

登革热疫苗有效性及安全性的贝叶斯网状荟萃分析

姜雨淇¹, 赵金华^{1,2,3}, 龙江⁴, 林英姿³, 殷大鹏³, 罗会明³, 靳妍³, 金玉明³, 邓萍¹, 覃胜林¹

1. 青海大学医学院, 青海 西宁 810000; 2. 青海省疾病预防控制中心, 青海 西宁 810007;

3. 海南省疾病预防控制中心, 海南 海口 571129; 4. 重庆市疾病预防控制中心, 重庆 400700

摘要: 目的 运用贝叶斯网状荟萃(meta)分析评价五种登革热减毒活疫苗与一种登革热灭活疫苗的有效性和安全性, 为登革热疫情防控和疫苗研发提供科学依据。**方法** 基于 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据库等中英文数据库, 根据纳入标准与排除标准进行系统检索, 筛选六种登革热疫苗的有效性与安全性的随机对照实验(randomized controlled trials, RCTs)。使用 RevMan5.4 软件进行文献质量评价, R 4.3.1 软件对符合纳入和排除标准的 RCTs 相关结局指标进行贝叶斯网状 meta 分析。**结果** 共纳入 20 篇文献, 120 909 例试验对象。贝叶斯网状 meta 分析结果显示: 三种减毒活疫苗有效性的作用显著, 有效性能高低依次为: Butantan-DV > TAK-003 > CYD-TDV, 其中结合血清 4 型非结构基因和血清 2 型结构基因的登革热疫苗 (Butantan-DV) 预防效果最佳, 注射后患有登革热的风险概率小于注射其他疫苗 ($OR=0.22$, $95\%CI: 0.09 \sim 0.45$); 安全性上纳入六种疫苗, 累积发生不良事件的风险概率依次为: V180 > CYD-TDV > TV003 > TV005 > Butantan-DV > TAK-003。其中灭活疫苗 (V180) 发生不良事件风险较大 ($OR=2.28$, $95\%CI: 1.02 \sim 5.15$)。**结论** 基于本文纳入研究数量和质量基础, 三种减毒活疫苗中有效性 Butantan-DV 最优, CYD-TDV 最弱, 安全性 TAK-003 相对较好。V180、TV003、TV005 疫苗有效性实验的文献十分少见, 可作为未来研究方向之一。

关键词: 登革热疫苗; 有效性; 安全性; 贝叶斯网状 Meta 分析; 减毒活疫苗

中图分类号: R186.3 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)21-3841-08

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202406220

Bayesian network meta-analysis of the efficacy and safety of dengue vaccines

JIANG Yu-qi*, ZHAO Jin-hua, LONG Jiang, LIN Ying-zi, YIN Da-peng, LUO Hui-ming, JIN Yan, JIN Yu-ming, DENG Ping, QIN Sheng-lin

*Qinghai University Medical College, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of five live attenuated dengue vaccines and one inactivated dengue vaccine using Bayesian network meta-analysis, providing a scientific basis for dengue epidemic prevention and control as well as vaccine development. **Methods** A systematic search was conducted in various Chinese and English databases, including PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wan Fang Database, based on predefined inclusion and exclusion criteria. Randomized controlled trials (RCTs) assessing the efficacy and safety of six dengue vaccines were selected. The quality of the literature was evaluated using RevMan 5.4 software, and Bayesian network meta-analysis of relevant outcome indicators from the included RCTs was performed using R 4.3.1 software. **Results** A total of 20 studies involving 120 909 participants were included. The results of the Bayesian network meta-analysis indicated that the efficacy of three live attenuated vaccines was notable and the ranking from highest to lowest efficacy was as follows: Butantan-DV > TAK-003 > CYD-TDV. Among these, the dengue vaccine combining serotype 4 non-structural genes and serotype 2 structural genes (Butantan-DV) showed the best preventive effect, with a risk probability of dengue infection post-vaccination lower than that of other vaccines ($OR=0.22$, $95\%CI: 0.09-0.45$). In terms of safety, the six vaccines showed varying risks of adverse events and ranked as follows: V180 > CYD-TDV > TV003 > TV005 > Butantan-DV > TAK-003. Notably, the inactivated vaccine (V180) presented a higher risk of adverse events ($OR=2.28$, $95\%CI: 1.02-5.15$). **Conclusion** Based on the quantity and quality of the included studies, Butantan-DV exhibited the best efficacy among the three live attenuated vaccines, while CYD-TDV demonstrated the weakest efficacy. TAK-003 showed relatively better safety. The literature on the efficacy of the V180, TV003, and TV005 vaccines is quite limited, suggesting potential directions for future research.

Keywords: Dengue vaccine; Efficacy; Safety; Bayesian network meta-analysis; Live attenuated vaccine

基金项目: 国家自然科学基金委员会项目(12371503)

作者简介: 姜雨淇(2001-), 女, 硕士在读, 研究方向: 流行病与卫生统计学

通信作者: 龙江, E-mail: 68803648@163.com; 赵金华, E-mail: 99801973@qq.com; 龙江与赵金华为共同通信作者

登革热(dengue fever)是由登革病毒引起的急性传染病,通过携带病毒的埃及伊蚊和白纹伊蚊等优势蚊种传播给孕妇等易感人群,如今已在 100 多个国家流行^[1-2]。2023 年 10 月 2 日,全球记录登革热的患病人数超过 420 万例,3 000 多人死亡,登革热防控问题更为突出^[3]。目前国内登革热多发生在海南、云南、广东、福建、广西等省份,传播范围广。快速的城镇化、经济全球化、气候的极端性和不明疾病的挑战,都为登革热的防治带来极大的挑战。

疫苗接种是减轻全球登革热疾病负担的必要手段,但开发安全且高效的登革热疫苗却充满了困难^[4]。目前正在临床试验阶段的登革热疫苗主要有 6 种,分别为嵌合黄热病毒和登革热病毒的疫苗(CYD-TDV)、将血清型 2 非结构基因与血清型 1,3,4 结构基因进行重组的疫苗(TAK-003)、将血清型 4 非结构基因和血清型 2 结构基因重组的疫苗(TV003、TV005、Butantan-DV)以及 2012 年启动临床实验的登革热灭活疫苗(V180,需要配合佐剂使用从而产生免疫效果)。除 V180 外的 5 种疫苗均为四价减毒活疫苗。目前全球对登革热疫苗的 meta 分析较少,本文对国内外的相关文献进行贝叶斯网状 meta 分析,比较减毒活疫苗和灭活疫苗的效果和安全性,为国内登革热疾病的防治和疫苗的研发提供基础数据。

本团队已在国际前瞻性系统评价注册数据库(International Prospective Register of Systematic Reviews, PROSPERO)中进行注册,注册号为 CRD42024553900。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索的数据库包括 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据库、维普数据库。按照时效性原则检索 2004 年 6 月 15 日—2024 年 6 月 15 日的文献。英文检索词为“dengue vaccines”“Tetravalent Dengue Vaccine”“Dengvaxia”“CYD-TDV”“TAK-003”“TV003”“TV005”“Butantan-DV”“validity”“safety”“randomized controlled trial”;中文检索词为“登革热”“疫苗”“随机对照研究”“有效性”“安全性”。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:(1)2004 年 6 月 15 日—2024 年 6 月 15 日国内外发表的随机对照实验,语言为中文和英文;(2)试验对象为登革热患病潜在风险人群;(3)病例及对照来源明确。排除标准:(1)来源为评论、系统性评价、综述、动物研究、个案报道类文献;(2)无法获取全文的文献;(3)重复发表或数据重复的文献,以最近发表的文献为准;(4)可行度过低、存在严重偏倚的文献;(5)无相关数据、数据无法提取或存在明显错误的文献。

1.3 文献数据提取 按主题词或自由词检索文献,检索结果通过 Endnote X9 软件进行自动去重,再由两位研究者按照 PICOS 原则(临床研究指导原则)以及运用偏倚风险评估工具,分别独立筛选文献,出现分歧则由第三位研究者共同讨论。提取资料包括第一作者、发表年份、年龄、地区、结局指标等。

1.4 Meta 统计分析 采用 Microsoft Excel 2019 软件建立数据库,R 4.3.1 软件运用贝叶斯模型,network 组命令进行数据预处理并绘制网络证据图,图中直线越粗越说明直接比较的研究越多。采用 4 条马尔科夫链进行建模,退火次数为 20 000 次,迭代次数为 100 000 次。结局指标均为二分类变量,效应量用比值比(OR)表示,并采用 95%可信区间(CI)表示统计分析效果。

通过偏差信息准则(deviance information criteria, DIC)比较一致性模型和不一致性模型对全局的拟合程度,从而评估全局的不一致性。并采用潜在尺度减少因子(potential scale reduced factor, PSRF)判断迭代效果的收敛性,当 PSRF 接近或等于 1 时,表示收敛性能较好,用该模型分析结果可靠性高。

本文将利用轨迹图和密度图判断模型的收敛程度,当轨迹图表现为不同马尔科夫链相互重叠,且密度图为正态分布时,即可认为该模型的收敛程度满意。并利用 R 软件 BUGSnet 包绘制 Rank 等级图,以此对各疫苗的效果进行排序,排名越高,提示该干预措施的效果越好。绘制比较-校正漏斗图以检测发表偏倚。

2 结果

2.1 文献纳入和基本情况 经过筛选、剔除,共获得文献 836 篇,经两人分别阅读标题、摘要后,获取文献 58 篇,进一步阅读全文后,最终有 20 篇符合纳入和排除标准的 RCTs 进入网状 meta 分析。其中涉及六种疫苗,分别为登革热减毒活疫苗(CYD-TDV、TAK-003、TV003、TV005、Butantan-DV)和灭活疫苗(V180)。见图 1、表 1。

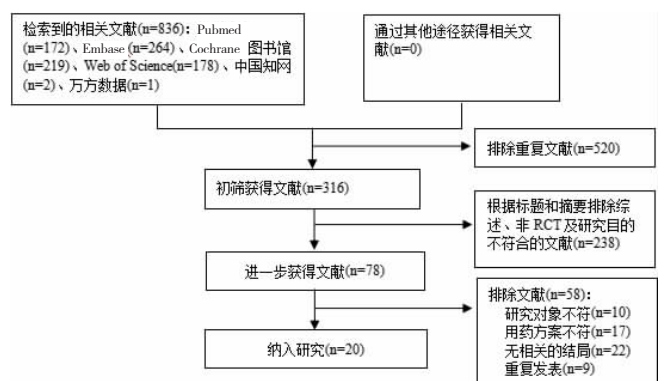


图 1 六个数据库文献筛选流程图

Figure 1 Flowcharts of literature screening in six database

表 1 20 篇文献纳入研究基本信息情况

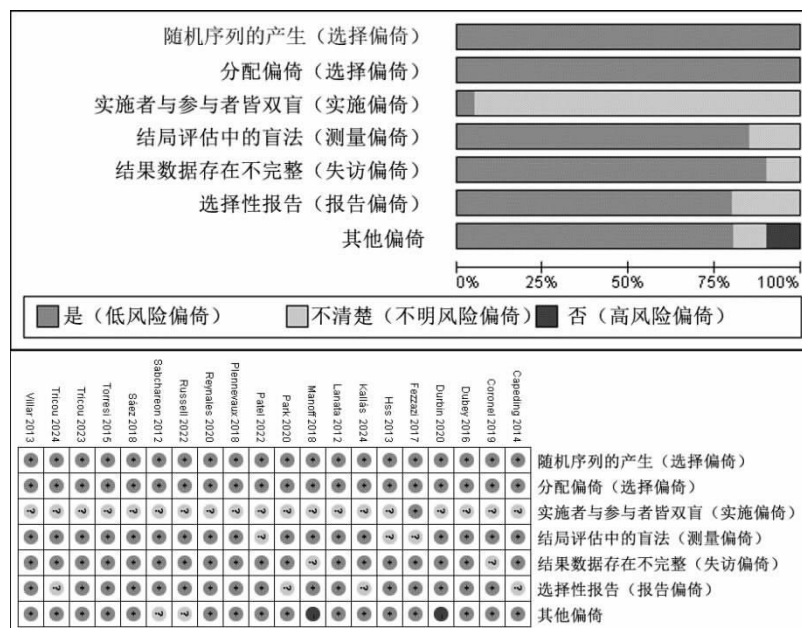
Table 1 Basic information of twenty articles included in the research

第一作者及发表年份 (年)	研究范围	年龄(岁)		样本量		干预措施		周期
		T	C	T	C	T	C	
Tricou 2024 ^[5]	南美洲和东南亚	9.6 ± 3.4	9.6 ± 3.3	13 380	6 687	TAK-003	P	4.5 年
Kall ú s 2024 ^[6]	巴西	11(5 ~ 31)	14(6 ~ 36)	10 257	5 976	Butantan - DV	P	28 d
Tricou 2023 ^[7]	美国	42.2 ± 11.9	42.8 ± 11.7	124	63	TAK-003	P	270 d
Patel 2022 ^[8]	东南亚和西太平洋	11.4 ± 8.4	10.3 ± 5.7	14 623	7 163	TAK-003	P	3 月
Russell 2022 ^[9]	美国	35 34.9	34.7	80 80	40	TV003 TV005	P	1 年
Durbin 2020 ^[10]	美国	34.1 ± 8.4	34.5 ± 10.1	8	4	V180	P	180 d
Reynales 2020 ^[11]	哥伦比亚	9 ~ 16	9 ~ 16	6 495	3 245	CYD-TDV	P	25 月
Park 2020 ^[12]	新加坡	21.4 ± 11	21.1 ± 9.3	75	28	CYD-TDV	P	5 ~ 6 年
Coronel 2019 ^[13]	哥伦比亚和菲律宾	15.3 ~ 23.8	15.3 ~ 23.8	187	64	CYD-TDV	P	7 月
Manoff 2018 ^[14]	澳大利亚	27(18 ~ 48)	27(18 ~ 48)	18	18	V180	P	28 d
Plennevaux 2018 ^[15]	亚洲和拉丁美洲	2 ~ 16	2 ~ 16	6 848	3 424	CYD-TDV	P	12 月
Sévez 2018 ^[16]	菲律宾	7.3 ± 4.0	7.0 ± 4.0	200	198	CYD-TDV	P	18 月
Fezzazi 2017 ^[17]	东南亚和拉丁美洲	9.6 ± 3.7	10.5 ± 3.3	17 230	8 596	CYD-TDV	P	25 月
Dubey 2016 ^[18]	印度	29.5 ± 7.2	29.6 ± 6.4	128	61	CYD-TDV	P	3 月
Torresi 2015 ^[19]	澳大利亚	39.4 ± 13.3	39.7 ± 13.5	163	57	CYD-TDV	P	2 年
Capeding 2014 ^[20]	亚太地区	8.8 ± 3.4	8.8 ± 3.4	6 851	3 424	CYD-TDV	P	3 月
Hss 2013 ^[21]	马来西亚	6.4 ± 2.8	6.5 ± 3.0	199	51	CYD-TDV	P	2 年
Villar 2013 ^[22]	拉丁美洲	9 ~ 16	9 ~ 16	401	199	CYD-TDV	P	28 d
Lanata 2012 ^[23]	秘鲁北部	2 ~ 11	2 ~ 11	199	99	CYD-TDV	P	1 年
Sabchareon 2012 ^[24]	泰国	8.2 ± 2.0	8.23 ± 2.1	2 669	1 333	CYD-TDV	P	25 月

注:T 试验组;C 对照组;P 安慰剂;年龄为 $(\bar{x} \pm s)/M(P_{25}, P_{75})$ 范围。

2.2 文献质量评价结果 本研究采用 Cochrane 系统评价员手册 5.2.0 推荐的偏倚风险评估工具,对纳入文献的以下方面进行评价:随机序列的生成、分配隐藏方法、盲法、结局指标描述、结局指标完整性、报

告偏倚和其他偏倚来源。最终对每个方面进行 3 个等级的评价,每项分为“低风险偏倚”“高风险偏倚”“不明风险偏倚”^[25]。见图 2。



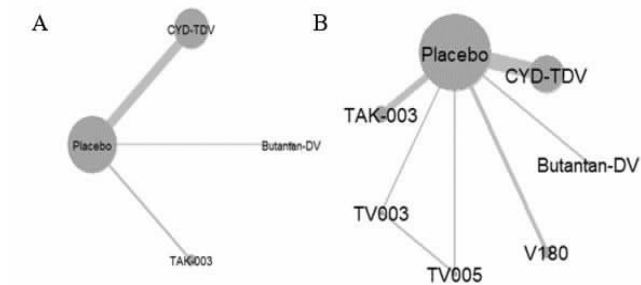
注:A 偏倚风险条形图;B 偏倚风险总图。

图 2 偏倚风险条形图及总图
Figure 2 Bar chart and overall chart of bias risk

2.3 网状 meta 分析结果

2.3.1 网状关系证据 有效性分析，共 10 篇 RCTs 报告了研究人群在接种结束后患有登革热疾病的人数，以此来计算在注射登革热疫苗后依然患有疾病的风险。涉及四种干预措施，各干预措施之间效果差异的证据网络见图 3，其中圆点的大小代表样本量的多少，线的粗细代表药物间研究的数量。采用 BUGSnet 包构建 NMA 模型，通过结果进行固定效应和随机效应的选择，结果显示，固定效应模型的 DIC 值为 44.89，随机效应模型的 DIC 值为 38.82，根据 DIC 最小原则，最终选择随机效应模型。

安全性分析方面，共 14 篇 RCTs 报告了在注射疫苗后在治疗结束后研究人员的不良反应，以此来计算在注射登革热疫苗后具有不良反应的风险的。涉及 7 种干预措施，各干预措施之间效果差异的证据网络图见图 3。采用 BUGSnet 包构建 NMA 模型，通过结果进行固定效应和随机效应的选择，根据 DIC 最小原则，且根据网络证据图不为闭环，最终选择随机效应模型。



注:Placebo 安慰剂;图 A 为三种疫苗有效性网状关系图;图 B 为六种疫苗安全性网状关系图。

图 3 疫苗有效性和安全性分析网状关系图

Figure 3 Network diagram of vaccine efficacy and safety analysis

2.3.2 结果比较

2.3.2.1 有效性分析 有效性分析纳入的三种疫苗均为登革热四价减毒活疫苗。网状 meta 分析结果显示，Butantan-DV ($OR=0.22$, $95\%CI:0.09 \sim 0.45$)、CYD-TDV ($OR=0.41$, $95\%CI:0.29 \sim 0.55$)、TAK-003 ($OR=0.22$, $95\%CI:0.09 \sim 0.38$)与安慰剂相比均可以明显的降低登革热发病风险，差异均具有统计学意义。其余结果显示，Butantan-DV、CYD-TDV、TAK-003 各组之间比较，差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。登革热四价减毒活疫苗在疾病发病方面具有显著的预防效应。

进一步应用贝叶斯方法进行概率排序，根据接种疫苗后预防效果制作概率排序图，结果显示注射疫苗后仍然出现疾病的风险概率排序为：CYD-TDV > TAK-003 > Butantan-DV。预防效果排序依次为：Butantan-DV > TAK-003 > CYD-TDV。将血清型 4 非

结构基因和血清型 2 结构基因重组的减毒活疫苗 (Butantan-DV) 预防效果最好。见图 4、表 2。

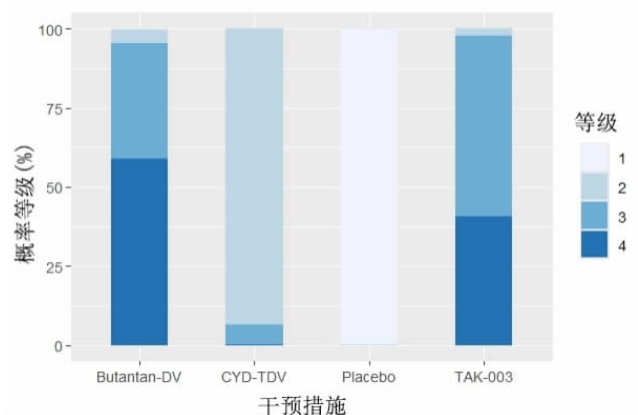


图 4 三种疫苗接种后有效性概率排序图

Figure 4 Ranking chart of effectiveness probabilities of three types of vaccines after vaccination

表 2 接种后人群患有登革热概率网状 meta 分析结果 [$OR(95\%CI)$]

Table 2 Meta analysis of the probability of dengue fever in the population after vaccination [$OR(95\%CI)$]

OR 值(95%CI)	Placebo	Butantan-DV	CYD-TDV	TAK-003
Placebo	—			
Butantan-DV	0.22 (0.09 ~ 0.45)*	—		
CYD-TDV	0.41 (0.29 ~ 0.55)*	2.23 (0.84 ~ 4.86)	—	
TAK-003	0.22 (0.09 ~ 0.38)*	1.22 (0.32 ~ 2.74)	0.57 (0.21 ~ 1.00)*	—

注:—表示无相关研究数据; *表示 $P<0.05$ 。

2.3.2.2 安全性分析 对注射疫苗后发生不良事件的概率分析，网状 meta 分析结果显示，相较于安慰剂，灭活疫苗 V180 ($OR=2.48$, $95\%CI:1.02 \sim 5.15$)和 CYD-TDV ($OR=1.45$, $95\%CI:1.05 \sim 2.04$)的注射人群会发生明显的不良事件，其余疫苗比较均无统计学意义 ($P>0.05$)，不能确定其余疫苗注射后是否会发生不良事件。

进一步应用贝叶斯方法进行概率排序，根据接种疫苗后安全性制作概率排序图，结果显示最终注射疫苗后出现不良事件的风险概率排序为：V180 > CYD-TDV > TV003 > TV005 > Butantan-DV > TAK-003。结果显示，注射 V180 后发生不良事件的风险概率最大。见图 5、表 3。

2.4 非一致性检验 分别对两个结局指标进行不一致性检验后发现，其 DIC 绝对值相差为 0.01 与 0.06，均在 1 之间，小于 5，一致性模型与不一致性模型拟合一致，即不存在全局非一致性，说明其敏感性良好，数据较稳健。见图 6。

表 3 接种后人群出现不良事件网状 meta 分析结果[OR(95%CI)]

Table 3 Network meta-analysis results of adverse events in the population after vaccination [OR(95%CI)]

OR 值(95%CI)	Placebo	Butantan-DV	CYD-TDV	TAK-003	TV003	TV005	V180
Placebo	—						
Butantan-DV	1.23(0.56 ~ 2.38)						
CYD-TDV	1.45(1.05 ~ 2.04)*	1.34(0.57 ~ 2.80)					
TAK-003	1.07(0.68 ~ 1.62)	0.99(0.39 ~ 2.10)	0.76(0.41 ~ 1.23)				
TV003	1.42(0.61 ~ 2.82)	1.31(0.40 ~ 3.24)	1.00(0.39 ~ 2.06)	1.39(0.52 ~ 3.01)			
TV005	1.37(0.60 ~ 2.73)	1.27(0.39 ~ 3.13)	0.97(0.38 ~ 1.09)	1.35(0.51 ~ 2.93)	1.04(0.47 ~ 2.02)		
V180	2.48(1.02 ~ 5.15)*	2.28(0.65 ~ 5.67)	1.75(0.65 ~ 0.38)	2.43(0.86 ~ 5.42)	2.02(0.56 ~ 5.10)	2.08(0.57 ~ 5.26)	—

注：“—”表示无相关研究数据；*表示 $P < 0.05$ 。

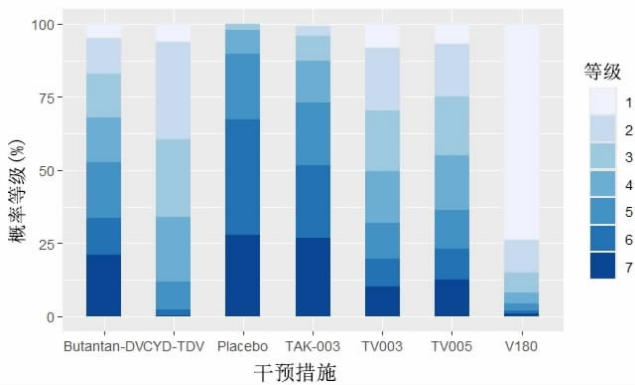
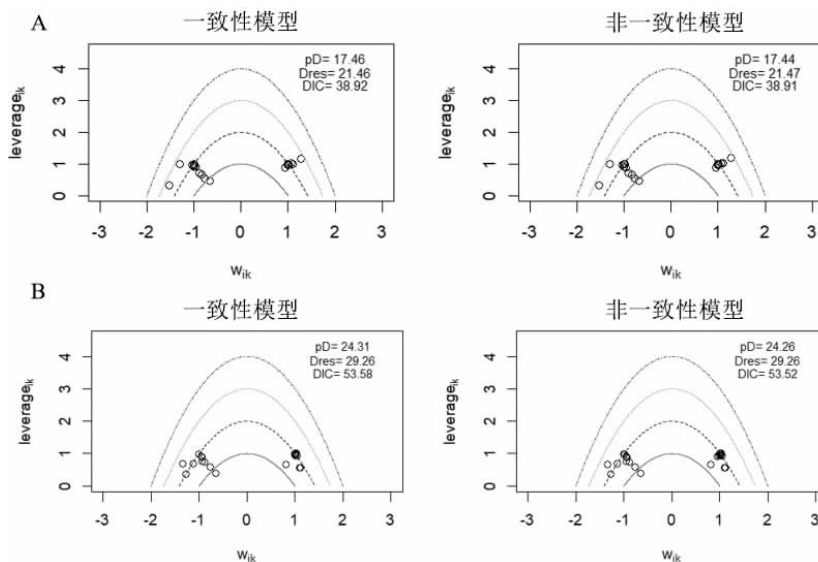


图 5 六种疫苗接种后安全性概率排序图

Figure 5 Ranking of safety probability of six vaccines after vaccination

2.5 收敛判断 轨迹密度图可在迭代计算中表现 MCMC(Markov Chain Monte Carlo)链的波动过程,用于诊断模型的收敛程度。通过计算 Gelman-Rubin 统计量可知,如果每个参数的潜在尺度因子(PSRF)接近于 1,则认为每一条链收敛到同一分布,结果较好。以接种后患有登革热的风险的参数为例,当迭代次数达到 100 000 时,PSRF 值分别为 1.000 178、1.000 180、1.000 317, sigma 参数的 PSRF 值为 1.001 081,多条 MCMC 链的 PSRF 总值为 1.000 134,接近于 1,表示模型收敛程度较好。Geweke 统计量在 0 附近,表明 MCMC 链收敛到相同的分布,整体收敛程度满意,一致性模型分析的结果可靠。见图 7。



注:图 A 有效性模型选择结果;图 B 安全性模型选择结果;leverage_{ik} 杠杆率;Wik 贝叶斯偏差残差;pD 参数的有效数量;Dres 总残差偏差。

图 6 一致性模型与非一致性模型拟合效果

Figure 6 Fitting effect of consistency model and inconsistency model

2.6 发表偏倚评估 分别将结局指标绘制比较-校正漏斗图后发现,图中大部分散点在三角形上方呈对称分布,显示本研究存在发表偏倚的可能性较小,可信度较高。但仍有部分散点距离回归线较远,提示仍然需要重视小样本效应的影响。见图 8。

3 讨论

文献显示全球每年大概有 3.9 亿患者感染登革热病毒^[26],临床上对登革热疫苗的长期试验由于样本量不一、质量有限,国内外关于登革热疫苗的系统评价仍然较少,方法也主要是普通的荟萃分析^[27]。

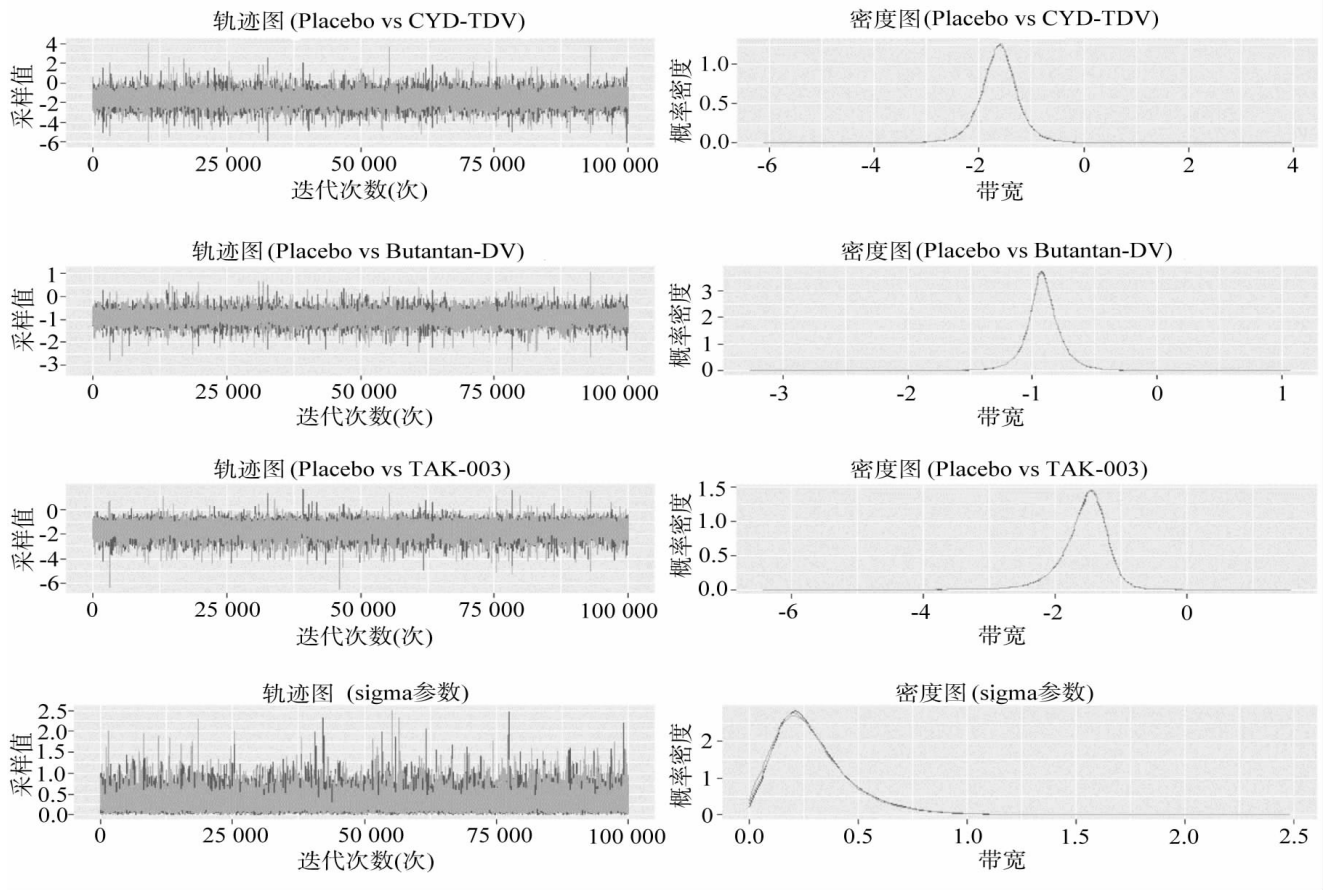
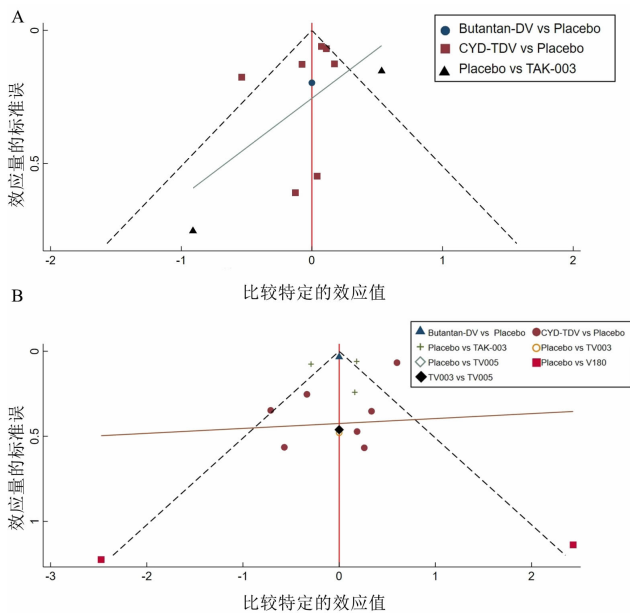


图 7 轨迹密度图

Figure 7 Trajectory density map



注:图 A 为有效性校正漏斗图;图 B 为安全性校正漏斗图。

图 8 比较-校正漏斗图

Figure 8 Comparison-calibration funnel chart

本研究运用贝叶斯模型,克服频率学派估计最大似然数时出现偏倚,在疫苗的有效性和安全性的排序上提供更准确的估计^[28-31]。本研究纳入 20 项研究,涉

及接种人群 120 909 名,根据 DIC 绝对值最小原则选择随机效应模型,具有较强的可信度。本文所纳文献样本包括非洲、美洲、东南亚、西太平洋等地区,研究范围广泛,涵盖主要登革热流行国家和区域,可以更好代表疫苗目标群体,获得更全面的临床试验结果,在国际层面上对登革热疫苗效用进行统计说明。

疫苗有效性方面,鉴于临床上的 RCT 较少,结果选取了三种疫苗(四价减毒活疫苗 Butantan-DV、TAK-003、CYD-TDV)进行有效性分析,结果显示,三种疫苗都能有效预防登革热,有效性能依次为:Butantan-DV > TAK-003 > CYD-TDV,其中 Butantan-DV(血清型 4 非结构基因和血清型 2 结构基因进行重组疫苗)效果最好。

疫苗安全性方面发生不良事件的风险概率排序依次为:V180 > CYD-TDV > TV003 > TV005 > Butantan-DV > TAK-003。其中灭活疫苗 V180 出现不良风险事件的概率风险最大,这可能是由于灭活疫苗需要多次接种,不同于既往对灭活疫苗在安全性的认知。

本研究局限性:(1)在疫苗的有效性方面,由于现有 RCT 的结局指标各不相同,本文选取疫苗接种后的发病人数作为分析,所纳入的疫苗种类较少,只纳

入了三种登革热疫苗进行概率排序;(2)个别研究的质量较低,研究群体人数较少,存在一定的偏倚;(3)纳入的研究多为间接比较,缺乏有效性与安全性直接比较的证据;(4)部分指标的基线水平并不均衡,要谨慎解读本研究的结果。

综上所述,基于现有文献证据表明有效性可以首选将血清型 4 非结构基因和血清型 2 结构基因进行重组的减毒活疫苗(Butantan-DV),安全性方面减少疫苗发生不良事件首选将血清型 2 非结构基因与血清型 1,3,4 结构基因进行重组的减毒活疫苗(TAK-003)。建议在 TAK-003 安全性达到的同时,要对其有效性方面进行研发。受纳入研究数量和质量限制,上述结论还需进行更多高质量的研究深入论证。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Ribas freitas AR, Pinheiro Chagas AA, Siqueira AM, et al. How much of the current serious arbovirus epidemic in Brazil is dengue and how much is chikungunya?[J]. *Lancet Reg Health Am*, 2024, 34: 100753.
- [2] 唐烨榕,周红宁,李菁华,等. 基于时空多成分模型的中缅边境地区景洪市登革热流行特征分析 [J]. *热带病与寄生虫学*, 2024,22(2):83-88.
Tang YR, Zhou HN, Li JH, et al. Analysis of the epidemiological characteristics of dengue fever in Jinghong City, China-Myanmar border region by spatial-temporal multicomponent model[J]. *Journal of Tropical Diseases and Parasitology*, 2024, 22 (2): 83-88. (In Chinese)
- [3] Sarker R, Roknuzzaman ASM, Haque MA, et al. Upsurge of dengue outbreaks in several WHO regions: Public awareness, vector control activities, and international collaborations are key to prevent spread [J]. *Health Sci Rep*, 2024, 7(4): e2034.
- [4] Allen T, Castellanos ME, Giacomini P, et al. Next-generation vaccines for tropical infectious diseases [J]. *International Journal of Infectious Diseases*, 2024, 143: 107014.
- [5] Tricou V, Yu DL, Reynales H, et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4·5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Global Health*, 2024, 12(2): e257-e270.
- [6] Kallís EG, Cintra MAT, Moreira JA, et al. Live, attenuated, tetravalent Butantan-Dengue vaccine in children and adults[J]. *New England Journal of Medicine*, 2024, 390(5): 397-408.
- [7] Tricou V, Winkle PJ, Tharenos LM, et al. Consistency of immunogenicity in three consecutive lots of a tetravalent dengue vaccine candidate (TAK-003): A randomized placebo-controlled trial in US adults[J]. *Vaccine*, 2023, 41(47): 6999-7006.
- [8] Patel SS, Rauscher M, Kudela M, et al. Clinical safety experience of TAK-003 for dengue fever: a new tetravalent live attenuated vaccine candidate [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2023, 76 (3): e1350-e1359.
- [9] Russell KL, Rupp RE, Morales-Ramirez JO, et al. A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a live-attenuated quadrivalent dengue vaccine in flavivirus-na?ve and flavivirus-experienced healthy adults [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2022, 18(5): 2046960.
- [10] Durbin AP, Pierce KK, Kirkpatrick BD, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent recombinant subunit dengue vaccine in adults previously vaccinated with a live attenuated tetravalent dengue vaccine: results of a Phase-I randomized clinical trial [J]. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2020, 103(2): 855-863.
- [11] Reynales H, Carrasquilla G, Zambrano B, et al. Secondary analysis of the efficacy and safety trial data of the tetravalent dengue vaccine in children and adolescents in Colombia[J]. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2020, 39(4): e30-e36.
- [12] Park J, Archuleta S, Oh MLH, et al. Immunogenicity and safety of a dengue vaccine given as a booster in Singapore: a randomized Phase II, placebo-controlled trial evaluating its effects 5-6 years after completion of the primary series [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2020, 16(3): 523-529.
- [13] Coronel D, García-Rivera EJ, Rivera M, et al. Dengue vaccine booster in healthy adolescents and adults in Latin America: evaluation 4-5 years after a primary 3-Dose schedule [J]. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2019, 38(5): e90-e95.
- [14] Manoff SB, Sausser M, Falk Russell A, et al. Immunogenicity and safety of an investigational tetravalent recombinant subunit vaccine for dengue: results of a Phase I randomized clinical trial in flavivirus-na?ve adults[J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2019, 15(9): 2195-2204.
- [15] Plennevaux E, Moureau A, Arredondo-García JL, et al. Impact of dengue vaccination on serological diagnosis: insights from phase III dengue vaccine efficacy trials [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2018, 66(8): 1164-1172.
- [16] Sáez-Llorens X, Tricou V, Yu DL, et al. Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study [J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2018, 18(2): 162-170.
- [17] El fezzazi H, Branchu M, Carrasquilla G, et al. Resource use and costs of dengue: analysis of data from phase III efficacy studies of a tetravalent dengue vaccine[J]. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2017, 97(6): 1898-1903.
- [18] Dubey AP, Agarkhedkar S, Chhatwal J, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in India: A randomized, observer-blind, placebo-controlled phase II trial [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2016, 12(2): 512-518.
- [19] Torresi J, Heron LG, Qiao M, et al. Lot-to-lot consistency of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in Australia: a randomised study[J]. *Vaccine*, 2015, 33(39): 5127-5134.
- [20] Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9951): 1358-1365.
- [21] Hss AS, Koh MT, Tan KK, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-11 years in Malaysia: a randomized, placebo-controlled, Phase III study [J].

- biological protection in nuclear medicine[S]. Beijing: Standards Press of China, 2020.
- [8] 蔡钰太. 现代医院大型医疗设备维修存在问题与对策探讨[J]. 中国医疗器械信息, 2024, 30(6): 148-150.
Cai YT. Problems and countermeasures in maintenance of large medical equipment in modern hospitals [J]. China Medical Device Information, 2024, 30(6): 148-150.(In Chinese)
- [9] 贾岩. 对于大型医疗设备维修维护策略探讨[J]. 中国医疗器械信息, 2022, 28(9): 158-160.
Jia Y. Discussion on maintenance strategy of large medical equipment[J]. China Medical Device Information, 2022, 28(9): 158-160.(In Chinese)
- [10] 王赞, 郭家龙, 张涵宇, 等. 2019 年甘肃省部分放射诊疗设备质控及防护检测与分析 [J]. 中国辐射卫生, 2022, 31(1): 23-26, 32.
Wang Y, Wu JL, Zhang HY, et al. Quality control and protection test and analysis of some radiodiagnostic equipment in Gansu Province, China [J]. Chinese Journal of Radiological Health, 2022, 31(1): 23-26, 32.(In Chinese)
- [11] Lievens Y, Borrás JM, Grau C, et al. Provision and use of radiotherapy in Europe[J]. Molecular Oncology, 2020, 14(7): 1461-1469.
- [12] Irabor OC, Li BC, Oladeru OT. Framing new models to expand access to radiotherapy in limited resource Settings-Social entrepreneurship[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(2): 187-188.
- [13] 嵇志刚, 邓君, 徐艺, 等. 陕西省放射诊疗机构基本情况调查[J]. 职业与健康, 2023, 39(15): 2129-2133.
Ji ZG, Deng J, Xu Y, et al. Investigation on basic situation of radiation diagnosis and treatment institutions in Shaanxi Province[J]. Occupation and Health, 2023, 39(15): 2129-2133.(In Chinese)
- [14] 喻洁, 叶松, 杨想军, 等. 2018-2019 年湖北省医疗照射频度及所致集体剂量研究[J]. In 2018-2019, 2021, 32(4): 59-62.
Yu J, Ye S, Yang XJ, et al. Frequency and collective dose of medical radiation exposure in Hubei Province in 2018-2019 [J]. Journal of Public Health and Preventive Medicine, 2021, 32(4): 59-62.(In Chinese)
- [15] Alleyne-Mike K, Sylvester P, Henderson-Suite V, et al. Radiotherapy in the Caribbean: a spotlight on the human resource and equipment challenges among CARICOM nations [J]. Human Resources for Health, 2020, 18(1): 49.
- [16] Rosa AA, de Sousa CFPM, Pimentel LCF, et al. Radiotherapy resources in Brazil (RT2030): a comprehensive analysis and projections for 2030[J]. Lancet Oncology, 2023, 24(8): 903-912.
- [17] 张燕, 郑琪珊, 黄丽华, 等. 2016 年度福建省医疗照射频度调查与分析[J]. 中国辐射卫生, 2019, 28(2): 155-159.
Zhang Y, Zheng QS, Huang LH, et al. Investigation and analysis of medical radiation exposure frequency in Fujian Province in 2016[J]. Chinese Journal of Radiological Health, 2019, 28(2): 155-159.(In Chinese)
- [18] Elbanna M, Pynda Y, Kalinchuk O, et al. Radiotherapy resources in Latin America and the Caribbean: a review of current and projected needs based on International Atomic Energy Agency data [J]. Lancet Oncology, 2023, 24(9): e376-e384.

收稿日期: 2024-07-10

(上接第 3847 页)

- Vaccine, 2013, 31(49): 5814-5821.
- [22] Villar Lú, Rivera-Medina DM, Arredondo-García JL, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tetravalent dengue vaccine in 9-16 year olds: a randomized, controlled, phase II trial in Latin America [J]. Pediatric Infectious Disease Journal, 2013, 32(10): 1102-1109.
- [23] Lanata CF, Andrade T, Gil AI, et al. Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine in 2-11 year-olds previously vaccinated against yellow fever: randomized, controlled, phase II study in Piura, Peru[J]. Vaccine, 2012, 30(41): 5935-5941.
- [24] Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial[J]. Lancet, 2012, 380(9853): 1559-1567.
- [25] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ (Clinical Research ed.), 2011, 343: d5928.
- [26] 阮倩倩, 孙九峰. 我国登革热疾病负担研究进展[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2023, 44(5): 721-727.
Ruan QQ, Sun JF. Research progress on disease burden of dengue in China[J]. Journal of Sun Yat-sen University: Medical Sciences, 2023, 44(5): 721-727.(In Chinese)
- [27] 龚甫哲. 2018 年 9 月世界卫生组织关于登革热疫苗的意见书[J]. 疾病监测, 2019, 34(3): 278-284.
Gong FZ. Opinion Letter from the World Health Organization on Dengue Fever Vaccine in September 2018 [J]. Disease Surveillance, 2019, 34(3): 278-284.(In Chinese)
- [28] Malavige GN, Sjö P, Singh K, et al. Facing the escalating burden of dengue: Challenges and perspectives [J]. PLOS Glob Public Health, 2023, 3(12): e0002598.
- [29] Hou DL, Zhan DX, Wang LZ, et al. Development and performance assessment of a new opensource Bayesian inference R platform for building energy model calibration [J]. Discov Mech Eng, 2023, 2(1): 19.
- [30] 孙斌, 魏叶, 周小毅, 等. 江苏省南通市 2014-2022 年登革热流行特征分析 [J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2023, 34(4): 530-535.
Sun B, Wei Y, Zhou XY, et al. Epidemiological characteristics of dengue fever in Nantong City, Jiangsu Province, China, 2014-2022[J]. Chinese Journal of Vector Biology and Control, 2023, 34(4): 530-535.(In Chinese)
- [31] 田金徽, 李伦, 赵晔, 等. 网状 Meta 分析的撰写与报告[J]. 中国药物评价, 2013, 30(6): 321-323, 333.
Tian JH, Li L, Zhao Y, et al. Writing and reporting of network meta-analysis [J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2013, 30(6): 321-323, 333.(In Chinese)

收稿日期: 2024-06-13