

DOI:10.13350/j.cjpb.251102

• 论著 •

BC02 佐剂增强老年小鼠水痘带状疱疹病毒 gE 蛋白特异性免疫应答研究^{*}

李军丽,李效池,都伟欣,魏家正,苏城,沈小兵,赵爱华^{**}

(1. 中国食品药品检定研究院,北京 102629;2. 国家药品监督管理局生物制品质量研究与评价重点实验室;
3. 药品监管科学全国重点实验室)

【摘要】 目的 评估 BC02 佐剂配伍 gE 蛋白在老年小鼠模型中的免疫效性能,为优化老年群体带状疱疹疫苗设计提供实验依据。 **方法** 将青年(6~8 周龄)和老年(13 月龄)BALB/c 小鼠随机分为 PBS 组、gE+AS01B 组和 gE+BC02 组(n=6/组),间隔 4 周,经大腿肌肉注射免疫 2 次(间隔 4 周)疫苗。采用 ELISA 检测血清 gE 特异性 IgG 及其亚类抗体水平,ELISpot 分析脾淋巴细胞 IFN- γ 、IL-2 和 IL-4 分泌能力,流式细胞术检测 CD4⁺ T 细胞亚群(IFN- γ ⁺、IL-2⁺、IL-4⁺、IL-17⁺)及记忆 T 细胞(IFN- γ ⁺、IL-2⁺)比例。 **结果** gE+BC02 组在青年和老年小鼠中均诱导了显著升高的 gE 特异性 IgG、IgG1 和 IgG2a 抗体,且抗体水平无年龄差异。细胞免疫应答方面,老年小鼠中,gE+AS01B 组诱导的 IFN- γ ⁺ CD4⁺ (0.188±0.08 vs 0.086±0.06)和 IL-2⁺ CD4⁺ (0.448±0.07 vs 0.338±0.07)T 细胞比例为 gE+BC02 疫苗的 2.19 和 1.33 倍;而青年小鼠 gE+BC02 组 IL-17⁺ CD4⁺ (0.144±0.03 vs 0.092±0.023)T 细胞比例则为 gE+AS01B 组的 1.57 倍。记忆 T 细胞应答分析显示,gE+BC02 组老年小鼠 IFN- γ ⁺ 和 IL-2⁺ 记忆 T 细胞比例较青年组显著降低 53.94%(0.456±0.14 vs 0.99±0.37)和 41.83%(0.356±0.12 vs 0.612±0.24),其余无显著性差异。 **结论** BC02 佐剂可有效激活老年小鼠的体液免疫应答,但其诱导的 Th1 型细胞免疫应答稍弱于 AS01B 佐剂,且均存在年龄相关差异。本研究为开发适合老年人群的带状疱疹疫苗提供了重要实验依据,提示未来可通过优化 BC02 佐剂配方来增强 Th1 型免疫应答。

【关键词】 BC02 佐剂;水痘带状疱疹病毒;gE 蛋白;老年小鼠;免疫应答

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)11-1393-05

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Nov.;20(11):1393-1397.]

Evaluation of the efficacy of BC02 adjuvant in enhancing the specific immune response to gE protein of Varicella-zoster virus in aged mice

LI Junli, LI Xiaochi, DU Weixin, WEI Jiazheng, SU Cheng, SHEN Xiaobing, ZHAO Aihua (Division of Tuberculosis Vaccine and Allergen, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)^{***}

【Abstract】 Objective To evaluate the immune performance of the BC02 adjuvant in combination with gE protein in an elderly mouse model, and to provide experimental evidence for optimizing the design of herpes zoster vaccines tailored for the elderly population. **Methods** Young (6-8 weeks old) and elderly (13 months old) BALB/c mice were randomly assigned to three groups: the PBS group, the gE+AS01B group, and the gE+BC02 group (n=6 per group). The vaccine was administered via intramuscular injection into the thigh at a four-week interval for two doses. Serum levels of gE-specific IgG and its subclass antibodies were measured using ELISA. The secretion capacities of IFN- γ , IL-2, and IL-4 by splenic lymphocytes were assessed via ELISpot. Flow cytometry was employed to determine the proportions of CD4⁺ T cell subsets (IFN- γ ⁺, IL-2⁺, IL-4⁺, IL-17⁺) and memory T cells (IFN- γ ⁺, IL-2⁺). **Results** The gE+BC02 formulation significantly elevated gE-specific IgG, IgG1, and IgG2a antibody levels in both young and elderly mice, with no significant difference observed between age groups. Regarding cellular immune responses, in elderly mice, the gE+AS01B group exhibited significantly higher proportions of IFN- γ ⁺ CD4⁺ T cells (0.188±0.08 vs. 0.086±0.06) and IL-2⁺ CD4⁺ T cells (0.448±0.07 vs. 0.338±0.07), representing 2.19-fold and 1.33-fold increases, respectively, compared to the gE+BC02 group. In young mice, the gE+BC02 group showed a 1.57-fold increase in the proportion of IL-17⁺ CD4⁺ T cells (0.144±0.03 vs. 0.092±0.023) relative to the gE+AS01B group. Analysis of memory T cell responses

^{*} **【基金项目】** 北京市自然科学基金项目(No. 5234034)。

^{**} **【通信作者】** 赵爱华, E-mail: zhaoaihua@nifdc.org.cn

【作者简介】 李军丽(1987-),男,湖南娄底人,医学博士,副研究员,主要从事新型佐剂及预防类生物制品质量评价与研究。
E-mail: lijunli@nifdc.org.cn

revealed that in elderly mice, the proportions of IFN- γ^+ and IL-2 $^+$ memory T cells in the gE + BC02 group were significantly lower than those in young mice by 53.94% (0.456 ± 0.14 vs. 0.99 ± 0.37) and 41.83% (0.356 ± 0.12 vs. 0.612 ± 0.24), respectively. **Conclusion** The BC02 adjuvant effectively enhances humoral immune responses in elderly mice. However, its induction of Th1-type cellular immunity is relatively weaker compared to the AS01B adjuvant, and age-related differences are evident. This study provides critical experimental evidence for the development of herpes zoster vaccines suitable for the elderly population, suggesting that future vaccine formulations could focus on enhancing Th1-type immune responses through optimization of the BC02 adjuvant.

【Keywords】 BC02 adjuvant; Varicella-zoster virus; gE protein; aged mice; immune response

水痘带状疱疹病毒(Varicella-zoster virus, VZV)是一种嗜神经性和淋巴组织亲嗜性双链DNA病毒,可引发水痘与带状疱疹(Herpes Zoster, HZ)^[1]。原发感染多见于2~6岁儿童,经呼吸道飞沫或直接接触传播^[2]。病毒初次感染后潜伏于感觉神经节,当机体免疫力下降时,病毒沿神经轴突下行至皮肤引发HZ,临床表现为单侧神经分布的成簇水疱,伴胸腰部或三叉神经区域剧烈疼痛。约10%~30%的HZ患者发展为带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN),病程可持续数月甚至数年,显著影响患者生活质量^[3-5]。

HZ发病率随年龄增长呈指数上升,80岁以上人群年发病率达11/1000人^[6-7],免疫缺陷人群复发风险亦显著升高^[8-9]。因此,当前针对HZ的疫苗研发主要聚焦于提升老年群体的免疫保护效力。Zostavax[®]作为首款获批的减毒活疫苗,其HZ预防效力随年龄增长显著下降。临床试验数据显示,该疫苗在50-59岁人群中的HZ发病率降低69.8% (95% CI 54.1-80.6),而在70岁以上人群中保护率仅为37.6% (95% CI 25.0-48.1)^[10-13]。这种年龄相关的效力衰减与其诱导的细胞免疫应答(cell-mediated immune response, CMI)强度随时间下降密切相关。相较之下,重组亚单位疫苗Shingrix[®]采用VZV糖蛋白E(gE)与AS01B佐剂配伍,针对50岁以上受试者总体效力达97.2%,且在70~79岁及 ≥ 80 岁年龄组中维持同等保护水平^[14-15]。

老年小鼠模型在HZ疫苗临床前研究中备受关注,免疫系统与老年人存在相似特征,如T细胞功能下降、记忆B细胞减少等,可用于预测疫苗在老年人群中的保护效力并降低临床试验失败风险;另一方面,老年小鼠对传统佐剂反应较弱,其免疫应答数据有助于优化疫苗剂量,平衡安全性与有效性。前期研究表明,BC02佐剂与gE蛋白配伍可显著增强RAW264.7细胞的免疫活性,其机制涉及抗原呈递效率提升及炎症微环境调控^[16]。此外,佐剂梯度剂量实验也证实,BC02佐剂在青年小鼠中可诱导持久的VZV特异性CMI和体液免疫应答,免疫记忆效应可持续至接种后

27周^[17]。

HZ疫苗针对老年群体的免疫策略需兼顾体液免疫与细胞免疫的双重激活,本研究聚焦BC02佐剂在老年小鼠中的免疫效性能。通过构建VZV gE蛋白免疫模型,系统评估BC02佐剂对老年小鼠gE特异性抗体水平、Th1/Th2型细胞因子表达、CD4 $^+$ T细胞增殖能力及记忆表型分化的影响。研究结果将为优化BC02佐剂配方、制定老年群体个性化免疫策略提供实验依据,具有重要临床转化价值。

材料与方法

1 材料

1.1 主要试剂 gE蛋白、CpG-DNA佐剂及带状疱疹疫苗Shingrix由本实验室保存,Alhydrogel[®]铝佐剂购自美国InvivoGen公司,gE蛋白多肽由湖北强耀生物有限公司合成,小鼠IFN- γ 、IL-2和IL-4 ELISpot试剂盒购于瑞典Mabtech公司,HRP标记羊抗鼠IgG、IgG1和IgG2a抗体购于美国Alpha Diagnostic International公司,CD28、CD49d单克隆抗体购于美国BioLegend公司,CD3-APC-Cy7、CD4-FITC、CD44-PE-Cy7、CD62L-PE、IFN- γ -APC、IL-2-PerCp/Cy5.5等流式抗体购于美国BioLegend公司。

1.2 实验动物 SPF级BALB/c雌鼠(青年小鼠6~8周龄,老年小鼠13月龄),由中国食品药品检定研究院提供并饲养于动物实验中心。实验方案经本院伦理委员会审批(批号:中检动(福)第2023(B)004号)。

2 方法

2.1 动物分组及免疫 青年及老年小鼠随机分为PBS组、gE+AS01B组和gE+BC02组(每组6只)。各组小鼠经大腿内侧肌肉注射50 μ L对应制剂疫苗,共免疫2次,间隔4周。初次免后1周及加强免疫后1周采集血液,末次免疫4周后安乐死(图1)。

2.2 小鼠脾脏淋巴细胞分离与计数 无菌条件下研磨脾脏组织,5 mL脾细胞分离液冲洗后,15 mL离心管中覆盖200~500 μ L RPMI-1640培养基,800 g离心30 min分离淋巴细胞层;收集淋巴细胞后以10 mL RPMI-1640洗涤(250 g, 10 min),1 mL完全培养基重悬,细胞计数仪测定活细胞数。

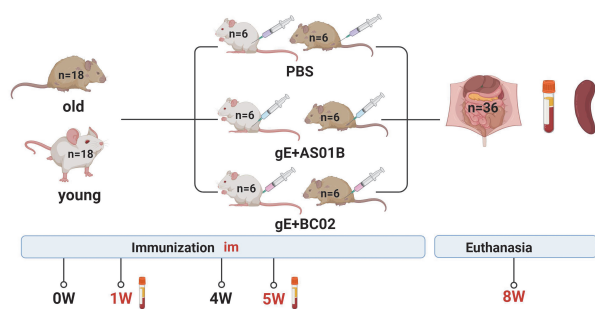


图 1 小鼠免疫流程图

Fig. 1 Schematic representation of the mouse immunity process

2.3 ELISpot 检测细胞因子分泌脾淋巴细胞数 96 孔 ELISpot 板经 PBS 洗涤后以 10% FBS-RPMI 1640 封闭 30 min, 每孔加入 5×10^5 脾淋巴细胞; 实验孔加入 $1 \mu\text{g/mL}$ gE 多肽, 阳性对照孔加入刀豆蛋白 A ($1 \mu\text{g/mL}$), 阴性对照孔加入完全培养基; 37°C 、5% CO_2 培养 48 h 后显色, 使用全自动 ELISpot 仪 (Cellular Technology Ltd) 计数计数斑点形成细胞 (spot forming cells, SFCs)。

2.4 间接 ELISA 检测血清结合抗体及亚类 $1 \mu\text{g/mL}$ gE 蛋白包被于 96 孔板 ($100 \mu\text{L/孔}$, 4°C 过夜), PBST 洗涤 3 次后以 $200 \mu\text{L/孔}$ 封闭液 (37°C 1 h) 封闭; 加入 1:200 稀释血清 ($100 \mu\text{L/孔}$, 37°C 2 h) 后, 分别加入 HRP 标记抗 IgG (1:5000)、抗 IgG1 (1:5000) 和抗 IgG2a (1:10000) 二抗 ($100 \mu\text{L/孔}$, 37°C 1 h); TMB 显色 15-30 min 后以 $2\text{M H}_2\text{SO}_4$ 终止, 测定 450 nm 吸光值。

2.5 流式细胞术检测 T 细胞亚群及记忆 T 细胞功能 将 2×10^6 个脾淋巴细胞/孔接种于 96 孔板, 加入 CD28/CD49d 共刺激抗体 ($1 \mu\text{g/mL}$) 和 gE 多肽 ($5 \mu\text{g/mL}$) 刺激 6 h (37°C , 5% CO_2), 其中后 4 h 加入 Brefeldin A 阻断蛋白转运。细胞经 Live/Dead 染料染色后, 分别进行表面标志物染色。CD4⁺ T 细胞亚群分析使用 CD3/CD4 抗体, 记忆 T 细胞检测采用 CD3/CD4/CD44/CD62L 抗体组合。固定破膜后, CD4⁺ T 细胞亚群检测 IFN- γ 、IL-2、IL-4 和 IL-17A 表达, 记忆 T 细胞重点分析 IFN- γ 和 IL-2 分泌能力。所有样本以含 1% FBS 的 PBS 重悬, 流式细胞仪采集数据, FlowJo 软件分析 CD4⁺ 效应 T 细胞比例及细胞因子分泌水平。

3 统计学分析

数据采用 GraphPad Prism 8.0.2 进行单因素方差分析 (ANOVA) 及 Tukey 事后检验, 以均值 $\pm$ 标准误差表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 gE 特异性血清 IgG 抗体及亚类

与 PBS 组比较, gE+AS01B 组和 gE+BC02 组在初次免疫、加强免疫后 1 周及末次免疫后 4 周均能显著诱导青年和老年小鼠产生血清 IgG 及其亚类抗体 (图 2)。初次免后 1 周, 两各疫苗组 IgG 和 IgG1 抗体水平显著高于 PBS 组, 与老年小鼠比较, 除 gE+BC02 组诱导的青年小鼠 IgG1 抗体水平升高 (1.39 ± 0.04 vs 1.21 ± 0.18 , $t = 2.793$, $P = 0.0467$), 其余均无显著性差异。加强免疫后 4 周, 所有免疫组 IgG 及其亚类抗体水平显著升高并趋于稳定。

2 gE 特异性脾淋巴细胞应答

末次免疫后 4 周, 与 PBS 组比较, gE+AS01B 组和 gE+BC02 组诱导的 gE 特异性 IFN- γ 、IL-2 和 IL-4 SFCs 均显著升高 (图 3)。在老年小鼠中, gE+AS01B 组与 gE+BC02 组间无统计学差异; 青年小鼠中, 与 gE+AS01B 组比较, gE+BC02 组 IL-4 SFCs 显著升高 (122.04 ± 59.08 vs 57.74 ± 30.88 , $t = 3.442$, $P = 0.005$)。与老年小鼠比较, 其中 gE+AS01B 组 gE 特异性 IFN- γ (162.72 ± 108.74 vs 46.16 ± 19.81 , $t = 2.974$, $P = 0.02$) 和 gE+BC02 组 IL-4 SFCs (122.04 ± 59.08 vs 58.20 ± 22.59 , $t = 3.088$, $P = 0.01$) 在青年小鼠中显著升高。

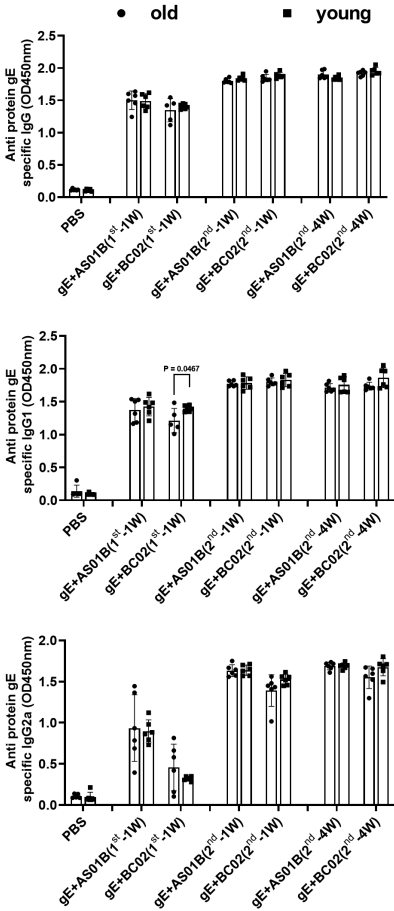
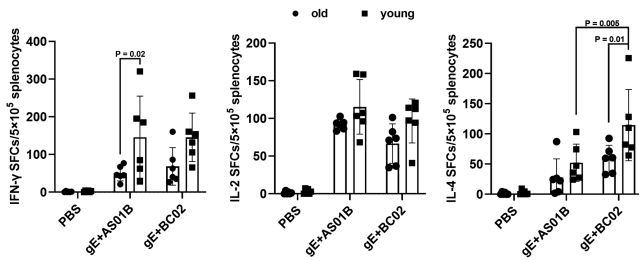


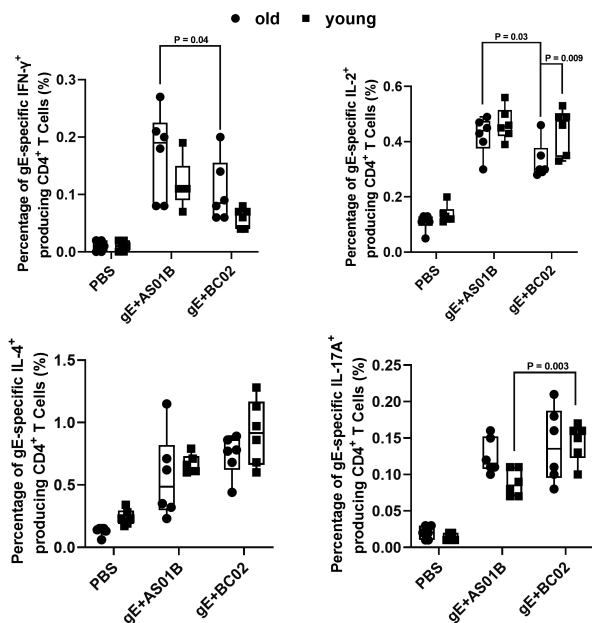
图 2 免疫小鼠 gE 特异性血清 IgG 抗体及亚型水平

Fig. 2 The levels of gE-specific serum IgG antibodies and their subtypes in immunized mice were analyzed

图3 免疫小鼠 gE 特异性 IFN- γ 、IL-2 和 IL-4 SFCsFig. 3 Quantification of splenic lymphocytes producing gE-specific IFN- γ , IL-2, and IL-4 in immunized mice

3 gE 特异性 CD4⁺T 淋巴细胞亚群

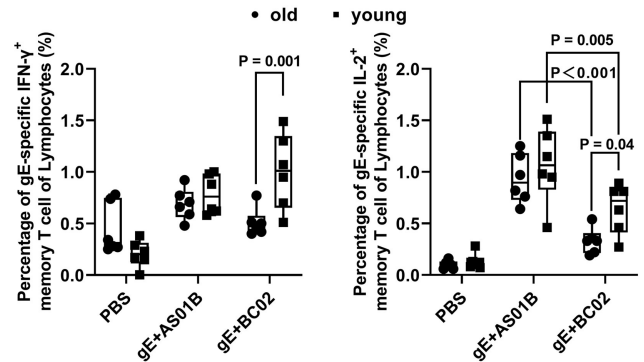
与 PBS 组比较, gE+AS01B 组和 gE+BC02 组诱导的 gE 特异性 IFN- γ ⁺、IL-2⁺、IL-4⁺ 和 IL-17⁺ CD4⁺T 细胞比例均显著升高(图 4)。老年小鼠中, 与 gE+BC02 组比较, gE+AS01B 组 IFN- γ ⁺ CD4⁺ (0.188 $\pm$ 0.08 vs 0.086 $\pm$ 0.06, t =2.613, P =0.04) 和 IL-2⁺ CD4⁺ (0.448 $\pm$ 0.07 vs 0.338 $\pm$ 0.07, t =2.705, P =0.03) T 细胞比例显著升高; 青年小鼠中, 与 gE+AS01B 组比较, gE+BC02 组 IL-17⁺ CD4⁺T 细胞比例显著升高(0.144 $\pm$ 0.03 vs 0.092 $\pm$ 0.023, t =3.665, P =0.003)。与老年小鼠比较, gE+BC02 组 IL-2⁺ CD4⁺T 细胞比例在青年小鼠中更高(0.242 $\pm$ 0.05 vs 0.338 $\pm$ 0.07, t =3.236, P =0.009)。

图4 免疫小鼠 gE 特异性 IFN- γ 、IL-2、IL-4 和 IL-17 CD4⁺T 淋巴细胞占总 T 淋巴细胞百分比Fig. 4 The proportions of gE-specific IFN- γ , IL-2, IL-4, and IL-17-producing CD4⁺T lymphocytes among the total T lymphocyte population in immunized mice

4 gE 特异性记忆 T 细胞应答

与 PBS 组比较, gE+AS01B 组和 gE+BC02 组诱导的 IFN- γ ⁺ 和 IL-2⁺ 记忆 T 细胞比例均显著升高(图

5)。与 gE+BC02 组比较, gE+AS01B 组 IL-2⁺ 记忆 T 细胞比例在老年(0.870 $\pm$ 0.24 vs 0.356 $\pm$ 0.12, t =4.925, P <0.001)和青年小鼠(1.05 $\pm$ 0.37 vs 0.612 $\pm$ 0.24, t =3.433, P =0.005)中均显著升高。与老年小鼠比较, 青年小鼠 gE+BC02 组的 IFN- γ ⁺ (0.990 $\pm$ 0.37 vs 0.456 $\pm$ 0.14, t =3.903, P =0.001) 和 IL-2⁺ (0.612 $\pm$ 0.24 vs 0.356 $\pm$ 0.12, t =2.578, P =0.04) 记忆 T 细胞比例显著升高, 其余组间无统计学差异。

图5 免疫小鼠 gE 特异性 IFN- γ 和 IL-2 记忆 T 细胞淋巴细胞占总 T 淋巴细胞百分比Fig. 5 The percentages of gE-specific IFN- γ and IL-2-producing memory T cells among the total T lymphocytes in immunized mice

讨论

全球人口老龄化进程加快, 导致 HZ 疾病负担持续加重。流行病学研究显示, 随着年龄的增长, 40~50 岁之后约半数的 HZ 患者会遗留 PHN 等慢性并发症^[18-19]。这一与年龄相关的疾病风险陡增与免疫衰老密切相关, 包括胸腺退化导致初始 T 细胞生成功能下降, 记忆 T 细胞库多样性降低, 抗原呈递细胞功能减退等多种机制共同削弱了对潜伏病毒再激活的免疫监视能力以及减弱疫苗接种个体对疫苗的反应^[15, 20]。本研究通过老年小鼠模型系统评估 BC02 佐剂对 gE 蛋白特异性免疫应答的调控作用, 揭示该佐剂在克服年龄相关免疫衰老方面的独特优势, 为优化老年群体 HZ 疫苗设计以及 BC02 佐剂的实际应用提供重要理论依据。

本研究采用 13 月龄 BALB/c 小鼠构建的老年模型, 该模型优势在于老年小鼠与人类在免疫衰老机制上的同源性, 其 TLR 信号通路活性降低、生发中心形成障碍以及滤泡辅助 T 细胞(Tfh)功能受损等特征可有效预测疫苗在老年人群中的效力衰减趋势。疫苗对照 gE+AS01B 组和 gE+BC02 组均可有效诱导小鼠体液免疫与细胞免疫应答, 尽管 BC02 佐剂组中老年小鼠与青年小鼠所诱导的 gE 特异性 IgG 及其亚类抗体水平无显著统计学差异, 但在细胞免疫层面仍显示出一定的年龄依赖性, 老年小鼠组 gE 特异性 IFN- γ 、

IL-2 和 IL-4 分泌细胞数总体略低于青年小鼠组。同时,IFN- γ 和 IL-2 特异性记忆 T 细胞比例较青年组在 gE+AS01B 组和 gE+BC02 组分别降低 6.22%、17.14%和 53.94%、41.83%,这与临床观察到的老年人 CMI 衰减特征具有一定的相似性。疫苗对照 gE+AS01B 组配伍脂质体 AS01B 佐剂,该佐剂由 3-O-去酰基-40-单磷酸脂质 A(MPL)和南美皂树(*Quillaja saponaria*)提取物 QS21 构成,激活先天免疫并可显著诱导刺激 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞免疫应答和抗原特异性抗体反应^[14,21]。BC02 由卡介苗来源的天然 CpG-DNA 和传统 Al(OH)₃ 佐剂构成,gE+AS01B 组和 gE+BC02 疫苗组均可诱导较强 Th1 应答,但后者诱导 Th2 应答的能力强于前者,这在一定程度上归因于 Al(OH)₃ 佐剂的存在。但 BC02 佐剂在小鼠中诱导的 IL-17⁺ CD4⁺ T 细胞比例均略高于 gE+AS01B 组,而有报道 Th17 应答在控制促进皮肤和粘膜免疫应答,以及 Th1 和 Th17 免疫应答通过互补可实现对浅部皮肤癣菌病的最佳控制等^[22],这也提示 Th17 应答可能在控制 VZV 皮肤播散有潜在的益处。

BC02 组的 IFN- γ ⁺ CD4⁺ T 细胞比例在青年及老年小鼠仅为 gE+AS01B 组的 45.7%和 48.3%,且青年及老年小鼠 IL-2 特异性记忆 T 细胞比例显著低于 gE+AS01B 组。这种 Th1 应答的相对不足可能源于老年个体树突状细胞的共刺激分子 CD80/CD86 表达缺陷,导致 T 细胞活化第二信号减弱。因此,针对当前研究可增加 BC02 佐剂中 CpG-DNA 含量以增强 Th1 免疫偏移,研究可探索 BC02 与新型免疫增强剂(如 STING 激动剂或 IL-21)的协同作用,前者可通过 cGAS-STING 通路直接激活 I 型干扰素应答,后者可特异性促进记忆 B 细胞分化,延长抗体应答持续时间。此外,可在 VZV 血清阳性老年模型中进一步验证疫苗性能,更真实模拟临床老年群体的免疫背景。

本研究证实 BC02 佐剂在维持老年个体体液免疫效能方面具有显著优势,但其诱导的 Th1 和 Th17 应答强度仍存在年龄相关差异。通过整合新型佐剂系统和个性化免疫策略,有望开发出适应不同免疫状态人群的 HZ 疫苗,为构建 VZV 免疫防御体系奠定基础。

【参考文献】

[1] Zerboni L, Sen N, Oliver SL, et al. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis[J]. Nat Rev Microbiol, 2014, 12(3):197-210.
[2] Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice: Herpes zoster[J]. N Engl J Med, 2002, 347(5):340-346.
[3] Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster[J]. N Engl J Med, 2013, 369(3):255-263.
[4] Gater A, Uhart M, McCool R, et al. The humanistic, economic and societal burden of herpes zoster in Europe: A critical review

[J]. BMC Public Health, 2015, 15:193.
[5] McElhaney J, Gavazzi G, Flamaing J, et al. The role of vaccination in successful independent ageing[J]. Eur Geriatr Med, 2016, 7(2):171-175.
[6] Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: A multi-disciplinary perspective[J]. Ther Adv Vaccines, 2015, 3(4):109-120.
[7] Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: Towards a global perspective[J]. BMJ Open, 2014, 4(6):e004833.
[8] Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, et al. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported[J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86(2):88-93.
[9] Tseng HF, Chi M, Smith N, et al. Herpes zoster vaccine and the incidence of recurrent herpes zoster in an immunocompetent elderly population[J]. J Infect Dis, 2012, 206(2):190-196.
[10] European Medicines Agency [EB/OL]. Available online: <https://www.ema.europa.eu> (accessed on 14 March 2016).
[11] Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(7):922-928.
[12] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults[J]. N Engl J Med, 2005, 352(22):2271-2284.
[13] Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, et al. Varicella-Zoster Virus-Specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine[J]. J Infect Dis, 2008, 197(6):825-835.
[14] Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults[J]. N Engl J Med, 2015, 372(22):2087-2096.
[15] Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older[J]. N Engl J Med, 2016, 375(11):1019-1032.
[16] Li J, Fu L, Guo X, et al. Novel BC02 compound adjuvant enhances adaptive and innate immunity induced by recombinant glycoprotein E of Varicella-Zoster virus [J]. Vaccines, 2022, 10(12):2155-2170.
[17] Li J, Fu L, Yang Y, et al. Enhanced Potency and persistence of immunity to varicella-zoster virus glycoprotein e in mice by addition of a Novel BC02 compound adjuvant[J]. Vaccines, 2022, 10(4):529-543.
[18] Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, et al. Prevention of herpes zoster: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP)[J]. MMWR Reco Rep, 2008, 57(RR-5):1-CE4.
[19] Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster [J]. Neurology, 2013, 81(10):928-930.
[20] Chlibek R, Bayas JM, Collins H, et al. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age[J]. J Infect Dis, 2013, 208(12):1953-1961.
[21] James SF, Chahine EB, Sucher AJ, et al. Shingrix: the new adjuvanted recombinant herpes zoster vaccine [J]. Ann Pharmacother, 2018, 52(7):673-680.
[22] Heinen MP, Cambier L, Antoine N, et al. Th1 and Th17 Immune responses act complementarily to optimally control superficial dermatophytosis[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(3):626-637.

【收稿日期】 2025-04-29 【修回日期】 2025-07-16