

艾滋病疫苗的研究进展

孙达¹, 邵丽军², 王颖¹, 伊正君¹, 李猛¹

(1. 潍坊医学院医学检验学系, 山东 潍坊 261053; 2. 潍坊医学院公共卫生与管理学院, 山东 潍坊 261053)

摘要: 艾滋病是由艾滋病病毒引起的危害性极大的传染病, 预防该疾病的重要手段是接种有效的疫苗。虽然艾滋病疫苗还未曾出世, 但是近年来艾滋病疫苗的研究有了很多重大突破。目前艾滋病疫苗的种类主要包括传统疫苗(灭活疫苗和减毒活疫苗)和新型疫苗(病毒样颗粒、合成多肽疫苗、蛋白亚单位疫苗、脱氧核糖核酸疫苗、载体疫苗)。现如今多种艾滋病疫苗已进入临床试验。本文旨在对现阶段艾滋病疫苗研究进展进行综述。

关键词: 艾滋病; 疫苗; 研究进展

中图分类号: R 512.91; R 373.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-5662(2019)04-0421-04

Research progress of AIDS vaccine SUN Da¹, SHAO Lijun², WANG Ying¹, YI Zhengjun¹, LI Meng¹.

(1. Department of Laboratory Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong, China; 2. School of Public Health and Management, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong)

Corresponding author: LI Meng, Email: 2006limeng@163.com; YI Zhengjun, Email: yizhengjun@126.com

Supported by Shandong Natural Science Foundation (ZR2017LH055)

Abstract: AIDS is a dangerous infectious disease caused by human immunodeficiency virus. The important means to prevent the disease is to inoculate the effective vaccine. Although AIDS vaccine has not yet been available, AIDS vaccine research has made many breakthroughs in recent years. At present, the types of AIDS vaccines mainly include traditional vaccines (inactivated vaccine and live attenuated vaccine) and new vaccines (virus like particles, synthetic peptide vaccines, protein subunit vaccines, DNA vaccines, carrier vaccines). A variety of AIDS vaccines are in clinical trials. This paper is to review the progress of AIDS vaccine research.

Keywords: AIDS; Vaccine; Research progress

艾滋病病毒(HIV)主要侵染宿主的 CD4⁺ T 淋巴细胞(简称 CD4 细胞), 并且对 B 细胞区室造成严重损害, 如正常 B 细胞滤泡结构破坏, 淋巴肿大, 多克隆球蛋白血症, B 细胞凋亡增加等^[1]。HIV 破坏人体的免疫系统, 最终使患者易感染各种疾病而死亡。开发预防性 HIV 疫苗是消灭艾滋病的最佳方法, 但是至今没有完全有效、安全经济的 HIV 疫苗。本文综述了近年来艾滋病疫苗方面研究进展, 希望能够对其他学者对艾滋病疫苗的研究有所帮助。

1 传统疫苗

1.1 灭活疫苗 灭活 HIV 疫苗以其天然构象向免疫系统呈递多种病毒抗原, 但缺乏高水平病毒生产技术, 存在大量病毒生产相关的安全问题^[2], 例如 HIV 不完全灭活可能会导致潜伏感染或活动性感染^[2-3]。因此据 IAVA 数据库数据显示, 目

前尚未有灭活 HIV-1 疫苗进入 I~III 期临床试验^[4]。转基因和灭活全 HIV-1 疫苗 SAV001 使研究者燃起了新的希望^[2], 临床试验^[5-6]证明, 接种 SAV001 疫苗可以增强体液免疫反应, 在 HIV 阴性个体中广泛产生中和抗体。

1.2 减毒活疫苗 制备 HIV 减毒活疫苗, 目前看来可能性非常渺茫。因为反转录病毒在生命周期中会整合到宿主脱氧核糖核酸(DNA)上, 有逆转为野生型的风险^[7-8]。20 世纪 90 年代, Desrosiers^[9]首先提出了 HIV 减毒活疫苗的大胆想法, 通过猕猴的实验表明, 由猴免疫缺陷病毒(SIV)感染所提供的保护作用在有效的 HIV 疫苗的基本要求之内。后来, 研究人员开发出了一种减毒活病毒载体, 它并不是直接减毒, 而是以活风疹病毒为载体, 表达 HIV/SIV 抗原^[10], 这种载体可以至少稳定表达 7 代。在以恒河猴为模型的试验中, 所有的恒河猴/SIV 模型都能很好地复制该风疹病毒载体^[11]。在最近的一次试验中指出, 活风疹载体可以表达广泛中和抗体靶向的天然 HIV 包膜糖蛋白, 并引发针对包膜蛋白加强的免疫应答。

2 新型疫苗

2.1 病毒样颗粒(VLPs) VLPs 不含有原有病毒的核苷酸, 结构和形态与天然的 VLPs 类似, 所以具有较为优异的免疫

收稿日期: 2018-05-04; 修回日期: 2018-08-04

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2017LH055)

第一作者简介: 孙达(1995-), 女, 本科在读, 研究病原体的分子诊断。

邵丽军(1979-), 女, 硕士, 研究微生物检验。

孙达与邵丽军为并列第一作者。

通信作者: 李猛, 副教授, Email: 2006limeng@163.com; 伊正君, 教授, Email: yizhengjun@126.com

原性和安全性。VLPs 疫苗具有减毒活疫苗所不具备的表达多种抗原表位的优势,能够刺激机体产生多种类型的免疫应答。由 HIV IIIB Gag 和 HIV BaL gp120/gp41 包膜组成的 HIV 样颗粒(VLPs)是能够以其天然构象呈递抗原的假病毒(pseudovirion)疫苗^[12]。编码反转录病毒 VLP 中显示的抗原 DNA 疫苗比诱导细胞和体液免疫应答的标准 DNA 疫苗更有效^[13]。Pitoiset F 等^[13]在 HIV 疫苗小鼠模型中,设计了一种非编码单链核糖核酸(ncRNA),可以被 VLP 包裹并诱导 TLR7/8 信号传导。我们发现 VLP 有效诱导体外树突细胞活化,这可以通过 ncRNA 衣壳化(ncRNAVLP)来改善,这种 HIV 假型 ncRNAVLP 比 VLP 引发更强的抗原特异性细胞和体液免疫应答,为反转录病毒衍生的 VLPs 的强疫苗潜力提供了分子证据。但 VLPs 疫苗的保存和纯化难度较大,其临床效果仍需临床试验验证。

2.2 合成肽疫苗 合成肽疫苗技术能够区分 HIV 的定位抗原决定簇和蛋白功能区,以确认寡肽抗原能够对机体产生免疫应答,主要研究 HIV 抗原肽中的 V3 肽,在 gp120 第三可变区(V3 肽)中含有中和抗体决定簇^[14]。多肽疫苗免疫失败的原因可能与天然 HIV 表达抗原结构差异性较大有关,也与细胞免疫能力及中和抗体抗刺激能力较差有一定关系^[15]。在中国龙川县进行的多肽疫苗评估加速免疫接种方案的一期临床试验中,表明该疫苗在具有 HIV 感染风险目标人群中具有良好的耐受性、安全性和免疫原性^[16]。实验结果证明,V3 β -GNP 在兔中引发识别重组 gp120 的抗体,并且血清显示出低但一致的中和活性。这些实验结果为设计新的全合成 HIV 疫苗候选药物开辟了道路^[17]。

2.3 DNA 疫苗 DNA 疫苗是指向宿主体内注射插入目的基因的表达载体,使目的基因在宿主体内进行表达的疫苗。S Gupta 等^[18]设计了一种含有 B 细胞活化因子(BAFF)和 A 增殖诱导配体(APRIL)分子佐剂的 HIV 疫苗,具有促进多反应性和自身反应性 B 成熟的潜力。用编码 BAFF 或 APRIL 多聚体的 DNA 疫苗与 IL-12 和膜结合的 HIV-1 Env gp140 一起免疫小鼠,诱导 1 级和 2 级中和抗体。含有 APRIL 的疫苗在蛋白质加强后产生 2 级中和抗体特别有效。GeoVax Labs 公司设计了一种由 DNA 疫苗和 MVA 病毒载体平台组合的 HIV DNA 疫苗,DNA 疫苗产生对 HIV 的初始免疫,MVA 病毒载体具有增强免疫的作用。IIa 期临床试验证明,这种组合方式能够诱导机体产生与之相对应的由细胞介导的免疫应答。2018 年多个团队发表关于新型 HIV-DNA 疫苗的文章。Hu X 团队开发了新型 DNA 疫苗,不但能够增加细胞毒性 T 细胞对病毒蛋白质组中高度保守的表位的反应,而且可以使响应广度最大化^[19]。Cai Y 等^[20]团队研究了高度保守元件(CE)DNA 疫苗,结果表明,CE DNA 和非复制型重组改良痘苗病毒安卡拉(rMVA62B)能够增强 CE 特异性反应的幅度和细胞毒性,且 CE 识别的广度并没有发生改变。Munson P 等^[21]的研究团队实验证明,在减毒慢性感染的情况下,接种 CE DNA 疫苗能够将免疫优势等级重新指向 CE,而且可以改善 HIV 的免疫控制。CE DNA 作为免疫原的疫苗方案有望

用于 HIV 预防和治疗。

2.4 载体疫苗 病毒载体是疫苗开发中的重要抗原载体,因为它们能够在其外部结构上呈现多拷贝的抗原并具有天然的高免疫原性。在 HIV 疫苗开发工作中,抗原呈递病毒载体已被广泛用作向免疫系统呈递抗原的载体。活减毒载体尽管在动物研究中非常有效,但由于安全性问题,不能在人体中进行临床测试^[22]。复制型载体与非复制型载体相比较而言,大部分学者认为后者的安全性更强。但临床试验结果显示^[22],复制缺陷型载体类疫苗的抗体诱导能力较差,而非复制型载体类疫苗的免疫原性较弱。艾滋病疫苗若以痘病毒为载体则有望能够诱导机体产生免疫保护,抵抗 HIV,但是抗痘病毒抗体是由天花疫苗诱导产生的,它可能会对以痘病毒为载体的艾滋病疫苗所产生的免疫效果造成影响^[23]。异源脱氧核糖核酸初免-腺病毒(AdV)加强免疫接种方法已被广泛应用作为抗 HIV-1 的有希望的策略。然而,DNA 疫苗的低效递送和缺乏特异性的问题仍然是一个主要问题。为了改善 DNA 疫苗的转染并实现树突细胞靶向,Li M 等^[24]使用甘露糖化聚乙烯亚胺(man-PEI)作为 DNA 载体。由于 man-PEI 的辅助作用,man-PEI/pVAX1-HIV gag 启动加 AdV 加强策略被证明是一种有效的抗 HIV 候选疫苗,可以诱导更强的免疫应答,DNA 剂量更低。HIV 在宿主中的传播是基于黏膜分泌物中存在的病毒或感染细胞的存活,以及病毒穿过上皮屏障并进入免疫靶细胞的能力,导致全身性感染。因此,黏膜部位的 HIV 特异性免疫对控制感染至关重要。分泌型 IgA(SI-gA)与肠相关淋巴组织中存在的黏膜微型(M)细胞有特异性相互作用。研究表明^[25],SIgA 是一个专用于针对胃肠道环境的黏膜给药中 HIV 抗原的疫苗载体。

2.5 蛋白亚单位疫苗 以 HIV 膜蛋白重组的酵母或细胞系表达为基础的亚单位疫苗免疫原性较强,安全性较好且纯化及生产工艺简便,其中研究最多的是 HIV-1 Env 蛋白。研究表明^[26],重组蛋白 N51FdFc-AE 能有效地诱导 BALB/c 小鼠产生针对 gp41 的 NHR 特异性免疫应答,因此它可作为 HIV-1 亚单位疫苗设计的免疫原。cycP-gp120 蛋白具有加强 HIV-1 疫苗的最佳蛋白质免疫原的潜力,可诱导与人类 HIV-1 感染风险降低相关的抗体^[27]。19%gp120 免疫原可以引发更好的中和抗体反应,可以配制开发多价 HIV-1 疫苗^[28],甚至这种制剂仅包括来自 1~2 个亚型的多种 Env 免疫原^[29-30]。

3 小结和展望

近年来,全世界在控制艾滋病传播方面进行了不懈的努力,通过血液途径传播艾滋病得到了非常有效的控制,然而性传播却成了 HIV 感染的主要途径。过去十年来,新的 HIV 感染者的数量呈现缓慢下降的趋势,但仍然保持在每年 200 万以上^[31]。各种 HIV 感染者的诊疗指南由世界各大组织相继发布。一线和二线抗 HIV 药物广泛应用于艾滋病的临床治疗并取得了很好的效果,延缓了疾病的进程,提高了患者的生活质量,但是药物的各种不良反应和昂贵费用也给病人和国家造成很大的负担。联合抗反转录病毒疗法(cART)尽管成功抑制了 HIV 复制,但只能部分减少免疫失调和免疫功能

丧失^[32]。到目前为止,针对病毒库进行集约化治疗的干预措施已经失败。因此,成本更加低廉,不良反应更少 HIV 疫苗的需求更加强烈。

1987年,Vax Gen公司(美国)所研发的 HIV 疫苗——重组 gp120 蛋白疫苗,进入了Ⅲ期临床试验阶段,结果显示,该疫苗刺激机体产生的中和抗体谱比较窄,而且抵抗 HIV-1 野生株的攻击的能力也有限;1998年,Vax Gen公司研发的 AIDS VAX B/B二价重组 HIV 疫苗进入了Ⅲ期临床试验阶段,该疫苗的随机、双盲、安慰剂对照的研究结果显示,高风险人群与安慰剂组相比:① HIV 感染的风险和 HIV 感染者的血浆病毒滴度都没有降低;② CD4 细胞计数以及抗体反应水平也没有显著不同,2003年宣布该疫苗临床研究结果无效;2004年,Merck公司研制了携带三种 HIV 基因(GAG、NEF 和 POL)并以一种弱化的腺病毒 Ad5 为载体的 HIV 新疫苗 V520,在前期的恒河猴动物实验中,抗病毒的细胞免疫的发生可以使病毒载量以及感染得到控制,但自此以后进行的名称为 STEP 的Ⅱb 临床试验却表明,低剂量的疫苗仅能够诱导 40% 的受试者产生免疫反应,受试者感染艾滋病的危险性却被增加,2007年宣布该疫苗试验失败。

泰国 RV144 疫苗试验取得了令人鼓舞的实验结果^[33],该疫苗包含两种组分,一种是作为启动组分的 ALVAC HIV(以金丝雀痘病毒作为载体表达 HIV 的 *pro*、*env* 和 *gag* 基因),另一种是作为“助推器”组件 AIDS VAX,这两种疫苗联合使用,虽然不能够诱导有效的中和抗体应答的产生,但能够引起抗体依赖性细胞毒作用(ADCC)效应,这可能在预防 HIV 感染中起关键作用^[34]。在试验组的试验结果表明,有效率为 31.1%,而且与安慰剂组相比存在着统计学不同($P=0.04$)。治疗性疫苗作为一种发病机制驱动的干预措施,可能导致功能性治愈,并为预防和病毒根除策略提供新的视角^[33]。

20世纪90年代初,我国科学家们开始致力于研究艾滋病疫苗。邵一鸣团队(中国疾病预防控制中心)筛选出 HIV 疫苗株 CN54,以我国复制型痘病毒天坛株为载体,并根据 EIAV 疫苗改造了 HIV 抗原,可使恒河猴抵挡 SHIV 的攻击^[35]。目前已经顺利完成Ⅰ期、Ⅱ期临床试验,正准备进行Ⅱb/Ⅲ期临床试验^[36]。2013年,清华大学张林琦教授^[37]报道了一种创新型艾滋病疫苗方法,即复制型痘病毒载体和黏膜途径初次免疫进行联合使用,为进行临床试验和艾滋病疫苗的优化发展方面奠定坚实的基础,并为研制新的抗反转录病毒药物获得了更好的护理和预防方案^[33]。

大多数针对病毒和细菌感染的艾滋病疫苗显示了诱导抗体的功效^[38]。一方面疫苗通过引发先天和后天细胞反应的组合来诱导保护性免疫,另一方面还能诱导产生特异性抗体^[39]。由于机体在艾滋病疫苗注射后的一段时间内可以防止 HIV 的感染,所以目前认为预防 HIV 最有效的途径是注射艾滋病疫苗。通常,病原体的存在导致感染部位的免疫细胞的募集和活化,从而导致病原体的消除。在 HIV 感染的情况下,这种募集和细胞激活用于增加 HIV 靶细胞的数量,从而实际上促进了感染的建立。因此,增加免疫激活是 HIV 感染的重要危险因

素^[40]。但对于疫苗而言还存在前所未有的挑战^[41],如 HIV 的异常多样性,以及病毒逃避适应性免疫应答的能力,无法诱导广泛的反应性抗体应答,潜伏病毒储存的早期建立以及缺乏明确的免疫相关保护等。艾滋病疫苗的研究引起了全世界的重视。我国的科技专家正在积极研究开发新的艾滋病疫苗,成为国际艾滋病疫苗研究队伍中一支不可缺少的力量。相信在不远的将来,将会研制成功安全有效的艾滋病疫苗。

参考文献:

- [1] Gao Y, Tian W, Han X, et al. Immunological and virological characteristics of human immunodeficiency virus type 1 superinfection: implications in vaccine design[J]. *Front Med*, 2017, 11(4):480-489.
- [2] Kang CY, Gao Y. Killed Whole-HIV Vaccine; Employing a Well Established Strategy for Antiviral Vaccines[J]. *AIDS Res Ther*, 2017, 14(1):47.
- [3] Choi E, Michalski CJ, Choo SH, et al. First Phase I Human Clinical Trial of a Killed Whole-HIV-1 Vaccine; Demonstration of its Safety and Enhancement of Anti-HIV Antibody Responses[J]. *Retrovirology*, 2016(13):82.
- [4] Bikash Sahay, Janet K, Yamamoto, et al. Lessons Learned in Developing a Commercial FIV Vaccine; The Immunity Required for an Effective HIV-1 Vaccine[J]. *Viruses*, 2018, 10(5): 277.
- [5] Sheppard HW, Dorman BP. Time for a systematic look at inactivated HIV vaccines[J]. *AIDS*, 2015(29): 125-127.
- [6] Rios A, Poteet EC, Siwak EB, et al. HIV inactivation: time for a second look[J]. *AIDS*, 2015(29):129-131.
- [7] Daniel MD, Kirchhoff F, Czajak SC, et al. Protective effects of a live attenuated SIV vaccine with a deletion in the nef gene[J]. *Science*, 1992(258):1938-1941.
- [8] Baba TW, Liska V, Khimani AH, et al. Live attenuated, multiply deleted simian immunodeficiency virus causes AIDS in infant and adult macaques[J]. *Nat Med*, 1999(5):194-203.
- [9] Virnik K, Hockenbury M, Ni Y, et al. Live attenuated rubella vectors expressing SIV and HIV vaccine antigens replicate and elicit durable immune responses in rhesus macaques[J]. *Retrovirology*, 2013(10):99.
- [10] Virnik K, Ni Y, Berkower I, et al. Live attenuated rubella viral vectors stably express HIV and SIV vaccine antigens while reaching high titers[J]. *Vaccine*, 2012, 30(37):5453-5458.
- [11] Konstantin Virnik, Max Hockenbury, Yisheng Ni, et al. Live attenuated rubella vectors expressing SIV and HIV vaccine antigens replicate and elicit durable immune responses in rhesus macaques[J]. *Retrovirology*, 2013(10): 99.
- [12] Poteet E, Lewis P, Chen C, et al. Toll-like receptor 3 adjuvant in combination with virus-like particles elicit a humoral response against HIV[J]. *Vaccine*, 2016, 34(48):5886-5894.
- [13] Pitoiset F, Vazquez T, Levacher B, et al. Retrovirus-Based Virus-Like Particle Immunogenicity and Its Modulation by Toll-Like Receptor Activation[J]. *J Virol*, 2017, 91(21):e01230-17.
- [14] 梁小文. 艾滋病疫苗研究近况[J]. *辽宁医学杂志*, 2015, 29(6): 315-317.
- [15] 霍艳, 李鼎峰, 王三龙, 等. DNA-天坛痘苗复合型艾滋病疫苗小鼠体内生物分布研究[J]. *中国药事*, 2011, 25(10):121.
- [16] Li D, Forrest BD, Li Z, et al. International clinical trials of HIV vaccines: II. phase I trial of an HIV-1 synthetic peptide vaccine evaluating an accelerated immunization schedule in Yunnan, China[J]. A-

- sian Pac J Allergy Immunol, 1997, 15(2):105-113.
- [17] Gianvincenzo PD, Calvo J, Perez S, et al. Negatively charged glyconanoparticles modulate and stabilize the secondary structures of a gp120 V3 loop peptide; toward fully synthetic HIV vaccine candidates [J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(4):755-765.
- [18] Gupta S, Clark ES, Termini JM, et al. DNA vaccine molecular adjuvants SP-D-BAFF and SP-D-APRIL enhance anti-gp120 immune response and increase HIV-1 neutralizing antibody titers [J]. *Virol*, 2015, 89(8):4158-4169.
- [19] Hu X, Lu Z, Valentin A, et al. Gag and env conserved element CE DNA vaccines elicit broad cytotoxic T cell responses targeting subdominant epitopes of HIV and SIV Able to recognize virus-infected cells in macaques [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018(25):1-15.
- [20] Hu X, Valentin A, Cai Y, et al. DNA Vaccine-Induced Long-Lasting Cytotoxic T Cells Targeting Conserved Elements of Human Immunodeficiency Virus Gag Are Boosted Upon DNA or Recombinant Modified Vaccinia Ankara Vaccination [J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 21. (Epub ahead of print).
- [21] Munson P, Liu Y, Bratt D, et al. Therapeutic conserved elements (CE) DNA vaccine induces strong T-cell responses against highly conserved viral sequences during simian-human immunodeficiency virus infection [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2018, 14(7):1820-1831.
- [22] Hassapis KA, Kostrikis LG. HIV-1 vaccine strategies utilizing viral vectors including antigen-displayed in viral vectors [J]. *Curr HIV Res*, 2013, 11(8):610-622.
- [23] 马志新, 徐静. 痘病毒载体艾滋病疫苗研究进展 [J]. *国际生物制品学杂志*, 2017, 40(20):83-88.
- [24] Li M, Jiang Y, Xu C, et al. Enhanced immune response against HIV-1 induced by a heterologous DNA prime-adenovirus boost vaccination using mannosylated polyethyleneimine as DNA vaccine adjuvant [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013(8):1843-1854.
- [25] Rochereau N, Pavot V, Verrier B, et al. Secretory IgA as a vaccine carrier for delivery of HIV antigen to M cells [J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(3):773-779.
- [26] 邵继平, 姜世勃, 刘叔文. 基于中国 HIV-1 CRF01_AE 重组亚型 gp41 NHR 结构域亚单位疫苗的研究 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(12):1250-1253, 1257.
- [27] Andrew T Jones, Venkateswarlu Chamcha, Sannula Kesavardhana, et al. Trimeric HIV-1 Envelope gp120 Immunogen Induces Potent and Broad Anti-V1V2 Loop Antibodies against HIV-1 in Rabbits and Rhesus Macaques [J]. *J Virol*, 2018, 92(5): e01796-17.
- [28] Wang S, Chou TH, Hackett A, et al. Screening of primary gp120 immunogens to formulate the next generation polyvalent DNA prime-protein boost HIV-1 vaccines [J]. *J Virol*, 2017, 13(12):2996-3009.
- [29] Bradley T, Pollara J, Santra S, et al. Pentavalent HIV-1 vaccine protects against simian-human immunodeficiency virus challenge [J]. *Nat Commun*, 2017(8):15711.
- [30] Bricault CA, Kovacs JM, Nkolola JP, et al. A multivalent clade C HIV-1 Env trimer cocktail elicits a higher magnitude of neutralizing antibodies than any individual component [J]. *J Virol*, 2015, 89(5):2507-2519.
- [31] UNAIDS. Global AIDS update 2016 [R]. 2016.
- [32] Cafaro A, Sgadari C, Picconi O, et al. cART intensification by the HIV-1 Tat B clade vaccine: progress to phase III efficacy studies [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2017, 17(2):115-126.
- [33] Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(23):2209-2220.
- [34] Wang Q, Dai Y, Sun Z, et al. HIV-1 Env DNA prime plus gp120 and gp70-V1V2 boosts induce high level of V1V2-specific IgG and ADCC responses and low level of Env-specific IgA response; implication for improving RV144 vaccine regimen [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2017(6):e102.
- [35] Liu Q, Li Y, Luo Z, et al. HIV-1 vaccines based on replication-competent Tiantan vaccinia protected Chinese rhesus macaques from simian HIV infection [J]. *AIDS*, 2015, 29(6):649-658.
- [36] Shao Y, Li T, Wolf H, et al. The safety and immunogenicity of HIV-1 vaccines based on DNA and replication competent vaccinia vector in Phase I clinical trial [J]. *Retrovirology*, 2009(6):404.
- [37] Sun C, Chen Z, Tang X, et al. Mucosal priming with a replicating-vaccinia virus-based vaccine elicits protective immunity to simian immunodeficiency virus challenge in rhesus monkeys [J]. *J Virol*, 2013, 87(10):5669-5677.
- [38] Thakur A, Pedersen LE, Jungersen G, et al. Immune markers and correlates of protection for vaccine induced immune responses [J]. *Vaccine*, 2012, 30(33):4907-4920.
- [39] Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(6):509-517.
- [40] Card CM, Ball TB, Fowke KR, et al. Immune quiescence: a model of protection against HIV infection [J]. *Retrovirology*, 2013(20):10-141.
- [41] Excler JL, Robb ML, Kim JH, et al. Prospects for a globally effective HIV-1 vaccine [J]. *Vaccine*, 2015, D4-12. (Epub ahead of print).

(上接第 410 页)

近 10 年来, 泰山区检出的 HIV 感染者以青壮年男性为主, 95% 以上病例是性传播, 以农民、工人和商业服务为主, 并在在校学生中检出 19 例感染者。应针对在校大学生、男同和暗娼人群提供便捷可及的外展检测服务和行为干预, 提高高危人群艾滋病检测率, 尽早发现 HIV 感染者, 有效遏制艾滋病在我区的传播蔓延。

参考文献:

[1] 樊爱平, 杨冬芳, 孙涛, 等. 2007—2016 年泰安市青年学生艾滋病

流行特征分析 [J]. *预防医学论坛*, 2018, 24(2):140-142.

- [2] 张瑞卿. 晋中市 2011 至 2015 年艾滋病检测结果分析 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(47):156-157.
- [3] 起小冬. 南通市通州区 2011—2015 年艾滋病检测结果分析 [J]. *中国卫生产业*, 2016, 13(31):53-56.
- [4] 刘志明, 姚巍. 2010—2016 年雅安市雨城区艾滋病抗体检测结果分析 [J]. *预防医学情报杂志*, 2017, 33(12):1262-1266.
- [5] 安霞, 孙群露, 林爱华. 深圳市宝安区 2012—2016 年艾滋病自愿咨询检测情况及 HIV 感染影响因素分析 [J]. *华南预防医学*, 2018, 41(2):134-137.