

# 人乳头瘤病毒疫苗

## WHO 立场文件

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了 WHO 目前的立场。这些文件经过 WHO 内部和外部众多专家的审阅，并且自 2006 年 4 月起，由 WHO 的免疫战略咨询专家组（SAGE）审核和认可。这些文件主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界、科学媒体和公众。

这是 WHO 首次就用于预防人乳头瘤病毒（human papillomaviruses, HPV）所致疾病的疫苗发布立场文件。除本文件提供的正文及参考文献外，WHO 也已公布了一份综合性的背景性文件，提供了其他信息和参考文献，可供读者了解截至 2008 年 9 月底的现有证据。<sup>1</sup>本立场文件的最后一部分提供了 5 个科研证据分级表的链接及相应的参考文献。

## 背景

### HPV 和 HPV 相关疾病的流行病学

生殖器 HPV 感染主要通过性接触传播；其中，插入式性交是最主要的传播途径，但并非唯一途径。HPVs 具有很强的传播性，大多数性行为活跃的男性和女性终其一生都会在某个时间点感染 HPV。尽管多数 HPV 感染是一过性的、良性的，某些 HPV 基因型在生殖器的持续感染仍可诱发肛门生殖器癌前病变和癌症。

HPVs 诱发的疾病包括：宫颈、阴道、女性外阴、阴茎和肛门的癌症；某些类型的头颈部肿瘤；尖锐湿疣；复发性呼吸道乳头状瘤病。2005 年，全球约有 50 万人被诊断为宫颈癌，并有 26 万人因此而死亡。女性宫颈癌的发病率自十万分之 1 至 50 不等；发病率较高的区域包括拉丁美洲和加勒比地区、撒哈拉以南的非洲、美拉尼西亚以及中南亚和东南亚。被诊断出宫颈癌的女性多数年龄在 40 岁以上。<sup>2</sup>

一些国家通过实施完善的癌前异常和早期宫颈癌检测和治疗规划，成功预防了高达 80% 的宫颈癌。不过，对于资源处于中下水平的地区来说，很难开展有效的筛查规划或对筛查结果异常的女性进行有效随访。因此，发展中国家的宫颈癌死亡率要远远高于发达国家。

外阴、阴道、阴茎和肛门的癌症以及癌前病变相对罕见，其中多数癌症发生在 50 岁以上的成人中。据估计，至少 80% 的肛门癌以及至少 40%~60% 的外阴癌、阴道癌和阴茎癌是由 HPVs 诱发的。

<sup>1</sup> Human papillomavirus (HPV) vaccine, Background paper, September 2008. Geneva, WHO, 2008 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>; 访问日期：2009 年 3 月 24 日)。

<sup>2</sup> Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, WHO, 2007 ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf); 访问日期：2008 年 9 月 25 日)。

生殖器疣在性行为活跃的人士中很常见，通常最早发生于青春期或成年早期。虽然目前尚无尖锐湿疣全球发生率的估计值，但一般认为发生率在全球各地都很高，尤其是在 HIV 感染者中。

## 病毒

HPVs 是无包膜、双链的脱氧核糖核酸(DNA)病毒，属乳头瘤病毒科。HPV 基因组被主要衣壳蛋白(L1)和次要衣壳蛋白(L2) 这两种结构蛋白包被。

已知的 HPV 基因型有 100 多种。某些 HPV 基因型可伴有与癌变相关的细胞永生化和转化。其中至少有 13 种基因型可引发宫颈癌或与其他肛门生殖器癌和口咽癌相关。从全球范围来看，70%的侵袭性宫颈癌由 HPV 16 型 (HPV-16) 和 18 型 (HPV-18) 引起，其中 HPV-16 诱发癌变的潜力最大。HPV 基因型的分布在各地理区域不同，但在所有区域中占主导地位的致癌基因型均为 HPV-16。<sup>3</sup>有些基因型很少会引起癌变，但可诱发宫颈细胞的良性或低度瘤变；不过，通过细胞学或组织学检查很难将其同致癌潜力较强的 HPV 基因型引发的肿瘤相区别。HPV 6 型 (HPV-6) 和 11 型 (HPV-11)的致癌风险较低，但 90%的尖锐湿疣和几乎所有的复发性呼吸道乳头状瘤病是由这两种基因型引起的。

## 免疫学、病理学和诊断

HPV 感染仅限于黏膜上皮内细胞，并不会诱发剧烈的免疫应答。在已感染 HPV 的妇女中，约有一半体内可检出血清抗体，但这些抗体并不一定能保护机体未来免于受到同一 HPV 基因型的感染。目前，鉴定最明确、基因型特异性最强的 HPV 抗体是针对 HPV L1 蛋白的抗体。从感染到血清抗体转阳的中位时间约为 8~12 个月，当然免疫应答可因患者个体和 HPV 基因型而异。

持续的 HPV 感染可导致中度(II 级)或重度(III 级)的宫颈上皮内瘤变(CIN) (合称“CIN2-3”)或原位腺癌(AIS)，后者是一种可累及宫颈腺细胞的癌前病变。如不予治疗，CIN2-3 极有可能进展为鳞状细胞癌，而 AIS 则极有可能进展为腺癌。从初次 HPV 感染到发展为宫颈癌的平均时间为 20 年。

HPV 诱发的宫颈上皮病变可通过细胞学方法对脱落细胞进行镜检，即所谓的巴氏涂片法[Papanicolaou (Pap) test]。持续的 HPV 感染可通过反复检测 HPV DNA 获得确诊。细胞学方法、HPV DNA 检测、或两者结合已在许多国家广泛用于宫颈癌筛查和诊断性随访。在资源匮乏地区，由于卫生保健基础设施落后，一般采用醋酸、碘着色肉眼观察来确定宫颈病变，并使用冷冻疗法立即进行治疗。

## HPV 疫苗

目前，国际上广泛使用的 HPV 疫苗有两种。这两种疫苗都采用重组技术，从纯化 L1 结构蛋白制备，经自行组装后形成 HPV 基因型特异性空壳或类病毒颗粒(VLPs)。两种疫苗均不含活生物制品或病毒 DNA，因此均不具有感染性。HPV 疫苗仅供预防使用；它们并不能清除已有的 HPV 感染或治疗 HPV 相关疾病。<sup>4</sup>这些疫苗诱发保护力的确切机制尚未阐明，但可能均涉及细胞免疫和中和

<sup>3</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health*, 2008, 43 (Suppl 4): S5.e1–S5.e62.

<sup>4</sup> Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*, 2007, 369:1861–1868.

抗体 (Ig G)。<sup>5,6</sup>

#### 四价疫苗

该四价疫苗于 2006 年首度获得上市许可。它含有 HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs。该疫苗在酵母培养基中制备, 采用非晶形铝的羟基磷酸硫酸盐作为佐剂。每 0.5 ml 四价疫苗中 HPV 6/11/16/18 型的 L1 蛋白的含量分别为 20 μg/40 μg/40 μg/20 μg, 这些成分吸附于 225 μg 的佐剂。该疫苗配方不含抗生素、硫柳汞或其他防腐剂。该疫苗被批准在青春期早期的少女中 (在某些国家年龄甚至放宽至 9 岁) 用于预防宫颈癌前病变和宫颈癌以及女性的尖锐湿疣。此外, 该四价疫苗也被批准用于预防外阴和阴道的癌前病变和癌症以及女性尖锐湿疣。在部分国家, 该疫苗也被批准用于预防男性的尖锐湿疣。

#### 二价疫苗

该二价疫苗于 2007 年首度获得上市许可。它含有 HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs。该疫苗采用新型杆状病毒表达系统, 在粉纹夜蛾 (*Trichoplusia ni*) 细胞中制备。每 0.5ml 的二价疫苗中 HPV 16/18 型的 L1 蛋白的含量均为 20 μg, 这些成分吸附于含 500 μg 氢氧化铝和 50μg 3-O-去酰基-4'-单磷酸脂质 A 的 ASO4 佐剂系统 (专利产品) 中。该疫苗不含硫柳汞、抗生素或其他防腐剂。该疫苗已获准在 10 岁以上的女性中用于预防宫颈癌前病变和宫颈癌。迄今该疫苗的生产厂商尚未申报在男性中使用的适应证。

### 贮存、接种方法和接种程序

二价疫苗和四价疫苗的剂型均为无菌悬浮液, 装于一次性西林瓶或一次性预充式注射器内。疫苗应在 2~8 °C 冷藏, 不得冷冻。二价疫苗另外也提供 2 剂包装规格。HPV 疫苗只能通过肌肉内注射的方式接种, 每次剂量为 0.5 ml。

目前, 对于这两种疫苗的单剂型包装, 每人份的使用剂量要大于儿童常用的多剂疫苗。

两种疫苗的接种对象均为首次发生性行为前 (即, 首次暴露于 HPV 感染前) 的女性。多数已批准这两种疫苗的国家推荐在 10~14 岁的女孩中使用。有些国家的免疫接种计划也推荐在青春期后期女性和年轻成年女性中常规接种或临时补种。

四价疫苗以接种第一剂为基线, 在之后的 2 个月和 6 个月后分别接种第二剂和第三剂。该疫苗的生产厂商建议, 如果需要对接种程序作出调整, 则在第一剂和第二剂之间至少应间隔 4 周, 在第二剂和第三剂之间至少应间隔 12 周。<sup>7</sup>

二价疫苗以接种第一剂为基线, 在之后的 1 个月和 6 个月后分别接种第二剂和第三剂。该疫苗的生产厂商建议, 如果需要对接种程序作出调整, 则应在接种第一剂后的 1~2.5 个月内接种第二剂。<sup>8</sup>

<sup>5</sup> Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S106-S113.

<sup>6</sup> Olsson SE et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007, 25:4931-4939.

<sup>7</sup> Merck USA. Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007

([http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf); 访问日期: 2008 年 9 月 25 日).

<sup>8</sup> GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18

四价疫苗和二价疫苗其他可行的接种程序目前仍在探讨中。如果免疫接种计划被中断,重新启动3剂次的接种程序是没有必要的,但应尽可能参照推荐的接种程序接种剩余的疫苗剂次。目前,疫苗生产厂商并不推荐在完成基础免疫后再进行加强免疫。

## 免疫原性研究

先前并未暴露于疫苗相关 HPV 基因型的女性青少年受种者在接种3个剂次 HPV 疫苗后,体内可产生针对这些抗原的抗体应答。<sup>9,10</sup>研究人员在随访 HPV 疫苗受种者5~6.4年后发现,抗体滴度在接种第3针后达到峰值,随后逐渐下降,在接种第一剂疫苗24个月后保持在一个稳定水平。10~15岁青春期女性的血清抗体几何平均滴度(geometric mean titre, GMT)要高于年龄较大的女性。所谓“年龄较大”,对四价疫苗来说是指16~23岁的女性,对二价疫苗来说是指15~25岁的女性。

迄今为止,关于 HPV 疫苗在 HIV 感染者中接种的免疫应答仅在美国的一项研究中进行过探讨。该研究共纳入120名7~11岁女童,其中部分女童接受过抗逆转录病毒疗法。在接种四价疫苗后,超过99.5%的女童体内产生了抗 HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18 的抗体(Weinberg A et al, 未发表资料,2008)。所有这4种 HPV 基因型的 GMTs 在 HIV 感染者中均低于同龄的无 HIV 感染史对照组,但这种差异仅在 HPV-6 和 HPV-18 中有统计学意义。至于二价疫苗在青少年 HIV 感染者中应用后的免疫原性,目前尚无相关资料。

将四价疫苗与重组乙肝疫苗(在16~23岁女性)或百白破-灭活脊髓灰质炎联合疫苗(在11~17岁女性)同时接种,将二价疫苗与百白破-灭活脊髓灰质炎联合疫苗(在10~18岁女性)同时接种,均未发现任何一种抗原的免疫应答受到显著影响。有关 HPV 疫苗与其他疫苗同时接种的研究目前也正在进行中。

## 临床效力和保护期

目前对 HPV 疫苗保护作用的免疫学机制所知甚少,且宫颈癌可在 HPV 感染数十年后发生,因此,疫苗监管部门同意,疫苗效力试验临床终点采用 CIN2-3 和 AIS,而非侵袭性宫颈癌。<sup>11</sup>此外,在此类试验中之所以未采用宫颈癌作为终点指标,也有伦理方面的考虑。在发生 HPV 感染后,通常5年内即可出现癌前病变。

已在接种过四价疫苗的15~26岁女性<sup>12</sup>和接种过二价疫苗的15~25岁女性<sup>13</sup>

---

(Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 ([http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1\\_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1_Cervarix.pdf); 访问日期:2008年5月15日)。

<sup>9</sup> Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(Suppl 2):S17-S25.

<sup>10</sup> Pedersen C et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*, 2007, 40:564-571.

<sup>11</sup> Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, 2004, 23:569-578.

<sup>12</sup> FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:1438-1446.

<sup>13</sup> Paavonen J et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369:2161-2170.

中开展过多中心、随机、双盲、以 CIN2-3 和/或 AIS 作为临床终点的 II 期和 III 期试验。在接种过四价疫苗的 15~26 岁女性中也开展过以尖锐湿疣和外阴/阴道上皮内瘤变为临床终点的 II 期和 III 期试验<sup>14</sup>。一般来说,从女孩或青春期女性中采集宫颈标本既不现实,也不符合伦理规范。一些免疫桥联研究将 HPV 疫苗在 9~14 岁女性和 15~26 岁女性中使用后的免疫原性(见上文“免疫原性研究”部分)作了比较,从中推测疫苗在年龄较小的女孩中使用的临床效力。

目前尚无相关资料表明 HPV 疫苗在 HIV 感染者中使用后对 CIN2-3 这一结局有何效力。

两种疫苗对 HPV 31 型和 45 型(两者在基因学上与 HPV-16 和 HPV-18 存在关联)引发的感染均显示出一定的效力。<sup>15,16</sup>这两种疫苗的保护效力在其各自的观察期中持续存在,目前已分别长达 6.4 年(二价疫苗)<sup>16</sup>和 5 年(四价疫苗)<sup>14</sup>。

在针对四价疫苗和二价疫苗开展效力试验时,由于在安慰剂接受者或对照组受试者的选择、免疫分析以及人群等方面均存在差异,因此很难对 2 种疫苗的结果进行比较。

#### 四价疫苗

在一项纳入了 5455 名 16~24 岁女性的调查中,对用于预防 HPV -16 或 HPV-18 所致 CIN2-3 和 AIS 的四价疫苗的保护效力开展了研究。经过平均 3 年的随访期发现,在既往未暴露于 HPV-16 或 HPV-18 的女性中,在接种第三针 1 个月后,该疫苗对这些联合终点的保护效力为 100%[95%可信区(CI):94%~100%]<sup>17</sup>。

另一项 III 期研究纳入了 15~26 岁女性,平均随访 3 年,在接种第一针后,对 HPV-16 或 HPV-18 所致 CIN2-3 和 AIS 的保护效力为 98%(95% CI, 86 - 100%)<sup>18</sup>。2 项 III 期研究共纳入了 17622 名 15~26 岁女性。这些女性既往未暴露于 1~3 种疫苗相关的 HPV 基因型。共接种 3 剂次,平均观察 3 年。结果发现,对于刚纳入研究时呈阴性的 HPV 基因型所致的 CIN2-3 和 AIS,该四价疫苗的保护效力达到了 100% (95% CI, 79 - 100%)。<sup>[12]</sup>在一项长达 5 年的 II 期研究中,共纳入 241 名既往未暴露于 HPV-6、HPV-11、HPV-16 或 HPV-18 的女性,发现四价疫苗对这 4 种基因型所致 CIN1-3 和尖锐湿疣的保护效力为 100% (95% CI, 12 - 100%)。<sup>[14]</sup>有作者在对上述四价疫苗 II 期试验、1 项单价 HPV-16 疫苗 II 期试验和上述 2 项四价疫苗 III 期试验进行综合分析后发现,在既往未暴露于相关基因型的女性中接种所有 3 个剂次,经过 3 年的随访发现该四价疫苗对 CIN2-3 或 AIS 的混合终点的保护效力达到了 99%(95% CI, 93 - 100%)。<sup>4</sup>

HPV 四价疫苗在既往未暴露于疫苗基因型的男性中接种后,对预防 HPV 持续感染的效力为 86% (95% CI, 75 - 92%),对防止疫苗相关的 HPV 基因型所致外部病损的效力为 90% (95% CI, 69 - 98%)。这一结果是基于一项随机、双盲、安

<sup>14</sup> Villa LL et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, 95:1459-1466.

<sup>15</sup> Smith JF et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*, 2007, 3:109-115.

<sup>16</sup> Harper DM et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9-12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008, 109:158.

<sup>17</sup> Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1928-1943.

<sup>18</sup> FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1915-1927.

安慰剂对照的临床试验得出的。该试验共纳入 4065 名 16~26 岁男性，随访期为 3 年。<sup>19,20</sup>

## 二价疫苗

一项 III 期研究对 HPV 二价疫苗预防疫苗相关 HPV 基因型所致 CIN2-3 的效力进行了评估。该研究共纳入了 18 644 名 15~25 岁女性。经过平均 14.8 个月的随访后发现，该疫苗预防 HPV 16 型或 18 型所致 CIN2-3 的效力为 90% (95% CI, 53 - 99%)。<sup>13</sup> 这些期中分析是在一项调整治疗意向 (modified intention-to-treat, mITT) 研究中开展的。也就是说，纳入研究的女性至少接种过 1 针次，且在基线时尚未暴露于 16 型或 18 型。

在一项扩展性 II 期研究中，对 776 名 15~25 岁女性进行了为期 6.4 年 (自接种第一针起开始计算) 的随访。对于至少接种过一针次且在基线时尚未暴露于相关的 HPV 基因型的女性，该二价疫苗对 HPV-16 和 HPV-18 所致 CIN2-3 的保护效力达到 100% (95% CI, 51 - 100%)。<sup>16</sup> 另据报道，在 15~25 岁的女性中，如接种时尚未暴露于 14 种致癌性病毒基因型 (含 HPV16 型和 18 型)，则该二价疫苗对 HPV-16 和 HPV-18 所致 CIN2-3 具有较高的保护效力。在之后的分析中，CIN2-3 病损的型特异性病因学 (含多种 HPV 基因型) 根据诊断前持续性感染的类型予以归类，只有那些在诊断前发现有 HPV-16 或 HPV-18 持续感染的病变被归类为“病例”。分析发现，在此项 III 期试验中，在接种第一针 15 个月后，疫苗在此类“病例”中对 CIN2-3 的保护效力达到 100% (95% CI, 67 - 100%)；在另一项规模较小的 II 期试验中，在对受访者进行为期 5.5 年 (自接种第一针起开始计算) 的随访后发现，保护效力也达到了 100% (95% CI, 33 - 100%)。<sup>21</sup>

## 反应和安全性

在临床试验中，注射部位可出现轻度和一过性的局部反应 (红斑、疼痛或肿胀)，其发生率在现有 HPV 疫苗受种者中要比各自的对照组高 10%~20%，但目前尚无接种 HPV 疫苗后出现全身性不良反应的报告。虽然相关资料还很有限，但均未提示在 HIV 阳性儿童中接种四价疫苗后会出现严重不良结局。同样，也未观察到孕妇不慎接种任何一种 HPV 疫苗后会出现严重后果。HPV 疫苗接种前需要选择目标年龄段，通常是在发生性行为前，这也在很大程度上降低了该疫苗不慎接种于孕妇或哺乳期女性的几率。

2007 年 6 月，WHO 全球疫苗安全咨询委员会 (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS) 得出结论认为，这两种 HPV 疫苗均具有良好的安全性。<sup>22</sup> 2008 年 12 月，GACVS 审核了四价 HPV 疫苗的早期上市后监测资料。从现有

<sup>19</sup> Palefsky J, Giuliano A, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008; <http://www.eurogin.com>; 访问日期: 2009 年 3 月 24 日.

<sup>20</sup> Giuliano A, Palefsky J, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008, <http://www.eurogin.com>; 访问日期: 2009 年 3 月 24 日.

<sup>21</sup> Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(Suppl 1):S11–S17.

<sup>22</sup> 见 No. 28/29, 2007, pp. 252 - 259.

的报道来看，尚无必要修改 GACVS 先前提出的建议。<sup>23</sup>

## 禁忌证和注意事项

如受种者对前一针疫苗或疫苗内某一成分有严重过敏史，则不得接种该 HPV 疫苗。部分国家建议，患有严重急性疾病的女性应推迟接种 HPV 疫苗。并无证据显示在接种 HPV 疫苗后发生晕厥的风险升高，但从注册后监测报告来看，青春期女性受种者在接种疫苗后晕厥的发生率的确有所上升。建议在接种 HPV 疫苗后对受种者观察 15 分钟。

不建议孕妇接种 HPV 疫苗。四价 HPV 疫苗可在哺乳期女性中接种，因为现有资料并未显示任何安全性问题。至于二价疫苗在哺乳期女性中接种后是否存在安全性问题，目前尚无相关资料。

## HPV 疫苗接种的影响和成本效益：模型预测

这两种 HPV 疫苗在人群中接种后对于宫颈癌前病变和宫颈癌的预防、需要接受随访的细胞学异常变化以及卫生保健服务的利用肯定会产生一定影响。为估测这些影响，通常以含 HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs 的原型疫苗为模型进行评估。四价疫苗的模型也评估了该疫苗对 HPV-6 和 HPV-11 相关结局（如尖锐湿疣和低度宫颈异常）的影响。

相关模型预测，在青春期初期的女性（定义为约 10~13 岁）接种 HPV 疫苗，如果接种率较高(>70%)且疫苗诱导的保护效力可持续 $\geq 10$  年，则可显著降低疫苗基因型相关联的宫颈癌的发生率。在接种 HPV 疫苗后，随着 HPV-16 和 HPV-18 感染率的大幅下降，与之相关联的阴道癌、外阴癌、肛门癌和头颈癌的发生频率也可望降低。如果预期的疫苗接种和筛查规划能得到顺利实施，接种 HPV 疫苗可望使终生宫颈癌风险降低 35%~80%。

这些模型预测，在中、低收入国家接种 HPV 疫苗，宫颈癌发生率和死亡率的下降可望最为明显，因为目前这些国家很少开展或根本没有宫颈癌筛查规划。如果疫苗接种只在那些日后最有可能接受宫颈癌筛查的人群中开展，HPV 疫苗接种对于减少宫颈癌发生率的效益可能会低于预期，因为通过疫苗接种预防的疾病也是可以检测到并予以治疗的。

模型也预测，如四价疫苗的接种率较高且其保护效力能持续 $\geq 10$  年，则接种该疫苗可显著降低尖锐湿疣、HPV-6/HPV-11 所致低度宫颈细胞学异常以及（可能也包括）复发性呼吸道乳头状瘤病的发生率。

鉴于 HPV 疫苗仅起预防作用，在首次性交前的青春期早期女孩接种覆盖率较高时，疫苗接种的收益才会最大化；在年龄较大的女性中接种该疫苗效益可能有限，因为在这些女性中，只有一小部分人在接种 HPV 疫苗前尚未暴露于疫苗相关的 HPV 基因型。多数模型的预测显示，四价疫苗或二价疫苗在男性中接种，对女性宫颈癌的发生率的影响很有限。<sup>24,25,26,27</sup>

<sup>23</sup> 见 No. 5, 2009, pp. 37–40.

<sup>24</sup> Kim JJ et al. Modelling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 10):K76–K86.

<sup>25</sup> Kim JJ Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007, 97:1322–1328.

<sup>26</sup> Insinga RP et al. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*, 2007, 26:128–139.

成本效益模型在很大程度上依赖于一些不可靠的假设和参数。这些假设和参数对结果影响很大。因此,对这些模型的结论进行解读时应倍加审慎。一般情况下,模型显示,如 HPV 疫苗接种计划在青春期早期女孩中实现较高的覆盖率,即可极大地减少宫颈癌筛查、宫颈细胞学异常筛查检测结果的随访以及宫颈癌前病变/宫颈癌诊治所需的费用。有作者对 2007 年 8 月前发表的、针对多个 HPV 疫苗接种计划与巴氏涂片筛查的成本效益进行比较的文献作了系统综述。基于 WHO 的指导意见[即,将边际成本效益比与人均国内生产总值(GDP)相比较],该综述得出结论认为,在全国范围内接种 HPV 疫苗仅在 GDP 较高的国家才符合成本效益原则。<sup>28</sup>也有部分模型提示,HPV 疫苗接种在高质量筛查尚未普及的中、低收入国家可能具备一定的成本效益。当然,其前提是每名受种者所须花费的成本(含 3 剂次疫苗和接种过程所需的成本)不超过 10~25 美元;也就是说,成本必须远远低于高收入国家目前接种 HPV 疫苗的花费。<sup>29</sup>在高收入地区,接种四价 HPV 疫苗可望降低生殖器疣的诊治费用。

## WHO 对 HPV 疫苗的立场

WHO 高度重视已成为全球性公共卫生问题的宫颈癌和其他 HPV 相关疾病,建议具备下述条件的国家在其国家免疫规划中引入 HPV 疫苗常规接种:预防宫颈癌和其他 HPV 相关疾病(或两者)已成为公共卫生领域重点任务;引进 HPV 疫苗在规划方面是可行的;持续的资金来源能得到保障;对 HPV 疫苗在本国或本区域的接种策略的成本效益进行过评估。

HPV 疫苗在既往未暴露于疫苗相关 HPV 基因型的女性中接种效果最佳;因此,在选择主要的目标人群时,应充分考虑本国/本地区女性初次性行为的年龄以及通过学校、卫生保健机构或社区场所,将免疫接种服务达及青春期早期女孩的可行性。主要目标人群可能是 9 岁(或 10 岁)至 13 岁的女孩。<sup>30,31</sup>

为预防宫颈癌而引进 HPV 疫苗时,首先应优先考虑在作为主要目标人群的青春期早期女孩中实现较高的接种率。在满足以下条件的前提下,也可对次级目标人群(青春期后期女孩和年轻成年女性)开展 HPV 疫苗接种:具备可行性;经济上可承受;符合成本效益原则;不会挤占主要目标人群接种 HPV 疫苗或开展宫颈癌筛查规划所需的资源;次级目标人群中具有相当大比例的女性可能尚未暴露于疫苗相关的 HPV 基因型。不建议在男性中接种 HPV 疫苗,因为与将男性作为接种对象相比,仅在作为主要目标人群的青春期早期女孩中接种并努力提高接种率(>70%)要更符合成本效益原则。<sup>32</sup>

妊娠期间接种 HPV 疫苗的安全性目前尚不清楚,因此应避免在孕妇中接种

---

<sup>27</sup> Barnabas RV et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e138.

<sup>28</sup> Techakehajib W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*, 2008, 26:6258-6265.

<sup>29</sup> Goldie SJ et al. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive Health Matters*, 2008, 16:86-96.

<sup>30</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Adol\\_girls.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>31</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support administration of quadrivalent HPV vaccine to young adolescent girls to prevent anogenital warts later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Warts.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Warts.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>32</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of young males to reduce risk of female cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Males.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Males.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).



HPV 疫苗。不过，对妊娠期不慎接种 HPV 疫苗的产妇及其子女进行观察后，并未发现与疫苗存在因果关系的不良事件。尚无资料显示在哺乳期女性中接种 HPV 四价疫苗后会产生安全性问题。二价疫苗目前尚无相应的安全性资料。HPV 疫苗接种前需要选择目标年龄段（通常定为发生性行为前），这也在很大程度上降低了该疫苗不慎接种于孕妇或哺乳期女性的几率。

因药物或疾病而导致免疫功能低下的人员接种 HPV 疫苗的安全性和免疫原性目前尚不清楚。在 HIV 感染者中接种 HPV 疫苗后，其免疫原性和效力可能会有所降低；不过，在这一人群中接种 HPV 疫苗的潜在效益仍然很高，因为这一人群也是 HPV 相关疾病（含宫颈癌）的高危人群。HPV 免疫接种的目标人群中多数会包括 HIV 感染者，即便是在 HIV 感染率相对较低的地区。虽然人们对 HIV 感染者接种 HPV 疫苗的安全性和效力尚存有疑虑，但不应因此而影响大规模 HPV 免疫接种的启动。在开展 HPV 常规接种前，无需开展 HIV 检测。<sup>33</sup>

两种疫苗在接种时，应严格遵守疫苗生产厂商的规格、接种程序和接种中断后的相关建议。针对这两种疫苗开展的临床效力试验证实，其保护期至少可持续 5 年。尚未发现有接种加强针次的必要性。<sup>34</sup>

在某些地区，两种 HPV 疫苗均已被批准上市。两者选一时应基于对以下多个因素的综合评估：占主导地位 HPV 所致疾病（宫颈癌、其他肛门生殖器癌或尖锐湿疣）的流行程度；疫苗获准接种的目标人群[9 岁（或 10 岁）至 13 岁的女孩；年龄稍大的女性；妇女；男性]；免疫接种服务策略；关于该疫苗用于预防 HPV 相关疾病的效力的资料；在符合接种条件的特定亚人群中接种该疫苗的安全性。免疫政策制定者所能获得的资料因疫苗而异。政策制定者还应考虑与疫苗供应相关的一些具体问题，如价格、供应和冷链要求。

如交替使用这两种已上市的疫苗，其安全性、免疫原性或效力会发生何种变化？对此尚无相关资料。这两种疫苗在特性、成分和适应证方面各不相同；在两种疫苗均有供应的地区，应确保接种 3 针次的同一种疫苗。不过，如果不能肯定上一针接种的是何种疫苗，则也可选种其中任一疫苗以完成接种程序。

这两种 HPV 疫苗均为灭活、无感染性疫苗，可与其他灭活疫苗和活疫苗同时接种，但应使用单独的注射器并选择不同的注射部位。

某些接种策略也许是可行的。各国在制订 HPV 疫苗接种政策时，应注意以下要点：与本国的疫苗接种基础设施和冷链能力相匹配；经济上能承受、符合成本效益原则、可持续开展；尽可能实现最高的接种率。在某些国家，基于学校的接种策略收效甚佳。有些国家采取的是分阶段引进的政策，其优先接种对象应在成年后不易获得宫颈癌筛查的人群。

HPV 疫苗的引进工作应作为预防宫颈癌和其他 HPV 相关疾病策略的一部分。该策略还应包括：教育女性减少获得 HPV 感染的高危行为；宣传宫颈癌前病变和宫颈癌诊治知识。此外，引进 HPV 疫苗不应应对行之有效的宫颈癌筛查规划造成影响或挤占资金。HPV 疫苗接种是一级预防工具。但是接种该疫苗后，并不意味着未来就不需要接受宫颈癌筛查，因为除 HPV-16 和 HPV-18 之外的其他 HPV 基因型所诱发的宫颈癌在全部宫颈癌病例中所占的比例高达 30%。应努

<sup>33</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of HIV-infected young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_HIV.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>34</sup> Conclusion: Low quality of scientific evidence that a booster dose of HPV vaccine is not required to ensure long term protection against cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Booster.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Booster.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

力探索将 HPV 疫苗引进与其他针对青少年的行动计划结合起来的方式（例如，通过青春期卫生服务）。不过，如果在某些国家引进 HPV 疫苗的时机已经成熟，则不必因为这些干预措施中有一项或几项尚不能实施而延缓 HPV 疫苗接种的开展。

在引进 HPV 疫苗接种规划后，应统计按人员、年龄和地区计算的接种率，相关记录应长期保留。同引进其他新疫苗一样，应安排好安全性监测工作。各国应考虑建立哨点监测系统，监测疫苗接种对 HPV 基因型感染率、宫颈异常和宫颈癌前病变发生率、侵袭性癌死亡率、尖锐湿疣发生率的影响。为衡量 HPV 疫苗接种对宫颈癌前病变和宫颈癌的影响，需要开展长达数十年的监测。

有关疫苗接种的宣传教育信息、通知、批准、受种者或其监护人的知情同意书，应适合当地的文化背景并考虑不同受众（包括 HPV 疫苗的目标人群、父母或监护人、教育工作者、社会工作者和卫生保健提供者）的信息需求。这些宣传教育材料应强调指出：HPV 疫苗并不能治疗癌症；它们只能预防部分（而非全部）HPV 相关癌症；只有在发生性行为前接种该疫苗才能发挥最大效力；需要接种 3 剂次；不建议孕妇接种；疫苗不能预防 HIV 感染、其他性传播疾病或妊娠。

四价疫苗接种规划的信息可以包括该疫苗有助于预防生殖器疣。应建议受种者日后要积极寻求宫颈癌筛查。在许多国家，公众对于宫颈癌及其与 HPV 的相关性所知甚少，因此，作为一项策略，建议大力开展基于社区的宫颈癌和 HPV 宣传教育活动，以进一步提高公众对 HPV 疫苗的接受度。

(Weekly Epidemiological Record. No.15, 2009, pp. 118-131)

# 人乳头瘤病毒疫苗

## WHO 立场文件

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了 WHO 目前的立场。这些文件经过 WHO 内部和外部众多专家的审阅，并且自 2006 年 4 月起，由 WHO 的免疫战略咨询专家组（SAGE）审核和认可。这些文件主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界、科学媒体和公众。

这是 WHO 首次就用于预防人乳头瘤病毒（human papillomaviruses, HPV）所致疾病的疫苗发布立场文件。除本文件提供的正文及参考文献外，WHO 也已公布了一份综合性的背景性文件，提供了其他信息和参考文献，可供读者了解截至 2008 年 9 月底的现有证据。<sup>1</sup>本立场文件的最后一部分提供了 5 个科研证据分级表的链接及相应的参考文献。

## 背景

### HPV 和 HPV 相关疾病的流行病学

生殖器 HPV 感染主要通过性接触传播；其中，插入式性交是最主要的传播途径，但并非唯一途径。HPVs 具有很强的传播性，大多数性行为活跃的男性和女性终其一生都会在某个时间点感染 HPV。尽管多数 HPV 感染是一过性的、良性的，某些 HPV 基因型在生殖器的持续感染仍可诱发肛门生殖器癌前病变和癌症。

HPVs 诱发的疾病包括：宫颈、阴道、女性外阴、阴茎和肛门的癌症；某些类型的头颈部肿瘤；尖锐湿疣；复发性呼吸道乳头状瘤病。2005 年，全球约有 50 万人被诊断为宫颈癌，并有 26 万人因此而死亡。女性宫颈癌的发病率自十万分之 1 至 50 不等；发病率较高的区域包括拉丁美洲和加勒比地区、撒哈拉以南的非洲、美拉尼西亚以及中南亚和东南亚。被诊断出宫颈癌的女性多数年龄在 40 岁以上。<sup>2</sup>

一些国家通过实施完善的癌前异常和早期宫颈癌检测和治疗规划，成功预防了高达 80% 的宫颈癌。不过，对于资源处于中下水平的地区来说，很难开展有效的筛查规划或对筛查结果异常的女性进行有效随访。因此，发展中国家的宫颈癌死亡率要远远高于发达国家。

外阴、阴道、阴茎和肛门的癌症以及癌前病变相对罕见，其中多数癌症发生在 50 岁以上的成人中。据估计，至少 80% 的肛门癌以及至少 40%~60% 的外阴癌、阴道癌和阴茎癌是由 HPVs 诱发的。

<sup>1</sup> Human papillomavirus (HPV) vaccine, Background paper, September 2008. Geneva, WHO, 2008 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>; 访问日期：2009 年 3 月 24 日)。

<sup>2</sup> Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, WHO, 2007 ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf); 访问日期：2008 年 9 月 25 日)。

生殖器疣在性行为活跃的人士中很常见，通常最早发生于青春期或成年早期。虽然目前尚无尖锐湿疣全球发生率的估计值，但一般认为发生率在全球各地都很高，尤其是在 HIV 感染者中。

## 病毒

HPVs 是无包膜、双链的脱氧核糖核酸(DNA)病毒，属乳头瘤病毒科。HPV 基因组被主要衣壳蛋白(L1)和次要衣壳蛋白(L2) 这两种结构蛋白包被。

已知的 HPV 基因型有 100 多种。某些 HPV 基因型可伴有与癌变相关的细胞永生化和转化。其中至少有 13 种基因型可引发宫颈癌或与其他肛门生殖器癌和口咽癌相关。从全球范围来看，70%的侵袭性宫颈癌由 HPV 16 型 (HPV-16) 和 18 型 (HPV-18) 引起，其中 HPV-16 诱发癌变的潜力最大。HPV 基因型的分布在各地理区域不同，但在所有区域中占主导地位的致癌基因型均为 HPV-16。<sup>3</sup>有些基因型很少会引起癌变，但可诱发宫颈细胞的良性或低度瘤变；不过，通过细胞学或组织学检查很难将其同致癌潜力较强的 HPV 基因型引发的肿瘤相区别。HPV 6 型 (HPV-6) 和 11 型 (HPV-11)的致癌风险较低，但 90%的尖锐湿疣和几乎所有的复发性呼吸道乳头状瘤病是由这两种基因型引起的。

## 免疫学、病理学和诊断

HPV 感染仅限于黏膜上皮内细胞，并不会诱发剧烈的免疫应答。在已感染 HPV 的妇女中，约有一半体内可检出血清抗体，但这些抗体并不一定能保护机体未来免于受到同一 HPV 基因型的感染。目前，鉴定最明确、基因型特异性最强的 HPV 抗体是针对 HPV L1 蛋白的抗体。从感染到血清抗体转阳的中位时间约为 8~12 个月，当然免疫应答可因患者个体和 HPV 基因型而异。

持续的 HPV 感染可导致中度(II 级)或重度(III 级)的宫颈上皮内瘤变(CIN) (合称“CIN2-3”)或原位腺癌(AIS)，后者是一种可累及宫颈腺细胞的癌前病变。如不予治疗，CIN2-3 极有可能进展为鳞状细胞癌，而 AIS 则极有可能进展为腺癌。从初次 HPV 感染到发展为宫颈癌的平均时间为 20 年。

HPV 诱发的宫颈上皮病变可通过细胞学方法对脱落细胞进行镜检，即所谓的巴氏涂片法[Papanicolaou (Pap) test]。持续的 HPV 感染可通过反复检测 HPV DNA 获得确诊。细胞学方法、HPV DNA 检测、或两者结合已在许多国家广泛用于宫颈癌筛查和诊断性随访。在资源匮乏地区，由于卫生保健基础设施落后，一般采用醋酸、碘着色肉眼观察来确定宫颈病变，并使用冷冻疗法立即进行治疗。

## HPV 疫苗

目前，国际上广泛使用的 HPV 疫苗有两种。这两种疫苗都采用重组技术，从纯化 L1 结构蛋白制备，经自行组装后形成 HPV 基因型特异性空壳或类病毒颗粒(VLPs)。两种疫苗均不含活生物制品或病毒 DNA，因此均不具有感染性。HPV 疫苗仅供预防使用；它们并不能清除已有的 HPV 感染或治疗 HPV 相关疾病。<sup>4</sup>这些疫苗诱发保护力的确切机制尚未阐明，但可能均涉及细胞免疫和中和

<sup>3</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health*, 2008, 43 (Suppl 4): S5.e1–S5.e62.

<sup>4</sup> Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*, 2007, 369:1861–1868.

抗体 (Ig G)。<sup>5,6</sup>

### 四价疫苗

该四价疫苗于 2006 年首度获得上市许可。它含有 HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs。该疫苗在酵母培养基中制备, 采用非晶形铝的羟基磷酸硫酸盐作为佐剂。每 0.5 ml 四价疫苗中 HPV 6/11/16/18 型的 L1 蛋白的含量分别为 20 μg/40 μg/40 μg/20 μg, 这些成分吸附于 225 μg 的佐剂。该疫苗配方不含抗生素、硫柳汞或其他防腐剂。该疫苗被批准在青春期早期的少女中 (在某些国家年龄甚至放宽至 9 岁) 用于预防宫颈癌前病变和宫颈癌以及女性的尖锐湿疣。此外, 该四价疫苗也被批准用于预防外阴和阴道的癌前病变和癌症以及女性尖锐湿疣。在部分国家, 该疫苗也被批准用于预防男性的尖锐湿疣。

### 二价疫苗

该二价疫苗于 2007 年首度获得上市许可。它含有 HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs。该疫苗采用新型杆状病毒表达系统, 在粉纹夜蛾 (*Trichoplusia ni*) 细胞中制备。每 0.5ml 的二价疫苗中 HPV 16/18 型的 L1 蛋白的含量均为 20 μg, 这些成分吸附于含 500 μg 氢氧化铝和 50μg 3-O-去酰基-4'-单磷酸脂质 A 的 ASO4 佐剂系统 (专利产品) 中。该疫苗不含硫柳汞、抗生素或其他防腐剂。该疫苗已获准在 10 岁以上的女性中用于预防宫颈癌前病变和宫颈癌。迄今该疫苗的生产厂商尚未申报在男性中使用的适应证。

## 贮存、接种方法和接种程序

二价疫苗和四价疫苗的剂型均为无菌悬浮液, 装于一次性西林瓶或一次性预充式注射器内。疫苗应在 2~8 °C 冷藏, 不得冷冻。二价疫苗另外也提供 2 剂包装规格。HPV 疫苗只能通过肌肉内注射的方式接种, 每次剂量为 0.5 ml。

目前, 对于这两种疫苗的单剂型包装, 每人份的使用剂量要大于儿童常用的多剂疫苗。

两种疫苗的接种对象均为首次发生性行为前 (即, 首次暴露于 HPV 感染前) 的女性。多数已批准这两种疫苗的国家推荐在 10~14 岁的女孩中使用。有些国家的免疫接种计划也推荐在青春期后期女性和年轻成年女性中常规接种或临时补种。

四价疫苗以接种第一剂为基线, 在之后的 2 个月和 6 个月后分别接种第二剂和第三剂。该疫苗的生产厂商建议, 如果需要对接种程序作出调整, 则在第一剂和第二剂之间至少应间隔 4 周, 在第二剂和第三剂之间至少应间隔 12 周。<sup>7</sup>

二价疫苗以接种第一剂为基线, 在之后的 1 个月和 6 个月后分别接种第二剂和第三剂。该疫苗的生产厂商建议, 如果需要对接种程序作出调整, 则应在接种第一剂后的 1~2.5 个月内接种第二剂。<sup>8</sup>

<sup>5</sup> Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S106-S113.

<sup>6</sup> Olsson SE et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007, 25:4931-4939.

<sup>7</sup> Merck USA. Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007

([http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf); 访问日期: 2008 年 9 月 25 日).

<sup>8</sup> GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18

四价疫苗和二价疫苗其他可行的接种程序目前仍在探讨中。如果免疫接种计划被中断,重新启动3剂次的接种程序是没有必要的,但应尽可能参照推荐的接种程序接种剩余的疫苗剂次。目前,疫苗生产厂商并不推荐在完成基础免疫后再进行加强免疫。

## 免疫原性研究

先前并未暴露于疫苗相关 HPV 基因型的女性青少年受种者在接种3个剂次 HPV 疫苗后,体内可产生针对这些抗原的抗体应答。<sup>9,10</sup>研究人员在随访 HPV 疫苗受种者5~6.4年后发现,抗体滴度在接种第3针后达到峰值,随后逐渐下降,在接种第一剂疫苗24个月后保持在一个稳定水平。10~15岁青春期女性的血清抗体几何平均滴度(geometric mean titre, GMT)要高于年龄较大的女性。所谓“年龄较大”,对四价疫苗来说是指16~23岁的女性,对二价疫苗来说是指15~25岁的女性。

迄今为止,关于 HPV 疫苗在 HIV 感染者中接种的免疫应答仅在美国的一项研究中进行过探讨。该研究共纳入120名7~11岁女童,其中部分女童接受过抗逆转录病毒疗法。在接种四价疫苗后,超过99.5%的女童体内产生了抗 HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18 的抗体(Weinberg A et al, 未发表资料,2008)。所有这4种 HPV 基因型的 GMTs 在 HIV 感染者中均低于同龄的无 HIV 感染史对照组,但这种差异仅在 HPV-6 和 HPV-18 中有统计学意义。至于二价疫苗在青少年 HIV 感染者中应用后的免疫原性,目前尚无相关资料。

将四价疫苗与重组乙肝疫苗(在16~23岁女性)或百白破-灭活脊髓灰质炎联合疫苗(在11~17岁女性)同时接种,将二价疫苗与百白破-灭活脊髓灰质炎联合疫苗(在10~18岁女性)同时接种,均未发现任何一种抗原的免疫应答受到显著影响。有关 HPV 疫苗与其他疫苗同时接种的研究目前也正在进行中。

## 临床效力和保护期

目前对 HPV 疫苗保护作用的免疫学机制所知甚少,且宫颈癌可在 HPV 感染数十年后发生,因此,疫苗监管部门同意,疫苗效力试验临床终点采用 CIN2-3 和 AIS,而非侵袭性宫颈癌。<sup>11</sup>此外,在此类试验中之所以未采用宫颈癌作为终点指标,也有伦理方面的考虑。在发生 HPV 感染后,通常5年内即可出现癌前病变。

已在接种过四价疫苗的15~26岁女性<sup>12</sup>和接种过二价疫苗的15~25岁女性<sup>13</sup>

---

(Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 ([http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1\\_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1_Cervarix.pdf); 访问日期:2008年5月15日)。

<sup>9</sup> Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(Suppl 2):S17-S25.

<sup>10</sup> Pedersen C et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*, 2007, 40:564-571.

<sup>11</sup> Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, 2004, 23:569-578.

<sup>12</sup> FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:1438-1446.

<sup>13</sup> Paavonen J et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369:2161-2170.

中开展过多中心、随机、双盲、以 CIN2-3 和/或 AIS 作为临床终点的 II 期和 III 期试验。在接种过四价疫苗的 15~26 岁女性中也开展过以尖锐湿疣和外阴/阴道上皮内瘤变为临床终点的 II 期和 III 期试验<sup>14</sup>。一般来说,从女孩或青春期女性中采集宫颈标本既不现实,也不符合伦理规范。一些免疫桥联研究将 HPV 疫苗在 9~14 岁女性和 15~26 岁女性中使用后的免疫原性(见上文“免疫原性研究“部分)作了比较,从中推测疫苗在年龄较小的女孩中使用的临床效力。

目前尚无相关资料表明 HPV 疫苗在 HIV 感染者中使用后对 CIN2-3 这一结局有何效力。

两种疫苗对 HPV 31 型和 45 型(两者在基因学上与 HPV-16 和 HPV-18 存在关联)引发的感染均显示出一定的效力。<sup>15,16</sup>这两种疫苗的保护效力在其各自的观察期中持续存在,目前已分别长达 6.4 年(二价疫苗)<sup>16</sup>和 5 年(四价疫苗)<sup>14</sup>。

在针对四价疫苗和二价疫苗开展效力试验时,由于在安慰剂接受者或对照组受试者的选择、免疫分析以及人群等方面均存在差异,因此很难对 2 种疫苗的结果进行比较。

#### 四价疫苗

在一项纳入了 5455 名 16~24 岁女性的调查中,对用于预防 HPV -16 或 HPV-18 所致 CIN2-3 和 AIS 的四价疫苗的保护效力开展了研究。经过平均 3 年的随访期发现,在既往未暴露于 HPV-16 或 HPV-18 的女性中,在接种第三针 1 个月后,该疫苗对这些联合终点的保护效力为 100%[95%可信区(CI):94%~100%]<sup>17</sup>。

另一项 III 期研究纳入了 15~26 岁女性,平均随访 3 年,在接种第一针后,对 HPV-16 或 HPV-18 所致 CIN2-3 和 AIS 的保护效力为 98%(95% CI, 86 - 100%)<sup>18</sup>。2 项 III 期研究共纳入了 17622 名 15~26 岁女性。这些女性既往未暴露于 1~3 种疫苗相关的 HPV 基因型。共接种 3 剂次,平均观察 3 年。结果发现,对于刚纳入研究时呈阴性的 HPV 基因型所致的 CIN2-3 和 AIS,该四价疫苗的保护效力达到了 100% (95% CI, 79 - 100%)。<sup>[12]</sup>在一项长达 5 年的 II 期研究中,共纳入 241 名既往未暴露于 HPV-6、HPV-11、HPV-16 或 HPV-18 的女性,发现四价疫苗对这 4 种基因型所致 CIN1-3 和尖锐湿疣的保护效力为 100% (95% CI, 12 - 100%)。<sup>[14]</sup>有作者在对上述四价疫苗 II 期试验、1 项单价 HPV-16 疫苗 II 期试验和上述 2 项四价疫苗 III 期试验进行综合分析后发现,在既往未暴露于相关基因型的女性中接种所有 3 个剂次,经过 3 年的随访发现该四价疫苗对 CIN2-3 或 AIS 的混合终点的保护效力达到了 99%(95% CI, 93 - 100%)。<sup>4</sup>

HPV 四价疫苗在既往未暴露于疫苗基因型的男性中接种后,对预防 HPV 持续感染的效力为 86% (95% CI, 75 - 92%),对防止疫苗相关的 HPV 基因型所致外部病损的效力为 90% (95% CI, 69 - 98%)。这一结果是基于一项随机、双盲、安

<sup>14</sup> Villa LL et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, 95:1459-1466.

<sup>15</sup> Smith JF et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*, 2007, 3:109-115.

<sup>16</sup> Harper DM et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9-12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008, 109:158.

<sup>17</sup> Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1928-1943.

<sup>18</sup> FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1915-1927.

安慰剂对照的临床试验得出的。该试验共纳入 4065 名 16~26 岁男性，随访期为 3 年。<sup>19,20</sup>

## 二价疫苗

一项 III 期研究对 HPV 二价疫苗预防疫苗相关 HPV 基因型所致 CIN2-3 的效力进行了评估。该研究共纳入了 18 644 名 15~25 岁女性。经过平均 14.8 个月的随访后发现，该疫苗预防 HPV 16 型或 18 型所致 CIN2-3 的效力为 90% (95% CI, 53 - 99%)。<sup>13</sup> 这些期中分析是在一项调整治疗意向 (modified intention-to-treat, mITT) 研究中开展的。也就是说，纳入研究的女性至少接种过 1 针次，且在基线时尚未暴露于 16 型或 18 型。

在一项扩展性 II 期研究中，对 776 名 15~25 岁女性进行了为期 6.4 年 (自接种第一针起开始计算) 的随访。对于至少接种过一针次且在基线时尚未暴露于相关的 HPV 基因型的女性，该二价疫苗对 HPV-16 和 HPV-18 所致 CIN2-3 的保护效力达到 100% (95% CI, 51 - 100%)。<sup>16</sup> 另据报道，在 15~25 岁的女性中，如接种时尚未暴露于 14 种致癌性病毒基因型 (含 HPV16 型和 18 型)，则该二价疫苗对 HPV-16 和 HPV-18 所致 CIN2-3 具有较高的保护效力。在之后的分析中，CIN2-3 病损的型特异性病因学 (含多种 HPV 基因型) 根据诊断前持续性感染的类型予以归类，只有那些在诊断前发现有 HPV-16 或 HPV-18 持续感染的病变被归类为“病例”。分析发现，在此项 III 期试验中，在接种第一针 15 个月后，疫苗在此类“病例”中对 CIN2-3 的保护效力达到 100% (95% CI, 67 - 100%)；在另一项规模较小的 II 期试验中，在对受访者进行为期 5.5 年 (自接种第一针起开始计算) 的随访后发现，保护效力也达到了 100% (95% CI, 33 - 100%)。<sup>21</sup>

## 反应和安全性

在临床试验中，注射部位可出现轻度和一过性的局部反应 (红斑、疼痛或肿胀)，其发生率在现有 HPV 疫苗受种者中要比各自的对照组高 10%~20%，但目前尚无接种 HPV 疫苗后出现全身性不良反应的报告。虽然相关资料还很有限，但均未提示在 HIV 阳性儿童中接种四价疫苗后会出现严重不良结局。同样，也未观察到孕妇不慎接种任何一种 HPV 疫苗后会出现严重后果。HPV 疫苗接种前需要选择目标年龄段，通常是在发生性行为前，这也在很大程度上降低了该疫苗不慎接种于孕妇或哺乳期女性的几率。

2007 年 6 月，WHO 全球疫苗安全咨询委员会 (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS) 得出结论认为，这两种 HPV 疫苗均具有良好的安全性。<sup>22</sup> 2008 年 12 月，GACVS 审核了四价 HPV 疫苗的早期上市后监测资料。从现有

<sup>19</sup> Palefsky J, Giuliano A, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008; <http://www.eurogin.com>; 访问日期: 2009 年 3 月 24 日.

<sup>20</sup> Giuliano A, Palefsky J, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008, <http://www.eurogin.com>; 访问日期: 2009 年 3 月 24 日.

<sup>21</sup> Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(Suppl 1):S11–S17.

<sup>22</sup> 见 No. 28/29, 2007, pp. 252 - 259.



的报道来看，尚无必要修改 GACVS 先前提出的建议。<sup>23</sup>

## 禁忌证和注意事项

如受种者对前一针疫苗或疫苗内某一成分有严重过敏史，则不得接种该 HPV 疫苗。部分国家建议，患有严重急性疾病的女性应推迟接种 HPV 疫苗。并无证据显示在接种 HPV 疫苗后发生晕厥的风险升高，但从注册后监测报告来看，青春期女性受种者在接种疫苗后晕厥的发生率的确有所上升。建议在接种 HPV 疫苗后对受种者观察 15 分钟。

不建议孕妇接种 HPV 疫苗。四价 HPV 疫苗可在哺乳期女性中接种，因为现有资料并未显示任何安全性问题。至于二价疫苗在哺乳期女性中接种后是否存在安全性问题，目前尚无相关资料。

## HPV 疫苗接种的影响和成本效益：模型预测

这两种 HPV 疫苗在人群中接种后对于宫颈癌前病变和宫颈癌的预防、需要接受随访的细胞学异常变化以及卫生保健服务的利用肯定会产生一定影响。为估测这些影响，通常以含 HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs 的原型疫苗为模型进行评估。四价疫苗的模型也评估了该疫苗对 HPV-6 和 HPV-11 相关结局（如尖锐湿疣和低度宫颈异常）的影响。

相关模型预测，在青春期初期的女性（定义为约 10~13 岁）接种 HPV 疫苗，如果接种率较高(>70%)且疫苗诱导的保护效力可持续 $\geq 10$  年，则可显著降低疫苗基因型相关联的宫颈癌的发生率。在接种 HPV 疫苗后，随着 HPV-16 和 HPV-18 感染率的大幅下降，与之相关联的阴道癌、外阴癌、肛门癌和头颈癌的发生频率也可望降低。如果预期的疫苗接种和筛查规划能得到顺利实施，接种 HPV 疫苗可望使终生宫颈癌风险降低 35%~80%。

这些模型预测，在中、低收入国家接种 HPV 疫苗，宫颈癌发生率和死亡率的下降可望最为明显，因为目前这些国家很少开展或根本没有宫颈癌筛查规划。如果疫苗接种只在那些日后最有可能接受宫颈癌筛查的人群中开展，HPV 疫苗接种对于减少宫颈癌发生率的效益可能会低于预期，因为通过疫苗接种预防的疾病也是可以检测到并予以治疗的。

模型也预测，如四价疫苗的接种率较高且其保护效力能持续 $\geq 10$  年，则接种该疫苗可显著降低尖锐湿疣、HPV-6/HPV-11 所致低度宫颈细胞学异常以及（可能也包括）复发性呼吸道乳头状瘤病的发生率。

鉴于 HPV 疫苗仅起预防作用，在首次性交前的青春期早期女孩接种覆盖率较高时，疫苗接种的收益才会最大化；在年龄较大的女性中接种该疫苗效益可能有限，因为在这些女性中，只有一小部分人在接种 HPV 疫苗前尚未暴露于疫苗相关的 HPV 基因型。多数模型的预测显示，四价疫苗或二价疫苗在男性中接种，对女性宫颈癌的发生率的影响很有限。<sup>24,25,26,27</sup>

<sup>23</sup> 见 No. 5, 2009, pp. 37–40.

<sup>24</sup> Kim JJ et al. Modelling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 10):K76–K86.

<sup>25</sup> Kim JJ Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007, 97:1322–1328.

<sup>26</sup> Insinga RP et al. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*, 2007, 26:128–139.

成本效益模型在很大程度上依赖于一些不可靠的假设和参数。这些假设和参数对结果影响很大。因此,对这些模型的结论进行解读时应倍加审慎。一般情况下,模型显示,如 HPV 疫苗接种计划在青春期早期女孩中实现较高的覆盖率,即可极大地减少宫颈癌筛查、宫颈细胞学异常筛查检测结果的随访以及宫颈癌前病变/宫颈癌诊治所需的费用。有作者对 2007 年 8 月前发表的、针对多个 HPV 疫苗接种计划与巴氏涂片筛查的成本效益进行比较的文献作了系统综述。基于 WHO 的指导意见[即,将边际成本效益比与人均国内生产总值(GDP)相比较],该综述得出结论认为,在全国范围内接种 HPV 疫苗仅在 GDP 较高的国家才符合成本效益原则。<sup>28</sup>也有部分模型提示,HPV 疫苗接种在高质量筛查尚未普及的中、低收入国家可能具备一定的成本效益。当然,其前提是每名受种者所须花费的成本(含 3 剂次疫苗和接种过程所需的成本)不超过 10~25 美元;也就是说,成本必须远远低于高收入国家目前接种 HPV 疫苗的花费。<sup>29</sup>在高收入地区,接种四价 HPV 疫苗可望降低生殖器疣的诊治费用。

## WHO 对 HPV 疫苗的立场

WHO 高度重视已成为全球性公共卫生问题的宫颈癌和其他 HPV 相关疾病,建议具备下述条件的国家在其国家免疫规划中引入 HPV 疫苗常规接种:预防宫颈癌和其他 HPV 相关疾病(或两者)已成为公共卫生领域重点任务;引进 HPV 疫苗在规划方面是可行的;持续的资金来源能得到保障;对 HPV 疫苗在本国或本区域的接种策略的成本效益进行过评估。

HPV 疫苗在既往未暴露于疫苗相关 HPV 基因型的女性中接种效果最佳;因此,在选择主要的目标人群时,应充分考虑本国/本地区女性初次性行为的年龄以及通过学校、卫生保健机构或社区场所,将免疫接种服务达及青春期早期女孩的可行性。主要目标人群可能是 9 岁(或 10 岁)至 13 岁的女孩。<sup>30,31</sup>

为预防宫颈癌而引进 HPV 疫苗时,首先应优先考虑在作为主要目标人群的青春期早期女孩中实现较高的接种率。在满足以下条件的前提下,也可对次级目标人群(青春期后期女孩和年轻成年女性)开展 HPV 疫苗接种:具备可行性;经济上可承受;符合成本效益原则;不会挤占主要目标人群接种 HPV 疫苗或开展宫颈癌筛查规划所需的资源;次级目标人群中具有相当大比例的女性可能尚未暴露于疫苗相关的 HPV 基因型。不建议在男性中接种 HPV 疫苗,因为与将男性作为接种对象相比,仅在作为主要目标人群的青春期早期女孩中接种并努力提高接种率(>70%)要更符合成本效益原则。<sup>32</sup>

妊娠期间接种 HPV 疫苗的安全性目前尚不清楚,因此应避免在孕妇中接种

---

<sup>27</sup> Barnabas RV et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e138.

<sup>28</sup> Techakehajib W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*, 2008, 26:6258-6265.

<sup>29</sup> Goldie SJ et al. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive Health Matters*, 2008, 16:86-96.

<sup>30</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Adol\\_girls.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>31</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support administration of quadrivalent HPV vaccine to young adolescent girls to prevent anogenital warts later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Warts.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Warts.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>32</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of young males to reduce risk of female cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Males.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Males.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

HPV 疫苗。不过，对妊娠期不慎接种 HPV 疫苗的产妇及其子女进行观察后，并未发现与疫苗存在因果关系的不良事件。尚无资料显示在哺乳期女性中接种 HPV 四价疫苗后会产生安全性问题。二价疫苗目前尚无相应的安全性资料。HPV 疫苗接种前需要选择目标年龄段（通常定为发生性行为前），这也在很大程度上降低了该疫苗不慎接种于孕妇或哺乳期女性的几率。

因药物或疾病而导致免疫功能低下的人员接种 HPV 疫苗的安全性和免疫原性目前尚不清楚。在 HIV 感染者中接种 HPV 疫苗后，其免疫原性和效力可能会有所降低；不过，在这一人群中接种 HPV 疫苗的潜在效益仍然很高，因为这一人群也是 HPV 相关疾病（含宫颈癌）的高危人群。HPV 免疫接种的目标人群中多数会包括 HIV 感染者，即便是在 HIV 感染率相对较低的地区。虽然人们对 HIV 感染者接种 HPV 疫苗的安全性和效力尚存有疑虑，但不应因此而影响大规模 HPV 免疫接种的启动。在开展 HPV 常规接种前，无需开展 HIV 检测。<sup>33</sup>

两种疫苗在接种时，应严格遵守疫苗生产厂商的规格、接种程序和接种中断后的相关建议。针对这两种疫苗开展的临床效力试验证实，其保护期至少可持续 5 年。尚未发现有接种加强针次的必要性。<sup>34</sup>

在某些地区，两种 HPV 疫苗均已被批准上市。两者选一时应基于对以下多个因素的综合评估：占主导地位 HPV 所致疾病（宫颈癌、其他肛门生殖器癌或尖锐湿疣）的流行程度；疫苗获准接种的目标人群[9 岁（或 10 岁）至 13 岁的女孩；年龄稍大的女性；妇女；男性]；免疫接种服务策略；关于该疫苗用于预防 HPV 相关疾病的效力的资料；在符合接种条件的特定亚人群中接种该疫苗的安全性。免疫政策制定者所能获得的资料因疫苗而异。政策制定者还应考虑与疫苗供应相关的一些具体问题，如价格、供应和冷链要求。

如交替使用这两种已上市的疫苗，其安全性、免疫原性或效力会发生何种变化？对此尚无相关资料。这两种疫苗在特性、成分和适应证方面各不相同；在两种疫苗均有供应的地区，应确保接种 3 针次的同一种疫苗。不过，如果不能肯定上一针接种的是何种疫苗，则也可选种其中任一疫苗以完成接种程序。

这两种 HPV 疫苗均为灭活、无感染性疫苗，可与其他灭活疫苗和活疫苗同时接种，但应使用单独的注射器并选择不同的注射部位。

某些接种策略也许是可行的。各国在制订 HPV 疫苗接种政策时，应注意以下要点：与本国的疫苗接种基础设施和冷链能力相匹配；经济上能承受、符合成本效益原则、可持续开展；尽可能实现最高的接种率。在某些国家，基于学校的接种策略收效甚佳。有些国家采取的是分阶段引进的政策，其优先接种对象应在成年后不易获得宫颈癌筛查的人群。

HPV 疫苗的引进工作应作为预防宫颈癌和其他 HPV 相关疾病策略的一部分。该策略还应包括：教育女性减少获得 HPV 感染的高危行为；宣传宫颈癌前病变和宫颈癌诊治知识。此外，引进 HPV 疫苗不应应对行之有效的宫颈癌筛查规划造成影响或挤占资金。HPV 疫苗接种是一级预防工具。但是接种该疫苗后，并不意味着未来就不需要接受宫颈癌筛查，因为除 HPV-16 和 HPV-18 之外的其他 HPV 基因型所诱发的宫颈癌在全部宫颈癌病例中所占的比例高达 30%。应努

<sup>33</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of HIV-infected young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_HIV.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>34</sup> Conclusion: Low quality of scientific evidence that a booster dose of HPV vaccine is not required to ensure long term protection against cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Booster.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Booster.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

力探索将 HPV 疫苗引进与其他针对青少年的行动计划结合起来的方式（例如，通过青春期卫生服务）。不过，如果在某些国家引进 HPV 疫苗的时机已经成熟，则不必因为这些干预措施中有一项或几项尚不能实施而延缓 HPV 疫苗接种的开展。

在引进 HPV 疫苗接种规划后，应统计按人员、年龄和地区计算的接种率，相关记录应长期保留。同引进其他新疫苗一样，应安排好安全性监测工作。各国应考虑建立哨点监测系统，监测疫苗接种对 HPV 基因型感染率、宫颈异常和宫颈癌前病变发生率、侵袭性癌死亡率、尖锐湿疣发生率的影响。为衡量 HPV 疫苗接种对宫颈癌前病变和宫颈癌的影响，需要开展长达数十年的监测。

有关疫苗接种的宣传教育信息、通知、批准、受种者或其监护人的知情同意书，应适合当地的文化背景并考虑不同受众（包括 HPV 疫苗的目标人群、父母或监护人、教育工作者、社会工作者和卫生保健提供者）的信息需求。这些宣传教育材料应强调指出：HPV 疫苗并不能治疗癌症；它们只能预防部分（而非全部）HPV 相关癌症；只有在发生性行为前接种该疫苗才能发挥最大效力；需要接种 3 剂次；不建议孕妇接种；疫苗不能预防 HIV 感染、其他性传播疾病或妊娠。

四价疫苗接种规划的信息可以包括该疫苗有助于预防生殖器疣。应建议受种者日后要积极寻求宫颈癌筛查。在许多国家，公众对于宫颈癌及其与 HPV 的相关性所知甚少，因此，作为一项策略，建议大力开展基于社区的宫颈癌和 HPV 宣传教育活动，以进一步提高公众对 HPV 疫苗的接受度。

(Weekly Epidemiological Record. No.15, 2009, pp. 118-131)

# 人乳头瘤病毒疫苗

## WHO 立场文件

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了 WHO 目前的立场。这些文件经过 WHO 内部和外部众多专家的审阅，并且自 2006 年 4 月起，由 WHO 的免疫战略咨询专家组（SAGE）审核和认可。这些文件主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界、科学媒体和公众。

这是 WHO 首次就用于预防人乳头瘤病毒（human papillomaviruses, HPV）所致疾病的疫苗发布立场文件。除本文件提供的正文及参考文献外，WHO 也已公布了一份综合性的背景性文件，提供了其他信息和参考文献，可供读者了解截至 2008 年 9 月底的现有证据。<sup>1</sup>本立场文件的最后一部分提供了 5 个科研证据分级表的链接及相应的参考文献。

## 背景

### HPV 和 HPV 相关疾病的流行病学

生殖器 HPV 感染主要通过性接触传播；其中，插入式性交是最主要的传播途径，但并非唯一途径。HPVs 具有很强的传播性，大多数性行为活跃的男性和女性终其一生都会在某个时间点感染 HPV。尽管多数 HPV 感染是一过性的、良性的，某些 HPV 基因型在生殖器的持续感染仍可诱发肛门生殖器癌前病变和癌症。

HPVs 诱发的疾病包括：宫颈、阴道、女性外阴、阴茎和肛门的癌症；某些类型的头颈部肿瘤；尖锐湿疣；复发性呼吸道乳头状瘤病。2005 年，全球约有 50 万人被诊断为宫颈癌，并有 26 万人因此而死亡。女性宫颈癌的发病率自十万分之 1 至 50 不等；发病率较高的区域包括拉丁美洲和加勒比地区、撒哈拉以南的非洲、美拉尼西亚以及中南亚和东南亚。被诊断出宫颈癌的女性多数年龄在 40 岁以上。<sup>2</sup>

一些国家通过实施完善的癌前异常和早期宫颈癌检测和治疗规划，成功预防了高达 80% 的宫颈癌。不过，对于资源处于中下水平的地区来说，很难开展有效的筛查规划或对筛查结果异常的女性进行有效随访。因此，发展中国家的宫颈癌死亡率要远远高于发达国家。

外阴、阴道、阴茎和肛门的癌症以及癌前病变相对罕见，其中多数癌症发生在 50 岁以上的成人中。据估计，至少 80% 的肛门癌以及至少 40%~60% 的外阴癌、阴道癌和阴茎癌是由 HPVs 诱发的。

<sup>1</sup> Human papillomavirus (HPV) vaccine, Background paper, September 2008. Geneva, WHO, 2008 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>; 访问日期：2009 年 3 月 24 日)。

<sup>2</sup> Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, WHO, 2007 ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf); 访问日期：2008 年 9 月 25 日)。

生殖器疣在性行为活跃的人士中很常见，通常最早发生于青春期或成年早期。虽然目前尚无尖锐湿疣全球发生率的估计值，但一般认为发生率在全球各地都很高，尤其是在 HIV 感染者中。

## 病毒

HPVs 是无包膜、双链的脱氧核糖核酸(DNA)病毒，属乳头瘤病毒科。HPV 基因组被主要衣壳蛋白(L1)和次要衣壳蛋白(L2) 这两种结构蛋白包被。

已知的 HPV 基因型有 100 多种。某些 HPV 基因型可伴有与癌变相关的细胞永生化和转化。其中至少有 13 种基因型可引发宫颈癌或与其他肛门生殖器癌和口咽癌相关。从全球范围来看，70%的侵袭性宫颈癌由 HPV 16 型 (HPV-16) 和 18 型 (HPV-18) 引起，其中 HPV-16 诱发癌变的潜力最大。HPV 基因型的分布在各地理区域不同，但在所有区域中占主导地位的致癌基因型均为 HPV-16。<sup>3</sup>有些基因型很少会引起癌变，但可诱发宫颈细胞的良性或低度瘤变；不过，通过细胞学或组织学检查很难将其同致癌潜力较强的 HPV 基因型引发的肿瘤相区别。HPV 6 型 (HPV-6) 和 11 型 (HPV-11)的致癌风险较低，但 90%的尖锐湿疣和几乎所有的复发性呼吸道乳头状瘤病是由这两种基因型引起的。

## 免疫学、病理学和诊断

HPV 感染仅限于黏膜上皮内细胞，并不会诱发剧烈的免疫应答。在已感染 HPV 的妇女中，约有一半体内可检出血清抗体，但这些抗体并不一定能保护机体未来免于受到同一 HPV 基因型的感染。目前，鉴定最明确、基因型特异性最强的 HPV 抗体是针对 HPV L1 蛋白的抗体。从感染到血清抗体转阳的中位时间约为 8~12 个月，当然免疫应答可因患者个体和 HPV 基因型而异。

持续的 HPV 感染可导致中度(II 级)或重度(III 级)的宫颈上皮内瘤变(CIN) (合称“CIN2-3”)或原位腺癌(AIS)，后者是一种可累及宫颈腺细胞的癌前病变。如不予治疗，CIN2-3 极有可能进展为鳞状细胞癌，而 AIS 则极有可能进展为腺癌。从初次 HPV 感染到发展为宫颈癌的平均时间为 20 年。

HPV 诱发的宫颈上皮病变可通过细胞学方法对脱落细胞进行镜检，即所谓的巴氏涂片法[Papanicolaou (Pap) test]。持续的 HPV 感染可通过反复检测 HPV DNA 获得确诊。细胞学方法、HPV DNA 检测、或两者结合已在许多国家广泛用于宫颈癌筛查和诊断性随访。在资源匮乏地区，由于卫生保健基础设施落后，一般采用醋酸、碘着色肉眼观察来确定宫颈病变，并使用冷冻疗法立即进行治疗。

## HPV 疫苗

目前，国际上广泛使用的 HPV 疫苗有两种。这两种疫苗都采用重组技术，从纯化 L1 结构蛋白制备，经自行组装后形成 HPV 基因型特异性空壳或类病毒颗粒(VLPs)。两种疫苗均不含活生物制品或病毒 DNA，因此均不具有感染性。HPV 疫苗仅供预防使用；它们并不能清除已有的 HPV 感染或治疗 HPV 相关疾病。<sup>4</sup>这些疫苗诱发保护力的确切机制尚未阐明，但可能均涉及细胞免疫和中和

<sup>3</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health*, 2008, 43 (Suppl 4): S5.e1-S5.e62.

<sup>4</sup> Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*, 2007, 369:1861-1868.

抗体 (Ig G)。<sup>5,6</sup>

#### 四价疫苗

该四价疫苗于 2006 年首度获得上市许可。它含有 HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs。该疫苗在酵母培养基中制备, 采用非晶形铝的羟基磷酸硫酸盐作为佐剂。每 0.5 ml 四价疫苗中 HPV 6/11/16/18 型的 L1 蛋白的含量分别为 20 μg/40 μg/40 μg/20 μg, 这些成分吸附于 225 μg 的佐剂。该疫苗配方不含抗生素、硫柳汞或其他防腐剂。该疫苗被批准在青春期早期的少女中 (在某些国家年龄甚至放宽至 9 岁) 用于预防宫颈癌前病变和宫颈癌以及女性的尖锐湿疣。此外, 该四价疫苗也被批准用于预防外阴和阴道的癌前病变和癌症以及女性尖锐湿疣。在部分国家, 该疫苗也被批准用于预防男性的尖锐湿疣。

#### 二价疫苗

该二价疫苗于 2007 年首度获得上市许可。它含有 HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs。该疫苗采用新型杆状病毒表达系统, 在粉纹夜蛾 (*Trichoplusia ni*) 细胞中制备。每 0.5ml 的二价疫苗中 HPV 16/18 型的 L1 蛋白的含量均为 20 μg, 这些成分吸附于含 500 μg 氢氧化铝和 50μg 3-O-去酰基-4'-单磷酸脂质 A 的 ASO4 佐剂系统 (专利产品) 中。该疫苗不含硫柳汞、抗生素或其他防腐剂。该疫苗已获准在 10 岁以上的女性中用于预防宫颈癌前病变和宫颈癌。迄今该疫苗的生产厂商尚未申报在男性中使用的适应证。

### 贮存、接种方法和接种程序

二价疫苗和四价疫苗的剂型均为无菌悬浮液, 装于一次性西林瓶或一次性预充式注射器内。疫苗应在 2~8 °C 冷藏, 不得冷冻。二价疫苗另外也提供 2 剂包装规格。HPV 疫苗只能通过肌肉内注射的方式接种, 每次剂量为 0.5 ml。

目前, 对于这两种疫苗的单剂型包装, 每人份的使用剂量要大于儿童常用的多剂疫苗。

两种疫苗的接种对象均为首次发生性行为前 (即, 首次暴露于 HPV 感染前) 的女性。多数已批准这两种疫苗的国家推荐在 10~14 岁的女孩中使用。有些国家的免疫接种计划也推荐在青春期后期女性和年轻成年女性中常规接种或临时补种。

四价疫苗以接种第一剂为基线, 在之后的 2 个月和 6 个月后分别接种第二剂和第三剂。该疫苗的生产厂商建议, 如果需要对接种程序作出调整, 则在第一剂和第二剂之间至少应间隔 4 周, 在第二剂和第三剂之间至少应间隔 12 周。<sup>7</sup>

二价疫苗以接种第一剂为基线, 在之后的 1 个月和 6 个月后分别接种第二剂和第三剂。该疫苗的生产厂商建议, 如果需要对接种程序作出调整, 则应在接种第一剂后的 1~2.5 个月内接种第二剂。<sup>8</sup>

<sup>5</sup> Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S106-S113.

<sup>6</sup> Olsson SE et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007, 25:4931-4939.

<sup>7</sup> Merck USA. Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007

([http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf); 访问日期: 2008 年 9 月 25 日).

<sup>8</sup> GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18

四价疫苗和二价疫苗其他可行的接种程序目前仍在探讨中。如果免疫接种计划被中断,重新启动3剂次的接种程序是没有必要的,但应尽可能参照推荐的接种程序接种剩余的疫苗剂次。目前,疫苗生产厂商并不推荐在完成基础免疫后再进行加强免疫。

## 免疫原性研究

先前并未暴露于疫苗相关 HPV 基因型的女性青少年受种者在接种3个剂次 HPV 疫苗后,体内可产生针对这些抗原的抗体应答。<sup>9,10</sup>研究人员在随访 HPV 疫苗受种者5~6.4年后发现,抗体滴度在接种第3针后达到峰值,随后逐渐下降,在接种第一剂疫苗24个月后保持在一个稳定水平。10~15岁青春期女性的血清抗体几何平均滴度(geometric mean titre, GMT)要高于年龄较大的女性。所谓“年龄较大”,对四价疫苗来说是指16~23岁的女性,对二价疫苗来说是指15~25岁的女性。

迄今为止,关于 HPV 疫苗在 HIV 感染者中接种的免疫应答仅在美国的一项研究中进行过探讨。该研究共纳入120名7~11岁女童,其中部分女童接受过抗逆转录病毒疗法。在接种四价疫苗后,超过99.5%的女童体内产生了抗 HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18 的抗体(Weinberg A et al, 未发表资料,2008)。所有这4种 HPV 基因型的 GMTs 在 HIV 感染者中均低于同龄的无 HIV 感染史对照组,但这种差异仅在 HPV-6 和 HPV-18 中有统计学意义。至于二价疫苗在青少年 HIV 感染者中应用后的免疫原性,目前尚无相关资料。

将四价疫苗与重组乙肝疫苗(在16~23岁女性)或百白破-灭活脊髓灰质炎联合疫苗(在11~17岁女性)同时接种,将二价疫苗与百白破-灭活脊髓灰质炎联合疫苗(在10~18岁女性)同时接种,均未发现任何一种抗原的免疫应答受到显著影响。有关 HPV 疫苗与其他疫苗同时接种的研究目前也正在进行中。

## 临床效力和保护期

目前对 HPV 疫苗保护作用的免疫学机制所知甚少,且宫颈癌可在 HPV 感染数十年后发生,因此,疫苗监管部门同意,疫苗效力试验临床终点采用 CIN2-3 和 AIS,而非侵袭性宫颈癌。<sup>11</sup>此外,在此类试验中之所以未采用宫颈癌作为终点指标,也有伦理方面的考虑。在发生 HPV 感染后,通常5年内即可出现癌前病变。

已在接种过四价疫苗的15~26岁女性<sup>12</sup>和接种过二价疫苗的15~25岁女性<sup>13</sup>

---

(Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 ([http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1\\_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1_Cervarix.pdf); 访问日期:2008年5月15日)。

<sup>9</sup> Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(Suppl 2):S17-S25.

<sup>10</sup> Pedersen C et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*, 2007, 40:564-571.

<sup>11</sup> Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, 2004, 23:569-578.

<sup>12</sup> FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:1438-1446.

<sup>13</sup> Paavonen J et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369:2161-2170.



中开展过多中心、随机、双盲、以 CIN2-3 和/或 AIS 作为临床终点的 II 期和 III 期试验。在接种过四价疫苗的 15~26 岁女性中也开展过以尖锐湿疣和外阴/阴道上皮内瘤变为临床终点的 II 期和 III 期试验<sup>14</sup>。一般来说,从女孩或青春期女性中采集宫颈标本既不现实,也不符合伦理规范。一些免疫桥联研究将 HPV 疫苗在 9~14 岁女性和 15~26 岁女性中使用后的免疫原性(见上文“免疫原性研究”部分)作了比较,从中推测疫苗在年龄较小的女孩中使用的临床效力。

目前尚无相关资料表明 HPV 疫苗在 HIV 感染者中使用后对 CIN2-3 这一结局有何效力。

两种疫苗对 HPV 31 型和 45 型(两者在基因学上与 HPV-16 和 HPV-18 存在关联)引发的感染均显示出一定的效力。<sup>15,16</sup>这两种疫苗的保护效力在其各自的观察期中持续存在,目前已分别长达 6.4 年(二价疫苗)<sup>16</sup>和 5 年(四价疫苗)<sup>14</sup>。

在针对四价疫苗和二价疫苗开展效力试验时,由于在安慰剂接受者或对照组受试者的选择、免疫分析以及人群等方面均存在差异,因此很难对 2 种疫苗的结果进行比较。

#### 四价疫苗

在一项纳入了 5455 名 16~24 岁女性的调查中,对用于预防 HPV -16 或 HPV-18 所致 CIN2-3 和 AIS 的四价疫苗的保护效力开展了研究。经过平均 3 年的随访期发现,在既往未暴露于 HPV-16 或 HPV-18 的女性中,在接种第三针 1 个月后,该疫苗对这些联合终点的保护效力为 100%[95%可信区(CI):94%~100%]<sup>17</sup>。

另一项 III 期研究纳入了 15~26 岁女性,平均随访 3 年,在接种第一针后,对 HPV-16 或 HPV-18 所致 CIN2-3 和 AIS 的保护效力为 98%(95% CI, 86 - 100%)<sup>18</sup>。2 项 III 期研究共纳入了 17622 名 15~26 岁女性。这些女性既往未暴露于 1~3 种疫苗相关的 HPV 基因型。共接种 3 剂次,平均观察 3 年。结果发现,对于刚纳入研究时呈阴性的 HPV 基因型所致的 CIN2-3 和 AIS,该四价疫苗的保护效力达到了 100% (95% CI, 79 - 100%)。<sup>[12]</sup>在一项长达 5 年的 II 期研究中,共纳入 241 名既往未暴露于 HPV-6、HPV-11、HPV-16 或 HPV-18 的女性,发现四价疫苗对这 4 种基因型所致 CIN1-3 和尖锐湿疣的保护效力为 100% (95% CI, 12 - 100%)。<sup>[14]</sup>有作者在对上述四价疫苗 II 期试验、1 项单价 HPV-16 疫苗 II 期试验和上述 2 项四价疫苗 III 期试验进行综合分析后发现,在既往未暴露于相关基因型的女性中接种所有 3 个剂次,经过 3 年的随访发现该四价疫苗对 CIN2-3 或 AIS 的混合终点的保护效力达到了 99%(95% CI, 93 - 100%)。<sup>4</sup>

HPV 四价疫苗在既往未暴露于疫苗基因型的男性中接种后,对预防 HPV 持续感染的效力为 86% (95% CI, 75 - 92%),对防止疫苗相关的 HPV 基因型所致外部病损的效力为 90% (95% CI, 69 - 98%)。这一结果是基于一项随机、双盲、安

<sup>14</sup> Villa LL et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, 95:1459-1466.

<sup>15</sup> Smith JF et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*, 2007, 3:109-115.

<sup>16</sup> Harper DM et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9-12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008, 109:158.

<sup>17</sup> Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1928-1943.

<sup>18</sup> FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1915-1927.

安慰剂对照的临床试验得出的。该试验共纳入 4065 名 16~26 岁男性，随访期为 3 年。<sup>19,20</sup>

## 二价疫苗

一项 III 期研究对 HPV 二价疫苗预防疫苗相关 HPV 基因型所致 CIN2-3 的效力进行了评估。该研究共纳入了 18 644 名 15~25 岁女性。经过平均 14.8 个月的随访后发现，该疫苗预防 HPV 16 型或 18 型所致 CIN2-3 的效力为 90% (95% CI, 53 - 99%)。<sup>13</sup> 这些期中分析是在一项调整治疗意向 (modified intention-to-treat, mITT) 研究中开展的。也就是说，纳入研究的女性至少接种过 1 针次，且在基线时尚未暴露于 16 型或 18 型。

在一项扩展性 II 期研究中，对 776 名 15~25 岁女性进行了为期 6.4 年 (自接种第一针起开始计算) 的随访。对于至少接种过一针次且在基线时尚未暴露于相关的 HPV 基因型的女性，该二价疫苗对 HPV-16 和 HPV-18 所致 CIN2-3 的保护效力达到 100% (95% CI, 51 - 100%)。<sup>16</sup> 另据报道，在 15~25 岁的女性中，如接种时尚未暴露于 14 种致癌性病毒基因型 (含 HPV16 型和 18 型)，则该二价疫苗对 HPV-16 和 HPV-18 所致 CIN2-3 具有较高的保护效力。在之后的分析中，CIN2-3 病损的型特异性病因学 (含多种 HPV 基因型) 根据诊断前持续性感染的类型予以归类，只有那些在诊断前发现有 HPV-16 或 HPV-18 持续感染的病变被归类为“病例”。分析发现，在此项 III 期试验中，在接种第一针 15 个月后，疫苗在此类“病例”中对 CIN2-3 的保护效力达到 100% (95% CI, 67 - 100%)；在另一项规模较小的 II 期试验中，在对受访者进行为期 5.5 年 (自接种第一针起开始计算) 的随访后发现，保护效力也达到了 100% (95% CI, 33 - 100%)。<sup>21</sup>

## 反应和安全性

在临床试验中，注射部位可出现轻度和一过性的局部反应 (红斑、疼痛或肿胀)，其发生率在现有 HPV 疫苗受种者中要比各自的对照组高 10%~20%，但目前尚无接种 HPV 疫苗后出现全身性不良反应的报告。虽然相关资料还很有限，但均未提示在 HIV 阳性儿童中接种四价疫苗后会出现严重不良结局。同样，也未观察到孕妇不慎接种任何一种 HPV 疫苗后会出现严重后果。HPV 疫苗接种前需要选择目标年龄段，通常是在发生性行为前，这也在很大程度上降低了该疫苗不慎接种于孕妇或哺乳期女性的几率。

2007 年 6 月，WHO 全球疫苗安全咨询委员会 (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS) 得出结论认为，这两种 HPV 疫苗均具有良好的安全性。<sup>22</sup> 2008 年 12 月，GACVS 审核了四价 HPV 疫苗的早期上市后监测资料。从现有

<sup>19</sup> Palefsky J, Giuliano A, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008; <http://www.eurogin.com>; 访问日期: 2009 年 3 月 24 日.

<sup>20</sup> Giuliano A, Palefsky J, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008, <http://www.eurogin.com>; 访问日期: 2009 年 3 月 24 日.

<sup>21</sup> Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(Suppl 1):S11–S17.

<sup>22</sup> 见 No. 28/29, 2007, pp. 252 - 259.

的报道来看，尚无必要修改 GACVS 先前提出的建议。<sup>23</sup>

## 禁忌证和注意事项

如受种者对前一针疫苗或疫苗内某一成分有严重过敏史，则不得接种该 HPV 疫苗。部分国家建议，患有严重急性疾病的女性应推迟接种 HPV 疫苗。并无证据显示在接种 HPV 疫苗后发生晕厥的风险升高，但从注册后监测报告来看，青春期女性受种者在接种疫苗后晕厥的发生率的确有所上升。建议在接种 HPV 疫苗后对受种者观察 15 分钟。

不建议孕妇接种 HPV 疫苗。四价 HPV 疫苗可在哺乳期女性中接种，因为现有资料并未显示任何安全性问题。至于二价疫苗在哺乳期女性中接种后是否存在安全性问题，目前尚无相关资料。

## HPV 疫苗接种的影响和成本效益：模型预测

这两种 HPV 疫苗在人群中接种后对于宫颈癌前病变和宫颈癌的预防、需要接受随访的细胞学异常变化以及卫生保健服务的利用肯定会产生一定影响。为估测这些影响，通常以含 HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs 的原型疫苗为模型进行评估。四价疫苗的模型也评估了该疫苗对 HPV-6 和 HPV-11 相关结局（如尖锐湿疣和低度宫颈异常）的影响。

相关模型预测，在青春期中期的女性（定义为约 10~13 岁）接种 HPV 疫苗，如果接种率较高(>70%)且疫苗诱导的保护效力可持续 $\geq 10$  年，则可显著降低疫苗基因型相关联的宫颈癌的发生率。在接种 HPV 疫苗后，随着 HPV-16 和 HPV-18 感染率的大幅下降，与之相关联的阴道癌、外阴癌、肛门癌和头颈癌的发生频率也可望降低。如果预期的疫苗接种和筛查规划能得到顺利实施，接种 HPV 疫苗可望使终生宫颈癌风险降低 35%~80%。

这些模型预测，在中、低收入国家接种 HPV 疫苗，宫颈癌发生率和死亡率的下降可望最为明显，因为目前这些国家很少开展或根本没有宫颈癌筛查规划。如果疫苗接种只在那些日后最有可能接受宫颈癌筛查的人群中开展，HPV 疫苗接种对于减少宫颈癌发生率的效益可能会低于预期，因为通过疫苗接种预防的疾病也是可以检测到并予以治疗的。

模型也预测，如四价疫苗的接种率较高且其保护效力能持续 $\geq 10$  年，则接种该疫苗可显著降低尖锐湿疣、HPV-6/HPV-11 所致低度宫颈细胞学异常以及（可能也包括）复发性呼吸道乳头状瘤病的发生率。

鉴于 HPV 疫苗仅起预防作用，在首次性交前的青春期早期女孩接种覆盖率较高时，疫苗接种的收益才会最大化；在年龄较大的女性中接种该疫苗效益可能有限，因为在这些女性中，只有一小部分人在接种 HPV 疫苗前尚未暴露于疫苗相关的 HPV 基因型。多数模型的预测显示，四价疫苗或二价疫苗在男性中接种，对女性宫颈癌的发生率的影响很有限。<sup>24,25,26,27</sup>

<sup>23</sup> 见 No. 5, 2009, pp. 37–40.

<sup>24</sup> Kim JJ et al. Modelling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 10):K76–K86.

<sup>25</sup> Kim JJ Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007, 97:1322–1328.

<sup>26</sup> Insinga RP et al. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*, 2007, 26:128–139.

成本效益模型在很大程度上依赖于一些不可靠的假设和参数。这些假设和参数对结果影响很大。因此,对这些模型的结论进行解读时应倍加审慎。一般情况下,模型显示,如 HPV 疫苗接种计划在青春期早期女孩中实现较高的覆盖率,即可极大地减少宫颈癌筛查、宫颈细胞学异常筛查检测结果的随访以及宫颈癌前病变/宫颈癌诊治所需的费用。有作者对 2007 年 8 月前发表的、针对多个 HPV 疫苗接种计划与巴氏涂片筛查的成本效益进行比较的文献作了系统综述。基于 WHO 的指导意见[即,将边际成本效益比与人均国内生产总值(GDP)相比较],该综述得出结论认为,在全国范围内接种 HPV 疫苗仅在 GDP 较高的国家才符合成本效益原则。<sup>28</sup>也有部分模型提示,HPV 疫苗接种在高质量筛查尚未普及的中、低收入国家可能具备一定的成本效益。当然,其前提是每名受种者所须花费的成本(含 3 剂次疫苗和接种过程所需的成本)不超过 10~25 美元;也就是说,成本必须远远低于高收入国家目前接种 HPV 疫苗的花费。<sup>29</sup>在高收入地区,接种四价 HPV 疫苗可望降低生殖器疣的诊治费用。

## WHO 对 HPV 疫苗的立场

WHO 高度重视已成为全球性公共卫生问题的宫颈癌和其他 HPV 相关疾病,建议具备下述条件的国家在其国家免疫规划中引入 HPV 疫苗常规接种:预防宫颈癌和其他 HPV 相关疾病(或两者)已成为公共卫生领域重点任务;引进 HPV 疫苗在规划方面是可行的;持续的资金来源能得到保障;对 HPV 疫苗在本国或本区域的接种策略的成本效益进行过评估。

HPV 疫苗在既往未暴露于疫苗相关 HPV 基因型的女性中接种效果最佳;因此,在选择主要的目标人群时,应充分考虑本国/本地区女性初次性行为的年龄以及通过学校、卫生保健机构或社区场所,将免疫接种服务达及青春期早期女孩的可行性。主要目标人群可能是 9 岁(或 10 岁)至 13 岁的女孩。<sup>30,31</sup>

为预防宫颈癌而引进 HPV 疫苗时,首先应优先考虑在作为主要目标人群的青春期早期女孩中实现较高的接种率。在满足以下条件的前提下,也可对次级目标人群(青春期后期女孩和年轻成年女性)开展 HPV 疫苗接种:具备可行性;经济上可承受;符合成本效益原则;不会挤占主要目标人群接种 HPV 疫苗或开展宫颈癌筛查规划所需的资源;次级目标人群中具有相当大比例的女性可能尚未暴露于疫苗相关的 HPV 基因型。不建议在男性中接种 HPV 疫苗,因为与将男性作为接种对象相比,仅在作为主要目标人群的青春期早期女孩中接种并努力提高接种率(>70%)要更符合成本效益原则。<sup>32</sup>

妊娠期间接种 HPV 疫苗的安全性目前尚不清楚,因此应避免在孕妇中接种

---

<sup>27</sup> Barnabas RV et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e138.

<sup>28</sup> Techakehajib W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*, 2008, 26:6258-6265.

<sup>29</sup> Goldie SJ et al. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive Health Matters*, 2008, 16:86-96.

<sup>30</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Adol\\_girls.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>31</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support administration of quadrivalent HPV vaccine to young adolescent girls to prevent anogenital warts later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Warts.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Warts.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>32</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of young males to reduce risk of female cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Males.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Males.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

HPV 疫苗。不过，对妊娠期不慎接种 HPV 疫苗的产妇及其子女进行观察后，并未发现与疫苗存在因果关系的不良事件。尚无资料显示在哺乳期女性中接种 HPV 四价疫苗后会产生安全性问题。二价疫苗目前尚无相应的安全性资料。HPV 疫苗接种前需要选择目标年龄段（通常定为发生性行为前），这也在很大程度上降低了该疫苗不慎接种于孕妇或哺乳期女性的几率。

因药物或疾病而导致免疫功能低下的人员接种 HPV 疫苗的安全性和免疫原性目前尚不清楚。在 HIV 感染者中接种 HPV 疫苗后，其免疫原性和效力可能会有所降低；不过，在这一人群中接种 HPV 疫苗的潜在效益仍然很高，因为这一人群也是 HPV 相关疾病（含宫颈癌）的高危人群。HPV 免疫接种的目标人群中多数会包括 HIV 感染者，即便是在 HIV 感染率相对较低的地区。虽然人们对 HIV 感染者接种 HPV 疫苗的安全性和效力尚存有疑虑，但不应因此而影响大规模 HPV 免疫接种的启动。在开展 HPV 常规接种前，无需开展 HIV 检测。<sup>33</sup>

两种疫苗在接种时，应严格遵守疫苗生产厂商的规格、接种程序和接种中断后的相关建议。针对这两种疫苗开展的临床效力试验证实，其保护期至少可持续 5 年。尚未发现有接种加强针次的必要性。<sup>34</sup>

在某些地区，两种 HPV 疫苗均已被批准上市。两者选一时应基于对以下多个因素的综合评估：占主导地位 HPV 所致疾病（宫颈癌、其他肛门生殖器癌或尖锐湿疣）的流行程度；疫苗获准接种的目标人群[9 岁（或 10 岁）至 13 岁的女孩；年龄稍大的女性；妇女；男性]；免疫接种服务策略；关于该疫苗用于预防 HPV 相关疾病的效力的资料；在符合接种条件的特定亚人群中接种该疫苗的安全性。免疫政策制定者所能获得的资料因疫苗而异。政策制定者还应考虑与疫苗供应相关的一些具体问题，如价格、供应和冷链要求。

如交替使用这两种已上市的疫苗，其安全性、免疫原性或效力会发生何种变化？对此尚无相关资料。这两种疫苗在特性、成分和适应证方面各不相同；在两种疫苗均有供应的地区，应确保接种 3 针次的同一种疫苗。不过，如果不能肯定上一针接种的是何种疫苗，则也可选种其中任一疫苗以完成接种程序。

这两种 HPV 疫苗均为灭活、无感染性疫苗，可与其他灭活疫苗和活疫苗同时接种，但应使用单独的注射器并选择不同的注射部位。

某些接种策略也许是可行的。各国在制订 HPV 疫苗接种政策时，应注意以下要点：与本国的疫苗接种基础设施和冷链能力相匹配；经济上能承受、符合成本效益原则、可持续开展；尽可能实现最高的接种率。在某些国家，基于学校的接种策略收效甚佳。有些国家采取的是分阶段引进的政策，其优先接种对象应在成年后不易获得宫颈癌筛查的人群。

HPV 疫苗的引进工作应作为预防宫颈癌和其他 HPV 相关疾病策略的一部分。该策略还应包括：教育女性减少获得 HPV 感染的高危行为；宣传宫颈癌前病变和宫颈癌诊治知识。此外，引进 HPV 疫苗不应应对行之有效的宫颈癌筛查规划造成影响或挤占资金。HPV 疫苗接种是一级预防工具。但是接种该疫苗后，并不意味着未来就不需要接受宫颈癌筛查，因为除 HPV-16 和 HPV-18 之外的其他 HPV 基因型所诱发的宫颈癌在全部宫颈癌病例中所占的比例高达 30%。应努

<sup>33</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of HIV-infected young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_HIV.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>34</sup> Conclusion: Low quality of scientific evidence that a booster dose of HPV vaccine is not required to ensure long term protection against cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Booster.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Booster.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

力探索将 HPV 疫苗引进与其他针对青少年的行动计划结合起来的方式（例如，通过青春期卫生服务）。不过，如果在某些国家引进 HPV 疫苗的时机已经成熟，则不必因为这些干预措施中有一项或几项尚不能实施而延缓 HPV 疫苗接种的开展。

在引进 HPV 疫苗接种规划后，应统计按人员、年龄和地区计算的接种率，相关记录应长期保留。同引进其他新疫苗一样，应安排好安全性监测工作。各国应考虑建立哨点监测系统，监测疫苗接种对 HPV 基因型感染率、宫颈异常和宫颈癌前病变发生率、侵袭性癌死亡率、尖锐湿疣发生率的影响。为衡量 HPV 疫苗接种对宫颈癌前病变和宫颈癌的影响，需要开展长达数十年的监测。

有关疫苗接种的宣传教育信息、通知、批准、受种者或其监护人的知情同意书，应适合当地的文化背景并考虑不同受众（包括 HPV 疫苗的目标人群、父母或监护人、教育工作者、社会工作者和卫生保健提供者）的信息需求。这些宣传教育材料应强调指出：HPV 疫苗并不能治疗癌症；它们只能预防部分（而非全部）HPV 相关癌症；只有在发生性行为前接种该疫苗才能发挥最大效力；需要接种 3 剂次；不建议孕妇接种；疫苗不能预防 HIV 感染、其他性传播疾病或妊娠。

四价疫苗接种规划的信息可以包括该疫苗有助于预防生殖器疣。应建议受种者日后要积极寻求宫颈癌筛查。在许多国家，公众对于宫颈癌及其与 HPV 的相关性所知甚少，因此，作为一项策略，建议大力开展基于社区的宫颈癌和 HPV 宣传教育活动，以进一步提高公众对 HPV 疫苗的接受度。

(Weekly Epidemiological Record. No.15, 2009, pp. 118-131)

# 人乳头瘤病毒疫苗

## WHO 立场文件

依据为各成员国提供卫生政策方面指导意见这一职责，世界卫生组织（WHO）就预防具有全球公共卫生影响的疾病的疫苗及联合疫苗问题，发布一系列定期更新的立场文件。这些文件着重关注疫苗在大规模免疫规划中的使用，归纳了各相关疾病与疫苗的基本背景信息，并就如何在全球使用这些疫苗表明了 WHO 目前的立场。这些文件经过 WHO 内部和外部众多专家的审阅，并且自 2006 年 4 月起，由 WHO 的免疫战略咨询专家组（SAGE）审核和认可。这些文件主要供各国的公共卫生官员和免疫规划管理人员使用。不过，对这些立场文件感兴趣的还可能包括一些国际资助机构、疫苗生产企业、医学界、科学媒体和公众。

这是 WHO 首次就用于预防人乳头瘤病毒（human papillomaviruses, HPV）所致疾病的疫苗发布立场文件。除本文件提供的正文及参考文献外，WHO 也已公布了一份综合性的背景性文件，提供了其他信息和参考文献，可供读者了解截至 2008 年 9 月底的现有证据。<sup>1</sup>本立场文件的最后一部分提供了 5 个科研证据分级表的链接及相应的参考文献。

## 背景

### HPV 和 HPV 相关疾病的流行病学

生殖器 HPV 感染主要通过性接触传播；其中，插入式性交是最主要的传播途径，但并非唯一途径。HPVs 具有很强的传播性，大多数性行为活跃的男性和女性终其一生都会在某个时间点感染 HPV。尽管多数 HPV 感染是一过性的、良性的，某些 HPV 基因型在生殖器的持续感染仍可诱发肛门生殖器癌前病变和癌症。

HPVs 诱发的疾病包括：宫颈、阴道、女性外阴、阴茎和肛门的癌症；某些类型的头颈部肿瘤；尖锐湿疣；复发性呼吸道乳头状瘤病。2005 年，全球约有 50 万人被诊断为宫颈癌，并有 26 万人因此而死亡。女性宫颈癌的发病率自十万分之 1 至 50 不等；发病率较高的区域包括拉丁美洲和加勒比地区、撒哈拉以南的非洲、美拉尼西亚以及中南亚和东南亚。被诊断出宫颈癌的女性多数年龄在 40 岁以上。<sup>2</sup>

一些国家通过实施完善的癌前异常和早期宫颈癌检测和治疗规划，成功预防了高达 80% 的宫颈癌。不过，对于资源处于中下水平的地区来说，很难开展有效的筛查规划或对筛查结果异常的女性进行有效随访。因此，发展中国家的宫颈癌死亡率要远远高于发达国家。

外阴、阴道、阴茎和肛门的癌症以及癌前病变相对罕见，其中多数癌症发生在 50 岁以上的成人中。据估计，至少 80% 的肛门癌以及至少 40%~60% 的外阴癌、阴道癌和阴茎癌是由 HPVs 诱发的。

<sup>1</sup> Human papillomavirus (HPV) vaccine, Background paper, September 2008. Geneva, WHO, 2008 (<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>; 访问日期：2009 年 3 月 24 日)。

<sup>2</sup> Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, WHO, 2007 ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_IVB\\_07.05\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf); 访问日期：2008 年 9 月 25 日)。

生殖器疣在性行为活跃的人士中很常见，通常最早发生于青春期或成年早期。虽然目前尚无尖锐湿疣全球发生率的估计值，但一般认为发生率在全球各地都很高，尤其是在 HIV 感染者中。

## 病毒

HPVs 是无包膜、双链的脱氧核糖核酸(DNA)病毒，属乳头瘤病毒科。HPV 基因组被主要衣壳蛋白(L1)和次要衣壳蛋白(L2) 这两种结构蛋白包被。

已知的 HPV 基因型有 100 多种。某些 HPV 基因型可伴有与癌变相关的细胞永生化和转化。其中至少有 13 种基因型可引发宫颈癌或与其他肛门生殖器癌和口咽癌相关。从全球范围来看，70%的侵袭性宫颈癌由 HPV 16 型 (HPV-16) 和 18 型 (HPV-18) 引起，其中 HPV-16 诱发癌变的潜力最大。HPV 基因型的分布在各地理区域不同，但在所有区域中占主导地位的致癌基因型均为 HPV-16。<sup>3</sup>有些基因型很少会引起癌变，但可诱发宫颈细胞的良性或低度瘤变；不过，通过细胞学或组织学检查很难将其同致癌潜力较强的 HPV 基因型引发的肿瘤相区别。HPV 6 型 (HPV-6) 和 11 型 (HPV-11)的致癌风险较低，但 90%的尖锐湿疣和几乎所有的复发性呼吸道乳头状瘤病是由这两种基因型引起的。

## 免疫学、病理学和诊断

HPV 感染仅限于黏膜上皮内细胞，并不会诱发剧烈的免疫应答。在已感染 HPV 的妇女中，约有一半体内可检出血清抗体，但这些抗体并不一定能保护机体未来免于受到同一 HPV 基因型的感染。目前，鉴定最明确、基因型特异性最强的 HPV 抗体是针对 HPV L1 蛋白的抗体。从感染到血清抗体转阳的中位时间约为 8~12 个月，当然免疫应答可因患者个体和 HPV 基因型而异。

持续的 HPV 感染可导致中度(II 级)或重度(III 级)的宫颈上皮内瘤变(CIN) (合称“CIN2-3”)或原位腺癌(AIS)，后者是一种可累及宫颈腺细胞的癌前病变。如不予治疗，CIN2-3 极有可能进展为鳞状细胞癌，而 AIS 则极有可能进展为腺癌。从初次 HPV 感染到发展为宫颈癌的平均时间为 20 年。

HPV 诱发的宫颈上皮病变可通过细胞学方法对脱落细胞进行镜检，即所谓的巴氏涂片法[Papanicolaou (Pap) test]。持续的 HPV 感染可通过反复检测 HPV DNA 获得确诊。细胞学方法、HPV DNA 检测、或两者结合已在许多国家广泛用于宫颈癌筛查和诊断性随访。在资源匮乏地区，由于卫生保健基础设施落后，一般采用醋酸、碘着色肉眼观察来确定宫颈病变，并使用冷冻疗法立即进行治疗。

## HPV 疫苗

目前，国际上广泛使用的 HPV 疫苗有两种。这两种疫苗都采用重组技术，从纯化 L1 结构蛋白制备，经自行组装后形成 HPV 基因型特异性空壳或类病毒颗粒(VLPs)。两种疫苗均不含活生物制品或病毒 DNA，因此均不具有感染性。HPV 疫苗仅供预防使用；它们并不能清除已有的 HPV 感染或治疗 HPV 相关疾病。<sup>4</sup>这些疫苗诱发保护力的确切机制尚未阐明，但可能均涉及细胞免疫和中和

<sup>3</sup> Smith JS et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *Journal of Adolescent Health*, 2008, 43 (Suppl 4): S5.e1–S5.e62.

<sup>4</sup> Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*, 2007, 369:1861–1868.



抗体 (Ig G)。<sup>5,6</sup>

#### 四价疫苗

该四价疫苗于 2006 年首度获得上市许可。它含有 HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs。该疫苗在酵母培养基中制备, 采用非晶形铝的羟基磷酸硫酸盐作为佐剂。每 0.5 ml 四价疫苗中 HPV 6/11/16/18 型的 L1 蛋白的含量分别为 20 μg/40 μg/40 μg/20 μg, 这些成分吸附于 225 μg 的佐剂。该疫苗配方不含抗生素、硫柳汞或其他防腐剂。该疫苗被批准在青春期早期的少女中 (在某些国家年龄甚至放宽至 9 岁) 用于预防宫颈癌前病变和宫颈癌以及女性的尖锐湿疣。此外, 该四价疫苗也被批准用于预防外阴和阴道的癌前病变和癌症以及女性尖锐湿疣。在部分国家, 该疫苗也被批准用于预防男性的尖锐湿疣。

#### 二价疫苗

该二价疫苗于 2007 年首度获得上市许可。它含有 HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs。该疫苗采用新型杆状病毒表达系统, 在粉纹夜蛾 (*Trichoplusia ni*) 细胞中制备。每 0.5ml 的二价疫苗中 HPV 16/18 型的 L1 蛋白的含量均为 20 μg, 这些成分吸附于含 500 μg 氢氧化铝和 50μg 3-O-去酰基-4'-单磷酸脂质 A 的 ASO4 佐剂系统 (专利产品) 中。该疫苗不含硫柳汞、抗生素或其他防腐剂。该疫苗已获准在 10 岁以上的女性中用于预防宫颈癌前病变和宫颈癌。迄今该疫苗的生产厂商尚未申报在男性中使用的适应证。

### 贮存、接种方法和接种程序

二价疫苗和四价疫苗的剂型均为无菌悬浮液, 装于一次性西林瓶或一次性预充式注射器内。疫苗应在 2~8 °C 冷藏, 不得冷冻。二价疫苗另外也提供 2 剂包装规格。HPV 疫苗只能通过肌肉内注射的方式接种, 每次剂量为 0.5 ml。

目前, 对于这两种疫苗的单剂型包装, 每人份的使用剂量要大于儿童常用的多剂疫苗。

两种疫苗的接种对象均为首次发生性行为前 (即, 首次暴露于 HPV 感染前) 的女性。多数已批准这两种疫苗的国家推荐在 10~14 岁的女孩中使用。有些国家的免疫接种计划也推荐在青春期后期女性和年轻成年女性中常规接种或临时补种。

四价疫苗以接种第一剂为基线, 在之后的 2 个月和 6 个月后分别接种第二剂和第三剂。该疫苗的生产厂商建议, 如果需要对接种程序作出调整, 则在第一剂和第二剂之间至少应间隔 4 周, 在第二剂和第三剂之间至少应间隔 12 周。<sup>7</sup>

二价疫苗以接种第一剂为基线, 在之后的 1 个月和 6 个月后分别接种第二剂和第三剂。该疫苗的生产厂商建议, 如果需要对接种程序作出调整, 则应在接种第一剂后的 1~2.5 个月内接种第二剂。<sup>8</sup>

<sup>5</sup> Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 2006, 24(Suppl. 3):S106-S113.

<sup>6</sup> Olsson SE et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*, 2007, 25:4931-4939.

<sup>7</sup> Merck USA. Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007

([http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/g/gardasil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf); 访问日期: 2008 年 9 月 25 日).

<sup>8</sup> GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18

四价疫苗和二价疫苗其他可行的接种程序目前仍在探讨中。如果免疫接种计划被中断,重新启动3剂次的接种程序是没有必要的,但应尽可能参照推荐的接种程序接种剩余的疫苗剂次。目前,疫苗生产厂商并不推荐在完成基础免疫后再进行加强免疫。

## 免疫原性研究

先前并未暴露于疫苗相关 HPV 基因型的女性青少年受种者在接种3个剂次 HPV 疫苗后,体内可产生针对这些抗原的抗体应答。<sup>9,10</sup>研究人员在随访 HPV 疫苗受种者5~6.4年后发现,抗体滴度在接种第3针后达到峰值,随后逐渐下降,在接种第一剂疫苗24个月后保持在一个稳定水平。10~15岁青春期女性的血清抗体几何平均滴度(geometric mean titre, GMT)要高于年龄较大的女性。所谓“年龄较大”,对四价疫苗来说是指16~23岁的女性,对二价疫苗来说是指15~25岁的女性。

迄今为止,关于 HPV 疫苗在 HIV 感染者中接种的免疫应答仅在美国的一项研究中进行过探讨。该研究共纳入120名7~11岁女童,其中部分女童接受过抗逆转录病毒疗法。在接种四价疫苗后,超过99.5%的女童体内产生了抗 HPV-6、HPV-11、HPV-16 和 HPV-18 的抗体(Weinberg A et al, 未发表资料,2008)。所有这4种 HPV 基因型的 GMTs 在 HIV 感染者中均低于同龄的无 HIV 感染史对照组,但这种差异仅在 HPV-6 和 HPV-18 中有统计学意义。至于二价疫苗在青少年 HIV 感染者中应用后的免疫原性,目前尚无相关资料。

将四价疫苗与重组乙肝疫苗(在16~23岁女性)或百白破-灭活脊髓灰质炎联合疫苗(在11~17岁女性)同时接种,将二价疫苗与百白破-灭活脊髓灰质炎联合疫苗(在10~18岁女性)同时接种,均未发现任何一种抗原的免疫应答受到显著影响。有关 HPV 疫苗与其他疫苗同时接种的研究目前也正在进行中。

## 临床效力和保护期

目前对 HPV 疫苗保护作用的免疫学机制所知甚少,且宫颈癌可在 HPV 感染数十年后发生,因此,疫苗监管部门同意,疫苗效力试验临床终点采用 CIN2-3 和 AIS,而非侵袭性宫颈癌。<sup>11</sup>此外,在此类试验中之所以未采用宫颈癌作为终点指标,也有伦理方面的考虑。在发生 HPV 感染后,通常5年内即可出现癌前病变。

已在接种过四价疫苗的15~26岁女性<sup>12</sup>和接种过二价疫苗的15~25岁女性<sup>13</sup>

---

(Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 ([http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1\\_Cervarix.pdf](http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschilddataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDDC/P1_Cervarix.pdf); 访问日期:2008年5月15日)。

<sup>9</sup> Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*, 2007, 11(Suppl 2):S17-S25.

<sup>10</sup> Pedersen C et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *Journal of Adolescent Health*, 2007, 40:564-571.

<sup>11</sup> Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine*, 2004, 23:569-578.

<sup>12</sup> FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196:1438-1446.

<sup>13</sup> Paavonen J et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369:2161-2170.

中开展过多中心、随机、双盲、以 CIN2-3 和/或 AIS 作为临床终点的 II 期和 III 期试验。在接种过四价疫苗的 15~26 岁女性中也开展过以尖锐湿疣和外阴/阴道上皮内瘤变为临床终点的 II 期和 III 期试验<sup>14</sup>。一般来说,从女孩或青春期女性中采集宫颈标本既不现实,也不符合伦理规范。一些免疫桥联研究将 HPV 疫苗在 9~14 岁女性和 15~26 岁女性中使用后的免疫原性(见上文“免疫原性研究”部分)作了比较,从中推测疫苗在年龄较小的女孩中使用的临床效力。

目前尚无相关资料表明 HPV 疫苗在 HIV 感染者中使用后对 CIN2-3 这一结局有何效力。

两种疫苗对 HPV 31 型和 45 型(两者在基因学上与 HPV-16 和 HPV-18 存在关联)引发的感染均显示出一定的效力。<sup>15,16</sup>这两种疫苗的保护效力在其各自的观察期中持续存在,目前已分别长达 6.4 年(二价疫苗)<sup>16</sup>和 5 年(四价疫苗)<sup>14</sup>。

在针对四价疫苗和二价疫苗开展效力试验时,由于在安慰剂接受者或对照组受试者的选择、免疫分析以及人群等方面均存在差异,因此很难对 2 种疫苗的结果进行比较。

#### 四价疫苗

在一项纳入了 5455 名 16~24 岁女性的调查中,对用于预防 HPV -16 或 HPV-18 所致 CIN2-3 和 AIS 的四价疫苗的保护效力开展了研究。经过平均 3 年的随访期发现,在既往未暴露于 HPV-16 或 HPV-18 的女性中,在接种第三针 1 个月后,该疫苗对这些联合终点的保护效力为 100%[95%可信区(CI):94%~100%]<sup>17</sup>。

另一项 III 期研究纳入了 15~26 岁女性,平均随访 3 年,在接种第一针后,对 HPV-16 或 HPV-18 所致 CIN2-3 和 AIS 的保护效力为 98%(95% CI, 86 - 100%)<sup>18</sup>。2 项 III 期研究共纳入了 17622 名 15~26 岁女性。这些女性既往未暴露于 1~3 种疫苗相关的 HPV 基因型。共接种 3 剂次,平均观察 3 年。结果发现,对于刚纳入研究时呈阴性的 HPV 基因型所致的 CIN2-3 和 AIS,该四价疫苗的保护效力达到了 100% (95% CI, 79 - 100%)。<sup>[12]</sup>在一项长达 5 年的 II 期研究中,共纳入 241 名既往未暴露于 HPV-6、HPV-11、HPV-16 或 HPV-18 的女性,发现四价疫苗对这 4 种基因型所致 CIN1-3 和尖锐湿疣的保护效力为 100% (95% CI, 12 - 100%)。<sup>[14]</sup>有作者在对上述四价疫苗 II 期试验、1 项单价 HPV-16 疫苗 II 期试验和上述 2 项四价疫苗 III 期试验进行综合分析后发现,在既往未暴露于相关基因型的女性中接种所有 3 个剂次,经过 3 年的随访发现该四价疫苗对 CIN2-3 或 AIS 的混合终点的保护效力达到了 99%(95% CI, 93 - 100%)。<sup>4</sup>

HPV 四价疫苗在既往未暴露于疫苗基因型的男性中接种后,对预防 HPV 持续感染的效力为 86% (95% CI, 75 - 92%),对防止疫苗相关的 HPV 基因型所致外部病损的效力为 90% (95% CI, 69 - 98%)。这一结果是基于一项随机、双盲、安

<sup>14</sup> Villa LL et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *British Journal of Cancer*, 2006, 95:1459-1466.

<sup>15</sup> Smith JF et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Human vaccines*, 2007, 3:109-115.

<sup>16</sup> Harper DM et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9-12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008, 109:158.

<sup>17</sup> Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1928-1943.

<sup>18</sup> FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1915-1927.

安慰剂对照的临床试验得出的。该试验共纳入 4065 名 16~26 岁男性，随访期为 3 年。<sup>19,20</sup>

## 二价疫苗

一项 III 期研究对 HPV 二价疫苗预防疫苗相关 HPV 基因型所致 CIN2-3 的效力进行了评估。该研究共纳入了 18 644 名 15~25 岁女性。经过平均 14.8 个月的随访后发现，该疫苗预防 HPV 16 型或 18 型所致 CIN2-3 的效力为 90% (95% CI, 53 - 99%)。<sup>13</sup> 这些期中分析是在一项调整治疗意向 (modified intention-to-treat, mITT) 研究中开展的。也就是说，纳入研究的女性至少接种过 1 针次，且在基线时尚未暴露于 16 型或 18 型。

在一项扩展性 II 期研究中，对 776 名 15~25 岁女性进行了为期 6.4 年 (自接种第一针起开始计算) 的随访。对于至少接种过一针次且在基线时尚未暴露于相关的 HPV 基因型的女性，该二价疫苗对 HPV-16 和 HPV-18 所致 CIN2-3 的保护效力达到 100% (95% CI, 51 - 100%)。<sup>16</sup> 另据报道，在 15~25 岁的女性中，如接种时尚未暴露于 14 种致癌性病毒基因型 (含 HPV16 型和 18 型)，则该二价疫苗对 HPV-16 和 HPV-18 所致 CIN2-3 具有较高的保护效力。在之后的分析中，CIN2-3 病损的型特异性病因学 (含多种 HPV 基因型) 根据诊断前持续性感染的类型予以归类，只有那些在诊断前发现有 HPV-16 或 HPV-18 持续感染的病变被归类为“病例”。分析发现，在此项 III 期试验中，在接种第一针 15 个月后，疫苗在此类“病例”中对 CIN2-3 的保护效力达到 100% (95% CI, 67 - 100%)；在另一项规模较小的 II 期试验中，在对受访者进行为期 5.5 年 (自接种第一针起开始计算) 的随访后发现，保护效力也达到了 100% (95% CI, 33 - 100%)。<sup>21</sup>

## 反应和安全性

在临床试验中，注射部位可出现轻度和一过性的局部反应 (红斑、疼痛或肿胀)，其发生率在现有 HPV 疫苗受种者中要比各自的对照组高 10%~20%，但目前尚无接种 HPV 疫苗后出现全身性不良反应的报告。虽然相关资料还很有限，但均未提示在 HIV 阳性儿童中接种四价疫苗后会出现严重不良结局。同样，也未观察到孕妇不慎接种任何一种 HPV 疫苗后会出现严重后果。HPV 疫苗接种前需要选择目标年龄段，通常是在发生性行为前，这也在很大程度上降低了该疫苗不慎接种于孕妇或哺乳期女性的几率。

2007 年 6 月，WHO 全球疫苗安全咨询委员会 (Global Advisory Committee on Vaccine Safety, GACVS) 得出结论认为，这两种 HPV 疫苗均具有良好的安全性。<sup>22</sup> 2008 年 12 月，GACVS 审核了四价 HPV 疫苗的早期上市后监测资料。从现有

<sup>19</sup> Palefsky J, Giuliano A, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. Efficacy of the quadrivalent HPV vaccine against HPV 6/11/16/18-related genital infection in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008; <http://www.eurogin.com>; 访问日期: 2009 年 3 月 24 日.

<sup>20</sup> Giuliano A, Palefsky J, on behalf of the male quadrivalent HPV vaccine efficacy trial study group. The efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in reducing the incidence of HPV infection and HPV-related genital disease in young men. Abstract of presentation at the European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) International Multidisciplinary Conference, 13 November 2008, <http://www.eurogin.com>; 访问日期: 2009 年 3 月 24 日.

<sup>21</sup> Harper DM. Impact of vaccination with Cervarix (trade mark) on subsequent HPV-16/18 infection and cervical disease in women 15–25 years of age. *Gynecologic Oncology*, 2008, 110(Suppl 1):S11–S17.

<sup>22</sup> 见 No. 28/29, 2007, pp. 252 - 259.

的报道来看，尚无必要修改 GACVS 先前提出的建议。<sup>23</sup>

## 禁忌证和注意事项

如受种者对前一针疫苗或疫苗内某一成分有严重过敏史，则不得接种该 HPV 疫苗。部分国家建议，患有严重急性疾病的女性应推迟接种 HPV 疫苗。并无证据显示在接种 HPV 疫苗后发生晕厥的风险升高，但从注册后监测报告来看，青春期女性受种者在接种疫苗后晕厥的发生率的确有所上升。建议在接种 HPV 疫苗后对受种者观察 15 分钟。

不建议孕妇接种 HPV 疫苗。四价 HPV 疫苗可在哺乳期女性中接种，因为现有资料并未显示任何安全性问题。至于二价疫苗在哺乳期女性中接种后是否存在安全性问题，目前尚无相关资料。

## HPV 疫苗接种的影响和成本效益：模型预测

这两种 HPV 疫苗在人群中接种后对于宫颈癌前病变和宫颈癌的预防、需要接受随访的细胞学异常变化以及卫生保健服务的利用肯定会产生一定影响。为估测这些影响，通常以含 HPV-16 和 HPV-18 的 VLPs 的原型疫苗为模型进行评估。四价疫苗的模型也评估了该疫苗对 HPV-6 和 HPV-11 相关结局（如尖锐湿疣和低度宫颈异常）的影响。

相关模型预测，在青春期初期的女性（定义为约 10~13 岁）接种 HPV 疫苗，如果接种率较高(>70%)且疫苗诱导的保护效力可持续 $\geq 10$  年，则可显著降低疫苗基因型相关联的宫颈癌的发生率。在接种 HPV 疫苗后，随着 HPV-16 和 HPV-18 感染率的大幅下降，与之相关联的阴道癌、外阴癌、肛门癌和头颈癌的发生频率也可望降低。如果预期的疫苗接种和筛查规划能得到顺利实施，接种 HPV 疫苗可望使终生宫颈癌风险降低 35%~80%。

这些模型预测，在中、低收入国家接种 HPV 疫苗，宫颈癌发生率和死亡率的下降可望最为明显，因为目前这些国家很少开展或根本没有宫颈癌筛查规划。如果疫苗接种只在那些日后最有可能接受宫颈癌筛查的人群中开展，HPV 疫苗接种对于减少宫颈癌发生率的效益可能会低于预期，因为通过疫苗接种预防的疾病也是可以检测到并予以治疗的。

模型也预测，如四价疫苗的接种率较高且其保护效力能持续 $\geq 10$  年，则接种该疫苗可显著降低尖锐湿疣、HPV-6/HPV-11 所致低度宫颈细胞学异常以及（可能也包括）复发性呼吸道乳头状瘤病的发生率。

鉴于 HPV 疫苗仅起预防作用，在首次性交前的青春期早期女孩接种覆盖率较高时，疫苗接种的收益才会最大化；在年龄较大的女性中接种该疫苗效益可能有限，因为在这些女性中，只有一小部分人在接种 HPV 疫苗前尚未暴露于疫苗相关的 HPV 基因型。多数模型的预测显示，四价疫苗或二价疫苗在男性中接种，对女性宫颈癌的发生率的影响很有限。<sup>24,25,26,27</sup>

<sup>23</sup> 见 No. 5, 2009, pp. 37–40.

<sup>24</sup> Kim JJ et al. Modelling cervical cancer prevention in developed countries. *Vaccine*, 2008, 26(Suppl 10):K76–K86.

<sup>25</sup> Kim JJ Andres-Beck B, Goldie SJ. The value of including boys in an HPV vaccination programme: a cost-effectiveness analysis in a low-resource setting. *British Journal of Cancer*, 2007, 97:1322–1328.

<sup>26</sup> Insinga RP et al. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccination in Mexico: a transmission dynamic model-based evaluation. *Vaccine*, 2007, 26:128–139.

成本效益模型在很大程度上依赖于一些不可靠的假设和参数。这些假设和参数对结果影响很大。因此,对这些模型的结论进行解读时应倍加审慎。一般情况下,模型显示,如 HPV 疫苗接种计划在青春期早期女孩中实现较高的覆盖率,即可极大地减少宫颈癌筛查、宫颈细胞学异常筛查检测结果的随访以及宫颈癌前病变/宫颈癌诊治所需的费用。有作者对 2007 年 8 月前发表的、针对多个 HPV 疫苗接种计划与巴氏涂片筛查的成本效益进行比较的文献作了系统综述。基于 WHO 的指导意见[即,将边际成本效益比与人均国内生产总值(GDP)相比较],该综述得出结论认为,在全国范围内接种 HPV 疫苗仅在 GDP 较高的国家才符合成本效益原则。<sup>28</sup>也有部分模型提示,HPV 疫苗接种在高质量筛查尚未普及的中、低收入国家可能具备一定的成本效益。当然,其前提是每名受种者所须花费的成本(含 3 剂次疫苗和接种过程所需的成本)不超过 10~25 美元;也就是说,成本必须远远低于高收入国家目前接种 HPV 疫苗的花费。<sup>29</sup>在高收入地区,接种四价 HPV 疫苗可望降低生殖器疣的诊治费用。

## WHO 对 HPV 疫苗的立场

WHO 高度重视已成为全球性公共卫生问题的宫颈癌和其他 HPV 相关疾病,建议具备下述条件的国家在其国家免疫规划中引入 HPV 疫苗常规接种:预防宫颈癌和其他 HPV 相关疾病(或两者)已成为公共卫生领域重点任务;引进 HPV 疫苗在规划方面是可行的;持续的资金来源能得到保障;对 HPV 疫苗在本国或本区域的接种策略的成本效益进行过评估。

HPV 疫苗在既往未暴露于疫苗相关 HPV 基因型的女性中接种效果最佳;因此,在选择主要的目标人群时,应充分考虑本国/本地区女性初次性行为的年龄以及通过学校、卫生保健机构或社区场所,将免疫接种服务达及青春期早期女孩的可行性。主要目标人群可能是 9 岁(或 10 岁)至 13 岁的女孩。<sup>30,31</sup>

为预防宫颈癌而引进 HPV 疫苗时,首先应优先考虑在作为主要目标人群的青春期早期女孩中实现较高的接种率。在满足以下条件的前提下,也可对次级目标人群(青春期后期女孩和年轻成年女性)开展 HPV 疫苗接种:具备可行性;经济上可承受;符合成本效益原则;不会挤占主要目标人群接种 HPV 疫苗或开展宫颈癌筛查规划所需的资源;次级目标人群中具有相当大比例的女性可能尚未暴露于疫苗相关的 HPV 基因型。不建议在男性中接种 HPV 疫苗,因为与将男性作为接种对象相比,仅在作为主要目标人群的青春期早期女孩中接种并努力提高接种率(>70%)要更符合成本效益原则。<sup>32</sup>

妊娠期间接种 HPV 疫苗的安全性目前尚不清楚,因此应避免在孕妇中接种

---

<sup>27</sup> Barnabas RV et al. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Medicine*, 2006, 3:e138.

<sup>28</sup> Techakehajib W, Feldman RD. Cost-effectiveness of HPV vaccination compared with Pap smear screening on a national scale: a literature review. *Vaccine*, 2008, 26:6258-6265.

<sup>29</sup> Goldie SJ et al. Benefits, cost requirements and cost-effectiveness of the HPV16, 18 vaccine for cervical cancer prevention in developing countries: policy implications. *Reproductive Health Matters*, 2008, 16:86-96.

<sup>30</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Adol\\_girls.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>31</sup> Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support administration of quadrivalent HPV vaccine to young adolescent girls to prevent anogenital warts later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Warts.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Warts.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>32</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of young males to reduce risk of female cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Males.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Males.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

HPV 疫苗。不过，对妊娠期不慎接种 HPV 疫苗的产妇及其子女进行观察后，并未发现与疫苗存在因果关系的不良事件。尚无资料显示在哺乳期女性中接种 HPV 四价疫苗后会产生安全性问题。二价疫苗目前尚无相应的安全性资料。HPV 疫苗接种前需要选择目标年龄段（通常定为发生性行为前），这也在很大程度上降低了该疫苗不慎接种于孕妇或哺乳期女性的几率。

因药物或疾病而导致免疫功能低下的人员接种 HPV 疫苗的安全性和免疫原性目前尚不清楚。在 HIV 感染者中接种 HPV 疫苗后，其免疫原性和效力可能会有所降低；不过，在这一人群中接种 HPV 疫苗的潜在效益仍然很高，因为这一人群也是 HPV 相关疾病（含宫颈癌）的高危人群。HPV 免疫接种的目标人群中多数会包括 HIV 感染者，即便是在 HIV 感染率相对较低的地区。虽然人们对 HIV 感染者接种 HPV 疫苗的安全性和效力尚存有疑虑，但不应因此而影响大规模 HPV 免疫接种的启动。在开展 HPV 常规接种前，无需开展 HIV 检测。<sup>33</sup>

两种疫苗在接种时，应严格遵守疫苗生产厂商的规格、接种程序和接种中断后的相关建议。针对这两种疫苗开展的临床效力试验证实，其保护期至少可持续 5 年。尚未发现有接种加强针次的必要性。<sup>34</sup>

在某些地区，两种 HPV 疫苗均已被批准上市。两者选一时应基于对以下多个因素的综合评估：占主导地位 HPV 所致疾病（宫颈癌、其他肛门生殖器癌或尖锐湿疣）的流行程度；疫苗获准接种的目标人群[9 岁（或 10 岁）至 13 岁的女孩；年龄稍大的女性；妇女；男性]；免疫接种服务策略；关于该疫苗用于预防 HPV 相关疾病的效力的资料；在符合接种条件的特定亚人群中接种该疫苗的安全性。免疫政策制定者所能获得的资料因疫苗而异。政策制定者还应考虑与疫苗供应相关的一些具体问题，如价格、供应和冷链要求。

如交替使用这两种已上市的疫苗，其安全性、免疫原性或效力会发生何种变化？对此尚无相关资料。这两种疫苗在特性、成分和适应证方面各不相同；在两种疫苗均有供应的地区，应确保接种 3 针次的同一种疫苗。不过，如果不能肯定上一针接种的是何种疫苗，则也可选种其中任一疫苗以完成接种程序。

这两种 HPV 疫苗均为灭活、无感染性疫苗，可与其他灭活疫苗和活疫苗同时接种，但应使用单独的注射器并选择不同的注射部位。

某些接种策略也许是可行的。各国在制订 HPV 疫苗接种政策时，应注意以下要点：与本国的疫苗接种基础设施和冷链能力相匹配；经济上能承受、符合成本效益原则、可持续开展；尽可能实现最高的接种率。在某些国家，基于学校的接种策略收效甚佳。有些国家采取的是分阶段引进的政策，其优先接种对象应在成年后不易获得宫颈癌筛查的人群。

HPV 疫苗的引进工作应作为预防宫颈癌和其他 HPV 相关疾病策略的一部分。该策略还应包括：教育女性减少获得 HPV 感染的高危行为；宣传宫颈癌前病变和宫颈癌诊治知识。此外，引进 HPV 疫苗不应应对行之有效的宫颈癌筛查规划造成影响或挤占资金。HPV 疫苗接种是一级预防工具。但是接种该疫苗后，并不意味着未来就不需要接受宫颈癌筛查，因为除 HPV-16 和 HPV-18 之外的其他 HPV 基因型所诱发的宫颈癌在全部宫颈癌病例中所占的比例高达 30%。应努

<sup>33</sup> Conclusion: Very low quality of scientific evidence to support vaccination of HIV-infected young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_HIV.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_HIV.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

<sup>34</sup> Conclusion: Low quality of scientific evidence that a booster dose of HPV vaccine is not required to ensure long term protection against cervical cancer ([http://www.who.int/immunization/HPV\\_Grad\\_Booster.pdf](http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Booster.pdf); 访问日期: 2009 年 4 月).

力探索将 HPV 疫苗引进与其他针对青少年的行动计划结合起来的方式（例如，通过青春期卫生服务）。不过，如果在某些国家引进 HPV 疫苗的时机已经成熟，则不必因为这些干预措施中有一项或几项尚不能实施而延缓 HPV 疫苗接种的开展。

在引进 HPV 疫苗接种规划后，应统计按人员、年龄和地区计算的接种率，相关记录应长期保留。同引进其他新疫苗一样，应安排好安全性监测工作。各国应考虑建立哨点监测系统，监测疫苗接种对 HPV 基因型感染率、宫颈异常和宫颈癌前病变发生率、侵袭性癌死亡率、尖锐湿疣发生率的影响。为衡量 HPV 疫苗接种对宫颈癌前病变和宫颈癌的影响，需要开展长达数十年的监测。

有关疫苗接种的宣传教育信息、通知、批准、受种者或其监护人的知情同意书，应适合当地的文化背景并考虑不同受众（包括 HPV 疫苗的目标人群、父母或监护人、教育工作者、社会工作者和卫生保健提供者）的信息需求。这些宣传教育材料应强调指出：HPV 疫苗并不能治疗癌症；它们只能预防部分（而非全部）HPV 相关癌症；只有在发生性行为前接种该疫苗才能发挥最大效力；需要接种 3 剂次；不建议孕妇接种；疫苗不能预防 HIV 感染、其他性传播疾病或妊娠。

四价疫苗接种规划的信息可以包括该疫苗有助于预防生殖器疣。应建议受种者日后要积极寻求宫颈癌筛查。在许多国家，公众对于宫颈癌及其与 HPV 的相关性所知甚少，因此，作为一项策略，建议大力开展基于社区的宫颈癌和 HPV 宣传教育活动，以进一步提高公众对 HPV 疫苗的接受度。

(Weekly Epidemiological Record. No.15, 2009, pp. 118-131)