新型冠状病毒肺炎疫苗的临床试验研究进展

史长城^{a,b}, 李晴宇^b, 朱洁瑾^b, 林能明^{a,b*} (浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院, a.浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室, b.药学部, 杭州 310006)

摘要: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)大流行推动了 COVID-19 疫苗的研发速度。目前, 已有 99 个 COVID-19 疫苗处于临床评价阶段, 其中 22 个已进入临床 III 或 IV 期, 许多疫苗已获紧急使用授权。本文对 COVID-19 疫苗的临床试验开展情况进行综述, 旨在加深人们对 COVID-19 疫苗有效性和安全性的认识。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 疫苗; 临床试验

中图分类号: R18 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)21-2748-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.21.019

引用本文: 史长城, 李晴宇, 朱洁瑾, 等. 新型冠状病毒肺炎疫苗的临床试验研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(21): 2748-2753.

Research Progress of Clinical Trial in COVID-19 Vaccines

SHI Changcheng^{a,b}, LI Qingyu^b, ZHU Jiejing^b, LIN Nengming^{a,b*} (Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, a.Key Laboratory of Clinical Cancer Pharmacology and Toxicology Research of Zhejiang Province, b.Department of Pharmacy, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: The threat of the COVID-19 pandemic is accelerating the development of vaccines. Currently, a total of 99 COVID-19 vaccines are undergoing clinical evaluation, 22 of these are in Phase III or IV and several vaccines have been approved for emergency use. This study provides an overview of the clinical trials of the COVID-19 vaccines, in order to provide a deep insight into the effectiveness and safety of COVID-19 vaccines.

KEYWORDS: COVID-19; vaccines; clinical trial

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是一种由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的急性呼吸道传染病。COVID-19 疫情在全球快速流行, 已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题。截至 2021 年 5 月 14 日, 全球累计确诊 COVID-19 病例超过 1.6 亿, 死亡病例已逾 330 万, 每日新增病例仍高达数十万, 疫情仍未得到有效遏制^[1]。

当前 COVID-19 治疗仍缺乏特效药^[2], 人们将控制疫情的希望寄托于疫苗的研发与应用。由于疫情危害的严重性和控制疫情的紧迫性, 全球 COVID-19 疫苗研发速度大大加快, 许多疫苗已进入临床试验阶段, 其中一些已获批紧急使用授权或附条件上市。本文对 COVID-19 疫苗的临床试验开展情况进行综述, 旨在加深人们对疫苗有效性和安全性的认识。

1 全球 COVID-19 疫苗临床试验概况

截至 2021 年 5 月 14 日, 已有 99 个疫苗进入临床试验阶段, 其中 I 期 34 个, I/II 期 27 个, II

期 8 个, II/III 期 7 个, III 期 19 个, IV 期 4 个^[3]。疫苗研发基于的技术平台主要包括蛋白亚单位、灭活病毒、RNA 和非复制性病毒载体, 分别占 30%, 16%, 16%和 14%, 另有少数疫苗采用 DNA、病毒样颗粒和复制性病毒载体等平台。在接种剂次已明确的 78 个疫苗中, 需接种 2 次的占 82.1%, 接种 1 次的占 16.7%, 另有 1 个疫苗需接种 3 次。在接种途径已明确的 85 个疫苗中, 肌肉注射占 88.2%, 有 9.4%采用皮下或皮内注射, 另有少数通过口服或鼻腔注射等。当前处于 III 或 IV 期临床试验阶段的 22 个疫苗主要基于灭活病毒(7 个)、蛋白亚单位(6 个)、RNA(5 个)和非复制性病毒载体(4 个)等平台, 见表 1。

2 COVID-19 疫苗的安全性和有效性

2.1 灭活疫苗

灭活疫苗通过物理或化学方法对病毒进行灭活, 使其丧失感染性和致病性, 但仍保留免疫原

基金项目: 浙江省医学重点学科建设计划(浙卫办[2018]2 号); 浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY237); 杭州市农业与社会发展项目(20201203B214)

作者简介: 史长城, 男, 硕士 Tel: (0571)56007190 E-mail: cpushicc@163.com *通信作者: 林能明, 男, 教授, 主任药师, 博导 Tel: (0571)56007905 E-mail: lnm1013@zju.edu.cn

表 1 处于临床 III 期或 IV 期试验阶段的新型冠状病毒肺炎疫苗

Tab. 1 COVID-19 vaccines in clinical phase III or IV

序号	疫苗名称	平台	剂次	接种时间/d	途径	研发国家	研发单位	试验分期
1	CoronaVac	灭活病毒	2	0+14	肌内注射	中国	北京科兴生物制品有限公司	IV
2	BBIBP-CorV	灭活病毒	2	0+21	肌内注射	中国	国药集团/中国生物北京生物制品研究所	III
3	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	灭活病毒	2	0+21	肌内注射	中国	国药集团/中国生物武汉生物制品研究所	III
4	SARS-CoV-2 vaccine (vero cells)	灭活病毒	2	0+28	肌内注射	中国	中国医学科学院医学生物学研究所	III
5	BBV152	灭活病毒	2	0+14	肌内注射	印度	Bharat Biotech 公司	III
6	QazCovid-in	灭活病毒	2	0+21	肌内注射	哈萨克斯坦	生物安全问题研究所	III
7	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	灭活病毒	1~3	暂无数据	肌内注射	中国	北京民海生物科技有限公司	III
8	AZD1222, ChAdOx1-S	非复制性病毒载体	1~2	0+28	肌内注射	英国	阿斯利康/牛津大学	IV
9	Ad26.COVS.2.S	非复制性病毒载体	1~2	0/0+56	肌内注射	美国	强生制药	III
10	Ad5-nCoV	非复制性病毒载体	1	0	肌内注射	中国	康希诺生物股份公司/北京生物技术研究院	III
11	Gam-COVID-Vac, Sputnik V	非复制性病毒载体	2	0+21	肌内注射	俄罗斯	Gamaleya 研究所/俄罗斯联邦卫生部	III
12	mRNA-1273	RNA	2	0+28	肌内注射	美国	Moderna 公司/美国国家过敏和传染病研究所	IV
13	BNT162b2, 3 LNP-mRNAs	RNA	2	0+28	肌内注射	美国/德国	BioNTech 公司/辉瑞公司	IV
14	CVnCoV Vaccine	RNA	2	0+28	肌内注射	德国	Curevac 公司	III
15	ARCoV	RNA	2	0+14/ 0+28	肌内注射	中国	中国军事科学院/沃森生物/苏州艾博生物科技有限公司	III
16	CVnCoV	RNA	2	0+28	肌内注射	德国	CureVac AG 公司	III
17	NVX-CoV2373	蛋白亚单位	2	0+21	肌内注射	美国	Novavax 公司	III
18	ZF2001	蛋白亚单位	2~3	0+28/0+28+56	肌内注射	中国	安徽智飞龙科马生物制药有限公司/中国科学院微生物研究所	III
19	VAT00002	蛋白亚单位	2	0+21	肌内注射	法国/英国	赛诺菲巴斯德/葛兰素史克	III
20	EpiVacCorona	蛋白亚单位	2	0+21	肌内注射	俄罗斯	联邦预算研究所国家病毒学和生物技术研究中心	III
21	FINLAY-FR-2	蛋白亚单位	2	0+28	肌内注射	古巴	古巴芬利疫苗研究所	III
22	CIGB-66	蛋白亚单位	3	0+14+28/0+28+56	肌内注射	古巴	古巴基因工程和生物技术中心	III
23	nCov vaccine	DNA	3	0+28+56	皮内注射	印度	Zybus Cadila	III

性。该类疫苗生产工艺成熟，安全性较高，但其免疫原性较弱，通常需要添加佐剂^[4-5]。采用灭活病毒技术研发的 COVID-19 疫苗包括 BBIBP-CorV、CoronaVac 和 BBV152 等。

2.1.1 BBIBP-CorV BBIBP-CorV 由国药集团中国生物北京生物制品研究所研发。I/II 期临床试验结果显示接种 2 剂产生的中和抗体滴度高于接种 1 剂，2 剂间隔 21 d 产生中和抗体滴度高于间隔 14 d，不良事件多为轻、中度，无严重不良事件报道^[6]。1 项网状 Meta 分析比较了不同 COVID-19 疫苗产生中和抗体的水平，结果显示接种 BBIBP-CorV 中和抗体水平升高幅度最显著^[7]。阿联酋 III 期临床试验结果显示该疫苗保护效力为 86%，中和抗体转阳率为 100%，预防中度感染有效率为 100%，预防重症和危重症感染有效率为 100%^[8]。国家药品

监督管理局审定 BBIBP-CorV 保护效力为 79.34%，WHO 评估报告认定 BBIBP-CorV 保护效力为 78.10%^[8]。国内大规模紧急使用安全性评价数据显示，在接种 BBIBP-CorV 的 497 743 人次中，总体不良反应发生率为 1.02%，其中局部不良反应发生率为 0.36%，以疼痛为主；全身性不良反应发生率为 0.66%，以疲劳为主^[9]。2020 年 7 月 23 日，BBIBP-CorV 获国家药品监督管理局紧急使用授权，同年 12 月 30 日，获批成为国内首个附条件上市的 COVID-19 疫苗。2021 年 5 月 7 日，该疫苗获得 WHO 紧急使用授权并纳入全球紧急使用清单^[8]。

2.1.2 Corona Vac Corona Vac 由北京科兴中维生物技术公司研发，商品名为“克尔来福”。I/II 期临床试验结果显示该疫苗在 18~59 岁^[10]和 ≥60

岁^[11]群体中均有较好的安全性。该疫苗在巴西、印度尼西亚、土耳其和智利等国开展的 III 期临床试验报道预防有症状感染的有效率分别为 51%，65%，84%和 67%^[12]。巴西和土耳其研究报道预防需住院感染的有效率分别为 100%和 85%。巴西研究结果显示，接种该疫苗出现的不良事件多为轻、中度，所有严重不良事件被归类为与疫苗“不大可能相关”或“不相关”^[12]。1 项纳入国内某三级医院 1 526 名医务工作者的调查研究显示，完成 Corona Vac 的 1 剂和 2 剂接种后的不良反应发生率分别为 15.6%和 14.6%，其中最常见局部不良反应是注射部位疼痛。全身性不良反应以乏力、肌痛和头痛为主^[13]。2021 年 2 月 5 日该疫苗获国家药品监督管理局批准附条件上市。

2.1.3 BBV152 BBV152 由印度 Bharat Biotech 公司研发。I 期临床研究共纳入 375 例受试者，不良反应发生率为 15%^[14]。II 期临床试验共纳入 380 例 12~65 岁的受试者，结果显示接种该疫苗总体耐受良好^[15]。1 项纳入 25 800 例受试者的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验结果显示，完成 2 剂 BBV152 接种的保护效力为 81%，疫苗产生的中和抗体对英国变异株有一定效果^[16]。

2.2 病毒载体疫苗

病毒载体疫苗是将病毒基因或抗原物质整合到病毒载体构建的疫苗。常用的病毒载体包括腺病毒(Ad)、麻疹病毒、慢病毒、绒毛病毒等。根据能否产生生活的子代病毒分为复制性和非复制性病毒载体。该类疫苗制造工艺复杂，免疫原性易受宿主影响^[4-5]。采用该技术平台的 COVID-19 疫苗包括 AZD1222、Ad26.COVS.S、Gam-COVID-Vac 和 Ad5-nCoV 等。

2.2.1 AZD1222 AZD1222 由英国阿斯利康公司和牛津大学共同研发，使用黑猩猩腺病毒载体，为非复制性病毒载体疫苗。2020 年 12 月 30 日该疫苗在英国获得紧急使用授权。在英国、巴西和南非等国开展的 4 项 RCT 研究的期中结果显示，AZD1222 2 剂标准剂量接种方案的保护效力为 62.1%，而首剂低剂量、第 2 剂标准剂量的接种方案保护效力可提升至 90%^[17]。在继续纳入 1 个月的随访数据后，最终确定该疫苗的保护效力为 66.7%，在完成首剂接种 22~90 d 内保护效力为 76%，提示在 2 剂接种期间，疫苗保护效力并未减弱^[18]。疫苗组共有 108 例(0.9%)严重不良事件，与

安慰剂组无显著性差异；死亡病例有 2 例，均被判定与疫苗无关^[18]。2021 年 2 月，一些受试者在接种 AZD1222 后出现严重的血栓性血小板减少症，通常发生在接种后 5~24 d，以年龄<50 岁的女性为主^[19-20]。出于对安全性的担忧，一些欧洲国家暂停 AZD1222 接种计划^[21]。

2.2.2 Ad26.COVS.S Ad26.COVS.S 由美国强生制药公司研发，使用腺病毒载体 Ad26，为非复制性病毒载体疫苗，只需接种 1 次。1 项纳入 43 783 例受试者的 III 期临床试验结果显示，该疫苗预防中重度感染有效率为 66.9%，预防重度感染有效率为 76.7%^[22]。该研究有 6 576 例受试者来自南非，而该地区正值 B.1.351 变异株流行，该疫苗预防中重度感染有效率>52%，提示其对 B.1.351 变异株有一定效果^[22]。Ad26.COVS.S 最常见的局部不良反应为疼痛，发生率为 48.6%；全身性不良反应主要包括头痛(38.9%)、乏力(38.2%)和肌痛(38.2%)，多为轻中度^[22]。与 AZD1222 类似，在接种 Ad26.COVS.S 的受试者中同样出现了血栓性血小板减少症病例。为此，美国疾病预防控制中心(CDC)和美国食品药品监督管理局(FDA)于 2021 年 4 月 13 日建议暂停接种该疫苗^[23]。安全监测报告显示，2021 年 3~4 月期间共接种了 798 万剂 Ad26.COVS.S，约 97%的不良事件为非严重性的，血栓性血小板减少症病例共有 17 例^[23]。SEE 等^[24]对 12 例接种 Ad26.COVS.S 出现血小板减少伴有脑静脉窦血栓的病例进行分析发现，所有病例均为女性，年龄<60 岁，多数以头痛为首表现，3 例已死亡。考虑 Ad26.COVS.S 引起血栓性血小板减少症风险较低，CDC 和 FDA 于 2021 年 5 月 6 日恢复推荐使用该疫苗的建议，但同时建议年龄<50 岁的女性可以考虑使用其他疫苗^[25]。

2.2.3 Gam-COVID-Vac Gam-COVID-Vac 又名 Sputnik V，由俄罗斯研制，是全球首个获批上市的 COVID-19 疫苗。该疫苗由重组腺病毒 26(rAd26)和重组腺病毒 5(rAd5)载体 2 个部分组成，为非复制性病毒载体疫苗，需接种 2 剂。I/II 期临床试验结果提示具有较好的免疫应答反应、耐受良好^[26]。III 期临床试验中期结果显示接种疫苗的 14 964 名受试者中有 16 例确诊 COVID-19，而安慰剂组 4 902 例受试者有 62 例确诊，Gam-COVID-Vac 保护效力为 91.6%。疫苗组不良事件多为 1 级不良事件，严重不良事件发生率与安慰剂组无显著差异。

疫苗组共有 3 例死亡, 均与疫苗不相关^[27]。

2.2.4 Ad5-nCoV Ad5-nCoV 由康希诺生物股份公司和军事科学院共同研发, 采用腺病毒 5 型 (Ad5), 属非复制性载体疫苗。2020 年 3 月 16 日启动 I 期临床研究, 成为全球首个进入临床试验阶段的 COVID-19 疫苗^[28]。2021 年 2 月 25 日获国家药品监督管理局批准附条件上市。目前, 在俄罗斯、巴基斯坦、墨西哥等国开展的 III 期临床试验仍在进行中。

2.3 RNA 疫苗

RNA 疫苗将 RNA 直接免疫机体, 并通过宿主细胞的表达系统合成抗原蛋白, 诱导宿主产生对该抗原蛋白的免疫应答。该类疫苗生产周期短, 生产成本低。缺点为稳定性差^[4-5]。采用该技术平台的 COVID-19 疫苗包括 BNT162b2、mRNA-1273 和 ARCoV 等。

2.3.1 BNT162b2 BNT162b2 由德国 BioNtech 公司和美国辉瑞公司共同研发。2020 年 12 月 11 日, FDA 授权紧急授权使用。一项国际多中心研究共纳入 >16 岁的受试者 36 523 例, 1:1 随机分组, 结果显示疫苗组和安慰剂组分别有 8 例和 162 例感染 COVID-19, 疫苗保护效力达 95%。疫苗组最常见的局部不良反应为注射部位疼痛, 全身不良反应以疲劳和头痛为主, 严重不良事件与安慰剂组无显著差异^[29]。一项来自意大利的真实世界研究共纳入 6 423 例医务工作者, 结果显示接种第一剂 14~21 d 和完成 2 剂 7 d 后的保护效力分别为 84% 和 95%^[30]。

2.3.2 mRNA-1273 mRNA-1273 由美国 Moderna 公司和美国国家过敏症和传染病研究所共同研发, 是继 BNT162b2 之后美国紧急授权使用的第 2 个 COVID-19 疫苗。III 期临床试验共纳入 30 420 例受试者, 结果显示在完成 2 剂接种 14 d 后, 疫苗组和安慰剂组分别有 11 例和 185 例受试者感染 COVID-19, 疫苗保护效力为 94.1%。安慰剂组共有 30 例发生重症感染, 而疫苗接种组无重症感染病例, 预防重症感染保护效力达 100%^[31]。该疫苗引起的不良反应多为轻中度, 通常在 1~3 d 内缓解^[31]。

2.3.3 ARCoV ARCoV 由军事科学院、沃森生物和苏州艾博生物科技有限公司共同研发。该疫苗已于 2020 年 6 月 19 日通过国家药品监督管理局临床试验批准, 相关临床试验结果尚未见报道。

2.4 蛋白亚单位疫苗

蛋白亚单位疫苗是将病毒目的抗原基因通过

重组方式构建在表达载体上, 再转化到细菌、酵母、哺乳动物或昆虫的细胞中, 诱导表达出抗原蛋白, 纯化后制成的疫苗。该类疫苗不需要处理活病毒, 因此较为安全^[4,32]。采用该技术平台的 COVID-19 疫苗包括 NVX-CoV2373、ZF2001 和 EpiVacCorona 等。

2.4.1 NVX-CoV2373 NVX-CoV2373 由美国 Novavax 公司研发。I/II 期临床试验结果提示具有较好的免疫应答, 耐受良好^[33]。在英国的 III 期临床试验共纳入 18~84 岁的受试者 >15 000 例, 其中年龄 >65 岁占比 27%, 结果显示该疫苗保护效力为 89.3%。在感染 COVID-19 的受试者中, >50% 为英国变异株, 提示该疫苗对该变异株有一定的效果^[34]。

2.4.2 ZF2001 ZF2001 由安徽智飞龙科马生物制药有限公司和中国科学院微生物研究所共同研发。I/II 期临床试验结果显示接种 3 剂 ZF2001 (第 0, 30, 60 天) 中和抗体转阳率在 93%~100%, 受试者耐受良好, 未出现严重不良事件^[35]。2021 年 3 月 16 日, 该疫苗在我国获紧急使用授权。目前, III 期临床试验研究正在乌兹别克斯坦开展。

2.5 其他类型疫苗

2.5.1 减毒疫苗 减毒疫苗通过传代培养等方法获得毒性减弱但保留免疫原性的病毒株。减毒疫苗免疫原性较强, 通常无需添加佐剂。但减毒疫苗为活疫苗, 有引起感染的风险, 安全性通常低于灭活疫苗^[4,32]。目前, 只有 2 个 COVID-19 减毒疫苗进入 I 期临床试验阶段, 分别来自美国 Meissa 公司和印度血清研究所^[3]。

2.5.2 病毒样颗粒疫苗 病毒样颗粒疫苗是模仿病毒构象但不含病毒基因组的自组装结构蛋白。与蛋白亚单位疫苗比较, 病毒样颗粒疫苗抗原表位与病毒更为相似, 因此具有更好的免疫反应。与灭活病毒比较, 病毒样颗粒疫苗不需处理活病毒, 因此安全性较好^[4,32]。目前, 基于病毒样颗粒研制的 COVID-19 疫苗有 5 个, 均未完成 III 期临床试验。

2.5.3 DNA 疫苗 DNA 疫苗主要包含编码一种或多种抗原的质粒 DNA, 其需要进入细胞核才能产生抗原蛋白。该类疫苗无需使用活病毒, 可进行冷冻干燥和长期保存^[4-5,32]。当前, 仅有 1 个来自印度的 DNA 疫苗 (nCov vaccine) 进入 III 期临床试验阶段, 相关结果尚未见报道。

3 讨论

有效性和安全性是疫苗临床评价的 2 个重要方面。为确保上市疫苗能产生预期效果,国家药品审评中心要求疫苗保护效力至少应达到 50%^[36],其中 BNT162b2、mRNA-1273 和 Gam-COVID-Vac 等多个疫苗保护效力甚至>90%。此外,多数 COVID-19 不良反应较轻,持续时间较短,严重不良反应发生率低,表现出较好的安全性。虽然 AZD1222 和 Ad26.COVS.2 2 个非复制性病毒载体疫苗可能引起严重的血栓性血小板减少症,但其发生率相对较低。总体上说,当前全球 COVID-19 疫苗研发成果是令人鼓舞的。

目前 COVID-19 疫苗研发仍存在以下问题:

①疗效评价指标单一。反映疫苗疗效有预防个体感染、对重症感染的保护效力、对患者排毒或病毒传播能力的影响等多个维度^[37]。但当前多数临床研究仅报道预防感染的保护效力,建议未来临床试验从多个维度评价疫苗疗效。②疫苗储存和接种不方便。目前,多数疫苗采用肌肉注射方式,且需要多次接种。个别疫苗储存条件要求较高,如 BNT162b2 需冷链保存,2~8 °C 条件仅能保存 5 d,这些因素限制了疫苗的大规模推广使用。开发热稳定性好,经口服、鼻腔等途径接种的 COVID-19 疫苗是未来研发的重要方向之一^[38]。③病毒变异的影响。早期开展的许多临床试验并未考虑病毒变异对疫苗保护效力的影响。已有文献报道 BNT162b2 对 B.1.351 变异株保护效力下降约 20%^[39],AZD1222 不能有效预防 B.1.351 变异株引起的轻、中度感染^[40]。随着全球各地不断出现病毒变异株^[41],评价疫苗在不同变异株中的保护效力将会是后续临床试验中需要考虑的重要内容。④保护持久性和长期安全性研究仍需完善。COVID-19 疫苗临床使用(上市)时间较短,即使是最早获批上市的 Gam-COVID-Vac,临床应用时间也不到 1 年。疫苗保护的持久性和疫苗的长期安全性仍需后续研究加以评价。⑤特殊人群研究缺乏。许多临床试验并未纳入儿童、孕妇、免疫缺陷患者、高龄等特殊人群。开展针对特殊人群的临床研究,有助于扩大疫苗适用人群,提高疫苗覆盖率。

REFERENCES

- [1] WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard[EB/OL]. (2021-05-14)[2021-05-14]. <https://covid19.who.int>.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会,中国医师协会呼吸医师分会. 中国成人 2019 冠状病毒病的诊治与防控指南[J]. 中华医学

杂志, 2021, 101(18): 1293-1356.

- [3] WHO. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines[EB/OL]. (2021-05-11)[2021-05-14]. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [4] KARPINSKI T M, OZAROWSKI M, SEREMAK-MROZIKIEWICZ A, et al. The 2020 race towards SARS-CoV-2 specific vaccines[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1690-1702.
- [5] JEYANATHAN M, AFKHAMI S, SMAILL F, et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(10): 615-632.
- [6] XIA S L, ZHANG Y T, WANG Y X, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(1): 39-51.
- [7] ROGLIANI P, CHETTA A, CAZZOLA M, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibodies: A network meta-analysis across vaccines[J]. *Vaccines*, 2021, 9(3): 227.
- [8] 国药集团. 重磅! 国药集团中国生物新冠疫苗获得世界卫生组织紧急使用授权[EB/OL]. (2021-05-08)[2021-05-14]. <http://www.sinopharm.com/s/1223-4126-39299.html>.
- [9] YANG Z N, ZHAO Y Y, LI L, et al. Evaluation of safety of two inactivated COVID-19 vaccines in a large-scale emergency use[J]. *Chin J Epidemiol*(中华流行病学杂志), 2021. Doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20210325-00249.
- [10] ZHANG Y J, ZENG G, PAN H X, 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]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(2): 181-192.
- [11] WU Z, HU Y, 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.
- [12] SINO-VAC. WHO 免疫战略咨询专家组(SAGE)公布 SINO-VAC 科兴新冠疫苗评估报告[EB/OL]. (2021-05-05)[2021-05-10]. <http://www.sinovac.com.cn/news/shownews.php?id=1216>.
- [13] ZHANG M X, ZHANG T T, SHI G F, et al. Safety of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine among healthcare workers in China[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2021, 20(7): 891-898.
- [14] ELLA R, VADREUVU K M, JOGDAND H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: A double-blind, randomised, phase 1 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(5): 637-646.
- [15] ELLA R, REDDY S, JOGDAND H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: Interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(7): 950-961.
- [16] Bharat Biotech. COVAXIN®-India's First Indigenous COVID-19 Vaccine[EB/OL]. (2021-05-14)[2021-05-14]. <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html>.

- [17] VOYSEY M, CLEMENS S A C, MADHI S A, 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.
- [18] VOYSEY M, COSTA CLEMENS S A, MADHI S A, 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.
- [19] GREINACHER A, THIELE T, WARKENTIN T E, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(22): 2092-2101.
- [20] MCCRAE K R. Thrombotic thrombocytopenia due to SARS-CoV-2 vaccination[J]. *Cleavel Clin J Med*, 2021. Doi: 10.3949/ccjm.88a.ccc078.
- [21] WISE J. COVID-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots[J]. *BMJ Clin Res Ed*, 2021, 372: n699.
- [22] SADOFF J, GRAY G, VANDEBOSCH A, et al. Efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(3): 288.
- [23] SHAY D K, GEE J, SU J R, et al. Safety monitoring of the Janssen(Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine-United States, March-April 2021[J]. *MMWR Morb Mortal Week Rep*, 2021, 70(18): 680-684.
- [24] SEE I, SU J R, LALE A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021[J]. *JAMA*, 2021, 325(24): 2448.
- [25] CDC. CDC recommends use of Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 vaccine resume[EB/OL]. (2021-05-06) [2021-05-14]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/JJUupdate.html>.
- [26] LOGUNOV D Y, DOLZHIKOVA I V, ZUBKOVA O V, 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]. *Lancet*, 2020, 396(10255): 887-897.
- [27] LOGUNOV D Y, DOLZHIKOVA I V, SHCHEBLYAKOV D V, 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.
- [28] ZHU F C, LI Y H, GUAN X H, 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]. *Lancet*, 2020, 395(10240): 1845-1854.
- [29] POLACK F P, THOMAS S J, 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] FABIANI M, RAMIGNI M, GOBBETTO V, et al. Effectiveness of the Comirnaty(BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccine in preventing SARS-CoV-2 infection among healthcare workers, Treviso Province, Veneto region, Italy, 27 December 2020 to 24 March 2021[J]. *Eurosurveillance*, 2021, 26(17): 2100420. Doi: 10.2807/1560-7917.es.2021.26.17.2100420.
- [31] BADEN L R, EL SAHLY H M, 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.
- [32] LI Y D, CHI W Y, SU J H, et al. Coronavirus vaccine development: From SARS and MERS to COVID-19[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 104.
- [33] 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.
- [34] NOVAVAX. Novavax COVID-19 vaccine demonstrates 89.3% efficacy in UK phase 3 trial[EB/OL]. (2021-01-28) [2021-05-13]. <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>.
- [35] YANG S L, LI Y, DAI L P, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine(ZF₂₀₀₁) against COVID-19 in adults: Two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(8): 1107-1119.
- [36] 国家药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《新型冠状病毒预防用疫苗研发技术指导原则(试行)》等 5 个指导原则的通告(2020 年第 21 号)[EB/OL]. (2020-08-14) [2021-05-13]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=137cd502f7584a3a>.
- [37] HODGSON S H, MANSATTA K, MALLET G, et al. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(2): e26-e35.
- [38] WANG J L, PENG Y, XU H Y, et al. The COVID-19 vaccine race: Challenges and opportunities in vaccine formulation[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(6): 225.
- [39] ABU-RADDAD L J, CHEMAITELLY H, BUTT A A. Effectiveness of the BNT162b2 covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(2): 187-189.
- [40] IRFAN N, CHAGLA Z. In South Africa, a 2-dose Oxford/AZ vaccine did not prevent mild to moderate COVID-19(cases mainly B.1.351 variant)[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(5): JC50.
- [41] GÓMEZ C E, PERDIGUERO B, ESTEBAN M. Emerging SARS-CoV-2 variants and impact in global vaccination programs against SARS-CoV-2/COVID-19[J]. *Vaccines*, 2021, 9(3): 243.

收稿日期: 2021-04-28
(本文责编: 蔡珊珊)