

当前已发表的单剂次HPV疫苗接种证据的技术性综述



Photo: PATH/Gabe Bienczycki

导论

预防性人乳头瘤病毒（HPV）疫苗获得上市许可已超过10年，最初推荐6个月完成三剂次接种方案，后续对15岁以下人群推荐两剂次方案。世界卫生组织（WHO）免疫战略咨询专家组（SAGE）对证据进行审查后，于2014年推出了减少剂次接种方案。现有证据表明，单剂次HPV疫苗对HPV感染的保护与多剂次方案相当。因此，SAGE于2022年6月发布了针对9–20岁的女孩和年轻女性接种一剂或两剂HPV疫苗的更新建议。

单剂次HPV疫苗评估联盟的成立是为了整理和综合现有证据，并评估有关单剂次HPV疫苗接种可能性的新数据。2018年以来，联盟对当前已发表的单剂次HPV疫苗接种证据进行了证据审查，包括来自效力试验、免疫原性研究、观察性研究及数学影响模型的数据。联盟还就这些证据的优势及其仍然存在的差距进行了评述。联盟的目标是评估这些证据，为全球政策讨论和项目指导提供信息，并提高对其影响力的认识和理解。

本综述概括介绍了第4期证据审查的情况，详见 path.org/singledosehvp。

HPV相关疾病和宫颈癌的负担

持续性感染HPV引起的浸润性宫颈癌是一个重大公共卫生问题，尤其在中低收入国家（LMIC）¹。2020年，国际癌症研究机构（IARC）估计全球每年有近605,000例新发宫颈癌病例和超过341,000例宫颈癌相关死亡病例，其中85%以上的浸润性病例发生在中低收入国家²。在制定了有效宫颈癌筛查计划的情况下，宫颈癌的发病率和死亡率显著降低^{3,4}。然而，在许多中低收入国家，筛查计划尚未实施到位或实施范围有限，女性发现宫颈癌时往往处于晚期，导致相关发病率和死亡率很高。

2020年11月，WHO启动了加速消除宫颈癌这一公共卫生问题的全球战略，到2030年实现下列目标：（1）90%的女孩在15岁之前完成HPV疫苗接种；（2）70%的妇女在35岁和45岁之前接受宫颈癌筛查；（3）90%确诊宫颈疾病的妇女得到治疗⁵。2019年，据估计全球适龄女性人群中只有15%完全接种了HPV疫苗⁵。

HPV疫苗

现在可以通过接种四种上市HPV疫苗中的一种来进行宫颈癌的一级预防（表1）。这些疫苗对预防疫苗基因型HPV持续性感染非常有效，而HPV持续感染是发生宫颈癌和相关宫颈病变的必要前提⁶。

表1：已上市HPV疫苗总览

商品名	Cervarix™ ^a	GARDASIL® ^b	GARDASIL®9 ^b	Cecolin® ^c
制造商	比利时葛兰素史克生物制品公司	美国默克公司	美国默克公司	厦门万泰沧海生物技术有限公司
包含的HPV VLPs	16型、18型	6型、11型、16型、18型	6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型、58型	16型、18型
接种方案 ^d (2剂)	0月、6–12个月	0月、6–12个月	0月、6–12个月	0月、6个月
接种方案 ^d (3剂)	0月、1个月、6个月	0月、2个月、6个月	0月、2个月、6个月	0月、1个月、6个月

注：HPV：人乳头瘤病毒；VLP：病毒样颗粒。

a Cervarix为比利时葛兰素史克生物制品公司旗下商标。

b Gardasil和Gardasil9为美国默克公司旗下注册商标。

c Cecolin为中国厦门万泰沧海生物技术有限公司旗下注册商标。

d 在一些国家，这些疫苗也获批准用于男孩，接种剂次方案与女孩相同。

采用两剂次方案时，HPV疫苗显示出强烈的免疫应答，非劣于三剂次方案，而后者已被证明对HPV感染和HPV相关疾病具有保护作用。

根据当前单剂次HPV疫苗接种与未接种疫苗和多剂次方案相比在免疫原性、效力及有效性方面的证据，WHO免疫战略咨询专家组于2022年6月推荐了优化后的HPV疫苗接种计划⁷，如下所示：

- 9–14岁女孩（首要目标人群）推荐单剂次或两剂次接种方案。
- 15–20岁年轻女性推荐单剂次或两剂次接种方案。
- 21岁以上女性推荐两剂次接种方案，两剂间隔6个月。
- 免疫功能低下的个体（包括艾滋病毒感染者），推荐接种三剂次（如果可行）或至少接种两剂次（当三剂次不可行时）。

SAGE敦促各国为9至14岁女孩这一首要目标群体引入HPV疫苗，并在可行和可负担的情况下，通过18岁以下多年龄队列接种，优先为年龄较大和错过接种的女孩补种疫苗⁸。

单剂次HPV疫苗可简化交付并降低免疫规划成本，为当前各国免疫规划增加新的选择。对于因财政、物流困难或其它障碍而延迟引入HPV疫苗的中低收入国家，单剂次接种方案可加速将HPV疫苗引入到国家免疫规划。单剂次HPV疫苗接种还有助于降低最近出现的供应短缺的可能性，并缓解交付方面的困难，如新冠疫情带来的各种挑战。

关于单剂次HPV疫苗的当前证据

本期审查的证据来源包括可公开获得的、经过同行评审的科学出版物，如下所示：

- 基于疫苗免疫反应和病毒学信息，单剂次HPV疫苗保护作用的生物学原理。
- 来自临床试验的单剂次HPV疫苗的保护效力、保护效果和免疫原性。
- 来自疫苗上市后的保护效果、免疫原性评估以及其他观察性研究的数据。
- 有关减少剂次HPV疫苗接种方案的影响的数学模型。

单剂次HPV疫苗接种的原理

充分的证据表明，三种获得广泛上市许可的HPV疫苗产生的抗体应答强烈、一致且持久⁹。健康年轻女性的血清转化率几乎达100%。青春期前女孩和男孩的应答则更加强烈⁹⁻¹¹。现在观察到接种疫苗后长达10年的抗体应答稳定性，对于亚单位疫苗是前所未有的^{12,13}。单剂次疫苗接种也观察到这种抗体应答模式^{14,15}。

HPV疫苗的临床试验

伦敦卫生与热带医学院（LSHTM）的研究人员与合作人员对1999年1月1日至2018年8月14日期间发表的文献进行了系统性审查¹⁶。随后还进行了搜索，以确定2018年8月14日至2022年2月4日期间可用的相关文章。本期系统性审查专门用于确定随机入组的受试者接种单剂次HPV疫苗与未接种者或多剂次接种者进行比较的临床试验，以及其他接种方案的试验，其中有些受试者由于未能完成多剂次接种而仅接受了单剂次接种。从数据库和手动搜索结果中找出6523条唯一记录，从中确定7篇文章并将其纳入本期审查。2021年和2022年的更新搜索确定了另外3篇相关文章，描述了嵌套在临床试验中的观察性评估。因此，总共确定10篇报告了单剂次HPV疫苗接种结果的文献。在开展本期系统性审查时，尚未获得一剂次HPV疫苗接种方案与源自专门设计的随机对照试验的两剂次或三剂次方案相比的免疫原性、保护效力或保护效果的数据。一项针对美国10名女性的小型随机研究前瞻性地为受试者分配接种单剂次HPV疫苗，与未接种疫苗者进行比较，以评估具有自然免疫证据的女性在接种单剂次HPV疫苗后的抗体应答是否得到改善。该研究得出结论：单剂次HPV疫苗接种确实增强了现有的自然免疫力¹⁷。审查中确定的其他9篇文献描述了来自随机对照试验的观察性数据，其中有些受试者未能完成分配好的两剂次或三剂次接种方案。所有9份报告均来自嵌套在三项临床试验中的观察性研究：3篇文献基于IARC印度HPV试验¹⁸⁻²⁰，5篇文献基于哥斯达黎加疫苗试验（CVT）²¹⁻²³，以及1篇文献基于CVT试验和青少年乳头状瘤抗癌试验（PATRICIA）²⁴的整合数据。由于接种的HPV疫苗剂次（即单剂次与其他接种方案的比较）并非随机分配，这些研究产生的数据被视为观察性数据。最近发表了两项单剂次HPV疫苗接种前瞻性随机试验，本综述也将其纳入其中。本期系统性审查并未抓取到这两项试验，因为当时在搜索最新数据库时，它们尚未发表经过同行评审的可用数据。这些研究，即肯尼亚单剂次HPV疫苗效力试验（KEN SHE）²⁵和坦桑尼亚女孩接种两种HPV疫苗的剂次减少免疫桥接和安全性研究（DoRIS）^{26,27}，率先报告了前瞻性随机入组并接种一剂HPV疫苗的受试者与对照组（KEN SHE试验为活性对照疫苗；DoRIS试验为两剂次或三剂次HPV疫苗）进行比较的研究结果。KEN SHE是首个报告保护效力数据的随机试验，而DoRIS则率先报告了随机接种单剂次HPV疫苗的个体的免疫原性数据。

来自临床试验的保护效力数据

单剂次HPV疫苗接种的最具影响力的保护效力数据来自2018年启动的KEN SHE试验，并得到从哥斯达黎加（CVT）和印度（IARC印度HPV试验）两项独立试验中获得的非随机观察性数据的进一步佐证，这两项试验分别于2004年和2009年启动。

KEN SHE试验是一项在肯尼亚开展的多中心随机对照双盲效力试验，将单剂次默克九价HPV疫苗（9vHPV）或葛兰素史克二价HPV疫苗（2vHPV），与非HPV疫苗对照组（单剂次脑膜炎球菌疫苗接种）进行比较²⁸。共招募2275名15至20岁性活跃的女性。

在第18个月，HPV 16型/18型改良意向治疗（mITT）队列共检出38例持续感染事件：2vHPV疫苗组和9vHPV疫苗组各1例，而脑膜炎球菌疫苗组则为36例。HPV疫苗组 HPV 16型/18型持续感染的发病率为0.17/100人年，而脑膜炎球菌疫苗对照组则为6.83/100人年。2vHPV的疫苗效力（VE）为97.5%

单剂次HPV疫苗接种预防新发HPV 16型/18型持续感染的保护效力达

98%

(95%置信区间 [CI]: 81.7%–99.7%, $p \leq 0.0001$) , 9vHPV的疫苗效力为97.5% (95%CI: 81.6%–99.7%, $p \leq 0.0001$) 。HPV 16/18/31/33/45/52/58型改良意向治疗队列检出33例持续感染事件: 9vHPV疫苗组4例, 脑膜炎球菌疫苗组29例。9vHPV疫苗 HPV 16型/18型/31型/33型/45型/52型/58型持续感染的发病率为1.03/100人年, 而脑膜炎球菌疫苗组则为9.42/100人年。9vHPV针对HPV 16型/18型/31型/33型/45型/52型/58型的疫苗效力为88.9% (95%CI: 68.5%–96.1%, $p < 0.0001$)²⁸。

KEN SHE试验目前仍在进行中, 将对受试者继续进行效力随访直至接种疫苗后满36个月。

CVT试验由美国国家癌症研究所和哥斯达黎加生物医学研究机构共同开展。这是一项以社区为基础的随机III期临床试验, 在HPV疫苗获得上市许可之前就已启动; 该试验还包括另外一项长期随访研究。共招募7466名18至25岁女性, 随机接种葛兰素史克2vHPV疫苗或对照甲型肝炎疫苗, 随机比例为1:1, 采用三剂次接种方案, 分别在0、1和6个月时接种。在这些女性中, 20%没有完成三剂接种。对受试者每年至少随访一次, 持续4年²⁹。该研究的随机盲法阶段结束时, HPV组大多数受试者都加入了自首剂接种起为期11年的非盲长期随访。另招募了一个仅筛查的新对照组, 其在确定HPV感染风险的重要特征上与HPV组有相似之处³⁰。

初次接种疫苗后四年, 以持续12个月或更长时间的累积HPV感染作为研究终点, 接种一剂葛兰素史克2vHPV疫苗的保护效力与三剂次疫苗相当¹⁷。将HPV组与对照组比较, 首次接种时HPV 16型或18型HPV DNA阴性的女性受试者预防至少持续6个月的HPV 16型或18型感染的4年期效力如下: 三剂84% (95%CI: 77%–89%); 两剂81% (95%CI: 53%–94%); 一剂100% (95%CI: 79%–100%)。

结果表明, 自初次接种起, 针对HPV 16型和18型的保护期由4年延长至7年。此外, CVT试验发现在初次接种HPV疫苗后7年, 三剂组 (2.3%; 95%CI: 1.8%–3.1%)、两剂组 (0、6个月方案; 0.0%; 95%CI: 0.0%–3.7%; $p = 0.26$, 与三剂相比) 与一剂组 (1.5%; 95%CI: 0.3%–4.8%; $p = 0.77$, 与三剂相比) 的HPV 31型、33型及45型的感染率相似³¹。

经过11年的随访, 在预防HPV 16型或18型流行感染方面, 女性受试者接种三剂的疫苗效力为80% (95%CI: 70.7%–87.0%), 接种两剂的效力为84% (95%CI: 19.5%–99.2%), 接种一剂的效力为82% (95%CI: 40.2%–97.0%)。对HPV 31型、33型及45型的部分保护作用持续存在。重要的是, 接种疫苗与未接种疫苗的女性感染未受保护的HPV型别的情况相似, 表明HPV感染率的差异不能归因于生殖器HPV暴露的差异^{21,23,30}。

葛兰素史克2vHPV疫苗的单剂次接种的保护效力在其举办的PATRICIA试验中同样得到体现。对入组CVT和PATRICIA试验队列的12,013名15至25岁女性进行了综合事后分析, 将接种少于推荐剂次的女性与完成三剂疫苗接种的女性进行比较。结果表明, 在中位随访4年中, 接种一剂、两剂或三剂葛兰素史克2vHPV疫苗, 预防疫苗型持续性感染的效力没有差异²⁴, 从而独立地证实了CVT试验中的原始观察结果。

无论采用何种剂次方案 (1剂、2剂或3剂), 疫苗效力相当

IARC印度HPV试验是一项多中心整群随机试验, 对两剂与三剂四价HPV (默克4vHPV) 疫苗的效力进行评估比较。最初的研究设计拟招募2万名10至18岁的女孩, 随机分配接种两剂或三剂疫苗。然而, 由于不相关的事件, 该研究于2010年4月暂停, 导致一些受试者未能全部完成或未能按时完成原本分配的疫苗接种方案。但是, 这些受试者仍得到继续随访以评估效力。这意味着, 该研究在暂停前已招募17,739名女孩, 有四组疫苗接种者: 4348名女孩 (25%) 接种三剂 (根据接种方案); 4979名 (28%) 接种两剂 (按照0、6个月接种方案); 3452名 (19%) 未履行原方案而只接种两剂 (间隔约2个月); 4950名 (28%)

未履行原方案而只接种一剂。未履行组是指那些无法完成原本分配的疫苗接种方案的女孩。接受随访的受试者按照方案继续随访, 没有再次接种疫苗²⁰。在所有接种疫苗的研究组中, 接种疫苗后10年HPV 16型/18型持续性感染事件的发生率均较低, 而且与未接种疫苗的对照组相比, 接种疫苗者显著降低。一剂组 (0.0%, 95%CI: 0.0%–0.3%)、两剂组 (0.1%, 95%CI: 0.1%–0.4%) 和三剂组 (0.1%, 95%CI: 0.0%–0.4%) 各有一名受试者检出持续10个月或更长时间的HPV 16型/18型感染, 相比之下, 未接种疫苗的对照组则有32例 (2.5%, 95%CI: 1.7%–3.6%)。调整疾病风险评分后, 一剂疫苗对预防HPV 16型/18型持续感染的疫苗效力为95.4% (95%CI: 85.0%–99.9%), 两剂为93.1% (95%CI: 77.3%–99.8%), 三剂为93.3% (95%CI: 77.5%–99.7%)²⁰。在符合宫颈癌筛查条件的女性中, 未发现HPV 16型/18型阳性CIN2或CIN3或浸润性宫颈癌病例。相比之下, 在未接种疫苗的对照组中发现3例HPV 16型/18型阳性CIN2和CIN3病例。在对照组中发现了1例浸润性宫颈癌, 但与HPV 16型/18型无关²⁰。

DoRIS试验^{26,27}对接种单剂次HPV疫苗后的免疫原性证据进行了评估，CVT试验³¹和IARC印度HPV试验²⁰也进行了相关评定。

DoRIS试验是一项非盲、随机、对照的免疫原性和免疫桥接试验，对坦桑尼亚9至14岁女孩接种一剂、两剂与三剂默克9vHPV疫苗或葛兰素史克2vHPV疫苗进行比较。共同主要试验目的是：（1）确定在疟疾流行地区，9至14岁艾滋病病毒阴性女孩在接种单剂次HPV疫苗后产生的免疫应答是否非劣于接种两剂和三剂；

（2）证明与以往接种过一剂疫苗的10至25岁女性历史队列（其疫苗效力已得到证实）相比，任何一种疫苗的单剂次方案在第24个月时的HPV 16型/18型抗体几何平均滴度（GMTs）的非劣效性。

总计招募930名女孩。在第24个月，与接种两剂或三剂疫苗相比，接种一剂后抗HPV 16型抗体的血清转化率的非劣效达到标准。尽管抗HPV 18型抗体的血清转化率未达到非劣效标准，但两种疫苗的单剂次组≥98%女孩在第24个月时抗HPV 18型抗体呈阳性。与多剂次组相比，单剂次组HPV 16型/18型抗体滴度较低。然而，在两种疫苗的HPV 16型或HPV 18型的几何平均抗体亲和力指数上，一剂次、两剂次与三剂次方案之间并无差异²⁶。

对于免疫桥接目的，选择CVT和IARC印度HPV试验，是因为它们是仅有的对一剂次方案进行评估（尽管并未随机）并长期（9–11年）进行效力随访的两项大规模研究。DoRIS试验单剂次接种人群的抗体水平更高，并且非劣于CVT试验单剂次2vHPV接种人群的抗体水平，HPV 16型的GMT比率（DoRIS试验/CVT试验）为1.30（95%CI: 1.00–1.68），HPV 18型为1.23（95%CI: 0.95–1.60）；同时也非劣于印度试验单剂次4vHPV接种人群的抗体水平，HPV 16型的GMT比率（DoRIS试验/IARC印度试验）为2.05（95%CI: 1.61–2.61），HPV 18型为2.57（95%CI: 2.02–3.27）²⁷。计划对DoRIS试验和KEN SHE试验开展进一步的免疫桥接。

在CVT试验中，首剂接种后4年，接种单剂次疫苗的女性达到100%的血清转化，并且HPV 16型和HPV 18型抗体滴度（通过酶联免疫吸附试验[ELISA]评估）显著高于自然感染的未接种疫苗的女性³¹。无论剂次如何，HPV 16型或18型抗体水平在第4年和第11年期间没有出现质的下降，尽管与两剂次和三剂次相比，一剂次的抗体滴度在统计学上仍然显著较低。一剂次的抗体滴度约为接种三剂次女性的滴度的四分之一，但在接种后长达11年内仍保持稳定²²。HPV 16型病毒样颗粒抗体亲和力是衡量抗体应答质量的指标，在第4年和第7年对其进行测量。抗体亲和力随着HPV疫苗接种剂次的增加而提高，但在第4年与第7年期间，剂量水平内的亲和力保持稳定³¹。

在IARC印度HPV试验中，各研究组所有接种疫苗的女孩在接种后均出现抗HPV 16型和18型的血清转化，并且在第48个月时，无论接种剂次如何，都保持血清阳性¹⁹。在第18个月时，一剂次组的HPV 16型和18型的几何平均亲和力指数值非劣于三剂次接种组¹⁵。一剂次可诱导产生可检出浓度的抗HPV16型和18型中和抗体，但抗体浓度低于两剂次或三剂次。

来自临床试验数据的单剂次HPV疫苗接种证据的优势和局限性

来自临床试验的单剂次HPV疫苗接种证据有以下优势：

- KEN SHE和DoRIS试验是首批单剂次HPV疫苗接种前瞻性随机试验。单剂次与对照组的前瞻性分配显著降低了许多观察性研究中出现的偏倚风险。
- KEN SHE试验是一项安慰剂对照盲法试验，将宫颈部位HPV持续感染作为主要结果指标进行评估，得以直接测量疫苗效力（VE）。
- KEN SHE和DoRIS试验评估了葛兰素史克2vHPV疫苗和默克9vHPV疫苗。
- 所有试验（KEN SHE、DoRIS、CVT和IARC印度HPV试验）都具有受试者高保留率和实验室盲法。
- CVT和IARC印度HPV试验在疫苗接种后较长时间内对保护效力和免疫原性进行了多次测量。
- CVT试验在随机阶段结束时招募了一个平行对照组，并进行了深入分析，以排除大量潜在的偏倚和混杂因素，这些因素与仅接种单剂次疫苗的女性所共有的基本特征相关。IARC印度HPV试验的后期分析得到未接种疫苗对照组的佐证，得以比较HPV感染结果并控制随访人数。

数据表明，单剂次
HPV疫苗的效力可能
适用于其他地区的

9-14

岁目标群体

与自然感染相比，单剂次
HPV疫苗接种可诱导

10

倍抗体水平

- IARC印度HPV试验的样本量很大，涵盖所有研究组（包括单剂次组）。由于停止随机化，受试女性未选择减少剂次。

来自随机对照试验的单剂次HPV疫苗接种证据也存在一些局限性：

- KEN SHE试验没有将单剂HPV疫苗接种与多剂方案进行比较，但一剂预防HPV持续感染事件的保护效力约为98%。
- CVT和IARC印度HPV试验提供了嵌套在临床试验中的观察性评估，受试者没有被专门随机分配进行单剂次HPV疫苗接种。
- CVT和PATRICIA试验，接种单剂次葛兰素史克2vHPV疫苗的女性群体相对较小。
- 尽管IARC印度HPV试验最初是一项随机试验，但在试验招募停止后，无法维持原有的剂次随机化。不同疫苗剂次队列在年龄上具有可比性，并且非疫苗型HPV发病均衡，但入组时多个社会人口因素存在差异¹⁸。出于文化原因，仅测量了已婚妇女的临床结果，这降低了分析的样本量。未接种疫苗队列是通过选择与已婚受试者匹配的已婚女性而在事后创建的，无法排除在选择该队列时存在的偏倚。

部分接种人群的非临床试验免疫原性研究

联盟全面审查了已发表文献，旨在对一剂与两剂或三剂HPV疫苗（任何接种方案）或与未接种HPV疫苗进行接种后产生的细胞或体液免疫原性的数据比较。截至2020年8月，已有11篇发表文章报告了接种单剂次HPV疫苗后的免疫原性结果：乌干达、荷兰及蒙古各1篇；美国两篇；加拿大和斐济各3篇³²⁻⁴²。

在所有研究中，由于未完成预期的多剂次接种方案，单剂次受试者仅接种了一剂HPV疫苗。所有研究都检测了HPV疫苗所针对的HPV基因型的结合抗体和/或中和抗体的血清阳性率；除美国国防部开展的研究外，其他所有研究都检测了抗体水平。但是，评估的时间点和采用的方法因研究而异。两项研究评估了细胞免疫原性结果：斐济和荷兰研究。

综合来看，这些研究表明，随着时间的推移，单剂次HPV疫苗接种会诱导高血清转化率和对疫苗型HPV持续的血清阳性。在青少年的几项研究中，接种一剂HPV疫苗后的几何平均滴度低于接种两剂或三剂。但是，尚未确定足以提供保护的最低抗体滴度，因此这些差异的临床相关性尚不明确，在一剂组中观察到的低抗体水平可能仍然对HPV感染具有保护作用。单剂次的几何平均滴度明显高于自然感染。斐济和加拿大的研究通过HPV疫苗激发剂量后产生的体液回忆应答对免疫记忆进行了测量，结果表明先前接种过至少一剂疫苗的所有受试者都存在显著的免疫记忆。

美国儿童艾滋病队列研究（PHACS）和美国国防部（DoD）研究分别将现有证据扩展到感染或暴露于艾滋病毒的人群和老年女性。有趣的是，PHACS研究发现，在感染或暴露于艾滋病毒的受试者中，接种过一剂、两剂或三剂疫苗者的血清阳性率和抗体滴度并未存在显著差异。在DoD研究中，17至26岁血清阴性的女性的血清转化率非常高（接近100%），且不同疫苗接种剂次间也未见差异。

接种疫苗6年后，无论接种剂次如何，斐济研究亚组默克4vHPV疫苗接种者在体内均可检测到细胞免疫反应。HPV 16型特异性应答在各剂次组间总体相似，但与三剂次组相比，一剂次组或两剂次组中一些HPV 18型特异性应答较低。接种一剂葛兰素史克2vHPV疫苗后，不同剂次组间的细胞免疫反应（HPV 16型和HPV 18型特异性应答）大多相似。荷兰研究发现，随着疫苗接种剂次的增加，记忆B细胞和T细胞反应的幅度趋向增加。但是，对于体液分析，这些细胞免疫结果的临床意义尚不清楚。

部分接种人群的非试验免疫原性研究的优势和局限性

部分接种人群的非试验免疫原性研究具有以下优势：

- 一些研究采用与既往HPV疫苗临床试验相同的实验室检测方法来评估免疫应答，得以与成年女性接种单剂次HPV疫苗的临床试验所报告的抗体滴度进行比较，其保护效力已得到证实。
- 一些研究设立了较长的随访期，旨在评估首剂疫苗接种后24个月观察到的免疫原性平台期。
- 如果研究包括未接种HPV疫苗的受试者，则其抗体滴度低于单剂次接种者。此外，这些免疫原性研究结果显示三剂次、两剂次及一剂次接种人群的抗体滴度高于既往HPV疫苗临床试验中自然感染的女性。
- 美国PHACS研究提供了一组艾滋病病毒阳性青少年（一直缺乏数据）的数据，而DoD研究则提供了年龄较大的女性接种疫苗与其他免疫原性研究进行比较的数据。

这些研究具有以下局限性：

- 这些研究都不是随机对照试验，因此参与人员可能因剂次组而异。此外，在所有研究中，单剂次接种人群是指那些没有完成多剂次接种方案的人员。
- 乌干达和斐济研究均未报告性行为的数据，但乌干达研究中所有女孩在接种疫苗时的年龄均为10或11岁，在这种情况下，她们不太可能在接种前发生感染。美国PHACS研究确实报告了性活动和首次性行为年龄的数据，但数据并未按接种剂次进行分层。
- 魁北克开展的首项研究仅包括一组受试者，所有受试者都接种了单剂次默克4vHPV疫苗和一剂默克9vHPV疫苗加强针。因此，无法对该研究中未接种疫苗个体或多剂次接种者进行免疫应答的比较。
- 在荷兰研究中，一剂次和两剂次受试者在接种疫苗时的年龄为12岁，而三剂次受试者的接种年龄为16岁。因此，一剂次或两剂次与三剂次间的免疫应答差异可能小于各组在年龄上具有可比性时的差异。
- 蒙古研究未对单剂次HPV疫苗接种与多剂次方案进行比较。
- 除美国DoD研究外，其他所有研究的样本量都相对较小，尤其是单剂次组的样本量。
- 有几项研究仅在接种疫苗后的某个时间点测量了免疫反应，因此无法评估随时间变化的免疫反应动力学。

上市许可后疫苗保护效果评估及其他观察性数据

对截至2020年8月不同剂次HPV疫苗保护效果研究进行了系统性审查，最终确定了32项已发表的研究。该期审查的当前更新截至2021年9月，又额外确定了3项研究，合计35篇论文（总结在表2中）⁴³。除一项评估外，其他所有评估均在葛兰素史克2vHPV疫苗和/或默克4vHPV疫苗推荐的三剂次方案的背景下进行。其中一项研究评估了推荐的两剂次方案的保护效果。

从论文中提取主要研究特征，包括研究设计、研究人群在接种疫苗和结果评估时的年龄、病例定义、统计分析以及缓冲期（疫苗接种与结局计数间的延迟时间）的使用信息。衡量的主要结果是HPV疫苗接种对HPV感染（9篇文章）、肛门生殖器疣（10篇文章）或宫颈异常（16篇文章）的保护效果，对接种零剂、一剂、两剂或三剂疫苗的个体之间HPV相关终点的发生率或感染率进行了比较。如果疫苗作为随机对照试验的一部分进行接种（如临床试验的事后评估），则此类研究被排除在外。

HPV感染率

确定了9项研究，报告了疫苗对降低疫苗型（HPV 16型或18型或HPV 6型、11型、16型或18型）流行感染的保护效果。其中3项研究来自苏格兰，在三剂次葛兰素史克2vHPV疫苗接种计划的背景下进行；1项来自荷兰，在两剂次葛兰素史克2vHPV疫苗接种计划的背景下开展；4项来自美国，还有1项来自蒙古，是在默克4vHPV疫苗接种计划的背景下进行的^{42,44-51}。

总体而言，9项研究中有7项在女性中开展。两项针对美国女性的研究发现，在全部或部分分析中，三剂次、两剂次与一剂次方案的保护效果相似^{48,50}。蒙古的研究入组了参加蒙古卫生部开展的默克4vHPV疫苗接种试点活动的女性⁴²。初次接种疫苗约6年后，该研究纳入118名仅接种单剂次疫苗的女孩以及一组357名未接种疫苗的女孩，在年龄上频数匹配。接种疫苗的女孩疫苗型感染率较低，调整后的感染率为0.08（95%；95%CI：0.01-0.56）。在苏格兰开展的3项研究中，第一项研究发现三剂次的保护效果具有统计学意义，但两剂次或一剂次则无⁴⁴。按照接种年龄进行分层分析，结果相似，只有三剂次的保护效果比较显著。第二项研究，作者选择了部分接种疫苗的女性⁴⁵。该项研究发现，三剂次、两剂次与一剂次的保护效果都具有统计学意义。但是，任何一项研究都未对三剂次与更少剂次的保护效果进行正式比较；三剂次、两剂次与一剂次疫苗接种的保护效果估计值的置信区间重叠。苏格兰的第三项研究采用与前两项研究相同的监测方法，但纳入了截至2015年的数据。研究发现，三剂次和两剂次（不包括一剂次）的保护效果具有统计学意义⁴⁶。荷兰的研究是在该国实施两剂次2vHPV方案后开展的，对12-13岁时接种疫苗的女孩进行了前瞻性随访，并自行采集阴道拭子以检测HPV DNA。两剂次预防HPV 16型/18型感染事件调整后的疫苗效力为84%（95%CI：27.0%-96.5%）⁵¹。在美国男性中开展的两项研究发现，至少接种一剂没有保护效果且不同剂次间的HPV感染率无差异^{47,49}。这两项研究接种疫苗的男性人数都很少；在其中一项研究中，几乎一半的受试者在接种疫苗的同一年龄或之前已开始性行为。

肛门生殖器疣

确定肛门生殖器疣的10项研究来自六个不同国家。所有研究都对接种年龄进行了校正或分层分析，有些研究能够根据教育水平或社会经济地位标志进行校正。最近的研究针对更多特征进行了校正，几项研究试图通过各种综合措施校正性行为。大多数两剂次疫苗接种者的接种间隔期为2个月。

这10项研究中有7项包括对三剂次、两剂次及一剂次疫苗接种与未接种疫苗间的比较。所有7项研究均发现，三剂次保护效果的点估计值最高，其中6项研究发现，虽然两剂次保护效果的点估计值较低次，但仍然显著。7项研究中有5项发现，一剂次具有显著的保护效果⁵²⁻⁵⁶。6项研究还对三剂次和两剂次进行了正式比较，发现在主要分析或不同缓冲期或两剂次间隔期的分析上，并未存在显著差异^{52,54,55,57-59}。有3项研究探讨了不同的缓冲期^{52,55,58}；其中1项研究显示，较长的缓冲期减少了三剂次与两剂次间的保护效果差异⁵²。在探索两剂次疫苗接种者剂次间隔的5项研究中^{54,55,57-58,59}，有3项研究发现更长的间隔期改变了保护效果估计值，或导致三剂次与两剂次间没有差异^{54,57,59}。

按接种年龄分层的所有6项研究均发现，接种年龄越小疫苗的保护效果越高，尽管这些差异并未全部经过正式验证^{52,55-57,59,60}。由于国家疫苗接种计划的结构性问题，有一项研究仅限于在14岁时接种疫苗的人群，研究发现不同剂次间有着相似的保护效果估计值⁵³。还有一项研究发现，在15至19岁接种疫苗的人群中，一剂、两剂与三剂间有着相似的保护效果点估计值⁵⁵。

宫颈细胞学和组织学异常情况

16项研究中有15项发现三剂次具有保护效果；8项研究发现两剂次具有一定的保护效果⁶¹⁻⁶⁸；还有7项研究发现一剂次在某些年龄组或较长缓冲期的分析中具有保护效果^{62-67,69}。大多数两剂次疫苗接种者的两剂接种间隔期为1个月或2个月。有5项研究探讨了剂次间的间隔期；其中，3项研究发现对保护效果估计值没有影响⁶⁵⁻⁶⁷，而一项研究发现，更长的间隔期减少了16岁及以下接种疫苗者在两剂次与三剂次间的差异⁷⁰，另一项研究仅探索了其中一个年龄组的间隔期⁶⁸。

有10项关于不同剂次保护效果评估的研究，是按照接种年龄、疫苗接种计划实施年龄或出生队列进行分层的，或仅限于更低的接种年龄；其中3项研究发现，在某些组中，一剂次、两剂次与三剂次具有显著的保护效果，且不同剂次间的点估计值相似^{63,65,66}。这些研究发表于2019年和2020年，来自丹麦、澳大利亚及美国。来自丹麦的研究是一项回顾性队列研究，采用关联的国家注册数据，仅限于16岁及以下疫苗接种人群。以CIN3+/原位腺癌为结局，与未接种疫苗相比，三剂、两剂和一剂的校正后发病率比相似。来自澳大利亚的研究是一项回顾性队列研究，以CIN2+为结局，所有剂次有着相似的校正后风险比（aHR）：三剂次为0.59（95%CI：0.54-0.65），两剂次为0.61（95%CI：0.52-0.72），一剂次为0.65（95%CI：0.52-0.81）。来自美国的研究是一项采用健康保险索赔数据库的回顾性匹配队列研究。在15-19岁接种疫苗的人群中，各剂次均有着相似的风险比（HR），三剂次为0.66（95%CI：0.55-0.80），两剂次为0.72（95%CI：0.54-0.95），一剂次为0.64（95%CI：0.47-0.88）。另一项研究发现，按接种年龄分层时不同剂次间有着相似的点估计值，但只有三剂次的保护效果更加显著⁷⁰。在其余6项研究中，部分或全部剂次组间的保护效果的差异仍然存在^{62,64,67-69,71}。

上市许可后观察性研究数据的优势和局限性

观察性研究数据的优势包括研究规模、一些研究的缓冲期数据以及剂次间隔期的一些信息。一些研究按接种年龄分层，或仅限于对在较低年龄时接种疫苗的人群进行分析。

在解释发现成果时，应考虑可用的上市后研究的重要劣势及注意事项，具体如下：

- 除一项外，其他所有上市后研究均在三剂次推荐方案的背景下开展。接种过一剂或两剂的女孩，与完成推荐接种方案的女孩有所不同。由于这些差异，接种较少剂次的女孩可能更容易发生HPV感染事件或有HPV流行感染史。这导致偏向于下述结果：与一剂次或两剂次相比，三剂次的保护效果更高。
- 在三剂次推荐方案背景下开展的上市后研究中，接种两剂疫苗的大多数人按照0和1个月或0和2个月的间隔期进行接种。但是，免疫原性研究发现，当两剂间隔约6个月时，两剂次的保护效果非劣于三剂次^{11,72,73}。研究认为，更长的间隔期能够使B细胞成熟，而第二次疫苗接种则作为加强针发挥作用。
- 大多数回顾性研究无法确定在接种疫苗时已经感染HPV的个体。由于这些研究中接种一剂次或两剂次疫苗的女孩在接种时通常年龄较大，因此，接种时的流行感染情况可能会偏向于下述结果：少于三剂次疫苗保护效果更低。

从最近确定的一些研究中得出不同剂次保护效果的重要发现，这些研究按接种年龄分层或仅限于在低龄时接种疫苗者。连同第一期审查中一项仅限于在较低龄群体接种疫苗者的研究⁵³，这些研究发现一剂次具有较高的保护效果或一剂次、两剂次与三剂次间的保护效果相似。这些研究克服了早期研究的一些局限性，可能纳入了更多在接种疫苗时就已经感染HPV的女性。继续对未来发表的不同剂次疫苗保护效果的研究报告进行审查很重要，因为研究能够将分析重点放在青春期早期接种疫苗的人群。

减少剂次方案的影响的数学建模

对葛兰素史克2vHPV疫苗、默克4vHPV疫苗及默克9vHPV疫苗减少剂次策略（从三剂减为两剂）建模有关的数量有限的已发表研究进行了审查，以确定与减少剂次的影响及其成本效益相关的关键因素。具体而言，有四项已发表的分析解决了在高收入地区将三剂次减为两剂次的问题，其中三项使用葛兰素史克2vHPV疫苗或默克4vHPV疫苗，另一项使用默克9vHPV疫苗⁷⁴⁻⁷⁷。这些分析探讨了：（1）保护持久性的影响，两剂次的保护持久性与三剂相当或更短；（2）质量调整寿命年；（3）宫颈癌发病率的降低情况。

采用适用于英国（英国公共卫生模型）和加拿大（基于个体的HPV疫苗接种和筛查评估动态模型）的独立动态传播模型，对两剂次葛兰素史克2vHPV疫苗和默克4vHPV疫苗接种情况进行比较分析，发现即使在30年、20年或10年后疫苗保护作用减弱时，两剂次HPV疫苗接种在降低宫颈癌发病率和延长质量调整寿命年上，依然具有显著的健康获益^{78,79}。但是，添加第三剂的增量收益因两剂次保护持久性的不同而存在很大差异。这些初步研究表明，减少剂次所提供的保护持久性是确定HPV疫苗接种的影响和成本效益的关键因素。

评估两剂次HPV疫苗接种的分析在其他发现上是一致的：

- 与未接种疫苗相比，两剂次HPV疫苗接种会带来显著的健康获益且具有高性价比，即使减少剂次的保护持续时间仅为10年，也是如此。
- 添加第三剂疫苗的健康影响和成本效益取决于两剂次疫苗与三剂次疫苗的相对保护持续时间。
- 如果两剂次疫苗的保护期为20至30年，并且假设两剂次疫苗或三剂次疫苗在前10年的保护作用并未出现初始减弱，则通过添加第三剂疫苗对健康影响的相对增益将是最小的。
- 如果两剂次的保护持续时间少于10年，则添加第三剂疫苗将对健康产生更大的影响，并且可能更具成本效益。

有两项分析评估了单剂次HPV 16型和18型疫苗接种情况，两者均在高收入国家（英国和美国）仅限女孩的常规接种疫苗背景下开展^{76,77}。第三项分析对基于美国的分析发现进行了拓展，旨在评估乌干达单剂次HPV 16型和18型疫苗接种的健康影响和成本效益⁸⁰。自上一期证据审查完成以来，对基于模型的分析进行了全面文献检索，另外纳入了4项全球分析（一项新发表的同行评议出版物以及三项分析作为预印本文章发表在medRxiv和SSRN）⁸¹⁻⁸⁴。日益增多的单剂次HPV疫苗接种评估分析提出的议题如下：与不接种疫苗相比，单剂次HPV疫苗接种可带来巨大的健康获益且性价比高，即使在疫苗效力处于80%的较低水平且保护期短至10年时也是如此。

单剂次方案可望大大
节省成本
并有助于应对整体交付挑战

- 增加第二剂疫苗所产生的影响和成本效益取决于单剂次疫苗的保护持久性，以及单剂次疫苗与多剂次疫苗相比可能实现更高接种覆盖率的能力。
- 与两剂次疫苗接种相关的大多数健康获益是通过第一剂疫苗实现的，即使一剂疫苗的效力较低或保护期较短。
- 低收入国家为预防一例宫颈癌而需接种疫苗的人数（NNV）远低于高收入国家；在任何情况下，为预防一例宫颈癌而需接种第二剂疫苗的人数都非常高。在9岁时接种单剂次疫苗并在14岁时接种第二剂（即接种间隔延长至5年），与当前的两剂次接种方案一样有效，这可能是最有效的策略之一。
- 与其一直等待正在开展的临床试验将获得的疫苗保护效力的更多信息（预计5年后）相比，立即实施单剂次HPV疫苗接种会带来更大的健康获益。当触及原本在这5年内会超过疫苗适用年龄的群组时，健康获益将实现最大化。

一项已发表的建模研究评估了单剂次默克9vHPV疫苗接种对降低南非宫颈癌的发病率和死亡率在人群水平的影响，同时考虑了艾滋病毒感染状况、CD4计数以及抗逆转录病毒治疗的覆盖率⁸⁵。

该项分析并未比较两剂次与一剂次间的相对保护效果或成本效益；相反，它被用于预测单剂次默克9vHPV疫苗接种对9岁女孩的宫颈癌发病率和死亡率的长期影响（按年龄和时间）。作者得出结论，在艾滋病毒高度流行的环境中，接种单剂次默克9vHPV疫苗可以显著降低宫颈癌的发病率和死亡率，并且无论艾滋病毒感染状态、CD4计数或抗逆转录病毒治疗的覆盖率如何，这些相对降低都是相似的。

证据差距、优先研究及即将出现的证据

多项临床研究对单剂次方案进行了探讨，其已证实的结果挑战了当前的主流认知，即所有基于蛋白质的亚单位疫苗都需要采用多剂次方案。以下是关于单剂次策略仍然存在的一些差距和关键问题，以及为了解决这些问题目前正在开展的研究（表3总结了新的和正在进行的研究及其研究方法）：

- **保护的持久性：**当前数据表明，单剂次HPV疫苗将在接种后至少10年内提供持久的抗HPV持续感染和/或HPV疾病结局的保护效力水平。KEN SHE试验正在进行中，将提供有关保护持久性的更多数据。IARC印度HPV试验也在进行中，并将对研究人群进行接种后长达15年的随访。这些研究将有助于确定保护效力的持续时间以及随时间变化的效力水平。DoRIS、CVT和IARC印度HPV试验很快还将提供更长期的免疫应答数据。
- **单剂次方案的保护效力：**KEN SHE试验证明单剂次HPV疫苗在接种后18个月对预防临床持续感染具有高保护效力；该研究正在进行中，并将在近期产生更多数据²⁵。

另外几项进行中的前瞻性随机对照试验正在考察单剂次HPV疫苗与推荐剂次方案或对照组对比下的保护效力和/或免疫应答，还将为其它没有保护效力终点的试验提供免疫桥接数据。

哥斯达黎加的ESCUDDO研究（Estudio de Comparacion de Una y Dos Dosis de Vacunas Contra el Virus de Papiloma Humano [一剂次或两剂次二价或九价预防性HPV疫苗的比较研究]）旨在查明一剂次葛兰素史克2vHPV疫苗或默克9vHPV疫苗是否与其两剂次同样有效⁸⁶。

- **单剂次方案的保护效果：**接种单剂次HPV疫苗后的人群水平HPV流行率，是否与接种两剂次HPV疫苗后的人群水平HPV流行率相似？

泰国的IVIHPV1（泰国单剂次或两剂次二价HPV疫苗的保护效果）研究是一项社区干预研究。该项研究包括为两个省份的8年级女学生接种一剂或两剂HPV疫苗（葛兰素史克2vHPV），并开展一系列横断面调查，旨在测量对HPV流行率的人群水平影响，包括检测尿液中的DNA并对其进行基因分型⁸⁷。

南非的HOPE（HPV一剂次/两剂次的人群保护效果）研究也旨在评估一剂次与两剂次HPV疫苗在人群水平的保护效果。该项研究嵌入了南非国家HPV疫苗接种计划，该计划自2014年以来一直为9岁女孩接种两剂葛兰素史克2vHPV疫苗⁸⁸。

哥斯达黎加的PRIMAVERA (Puente de Respuesta Inmunológica para Mejorar el Acceso a Vacunas y ERrAdicar el cancer) 试验正在比较一剂次葛兰素史克2vHPV疫苗与三剂次默克4vHPV疫苗接种后的免疫应答。主要目的旨在评估接种单剂次葛兰素史克2vHPV疫苗的9–14岁人群抗HPV 16型和18型的抗体应答是否非劣于18–25岁人群接种三剂次默克4vHPV疫苗 (第一剂接种后分别间隔24个月和36个月接种第二和第三剂)⁸⁹。

- **单剂次方案的免疫原性：**单剂次HPV疫苗能否提供足够强大的免疫反应——在抗体滴度、记忆B细胞反应和T细胞活化方面——是否可以与已证实具有保护效力的人群中所测水平进行“桥接”？

坦桑尼亚的DoRIS试验表明，单剂次HPV疫苗 (葛兰素史克2vHPV疫苗和默克9vHPV疫苗) 在第24个月产生免疫应答，可能会有效预防宫颈癌²⁶。正在计划对DoRIS和KEN SHE试验开展进一步的免疫桥接。

冈比亚的HANDS (非洲HPV疫苗接种：全新交付方案) 研究是第二项免疫原性试验，将对4–8岁和9–14岁女孩接种一剂次和两剂次默克9vHPV疫苗与15–26岁女性接种三剂次疫苗进行比较⁹⁰。

来自上市后监测和生态研究的保护效果数据

评估单剂次HPV疫苗保护效果的上市后监测和生态研究的进一步结果预计将在未来一年内公布。将定期更新针对保护效果研究的系统性审查，以便纳入这些及其他新发表的研究。

截至目前，对文献进行的系统性审查确定了采用不同的结局、缓冲期和/或接种年龄组及结局评估年龄组的研究。因此，无法汇总不同研究的结果。目前正在对这些研究的质量进行正式评估。

建模研究

鉴于正在进行的与单剂次疫苗接种评估相关的各项活动，未来的建模研究存在几个优先的重要研究。首先，继续综合和整合由正在进行的研究和试验产生的新数据对模型将至关重要。CVT和IARC印度HPV试验的长期随访结果将继续完善保护持续时间的合理下限。基于模型的影响和成本效益分析已作为现有单剂次HPV疫苗试验的一部分。建模者密切参与正在进行的保护效力和免疫原性试验，将促进及时且恰当的模型更新和分析。联盟还为建模者提供了论坛，可以分享设想和研究，并进行比较建模练习以展示结果的重要异同点。

鉴于临床试验背景的局限性，在具有不同流行病学特征、人口结构和性行为的不同国家开展建模推断和分析以继续确定为特定背景下的决策提供信息的重要因素和不确定性也很重要。同样，在已经启动多剂次HPV疫苗接种计划 (一剂次与两剂次或三剂次方案对比) 以及在尚未采用HPV疫苗接种 (单剂次与无疫苗方案对比) 的情况下，探讨单剂次疫苗接种也很重要。此外，模型可用于探索针对青少年目标年龄组和多次接触多次接种要求的疫苗交付创新策略的机会和设计。

在南非及其他艾滋病毒感染高度流行的国家，关键是要获得减少剂次HPV疫苗接种对艾滋病毒阳性个体带来的健康和经济影响的更多证据。

总结

基于来自严格的临床试验和高质量的观察性临床研究 (包括持久性评估) 的可靠证据，2022年免疫战略咨询专家组 (SAGE) 建议为9–20岁的女孩和年轻女性接种一剂次或两剂次HPV疫苗；强有力的证据表明单剂次HPV疫苗接种可显著降低由HPV引起的宫颈癌前病变和癌症的发病率。成本的大幅下降和接种实施流程的简化有可能使更多国家得以引入HPV疫苗接种计划或增加接种覆盖率，而健康和影响分析表明单剂次HPV疫苗接种是一种高价值的公共卫生干预措施。

单剂次HPV疫苗评估联盟将继续监测和更新证据库，并广泛分享结果。

表2：评估不同剂次HPV疫苗的保护效力、保护效果和/或免疫原性的研究的主要发现

终点/作者	研究人群接种疫苗时的年龄 (V) / 结局 (O) 评估时的年龄 (岁)	国家/疫苗	人数	3剂次与2剂次或1剂次间的正式比较	主要发现
抗HPV感染的保护效力和免疫原性					
Barnabas 2022 ²⁵	V: 15-20 O: 16-22	肯尼亚 葛兰素史克2vHPV疫苗 默克9vHPV疫苗	2,275	否	<ul style="list-style-type: none"> HPV 16型/18型VE (mITT) : 2vHPV: 97.5% (95% CI: 81.7-99.7%, p<0.0001) 9vHPV: 97.5% (95% CI: 81.6%-99.7%, p<0.0001)。 HPV 16型/18型/31型/33型/45型/52型/58型 (mITT) : 2vHPV: 无 9vHPV: 88.9% (95% CI: 68.5%-96.1%, p<0.0001)。 在第4年和第11年时, 1剂次、2剂次与3剂次接种人群抗HPV 16型/18型感染的保护作用用相似。 在第4年和第11年时, 1剂次的抗体滴度低于2剂次和3剂次, 但高于自然感染水平, 并保持稳定。
Kreimer 2011 ²¹ Safaeian 2013 ²² Safaeian 2018 ³¹ Kreimer 2020 ²³	V: 18-25 O: 22-29	哥斯达黎加 (CVT试验) 葛兰素史克2vHPV	3,727	是	<ul style="list-style-type: none"> 对5047名疫苗接种者的宫颈样本进行了检测; 调整后的抗HPV 16型/18型持续感染VE: 1剂次为95.4% (95% CI: 85.0%-99.9%); 2剂次 (Mo6) 为93.1% (95% CI: 77.3%-99.8%); 3剂次为93.3% (95% CI: 77.5%-99.7%)。 在第7个月时, 2剂次免疫应答非劣于3剂次, 但在第18个月时, 2剂次和1剂次未履行原方案组的免疫应答劣于3剂次。 接种1剂后, 可检出较低浓度的针对4种疫苗靶向HPV基因型的中和抗体。
Basu 2021 ²⁰	V: 10-18 O: 第10年	印度 默克4vHPV疫苗	17,729	是	<ul style="list-style-type: none"> 在第7个月时, 2剂次免疫应答非劣于3剂次, 但在第18个月时, 2剂次和1剂次未履行原方案组的免疫应答劣于3剂次。 接种1剂后, 可检出较低浓度的针对4种疫苗靶向HPV基因型的中和抗体。
Sankaranarayanan 2016 ¹⁵	V: 10-18 O: 12-20	印度 默克4vHPV疫苗	17,729	是	<ul style="list-style-type: none"> 在第7个月时, 2剂次免疫应答非劣于3剂次, 但在第18个月时, 2剂次和1剂次未履行原方案组的免疫应答劣于3剂次。 接种1剂后, 可检出较低浓度的针对4种疫苗靶向HPV基因型的中和抗体。
免疫原性					
Watson-Jones 2022 ²⁶	V: 9-14 O: 11-16	坦桑尼亚 葛兰素史克2vHPV疫苗 默克9vHPV疫苗	930	是	<ul style="list-style-type: none"> HPV 16型SCR: 这两种疫苗在接种后第7个月、第12个月及第24个月时, 与2剂次或3剂次相比, 1剂次满足非劣效性标准。 HPV 18型SCR: 未满足非劣效性标准; 在第24个月时, 1剂次组≥98%女孩的抗HPV 18型抗体呈阳性。 1剂次组抗HPV 16型/18型的抗体滴度低于多剂次组。 两种疫苗不同剂次方案间HPV-16型/18型GMT抗体亲和力指数无差异。

终点/作者	研究人群接种疫苗时的年龄 (V) / 结局 (O) 评估时的年龄 (岁)	国家/疫苗	人数	3剂次与2剂次或1剂次间的正式比较	主要发现
Baisley 2022 ²⁷	DoRIS研究: V: 9-14 O: 在第24个月 CVT试验: V: 18-25 O: 在第24个月 IARC印度试验: V: 10-18 O: 在第24个月	坦桑尼亚 葛兰素史克 2vHPV疫苗 默克9vHPV疫苗	DoRIS研究 (1剂次): 2vHPV: 155 9vHPV: 155 CVT试验 (1剂次): 2vHPV: 115 IARC印度试验 (1剂次): 9vHPV: 139	是	<ul style="list-style-type: none"> HPV 16型/18型GMT: 满足非劣效性标准 (DoRIS研究中1剂次2vHPV接种人群 / CVT试验中1剂次 2vHPV接种人群的GMT比率: HPV 16型为1.30 (95% CI: 1.00-1.68), HPV 18型为1.23 (95% CI: 0.95-1.60)。 HPV 16型/18型GMT: 满足非劣效性标准 (DoRIS研究中1剂次9vHPV接种人群 / IARC印度试验中1剂次 4vHPV接种人群的GMT比率: HPV 16型为2.05 (95% CI: 1.61-2.61), HPV 18型为2.57 (95% CI: 2.02-3.27)。
LaMontagne 2014 ³²	V: 10-11 O: 13-15	乌干达 葛兰素史克 2vHPV疫苗	376	是	<ul style="list-style-type: none"> 1剂次HPV 16型/18型GMT比率劣于3剂次, 但1剂次的GMTs绝对值高于接种过1剂的成年女性 (保护效力已得到证实)。 最后一次接种后≥24个月时测量的抗体水平与效力随访时间超过8年的成年女性的抗体水平相似。
Toh 2017 ³⁹	V: 9-12 O: 15-19	斐济 默克4vHPV疫苗	200	是	<ul style="list-style-type: none"> 接种后6年, 2剂次接种者和3剂次接种者相比, 所有4种HPV血清型的NAb滴度均无统计学差异。 1剂次接种者的NAb滴度显著低于2剂次或3剂次接种者, 但比未接种女孩高5至30倍。 1剂默克4vHPV疫苗可诱导产生免疫记忆。
Toh 2018 ⁴¹	V: 9-12 O: 15-19	斐济 默克4vHPV疫苗	59	是	<ul style="list-style-type: none"> 接种后6年, 1剂次和2剂次接种者对HPV 18型的应答明显低于3剂次接种者。 2剂次或1剂次接种者与3剂次接种者对HPV 16型的应答无显著差异。
Gilca [1] 2019 ³⁸	V: 9-15 (1剂4vHPV疫苗) V: 13-18 (1剂默克9vHPV疫苗) O: 13-18	加拿大 默克4vHPV疫苗 默克9vHPV疫苗	31	否	<p>接种1剂默克4vHPV疫苗后:</p> <ul style="list-style-type: none"> 所有受试者在接种疫苗后3至8年对疫苗型HPV呈血清阳性。 HPV 6型、HPV 11型、HPV 16型及HPV 18型的GMTs分别为6.1AU/ml、7.7AU/ml、20.1IU/ml及6.3IU/ml。 <p>接种1剂默克9vHPV疫苗激发剂量后:</p> <ul style="list-style-type: none"> 接种1个月后, 100%受试者都对所有9种HPV疫苗呈血清阳性, 并且对4种4vHPV疫苗型的抗体滴度增加了60-82倍。
Gilca [2] 2019 ³⁶	V: 9-10岁女孩和男孩 (2剂默克9vHPV疫苗)	加拿大 默克9vHPV疫苗	173	否	<ul style="list-style-type: none"> 本研究中的队列与上述 Gilca研究 [1] 中的队列进行了比较。 所有受试者在接种第2剂之前均对HPV 6型、11型、16型及18型呈血清阳性。 在接种第2剂之后, 所有参与人员均对9vHPV疫苗型均为血清阳性。

终点/作者	研究人群接种疫苗时的年龄 (V) / 结局 (O) 评估时的年龄 (岁)	国家/疫苗	人数	3剂次与2剂次或1剂次间的正式比较	主要发现
Sauvageau 2020 ³⁷	V: 9-10岁女孩和男孩 葛兰素史克2vHPV疫苗/默克9vHPV疫苗或1剂默克9vHPV疫苗	加拿大 默克4vHPV疫苗 默克9vHPV疫苗	86: 混合方案 88: 1剂		<ul style="list-style-type: none"> 本研究中的队列与上述 Gilca研究 [1] 中的队列进行了比较。 接种9vHPV疫苗后, 所有受试者抗HPV 31型、33型、45型、52型及58型抗体均呈血清阳性。 对于所有评估的HPV血清型 (HPV 58型除外), 之前接种过葛兰素史克2vHPV疫苗或默克4vHPV疫苗的受试者接种默克9vHPV疫苗后的抗体滴度显著高于之前未接种疫苗者。
Mosckicki 2019 ³⁵	V: 13 (平均值) O: 16 (平均值)	美国 默克4vHPV疫苗 (PHACS研究)	458	否	<ul style="list-style-type: none"> 比较了HIV围产期感染 (PHIV) 与HIV围产期暴露未感染 (PHEU) 青少年抗HPV 6型、11型、16型及18型的抗体滴度。 PHIV受试者抗HPV 6型、11型、16型及18型的血清阳性率为83%、84%、90%和62%, 而PHEU组则为94%、96%、99%和87%。 PHIV或PHEU组内的不同接种剂次间的血清阳性率并无显著差异 3剂次与1剂次接种者相比, 4种默克4vHPV疫苗型的GMTs无明显差异, 且疫苗接种人群的GMTs明显高于未接种疫苗人群。 在每个队列中, 1剂次、2剂次或3剂次的GMTs均相当。无论何种剂次, PHIV组的GMTs均低于PHEU组。
Pasmans 2019 ³³	V: 12 (1剂和2剂) O: 16 (3剂)	荷兰 葛兰素史克2vHPV疫苗	890		<ul style="list-style-type: none"> 100%多剂次接种者和87%1剂次接种者抗HPV 16型/18型抗体呈血清阳性。 2剂次或3剂次的抗体滴度明显高于1剂次。 1剂次受试者HPV 16型/18型血清阳性率和滴度明显高于未接种疫苗的对照组。1剂次的B细胞和T细胞反应弱于2剂次或3剂次。
Batmunkh 2020 ⁴²	V: 11-17	蒙古 默克4vHPV疫苗	118		<ul style="list-style-type: none"> 1剂次接种者抗HPV 16型的中和抗体血清阳性率为90%, 抗HPV 18型抗体则为58%。 未接种疫苗的女性相应的血清阳性率分别为25%和10%。 接种疫苗的女性的抗体GMTs明显高于未接种疫苗的女性。
Hurt 2016 ³⁴	V: 17-26	美国DoD 默克4vHPV疫苗	2091		<ul style="list-style-type: none"> 接种后, 接种前HPV 6型、11型、16型及18型血清阴性的受试者中有99.8%的3剂次接种者、100%的2剂次接种者及100%的1剂次接种者对所有4种HPV血清型均发生了血清转化。
预防HPV感染的保护效果					
Kavanagh 2014 ⁴⁴	V: 15-17 O: 20-21	苏格兰 葛兰素史克2vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 3418 1剂: 55 2剂: 106 3剂: 1100	否	<ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次 (不包括2剂次或1剂次) 预防HPV感染的疫苗保护效果具有统计学显著性: 3剂: aOR=0.43 (CI: 0.34-0.55) ; 2剂: aOR=0.68 (CI: 0.42-1.12); 1剂: aOR=0.95 (CI: 0.51-1.76) 。 按接种年龄分层时, 结果类似。

终点/作者	研究人群接种疫苗时的年龄 (V) / 结局 (O) 评估时的年龄 (岁)	国家/疫苗	人数	3剂次与2剂次或1剂次间的正式比较	主要发现
Cuschieri 2016 ⁴⁵	V: 15-17 O: 20-21	苏格兰 葛兰素史克 2vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 3619 1剂: 177 2剂: 300 3剂: 1853	否	<ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次、2剂次和1剂次预防HPV感染的疫苗保护效果具有统计学显著性: 3剂: aOR=0.27 (CI: 0.20-0.36) ; 2剂: aOR=0.45 (CI: 0.29-0.69) ; 1剂: aOR=0.52 (CI: 0.31-0.83) 。
Kavanagh 2017 ⁴⁶	V: 12-18 O: 20-21	苏格兰 葛兰素史克 2vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 4008 1剂: 223 2剂: 391 3剂: 3962	否	<ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次和2剂次 (不包括1剂次) 具有显著的保护效果: 3剂: aOR=0.40 (CI: 0.33-0.48) ; 2剂: aOR=0.75 (CI: 0.57-0.99) ; 1剂: aOR=0.89 (CI: 0.63-1.25) 。
Chandler 2018 ⁴⁷	V: ≤26 O: 14-26	美国 默克 4vHPV疫苗	400	否	<ul style="list-style-type: none"> 研究仅在男性中开展。 与0剂次相比, 1剂次或多剂的保护效果并不显著。 3剂次与1剂次相比, 或3剂次与2剂次相比, 保护效果均无显著差异。
Widdice 2019 ⁴⁸	V: 平均值 15-16 O: 13-26 (仅限男性)	美国 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 471 1剂: 58 2剂: 37 3剂: 143	否	<ul style="list-style-type: none"> 至少1剂次的保护效果并不显著。 分析仅限于≥15岁接种疫苗的男性、初次性行为前接种疫苗的男性以及初次性行为后开始接种疫苗的男性, 分析结果类似。
Sonawane 2019 ⁵⁰	V: <26 O: 18-26	美国 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 1004 1剂: 106 2剂: 126 3剂: 384	是	<ul style="list-style-type: none"> 与未接种疫苗相比, 预测概率存在差异: 3剂: aPD=-4.3 (-4.6, -4.0) ; 2剂: aPD=-1.7 (-2.4, -0.1) ; 1剂: aPD=-5.0 (-5.6, -4.5) 。
Markowitz 2020 ⁴⁸	V: ≤29 O: 20-29	美国 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 1052 1剂: 303 2剂: 304 3剂: 2610	是	<p>与未接种疫苗相比, 总体结果为:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3剂 aPR=0.17 (0.11-0.26) ; 2剂 aPR=0.15 (0.05-0.47) ; 1剂 aPR=0.25 (0.10-0.62) <p>≤18岁时首次接种人群的结果:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3剂: aPR=0.08 (0.04-0.15) ; 2剂: aPR=0.07 (0.01-0.47) ; 1剂: aPR=0.08 (0.01-0.54) 。 <ul style="list-style-type: none"> 3剂次、2剂次与1剂次方案的保护效果均相似。

终点/作者	研究人群接种疫苗时的年龄 (V) / 结局 (O) 评估时的年龄 (岁)	国家/疫苗	人数	3剂次与2剂次或1剂次间的正式比较	主要发现
Batmunkah 2020 ⁴²	V: 11-17 O: 16-26	蒙古 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 357 1剂: 118	否	<ul style="list-style-type: none"> 与未接种疫苗相比, 1剂次aPR=0.08 (0.01-0.56)。
Hoes 2021 ⁵¹	V: 12-13 O: 14-17	荷兰 葛兰素史克2vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 929 2剂: 1098	否	<ul style="list-style-type: none"> 在常规推荐2剂次疫苗接种计划时开展的研究: 2剂 aHR=0.16 (0.035-0.73)。
肛门生殖疣的保护效果					
Herweijer 2014 ⁵²	V: 10-19 O: 10-24	瑞典 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 1,045,157 1剂: 115,197 2剂: 107,338 3剂: 89,836	是	<ul style="list-style-type: none"> 在统计学方面, 与0剂次相比, 3剂次、2剂次和1剂次对预防首次发生的湿疣的疫苗保护效果具有统计学显著性: 3剂: aIRR=0.20 (CI: 0.17-0.23) ; 2剂: aIRR=0.32 (CI: 0.26-0.40) ; 1剂: aIRR=0.54 (CI: 0.43-0.68) 。 10-16岁年龄组与17-19岁年龄组的结果相似, 但在10-16岁年龄组中, 1剂次无缓冲期的保护效果具有统计学显著性。 3剂次的保护效果明显高于2剂次和1剂次。 缓冲期>4个月时, 3剂次与2剂间无显著差异。
Blomberg 2015 ⁵⁷	V: 12-27 O: 12-27	丹麦 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 188,956 1剂: 55,666 2剂: 93,519 3剂: 212,549	是	<ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 对1剂次对降低生殖器疣风险的保护效果具有统计学显著性比较显著; : IRR=0.51 (CI: 0.46-0.56)。 每增加一剂, 保护效果就会显著提高: 2剂与1剂相比, IRR=0.44 (CI: 0.37-0.51) ; 3剂与2剂相比, IRR=0.46 (CI: 0.39-0.54) 。 剂次间隔>4个月时, 3剂次与2剂次间并无显著差异。 按接种年龄分层时, 结果类似。
Dominiak-Felden 2015 ⁶¹	V: 10-21 O: 16-23	比利时 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 63,180 1剂: 4020 2剂: 3587 3剂: 35,792	否	<ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次和2剂次 (但不包括1剂次) 对预防尖锐湿疣的发病率具有显著的保护效果: 3剂: aIRR=0.12 (CI: 0.07-0.21) ; 2剂: aIRR=0.34 (CI: 0.14-0.83) ; 1剂: aIRR=0.63 (CI: 0.35-1.16) 。

终点/作者	研究人群接种疫苗时的年龄 (V) / 结局 (O) 评估时的年龄 (岁)	国家/疫苗	人数	3剂次与2剂次或1剂次间的正式比较	主要发现
Perkins 2017 ⁵⁸	V: 9–25 O: 9–25	美国 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 201,933 1剂: 30,438 2剂: 36,583 3剂: 118,962	是	<ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次对预防肛门生殖疣的发病率具有显著的保护效果: aIRR=0.53 (CI: 0.46–0.60)。 3剂次的保护效果高于1剂次: aIRR=0.82 (CI: 0.71–0.95); 3剂次与2剂次间无显著差异。 aIRR=0.89 (CI: 0.78–1.03)。 缓冲期为1年时, 结果没有变化。 剂次间隔>5个月时, 2剂次具有相似的结果。
Navarro – Illana 2017 ⁵⁴	V: 14 O: 14–19	西班牙 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 607,006 1剂: 18,142 2剂: 31,420 3剂: 153,296 (人年)	否	<ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次、2剂次及1剂次对预防肛门生殖器疣病例具有显著的保护效果: 3剂: aIRR=0.24 (CI: 0.15–0.34); 2剂: aIRR=0.36 (CI: 0.14–0.68); 1剂: aIRR=0.39 (CI: 0.13–0.80)。
Lamb 2017 ⁵⁹	V: 10–19 O: 10–27	瑞典 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 2剂: 79,042 3剂: 185,456	是	<ul style="list-style-type: none"> 当2剂次的接种间隔为0–3个月或>8个月时, 3剂次的保护效果高于2剂次; 当2剂次接种间隔在4–7个月时, 3剂次与2剂次则无显著差异。 按接种年龄分层时, 结果相似。

终点/作者	研究人群接种疫苗时的年龄 (V) / 结局 (O) 评估时的年龄 (岁)	国家/疫苗	人数	3剂次与2剂次或1剂次间的正式比较	主要发现
Hariri 2018 ⁵⁴	V: 16-17 (平均值) O: 11-28	美国 默克 4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 31,563 1剂: 5864 2剂: 5459 3剂: 21,631	是	自最后一剂起6个月的缓冲期 <ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次和2剂次 (不包括1剂次) 的保护效果更加显著: 3剂: aHR=0.23 (CI: 0.17-0.31) ; 2剂: aHR=0.32 (CI: 0.17-0.59) ; 1剂: aHR=0.81 (CI: 0.60-1.08) 。 3剂次与2剂次间的保护效果无显著差异: 当2剂间隔\geq6个月时, aHR=0.74 (CI: 0.38-1.43) 。 与1剂次相比, 3剂次的保护效果显著提高: aHR=0.29 (CI: 0.20-0.42) 。 自第一剂起12个月的缓冲期 <ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次、2剂次和1剂次的保护效果更加显著: 3剂: aHR=0.20 (CI: 0.15-0.27) ; 2剂: aHR=0.24 (CI: 0.13-0.44) ; 1剂: aHR=0.32 (CI: 0.20-0.52) 。 3剂次与1剂次间的保护效果无显著差异: aHR=0.63 (CI: 0.37-1.09) 。
Zeybek 2018 ⁵⁵	V: 9-26 O: 10-31	美国 默克 4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 286,963 1剂: 54,280 2剂: 55,632 3剂: 177,051	否	15-19岁时接种者的结果: <ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次、2剂次和1剂次的保护效果更加显著: 3剂: aRR=0.58 (CI: 0.49-0.70) ; 2剂: aRR=0.67 (CI: 0.51-0.89) ; 1剂: aRR=0.65 (CI: 0.49-0.85) 。 剂次间隔$<$6个月或$>$6个月时, 2剂次的结果相似。 3剂次与1剂次, 3剂次与2剂次, 或2剂次与1剂次间的保护效果均无显著差异。
Willows 2018 ⁵⁰	V: 9-26 O: 10-33	加拿大 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 94,327 1剂: 3521 2剂: 6666 3剂: 21,277	否	9-18岁时接种者的结果: <ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次 (不包括2剂次或1剂次) 的保护效果更加显著: 3剂: aHR=0.4 (CI: 0.3-0.7) ; 2剂: aHR=1.4 (CI: 0.6-3.3) ; 1剂: aHR=0.6 (CI: 0.2-1.8) 。

终点/作者	研究人群接种疫苗时的年龄 (V) / 结局 (O) 评估时的年龄 (岁)	国家/疫苗	人数	3剂次与2剂次或1剂次间的正式比较	主要发现
Baandrup 2021 ⁵⁶	V: 12-30 O: 12-30	丹麦 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 1,904,895 1剂: 235,653 2剂: 460,978 3剂: 1,934,589 (六年)	是	12-14岁时首次接种者的结果: • 与0剂次相比, 3剂次、2剂次和1剂次的保护效果更加显著: 3剂: aIRR=0.16 (0.15-0.18) ; 2剂: aIRR=0.22 (0.18-0.26) ; 1剂: aIRR=0.29 (0.22-0.38) ; • 3剂次比1剂次 (aIRR=0.56 [0.43-0.73]) 的保护效果更显著, 但2剂次与1剂次的比较则并不显著 (aIRR=0.76 [0.56-1.03]) 。
宫颈异常的保护效果					
Gertig 2013 ⁶¹	V: 12-19 O: 12-21	澳大利亚 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 14,085 1剂: 1422 2剂: 2268 3剂: 21,151	否	汇总结果: CIN3/AIS • 与0剂次相比, 3剂次 (不包括2剂次和1剂次) 的保护效果具有统计学显著性: 3剂: aHR=0.53 (CI: 0.36-0.77) ; 2剂: aHR=0.87 (CI: 0.46-1.67) ; 1剂: aHR=1.40 (CI: 0.75-2.61) 。
Crowe 2014 ⁶²	V: 12-26 O: 11-31	澳大利亚 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 60,282 1剂: 10,879 2剂: 12,073 3剂: 25,119	否	汇总结果: 高级别组织学病变 • 与0剂次相比, 3剂次和2剂次 (不包括1剂次) 的保护效果具有统计学显著性: 3剂: aOR=0.54 (CI: 0.43-0.67) ; 2剂: aOR=0.79 (CI: 0.64-0.98) ; 1剂: aOR=0.95 (CI: 0.77-1.16) 。 • 1至12个月的缓冲期: 对保护效果估计值的影响并不一致。 • 按接种年龄分层时, 结果相似。
Pollock 2014 ⁹²	V: 15->18 O: 20-21	苏格兰 葛兰素史克2vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 76,114 1剂: 1315 2剂: 2725 3剂: 25,898	否	汇总结果: CIN3 • 与0剂次相比, 3剂次 (不包括2剂次和1剂次) 的保护效果具有统计学显著性: 3剂: aOR=0.45 (CI: 0.35-0.58) ; 2剂: aOR=0.77 (CI: 0.49-1.21) ; 1剂: aOR=1.42 (CI: 0.89-2.28) 。

终点/作者	研究人群接种疫苗时的年龄 (V) / 结局 (O) 评估时的年龄 (岁)	国家/疫苗	人数	3剂次与2剂次或1剂次间的正式比较	主要发现
Brotherton 2015 ⁶⁷	V: 12-26 O: 12-30	澳大利亚 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 133,055 1剂: 20,659 2剂: 27,500 3剂: 108,264	否	<p>汇总结果: CIN3/AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次 (不包括2剂次和1剂次) 的保护效果具有统计学显著性: <ul style="list-style-type: none"> 3剂: aHR=0.69 (CI: 0.58-0.81) ; 2剂: aHR=1.17 (CI: 0.92-1.48) ; 1剂: aHR=1.41 (CI: 1.12-1.77) 。 随着缓冲期的增加, 2剂次和1剂次在多个年龄组显示了一定的保护效果。 两剂次的间隔不同时, 保护效果并无差异。 按接种年龄分层时, 结果类似。
Hofstetter 2016 ⁶⁸	V: 11-20 O: 11-27	美国 默克 4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 1632 1剂: 695 2剂: 604 3剂: 1196	否	<p>汇总结果: 任何细胞学检查异常</p> <ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次和2剂次 (不包括1剂次) 的保护效果具有统计学显著性: <ul style="list-style-type: none"> 3剂: aHR=0.58 (CI: 0.48-0.69) ; 2剂: aHR=0.81 (CI: 0.66-0.99) ; 1剂: aHR=1.05 (CI: 0.88-1.26) 。 尽管2剂次的保护效果与0剂次相比并不总是那么显著, 但按接种年龄分层时, 结果相似。
Kim 2016 ⁶⁹	V: 10-15 O: 18-21	加拿大 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 5712 1剂: 327 2剂: 490 3剂: 3675	否	<p>汇总结果: 高级别细胞学检查</p> <ul style="list-style-type: none"> 与0剂次相比, 3剂次 (不包括2剂次和1剂次) 的保护效果具有统计学显著性: <ul style="list-style-type: none"> 3剂: aOR=0.48 (CI: 0.28-0.81) ; 2剂: aOR=0.17 (CI: 0.02-1.20) ; 1剂: aOR=0.45 (CI: 0.11-1.83) 。
Cameron 2017 ⁹⁴	V: 14->18 O: 20-21	苏格兰 葛兰素史克 2vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 75,683 1剂: 2258 2剂: 4462 3剂: 55,303	否	<p>汇总结果: CIN3</p> <ul style="list-style-type: none"> 与最贫困地区未接种疫苗人群相比, 3剂次对所有贫困类别人群的保护效果更加显著; 1剂次或2剂次则并不显著。
Silverberg 2018 ⁹⁵	V: 14-26 O: 18-34	美国 默克 4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 23,293 1剂: 756 2剂: 554 3剂: 1527	否	<p>汇总结果: CIN3+/AIS:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3剂: aRR=0.64 (CI: 0.48-0.84) ; 2剂: aRR=0.97 (CI: 0.67-1.41) ; 1剂: aRR=0.90 (CI: 0.65-1.24) 。 <p>在接种年龄最小的人群中, 3剂次的保护效果最高。</p>

终点/作者	研究人群接种疫苗时的年龄 (V) / 结局 (O) 评估时的年龄 (岁)	国家/疫苗	人数	3剂次与2剂次或1剂次间的正式比较	主要发现
Dehlendorff 2018 ⁷⁰	V: 13–29 O: 13–30	丹麦/瑞典 默克4vHPV疫苗	2,253,561	否	<p>汇总结果： CIN2+/AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> • <16岁： <ul style="list-style-type: none"> 3剂： IRR=0.23 (CI: 0.11–0.49) ； 2剂： IRR=0.44 (CI: 0.1–2.03) ； 1剂： IRR=0.23 (CI: 0.01–5.24) 。 • 17–19岁时接种疫苗接种人群的结果类似。 • 当第2剂在第1剂后满5个月或以上接种且接种年龄<20岁时， 2剂次与3剂次间并无显著差异。
Verdoodt 2019 ⁶³	V: 12–16 O: 17–25	丹麦 默克4vHPV疫苗	按剂次分： 0剂： 374,327 1剂： 10,480 2剂： 30,259 3剂： 174,532	否	<p>汇总结果： CIN3+/AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> • 与未接种疫苗相比，总体结果为： <ul style="list-style-type: none"> 3剂： IRR=0.37 (CI: 0.30–0.45) ； 2剂： IRR=0.38 (CI: 0.22–0.66) ； 1剂： IRR=0.38 (CI: 0.14–0.98) 。 • 3剂次对比1剂次： aIRR=0.95 (CI: 0.60–1.51) 。
Brotherton 2019 ⁸⁵	V: ≤13–22 O: 15–22	澳大利亚 默克4vHPV疫苗	按剂次分： 0剂： 48,845 1剂： 8618 2剂： 18,190 3剂： 174,995	是	<p>汇总结果： CIN2+</p> <ul style="list-style-type: none"> • 与未接种疫苗相比，总体结果为： <ul style="list-style-type: none"> 3剂： aHR=0.59 (CI: 0.54–0.65) ； 2剂： aHR=0.61 (CI: 0.52–0.72) ； 1剂： aHR=0.65 (CI: 0.52–0.81) 。 • 3剂次对比1剂次： <ul style="list-style-type: none"> aHR=0.91 (0.74–1.13) 。 <p>汇总结果： CIN3+/AIS</p> <ul style="list-style-type: none"> • 与未接种疫苗相比，总体结果为： <ul style="list-style-type: none"> 3剂 aHR=0.43 (0.35–0.53) ； 2剂 aHR=0.42 (0.27–0.64) ； 1剂 aHR=0.66 (0.41–1.06) 。 • 3剂次对比1剂次： <ul style="list-style-type: none"> aHR=0.66 (0.41–1.05) 。

终点/作者	研究人群接种疫苗时的年龄 (V) / 结局 (O) 评估时的年龄 (岁)	国家/疫苗	人数	3剂次与2剂次或1剂次间的正式比较	主要发现
Johnson Jones 2020 ⁶⁴	V: 12-26 O: 18-39	美国 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 2731 1剂: 136 2剂: 108 3剂: 325	是	汇总结果: CIN2+/AIS • 3剂 aOR=0.26 (0.20-0.35) ; 2剂 aOR=0.45 (0.30-0.69) ; 1剂 aOR=0.53 (0.37-0.76) 。
Rodriguez 2020 ⁶⁶	V: 9-26 O: 9-31	美国 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 66,541 1剂: 13,630 2剂: 14,088 3剂: 38,823	否	汇总结果: CIN2/3 • 15-19岁时接种首剂 • 3剂 aHR=0.66 (0.55-0.80) ; 2剂 aHR=0.72 (0.54-0.95) ; 1剂 aHR=0.64 (0.47-0.88) 。
Innes 2020 ⁷¹	V: 14-21 O: 20-24	新西兰 默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 47,283 1剂或2剂: 8317 3剂: 48,713	否	汇总结果: 高级别组织学病变 (<18岁时至少接种1剂) • 3剂: IRR=0.66 (0.60-0.72) ; 2剂: IRR=0.81 (0.63-1.03) ; 1剂: IRR=1.10 (0.85-1.45) 。
Palmer 2019 ⁹⁶	V: 12->18 O: 20-21	苏格兰 葛兰素史克2vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 64,026 1剂: 2051 2剂: 4135 3剂: 68,480	否	汇总结果: CIN3+ • 2剂: aOR=0.77 (0.48-1.24) ; 1剂: aOR=1.19 (0.70-2.05) 。
Acuti Martellucci 2021 ⁶⁹	V: 14->30 O: 17-32	意大利 葛兰素史克2vHPV疫苗与默克4vHPV疫苗	按剂次分: 0剂: 7394 1剂: 212 2剂: 83 3剂: 96	No	汇总结果: 任何细胞学检查异常, 最小出生队列 (1990-1993年), 1个月的缓冲期 3剂: aOR=0.44 (0.14-1.43) ; 2剂: aOR=0.65 (0.20-2.16) ; 1剂: aOR=0.43 (0.17-1.05) 。

注: 2vHPV: 双价HPV疫苗; 4vHPV: 四价HPV疫苗; 9vHPV: 九价HPV疫苗; aHR: 调整后发病率比; AIS: 原位腺癌; aOR: 调整后优势比; aPD: 调整后的预测概率差异; aPR: 调整后感染率; aRR: 调整后的相对风险; AU: 任意单位; CI: 置信区间; CIN2/3(+): 宫颈上皮内瘤变2级或3级 (或更严重); CVT: 哥斯达黎加疫苗试验; DoD: 美国国防部; DoRIS: 剂次减少免疫桥接和安全性研究; GMT: 几何平均滴度; HPV: 人乳头瘤病毒; IARC: 国际癌症研究机构; IRR: 发病率比; M: 月; mITT: 改良意向治疗; Nab: 中和抗体; O: 结局; PHACS: 儿童艾滋病病毒/艾滋病队列研究; PHEU, HIV围产期暴露未感染; PHIV: 围产期艾滋病病毒感染; PR: 感染率; RR: 相对风险; SCR: 血清转化率; V: 疫苗接种; vs: 对比; VE: 疫苗效力; Y: 年。

表3：正在进行和即将进行的有关单剂次HPV疫苗接种保护效力、保护效果和免疫原性的研究

研究名称 (国家)	证据类型	疫苗	简要描述	2020年				2021年				2022年				2023年				2024年				2025年	2026年	
				第四季度	第一季度	第二季度	第三季度	第四季度	第一季度	第二季度	第三季度	第四季度	第一季度	第二季度	第三季度	第四季度	第一季度	第二季度	第三季度	第四季度	第一季度	第二季度	第三季度			第四季度
DoRIS研究 坦桑尼亚	免疫原性	HPV2型和HPV9型疫苗	9-14岁女孩随机接种1剂、2剂或3剂HPV2型或HPV9型疫苗，每组N=155				★ 24个月					★ 36个月										★ 60个月				
KEN SHE试验 肯尼亚	效力 (病毒学终点)	HPV2型和HPV9型疫苗与MenACWY疫苗 (推迟HPV疫苗)	15-20岁女孩随机接种1剂HPV2型疫苗、HPV9型疫苗或MenACWY疫苗；每组N=750；计划第2剂推迟接种				★ 18个月															★ 最终分析				
HANDS研究 冈比亚	免疫原性	HPV9型疫苗	4-8岁女孩随机接种1剂或2剂；15-26岁女孩接种3剂；每组N=344																			★ 36个月				
Primavera试验 哥斯达黎加	免疫原性	HPV2型和HPV4型疫苗	接种1剂HPV2型疫苗10-13岁女孩，与接种3剂HPV4型疫苗的18-25岁女性进行比较；每组N=1520									★ 24个月														
ESCUDDO试验 哥斯达黎加	效力 (病毒学终点)	HPV2型和HPV9型疫苗	12-16岁女孩随机接种1剂或2剂HPV2型或HPV9型疫苗，每组N=5000																					★ 36个月		
IARC印度试验 印度	效力 (病毒学和组织学终点)	HPV4型疫苗	10-18岁女孩接种1剂、2剂或3剂HPV4型疫苗；N=17586，1剂N=4980				★ 在约2500例SD中发生PI																	★ 48个月	★ 最终数据	
CVT试验 哥斯达黎加	直到Y11时的效力/免疫原性	HPV2型疫苗与对照组	18-25岁女性接种1剂、2剂或3剂HPV2型疫苗；N=3727，1剂N=196																						★ 在约4000例SD中发生PI 在3500+例SD中发生CIN 2+	★ 20Y immuno
泰国影响研究 泰国	有效性 (病毒学终点)	HPV2型疫苗	初二女生接种1剂或2剂；每组N~8000 对高一、高三女生进行现患率调查；每个年级N=2400×2个年份				★ 第2年																		★ 第4年	
HOPE研究 南非	有效性 (病毒学终点)	HPV2型疫苗	对17-18岁女孩开展系列现患率调查；未接种疫苗队列 (17-18岁)、1剂接种队列 (15-16岁) 及常规2剂次接种队列 (9岁)；N=3260				★ 1剂																		★ 2剂	

CIN: 宫颈上皮内瘤变; immuno: 免疫原性; MenACWY: 脑膜炎球菌ACWY结合疫苗; N: 人数; SD: 单剂次; PI: 持续性感染; RCT: 随机对照试验; Y: 年; yo: 岁

★ 影响有效性研究

□ 非随机RCT

□ RCT

□ 中期结果

★ 最终结果

参考文献

1. Bosch FX, Broker TR, Forman D, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013;31(Suppl 7):H1–H31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003>.
2. International Agency for Research on Cancer and World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
3. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 3:S3):11–25. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.111>.
4. Denny L, de Sanjose S, Mutebi M, et al. Interventions to close the divide for women with breast and cervical cancer between low-income and middle-income countries and high-income countries. *Lancet*. 2017;389(10071):861–870. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31795-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31795-0).
5. *Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem*. World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
6. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Weekly Epidemiological Record*. 2014;89(43):465–492. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/242277>.
7. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2022: conclusions and recommendations. *Weekly Epidemiological Record*. 2022;97(24):261–276. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/356580>.
8. Garland SM, Stanley MA, Giuliano AR, et al. IPVS statement on “Temporary HPV vaccine shortage: Implications globally to achieve equity.” *Papillomavirus Research*. 2020;9:100195. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2020.100195>.
9. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4768–4773. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.079>.
10. Stanley M, Pinto LA, Trimble C. Human papillomavirus vaccines--immune responses. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F83–F87. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.04.106>.
11. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(17):1793–1802. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1625>.
12. Schwarz TF, Huang LM, Lin TY, et al. Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10- to 14-year-old girls: open 6-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(12):1255–1261. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000460>.
13. Nygard M, Saah A, Munk C, et al. Evaluation of the long-term anti-human papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 immune responses generated by the quadrivalent HPV vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2015;22(8):943–948. <https://doi.org/10.1128/cvi.00133-15>.
14. Roteli-Martins CM, Naud P, de Borja P, et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8(3):390–397. <https://doi.org/10.4161/hv.18865>.
15. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncology*. 2016;17(1):67–77. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00414-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00414-3).
16. Whitworth HS, Gallagher KE, Howard N, et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020;38(6):1302–1314. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.017>.
17. Scherer EM, Smith RA, Gallego DF, et al. A single human papillomavirus vaccine dose improves B cell memory in previously infected subjects. *EBioMedicine*. 2016;10:55–64. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.06.042>.
18. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4783–4791. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.087>.
19. Sankaranarayanan R, Bhatla N, Nene BM, Basu P. Single-dose efficacy of bivalent HPV vaccine: Early results from an Indian study. *HPV World*. 2017;1(22):20–22. <https://www.hpvworld.com/articles/single-dose-ef-cacy-using-the-bivalent-hpv-vaccine-early-results-from-an-indian-study/>.
20. Basu P, Malvi SG, Joshi S, et al. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(11):1518–1529. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00453-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00453-8).
21. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(19):1444–1451. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr319>.
22. Safaeian M, Porras C, Pan Y, et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prevention Research*. 2013;6(11):1242–1250. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.ccrp-13-0203>.
23. Kreimer AR, Sampson JN, Porras C, et al. Evaluation of durability of a single-dose of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(10):1038–1046. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa011>.

24. Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA Trials. *Lancet: Oncology*. 2015;16(7):775–786. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00047-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00047-9).
25. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, et al. Efficacy of single-dose human papillomavirus vaccination among young African women. *NEJM Evidence*, 2022;1(5):EVIDo2100056. <https://doi.org/10.1056/EVIDo2100056>.
26. Watson-Jones D, Chagalucha J, Whitworth H, et al. Immunogenicity and safety results comparing single dose human papillomavirus vaccine with two or three doses in Tanzanian girls - the DoRIS randomised trial. March 11, 2022. Preprint available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4055429> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4055429>.
27. Baisley K, Kemp TJ, Kreimer AR, et al. Comparison of immune responses after one dose of HPV vaccine in a dose-reduction HPV vaccine trial in adolescent girls in Tanzania to the Costa Rica Vaccine and India HPV Vaccine Trials. March 11, 2022. Preprint available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4055428> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4055428>.
28. Barnabas RV, Brown ER, Onono M, et al. Single-dose HPV vaccination efficacy among adolescent girls and young women in Kenya (the KEN SHE Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):661. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05608-8>.
29. Gonzalez P, Hildesheim A, Herrero R, et al. Rationale and design of a long term follow-up study of women who did and did not receive HPV 16/18 vaccination in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine*. 2015;33(18):2141–2151. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.015>.
30. Tsang SH, Sampson JN, Schussler J, et al. Durability of cross-protection by different schedules of the bivalent HPV vaccine: the CVT trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(10):1030–1037. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa010>.
31. Safaeian M, Sampson JN, Pan Y, et al. Durability of protection afforded by fewer doses of the HPV16/18 vaccine: the CVT trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(2):205–212. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx158>.
32. LaMontagne DS, Mugisha E, Pan Y, et al. Immunogenicity of bivalent HPV vaccine among partially vaccinated young adolescent girls in Uganda. *Vaccine*. 2014;32(47):6303–6311. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.071>.
33. Pasmans H, Schurink-van't Klooster TM, Bogaard MJM, et al. Long-term HPV-specific immune response after one versus two and three doses of bivalent HPV vaccination in Dutch girls. *Vaccine*. 2019;37(49):7280–7288. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.066>.
34. Hurt L, Nsouli-Maktabi H, Rohrbeck P, Clark LL. Use of quadrivalent human papillomavirus vaccine and the prevalence of antibodies to vaccine-targeted strains among female service members before and after vaccination. *MSMR*. 2016;23(2):6–13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930146/>.
35. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, et al. Human papillomavirus antibody levels and quadrivalent vaccine clinical effectiveness in perinatally human immunodeficiency virus-infected and exposed, uninfected youth. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(7):1183–1191. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1040>.
36. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, et al. Long intervals between two doses of HPV vaccines and magnitude of the immune response: a post hoc analysis of two clinical trials. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(7–8):1980–1985. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1605278>.
37. Sauvageau C, Panicker G, Unger ER, et al. Priming effect of bivalent and quadrivalent vaccine for HPV 31/33/45/52: an exploratory analysis from two clinical trials. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020;16(3):590–594. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1669413>.
38. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Antibody persistence after a single dose of quadrivalent HPV vaccine and the effect of a dose of nonavalent vaccine given 3–8 years later – an exploratory study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(2):503–507. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1522469>.
39. Toh ZQ, Russell FM, Reyburn R, et al. Sustained antibody responses 6 years following 1, 2, or 3 doses of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in adolescent Fijian girls, and subsequent responses to a single dose of bivalent HPV vaccine: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(7):852–859. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw865>.
40. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM, et al. Selective persistence of HPV cross-neutralising antibodies following reduced-dose HPV vaccine schedules. *Vaccines*. 2019;7(4):200. <https://doi.org/10.3390/vaccines7040200>.
41. Toh ZQ, Cheow KW, Russell FM, et al. Cellular immune responses 6 years following 1, 2, or 3 doses of quadrivalent HPV vaccine in Fijian girls and subsequent responses to a dose of bivalent HPV vaccine. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018;5(7):ofy147. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy147>.
42. Batmunkh T, Dalmau MT, Munkhsaikhan ME, et al. A single dose of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine is immunogenic and reduces HPV detection rates in young women in Mongolia, six years after vaccination. *Vaccine*. 2020;38(27):4316–4324. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.041>.
43. Markowitz L, Drolet M, Lemieux-Mellouki P, Lewis R, Perez N, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: updated systematic review of data from national immunization programs. Presentation to EUROGIN, 2021.
44. Kavanagh K, Pollock KGJ, Potts A, et al. Introduction and sustained high coverage of the HPV bivalent vaccine leads to a reduction in prevalence of HPV 16/18 and closely related HPV types. *British Journal of Cancer*. 2014;110(11):2804–2811. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.198>.

45. Cuschieri K, Kavanagh K, Moore C, Bhatia R, Love J, Pollock KG. Impact of partial bivalent HPV vaccination on vaccine-type infection: a population-based analysis. *British Journal of Cancer*. 2016;114(11):1261–1264. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.97>.
46. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet: Infectious Diseases*. 2017;17(12):1293–1302. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30468-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30468-1).
47. Chandler E, Ding L, Gorbach P, et al. Epidemiology of any and vaccine-type anogenital human papillomavirus among 13-26-year-old young men after HPV vaccine introduction. *Journal of Adolescent Health*. 2018;63(1):43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.01.005>.
48. Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against HPV infection: evaluation of one, two, and three doses. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(6):910–918. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz555>.
49. Widdice LE, Bernstein DI, Franco EL, et al. Decline in vaccine-type human papillomavirus prevalence in young men from a Midwest metropolitan area of the United States over the six years after vaccine introduction. *Vaccine*. 2019;37(45):6832–6841. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.052>.
50. Sonawane K, Nyitray AG, Nemetlu GS, Swartz MD, Chhatwal J, Deshmukh AA. Prevalence of human papillomavirus infection by number of vaccine doses among US women. *JAMA Network Open*. 2019;2(12):e1918571. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.18571>.
51. Hoes J, King AJ, Schurink-van't Klooster TM, Berkhof PJ, Bogaards JA, de Melker HE. Vaccine effectiveness following routine immunization with bivalent HPV vaccine: protection against incident genital HPV infections from a reduced-dosing schedule. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021;jiab250. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab250>.
52. Herweijer E, Leval A, Ploner A, et al. Association of varying number of doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine with incidence of condyloma. *JAMA*. 2014;311(6):597–603. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.95>.
53. Navarro-Illana E, Lopez-Lacort M, Navarro-Illana P, Vilata JJ, Diez-Domingo J. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. *Vaccine*. 2017;35(25):3342–3346. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.080>.
54. Hariri S, Schuler MS, Naleway AL, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against incident genital warts among female health-plan enrollees, United States. *American Journal of Epidemiology*. 2018;187(2):298–305. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx253>.
55. Zeybek B, Lin YL, Kuo YF, Rodriguez AM. The impact of varying numbers of quadrivalent human papillomavirus vaccine doses on anogenital warts in the United States: a database study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2018;22(3):189–194. <https://doi.org/10.1097/igt.0000000000000401>.
56. Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. One-dose human papillomavirus vaccination and the risk of genital warts: a Danish nationwide population-based study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(9):e3220–e6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1067>.
57. Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Kjaer SK. Dose-related differences in effectiveness of human papillomavirus vaccination against genital warts: a nationwide study of 550,000 young girls. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(5):676–682. <https://doi.org/10.1093/cid/civ364>.
58. Perkins RB, Lin M, Wallington SF, Hanchate A. Impact of number of human papillomavirus vaccine doses on genital warts diagnoses among a national cohort of U.S. adolescents. *Sexually Transmitted Diseases*. 2017;44(6):365–370. <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000615>.
59. Lamb F, Herweijer E, Ploner A, et al. Timing of two versus three doses of quadrivalent HPV vaccine and associated effectiveness against condyloma in Sweden: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(6):e015021. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015021>.
60. Willows K, Bozat-Emre S, Righolt CH, Kliewer EV, Mahmud SM. Early evidence of the effectiveness of the human papillomavirus vaccination program against anogenital warts in Manitoba, Canada: a registry cohort study. *Sexually Transmitted Diseases*. 2018;45(4):254–259. <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000000742>.
61. Gertig DM, Brotherton JML, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Medicine*. 2013;11:227. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-227>.
62. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014;348:g1458. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1458>.
63. Verdoordt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: a Danish nationwide cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;70(4):608–614. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz239>.
64. Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, et al. Effectiveness of 1, 2, and 3 doses of human papillomavirus vaccine against high-grade cervical lesions positive for human papillomavirus 16 or 18. *American Journal of Epidemiology*. 2020;189(4):265–276. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz253>.
65. Brotherton JML, Budd A, Rompotis C, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: a national cohort analysis. *Papillomavirus Research*. 2019;8:100177. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100177>.

66. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. *Cancer*. 2020;126(8):1656–1667. <https://doi.org/10.1002/cncr.32700>.
67. Brotherton JML, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Research*. 2015;1:59–73. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2015.05.005>.
68. Hofstetter AM, Ompad DC, Stockwell MS, Rosenthal SL, Soren K. Human papillomavirus vaccination and cervical cytology outcomes among urban low-income minority females. *JAMA Pediatrics*. 2016;170(5):445–452. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3926>.
69. Acuti Martellucci C, Nomura S, Yoneoka D, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness within a cervical cancer screening programme: cohort study. *BJOG*. 2021;128(3):532–539. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16429>.
70. Dehlendorff C, Sørensen P, Baldur-Felskov B, et al. Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine*. 2018;36(43):6373–6378. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.011>.
71. Innes CR, Williman JA, Simcock BJ, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on rates of abnormal cervical cytology and histology in young New Zealand women. *New Zealand Medical Journal*. 2020;133(1508):72–84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31945044/>.
72. Leung TF, Liu APY, Lim FS, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9–14 years: results to month 12 from a randomized trial. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(7):1689–1702. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1050570>.
73. Iversen O-E, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA*. 2016;316(22):2411–2421. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17615>.
74. Laprise J-F, Drolet M, Boily M-C, et al. Comparing the cost-effectiveness of two- and three-dose schedules of human papillomavirus vaccination: a transmission-dynamic modelling study. *Vaccine*. 2014;32(44):5845–5853. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.099>.
75. Laprise J-F, Markowitz LE, Chesson HW, Drolet M, Brisson M. Comparison of 2-dose and 3-dose 9-valent human papillomavirus vaccine schedules in the United States: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Infectious Diseases*. 2016;214(5):685–688. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw227>.
76. Jit M, Laprise J-F, Choi YH, Brisson M. Fewer than three doses of HPV vaccine. *Lancet Oncology*. 2015;16(9):e423–e424. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00229-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00229-6).
77. Kim JJ. Could 1 dose be less efficacious than 2 doses but still be a great public health intervention? *HPV World*. 2017;1(30):26–28. https://www.hpvworld.com/media/29/media_section/0/5/1605/kim.pdf.
78. Jit M, Choi YH, Laprise J-F, Boily M-C, Drolet M, Brisson M. Two-dose strategies for human papillomavirus vaccination: how well do they need to protect? *Vaccine*. 2014;32(26):3237–3242. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.098>.
79. Jit M, Brisson M, Laprise J-F, Choi YH. Comparison of two dose and three dose human papillomavirus vaccine schedules: cost effectiveness analysis based on transmission model. *BMJ*. 2015;350:g7584. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7584>.
80. Burger EA, Campos NG, Sy S, Regan C, Kim JJ. Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4823–4829. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.061>.
81. Prem K, Choi YH, Bénard É, et al. Global impact and cost-effectiveness of one-dose versus two-dose human papillomavirus vaccination schedules: a comparative modelling analysis. *medRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.08.21251186>.
82. Drolet M, Laprise J-F, Martin D, et al. Optimal human papillomavirus vaccination strategies to prevent cervical cancer in low-income and middle-income countries in the context of limited resources: a mathematical modelling analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(11):1598–1610. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30860-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30860-4).
83. Bénard É, Drolet M, Laprise J-F, et al. Potential benefit of extended dose schedules of human papillomavirus (HPV) vaccination in the context of limited resources and COVID-19 disruptions in low- and middle-income countries: a mathematical modeling analysis. January 27, 2022. Preprint available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4016646> or https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4022480
84. Burger EA, Laprise J-F, Sy S, et al. Now or later: health impacts of delaying 1-dose HPV vaccine implementation in a high-burden setting. February 9, 2022. Preprint available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4022480> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4022480>.
85. Tan N, Sharma M, Winer R, Galloway D, Rees H, Barnabas RV. Model-estimated effectiveness of single dose 9-valent HPV vaccination for HIV-positive and HIV-negative females in South Africa. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4830–4836. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.023>.
86. ClinicalTrials.gov. NCT03180034: Comparing One or Two Doses of the Human Papillomavirus Vaccine for the Prevention of Human Papillomavirus Infection, ESCUDDO Study (ESCUDDO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180034>. Accessed June 30, 2019.

87. ClinicalTrials.gov. NCT03747770: Effectiveness of Single Dose or Two Doses of Bivalent HPV Vaccine in Thailand (IVIHPV1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03747770>. Accessed June 30, 2019.
88. University of the Witwatersrand. Wits RHI to launch the first HPV vaccine impact evaluation project in Africa [press release]. <http://www.wrhi.ac.za/media/detail/wits-rhi-to-launch-the-first-hpv-vaccine-impact-evaluation-project-in-africa05>. February 5, 2019. Accessed June 30, 2019.
89. ClinicalTrials.gov. NCT03728881: Non-Inferiority Trial Comparing Immunogenicity From 1-Dose of Bivalent HPV Vaccine in Girls to 3-Doses of Quadrivalent Vaccine in Women: The PRIMAVERA-ESCUDDO Trial (“Puente de Respuesta Inmunológica Para Mejorar el Acceso a Vacunas y ERrAdicar el Cancer”). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03728881>. Accessed June 30, 2019.
90. ClinicalTrials.gov. NCT03832049: HPV Vaccination in Africa- New Delivery Schedules Alias The HANDS HPV Vaccine Trial (HPV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832049>. Accessed June 30, 2019.
91. Dominiak-Felden G, Gobbo C, Simondon F. Evaluating the early benefit of quadrivalent HPV vaccine on genital warts in Belgium: a cohort study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132404. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132404>.
92. Pollock KGJ, Kavanagh K, Potts A, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *British Journal of Cancer*. 2014;111(9):1824–1830. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.479>.
93. Kim J, Bell C, Sun M, et al. Effect of human papillomavirus vaccination on cervical cancer screening in Alberta. *CMAJ*. 2016;188(12):E281–E288. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151528>.
94. Cameron RL, Kavanagh K, Cameron Watt D, et al. The impact of bivalent HPV vaccine on cervical intraepithelial neoplasia by deprivation in Scotland: reducing the gap. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2017;71(10):954–960. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-209113>.
95. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, et al. Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting: a population-based case-control study. *Lancet Child Adolescent Health*. 2018;2(10):707–714. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30220-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30220-7).
96. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019;365:l1161. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1161>.

单剂次HPV疫苗 评估联盟

联盟由帕斯适宜卫生科技组织（PATH）协调成立，成员包括哈佛大学、伦敦卫生与热带医学院、拉瓦尔大学、不列颠哥伦比亚大学、美国疾病控制和预防中心、美国国家癌症研究所、金山大学生殖健康暨爱滋病毒研究所（Wits Reproductive Health and HIV Institute）以及新南威尔士大学柯比研究所（Kirby Institute）。

除了联盟成员外，以下机构的代表担任联盟顾问：世界卫生组织；国际癌症研究机构；伦敦卫生与热带医学院冈比亚医学研究理事会单位（Medical Research Council Unit The Gambia）；墨西哥国家公共卫生研究所；魁北克国家公共卫生研究所（Instituto Nacional de Salud Pública de Mexico）；魁北克国家公共卫生研究所（Quebec Institut National de Santé Publique）；澳大利亚维多利亚州细胞学服务机构（Victorian Cytology Service）；美国华盛顿大学；及韩国国际疫苗研究所（International Vaccine Institute）。

免责声明：本报告所含内容、发现及结论属于作者自身观点，并不一定代表其就职能部门或机构的官方立场。

有关单剂次HPV疫苗评估联盟的信息以及当前证据全面审查情况，请访问path.org/singledosehvpv。

有关此项目的咨询可直接发送至：Evan Simpson, PATH, 2201 Westlake Avenue, Suite 200, Seattle, WA 98121, USA（美国），esimpson@path.org

2022年7月