

· 疫情防控专题 ·

我国新型冠状病毒疫苗研发进展及思考

高帆, 李长贵, 梁争论*, 徐苗* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要: 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 是继SARS冠状病毒 (SARS-CoV) 和中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 之后又一严重危害人类的病毒。SARS-CoV-2引起的疾病被世界卫生组织命名为COVID-19, 具有较高的传染性和病死率。为控制疫情蔓延, 我国正应急开展多种技术路线的COVID-19疫苗研发, 包括灭活疫苗、重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗和核酸疫苗 (DNA和mRNA) 等, 在加快疫苗研发进程的同时把握应急研发进度和科学性之间的平衡, 并行解决相关科学问题, 在满足安全性的前提下保证疫苗的有效性和质量可控。目前我国研发的腺病毒载体疫苗已率先进入 I 期临床试验, 多家企业进入注册检验和滚动提交审评资料阶段。本文对COVID-19疫苗研究进展进行综述, 并提出现阶段对此种新疫苗研发的考虑。

关键词: 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2); 冠状病毒; 疫苗

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)04-0375-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.04.001

Research Progress and Consideration in the Novel Coronavirus Vaccine in China

Gao Fan, Li Changui, Liang Zhenglun*, Xu Miao* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a novel virus threatening human health besides SARS coronavirus (SARS-CoV) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). The disease caused by SARS-CoV-2, with high infectivity and mortality, named as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) by World Health Organization. In order to control the spread of the COVID-19 epidemic, a variety of technical routes for COVID-19 vaccine research and development (R&D) are being carried out urgently in China, including inactivated vaccines, recombinant protein vaccines, viral vector vaccines and nucleic acid vaccines (DNA and mRNA). While accelerating the vaccine R&D process, we should get the right balance between the emergency R&D and scientificity, solve relevant scientific problems simultaneously, and guarantee the effectiveness and quality control of COVID-19 vaccine under the premise of ensuring safety. At present, the adenovirus vector vaccine developed in China has taken the lead in phase I clinical trials, and many Chinese manufacturers have entered the stage of registration test and rolling submission of review data. In this paper, the research progress in COVID-19 vaccine was reviewed, and the consideration of R&D for this new vaccine was put forward at the present stage.

Keywords: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2); coronavirus; vaccine

作者简介: 高帆, 副研究员; 研究方向: 主要从事疫苗质量评价以及免疫机制研究工作; E-mail: gaofan0914@qq.com

通信作者: 梁争论, 研究员; 研究方向: 主要从事疫苗质量控制和评价研究工作; E-mail: lzhenlun@126.com

共同通信作者: 徐苗, 研究员; 研究方向: 主要从事疫苗质量评价及标准化研究工作; E-mail: xumiaobj@126.com

新型冠状病毒 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)^[1-2]引起的疾病被世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 命名为 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)^[2]。WHO于2020年3月11日宣布 COVID-19 已构成全球性大流行^[3]。不同于严重急性呼吸综合征 (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) 和中东呼吸综合征 (Middle East Respiratory Syndrome, MERS), COVID-19 存在大量轻症病人和无症状感染者, 呈现传播速度快、人群感染率高的特征, 尚无有效治疗药物。对这种影响极大的传染病疫情控制, 疫苗被寄予厚望。目前, 在国家联防联控机制、科技部、卫健委和药监局等部门的大力推动和支持下, 我国紧急开展多种技术路线的疫苗研发^[4]。近日中国^[5-6]和美国^[7]分别宣布 COVID-19 疫苗进入临床试验, 为全球疫情控制提振了信心。

疫苗因用于健康人群, 对其研发有严格的科学要求。通常情况下, 一种新疫苗的研发需要7~8年, 甚至更长时间。2019年12月, 自 COVID-19 疫情出现以来, 尽管科学家已经做了大量工作, 但目前对 SARS-CoV-2 的特性及其致病机理等了解并不完全清晰, 但疫情防控又急待疫苗出现, 在此种情况下, 进行 SARS-CoV-2 疫苗的紧急研发, 必然存在一系列挑战。无论对疫苗研发者, 还是监管者, 都需要权衡把握应急研发进度和疫苗研发科学性之间的平衡, 在满足安全性的前提下, 保证疫苗的有效性和质量可控。本文分析了当前疫苗研发现状和一些颇受关注的问题。

1 SARS-CoV-2 特点及流行状况

冠状病毒 (Coronaviruses, CoVs) 属于冠状病毒科、冠状病毒亚科的单股正链 RNA 病毒, 主要由突刺蛋白 (Spike, S)、膜糖蛋白 (Membrane Glycoprotein, M)、核衣壳蛋白 (Nucleocapsid Protein, N) 和包膜蛋白 (Envelope Protein, E) 组成^[8]。CoVs 可感染鸟类、人类和其他哺乳动物, 如骆驼、蝙蝠、小鼠、狗和猫^[9-10]。冠状病毒分为四个属, 包括 α -CoV、 β -CoV、 γ -CoV 和 δ -CoV。人类 CoVs 属 β -CoV, 通常引起呼吸道轻症、重症疾病, 如普通感冒、肺炎和细支气管炎等^[11]。以往有六种 CoVs 在人群中流行, 其中 229E、HKU1、NL63 和 OC43 通常导致感冒症状; SARS-CoV 和 MERS-CoV 可导致死亡^[12-13]。目前,

SARS-CoV-2 已成为在人类中流行的第七种冠状病毒, 与 SARS-CoV 一样可通过血管紧张素转换酶2受体进入细胞^[8,14]。

一种新病原的基本传染数 (Basic Reproduction Number, R_0) 受人为干预程度、治疗条件等因素影响而不同, 根据文献报道^[12], 总体上 SARS-CoV-2 的 R_0 大约为 1.4~5.5, 与 SARS-CoV (R_0 : 2~5) 基本相当, 与 MERS-CoV (R_0 : <1) 相比具有更高的传染性, 病死率约为 3%, 明显低于 SARS-CoV (10%) 和 MERS-CoV (40%)。大多数 SARS-CoV-2 感染患者出现轻微症状, 如干咳、喉咙痛、胸闷、呼吸困难、胃肠道症状和发热, 严重病例可会出现致命并发症, 包括器官衰竭、感染性休克、肺水肿、严重肺炎和急性呼吸窘迫综合征等^[15-16]。

为防控疫情蔓延, 多个国家采取封城甚至封国措施, 公众的工作、交通和生活等陷于停滞状态。疫苗成为各国政府和民众的希望, 全球多家机构和企业开展多个 COVID-19 疫苗的研发, 我国研发进展居世界先进行列。

2 我国正在开发的 COVID-19 疫苗种类及特点

目前, 我国研发的 COVID-19 疫苗类型包括灭活疫苗、重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗和核酸疫苗 (DNA 和 mRNA) 等。在科技部、卫健委和药监局的大力支持下, 多个单位、多种技术路线的疫苗研发并行^[4], 提升了疫苗研发成功的机率: 如中国生物技术集团武汉公司和北京公司、北京科兴生物制品有限公司 (北京科兴)、中国医学科学院医学生物学研究所 (昆明所) 等单位正开展灭活疫苗研究, 预计4月份进入临床研究。军事医学科学院和康希诺生物制品有限公司研发的腺病毒载体疫苗已于3月份在武汉开展 I 期临床试验^[6]。香港大学与厦门大学、长春百克生物科技股份公司、华兰生物疫苗有限公司等合作开展基于流感减毒活疫苗的嵌合疫苗研究。艾棣维欣 (苏州) 生物制药有限公司、昆明所等单位正开展 DNA 疫苗研究。上海复星医药股份有限公司、斯微生物科技有限公司、中国科学院深圳先进技术研究院, 军事医学研究院和苏州艾博生物科技有限公司等单位正开展 mRNA 疫苗研究。军事医学科学院、上海泽润生物科技有限公司、四川大学、中国科学院微生物研究所和安徽龙科马生物制药有限公司等单位正开展重组蛋白疫苗

研究。还有多肽疫苗等其他疫苗也在研究中。

我国在自主研发的同时,坚持通过国际合作开展疫苗研究,与全球共享病毒基因组序列,与美国、德国和英国公司合作开展DNA疫苗、mRNA疫苗和重组蛋白疫苗研发^[17]。

自2003年SARS及2015年MERS爆发至今,尚无相关冠状病毒疫苗上市,其中灭活疫苗、病毒载体疫苗和DNA疫苗处于I期临床阶段,重组蛋白疫苗、mRNA疫苗和病毒样颗粒疫苗等均在临床前研究阶段,凸显了冠状病毒疫苗研发的复杂和艰巨性,也愈加提出了针对危害严重的冠状病毒疫苗^[18-22]研究的迫切需求。然而,由于SARS疫苗研发时曾在动物试验中报道存在抗体依赖性增强作用(Antibody Dependent Enhancement, ADE)^[23],冠状病毒疫苗研发特别需要考虑由此引发的安全性问题。

2.1 灭活疫苗

通常新、突发传染病疫苗的研发首先会考虑灭活疫苗,优点是方法成熟,生产工艺和质量标准容易确定。我国已有多个团队正在开展灭活疫苗研发,计划最早4月份进入临床试验阶段。由于COVID-19按甲类传染病管理,灭活疫苗研发需在生物安全防护三级实验室(BSL-3实验室)进行病毒培养,一定程度上限制了此类疫苗的研发。因此,相对重组蛋白疫苗而言,灭活疫苗研发单位较少,目前国外尚无COVID-19灭活疫苗研发的报道。

2.2 病毒载体疫苗

病毒载体疫苗是将病毒的保护性抗原嵌入其它类非/低致病性活病毒载体中(如腺病毒、水泡性口炎病毒、仙台病毒和痘病毒等)构建而成的疫苗。由于构建的非/低致病性活病毒生产相对简单,厂房设施生物安全要求较低,适合于极高生物安全要求病原体疫苗的研制。2017年,我国有条件批准基于腺病毒载体的埃博拉疫苗^[24],美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2019年批准了基于水泡性口炎病毒载体埃博拉疫苗^[25]。

腺病毒载体的特点为外源基因包容量大,易获得高滴度的重组病毒。基于病毒载体的疫苗,受种者体内预存载体抗体对疫苗免疫效果的影响是大家关注的问题。也有团队以流感病毒为载体,删除其中致病相关基因,将新型冠状病毒S蛋白中受体

结合区域(Receptor-Binding Domain, RBD)嵌入其中,构建出嵌合疫苗。此前MERS疫苗研究中,此类疫苗在小鼠中产生了良好免疫应答,并初步证明其减毒特性。

2.3 重组蛋白疫苗

自上世纪80年代重组酵母疫苗上市后,重组蛋白疫苗得到了快速发展。基因工程表达的戊型肝炎疫苗^[26]、人乳头瘤病毒疫苗^[27]和带状疱疹疫苗^[28]等相继获批上市。重组蛋白疫苗具有可选择性表达目的蛋白、易工业化生产等优势,缺点是免疫原性一般低于灭活疫苗,需有良好的佐剂以及多针注射等。

2.4 核酸疫苗

核酸疫苗在应对新、突发传染病方面具有反应迅速的优势。寨卡疫情爆发后不到1年,DNA疫苗首个进入临床试验阶段^[29]。mRNA疫苗被认为是突破性疫苗技术,近年来,通过提升mRNA疫苗的稳定性和蛋白翻译效率,不断优化脂质纳米颗粒等给药系统,使这类疫苗在新突发传染病领域受到越来越多的重视。然而,至今尚无此类疫苗获批上市,缺乏大规模量产的经验和成熟的工艺及质控标准是其研发瓶颈。

3 COVID-19疫苗研发考虑的几个问题

3.1 法规依据

目前,指导疫苗研发的法规和指南文件已经比较完备,包括《中国药典》、WHO和人用药物注册技术要求国际协调会(ICH)的技术指南等。COVID-19疫情发生之前,我国已经建立除mRNA疫苗以外的多种类型疫苗研发相关的系列指导原则,包括病毒载体疫苗、DNA疫苗、多肽疫苗、重组DNA制品、安全性评价和临床试验、基因治疗研究和制剂、细胞基质、铝佐剂和临床前研究相关指导原则。针对本次COVID-19疫苗研发,国家药监部门密切跟踪各类疫苗研发进展状况,先期介入、主动对接,为灭活疫苗、重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗和核酸疫苗等研发进展较快的疫苗提供技术指导,在保障疫苗安全性的前提下,有力促进了我国COVID-19疫苗研发的进程。

3.2 靶抗原或毒株序列的选择

103个SARS-CoV-2全基因组进化分析发现,SARS-CoV-2存在149个突变点,显示SARS-CoV-2当前存在L和S两个亚型(分支)^[30]。其中L亚型

占70%，S亚型占30%。目前尚不十分清楚SARS-CoV-2两个亚型的生物学特性、免疫特性以及交叉中和活性，对有效免疫保护表位和毒株的遗传稳定性等有待进一步深入研究。

3.3 疫苗抗原定量和效力检测

疫苗抗原含量的准确测定是评价疫苗工艺、疫苗配置、剂量确定以及质量控制和效力评价的主要指标。目前疫苗研发种类多，且每个品种有不同企业同时研发，亟待建立经验证的、可靠的抗原定量检测方法。在方法建立时，应考虑方法的稳定性、耐用性和共用性等。药监机构还应考虑方法的标准化，便于对不同研发团队的疫苗比较和将来使用的标识剂量统一。

疫苗效力是评价有效性和一致性的关键指标，对疫苗成品宜设立抗原含量检测和体内效力指标。对灭活或重组蛋白疫苗，如果加入铝佐剂，应尽可能解吸附后检测抗原含量，但也需考虑解吸附方法对抗原状态及含量测定的影响。体内效力通常考虑检测中和抗体。在中和抗体检测中，由于野毒株检测需BSL-3实验室，作为常规放行检测具有较大困难，假病毒检测方法为克服生物安全要求高的问题提供了可能，鼓励建立经充分验证的假病毒中和抗体检测方法，为疫苗效力检测和临床血清样本的中和抗体检测提供技术手段。

抗原和中和抗体检测方法的标准化是不同企业疫苗质量比较的前提。为促进COVID-19疫苗的研发进程，自疫情发生以来中国食品药品检定研究院（中检院）紧急开展SARS-CoV-2假病毒研究，成功构建、包装假病毒，建立了基于假病毒的中和抗体检测方法^[31]。另外，为实现抗原检测方法的标准化，中检院研制出高滴度动物抗血清，支持疫苗抗原含量检测方法建立。这些研究有望促进COVID-19疫苗关键检测方法的标准化，为COVID-19疫苗的审批提供依据。

3.4 疫苗标准物质

企业在研发工艺基本确定阶段，应启动标准物质研制，尽早建立抗原标准品，用于后续产品的质控和溯源；在研究动物效力检测方法时，应建立效力参考品，用于每批样品动物试验时的质控。标准物质的研制应符合国家药典的相关要求，进行协作标定、均匀性和稳定性考核。

3.5 抗体依赖性增强作用

全球有多篇关于冠状病毒ADE的论文报道^[23,32-38]，使COVID-19疫苗的研发面临挑战。有研究显示^[38]，SARS-CoV的ADE可能依赖于多肽表位。由于SARS-CoV-2与SARS-CoV可能的ADE多肽表位区较为保守，应在COVID-19疫苗抗原表位设计或筛选时关注ADE多肽表位。在研发疫苗、临床试验以及长期应用阶段均需对疫苗相关的ADE进行重点关注。

3.6 病毒变异监测

SARS-CoV-2在我国大陆地区引起的第一波疫情得到控制后，目前欧美地区第二波疫情仍在蔓延，可能发生的第三波世界范围的疫情或许危害更为严重。考虑到SARS-CoV-2有可能在人类间长期流行，需密切监测病毒变异，研究是否发生疫苗接种压力下产生的免疫逃逸，以及对疫苗使用效果的潜在影响。

3.7 应急研发需考虑的其他问题

在疫情紧急的情况下，相关方应尽可能把握研发进度和科学性之间平衡。通常情况下，一种新疫苗的研发需要7~8年，甚至更长时间。此次COVID-19疫情出现以来，尽管全球科学家已经做了大量工作，但由于SARS-CoV-2分离鉴别至今不足3月，对病毒的生物学特性、致病机理、疫苗保护机制以及病毒糖基化对疫苗研发的可能影响等均有待进一步深入研究。由于缺乏系统免疫原性研究，快速确定疫苗毒株、抗原表位的方式存在一定风险，在制定不同年龄人群的疫苗适宜剂量和免疫程序上也存在一定困难。目前，国内疫情已得到有效控制，在国内未必能开展疫苗的人群保护性研究，临床效果评价是否依据免疫原性指标进行评价，如何确定中和抗体的保护性水平等，均是COVID-19疫苗研究和评价面临的挑战。此外，对COVID-19疫苗的系统安全性评价也有待进一步加强。

4 小结和展望

COVID-19已成为近百年来流行范围最广、危害最大的传染病。为有效防控COVID-19疫情，国家科技部设立专项资助疫苗应急研发，并会同卫健委成立疫苗专班具体指导协调，药监部门前期介入支持推进，多个研发机构和企业积极投入研发，形

成研、产、监、用多部门协同机制,在加快疫苗研发和审批流程^[39]的同时,力保研发疫苗的水平。目前,我国已有腺病毒载体疫苗进入临床试验阶段,多个技术路线、多家企业进入注册检验和滚动提交审评资料的阶段。在疫苗应急研发同时,应尽可能把握应急研发进度和科学性之间的平衡,并行解决相关科学问题,共同推动,以期尽早成功研发疫苗。在此基础上,长期监测病毒基因的流行趋势,关注可能的ADE,适时开展通用冠状病毒疫苗研究,为控制COVID-19以及可能发生的其他冠状病毒疫情提供工具。

参考文献:

- [1] Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: the Species and its Viruses- a Statement of the Coronavirus Study Group[EB/OL]. (2020-02-07) [2020-03-23]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>.
- [2] World Health Organization. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus that Causes it[EB/OL]. (2020-02-11) [2020-03-23]. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- [3] World Health Organization. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 - 11 March 2020[EB/OL]. (2020-03-11) [2020-03-23]. <https://www.who.int/zh/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- [4] 中国政府网. 2020年3月17日新闻发布会文字实录[EB/OL]. (2020-03-17) [2020-03-23]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3574/202003/01426fc0590249ecac89a2874214e523.shtml>.
- [5] 中国临床试验注册中心. 新型冠状病毒肺炎临床研究索引[EB/OL]. (2020-03-23) [2020-03-23]. <http://www.chictr.org.cn/filelist.aspx>.
- [6] U.S. National Library of Medicine. Phase I Clinical Trial in Healthy Adult (PICTHA) [EB/OL]. (2020-03-18) [2020-03-23]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313127>.
- [7] U.S. National Library of Medicine. Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) to Prevent SARS-CoV-2 Infection[EB/OL]. (2020-03-23) [2020-03-23]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>.
- [8] 刘昌孝, 伊秀林, 王玉丽, 等. 认识新冠病毒(SARS-CoV-2), 探讨抗病毒药物研发策略[J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 361-371.
- [9] Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus Pathogenesis[J]. Adv Virus Res, 2011, 81: 85-164.
- [10] Masters PS, Perlman S. Coronaviridae[M]. 6th Ed. Fields Virol, 2013: 825-858.
- [11] Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses[J]. Trends Microbiol, 2016, 24(6): 490-520.
- [12] Chen J. Pathogenicity and Transmissibility of 2019-nCoV-a Quick Overview and Comparison with other Emerging Viruses[J]. Microbes Infect, 2020, 22(2): 69-71.
- [13] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and Evolution of Pathogenic Coronaviruses[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(3): 181-192.
- [14] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor[J]. Cell, 2020, 8674(20): 30229-30234.
- [15] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [16] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A descriptive Study[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.
- [17] 国务院新闻办公室新闻发布会. 国新办举行中国抗击疫情的国际合作新闻发布会[EB/OL]. (2020-03-26) [2020-03-26]. <http://www.scio.gov.cn/xwfbh/xwfbfh/wqfbh/42311/42784/index.htm>.
- [18] Lin JT, Zhang JS, Su N, et al. Safety and Immunogenicity from a Phase I Trial of Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine[J]. Antivir Ther. 2007, 12(7): 1107-1113.
- [19] U.S. National Library of Medicine. Safety, Tolerability and Immunogenicity of Vaccine Candidate MVA-MERS-S[EB/OL]. (2020-03-23) [2020-03-23]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313127>.

- gov/ct2/show/NCT03615911.
- [20] Yoon IK, Kim JH. First Clinical Trial of a MERS Coronavirus DNA Vaccine[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (9) : 924-925.
- [21] Jiaming L, Yanfeng Y, Yao D, et al. The Recombinant N-terminal Domain of Spike Proteins is a Potential Vaccine against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection[J]. *Vaccine*, 2017, 35 (1) : 10-18.
- [22] Wang C, Zheng X, Gai W, et al. MERS-CoV Virus-Like Particles Produced in Insect Cells Induce Specific Humoral and Cellular Immunity in Rhesus Macaques[J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (8) : 12686-12694.
- [23] Luo F, Liao FL, Wang H, et al. Evaluation of Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV Infection in Rhesus Macaques Immunized with an Inactivated SARS-CoV Vaccine[J]. *Virol Sin*. 2018, 33 (2) : 201-204.
- [24] Li JX, Hou LH, Meng FY, et al. Immunity Duration of a Recombinant Adenovirus Type-5 Vector-Based Ebola Vaccine and a Homologous Prime-Boost Immunisation in Healthy Adults in China: Final Report of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 Trial[J]. *Lancet Glob Health*, 2017, 5 (3) : e324-e334
- [25] Matz KM, Marzi A, Feldmann H. Ebola Vaccine Trials: Progress in Vaccine Safety and Immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*, 2019, 18 (12) : 1229-1242.
- [26] Wu X, Chen P, Lin H, et al. Hepatitis E Virus Current Epidemiology and Vaccine[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12 (10) : 2603-2610.
- [27] de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights[J]. *Acta Cytol*, 2019, 63 (2) : 159-168.
- [28] Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X, Giavedoni P. RF-New Recombinant Vaccine for the Prevention of Herpes Zoster[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2020, 111 (1) : 67-68.
- [29] Tebas P, Roberts CC, Muthumani K, et al. Safety and Immunogenicity of an Anti-Zika Virus DNA Vaccine-Preliminary Report[J]. *N Engl J Med*, 2017, NEJMoa1708120.
- [30] Tang XL, Wu CC, Li X, et al. On the Origin and Continuing Evolution of SARS-CoV-2[EB/OL]. (2020-02-23) [2020-03-23]. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
- [31] 张黎, 聂建辉, 李倩倩, 等. 捐献浆液中新型冠状病毒 SARS-CoV-2中和抗体检测分析. *中国药事*, 2020, 34 (3) : 260-264.
- [32] Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. Anti-Spike IgG Causes Severe Acute Lung Injury by Skewing Macrophage Responses During Acute SARS-CoV Infection[J]. *JCI Insight*, 2019, 4 (4) : 123158.
- [33] Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry[J]. *J Virol*, 2020, 94 (5) : 2015-2019.
- [34] Yip MS, Leung HL, Li PH, et al. Antibody-Dependent Enhancement of SARS Coronavirus Infection and its Role in the Pathogenesis of SARS[J]. *Hong Kong Med J*, 2016, 22 (3 Suppl 4) : 25-31.
- [35] Wang SF, Tseng SP, Yen CH, et al. Antibody-Dependent SARS Coronavirus Infection is Mediated by Antibodies against Spike Proteins[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 451 (2) : 208-214.
- [36] Yip MS, Leung NH, Cheung CY, et al. Antibody-Dependent Infection of Human Macrophages by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus[J]. *Virol J*, 2014, 11: 82.
- [37] Jaume M, Yip MS, Cheung CY, et al. Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Antibodies Trigger Infection of Human Immune Cells via a pH- and Cysteine Protease-Independent Fc γ R Pathway[J]. *J Virol*, 2011, 85 (20) : 10582-10597.
- [38] Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, et al. Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates[J]. *ACS Infect Dis*, 2016, 2 (5) : 361-376.
- [39] 孙昱. 突发公共卫生事件相关的药品审评审批政策思考[J]. *药物评价研究*. 2020, 43 (3) : 402-411.

(收稿日期 2020年3月28日 编辑 范玉明)