

(围)妊娠期 HPV 疫苗接种对后代出生缺陷发生风险的影响

汪安石 黄演林 刘畅* 王逾男 杜丽 熊盈 赵馨 吴菁 骆明勇 张畅斌
(广东省妇幼保健院 医学遗传中心, 广东 广州 511400)

【摘要】 **目的** 评估(围)妊娠期人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)疫苗接种对后代出生缺陷发生风险的影响。**方法** 通过检索 PubMed 数据库、Cochrane Library 数据库、中国知网数据库和万方数据库,系统性收集(围)妊娠期 HPV 疫苗接种对后代出生缺陷发生风险影响研究,检索时间均从建库至 2019 年 10 月 31 日。根据纳入及排除标准,由 2 名系统评价员独立地进行文献筛选及数据提取,应用 Review Manager 5.3 软件进行荟萃分析。**结果** 6 项研究报告了(围)妊娠期四价 HPV 疫苗接种与后代出生缺陷发生风险间的关联。荟萃分析结果显示,妊娠前 45 天至妊娠结束期间接种四价 HPV 疫苗并未增加出生缺陷发生风险(RR=0.94,95% CI: 0.60-1.48);妊娠前 45 天至末次月经(last menstrual period,LMP)期间接种四价 HPV 疫苗增加出生缺陷发生风险(RR=1.34,95% CI: 1.01-1.78);妊娠期间接种四价 HPV 疫苗并未增加出生缺陷发生风险(RR=1.18,95% CI: 0.92-1.51)。一项研究报告了(围)妊娠期二价 HPV 疫苗接种与后代出生缺陷发生风险间的关联。结果显示妊娠前 45 天至妊娠结束期间接种二价 HPV 疫苗并未增加出生缺陷发生风险(RR=0.93,95% CI: 0.49-1.75)。**结论** (围)妊娠期二价/四价 HPV 疫苗暴露不显著增加后代出生缺陷发生风险。

【关键词】 乳头状瘤病毒疫苗;妊娠结局;出生缺陷

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

Birth defects after human papilloma virus vaccination in periconceptional period or during pregnancy

Wang Anshi, Huang Yanlin, Liu Chang*, Wang Yunan, Du Li, Xiong Ying, Zhao Xin, Wu Jing, Luo Mingyong, Zhang Changbin

Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511442, China

Corresponding author: Liu Chang, E-mail: liuchang3861@gmail.com

【Abstract】 **Objective** To assess whether inadvertent human papilloma virus (HPV) vaccine exposures in the periconceptional period or during pregnancy were associated with increased risks for birth defects. **Methods** A search of PubMed, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wan Fang databases (until October 31, 2019) was performed. Studies that assess the risk of birth defects in HPV vaccine exposed/ unexposed pregnancies were included. The pooled relative risk (RR) was applied for the effect measure of the study. RRs and 95% confidence interval (CI) were measured when the paper did not report the effect. Heterogeneity between studies was assessed using the Cochrane's Q and I^2 statistics. **Results** Six studies were eligible and all studies were low risk of bias. Meta-analyses suggested that 4vHPV vaccination did not increase the risk of birth defects regardless of exposure period during 45 days before last menstrual period or pregnancy; RR=0.94,95% CI: 0.60-1.48, or during

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.03.006

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2019358)

* 通信作者:刘畅,E-mail:liuchang3861@gmail.com

pregnancy: RR=1.18, 95% CI: 0.92-1.51. However, vaccination during Pre-45 days to LMP seemed to increase the risk of birth defects: RR=1.34, 95% CI: 1.01-1.78. In addition, it is suggested that 2vHPV vaccination did not increase the risk of birth defects when exposure period during 45 days before last menstrual period or pregnancy: RR = 0.93, 95% CI: 0.49-1.75. **Conclusion** Inadvertent bivalent/quadrivalent HPV vaccination during pregnancy was not associated with significantly greater risks of birth defects.

【Key words】 Human papilloma virus vaccine; Pregnancy outcome; Birth defect

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是最常见的性传播病原体之一,其持续感染可导致子宫、阴道、肛门、阴茎、咽喉部的癌前病变和恶性病变^[1,2]。许多国家已将预防性 HPV 疫苗接种纳入国家免疫计划。国家食品药品监督管理局(The China Food and Drug Administration, CFDA)批准二价 HPV 疫苗的接种人群为 9~25 岁的女性、四价疫苗为 20~45 岁女性、九价疫苗为 16~26 岁女性。而中国第六次人口普查数据显示,我国育龄女性的生育高峰期位于 20~34 岁^[3]。可见,我国女性的生育年龄与 CFDA 建议的 HPV 疫苗接种年龄有很大程度重叠,这意味着孕龄女性在接种 HPV 疫苗期间或临近接种期可能发生计划外怀孕^[4]。

由于孕妇及胎儿特殊的生理特点,其免疫状态、药物代谢过程、不良反应等情况均可能与一般人不同,因而孕妇用药及预防性免疫具有一定的特殊性^[5]。目前,依据临床试验中意外怀孕数据和上市后监测结果,就 HPV 疫苗接种期意外怀孕所做出的安全性评估能力十分有限,世界卫生组织及疫苗生产厂商均建议在妊娠期避免 HPV 疫苗接种,但对妊娠期意外接种者也不建议进行干预^[6]。(围)妊娠期接种 HPV 疫苗的安全性是受到监管单位及广大受种者关注的重要问题,本研究汇总整理了关于(围)妊娠期 HPV 疫苗接种对后代出生缺陷发生风险影响的数据资料,进行系统评价与荟萃分析,旨在为(围)妊娠期 HPV 疫苗接种人群的产前咨询提供依据。

1 材料与方法

1.1 数据纳入 根据系统评价与荟萃分析指南的首选报告项目(Preferred Reporting Items for

Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)^[7]进行文献综述。采用关键词或《医学主题词表》主题词:“human papillomavirus vaccine”, “HPV vaccine”, “pregnancy”, “pregnancy outcome”, “birth defect”或“人类乳头状瘤病毒疫苗”、“HPV 疫苗”、“妊娠”、“妊娠结局”、“出生缺陷”进行文献检索,检索数据库包括 PubMed 文献数据库、Cochrane Library 数据库、中国知网和万方数据库,检索时限截至 2019 年 10 月 31 日。纳入标准:包含接种 HPV 疫苗孕妇的原始数据;描述在末次月经前 90 天至妊娠期间发生的疫苗暴露;包含妊娠结局结局的报告。排除标准:非英语或汉语研究;非对照研究;交叉重复研究。

1.2 数据提取 数据由 2 名审查员使用标准化数据提取表独立提取,任何不一致处经协商一致或经第三名审查员协商解决。数据收集包括以下信息^[8]:研究特征(研究设计、数据源、国家、年份);受检者情况(研究人群、样本量);疫苗使用情况(HPV 疫苗类型和暴露时段);对照组情况(包括混杂因素);研究结果(包括研究结果确定及随访时间)。

1.3 偏倚风险评估 使用纽卡斯尔-渥太华质量评估量表(The Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评估观察性研究的文献质量^[8]。通过三大维度(研究人群选择、可比性、暴露评价或结果评价)共 8 个条目对文献质量进行星级系统的半量化评估。并使用 Jadad 量表^[9]评估随机对照试验的文献质量,通过随机、双盲、失访等 3 个条目进行打分评价。本研究采用漏斗图评估文献的发表偏倚。

1.4 统计学分析 采用 Review Manager 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, UK)统计软件对文献进行荟萃分析,采用 Cochrane Q 检验和 I^2 统

计量对研究资料进行异质性检验,若 Q 检验的 $P > 0.10$, 或 $I^2 \leq 50\%$, 则认为研究间不存在异质性, 选择固定效应模型计算合并效应值; 反之, 则采用随机效应模型计算合并效应值。二分类变量采用相对危险度(risk ration, RR)作为效应量指标, 计量资料采用标准化均数差(mean difference, MD), 对其结局指标进行荟萃分析。各效应量均以 95% 置信区间(confidence interal, CI)表达, 检验水准为 0.05。

2 结果

2.1 文献检索结果 如图 1 所示, 系统搜索总共提供 491 篇文献, 阅读题目和摘要后初筛文献 57 篇, 排除 8 篇综述和 13 篇评论, 阅读全文复筛后获得文献 36 篇, 最终纳入文献 6 篇。表 1 总结了该系统评价中纳入研究的基本特征。

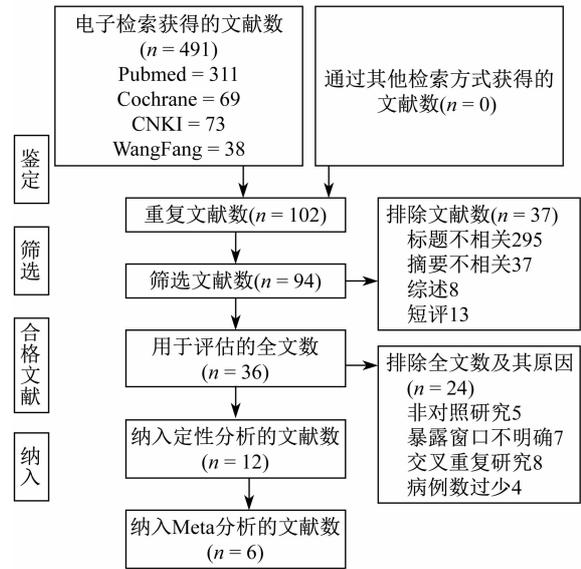


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的基本特征

参考文献	设计	样本量(例)		组时段	年龄(岁)	分组		访时长	疫苗种类	国家/地区	数据质量
		暴露组	对照组			暴露组(时段)	对照组				
[10]	回顾性队列研究	1665	6660	2006年10月-2013年11月	未述及	孕7~22周接种者	非孕期接种者	未述及	4vHPV疫苗	丹麦	高
[11]	回顾性队列研究	1143	6843	2007年1月-2013年9月	13~27	①LMP前后2周接种者 ②孕2~28周接种者	LMP前4~18个月接种者	未述及	4vHPV疫苗	美国	高
[15]	回顾性队列研究	346	421	2008年9月-2011年6月	15~25	①接种前30天至接种后45天妊娠者 ②接种前30天至接种后90天妊娠者	末次疫苗接种后120天至18个月后妊娠者	未述及	2vHPV疫苗	英国	高
[12]	合并随机对照研究	1447	1424	未述及	14~45	孕前30天内接种者	接受安慰剂后妊娠者	0.6~3.7年	4vHPV疫苗	北美、拉美、欧洲、亚太地区	高
[13]	合并随机对照研究	622	586	至2011年4月	15~25	①LMP于接种前30天至接种后45天者 ②孕前60天至全孕期暴露者	暴露期内接受对照疫苗或安慰剂者	0~9.4年	2vHPV疫苗	40个国家	高
[14]	随机对照研究	1503	1503	2009年1月-2016年9月	20~45	接种后妊娠者	接受安慰剂后妊娠者	90个月	4vHPV疫苗	中国大陆	高

注: * 末次月经(last menstrual period, LMP)

2.2 文献质量评价 采用 NOS 对纳入研究的偏倚风险进行评估。质量评估涉及 8 个方面: 暴露队列的代表性、非暴露队列的选择、暴露的确定、研究开始时没有出现感兴趣的结果、基于设计或分析的队列可比性、结果评估、随访持续时间、队列随访充分性。系统评价中纳入的随机对照试验的方法学质量使用 Jadad 量表进行评估, 以确定每项研究中的偏倚风险。该量表包含描述随机性、盲法设置性和退出与失访等 3 个项目。

2.3 (围)妊娠期 HPV 疫苗接种与后代出生缺陷发生风险

2.3.1 (围)妊娠期四价 HPV 疫苗接种与后代出生缺陷发生风险 6 项研究^[10-14]报告了(围)妊娠期四价 HPV 疫苗接种与后代出生缺陷发生风险间的关联。根据(围)妊娠期内 HPV 疫苗暴露的不同时间窗进行荟萃分析。①妊娠前 45 天至妊娠结束期间暴露组各研究间无明显异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.63$), 荟萃分析结果显示试验组妊娠前 45 天至妊

娠结束期间接种四价 HPV 疫苗并未增加出生缺陷发生风险(RR=0.94,95% CI: 0.60-1.48);②妊娠前 45 天至 LMP 期间暴露组各研究间无明显异质性($I^2=0\%$, $P=0.74$),荟萃分析结果显示试验组妊娠前 45 天至 LMP 期间接种四价 HPV 疫苗增加出生缺陷发生风险(RR=1.34,95% CI: 1.01-1.78);③妊娠期间暴露组各研究间无明显异质性($I^2=0\%$, $P=0.95$),荟萃分析结果显示试验组妊娠期

间接接种四价 HPV 疫苗并未增加出生缺陷发生风险(RR=1.18,95% CI: 0.92-1.51)(表 2、图 2)。

2.3.2 (围)妊娠期二价 HPV 疫苗暴露与后代出生缺陷发生风险 仅 1 项研究^[15]报告了(围)妊娠期二价 HPV 疫苗接种与后代出生缺陷发生风险间的关联^[13]。该研究中,妊娠前 45 天至妊娠结束期间接种二价 HPV 疫苗并未增加出生缺陷发生风险(RR=0.93,95% CI: 0.49-1.75)(表 2)。

表 2 (围)妊娠期 HPV 疫苗暴露与出生缺陷发生风险的相关性研究

疫苗种类	暴露窗口	研究数量 (项)	疫苗暴露组 (例)		对照组 (例)		RR	95% CI	I^2
			总例数	出生缺陷例数	总例数	出生缺陷例数			
4vHPV	妊娠前 45 天至妊娠结束	2	1223	27	7429	138	0.94	1.60-1.48	0.0
	妊娠前 45 天至 LMP	2	2950	106	2927	78	1.34	1.01-1.78	0.0
	妊娠期间	2	2207	76	13503	340	1.18	0.92-1.51	0.0
2vHPV	妊娠前 45 天至妊娠结束	1	346	16	421	21	0.93	0.49-1.75	—

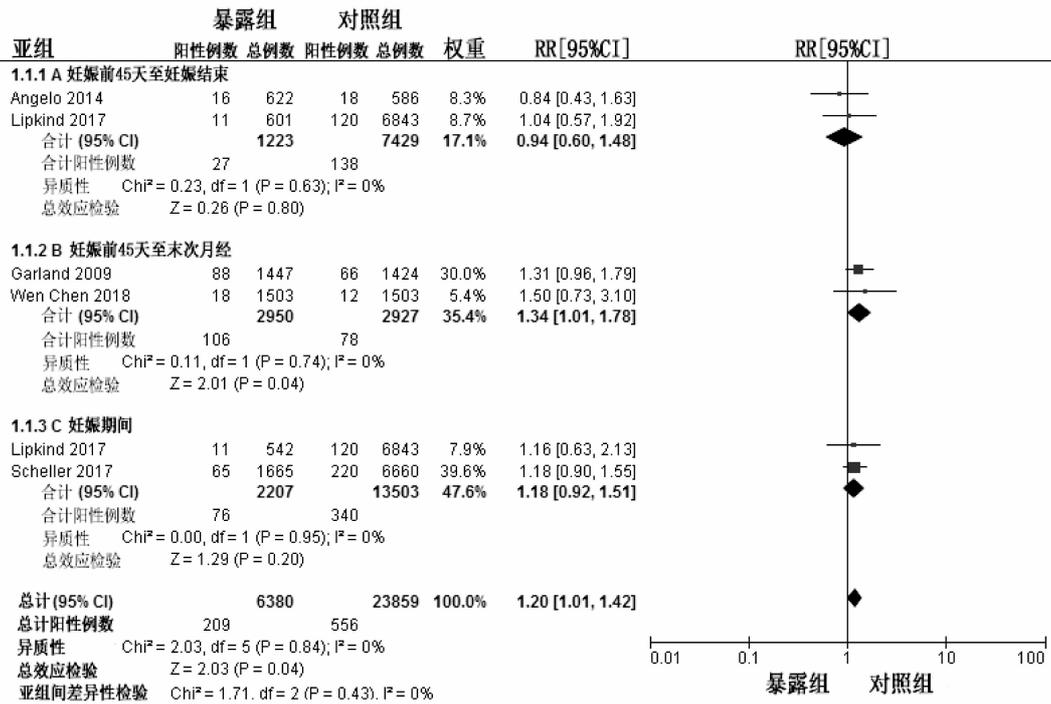


图 2 (围)妊娠期 HPV 疫苗接种对后代出生缺陷发生风险的评估

3 讨论

二价 HPV 疫苗(CervarixTM, 商品名: 希瑞适/卉妍康)、四价 HPV 疫苗(Gardasil[®], 商品名: 加德西/佳达)和九价 HPV 疫苗(Gardasil 9[®], Merck & Co., Inc.)均为非感染性重组疫苗,是由重组 HPV L1 衣壳蛋白制备的病毒样颗粒组成,不含 HPV 基因

组 DNA。但由于 HPV 疫苗中含有佐剂,在考虑(围)妊娠期 HPV 疫苗接种对后代出生缺陷发生风险的影响时,除应考虑 HPV 重组疫苗外,仍需考虑佐剂对胎儿的安全性^[16]。四价和九价 HPV 疫苗含非晶形羟基磷酸铝硫酸盐佐剂,该佐剂存在于美国默沙东公司生产的可用于孕妇的 HAV 疫苗、HBV 疫苗和 B 型流感嗜血杆菌结合疫苗中,被认为是对

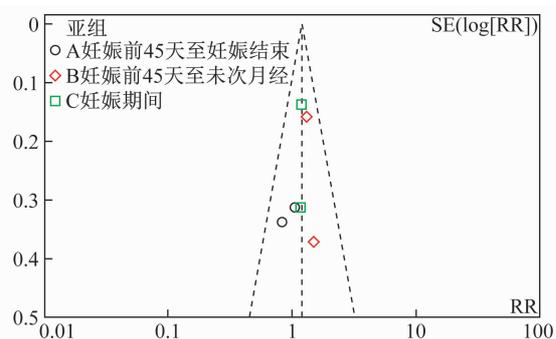


图3 通过漏斗图评估纳入文献的发表偏倚

孕妇和胎儿安全的佐剂^[15]。而二价 HPV 疫苗中含有一种新的佐剂 ASO₄, 系由铝盐和 3'-O-脱酰化单磷酸脂 A 组成, 可快速诱导局部转录因子核因子 kappa B (nuclear factor kappa B) 活性细胞因子产生, 进而增强免疫应答, 激活抗原提呈细胞, 其作用是局部而短暂的, 但不曾在孕妇人群中进行安全性研究, 故其对妊娠结局的影响仍不明确^[16]。本研究通过系统评价与荟萃分析评估(围)妊娠期 HPV 疫苗接种对后代出生缺陷发生风险的影响, 结果提示(围)妊娠期暴露于二价/四价 HPV 疫苗不显著增加后代出生缺陷发生风险, 敏感性分析见图 3。亚组分析结果提示妊娠前 45 天至 LMP 期间接种四价 HPV 疫苗可能增加出生缺陷发生风险 (RR = 1.34, 95% CI: 1.01-1.78), 但由于研究数量较少、P 接近临界 (P = 0.04), 且可能存在其他混杂因素影响, 尚待进一步研究及证实。

本研究通过系统评价与荟萃分析对(围)妊娠期接种 HPV 疫苗的安全性进行了初步评价。但目前研究仍存在一定的局限性。首先, 一些基于疫苗安全数据库展开的非对照研究因为无法计算效应值, 未被纳入评价; 其次, 既往研究中大量数据基于 HPV 疫苗制造商出于监管目的展开的研究, 旨在监测 HPV 疫苗接种后的一般不良反应, 而非围绕疫苗接种对妊娠结局的影响展开, 因而其中包含一些未对影响妊娠结局的混杂因素做有效控制与调整的小样本量研究^[5]。事实上, 对母亲吸烟史、饮酒史、药物使用、家族疾病史及既往疾病史等重要因素进行控制和调整, 才能有效评估孕期 HPV 疫苗暴露的安全性^[16]。此外, 部分研究对(围)妊娠期 HPV

疫苗接种时间划分模糊, 影响评估的客观性和准确性^[17]。药物作用时胎儿组织分化程度与发育成熟程度是分析药物毒性效应的重要因素, 暴露窗口的准确划分才能有效评估孕期 HPV 疫苗暴露的安全性。另外, 既往关于(围)妊娠期 HPV 疫苗接种对后代出生缺陷发生风险影响的研究主要集中于二价疫苗及四价疫苗, 而对于九价 HPV 疫苗接种对妊娠结局影响的研究很少。九价 HPV 疫苗相较二价、四价疫苗上市较晚, 就九价 HPV 疫苗接种对妊娠结局的影响未得到充分评估。可见, 基于既往研究对孕前或孕期意外接种 HPV 疫苗与后代出生缺陷发生风险的相关性研究尚不充分, 仍需进一步全面收集数据、展开研究, 对(围)妊娠期接种 HPV 疫苗的安全性进行更充分地评价。美国免疫接种咨询委员会和世界卫生组织建议使用最新证据审查、推断 HPV 疫苗接种的公共卫生相关益处, 认为其大于潜在危害。

参 考 文 献

- [1] PETROSKY E, BOCCHINI JA JR, HARIRI S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015, 64(11):300-304.
- [2] FORMAN D, DE MARTEL C, LACEY CJ, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases[J]. Vaccine, 2012, 30 Suppl 5:F12-23.
- [3] 中华人民共和国国务院人口普查办公室. 中国 2010 年人口普查资料[EB/CD]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/pcsj/rkpc/6rp/indexch.htm>, 2012.
- [4] ZHAO F H, TIGGELAAR S M, HU S Y, et al. A multi-center survey of age of sexual debut and sexual behavior in Chinese women: suggestions for optimal age of human papillomavirus vaccination in China[J]. Cancer Epidemiol, 2012, 36(4): 384-390.
- [5] BONDE U, JOERGENSEN JS, LAMONT RF, et al. Is HPV vaccination in pregnancy safe? [J]. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12(8):1960-1964.
- [6] Immunization Expert Work Group, Committee on Adolescent Health Care. Committee opinion no. 704: human papillomavirus vaccination[J]. Obstet Gynecol, 2017, 129(6): e173-e178.

- [7] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses; the PRISMA statement[J]. *BMJ*, 2009, 339:b2535.
- [8] ZHANG C, WANG X, LIU D, et al. A systematic review and meta-analysis of fetal outcomes following the administration of influenza A/H1N1 vaccination during pregnancy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 141(2):141-150.
- [9] ESPÍ-LOPEZ GV, ARNAL-GÓMEZ A, BALASCH-BERNAT M, et al. Effectiveness of manual therapy combined with physical therapy in treatment of patellofemoral pain syndrome: systematic review[J]. *J Chiropr Med*, 2017, 16(2):139-146.
- [10] SCHELLER NM, PASTERNAK B, MØLGAARD — NIELSEN D, et al. Quadrivalent HPV vaccination and the risk of adverse pregnancy outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(13):1223-1233.
- [11] LIPKIND HS, VAZQUEZ-BENITEZ G, NORDIN JD, et al. Maternal and infant outcomes after human papillomavirus vaccination in the periconceptional period or during pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*. 2017;130(3):599-608.
- [12] GARLAND SM, AULT KA, GALL SA, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 114(6):1179-1188.
- [13] ANGELO MG, DAVID MP, ZIMA J, et al. Pooled analysis of large and long-term safety data from the human papillomavirus-16/18-AS04-adjuvanted vaccine clinical trial programme[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2014, 23(5): 466-479.
- [14] CHEN W, ZHAO Y, XIE X, et al. Safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial among Chinese women during 90 months of follow-up[J]. *Vaccine*, 2019, 37(6):889-897.
- [15] BARIL L, ROSILLON D, WILLAME C, et al. Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15-25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom [J]. *Vaccine*, 2015, 33(48):6884-6891.
- [16] FORINASH AB, YANCEY AM, PITLICK JM, et al. Safety of the HPV bivalent and quadrivalent vaccines during pregnancy[J]. *Ann Pharmacother*, 2011, 45(2):258-262.
- [17] CANFELL K. HPV vaccination and pregnancy[J]. *BMJ*, 2015, 351:h4705.

(收稿日期:2020-01-15)

编辑:宋文颖