

• 综 述 •

结核病病毒载体疫苗研究进展*

杨骏昊, 杨雅婷 综述, 王晓春[△] 审校

(安徽理工大学病原微生物实验室, 安徽 淮南 232001)

[摘要] 结核病(TB)由结核分枝杆菌感染引起,其发病率和死亡率在传染性疾病中均居于前列,而疫苗是有效控制 TB 的重要因素。鉴于卡介苗(BCG)对成年人 TB 预防效果有限,新型 TB 疫苗(尤其是病毒载体疫苗)意义重大。该文拟对 TB 病毒载体疫苗的类型、效力及其研究进展做一综述。

[关键词] 结核病; 卡介苗; 病毒载体疫苗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.024

中图法分类号:R979.8;R52

文章编号:1009-5519(2024)06-1017-05

文献标识码:A

Research progress on vector vaccine of tuberculosis virus*

YANG Junhao, YANG Yating, WANG Xiaochun[△]

(Laboratory of Pathogenic Microbiology, Anhui University of Science and Technology, Huainan, Anhui 232001, China)

[Abstract] Tuberculosis(TB) is caused by the infection of Mycobacterium tuberculosis, and its morbidity and mortality are among the highest among infectious diseases. Vaccines are an important factor in the effective control of TB. In view of the limited preventive effect of BCG on TB in adults, new TB vaccines(especially viral vector vaccines) are of great significance. This article aimed to provide a review of the types, efficacy and research progress of TB virus vector vaccine.

[Key words] Tuberculosis; BCG vaccine; Viral vector vaccine; Review

结核病(TB)由结核分枝杆菌(M. tb)感染呼吸道引起的,这仍然是一个威胁全球健康的疾病。在世界卫生组织(WHO)发布的《2022 年全球 TB 报告》中提到,2021 年估计有 1 060 万人患 TB,2020 年为 1 010 万人,2021 年有 160 万人死于 TB[包括 187 000 名人类免疫缺陷病毒(HIV)携带者],而 2020 年为 150 万人(包括 214 000 名 HIV 携带者)。此外,与 2020 年相比,2021 年 TB 发病率提高了 3.6%,扭转了过去 20 年来每年下降近 2%的趋势^[1]。目前唯一获得许可并在临床上广泛应用的 TB 疫苗是已有 100 年历史的卡介苗(BCG)^[2],于 1921 年首次用于人体,可预防儿童播散性 TB,但对青少年和成年人肺结核的预防效力不理想^[3]。

改善 TB 疫苗接种效果的研究策略主要包括以下 2 种,即全菌疫苗和开发 BCG 初免后增强型疫苗。前者主要包括优化结核分枝杆菌、BCG 和环境分枝杆菌(NTM)等,如在 BCG 的优化中,包括 BCG 的重新接种、接种途径的改变、重组 BCG 的构建,其安全性、有效性存疑。后者主要为亚单位疫苗,包括病毒载体疫苗和重组蛋白/佐剂疫苗。鉴于 WHO 不建议重新接种 BCG(已证实重复接种 BCG 对预防 TB 缺乏有效

性),但全球 BCG 接种覆盖率高,亚单位类疫苗备受青睐。尤其是病毒载体疫苗可模拟结核分枝杆菌进入人体方式、易于标准化且常不需要佐剂参与,具有重要的研究价值和广泛的临床应用前景。在过去的十几年里,研究者们设计了若干条基于病毒载体的疫苗,在动物和人群实验中获得理想的预防效果,可有效增强基于 BCG 初免后诱导的免疫保护力。

1 重组病毒载体类型疫苗的优势

鉴于 BCG 的预防效力在逐渐下降,因此迫切需要研发有效的 TB 疫苗。现有的疫苗技术包括 DNA 疫苗、亚单位疫苗、佐剂疫苗和减毒活疫苗和重组病毒载体疫苗,上述每一种疫苗类型都有自己的优势和挑战^[4]。本文重点列述了临床试验中重组病毒载体疫苗最新研究进展。重组病毒载体疫苗能够通过模拟病原体入侵生物体的过程诱导强大的免疫反应,并导致长期免疫记忆的形成^[5]。

病毒提供了一些广泛使用的疫苗载体。重组病毒载体疫苗能够通过模拟病原体入侵生物体的过程诱导强大的免疫反应,并导致长期免疫记忆的形成。大多数病毒疫苗载体都具有以下优点:(1)可以容纳编码大抗原片段的基因;(2)具有稳定的外源基因表

* 基金项目:大学生创新创业训练计划项目(S202310361255)。

[△] 通信作者, E-mail: wxcvieri@126.com。

达效率；(3)可以诱导高水平的细胞和体液免疫反应；(4)载体本身诱导的免疫反应在一定程度上有可能增强抗原特异性的免疫记忆；(5)并不总是需要使用佐剂；(6)易于操作和培养；(7)使用减毒的或复制缺陷的病毒，具有明确的感染机制，提供了强大的安全性；(8)一次免疫一般能诱导出较强的免疫记忆，可能不需要重复接种。

病毒载体通常包括修饰的痘病毒(MVA)或人类起源的腺病毒亚型(AdHu)、修饰的腺病毒载体(Ch-

AdOx1.85A)及鸡痘病毒。虽然开发了几种腺病毒疫苗,但效果不理想。

2 目前进入临床试验和临床前试验的病毒载体 TB 疫苗

病毒载体 TB 疫苗作为 BCG 初免后的增强型疫苗,已证实可诱导出强大的细胞免疫应答水平,是行之有效的亚单位疫苗。目前进入临床试验和临床前试验的病毒载体 TB 疫苗见表 1、2。

表 1 目前正在进行临床试验的病毒载体 TB 候选疫苗

候选疫苗	注射途径	载体	抗原	临床试验阶段	临床试验编号
MVA 85A	i. d.	MVA	Ag85A	IIb	37/NCT00953927
MVA 85A	i. d.	MVA	Ag85A	II	50/NCT01151189
MVA 85A	i. m.	MVA	Ag85A	II	NCT02178748
ChAdOx1.85A-MVA85A	i. m.	ChAdOx1/MVA	Ag85A	II	NCT03681860
AERAS-402	i. m.	AdHu35	Ag85A, Ag85B, TB10.4	II	NCT02414828
AERAS-402	i. m.	AdHu35	Ag85A, Ag85B, TB10.4	II	NCT01017536
AERAS-402	i. m.	AdHu35	Ag85A, Ag85B, TB10.4	II	NCT01198366
TB/FLU-04L	aerosol	FLU-04L	ESAT-6	IIa	NCT02501421and unkown
AdAg85A	aerosol	AdHu5	Ag85A	Ib	70/NCT02337270
AdAg85A	i. m.	AdHu5	Ag85A	II	69/NCT00800670
MVA 85A	aerosol	MVA	Ag85A	II	51/NCT01497769
MVA 85A aerosol-MVA 85A	i. d.	MVA	Ag85A	II	52/NCT01954563
MVA 85A	aerosol	MVA	Ag85A	II	53/NCT02532036
AERAS-402-MVA 85A	i. m./i. d.	AdHu35/MVA	Ag85A	II	55/NCT01683773
MVA 85A-FP85A	i. d.	MVA/FP9	Ag85A	II	57/NCT00653770
MVA 85A-IMX313	i. d.	MVA/nanoparticle	Ag85A	II	58/NCT01879163

注:i. d. 为皮内;i. m. 为肌肉内。

表 2 目前处于临床前动物模型阶段的病毒载体 TB 候选疫苗

候选疫苗	载体	抗原	实验动物	防护功效	注射途径和剂量
RhCMV/TB	RhCMV	Ag85A, Ag85B, ESAT-6, Rv1733, Rv2626, Rv3407, RpfA, RpfC, RpfD	恒河猴	~2b	s. c./i. b., 25/10 CFU
MVAmultiphasic	MVA	RpfB, RpfD, Ag85B, TB10.4, ESAT-6, Rv2029, Rv2626, Rv1733, Rv0111, Rv0569, Rv1813, Rv3407, Rv3478, Rv1807	恒河猴	N/A	N/A
ChAd3-5Ag, MVA-5Ag	ChAd3-MVA	Ag85B, ESAT-6, Rv1733, Rv2626, and RpfD	恒河猴	NS	aerosol/i. m. prime, aerosol/i. d. boost, ~15 CFU
rMVA. acr	MVA	a-crystallin	豚鼠	1.27c	i. d., aerosol, 5~10 CFU
SeV85AB	SeV	Ag85A, Ag85B	鼠	~0.8	i. n., aerosol, ~100 CFU
ChAdOx1. Rv1039c	ChAdOx1	Rv1039c	鼠	~1	i. n., aerosol, 50~100 CFU
AdCh68Ag85A	AdCh68	Ag85A	鼠	~0.7	i. n., aerosol, ~100 CFU
PR8. p25	H1N1PR8	Ag85B	鼠	~0.5	i. n., aerosol, ~100 CFU
MCMV85A	MCMV	Ag85A	鼠	~0.6	i. v./i. n., ~200 CFU
MPT51 lentivirus	Lentivirus	MPT51	鼠	~1	i. t., 1.2×10 ⁴ CFU
LAR	Lentivirus	Ag85B, Rv3425	鼠	~1c	i. v., 1.2×10 ⁶ CFU
LV vF/85A	Lentivirus	Ag85A	鼠	NS	s. c./i. n., 5×10 ⁶ CFU

续表 2 目前处于临床前动物模型阶段的病毒载体 TB 候选疫苗

候选疫苗	载体	抗原	实验动物	防护功效	注射途径和剂量
A3-Len	Lentivirus	Ag85B, Rv3425	鼠	~0.3	i. v. , 6. 8×10 ⁵ CFU
LV-AEG/SVGmu	Lentivirus	Ag85A, ESAT-6	鼠	N/A	N/A
VSVAg85A	VSV	Ag85A	鼠	~0.6/0.1	i. n. /i. m. , ~100 CFU
VSV-846	VSV	Rv2660c, Rv3615c, Mtb10. 4	鼠	~1.5	i. n. , 1×10 ⁷ CFU
rhPIV2-Ag85B	hPIV2	Ag85B	鼠	~1.9	i. n. , aerosol, ~50 CFU
PIV5-85A/PIV5-85B	hPIV5	Ag85A/Ag85B	鼠	~1.2/0.4	i. n. , aerosol, 50 ~ 100 CFU

注: i. b. 为支气管内; i. d. 为皮内; i. m. 为肌肉内; i. n. 为鼻内; i. p. 为腹膜内; i. t. 为气管内; i. v. 为血管内; s. c. 为皮下; N/A 为不可用; NS 为无意义。

3 重要的 TB 病毒载体疫苗简介

3.1 MVA85A MVA85A 是第 1 个进入潜伏 TB 感染(LTBI)患者安全性和免疫原性研究的新型 TB 疫苗^[6]。实验人员将编码结核分枝杆菌的 phoP 和 fadD26 基因剔除以确保疫苗的安全性,而且也保留大部分针对 TB 的 T 细胞表位^[7]。改良的安卡拉牛痘(MVA)病毒技术被开发出来用作 BCG 的增强剂,为 MVA85A 疫苗候选疫苗诱导 Th1 和 Th17 抗原特异性应答。MVA85A 插入了长达 10 kbp 的强大免疫原性序列,并可有效地诱导特异性 T 细胞反应^[8]。表达抗原 Ag85A 的 MVA(MVA85A),在低剂量气雾剂感染后能诱导强烈的、Ag85A 特异性的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞反应。此外,MVA85A 对未感染 HIV 的新生儿是安全的,同时诱导了适度的抗原特异性免疫反应^[9]。在临床 II a 期试验中,MVA85A 共表达干扰素 g、肿瘤坏死因子-α 和白细胞介素-2(IL-2),可诱导以多功能为主的 CD4⁺ T 细胞有效且持久的反应。与未感染 HIV 的接种者相比,HIV 感染者在接种前和接种后的 T 细胞反应量较低。抗逆转录病毒治疗对 MVA85A 的免疫原性无明显影响^[10]。在临床 II b 期试验中,MVA85A 在以前接种过 BCG 的健康婴儿中具有良好的耐受性和免疫原性^[11]。

3.2 Ad5Ag85A Ad5Ag85A 包括表达分枝杆菌抗原 Ag85A,是一个非复制型腺病毒血清 5 型(Ad5)^[4]。Ag85A 蛋白可以诱导强烈的 Th1 型细胞免疫应答,表明该病毒载体可诱导高水平的抗原特异性细胞产生。在小鼠模型上的初步研究表明,如果通过鼻腔给药,Ad5Ag85A 是一种潜在的 BCG 增强型候选疫苗^[12]。动物实验也证实,鼻腔注射 Ad5Ag85A 增强保护作用与肺内产生 γ 干扰素(IFN-γ)的 T 细胞数量密切相关^[13]。与 MVA85A 疫苗研究方法相类似,Ad5Ag85A 疫苗的安全性、免疫原性和保护效果通过使用气雾剂和肌肉注射进行了研究^[14]。在 2022 年,一项 I b 期试验表明,Ad5Ag85A 气雾剂在以前接种过 BCG 的成年人中也是安全和耐受性良好的。但是该疫苗的一个潜在缺点是大量的抗 AdHu5 抗体倾向于在人类中预先存在,可能影响该疫苗的保护

力;尽管疫苗的发明者证明 AdHu5 抗体不会影响 AdAg85A(65)的安全性和免疫原性^[5]。在一小群 HIV 感染、BCG 接种、TB 感染和未感染的成年人中,CD⁺ T 细胞数大于 350 个/mm³,耐受性好,安全,并诱导了对 Ag85A 和 Ag85B 的多功能 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞应答,但未能持续^[15]。

3.3 AERAS-402/Crucell Ad35 基于 AdHu35 的表达 Ag85A、Ag85B 和 TB10. 4 的重组疫苗——AERAS-402 是由 Crucell 和 AERAS 组织联合开发的。该疫苗是一种复制缺陷型 35 型腺病毒,含有编码 3 种结核分枝杆菌标志性抗原 Ag85A、Ag85B 和 TB10. 4 融合蛋白的 DNA^[16]。黏膜(鼻腔)和肌肉注射 AERAS-402 均可对感染小鼠的结核分枝杆菌产生保护性免疫^[17]。疫苗的安全性和免疫原性在 I 期临床试验中的健康成年人中得到证实,针对不同人群的几个基于 AERAS-402 的第二阶段临床试验已经完成,这些人群包括接受肺结核治疗的成年人、接种 HIV/BCG 的成年人和接种 BCG 的健康婴儿^[18]。在 II 期试验中,AERS-402 诱导了强大的 CD8⁺ T 细胞和中等的 CD4⁺ T 细胞反应,主要是对 Ag85B,可诱导强烈的免疫反应^[19]。

3.4 ChAdOx1. 85A 为了将先前存在的抗腺病毒抗体对人类的任何影响降至最低,研究人员开发了重组复制缺陷黑猩猩腺病毒载体疫苗 ChAdOx1. 85A,其能够诱导 BCG 免疫的小鼠产生高水平的细胞免疫应答,并与 MVA85A 联合应用对结核分枝杆菌感染显示出较强的保护作用^[20]。2020 年,一项 I 期临床试验表明,ChAdOx1. 85A 疫苗接种方案在健康的英国成年人中具有良好的耐受性和免疫原性^[21]。实验中,经 ChAdOx185A 诱导和 MVA85A 刺激的多功能 CD4⁺ T 细胞(干扰素 c、肿瘤坏死因子 α 和 IL-2)和干扰素 c、肿瘤坏死因子-α、CD8⁺ T 细胞。ChAdOx185A 诱导的血清 Ag85A 免疫球蛋白应答可被 MVA85A 增强^[21]。如上所述,该疫苗策略目前处于第二阶段临床试验,是公认具有广阔临床应用前景的 TB 候选疫苗。

3.5 TB/FLU-04L 早在 2006 年,一种表达 ESAT-6 的重组流感病毒载体疫苗被证明能够诱导高

水平的 CD4⁺ Th1 细胞免疫应答^[22]。TB/FLU-04L 即为用 H1N1 流感病毒株构建表达结核分枝杆菌 Ag85A 和 ESAT-6 抗原,具有复制缺陷型减毒株的亲本菌株^[23]。此外, TB/FLU-04L 还含有由结核分枝杆菌分泌的免疫显性抗原 ESAT-6,在动物实验中证实具有强烈的免疫原性和牢固的免疫保护性^[4]。在第一阶段试验中,研究了 TB/FLU-04L 在接种 BCG 后的安全性和免疫原性,没有严重的不良反应,也没有流感感染的报告^[23]。

3.6 MCMV85A 和 RhCMV/TB 牛津大学于 2014 年研制出表达 Ag85A 的重组小鼠巨细胞病毒 (CMV) 载体疫苗 MCMV85A,采用腹腔腔内注射或血管内给药 (静脉注射) 的方法,可激活自然杀伤细胞,以提供早期的非特异性抗结核分枝杆菌感染^[24]。RhCMV/TB 可诱导高水平的特异性 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞免疫应答,并在高致病性结核分枝杆菌株攻击恒河猴 1 年后提供持久的免疫保护力,其中 41% 的动物经评估未发现 TB^[25]。尽管人类 CMV 感染只在免疫功能正常的人群中引起无症状感染,但 CMV 是高度物种特异性和全身性疾病,具有严重的并发症,免疫低下的个体可能发生高死亡风险^[26-27]。所以该载体的有效性如何还有待进一步的研究。

3.7 SeV85AB SeV85AB 是首次将 SeV 载体应用于 TB 疫苗的重组疫苗,其表达结核分枝杆菌免疫优势抗原 Ag85A 和 Ag85B,具有很高的安全性。SeV 载体以 RNA 病毒为基础,无与人类基因组整合的风险^[28],安全性更高,具有良好的临床应用前景。

4 小结与展望

重组病毒载体疫苗在 TB 疫苗接种策略中具有较好的前景。其中, MVA85A 疫苗可以与 BCG 协同作用,增强 BCG 预防 TB^[29]。先前成功地开发了表达 Ag85A 的单价腺病毒载体疫苗 (AdAg85A),并在肺 TB 模型中证明了其上级的保护功效。现在有一个双价的 TB 疫苗表达的 Ag85A 和 TB10.4 抗原作为融合蛋白 (AdAg85A: TB10.4),并比较其 T 细胞活化和免疫保护效力与单价 AdAg85A。该研究结果表明,多价病毒载体 TB 疫苗的免疫对肺结核的独特优势^[30],这也是疫苗未来的一个发展方向。TB/FLU-04L 是一种新的鼻内 TB 疫苗候选物,由于 TB 是一种空气传播疾病,因此诱导黏膜免疫的能力是流感载体的潜在优势之一,且此疫苗可以加强 BCG 的作用^[31]。SeV85AB 则以 RNA 载体为基础,预防了与人类基因组整合的危险。

TB 仍然是世界上最致命的传染性疾病之一,而 TB 疫苗的接种能够在很大程度上预防 TB 的传染。疫苗接种利用获得性免疫原理,建立有效和持久的免疫记忆,以缩短适应性免疫反应开始的时间间隔,从而能够迅速控制结核分枝杆菌感染^[32]。然而现有的 TB 疫苗保护力不足,亟待研发更多具有全面、持久保

护力的 TB 疫苗。重组病毒载体疫苗能够通过模拟病原体入侵生物体的过程诱导产生免疫反应,并形成长期免疫记忆。然而,宿主诱导的抗载体免疫可能限制加强免疫接种策略,一些病毒载体不适合用于免疫低下个体。总体来说,新型病毒载体 TB 疫苗的研发对于 TB 防治意义深远,优缺点均较为明显,期待更多相关的国内外研究进行提高和完善。

参考文献

[1] BAGCCHI S. WHO's global tuberculosis report 2022[J]. Lancet Microbe, 2023, 4(1): e20.

[2] FATIMA S, KUMARI A, DAS G, et al. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present [J]. Life Sci, 2020, 252: 117594.

[3] MONTAGNANI C, CHIAPPINI E, GALLI L, et al. Vaccine against tuberculosis: What's new? [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(Suppl 1): S2.

[4] SOUNDARYA J S V, RANGANATHAN U D, TRIPATHY S P. Current trends in tuberculosis vaccine [J]. Med J Armed Forces India, 2019, 75(1): 18-24.

[5] HU Z D, LU S H, LOWRIE D B, et al. Research advances for virus-vectored tuberculosis vaccines and latest findings on tuberculosis vaccine development [J]. Front Immunol, 2022, 13: 895020.

[6] KASHANGURA R, SENA E S, YOUNG T, et al. Effects of MVA85A vaccine on tuberculosis challenge in animals: Systematic review [J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(6): 1970-1981.

[7] BROSET E, SAUBI N, GUITART N, et al. MT-BVAC-Based TB-HIV vaccine is safe, elicits HIV-T cell responses, and protects against mycobacterium tuberculosis in mice [J]. Molecular Therapy-Methods & Clinical Development, 2019, 13: 253-264.

[8] CHOI Y, CHANG J. Viral vectors for vaccine applications [J]. Clin Exp Vaccine Res, 2013, 2(2): 97-105.

[9] ROMANO M, D'SOUZA S, ADNET P Y, et al. Priming but not boosting with plasmid DNA encoding mycolyl-transferase Ag85A from Mycobacterium tuberculosis increases the survival time of Mycobacterium bovis BCG vaccinated mice against low dose intravenous challenge with M. tuberculosis H37Rv [J]. Vaccine, 2006, 24(16): 3353-3364.

[10] SCRIBA T J, TAMERIS M, SMIT E, et al. A

- phase IIa trial of the new tuberculosis vaccine, MVA85A, in HIV- and/or Mycobacterium tuberculosis-infected adults[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(7):769-778.
- [11] TAMERIS M D, HATHERILL M, LANDRY B S, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: A randomised, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9871):1021-1028.
 - [12] JEYANNATHAN M, ZHOU X. Assessment of immune protective cell repertoire in humans immunized with novel tuberculosis vaccines [J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2111:175-192.
 - [13] RADOSEVIC K, WIELAND C W, RODRIGUEZ A, et al. Protective immune responses to a recombinant adenovirus type 35 tuberculosis vaccine in two mouse strains: CD4 and CD8 T-cell epitope mapping and role of gamma interferon[J]. *Infect Immun*, 2007, 75(8):4105-4115.
 - [14] KHOSHNOOD S, HEIDARY M, HAEILI M, et al. Novel vaccine candidates against Mycobacterium tuberculosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt A):180-188.
 - [15] CHURCHYARD G J, SNOWDEN M A, HOKLEY D, et al. The safety and immunogenicity of an adenovirus type 35-vectored TB vaccine in HIV-infected, BCG-vaccinated adults with CD4 (+) T cell counts >350 cells/mm³ [J]. *Vaccine*, 2015, 33(15):1890-1896.
 - [16] KARBALAEI ZADEH BABAKI M, SOLEIMANPOUR S, REZAEI S A. Antigen 85 complex as a powerful Mycobacterium tuberculosis immunogene: Biology, immune-pathogenicity, applications in diagnosis, and vaccine design [J]. *Microb Pathog*, 2017, 112:20-29.
 - [17] DARRAH P A, BOLTON D L, LACKNER A A, et al. Aerosol vaccination with AERAS-402 elicits robust cellular immune responses in the lungs of rhesus macaques but fails to protect against high-dose Mycobacterium tuberculosis challenge[J]. *J Immunol*, 2014, 193(4):1799-1811.
 - [18] BATISTA G K, ERDMANN O S, GUIMARÃES A C, et al. A variação da eficácia da vacina BCG justifica uma segunda dose? Uma revisão integrativa[J]. *Comunicação em Ciências da Saúde*, 2022, 33(1):9-18.
 - [19] ZYL-SMIT Z R N, ESMAIL A, BATEMAN M E, et al. Safety and immunogenicity of adenovirus 35 tuberculosis vaccine candidate in adults with active or previous tuberculosis. A randomized trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(9):1171-1180.
 - [20] SOTO J A, GÁLVEZ N M S, ANDRADE C A, et al. BCG vaccination induces cross-protective immunity against pathogenic microorganisms [J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(4):322-335.
 - [21] WILKIE M, SATTI I, MINHINNICK A, et al. A phase I trial evaluating the safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccination regimen, ChAdOx1 85A prime - MVA85A boost in healthy UK adults[J]. *Vaccine*, 2020, 38(4):779-789.
 - [22] HERVAS-STUBBS S, MAJLESSI L, SIMSOVA M, et al. High frequency of CD4⁺ T cells specific for the TB10.4 protein correlates with protection against Mycobacterium tuberculosis infection[J]. *Infect Immun*, 2006, 74(6):3396-3407.
 - [23] KHOSHNOOD S, HEIDARY M, HAEILI M, et al. Novel vaccine candidates against Mycobacterium tuberculosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt A):180-188.
 - [24] LIU J, JAIJYAN D K, TANG Q Y, et al. Promising cytomegalovirus-based vaccine vector induces robust CD8⁺ T-Cell response[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4457.
 - [25] HANSEN S G, ZAK D E, XU G W, et al. Prevention of tuberculosis in rhesus macaques by a cytomegalovirus-based vaccine [J]. *Nat Med*, 2018, 24(2):130-143.
 - [26] ABAD-FERNANDEZ M, GOONETILLEKE N. Human cytomegalovirus-vectored vaccines against HIV[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2019, 14(2):137-142.
 - [27] GUGLIESI F, COSCIA A, GRIFFANTE G, et al. Where do we stand after decades of studying human cytomegalovirus? [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(5):685.
 - [28] FUSAKI N, BAN H, NISHIYAMA A, et al. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2009, 85(8):348-362.

way of imagery and execution[J]. *Front Psychol*, 2017, 8: 678.

[23] BACH P, FRANK C, KUNDE W. Why motor imagery is not really motoric: Towards a re-conceptualization in terms of effect-based action control[J/OL]. *Psychol Res*, 2022-12-14 [2023-05-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36515699/>.

[24] JEANNEROD M. Neural simulation of action: A unifying mechanism for motor cognition[J]. *Neuroimage*, 2001, 14(1 Pt 2): S103-S109.

[25] MATEO S, DI RIENZO F, REILLY K T, et al. Improvement of grasping after motor imagery in C6-C7 tetraplegia: A kinematic and MEG pilot study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 33(4): 543-555.

[26] DI RIENZO F, COLLET C, HOYEK N, et al. Impact of neurologic deficits on motor imagery: A systematic review of clinical evaluations[J]. *Neuropsychol Rev*, 2014, 24(2): 116-147.

[27] OPSOMMER E, KOROGOD N. Mental practice for chronic pain in People with spinal cord injury: A systematic review protocol[J]. *JBIR Database System Rev Implement Rep*, 2017, 15(8): 2004-2012.

[28] SOLER M D, KUMRU H, PELAYO R, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury[J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2565-2577.

[29] GUSTIN S M, WRIGLEY P J, GANDEVIA S C, et al. Movement imagery increases pain in people with neuropathic pain following complete thoracic spinal cord injury[J]. *Pain*, 2008, 137(2): 237-244.

[30] ROOSINK M, ROBITAILLE N, JACKSON P L, et al. Interactive virtual feedback improves gait motor imagery after spinal cord injury: An exploratory study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, 34(2): 227-235.

[31] 蔡楚杰, 李四楠, 刘天, 等. 运动想象脑机接口在脑卒中后上肢康复中的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2023, 38(6): 851-857.

[32] MATEO S, DI RIENZO F, BERGERON V, et al. Motor imagery reinforces brain compensation of reach-to-grasp movement after cervical spinal cord injury[J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9: 234.

[33] 田贵鑫, 陈俊杰, 丁鹏, 等. 脑机接口中运动想象的执行与能力的评估和提高方法[J]. *生物医学工程学杂志*, 2021, 38(3): 434-446.

[34] 张松, 袁媛, 徐义君, 等. 虚拟现实技术在神经系统疾病功能康复中的应用现状[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2022, 44(3): 278-281.

[35] MISHRA R, NARAYANAN M D K, UMANA G E, et al. Virtual reality in neurosurgery: Beyond neurosurgical planning[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(3): 1719.

[36] MARESCA G, MAGGIO M G, BUDA A, et al. A novel use of virtual reality in the treatment of cognitive and motor deficit in spinal cord injury: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(50): e13559.

[37] JEONG H, KIM J. Development of a guidance system for motor imagery enhancement using the virtual hand illusion[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(6): 2197.

(收稿日期: 2023-07-22 修回日期: 2023-12-21)

(上接第 1021 页)

[29] KASHANGURA R, JULLIEN S, GARNER P, et al. MVA85A vaccine to enhance BCG for preventing tuberculosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 4(4): CD012915.

[30] MU J Y, JEYANATHAN M, SMALL C L, et al. Immunization with a bivalent adenovirus-vectored tuberculosis vaccine provides markedly improved protection over its monovalent counterpart against pulmonary tuberculosis[J]. *Mol Ther*, 2009, 17(6): 1093-1100.

[31] SHURYGINA A P, ZABOLOTNYKH N, VI-NOGRADOVA T, et al. Preclinical evaluation of TB/FLU-04L-An intranasal influenza vector-based boost vaccine against tuberculosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7439.

[32] GANDOTRA S, SCHNAPPINGER D, MONTELEONE M, et al. In vivo gene silencing identifies the Mycobacterium tuberculosis proteasome as essential for the bacteria to persist in mice[J]. *Nat Med*, 2007, 13(12): 1515-1520.

(收稿日期: 2023-08-20 修回日期: 2024-01-06)