

# 消除子宫颈癌之 HPV 疫苗应用广东专家共识

广东省预防医学会宫颈癌防治专业委员会

通信作者:李小毛,中山大学附属第三医院,Email:lixmao@mail.sysu.edu.cn

**【摘要】** 子宫颈癌是常见的严重威胁女性健康的恶性肿瘤,实施对目标人群人乳头瘤病毒(HPV)疫苗接种是实现消除子宫颈癌目标的重要措施之一。本共识专家组一致认为 HPV 疫苗是安全有效的,接种疫苗是子宫颈癌防控的有效策略,并结合国内外接种经验和广东省实际情况的基础上,提出了一系列涉及多部门、多学科全社会共同参与的具体措施和咨询建议供有关部门决策参考,以利于提高优先推荐人群 HPV 疫苗接种率。具体包括:加强公众及医务人员子宫颈癌防控知识的健康科普教育,增强疾病预防意识,以增加疫苗信心,提高接种意愿;逐步将 HPV 疫苗纳入我国免疫规划程序,通过带量采购并大幅降低疫苗价格,多渠道增加支付途径,以提高 HPV 疫苗的可负担性;推荐低年龄段女性为优先接种人群,建议青春前期人群全程接种 2 剂次,多种渠道保障重点目标人群的 HPV 疫苗供应,以提高优先接种人群疫苗的及可及性;丰富疫苗接种场景,让接种者获得更好的接种体验,利用现代信息技术改善接种便利性;建立健全 HPV 疫苗接种与子宫颈癌筛查信息化网络互联互通,推进医联体专科联盟建设,促进区域内的三级预防联动工作;建设真实世界研究信息管理大数据研究平台,加强上市后的临床研究,探讨优化筛选更具有可操作性的子宫颈癌防控策略,为加速实现消除子宫颈癌目标提供科学依据。

**【关键词】** 子宫颈癌;人乳头瘤病毒;疫苗;专家共识

DOI:10.3760/cma.j.cn431274-20210819-00911

## Guangdong expert consensus on HPV vaccine application to eliminate cervical cancer

Cervical Cancer Prevention and Treatment Committee of Guangdong Preventive Medicine Association

Corresponding author: Li Xiaomao, The 3rd Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Email:lixmao@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Cervical cancer is a common malignant tumor that seriously threatens women's health. Human papilloma virus (HPV) vaccination in target populations is an important measure to achieve the goal of eliminating cervical cancer. This expert consensus has agreed on the effectiveness and safety of HPV vaccination, which is an effective strategy for cervical cancer prevention and control. Based on domestic and foreign experience of HPV vaccination and the specific circumstance in Guangdong Province, a series of concrete suggestions are made for decision-making consultation to improve the coverage of HPV vaccination of primary target population. In the consensus, we propose to strengthen the public and medical staffs' health science education for cervical cancer prevention and control to enhance vaccination confidence and health awareness, and increase the vaccination willingness. And gradually incorporating HPV vaccine into the immunization plan, reducing vaccine prices through purchasing in large quantities, and increasing multi-channel payment channels are recommended to increase the affordability of HPV vaccines. Women in low age group are recommended to be the priority group for vaccination. In order to ensure the accessibility of vaccines for priority groups, it is recommended that the pre-adolescent groups be given two doses throughout the course of vaccination. We suggest to enrich the vaccination scenarios, so that the recipient can get a better vaccination experience. And information technology would be used to improve the convenience of vaccination. Establishing HPV vaccination and cervical cancer screening information interconnection network are suggested to promote the construction of specialist alliances and the three-level prevention work. Besides, we also need to build a real-world research information management data research platform, and strengthen the post-marketing clinical research to optimize the feasible strategies for cervical cancer prevention and control. We hope all the above measures may provide scientific evidence for accelerating elimination of cervical cancer.

**【Key words】** Cervical cancer; Human papilloma virus; Vaccines; Expert consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn431274-20210819-00911



子宫颈癌与高危型人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 感染关系密不可分, 绝大部分子宫颈癌患者可检测到至少一种高危型别的 HPV 感染<sup>[1]</sup>。及时的 HPV 疫苗接种、高质量的子宫颈癌筛查及规范的筛查异常者的干预治疗, 是目前公认的子宫颈癌防控最佳策略<sup>[2]</sup>。当前, 我国 HPV 疫苗免疫覆盖率较低, 本共识基于子宫颈癌防控一级预防有效措施中的 HPV 疫苗接种, 对适龄女性尤其是青春前期 (9 ~ 14 岁) 优先推荐人群如何提高 HPV 疫苗接种率, 专家们依循医学证据, 结合临床实际, 从相关学科领域的具体行动方案与防控策略提出参考建议, 以利于推动广东省开展 HPV 疫苗免费接种先行先试工作, 并为我国响应世界卫生组织加速消除子宫颈癌全球战略目标中提出的“在 90% 的 <15 岁女孩中完成 HPV 疫苗全程免疫”计划, 降低子宫颈癌发病率提供可借鉴的经验。

## 1 流行病学、疾病负担及防控策略

1.1 HPV 感染流行病学 HPV 是双链环状 DNA 病毒, 分为高危型和低危型。高危型 HPV 持续性感染可引起女性生殖道癌前病变及恶性肿瘤, 低危型 HPV 感染可引起尖锐湿疣等良性病变。加泰罗尼亚肿瘤研究所 (Catalan Institute of Oncology, ICO) 2019 年公布的数据显示, 全球范围内不同地区宫颈细胞学正常妇女中总 HPV 的感染率不一致, 约为 4% ~ 30%, 子宫颈癌患者中 HPV 16 感染率最高, 为 55.2%, 其次为 HPV 18, 感染率为 14.2%, 其他型别按感染率由高到低依次为 HPV 45/33/58/31/52/35/39/59。中国宫颈细胞学正常女性人群中总 HPV 感染率为 9.7% ~ 21.8%, 其中 HPV 感染的高风险亚型主要有 HPV 52/16/58/18/31/39/51/33/45, 其感染率分别为 2.8%、2.7%、1.7%、1.1%、1.1%、0.8%、0.7%、0.5% 和 0.4%<sup>[3]</sup>。子宫颈癌患者中, HPV 16 感染率为 59.5%, HPV 18 感染率为 9.6%, HPV 58/52/33/31/59 感染率分别 8.2%、6.5%、3.5%、2.8%、2.6%<sup>[3-4]</sup>。2019 年我国一项纳入 170 万女性的流行病学调查显示, 总人群 HPV 感染率为 15.54%<sup>[5]</sup>。广东省女性总人群 HPV 感染率约为 7.3% ~ 10.6%<sup>[6-7]</sup>, 感染型别前 6 位依次为 HPV 16/52/58/18/45/6, 占有 HPV 感染型别的 69.7%<sup>[6]</sup>。HPV 检测结果阳性的女性常表现出焦虑、困惑、自责、对性伴侣的不信任等, 对患者社会心理及性心理健康造成极大困扰<sup>[8-9]</sup>。

1.2 子宫颈癌的流行病学及疾病负担 据世界卫生组织/国际癌症研究署 (World Health Organization/International Agency for Research on Cancer, WHO/IARC) 2020 年数据显示, 子宫颈癌发病率和

死亡率居全球女性癌症第四位, 大约有 60.4 万新发病例和 34.2 万死亡病例, 发病率和死亡率分别为 13.3/10 万和 7.3/10 万<sup>[10]</sup>。2020 年中国子宫颈癌新发病例数约为 10.97 万例, 死亡病例数约为 5.9 万例, 发病率和死亡率为 10.7/10 万和 5.3/10 万<sup>[11]</sup>。中国子宫颈癌发病呈年轻化趋势, 与 2000 年相比, 2000—2014 年间诊断为子宫颈癌患者的平均年龄由 53.48 岁下降为 50.32 岁, 30 ~ 64 岁人群比例由 67.21% 上升至 84.48%<sup>[12]</sup>。广东省 2012—2016 年子宫颈癌平均发病率在 14.25/10 万, 平均死亡率为 4.03/10 万, 农村发病率高于城市, 发病高峰年龄段为 50 ~ 54 岁<sup>[13]</sup>。

子宫颈癌治疗费用相对高昂, 并严重影响患者身心健康。美国新发子宫颈癌患者第一年和第二年的平均医疗费用分别为 60 828 美元和 37 721 美元<sup>[14]</sup>; 加拿大平均费用为 63 131 美元<sup>[15]</sup>。我国 2015 年多中心调查研究显示子宫颈癌患者直接经济负担则在 29 274.6 ~ 75 716.4 元人民币/例<sup>[16]</sup>。同时, 子宫颈癌会严重降低患者的生活质量, 增加患者及其家庭的心理、经济负担<sup>[17]</sup>。研究表明子宫颈癌患者半数以上生活质量评分明显下降<sup>[18]</sup>。

1.3 消除子宫颈癌的策略 WHO 在 2020 年 11 月提出加速消除子宫颈癌全球战略目标, 希望各国依靠政策导向、国家投入和全球共同努力, 走上消除子宫颈癌的道路, 我国也积极承诺全力支持 WHO 加速消除子宫颈癌战略。要达到 WHO 提出的加速消除子宫颈癌目标的策略, 主要是在 2030 年之前做到: 90% 的女孩在 15 岁之前完成 HPV 疫苗接种; 70% 的妇女在 35 和 45 岁之前各接受一次高质量子宫颈癌筛查; 90% 的癌前病变和癌症确诊患者接受规范治疗和管理<sup>[19]</sup>。

子宫颈癌发病与 HPV 感染关系明确, 有可能成为人类通过接种疫苗和筛查消除的第一个癌症。据数学预测模型推测, 如果全球 2004—2014 年间出生的女性, 即现在 7 ~ 17 岁的目标人群不接种 HPV 疫苗, 到 2094 年, 这些出生队列的子宫颈癌病例预计将达到 1 160 万例, 其中约 75% 的病例将集中于非洲与亚洲等欠发达地区, 如果在全球范围内全面覆盖接种双价 HPV 疫苗, 预计可避免约 870 万例子宫颈癌的发生<sup>[20]</sup>。

实施消除子宫颈癌行动计划将大大促进全民健康, 减少子宫颈癌疾病负担。根据广东省现有相关数据建立的静态比例预测模型显示, 如果从 2021 年起持续每年对全省 13 岁年龄段女生实施双价 HPV 疫苗接种, 接种率达到 80% ~ 90%, 预计 50 年后可使全省子宫颈癌发病率降至 4/10 万以下。如果优

化 HPV 疫苗接种策略,同时实施定期子宫颈癌筛查、筛查异常患者的规范化治疗和长期追踪管理等多方位综合方案,预计中国妇女子宫颈癌发病率可在 2050 年之前降至 4/10 万,更快达到消除子宫颈癌目标<sup>[21]</sup>。

我国目前 HPV 疫苗免疫覆盖率较低,青少年人群接种率 < 3%<sup>[22]</sup>,全人群接种率 < 6%。提升全社会人群的子宫颈癌疾病防控意识,提高 HPV 疫苗接种率是目前社会各方共同关注的亟待解决的重大公共卫生问题之一。

专家意见:子宫颈癌严重危害女性健康,HPV 疫苗接种是针对子宫颈癌病因一级预防的有效措施。推动 HPV 疫苗接种,提高重点目标人群的疫苗接种率在子宫颈癌防控体系中具有重要作用。

## 2 HPV 疫苗的有效性和安全性

目前我国境内已上市的 HPV 疫苗共有四种,分别为国产双价 HPV 疫苗(大肠杆菌)、AS04 佐剂双价 HPV 疫苗、四价 HPV 疫苗及九价 HPV 疫苗。具体疫苗信息见表 1。

### 2.1 HPV 疫苗的免疫原性

2.1.1 国产双价 HPV 疫苗(大肠杆菌) 中国首个国产 HPV 疫苗在 2019 年 12 月获批,Ⅲ期临床试验结果显示,在 18~45 岁健康女性中全程接种 3 剂次 1 个月后 HPV 16/18 中和抗体的阳转率可达 100%,42 个月后仍保持在 98.3%~100%;其桥接试验结果表明,在 9~17 岁健康女性中 HPV 16/18 中和抗体的阳转率接近 100%,其抗体几何平均滴度(Geometric Mean Titer, GMT)在 9~14 岁接种 2

剂次、9~17 岁接种 3 剂次及 18~26 岁接种 3 剂次人群中差异无统计学意义<sup>[23]</sup>。

2.1.2 AS04 佐剂双价 HPV 疫苗 一项国内Ⅲ期临床试验结果表明,9~45 岁健康女性人群在 3 剂次全程接种完成后 1 个月血清 HPV 16/18 抗体转阳率为 99.7%~100%<sup>[24]</sup>,接种疫苗后免疫应答最强的年龄段为 9~17 岁女性,其血清学抗体滴度是 18~25 岁女性的 2~3 倍,而 18~25 岁女性与 26~45 岁女性抗体滴度无显著性差异<sup>[24]</sup>。全球多中心研究结果显示,9~14 岁女性接种 2 剂次 AS04 佐剂双价 HPV 疫苗后 HPV 16/18 抗体水平与 15~25 岁女性接种 3 剂次相当<sup>[25]</sup>。

2.1.3 四价 HPV 疫苗 在我国 9~45 岁人群中的临床研究结果表明,完成 3 剂次四价 HPV 疫苗接种 1 个月后,血清 HPV 6/11/16/18 中和抗体阳转率均在 96%以上<sup>[26]</sup>。全球多中心研究结果显示,10~23 岁女性接种四价 HPV 疫苗后,血清抗体阳转率达到 99%,其中 10~15 岁女性的抗体滴度是 16~23 岁女性的 1.7~2.7 倍<sup>[27]</sup>。一项来自 9~26 岁中国人群的Ⅲ期临床试验结果也表明,在接种后 7 个月,9~19 岁女性的抗体滴度较 20~26 岁的女性更高<sup>[28]</sup>。

2.1.4 九价 HPV 疫苗 一项来自亚洲人群的Ⅲ期临床结果表明,2 519 名 9~15 岁的男孩及女孩或 16~26 岁的女性完成全程接种后 1 个月内,血清中 HPV 6/11/16/18 中和抗体的几何平均滴度与接种四价疫苗相似,九种 HPV 抗体阳转率为 97.9%~100%。98.8% 的男孩和女孩在接种后 1 个月内各

表 1 目前我国境内上市的 HPV 疫苗信息

疫苗信息	疫苗种类			
	AS04 佐剂双价 HPV 疫苗	四价 HPV 疫苗	九价 HPV 疫苗	国产双价 HPV 疫苗(大肠杆菌)
生产厂家	英国葛兰素史克	美国默沙东	美国默沙东	中国厦门万泰
商品名称	希瑞适	佳达修	佳达修 9	馨可宁
中国内地上市时间	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
全球上市时间	2007 年	2006 年	2014 年	-
重组表达系统	昆虫细胞-杆状病毒	酿酒酵母	酿酒酵母	大肠杆菌
疫苗佐剂	500 μg 氢氧化铝 50 μg 3-O-去酰基-4'-单磷酸脂 A (MPL)	225 μg 无定形羟基磷酸铝硫酸盐	500 μg 无定形羟基磷酸铝硫酸盐	210 μg 氢氧化铝
包含 HPV 抗原型别	16/18	16/18/6/11	16/18/6/11/31/33/45/52/58	16/18
相应 HPV 型别	HPV 16/18	HPV 16/18/6/11	HPV 16/18/6/11/31/33/45/52/58	HPV 16/18
LI 蛋白含量(μg)	20/20	40/20/20/40	60/40/30/40/20/20/20/20	40/20
主要作用	可预防约 70% 的子宫颈癌	可预防 70% 的子宫颈癌	可预防 90% 的子宫颈癌	可预防 70% 的子宫颈癌
预防疾病	HPV 16/18 感染引起的子宫颈癌,子宫颈原位腺癌,CIN 2/3 级,CIN 1 级	HPV 16/18 感染引起的子宫颈癌,子宫颈原位腺癌,CIN 2/3 级,CIN 1 级,HPV 6/11 感染引起的生殖系统疣	HPV 16/18/31/33/45/52/58 感染引起的子宫颈癌,子宫颈原位腺癌,CIN 2/3 级,CIN 1 级,HPV 6/11 感染引起的生殖系统疣	HPV 16/18 感染引起的子宫颈癌,子宫颈原位腺癌,CIN 2/3 级,CIN 1 级
中国内地获批免疫程序	0、1、6 月(3 剂次)	0、2、6 月(3 剂次)	0、2、6 月(3 剂次)	9~14 岁:0.6 月(2 剂次) 15~45 岁:0.1.6 月(3 剂次)
中国内地获批适用年龄	9~45 岁女性	9~45 岁女性	16~26 岁女性	9~45 岁女性
广东省中标价格(2021 年)	590 元/支	810 元/支(瓶)	1 310 元/支(瓶)	339 元/瓶(支)

注:CIN 为宫颈上皮内瘤变



型 HPV 抗体均转为阳性<sup>[29]</sup>。接种九价 HPV 疫苗后,99.6%~100%的受试者可在第一剂接种后的第 7 个月时发生血清转化,并有 77.5%~100%的受试者在第 60 个月时仍保持血清抗体阳性<sup>[30]</sup>。

## 2.2 HPV 疫苗的保护效力

2.2.1 国产双价 HPV 疫苗(大肠杆菌)来自 18~45 岁中国人群的Ⅲ期临床试验结果显示,疫苗对 6 个月以上 HPV 16/18 型持续感染的保护效力为 97.7% (95% CI:86.2%~99.9%),12 个月以上 HPV16/18 型持续感染的保护效力为 95.3% (95% CI:86.2%~99.9%)。HPV 16/18 感染相关的 CIN2+ 的保护效力为 100% (95% CI:55.7%~100%),HPV 16/18 感染相关的 CIN1+ 的保护效力为 100% (95% CI:70%~100%)<sup>[23]</sup>。

2.2.2 AS04 佐剂双价 HPV 疫苗来自中国人群的Ⅲ期临床试验结果显示,在我国 18~25 岁女性中,疫苗对 HPV16/18 型 6 个月持续感染保护效力为 94.2% (95% CI:62.7%~99.9%),且对 HPV 16/18 感染相关的 CIN2+ 病变的保护效力为 87.3% (95% CI:5.3%~99.7%)<sup>[31]</sup>。

2.2.3 四价 HPV 疫苗在中国 20~45 岁人群中,一项长达 78 个月随访的Ⅲ期临床试验结果表明,在未感染 HPV 的符合方案人群中,四价疫苗对 6 个月持续感染 HPV 16/18 的保护效力 91.6% (95% CI:66%~99%),对 HPV 16/18 感染相关原位腺癌和 CIN2+ 病变的保护效力为 100% (95% CI:32.3%~100%);对 HPV 6/11/16/18 感染相关 CIN1+ 的保护效力亦为 100% (95% CI:70.9%~100%)<sup>[32]</sup>。

2.2.4 九价 HPV 疫苗目前尚无中国境内临床研究数据,国外临床研究显示,九价 HPV 疫苗对 16~26 岁女性的 HPV 6/11/16/18 相关持续性感染和子宫颈癌的保护效力与四价 HPV 疫苗相当,九价 HPV 疫苗对 16~26 岁东亚女性亚组的 HPV 31/33/45/52/58 相关 CIN1+ 的保护效力为 100%,对 HPV 31/33/45/52/58 相关的 6 个月及以上子宫颈、阴道、外阴、肛门持续性感染的保护效力为 95.8%<sup>[29]</sup>。

2.3 HPV 疫苗的保护效果 HPV 感染通常没有明显的急性期临床症状,高危型 HPV 持续性感染的患者发展为癌前病变或子宫颈癌往往需要数年甚至数十年时间。目前的真实世界研究数据充分证明了 HPV 疫苗对 HPV 感染相关的短期、中期及长期临床病变的保护效果。

2.3.1 对 HPV 感染的预防效果 一项 Meta 分析纳入 20 项研究,对 AS04 佐剂双价及四价 HPV 疫苗

上市以来的预防效果进行分析,其结果显示,在 9 个疫苗接种率 $\geq 50\%$ 的国家中,13~19 岁女性人群的总 HPV 16/18 型感染率下降 68%;而在疫苗接种率 $< 50\%$ 的国家,13~19 岁女性人群的总 HPV 16/18 型感染也减少了 50%<sup>[33]</sup>。

意大利一项四价 HPV 疫苗的真实世界研究纳入 2012—2014 年共 2 793 名 18~50 岁意大利女性(其中 18~30 岁女性共 1 314 名,该部分女性符合疫苗接种项目要求),结果显示,在 18~30 岁女性中,接种四价 HPV 疫苗者其 HPV 16/18 感染率较未接种者降低了 89%<sup>[34]</sup>。加拿大一项对四价疫苗使用 10 年的真实世界研究综述表明,在 17~29 岁女性中,接种四价 HPV 疫苗者其 HPV 16/18 型的感染率较未接种者降低了 86%<sup>[35]</sup>。

2.3.2 对生殖器疣的预防效果 一项对全球 2007—2014 年间四价 HPV 疫苗真实世界保护效果的 Meta 分析结果显示,接种四价 HPV 疫苗可使 15~19 岁女性生殖器疣发病率下降 31%。HPV 疫苗接种率与生殖器疣发病率之间存在负相关关系,高接种率地区女性的生殖器疣发病率降低程度大于低接种率地区女性(61% vs 14%)。受益于群体保护作用,未接种疫苗的男性人群的生殖器疣发病率也明显下降,15~19 岁男性人群发病率下降 34%,20~35 岁男性下降 18%<sup>[33]</sup>。一项纳入 58 个四价 HPV 疫苗真实世界研究的 Meta 分析结果显示,HPV 疫苗对低年龄段女性的保护效果更好。全程接种 3 剂次四价 HPV 疫苗对生殖器疣的保护效果尤为显著,10~16 岁瑞典女性人群中接种 3 剂次、2 剂次和 1 剂次的受试者的生殖器疣发病率在接种疫苗 4 年后,分别下降 82%、71% 和 69%<sup>[36]</sup>。

2.3.3 对子宫颈癌前病变的预防效果 一项对 2014—2018 年间全球 HPV 疫苗真实世界保护效果的 Meta 分析结果显示,接种 HPV 疫苗 5~9 年后,CIN2+ 的发生率在 15~19 岁女性中显著下降 51%,在 20~24 岁女性中下降 31%<sup>[37]</sup>。

2.3.4 对子宫颈癌的预防效果 一项来自瑞典的大型真实世界研究在 2006—2017 年间追踪了近 170 万名 10~30 岁女性,结果显示,与未接种四价 HPV 疫苗者相比,接种至少 1 剂四价 HPV 疫苗可使 17~30 岁女性人群的浸润性子宫颈癌发病风险降低 55%,而在 17 岁之前接种疫苗的女性获益更显著,浸润性子宫颈癌发病风险降低了 88%<sup>[38]</sup>。一项来自丹麦的大型真实世界研究在 2006—2019 年间追踪了近 86.8 万名 17~30 岁女性,结果显示,相比于未接种疫苗的女性,在 $\leq 16$  岁和 17~19 岁接种四价 HPV 疫苗的女性,患子宫颈癌的相对风险分

别下降了 86% 和 68%<sup>[39]</sup>。

**2.4 HPV 疫苗的免疫持久性** 北欧一项研究评价了四价 HPV 疫苗接种后的长期效果及免疫原性,结果显示 16~23 岁女性接种四价 HPV 疫苗 14 年后,血清 HPV 6/11/16 或 HPV18 中和抗体阳性率仍 > 90%,对 HPV 16/18 相关的高级别宫颈病变可提供 ≥14 年的持续保护<sup>[40]</sup>。AS04 佐剂双价 HPV 疫苗随访 12 年结果显示,抗 HPV 16/18 血清抗体水平仍保持稳定,持续高于自然感染相关抗体水平<sup>[41]</sup>。一项对九价 HPV 疫苗的研究数据表明,16~26 岁女性人群接种 8 年后,九种 HPV 型别血清阳性率仍然保持在 90% 以上,且未发现相关 HPV 型别的高级别宫颈病变突破感染病例<sup>[42]</sup>。

**2.5 HPV 疫苗的安全性** 有关国产双价 HPV 疫苗(大肠杆菌)、AS04 佐剂双价 HPV 疫苗、四价 HPV 疫苗在中国人群的 III 期临床研究结果均显示,疫苗组与对照组的一般不良事件的发生率相当<sup>[23,31,43]</sup>。不良反应以注射部位为主,常见为接种部位疼痛、肿胀、红斑、瘙痒和硬结,全身不良反应均较为轻微。尚无我国境内人群接种九价 HPV 疫苗的临床研究报告,但亚洲受试者接种九价 HPV 疫苗的数据分析表明,九价 HPV 疫苗在亚洲受试者中耐受性良好<sup>[29]</sup>。

美国疫苗不良事件报告系统综合的 2009—2017 年不良事件报告数据显示,AS04 佐剂双价 HPV 疫苗不良事件的报告率为 33.3/10 万剂,其中,严重不良事件报告率为 1.4/10 万剂<sup>[34]</sup>,与临床研究结果相似。美国疾病预防控制中心报告显示,接种四价 HPV 疫苗的 160 万余剂次中,未增加美国接种不良事件的发生风险<sup>[44]</sup>。一项覆盖 6 个国家、250 万名 HPV 疫苗受试者的关于 HPV 疫苗上市后安全性的数据结果表明,九价 HPV 疫苗的耐受性良好,未发现由于九价 HPV 疫苗的接种而导致的不良事件发生率的升高<sup>[45]</sup>。迄今为止的上市后长期监测数据显示,AS04 佐剂双价 HPV 疫苗、四价 HPV 疫苗、九价 HPV 疫苗的安全性耐受性良好。全球疫苗安全咨询委员会(The Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS)先后在 2007、2008、2009、2013、2014 和 2015 年多次对 HPV 疫苗安全性进行审核评估,2017 年发表新一轮的评估意见,认为 HPV 疫苗具有非常好的安全性,2017 年的 WHO 立场文件也再次肯定了 HPV 疫苗的安全性<sup>[46-48]</sup>。

**2.6 HPV 疫苗接种推荐年龄** 研究数据表明,青春前期(9~14 岁)女性接种 HPV 疫苗产生的抗体水平更高,且此年龄段基本没有 HPV 暴露,对宫颈癌前病变及宫颈癌的预防效果更好<sup>[33,37-39]</sup>。

WHO 在 2017 年 HPV 疫苗立场文件中建议,9~14 岁未发生性行为的女孩为 HPV 疫苗的首要推荐接种对象,优先保证该人群的高接种率可获得更高的人群保护<sup>[48]</sup>。美国免疫实践咨询委员会(ACIP)和美国妇产科医师协会(ACOG)推荐 HPV 疫苗的最佳目标年龄为 11~12 岁。英国推荐接种 HPV 疫苗的最佳年龄为 12~13 岁<sup>[49]</sup>。德国的疫苗接种常设委员会(STIKO)建议 9~14 岁的所有女孩和男孩接种 HPV 疫苗<sup>[50]</sup>。

中国一项纳入 7 个城市 78 400 名大学生的横断面调查研究显示,在 10 164 名有过性行为的大学生中,初次性行为的平均年龄为 20.14 岁,初次性行为年龄 < 19 岁的大学生占比 39.94%,其中初次性行为年龄 15~19 岁占比达到 37.31%。国家卫生计生委发布的《中国家庭发展报告 2015》中提到,青少年首次性行为的平均年龄为 15.9 岁<sup>[51]</sup>。在初次性行为之前或 HPV 暴露之前,接种 HPV 疫苗可获得更好的保护。国产双价 HPV 疫苗(大肠杆菌)在不同年龄女性中的免疫原性研究显示,接种疫苗后产生的抗体水平与年龄呈负相关,接种年龄越低,接种疫苗后诱导出的抗体水平越高<sup>[52]</sup>。

专家意见:HPV 疫苗安全有效,推荐 9~26 岁女性积极接种 HPV 疫苗,强烈推荐青春前期女性作为重点目标人群应优先接种 HPV 疫苗,推荐 27~45 岁有条件的女性接种 HPV 疫苗。

### 3 HPV 疫苗国外接种经验及国内接种现状

将 HPV 疫苗接种纳入国家免疫规划是提高 HPV 疫苗免疫覆盖率的有效手段<sup>[18]</sup>,截止到 2020 年 10 月,已有 110 个国家和地区将 HPV 疫苗纳入或部分纳入国家免疫规划<sup>[53]</sup>,纳入免疫规划的国家全程接种率平均为 53%,其中 22 个国家 HPV 疫苗全程接种率达到 75% 以上<sup>[54]</sup>。

澳大利亚作为最早将 HPV 疫苗纳入国家免疫规划的国家,从 2007 年开始对 12~26 岁女性接种四价 HPV 疫苗,到 2013 年 HPV 疫苗接种对象扩大至 12~15 岁男性,从 2018 年开始改用九价疫苗进行接种。HPV 感染及相关癌症流行病学调查显示,接种疫苗后,澳大利亚总人群高危型 HPV 感染率从 47% 下降至 34.9%,且 HPV 接种人群的高危型 HPV 感染率明显低于未接种人群(34.4% vs 44.3%)<sup>[55]</sup>。在有效实施子宫颈癌筛查与 HPV 疫苗接种后,澳大利亚的子宫颈癌发病率和死亡率一直保持在较低水平,分别为 7.4/10 万和 1.8/10 万<sup>[56]</sup>。一项澳大利亚的研究纳入其现有的国家免疫规划实施计划数据建立预测模型,结果显示预计到 2028 年,澳大利亚的年龄标准化的子宫颈癌年发

病率将下降到  $<4/10$  万,有望成为世界上首个消除宫颈癌的国家<sup>[56]</sup>。

瑞典 2006—2011 年期间逐步引入了 HPV 疫苗接种国家免疫规划,在 2017—2018 年,瑞典的女性 HPV 疫苗免疫覆盖率从 2008—2010 年的 10.7% 迅速提高至 82.1%,而 HPV 16 感染率则由相应的 34.7% 显著下降至 16.7%<sup>[57]</sup>。瑞典从 2006—2017 年宫颈癌累积发病率未接种疫苗人群(94/10 万)显著高于接种疫苗人群(47/10 万)<sup>[38]</sup>。

我国 HPV 疫苗接种率目前仍然很低,一项纳入来自中国 30 个省会城市的  $>4\ 000$  名成年女性的调查研究显示,HPV 疫苗在我国获批 3 年后,18~45 岁女性中仅有 3.1% 全程接种了 HPV 疫苗<sup>[22]</sup>。广东省内适龄女性 HPV 疫苗接种率同样很低,对广州市在校大学生调查研究发现,完成 3 剂 HPV 疫苗接种率仅为 0.73%。完成 AS04 佐剂双价、四价、九价 HPV 疫苗全程接种率分别为 0.25%、0.46% 和 0.02%<sup>[58]</sup>。创造条件将 HPV 疫苗接种纳入国家免疫规划,可快速实现 WHO 提出的消除宫颈癌 2030 年行动策略之一——90% 的女孩在  $<15$  岁完成 HPV 疫苗全程接种。

对广州市初中生家长对其子女接种 HPV 疫苗接受情况的调查表明,担心疫苗安全性、疫苗有效性以及认为子女感染风险低等因素,是父母不愿其子女接种 HPV 疫苗的主要原因<sup>[59]</sup>。如果将 HPV 疫苗纳入公共卫生服务免疫规划项目,加强卫生健康部门和教育部门的工作协调,开展以学校为中心的宫颈癌一级预防知识宣教,将有利于推动疫苗接种工作的顺利开展,提高青春前期女性 HPV 疫苗接种覆盖率。

专家意见:将 HPV 疫苗接种纳入国家免疫规划是提高重点目标人群 HPV 疫苗免疫覆盖率的有效手段,建议创造条件逐步将 HPV 疫苗纳入免疫规划,并开展以学校为中心的多部门协调的宫颈癌一级预防工作。

#### 4 提高 HPV 疫苗接种率的广东专家建议

现代化最重要的指标之一就是人民健康,预防是最经济有效的健康策略,在 2019 年启动的“健康中国行动”妇幼健康促进行动章节中,指出宫颈癌高发态势仍未扭转,提出了关爱女性、促进健康、预防疾病的倡议。2020 年,WHO 加速消除宫颈癌目标中呼吁全球应提高“疫苗、筛查与治疗”的比例,2030 年分别达到“90-70-90”目标,从而走向消除宫颈癌道路,实现消除宫颈癌的全球战略目标。

HPV 疫苗接种是宫颈癌防控中的重要措施。真实世界研究数据证实,接种 HPV 疫苗能够有效降

低子宫颈癌的发生。通过疫苗接种形成较高的人群免疫水平,构筑免疫屏障,预防 HPV 感染,减少宫颈癌新发病例,以达到宫颈癌防控的最佳效果,应加大对 HPV 感染相关疾病和 HPV 预防性疫苗的宣传教育力度,制定合适的 HPV 疫苗接种政策与防控策略。根据广东省经济社会发展的具体情况可先行先试积累经验,探索建立适龄女性 HPV 疫苗免费接种机制纳入广东省妇女发展规划(2021—2030 年)组织实施,积极推进 HPV 疫苗纳入公共卫生服务免疫规划,不断提高妇女健康和生活质量。专家建议在政府主导下卫生健康和教育等有关部门的不同学科之间加强协调并调动社会多方力量积极参与,共同努力,提升群众子宫颈癌疾病防控意识,加快提高广东省重点目标人群 HPV 疫苗接种率,降低子宫颈癌发病率,以加速实现消除宫颈癌战略目标。

#### 4.1 加强健康教育工作

4.1.1 公众教育 个人是自身健康的第一责任人,家长和监护人是儿童少年健康的第一责任人。加强公民的健康教育,使其充分了解子宫颈癌的严重危害、子宫颈癌与 HPV 感染的关系、HPV 感染的潜在风险,提倡健康的生活方式以提高身体免疫力,保持积极向上的乐观心态,参加全民健身运动增强体质,提升自身的健康意识,养成良好的生活卫生习惯,采取有全程保护措施的安全性行为以减少感染的风险,从正确的渠道获取医学保健信息,及时接种 HPV 疫苗,定期做好子宫颈癌筛查,尽早采取行动以保障自身及家庭利益最大化,对预防子宫颈癌至关重要。

充分发挥传统媒体和新媒体的特色优势,利用报纸、广播、电视、网络等多种新闻传播媒体平台,开展与卫生健康、疾病预防与控制系统的合作项目,通过“互联网+”等信息化渠道促进科普能力提升,推动 HPV 感染相关疾病的正确认知和预防接种的重要性在社会公众中传播。动员社会各方力量参与,通过妇联、工会、共青团、街道、社区、学校等组织途径定期向社会公众开展 HPV 疫苗接种和子宫颈癌防控相关知识的科普讲座,尤其是开展以学校健康教育为主体的公众健康教育,青春前期女性基本上为在校中小学学生,入学教育课程设计应重视对学生家长进行 HPV 感染危害性和疫苗相关知识的宣教,女性在初次性行为之前全程接种 HPV 疫苗是预防子宫颈癌的最好方法。科学完善的学校健康教育可以有效提高学生群体这个 HPV 疫苗接种的重点人群对子宫颈癌防控知识的认知水平,增加个人对于 HPV 疫苗接种的积极性,提高接种意愿,加快推动疫苗接种。

有效利用城乡三级医疗预防保健网,妇幼保健等组织的健全网络系统,改善农村、社区等基层公共卫生机构环境,关注农村女性的宫颈癌防控知识宣传教育工作,加强个人卫生防护措施,普及疫苗知识,提升农村女性的 HPV 疫苗接种意识。利用医疗系统的专家影响力,及时对宫颈癌患者家属推介健康处方,进行宫颈癌防控知识的宣教,会起到事半功倍的效果。还可增设医疗专家线上宫颈癌防控知识的科普教育以及疫苗接种咨询门诊,为公众提供便利的医学专业咨询途径。

公众健康科普教育是提高全民健康素养的重要举措,可以采用群众喜闻乐见的方式,设立宫颈癌防控形象大使与宣传大使,制作 HPV 疫苗科普宣传小册子、彩页;运用针对青少年的宣传教育平台、新媒体平台、青年志愿者服务等多方联合宣传的多种形式,以动画宣传片、短视频等方式进行宣传。利用国际 HPV 知晓日、全国儿童预防接种宣传日、世界卫生日、三八妇女节、五四青年节、七夕情人节、国际护士节、中国医师节等开展义诊科普讲座活动,以增加宣传密度,引起公众持续关注,提高 HPV 疫苗及 HPV 相关疾病知识的信息覆盖面。提高受种者或其监护人对媒体信息真实性、客观性和科学性的辨别能力,通过掌握正确预防接种知识,鉴别谣言和不实的报道,减少对 HPV 疫苗和预防接种工作的不必要恐慌。

**4.1.2 医务人员教育 加强医防融合。**医务人员是多数受种者的重要信息来源,提高医务人员对 HPV 疫苗推荐率,有利于提高目标人群的疫苗免疫覆盖率。采取多种举措推动医疗系统相关工作人员从“以治病为中心”向“以健康为中心”的行为模式转变,利用临床医疗专家的专业能力和个人社会影响力,来推动疾病预防与控制工作在社会的广泛开展,建立医疗系统内部的激励机制来引导医疗卫生临床专家花更多时间和精力去热心开展以防病为主的科普知识讲座。

坚持贯彻以预防为主的卫生工作方针,防治结合。宫颈癌防治行动中在去除宫颈癌存量的同时要更加注重减少宫颈癌增量的工作,接种 HPV 疫苗可最大程度地减少宫颈癌新发病例。增强医务人员对于 HPV 疫苗接种的疾病预防意识,促进临床医生及时向适龄接种人群进行全面、科学、客观、公正的疫苗接种推荐。

实际上多数临床医生对疫苗相关知识缺乏系统培训,临床医生本身对于 HPV 疫苗的信心以及对 HPV 疫苗有效性、安全性的了解程度,将会极大影响受种者对于 HPV 疫苗接种者的信任程度。有必

要在医疗系统对临床医生定期进行宫颈癌防控相关知识的业务培训,经常性地举办宫颈癌防控与疫苗接种的相关学术研讨会议,加强医疗系统临床医生的自身认知水平,有效推动宫颈癌防控系统的运作。

有针对性地系统规范培训社区卫生服务机构的全科医生,不断提高医疗卫生服务质量和水平。医务人员还需学习应对疫苗犹豫相关知识,采取有效的沟通方式,有针对性地及时消除受种者的思想顾虑,提高受种者对 HPV 疫苗受益的认可,客观认知疫苗接种的风险。

HPV 疫苗具有良好的免疫原性、保护效果和安全性,建议开设有针对性的 HPV 疫苗接种专门培训课程,尤其是在接种门诊的操作过程中,相关医务人员针对疾病、疫苗简介、接种建议、疑似预防接种异常反应(adverse event following immunization, AEFI)、注意事项,对受种者或者其监护人进行充分告知,使受种者或其监护人了解疫苗预防宫颈癌的知识和预防接种的认识,从而及时接种,提高接种率;使受种者或其监护人了解接种流程,体验更优质的预防接种服务,了解疫苗接种注意事项,及时发现并正确处置接种后的不良反应,保障受种者的安全。

#### 4.2 提高 HPV 疫苗的可负担性

**4.2.1 政府投入与政策支持建议** HPV 疫苗免疫覆盖率 > 70% 的绝大多数国家都是通过将 HPV 疫苗纳入国家免疫规划,进行青春前期人群免费接种来实现的。目前对 HPV 疫苗接种的支付意愿和成本负担是造成 HPV 接种率低的原因之一。HPV 疫苗过高的价格使得公众即使知道疫苗的良好保护效果,也可能由于疫苗接种所需承担的经济成本过高而推迟或决定不接种疫苗。宫颈癌防控行动应坚持政府主导,部门持续推进,优化防控措施,建议相关部门协调出台 HPV 疫苗接种鼓励政策,例如进行接种财政补贴或免费提供疫苗,促进疫苗接种率的提高。

建议有关部门制定政策争取将 HPV 疫苗纳入基本公共卫生服务内容的免疫规划,推动初次性行为之前的 < 15 岁的低年龄段女孩免费接种工作。专家建议优先选择以 12 ~ 13 岁年龄段(初一在校女学生)开展免费接种最为合适,13 ~ 14 岁(初二、初三在校女学生)进一步查漏补种,有利于尽快实现重点目标人群的青春前期女孩 HPV 疫苗全程接种率达到 90% 的宫颈癌防控策略。

目前客观存在各地区经济发展不平衡的现象,各级政府可根据当地经济发展与财政收入水平制定相应的接种鼓励政策。如在经济较为发达的珠三角

地区,可由地市财政承担纳入免疫规划范围内的 HPV 疫苗全部费用,还可进一步为积极推荐接种人群的 16~26 岁女性接种 HPV 疫苗提供一定的费用减免支持政策,适当减少 HPV 疫苗接种的个人成本负担;在粤西、粤北等经济欠发达地区,可由省市两级财政共同承担纳入 HPV 疫苗免费接种范围内的疫苗费用,省级财政按合适比例适当补贴县级地方财政,以达到提高 HPV 疫苗接种率的目的。

**4.2.2 支付途径** 探索多种支付途径,保障接种经费有效支出,提高所有适龄女性 HPV 疫苗接种率。疾病的有效预防将节省未来医疗费用的总体支出。探索将 HPV 疫苗接种纳入医保的渠道,比如将 16~26 岁积极推荐接种人群的 HPV 疫苗费用纳入医保报销支付范畴,允许这部分人群通过医保支付 HPV 疫苗费用。可根据各地区医保收支情况制定不同的医保支付政策,适当考虑政府专项经费的使用与投入,从未来的医保费用中预支一笔费用设立宫颈癌防控专项经费,提前用于 HPV 疫苗费用的支付。倡议各类医疗保险公司、公益基金慈善组织、民间社会团体积极参与宫颈癌防控的疫苗接种工作,开展多种形式的慈善活动,鼓励企业参与社会公益事业,对 HPV 疫苗接种进行一定额度的公益捐赠或商业支付,从而多途径实现 HPV 疫苗接种费用的减免。

**4.2.3 提高 HPV 疫苗产能,大幅降低 HPV 疫苗定价** 我国现上市的 HPV 疫苗产能明显不足,疫苗销售价格过高,不利于 HPV 疫苗的大规模推广接种。因此,应从提高 HPV 疫苗厂家生产效能、降低生产成本入手,推动企业在可持续发展的基础上履行社会责任,降低 HPV 疫苗定价。同时,政府可根据人口统计数据,结合教育部门初中入学登记在册中学女生人数,有计划地安排进行 HPV 疫苗的带量集中采购,比如政府规划将某个年龄段人群(13 岁)纳入免费接种,疾控系统采购相应数量的 HPV 疫苗用于当地适龄人群免费使用。通过疫苗招采模式来降低疫苗价格,保障 HPV 疫苗生产使用数量的可预期,期望价格在相对合理稳定的基础上逐年降低,实现社会企业共赢局面。

目前从 HPV 疫苗上市供应商数量和低年龄段目标人群获批的免疫程序考虑,只能选择国产双价 HPV 疫苗(大肠杆菌)单一来源的采购,价格谈判时是难以达到政府一方的降价期望值,建议国家通过政策引导帮扶,统筹协调加强基础研究,不断提高科技创新能力,鼓励更多的疫苗相关企业参与 HPV 疫苗的研发和生产,加快 HPV 疫苗上市,保障 HPV 疫苗供应,扩大产能减少成本,提高 HPV 疫苗可及性。

假定广东省通过带量采购方式,将国产双价疫苗价格降低 20%,且 13 岁女孩全程接种率达 90%,测算数据显示可使每挽救 1 例宫颈癌所致伤残调整寿命年的增量成本/人均生产总值比值(incremental cost-effectiveness ratio/gross domestic product, ICER/GDP) < 0.5,按照 WHO 对干预措施经济学评价阈值, ICER/GDP < 1,说明具有高度良好的成本效果,我们认为将 HPV 疫苗纳入公共卫生服务免疫规划是宫颈癌防控行动中的优选方案。

#### 4.3 提高 HPV 疫苗的可及性

**4.3.1 关于 HPV 疫苗适用人群范围与接种程序的修订** 我国目前批准上市四种 HPV 疫苗,双价和四价的适用人群范围为 9~45 岁,其中九价疫苗与国际标准不统一,目前九价 HPV 疫苗尚未包含 9~15 岁人群,导致有部分女性因考虑到其他疫苗覆盖范围不够广,而推迟 HPV 疫苗的接种时间,从而影响 HPV 疫苗的最佳保护效果。初次核心性行为之前的青春前期(<15 岁)女性为强烈推荐的 HPV 疫苗优先接种人群,鉴于我国 HPV 疫苗生产产能尚不足,基于亚洲人群的免疫桥接试验显示,9~15 岁的女孩或 16~26 岁的女性完成全程接种后 1 个月内,血清中各型别 HPV 抗体阳转率为 97.9%~100%,九价疫苗对 9~15 岁人群具有良好免疫原性<sup>[30]</sup>。因此,可考虑将九价 HPV 疫苗的覆盖人群扩大到 9~26 岁人群,以增加最佳接种人群的可选疫苗种类,缓解低年龄段人群 HPV 疫苗供应不足的压力。

四种 HPV 疫苗免疫程序中除国产双价 HPV 疫苗(大肠杆菌)目前在 9~14 岁获批接种 2 剂次外,其余三种疫苗在所有年龄段均需接种 3 剂次。而已有多个研究结果显示,对于 AS04 佐剂双价、四价及九价 HPV 疫苗,低年龄段女孩接种 2 剂次后的抗体阳转率和抗体滴度水平均与接种 3 剂的年轻女性相当<sup>[60-62]</sup>。因此,我们推荐对 9~14 岁的青春前期人群免疫程序均改为接种 2 剂次即可,这样既达到良好免疫原性和保护效果,更重要的是节省了有限的疫苗资源,以较小的经济成本获得更大的社会效益,可使数量有限的疫苗供应更多的优先接种人群,缓解 HPV 疫苗供应不足的压力,以提高疫苗接种率。

**4.3.2 鼓励成人接种场景多样化,增加疫苗接种的便利性** 建立在儿童预防接种基础上的我国预防接种门诊是以社区卫生服务中心为主,接种渠道较为集中,容易导致受种人流量大,受种者预约困难,从而导致成人疫苗接种便利性下降,在一定程度上阻碍了部分意向人群去接种 HPV 疫苗。因此,可以考虑丰富 HPV 疫苗的接种渠道,如通过加强成人接种门诊的建设,分流社区卫生服务中心的儿童疫苗接

种压力,有计划地倡导在妇幼机构宫颈疾病防治中心、体检中心、综合医院子宫颈癌诊治专科等建立 HPV 疫苗成人接种门诊。

在现有的信息化建设基础上,进一步健全完善 HPV 疫苗接种预约系统,以便群众可精确获取疫苗种类、有无供货情况等重要信息,且在预约第二剂时,可在货源不充足时实名登记,选择想要接种的地点,等待分配。比如利用现代信息技术开发相关应用程序,设立成人接种门诊的导航地图等应用程序,在应用程序上置入成人接种门诊和社区卫生服务中心等接种点位置,方便查询,增加疫苗接种的便利性。应促进成人 HPV 疫苗接种的预约制,鼓励建立数字化,实行门诊叫号信息化管理,全流程持续改进优化,在规范安全的基础上,便于操作,尽量方便群众。

与儿童不同的人群可能需求不一样的接种场景,成人接种门诊可以让成人预防疾病获得更好的疫苗接种体验,有利于疫苗接种意愿的提高。成人接种门诊的建设还有利于成人相关疫苗的管理和服务规范化、标准化。单独设立的成人接种门诊可根据成人疫苗的需求量和种类进行充足而不过多的储备,可以有效保障疫苗的有效性和使用的正确性。

**4.3.3 探索建立以学校为中心的接种渠道** HPV 疫苗的优先接种人群为初次性行为之前的 9~14 岁青春前期女孩,也就是在校的中小學生,加强以学校为中心的健康知识宣教力度,增加重点人群的接种渠道,可最大程度地覆盖最佳接种人群,提高 HPV 疫苗的接种率。

建议在学校开设宣传教育课程,组织经培训的医务人员进校园宣讲子宫颈癌预防知识,多渠道多形式提高师生和家长对疫苗接种的认知和理解,提高学生家长的主动防病意识,为适龄学生登记建立 HPV 疫苗接种的花名册,在监护人和学生知情、同意、自愿的原则下,每学期定期派预防接种人员稳妥有序地对在校学生进行 HPV 疫苗的接种,或统一组织到学校所在地的疫苗接种机构进行接种。设专人及时统计接种信息,并进行召集、管理和随访,保障学生的全程、及时、安全接种。

接种前应询问受种者的健康状况,在充分告知疫苗的效用、可能的不良反应及接种注意事项后,由法定监护人签署知情同意书。尽管 HPV 疫苗上市后的长期监测中证实健康的青春前期女性接种 HPV 疫苗是安全的,但学生和家長,尤其是接种人员仍要注意疫苗接种有发生严重不良反应的可能性。配备充足优良的医疗救护资源,做好接种后的观察,注意不良事件的发生,尤其是对疑似预防接种

严重异常反应者应及时有效处置。如 HPV 疫苗接种过程中发生群体性疑似预防接种异常反应,医务人员应优先临床救治处理,并及时组织有关部门专业人员进行调查诊断,并与接种者良好沟通,保证信息的通畅,妥善处置,消除误解与恐慌。

重视对校医的相关疫苗知识的专题知识教育和业务人员培训,增强其接种意识和疫苗知识水平。预防接种告知时,对疫苗的品种、作用、禁忌、可能出现的不良反应等注意事项应充分沟通,同时要客观告知通过疫苗接种可以明显降低患子宫颈癌的风险,但仍不能达到百分之百的保护作用。

我们相信 HPV 疫苗接种的整体收益远大于风险这一科学理念。政府如果将 HPV 疫苗纳入基本公共卫生服务内容的免疫规划,可大幅增加适龄接种人群的疫苗可及性,重视增加以学校为中心的接种渠道,是促进重点目标人群 HPV 疫苗接种率提高的重要方法之一。

#### 4.4 减少疫苗犹豫,增加 HPV 疫苗的信任度

WHO 归纳疫苗犹豫的三大原因为信任度、自满情绪和便利性。信任度指对疫苗安全性、有效性、卫生系统和接种人员的信心;自满情绪指对疾病危害的估计不足和对疫苗使用必要性的怀疑;便利性指疫苗供应能力、疫苗价格接受度、预防接种服务可及性等。

及时有效减少或消除疫苗犹豫,是推动疫苗接种过程中的重要环节。教育部门、卫生健康部门与妇联等政府职能部门,医务人员、预防接种工作者以及相关领域专家从不同角度共同努力,广泛开展 HPV 疫苗接种相关健康知识宣教,应对公众疫苗犹豫,提高 HPV 疫苗接种率,以大幅度减少子宫颈癌新发病例,保障女性身心健康。

严格实施《疫苗管理法》,完善疫苗研制、生产、流通和预防接种等全过程监管体制,充分进行 HPV 疫苗接种的知情告知,及时进行 HPV 疫苗接种的风险沟通,持续监测 HPV 疫苗上市后的安全性,增强医务人员对 HPV 疫苗的信心,正确地向受种者传递 HPV 疫苗相关的知识,及时减少或消除疫苗犹豫,是提高 HPV 疫苗接种率、尽快实现子宫颈癌防控目标的重要内容。

#### 4.5 重视 HPV 疫苗接种后的子宫颈癌筛查工作

子宫颈癌是病因明确并可有效预防的恶性肿瘤,HPV 疫苗接种是消除子宫颈癌的第一道防线,目前 HPV 疫苗只可预防大约 70%~90% 的子宫颈癌,因此疫苗接种后仍不能忽视子宫颈癌筛查管理。尤其是目前 HPV 疫苗产量不足的情况下,高年龄段女性疫苗接种覆盖率低又有可能已经发生了 HPV

暴露,妇联、街道等基层政府单位主动参与组织配合医疗机构的宣传工作,对辖区内符合宫颈癌筛查条件的妇女进行督导和管理。

加强基层医院宫颈疾病专科门诊建设,利用新一代信息技术、网络化传输、云计算、云储存、人工智能等,开发宫颈癌筛查产品,以提高基层医院的筛查准确率。筛查异常的女性应及时转诊到有条件的医疗机构进行规范化分流诊治,并做好登记追踪随访工作,各大医疗机构应按规定及时收治确诊的宫颈癌患者。宫颈癌是可防可控的,虽然任重而道远,只要采用科学的方法积极行动起来,关键在接种疫苗与定期筛查相结合,就能尽快实现消除宫颈癌的目标。

对于某些基层边远地区医疗技术相对资源匮乏,出现局部看病难的现象与问题,我们可针对肿瘤患者会在一定范围内向大医院流动集中的就医特点,加强区域医疗中心建设,引进与培养学科带头人,增强优质医疗服务供给能力,建议利用现有大型医院的人才设备技术优势,鼓励各级医疗机构通过构建医联体、医共体、医院集团、专科联盟等,推动医疗卫生工作重心下移,积极搭建远程医疗平台,实现远程会诊,通过技术帮扶、人才培养、学术交流、专项技术培训、适宜技术推广、义诊宣教活动等多种形式,鼓励引导优质医疗卫生资源下沉,建立双向转诊绿色通道,提供优质、高效、便捷的医疗服务模式,来解决相关的临床问题。依托专科联盟等形式来简化转诊流程,做到癌前病变患者早发现、早诊断、早治疗,登记追踪随访长期管理,大型医院及时收治基层单位发现的宫颈癌患者,并得到规范化个性化有效治疗。

**4.6 建立 HPV 疫苗接种与宫颈癌筛查信息化网络** 信息化建设对提高 HPV 疫苗接种率和管理宫颈癌筛查具有重要作用。信息化网络的建设有利于加强对于 HPV 疫苗的统筹规划、信息统计、反馈、交流与监管等,同时有利于追踪 HPV 疫苗接种后在真实世界产生的实际效果。宫颈癌的综合防控是一项需多方合作的长期工作,高效性的信息化网络管理有利于加强各级卫生健康管理部门、教育部门、疾控系统、妇幼系统、医疗机构等之间的信息交流,便于统一协调管理。同时有利于监测 HPV 疫苗在真实世界应用的有效性和安全性,及时发现问题。依托广东省疫苗流通和接种管理信息系统,接种时,通过扫码登记可做到 HPV 疫苗最小包装和接种信息关联,接种信息和个人健康档案关联,以受种者接种记录为基础单元,实现接种信息采集管理数字化。可实时掌握全省各类人群的 HPV 疫苗接种信息,并

通过系统对相关信息进行统计和分析,生成相关报表。

按照《全国疑似预防接种异常反应监测方案》要求,建设省内疑似预防接种异常反应监测系统。以疑似预防接种异常反应个案为基础单位,实现对个案及相关信息的采集、审核、信息订正、修改、浏览、统计、预警、可视化等功能,并实现与国家免疫规划信息管理系统、全省预防接种服务子系统、全省疑似预防接种异常反应保险补偿平台等信息互联互通。

建设筛查异常患者的登记追踪随访信息系统,及时将筛查异常患者转诊到有条件的医疗机构规范化分流诊治,不断完善医联体、专科联盟的运作,推进宫颈癌三级预防的区域协调工作顺利开展。

**4.7 建设真实世界研究信息管理大数据研究共享平台** 促进 HPV 疫苗接种监测信息平台与宫颈癌筛查信息平台、妇幼健康信息平台、在校学生个人健康档案系统及广东省全民健康信息综合管理平台等跨部门工作网络互联互通。将个人预防接种记录和疫苗追溯信息推送到全民健康信息综合管理平台,实现不同渠道来源的全民健康信息的收集与追踪。

建设以学术需求为主的信息管理研究平台, HPV 疫苗接种和 HPV 筛查结果信息的互联互通,收集来自医院等不同信息系统的宫颈癌患者的关键数据,通过分析宫颈癌患者的临床特点探讨 HPV 流行病学规律、不同型别的致病性。传承利用中医药治未病及改善生命质量的独特优势,通过发掘中医药治疗 HPV 感染、防治宫颈癌手术放疗化疗围治疗期并发症的方法,推动中西医药优势互补,以提供多层次多靶点的宫颈癌综合防治手段。

HPV 疫苗最早于 2016 年在中国上市,至今时间仍不长,目前大量关于 HPV 疫苗的数据仍主要来自国际上其他更早接种的国家。建设真实世界研究信息管理平台,可实现收集 HPV 疫苗接种中国人群的长期追踪随访数据。安全性方面,可开展 HPV 疫苗的上市后监测以完善疫苗使用经验,丰富上市后的证据;保护效果方面,可开展大样本人群接种疫苗后的追踪随访研究,并观察是否存在突破感染案例,产生我国的 HPV 疫苗接种后的真实世界数据,还可评估女性接种 HPV 疫苗对男性的间接受益。通过收集可靠的数据,建立更科学的数学预测模型,进一步为我国接种疫苗人群的筛查策略修订提供科学依据,不断优化具有可操作性的疫苗接种与筛查方案,给政策决策层面提供参考以选择最优的卫生经济学方案,以更优防控策略达到实现消除宫颈癌的战

略目标。

**执笔专家:**李小毛,万璟,王焕,杨越波,张宇(中山大学附属第三医院)

**通信作者:**李小毛(中山大学附属第三医院)

**讨论与制定共识的专家(按姓氏笔画排序):**丁杰(中山大学附属第三医院),万璟(中山大学附属第三医院),王鸣(广州市预防医学会),王焕(中山大学附属第三医院),王薇(广州医科大学附属第一医院),王三锋(广东省妇幼保健院),王小云(广东省中医院),王沂峰(南方医科大学珠江医院),王绍娟(深圳市龙岗区人民医院),王雪峰(南方医科大学第三附属医院),石琨(广州市妇女儿童医疗中心),史文静(广州医科大学附属第二医院),生秀杰(广州医科大学附属第三医院),冯忻(广州医科大学附属肿瘤医院),刘楠(南方医科大学南方医院),刘娟(广州医科大学附属第三医院),刘木彪(珠海市人民医院),刘国成(广东省妇幼保健院),刘继红(中山大学肿瘤防治中心),江少如(揭阳市人民医院),许成芳(中山大学附属第三医院),许建雄(广州市疾病预防控制中心),许晓君(广东省疾病预防控制中心),孙宝志(佛山市疾病预防控制中心),纪燕琴(惠州市中心人民医院),杜培(广州市番禺中心医院),李田(中山大学附属第七医院),李小毛(中山大学附属第三医院),李从铸(汕头大学医学院附属肿瘤医院),李志刚(广东省人民医院),李克红(河源市人民医院),李丽琴(韶关市妇幼保健院),李映桃(广州医科大学附属第三医院),杨冬梓(中山大学孙逸仙纪念医院),杨海坤(梅州市人民医院),杨越波(中山大学附属第三医院),肖静(广东省中医院),肖国宏(广州医科大学附属第二医院),吴承刚(广东省疾病预防控制中心),何勉(中山大学附属第一医院),何善阳(广东省人民医院),邹华春[中山大学公共卫生学院(深圳)],沈媛(暨南大学附属第一医院),沈慧敏(中山大学附属第一医院),张宇(中山大学附属第三医院),张颖(广东医科大学附属医院),张秀枝(广州市越秀区妇幼保健院),张泽武(东莞市疾病预防控制中心),张春煊(广州市疾病预防控制中心),张秋实(广东省第二人民医院),陆坚(江门市新会区妇幼保健院),陈勋(中山大学孙逸仙纪念医院),陈兰荃(普宁市人民医院),陈春林(南方医科大学南方医院),陈淑琴(中山大学附属第六医院),林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院),林怀忠(东莞市妇幼保健院),尚慧玲(佛山市第一人民医院),罗斌(中山大学中山医学院),罗小婉(中山市妇幼保健院),罗颂平(广州中医药大学第一附属医院),罗喜平(广东省妇幼保健院),郑玉华(佛山市妇幼保健院),郑南才(江门市疾病预防控制中心),郑慧贞(广东省疾病预防控制中心),赵跃宏(深圳市罗湖医院集团),胡庆兰(清远市妇幼保健院),胡红波(韶关粤北人民医院),胡海燕(深圳市妇幼保健院),姚书忠(中山大学附属第一医院),姚吉龙(深圳市妇幼保健院),姚婷婷(中山大学孙逸仙纪念医院),袁建寰(惠州市第一人民医院),夏建红(广东省妇幼保健院),钱德英(广东省人民医院),黄东(湛江中心人民医院),黄欣(中山大学肿瘤防治中心),黄芳(深圳市疾病预防控制中心),黄科强(肇庆市广宁县疾病预防控制中心),黄神姣(广州市妇女儿童医疗中心),黄艳萍(韶关市第一人民医院),曹晓晓(广州市红十字会医院),康佳丽(广州市第一人民医院),梁晓峰(暨南大学基础医学与公共卫生学院),梁雪芳(广东省中医院),彭彧(江门市妇幼保健院),游泽山(中山大学附属第一医院),赖志胜(广州市越秀区疾病预防控制中心),詹雪梅(江门市中心医院),樊尚荣(北京大学深圳医院),黎华文(珠海市人民医院)

**学术秘书:**李依芬,苏淑军,杨晓辉,张慧玲,蒋慧云(中山大学附属第三医院)

**审阅专家:**王华庆(中国疾病预防控制中心),王泽华(华中科技大学同济医学院附属协和医院),孔北华(山东大学齐鲁医院),郎景和(北京协和医院),赵方辉(国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院)

院),徐丛剑(复旦大学附属妇产科医院),魏丽惠(北京大学人民医院)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Andersson S, Safari H, Mints M, et al. Type distribution, viral load and integration status of high-risk human papillomaviruses in pre-stages of cervical cancer (CIN) [J]. Br J Cancer, 2005, 92 (12):2195-2200. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602648.
- [2] Cayon A. WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer | PAHO WHO. 2018. [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=14358;who-director-general-calls-for-all-countries-to-take-action-to-help-end-the-suffering-caused-by-cervical-cancer&Itemid=40591&lang=en](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14358;who-director-general-calls-for-all-countries-to-take-action-to-help-end-the-suffering-caused-by-cervical-cancer&Itemid=40591&lang=en).
- [3] Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- [4] Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the China. Summary Report 17 June 2019. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/CHN.pdf>.
- [5] Zhu B, Liu Y, Zuo T, et al. The prevalence, trends, and geographical distribution of human papillomavirus infection in China: The pooled analysis of 1.7 million women [J]. Cancer Med, 2019, 8(11):5373-5385. DOI: 10.1002/cam4.2017.
- [6] Jing L, Zhong X, Zhong Z, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in Guangdong Province, China: a population-based survey of 78,355 women [J]. Sex Transm Dis, 2014, 41(12):732-738. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000201.
- [7] Li M, Liu T, Luo G, et al. Incidence, persistence and clearance of cervical human papillomavirus among women in Guangdong, China 2007-2018: A retrospective cohort study [J]. J Infect Public Health, 2021, 14(1):42-49. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.11.011.
- [8] 吴海静,张国楠. HPV 感染及其相关疾病对女性性心理及性功能的影响 [J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26(3):188-192. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2010.03.008.
- [9] Qi SZ, Wang SM, Shi JF, et al. Human papillomavirus-related psychosocial impact of patients with genital warts in China: a hospital-based cross-sectional study [J]. BMC Public Health, 2014, 14:739. DOI: 10.1186/1471-2458-14-739.
- [10] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [11] 曹毛毛,陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3):63-69. DOI:10.12037/YXQY.2021.03-10.
- [12] 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.

- [13] 广东省疾控中心. 广东省 2017 年肿瘤登记年报[J]. 广州:广东科技出版社,2021.
- [14] Lairson DR, Fu S, Chan W, et al. Mean direct medical care costs associated with cervical cancer for commercially insured patients in Texas[J]. *Gynecol Oncol*, 2017,145(1):108-113. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.02.011.
- [15] Pendrith C, Thind A, Zaric GS, et al. Costs of cervical cancer treatment: population-based estimates from Ontario[J]. *Curr Oncol*, 2016,23(2):e109-e115. DOI: 10.3747/co.23.2598.
- [16] 朱洁,金萍妹,华伟,等. 15348 例宫颈癌不同治疗方式的住院费用研究[J]. *中国医院管理*,2017,37(2):58-60.
- [17] Huang HY, Tsai WC, Chou WY, et al. Quality of life of breast and cervical cancer survivors[J]. *BMC Womens Health*, 2017,17(1):30. DOI: 10.1186/s12905-017-0387-x.
- [18] Thapa N, Maharjan M, Xiong Y, et al. Impact of cervical cancer on quality of life of women in Hubei, China[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):11993. DOI: 10.1038/s41598-018-30506-6.
- [19] World Health Organization. Global strategy towards eliminating cervical cancer as a public health problem[R]. Geneva: WHO. 2019.
- [20] Bonjour M, Charvat H, Franco EL, et al. Global estimates of expected and preventable cervical cancers among girls born between 2005 and 2014: a birth cohort analysis [J]. *Lancet Public Health*, 2021,6(7):e510-e521. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00046-3.
- [21] Xia C, Xu X, Zhao X, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of eliminating cervical cancer through a tailored optimal pathway: a modeling study [J]. *BMC Med*, 2021,19(1):62. DOI: 10.1186/s12916-021-01930-9.
- [22] Hu S, Xu X, Zhang Y, et al. A nationwide post-marketing survey of knowledge, attitude and practice toward human papillomavirus vaccine in general population: Implications for vaccine roll-out in mainland China [J]. *Vaccine*, 2021,39(1):35-44. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.11.029.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women [J]. *Pediatrics*, 2006,118(5):2135-2145. DOI: 10.1542/peds.2006-0461.
- [28] 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.
- [29] Garland SM, Pitisuttithum P, Ngan H, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries [J]. *J Infect Dis*, 2018,218(1):95-108. DOI: 10.1093/infdis/jiy133.
- [30] Van Damme P, Olsson SE, Block S, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine [J]. *Pediatrics*, 2015,136(1):e28-e39. DOI: 10.1542/peds.2014-3745.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2015,15(5):565-580. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
- [34] Suragh TA, Lewis P, Arana J, et al. Safety of bivalent human papillomavirus vaccine in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2009-2017 [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018,84(12):2928-2932. DOI: 10.1111/bcp.13736.
- [35] Steben M, Tan Thompson M, Rodier C, et al. A Review of the Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: 10 Years of Clinical Experience in Canada [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018,40(12):1635-1645. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.05.024.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020,383(14):1340-1348. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338.
- [39] Kjaer SK, Dehlendorff C, Belmonte F, et al. Real-world Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical



- Cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2021. DOI: 10.1093/jnci/djab080.
- [40] 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.
- [41] Artemchuk H, Eriksson T, Poljak M, et al. Long-term Antibody Response to Human Papillomavirus Vaccines: Up to 12 Years of Follow-up in the Finnish Maternity Cohort [J]. J Infect Dis, 2019, 219(4):582-589. DOI: 10.1093/infdis/jiy545.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015[J]. Pediatr Infect Dis J, 2015, 34(9):983-991. DOI: 10.1097/INF.0000000000000793.
- [45] Phillips A, Patel C, Pillsbury A, et al. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review[J]. Drug Saf, 2018, 41(4):329-346. DOI: 10.1007/s40264-017-0625-z.
- [46] World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2-3 December 2015 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2016, 91(3):21-31.
- [47] Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 7-8 June 2017 [J]. Wkly Epidemiol Rec, 2017, 92(28):393-402.
- [48] World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations [J]. Vaccine, 2017, 35(43):5753-5755. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069.
- [49] 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.
- [50] Audrey S, Farr M, Roderick M, et al. How acceptable is adolescent self-consent for the HPV vaccination: Findings from a qualitative study in south-west England [J]. Vaccine, 2020, 38(47):7472-7478. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.09.074.
- [51] 国家卫生计生委家庭司. 中国家庭发展报告 2015 [M]. 北京: 中国人口出版社, 2015:83-84.
- [52] Chen Q, Zhao H, Yao X, et al. Comparing immunogenicity of the Escherichia coli-produced bivalent human papillomavirus vaccine in females of different ages [J]. Vaccine, 2020, 38(39):6096-6102. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.030.
- [53] World Health Organization. Vaccine in National Immunization Program update [R]. WHO. 2020.
- [54] Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010-2019 [J]. Prev Med, 2021, 144:106399. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106399.
- [55] 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). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.
- [56] Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study [J]. Lancet Public Health, 2019, 4(1):e19-19e27. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30183-X.
- [57] Du J, Åhrlund-Richter A, Näsman A, et al. Human papilloma virus (HPV) prevalence upon HPV vaccination in Swedish youth: a review based on our findings 2008-2018, and perspectives on cancer prevention [J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 303(2):329-335. DOI: 10.1007/s00404-020-05879-7.
- [58] 谢钊, 贺晴, 李美霞, 等. HPV 疫苗上市后广州高校医学生接种行为及影响因素调查 [J]. 医学动物防制, 2021, 37(7):689-695.
- [59] 胡海珊, 魏雪灵, 任泽航, 等. 广州市初中生家长对 HPV 疫苗接种的态度及影响因素调查 [J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(7):659-662.
- [60] Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2013, 309(17):1793-1802. DOI: 10.1001/jama.2013.1625.
- [61] Donken R, Schurink-Van't Klooster TM, Schepp RM, et al. Immune Responses After 2 Versus 3 Doses of HPV Vaccination up to 4 1/2 Years After Vaccination: An Observational Study Among Dutch Routinely Vaccinated Girls [J]. J Infect Dis, 2017, 215(3):359-367. DOI: 10.1093/infdis/jiw588.
- [62] 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.

(收稿日期:2021-08-19)

(本文编辑:骆蓉)