

中国团队发布全球首个新冠疫苗 动物实验研究结果 安全有效

澎湃新闻

2020-05-07

澎湃新闻记者 庄岸

5月6日，中国科学家在国际顶级学术期刊《科学》(Science)上率先发表了新冠病毒疫苗的动物实验结果。

由于新病例的迅速增加，2019年冠状病毒病(COVID-19)很快引起了全球关注，病原体被鉴定为SARS-CoV-2。由于该病毒的新颖性，目前没有SARS-CoV-2特异性的治疗方法或疫苗。因此，迫切需要快速开发针对SARS-CoV-2的有效疫苗。

6日，Science杂志官方网站发布了由中国医学科学院医学实验动物研究所秦川团队领衔，联合浙江省疾控中心张严峻团队、科兴控股生物技术有限公司、中国科学院生物物理研究所王祥喜团队、中国食品药品检定研究院、中国疾病预防控制中心传染病预防控制所等多家单位合作完成的研究文章Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2 (《SARS-CoV-2病毒灭活疫苗的快速开发》)。这是首个公开报道的新冠疫苗动物实验研究结果。此前的4月19日，该论文的预览版在生物科学预印本论文平台bioRxiv发布。

此外，论文称，目前有多种SARS-CoV-2疫苗正在开发，如DNA、RNA疫苗、含病毒表位的重组亚单位疫苗、腺病毒载体疫苗和

纯化灭活病毒疫苗。

研究者从11名感染了新冠病毒的住院患者(包括5名重症监护患者)的支气管肺泡灌洗液(BALF)中分离出多个新冠病毒毒株，其中5株来自中国，3株来自意大利，1例来自瑞士，1例来自英国，1例来自西班牙。这11个毒株广泛散在分布于基于所有可用序列构建的系统发育树上，在一定程度上代表了正在流行的病毒种群。

在此基础上，研究者选择CN2株用于疫苗制备，开发了一种纯化的灭活新冠病毒候选疫苗(以下简称“候选疫苗”或“该疫苗”)，并进行了中试生产。该疫苗在小鼠、大鼠和非人灵长类动物中均可诱导新冠病毒特异性中和抗体产生。这些抗体能有效中和所选的其他10株(CN1、CN3-CN5和OS1-OS6)具有代表性的新冠病毒毒株，表明它们对世界范围内广泛流行的新冠病毒毒株都可能具有潜在的中和能力。

为评价疫苗的免疫原性，研究者在第0天和第7天分别给小鼠接种不同剂量的候选疫苗后，未观察到炎症或其他不良反应，新冠病毒的S蛋白和RBD特异性的IgG在免疫后小鼠的血清中迅速产生，并于第6周达到滴度峰值。RBD特异的IgG在S蛋白诱导产生的抗体中占一半，提示RBD是主要的免疫原，这也与恢复期患者的血清学特征非常相似。与恢复期患者血清相比，该疫苗诱导出了更高滴度的S蛋白特异性抗体。

接下来，研究者使用微量中和试验(MN50)测定新冠病毒特异性中和抗体在一段时间内的水平。结果显示，高剂量免疫的中和抗体在初免后第1周出现，在第2周加强免疫后显著增加，在第7周达到峰值，而对照组则未检测到新冠病毒特异性抗体反应。研究者在大鼠中以及对不同毒株的实验中也得到了相似的结果。

随后研究者在疫苗免疫后的恒河猴中进行了攻毒实验以评价疫苗免疫原性和保护效果。研究者在第0、7和14天给恒河猴接种不同剂量(3微克和6微克)的疫苗，结果显示，S蛋白特异性的IgG和中和抗体均在第2周被诱导出来，并在第3周继续增加，抗体滴度与恢复期的新冠患者的血清中的抗体滴度相似。

之后，研究者在第22天进行攻毒。结果显示，与对照组相比，疫苗免疫后的恒河猴肺部组织病理变化显著减小，病毒载量也显著下降。高剂量组的4只恒河猴感染后的第7天，咽喉、肛门和肺部都未检测到病毒，也没有观察到抗体依赖的增强(antibody-dependent enhancement, ADE)现象。中剂量组感染后第7天咽部、肛门和肺部标本中能部分检测到病毒，但与对照组相比病毒载量降低了约95%。结果表明，接种6微克剂量候选疫苗后可以对新冠病毒攻毒提供完全的保护，3微克剂量的疫苗有部分保护作用。

研究者又通过观测临床指标和生化指数来验证该疫苗的安全性。他们发现，所有接种疫苗的恒河猴均未发现发烧和体重减轻现象，且食欲和精神状态都保持正常。在血液和生化分析方面，接种了疫苗的

苗克尔来福进入临床研究，I/II期临床研究于4月16日在江苏省徐州市睢宁县正式启动。

中国医学科学院医学实验动物研究所所长秦川教授，浙江省疾病预防控制中心微生物所所长张严峻研究员，科

SHARE REPORT



Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2

Qiang Gao^{1,†}, Linlin Bao^{2,†}, Haiyan Mao^{3,†}, Lin Wang^{1,†}, Kangwei Xu^{4,†}, Minnan Yang^{5,†}, Yajing Li¹, Ling Zhu⁶, Nan Wang⁵, Zhe Lv⁵, Hong Gao², Xiaoqin Ge¹, Biao Kan⁶, Yaling Hu¹, Jiangning Liu¹, Fang Cai¹, Deyu Jiang¹, Yanhui Yin¹, Chengfeng Qin⁷, Jing Li¹, Xuejie Gong¹, Xiuyu Lou³, Wen Shi², Dongdong Wu¹, Hengming Zhang¹, Lang Zhu¹, Wei Deng², Yurong Li¹, Jinxiang Lu^{6,†}, Changgui Li^{4,†}, Xiangxi Wang^{5,†}, Weidong Yin^{1,†}, Yanjun Zhang^{5,†}, Chuan Qin^{2,†}

¹Sinovac Biotech Ltd., Beijing, China.

²Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Chinese Ministry of Health, Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Re-emerging Infectious Diseases, Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences and Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College, Beijing, China.

³Department of Microbiology, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, China.

⁴Division of Respiratory Virus Vaccines, National Institute for Food and Drug Control, Beijing, China.

⁵CAS Key Laboratory of Infection and Immunity, National Laboratory of Macromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing, China.

⁶National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Changping, Beijing, China.

⁷Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing, China.

[†]Corresponding author. Email: qinchuan@pumc.edu.cn (C.Q.); yizhang@cdc.zj.cn (Y.Z.); yinwd@sinovac.com (W.Y.); xiangxi@ibp.ac.cn (X.W.); changgui@aliyun.com (C.L.); lujiexing@icdc.cn (J.L.)

^{††}These authors contributed equally to this work.

— Hide authors and affiliations

Science 06 May 2020
eabc1932
DOI: 10.1126/science.abc1932

恒河猴的淋巴细胞亚群比例(CD3+、CD4+和CD8+)以及关键细胞因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-5和IL-6)与对照组相比均没有显著变化。此外，第29天对接种疫苗恒河猴的肺、心、脾、肝、肾和脑在内的各种器官组织的病理学评估表明，该疫苗也没有引起显著的病理学特征，以上结果表明候选疫苗在恒河猴中具有安全性。

基于上述研究结果，国家药品监督管理局已于2020年4月13日批准科兴控股生物技术有限公司旗下北京科兴中维生物技术有限公司(“科兴中维”)研制的新型冠状病毒灭活疫

兴控股生物技术有限公司董事长、总裁兼CEO及科兴新冠灭活疫苗项目总负责人尹卫东，中国科学院生物物理研究所王祥喜研究员，中国食品药品检定研究院李长贵研究员和中国疾病预防控制中心传染病预防控制所卢金星研究员为本研究的通讯作者。科兴新冠灭活疫苗项目研发负责人、科兴中维总经理高强，中国医学科学院的鲍琳琳博士，浙江省疾控中心的茅海燕博士，科兴中维病毒性疫苗总监王琳，中国食品药品检定研究院的徐康维博士和中国科学院生物物理研究所的杨闾楠博士为该论文的共同第一作者。