

中国结核病疫苗研发现状及展望

张梦娴¹ 王倪² 黄飞² 周丽平¹ 赵雁林²

【摘要】 卡介苗是目前唯一在市场上使用的结核病疫苗,主要可以减少儿童结核性脑膜炎和播散性结核病的发生,但是对青少年和成年人的保护效果有限。为实现“终结结核病流行目标”,研发和推广针对全年龄段、有效的新型结核病疫苗至关重要。鼓励研发新型结核病疫苗、参与国际多中心临床试验,有助于激发内部活力、缩短结核病疫苗研发周期、加快疫苗上市和推广速度。作者梳理了中国进入临床研究阶段的结核病疫苗现状、相关支持性政策和国际多中心临床试验的基本要求等,并对未来结核病疫苗的研发进行了展望。

【关键词】 结核; 疫苗; 研究; 综述文献(主题)

【中图分类号】 R52; R97; R8

Landscape and prospect of tuberculosis vaccine research and development in China Zhang Mengxian¹, Wang Ni², Huang Fei², Zhou Liping¹, Zhao Yanlin². ¹Institute for Tuberculosis Control and Prevention, Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan 430079, China; ²National Center for Tuberculosis Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China
Corresponding author: Zhao Yanlin, Email: zhaoyl@chinacdc.cn

【Abstract】 BCG is currently only available vaccine for tuberculosis (TB) at global level. It can mainly reduce the occurrence of tuberculous meningitis and disseminated tuberculosis in children, however, the protection effect on adolescents and adults is limited. In order to achieve “The End TB Strategy”, it is essential to research and develop novel tuberculosis vaccines that are effective for all ages. Encouraging research and development of new tuberculosis vaccines and participating in multi-regional clinical trials, which will help stimulate internal vitality, shorten the research and development cycle of TB vaccine, and accelerate the marketing and promotion speed. The author sorted out the current status of TB vaccine which are in clinic trial, the relevant supportive policies, the basic requirements of the multi-regional clinical trials and TB vaccine landscape.

【Key words】 Tuberculosis; Vaccines; Research; Systematic review

【Fund program】 A landscape research on TB vaccines R & D in China (INV-030929)

结核病是全球公共卫生面临的重大挑战之一,也是仅次于新型冠状病毒感染的世界第二大单一感染源致死原因。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告,2020 年估算全球新发结核病患者数为 990 万,结核病发病率为 127/10 万,

约 130 万例死亡^[1-2];估算我国结核病新发患者为 84.2 万例,发病率为 59/10 万,在 30 个结核病高负担国家中我国估算结核病发病数排第二位^[2]。2015 年 WHO 印发《终止结核病流行战略》,其目标是到 2035 年全球结核病发病率下降到 10/10 万以下,2015—2020 年阶段性目标为结核病发病率下降 20%^[3],但目前全球结核病发病率年递降率仅为 2%左右,基于目前的结核病防控手段很难实现 2035 年的目标。

按照传染病流行的基本规律和防控原则,通过早发现、早诊断、早治疗和早管理,在有效控制传染源的基础上,疫苗是减少甚至消灭传染病最成功和最有效的公共卫生干预措施之一。有效的结核病疫苗对于保护结核病易感人群、阻断结核病传播,以及降低结核分枝杆菌潜伏感染人群发病至关重要,但目前全球唯一在广泛使用的结核病疫苗——卡介苗(BCG)对预防结核分枝杆菌传播的效果有限。BCG



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20220267

基金项目:中国结核病疫苗研发能力和现状研究(INV-030929)

作者单位:¹ 湖北省疾病预防控制中心结核病防治研究所,武汉 430079;² 中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心,北京 102206

通信作者:赵雁林,Email: zhaoyl@chinacdc.cn

注:王倪和张梦娴对本研究有同等贡献,为并列第一作者

的主要接种对象是新生儿,用于降低儿童结核性脑膜炎及血行播散性肺结核的发病,保护率为 54%~82%^[4],其保护效力会随着年龄的增长而降低,既不能预防大部分成人结核感染和发病,也不能防止潜伏感染者发病,而潜伏感染者发病是结核病在社区传播的主要来源^[4]。

为实现终止结核病流行战略目标,亟需研发针对所有年龄段都有效的新型结核病疫苗^[5-6]。遏制结核病伙伴关系《2018—2022 年全球终止结核病计划》呼吁 2018—2022 年全球需提供大约 30.67 亿美元开展结核病疫苗研发^[7],然而 2018—2020 年实际投入仅 3.45 亿美元^[8]。世界卫生组织 2021 年报告指出,截至 2021 年 8 月,全球共有 14 种结核病疫苗进入临床试验阶段,包括Ⅲ期临床试验 4 种,Ⅱ期临床试验 8 种,Ⅰ期临床试验 2 种^[1]。缩短疫苗的研发周期需要广泛的全球合作、数据共享、加快审批监管流程、增加经费投入等措施。疫苗的推广需要基于更为广泛的社会、经济和人群健康影响因素等相

关数据和研究。

一、我国进入临床研究阶段的结核病疫苗现况

我国开展了结核病疫苗研发,涵盖预防性和治疗性两个研发方向,其中,进入临床研究阶段的结核病疫苗共有 4 款,详见表 1。

(一)无细胞耻垢分枝杆菌疫苗

无细胞耻垢分枝杆菌疫苗(M. S 疫苗)采用高压气流剪切技术制备,不仅保留了有较强佐剂作用的细胞壁多糖、可诱导淋巴因子产生的蛋白多肽及富含细菌 DNA,并具有较强免疫活性的胞嘧啶与鸟嘌呤核苷酸(CpG DNA)聚合体,而且经低速离心去除了颗粒,可多次注射。动物实验证实,M. S 疫苗可有效抑制或杀死豚鼠体内的结核分枝杆菌,减轻豚鼠各脏器的病变程度,对结核分枝杆菌感染豚鼠具有明显的保护作用。Ⅰ期临床研究已证实,M. S 疫苗具有良好的安全性,并可显著降低结核病高危人群纯蛋白衍生物(PPD)皮肤试验反应的强度^[9-11]。Ⅱ期临床试验完成了免疫剂量和免疫程序

表 1 我国进入临床研究阶段的结核病疫苗现况

疫苗名称	适应证	研发单位	研究阶段	题目	试验状态	参加机构	临床研究登记号
无细胞耻垢分枝杆菌疫苗(M. S 疫苗)	用于预防结核分枝杆菌感染高危人群肺结核的发病	长春长生基因药业股份有限公司	Ⅰ期	探讨无细胞耻垢分枝杆菌疫苗的人群安全性和耐受性,初步观察该疫苗对结核病高危人群皮试反应强度的影响	已完成	江苏省疾病预防控制中心	2007 年国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)批准开展临床研究(未登记)
			Ⅱ期	探索和确定合理的免疫剂量和免疫程序,疫苗接种后细胞免疫的观察	已完成	江苏省疾病预防控制中心	2007 年 CDE 批准开展临床研究(未登记)
注射用母牛分枝杆菌(微卡)	用于预防结核分枝杆菌感染高危人群肺结核的发病	安徽智飞龙科马生物制药有限公司	Ⅲ期	注射用母牛分枝杆菌(微卡)用于结核分枝杆菌感染高危人群预防结核病发病的有效性和安全性研究	已完成	广西壮族自治区疾病预防控制中心	CTR20130462
冻干重组结核病疫苗(AEC/BC02)	用于预防结核分枝杆菌潜伏感染人群结核病发病	安徽智飞龙科马生物制药有限公司	Ⅰ期	冻干重组结核病疫苗(AEC/BC02)Ⅰ期临床人体耐受性试验	已完成	上海市公共卫生临床中心	CTR20180066
			Ⅰb期	评价冻干重组结核病疫苗(AEC/BC02)在健康成人中的安全性和免疫原性Ⅰb期临床试验	已完成	武汉市传染病医院	CTR20200138
			Ⅱa期	在 18 周岁及以上结核分枝杆菌潜伏感染人群中开展冻干重组结核病疫苗(AEC/BC02)安全性、耐受性、免疫原性的随机、盲法、对照Ⅱa期临床研究	进行中	湖南省疾病预防控制中心	CTR20220240
皮内注射用卡介苗(BCG)	出生<3 个月的婴儿或≥3 个月用 5 IU 纯蛋白衍生物(PPD)皮肤试验阴性人群预防结核病	安徽智飞龙科马生物制药有限公司	Ⅰ期	随机、盲法、安慰剂对照评价皮内注射用卡介苗(BCG)在 6~65 岁人群中接种的安全性和人体耐受性的Ⅰ期临床试验	进行中	四川省疾病预防控制中心	CTR20181282

及疫苗接种后细胞免疫观察的研究,结果未发表。

(二)注射用母牛分枝杆菌

注射用母牛分枝杆菌(微卡)是一种特定的溶菌产物,用母牛分枝杆菌培养后收集的菌体,经高压均质、灭活后加入稳定剂冻干制成,主要有效成份为母牛分枝杆菌菌体蛋白,经药效学研究表明,其具有双向免疫调节功能^[12]。

微卡于 2021 年 6 月获得国家食品药品监督管理局批准,但是目前该生物制品未被纳入疫苗范畴,属于治疗性生物制品。多项研究结果显示,注射微卡并接受抗结核治疗的初治、复治和耐多药肺结核患者,痰涂片阴转率和痰培养阴转率均高于对照组,且能够促进肺部病灶吸收和空洞闭合^[12-17]。

微卡作为预防性结核病疫苗开展的Ⅲ期临床研究已完成,结果显示,对结核分枝杆菌潜伏感染人群间隔 2 周给药 1 次,全程给药 6 次,对预防新发结核病的保护效力达到 54.7%(95%CI:29.8%~70.8%)^[12],达到 WHO 潜伏感染预防用疫苗保护效力标准,具有安全性好、保护效果稳定、疗程短等优势^[18]。

(三)冻干重组结核病疫苗

冻干重组结核病疫苗(AEC/BC02)是一种亚单位疫苗,由结核分枝杆菌抗原 Ag85B 和 BC02 佐剂配对的 ESAT-6/CFP-10 融合蛋白组成,用于预防结核分枝杆菌潜伏感染人群结核病发病。目前,Ⅱa 期临床研究已于 2022 年 2 月在湖南省疾病预防控制中心启动。

豚鼠动物试验显示,AEC/BC02 疫苗可诱导强烈的细胞免疫反应。在预防模型中,其作为暴露前疫苗不能预防结核分枝杆菌的感染;但是在潜伏感染模型中,它有效控制了结核分枝杆菌的再激活,可以防止潜伏感染的再激活^[19]。一项评估预防结核分枝杆菌潜伏感染人群结核病发病的安全性和免疫原性的Ⅰb 期研究已经在湖北省武汉市传染病医院(武汉市金银潭医院)完成,初步结果显示该疫苗具有良好的安全性和耐受性。

(四)皮内注射用卡介苗

成人及新生儿用冻干皮内注射用卡介苗采用单细胞克隆技术制备菌种的全新工艺和配方,可使机体产生细胞免疫应答,用于防治结核病。该产品于 2018 年 7 月 6 日公告获得国家药品监督管理局的药物临床试验批件,适用于出生<3 个月的婴儿或≥3 个月用 5 IU PPD 皮肤试验阴性人群预防结核病。Ⅰ期临床试验已于 2020 年 10 月在四川省疾病预防控制中心启动,主要评价安全性和耐受性等指标。

二、我国开展结核病疫苗研发的优势

(一)我国政府鼓励疫苗的研发创新

2017 年,我国临床试验机构资格认定施行备案管理,优化临床试验审批程序,加快了临床试验的启动速度,符合国务院药品监督管理部门和国务院卫生健康主管部门规定条件的三级医疗机构或者省级以上疾病预防控制机构,均可作为疫苗临床试验的组织实施部门^[20]。此外,对于疾病预防和控制亟需的疫苗、创新疫苗,申请人可以在注册申报时向药品监督管理部门提出优先审评申请,对经论证符合条件的申请,将在审评、审批等各环节优先配置资源,加快相关产品上市。应对重大突发公共卫生事件亟需的疫苗或国务院卫生健康主管部门认定亟需的其他疫苗,经评估获益大于风险的,药品监督管理部门可以附条件批准疫苗注册^[20]。

(二)结核专业临床试验机构基本覆盖全国各省

通过药物临床试验机构备案管理信息平台^[21]查询,截至 2022 年 5 月 30 日,我国结核病专业的临床试验机构共有 58 家进行了备案,其中,医疗机构 41 家,疾病预防控制机构 17 家,其中,江苏省有 5 家,河南省、湖南省和四川省各有 4 家,安徽省、湖北省、山东省、陕西省和上海市各有 3 家(表 2),但目前仅有湖南省、四川省、广西壮族自治区疾病预防控制中心,上海市公共卫生临床中心,武汉市传染病医院(武汉市金银潭医院)参与过结核病疫苗临床试验。

(三)我国政府鼓励参与国际多中心临床试验

疫苗作为一种特殊的药品,近年来研发日益趋于全球化。全球同步研发成为一种共享资源的开发模式,可以减少不必要的重复临床试验,缩短区域或国家间疫苗上市延迟,提高疫苗接种的可及性^[22-23]。我国颁布的《国际多中心药物临床试验指南(试行)》鼓励境外疫苗在早期临床研发阶段同步在中国开展研发,加快疫苗研发上市的速度,但是对于我国开展疫苗国际多中心临床试验仍有严格要求。2018 年颁布的《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》^[24]规定:为确保临床试验设计和数据统计分析科学合理,对于境内外同步研发的且将在中国开展临床试验的药物,申请人在实施关键临床试验之前,可与国家药品监督管理局药品审评中心进行沟通,确保关键临床试验的设计符合中国药品注册的基本技术要求。2020 年颁布的《生物制品注册分类及申报资料要求》^[25]规定:境外申请人申请在境内开展未成年人用疫苗临床试验的,应

表 2 我国结核病专业临床试验备案机构

省份	医疗机构 (家)	疾病预防控制 机构(家)	备案机构 (家)
江苏省	4	1	5
河南省	3	1	4
湖南省	3	1	4
四川省	3	1	4
安徽省	2	1	3
湖北省	2	1	3
山东省	2	1	3
陕西省	2	1	3
上海市	2	1	3
北京市	2	0	2
福建省	2	0	2
黑龙江省	2	0	2
江西省	2	0	2
广东省	1	1	2
贵州省	1	1	2
河北省	1	1	2
浙江省	1	1	2
重庆市	1	1	2
海南省	1	0	1
辽宁省	1	0	1
青海省	1	0	1
天津市	1	0	1
新疆维吾尔自治区	1	0	1
山西省	0	1	1
广西壮族自治区	0	1	1
云南省	0	1	1
合计	41	17	58

至少取得境外含目标人群的Ⅰ期临床试验数据。为应对重大突发公共卫生事件亟需的疫苗或者国务院卫生健康主管部门认定亟需的疫苗除外。

三、展望

(一)营造高质量的结核病疫苗研发和创新环境

结核病是严重危害人民健康的重大传染病,我国约有 20% 的人感染了结核分枝杆菌,是全球结核分枝杆菌潜伏感染负担最重的国家之一^[26]。目前我国在疫苗研发、生产、流通等环节均有保障措施,监管机构已经将结核病疫苗确立为优先地位,具备条件和资质的临床试验机构较多,但结核病疫苗依然缺乏促进资金投入的激励措施,政府资金投入不足,疫苗研发企业对结核病疫苗开发的参与程度较

低,结核病疫苗研发的技术路线单一,结核病专业临床试验机构参与较少,限制了结核病疫苗的研发速度。

疫苗研发虽然研发周期长、投入巨大,但是现有卫生经济评价综述表明,新的结核病疫苗将具有很高的成本效益,能够为卫生保健系统和社会节省大量成本^[27]。为保障高质量的结核病疫苗研发、创新有利环境,我国应当主动开展结核病疫苗研发成本效益分析,通过企业、科研机构、医疗机构、疾病预防控制机构和监管部门等协同配合,集中优势力量和要素,激发市场和社会的内生动力。

(二)制定我国结核病疫苗目标产品特性

目标产品特性(target product profile, TPP)可以概括针对特定疾病的目标产品所需的必要特征,描述产品的预期用途、目标人群和其他所需属性^[28],为资助者和开发商设定研发目标。如果确定了对产品的优先需求,但开发尚处于早期阶段,也可以把首选产品特性(preferred product characteristics, PPC)作为指导。

WHO 分别拟定了针对婴幼儿、青少年和成年人的新型结核病疫苗 PPC^[29],旨在鼓励创新和促进产品开发,以满足公共卫生需求。我国应当依据 WHO 结核病疫苗 PCC 来制定适合我国疫苗研发实际情况的 PCC 或 TPP,其内容应当包含适应证、禁忌证、目标人群、安全性/反应原性、保护效力的衡量、剂量方案、保护持久性、接种途径、产品稳定性和储存、与其他疫苗的联合接种、规格、注册和预认证和可及性等。

(三)积极参与国际多中心临床试验

国际多中心临床试验能够维持试验设计在相同水平的科学严谨性,在减少不必要的临床试验重复、获取全球临床数据、缩短研发上市时间方面有极大优势^[22-23]。得益于开展国际多中心临床试验的广泛应用,截至 2022 年 5 月 20 日,全世界共有 355 种新型冠状病毒疫苗处于活跃研发状态,其中 157 种进入临床试验阶段^[30]。而目前全球仅有 15 种结核病疫苗进入临床试验阶段,如果这些疫苗种类能够在早期临床试验阶段进入我国开展同步研发,不仅能够推动我国结核病疫苗创新和发展,而且有利于国内外资源的共享。

我国作为国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)成员国之一,应当推动结核病疫苗“引进来、走

出去”的策略,深化多双边疫苗监管政策与技术交流,积极参与国际规则和标准的制定修订,推动并逐步实现审评、检查、检验标准和结果的国际共享。

(四)加快推进结核病疫苗研发和上市流通

我国疫苗由研制到上市后的预防接种,涉及多个部门的审批、注册和签发等流程。结核病作为重大传染病和慢性疾病,在候选疫苗评估中,需要积极寻找替代发病率的细胞免疫和体液免疫指标,加强研发导向性,将其纳入重点支持和优先鼓励研发的目录,建立部门间有效的协作机制,加快结核病疫苗上市流通,同时,制定切实可行的获取机制和接种计划,并由专业技术机构在疫苗上市后开展免疫学和流行病学效果评价。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 张梦娟和王悦:文献查阅整理、撰写论文;黄飞:酝酿和设计实验、对文章的知识性内容作批评性审阅;周丽平和赵雁林:对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [2] 卢春容, 房宏霞, 陆普选, 等. WHO 2021 年全球结核病报告:全球与中国关键数据分析. 新发传染病电子杂志, 2021, 6(4): 368-372. doi:10.19871/j.cnki.xfcrbzz.2021.04.023.
- [3] World Health Organization. The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [4] World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper, February 2018-Recommendations World Health Organization. Vaccine, 2018, 36(24): 3408-3410. doi:10.1016/j.vaccine.2018.03.009.
- [5] World Health Organization. Implementing The End TB Strategy. Geneva: World Health Organization, 2015.
- [6] 刘健雄, 钟球. “终止结核病”面临的挑战与应对策略. 中国防痨杂志, 2020, 42(4): 308-310. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2020.04.002.
- [7] Stop TB Partnership. The Global Plan to End TB: 2018—2022. Geneva: Stop TB Partnership, 2019.
- [8] Treatment Action Group, Stop TB Partnership. Tuberculosis Research Funding Trends, 2005—2020. New York: Treatment Action Group, 2021.
- [9] 陈保文, 沈小兵, 徐苗, 等. 结核病高危人群预防用无细胞耻垢分枝杆菌疫苗的研制. 中国生物制品学杂志, 2009, 22(9): 580-582.
- [10] 徐苗, 罗永艾, 陈保文, 等. 无细胞耻垢分枝杆菌疫苗对结核杆菌感染者的预防作用研究. 药品评价, 2006, 3(2): 102-104. doi:10.3969/j.issn.1672-2809.2006.02.006.
- [11] 叶隆昌, 陈保文, 朱永东, 等. 无细胞耻垢分枝杆菌疫苗的 I 期临床研究. 中国新药杂志, 2007, 16(7): 565-568. doi:10.3321/j.issn:1003-3734.2007.07.018.
- [12] 安徽智飞龙科马生物制药有限公司. 注射用母牛分枝杆菌说明书[Z/OL]. 2021[2022-06-15]. <http://www.zhifeisheng-wu.com/d/file/product/ybcp/2021-07-16/aaa5883dde4e566ef7328dbe8c7c29da.pdf>.
- [13] 中国防痨协会. 高危人群结核分枝杆菌潜伏感染检测及预防性治疗专家共识. 中国防痨杂志, 2021, 43(9): 874-878. doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.004.
- [14] 王俊杰, 梁瑞霞. 注射用母牛分枝杆菌联合 2HRZE/4HR 方案治疗初治菌阳肺结核患者效果分析. 医药论坛杂志, 2019, 40(9): 101-104.
- [15] 曹瑛. 初治涂阳肺结核患者经 2HRZE/4HR 标准方案联合注射用母牛分枝杆菌治疗后痰涂转阴率及肺功能分析. 哈尔滨医药, 2021, 41(1): 92-93.
- [16] 高清华. 注射用母牛分枝杆菌联合 3HRZE/6HRE 化疗治疗 44 例复治涂阳肺结核患者的临床研究. 黑龙江医药科学, 2018, 41(5): 119-120. doi:10.3969/j.issn.1008-0104.2018.05.056.
- [17] 赵军苗. 注射用母牛分枝杆菌辅助 2HRZE/4HR 化疗方案对多耐药结核病患者痰菌转阴与免疫功能的影响. 抗感染药学, 2020, 17(3): 413-415. doi:10.13493/j.issn.1672-7878.2020.03-035.
- [18] 田艳花. 注射用母牛分枝杆菌联合标准方案治疗耐多药肺结核患者的疗效分析. 医学理论与实践, 2020, 33(15): 2471-2472. doi:10.19381/j.issn.1001-7585.2020.15.023.
- [19] Lu JB, Chen BW, Wang GZ, et al. Recombinant tuberculosis vaccine AEC/BC02 induces antigen-specific cellular responses in mice and protects guinea pigs in a model of latent infection. J Microbiol Immunol Infect, 2015, 48(6): 597-603. doi:10.1016/j.jmii.2014.03.005.
- [20] 中华人民共和国疫苗管理法. 2019-06-29.
- [21] 国家药品监督管理局. 药物临床试验机构备案管理信息平台 [DB/OL]. [2022-06-15]. <https://beian.cfdi.org.cn/CT-MDS/apps/pub/drugPublic.jsp>.
- [22] 黎泽琳, 杨建红, 董江萍. 我国开展进口预防性疫苗国际多中心临床试验的必要性. 中国新药杂志, 2021, 30(21): 1928-1933. doi:10.3969/j.issn.1003-3734.2021.21.002.
- [23] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局发布《关于发布国际多中心药物临床试验指南(试行)的通告》(2015 年第 2 号). 2015-01-30.
- [24] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布接受药品境外临床试验数据的技术指导原则的通告(2018 年第 52 号). 2018-07-06.
- [25] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布生物制品注册分类及申报资料要求的通告(2020 年第 43 号). 2020-06-30.
- [26] 肖浩浩, 张言斌. 结核分枝杆菌潜伏感染研究进展. 实用医学杂志, 2022, 38(6): 664-668. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2022.06.003.
- [27] Harris RC, Sumner T, Knight GM, et al. Systematic review of mathematical models exploring the epidemiological impact of future TB vaccines. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12(11): 2813-2832. doi:10.1080/21645515.2016.1205769.
- [28] World Health Organization. Target product profiles. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [29] World Health Organization. WHO Preferred Product Characteristics for New Tuberculosis Vaccines. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [30] World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Geneva: World Health Organization, 2022.

(收稿日期:2022-07-22;网络出版日期:2022-10-12)

(本文编辑:范永德)