

标准·方案·指南

子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫
预防专家共识(2025年版)

中华预防医学会 中华预防医学会疫苗与免疫分会

通信作者:王华庆,Email:wanghq@chinacdc.cn;赵方辉,Email:zhaofanghui@cicams.ac.cn;
赵昀,Email:zhaoyun@pkuph.edu.cn;徐爱强,Email:aqxuepi@163.com

【摘要】 近年来消除子宫颈癌的策略和政策发生很大变化,人乳头瘤病毒(HPV)相关疾病及其防控研究也有新进展,本文结合国内外研究最新文献,在2019年发表的共识基础上更新形成“子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识(2025年版)”,供临床医生、疾病预防控制专业人员和接种人员在防控子宫颈癌等 HPV 相关疾病时参考,为 HPV 疫苗的科学使用和发挥其最佳预防作用提供系统和全面的循证依据。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 人乳头瘤病毒相关疾病; 子宫颈癌; 免疫预防; 专家共识

Expert consensus on immunoprophylaxis of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases (2025 edition)

Chinese Preventive Medicine Association; Vaccine and Immunization Branch, Chinese Preventive Medicine Association

Corresponding authors: Wang Huaqing, Email: wanghq@chinacdc.cn; Zhao Fanghui, Email: zhaofanghui@cicams.ac.cn; Zhao Yun, Email: zhaoyun@pkuph.edu.cn; Xu Aiqiang, Email: aqxuepi@163.com

【Abstract】 There have been recent, significant changes in strategies and policies for elimination of cervical cancer and advances in research of human papillomavirus (HPV)-related diseases and their prevention and control. Based on the latest national and international research, and building on a consensus published in 2019, we developed an expert consensus on immunoprophylaxis of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases (2025 edition) in order to provide clinicians, disease prevention and control professionals, and vaccination staff a reference for the prevention and control of cervical cancer and other HPV-related diseases and systematic, comprehensive evidence-based support for the scientific use of HPV vaccines to optimize their prevention effectiveness.

【Key words】 Human papillomavirus; Human papillomavirus-related diseases; Cervical cancer; Immunoprophylaxis; Expert consensus

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染可导致女性和男性出现一系列疾病。大多数 HPV 感染是无症状的,可自行清除,但持续感染 HPV 可能导致疾病发生。根据 HPV 的致癌性,将 HPV 分为高危型(high-risk HPV, hrHPV)和低危型

(low-risk HPV, lrHPV)^[1-2]。hrHPV 持续感染可引起癌前病变或癌症发生。在女性中,持续感染 hrHPV 可能导致宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN),如果不治疗可能发展为子宫颈癌^[3]。无论男性和女性,hrHPV 感染与头部、颈部、

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20250530-00364

收稿日期 2025-05-30 本文编辑 王岚

引用格式:中华预防医学会 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(2025年版)[J]. 中华流行病学杂志, XXXX, XX(XX): 1-36. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20250530-00364.

Chinese Preventive Medicine Association; Vaccine and Immunization Branch, Chinese Preventive Medicine Association. Expert consensus on immunoprophylaxis of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases (2025 edition)[J]. Chin J Epidemiol, XXXX, XX(XX):1-36. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20250530-00364.



中华预防医学会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 侵权必究



口咽和肛门生殖器等部位的癌症有关;hrHPV 感染可引起肛门-生殖器疣(anogenital wart, AGW)和复发性呼吸道乳头状瘤病(recurrent respiratory papillomatosis, RRP)等疾病。

子宫颈癌是 HPV 感染所致疾病中疾病负担最重的疾病,是常见的癌症之一,也是全球妇女癌症相关死亡原因之一。国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)公布的结果显示^[4],2022 年全球子宫颈癌发病数为 66 万余例,死亡数接近 35 万例,在癌症发病率和死亡率中分别排第 8 位和第 9 位。中国的研究结果显示^[5],2022 年全国子宫颈癌发病近 15.1 万例,死亡近 5.6 万例。全球中低收入国家子宫颈癌发病率几乎是高收入国家的两倍,死亡率几乎是高收入国家的三倍^[6]。

子宫颈癌是一种可以预防的疾病,如果早发现并进行适当治疗,也可以治愈。2020 年 11 月 WHO 发布《加速消除子宫颈癌公共卫生问题的全球战略》^[6],确定全球消除子宫颈癌的愿景,即全球子宫颈癌发病率下降到 4/10 万以下,要实现该目标必须在 2030 年达到“90-70-90”目标,即 90% 的女童在 15 岁之前全程接种 HPV 疫苗、70% 的妇女在 35 岁之前接受高效检测方法的筛查并且到 45 岁再次筛查、90% 的宫颈疾病确诊妇女接受规范治疗。2023 年 1 月,为贯彻落实《“健康中国 2030”规划纲要》和《中国妇女发展纲要(2021-2030 年)》,中国积极响应 WHO 提出的“加速消除子宫颈癌全球战略”,为加快中国子宫颈癌消除进程,保护和增进广大妇女健康,国家卫生健康委等 10 个部门出台中国《加速消除宫颈癌行动计划(2023-2030 年)》^[7]。

2019 年中华预防医学会疫苗与免疫分会发布了《子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识》。五年来,消除子宫颈癌的策略和政策发生了很大变化,2022 年 WHO 发布新的 HPV 疫苗立场文件,HPV 相关疾病及其防控等方面研究也有新进展,为此我们更新了《子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识》,供临床医生、疾病预防控制专业人员和接种人员在防控子宫颈癌等 HPV 相关疾病时参考,为 HPV 疫苗的科学使用和发挥其最佳预防作用提供系统和全面的循证依据。

1 病原学

1.1 HPV 的发现和种属

1.1.1 HPV 与子宫颈癌病因关联的发现 1976 年

zur Hausen^[8-9]首次提出 HPV 与子宫颈癌发病相关的假说,1977 年 Lavery 等^[10]在电镜下观察到子宫颈癌活检组织中存在 HPV 病毒颗粒,随后越来越多的研究者开展 HPV 致癌机制和流行病学研究。1995 年 IARC 出版专著,声明有充足证据支持 hrHPV 感染是导致子宫颈癌及其癌前病变的主要病因^[11]。

1.1.2 HPV 种属 HPV 属于乳头瘤病毒科,分为 α 、 β 、 γ 、 μ 和 ν 属,其中 α 属包括与子宫颈癌等恶性肿瘤发生相关的 hrHPV,以及与良性黏膜病变和皮肤疣相关的 hrHPV^[12-13]。

1.2 HPV 的结构及其功能 HPV 是一种嗜上皮组织的无包膜双链环状 DNA 病毒,由病毒蛋白衣壳和核心单拷贝的病毒基因组 DNA 构成。病毒衣壳由主要衣壳蛋白 L1 和次要衣壳蛋白 L2 组成。L1 蛋白具有型别特异性,根据编码 L1 蛋白的基因组序列,已鉴定出 200 多种 HPV 型别^[13-14],而 L2 蛋白在不同型别 HPV 中高度保守^[15]。L1 蛋白的五邻体结构具有明显的抗原性并且是免疫细胞清除 HPV 的主要攻击位点。目前上市的预防性 HPV 疫苗均以 L1 蛋白为靶抗原。L2 蛋白能够诱发广泛交叉保护作用的中和抗体,是未来通用预防性疫苗的研究靶点。

HPV 基因组由长控制区(long control region, LCR)、早期区和晚期区组成。LCR 可调控早期和晚期蛋白表达;早期区负责编码 E1、E2、E4、E5、E6 和 E7 蛋白,其中 E6 和 E7 蛋白是关键致癌因子^[11];晚期区负责编码病毒的 L1 和 L2 衣壳蛋白。

1.3 HPV 的理化特性 HPV 是无包膜病毒,对外界的抵抗力相对较强,在干燥环境中可存活较长时间^[16]。物理和化学因素的作用会影响其活性。温度 100 °C 条件下可使 HPV 灭活^[17],高剂量紫外线 C 照射是有效的消毒方式^[18]。强酸邻苯二甲醛、过氧化氢、次氯酸等高效消毒剂可以杀灭存活于体外的 HPV^[19-21]。

1.4 HPV 的致病性

1.4.1 HPV 型别和所致疾病 目前从人体中鉴定出约 200 种 HPV 型别^[13],不同 HPV 型别间 L1 基因的差异超过 10%^[22]。根据 HPV 感染部位,HPV 分为皮肤型 HPV 和黏膜型 HPV。根据致癌潜力,HPV 分为 hrHPV(包括 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58、HPV59、HPV68 等)和 hrHPV(包括 HPV6、HPV11 等)。hrHPV 持续感染可导致子宫



颈、阴道、外阴、肛门、阴茎、头颈等部位的癌前病变,病变可最终发展为浸润性癌^[23]。hrHPV 感染可引起皮肤疣、AGW、RRP 等良性疾病^[23]。

1.4.2 HPV 致病机制 HPV 感染人体可分为两个不同的通路,即感染扩增通路和转化通路。在感染扩增通路中^[12, 23],病毒在人体内完成病毒复制的生命周期,目前研究多认为其不会引起癌变;在转化通路中,hrHPV 基因整合进入人类基因组,E6 和 E7 癌蛋白过度表达,进而引发癌症^[24]。

1.4.3 HPV 感染子宫颈的自然病程 绝大多数 HPV 感染为无症状的一过性感染,组织学上可表现为子宫颈低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion of cervix, LSIL),即轻度 CIN(CIN1)。大约 50% 的 HPV 感染可在 6 个月内被机体清除,约 90% 的 HPV 感染可在 24 个月内清除^[25-28]。如果 HPV 持续感染,则可进展为高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL),包括部分中度 CIN(CIN2)和重度 CIN(CIN3)。系统综述显示,CIN1 逆转、持续、进展为 CIN2+、进展为 CIN3+ 和进展为浸润癌的概率分别为 60%、25%、11%、2% 和 0.03%^[29]。随着 CIN 严重程度增加,逆转率降低,进展率升高。通常从 HPV 感染进展为子宫颈癌前病变的时间相对较短,约需 5 年;而从子宫颈癌前病变进展为浸润癌需要 10~20 年^[30]。

1.5 免疫学

1.5.1 非特异性和特异性免疫反应 机体感染 HPV 后,在产生获得性免疫之前通过皮肤、黏膜组织屏障、固有免疫细胞(主要包括单核吞噬细胞、自然杀伤细胞等)和固有免疫分子[例如干扰素(interferon, IFN)- α 、 β 、 γ 等]组成的非特异性免疫屏障对病毒感染产生天然的抵抗力^[31]。

机体产生针对 HPV 的特异性免疫反应包括细胞免疫和抗体介导的体液免疫。HPV 的清除和 CIN 病变的逆转需要有效的细胞毒性 T 细胞反应^[32],在自动消退的病变局部可观察到循环抗原特异性 CD8 和 CD4 Th1 细胞大量浸润^[33]。HPV 感染后机体可产生针对病毒 L1 蛋白的特异性抗体,但由于 HPV 感染仅存在于黏膜上皮层,不存在血源性感染,因此不会引起强烈的免疫反应^[31]。人体自然感染 HPV 后,全身抗原特异性 T 细胞反应相对较弱,同时产生的抗体也增长缓慢,抗体效价和亲和力不高。然而预防性 HPV 疫苗接种能够有效诱导体液免疫,产生高滴度且持久的中和抗体^[34],发挥

中和病毒的作用。

1.5.2 HPV 感染和免疫逃逸 HPV 基因表达和蛋白合成发生在基底角质形成细胞,装配和成熟发生在鳞状上皮分化良好的细胞内,HPV 这种特殊的生活周期可避免被免疫系统中的免疫细胞识别,不易激活机体的固有免疫反应,导致 HPV 持续感染^[31]。此外,HPV 感染可影响抗原递呈,逃避宿主的免疫防御。

1.6 HPV 核酸和抗体检测

1.6.1 HPV 核酸检测 hrHPV 与子宫颈癌之间密切的病因学关联使得 HPV 检测成为一种有效的子宫颈癌筛查方法。WHO 和许多国家推荐将 HPV 核酸检测技术作为子宫颈癌筛查的首选方法^[35-37],中国 2021 年发布的《宫颈癌筛查工作方案》也将 HPV 核酸检测纳入子宫颈癌初筛方法^[38]。HPV 核酸检测还被用于流行病学研究、HPV 疫苗接种效力和效果评估、疫苗接种前后 HPV 感染率和型别变化监测等领域。

1.6.2 HPV 抗体检测 HPV 抗体检测方法主要包括 ELISA、假病毒中和试验和竞争性 Luminex 免疫检测^[39]。HPV 抗体检测主要用于评估 HPV 疫苗诱导的抗体水平变化。以免疫原性为替代终点的临床试验为迭代疫苗与上一代疫苗共用型别的非劣效性比较,为不同特征人群(例如年龄、性别)和不同剂次接种程序的审批、免疫持久性评价等提供重要证据^[40-41]。

目前尚未明确 HPV 疫苗预防疫苗覆盖型别相关癌前病变所需的最低抗体阈值,有研究显示即使抗体水平低于检测限,HPV 疫苗对疫苗覆盖型别相关病变仍具有预防作用^[42],因此在临床试验中免疫学指标不能完全替代病毒学终点(HPV 持续感染的发生)和组织学终点(例如癌前病变或癌症的发生)来评估疫苗的保护效力。加之目前尚无通用的 HPV 抗体检测方法可以准确测量真实的 HPV 中和抗体滴度,不同检测方法的结果不可直接比较^[43],因此 HPV 抗体检测主要用于对群体免疫水平监测,不推荐将其用于个体疫苗接种有效性的证明。

2 临床学

2.1 子宫颈上皮内病变和子宫颈癌 引起子宫颈上皮内病变和子宫颈癌的主要病因是 hrHPV 持续感染。子宫颈上皮内病变包括鳞状上皮内病变和腺上皮内病变,前者包括 LSIL(CIN1)和 HSIL(CIN2 和 CIN3),后者指子宫颈原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS),也称为高级别子宫颈腺上皮



内瘤变;其中 HSIL 和 AIS 是子宫颈癌的癌前病变。不同型别的 hrHPV 的致癌风险不同,其中 HPV16 和 HPV18 的致癌风险最高,可导致 40%~60% 的癌前病变和 70%~75% 的子宫颈癌^[44-45]。

子宫颈上皮内病变和早期宫颈癌患者多数无临床症状,部分可有分泌物异常或接触性出血等症状,常通过子宫颈癌筛查发现。中晚期子宫颈癌除了发生上述症状外,病灶累及的器官也可伴随相应的症状发生。

2.2 阴道上皮内病变和阴道癌 阴道上皮内病变与子宫颈上皮内病变一样,分为 LSIL 和 HSIL。阴道 LSIL 指阴道上皮内瘤变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN)1 级,即 LSIL/VaIN1;阴道 HSIL 包括 VaIN2 和 VaIN3。VaIN 发病率远远低于 CIN,为 0.2/10 万~2.0/10 万, VaIN 占女性下生殖道上皮内病变的 0.4%~1.0%^[46]。VaIN1 中 HPV 常呈游离状态,发展为高级别 VaIN 的风险低。高级别 VaIN 是阴道癌的癌前病变,需要治疗。与 CIN3 相比, VaIN3 进展为浸润癌的可能性更小,所需时间更长。阴道癌占女性生殖道肿瘤的 1%~4%,其中 HPV16 感染较常见。约 40% 的原发性阴道癌患者有全子宫切除病史,其中 20%~30% 是因为子宫颈癌前病变切除子宫^[47],规范化处理子宫颈和阴道壁病变共存是预防阴道癌发生的重要措施。

阴道上皮内病变和子宫颈上皮内病变一样,多数无临床症状,常由于子宫颈癌筛查异常在进一步检查中发现,临床症状和子宫颈上皮内病变的症状相似。

2.3 外阴上皮内病变和外阴癌 外阴鳞状上皮内病变(vulvar squamous intraepithelial lesion, VSIL)分为 HPV 相关性 VSIL 和非 HPV 依赖性外阴上皮内瘤变(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN)^[48]。HPV 相关性 VSIL 包括外阴 LSIL 和外阴 HSIL;非 HPV 依赖性 VIN 可分为分化型外阴上皮内瘤变(differentiated vulvar intraepithelial neoplasia, dVIN)、分化型外生性外阴上皮内病变和伴有分化改变的外阴棘皮。外阴 HSIL 和非 HPV 依赖性 VIN 是外阴鳞状细胞癌(vulvar squamous cell carcinoma, VSCC)的癌前病变。HPV 相关性 HSIL 占外阴癌前病变的大多数(75%~85%), dVIN 占外阴癌前病变的少数(<10%)。外阴 HSIL 和 dVIN 的癌变风险均较高,分别为 9.7% 和 50.0%^[49-51]。VSCC 是常见的外阴恶性肿瘤,其中绝大多数(约 80%)为非 HPV 依赖性, HPV 相关性 VSCC 约占 20%,其中以

HPV16 感染为主。

外阴上皮内病变多有外阴瘙痒等不适表现,若外阴皮肤黏膜破溃经久不愈或溃疡结节等,应关注是否存在癌前病变,甚至外阴癌的可能。

2.4 AGW、肛门上皮内病变和肛门癌 AGW 又称尖锐湿疣,是由 hrHPV 感染引起的性传播相关疾病,表现为肛门、生殖器区域皮肤或黏膜的良性增殖性病变^[52]。超过 95% 的 AGW 由 HPV6 和 HPV11 感染引起^[53]。从 HPV 感染到发展为 AGW 平均需要 6~10 个月。无保护性生活、性生活过早、多个性伴侣、感染其他性传播疾病、过量吸烟和饮酒均是 AGW 的高危因素^[52]。AGW 临床预后良好,但容易复发。对于同时合并有 hrHPV 感染的 AGW,需警惕其向 HSIL 或更严重疾病转化。

肛门上皮内病变分为肛门 LSIL 和 HSIL,其中 LSIL 包括肛门上皮内瘤变(anal intraepithelial neoplasia, AIN)1 级,即 VIN1 恶变风险低。肛门 HSIL 包括 AIN2 和 AIN3,与 hrHPV 感染相关。合并下生殖道病变(子宫颈、阴道或外阴病变)的女性患肛门上皮内病变的风险高于未合并下生殖道病变者^[54]。80%~90% 的肛门癌与 hrHPV 相关,以 HPV16 感染常见^[55]。

AGW 在临床上可表现为菜花状湿疣簇,可大可小。肛门上皮内病变可无明显症状,或症状轻微,可伴有肛周瘙痒、肛门刺激感等症状,若存在便血或出血等症状,需警惕有无更严重疾病的发生。

2.5 RRP RRP 是一种罕见的由感染 HPV 所致的、以呼吸道(主要是喉部)良性乳头状瘤生长为特征的疾病。根据发病年龄,RRP 分为成人型 RRP(adult onset RRP, AoRRP)和幼年型 RRP(juvenile onset RRP, JoRRP)。AoRRP 常发生于 40~50 岁成年人,发病率为 1.8/10 万^[56],主要通过性传播。JoRRP 常发生于 2 岁左右至 7 岁以内儿童,发病率为 4.3/10 万^[56],垂直传播是目前公认的主要传播途径,可能是由感染 HPV 的母亲在分娩过程中通过产道或受感染的羊水和胎盘垂直传播到新生儿呼吸道而引起,确切机制尚不清楚^[57]。引起 RRP 的主要 HPV 型别是 HPV6 和 HPV11, HPV16、HPV18 等也有报道^[58]。

RRP 患者可出现声音嘶哑、咳嗽或呼吸困难等,需到医院就诊进行相应疾病排查。

3 流行病学

感染 hrHPV 可导致子宫颈癌、肛门癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌、口咽癌、口腔癌和喉癌,其中子宫



颈癌所占比例最高^[3]。2022 年中国子宫颈癌新发病例近 15.1 万例,死亡病例近 5.6 万例,分别占全球子宫颈癌发病和死亡总数的 22.7% 和 16.0%;且近年来发病率和死亡率呈上升趋势^[5,59]。hrHPV 持续感染对子宫颈癌的归因危险度百分比接近 100%^[60-61],全球约 70% 的子宫颈癌与 HPV16 和 HPV18 感染有关^[62]。

3.1 传染源、传播途径和高危人群

3.1.1 传染源 HPV 的传染源是 HPV 感染者,尤其是生殖器皮肤或黏膜内含有 HPV 的感染者。

3.1.2 传播途径 HPV 的传播途径主要包括:①性传播:是主要的传播途径,同性或异性性行为中的黏膜接触均可造成感染^[63];②垂直传播:常见于生殖道感染 HPV 的母亲在分娩过程中传播给新生儿,例如儿童 RRP 可能是患儿在分娩过程中从阴道分泌物获得 HPV6 或 HPV11 感染所致;③皮肤黏膜接触:除子宫颈外,HPV 也可通过皮肤或黏膜感染身体其他部位,例如口腔、咽喉、皮肤、肛门等,并诱发相应肿瘤^[64]。

3.1.3 HPV 感染的危险因素 HPV 感染主要通过性行为传播,感染率高低主要取决于人群的年龄和性行为习惯。年轻的性活跃女性子宫颈部位 HPV 感染率最高,感染高峰年龄在 20 岁左右,大多数感染在短期内消失。中国女性子宫颈 HPV 感染率随年龄增长明显下降,第二个 HPV 感染高峰在 40~45 岁,可能与免疫功能下降、本人或配偶与新的性伴侣接触而发生感染有关^[65]。除年龄外,性生活过早、多性伴、多孕多产、患有其他性传播疾病、免疫功能低下[包括人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者或艾滋病患者、自身免疫性疾病患者、器官移植接受

者等]等均为 HPV 感染的高危因素。

3.2 HPV 感染相关疾病负担 hrHPV 感染与全球 3.8% (73 万例)的癌症新发病例相关,其中女性 66 万例、男性 7 万例^[66]。由 HPV 感染导致的癌症中子宫颈癌所占比例最高(约 83%),此外还导致肛门癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌、口咽癌、口腔癌和喉癌,以及 AGW、RRP 等良性病变^[3]。

3.2.1 全球疾病负担

(1)子宫颈癌:WHO/IARC 2022 年报道数据显示,子宫颈癌为女性第四大恶性肿瘤,全球新发子宫颈癌病例共 66.2 万例,死亡 34.9 万例,其中 89.9% 的新发病例和 91.6% 的死亡病例发生在中低收入国家^[59];全球子宫颈癌的世界人口年龄标化发病率为 14.1/10 万,标化死亡率为 7.1/10 万。世界各国子宫颈癌发病和死亡病例的地理分布差异很大,发病率和死亡率水平与经济发展水平关系密切(表 1)^[59]。

(2)其他癌症:2018 年全球归因于 HPV 感染引起的其他癌症合计约 12.4 万例,占归因于 HPV 感染癌症新发病例总数的 17.9%,包括肛门癌 2.9 万例、外阴癌 1.1 万例、阴道癌 1.4 万例、阴茎癌 1.8 万例、口咽癌 4.2 万例、口腔癌 0.59 万例和喉癌 0.41 万例,分别占相应癌症全球新发病例的 88.0%、24.9%、78.0%、50.0%、30.8%、2.2% 和 2.4%^[3]。研究显示在 HPV 感染所致其他癌症中,87.0% 的肛门癌、72.6% 的外阴癌、63.7% 的阴道癌、70.2% 的阴茎癌和 84.9% 的头颈部癌症(包括口咽癌、口腔癌和喉癌)归因于 HPV16 和 HPV18 感染;95.9% 的肛门癌、87.1% 的外阴癌、85.3% 的阴道癌、84.6% 的阴茎癌和 89.7% 的头颈部癌症归因于 HPV6、

表 1 2022 年全球不同地区子宫颈癌标化发病率和死亡率^[59]

地 区	新发病例数	标化发病率 (/10 万)	死亡病例数	标化死亡率 (/10 万)
大洲				
亚洲	397 082	13.92	199 795	6.73
非洲	125 699	26.41	80 614	17.58
拉丁美洲和加勒比地区	63 171	15.13	33 514	7.66
欧洲	58 219	10.55	26 950	3.85
北美洲	15 654	6.35	6 692	2.18
大洋洲	2 476	9.55	1 309	4.54
经济水平				
中低收入地区	280 854	16.93	169 019	10.32
中高收入地区	256 507	14.17	110 230	5.54
高收入地区	62 809	7.48	26 800	2.35
低收入地区	57 754	25.36	40 335	18.51



HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 和 HPV58 感染^[67]。在子宫颈癌已得到良好控制的国家和地区,HPV 感染引起的其他癌症负担逐渐凸显^[68-70]。

(3)AGW:AGW 是由 hrHPV 感染引起的较常见的性传播疾病之一,超过 90% 的 AGW 由 HPV6 和 HPV11 感染引起^[71]。AGW 具有高度传染性,复发率为 30%~70%^[72]。与一般人群相比,AGW 患者发生 HPV 相关癌症(包括肛门生殖器癌和头颈癌)的风险增加^[73]。目前关于 AGW 的全球流行病学证据主要来自发达国家或地区。一项系统综述显示,2001–2012 年全球 AGW 年发病率(包括新发和复发病例)在西班牙的 160.0/10 万至英国的 289.0/10 万之间,中位数为 194.5/10 万;年新发病率(不包括复发病例)在西班牙的 118.0/10 万至美国的 205.0/10 万之间,中位数为 157.0/10 万,其中男性和女性发病率中位数分别为 137.0/10 万和 120.5/10 万,发病高峰年龄分别为 25~29 岁和 20~24 岁^[74]。在引入多价 HPV 疫苗后,部分欧美国家报道接种人群 AGW 发病率显著下降^[75-78]。

(4)RRP:RRP 主要是由 HPV 感染引起,是呼吸道常见的良性肿瘤^[79]。RRP 包括 2 岁左右至 7 岁以内和 40~50 岁两个典型高发年龄段,因此分为 JoRRP 和 AoRRP^[80]。HPV6 和 HPV11 两种型别引起超过 80% 的 RRP^[81]。世界范围内关于 RRP 发病率和患病率的研究主要集中在发达国家。欧洲地区 JoRRP 发病率为 0.17/10 万~0.60/10 万,AoRRP 发病率为 0.39/10 万~0.80/10 万^[82-85];美国研究显示,JoRRP 发病率为 0.12/10 万~4.50/10 万,AoRRP 为 1.80/10 万^[86-88];加拿大 JoRRP 发病率和患病率分别为 0.24/10 万和 1.11/10 万^[89];韩国报告的 JoRRP 发病率为 0.5/10 万^[90]。发展中国家的报道相对较少,研究显示,泰国 JoRRP 发病率为 2.80/10 万^[91],南非和莱索托分别为 1.34/10 万和 0.49/10 万^[92]。近年来,随着 HPV 疫苗的接种,部分国家 RRP 疾病负担有所下降^[93-94]。

3.2.2 中国疾病负担

(1)子宫颈癌:近年来中国子宫颈癌发病率和死亡率呈现上升趋势^[5];发病率由 1988 年的 5.04/10 万(标化发病率 3.06/10 万)上升到 2022 年的 21.81/10 万(标化发病率为 13.83/10 万)^[5,95-102];标化死亡率从 1.71/10 万上升到 2022 年的 4.54/10 万^[5,95-102]。中国子宫颈癌发病率和死亡率具有明显地域差异,2018 年农村地区发病率和死

亡率均略高于城市地区,标化发病率分别为 13.76/10 万和 12.02/10 万,标化死亡率分别为 3.86/10 万和 3.36/10 万;在七大地理区域中,华中地区和西北地区发病率和死亡率显著高于全国平均水平,华北地区明显低于全国平均水平^[103]。子宫颈癌发病率和死亡率呈一定年龄趋势,2018 年中国子宫颈癌年龄别发病率在 20 岁之前处于较低水平,20 岁以后快速上升,至 50~54 岁年龄组达高峰,之后逐渐下降;年龄别死亡率在 25 岁之前处于较低水平,25 岁以后随年龄增加而逐渐升高,在 80~84 岁年龄组达到高峰^[103]。中国子宫颈癌发病年龄逐渐呈现年轻化趋势^[104]。

(2)其他癌症:2016 年中国由 HPV 感染引起的其他癌症新发病例估计约 1.2 万例,占归因于 HPV 感染肿瘤新发病例总数的 9.6%,包括肛门癌 3 598 例、外阴癌 676 例、阴道癌 1 210 例、阴茎癌 2 242 例、口咽癌 2 340 例、口腔癌 910 例和喉癌 1 077 例,分别占各癌症新发病例的 88.0%、24.1%、78.0%、48.0%、29.0%、4.3% 和 4.6%^[105]。近年来肛门癌发病上升趋势明显,其他肿瘤无明显上升趋势^[106]。针对归因于 HPV 感染的其他癌症,59.26% 的女性和 67.60% 的男性新发病例发生在 50~74 岁,其中 60~64 岁最多;74.32% 的女性和 72.78% 的男性死亡病例发生在 60 岁以后^[105]。

(3)AGW 和 RRP:中国国家性病监测点报告系统数据显示,2008–2016 年中国 AGW 报告发病率为 24.65/10 万~29.47/10 万,低于发达国家水平^[74];男性报告发病率为 25.9/10 万~29.0/10 万,女性报告发病率为 23.3/10 万~30.0/10 万;男性和女性 AGW 高发年龄段分别为 25~34 岁和 20~29 岁,与全球年龄分布特征一致^[53]。中国目前尚无关于 RRP 的发病率和患病率报道。

3.3 子宫颈 HPV 感染和基因型别分布

3.3.1 全球 HPV 感染和基因型别分布 HPV 感染率随子宫颈病变严重程度升高而升高,且感染型别在不同地区、不同人群和不同级别子宫颈病变中分布不同^[62]。一项纳入全球 194 项研究,共 1 016 719 例筛查人群的 Meta 分析显示^[107],全球细胞学正常人群中 HPV 调整感染率为 11.7%,其中撒哈拉以南非洲(24.0%)、东欧(21.4%)和拉丁美洲(16.1%)较高,西亚最低(1.7%)。2023 年 Catalan 肿瘤研究所(Catalan Institute of Oncology,ICO)HPV 信息中心报告显示,在全球细胞学正常人群中,HPV 感染的年龄高峰出现在<25 岁,随年龄增大逐渐下



降,至中年处于平台期,至 ≥ 65 岁略有上升^[62]; HPV16 (2.8%)、HPV52 (1.5%)、HPV53 (1.2%)、HPV31 (1.2%)、HPV51 (1.1%) 和 HPV18 (1.1%) 是最常见的 hrHPV 型别^[62]。

在子宫颈癌和癌前病变人群中,随着病变程度升高,HPV 感染型别随之变化。全球范围内 LSIL 患者 HPV 感染常见型别依次为 HPV16 (19.3%)、HPV52 (8.9%)、HPV51 (8.8%)、HPV31 (7.7%) 和 HPV53 (7.3%); HSIL 患者 HPV 感染常见型别依次为 HPV16 (45.1%)、HPV52 (11.0%)、HPV31 (10.4%)、HPV58 (8.1%) 和 HPV33 (7.3%); 子宫颈癌患者中依次为 HPV16 (55.2%)、HPV18 (14.2%)、HPV45 (5.0%)、HPV33 (4.2%) 和 HPV58 (3.9%)^[62]。各大洲数据均显示,在子宫颈癌人群中 HPV16 和 HPV18 是常见的 HPV 感染型别,感染率在 67.2%~76.6%^[62]。

3.3.2 中国 HPV 感染和基因型别分布

(1) 普通人群中 HPV 感染率: 中国 hrHPV 感染率和型别分布具有地区和人群特点。已发表的系统评价和多中心研究证实,中国女性人群 hrHPV 总感染率为 12.1%~19.0%,城市地区和农村地区分别为 14.1% 和 15.7%^[65, 108-109]。HPV 感染率随年龄变化,具有 <25 岁和 45 岁左右两个感染高峰^[65, 109]。在中国子宫颈细胞学正常女性中 HPV 感染率为 11.0%^[110],常见的 hrHPV 型别依次为 HPV52 (2.8%)、HPV16 (2.7%)、HPV58 (1.7%)、HPV18 (1.1%) 和 HPV33 (1.1%)^[111]。

(2) 子宫颈癌前病变中 HPV 感染率和型别分布: 不同级别子宫颈癌前病变中 HPV 感染率不同。最新系统评价文章报道,中国 HPV 感染率随子宫颈病变严重程度升高而升高,在 CIN1 和 CIN2/3 中 HPV 感染率分别为 79.56% 和 84.37%^[112]。在 LSIL 和 HSIL 中常见的 HPV 感染型别均为 HPV16、HPV18、HPV58、HPV52 和 HPV33,排序稍有差异。HPV16 和 HPV18 感染率在病变程度严重的患者中更高,在 HSIL 中 HPV16 和 HPV18 感染率 (44.1%) 高于 LSIL (22.3%)^[62]。其他 HPV 型别例如 HPV33、HPV52 和 HPV58 在中国子宫颈病变中也起着比较重要的作用,研究表明在 CIN2+ 且 HPV 阳性妇女中 71.4% 归因于 HPV16 和 HPV18 感染,24.1% 归因于 HPV33、HPV52 和 HPV58 感染^[113]。

(3) 子宫颈癌中 HPV 感染率和型别分布: 系统综述显示,中国子宫颈癌中 HPV 感染率为 89.9%^[109],常见 HPV 型别依次为 HPV16 (59.5%)、

HPV18 (9.6%)、HPV58 (8.2%)、HPV52 (6.5%) 和 HPV33 (3.5%)^[62]。由于受检测方法灵敏度和准确性所限,系统综述很可能低估了 HPV 感染率。子宫颈癌根据病理类型可分为鳞癌和腺癌,在中国子宫颈鳞癌患者中 hrHPV 感染率为 97.6%,其中 HPV16 是常见的型别 (76.6%),其次为 HPV18 (7.9%)、HPV31 (3.2%)、HPV52 (2.2%) 和 HPV58 (2.2%); 在子宫颈腺癌患者中 hrHPV 感染率为 74.5%, HPV16 和 HPV18 也是较常见 HPV 感染型别,感染率分别为 35.1% 和 30.6%^[114-115]。

3.4 子宫颈癌等 HPV 相关疾病的经济负担

3.4.1 国外子宫颈癌和 AGW 经济负担

(1) 子宫颈癌: 不同国家子宫颈癌的经济负担存在一定差异。美国子宫颈癌例均 4 年卫生保健费用为 29 649 美元 (经死亡率调整后)^[116]; 加拿大子宫颈癌例均总医疗费用在诊断前为 3 155 美元、初始治疗阶段为 17 938 美元、持续阶段为 6 429 美元、终末阶段为 58 319 美元^[117]; 法国子宫颈癌例均费用为 19 984 欧元^[118]; 挪威子宫颈癌门诊和住院患者例均费用分别为 6 248 欧元和 21 278 欧元^[119]; 瑞典门诊和住院患者例均费用分别为 346 欧元和 6 063 欧元^[120]; 埃塞俄比亚门诊和住院患者例均费用分别为 407 美元和 404 美元^[121]; 荷兰晚期子宫颈癌例均费用 (包括住院和家庭护理) 为 16 358 美元^[122]; 越南例均费用范围为 368~11 400 美元^[123]。印度子宫颈癌例均费用范围为 291~617 美元^[124]。子宫颈癌导致的间接经济负担也不容忽视^[125-129]。

(2) AGW: AGW 具有高复发性,需多次治疗,给社会医疗系统和患者带来沉重经济负担。不同国家 AGW 例均医疗费存在较大差异。德国 AGW 例均直接医疗费用为 428~1 294 美元^[130]; 英国 AGW 住院患者例均终生卫生保健费用为 1 309~1 352 美元^[131]; 美国 AGW 患者例均直接医疗费用为 860 美元^[132]; 意大利^[133]、日本^[134]、英国^[135-136]、加拿大^[137]、摩洛哥^[138]、泰国^[139] 等研究显示其 AGW 例均经济负担为 110~471 美元; 韩国诊断和治疗 AGW 人均费用较低,为 58~66 美元^[140]。

3.4.2 中国子宫颈癌和 AGW 经济负担

(1) 子宫颈癌: 中国子宫颈癌和 HPV 相关疾病的经济负担评价数据仍较少且零散。最新一项覆盖中国 7 大区 26 家医院的多中心研究显示,针对 LSIL 和 HSIL,城市地区诊断、治疗和后续随访的例均费用分别为 11 464 元和 17 270 元,农村地分别为 3 213 元和 8 614 元; 对于 I A、I B、II A、II B 和 III~



IV期宫颈癌患者,例均总费用分别为105 244元、136 070元、160 782元、188 552元和191 328元;针对子宫颈病变不同阶段,直接医疗费用占全部费用的88%~96%,对于大多数宫颈癌患者属于重大支出,尤其是农村地区^[141]。

(2)AGW:中国关于AGW经济负担研究较少。一项基于2020年性病监测点报告数据的系统综述显示,中国AGW总直接医疗费用约为4.4亿美元,占2020年中国HPV相关疾病直接医疗费用的24.4%;例均直接医疗费用为1 264美元^[142]。

4 HPV相关疾病的非疫苗预防措施

宫颈癌有比较完善的三级预防策略,包括以接种HPV疫苗和健康教育为主的一级预防措施、以子宫颈癌筛查为主的二级预防措施和治疗子宫颈癌为主的三级预防措施^[143-144]。

4.1 健康促进和健康教育 在宫颈癌防控工作中,健康促进包括制订和落实相关政策和策略、积极开展社会动员、提高目标人群健康素养和创造健康支持性环境,对于宫颈癌防控工作发挥了积极作用^[145]。健康教育主要目的是促进公众正确理解和认识HPV疫苗接种,了解HPV相关疾病尤其是子宫颈癌定期筛查和随访以及子宫颈癌前病变治疗的目的和意义,主动自觉接受和利用预防保健服务^[143-144, 146]。

4.2 风险因素控制 与HPV感染有关的风险因素包括多性伴、首次性行为年龄过早、生殖道感染/性传播感染、吸烟等,需进行积极预防,降低HPV感染风险,从而降低子宫颈癌发生风险。

HPV感染主要通过性行为传播,大量相关研究提示HPV感染与性伴侣数量和首次性行为年龄有关^[147-148],持续使用安全套可使HPV感染风险显著降低^[149],因此持续正确使用安全套、减少性伴侣数量和推迟首次性行为年龄也是预防HPV感染的措施之一。

生殖道感染/性传播疾病是HPV感染的影响因素之一^[150-151]。阴道局部环境和微生态状况也与HPV感染有关,研究提示HSIL的女性阴道菌群以非乳酸杆菌占优势,且细菌多样性更丰富^[152]。HIV感染也是HPV感染的危险因素^[153]。因此,积极处理生殖道感染/性传播疾病能够改善阴道局部环境,减少HPV感染发生的风险。同时,HIV阳性人群是HPV感染的高危人群,也需重点关注,并提高随访频率。

HPV感染的其他一级预防措施还包括控烟和

男性包皮环切。积极控烟是预防HPV感染的措施之一^[143, 154]。研究提示包皮环切会降低男性HPV感染率,同时对预防女性HPV感染有效^[155-156]。

4.3 子宫颈癌筛查 应用科学、经济、简便、可及和可行的方法最大限度地对适龄女性进行定期筛查,尽早发现潜在可能患有子宫颈癌前病变和早期子宫颈癌的异常者,并对其进行随访、进一步诊断和治疗^[144]。

中国不同地区的经济和卫生技术水平、子宫颈癌疾病负担差异较大,需要根据本地区实际情况选择适宜的子宫颈癌筛查方案,以提高筛查覆盖率和效率。中国目前以人群为基础的子宫颈癌筛查初始年龄建议为≥25岁,对于≥65岁人群若既往10年筛查结果阴性且无CIN2+病史可以终止筛查,如果因良性病变切除子宫且既往无CIN2+史则无需筛查。对于25~29岁人群,建议采用细胞学检查进行初筛,其他年龄人群可以采用HPV检测初筛、细胞学检查初筛、HPV和细胞学联合筛查等方法,具体筛查方案和特殊人群筛查方案可以参考相关指南^[157]。由于缺乏相关研究数据支持,目前HPV疫苗接种后人群筛查策略仍与普通人群相同^[144]。

5 疫苗

5.1 HPV疫苗研发进展

5.1.1 HPV疫苗研发技术路线 HPV疫苗研发方向包括预防性疫苗和治疗性疫苗。目前已上市的预防性疫苗均以HPV L1病毒样颗粒(virus like particle, VLP)为抗原,通过选择合适的表达系统和纯化工艺制备而成^[158-163]。这些疫苗具有型别特异性,不能覆盖所有hrHPV^[164],嵌合VLP疫苗^[165]、L2蛋白疫苗^[166-172]等广谱疫苗是未来的研发方向之一。基于E6、E7等靶抗原蛋白设计开发治疗性疫苗,有可能通过刺激机体细胞免疫消除已经存在的HPV感染和相关病变^[173-174],从而达到治疗的目的。

5.1.2 中国HPV疫苗临床研究现状 截至2024年12月31日,国家药品监督管理局药物临床试验登记与信息公示平台显示^[175],我国研发的疫苗以基于L1的重组多价预防性HPV疫苗为主,包括双价疫苗、三价疫苗、四价疫苗、九价疫苗、十一价疫苗、十四价疫苗和十五价疫苗。其中5家企业的4个产品已完成Ⅲ期临床试验,并有2个产品已获批上市;还有14家企业的9个产品正在开展Ⅲ期临床试验。临床研究的目标人群从女性扩展到男性,适应证从HPV感染导致的子宫颈病变扩展到非子宫颈部位疾病。还有3种治疗性疫苗进入了Ⅰ期临床



试验^[173]。

5.1.3 已批准使用的 HPV 疫苗 截至 2025 年 6 月,全球有 5 家企业的 7 种预防性 HPV 疫苗获得上市许可^[176],其中有 6 种获得国家药品监督管理局批准在中国境内上市^[158-163],除 2025 年 5 月新获批的国产九价 HPV 疫苗(大肠埃希菌)外,中国使用的其他 5 种 HPV 疫苗均已通过 WHO 预认证(表 2)。

5.2 HPV 疫苗免疫原性(immunogenicity) 免疫原性指疫苗引起机体产生可测量的免疫反应的能力^[177]。收集免疫原性的数据,可预测疫苗效力,识别免疫相关保护^[177]。本部分涉及的 HPV 疫苗免疫

原性指接种 HPV 疫苗后抗体阳性率、抗体几何平均滴度(geometric mean titer, GMT)或几何平均浓度(geometric mean concentration, GMC)。

研究显示,双价、四价和九价 HPV 疫苗均表现出良好的免疫原性。疫苗免疫原性受到接种年龄、接种间隔、接种剂次和免疫功能的影响。尚未发现 HPV 疫苗与其他疫苗同时接种和分别接种的免疫原性具有显著性差异。免疫功能异常人群接种 HPV 疫苗后可发生相应的免疫反应,有一定保护效果。

5.2.1 女性接种 HPV 疫苗的免疫原性

(1) 接种 3 剂次 HPV 疫苗的免疫原性: 双价

表 2 中国已上市使用的 HPV 疫苗(截至 2025 年 6 月)

疫苗通用名称	生产企业	HPV 型别	VLPL1 蛋白剂量(μg/0.5 ml)	抗原表达宿主细胞/表达载体	佐剂	预防的 HPV 感染相关疾病(中国境内批准)
双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)	葛兰素史克	HPV16、HPV18	20、20	昆虫细胞	AS04 佐剂系统	9~45 岁女性因高危 HPV16 和 HPV18 感染所致宫颈癌、CIN2/CIN3 和 AIS、CIN1
双价 HPV 疫苗(大肠杆菌)	厦门万泰沧海生物技术有限公司	HPV16、HPV18	40、20	大肠杆菌	氢氧化铝	9~45 岁女性因高危 HPV16 和 HPV18 感染所致宫颈癌、CIN2/CIN3 和 AIS、CIN1, 以及 HPV16 和 HPV18 持续感染
双价 HPV 疫苗(毕赤酵母)	玉溪泽润生物技术有限公司	HPV16、HPV18	40、20	毕赤酵母	磷酸铝	9~30 岁女性因高危 HPV16 和 HPV18 感染所致宫颈癌、CIN2/CIN3 和 AIS
四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)	默沙东	HPV6、HPV11、HPV16、HPV18	20、40、40、20	酿酒酵母	无定形羟基磷酸硫酸铝	9~45 岁女性因高危 HPV16 和 HPV18 感染所致宫颈癌、CIN2/3 和 AIS、CIN1。境内女性临床试验尚未证实本品对低危 HPV6 和 HPV11 感染相关疾病的保护效果。9~26 岁男性预防由 HPV16 和 HPV18 感染引起的肛门癌,由 HPV6 和 HPV11 感染引起的生殖器疣(尖锐湿疣),由 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 感染引起的 1 级、2 级、3 级 AIN
九价 HPV 疫苗(酿酒酵母)	默沙东	HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58	30、40、60、40、20、20、20、20、20	酿酒酵母	无定形羟基磷酸硫酸铝	9~45 岁女性 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 和 HPV58 感染引起的宫颈癌;由 HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 和 HPV58 感染引起的 CIN2/CIN3 和 AIS、CIN1; HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 和 HPV58 持续感染。16~26 岁男性由 HPV6、HPV11 感染引起的生殖器疣(尖锐湿疣); HPV16 和 HPV18 感染引起的肛门癌; HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 感染引起的 1 级、2 级、3 级 AIN
九价 HPV 疫苗(大肠埃希菌)	厦门万泰沧海生物技术有限公司	HPV6、HPV11、HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58	30、40、60、40、20、20、20、20、20	大肠埃希菌	氢氧化铝	9~45 岁女性 HPV16、HPV18 感染引起的宫颈癌、CIN2/CIN3 和 AIS、CIN1; 已获得针对 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58 型引起的持续感染的临床试验数据

HPV 疫苗^[178-183]、四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)^[184-188]和九价 HPV 疫苗^[163, 189]在全球各地的临床试验结果显示,完成3剂次全程接种后针对疫苗所含 HPV 型别的抗体阳转率接近 100%;接种疫苗时年龄越小,抗体 GMT 或 GMC 越高。对疫苗的免疫原性远远强于自然感染后的免疫反应^[176]。完成3剂次疫苗接种可以获得非常好的免疫原性。

(2)接种2剂次 HPV 疫苗的免疫原性:多项临床研究结果显示,9~14 岁女性接种2剂次 HPV 疫苗可产生较好的免疫原性,疫苗所含型别抗体的阳性率和抗体 GMT 或 GMC 非劣效于 15~25 岁^[190]或 16~26 岁^[191-192]女性接种3剂的免疫原性。9~17 岁女性接种2剂次九价 HPV 疫苗(大肠埃希菌)可产生非劣效于 18~26 岁女性接种3剂的免疫原性^[163]。

(3)接种1剂次 HPV 疫苗的免疫原性:研究显示,接种1剂 HPV 疫苗亦可引起较好的免疫原性,针对疫苗所含 HPV 型别的抗体阳性率可达到 98% 以上^[193-194]。接种1剂次 HPV 疫苗7年后 HPV 型别特异性抗体浓度明显低于接种2剂次和3剂次,但仍能保持稳定^[195]。

5.2.2 男性接种 HPV 疫苗的免疫原性 多项 HPV 疫苗临床试验结果显示,9~45 岁男性接种四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)^[185, 187]和九价 HPV 疫苗(酿酒酵母)^[196]后同样具有很好的免疫原性,血清阳转率>96%,且与同龄女性接种者的免疫原性无统计学差异。

5.2.3 特殊健康状态人群接种 HPV 疫苗的免疫原性 免疫功能异常人群接种 HPV 疫苗后可发生相应的免疫反应,有一定保护效果^[197-200],抗体阳转率为 47.4%~100.0%,抗体 GMT 或 GMC 可能受到一些影响^[201-208]。

5.2.4 HPV 疫苗与其他疫苗联合接种的免疫原性 研究显示,四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)、九价 HPV 疫苗(酿酒酵母)和部分双价 HPV 疫苗与乙型肝炎疫苗、脊髓灰质炎疫苗、百日咳白喉破伤风联合疫苗、流行性脑脊髓膜炎疫苗等同时接种时,抗体阳转率、GMT 或 GMC 均非劣效于单独接种某一种疫苗^[209-216]。

5.2.5 抗体持久性 基于Ⅲ期临床试验长期随访研究结果显示,接种3剂次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)^[217]14年后血清阳性率均超过 90%。接种九价 HPV 疫苗(酿酒酵母)^[218]和双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)^[219]后疫苗覆盖 HPV 型别的抗体阳性可至少维持 10 年。

5.3 HPV 疫苗保护效力(efficacy) 疫苗效力是关键性注册临床试验中评价有效性的金标准和直接证据,是指疫苗的直接保护作用,即接种疫苗的人群中由疫苗引起的保护作用,其最常见的测量方法是通过开展随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),定量测量接种组相对对照组的疫苗针对疾病发病率降低的比例^[220]。HPV 疫苗的保护效力以疫苗覆盖 HPV 型别相关的子宫颈癌前病变和 HPV 持续感染(≥6 个月和/或≥12 个月)等作为研究终点计算。研究表明所有 HPV 疫苗均有较高且持久的保护效力。

5.3.1 双价 HPV 疫苗 国外研究显示^[221],接种前未感染过 HPV 的 15~25 岁健康女性接种3剂次双价 HPV 疫苗(昆虫细胞),对 HPV16 和 HPV18 相关的或所有 AIS、CIN3+的保护效力均>90%,对所有 CIN2+的保护效力为 64.9%;在接种前 HPV16 和 HPV18 DNA 和血清抗体均阴性者中,双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)对 HPV16 和 HPV18 相关的持续感染、CIN1+、CIN2+的保护效力均>90%^[222]; >25 岁女性接种双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)后 7 年,对 HPV16 和 HPV18 相关持续感染或 CIN1+的保护效力为 90.5%^[223]。

在 18~25 岁中国女性中,双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)对 HPV16 和 HPV18 相关的 CIN2+的保护效力为 87.3%,对持续感染的保护效力为 94.2%^[224-226]。双价 HPV 疫苗(大肠埃希菌)对中国 18~45 岁健康女性 HPV16 和 HPV18 相关的 CIN2+ 保护率为 100%,对持续性感染的保护效力均>95%^[227-228]。双价 HPV 疫苗(毕赤酵母)对中国 18~30 岁女性 HPV16 和 HPV18 相关的 CIN2/CIN3、AIS 或子宫颈癌的保护效力为 78.6%^[160]。

5.3.2 四价 HPV 疫苗 国外研究显示,16~26 岁女性 1 年内接种3剂次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)对 HPV16 和 HPV18 相关的 CIN2、CIN3 或 AIS、VIN2/VIN3、VaIN2/VaIN3 的保护效力均>98%,对 HPV6、HPV11、HPV16、HPV18 相关的 CIN1+或 AIS、AGW 的保护效力均>96%^[229-230]。

20~45 岁中国女性 1 年内接种3剂次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)对 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 相关的 CIN1/2/3、AIS 和子宫颈癌的保护效力为 100%,对 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 相关的持续性感染、宫颈细胞学异常的保护效力均>90%^[231]。

国外研究显示,16~26 岁男性 1 年内接种3剂



次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)对 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 所致外生殖器病变的保护效力为 90.6%,预防外生殖器鳞状上皮内病变(PIN1/PIN2/PIN3)的保护效力为 100.0%;对男男性行为者(Men have sex with men, MSM)亚组分析结果显示,预防 MSM 人群疫苗覆盖型别所致 AIN1/AIN2/AIN3 的保护效力为 77.5%,预防肛门内持续感染的保护效力为 94.9%^[232-233]。四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)在日本 16~26 岁男性中预防 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 持续感染的保护效力为 85.9%,预防 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 相关的外生殖器病变的保护效力为 86.5%^[234]。

5.3.3 九价 HPV 疫苗 九价 HPV 疫苗(酿酒酵母)对 HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 和 HPV58 感染引起的高级别子宫颈、外阴或阴道疾病和持续感染的保护效力均>96%^[235];在东亚人群中,九价 HPV 疫苗(酿酒酵母)对 HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 和 HPV58 相关的 HPV 持续感染、子宫颈细胞学异常的保护效力均>92%^[236]。在疫苗接种前 14 种 HPV 型别核酸检测阴性人群中,九价 HPV 疫苗(酿酒酵母)针对疫苗所含型别相关的高级别子宫颈疾病、宫颈手术、外阴和阴道 AGW 以及外阴和阴道疾病的保护效力达 94.3%~98.2%^[237]。

5.3.4 系统评价的 HPV 疫苗效力 HPV 疫苗保护效力的系统综述发现^[238],在未感染 hrHPV 的 15~26 岁女性中,接种 HPV 疫苗可显著减少 HPV16 和 HPV18 相关 CIN2+、CIN3+ 和 AIS[相对危险度(relative risk, RR):0.01~0.37];在未感染 HPV16 和 HPV18 的女性中,15~26 岁和>24 岁的接种疫苗者 HPV16 和 HPV18 感染相关 CIN2+ 的 RR 值分别为 0.05 和 0.30, HPV16 和 HPV18 所致 CIN3+ 和 AIS 的 RR 值分别为 0.05 和 0.09;HPV 疫苗将年轻女性任何 HPV 感染引起的 CIN2+ 发病率从 231/万降低到 95/万。

5.3.5 HPV 疫苗预防 HPV 相关疾病局部手术后复发的效力 发生高级别 CIN 的女性对 HPV 极其易感^[239],复发 CIN 和其他 HPV 感染相关恶性肿瘤的风险增加^[240],反复宫颈锥切术可导致不良生殖结局^[241-246]。RCT 和观察性研究结果提示^[247],接受锥切术时接种 HPV 疫苗可能降低 CIN2+ 以及 HPV16 和 HPV18 相关的 CIN1+ 复发风险;事后分析也得到类似结果,但证据的不确定性较强。基于现有证据,在接受生殖器 HPV 感染相关疾病治疗的女性中,接种 HPV 疫苗对预防 VaIN1+、VaIN2+、

VIN1+、VIN2+ 等复发可能并无明确获益。

5.3.6 HPV 疫苗的长期保护效力 HPV 疫苗表现出较好的长期保护效力^[217-218, 248-251]。双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)在中国 18~25 岁女性中的保护效力持续超过 10 年,首次接种后 10 年预防 HPV16 感染、HPV18 感染、HPV16 和 HPV18 混合感染的保护效力分别为 82.8%、79.8% 和 80.8%,对 HPV16 和 HPV18 相关 CIN1+ 和 CIN2+ 的保护效力分别为 94.8% 和 90.5%^[248];哥斯达黎加 18~25 岁女性在接种双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)后第 11 年针对 HPV16 和 HPV18 感染所致 CIN2+、CIN3+ 的保护效力均保持在 100%^[249]。丹麦、挪威和瑞士 16~26 岁女性接种四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)后高水平的保护效力持续≥14 年^[217]。四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)为 16~26 岁男性提供长达 11.5 年(随访时间中位数为 9.5 年)的保护,有效预防 HPV6 和 HPV11 相关的 AGW、HPV6、HPV11、HPV16、HPV18 相关的外生殖器病变及高级别 AIN^[250],并且极大降低 MSM 与 HPV6、HPV11、HPV16、HPV18 相关的 AIN 或肛门癌风险^[250]。九价 HPV 疫苗(酿酒酵母)在 16~26 岁女性中接种后随访 13.6 年(中位随访 10.4 年),以及 9~15 岁男孩女孩中接种后随访 11 年(中位随访 10 年),针对 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58 相关的 CIN2+ 保护效力均为 100%^[218, 251]。

5.4 HPV 疫苗保护效果(effectiveness) 疫苗保护效果是疫苗在真实世界中对接种疫苗者的保护作用^[252-253],一般是通过上市后研究获得接种组和未接种组中的疾病发生情况计算疫苗效果^[253]。疫苗保护效果=(1-接种组发病率/未接种组发病率)×100%。已发表的真实世界疫苗效果证据证实 HPV 疫苗可有效预防 HPV 感染、AGW、癌前病变和子宫颈癌。

5.4.1 预防 HPV 感染的保护效果 HPV 疫苗接种(不论接种剂次)可显著降低疫苗覆盖型别 HPV 感染率。接种越早保护效果越好,性生活开始前接种的保护效果最优。

接种 3 剂次双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)在英国苏格兰地区 20~21 岁女性和日本 20~22 岁女性中预防 HPV16 和 HPV18 感染的保护效果分别为 89.1% (95%CI: 85.1%~92.3%) 和 95.5% (95%CI: 64.6%~99.4%)^[254-255]。荷兰女孩常规接种 2 剂双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)后 4 年,预防一过性 HPV16 和 HPV18 感染的保护效果为 84.0% (95%CI: 27.0%~



96.5%)^[256]。

哥伦比亚引入四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)5年后,在18~25岁女性中预防 HPV16 和 HPV18 感染的保护效果为 61.4%(95%CI: 54.3%~67.6%),性生活前接种的保护效果(91.5%, 95%CI: 86.8%~94.5%)高于性生活后接种者(36.2%, 95%CI: 23.6%~46.7%),预防 HPV6 和 HPV11 感染的保护效果为 63.7%^[257]。美国引入四价疫苗(酿酒酵母)后11年,13~26岁女性接种者中预防疫苗覆盖型别 HPV 感染的保护效果为 80.9%(95%CI: 78%~92%)^[258]。与未接种者相比,接种1剂次、2剂次和3剂次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)在美国20~29岁女性中预防 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 感染的保护效果分别为 77%、86% 和 86%,在≤18岁接种女性中的保护效果分别为 94%(95%CI: 58%~99%)、95%(95%CI: 61%~99%) 和 94%(95%CI: 88%~96%)^[259]。

双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)在年轻女性中预防口咽部 HPV16 和 HPV18 感染的保护效果为 82.4%(95%CI: 47.3%~94.1%)^[260]。接种≥1剂次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)预防口咽 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 感染的保护效果为 80%(95%CI: 0.2%~96%)^[261]。

5.4.2 预防 AGW 的保护效果 四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)可有效预防 AGW,接种不同剂疫苗的预防效果相当。RCT 的 Meta 分析显示,3剂次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)在15~26岁年轻女性中预防 AGW 的保护效果为 97%(95%CI: 91%~99%)^[262]。西班牙14~23岁女性接种1剂次、2剂次和3剂次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)后预防 AGW 的保护效果分别为 75%(95%CI: 44%~92%)、60%(95%CI: 35%~78%) 和 74%(95%CI: 68%~79%)^[263]。

5.4.3 预防癌前病变的保护效果 HPV 疫苗可有效预防子宫颈、外阴、阴道、肛门等部位癌前病变,越早接种保护效果越好,预防高级别病变的保护效果更优。

英国12~13岁接种双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)的女性至20岁时,与未接种者相比预防 CIN3+、CIN2+ 和 CIN1 的保护效果分别为 89%、88% 和 79%。接种疫苗年龄越小,保护效果越好,在12~13岁和17岁接种者中预防 CIN3+ 的保护效果分别为 86%(95%CI: 75%~92%) 和 51%(95%CI: 28%~66%)^[264]。

瑞典全国卫生保健登记系统显示,17岁之前

开始接种四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)对 CIN2+ 的保护效果为 75%^[265]。与未接种者相比,接种≥1剂次、3剂次、2剂次和1剂次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)在丹麦≤16岁女性中预防 CIN3+ 的保护效果分别为 63%(95%CI: 55%~70%)、63%(95%CI: 55%~70%)、62%(95%CI: 44%~78%) 和 62%(95%CI: 2%~86%),预防 CIN2+ 的保护效果分别为 57%(95%CI: 49%~64%)、57%(95%CI: 49%~64%)、51%(95%CI: 24%~68%) 和 66%(95%CI: 13%~87%)^[266]。澳大利亚接种1剂次、2剂次和3剂次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)预防 CIN2+ 的保护效果分别为 35%(95%CI: 19%~48%)、39%(95%CI: 28%~48%) 和 41%(95%CI: 35%~46%),调整接种年龄后,接种1剂次和2剂次的保护效果与接种3剂次的保护效果相当^[267]。日本20~29岁接种 HPV 疫苗的筛查女性与未接种者相比,预防 CIN2+ 和 CIN3+ 的保护效果分别为 76%(95%CI: 40%~90%) 和 91%(95%CI: 58%~100%)^[268]。日本另一项研究显示,HPV 疫苗预防 CIN1+、CIN2+ 和 CIN3+ 的保护效果分别为 58%(95%CI: 42%~69%)、75%(95%CI: 46%~88%) 和 81%(95%CI: -15%~97%)^[269]。

丹麦<16岁女孩接种至少1剂 HPV 疫苗预防外阴 HSIL 和阴道 HSIL 的保护效果分别为 78%(95%CI: 62%~87%)、84%(95%CI: 45%~96%)^[270],<17岁女性至少接种1剂疫苗预防肛门 HSIL 的保护效果为 70%(95%CI: 13%~90%)^[271]。

5.4.4 预防子宫颈癌的保护效果 HPV 疫苗可有效预防子宫颈癌,越早接种保护效果越好。瑞典<17岁和17~30岁女性至少接种1剂次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)预防子宫颈癌的保护效果分别为 88%(95%CI: 66%~100%) 和 53%(95%CI: 25%~73%)^[272];丹麦≤16岁、17~19岁女性接种 HPV 疫苗预防子宫颈癌的效果分别为 86%(95%CI: 47%~96%) 和 68%(95%CI: 28%~92%)^[273]。

5.5 HPV 疫苗的效用(impact) 疫苗效用是指疫苗上市应用可以对健康、认知发展和生产力等方面产生的积极作用,积极作用除可以用疫苗的保护效果衡量外,其他方面可以疫苗效用衡量^[274-275]。接种疫苗的效用包括疫苗接种前后或接种与未接种人群疫苗可预防疾病的临床结局(发病、就诊、住院、死亡等)减少程度和趋势(包括未来预测),以及由此带来的减少医疗费用、延长寿命、提高生活质量和生产率、减少贫困、减少抗生素耐药等^[276]。

在评价疫苗效用时,如果仅考虑疾病结局、医



疗保健使用和某种疾病抽样监测的结果变化,效用=1-疫苗接种后发病率/疫苗接种前发病率,表示疾病负担的成比例减少^[253, 274]。

群体免疫是指当大部分人群接种了某种疫苗或通过其他方式获得免疫力时,病毒或病原体的传播被有效减少,从而间接保护了那些未接种或免疫力较弱的个体。多项研究显示,HPV 疫苗接种不仅有效预防接种者自身的 HPV 感染和相关疾病,还对群体层面的 HPV 感染率和癌症发生率产生了显著影响。接种后群体免疫效应通常经较长时期才能显现,而且依赖于疫苗接种率,较高的覆盖率可以更好的显现群体免疫效应^[77, 277-278]。接种 HPV 疫苗除使受种个体获益外,对未接种社区、人群和病原体流行特征也有间接影响。多项研究显示 HPV 疫苗接种后接种和未接种人群对预防 HPV 感染、HPV 感染所致良性病变和相关癌症均有一定效用。

5.5.1 预防 HPV 感染的效用 澳大利亚四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)引入前(2005-2007 年)与疫苗引入后(2010-2012 年)相比,18~24 岁女性 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 感染率从 28.7% 下降至 2.3%^[279]。英国推广接种双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)5~6 年后,16~18 岁女性 HPV16 和 HPV18 感染率从 8.2% 下降至 1.6%^[280]。

5.5.2 预防 AGW 的效用 澳大利亚和英国实施四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)接种后 AGW 发病率有所下降^[281-282]。一项全球 14 个高收入国家近 8 年数据的荟萃分析结果显示,在接种率≥50% 的国家和地区,实施接种 1~4 年和 5~8 年后 15~19 岁女性 AGW 发病率分别减少 64% 和 88%,15~19 岁男性 AGW 发病率分别减少 44% 和 86%^[77]。

5.5.3 预防外阴、阴道和肛门癌前病变的效用 女性 72.7% 的阴道癌和>80% 的外阴 HSIL 与 hrHPV 感染相关^[283-286]。一项回顾性分析纳入了 2000-2017 年美国 18 个癌症中心 18~39 岁患者外阴、阴道和肛门癌前病变数据,评估疫苗引入前后发病率的变化趋势,结果显示 15~19 岁、20~24 岁和 25~29 岁女性 VIN3 发病率分别下降 21.0%、11.2% 和 7.6%,15~29 岁和 30~39 岁女性 VaIN3 发病率分别下降 19.1% 和 5.6%^[287]。

5.5.4 预防 CIN 和子宫颈癌的效用 美国 HPV 疫苗效用监测项目(HPV-IMPACT)数据显示,2008-2016 年 18~19 岁和 20~24 岁女性 CIN2+ 发病率年均分别下降 38.5% 和 14.9%^[288]。美国另一项研究也显示,1999-2017 年子宫颈癌发病率逐年下降^[289]。

澳大利亚实施 HPV 疫苗接种策略 10 年后效用研究显示,实施 HPV 疫苗接种后 7 年,<20 岁女性的高级别宫颈异常(high-grade cervical abnormalities, HGAs)发生率下降幅度最大,检出率为 5/万,不到 2007 年检出率的一半^[279]。英国 2016 年年底一项调查显示 HPV 疫苗免费接种计划几乎消除了 1995 年 9 月 1 日后出生女性子宫颈癌^[290]。

5.5.5 预防 RRP 的效用 澳大利亚儿科监测数据显示,青少年 RRP 发病率随着四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)接种计划的开展逐年下降,从 2012 年 0.16/10 万下降至 2016 年的 0.02/10 万^[92]。

5.5.6 群体性免疫作用 HPV 疫苗自 2007 年上市应用以来全球使用已超过 17 年,多项研究数据显示接种 HPV 疫苗具有一定的群体免疫效应。丹麦 2009 年将 12 岁和 16 岁女孩接种四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)纳入国家免疫规划,调查结果显示,2008-2011 年女性 AGW 发病率下降 67%,15~19 岁男性 AGW 发病率下降 50%,女性发病率下降的原因一定程度上由免疫计划实施引起,而男性发病率下降可能受益于群体免疫^[291]。对澳大利亚、美国、瑞典等 14 个高收入国家数据的系统评价显示,仅女孩接种 HPV 疫苗可使男性 AGW 发病率显著降低,产生群体免疫作用。积极扩大接种人群,提高 HPV 疫苗接种覆盖率的国家和地区,可形成更大、更快的直接影响和群体效应^[77, 278]。

5.5.7 HPV 疫苗接种对未来的影响 多项模型研究显示,通过 HPV 疫苗接种同时结合子宫颈癌筛查,有望在 21 世纪末前实现消除子宫颈癌的目标,同时可对 HPV 感染相关的其他疾病产生预防和保护作用^[292-293]。

5.6 HPV 疫苗交叉保护 HPV 疫苗交叉保护作用的机制尚未完全阐明,可能的机制包括交叉中和性抗体的作用和相似表位的交叉中和作用^[294-295]。目前已有部分证据表明 HPV 疫苗具有一定交叉保护效果^[296-298]。但是,一项系统综述得出结论,与对疫苗覆盖 HPV 型别的直接保护相比,对非疫苗覆盖 HPV 型别的交叉保护不一致,且随着时间的推移而减弱,HPV 疫苗的交叉保护作用有待进一步探究^[176]。

5.7 HPV 疫苗安全性 除罕见的过敏反应报告外,HPV 疫苗无论是临床试验还是上市后监测均未发现严重的安全问题。全球疫苗安全咨询委员会定期审查 HPV 疫苗的安全性,也未发现 HPV 疫苗存在安全问题^[299-300]。所有来源的数据均表明目前



全球使用的 HPV 疫苗的安全性较好^[176]。

5.7.1 临床试验 HPV 疫苗在临床试验阶段积累了较多安全性数据。与其他疫苗类似,接种 HPV 疫苗可以引起接种部位或全身反应等不良事件(adverse event, AE)。常见的局部(接种部位)反应包括疼痛、发红和肿胀,全身反应主要有发热、头痛、头晕、肌肉痛、关节痛和胃肠道症状(恶心、呕吐和腹痛)等^[114, 176, 185, 188, 196, 301-306]。临床试验研究中也报告了部分严重不良事件(severe adverse event, SAE),但报告发生率极低且绝大部分与疫苗接种无关^[191, 194, 226-227, 307-314]。HPV 疫苗不增加吉兰-巴雷综合征、贝尔氏麻痹、复杂性区域疼痛综合征或体位性心动过速综合征的风险^[315-316]。

9 岁以下儿童接种 HPV 疫苗的安全性数据有限。一项对 4~6 岁女童接种 2 剂次双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)的临床试验结果显示该疫苗具有可接受的安全性^[317]。在临床试验中未发现接种 HPV 疫苗对妊娠、自然流产、死产或胎儿发育结局有影响^[269, 318]。为哺乳期妇女接种 HPV 疫苗不会影响母乳喂养安全性^[226, 301, 318-320]。也未发现 HPV 疫苗接种与不孕症之间存在关联^[321]。

特殊健康状态人群如 HIV 感染的 MSM、幼年皮炎患者和处于缓解期的癌症幸存者接种 HPV 疫苗具有良好的安全性和耐受性^[250, 322-324]。感染 HIV 的女性^[202, 325]、男性^[201]和儿童(7~12 岁)^[203]接种 3 剂次 HPV 疫苗的安全性良好,几乎没有 SAE。Meta 分析和系统综述研究结果也显示 HPV 疫苗在 HIV 感染者中具有有良好的安全性和耐受性^[326]。

不同种类 HPV 疫苗序贯接种或 HPV 疫苗与其他疫苗同时接种的安全性研究数据较少。临床研究数据表明^[189],既往接种过 3 剂次四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)的女性再接种 3 剂次九价 HPV 疫苗(酿

酒酵母)后的总体耐受性良好。双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)和四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)与四价登革热重组减毒活疫苗同时接种安全性研究显示未发生与 HPV 疫苗相关的 SAE^[327-328]。

HPV 疫苗在临床试验中的一般反应发生率见表 3。

5.7.2 上市后监测和研究 自 HPV 疫苗于 2006 年上市以来,部分国家依靠完善的疑似预防接种异常反应(adverse event following immunization, AEFI)监测系统,为 HPV 疫苗上市后真实世界大规模接种的 AE 积累了丰富数据,美国^[334]、中国^[335]、澳大利亚^[336]、韩国^[337]和意大利^[338]的大量证据有力证实了 HPV 疫苗安全性。各国 AEFI 监测系统未发现新的或非预期安全性问题,监测结果与临床试验数据类似。HPV 疫苗的局部反应主要为接种部位红肿、疼痛、硬结等,全身反应主要为发热、乏力、头痛、头晕等,多为轻中度症状,严重不良反应罕见。目前的证据不支持 HPV 疫苗接种与自身免疫性疾病^[339]、不良妊娠结局^[340]、吉兰-巴雷综合征^[341]、慢性炎症脱髓鞘性多神经病、体位性心动过速综合征、复杂性区域疼痛综合征、慢性疲劳综合征^[342]、原发性卵巢功能不全和不孕症^[343]、死亡等罕见 AE 存在因果关系。全球 HPV 疫苗上市后监测未发现该疫苗存在安全性问题。

5.8 HPV 疫苗成本效益 在实施 HPV 疫苗应用策略尤其是将 HPV 疫苗纳入国家免疫规划时,除了疫苗安全性、有效性等因素外,经济性也是需考虑的关键指标。疫苗卫生经济学评价是应用经济学方法比较疫苗的成本投入与效果、效益、效用等产出比。其中成本效用比常用于疫苗的卫生经济性比较,采用增量成本与增量效用的比值^[344]分析增加一个质量调整寿命年(quality-adjusted life years,

表 3 HPV 疫苗在临床试验中的一般反应发生率

疫苗通用名称	局部反应	全身反应	特殊注意事项	
双价 HPV 疫苗 (毕赤酵母)	注射部位疼痛 16.5%~ 92.9% ^[185, 196, 227, 230, 304, 306, 308, 312, 320, 323-324, 328-329] 、 发红 2%~ 44.3% ^[184, 195, 227, 230, 304, 306, 308, 312, 320, 323, 324, 328, 329] 、 肿胀 2.5%~ 36.5% ^[185, 196, 227, 230, 304, 306, 308, 312, 320, 323-324, 328-329] 、 剧烈疼痛(6%) ^[314]	全身反应一般较轻 且具有自限性,包括 发热 ^[329] 、头痛、头晕、 肌痛、关节痛、胃肠 道症状(恶心、呕吐、 腹痛)等 ^[300]	2.5%~35.2% ^[308, 329] 43.1%~49% ^[227, 310, 330] 69% ^[330] 28.8%~59.2% ^[330] 25.4%~40.9% ^[332-333]	罕见的超敏 反应,包括过 敏性反应 ^[330] 已观察到疫苗 接种后晕厥和 免疫应激相关 反应,但通过 适当的准备可 以将影响最小 化 ^[330] 。为避 免晕厥受伤, 疫苗受种者应 在接种 HPV 疫 苗后留观 30 min ^[331]
双价 HPV 疫苗 (大肠杆菌)				
双价 HPV 疫苗 (昆虫细胞)				
四价 HPV 疫苗 (酿酒酵母)				
九价 HPV 疫苗 (酿酒酵母)				
九价 HPV 疫苗 (大肠埃希菌)				



QALY)或挽回一个伤残调整寿命年(disability adjusted life year, DALY)所需的成本^[345]。子宫颈癌等 HPV 相关疾病进展缓慢,接种 HPV 疫苗的收益经过数年至数十年才能显现^[346],因此通常采用基于 HPV 相关疾病自然史的数学模型模拟预测干预效果和成本^[347]。2021 年一项对 195 个国家 HPV 卫生经济学的 Meta 分析显示,全球 2017 年 HPV 疫苗接种的增量成本效用比为 4 217 美元/DALY,该结果支持各国将 HPV 疫苗纳入免疫规划^[348]。

在 HPV 疫苗具体使用策略的评价方面,应用于不同接种对象的卫生经济学研究结果存在差异。
5.8.1 青少年女性接种 尽管不同研究和报告质量存在差异,不同 HPV 疫苗在年轻女孩中接种均具有成本效益^[349]。

欧美等高收入国家对青少年女性 HPV 疫苗接种实施的卫生经济学研究显示^[350],双价 HPV 疫苗(昆虫细胞)、四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)和九价 HPV 疫苗(酿酒酵母)在不同的接种覆盖率(33%~100%)情况下均表现出极具有成本效益或具有成本效益。

在资源有限的中低收入国家中,对青春期中女孩提供 HPV 疫苗接种的卫生经济学评价结果显示通常具有成本效益^[351-353]。2021 年一项研究结果表明,与未接种疫苗相比,在 4 个不同类型国家(越南、印度、尼日利亚和乌干达)为 9~14 岁女孩接种 HPV 疫苗均符合成本效益^[354]。2022 年一项对印度、巴西、越南和老挝等多个国家的 HPV 疫苗卫生经济学评价结果表明^[355],接种 HPV 疫苗具有成本效益,结合子宫颈癌筛查甚至可以节省成本。2021 年对拉丁美洲国家开展的 24 项 HPV 疫苗卫生经济学研究进行 Meta 分析显示,拉丁美洲国家女孩接种 HPV 疫苗均可节省成本或具有成本效益^[356]。

中国女性接种 HPV 疫苗卫生经济学评价也表明,12~25 岁女性接种各类 HPV 疫苗均具有成本效益,结合筛查策略更具有成本效益^[357]。2021 年对中国开展的 14 项 HPV 疫苗接种卫生经济学系统评价研究显示,青少年女性接种各类 HPV 疫苗均具有成本效益,若结合扩大子宫颈癌筛查,同时推出低价国产 HPV 疫苗,则可以进一步提升卫生经济学价值^[358]。2022 年一项研究结果显示,在 1 倍人均 GDP 的意愿支付阈值下 16~26 岁女性接种 HPV 疫苗均具有成本效益^[359];9~14 岁目标人群接种双价 HPV 疫苗在纳入评价的 31 个省份中均具有成本

效益^[360];另一项针对双价 HPV 疫苗的研究^[361]分析了 64 种不同策略,结果显示将筛查和疫苗接种相结合的策略更具有成本效益。

5.8.2 大龄女性接种 大龄组女性接种 HPV 疫苗评价结果显示成本效益暂不明确,由于 HPV 疫苗对已经发生的感染无清除作用,在 HPV 相关癌症防控中的获益有限^[362]。

2020 年美国开展的关于大龄组女性接种九价 HPV 疫苗(酿酒酵母)的研究显示,30 岁、40 岁和 45 岁 HPV 疫苗接种每获得 1 QALY 需要分别投入 1.24 万美元、3.82 万美元和 4.63 万美元,即随着接种年龄的增加,疫苗接种产生相对较小的健康效益和相对较差的成本效益^[363]。2021 年美国的一项研究表明,为 30~45 岁成年女性接种四价 HPV 疫苗(酿酒酵母)或九价 HPV 疫苗(酿酒酵母)不太可能符合成本效益^[364]。

2016 年中国评价结果显示,农村女性 23 岁之前和城市女性 25 岁之前接种双价 HPV 疫苗具有成本效益,25 岁以后接种虽然仍具有保护效果,但成本效益下降至阈值以下^[365]。2021 年中国一项系统评价也表明,各价 HPV 疫苗在大龄女性中接种的经济性存在着争议,但接种 HPV 疫苗合并进行子宫颈癌筛查在无 HPV 感染史女性当中更具有经济性^[366]。中国成年女性 HPV 感染率与国外成年女性存在差异,建议进一步研究中国成年女性 HPV 感染和其癌前病变的自然史,补充和完善大龄女性接种 HPV 疫苗的卫生经济学证据^[367]。

5.8.3 男性接种 一些国家已经将男性纳入 HPV 疫苗推荐对象,多数研究认为对青少年和年轻成年男性以及重点人群(如 MSM)接种 HPV 疫苗具有成本效益,大龄男性人群接种的卫生经济学意义还需要进一步评估。

2021 年一篇对 9 项男性接种 HPV 疫苗卫生经济学评价的系统综述显示,其中 4 项研究结论显示男性纳入接种方案符合成本效益,另有 4 项研究发现只有在特定条件下才具有成本效益,总体结论是当前将 HPV 疫苗推广到男性的成本效益证据很少,在采取这一战略之前各国需进行具体情况成本效益分析^[368]。

中国尚缺乏 HPV 疫苗用于男性的卫生经济学研究,建议尽快对 MSM 等重点男性人群接种 HPV 疫苗的成本效益、影响因素等进行评价,积累相关研究证据。

5.8.4 1 剂次或 2 剂次接种策略评价 既往 HPV 疫



苗普遍采用3剂次免疫策略,采用更少剂次的HPV疫苗接种策略可节省疫苗和接种成本,并可能提高依从性和接种率,多篇研究证实了2剂次HPV疫苗接种策略符合成本效益,但关于1剂次接种的经济学评价较少。

韩国一项研究表明,12岁女孩接种2剂次HPV疫苗是一种具有成本效益的选择,接种四价HPV疫苗(酿酒酵母)和双价HPV疫苗(昆虫细胞)均能节省成本。一项对越南、印度、尼日利亚和乌干达人群的模型研究表明,9~14岁女童接种2剂次HPV疫苗是最有效和最具有成本效益的策略^[369]。2022年英国一项研究比较了1剂次与2剂次九价HPV疫苗(酿酒酵母)接种策略,认为采用13~14岁女孩和男孩接种1剂次导致出现更多HPV相关疾病,加重疾病负担,与2剂次接种方案相比成本效益偏低^[370]。

在评估HPV疫苗的成本效益时很大程度上会受到疫苗价格、实施成本、HPV患病率、疫苗剂次数、是否结合筛查等参数的影响。因此,不同国家和地区在评估HPV疫苗成本效益或参考现有的文献进行评估时需考虑上述因素在本地区的实际情况^[371]。

因此,从卫生经济学角度,实施HPV疫苗接种策略首先推荐适龄青少年女性接种,其次建议对男孩、MSM等人群进行疫苗接种。同时结合疫苗供应情况,选择采用2剂次策略和不同价次HPV疫苗。此外,需要继续关注HPV感染和宫颈癌发病分布特征,建议通过Meta分析量化不同HPV疫苗的成本效益研究结果,提供更多可靠的经济学评价证据。

6 WHO有关HPV疫苗接种建议和全球接种进展

6.1 2022年WHO立场文件建议^[176] 2022年WHO立场文件建议将HPV疫苗纳入所有国家免疫规划,到2030年90%的女孩在15岁之前完成HPV疫苗接种。在女孩发生性行为之前对其进行接种将获得最佳的预防效果。目前所有获批HPV疫苗均具有良好的安全性和有效性。

6.1.1 疫苗接种与其他预防措施相结合 将HPV疫苗作为预防宫颈癌和由HPV引起的其他疾病的协调和全面战略的一部分,该战略包括行为教育、筛查、诊断和治疗相关信息。HPV疫苗接种是一种一级预防干预措施,接种疫苗后仍需进行筛查。不应因其他相关干预措施无法同时实施而推迟将HPV疫苗引入免疫规划。接种HPV疫苗之前

没有必要筛查HPV或HIV感染。

6.1.2 目标接种人群 WHO建议将9~14岁未发生性行为的女孩作为首要接种对象,在将HPV疫苗引入免疫规划之初应优先保证该人群高接种率。在引入HPV疫苗时,对9~18岁多个年龄组女孩进行免疫接种,将获得比单一年龄组更快更高的人群收益。只有在可行且负担得起、不占用首要接种对象或有效子宫颈癌筛查投入资源的前提下,才推荐对次要接种对象(如≥15岁女性、男孩、年长男性或MSM)进行接种。

6.1.3 接种程序 ①2剂次接种程序:建议对满9岁的首要接种对象和HPV疫苗批准范围内所有年长人群采用两剂次接种程序,2剂次之间间隔至少6个月。出于免疫规划和效率方面的考虑,推荐采用间隔12个月的程序,2剂次之间不设最大接种间隔,可间隔3年或5年。②1剂次接种程序:作为一种超说明书接种方案,1剂次接种程序可用于9~20岁女孩和男孩。③免疫功能低下人群接种程序:已知免疫功能低下或HIV感染者(无论年龄或抗反转录病毒治疗状况如何)应至少接种2剂次HPV疫苗(至少间隔6个月),并在可能的情况下接种3剂次。

6.1.4 疫苗选择 现有证据表明从公共卫生学角度看,所有目前批准的双价、四价和九价HPV疫苗在预防主要由HPV16和HPV18感染引起的子宫颈癌前病变和癌症方面具有相当的免疫原性、效力和效果。在选择HPV疫苗纳入国家免疫规划时,需评估当地目前与HPV相关的公共卫生问题(子宫颈癌、其他HPV相关癌症和生殖器疣)的规模、批准的HPV疫苗使用人群范围、产品特征例如单剂次疫苗效力数据、疫苗价格、免疫规划情况等。对于单剂次接种方案,建议选择有效力或免疫桥接数据的HPV疫苗。

6.1.5 特殊人群的疫苗接种 建议将免疫功能低下的妇女和男性(包括HIV感染者、遭受过性虐待的儿童和青少年等罹患HPV相关疾病风险较高者)作为公共卫生规划的一部分优先考虑接种HPV疫苗。对旅行者和卫生工作者,遵循一般人群的建议接种疫苗。

6.1.6 与其他疫苗同时接种 HPV疫苗可通过不同的注射器和不同的注射部位与其他非活性疫苗和减毒活疫苗同时接种。需考虑同时进行1剂次破伤风白喉联合疫苗加强接种,以提高免疫规划效率。



6.1.7 HPV 疫苗互换使用 同一接种对象使用多剂次接种程序时,尽量选择相同的 HPV 疫苗。当之前选择的疫苗未知或无法获得时,可接种任何 HPV 疫苗以完成建议的程序。

6.2 全球 HPV 疫苗接种策略和进展 截至 2025 年 4 月 7 日统计显示^[372-373],在 WHO 194 个成员国和地区中,147 个国家和地区将 HPV 疫苗全部纳入免疫规划,2 个国家和地区部分纳入免疫规划。在纳入免疫规划国家和地区中,接种目标人群仅包括女性 73 个、包括女性和男性分别有 76 个;实施接种机构为医疗机构、学校、医疗机构和学校接种、因地区或省而异、不详分别有 29 个、81 个、18 个、2 个、19 个;采用 1 剂次、2 剂次免疫程序分别有 68 个、77 个(其中 2 剂次之间间隔 6 个月、12 个月分别有 73 个、4 个),免疫程序不详 4 个。

2023 年 WHO 各区域 HPV 疫苗接种率在不同人群中差异较大^[374-375],将 HPV 疫苗纳入国家免疫规划的 133 个国家和地区中,推荐接种的所有女性和男性人群 HPV 疫苗第 1 剂次接种率和全程接种率(指按照免疫程序完成最后 1 剂次的接种率)分别为 62% 和 52%;WHO 非洲区、东地中海区、欧洲区、美洲区、东南亚区和西太平洋区 HPV 疫苗第 1 剂次接种率分别为 62%、57%、62%、57%、58% 和 70%,全程接种率分别为 52%、44%、57%、47%、44% 和 55%;在高收入水平国家中推荐接种的女性人群第 1 剂次接种率和全程接种率分别为 56% 和 47%,在中高收入水平国家中分别为 31% 和 20%,在中低收入水平国家中分别为 16% 和 13%,在低收入水平国家中分别为 30% 和 20%。

7 中国 HPV 疫苗使用 接种单位应遵照《中华人民共和国疫苗管理法》^[374]和《预防接种工作规范》^[375]相关要求,按照当地 HPV 疫苗接种方案、疫苗说明书^[158-163]规定和“知情同意”原则,科学告知受种者或其监护人后,为受种者及时提供疫苗接种。HPV 疫苗的接种对象、接种程序、接种剂量、接种途径和接种禁忌^[158-163]见表 4。

8 HPV 相关疾病防控主要知识信息

HPV 相关疾病防控主要知识信息包括病毒学、临床学、流行病学、疫苗学和消除宫颈癌策略等五个部分,主要依据循证方法梳理得出,可作为科学传播宫颈癌相关防控知识的基础。

8.1 病毒相关信息

8.1.1 HPV 是感染生殖道常见的病毒之一。感染后可导致男性和女性出现一系列疾病,包括可能发

展为癌症。

8.1.2 根据诱发癌症的可能性将 HPV 分为 hrHPV 和 lrHPV。hrHPV 可导致癌症的发生,常见的是子宫颈癌;lrHPV 可导致良性皮肤和黏膜肿瘤,常见的是 AGW。

8.1.3 大多数 HPV 感染是无症状的,可自行缓解,但持续感染 HPV 可能引发疾病。在女性中,持续感染 hrHPV 可能导致 CIN,甚至发展为子宫颈癌^[376]。

8.1.4 目前有 12 种型别的 hrHPV 可导致人类癌症,包括 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV56、HPV58 和 HPV59。致癌风险因型别而异,其中 HPV16 导致子宫颈癌最多^[2]。全球 72% 的子宫颈癌病例由 HPV16 和 HPV18 感染所导致^[3]。HPV68 被归类为可能致癌。

8.1.5 HPV6 和 HPV11 导致的 AGW 较常见。虽然多种 lrHPV 可导致 AGW,但以 HPV6 和 HPV11 为主,占有病例的 90%。

8.2 临床学相关信息

8.2.1 在 HPV 感染导致的癌症中子宫颈癌占 80%^[3]。HPV 持续感染还与肛门鳞状细胞癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌、口咽癌、口腔癌和喉癌发生有关^[376]。

8.2.2 hrHPV 持续感染(通常为 6 个月)^[377]是导致子宫颈癌的主要原因^[378]。从感染 HPV 到发展为浸润性癌通常需要 15~20 年或更长时间^[378-379]。这期间可以通过筛查及时发现并早期治疗癌前病变,有效防控进一步发展为子宫颈癌。

8.2.3 lrHPV 引起的病变大多是自限性的。lrHPV 还引起扁平疣、寻常疣、掌跖疣等,还有引起 RRP 和疣状表皮发育不良的报道^[380]。

8.3 流行病学相关信息

8.3.1 子宫颈癌是女性第四大常见癌症^[381],全球每年新发子宫颈癌病例约 66 万例,死亡约 35 万例。国家或地区间发病率和死亡率不平衡,至少相差 10 倍。

8.3.2 中国子宫颈癌发病率和死亡率均呈现上升趋势^[5],2022 年中国子宫颈癌估算病例数为 15.07 万例,死亡数为 5.57 万例;标化发病率为 13.83/10 万^[5,94-101],标化死亡率为 4.54/10 万^[5,94-101]。

8.3.3 hrHPV 持续感染是导致子宫颈癌的最主要危险因素^[59-60],吸烟、多性伴、合并感染、HIV 感染、营养不良、遗传、长期口服避孕药等也是高风险患



表4 中国六种上市 HPV 疫苗的接种对象、接种程序、接种剂量、接种途径和接种禁忌

疫苗名称	接种对象	接种程序	接种剂量	接种途径	接种禁忌
双价 HPV 疫苗 (大肠杆菌)	9~45 岁女性	按 0、1 和 6 月免疫程序接种 3 剂次。根据临床试验结果,第 2 剂次可在第 1 剂次后 1~2 月内接种,第 3 剂次可在第 1 剂次后 5~8 月内接种。对 9~14 岁女性也可以选择采用 0、6 月免疫程序接种 2 剂次(间隔不小于 5 个月)	每剂 0.5 ml	肌内注射,首选接种部位为上臂三角肌	对疫苗中任何一种活性成分或辅料严重过敏者;注射后有严重过敏反应者,不应再次接种
双价 HPV 疫苗 (毕赤酵母)	9~30 岁女性	按 0、2 和 6 月免疫程序接种 3 剂次。根据临床试验结果,第 2 剂次可在第 1 剂次后 2~3 月内接种,第 3 剂次可在第 1 剂次后 6~7 月内接种。9~14 岁女性也可选择 0、6 月免疫程序接种 2 剂次(间隔不少于 5 个月)	每剂 0.5 ml	肌内注射,首选接种部位为上臂三角肌	对疫苗中任何一种活性成分或辅料严重过敏者;注射后有严重过敏反应者,不应再次接种
双价 HPV 疫苗 (昆虫细胞)	9~45 岁女性	按 0、1 和 6 月免疫程序接种 3 剂次。根据临床研究数据,第 2 剂次可在第 1 剂次后 1~2.5 月内接种,第 3 剂次可在第 1 剂次后 5~12 月内接种。9~14 岁女性也可选择 0、6 月免疫程序接种 2 剂次(间隔不少于 5 个月)	每剂 0.5 ml	肌内注射,首选接种部位为上臂三角肌	对疫苗中任何一种活性成分或辅料严重过敏者
四价 HPV 疫苗 (酿酒酵母)	9~45 岁女性	按 0、2 和 6 月免疫程序接种 3 剂次。根据临床研究数据,首剂次与第 2 剂次接种间隔至少 1 个月,第 2 剂次与第 3 剂次接种间隔至少 3 个月,所有 3 剂次在 1 年内完成。9~13 岁女性也可选择 0 和 6 月免疫程序接种 2 剂次。如果第 2 剂次与首剂次接种间隔少于 6 个月,应进行第 3 剂次接种。尚未确定是否需要加强免疫	每剂 0.5 ml	肌内注射,首选接种部位为上臂三角肌	对疫苗的活性成分或任何辅料成分有超敏反应者禁用;注射后有超敏反应症状者,不应再次接种
	9~26 岁男性	按 0、2 和 6 月免疫程序接种 3 剂次。根据临床研究数据,首剂次与第 2 剂次接种间隔至少 1 个月,第 2 剂次与第 3 剂次接种间隔至少 3 个月,所有 3 剂次在 1 年内完成	每剂 0.5 ml	肌内注射,首选接种部位为上臂三角肌	
九价 HPV 疫苗 (酿酒酵母)	9~45 岁女性	按 0、2 和 6 月免疫程序接种 3 剂次。根据临床研究数据,第 2 剂次与首剂次接种间隔至少 1 个月,第 3 剂次与第 2 剂次接种间隔至少 3 个月,所有 3 剂次在 1 年内完成。9~14 岁女性也可选择 0 月和 6~12 月免疫程序接种 2 剂次。如果第 2 剂次与首剂次接种间隔少于 5 个月,应进行第 3 剂次接种	每剂 0.5 ml	肌内注射,首选接种部位为上臂三角肌	对本疫苗或四价 HPV 疫苗的活性成分或任何辅料成份有超敏反应者禁用;注射本疫苗或四价 HPV 疫苗后有超敏反应症状者,不应再次接种
	16~26 岁男性	按 0、2 和 6 月免疫程序接种 3 剂次。根据临床研究数据,第 2 剂次与首剂次接种间隔至少 1 个月,第 3 剂次与第 2 剂次接种间隔至少 3 个月,所有 3 剂次在 1 年内完成	每剂 0.5 ml	肌内注射,首选接种部位为上臂三角肌	
九价 HPV 疫苗 (大肠埃希菌)	9~45 岁女性	按 0、1 和 6 月免疫程序接种 3 剂次。根据临床试验结果,第 2 剂与第 1 剂的接种间隔至少为 1 个月,而第 3 剂与第 2 剂的接种间隔至少为 4 个月,所有 3 剂应在 1 年内完成。9~17 岁女性也可以选择采用 0、6 月分别接种 1 剂次(间隔不小于 5 个月)的免疫程序	每剂 0.5 ml	肌内注射,首选接种部位为上臂三角肌	对疫苗中任何一种活性成分或辅料严重过敏者;注射后有严重过敏反应者,不应再次接种

病因素^[382-383]。

8.3.4 超过 70% 的性活跃女性和男性在生命中的某个时刻被感染 HPV,有些人可能不止一次被感染^[383]。

8.3.5 全球 hrHPV 感染率为 10.4%^[384],在一些发展中国家可能高达 36.5%^[382]。在子宫颈细胞学异常的女性中,hrHPV 感染率近 70%^[385]。中国子宫颈细胞学正常女性中 HPV 感染率为 11.0%;子宫颈鳞

癌患者中 hrHPV 感染率为 97.6%,其中 HPV16 感染常见(76.6%),其次为 HPV18 感染(7.9%)^[384]。

8.3.6 全球归因于 HPV 感染引起的非宫颈部位癌症合计约 12.4 万例,占归因于 HPV 感染癌症新发病例总数的 17.9%^[3]。2016 年中国由 HPV 感染引起的非宫颈部位肿瘤新发病例合计约 1.2 万例,死亡病例共 0.61 万例,其中 74.32% 的女性病例和 72.78% 的男性病例发生在 60 岁以后^[104]。



8.3.7 在感染 HIV 的妇女中,子宫颈癌是一种常见的癌症。感染 HIV 的女性持续感染 HPV 的风险较 HIV 呈阴性的女性高数倍,患子宫颈癌的可能性是后者的 6 倍^[153],并且更有可能在较年轻的时候患子宫颈癌^[386-387]。

8.4 疫苗接种相关信息

8.4.1 目前中国批准使用的 HPV 疫苗共有 6 种^[158-163],包括国产双价 HPV 疫苗 2 种、九价 HPV 疫苗 1 种以及进口双价、四价、九价 HPV 疫苗各 1 种。

8.4.2 目前中国 HPV 疫苗批准适用人群起始年龄均为 9 岁,上限年龄因不同企业产品而有差异。首要接种目标人群为 9~14 岁女孩。接种年龄越小,接种 HPV 疫苗的获益越大^[388-390]。

8.4.3 接种 HPV 疫苗和子宫颈癌筛查相结合可以最大限度地预防子宫颈癌,广泛接种 HPV 疫苗有可能将全球子宫颈癌发病率降低 90% 以上^[290, 293]。

8.4.4 HPV 疫苗的长期保护效力随着疫苗使用的年限延长而不断获得验证。基于目前已有的数据,HPV 疫苗表现出较好的长期保护效力,最长的持久性保护效力超过 10 年,且没有提示需要加强接种的证据^[228, 249]。

8.4.5 HPV 疫苗在上市前临床试验和上市后应用中表现出良好的安全性。与其他疫苗类似,HPV 疫苗接种后不良反应以局部反应为主,多为轻中度,严重不良反应罕见^[336, 391-393]。

8.4.6 免疫功能异常人群接种 HPV 疫苗后也可产生相应的免疫反应,并有一定保护效果^[197]。

8.4.7 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,或者注射后有超敏反应症状者,不应再次接种^[158-163]。

8.4.8 WHO 不建议孕妇接种 HPV 疫苗,虽然研究显示未发现接种 HPV 疫苗对妊娠结局有任何特定的安全问题^[394]。哺乳期妇女接种 HPV 疫苗不影响母乳喂养安全。

8.4.9 WHO 建议 HPV 疫苗可以与其他非活性疫苗和减毒活疫苗联合接种,但要使用不同的注射器在不同的注射部位接种。

8.4.10 接种 HPV 疫苗可以产生群体免疫。如果 HPV 疫苗接种覆盖率很高,那么将会通过群体免疫方式使未接种疫苗的个人得到保护,从而进一步增强对人群的保护效果^[77]。

8.5 消除子宫颈癌信息

8.5.1 消除是指由于经过深思熟虑的努力^[395],在

确定地理区域内将传染病新发病例减少到零(或非常低的水平);同时需要继续采取措施以防止重新建立传播。目前 WHO 消除子宫颈癌的目标是将子宫颈癌发病率降到 4/10 万以下^[6]。

8.5.2 消除子宫颈癌的目标是可以实现的。模型研究显示^[293],仅女孩接种 HPV 疫苗可将中低收入和加勒比国家年龄标准化子宫颈癌发病率从 19.8/10 万降低到 2.1/10 万;增加两次筛查可将发病率降低至 0.7/10 万。

8.5.3 采取消除子宫颈癌策略具有重要公共卫生意义^[6]。子宫颈癌是一种可以预防的疾病,消除子宫颈癌体现全球的卫生公平。作为一种公共卫生问题,为取得消除子宫颈癌的最佳效果,必须将措施扩大到国家级,同时采取紧急和坚决的行动来推广和持续实施循证干预措施。

8.5.4 消除子宫颈癌全球战略需要加强多方面努力,包括国际和地方领导人的政治支持、跨部门伙伴之间的协调合作、对公平获得全民健康覆盖的广泛支持、有效的资源调动、加强卫生系统和在各级大力促进健康。

8.5.5 WHO 提出的实现消除子宫颈癌目标为在 2030 年达到“90-70-90”目标,即 90% 的女孩在 15 岁之前全程接种 HPV 疫苗、70% 的妇女在 35 岁之前接受高效检测方法的筛查且在 45 岁再次筛查、90% 的宫颈疾病确诊妇女接受规范治疗^[6]。

8.5.6 实现 90% HPV 疫苗接种覆盖率的战略行动包括疫苗保障、接种广覆盖、社会动员和创新^[6],即确保有充足和可负担得起的 HPV 疫苗、高疫苗质量和扩大疫苗接种覆盖率、加强宣传和社会动员、开展创新和提高疫苗接种效率。

8.5.7 实现 70% 的癌前病变筛查覆盖率的战略行动包括获得筛查和治疗服务、基本卫生制度、适宜的方法、技术和设备、能力和质量^[6],即了解获得服务的障碍并为获得服务创造有利的环境、将筛查和治疗服务纳入初级保健方案、推广“筛查和治疗”方法、确保供应可负担得起的且质量有保证的高效检测和治疗设备、加强实验室能力和质量保证。

8.5.8 实现为 90% 的子宫颈癌病例提供治疗和护理的战略行动包括具有治疗护理技术指南、转诊流程和机制、病理学诊断能力、手术能力、放疗化疗服务等,即执行子宫颈癌管理指南、在整个医疗体系建立转诊途径和以人为本的联系机制、加强病理学服务、扩大手术能力、增加获取放疗和化疗服务机会、加强并融合姑息治疗服务、优化整个连续医疗



服务过程中卫生人力的能力、减少癌症污名化、为提高幸存者的生活质量以及应对其面临的精神卫生和性健康挑战提供全面支持。

8.5.9 到2030年中国要实现的加速消除子宫颈癌主要目标包括持续推进适龄女孩 HPV 疫苗接种试点工作、适龄妇女子宫颈癌筛查率达到70%、子宫颈癌和癌前病变患者治疗率达到90%^[7]。

9 HPV 相关疾病防控待研究的问题

9.1 HPV 感染基础研究

9.1.1 HPV 持续感染机制研究 大多数 HPV 感染是无症状的,可自行清除,持续感染 HPV 可能导致疾病。研究显示,持续感染最终导致癌症的发生,其影响因素除包括 hrHPV 因素外,还包括微生物、遗传、环境因素、其他个体特征等因素^[396-397],明确其他因素对 HPV 持续感染并致癌的贡献,对于推荐极优先接种疫苗人群和极优先筛查人群具有指导意义。

9.1.2 HPV 在不同组织器官致癌机制研究 子宫颈癌中约99%与生殖器感染 hrHPV 有关^[398]。但 hrHPV 感染导致肛门癌(约90%)、外阴癌和阴道癌(约40%)、口咽癌(30%~60%)^[399]等其他器官癌症的比例存在差异,其原因值得深入研究。

9.1.3 HPV 感染引起的自然免疫作用研究 HPV 持续感染导致癌症发生的因果关联明确。但是自然感染产生抗体水平较低,自然感染产生的免疫对预防再次感染的作用研究结果不一致^[400-402],需进一步深入研究。

9.1.4 连续性检测 HPV 结果与子宫颈癌发展的相关性研究 连续检测 HPV 结果存在两个主要未解决问题^[400],一是个体 HPV 感染自然史有不确定性,例如重复检测无法检测到 HPV 感染是否真正清除?二是同型阳性结果是新感染还是既往感染?

9.1.5 HPV 抗体检测方法标准化研究 HPV 抗体检测手段有限,缺乏通用、便捷、快速、准确的检测方法测定中和抗体滴度^[43],需研究更理想的检测方法以提高抗体检测可及性。

9.2 子宫颈癌及其他 HPV 相关疾病流行病学研究

9.2.1 研究制定中国消除子宫颈癌的监测、评估框架和指标 “如果没有一个强有力的框架和工具,消除子宫颈癌的行动就无法推进”^[35]。因此,为实现消除子宫颈癌最终目标和2030年的“90-70-90”目标^[6],需研究制定中国消除子宫颈癌的监测和评估框架,包括 HPV 流行率、疫苗接种率、筛查覆盖率以及子宫颈癌发病率、死亡率、过早死亡率、存活

率等监测指标,并明确各项指标的元数据(指标名称、分类范围、定义、计算方法等)。

9.2.2 研究评估中国已有的报告系统能否满足中国消除子宫颈癌需求 中国目前还没有子宫颈癌专项监测系统,发病和死亡数据来自肿瘤登记和死因登记报告、中国成人慢性病与营养监测^[403-404],这些系统各有优势和局限性,需评估其是否满足消除子宫颈癌工作需求,并据此完善相应监测系统。

9.2.3 研究制定中国尚未满足消除子宫颈癌相关指标的监测、调查和研究方案 参考《世界卫生组织加速消除子宫颈癌公共卫生问题的全球战略执行情况监测框架》^[405],完善中国尚未满足一级、二级和三级预防子宫颈癌工作需要的监测和调查相关研究方案,以保证数据的可用性、可比性和精细度。

9.2.4 开展不同区域子宫颈癌流行特征、疾病负担和影响因素研究 证据是制定规划和干预措施的基础,目前可了解国家级子宫颈癌发病和死亡数据^[403],但缺乏省级和更小范围的系统研究。中国各地社会因素和自然因素差别较大,需开展更精细的相关研究作为证据来支持^[403]。

9.2.5 开展 HPV 感染所致其他癌症和良性疾病的系统研究 HPV 感染不仅导致子宫颈癌发生,还引起其他癌症^[406],hrHPV 感染也引起 AGW 等良性疾病^[407]。现有相关研究多为估算数据或样本有限的研究^[408],需系统开展相关研究,为干预和评估提供基础数据支持。

9.3 子宫颈癌筛查和治疗研究

9.3.1 开展筛查和规范性治疗实施工作的本底调查 2030年适龄女性子宫颈癌筛查率要达到70%、子宫颈疾病确诊妇女接受规范治疗率要达到90%^[6]。但是,中国有关筛查的本底数据有限,规范治疗的数据更是缺乏^[409]。开展本底调查是实现目标和推动措施落实的基础。

9.3.2 开展筛查适宜技术研究 WHO 推荐的子宫颈癌筛查目标对象众多^[7],靠基层医疗机构落实筛查任务时面临技术力量不够的窘境^[409]。需加速研发适合基层推广使用的具备经济、便利、可及、准确和可接受等特征的适宜技术。

9.3.3 研究建立筛查、诊断和治疗个案共享信息系统 缺乏标准化的数据收集平台对子宫颈癌筛查信息管理构成挑战,并可能导致过度筛查和资源浪费^[409]。迫切需要建立共享信息系统,以跟踪监测基于个体的筛查、在线随访和及时转诊预约等



信息。

9.3.4 开展筛查、诊断和治疗服务一体化研究 由于服务能力和技术水平限制等原因,筛查、诊断和治疗在不同的医疗单位间开展,初筛的疑似患者可能得不到及时规范的诊断和治疗。需针对不同医疗资源配置地区,研究制定依从性好、衔接紧密且高效的机制和流程,尤其要利用创新技术以提高子宫颈癌筛查和治疗方法的效率^[410]。

9.3.5 开展筛查和治疗策略效果评估和策略选择研究 WHO 指南提出了多个关于筛查和治疗策略的研究问题^[35],包括不同筛查和治疗策略的选择、筛查时间间隔、筛查起始年龄、筛查次数、治疗时机、不同疾病的治疗方法、卫生系统干预措施、患者和提供者导向策略的影响等。

9.4 疫苗学相关研究

9.4.1 预防性 HPV 疫苗免疫替代终点的研究 目前预防性 HPV 疫苗保护效果的评估基于对疾病和 HPV 持续感染的预防效果,但免疫替代终点尚不明确。

9.4.2 开展接种 HPV 疫苗与疫苗相关 HPV 感染流行率影响的研究 可通过监测性活跃年轻女性中不同型别 HPV 感染的流行率(对于某些疫苗,还包括 AGW 的发病率)来获得疫苗有效性的早期结果^[411]。

9.4.3 中国人群 HPV 疫苗 1 剂次免疫程序相关研究 国外已有 1 剂次 HPV 疫苗接种的免疫原性和有效性研究结果^[412-414]。中国也需开展对不同人群(9~14 岁女孩和男孩、15 岁以上女性和男性、9 岁以下儿童等)1 剂次 HPV 疫苗免疫程序的免疫原性、保护效力、保护效果和保护持久性研究。

9.4.4 开展特殊人群 HPV 疫苗接种有效性的研究 多项研究显示,感染 HIV 的女性 HPV 流行率更高,且更有可能持续感染发展为癌症^[412],中国需补充开展 HPV 疫苗在免疫功能低下者和 HIV 感染者等特殊人群中的免疫效果或保护作用研究。

9.4.5 开展国产 HPV 疫苗不同免疫程序的免疫持久性和保护持久性研究 WHO 对不同 HPV 疫苗的接种程序有不同的建议^[412]。中国需围绕这些建议开展国产疫苗不同免疫程序的免疫持久性和保护持久性研究,为完善基于国产 HPV 疫苗的免疫策略提供证据。

9.4.6 开展初始免疫和补充免疫策略比较研究 一项真实世界研究显示^[415],给多个队列(初始免疫+补充免疫)接种 HPV 疫苗比给一个出生队列

(初始免疫)接种 HPV 疫苗产生更快、更高的保护效果。中国需开展国产 HPV 疫苗初始免疫和补充免疫策略比较研究,并考虑扩大补充免疫队列和加入男性队列等。

编写人员(按姓氏笔画排序) 王华庆(中国疾病预防控制中心),王慎玉(浙江省疾病预防控制中心),王亚敏(中国疾病预防控制中心),刘娜(苏州市疾病预防控制中心),刘婷艳(广东省妇幼保健院),刘燕敏(中国疾病预防控制中心),吕敏(北京市疾病预防控制中心),何寒青(浙江省疾病预防控制中心),李静然(北京大学人民医院),李明珠(北京大学人民医院),李燕(中国疾病预防控制中心),李智(上海市疾病预防控制中心),吴承刚(广东省疾病预防控制中心),杨宏(中国疾病预防控制中心),张国民(中国疾病预防控制中心),张小松(北京大学第一医院),郭永豪(河南省疾病预防控制中心),郝利新(中国疾病预防控制中心),侯芊(中国疾病预防控制中心),胡尚英(中国医学科学院肿瘤医院),赵方辉(中国医学科学院肿瘤医院),赵丽君(北京大学人民医院),赵雪莲(中国医学科学院肿瘤医院),赵昀(北京大学人民医院),徐爱强(山东省疾病预防控制中心),樊春祥(中国疾病预防控制中心)

编写秘书 李燕(中国疾病预防控制中心),古再努尔·阿卜杜如苏力(厦门大学)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens-Part B: biological agents[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(4): 321-322. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8.
- [2] Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs[J]. EclinicalMedicine, 2020, 22: 100293. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100293.
- [3] 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(2): e180-e190. DOI:10.1016/s2214-109x(19)30488-7.
- [4] IRAC, WHO. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2022:cervical cancer[Z]. 2022.
- [5] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [6] World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem[EB/OL]. (2020-11-17) [2023-11-17]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- [7] 国家卫生健康委,教育部,民政部,等.关于印发加速消除宫颈癌行动计划(2023-2030年)的通知[Z]. 2023-01-05.
- [8] zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer[J]. Cancer Res, 1976, 36(2 pt 2):794.
- [9] zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 1977, 78: 1-30. DOI: 10.1007/978-3-642-66800-5_1.
- [10] Laverty CR, Russell P, Black J, et al. Adenovirus infection of the cervix[J]. Acta Cytol, 1977, 21(1):114-117.
- [11] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic



- Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, No. 64[M]. Lyon, France: IARC, 1995.
- [12] de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 47:2-13. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.
 - [13] van Doorslaer K, Chen Z, Bernard HU, et al. ICTV virus taxonomy profile: papillomaviridae[J]. *J Gen Virol*, 2018, 99(8):989-990. DOI:10.1099/jgv.0.001105.
 - [14] Buck CB, Day PM, Trus BL. The papillomavirus major capsid protein L1[J]. *Virology*, 2013, 445(1-2): 169-174. DOI:10.1016/j.virol.2013.05.038.
 - [15] Buck CB, Cheng N, Thompson CD, et al. Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid[J]. *J Virol*, 2008, 82(11): 5190-5197. DOI:10.1128/jvi.02726-07.
 - [16] Roden RB, Lowy DR, Schiller T. Papillomavirus is resistant to desiccation[J]. *J Infect Dis*, 1997, 176(4): 1076-1079. DOI:10.1086/516515.
 - [17] Bonnez W, Rose RC, Borkhuis C, et al. Evaluation of temperature sensitivity of human papillomavirus type 11 by using the human xenograft severe combined immunodeficiency mouse model[J]. *J Clin Microbiol*, 1994, 32(6): 1575-1577. DOI: 10.1128/jcm. 32.6. 1575-1577.1994.
 - [18] Meyers C, Milici J, Robison R. UVC radiation as an effective disinfectant method to inactivate human papillomaviruses [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0187377. DOI: 10.1371/journal.pone.0187377.
 - [19] Egawa N, Shiraz A, Crawford R, et al. Dynamics of papillomavirus in vivo disease formation & susceptibility to high-level disinfection-Implications for transmission in clinical settings[J]. *EBioMedicine*, 2021, 63:103177. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103177.
 - [20] Ozbun MA, Bondu V, Patterson NA, et al. Infectious titres of human papillomaviruses (HPVs) in patient lesions, methodological considerations in evaluating HPV infectivity and implications for the efficacy of high-level disinfectants[J]. *EBioMedicine*, 2021, 63:103165. DOI:10.1016/j.ebiom.2020.103165.
 - [21] Robins LI, Clark A, Gafken PR, et al. Hypochlorous acid as a disinfectant for high-risk HPV: insight into the mechanism of action[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(7): 3386-3393. DOI:10.1002/jmv.27716.
 - [22] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 90, human papillomaviruses[M]. Lyon, France:IARC, 2007.
 - [23] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100B[M]. Lyon, France:IARC, 2012.
 - [24] Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt 6):1456-1460. DOI:10.1042/bst0351456.
 - [25] Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(7):513-517. DOI:10.1093/jnci/djn044.
 - [26] Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(5): 315-324. DOI:10.1093/jnci/djq001.
 - [27] Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(4):699-707. DOI:10.1158/1055-9965.Epi-10-1108.
 - [28] Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers[J]. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5(05):F24-F33. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.05.089.
 - [29] Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, et al. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia grades 1, 2, and 3: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2021, 25(3): 221-231. DOI: 10.1097/lgt.0000000000000604.
 - [30] Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(12):4593-4599. DOI:10.1172/jci57149.
 - [31] Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, 25(2): 215-222. DOI:10.1128/cmr.05028-11.
 - [32] Stanley M. Host defence and persistent human papillomavirus infection[J]. *Curr Opin Virol*, 2021, 51: 106-110. DOI:10.1016/j.coviro.2021.09.010.
 - [33] Litwin TR, Irvin SR, Chornock RL, et al. Infiltrating T-cell markers in cervical carcinogenesis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(4):831-841. DOI:10.1038/s41416-020-01184-x.
 - [34] Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines[J]. *Vaccine*, 2018, 36(32 Pt A): 4768-4773. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.12.079.
 - [35] World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition[EB/OL]. (2021-12-21) [2025-05-16]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040434>.
 - [36] World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV) [EB/OL]. (2021-07-06) [2025-05-16]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>.
 - [37] Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(5): 321-346. DOI: 10.3322/caac.21628.
 - [38] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发宫颈癌筛查工作方案和乳腺癌筛查工作方案的通知[EB/OL]. (2021-12-31) [2025-05-16]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/202201/5c3355d1f3c04bd68cbff81f2f1fc64.shtml>.
 - [39] 聂建辉, 王佑春, 黄维金. 人乳头瘤病毒疫苗临床免疫原性评价方法研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2018, 38(8):629-634. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2018.08.012.
 - [40] 何香川, 杨景舒, 刘静文, 等. 使用免疫学替代终点加速人乳头瘤病毒疫苗研发的监管考量[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(24):2437-2443. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2022.24.007.
 - [41] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《人乳头瘤病毒疫苗临床试验技术指导原则(试行)》的公告(2023年



- 第 40 号] [EB/OL]. (2023-07-10) [2025-05-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f1623a35ec967425dd37b2bb8bcac3b5>.
- [42] Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine[J]. *Vaccine*, 2008, 26(52):6844-6851. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.09.073.
- [43] Nie J, Liu Y, Huang W, et al. Development of a triple-color pseudovirion-based assay to detect neutralizing antibodies against human papillomavirus[J]. *Viruses*, 2016, 8(4):107. DOI:10.3390/v8040107.
- [44] Bzhalava D, Guan P, Franceschi S, et al. A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types[J]. *Virology*, 2013, 445(1-2): 224-231. DOI:10.1016/j.virol.2013.07.015.
- [45] 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(11):1048-1056. DOI:10.1016/s1470-2045(10)70230-8.
- [46] Hodeib M, Cohen JG, Mehta S, et al. Recurrence and risk of progression to lower genital tract malignancy in women with high grade VAIN[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141(3): 507-510. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.03.033.
- [47] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 阴道恶性肿瘤诊断与治疗指南 (2021 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6): 546-560. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.06.12.
- [48] Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, et al. 2020 WHO classification of female genital tumors[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2021, 81(10): 1145-1153. DOI: 10.1055/a-1545-4279.
- [49] Thuijs NB, van Beurden M, Bruggink AH, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(1):90-98. DOI:10.1002/ijc.33198.
- [50] 卢珊珊, 沈丹华. 第 5 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类的更新及解读 [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(8):588-592. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20210518-00273.
- [51] 董颖, 张青霞, 宁博涵, 等. 外阴鳞癌及其癌前病变的病理分类及临床意义 [J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(8): 626-631. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20230626-00286.
- [52] Grennan D. Genital Warts[J]. *JAMA*, 2019, 321(5): 520. DOI:10.1001/jama.2018.20181.
- [53] 岳晓丽, 龚向东, 滕菲, 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.
- [54] Park IU, Ogilvie JW, Anderson KE, et al. Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 114(3):399-403. DOI:10.1016/j.ygyno.2009.05.008.
- [55] Medford RJ, Salit IE. Anal cancer and intraepithelial neoplasia: epidemiology, screening and prevention of a sexually transmitted disease[J]. *CMAJ*, 2015, 187(2): 111-115. DOI:10.1503/cmaj.140476.
- [56] Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(7): 1236-1247. DOI:10.1097/MLG.0b013e31816a7135.
- [57] Gerein V, Schmandt S, Babkina N, et al. Human papilloma virus (HPV) -associated gynecological alteration in mothers of children with recurrent respiratory papillomatosis during long-term observation[J]. *Cancer Detect Prev*, 2007, 31(4): 276-281. DOI: 10.1016/j.cdp.2007.07.004.
- [58] Hoesli RC, Wingo ML, Richardson BE, et al. Identification of 11 different HPV subtypes in adult patients with recurrent respiratory papillomatosis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 163(4): 785-790. DOI: 10.1177/0194599820931817.
- [59] International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory: cancer today[EB/OL]. (2024-02-08) [2024-11-01]. <https://gco.iarc.who.int/today/en>.
- [60] Alam S, Conway MJ, Chen HS, et al. The cigarette smoke carcinogen benzo[a]pyrene enhances human papillomavirus synthesis[J]. *J Virol*, 2008, 82(2): 1053-1058. DOI:10.1128/jvi.01813-07.
- [61] Tovar JM, Bazaldua OV, Vargas L, et al. Human papillomavirus, cervical cancer, and the vaccines[J]. *Postgrad Med*, 2008, 120(2): 79-84. DOI: 10.3810/pgm.2008.07.1794.
- [62] ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world[EB/OL]. (2023-03-10) [2024-11-10]. <https://hpvcentre.net/>.
- [63] Wright TC. Natural history of HPV infections[J]. *J Fam Pract*, 2009, 58(9 Suppl HPV):S3-S7.
- [64] Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region[J]. *Head Neck*, 2013, 35(5): 747-755. DOI: 10.1002/hed.22015.
- [65] 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.
- [66] Cancer attributable to infections. International agency for research on cancer[EB/OL]. (2020-12-01) [2024-02-01]. https://gco.iarc.who.int/causes/infections/tools-bars?mode=2&sex=0&population=who&country=4&continent=0&agent=0&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&nb_results=10.
- [67] 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(4):664-670. DOI: 10.1002/ijc.30716.
- [68] Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, et al. International trends in anal cancer incidence rates[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(3):924-938. DOI:10.1093/ije/dyw276.
- [69] Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1319-1331. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70471-1.
- [70] van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, et al. Trends in human papillomavirus-Associated cancers - United States, 1999-2015[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(33):918-924. DOI:10.15585/mmwr.mm6733a2.
- [71] Steben M, Garland SM. Genital warts[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2014, 28(7): 1063-1073. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.002.
- [72] 车雅敏, 柯吴坚. 尖锐湿疣复发相关因素的探讨 [J]. *中国性*



- 科学, 2010, 19(12):19-21. DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2010.12.010.
- [73] Blomberg M, Friis S, Munk C, et al. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts[J]. *J Infect Dis*, 2012, 205(10): 1544-1553. DOI:10.1093/infdis/jis228.
 - [74] 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.
 - [75] Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M, et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the Danish human papillomavirus vaccination program for girls and women[J]. *Sex Transm Dis*, 2016, 43(4): 238-242. DOI: 10.1097/olq.0000000000000418.
 - [76] Dominiak-Felden G, Gobbo C, Simondon F. Evaluating the early benefit of quadrivalent HPV vaccine on genital warts in Belgium: a cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132404. DOI:10.1371/journal.pone.0132404.
 - [77] Chow EPF, Carter A, Vickers T, et al. Effect on genital warts in Australian female and heterosexual male individuals after introduction of the national human papillomavirus gender-neutral vaccination programme: an analysis of national sentinel surveillance data from 2004-18[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(12): 1747-1756. DOI:10.1016/s1473-3099(21)00071-2.
 - [78] 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.
 - [79] 王慧, 王军, 肖洋. 成人型复发性呼吸道乳头状瘤病治疗研究现状[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 42(1): 48-52. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2018.01.011.
 - [80] Donovan B, Callander D. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: the benefits of quadrivalent human papillomavirus vaccination continue to accrue[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(2): 177-178. DOI: 10.1093/infdis/jix499.
 - [81] Tjon Pian Gi RE, San Giorgi MR, Pawlita M, et al. Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(10): 3231-3236. DOI: 10.1007/s00405-016-4085-3.
 - [82] Lindeberg H, Elbrønd O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984[J]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1990, 15(2):125-131. DOI:10.1111/j.1365-2273.1990.tb00444.x.
 - [83] Omeland T, Akre H, Vårdal M, et al. Epidemiological aspects of recurrent respiratory papillomatosis: a population-based study[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(7): 1595-1599. DOI:10.1002/lary.23327.
 - [84] Bomholt A. Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region[J]. *Acta Otolaryngol*, 1988, 105(3/4):367-371. DOI:10.3109/00016488809097020.
 - [85] Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130(6):711-716. DOI:10.1001/archotol.130.6.711.
 - [86] Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 121(12):1386-1391. DOI:10.1001/archotol.1995.01890120044008.
 - [87] Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(1):107-109. DOI:10.1086/313914.
 - [88] Marsico M, Mehta V, Chastek B, et al. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States[J]. *Sex Transm Dis*, 2014, 41(5): 300-305. DOI: 10.1097/olq.0000000000000115.
 - [89] Campisi P, Hawkes M, Simpson K. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(6): 1233-1245. DOI: 10.1002/lary.20901.
 - [90] Oh JK, Choi HY, Han M, et al. Estimated incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in Korea[J]. *Epidemiol Health*, 2021, 43:e2021019. DOI: 10.4178/epih.e2021019.
 - [91] Ushikai M, Fujiyoshi T, Kono M, et al. Detection and cloning of human papillomavirus DNA associated with recurrent respiratory papillomatosis in Thailand[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1994, 85(7): 699-703. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1994.tb02417.x.
 - [92] Seedat RY. The incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in the Free State province of South Africa and Lesotho[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(12):2113-2115. DOI:10.1016/j.ijporl.2014.09.017.
 - [93] Novakovic D, Cheng ATL, Zuryski Y, et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(2):208-212. DOI:10.1093/infdis/jix498.
 - [94] Meites E, Stone L, Amiling R, et al. Significant declines in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis following human papillomavirus (HPV) vaccine introduction in the United States[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(5):885-890. DOI:10.1093/cid/ciab171.
 - [95] 陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国 2009 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(1):2-12.
 - [96] 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.
 - [97] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(1):1-14. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
 - [98] Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1):1-12. DOI:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.01.01.
 - [99] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(1):1-8. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.01.A001.
 - [100] 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(1):1-10. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.01.A001.
 - [101] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病和死亡[J]. *中国肿瘤*, 2014, 23(1):1-10. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.01.A001.



- [102] 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.
- [103] 国家癌症中心. 2021中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [104] 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.
- [105] 元玫雯, 王宏昊, 段如菲, 等. 2016年中国归因于人乳头瘤病毒感染的肿瘤发病与死亡分析[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(5): 702-708. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211010-00777.
- [106] Duan R, Xu K, Huang L, et al. Temporal trends and projection of cancer attributable to human papillomavirus infection in China, 2007-2030[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2022, 31(5): 1130-1136. DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-21-1124.
- [107] 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(12): 1789-1799. DOI: 10.1086/657321.
- [108] Bao HL, Jin C, Wang S, et al. Prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection and genotypes in the pre-vaccine era in China: a nationwide population-based study[J]. J Infect, 2021, 82(4): 75-83. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.02.017.
- [109] Li K, Li Q, Song L, et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in China[J]. Cancer, 2019, 125(7): 1030-1037. DOI: 10.1002/cncr.32003.
- [110] Zhou HL, Zhang W, Zhang CJ, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in Chinese women between 1991 and 2016: a systematic review[J]. J Infect, 2018, 76(6): 522-528. DOI: 10.1016/j.jinf.2018.02.008.
- [111] ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in China[EB/OL]. (2023-03-10) [2024-11-10]. <https://hpvcentre.net/>.
- [112] Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 302(6): 1329-1337. DOI: 10.1007/s00404-020-05787-w.
- [113] Zhang R, Velicer C, Chen W, et al. Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grades 1 or worse among 4 215 Chinese women in a population-based study[J]. Cancer Epidemiol, 2013, 37(6): 939-945. DOI: 10.1016/j.canep.2013.10.005.
- [114] Chen W, Molijn A, Enqi W, et al. The variable clinicopathological categories and role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma: A hospital based nation-wide multi-center retrospective study across China[J]. Int J Cancer, 2016, 139(12): 2687-2697. DOI: 10.1002/ijc.30401.
- [115] Chen W, Zhang X, Molijn A, et al. Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China: the importance of HPV 16 and 18[J]. Cancer Causes Control, 2009, 20(9): 1705-1713. DOI: 10.1007/s10552-009-9422-z.
- [116] Shah R, Nwankwo C, Kwon Y, et al. Economic and humanistic burden of cervical cancer in the United States: results from a nationally representative survey[J]. J Womens Health (Larchmt), 2020, 29(6): 799-805. DOI: 10.1089/jwh.2019.7858.
- [117] Liu N, Mittmann N, Coyte PC, et al. Phase-specific healthcare costs of cervical cancer: estimates from a population-based study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(5): 615.e1-615.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.11.021.
- [118] Abramowitz L, Lacau Saint Guily J, Moyal-Barracco M, et al. Epidemiological and economic burden of potentially HPV-related cancers in France[J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0202564. DOI: 10.1371/journal.pone.0202564.
- [119] Hylin H, Thrane H, Pedersen K, et al. The healthcare costs of treating human papillomavirus-related cancers in Norway[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 426. DOI: 10.1186/s12885-019-5596-2.
- [120] Östensson E, Silfverschiöld M, Greiff L, et al. The economic burden of human papillomavirus-related precancers and cancers in Sweden[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179520. DOI: 10.1371/journal.pone.0179520.
- [121] Hailu A, Mariam DH. Patient side cost and its predictors for cervical cancer in Ethiopia: a cross sectional hospital based study[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 69. DOI: 10.1186/1471-2407-13-69.
- [122] van Ballegooijen M, Koopmanschap MA, Tjokkwardojo AJ, et al. Care and costs for advanced cervical cancer[J]. Eur J Cancer, 1992, 28(10): 1703-1708. DOI: 10.1016/0959-8049(92)90072-A.
- [123] van Minh H, My NTT, Jit M. Cervical cancer treatment costs and cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in Vietnam: a PRIME modeling study[J]. BMC Health Serv Res, 2017, 17(1): 353. DOI: 10.1186/s12913-017-2297-x.
- [124] Singh MP, Chauhan AS, Rai B, et al. Cost of treatment for cervical cancer in India[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(9): 2639-2646. DOI: 10.31557/apjcp.2020.21.9.2639.
- [125] Insinga RP. Annual productivity costs due to cervical cancer mortality in the United States[J]. Womens Health Issues, 2006, 16(5): 236-242. DOI: 10.1016/j.whi.2006.06.005.
- [126] Novaes HM, Itria A, Silva GA, et al. Annual national direct and indirect cost estimates of the prevention and treatment of cervical cancer in Brazil[J]. Clinics (Sao Paulo), 2015, 70(4): 289-295. DOI: 10.6061/clinics/2015(04)12.
- [127] Ngcamphalala C, Östensson E, Ginindza TG. The economic burden of cervical cancer in Eswatini: Societal perspective [J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0250113. DOI: 10.1371/journal.pone.0250113.
- [128] Aljunid S, Zafar A, Saperi S, et al. Burden of disease associated with cervical cancer in Malaysia and potential costs and consequences of HPV vaccination[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2010, 11(6): 1551-1559.
- [129] Oliva J, Lobo F, López-Bastida J, et al. Indirect costs of cervical and breast cancers in Spain[J]. Eur J Health Econ, 2005, 6(4): 309-313. DOI: 10.1007/s10198-005-0303-4.
- [130] Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecke F, et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study[J]. BMC Infect Dis, 2008, 8: 76. DOI: 10.1186/1471-2334-8-76.
- [131] Fabiano G, Marcellusi A, Mennini FS, et al. Hospital



- resource utilisation from HPV-related diseases in England: a real-world cost analysis[J]. *Eur J Health Econ*, 2023, 24(1):75-80. DOI:10.1007/s10198-022-01453-x.
- [132] 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.
- [133] Merito M, Largeron N, Cohet C, et al. Treatment patterns and associated costs for genital warts in Italy[J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(11): 3175-3183. DOI: 10.1185/03007990802485694.
- [134] Mizukami A, Kaise T, van Krieking G. mResource use and cost of treating human papillomavirus-related lesions in Japanese women[J]. *Value Health Reg Issues*, 2018, 15: 56-62. DOI:10.1016/j.vhri.2017.07.009.
- [135] Woodhall SC, Jit M, Soldan K, et al. The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK[J]. *Sex Transm Infect*, 2011, 87(6):458-463. DOI:10.1136/sextrans-2011-050073.
- [136] Desai S, Wetten S, Woodhall SC, et al. Genital warts and cost of care in England[J]. *Sex Transm Infect*, 2011, 87(6): 464-468. DOI:10.1136/sti.2010.048421.
- [137] Marra F, Ogilvie G, Colley L, et al. Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada[J]. *Sex Transm Infect*, 2009, 85(2): 111-115. DOI: 10.1136/sti.2008.030999.
- [138] Berrada M, Holl R, Ndao T, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with anogenital warts in Morocco[J]. *Infect Agent Cancer*, 2021, 16(1): 64. DOI: 10.1186/s13027-021-00403-1.
- [139] Termrungruanglert W, Havanond P, Khemapech N, et al. Model for predicting the burden and cost of treatment in cervical cancer and HPV-related diseases in Thailand[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2012, 33(4): 391-394. DOI: 10.12892/ejgo201204391.
- [140] Lee TS, Kothari-Talwar S, Singhal PK, et al. A cross-sectional study estimating the burden of illness related to genital warts in South Korea[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(6): e014217. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014217.
- [141] Chen H, Zhao X, Hu S, et al. Estimation of economic burden throughout course of cervical squamous intraepithelial lesion and cervical cancer in China: a nationwide multicenter cross-sectional study[J]. *Chin J Cancer Res*, 2023, 35(6): 675-685. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2023.06.11.
- [142] 贺妮楠, 邹卓如, 张云博, 等. 中国人乳头瘤病毒感染相关疾病经济负担: 系统文献回顾和综合分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2023, 27(3): 345-351. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2023.03.018.
- [143] World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice-second edition [EB/OL]. (2014-11-26) [2025-04-16]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548953>.
- [144] 王临虹, 赵更力. 中国子宫颈癌综合防控指南[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2018.01.001.
- [145] World Health Organization. Bending the trends to promote health and well-being: a strategic foresight on the future of health promotion [EB/OL]. (2022-10-06) [2025-05-16]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053793>.
- [146] Wittet S, Aylward J, Cowal S, et al. Advocacy, communication, and partnerships: mobilizing for effective, widespread cervical cancer prevention[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 138 Suppl 1: 57-62. DOI:10.1002/ijgo.12189.
- [147] Winer RL, Harris TG, Xi LF, et al. Quantitative human papillomavirus 16 and 18 levels in incident infections and cervical lesion development[J]. *J Med Virol*, 2009, 81(4): 713-721. DOI:10.1002/jmv.21450.
- [148] Veldhuijzen NJ, Snijders PJ, Reiss P, et al. Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12): 862-874. DOI: 10.1016/s1473-3099(10)70190-0.
- [149] Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(25): 2645-2654. DOI: 10.1056/NEJMoa053284.
- [150] Jin J. HPV Infection and Cancer[J]. *JAMA*, 2018, 319(10): 1058. DOI:10.1001/jama.2018.0687.
- [151] Champer M, Wong AM, Champer J, et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer[J]. *BJOG*, 2018, 125(3): 309-315. DOI:10.1111/1471-0528.14631.
- [152] Kyrgiou M, Moscicki AB. Vaginal microbiome and cervical cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86 (Pt 3): 189-198. DOI:10.1016/j.semcancer.2022.03.005.
- [153] Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV[J]. *Lancet Glob Health*, 2021, 9(2): e161-e169. DOI: 10.1016/s2214-109x(20)30459-9.
- [154] Pimple S, Mishra G. Cancer cervix: epidemiology and disease burden[J]. *Cytojournal*, 2022, 19: 21. DOI: 10.25259/cmas_03_02_2021.
- [155] Morris BJ, Hankins CA, Banerjee J, et al. Does male circumcision reduce women's risk of sexually transmitted infections, cervical cancer, and associated conditions? [J]. *Front Public Health*, 2019, 7: 4. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00004.
- [156] Shapiro SB, Laurie C, El-Zein M, et al. Association between male circumcision and human papillomavirus infection in males and females: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29(8): 968-978. DOI:10.1016/j.cmi.2023.03.028.
- [157] 狄江丽, 张小松, 赵更力, 等. «子宫颈癌综合防控指南(第2版)»解读[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2024, 15(2): 1-5. DOI: 10.19757/j.cnki.issn1674-7763.2024.02.001.
- [158] 默沙东中国投资有限公司. 四价人乳头瘤病毒疫苗(酿酒酵母)说明书[Z]. 上海: 默沙东中国投资有限公司, 2025.
- [159] 默沙东中国投资有限公司. 九价人乳头瘤病毒疫苗(酿酒酵母)说明书[Z]. 上海: 默沙东中国投资有限公司, 2025.
- [160] 玉溪泽润生物技术有限公司. 双价人乳头瘤病毒疫苗(毕赤酵母)说明书[Z]. 云南: 玉溪泽润生物技术有限公司, 2022.
- [161] 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[Z]. 厦门: 厦门万泰沧海生物技术有限公司, 2022.
- [162] 上海葛兰素史克中国投资有限公司. 双价人乳头瘤病毒吸附疫苗说明书[Z]. 上海: 葛兰素史克生物制品有限公司, 2022.
- [163] 厦门万泰沧海生物技术有限公司. 九价人乳头瘤病毒疫苗(大肠埃希菌)说明书[Z]. 厦门, 2025.
- [164] Schiller JT, Nardelli-Haeffliger D. Chapter 17: second



- generation HPV vaccines to prevent cervical cancer[J]. *Vaccine*, 2006, 24 Suppl 3: S3/147-153. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.05.123.
- [165] Li Z, Song S, He M, et al. Rational design of a triple-type human papillomavirus vaccine by compromising viral-type specificity[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5360. DOI:10.1038/s41467-018-07199-6.
- [166] Xu Y, Zhang H, Xu X. Enhancement of vaccine potency by fusing modified LTK63 into human papillomavirus type 16 chimeric virus-like particles[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2008, 52(1):99-109. DOI:10.1111/j.1574-695X.2007.00339.x.
- [167] Kalnin K, Chivukula S, Tibbitts T, et al. Incorporation of RG1 epitope concatemers into a self-adjuvanting Flagellin-L2 vaccine broaden durable protection against cutaneous challenge with diverse human papillomavirus genotypes[J]. *Vaccine*, 2017, 35(37): 4942-4951. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.07.086.
- [168] Kim D, Gambhira R, Karanam B, et al. Generation and characterization of a preventive and therapeutic HPV DNA vaccine[J]. *Vaccine*, 2008, 26(3): 351-360. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.11.019.
- [169] Alphs HH, Gambhira R, Karanam B, et al. Protection against heterologous human papillomavirus challenge by a synthetic lipopeptide vaccine containing a broadly cross-neutralizing epitope of L2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(15): 5850-5855. DOI: 10.1073/pnas.0800868105.
- [170] Tumban E, Peabody J, Peabody DS, et al. A universal virus-like particle-based vaccine for human papillomavirus: longevity of protection and role of endogenous and exogenous adjuvants[J]. *Vaccine*, 2013, 31(41):4647-4654. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.07.052.
- [171] Schellenbacher C, Roden R, Kirnbauer R. Chimeric L1-L2 virus-like particles as potential broad-spectrum human papillomavirus vaccines[J]. *J Virol*, 2009, 83(19): 10085-10095. DOI:10.1128/jvi.01088-09.
- [172] Pineo CB, Hitzeroth II, Rybicki EP. Immunogenic assessment of plant-produced human papillomavirus type 16 L1/L2 chimerae[J]. *Plant Biotechnol J*, 2013, 11(8):964-975. DOI:10.1111/pbi.12089.
- [173] 高飞, 张姝玥, 王致萍, 等. 人乳头瘤病毒疫苗的研究现状及前景[J]. *中国生物制品学杂志*, 2022, 35(7):769-779. DOI:10.13200/j.cnki.cjb.003667.
- [174] Zhang J, Fan J, Skwarczynski M, et al. Peptide-based nanovaccines in the treatment of cervical cancer: a review of recent advances[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 869-900. DOI:10.2147/ijn.S269986.
- [175] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验登记与信息公示平台[EB/OL]. (2024-12-31)[2025-01-18]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>.
- [176] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022[EB/OL]. (2022-12-16) [2025-02-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750-645-672>.
- [177] World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-seventh report. technical report series WHO; no.1004. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [EB/OL]. (2017-01-16) [2025-02-22]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241210133>.
- [178] Ngan HY, Cheung AN, Tam KF, et al. Human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: immunogenicity and safety in healthy Chinese women from Hong Kong[J]. *Hong Kong Med J*, 2010, 16(3):171-179.
- [179] Bhatla N, Suri V, Basu P, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in healthy Indian women[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010, 36(1):123-132. DOI:10.1111/j.1447-0756.2009.01167.x.
- [180] 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.
- [181] Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years[J]. *Vaccine*, 2009, 27(4): 581-587. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.10.088.
- [182] Khatun S, Akram Hussain SM, Chowdhury S, et al. Safety and immunogenicity profile of human papillomavirus-16/18 AS04 adjuvant cervical cancer vaccine: a randomized controlled trial in healthy adolescent girls of Bangladesh [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(1):36-41. DOI:10.1093/jjco/hyr173.
- [183] Kim YJ, Kim KT, Kim JH, et al. Vaccination with a human papillomavirus (HPV) -16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine in Korean girls aged 10-14 years[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(8): 1197-1204. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.8.1197.
- [184] Mugo N, Ansah NA, Marino D, et al. Evaluation of safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in healthy females between 9 and 26 years of age in Sub-Saharan Africa[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(6): 1323-1330. DOI: 10.1080/21645515.2015.1008877.
- [185] 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.
- [186] Kang S, Kim KH, Kim YT, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, placebo-controlled trial in 176 Korean subjects[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(5): 1013-1019. DOI:10.1111/j.1525-1438.2007.01123.x.
- [187] Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(3): 201-209. DOI:10.1097/01.inf.0000253970.29190.5a.
- [188] Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9679): 1949-1957. DOI: 10.1016/s0140-6736(09)60691-7.
- [189] Garland SM, Cheung TH, McNeill S, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine[J]. *Vaccine*, 2015, 33(48): 6855-6864. DOI:10.1016/j.vaccine.2015.08.059.



- [190] 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.
- [191] 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.
- [192] Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women[J]. *JAMA*, 2016, 316(22):2411-2421. DOI:10.1001/jama.2016.17615.
- [193] Zeng Y, Moscicki AB, Woo H, et al. HPV16/18 antibody responses after a single dose of nonavalent HPV vaccine [J]. *Pediatrics*, 2023, 152(1):e2022060301. DOI:10.1542/peds.2022-060301.
- [194] Watson-Jones D, Chagalucha J, Whitworth H, et al. Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomised, non-inferiority trial[J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(10): e1473-e1484. DOI: 10.1016/s2214-109x(22)00309-6.
- [195] Pasmans H, Schurink-Van't Klooster TM, Bogaard MJM, et al. Long-term HPV-specific immune response after one versus two and three doses of bivalent HPV vaccination in Dutch girls[J]. *Vaccine*, 2019, 37(49):7280-7288. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.09.066.
- [196] Thiem VD, Quang ND, Tuan NH, et al. Immunogenicity and safety of a nine-valent human papillomavirus vaccine in Vietnamese males and females (9 to 26 years of age): an open-label, phase 3 trial[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(7): 1980-1985. DOI: 10.1080/21645515.2020.1865739.
- [197] Fontes A, Andreoli MA, Villa LL, et al. High specific immune response to a bivalent anti-HPV vaccine in HIV-1-infected men in São Paulo, Brazil[J]. *Papillomavirus Res*, 2016, 2:17-20. DOI:10.1016/j.pvr.2016.01.001.
- [198] Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, et al. The safety and immunogenicity of quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus[J]. *Vaccine*, 2017, 35(20): 2642-2646. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.04.001.
- [199] Mok CC, Ho LY, Fong LS, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5): 659-664. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-201393.
- [200] Nelson DR, Neu AM, Abraham A, et al. Immunogenicity of human papillomavirus recombinant vaccine in children with CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(5):776-784. DOI:10.2215/cjn.09690915.
- [201] Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(8):1246-1253. DOI:10.1086/656320.
- [202] Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(5):735-744. DOI:10.1093/cid/cit319.
- [203] Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 55(2):197-204. DOI:10.1097/QAI.0b013e3181de8d26.
- [204] Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, et al. Immunogenicity of the bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile systemic lupus erythematosus or juvenile dermatomyositis[J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(9): 1626-1627. DOI: 10.3899/jrheum.130246.
- [205] Nailescu C, Nelson RD, Verghese PS, et al. Human papillomavirus vaccination in male and female adolescents before and after kidney transplantation: a pediatric nephrology research consortium study[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8:46. DOI:10.3389/fped.2020.00046.
- [206] Kumar D, Unger ER, Panicker G, et al. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(9): 2411-2417. DOI:10.1111/ajt.12329.
- [207] 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.
- [208] Kitano T, Schwartz KL, Abdulnoor M, et al. Immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in pediatric kidney and liver transplant recipients [J]. *Pediatr Transplant*, 2023, 27(3):e14476. DOI:10.1111/petr.14476.
- [209] Garcia-Sicilia J, Schwarz TF, Carmona A, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine coadministered with combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine to girls and young women[J]. *J Adolesc Health*, 2010, 46(2): 142-151. DOI:10.1016/j.jadohealth.2009.11.205.
- [210] Pedersen C, Breindahl M, Aggarwal N, et al. Randomized trial: immunogenicity and safety of coadministered human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and combined hepatitis A and B vaccine in girls[J]. *J Adolesc Health*, 2012, 50(1): 38-46. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2011.10.009.
- [211] Wheeler CM, Harvey BM, Pichichero ME, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine coadministered with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine and/or meningococcal conjugate vaccine to healthy girls 11 to 18 years of age: results from a randomized open trial[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(12):e225-e234. DOI:10.1097/INF.0b013e31822d28df.
- [212] Leroux-Roels G, Haelterman E, Maes C, et al. Randomized trial of the immunogenicity and safety of the Hepatitis B vaccine given in an accelerated schedule coadministered with the human papillomavirus type 16/18 AS 04-adjuvanted cervical cancer vaccine[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2011, 18(9): 1510-1518. DOI: 10.1128/cvi.00539-10.
- [213] 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.
- [214] 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.
- [215] 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.
- [216] Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, et al. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(6): 627-634. DOI:10.1097/inf.0000000000000694.
- [217] 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.
- [218] Restrepo J, Herrera T, Samakoses R, et al. Ten-year follow-up of 9-valent human papillomavirus vaccine: immunogenicity, effectiveness, and safety[J]. *Pediatrics*, 2023, 152(4): e2022060993. DOI: 10.1542/peds.2022-060993.
- [219] Schwarz TF, Huang LM, Valencia A, et al. A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(7-8): 1970-1979. DOI: 10.1080/21645515.2019.1625644.
- [220] 国家药品监督管理局药品审评中心. 新型冠状病毒预防用疫苗临床研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2020-08-14) [2024-02-15]. https://www.gov.cn/xinwen/2020-08/15/content_5535069.htm.
- [221] Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 89-99. DOI:10.1016/s1470-2045(11)70286-8.
- [222] Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR, et al. Efficacy of the human papillomavirus (HPV) -16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(1): 106-116. DOI:10.1002/ijc.26362.
- [223] Wheeler CM, Skinner SR, del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years:7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(10):1154-1168. DOI:10.1016/s1473-3099(16)30120-7.
- [224] Zhu FC, Chen W, Hu YM, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy Chinese women aged 18-25 years: results from a randomized controlled trial[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(11):2612-2622. DOI:10.1002/ijc.28897.
- [225] 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.
- [226] 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, randomised, controlled trial[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(14):6195-6211. DOI:10.1002/cam4.2399.
- [227] 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.
- [228] Zhao FH, Wu T, Hu YM, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an Escherichia coli-produced Human Papillomavirus (16 and 18) L1 virus-like-particle vaccine: end-of-study analysis of a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(12): 1756-1768. DOI: 10.1016/s1473-3099(22)00435-2.
- [229] Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(5): 271-278. DOI:10.1016/s1470-2045(05)70101-7.
- [230] Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(19):1928-1943. DOI:10.1056/NEJMoa061760.
- [231] Wei L, Xie X, Liu J, 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(27):3617-3624. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.08.009.
- [232] Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(5):401-411. DOI:10.1056/NEJMoa0909537.
- [233] Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(17): 1576-1585. DOI:10.1056/NEJMoa1010971.
- [234] Mikamo H, Yamagishi Y, Murata S, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: a randomized, phase 3, placebo-controlled study[J]. *Vaccine*, 2019, 37(12):1651-1658. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.01.069.
- [235] Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8):711-723. DOI: 10.1056/NEJMoa1405044.
- [236] 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(1):95-108.



- DOI:10.1093/infdis/jiy133.
- [237] Giuliano AR, Joura 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(1): 110-117. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.03.253.
- [238] Arbyn M, Bryant A, Beutels P, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 2011(4): CD009069. DOI: 10.1002/14651858.CD009069.
- [239] Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(8):2048-2055. DOI:10.1002/ijc.21604.
- [240] Kalliala I, Athanasiou A, Veroniki AA, et al. Incidence and mortality from cervical cancer and other malignancies after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(2):213-227. DOI:10.1016/j.annonc.2019.11.004.
- [241] Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11(11): Cd012847. DOI:10.1002/14651858.Cd012847.
- [242] Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskeva M, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 354:i3633. DOI:10.1136/bmj.i3633.
- [243] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2006, 367(9509): 489-498. DOI: 10.1016/s0140-6736(06)68181-6.
- [244] Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(9): Cd008478. DOI: 10.1002/14651858.CD008478.pub2.
- [245] Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2014, 349: g6192. DOI: 10.1136/bmj.g6192.
- [246] Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 1097-1108. DOI:10.1016/s1470-2045(22)00334-5.
- [247] Kechagias KS, Kalliala I, Bowden SJ, et al. Role of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2022, 378:e070135. DOI:10.1136/bmj-2022-070135.
- [248] Zhao F, Jastorff A, Hong Y, et al. Safety of AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 26 years and older and long-term protective effect in women vaccinated at age 18-25 years: a 10-year follow-up study[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023, 19(4):458-467. DOI:10.1111/ajco.13833.
- [249] Porras C, Tsang SH, Herrero R, et al. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1643-1652. DOI:10.1016/s1470-2045(20)30524-6.
- [250] Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(3): 413-425. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00327-3.
- [251] Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(4):943-949. DOI:10.1080/21645515.2020.1839292.
- [252] World Health Organization. Vaccine efficacy, effectiveness and protection[Z]. 2021.
- [253] Doherty M, Buchy P, Standaert B, et al. Vaccine impact: Benefits for human health[J]. *Vaccine*, 2016, 34(52): 6707-6714. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.10.025.
- [254] 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.
- [255] Kudo R, Yamaguchi M, Sekine M, et al. Bivalent human papillomavirus vaccine effectiveness in a Japanese population: high vaccine-type-specific effectiveness and evidence of cross-protection[J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(3): 382-390. DOI:10.1093/infdis/jiy516.
- [256] Hoes J, King AJ, Klooster T, et al. Vaccine effectiveness following routine immunization with bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: protection against incident genital HPV infections from a reduced-dosing schedule[J]. *J Infect Dis*, 2022, 226(4): 634-643. DOI: 10.1093/infdis/jiab250.
- [257] Combata AL, Reyes V, Puerto D, et al. Reduction in vaccine HPV type infections in a young women group (18-25 years) five years after HPV vaccine introduction in Colombia[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2022, 15(1):55-66. DOI:10.1158/1940-6207.Capr-21-0063.
- [258] Spinner C, Ding L, Bernstein DI, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness and herd protection in young women[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(2):e20181902. DOI:10.1542/peds.2018-1902.
- [259] Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against HPV infection: evaluation of one, two, and three doses[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(6): 910-918. DOI: 10.1093/infdis/jiz555.
- [260] Lehtinen M, Apter D, Eriksson T, et al. Effectiveness of the AS04-adjuncted HPV-16/18 vaccine in reducing oropharyngeal HPV infections in young females-Results from a community-randomized trial[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(1):170-174. DOI:10.1002/ijc.32791.
- [261] Schlecht NF, Masika M, Diaz A, et al. Risk of oral human papillomavirus infection among sexually active female adolescents receiving the quadrivalent vaccine[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(10): e1914031. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14031.



- [262] Lukács A, Máté Z, Farkas N, et al. The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis [J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1): 691. DOI: 10.1186/s12889-020-08753-y.
- [263] Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, et al. Human papillomavirus vaccines effectiveness to prevent genital warts: a population-based study using health system integrated databases, 2009-2017 [J]. *Vaccine*, 2022, 40(2): 316-324. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.11.062.
- [264] Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study [J]. *BMJ*, 2019, 365: l1161. DOI: 10.1136/bmj.l1161.
- [265] Herweijer E, Sundström K, Ploner A, et al. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(12): 2867-2874. DOI: 10.1002/ijc.30035.
- [266] Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: a Danish nationwide cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(4): 608-614. DOI: 10.1093/cid/ciz239.
- [267] Brotherton JM, Budd A, Rompotis C, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: A national cohort analysis [J]. *Papillomavirus Res*, 2019, 8: 100177. DOI: 10.1016/j.pvr.2019.100177.
- [268] Shiko Y, Konno R, Konishi H, et al. Effectiveness of HPV vaccination against the development of high-grade cervical lesions in young Japanese women [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 808. DOI: 10.1186/s12879-020-05513-6.
- [269] Ikeda S, Ueda Y, Hara M, et al. Human papillomavirus vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia in Japan: A nationwide case-control study [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(2): 839-846. DOI: 10.1111/cas.14682.
- [270] 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.
- [271] Baandrup L, Maltesen T, Dehlendorff C, et al. Human papillomavirus vaccination and anal high-grade precancerous lesions and cancer: a real-world effectiveness study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2024, 116(2): 283-287. DOI: 10.1093/jnci/djad189.
- [272] van Le L. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2021, 76(1): 31-32. DOI: 10.1097/01.ogx.0000733532.83957.5b.
- [273] Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, et al. Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(10): 1329-1335. DOI: 10.1093/jnci/djab080.
- [274] Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of vaccines; Health, economic and social perspectives [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 1526. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01526.
- [275] World Health Organization. Counting the impact of vaccines [EB/OL]. (2021-04-22) [2024-03-22]. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/counting-the-impact-of-vaccines>.
- [276] Riley AG, Voehler D, Mitrovich R, et al. Documenting the full value of vaccination: a systematic review of value frameworks [J]. *Value Health*, 2024, 27(9): 1289-1299. DOI: 10.1016/j.jval.2024.04.022.
- [277] Mallory ML, Lindesmith LC, Baric RS. Vaccination-induced herd immunity: successes and challenges [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(1): 64-66. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.05.007.
- [278] Brisson M, Bénard É, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models [J]. *Lancet Public Health*, 2016, 1(1): e8-17. DOI: 10.1016/s2468-2667(16)30001-9.
- [279] Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? [J]. *Euro Surveill*, 2018, 23(41): 1700737. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.
- [280] Mesher D, Panwar K, Thomas SL, et al. The Impact of the national HPV vaccination program in England using the bivalent HPV vaccine: surveillance of type-specific HPV in young females, 2010-2016 [J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(6): 911-921. DOI: 10.1093/infdis/jiy249.
- [281] Khawar L, McManus H, Vickers T, et al. Genital warts trends in Australian and overseas-born people in Australia: a cross-sectional trend analysis to measure progress towards control and elimination [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 16: 100251. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2021.100251.
- [282] Checchi M, Mesher D, Mohammed H, et al. Declines in anogenital warts diagnoses since the change in 2012 to use the quadrivalent HPV vaccine in England: data to end 2017 [J]. *Sex Transm Infect*, 2019, 95(5): 368-373. DOI: 10.1136/sextrans-2018-053751.
- [283] Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, et al. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(7): 1611-1622. DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-07-2922.
- [284] 杜辉, 吴瑞芳. HPV感染与阴道癌及癌前病变 [J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(2): 83-84.
- [285] 李静然, 隋龙, 吴瑞芳, 等. 外阴鳞状上皮内病变诊治专家共识 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(4): 441-445. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2020.04.034.
- [286] Berenson AB, Chang M, Hawk ET, et al. Vulvar cancer incidence in the United States and its relationship to human papillomavirus vaccinations, 2001-2018 [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2022, 15(11): 777-784. DOI: 10.1158/1940-6207.Capr-22-0086.
- [287] Mix JM, Saraiya M, Senkomago V, et al. High-grade vulvar, vaginal, and anal precancers among U.S. adolescents and young adults after human papillomavirus vaccine introduction [J]. *Am J Prev Med*, 2022, 62(1): 95-99. DOI: 10.1016/j.amepre.2021.06.026.
- [288] McClung NM, Gargano JW, Park IU, et al. Estimated number of cases of high-grade cervical lesions diagnosed among women-United States, 2008 and 2016 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68(15): 337-343. DOI: 10.15585/mmwr.mm6815a1.
- [289] 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.
- [290] Falcão M, Castañón A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study [J]. *Lancet*, 2021, 398(10316): 2084-2092. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)02178-4.
- [291] Sandø N, Kofoed K, Zachariae C, et al. A reduced national incidence of anogenital warts in young Danish men and women after introduction of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women—an ecological study[J]. *Acta Derm Venereol*, 2014, 94(3):288-292. DOI:10.2340/00015555-1721.
- [292] Simms KT, Steinberg J, Caruana M, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 394-407. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30836-2.
- [293] Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries[J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): 575-590. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30068-4.
- [294] Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(1): 100-110. DOI: 10.1016/s1470-2045(11)70287-x.
- [295] Bishop B, Dasgupta J, Klein M, et al. Crystal structures of four types of human papillomavirus L1 capsid proteins: understanding the specificity of neutralizing monoclonal antibodies[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(43): 31803-31811. DOI:10.1074/jbc.M706380200.
- [296] Scherpenisse M, Mollers M, Schepp RM, et al. Detection of systemic and mucosal HPV-specific IgG and IgA antibodies in adolescent girls one and two years after HPV vaccination[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(2): 314-321. DOI:10.4161/hv.22693.
- [297] Draper E, Bissett SL, Howell-Jones R, et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix® and Gardasil® Human Papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e61825. DOI: 10.1371/journal.pone.0061825.
- [298] Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(10):958-966. DOI:10.1016/s1473-3099(14)70841-2.
- [299] World Health Organization. Observed rate of vaccine reactions: human papilloma virus vaccine[EB/OL]. (2017-12-01)[2025-05-16]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/hpv-vaccine-rates-information-sheet.pdf?sfvrsn=d2f2750_3.
- [300] Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Statement on safety of HPV vaccines[EB/OL]. (2015-12-17)[2025-05-16]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/vaccine-safety/gacvs/gacvs_hpv_statement_17dec2015.pdf.
- [301] Henschke N, Bergman H, Villanueva G, et al. Effects of human papillomavirus (HPV) vaccination programmes on community rates of HPV-related disease and harms from vaccination[Protocol] [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022(5):CD015363. DOI:10.1002/14651858.CD015363.
- [302] 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(12):1343-1358. DOI:10.4161/hv.7.12.18281.
- [303] Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study[J]. *Lancet*, 2014, 384(9961): 2213-2227. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60920-x.
- [304] 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(10):705-719. DOI:10.4161/hv.5.10.9518.
- [305] Huang Z, He J, Su J, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Chinese females aged 9 to 26 years: a phase 3, open-label, immunobridging study[J]. *Vaccine*, 2021, 39(4): 760-766. DOI:10.1016/j.vaccine.2020.11.008.
- [306] Ruiz-Sternberg ÁM, Moreira ED, Restrepo JA, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women[J]. *Papillomavirus Res*, 2018, 5:63-74. DOI: 10.1016/j.pvr.2017.12.004.
- [307] Schwarz TF, Huang LM, Medina DM, et al. Four-year follow-up of the immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine when administered to adolescent girls aged 10-14 years[J]. *J Adolesc Health*, 2012, 50(2): 187-194. DOI: 10.1016/j.jadohealth. 2011. 11.004.
- [308] Li J, Shi LW, Yu BW, et al. Safety and immunogenicity of a pichia pastoris-expressed bivalent human papillomavirus (types 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in healthy Chinese women aged 9-45 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 clinical trial[J]. *Vaccine*, 2023, 41(19):3141-3149. DOI:10.1016/j.vaccine. 2023.04.009.
- [309] Mo ZJ, Bi ZF, Sheng W, et al. Safety and immunogenicity of an Escherichia coli-produced bivalent human papillomavirus type 6/11 vaccine: a dose-escalation, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(6): 2092363. DOI:10.1080/21645515.2022.2092363.
- [310] 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.
- [311] Maldonado I, Plata M, Gonzalez M, et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of the quadrivalent HPV vaccine in women and men aged 27-45 years[J]. *Hum*



- Vaccin Immunother, 2022, 18(5):2078626. DOI:10.1080/21645515.2022.2078626.
- [312] 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.
- [313] Garland SM, Anagani M, Bhatla N, et al. Immunogenicity and safety of quadrivalent and 9-valent human papillomavirus vaccines in Indian clinical trial participants[J]. Hum Vaccin Immunother, 2022, 18(6):2105067. DOI:10.1080/21645515.2022.2105067.
- [314] 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.
- [315] 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]. Pharmacoeconom Drug Saf, 2014, 23(5):456-465. DOI:10.1002/pds.3593.
- [316] Andrews N, Stowe J, Miller E. No increased risk of Guillain-Barré syndrome after human papilloma virus vaccine: A self-controlled case-series study in England[J]. Vaccine, 2017, 35(13):1729-1732. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.01.076.
- [317] Lin L, Macias Parra M, Sierra VY, et al. Long-term immunogenicity and safety of the AS04-adjuvanted human papillomavirus-16/18 vaccine in four-to-six-year-old girls: three-year follow-up of a randomized phase III trial[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(10):1061-1067. DOI:10.1097/inf.0000000000002437.
- [318] 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(13):1223-1233. DOI:10.1056/NEJMoa1612296.
- [319] Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV) -16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years[J]. Lancet, 2009, 374(9706):1975-1985. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61567-1.
- [320] 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(6):889-897. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.12.030.
- [321] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines and infertility[EB/OL]. (2020-01-24) [2025-05-14]. <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/human-papillomavirus-vaccines/infertility>.
- [322] Palefsky JM, Lensing SY, Belzer M, et al. High prevalence of anal high-grade squamous intraepithelial lesions, and prevention through human papillomavirus vaccination, in young men who have sex with men living with human immunodeficiency virus[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(8):1388-1396. DOI:10.1093/cid/ciab434.
- [323] Grein IHR, Pinto NBF, Groot N, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with juvenile dermatomyositis: a real-world multicentre study[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2020, 18(1):87. DOI:10.1186/s12969-020-00479-w.
- [324] Landier W, Bhatia S, Wong FL, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in young survivors of cancer in the USA: a single-arm, open-label, phase 2, non-inferiority trial[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2022, 6(1):38-48. DOI:10.1016/S2352-4642(21)00278-9.
- [325] 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.
- [326] Huang R, Gan R, Zhang D, et al. The comparative safety of human papillomavirus vaccines: a Bayesian network meta-analysis[J]. J Med Virol, 2022, 94(2):729-736. DOI:10.1002/jmv.27304.
- [327] 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 III b, randomized, open-label study[J]. Pediatr Infect Dis J, 2021, 40(8):774-781. DOI:10.1097/inf.0000000000003164.
- [328] Arredondo JL, Villagomez Martinez SM, Concepcion Morales M, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine and a bivalent HPV vaccine given concomitantly or sequentially in girls aged 9 to 14 years in Mexico[J]. Vaccine, 2021, 39(25):3388-3396. DOI:10.1016/j.vaccine.2021.04.064.
- [329] Shi LW, Li J, Yu BW, et al. Safety and immunogenicity of a bivalent HPV16/18 vaccine in Chinese females[J]. Hum Vaccin Immunother, 2023, 19(1):2209001. DOI:10.1080/21645515.2023.2209001.
- [330] World Health Organization. Considerations for human papillomavirus (HPV) vaccine product choice, second edition[EB/OL]. (2024-10-03) [2025-05-16]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240100930>.
- [331] 国家疾病预防控制中心, 国家卫生健康委员会. 预防接种工作规范(2023年版)[J]. 中国病毒病杂志, 2024, 14(2):101-118. DOI:10.16505/j.2095-0136.2024.2001.
- [332] Xie F, Du K, Li J, et al. Head-to-head immunogenicity comparison of one-dose Ceequin and Gardasil in Chinese girls aged 9-14 years: a randomized and open-label clinical trial[J]. Vaccine, 2025, 55:127015. DOI:10.1016/j.vaccine.2025.127015.
- [333] Hu YM, Bi ZF, Zheng Y, et al. Immunogenicity and safety of an Escherichia coli-produced human papillomavirus (types 6/11/16/18/31/33/45/52/58) L1 virus-like-particle vaccine: a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial[J]. Sci Bull (Beijing), 2023, 68(20):2448-2455. DOI:10.1016/j.scib.2023.09.020.
- [334] Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccine safety and effectiveness data[EB/OL]. (2024-07-09) [2025-05-18]. <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/vaccine-safety-data.html>.
- [335] 张丽娜, 李克莉, 李燕, 等. 2017-2020年中国人乳头瘤病毒疫苗疑似预防接种异常反应监测[J]. 中国疫苗和免疫, 2023, 29(4):451-457. DOI:10.19914/j.CJVI.2023079.
- [336] Phillips A, Hickie M, Totterdell J, et al. Adverse events



- following HPV vaccination: 11 years of surveillance in Australia[J]. *Vaccine*, 2020, 38(38): 6038-6046. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.06.039.
- [337] Eun BW, Bahar E, Xavier S, et al. Post-marketing surveillance study of the safety of the HPV-16/18 vaccine in Korea (2017-2021)[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(1):2184756. DOI:10.1080/21645515.2023.2184756.
- [338] Scavone C, Di Mauro C, Brusco S, et al. Surveillance of adverse events following immunization related to human papillomavirus vaccines: 12 years of vaccinovigilance in Southern Italy[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(5): 427-433. DOI:10.1080/14740338.2019.1598969.
- [339] Miranda S, Chaignot C, Collin C, et al. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France[J]. *Vaccine*, 2017, 35(36): 4761-4768. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.030.
- [340] Dousti R, Allahqoli L, Ayar Kocaturk A, et al. Can human papillomavirus vaccination during pregnancy result in miscarriage and stillbirth? A meta-analysis and systematic review[J]. *Eur J Midwifery*, 2023, 7:9. DOI: 10.18332/ejm/161793.
- [341] Boender TS, Bartmeyer B, Coole L, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020[J]. *Euro Surveill*, 2022, 27(4): 2001619. DOI: 10.2807/1560-7917. Es. 2022.27.4. 2001619.
- [342] Fukushima W, Hara M, Kitamura Y, et al. A Nationwide epidemiological survey of adolescent patients with diverse symptoms similar to those following human papillomavirus vaccination: background prevalence and incidence for considering vaccine safety in Japan[J]. *J Epidemiol*, 2022, 32(1): 34-43. DOI: 10.2188/jea.JE20210277.
- [343] Torella M, Marrapodi MM, Ronsini C, et al. Risk of premature ovarian insufficiency after human papilloma virus vaccination: a PRISMA systematic review and meta-analysis of current evidence[J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(1):140. DOI:10.3390/vaccines11010140.
- [344] World Health Organization. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, 2nd ed[EB/OL]. (2019-10-17) [2025-04-15]. <https://www.who.int/publications/i/item/who-guide-for-standardization-of-economic-evaluations-of-immunization-programmes-2nd-ed>.
- [345] Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes[J]. *Vaccine*, 2010, 28(11): 2356-2359. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.06.035.
- [346] Armstrong EP. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types[J]. *J Manag Care Pharm*, 2010, 16(3): 217-230. DOI: 10.18553/jmcp.2010.16.3.217.
- [347] Pink J, Parker B, Petrou S. Cost effectiveness of HPV vaccination: a systematic review of modelling approaches [J]. *Pharmacoeconomics*, 2016, 34(9): 847-861. DOI: 10.1007/s40273-016-0407-y.
- [348] Rosettie KL, Joffe JN, Sparks GW, et al. Cost-effectiveness of HPV vaccination in 195 countries: A meta-regression analysis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(12): e0260808. DOI: 10.1371/journal.pone.0260808.
- [349] Tran PT, Riaz M, Chen Z, et al. An umbrella review of the cost effectiveness of human papillomavirus vaccines[J]. *Clin Drug Investig*, 2022, 42(5): 377-390. DOI: 10.1007/s40261-022-01155-5.
- [350] Feiring B, Laake I, Christiansen IK, et al. Substantial decline in prevalence of vaccine-type and nonvaccine-type human papillomavirus (HPV) in vaccinated and unvaccinated girls 5 years after implementing HPV vaccine in Norway[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(12): 1900-1910. DOI:10.1093/infdis/jiy432.
- [351] Kim SY, Sweet S, Chang J, et al. Comparative evaluation of the potential impact of rotavirus versus HPV vaccination in GAVI-eligible countries: a preliminary analysis focused on the relative disease burden[J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11:174. DOI:10.1186/1471-2334-11-174.
- [352] Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review[J]. *Vaccine*, 2013, 31(37):3786-3804. DOI:10.1016/j.vaccine.2013.06.060.
- [353] Jit M, Brisson M, Portnoy A, et al. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(7): e406-e414. DOI: 10.1016/s2214-109x(14)70237-2.
- [354] Drolet M, Laprise JF, Martin D, et al. Optimal human papillomavirus vaccination strategies to prevent cervical cancer in low-income and middle-income countries in the context of limited resources: a mathematical modelling analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(11): 1598-1610. DOI:10.1016/s1473-3099(20)30860-4.
- [355] Frianto D, Setiawan D, Diantini A, et al. Economic evaluations of HPV vaccination in targeted regions of low- and middle-income countries: a systematic review of modelling studies[J]. *Int J Womens Health*, 2022, 14: 1315-1322. DOI:10.2147/ijwh.S367953.
- [356] Tejada RA, Malagón T, Franco EL. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in girls living in Latin American countries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2022, 40(19): 2667-2678. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.03.046.
- [357] Xia C, Hu S, Xu X, et al. Projections up to 2100 and a budget optimisation strategy towards cervical cancer elimination in China: a modelling study[J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4(9): e462-e472. DOI: 10.1016/s2468-2667(19)30162-8.
- [358] Shi W, Cheng X, Wang H, et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccine in China: a systematic review of modelling studies[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(12): e052682. DOI:10.1136/bmjopen-2021-052682.
- [359] 任溢男, 周大创, 赵明辉, 等. 16-26 岁女性接种人乳头瘤病毒疫苗的经济性研究 [J]. *现代预防医学*, 2022, 49(9): 1609-1614, 1723.
- [360] 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.
- [361] Zou Z, Fairley CK, Ong JJ, et al. Domestic HPV vaccine price and economic returns for cervical cancer prevention in China: a cost-effectiveness analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(10): e1335-e1344. DOI: 10.



- 1016/s2214-109x(20)30277-1.
- [362] 徐小倩, 由婷婷, 胡尚英, 等. 全球人乳头瘤病毒疫苗接种指南制定现状的系统综述[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(24): 1890-1898. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210114-00130.
- [363] Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination through age 45 years in the United States[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(1): 22-29. DOI: 10.7326/m19-1182.
- [364] Kim JJ, Simms KT, Killen J, et al. Human papillomavirus vaccination for adults aged 30 to 45 years in the United States: a cost-effectiveness analysis[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(3): e1003534. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003534.
- [365] Liu Y, Zhang Q, Hu SY, et al. Effect of vaccination age on cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer in China[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 164. DOI: 10.1186/s12885-016-2207-3.
- [366] Wei F, Guo M, Huang S, et al. Sex Differences in the incidence and clearance of anogenital human papillomavirus infection in Liuzhou, China: an observational cohort study[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(1): 82-89. DOI: 10.1093/cid/ciz168.
- [367] 郭建铭, 郑斌, 李娜, 等. 人乳头瘤病毒疫苗预防中国女性宫颈癌药物经济学研究的系统评价[J]. 中国现代应用药理学, 2021, 383(4): 445-452. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.04.011.
- [368] Linertová R, Guirado-Fuentes C, Mar-Medina J, et al. Cost-effectiveness and epidemiological impact of gender-neutral HPV vaccination in Spain[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(6): 2127983. DOI: 10.1080/21645515.2022.2127983.
- [369] Barnabas RV, Brown ER, Onono M, et al. Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2021, 22(1): 661. DOI: 10.1186/s13063-021-05608-8.
- [370] Daniels V, Saxena K, Patterson-Lomba O, et al. Modeling the health and economic implications of adopting a 1-dose 9-valent human papillomavirus vaccination regimen in a high-income country setting: an analysis in the United Kingdom[J]. *Vaccine*, 2022, 40(14): 2173-2183. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.02.067.
- [371] Silas OA, Achenbach CJ, Murphy RL, et al. Cost effectiveness of human papilloma virus vaccination in low and middle income countries: a systematic review of literature[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2018, 17(1): 91-98. DOI: 10.1080/14760584.2018.1411195.
- [372] World Health Organization. Human Papillomavirus (HPV) vaccination coverage. [EB/OL]. (2024-12-19) [2025-04-16]. [https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/human-papillomavirus-\(hpv\)-vaccination-coverage](https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/human-papillomavirus-(hpv)-vaccination-coverage).
- [373] World Health Organization. Vaccines and Biologicals. HPV Dashboard [EB/OL]. (2025-04-07) [2025-04-16]. [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-\(HPV\)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard#](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/human-papillomavirus-vaccines-(HPV)/hpv-clearing-house/hpv-dashboard#).
- [374] 全国人民代表大会. 中华人民共和国疫苗管理法 [EB/OL]. (2019-06-29) [2025-05-16]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/201907/t20190702_299244.html.
- [375] 国家疾病预防控制局. 预防接种工作规范 (2023 年版) [EB/OL]. (2023-11-30) [2025-04-15]. https://www.ndcpa.gov.cn/jbkzzx/c100014/common/content/content_1734730268199014400.html.
- [376] Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(4): 244-265. DOI: 10.1136/jcp.55.4.244.
- [377] World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines, annex 4, TRS No 999 [EB/OL]. (2016-05-25) [2025-05-16]. <https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-hpv-like-particle-vaccines-annex-4-trs-no-999>.
- [378] Gilham C, Sargent A, Crosbie EJ, et al. Long-term risks of invasive cervical cancer following HPV infection: follow-up of two screening cohorts in Manchester[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(10): 1933-1940. DOI: 10.1038/s41416-023-02227-9.
- [379] World Health Organization. Human papillomavirus and cancer [EB/OL]. (2024-03-05) [2025-04-15]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>.
- [380] Lacey CJ. Morbidity and mortality associated with anogenital human papillomavirus "Low Risk" genotypes [J]. *Sex Transm Dis*, 2015, 42(10): 545-546. DOI: 10.1097/olq.0000000000000350.
- [381] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [382] Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human papillomavirus: what every provider should know[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(3): 169-175. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.09.007.
- [383] Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(5): 602-608. DOI: 10.1080/01443615.2019.1634030.
- [384] de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(7): 453-459. DOI: 10.1016/s1473-3099(07)70158-5.
- [385] Saldaña-Rodríguez P, Bahena-Román M, Delgado-Romero K, et al. Prevalence and risk factors for high-risk human papillomavirus infection and cervical disorders: baseline findings from an human papillomavirus cohort study[J]. *Cancer Control*, 2023, 30: 10732748231202925. DOI: 10.1177/10732748231202925.
- [386] Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, et al. Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multicohort collaboration prospective study[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 62(4): 405-413. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31828177d7.
- [387] Mohammed DY, Shukla P, Babayants Y, et al. Increased proportions of HIV-infected women met cervical cancer screening guideline in 2016[J]. *Int J Womens Health*, 2018, 10: 83-87. DOI: 10.2147/ijwh.S153003.
- [388] Yakely AE, Avni-Singer L, Oliveira CR, et al. Human papillomavirus vaccination and anogenital warts: a systematic review of impact and effectiveness in the United States[J]. *Sex Transm Dis*, 2019, 46(4): 213-220. DOI: 10.1097/olq.0000000000000948.
- [389] D'Addario M, Redmond S, Scott P, et al. Two-dose

- schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2017, 35(22): 2892-2901. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.03.096.
- [390] Donken R, Dobson SRM, 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.
- [391] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017[EB/OL]. (2017-05-12) [2025-03-18]. <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9219-241-268>.
- [392] Iwata S, Okada K, Kawana K. Consensus statement from 17 relevant Japanese academic societies on the promotion of the human papillomavirus vaccine[J]. *Vaccine*, 2017, 35(18):2291-2292. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.03.015.
- [393] Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, et al. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(6): 1406-1417. DOI: 10.1080/21645515.2016.1168952.
- [394] Yan X, Li H, Song B, et al. Association of periconceptional or pregnancy exposure of HPV vaccination and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1181919. DOI:10.3389/fphar.2023.1181919.
- [395] World Health Organization. Vaccine safety basics: e-learning course[EB/OL]. (2018-11-18) [2025-03-15]. <https://vaccine-safety-training.org/history-of-vaccine-development.html>.
- [396] Paaso A, Jaakola A, Syrjänen S, et al. From HPV infection to lesion progression: the role of HLA alleles and host immunity[J]. *Acta Cytol*, 2019, 63(2): 148-158. DOI: 10.1159/000494985.
- [397] Bahrami A, Hasanzadeh M, Shahidsales S, et al. Genetic susceptibility in cervical cancer: From bench to bedside[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3):1929-1939. DOI:10.1002/jcp.26019.
- [398] Wardak S. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer[J]. *Med Dosw Mikrobiol*, 2016, 68(1): 73-84. DOI: 10.1080/01443615.2019.1634030.
- [399] Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers[J]. *Vaccine*, 2006, 24 (Suppl 3): 11-25. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.05.111.
- [400] Gravitt PE, Winer RL. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency[J]. *Viruses*, 2017, 9(10):267. DOI:10.3390/v9100267.
- [401] Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, et al. Persistent human papillomavirus infection[J]. *Viruses*, 2021, 13(2): 321. DOI:10.3390/v13020321.
- [402] Yokoji K, Giguère K, Malagón T, et al. Association of naturally acquired type-specific HPV antibodies and subsequent HPV re-detection: systematic review and meta-analysis[J]. *Infect Agent Cancer*, 2023, 18(1):70. DOI: 10.1186/s13027-023-00546-3.
- [403] Sun K, Zheng R, Lei L, et al. Trends in incidence rates, mortality rates, and age-period-cohort effects of cervical cancer-China, 2003-2017[J]. *China CDC Wkly*, 2022, 4(48): 1070-1076. DOI:10.46234/ccdcw2022.216.
- [404] 杜晨蕾. 我国肿瘤信息相关监测系统卫生经济评价探索[D]. 北京:中国疾病预防控制中心, 2019.
- [405] World Health Organization. Improving data for decision-making: a toolkit for cervical cancer prevention and control programmes[EB/OL]. (2019-02-16) [2025-05-16]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514255>.
- [406] Haedicke J, Iftner T. Human papillomaviruses and cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 108(3):397-402. DOI:10.1016/j.radonc.2013.06.004.
- [407] Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses[J]. *Virus Res*, 2017, 231: 119-127. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.12.017.
- [408] Chang L, Ci P, Shi J, et al. Distribution of genital wart human papillomavirus genotypes in China: a multi-center study[J]. *J Med Virol*, 2013, 85(10): 1765-1774. DOI: 10.1002/jmv.23646.
- [409] Zhao F, Lang J, Qiao Y, et al. How can China achieve WHO's 2030 targets for eliminating cervical cancer? [J]. *BMJ*, 2024, 386:e078641. DOI:10.1136/bmj-2023-078641.
- [410] Goldstein A, Gersh M, Skovronsky G, et al. The future of cervical cancer screening[J]. *Int J Womens Health*, 2024, 16:1715-1731. DOI:10.2147/ijwh.S474571.
- [411] World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage monitoring manual[EB/OL]. (2020-11-01) [2025-02-01]. <https://www.who.int/publications/i/item/hpv-vaccine-coverage-monitoring-manual>.
- [412] Cochrane Response. Efficacy, effectiveness and immunogenicity of one dose of HPV vaccine compared with no vaccination, dose two, or three doses. Cochrane Response March[EB/OL]. (2022-03-01) [2025-05-16]. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-\(hpv\)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccine-14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0-dd2bd9.pdf?sfvrsn=174858f6_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/human-papillomavirus-(hpv)/systematic-review-of-1-dose-of-hpv-vaccine-14d7ee3-e409-4a1a-afd9-c3e7e0-dd2bd9.pdf?sfvrsn=174858f6_1).
- [413] Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials[J]. *Vaccine*, 2020, 38(6): 1302-1314. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.12.017.
- [414] Program for Appropriate Technology in Health. Review of the current published evidence for single-dose HPV vaccination 4th edition[EB/OL]. (2022-05-30) [2025-05-16]. <https://www.path.org/our-impact/resources/review-current-published-evidence-single-dose-hpv-vaccination/>.
- [415] Orumaa M, Kjaer SK, Dehlendorff C, et al. The impact of HPV multi-cohort vaccination: Real-world evidence of faster control of HPV-related morbidity[J]. *Vaccine*, 2020, 38(6):1345-1351. DOI:10.1016/j.vaccine.2019.12.016.

