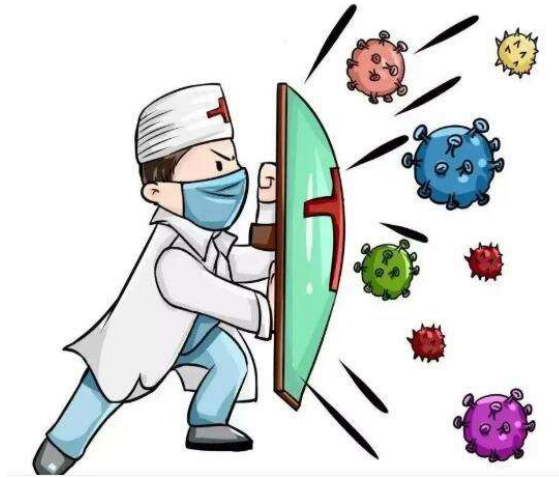


COVID-19 Vaccine: Efficacy and Safety



Baylor College of Medicine

Bin Zhan, Associate Prof

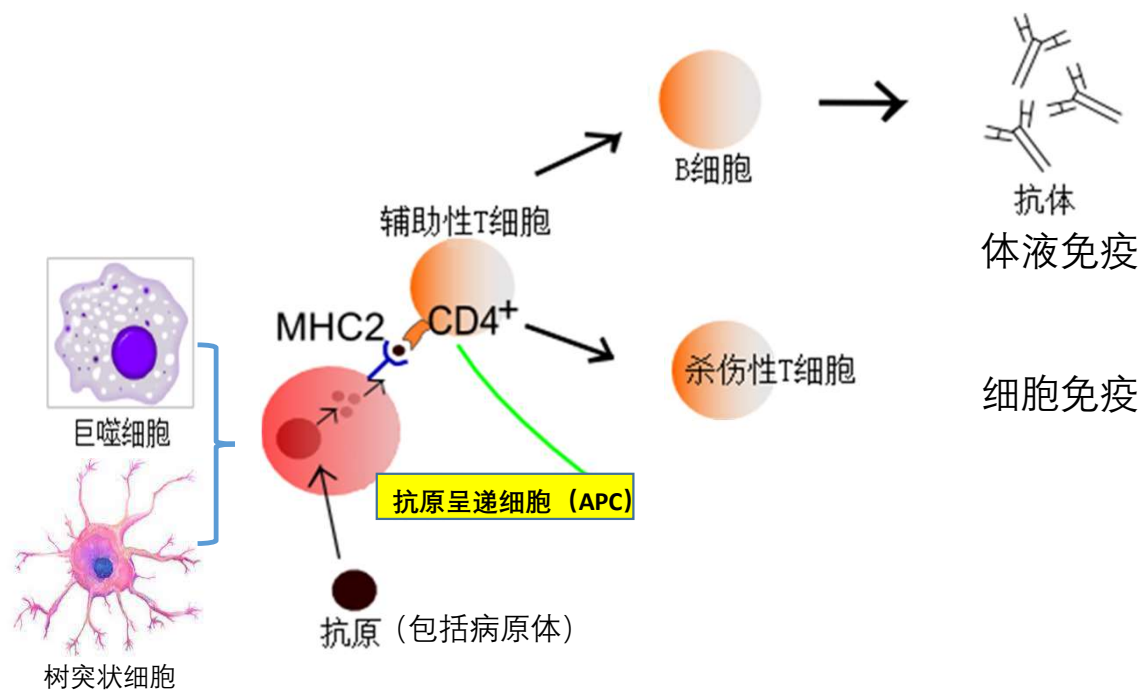
bzhan@bcm.edu

讨论内容

- 新冠疫苗研发的策略与种类
- 几种新冠疫苗有效性与安全性的比较
- 新冠疫苗存在的风险



获得性免疫



免疫反应

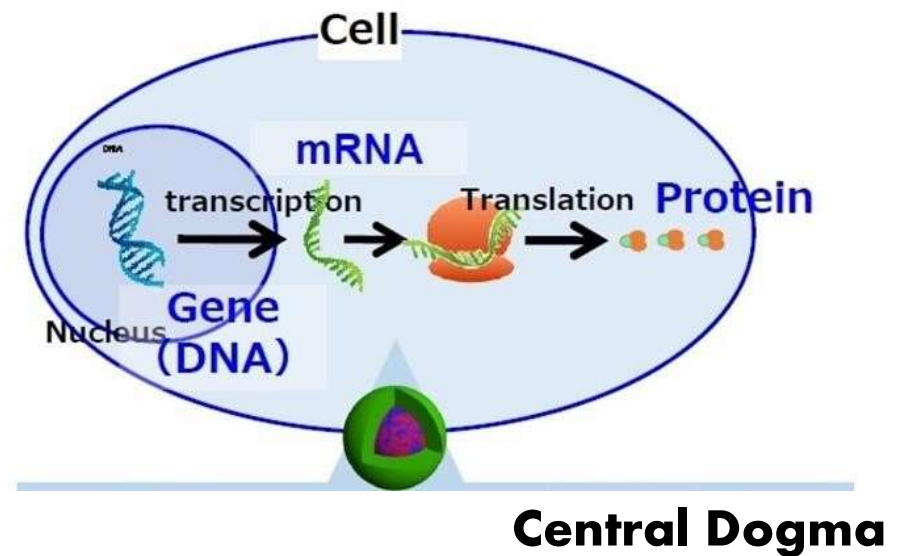
疫苗的种类：

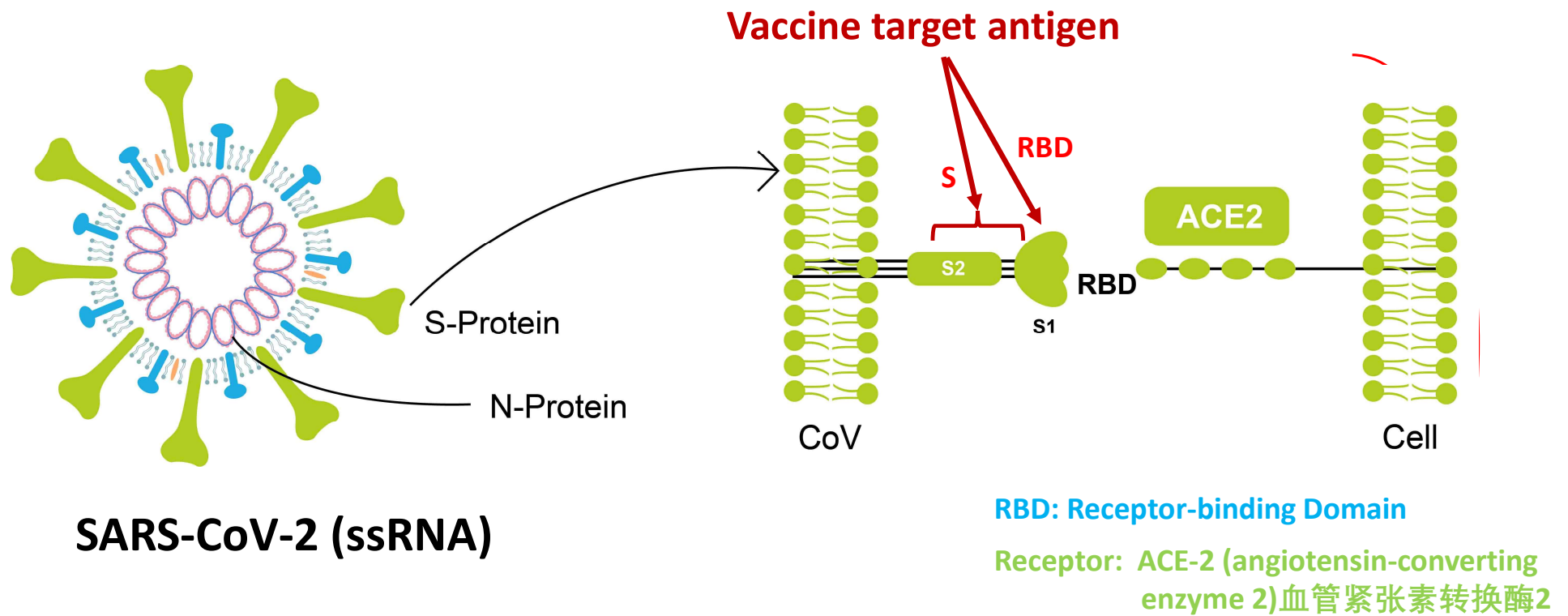
❑ 传统疫苗：

- 灭活疫苗：百日咳菌苗、伤寒、流脑、霍乱.....
- 减毒疫苗：卡介苗，脊髓灰质炎、麻疹.....

❑ 新型疫苗：亚单位疫苗

- 针对特定病原体抗原
- 对病原体的传染或致病起关键作用
- 暴露于免疫系统，能被免疫系统攻击
- 重组蛋白疫苗：乙肝表面抗原
- DNA 疫苗：
- mRNA 疫苗

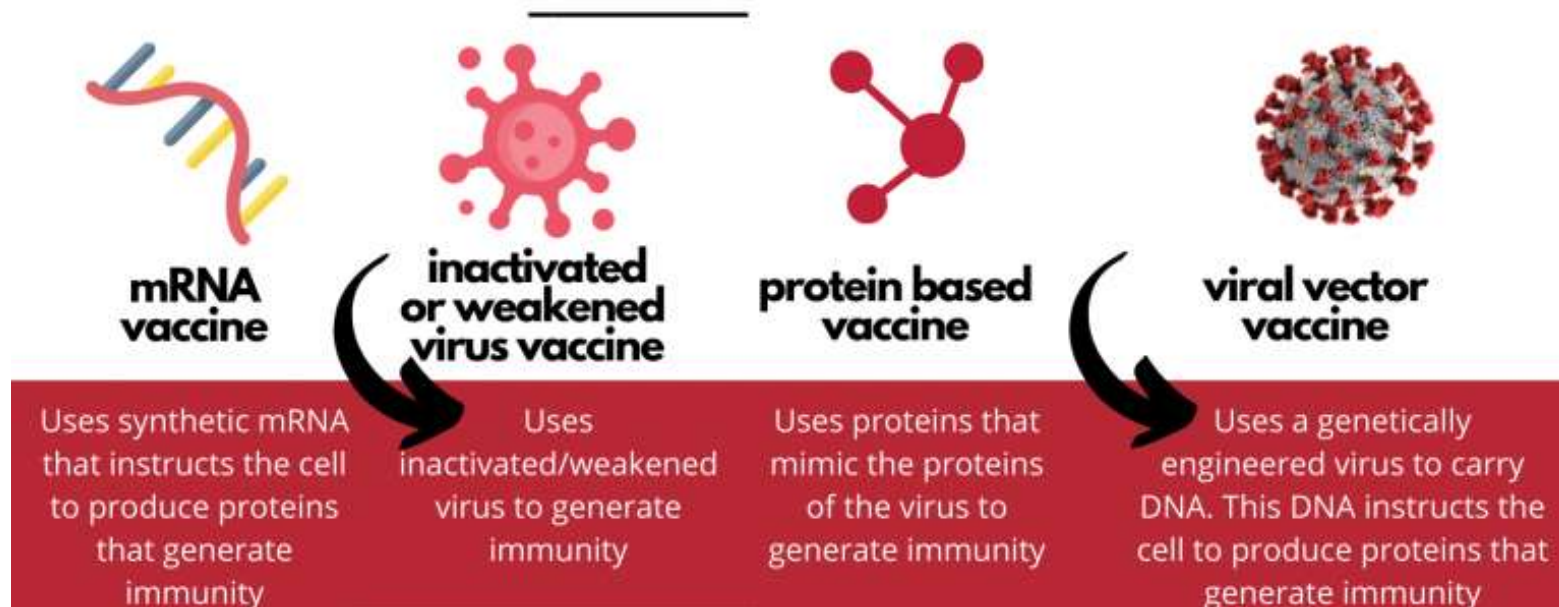




<https://www.aivdbiotech.cn/index.php/en/Page/list/182.html>

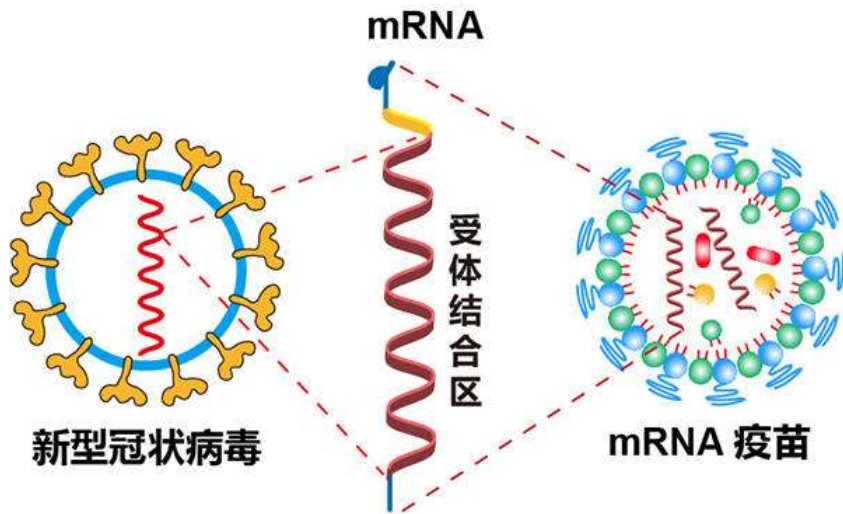
Different types of COVID-19 vaccines

SANCHAR | Science And News:
Communicating Health And Research

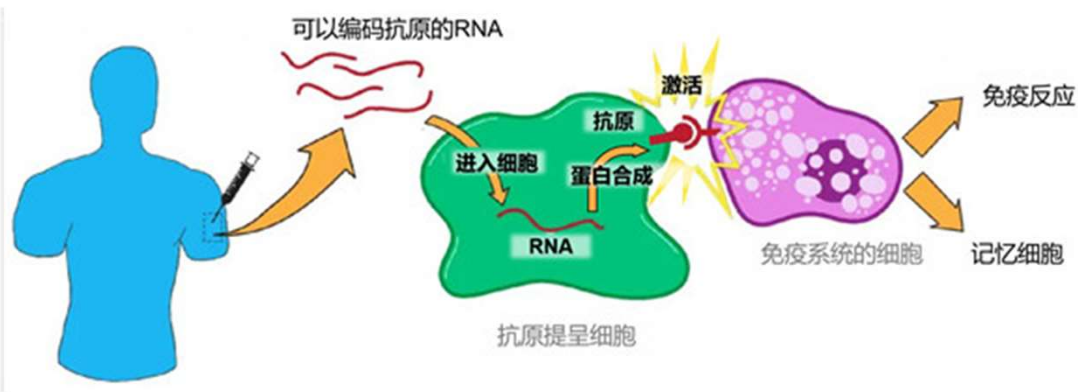


资料来源: SANCHAR

mRNA 疫苗工作原理



<https://www.medsci.cn>



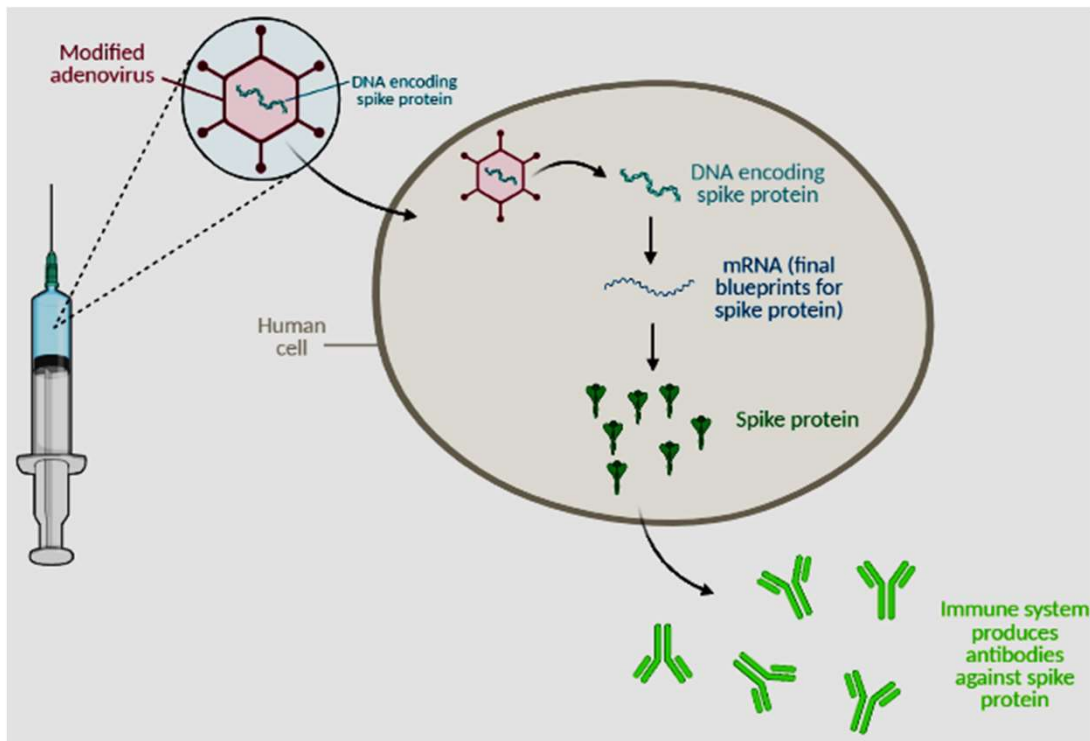
- 体外合成编码 S 蛋白的 mRNA
- 与脂质体装配成 lipid nanoparticle (LPN)
 - 保护 mRNA 降解
 - 促进细胞吞噬
 - 可能的过敏原 X

优点:

- 研制快速, 适合突发传染病
- 保护性高: 95%, 重症100%
- 安全性高:
 - Low side effect
 - No DNA integration or manipulation (没有病毒成分, 没有逆转录酶, 在细胞质内)
 - No virus components, no replication
 - quick degradation

不确定性:

- 新疫苗, 对人体的长期影响有待观察
- 保护性维持时间? 中和抗体? 激发记忆性T/B 细胞?



资料来源: <https://www.researchamerica.org>

- **CDC/FDA 暂停**
- **If vaccinated**
- 仅发生于疫苗接种后两周内, 如果超过2W, 没有必要担心
- 如果近期接种, 密切注意与血栓有关症状, 及时就医

腺病毒载体疫苗

	AstraZeneca	Johnson & Johnson
Adenovirus	Chimpanzee	AD26(human)
Total efficacy	79%	72%
Prevent severe	100%	86%
血栓发生率	62/25millions	6/6.5million
Died	18	1
发病人群:	18-48 育龄妇女 5-16 days after vaccination	

常见感冒病毒,
有抗体, 降低
免疫效果

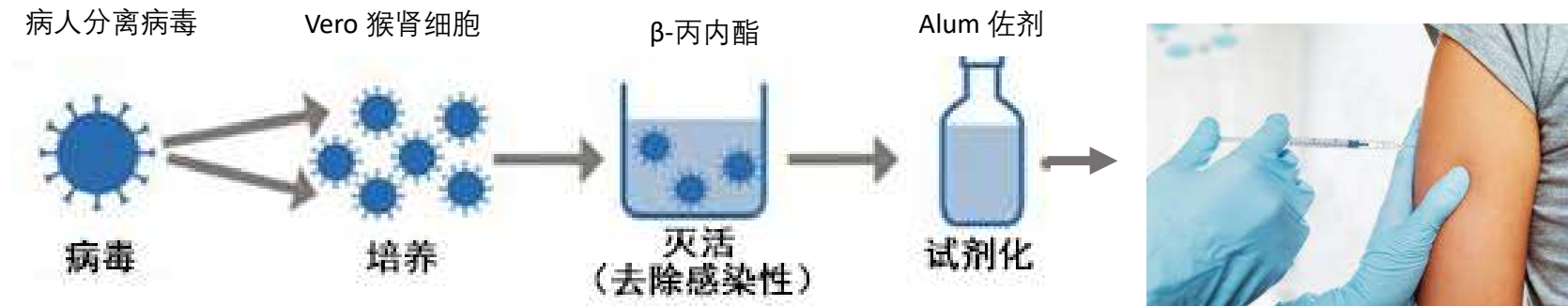
发病原因: 待调查

- 是否与雌激素水平有关?
- 是否与避孕药服用有关?

可能原因:

- Anti-PF4 (Platelet factor-4) antibody positive (28)
- 血小板减少
- 类似于肝素诱导的血小板减少症 (HIT)
- 可引发脑静脉窦血栓形成 (similar to DIC)

灭活新冠疫苗

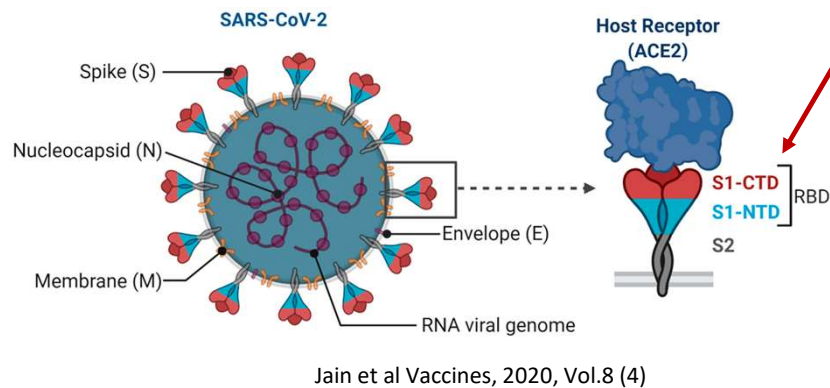


- 传统疫苗
- 制备方法简单
- 能保持一定的免疫原性，可激活保护性免疫力
- 中国有国药及科兴两种新冠灭活疫苗
- 总保护力 50.7%，预防中症83.7%，重症100%（科兴，巴西III期）

缺点

- 保护力低（50.7%）
- 灭活病毒有可能导致S蛋白变性或改变构象，产生保护性抗体低
- 混合抗原，诱发非保护性抗体，干扰保护性抗体，
- 病毒成分复杂，增加副作用
- 生产速度慢，成本较高

重组蛋白疫苗



- S protein (Novavax), RBD (BCM)
- DNA cloning and codon optimization
- Expression in baculovirus/insect cell (Novavax)
in *Pichia pastoris* (yeast, BCM)
- Purification
- Formulation with adjuvant
- Pre-clinical animal study
- Clinical trials

优点：

- 成功疫苗经验（乙肝表面抗原疫苗）
- 重组蛋白抗原，高免疫原性，
- 高安全性，副作用小
- 可大量生产，低成本
- 高稳定性，不需要极低温保存，便于运输
- 更适合发展中国家
- 但需要佐剂（Alum, CpG, etc）

Novavax:

- III 临床试验（UK）
- 中期数据：对原始病毒株有效率 96.4%，变种 86%，重症 100%

几种新冠疫苗比较



moderna



AstraZeneca



	Pfizer/BNT	Moderna	Johnson & Johnson	AstraZeneca	CoronaVac(科兴) 新冠灭活 (国药)	Novavax BCM/BioE
疫苗种类	mRNA	mRNA	Adenovirus	Adenovirus	灭活病毒	重组蛋白(S) 重组蛋白(RBD)
总保护率	94%	95%	72%	86%	50.1% (巴西)	96.4%(Novavax)
保护重症	100%	100%	100%	100%	100%	100%(Novavax)
接种次数	2	2	1	1	2	2
保存条件	-80°C/2W	-20°C/1M	4°C/3M	4°C/3M	4°C/3M	-20°C/3M
副作用	偶过敏, 可耐受	偶过敏, 可耐受	血栓风险	血栓风险	不知	副作用小

新冠疫苗存在的风险:

- 变异株
 - RNA病毒容易变异 (HIV, Flu, SARS-CoV-2)
 - 复制RNA的聚合酶 (RdRp)低保真, 复制中容易产生错误
 - 免疫压力选择

影响美国的主要新冠病毒变异株

变异株	Lineage	变异位点 on RBD	传染力	致病力	疫苗效力	疫苗补救
英国变异株	B.1.1.7	N501Y	增加56%	Higher	目前疫苗有效	目前各大公司正制备针对变异株的疫苗, 第三针加强免疫
南非变异株	B.1.351	K417N E484K N501Y	增加50%	No evidence	Neutralizing antibody decreased 2-6 times, AZ 疫苗在南非保护率较低	
巴西变异株	P1	K417T E484K N501Y	No evidence	No evidence	Likely decrease	
加州株	B.1.429	L452R	No evidence	No evidence	No evidence	我们实验室制备了所有变异株的疫苗

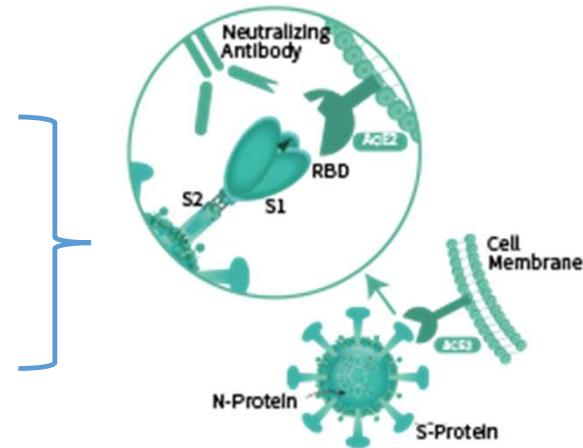
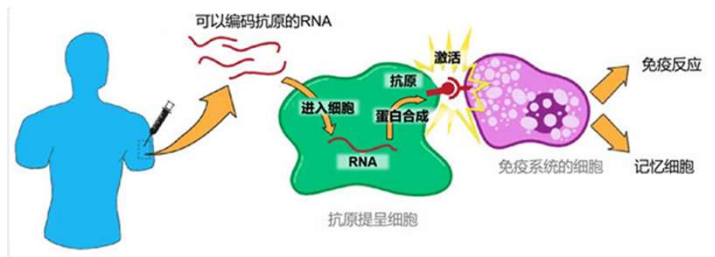
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777785>

Dr. Fauci: “Fortunately, neutralization titers induced by vaccination are high, and even with a 6-fold decrease, serum can still effectively neutralize the virus,”

新冠疫苗存在的风险：

- 疫苗保护力能够维持多久？

- 中和性抗体：Plaque Reducing Neutralizing Test (PRNT)
1:3200 (血清稀释3200倍还能中和病毒感染细胞)
mRNA 疫苗免疫产生的中和抗体比感染恢复期中性抗体高10-100倍
灭活疫苗比病人血清低 (II期临床试验)
- 免疫记忆反应 (记忆性T, B 细胞)



- **细胞免疫：** COVID-19 的保护性免疫主要与中和性抗体（体液免疫）有关，细胞免疫可能增强保护性，但也可能与免疫病理有关（不明）

- **Pfizer/BioNT: 第二剂接种后6个月仍有保护性 91%**
- **如需要：一年后第三针加强**

新冠疫苗存在的风险：

- 安全性

☐ Genetic manipulation

- 无证据表明 mRNA 有可能整合到染色体上，风险应该很低
- 长期影响还需长期观察

☐ 怀孕与哺乳期：

- 没有证据证明 mRNA 疫苗会对胎儿会哺乳婴儿有影响, 但仍在观察中
- 动物实验对怀孕动物没有影响
- 我个人建议：备孕中或早期妊娠（2个月内）暂不考虑打 mRNA 疫苗

☐ ADE (antibody-dependent enhancement of immunity)

至今为止没有观察到任何疫苗抗体所产生的免疫病理增强作用

☐ Allergic reactions:

- Ingredient in mRNA that may cause allergy: LNP(聚乙二醇, 胆固醇), 很少见, 至今没有与 mRNA 疫苗过敏直接关联的死亡病例报道
- 什么人不能打 (CDC) :
 - ❖ Individuals with severe allergic reaction to other vaccines or injectable therapies
 - ❖ Allergy to any ingredient in vaccine
 - ❖ Allergy happened in the first dose
- 其他过敏体质的人仍可以打 mRNA 疫苗（食物/花粉过敏, Eczema, 哮喘等），留观30分钟（CDC）
- 免疫缺陷或服用免疫抑制剂的病人仍可以注射 mRNA 疫苗（CDC）

问题：

- 打过疫苗后需要去检测中和性抗体滴度吗

打过疫苗后，不建议测抗体，除非你是医务工作者，密切接触病人，需要保护的对象，如果滴度不够，可以考虑再 boost 一次

- 国内打过灭活疫苗，返美后是否需要再打 mRNA 疫苗

原则上不建议疫苗混合打，可先检测有没有中和抗体，如果没有，可以考虑再打（与上一次间隔时间 1 个月以上）

- 得了 COVID-9 后需要不需要打疫苗

要，因为得病不能产生足够高保护性抗体

- 中风后服用低剂量阿司匹林

建议暂时不要打病毒载体疫苗，有血栓风险，mRNA 似乎与阿司匹林应用无关

- 甲氨蝶呤用药患者

甲氨蝶呤与血小板减少有关，建议暂时不要用腺病毒载体疫苗
甲氨蝶呤与核苷酸代谢有关，但 mRNA 疫苗不在体内合成，应该没有关系

- 有些地方疫苗打后，感染人数反而上升(加拿大，纽约)，而且年轻人感染增加

我们注意到这种现象，可能与该地区变种株扩散有关，或防疫措施放松，特别是年轻人，或可能存在 ACE-2 以外的受体，有报道说 CD147 可能是新冠病毒的 Co-receptor, 在年轻人中表达较高

本人建议，仅供参考

问题：

- mRNA 新冠疫苗的成功对其他感染性疾病及癌症研究的影响

mRNA 最早应用于癌症的治疗，应该对所有疫苗研究有较大的促进作用，但关键还是选择好有效的疫苗靶位

- 流感疫苗、AIDS 是否可以考虑 mRNA 疫苗？

都属于 RNA 病毒，它们的问题是变异太快，疫苗的研发跟不上病毒的变异，但 mRNA 疫苗肯定会促进其疫苗的发展

- 干扰素在COVID-19 治疗中的应用

治疗 COVID-19，主要还是看中和性抗体滴度，干扰素或许会造成免疫病理或免疫风暴

- 反应性低血糖

反应性低血糖与糖代谢或胰岛素分泌有关，应该与打新冠疫苗没有关系

- 回国要求双阴，打了疫苗后怎么办

现在大使馆规定，打了疫苗后可能出现抗 S 蛋白 IgG 或 IgM 阳性，但要补做一个抗 N-蛋白 IgM 结果

- 接种 mRNA 疫苗后，多长时间出现抗体？

接种10 天后出现抗体，但有个体差异，或无反应。

本人建议，仅供参考