

· 综述 ·

腺病毒载体的黄病毒属病毒疫苗研究进展

陈敏 综述, 文金生 审校

宁波大学医学部, 浙江 宁波 315211

摘要: 黄病毒属病毒有70多种, 包括寨卡病毒(ZIKV)、登革病毒(DENV)和乙型脑炎病毒(JEV)等, 已知其中超过33种病毒能够感染人类。已批准上市的黄病毒属病毒疫苗只有3种, 大部分黄病毒属病毒仍缺乏安全有效的疫苗。腺病毒载体疫苗具有安全性高、成本低、便于储存和运输等优势。目前, 已有2个腺病毒载体ZIKV疫苗进入早期临床试验, 登革病毒、乙型脑炎病毒、西尼罗病毒和黄热病毒的腺病毒载体疫苗尚处于动物实验阶段。腺病毒载体黄病毒属病毒疫苗的研发还存在腺病毒的预存免疫、腺病毒载体免疫原性不足, 以及黄病毒属病毒之间抗体依赖增强效应等问题。本文检索2006年1月—2023年6月发表的国内外相关文献, 对腺病毒载体黄病毒属病毒疫苗研究现状和面临的挑战及其解决方案进行综述, 为该类药物研发提供参考。

关键词: 腺病毒载体; 黄病毒属病毒; 疫苗

中图分类号: R186 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087 (2023) 08-0677-05

Research progress of flavivirus vaccines based on adenovirus vector

CHEN Min, WEN Jinsheng

Health Science Center, Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315211, China

Abstract: There are more than 70 species of flaviviruses, including Zika virus, Dengue virus and Japanese encephalitis virus, and more than 33 species are known to be capable of infecting humans. Only three flavivirus vaccines have been approved, and there is a lack of safe and effective vaccines for most flaviviruses. Adenovirus-vectored vaccines have high safety, low cost, and convenience to store and transport. Currently, two adenovirus-vectored Zika vaccines are under early clinical trials, and adenovirus-vectored vaccines for Dengue virus, Japanese encephalitis virus, West Nile virus and yellow fever virus are still in the phase of animal experiment. In the development of adenovirus-vectored flavivirus vaccines, there are still problems of pre-existing immunity to adenovirus, the insufficient immunogenicity of adenovirus vectors and the antibody-dependent enhancement effects among flavivirus. Based on relevant publications from January 2006 to June 2023, this article reviews the current status, challenges and solutions of the research into adenovirus-vectored flavivirus vaccines, so as to provide the reference for the development of relevant vaccines.

Keywords: adenovirus vector; flavivirus; vaccine

黄病毒科黄病毒属主要包括寨卡病毒(Zika virus, ZIKV)、乙型脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)、登革病毒(Dengue virus, DENV)、西尼罗病毒(West Nile virus, WNV)和黄热病毒(yellow fever virus, YFV)等70多个病毒种, 已知其中超过33种病毒能够感染人类^[1]。黄病毒的基因组是一条长约11 kb的正链RNA, 可编码3种结构蛋白, 分别为衣壳(capsid, C)蛋白、前体膜(precursor

membrane, prM)蛋白、包膜(envelope, E)蛋白; 7种非结构蛋白(non-structural protein, NS), 分别为NS1、NS2A、NS2B、NS3、NS4A、NS4B和NS5^[2]。感染者一般出现发热、皮疹等轻微症状, 也可能出现严重出血、休克、脑膜炎和脑炎等^[3]。

来源于人、大猩猩、黑猩猩和恒河猴等的腺病毒经改造后可作为载体呈递其他病毒靶抗原的基因。与黄病毒属减毒疫苗相比, 腺病毒载体疫苗不需要超低温储存且安全性更高; 与引起体液免疫为主的灭活疫苗相比, 腺病毒载体疫苗可同时诱导体液免疫与细胞免疫^[4], 并具有组织亲和性, 在通过呼吸道黏膜递送腺病毒载体疫苗的同时诱发机体黏膜免疫和全身免

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2023.08.007

作者简介: 陈敏, 硕士研究生在读

通信作者: 文金生, E-mail: wenjinsheng@nbu.edu.cn

疫反应^[5]。以腺病毒为载体的疫苗已在埃博拉病毒疫苗和新型冠状病毒(新冠病毒)疫苗的研发中取得成功,目前已有2种埃博拉疫苗和4种新冠病毒疫苗(AZD1222、Ad26.COV2.S、Ad5-nCoV和Sputnik V)被授权使用,并且新冠病毒疫苗降低了患者的发病率和死亡率^[6]。此外,以腺病毒为载体的流感疫苗、艾滋病毒疫苗和呼吸道合胞病毒疫苗等已进入不同临床试验阶段。在以腺病毒为载体的黄病毒属病毒疫苗中,2个ZIKV疫苗进入早期临床试验,DENV、JEV、WNV和YFV的腺病毒载体疫苗尚处于动物实验阶段。本文以“腺病毒载体”“黄病毒属”为关键词,通过PubMed和中国知网等数据库收集2006年1月—2023年6月国内外发表的腺病毒载体黄病毒属病毒疫苗相关文献,就该类疫苗的研究进展进行综述,为黄病毒疫苗研发提供参考。

1 腺病毒载体黄病毒属病毒疫苗

1.1 寨卡候选疫苗

自2015年巴西暴发寨卡病毒(ZIKV),世界各地开始研发寨卡疫苗。目前已经完成了2个腺病毒载体ZIKV疫苗Ad26.ZIKV.001^[7]和ChAdOx1 ZIKV^[8]的I期临床试验。2019年美国在健康成人中进行低剂量和高剂量Ad26.ZIKV.001疫苗安全性和免疫原性的研究^[7],结果显示,首次接种后第28天,每组抗体应答率 $\geq 90\%$;在单次组中,低剂量组和高剂量组中和抗体的几何平均滴度(geometric mean titer, GMT)分别在接种后第29天和第71天达到峰值,分别为89(95%CI: 37.4~212.1)和142.8(95%CI: 67.0~304.5);在双剂组中,中和抗体GMT在第2剂接种后2周(71 d)达到峰值,低剂量组和高剂量组的GMT分别为956.6(95%CI: 595.8~1 535.8)和1 065.6(95%CI: 494.9~2 294.5),有效的抗体GMT至少可维持1年。低剂量组与高剂量组分别有75%和88%的受试者出现局部不良反应,分别有73%和83%的受试者出现全身性不良反应,但不良反应持续时间短,未出现与接种疫苗相关的严重不良事件。

研究人员比较了包括ChAdOx1 prME^ΔTM、ChAdOx1 prMETM、ChAdOx1 ETM和ChAdOx1 E^ΔTM在内的以腺病毒Y25型(ChAdOx1)为载体的ZIKV候选疫苗与DNA疫苗的免疫效果^[8],结果显示腺病毒载体疫苗诱导的体液免疫和细胞免疫反应强度均优于DNA疫苗;ChAdOx1 prME^ΔTM疫苗的50%微量中和滴度高于其他3种载体疫苗,其50%微量中和滴度

从接种后第4周的253升高到第16周的1 600,诱导的体液免疫反应可持续长达9个月^[8]。

其他ZIKV候选疫苗也进行了临床前试验。单剂量ZIKV疫苗GAd-Zvp的50%噬斑减少中和试验(plaque reduction neutralization test, PRNT₅₀)提示:疫苗接种小鼠后可以诱导高水平的ZIKV中和性抗体反应,PRNT₅₀滴度在获得免疫后第18周达到峰值(约2 100),第38周时略微下降,但仍可提供完全的保护并阻断ZIKV的母婴传播^[9]。由ABBINK等^[10]研发的寨卡疫苗RhAd52-prM-Env比表达同样蛋白的DNA疫苗更早诱导体液免疫反应,且刺激T细胞产生更强烈的反应。韩雨旋等^[11]研发的ZIKV疫苗AdC7-M/E和AdC7-prM/E单剂量接种小鼠后,前者诱导产生的抗体水平高于后者,但二者诱导的中和抗体滴度差异无统计学意义,在攻毒实验的观察终点时2个疫苗接种组的动物全部存活。以上研究结果证明了腺病毒载体ZIKV疫苗的有效性与安全性。

1.2 登革候选疫苗

目前,已有2种腺病毒载体DENV疫苗完成动物实验,分别是CAcVax-DenTV和Ad5-Tg。DENV有4种血清型(DENV1~4),感染任何1种血清型所产生的抗体对其他血清型都没有完全交叉中和能力,且在机体感染其他血清型时反而可能通过抗体依赖增强(antibody-dependent enhancement, ADE)效应导致感染加重^[12]。基于此,RAVIPRAKASH等^[13]利用复合腺病毒载体(complex adenovirus vector, CAcV)设计了由CAcVax-Den12(表达DENV1、2型的prM蛋白和E蛋白)和CAcVax-Den34(表达DENV3、4型的prM蛋白和E蛋白)混合配制的四价登革候选疫苗CAcVax-DenTV。完成双剂接种的恒河猴产生的抗体可以有效中和4种DENV血清型中的任何1种,PRNT₅₀滴度从200到937不等。

尽管目前还没有腺病毒载体DENV疫苗进入临床试验。但在设计单一的四价登革疫苗方面,腺病毒载体系统更有优势,因其可以容纳高达35 kb基因的插入,同时可以将4种DENV血清型的靶抗原基因包含在内,提供对DENV的完全保护^[14]。KHANAM等^[15]构建了表达4种DENV血清型E蛋白III区的嵌合四价候选疫苗Ad5-Tg,该疫苗使小鼠获得免疫后产生了针对DENV1~4型的中和抗体反应和T细胞反应,中和抗体的PRNT₅₀滴度均在90以上。

1.3 其他候选疫苗

除了ZIKV和DENV,WNV、JEV和YFV的腺病毒载体疫苗也在研发当中。WNV有2种谱系(谱

系 I 和谱系 II), SCHEPP-BERGLIND 等^[16] 基于 CAdV 研发了腺病毒载体 WNV 候选疫苗 CAdVax-WNVII, 获得免疫后的小鼠血清中和实验结果显示, CAdVax-WNVII 免疫诱导的抗体对 WNV 2 个谱系均有中和效应, 针对谱系 I 和谱系 II 的 PRNT₅₀ 滴度分别为 2 816 和 4 480, 对谱系 II 的中和作用更明显。APPAIAHGARI 等^[17] 研发了 JEV 候选疫苗 RAdEs, 与口服途径免疫小鼠相比, 通过肌肉注射途径诱导的中和抗体水平更高, 且可以完全保护小鼠抵抗 JEV。此外, BASSI 等^[18] 研发了 2 种 YFV 候选疫苗 Ad-YF CME 和 Ad-YF NS3, 前者免疫小鼠可以诱导产生病毒特异性抗体和效应性 CD8⁺T 细胞反应, 后者仅能诱导 CD8⁺T 细胞反应。在小鼠颅内攻毒试验中, Ad-YF CME 可提供小鼠完全保护能力, 而 Ad-YF NS3 仅提供 80% 的保护率。以上研究成果为后续利用腺病毒载体研发及优化 YFV 疫苗提供了重要实验基础。

2 腺病毒载体黄病毒属病毒疫苗研发面临的挑战

2.1 预存免疫

腺病毒载体疫苗的预存免疫是指感染某一腺病毒的个体, 当接种以该腺病毒为载体构建的疫苗时存在对该疫苗的免疫力。腺病毒的预存免疫可能会影响腺病毒载体疫苗靶抗原基因的表达水平, 降低疫苗的免疫反应效率。APPAIAHGARI 等^[17] 对人腺病毒 5 型 (adenovirus 5, Ad5) 暴露组和非暴露组小鼠接种以 Ad5 为载体的 JEV 疫苗后发现, 暴露组小鼠的抗 JEV 中和抗体滴度明显低于非暴露组小鼠, 可能是因为暴露组小鼠预先存在的抗 Ad5 抗体中和了 Ad5 载体疫苗, 导致靶抗原基因的表达降低。ROBERTS 等^[19] 通过变异 Ad5 表面 6 邻体蛋白研发了新的嵌合型 Ad5 载体, 体外实验证明该载体可以高滴度制备并稳定传代。在动物实验中, 嵌合型 Ad5 载体与亲本载体具有相当的免疫原性, 当机体存在高水平的抗 Ad5 抗体时, 嵌合型 Ad5 载体的免疫原性通常未被抑制, 而亲本载体的免疫原性则受到明显影响^[19]。因此, 其他腺病毒载体疫苗可采用类似策略规避机体预存腺病毒免疫反应对腺病毒载体疫苗免疫原性的干扰。另外, 已有研究证明通过鼻内途径接种疫苗可以避免腺病毒的预存免疫问题^[20], 可能与人体呼吸道中几乎没有发现预先存在的抗腺病毒抗体有关^[21]。

2.2 免疫原性不足

腺病毒载体疫苗的免疫原性会受到腺病毒载体的影响, 不同腺病毒载体的免疫原性存在差异^[22]。基

于 2 种不同的腺病毒载体, BULLARD 等^[23] 研发了 2 种表达相同靶抗原基因的腺病毒载体 ZIKV 疫苗 Ad5-prM-E 和 Ad4-prM-E, Ad5-prM-E 疫苗可诱导抗 ZIKV 抗体和 T 细胞应答, 而 Ad4-prM-E 疫苗仅诱导 T 细胞应答, 提示选择合适的载体可以提高疫苗的免疫原性。序贯免疫也是一种解决免疫原性不足的有效方式。序贯免疫是指按照一定的时间间隔, 接种采用不同技术路线生产的疫苗。考虑到使用同源载体进行加强免疫时不仅会对靶抗原形成免疫反应, 对载体成分也会形成免疫反应, 降低疫苗接种的有效性^[24], 新冠病毒疫苗 Sputnik V (rAd26-S 和 rAd5-S) 采用序贯免疫方式, 即 rAd26-S 和 rAd5-S 前后间隔 21 d 进行肌肉序贯注射免疫, 该免疫策略可以提供 91.6% 的保护效率^[25]。此外, 合适的接种途径也可以在一定程度上解决腺病毒载体疫苗免疫原性低的问题。AFKHAMI 等^[26] 的研究结果表明, 单剂量鼻内接种相比于肌肉注射接种能诱导强烈的肺局部体液免疫反应, 并激活呼吸道黏膜免疫细胞, 使记忆 T 细胞长期驻留于呼吸道黏膜组织。

2.3 抗体依赖增强效应

ADE 效应是指感染一种黄病毒诱导的抗体在一定浓度时对其他黄病毒感染具有增强效应^[27-28]。发生机制是感染 1 种黄病毒所产生的交叉反应性、非中和抗体促进了其他黄病毒与细胞膜表面的 FC- γ 受体结合, 从而加重了感染^[29]。研究表明, 接种 ZIKV 疫苗 AdC7-M/E 并获得免疫后的小鼠血清诱导产生的抗体对 4 种 DENV 血清型的感染均有 ADE 效应^[11], 表明需要对该 ZIKV 疫苗进行优化以避免对 DENV 的 ADE 效应。黄病毒 E 蛋白参与受体结合和诱导中和抗体产生, 是引发黄病毒间 ADE 效应的主要蛋白。因此, 对 E 蛋白序列进行优化是避免 ADE 效应的潜在策略。DAI 等^[30] 基于黑猩猩腺病毒 AdC7 构建了 E 蛋白突变的 ZIKV 候选疫苗 AdC7-M/E-MutB/C, 单剂免疫接种可保护小鼠抵抗 ZIKV, 而且接种该疫苗后获得免疫的小鼠血清对 DENV 感染没有 ADE 效应。此项研究证实了 E 蛋白序列优化后降低或消除 ADE 效应的可行性, 为基于腺病毒载体研发安全、有效的新型黄病毒属病毒疫苗指明了方向。

3 小结

黄病毒属病毒疫苗的研发进展较为缓慢, 截至 2023 年 6 月, 批准上市的黄病毒属病毒疫苗种类少、产量低且储存环境要求高, 腺病毒载体黄病毒属病毒疫苗不受高水平的生物安全条件限制, 可大规模生

产, 并且可诱导机体产生强烈的体液与细胞免疫反应以提供持久的保护。然而, 基于腺病毒载体研发的黄病毒属病毒疫苗主要以肌肉注射免疫为主, 今后应设计呼吸道黏膜递送的腺病毒载体黄病毒属病毒疫苗, 以规避潜在的预存免疫提高疫苗的免疫反应性, 并探索适当的靶抗原优化基因以避免黄病毒属病毒间存在的 ADE 效应。

参考文献

- [1] LURIA-PEREZ R, SANCHEZ-VARGAS L A, MUNOZ-LOPEZ P, et al. Mucosal vaccination: a promising alternative against flaviviruses [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12 [2023-08-02]. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.887729>.
- [2] FERNANDEZ-GARCIA M D, MAZZON M, JACOBS M, et al. Pathogenesis of flavivirus infections: using and abusing the host cell [J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 5 (4): 318-328.
- [3] 陈浩威, 崔旻. 黄病毒入侵中枢神经系统的分子机制研究进展 [J]. *华中农业大学学报*, 2021, 40 (4): 85-93.
- [4] GEBRE M S, BRITO L A, TOSTANOSKI L H, et al. Novel approaches for vaccine development [J]. *Cell*, 2021, 184 (6): 1589-1603.
- [5] AFKHAMI S, KANG A, JEYANATHAN V, et al. Adenoviral-vectored next-generation respiratory mucosal vaccines against COVID-19 [J/OL]. *Curr Opin Virol*, 2023, 61 [2023-08-02]. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2023.101334>.
- [6] WANG S, LIANG B, WANG W Q, et al. Viral vectored vaccines: design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases [J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1) [2023-08-02]. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01408-5>.
- [7] SALISCH N C, STEPHENSON K E, WILLIAMS K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 1 study of Ad26. ZIKV. 001, an Ad26-vectored anti-Zika virus vaccine [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174 (5): 585-594.
- [8] LOPEZ-CAMACHO C, ABBINK P, LAROCCA R A, et al. Rational Zika vaccine design via the modulation of antigen membrane anchors in chimpanzee adenoviral vectors [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) [2023-08-02]. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04859-5>.
- [9] HASSAN A O, DMITRIEV I P, KASHENTSEVA E A, et al. A gorilla adenovirus-based vaccine against Zika virus induces durable immunity and confers protection in pregnancy [J]. *Cell Rep*, 2019, 28 (10): 2634-2646.
- [10] ABBINK P, LAROCCA R A, DE LA BARRERA R A, et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys [J]. *Science*, 2016, 353 (6304): 1129-1132.
- [11] 韩雨旋. 基于黑猩猩重组腺病毒载体的寨卡病毒疫苗研究 [D]. 海口: 海南医学院, 2019.
- [12] HALSTEAD S B. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology [J]. *Science*, 1988, 239 (4839): 476-481.
- [13] RAVIPRAKASH K, WANG D, EWING D, et al. A tetravalent dengue vaccine based on a complex adenovirus vector provides significant protection in rhesus monkeys against all four serotypes of dengue virus [J]. *J Virol*, 2008, 82 (14): 6927-6934.
- [14] SHOUSHARI M, ROOHVAND F, SALEHI-VAZIRI M, et al. Adenovirus vector-based vaccines as forefront approaches in fighting the battle against flaviviruses [J/OL]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18 (5) [2023-08-02]. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2079323>.
- [15] KHANAM S, PILANKATTA R, KHANNA N, et al. An adenovirus type 5 (AdV5) vector encoding an envelope domain III-based tetravalent antigen elicits immune responses against all four dengue viruses in the presence of prior AdV5 immunity [J]. *Vaccine*, 2009, 27 (43): 6011-6021.
- [16] SCHEPP-BERGLIND J, LUO M, WANG D, et al. Complex adenovirus-mediated expression of West Nile virus C, PreM, E, and NS1 proteins induces both humoral and cellular immune responses [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, 14 (9): 1117-1126.
- [17] APPAIAHGARI M B, SAINI M, RAUTHAN M, et al. Immunization with recombinant adenovirus synthesizing the secretory form of Japanese encephalitis virus envelope protein protects adenovirus-exposed mice against lethal encephalitis [J]. *Microbes Infect*, 2006, 8 (1): 92-104.
- [18] BASSI M R, LARSEN M A, KONGSGAARD M, et al. Vaccination with replication deficient adenovectors encoding YF-17D antigens induces long-lasting protection from severe Yellow fever virus infection in mice [J/OL]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10 (2): [2023-08-02]. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004464>.
- [19] ROBERTS D M, NANDA A, HAVENGA M J, et al. Hexon-chimeric adenovirus serotype 5 vectors circumvent pre-existing anti-vector immunity [J]. *Nature*, 2006, 441 (7090): 239-243.
- [20] CROYLE M A, AMI P, TRAN K N, et al. Nasal delivery of an adenovirus-based vaccine bypasses pre-existing immunity to the vaccine carrier and improves the immune response in mice [J/OL]. *PLoS One*, 2008, 3 (10) [2023-08-02]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003548>.
- [21] JEYANATHAN M, FRITZ D K, AFKHAMI S, et al. Aerosol delivery, but not intramuscular injection, of adenovirus-vectored tuberculosis vaccine induces respiratory-mucosal immunity in humans [J/OL]. *JCI Insight*, 2022, 7 (3) [2023-08-02]. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.155655>.
- [22] COUGHLAN L. Factors which contribute to the immunogenicity of non-replicating adenoviral vectored vaccines [J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11 [2023-08-02]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00909>.
- [23] BULLARD B L, CORDER B N, GORMAN M J, et al. Efficacy of a T cell-biased adenovirus vector as a Zika virus vaccine [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) [2023-08-02]. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35755-z>.
- [24] LOGUNOV D Y, DOLZHIKOVA I V, ZUBKOVA O V, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations:

- two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10255): 887-897.
- [25] LOGUNOV D Y, DOLZHIKOVA I V, SHCHEBLYAKOV D V, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10275): 671-681.
- [26] AFKHAMI S, D'AGOSTINO M R, ZHANG A, et al. Respiratory mucosal delivery of next-generation COVID-19 vaccine provides robust protection against both ancestral and variant strains of SARS-CoV-2 [J]. *Cell*, 2022, 185 (5): 896-915.
- [27] BROWN J A, SINGH G, ACKLIN J A, et al. Dengue virus immunity increases Zika virus-induced damage during pregnancy [J]. *Immunity*, 2019, 50 (3): 751-762.
- [28] CHEN D, DUAN Z L, ZHOU W H, et al. Japanese encephalitis virus-primed CD8⁺ T cells prevent antibody-dependent enhancement of Zika virus pathogenesis [J/OL]. *J Exp Med*, 2020, 217 (9) [2023-08-02]. <https://doi.org/10.1084/jem.20192152>.
- [29] KATZELNICK L C, GRESH L, HALLORAN M E, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans [J]. *Science*, 2017, 358 (6365): 929-932.
- [30] DAI L, XU K, LI J, et al. Protective Zika vaccines engineered to eliminate enhancement of dengue infection via immunodominance switch [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22 (8): 958-968.
- 收稿日期: 2023-04-19 修回日期: 2023-08-02 本文编辑: 王媛

(上接第668页)

- [3] 郭剑, 高洪艳, 王媛. 1990—2017年中国艾滋病疾病负担分析 [J]. *中国艾滋病性病*, 2021, 27 (4): 356-359.
- [4] LIU Y, JI W, YIN Y, et al. An analysis on the trend of AIDS/HIV incidence in Chongqing and Shenzhen, China from 2005-2015 based on age-period-cohort model [J]. *Front Public Health*, 2021, 18 (5): 6961-6977.
- [5] 蒋远东, 腾子豪, 王玥, 等. 1990—2019年中国结核病发病趋势的年龄-时期-队列模型分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2022, 26 (11): 1275-1282.
- [6] 屈彦, 王天一, 杨津, 等. GBD数据库的数据提取方法与流程 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11 (9): 1043-1046.
- [7] GBD Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258): 1160-1203.
- [8] GBD Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9 (2): 137-150.
- [9] KIM H J, CHEN H S, BYRNE J, et al. Twenty years since Jointpoint 1.0: two major enhancements, their justification, and impact [J]. *Stat Med*, 2022, 41 (16): 3102-3130.
- [10] HOLFORD T R. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates [J]. *Biometrics*, 1983, 39 (2): 311-324.
- [11] KUPPER L L, JANIS J M, KARMOUS A, et al. Statistical age-period-cohort analysis: a review and critique [J]. *J Chronic Dis*, 1985, 38 (10): 811-830.
- [12] 徐红, 张庆梅, 徐钟渭, 等. 萧山区艾滋病自愿咨询检测门诊 求询者调查 [J]. *预防医学*, 2018, 30 (9): 927-929.
- [13] 张莉, 李纲, 李浩, 等. 1998—2007年江苏省某县艾滋病流行趋势分析 [J]. *中国校医*, 2008, 22 (5): 528-530.
- [14] 姜影, 张国磊, 梁欣, 等. 北京市石景山区艾滋病防治综合管理模式探讨 [J]. *首都公共卫生*, 2017, 11 (2): 77-79.
- [15] 贾平. 中国艾滋病法律与公共政策: 以权利保障和受影响人群为核心 [J]. *中国艾滋病性病*, 2016, 22 (3): 222-224.
- [16] 郑灵巧, 陈清峰, 沈洁. 中国艾滋病防治政策与策略发展历程回溯 [J]. *中国艾滋病性病*, 2019, 25 (7): 657-661.
- [17] AUTENRIETH C S, BECK E J, STELZLE D, et al. Global and regional trends of people living with HIV aged 50 and over: estimates and projections for 2000-2020 [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13 (11) [2023-04-07]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207005>.
- [18] 查琰琦, 楼莲娟, 阮建军, 等. 义乌市新报告≥50岁 HIV/AIDS 病例特征分析 [J]. *预防医学*, 2021, 33 (5): 511-513.
- [19] 贾和祥, 王飞, 陈幼凤, 等. 萧山区 50 岁及以上男性 HIV/AIDS 病例确证前性行为特征 [J]. *预防医学*, 2021, 33 (2): 181-184.
- [20] 吴尊友. 中国防治艾滋病 30 年主要成就与挑战 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36 (12): 1329-1331.
- [21] REN N, LI Y, WAN Z, et al. Patterns of HIV or AIDS mortality among older people from 1990 to 2019 in China: age-period-cohort analysis [J/OL]. *JMIR Public Hlth Sur*, 2022, 8 (11) [2023-04-07]. <https://preprints.jmir.org/preprint/35785>.
- [22] 尹寒露, 王旭雯, 孟晓军, 等. 2004—2018年无锡市老年艾滋病病毒感染者和艾滋病病人流行病学特征分析 [J]. *现代预防医学*, 2020, 47 (18): 3292-3296.
- 收稿日期: 2023-04-07 修回日期: 2023-05-22 本文编辑: 徐文璐