

·标准·指南·共识·

2017 年 WHO HPV 疫苗立场文件的解读

胡尚英 乔友林

【关键词】 人乳头状瘤病毒； 免疫接种； 立场文件

基金项目：中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2016-I2M-1-019)

Unscramble to World Health Organization position paper on vaccines against HPV published in 2017 Hu Shangying, Qiao Youlin. National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Qiao Youlin, Email: qiaoy@cicams.ac.cn

【Key words】 Human papillomavirus; Immunization; Position paper

Fund program: Chinese Academy of Medical Sciences Initiative for Innovative Medicine (2016-I2M-1-019)

HPV 是一种常见的生殖道感染病毒。高危型 HPV (high-risk HPV, HR-HPV) 持续感染能够引起宫颈癌, 与阴道癌、外阴癌、肛门癌、阴茎癌和口咽癌的发生也有关, 是全球尤其是发展中国家的重要公共卫生问题。此外, 低危型 HPV (low-risk HPV, LR-HPV) 感染可引起生殖器疣、复发性呼吸道乳头状瘤病等良性病变。预防性 HPV 疫苗于 2006 年研发成功, 目前已在全球 140 多个国家和地区上市。WHO 从 2009 年起开始发布 HPV 疫苗的立场文件, 之后分别在 2014 年 10 月和 2017 年 5 月发布更新版。与 2014 年版本^[1]相比, 2017 年版^[2]整合了 HPV 疫苗领域的最新研究进展, 主要包括九价疫苗的批准上市和疫苗效果的最新数据, 提供了疫苗选择的指导原则, 更新了对目标人群的接种策略, 以及新增了对多个年龄组女性接种的推荐建议。

本文综合 WHO 立场文件中大型系统性文献综述的结果、WHO 免疫战略咨询专家组的意见和国内外数据, 从 HPV 感染及相关疾病、HPV 疫苗和 WHO 立场三个部分, 对 2017 年 WHO 的 HPV 疫苗立场文件进行剖析, 供国内致力于 HPV 和子宫颈癌预防的公共卫生和免疫规划管理人员、医务工作者、非政府组织、科学媒体等参考。

一、HPV 感染及相关疾病

WHO 国际癌症研究署 (International Agency

for Research on Cancer, IARC) 最新定义的 HR-HPV 包括 12 种与人类癌症明确相关的型别 (HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59) 和其他致癌性证据有限的型别 (如 HPV66/68/73)^[3]。HR-HPV 持续感染导致几乎所有的宫颈癌, 88% 的肛门癌、78% 的阴道癌、15%~48% 的外阴癌 (与年龄有关)、51% 的阴茎癌和 13%~60% 的口咽癌 (随地区变化)。在以上肿瘤中 HPV16 都是最主要的感染型别^[4], 而且在全球范围内, HPV16/18 引起约 71% 的宫颈癌, 自在此基础上增加 5 种高危型别 HPV45/31/33/52/58, 累积可引起约 90% 的宫颈癌。LR-HPV 主要包括 HPV6/11/30/42/43/44/61 等, 其中 HPV6/11 感染可引起 90% 的生殖器疣。HPV 通过性行为 (包括口交), 以及接触感染的皮肤、黏膜或体液传播。HPV 感染局限于黏膜上皮细胞层, 无法诱发强烈的免疫反应。70%~90% 的 HPV 感染无症状, 在 1~2 年内可自行转阴, 仅有 5%~10% 的 HPV 感染会持续。从 HPV 感染进展为浸润性宫颈癌通常需要 20 多年。

在我国 HPV 感染导致 5.4% 的女性肿瘤和 0.5% 的男性肿瘤, 其中宫颈癌占 82.7%^[5]。据估计, 2015 年我国新发宫颈癌 9.89 万例, 死亡 3.05 万例^[6]。我国宫颈鳞癌患者中, HPV16 最常见 (76.6%), 其次是 HPV18 (7.9%)、HPV31 (3.2%)、HPV52 (2.2%) 和 HPV58 (2.2%)^[7]; 宫颈腺癌患者中 HPV16、18 型的感染率分别是 35.1% 和 30.6%^[8]。

二、HPV 疫苗

目前, 全球有三种预防性 HPV 疫苗, 即针对 HPV6/11/16/18 的四价疫苗、针对 HPV16/18 的二价

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.05.003

作者单位: 100021 北京, 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

通信作者: 乔友林, Email: qiaoy@cicams.ac.cn

疫苗和针对 HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 的九价疫苗,分别于 2006、2007 和 2014 年相继上市。其中二价和四价疫苗分别于 2016 年 7 月和 2017 年 5 月获得我国国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准,在内地成功上市。截至 2017 年 3 月 31 日,全球已有 71 个国家(37%)将女孩接受 HPV 疫苗接种纳入国家免疫规划,有 6 个国家也同时将男孩 HPV 疫苗接种纳入其中。

(一)已上市预防性 HPV 疫苗基本特点

这三种疫苗均是以 HPV L1 衣壳蛋白作为靶点,利用基因重组技术,以杆状病毒、酵母菌作为表达载体生产 L1 蛋白,自装配形成 HPV 型别特异的病毒样颗粒(virus-like particle, VLP),诱导机体产生特异型 L1 抗体。以上三种疫苗的基本特点见表 1。

(二)免疫原性

预防性 HPV 疫苗的作用原理是通过 VLP 刺激机体产生高滴度高亲和力的 L1 多克隆中和抗体,中和抗体能够透过血管壁在局部上皮组织中达到较高浓度;当 HPV 通过黏膜上皮的细微伤口感染机体并到达基底细胞层时,中和抗体可以特异性免疫识别 HPV 病毒并与其结合,从而发挥中和作用清除感染。

3 种 HPV 疫苗都具有高度的免疫原性^[9-10]。而且多个临床研究显示,对于 9~14 岁的男孩或女孩,间隔 6 或 12 个月接种 2 剂次疫苗均可以诱发机体产生不劣于 15~26 岁年轻女性接种 3 剂次疫苗产生的血清抗体滴度^[11-13]。对于 1 剂次接种程序,虽然有研究发现二价和四价疫苗能有效预防疫苗相关 HPV 型别持续感染^[14-15],但对疫苗预防疾病的有效性不同研究结论不一致^[16],且受样本量、非随机分组限制,需进一步研究证实。

(三)有效性和交叉保护作用

预防性 HPV 疫苗对无 HPV 感染的人群有高度的有效性。二价和四价疫苗对 HPV16/18 导致的宫颈高度癌前病变及癌(cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse, CIN2+)、阴道和外阴高度癌前病变及癌的保护率可达 98.0%~100.0%^[17-18];四价疫苗还可以预防 90%~100%的 HPV6/11 引起的男性阴茎、肛周及外阴的尖锐湿疣;九价疫苗除具有不劣于四价疫苗对 HPV6/11/16/18 持续感染及相关病变的预防效果外,还能预防约 97%的由 HPV31/33/45/52/58 引起的宫颈、外阴及阴道部位的高度癌前病变和癌^[19]。

根据临床试验和上市后效果评估数据,二价和四价疫苗还可对 HPV16/18 之外的其他 HR-HPV 型别有一定程度的交叉保护作用,尤其是对 HPV31/33/45^[20]。研究报道二价疫苗对任意 HPV 型别引起的 CIN2+、重度宫颈上皮内瘤样病变及癌(cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse, CIN3+)分别有 64.9%和 93.2%的保护率^[21],这也反映了交叉保护作用。但目前对九价疫苗的交叉保护作用程度尚不清楚。

我国开展的二价和四价疫苗 3 剂次的Ⅲ期临床注册试验也显示出与全球数据一致的有效性和交叉保护作用^[22-23]。

(四)保护期限

目前二价、四价和九价疫苗的最长随访报道分别是 9.4 年^[24]、10 年^[25]和 5.6 年^[26],在以上随访时间点 HPV 疫苗(3 剂次)对疫苗相关 HPV 型别感染和所导致的病变仍具有免疫原性和有效性。

(五)安全性

WHO 全球疫苗安全咨询委员会根据美国、澳

表 1 三种上市的预防性 HPV 疫苗基本情况

特征	二价疫苗	四价疫苗	九价疫苗
商品名	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
疫苗类型	HPV16/18 VLP, L1 衣壳	HPV6/11/16/18 VLP, L1 衣壳	HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 VLP, L1 衣壳
抗原含量	20 μg HPV16, 20 μg HPV18	20 μg HPV6, 40 μg HPV11, 40 μg HPV16, 20 μg HPV18	30 μg HPV6, 40 μg HPV11, 60 μg HPV16, 40 μg HPV18, 20 μg HPV31, 20 μg HPV33, 20 μg HPV45, 20 μg HPV52, 20 μg HPV58
佐剂	500 μg 氢氧化铝和 50 μg 3-O-去酰基-4-单磷酸酯 A	225 μg 非晶形羟基磷酸铝硫酸盐	500 μg 非晶形羟基磷酸铝硫酸盐
免疫量	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
表达系统	杆状病毒	酵母菌	酵母菌
接种方案	第 0、1 和 6 个月	第 0、2 和 6 个月	第 0、2 和 6 个月
储存条件	2~8 ℃ 有效期内; 8~25 ℃ 3 d 25~37 ℃ 1 d	2~8 ℃ 有效期内; 8~42 ℃ 3 d	2~8 ℃ 有效期内; 8~25 ℃ 3 d

大利亚、日本和其他国家以及疫苗生产厂家的上市后监测数据对 HPV 疫苗的安全性进行定期审议, 2016 年最新结论仍认为三种疫苗的安全性很好。

大部分接种对象仅有轻微的不良反应, 严重的局部或全身性不良反应很少发生, 与疫苗可能有关的严重不良事件十分罕见。常见的不良反应主要是局部疼痛、红肿; 发热是最常见的全身不良反应(约 10%)。九价疫苗与四价疫苗相比, 局部不良反应的发生率略高(90.7% 比 84.9%), 但全身不良反应如头痛、发热、恶心和疲劳等无差别。同时, 临床试验中意外怀孕女性的数据和上市后监测也均不能证明 HPV 疫苗接种与不良妊娠结局(出生缺陷、死胎、自动流产等)有关^[27]。我国开展的Ⅲ期临床试验也证明二价和四价疫苗有较好的安全性^[23], 与其他国家报道一致。

(六) 成本效果分析

成本效果评估很大程度上受疫苗价格、实施成本、HPV 感染率、疫苗接种剂次、筛查和治疗状况、保护期限、接种覆盖率等^[28]参数的影响。全球已有大量的研究证实, 在青春期前的女孩中接种预防性 HPV 疫苗通常具有较好的成本效益, 尤其在资源有限的地区, 因其他宫颈癌预防控制措施的覆盖率通常较低。九价疫苗的增量成本效益与疫苗价格、二价和四价疫苗交叉保护作用强度和持续时间等有关。

HPV 疫苗有强大的群体免疫效果, 也能降低未接种疫苗的女性和男性人群的 HPV 感染和相关疾病的发生率。因此当女孩中 HPV 疫苗接种率大于 50% 时, 将男孩纳入 HPV 疫苗接种很可能不再具有成本效益。但是, 若女孩中 HPV 疫苗的接种率不理想, 在一些情况下对男孩也进行接种可能改善成本效益。

三、WHO 对 HPV 疫苗的立场及其解读

(一) WHO 基本立场

由于宫颈癌和其他 HPV 相关疾病是全球重要公共卫生问题, 所以 WHO 再次建议将 HPV 疫苗接种纳入国家免疫规划。对未发生性生活的女孩进行接种, 将获得最佳的预防效果。已上市的三种 HPV 疫苗均有良好的安全性和有效性。

(二) 目标接种人群

WHO 建议将 9~14 岁未发生性行为的女孩作为首要接种对象, 免疫接种策略应优先保证该人群的高接种率。而且, 当 HPV 疫苗首次被纳入国家免疫规划时, 对 9~18 岁多个年龄组的女孩进行免疫接种, 由于直接和群体保护效应将获得比单一年

龄段更快更高的人群收益。只有在必要、可负担、符合成本效益以及不占用首要接种对象或有效宫颈筛查的投入资金前提下, 才推荐对次要接种对象, 即男性或 ≥15 岁的女性进行接种。

目前我国内地将 HPV 疫苗定为二类疫苗, 公民自费自愿接种。根据我国临床试验结果, CFDA 批准二价疫苗的接种人群为 9~25 岁的女性, 四价疫苗为 20~45 岁女性。一项全国多中心流行病学调查显示, 我国年轻女性初始性行为一般发生在 17 岁^[29]。因此, 结合我国文化传统和九年义务教育等社会因素, 我国学者推荐在有条件提供免费接种的地区, 将初中女生(13~15 岁)定为接种首选群体。

(三) 接种程序

WHO 推荐对 9~14 岁女孩或男孩采用 2 剂次接种(第 0、6~15 个月), 2 剂之间至少间隔 6 个月, 这将有助于节省成本和提高接种率。对首剂接种 <15 岁、第 2 剂接种 ≥15 岁的情况仍然按照 2 剂次接种。建议 2 剂间不超过 12~15 个月, 从而保证在性行为开始前快速完成接种。如果 2 剂之间间隔短于 5 个月, 需要在首剂后至少 6 个月时给予第 3 剂。对 ≥15 岁者采用 3 剂次接种程序(第 0、1~2、6 个月)。对免疫抑制和/或 HIV 感染人群, 不论是否正在接受抗逆转录病毒治疗, 都应进行 3 剂次的接种。在 HPV 疫苗接种前不需要筛查 HPV 或 HIV。

(四) 疫苗选择

现有证据表明从公共卫生学角度, 二价、四价和九价疫苗在免疫原性, 预防 HPV16/18 相关宫颈癌的效力和效果方面无差别, 三种疫苗都可预防大多数的癌症。在选择 HPV 疫苗纳入国家免疫规划时, 应考虑当地 HPV 相关公共卫生问题(宫颈癌、其他 HPV 相关癌症或生殖器疣)的负担、批准的 HPV 疫苗使用人群范围、疫苗价格、供给、免疫规划情况等。

(五) 疫苗接种推广策略

HPV 疫苗接种应该作为宫颈癌和其他相关疾病综合预防策略的一部分。除疫苗接种外, 还包括对女性进行避免危险行为、筛查、诊断和治疗的健康教育、对卫生工作者进行培训, 以及提高有效筛查和治疗服务的可及性。而且不应削减或占用开展有效宫颈癌筛查的资金。为提高疫苗接种率, 应借助与其他同年龄段疫苗同时接种的机会, 或依托学校和青少年卫生服务项目, 然而也不应该因为这些干预没有实施而推迟 HPV 疫苗接种。另外, 疫苗接种后仍需接受筛查, 因为目前的预防性 HPV

疫苗并不包含所有 HR-HPV 型别,而且疫苗对大年龄女性的保护效力低于小年龄段。

WHO 推荐所有国家开展全国范围的 HPV 疫苗接种,通过医疗保健机构、社区和/或学校相结合的策略,达到较高的覆盖率。阶段性的引入只能作为经济实力、实施能力受限国家的短期选择。在这种情况下,应优先对宫颈癌筛查可及性较差的女性给予接种。

(六)与其他疫苗同时接种和更换 HPV 疫苗类型

HPV 疫苗可以采用不同的注射器在不同注射部位与其他灭活或非灭活疫苗同时接种,例如可以考虑与破伤风-白喉疫苗的加强剂一起接种。因为对 3 种 HPV 疫苗交叉使用的安全性、免疫原性和有效性证据有限,建议尽量接种同一种 HPV 疫苗。然而,如果不知道之前接种的疫苗类型或无法获得相同类型的疫苗,可以采用其他任何一种 HPV 疫苗完成整个接种程序。

(七)特殊人群疫苗接种

(1)免疫功能不全和/或 HIV 感染者可以接种 HPV 疫苗,是安全的。(2)虽然未观察到妊娠期 HPV 疫苗接种对母亲和子代有不良反应,但由于安全性数据有限,所以妊娠期间应避免 HPV 疫苗接种。如果女性已经或准备妊娠,建议推迟接种,待妊娠期结束后再接种剩余剂次。(3)WHO 认为哺乳不是 HPV 疫苗接种的禁忌证。但安全性数据还有限,在哺乳期接种应谨慎。(4)对既往在 HPV 疫苗接种后出现严重过敏反应,或对疫苗成分过敏者不能接种 HPV 疫苗。

(八)监测及研究重点

HPV 疫苗上市后,除对安全性继续监测外,还应关注性活跃年轻女性中 HPV 型别感染率的变化,这是反映疫苗效果的一个早期指标。同时,需要通过以人群为基础的肿瘤登记来监测 HPV 疫苗接种和宫颈癌筛查对宫颈癌发病率和死亡率的影响。国外报道显示 HPV 疫苗接种能够显著降低年轻女性的 HR-HPV 感染率^[30]、高度宫颈癌前病变^[31]发生率以及人群中生殖器疣的发生率^[32]。

此外,2 剂和 3 剂次疫苗接种后,尤其是九价疫苗的长期临床效果和保护期限,针对低收入国家健康年轻女性和特殊人群(例如 HIV 感染者、营养不良青少年、疟疾感染者)的多中心研究,1 剂次接种程序的临床效果和成本效果分析,以及 <9 岁儿童 HPV 疫苗注射的免疫原性和安全性等,将是今后一

段时间内预防性 HPV 疫苗领域的研究重点。

参 考 文 献

- [1] Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2014,89(43):465-491.
- [2] Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017[J]. Wkly Epidemiol Rec, 2017,92(19):241-268.
- [3] International Human Papillomavirus Reference Center. Human papillomavirus reference clones [EB/OL] [2018-01-25]. <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.htm>.
- [4] Plummer M, de Martel C, Vignat J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis [J]. Lancet Glob Health, 2016,4(9):e609-616. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
- [5] 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.
- [6] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines[J]. Vaccine, 2012,30 Suppl 5:F123-138. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.04.108.
- [10] Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine[J]. Pediatrics, 2015,136(1): e28-39. DOI: 10.1542/peds.2014-3745.
- [11] Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study[J]. Hum Vaccin Immunother, 2016,12(1): 20-29. DOI: 10.1080/21645515.2015.1065363.
- [12] Hernández-Ávila M, Torres-Ibarra L, Stanley M, et al. Evaluation of the immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine using 2 versus 3 doses at month 21: An epidemiological surveillance mechanism for alternate vaccination schemes[J]. Hum Vaccin Immunother, 2016,12(1): 30-38. DOI: 10.1080/21645515.2015.1058458.
- [13] 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.
- [14] Kreimer AR, Sherman ME, Sahasrabudhe VV, et al. The case for conducting a randomized clinical trial to assess the efficacy of a single dose of prophylactic HPV vaccines among adolescents[J]. J Natl Cancer Inst, 2015,107(3): dju436. DOI: 10.1093/jnci/dju436.
- [15] Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three

- doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2016,17(1):67-77. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00414-3.
- [16] Zeybek B, Rodriguez A. Comparison of long term impact and clinical outcomes of reduced dose vs standard dose quadrivalent human papillomavirus vaccine in the United States: A database study[J]. *Gynecologic Oncology*, 2017,145 suppl (1):3-4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.031.
- [17] Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial[J]. *Vaccine*, 2014,32(39):5087-5097. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.06.038.
- [18] Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2009,2(10):868-878. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0031.
- [19] 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.
- [20] Malagón T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012,12(10):781-789. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70187-1.
- [21] 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.
- [22] 中华预防医学会妇女保健分会. 子宫颈癌综合防控指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017.
- [23] Zhu FC, Hu SY, Hong Y, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of AS04-HPV-16/18 vaccine in chinese women aged 18-25 years: end-of-study analysis of a randomized controlled trial[J]. *Int J Cancer*, 2014,135(11):2612-2622. DOI: 10.1002/ijc.28897.
- [24] Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014,10(8):2147-2162. DOI: 10.4161/hv.29532.
- [25] Das R. Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil™ in pre-adolescents and adolescents-10 years of follow-up. EUROGIN 2016.
- [26] Gardasil 9. Summary of Product Characteristics. [EB/OL]. [2018-1-25]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC5001-89111.pdf.
- [27] 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.
- [28] Marc B, Mark J, Marie-Claude B, et al. Modelling estimates of the incremental effectiveness & cost-effectiveness of HPV vaccination [EB/OL]. [2018-1-25]. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/07_Modelling_HPV_immunization_strategies.pdf?ua=1.
- [29] Zhao FH, Tiggelaar SM, Hu SY, et al. A multi-center survey of age of sexual debut and sexual behavior in Chinese women: suggestions for optimal age of human papillomavirus vaccination in China[J]. *Cancer Epidemiol*, 2012,36(4):384-390. DOI: 10.1016/j.canep.2012.01.009.
- [30] 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.
- [31] Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, et al. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study[J]. *BMC Med*, 2013,11:227. DOI: 10.1186/1741-7015-11-227.
- [32] Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4):519-527. DOI: 10.1093/cid/ciw354.

(收稿日期:2018-02-25)

(本文编辑:梁明修)