

新冠肺炎疫苗的研究现状及面临的挑战

温亚亚 宋丽 汪巧菊 潘志明 焦新安

(1. 扬州大学江苏省人兽共患病学重点实验室, 扬州 225009; 2. 扬州大学江苏高校动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 扬州 225009; 3. 扬州大学农业部农产品质量安全生物性危害因子(动物源)控制重点实验室, 扬州 225009; 4. 扬州大学农业与农产品安全国际合作联合实验室, 扬州 225009)

摘要: 2019 年底爆发的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)造成了全球范围内的社会和经济混乱, 严重威胁着人类生命健康。随着世界各国在新冠肺炎疫苗开发上的不断努力, 现已有多款疫苗获批紧急授权使用或注册上市。本文将对新冠肺炎大流行情况下国内外目前投入使用的 11 款疫苗的临床试验结果、安全性、有效性进行概述, 并对当前疫苗研制及应用过程中面临的挑战进行简要分析。

关键词: 新冠肺炎; 上市/授权疫苗; 研发过程; 保护效力; 挑战

DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2021-1042

Research Status and Challenges of COVID-19 Vaccine

WEN Ya-ya SONG Li WANG Qiao-ju PAN Zhi-ming JIAO Xin-an

(1. Jiangsu Key Laboratory of Zoonosis, Yangzhou University, Yangzhou 225009; 2. Jiangsu Co-innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou University, Yangzhou 225009; 3. Key Laboratory of Prevention and Control of Biological Hazard Factors (Animal Origin) for Agrifood Safety and Quality, Ministry of Agriculture, Yangzhou University, Yangzhou 225009; 4. Joint International Research Laboratory of Agriculture and Agri-product Safety of the Ministry of Education, Yangzhou University, Yangzhou 225009)

Abstract: The outbreak of COVID-19 at the end of 2019 has caused social and economic chaos around the world, which is a serious threat to human life and health. With the continuous efforts of countries around the world in the development of COVID-19 vaccine, a number of vaccines have been approved for emergency use or registered on the market. This article summarizes the clinical trial results, safety and effectiveness of 11 vaccines currently used at home and abroad under COVID-19 pandemic, as well as briefly analyzes the challenges faced in the development and application of the current vaccine.

Key words: COVID-19; licensed vaccines; development process; protective efficacy; challenges

新型冠状病毒肺炎(COVID-19, 简称新冠肺炎)于 2020 年 3 月 11 日被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)宣布为大流行。截至 2021 年 12 月, 全球已有 2 亿多例确诊病例, 其中 570 多万死亡病例。该病由一种新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起, SARS-CoV-2 主要感染人的呼吸道, 引起轻度呼吸道感染; 严重者发展为严重急性呼吸综合征,

导致器官衰竭、甚至死亡^[1]。疫苗是预防和控制病毒感染的最有效方式之一, WHO 已经记录了 331 种新冠肺炎候选疫苗, 其中进入临床试验阶段的疫苗共有 137 种, 包括蛋白亚单位疫苗、核酸疫苗、病毒载体疫苗、灭活疫苗、病毒样颗粒和减毒活疫苗。目前, 已有多款疫苗获批紧急授权使用, 全球新冠疫苗预防接种工作正在有序推进, 截至 2021 年 12

收稿日期: 2021-08-16

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目(2020M681741), 江苏省高校优势学科建设工程资助项目(PAPD), 江苏省重点研发计划(现代农业)重点项目(BE2021331)

作者简介: 温亚亚, 女, 硕士, 研究方向: 冠状病毒疫苗; E-mail: yaya_wen@163.com

通讯作者: 潘志明, 男, 博士, 教授, 研究方向: 天然免疫与新型疫苗; E-mail: zmpan@yzu.edu.cn

月 24 日，全世界范围内已接种疫苗超 86 亿剂次。本文将对疫苗的研发过程和目前国内外批准投入使用的 11 种新冠疫苗的研究现状进行概述。

1 新冠肺炎疫苗的研发过程

疫苗的开发需要经过探索阶段、临床前研究、临床试验以及审查和批准阶段，获得许可进行生产和上市后，还要继续进行严格监管。一款疫苗的诞生通常需要经历 10-15 年，这是一个十分漫长的过程。目前为止，疫苗开发和批准使用的最快记录是一款针对腮腺炎的疫苗，大约花了 5 年时间^[2]；脊髓灰质炎“糖丸”疫苗从研发到全国范围内推广经过了 7 年时间；国产双价人乳头瘤病毒疫苗历经 17 年才获批上市。因此计划在 12-24 个月内开发出新冠肺炎疫苗将是一个巨大的挑战（图 1）。

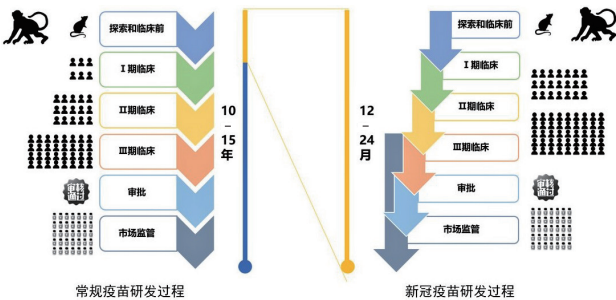


图 1 常规疫苗与新冠疫苗研发过程对比

Fig. 1 Comparison of development process between conventional and COVID-19 vaccines

探索阶段通过基础实验室研究选择可以用作疫苗候选的天然或合成抗原，确定疫苗类型。研发中的新冠肺炎疫苗大多为亚单位疫苗、病毒载体疫苗和核酸疫苗等新型疫苗，这几种疫苗具有生产工艺简单、便于大规模生产的优点，但也存在较大的不确定性和风险^[3]。

临床前研究阶段需要进行细胞实验、动物模型试验，对候选疫苗的安全性、免疫原性等进行评估，为改进疫苗设计提供平台。下一步进入临床试验阶段，在健康志愿者身上测试疫苗。临床试验阶段通常分为 3 期。I 期临床侧重的是安全性，在小样本群体（通常为几十人）中进行。II 期临床以扩大安全性、确定剂量范围、掌握疗效数据以及免疫程序等为重点。一般在数百人（不同年龄阶段）中进行^[4]。III

期临床评估剂量和疫苗接种程序能否产生预期的疗效，通常在数千或者数万人中进行。当临床试验阶段的数据证实疫苗效力符合要求后，便可申请审批，进行产品注册。在整个过程中，安全性是最重要的，因此必须持续监测任何不良事件的发生^[5]。疫苗投入市场应用之后，若发生安全性相关的不良事件应立即召回疫苗。

在新冠肺炎大流行的情况下，全球迫切需求有效疫苗。研究者们通过分阶段结合来加快疫苗的开发，例如将第一阶段和第二阶段结合起来，直接在数以百计的志愿者身上进行安全性测试^[3]。疫苗也不需要经过传统的审批程序，而是通过绿色通道直接审批，从而在严格审查后被批准紧急使用，以便更快地投入生产供重点人群使用。

2 国内上市疫苗

目前国内已有 3 条技术路线共 5 款疫苗获得国家药监局批准附条件上市或紧急使用（表 1）。据国家卫健委统计截至 2021 年 12 月 24 日全国累计报告接种新冠疫苗已超 27 亿剂次。

2.1 国药集团两款新冠灭活疫苗

北京生物新冠疫苗（BBIBP-CorV）以 19nCoV-CDC-Tan-HB02 为原始毒株，在非洲绿猴肾细胞（Vero 细胞）中传代，经 β-丙内酯灭活后，以 Al（OH）₃ 佐剂和含磷酸盐的缓冲液制备而成^[6]。I/II 期临床试验结果显示，BBIBP-CorV 免疫原性较强，能迅速诱导出较强的体液反应。接种两剂后中和抗体阳转率达 100%^[7]。III 期临床试验中期数据结果显示，BBIBP-CorV 接种后安全性良好，疫苗组接种者均产生高滴度抗体，中和抗体阳转率为 100%，疫苗针对新冠肺炎的保护效力为 78.1%^[8]，预防中度和重度疾病的有效性为 100%^[9]。

武汉生物新冠疫苗 I/II 期临床试验结果显示，疫苗在不同注射程序下各剂量组耐受性良好^[10]。III 期临床试验中疫苗接种者均产生高滴度抗体，中和抗体阳转率为 99.3%，总保护效力 72.51%^[8]。有研究表明该疫苗针对 10 株国内外流行的新冠病毒毒株均具有广泛的交叉中和反应^[11]。

两款疫苗常见不良反应主要是注射部位疼痛，症状轻微，未出现与疫苗相关的严重不良反

表 1 国内已上市新冠肺炎疫苗概况

Table 1 Overview of COVID-19 vaccines licensed in China

疫苗名称 Vaccine	类型 Type	研发单位 Developer	上市时间 Time to market	总体保护率 Overall protective efficacy/%	中 / 重症保护率 Efficacy against moderate to severe disease/%	不良反应 Adverse reactions
BBIBP-CorV	灭活苗	北京生物制品研究所 中国疾病预防控制中心	2020.12.30	79.34	100	注射部位疼痛红 肿、疲劳、发热等， 症状轻微。无与疫 苗相关的严重不良 事件
新冠肺炎灭 活疫苗	灭活苗	武汉生物制品研究所 武汉病毒研究所	2021.02.25	72.51	100	
Ad5-nCoV	Ad5 腺病毒载 体疫苗	康希诺生物 军事医学科学院	2021.02.25	57.50	91.70	
CoronaVac	灭活苗	北京科兴中维	2021.02.05	67.00	89.00	
ZF2001	二聚体亚单位 S 疫苗	中国科学院微生物研究 所、智飞生物	2021.03.10	81.43	100	

应^[8, 10]。截至目前，中国国药集团新冠肺炎灭活疫苗已在阿联酋、巴基斯坦、阿根廷等全球范围内 110 多个国家和地区开展接种或紧急使用。

2.2 CoronaVac

北京科兴新冠肺炎疫苗 CoronaVac 由接种 SARS-CoV-2 冠状病毒 CN02 株的 Vero 细胞制成^[12]。目前已获得印度尼西亚、土耳其、巴西、老挝等国家紧急使用授权。I/II 期临床试验结果表明疫苗可以诱导较高的中和抗体效价，并且参与者均无严重不良反应。0、14 d 和 0、28 d 计划组接种两剂后，参与者中和抗体阳转率分别在 92% 和 97% 以上^[13]。老年组临床试验结果显示中和抗体阳转率大于 95%^[14]。2020 年 7 月起，该疫苗分别在巴西、印度尼西亚、智利、土耳其等地进行 III 期临床试验。智利开展的 III 期临床试验结果显示，接种 14 d 后，疫苗对预防有症状的新冠确诊病例的保护效果为 67%，预防重症病例的保护效果为 89%^[15]。

2.3 Ad5-nCoV

康希诺生物股份公司和军事医学科学院陈薇院士团队共同研发的中国首个单剂新冠肺炎疫苗(Ad5-nCoV) 克威莎™ 已在巴基斯坦、墨西哥、匈牙利等获批紧急使用授权。该疫苗将含有组织型纤溶酶原激活剂信号肽基因的全长 S 基因克隆到复制缺陷型人 5 型腺病毒中构建而成，单次接种 Ad5-nCoV 可以保护小鼠呼吸道和肺部免受 SARS-CoV-2 感染^[16]。I 期临床试验结果显示从接种疫苗后第 14 天开始观察到快速、特异性 T 细胞反应，特异性体液反应在

接种疫苗后第 28 天达到高峰^[17]。II 期临床试验结果显示，人体对腺病毒的免疫力水平也在影响着该疫苗的免疫原性。中剂量组不良反应率高达 24%，但具有自限性，一般在 72–96 h 内消失^[18]。国际多中心 III 期临床试验中期结果显示，单针接种疫苗 14 d 和 28 d 后，疫苗对所有症状的总体保护效力分别为 63.7% 和 57.5%，对重症的保护效力分别为 96.0% 和 91.7%^[19]。

2.4 ZF2001

智飞生物新冠肺炎疫苗为全球第一个获批使用的新冠重组蛋白疫苗。该疫苗是通过基因工程的方式在中国仓鼠卵巢细胞(CHO) 内表达纯化 SARS-CoV-2 S-RBD 二聚体抗原蛋白，辅以 Al(OH)₃ 佐剂制成，不携带任何形式的外源标签^[20]。II 期临床试验结果显示，两剂方案中第二剂注射后 14 d，25 μg 组和 50 μg 组的中和抗体血清转换率分别为 76% 和 72%，中和抗体几何平均滴度(GMT) 分别为 17.7 和 14.1；三剂方案中第三剂注射后 14 d，中和抗体血清转换率分别为 97% 和 93%，中和 GMT 分别为 102.5 和 69.1。此外，疫苗能产生适度的 Th1/Th2 混合型细胞免疫应答^[21]。2020 年 11 月起陆续在中国湖南及乌兹别克斯坦、巴基斯坦等多国启动 III 期临床试验，国际多中心 III 期临床试验结果显示，该疫苗对所有症状的总体保护效力为 81.43%，对重症的保护效力为 100%^[22]。有研究表明该疫苗接种者血清对南非新变种(501Y.V2) 具有大部分中和活性，对南非新变种有保护效果^[23]。

3 国外上市疫苗

在新冠肺炎全球大流行的形势下，疫苗接种已成为控制疫情、实现群体免疫的必需措施。国外也已有多款疫苗获得授权，在多个国家进行接种工作（表 2）。

3.1 BNT162b2（美国）

辉瑞新冠肺炎疫苗（BNT162b2）以脂质纳米颗粒的形式存在，结合了 1- 甲基伪尿苷修饰的 RNA，编码 SARS-CoV-2 全长 S 蛋白抗原^[24]。I/II 期临床试验结果显示，两剂 30 μg 剂量的 BNT162b2 可诱

表 2 国外已上市新冠肺炎疫苗概况

Table 2 Overview of COVID-19 vaccines licensed abroad							
疫苗名称 Vaccine	类型 Type	抗原 Target antigen	研发单位 Developer	上市时间 Time to market	总体保护率 Overall protective efficacy/%	中 / 重症保护率 Efficacy against moderate to severe disease/%	不良反应 Adverse reactions
BNT162b2	mRNA 疫苗	3LNP-mRNAs	美国辉瑞 德国 BioTech 上海复星医药	2020.12.11	95.0	/	接种疫苗后心肌炎和心包炎风险增加
mRNA-1273	mRNA 疫苗	S-2P	美国 Moderna 美国国家过敏和传染病研究所	2020.12.18	94.1	100	
Sputnik V	非复制型腺病毒载体疫苗	rAd26-S +rAd5-S	俄罗斯加马列亚 流行病与微生物学国家研究中心	2020.08.11	91.6	100	注射部位疼痛红肿、疲劳、发热、肌肉疼痛等
Covaxin	灭活苗	/	印度巴拉特生物技术	2021.01.03	80.6	/	
ChAdOx1 nCoV-19	非复制型腺病毒载体疫苗	ChAdOx-S	英国牛津大学阿 斯利康公司	2020.12.30	76.0	100	两种疫苗接种后均出现罕见血栓案例。强生疫苗接种后格林－巴利综合征风险增加
Ad26.COV2.S	非复制型腺病毒载体疫苗	Ad26-S	美国强生公司	2021.02.27	/	66.1 / 85.4	

导较高中和抗体滴度以及抗原特异性 CD8⁺ 和 Th1 型 CD4⁺ T 细胞反应，BNT162b2 诱导的血清对不同 SARS-CoV-2 S 变异株的假病毒具有中和作用^[25]。II/III 阶段临床试验中接种疫苗者有局部的不良反应出现，多为轻度至中度，一般在 1–2 d 内消失。主要表现为发烧、疲劳和头痛。两剂疫苗接种后对新冠肺炎的保护率达到 95%^[26]。

3.2 mRNA-1273（美国）

Moderna 新冠肺炎疫苗（mRNA-1273）由新型脂质纳米颗粒包裹，编码预融合稳定的 SARS-CoV-2 S 蛋白（S-2P）^[27]。I 期和 II 期临床试验结果显示，疫苗诱导产生的中和抗体水平接近或高于新冠肺炎康复期患者血浆中的抗体水平，并持续到第 28 天，产生 Th1 偏向的 T 细胞免疫反应^[27]。III 期临床试验中除了短暂的局部和全身性反应外，没有发现任何安全问题，疫苗有效率为 94.1%^[28]。有研究证明，

mRNA-1273 疫苗接种第二剂后，抗体可持续 6 个月^[29]，疫苗对新兴变种（英国 B.1.1.7 和南非 B.1.351）具有中和作用^[30]。

3.3 Ad26.COV2.S（美国）

强生新冠肺炎疫苗（Ad26.COV2.S）利用了公司的 AdVac[®] 疫苗平台，基于重组非复制型人 26 型腺病毒载体，编码稳定的 SARS-CoV-2 S 蛋白^[31]。I/II 期临床试验中期结果显示，Ad26.COV2.S 单次免疫可诱导中和抗体反应以及细胞免疫反应，接种后第 8 天，在 90% 的疫苗接受者中诱导 RBD 特异性结合抗体。此外，该疫苗可诱导多种抗体亚类，具有 FCR 结合特性和抗病毒功能^[32]。最常见的不良反应是发热、疲劳、头痛、肌肉疼痛和注射部位疼痛，老年组系统性不良反应的发生率低于年轻组^[33]。III 期临床试验数据显示，接种 28 d 后，预防中重度新冠肺炎和重度新冠肺炎的总体保护效力分别为

66.1% 和 85.4%，并证明可完全预防因新冠肺炎引起的死亡^[34]。

3.4 ChAdOx1 nCoV-19 (英国)

阿斯利康新冠肺炎疫苗 (ChAdOx1 nCoV-19) 是以非复制型黑猩猩腺病毒为载体，编码全长 SARS-CoV-2 S 蛋白^[35]。在英国 (I/II 期和 II/III 期)、巴西 (III 期)、南非 (I/II 期) 进行的 4 项临床试验结果显示，ChAdOx1 nCoV-19 在双剂量方案中耐受性良好，除了 T 细胞免疫反应外，还能诱导多功能抗体反应^[36]。III 期试验的初步分析结果显示，疫苗对有症状的 COVID-19 的有效率为 76%，对严重新冠肺炎有效率为 100%，在 65 岁及以上的成年人中，疫苗效力为 85%^[37]。

3.5 Covaxin (印度)

印度 Covaxin 新冠肺炎疫苗为吸附在明矾上的 TLR7/8 激动剂分子配制的全病毒灭活苗^[38]。II 期临床试验显示，3 μ g 和 6 μ g 组局部和全身不良反应比例分别为 20.0% 和 21.1%，未出现严重不良事件^[39]。Covaxin 疫苗的第三阶段中期临床试验效果显示，在第二次注射后，该疫苗在预防新冠方面的有效率为 80.6%^[40]。国家病毒学研究所的分析表明 Covaxin 疫苗诱导的抗体可以中和英国变异株和其他异源株^[41]。

3.6 Sputnik V (俄罗斯)

俄罗斯 Sputnik V 疫苗使用异源重组腺病毒方法，使用腺病毒 26 (Ad26) 和腺病毒 5 (Ad5) 作为表达 SARS-CoV-2 S 蛋白的载体^[42]。I/II 期临床试验表明该疫苗耐受性良好，在 100% 的健康参与者中诱导了强烈的体液和细胞免疫反应^[43]。III 期临床试验结果显示，疫苗有效率为 91.6%，严重临床病例保护率为 100%。未出现与疫苗相关的严重不良事件和死亡案例^[44]。此外，有研究发现 Sputnik V 疫苗能够在 60 岁以上的参与者中诱导抗体中和反应^[44]。

4 当前疫苗面临的挑战

传统疫苗研发通常需要长达 15 年的时间，但现在在将时间缩短至 2 年或更短，新冠疫苗上市使用后将面临许多新的挑战。

4.1 接种群体

目前疫苗接种对象主要为 18–59 周岁成年人以及 60 岁以上身体基础状况较好的老年人^[26, 28]，针对儿童、青少年和有基础疾病人群疫苗有效性的研究报道相对较少。目前全球有多款疫苗在进行 18 岁以下人群的临床试验，北京生物制品研究所的新冠灭活疫苗 BBIBP-CorV 在 3–17 岁人群中进行的 I/II 期结果显示，接种两剂灭活疫苗后产生强烈的免疫反应，各免疫组血清阳转率均达到 100%^[45]。一项针对慢性肝病患者的 IV 期临床试验正在香港展开，其目的是比较该人群接种 BNT162b2、CoronaVac、ChAdOx1 nCoV-19 疫苗 3 种不同平台疫苗后的抗体反应^[46]。

国内正在尝试多条路线，为研制更安全的疫苗而努力。提高安全有效的授权疫苗免疫人群的比例仍然是最大限度减少新变种出现和结束新冠肺炎大流行的关键战略。

4.2 安全性和有效性

通过联合阶段加快疫苗开发，涉及在较小样本群体中进行实验，小概率的副作用可能无法发现，但随着疫苗的大规模接种，疫苗的各种不良反应逐渐浮出水面。FDA 发布公告，mRNA-1273 和 BNT162b2 疫苗接种后可能出现心肌炎、心包炎等罕见副作用，尤其是在第二剂疫苗接种后出现机率更大^[47]。Ad26.COV2.S 疫苗接种后出现格林-巴利综合征 (GBS) 的风险增加，该病使患者神经系统受损，导致肌肉无力甚至瘫痪^[48]。此外，有报道指出 Ad26.COV2.S 疫苗和 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗接种后可能会导致接种者出现严重的血栓症状^[49–50]。国内批准上市的多款疫苗未出现疫苗相关严重不良事件的报道^[8, 13, 18]，多为注射部位疼痛红肿、疲劳、发热等轻微不良反应。

已上市疫苗的安全性和有效性仍需长期持续的监测，尤其是在未来对 18 岁以下未成年人群体的监测。就目前已发表临床研究结果的新冠疫苗的效力与安全性比较，mRNA 疫苗和病毒载体疫苗保护效力较好，但是安全性欠佳；蛋白疫苗和灭活疫苗则相反^[13, 22, 48–49]。从理论上来说，序贯免疫通过在

不同时间免疫不同的抗原、载体类型、递送途径、剂量或者佐剂, 可以提高抗体亲和力的成熟, 增加免疫应答的广度^[51], 实现不同疫苗的优势互补。在俄罗斯开展的一项基于 rAd26 和 rAd5 载体的新冠肺炎疫苗序贯免疫的研究显示, 此接种方案诱导了强烈的免疫应答, 对有症状的新冠肺炎有效率为 91.6%^[44, 52]。关于 ChAdOx1 nCoV-19 和 mRNA-1273 序贯免疫的研究也表明, 与同源 ChAdOx1 nCoV-19 加强免疫相比, 序贯免疫对 SARS-CoV-2 的野生型和 B.1.351 变异株的血清中和效价增加^[53]。国内的一项临床研究结果表明, 接种两剂 CoronaVac 灭活疫苗后, 再接种一剂 Ad5-nCoV 疫苗作为加强, 14 d 后抗体水平升高约 78 倍^[54]。

4.3 变异株的频繁出现

虽然新冠疫苗接种工作在世界范围内正在进行, 但该病毒变异株仍在不断出现和传播。继 Alpha (B.1.1.7) 和 Beta (B.1.351) 变异株之后, 更具传染性的 Delta (B.1.617.2) 变异株目前多个国家和地区流行。从 7 月 20 号到目前为止, 国内感染 Delta 毒株的病例不断上升。Delta 变异株 S 序列的 N-末端结构域 (NTD) 和 RBD (L452R 和 T478K) 上存在突变, 这使得该毒株具有传播速度快、传播范围广、体内复制快、症状不典型、转阴时间长等特点, 目前已成为全球新冠大流行的主要病毒株^[55]。L452R 可能通过诱导结合域的结构变化来促进 S 蛋白和血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 结合, 从而削弱抗体的中和作用^[56]。Delta 变异株所特有的 T478K 突变可导致某些抗体谱系中和能力丧失, 与免疫逃避密切相关^[57]。研究表明, BNT162b2 疫苗对 Delta、Alpha 和 Beta 变种的疫苗效力分别约为 88%、93% 和 75.0%^[56, 58]。mRNA-1273 疫苗对 Gamma 和 Delta 变异株保护效力为 95.5% 和 86.7%^[59]。ChAdOx1 nCoV-19 疫苗对 Delta 和 Alpha 的有效率为 66% 和 70.4%^[60-61]。

Omicron (B.1.1.529) 变异株于 2021 年 11 月 26 日被 WHO 指定为值得关注变种 (VOC)^[62]。Omicron 包含许多其他 VOC 中已报道的突变, 其中仅 S 蛋白就包含至少 32 个突变, 而具有高度传染性的 Delta 变异株中只有 16 个突变^[63]。关于 Omicron

变异株的进化模式, 目前有以下几种说法: (1) 由 COVID-19 慢性感染患者之间的潜在循环引起, (2) 病毒在缺少监测的人群中完成传播和进化, (3) 在非人类物种中进化而来^[64]。关于 Omicron 变异株的来源、传播效力和致死性等问题, 以及高度突变对宿主免疫调控的影响、现有疫苗的免疫保护效率等临床数据仍需继续研究。

5 展望

当前一代疫苗对 Delta 变异株仍有一定的保护效果^[56, 60], 而目前还没有关于针对 Omicron 变异株的疫苗有效性完整数据。Delta 变异株相关疫情发展表明突破性感染病例的出现是无法避免的。随着新冠肺炎大流行的持续, 必须要密切监测新突变或突变组合对病毒传播、发病机制以及疫苗和治疗效果的影响。目前全球尚无针对变异株的疫苗。S 蛋白的快速变异导致中和抗体的结合能力下降, 疫苗接种后抗体水平随时间逐渐下降^[65]。有研究表明, 感染新冠肺炎后 7 个月的康复患者体内的中和抗体水平下降, 但 T 淋巴细胞免疫持续存在^[66]。对 SARS-CoV 的研究显示, 与抗体反应相比, SARS-CoV 特异性 T 细胞对病毒的反应可以维持更长时间^[67]。因此研制新一代新冠病毒疫苗时可将 T 细胞免疫保护作用纳入考虑。细胞毒性 T 细胞可以通过杀死病毒感染的细胞来清除感染^[68], 靶向 SARS-CoV-2 病毒蛋白的特异性 T 细胞免疫在新冠预防和病毒清除中发挥着重要作用^[69], 目前已有研究团队筛选出 H2-D^b/N₂₁₉₋₂₂₇ 等 N 蛋白来源的 T 细胞表位, 可诱导强烈的 CD8⁺T 细胞反应, 这为基于高度保守的 T 细胞抗原表位的“通用性”多肽疫苗开发奠定了基础^[70-71]。体液免疫和细胞免疫反应之间的平衡对于预防新冠肺炎和避免疫苗增强型疾病至关重要。目前已上市的部分疫苗在诱导中和抗体的同时也可以诱导 CD4⁺ 或 CD8⁺T 细胞应答^[21, 25, 27], 但是存在中和抗体的情况下, 细胞免疫反应的持续性是否能够防止 SARS-CoV-2 再次感染或降低感染的严重程度尚未可知, 仍需要进一步探索。

随着新冠病毒的不断变异, 疫苗接种比以往任何时候都更加重要。即使现在越来越多的数据表明疫苗不能完全防感染, 但是疫苗可以防重症, 在

面对越来越多的新冠变异毒株,仍然需要疫苗的保护^[72]。全球抗疫工作正稳步推进,多个国家和地区政府出台关于推进疫苗接种工作的政策,全球疫苗接种已进入加速阶段。疫苗联盟(GAVI)等国际组织进行合作,以确保获得足够的疫苗研发资金,保证公平疫苗分配供应。相信在科学的指导下,人类终将战胜新冠病毒的挑战和威胁。

参考文献

- [1] Chen NS, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [2] Han S. Clinical vaccine development [J]. *Clin Exp Vaccine Res*, 2015, 4 (1): 46-53.
- [3] Sharma O, Sultan AA, Ding H, et al. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11 : 585354.
- [4] Stern PL. Key steps in vaccine development [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020, 125 (1): 17-27.
- [5] Di Pasquale A, Bonanni P, Garçon N, et al. Vaccine safety evaluation : practical aspects in assessing benefits and risks [J]. *Vaccine*, 2016, 34 (52): 6672-6680.
- [6] Wang H, Zhang YT, Huang BY, et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2 [J]. *Cell*, 2020, 182 (3): 713-721. e9.
- [7] Xia SL, Zhang YT, Wang YX, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21 (1): 39-51.
- [8] Kaabi NA, Zhang YT, Xia SL, et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults : a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 326 (1): 35-45.
- [9] 国药网. 环球时报 : 重磅! 中国宣布附条件批准首支新冠疫苗注册申请 [EB/OL]. (2020-12-31) [2021-05-01]. <http://www.sinopharm.com/s/1223-4126-38895.html>.
National Medicine Network. Global times : heavy ! China announces conditional approval of the first application for registration of COVID-19 vaccine [EB/OL]. (2020-12-31) [2021-05-01]. <http://www.sinopharm.com/s/1223-4126-38895.html>.
- [10] Xia SL, Duan K, Zhang YT, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes : interim analysis of 2 randomized clinical trials [J]. *JAMA*, 2020, 324 (10): 951-960.
- [11] 国药网. 双响! 国药集团中国生物武汉生物制品研究所新冠灭活疫苗上市 [EB/OL]. (2021-02-27) [2021-05-01]. <http://www.sinopharm.com/s/1223-4126-39017.html>.
National Medicine Network. Double ring! sinopharmaceutical group China biological wuhan institute of biological products COVID-19 inactivated vaccine on the market [EB/OL]. (2021-02-27) [2021-05-01]. <http://www.sinopharm.com/s/1223-4126-39017.html>.
- [12] Gao Q, Bao LL, Mao HY, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2 [J]. *Science*, 2020, 369 (6499): 77-81.
- [13] Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21 (2): 181-192.
- [14] Wu ZW, Hu YL, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21 (6): 803-812.
- [15] SINOVA 科兴. 智利卫生部发布科兴新冠疫苗克尔来福*真实世界使用效果评价研究结果 [EB/OL]. (2021-04-19) [2021-05-01]. <http://www.sinovac.com.cn/news/shownews.php?id=1205>.
SINOVA. The Ministry of health of Chile has released the results of a study on the evaluation of the real-world use effect of sinovac vaccine [EB/OL]. (2021-04-19) [2021-05-01]. <http://www.sinovac.com.cn/news/shownews.php?id=1205>.
- [16] Wu SP, Zhong GX, Zhang J, et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 4081.
- [17] Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine : a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10240):

- 1845-1854.
- [18] Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J] . Lancet, 2020, 396 (10249) : 479-488.
- [19] Halperin SA, Ye L, MacKinnon-Cameron D, et al. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older : an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [J] . Lancet, 2021, S0140-6736 (21) 02753-7.
- [20] An YL, Li SH, Jin XY, et al. A tandem-repeat dimeric RBD protein-based COVID-19 vaccine ZF2001 protects mice and nonhuman primates [J] . bioRxiv, 2021. DOI : 10. 1101/2021. 03. 11. 434928.
- [21] Yang SL, Li Y, Dai LP, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF₂₀₀₁) against COVID-19 in adults : two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials [J] . Lancet Infect Dis, 2021, 21 (8) : 1107-1119.
- [22] ZFSW. 重组新冠疫苗对奥密克戎变异株依然有效 [EB/OL] . (2021-12-13) [2021-12-22] . <http://www.zflongkema.com/news/qyyw/2021-12-13/273.html>.
- ZFSW. Recombinant COVID-19 vaccine is still effective against Omicron mutant strain [EB/OL] . (2021-12-13) [2021-12-22] . <http://www.zflongkema.com/news/qyyw/2021-12-13/273.html>.
- [23] Huang BY, Dai LP, Wang H, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 VOC 501Y. V2 by human antisera elicited by both inactivated BBIBP-CorV and recombinant dimeric RBD ZF2001 vaccines [J] . bioRxiv, 2021. DOI : 10. 1101/2021. 02. 01. 429069.
- [24] Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based covid-19 vaccine candidates [J] . N Engl J Med, 2020, 383 (25) : 2439-2450.
- [25] Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans [J] . medRxiv, 2020. DOI : 10. 1101/2020. 12. 09. 20245175.
- [26] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine [J] . N Engl J Med, 2020, 383 (27) : 2603-2615.
- [27] Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report [J] . N Engl J Med, 2020, 383 (20) : 1920-1931.
- [28] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine [J] . N Engl J Med, 2021, 384 (5) : 403-416.
- [29] Moderna. Moderna highlights publication of antibody persistence data of its COVID-19 vaccine out to 6 months in the New England Journal of Medicine [EB/OL] . (2021-04-07) [2021-05-01] . <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-it-has-shipped-variant-specific-vaccine>.
- [30] Moderna. Moderna announces it has shipped variant-specific vaccine candidate, mRNA-1273. 351, to NIH for clinical study [EB/OL] . (2021-02-24) [2021-05-01] . <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-it-has-shipped-variant-specific-vaccine>.
- [31] Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques [J] . Nature, 2020, 586 (7830) : 583-588.
- [32] Stephenson KE, le Gars M, Sadoff J, et al. Immunogenicity of the Ad26. COV2. S vaccine for COVID-19 [J] . JAMA, 2021, 325 (15) : 1535-1544.
- [33] Sadoff J, le Gars M, Shukarev G, et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26. COV2. S COVID-19 vaccine [J] . N Engl J Med, 2021, 384 (19) : 1824-1835.
- [34] Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26. COV2. S vaccine against COVID-19 [J] . N Engl J Med, 2021, 384 (23) : 2187-2201.
- [35] van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques [J] . Nature, 2020, 586 (7830) : 578-582.
- [36] Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial [J] . Nat Med, 2021, 27 (2) : 270-278.
- [37] University of Oxford. AstraZeneca publish primary analysis from US trial of coronavirus vaccine [EB/OL] . (2021-03-25) [2021-05-01] . <https://www.research.ox.ac.uk/Article/2021-03-25->

- astrazeneca-publish-primary-analysis-from-us-trial-of-coronavirus-vaccine.
- [38] Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design : the Janus face of immune enhancement [J] . Nat Rev Immunol, 2020, 20 (6) : 347-348.
- [39] Ella R, Reddy S, Jogdand H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152 : interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial [J] . Lancet Infect Dis, 2021, 21 (7) : 950-961.
- [40] Bharat Biotech. Bharat Biotech announces phase 3 results of COVAXIN® : India's first COVID-19 vaccine demonstrates interim clinical efficacy of 81% [EB/OL] . (2021-03-03) [2021-05-01] . <https://science.thewire.in/the-sciences/covaxin-interim-phase-3-trials-81-effective-bharat-biotech/>.
- [41] Sapkal GN, Yadav PD, Ella R, et al. Neutralization of UK-variant VUI-202012/01 with COVAXIN vaccinated human serum [J] . bioRxiv, 2021. DOI : 10.1101/2021.01.26.426986.
- [42] Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective [J] . Lancet, 2021, 397 (10275) : 642-643.
- [43] Balakrishnan VS. The arrival of sputnik V [J] . Lancet Infect Dis, 2020, 20 (10) : 1128.
- [44] Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine : an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia [J] . Lancet, 2021, 397 (10275) : 671-681.
- [45] Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years : a randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial [J] . Lancet Infect Dis, 2021, S1473-S3099 (21) 00462-X.
- [46] Clinical Trials. gov. Antibody response to COVID-19 vaccines in liver disease patients [EB/OL] . (2021-03-01) [2021-07-18] . <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04775069>.
- [47] Food and drug administration (fda) . Coronavirus (COVID-19) update : June 25, 2021 [EB/OL] . (2021-06-25) [2021-07-18] . <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-june-25-2021>.
- [48] Food and drug administration (fda) . Coronavirus (COVID-19) update : July 13, 2021 [EB/OL] . (2021-07-13) [2021-07-18] . <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-july-13-2021>.
- [49] Food and drug administration (fda) . Coronavirus (COVID-19) Update : December 14, 2021 [EB/OL] . (2021-12-14) [2021-12-22] . <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-december-14-2021>.
- [50] Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination [J] . N Engl J Med, 2021, 384 (22) : 2092-2101.
- [51] Excler JL, Kim JH. Novel prime-boost vaccine strategies against HIV-1 [J] . Expert Rev Vaccines, 2019, 18 (8) : 765-779.
- [52] Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations : two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia [J] . Lancet, 2020, 396 (10255) : 887-897.
- [53] Normark J, Vikström L, Gwon YD, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 vaccination [J] . N Engl J Med, 2021, 385 (11) : 1049-1051.
- [54] Li JX, Hou LH, Guo XL, et al. Heterologous prime-boost immunization with CoronaVac and convidecia [J] . medRxiv, 2021, DOI : 10.1101/2021.09.03.21263062.
- [55] Cherian S, Potdar V, Jadhav S, et al. SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India [J] . Microorganisms, 2021, 9 (7) : 1542.
- [56] Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B. 1. 617. 2 (Delta) variant [J] . N Engl J Med, 2021, 385 (7) : 585-594.
- [57] Muecksch F, Weisblum Y, Barnes CO, et al. Development of potency, breadth and resilience to viral escape mutations in SARS-CoV-2 neutralizing antibodies [J] . bioRxiv, 2021, DOI : 10.1101/2021.03.07.434227.
- [58] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, et al. Effectiveness of the BNT162b2 COVID-19 vaccine against the B. 1. 1. 7 and B. 1. 351 variants [J] . N Engl J Med, 2021, 385 (2) : 187-189.
- [59] Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B. 1. 1. 7 and B. 1. 351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar [J] . Nat Med, 2021, 27 (9) : 1614-1621.

- [60] Callaway E. Delta coronavirus variant : scientists brace for impact [J] . Nature, 2021, 595 (7865) : 17-18.
- [61] Emary KRW, Golubechik T, Aley PK, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B. 1. 1. 7) : an exploratory analysis of a randomised controlled trial [J] . Lancet, 2021, 397 (10282) : 1351-1362.
- [62] World Health Organization. Classification of Omicron (B. 1. 1. 529) : SARS-CoV-2 variant of concern. [EB/OL] . (2021-11-26) [2021-12-18] . [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern).
- [63] Gao SJ, Guo HT, Luo GX. *Omicron variant* (B. 1. 1. 529) of SARS-CoV-2, a global urgent public health alert ! [J] . J Med Virol, 2021. DOI : 10. 1002/jmv. 27491.
- [64] Kupferschmidt K. Where did ‘weird’ *Omicron* come from? [J] . Science, 2021, 374 (6572) : 1179.
- [65] Souza WM, Amorim MR, Sesti-Costa R, et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P. 1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine : an immunological study [J] . Lancet Microbe, 2021, 2 (10) : e527-e535.
- [66] Chen J, Liu XM, Zhang XY, et al. Decline in neutralising antibody responses, but sustained T-cell immunity, in COVID-19 patients at 7 months post-infection [J] . Clin Transl Immunology, 2021, 10 (7) : e1319.
- [67] Ho MS, Chen WJ, Chen HY, et al. Neutralizing antibody response and SARS severity [J] . Emerg Infect Dis, 2005, 11 (11) : 1730-1737.
- [68] Li CK, Wu H, Yan H, et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans [J] . J Immunol, 2008, 181 (8) : 5490-5500.
- [69] Diao B, Wang CH, Tan YJ, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J] . Front Immunol, 2020, 11 : 827.
- [70] Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity [J] . Cell, 2021, 184 (9) : 2372-2383. e9.
- [71] Joag V, Wijeyesinghe S, Stolley JM, et al. Cutting edge : mouse SARS-CoV-2 epitope reveals infection and vaccine-elicited CD8 T cell responses [J] . J Immunol, 2021, 206 (5) : 931-935.
- [72] Farinholt T, Doddapaneni H, Qin X, et al. Transmission event of SARS-CoV-2 delta variant reveals multiple vaccine breakthrough infections [J] . BMC Med, 2021, 19 (1) : 255.

(责任编辑 张婷婷)