

建国 70 年来我国疫苗技术与行业发展 回顾与展望

于振行 罗红蓉 范红 苏月 于晓辉

100039 北京,中国生物技术发展中心(于振行、范红、苏月);610064 成都,四川大学国家生物医学材料工程技术研究中心(罗红蓉);100029 北京,中国生物技术股份有限公司科研管理部(于晓辉)

通信作者:于晓辉, Email: yuxiaohui@sinopharm.com

DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2019.07.001

【摘要】 建国 70 年来我国疫苗研发和生产取得长足进展,疫苗研发创新能力大幅提升,疫苗产业不断发展壮大,传染病预防取得了世界公认的瞩目成就,使得预防控制重大疾病和传染病的能力显著提高。本文重点介绍了我国疫苗行业发展历史、建国以来免疫预防的发展历程和我国疫苗当前研发概况,并对我国疫苗未来研发方向进行展望。

【关键词】 疫苗; 行业; 70 年回顾

【中图分类号】 R 392 **【文献标识码】** A

Review and future perspectives of vaccine technology and industry development in China in the 70 years after the founding of the People's Republic of China Yu Zhenhang, Luo Hongrong, Fan Hong, Su Yue, Yu Xiaohui

China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039 (Yu ZH, Fan H, Su Y); National Engineering Research Center for Biomaterials, Sichuan University, Chengdu 610064 (Luo HR); Department of Scientific Research Management, China National Biotech Group Company Ltd., Beijing 100029 (Yu XH)

Corresponding author: Yu Xiaohui, Email: yuxiaohui@sinopharm.com

【Abstract】 In the past 70 years since the foundation of the People's Republic of China, China has achieved great progress on the research, development and industrialization of various vaccines. The burgeon of vaccine industry and the consequential achievement of prevention against infectious diseases in China have attracted the world's attention. Meanwhile, the research and development of innovative vaccines and the strategies for prevention and control to critical diseases and infectious diseases have been substantially improved. This review focuses on the history of vaccine industry, the programs on immunization since the foundation of the People's Republic of China, and the current status and future perspectives of vaccine research in China.

【Key words】 Vaccine; Industry; Review in the 70 years

新中国成立前,我国仅有牛痘、霍乱疫苗等少数预防烈性传染病的疫苗可以使用。受经济卫生条件恶劣、频繁战争等不利因素影响,未能做到在全国范围内大规模、系统性开展疫苗生产与免疫接种工作。建国 70 年来,国家大力推动的计划免疫,特别是改革开放后疫苗行业市场机制的引入与深化,促进了我国生产的疫苗品种迅速增加,疫苗产业进入高速发展期,至 2013 年我国疫苗产能已达到全球第一^[1]。多种烈性传染病得到根除或有效控制,我国疫苗事业取得了世界瞩目的巨大成就。

1 我国疫苗行业的发展历史

我国第一个从事疫苗研究与生产的专业机构是成立于 1919 年的中央防疫处(北京生物制品研究所前身),抗战时期由我国第一代著名病毒学家汤非凡

任处长,在战时极端困难条件下生产出世界首支斑疹伤寒疫苗,以及中国自产的狂犬病疫苗、白喉疫苗、牛痘疫苗^[2]。在此基础上,20 世纪 40 年代先后又成立了长春、辽吉、大连和华北等地生物制品机构。

新中国成立后,1950 年我国成立了“卫生部生物制品研究所”(原“中央防疫处”)。卫生部先后在北京、上海、武汉、成都、长春、兰州成立 6 个生物制品研究所。随后又在著名免疫学家顾方舟带领下在昆明建立了一个主要研究脊髓灰质炎疫苗和恒河猴实验动物的中国医学科学院医学生物学研究所^[3]。1960 年,该所试制成功中国第 1 批脊髓灰质炎(Sabin 型)减毒活疫苗 500 万人份,并于 1962 年研制成功脊髓灰质炎糖丸活疫苗,2015 年该所研发成功全球创新的一类新药 Sabin 株脊髓灰质炎灭活

疫苗(Sabin IPV),打破了市场的垄断^[4]。

20 世纪 50 年代,国家集合科技力量在北京组建了 中国药品生物制品检定所。该所是国家对疫苗产品质量进行监督检定的机构,与各检定科室形成一个检定系统,负责监督各项生产规范标准的贯彻实施,检定各种生物制品的质量,确保其安全性及有效性。生物制品研究所和检定所奠定了我国疫苗产业的发展基础。

20 世纪 60 年代前后,受社会环境和经济困难影响,国内生物制品行业发展迟滞。直到 1964 年,卫生部在上海召开生物制品管理经验交流会,颁布《生物制品研究所工作条例》后又迎来一轮发展高峰,1975 年的统计资料显示,我国有预防用细菌类疫苗 15 种,病毒类疫苗 9 种,类毒素 2 种,共计 26 种^[5]。除供应国内需要外,还有部分出口国外,支援越南、柬埔寨等国。

改革开放之前,我国实行计划经济,疫苗的研发和生产也都是按国家计划安排的。在这一时期,我国生物制品研究所既是生产单位,又是科研机构,成为疫苗产业发展的核心。改革开放以后,我国逐渐从计划经济转变为社会主义市场经济,民营企业、外资企业在疫苗产业发展中的作用日益增强,一大批优秀民营企业如华兰生物、智飞生物、科兴生物和国际疫苗巨头企业如葛兰素史克、赛诺菲、辉瑞和默沙东相继进入我国疫苗市场^[6]。在日益成熟的市场竞争机制下,我国疫苗品种大量增加,质量逐渐提高,疫苗产业向着标准化、制度化、法制化迈进。自 2003 年重症急性呼吸综合征(SARS)爆发以来,由于群众防疫意识的提高,新发突发传染病的持续威胁,如 H1N1 流感的爆发和 2007 年国家扩大免疫规划等因素叠加,国内疫苗市场从 2003 年不足 30 亿元迅速增加到 2015 年 245 亿元,2018 年 354 亿元,复合增速接近 13%,远高于全球市场平均水平^[6]。目前,我国疫苗产业仍处于高速发展期,疫苗每年批签发疫苗接近 5~10 亿瓶(支或人份),产能已达到全球第一,预计到 2020 年我国疫苗市场规模将达到 400 亿元^[7]。

2018 年我国具有批签发疫苗的企业共计 45 家,其中国企 11 家、外企 4 家、民企等 30 家,占全球疫苗企业数量的 30%。但要清醒认识到我国疫苗企业虽数量多,但规模较小,创新不足,50% 以上企业仅能生产 1 种产品,疫苗多为重复品种,同质化竞争严重,部分疫苗产能过剩^[8-9]。

2 建国 70 年来我国免疫预防的发展历程

新中国成立后,党和政府十分关心人民群众的身体健康,重视预防保健事业,预防接种工作得到

迅速普及与发展。建国以来,我国疫苗免疫规划经历四个时期:计划免疫前期、计划免疫时期、免疫规划时期及扩大免疫规划时期^[10]。

2.1 计划免疫前期(1949—1977 年) 20 世纪 50 年代在全国范围普种牛痘苗,20 世纪 60 年代初消灭了天花。20 世纪 60 年代积极推行卡介苗和麻疹、乙脑、百日咳等疫苗接种工作,重点地区还开展了霍乱、鼠疫、斑疹伤寒、伤寒疫苗的接种。

2.2 计划免疫时期(1978—2001 年) 1974 年,世界卫生组织(WHO)提出扩大免疫规划(EPI),1978 年起我国实施计划免疫,扩大预防接种的人群,提高接种率;扩大疫苗种类,推广使用新疫苗。卡介苗、脊髓灰质炎疫苗、百白破(白破)疫苗、麻疹疫苗、乙型脑炎疫苗等 5 种疫苗被列入规划。1978 年,我国也开始实施儿童计划免疫,开展冷链建设。1982 年,统一儿童免疫程序。1987 年,卫生部首次颁布《计划免疫技术规程》。

2.3 免疫规划时期(2002—2006 年) 2002 年我国开始实施免疫规划,加上将乙型肝炎疫苗纳入计划免疫(GAVI 项目实施),共有 6 种疫苗列入免疫规划(卡介苗、脊髓灰质炎疫苗、百白破(白破)疫苗、麻疹疫苗、乙型脑炎疫苗、乙型肝炎疫苗)。2005 年 3 月 16 日,国务院第 83 次常务会议通过《疫苗流通和预防接种管理条例》并于 2005 年 6 月 1 日起施行。卫生部制定《预防接种工作规范》,全面使用国家免疫规划。

2.4 扩大免疫规划时期(2007 年至今) 2007 年国务院总理发布实施扩大国家免疫规划,将免疫规划的范围扩大到 14 种,将麻腮风、甲型肝炎、无细胞百白破、A+C 群流脑疫苗等也纳入到计划免疫范围。

2016 年,我国又将灭活脊髓灰质炎疫苗 IPV 列入免疫规划。计划免疫(免疫规划)实施 40 年来,根除天花,消除脊髓灰质炎,麻疹、脊髓灰质炎、百日咳、白喉四种传染病总发病率下降 99% 以上,乙型肝炎得到有效控制,共减少发病 3 亿人次,减少死亡 400 万人,减少住院费用 400 多亿元。乙型肝炎得到有效控制。随着国家经济发展和人民健康需求不断提高,免疫规划范围有望继续扩大。随着技术进步,将如发达国家一样,多联疫苗将更多应用于免疫规划,以减少接种次数。

3 我国疫苗研发概况

我国从 20 世纪 30 年代起,陆续研制和批准了 56 个疫苗品种^[11],其中建国以来研制和批准 54 个疫苗品种(建国前仅有卡介苗和鼠疫疫苗 2 个品种),见表 1。疫苗类产品直接关系到人民的生命健康,同时,疫苗类产品由于其在预防传染病方面的作用,还

表 1 我国建国 70 年来研制并批准的疫苗时间及品种

时间	疫苗	疫苗英文简称
1954 年	黄热病疫苗	YF
1961 年	口服脊髓灰质炎疫苗	OPV
1965 年	麻疹疫苗	MV-L
1973 年	白破疫苗	DT
	百白破疫苗	DTwP, Td
1980 年	A 群脑膜炎球菌多糖疫苗(流脑 A)	MenA
1982 年	钩端螺旋体疫苗	Leptospira
	布鲁氏杆菌病疫苗	Brucellosis
	伤寒疫苗	Typhoid
	炭疽活疫苗	Anthrax
	破伤风类毒素	TT
	乙脑疫苗	JEV
1984 年	腮腺炎疫苗	Mumps
1990 年	乙脑减毒活疫苗	JEV-L
1995 年	狂犬病疫苗	Rabies
1996 年	流感疫苗	Infv, Infv-p
	乙型肝炎疫苗	HepB
	甲型肝炎减毒活疫苗	HepA-L
	水痘减毒活疫苗	Var
1997 年	无细胞百白破联合疫苗	Dtap
	流行性出血热疫苗	HFRS
	B 型流感嗜血杆菌疫苗	Hib
1998 年	风疹疫苗	Rubella
2000 年	霍乱疫苗	Cholera MM
2001 年	AC 群流脑疫苗	MSPV-AC
2002 年	麻疹-风疹联合疫苗	MR
	甲型肝炎灭活疫苗	HepA-I
	麻腮风联合疫苗	MMR
2004 年	森林脑炎疫苗	TBE
2005 年	甲型、乙型肝炎联合疫苗	HepAB
2006 年	AC 群脑膜炎球菌结合疫苗	MenAC
	23 价肺炎球菌多糖疫苗	PPV23
2007 年	ACYW135 型脑膜炎球菌多糖疫苗	MenACYW
2008 年	口服轮状病毒减毒活疫苗	ORV
	甲型 H1N1 流感疫苗	H1N1
	23 价肺炎球菌多糖疫苗	PPV23
	水痘减毒活疫苗	Var
2009 年	百白破和 B 型嗜血流感杆菌四联疫苗	Dtap-Hib
	小儿麻痹疫苗	IPV
2010 年	吸附无细胞百白破疫苗-灭活脊髓灰质炎疫苗-B 型流感嗜血杆菌联合疫苗	Dtap-IPV/Hib
2011 年	戊型肝炎疫苗	HepE
	7 价肺炎链球菌多糖结合疫苗	PCV7
2014 年	MenAC 型流感嗜血杆菌疫苗	MenAC-Hib
2015 年	肠道病毒 71 型灭活疫苗(俗称手足口疫苗)	EV71
2016 年	2 价人乳头瘤病毒吸附疫苗	HPV2
	13 价肺炎球菌多糖结合疫苗	PPV13
	4 价人乳头瘤病毒疫苗	HPV4
2017 年	Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗	IPV
	重组埃博拉病毒疫苗	Ad5-EBOV
	4 价人乳头瘤病毒疫苗	HPV4
2018 年	9 价人乳头瘤病毒疫苗	HPV9
	4 价流感病毒裂解疫苗	IIV4
	23 价肺炎球菌多糖疫苗	PPV23
2019 年	重组带状疱疹疫苗	RZV

存在着国家规划强制使用的特殊性。因此,疫苗产业在国民经济和民生中占有重要的地位。

我国疫苗虽然以仿制为主,但在整个医药领域中是与国际发达国家差距相对较小的细分领域。改革开放以后,通过 863 计划疫苗与抗体等重大项目、“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”“重大新药创制”国家科技重大专项以及“十三五”国家重点研发计划“生物安全关键技术研发”重点专项等项目的组织实施,我国疫苗研发取得了一些显著成绩。我国在国际上率先研制成功了重组戊型肝炎疫苗^[12]、手足口病(EV71 型)疫苗^[13]和埃博拉疫苗^[14]等创新产品。根据国家食品药品监督管理局药品审评中心的公开数据显示,我国已申请临床或在临床阶段的疫苗有 200 多种,处于临床阶段的疫苗品种主要包括肺炎多糖疫苗、肺炎结合疫苗、轮状病毒疫苗、流感疫苗、禽流感疫苗、狂犬疫苗、人乳头瘤病毒(HPV)(2、4、6、9 价)、B 型流感嗜血杆菌疫苗(Hib)、流脑(多糖疫苗、结合疫苗)、百白破及其联合疫苗、甲型肝炎灭活疫苗、新型乙型肝炎疫苗、甲型乙型肝炎联合疫苗、脊髓灰质炎疫苗、手足口病联合疫苗(EV71 + CA16 型)、麻腮风水痘联合疫苗、幽门螺杆菌基因工程活菌载体苗、带状疱疹减毒活疫苗、重组结核疫苗、重组金黄色葡萄球菌疫苗等。

目前我国已经形成比较完善的疫苗技术研发体系。其中病毒性灭活疫苗方面已经进入了第一梯队,与全球主要发达国家并驾齐驱。我国在多种关键技术方面也取得了较大的进步,主要包括:①哺乳动物细胞培养技术得到显著改善,病毒性疫苗的产业化能力得到大幅度提高,疫苗制品的质量也得到了大幅度改善。②细菌多糖蛋白结合疫苗工艺得到突破,我国目前的已上市细菌多糖蛋白结合疫苗种类达到三种(A + C, ACYW135、AC + Hib),正在申报多价(9 价、13 价、15 价)肺炎多糖蛋白结合疫苗,基本与国际上的品种保持相同。③基因工程蛋白质疫苗表达体系基本完备,我国已经有基因工程蛋白质疫苗 3 种,处于临床研究的基因工程蛋白质疫苗有 2 种。形成了大肠杆菌、(汉逊、酿酒、毕赤)酵母、哺乳动物细胞(CHO)等相对比较完善的表达系统。④联合疫苗研发技术基本成熟,我国以麻腮风疫苗和无细胞百白破疫苗为基础的疫苗所研发新的联合疫苗进展良好,并且形成了新的基础疫苗品种,研发了 A + C-Hib 联合疫苗^[15]。⑤疫苗品种逐步更新换代,我国疫苗的质量逐步得到改善。⑥疫苗质量控制能力提升,“十二五”时期,我国疫苗监管体系通过了 WHO 评估^[16],标志

着我国疫苗监管体系走在了世界前列。⑦治疗性疫苗局部领先,我国在乙型肝炎治疗性疫苗等传染病的治疗性疫苗研究上处于领先地位。针对肿瘤、自身免疫病的治疗性疫苗研发上也取得了一定进展。

4 我国疫苗未来研发展望

随着改革开放力度加大,市场化机制更加完善,以及健康中国建设及老龄化社会的需要,治疗性疫苗和新型疫苗将成为未来疫苗研发的重要方向。另一方面,我国疫苗生产一些基础原材料,如菌株和培养血清等还依赖发达国家,还存在卡脖子技术瓶颈问题。

4.1 突破疫苗研发技术瓶颈,助力创新疫苗发展 我国未来将在结构疫苗学、载体疫苗技术、高通量抗原筛选技术、细胞发酵技术、新型疫苗接种技术及佐剂等免疫增强技术、疫苗质量控制与非临床评价技术平台等创新疫苗研发技术上取得更大进展,夯实我国疫苗产业发展的技术实力,使我国疫苗创新能力大幅提升,预防控制重大疾病和传染病的能力明显提高。

4.2 研制人民群众重大需求品种,促进疫苗产业发展壮大 主要依托目前有技术实力和产业化能力的企业,加强供给侧改革,将研发出更多的品种,主要包括以下几种。

4.2.1 多联多价疫苗 多联多价的联合疫苗技术已经成为未来疫苗研发的必然趋势。国际上领先的跨国制药企业已有四联疫苗、五联疫苗甚至六联疫苗上市,并被多个国家纳入疫苗免疫规划。而我国一类疫苗里最多为百白破三联疫苗,与国际水平差距较大。近年来,我国已初步建立了多联多价疫苗技术平台,在此平台上开发出来的 DTaP-Hib(百日咳、白喉、破伤风、脊髓灰质炎、b 型流感嗜血杆菌联合疫苗)疫苗已经经过研发、临床试验、试生产等步骤。但由于我国联合疫苗研发起步较晚,品种仍然较少,因此联合疫苗技术研究是今后我国疫苗主要发展方向之一。

4.2.2 多糖蛋白结合疫苗 我国使用的结合疫苗主要有 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗、A 群/C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗和肺炎球菌多糖结合疫苗等。现阶段国内已上市的 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗为辉瑞公司的沛儿 13[®],用于预防由 13 种肺炎球菌血清型(1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F 和 23F)导致的婴幼儿相关侵袭性疾病^[17]。我国也在研发 13 价肺炎球菌多糖结合疫苗,有望打破市场垄断。

4.2.3 肿瘤治疗性疫苗 我国在肿瘤治疗性疫苗

研发方面起步较晚,与国际水平差距较大。“抗原致敏的人树突状细胞”(APDC)已获得国家药品监管部门的 III 期临床研究批件,是我国第一个进入 III 期临床研究的肿瘤治疗性疫苗。未来我国将发展基于新抗原的个性化肿瘤治疗性疫苗^[18]。

4.2.4 基因工程疫苗 我国在基因工程疫苗产业技术及疫苗研究前沿科技成果转化上基本处于与国外并跑的阶段,同时在部分细分领域已经实现了引领。如我国研发的世界首个重组戊型肝炎疫苗已上市、利用基因重组技术研制的具有完全自主知识产权的创新性重组埃博拉病毒疫苗(腺病毒载体)获得新药注册、宫颈癌系列疫苗进入不同阶段的临床试验及审批环节、利用大肠杆菌表达系统和酵母表达系统研制的 HPV 疫苗(9 价)与美国默克公司疫苗同时获得国内临床批件。将基因工程技术与结构疫苗学、生物信息学等新兴学科深度融合,发现免疫新靶标,进行免疫原的精确设计,是未来创新疫苗领域的重要方向之一。

4.2.5 核酸疫苗 核酸疫苗能刺激机体产生细胞毒性 T 细胞杀伤作用,其具有制备过程相对简单、免疫效力较强、免疫应答较为持久等优势。核酸疫苗主要分为 DNA 疫苗和 RNA 疫苗。近年来,国内外的 DNA 疫苗研究方面进展颇多,美国食品药品监督管理局已经批准乙型肝炎、结核、疟疾、流感等数种 DNA 疫苗进行临床试验,我国也批准了艾滋病疫苗(DNA-天坛痘疫苗复合型)等十多种核酸疫苗进入临床试验。与 DNA 疫苗相比,RNA 疫苗无整合宿主基因组和干扰基因组转录的风险,已有研究成果表明基于高效递送系统的自我扩增型 mRNA 疫苗在肿瘤治疗方面展现出优势,因此而成为未来疫苗研究的重要方向^[19]。

4.2.6 病毒性疫苗 在 EV71 病毒灭活疫苗和 Sabin 株灭活脊髓灰质炎病毒疫苗等病毒性疫苗取得成功的基础上,依托相关企业,进一步研发人-羊重配株轮状病毒减毒活疫苗等病毒性疫苗。

4.3 我国疫苗创新发展的保障 疫苗研发生产所需的无血清细胞培养基,亲和填料介质,超滤膜,一次性反应袋等的进口依赖是不争的事实,不仅增加生产成本,在国家间技术交流不时受限的今天,关键原料和设备的安全供给变得更为重要。应支持疫苗产业相关设备及产品的开发和质量升级,支持产业上下游协同开发和应用,促使上下游合力攻关,逐步实现疫苗产业关键原料和设备的安全保障。

4.4 疫苗的国际化 我国仅有 4 个疫苗品种通过 WHO 预认证。未来重点支持正在进行 WHO 预认证的疫苗产品,以及创新疫苗产品提交 WHO 预认

证申请,如 bOPV 疫苗、黄热疫苗、季节性流感疫苗、4 价流脑多糖结合疫苗、甲型肝炎疫苗、戊型肝炎疫苗等。促进我国疫苗技术标准和质量标准达到国际水平,使我国疫苗产业迈向国际化,为人类命运共同体作出更大贡献。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 张银川,于晓辉,张爱华,等.疫苗品种与市场[J].生物产业技术,2017,(2):34-42. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0319.2017.02.005.
Zhang YC, Yu XH, Zhang AH, et al. Vaccines varieties and market[J]. Biotechnology & Business, 2017,(2):34-42. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0319.2017.02.005.
- [2] 杨光林.非凡,非凡!——纪念著名医学科学家汤飞凡诞辰一百二十周年[J].中华微生物学和免疫学杂志,2017,37(7):485-486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2017.07.001.
Yang GL. Feifan, Extraordinary! —Commemorating the 120th anniversary of the birth of famous medical scientist Tang Feifan[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2017,37(7):485-486. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5101.2017.07.001.
- [3] 顾方舟教授 85 寿辰庆祝文编写组.使命与奉献——记“中国脊髓灰质炎疫苗之父”顾方舟教授[J].生物工程学报,2012,28(3):376-382. DOI: 10.13345/j.ceb.2012.03.009.
Professor Gu Fangzhou's 85th birthday celebration writing group. Mission and Dedication—Remember Professor Gu Fangzhou, "the father of the Chinese polio vaccine" [J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2012,28(3):376-382. DOI: 10.13345/j.ceb.2012.03.009.
- [4] 范瑞婷.脊髓灰质炎疫苗的研究——顾方舟访谈[J].中华医史杂志,2018,48(5):304-312,封4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0255-7053.2018.05.008.
Fan RT. Study on polio vaccine-interview with Gu Fangzhou[J]. Chinese Journal of Medical History, 2018,48(5):304-312, S4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0255-7053.2018.05.008.
- [5] 陈广晶.我国生物制品的兴衰[J].首都医药,2012(17):31-32. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8257.2012.17.009.
Chen GJ. The rise and fall of biological products in China[J]. Capital Medicine, 2012(17):31-32. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8257.2012.17.009.
- [6] 李敏.疫苗市场概况分析[J].中国生物工程杂志,2017,37(1):111-118. DOI: 10.13523/j.cb.20170116.
Li M. Overview of the vaccine market[J]. China Biotechnology, 2017,37(1):111-118. DOI: 10.13523/j.cb.20170116.
- [7] IMS institute. Global Outlook for Medicines Through 2018. <https://www.docin.com/p-1739576064.html?qq-pf-to=pcqq.c2c>.
- [8] 王福清,易静薇,赵晓熾,等.我国疫苗产业发展现状与展望[J].中国生化药物杂志,2009,30(4):287-290.
Wang FQ, Yi JW, Zhao XY, et al. The development status and perspective of vaccine industry in China[J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2009,30(4):287-290.
- [9] 范红,于振行,苏月,等.疫苗市场概况和发展趋势[J].中国医药,2019,14(6):940-944. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.06.034.
Fan H, Yu ZX, Su Y, et al. Survey and development tendency of vaccine Market[J]. China Medicine, 2019,14(6):940-944. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.06.034.
- [10] 尤尔科,罗启华,彭茂林.浅论我国免疫规划大扩容[J].中国预防医学杂志,2008,9(4):313-314.
You EK, Luo QH, Peng ML. Discussion on the large expansion of immunization planning in China[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2008,9(4):313-314.
- [11] Zheng Y, Rodewald L, Yang J, et al. The landscape of vaccines in China: history, classification, supply, and price[J]. BMC Infect Dis, 2018,18:502.
- [12] 朱丹.世界上首个戊肝疫苗在中国获批[J].中国新药与临床杂志,2012,31(3):167.
Zhu D. The world's first hepatitis E vaccine was approved in China[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Medicine, 2012,31(3):167.
- [13] 全球首个肠道病毒 71 型灭活疫苗在我国获批上市[J].首都食品与医药,2016(5):43.
The world's first enterovirus 71 inactivated vaccine was approved for marketing in China[J]. Capital Food and Medicine, 2016(5):43.
- [14] 曲鸣明.前瞻与坚守,创新与突破——访 2014 基因型埃博拉疫苗研发团队领军人陈薇[J].生物技术通讯,2017,28(1):1-7.
Qu MM. Foresight and Perseverance, Innovation and Breakthrough—Interview with Chen Wei, the leader of the 2014 Ebola vaccine research and development team[J]. Biotechnology News, 2017,28(1):1-7.
- [15] 李江嵘,杨军,刘晓强,等.AC 群脑膜炎球菌(结合)b 型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗上市后 2~71 月龄儿童接种的安全性研究[J].中国疫苗和免疫,2016,22(5):578-581.
Li JR, Yang J, Liu XQ, et al. Safety of post-marketing group A and C meningococcal conjugate and haemophilus type b conjugate combined vaccine among children aged 2-71 months[J]. Chinese Journal of Vaccines and Immunization, 2016,22(5):578-581.
- [16] 我国疫苗监管体系通过 WHO 评估[J].中国药事,2011,25(3):208.
The vaccine regulatory system passed the assessment of the World Health Organization in China[J]. Chinese Pharmacy, 2011,25(3):208.
- [17] 李燕,安志杰,王华庆.6 周龄开始 13 价肺炎球菌结合疫苗基础免疫免疫原性、安全性及效果分析[J].中国公共卫生,2018,34(11):1491-1495. DOI: 10.11847/zgggws1121522.
Li Y, An ZJ, Wang HQ. Review on immunogenicity, safety and efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered at 6 weeks of age in infants[J]. Chinese Journal of Public Health, 2018,34(11):1491-1495. DOI: 10.11847/zgggws1121522.
- [18] Maeng HM, Berzofsky JA. Strategies for developing and optimizing cancer vaccines[J]. F1000Res, 2019,8:F1000 Faculty Rev-654. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.18693.1.
- [19] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines - a new era in vaccinology[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018,17(4):261-279. DOI: 10.1038/nrd.2017.243.

(收稿:2019-06-13)

(本文编辑:杨水霞)