

• 临床研究 •

2017—2024年浦东新区人乳头瘤病毒疫苗不良反应监测

陈琳琰, 邓鹏飞, 周翠萍, 冯 勇, 杨来宝*

上海市浦东新区疾病预防控制中心(上海市浦东新区卫生健康监督所), 上海 200136

[摘要] 目的: 探讨2017—2024年上海市浦东新区人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)疫苗接种不良反应情况, 为HPV疫苗安全性评价提供科学依据。方法: 收集2017—2024年浦东新区HPV疫苗疑似预防接种异常反应(adverse events following immunization, AEFI)监测数据, 分析接种HPV疫苗后AEFI报告发生率。结果: 2017—2024年浦东新区共接种HPV疫苗1 436 659剂次, 出现AEFI 1 610例, 总体AEFI报告发生率为112.07/10万剂次。其中一般反应、异常反应、心因性反应、偶合性反应的报告数分别为1 578例(109.84/10万剂次)、24例(1.67/10万剂次)、5例(0.35/10万剂次)和3例(0.21/10万剂次)。2价、4价、9价HPV疫苗的AEFI报告数分别为208例(193.30/10万剂次)、457例(107.10/10万剂次)、945例(104.72/10万剂次)。2017—2024年, 2价、4价、9价HPV最高AEFI报告发生率分别为530.50/10万剂次、190.56/10万剂次、194.38/10万剂次。不同类型HPV疫苗的AEFI报告发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。2价液体西林、2价液体预充、4价液体预充、9价液体西林、9价液体预充AEFI报告例数分别是53例(101.90/10万剂次)、155例(278.82/10万剂次)、457例(107.10/10万剂次)、41例(198.26/10万剂次)、904例(102.53/10万剂次)。2价和9价HPV疫苗中不同规格疫苗的AEFI报告发生率差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。HPV疫苗发生AEFI最集中的时间段为接种后0~0.5 d, 为854例(59.44/10万剂次), 不同类型HPV疫苗的AEFI发生时间分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同类型HPV疫苗的一般反应局部红肿症状分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: HPV疫苗具有较低的不良反应发生率, 应继续加强HPV疫苗接种后不良反应的监测。

[关键词] 人乳头瘤病毒; 疫苗; 不良反应; 安全性

[中图分类号] R186

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)04-533-08

doi: 10.7655/NYDXBNSN251390

Surveillance of adverse reactions to human papillomavirus vaccines in Pudong New Area, 2017–2024

CHEN Linyan, DENG Pengfei, ZHOU Cuiping, FENG Yong, YANG Laibao*

Shanghai Pudong New Area Center for Disease Control and Prevention (Shanghai Pudong New Area Health Supervision Institute), Shanghai 200136, China

[Abstract] **Objective:** To explore HPV vaccine adverse reactions in Pudong New Area, Shanghai, from 2017 to 2024, and to provide scientific basis for the safety evaluation of HPV vaccine. **Methods:** Data on suspected adverse events following immunization (AEFI) to HPV vaccines in Pudong New Area from 2017 to 2024 were collected to analyze the incidence of AEFI reports following HPV vaccination. **Results:** From 2017 to 2024, a total of 1 436 659 doses of HPV vaccine were administered in Pudong New Area, with 1 610 AEFI cases reported and an overall AEFI reporting rate of 112.07 per 100 000 doses administered. The respective numbers of reports for general reactions, abnormal reactions, psychogenic reactions, and coincidental events were 1 578 cases (109.84 per 100 000 doses), 24 cases (1.67 per 100 000 doses), 5 cases (0.35 per 100 000 doses), and 3 cases (0.21 per 100 000 doses), respectively. The AEFI reports for bivalent, quadrivalent, and nonavalent HPV vaccines were 208 cases (193.30 per 100 000 doses administered), 457 cases (107.10 per 100 000 doses administered), and 945 cases (104.72 per 100 000 doses administered), respectively. During 2017–2024, the highest AEFI incidence rates for bivalent, quadrivalent, and nonavalent HPV vaccines were 530.50/100 000 doses, 190.56/100 000 doses, and 194.38/100 000 doses, respectively. Statistically significant differences in AEFI incidence rates were observed

[基金项目] 浦东新区卫生健康委员会重点学科(PWZxk2022-25); 浦东新区卫生健康委员会学科带头人培养计划(PWRd2020-14); 浦东新区疾病预防控制中心课题(PDCDC-2021-05)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: lbyang@pdcdc.sh.cn (ORCID: 0009-0008-1906-0632)

among different HPV vaccine types ($P < 0.05$). The number of AEFI reports for bivalent liquid cillin, bivalent liquid pre-filled, quadrivalent liquid pre-filled, nonavalent liquid cillin, and nonavalent liquid pre-filled vaccines were 53 cases (101.90 per 100 000 doses), 155 cases (278.82 per 100 000 doses), 457 cases (107.10 per 100 000 doses), 41 cases (198.26 per 100 000 doses), and 904 cases (102.53 per 100 000 doses), respectively. The incidence rates of AEFI differed significantly among different specifications of the bivalent and nonavalent HPV vaccines ($P < 0.05$). The peak period for HPV vaccine-associated AEFI occurred within 0–0.5 days post-vaccination, with 854 cases (59.44/100 000 doses administered) reported. The temporal distribution of AEFI varied significantly among different HPV vaccine types ($P < 0.05$). The distribution of local redness and swelling as a common reaction differed significantly among HPV vaccine types ($P < 0.05$). **Conclusion:** HPV vaccine has a low incidence of AEFI, and the monitoring of AEFI after HPV vaccination should continue to be strengthened.

[Key words] human papilloma virus; vaccine; adverse reactions; safety

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(04): 533-539, 550]

宫颈癌,也称子宫颈癌,是主要由人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染导致的恶性肿瘤^[1]。2020年全球约有60.4万新发病例和34.2万死亡病例,宫颈癌的发病数位于女性癌症的第4位^[1-2]。实践证明,接种HPV疫苗是预防宫颈癌最科学有效的手段^[3]。自2017年HPV疫苗在中国上市以来,不同类型HPV疫苗 ≥ 7 年的相关安全性研究证据有限,HPV疫苗安全性依旧是公众关注的热点。本研究对2017—2024年上海市浦东新区HPV疫苗接种数据和疑似预防接种不良反应(adverse events following immunization, AEFI)监测数据进行分析,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 资料

本研究所有数据均来自中国疾病预防控制中心信息系统免疫规划子系统 AEFI 监测模块。将2017年11月—2024年12月上海市浦东新区至少接种1剂次HPV疫苗的9~45岁女性作为研究对象。本研究获得上海市浦东新区疾病预防控制中心伦理委员会批准(编号:PDCDCLL-20220801-001)。

2价(葛兰素史克公司,英国)、4价(默沙东公司,美国)和9价(默沙东公司,美国)HPV疫苗分别于2017年11月、2018年3月和2018年9月在上海使用^[4],2020年国产2价HPV疫苗(厦门万泰公司)在全国上市^[5]。目前针对9~45岁女性的接种流程分别为:2价HPV疫苗按0、1、6个月共接种3剂次,4价HPV疫苗按0、2、6个月共接种3剂次(其中2024年11月新增9~13岁女性接种2剂次程序),9价HPV疫苗按0、2、6个月共接种3剂次^[6-7]。

1.2 方法

根据《全国疑似预防接种异常反应监测方案》

要求^[8],排除由疫苗质量和接种操作不当引发的受种者不适,将本研究的AEFI分为一般反应、异常反应、心因性反应和偶合性反应。一般反应是指受种者在接种疫苗后,由疫苗本身固有的特性引起的反应,此类反应多为一过性生理功能障碍,主要包含发热、局部红肿、局部硬结以及呕吐腹泻全身不适等症状。异常反应是指与疫苗质量和规范接种过程无关,接种后对受种者的组织器官、功能造成损害的不良反应,常见过敏性皮疹。心因性反应是指由于受种者心理因素导致在接种过程中或接种后发生的反应,如头晕、呕吐等症状。偶合性反应是指受种者在接种疫苗时,身体正处于某种疾病的潜伏期,无临床表现,接种后碰巧发病的情况。AEFI报告发生率=AEFI报告数/疫苗/接种剂次数(10万剂次)。

1.3 统计学方法

采用SPSS24.0软件进行统计学分析。计数资料采用例数和频率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验和Fisher确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同类型HPV疫苗AEFI报告发生率比较

2017—2024年浦东新区共接种HPV疫苗1 436 659剂次,其中2价HPV疫苗107 603剂次,报告不良反应208例(193.30/10万剂次);4价HPV疫苗426 689剂次,报告不良反应457例(107.10/10万剂次);9价HPV疫苗902 367剂次,报告不良反应945例(104.72/10万剂次)。2017—2024年期间,2价HPV AEFI报告发生率为71.79/10万剂次~530.50/10万剂次,4价HPV AEFI报告发生率在90.15/10万剂次~190.56/10万剂次,9价HPV AEFI报告发生率在56.97/10万剂次~194.38/10万剂次。

不同类型 HPV 疫苗的 AEFI 报告发生率差异均有统计学意义(P 均 < 0.05 , 表 1)。

2.2 不同规格 HPV 疫苗 AEFI 报告发生率比较

HPV 疫苗按“生产厂家-表达系统-佐剂-包装工艺”可分为 5 种规格, 分别为 2 价 HPV 疫苗(厦门万泰/大肠杆菌/铝佐剂/液体西林)、2 价 HPV 疫苗[葛兰素史克/杆状病毒-昆虫细胞/系列佐剂 04(Adjuvant system 04, AS04)/液体预充]、4 价 HPV 疫苗(默沙东/酿酒酵母/铝佐剂/液体预充)、9 价 HPV 疫苗(默沙

东/酿酒酵母/铝佐剂/液体西林)、9 价 HPV 疫苗(默沙东/酿酒酵母/铝佐剂/液体预充)。其报告不良反应分别是 53 例(101.90/10 万剂次)、155 例(278.82/10 万剂次)、457 例(107.10/10 万剂次)、41 例(198.26/10 万剂次)、904 例(102.53/10 万剂次)。未发现西林和预充两种不同包装工艺 HPV 疫苗 AEFI 报告发生率差异有统计学意义($P=0.154$)。2 价和 9 价 HPV 疫苗中, 不同规格疫苗的 AEFI 报告发生率差异均有统计学意义(P 均 < 0.001 , 表 2)。

表 1 2017—2024 年浦东新区不同类型 HPV 疫苗 AEFI 报告发生率分析

Table 1 Analysis of AEFI report incidence rates for different types of HPV vaccines in Pudong New Area from 2017 to 2024

Year	Total vaccine dose	Bivalent HPV		Quadrivalent HPV		Nonavalent HPV		χ^2	P			
		Vaccine Number of AEFI (/100 000 doses)	Incidence rate (/100 000 doses)	Vaccine Number of AEFI (/100 000 doses)	Incidence rate (/100 000 doses)	Vaccine Number of AEFI (/100 000 doses)	Incidence rate (/100 000 doses)					
2017	1 131	1 131	6	530.50	-	-	-	-	-			
2018	36 611	6 861	17	247.78	25 189	48	190.56	4 561	3	65.78	4.996	0.082
2019	81 945	7 594	24	316.04	36 282	40	110.25	38 069	74	194.38	18.673	<0.001
2020	157 104	14 409	57	395.59	65 955	69	104.62	76 740	76	99.04	88.162	<0.001
2021	181 758	32 204	51	158.37	80 653	96	119.03	68 901	66	95.79	7.384	0.025
2022	351 696	32 980	37	112.19	127 387	119	93.42	191 329	109	56.97	20.051	<0.001
2023	510 904	11 031	15	135.98	86 519	78	90.15	413 354	479	115.88	4.816	0.090
2024	115 510	1 393	1	71.79	4 704	7	148.81	109 413	138	126.13	-	0.753*
Total	1 436 659	107 603	208	193.30	426 689	457	107.10	902 367	945	104.72	68.721	<0.001

*: indicates calculation using Fisher's exact probability method.

2.3 不同 AEFI 反应类型报告发生率比较

2017—2024 年浦东新区 AEFI 共计报告不良反应 1 610 例(112.07/10 万剂次), 其中一般反应 1 578 例(109.84/10 万剂次), 异常反应 24 例(1.67/10 万剂次), 心因性反应 5 例(0.35/10 万剂次), 偶合性反应 3 例(0.21/10 万剂次), 见表 3。

2.4 不同 AEFI 发生时间和一般反应症状比较

HPV 疫苗发生 AEFI 最集中的时间段为接种后 0~0.5 d, 为 854 例(59.44/10 万剂次)。不同类型 HPV 疫苗的 AEFI 发生时间分布差异有统计学意义($P < 0.01$)。一般反应症状中, 发热 326 例(22.69/10 万剂次)、红肿 964 例(67.10/10 万剂次), 硬结 538 例(37.45/10 万剂次), 其他症状 441 例(30.70/10 万剂次), 不同类型 HPV 疫苗的一般反应局部红肿症状分布差异有统计学意义($P=0.008$, 表 4)。

3 讨论

宫颈癌是威胁妇女健康最危险的恶性肿瘤之一, 主要由高危型 HPV 病毒持续感染引起, HPV 病毒感染除了会导致宫颈癌之外, 还会引起阴道癌、外

阴癌、肛门癌、尖锐湿疣等疾病^[9]。预计到 2040 年, 全球宫颈癌新发病例、死亡病例将达 79.8 万和 48.1 万, 相比 2020 年分别增长 32.0% 与 40.8%, 而发展中国家的发病率和病死率分别是发达国家的 1.7 倍与 2.4 倍^[2, 10]。近几年国内宫颈癌患病数量明显增多, 发病年龄日益年轻化, 女性发病主要集中在 45~59 岁, 且随着时间推移, 总体呈现增长趋势^[11-13]。我国于 2017 年底批准上市 2 价 HPV 疫苗。随着 HPV 疫苗接种可及性增强, 加强 HPV 疫苗接种后的安全性监测具有重要意义。

本研究中 2017—2024 年浦东新区 HPV 疫苗的 AEFI 报告发生率 112.07/10 万剂次。分别高于杭州市(25.15/10 万剂次)^[14]、郑州市(4.57/10 万剂次)^[16]、广东省(11.07/10 万剂次)^[17]。可能与各地 AEFI 监测敏感度、经济水平及接种意愿有关。其中 2 价、4 价和 9 价 HPV 疫苗的 AEFI 报告发生率分别为 193.30/10 万剂次、107.10/10 万剂次、104.72/10 万剂次。因 2 价 HPV 疫苗入组时间比其他 HPV 疫苗早, AEFI 被动监测力度大和公众媒体关注度高, 可能造成其 AEFI 报告发生率高于其他疫苗。这在很大程度上反映

表2 不同规格HPV疫苗的AEFI报告发生率分析
Table 2 Analysis of AEFI reporting rates for different HPV vaccine specifications

HPV vaccine type	Vaccine dose	Number of AEFI	Incidence rate (/100 000 doses)	χ^2	<i>P</i>
Liquid cillin	72 692	94	129.31		
Liquid pre-fill	1 363 967	1 516	111.15		
Total	1 436 659	1 610	112.07	2.035	0.154
Bivalent HPV(Brand/Expression system/Adjuvant/Production process)					
Xiamen Wantai/ <i>Escherichia coli</i> /Aluminum Adjuvant/Liquid cillin	52 012	53	101.90		
GlaxoSmithKline/ <i>Baculovirus</i> -insect cell/AS04/Liquid pre-fill	55 591	155	278.82		
Total	107 603	208	193.30	43.596	<0.001
Quadrivalent HPV(Brand/Expression system/Adjuvant/Production process)					
Merck Sharp Dohme/ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> /Aluminum adjuvant/Liquid pre-fill	426 689	457	107.10		
Nonavalent HPV(Brand/Expression system/Adjuvant/Production process)					
Merck Sharp Dohme/ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> /Aluminum adjuvant/Liquid cillin	20 680	41	198.26		
Merck Sharp Dohme/ <i>Saccharomyces cerevisiae</i> /Aluminum adjuvant/Liquid pre-fill	881 687	904	102.53		
Total	902 367	945	104.72	17.700	<0.001

表3 2017—2024年HPV疫苗AEFI反应类型的报告发生率
Table 3 Reported incidence rates of AEFI by type for HPV vaccine from 2017 to 2024

Year	Vaccine dose	General reaction		Abnormal reaction		Psychogenic reaction	
		Number of AEFI	Incidence rate (/100 000 doses)	Number of AEFI	Incidence rate (/100 000 doses)	Number of AEFI	Incidence rate (/100 000 doses)
2017	1 131	6	530.50	0	0	0	0
2018	36 611	67	183.01	1	2.73	0	0
2019	81 945	135	164.74	3	3.66	0	0
2020	157 104	199	126.67	3	1.91	0	0
2021	181 758	207	113.89	3	1.65	3	1.65
2022	351 696	254	72.22	10	2.84	1	0.28
2023	510 904	564	110.39	4	0.78	1	0.20
2024	115 510	146	126.40	0	0	0	0
Total	1 436 659	1 578	109.84	24	1.67	5	0.35

Year	Vaccine dose	Coincidental event		Total	
		Number of AEFI	Incidence rate (/100 000 doses)	Number of AEFI	Incidence rate (/100 000 doses)
2017	1 131	0	0	6	530.50
2018	36 611	0	0	68	185.74
2019	81 945	0	0	138	168.41
2020	157 104	0	0	202	128.58
2021	181 758	0	0	213	117.19
2022	351 696	0	0	265	75.35
2023	510 904	3	0.59	572	111.96
2024	115 510	0	0	146	126.40
Total	1 436 659	3	0.21	1 610	112.07

了“警戒期效应”或“报告偏倚”，并非绝对风险更高，而是报告更充分。后续年份2价HPV疫苗的AEFI报告发生率下降，部分可归因于监测工作趋于

常规化、报告行为趋于稳定。总体上，2价HPV疫苗的AEFI报告发生率显著高于4价和9价，9价HPV疫苗的AEFI报告发生率最低，3类HPV疫苗的AEFI

表4 不同HPV疫苗AEFI发生时间和一般反应症状分析

Table 4 Analysis of AEFI onset timing and common reaction symptoms by HPV vaccine type

Total	Total		Bivalent HPV		Quadrivalent HPV	
	Number of AEFI	Incidence rate (/100 000 doses)	Number of AEFI	Incidence rate (/100 000 doses)	Number of AEFI	Incidence rate (/100 000 doses)
Occurrence time						
<0.5 d	854	59.44	103	95.72	224	52.50
0.5~<1.0 d	384	26.73	65	60.41	125	29.30
1.0~<2.0 d	277	19.28	37	34.39	90	21.09
2.0~<3.0 d	37	2.58	1	0.93	9	2.11
3.0~<7.0 d	38	2.65	0	0	6	1.41
≥7.0 d	20	1.39	2	1.86	3	0.70
General reaction symptoms						
Fever	326	22.69	32	29.74	86	20.16
Redness and swelling	964	67.10	139	129.18	289	67.73
Hard lump	538	37.45	78	72.49	136	31.87
Others	441	30.70	62	57.62	121	28.36
Nonavalent HPV						
Total	Number of AEFI	Incidence rate (/100 000 doses)	χ^2	P		
Occurrence time						
<0.5 d	527	58.40	-	<0.01*		
0.5~<1.0 d	194	21.50				
1.0~<2.0 d	150	16.62				
2.0~<3.0 d	27	2.99				
3.0~<7.0 d	32	3.55				
≥7.0 d	15	1.66				
General reaction symptoms						
Fever	208	23.05	5.815	0.055		
Redness and swelling	536	59.40	9.625	0.008		
Hard lump	324	35.91	4.117	0.128		
Others	258	28.59	0.562	0.755		

*: indicates calculation using Fisher's exact probability method.

报告发生率差异均有统计学意义,表明9价HPV疫苗的安全性更高,与其他研究相符^[18-20]。

2017—2024年,浦东新区HPV疫苗接种剂次先增加,2023年达到高峰,后在2024年显著下降。笔者分析,这与2023年上海市通过政策指导全市预防接种门诊提升HPV等紧缺疫苗的接种服务能力有关,提前完成了HPV疫苗预约对象的接种需求,导致2024年HPV疫苗接种人数显著降低。2价和4价HPV疫苗AEFI报告发生率整体呈下降趋势,其同年接种剂次占比也呈下降趋势。9价HPV疫苗AEFI报告发生率整体水平较低,但2023—2024年有所上升,其2023—2024年接种剂次在同年占比超过80%,AEFI报告发生率上升可能是因为9价HPV疫

苗接种剂次占比大幅度升高,导致9价HPV疫苗的AEFI被动监测敏感度升高。3类HPV疫苗的AEFI报告发生率趋势与上海市HPV疫苗AEFI监测所得结果大致一致^[4],但和全国AEFI监测结果不一致^[21]。可能与不同地区AEFI监测敏感度不同有关^[22-24]。

总体上,本研究中HPV液体预充疫苗AEFI报告发生率要低于液体西林疫苗。相同品牌、同一生产工艺的9价HPV疫苗中,液体预充疫苗AEFI报告发生率显著低于液体西林疫苗,符合总体情况。因国内相关研究较少,故笔者推测可能与西林瓶装液体疫苗存在混悬不匀有关。而厦门万泰2价HPV西林瓶装液体疫苗的AEFI报告发生率显著低于葛兰素史克2价HPV液体预充疫苗,与总体情况不符。

考虑两个可能,一是9价HPV疫苗均为默沙东产品,且使用相同的表达系统和佐剂,即酿酒酵母系统和铝佐剂。而2价HPV疫苗中液体西林疫苗和液体预充疫苗分别来自不同品牌,采用不同生产工艺,葛兰素史克2价HPV液体预充疫苗使用杆状病毒-昆虫表达系统,厦门万泰2价HPV液体西林疫苗使用大肠杆菌表达系统。与杆状病毒-昆虫表达系统相比,大肠杆菌表达系统安全性更好^[25]。二是葛兰素史克2价HPV液体预充疫苗采用AS04佐剂,而厦门万泰2价HPV液体西林疫苗使用铝佐剂。有研究调查发现,与铝盐佐剂相比,接种AS04佐剂疫苗的受试者,注射部位疼痛和肿胀的报告比例更高,且疼痛等级也增加^[26]。也有研究显示2价液体预充疫苗的AEFI报告发生率远高于9价液体预充疫苗,也考虑与使用不同佐剂有关^[26]。

针对3类不同HPV疫苗,AEFI发生最集中的时间段为接种后0~0.5 d。在一般反应症状中,局部红肿、局部硬结发生最多,其中红肿症状报告发生率在3类HPV疫苗中差异有统计学意义,其中4价HPV疫苗局部红肿的报告发生率最高。这与上海市以及其他地区的研究结果类似^[4,15-17]。

世界各地对HPV疫苗不良反应的监测发现,局部不良反应最常见,主要表现为局部疼痛、红肿,少部分接种人群出现过敏反应^[27-28]。这与本研究中HPV疫苗的AEFI主要症状一致。3例偶合性反应接种的疫苗均为9价HPV液体预充,病症分别为腋下淋巴结肿大、自身免疫相关性脑病、上呼吸道感染,均已治愈,且临床已排除与疫苗相关。5例心因性反应中使用的疫苗分别是4价HPV液体预充(2例)、9价液体预充(3例),均为默沙东公司产品,在留观期间发生头晕、恶心等症状。推测心因性反应的发生与疫苗本身的理化特性关联较弱,而更可能与接种时的情境、社会信息传播、个体心理素质及接种服务流程等因素密切相关。目前浦东新区虽尚未收到类似疑似AEFI报告,但全球检测到由HPV疫苗导致的格林-巴雷综合征病例^[29],国内也报道严重不良反应(包括过敏性紫癜和格林-巴雷综合征)^[21],因此,AEFI监测体系要保持警觉,接种工作人员在实际工作中仍要密切注意。

本研究纳入了自2017年11月HPV疫苗于浦东新区正式纳入接种项目起,至2024年12月止,长达7年的系统监测数据,完整涵盖了该疫苗在本地区从推广初期到广泛接种的全周期,为深入分析HPV疫苗接种的动态趋势、评估其长期安全性特征,提

供了数据基础。但是由于本研究AEFI病例的获取方式是被动监测,缺少主动监测病例,可能存在一定程度的漏报;此外,本研究的数据只能代表浦东新区HPV疫苗AEFI监测情况,具有地域局限性。

综上所述,不同佐剂、表达系统疫苗的AEFI特征存在差异。建议制定监测方案时应根据“生产厂家-核心组分(佐剂/表达系统)”、疫苗类型等进行分层数据采集与分析,以确保能精准科学地评价HPV疫苗的安全性;同时,开展人群监测或队列研究时需要考虑不同疫苗接种程序、人群基本特征等混杂因素,为真实世界中HPV疫苗安全性评价提供科学依据。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明:

陈琳琰完成论文选题设计、数据分析和初稿撰写;周翠萍完成数据收集与整理;冯勇完成论文构思与设计;杨来宝和邓鹏飞完成论文的修改与审阅。

Author's Contributions:

CHEN Linyan completed the thesis topic design, data analysis, and initial draft writing; ZHOU Cuiping completed data collection and organization; FENG Yong completed the thesis conception and design; YANG Laibao and DENG Pengfei completed the thesis revision and review.

[参考文献]

- [1] World Health Organization. Human papillomavirus and cancer [EB/OL]. [2025-12-15]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249
- [3] TABIBI T, BARNES J M, SHAH A, et al. Human papillomavirus vaccination and trends in cervical cancer incidence and mortality in the US [J]. JAMA Pediatr, 2022, 176(3): 313-316
- [4] 刘捷宸, 吴琳琳, 白庆瑞, 等. 上海市2017—2019年人乳头瘤病毒疫苗接种率和疑似预防接种异常反应监测 [J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(3): 322-325
LIU J C, WU L L, BAI Q R, et al. Human papillomavirus vaccination coverage and monitoring of suspected adverse events following immunization in Shanghai, 2017-2019 [J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2020, 26(3): 322-325

- [5] 国家药品监督管理局. 首个国产重组人乳头瘤病毒疫苗获批上市[EB/OL].[2025-12-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/cxylqx/cxypxx/20191231160701608.html>
National Medical Products Administration. First domestically produced recombinant human papillomavirus vaccine approved for market release[EB/OL].[2025-12-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/cxylqx/cxypxx/20191231160701608.html>
- [6] DEEKS S L, TUNIS M C, ISMAIL S, et al. Summary of the NACI update on the recommended use of human papillomavirus (HPV) vaccine: nine-valent HPV vaccine two-dose immunization schedule and the use of HPV vaccines in immunocompromised populations [J]. *Releve Des Mal Transm Au Can*, 2017, 43(6): 138-142
- [7] ELLINGSON M K, SHEIKHA H, NYHAN K, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: a systematic review[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(2): 2239085
- [8] 上海市卫健委. 全国疑似预防接种异常反应监测方案[EB/OL].[2025-12-15]. <https://wsjkw.sh.gov.cn/mygh-zcwj/20191012/0012-65395.html>
Shanghai Municipal Health Commission. National surveillance program for suspected adverse events following immunization [EB/OL].[2025-12-15]. <https://wsjkw.sh.gov.cn/mygh-zcwj/20191012/0012-65395.html>
- [9] FENG T, YANG Y. Risk factors contributing to the persistent infection of high-risk human papillomavirus(HPV)[J]. *Euro J Gynaecol Oncol*, 2025, 46(5): 1-7
- [10] International Agency For Research on Cancer(IARC). Estimated numbers (incidence and mortality) of cancer of cervix uteri from 2020 to 2040, females, age [0-85+], World[EB/OL].[2025-12-15]. https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/trends mode=cancer&types=0_1&group_populations=0&multiple_populations=0&multiple_cancers=1&sexes=2&cancers=23
- [11] 崔芳芳, 鲍俊哲, 王琳琳, 等. 1990—2019年中国女性“两癌”疾病负担变化趋势及预测分析[J]. *中国卫生统计*, 2022, 39(5): 647-652
CUI F F, BAO J Z, WANG L L, et al. Trends and projections of the disease burden of cervical and breast cancer among Chinese women, 1990-2019 [J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2022, 39(5): 647-652
- [12] TAN N P, WU Y, LI B, et al. Burden of female breast and five gynecological cancers in China and worldwide [J]. *Chin Med J*, 2024, 137(18): 2190-2201
- [13] GU X, SUN G, ZHENG R, et al. Incidence and mortality of cervical cancer in China in 2015 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2022, 2(2): 70-77
- [14] 江伟, 刘艳, 杜渐, 等. 2017—2021年杭州市 HPV 疫苗疑似预防接种异常反应监测结果[J]. *预防医学*, 2023, 35(1): 71-73
JIANG W, LIU Y, DU J, et al. Surveillance results of suspected adverse events following immunization to HPV vaccine in Hangzhou City, 2017-2021 [J]. *Preventive Medicine*, 2023, 35(1): 71-73
- [15] 范张洁, 李锋, 许海燕, 等. 2019—2022年郑州市人乳头瘤病毒疫苗疑似预防接种异常反应监测结果[J]. *现代疾病预防控制*, 2024, 35(4): 313-317
FAN Z J, LI F, XU H Y, et al. Surveillance results of suspected adverse events following immunization with human papillomavirus vaccine in Zhengzhou City, 2019-2022 [J]. *Modern Disease Prevention and Control*, 2024, 35(4): 313-317
- [16] 周开举, 赵占杰, 梁文佳, 等. 2018—2020年广东省人乳头瘤病毒疫苗疑似预防接种异常反应监测分析[J]. *华南预防医学*, 2022, 48(6): 707-710
ZHOU K J, ZHAO Z J, LIANG W J, et al. Analysis of suspected adverse events following immunization with human papillomavirus vaccine in Guangdong Province, 2018-2020 [J]. *South China Journal of Preventive Medicine*, 2022, 48(6): 707-710
- [17] SHI L W, LI J, YU B W, et al. Safety and immunogenicity of a bivalent HPV16/18 vaccine in Chinese females [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(1): 2209001
- [18] HU Y, PAN X J, SHEN L Z, et al. Post-licensure safety monitoring of quadrivalent human papillomavirus vaccine using the national adverse event following immunization surveillance system from Zhejiang Province, 2018-2020 [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(12): 5447-5453
- [19] YIH W K, KULLDORFF M, DASHEVSKY I, et al. A broad safety assessment of the 9-valent human papillomavirus vaccine [J]. *Am J Epidemiol*, 2021, 190(7): 1253-1259
- [20] 张丽娜, 李克莉, 李燕, 等. 2017—2020年中国人乳头瘤病毒疫苗疑似预防接种异常反应监测[J]. *中国疫苗和免疫*, 2023, 29(4): 451-457
ZHANG L N, LI K L, LI Y, et al. Surveillance of suspected adverse events following immunization with human papillomavirus vaccine in China, 2017-2020 [J]. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization*, 2023, 29(4): 451-457
- [21] 周翠萍, 杨来宝, 邓鹏飞, 等. 2017—2018年上海市浦东新区肠道病毒71型灭活疫苗安全性监测分析[J]. *职业与健康*, 2019, 35(24): 3374-3377
ZHOU C P, YANG L B, DENG P F, et al. Safety monitoring analysis of inactivated enterovirus 71 vaccine in
(下转第550页)

ed with coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease and preserved ejection fraction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 937952

[41] INDRAJAYA T, GHANIE A, ARMAN A. Accuracy of fibrinogen/D - dimer ratio in predicting the occurrence of coronary slow flow phenomenon[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2020, 8: 1229-1233

[42] 安 新, 赵 玫. D-二聚体/纤维蛋白原比值对老年ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术中慢血流/无复流的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(9): 799-804

AN X, ZHAO M. Predictive value of D-dimer/fibrinogen ratio for slow flow/no-reflow during percutaneous coronary intervention in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2022, 30(9): 799-804

[43] PEDERSEN O D, GRAM J, JESPERSEN J. Plasminogen activator inhibitor type-1 determines plasmin formation in patients with ischaemic heart disease[J]. *Thromb Haemost*, 1995, 73(5): 835-840

[44] FERNANDES A B, LIMA L M, SOUSA M O, et al. Impaired fibrinolysis in angiographically documented coronary artery disease[J]. *Adv Hematol*, 2015, 2015: 214680

[45] KEMPF T, SINNING J M, QUINT A, et al. Growth-differentiation factor-15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: results from the AtheroGene study[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009, 2(3): 286-292

[46] KATO E T, MORROW D A, GUO J P, et al. Growth differentiation factor 15 and cardiovascular risk: individual patient meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(4): 293-300

[47] 唐春平, 姚蓓蓓, 桂 鸣. 妊娠期高血压大鼠血浆中GDF-15表达水平的测定[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(10): 1313-1316

TANG C P, YAO B B, GUIM. Evaluation of plasma differentiation factor-15 in reduced uterine perfusion pressure rat model[J]. *Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)*, 2014, 34(10): 1313-1316

[48] FERREIRA R, VELHO T R, PEREIRA R M, et al. Growth differentiation factor 15 as a biomarker for risk stratification in the cardiothoracic surgery intensive care unit[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(12): 1593

(收稿: 2025-08-05; 修回: 2025-10-02; 录用: 2025-10-17)
(本文编辑: 陈汐敏)

(上接第 539 页)

Pudong New Area, Shanghai, 2017-2018[J]. *Occupational Health*, 2019, 35(24): 3374-3377

[22] 李克莉, 张丽娜, 叶家楷, 等. 中国 2017 年疑似预防接种异常反应监测[J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26(1): 9-18

LI K L, ZHANG L N, YE J K, et al. Surveillance of suspected adverse events following immunization in China, 2017[J]. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization*, 2020, 26(1): 9-18

[23] 张丽娜, 李克莉, 杜 雯, 等. 2018 年中国疑似预防接种异常反应监测[J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26(4): 363-371

ZHANG L N, LI K L, DU W, et al. Surveillance of suspected adverse events following immunization in China, 2018[J]. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization*, 2020, 26(4): 363-371

[24] ROSANO G L, MORALES E S, CECCARELLI E A. New tools for recombinant protein production in *Escherichia coli*: a 5-year update[J]. *Protein Sci*, 2019, 28(8): 1412-1422

[25] BOLAND G, BERAN J, LIEVENS M, et al. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04[J]. *Vaccine*, 2004, 23(3): 316-320

[26] SU Y L, HUANG Y R, WEI J B, et al. Real-world safety of HPV vaccines over 18 y: a comprehensive analysis of U. S. VAERS reports [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2025, 21(1): 2539590

[27] HUANG R D, GAN R H, ZHANG D J, et al. The comparative safety of human papillomavirus vaccines: a bayesian network meta-analysis[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(2): 729-736

[28] BOENDER T S, BARTMEYER B, COOLE L, et al. Risk of Guillain - Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020[J]. *Eurosurveillance*, 2022, 27(4): 2001619

(收稿: 2025-12-15; 修回: 2026-02-24; 录用: 2026-03-03)
(本文编辑: 陈汐敏)