

第三章

国外生物安全应对能力建设

2020 年，面对新冠肺炎疫情，世界各国投入大量资金资助开展新冠病毒疫苗和药物研发，在疫苗和药物方面取得了重大突破性进展。截至 2020 年底，全球已有 6 种疫苗获批使用。

一、生物安全平台建设

（一）美国新建动物四级实验室即将投入运营

由于普拉姆岛动物疾病中心（PIADC）建造年代久远且运行条件落后，美国农业部（USDA）和美国国土安全部（DHS）协调在堪萨斯州曼哈顿市建立国家生物与农业防御设施（NBAF）^①，将所有普拉姆岛动物疾病中心的项目转移到 NBAF，现有的普拉姆岛设施将关闭。美国国土安全部计划在 NBAF 建成后，将其管理权移交给美国农业部，由美国农业部农业研究局和美国动植物卫生检疫局共同承担运营任务。美国农业部预计大约有 400 名员工将进入该设施工作，相当于普拉姆岛动物疾病中心的人员编制。根据时间安排，NBAF 将在 2022 年 12 月实现满负荷运转。美国国土安全部计划该设施的建设总成本为 12.5 亿美元。

NBAF 建成后将成为美国最大的大型动物生物安全四级实验室，可用于研究大型动物中特别危险的人畜共患病病原体，提高美国的疫苗研发能力，增强疾病诊断能力，防止美国食品供应、农业经济和公共健康受到跨界动物疾病和新发与外来人畜共患病的威胁。研究主要涉及人畜共患疾病或可传染人的动物疾病。美国农业部已经拟定了该设施将进行研究的疾病和病毒，包括非洲猪瘟、猪瘟、牛传染性胸膜肺炎、口蹄疫、亨德拉病毒、日本脑炎（乙脑）病毒、尼帕病毒和裂谷热等。它还将成为美国第一个拥有生物制剂开发模块（BDM）的设施，加快科研成果（如疫苗、抗病毒药物和检测试剂盒）的商业转化。该设施建设后的总面积将超过 65 800 平方米，主实验室大楼有 53 300 平方米的综合实验室，其他建筑总面积 12 500 平方米，包括中央公用设施、游客中心、中转大楼和污水处理厂。

（二）美国国防部成立新的生物技术制造创新中心

^① Homeland Security. National Bio and Agro-Defense Facility[EB/OL]. [2020-05-22]. <https://www.dhs.gov/science-and-technology/national-bio-and-agro-defense-facility>.

2020 年 3 月 4 日，美国国防部负责研究与工程的副部长迈克·格里芬表示，美国国防部正在建立一个新的生物技术制造创新中心，旨在研究如何在工业规模上实现“自然制造工厂”，克服研究与商业化间不可逾越的鸿沟^①。该创新中心是美国第九个国防部制造技术中心（ManTech），也是第二个专注于生物技术的中心。第一个生物技术中心于 2016 年成立于美国新罕布什尔州，旨在开发用于修复和替换细胞及组织的下一代制造技术。迈克·格里芬强调新的生物技术制造创新中心可能为国防部带来创造性突破，如其开发的技术或可帮助美国国防部利用合成生物学方法制造燃料等。

（三）美国国土安全部将其生物识别数据库迁移至亚马逊云

Nextgov 网站于 2020 年 5 月 6 日发布消息称，美国国土安全部（DHS）正在将其中央生物识别数据库（用于存储、管理和传播美国公民和外国国民的生物识别数据）迁移至亚马逊网络服务“GovCloud”^②。2015 年，DHS 生物识别身份管理办公室（OBIM）决定将其几十年的自动生物识别系统“IDENT”升级为“国土高级识别技术”（HART）系统，HART 系统将引入新功能并将全部转移到亚马逊云中。HART 系统建设分为 4 个阶段，阶段 1 聚焦于基础架构的开发，并确保 IDENT 中使用的数据和应用程序顺利过渡到亚马逊云。OBIM 已于 2020 年 2 月完成阶段 1 中的“云迁移”隐私影响评估。

（四）美国国立卫生研究院成立新发传染病研究中心

美国国立卫生研究院（NIH）网站于 2020 年 8 月 27 日发布消息称，NIH 宣布成立“新发传染病研究中心”（CREID），并将与其他 28 个国家的同行机构合作在全球开展多学科调查，以监测病毒和其他病原体的分布及病毒外溢风险等^③。NIH 将在未来 5 年内向该中心投资 8200 万美元，主要用于病毒监测、新发病毒预警、病毒外溢机制研究、诊断方法和试剂的开发及人类免疫反应研究等。CREID 在全球不同地区的研究重点不同。例如，中美洲和南美洲主要开展“虫媒病毒”（寨卡病毒、登革病毒等）调查，东非和中非主要研究中东呼吸综合征（MERS）冠状病毒等，西非重点研究埃博拉病毒和拉萨热病毒等，亚洲（尤其是东南亚）主要对冠状病毒和虫媒病毒进行研究。此外，每个地区将随时准备研究新出现的任何病毒，并称其为“病原体 X”。

① Hitchens T. DoD Stands Up New Biotech Manufacturing Center: Griffin[EB/OL]. <https://breakingdefense.com/2020/03/dod-stands-up-new-biotech-manufacturing-center-griffin/>.

② Boyd A. The Office of Biometric Identity Management released a privacy impact assessment as the program begins moving the nation's biometric database to Amazon's GovCloud[EB/OL]. [2020-07-14]. <https://www.nextgov.com/it-modernization/2020/05/homeland-securitys-biometrics-database-its-way-amazon-cloud/165186/>.

③ Oplinger A. NIH establishes Center for Research in Emerging Infectious Diseases[EB/OL]. [2020-08-30]. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-establishes-centers-research-emerging-infectiousdiseases>.

（五）澳大利亚将建立疾病预防控制中心

Golobal Biodefense 网站于 2020 年 10 月 10 日发布消息称，澳大利亚工党将建立一个澳大利亚疾病预防控制中心，以加强该国对未来疾病大流行的准备，并加强应对慢性病的工作^①。工党领袖 Anthony Albanese 在宣布这项倡议时指出，澳大利亚是唯一没有设立该类中心的经合组织国家。在应对新冠肺炎大流行中，澳大利亚的国家医疗储备过度依赖全球供应链，医疗保健系统也严重欠缺。Albanese 称，澳大利亚对新冠肺炎的响应“太慢、太被动、太不协调”。工党卫生发言人 Chris Bowen 说，30 多年来，澳大利亚卫生专家一直在呼吁建立这样一个中心。拟建立的中心将管理澳大利亚国家医疗储备，并与其他国家合作进行区域和全球准备。该中心将具有三大职能：确保持续的大流行的防范工作；领导澳大利亚联邦政府应对未来的传染病暴发；努力预防非传染性（慢性）及传染性疾病。

二、生物防御产品研发

（一）生物威胁检测诊断设备与产品

1. 美国国防部高级研究计划局资助研发生物威胁传感器

Global Biodefense 网站于 2020 年 1 月 24 日发布消息称，美国巴特利纪念研究所（Battelle Memorial Institute）获得了美国国防部高级研究计划局（DARPA）“SIGMA+”项目的 748 万美元合同，用于进一步研究和开发先进的联网生物威胁传感器。“SIGMA+”项目旨在利用感知、数据融合、分析学及社交和行为建模等领域取得的成果，开发和验证一种实时、持续的早期探测系统，以应对化学、生物及爆炸物等各种威胁^②。

2. 美国研发出可快速捕获和识别各种病毒毒株的新型设备

2019 年 12 月 23 日，美国宾夕法尼亚州立大学和纽约大学的研究人员表示，已经开发出一种可以快速捕获和识别各种病毒毒株的手持式 VIRRION 设备。目前，已知动物体内有 167 万种未知病毒，其中一些病毒可以传播给人类，如 H5N1、寨卡病毒和埃博拉病毒。WHO 指出，通过快速部署应对措施，早期检测可以阻止病毒传播。VIRRION 利用纳米技术可根据病毒大小捕获不同的病毒，然后利用拉曼光谱法根据病毒的个体振动来识别病毒，从而能够在非常低的浓度下迅速开展病毒鉴定工作。

3. 美国陆军配备生物特征识别自动化工具

美国陆军网站于 2020 年 2 月 18 日发布消息称，美国陆军未来司令部的 C5ISR 中心已经开发并向马里兰州阿伯丁（Aberdeen）基地检查站交付了“陆军生物特征识别自动化工具集（BAT-A）”软件，可促使陆军生物特征处理能力更加现代化^③。BAT-A

① Grattan M. Australia Will Have Its own Center for Disease Control, Labor Party Vows[EB/OL]. [2020-10-30]. <https://globalbiodefense.com/2020/10/10/australia-will-have-its-own-centre-for-disease-control-labor-party-vows/>.

② Global Biodefense Staff. Battelle Awarded DARPA SIGMA+Contract for Biological Threat Sensors[EB/OL]. [2020-03-10]. <https://globalbiodefense.com/?s=Battelle+Memorial+Institute>.

③ Army modernizes its biometric Processing capabilities[EB/OL]. [2020-04-01]. <https://peoews.army.mil/aircraft-survivability-2-2/>.

是一种手持设备,可用来收集和处理生物特征识别信息,如虹膜、指纹和面部图像等。该系统已部署到全球各地的美国军队,并在国防部的“自动生物特征识别系统”中保存了超过100万条信息。C5ISR中心将升级其BAT-A数据库,以将这些数据迁移至国防部数据库。

4. 美国 DARPA 发布紧凑型模块化探测器招标公告

2020年5月13日,美国DARPA发布“用于水和食物污染物的紧凑型模块化探测器”招标公告^①。该项目旨在开发低功耗、紧凑且功能模块化的设备,以实现快速、低成本、灵敏地检测水和食物中的化学和生物污染物。该项目包括3个阶段,至少将持续36个月,最终开发出的设备将支持公共、私有和商业领域的食品和水安全测试。

5. FDA 批准同时检测新冠病毒和流感病毒的试剂盒

2020年12月4日,FDA批准了Quest Diagnostics Infectious Disease公司生产的Quest Diagnostics RC COVID-19 +Flu RT-PCR产品^②。Quest Diagnostics RC COVID-19 +Flu RT-PCR是首个可居家收集患者样本,且同时检测患者鼻拭子中新冠病毒、甲型和乙型流感病毒核酸的诊断测试产品。FDA授权Quest Diagnostics RC COVID-19 +Flu RT-PCR检测适用于与新冠肺炎症状一致的疑似感染呼吸道病毒的患者。如果患者的医疗保健提供者确定家庭采集样本是适宜的,根据医疗保健提供者的要求,患者可以在家中自行采集鼻腔样本,然后按照采集试剂盒中的说明,将样本运送到医院进行诊断分析。家庭自行采样适用于18岁以上的患者。

该试剂盒的检测结果可用于新冠病毒、甲型和乙型流感病毒的鉴别诊断,但不能检测丙型流感病毒。感染的急性阶段,通常在鼻拭子中能够检测到新冠病毒、甲型和乙型流感病毒的RNA。阳性结果表明存在新冠病毒、甲型或乙型流感病毒RNA,确定患者感染状况还需要结合相关临床病史及其他诊断信息。阳性结果并不排除细菌感染或与其他病毒合并感染的可能性。阴性结果也不能排除新冠病毒、甲型或乙型流感病毒感染,必须与临床观察、病史和流行病学信息相结合。患者自行收集的新冠病毒、甲型或乙型流感病毒阳性个体的样本,如果收集不当,可能产生阴性结果。该产品使用一个完整的核酸测试系统,将扩增、检测、数据收集的所有操作步骤进行完全自动化处理。试验包括内部控制、阳性控制和阴性控制,以此监测核酸的捕获、扩增和检测,以及操作员或仪器的错误。所有质控都生成预期结果时,测试结果才被认为是有效的。

(二) 生防疫苗研发进展

1. 美国资助研究新型流感纳米颗粒疫苗

根据GEN网站2020年1月8日报道,美国国家过敏与传染病研究所资助佐治亚

① DARPA. Small Business Innovation Research (SBIR) and Small Business Technology Transfer (STTR) Opportunity Announcement[EB/OL]. [2020-05-30]. <https://www.darpa.mil/attachments/HR001120S0019-07.pdf>.

② FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First COVID-19 and Flu Combination Test for use with home-collected samples[EB/OL]. [2020-12-30]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-covid-19-and-flu-combination-test-use-home>.

州立大学生物医学科学研究所开发新型纳米颗粒疫苗^①。最新研究表明,该疫苗可为小鼠提供广泛而持久的免疫力。该疫苗包含流感病毒蛋白 M2e 和神经氨酸酶,这两种蛋白存在于所有流感病毒株,且变异缓慢,可用于开发通用流感疫苗。研究人员在对小鼠接种新型纳米颗粒疫苗后,将小鼠暴露于 6 种流感病毒株,发现该疫苗可保护小鼠免受多种流感病毒株威胁。目前,开发通用流感疫苗是消除流感流行和公共卫生威胁的理想策略。研究人员表示,该疫苗有望保护人类免受不同流感病毒株的侵害。

2. 美国 FDA 批准首个基于 MF59 佐剂和细胞的 H5N1 疫苗

2020 年 2 月 3 日,Seqirus 公司宣布,美国 FDA 已批准其 Audenz[甲型流感(H5N1)单价疫苗,佐剂]用于 6 个月及以上人群的主动免疫,保护其免受 H5N1 的侵害^②。值得一提的是,Audenz 是旨在用于大流行时预防 H5N1 流感的首个佐剂基于细胞的流感疫苗。2015 年 12 月,FDA 曾授予 Audenz 预防 H5N1 引起的大流行性流感的快速通道资格(FTD)。

Audenz 是一种新型疫苗,结合了两种前沿技术——MF59 佐剂和基于细胞的抗原制造。该疫苗旨在迅速部署以保护美国民众,并可储备以应对流感大流行。使用 MF59 佐剂的流感疫苗可以通过诱导针对已突变病毒毒株的抗体来增强和扩大机体的免疫应答。这种佐剂是大流行预防计划的重要组成部分,因为它可减少产生免疫应答所需的抗原量,增加了疫苗研制的剂量,以便尽快保护大量人群。Audenz 疫苗中所使用的基于细胞的疫苗抗原、MF59 佐剂、配方预充注射器均在北卡罗来纳州霍利斯普林斯最先进的 Seqirus 公司生产设施中生产,这是通过 Seqirus 公司和美国生物医学高级研究与发展管理局(BARDA)之间的多年公私伙伴关系建立并提供支持。

3. 英国 Emergex 生物技术公司研发登革热等的疫苗

2020 年 1 月 9 日,英国 Emergex 生物技术公司筹集 1140 万美元,推动研发治疗登革热、流感和埃博拉出血热等疾病的疫苗。据悉,该公司将对其开发的登革热疫苗进行 I 期临床试验,并将进一步研发通用流感和丝状病毒(埃博拉病毒和马尔堡病毒)疫苗^③。Emergex 生物技术公司开发的疫苗适用于针对一种病毒家族中的多种疾病,如引起登革热、寨卡病毒病和黄热病的黄病毒。其研发的疫苗不含任何活性成分,与传统抗病毒疫苗不同,具有生产时间短、速度快、成本低等优点,便于储存和制备,可更好地防范新型流行病的暴发,降低生物恐怖主义威胁。

4. 武田登革热疫苗 TAK-003 临床试验效果良好

目前,全球仅有一种登革热疫苗产品上市,即由法国制药公司赛诺菲(Sanofi)耗时 20 年研发的疫苗产品 Dengvaxia,该疫苗于 2015 年 12 月获墨西哥批准,之后陆续获得拉丁美洲、亚洲多个登革热流行国家批准,2018 年 12 月获得欧盟批准,2019 年 5

① GEN. Nanoparticle Flu Vaccine Provides Protection against Six Viral Strains[EB/OL]. [2020-01-17]. <https://www.geneng-news.com/news/nanoparticle-flu-vaccine-provides-protection-against-six-viral-strains/>.

② Springs H. Seqirus Announces U.S. FDA Approval of Its First-Ever Adjuvanted, Cell-Based Pandemic Influenza A (H5N1) Vaccine[EB/OL]. [2020-02-20]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/seqirus-announces-us-fda-approval-of-its-first-ever-adjuvanted-cell-based-pandemic-influenza-a-h5n1-vaccine-300997595.html>.

③ Moran N. Emergex goes for gold, raises \$11M for dengue vaccine[EB/OL]. [2020-01-20]. <https://www.bioworld.com/articles/432286-emergex-goes-for-gold-raises-11m-for-dengue-vaccine?v=preview>.

月获得FDA批准,成为美国市场针对登革热的首个,也是唯一一个医学预防工具。

2020年3月17日,《柳叶刀》(*The Lancet*)发表了2篇关于武田登革热疫苗TAK-003的论文^{①②}。这两篇论文分别报道了正在进行的Ⅲ期临床试验的18个月分析结果,以及Ⅱ期DEN-204试验的最终48个月分析结果。分析结果与先前报道的TAK-003的安全性、免疫原性和疗效数据一致。

TAK-003是一种减毒的四价登革热疫苗。前期来自Ⅰ期和Ⅱ期研究的数据显示,TAK-003在横跨各年龄组及血清学阳性和阴性个体中均诱导出了针对4种血清型登革病毒的中和性抗体,同时疫苗的安全性和耐受性良好。本次Ⅱ期临床试验的结果显示,TAK-003在2~17岁儿童和青少年中对4种血清型登革病毒均产生抗体反应,且抗体可持续4年。Ⅲ期临床试验结果显示,TAK-003在4~16岁人群中对经病毒学证实的登革热总疫苗效力为73.3%。与安慰剂相比,TAK-003不仅能降低疾病的发病率和严重程度,还降低了住院率。目前,该试验正在继续进行,将在总共4年半的时间内进行安全性和有效性评估。

5. 比尔及梅琳达·盖茨基金会资助霍乱疫苗研发

2020年1月13日,比尔及梅琳达·盖茨基金会向国际疫苗研究所资助140万美元,以推动疫苗生产商生产口服弱毒活霍乱疫苗,并促进国际疫苗研究所发布国际霍乱疫苗制造标准方案^③。据悉,现无霍乱疫苗国际制造标准方案,该举措旨在促进疫苗生产商更快速地生产霍乱疫苗,以确保疫情暴发区储备足够疫苗应对霍乱的暴发。

6. 越南与美国合作研制非洲猪瘟疫苗

据国际畜牧网2020年2月12日消息,2月10日至14日,越南农业与农村发展部同美国农业部非洲猪瘟疫苗研制专家代表团合作开展工作,越南已提议美方转移已成功研究的病毒品种,旨在在越南组织研究生产非洲猪瘟疫苗活动^④。根据美国微生物学会的一份报告,美国已研制出一种非洲猪瘟疫苗,并在实验中证明其100%有效。该报告表明,这种疫苗是从非洲猪瘟病毒的一种经过基因改造的菌株开发出的,在低剂量和高剂量注射的情况下,在接种后28天受到病毒挑战时,该疫苗均被证明可以有效防御病毒。

7. 我国科学家研制出实验性非洲猪瘟候选疫苗

2020年3月2日,中国农业科学院哈尔滨兽医研究所的科学家研制出一株人工缺失7个基因的非洲猪瘟弱毒活疫苗^⑤。实验室研究证明,该候选疫苗株具有良好的安全性和有效性,且具备大规模生产条件。研究人员下一步将推进中试与临床试验,以及疫苗生产的各项研究工作。相关研究成果发表于《中国科学:生命科学》。

① Shibadas B, Charissa B T, Luis M V, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10234): 1423-1433.

② Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10234): 1434-1443.

③ International Vaccine Institute. IVI to lead critical standard reagents availability for oral cholera vaccine manufacturing [EB/OL]. [2020-01-02]. https://www.eurekalert.org/pub_releases/2020-01/ivi-itl010820.php.

④ 国际畜牧网. 疫苗效果良好越南与美国合作研制非洲猪瘟疫苗 [EB/OL]. [2020-03-01]. <http://www.guojixumu.com/newsall.aspx?cid=2&id=16231>.

⑤ 李晨. 非洲猪瘟疫苗创制成功 [EB/OL]. [2020-03-05]. <http://news.sciencenet.cn/htmlnews/2020/3/436546.shtml>.

8. 非洲四国批准使用全球首个埃博拉疫苗 Ervebo

2020年2月14日,默沙东(Merck & Co)公司宣布,包括刚果民主共和国(DRC)在内的首批4个非洲国家已经批准其埃博拉疫苗 Ervebo (rVSVΔG-ZEBOV-GP, V920, 减毒活疫苗)^①。Ervebo 于2019年11月11日率先在欧盟获得批准,并于2019年12月20日在美国获得批准用于18岁及以上人群的主动免疫,以预防由扎伊尔型埃博拉病毒(Ebola Zaire)引起的埃博拉病毒病(EVD)。Ervebo 是全球首个获得监管批准的埃博拉疫苗,需要指出的是,Ervebo 提供的保护持续时间未知,该疫苗不能预防其他种类的埃博拉病毒或马尔堡病毒感染。当与抗病毒药物、免疫球蛋白(IG)和(或)血液或血浆输注同时使用时,疫苗的有效性未知。

Ervebo (V920)采用了一种有缺陷的、能够感染家畜的水疱性口炎病毒,将病毒的一种基因用埃博拉病毒的基因替换。V920最初是由加拿大公共卫生署(PHAC)研发,之后在2010年被授权给NewLink Genetics公司。2014年底,当非洲西部埃博拉疫情达到高峰时,默沙东与NewLink Genetics公司签署了一项全球独家授权协议,获得了这款埃博拉疫苗。之后,默沙东一直与一些外部合作者密切合作,在美国政府的部分资助下,开展了一项广泛的临床开发项目,其中包括美国卫生和人类服务部的生物学高级研究与发展管理局(BARDA)、美国国防部威胁减少管理局(DTRA)和联合疫苗采办计划(JVAP)等。V920的试验性供给活动由BARDA根据合同HHSO100201700012C提供部分联邦资金支持。默沙东负责V920的研究、开发、制造及监管工作,该公司已承诺与其他利益相关方密切合作,加速疫苗的持续开发、生产和分销。

9. 美国 BlueWillow 生物制药公司将为首批患者接种鼻内炭疽疫苗

2020年1月7日BlueWillow生物制药公司宣布,继2019年10月22日美国FDA批准该公司开发的鼻内炭疽疫苗进入I期临床试验阶段后,在2020年1月为首批患者接种了该疫苗^②。此鼻内炭疽疫苗是在该公司纳米技术专利平台上生产的,其利用一种新型的水包油纳米乳佐剂,使得少量炭疽疫苗可通过鼻腔吸入发挥作用。该疫苗由美国国家过敏与传染病研究所资助,若疫苗效果良好,BlueWillow生物制药公司将继续寻求美国国家过敏与传染病研究所的资助以进行后续研究。

10. Altimune 公司宣布炭疽疫苗进入临床试验

2020年6月30日,美国Altimune公司宣布,该公司的NasoShield疫苗开展了I期临床试验^③,该项目得到了BARDA的资助。该公司还指出NasoShield疫苗是BARDA支持的唯一一种正在研发的单剂量炭疽疫苗。由于NasoShield疫苗可以在单次鼻内给药后预防炭疽,因此它有可能成为唯一获批的炭疽疫苗的便捷替代品,该疫苗须在1个月内分3次注射。

① MERCK. ERVEBO® (Ebola Zaire Vaccine Live) Now Registered in Four African Countries, With in 90 Days of Reference Country Approval and WHO Prequalification[EB/OL]. [2020-02-20]. <https://www.merck.com/news/ervebo-ebola-zaire-vaccine-live-now-registered-in-four-african-countries-within-90-days-of-reference-country-approval-and-who-prequalification/>.

② Blue Willow Biologics. Vaccine Pipeline[EB/OL]. [2020-01-20]. <https://bluwillow.com/>.

③ 蔡雪纯.《COVID-19疫苗》Altimune 鼻喷剂疫苗 AdCOVID™12月展开一期临床,2021年Q1公布临床数据[EB/OL]. [2020-12-07]. <http://www.genetinfo.com/international-news/item/43634.html>.

该临床试验预计将纳入 42 名健康受试者，他们将接受鼻内给药的疫苗或安慰剂，并开展为期 6 个月的随访。试验的主要指标是给药 28 天和 56 天后，保护性抗原和病毒中和抗体的血清滴度。目前，已有受试者开始接种该疫苗。

11. *Science* 发表我国新冠疫苗动物实验结果

2020 年 5 月 6 日，中国医学科学院秦川团队联合北京科兴生物制品有限公司等多家单位，在 *Science* 上在线发表题为“*Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2*”的研究论文^①。相关研究已于 4 月 20 日发表于生物预印本平台 bioRxiv。

该研究开发了纯化的灭活新冠病毒候选疫苗（PiCoVacc），PiCoVacc 可以在小鼠、大鼠和恒河猴体内诱导出新冠病毒特异性中和抗体，这些抗体能有效中和 10 种有代表性的新冠病毒毒株，提示该疫苗所产生的抗体可能对世界范围内的新冠病毒具有广谱的中和作用。

在恒河猴攻毒实验中，接种 3μg 灭活疫苗可对恒河猴起到部分保护作用，接种 6μg 灭活疫苗可以起到完全的保护作用且没有任何抗体依赖性增强（ADE）作用。通过监测恒河猴的临床体征、血液学和生化指标，以及进行组织形态学分析，表明 PiCoVacc 是安全可靠的。

12. 我国首个新冠病毒 mRNA 疫苗获批进入临床试验

2020 年 6 月 19 日，中国人民解放军军事科学院军事医学研究院与地方企业共同研发的新冠病毒 mRNA 候选疫苗（ARCoV）正式获得国家药品监督管理局临床试验批准，成为国内首个获批开展临床试验的 mRNA 疫苗。

前期研究表明，ARCoV 疫苗不仅可在小鼠和食蟹猴体内诱导产生高水平中和抗体，还可诱导保护性的 T 淋巴细胞免疫反应。食蟹猴攻毒实验表明，疫苗免疫后的动物可耐受高滴度新冠病毒攻击，有效阻止病毒复制和肺病理进展，显示出良好的保护效果。

项目负责人军事医学研究院秦成峰研究员表示，国产新冠 mRNA 疫苗具有三大优势：①疫苗抗原靶标选择更为精确，诱导产生的中和抗体特异性高，疫苗安全性更好；②核心原料和设备全部实现了国产化，可实现产能迅速放大；③采用单人份预充针剂型，可在室温保存 1 周或在 4℃长期保存，冷链成本低，容易实现人群大规模接种。该新冠 mRNA 疫苗已经按照临床试验要求完成了多批次生产，并在树兰（杭州）医院正式启动 I 期临床试验。

2020 年 7 月 24 日，秦成峰团队在 *Cell* 上在线发表了题为“*A thermostable mRNA vaccine against COVID-19*”的研究论文^②，介绍了其研发的 ARCoV 疫苗。该疫苗的动物实验结果显示，在小鼠和非人灵长类动物模型中，这种疫苗能够激发免疫反应，诱导产生中和抗体。更重要的是，这款新型疫苗采用了先进的制剂技术，在室温下能够存放至少 1 周。对于疫苗产品而言，该制剂技术有望显著减少运输时对冷链的要求，这对疫苗的运输与可及性极为重要，因此更有应用前景。

① Gao Q, Bao L L, Mao H Y, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2[J]. *Science*, 2020, 369 (6499) : 77-81.

② Zhang N N, Li X F, Deng Y Q, et al. A thermostable mRNA vaccine against COVID-19[J]. *Cell*, 2020, 182 (5) : 1271-1283.e16.

13. 我国高福等团队开发冠状病毒通用疫苗

2020年6月28日,高福、严景华、秦川、戴连攀作为共同通信作者在 *Cell* 上发表论文^①,针对包括中东呼吸综合征(MERS)、新冠肺炎及严重急性呼吸综合征(SARS)在内的 β 冠状病毒感染性疾病开发了通用的疫苗策略。

高福团队早在几年前就开始布局 MERS 冠状病毒疫苗的研发,构建了 MERS 冠状病毒受体结合域(RBD)二聚体抗原,与传统的单体形式相比,能诱导产生更高水平的中和抗体,并保护小鼠抵御 MERS 冠状病毒的感染,缓解肺病理损伤。随后的 X 线晶体结构解析揭示 MERS 冠状病毒 RBD 二聚体完全暴露双受体结合的基序,这也是中和抗体的主要靶标。

目前,中国科学院微生物研究所基于这一设计策略开发了重组蛋白疫苗,并在 hACE2 转基因鼠的攻毒实验中证明其具有明显的保护效果;恒河猴攻毒保护实验结果显示,疫苗免疫能诱导产生高水平的中和抗体,显著降低肺组织病毒载量,减轻病毒感染引起的肺部损伤,具有明显的保护作用。该疫苗已于 2020 年 6 月 19 日获批进入临床试验,是我国新冠疫苗五条技术路线中第一个获得临床批件的重组蛋白疫苗。

14. 《柳叶刀》发布我国陈薇院士团队新冠病毒疫苗 I 期临床试验结果

2020年5月22日,陈薇院士团队、江苏省疾病预防控制中心朱凤才教授团队在《柳叶刀》(*The Lancet*)发表的研究论文^②,报道了在我国健康成年人中接种腺病毒 5 型(Ad5)载体新冠病毒疫苗后 28 天内的 I 期临床数据,初步评估了疫苗的安全性、耐受性和免疫原性。结果显示,从接种疫苗后的第 14 天开始就发现了快速的特异性 T 淋巴细胞反应,并在第 28 天对新冠病毒的体液免疫反应达到高峰,且未发现严重不良事件。

Ad5 载体新冠病毒疫苗为液体剂型,每瓶为 0.5ml,含 5×10^{10} 个病毒颗粒。该临床试验是单中心、开放标签、非随机、剂量递增的,在湖北武汉一家康复中心进行。接种疫苗 14 天后,研究团队观察到与 S 蛋白 RBD 相结合的抗体水平升高。接种后第 28 天,平均抗体滴度高剂量组为 1445.8,中剂量组为 806.0,低剂量组为 615.8。研究观察显示,与刺突蛋白 RBD 结合的抗体水平升高至少 4 倍的接种者人数分别为 35 人(低剂量组,97%)、34 人(中剂量组,94%)、36 人(高剂量组,100%)。针对活性新冠病毒的中和抗体在接种当天均为阴性,在接种第 14 天适度增加,在接种后第 28 天达到峰值。接种后第 28 天,高剂量组中和抗体滴度为 34.0,显著高于中剂量组(16.2)和低剂量组(14.5)。同时,在接种疫苗 28 天后,中和抗体水平至少提高 4 倍的参与者人数分别为 18 人(低剂量组,50%)、18 人(中剂量组,50%)、27 人(高剂量组,75%)。文章指出,这款疫苗的安全性特征与陈薇院士团队和康希诺公司此前基于同一平台开发的埃博拉病毒疫苗相当。

① Dai L P, Zheng T Y, Xu K, et al. A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS and SARS[J]. *Cell*, 2020, 78 (3): 722-723.

② 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]. *The Lancet*, 2020, 395(10240): 1845-1854.

15. 俄罗斯发布新冠病毒疫苗临床试验结果

2020 年 9 月 4 日，俄罗斯科学家在《柳叶刀》发表论文^①，公布了名为“Gam-COVID-Vac”的新冠病毒疫苗在两项开放标签、非随机 I / II 期临床试验中的结果。试验结果表明，这款疫苗表现出良好的安全性和耐受性，并且在成年志愿者中有效激发了抗体和细胞免疫反应。

试验结果显示，在 II 期临床试验中，接受首次疫苗接种后第 14 天，85% 的参与者产生了针对新冠病毒 S 蛋白 RBD 的 IgG 抗体。在接种第 21 天之后，100% 的参与者产生 RBD 特异性抗体。接种第二剂 rAd5-S 疫苗后，参与者的 RBD 特异性抗体滴度显著升高。使用人类新冠病毒进行的中和抗体检测结果表明，在首次接种疫苗第 42 天之后，100% 的 II 期试验参与者均产生了针对新冠病毒的中和抗体，而且中和抗体水平与新冠肺炎康复患者的平均水平类似。

研究人员通过 3 种指标检测疫苗激发的细胞免疫反应：血液中新冠病毒特异性 CD4 阳性 T 淋巴细胞的比例，新冠病毒特异性 CD8 阳性 T 淋巴细胞的比例，以及外周血单核细胞释放的干扰素- γ （IFN- γ ）水平（干扰素- γ 是 1 型辅助 T 淋巴细胞免疫反应的生物标志物之一）。试验结果显示，Gam-COVID-Vac 的两种剂型都能够显著激发新冠病毒特异性 CD4 阳性和 CD8 阳性 T 淋巴细胞的增殖，以及干扰素- γ 的释放。这些结果显示，Gam-COVID-Vac 能够有效激发参与者的细胞免疫反应。

《柳叶刀》同时发表了美国约翰斯·霍普金斯大学的 Naor Bar-Zeev 和 Tom Inglesby 教授的评论文章^②。他们表示，这一研究有几点优势，开发冻干粉剂型意味着这款疫苗能够使用目前世界上已有的冷链技术进行储存和运输，它的稳定性对于保证疫苗能够被最大限度地分配到边远地区非常重要。不过，评论也指出，这项研究与其他候选疫苗的早期研究一样，都具有样本数量小、随访时间短的缺点。而且，疫苗的免疫原性尚无法等同于对新冠病毒感染的保护能力，这些仍然需要 III 期临床试验进行验证。

16. 《柳叶刀—感染病学》发表我国新冠病毒灭活疫苗 I / II 期临床试验结果

2020 年 11 月 17 日，《柳叶刀—感染病学》（*The Lancet Infectious Diseases*）发表题为“*Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial*”^③的文章，报道了北京科兴中维生物技术有限公司研发的新冠病毒灭活疫苗克尔来福（CoronaVac）的早期随机双盲对照临床试验结果。结果表明，该疫苗具备安全性，在 18 ~ 59 岁的健康志愿者中成功诱导了抗体反应。

该试验的目的不是为了评估疗效，CoronaVac 疫苗产生的免疫反应是否足以预防新

① Logunov DY, Dolzhikova I, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an 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]. *The Lancet*, 2020, 396 (10255) : 887-897.

② Bar-Zeev N, Inglesby T. COVID-19 vaccines: early success and remaining challenges[J]. *The Lancet*, 2020, 396 (10255) : 868-869.

③ Prof Yanjun Zhang, Gang Zeng, Hongxing Pan, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2021, 21 (2) : 181-192.