

2022 年全球新冠肺炎疫苗和药物研究热点回眸

刘丽丽, 黄瑶庆, 高月红, 陆彩女, 王春丽, 毛艳艳

中国科学院上海药物研究所信息中心, 上海 201203

摘要 新冠肺炎疫情给人类生活带来极大影响。疫情发生后, 全球科研机构 and 制药公司迅速应对, 加紧研发疫苗和抗病毒药物。2022 年, 多个 mRNA 创新性疫苗、抗病毒中和抗体、小分子抗病毒药物等相继问世。然而, 随着多种新冠病毒变异株的相继出现, 新冠肺炎疫苗、中和抗体以及小分子药物的有效性大幅降低, 不断对新冠肺炎疫苗和药物的开发提出新的挑战。结合文献和商业数据库信息, 对当前新冠肺炎疫苗和药物的研发进展进行综述。截至 2022 年 11 月, 全球已批准或 EUA 疫苗和药物各 30 余款, 多款疫苗和药物处于临床试验中, 中国在新冠疫苗和抗新冠药物研发方面走在世界前列。

关键词 新冠肺炎; 病毒变异株; 疫苗; 中和抗体; 小分子抗病毒药

1 新冠肺炎及病毒生物学概述

1.1 疾病流行情况

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 给人类健康和社会经济带来严重威胁。截至 2022 年 11 月 22 日, 全球累计确诊病例超 6.28 亿人, 累计病亡病例超 659 万人^[1]。疫情发生后, 科研机构和制药公司迅速行动, 积极开发 COVID-19 疫苗和治疗药物。

1.2 新冠病毒结构及生命周期

引发的严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 是一种有包膜结构的单股正链 RNA 病毒, 结构主要包括 4 种蛋白: 刺突蛋白 (spike protein, S)、膜蛋白 (membrane protein, M)、包膜蛋白 (envelope protein, E) 以及与病毒 RNA 结合的核衣壳蛋白 (nucleocapsid, N) (图 1)^[2-4]。其中, S 蛋白是唯一修饰病毒表面的蛋白质, 是自然感染和疫苗设

收稿日期: 2022-12-17; 修回日期: 2022-12-30

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”软科学研究项目 (22692190900)

作者简介: 刘丽丽, 副研究员, 研究方向为药物情报分析, 电子信箱: llliu@simm.ac.cn

引用格式: 刘丽丽, 黄瑶庆, 高月红, 等. 2022 年全球新冠肺炎疫苗和药物研究热点回眸[J]. 科技导报, 2023, 41(1): 136-145; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2023.01.009

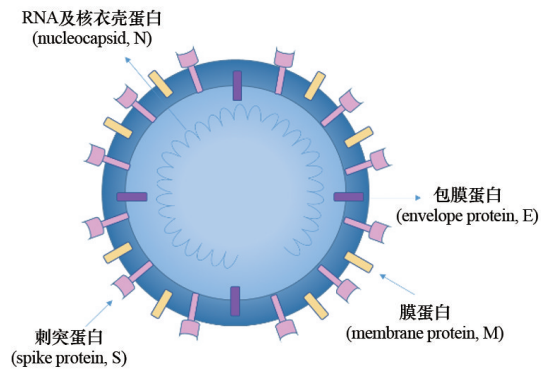


图1 新冠病毒结构示意图

计的主要抗原靶标^[5]。

SARS-CoV-2 进入宿主的整个生命周期动作包括病毒进入、复制和转录、组装和释放,期间有多个关键蛋白参与^[4,6-9]。药物可通过作用于病毒生命周期各关键蛋白发挥作用,包括跨膜丝氨酸蛋白酶 2(transmembrane protease serine 2, TMPRSS2)、血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)、多聚蛋白前体(pp1a 和 pp1ab)、RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)等。

1.3 新冠病毒变异情况

新冠病毒持续进化和变异,自 2020 年 1 月开始,SARS-CoV-2 从原始毒株不断演化分支出多个变异毒株种类,先后出现 Alpha、Beta、Gamma、Delta 及 Omicron(B.1.1.529)变异株,表现为传播能力、临床致病性等方面的变化^[10-11]。截至 2022 年 11 月,Omicron 是全球范围内的主流新冠病毒株,该变异株具有大量的突变,传播速度快,且不断出现新的亚型,主要包括 BA.1、BA.2、BA.3、BA.4 和 BA.5 亚型及其后代谱系。SARS-CoV-2 的变异引发的生物学特征改变对疫苗和药物的有效性均会产生影响。

2 新冠肺炎疫苗研发

全球范围内的新冠疫苗研发主要沿着灭活疫苗、基因工程重组蛋白疫苗、腺病毒载体疫苗、减毒流感病毒载体疫苗、核酸疫苗等技术路线推进^[12-13]。当前,全球已有 30 余款疫苗获批上市或紧

急使用授权(emergency-use-administration, EUA),超过 160 个新冠疫苗项目在临床上推进,还有相当数量的新冠疫苗处于临床前研究。

2.1 已批准新冠疫苗

截至 2022 年 11 月底,全球获批或 EUA 新冠疫苗有 33 款(表 1)。国外批准使用的新冠疫苗以腺病毒载体疫苗、重组蛋白疫苗、mRNA 疫苗为主。其中,强生公司的 Ad26.CO2.S、阿斯利康公司的 AZD-1222、来自俄罗斯的“人造卫星五号”(Sputnik V)均为腺病毒载体疫苗,它们在临床试验中显示对预防危重 COVID-19 疗效比较显著^[14-16]。重组蛋白疫苗有 Novavax 公司的 Nuvaxovid、Biological E 公司的 Corbevax 以及 SK 生物公司的 GBP510 等^[17-19]。mRNA 疫苗以 BNT162b、mRNA-1273 为代表,展现出较好的保护效果^[20-21]。

中国企业研发的疫苗有 8 款获批或 EUA,其中灭活疫苗包括国药中生(武汉)的众康可维、国药中生(北京)的众爱可维、科兴生物的克尔来福、康泰生物的可维克以及中国医学科学院医学生物学研究所的科维福;重组蛋白疫苗包括智飞生物的智克威得和国药中生的重组新冠病毒疫苗;腺病毒疫苗为康希诺生物的克威莎,这些疫苗的有效性都在临床试验中得到了验证^[22-25]。

当新冠病毒发生变异后,疫苗的保护率及中和活性均会有不同程度的降低。研究表明,目前全球使用较为广泛的几款疫苗对预防 Omicron 毒株的有效性均明显下降^[26-27]。针对病毒不断变异的情况,之前批准的 2 款效果显著的 mRNA 疫苗 BNT162b2 和 mRNA-1273 均成功更新原始株/Omicron 二价疫苗,二价疫苗对原始野生株和 Omicron 各变异株等都产生了强烈的中和抗体反应^[28]。

2.2 新冠疫苗在研情况

随着病毒的不断变异,开发针对新冠变异毒株的疫苗成为主要趋势。截至 2022 年 11 月,全球管线中有 6 款处于上市申请阶段的疫苗,处于临床 I、II、III 期的新冠疫苗分别有 53、64、43 款,另有超过 200 个处于临床前研究阶段(图 2)^[29]。从技术上来看,mRNA 创新疫苗得到快速发展。

表1 全球已批准使用的新冠疫苗

药品名	公司	首批或EUA 时间	上市国家/地区
Ad26.COV2.S	强生	2020年7月	美国
Sputnik V(人造卫星五号)	加马列亚流行病与微生物学研究所	2020年8月	俄罗斯、阿根廷
众爱可维	国药中生(北京)	2020年12月	中国、阿联酋等
BNT162b2	BioNTech、辉瑞、复星医药	2020年12月	美国、英国、加拿大
mRNA-1273	Moderna	2020年12月	美国、德国、加拿大
AZD-1222	阿斯利康	2020年12月	英国
Covaxin	巴拉特生物	2021年1月	巴西、印度等
众康可维	国药中生(武汉)	2021年2月	中国等
CoviVac	丘马科夫脊髓灰质炎及病毒性脑炎研究所	2021年2月	俄罗斯
克尔来福	科兴生物	2021年2月	中国、巴西等
Peptide vaccine	俄罗斯国家病毒学和生物技术研究中心	2021年2月	俄罗斯
克威莎	康希诺	2021年2月	中国、巴基斯坦等
Jcovden	Janssen	2021年2月	美国
智克威得	智飞生物	2021年3月	中国
可维克	康泰生物	2021年5月	中国
Sputnik Light	加马列亚流行病与微生物学研究所	2021年5月	俄罗斯、委内瑞拉等
科维福	中国医学科学院医学生物学研究所	2021年6月	中国
COVIran Barekat	Shifa Pharmed	2021年6月	伊朗
Zycov-D	Zydus-Cadila	2021年8月	印度
Mvc-Cov1901	基亚生物科技	2021年8月	中国台湾
重组新冠病毒疫苗	国药集团中国生物研究院	2021年8月	阿联酋
CORBEVAX	Biological E	2021年12月	印度
NVX-CoV2373	Novavax	2021年12月	欧洲
Sputnik M	加马列亚流行病与微生物学研究所	2021年12月	俄罗斯
MT-2766	Medicago	2022年2月	加拿大
VLA2001	Valneva SE	2022年3月	巴林等
GBP510	SK生物	2022年6月	韩国
GEMCOVAC-19	Gennova Biopharmaceuticals	2022年6月	印度
BNT162b2 原始株/Omicron BA.4/BA.5 二价	BioNTech、辉瑞、复星医药	2022年8月	美国
mRNA-1273.214	Moderna	2022年8月	英国
mRNA-1273.222	Moderna	2022年8月	美国
BNT162b2 原始株/Omicron BA.1 二价	BioNTech、辉瑞、复星医药	2022年9月	美国
BBV154	Bharat Biotech	2022年9月	印度

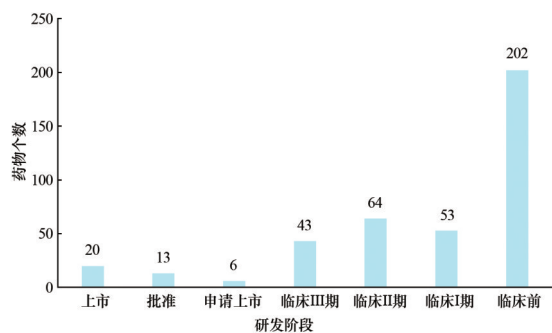


图2 全球新冠疫苗研发管线

mRNA疫苗是本次疫情中研究最为广泛的技术。在后疫情时代, mRNA平台技术迅速发展, 更加有效的mRNA疫苗在持续开发中。据报道, 目前全球大约有90家mRNA疫苗的领先机构^[30], 除已获批的7种mRNA新冠疫苗, 另有3款处于上市申请阶段, 尚有约90种mRNA候选疫苗处于研发管线中, 其中, 约40%已进入临床试验阶段。国外方面, Moderna公司利用mRNA和脂质纳米颗粒平台开展多个mRNA携带多变种多个基因突变的新冠增强

疫苗候选项目,包括:mRNA-1273.211、mRNA-1273.213、mRNA-1273.529、mRNA-1273.617等,均已经进入临床III期^[31];辉瑞-BioNTech公司联合开发的mRNA新冠增强疫苗BNT-162b2s01、BNT-162b2 Omicron BA.1等也已进入临床III期^[32]。国内研发机构的mRNA疫苗开发起步较晚,但发展较为迅速,也有多个项目进入临床,如艾博生物联合军事科学院军事医学研究院、沃森生物共同研制的ARCoV是国内首个获批开展临床试验的mRNA疫苗,已进入临床III期阶段^[33];斯微生物的新冠mRNA疫苗SW-0123也已在国内开展III期临床试验^[34]。另有石药集团、康诺希生物等多家国内药企的mRNA疫苗处于临床研究阶段。

mRNA疫苗尽管技术壁垒较高,但未来发展空间较大^[35-36]。此外,也有研究认为,开发能够预防包括SARS-CoV-2在内的所有乙型冠状病毒甚至所有冠状病毒的通用疫苗是当务之急^[37-38]。

3 新冠药物研发

基于对SARS-CoV-2的结构和传染机制的了解,科研人员开发的抗新冠病毒药物作用于病毒的靶标主要包括S蛋白、3C胰凝乳蛋白酶样蛋白酶(3C chymotrypsin like protease, 3CLpro;也称为主蛋白酶,Mpro)、木瓜蛋白酶样半胱氨酸蛋白酶(papain-like protease, PLpro)、RdRp、TMPRS2等,以酶抑制剂和中和抗体药物为主要开发方向^[39]。此外,也有一些针对宿主内靶标的药物以及免疫调节剂获批使用^[40]。截至2022年11月底,全球范围批准使用的抗COVID-19药物已超过30个(表2)。

在全球在研抗COVID-19候选药物中,已有超过400个处于临床试验中,其中上市申请有6个,临床III期有121个,临床II期有220个,临床I期有94个,另有临床前370个(图3)^[29]。

表2 全球已批准使用抗新冠药物

药品名	研发公司	首批或EUA时间	作用机制	技术类型
莲花清瘟	以岭药业	2020年4月	—	中药
Remdesivir	吉利德等	2020年5月	RNA聚合酶调节剂等	小分子药物
Favipiravir	富山化学工业株式会社等	2020年6月	RNA聚合酶抑制剂	小分子药物
Itolizumab	Biocon、Equillium等	2020年7月	T细胞分化抗原CD6抑制剂	单克隆抗体
Levilimab	Biocad	2020年9月	IL-6受体拮抗剂	单克隆抗体
Dexamethasone	AcuCort AB	2020年10月	—	小分子药物
Bamlanivimab	礼来	2020年11月	ACE2抑制剂、S蛋白调节剂	中和抗体
Casirivimab/Imdevimab	再生元等	2020年11月	S蛋白抑制剂	中和抗体
Inm-005	Inmunova	2020年12月	免疫球蛋白激动剂	抗体药物
Dexamethasone Phosphate	Bausch Health	2020年12月	—	小分子药物
Etesevimab/Bamlanivimab	礼来、君实	2021年2月	S蛋白抑制剂	中和抗体
Regdanvimab	Celltrion Healthcare	2021年2月	S蛋白抑制剂、M蛋白调节剂	中和抗体
Astodrimmer	Starpharma等	2021年5月	S蛋白抑制剂、透明质酸酶抑制剂	小分子药物
Virafin	Zydus-Cadila	2021年5月	干扰素α2配体	重组蛋白
2-Deoxy-D-Glucose	Dr Reddy's Laboratories等	2021年5月	—	小分子药物
Baricitinib	Dr Reddy's Laboratories等	2021年5月	Jak1、Jak2酪氨酸激酶抑制剂	小分子药物
Tocilizumab	罗氏等	2021年6月	IL-6受体拮抗剂、IL-6受体调节剂	单克隆抗体
Aviptadil	Centurion Pharma等	2021年7月	肾上腺素能受体拮抗剂、VIP受体激动剂	神经肽激素

表2 全球已批准使用抗新冠药物(续)

药品名	研发公司	首批或EUA时间	作用机制	技术类型
Proxalutamide	开拓药业	2021年7月	雄激素受体拮抗剂	小分子药物
Sotrovimab	GSK、Vir Biotechnology	2021年7月	S蛋白调节剂	中和抗体
Nitric Oxide Nasal Spray	Glenmark 等	2021年7月	ACE2抑制剂	小分子药物
Molnupiravir	默沙东等	2021年11月	RNA聚合酶抑制剂	小分子药物
Nasitrol	Amcye	2021年11月	—	天然多糖
Amubarvimab/Romlusevimab	腾盛博药	2021年12月	S蛋白抑制剂	中和抗体
VV-116	君实等	2021年12月	RNA聚合酶调节剂	小分子药物
Anakinra	MegaPharm 等	2021年12月	I型IL-1受体拮抗剂	重组蛋白
Tixagevimab/Cilgavimab	阿斯利康	2021年12月	S蛋白抑制剂	中和抗体
Paxlovid	辉瑞	2021年12月	3CLpro抑制剂	小分子药物
Bebtelovimab	礼来	2022年2月	S蛋白调节剂	中和抗体
阿兹夫定	真实生物	2022年7月	核苷类逆转录酶和辅助蛋白 Vif抑制剂	小分子药物
Ensitrelvir	Shionogi	2022年11月	3CLpro抑制剂	小分子药物

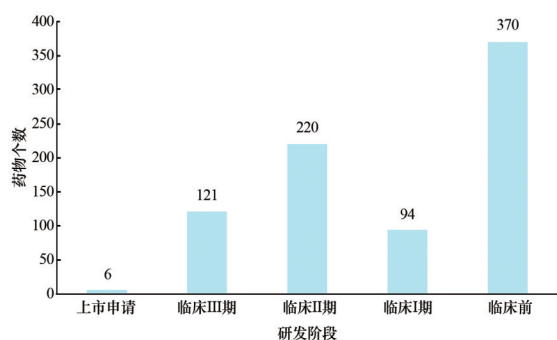


图3 全球新冠肺炎在研药物管线

3.1 抗病毒中和抗体

中和抗体是从健康人、疫苗接种者或被感染病毒后的康复者中获取的具有病毒中和活性的单克隆抗体,将其注射给患者,可达到治疗目的^[41-42]。中和抗体通过特异地结合S蛋白,阻断病毒与宿主细胞受体ACE2蛋白,抑制病毒感染正常细胞^[43-44]。当前,全球范围内多款中和抗体处于活跃开发中,已批准使用中和抗体8款(表2),其中,Bamlanivimab及其与Etesevimab的组合疗法可有效降低COVID-19高危患者的入院治疗及死亡风险^[45];Casirivimab/Imdevimab组合疗法、Sotrovimab均可显著降低早期患者转变重症的风险^[46-47];尤其是新近批准使用的中和抗体,如Amubarvimab/

Romlusevimab组合疗法、Bebtelovimab对新冠病毒突变株及其亚型也保持了中和活性^[48-49]。

截至2022年11月底,全球在研的COVID-19中和抗体药物超过100个,处于临床开发阶段的有近30个。目前,国际上针对新冠病毒S蛋白在研的中和抗体包括TY027、SCTA-01、ABP-300、ADG-20等。中国机构研发的新冠中和抗体包括信达生物的IBI-314、神州细胞的SCTA-01均已进入临床III期;百济神州与丹序生物的DXP-593、DXP-604以及迈威生物的MW-33处于临床II期;君实生物、绿叶制药、济民可信等研发的中和抗体也相继进入临床研究阶段。

由于中和抗体结合部位S蛋白是新冠病毒变异主要部位,病毒变异后导致现有中和抗体的有效性减弱。研究表明,Omicron可逃避大部分中和抗体^[50-51]。为应对突变,目前研发具有广谱中和活性或新机制中和抗体是新策略,目前在研的中和抗体中BBV-47D11、ADG-20、IBI-314等均具有“广谱”的中和效力^[52-53]。

3.2 小分子抗病毒药物

小分子抗病毒药物主要抑制病毒在细胞内的转染过程。相比于中和抗体,小分子抗病毒药对病

毒变异的敏感性较低,且成本低、可及性高、易于大规模生产。当前,小分子抗病毒药物是 COVID-19 创新药物开发的重点,研究者针对新冠病毒生命周期的各类靶标进行了全方位布局。其中,国外获批的小分子抗病毒药以瑞德西韦(Remdesivir)、帕克斯洛维德(Paxlovid)、莫努匹韦(Molnupiravir)和恩赛特韦(Ensitrelvir)等为代表,国内机构研发的抗 COVID-19 小分子药有 3 款获批,为普克鲁胺(Proxalutamide)、VV116 和阿兹夫定(Azvudine)(表 2)。

3.2.1 瑞德西韦

瑞德西韦(图 4)是吉利德公司开发的一种氨基取代的腺苷核苷酸类似物前药,该药通过注射使用,在体内转化为三磷酸核苷形式后,可竞争性地结合于病毒的 RdRp 催化口袋内,中断病毒基因组的合成。多项临床试验表明瑞德西韦对 COVID-19 有一定的治疗作用^[54]。该药 2020 年 5 月最早在美国获批 EUA,但仅限于治疗重症患者。近期,吉利德也开始了口服版瑞德西韦的研发,目前正处于 I 期临床阶段。

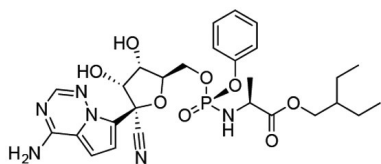


图 4 瑞德西韦分子结构

3.2.2 帕克斯洛维德

帕克斯洛维德(图 5)是辉瑞公司研发的复方制剂,由 3CLpro 抑制剂奈马特维(Nirmatrelvir)和抑制 SARS-CoV-2 蛋白复制药物利托那韦(Ritonavir)组成。临床试验报道,帕克斯洛维德能够显著降低重症的 COVID-19 患者住院或死亡风险^[55]。2021 年 12 月,帕克斯洛维德在美国获 EUA,于 2022 年 2 月在中国获得批准。

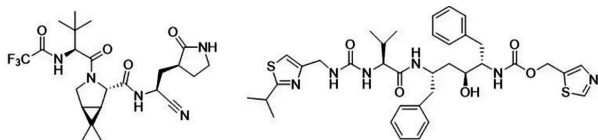


图 5 帕克斯洛维德分子结构

3.2.3 莫努匹韦

莫努匹韦(图 6)是默沙东与 Ridgeback 公司联合开发的一款核苷类似物,属 RdRp 抑制剂。临床 III 期试验表明,莫努匹韦可将 COVID-19 患者住院和死亡风险降低 50%^[56]。2021 年 11 月,莫努匹韦最早在英国批准上市。

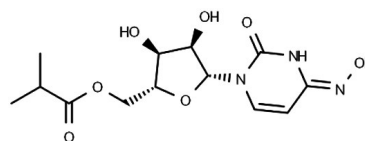


图 6 莫努匹韦分子结构

3.2.4 恩赛特韦

恩赛特韦(图 7)是一种具有口服活性的非共价的、非肽 SARS-CoV-2 3CLpro 抑制剂。研究显示,低剂量恩赛特韦治疗组中 5 种 COVID-19 症状消退的中位时间显著缩短^[57]。2022 年 11 月,恩赛特韦在日本获 EUA。

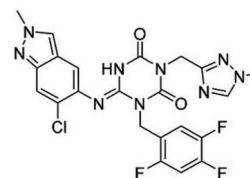


图 7 恩赛特韦分子结构

3.2.5 普克鲁胺

普克鲁胺(图 8)属第二代非甾体类雄激素受体(AR)拮抗剂,通过抑制雄激素受体功能阻断 SARS-CoV-2 进入宿主细胞。多项临床试验报道,普克鲁胺可显著抑制新冠患者自轻症至重症的转化,且可明显降低重症死亡风险^[58]。2021 年 7 月,巴拉圭国家公共卫生和社会福利部授予普克鲁胺 EUA。

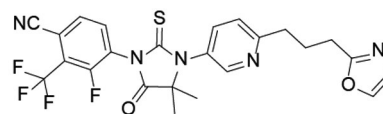


图 8 普克鲁胺分子结构

3.2.6 VV116

VV116(图 9)是一种口服核苷类抗新冠病毒候选药物,是瑞德西韦的衍生物。临床研究报道,

VV116用于轻中度 COVID-19 伴有进展为重度包括死亡的高风险患者早期治疗达到主要和次要有效终点^[59]。2021年12月, VV116在乌兹别克斯坦获批。

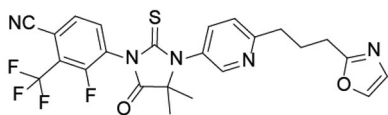


图9 VV116分子结构

3.2.7 阿兹夫定

阿兹夫定(图10)属新型核苷类逆转录酶和病毒感染因子(viral infectivity factor, Vif)抑制剂,具有广谱抗RNA病毒活性。临床试验报道,阿兹夫定片可显著缩短中度 COVID-19 患者症状改善时间^[60]。2022年7月,中国国家药监局批准阿兹夫定片增加治疗 COVID-19 注册申请,成为中国上市的首款国产口服小分子 COVID-19 治疗药物。

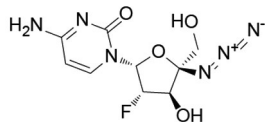


图10 阿兹夫定分子结构

当前,全球有超过200多个小分子抗 COVID-19 候选药物处于临床试验中,多个候选药物显示出较好的临床试验结果。目前国外进展较快的均为3CLpro抑制剂,其中, Pardes Biosciences 公司的 PBI-0451、Enanta 公司的 EDP-235 等均处于临床 II 期研究。国内机构在创新小分子抗病毒药物开发处于国际领先水平,处于临床研究阶段的有前沿生物的 FB2001、先声药业的 SIM0417、君实生物的 VV993、歌礼制药的 ASC10 和 ASC11、华润双鹤的 CX2101A 以及悦康药业的 YKYY017 等;此外,莫努匹韦和恩赛特韦等进口药物也在筹划在中国上市,未来都将在 COVID-19 的治疗中发挥作用。

4 结论

2022年,多款新冠疫苗及药物获得批准使用,在一定程度上对 COVID-19 起到了预防和治疗作

用。然而,随着新冠病毒的变异,及时开发出有效预防新冠病毒的疫苗和高效治疗药物仍是全球公共卫生面临的重大难题。mRNA 创新疫苗技术显示了其在传染病防控中的巨大潜力,抗病毒小分子口服药物开发也被寄予厚望,广谱新冠病毒疫苗和药物也在持续探索中,期望未来有更多有效的疫苗和药物出现,为人类健康作出更大的贡献。

参考文献(References)

- [1] Our World in Data. COVID-19 data explorer[EB/OL]. [2022-11-22]. <https://ourworldindata.org/coronavirus#explore-the-global-situation>.
- [2] Arya R, Kumari S, Pandey B, et al. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2021, 433(2): 166725.
- [3] Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang S G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses[J]. *Infection Genetics and Evolution*, 2020, 85: 104502.
- [4] Kadam S B, Sukhramani G S, Bishnoi P, et al. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights[J]. *Journal of Basic Microbiology*, 2021, 61(3): 180-202.
- [5] Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, et al. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 538: 88-91.
- [6] Zawilska J B, Lagodzinski A, Berezinska M. COVID-19: From the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment[J]. *Journal of Physiology And Pharmacology*, 2021, 72(4): 479-501.
- [7] Jackson C B, Farzan M, Chen B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2022, 23(1): 3-20.
- [8] Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(11): 685-700.
- [9] Trougakos I P, Stamatelopoulou K, Terpos E, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2021, 28(1): 9.
- [10] World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 vari-

- ants[EB/OL]. [2022-11-22]. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
- [11] 杨婧荣, 桓瑜, 龚玉环, 等. 2021年新冠病毒变异、跨种传播及疫苗和药物研究热点回眸[J]. 科技导报, 2022, 40(1): 132-149.
- [12] Park H, Park M S, Seok J H, et al. Insights into the immune responses of SARS-CoV-2 in relation to COVID-19 vaccines[J]. *Journal of Microbiology*, 2022, 60(3): 308-320.
- [13] 石云, 王宁, 邹全明. 新型冠状病毒疫苗研发进展与挑战[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(6): 614-619.
- [14] Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against COVID-19[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 384(23): 2187-2201.
- [15] Voysey M, Costa C 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.
- [16] Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective[J]. *Lancet*, 2021, 397(10275): 642-643.
- [17] Dunkle L M, Kotloff K L, Gay C L, et al. Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico[J]. *New England Journal of Medicine*, 2022, 386(6): 531-543.
- [18] Thuluvu S, Paradkar V, Gunneri S, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of Biological E's CORBEV-AX™ vaccine in children and adolescents: A prospective, randomised, double-blind, placebo controlled, phase-2/3 study[J]. *Vaccine*, 2022, 40(49): 7130-7140.
- [19] Song J Y, Choi W S, Heo J Y, et al. Safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 recombinant protein nanoparticle vaccine (GBP510) adjuvanted with AS03: A randomised, placebo-controlled, observer-blinded phase 1/2 trial[J]. *EclinicalMedicine*, 2022, 51: 101569.
- [20] Polack F P, Thomas S J, 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.
- [21] Teo S P. Review of COVID-19 mRNA vaccines: BNT162b2 and mRNA-1273[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, 35(6): 947-951.
- [22] Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults: A randomized clinical trial[J]. *Jama*, 2021, 326(1): 35-45.
- [23] Ranzani O T, Hitchings M D T, Dorion M, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of COVID-19 in Brazil: Test negative case-control study[J]. *British Medical Journal*, 2021, 374: n2015.
- [24] Zhu F, Jin P, Zhu T, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5-vectored coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine with a homologous prime-boost regimen in healthy participants aged ≥6 years: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2022, 75(1): 783-791.
- [25] Dai L, Gao L, Tao L, et al. Efficacy and safety of the RBD-dimer-based COVID-19 vaccine ZF2001 in adults [J]. *New England Journal of Medicine*, 2022, 386(22): 2097-2111.
- [26] Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. COVID-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant[J]. *New England Journal of Medicine*, 2022, 386(16): 1532-1546.
- [27] Tartof S Y, Slezak J M, Puzniak L, et al. BNT162b2 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 omicron BA.4 and BA.5[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2022, 22(12): 1663-1665.
- [28] Scheaffer S M, Lee D, Whitener B, et al. Bivalent SARS-CoV-2 mRNA vaccines increase breadth of neutralization and protect against the BA.5 Omicron variant in mice[J]. *Nature Medicine*, 2023, 29: 247-257.
- [29] Clarivate Cortellis[EB/OL]. [2022-11-22]. <https://access.cortellis.cn>.
- [30] Kumar A, Blum J, Thanh Le T, et al. The mRNA vaccine development landscape for infectious diseases[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022, 21(5): 333-334.
- [31] Ying B, Scheaffer S M, Whitener B, et al. Boosting with variant-matched or historical mRNA vaccines protects against Omicron infection in mice[J]. *Cell*, 2022, 185(9): 1572-1587.
- [32] Kurhade C, Zou J, Xia H, et al. Neutralization of Omicron BA.1, BA.2, and BA.3 SARS-CoV-2 by 3 doses of BNT162b2 vaccine[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3602.
- [33] Chen G L, Li X F, Dai X H, 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]. *Lancet Microbe*, 2022, 3(3): 193–202.
- [34] Tan Y, Lu S, Wang B, et al. Single-cell transcriptome atlas reveals protective characteristics of COVID-19 mRNA vaccine[J]. *Journal of Medical Virology*, doi: 10.1002/jmv.28161.
- [35] Pardi N, Hogan M J, Weissman D. Recent advances in mRNA vaccine technology[J]. *Current Opinion In Immunology*, 2020, 65: 14–20.
- [36] Chaudhary N, Weissman D, Whitehead K A. mRNA vaccines for infectious diseases: Principles, delivery and clinical translation[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, 20(11): 817–838.
- [37] Joyce M G, King H A D, Elakhal-Naouar I, et al. A SARS-CoV-2 ferritin nanoparticle vaccine elicits protective immune responses in nonhuman primates[J]. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(632): eabi5735.
- [38] Morens D M, Taubenberger J K, Fauci A S. Universal coronavirus vaccines—an urgent need[J]. *New England Journal of Medicine*, 2022, 386(4): 297–299.
- [39] Faheem, Kumar B K, Sekhar K, et al. Druggable targets of SARS-CoV-2 and treatment opportunities for COVID-19[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2020, 104: 104269.
- [40] Liu X, Huuskonen S, Laitinen T, et al. SARS-CoV-2–host proteome interactions for antiviral drug discovery[J]. *Molecular Systems Biology*, 2021, 17(11): e10396.
- [41] Xiang R, Wang Y, Wang L, et al. Neutralizing monoclonal antibodies against highly pathogenic coronaviruses [J]. *Current Opinion In Virology*, 2022, 53: 101199.
- [42] Hurt A C, Wheatley A K. Neutralizing antibody therapeutics for COVID-19[J]. *Viruses*, 2021, 13(4): 628.
- [43] Barnes C O, Jette C A, Abernathy M E, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies[J]. *Nature*, 2020, 588(7839): 682–687.
- [44] Xiaojie S, Yu L, Lei Y, et al. Neutralizing antibodies targeting SARS-CoV-2 spike protein[J]. *Stem Cell Research*, 2020, 50: 102125.
- [45] Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate COVID-19[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(15): 1382–1392.
- [46] Ganesh R, Philpot L M, Bierle D M, et al. Real-world clinical outcomes of bamlanivimab and casirivimab–imdevimab among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease 2019[J]. *Journal of Infectious Diseases*, 2021, 224(8): 1278–1286.
- [47] Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(21): 1941–1950.
- [48] Ji Y, Zhang Q, Cheng L, et al. Preclinical characterization of amubarvimab and romlusevimab, a pair of non-competing neutralizing monoclonal antibody cocktail, against SARS-CoV-2[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 980435.
- [49] Westendorf K, Žentelis S, Wang L, et al. LY-CoV1404 (bebtelovimab) potently neutralizes SARS-CoV-2 variants [J]. *bioRxiv*, 2022, 39(7): 110812.
- [50] Cao Y, Wang J, Jian F, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies [J]. *Nature*, 2022, 602(7898): 657–663.
- [51] Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, et al. Plasma neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron variant[J]. *New England Journal of Medicine*, 2022, 386(6): 599–601.
- [52] Yuan M, Zhu X, He W T, et al. A broad and potent neutralization epitope in SARS-related coronaviruses[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(29): e2205784119.
- [53] Sang L, Cheng B, Yu Y, et al. The efficacy and safety of IBI314 on delta and omicron variant of SARS-CoV-2: First-in-human evidence[J]. *Journal of Infection*, 2022, 85(3): 334–363.
- [54] McCreary E K, Angus D C. Efficacy of remdesivir in COVID-19[J]. *JAMA*, 2020, 324(11): 1041–1042.
- [55] Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in reducing severe COVID-19 and Mortality in high risk patients[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2022, doi: 10.1093/cid/ciac443.
- [56] Mahase E. COVID-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports[J]. *British Medical Journal*, 2021, 375: 2422.
- [57] Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, et al. A randomized phase 2/3 study of ensitrelvir, a novel oral SARS-CoV-2 3C-like protease inhibitor, in Japanese patients with mild-to-moderate COVID-19 or asymptomatic SARS-CoV-2 infection: Results of the phase 2a part[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(10): e0069722.
- [58] McCoy J, Goren A, Cadegiani F A, et al. Proxalutamide reduces the rate of hospitalization for COVID-19 male outpatients: A Randomized double-blinded placebo-con-

- trolled trial[J]. *Frontiers of Medicine (Lausanne)*, 2021, 8: 668698.
- [59] Shen Y, Ai J, Lin N, et al. An open, prospective cohort study of VV116 in Chinese participants infected with SARS-CoV-2 omicron variants[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2022, 11(1): 1518–1523.
- [60] Ren Z, Luo H, Yu Z, et al. A randomized, open-label, controlled clinical trial of azvudine tablets in the treatment of mild and common COVID-19, a pilot study[J]. *Advanced Science (Weinh)*, 2020, 7(19): e2001435.

Research progress of global COVID-19 vaccines and drugs in 2022

LIU Lili, HUANG Yaoqing, GAO Yuehong, LU Cainv, WANG Chunli, MAO Yanyan

Information Center, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

Abstract COVID-19 has a great impact on human life. After the outbreak of the epidemic, global scientific research institutions and pharmaceutical companies responded quickly and stepped up the research and development of vaccines and antiviral drugs. A series of therapies such as innovative mRNA vaccines, antiviral neutralizing antibodies, and small molecule antiviral drugs emerged. However, with the emergence of a variety of COVID-19 variants, the effectiveness of COVID-19 vaccines, neutralizing antibody and small molecule drugs greatly reduced, which constantly posed new challenges to the development of COVID-19 vaccines and drugs. This article reviews the research and development progress of COVID-19 vaccines and drugs based on literature and commercial database information. By Nov 2022, there had been more than 30 COVID-19 vaccines and more than 30 anti COVID-19 drugs approved or granted EUA, and many vaccines and drugs in clinical trials. China led the world in the research and development of COVID-19 vaccines and anti COVID-19 drugs.

Keywords COVID-19; virus mutant; vaccines; neutralizing antibody; small molecule antiviral drugs ●



(责任编辑 徐丽娇)