2016, 91(5): 663-668. DOI: 10.1097/ACM.0000000000001092.
- [19] Holder N, Ahmed N, Cabral MD. Human papillomavirus infection in adolescents [J]. *Pediatr Med*, 2019, 2: 46. DOI: 10.21037/pm.2019.08.01.
- [20] GBD 2019 Adolescent Young Adult Cancer Collaborators. The global burden of adolescent and young adult cancer in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 27-52. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00581-7.
- [21] Orumaa M, Leinonen MK, Campbell S, et al. Recent increase in incidence of cervical precancerous lesions in Norway: Nationwide study from 1992 to 2016[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(10): 2629-2638. DOI: 10.1002/ijc.32195.
- [22] Bruni LAG, Serrano B, Mena M, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in China [R]. Barcelona: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, 2021.
- [23] Bonjour M, Charvat H, Franco EL, et al. Global estimates of expected and preventable cervical cancers among girls born between 2005 and 2014: a birth cohort analysis[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(7): e510-e521. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00046-3.
- [24] 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.
- [25] 岳晓丽, 龚向东, 李婧, 等. 2008—2016年中国性病监测点尖锐湿疣流行特征分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(5): 321-325. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2017.05.003.
- [26] Chesson HW, Laprise JF, Brisson M, et al. The Estimated Lifetime Medical Cost of Diseases Attributable to Human Papillomavirus Infections Acquired in 2018[J]. *Sex Transm Dis*, 2021, 48(4): 278-284. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001379.
- [27] Ding W, Ma Y, Ma C, et al. The Lifetime Cost Estimation of Human Papillomavirus-related Diseases in China: A Modeling Study[J]. *J Transl Int Med*, 2021, 9(3): 200-211. DOI: 10.2478/jtim-2021-0039.
- [28] Vinodhini K, Shanmugapriya 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.
- [29] El-Zein M, Ramanakumar AV, Naud P, et al. Determinants of Acquisition and Clearance of Human Papillomavirus Infection in Previously Unexposed Young Women[J]. *Sex Transm Dis*, 2019, 46(10): 663-669. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001053.
- [30] Panatto D, Amicizia D, Trucchi C, et al. Sexual behaviour and risk factors for the acquisition of human papillomavirus infections in young people in Italy: suggestions for future vaccination policies[J]. *BMC Public Health*, 2012, 12:623. DOI: 10.1186/1471-2458-12-623.
- [31] 国家卫生计生委家庭司. 中国家庭发展报告 2015 [M]. 北京: 中国人口出版社, 2015.
- [32] Shu C, Fu A, Lu J, et al. Association between age at first sexual intercourse and knowledge, attitudes and practices regarding reproductive health and unplanned pregnancy: a cross-sectional study[J]. *Public Health*, 2016, 135:104-113. DOI: 10.1016/j.puhe.2016.01.021.
- [33] 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.
- [34] Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(1):e28-39. DOI: 10.1542/peds.2014-3745.
- [35] 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.
- [36] Lv H, Wang S, Liang Z, et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine in Chinese females 9–45 years of age: A phase 3 open-label study[J]. *Vaccine*, 2022, 40(23): 3263-3271. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.02.061.
- [37] Olsson SE, Restrepo JA, Reina JC, et al. Long-term immunogenicity, effectiveness, and safety of nine-valent human papillomavirus vaccine in girls and boys 9 to 15 years of age: Interim analysis after 8 years of follow-up[J]. *Papillomavirus Res*, 2020, 10: 100203. DOI: 10.1016/j.pvr.2020.100203.
- [38] Huh WK, Joura 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(10108): 2143-2159. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31821-4.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Donken R, Dobson S, Marty KD, et al. Immunogenicity of 2 and 3 Doses of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine up to 120 Months Postvaccination: Follow-up of a Randomized Clinical Trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(4): 1022-1029. DOI: 10.1093/cid/ciz887.
- [42] 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): e20163947. DOI: 10.1542/peds.2016-3947.
- [43] FUTURE II Study Group. 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.
- [44] Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries[J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 23: 100401. DOI:



- 10.1016/j.eclinm.2020.100401.
- [45] Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2019, 394(10197): 497-509. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30298-3.
- [46] 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.
- [47] Donken R, Schurink-Van't Klooster TM, Scheppe RM, et al. Immune Responses After 2 Versus 3 Doses of HPV Vaccination up to 4½ 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Hu Y, Zhang X, He Y, et al. Long-term persistence of immune response to the AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine in Chinese girls aged 9–17 years: Results from an 8–9-year follow-up phase III open-label study[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(6): 392–399. DOI: 10.1111/ajco.13398.
- [51] 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.
- [52] 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/bmjjopen-2017-015867.
- [53] 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(4): 582–591. DOI: 10.1007/s11427-019-9547-7.
- [54] 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(2): 145–153. DOI: 10.1093/jnci/djz074.
- [55] 厦门万泰沧海生物技术有限公司. 双价人乳头瘤病毒疫苗(大肠杆菌)说明书 [EB/OL]. [2023-01-05]. <https://www.innovax.cn/information-disclosure/181.html>.
- [56] 云南沃森生物技术股份有限公司. 双价人乳头瘤病毒疫苗(毕赤酵母)说明书 [EB/OL]. [2023-01-05]. https://www.walvax.com/public_information/.
- [57] WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), report of meeting held 7–8 June 2017 [J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2017, 92(28): 339–402.
- [58] 刘捷宸, 吴琳琳, 白庆瑞, 等. 上海市 2017—2019 年人乳头瘤病毒疫苗接种率和疑似预防接种异常反应监测[J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(3): 322–325, 348.
- [59] Moreira ED, 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(2): e20154387. DOI: 10.1542/peds.2015-4387.
- [60] Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink[J]. *Vaccine*, 2011, 29(46): 8279–8284. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.08.106.
- [61] Suragh TA, Lewis P, Arana J, et al. Safety of bivalent human papillomavirus vaccine in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2009–2017[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(12): 2928–2932. DOI: 10.1111/bcp.13736.
- [62] Yao X, He W, Wu X, et al. Long-Term immunopersistence and safety of the Escherichia coli-produced HPV-16/18 bivalent vaccine in Chinese adolescent girls[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(5): 2061248. DOI: 10.1080/21645515.2022.2061248.
- [63] 邓建良, 孙利华. 扩大国家免疫规划疫苗品种选择的影响因素分析[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(2): 137–143.
- [64] 王华庆. 拟纳入国家免疫规划疫苗循证的具体要素[J]. 首都公共卫生, 2017, 11(1): 1–3.
- [65] 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.
- [66] Dehlendorff C, Baandrup L, Kjaer SK. Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Vulvovaginal High-Grade Precancerous Lesions and Cancers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(7): 869–874. DOI: 10.1093/jnci/djaa209.
- [67] Mix JM, Van Dyne EA, Saraiya M, et al. Assessing Impact of HPV Vaccination on Cervical Cancer Incidence among Women Aged 15–29 Years in the United States, 1999–2017: An Ecologic Study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(1): 30–37. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0846.
- [68] Committee on Adolescent Health Care, Infection Disease, Public Health Preparedness Expert Work Group. Human Papillomavirus Vaccination: ACOG Committee Opinion Summary, Number 809 [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(2): 435–436. DOI: 10.1097/aog.0000000000004001.
- [69] Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, et al. Health and Economic Impact of Switching from a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(1): djv282. DOI: 10.1093/jnci/djv282.
- [70] Zhou L, Gu B, Wang J, et al. Human papillomavirus vaccination at the national and provincial levels in China: a cost-effectiveness analysis using the PRIME model[J]. *BMC Public Health*, 2022, 22(1): 777. DOI: 10.1186/s12889-022-13056-5.
- [71] Kind AB, Pavlyev A, Kothari S, et al. Assessing the epidemiological impact on cervical cancer of switching



- from 4-valent to 9-valent HPV vaccine within a gender-neutral vaccination programme in Switzerland[J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 671. DOI: 10.1186/s12889-020-08840-0.
- [72] Largeron N, Petry KU, Jacob J, et al. An estimate of the public health impact and cost-effectiveness of universal vaccination with a 9-valent HPV vaccine in Germany[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2017, 17(1): 85-98. DOI: 10.1080/14737167.2016.1208087.
- [73] Boiron L, Joura E, Largeron N, et al. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 153. DOI: 10.1186/s12879-016-1483-5.
- [74] De La Fuente J, Hernandez Aguado JJ, San Martín M, et al. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(7-8): 1949-1961. DOI: 10.1080/21645515.2018.1560770.
- [75] Mennini FS, Bonanni P, Bianic F, et al. Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy[J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2017, 15: 11. DOI: 10.1186/s12962-017-0073-8.
- [76] Wondimu A, Postma MJ, van Hulst M. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent and nonavalent human papillomavirus vaccines in Ethiopia[J]. *Vaccine*, 2022, 40(14):2161-2167. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.02.080.
- [77] Cody P, Tobe K, Abe M, et al. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 11. DOI: 10.1186/s12879-020-05632-0.
- [78] Xia C, Xu X, Zhao X, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of eliminating cervical cancer through a tailored optimal pathway: a modeling study[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1):62. DOI: 10.1186/s12916-021-01930-9.
- [79] Musto R, Siever JE, Johnston JC, et al. Social equity in Human Papillomavirus vaccination: a natural experiment in Calgary Canada[J]. *BMC Public Health*, 2013, 13: 640. DOI: 10.1186/1471-2458-13-640.
- [80] UK Health Security Agency. HPV vaccination guidance for healthcare practitioners(version 6)Updated 7 April 2022 [EB/OL]. [2022-09-06]. <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-universal-vaccination-guidance-for-health-professionals/hpv-vaccination-guidance-for-healthcare-practitioners#the-hpv-vaccination-programme>.
- [81] European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction [EB/OL]. [2022-09-06]. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>.
- [82] Robert Koch Institute. Recommendations by the Standing Vaccination Committee (STIKO) at the Robert Koch Institute-2022 [EB/OL]. [2022-09-06]. https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/04_22_englisch.pdf?__blob=publicationFile.
- [83] Folkhälso myndigheten. Frågor och svar om Human papillomavirus (HPV) [EB/OL]. [2022-09-06]. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/>
- [84] vaccinationer/fragor-och-svar/humant-papillomvirus/. Federal Office of Public Health. Human Papilloma Virus (HPV) [EB/OL]. [2022-09-06]. <https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/hpv.html>.
- [85] Ciavattini A, Giannella L, De Vincenzo R, et al. HPV Vaccination: The Position Paper of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV) [J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(3): 354. DOI: 10.3390/vaccines8030354.
- [86] Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccine Schedule and Dosing [EB/OL]. [2022-09-06]. <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/schedules-recommendations.html>.
- [87] Public Health Agency of Canada. Canada's Provincial and Territorial Routine (and Catch-up) Vaccination Schedule for Infants and Children [EB/OL]. [2022-09-06]. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/provincial-territorial-immunization-information/childhood-schedule-march2022-en.pdf>.
- [88] Nogueira-Rodrigues A. HPV Vaccination in Latin America: Global Challenges and Feasible Solutions[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2019, 39:e45-e52. DOI: 10.1200/EDBK_249695.
- [89] World Health Organization. Vaccination schedule for Human papilloma virus [EB/OL]. [2022-09-06]. https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/hpv.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=.
- [90] Department of Health, Australia Government. National Immunisation Program schedule for all people [EB/OL]. [2022-09-08]. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/09/national-immunisation-program-schedule-for-all-people.pdf>.
- [91] 日本厚生劳动省. 人乳头瘤病毒感染——子宫颈癌(子宫颈癌前病变)和 HPV 疫苗 [EB/OL]. [2022-09-08]. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakku-kansenshou28/index.html>.
- [92] Ministry of Health, New Zealand. HPV immunisation programme [EB/OL]. [2022-09-08]. <https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/hpv-immunisation-programme>.
- [93] Ministry of Health, Singapore. Nationally recommended vaccines [EB/OL]. [2022-09-08]. <https://www.moh.gov.sg/resources-statistics/nationally-recommended-vaccines>.
- [94] Department of Health, Republic of Philippines. DOH Guidelines School based HPV vaccination [EB/OL]. [2022-09-08]. <https://doh.gov.ph/sites/default/files/publications/DOHGuidelinesSchoolbasedHPVvaccination.pdf>.
- [95] Ministry of Health Malaysia. Immunisation Schedule for National Immunisation Program [EB/OL]. [2022-09-08]. <http://www.myhealth.gov.my/en/immunisation-schedule/>.
- [96] Tsu VD, LaMontagne DS, Atuhebwe P, et al. National implementation of HPV vaccination programs in low-resource countries: Lessons, challenges, and future prospects[J]. *Prev Med*, 2021, 144:106335. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106335.
- [97] Ministry of Health, State of Israel. Vaccinations, Vaccine against Papilloma Virus [EB/OL]. [2022-09-08]. <https://health.gov.il/English/Topics/Vaccination/HPV/Pages/default.aspx>.
- [98] 健康城市建设创新模式试点(癌症)工作管理办公室. 关于



- 印发《健康城市建设推动健康中国行动创新模式试点工作
宫颈癌综合防治技术指导方案》的通知,全爱卫办函[2021]
5号.[EB/OL].[2022-09-08].<https://www.cfnews.org.cn/newsinfo/2009167.html>.
- [99] MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants[J]. *Vaccine*, 2015, 33(34): 4161-4164. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036.
- [100] Smith PJ, Stokley S, Bednarczyk RA, et al. HPV vaccination coverage of teen girls: the influence of health care providers[J]. *Vaccine*, 2016, 34(13): 1604-1610. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.01.061.
- [101] 史金晶,张肖肖,郑徽,等.中国大陆青少年家长人乳头瘤病毒疫苗认知度和接受度 Meta 分析[J].中国疫苗和免疫,2019,25(4):464-470.
- [102] Zhang SK, Pan XF, Wang SM, et al. Perceptions and acceptability of HPV vaccination among parents of young adolescents: a multicenter national survey in China[J]. *Vaccine*, 2013, 31(32): 3244-3249. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.046.
- [103] Yu Y, Xu M, Sun J, et al. Human Papillomavirus Infection and Vaccination: Awareness and Knowledge of HPV and Acceptability of HPV Vaccine among Mothers of Teenage Daughters in Weihai, Shandong, China[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146741. DOI: 10.1371/journal.pone.0146741.
- [104] Gilkey MB, Calo WA, Marciniaik MW, et al. Parents who refuse or delay HPV vaccine: Differences in vaccination behavior, beliefs, and clinical communication preferences [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(3): 680-686. DOI: 10.1080/21645515.2016.1247134.
- [105] Voidăzan S, Tarcea M, Morariu SH, et al. Human Papillomavirus Vaccine-Knowledge and Attitudes among Parents of Children Aged 10-14 Years: a Cross-sectional Study, Tîrgu Mureş, Romania[J]. *Cent Eur J Public Health*, 2016, 24(1):29-38. DOI: 10.21101/cejph.a4287.
- [106] Perkins RB, Zisblatt L, Legler A, et al. Effectiveness of a provider-focused intervention to improve HPV vaccination rates in boys and girls[J]. *Vaccine*, 2015, 33(9):1223-1229. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.11.021.
- [107] Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination-Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65(49): 1405-1408. DOI: 10.15585/mmwr.mm6549a5.
- [108] GSK. 双价人乳头瘤吸附疫苗(杆状病毒)说明书 [EB/OL]. [2023-01-05]. <https://www.gsk-china.com/zh-cn/vaccine-publicity/cervarix-pdf/>.
- [109] 默沙东(中国)有限公司. 四价人乳头瘤病毒疫苗(酿酒酵母)说明书 [EB/OL]. [2023-01-05]. <https://www.msdchina.com.cn/product-Gardasil4>.
- [110] 默沙东(中国)有限公司. 九价人乳头瘤病毒疫苗(酿酒酵母)说明书 [EB/OL]. [2023-01-05]. <https://www.msdchina.com.cn/Product>.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2015, 64(11):300-304.
- [114] Centers for Disease Control and Prevention. Supplemental information and guidance for vaccination providers regarding use of 9-valent HPV vaccine [EB/OL]. [2022-09-06]. <https://www.cdc.gov/hpv/downloads/9vhpv-guidance.pdf>.
- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] 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.
- [118] Reisinger KS, Block SL, Collins-Ogle M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of gardasil given concomitantly with Menactra and Adacel[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(6):1142-1151. DOI: 10.1542/peds.2009-2336.
- [119] Arguedas A, Soley C, Loaiza C, et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines[J]. *Vaccine*, 2010, 28(18):3171-3179. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.02.045.
- [120] Miao Y, Mzolo T, Pellegrini M. Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine When Co-Administered with Tetanus-Reduced Diphtheria-Acellular Pertussis and Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccines in Healthy Adolescents: Results from a Randomized, Observer-Blind, Controlled Trial[J]. *Infect Dis Ther*, 2019, 8(3):335-341. DOI: 10.1007/s40121-019-00258-5.
- [121] Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, et al. Immunogenicity, Tolerability and Safety in Adolescents of Bivalent rLP2086, a Meningococcal Serogroup B Vaccine, Coadministered with Quadrivalent Human Papilloma Virus Vaccine[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(5): 548-554. DOI: 10.1097/INF.0000000000001072.
- [122] Hassan J, Toh TH, Sivapunniam SK, et al. Immunogenicity and Safety of a Tetravalent Dengue Vaccine Administered Concomitantly or Sequentially With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Boys and Girls 9-13 Years of Age in Malaysia: A Phase IIb, Randomized, Open-label Study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(8): 774-781. DOI: 10.1097/INF.0000000000003164.



- [123] Kosalaraksa P, Mehlisen 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.
- [124] 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.
- [125] 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].中国妇产科临床杂志,2021,22(2):后插1-1,10. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2021.02.045.
- [126] 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.
- [127] WebMD LLC. How CD4 Counts Help Treat HIV and AIDS [EB/OL]. [2022-07-08]. <https://www.webmd.com/hiv-aids/cd4-countwhat-does-it-mean>.
- [128] 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.
- [129] 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(5): 788-794. DOI: 10.1093/cid/ciy575.
- [130] 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.
- [131] MacIntyre CR, Shaw PJ, Mackie FE, et al. Long term follow up of persistence of immunity following quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine in immunocompromised children[J]. *Vaccine*, 2019, 37(37): 5630-5636. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.07.072.
- [132] Rotstein Grein IH, Pinto NF, Lobo A, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with childhood systemic lupus erythematosus: a real-world interventional multi-centre study[J]. *Lupus*, 2020, 29(8): 934-942. DOI: 10.1177/0961203320928406.
- [133] Olsson SE, Villa LL, Costa RL, 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[J]. *Vaccine*, 2007, 25(26):4931-4939. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.03.049.
- [134] Stanley M. Potential mechanisms for HPV vaccine-induced long-term protection[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 118(1 Suppl): S2-7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.04.002.