

· 循证医学 ·

九价人乳头瘤病毒疫苗接种后保护效果、免疫原性及安全性 meta 分析

张继红¹, 腾国伟², 斗智³, 陈雪琴¹

【摘要】目的 评价九价人乳头瘤病毒(HPV)疫苗接种后保护效果、免疫原性及安全性,为中国 HPV 免疫策略制定提供循证依据。方法 检索中国知网数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台(VIP)、Medline/PubMed 数据库、EMBASE 数据库、Cochrane Library 数据库和 clinicaltrials.gov 数据库,收集 2018 年 8 月 31 日之前公开发表的关于 HPV 疫苗接种后保护效果、免疫原性及安全性的相关文献,应用 Stata 12.0 软件对纳入的文献进行 meta 分析。结果 最终纳入 5 篇英文文献共 4 个随机对照试验,累计研究对象 16 239 人。在符合方案(PP)人群中,九价 HPV 疫苗组较四价 HPV 疫苗组人群在预防 HPV31、33、45、52、58 基因型相关疾病方面表现出较强的保护效果,而 HPV6、11、16、18 基因型相关疾病 2 组人群预防效果差异无统计学意义($P > 0.05$);在意向性分析(ITT)人群中,实验组接种前未发生 HPV 感染的接种者 HPV31、33、45、52、58 基因型相关疾病发生率低于对照组,保护率为 100% (70.7% ~ 100%),而接种前已发生 HPV 感染的接种者 2 组人群发病率差异无统计学意义($P > 0.05$)。HPV31、33、45、52、58 基因型疫苗株的抗体阳性率合并效应值为 $RR = 8.43$ (95% $CI = 4.88 \sim 14.57$),而 HPV6、11、16、18 基因型九价 HPV 疫苗组与四价 HPV 疫苗组的免疫学效果差异无统计学意义($P > 0.05$)。九价 HPV 疫苗组注射部位局部反应发生率大于四价 HPV 疫苗组,合并效应值为 $RR = 1.07$ (95% $CI = 1.05 \sim 1.08$);全身不良反应的发生率 2 组差异无统计学意义($P > 0.05$);九价 HPV 疫苗组严重不良反应发生率大于四价 HPV 疫苗组,合并效应值为 $RR = 1.27$ (95% $CI = 1.05 \sim 1.54$),但其中经证实的与疫苗相关的严重不良反应发生情况较少($< 0.1\%$)且差异无统计学意义($P > 0.05$);在 PP 人群中,九价 HPV 疫苗组较四价 HPV 疫苗组在预防 HPV31、33、45、52、58 基因型相关高级别宫颈、外阴、阴道疾病方面表现出较强的保护效果,而在预防 HPV6、11、16、18 基因型相关疾病中 2 组预防效果差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 九价 HPV 疫苗对预防相关类型 HPV 所致宫颈及外生殖器病变安全有效,免疫效果良好。

【关键词】 九价人乳头瘤病毒(HPV)疫苗; 保护效果; 免疫原性; 安全性; meta 分析

中图分类号:R 186 文献标志码:A 文章编号:1001-0580(2019)04-0491-06 DOI:10.11847/zgggws1121035

Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination of 9-valent human papillomavirus vaccine: a meta-analysis

ZHANG Ji-hong*, TENG Guo-wei, DOU Zhi, et al (*Department of Health Statistics, The First Hospital of Ningbo City, Ningbo, Zhejiang Province 315010, China)

【Abstract】 Objective To assess the efficacy, immunogenicity and safety of vaccination of 9-valent human papillomavirus (9vHPV) vaccine and to provide evidences for developing vaccination strategies for HPV vaccine in China. **Methods** We retrieved studies on the efficacy, immunogenicity and safety of the mass vaccination of 9vHPV vaccine and quadrivalent HPV (qHPV) vaccine published till August 31, 2018 through China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database, Chinese Sci-Tech Journals Database (VIP), Medline/PubMed, the Excerpta Medicadatabase (EMBASE), Cochrane Library, and the database of clinicaltrials.gov and conducted a meta-analysis using Stata 12.0. **Results** Totally four randomized controlled trials (RCTs) involving 16 239 participants and one other survey were included in the meta-analysis. The protective effect of 9vHPV vaccine was stronger than that of qHPV vaccine on diseases related to HPV31, 33, 45, 52, and 58 infection but the protective effects of the two vaccines were not significantly different on diseases related to HPV 6, 11, 16, and 18 ($P > 0.05$ for all) among protocol populations (PPs). The results of intention to treat (ITT) analysis demonstrated that the incidence rates of diseases related to HPV31, 33, 45, 52, and 58 infection were lower among the participants without HPV infection before HPV vaccine inoculation than those among the controls, with the protection rates of 70.7% - 100%; while the incident rates were not significantly different between the two groups for the participants with HPV infection before HPV vaccine inoculation ($P > 0.05$). The positive rates of serum HPV31, 33, 45, 52, 58 antibody were significantly higher among the participants having 9vHPV vaccine inoculation than those among the participants having qHPV vaccine inoculation, with a pooled rate ratio (RR) of 8.43 (95% confidence interval [95% CI]: 4.88 - 14.57); whereas there were no significant differences between the immunization effect of 9vHPV and qHPV vaccine inoculation on HPV 6, 11, 16, and 18 ($P > 0.05$ for all). A higher incidence rate of reaction at injection site was reported among the participants with 9vHPV vaccine than that among those with qHPV vaccine, with a pooled RR of 1.07 (95% CI: 1.05 - 1.08), while the incidence rates of systemic adverse events were not significantly different between the participants with the two vaccines. Even though the incidence rate of serious adverse events was higher among the participants with 9vHPV vaccine than that among those with qHPV vaccine, with a pooled RR of 1.27 (95% CI: 1.05 - 1.54), the confirmed vaccination-related serious adverse events were rare ($< 0.1\%$) and of insignificant difference between the two groups of participants. Among the PPs, the protective effects of 9vHPV vaccine inoculation against major cervical, vulvar, and vaginal diseases related to HPV31,

作者单位: 1. 宁波市第一医院卫生统计室, 浙江 315010; 2. 宁波市南门街道社区卫生服务中心全科医学; 3. 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所

作者简介: 张继红 (1982 -), 女, 山东济宁人, 主管医师, 硕士, 研究方向: 传染病预防与控制。

通信作者: 斗智, E-mail: douzhi@icdc.cn; 陈雪琴, E-mail: sweetjihong111@163.com

数字出版日期: 2019 - 03 - 01 18:29

数字出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20190301.1829.010.html>

33, 45, 52, and 58 infection were stronger than those of qHPV vaccine; but the protective effects of 9vHPV and qHPV vaccine inoculation against diseases related to HPV6, 11, 16, 18 infection were not significantly different ($P > 0.05$).

Conclusion The vaccination of 9vHPV vaccine is effective in prevention of cervical and genital disease associated with HPV infections of some genotypes.

【Key words】 9-valent human papillomavirus vaccine; efficacy; immunogenicity; safety; meta-analysis

宫颈癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一,是发展中国家肿瘤发病率和死亡率的重要组成部分,据报道,宫颈癌在亚洲女性中每年约有 28 万例患者新发、14 万例患者死亡^[1-2]。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续感染是宫颈癌和其他生殖器癌发生的主要危险因素^[3-4],而预防性 HPV 疫苗为控制 HPV 感染提供了广阔前景。目前二价 HPV(16、18 型)疫苗与四价 HPV(6、11、16、18 型)疫苗已在世界 100 多个国家广泛使用,其疾病预防效果得到多个研究的印证^[5-7]。九价 HPV 疫苗,因其含有 HPV6、11、16、18、31、32、45、52、58 等 9 种基因型,可以预防 90% 的宫颈癌^[8-9]。自 2014 年 12 月经美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市以来,受到人们广泛地关注。为评价九价 HPV 疫苗接种后保护效果、免疫原性及安全性,为中国 HPV 免疫策略制定提供循证依据,本研究通过收集 2018 年 8 月 31 日之前公开发表的关于 HPV 疫苗接种后保护效果、免疫原性及安全性的相关文献,对九价 HPV 疫苗接种后的保护效果、免疫原性及安全性进行了 meta 分析。结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 在中国知网数据库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台(Chinese Sci-Tech Journals Database, VIP)、Medline/PubMed 数据库、EMBASE 数据库、Cochrane Library 数据库和 clinicaltrials.gov 数据库中检索 2018 年 8 月 31 日之前公开发表的相关中、英文文献。中文和英文检索主题词分别为:“人乳头瘤病毒疫苗”、“HPV 疫苗”、“九价/9 价”和“human papillomavirus vaccine”、“HPV vaccine”、“9-valent/nonavalent”。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究类型:随机对照试验(random control trial, RCT)。(2)研究对象:健康女性或男性,年龄 9~26 岁。①符合方案(per-protocol, PP)人群:注册时对相关亚型 HPV 呈血清反应阴性和 PCR 阴性直至 3 剂接种后 1 个月(7 个月内)仍对相关亚型 HPV 呈聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)阴性,与研究预案无主要偏差;②意向性分析(intent-to-treat, ITT)人群:至少接受 1 剂疫苗/安慰剂,即使与研究方案有偏差。实验组的干预措施是使用九价 HPV 疫苗,对照组使用四价 HPV 疫苗或安慰剂。(3)结局指标:①免疫原性:比较实验组和对照组 3 剂次接种满 1 个月后 HPV6、11、16、18 基因型抗体滴度及 HPV31、

33、45、52、58 基因型抗体阳性率, HPV31、33、45、52、58 基因型抗体阳性指血清抗体浓度分别不低于 10、8、8、8、8 mMU/mL;②疫苗安全性指标:比较实验组和对照组之间接种疫苗 7 d 内的不良反应发生率,包括局部反应、全身反应、严重不良反应、因疫苗反应而终止四类情况;③宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II⁺(CIN II、CIN III)、原位癌、宫颈癌发生率及外阴上皮内瘤样病变(vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) II、III 级和阴道上皮内瘤样病变(vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN) II、III 级发生率, HPV 持续性感染发生率 ≥ 6 个月。排除标准:(1)信息不完整、不清晰或出现错误的文献。(2)内容数据重复发表的文献。

1.3 数据提取和质量控制 收集文献资料,内容包括第一作者、发表年份、研究现场、样本量、研究对象特征、干预措施、对照组、评估结果等。由 2 名研究者分别对每篇文献质量进行评估,当 2 人对同篇文献意见有分歧时,通过协商寻得共同标准并达成一致,如找不到共同标准可加入第 3 位研究者进行协商讨论。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.0 的质量评价标准^[10]对纳入的文献进行方法学质量评价,从随机、分配隐藏、盲法、报道失访情况、意向性分析、其他偏倚来源 6 个部分进行评分,每部分低风险计 1 分,总分 6 分为最高。

1.4 统计分析 应用 Stata 12.0 软件进行统计分析,计数资料采用 RR 值、疫苗保护率(1-RR)及其 95% CI 进行描述,计量资料采用抗体滴度(mMU/mL)标准化均数差值 SMD 及其 95% CI 进行描述。采用 I^2 和 Q 检验评估纳入研究间的异质性,当各研究间无统计学异质性时采用固定效应模型做合并分析绘制森林图;如研究间存在统计学异质性则采用随机效应模型计算合并效应量,当 $I^2 > 50\%$ 时尝试找出异质性来源,进行亚组分析;如异质性过于明显,则放弃 meta 分析,仅做定性描述。若试验过程中有退出和/或失访病例,则按 ITT 原则处理。采用 Begg's 检验发表偏倚,检验水准为双侧检验 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献基本情况(图 1、表 1) 共检索到 189 篇中、英文文献,经阅读摘要、全文,最终纳入 5 篇英文文献,涉及 4 个随机对照试验,累计研究对象 16 239 人。**2.2 疫苗接种的预防效力(表 2)** 共有 Joura 等^[11]和 Huh 等^[14]2 篇文献报告了疫苗接种对 HPV 相关疾病的预防效力,分别为同一个随机对照试验不同随访期的研究结果。在 PP 人群中,九价 HPV 疫苗

组较四价 HPV 疫苗组在预防 HPV31、33、45、52、58 基因型相关疾病方面表现出较强的保护效果, 疫苗接种 42 个月后实验组和对照组发病密度分别为 1/10 000 人年和 16/10 000 人年, 随访 60 个月后实验组和对照组发病密度分别为 0.5/10 000 人年和 19/10 000 人年; 而 HPV6、11、16、18 基因型相关疾病 2 组人群预防效果差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 ITT 人群中, 接种前实验组未发生 HPV 感染的接种者 HPV31、33、45、52、58 型疾病发生率低于对照组, 保护率为 100% (70.7% ~ 100%); 接种前已发生 HPV 感染的接种者 2 组发病率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

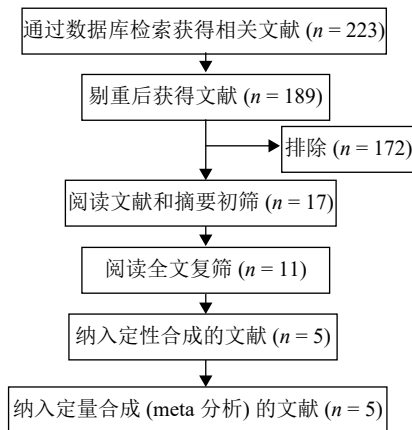


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入 meta 分析文献一般特征

第一作者	发表年份	研究现场	样本量	研究对象特征	干预措施	对照组	评估结果	质量评分(分)
Joura EA ^[11]	2015	多中心, 18 个国家	14 215	16 ~ 26 岁女性	九价 HPV 疫苗	四价 HPV 疫苗	预防效果、免疫原性、安全性	6
Vesikari T ^[12]	2015	多中心, 6 个国家	600	9 ~ 15 岁女性	九价 HPV 疫苗	四价 HPV 疫苗	免疫原性、安全性	6
Van Damme P ^[13]	2016	多中心, 3 个国家	500	16 ~ 26 岁男性	九价 HPV 疫苗	四价 HPV 疫苗	免疫原性、安全性	6
Huh WK ^[14]	2017	多中心, 18 个国家	14 215	16 ~ 26 岁女性	九价 HPV 疫苗	四价 HPV 疫苗	预防效果、免疫原性、安全性	6
Garland SM ^[15]	2015	多中心, 8 个国家	924	16 ~ 26 岁女性(已接种四价 HPV 疫苗)	九价 HPV 疫苗	安慰剂	免疫原性、安全性	6

表 2 九价 HPV 疫苗组与四价 HPV 疫苗组接种后不同随访期 PP 人群疫苗保护率

疾病结局	文献[11](随访 42 个月)		文献[14](随访 60 个月)	
	HPV31、33、45、52、58 型 保护率(%、95% CI)	HPV6、11、16、18 型 保护率(%、95% CI)	HPV31、33、45、52、58 型 保护率(%、95% CI)	HPV6、11、16、18 型 保护率(%、95% CI)
高级别宫颈、外阴/阴道疾病	96.7(80.9 ~ 99.8)	66.6(-203.0 ~ 98.7)	97.4(85.0 ~ 99.9)	66.6(-203.0 ~ 98.7)
宫颈高级别上皮内瘤变、原位癌、宫颈癌	96.3(79.5 ~ 99.8)	-0.4(≤ -999 ~ 97.4)	97.1(83.5 ~ 99.9)	-0.3(-∞ ~ 97.4)
持续 HPV 感染 ≥ 6 个月	96.0(94.4 ~ 97.2)	26.4(-4.3 ~ 47.5)	96.0(94.6 ~ 97.1)	28.5(1.8 ~ 48.4)

注: 高级别宫颈、外阴/阴道疾病包括 CIN II + (CIN II、CIN III)、宫颈原位癌、宫颈癌、VIN II 和 III 级、VaIN II 和 III 级。

2.3 免疫原性

2.3.1 抗体阳性率 (图 2) 共有 Joura 等^[11]、Van Damme 等^[13]和 Garland 等^[15] 3 篇文献报告了接种九价 HPV 疫苗与四价 HPV 疫苗或安慰剂后 HPV31、33、45、52、58 基因型抗体阳性率的差异。对纳入的 3 篇文献进行异质性检验, 文献间存在显著异质性 ($I^2 = 99.8\%$, $P < 0.05$), 故采用随机效应模型合并效应统计量, 九价 HPV 疫苗组 HPV31、33、45、52、58 基因型抗体阳性率均高于四价 HPV 疫苗组, 总体合并效应值为 $RR = 8.43$ (95% $CI = 4.88 \sim 14.57$)。因研究数据有限, 未进一步进行亚组分析。

2.3.2 抗体滴度 (表 3) 共有 Vesikari 等^[12]、Van Damme 等^[13]和 Huh 等^[14] 3 篇文献报告了接种九价 HPV 疫苗与四价 HPV 疫苗后 HPV6、11、16、18 基因型抗体滴度及其 95% CI , 并进行了非劣效性 (noninferiority, NI) 检验。因各研究间统计学异质性过大, 因此放弃合并效应量 SMD , 仅对各研究结果进行定性描述。各研究抗体滴度比值的 95% CI 下限值均大于非劣效性界值 0.67, 九价 HPV 疫苗组 HPV6、11、16、18 基因型别的免疫学效果不劣于

四价 HPV 疫苗组。

2.4 疫苗的安全性 (图 3) 共有 Vesikari 等^[12]、Van Damme 等^[13]和 Huh 等^[14] 3 篇文献报告了接种九价 HPV 疫苗与四价 HPV 疫苗后不良反应的发生率差异。对纳入的 3 篇文献进行异质性检验, 文献间不存在显著异质性 ($I^2 = 46.7\%$, $P > 0.05$), 故采用固定效应模型合并效应统计量。九价 HPV 疫苗组注射部位局部反应发生率高于四价 HPV 疫苗组, 合并效应值为 $RR = 1.07$ (95% $CI = 1.05 \sim 1.08$); 全身不良反应的发生率 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 严重不良反应发生率九价 HPV 疫苗组高于四价 HPV 疫苗组, 合并效应值为 $RR = 1.27$ (95% $CI = 1.05 \sim 1.54$), 但其中经证实的与疫苗相关的严重不良反应发生情况较少 ($< 0.1\%$), 且差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 发表偏倚 计算以上合并率, 同时进行 Begg's 检验, 发现接种 3 剂次 1 个月后 HPV31、33、45、52、58 基因型抗体阳性率合并效应值计算中不存在发表偏倚 ($P > 0.05$), 接种九价 HPV 疫苗与四价 HPV 疫苗后不良反应的发生率合并效应值也不存在发表偏倚 ($P > 0.05$)。

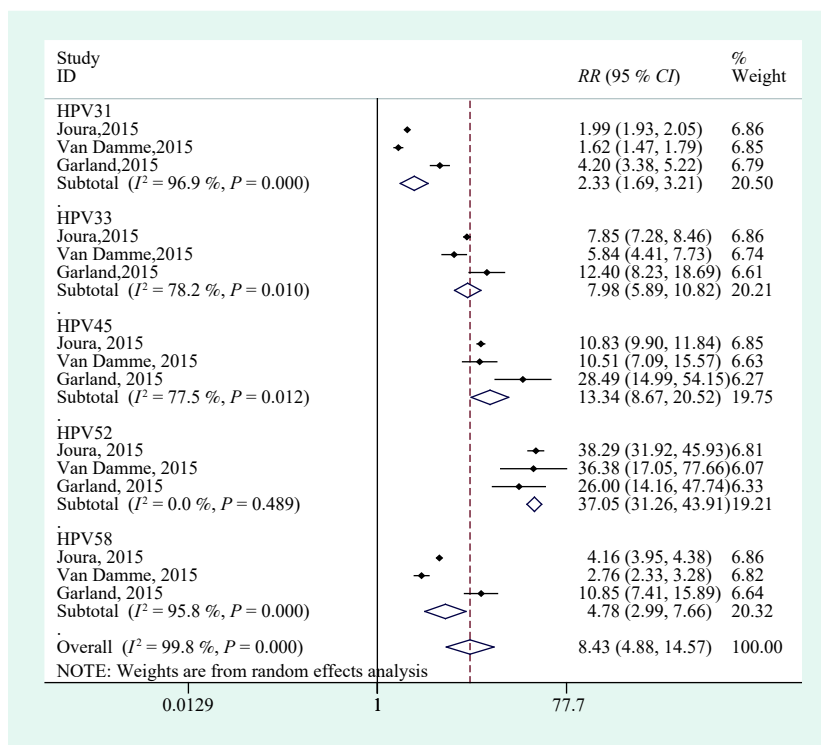


图 2 九价 HPV 疫苗组与四价 HPV 疫苗组接种满 3 剂次 1 个月后抗体阳性率差异

表 3 接种九价 HPV 疫苗与四价 HPV 疫苗 3 剂后 1 个月 HPV6、11、16、18 型抗体滴度比值

基因型	抗体滴度比值(95% CI)			非劣效性界值
	文献[12]	文献[13]	文献[14]	
HPV6	1.07(0.93 ~ 1.23)	1.23(1.04 ~ 1.45)	1.02(0.99 ~ 1.06)	0.67
HPV11	0.93(0.80 ~ 1.08)	0.89(0.76 ~ 1.04)	0.80(0.77 ~ 0.83)	0.67
HPV16	0.97(0.85 ~ 1.11)	1.04(0.89 ~ 1.21)	0.99(0.96 ~ 1.03)	0.67
HPV18	1.08(0.91 ~ 1.29)	1.12(0.91 ~ 1.37)	1.19(1.14 ~ 1.23)	0.67

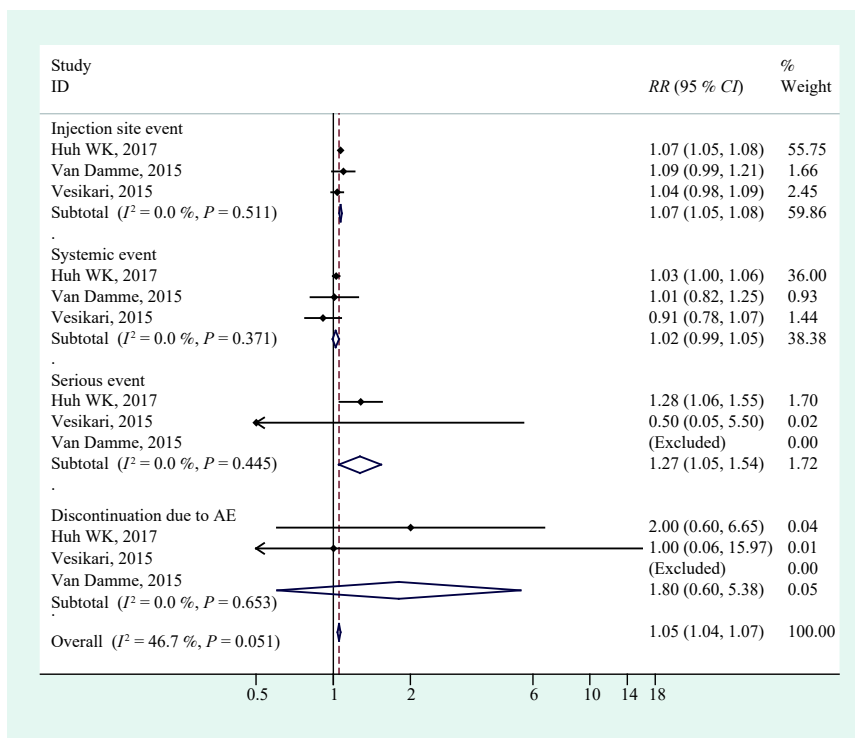


图 3 九价 HPV 疫苗组与四价 HPV 疫苗组接种后不良反应比较

3 讨论

九价 HPV 疫苗的预防效力和安全性已经得到证实,于 2015 年 2 月被美国免疫实践咨询委员会 (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) 推荐为可用于常规免疫的 3 种 HPV 疫苗之一^[16],并规定自 2017 年 5 月起成为美国唯一可用于接种的 HPV 疫苗^[17]。本研究发现,与四价 HPV 疫苗相比,九价 HPV 疫苗明显降低了 HPV31、33、45、52、58 基因型相关高级别宫颈、外阴、阴道疾病和 HPV 的持续感染,并产生针对 HPV6、11、16、18 基因型的非劣效性抗体反应,这对宫颈癌的防治产生了重要意义。有研究表明,九价 HPV 疫苗可预防亚洲人群 92% 的宫颈癌^[18-19],因 HPV52 和 58 基因型在亚洲人群有较高的感染率^[20],中国也有多位学者证实了这一结论^[21-22]。Joura 等^[11]进行的调查人群意向性分析发现,几乎所有发生 HPV 持续感染和宫颈细胞学异常的接种者均在疫苗接种前已经感染了病毒,强调了暴露前接种的必要性。目前九价 HPV 疫苗的免疫持续时间尚未明确,Huh 等^[14]对 PP 人群随访了 60 个月,其中 >77.5% 的接种者仍然保持了血清抗体阳性,且具有良好的免疫记忆^[23],这是迄今为止随访时间最长的 RCT 研究。四价 HPV 疫苗免疫效力已被证实可持续 ≥ 10 年^[24],说明九价 HPV 疫苗的免疫持续时间也是可以期待的,更确切的数据有待日后的进一步研究结果。

因为伦理学考虑等原因,无法对青少年人群进行临床保护效力试验。为此, Van Damme 等^[25]设计了九价 HPV 疫苗的免疫桥接试验,证实了 9~15 岁青少年人群可以通过免疫原性桥接其 16~26 岁的效力试验结果。同时因 9~15 岁青少年人群具有良好的免疫应答力^[26],美国 ACIP 已推荐 9~14 岁人群使用 2 剂次九价 HPV 疫苗接种程序。另有临床研究发现,接种九价 HPV 疫苗后产生的抗体滴度不受同时接种的脑膜炎疫苗 + 百白破疫苗或脊髓灰质炎疫苗 + 百白破疫苗的影响,且每种疫苗的免疫应答也不会相互影响^[27-28]。

九价 HPV 疫苗具有良好的安全性。九价疫苗组最常出现的局部反应为接种部位疼痛、肿胀、发红,全身不良反应常表现为头痛或瞳孔缩小。Wilkin 等^[29]曾开展男性艾滋病病毒感染者接种四价 HPV 疫苗的研究,未发现接种者有与疫苗相关的严重不良事件的发生以及 CD₄ 细胞数的减少,提示四价 HPV 疫苗安全有效。本研究发现,与四价 HPV 疫苗组相比,九价 HPV 疫苗组局部反应发生频率稍高,全身不良反应无明显差别,两者疫苗相关的严重不良反应均很少发生,从而间接证明了九价 HPV 疫苗的安全性,这与 Moreira 等^[30]的研究结果相同。Garland 等^[20]综述发现相对于研究中的世界其他

人群,亚洲人群(中国香港地区、中国台湾地区、日本和韩国)疫苗相关的全身反应发生率较低,疫苗耐受性良好。现有的证据表明九价 HPV 疫苗是安全有效的,与二价疫苗或四价疫苗相比具有更好的卫生经济学意义^[31-33]和公共卫生价值。目前九价 HPV 疫苗已在欧洲、加拿大、澳大利亚、韩国、日本等多个国家注册使用,但在亚洲疫苗覆盖率仍然较低,中国也仅有中国香港、海南、北京、浙江杭州等少数地区批准上市。有多项研究表明,中国大陆人群对宫颈癌防治及疫苗认知有限^[34-35]但接种意愿较强^[36],因此在经济发达的地区可以针对人群特点加强宣传教育,考虑推行九价 HPV 疫苗接种计划。

综上所述,九价 HPV 疫苗在 HPV6、11、16、18 基因型可以产生与四价 HPV 相似的免疫效果,对 HPV31、33、45、52、58 基因型疫苗株的抗体阳性率远大于四价 HPV 疫苗组。九价 HPV 疫苗安全性良好,在适龄人群中推广接种,可以有效预防相关类型 HPV 所致宫颈及外生殖器病变。但本研究可纳入 meta 分析的研究数据有限,无法对某些效应指标合并效应统计量,且各研究随访时间有限及由于道德因素限制,不能发现九价 HPV 疫苗降低宫颈癌发病率与死亡率的确切证据。因此更精准的结论有待日后进行更多研究的证实,包括横断面调查证据。

参考文献

- [1] Bruni L, Barrinuevo-Rosas L, Albero G, et al. Human papillomavirus and related diseases report: Asia. summary report[EB/OL]. [2017-08-02]. <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XSX.pdf>.
- [2] 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.
- [3] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. *J Pathol*, 1999, 189(1): 12-19.
- [4] Severini A, Jiang Y, Brassard P, et al. Type-specific prevalence of human papillomavirus in women screened for cervical cancer in Labrador, Canada[J]. *Int J Circumpolar Health*, 2013, 72(1): 1-3.
- [5] Baldur-Felskow B, Dehlendorff C, Munk C, et al. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia-nationwide follow-up of young Danish women[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(3): djt460.
- [6] Powell SE, Hariri S, Steinau M, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions[J]. *Vaccine*, 2012, 31(1): 109-113.
- [7] Malagón T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccine: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(10): 781-789.
- [8] Serrano B, Alemany L, Tous S, et al. Potential impact of nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease[J]. *Infect Agent Cancer*, 2012, 7(1): 38.
- [9] Largenron N, Tetry K, Jacob JA, et al. Estimating the public health impact of a vaccination programme with a nonavalent HPV vaccine in Germany[J]. *Value in Health*, 2015, 18(7): A462-463.
- [10] Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[R]. Chichester: The Cochrane Collaboration and John Wiley and Sons Ltd, 2008.
- [11] 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.

- [12] Vesikari T, Brodzki N, Van Damme P, et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9 – 15 - year-old girls[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(9): 992 – 998.
- [13] Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men[J]. *Vaccine*, 2016, 34(35): 4205 – 4212.
- [14] Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16 – 26 years: a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10108): 2143 – 2159.
- [15] Garland SM, Cheung TH, Neill SM, 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.
- [16] Petrosky E, Bocchini JA Jr, Harri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices[J]. *MMWR Morb Mortal Wky Rep*, 2015, 64(11): 300 – 304.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention. HPV (human papillomavirus) VIS[EB/OL]. [2017 – 01 – 13]. <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/viv/vis-statements/hpv.html>.
- [18] 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(3): 1048 – 1056.
- [19] Joura EA, Ault Ka, Bosch FX, et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease[J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev*, 2014, 23(10): 1997 – 2008.
- [20] 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.
- [21] 鲍彦平, 李霓, 王鹤, 等. 中国妇女子宫颈癌病毒型别分布的 meta 分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(10): 941 – 946.
- [22] 吴昕, 赵骏, 崔雪莲, 等. 广西壮族自治区柳州市 18 ~ 45 岁社区女性人乳头瘤病毒感染及型别分布的横断面调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(4): 467 – 471.
- [23] Guevara A, Robinson C, Linn W, et al. Antibody persistence and evidence of immune memory at 5 years following administration of the 9-valent HPV vaccine[J]. *Vaccine*, 2017, 35(37): 5050 – 5057.
- [24] Kjaer SK, Nydar M, Dillner J, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in Nordic countries[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(3): 339 – 345.
- [25] 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.
- [26] Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs 3-dose regimen in women[J]. *JAMA*, 2016, 316(22): 2411 – 2421.
- [27] Schilling A, Parra MM, Gutierrez M, et al. Coadministration of a 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(3): e563 – 572.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Moreira ED, Block SL, Ferris D, et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(2): e20154387.
- [31] Chesson HW, Markowitz LE, Hariri S, et al. The impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States: estimates from a simplified transmission model[J]. *Hum Vaccine Immunother*, 2016, 12(6): 1363 – 1372.
- [32] Boiron L, Joura E, LARGERON N, et al. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 153.
- [33] Durham DP, Ndeffo-Mbah ML, Skrip LA, et al. National- and state-level impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccine in the United States[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(18): 5107 – 5112.
- [34] 王雪敏, 冯向先, 翟艳丽, 等. 某市妇女子宫颈癌筛查及 HPV 疫苗认知调查[J]. *中国公共卫生*, 2012, 28(5): 650 – 651.
- [35] 高莉, 邵英, 杨沧江, 等. 云南省农村妇女宫颈癌防治知识及影响因素分析[J]. *中国公共卫生*, 2012, 28(3): 288 – 290.
- [36] 于兆佳, 陈禹存, 张丹丹, 等. 我国人乳头瘤病毒疫苗认知率与接受率的 meta 分析[J]. *中国卫生统计*, 2017, 34(4): 578 – 582.

收稿日期: 2018 - 08 - 26

(郭薇编校)