



2019新型冠状病毒疫苗研究进展及展望

桓瑜¹, 毕玉海^{1,2*}

1. 中国科学院大学, 北京 100049;

2. 中国科学院流感研究与预警中心, 中国科学院微生物研究所, 病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101

* 联系人, E-mail: Beeyh@im.ac.cn

收稿日期: 2020-12-16; 接受日期: 2021-04-03; 网络版发表日期: 2021-05-17

北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金(批准号: L192007)、国家自然科学基金(批准号: 32041010, 31822055)、中国科学院战略性先导科技专项(批准号: XDB29010102)和国家病原微生物资源库项目资助

摘要 新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)正在全球大流行, 疫苗研发工作也在积极推进. 截至2021年3月2日, 全球正在研制的新型冠状病毒疫苗共有258种, 疫苗种类囊括灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、病毒载体疫苗、DNA疫苗、RNA疫苗和病毒样颗粒, 有76种疫苗已进入临床试验阶段. 疫苗的安全性和有效性是两个最重要的指标, 临床试验结束后将获取疫苗的这些关键指标, 安全且有效的疫苗上市指日可待. 本文对目前进入临床试验的疫苗类型、构建策略、优缺点、最新进展进行比较分析, 同时针对新冠疫苗研制和免疫策略进行了探讨.

关键词 2019新型冠状病毒, 2019新冠肺炎, 疫苗

目前, 由2019新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV; 或severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2; 或human coronavirus 2019, HCoV-19)引起的新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)已造成全球大流行. 这一疫情的蔓延严重威胁着全人类的生命健康, 影响了世界各国及地区的经济和社会稳定, 也使公共卫生系统面临严峻挑战. 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)公布的数据, 截至2021年3月3日, 全球223个国家和地区累积确诊病例达114140104例, 其中死亡病例2535520例(<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>). 疫苗是新冠疫情防控的关键, 现在多种疫苗的研发及临床试验进展迅速, 已

有多款疫苗上市. 本文将从各类疫苗特点、国内外新型冠状病毒疫苗研究现状、各类疫苗已有成功经验等方面进行综述, 并对未来新型冠状病毒疫苗发展做出展望.

1 2019新型冠状病毒

SARS-CoV-2是一种以单链正义RNA作为遗传物质, 可以感染人的 β -冠状病毒^[1]. 目前已知7种冠状病毒可以感染人^[2], 其他6种分别是属于 α -冠状病毒的HCoV-229E, HCoV-NL63; 属于 β -冠状病毒的HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV和MERS-CoV. 其中SARS-CoV, MERS-CoV和SARS-CoV-2能引起较严重

引用格式: 桓瑜, 毕玉海. 2019新型冠状病毒疫苗研究进展及展望. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 237–248

Huan Y, Bi Y H. Research progress and prospect of vaccines for the coronavirus disease 2019 (COVID-19) (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 237–248, doi: 10.1360/SSV-2021-0082

的疾病, 而其余4种通常只引起轻微的呼吸道症状^[3,4].

SARS-CoV-2有4种结构蛋白, 即核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, N)、刺突蛋白(spike protein, S)、膜蛋白(membrane protein, M)和囊膜蛋白(envelope protein, E). 有研究表明, S蛋白和N蛋白都能引起一定水平的T细胞应答^[5], 另外, SARS-CoV-2非结构蛋白的部分保守序列也能在患者体内引起T细胞反应^[6]. 该病毒结合的受体是与SARS-CoV相同的血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme II, ACE2), S蛋白通过S1上的C端受体结合域(receptor binding domain, RBD)与ACE2结合^[7~9], RBD是中和抗体的结合靶点^[10], 因此S蛋白及其RBD也是很多疫苗研发的主要靶点. 在病毒进入细胞的过程中, 宿主的丝氨酸蛋白酶2(TMPRSS2)、组织蛋白酶L和福林蛋白酶也有参与^[11,12]. SARS-CoV-2与SARS-CoV的基因组序列一致性为79%, 与MERS-CoV的序列一致性为50%^[13]. 截至目前, 发现的与SARS-CoV-2基因组相似性最高的是中菊头蝠来源的冠状病毒RaTG13, 相似性为96%^[1]. SARS-CoV-2与穿山甲来源病毒的基因组相似性达85.5%~92.4%^[14]. 在马来菊头蝠中鉴定的冠状病毒RmYN02, 与SARS-CoV-2的基因组同源率为93%, 但二者的ORF1ab基因(~21285 nt)同源率为97.2%. 更重要的是, SARS-CoV-2的S蛋白裂解位点处有4个氨基酸“PRRA”的插入, 这种突变现象首次在 β -冠状病毒中被发现, 而RmYN02有3个氨基酸“PAA”的插入, 所有证据提示SARS-CoV-2起源于多株冠状病毒的自然重组事件^[15]. SARS-CoV和MERS-CoV都导致了患者的高病死率(10%和35%)^[16,17], SARS-CoV-2导致患者的病死率相对于前两者而言较低(约2%, 根据WHO提供数据计算), 但是SARS-CoV-2的传播能力更强.

2 疫苗的分类及当前传染病防控中使用疫苗事例

疫苗可大致分为6大类, 包括灭活疫苗、减毒活疫苗、亚单位疫苗、病毒载体疫苗、核酸疫苗(DNA疫苗和mRNA疫苗)和病毒样颗粒.

2.1 灭活疫苗

通过细胞等培养基培养病毒后, 用物理或化学方法处理病毒, 使其失去感染性但保留免疫原性, 进

一步制成灭活疫苗. 这类疫苗原理简单也较为传统, 通常用鸡胚(流感疫苗和麻疹疫苗)、MDCK细胞(流感疫苗)、VERO细胞(脊髓灰质炎疫苗和狂犬疫苗)和人二倍体细胞(肠道病毒71型疫苗和甲肝疫苗)等培养病毒, 之后用高温、甲醛或 β -丙内酯等方式灭活病毒^[18]. 灭活疫苗生产技术成熟, 生产速度快, 在病毒完全灭活且未受污染的前提下有很高的安全性, 适合免疫力较低下的人群. 另外, 灭活疫苗保持了病毒的完整性, 有利于免疫系统对病毒多种结构成分产生免疫应答. 灭活疫苗缺点在于保护期往往较短, 需要多次注射并配合佐剂使用, 而且在引起T细胞免疫和免疫记忆方面也不够理想. 而且操作新冠等活病毒需要特殊的生物安全设施, 研发和生产人员也面临着一系列生物安全问题.

甲型肝炎灭活疫苗在全球使用广泛, 市面上的甲肝灭活疫苗主要包括葛兰素史克(GSK)的HAVRIX、美国默沙东的VAQTA、赛诺菲巴斯德的AVAXIM等, 国内还使用科兴研制的基于人胚肺二倍体细胞(2BS)培养的TZ84株灭活疫苗(孩尔来福). 孩尔来福分为成人和儿童两种规格, 在1~8岁健康儿童中进行的临床试验表明其免疫原性高, 接种两次后血清转阳率即达到100%^[19]. 狂犬病毒用人胚肺成纤维细胞(MRC-5)培养, 冻干制成一种人二倍体细胞狂犬病疫苗(human diploid cell vaccine, HDCV)用于人的接种免疫, 该疫苗在多次临床研究中显示出良好效果且风险小^[20,21].

2.2 减毒活疫苗

在一定条件下培养或用化学方法处理病毒, 病毒毒力会被弱化, 从而得到毒性较低的疫苗毒株. 通常将强毒株在非宿主细胞中培养或在特定条件下培养(比如降低培养温度等)来诱导产生减毒疫苗株, 也有在自然分离鉴定弱毒毒株的基础上, 进一步驯化获得的安全有效的减毒疫苗株^[22]. 随着分子生物学技术的发展, 利用基因修饰的方法, 将强毒力相关的基因位点突变来构建减毒疫苗毒株成为可能^[23]. 与灭活疫苗不同, 减毒毒株进入宿主体内可以复制产生子代, 因此在体内存在时间较长, 能引起体液和细胞免疫. 通过呼吸道传播的病毒(如流感), 其减毒活疫苗可采用鼻内喷雾的方式接种; 通过消化道传播的病毒(如脊髓灰质炎), 其减毒活疫苗可采用口服的方式, 即通过模仿自然感染有效诱导黏膜免疫发生. 减毒活疫苗存在

的最大隐患就是疫苗毒株的毒力有可能返强, 引起接种者感染发病, 而且减毒活疫苗对于免疫力低下的老人、儿童以及HIV患者等免疫受抑制的人群来说不够安全。

我国自20世纪60年代起使用的口服脊髓灰质炎疫苗糖丸是一种减毒活疫苗, 对控制和消灭国内脊髓灰质炎做出极大的贡献。糖丸口服经消化道能诱导黏膜免疫产生分泌型IgA(secretory immunoglobulin A, SIgA), 还能在体内引起持续免疫。黄热病疫苗是由Max Theiler发现的弱神经毒性的YFV-17D毒株制成, 接种一次即可产生中和抗体和T细胞应答, 全球已有超过5.4亿人接种^[24]。麻疹减毒活疫苗在国外使用最多的毒株是Moraten株和Schwarz株, 两种疫苗株的安全性和抗体转阳率都较为可观^[25], 国内也有几种麻疹减毒株, 如沪191, 为阻止国内麻疹传播作出了重要贡献。

2.3 亚单位疫苗

亚单位疫苗由病毒的某部分蛋白制成, 不是完整的病毒颗粒, 注射进体内后只能诱导机体产生针对所免疫蛋白的抗体和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)应答^[26]。亚单位疫苗所需的组分蛋白可以从病原体中分离、纯化获取。通常情况下, 利用非致病性细菌、酵母或昆虫细胞等表达系统, 对编码目的蛋白的基因进行修饰并进行目的蛋白的表达纯化, 进而获得亚单位疫苗蛋白组分^[27]。这些蛋白组分不含毒性相关的基因, 安全性有保障, 且保留了免疫原性。为了增强免疫原性, 亚单位疫苗经常采用多聚体的形式, 但是聚合数量不宜过多, 否则会降低蛋白的稳定性, 一般设计为二聚体和三聚体。另外, 对于病毒表位的选择也要谨慎, 尽量避免选择可能诱导无中和活性及低中和活性抗体产生的抗原, 降低抗体依赖增强(antibody-dependent enhancement, ADE)效应产生的风险^[28]。

乙肝疫苗是如今普遍使用的一种亚单位疫苗, 该疫苗的生产过程是将乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)中编码S蛋白的基因重组到酵母菌或哺乳动物细胞中, 再收集培养液中表达的HBsAg蛋白^[27]。该疫苗在我国的接种对象主要是新生儿及儿童。葛兰素史克的带状疱疹重组E蛋白亚单位疫苗Shingrix已在全球多个国家批准上市, 适用于50岁以上的人群, 临床试验有效性约为97%, 且比之前市面上广泛使用的由美国

默沙东研发的带状疱疹减毒活疫苗Zostavax更加安全^[29]。兽用猪圆环病毒2型亚单位疫苗由杆状病毒-昆虫细胞表达系统产生Cap蛋白, 再经纯化制成, 在猪群中能产生有效的保护作用^[30]。

2.4 病毒载体疫苗

以弱致病性或非致病性病毒为载体, 整合某种强致病性病毒的抗原基因到载体的基因组中, 使重组的病毒能在体内表达强致病性病毒的抗原蛋白, 诱导机体产生免疫应答。常用的病毒载体有腺病毒、腺相关病毒、慢病毒、疱疹病毒、流感病毒、麻疹病毒等^[31]。如果使用毒力较强的载体, 需要将毒力相关基因完全或部分敲除。由于预存免疫等因素的存在, 重复使用病毒载体疫苗可能会导致免疫效果变差。人体在初次接种载体疫苗后产生抗体, 或者可能在接种之前已经接触过作为载体的病毒, 体内有抗体存在, 再次接种疫苗时载体病毒可能被直接中和, 甚至会使人产生免疫耐受。因此可以考虑使用一些动物病毒载体或引起较低免疫应答的病毒载体来保证疫苗效果。病毒载体疫苗普遍使用肌肉注射的方法接种, 因此在诱导黏膜免疫方面稍显逊色, 这对预防通过消化道或呼吸道传播的一些疾病也许不是最佳策略。

美国默沙东研发了以水泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)为载体, 表达埃博拉病毒GP蛋白的重组埃博拉VSV载体疫苗^[32], 该疫苗已于2019年分别获得欧盟委员会和美国食品药品监督管理局批准。此外, 在欧美地区投放于野外的兽用口服狂犬病疫苗RABORAL也是一种病毒载体疫苗, 以痘苗病毒为载体, 其在防控狂犬病方面已见成效^[33]。

2.5 核酸疫苗

核酸疫苗包括DNA和mRNA疫苗。DNA疫苗是携带病毒抗原基因的质粒, 质粒包含真核细胞强启动子和抗原基因。DNA疫苗通常用肌肉注射、基因枪等方法接种到人体内, 用量只有几微克, 但是能在体内引起包括CTL应答在内的持久免疫应答^[34]。其中一方面原因是DNA持续复制表达抗原蛋白, 另一方面是因为质粒本身能起到佐剂的作用。DNA性质稳定, 在储存运输方面也有较大优势。但是质粒需要进入细胞核进行复制和转录, 一旦整合到人体基因组则有诱发肿瘤的风险。

mRNA疫苗是由体外合成产生的mRNA经脂质体等纳米颗粒包裹后制成的。mRNA疫苗分为非复制型和自我扩增型两种,非复制型mRNA疫苗只携带抗原编码基因和两端的非翻译区,自我扩增型mRNA疫苗骨架一般来源于正链RNA病毒,通过把原病毒结构蛋白基因替换为目的抗原基因来制备^[35]。mRNA疫苗不进入细胞核,不会使接种者基因发生插入性突变,免疫后会被细胞降解,比DNA疫苗潜在风险小。mRNA稳定性差,可通过优化mRNA结构,如掺入修饰过的核苷酸、加上5'端帽子和3'端poly A等方式来延长mRNA在体内存在的时间。另外,使用可复制的mRNA可以减少疫苗剂量,进一步提高安全性^[35]。

除了此次新冠病毒相关mRNA疫苗,已投入使用的核酸疫苗较少且全部属于兽用DNA疫苗。全世界首个获批的DNA疫苗是用于马的西尼罗病毒疫苗^[36],我国禽流感H5亚型DNA疫苗于2018年获得国家一类新药证书,这是我国首个获批的DNA疫苗产品(http://www.moa.gov.cn/gk/tzgg_1/gg/201805/t20180529_6145524.htm)。

2.6 病毒样颗粒

病毒样颗粒(virus-like particle, VLP)由病毒蛋白自我包装形成,具有和完整病毒一样或类似的外部结构,但不含遗传物质^[37]。病毒样颗粒极大地保留了病毒的免疫原性,还不会在体内复制并引起感染,这一点优于减毒活疫苗。另外,病毒样颗粒不需要佐剂,能比单独的亚单位疫苗更有效地激发免疫应答^[37]。

人乳头瘤状病毒(human papilloma virus, HPV)的结构蛋白L1能自发形成五聚体并进一步形成病毒样颗粒,利用这一特点研制的HPV病毒样颗粒疫苗已经上市,包括葛兰素史克生产的二价疫苗Cervarix和美国默沙东生产的四价疫苗Gardasil、九价疫苗GAR-DASIL 9。上述三种疫苗已被证实具有长期的免疫原性和安全性,在预防HPV感染和发病方面均效果好^[38-41]。

3 当前新冠疫苗研究进展

根据世界卫生组织的统计数据,截至2021年3月2日,全球共有258种疫苗正在研制,其中76种处于临床试验阶段(<https://www.who.int/publications/m/item/>

[draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines](#))。各临床试验阶段疫苗汇总见表1~表3。

3.1 灭活疫苗

北京科兴中维生物技术有限公司、武汉生物制品研究所、北京生物制品研究所的3种疫苗正在南美等地区进行III期临床试验。北京生物制品研究所的灭活疫苗在动物实验和I/II期临床试验中都表现出良好的安全性和免疫原性^[42,43],此前公布的III期试验中和抗体转阳率为99.52%,保护率为79.34%(<https://world.huanqiu.com/article/41JrcburUyV>),该疫苗已于2020年12月30日在国内获批附条件上市(<https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20201231193329157.html>)。武汉生物制品研究所的灭活疫苗也于2021年2月25日在我国正式附条件上市(<https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210225184306142.html>)。科兴与中国医学科学院合作研发的灭活疫苗克尔来福(CoronaVac)已证明能在大鼠、小鼠和非人灵长类动物中诱导SARS-CoV-2特异性中和抗体的产生,且能与10个SARS-CoV-2毒株发生交叉反应^[44]。该疫苗经3次免疫接种后,产生的抗体应答在恒河猴体内起到不同程度的保护作用,且未发现ADE效应^[44]。克尔来福疫苗的I/II期临床试验招募对象是18~59岁健康成年人,按照不同接种剂量(3 μg或6 μg)和不同接种时间间隔(14天或28天)进行分组,接种两剂疫苗。II期临床试验结果显示,第二剂接种完成14天后(间隔14天接种组),3 μg组和6 μg组的血清转阳率分别为92%和98%;第二剂接种完成28天后(间隔28天接种组),3 μg组和6 μg组的血清转阳率分别为97%和100%^[45]。但是随着剂量增长,不良反应发生率也在提高,需要综合考虑安全性、免疫原性和生产能力。据悉克尔来福在土耳其的III期临床试验有效率达到91.25%(<https://world.huanqiu.com/article/41Fp2OrJ0zv>),该疫苗已于2021年2月5日在国内获批附条件上市(<https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210206154636109.html>)。国内上述3种灭活疫苗在前期临床试验中均无严重不良反应发生,疫苗的安全性和有效性都达到了预期要求。我国已加入了由WHO等相关组织发起的“新冠肺炎疫苗实施计划”(COVAX),WHO已于2021年1月开始对科兴与国药集团提交的灭活疫苗相关材料进行紧急使用授权审核。此外,由哈萨克斯坦生物安全问题研究所研发的灭

表 1 全球进入临床III期及临床IV期试验的新冠疫苗接种

Table 1 SARS-CoV-2 vaccines in clinical phase III and clinical phase IV trials

疫苗类型	疫苗描述	研发机构	接种途径	接种次数	接种间隔
灭活疫苗	灭活疫苗 ^{a)}	北京科兴	肌肉注射	2	14天
	灭活疫苗(Vero细胞) ^{a)}	国药集团/武汉生物制品研究所	肌肉注射	2	21天
	灭活疫苗(Vero细胞) ^{a)}	国药集团/北京生物制品研究所	肌肉注射	2	21天
	全病毒灭活疫苗(BBV152)	印度Bharat Biotech	肌肉注射	2	14天
	灭活疫苗(Vero细胞)	中国医学科学院	肌肉注射	2	28天
	灭活疫苗	哈萨克斯坦生物安全问题研究所	肌肉注射	2	21天
病毒载体疫苗	黑猩猩腺病毒载体疫苗 ^{b)}	阿斯利康/牛津大学	肌肉注射	1或2	28天
	Ad5载体疫苗 ^{a)}	康希诺/中国人民解放军军事医学科学院	肌肉注射	1	
	Ad26及Ad5载体疫苗	俄罗斯Gamaleya Research Institute	肌肉注射	2	21天
	Ad26载体S蛋白疫苗 ^{b)}	美国强生	肌肉注射	1或2	56天
亚单位疫苗	全长重组SARS-CoV-2糖蛋白纳米颗粒疫苗	美国Novavax	肌肉注射	2	21天
	重组新冠病毒疫苗(CHO细胞) ^{a)}	安徽智飞/中国科学院微生物研究所	肌肉注射	2或3	28天
DNA疫苗	DNA疫苗	印度Zydus Cadila	皮内注射	3	28天
RNA疫苗	mRNA-1273	美国Moderna/NIAID	肌肉注射	2	28天
	BNT162 ^{b)}	辉瑞/BioNTech/复星医药	肌肉注射	2	21天
	RNA疫苗	德国CureVac	肌肉注射	2	28天

a) 已在国内附条件上市的新冠疫苗; b) 已获世界卫生组织(WHO)紧急使用认证的新冠疫苗

表 2 全球进入临床 II 期及临床 II/III 期试验的新冠疫苗接种

Table 2 SARS-CoV-2 vaccines in clinical phase II and clinical phase II/III trials

疫苗类型	疫苗描述	研发机构	接种途径	接种次数	接种间隔
灭活疫苗	灭活疫苗(Vero细胞)	北京民海生物科技有限公司	肌肉注射	1, 2或3	待定
病毒载体疫苗	DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 (流感病毒载体RBD疫苗)	北京万泰/厦门大学/香港大学	鼻内喷雾	1	
亚单位疫苗	多聚S1-RBD	美国COVAXX	肌肉注射	2	28天
	RBD化学结合破伤风类毒素	Instituto Finlay de Vacunas	肌肉注射	2	28天
	天然三聚体亚单位S蛋白疫苗	成都三叶草/英国GSK/美国Dynavax	肌肉注射	2	21天
	杆状病毒介导Sf9细胞表达RBD	四川大学华西医院	肌肉注射	2	28天
	MVC-COV1901	台湾高端疫苗/美国Dynavax/NIAID	肌肉注射	2	28天
DNA疫苗	AG0301-COVID19	日本AnGes/Takara Bio/大阪大学	肌肉注射	2	14天
	INO-4800	美国Inovio	皮内注射	2	28天
RNA疫苗	ARCT-021	美国Arcturus	肌肉注射	待定	待定
病毒样颗粒	冠状病毒样颗粒	加拿大Medicago	肌肉注射	2	21天

活疫苗和印度Bharat Biotech研发的灭活疫苗已进入临床III期。

3.2 减毒活疫苗

目前在研的SARS-CoV-2减毒活疫苗较少, 其中包

括开发过登革病毒减毒活疫苗的美国Codagenix公司和印度血清研究所共同研制的减毒活疫苗CDX-005。该减毒活疫苗通过Codagenix公司开发的密码子去优化软件平台(Synthetic Attenuated Virus Engineering)构建, 在不改变氨基酸的前提下编辑病毒密码子, 降低病

表 3 全球进入临床 I 期及临床 I /II 期试验的新冠疫苗

Table 3 SARS-CoV-2 vaccines in clinical phase I and clinical phase I/II trials

疫苗类型	疫苗描述	研发机构	接种途径	接种次数	接种间隔
灭活疫苗	VLA2001	法国Valneva	肌肉注射	2	21天
	ERUCOV-VAC	Erciyes University	肌肉注射	2	21天
	灭活疫苗	伊朗Shifa Pharmed	肌肉注射	2	14天
病毒载体疫苗	复制缺陷的猴腺病毒(GRAd)编码S蛋白	意大利ReiThera/德国Leukocare/ 比利时Univercells	肌肉注射	1	
	COVID-19/aAPC	深圳市免疫基因治疗研究院	皮下注射	3	14天
	LV-SMENP-DC疫苗	深圳市免疫基因治疗研究院	皮下注射和静脉注射	1	
	Ad5含佐剂口服疫苗	美国Vaxart	口服	2	28天
	MVA-SARS-2-S	慕尼黑大学	肌肉注射	2	28天
	麻疹载体疫苗	巴斯德研究所/Themis/匹兹堡大学/默沙东	肌肉注射	1或2	28天
	腺病毒载体疫苗	美国Altimmune	鼻内接种	1	
	自体DC细胞携带SARS-CoV-2抗原	美国Aivita	肌肉注射	1	
	AdCLD-CoV19	韩国Cellid	肌肉注射	1	
	MVA载体疫苗	City of Hope/美国国家癌症研究所	肌肉注射	1或2	28天
	hAd5载体编码S和N蛋白	美国Immunity Bio/NantKwest	皮下注射或口服	1或2	21天
	rVSV-SARS-CoV-2-S疫苗	以色列生物学研究所	肌肉注射	1	
	腺病毒载体疫苗BBV154	印度Bharat Biotech	鼻内接种	1	
	新城疫病毒载体表达S蛋白	泰国玛希隆大学/泰国政府制药组织(GPO)	肌肉注射	2	28天
亚单位疫苗	CIGB669(RBD及AgnHB)	古巴遗传工程和生物技术中心	鼻内接种	3	14天或28天
	RBD疫苗	美国Kentucky Bioprocessing	肌肉注射	2	21天
	S蛋白辅以佐剂	赛诺菲巴斯德/英国GSK	肌肉注射	2	21天
	CIGB66(RBD辅以氢氧化铝佐剂)	古巴遗传工程和生物技术中心	肌肉注射	3	14天或28天
	BECOV2	印度Biological E	肌肉注射	2	28天
	重组S蛋白辅以Advax佐剂	澳大利亚Vaxine	肌肉注射	1	
	RBD疫苗	Instituto Finlay de Vacunas	肌肉注射	2	28天
	重组S蛋白辅以铝佐剂	Nanogen Pharmaceutical Biotechnology	肌肉注射	2	21天
	分子钳稳定S蛋白辅以MF59佐剂	澳大利亚CSL/昆士兰大学	肌肉注射	2	28天
	重组RBD辅以铝佐剂	Adimmune	待定	待定	待定
	SARS-CoV-2 HLA-DR多肽	德国图宾根大学医院	皮下注射	1	
	S蛋白亚单位疫苗辅以SWE佐剂	加拿大萨斯喀彻温大学	肌肉注射	2	28天
	RBD-Fc融合蛋白	荷兰格罗宁根大学医学中心/ 美国Akston Biosciences	肌肉注射或皮下注射	待定	待定
	多肽抗原疫苗	俄罗斯VECTOR	肌肉注射	2	21天
	重组蛋白疫苗S-268019(使用杆状病毒表达系统)	日本Shionogi	肌肉注射	2	21天
	重组S蛋白疫苗	伊朗Razi Vaccine and Serum Research Institute	肌肉注射和鼻内接种	3	二免间隔21天, 三免间隔30天
	GBP510(重组表面蛋白疫苗辅以AS03佐剂)	韩国SK Bioscience	肌肉注射	2	28天

(续表3)

疫苗类型	疫苗描述	研发机构	接种途径	接种次数	接种间隔
RNA疫苗	PTX-COVID19-B	加拿大Providence Therapeutics	肌肉注射	2	28天
	mRNA疫苗	美国军事科学院/云南沃森/苏州艾博	肌肉注射	2	14天或28天
	mRNA疫苗	泰国朱拉隆功大学	肌肉注射	2	21天
	LNP-nCoVsaRNA	伦敦帝国理工学院	肌肉注射	2	待定
	纳米脂质颗粒包覆的S抗原自扩增mRNA疫苗	英国GSK	肌肉注射	待定	28天
DNA疫苗	bacTRL-Spike口服DNA疫苗	加拿大Symvivo	口服	1	
	电穿孔S蛋白质粒DNA疫苗	美国Providence Health & Services	皮内注射	2	14天
	GX-19	韩国Genexine Consortium	肌肉注射	2	28天
	GLS-5310	韩国GeneOne Life Science	皮内注射	2	56天或84天
	Covigenix VAX-001	加拿大Entos Pharmaceuticals	肌肉注射	2	14天
	S蛋白质粒DNA疫苗	意大利Takis/Rottapharm Biotech	肌肉注射	待定	待定
	COVIGEN	悉尼大学	肌肉注射	2	28天
减毒活疫苗	密码子去优化减毒活疫苗	美国Codagenix/印度血清研究所	鼻内接种	1或2	28天
病毒样颗粒	病毒样颗粒辅以磷酸铝佐剂	美国VBI Vaccines	肌肉注射	2	28天
	RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP	印度血清研究所/Accelagen/ 英国SpyBiotech	肌肉注射	2	28天

毒RNA的翻译速度,使病毒增殖变慢,为人体免疫系统争取更多时间识别并清除病毒。该疫苗采用鼻内接种的方式,理论上能有效诱导长期细胞免疫和黏膜免疫(<https://www.prnewswire.com/news-releases/serum-institute-of-india-initiates-manufacturing-of-codagenixs-intranasal-live-attenuated-covid-19-vaccine-candidate-301135221.html>)。该减毒活疫苗已进入I期临床试验,对储运要求较低,接种方式快捷,增加了其大规模使用的可能性。

3.3 亚单位疫苗

亚单位疫苗普遍是基于SARS-CoV-2的S蛋白或其RBD序列生产的,目前进入临床阶段的亚单位疫苗超过20种。Novavax的三聚体全长S蛋白亚单位疫苗NVX-CoV2373已进入临床III期,该疫苗使用Matrix-M1佐剂,在动物实验中表现出很强的抗体激发能力^[46]。在之前的I和II期临床试验中,招募的成年健康志愿者按照是否使用佐剂和接种剂量(5 μ g或25 μ g)分组,间隔21天接种两次疫苗。接种完成35天内,未发生严重不良事件,5 μ g组产生的针对S蛋白的IgG水平高于大部分有症状的康复期患者^[47]。佐剂可以增强免

疫应答,节省抗原剂量,并诱导辅助性T淋巴细胞1(type 1 helper, Th1)反应。中国科学院微生物研究所与安徽智飞龙科马生物制药有限公司合作的S蛋白RBD二聚体疫苗^[48]在之前的I/II期临床揭盲中表现出很好的安全性和免疫原性,该疫苗已于2020年底在乌兹别克斯坦启动III期临床试验(http://www.im.cas.cn/xwzx2018/jqyw/202012/t20201222_5831846.html),目前在乌兹别克斯坦和国内均已获得紧急使用授权(http://www.im.cas.cn/xwzx2018/jqyw/202103/t20210316_5975187.html)。赛诺菲巴斯德研制的S蛋白亚单位疫苗和Kentucky BioProcessing公司研制的RBD亚单位疫苗处于临床I/II期阶段,另有几种古巴自主研发的亚单位疫苗也进入了临床试验阶段。

3.4 病毒载体疫苗

Sputnik V是由俄罗斯研制的腺病毒载体疫苗,使用两种腺病毒载体(初次接种Ad26载体疫苗,21天后接种Ad5载体疫苗)。该疫苗在I/II期临床试验中能诱导强烈的体液和细胞免疫应答^[49],基于III期临床数据公布的疫苗有效性高于90%(<https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/>)。阿斯利康和牛津大学研发的黑猩猩腺

病毒载体疫苗AZD1222正在全球范围内进行III期临床试验。18岁以上的志愿者分为两组,分别接种两次全剂量(5×10^{10} VP)疫苗或1次半剂量(2.5×10^{10} VP)加1次全剂量疫苗。结果显示,在采用两次全剂量接种策略的小组中,疫苗有效率62.1%;在采用半剂-全剂接种策略的小组中,疫苗有效率90.0%,两组总有效率达到70.4%^[50]。在之前的I/II期临床试验中,共有1077名18~55岁的健康成年人参与两种试验:接种AZD1222与接种脑膜炎球菌结合疫苗(MenACWY)对照的单剂量试验,接种两次(第0天和第28天)AZD1222的双剂量试验。所有注射AZD1222的志愿者都产生了大量中和抗体,T细胞应答在接种14天后达到最大值^[51]。II/III期临床试验结果表明,AZD1222在70岁以上老年人中也有可靠的安全性,疫苗在各年龄段有相似的免疫原性^[52]。康希诺生物与中国军事医学科学院研制的Ad5载体疫苗(克威莎)之前获得了中央军委后勤保障部卫生局颁发的军队特需药品批件,该疫苗已于2021年2月25日在我国获批附条件上市,是国内首个获批的腺病毒载体疫苗和可单针接种疫苗(<http://www.cansinotech.com.cn/html/1/179/180/813.html>)。I期临床期间,该团队在武汉共招募108名健康成年志愿者进行试验,志愿者们按高(1.5×10^{11} VP)、中(1×10^{11} VP)、低(5×10^{10} VP)3种剂量接种疫苗。结果显示,志愿者在接种28天后中和抗体达到最大值,14天后检测到特异性T细胞最大值,且在28天内无严重不良事件发生^[53]。II期临床试验时,该团队将508名健康成年志愿者按人数2:1:1分为中剂量(1×10^{11} VP)组、低剂量(5×10^{10} VP)组、安慰剂组。接种28天后,测得中剂量组和低剂量组志愿者血清阳转率分别为96%和97%,两组都诱导了明显的中和抗体反应。在特异性 γ 干扰素的ELISPOT检测中,中剂量组和低剂量组分别有90%和88%的志愿者出现了阳性结果,整个临床试验没有出现严重不良反应^[54]。北京万泰生物和厦门大学研制的DeINS1减毒流感载体^[55]RBD疫苗是目前为数不多的通过鼻内途径接种的新冠疫苗,现在正在进行II期临床试验。深圳市免疫基因治疗研究院开发了病毒-APC载体,以慢病毒的部分基因修饰抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)制成,该研究院的疫苗已进入临床试验阶段(<http://www.szgimi.org/showteam.php?id=232>)。除病毒载体外,法国利用细菌载体研发了活载体疫苗,目前处于临床前阶段。

3.5 DNA疫苗

尽管之前已有SARS^[56]、MERS^[57]相关DNA疫苗研发的经验,但相关疫苗仅处于临床试验阶段并未上市。在进入临床试验阶段的新冠DNA疫苗中,Inovio研制的INO-4800疫苗已处于II/III期临床阶段。该疫苗能在体内表达SARS-CoV-2的S蛋白,在动物实验中,接种疫苗能诱导中和抗体产生,在小鼠体内还检测到了高水平S蛋白特异性T细胞应答^[58]。在I期临床试验中,该团队在美国招募了40名18~50岁的健康成年人参与试验,志愿者们分组接种两次1.0 mg或2.0 mg的INO-4800疫苗,接种间隔为4周。全部接种完成2周后,1.0 mg组和2.0 mg组志愿者的中和抗体检出率分别为78%和84%;全部接种完成4周后,1.0 mg组和2.0 mg组志愿者产生T细胞应答的比例分别为74%和100%,应答主要由CD8⁺ T细胞产生IFN- γ 和TNF- α ,没有出现IL-4水平的增加,安全性和耐受性良好^[59]。该疫苗有较好的稳定性,无需冷冻储运,为该疫苗的广泛使用提供了有利条件。其他几种处于临床试验的疫苗分别由日本、印度和韩国研发,加拿大Symvivo公司研制的DNA疫苗通过口服进入肠道激发免疫,现在正在进行I期临床试验。

3.6 RNA疫苗

Moderna公司研制的mRNA-1273疫苗的临床试验已接近尾声。之前的恒河猴动物实验结果表明,mRNA-1273疫苗能保护肺部组织,激发CD4⁺ T细胞应答和有效的抗体应答,但对CD8⁺ T细胞激发较差^[60]。I期临床试验数据表明,mRNA-1273可能足以引发持久的体液免疫^[61]。美国食品药品监督管理局已经公布了Moderna疫苗的详细数据,确认整体有效率达到94.1%(<https://www.nature.com/articles/d41586-020-03248-7>),mRNA-1273已获得美国食品药品监督管理局的紧急使用授权和欧盟委员会的审批。另外,辉瑞公司和BioNTech合作研发的BNT162b2也即将完成所有临床试验。之前,辉瑞公司还有另一种候选疫苗BNT162b1,I期临床试验表明,两种疫苗引起的抗体应答水平相当,但是BNT162b2引起的系统性不良反应更轻,更适用于老年人,因此只选择BNT162b2进入后续临床试验。辉瑞公司已于2020年11月宣布其开发的BNT162b2疫苗在最终试验阶段有效性达到95%,且无严重副作用^[62],BNT162b2已于2020年12月获得美国

食品药品监督管理局的紧急使用授权, 并且于2020年底成为首个由WHO批准紧急使用的新冠疫苗. 上述两种疫苗热稳定性较差, 对冷链储运要求较高, mRNA-1273和BNT162b2的储运温度分别为 -20°C 和 -70°C , 这一因素可能会影响上述两种疫苗的广泛使用.

3.7 病毒样颗粒

Medicago公司研发的表达S蛋白的植物源性VLP已进入II/III期临床, 该疫苗辅以葛兰素史克的预防疾病大流行疫苗佐剂系统和Dynavax的佐剂CpG 1018使用(<https://www.medicago.com/en/covid-19-programs/>). 目前Medicago已在加拿大、美国地区招募志愿者参与II/III期临床试验, 进一步测试疫苗的安全性和有效性. 英国SpyBiotech公司和印度血清研究所合作研发的VLP疫苗, 利用乙型肝炎表面抗原(HBsAg)病毒样颗粒展示SARS-CoV-2 RBD(<https://www.spybiotech.com/news/-/>), 该疫苗目前正在澳大利亚进行I/II期临床试验.

4 展望与思考

随着全球新冠疫情的扩散, 人们对疫苗的需求越来越迫切, 尽管如此, 疫苗的安全性还是要高度重视. 美国强生在其新冠疫苗临床试验中曾出现严重不良事件, 因此一段时间内暂停了旗下所有疫苗的临床试验. 辉瑞公司的疫苗在临床试验过程中也出现了几例严重过敏、面瘫甚至死亡的事件. 澳大利亚昆士兰大学利用分子钳技术研发的新冠S蛋白亚单位疫苗, 由于在I期临床试验中使部分接种者出现了HIV假阳性, 因而在本土停止试验. 目前进入临床的疫苗在激发中和抗体方面基本都有较强的效力, 但是对于细胞免疫

的应答情况还需要多加关注. 以SARS-CoV为例, 已有研究证实特异性记忆T细胞能在体内存在11年之久^[63], 这明显长于特异性抗体存在的时间. 能否诱导长期记忆T细胞和长寿命浆细胞对疫苗有效性和免疫持久性来说影响十分巨大. 目前对疫苗有效性的判断大多还是基于能否产生有效的中和抗体, 对T细胞免疫的激发程度还不够重视, 应该考虑把对特异性T细胞水平的评价也纳入新冠疫苗的有效性判断标准. 同样, COVID-19患者在呼吸道和肠道均排毒, 且肠道排毒比上呼吸道时间长、滴度高^[64], 因此黏膜免疫应答在新冠疫苗的研究中也应该得到重视和关注. 目前正在研发和试验的疫苗, 采用的接种方式大多为肌肉注射, 这种方法虽然能有效诱导血液中的中和抗体产生, 但是在激发黏膜免疫方面比较薄弱. SARS-CoV-2通过上呼吸道侵入人体, 并能够在呼吸和肠道中复制, 因此采取鼻内和口服免疫途径的方式能比肌肉注射更有效诱导呼吸道和肠道黏膜中SIgA的产生. 因此, 鼻内和口服接种使用途径疫苗的开发需要特别关注. SARS-CoV-2目前仍在全球流行, 很可能将像流感一样, 长期伴随人类. 随着SARS-CoV-2的流行, 病毒发生变异只是时间问题, 基因工程疫苗在针对新突变病毒的更新方面比传统疫苗更占优势. 全球各地已陆续发现了多种SARS-CoV-2突变株^[65], 且已有研究证实, 含有D614G突变的SARS-CoV-2病毒表现出了更强的感染和传播能力^[66], 推测2020年底在英国和南非等地区流行的N501Y突变株与人ACE2有更强的结合能力, 传染性更强, 但一些之前研制的单抗对突变株仍有交叉中和活性^[67]. 当前所有正在研发的疫苗, 究竟哪种最为安全有效, 还需要一段时间来验证, 但相信在科学的指导下, 人类一定能开发出最佳的疫苗, 有效预防和遏制新冠病毒的感染.

参考文献

- 1 Zhou P, Yang X L, Wang X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, 579: 270–273
- 2 Yin Y, Wunderink R G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 2018, 23: 130–137
- 3 Cui J, Li F, Shi Z L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17: 181–192
- 4 Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*, 2016, 24: 490–502
- 5 Ni L, Ye F, Cheng M L, et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*, 2020, 52: 971–977.e3
- 6 Le Bert N, Tan A T, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*, 2020, 584: 457–462

- 7 Wrapp D, Wang N, Corbett K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, 367: 1260–1263
- 8 Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*, 2020, 5: 562–569
- 9 Jiang R D, Liu M Q, Chen Y, et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *Cell*, 2020, 182: 50–58.e8
- 10 Shi R, Shan C, Duan X, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature*, 2020, 584: 120–124
- 11 Baughn L B, Sharma N, Elhaik E, et al. Targeting TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95: 1989–1999
- 12 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, 181: 271–280.e8
- 13 Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 2020, 395: 565–574
- 14 Lam T T Y, Jia N, Zhang Y W, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 2020, 583: 282–285
- 15 Zhou H, Chen X, Hu T, et al. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. *Curr Biol*, 2020, 30: 2196–2203.e3
- 16 Peiris J S M, Guan Y, Yuen K Y. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med*, 2004, 10: S88–S97
- 17 Chan J F W, Yao Y, Yeung M L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis*, 2015, 212: 1904–1913
- 18 Bai Z H, Li X R, Wang R B, et al. Review of industrialized production technology of human inactivated vaccine based on mammalian cell culture (in Chinese). *Chin J Cell Bio*, 2019, 41: 1986–1993 [白仲虎, 李昕然, 王荣斌, 等. 哺乳动物细胞生产人用灭活疫苗相关技术进展. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41: 1986–1993]
- 19 Jiang W P, Chen J T, Wang X, et al. Immunogenicity and safety of three consecutive lots of a new preservative-free inactivated hepatitis A vaccine (Healive®): A double-blind, randomized and controlled trial. *Vaccine*, 2008, 26: 2297–2301
- 20 Fayaz A, Simani S, Janani A, et al. Antibody persistence, 32 years after post-exposure prophylaxis with human diploid cell rabies vaccine (HDCV). *Vaccine*, 2011, 29: 3742–3745
- 21 Zhou X, Wu X, Cai Y, et al. Pre-marketing immunogenicity and safety of a lyophilized purified human diploid cell rabies vaccine produced from microcarrier cultures: a randomized clinical trial. *Hum Vacc Immunother*, 2019, 15: 828–833
- 22 Minor P D. Live attenuated vaccines: historical successes and current challenges. *Virology*, 2015, 479–480: 379–392
- 23 Broadbent A J, Santos C P, Anafu A, et al. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in ferrets. *Vaccine*, 2016, 34: 563–570
- 24 Barrett A D T, Teuwen D E. Yellow fever vaccine—how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Curr Opin Immunol*, 2009, 21: 308–313
- 25 Bankamp B, Takeda M, Zhang Y, et al. Genetic characterization of measles vaccine strains. *J Infect Dis*, 2011, 204: S533–S548
- 26 Khalaj-Hedayati A, Chua C L L, Smooker P, et al. Nanoparticles in influenza subunit vaccine development: immunogenicity enhancement. *Influenza Other Respir Viruses*, 2020, 14: 92–101
- 27 Tan M, Jiang X. Recent advancements in combination subunit vaccine development. *Hum Vacc Immunother*, 2017, 13: 180–185
- 28 Bournazos S, Gupta A, Ravetch J V. The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20: 633–643
- 29 Lal H, Cunningham A L, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2087–2096
- 30 Martelli P, Ferrari L, Morganti M, et al. One dose of a porcine circovirus 2 subunit vaccine induces humoral and cell-mediated immunity and protects against porcine circovirus-associated disease under field conditions. *Vet Microbiol*, 2011, 149: 339–351
- 31 Humphreys I R, Sebastian S. Novel viral vectors in infectious diseases. *Immunology*, 2018, 153: 1–9
- 32 Kasereka M C, Sawatzky J, Hawkes M T. Ebola epidemic in war-torn Democratic Republic of Congo, 2018: Acceptability and patient satisfaction of the recombinant Vesicular Stomatitis Virus—Zaire Ebolavirus Vaccine. *Vaccine*, 2019, 37: 2174–2178
- 33 Maki J, Guiot A L, Aubert M, et al. Oral vaccination of wildlife using a vaccinia-rabies-glycoprotein recombinant virus vaccine (RABORAL V-RG®): a global review. *Vet Res*, 2017, 48: 57
- 34 Kutzler M A, Weiner D B. DNA vaccines: ready for prime time? *Nat Rev Genet*, 2008, 9: 776–788

- 35 Pardi N, Hogan M J, Porter F W, et al. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 261–279
- 36 Guo Z R. The first approved DNA vaccine (in Chinese). *Chin J Vet Sci*, 2005, 25: 469 [郭志儒. 第一个获准上市的DNA疫苗. *中国兽医学报*, 2005, 25: 469]
- 37 Kushnir N, Streatfield S J, Yusibov V. Virus-like particles as a highly efficient vaccine platform: diversity of targets and production systems and advances in clinical development. *Vaccine*, 2012, 31: 58–83
- 38 Harper D M, Franco E L, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 1757–1765
- 39 Harper D M, Franco E L, Wheeler C M, et al. Sustained efficacy up to 4·5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*, 2006, 367: 1247–1255
- 40 Villa L L, Costa R L, Petta C A, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*, 2005, 6: 271–278
- 41 Zhai L, Tumban E. Gardasil-9: a global survey of projected efficacy. *Antiviral Res*, 2016, 130: 101–109
- 42 Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 2020, 182: 713–721.e9
- 43 Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21: 39–51
- 44 Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, 2020, 369: 77–81
- 45 Zhang Y, Zeng G, Pan H, 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. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21: 181–192
- 46 Guebre-Xabier M, Patel N, Tian J H, et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine*, 2020, 38: 7892–7896
- 47 Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med*, 2020, 383: 2320–2332
- 48 Dai L, Zheng T, Xu K, et al. A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell*, 2020, 182: 722–733. e11
- 49 Logunov D Y, Dolzhikova I V, Zubkova O V, 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. *Lancet*, 2020, 396: 887–897
- 50 Voysey M, Clemens S A C, Madhi S A, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*, 2020, 397: 99–111
- 51 Folegatti P M, Ewer K J, Aley P K, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2020, 396: 467–478
- 52 Ramasamy M N, Minassian A M, Ewer K J, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*, 2021, 396: 1979–1993
- 53 Zhu F C, Li Y H, Guan X H, 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. *Lancet*, 2020, 395: 1845–1854
- 54 Zhu F C, Guan X H, Li Y H, 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. *Lancet*, 2020, 396: 479–488
- 55 Wang P, Zheng M, Lau S Y, et al. Generation of DeINS1 influenza viruses: a strategy for optimizing live attenuated influenza vaccines. *mBio*, 2019, 10: e02180-19
- 56 Martin J E, Louder M K, Holman L S A, et al. A SARS DNA vaccine induces neutralizing antibody and cellular immune responses in healthy adults in a phase I clinical trial. *Vaccine*, 2008, 26: 6338–6343
- 57 Muthumani K, Falzarano D, Reuschel E L, et al. A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 301ra132
- 58 Smith T R F, Patel A, Ramos S, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun*, 2020, 11: 2601
- 59 Tebas P, Yang S P, Boyer J D, et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of an open-label, phase 1 clinical trial. *EClinicalMedicine*, 2020, 31: 100689

- 60 Corbett K S, Flynn B, Foulds K E, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med*, 2020, 383: 1544–1555
- 61 Widge A T, Roupael N G, Jackson L A, et al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *N Engl J Med*, 2020, 384: 80–82
- 62 Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*, 2020, 383: 2603–2615
- 63 Ng O W, Chia A, Tan A T, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine*, 2016, 34: 2008–2014
- 64 Zhang N, Gong Y, Meng F, et al. Comparative study on virus shedding patterns in nasopharyngeal and fecal specimens of COVID-19 patients. *Sci China Life Sci*, 2020, doi: 10.1007/s11427-020-1783-9
- 65 Li Q, Wu J, Nie J, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell*, 2020, 182: 1284–1294.e9
- 66 Korber B, Fischer W M, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*, 2020, 182: 812–827.e19
- 67 Ding R, Wang H, Yang Y, et al. Cross-neutralizing activity of monoclonal antibodies against N501Y mutant strain of SARS-CoV-2. *J Appl Virol*, 2020, 9: 41–45

Research progress and prospect of vaccines for the coronavirus disease 2019 (COVID-19)

HUAN Yu¹ & BI YuHai^{1,2}

1 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

2 CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Center for Influenza Research and Early-warning (CASCIRE), Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an ongoing global pandemic. Vaccine research and development are actively promoted. As of March 2, 2021, a total of 258 kinds of vaccines, including inactivated vaccine, live attenuated vaccine, subunit vaccine, and viral vector vaccine, DNA vaccine, RNA vaccine, and virus-like particles, have been studied. Seventy-six of these vaccine candidates have been in clinical trials. The safety and effectiveness of vaccines are the two critical evaluation indexes, which will be obtained after clinical trials, and then the safest and effective vaccines will surface. In this paper, we compare and analyze the types, construction strategies, advantages and disadvantages, and the latest progress of vaccines in clinical trials. The design and immune strategies of the vaccines for COVID-19 are also discussed.

SARS-CoV-2, COVID-19, vaccine

doi: [10.1360/SSV-2021-0082](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0082)