

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.034

伤寒感染的保护性免疫机制及疫苗研究进展^{*}

谢 磊,王 佳,丁曼琳 综述,丛延广[△]审校

(西南医科大学附属中医医院精准医学中心,四川 泸州 646000)

[摘要] 作为一种传统传染病,伤寒在全球范围内尚未得到有效控制,目前仍然是一个严重的公共卫生问题。伤寒的有效防控依赖于饮水和卫生条件的改善,但在发展中国家尚难做到这一点。疫苗接种也是有效的防控措施之一,但目前面临保护率不高、缺乏交叉保护等问题,新型疫苗的研制有赖于对伤寒致病机制、宿主保护性免疫机制的全面认识。该文综述了伤寒的基本概况、致病机制、免疫机制、疫苗研制等最新进展,并对未来伤寒感染的防控进行展望。

[关键词] 伤寒;肠热症;沙门菌;疫苗

[中图法分类号] R254.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)10-1778-05

Research advances in immunoprotective mechanisms of typhoid infection and vaccine development^{*}

XIE Lei,WANG Jia,DING Manlin,CONG Yanguang[△]

(Precision Medicine Center,the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University,Luzhou,Sichuan 646000,China)

[Abstract] As a traditional communicable disease,typhoid has not been effectively controlled around the world,and it is still a serious public health issue. The effective prevention and control of typhoid depend on the improvement of drinking water and sanitation conditions,which is difficult to achieve in the developing countries. Vaccination is also one of the effective controlling measures,but at present which faces the problems such as the low protection rate,lack of cross protection. The development of new vaccines depends on the comprehensive understanding of typhoid pathogenicity and host protective immunity mechanism. This paper reviews the basic profile,pathogenesis,immune mechanism and vaccine development of typhoid,and the prevention and control of typhoid in the future are also prospected.

[Key words] typhoid;enteric fever;Salmonell; vaccine

伤寒和副伤寒是由伤寒沙门菌及甲、乙、丙型副伤寒沙门菌引起的一类肠道传染病,统称为肠热症。目前主要在发展中地区如南亚、东南亚、非洲等地流行。伤寒患者临床症状不典型,虽可经细菌培养确诊,但阳性率较低。临床多采用经验性的抗生素治疗,但目前面临着耐药率不断增长的问题。饮水和卫生条件的改善是预防肠道传染病的根本措施,除此之外,疫苗也是一种有效的防控手段^[1]。世界卫生组织早在 2008 年就建议通过计划接种伤寒疫苗来防控伤寒,但由于缺乏资金支持等原因,迄今为止尚未广泛实施。目前上市的伤寒疫苗也存在着保护率不高、缺乏交叉保护等问题,新型疫苗的研制有赖于对伤寒致病机制、宿主保护性免疫机制的深刻认识。本综述全面总结了目前关于伤寒感染、保护性免疫及防治措施的最新进展。

1 伤寒感染的概况

2000 年全球伤寒的年感染病例为 2 100 万,死亡约 20 万^[2]。而根据最新数据,目前全球伤寒感染者每年约 1 430 万,病死率约为 1%^[3]。虽然整体呈现发病率逐渐降低的趋势,但总感染率和病死率仍然不容忽视。同时伤寒发病率在不同国家间以及一个国家不同地区间存在巨大差异,大部分伤寒病例是来自亚洲和非洲的发展中国家^[4]。

伤寒可由 4 个沙门菌血清型引起,2000 年的统计数据示副伤寒约占整个病例数的四分之一^[2]。近些年甲型副伤寒发病率在部分地区呈显著上升的趋势,在某些国家和地区如泰国甚至超过了伤寒发病率^[5]。在中国广西壮族自治区也出现了同样趋势,在 1998 年之前,广西壮族自治区没有甲型副伤寒爆发流行的报道,而之后甲型副伤寒沙门菌成为了主要血清

^{*} 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81974299);西南医科大学-附属中医医院联合项目(2018XYLH-017,2020XYLH-078);西南医科大学青年基金(2020ZRQNA035)。 作者简介:谢磊(1995—),硕士研究生,主要从事病原菌致病机制与防治方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:ygcong@hotmail.com。

型,其感染占到1994—2004年广西壮族自治区感染病例的80%。在2012年,甲型副伤寒沙门菌感染导致的伤寒病例占到所有实验室确诊病例的36.86%^[6]。由此可见,在制订伤寒防控策略时由副伤寒沙门菌导致的感染必须引起足够重视。

2 伤寒感染的致病过程

人类是伤寒病原菌的唯一天然宿主,其基因组以大量假基因的聚集而著称,相比广宿主谱的鼠伤寒沙门菌,伤寒沙门菌基因组有超过200个假基因。如同在其他宿主限制性病原体中观察到的类似现象,这些假基因反映了伤寒沙门菌的宿主限制特性^[7-8]。另外,伤寒沙门菌拥有三百多个其他血清型没有的特异基因,这些基因很多是位于沙门菌致病岛中(例如SPI-5、SPI-15、SPI-17和SPI-18)^[9]。

伤寒沙门菌主要是通过摄入污染的食物或饮水经粪口途径感染^[10]。伤寒沙门菌具有酸抵抗,可以有效通过胃部进入肠道。在回肠远端,经肠上皮细胞尤其是特化的微皱褶细胞(microfold cell, M cell)侵入体内。微皱褶细胞主要覆盖在淋巴结构派尔斑(Peyer's patches, PPs)上,因此派尔斑是伤寒沙门菌进入宿主的主要结构^[11]。在穿过派尔斑的微皱褶细胞后,细菌进入淋巴组织的底层结构,进而通过输入淋巴管到达肠系膜淋巴结,并最终通过输出淋巴管进入血液并播散至全身组织。在扩散到全身组织后,伤寒沙门菌可在脾脏、肝脏和骨髓的吞噬细胞中复制扩增进而引起严重病变。

3 宿主对伤寒沙门菌感染的保护性免疫机制

针对伤寒沙门菌感染的宿主免疫包括天然免疫和获得性免疫。其中CD4⁺T细胞在初次和再次伤寒沙门菌感染的保护性免疫中发挥了主要作用,此外,

天然免疫细胞、CD8⁺T细胞和B细胞也对病原菌的清除有重要贡献。

针对伤寒的获得性免疫分为两种情况:初次感染和再次感染。在伤寒沙门菌初次感染过程中,CD4⁺和CD8⁺T细胞在清除感染中发挥了联合作用。缺乏胸腺、αβT细胞、MHC II类或T-bet+Th1细胞的小鼠无法解决减毒伤寒沙门菌的初次感染^[12-14],缺乏γδT细胞或B细胞的小鼠则能够清除减毒伤寒沙门菌的初次感染^[15-16]。仅缺乏MHC II类或细胞毒性颗粒的小鼠进行的实验表明,在初次感染的消退过程中CD8⁺T细胞也发挥了一定的保护作用^[17]。在清除初次感染后,小鼠对伤寒沙门菌再次攻击会产生强大的保护性免疫^[18]。CD4⁺和CD8⁺T细胞在伤寒沙门菌再次感染的清除中起着重要作用。研究发现保护性免疫不能通过过继转移脾细胞转移给未免疫的小鼠,而需要添加免疫血清^[19]。与此同时,缺乏B细胞的小鼠虽能够控制减毒菌株引起的初次感染,但对伤寒沙门菌强毒株的再次攻击缺乏保护力^[15-16]。血清转移实验证实,伤寒沙门菌特异性抗体通过补体固定或调理作用发挥保护效应^[20]。总之,这些研究表明CD4⁺T细胞在伤寒沙门菌感染的获得性免疫中起着中心作用,同时CD8⁺T细胞和B细胞也发挥了重要作用。

4 伤寒疫苗

如前所述,许多发展中国家的供水和卫生设施不良导致伤寒的广泛传播,而这些系统的改善很难在短时间内完成。因此对于这些国家和地区来说,疫苗接种成为控制伤寒的一种有效且廉价的措施,尤其是在耐药问题出现以后。伤寒疫苗已有很长的使用历史,但目前仍有一些问题亟待克服,伤寒主要疫苗类型及其优缺点见表1。

表 1 伤寒主要疫苗类型及其优缺点

疫苗	优点	缺点
灭活疫苗	制备简单	副作用大,已被淘汰
Ty21a 减毒活疫苗	诱导免疫反应全面	需要冷链运输,存在生物安全担忧,对甲型副伤寒交叉免疫水平低
Vi 亚单位疫苗	成分单一,副作用小	无黏膜免疫,无增强效应,对甲型副伤寒无交叉免疫保护
Vi 结合疫苗	相比 Vi 亚单位疫苗,增加了免疫增强效应	无黏膜免疫,对甲型副伤寒无交叉免疫保护

4.1 灭活疫苗

早在1896年就出现了最早的伤寒疫苗类型——全细胞灭活疫苗。临床试验显示该疫苗的保护率为51%~88%^[21]。然而,此类疫苗容易导致发热等不良反应,发生率高达34%^[22],因此全细胞灭活疫苗目前已基本被淘汰。

4.2 Ty21a 减毒活疫苗

Ty21a口服减毒活疫苗于20世纪80年代获得批准,是将Ty2野生株化学诱变后获得的减毒株。该菌株缺失了编码Vi多糖以及尿苷二磷酸(UDP)-半乳糖-4-差向异构酶的基因。后者的功能是催化UDP-葡萄糖和UDP-半乳糖的相互转化,缺失后导致UDP-

半乳糖因无法代谢而在胞内堆积,进而导致细菌溶解和毒力减弱。减毒疫苗的优势是模拟天然感染过程,可以诱导全面的免疫反应,包括局部黏膜免疫、细胞免疫和体液免疫,理论上效果优于注射疫苗^[23],另外减毒疫苗可以口服,接种者的顺从性较高。Ty21a减毒活疫苗一般在5d内口服3~4剂。在流行地区,建议每3年重复接种1次^[24]。疫苗免疫保护率67%~80%,且具有良好的耐受性。

4.3 Vi 亚单位疫苗

伤寒沙门菌表面覆盖着一层Vi荚膜多糖,它既是一种毒力因子,也是主要保护性抗原^[25]。20世纪80年代后期在尼泊尔和南非对Vi亚单位疫苗的效能

进行了临床试验,6 907 名参与者通过肌肉注射 Vi 亚单位疫苗进行免疫接种,免疫接种 17 个月后观察的保护率为 72%^[26]。在南非,对 11 384 名儿童接种了 Vi 亚单位疫苗,疫苗接种后的 21 个月和 3 年的保护率分别为 64%和 55%^[27]。接种 Vi 亚单位疫苗的局部副作用小,耐受性好。20 世纪 90 年代末,在中国一个以学龄儿童为主的群体中进行了为期 19 个月的随机双盲试验,结果显示 Vi 亚单位疫苗的保护率为 69%^[28]。这些临床试验结果表明,Vi 亚单位是一种安全有效的伤寒疫苗。但 Vi 亚单位疫苗存在两个局限性,一是无法刺激黏膜免疫;二是再次免疫不能产生增强效应。后者是由于没有 T 细胞参与 Vi 多糖诱导的免疫应答,因此无法获得免疫记忆^[29]。

4.4 Vi 结合疫苗

研究者将 Vi 多糖和某些蛋白融合制成结合疫苗,可以解决 Vi 亚单位疫苗无法产生免疫记忆的问题。2018 年世界卫生组织建议在伤寒流行区使用伤寒结合疫苗,尤其对 6 个月以上的儿童推荐使用^[30]。目前有多个 Vi 结合疫苗正在研制中,比较成功的有两个:Vi-rEPA 疫苗和 Typbar TCVTM。

Vi-rEPA 疫苗是将 Vi 多糖和重组铜绿假单胞菌外毒素 A 相结合。临床试验证实该疫苗耐受性好,无显著副作用,对 2~5 岁儿童的免疫保护率介于 89%~91%^[29,31],不过目前尚未批准上市。Typbar TCVTM 是一种 Vi-破伤风类毒素结合疫苗,于 2013 年在印度获得许可证,也是第一个获得世卫组织资格预审的伤寒结合疫苗^[32]。疫苗具有良好的耐受性,且可以刺激免疫增强反应^[33],三期临床试验数据显示疫苗有效率为 85%^[34]。目前,在孟加拉国、马拉维和尼泊尔正在进行三项大规模的临床试验,以对该疫苗效能进行全面评估。2019 年 12 月,SHAKYA 等^[35]报道了一项涉及 20 000 多名尼泊尔儿童的研究计划的中期分析结果,在 15 个月的随访显示该疫苗有效率为 81.6%。

4.5 副伤寒疫苗

考虑到目前副伤寒较高的发病率,对副伤寒疫苗的需求变得越来越迫切,然而,当前在使用的伤寒疫苗对甲型副伤寒感染缺乏有效的交叉保护作用^[36]。目前在研的甲型副伤寒疫苗主要有两类:一类是减毒活疫苗,多个减毒株在动物实验中显示出良好的免疫保护作用^[36-38];第二类是 O-特异性多糖结合疫苗,也初步呈现良好的应用前景^[39-40]。

目前几乎没有针对伤寒和甲型副伤寒的双价疫苗研究。本实验室通过遗传操作将合成 Vi 多糖的 *viaB* 操纵子转入到甲型副伤寒沙门菌染色体上,实现 Vi 多糖的表达,从而获得一株双价伤寒减毒疫苗株。动物实验显示疫苗株对伤寒沙门菌和甲型副伤寒沙门菌的感染均具有良好的免疫保护作用,为伤寒双价疫苗的制备提供了一个新途径^[6]。

5 结论与展望

虽然全球范围内伤寒发病率呈逐渐下降趋势,但

整体发病率仍然较高,且不同地区差异很大,伤寒仍然是需要高度重视的全球公共卫生问题。伤寒病原在胞内体内的生存是其致病的关键环节,其机制研究对于伤寒致病和防治具有重要意义。

在伤寒感染的获得性免疫中 CD4⁺T 细胞起着中心作用,同时 CD8⁺T 细胞和 B 细胞也发挥了重要作用。尽管对免疫机制已有了较全面的认识,但到目前为止,对于伤寒病原中能诱导活化上述免疫细胞的保护性抗原尚缺乏全面系统的分析,目前疫苗研制还主要集中在 Vi 多糖、O-特异性多糖、鞭毛等保护性抗原上。对于伤寒保护性抗原全面系统的分析将促进伤寒疫苗的研制。

清洁的饮水和良好的卫生设施是防控伤寒的关键,然而在许多发展中国家短期内难以实现。疫苗接种仍然是防控伤寒的有效措施,但现有的减毒活疫苗和 Vi 亚单位疫苗存在一定的缺陷。Vi 结合疫苗有望克服现有疫苗的部分缺陷,在未来伤寒防控策略中发挥重要作用。

流行病学资料显示甲型副伤寒发病率近年来有上升趋势,因此未来有必要加强甲型副伤寒感染的监测,同时甲型副伤寒疫苗或者多价伤寒疫苗的研制和应用势在必行。

参考文献

- [1] MASUET-AUMATELL C, ATOUGUIA J. Typhoid fever infection-antibiotic resistance and vaccination strategies; a narrative review [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2021, 40: 101946.
- [2] CRUMP J A, LUBY S P, MINTZ E D. The global burden of typhoid fever [J]. *Bull World Health Organ*, 2004, 82(5): 346-353.
- [3] GBD 2017 Typhoid and Paratyphoid Collaborators. The global burden of typhoid and paratyphoid fevers; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(4): 369-381.
- [4] O'REILLY P J, PANT D, SHAKYA M, et al. Progress in the overall understanding of typhoid fever: implications for vaccine development [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2020, 19(4): 367-382.
- [5] RADHAKRISHNAN A, ALS D, MINTZ E D, et al. Introductory article on global burden and epidemiology of typhoid fever [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2018, 99(3 Suppl): 4-9.
- [6] XIONG K, ZHU C, CHEN Z, et al. Vi capsular polysaccharide produced by recombinant salmonella enterica serovar paratyphi a confers immunoprotection against infection by salmonella enterica serovar typhi [J]. *Front Cell Infect Mi-*

- crobiol,2017,7;135.
- [7] HAO S, VEUTHEY T, CALDERA S, et al. Draft genome sequence of an extensively drug-resistant salmonella enterica serovar typhi strain from a returned traveler from pakistan [J]. Microbiol Resour Announc, 2020, 9(31): e00427-20.
- [8] PARKHILL J, DOUGAN G, JAMES K D, et al. Complete genome sequence of a multiple drug resistant Salmonella enterica serovar Typhi CT18 [J]. Nature, 2001, 413(6858): 848-852.
- [9] DOUGAN G, BAKER S. Salmonella enterica serovar Typhi and the pathogenesis of typhoid fever [J]. Annu Rev Microbiol, 2014, 68: 317-336.
- [10] MANESH A, MELTZER E, JIN C, et al. Typhoid and paratyphoid fever; a clinical seminar [J]. J Travel Med, 2021, 28(3): 12.
- [11] PHAM O H, MCSORLEY S J. Protective host immune responses to Salmonella infection [J]. Future Microbiol, 2015, 10(1): 101-110.
- [12] SINHA K, MASTROENI P, HARRISON J, et al. Salmonella typhimurium aroA, htrA, and ar-oD htrA mutants cause progressive infections in athymic (nu/nu) BALB/c mice [J]. Infect Immun, 1997, 65(4): 1566-1569.
- [13] WEINTRAUB B C, ECKMANN L, OKAMOTO S, et al. Role of alphabeta and gammadelta T cells in the host response to Salmonella infection as demonstrated in T-cell-receptor-deficient mice of defined Ity genotypes [J]. Infect Immun, 1997, 65(6): 2306-2312.
- [14] RAVINDRAN R, FOLEY J, STOKLASEK T, et al. Expression of T-bet by CD4 T cells is essential for resistance to salmonella infection [J]. J Immunol, 2005, 175(7): 4603-4610.
- [15] MASTROENI P, SIMMONS C, FOWLER R, et al. Igh-6(-/-) (B-cell-deficient) mice fail to mount solid acquired resistance to oral challenge with virulent Salmonella enterica serovar typhimurium and show impaired Th1 T-cell responses to Salmonella antigens [J]. Infect Immun, 2000, 68(1): 46-53.
- [16] MCSORLEY S J, JENKINS M K. Antibody is required for protection against virulent but not attenuated Salmonella enterica serovar typhimurium [J]. Infect Immun, 2000, 68(6): 3344-3348.
- [17] LEE S J, DUNMIRE S, MCSORLEY S J. MHC class-I-restricted CD8 T cells play a protective role during primary Salmonella infection [J]. Immunol Lett, 2012, 148(2): 138-143.
- [18] HOISETH S K, STOCKER B A. Aromatic-dependent Salmonella typhimurium are non-virulent and effective as live vaccines [J]. Nature, 1981, 291(5812): 238-239.
- [19] MASTROENI P, VILLARREAL-RAMOS B, HORMAECHE C E. Adoptive transfer of immunity to oral challenge with virulent salmonellae in innately susceptible BALB/c mice requires both immune serum and T cells [J]. Infect Immun, 1993, 61(9): 3981-3984.
- [20] MACLENNAN C A, GONDWE E N, MSEFULA C L, et al. The neglected role of antibody in protection against bacteremia caused by nontyphoidal strains of Salmonella in African children [J]. J Clin Invest, 2008, 118(4): 1553-1562.
- [21] SYED K A, SALUJA T, CHO H, et al. Review on the recent advances on typhoid vaccine development and challenges ahead [J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(Suppl 2): S141-150.
- [22] MARATHE S A, LAHIRI A, NEGI V D, et al. Typhoid fever & vaccine development; a partially answered question [J]. Indian J Med Res, 2012, 135(2): 161-169.
- [23] PASETTI M F, SIMON J K, SZTEIN M B, et al. Immunology of gut mucosal vaccines [J]. Immunol Rev, 2011, 239(1): 125-148.
- [24] AMICIZIA D, ARATA L, ZANGRILLO F, et al. Overview of the impact of Typhoid and Paratyphoid fever. Utility of Ty21a vaccine Vivotif (R) [J]. J Prev Med Hyg, 2017, 58(1): E1-8.
- [25] HU X, CHEN Z, XIONG K, et al. Vi capsular polysaccharide: synthesis, virulence, and application [J]. Crit Rev Microbiol, 2017, 43(4): 440-452.
- [26] ACHARYA I L, LOWE C U, THAPA R, et al. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of Salmonella typhi. A preliminary report [J]. N Engl J Med, 1987, 317(18): 1101-1104.
- [27] KLUGMAN K P, KOORNHOF H J, ROBINS J B, et al. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization [J]. Vaccine, 1996, 14(5): 435-438.
- [28] YANG H H, WU C G, XIE G Z, et al. Efficacy trial of Vi polysaccharide vaccine against typhoid fever in south-western China [J]. Bull

- World Health Organ, 2001, 79(7): 625-631.
- [29] LIN F Y, HO V A, KHIEM H B, et al. The efficacy of a Salmonella typhi Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children [J]. N Engl J Med, 2001, 344(17): 1263-1269.
- [30] World Health O, Typhoid vaccines: WHO position paper, March 2018 - Recommendations [J]. Vaccine, 2019, 37(2): 214-216.
- [31] CANH D G, LIN F Y, THIEM V D, et al. Effect of dosage on immunogenicity of a Vi conjugate vaccine injected twice into 2- to 5-year-old Vietnamese children [J]. Infect Immun, 2004, 72(11): 6586-6588.
- [32] SAHASTRABUDDHE S, SALUJA T. Overview of the typhoid conjugate vaccine pipeline: current status and future plans [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(Suppl 1): S22-26.
- [33] MOHAN V K, VARANASI V, SINGH A, et al. Safety and immunogenicity of a Vi polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine (Typhar-TCV) in healthy infants, children, and adults in typhoid endemic areas: a multicenter, 2-cohort, open-label, double-blind, randomized controlled phase 3 study [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(3): 393-402.
- [34] VOYSEY M, POLLARD A J. Seroefficacy of Vi polysaccharide-tetanus toxoid typhoid conjugate vaccine (Typhar TCV) [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(1): 18-24.
- [35] SHAKYA M, COLIN-JONES R, THEISS-NYLAND K, et al. Phase 3 efficacy analysis of a typhoid conjugate vaccine trial in nepal [J]. N Engl J Med, 2019, 381(23): 2209-2218.
- [36] XIONG K, CHEN Z, ZHU C, et al. Safety and immunogenicity of an attenuated Salmonella enterica serovar Paratyphi A vaccine candidate [J]. Int J Med Microbiol, 2015, 305(6): 563-571.
- [37] ZHU C, XIONG K, CHEN Z, et al. Construction of an attenuated Salmonella enterica serovar Paratyphi A vaccine strain harboring defined mutations in htrA and yncD [J]. Microbiol Immunol, 2015, 59(8): 443-451.
- [38] 熊坤, 陈志瑾, 李建华, 等. 甲型副伤寒沙门菌减毒株的构建与鉴定 [J]. 免疫学杂志, 2015, 31(1): 27-31.
- [39] MICOLI F, RONDINI S, GAVINI M, et al. O:2-CRM(197) conjugates against Salmonella Paratyphi A [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e47039.
- [40] KONADU E Y, LIN F Y, HO V A, et al. Phase 1 and phase 2 studies of Salmonella enterica serovar paratyphi A O-specific polysaccharide-tetanus toxoid conjugates in adults, teenagers, and 2- to 4-year-old children in Vietnam [J]. Infect Immun, 2000, 68(3): 1529-1534.

(收稿日期: 2021-09-22 修回日期: 2022-02-08)

(上接第 1777 页)

- determine supportive care needs of men younger than 70 years with prostate cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 2560-2566.
- [29] REAM E, QUENNEL A, FINCHAM L. Supportive care needs of men living with prostate cancer in England: a survey [J]. British J Cancer, 2008, 98(6): 1903-1909.
- [30] CHIEN C H, CHUANG C K, LIU K L, et al. Health-related quality of life and its associated factors in prostate cancer patients who receive androgen deprivation therapy [J]. Cancer Nurs, 2019, 22(1): 2228-2237.
- [31] SUZANNE K C, ROBERT U N, AFAF G, et al. Living with prostate cancer: randomised controlled trial of a multimodal supportive care intervention for men with prostate cancer [J]. BMC Cancer, 2011, 11(7): 1-8.
- [32] RALPH N, CHAMBERS S, POMERY A, et al. Nurse-led supportive care intervention for men with advanced prostate cancer [J]. Oncol Nurs Forum, 2019, 46(1): 567-576.
- [33] NICHOLAS R, SUZANNE K C. Nurse-Led supportive care intervention for men with advanced prostate cancer: healthcare professionals' perspectives [J]. Oncol Nurs Forum, 2020, 47(1): 33-43.
- [34] MAZARIEGO C G, JURASKOV A. Long-term unmet supportive care needs of prostate cancer survivors: 15-year follow-up from the NSW Prostate Cancer Care and Outcomes Study [EB/OL]. [2020-09-13]. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05389-x>.
- [35] SOO H K, DO H S, SANG M Y, et al. The effect on bone outcomes of home-based exercise intervention for prostate cancer survivors receiving androgen deprivation therapy [J]. Cancer Nurs, 2018, 41(5): 379-388.

(收稿日期: 2021-09-10 修回日期: 2022-03-10)