

doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.14.006

全球病毒载体疫苗产品研发态势分析*

陈娟¹, 潘黎姿¹, 杨潇逸¹, 李卓婷², 欧阳昭连¹, 吴旭生^{3△}

(1. 中国医学科学院医学信息研究所, 北京 100020; 2. 中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730;
3. 广东省深圳市卫生健康发展研究和数据管理中心, 广东 深圳 518000)

摘要:目的 分析目前全球病毒载体疫苗产品研发态势。方法 计算机检索 Cortellis 数据库中全球病毒载体疫苗产品, 从产品数量、研发阶段、适应证分布、原研机构分布等角度分析全球病毒载体疫苗研发态势, 比较各国研发进展。结果 全球共有 330 个病毒载体疫苗在研或上市, 其中 13 个已获批注册或上市, 5 个处于Ⅲ期临床试验阶段。适应证以感染类疾病为主, 其中新型冠状病毒肺炎(COVID-19)、流行性感冒和埃博拉出血热等适应证已有相应产品上市, 肿瘤类适应证(如前列腺肿瘤、乳腺肿瘤)和其他类适应证(如过敏、宫颈发育不良)尚无产品进入Ⅲ期临床试验阶段; 英国牛津大学研发的产品最多(28 个), 美国 Greffex 公司、NantCell 公司和 AlphaVax 公司及丹麦 Bavarian Nordic 公司研发的产品均超过 10 个; 已上市产品的原研机构主要来自美国、中国、俄罗斯、英国、丹麦和加拿大, 荷兰、意大利和土耳其也有产品进入Ⅲ期临床试验; 我国机构研发进展相对较快, 中国人民解放军军事医学科学院与康希诺生物联合, 于 2017 年研发成功 1 个埃博拉疫苗, 并于 2021 年成功上市 1 个 COVID-19 疫苗。结论 全球已有多个用于感染类疾病适应证的病毒载体疫苗产品获批注册或上市, 但用于肿瘤和其他类适应证的产品距离上市较远。美国、中国、俄罗斯、英国、丹麦、加拿大等国的研发机构在该领域研发进展较快。

关键词: 病毒载体疫苗; 新型冠状病毒肺炎; 研发态势; 适应证

中图分类号: R978; R186

文献标志码: A

文章编号: 1006 - 4931(2022)14 - 0024 - 06

Worldwide Status of Research and Development of Viral Vector - Based Vaccines

CHEN Juan¹, PAN Lizi¹, YANG Xiaoyi¹, LI Zhuoting², OUYANG Zhaolian¹, WU Xusheng³

(1. Institute of Medical Information & Library, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100020; 2. Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100730; 3. Shenzhen Health Development Research and Data Management Center, Shenzhen, Guangdong, China 518000)

Abstract: Objective To analyze the worldwide status of research and development (R & D) of viral vector - based vaccines.

Methods The worldwide status of R & D of viral vector - based vaccines was analyzed in terms of product quantity, R & D stage,

* 基金项目: 国家自然科学基金[L1924064]; 北京协和医学院教育基金会项目[2021DLX005]; 中国医学科学院医学与健康科技创新工程[2021 - I2M - 1 - 056]。

第一作者: 陈娟, 女, 硕士研究生, 副研究员, 研究方向为医疗器械和药物战略情报, (电子信箱)trudy_chen@163.com。

△通信作者: 吴旭生, 男, 硕士研究生, 高级工程师, 研究方向为医疗健康数据挖掘、卫生统计分析及生物医学工程, (电子信箱)1257451869@qq.com。

2022, 147: 278 - 289.

[13] WIDZ M, KAMMERLANDER N. Entrepreneurial exit intentions in emerging economies: a neoinstitutional perspective[J]. Small Business Economics, 2022, doi: org / 10. 1007 / s11187 - 022 - 00606 - 9.

[14] PRUD'HOMME D, TONG TW, HAN NC. A stakeholder - based view of the evolution of intellectual property institutions[J]. Journal of International Business Studies, 2021, 52(4): 773 - 802.

[15] GOODRICK E, REAY T. Constellations of institutional logics: Changes in the professional work of pharmacists[J]. Work and Occupations, 2011, 38(3): 372 - 416.

[16] BATTILANA J, SENGUL M, PACHE AC, et al. Harnessing productive tensions in hybrid organizations: The case of work integration social enterprises [J]. Academy of Management Journal, 2015, 58(6): 1658 - 1685.

[17] GOODRICK E, SALANCIK GR. Organizational Discretion in Responding to Institutional Practices: Hospitals and Cesarean Births[J]. Administrative Science Quarterly, 1996, 41(1): 1 - 28.

[18] UCHIDA D. The Wheel Comes Full Circle? An Integrated View of Organizational Responses to Institutional Pressures[J]. Journal of Management, 2021, doi: 10. 1177 / 01492063211057845.

[19] GREENWOOD R, OLIVER C, SUDDABY R, et al. The Sage handbook of organizational institutionalism [M]. Los Angeles: SAGE, 2008: 99 - 129.

[20] CHEN L, YI JT, LI SL, et al. Platform Governance Design in Platform Ecosystems: Implications for Complementors' Multi-homing Decision [J]. Journal of Management, 2022, 48(3): 630 - 656.

(收稿日期: 2021 - 11 - 26)

indication distribution and original research institution distribution based on information of viral vector – based vaccines retrieved from the Cortellis database, and the R & D progress of viral vector – based vaccines in various countries was compared.

Results In the worldwide, 330 viral vector – based vaccines were under development or have been launched, of which thirteen vaccines have been registered or launched, and five vaccines were in phase III clinical trials. The indications of the vaccines were mainly infectious diseases, among which the vaccines for coronavirus disease 2019 (COVID – 19), influenza and Ebola hemorrhagic fever (EBHF) had been launched, but there were no vaccines for tumors (such as prostate tumor and breast tumor) and other indications (such as allergy and cervical dysplasia) investigated in phase III clinical trial stage. Oxford University in the United Kingdom (UK) has originally developed the most vaccines (28 vaccines). Greffex, NantCell and AlphaVax in the United States of America (USA) and BavarianNordic in Denmark have all investigated more than 10 vaccines respectively. The original research institutions of the launched products were mainly from the USA, China, Russia, the UK, Denmark and Canada. Institutions from the Netherlands, Italy and Turkey also had vaccines investigated in phase III clinical trials. The R & D institutions in China have made relatively rapid progress. The Academy of Military Medical Sciences of the PLA and CanSino Bio have successfully launched an Ebola vaccine in 2017, followed by a COVID – 19 vaccine in 2021.

Conclusion Some viral vector – based vaccines for infectious diseases have been registered or launched in the worldwide, but the vaccines for tumors and other diseases are far from being launched. R & D institutions in the USA, China, Russia, the UK, Denmark, Canada and other countries have made rapid progress in this field.

Key words: viral vector – based vaccine; COVID – 19; research and development status; indication

病毒载体疫苗是将编码病原体关键蛋白的基因转入载体病毒基因内制成的疫苗^[1]。人体接种病毒载体疫苗后,病毒载体可进入人体细胞,载体本身因基因缺陷无法复制,但其基因内整合的病原体基因可翻译成病原体关键蛋白,该蛋白转移到细胞外可刺激免疫反应发生^[2]。因此,病毒载体疫苗技术也简化了疫苗生产过程^[3]。由于该技术中的病毒载体自身无法复制,可避免由此导致的疾病;且人体内病原体关键蛋白的产生过程可持续较长时间,可刺激人体持续产生免疫反应^[2]。鉴于其在安全性和有效性方面的优势,该技术成为了新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎,COVID – 19)疫苗研发的主要技术路线之一^[4]。近几年,众多机构和国家在该技术领域取得突破,先后将产品推向市场。本研究中拟从产品数量、研发阶段、适应证分布、机构分布等角度,分析全球病毒载体疫苗产品研发态势,比较各国研发进展,为科技管理人员和领域研究人员提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

2021年7月21日在Cortellis数据库中检索全球范围内的病毒载体疫苗产品研发信息,将处于早期发现、临床前、临床研究、预注册、注册上市及暂停研发状态的产品汇总形成数据集,排除处于停止研发状态的产品。从以下4个方面分析全球病毒载体疫苗研发态势:1)展示全球病毒载体疫苗产品数量及所处研发阶段;2)分析全球病毒载体疫苗产品适应证分布及各类适应证的研发进展;3)识别病毒载体疫苗主要研发机构;4)基于III期临床试验、预注册和注册上市的产品数据比较各国在病毒载体疫苗领域的研发进展。

2 结果

2.1 全球产品数量及研发阶段

共检索到病毒载体疫苗667个,其中337个已停止研发,330个正在研发或已成功上市,纳入数据集进行分析。疫苗产品研发需经历早期发现、临床前研究、临床研究、预注册、注册、上市等多个环节,其中预注册是指已向监管部门提出注册申请但尚未获批,注册是指已经获得监管部门发放的注册批件,上市是指已将产品推向市场。全球病毒载体疫苗当前最新研发状态见图1。可见,330个产品中有13个已注册或上市,151个处于临床研究阶段(其中5个处于III期临床试验阶段),其余166个尚未进入临床研究阶段。

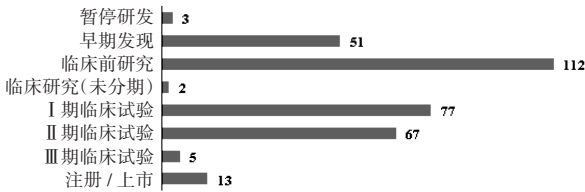


图1 全球330个在研或上市病毒载体疫苗当前最新研发状态分布

Fig. 1 Distribution of the latest R & D status of 330 viral vector – based vaccines under development or have been launched in the worldwide

2.2 适应证分布

病毒载体疫苗主要用于感染类疾病适应证(见表1),数量排名前5位的分别为COVID – 19(60个)、艾滋病(37个)、流行性感冒(简称流感,22个)、宫颈病变(18个)和埃博拉出血热(15个)。用于预防COVID – 19的病毒载体疫苗研发进展较快,目前已有5个产品注册上市,分别是美国强生公司的JNJ – 78436735、中国康希诺生物的Ad5 – nCoV、俄罗斯Gamaleya流行病学与微生物学研

究所的 Sputnik V 和 Sputnik Light, 以及英国詹纳研究所的 AZD - 1222; 用于预防流感和埃博拉出血热的病毒载体疫苗产品分别有 3 个获批注册或上市; 用于预防登革热、天花和猴痘的病毒载体疫苗产品分别有 1 个获批注册或上市。

部分病毒载体疫苗正在开发肿瘤类适应证, 如前列腺肿瘤 / 前列腺癌 (13 个)、乳腺肿瘤 / 乳腺癌 (10 个)、黑色素瘤 (8 个)、非小细胞肺癌 (6 个) 和鳞状细胞癌 (6 个)。另有少数病毒载体疫苗正在开发除感染和肿瘤外的适应证, 如过敏、宫颈发育不良、克罗恩病、阿尔茨海默病等。上述适应证开发进展相对较慢, 尚无任何产品进入 III 期临床试验, 距上市尚需较长时间。

表 1 全球 330 个在研或上市病毒载体疫苗适应证分布

Tab. 1 Distribution of indications for 330 viral vector-based vaccines under development or have been launched in the worldwide

适应证		当前最新研发状态对应的产品数量(个)			
		所有状态	III 期临床	预注册	注册 / 上市
感染	COVID - 19	60	3	0	5
	艾滋病	37	1	0	0
	流感	22	0	0	3
	宫颈病变	18	0	0	0
	埃博拉出血热	15	1	0	3
	寨卡热	11	0	0	0
	乙型肝炎	10	0	0	0
	奇昆古尼亚热	9	0	0	0
	中东呼吸综合征	8	0	0	0
	结核	8	0	0	0
	其他	97	0	0	3
肿瘤	癌症 / 肿瘤 (未指明类型)	23	0	0	0
	前列腺肿瘤 / 前列腺癌	13	0	0	0
	乳腺肿瘤 / 乳腺癌	10	0	0	0
	黑色素瘤	8	0	0	0
	非小细胞肺癌	6	0	0	0
	鳞状细胞癌	6	0	0	0
	卵巢肿瘤	5	0	0	0
	头颈部肿瘤	5	0	0	0
	子宫颈肿瘤	5	0	0	0
	结直肠肿瘤	3	0	0	0
	其他	54	0	0	0
非感染 / 肿瘤	过敏	4	0	0	0
	宫颈发育不良	3	0	0	0
	克罗恩病	2	0	0	0
	阿尔茨海默病	2	0	0	0
	其他	9	0	0	0

2.3 主要原研机构

全球原研病毒载体疫苗个数不少于 5 个的机构共计 14 个, 其中美国 9 个, 英国 2 个, 丹麦、荷兰和瑞典各 1 个。牛津大学研发的病毒载体疫苗达 21 个, 另外 Greffex 公司、NantCell 公司、AlphaVax 公司和 Bavarian Nordic 公司研发的病毒载体疫苗均超过 10 个。详见图 2。

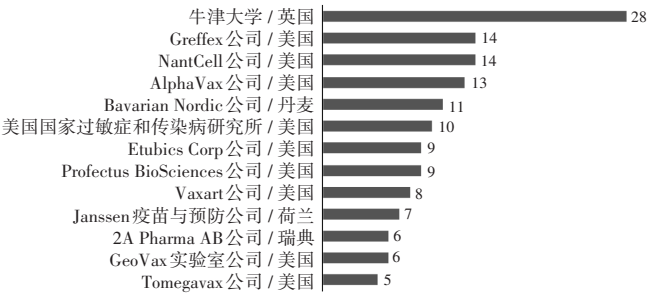


图 2 原研病毒载体疫苗不少于 5 个的机构

Fig. 2 Institutions with no less than five original vaccines

2.4 各国研发进展

可见, 美国、中国、俄罗斯、英国、丹麦、加拿大均有病毒载体疫苗产品已获批注册或上市, 荷兰、意大利和土耳其有产品进入 III 期临床试验阶段。其中, 美国机构研发实力较强, 密歇根大学、MedImmune 公司、圣路易斯大学、强生公司和美国国家过敏症和传染病研究所研发进展较快。美国机构在 2009 年至 2013 年先后研发成功 3 个预防流感的疫苗, 于 2016 年上市预防登革热的疫苗, 美国强生公司于 2021 年上市了 1 个预防 COVID - 19 的病毒载体疫苗产品。我国机构研发进展也相对较快, 其中中国人民解放军军事医学科学院联合康希诺生物, 于 2017 年成功研发 1 个预防埃博拉病毒感染的病毒载体疫苗, 并于 2021 年成功上市 1 个用于预防 COVID - 19 的病毒载体疫苗。俄罗斯 Gamaleya 流行病学与微生物学研究所已在多个国家注册了 2 个用于预防 COVID - 19 的病毒载体疫苗。英国牛津大学詹纳研究所也在多个国家注册了用于预防 COVID - 19 的病毒载体疫苗。丹麦的 Bavarian Nordic 成功研发了用于预防天花、猴痘和埃博拉出血热的病毒载体疫苗。加拿大公共卫生署研发成功 1 个预防埃博拉出血热的病毒载体疫苗。另外, 荷兰、意大利和土耳其分别有 1 个病毒载体疫苗已进入 III 期临床试验阶段。详见表 2 和表 3。

3 讨论

3.1 上市时间趋势

2020 年至 2021 年, 在新冠肺炎疫情的冲击下, 世界各国均加大了病毒载体疫苗研发投入, 各大生物医药公司以最快的速度推进该类疫苗研发。据世界卫生组织

表 2 全球已启动Ⅲ期临床试验、预注册、注册或上市的病毒载体疫苗

Tab. 2 Viral vector – based vaccines that have been investigated in phase Ⅲ clinical trials, pre – registration, registration or have been launched in the worldwide

原研国别	疫苗名	载体类型	原研机构	在研企业(国别)	已获批适应证	开发地点及进程
美国 (6个)	FluMist	主供体病毒 (MDV)	密歇根大学	绿十字集团(韩国) MedImmune(美国)	流感	注册/上市:韩国(2009年);巴西、中国香港、 中国澳门(2012年);澳大利亚(2016年)
	H1N1 流感减毒 疫苗(鼻喷)	主供体病毒 (MDV)	MedImmune	MedImmune(美国)	流感	注册/上市:美国(2010年)
	FluMist Quadrivalent	主供体病毒 (MDV)	MedImmune	MedImmune(美国)	流感	注册/上市:美国、以色列(2013年);欧盟 (2014年);加拿大(2015年)
	Dengvaxia	黄热病毒	圣路易斯大学	赛诺菲巴斯德(法国)	登革热	注册/上市:萨尔瓦多、巴西、墨西哥(2016年); 哥斯达黎加、危地马拉、印度尼西亚、秘鲁、 巴拉圭、新加坡、泰国(2017年)
	JNJ – 78436735	腺病毒	强生公司	美国生物医学高级研究与发 展管理局(美国) 贝斯以色列女执事医疗中心 (美国) 强生公司(美国) Janssen疫苗与预防公司(荷兰)	COVID – 19	注册/上市:美国、加拿大、欧盟、韩国、英国、 日本(2021年) 启动Ⅲ期临床试验:墨西哥、南美洲、南非、 菲律宾(2020年)
中国 (2个)	VRC – EBOADC 076 – 00 – VP	腺病毒	美国国家过敏症和 传染病研究所	美国国家过敏症和传染病研 究所(美国) 萨宾疫苗研究所(美国)	埃博拉出血热	启动Ⅲ期临床试验:利比里亚(2015年)
	基于腺病毒的埃博拉 疫苗(冻干粉针剂)	腺病毒	中国人民解放军军 事医学科学院	中国人民解放军军事医学科 学院(中国) 康希诺生物(中国)	埃博拉出血热	注册/上市:中国(2017年)
	Ad5 – nCoV	腺病毒	康希诺生物	中国人民解放军军事医学科 学院(中国) 康希诺生物(中国)	COVID – 19	注册/上市:中国、匈牙利、墨西哥、巴基斯坦 (2021年)
俄罗斯 (2个)	Sputnik V	腺病毒	Gamaleya 流行病学 与微生物学研究所	Gamaleya 流行病学与微生物 学研究所(俄罗斯) 俄罗斯政府(俄罗斯) R – Pharm(俄罗斯) 俄罗斯直接投资基金(俄罗斯) 巴拉那联邦大学(巴西) 瑞迪博士实验室公司(印度) Huons(韩国)	COVID – 19	注册/上市:俄罗斯、哈萨克斯坦、白俄罗斯、 阿联酋(2020年);欧洲、非洲、南美洲、 中美洲、中东多国以及缅甸、蒙古、圣文森 特和格林纳丁斯、斯里兰卡、老挝、菲律宾、 越南、安提瓜、巴布达、孟加拉国、尼泊尔、 马尔代夫(2021年) 预注册:韩国(2021年)
	Sputnik Light	腺病毒	Gamaleya 流行病学 与微生物学研究所	Gamaleya 流行病学与微生物 学研究所(俄罗斯) 俄罗斯直接投资基金 (俄罗斯)	COVID – 19	注册/上市:俄罗斯、委内瑞拉、尼加拉瓜、 巴勒斯坦、毛里求斯、刚果民主共和国、 吉尔吉斯斯坦、蒙古(2021年) 启动Ⅲ期临床试验:加纳、阿联酋(2021年)
	AZD – 1222	腺病毒	詹纳研究所	詹纳研究所(英国) 阿斯利康(英国)	COVID – 19	注册/上市:英国、印度、韩国、阿根廷、多米 尼加、摩洛哥、墨西哥、萨尔瓦多、伊拉克、 巴西、欧盟、澳大利亚、加拿大、日本 (2021年) 启动Ⅲ期临床试验:南非、智利、哥伦比亚、 秘鲁、美国(2020年)

注:针对同一个产品可能开发多种适应证,本表仅列出已启动Ⅲ期临床试验、预注册、注册或上市的适应证。

Note: Multiple indications may be developed for the same vaccine. This table only lists the indications that have been investigated in phase Ⅲ clinical trials, pre – registration, registration or have been launched in the worldwide.

续表 2 全球已启动Ⅲ期临床试验、预注册、注册或上市的病毒载体疫苗

Continued Tab. 2 Viral vector – based vaccines that have been investigated in phase III clinical trials, pre – registration, registration or have been launched in the worldwide						
原研国别	疫苗名	病毒载体类型	原研机构	在研企业(国别)	已获批适应证	开发地点及进程
	AZD – 2816	腺病毒	阿斯利康	阿斯利康(英国) 牛津大学(英国)	COVID – 19	启动Ⅲ期临床试验:巴西、英国、波兰、南非(2021年)
丹麦 (2个)	Imvamune	主供体病毒 (MDV)	Bavarian Nordic	Bavarian Nordic(丹麦)	天花	注册/上市:欧盟(2009年);美国(2010年); 加拿大(2015年)
					猴痘	注册/上市:美国(2019年);加拿大(2020年) 启动Ⅲ期临床试验:刚果民主共和国 (2017年)
	Ad26. ZEBOV+MVA–BN Filo regimen	腺病毒	Bavarian Nordic	美国国家过敏症与传染病研 究所(美国) Janssen疫苗与预防公司(荷兰)	埃博拉出血热	注册/上市:欧盟(2020年) 启动Ⅲ期临床试验:美国、撒哈拉以南非洲 (2015年)
加拿大 (1个)	rVSV – EBOV	水疱性口炎病毒	加拿大公共卫生署	默沙东(美国)	埃博拉出血热	注册/上市:布隆迪、刚果民主共和国、 列支敦士登、欧盟、冰岛、挪威、加纳、美国、 赞比亚(2021年) 预注册:撒哈拉以南非洲(2019年)
荷兰 (1个)	JNJ – 9220	腺病毒	Janssen疫苗与预 防公司	Janssen疫苗与预防公司(荷兰)	艾滋病病	启动Ⅲ期临床试验:欧洲、墨西哥、美国、 南美洲(2019年)
意大利 (1个)	GRAd – COV2	腺病毒	ReiThera	ReiThera(意大利)	COVID – 19	启动Ⅲ期临床试验:德国、意大利(2021年)
土耳其 (1个)	ERUCOV – VAC	腺病毒	埃尔吉耶斯大学	埃尔吉耶斯大学(土耳其)	COVID – 19	启动Ⅲ期临床试验:土耳其(2021年)

表 3 各国处于Ⅲ期临床试验、预注册、注册或上市阶段的病毒载体疫苗数量(个)

Tab. 3 Number of viral vector – based vaccines that have been investigated in phase III clinical trials, pre – registration, registration or have been launched in various countries (n)			
原研国家	Ⅲ期临床试验	预注册	注册/上市
美国	1	0	5
中国	0	0	2
丹麦	0	0	2
俄罗斯	0	0	2
英国	1	0	1
加拿大	0	0	1
荷兰	1	0	0
意大利	1	0	0
土耳其	1	0	0

织(WHO)统计,截至2021年1月22日,全球范围内有64个COVID – 19疫苗进入临床阶段^[5],到2021年12月14日,进入临床研究阶段的COVID – 19疫苗已达137个^[6]。在2019年之前,全球病毒载体疫苗平均每年有1~2个产品注册或上市,0~1个启动Ⅲ期临床试验;新冠肺炎疫情发生后,仅2021年上半年注册上市或启动Ⅲ期临床试验的产品就达8个,多数产品的适应证为COVID – 19感染。新冠肺炎疫情明显加速了病毒载体疫苗的研发,随着技术的加快成熟,在未来几年内将会

有更多病毒载体疫苗成功上市。

3.2 适应证分布

病毒载体疫苗目前已上市或在研的适应证以感染类疾病为主,已有较多疫苗在抗感染领域发挥重要作用。如由中国人民解放军军事医学科学院和康希诺生物共同研发的埃博拉腺病毒载体疫苗(Ad5 – EBOV)具有强免疫原性,于2017年10月获得原国家食品药品监督管理总局的注册批准^[7]。但截至2021年7月,尚无以肿瘤为适应证的病毒载体疫苗进入Ⅲ期临床试验阶段。探究其原因,针对肿瘤的病毒载体疫苗技术发展相对不成熟,其中的难点包括肿瘤相关抗原免疫原性较弱、肿瘤细胞形成的免疫抑制微环境难以克服、抗原选择难度高、运输载体效率低等^[2]。近几年,仅在肿瘤组织表达而不在正常组织中表达的新抗原成为抗肿瘤病毒载体疫苗的研发热点,此类抗原同时具有高特异性和强免疫原性的特点,为肿瘤的免疫治疗提供了理想的靶标^[8]。随着基因测序技术的发展,为每位肿瘤患者进行单独测序和新抗原的筛选,从而使利用新抗原疫苗实现个体化治疗已成为可能^[9]。未来,新抗原病毒载体疫苗在肿瘤治疗领域潜力极大。

3.3 原研机构

大部分病毒载体疫苗的原研机构为高校和研究所以,研发后期也会有生物医药企业参与,另有部分产品

由高校或研究所共同研发。高校和研究所在学科前沿性研究和基础研究方面更擅长,同时具有人才和资源的优势,易产生较强的学术影响力,但在市场、商业及应用性研究方面略显不足;企业在产品研发过程中可提供较充足的资金、系统性的商业管理,从而有效推进科研成果转化^[10-11]。产学研合作的创新网络可有效地在合作主体之间共享资源、互补优势及提高创新效率^[12-13]。

3.4 原研机构国别

美国机构研发的病毒载体疫苗数量最多,这是由于美国较早开始重视疫苗的研发与投入,并拥有多家疫苗研发技术较为成熟的企业^[14-15]。中国近几年也加大了对生物医药研发的投入,并取得了一定成果。在新冠肺炎疫情中,中国人民解放军军事医学科学院与康希诺生物联合研发的腺病毒载体疫苗Ad5-nCoV早在2020年4月和9月就分别进入了Ⅱ期和Ⅲ期临床试验,且具有良好的免疫原性及较低的药品不良反应发生率,目前已在多个国家上市^[16-17]。

3.5 预存免疫问题

许多病毒载体疫苗在研发初期假设人体缺乏对载体病毒的免疫,但实际上,预存免疫问题在一定比例患者中存在,且可能影响产品的安全性和有效性。如康希诺生物的疫苗Ⅱ期临床试验结果显示,对5型腺病毒有高水平预存免疫的人数占52%,这部分受试者接种疫苗后产生的免疫反应较弱^[16-18]。预存免疫问题对病毒载体疫苗的研发提出了巨大的挑战,科学家们也提出了许多解决方案:一是增加高预存免疫水平接种者的接种剂量;二是在接种疫苗前对接种者进行血浆置换,从而降低预存免疫水平;三是通过基因修饰载体病毒的衣壳避免载体病毒与预存的中和抗体相结合^[19-20]。因此,生物技术可在一定程度上改善预存免疫问题。

3.6 结语

全球病毒载体疫苗产品研发成果逐渐积累,已有多款用于感染类适应证的产品获批注册上市,用于肿瘤和其他适应证的产品距离上市较远。美国、中国、俄罗斯、英国、丹麦、加拿大等国研发机构在该领域的研发进展较快。

参考文献

- [1] URA T, OKUDA K, SHIMADA M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines[J]. *Vaccines*, 2014, 2(3): 624-641.
- [2] SASSO E, D'ALISE AM, ZAMBRANO N, et al. New viral vectors for infectious diseases and cancer[J]. *Seminars in Immunology*, 2020, 50: 101430.
- [3] 杨会强, 刘兰军, 葛永红. 新发传染病及疫苗新技术[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(21): 2450-2458.
- [4] BEZBARUAH R, BORAH P, KAKOTI BB, et al. Developmental Landscape of Potential Vaccine Candidates Based on Viral

Vector for Prophylaxis of COVID-19[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, 8: 635337.

- [5] 马勇, 胡芸琦, 翟燕翎, 等. 新型冠状病毒疫苗研发策略综述[J]. *华南预防医学*, 2021, 47(8): 1003-1011.
- [6] World Health Organization. The COVID-19 vaccine tracker and landscape [EB/OL]. (2021-12-14). [2021-12-16]. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
- [7] 中国新闻网. 中国首个重组埃博拉病毒疫苗获得新药注册批准[EB/OL]. (2017-10-20) [2021-12-15]. <https://www.chinanews.cn/gn/2017/10-20/8356888.shtml>.
- [8] GUO ZS, LU B, GUO Z, et al. Vaccinia virus-mediated cancer immunotherapy: cancer vaccines and oncolytics[J]. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, 2019, 7(1): 6.
- [9] BLASS E, OTT PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021, 18(4): 215-229.
- [10] 闫娟娟, 胡安霞, 裴中阳. 医药制造业产学研专利合作模式与网络演化研究[J]. *中国药房*, 2021, 32(13): 1549-1556.
- [11] 王江哲, 刘益, 陈晓菲. 产学研合作与高校科研成果转化: 基于知识产权保护视角[J]. *科技管理研究*, 2018, 38(17): 119-126.
- [12] 李培哲, 管利荣, 刘勇. 卫星及应用产业产学研专利合作网络结构特性及演化分析——基于社会网络视角[J]. *情报杂志*, 2018, 37(11): 55-61.
- [13] 魏颖, 陈妍, 袁红梅, 等. 基于中药专利授权率的中国专利主体研究与思考[J]. *中国药业*, 2015, 24(22): 1-4.
- [14] 严舒, 卢岩, 陈娟, 等. 基于政府投入的美国肿瘤疫苗研究态势分析[J]. *中国药业*, 2021, 30(22): 20-24.
- [15] 杜海洲. 国际治疗性肿瘤疫苗的开发与研究进展[J]. *药学进展*, 2018, 42(9): 685-696.
- [16] ZHU FC, GUAN XH, LI YH, 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[J]. *The Lancet*, 2020, 396(10249): 479-488.
- [17] MENDONÇA SA, LORINCZ R, BOUCHER P, et al. Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic[J]. *Npj Vaccines*, 2021, 6(1): 97.
- [18] NIDETZ NF, MCGEE MC, TSE LV, et al. Adeno-associated viral vector-mediated immune responses: Understanding barriers to gene delivery[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 207: 107453.
- [19] MINGOZZI F, ANGUELA XM, PAVANI G, et al. Overcoming Preexisting Humoral Immunity to AAV Using Capsid Decoys[J]. *Science Translational Medicine*, 2013, 5(194): 194ra92.
- [20] TSE LV, MOLLER-TANK S, ASOKAN A. Strategies to circumvent humoral immunity to adeno-associated viral vectors[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2015, 15(6): 845-855.

(收稿日期: 2021-12-25; 修回日期: 2022-03-01)