# 抗菌疫苗的研究进展

孔红莉，吴闻哲*
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

**摘要**：随着耐药菌的日益增加，抗菌疫苗作为抗菌药的替代品，在预防细菌感染方面受到了广泛关注。卡介苗、脑膜炎球菌多糖疫苗、肺炎球菌结合疫苗等传统抗菌疫苗成功应用至今，但它们也各自存在局限性。这种状况推动了新型抗菌疫苗的发展。该综述对传统抗菌疫苗、新型抗菌疫苗的免疫特点以及几种抗菌疫苗的临床上市情况展开了叙述，以期为抗菌疫苗的研发提供参考。

**关键词**：耐药菌；抗菌疫苗；疫苗类型
**中图分类号**：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)12-1704-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.003

# Research Progress of Antibacterial Vaccines

KONG Hongli, WU Wenzhe*
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

**ABSTRACT**: With the increasing number of drug resistant bacteria, antibacterial vaccines, as substitutes for antibiotics, have received wide attention in preventing bacterial infections. Traditional antibacterial vaccines such as the bacillus Calmette-Guérin vaccine, meningococcal polysaccharide vaccine, and pneumococcal conjugate vaccine have been successfully applied to this day, but they also have their own limitations. This situation has driven the development of novel antibacterial vaccines. This review describes the immune characteristics of traditional and new antibacterial vaccines, as well as the clinical marketing of several antibacterial vaccines, in order to provide references for the development of antibacterial vaccines.

**Key Words**: drug resistant bacteria; antibacterial vaccine; type of vaccine

近年来，由于抗菌药使用不当，导致全球抗微生物药物耐药性（antimicrobial resistance，AMR）大幅增加。除了进行严格的抗菌药管理和开发新型抗菌药物外，抗菌疫苗被认为是缓解 AMR 的高效工具，可预防细菌感染，减少对抗菌药处方的需求[1]。

传统的抗菌疫苗如卡介苗、脑膜炎球菌多糖疫苗、肺炎球菌结合疫苗、百白破等传统抗菌疫苗至今仍被广泛使用。但传统的抗菌疫苗难以获得针对细胞内病原体的细胞介导免疫，而能引起这类反应的减毒活疫苗也可能存在潜在风险，如对易感宿主的潜在的毒力逆转[2]、在宿主体内引起其他相关疾病等[3]。随着各种生物学及技术的发展，各类新型抗菌疫苗不断涌现，已成为当前研究的热点。本综述将从传统抗菌疫苗和新型抗菌疫苗的特点，以及抗菌疫苗所面临的挑战展开叙述，并对几种抗菌疫苗的临床和上市情况进行汇总，以期为抗菌疫苗的研发提供参考。

## 1　传统的抗菌疫苗

### 1.1　全细胞疫苗（whole cell vaccines，WCV）

WCV 是以加热、辐照或化学灭活的细菌作为抗原的疫苗，主要诱导 B 细胞的激活、产生抗体，以及 $CD4^+$ T 细胞的激活[4]。WCV 由广泛的抗原组成，能提供较全面的保护[2]，但在体内的半衰

**收稿日期**：2023-02-17
**作者简介**：孔红莉(1999—)，女，硕士研究生，专业方向：肺部吸入给药。
**通信作者**：吴闻哲(1973—)，女，研究员，硕士生导师，从事经鼻及吸入给药研究。
E-mail：wuwenzhe@sinopham.com

期短，不易被抗原呈递细胞吸收，且严格的灭活方法可能会使表面抗原降解，导致免疫反应减弱，阻碍了 WCV 的发展[5]。例如：已上市的口服 WC-O139 霍乱弧菌疫苗[6]（印度 Shantha 公司），由灭活的不含霍乱毒素 B 亚基（cholera toxin B subunit，CTB）的霍乱弧菌全细胞 O1 和 O139 菌株群组成，对 O1 型霍乱弧菌的保护率在 2 年和 5 年期间分别为 67%和 65%，但对 O139 菌株只能诱导微弱的免疫反应[5]。

为了克服上述问题，LUZURIAGA 等[7] 以大肠埃希菌 CFT073 为模型，用由锌离子连接 2- 甲基咪唑分子组成的金属有机框架（ZIF-8）包被蛋白，设计了一种新的 WCV 制备方法。与传统方法制备的 WCV 相比，该制品可诱导更高的抗体滴度，不仅避免了表面蛋白的化学改变和热变性，还创建了一个缓慢释放疫苗的储库。注射该疫苗的小鼠，存活率由 50.0%提高到 85.7%。

**1.2** 减毒活疫苗（live attenuated bactericidal vaccines，LAVs）

LAVs 是病原体经过处理后变异、毒性减弱，但仍保留其免疫原性的疫苗。LAVs 的细菌抗原更易进入主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）Ⅰ呈递途径并诱导 $CD8^+$ T 细胞应答[3]。

例如：已上市的伤寒链球菌 Ty21a 减毒活株疫苗 Vivotif®（美国 Emergent BioSolutions 公司）[8] 可引起广泛的免疫反应。在超过 50 万名接种了该疫苗的成人和儿童中，疫苗接种 7 年后的耐受性仍良好，总体保护效果达 70%～ 80%[9]。而在一项关于灭活全细胞伤寒疫苗的试验[10] 中，按推荐剂量接种疫苗，只有少数受试者血清中产生抗体，不能提供保护作用。与 WCV 相比，Ty21a 口服伤寒活疫苗的保护作用更显著。但 LAVs 中的菌株是否会恢复毒性以及所带来的后果如何是未知的；并且，LAVs 的热稳定性差，需要严格的保存和运输条件。

**1.3** 多糖结合疫苗

多糖通常是胸腺非依赖性抗原，免疫原性差，不能诱导免疫记忆（图 1）。细菌多糖结合疫苗是致病菌的荚膜多糖与载体蛋白共价结合形成的复合物，其多糖可通过 B 细胞识别受体与 B 细胞结合并从泡状树突细胞中提取抗原，蛋白质可被分解为多肽，被 B 细胞 MHC Ⅱ表达于细胞表面，识别并结合滤泡辅助性 T 细胞（follicular helper T cells，Tfh），释放细胞因子，促使 B 细胞完全活化；B 细胞增殖后一部分分化为浆细胞，一部分分化为记忆细胞产生免疫记忆，提供更持久的保护。多糖结合疫苗解决了多糖疫苗在 2 岁以下儿童和老年人等易感人群中不能有效诱导免疫反应的问题[11]。但多糖结合疫苗还面临着一些问题[12]，如在不同人群中的保护免疫有偏差、外源载体蛋白可能会对免疫应答产生干扰等，故未来可将研究方向放在细菌自身具有免疫调节功能的蛋白载体上。目前制备多糖结合疫苗的方法主要有 2 种：化学合成法和生物结合法。

**1.3.1** 化学合成法

目前，多糖结合疫苗的化学合成法[13] 包括化学合成、化学 - 酶法等。肺炎球菌结合疫苗 Prevenar™（PCV7，美国惠氏制药公司）是典型的采用化学合成法获得的多糖结合疫苗，由肺炎球菌的 7 个血清组（4、6B、9V、14、18C、19F 和 23F）与白喉蛋白 CRM197 的无毒突变体结合组成。研究[14] 显示，对 2 岁以下儿童，肌内注射接种 PCV7 后肺炎链球菌感染保护率可达 90%。

**1.3.2** 生物结合法

近来，生物结合技术被应用于多糖抗菌疫苗的开发。生物结合依赖于一种寡糖转移酶，可将多糖从脂质连接的前体转移到载体蛋白上[15]。FELDMAN 等[15] 利用葡糖酸内酯结合酶开发了首例抗高毒力肺炎克雷伯菌（hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*，hvKp）感染的生物结合疫苗，目前处于临床前开发阶段。

## 2 新型抗菌疫苗

随着免疫学、分子生物学、生物化学、基因组学和蛋白质组学的发展，新型抗菌疫苗逐步走进人们的视野[2]，如已上市的抗脑膜炎奈瑟菌的外膜囊泡（outer membrane vesicles，OMVs）疫苗；还有部

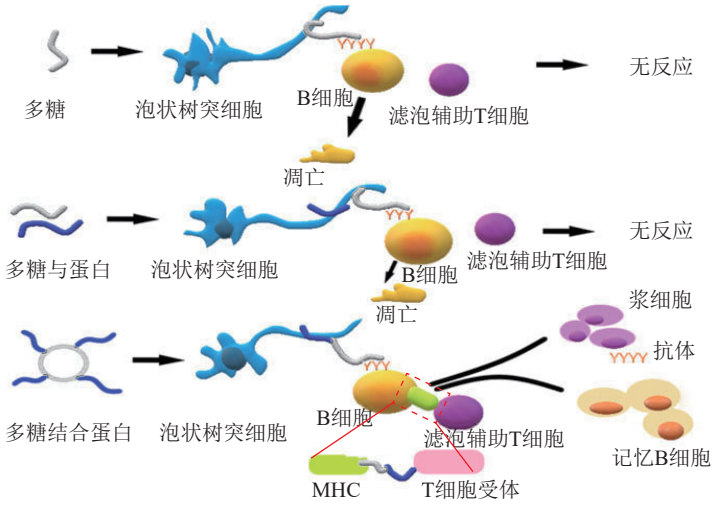



**图 1　多糖结合疫苗的作用机制示意图**

Fig.1　Schematic Diagram of Polysaccharide Conjugate Vaccine Function Mechanism

分新型抗菌疫苗也已进入临床阶段，如抗结核杆菌的细菌载体疫苗等。

**2.1**　活载体疫苗

活载体疫苗是以减毒活细菌或病毒为载体的疫苗，将目的抗原以分子生物学方法导入载体内，可刺激机体产生体液免疫、细胞免疫以及黏膜免疫。活载体疫苗包括细菌载体疫苗和病毒载体疫苗。

**2.1.1**　细菌载体疫苗

细菌载体疫苗常用的载体包括沙门菌、霍乱弧菌、单核细胞增生李斯特菌和戈登链球菌等的减毒株[16]。

细菌载体疫苗主要有 2 种制备方式。一是将外源抗原基因插入细菌的基因中，以在宿主靶细胞中表达所需的抗原，安全性和免疫原性高[16]。例如，CORTHÉSY-THEULAZ 等[17]用减毒鼠伤寒沙门菌活菌作为载体，导入编码幽门螺杆菌尿素酶 A 亚基和 B 亚基的基因，然后对小鼠进行经鼻免疫。结果表明，用鼠伤寒沙门菌作为细菌载体的幽门螺杆菌疫苗经鼻腔给药可触发 Th1 和 Th2 型免疫反应，60%的小鼠可产生对幽门螺杆菌的抗性。二是将外源抗原插入质粒中[2]，利用细菌导入宿主细胞，在宿主细胞内表达目的抗原，诱导机体产生免疫反应。如 SCRIBA 等[18]报道的重组减毒卡介苗（VPM1002），接种后可诱导 $CD8^+$ T 细胞攻击感染细胞，触发免疫反应。该重组减毒卡介苗在 2 项Ⅰ期临床试验[18]和 1 项婴儿Ⅱa 期临床试验[19]中显示其在青少年 / 成人和婴儿中均是安全且具有免疫原性的。目前该疫苗正在进行Ⅲ期临床试验。

**2.1.2**　病毒载体疫苗

病毒载体疫苗的病毒载体是经过基因工程改造、删除毒力基因、保留侵染细胞能力的病毒，可在不引起疾病的情况下将抗原基因递送到宿主体内，在宿主细胞内产生抗原，诱导 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞介导的免疫反应[20]。抗菌疫苗病毒载体常采用腺病毒（adenovirus，AdV）和改良牛痘病毒（modified vaccinia virus，MVA）等[21]。

AdAg85A 是结核杆菌的候选疫苗，由一种非复制型人腺病毒 5 型负载表达分枝杆菌抗原 85A 的基因组成。XING 等[22]以豚鼠为模型，评价了 AdAg85A 的效果。结果表明，与空白对照组相比，经鼻或肌内注射接种 BCG/AdAg85A 疫苗后再感染分枝杆菌，豚鼠存活率均显著提高，特别是通过鼻黏膜途径接种的豚鼠，存活率由 10%提高至 60%。

可表达结核分枝杆菌 85A 抗原的重组 MVA85A[21]已在临床前动物模型、Ⅰ期至Ⅱb 期临床试验中进行了广泛测试。结果表明，该疫苗在不同动物模型的经鼻免疫中，均可诱导 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞应答，对结核分枝杆菌的攻击具有保护作用，

显示出良好的耐受性和免疫原性，且已证实对儿童及青少年具有良好的免疫原性[23]。

**2.1.3** 小结

活载体疫苗可诱导机体产生多种免疫，但整合的基因组可能会表达失控；另外，减毒活载体也有恢复毒力的风险[24—25]。未来需要改良免疫途径、长期监测活载体疫苗接种后的安全性和免疫原性，以更好地了解、优化活载体疫苗[22]。

**2.2** 细菌菌影（bacterial ghosts，BGs）疫苗

BGs是革兰阴性细菌的空包膜，仅保存细菌外膜表面成分，不具有核酸、核糖体等成分。BGs疫苗是将目的蛋白基因插入另一种细菌的BGs中得到的疫苗。目前常用的BGs制备方法是在革兰阴性菌中表达合成大肠埃希菌噬菌体KleenX174的裂解基因E，该蛋白能在细菌膜上形成气孔，释放细胞内容物[26]。BGs疫苗通过类似细菌感染的方式被机体免疫系统识别，诱导机体产生体液免疫、细胞免疫以及局部黏膜免疫，可通过肠外以及黏膜途径进行接种[27]。虽然BGs表面游离的脂多糖可能会产生不良反应，但BGs生产方法简单、不依赖于冷链，毒力不会恢复而安全性高，且可装载外源DNA、多肽、蛋白质[27]，为开发新型疫苗提供了无限可能。

CHEN等[28]开发了一种基于鼠伤寒沙门菌BGs（SL7207-BG）的新型疫苗，用于递送编码幽门螺杆菌外部炎症蛋白基因（oipA）的DNA。对已口服三剂$10^8$ CFU幽门螺杆菌的小鼠口服接种该疫苗，能诱导小鼠产生强烈的体液和细胞免疫反应，负载oipA质粒的BGs能够100%降低幽门螺杆菌攻毒小鼠体内的细菌定植，有效降低小鼠模型中的幽门螺杆菌定植密度。

**2.3** 细菌OMVs疫苗

OMVs是革兰阴性菌和部分革兰阳性菌表面自然脱落的非复制性囊泡，含有脂质、蛋白质、脂多糖、核酸、核糖体等成分，包括大量毒力相关的蛋白，可引起宿主固有免疫和适应性免疫等全面免疫应答[29—30]。OMVs的不可复制性以及强免疫原性使其在新型疫苗平台中发挥着重要的作用。

已上市的Bexsero疫苗（英国葛兰素史克公司）[31]是一种抗脑膜炎奈瑟菌的OMVs疫苗。首先，用脱氧胆酸洗涤剂将OMVs从细菌中提取出来，然后与具有高度免疫原性的表面表达蛋白抗原［H因子结合蛋白（fHbp）、奈瑟菌属黏附素A（NadA）、奈瑟菌属肝素结合抗原（NHBA）］结合，通过肌内注射接种免疫。在婴幼儿、青少年和成年人（50岁以下）中的评估结果证明了该疫苗的安全性。在澳大利亚、英国和意大利的上市后监测中，该疫苗的不良反应发生率为每10万剂26.5次[32]。

目前其他的OMVs抗菌疫苗还处于研发阶段，如抗金黄色葡萄球菌[33]、抗幽门螺旋杆菌以及抗霍乱弧菌等的OMVs疫苗。OMVs在制备过程中需要注意提取方法与脱毒处理：提取方法不正确可能造成OMVs的免疫原性下降；对于毒力大的OMVs，可选用基因工程技术进行脱毒改造[34]。

**2.4** 核酸疫苗

核酸疫苗是将负载编码抗原蛋白的外源基因序列（DNA或mRNA）的载体经某种途径导入宿主体内，并通过宿主细胞的表达系统合成抗原蛋白，诱导宿主产生对该抗原蛋白的免疫应答，以达到预防和治疗疾病目的的产品[35]。表1汇总了DNA疫苗与mRNA疫苗的优缺点[36]。

**2.4.1** DNA疫苗

DNA疫苗以质粒为载体，向宿主体内递送编码抗原的基因片段，再通过宿主细胞转录、翻译、加工、修饰目标抗原蛋白，并递呈给免疫系统，诱导机体产生较强的体液及细胞免疫应答。DNA疫苗有肌内、皮下、黏膜或体内电穿孔等多种免疫

**表1 DNA疫苗与mRNA疫苗的优缺点**[36]

Tab.1 Advantages and Disadvantages of DNA Vaccines and mRNA Vaccines[36]

| 核酸疫苗 | 优点 | 缺点 |
|---|---|---|
| DNA疫苗 | 性质稳定，能提供更耐用的疫苗和更长的有效期 | 存在随机整合到基因组中的风险；存在质膜、核膜屏障 |
| mRNA疫苗 | 不存在随机整合到基因组中的风险；不存在核膜屏障；可在细胞中自然降解；研发周期短 | 易降解；存在质膜屏障；不易运输 |

途径[37—38]。

JIANG 等[38]将编码结核分枝杆菌 ESAT-6 的 T 细胞表位的基因片段，与酪氨酸激酶 3 配体（FMS-like tyrosine kinase 3 ligand，*FL*）基因一起克隆到 pIRES 质粒中；通过肌内注射途径接种到小鼠体内，可显著诱导 $CD4^+$ Th1 细胞和细胞毒性 $CD8^+$ T 细胞的免疫反应，表明这种新型质粒 DNA 疫苗（pIRES-表位肽 -FL）可对结核分枝杆菌感染提供有效的保护。

**2.4.2**　mRNA 疫苗

mRNA 疫苗的免疫方式如图 2 所示。细菌的 mRNA 通过内吞作用进入宿主细胞，与细胞质中的核糖体结合并被翻译成抗原蛋白；随后，该抗原蛋白被蛋白酶降解为抗原肽，由 MHC Ⅰ呈递并激活细胞毒性 $CD8^+$ T 细胞。细胞分泌的抗原也可被 B 细胞识别，并被其他抗原呈递细胞吸收，由 MHC Ⅱ呈递并诱导激活 $CD4^+$ T 细胞，此时又可反过来促进 B 细胞的免疫反应，产生 IgG 抗体，并建立记忆反应[4]。

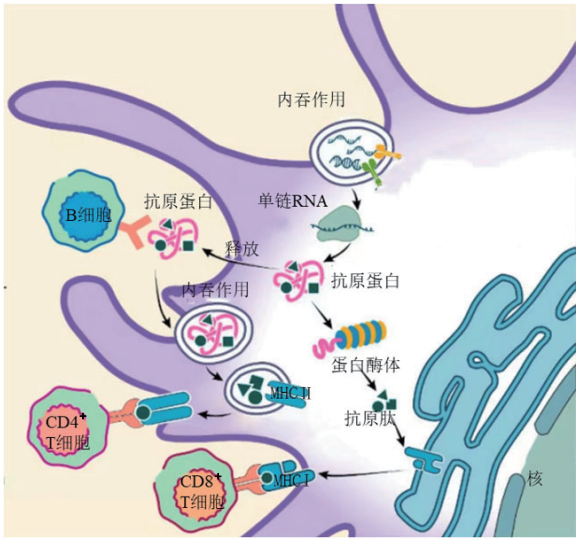



**图 2　mRNA 疫苗的免疫机制示意图**

Fig.2　Schematic Diagram of mRNA Vaccines Immune Mechanism

mRNA 疫苗通用性高、可快速制造，且易于调整以表达不同抗原，能快速适应并防止新出现的大流行病中关注的变体，如在新型冠状病毒感染（COVID-19）流行期间，首个 mRNA- 脂质纳米颗粒（LNP）疫苗在病毒序列鉴定后第 63 天就进入临床试验。但 mRNA 稳定较差，易被酶解，所以在应用时需对 mRNA 的结构进行修饰以增强稳定性。在疫苗的应用中，通常以 LNP、聚合物颗粒、纳米颗粒（nanoparticles，NPs）或肽为载体递送 mRNA[39]。KON 等[40]基于细菌 F1 荚膜抗原，通过优化 mRNA 中鸟嘌呤和胞嘧啶的有效含量，开发了一种针对鼠疫耶尔森菌的核苷修饰 mRNA-LNP 疫苗，在单次剂量后即可提供快速、全面的保护，防止鼠疫耶尔森菌的致命感染。该疫苗为首个抗细菌感染的 mRNA 疫苗，为抵抗处于紧急状态下的细菌感染开辟了新道路。

**2.5**　NPs 疫苗

该类疫苗是使用 NPs 作为载体或免疫佐剂的新一代产品[36]，因可提高免疫原性、有多种给药途径和良好的稳定性而被广泛应用。

常用的聚乳酸共聚物纳米载体包裹的抗原水平低，可能使体液免疫反应有关抗原结构损伤或变性，且加工过程需要有机溶剂，应用受限[41]。ANGSANTIKUL 等[42]从天然细胞中收集完整的细胞膜，将其包裹在 NPs 表面，然后以金黄色葡萄球菌感染的 α- 溶血素（Hlα）类毒素为模型毒素，插入细胞膜包裹的 NPs 中，可得到稳定的 Hlα-NPs 疫苗（图 3）。通过调节毒素与 NPs 比例，能得到无明显毒性但保留蛋白质结构的 Hlα-NPs 疫苗。与热变性 Hlα 疫苗相比，接种 Hlα-NPs 疫苗的小鼠产生的抗 Hlα 显著增多。每周注射 3 次 Hlα-NPs 疫苗的小鼠对 Hlα 类毒素完全免疫。高剂量的 Hlα 会对未接种疫苗的小鼠造成严重组织损伤；而对于皮下注射疫苗的小鼠，则未产生明显影响。

**2.6**　亚单位疫苗

亚单位疫苗是基于从细菌中提取得到的、具有免疫活性的蛋白片段而制成的疫苗。因其缺乏免疫原性，需与佐剂一起使用，以增强疫苗效力并产生持久的免疫力[43]。在亚单位疫苗中，佐剂不应表现出任何内在的免疫原性，只需增强所传递抗原的

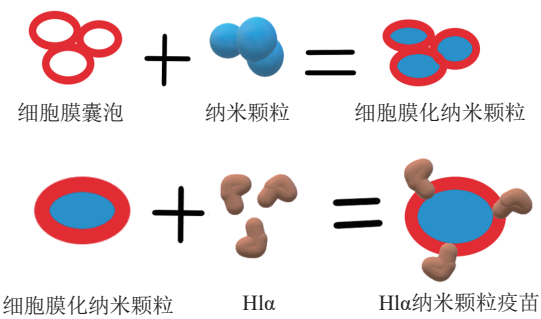



**图 3 Hlα-NPs 疫苗制备示意图**

Fig.3 Schematic Diagram of Preparation Process for the Hlα-NPs Vaccine

免疫反应。佐剂的效果也因给药途径（如黏膜途径和注射途径）的不同而有显著差异[44]。

用于黏膜途径给药的佐剂通常包括霍乱毒素、CpG 寡核苷酸（CpG ODNs）、CAF01 脂质体等。YANG 等[45]将幽门螺杆菌脂蛋白 HpaA 中的表位肽与 CpG ODNs 结合，对小鼠经鼻免疫。结果表明，该疫苗可刺激 Th1 反应，保护小鼠免受幽门螺杆菌感染。H56:IC31 是结核分枝杆菌融合蛋白与 CAF01 佐剂相结合得到的疫苗，能在结核分枝杆菌感染小鼠的肺中引发 Th1/Th17-CD4 T 细胞应答，并提供长期保护。目前该疫苗已经进入Ⅱb 期临床试验[46]。

用于注射给药途径的佐剂通常包括铝盐、AS 系列佐剂、MF59 等。MONACI 等[47]在小鼠体内评估 MF59 佐剂对 4c- 葡萄球菌疫苗免疫原性和有效性的作用，结果表明 MF59/4c- 葡萄球菌疫苗通过腹腔注射能诱导持久的保护性免疫反应，并能提高感染金黄色葡萄球菌的腹膜炎模型小鼠的存活率，诱导高水平的抗原特异性免疫球蛋白（IgM、IgG）、浆细胞、$CD4^+$ T 细胞（Th0、Th1、Th17），并产生长期保护效应。

目前，亚单位疫苗的研究不仅要选择适当的免疫途径和免疫佐剂，还要找出病菌中有效的毒力蛋白。此外，如何将毒力蛋白与佐剂有效结合，也是研究人员需要考虑的重点。

## 3 常见的抗菌疫苗及其临床和上市状态

### 3.1 伤寒沙门菌疫苗

目前有 2 种上市的伤寒沙门菌疫苗被广泛使用：Vivotif® 和 Typhim Vi®。Vivotif® 是胶囊剂，幼儿吞咽困难，不适合 5 岁以下儿童使用[8]。Typhim Vi® 对低龄儿童不具有免疫原性，有多家公司在此基础上研制了多糖结合疫苗的（表 2）。

### 3.2 霍乱疫苗

霍乱疫苗的开发集中于口服疫苗，以更有效地刺激 SIgA 肠道抗体[50]，具体临床和上市情况如表 3 所示。

目前有几种新型霍乱疫苗正在研制中，如霍乱弧菌和大肠埃希菌的联合 OMVs 疫苗[52]、抗菌多糖结合疫苗[53]，但这些替代形式的疫苗目前尚未进入临床试验。

### 3.3 结合杆菌疫苗

卡介苗是唯一获准用于人类的结核病疫苗，可有效保护婴儿和儿童免受严重结核性脑膜炎的侵害。但是，卡介苗的保护效力在成人中是不稳定的。正在开发的结核疫苗包括全细胞疫苗、亚单位疫苗、病毒载体疫苗、减毒活疫苗、细菌疫苗等[54]，如表 4 所述。

## 4 总结与展望

抗菌疫苗具有巨大的潜力可通过降低抗菌药的使用，来预防耐药菌株的出现。传统抗菌疫苗具有技术成熟、制备简单等优势，已在抗细菌感染方面取得了较大的进展；新型抗菌疫苗也在抗细菌感染方面作出了新的贡献，如 OMVs 疫苗已有抗脑膜炎

**表 2 伤寒多糖结合疫苗的临床和上市情况[48—49]**

Tab.2 Clinical and Marketing Status of Typhoid Polysaccharide Conjugate Vaccines[48—49]

| 商品名称 | 疫苗类型 | 状态 | 原研单位 | 免疫途径 |
|---|---|---|---|---|
| Typbar-TCV® | 多糖结合疫苗 | 上市 | Bharat | 注射 |
| Vi-DT | 多糖结合疫苗 | Ⅲ期 | SK Bioscience | 注射 |
| Vi-CRM197 | 多糖结合疫苗 | 上市 | 康希诺生物 | 注射 |
| Vi-rEPA | 多糖结合疫苗 | Ⅲ期 | 美国国家儿童健康和人类发展研究所(NICHD) | 注射 |

奈瑟菌的上市疫苗，针对突发病原体的 mRNA 疫苗在细菌感染方面也有了突破。相信随着疫苗技术的不断完善和改进，研究者对细菌的免疫机制认知将更加清晰，为产生更多免疫效果优良的抗菌疫苗提供理论依据。

**表 3　霍乱疫苗的临床上市情况** [51]

Tab.3　Clinical and Marketing Status of Cholera Vaccines[51]

| 商品名称 | 疫苗类型 | 状态 | 厂家 | 免疫途径 |
|---|---|---|---|---|
| Vaxchora™ | LAVs | 上市 | PaxVax Bermuda | 口服 |
| Dukoral® | WCV | 上市 | Valneva | 口服 |
| ORC-Vax™ | WCV | 上市 | VABIOTECH | 口服 |
| mORC-Vax™ | WCV | 上市 | International Vaccine Institute | 口服 |
| Shanchol™ | WCV | 上市 | Shantha Biotechnics | 口服 |
| Euvichol® | WCV | 上市 | Eubiologics | 口服 |
| OraVacs | WCV | 上市 | 上海联合赛尔工程有限公司 | 口服 |

**表 4　结核疫苗的临床和上市情况** [48—49]

Tab.4　Clinical and Marketing Status of Tuberculosis Vaccines[48—49]

| 疫苗名称 | 疫苗类型 | 状态 | 原研单位 | 免疫途径 |
|---|---|---|---|---|
| 卡介苗 | LAVs | 上市 | Organon Teknika | 注射 |
| MTBVAC | 重组细菌疫苗 | Ⅲ期 | Biofabri，TBVI，University of Zaragosa | 注射 |
| VPM1002 | 重组细菌疫苗 | Ⅲ期 | Serum Institute of India，Max Planck Institute， TBVI | 注射 |
| Vaccae™ | WCV | 上市 | 重庆智飞生物制品股份有限公司 | 口服 |
| RUTI® | WCV | Ⅱ期 | Archivel Farma | 注射 |
| DAR-901 | WCV | Ⅱ期 | Dartmouth | 注射 |
| AdAg85A | 腺病毒载体 | Ⅰ期 | McMaster University，Can Sino | 经鼻 |
| ChAdOx185A-MVA85A | 腺病毒载体 | Ⅱ期 | University of Oxford | 注射、经鼻 |
| H56:IC31 | 亚单位疫苗 | Ⅱ期 | Statens Serum Institut | 注射 |
| ID93+GLA-SE | 亚单位疫苗 | Ⅱ期 | Access to Advanced Health Institute，Aeras | 注射 |
| M72/AS01E | 亚单位疫苗 | Ⅱ期 | 葛兰素史克 | 注射 |
| TB/FLU-04L | 病毒载体疫苗 | Ⅱ期 | RIBSP | 经鼻 |
| GamTBvac | 亚单位疫苗 | Ⅱ期 | Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology | 注射 |

## 参考文献：


[1] MAYER R L, IMPENS F. Immunopeptidomics for next-generation bacterial vaccine development [J]. *Trends Microbiol*, 2021, **29**(11): 1034-1045.

[2] NASCIMENTO I P, LEITE L C C. Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, **45**(12): 1102-1111.

[3] OSTERLOH A. Vaccination against bacterial infections: challenges, progress, and new approaches with a focus on intracellular bacteria [J]. *Vaccines* (Basel), 2022, **10**(5): 751.

[4] UDHAYAKUMAR V K, DE BEUCKELAER A, MCCAFFREY J, *et al*. Arginine-rich peptide-based mRNA nanocomplexes efficiently instigate cytotoxic T cell immunity dependent on the amphipathic organization of the peptide [J]. *Adv Healthc Mater*, 2017, **6**(13): 1601412.

[5] KABIR S. Critical analysis of compositions and protective efficacies of oral killed cholera vaccines [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2014, **21**(9): 1195-1205.

[6] SHAIKH H, LYNCH J, KIM J, *et al*. Current and future cholera vaccines [J]. *Vaccine*, 2020, **38 Suppl 1**: A118-A126.

[7] LUZURIAGA M A, HERBERT F C, BROHLIN O R, *et al*. Metal-organic framework encapsulated whole-cell vaccines enhance humoral immunity against bacterial infection [J]. *ACS Nano*, 2021, **15**(11): 17426-17438.

[8] AMICIZIA D, ARATA L, ZANGRILLO F, *et al*. Overview of the impact of typhoid and paratyphoid fever. Utility of Ty21a vaccine (Vivotif®) [J]. *J Prev Med Hyg*, 2017, **58**(1): E1-E8.

[9] SALERNO-GONCALVES R, PASETTI M F, SZTEIN M B. Characterization of $CD8^+$ effector T cell responses in

volunteers immunized with *Salmonella enterica* serovar Typhi strain Ty21a typhoid vaccine [J]. *J Immunol*, 2002, **169**(4): 2196-2203.

[10] LEVINE M M, FERRECCIO C, BLACK R E, *et al*. Progress in vaccines against typhoid fever [J]. *Rev Infect Dis*, 1989, **11 Suppl 3**: S552-S567.

[11] RAPPUOLI R, DE GREGORIO E, COSTANTINO P. On the mechanisms of conjugate vaccines [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, **116**(1): 14-16.

[12] 邓国英, 桑 彤, 杨淑凤. 细菌多糖结合疫苗的研究进展[J]. 生命科学, 2022, **34**(1): 39-44.

[13] METTU R, CHEN C Y, WU C Y. Synthetic carbohydrate-based vaccines: challenges and opportunities [J]. *J Biomed Sci*, 2020, **27**(1): 9.

[14] OOSTERHUIS-KAFEJA F, BEUTELS P, VAN DAMME P. Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998—2006) [J]. *Vaccine*, 2007, **25**(12): 2194-2212.

[15] FELDMAN M F, MAYER BRIDWELL A E, SCOTT N E, *et al*. A promising bioconjugate vaccine against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, **116**(37): 18655-18663.

[16] DA SILVA A J, ZANGIROLAMI T C, NOVO-MANSUR M T, *et al*. Live bacterial vaccine vectors: an overview [J]. *Braz J Microbiol*, 2015, **45**(4): 1117-1129.

[17] CORTHÉSY-THEULAZ I E, HOPKINS S, BACHMANN D, *et al*. Mice are protected from *Helicobacter pylori* infection by nasal immunization with attenuated *Salmonella typhimurium phoP*$^{c}$ expressing urease A and B subunits [J]. *Infect Immun*, 1998, **66**(2): 581-586.

[18] SCRIBA T J, KAUFMANN S H, HENRI LAMBERT P, *et al*. Vaccination against tuberculosis with whole-cell mycobacterial vaccines [J]. *J Infect Dis*, 2016, **214**(5): 659-664.

[19] KING A. Tuberculosis: The Forgotten Pandemic [EB/OL]. (2021-07-01)[2022-09-20]. https://www.the-scientist.com/features/tuberculosis-the-forgotten-pandemic-68894.

[20] DENG S F, LIANG H, CHEN P, *et al*. Viral vector vaccine development and application during the COVID-19 pandemic [J]. *Microorganisms*, 2022, **10**(7): 1450.

[21] VOLZ A, SUTTER G. Modified vaccinia virus ankara: history, value in basic research, and current perspectives for vaccine development [J]. *Adv Virus Res*, 2017, **97**: 187-243.

[22] XING Z, MCFARLAND C T, SALLENAVE J M, *et al*. Intranasal mucosal boosting with an adenovirus-vectored vaccine markedly enhances the protection of BCG-primed guinea pigs against pulmonary tuberculosis [J]. *PloS one*, 2009, **4**(6): e5856.

[23] SCRIBA T J, TAMERIS M, MANSOOR N, *et al*. Modified vaccinia Ankara-expressing Ag85A, a novel tuberculosis vaccine, is safe in adolescents and children, and induces polyfunctional CD4$^{+}$ T cells [J]. *Eur J Immunol*, 2010, **40**(1): 279-290.

[24] 李山虎, 周建光, 黄翠芬. 活菌疫苗载体的研究与应用[J]. 生物技术通讯, 2005, (4): 414-416.

[25] 陈妍卉, 刘军亭, 于 潜, 等. 重组细菌活载体疫苗研究进展[J]. 中国预防兽医学报, 2022, **44**(2): 219-224.

[26] HOSSEINIDOUST Z, MOSTAGHACI B, YASA O, *et al*. Bioengineered and biohybrid bacteria-based systems for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, **106**(Pt A): 27-44.

[27] MADER H J, SZOSTAK M P, HENSEL A, *et al*. Endotoxicity does not limit the use of bacterial ghosts as candidate vaccines [J]. *Vaccine*, 1997, **15**(2): 195-202.

[28] CHEN J, LI N, SHE F F. Helicobacter pylori outer inflammatory protein DNA vaccine-loaded bacterial ghost enhances immune protective efficacy in C57BL/6 mice [J]. *Vaccine*, 2014, **32**(46): 6054-6060.

[29] GERRITZEN M J H, MARTENS D E, WIJFFELS R H, *et al*. Bioengineering bacterial outer membrane vesicles as vaccine platform [J]. *Biotechnol Adv*, 2017, **35**(5): 565-574.

[30] FURUYAMA N, SIRCILI M P. Outer membrane vesicles (OMVs) produced by gram-negative bacteria: structure, functions, biogenesis, and vaccine application [J]. *Biomed Res Int*, 2021, **2021**: 1490732.

[31] DEGHMANE A E, TAHA M K. Product review on the IMD serogroup B vaccine Bexsero® [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, **18**(1): 2020043.

[32] BAI X L, FINDLOW J, BORROW R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles [J]. *Expert Opin Biol Ther,* 2011, **11**(7): 969-985.

[33] WANG X G, THOMPSON C D, WEIDENMAIER C, *et al*.

Release of *Staphylococcus aureus* extracellular vesicles and their application as a vaccine platform［J］. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1379.

［34］ 刘　昕, 买冰洁, 郭晓瑜, 等. 细菌外膜囊泡在疾病治疗与预防中的应用[J]. 生命的化学, 2022, **42**(2): 250-258.

［35］ 苏保卫, 刘春杰. 核酸疫苗全球专利简析[J]. 中国农业大学学报, 2022, **27**(8): 140-148.

［36］ HO W, GAO M Z, LI F Q, *et al*. Next-generation vaccines: nanoparticle-mediated DNA and mRNA delivery［J］. *Adv Healthc Mater*, 2021, **10**(8): e2001812.

［37］ 孟胜利, 严家新. DNA疫苗: 从动物疫苗到人用疫苗的跨越[J]. 国际生物制品学杂志, 2009, **32**(4): 191-195.

［38］ JIANG Q T, ZHANG J, CHEN X, *et al*. A novel recombinant DNA vaccine encoding *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 and *FL* protects against *Mycobacterium tuberculosis* challenge in mice［J］. *J Biomed Res*, 2013, **27**(5): 406-420.

［39］ 袁军鸿, 杨昭庆, 马绍辉. mRNA疫苗的研究进展［J］. 中国生物制品学杂志, 2022, **35**(6): 734-739.

［40］ KON E, LEVY Y, ELIA U, *et al*. A single-dose F1-based mRNA-LNP vaccine provides protection against the lethal plague bacterium［J］. *Sci Adv*, 2023, **9**(10): eadg1036.

［41］ GHEIBI HAYAT S M, DARROUDI M. Nanovaccine: a novel approach in immunization［J］. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(8): 12530-12536.

［42］ ANGSANTIKUL P, THAMPHIWATANA S, GAO W W, *et al*. Cell membrane-coated nanoparticles as an emerging antibacterial vaccine platform［J］. *Vaccines*（Basel）, 2015, **3**(4): 814-828.

［43］ MARASINI N, KAMINSKAS L M. Subunit-based mucosal vaccine delivery systems for pulmonary delivery - are they feasible?［J］. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, **45**(6): 882-894.

［44］ MOHAN T, VERMA P, RAO D N. Novel adjuvants & delivery vehicles for vaccines development: a road ahead［J］. *Indian J Med Res*, 2013, **138**(5): 779-795.

［45］ YANG W C, SUN H W, SUN H Q, *et al*. Intranasal immunization with immunodominant epitope peptides derived from HpaA conjugated with CpG adjuvant protected mice against *Helicobacter pylori* infection［J］. *Vaccine*, 2018, **36**(42): 6301-6306.

［46］ KENNERKNECHT K, NOSCHKA R, LÖFFLER F, *et al*. Toll like-receptor agonist $Pam_3Cys$ modulates the immunogenicity of liposomes containing the tuberculosis vaccine candidate H56［J］. *Med Microbiol Immunol*, 2020, **209**(2): 163-176.

［47］ MONACI E, MANCINI F, LOFANO G, *et al*. MF59- and $Al(OH)_3$-adjuvanted *Staphylococcus aureus*（4C-Staph）vaccines induce sustained protective humoral and cellular immune responses, with a critical role for effector CD4 T cells at low antibody titers［J］. *Front Immunol*, 2015, **6**: 439.

［48］ FDA. Vaccines Licensed for Use in the United States［EB/OL］.（2022-07-05）[2022-09-20]. https://www. fda. gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states.

［49］ 新药研发监测数据库. 全球药品研发进展［EB/OL］.［2022-09-20］. http://cpm. pharmadl. com/OtherGeneralSearch. html.

［50］ SHARMA N C, MANDAL P K, DHILLON R, *et al*. Changing profile of Vibrio cholerae O1, O139 in Delhi & its periphery（2003-2005）［J］. *Indian J Med Res*, 2007, **125**(5): 633-640.

［51］ TRACH D D, CLEMENS J D, KE N T, *et al*. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Vietnam［J］. *Lancet*, 1997, **349**(9047): 231-235.

［52］ TRACH D D, CAM P D, KE N T, *et al*. Investigations into the safety and immunogenicity of a killed oral cholera vaccine developed in Viet Nam［J］. *Bull World Health Organ*, 2002, **80**(1): 2-8.

［53］ BAIK Y O, CHOI S K, KIM J W, *et al*. Safety and immunogenicity assessment of an oral cholera vaccine through phase Ⅰ clinical trial in Korea［J］. *J Korean Med Sci*, 2014, **29**(4): 494-501.

［54］ ZHU B D, DOCKRELL H M, OTTENHOFF T H M, *et al*. Tuberculosis vaccines: opportunities and challenges［J］. *Respirology*, 2018, **23**(6): 359-368.