DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210101

·述　评·

SARS–CoV–2 疫苗研发进展与挑战

段富刚，王一凡，邱晓彦 *

（北京大学医学部基础医学院免疫学系，北京 100191；
国家卫生健康委员会医学免疫学重点实验室，北京 100191；
中国医学科学院分子免疫学重点实验室，北京 100191）

【摘要】2020 年，一场突如其来的新型冠状病毒（SARS–CoV–2）的流行，让全世界的公共卫生体系经受了严峻的考验。因此，获得有效预防和治疗 SARS–CoV–2 的疫苗是全世界共同的期待。目前，全球已经有两百多种疫苗处于临床前研究和临床试验阶段，但由于 SARS–CoV–2 首次肆虐人类，目前对其诱导免疫应答的规律及机制尚不完全清楚，且各类疫苗开发时间及临床应用数据有限，尚不能确定哪一款 SARS–CoV–2 疫苗具有更好的保护性及安全性。本文从 SARS–CoV–2 关键结构、免疫应答特征、现有的 SARS–CoV–2 疫苗研发技术路线及目前疫苗开发面临的挑战等方面进行综述，以期为 SARS–CoV–2 疫苗研发提供理论基础及思考。

【关键词】新型冠状病毒；SARS–CoV–2 疫苗；免疫学
中图分类号：R183.3　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2021）01-0001-12

SARS-CoV-2 vaccine development and challenges

Duan Fugang, Wang Yifan, Qiu Xiaoyan*

(Department of Immunology, School of Basic Medical Science, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China;
NHC Key Laboratory of Medical Immunology, Beijing 100191, China;
Key Laboratory of Molecular Immunology, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100191, China)

【**Abstract**】In 2020, the SARS-CoV-2 epidemic has made the world's public system withstand extreme tests. Therefore, it is urgently expected to develop a vaccine that can effectively prevent the SARS-CoV-2 in the worldwide. At present, more than 200 vaccines are in the preclinical research or undergoing clinical trials. However, much remains to be studied because SARS-CoV-2 ravaged humans for the first time, and the mechanisms underlying its inducing immune response are not yet fully understood. Moreover, with limited time and clinical application data, it is still uncertain which SARS-CoV-2 vaccine can provide better protection and higher safety. This article reviews the key structure of SARS-CoV-2, the characteristics of immune response, the existing technical routes of SARS-CoV-2 research and the challenges faced by the current vaccine development, in order to provide a theoretical basis for the development of the SARS-CoV-2 vaccine.

【**Keywords**】SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 vaccine; Immunology

自新型严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 型（Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2, SARS-CoV-2）爆发以来，该病毒已蔓延至全球 200 多个国家，引发了一场大规模的流行[1]。

基金项目：科技部新型冠状病毒重点研发计划（2020YFA0707801）；国家自然科学基金面上项目（81971465）；国家自然科学基金重大研究计划重点支持项目（91642206）

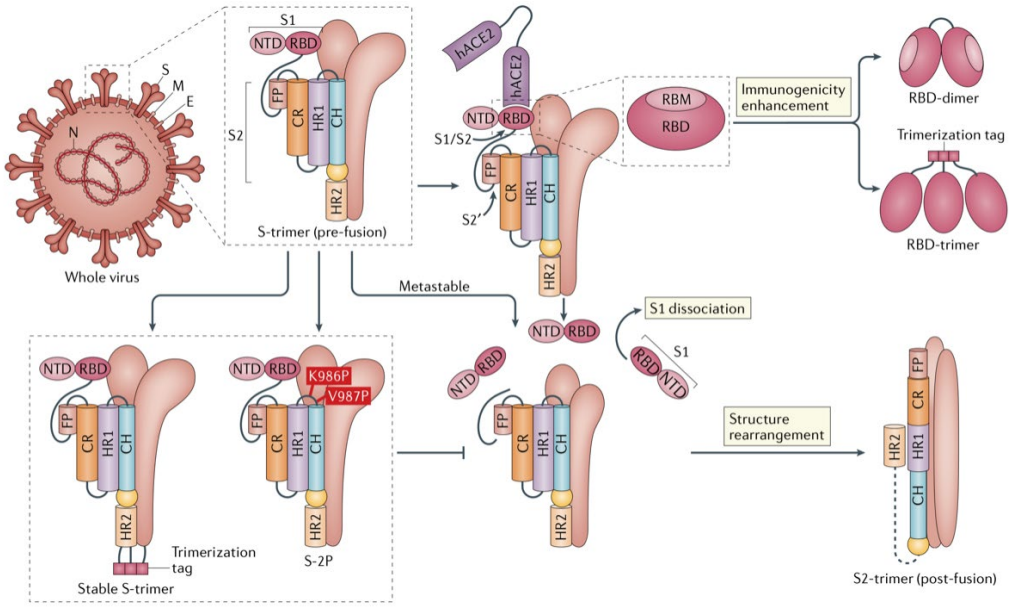
通讯作者：邱晓彦（1960-），女，黑龙江肇东市人，博士生导师，主要从事肿瘤免疫学方面研究。E-mail: qiuxy@bjmu.edu.cn

SARS-CoV-2 主要是通过呼吸道飞沫在人与人之间快速传播，导致呼吸道感染，严重者发展为严重肺炎、多器官受累甚至死亡，目前已经造成上百万人死亡[2]。为了应对这次 SARS-CoV-2 的危机，全世界科学家正在积极寻找预防及治疗方案以阻止 SARS-CoV-2 的肆虐。庆幸的是，得益于全基因组测序技术飞速发展，疫情爆发后科学家们迅速鉴定出病毒的全基因序列并鉴定到参与病毒入侵的关键性蛋白及其宿主体内的受体[3]，为药物和疫苗的开发奠定了重要的基础。目前，科学家们正在全力以赴地以 SARS-CoV-2 关键结构及入侵机制为基础研发 SARS-CoV-2 的疫苗。

1 SARS-CoV-2 感染靶器官的关键结构

冠状病毒（冠状病毒科，冠状病毒亚科）是感染鸟类和哺乳动物常见的病毒。冠状病毒分为四个类型：α 冠状病毒、β 冠状病毒、γ 冠状病毒和 δ 冠状病毒[4]。目前，7 种冠状病毒已被鉴定为对人类具有传染性[5]，其中四种类型（HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63 和 HCoV-HKU1）已被定义为人类常见的冠状病毒，并已在世界各地传播。然而，严重急性呼吸综合征冠状病毒（Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus，简称 SARS-CoV），中东呼吸综合征冠状病毒（Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus，MERS-CoV）[6] 及新型冠状病毒（Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2，SARS-CoV-2）被认为是最具威胁人类健康的三种病毒。

SARS-CoV-2 病毒有四种主要的结构蛋白：刺突蛋白（Spike Protein，S 蛋白），核衣壳蛋白（Nucleocapsid，N 蛋白），膜蛋白（Membrane Protein，M 蛋白），包膜蛋白（Envelope Protein，E 蛋白）[7, 8]。S 蛋白是冠状病毒非常重要的表面蛋白，是病毒传染宿主的关键蛋白。S 蛋白包含 S1 亚基和 S2 亚基[9]（见图 1）。其中，S1 亚基由 N- 末端结构域（NTD）和受体结合结构域（Receptor-binding Domain，RBD）组成。受体结合结构域能与宿主细胞受体血管紧张素转换酶 2（human Angiotensin-converting Enzyme 2, hACE2）相互作用[10]。S2 亚基的功能是介导病毒与宿主细胞膜的融合，将病毒 RNA 释放到细胞质中进行复制[11]。S 蛋白棘突中隐藏的 RBD 可使 SARS-CoV-2 在逃避免疫监视的同时保持有效的进入细胞[12]。研究表明，SARS-CoV-2 其它结构蛋白的缺失均不影响 S 蛋白的免疫原性及其与 ACE2 受体的相互结合[13]。因此，基于 S 蛋白制备疫苗诱导机体产生抗体，可以阻断病毒受体结合[14, 15]。同样，N 蛋白在 SARS-CoV-2 中含量丰富，参与基因组复制和细胞信号通路调节。N 蛋白具有高度免疫原性，但针对 N 蛋白产生的抗体不具中和活性。S 蛋白和 N 蛋白是 SARS-CoV-2 免疫检测的主要靶抗原，对 SARS-CoV-2 病毒的诊断和排查具有重要价值，而 S 蛋白是疫苗开发的重要靶点。



S 蛋白包含 S1 亚基和 S2 亚基。S1 亚基：N- 末端结构域（NTD）和受体结合结构域（RBD）；S2 亚基：融合肽（FP）、连接区（CR）、七肽重复序列 1（HR1）、七肽重复序列 2（HR2）和中心螺旋（CH）

图1 SARS-CoV-2病毒的结构[8]

2 SARS-CoV-2疫苗研发的免疫学基础

机体免疫系统具有多重的防御机制，SARS-CoV-2 侵犯机体首先要突破第一道屏障，即呼吸道黏膜屏障。由于 SARS-CoV-2 的受体 ACE2 主要表达在呼吸道上皮细胞上，故如何阻止 SARS-CoV-2 与其受体结合是防治的关键环节。上皮细胞不但具有完备的物理和化学屏障，同时具有强大的免疫功能，其可通过激活 I 型干扰素或 RIG-I 直接抑制病毒复制。同时，当病毒侵犯气道后上皮细胞可通过其表达的 Toll 样受体（Toll-like Receptors, TLR）等感知病毒并通过分泌促炎因子促进炎症反应，分泌趋化因子趋化免疫细胞到局部以清除病毒。如果上皮细胞免疫功能正常，病毒感染可止于该阶段，患者可表现为无症状感染。一旦病毒突破了上皮防线，将会启动固有免疫应答（第二道防线），激活局部巨噬细胞并趋化中性粒细胞及 NK 细胞等，释放促炎因子及蛋白酶等，在发挥抗病毒效应的同时导致局部组织炎症性渗出并伴有组织损伤，患者轻则可表现为“普通型”，重者可出现血气交换障碍、呼吸衰竭或细胞因子风暴，患者表现为“重症”甚至死亡。事实上，机体在启动固有免疫应答后很快又启动了适应性免疫应答（第三道防线），T 细胞及 B 细胞在发挥抗病毒效应时具有更强的抗原识别精准性、高效性及记忆性。其中 CD4+T 细胞可通过分泌细胞因子等机制分别帮助 B 细胞产生高亲和力抗体或促进 CD8+T 细胞直接杀伤病毒感染的细胞发挥抗病毒效应，产生大量抗体可阻断病毒再次感染或清除已感染的病毒；或产生大量效应性杀伤病毒 CD8+T 细胞以清除病毒感染的细胞。重要的是，其子代细胞会成为记忆细胞，当再次遇到相同病毒感染时 T/B 细胞会快速增殖，发挥抗感染作用。目前，SARS-CoV-2 疫苗研制的策略就是用灭活病毒或病毒感染的关键蛋白等去模拟病毒感染，促使机体产生 SARS-CoV-2 的 S 蛋白中和抗体以阻断病毒进入宿主细胞，以及促进记忆性 T/B 细胞产生以防御和清除感染的 SARS-CoV-2。

然而，不同病原体（如病毒）诱导机体免疫应答的规律及反应模式并不相同，由于 SARS-CoV-2 第一次入侵人类，目前尚未完全揭示其免疫应答规律及反应模式。如目前尚不确定新型冠状病毒肺炎（Corona Virus Disease 2019, COVID-19）患者中和抗体滴度的高低与疾病严重程度之间的关系。尽管目前发现 SARS-CoV-2 感染康复人群中分离的中和抗体，对 SARS-CoV-2 感染动物模型及患者具有治疗作用 [16]，目前开发的各种疫苗都可诱导猕猴及志愿者产生针对 SARS-CoV-2 病毒 S 蛋白的中和抗体（如 IgM、IgA 和 IgG）及记忆性 B 细胞，表明 SARS-CoV-2 感染确实诱导了机体的免疫保护及免疫记忆，可预防机体免受 SARS-CoV-2 再次感染 [17-26]。研究发现，SARS-CoV-2 感染后至少 5-7 个月内可以稳定产生中和抗体 [27]。但例外的是，总有一定比例的 SARS-CoV-2 感染康复人群（约 20%~30%，未发表数据）检测不到具有保护作用的中和抗体，而且，一些重症患者体内往往存在高滴度的抗 RBD 中和抗体，甚至与病情呈现正相关 [28]，提示目前尚不确定 COVID-19 患者中和抗体滴度的高低与疾病严重程度之间的关系。此外，中和抗体在体内持续的时间也不确定。最新的研究表明，通过 6 个月后的随访，相比于感染高峰期，COVID-19 康复者的中和抗体水平下降了约 50% 左右 [29]。类似的研究，COVID-19 患者从症状出现后 1-4 个月，中和抗体滴度平均下降了约 4 倍 [30]，说明目前尚不清楚 SARS-CoV-2 诱导的体液免疫应答能否获得长期稳定的保护。所以，深入了解体液免疫应答的保护作用与潜在致病作用关系，对于指导设计针对 SARS-CoV-2 的疫苗和药物至关重要。

事实上，免疫系统中，职业性病毒杀手是 NK 细胞和 T 细胞，NK 细胞和 CD8+T 可直接杀伤病毒感染的细胞，阻止病毒的复制。CD4+T 细胞可增强 NK 及 CD8+T 细胞的杀伤作用。目前的证据表明，在抗体血清阴性的暴露家庭成员、无症状感染者或者轻度 COVID-19 康复者体内均可检测到 SARS-CoV-2 特异性 T 细胞 [31]。而且，中和抗体滴度与 SARS-CoV-2 病毒产生的特异性 T 细胞的数量有很强的相关性 [16]，特别是 CD4+T 细胞对 S 蛋白反应很强，且与产生的抗 SARS-CoV-2 的 IgG 和 IgA 滴度呈正相关 [32]。最近的研究表明，COVID-19 康复期患者中分别检测出高比例的 SARS-CoV-2 特异性 CD8+T 和 CD4+T 细胞，并且，CD8+T 和 CD4+T 细胞获得了记忆性 T 细胞表型 [32, 33]，相似地，COVID-19 患者外周血中 NK 细胞的不同亚群被强烈激活 [34]。这些证据表明，T 细胞及 NK 细胞免疫应答在 COVID-19 疾病中发挥了免疫防御作用。然而，不可忽视的是，SARS-CoV-2 感染者突出的表现是 NK 总数明显减少和 CD8+T 细胞耗竭 [35]，提示 SARS-CoV-2 具有很强的免疫逃逸能力。所以如

何关注及开发可激活并诱导记忆性 NK 细胞及 T 细胞免疫应答的有效疫苗、抵抗 SARS-CoV-2 的免疫逃逸效应也是未来疫苗开发领域的重要策略。

尽管髓系免疫细胞，包括巨噬细胞及中性粒细胞在病毒感染后会快速感知或吞噬病毒颗粒或病毒感染的细胞，但由于其在 COVID-19 患者的病理性炎症的发展过程中发挥致病作用[36]，在疫苗开发中应避免过度激发髓系细胞。

3 目前SARS-CoV-2疫苗主要设计策略及技术平台

当前，全球各大制药公司以及研究机构主要 SARS-CoV-2 疫苗技术平台包括以下 7 种：灭活疫苗、减毒疫苗、重组亚单位疫苗、载体疫苗（病毒载体、细菌载体）、核酸疫苗（mRNA 或 DNA）、病毒样颗粒疫苗（Virus Like Particle，VLP）（见图 2）[8]。截至 2021 年 1 月 13 日，世卫组织发布的各国正在进行的 SARS-CoV-2 疫苗研发管线包括 236 种候选疫苗[37]（见表 1）。其中，173 种候选疫苗正处于临床前试验阶段，63 种候选疫苗处于临床试验阶段（见图 3）。目前有 15 种进展最快的候选疫苗正处于Ⅲ期临床试验阶段，预计很快获得批准上市。这些进展最快的候选疫苗已经启动了疫苗的大规模生产，以便在获得批准后能够快速应用[38]。

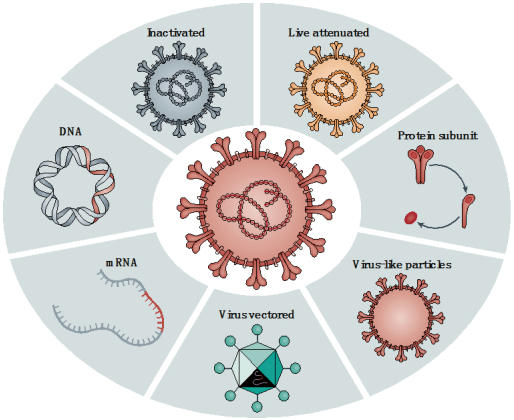
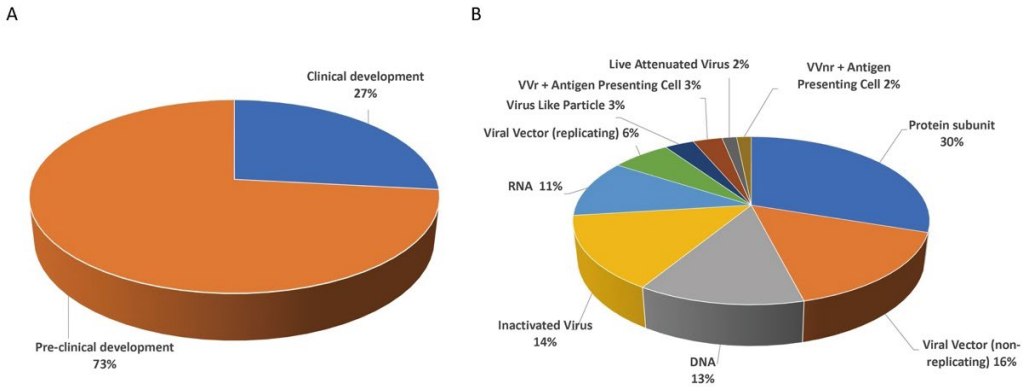


图 2　新型冠状病毒疫苗研发的七种平台[8]



A：临床前研究的疫苗与临床研究的疫苗百分比；
B：临床研究的各类型平台的疫苗所占百分比

图3　全球目前研发的疫苗进展

表1　全球处于临床试验阶段的各种疫苗

疫苗平台	疫苗类型	研发机构	国家	临床阶段
灭活疫苗（9种）	SARS-CoV-2 vaccine（灭活型）	北京科兴生物制品有限公司	中国	临床Ⅲ期
	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero 细胞)	国药集团+中国生物科技集团公司+武汉生物制品研究所	中国	临床Ⅲ期
	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero 细胞)	国药集团+中国生物科技集团公司+北京生物制品研究所	中国	临床Ⅲ期
	SARS-CoV-2 vaccine (Vero 细胞)	中国医学科学院医学生物学研究所	中国	临床Ⅲ期
	QazCovid-in®-COVID-19 inactivated vaccine	Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	哈萨克斯坦	临床Ⅲ期
	Whole-virion inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152)	Bharat Biotech International Limited	印度	临床Ⅲ期

续表：

疫苗平台	疫苗类型	研发机构	国家	临床阶段
灭活疫苗 (9种)	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine	深圳康泰生物制品股份有限公司	中国	临床Ⅱ期
	VLA2001	Valneva, National Institute for Health Research, United Kingdom	英国	临床Ⅰ/Ⅱ期
	ERUCOV-VAC, inactivated virus	Erciyes University	土耳其	临床Ⅰ期
减毒疫苗 (1种)	COVI-VAC	Codagenix公司/印度血清研究所	美国/印度	临床Ⅰ期
蛋白亚单位疫苗 (19种)	SARS-CoV-2 rS/Matrix M1-adjuvant (全长重组SARS-CoV-2 糖蛋白纳米粒疫苗)	Novavax 公司	美国	临床Ⅲ期
	Recombinant SARS-CoV-2 vaccine (CHO 细胞)	安徽智飞龙科马生物制药有限公司+中科院微生物所	中国	临床Ⅲ期
	KBP-COVID-19 (RBD-based)	Kentucky Bioprocessing Inc.	美国	临床Ⅰ/Ⅱ期
	SARS-CoV-2 vaccine formulation 1 with adjuvant 1 (S 蛋白)	赛诺菲巴斯德+葛兰素史克（GSK）	法国+英国	临床Ⅰ/Ⅱ期
	SCB-2019 + AS03 or CpG 1018 adjuvant plus alum adjuvant (天然的三聚体S蛋白疫苗)	三叶草生物制药/葛兰素史克（GSK）/Dynavax公司	中国/英国/美国	临床Ⅱ/Ⅲ期
	COVID19 vaccine	Vaxine Pty Ltd. + Medytox	澳大利亚	临床Ⅰ期
	MVC-COV1901 (S-2P 蛋白 + CpG 1018)	Medigen Vaccine Biologics + Dynavax + National Institute of Allergy and Infectious Diseases	美国	临床Ⅰ期
	FINLAY-FR anti-SARS-CoV-2 vaccine (RBD + 佐剂)	Instituto Finlay de Vacunas	芬兰	临床Ⅱ期
	EpiVacCorona (多肽抗原)	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”	美国	临床Ⅰ/Ⅱ期
	RBD (Sf9细胞表达) recombinant SARS-CoV-2 vaccine (Sf9 细胞表达)	华西医院+四川大学	中国	临床Ⅱ期
	IMP CoVac-1 (SARS-CoV-2 HLA-DR肽)	University Hospital Tuebingen	德国	临床Ⅰ期
	UB-612 (多肽S1-RBD疫苗)	COVAXX + United Biomedical Inc	美国	临床Ⅱ/Ⅲ期
	AdimrSC-2f (重组 RBD +/- 铝)	Adimmune Corporation	中国	临床Ⅰ期
	CIGB-669 (RBD+AgnHB)	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)	古巴	临床Ⅰ/Ⅱ期
	CIGB-66 (RBD+氢氧化铝)	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)	古巴	临床Ⅰ/Ⅱ期
	BECOV2	Biological E. Limited	印度	临床Ⅰ/Ⅱ期
	Recombinant Sars-CoV-2 spike protein	Nanogen Pharmaceutical Biotechnology*	越南	临床Ⅰ/Ⅱ期
	Recombinant protein vaccine S-268019	Shionogi	日本	临床Ⅰ/Ⅱ期
	SARS-CoV-2-RBD-Fc fusion protein	University Medical Center Groningen + Akston Biosciences Inc.	荷兰	临床Ⅰ/Ⅱ期
病毒样颗粒疫苗 (2种)	RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP vaccine	印度血清研究所 + Accelagen Pty	印度	临床Ⅰ/Ⅱ期
	Coronavirus-like particle COVID-19 (CoVLP)	Medicago Inc.	加拿大	临床Ⅱ/Ⅲ期
病毒载体疫苗 (17种)	ChAdOx1-S - (AZD1222) (Covishield)	阿斯利康+牛津大学	英国	临床Ⅲ期
	Recombinant novel coronavirus vaccine (腺病毒5型载体)	康希诺生物股份有限公司/北京生物技术研究所	中国	临床Ⅲ期
	Gam-COVID-Vac Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	Gamaleya Research Institute; Health Ministry of the Russian Federation	俄罗斯	临床Ⅲ期

续表：

疫苗平台	疫苗类型	研发机构	国家	临床阶段
病毒载体疫苗(17种)	Ad26.COV2.S	杨森制药	美国	临床Ⅲ期
	GRAd-COV2 (复制缺陷的猿类腺病毒载体编码S蛋白)	ReiThera+Leukocare + Univercells	意大利+德国+比利时	临床Ⅰ期
	VXA-CoV2-1 Ad5 adjuvanted oral vaccine platform	Vaxart	美国	临床Ⅰ期
	MVA-SARS-2-S	慕尼黑大学	德国	临床Ⅰ期
	V591-001 - Measles-vector based (TMV-o38)	Merck & Co. + Themis + Sharp & Dohme + Institute Pasteur + Univeristy of Pittsburgh	德国+法国+美国	临床Ⅰ/Ⅱ期
	DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 (Intranasal flu-based-RBD)	北京万泰生物药业股份有限公司+厦门大学+香港大学	中国	临床Ⅱ期
	Covid-19/aAPC vaccine	深圳市免疫基因治疗研究院	中国	临床Ⅰ期
	LV-SMENP-DC vaccine	深圳市免疫基因治疗研究院	中国	临床Ⅰ/Ⅱ期
	hAd5-S-Fusion+N-ETSD vaccine	ImmunityBio, Inc.	美国	临床Ⅰ期
	COH04S1 (MVA-SARS-2-S)	City of Hope Medical Center + National Cancer Institute	美国	临床Ⅰ期
	rVSV-SARS-CoV-2-S vaccine	Israel Institute for Biological Research	以色列	临床Ⅰ/Ⅱ期
	Dendritic cell vaccine AV-COVID-19	Aivita Biomedical, Inc. National Institute of Health Research and Development, Ministry of Health Republic of Indonesia	印度尼西亚	临床Ⅰ/Ⅱ期
	AdCLD-CoV19	Cellid Co., Ltd.	韩国	临床Ⅰ/Ⅱ期
	AdCOVID	Altimmune, Inc.	美国	临床Ⅰ期
DNA疫苗（8种）	INO-4800+electroporation	Inovio Pharmaceuticals + International Vaccine Institute + Advaccine (Suzhou) Biopharmaceutical Co., Ltd	美国	临床Ⅱ/Ⅲ期
	AG0301-COVID19	AnGes + Takara Bio + Osaka University	日本	临床Ⅱ/Ⅲ期
	nCov vaccine	Cadila Healthcare Ltd.	印度尼西亚	临床Ⅲ期
	GX-19	Genexine Consortium	韩国	临床Ⅰ/Ⅱ期
	Covigenix VAX-001	Entos Pharmaceuticals Inc.	加拿大	临床Ⅰ期
	CORVax	Providence Health & Services	美国	临床Ⅰ期
	bacTRL-spike	Symvivo Corporation	加拿大	临床Ⅰ期
	GLS-5310	GeneOne Life Science, Inc.	韩国	临床Ⅰ/Ⅱ期
RNA疫苗（7种）	mRNA -1273	Moderna + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	美国	临床Ⅲ期
	BNT162 (3 LNP-mRNAs)	Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma	美国+中国	临床Ⅱ/Ⅲ期
	CVnCoV vaccine	CureVac AG	德国	临床Ⅲ期
	ARCT-021	Arcturus Therapeutics	美国	临床Ⅱ期
	LNP-nCoVsaRNA	Imperial College London	英国	临床Ⅰ期
	SARS-CoV-2 mRNA vaccine	树兰(杭州)医院+广西壮族自治区疾病预防控制中心	中国	临床Ⅰ期
	ChulaCov19 mRNA vaccine	Chulalongkorn University	泰国	临床Ⅰ期

3.1 灭活疫苗、减毒疫苗

采用灭活疫苗、减毒疫苗是历史上人类与各类传染病博弈积累的一种传统并且安全有效的方法，这种方法研发出的疫苗在人类疫苗的历史中已经得到长期和广泛的应用[26]。灭活疫苗、减毒疫苗生产的步骤通常包括活病毒的培养，病毒的灭活，病毒质控等过程（见图 4A）。灭活病毒可以快速生产，而且安全性很高。但是，病毒灭活和减毒过程可能导致病毒免疫原性的丧失或减弱。目前，不同疫苗开发平台生产出的疫苗安全性、免疫原性、接种程序和剂量都有区别。北京科兴生物制品有限公司报告了 SARS-CoV-2 疫苗临床Ⅱ期试验（NCT04352608）。18~80 岁的健康人，被分为两个年龄组（18~59 岁和≥ 60 岁），随机分配在第 0 天和第 28 天接受疫苗或安慰剂，剂量为 2μg、4μg 或 8μg。在接种疫苗的第 42 天，所有受试者都产生了针对 SARS-CoV-2 的体液免疫应答（中和抗体），两种剂量的安全性都与安慰剂相当。未报告严重级不良反应[39]。国药集团中国生物武汉生物制品所制备的灭活 SARS-CoV-2 疫苗（ChiCTR2000031809），完成了Ⅰ期（96 例）和Ⅱ期（224 例）临床试验，第一阶段试验每隔 4 周注射 2.5μg、5μg 或 10μg 氢氧化铝抗原佐剂，而第二阶段试验每隔 2 周和 3 周注射 5μg 氢氧化铝抗原佐剂。结果表明，疫苗免疫原性好，产生约 95% 的中和抗体。最常见的不良反应是注射部位疼痛，其次是发热，属于轻度和自限性，未发现严重不良反应[40]。

3.2 重组亚单位疫苗

重组亚单位疫苗是直接应用病毒蛋白作为抗原刺激机体产生免疫应答的一种疫苗。大多数重组亚单位疫苗含有全长 SARS-CoV-2 病毒 S 蛋白或者部分，目的是诱导出高滴度的中和抗体。这些重组病毒蛋白可以用不同的体外表达系统表达，包括昆虫细胞、哺乳动物细胞和植物细胞（见图 4B）。重组亚单位疫苗缺点是免疫原性低，表达具有较高的成本，而且重组蛋白可能在构象上无法模拟真正病毒蛋白分子特征，这或许导致诱导较多无效的中和抗体。诺华公司开发了纳米颗粒疫苗（NVX-CoV2373），由三聚体全长 SARS-CoV-2 的 S 糖蛋白和 Matrix-M1 佐剂组成，其发布了临床Ⅰ期和Ⅱ期的结果（NCT04368988）。在 131 名健康成人中注射 NVX-CoV2373 疫苗（5μg 和 25μg 剂量，添加或不添加 Matrix-M1 佐剂）。大多数受试者的不良事件都是轻微的，没有严重的不良事件[41]。2020 年 6 月安徽智飞龙科马生物制药有限公司与中国中科院微生物研究所联合研发的重组 SARS-CoV-2 疫苗（CHO 细胞）正式获得国家药监局颁发的药物临床试验批件，这是国内首个获批进入临床试验的重组亚单位 SARS-CoV-2 疫苗，也是安徽首个进入临床试验的 SARS-CoV-2 疫苗。2020 年 12 月中国三叶草生物制药开发的“S- 三聚体”重组亚单位 SARS-CoV-2 候选疫苗Ⅰ期临床研究结果显示，该疫苗在与葛兰素史克和 Dynavax 的佐剂系统联合使用下，可在 150 名成年和老年受试者中诱导出强烈的免疫应答，并且显示了良好的安全性和耐受性。

3.3 病毒样颗粒（Virus Like Particles，VLP）疫苗

病毒样颗粒 (VLP) 疫苗是一种含有关键病毒结构蛋白的自组装纳米结构疫苗（见图 4C）。VLP 类似于真正病毒的特征，但由于缺乏病毒致病性的遗传物质，因此不具感染性和复制性。由于 VLP 是由自组装形成的，当部分或全部病毒结构蛋白在细胞中以最佳方式表达时，产生的 VLP 基本能够完全代表天然病毒的原始形态和免疫原性特征[42, 43]。目前，基于 VLP 平台研发的处在临床试验阶段的疫苗有两种：分别是处于临床Ⅰ/Ⅱ期的 RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP 疫苗（印度血清研究所）和处于临床Ⅱ/Ⅲ期的 CoVLP 疫苗（Medicago 公司）。

3.4 病毒载体疫苗

腺病毒 5 型（Ad5）、腺病毒 26 型（Ad26）和水泡性口炎病毒（VSV）是该疫苗平台常用的病毒载体。通常将体外重组的靶基因序列与腺病毒载体组合成疫苗（见图 4D）。病毒载体疫苗可以在不使用佐剂的情况下增强免疫原性，并诱导 T 细胞的免疫反应[44]。腺病毒载体疫苗的缺点是其本身的免疫原性会影响腺病毒疫苗的免疫效果。全球最早的一款病毒载体疫苗是中国康希诺生物公司开发的 Ad5 载体 SARS-CoV-2 疫苗（NCT04341389）。目前Ⅱ期临床试验数据显示，5×10^{10} 病毒颗粒的 Ad5 载体 SARS-CoV-2 疫苗是安全的，单次免疫后大多数受试者都能产生显著的免疫应答[45]。Ad5 载体 COVID-19 疫苗在接种后第 28 天，99.5% 的受试者产生了特异性抗体，95.3% 的受试者产生了中和抗体，89% 的受试者产生了特异性 T 细胞免疫反应。两种剂量的疫苗均诱导产生显著的中和抗

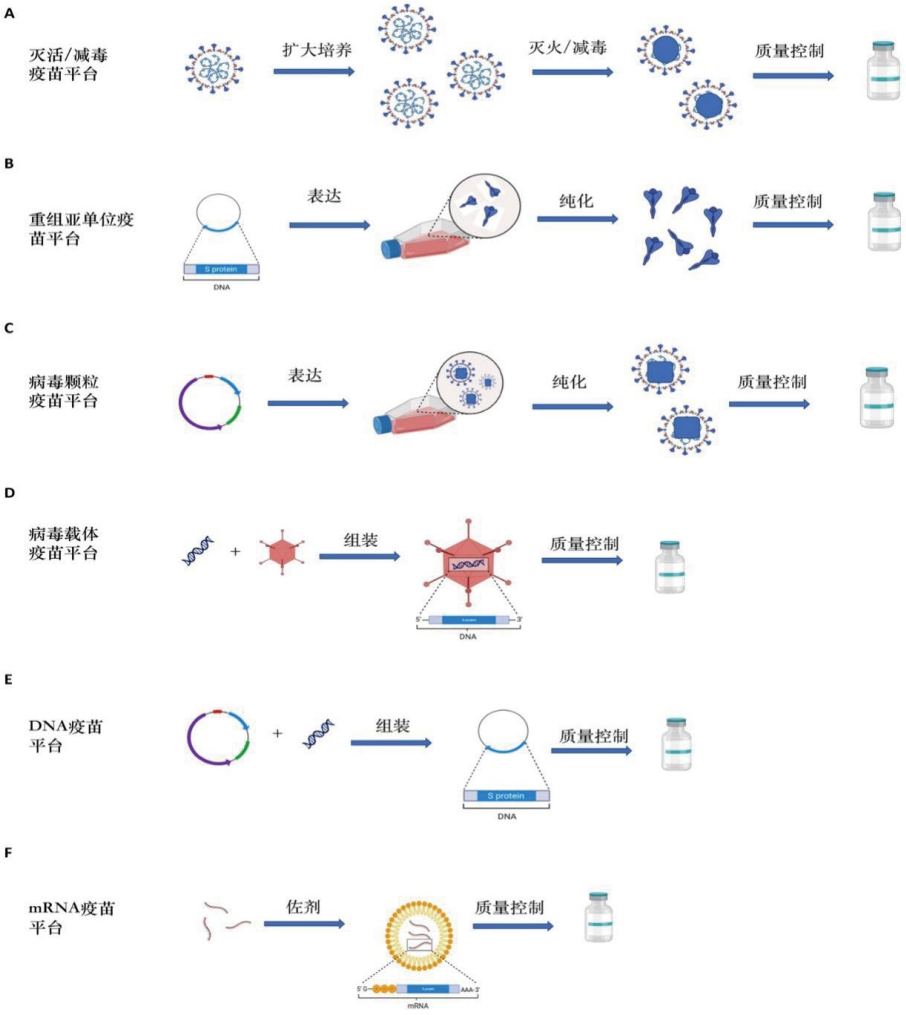
体反应。此外，阿斯利康与牛津大学合作开发了一款腺病毒载体的疫苗（ChAdOx1 nCoV-19），它表达了全长的 S 蛋白。他们最近报告了临床Ⅰ期和Ⅱ期的初步结果（NCT04324606）。1 077 名参与者被分配到 ChAdOx1 nCoV-19（n=543）组，注射剂量为 5 × 10^{10} 病毒颗粒。没有与 ChAdOx1 nCoV-19 相关的严重不良事件。在 ChAdOx1 nCoV-19 组中，特异性 T 细胞反应在第 14 天达到最高值 [46]。2020 年 10 月美国强生公司的腺病毒载体疫苗也已进入Ⅲ期临床。

3.5 DNA疫苗

截止 2021 年 1 月，已经有进入临床Ⅲ期的基于 DNA 的 SARS-CoV-2 核酸疫苗（见图 4E）。2020 年 5 月哈佛医学院的研究人员在 Science 上发表了他们的发现，研究者开发了一系列表达不同形式的 SARS-CoV-2 S 蛋白的 DNA 疫苗候选物，并在 35 只恒河猴身上进行了评价 [47]。接种疫苗的动物产生体液和细胞免疫反应，中和抗体滴度与感染 SARS-CoV-2 的恢复期人类和猕猴的中和抗体滴度相当。接种后，所有动物均接受 SARS-CoV-2 攻击，与对照组相比，编码全长 S 蛋白的疫苗导致支气管肺泡灌洗液和鼻黏膜的病毒载量中位数分别减少。疫苗诱导的中和抗体滴度与保护效果相关，提示保护的免疫相关性。这些数据表明疫苗对非人灵长类动物具有保护作用。

3.6 mRNA疫苗

SARS-CoV-2 的 mRNA 疫苗是将 S 蛋白的 mRNA 序列通过脂质纳米颗粒 (Lipid Nanoparticles，LNP)



A：灭活/减毒疫苗平台，基于SARS-CoV-2活病毒经过灭活/减毒工艺生产；B：重组亚单位疫苗平台，基于表达、纯化SARS-CoV-2病毒关键蛋白（如S蛋白）的工艺生产； C：病毒样颗粒疫苗平台，基于组装无感染、复制能力的SARS-CoV-2病毒工艺生产； D: 病毒载体疫苗，基于其他无毒病毒（如腺病毒）载体与SARS-CoV-2关键蛋白（如S蛋白）组装的工艺生产；E: DNA疫苗，基于表达载体（质粒DNA）与SARS-CoV-2关键蛋白（如S蛋白）基因组装的工艺生产；F：mRNA疫苗，基于表达SARS-CoV-2关键蛋白（如S蛋白）mRNA的工艺生产。（图片的制作来源于Biorender.com.）

图4 各种疫苗的制备平台

载体递送 mRNA 的方法携带进入细胞，并通过翻译直接产生靶蛋白（见图 4F）进而激活免疫细胞，产生后续的免疫反应，如产生中和抗体及抗原特异性 T 细胞。基于 mRNA 的 SARS-CoV-2 疫苗的优点是生产工艺快速以及成本低。以 mRNA 扩增出来抗原，可以产生高浓度的中和抗体，从而提高疫苗的效率 [48]。然而，mRNA 疫苗的缺陷是稳定性差、转化效率低以及细胞内传递障碍等问题 [49]。由于近期 mRNA 疫苗显示了很好的免疫保护性及安全性，其正在成为传统疫苗平台有力的替代者。目前有四种 SARS-CoV-2 候选 mRNA 疫苗，分别为 mRNA-1273 (Moderna)、BNT-162 (BioNTech)、CVnCoV (CureVac) 和 LNP-nCoVsaRNA (Imperial College London) 正在进行临床试验。2020 年 7 月，Moderna 开始了其 mRNA-1273 疫苗的Ⅲ期临床试验。BioNTech 与辉瑞公司合作，正在对 BNT-162 进行Ⅰ/Ⅱ临床试验。CureVac 在 2020 年 6 月对其 CVnCoV 疫苗启动了Ⅰ/Ⅱ a 期临床试验。伦敦帝国理工学院（Imperial College London）也在 6 月启动了自扩增 RNA 疫苗的 I 期临床试验 [50]。

4 目前SARS-CoV-2疫苗研发面临的挑战

由于 SARS-CoV-2 的疯狂肆虐，造成全球健康的重大危机，这一紧急局面迫使尚处在临床试验阶段的多款疫苗大规模紧急接种，使疫苗研发面临多重挑战。

4.1 疫苗的安全性

安全性是疫苗研发的最基本要素。然而，由于临床急需，目前所有 SARS-CoV-2 疫苗的临床研究安全性数据是有局限性的。尽管 SARS-CoV-2 候选疫苗在动物模型中如人源 ACE2 小鼠 [51, 52]、雪貂 [53] 和恒河猴模型 [54] 等进行了免疫原性和安全性评估，但目前 SARS-CoV-2 疫苗获得批准上市前，尚未完成部分受试者的安全随访期，尚未监测到一些与疫苗相关的不良反应。事实上，目前随着 mRNA-1273 及 BNT-162 在人群中接种，其安全事件不断出现。如 Moderna 公司近期公布开发的 mRNA-1273 临床Ⅰ期结果（NCT04283461）中，45 名健康成年人接受两次疫苗接种后，50% 以上的受试者在第一次接种后出现不良事件，包括疲劳、寒战、头痛、肌痛和注射部位疼痛；在第二次接种后，系统性不良事件更为常见，尤其是最高剂量组（250 μg）有 21% 受试者报告了一次或多次严重不良事件 [55]。因此，FDA 建议 SARS-CoV-2 疫苗上市后，应当制定药物警戒计划。SARS-CoV-2 疫苗药物警戒计划的内容将主要取决于安全性，其中包括临床安全性数据库、临床前数据和相关疫苗的可用安全性信息等，即便 SARS-CoV-2 疫苗上市后也要持续评估疫苗的安全性。所以，目前全球对疫苗的监管和审批也将面临巨大挑战，一方面希望尽快完成新开发疫苗上市的各种手续，另一方面也要保证新开发的疫苗符合各种规定及标准。

4.2 疫苗的有效性及保护性

疫苗的有效性及保护性需要临床及流行病学数据支持。SARS-CoV-2 疫苗的研发旨在模拟天然条件下病毒感染人体后获得的免疫保护效应，但目前面临的挑战是天然条件下 SARS-CoV-2 感染人体后诱导免疫应答的规律和机制尚不完全清楚，尚不能为 SARS-CoV-2 疫苗的研发提供针对性策略。目前，尽管 COVID-19 患者恢复期血清中存在不同水平的中和抗体，具有抵抗 SARS-CoV-2 感染的能力，但尚有一些恢复期患者血清中检测不到中和抗体，甚至一些重症患者存在高水平中和抗体 [56]，提示仅依据中和抗体产生评价疫苗的保护作用尚存在某些不确定性。况且，由于 SARS-CoV-2 疫苗的临床数据比较少，尚不知道 SARS-CoV-2 感染或疫苗是否具有诱导抗体依赖性增强（Antibody-dependent Enhancement，ADE）的风险，或出现疫苗相关增强型呼吸疾病（Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease，VAERD）风险。ADE 产生的机制是病毒—抗体复合物与巨噬细胞或中性粒细胞表面的 IgFcR 结合效率增加，从而触发病毒进入，产生炎性因子导致组织严重损伤。虽然全世界正在研发的 SARS-CoV-2 疫苗并未发现 ADE 作用 [26, 57]，但是 ADE 的产生依然是一个值得关注的风险。VAERD 是接种了麻疹疫苗和呼吸道合胞病毒（RSV）的疫苗时，发生在幼儿身上的一种临床综合征 [58]。这些接种疫苗的儿童患上了非典型麻疹，并伴有高热、非典型肺炎症状 [59]。目前正在研制的 SARS-CoV-2 灭活疫苗 [39]，尚未见到 VAERD 的证据。然而，全面评估 SARS-CoV-2 疫苗，包括 ADE 和 VAERD 的潜在的安全性风险，需要在长期随访或上市后长期监测，特别是在抗体滴度开始下降之后。

此外，NK 细胞及 CD8+T 细胞主要负责病毒免疫应答，目前对这两群细胞在 SARS-CoV-2 感染

后的免疫防御效应及免疫应答规律尚不完全清楚，现在所有研制 SARS-CoV-2 疫苗的策略和关注点大都集中于诱导中和抗体上，很少关注如何激发 NK 细胞及 CD8+T 的抗病毒效应。

5 总结与展望

新型冠状病毒的流行给全世界带来了巨大的公共卫生和经济负担。随着各国科学家们的努力，SARS-CoV-2 疫苗的快速成型给人们带来了可以战胜 SARS-CoV-2 病毒的强有力的武器。目前疫苗研发的关注点在于是否产生中和抗体，但是也要更多关注细胞免疫的功能，尤其是 CD8+T 细胞的免疫应答。如果病毒跨过由疫苗产生的中和抗体这道防线后，下一步如何激活细胞免疫的防线继续抵抗病毒也变得非常重要。所以，SARS-CoV-2 疫苗有效性的关键点是提高中和抗体的滴度和激发 T 细胞的持久反应。根据免疫学基本原理，深入了解 SARS-CoV-2 感染或者疫苗诱导的体液免疫反应和细胞免疫反应，确定体液免疫和细胞免疫应答的准确靶点，并且清楚的解析感染或疫苗诱导的 B 细胞受体和 T 细胞受体库，才能知道如何建立长久的保护性免疫。目前，SARS-CoV-2 的疫苗开发时间已经压缩到 1-2 年，临床前研究、临床研究以及大规模化生产过程并行进行。由于疫苗开发进程加快，临床研究和临床前研究的一些数据几乎是同时发布的。因此，关于疫苗的安全性和有效性等关键信息或是不全面的。

尽管目前主要的 SARS-CoV-2 候选疫苗已经以惊人的速度发展到临床试验的后期阶段，但是由于 SARS-CoV-2 感染后的免疫防御效应及免疫应答规律尚不清楚，且迄今缺乏可靠的大规模疫苗后期临床数据，许多不确定性仍然存在。只有通过对候选疫苗的安全性、有效性、免疫性和广泛人群中的保护等关键性评估，人类才能够生产出有效且安全的疫苗。期望人类能够尽快终止 SARS-CoV-2 病毒的肆虐。

参 考 文 献

[1] FLAXMAN S, MISHRA S, GANDY A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe[J]. Nature, 2020, 584(7820): 257-261.

[2] WU Z, MCGOOGAN J M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention[J]. Jama, 2020, 323(13): 1239-1242.

[3] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020, 579(7798): 270-273.

[4] LI F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins[J]. Annual Review of Virology, 2016, 3 : 237-261.

[5] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Human coronavirus types [EB/OL]. https: //www.cdc. gov/coronavirus/types. html, 2020-02-15.

[6] CUI J, LI F, SHI Z L. Origin and evolution of pathogenic. coronaviruses[J]. Nature Reviews Microbiology, 2019, 17(3): 181-192.

[7] WU A, PENG Y, HUANG B, et al. Genome composition and divergence of the novel Coronavirus (2019-nCoV) originating in China[J]. Cell Host & Microbe, 2020, 27(3): 325-328.

[8] DAI L, GAO G F. Viral targets for vaccines against COVID-19[J]. Nature Reviews Immunology, 2020: 1-10.

[9] JAIN S, BATRA H, YADAV P, et al. COVID-19 vaccines currently under preclinical and clinical studies, and associated antiviral immune response[J]. Vaccines, 2020, 8(4): 3390.

[10] WALLS A C, PARK Y J, TORTORICI M A, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein[J]. Cell, 2020, 181(2): 281-292.

[11] DU L, HE Y, ZHOU Y, et al. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development[J]. Nature Reviews Microbiology, 2009, 7(3): 226-236.

[12] SHANG J, WAN Y, LUO C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020, 117(21): 11727-11734.

[13] KIM M H, KIM H J, CHANG J. Superior immune responses induced by intranasal immunization with recombinant adenovirus-based vaccine expressing full-length spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. PloS One, 2019, 14(7): e0220196.

[14] BAUM A, FULTON B O, WLOGA E, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies[J].

Science, 2020, 369(6506): 1014-1018.

[15] JU B, ZHANG Q, GE J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection[J]. Nature, 2020, 584(7819): 115-119.

[16] ROGERS T F, ZHAO F, HUANG D, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model[J]. Science, 2020, 369(6506): 956-963.

[17] NI L, YE F, CHENG ML, et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals[J]. Immunity, 2020, 52(6): 971-977.

[18] REYNOLDS C J, SWADLING L, GIBBONS J M, et al. Discordant neutralizing antibody and T cell responses in asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infection[J]. Sci Immunol, 2020, 5(54): eabf3698.

[19] WAJNBERG A, AMANAT F, FIRPO A, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months[J]. Science, 2020, 370(6521): 1227-1230.

[20] STERLIN D, MATHIAN A, MIYARA M, et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2[J]. Science Translational Medicine, 2020,13(577): eabd2223.

[21] SECCHI M, BAZZIGALUPPI E, BRIGATTI C, et al. COVID-19 survival associates with the immunoglobulin response to the SARS-CoV-2 spike receptor binding domain[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2020, 130(12): 6366-6378.

[22] GARCIA-BELTRAN W F, LAM E C, ASTUDILLO M G, et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival[J]. Cell, 2020, 10(15): 3512.

[23] BROUWER P J M, CANIELS TG, VAN DER STRATEN K, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability[J]. Science , 2020, 369(6504): 643-650.

[24] ROBBIANI D F, GAEBLER C, MUECKSCH F, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals[J]. Nature, 2020, 584(7821): 437-442.

[25] CORBETT K S, FLYNN B, FOULDS K E, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates[J]. The New England Journal of Medicine, 2020, 383(16): 1544-1555.

[26] GAO Q, BAO L, MAO H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2[J]. Science, 2020, 369(6499): 77-81.

[27] RIPPERGER T J, UHRLAUB J L, WATANABE M, et al. Orthogonal SARS-CoV-2 serological assays enable surveillance of low-prevalence communities and reveal durable humoral immunity[J]. Immunity, 2020, 53(5): 925-933.

[28] LAU E H Y, TSANG O T Y, HUI D S C, et al. Neutralizing antibody titres in SARS-CoV-2 infections[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 63.

[29] HUANG C, HUANG L, WANG Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study[J]. The Lancet, 2021, 397(10270): 220-230.

[30] CRAWFORD K H D, DINGENS A S, EGUIA R, et al. Dynamics of neutralizing antibody titers in the months after SARS-CoV-2 infection[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2020.

[31] SEKINE T, PEREZ-POTTI A, RIVERA-BALLESTEROS O, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19[J]. Cell, 2020, 183(1): 158-168.

[32] GRIFONI A, WEISKOPF D, RAMIREZ S I, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals[J]. Cell, 2020, 181(7): 1489-1501.

[33] NEIDLEMAN J, LUO X, FROUARD J, et al. SARS-CoV-2-specific T cells exhibit unique features characterized by robust helper function, lack of terminal differentiation, and high proliferative potential[J]. BioRxiv, 2020.

[34] MAUCOURANT C, FILIPOVIC I, PONZETTA A, et al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity[J]. Sci Immunol, 2020, 5(50): eabd6832.

[35] ZHENG M, GAO Y, WANG G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2020, 17(5): 533-535.

[36] MERAD M, MARTIN J C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages[J]. Nature Reviews Immunology, 2020, 20(6): 355-362.

[37] COVID-19 candidate vaccines（WHO）[EB/OL].

https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines , 2021-03-09.

[38] LE T T, CRAMER J P, CHEN R, et al. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2020, 19(10): 667-668.

[39] 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[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2020, 21(1): 39-51.

[40] XIA S, DUAN K, ZHANG Y, 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.

[41] KEECH C, ALBERT G, CHO I, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine[J]. The New England Journal of Medicine, 2020, 383(24): 2320-2332.

[42] HUANG X, WANG X, ZHANG J, et al. Escherichia coli-derived virus-like particles in vaccine development[J]. NPJ Vaccines, 2017, 2: 3.

[43] NOAD R, ROY P. Virus-like particles as immunogens[J]. Trends in Microbiology, 2003, 11(9): 438-444.

[44] URA T, OKUDA K, SHIMADA M. Developments in viral vector-based vaccines[J]. Vaccines, 2014, 2(3): 624-641.

[45] 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[J]. Lancet, 2020, 396(10249): 479-488.

[46] 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[J]. Lancet, 2020, 396(10249): 467-478.

[47] YU J, TOSTANOSKI L H, PETER L, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques[J]. Science, 2020, 369(6505): 806-811.

[48] MCKAY P F, HU K, BLAKNEY A K, et al. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 3523.

[49] WADHWA A, ALJABBARI A, LOKRAS A, et al. Opportunities and challenges in the delivery of mRNA-based vaccines[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(2): 102.

[50] MARTIN C, LOWERY D. mRNA vaccines: intellectual property landscape[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2020, 19(9): 578.

[51] DINNON K H, LEIST S R, et al. A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures[J]. Nature, 2020, 586(7830): 560-566.

[52] JIANG R D, LIU M Q, CHEN Y, et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2[J]. Cell, 2020, 182(1): 50-58.

[53] RICHARD M, KOK A, DE MEULDER D, et al. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 3496.

[54] WILLIAMSON B N, FELDMANN F, SCHWARZ B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2[J]. Nature, 2020, 585(7824): 273-276.

[55] JACKSON L A, ANDERSON E J, ROUPHAEL N G, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report[J]. The New England Journal of Medicine, 2020, 383(20): 1920-1931.

[56] HANSEN C B, JARLHELT I, PÉREZ-ALÓS L, et al. SARS-CoV-2 antibody responses are correlated to disease severity in covid-19 convalescent individuals[J]. Journal of Immunology, 2021, 206 (1) 109-117.

[57] WANG H, ZHANG Y, HUANG B, et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2[J]. Cell, 2020, 182(3): 713-721.

[58] CHIN J, MAGOFFIN R L, SHEARER L A, et al. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population[J]. American Journal of Epidemiology, 1969, 89(4): 449-463.

[59] RAUH L W, SCHMIDT R. Measles immunization with killed virus vaccine. serum antibody titers and experience with exposure to measles epidemic[J]. American Journal of Diseases of Children (1960), 1965, 109: 232-237.

[收稿日期] 2021-01-18