



## Views &amp; Comments

## 新冠病毒肺炎疫苗研制面临的挑战

陈薇<sup>a</sup>, 朱凤才<sup>b</sup><sup>a</sup> Beijing Institute of Biotechnology, Beijing 100071, China<sup>b</sup> Jiangsu Provincial Center of Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China

## 1. 引言

由严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2) 引起的新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 目前已在全球大规模暴发, 已成为重大的公共卫生危机事件[1]。严峻的疫情形势凸显了有效的治疗和预防方案的必要性。一些国家已经加快了开发安全有效疫苗的临床试验进程, 从而遏制目前疫情的发展[2]。

目前全球有超过160种SARS-CoV-2疫苗正在开发中[3]; 其中约有29种候选疫苗已进行临床试验, 包括6种基于病毒载体的疫苗、6种mRNA疫苗、4种DNA疫苗、8种基于重组蛋白的疫苗和5种灭活病毒疫苗。SARS-CoV-2疫苗的首个人体试验结果已在《柳叶刀》发表[4], 《柳叶刀》杂志主编Richard Horton通过社交媒体分享了这一进展, 他表示, 全球首个COVID-19疫苗临床试验表明, 该疫苗安全、耐受性好, 并能引起快速免疫反应, 同时表示: “这些结果是一个重要的里程碑。” 该腺病毒5型 (Ad5) 载体新冠疫苗的II期临床试验在中国武汉进行, 共有508名18~83岁的受试者被随机分配到疫苗组或安慰剂组。结果显示, Ad5载体新冠疫苗安全, 且单次免疫后可诱导显著的体液和细胞免疫反应[5]。牛津大学公布了其牵头开发的另一种黑猩猩腺病毒载体疫苗 (ChAdOx1 nCoV-19) 的临床试验结果[6]。ChAdOx1新冠疫苗表现出可接受的安全性特征, 并激活了针对COVID-19的体液和细胞免疫应答。两种mRNA

疫苗——mRNA-1273和BNT162b1, 也诱导了受试者对SARS-CoV-2的体液和细胞免疫应答[7,8]。接种两剂的灭活COVID-19疫苗可引起体液免疫原性[9]。尽管世界迫切需要一种帮助遏制疫情的保护性疫苗, 但疫苗的开发仍然存在巨大挑战。

## 2. 疫苗安全性评价

除了COVID-19引起的组织损伤(如肺和肾损伤)外, COVID-19患者的疾病严重程度和高死亡率还与一些潜在并发症相关, 包括心血管疾病、糖尿病、高血压和慢性阻塞性肺疾病等[10]。值得注意的是, COVID-19与糖尿病之间存在双向关系[11]。一方面, 糖尿病会增加COVID-19感染的风险[11]。一份来自中国的对1527位新冠患者的多元分析中发现, 糖尿病是COVID-19的常见心血管代谢合并症之一, 糖尿病的发病率为9.7% [95%置信区间 (CI), 6.9%~12.5%] [12]。同时, 糖尿病患者发生严重COVID-19的风险增加两倍[12]。另一方面, 研究发现严重的细菌[13]和病毒性呼吸道感染[14], 包括SARS-CoV-2 [11,15], 可诱发新发糖尿病。虽然病理生理机制尚不清楚, 但有研究者提出SARS-CoV可能损害胰岛, 引起急性胰岛素依赖型糖尿病[16]。为了评估和监测COVID-19疫苗的安全性, 应开展高质量的临床疫苗安全性研究, 还需要开展更多关于疫苗接种的流行病学研究。

### 3. 疫苗有效性评价

COVID-19疫苗的评价通常基于其产生结合抗体和中和抗体的能力。但是，现有疫苗评估方法和模型多种多样，因此很难比较不同疫苗的有效性。除体液免疫外，特异性CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞（CTL）与加速病毒清除和感染恢复有关。先前报道的关于康复者体液免疫和细胞免疫的研究表明，B细胞和T细胞都参与了免疫介导的抗病毒感染保护，这表明有效的病毒清除需要体液和细胞免疫反应的协同[17,18]。rVSV-ZEBOV疫苗在III期临床试验中显示出100%的抗埃博拉病毒保护[19]。然而，在I期临床试验免疫28天后，该疫苗仅在一部分参与者中产生中和抗体[20]。在临床前研究中，总特异性结合免疫球蛋白G（IgG）水平——而不是中和抗体水平——被证明是衡量疫苗对埃博拉病毒暴露保护作用的一个有意义的指标[21]。有趣的是，即使中和抗体水平很低，T细胞诱导疫苗也能提供抗病毒保护[22]。SARS-CoV疫苗免疫需T细胞免疫，并且发现了中和的抗体衰减[23,24]；此外，SARS-CoV特异性记忆T细胞甚至可以在自然感染SARS-CoV 11年后被检测到[25]。

在以腺病毒为载体的口服流感疫苗的人体挑战试验（HCT）中，腺病毒载体流感疫苗的结合抗体和中和抗体水平低于传统疫苗，而腺病毒载体流感疫苗的T细胞应答和IgA水平明显高于传统疫苗。腺病毒载体流感疫苗的保护率较高。这一结果说明，疫苗的保护效果与其中和抗体水平并不完全相关，腺病毒载体流感疫苗产生的细胞免疫和IgA反应在预防流感病毒感染中发挥着重要作用[26]。这些研究结果表明，疫苗诱导细胞免疫的能力是疫苗开发中需要考虑的重要因素。

此外，在大多数情况下，局部黏膜免疫对预防呼吸道病毒性疾病至关重要，如流感和呼吸道合胞病毒[27,28]。疫苗的接种途径对诱导局部黏膜免疫力非常重要。对流感减毒活疫苗的研究发现，与肌肉接种相比，鼻内接种疫苗可更有效地诱导黏膜抗体。由于SARS-CoV-2主要通过呼吸系统侵入人体，因此黏膜免疫可以发挥潜在的重要抗病毒作用。我们的研究发现，在SARS-CoV-2攻毒小鼠和雪貂的上呼吸道中，Ad5载体COVID-19疫苗的黏膜接种比肌肉接种有更好的保护效果[29]。虽然尚未定量测定细胞免疫或黏膜免疫的作用，且尚未评价其在建立有效的抗COVID-19保护中的作用，但我们认为，与仅产生体液免疫的疫苗相比，能引起包括黏膜免疫和细胞免疫在内的多种免疫应答的候选疫苗

可能会提供更好的抗COVID-19保护。这需要在未来进行研究。

已发现COVID-19疾病的严重程度和死亡率与年龄较大相关[30–33]。再者，经常发现老年人的免疫反应不如健康成年人。另外，老年人常见的基础疾病通常被认为是疫苗接种的禁忌症，特别是活疫苗或病毒载体疫苗；因此，老年人使用疫苗需要特别考虑。在早期临床试验中评价的大多数疫苗都是在健康个体中进行试验的；然而，在健康人群中效果良好的免疫方案可能并不适合或不足以适用于老年人或患有基础疾病的患者。为了增强老年人的免疫应答，通常考虑使用更高剂量或给予额外剂量，如乙肝疫苗和流感疫苗[34,35]。理想的候选COVID-19疫苗应该是安全的，并且应该能够对所有这些人群诱导同等的保护。

### 4. 人体挑战试验和生产能力

HCT是指有意将受试者（无论是否接种疫苗）用传染性疾病微生物（如SARS-CoV-2）攻毒的试验。使用SARS-CoV-2候选疫苗的受控HCT（而不是传统的III期试验）可以加速有效疫苗的测试和潜在推广[36]。然而，HCT志愿者在感染SARS-CoV-2后有患病（甚至死亡）的风险，因此如何降低这些风险仍然是一个问题。世界卫生组织（WHO）发布了COVID-19人体攻毒研究的伦理可接受性的关键标准，为HCT的开展提供了指导[37]。

最后，虽然大量的工作都集中在COVID-19疫苗的开发上，但这只是第一步。COVID-19疫苗的需求将超过制药公司的供应能力。重要的是，中国已承诺新冠疫苗研发完成并投入使用后，将作为全球公共产品，为实现疫苗在发展中国家的可及性和可担负性作出中国贡献。此外，世界卫生组织的目标是到2021年年底确保获得20亿剂COVID-19疫苗。在这种情况下，我们面临着前所未有的疫苗需求规模，迫切需要提高全球生产、采购和分销安全、有效疫苗的能力。

### 5. 结论

全球COVID-19大流行仍在持续，快速开发COVID-19疫苗已成为当务之急。虽然COVID-19疫苗的开发还有很长的路要走，但我们相信，全球科学界的共同努力可以帮助克服这些挑战，满足人们对安全、有效、可负担的COVID-19疫苗日益增长的需求。

## References

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19)—situation report [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports>.
- [2] World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/ictcp/search/en/>.
- [3] World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines—13 August 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [4] Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, 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(10240):1845–54.
- [5] Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, 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(10249):479–88.
- [6] Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, 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(10249):467–78.
- [7] Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med* 2020. *NEJMoa2022483*.
- [8] Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. Epub 2020 Aug 12.
- [9] Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324(10):951–60.
- [10] Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91–5.
- [11] Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-onset diabetes in COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383(8):789–90.
- [12] Li Bo, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109(5):531–8.
- [13] Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology* 2015;144(2):171–85.
- [14] Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care* 2010;33(7):1491–3.
- [15] Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(6):546–50.
- [16] Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47(3):193–9.
- [17] Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* 2020;369(6505):812–7.
- [18] Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 2020;369(6505):806–11.
- [19] Gsell PS, Camacho A, Kucharski AJ, Watson CH, Bagayoko A, Nadlaou SD, et al. Ring vaccination with rVSV-ZEBOV under expanded access in response to an outbreak of Ebola virus disease in Guinea, 2016: an operational and vaccine safety report. *Lancet Infect Dis* 2017;17(12):1276–84.
- [20] Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, et al. Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med* 2016;374(17):1647–60.
- [21] Wong G, Richardson JS, Pillet S, Patel A, Qiu X, Alimonti J, et al. Immune parameters correlate with protection against Ebola virus infection in rodents and nonhuman primates. *Sci Transl Med* 2012;4(158):158ra146.
- [22] Arunachalam PS, Charles TP, Joag V, Bollimpelli VS, Scott MKD, Wimmers F, et al. T cell-inducing vaccine durably prevents mucosal SHIV infection even with lower neutralizing antibody titers. *Nat Med* 2020;26(6):932–40.
- [23] Yang ZY, Werner HC, Kong WP, Leung K, Traggiai E, Lanzavecchia A, et al. Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(3):797–801.
- [24] Jin H, Xiao C, Chen Z, Kang Y, Ma Y, Zhu K, et al. Induction of Th1 type response by DNA vaccinations with N, M, and E genes against SARS-CoV in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328(4):979–86.
- [25] Ng OW, Chia A, Tan AT, Jadi RS, Leong HN, Bertoletti A, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine* 2016;34(17):2008–14.
- [26] Liebowitz D, Gottlieb K, Kolhatkar NS, Garg SJ, Asher JM, Nazareno J, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of an oral influenza vaccine: a placebo-controlled and active-controlled phase 2 human challenge study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):435–44.
- [27] Van Riet E, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H. Mucosal IgA responses in influenza virus infections; thoughts for vaccine design. *Vaccine* 2012;30(40):5893–900.
- [28] Hu KF, Lövgren-Bengtsson K, Morein B. Immunostimulating complexes (ISCOMs) for nasal vaccination. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;51(1–3):149–59.
- [29] Wu S, Zhong G, Zhang J, Shuai L, Zhang Z, Wen Z, et al. A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nat Commun* 2020;11(1):4081.
- [30] Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chinese J Epidemiol* 2020;41(2):145–51. Chinese.
- [31] Sharma P, Kumar A. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease increases risk of severe COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(5):825–7.
- [32] Martínez-Ferran M, de la Guía-Galipienso F, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Metabolic impacts of confinement during the COVID-19 pandemic due to modified diet and physical activity habits. *Nutrients* 2020;12(6):1549.
- [33] Rowland B, Kunadian V. Challenges in the management of older patients with acute coronary syndromes in the COVID-19 pandemic. *Heart* 2020;106(17):1296–301.
- [34] Edelman R, Deming ME, Toapanta FR, Heuser MD, Chrisley L, Barnes RS, et al. The SENIEUR protocol and the efficacy of hepatitis B vaccination in healthy elderly persons by age, gender, and vaccine route. *Immun Ageing* 2020;17(1):9.
- [35] Yang J, Zhang J, Han T, Liu C, Li X, Yan L, et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of influenza vaccines with MF59 adjuvant in healthy people of different age groups: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020;99(7):e19095.
- [36] Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. Human challenge studies to accelerate coronavirus vaccine licensure. *J Infect Dis* 2020;221(11):1752–6.
- [37] World Health Organization. Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2020 [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/>.