

全球 mRNA 疫苗产品研发态势分析*

潘黎姿,陈娟,杨潇逸,欧阳昭连[△]

(中国医学科学院医学信息研究所,北京 100020)

摘要:目的 分析全球 mRNA 疫苗产品的研发态势。方法 计算机检索 Cortellis 数据库中全球 mRNA 疫苗产品研发信息,采集时间为自建库起至 2021 年 11 月 17 日;汇总处于不同研发状态的产品,排除已停止研发产品,形成数据集;从研发状态、适应症、原研机构和国别角度分析在研疫苗的研发态势。结果 全球共有 148 个在研或上市的 mRNA 疫苗产品,其中 2 个已上市,6 个处于Ⅲ期临床试验或预注册阶段。以感染类疾病为适应症的产品有 133 个,其中 2 个已上市,分别是德国 BioNTech 公司研发的 BNT162b2 和美国 Moderna 公司研发的 mRNA-1273,适应症均为新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)。苏州艾博生物科技有限公司研发进展相对较快,其 mRNA 疫苗 ARCoV 已启动针对新冠肺炎的Ⅲ期临床试验研究。以肿瘤为适应症的产品有 62 个,目前尚无产品进入Ⅲ期临床试验阶段。全球原研 mRNA 疫苗数量超过 1 个的机构共 15 个,其中美国 5 个,德国 3 个,中国和加拿大各 2 个,英国、比利时、澳大利亚各 1 个;美国 Moderna Therapeutics 公司原研的 mRNA 疫苗产品 28 个,国内斯微(上海)生物科技有限公司和苏州艾博生物科技有限公司在研产品分别有 9 个和 2 个。结论 全球 mRNA 疫苗研发活跃,在研适应症以感染类疾病为主,其次是肿瘤。在新冠肺炎疫情背景下,新冠肺炎 mRNA 疫苗研发进展较快,已成功上市两款 mRNA 疫苗;以肿瘤为适应症的 mRNA 疫苗研发进展相对较慢,未来需在抗原选择、免疫佐剂的选择及改变肿瘤微环境等方面推进研究,以加速产品研发。

关键词:mRNA 疫苗;研发态势;适应症

中图分类号:R95;R979.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)23-0001-05

Worldwide Status of Research and Development of mRNA Vaccine Products

PAN Lizi, CHEN Juan, YANG Xiaoyi, OUYANG Zhaolian

(Institute of Medical Information & Library, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China 100020)

Abstract: Objective To analyze the worldwide status of research and development (R & D) of mRNA vaccine products. **Methods** The worldwide R & D information of mRNA vaccine products in the Cortellis database from the inception to November 17, 2021 was searched by the computer. The products in the different R & D status were summarized and the products that had stopped R & D were excluded to form a data set. The R & D status of vaccines under research was analyzed from the R & D status, indications, institutions researching the products and countries. **Results** There were 148 mRNA vaccine products under research or marketed in the world, two of which had been marketed, and six of which were in the phase Ⅲ clinical trial stage or pre-registration stage. There were 133 products with the indications of infectious diseases, two of which had been marketed, including BNT162b2 researched by the BioNTech company in Germany and mRNA-1273 researched by the Moderna company in the United States, with the indication of corona virus disease 2019 (COVID-19). The R & D progress of Suzhou Aibo Biological Technology Co., Ltd. was relatively rapid, and its mRNA vaccine ARCoV had launched the phase Ⅲ clinical trial research for COVID-19. There were 62 products with the indications of tumors, none of which had been in the phase Ⅲ clinical trial stage presently. There were 15 institutions with more than one original-patented mRNA vaccines in the world, which were in the United States (five institutions), Germany (three institutions), China (two institutions), Canada (two institutions), Britain (one institution), Belgium (one institution) and Australia (one institution). Moderna Therapeutics company in the United States had 28 original-patented mRNA vaccine products, Stemirna Therapeutics Co., Ltd. and Suzhou Aibo Biological Technology Co., Ltd. had nine and two products under research, respectively. **Conclusion** The worldwide R & D status of mRNA vaccines is active, and the indications of the vaccine under research are mainly infectious diseases, followed by tumors. Under the background of COVID-19 epidemic, the R & D of mRNA vaccines for COVID-19 have made rapid progress, and two mRNA vaccines have been successfully marketed. The R & D progress of mRNA vaccines with the tumors as the indications is relatively slow. In the future, we need to promote the research in the antigen selection, immune adjuvant selection and change of tumor microenvironment to accelerate the R & D of products.

Key words: mRNA vaccine; status of research and development; indication

* 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资助项目[2021DLX005];中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目[2021-I2M-1-056]。

第一作者:潘黎姿,女,在读硕士研究生,研究方向为医药科技情报,(电子信箱)tiffany_pan@163.com。

[△]通信作者:欧阳昭连,女,博士,研究员,研究方向为医药科技情报,(电子信箱)zoeouyang@163.com。

mRNA疫苗是将编码一种或多种目标抗原蛋白的mRNA导入到宿主细胞的细胞质中,并在宿主细胞内表达、翻译成足够数量的抗原蛋白,进而传递给宿主细胞的免疫系统,激活免疫系统产生抗体,达到预防或治疗的目的^[1]。相比于传统疫苗及DNA疫苗,mRNA的表达翻译是在宿主细胞的细胞质中,其整合到宿主细胞基因组的风险很低,且可通过生理代谢途径被降解^[2],其生物安全性更高^[3];mRNA疫苗编码所表达的抗原蛋白可同时诱导机体产生体液免疫和细胞免疫,产生效果较好的免疫反应;其制备流程更灵活、简单,同时可在短时间内大量生产,以迅速应对传染病暴发期的需求^[4]。近年来,多个国家在预防传染病及肿瘤领域都加大了mRNA疫苗的研发投入。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情的暴发更是推动了mRNA疫苗的快速发展,为未来mRNA疫苗在其他疾病领域的发展奠定了坚实的基础。在此,检索与汇总全球mRNA疫苗产品的研发信息,分析全球mRNA疫苗的研发态势,总结mRNA疫苗研发所面临的挑战。

1 研究方法

计算机检索Cortellis数据库中全球范围内的mRNA疫苗产品研发信息,汇总处于不同研发状态的产品,排除已停止研发产品,形成数据集。数据采集时间为自建库起至2021年11月17日。分别从以下4个方面分析全球mRNA疫苗的研发态势:1)展示全球处于不同研发状态的mRNA疫苗数量及全球研发进展较快的国家;2)描述在研mRNA疫苗产品的适应证及对应的数量;3)汇总全球mRNA疫苗的主要原研机构;4)分析目前全球研发进展已进入Ⅲ期临床试验、预注册、注册和上市的产品数据。

2 结果与分析

2.1 全球产品数量及研发状态分布

共检索到在研mRNA疫苗148个,其中1个暂停研发。目前,临床前阶段所占产品数量最多(78个),处于Ⅰ期和Ⅱ期临床试验的在研产品数量较多(分别有26个和23个)。详见图1。

疫苗产品顺利经过早期发现、临床前研究和临床研究环节后可进入注册上市流程。目前,全球进展最快的mRNA疫苗产品中,已有5个启动Ⅲ期临床试验,其中美国有3个,中国和德国各有1个;此外,美国还有1个注册/上市的疫苗,德国处于预注册和注册/上市的疫苗各有1个。

2.2 适应证分布

mRNA疫苗在研或上市产品适应证(表1)主要为感染,共133个。其中,排名前5位感染适应证分别为COVID-19感染(53个)、流感病毒感染(14个)、未指明

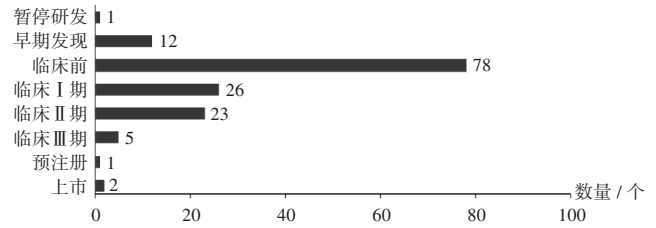


图1 全球148个mRNA疫苗的研发状态及数量分布
(检索日期:2021年11月17日)

Fig. 1 R & D status and quantity distribution of 148 mRNA vaccines in the world (date of search: November 17, 2021)

类型的传染病(13个)、呼吸道合胞病毒感染(6个)和艾滋病毒感染(6个)。第二大适应证为肿瘤(62个),详见表1。其中,在研产品不少于4个的肿瘤适应证为黑色素瘤(7个)、乳腺肿瘤(5个)、胰腺肿瘤(4个)和非小细胞肺癌(4个)。另外,还有3个产品适应证分别为多发性硬化症、移植后淋巴增生性疾病和免疫紊乱。上述适应证开发进展较缓慢,目前还无已进入Ⅲ期临床试验的mRNA疫苗(表2)。

表1 全球在研或上市mRNA疫苗的适应证

in the world		
大类	适应证	在研产品数量(个)
感染(133个)	COVID-19感染	53
	流感病毒感染	14
	传染病(未指明类型)	13
	呼吸道合胞病毒感染	6
	艾滋病毒感染	6
	其他感染	41
肿瘤(62个)	癌症/肿瘤(未指明类型)	7
	乳腺肿瘤	5
	胰腺肿瘤	4
	黑色素瘤	7
	非小细胞肺癌	4
	大肠肿瘤	3
	其他肿瘤	32
其他(3个)	多发性硬化症	1
	移植后淋巴增生性疾病	1
	免疫紊乱	1

2.3 主要原研机构

全球范围内,原研mRNA疫苗数量超过1个的机构共有15个,其中美国5个,德国3个,中国2个,加拿大2个,英国、比利时和澳大利亚各1个。美国Moderna Therapeutics公司原研的mRNA疫苗产品数量最多(28个);美国的AlphaVax公司和比利时的Ziphix Vaccines公司次之,原研疫苗数各10个;中国的斯微生物(StemiRNA)和苏州艾博生物(Anbogen Biosciences)公司分别有9个和2个产品在研。详见图2。

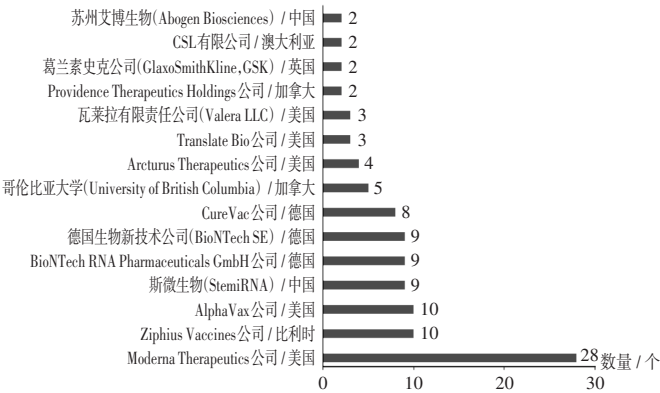


图2 原研mRNA疫苗超过1个的机构(检索日期:2021年11月17日)

Fig. 2 Institutions with more than one original - patented mRNA vaccines (date of search: November 17, 2021)

2.4 各国研发进展

目前,全球范围内仅有3个国家有已启动Ⅲ期临床、预注册、注册或上市的mRNA疫苗产品,分别为德国、美国、中国,且适应证多为感染(表2)。已上市的2个mRNA疫苗均为COVID-19疫苗,分别为2020年上市的德国BioNTech公司研发的BNT162b2和2021年上市

的美国Moderna研发的mRNA-1273;其余已启动Ⅲ期临床试验的疫苗分别由美国Moderna、美国Arcturus Therapeutics公司和中国苏州艾博生物、中国复星医药研发;此外,德国CureVac公司研发的CvnCoV已进入预注册。

3 讨论

3.1 上市时间趋势

2020年至2021年,为了应对COVID-19疫情,降低感染率和死亡率,全球疫苗研发进展迅速。根据世界卫生组织统计,截至2022年3月15日,全球范围内共有149个疫苗进入临床试验阶段,195个疫苗处于临床前阶段;其中,27个mRNA疫苗已进入临床阶段,占有进入临床试验阶段疫苗的18%^[5]。目前,已上市的两款mRNA疫苗均为COVID-19疫苗,已进入Ⅲ期临床试验的疫苗中也多为COVID-19疫苗,可见疫情的蔓延大大加速了mRNA疫苗的研发进展。同时,由于疫苗接种规模较大,为已上市的两款RNA COVID-19疫苗提供大量的真实世界数据,利用真实世界数据可向研发

表2 全球启动Ⅲ期临床试验、预注册、注册或上市的mRNA疫苗

Tab. 2 mRNA vaccines that have been launched the phase III clinical trials, pre - registered, registered or marketed in the world

原研国别	药品名称	原研机构(国别)	在研企业(国别)	适应证	开发地点(时间)及进程
德国 (3个)	BNT162b2	BioNTech(德国)	BioNTech(德国) Pfizer(美国) 复星医药(中国)	COVID-19感染	上市:美国、欧盟、日本、英国、德国、塞尔维亚(2020年);加拿大、以色列、新西兰(2021年) 注册:巴林、墨西哥、沙特阿拉伯(2020年);阿根廷、澳大利亚、中国香港、中国澳门、马来西亚、瑞士、韩国(2021年) 启动Ⅲ期:巴西、土耳其、南非(2020年)
	CvnCoV	CureVac(德国)	CureVac(德国) Bayer(德国)	COVID-19感染	预注册:瑞士(2021年) 启动Ⅲ期:南美(2020年);秘鲁(2021年)
	BNT-162b2s01	BioNTech(德国)	BioNTech(德国)	COVID-19感染	启动Ⅲ期:美国、巴西、德国、阿根廷、土耳其、南非(2020)
美国 (4个)	mRNA-1273	Moderna(美国)	Moderna(美国) Takeda(日本) Green Cross(韩国)	COVID-19感染	上市:美国、欧盟、英国、加拿大(2021年) 注册:以色列(2020年);瑞士、新加坡、卡塔尔、中国台湾、文莱、菲律宾、巴拉圭、泰国、韩国、日本、博茨瓦纳、印度、澳大利亚(2021年)
	mRNA-1273.211	Moderna(美国)	Moderna(美国)	COVID-19感染	启动Ⅲ期:美国(2021年)
	ARCT-154	Arcturus Therapeutics(美国)	Arcturus Therapeutics(美国)	COVID-19感染	启动Ⅲ期:美国(2021年)
	mRNA-1647	Moderna(美国)	Moderna(美国)	巨细胞病毒感染	启动Ⅲ期:美国(2021年)
中国 (1个)	ARCoV	Abogen Biosciences(中国)	Abogen Biosciences(中国) Walvax(中国) 中国军事医学科学院(中国)	COVID-19感染	启动Ⅲ期:中国(2021年)

人员提供反馈,改进研发技术,预计将会有更多针对其他适应证的mRNA疫苗成功上市。

3.2 传染病 mRNA 疫苗开发

目前在研的 mRNA 疫苗以感染为主要适应证,且在疫情的推动下取得了突破性进展,已上市的两款 mRNA 疫苗均为 COVID-19 疫苗,分别由德国 BioNTech 公司研发的 BNT162b2 和由美国 Moderna 公司研发的 mRNA-1273,有效性及安全性均良好。其中,BNT162b2 疫苗的有效性为 95%,不良反应主要为轻中度的注射部位疼痛、疲劳及头痛^[6];而 mRNA-1273 疫苗的有效性为 94.1%,无严重不良反应报告^[7]。上市后的真实世界研究发现,在美国退伍军人中,接种了 BNT162b2 或 mRNA-1273 疫苗的受试者 COVID-19 感染率仅为 5.75‰ 和 4.52‰,有效地保护了易感人群^[8]。

中国在 mRNA 疫苗研发方面也取得了初步进展,由苏州艾博生物、沃森生物和中国军事医学科学院共同研发的 COVID-19 疫苗 ARCoV 已启动Ⅲ期临床试验。动物模型实验结果^[9]及临床试验结果^[10]显示,ARCoV 疫苗可有效刺激病毒中和抗体的产生,包括针对 Omicron 变异株的抗体水平显著升高,且安全性良好。

尽管国际上 mRNA 疫苗的研发已取得一定进展,但仍需对疫苗的有效性和保护作用进行深入研究。一项在卡塔尔人群中展开的研究显示,接种 2 针 BNT162b2 疫苗后针对 Delta 变异株和 Omicron 变异株的有效性分别为 93% 和 70%^[11]。另一项研究显示,受试者血清中针对野生型、Beta 变异株、Delta 变异株和 Omicron 变异株的平均中和抗体滴度在接种 2 针 BNT162b2 疫苗后分别为 16.56, 1.27, 8.00, 1.11;在接种 3 针 BNT162b2 疫苗后分别上升为 891.4, 152.2, 430.5, 107.6^[12]。此外,有关 mRNA-1273 疫苗的研究显示,接种 1 针疫苗后 14 d 疫苗有效性仅为 65.5%;接种 2 针疫苗后 3 个月疫苗有效性增至峰值的 90%,接种 2 针疫苗后第 4 个月疫苗有效性开始下降,至第 7 个月有效性降至 50% 以下^[13]。可见,mRNA 疫苗针对不同病毒变异株的保护效力有较大程度的浮动,且有效性随着时间的推移而降低。目前,许多国家针对疫情采取了接种加强针或序贯接种以加强和维持免疫效果,但仍需对 mRNA 疫苗的保护作用进行研究,为疫苗的大规模接种提供证据支持。

此外,mRNA 疫苗需要低温运输,严格的储藏条件给 mRNA 疫苗的大规模接种带来了巨大挑战,尤其是贫困地区和热带地区^[14]。BNT162b2 和 mRNA-1273 疫苗分别需要在 -80 ~ -60 ℃ (-112 ~ -76 ℉) 和

-15 ~ 25 ℃ (-13 ~ 5 ℉) 条件下储存和运输。为应对这一挑战,辉瑞公司目前将未稀释的冷冻疫苗以传统的储存温度保存,该温度下仅可维持 2 周,同时声称其正在开发特殊的运输集装箱,以便顺利分配疫苗^[15]。目前的研究证明了制备耐热疫苗的可能性^[16]。在未来的研发中,还需重视对耐热疫苗的开发及对 mRNA 疫苗配方的优化。

3.3 肿瘤 mRNA 疫苗开发

已启动Ⅲ期临床试验、预注册、注册或上市的疫苗中无以肿瘤为适应证的疫苗,进展较传染病缓慢。抗原的选择是研发肿瘤疫苗的重点与难点,目前常用的抗原为肿瘤相关抗原(TAA),但 TAA 表达范围有限、非肿瘤特异性表达及具有广泛的变异性等特点,使得以 TAA 为抗原所制备的 mRNA 疫苗出现适用范围受限、易产生免疫逃逸及引发中枢或外周免疫耐受反应等问题^[17]。仅源于肿瘤细胞突变而在正常细胞中不表达的肿瘤特异性抗原又称新抗原,能激发机体产生较强的免疫反应,且不易产生免疫逃逸和耐药性,是突破上述问题的重点^[18]。通过肿瘤组织活检,配合下一代基因测序(NGS),识别并筛选肿瘤组织中具有最高免疫原性的候选抗原,可制备基于肿瘤特异性抗原的 mRNA 疫苗,从而实现个体化疫苗治疗^[19-20]。

要提高疫苗对肿瘤的作用,除了抗原的正确选择外,还要诱导足够水平的 T 淋巴细胞免疫反应,目前的解决方案除了上述对抗原的选择外,还包括通过选择治疗时机、联用免疫佐剂及改变肿瘤微环境等策略来增加抗肿瘤效果^[17]。

在肿瘤的早期阶段使用 mRNA 疫苗,有助于提高疫苗治疗效果。因为当肿瘤已经生长到一定大小或已经转移至其他器官时,免疫系统已与肿瘤细胞有过一定时间的相互作用,此时可能会产生一定的免疫逃避,降低疫苗的作用^[21]。此外,现有研究还发现在疫苗中添加佐剂也可提高 mRNA 疫苗的免疫原性,如诺华公司将 MF59 和阳离子纳米乳剂作为佐剂,将疫苗注射入动物体内后发现疫苗的免疫原性和有效性显著升高^[22]。肿瘤组织形成的免疫抑制微环境也是需要克服的一大难题,免疫检查点抑制剂能改变微环境的细胞组成,减少 T 淋巴细胞耗竭,是提高 mRNA 疫苗有效性的好帮手^[23]。随着疫苗生产平台的技术进步,同时在多方案的配合下,以肿瘤为适应证的 mRNA 疫苗的成功上市指日可待。

3.4 小结

在 COVID-19 疫情的冲击下,mRNA 疫苗以其安全性高、制备灵活及免疫效果好的特点受到各大科研机构及企业的重视,德国和美国已成功上市两款 COVID-19

疫苗,取得了较大进展,中国的科研团队也有产品已进入Ⅲ期临床试验。目前在研的mRNA疫苗多以感染和肿瘤为适应证,但因储存条件、抗原选取、免疫佐剂及肿瘤微环境等方面的困难,已进入Ⅲ期临床试验及之后阶段的产品数量较少,而随着COVID-19疫苗经验的积累及疫苗技术的进步,将会有更多mRNA疫苗成功上市。

参考文献

- [1] 孙程洁,成 殷,王 冲. mRNA疫苗的研究进展及监管概述[J]. 中国药事,2022,36(1):3-9.
- [2] RAO S, SINGH M. Messenger RNA Vaccines are Safe & Effective and do not Modify Host DNA[J]. DHR Proceedings, 2021, 1(S4):13-14.
- [3] TOPOLEJ. Messenger RNA vaccines against SARS-CoV-2[J]. Cell, 2021, 184(6):1401.
- [4] 田 颖,张娜娜,秦成峰,等. mRNA技术应对病毒传染病的研究进展[J]. 微生物学通报,2022,49(7):2849-2861.
- [5] 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]. (2021-12-14) [2022-03-20]. <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19/covid-19-vaccine-tracker-and-landscape>.
- [6] POLACK FP, THOMAS SJ, KITCHIN N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine[J]. New England Journal of Medicine, 2020, 383(27):2603-2615.
- [7] BADEN LR, EL SAHLY HM, ESSINK B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine[J]. New England Journal of Medicine, 2021, 384(5):403-416.
- [8] DICKERMAN BA, GERLOVIN H, MADENCI AL, et al. Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in U. S. Veterans[J]. New England Journal of Medicine, 2022, 386(2):105-115.
- [9] ZHANG NN, ZHANG RR, ZHANG YF, et al. Rapid development of an updated mRNA vaccine against the SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. Cell Research, 2022, 32(4):401-403.
- [10] CHEN GL, LI XF, DAI XH, et al. Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 ARCoV mRNA vaccine in Chinese adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial[J]. The Lancet Microbe, 2022, 3(3):e193-e202.
- [11] COLLIE S, CHAMPION J, MOULTRIE H, et al. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa[J]. New England Journal of Medicine, 2022, 386(5):494-496.
- [12] NEMET I, KLIKER L, LUSTIG Y, et al. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection[J]. New England Journal of Medicine, 2022, 386(5):492-494.
- [13] ABU-RADDAD LJ, CHEMAITELLY H, BERTOLLINI R. Waning mRNA-1273 Vaccine Effectiveness against SARS-CoV-2 Infection in Qatar[J]. New England Journal of Medicine, 2022, 386(11):1091-1093.
- [14] ABDELZAHER HM, GABR AS, SALEH BM, et al. RNA Vaccines against Infectious Diseases: Vital Progress with Room for Improvement[J]. Vaccines, 2021, 9(11):1211.
- [15] FDA Office of Commissioner. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Allows More Flexible Storage, Transportation Conditions for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine[EB/OL]. (2021-02-25) [2022-03-20]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-allows-more-flexible-storage-transportation-conditions-pfizer>.
- [16] ZHANG CL, MARUGGI G, SHAN H, et al. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10:594.
- [17] 邓卓雅,田昱莹,杨鹏辉. mRNA肿瘤疫苗的免疫学机制和临床研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, 49(10):1-20.
- [18] GUO ZS, LU B, GUO Z, et al. Vaccinia virus-mediated cancer immunotherapy: cancer vaccines and oncolytics[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2019, 7(1):1-21.
- [19] GUO YG, LEI KW, TANG L. Neoantigen vaccine delivery for personalized anticancer immunotherapy [J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9:1499.
- [20] 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.
- [21] BRUNI D, ANGELL HK, GALON J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy[J]. Nature Reviews Cancer, 2020, 20(11):662-680.
- [22] PARDI N, HOGAN MJ, PORTER FW, et al. mRNA vaccines - a new era in vaccinology [J]. Nature reviews Drug discovery, 2018, 17(4):261-279.
- [23] WANG YH, ZHANG L, XU ZH, et al. mRNA vaccine with antigen-specific checkpoint blockade induces an enhanced immune response against established melanoma[J]. Molecular Therapy, 2018, 26(2):420-434.

(收稿日期:2022-04-31;修回日期:2022-07-09)

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊

《中国药业》杂志 欢迎投稿! 欢迎订阅!

邮发代号:78-130,各地邮局均可订阅;补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真:(023) 86592565
网上投稿:<http://www.zhongguoyaoye023.com> 或 中国药业在线投稿系统