

· 双清论坛:重大疾病疫苗研究的关键科学问题 ·

## 新冠疫苗的有效性、安全性和广谱性的商榷

王李珏 刘泽众 姜世勃\*

复旦大学基础医学院,上海 100032

**[摘要]** 近期,新型冠状病毒感染引起的肺炎(COVID-19)在全球流行,给全人类的生命安全和经济发展造成了极大威胁。新冠病毒具有超高的传染性和一定的致死率,疫苗无疑是预防和控制传染病最有效的手段,国内外已有176个新冠疫苗正处于不同的研发阶段。本综述基于严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)及其他RNA病毒疫苗研发的经验和教训,在新冠疫苗研发紧迫性的前提下,从有效性、安全性和广谱性的角度来阐述新冠疫苗研发的最新进展和关键性策略,旨在为相关的研发工作提供思路。

**[关键词]** 新型冠状病毒;疫苗;有效性;安全性;广谱性

2019年末,中国武汉爆发了由一种新型冠状病毒(以下简称“2019 新冠病毒”)引发的肺炎,在短短两个月时间就形成了一定规模的流行,并经人口流动的高峰迅速播散,疫情迄今已进入全球大流行的阶段。中国作为抗击疫情的第一前线,与世界卫生组织(WHO)进行了积极的沟通,WHO国际卫生条例紧急委员会宣布此次病情为“国际性公共卫生紧急事件”。因此,WHO在2020年2月11日和12日举办了与全球传染病合作研究会议,将新型冠状病毒引起的传染性疾病正式命名为2019冠状病毒病(Coronavirus Disease 2019,COVID-19)<sup>[1]</sup>。

作为一种新出现的病原体,2019 新冠病毒的正式命名经历了多次波折。中国有三个研究团队从不明原因肺炎患者下呼吸道分离出病毒,经测序确认一种全新的 $\beta$ 属冠状病毒。WHO因此暂时将其命名为2019新型冠状病毒(2019 Novel Coronavirus,2019-nCoV)。国际病毒分类委员会冠状病毒研究小组(ICVT-CSG)认为,新冠病毒不是一个新的病毒种类,而是与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)的基因相似,属于同一个病毒种类,因此,将其命名为严重急性呼吸综合征冠状



**姜世勃** 复旦大学基础医学院病原生物学系教授、博士生导师,复旦大学病原微生物研究所所长。主要从事抗艾滋病病毒(HIV)、人乳头瘤病毒(HPV)和冠状病毒(CoV)药物及疫苗研究。已发表482篇SCI论文和100多篇中文论文,获25项美国专利和18项中国专利,多项产品已上市。在全球Top 10冠状病毒权威科学家中排名第五。2020年在Lancet、Science、Nature及其子刊上发表40多篇科学论文,在研发安全、有效、广谱的抗新冠肺炎的多肽药物及疫苗候选等方面取得了重要的进展。



**王李珏** 复旦大学基础医学院病原生物学专业在读博士生,主要研究方向是广谱抗病毒药物。

病毒2(SARS-CoV-2)<sup>[2]</sup>。而中国的一些病毒学专家呼吁将2019新冠病毒命名为2019人类冠状病毒(2019 Human Coronavirus, HCoV-19)<sup>[3,4]</sup>,与WHO命名的病名COVID-19保持一致。

在过去的20年中,包括SARS-CoV和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)在内的冠状病毒在世界范围内引发了多次公共卫生危机,涉及中国、韩国和中东地区的多个国家,给疫情相关地区的人民

收稿日期:2020-05-15;修回日期:2020-06-03

\* 通信作者,Email:shibojiang@fudan.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(81630090、82041025)的资助。

健康和经济发展造成严重的损害。相比之下,2019 新冠病毒感染者的致死率较低,公开数据显示新型冠状病毒确诊病例的致死率约为 6.9%,低于 SARS-CoV 的 10% 和 MERS-CoV 的 36%<sup>[5,6]</sup>。然而,2019 新冠病毒表现出多样化的传播途径和较强的人际传播能力,主要通过呼吸道飞沫和密切接触的形式快速传播,在相对封闭的环境中长时间暴露于高浓度气溶胶也存在传播的风险,因此,2019 新冠病毒能够在短期内造成大量的轻症患者<sup>[7]</sup>。根据 WHO 最新疫情报告,截止到 2020 年 9 月 3 日,全球的确诊人数已达 25 602 665,分别是 SARS 和 MERS 确诊人数的 3 162 和 10 164 倍。在易感人群基数庞大且难以隔离传染源(特别是无症状感染者)的前提下,疫苗被广泛认为是预防和控制疫情最有效的手段之一。就规模和速度而言,当前全球针对 2019 新冠病毒疫苗(以下简称“新冠疫苗”)研发工作是前所未有的。在研疫苗包括广泛应用的传统类型疫苗,即灭活或减毒疫苗、基因工程重组亚单位疫苗、腺病毒载体疫苗、重组病毒载体疫苗,以及无同类疫苗获批过的新型疫苗,主要包括核糖核酸(RNA)疫苗和脱氧核糖核酸(DNA)疫苗。

由于冠状病毒是近年来新发与再现传染病的常见病原体,且本次疫情的结局尚未可知,而目前并没有任何有效的人感染冠状病毒疫苗进入市场。因此,开发安全、有效和广谱的新冠疫苗来保护易感人群,成为了医疗和公共卫生领域亟待解决的关键问题。本综述将从新冠疫苗紧迫性、有效性、安全性和广谱性的角度来阐述新冠疫苗开发的现状和未来趋势,以期对新型冠状病毒的广泛预防和控制提供思路。

## 1 新冠疫苗研究的紧迫性

流行病学的研究从两方面评估了 2019 新冠病毒对人类的危险:致死率较低但病毒的传播能力超强<sup>[8]</sup>。基本再生数(Basic Reproduction Number,  $R_0$ )被用来描述一个传染病的传播能力。2020 年 4 月 7 日,美国 CDC 发表的大规模病例研究估计新冠肺炎  $R_0$  达 5.7,即新冠病毒的传播能力远高于 SARS-CoV( $R_0: 0.85 \sim 3$ )。换言之,完全控制 COVID-19 所需的疫苗和群体免疫的综合效果的阈值可能高达 82%。如果没有有效的疫苗,病毒将可能在社区内建立持续的人-人传播并感染大部分人,造成社会发展长期受影响,进而引发各种次生危害。简而言之,全球迫切需要一种有效且安全的疫

苗,这将在全球疫情控制中起到决定性的作用。

新冠疫苗研发迫在眉睫,国际上有 96 个企业或者机构牵头进行新型冠状病毒疫苗的研发。根据 WHO 于 2020 年 8 月 27 日公布的候选疫苗草案,全球共有 143 款疫苗在临床前实验阶段,33 款疫苗进入临床试验,其中 8 款疫苗已经进入临床 III 期试验,包括中国的一个腺病毒载体疫苗—Ad5-nCoV(中国军事科学院军事医学研究院和康希诺生物联合研发)和三个灭活疫苗(国药集团北京生物制品研究所、国药集团武汉生物制品研究所联合中科院武汉病毒研究所和北京科兴中维生物制品有限公司);美国莫德纳(Moderna)公司与国家过敏症和传染病研究所(NIAID)合作研发的 RNA 疫苗—mRNA-1273;英国牛津大学研发的非人灵长类腺病毒载体疫苗—ChAdOx1;德国 BioNTech 公司研发的 RNA 疫苗—BNT162;俄国莫斯科加马利亚流行病学和微生物学研究所研发的腺病毒载体疫苗(rAd26-S+rAd5-S)。

## 2 新冠疫苗的有效性

2019 新冠病毒与 SARS-CoV、MERS-CoV 同属  $\beta$  冠状病毒。其表面包含 4 个结构蛋白,分别是刺突蛋白(S)、包膜蛋白(E)、膜蛋白(M)和核衣壳蛋白(N)。其中,S 蛋白通过其 S1 亚单位上的受体结合域(RBD)与血管紧张素转换酶 2(ACE2)结合介导膜融合,在病毒感染细胞的过程中起到关键性作用(图 1)。S 蛋白在受体识别与膜融合过程中发挥着重要作用,因此是诱导机体产生免疫保护应答最为重要的抗原。

以往的研究发现,RBD 含有 S 蛋白中主要的中和抗原决定簇,比 S 蛋白和 S1 亚单位能诱导出更高效价的中和抗体和更低水平的非中和抗体。从感染病人血清中分离出来的中和抗体绝大部分是靶向 RBD 的。所以,SARS-CoV 与 MERS-CoV 的 RBD 亚单位疫苗可在动物体内产生强效并长久中和抗体反应,并保护动物免受病毒的感染<sup>[9-11]</sup>。目前关于新冠病毒的 RBD 疫苗已有初步的报道,将新冠病毒的 RBD 蛋白免疫大鼠、小鼠以及马后,这些动物的血清中都产生了强效的中和抗体<sup>[12]</sup>,这证明了基于 RBD 的新冠疫苗的体内有效性。

含有 RBD 的全长 S 蛋白、S1 亚单位疫苗也可在免疫动物体内诱导出较强的免疫应答。例如,编码全长 SARS-CoV 的 S 蛋白基因的 DNA 疫苗在小鼠体内可有效刺激细胞和体液免疫应答<sup>[13]</sup>。编码

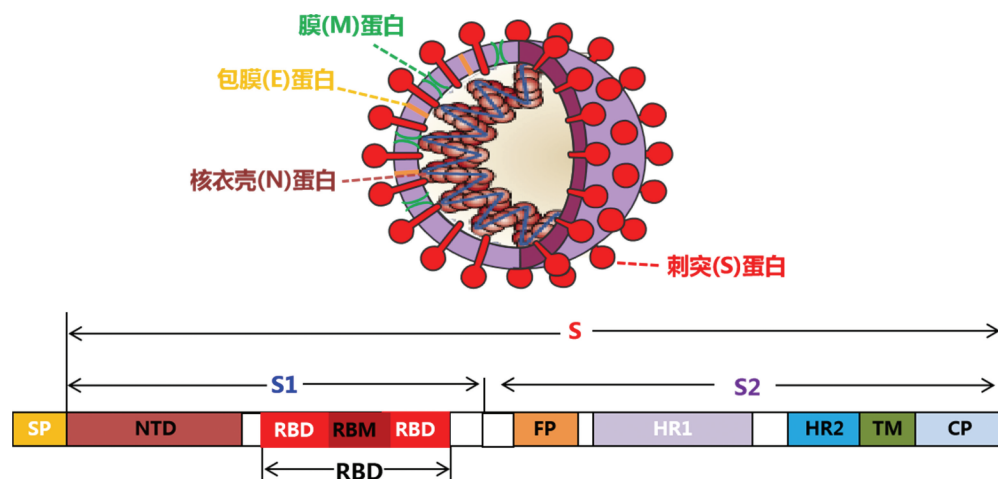


图1 新冠病毒模型及其表面刺突(S)蛋白的功能区 SP:信号肽;NTD:N端结构域;  
RBD:受体结合域;RBM:受体结合基序;FP:融合多肽;HR1:七肽重复序列1;  
HR2:七肽重复序列2;TM:跨膜结构域;CP:胞质结构域。

SARS-CoV的S蛋白基因的VSV假病毒载体疫苗可激活小鼠或猴子的免疫应答,使得呼吸道和肺部中病毒载量显著降低<sup>[14]</sup>。而基于S蛋白的亚单位疫苗也可以有效刺激机体中和抗体的产生,并保护小鼠免受病毒的感染<sup>[15]</sup>。而目前我国处在临床实验中的腺病毒载体疫苗正是采用编码全长S蛋白的基因来免疫人体的。

灭活疫苗能和免疫佐剂联合使用,能在免疫动物体内引起较强的体液免疫反应,且具有生产工艺成熟、质量标准可控等优点,通常是我国研发抗新发传染病疫苗首选的疫苗类型。SARS灭活病毒疫苗已于2004年通过I期临床试验,初步证明疫苗的有效性。从灭活疫苗免疫后的动物和SARS-CoV感染患者血清中分离出的中和抗体,可特异性阻断S蛋白与受体的结合,从而防止病毒入侵宿主细胞。减毒活疫苗由于病毒颗粒和复制能力的完整性,能够在诱导体液免疫应答的同时,激活细胞免疫反应。有研究显示E蛋白缺失的SARS-CoV被证明能够在小鼠体内诱导较强的体液和细胞免疫反应,而利用E蛋白缺失或突变NSP16蛋白制备的减毒活疫苗,能在攻毒后完全保护免疫动物免受SARS-CoV感染<sup>[16]</sup>。

最近,北京科兴生物开发的灭活新冠疫苗—PiCoVacc已完成了免疫动物体内的有效性检测。PiCoVacc可以在免疫小鼠、大鼠和恒河猴体内诱导出高效价的新冠病毒特异性中和抗体,进而保护动物免受新冠病毒的感染<sup>[17]</sup>。牛津大学团队的腺病毒疫苗—ChAdOx1可在小鼠中诱导较强的特异性体液和细胞免疫应答,单次接种后在恒河猴体内可

诱导高水平的中和抗体和干扰素的分泌,能够保护免疫动物免受新冠病毒的攻击<sup>[18]</sup>。

### 3 新冠疫苗的安全性

过去50年中,有44种导致新发传染病的病原体被发现,然而其中只有6个病原体的疫苗成功开发上市,其主要难题之一是很难找到有效且安全的疫苗。有很多候选疫苗可在免疫动物体内诱导抗体依赖的感染增强效应(ADE)或其他有害免疫反应,如Th2偏向的免疫学反应。如果候选疫苗诱导产生大量针对病毒的非中和抗体,其与病毒结合之后,可通过其Fc段结合细胞表面的Fc受体,进而感染不表达病毒特异性受体的巨噬细胞等免疫细胞,出现疫苗接种后病毒感染加重的现象。ADE效应是研发登革热病毒(DENV)疫苗的最大障碍,因为不同血清型的登革热病毒疫苗诱发的抗体不能交叉保护,反而能产生显著的ADE效应<sup>[19]</sup>。

SARS-CoV和MERS-CoV的疫苗研发过程中,也观察到了不同程度的ADE效应或有害免疫反应。2004年,加拿大P4实验室的一项研究表明,雪貂接种SARS-CoV改良痘苗病毒载体疫苗能产生高效价的中和抗体,然而攻毒后出现了疫苗相关的肝脏损伤<sup>[20]</sup>。2012年,Tseng等人证明使用化学灭活的SARS疫苗免疫的小鼠在攻毒后显示出明显的Th2型偏向的免疫学病理损伤,出现严重的肺部嗜酸性粒细胞浸润,类似冠状病毒感染后间质性肺炎的影像特征<sup>[21]</sup>。2014年,Wang等人利用HL-CZ人前单核细胞系验证了针对S蛋白的单克隆抗体可以介导ADE效应,加重了SARS-CoV的感染<sup>[22]</sup>。2016

年, Liu 及其同事发现 S 蛋白 S597-603 区诱导的抗体在体外和猕猴体内可导致 ADE 效应<sup>[23]</sup>。同年, Agrawal AS 等人使用灭活 MERS-CoV 疫苗免疫小鼠, 攻毒后在小鼠肺部也观察到 Th2 偏向的免疫学病理损伤和嗜酸性粒细胞浸润<sup>[24]</sup>。由于新冠病毒与 SARS-CoV 同源度较高, 且结合相同受体 ACE2, 新冠疫苗设计时的安全问题受到高度关注。武汉地区早期感染者的临床特征结果显示, Th2 偏向细胞因子(白细胞介素 4、6、10 和 13)水平明显上调<sup>[25]</sup>。最近, 深圳第三人民医院和武汉大学人民医院的科研团队发表文章称危重患者血浆中新冠病毒特异性抗体水平显著高于康复患者<sup>[26, 27]</sup>, 暗示了新冠病毒感染可能会导致具有 ADE 效应的非中和抗体的大量产生<sup>[28]</sup>。WHO 在 COVID-19 全球研究路线图中指出, 患者血浆中可能含有 ADE 效应的抗体, 这对疫苗的安全性是一个严峻的考验。根据目前公布的信息, 我国临床试验中的 5 款候选疫苗均已完成在动物模型中的有效性和安全性的评估。北京科兴的新冠病毒灭活疫苗和牛津大学的 ChAdOx1 疫苗都通过恒河猴模型验证安全有效, 没有观察到明显的 ADE 效应, 也未观察到 Th2 偏向的免疫损伤<sup>[17, 18]</sup>, 这说明灭活新冠病毒疫苗免疫动物所产生的免疫反应可能不同于活的新冠病毒感染人体所产生的免疫反应。

#### 4 新冠疫苗的广谱性

新冠病毒是单股正链 RNA 病毒, 基因组全长约 30 kb, 是目前已知的 RNA 病毒中核酸链最长的病毒, 容易随着病毒的传播而发生变异<sup>[29]</sup>。当 2019 新冠病毒发生 RNA 重组时, 关键氨基酸的突变可能改变病毒表面蛋白抗原的特征, 从而形成病毒突变株, 多项研究证明新冠病毒基因组已经发生多处突变。浙江大学的研究显示在新冠病毒基因组中的突变可能具有影响病毒致病性的潜力<sup>[30]</sup>。最近有研究表明, 有 9 个新冠病毒株的 RBD 区域出现了突变, 值得注意的是其中四个突变(N354D、D364Y、V367F 和 W436R)可以显著增强 RBD 与 ACE2 的亲合性<sup>[31]</sup>。由于 RBD 包含重要的中和表位抗体, 这些在 RBD 上的突变可能会使目前在研的疫苗失效。所以, 应当使用不同的疫苗研发平台, 开发针对不同突变型的新冠病毒疫苗或针对 B 亚属的  $\beta$  属冠状病毒(包括 SARS-CoV、新冠病毒以及来自蝙蝠的 SARS 相关冠状病毒)的小广谱疫苗, 这样的疫苗不但能预防新冠病毒感染, 也能预防未来再现的

SARS-CoV 感染或新发的 SARS 相关冠状病毒的感染。

#### 5 总结及展望

新冠肺炎(COVID-19)疫情现仍然异常严峻, 目前尚缺乏可用的疫苗。COVID-19 对人类的生命安全和社会发展造成了极大的阻碍, 也给中国人民的生活带来了巨大的影响。自 2003 年 SARS 疫情在我国肆虐之后, 这是我们遇到传染性最强、防控难度最大、影响范围最广的传染性疾病。全世界有很多企业和研究机构都在全力投入疫苗研发工作, 我国更是以五条技术路线全面铺开, 力争早日获得高效、安全的新冠疫苗来控制新冠疫情的蔓延。

疫情当前, 开发一种安全有效的新冠疫苗是当务之急。2003 年起, 多样化的疫苗平台曾被用于制备 SARS 和 MERS 候选疫苗, 包括灭活病毒疫苗、减毒活疫苗、DNA 疫苗、亚单位疫苗和载体疫苗, 灭活疫苗和减毒疫苗在多种动物模型被验证有一定的保护效果。其中, SARS 灭活病毒疫苗更是通过了 I 期临床试验, 初步证明疫苗的安全有效。根据过去 17 年从事 SARS 和 MERS 候选疫苗研究的经验, 我们认为 RBD 是研发安全有效的抗冠状病毒疫苗最为重要的靶点。与基于 S1 亚单位、全长 S 蛋白及灭活和减毒疫苗相比, 基于 RBD 的疫苗能在免疫动物体内诱导更高水平的中和抗体和 T 细胞免疫反应, 和更低水平的非中和抗体或有害免疫反应<sup>[9-11]</sup>。其缺点是易突变, 不易诱导广谱的免疫反应。但我们可以通过优化其氨基酸序列, 提高其中和抗体免疫原性和广谱性。或将来自于不同亚属  $\beta$  属冠状病毒的 RBD 进行串联或并联构成多特异性抗  $\beta$  属冠状病毒的广谱疫苗。同时, 我们将联用新型免疫佐剂(如 STING 激动剂)<sup>[32]</sup>, 提高新冠疫苗的免疫原性和广谱性。

目前, 在研疫苗中的灭活疫苗和重组病毒载体疫苗被证明在小鼠和非灵长类动物模型中具有良好的保护效果。尽管 2019 冠状病毒感染的恒河猴引起 COVID-19 样的症状能够支持疫苗的研究, 但 2019 冠状病毒感染的恒河猴模型还不完善, 而非灵长类动物的实验操作困难和成本高昂也限制了大规模的验证实验。同时, 新冠疫苗的研发必须高度关注安全性评价问题。目前, 我国研发的灭活疫苗和载体疫苗已经通过完善的动物模型验证, 进入 I/II/III 期临床试验。虽然在之前的 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的研究中发现, 有些抗体或血清可以在

体外增强病毒的感染,但北京科兴的灭活疫苗和牛津大学的 ChAdOx1 疫苗在非灵长类动物模型中尚未观察到 ADE 等有害免疫反应。目前临床上确定有 ADE 的病毒只有登革热病毒、呼吸道合胞病毒和麻疹病毒。有很多病毒虽然在体外细胞水平上甚至在动物水平上观察到 ADE 现象,但在人体内并没有这种现象,因此体外实验和动物实验的 ADE 结果可能与临床上的结果不一致。ADE 的发生主要是由于中和抗体水平较低,非中和抗体水平较高,以及一些异型病原之间的交叉非中和免疫反应。因此,选择合适的表位加上合适的佐剂去刺激机体的细胞和体液免疫平衡应答是解决 ADE 的关键。最近有报道提出了和以往不太相同的观点,认为淋巴细胞过度活化并导致疾病增强的主要原因并不是 Th2 而是 Th17 介导的。Th17 可以促进分泌 IL6 和 IL17 增强免疫病理损伤。相反,促进 TH2 的免疫应答可以降低这种疾病增强作用。因此选择合适的佐剂去避免 Th17 免疫应答可能是解决疾病增强作用的关键<sup>[33]</sup>。

一个好的疫苗在具备安全性和有效性的前提下,还需兼顾广谱的特性,以应对 2019 冠状病毒在传播过程中发生重大变异<sup>[34]</sup>。开发新冠疫苗是一场与时间赛跑的研究,冠状病毒易突变的特性决定了新冠病毒疫苗的研发工作面临多重挑战。然而,只有部署一种安全、有效和广谱的疫苗,我们才能真正打赢这场针对冠状病毒的防疫战争。因此,新冠疫苗的研究还有很多工作亟待完成。

### 参 考 文 献

- [1] Coronavirus disease (COVID-19) outbreak [EB/OL]. [2020/04/12]. <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19>.
- [2] Alexander E, Susan C, Ralph B. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 2020, 5(4): 536—544.
- [3] Jiang S, Shi Z, Shu Y, et al. A distinct name is needed for the new coronavirus. *Lancet*, 2020, 395(10228): 949.
- [4] 张冬梅,姜世勃,石正丽,等.关于新型冠状病毒命名的思考与建议. *中国科技术语*, 2020, 22(02): 5—10.
- [5] Gostin LO, Lucey D. Middle east respiratory syndrome: A global health challenge. *JAMA*, 2015, 314(8): 771—772.
- [6] Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*, 2003, 362(9393): 1353—1358.
- [7] Guan WJ, Zhong NS. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. Reply. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(19): 1861—1862.
- [8] Hui DS, Azhar EI, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, 91: 264—266.
- [9] He Y, Zhou Y, Siddiqui P, et al. Inactivated SARS-CoV vaccine elicits high titers of spike protein-specific antibodies that block receptor binding and virus entry. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004, 325(2): 445—452.
- [10] Du L, He Y, Zhou Y, et al. The spike protein of SARS-CoV—A target for vaccine and therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*, 2009, 7(3): 226—236.
- [11] Du L, Tai W, Zhou Y, et al. Vaccines for the prevention against the threat of MERS-CoV. *Expert Review of Vaccines*, 2016, 15(9): 1123—1134.
- [12] Quinlan BD, Mou H, Zhang L, et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits a potent neutralizing response without antibody-dependent enhancement. *bioRxiv*, 2020; 2020—2024.
- [13] Yang ZY, Kong WP, Huang Y, et al. A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. *Nature*, 2004, 428(6982): 561—564.
- [14] Fukushi S, Mizutani T, Saijo M, et al. Vesicular stomatitis virus pseudotyped with severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *The Journal of General Virology*, 2005, 86(Pt 8): 2269—2274.
- [15] Li J, Ulitzky L, Silberstein E, et al. Immunogenicity and protection efficacy of monomeric and trimeric recombinant SARS coronavirus spike protein subunit vaccine candidates. *Viral Immunology*, 2013, 26(2): 126—132.
- [16] Regla-Nava JA, Nieto-Torres JL, Jimenez-Guardeno JM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronaviruses with mutations in the E protein are attenuated and promising vaccine candidates. *Journal of Virology*, 2015, 89(7): 3870—3887.
- [17] Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, 2020, 369(6499): 77—81.
- [18] van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *bioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.05.13.093195.
- [19] Wang TT, Sewatanon J, Memoli MJ, et al. IgG antibodies to dengue enhanced for FcγRIIIa binding determine disease severity. *Science*, 2017, 355(6323): 395—398.
- [20] Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *Journal of Virology*, 2004, 78(22): 12672—12676.

- [21] Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35421.
- [22] Wang SF, Tseng SP, Yen CH, et al. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 451(2): 208–214.
- [23] Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, et al. Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates. *ACS Infectious Diseases*, 2016, 2(5): 361–376.
- [24] Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 2016, 12(9): 2351–2356.
- [25] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507–513.
- [26] Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, doi: 10.1093/cid/cia344.
- [27] Zhang B, Zhou X, Zhu C, et al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2020, doi: 10.3389/fmolb.2020.00157.
- [28] Cao X. COVID-19: Immunopathology and its implications for therapy. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(5): 269–270.
- [29] Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 2016, 24(6): 490–502.
- [30] Yao H, Lu X, Chen Q, et al. Patient-derived mutations impact pathogenicity of SARS-CoV-2. *medRxiv*, 2020, 2020–2024.
- [31] Ou J, Zhou Z, Dai R, et al. Emergence of RBD mutations in circulating SARS-CoV-2 strains enhancing the structural stability and human ACE2 receptor affinity of the spike protein. *bioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.03.15.991844.
- [32] Wang J, Li P, Yu Y, et al. Pulmonary surfactant-biomimetic nanoparticles potentiate heterosubtypic influenza immunity. *Science*, 2020, 367(6480): eaau0810.
- [33] Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(6): 347–348.
- [34] Su S, Du LY, Jiang SB. Learning from the past: development of safe and effective COVID-19 vaccines. *Nature Reviews Microbiology*. 2020, doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00462-y>.

## The Efficacy, Safety and Broad-Spectrum of the COVID-19 Vaccine under Development

Wang Lijue    Liu Zezhong    Jiang Shibo\*

*School of Basic Medical Science, Fudan University, Shanghai 100032*

**Abstract** Recently, the pandemic of coronavirus disease (COVID-19) has posed a serious threat to the global public health and economic development, calling for development of effective and safe COVID-19 vaccines. Currently, about 176 COVID-19 vaccines worldwide are under development at different stages. Based on the experience and lessons learned from the development of vaccines against severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and other RNA viruses, this review presents the latest advances and key strategies for the development of COVID-19 vaccines from the perspective of efficacy, safety, and broad spectrum, with the aim of providing different options to promote the research and development of COVID-19 vaccines.

**Keywords** 2019-nCoV; vaccine; efficacy; safety; broad-spectrum

(责任编辑 张强)

\* Corresponding Author, Email: shibojiang@fudan.edu.cn