

. 综 述 .

新型冠状病毒肺炎疫苗的研究进展

姜 辉 罗俊华 李 娟

【关键词】新型冠状病毒肺炎;疫苗;研究进展

【文章编号】1009-153X(2021)07-0567-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 183.3

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)是严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)导致的传染病,目前仍在全世界广泛传播。控制 COVID-19 的全球大流行,高效和安全的疫苗是关键。WHO 对 COVID-19 疫苗的要求是有效率至少 50%,老年人能用,保护力最少持续 6 个月^[1]。从 2020 年初开始,在全世界范围内掀起一场关于 COVID-19 疫苗研发的全球竞赛,已经完成 III 期临床试验的有 10 种,被 WHO 批准紧急使用的有 7 种。本文就 COVID-19 疫苗的研发进展进行综述。

1 SARS-CoV-2 的蛋白质构成与疫苗研发

SARS-CoV-2 是一种新型 β 属冠状病毒,属于 RNA 正链病毒,含有 4 种结构蛋白和 16 种非结构蛋白,其中 4 种结构蛋白分别是刺突蛋白(S 蛋白)、核膜蛋白(N 蛋白)、膜蛋白(M 蛋白)和表面蛋白(E 蛋白)。N 蛋白负责 mRNA 转录与复制以及病毒出芽, M 蛋白负责病毒包膜形成, E 蛋白是主要的毒性因子,并在炎症介质的分泌中发挥作用^[2];而 S 蛋白由 S1 和 S2 两个亚单位组成, S1 亚单位包含一个受体结合区(receptor-binding domain, RBD),负责与哺乳动物细胞表面的血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合, S2 亚单位负责将病毒与宿主细胞膜融合,使病毒的遗传物质进入细胞内。COVID-19 康复者血清存在抗 S 蛋白、抗 RBD 和抗 N 蛋白等多种抗体,但其中具有抗病毒能力的主要是抗 S 蛋白、抗 RBD 抗体。这些抗体通过封闭 S1

亚单位的 RBD,阻止它与 ACE2 结合,并阻止 S2 亚单位介导的病毒与宿主细胞膜融合^[3-6]。抗 N 蛋白抗体对 SARS-CoV-2 感染没有保护力, M 蛋白和 E 蛋白免疫性低,所以,大多数疫苗作用靶点主要是针对 S 蛋白、S1 亚单位 RBD^[7]。根据技术路线的不同, COVID-19 疫苗分为灭活疫苗、重组 S 蛋白疫苗、病毒载体疫苗、RNA 疫苗、减毒活疫苗和病毒样颗粒疫苗等^[8,9]。

2 WHO 批准紧急使用的 COVID-19 疫苗概况

当前,WHO 共批准 7 种 3 类 COVID-19 疫苗紧急使用,分别是两种 mRNA 的疫苗(辉瑞/BioNTech 公司和美国 Moderna 公司疫苗),两种腺病毒载体疫苗(美国强生疫苗和阿斯利康/牛津疫苗)和两种灭活疫苗(中国国药北京生物和科兴疫苗)。

2.1 mRNA 疫苗 首先在体外合成一段含有目标基因的 mRNA 片段,然后注射入人体,被细胞摄取后,转录生产出目标蛋白,免疫细胞识别该蛋白并被激活,产生针对性抗体。mRNA 疫苗的优势主要有:①只编码病毒的一部分基因,因此没有感染病毒的风险,又因为人体内存在 mRNA 降解途径,插入人核苷酸链的风险很低;②稳定、高效,不需要添加免疫佐剂,就可以产生很高滴度的中和抗体;③生产成本低,可以快速工业化生产;④如果 SARS-CoV-2 出现较大突变,导致抗原漂移,该研发平台可以快速设计出新的针对新病毒株的疫苗^[4, 10, 11]。辉瑞/BioNTech 公司的疫苗编码 S 蛋白, Moderna 公司的疫苗编码 S2 亚单位。这两种 mRNA 疫苗均采用两次肌肉注射的方式接种,辉瑞/BioNTech 公司疫苗的保护率达 95%^[12], Moderna 公司的疫苗保护率达 94.1%^[13]。

2.2 SARS-CoV-2 灭活疫苗 采用的是一种非常成熟的疫苗制备技术,需要佐剂,关键是要选择一株生长旺盛的种子病毒。灭活疫苗有稳定的结构依赖抗原决定簇,并且含有多种病毒蛋白可供免疫识别,也容

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.07.025

基金项目:2019 年度湖北省卫生健康委科研联合项目(WJ2019H112)

作者单位:430070 武汉,中国人民解放军中部战区总医院干部一科(姜 辉、罗俊华、李 娟)

易被大量生产^[5]。我国北京生物和科兴公司疫苗,原始病毒株都来自湖北金银潭住院病人,采用两次肌肉注射的方式接种,在巴西和土耳其进行临床试验,巴西疫苗保护率为 50.65%,土耳其为 91.25%^[14]。

2.3 腺病毒载体疫苗 通过改造不同的腺病毒载体基因,使之携带上目标基因的方式制备疫苗。这类疫苗也不需要佐剂,被注射入人体后,通过产生一次人为感染方式获得免疫,产生的抗体包含针对腺病毒载体和 SARS-CoV-2 的两类抗体。人体中如果已经存在有腺病毒载体抗体,则疫苗注射入人体后,就会被该抗体所中和,提供给免疫系统的 SARS-CoV-2 抗原就少,产生 SARS-CoV-2 的抗体滴度就不高^[5]。牛津-阿斯利康疫苗和强生公司疫苗均编码 S 蛋白基因,接种时需要肌肉注射两次,这两种腺病毒载体在人体中的抗体水平都不高^[16,17]。牛津-阿斯利康疫苗保护率为 70.4%^[1],强生公司疫苗保护率在美国达 72%、在拉丁美洲是 66%、在南非是 57%^[17]。

3 当前在研的其它疫苗情况

目前,已经开展 III 期临床试验并发表中期研究报告的疫苗主要有四种,即两种腺病毒载体疫苗(我国 5 型重组腺病毒(Ad5)载体疫苗和俄罗斯卫星-V 疫苗),一种灭活疫苗(中国国药武汉生物疫苗),以及重组 S 蛋白疫苗(美国 Novavax 公司的 NVX-CoV2373)。我国 Ad5 疫苗保护率为 74.8%,俄罗斯卫星-V 疫苗的保护率为 91.6%^[1],美国 Novavax 公司疫苗的有效率为 86%^[18],国药武汉生物疫苗保护率为 72.51%^[14]。这些疫苗目前正在申请 WHO 的紧急使用授权。从理论上讲,只有腺病毒载体疫苗可以开发出呼吸道粘膜接种途径^[6],因为,腺病毒感染人体的途径就是从上呼吸道开始的。目前,我国陈薇院士团队正在进行此项工作,但这条途径存在着许多未知数:首先,COVID-19 感染者的临床研究显示,病人首次感染后 IgA 的半衰期与 IgM 类似,时间很短,再次接触 SARS-CoV-2 后,IgA 是否产生以及产生的规律如何、保护力有多高尚不清楚^[19];其次,从呼吸道粘膜途径接种疫苗,产生的 IgG 抗体滴度水平有多高、是否可以达到肌肉注射产生的水平、产生反应的 T 淋巴细胞亚型是什么、强度如何,这些问题都不清楚。这也是从呼吸道途径接种疫苗处于探索阶段的原因。

4 COVID-19 疫苗接种的不良反应

疫苗的不良反应包括局部反应和全身反应:局

部反应主要是注射部位疼痛,多为轻、中度疼痛;全身反应主要是疲劳、头痛和发热,大多数在 1~2 d 后缓解^[20]。不良反应的发生率大体上是:腺病毒载体疫苗>mRNA 疫苗>重组蛋白疫苗>灭活疫苗^[21]。对疫苗的过敏反应很少见,引起过敏的一般不是疫苗本身,而是辅剂^[22]。

5 COVID-19 疫苗在特殊人群的研究

当前多数疫苗没有专门针对 60 岁以上老年人的接种研究,只是在某些疫苗试验中包含有老年人。WHO 批准的紧急使用的疫苗接种人群也是 18~60 岁的健康成年人,因此当前给老年人接种疫苗不在 WHO 的授权范围内。但国内外的 COVID-19 临床研究显示,COVID-19 感染好发于老年人,老年人发展成重症的比例高^[22],所以,在西方国家优先接种的人群包括老年人。研究显示,老年人在接种疫苗后产生的中和抗体滴度较年轻人低,但不良反应发生率也低,这可能与老年人免疫功能衰退有关^[22]。

专门针对肿瘤等免疫功能低下病人的 COVID-19 疫苗接种研究很少。研究显示,一组正在接受单克隆抗体治疗的多发性骨髓瘤和骨髓增生性恶性肿瘤病人,接种辉瑞 mRNA 疫苗后,和正常老年人相比,这些病人的抗体滴度水平更低^[23]。美国 Novavax 公司的重组蛋白疫苗,对人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency viurs, HIV)阴性者的保护率为 60.1%,而 HIV 阳性者的保护率下降至 49.4%^[18]。这提示在免疫功能低下的病人,COVID-19 疫苗的保护性不足,这些病人可能需要多次注射疫苗并监测抗体水平。

6 病毒变异对疫苗保护率的影响

由于 SARS-CoV-2 在全球的广泛传播,病毒突变逃避人体免疫反应的可能性大大增加。但到目前为止,SARS-CoV-2 的突变情况还没有到导致疫苗失效的程度^[24,25],即使是当前流行较广的德尔塔病毒株,目前的疫苗仍有保护力,但保护率已经开始有所下降^[26-28]。当前疫苗(特别是灭活疫苗),在接种后产生的中和抗体中含有多种抗体成份,可以识别多个抗原,一个抗原突变,针对它的抗体失效了,针对病毒的其它抗体还能发挥作用。另外,疫苗接种后产生的细胞免疫反应也能对个体提供保护^[26]。但是,仍需继续加强对 SARS-CoV-2 的突变的监测,如果发生较大的突变,引起抗原漂移,只要及时调整疫苗的设计,现代工业化的疫苗生产就会及时制造出有

针对性的疫苗。

7 疫苗免疫保护的持久性

因为 SARS-CoV-2 是一个全新的病毒,爆发时间短,对它的免疫持久性了解不多。临床研究观察到,SARS-CoV-2 感染后 1~2 周,体内出现针对性抗体,然后进行性升高,达到峰值后持续数周,然后滴度水平下降。最新研究显示:COVID-19 康复者体内的中和抗体反应至少可以持续 7 个月^[6]。即使抗体水平下降了,但产生的细胞免疫还在。细胞免疫在控制 COVID-19 再发中同样起着关键作用^[7,26]。动物实验和人体研究都观察到,接种疫苗或者感染 SARS-CoV-2 后的人或者动物,如果再感染 SARS-CoV-2,不仅临床症状轻,而且很少发展成重症^[19,29]。这提示 SARS-CoV-2 感染后或者疫苗接种后产生的免疫记忆可能在防止再感染方面起重要作用,抗体水平本身可能不是疫苗成功的关键,建立起一个可以对 SARS-CoV-2 的特异性免疫反应更重要。这也是为什么要大力推广疫苗接种的原因,只有在人群中建立起一定水平的免疫力,才能控制 COVID-19 的全球大流行,并使之成为类似普通感冒一样的疾病。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Alturki SO, Alturki SO, Connors J, *et al.* The 2020 pandemic: current SARS-CoV-2 vaccine development [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1880.
- [3] Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, *et al.* Safety and immunogenicity of 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.
- [4] Wang FZ, Kream RM, Stefano GB. An evidence based perspective on mRNA-SARS-CoV-2 vaccine development [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e924700.
- [5] Dong YT, Dai T, Wei YJ, *et al.* A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 237-251.
- [6] Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, *et al.* Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(10): 615-632.
- [7] Dagotto G, Yu JY, Barouch DH. Approaches and challenges in SARS-CoV-2 vaccine development [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 28(3): 364-370.
- [8] Barajas-Nava LA. Development of SARS-CoV-2 vaccines [J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2021, 78(1): 66-74.
- [9] Sathian B, Asim M, Banerjee I, *et al.* Development and implementation of a potential coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: a systematic review and meta-analysis of vaccine clinical trials [J]. *Nepal J Epidemiol*, 2021, 11(1): 959-982.
- [10] Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, *et al.* COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and Th1 T cell responses [J]. *Nature*, 2020, 586(7830): 594-599.
- [11] Chauhan N, Soni S, Gupta A, *et al.* Interpretative immune targets and contemporary position for vaccine development against SARS-CoV-2: a systematic review [J]. *J Med Virol*, 2020, 93(4): 1967-1982.
- [12] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, *et al.* Safety and efficacy of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2603-2615.
- [13] Baden LR, EISahly 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.
- [14] Zhao J, Zhao S, Ou JX, *et al.* COVID-19: coronavirus vaccine development updates [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 602256.
- [15] 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.
- [16] Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, *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, randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10249): 467-478.
- [17] Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, *et al.* Safety and efficacy of single-dose Ad26.Cov2.S vaccine against CoV-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 10: 1056.
- [18] Mahase E. Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant [J]. *BMJ*,

2021, 372: n296.

[19] Post N, Eddy D, Huntley C, *et al.* Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: a systematic review [J]. PLOS ONE, 2020, 15(2): e0244126.

[20] Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P, *et al.* Adverse events reported from COVID-19 vaccine trials: a systematic review [J]. Ind J Clin Biochem, 2021, 3: 1-13.

[21] Rojas-Perez-Ezquerria P, Crespo Ouirros J, Tornero Molina P, *et al.* Safety of new mRNA vaccines against COVID-19 in severely allergic patients [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2021, 31(2): 180-181.

[22] 姜 辉, 李 娟, 罗俊华. 不同炎症性评分指标对 COVID-19 普通型转重型的评估价值[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(9): 661-665.

[23] Pimpinelli F, Marchesi F, Piaggio G, *et al.* Fifth-week immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients with multiple myeloma and myeloproliferative malignancies on active treatment: preliminary data from a single institution [J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 81-93.

[24] Weissman D, Alameh MG, Silva T, *et al.* D614G spike

mutation increases SARS-CoV-2 susceptibility to neutralization [J]. Cell Host Microbe, 2021, 29(1): 23-31.

[25] Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, *et al.* Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults [J]. N Engl J Med, 2020, 383(25): 2427-2438.

[26] Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, *et al.* Efficacy of chAdOxi nCoV-19(AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01(B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomized controlled trial [J]. Lancet, 2021, 397(10282): 1351-1362.

[27] Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, *et al.* Efficacy of NVX-CoV2373 COVID-19 vaccine against the B.1.351 variant [J]. N Engl J Med, 2021, 384(20): 1899-1909.

[28] Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, *et al.* Efficacy of chAdOxi nCoV-19 vaccine against the B.1.351 variant [J]. N Engl J Med, 2021, 384(20): 1885-1898.

[29] Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, *et al.* Antibody response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in subjects with prior SARS-CoV-2 infection [J]. Viruses, 2021, 13(2): 422.

(2021-06-10 收稿, 2021-07-03 修回)

(上接第 528 页)

【参考文献】

[1] 梁 勇. 破裂动脉瘤术中脑室穿刺留置外引流的技术探讨[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2015, 20(1): 10-11.

[2] Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery [J]. Stroke, 1992, 23(2): 205-214.

[3] 王晓亮, 徐传林, 杨道明, 等. Paine 点穿刺应用在夹闭破裂前交通动脉瘤的疗效分析[J]. 中国医师进修杂志, 2015, 38(7): 531-532.

[4] 罗文伟, 王晓亮, 杨道明, 等. 改良 Paine 点脑室穿刺协助早期颅内动脉瘤破裂显微手术 67 例临床分析[J]. 中国医师进修杂志, 2016, 39(8): 704-707.

[5] 王晓刚, 梁国标, 梁 勇. 破裂动脉瘤术中脑室穿刺留置外引流的技术探讨[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2015, 20(1): 10-11.

[6] 许百男, 段国升, 张 纪, 等. 颅内动脉瘤术中破裂的原因方式预防及处理[J]. 中华神经外科杂志, 1994, 10(3): 141-143.

[7] 乞绍岚, 张晓东, 李 扩, 等. 侧脑室穿刺 Paine 点改良的

解剖基础及临床应用[J]. 华西医学, 2011, 26: 1153-1155.

[8] 李栋良, 白 华, 牟晓洋. 动脉瘤术中通过额后静脉寻找 Paine 点的体会[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(6): 554-555.

[9] 罗文伟, 鲍玉海, 王晓亮, 等. 改良 Paine 点脑室穿刺协助治疗早期破裂颅内动脉瘤[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(22): 61-63.

[10] 朱海林, 张 洋. 改良 Paine 点脑室穿刺应用破裂动脉瘤夹闭术治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血的疗效观察[J]. 中国实用医刊, 2018, 5(76): 34-35.

[11] 连泽豪, 付卯宏, 曹新生. 改良 Paine 点脑室穿刺应用破裂动脉瘤夹闭术治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(4): 57-58.

[12] 金保哲, 张新中, 周国胜, 等. 动脉瘤夹闭术中终板造瘘预防慢性脑积水[J]. 中华神经外科杂志, 2008, 24: 611-613.

[13] 彭四维, 漆松涛, 冯文峰, 等. 早期终板造瘘治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后急性脑积水的疗效[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(2): 169-172.

[14] 张 力, 王汉东, 潘云曦, 等. 前交通动脉瘤破裂合并颅内血肿的超早期显微手术治疗结果分析[J]. 医学研究生学报, 2019, 16(6): 303-309.

(2020-07-28 收稿, 2021-03-28 修回)