

# 女性接种人乳头瘤病毒疫苗后感染状况的 meta 分析



石雪洋, 李淑英\*

华北理工大学基础医学院 (河北省慢性疾病基础医学重点实验室), 河北唐山 063210

**摘要:** 目的: 通过 meta 分析, 探讨女性接种人乳头瘤状病毒 (human papillomavirus, HPV) 疫苗后的感染状况。方法: 检索 Pubmed、Wiley、Science Direct、Web of Science 数据库, 以 HPV 和疫苗接种为关键词, 收集建库以来公开发表的英文具有全文的文献, 筛选出符合纳入标准的文献并使用 RevMan5.3 进行分析。结果: 最终纳入 9 篇文献, 研究人数 60570 人。结果表明接种疫苗后的女性 HPV16/18 型和 HPV31/33/45/52/58 型相关 6 个月持续感染保护效力高于未接种女性, 保护率为 95% (RR: 0.05, 95% CI: 0.04~0.06)。实验组女性 HPV 任何型别相关 12 个月的持续感染保护效力高于对照组, 保护率为 96% (RR: 0.04, 95% CI: 0.03~0.06)。在符合协议人群 (PPE) 中接种疫苗后女性与 HPV16/18 型和 (或) HPV6/11/16/18 型相关的 CIN1+ 发病率降低 (RR: 0.12, 95% CI: 0.06~0.22); CIN2+ 发病率低于未接种人群 (RR: 0.06, 95% CI: 0.02~0.18)。在改良后的意向性分析人群 (mITT) 中接种疫苗后女性与 HPV16/18 型和 (或) HPV6/11/16/18 型相关的 CIN1+ 发病率低于未接种人群 (RR: 0.15, 95% CI: 0.07~0.31)。CIN2+ 发病率低于未接种人群 (RR: 0.11, 95% CI: 0.04~0.34)。HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 型相关任何等级和高等级宫颈病变发生率低于对照组, 最终合并效应值为 RR=0.02 (95% CI: 0.01~0.04)。HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 型相关的任何等级和高等级阴道及外阴疾病发病率低于对照组, 最终合并效应值为 RR=0.06 (95% CI: 0.03~0.10)。结论: 接种 HPV 疫苗的女性 HPV 持续感染保护效力更高, 相关宫颈、阴道及外阴疾病发病率更低, 二价、四价和九价疫苗都表现出长期保护性。

**关键词:** 疫苗接种; HPV 感染; Meta 分析

**DOI:** [10.57237/j.life.2023.04.004](https://doi.org/10.57237/j.life.2023.04.004)

## Meta Analysis of Infection Status of Women After Vaccination with Human Papillomavirus Vaccine

Shi Xueyang, Li Shuying\*

School of Basic Medical Science, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

**Abstract:** Objective: To analyze the infection status of human papillomavirus (HPV) in women after vaccination by meta-analysis. Methods: The PubMed, Wiley, science direct and web of science databases were searched by computer. The full-text English literatures published since the establishment of the database were collected with HPV and vaccination as key words. The literatures that met the inclusion criteria were selected and used RevMan5.3 analysis.

基金项目: 河北省自然科学基金中医药联合基金培育项目 (编号: H202209048).

\*通信作者: 李淑英, [lsy5001@sina.com](mailto:lsy5001@sina.com)

收稿日期: 2023-05-31; 接受日期: 2023-08-03; 在线出版日期: 2023-12-27

<http://www.lifescitech.org>

Results: Nine literatures were included, and the number of researchers was 60570. The results showed that the protective effect of HPV16/18 and HPV31/33/45/52/58 related 6-month persistent infection in vaccinated women was higher than that in non vaccinated women, and the protective rate was 95% (RR: 0.05, 95% CI: 0.04 ~ 0.06). The protective effect of 12-month persistent infection related to any type of HPV in the experimental group was higher than that in the control group, and the protective rate was 96% (RR: 0.04, 95% CI: 0.03 ~ 0.06). The incidence of CIN1+ associated with HPV16/18 and (or) HPV6/11/16/18 decreased in women after vaccination in a protocol compliant population (PPE) (RR: 0.12, 95% CI: 0.06 ~ 0.22); The incidence rate of CIN2+ was lower than that of non vaccinated population (RR: 0.06, 95% CI: 0.02 ~ 0.18). The incidence of CIN1+ associated with HPV16/18 and (or) HPV6/11/16/18 in vaccinated women was lower than that in non vaccinated people in the modified intention to analyze population (mITT) (RR: 0.15, 95% CI: 0.07 ~ 0.31). The incidence rate of CIN2+ was lower than that of non vaccinated population (RR: 0.11, 95% CI: 0.04 ~ 0.34). The incidence of HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 related cervical lesions was lower than that of the control group, and the final combined effect value was  $RR = 0.02$  (95% CI: 0.01 ~ 0.04). The incidence rate of hpv6/11/16/18/31/33/45/52/58 related vaginal and vulvar diseases of any grade and high grade was lower than that of the control group, and the final combined effect value was  $RR=0.06$  (95% CI: 0.03 ~ 0.10). Conclusion: The protective effect of HPV vaccine against persistent HPV infection in women is higher, and the incidence rate of related cervical, vaginal and vulvar diseases is lower. Bivalent, tetravalent and ninvalent vaccines all show long-term protection.

**Keywords:** Meta Analysis; HPV Infection; Vaccination

## 1 引言

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 属于乳头瘤病毒科, 根据致癌性分为低危型和高危型, 性活跃的人会在性活动开始后不久感染低危型或高危型 HPV [1], 而 HPV 持续感染导致癌前病变, 是诱发宫颈癌的重要因素。根据国际癌症研究署的调查结果显示 2018 年全球估计有宫颈癌新发病例将近 57 万人, 中国宫颈癌新发病例将近 11 万人, 约占全球宫颈癌新发病例的 19.3% [2]。研究表明, 接种 HPV 疫苗可以有效预防感染的发生, 四价疫苗可预防 70% 的宫颈癌, 九价疫苗可预防约 90% 的宫颈癌[3]。目前上市的疫苗有国产厦门万泰二价疫苗及英国葛兰素史克公司的二价 HPV Cervarix 疫苗, 其抗原数量为 HPV16/18。美国默沙东公司的四价 HPV Gardasil 疫苗, 其抗原数量为 HPV6/11/16/18; 九价 HPV Gardasil 疫苗, 其抗原数量为 HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 [4]。接种 HPV 疫苗可以发挥其保护效力, 减少 HPV 感染机会, 降低宫颈癌的发病率, 但由于传统观念、价格昂贵、知晓率低等因素中国女性 HPV 疫苗接种并不普遍[5, 6]。为比较疫苗接种人群和非疫苗接种人群的 HPV 感染和相关疾病发生状况, 探究 HPV 疫苗长期保护效果, 推广疫苗接种, 本研究搜集了有关疫苗接种后女性感染状况的试验数据, 为 HPV 疫苗接种的保护效果提供证据。

## 2 资料与方法

### 2.1 文献来源及检索

计算机检索 Pubmed、Wiley、Science Direct、Web of Science 数据库 (检索文献年限均为建库—2022 年 2 月), 收集筛选各数据库的关于接种 HPV 疫苗后女性感染状况的随机对照研究 (RCT) 的文献, 检索语种为英文, 英文检索词包括: Human papillomavirus infection、vaccines、randomized controlled, 英文检索式为  $AB = (\text{Human papillomavirus infection and vaccines and randomized controlled})$ 。

### 2.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 研究类型: 有关 HPV 疫苗接种前后感染状况的随机对照试验 (RCTs), 文种限英文; (2) 研究对象: 接种 HPV 疫苗的健康女性, 且纳入人群均不限年龄、国籍、种族, 参与者接受疫苗接种的研究; (3) 干预措施: 疫苗组接种至少一剂 HPV 疫苗, 种类不限; 对照组: 接种安慰剂或其他疫苗; (4) 结局指标: HPV 持续感染 (PI)  $\geq 6$  个月和 (或)  $\geq 12$  个月病例数及发生率、宫颈上皮内瘤变 (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) 1 级级病例数及发生率、宫颈上皮内瘤变 2 级及以上 (CIN2+) 病例数及发生

率、与 HPV 相关的宫颈、阴道及外阴疾病病例数及发生率。

排除标准：(1)个案报道、综述性文献、meta 分析研究；(2)同一数据重复发表的研究；(3)无法获得原始数据或全文的研究；(4)前瞻性研究病例对照研究等非随机对照研究；(5)研究对象为男性或动物的研究；(6)不设置对照组或无对照数据的研究。

## 2.3 文献筛选、数据提取及质量评价

由 2 位研究者严格按照所制定的纳入排除标准进行选取筛选文献，进行评价。评分为高质量文献则纳入，评分为低质量文献则排除。如持不同意见则与第三位研究者协商解决。数据提取主要包括发表年份、作者姓名、研究对象的基本特征、实验类型、检测方法、随访时间、结局指标、样本数。纳入 9 篇研究，受试者年龄为 16-45 岁的全球健康女性，样本总量为 60570 人，参与研究期间未孕，身体状况良好，无其他慢性疾病。受试者至少接种一剂疫苗（英国葛兰素史克 Cervarix 二价疫苗，美国默沙东 Gardasil 四价疫苗、九价疫苗），随访时间为 3.3-11 年，平均随访 6.38 年。采用 Jadad 评分量表对纳入文献进行评价，从随机序列的产生、随机化隐藏，盲法，撤出与退出四个方面对纳入文献进行质量评价，总分 7 分，1-3 分为低质量，4-7 分为高质量。

## 2.4 统计学处理

采用 Revman5.3 软件进行 Meta 分析。将 6PI、12PI、CIN1+、CIN2+和 HPV 相关的宫颈、阴道及外阴疾病的 RR 值及其 95%可信区间（95%CI）为效应分析统计量，双侧  $P < 0.05$  认为具有统计学意义。采用  $\chi^2$  检验及  $I^2$  分析统计异质性，若  $P > 0.1$  且  $I^2 \leq 50\%$  表明研究之间没有明显的异质性，此时使用固定效应模型进行分析并绘制森林图；若  $P < 0.1$  且  $I^2 \geq 50\%$  表明各研究间存在明显的异质性，此时应采用随机效应模型并分析其异质性的来源并进行亚组分析。

## 3 结果

### 3.1 文献检索结果

检索各个数据库共检索文献 183 篇，去重 35 篇后剩余 148 篇，阅读标题、摘要除去不相关文献 57 篇剩余文献 91 篇，再经过全文阅读排除 79 篇后剩余 12 篇，最终纳入文献 9 篇[7-15]。由于已有文献研究 2015 年前全球多中心 HPV 疫苗接种效果[16]，故排除 2015 年之前的早期文献。

### 3.2 纳入研究的基本特征和质量评价

9 篇研究均为随机对照试验，其中 8 篇为多中心试验，纳入分析的一般特征及质量评价详见表 1。

表 1 纳入 meta 分析研究文献的一般特征及质量评价

纳入研究	研究地点	研究对象年龄	样本量	干预措施	对照组	随访时间	结局指标	质量评价
Cosette2016 [7]	北美欧洲亚洲拉丁美洲	25-45 岁	5747	二价疫苗	安慰剂	7 年	HPV16/18 相关 CIN1+、CIN2+、PI	6
Warner2017 [8]	全球多中心	16-26 岁	14215	九价疫苗	四价疫苗	5.6 年	HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 相关宫颈、外阴和阴道疾病、PI	6
Angela2018 [9]	拉丁美洲多中心	16-26 岁	4744	九价疫苗	四价疫苗	6 年	HPV31/33/45/52/58 相关宫颈、外阴和阴道疾病、PI	5
Garland2018 [10]	亚洲多中心	16-26 岁	1717	九价疫苗	四价疫苗	6 年	HPV31/33/45/52/58 相关宫颈、外阴和阴道疾病、PI	6
Anna2019 [11]	全球多中心	16-26 岁	10252	九价疫苗	安慰剂	6 年	HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 相关宫颈、外阴和阴道疾病	6
Wei2019 [12]	中国多中心	20-45 岁	3006	四价疫苗	安慰剂	6.5 年	HPV6/11/16/18 相关 CIN1+、CIN2+、PI	6
Zhu2019 [13]	中国江苏省	18-25 岁	6051	二价疫苗	安慰剂	6 年	HPV16/18 相关 CIN1+、CIN2+、PI	6
Qiao2020 [14]	中国多中心	18-45 岁	7372	二价疫苗	戊肝疫苗	3.3 年	HPV16/18 相关 CIN、PI	6
Carolina2020 [15]	哥斯达黎加多中心	18-25 岁	7466	二价疫苗	甲肝疫苗	11 年	HPV16/18 相关 CIN2、CIN3+	6

3.3 Meta 分析结果

3.3.1 与 HPV16/18 型及 HPV31/33/45/52/58 型相关的 HPV 持续感染 6 个月及以上的病例数及发病率

纳入 6 篇 RCT [7-10, 13, 14]研究, 共 39846 名受试者, 结果显示各研究之间无异质性 ( $P=0.62$ ,  $I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型 meta 分析。疫苗组与 HPV16/18 型或 HPV31/33/45/52/58 型相关的 HPV 持续感染 6 个月

及以上的病例数和发病率明显低于对照组, 合并后效应值结果显示  $RR=0.05$  ( $95\% CI = 0.04\sim0.06$ ),  $Z=26.07$ ,  $P<0.05$ , 差异具有统计学意义。亚组分析显示接种二价疫苗组与 HPV16/18 型相关的持续感染 ( $\geq 6$  个月) 的病例数和发病率低于对照组,  $RR=0.05$  ( $95\% CI = 0.03\sim0.10$ ),  $P<0.01$ 。接种九价疫苗组与 HPV31/33/45/52/58 型相关的持续感染 ( $\geq 6$  个月) 的病例数和发病率低于对照组,  $RR=0.05$  ( $95\% CI = 0.04\sim0.06$ ),  $P<0.01$ 。详见图 1。

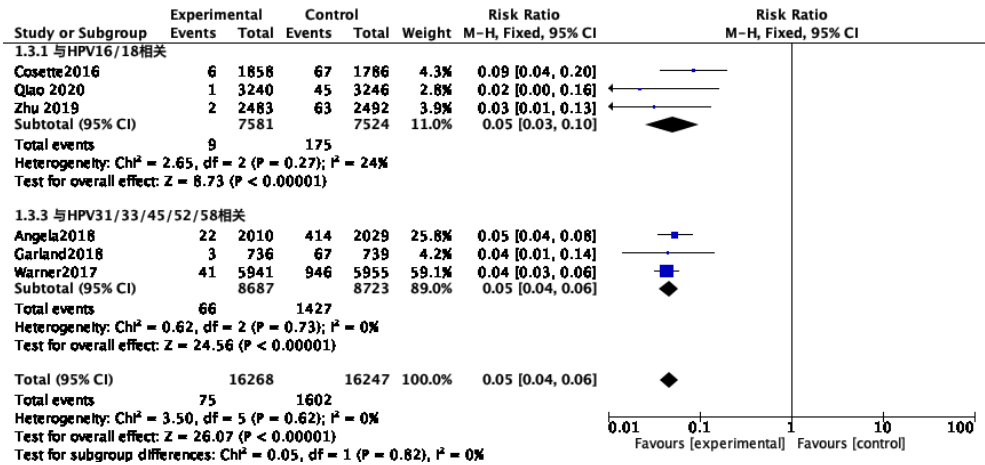


图 1 疫苗接种后 HPV 持续感染 ( $\geq 6$  个月)

3.3.2 任何型别 HPV 持续感染 12 个月以上的病例数及发病率

纳入 4 篇 RCT [8, 10, 12, 13]研究, 共 24989 名受试者, 结果显示各研究之间无明显异质性 ( $P=0.24$ ,  $I^2=29\%$ ), 采用固定效应模型 meta 分析。疫苗组与

HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 型相关的持续感染 12 个月及以上病例数和发病率明显低于对照组, 合并后效应值结果显示  $RR=0.04$  ( $95\% CI = 0.03\sim0.06$ ),  $Z=17.83$ ,  $P<0.05$ , 差异具有统计学意义。详见图 2。

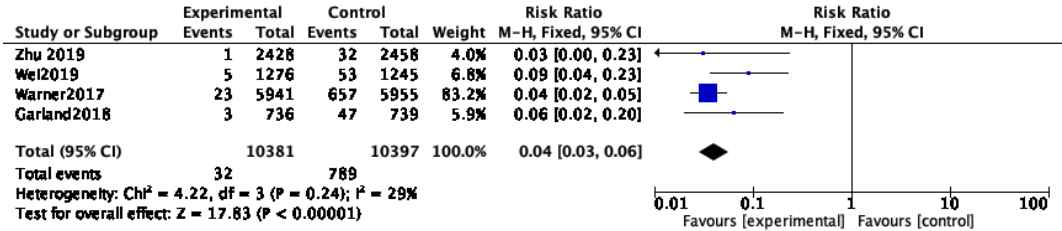


图 2 疫苗接种后 HPV 持续感染 ( $\geq 12$  个月)

3.3.3 与 HPV16/18 型和 (或) HPV6/11/16/18 型相关的 CIN1+ 病例数及发病率

纳入 3 篇 RCT [7, 12, 13]研究, 共 14804 名受试

者。结果显示各研究之间无异质性 ( $P=0.69$ ,  $I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型 meta 分析。疫苗组与 HPV16/18 型和 (或) HPV6/11/16/18 型相关的 CIN1+ 病例数及发病率明显低于对照组, 合并后效应值结果显示  $RR=0.12$



(95%  $CI = 0.06 \sim 0.22$ ),  $Z=6.82$ ,  $P<0.05$ , 差异具有统计学意义。亚组分析显示在 PPE 人群和 mITT 人群

中疫苗组与 HPV 相关的 CIN1+发病率都低于对照组。详见图 3。

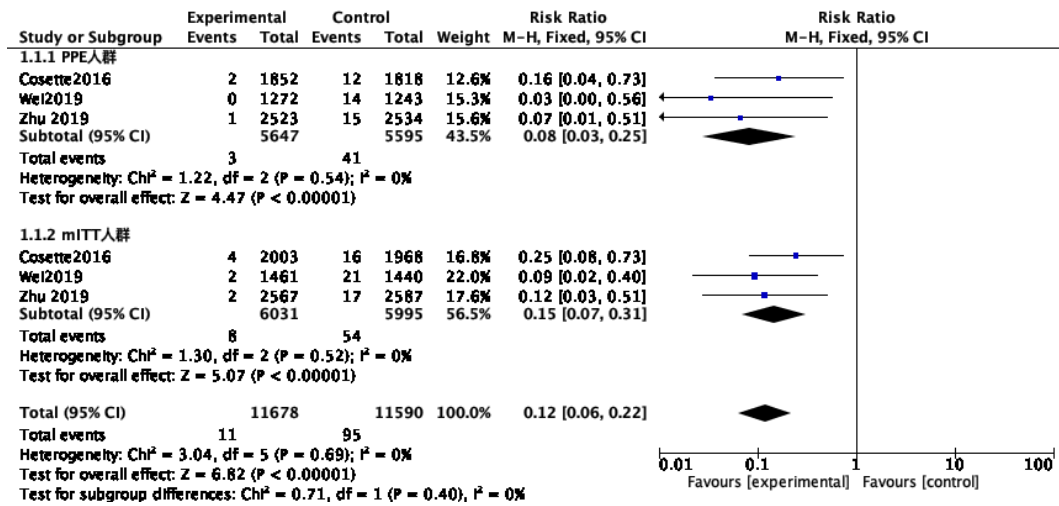


图3 疫苗接种后与 HPV 相关的 CIN1+发病率

### 3.3.4 与 HPV16/18 型和（或）HPV6/11/16/18 型相关的 CIN2+

纳入 4 篇 RCT [7, 12, 13, 15] 研究, 共 22270 名受试者。结果显示各研究之间无异质性 ( $P=0.68$ ,  $I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型 meta 分析。疫苗组与 HPV16/18 型和

(或) HPV6/11/16/18 型相关的 CIN2+病例数及发病率明显低于对照组, 合并后效应值结果显示  $RR=0.08$  (95%  $CI = 0.03 \sim 0.17$ ),  $Z=6.22$ ,  $P<0.05$ , 差异具有统计学意义。亚组分析显示在 PPE 人群和 mITT 人群中疫苗组与 HPV 相关的 CIN2+发病率都低于对照组。详见图 4。

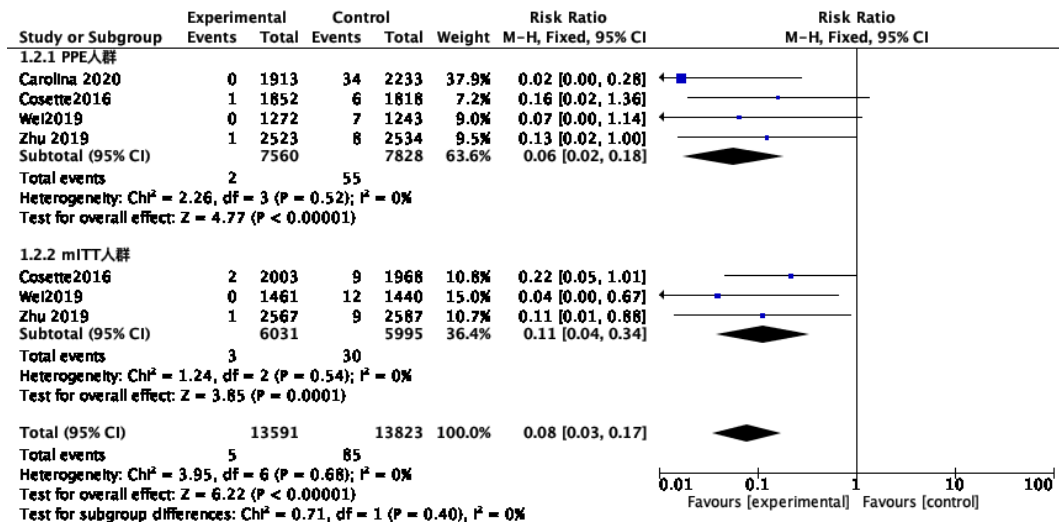


图4 疫苗接种后与 HPV 相关的 CIN2+发病率

### 3.3.5 与 HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 型相关的宫颈疾病

纳入 4 篇 RCT [8-11] 研究, 共 30928 名受试者, 实

验组女性均接种九价疫苗。结果显示各研究之间无异质性 ( $P=0.58$ ,  $I^2=0\%$ ), 采用固定效应模型 meta 分析。疫苗组与 HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 型相关的宫颈疾病病例数及发病率明显低于对照组, 合并后效应值结果显示  $RR=0.02$  (95%  $CI = 0.01 \sim 0.04$ ),  $Z=13.05$ ,

$P<0.05$ ，差异具有统计学意义。在亚组分析中，疫苗组任何等级的宫颈疾病发病率低于对照组， $RR=0.02$ （95%  $CI = 0.01\sim0.04$ ）， $P<0.01$ 。疫苗组高等级的宫

颈疾病发病率低于对照组， $RR=0.03$ （95%  $CI = 0.01\sim0.07$ ）， $P<0.01$ 。详见图 5。

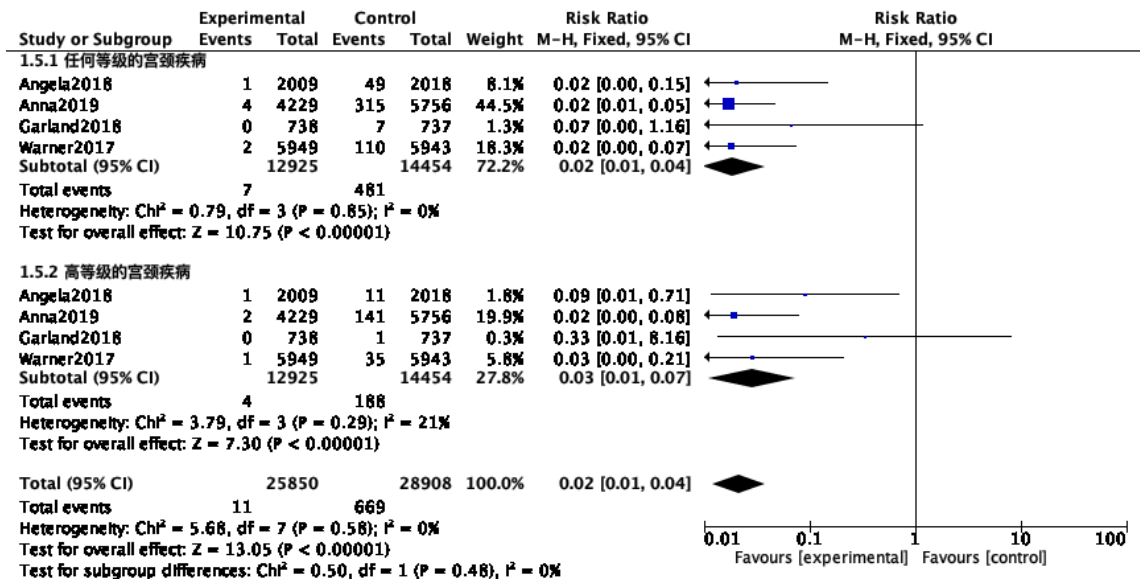


图 5 疫苗接种后与 HPV 相关的宫颈疾病发病率

3.3.6 与 HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 型相关的阴道及外阴疾病

纳入 4 篇 RCT [8-11]研究，共 30928 名受试者，实验组女性均接种九价疫苗。结果显示各研究之间无异质性 ( $P=0.58$ ,  $I^2=0\%$ )，采用固定效应模型 meta 分析。疫苗组与 HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 型相关的阴道

及外阴病例数及发病率明显低于对照组，合并后效应值结果显示  $RR=0.06$  (95%  $CI = 0.03\sim0.10$ )， $Z=10.55$ ， $P<0.05$ ，差异具有统计学意义。在亚组分析中，疫苗组任何等级的阴道及外阴疾病发病率低于对照组， $RR=0.06$  (95%  $CI = 0.03\sim0.10$ )， $P<0.01$ 。疫苗组高等级的阴道及外阴疾病发病率低于对照组， $RR=0.06$  (95%  $CI = 0.02\sim0.19$ )， $P<0.01$ 。详见图 6。

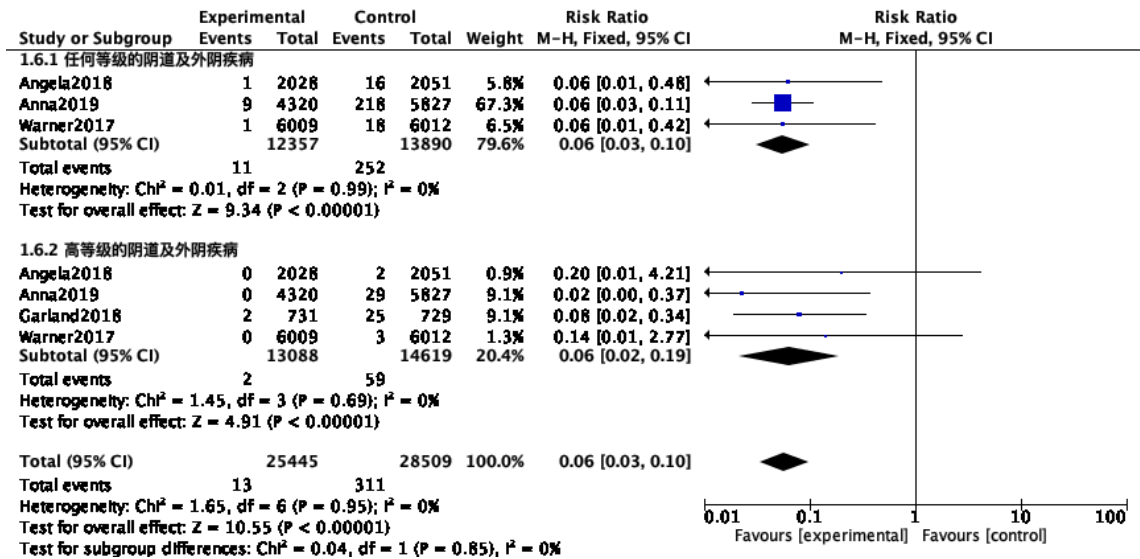


图 6 疫苗接种后与 HPV 相关的阴道及外阴疾病发病率

### 3.3.7 发表偏倚分析

纳入文献的 HPV 相关 CIN2+和 HPV 持续感染 6 个月的漏斗图，发现结果显示不对称，表明其存在发表偏倚的可能性比较大。图 7、8。

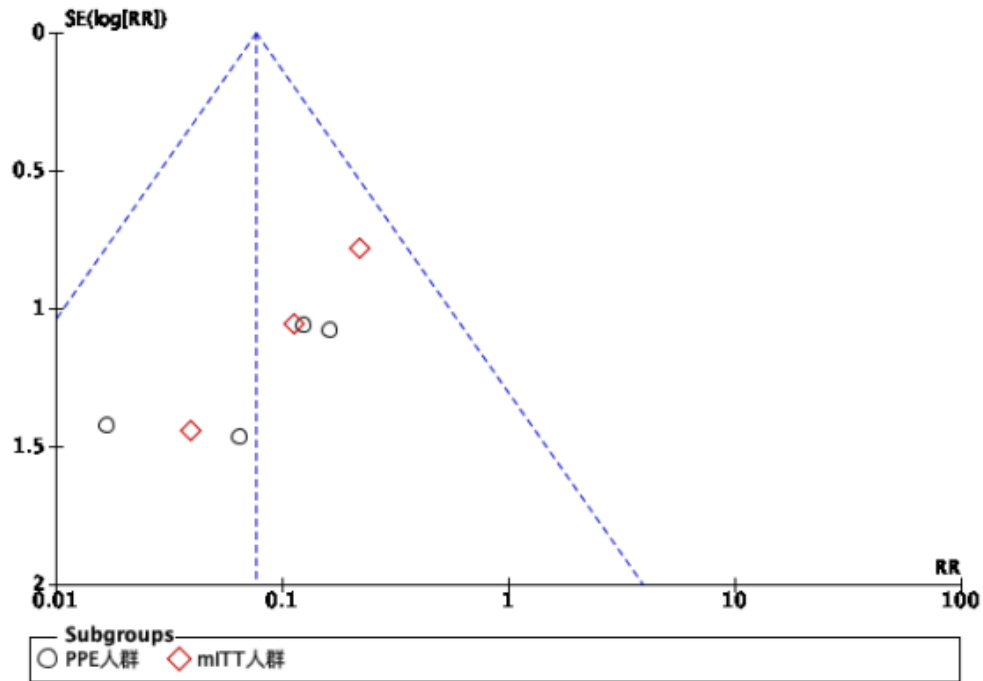


图 7 HPV 相关 CIN2+发病率的漏斗图

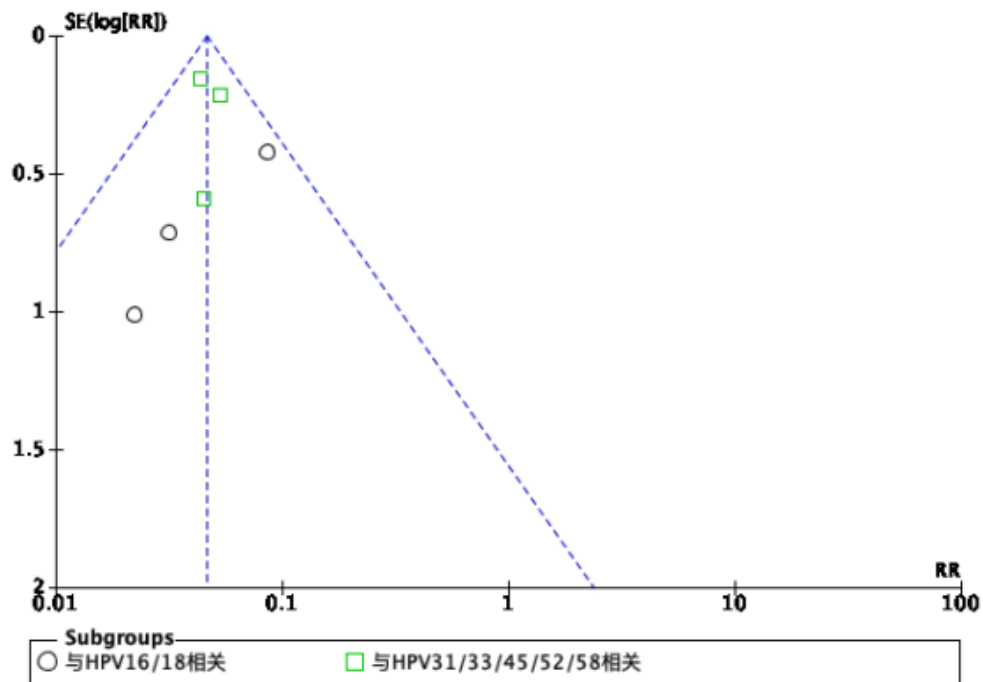


图 8 HPV 持续感染 (≥6 个月) 发病率的漏斗图

## 4 讨论

人乳头瘤病毒是导致口咽、肛门、宫颈、阴茎、外阴及阴道至少六种癌症的癌前诱因[17], 其中宫颈癌占全球 HPV 相关癌症的 80% 以上[18, 19], 预防性 HPV 疫苗可以预防与癌症相关的高危型 HPV 感染。中国目前已上市的常用三种预防性疫苗为二价疫苗四价疫苗和九价疫苗[20], 人乳头瘤病毒疫苗的预防性较好, 免疫性良好[21-23], 且三种疫苗的保护效力持久。全球多项随机试验表明接种疫苗后的不同年龄段人群对 HPV 持续性感染和相关疾病都表现出了高效的免疫原性和安全性, 发病率明显低于未接种人群[24-26]。另外, HPV 疫苗不仅对女性具有较好的免疫效果, 对其配偶或性伴侣也有交叉保护效应[16], 且接种疫苗可降低男性感染发病率, 对男性健康的也有保护作用[27]。

HPV 治疗性疫苗仍处于临床试验阶段[28], 而预防性疫苗接种不全面不及时将导致 2094 年全球范围预计出现 1160 万例宫颈癌患者[29], 世界卫生组织将 HPV 相关 CIN2+ 作为评价预防性疫苗的重要指标[30]。本研究纳入了 9 篇包括全球各地女性接种预防性 HPV 疫苗的研究, 结果显示接种疫苗后在 PPE 人群中对 HPV 相关的 CIN2+ 保护作用  $RR=0.06$ , 95%  $CI$ : 0.02~0.18,  $p<0.01$ , 即预防性疫苗对完成全程接种的女性保护效果为 94%。HPV 持续感染 12 个月的  $RR=0.04$ , 95%  $CI$ : 0.03~0.06,  $p<0.01$ , 即预防性疫苗对女性 HPV 持续感染的保护效力可达 96%。且本研究纳入文献随访时间平均为 6.38 年, 最长随访可达 11 年, 展示出了疫苗的长期保护效力。另有国际多中心研究也证明了疫苗对预防 HPV 相关的 CIN+ 长达 14 年的保护性[31]。

本研究有一定的局限性。(1)没有探讨对男性的保护效力。研究表明预防性疫苗对男性也具有保护效力, 可预防男性外部生殖器感染和病变[32, 33], 由于男性和女性感染结局指标不同, 没有纳入有关男性研究的数据; (2)缺乏安全性指标。纳入文献对疫苗接种后的不良事件结局指标不同, 无法进行亚组分析疫苗安全性。但研究表明虽然接种疫苗后有红肿、瘙痒和发热等不良反应, 但疫苗耐受性良好, 安全性得到验证[22, 34]; (3)纳入文献中有 3 篇 RCT 研究对照组注射了四价 HPV 疫苗, 可能存在选择偏倚; (4)女性有 30 岁的年龄跨度, 随访时间有近 7 年的时间跨度, 可能存在信息偏倚或混杂偏倚。但本研究纳入文献质量较高, 大多为国际多中心随机对照双盲试验, 有较高的

参考价值。

综上所述, 接种人乳头瘤病毒疫苗的女性 HPV 持续感染率和相关宫颈、阴道及外阴发病率更低, 对人乳头瘤病毒预防和保护效果高于未接种女性, 可降低宫颈癌癌前病变的风险。应推广 HPV 疫苗知晓率, 加强预防接种程序, 扩大疫苗接种覆盖率, 降低 HPV 相关感染和疾病的发病率。

## 5 结论

全球宫颈癌发病率逐年上升, 而接种 HPV 疫苗可以有效预防感染的发生。相比于没有接种 HPV 疫苗的女性来说, 接种 HPV 疫苗的女性持续感染发病率更低, HPV 相关宫颈、阴道及外阴疾病发病率更低, 长期大量的随访结果表明, 无论是二价、四价和九价疫苗都具有长期保护性, 保护效力较高。

## 参考文献

- [1] SZYMONOWICZ K A, CHEN J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers [J]. *Cancer biology & medicine*, 2020, 17(4): 864-878.
- [2] 中华预防医学会疫苗与免疫分会. 子宫颈癌等人乳头瘤病毒相关疾病免疫预防专家共识 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(8): 761-803.
- [3] JOURA E A, GIULIANO A R, IVERSEN O-E, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women [J]. *The New England journal of medicine*, 2015, 372(8): 711-723.
- [4] 陈汶. 人乳头瘤病毒疫苗安全性研究的新进展 [J]. *中华预防医学杂志*, 2021, 55(03): 428-434.
- [5] 周旭, 岳雅清, 贾荣霞, 等. 预防性人乳头瘤病毒疫苗免疫接种研究进展 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2020, 34(05): 567-572.
- [6] 杨旭梅, 金蓉蓉, 周慧玲, 等. HPV 疫苗研究进展及推广接种过程中的影响因素 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2021, 15(03): 218-223.
- [7] WHEELER C M, SKINNER S R, DEL ROSARIO-RAYMUNDO M R, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study [J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2016, 16(10): 1154-1168.



- [8] HUH W K, JOURA E A, GIULIANO A R, 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* (London, England), 2017, 390(10108): 2143-2159.
- [9] RUIZ-STERMBERG Á M, MOREIRA E D, RESTREPO J A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women [J]. *Papillomavirus research* (Amsterdam, Netherlands), 2018, 5: 63-74.
- [10] GARLAND S M, PITISUTTITHUM P, NGAN H Y S, et al. Efficacy, Immunogenicity, and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine: Subgroup Analysis of Participants From Asian Countries [J]. *The Journal of infectious diseases*, 2018, 218(1): 95-108.
- [11] GIULIANO A R, JOURA E A, GARLAND S M, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population [J]. *Gynecologic oncology*, 2019, 154(1): 110-117.
- [12] WEI L, XIE X, LIU J, et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus vaccine against persistent infection and genital disease in Chinese women: A randomized, placebo-controlled trial with 78-month follow-up [J]. *Vaccine*, 2019, 37(27): 3617-3624.
- [13] ZHU F-C, HU S-Y, HONG Y, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in Chinese women aged 18-25 years: End-of-study results from a phase II/III, randomised, controlled trial [J]. *Cancer medicine*, 2019, 8(14): 6195-6211.
- [14] QIAO Y-L, WU T, LI R-C, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of an Escherichia coli-Produced Bivalent Human Papillomavirus Vaccine: An Interim Analysis of a Randomized Clinical Trial [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2020, 112(2): 145-153.
- [15] PORRAS C, TSANG S H, HERRERO R, et al. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2020, 21(12): 1643-1652.
- [16] 杨丽, 王静, 马彩玲. 预防性 HPV 疫苗预防宫颈癌有效性和安全性 Meta 分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(09): 719-727.
- [17] HARPER D M, NIEMINEN P, DONDERS G, et al. The efficacy and safety of Tipapkinogen Sovacivec therapeutic HPV vaccine in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3: Randomized controlled phase II trial with 2.5 years of follow-up [J]. *Gynecologic oncology*, 2019, 153(3): 521-529.
- [18] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.
- [19] BRUNI L, DIAZ M, BARRIONUEVO-ROSAS L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis [J]. *The Lancet Global health*, 2016, 4(7): e453-463.
- [20] PETROSKY E, BOCCHINI J A, HARIRI S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices [J]. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*, 2015, 64(11): 300-304.
- [21] GUEVARA A, CABELLO R, WOELBER L, 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.
- [22] KJAER S K, NYGÅRD M, DILLNER J, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries [J]. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2018, 66(3): 339-345.
- [23] 张继红, 腾国伟, 斗智, 等. 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 [J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(04): 491-496.
- [24] VILLA L L, COSTA R L R, PETTA C A, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2005, 6(5): 271-278.
- [25] PAAVONEN J, JENKINS D, BOSCH F X, et al. 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 [J]. *Lancet* (London, England), 2007, 369(9580): 2161-2170.
- [26] SKINNER S R, SZAREWSKI A, ROMANOWSKI B, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study [J]. *Lancet* (London, England), 2014, 384(9961): 2213-2227.
- [27] 滕秋丽, 牛茂源, 刘玉莹, 等. HPV 感染对男性的危害与 HPV 疫苗接种对男性的保护 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(04): 507-514.

- [28] 赵爽, 赵方辉. HPV 治疗性疫苗研究进展 [J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(05): 556-560.
- [29] BONJOUR M, CHARVAT H, FRANCO E L, et al. Global estimates of expected and preventable cervical cancers among girls born between 2005 and 2014: a birth cohort analysis [J]. The Lancet Public health, 2021, 6(7): e510-e521.
- [30] 庞晓庆, 郝敏, 赵卫红, 等. 宫颈上皮内瘤变管理的进展 [J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(03): 181-185.
- [31] KJAER S K, NYGÅRD M, SUNDSTRÖM K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries [J]. EClinicalMedicine, 2020, 23: 100401.
- [32] GOLDSTONE S E, GIULIANO A R, PALEFSKY J M, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. The Lancet Infectious diseases, 2022, 22(3): 413-425.
- [33] MIKAMO H, YAMAGISHI Y, MURATA S, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study [J]. Vaccine, 2019, 37(12): 1651-1658.
- [34] 李广, 秦逸飞, 黄莉声, 等. 九价 HPV 疫苗安全性的 meta 分析 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(12): 905-909.

## 作者简介

石雪洋

1997 年生, 在读硕士研究生. 研究方向为病毒相关疾病致病机制.

E-mail: shixueyang66@163.com