

双价人乳头瘤病毒疫苗与戊型肝炎病毒疫苗 联合接种效果评价

陈茂芳¹, 吴爱兰¹, 徐悦辰¹, 金旭晶¹, 周婷璞¹, 张静¹, 陈晓庆¹, 金飞花², 吴剑峰¹

1. 东阳市疾病预防控制中心 (东阳市卫生监督所), 浙江 东阳 322100; 2. 横店文荣医院, 浙江 东阳 322100

摘要: **目的** 评价双价人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗和戊型肝炎病毒 (HEV) 疫苗联合接种的免疫原性和安全性, 为优化疫苗接种方案提供参考。**方法** 于2021年9—10月从浙江横店影视职业学院招募18~25岁女性为研究对象, 随机分为HPV+HEV联合接种组 (HPV+HEV组)、HPV单独接种组 (HPV组) 和HEV单独接种组 (HEV组), 接种程序均为0、1、6个月各接种1剂次。检测受试者在首次接种前、全程免疫后1个月的HPV16 IgG、HPV18 IgG和/或HEV IgG抗体几何平均滴度 (GMT), 比较阳转率差异和GMT比值评价免疫原性, 非劣效界值为阳转率差异 $\leq 5\%$, GMT比值95%CI下限 >0.5 。收集每剂次接种后7 d内的征集性局部反应/事件和全身反应/事件、接种后30 d内的非征集性不良事件和整个研究期内 (0~7个月) 严重不良事件评价安全性。**结果** 纳入研究对象240人, 完成全程免疫程序236人, 其中HPV+HEV组79人、HPV组77人和HEV组80人。全程免疫后1个月, HPV+HEV组和HPV组HPV16 IgG、HPV18 IgG抗体阳转率均为100%, 阳转率差异均为0 (95%CI: $-3.39\% \sim +\infty$); HPV+HEV组和HEV组HEV IgG抗体阳转率均为100%, 阳转率差异为0 (95%CI: $-3.27\% \sim +\infty$); HPV+HEV组HPV16 IgG、HPV18 IgG抗体GMT分别为393.88和284.86 IU/mL, HPV组分别为489.39和341.24 IU/mL, GMT比值分别为0.80 (95%CI: $0.66 \sim +\infty$) 和0.83 (95%CI: $0.68 \sim +\infty$); HPV+HEV组HEV IgG抗体GMT为13.55 U/mL, HEV组为12.72 U/mL, GMT比值为1.07 (95%CI: $0.92 \sim +\infty$)。HPV+HEV组疼痛、瘙痒和硬结发生率分别为54.43%、21.52%和40.51%, 高于HPV组的10.39%、0和0 (均 $P<0.05$); HPV+HEV组红肿、肌肉痛/乏力发生率为2.53%、0, 低于HEV组的12.50%、16.25% (均 $P<0.05$)。**结论** 双价HPV疫苗和HEV疫苗联合接种在免疫原性、安全性方面非劣效于单独接种HPV或HEV疫苗, 可通过联合接种优化疫苗接种方案。

关键词: 人乳头瘤病毒; 戊型肝炎病毒; 联合接种; 免疫原性; 安全性

中图分类号: R186

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2025) 07-0710-04

Effect evaluation of co-administration with bivalent human papilloma virus vaccine and hepatitis E virus vaccine

CHEN Maofang¹, WU Ailan¹, XU Yuechen¹, JIN Xujiang¹, ZHOU Pinpu¹, ZHANG Jing¹,

CHEN Xiaoqing¹, JIN Feihua², WU Jianfeng¹

1. Dongyang Center for Disease Control and Prevention (Dongyang Institute of Public Health Supervision), Dongyang, Zhejiang 322100, China; 2. Hengdian Wenrong Hospital, Dongyang, Zhejiang 322100, China

Abstract: Objective To evaluate the immunogenicity and safety of co-administration with bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine and hepatitis E virus (HEV) vaccine, so as to provide reference for optimizing the vaccination schedule. **Methods** Females aged 18 to 25 years were recruited from September to October 2021 in Hengdian College of Film & Television in Zhejiang Province and randomly divided into the HPV+HEV group, the HPV group, and the HEV group. The vaccination procedures were one dose each at 0, 1, and 6 months. Immunogenicity was evaluated by detecting the geometric mean titers (GMT) of HPV16 IgG, HPV18 IgG, and/or HEV IgG antibodies before the first vaccination and one month after the full course of immunization, and comparing the difference in seroconversion, and the GMT ratio. The non-inferiority margin was set at a seroconversion difference of $\leq 5\%$, and the lower limit of the 95%CI of

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2025.07.014

作者简介: 陈茂芳, 本科, 副主任医师, 从事疾病预防和传染病控制

工作

通信作者: 徐悦辰, E-mail: 195716770@qq.com

the GMT ratio was >0.5. Safety was evaluated by collecting conjunctive local reactions/events and systemic reactions/events within 7 days after each dose, non-conjunctive adverse events within 30 days after each dose, and serious adverse events throughout the observation period (0 to 7 months). **Results** A total of 240 females were included, among whom 236 completed the full vaccination program, including 79 in the HPV+HEV group, 77 in the HPV group, and 80 in the HEV group. One month after the full course of immunization, the seroconversion rates of HPV16 IgG and HPV18 IgG antibodies in both the HPV+HEV group and the HPV group were 100%, and the differences in seroconversion rates were 0 (95%CI: -3.39%~+∞). The seroconversion rates of HEV IgG antibodies in both the HPV+HEV group and the HEV group were 100%, and the difference in seroconversion rates was 0 (95%CI: -3.27%~+∞). The GMT of HPV16 IgG and HPV18 IgG antibodies in the HPV+HEV group was 393.88 and 284.86 IU/mL respectively, which was not inferior to 489.39 and 341.24 IU/mL in the HPV group, and the GMT ratios were 0.80 (95%CI: 0.66~+∞) and 0.83 (95%CI: 0.68~+∞), respectively. The GMT of HEV IgG in the HPV+HEV group was 13.55 U/mL, which was not inferior to 12.72 U/mL in the HEV group, and the GMT ratio was 1.07 (95%CI: 0.92~+∞). The incidences of pain, pruritus, and induration in the HPV+HEV group were 54.43%, 21.52% and 40.51% respectively, which were significantly higher than 10.39%, 0, and 0 in the HPV group (all $P<0.05$). The incidences of redness/swelling, muscle pain/general weakness in the HPV+HEV group were 2.53% and 0, respectively, which were significantly lower than 12.50% and 16.25% in the HEV group (both $P<0.05$). **Conclusion** The co-administration of the bivalent HPV vaccine and HEV vaccine is not inferior to individual vaccination in terms of immunogenicity and safety, and the vaccination plan can be optimized through co-administration.

Keywords: human papilloma virus; hepatitis E virus; co-administration; immunogenicity; safety

人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 感染引起的宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤, 早期筛查能有效降低死亡率, 但宫颈癌筛查覆盖率较低、治疗费用高^[1], 疫苗接种是首要预防策略。HPV16、HPV18 毒株导致 70% 的 HPV 相关疾病, 双价 HPV 疫苗的保护性和安全性已得到广泛研究^[2]。戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV) 是全球急性病毒性肝炎的主要致病原之一, 重组 HEV 疫苗具有保护性和安全性, 是预防 HEV 感染的重要手段^[3-4]。有研究提出, 成人更推荐联合接种程序以提高疫苗接种的保护性和接种依从性^[5]。水痘-甲型病毒性肝炎疫苗^[6]、四价 HPV-甲型病毒性肝炎/乙型病毒性肝炎疫苗^[7] 等联合接种方案均具有较好的安全性和免疫原性。本研究分析 HPV 疫苗与 HEV 疫苗联合接种的安全性和免疫原性, 为优化疫苗接种方案提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

于 2021 年 9—10 月, 从浙江横店影视职业学院招募 18~25 岁女性为研究对象。纳入标准: (1) 临床判定为健康, 符合免疫接种要求; (2) 腋下体温 ≤ 37.0 °C; (3) 尿妊娠试验阴性; (4) 知情同意, 并能遵守临床研究方案要求。排除标准: (1) 妊娠期、哺乳期或计划 7 个月内妊娠; (2) 对疫苗成分过敏; (3) 并发严重急性疾病、慢性病; (4) 免疫

功能低下、免疫缺陷或正接受免疫抑制治疗; (5) 既往使用其他研究性产品或计划使用未注册药物/疫苗; (6) 近 3 周接种过其他疫苗。本研究通过浙江省疾病预防控制中心伦理审查委员会审查 (2021-021-01)。

1.2 方法

1.2.1 样本量估算

根据非劣效性设计估算样本量, 既往研究^[2, 4]得到单独接种 HPV、HEV 阳转率为 π_1 , 预期联合接种组阳转率 π_2 。样本量计算公式为 $n_c = \frac{(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(\pi_1 - \pi_2 - \Delta)^2} \left[\frac{\pi_1(1-\pi_1)}{K} + \pi_2(1-\pi_2) \right]$, $\pi_1=1.00$, $\pi_2=0.99$, 非劣效界值 $\Delta=5\%$, 单侧检验水准 $\alpha=0.025$, 检验效能 $1-\beta=0.9$, $K=1$, 得到各组样本量为 66 人, 考虑 20% 的脱落率, 各组样本量增加至 80 人。

1.2.2 试验分组和疫苗接种

按照 1:1:1 的比例将研究对象随机分为 HPV+HEV 联合接种组 (HPV+HEV 组)、HPV 单独接种组 (HPV 组) 和 HEV 单独接种组 (HEV 组)。本研究双价人乳头瘤病毒疫苗 (大肠杆菌) 馨可宁® 购自厦门万泰沧海生物技术有限公司, 每 0.5 mL 含 rHPV16 蛋白 40 μg , rHPV18 蛋白 20 μg ; 批号 1 为 B202105052, 有效期为 2023-04-30; 批号 2 为 B202105059, 有效期为 2023-05-14。重组戊型肝炎疫苗 (大肠埃希菌) 益可宁® 购自厦门万泰沧海生物技术有限公司, 每 0.5 mL 含纯化重组 HEV 抗原

30 μg; 批号为 A202101001, 有效期为 2024-01-05。接种程序均为 0、1、6 个月各接种 1 剂次, 注射方式为三角肌肌肉注射, 其中 HPV+HEV 组每剂次左右侧分别接种 HPV 疫苗和 HEV 疫苗, HPV 组和 HEV 组按照左-右-左的顺序依次接种 3 剂次。

1.2.3 样本采集和实验室检测

受试者分别于首次接种前 (0 d)、全程免疫后 1 个月采集 1 份 4 mL 外周静脉血, 当日离心取血清、分装, -20 ℃保存。试验结束后根据试剂盒 (厦门万泰沧海生物技术有限公司) 说明书定性、定量检测 2 份血清的 HPV16 IgG、HPV18 IgG 和 HEV IgG 抗体滴度, 抗体定量参考品使用世界卫生组织标准品。

1.2.4 评价指标

免疫原性: HPV16 IgG 抗体滴度<3.0 IU/mL 为阴性; HPV18 IgG 抗体滴度<2.1 IU/mL 为阴性; 待检血清稀释 11 倍后, 样品吸光度值<0.16 为 HEV 阴性。首次接种前抗体为阴性、接种后抗体为阳性, 或接种前抗体为阳性、接种后抗体滴度≥4 倍为阳转。安全性: 通过疫苗接种后留观、日记卡发放、回收和审核收集每剂次接种后 7 d 内的征集性局部反应/事件和全身反应/事件, 通过电话随访收集每剂次接种后 30 d 内的非征集性不良事件和整个研究期内 (0~7 个月) 严重不良事件。非劣效界值为抗体阳转率差异≤5%, 几何平均滴度 (geometric mean titer, GMT) 比值 95%CI 下限>0.5 [2]; 比较 HPV+HEV 组和 HPV 组、HEV 组的 HPV16 IgG、HPV18 IgG、HEV IgG 抗体阳转率差异和 GMT 比值, 以及不良反应发生情况。

1.3 统计分析

采用 R 4.2.1 软件统计分析。年龄采用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 描述, 组间比较采用单因素方差分析; 阳转率、不良反应发生率采用相对数描述, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Newcombe-Wilson 法 [8] 计算 95%CI。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

纳入 240 人, 完成全程免疫程序 236 人, 其中 HPV+HEV 组和 HPV 组各有 1 和 3 名研究对象因退学脱落。HPV+HEV 组 79 人, 年龄为 (18.54±0.59) 岁; HPV 组 77 人, 年龄为 (18.45±0.56) 岁; HEV 组 80 人, 年龄为 (18.64±0.62) 岁; 差异无统计学意义 ($F=1.412, P=0.246$)。

2.2 免疫原性分析

全程免疫后 1 个月, HPV+HEV 组和 HPV 组的 HPV16 IgG、HPV18 IgG 抗体阳转率均为 100%, 阳转率差异均为 0 (95% CI: -3.39%~+∞); HPV+HEV 组和 HEV 组 HEV IgG 阳转率均为 100%, 阳转率差异为 0 (95% CI: -3.27%~+∞)。HPV+HEV 组 HPV16 IgG、HPV18 IgG 抗体 GMT 分别为 393.88 (95%CI: 327.97~473.04) IU/mL 和 284.86 (95%CI: 239.71~338.50) IU / mL, HPV 组分别为 489.39 (95%CI: 422.89~566.36) IU/mL 和 341.24 (95%CI: 287.14~405.54) IU / mL, GMT 比值分别为 0.80 (95%CI: 0.66~+∞) 和 0.83 (95%CI: 0.68~+∞)。HPV+HEV 组 HEV IgG 抗体 GMT 为 13.55 (95%CI: 11.91~15.43) U / mL, HEV 组为 12.72 (95%CI: 11.35~14.25) U / mL, GMT 比值为 1.07 (95%CI: 0.92~+∞)。均满足预设非劣效界值。

2.3 安全性分析

HPV+HEV 组疼痛、瘙痒和硬结发生率分别为 54.43%、21.52% 和 40.51%, 高于 HPV 组的 10.39% ($\chi^2=32.399, P<0.001$)、0 ($P<0.001$) 和 0 ($P<0.001$)。HPV+HEV 组红肿、肌肉痛/乏力发生率为 2.53%、0, 低于 HEV 组的 12.50% ($\chi^2=4.322, P<0.001$)、16.25% ($P<0.001$)。各组均无严重不良事件。见表 1。

表 1 不同接种组不良反应发生情况 [n (%)]
Table 1 Comparison of adverse reactions in different vaccination groups [n (%)]

项目	HPV+HEV 组	HPV 组	HEV 组
局部反应			
疼痛	43 (54.43)	8 (10.39)	32 (40.00)
红肿	2 (2.53)	1 (1.30)	10 (12.50)
瘙痒	17 (21.52)	0	25 (31.25)
硬结	32 (40.51)	0	16 (20.00)
全身反应			
发热	9 (11.39)	12 (15.58)	14 (17.50)
腹泻	1 (1.27)	0	2 (2.50)
头痛/呕吐	3 (3.80)	0	7 (8.75)
肌肉痛/乏力	0	0	13 (16.25)

3 讨论

本研究招募 18~25 岁女性为研究对象, 评价双价 HPV 疫苗与 HEV 疫苗联合接种的免疫原性和安全性, 结果显示联合接种在免疫原性和安全性上均非劣效于单独接种 HPV 或 HEV 疫苗。提示未来可以

通过联合接种或开发联合疫苗增加疫苗接种依从率, 提高人群免疫屏障效率。

在免疫原性方面, HPV+HEV 组 HPV IgG、HEV IgG 抗体 GMT 略高于 HPV 组或 HEV 组, 非劣效性结果显示 HPV+HEV 组与 HPV 组或 HEV 组的阳转率差异均小于预设的 5% 非劣效界值, GMT 比值 95%CI 下限均>0.5。既往研究证实, HPV 抗体阳转率与宫颈癌前驱病变和持续感染的保护效力直接相关^[9], 本研究中 HPV+HEV 组阳转率维持 100%, 提示其对高危型 HPV 感染的防护效果未因 HEV 疫苗的联用而受损。一项戊型肝炎疫苗随机、双盲和安慰剂对照研究的 10 年随访结果表明, 其对戊型肝炎的临床保护率可达 86.6%^[3], 本研究中 HPV+HEV 组的 HEV IgG 抗体阳转率与 HEV 组一致, 支持其预防 HEV 感染的可靠性。

在安全性方面, HPV+HEV 组的局部反应(疼痛、瘙痒和硬结)发生率高于 HPV 组; HPV+HEV 组、HPV 组和 HEV 组的全身反应均主要为发热, 且发生率相近, 各组其他不良反应发生率较低, 其中 HEV 组的肌肉痛/乏力发生率相对较高, 联合接种未增加全身反应风险, 且各组均无严重不良事件报告, 表明联合接种具有良好的临床可接受性。BÖRNER 等^[10] 研究报道研究对象同时接种多种疫苗的不良反应发生率随接种疫苗数量而增加, 但不良反应的总体发生率不高, 且大部分为一过性的注射反应, 多疫苗联合接种的安全性风险可控。有研究报告接种程序的复杂性是造成接种率低或初次接种不完全的原因^[11]。HPV 疫苗作为耐受、可接受性较高的疫苗^[12], 并且与 HEV 疫苗接种程序相同, 联合接种不仅可以减少接种次数(从 6 次降至 3 次)、降低医疗成本, 也可以减少因多次接种导致的漏种风险^[5]。

本研究有一定的局限性。样本量较小且缺乏抗体的持久性及交叉保护数据, 未来需扩大人群并增加随访; 研究对象为 18~25 岁健康女性, 结果可能不适用于男性、其他年龄段和免疫缺陷人群; 未控制月经周期、生活习惯等可能影响免疫应答的混杂因素。

参考文献

- [1] 陈晓静, 李雷. 甲基化检测用于子宫颈癌筛查及预后管理的研究进展 [J]. 中华妇产科杂志, 2024, 59 (8): 646-650.
CHEN X J, LI L. Research progress of methylation detection in cer-

- vical cancer screening and prognosis management [J]. Chin J Obstet Gynecol, 2024, 59 (8): 646-650. (in Chinese)
- [2] LI J, SHI L W, LI K, et al. Comparison of the safety and persistence of immunogenicity of bivalent HPV16/18 vaccine in healthy 9-14-year-old and 18-26-year-old Chinese females: a randomized, double-blind, non-inferiority clinical trial [J]. Vaccine, 2023, 41 (48): 7212-7219.
- [3] HUANG S J, ZHANG X F, SU Y Y, et al. Long-term efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine in adults: 10-year results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2024, 403 (10429): 813-823.
- [4] PERON J M, LARRUE H, IZOPET J, et al. The pressing need for a global HEV vaccine [J]. J Hepatol, 2023, 79 (3): 876-880.
- [5] BONANNI P, STEFFEN R, SCHELLING J, et al. Vaccine co-administration in adults: an effective way to improve vaccination coverage [J]. Hum Vaccin Immunother, 2023, 19 (1): 1-6.
- [6] SUN D P, YU D, DU Z H, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine co-administered with inactive hepatitis A vaccine: a phase 4, single-center, randomized, controlled trial [J]. Hum Vaccin Immunother, 2023, 19 (1): 1-8.
- [7] GILCA V, SAUVAGEAU C, BOULIANNE N, et al. Immunogenicity of quadrivalent HPV and combined hepatitis A and B vaccine when co-administered or administered one month apart to 9-10 year-old girls according to 0-6 month schedule [J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10 (8): 2438-2445.
- [8] 唐欣然, 黄耀华, 王杨, 等. Newcombe-Wilson 得分方法在有效率为 100% 非劣效临床试验中的应用 [J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19 (2): 190-192.
TANG X R, HUANG Y H, WANG Y, et al. Application of Newcombe-Wilson score method in non-inferiority clinical trials with full rates of success [J]. Chin J Dis Control Prev, 2015, 19 (2): 190-192. (in Chinese)
- [9] 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]. J Natl Cancer Inst, 2020, 112 (2): 145-153.
- [10] BÖRNER N, MÜHLBERGER N, JELINEK T. Tolerability of multiple vaccinations in travel medicine [J]. J Travel Med, 2003, 10 (2): 112-116.
- [11] TURNER N, GRANT C, GOODYEAR-SMITH F, et al. Seize the moments: missed opportunities to immunize at the family practice level [J]. Fam Pract, 2009, 26 (4): 275-278.
- [12] 窦倩如, 黄翠敏, 曹霞, 等. 海南省女性 HPV 疫苗相关知识和接种意愿调查 [J]. 预防医学, 2023, 35 (4): 359-364.
DOU Q R, HUANG C M, CAO X, et al. Awareness of human papillomavirus vaccine knowledge and willingness to receive human papillomavirus vaccination among women in Hainan Province [J]. China Prev Med J, 2023, 35 (4): 359-364. (in Chinese)

收稿日期: 2025-04-17 修回日期: 2025-06-20 本文编辑: 郑敏