

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20211194

· 综述 ·

新型冠状病毒疫苗:现状与展望

杨天涵, 张晓燕, 徐建青

(复旦大学附属公共卫生临床中心, 上海 201508)

[摘要] 新型冠状病毒肺炎的大流行严重威胁人类健康和发展,为应对这一全球性公共卫生事件,多种技术路线的新型冠状病毒疫苗(新冠疫苗)被投入紧急使用。本文介绍了新冠疫苗技术路线,并就新冠疫苗应对多种突变毒株的效力和在高危人群中的使用进行了梳理,发现现有疫苗对突变毒株效力出现了不同程度的下降,提示应关注突变毒株的影响。现有疫苗对高龄,孕妇等高风险人群缺乏足够的临床数据,应尽快开展针对高风险人群接种疫苗的相关研究。

[关键词] 新型冠状病毒; 疫苗; 特殊人群; 突变株

[中图分类号] R186

SARS-CoV-2 vaccines: current situation and prospect

YANG Tian-han, ZHANG Xiao-yan, XU Jian-qing (Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China)

[Abstract] The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) seriously threatens human health and development. In response to this global public health event, SARS-CoV-2 vaccine with different techniques has been put into emergency use. This paper introduces the technique of SARS-CoV-2 vaccine, and elaborates the efficacy of COVID-19 vaccine against various mutant strains and its use in high-risk population. It is found that the effectiveness of the existing vaccines to mutant strains has declined to some extent, which suggests that the impact of mutant strains should be paid attention to. The existing vaccines lack sufficient clinical data for the elderly, pregnant women and other high-risk groups, so it is necessary to carry out research on vaccination for high-risk groups as soon as possible.

[Key words] SARS-CoV-2; vaccine; high-risk population; variant

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)引起的全球广泛流行的急性呼吸道传染病。截至2021年2月25日,SARS-CoV-2已感染全球超过112 200 000人,导致249万以上的人死亡^[1]。部分COVID-19康复者可出现长期疲倦,嗅觉或味觉丧失等后遗症^[2]。

SARS-CoV-2是单股正链RNA病毒,属冠状病毒科,通过两种途径侵染细胞。病毒表面分布着棘突蛋白(Spike, S),在病毒与宿主细胞靠近时,S

蛋白受体结合区(receptor binding domains, RBD)与其受体血管紧张素转化酶2(human angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合,并受到辅助受体NRP1、B族I型清道夫受体SR-B1、硫酸乙酰肝素和酪氨酸蛋白激酶受体AXL等的帮助^[3-4]。之后细胞对病毒内吞形成囊泡,囊泡内部不同的环境(如较低的pH)和组织蛋白酶cathepsin L的切割促使S蛋白发生构像变化,S蛋白内部HR1区插入宿主细胞膜,S蛋白随之发生折叠,HR1与HR2结构域在折叠后互相锚定,促使病毒囊膜与内吞泡膜发生融合,从而将病毒遗传物质释放至细胞胞质中。另

[收稿日期] 2021-03-01

[作者简介] 杨天涵(1994-),男(汉族),云南省昆明市人,博士研究生,主要从事传染性病毒疫苗研发研究。

[通信作者] 张晓燕 E-mail: zhangxiaoyan@shphc.org.cn; 徐建青 E-mail: xujianqing@shphc.org.cn

外一条入侵机制是 S 蛋白可以被宿主表达于膜表面的跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)切割,直接诱导病毒与宿主细胞膜的融合,释放病毒遗传物质进入胞质^[5]。S 蛋白作为 SARS-CoV-2 表面最重要的膜蛋白,成为了疫苗和药物设计的核心靶点。

在 COVID-19 疫情暴发后,全球多家疫苗生产商加入到新型冠状病毒疫苗(简称新冠疫苗)的研发中。目前,全球已有 102 种候选疫苗进入临床试验,其中 18 款已进入 III 期临床试验^[6]。新冠疫苗技术路线包括灭活疫苗、重组亚单位疫苗、病毒载体疫苗和核酸疫苗。其中重组亚单位疫苗包括单纯重组蛋白或纳米颗粒等不同形式,病毒载体疫苗有腺病毒载体、痘病毒载体、流感病毒载体等,核酸疫苗有 DNA 疫苗、非复制型 mRNA 疫苗和复制型 mRNA 疫苗等。

1 新冠疫苗技术路线

1.1 灭活疫苗

新冠灭活疫苗是通过对病原体进行培养,收获,浓缩,灭活,纯化等一系列工艺制成的疫苗。具有研发、生产工艺成熟的优势,且仅需保存于 4℃ 环境下,对冷链运输要求较低,易于快速并大量分配至不发达地区。但其主要工艺中,病毒培养需要分离野毒株,筛选出滴度较高,遗传性状稳定的毒株,同时需要摸索合适的培养条件,如适应大规模生产的细胞株、温度、pH 和培养基等,使得灭活疫苗的研发流程相对复杂。同时筛选,培养灭活疫苗所需病毒需要 P3 实验室和相同生物安全等级的生产车间,因此大多数国家都没有生产条件。北京科兴中维公司、国药集团中国生物技术股份有限公司下属的武汉生物制品研究所和北京生物制品研究所等分别研发了新冠灭活疫苗。新冠灭活疫苗为 SARS-CoV-2 全病毒灭活铝佐剂疫苗,在 III 期临床试验中,两剂次间隔 21 d 接种,接种人群为 18 周岁以上成人。国药集团北京生物制品研究所研发的新冠灭活疫苗进展较快,于 2020 年底获得国家药监局批准附条件上市。灭活疫苗在 II 期和 III 期临床试验中都表现出良好的安全性,在 III 期临床试验中表现出了较高的疫苗保护效力,武汉生物制品研究所研发的新冠灭活疫苗中和抗体阳转率达 99.1%,对 COVID-19 的保护效力为 72.5%,于 2021 年获批上市^[7]。国药集团生产的新冠灭活疫苗大规模接种后,总体不良反应发生率为 1.06%,全身不良反

应发生率为 0.69%,局部不良反应发生率为 0.37%,显示出较高的安全性^[8]

1.2 病毒载体疫苗

军事医学研究院和康希诺研发了基于腺病毒血清 5 型(Ad5)载体的新冠疫苗 Ad5-nCoV。利用基因改造过的非复制型 Ad5 作为载体,插入 SARS-CoV-2 的 S 蛋白基因制成的腺病毒载体疫苗。Ad26_COV2_S 疫苗采用腺病毒血清 26 型(Ad26)载体,单剂接种 14 d 后对中度至重度 COVID-19 保护率为 66.9%,对重症 COVID-19 保护率为 76.7%,接种 28 d 后对 COVID-19 引起的死亡保护率为 85.4%^[9]。在前期临床试验中,发现单剂次疫苗接种即可激起较强的免疫反应并提供较好的保护,故此疫苗和 Ad5-nCoV 都仅需接种单剂次。单剂次疫苗较多剂次疫苗优势在于一方面产能相似时可以满足更多人群的接种需求,同时人群较快产生足够的免疫力,没有多剂次之间免疫保护较弱的时期,利于更快地在人群中建立免疫屏障,另一方面减少剂次提高了接种者的顺应性,避免多剂次可能的脱落。此外,一种基于流感载体的新冠疫苗在 2020 年 9 月进行了 I 期临床试验注册。这种流感载体疫苗的构建方式曾用于中东呼吸综合征(MERS),通过对流感 NS1 基因的改造减毒,同时插入新冠 RBD 片段,通过鼻喷的方式进行接种,期待能够同时诱导人体对 SARS-CoV-2 和流感病毒的免疫^[10]。

AZD1222 疫苗采用黑猩猩腺病毒载体,其中一个优势为此血清型在人群中阳性率较低,相应抗载体反应也较低。此疫苗中期分析数据显示,首剂一半剂量,第二剂完整剂量的接种方式疫苗有效率达 90%,但两剂次完整剂量保护率仅 62.1%,若将完全剂量的两剂接种间隔从小于 6 周延长至 12 周以上,则保护率从 55.1% 升高至 81.3%。单剂标准剂量疫苗接种后 90 d 内对有症状感染保护率为 76%,但对无症状感染没有保护^[11-12]。无症状感染者较有症状者传播能力较低,但仍是病毒传播链中重要部分,显示单剂 AZD1222 疫苗不足以抑制 SARS-CoV-2 在人群中传播^[13]。俄罗斯卫星 V 疫苗同样采用腺病毒载体,包含编码全长 S 蛋白的基因,但首剂使用 Ad26 载体,第二剂使用 Ad5 载体,减少首剂接种后抗载体免疫反应对第二剂的影响。以上的腺病毒载体疫苗均已在多个国家上市。

1.3 亚单位疫苗

NVX-CoV2373 是由 SARS-CoV-2 重组三聚体全长 S 蛋白辅以 Matrix-M1 佐剂制成,S 蛋白由昆虫细胞表达。ZF2001 是一种使

用 CHO 细胞进行生产的重组亚单位新冠疫苗,于 2020 年 11 月下旬注册 III 期临床试验,这种重组亚单位疫苗的有效成分主要是 RBD 区形成的二聚体蛋白,于 2021 年 2 月在中国上市。另一款新冠疫苗同样使用 RBD 重组蛋白作为疫苗主要成分,但采用 SF9 昆虫细胞生产,在糖基化水平和种类方面与 CHO 细胞来源蛋白有较大不同,最终可能导致免疫原性或疫苗保护效果的不同。重组 S 蛋白三聚体 SCB-2019 以无佐剂组、CpG/铝佐剂组和 AS03 组进行的 I 期临床试验显示其不良反应发生率和血清抗体滴度均依次上升,CpG/铝佐剂组和 AS03 组都诱导了明显的 Th1 偏向 T 细胞免疫反应^[14]。重组蛋白疫苗对运输,储藏要求较低,可以在 2~8℃ 条件下保持较长时间。

1.4 核酸疫苗 针对 SARS-CoV-2 设计的两种 mRNA 疫苗:编码分泌型三聚体 RBD 的 BNT162b1、编码全长 S 的 BNT162b2。I 期临床试验显示,在不同年龄组中两种疫苗诱导了相似滴度的中和抗体,但 BNT162b2 组有更低的不良反应发生率和全身性不良反应强度,最终采用 BNT162b2 进行 II 和 III 期临床试验^[15]。此 mRNA 疫苗已在英国等获得紧急使用授权,但这种疫苗需保存在 -70℃ 的环境下。而 mRNA-1273 疫苗可以在 -20℃ 的环境下保存 6 个月。mRNA-1273 更易保存,在疫苗运输、分配和接种时具有更大的优势。BNT162b2 在以色列大规模接种后表现出很高的保护效果,在两剂次接种 7 d 后,对总体感染保护率为 95.3%,对无症状感染保护率达 91.5%,有症状感染则达 97%^[16]。BNT162b2 和 mRNA-1273 均已在北美,欧盟的多个国家上市。云南沃森、苏州艾博和军事医学研究院合作的 mRNA 疫苗于 2020 年 10 月刚进入 Ib 期临床试验,进展较慢。目前 BioNTech 的新冠 mRNA 疫苗(BNT162b2)在美国已批准紧急使用,合作方复星医药也于 2020 年 11 月在国内注册 II 期临床试验。

在上述四条技术路线中,灭活疫苗工艺路线最为成熟,亚单位形式的疫苗出现也较早,但具体组成在不断发展,从蛋白质单体到多种纳米颗粒形式,并且发展出了较多佐剂。这两种疫苗形式通常可以在 2~8℃ 条件下保存数月,现有疫苗运输、储存条件可以满足其要求,且以液体剂型运输,减少了配制过程,可以降低污染风险。灭活疫苗可以诱导良好体液免疫,但无法诱导较强的细胞免疫,且免疫反应偏向 Th2 型,含有特定佐剂的重组亚单位疫苗可以诱

导 Th1/Th2 平衡的免疫反应^[17]。灭活疫苗采用的铝佐剂已有将近百年的应用历史,具有很高的安全性,可以有效增强体液免疫,刺激白细胞介素 4(IL-4)产生,促使免疫反应偏向 Th2 型^[18]。ZF2001 在铝佐剂基础上增加了 CpG 佐剂,CpG 是一种 Toll 样受体 9(TLR9)配体,可以有效提高细胞免疫强度并诱导免疫反应偏向 Th1 型^[19]。ISCOMATRIX 佐剂之前在流感疫苗临床试验中表现出较好效果,其由皂角苷,胆固醇及磷脂组成,通过多种方式促进抗原呈递,同时可以招募免疫细胞,诱导较强的体液免疫和细胞免疫^[20]。腺病毒载体疫苗可在体内高效表达外源基因。由于受体广泛表达于多种细胞,腺病毒可以感染大多数类型的细胞,同时由于抗载体免疫反应,腺病毒难以持续存在于人体,提高了安全性^[21]。核酸疫苗是一种新型疫苗形式,mRNA 疫苗仅在细胞内短暂表达目标抗原后即被降解,没有整合风险,可以诱导更为均衡的体液免疫和细胞免疫,近年来得到了快速的发展^[22]。新冠疫苗首次将 mRNA 疫苗技术应用于人体,免疫持续时间和长期安全性尚待进一步观察。

2 疫苗有效性

2.1 突变毒株对疫苗的影响 在 COVID-19 大流行中,2020 年 2 月即出现突变株 D614G,此突变株在感染、复制上具有更高的效率,且保持了与原始毒株相似的致病力,很快成为主要流行毒株。之后 SARS-CoV-2 在多个地区发生了多种适应性突变,如首次在英国发现的 B.1.1.7 突变株,在南非发现的 B.1.351 突变株和在巴西发现的 P.1 突变株^[23]。这三种突变株都在 S 蛋白 RBD 区域产生了突变,其中,N501Y 突变存在于三种毒株上。RBD 区域的突变提高了 SARS-CoV-2 对 ACE2 的亲合力,同时这些突变降低了针对突变位点的中和抗体结合能力,可能对疫苗的预防效果和单克隆抗体的治疗效果产生不利影响^[24]。B.1.1.7 突变株在 S 蛋白上有 9 个氨基酸突变,其传染性较英国第一波疫情毒株升高了 30%~60%,给公共卫生防治措施带来了更大挑战。突变株的致病性也可能产生变化,有研究表明 B.1.1.7 突变株可能导致更严重的症状和更高的致死率^[25]。恢复者血清对 B.1.1.7 突变株和 B.1.351 突变株的中和能力均出现下降,对 B.1.351 突变株的中和滴度降低更明显,且出现症状后 8 个月患者血清中和效果明显低于出现症状早期(5~

33 d)患者血清中和滴度,8 个月后对 B. 1. 1. 7 突变株和 B. 1. 351 突变株分别有 40%或 90%患者血清

中和滴度低于阈值^[26]。新冠疫苗对几种主要流行突变株的效力见表 1。

表 1 新冠疫苗有效性数据

厂商	类型	临床保护效果	突变株保护数据	高危人群数据*	文献
科兴 CoronaVac	全病毒灭活	-	-	≥60 岁人群第二剂后 28 d 血清阳转率 3 μg 组为 100.0% (85.8%~100.0%),6 μg 组为 95.7% (78.1%~99.9%)	[27]
辉瑞/ BioNTech BNT162b2	mRNA	总体保护率 95%,两剂次间保护率 52.4%,第二剂后 2~7 d 保护率 90.5%。两剂次 14 d 后对所有实验室确认的感染总体保护率为 96.5% (96.3%~96.8%)	与未突变毒株相比,加强免疫 2~4 周后志愿者血清对毒株 B. 1. 351 中和滴度下降 2/3,对毒株 B. 1. 1. 7 中和滴度无显著降低	以色列医务人员中首剂 14 d 内和 15~28 d 对感染的保护率分别为 30%、75%;对症状保护率分别为 47%、85%。> 55 岁 93.7% (80.6%~98.8%),两剂次 14 d 后对所有实验室确认的感染, ≥ 65 岁人群 95.9% (95.5%~96.3%)	[16,28-31]
莫德纳 mRNA-1273	mRNA	总体保护率 94.1%,首剂后 14 d 内 54.4%,首剂 14 d 后第二剂前 94.3%,第二剂 14 d 后 94.1%	与未突变毒株相比,加强免疫 7 d 后的志愿者血清对毒株 B. 1. 351 中和滴度下降至 15.6%,但仍有一定中和能力。对毒株 B. 1. 1. 7 中和滴度无显著降低	18~65 岁人群 95.6% (90.6%~97.9%), ≥ 65 岁 86.4% (61.4%~95.2%)	[32-33]
Novavax NVX- CoV2373	亚单位	英国 III 期临床试验总体保护率 89.3%,对原始毒株为 95.6%	对毒株 B. 1. 351,疫苗的有效性为 49.4%,排除 HIV 阳性受试者后,有效性为 60%。对毒株 B. 1. 1. 7,疫苗有效性为 85.6%	南非 IIb 期临床试验对轻至重症疾病保护率 60% (19.9%~80.1%)	[34-36]
强生 Ad26. COV2. S	腺病毒 Ad26 载体	首剂后 29 d 90%以上受试者血清可检测到中和抗体,57 d 后 100%可以检测到。单剂免疫 28 d 后,对防止中度和重度症状总体保护率 66%,对重症保护率 85%	接种 28 d 之后,对中重度新冠肺炎感染的保护水平,在美国为 72% (58.2%~81.7%),巴西为 68.1% (48.8%~80.7%),南非 (95%毒株为 B. 1. 351)为 64% (41.2%~78.7%)	-	[9,37]
牛津大学/ 阿斯利康 AZD1222	黑猩猩腺病毒载体	两剂标准剂量疫苗保护率 62.1%,首剂一半剂量,标准剂量加强保护率 90.0%。总体保护率 70.4%	血清 SARS-CoV-2 阴性受试者接种第二剂 14 d 后,对毒株 B. 1. 351,疫苗的有效性为 10.4% (-76.8%~54.8%)	第二剂 28 d 后,18~55 岁,56~69 岁和 ≥70 岁三组受试者血清中抗 SARS-CoV-2 S 蛋白抗体滴度和中和抗体滴度中位数相近	[11, 38-39]
Gamaleya 研 究所卫星 V	腺病毒 Ad26 载体 和 Ad5 载体	总体保护率 91.6%,中度或重症保护率 100%,首剂后保护率 73.1%,首剂后 14 d 保护率 87.6%	-	51~60 岁 92.7% (81.1%~97.0%),>60 岁 91.8% (67.1%~98.3%)	[40]

注: * 此处高危人群指高 SARS-CoV-2 接触风险人群, >60 岁老年人、患基础疾病人群或免疫抑制人群。

Muik 等^[41] 通过假病毒中和实验,检测 BNT162b2 加强免疫 21 d 后受试者血清对 B. 1. 1. 7

突变株的中和滴度为原始毒株的 79%,没有明显降低。Shen 等^[34] 对比恢复者血清、mRNA-1273 免疫

血清、NVX-CoV2373 免疫血清、多种靶向 RBD 的单克隆抗体对 B. 1. 1. 7 突变株和早期突变株 D614G 的中和能力,发现虽然疫苗免疫后血清仍然可以中和 B. 1. 1. 7 突变株和 D614G,但中和能力下降。与 D614G 株相比,疫苗接种者血清对于 B. 1. 1. 7 突变株半数抑制稀释度 ID_{50} 平均降低了 50% 以上。具体来说,对于 D614G 株与 B. 1. 1. 7 突变株 ID_{50} 比值, mRNA-1273 免疫后血清比值范围为 0.36 ~ 8.62, NVX-CoV2373 免疫血清 ID_{50} 比值范围从 0.85 至 20 以上,大部分血清样本对 B. 1. 1. 7 突变株 ID_{50} 均出现不同程度下降。而不同的单克隆抗体受到的影响不同,其半数抑制浓度 IC_{50} 从基本不变到升高 10 倍以上,提示突变株对部分单克隆抗体有更显著的逃逸。Tada 等^[42]发现 BNT162b2 免疫后血清对在英国,南非,美国,欧洲分离的 SARS-CoV-2 突变株都具有中和能力。血清对 B. 1. 1. 7 突变株的中和滴度与早期毒株 D614G 相似,对 B. 1. 351 突变株中和滴度降低至 33%,但仍然高于恢复者血清平均滴度。检测 SARS-CoV-2 自然感染或疫苗接种后血清对 B. 1. 1. 7 突变株的有效性,发现其更难被中和,进一步研究发现, N501Y 突变影响了抗体轻链与 S 蛋白的结合^[43]。通过向 S 蛋白 NTD 区域引入缺失或将 RBD 区域替换为突变株对应区域,再测试抗体与其结合能力,研究发现 RBD 区域发生的突变对血清抗体中和能力的影响大于 NTD 区域的突变^[30]。

B. 1. 351 突变株 S 蛋白有 10 个氨基酸突变,集中分布于 NTD 和 RBD 区域,其中 E484K 突变被证明可降低抗体对病毒的中和能力, SARS-CoV-2 感染恢复者血清对 B. 1. 351 突变株中和能力也显著降低^[44]。比较感染早期毒株或 B. 1. 1. 7 突变株恢复者血清、AZD1222 免疫血清、BNT162b2 免疫血清和多种单克隆抗体对 B. 1. 351 突变株和早期毒株 Victoria 株的中和能力:中和滴度与 Victoria 株相比,早期恢复者血清平均下降 93%, B. 1. 1. 7 突变株恢复者血清下降近 70%, AZD1222 免疫血清近下降 90%, 而 BNT162b2 免疫血清下降 87%, 20 种单抗中的 14 种中和滴度降低 90% 以上^[45]。另一项研究中, BNT162b2 免疫血清和 mRNA-1273 免疫血清对 B. 1. 1. 7 突变株的中和活性分别降低了 90% 和 92%^[46]。在南非进行的临床试验中,由于南非的主要流行毒株为 B. 1. 351 突变株, NVX-CoV2373 疫苗的有效性低至 49.9%, 在排除了 HIV 阳性受试者后,有效性为 60%, 而在流行毒株

为 B. 1. 1. 7 的英国进行临床试验时, NVX-CoV2373 有效性为 89.3%^[35]。

一项研究测试了新冠灭活疫苗 BBIBP-CorV 加强免疫 28 d 后受试者血清和重组疫苗 ZF2001 接种第 3 剂 14 d 后受试者血清对 B. 1. 351 突变株的中和滴度,与原始毒株相比,中和滴度仅降低了 33% ~ 38%^[47]。由于全病毒灭活疫苗采用 SARS-CoV-2 活病毒灭活纯化后制成,除病毒主要抗原 S 蛋白外还含有核蛋白 N、膜蛋白 M 和包膜蛋白 E 等病毒多种结构蛋白,这些结构蛋白的加入可能有利于诱导机体产生针对新冠病毒多种蛋白的抗体,从而减轻病毒突变对疫苗保护效果的影响。

2.2 疫苗在高风险人群中的使用

SARS-CoV-2 感染的高风险人群包括从事医疗、物流、检疫工作,以及在机场、港口等人员流动大,物资运输频繁区域工作的人员,以上人群有更高概率接触并感染 SARS-CoV-2。对高危人群的优先接种可以在感染高风险场所建立第一道免疫屏障。

孕妇同样是高风险人群,严重的 SARS-CoV-2 感染可导致孕妇妊娠期高血压、产后出血和早产等风险因素升高,孕妇感染后有更高的重症和机械通气率^[48]。尽管孕妇面临更高的风险,在早先大部分临床试验中却并未包括该人群,对此人群的临床试验正待开展。一项针对接种 BNT162b2 或 mRNA-1273 疫苗孕妇的早期安全性研究中由于缺乏合适的对照,使得研究数据无法说明疫苗的安全性,需要更长时间的追踪和更大的样本量^[49]。

另外,60 岁以上老年人、患基础疾病人群和免疫抑制人群同样属于高风险人群,此高危人群由于免疫力下降,更易感染 SARS-CoV-2,且感染后更容易发展成为重症病例,需优先考虑对该人群的保护。老年人由于代谢能力下降,持续提供刺激的免疫因子发生改变等而产生免疫衰退,固有免疫和适应性免疫反应均下降,且在 SARS-CoV-2 感染后产生更多炎症因子。受到固有免疫刺激时,老年人的单核细胞更少产生 IFN- α 、IFN- γ 和 IL-1 β 等细胞因子,但会高表达 TNF 和 CXCL8 等炎症基因,进而激活 NF- κ B、炎症小体和 MAPK 信号通路^[50]。基础疾病如心脑血管疾病、糖尿病、高血压等会显著干扰人体免疫功能。糖尿病患者感染 SARS-CoV-2 后,住院和死亡风险更高,在重症和死亡病例中,男性和低收入者比例较高^[51]。一项包括 230 项美国新冠临床试验的横断面调查^[52]显示,临床试验尤其是 III 期临床试验常存在受试者老年人群比例过低,不

能有效反映真实人口学数据。而现有新冠疫苗 III 期临床试验数据也存在部分人群样本量不足,导致统计效能不足,数据变异增大(见表 1)。BNT162b2 在 16~55 岁人群中保护率达 95.6%, >55 岁人群保护率 93.7%, ≥65 岁人群保护率 94.7%,但随着人群年龄段升高,亚组人数明显减少,统计学效力下降^[29]。BNT162b2 在以色列进行大规模接种后的研究纳入了更多受试者,70~79 岁人群疫苗接种组和对照组均超过 5 万人,80 岁以上人群各组也超过 2 万人,且研究包含较多高风险人群,如心脏病,肥胖,2 型糖尿病等,而结果显示接种两剂疫苗 7 d 后在各人群中均表现出较好保护效果^[31]。免疫抑制人群,如 HIV 感染者,由于免疫系统受到不同程度的损害,在感染 SARS-CoV-2 后可能出现较其他人群更为严重的临床症状。但有研究发现疾病得到较好控制的 HIV 感染者出现严重症状的可能性并不高于其他人群^[53]。在多个疫苗的临床试验中都包含部分高危人群,但总量较少,难以达到具有统计学意义的受试人数。这一人群对部分疫苗的不良反应发生率较其他人群高,在疫苗上市使用时,这些人群可能不符合疫苗接种条件而无法获得直接保护。针对这一问题,一方面可以通过尽量提高符合疫苗接种条件人群的接种率来提高整体人群的接种率,起到间接保护的效果;另一方面应及时开展疫苗在老年人、患基础疾病人群、孕妇和免疫抑制人群中的临床试验,获得疫苗在这一人群中的免疫原性和安全性数据,通过增加此类人群的样本量,获得现有疫苗更为有效的数据。这些数据可以指导疫苗在该人群中的科学使用,帮助确定适合此类人群的疫苗类型、剂量和免疫程序等。

研究指出,感染 SARS-CoV-2 恢复后感染者体内靶向 S 蛋白的 IgG 抗体水平可以稳定 6 个月以上,6 个月时 S 蛋白特异的记忆 B 细胞数量多于感染后 1 个月,特异性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞半衰期约 3~5 个月^[54]。在一项探索延长 AZD1222 两剂接种间隔时间的研究中,间隔 6 周内疫苗保护率为 55.1%,9~11 周为 72.2%,12 周以上为 80.0%,首剂标准剂量疫苗接种后 22~90 d 保护率为 76.0%,但尚无首剂接种 3 个月后的数据^[55]。

3 结语

目前,已有多个疫苗 III 期临床试验数据发表,同时在多个国家与地区投入使用。但这些临床试验

入组人群通常不包括孕妇,包含较少的老年人群,进行亚组分析时由于样本量较少使得统计效能下降,无法准确评估疫苗在真实世界中的保护效果。SARS-CoV-2 的广泛传播也使得病毒突变更为常见,对疫苗的有效性提出了挑战^[56-57]。此外,疫苗保护效果的持续时间,病毒不同位点突变对疫苗效果的影响等问题都缺乏相应数据和研究。进一步探究突变位点与抗体中和、免疫识别和疫苗实际保护效果间的关系,持续监测突变毒株对疫苗效力的影响,阐释临床指标与疫苗效力的联系可以更好地应对持续的大流行。

[参 考 文 献]

- [1] World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard[EB/OL]. [2021-02-26]. <https://covid19.who.int/>.
- [2] Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(2): e210830.
- [3] Wang S, Qiu ZY, Hou YN, et al. AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 126-140.
- [4] Kalra RS, Kandimalla R. Engaging the spikes: heparan sulfate facilitates SARS-CoV-2 spike protein binding to ACE2 and potentiates viral infection[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 39.
- [5] Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(3): 141-154.
- [6] World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines[EB/OL]. [2021-06-03]. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [7] 国药集团中国生物武汉生物制品研究所. 国药集团中国生物武汉生物制品研究所新冠灭活疫苗 III 期临床试验期中分析数据发布[EB/OL]. [2021-02-24]. <http://www.wibp.com.cn/Chs/Detail.aspx?Id=14669>.
- [8] 杨中楠, 赵韵芽, 李璐, 等. 新型冠状病毒灭活疫苗(Vero 细胞)大规模紧急使用安全性评价[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(6): 977-982.
- [9] 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, Online ahead of print.
- [10] Shehata M M, Kandeil A, Mostafa A, et al. A recombinant influenza A/H1N1 carrying a short immunogenic peptide of MERS-CoV as bivalent vaccine in BALB/c mice[J]. *Pathogens*, 2019, 8(4): 281.

- [11] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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[J]. *Lancet*, 2021, 397(10269): 99–111.
- [12] Hung I, Poland GA. Single-dose Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine followed by a 12-week booster[J]. *Lancet*, 2021, 397(10277): 854–855.
- [13] Wilmes P, Zimmer J, Schulz J, et al. SARS-CoV-2 transmission risk from asymptomatic carriers: Results from a mass screening programme in Luxembourg[J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2021, 4: 100056.
- [14] Richmond P, Hatchuel L, Dong M, et al. Safety and immunogenicity of S-trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10275): 682–694.
- [15] 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.
- [16] Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalizations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data[J]. *Lancet*, 2021, 397(10287): 1819–1829.
- [17] Bengtsson KL, Karlsson KH, Magnusson SE, et al. Matrix-MTM adjuvant: enhancing immune responses by ‘setting the stage’ for the antigen [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2013, 12(8): 821–823.
- [18] Marrack P, Munks MW, McKee AS. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(4): 287–293.
- [19] Steinhagen F, Kinjo T, Bode C, et al. TLR-based immune adjuvants[J]. *Vaccine*, 2011, 29(17): 3341–3355.
- [20] Maraskovsky E, Schnurr M, Wilson NS, et al. Development of prophylactic and therapeutic vaccines using the ISCOMATRIX adjuvant[J]. *Immunol Cell Biol*, 2009, 87(5): 371–376.
- [21] Crystal RG. Adenovirus: the first effective in vivo gene delivery vector[J]. *Hum Gene Ther*, 2014, 25(1): 3–11.
- [22] Pardi N, Hogan MJ, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 65: 14–20.
- [23] Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus[J]. *Cell*, 2020, 182(4): 812–827.
- [24] Cheng MH, Krieger JM, Kaynak B, et al. Impact of South African 501. V2 variant on SARS-CoV-2 spike infectivity and neutralization: a structure-based computational assessment [J]. *bioRxiv*, 2021. DOI: 10.1101/2021.01.10.426143. Epub ahead of print.
- [25] Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 [J]. *Nature*, 2021, 593(7858): 270–274.
- [26] Hu J, Peng P, Wang K, et al. Emerging SARS-CoV-2 variants reduce neutralization sensitivity to convalescent sera and monoclonal antibodies[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(4): 1061–1063.
- [27] 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.
- [28] Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, et al. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients[J]. *Lancet*, 2021, 397(10277): 875–877.
- [29] 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.
- [30] Liu Y, Liu JY, Xia HJ, et al. Neutralizing activity of BNT162b2-elicited serum[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(15): 1466–1468.
- [31] Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(15): 1412–1423.
- [32] 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.
- [33] Wu K, Werner AP, Koch M, et al. Serum neutralizing activity elicited by mRNA-1273 vaccine[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(15): 1468–1470.
- [34] Shen XY, Tang HL, McDanal C, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines[J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29(4): 529–539.
- [35] 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.
- [36] Novavax. Novavax COVID-19 vaccine demonstrates 89.3% efficacy in UK phase 3 trial[EB/OL]. [2021–02–24]. <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>.
- [37] 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.
- [38] Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, 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 [J]. *Lancet*, 2021, 396(10267): 1979–1993.
- [39] Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccine against the B.1.351 variant

- [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(20): 1885–1898.
- [40] Logunov DY, Dolzhenko 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.
- [41] Muik A, Wallisch AK, Sanger B, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera[J]. *Science*, 2021, 371(6534): 1152–1153.
- [42] Tada T, Dcosta BM, Samanovic-Golden M, et al. Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies[J]. *bioRxiv*, 2021, 2021.02.05.430003. DOI: 10.1101/2021.02.05.430003. Epub ahead of print.
- [43] Supasa P, Zhou DM, Dejnirattisai W, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera[J]. *Cell*, 2021, 184(8): 2201–2211.
- [44] Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma[J]. *Nat Med*, 2021, 27(4): 622–625.
- [45] Zhou DM, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera[J]. *Cell*, 2021, 184(9): 2348–2361.
- [46] Wang PF, Nair MS, Liu LH, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7[J]. *Nature*, 2021, 593(7857): 130–135.
- [47] 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]. *Lancet Microbe*, 2021. DOI: 10.1016/S2666–5247(21)00082–3. Epub ahead of print.
- [48] Metz TD. LB02 maternal and neonatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-state cohort[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(2): S722–S723.
- [49] Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary findings of mRNA COVID-19 vaccine safety in pregnant persons[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(24): 2273–2282.
- [50] Zheng YF, Liu XX, Le WQ, et al. A human circulating immune cell landscape in aging and COVID-19[J]. *Protein Cell*, 2020, 11(10): 740–770.
- [51] McGurnaghan SJ, Weir A, Bishop J, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(2): 82–93.
- [52] Flores LE, Frontera WR, Andrasik MP, et al. Assessment of the inclusion of racial/ethnic minority, female, and older individuals in vaccine clinical trials[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(2): e2037640.
- [53] Cooper TJ, Woodward BL, Alom S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review[J]. *HIV Med*, 2020, 21(9): 567–577.
- [54] Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection[J]. *Science*, 2021, 371(6529): eabf4063.
- [55] Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials[J]. *Lancet*, 2021, 397(10277): 881–891.
- [56] Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 variants of concern in the United States—challenges and opportunities[J]. *JAMA*, 2021, 325(11): 1037–1038.
- [57] Hacisuleyman E, Hale C, Saito Y, et al. Vaccine breakthrough infections with SARS-CoV-2 variants[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(23): 2212–2218.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:杨天涵,张晓燕,徐建青. 新型冠状病毒疫苗:现状与展望[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(7): 673–680. DOI: 10.12138/j.issn.1671–9638.20211194.

Cite this article as: YANG Tian-han, ZHANG Xiao-yan, XU Jian-qing. SARS-CoV-2 vaccines: current situation and prospect [J]. *Chin J Infect Control*, 2021, 20(7): 673–680. DOI: 10.12138/j.issn.1671–9638.20211194.