

疫苗平台技术的国际发展及对我国新发传染病战略储备的启示

马继炎,刘佐坤,黄昞木

(北京大学公共卫生学院全球卫生学系,北京 100191)

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情凸显出储备快速研发疫苗技术的必要性,以核酸疫苗和病毒载体疫苗为代表的疫苗平台技术只需要病毒基因序列即可启动研发,并在短期内快速扩产,适用于传播速度快、波及范围广且人群普遍缺乏免疫力的新发传染病。但由于该研究领域尚处于快速发展阶段,鲜有国内文献对相关概念、定义和分类进行描述。本研究系统梳理了相关文献和资料文件,总结疫苗平台技术的定义、发展现状及应用前景,阐述开发疫苗平台技术对于新发传染病应急研发的重要作用,为我国建立相关疫苗平台技术战略储备、提高新发传染病预防和应对能力提供科学依据和对策建议。

[关键词] 疫苗;平台技术;新发传染病;应急研发;战略储备

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)10-1007-06

International development of vaccine platform technology and its implications for China's strategic stockpile of emerging infectious diseases

MA Ji-yan, LIU Zuo-kun, HUANG Yang-mu

(Department of Global Health, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China)

[Abstract] The COVID-19 pandemic highlights the necessity of stockpiling rapid-response vaccine technology. Represented by nucleic acid vaccine and viral vector vaccine, the vaccine platform technology only needs the virus gene sequence to start research and development, and can rapidly expand production in a short period of time. It shows huge potential capacity of preventing and controlling emerging infectious diseases that spread fast, and affect a wide range of people who generally lack immunity. However, due to the rapid development of this field, few domestic literatures have described relevant concepts, definitions, and classifications. This review combed the related literatures and documents, summarized the definition, development and application of vaccine platform technology and explained its important role for emergent research and development of emerging infectious diseases. It provided scientific basis and suggestions for China to build up strategic stockpiles of related vaccine platform technologies and improve the capability of preparedness and response to emerging infectious diseases.

[Key words] vaccine; platform technology; emerging infectious diseases; emergent research and development; strategic stockpile

近年来新发传染病频繁发生,呈现来源多、传播及变异速度快、波及范围广等特征。由于人群对新

发现的病原体普遍缺乏免疫力,新发传染病一旦开始传播极易导致全球范围内的暴发流行。传染性非典型肺炎病毒、埃博拉病毒和新型冠状病毒等新发传染病疫情的暴发突显出国家建立防疫物资战略储备的必要性。其中,能够实现快速研发和大规模生产的疫苗技术储备对于主动防控疫情和保障社会正常运转至关重要。以核酸疫苗和病毒载体疫苗为代

[基金项目] 国家自然科学基金项目(7207040929)

[作者简介] 马继炎,女,博士研究生,主要从事全球卫生、新发传染病研究。E-mail: jiyima@bjmu.edu.cn。

[通讯作者] 黄昞木,女,博士,研究员,主要从事卫生发展合作、全球公共卫生产品创新与可及研究。E-mail: ymhuang@bjmu.edu.cn。

表的疫苗平台技术(vaccine platform technology)只需要病毒基因序列信息即可启动研发,并在短期内迅速扩产,显著提高疫苗的研发速度和生产效率,在应对本次新型冠状病毒肺炎疫情中发挥了重要作用。但由于该研究领域尚处于快速发展阶段,国内缺乏对其发展现状与应用前景的整体把握,鲜有文献对相关概念、定义和分类进行描述。本研究通过对国内外相关文献和资料文件的系统梳理,总结疫苗平台技术的定义、分类和特征,分析国内外疫苗平台技术的发展现状和应用前景,并且结合新发传染病的特点和发展规律,阐述开发疫苗平台技术对于新发传染病战略储备的重要作用,为推动我国建设新型疫苗研发技术、提高新发传染病防控能力、制定前瞻性的防疫物资储备策略提供科学依据和对策建议。

1 疫苗平台技术的定义及分类

疫苗平台技术是一套模块化的疫苗开发系统,通过在相同的研发装置、递送载体或细胞系中插入和置换不同的病原体基因或蛋白质序列,开发针对多种传染病或靶点的疫苗产品(见图1)^[1-2]。其特点是“即插即用”(plug-and-play),一旦识别病原体的基因序列信息,便可立即将其组装和替换到平台主干中启动疫苗开发,并且利用通用性的生产工艺和质量控制体系实现批量化生产^[3]。根据运载工具和表达抗原方式的不同,疫苗平台技术可分为以基因重组或以遗传物质直接体内表达抗原的病毒载体疫苗和核酸疫苗以及以基因重组技术体外表达抗原的亚单位疫苗^[2]。传统的灭活疫苗和减毒疫苗因研制原理不同,不属于本研究的疫苗平台技术范畴。

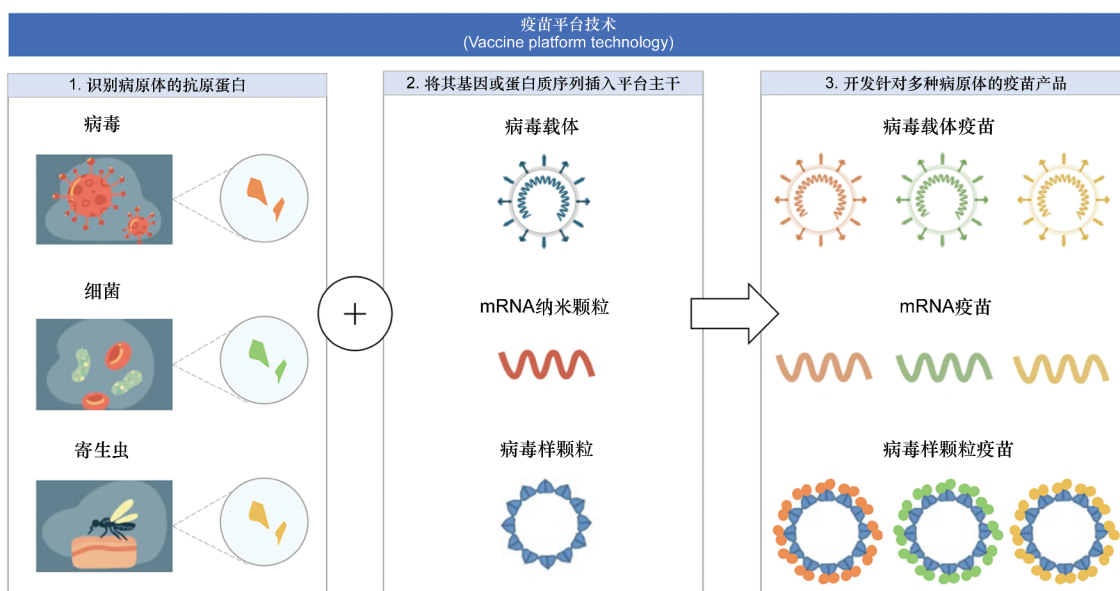


图1 疫苗平台技术示意图

其中,核酸疫苗的原理是在信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)纳米颗粒或DNA质粒中插入含有编码抗原蛋白的基因序列,进而导入宿主体内,利用宿主细胞中的遗传物质合成抗原蛋白,诱导产生相应的免疫保护。根据外源基因性质的不同,可分为mRNA疫苗和DNA疫苗。核酸疫苗的技术优势在于研发周期短,疫苗制备过程不依赖细胞扩增,节省了抗原提取、纯化等耗时较长的环节,提高了疫苗的产量和供应能力^[4]。其次,核酸疫苗具有高通用性,可利用相同的生产工艺设施表达多种病原体抗原蛋白,从而显著降低研发生产成本,在多样化、

变异性高的传染病领域具有不可替代的优势^[5]。但是,核酸疫苗也存在一定的局限性,比如稳定性较差、对递送系统技术要求极高、需要配套更成熟的制剂技术。另外,核酸疫苗的安全性存在广泛争议,因为mRNA疫苗在合成过程中用到的合成原料和包裹材料存在毒性,可能引起周围宿主细胞凋亡,DNA疫苗存在有部分或全部质粒序列整合到宿主基因组的风险^[6]。

病毒载体疫苗是以一种安全的病毒为递送载体,将病原体的抗原基因插入到该病毒基因组内并转染细胞获得重组病毒,进入宿主机体内表达目的

抗原蛋白,诱导机体产生体液免疫和细胞免疫^[4]。根据病毒载体能否产生生活的子代病毒,可分为复制型和非复制型(复制缺陷型)病毒载体疫苗。病毒载体疫苗的优点是免疫原性接近天然,载体来源丰富且具有佐剂效应,可实现在悬浮细胞中大规模培养,生产成本较低。但由于人血清型腺病毒(adeno-virus, Ad)载体的广泛应用,导致人群中普遍存在针对性的中和抗体,这种现象会削弱疫苗诱导的免疫反应^[7]。另外,由于病毒载体疫苗的储存条件高度依赖于病毒载体特异性,进而决定疫苗的稳定性 and 保质期,许多 Ad 病毒载体在高温环境下易发生降解,导致疫苗免疫原性丧失^[8]。

亚单位疫苗是以重组的方式将病原体的抗原基因组装到表达平台上,利用细菌、酵母、昆虫细胞等工具细胞系统扩增,筛选、提取和纯化出具有免疫活性的特异性蛋白结构所制成的疫苗。依据亚单位性质的不同,可分为重组亚单位疫苗、多糖疫苗和结合疫苗等。该路线相对成熟,因为疫苗不包含遗传物质,没有复制能力,所以安全性及稳定性较好,易于大规模生产。然而,由于细胞系统表达的抗原蛋白可能与病毒蛋白的天然构象存在差异,在一定程度上影响疫苗的免疫原性,一般需要佐剂增强。病毒样颗粒(virus-like particle, VLP)疫苗作为亚单位疫苗的一种,具有和天然病毒颗粒类似的空间立体结构,可多重、高密度地呈现抗原表位,高

效诱导免疫,弥补了该类平台技术免疫原性较低的不足。

其他疫苗平台技术还包括一些新兴的技术手段,如核酸打印机(nucleic acid printer)和分子钳平台(molecular clamp)^[9]。其原理同样是利用模块化技术合成病原体的遗传物质或抗原蛋白,并借助固定形态的平台呈递给机体免疫系统,从而诱导机体产生免疫反应。

2 疫苗平台技术的国内外发展现状

国际方面,疫苗平台技术的基础研究至少要追溯到 30 年前,其中包括一些针对癌症开发的疫苗^[10-11]。但自 2014 年西非埃博拉病毒疫情暴发后,国际社会才逐步认识到该领域在应对新发传染病中的重要性,呼吁各国尽早发展快速克隆和鉴定、构建表达平台等技术,为应急状态下的快速审批和批量化生产提供安全有保证的科学依据。目前主要开发该类技术的医药制造商包括:葛兰素史克公司、默克公司、赛诺菲公司、辉瑞公司、Novavax 公司、Emergent BioSolutions 公司、CSL 公司、Inovio 公司和 Moderna 公司,还有一些规模较小的生物技术初创公司,例如:Mitsubishi tanabe 公司、Bavarian Nordic 公司、CureVac 公司、Emergex 公司和 Codagenix 公司。已上市的主要人用疫苗产品覆盖疟疾、登革病毒、黄热病毒、埃博拉病毒等传染病和部分病毒相关的癌症(见表 1)。

表 1 主要疫苗平台技术产品^[2,4]

疫苗产品	平台技术	病原体	制造商
Dengvaxia	病毒载体疫苗	登革病毒	Sanofi Pasteur 公司
Imojev	病毒载体疫苗	流行性乙型脑炎	Sanofi Pasteur 公司
Stamaril	病毒载体疫苗	黄热病毒	Sanofi Pasteur 公司
Ervebo	病毒载体疫苗	埃博拉病毒	Merck 公司
Zabdeno/Mvabea	病毒载体疫苗	埃博拉病毒	Johnson & Johnson 公司
FE-LV	病毒载体疫苗	猫白血病病毒	Meril 公司
Mosquirix	蛋白质亚单位疫苗(杆状病毒表达系统)	疟原虫	GSK 公司
Provenge	蛋白质亚单位疫苗(杆状病毒表达系统)	前列腺癌	Dendreon Pharmaceuticals 公司
FluBlok	蛋白质亚单位疫苗(杆状病毒表达系统)	流感病毒	Sanofi Pasteur 公司
Recombivax	蛋白质亚单位疫苗(酵母蛋白表达系统)	乙型肝炎病毒	Merck 公司
Engerix-B	蛋白质亚单位疫苗(酵母蛋白表达系统)	乙型肝炎病毒	GSK 公司
Ceravix	病毒样颗粒疫苗(杆状病毒表达系统)	人类乳头瘤病毒	GSK 公司
Gardasil	病毒样颗粒疫苗(酵母蛋白表达系统)	人类乳头瘤病毒	Merck 公司

国内方面,我国已建立了腺病毒载体疫苗、病毒样颗粒疫苗、核酸疫苗等多个新型疫苗生产平台,属

蛋白质亚基疫苗路线发展最为成熟。2012 年 1 月,中华人民共和国科学技术部宣布由厦门大学和万泰

生物公司联合研发的戊型肝炎病毒样颗粒疫苗获得国家一类新药证书和生产文号,标志着我国在病毒样颗粒疫苗领域获得重大突破。2014年西非埃博拉病毒疫情中,我国研制的以腺病毒为载体的埃博拉病毒疫苗(Ad5-EBOV)成为全球首个进入临床试验的埃博拉病毒疫苗,被国家批准在应急状态下使用。2017年该款疫苗被原国家食品药品监督管理总局获批新药注册申请,作为国家防疫物资储备之一^[6]。但是我国疫苗平台技术研究方面积累不足,疫苗构建、制备和质量控制体系还不完善,缺乏大规模人群接种和量产的经验。除了疫情期间大量涌入临床试验阶段的新型冠状病毒疫苗以外,进展最快的为位于Ⅱ期临床试验的巨细胞病毒 mRNA 疫苗和Ⅰ期临床试验阶段的寨卡病毒 DNA 疫苗。

3 疫苗平台技术在新发传染病疫苗技术储备中的重要作用

鉴于新发传染病传播速度快、变异能力强、波及范围广的特性,疫苗无法在疫情前开展评价免疫原性和安全性的大规模随机对照临床试验,所以针对多种潜在的高危病原体,国际社会需要采用更具成本效益的技术路线,推进相应候选疫苗完成Ⅰ期临床试验的疫苗战略储备,以便在疫情暴发早期立即开展大规模临床试验,加快疫苗的研发和上市。除了保障研发技术储备外,疫苗的生产 and 供应能力决定了短期内能否实现区域或全球范围内的公平可及,很大程度上影响全球大流行疫情的防控效果^[1]。所以,可以在短期内迅速扩大产能,适用于委托生产或技术转让,且对储存和运输要求较低的疫苗技术更适合欠发达国家部署和使用。因此,在满足安全性和有效性的基础上,理想状态下的新发传染病疫苗技术需要满足如下主要特性:① 研发速度快。一旦识别新发病原体及变异株能立即启动研发,并且省略先前已验证疫苗安全性和有效性的临床前研究。② 高通用性。利用相同的工艺和设备可以研制和生产针对多种病原体及其变异株的疫苗产品。③ 扩产能力强。适合批量化生产,对储存和运输要求低。

但目前没有一种疫苗技术路线能同时满足新发传染病对疫苗技术储备的理想特性。不同疫苗技术路线的免疫机制和生产工艺不同,具有各自的适用范围和优缺点。以灭活疫苗和减毒疫苗为代表的第1代疫苗技术产业发展成熟、稳定性较好,曾成功帮助人类根除天花,并极大限度地遏制了小儿麻痹症、破伤风、白喉和麻疹等传染病流行。然而,新型流感

病毒、新型冠状病毒等新发传染病的出现和迅速演变加剧了全球范围内开发、生产和分配疫苗的难度,给第1代疫苗技术带来严峻的挑战。因为开发灭活疫苗需要培养和繁殖完整的病原体,疫苗生产会受到体外培养条件或生物安全防护等级要求等因素的阻碍,在缺乏条件的国家开发成本高昂且耗时,无法实现快速扩产^[12-13];而减毒活疫苗在减毒株筛选上更为耗时,且具有减活病原体逆转的风险,需要进行广泛的安全性测试,不利于高致病性、表征未明的新发病原体^[14]。相比之下,以 mRNA 疫苗为代表的新一代疫苗平台技术虽然降解速度快,需要采用更严格的冷链运输体系和储存措施,但由于相同平台技术开发的疫苗只在编码目标抗原的基因序列上有所不同,在生产工艺、设施和质量控制环节保持一致,这意味着后续开发的疫苗可以省略预先已表征安全性和有效性平台的免疫原性和毒理实验,并且遵循系统化、通用性的开发和生产体系研制多种病原体疫苗^[15],使平台设计、配方和递送系统等不断优化^[2],大幅提升疫苗的研发速度和生产效率。这将增加疫苗适应流行毒株抗原变化的灵活性,改变全球快速应对新发传染病的能力^[14]。从理论上说明了基于平台技术开发的候选疫苗更具备应急疫苗开发和规模化生产的潜力。

4 疫苗平台技术在新型冠状病毒疫苗应急研发中的表现

从本次新型冠状病毒肺炎疫情可以看出,已获得不同国家紧急使用授权和上市批准的疫苗仍以 mRNA 疫苗、病毒载体疫苗等疫苗平台技术为主。截至2022年7月,在被世界卫生组织纳入紧急使用清单(emerging use listing, EUL)的11款新型冠状病毒疫苗中,除了中国和印度有3款疫苗采用传统的灭活疫苗路线,其余8款 mRNA 疫苗、病毒载体疫苗和重组蛋白疫苗均属于疫苗平台技术^[16]。在新型冠状病毒序列公布的2d后,辉瑞公司和 BioNTech 公司就设计出了 mRNA 候选疫苗,并以最短时间将其推向Ⅰ期临床试验,实现了历史上从识别特定病原体到实际接种疫苗的最快速度。如果将新型冠状病毒肺炎疫情中每条技术路线中研发最快的疫苗进行比较,可以发现包括核酸疫苗和病毒载体疫苗在内的平台技术在研发启动速度、批量化生产上更具优势,从实践中证实了疫苗平台技术更适合用于新发传染病的疫苗研发(见表2)。

表2 不同技术路线在新型冠状病毒疫苗中的开发和生产情况^[17-19]

技术路线	疫苗制造商 (疫苗名称)	I 期临床试验 开始时间	研发启动 时间 ^a /d	最早紧急使用 获批时间	通用性 ^b	批量化生产 ^c
灭活疫苗	中国医药集团有限公司(BBIBP-CorV)	2020/04/28	108	2020/07/22	乙型肝炎病毒、结核杆菌、脊髓灰质炎病毒、肠道病毒 71 型、狂犬病毒、寨卡病毒、麻疹、季节性流感、甲型 H1N1 流感	7 个合作协议
减毒疫苗	Codagenix/SII 公司 (COVI-VAC)	2020/12/11	335	—	流感病毒、呼吸系统合胞病毒、登革病毒、黄热病毒、寨卡病毒	—
核酸疫苗	辉瑞/BioNTech 公司 (BNT162b2)	2020/5/4	114	2020/12/02	流感病毒、拉沙热病毒、致死性流感、埃博拉病毒、寨卡病毒、带状疱疹病毒	26 个合作协议
病毒载体疫苗	牛津/阿斯利康公司 (AZD1222)	2020/4/23	103	2020/11/03	呼吸系统合胞病毒、流感病毒、埃博拉病毒	23 个合作协议
蛋白亚单位疫苗	Novavax 公司(NVX-CoV2373)	2020/5/25	135	2021/12/21	季节性流感病毒、呼吸系统合胞病毒、埃博拉病毒、中东呼吸综合征病毒、传染性非典型肺炎病毒	12 个合作协议

a: 研发启动时间:指距基因序列公布后(2020 年 1 月 12 日^[20]),候选疫苗进入 I 期临床试验的时间;b:通用性:代指该公司使用同一技术路线研发的其他传染病疫苗;c:批量化生产:指进行委托生产或技术转让的海外本地化生产合作协议数量

5 疫苗平台技术的发展趋势

从目前搜集到的文献资料来看,虽然国内外学者在疫苗平台技术领域开展了多方面研究,但是在研究对象和研究范围方面,关于疫苗平台技术的定义和指代对象学界没有达成共识,部分研究把“平台技术”等同于“技术路线”或“平台”,概括并混淆了灭活疫苗等其他传统疫苗产品^[2,21-22];从研究内容方面,大量文献分类阐述了不同技术路线疫苗的免疫机制、制备规律、优缺点及相关产品研发进展等^[13,23-25],但有关疫苗平台技术的临床和非临床评价、审评程序和监督管理等问题尚未达成统一^[26],疫苗制造商和政府机构仍将疫苗平台技术视为一个独特的产品,而不是模块化的组合,尚未利用通用性平台的优势加速审评审批程序;在研究方法方面,大多数国内外文献属于综述、描述性研究和实验研究类型^[8,13,27-28],主要运用免疫学的基本原理和方法对不同技术路线进行比较,鲜有文章对于新发传染病领域下的疫苗平台技术发展和应用前景进行实证分析,存在研究方法上的缺陷。

未来疫苗平台技术的相关研究需要关注以下几点:① 疫苗平台技术方面:加大推广“疫苗平台技术”、“即插即用”相关概念的普及,建立平台化、模块化技术原则的一致性。② 监管制度方面:需要持续研究疫苗平台主干的变化对非临床和临床评价的

影响,包括不同的基因或蛋白质序列是否影响疫苗平台技术的使用,如疫苗安全性、免疫原性、稳定性等,以及是否需要重复所有临床研究或从现有平台主干中桥接免疫原性和安全性等关键科学问题。③ 新发传染病应用方面:除了上文提到的 3 种理想特性,新发传染病疫苗技术也需要密切关注技术成熟度、复杂性、准备情况、运营和维护成本等指标^[29-30]。下一步研究可以利用产品研发成功率、时长、成本等队列数据比较不同技术在新发传染病领域的应用实例,以更好地衡量疫苗战略储备在不同国情及社会文化背景下的适用性,评估不同疫苗研制路线在全球范围内推广的总体风险。

6 政策建议

疫苗不仅是经济有效的防治新发传染病措施,更是国家战略储备的必要应急物资。由于病毒高变异性、可整合到宿主基因组等诸多原因,至今仍没有疫苗能够用于防控诸如艾滋病、寨卡病毒等对人类健康具有重大威胁的传染病。在此次针对新型冠状病毒肺炎的应急研发中,我国充分发挥制度优势,实施多项统筹协调、创新激励和经费投入措施,加速推动新型冠状病毒疫苗研发^[31],使我国第一批新型冠状病毒疫苗在国际上处于领先地位。但是,我国针对新发传染病产品研发所采取的措施大多是应急状态下的临时性举措,缺乏关键产品及平台技术储备,

疫苗开发策略侧重于较为传统的技术路线。面对新发传染病防控和疫苗产业创新发展的双重需求,我国应在疫情暴发前推动新发传染病医药产品的战略储备,大力推动“原型疫苗库”和 mRNA 疫苗等新型疫苗平台技术建设,加强疫苗技术和生产能力的顶层设计^[32],同时充分发挥制度优势,健全医药产品应急研发和生产机制,前瞻性地部署科研力量,以便下次大流行时更早地推出统筹性和针对性的行动,最大限度地开发和部署安全有效的疫苗,从而提升我国新发传染病防控能力和应对突发公共卫生事件的灵活性,进一步加强我国全球卫生治理水平。

[参 考 文 献]

- [1] ADALJA AA, WATSON M, CICERO A, *et al.* Vaccine platform technologies: a potent tool for emerging infectious disease vaccine development[J]. *Health Secur*, 2020, 18(1): 59-60.
- [2] Belfer Center for Science and International Affairs. Vaccine Platforms. Tech Factsheets for Policy Makers[R]. Cambridge: Harvard Kennedy School, 2020.
- [3] MONRAD JT, SANDBRINK JB, CHERIAN NG. Promoting versatile vaccine development for emerging pandemics [J]. *NPJ Vaccines*, 2021, 6(1): 26.
- [4] 宋全伟, 王华庆. 不同技术路线研发新型冠状病毒疫苗的特性和研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(38): 3030-3040.
- [5] 葛华, 蒋丽勇, 刘术, 等. COVID-19 DNA 疫苗关键技术与产品进展分析[J]. *军事医学*, 2020, 44(5): 349-353.
- [6] 朱瑶, 韦意娜, 孙畅, 等. 新型冠状病毒肺炎疫苗研究进展[J]. *预防医学*, 2021, 33(2): 143-148.
- [7] MALIK JA, MULLA AH, FAROOQI T, *et al.* Targets and strategies for vaccine development against SARS-CoV-2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111254.
- [8] PUSHPARAJAH D, JIMENEZ S, WONG S, *et al.* Advances in gene-based vaccine platforms to address the COVID-19 pandemic [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 170: 113-141.
- [9] OH SJ, CHOI YK, SHIN OS. Systems biology-based platforms to accelerate research of emerging infectious diseases [J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59(2): 176-186.
- [10] TANG DC, DEVIT M, JOHNSTON SA. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response [J]. *Nature*, 1992, 356(6365): 152-154.
- [11] SAHIN U, DERHOVANESSIAN E, MILLER M, *et al.* Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer [J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 222-226.
- [12] EXCLER JL, SAVILLE M, BERKLEY S, *et al.* Vaccine development for emerging infectious diseases [J]. *Nat Med*, 2021, 27(4): 591-600.
- [13] VERDECIA M, KOKAI-KUN JF, KIBBEY M, *et al.* COVID-19 vaccine platforms: delivering on a promise? [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2021, 17(9): 2873-2893.
- [14] VAN RIEL D, DE WIT E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19 [J]. *Nat Mater*, 2020, 19(8): 810-812.
- [15] PARK JW, LAGNITON PNP, LIU Y, *et al.* mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(6): 1446-1460.
- [16] World Health Organization. Status of COVID-19 vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process [R]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [17] ZHAO J, ZHAO S, OU JX, *et al.* COVID-19: coronavirus vaccine development updates [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 602256.
- [18] SHARMA O, SULTAN AA, DING H, *et al.* A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 585354.
- [19] AWADASSEID A, WU YL, TANAKA Y, *et al.* Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(1): 8-19.
- [20] China NHC. Timeline of China releasing information on COVID-19 and advancing international cooperation [R]. Beijing: China NHC, 2020.
- [21] BRISSE M, VRBA SM, KIRK N, *et al.* Emerging concepts and technologies in vaccine development [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583077.
- [22] KHALIL MKM. Vaccine platform technologies and national security [J]. *J Egypt Public Health Assoc*, 2021, 96(1): 10.
- [23] FORNI G, MANTOVANI A, COVID-19 Commission of Accademia Nazionale Dei Lincei R. COVID-19 vaccines; where we stand and challenges ahead [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2): 626-639.
- [24] RAUCH S, JASNY E, SCHMIDT KE, *et al.* New vaccine technologies to combat outbreak situations [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1963.
- [25] BLOOM DE, BLACK S, RAPPUOLI R. Emerging infectious diseases: a proactive approach [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(16): 4055-4059.
- [26] KNEZEVIC I, LIU MA, PEDEN K, *et al.* Development of mRNA vaccines: scientific and regulatory issues [J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(2): 81.
- [27] NAGY A, ALHATLANI B. An overview of current COVID-19 vaccine platforms [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 2508-2517.
- [28] DONG YT, DAI T, WEI YJ, *et al.* A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 237.
- [29] 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.
- [30] 郑楠, 赵明, 田晓鑫, 等. 全球新型冠状病毒疫苗及治疗药物研发现状与趋势 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(1): 69-76.
- [31] 严舒, 杨潇逸, 杨雨生, 等. 以新型冠状病毒肺炎为例的突发传染病疫苗研发策略研究 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(14): 1387-1394.
- [32] 朱渊, 钱生稳. 疫苗生产企业派驻检查工作机制的思考 [J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(13): 1750-1754.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-09-20