

· 特邀专稿 ·

## 全球疫苗研发现状和展望

马磊, 杨昭庆, 王佑春\*

(中国医学科学院医学生物学研究所, 昆明 650118)

**摘要** 频繁暴发的新发突发传染病已成为影响人类公共卫生及健康的重要危险因素, 目前接种疫苗依然是应对传染病最关键的手段。新型冠状病毒感染 (COVID-19) 疫情以来, 无论是创新型疫苗基础技术还是疫苗研发策略均取得了革命性进展, 以 mRNA 技术为代表的第三代疫苗技术逐渐成为一种新兴的疫苗研发方式。本文对近年来的不同疫苗技术特点进行全面梳理, 综述了基于不同技术平台的重点疫苗产品的最新研究进展, 并展望了未来疫苗研发策略, 为疫苗研发工作提供经验和借鉴。

**关键词** 疫苗研发; 疫苗技术平台; 研究策略; 重点疫苗产品

中图分类号 R186 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)01-0115-12

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023121601

引用本文 马磊, 杨昭庆, 王佑春. 全球疫苗研发现状和展望 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(1): 115 - 126.

Cite this article as: MA Lei, YANG Zhaoqing, WANG Youchun. Progress and prospect of global vaccine research and development[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(1): 115 - 126.

## Progress and prospect of global vaccine research and development

MA Lei, YANG Zhaoqing, WANG Youchun\*

*Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences, Kunming 650118, China*

**Abstract** The emerging infectious diseases have become an important risk factor affecting human public health. Vaccination remains the most critical approach to the prevention and control of such diseases. Since the outbreak of the COVID-19 epidemic, lots of transformational basic innovative vaccine technologies and strategies have been developed. The third-generation vaccine technology represented by mRNA vaccine has gradually become a new approach to the research and development of vaccines. This paper introduces the characteristics of different vaccine technologies in recent years, and summarizes the latest research progress in current vaccine products based on different platforms, so as to provide experience and reference for future research and development of vaccines.

**Key words** vaccine development; vaccine technology platforms; research strategies; key vaccine products

This study was supported by the Medical and Health Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences (2022-I2M-3-001)

疫苗是应对新发突发传染病的有力武器, 目前接种疫苗仍是最有效、最经济的预防手段, 疫苗使得人类在应对传染病威胁时首次化被动为主动。自从 200 多年前牛痘疫苗开始广泛应用以来, 疫苗

显著降低了多种传染病的发病率和病死率, 包括消灭了天花, 控制住了脊髓灰质炎、麻疹、白喉、百日咳、破伤风、甲型/乙型肝炎、手足口等一系列传染病的流行, 疫苗及疫苗相关科学技术的发展在推动

收稿日期 2023-12-16 \* 通信作者 Tel: 0871-68334326 E-mail: wangyc@imbcams.com.cn

基金项目 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2022-I2M-3-001)

人类社会健康发展方面发挥了巨大作用。近年来,伴随生物医药行业的迅猛发展,特别是全球新型冠状病毒感染(COVID-19)疫情的冲击下,疫苗基础理论和技术、传染病防控技术、疫苗监管及审评政策均迎来了重大发展,再次突显了疫苗的重要性,这些发展将为后疫情时代疫苗创新研发提供更多的思路和启示,技术革新也将为肿瘤等非传染性疾病的的治疗提供更多可能的解决方案。然而,目前还有部分重大感染性疾病的疫苗品种尚未研发成功,例如针对 HIV、结核杆菌、尼帕病毒、丙肝病毒等病原体的疫苗,还有抗生素耐药问题也急需研制新型预防措施应对。本文聚焦疫苗研发的重要问题,就目前全球疫苗研究进展和未来疫苗创新技术发展趋势进行简要综述。

## 1 全球疫苗研发主要技术平台进展

截至 2023 年 1 月 1 日,全球在研的疫苗共有 966 种,其中 23% 为传统的灭活疫苗或减毒疫苗,数量为 220 种。同时,分子技术的进步加速了重组蛋白疫苗、核酸疫苗和病毒载体疫苗的发展。位于第一的重组蛋白疫苗占比 22%,共有 215 种候选疫苗,核酸疫苗(mRNA 和 DNA 疫苗)占比 18%,病毒载体疫苗占比 14%<sup>[1]</sup>。全球疫苗研发主要技术平台各具特点,选择不同技术平台有助于提供多样化的研发思路和启发,以更加全面地应对不同传染病原体的挑战。

### 1.1 灭活疫苗技术

灭活疫苗是一类通过物理或化学方法灭活病原体或其组分来激发免疫系统产生保护性免疫应答的疫苗类型。相比其他疫苗技术平台,灭活疫苗技术平台具有安全性高、抗原广泛、稳定性好、工艺通用性强等特点,是疾病预防和控制中的重要手段之一<sup>[2]</sup>。目前已在广泛使用的灭活疫苗包括脊灰灭活疫苗、乙脑灭活疫苗、百日咳-白喉-破伤风(百白破)疫苗、流感疫苗和人用狂犬病疫苗等。灭活疫苗平台相对成熟,安全性高,应对新发病原体响应速度快。随着生物技术的不断发展,基因工程技术也被应用于灭活疫苗的研究。通过基因编辑与工程细胞基质改良,研究人员能够精确地调控病原体及细胞基质的基因,从而提高疫苗的产量、免疫原性和安全性<sup>[3-6]</sup>。针对不同疾病的灭活疫苗研究也呈现出多样性。例如,在流感灭活疫苗的研究

中,不仅关注灭活方法优化,还注重不同亚型的覆盖范围,以提高疫苗的广谱性<sup>[7-8]</sup>。同样的,脊髓灰质炎和肝炎等疾病的灭活疫苗也在针对性和效果上取得显著成果<sup>[9-10]</sup>。目前我国在研疫苗管线中灭活疫苗技术依然占据一定优势。新型冠状病毒感染(简称:新冠)疫情以来,中国灭活疫苗技术平台的迭代升级速度是最快的,取得的研究进展主要集中在病原体的精准筛选、剂量优化、改进灭活技术、佐剂优化、提高疫苗稳定性、使用混合疫苗等方面<sup>[11-13]</sup>,这些新技术的应用可以提高灭活疫苗的免疫效果和安全性,进一步保障全球公众的健康和安全。

### 1.2 减毒活疫苗技术

减毒活疫苗是一类将病原体经过减毒处理后,仍保留其抗原性的疫苗类型。由于减毒活疫苗保留一定的毒力,可能不适用于免疫系统缺陷或受损的人群<sup>[14]</sup>。目前已上市的减毒活疫苗包括脊髓灰质炎(脊灰)减毒活疫苗、麻疹-腮腺炎-风疹(麻腮风)联合减毒活疫苗、乙型脑炎(乙脑)减毒活疫苗、水痘减毒活疫苗、轮状病毒减毒活疫苗、黄热病减毒活疫苗和结核杆菌疫苗(卡介苗)等<sup>[15]</sup>。近年来,随着生物信息学技术的发展,分子病毒学家们利用反向遗传学和密码重编码技术(密码子、密码子对的去优化)获得的减毒株已应用在多个重要病毒(流感、RSV、Dengue 等)的减毒活疫苗研发上<sup>[16]</sup>。该技术的核心是将病毒抗原决定簇或其他参与细胞免疫等重要的组成部分通过大片段基因替换(不改变氨基酸),具有传统减毒活疫苗不可替代的众多优点而且十分安全(无毒力回复突变可能性)<sup>[17]</sup>。例如,有科研团队利用内含肽自剪接技术,通过合成生物学方法成功构建出小分子 4-HT 依赖型流感减毒活疫苗,该疫苗能够在小分子的调控下实现病毒的复制和表达,从而提高疫苗的安全性和有效性<sup>[18]</sup>。

### 1.3 多糖-蛋白结合疫苗技术

多糖-蛋白结合疫苗是一类将细菌表面荚膜多糖共价连接至蛋白载体上制备而成的疫苗类型。相比于多糖疫苗,多糖-蛋白结合疫苗能克服多糖疫苗免疫效果弱、持久性差和只产生非 T 细胞依赖免疫应答等不足<sup>[19-20]</sup>,这主要归功于载体蛋白能将非 T 细胞依赖多糖抗原变为 T 细胞依赖抗原(T cell dependent, TD),激活 T 细胞辅助的 B 细胞应答,从而诱导产生高亲和力的多糖特异性 IgG 抗体和免

疫记忆保护。已上市的多糖-蛋白结合疫苗包括肺炎球菌多糖结合疫苗、脑膜炎球菌多糖结合疫苗、b 型流感嗜血杆菌结合疫苗(Hib)等, 这些疫苗结合工艺均是采用化学交联法将多糖与蛋白进行共价连接而成。近年来, 生物合成法是新兴的一种多糖蛋白结合疫苗制备的方法, 其原理是利用细菌中的蛋白糖基化系统, 通过基因工程技术, 将多糖合成酶和载体蛋白编码基因共同表达在宿主细菌中, 实现多糖与载体蛋白的全生物合成。因其提高了生产效率, 还有助于精准调控疫苗的结构和性质, 从而更好地满足疫苗设计要求而备受青睐, 如瑞士 Glyco Vaxyn AG 公司的痢疾志贺菌多糖结合疫苗已完成 I 期临床试验<sup>[21]</sup>, 该疫苗是首个通过生物合成法生产的多糖结合疫苗。另外, 还有研究团队首次通过合成生物学、细菌遗传学及免疫学等方法, 将革兰氏阳性菌的表面多糖抗原成功表达合成于革兰氏阴性菌减毒沙门氏菌的表面, 利用遗传改造及调控的减毒沙门菌疫苗载体递送肺炎链球菌的多糖抗原开发新型疫苗<sup>[22]</sup>。

#### 1.4 核酸疫苗技术

核酸疫苗技术是第 3 代疫苗技术, 利用现代生物学、免疫学、生物化学、分子生物学等技术, 将含有编码蛋白的基因序列的质粒或目的核酸产物(DNA 或 RNA), 由递送系统导入宿主体内, 通过宿主细胞表达抗原蛋白, 诱导宿主细胞产生对抗原蛋白的免疫应答, 以达到预防和治疗疾病的目的。核酸疫苗主要包括 mRNA 及 DNA 疫苗: DNA 疫苗是转入体内的 DNA 先转录成 mRNA 再合成蛋白质; 而 mRNA 是合成 mRNA 进入体内直接表达蛋白。核酸疫苗, 尤其是 mRNA 疫苗, 是近些年来发展最为迅速的疫苗种类, 它的产生与出现有赖于现代基因工程、材料领域的技术突破, 此技术路线已广泛用于较难病原体疫苗的突破<sup>[23-26]</sup>。mRNA 技术平台具有生产周期短、生产成本低、适应性强、能诱导强免疫原性等特点。该技术与传统生物制药技术相比, 具备最大的优势在于可以更快速地开发新型疫苗, 同时该类疫苗在 T 细胞、抗体应答、B 细胞应答各方面均具有强免疫原性。目前基于此技术平台在全球范围内应用的新冠疫苗主要有两种, 分别是辉瑞-BioNTech 联合研发的 BNT162b2 疫苗和 Moderna 的 mRNA-1273 疫苗。这两款疫苗的有效率均超过 90%, 并且对多种变异株仍然有效<sup>[27-29]</sup>。

mRNA 技术平台在新冠疫苗研制过程中得到了极大的发展, 未来的发展前景非常值得期待。

DNA 疫苗相比 mRNA 疫苗更稳定、更便宜, 但目前还没有任何一款 DNA 疫苗获得全球批准。印度的 ZyCoV-D 是首款印度国内获得紧急使用授权的 DNA 疫苗, 该疫苗可以常温储存和运输, 采用无针注射器方式将 DNA 分子送入皮下组织<sup>[30-31]</sup>。美国的 Inovio、日本的 AnGes、韩国的 Genexine 等公司也在研发 DNA 疫苗, 部分已在进行 II/III 期临床试验<sup>[32-34]</sup>。北京艾棣维欣生物技术股份有限公司正在进行新冠 DNA 疫苗研发(INO-4800/pGX9501), 目前正开展多中心 III 期临床试验。艾棣维欣研发发现一种能够引发高强度且高度保守的 CD8<sup>+</sup> T 细胞免疫应答机制, 有望作为应对突变毒株的基础<sup>[35-36]</sup>。

#### 1.5 重组蛋白疫苗技术

重组蛋白疫苗技术是一种基于病原体表面或内部蛋白质表达和纯化的疫苗制备技术。相比于传统疫苗技术平台, 蛋白亚单位疫苗技术平台最大的优势在于该技术平台可以根据不同的病原体 and 人群的免疫需求来设计和制备疫苗, 实现个性化、精准化防控, 同时, 还可以稳定地组成多价疫苗, 提高免疫效果, 具有重要的应用价值和推广前景。在新冠疫情下, 蛋白亚单位疫苗技术平台已被应用于多个新型冠状病毒疫苗的研制和生产, 被认为是应对新冠疫情的重要手段之一。例如: Novavax 公司的 NVX-Cov2373 新型冠状病毒蛋白亚单位佐剂疫苗以及使用微生物体杆状病毒(baculovirus)表达的 Sanofi-GSK 疫苗等。蛋白亚单位技术平台的核心是蛋白表达系统, 随着基因工程技术的发展, 已经出现了多种表达蛋白的系统, 表达系统的关键是需要表达与人体相似的蛋白质修饰和正确的折叠状态。NVX-CoV2373 是一种基于新型冠状病毒刺突蛋白的重组纳米颗粒疫苗, 通过昆虫细胞表达系统生产, 结合了基于植物的佐剂 Matrix-M 来增强免疫反应。NVX-CoV2373 已在多个国家和地区进行了 III 期临床试验, 显示了高达 90% 的有效率, 并且对多种变异株仍然有效<sup>[37-38]</sup>。蛋白亚单位疫苗本身往往存在一定的抗原性弱特点, 因此, 技术升级最重要的是新型佐剂系统的应用, 新型佐剂应用的发展必将对蛋白亚单位疫苗技术平台的应用前景产生重大影响。

### 1.6 病毒载体疫苗技术

病毒载体疫苗是一类利用安全的病毒来传递目标病原体的特定抗原在不引起疾病的情况下触发免疫反应的疫苗类型。病毒载体疫苗是一种新型疫苗,可以快速开发和生产,适应病原体的变异,并且可以诱导强烈的细胞免疫和体液免疫。病毒载体可以分为复制型和非复制型,目前常用的病毒载体包括:腺病毒、痘苗病毒、腺相关病毒、麻疹病毒、流感病毒等<sup>[39]</sup>。新冠疫情期间,基于腺病毒载体技术的新新冠疫苗发挥了重要作用,同时该技术也得到了极大的发展。腺病毒载体技术具有高效的目标基因表达、强烈的免疫反应、易于扩大培养、适用范围广等特点。目前已经获得紧急使用授权在全球范围内应用的国外新冠腺病毒载体疫苗主要有 3 种,分别是阿斯利康和牛津大学联合研发的 ChAdOx1 nCoV-19 疫苗、俄罗斯卫星-V 研究所开发的 Sputnik V 疫苗和强生公司 Ad26.COV2.S 疫苗。腺病毒载体技术平台是目前基因治疗和疫苗研究中应用最广泛的载体之一,虽然其安全性问题受到了一些质疑,但新冠腺病毒载体疫苗的后继迭代升级是非常重要且必要的,并且是可行的。

流感病毒载体疫苗是一种新型的疫苗技术,由厦门大学、香港大学和北京万泰联合研制的鼻喷流感病毒载体新冠疫苗是基于双重减毒的流感病毒载体开发出的携带新冠病毒 RBD 基因的经鼻腔喷雾方式接种的疫苗 CA4-dNS1-nCoV-RBD(简称 dNS1-RBD),也是全球首个获批的鼻喷给药的新冠预防性疫苗<sup>[40]</sup>。基于流感病毒载体疫苗可以在呼吸道局部产生强烈的细胞免疫及黏膜免疫,该技术未来有望能为呼吸道病原体的防控提供一种创新的方案<sup>[41]</sup>。

### 1.7 病毒样颗粒疫苗技术

病毒样颗粒(VLP)疫苗是一类利用重组蛋白技术,将病毒的结构蛋白表达并自组装成类似于病毒的空心颗粒,但不含有病毒的遗传物质、无法复制和感染的疫苗类型。VLP 疫苗相较于其他疫苗类型具有更高效、更精准、更安全的特点,能够更好地应对不同病原体的挑战。VLP 技术是一种新型的疫苗技术,可以根据个体的基因信息进行个性化疫苗设计,从而提高疫苗的针对性和效力。全球已有多款 VLP 疫苗获得上市许可或紧急使用授权,主要用于预防乙型肝炎病毒(HBV)、人乳头瘤病

毒(HPV)、戊型肝炎病毒(HEV)和疟疾等疾病。新冠疫情期间 VLP 疫苗技术得到了极大发展,其中 Novavax 新冠疫苗即基于此项技术<sup>[42]</sup>。新冠病毒刺突 S 蛋白易发生突变,影响疫苗效力,使用保守性的 N、M、E 蛋白作为免疫原性蛋白,可以形成多靶点疫苗设计,作为加强针,与 Spike 疫苗联用,提供更好的保护。该技术平台也在疫苗递送系统、VLP 的精准设计、新技术的整合方面不断的升级改造,将来具有广阔的应用前景<sup>[43]</sup>。

## 2 全球亟须的重点疫苗品种研发进展

全球在研的疫苗中,研发最关注的 3 个类别分别是新冠疫苗(研发占比 25%)、流感疫苗(研发占比 11%)和 HIV 艾滋病疫苗(研发占比 9%)<sup>[1]</sup>,其他应重点关注的疫苗品种还包括:疟疾疫苗、RSV 疫苗、HPV 疫苗、肺炎疫苗以及新突发的猴痘疫苗等。

### 2.1 新冠疫苗

截至 2023 年 3 月 10 日,全球共有 382 种新冠疫苗候选产品,其中 183 种进入临床研究阶段,大部分处于 I 期和 III 期。新冠疫苗的研发极大地促进了疫苗创新技术的发展,候选疫苗共涉及 11 种技术平台,其中采用重组蛋白技术平台、病毒载体技术平台、RNA 技术平台、灭活疫苗技术平台研制出的候选疫苗数量占前 4 位。免疫途径方面,鼻喷免疫剂型有 16 种候选疫苗,是数量仅次于肌肉免疫途径的候选疫苗<sup>[44]</sup>。在新冠疫苗研发过程中 mRNA 技术得到了极大的发展,国际上除了广泛使用的辉瑞公司 BNT162b2 疫苗和 Moderna 公司 mRNA-1273 疫苗外,石药集团的 SYS6006 作为我国首个 mRNA 疫苗也已纳入紧急使用。重组蛋白技术平台也在后期针对变异株的快速防控中发挥了巨大优势作用,多款重组蛋白新冠疫苗于 2022 年获批紧急使用。2022 年 12 月,神州细胞集团二价 S 三聚体蛋白疫苗(SCTV01C,商品名:安诺能<sup>®</sup>2)已被纳入紧急使用,是国内第一款新冠多价疫苗<sup>[45]</sup>。此外,我国新冠呼吸道黏膜疫苗技术也在此次疫情中发挥了重要作用,已批准的康希诺生物的腺病毒载体吸入疫苗和万泰生物的鼻喷流感病毒载体疫苗均在方便免疫和激活呼吸道黏膜免疫应答等方面发挥了优势<sup>[46]</sup>。为了进一步提高鼻喷式新冠病毒疫苗预防感染和降低病毒传播的效果,研究团队在

前期研究的基础上,进一步开发出新型流感病毒载体鼻喷式新冠病毒疫苗——DelNS1-RBD4N-DAF,研究人员在插入的受体结合结构域(RBD)序列上引入了 4 个糖基化位点和细胞膜锚定蛋白——衰变加速因子(DAF),使 RBD 表达在细胞膜上,这大大增加了疫苗免疫小鼠的中和抗体水平,同时也证明了该疫苗可以防止流感病毒 H1 和 H3 亚型的感染<sup>[47]</sup>。黏膜免疫途径的疫苗未来将在应对呼吸道病原体的变异感染方面具有重要应用前景。

## 2.2 流感疫苗

流感疫苗主要分为流感灭活疫苗(IIV)、流感减毒活疫苗(LAIV)和重组流感疫苗(RIV)等,按照疫苗所含组分,流感疫苗包括三价和四价。近年来国内外对新型疫苗的研究从未停滞,经过大量的流感疫苗临床研究,国外已有多种新型流感疫苗上市,国内流感疫苗厂家也在积极投入新型流感疫苗的研发。目前在研流感疫苗产品主要包括:高剂量鸡胚灭活流感疫苗(IIV-high dose, IIV-HD)、细胞基质流感疫苗、重组蛋白流感疫苗/新型佐剂流感疫苗等。流感病毒的快速变异不仅影响疫苗的保护效果,而且将来一旦出现新的病毒将会导致流感大流行的发生。因此,开发安全有效的流感疫苗,提高流感疫苗的覆盖率和保护效果,是全球流感疫苗研发的重要目标。

近年来,新技术的发展为新型流感疫苗特别是流感通用疫苗的研发提供了可能性,比如新型佐剂结合流感保守抗原的广谱疫苗、mRNA 纳米颗粒疫苗、病毒载体疫苗等。截至 2023 年 11 月 29 日,全球在研流感通用候选疫苗 191 个,其中 38 个进入临床试验(Ⅲ期 6 个),涉及 6 个疫苗技术平台,重点关注核酸技术平台、非 VLP 纳米颗粒技术平台及重组蛋白技术平台<sup>[48]</sup>。目前通用流感疫苗抗原设计主要针对流感病毒的血凝素 HA、神经氨酸酶 NA、M1/M2 中高度保守表位、病毒内部蛋白 NP 等不同靶点,Moderna 公司的 mRNA-1010/1083 疫苗、辉瑞的 Modified mRNA 疫苗、Novavax 的 Nano-Flu (qNIV),以及加拿大 Medicago 的 Quadrivalent VLP (QVLP)等创新技术路线的流感通用疫苗均已进入Ⅲ期临床试验,通过抗原设计、计算生物学、结构生物学、人工智能和分子流行病学技术等基础技术的发展,增加了未来广谱流感疫苗甚至是通用流感疫苗多策略研发成功可能性<sup>[49-52]</sup>。

## 2.3 HIV 疫苗

由于 HIV 的高度变异性、缺乏理想的动物模型以及人体免疫耐受等原因,HIV 疫苗研究面临着诸多挑战<sup>[53]</sup>。美国 NIH 组织的 RV144 试验,是目前唯一显示出一定保护效果的 HIV 疫苗试验。该试验采用了痘病毒载体疫苗与 gp120 疫苗的联合免疫方案,2003 年在泰国的 1.6 万名志愿者中进行了 6 年的观察,发现疫苗保护率为 31%<sup>[54]</sup>。然而,2012—2020 年的扩大验证临床试验中未观察到临床有效性。近年来随着新技术及策略的发展,全球有 84 个 HIV 疫苗正在进行研发或临床试验,研发平台主要以病毒载体技术(37 个)、重组蛋白技术(22 个)及核酸技术(21 个)等新型技术平台为主<sup>[1]</sup>,有一些新型技术路线的疫苗已经进入了Ⅱb/Ⅲ期的临床试验阶段,例如利用广谱中和抗体、反向疫苗学、长效制剂等策略<sup>[55-56]</sup>。反向疫苗学是一种根据已知的抗体结构来设计相应的免疫原的方法,它可以克服 HIV 高度变异的难题,寻找病毒的共同弱点。研究团队根据发现的广谱中和抗体(bnAbs)的结合位点,设计出了一些新的免疫原,如 eOD-GT8、BG505 SOSIP 等,这些免疫原已经在动物模型中显示出了诱导中和抗体的潜力<sup>[57-58]</sup>。由于 HIV 的复杂性,单一的疫苗可能难以达到理想的效果,因此,科学家们尝试了不同类型的疫苗的组合,如使用疫苗(DNA 疫苗+重组蛋白疫苗)和 PreEP 的联合应用以刺激机体产生抗体和细胞免疫<sup>[59]</sup>。mRNA 技术已经在新冠疫苗的研发中显示出了优势。目前,Moderna 公司有一种基于 mRNA 的 HIV 疫苗(mRNA-1644 和 mRNA-1574)已经在Ⅰ期临床试验中表现出了抗 HIV 的有效性<sup>[60]</sup>。未来随着基础技术的发展一定会有更多的 HIV 疫苗进入临床试验阶段,甚至实现上市应用。

## 2.4 疟疾疫苗

目前已有两款疟疾疫苗获得了世界卫生组织的推荐,即葛兰素史克的 RTS,S/AS01 疫苗和印度血清研究所的 R21/Matrix-M 疫苗。这两种疫苗都是基于重组蛋白的佐剂亚单位疫苗,使用了恶性疟原虫表面的环孢子蛋白作为免疫原,刺激机体产生抗体和细胞免疫,阻止疟原虫进入肝脏<sup>[61-62]</sup>。尽管疟疾疫苗已获批上市,但抗原多样性、疗效有限、耐药寄生虫逃避保护性免疫以及需要多剂量等因素使得高效疟疾疫苗的开发依然面临诸多挑战<sup>[63-64]</sup>。

除了这两款疫苗外,全球还有 56 个疟疾疫苗正在进行研发或临床试验,根据疟疾疫苗的研发特点,主要以病毒载体技术(19 个)及重组蛋白技术(17 个)等新型技术平台为主<sup>[1]</sup>。近年来随着核酸技术的发展,mRNA 技术也运用到了疟疾疫苗的临床前研究中,例如 Hayashi 等<sup>[65]</sup>制备了含有抗原 Pf-s25 和 Pf-CSP 的 mRNA-LNP 疫苗单独或联合使用,该疫苗联合使用在小鼠中诱导的抗体反应能够有效地防止疟疾传播给蚊子,并且还能够保护小鼠免受孢子攻击。最近的几项临床前研究,证明了蚊子唾液蛋白 AgTRIO、疟疾抗原 RPL6 制备的 mRNA 疫苗能够诱导记忆 T 细胞反应,在肝脏中产生强的 T<sub>rm</sub> 细胞从而减少小鼠肝脏中伯氏疟原虫的载量<sup>[66]</sup>。总之,这些新型技术平台的应用将为疟疾疫苗的开发提供新的思路和策略。

## 2.5 肺炎链球菌疫苗

目前肺炎链球菌疫苗包括肺炎链球菌多糖疫苗(PPV)和肺炎链球菌结合疫苗(PCV),共有 40 个肺炎链球菌疫苗正在进行研发或临床试验,根据肺炎链球菌疫苗的研发特点,以多糖-蛋白结合疫苗(31 个)为主要研发技术平台<sup>[1]</sup>。2023 年 4 月 27 日, FDA 批准辉瑞沛儿 Prevnar 20 用于 6 周龄至 17 岁婴幼儿预防肺炎感染、用于 6 周龄至 5 岁婴幼儿预防中耳炎(19F 血清型等易引起中耳炎)新适应证<sup>[67]</sup>。目前,全球肺炎结合疫苗的研发工作中最为引人关注的是美国 Vaxcyte 公司的二十四价肺炎链球菌结合疫苗(VAX-24)。VAX-24 是一种基于合成抗原的肺炎链球菌结合疫苗,覆盖了 24 种肺炎链球菌血清型,包括 PCV13 中的 13 种以及 2、8、10A、11A、12F、15B、22F 和 33F<sup>[68]</sup>。VAX-24 的载体蛋白是白喉类毒素 CRM197,研发采用了一种创新的合成生物学技术,通过人工合成肺炎链球菌多糖抗原的结构模拟物,代替了传统的从细菌发酵中提取多糖抗原的方法,从而提高了疫苗的质量、一致性和可扩展性<sup>[69]</sup>。VAX-24 已经完成了在 18~64 岁成人和 65 岁及以上成人的 I/II 期临床试验,结果显示了良好的安全性和免疫原性<sup>[70]</sup>。VAX-24 有望在 2027 年上市,为全球范围内的儿童和老年人提供更广泛和更持久的保护。

除了结合疫苗之外,已有多个肺炎链球菌蛋白疫苗进入到了临床试验中,这显示了蛋白疫苗技术方向也是肺炎疫苗的重要研发方向。例如美国辉

瑞公司的肺炎链球菌表面蛋白 A(PspA)疫苗,英国葛兰素史克公司的肺炎链球菌表面蛋白 A 族 1 和 2(PspA1 和 PspA2)疫苗,美国诺华公司的肺炎链球菌表面蛋白 A 族 3 和 4(PspA3 和 PspA4)疫苗等<sup>[71-74]</sup>。

## 2.6 RSV 疫苗

呼吸道合胞病毒(RSV)是一种常见的呼吸道感染病原,会引起类似感冒的症状,对老年人和儿童的健康威胁较大。目前,疫苗和抗体制剂是预防 RSV 感染的两种主要手段,但研发难度大。近年来,随着 RSV 病毒结构和免疫机制的深入研究,以及新型技术的应用,RSV 疫苗和抗体制剂的研发取得了一些突破性的进展。RSV 疫苗的研发最初使用的是灭活疫苗,但却导致接种者出现了疫苗增强性疾病(vaccine enhanced disease, VED),会使接种者对 RSV 感染更加敏感。目前,针对不同的人群,主要有 4 种类型的 RSV 疫苗在研发中,分别是减毒活疫苗(10 个)、亚单位疫苗(8 个)、核酸疫苗(5 个)和载体疫苗(5 个)<sup>[1]</sup>。2023 年首次获批上市的两款疫苗均为重组蛋白疫苗,辉瑞公司的 ABRYSVO 疫苗和 GSK 公司的 AREXVY 疫苗在 III 期试验中的保护率大于 80%,两款疫苗均是针对老年人<sup>[75-77]</sup>,目前辉瑞公司的 ABRYSVO 疫苗又获批将接种范围扩展至孕妇<sup>[78]</sup>。

减毒活疫苗是通过基因工程或化学方法使 RSV 病毒的毒力降低,但保留其免疫原性,使接种者能够产生持久的免疫保护。这种疫苗可能是最适合婴儿的选择,因为它能够诱导黏膜免疫和系统免疫<sup>[79]</sup>,而且不会引起 RSV 增强性疾病(ERD)。目前,有多种减毒活疫苗已经进入临床试验阶段,其中进展最快的是 MedImmune 公司的 MEDI-559 与国家过敏和传染病研究所(NIAID)的 RSV276(M2-2 基因缺失),已经完成了 II b 期临床试验,显示出良好的安全性和免疫原性<sup>[80-82]</sup>。Moderna 公司的 mRNA 疫苗(mRNA-1345)在 III 期试验中也表现出大于 80% 的保护作用后,获得了 FDA 的突破性疗法认定<sup>[83]</sup>。目前,痘苗病毒载体疫苗 Bavarian Nordic 公司 MVA-RSV 已进入了 III 期临床试验,这种疫苗的优点是能够同时诱导体液免疫和细胞免疫,而且可以利用载体本身的免疫刺激作用,增强免疫效果<sup>[84-85]</sup>。

## 2.7 HPV 疫苗

目前获批的 HPV 疫苗有 3 种,包括针对两种

最常见高危 HPV 类型(16 和 18 型)的二价疫苗, 针对 4 种 HPV(6, 11, 16, 18 型)的四价疫苗, 和针对 9 种 HPV(6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 型)的九价疫苗。这些疫苗均是基于 HPV L1 蛋白在体外自组装形成的病毒样颗粒(virus-like particle, VLP), 表达系统一般包括酵母系统、昆虫细胞系统和大肠杆菌系统, 佐剂以铝佐剂及 AS04 为主。近年来, 随着结构生物学的发展, 利用 HPV L1 蛋白的变异和工程化的新一代多价疫苗设计, 增加了疫苗的亚型覆盖范围和免疫原性, 提高疫苗的交叉保护效果。例如, 中生集团研发的十一价 HPV 疫苗是首个九价以上的高价次疫苗, 也是通过在 HPV 16 型 L1 蛋白上插入其他亚型的特异性表位, 形成混合型 VLP(增加了高危型 59 型和 68 型), 从而扩大了疫苗的保护范围<sup>[86]</sup>。

治疗性 HPV 疫苗方面, 针对已经感染 HPV 的个体, 通过刺激免疫系统清除 HPV 感染的细胞, 防止癌前病变和癌症的发展。治疗性疫苗的种类主要包括基于 HPV E6 和 E7 蛋白的蛋白疫苗、肽疫苗、DNA 疫苗、RNA 疫苗、细胞疫苗、病毒载体疫苗等, 目前多数处于临床试验阶段<sup>[87-89]</sup>。

## 2.8 猴痘疫苗

全球目前已批准用于预防猴痘的疫苗有 3 种, 分别是丹麦非复制型疫苗(MVA-BN), 日本最低限度复制型疫苗(LC16)和美国基于牛痘的复制型疫苗(ACAM2000)。这些疫苗都是基于减毒活病毒的天花疫苗, WHO 回顾性研究显示, 天花疫苗接种对猴痘预防有效性达 85%<sup>[90]</sup>。截至 2023 年 8 月 7 日, 处于临床前的猴痘疫苗 31 项, 处于临床研究的 62 项, 主要的动物模型为食蟹猴和 BALB/c 小鼠<sup>[91]</sup>。中国在猴痘疫苗研发方面取得了重要进展, 主要研发类型为复制缺陷型猴痘减毒活疫苗及猴痘 mRNA 疫苗。其中, 由国药集团中国生物北京生物制品研究所和中国疾病预防控制中心合作研发的复制缺陷型猴痘疫苗, 已于 2023 年 7 月 13 日获国家药品监督管理局药品审评中心正式受理临床试验申请<sup>[92]</sup>。该疫苗是基于天花疫苗的基础上, 通过基因工程技术, 删除了病毒的两个关键基因, 从而提高了疫苗的安全性。mRNA 技术方面, 最近由秦成峰团队成功研发了 5 种 mRNA 序列, 分别编码 5 种猴痘抗原: M1R、E8L、A29L、A35R、B6R, 组合构建了 4 种类型的多价猴痘 mRNA 疫苗, 将构建的 mRNA 疫苗分别免疫小鼠, 均能诱导出特异性的抗体和细胞免疫应答<sup>[93]</sup>。

## 3 后疫情时代疫苗研发技术展望

传染病的周期性暴发已成为影响人类社会健康及公共卫生的重要危险因素, 流行病防范创新联盟(CEPI)正积极推动“百日疫苗计划”。所谓“百日疫苗计划”就是希望将研发交付一种新疫苗(即所谓“疾病 X”的疫苗)的时间缩短在 100 d 内, 以应对新发突发传染病抑或突变株大流行, 也就是要用 100 d 的时间能让导致大流行的病原体威胁可控。要实现此宏伟目标, 最重要的是把每个研发阶段都优化到极致, 并重新思考如何评估应急措施的安全性和有效性。新冠疫苗是有史以来最快交付的疫苗, 仅仅在 326 d 内就从病毒被识别到研发成功并交付使用, 新冠疫苗的成功地展示了“原型疫苗”(prototypic vaccine)的重要作用, 前期工作包括对两种和新冠密切相关的冠状病毒 SARS 和 MERS 疫苗多年的艰苦研究。因此在没有疫情暴发的“和平时期”研发疾病 X 疫苗时, 关键是进行大量前期知识、技术及行政等方面的储备工作。因此, 创新型疫苗及多联多价疫苗将是未来热点疫苗产品类型。具体来说, 创新疫苗设计技术储备、创新疫苗平台技术储备及多联多价疫苗研发将是未来疫苗研发的重要方向, 将对保障国民健康及经济社会的稳定具有重要的战略意义。

### 3.1 创新疫苗抗原设计储备

后疫情时代, 理想的疫苗开发策略应该是在坚实的免疫学基础上, 加大创新疫苗设计技术储备, 设计的疫苗应更加快速、精准, 并更好地适应不同病毒变异。随着基因编辑、基因组学、结构疫苗学、合成生物学、人工智能与大数据等领域的不断发展, 疫苗学科正在经历一场史无前例的技术多学科交叉融合与创新。譬如利用 CRISPR-Cas9 系统构建伪狂犬病毒基因缺失的疫苗候选毒株; 利用 CRISPR-Cas9 系统敲除非洲猪瘟病毒强毒株中的非必需基因 8-DR, 为后续非洲猪瘟疫苗的研制奠定基础; 利用 CRISPR-Cas9 系统敲除毒力因子, 并将异源基因插入禽类易感的疱疹病毒科传染性喉气管炎病毒基因组中, 以产生多价禽疱疹病毒重组疫苗等<sup>[94-96]</sup>。最近 Lutz 等<sup>[97]</sup>提出了一种基于强化学习的 AI 方法, 该方法使用 Monte Carlo tree 搜索在整体架构和指定功能约束的背景下对蛋白质构象异构体进行采样。设计的蛋白质结构, 包括盘形纳

米孔和超紧凑二十面体,与计算模型密切匹配。利用该方法研究者成功设计了 2 种具有血凝素(HA)的融合蛋白 RC\_I\_1 和 RC\_I\_2,结果表明该方法能够设计并生成特定结构和功能的纳米颗粒。Naveed 等<sup>[98]</sup>近期进行了一项通过人工智能设计针对银白色葡萄球菌疫苗的研究,采用了多表位疫苗结构设计,包括 Panton-Valentine 白细胞素 LukS-PV 蛋白在內的潜在候选表位,以及与 TLR-9 和 TLR-5 受体的结合相互作用的评估,这些研究表明了人工智能模型疫苗构建体在未来疫苗研究中的重要前景。

总之,面对全球性健康威胁,国际合作与信息共享将更加紧密,疫苗监管及评审体系更加完善,疫苗设计技术储备及研发效率将是全球应对新发突发传染病的关键。

### 3.2 创新疫苗平台技术储备

腺病毒载体疫苗和 mRNA 疫苗等新型技术平台在疫情期间迅速地发展了起来。随着 mRNA 技术平台和递送系统的逐渐成熟,技术的发展使“可编程”疫苗产品第一次从技术上变为了现实。在确定了免疫原的氨基酸序列后,就可以通过 mRNA 的序列设计来实现抗原的体内表达,不仅将人体细胞作为抗原生产的机器,还可以根据抗原蛋白的变化,快速的设计和迭代相应的 mRNA 序列,避免了传统疫苗研发中所需的细胞构建、蛋白生产、纯化等复杂过程,甚至可以在没有实际接触到病原体的前提下仅靠“一串代码”就可以实现产品设计,不仅速度快、而且成本低,安全性高。mRNA 技术在 COVID-19 疫苗研发中取得了巨大成功,该技术的优势和潜力使其成为后疫情时代的疫苗新思路之一,未来有望应用于其他病原体,后疫情时代应更加关注优化免疫原设计、开发新型高效递送系统、高纯度规模化生产工艺以及免疫接种途径策略。这种技术具有较快的研发周期,使得及时应对新病毒威胁成为可能。

总之,针对潜在风险的传染病和非传染病,针对我国人群需求的新型疫苗品种,应加快建立和提升核酸和重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗、新型佐剂和递送系统等新兴疫苗技术平台的储备,并对传统疫苗进行更新迭代、研制广谱性创新疫苗,推动新疫苗的研发和产业化。

### 3.3 联合疫苗是未来疫苗发展趋势

联合疫苗包括多联疫苗和多价疫苗,可达到一

次注射免疫多种传染病的效果,在提升人群的接种意愿、扩大保护范围、降低接种成本等方面有着巨大优势,关键是能够为新疫苗纳入免疫规划留出空间,是未来疫苗发展的必然趋势。目前联合疫苗品种主要集中在以白喉、无细胞百日咳和破伤风(DTaP)为基础的联合疫苗、多价流感疫苗、麻腮风联合减毒活疫苗、脑膜炎球菌疫苗、肺炎链球菌疫苗等。我国出台的《疫苗管理法》明确鼓励加大多联多价等创新疫苗品种的研发力度。然而,开发联合疫苗的技术难度高,研发成本高,联合疫苗在研发过程中普遍由于缺乏大样本量和多人群的临床试验结果,安全性和有效性的评估结果仍然不够充分<sup>[99-100]</sup>。未来联合疫苗的研究需充分考虑组分之间的相容性、佐剂的影响、抗原过量导致的安全性风险等方面的因素,不仅要保证有效性,同时也需要更好的安全性,才能最终实现减轻疫苗免疫计划负担的目标。

随着疫苗学基础研究的飞速发展,疫苗研发正朝着更加精准、高效的方向迈进,未来多学科交叉融合技术将是重要的创新研究方向,需要不断储备大量具有自主知识产权的创新疫苗技术安全性及免疫原性数据,以能够快速应对未来可能存在的新发突发传染病的挑战。

## References

- [1] Yue JY, Liu YH, Zhao ML, *et al.* The R&D landscape for infectious disease vaccines[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(11): 867-868.
- [2] Jearanaiwitayakul T, Sunintaboon P, Chawengkittikul R, *et al.* Whole inactivated dengue virus-loaded trimethyl chitosan nanoparticle-based vaccine: immunogenic properties in *ex vivo* and *in vivo* models[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(8): 2793-2807.
- [3] Puente-Massaguer E, Grau-Garcia P, Strobl F, *et al.* Accelerating HIV-1 VLP production using stable high five insect cell pools[J]. *Biotechnol J*, 2021, 16(4): e2000391.
- [4] Gränicher G, Coronel J, Pralow A, *et al.* Efficient influenza A virus production in high cell density using the novel porcine suspension cell line PBG. PK<sub>2.1</sub>[J]. *Vaccine*, 2019, 37(47): 7019-7028.
- [5] Lin HX, Ma Z, Chen L, *et al.* Recombinant swinepox virus expressing glycoprotein E<sub>2</sub> of classical swine fever virus confers complete protection in pigs upon viral challenge[J]. *Front Vet Sci*, 2017, 4: 81.



- [6] Ma T, Ouyang T, Ouyang HS, *et al.* Porcine circovirus 2 proliferation can be enhanced by stably expressing porcine IL-2 gene in PK-15 cell[J]. *Virus Res*, 2017, **227**: 143-149.
- [7] McCormick K, Jiang ZY, Zhu LC, *et al.* Construction and immunogenicity evaluation of recombinant influenza A viruses containing chimeric hemagglutinin genes derived from genetically divergent influenza A H1N1 subtype viruses[J]. *PLoS One*, 2015, **10**(6): e0127649.
- [8] Carignan D, Thérien A, Rioux G, *et al.* Engineering of the PapMV vaccine platform with a shortened M2e peptide leads to an effective one dose influenza vaccine[J]. *Vaccine*, 2015, **33**(51): 7245-7253.
- [9] Blomqvist S, Bruu AL, Stenvik M, *et al.* Characterization of a recombinant type 3/type 2 poliovirus isolated from a healthy vaccinee and containing a chimeric capsid protein VP1[J]. *J Gen Virol*, 2003, **84**(Pt 3): 573-580.
- [10] Furesz J, Scheifele DW, Palkonyay L. Safety and effectiveness of the new inactivated hepatitis A virus vaccine[J]. *CMAJ*, 1995, **152**(3): 343-348.
- [11] Pumchan A, Sae-Ueng U, Prasittichai C, *et al.* A novel efficient piscine oral nano-vaccine delivery system: modified halloysite nanotubes (HNTs) preventing streptococcosis disease in *Tilapia* (*Oreochromis* sp.)[J]. *Vaccines*, 2022, **10**(8): 1180.
- [12] He CY, Yang JH, Zhao HL, *et al.* Vaccination with a *Brucella* ghost developed through a double inactivation strategy provides protection in guinea pigs and cattle[J]. *Microb Pathog*, 2022, **162**: 105363.
- [13] Sano K, Ainai A, Suzuki T, *et al.* Intranasal inactivated influenza vaccines for the prevention of seasonal influenza epidemics[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2018, **17**(8): 687-696.
- [14] Minor PD. Live attenuated vaccines: historical successes and current challenges[J]. *Virology*, 2015, **479/480**: 379-392.
- [15] Sanders BP, de Los Rios Oakes I, van Hoek V, *et al.* Cold-adapted viral attenuation (CAVA): highly temperature sensitive polioviruses as novel vaccine strains for a next generation inactivated poliovirus vaccine[J]. *PLoS Pathog*, 2016, **12**(3): e1005483.
- [16] Ishida H, Murakami S, Kamiki H, *et al.* Generation of a recombinant temperature-sensitive influenza D virus[J]. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 3806.
- [17] Yeh MT, Bujaki E, Dolan PT, *et al.* Engineering the live-attenuated polio vaccine to prevent reversion to virulence[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, **27**(5): 736-751. e8.
- [18] Chen J, Wang JY, Zhu HY, *et al.* Generation of a live attenuated influenza A vaccine using chemical-triggered intein[J]. *ACS Synth Biol*, 2023, **12**(6): 1686-1695.
- [19] Romano MR, Berti F, Rappuoli R. Classical- and bioconjugate vaccines: comparison of the structural properties and immunological response[J]. *Curr Opin Immunol*, 2022, **78**: 102235.
- [20] Haggensburg S, Garcia Garrido HM, Kant IMJ, *et al.* Immunogenicity of the 13-valent pneumococcal conjugated vaccine followed by the 23-valent polysaccharide vaccine in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Vaccines*, 2023, **11**(7): 1201.
- [21] Hatz CFR, Bally B, Rohrer S, *et al.* Safety and immunogenicity of a candidate bioconjugate vaccine against *Shigella* dysenteriae type 1 administered to healthy adults: a single blind, partially randomized phase I study[J]. *Vaccine*, 2015, **33**(36): 4594-4601.
- [22] Su HL, Liu Q, Bian XP, *et al.* Synthesis and delivery of *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharides by recombinant attenuated *Salmonella* vaccines[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, **118**(2): e2013350118.
- [23] McCrudden CM, Bennie L, Chambers P, *et al.* Peptide delivery of a multivalent mRNA SARS-CoV-2 vaccine[J]. *J Control Release*, 2023, **362**: 536-547.
- [24] Shaw CA, August A, Bart S, *et al.* A phase I, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the safety and immunogenicity of an mRNA-based chikungunya virus vaccine in healthy adults[J]. *Vaccine*, 2023, **41**(26): 3898-3906.
- [25] Scoccianti S, Paoli CD, Infantino M, *et al.* Immunogenicity after two and three doses of mRNA vaccine in patients with cancer treated with exclusive radiotherapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, **122**: 110460.
- [26] Muramatsu H, Lam K, Bajusz C, *et al.* Lyophilization provides long-term stability for a lipid nanoparticle-formulated, nucleoside-modified mRNA vaccine[J]. *Mol Ther*, 2022, **30**(5): 1941-1951.
- [27] Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, *et al.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine through 6 months[J]. *N Engl J Med*, 2021, **385**(19): 1761-1773.
- [28] 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.
- [29] Munro APS, Feng S, Janani L, *et al.* Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 and a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicentre, blinded, phase 2, randomised trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, **22**(8): 1131-1141.
- [30] Momin T, Kansagra K, Patel H, *et al.* Safety and Immunogenicity of a DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): results of an open-label, non-randomized phase I part of phase I/II clinical study by intradermal route in healthy subjects in India[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, **38**: 101020.
- [31] Khobragade A, Bhate S, Ramaiah V, *et al.* Efficacy, safety, and immunogenicity of the DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): the interim efficacy results of a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study in India[J]. *Lancet*,

- 2022, **399**(10332): 1313-1321.
- [32] Tebas P, Yang SP, Boyer JD, *et al.* Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, **31**: 100689.
- [33] Nakagami H, Matsumoto T, Takazawa K, *et al.* Long term follow-up study of a randomized, open-label, uncontrolled, phase I/II study to assess the safety and immunogenicity of intramuscular and intradermal doses of COVID-19 DNA vaccine (AG0302-COVID19)[J]. *Vaccines*, 2023, **11**(10): 1535.
- [34] Ahn JY, Lee J, Suh YS, *et al.* Safety and immunogenicity of two recombinant DNA COVID-19 vaccines containing the coding regions of the spike or spike and nucleocapsid proteins: an interim analysis of two open-label, non-randomised, phase I trials in healthy adults[J]. *Lancet Microbe*, 2022, **3**(3): e173-e183.
- [35] Kraynyak KA, Blackwood E, Agnes J, *et al.* SARS-CoV-2 DNA vaccine INO-4800 induces durable immune responses capable of being boosted in a phase 1 open-label trial[J]. *J Infect Dis*, 2022, **225**(11): 1923-1932.
- [36] Jiang S, Wu ST, Zhao G, *et al.* Comparison of wild type DNA sequence of spike protein from SARS-CoV-2 with optimized sequence on the induction of protective responses against SARS-cov-2 challenge in mouse model[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, **18**(1): 2016201.
- [37] Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, *et al.* Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico[J]. *N Engl J Med*, 2022, **386**(6): 531-543.
- [38] Alves K, Plested JS, Galbiati S, *et al.* Immunogenicity and safety of a fourth homologous dose of NVX-CoV2373[J]. *Vaccine*, 2023, **41**(29): 4280-4286.
- [39] Wang S, Liang B, Wang WQ, *et al.* Viral vectored vaccines: design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 149.
- [40] Chen JY, Wang P, Yuan LZ, *et al.* A live attenuated virus-based intranasal COVID-19 vaccine provides rapid, prolonged, and broad protection against SARS-CoV-2[J]. *Sci Bull*, 2022, **67**(13): 1372-1387.
- [41] Wang Q, Yang CC, Yin L, *et al.* Intranasal booster using an *Omicron* vaccine confers broad mucosal and systemic immunity against SARS-CoV-2 variants[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 167.
- [42] Keech C, Albert G, Cho I, *et al.* Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine[J]. *N Engl J Med*, 2020, **383**(24): 2320-2332.
- [43] Kheirvari M, Liu H, Tumban E. Virus-like particle vaccines and platforms for vaccine development[J]. *Viruses*, 2023, **15**(5): 1109.
- [44] World Health Organization. The COVID-19 vaccine tracker and landscape compiles detailed information of each COVID-19 vaccine candidate in development by closely monitoring their progress through the pipeline[EB/OL]. (2023-03-30). <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [45] Wang R, Huang X, Cao TS, *et al.* Development of a thermostable SARS-CoV-2 variant-based bivalent protein vaccine with cross-neutralizing potency against *Omicron* subvariants[J]. *Virology*, 2022, **576**: 61-68.
- [46] Yadav T, Srivastava N, Mishra G, *et al.* Recombinant vaccines for COVID-19[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2020, **16**(12): 2905-2912.
- [47] Deng SF, Liu Y, Tam RC, *et al.* An intranasal influenza virus-vectored vaccine prevents SARS-CoV-2 replication in respiratory tissues of mice and hamsters[J]. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 2081.
- [48] University of Minnesota. Universal influenza vaccine technology landscape[EB/OL]. (2023-11-29). <https://ivr.cidrap.umn.edu/universal-influenza-vaccine-technology-landscape>.
- [49] Lee IT, Nachbagauer R, Ensz D, *et al.* Safety and immunogenicity of a phase 1/2 randomized clinical trial of a quadrivalent, mRNA-based seasonal influenza vaccine (mRNA-1010) in healthy adults: interim analysis[J]. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 3631.
- [50] Arevalo CP, Bolton MJ, Le Sage V, *et al.* A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes[J]. *Science*, 2022, **378**(6622): 899-904.
- [51] Shinde V, Cho I, Plested JS, *et al.* Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adjuvanted nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, **22**(1): 73-84.
- [52] Ward BJ, Séguin A, Couillard J, *et al.* Phase III: Randomized observer-blind trial to evaluate lot-to-lot consistency of a new plant-derived quadrivalent virus like particle influenza vaccine in adults 18-49 years of age[J]. *Vaccine*, 2021, **39**(10): 1528-1533.
- [53] Haynes BF, Wiehe K, Borrow P, *et al.* Strategies for HIV-1 vaccines that induce broadly neutralizing antibodies[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, **23**(3): 142-158.
- [54] Mdluli T, Jian NB, Slike B, *et al.* RV144 HIV-1 vaccination impacts post-infection antibody responses[J]. *PLoS Pathog*, 2020, **16**(12): e1009101.
- [55] Tolley EE, Li SE, Zangeneh SZ, *et al.* Acceptability of a long-acting injectable HIV prevention product among US and African women: findings from a phase 2 clinical Trial (HPTN 076)[J]. *J Int AIDS Soc*, 2019, **22**(10): e25408.
- [56] Bedi R, Bayless NL, Glanville J. Challenges and progress in designing broad-spectrum vaccines against rapidly mutating viruses[J]. *Annu Rev Biomed Data Sci*, 2023, **6**: 419-441.

- [57] Leggat DJ, Cohen KW, Willis JR, *et al.* Vaccination induces HIV broadly neutralizing antibody precursors in humans[J]. *Science*, 2022, **378**(6623): eadd6502.
- [58] Sanders RW, Derking R, Cupo A, *et al.* A next-generation cleaved, soluble HIV-1 Env trimer, BG505 SOSIP. 664 gp140, expresses multiple epitopes for broadly neutralizing but not non-neutralizing antibodies[J]. *PLoS Pathog*, 2013, **9**(9): e1003618.
- [59] McManus H, Grulich AE, Amin J, *et al.* Comparison of trends in rates of sexually transmitted infections before vs after initiation of HIV preexposure prophylaxis among men who have sex with men[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, **3**(12): e2030806.
- [60] Clinical Trials. Moderna set to start human trials of experimental mRNA HIV vaccine[EB/OL]. (2021-08-18).<https://www.clinicaltrialsarena.com/news/moderna-hiv-vaccine/>.
- [61] Moncunill G, Carnes J, Young WC, *et al.* Transcriptional correlates of malaria in RTS, S/AS01-vaccinated African children: a matched case-control study[J]. *Elife*, 2022, **11**: e70393.
- [62] Dattoo MS, Natama HM, Somé A, *et al.* Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, **22**(12): 1728-1736.
- [63] World Health Organization. WHO recommends R21/Matrix-M vaccine for malaria prevention in updated advice on immunization[EB/OL]. (2023-10-02).<https://www.who.int/zh/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization?ssp=1&setlang=en-US&safesearch=moderate>.
- [64] World Health Organization. Malaria[EB/OL]. (2023-12-04).<https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/malaria?ssp=1&setlang=en-US&safesearch=moderate>.
- [65] Hayashi CTH, Cao Y, Clark LC, *et al.* mRNA-LNP expressing PfCSP and Pfs25 vaccine candidates targeting infection and transmission of *Plasmodium falciparum*[J]. *NPJ Vaccines*, 2022, **7**(1): 155.
- [66] Chuang YM, Alameh MG, Abouneameh S, *et al.* A mosquito AgTRIO mRNA vaccine contributes to immunity against malaria[J]. *NPJ Vaccines*, 2023, **8**: 88.
- [67] Shirley M. 20-valent pneumococcal conjugate vaccine: pediatric first approval[J]. *Paediatr Drugs*, 2023, **25**(5): 613-619.
- [68] Fairman J, Agarwal P, Barbanel S, *et al.* Non-clinical immunological comparison of a Next-Generation 24-valent pneumococcal conjugate vaccine (VAX-24) using site-specific carrier protein conjugation to the current standard of care (PCV13 and PPV23)[J]. *Vaccine*, 2021, **39**(23): 3197-3206.
- [69] McGuinness D, Kaufhold RM, McHugh PM, *et al.* Immunogenicity of PCV24, an expanded pneumococcal conjugate vaccine, in adult monkeys and protection in mice[J]. *Vaccine*, 2021, **39**(30): 4231-4237.
- [70] Wassil J, Sisti M, Fairman J, *et al.* Evaluating the safety, tolerability, and immunogenicity of a 24-valent pneumococcal conjugate vaccine (VAX-24) in healthy adults aged 18 to 64 years: a phase 1/2, double-masked, dose-finding, active-controlled, randomised clinical trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, **S1473-S3099**(23): 00572-8.
- [71] Araujo AP, Colichio GBC, Oliveira MLS, *et al.* Serum levels of anti-PspA and anti-PspC IgG decrease with age and do not correlate with susceptibility to experimental human pneumococcal colonization[J]. *PLoS One*, 2021, **16**(2): e0247056.
- [72] Mazumder L, Shahab M, Islam S, *et al.* An immunoinformatics approach to epitope-based vaccine design against PspA in *Streptococcus pneumoniae*[J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2023, **21**(1): 57.
- [73] Devarakonda Y, Reddy MVNJ, Neethu RS, *et al.* Multi epitope vaccine candidate design against *Streptococcus pneumoniae*[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023, **41**(22): 12654-12667.
- [74] Nakahashi-Ouchida R, Uchida Y, Yuki Y, *et al.* A nanogel-based trivalent PspA nasal vaccine protects macaques from intratracheal challenge with pneumococci[J]. *Vaccine*, 2021, **39**(25): 3353-3364.
- [75] Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, *et al.* Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2023, **388**(16): 1465-1477.
- [76] Buonsenso D. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants[J]. *N Engl J Med*, 2023, **389**(11): 1053.
- [77] Papi A, Ison MG, Langley JM, *et al.* Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2023, **388**(7): 595-608.
- [78] Topalidou X, Kalergis AM, Papazisis G. Respiratory syncytial virus vaccines: a review of the candidates and the approved vaccines[J]. *Pathogens*, 2023, **12**(10): 1259.
- [79] Luongo C, Winter CC, Collins PL, *et al.* Respiratory syncytial virus modified by deletions of the NS2 gene and amino acid S1313 of the L polymerase protein is a temperature-sensitive, live-attenuated vaccine candidate that is phenotypically stable at physiological temperature[J]. *J Virol*, 2013, **87**(4): 1985-1996.
- [80] Schickli JH, Kaur J, Tang RS. Nonclinical phenotypic and genotypic analyses of a Phase I pediatric respiratory syncytial virus vaccine candidate MEDI-559 (rA2cp248/404/1030ΔSH) at permissive and non-permissive temperatures[J]. *Virus Res*, 2012, **169**(1): 38-47.
- [81] Malkin E, Yogev R, Abughali N, *et al.* Safety and immunogenicity of a live attenuated RSV vaccine in healthy RSV-seronegative children 5 to 24 months of age[J]. *PLoS One*, 2013, **8**(10): e77104.
- [82] Cunningham CK, Karron RA, Muresan P, *et al.* Evaluation of recombinant live-attenuated respiratory syncytial virus (RSV)

- vaccines RSV/ $\Delta$ NS2/ $\Delta$ 1313/I1314L and RSV/276 in RSV-seronegative children[J]. *J Infect Dis*, 2022, **226**(12): 2069-2078.
- [83] Qiu XR, Xu SY, Lu Y, *et al.* Development of mRNA vaccines against respiratory syncytial virus (RSV)[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, **68**: 37-53.
- [84] Jordan E, Lawrence SJ, Meyer TPH, *et al.* Broad antibody and cellular immune response from a phase 2 clinical trial with a novel multivalent poxvirus-based respiratory syncytial virus vaccine[J]. *J Infect Dis*, 2021, **223**(6): 1062-1072.
- [85] Jordan E, Kabir G, Schultz S, *et al.* Reduced respiratory syncytial virus load, symptoms, and infections: a human challenge trial of MVA-BN-RSV vaccine[J]. *J Infect Dis*, 2023, **228**(8): 999-1011.
- [86] Han CR, Huang WQ, Ye M, *et al.* HPV prevalence and genotype distribution in 2, 306 patients with cervical squamous cell carcinoma in central and Eastern China[J]. *Front Public Health*, 2023, **11**: 1225652.
- [87] Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, *et al.* Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Lancet*, 2015, **386**(10008): 2078-2088.
- [88] Aggarwal C, Saba NF, Algazi A, *et al.* Safety and efficacy of MEDI0457 plus durvalumab in patients with human papillomavirus-associated recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, **29**(3): 560-570.
- [89] Zhou K, Yuzhakov O, Behloul N, *et al.* HPV16 E6/E7-based mRNA vaccine is therapeutic in mice bearing aggressive HPV-positive lesions[J]. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1213285.
- [90] Isidro J, Borges V, Pinto M, *et al.* Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus[J]. *Nat Med*, 2022, **28**(8): 1569-1572.
- [91] World Health Organization. Mpox Vaccine Tracker: List of vaccine candidates in research & development[EB/OL]. (2023-08-07).<https://www.who.int/publications/m/item/mpox-vaccine-tracker---list-of-vaccine-candidates-in-research---development>.
- [92] Center For Drug Evaluation, NMPA. Information disclosure: catalog of accepted varieties[EB/OL]. (2023-07-13).<https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfb646055026d>.
- [93] Zhang RR, Wang ZJ, Zhu YL, *et al.* Rational development of multicomponent mRNA vaccine candidates against mpox[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, **12**(1): 2192815.
- [94] Ottaviano G, Georgiadis C, Gkazi SA, *et al.* Phase 1 clinical trial of CRISPR-engineered CAR19 universal T cells for treatment of children with refractory B cell leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2022, **14**(668): eabq3010.
- [95] Bhujbal S, Bhujbal R, Giram P. An overview: CRISPR/Cas-based gene editing for viral vaccine development[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2022, **21**(11): 1581-1593.
- [96] Nourani L, Mehrizi AA, Pirahmadi S, *et al.* CRISPR/Cas advancements for genome editing, diagnosis, therapeutics, and vaccine development for *Plasmodium* parasites, and genetic engineering of *Anopheles* mosquito vector[J]. *Infect Genet Evol*, 2023, **109**: 105419.
- [97] Lutz ID, Wang SZ, Norn C, *et al.* Top-down design of protein architectures with reinforcement learning[J]. *Science*, 2023, **380**(6642): 266-273.
- [98] Naveed M, Mahmood S, Aziz T, *et al.* Designing a novel chimeric multi-epitope vaccine subunit against *Staphylococcus argenteus* through artificial intelligence approach integrating pan-genome analysis, *in vitro* identification, and immunogenicity profiling[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023: 1-16.
- [99] Huang CQ, Vishwanath S, Carnell GW, *et al.* Immune imprinting and next-generation coronavirus vaccines[J]. *Nat Microbiol*, 2023, **8**(11): 1971-1985.
- [100] Liu B, Cao B, Wang C, *et al.* Immunogenicity and safety of childhood combination vaccines: a systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccines*, 2022, **10**(3): 472.



**[专家介绍]** 王佑春, 博士, 教授, 现任北京协和医学院医学生物学研究所执行所长。兼任昌平实验室领衔科学家, 入选中国医学科学院学部委员、全球 10 万顶尖学者、Elsevier 2021 和 2022 年高被引中国学者、全球前 2% 顶尖科学家榜单。从事医学病毒学及其制品研发与评价关键技术研究 30 余载, 致力于解决传染病防控制品转化难题。以第一作者或通讯作者发表论文 325 篇, 其中 SCI 论文 169 篇, 包括 *Cell*、*Nature*、*Science* 等。主编中英文专著 9 部, 授权专利 20 余项。主导或参与制定国际标准 16 项, 牵头或参与编写、制定国家指南和标准 38 项。获国家科技进步奖二等奖、北京市科技进步奖一等奖、中华预防医学会科学技术奖一等奖等奖项; 获全国科技系统抗击新冠疫情先进个人、吴阶平-保罗杨森医学药学奖、中国药学会发展奖特别贡献奖等荣誉称号。