

信使核糖核酸疫苗的毒性 mRNA Vaccine Toxicity

D4CE.org



Michael Palmer, MD
Margot DesBois, BA
Mark Skidmore, PhD
Mary Holland, JD

Sucharit Bhakdi, MD
Brian Hooker, PhD
David Rasnick, PhD
Catherine Austin Fitts

信使核糖核酸疫苗的毒性

D4CE.ORG

主要文字与绘图: 迈克尔·帕尔默 (Michael Palmer), 医学博士

其他编写者:

苏哈里特·巴克迪 (Sucharit Bhakdi), 医学博士

玛格特·德布瓦 (Margot DesBois), 学士

布莱恩·胡克 (Brian Hooker), 博士

马克·斯基德莫尔 (Mark Skidmore), 博士

大卫·拉斯尼克 (David Rasnick), 博士

玛丽·霍兰 (Mary Holland), 法学博士

凯瑟琳·奥斯汀·菲茨 (Catherine Austin Fitts)

翻译:

杰基·沃尔夫 (Jackie Wolf), 博士

© Doctors for COVID Ethics (2023)

本作品已获得知识共享署名-非商业性-相同方式共享 4.0 国际许可证 (CC BY-NC-SA 4.0)。这意味着你可以自由分享本书以及改编和重用内容，但仅限于非商业目的。在任何此类情况下，您必须对来源提供适当的认可，提供许可证的链接，并指出是否更改了重新使用的材料。对于商业改编，包括翻译成其他语言，请联系作者。

重用本工作的一小部分不受这些要求约束，相当于合理使用。本作品中取自所示的各种其他作品的图像和引用，也不受限制。作者认为，本书中这些材料的使用符合合理使用规则。

欲了解更多详情，请访问：

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

这是版本 2.1（2023 年 10 月 27 日）的中文翻译。

最新英文版本，请访问：

<https://doctors4covidethics.org/mrna-vaccine-toxicity/>

封面图片由 <https://jermwarfare.com/> 的 Jeremy Nell 为

Solari Report 所作 (<https://home.solari.com/>) 并经许可使用。

以此纪念医学博士 阿纳·布克哈特 (Arne Burkhardt) 教授

1944 - 2023

阿纳是一位卓有成就的病理学家，为了调查基于基因新冠疫苗造成的伤害和死亡，他于 2021 年从他应得的退休生活中走了出来。

阿纳孜孜不倦的专业工作提供了疫苗引起的血管和所有主要器官炎症的明确证据。在他去世前不久，阿纳在布鲁塞尔的欧洲议会上展示了他的研究成果。

我们深深感谢阿纳的奉献精神、勇气、和他的善良。他会永远活在我们心中。

目录

前言.....	6
序言.....	8
第一章 导言.....	9
1.1. mRNA 疫苗原则上是危险的，还是观察到的损伤是偶然的？	9
1.2. 新冠疫苗从来都与您的健康无关.....	9
1.3. 紧急使用授权的滥用和监管保障的崩溃.....	10
1.4. 撰写本书的原因.....	11
第二章 病毒学和免疫学的一些要素.....	12
2.1. 病毒的生命周期.....	12
2.2. 对病毒的免疫.....	16
2.3. 高度多样化的 T 细胞和 B 细胞储库是如何形成的？	24
2.4. 免疫记忆.....	25
2.5. 交叉免疫.....	26
2.6. 谁真正控制病毒感染：抗体还是细胞毒性 T 细胞？	28
2.7. 对呼吸道病毒的免疫：全身免疫与粘膜免疫.....	30
2.8. 疫苗接种策略.....	32
2.9. 附录：辉瑞公司临床试验造假的一些证据.....	37
第三章 mRNA 疫苗的免疫学危害机制.....	39
3.1. mRNA 疫苗遍布全身，对血管的影响尤为显著.....	39
3.2. 刺突蛋白在体内的表达广泛而持久.....	39
3.3. mRNA 疫苗 LNP 在免疫系统的雷达下飞行.....	41
3.4. 诱导自身免疫疾病.....	44
3.5. 疫苗引起的免疫抑制.....	46
3.6. mRNA 疫苗造成损害的基本机制具有完全的普遍性.....	48
第四章 mRNA 造成免疫学损害的病理学证据.....	49
4.1. 组织病理学中使用的关键技术.....	49

4.2. 证据来源.....	50
4.3. mRNA 疫苗接种诱发的血管炎.....	52
4.4. 对特定器官细胞和组织的免疫攻击.....	57
第五章 mRNA 疫苗的药物代谢动力学和脂质毒性.....	70
5.1. 脂质纳米粒子的结构和功能.....	70
5.2. mRNA 疫苗的药代动力学.....	75
5.3. 脂质纳米粒子的毒性.....	81
5.4. 附录：新冠 mRNA 疫苗生产质量不达标的证据.....	84
第六章 mRNA 疫苗的遗传毒性.....	88
6.1. 合成阳离子脂质的基因毒性.....	88
6.2. 疫苗 mRNA 序列逆转录为 DNA.....	90
6.3. 辉瑞和莫德纳 mRNA 疫苗中污染质粒 DNA.....	94
6.4. 由非自身基因 DNA 副本造成的已知以及可能的风险.....	95
第七章 新冠 mRNA 疫苗不良事件流行病学研究.....	99
7.1. 导言.....	99
7.2. 一般不良事件、严重不良事件、死亡、住院、危及生命事件.....	99
7.3. 心脏事件.....	103
7.4. 血栓事件.....	107
7.5. 神经系统事件.....	108
7.6. 免疫事件.....	110
7.7. 生殖事件.....	111
7.8. 结论.....	114
第八章 社交圈中新冠病毒病和疫苗接种经历影响新冠疫苗接种决定.....	115
8.1. 摘要.....	115
8.2. 导言.....	115
8.3. 方法.....	116
8.4. 结果.....	119
8.5. 讨论.....	131
8.6. 结论.....	132

8.7. 补充材料摘要.....	132
8.8. 附录.....	139
致谢.....	139
利益冲突.....	139
资金筹措.....	139
数据和材料的可用性.....	139
伦理批准和参与同意书.....	139
第九章 艾滋病与艾滋病毒：歪曲和颠覆医学科学的蓝图.....	141
9.1. 艾滋病的表现与新型传染病不同.....	142
9.2. 艾滋病和药物滥用.....	143
9.3. 彼得·杜斯伯格对艾滋病毒/艾滋病假说的科学批判.....	144
9.4. 艾滋病毒不会通过性传播.....	145
9.5. 凯利·穆利斯寻找艾滋病毒导致艾滋病的证据.....	146
9.6. 持不同意见者被钉在十字架上.....	146
9.7. 艾滋病在非洲.....	148
9.8. 为了解艾滋病真相，塔博·姆贝基注定失败的尝试.....	149
9.9. 挑战艾滋病正统观念的一些证据.....	153
第十章 摘要和结论.....	155
10.1. mRNA 疫苗毒性的关键机制.....	155
10.2. 免疫学危害机制是完全普遍适用的.....	156
10.3. 恢复良好的生产规范能否消除 mRNA 疫苗的毒性？	156
10.4. 如果 mRNA 疫苗本质上是危险的，为什么还要敦促甚至强迫我们接种呢？	156
10.5. 我们能做些什么？	157
后记.....	158
参考资料.....	161

前言

玛丽·S·霍兰，儿童健康保护组织（CHILDREN'S HEALTH DEFENSE），主席兼总顾问（休假中）

今天活着的任何人都可能会因新冠的一切而患上创伤后应激障碍--封锁、制造恐惧、口罩、测试、审查、压制有效治疗方法、被迫注射实验性基于基因的疫苗，随处可见的伤害和死亡。在经历了三年的恐怖之后，我们想把这一切抛之脑后，忘却所有不愉快的经历是非常自然的反应。然而，本书清楚地说明这样做对我们是非常危险的，因为这场不宣而战的反人类战争还没有结束，我们必须用知识武装自己。

本书旨在解释新冠 mRNA 疫苗的毒性对未来 mRNA 疫苗的意义。书中概述了其毒性的三种潜在机制：(1) 脂质纳米颗粒的毒性；(2) 疫苗诱导的刺突蛋白的毒性；(3) 免疫系统对上面两种毒性的反应。其中免疫系统对刺突蛋白的反应是最为重要的毒性因素，因为它既与炎症和免疫系统损伤的尸检结果一致，又与理论上的危害机制相吻合。

这本书的结论是暗淡的：

未来的每一种 mRNA 疫苗都将诱导我们的细胞产生与其针对的特定微生物相关的特异性抗原。因此，我们必须预期每一种此类疫苗都会同我们已经目睹的新冠疫苗接种疫苗一样，诱发类似程度的免疫损伤。

目前，无数 mRNA 疫苗或在研发中或已上市，比如抗流感、呼吸道合胞病毒、人类免疫缺陷病毒、疟疾、癌症、过敏、心脏病等等，这些信息既让人不寒而栗，又至关重要。

本书警告说

首先，我们必须承认，我们确实是在政府的十字瞄准线内。因此，我们必须为我们自己和我们所爱的人着想 -- 不要依赖于政府部门奸诈和恶毒的指导，自己去研究，并寻求诚实的健康建议，无论是在科学和医学既定领域之内还是之外。

您手中的是一本不可或缺的入门读物。该书内容全面，参考了大量已发表的科学文献，篇幅短小，可读性强--正文篇幅为 184 页，引文篇幅为 20 页（英文版）--同时还提供了病毒学、免疫学和毒理学的必读内容。书中有极好的引文、病毒和免疫机制的插图，以及因注射新冠疫苗而死亡者的染色组织照片。

关于新冠 mRNA 疫苗不良事件流行病学的章节非常具有启发性，该章节对其巨大危害进行了深入探讨。在这一章，我们了解到全球共接种了 130 亿剂新冠疫苗 --几乎地球上每个人都接种了两剂。美国共接种了 6.5 亿剂，导致数百万起不良事件。损伤类型之广令人叹为观止--包括心肌炎、遍及全身的血凝块以及对神经、免疫和生殖系统伤害。尽管如此，美国疾病预防控制中心仍厚颜无耻地称疫苗是"安全"的，并建议所有 6 个月以上的儿童至少每年接种一次。

大卫·拉斯尼克撰写的最后一章记录了艾滋病和艾滋病毒是如何成为 "歪曲医学科学的蓝图"。而这项曲解医学科学的计划今天仍在继续推进。20 世纪 80 年代，东尼·福奇博士发起了 "通过新闻稿来传播科学" 的活动，宣扬并推行一种完全未经证实的关于艾滋病的说法。拉斯尼克有力地解释了为什么艾滋病的正统观念是错误的，尽管 40 年来投入了数十亿美元，官方的论点却从未得到证实。他写道

虽然听起来难以置信，但没有任何一项科学研究是为了确定艾滋病，甚至艾滋病毒，是否可以通过性传播而设计或进行的。...

自二战以来，尤其是近几十年来的美国，扼杀辩论和迫害持不同意见者的做法几乎在每一个主要科学领域都根深蒂固。这种现象在所谓的生物医学领域尤为严重。...

艾森豪威尔总统在 1961 年警告过的政府、大企业和学术界的结合，如今已经统治了世界..... "新冠病毒病骗局是艾滋病骗局的翻版。..... 我们正处于全球极权接管的过程中，未来几个月情况会变得更糟。

本书的总体结论是拉斯尼克的回音：

不能将当局的行为解释为 "诚实的错误"。已经发生的太多的事情清楚地表明，新冠核酸疫苗背后有一个险恶的计划。在没有必要的情况下匆忙批准、公然威胁和胁迫、系统地审查诚实的科学、压制关于众多疫苗受害者死亡或严重损伤的真相，所有这些都已经持续了太长时间，以至于已经不能容忍对其意图和目的的任何怀疑。我们的政府以及国家级和国际行政机构正在对我们所有人发动一场不宣而战的战争.....这场战争已经持续了几十年，我们必须预计它将继续下去并不断升级。

尽管这些有根据的信息令人震惊和沮丧，但知识就是力量。如果我们能够认清 mRNA 疫苗过去和未来的危害是有意为之而且是不可避免的这一现实，我们就能保护我们自己和我们所爱的人。凡事预则立。阅读本书，并将其保存在身边作为参考，直到我们翻过全球历史上这黑暗的一页。

序言

本书的目的是研究和了解新冠 mRNA 疫苗造成的伤害，并从这些分析中吸取有关应用 mRNA 疫苗来预防传染性疾病的教训。我们认为，尽管媒体和许多科学机构合谋保持沉默，并采取审查制度，但新冠 mRNA 疫苗造成的伤害，现在已清楚无疑。这一评估既有统计证据，也有疫苗受害者尸检和活检材料病理结果支持。

[第 7 章](#)和 [第 8 章](#)讨论了统计方面的问题。[第 7 章](#)由儿童健康保护组织的研究人员玛格特·德布瓦和 布莱恩·胡克撰写，本章仔细研究了在美国疾病预防控制中心疫苗不良事件报告系统等数据库和公开发表的文献中可以找到的证据。马克·斯基德莫尔撰写的[第 8 章](#)对此进行了补充。在这一章中，斯基德莫尔总结了一项针对美国人口的关于 2019 新冠疾病及其疫苗对健康影响的代表性问卷调查。他认为，仅在 2021 一年，美国就有近 30 万例与疫苗相关的死亡事故。当然，这个数字只是一个近似值，但它让我们明白了一个事实，即仅依靠上报事件的官方估计值明显过低。

关于病理学的[第 4 章](#)一部分来自经同行评审的论文，但大部分则来源于德国资深病理学家阿纳·布克哈特的工作。不幸的是，阿纳于 2023 年 5 月 30 日意外去世，永远地离开了我们和他正在进行的工作。我们深感悲痛，同时也对他杰出而重要的贡献深表感激。

根据我们对统计数据 and 病理结果的分析，我们推断，这些疫苗的使用经验预示着，未来的 mRNA 疫苗也会带来类似程度的危险和损害，无论它们编码的是哪一种或哪几种微生物抗原。为了让非专业人士也能理解我们的理由，我们在探讨这些证据前，首先介绍了免疫学的一些基础知识（[第 2 章](#)）以及 mRNA 疫苗与免疫系统之间的相互作用（[第 3 章](#)）。

过去三年中最引人注目的教训之一是医学在各个方面--医学科学、临床医学和公共卫生--的腐败和颠覆程度。最近发生的这类事件当然值得在此讨论。但其他人已经就这一主题探讨了很多，因此我们选择从历史的视角来探讨这一主题，即大卫·拉斯尼克在[第 9 章](#)中关于艾滋病和艾滋病毒的文章。大卫有力地证明，我们在新冠病毒病上看到的操纵行为，早在几十年前就已经被用过了，那就是，将有缺陷的科学和赤裸裸的谎言强加给毫无戒心的公众，并对那些所谓的致命病毒携带者进行有害的治疗。

人们常说，在战争中，真理是第一个牺牲品。在新冠疫情时代，我们中的许多人已经清醒地认识到，一场针对人类的战争正在利用欺骗性的科学和有害的“公共卫生”措施来展开。第九章清楚地表明，这场战争已经持续了很长时间，而且还会继续下去。通过本书，我们希望能帮助您保护您自己和您所爱的人，使你们的健康、生命和自由免受这种有预谋的攻击。

第一章 导言

新冠 mRNA 疫苗是 mRNA 技术应首次用于针对传染病免疫接种这一既定目的。不过，针对其他一些传染病的核酸疫苗已经在研发之中 [1]。本书旨在帮助您了解未来此类疫苗可能对您的健康产生的影响。虽然现有的证据仅限于新冠疫苗，但根据目前观察到的新冠疫苗伤害模式所指向的基本问题，可以预计，针对其它病原体类似的 mRNA 会使这些问题再次浮现出来。

1.1. mRNA 疫苗原则上是危险的，还是观察到的损伤是偶然的？

本书介绍的事实将清楚地表明，新冠 mRNA 疫苗已经造成了非常严重的伤害。我们可能会问，这种伤害是否可以根据这些疫苗的工作原理而预测到，还是由未标明的成分或污染物造成的。这个问题不容忽视。有几种污染物已明确记录在案；此外，不同批次新冠疫苗的不良事件发生率差异非常大，至少表明这些疫苗的生产标准并不一致（见第 5.4 节）。这些因素都有可能影响毒性。然而，我们将提出这样一个论点，即大多数所观察到的严重损伤完全可以从这些疫苗的设计初衷来理解；这些危害并非偶然，而是 mRNA 技术固有的。

1.2. 新冠疫苗从来都与您的健康无关

关于 2019 新冠病毒病“大流行”的官方说法是不科学的无稽之谈和彻头彻尾的谎言 [2]。中国病毒学家闫丽梦和她的同事发表了对病毒基因组的详细分析，揭示了明确的实验室操纵痕迹 [3,4]。虽然我们仍然无法确定谁参与了或没有参与制造这种嵌合病毒，但这个问题其实并不重要：世卫组织和世界上大多数国家的政府迅速、步调一致地实施了荒谬且可预见有害的“应对措施”，清楚地表明病毒和这些措施是同一议程的一部分。早在 2020 年初，克劳斯·施瓦布和蒂埃里·马勒雷就在他们的著作《后疫情时代，大重构》 [5] 一书中，为我们阐明了这一点：

冠状病毒大流行引发的全球危机.....正在造成巨大的经济混乱。.....在撰写本书时（2020 年 6 月），疫情在全球范围内继续恶化。我们许多人都在思考，什么时候才能恢复正常。简短的回答是：永远不会。

截至 2020 年 6 月，作者依旧声称，“大流行病继续恶化”--见图 1.1 这一明显虚假的说法暴露了游戏规则：克劳斯·施瓦布和他在世界经济论坛的朋党们正在利用新冠作为他们预谋的“巨大破坏经济”的棍棒，并将其引入他们乌托邦式的“新常态”。关闭小企业、学校和宗教场所等早期措施已经严重损害了我们的生计和生活质量。

然而，随着新冠疫苗的问世，更糟糕的情况还在后面。虽然现在有大量证据表明这些产品造成了严重的损伤和死亡（见第 4 章和第 7 章），但这些证据仍然只是慢慢地被大众所认识。可以说，这些风险不仅是被接受的，还是有意为之；整个研发和审批过程似乎都是为了掩盖危险，并匆忙将这些有害疫苗推向市场。

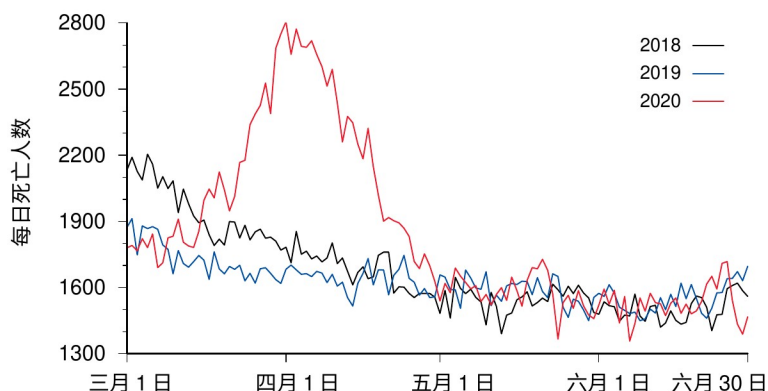


图 1.1: 2018 年、2019 年和 2020 年 3 月至 6 月法国（包括海外领地）按日划分的全因死亡率。该图改编自 Rancourt 等人的研究[6]，他们将 3 月和 4 月的死亡率高峰归因于政府在世界卫生组织宣布 2019 新冠病毒病为“大流行病”后立即实施的隔离措施。

1.3. 紧急使用授权的滥用和监管保障的崩溃

2020 年 12 月，美国食品和药物管理局（FDA）批准了首个紧急使用授权疫苗，即辉瑞疫苗。随后，其他地区的监管机构也很快批准了其他厂商的疫苗。但这些仓促的批准真的合理吗？答案是否定的，原因有二：

1. 早在批准之前，我们就知道并不存在真正的紧急情况。2020 年中后期，有几项流行病学研究表明，新冠病毒的感染致死率在所有年龄组中约为 0.15% 至 0.2%，其中有合并症的老年人的感染致死率非常高[7-9]。这一比率并没有超过每年反复出现的流感周期的常见范围，而一般认为没有必要接种流感疫苗。
2. 新冠病毒病是可以治疗的。一大批经验丰富的医生共同制定了治疗指南，并于 2020 年出版[10]。疾病早期和晚期都有治疗选择，早期治疗的重点是抑制病毒复制，晚期治疗的重点是抗炎治疗[11]。早期阶段成功使用的两种药物是羟氯喹和伊维菌素。

伊维菌素还被广泛用于治疗盘尾丝虫病（河盲症）等热带寄生虫病，因此被列入世界卫生组织的基本药物清单。然而，对于新冠病毒病，世卫组织却认为有必要提出警告，禁止在临床试验

之外使用这种众所周知的安全药物[12]。这样的政策毫无合理依据，因此被一些国家或地区的卫生当局推翻，也被世界各地的一些医生忽视。羟氯喹的情况与此类似。

由于病毒性疾病的严重程度有限，同时存在有效治疗方法，也使得紧急使用新冠疫苗的理由不成立；在首次发放此类授权时，人们已经充分认识到了这一点。因此紧急授权不仅没有进行考量的合理性，同时还是建立在生产商提供的不完整和有明显欺诈的文件之上的。第 2.9 节中提供了此类欺诈行为的一些证据，监管机构本应发现这些欺诈行为，显然他们并没有发现。

此后，生产商、监管机构和卫生当局煽惑性和轻率的行为仍在继续。孕妇和哺乳期母亲并不在被删减和敷衍的临床试验之内，却在紧急授权通过后马上被鼓励接种疫苗，这意味着她们的生育能力和婴儿的健康将面临不可接受的风险（见第 2.7 节）。接种疫苗后不久，在哺乳期母亲的乳汁中检测到疫苗 mRNA [13]，更凸显了这种风险。此外，尽管严重不良事件报告在美国疫苗不良反应报告系统和其他主要数据库中迅速增加，但紧急授权还是扩展到更小的年龄组，现在甚至推广到婴幼儿。

第三方调查人员在许多生产批次的疫苗中检测到的各种污染（见第 5.4 节）更加说明，疫苗的质量和生产标准无人把关。显然 FDA 及其他国家级和国际监管机构已不再遵守任何传统的道德和专业标准。

1.4. 撰写本书的原因

尽管让公众了解新冠疫苗的风险和明显危害仍然是必要和紧迫的，但这并不是我们撰写本书的主要原因。很明显，mRNA 疫苗技术很快就会扩展到严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 以外的病原体；截至本文撰写之时，针对巨细胞病毒、爱泼斯坦-巴氏病毒、呼吸道合胞病毒以及其他几种病原体的此类疫苗的临床试验已经在进行之中 [14]。本书的目的是要说明，我们必须预期未来的 mRNA 疫苗会对人体产生与新冠疫苗同样严重的危害，而且危害的方式也大致相同。我们希望帮助您了解，这种危害是 mRNA 技术的固有特性，您必须竭尽全力保护您的孩子和您自己，避免受到这些披着药品外衣的未来毒药的伤害。

第二章 病毒学和免疫学的一些要素

本书的中心论题是，我们所看到的新冠 mRNA 疫苗的风险和明显危害是可以从免疫学的第一原理中预测到的；此外，未来任何针对其他病毒或非病毒病原体的 mRNA 疫苗都会造成类似的危害。为了说明这一点，我们将首先简要介绍病毒是如何繁殖的，以及免疫系统是如何对抗并最终战胜病毒感染的。本章的讨论不会面面俱到；相反，它将以简化的方式，只介绍那些对评估本书论题至关重要、不可或缺的内容。如需更深入的阐述，请参阅一些适当的标准著作 [15,16]。

2.1. 病毒的生命周期

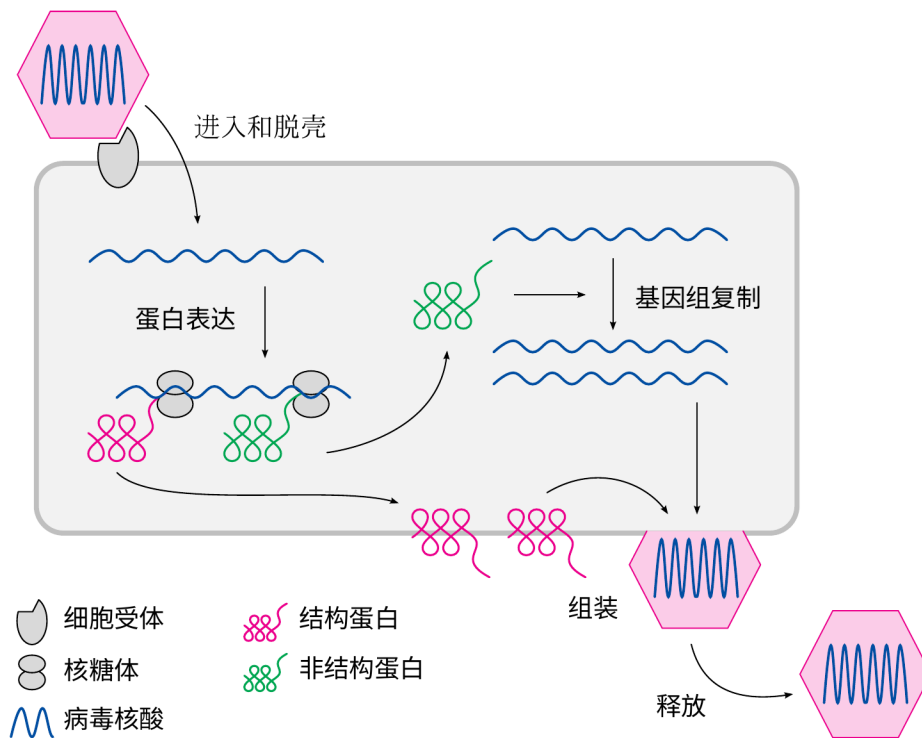


图 2.1: 病毒繁殖和蛋白质表达概述 (简化版)。病毒颗粒由核酸基因组 (DNA 或 RNA, 蓝色) 和病毒蛋白 (洋红色) 组成。这些蛋白保护核酸, 同时还能附着在宿主细胞的受体上, 帮助病毒进入宿主细胞。进入细胞后, 核酸脱去外壳, 然后指导合成新的病毒蛋白拷贝。非结构性病毒蛋白只存在于宿主细胞内, 具有复制病毒核酸等功能。这些新的基因组拷贝连同结构蛋白将组装成新的病毒, 并从细胞中释放出来, 然后感染其他细胞。

您可能知道，病毒与其他生命形式的不同之处在于它不能独立繁殖，因为病毒粒子不是细胞；它们只是由核酸基因组（RNA 或 DNA）组成，这个基因组被一个由蛋白质和脂质（类似脂肪的分子）组成的外壳包裹着。由于缺乏能量代谢和蛋白质合成的细胞机制，它们必须利用其他生物的细胞来繁殖自己。为此，病毒颗粒或病毒体必须进入宿主生物的细胞，然后指导这些细胞制造后代病毒。这个过程至少包括以下步骤（图 2.1）：

1. 病毒与宿主细胞表面的蛋白质受体结合，触发病毒被细胞吸收。
2. 病毒体进行脱壳，这会释放出病毒核酸基因组，能指导病毒蛋白质新拷贝的合成。
3. 一些（但不是所有）病毒蛋白会被整合到子病毒中。那些不出现在病毒颗粒中的蛋白质被称为非结构蛋白；它们只存在于受感染的细胞中，在病毒繁殖过程中起着各种各样的作用，如复制病毒基因组。而被组装到病毒颗粒里的蛋白质则被称为结构蛋白。
4. 病毒的新拷贝在细胞表面组装，有时也在细胞内的某个区室中组装，然后从细胞中释放出来。这些后代病毒可接着感染其他体细胞。

2.1.1. 细胞与病毒的基因组结构和蛋白质表达

图 2.1 故意模糊了病毒颗粒所含核酸的性质。事实上，病毒核酸有很大的可变性--可能是 DNA，也可能是 RNA，可能是单链，也可能是双链。这种可变性的影响非常有意思，但我们不会在这里详细讨论。我们只想指出，RNA 病毒的变异率往往高于 DNA 病毒，而单链基因组的病毒的变异率又高于双链基因组的病毒。因此，单链 RNA 病毒（包括冠状病毒或脊髓灰质炎病毒）的变异率往往是最高的。这就增加了疫苗研发的难度，因为流通中的病毒可能会通过突变来改变或失去免疫所针对的某些分子特征，从而逃避疫苗诱导的免疫。¹

图 2.2 以冠状病毒为例将细胞自身基因与冠状病毒基因的功能模式进行了对比。细胞基因的表达遵循从基因组 DNA 转录为信使 RNA（mRNA），然后翻译成蛋白质的常规模式。相比之下，冠状病毒含有单链 RNA 基因组，它既是蛋白质表达的模板，也是自身复制的模板。复制涉及双链 RNA（dsRNA）中间体，这种中间体只存在于宿主细胞内，不会被包装到病毒颗粒中。由依

1 一种病毒是否容易发生这种免疫逃逸，不仅取决于它的变异率，还取决于它对人类宿主的适应程度。例如，流感病毒和麻疹病毒都是变异率很高的单链 RNA 病毒，但在这两种病毒中，只有流感病毒容易因变异而出现快速的“抗原漂移”，而麻疹病毒几乎已经完全适应了人类，大多数变异不会给它带来选择性优势，因而不会持续存在。然而，新型冠状病毒似乎遵循了流感病毒的范例，这是可以预料到的，因为它是最近在实验室里制造出来的，而实验室制造过程不可能使其对人类宿主进行彻底的进化适应。（对于流感病毒，还有另一种基因变异来源，即“抗原转变”）。这在原则上非常重要，但不在本书讨论之列）。

赖 RNA 的 RNA 聚合酶来执行这些步骤，而这个聚合酶则是由冠状病毒基因组中的一个非结构基因编码的。

如图所示，dsRNA 分子在细胞基因表达中不起作用。因此，它们在细胞内的存在说明病毒感染和病毒复制正在进行中。值得注意的是，我们的体细胞中有能够检测到 dsRNA 存在的受体，进而激活对相关病毒的非特异性和适应性免疫反应（见第 2.2.2.1 节）。

细胞蛋白质表达

冠状病毒的复制和蛋白质表达



图 2.2: 冠状病毒 RNA 基因组与细胞 mRNA 的功能比较。左图：细胞基因通过 DNA 转录为 mRNA，然后翻译成蛋白质来表达。右图：冠状病毒颗粒所含的单链 RNA 也能驱动蛋白质合成，但同时也是其自身复制的模板，这涉及到双链 RNA 中间体。

2.1.2. 细胞受体蛋白在病毒繁殖中的作用

我们刚刚看到，病毒进入和繁殖的第一步是病毒体与细胞受体蛋白结合。显而易见，这些细胞蛋白并不是为了方便病毒的进入而存在的，事实上它们在细胞或生物体的生理过程中发挥着各种作用。例如，血管紧张肽转化酶 2 可以促进严重急性呼吸综合征冠状病毒 2（SARS-CoV-2，新冠病毒）的进入，但其作用是降解血管紧张素 II，一种可使血压升高的多肽（小蛋白）。因此病毒与其受体结合就有可能干扰该受体的生理功能，从而出现由于病毒感染而导致的某些临床表现；对于新冠病毒感染，情况的确如此[11]。

病毒需要特定的细胞表面分子才能感染这些细胞，这限制了大多数病毒的宿主细胞范围。这种有限的宿主细胞范围往往会减轻病毒感染的严重程度。

2.1.3. 有些病毒是被包膜包围着的

在图 2.1 中，我们绘制的病毒粒子仅由核酸和蛋白质外壳（壳体）组成。虽然许多病毒（如脊髓灰质炎病毒和腺病毒）确实只包含这两个元素，但其他病毒还被一层包膜包围，其成分与细胞膜相似，即由脂质和嵌入的膜蛋白组成。在这个例子里，正是这些与细胞受体结合的膜蛋白。它们通常被称为刺突或刺突蛋白。

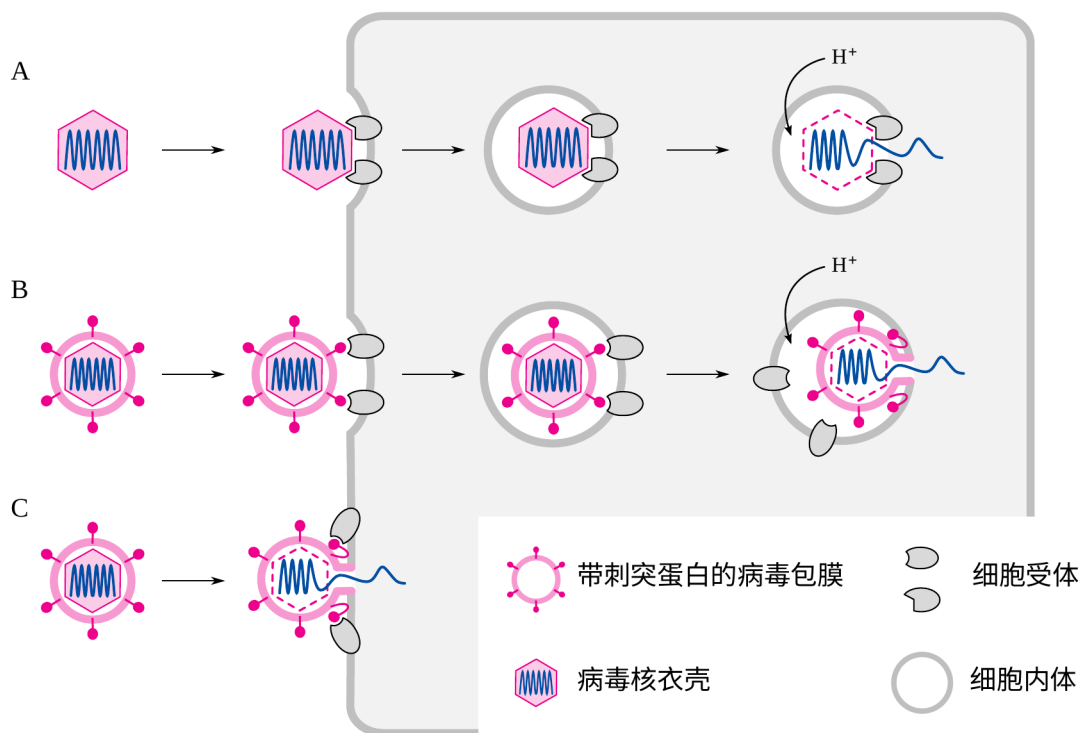


图 2.3: 无包膜和有包膜病毒细胞的进入和脱壳。**A:** 许多无包膜病毒（如腺病毒）是通过内吞作用进入细胞。内体的酸化（即内体中氢离子 H^+ 积累）会引发病毒基因组的脱壳而转移到胞液中。**B:** 许多包膜病毒（如流感病毒）也通过内体途径。当病毒包膜与内体膜融合时，基因组就会进入胞液中。这一步骤是由病毒刺突蛋白分子形状的变化而触发的，通常也是由酸化驱动的。**C:** 某些包膜病毒可直接在细胞表面融合。有人认为冠状病毒可通过 B 和 C 两种途径发生融合[15]。

除了与细胞表面受体结合外，刺突蛋白还是病毒包膜与细胞膜融合的媒介，这种融合可能发生在内吞后，也可能直接发生在细胞表面。这种融合是病毒核酸从病毒颗粒转移到细胞液（细胞

的主要区室)的必要步骤。这一步骤是通常由内体(即内吞后含有病毒颗粒的膜区)酸化驱动的(见图 2.3 中的途径 B)。

冠状病毒是有包膜的。备受关注的刺突蛋白介导新冠病毒与受体结合以及膜融合,新冠病毒病就是由该病毒引起。为了实现膜融合,刺突蛋白必须改变分子形状("构象")。

我们顺便指出,众所周知的药物氯喹和羟氯喹会抑制内体的酸化。因此,羟氯喹在临床上对新冠感染有效也就不足为奇了[17],如同它的确对许多其他病毒感染也有效[15]。

2.2. 对病毒的免疫

我们的免疫系统有一个庞大的武器库,里面许多的武器是专门针对细菌、病毒或其他特定类型病原体的。在这里,我们将重点讨论与病毒感染有关的防御机制。这些也是了解 mRNA 疫苗作用最相关的机制--不仅仅是抗病毒疫苗,如针对新冠病毒的疫苗,还包括未来可能出现的针对肺结核、疟疾以及其他非病毒的 mRNA 疫苗。

我们将从两个核心问题开始探讨抗病毒免疫:

1. 免疫系统有哪些效应子机制来检查和清除正在发生的病毒感染?
2. 免疫系统会从经验中学习,因此在许多情况下,我们只被同一种病毒感染过一次,然后终生对其免疫。那么免疫系统是如何进行学习的?

2.2.1. 抗病毒免疫效应子机制

我们的免疫系统使用两种关键策略来对抗病毒感染:

1. 在病毒颗粒感染人体细胞之前将其拦截,并
2. 摧毁那些已经感染并正在制造后代病毒的体细胞。

这两种策略都涉及到能够特异性识别并结合相关病毒抗原(蛋白质)的分子和细胞(图 2.4)。被感染的细胞在很大程度上是被细胞毒性 T 淋巴细胞(又称 T 杀手细胞)杀死的。图 2.4 阐明了这些细胞是如何被激活的。虽然被感染的细胞可以按照病毒基因组的指示表达病毒蛋白质,但在此过程中,细胞将一些蛋白质分子切割成小片段(多肽),将小片段暴露在细胞表面,并与特定载体蛋白(MHC1)结合。无论何时,细胞只要合成任何蛋白质,就会这么做。这种通用机制对于免疫监视至关重要:免疫系统可以通过检查细胞表面的肽片段,来确定细胞是健康的,还是已被病毒占据并正在生产病毒蛋白。监控由细胞毒性 T 淋巴细胞执行。这些细胞本身

含有特定的表面蛋白，即 *T 细胞受体*，这些受体能够特异性地识别单个病毒多肽，如果这些病毒多肽被 *MHC1* 分子呈现。

重要的是我们要知道，尽管我们身体里有大量的拥有各种各样 *T 细胞受体* 的 *T 细胞*，但以下情况是完全可能的，即身体里只有一种或几种，甚至完全没有能与某种特定病毒多肽结合的受体。如果细胞毒性 *T 细胞* 的受体确实与某种病毒多肽相匹配并结合，*T 细胞* 因此会被诱导去攻击呈现这种多肽的细胞。这一识别事件也还会刺激细胞毒性 *T 细胞* 分裂和繁殖（下文将详细介绍）。

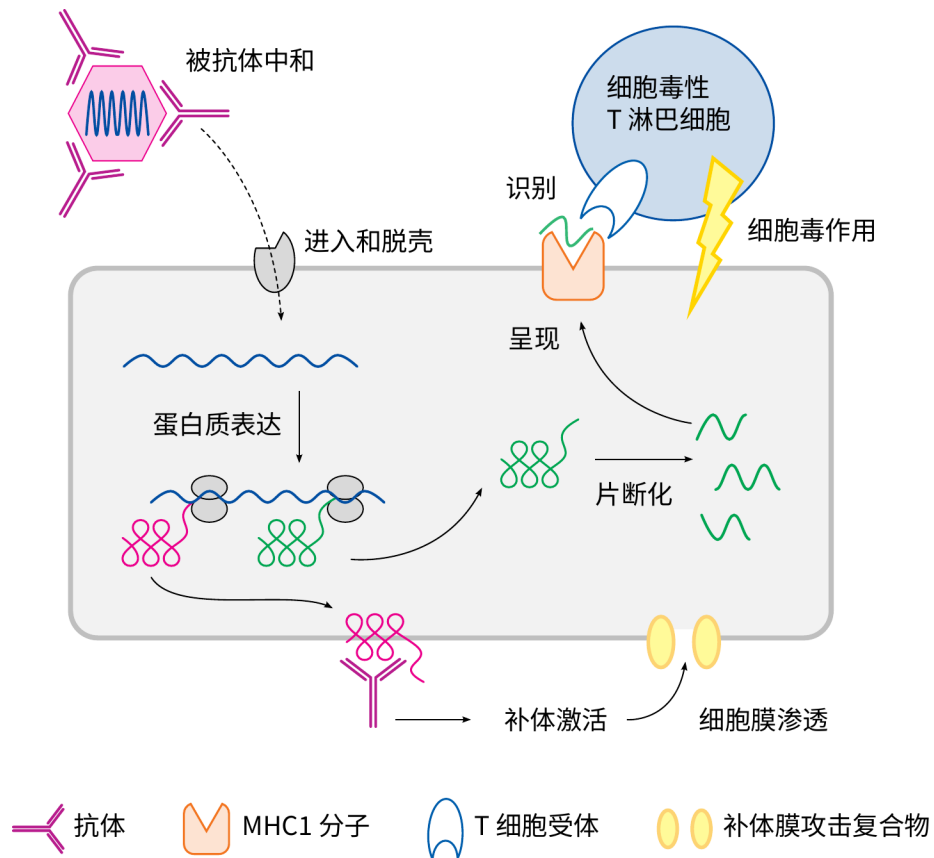


图 2.4：抗病毒免疫效应子机制。这幅卡通展示了免疫系统对抗和消灭病毒感染的三种机制。抗体可以与病毒颗粒结合并中和它们，即阻止病毒与人体细胞结合并进入人体细胞。抗体还能与出现在细胞表面的病毒蛋白质结合，然后激活补体。补体是一系列细胞外蛋白的级联，能够在被病毒感染的细胞中形成跨膜孔。残留在细胞内的病毒蛋白会被片段化，然后暴露在细胞表面，与一种特殊的载体蛋白（*MHC1*）结合。*T 杀手淋巴细胞*识别到与 *MHC1* 结合的片段后，就会被激活，并向被病毒感染的细胞释放出多种细胞毒性蛋白。

结合和拦截病毒颗粒--即中和病毒--是由抗体介导的，抗体是由浆细胞合成并分泌的细胞外蛋白质。浆细胞是 B 淋巴细胞的后代，B 淋巴细胞也会在遇到同源病毒抗原时被诱导增殖和成熟（见图 2.7）。与 T 细胞的情况一样，B 细胞也有一个非常大的种类繁多的表面受体储备库，其中只有一小部分能识别任何特定的抗原，然后得以激活。

抗体可以通过多种方式杀死被病毒感染的细胞。图 2.4 阐明了其中一种机制。它涉及到多种血浆蛋白组成的补体系统。补体系统是蛋白酶（蛋白质切割酶）的自我放大级联。在抗体识别特定抗原并与其同源抗原结合后，补体系统被其激活，这些抗原可能存在于微生物细胞的表面上，或者在病毒感染的情况下，出现在我们自己体细胞表面。补体激活的最终结果是产生膜攻击复合物，这是一种由多个蛋白质分子组成的大型环形结构，只是简单地在细胞膜上打出一个洞。

图 2.5 摘自一篇关于补体系统作用模式的开创性论文[18]，它说明补体系统完全有能力彻底摧毁细胞。如图所示，暴露在抗体和补体中的细胞千疮百孔。这些孔洞会破坏细胞膜的屏障功能，从而导致细胞死亡。

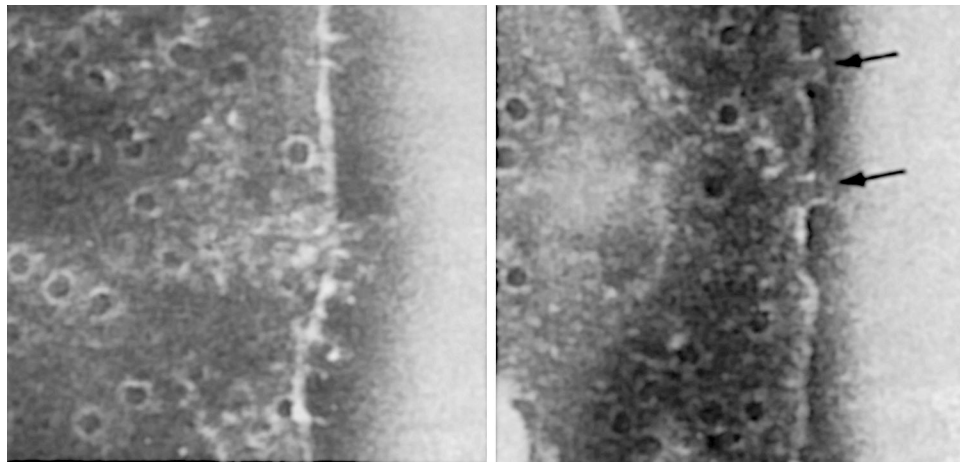


图 2.5：补体膜攻击复合物可以在红细胞上形成孔隙。在提供补体蛋白的人血清的存在下，让针对绵羊红细胞的抗体与这样的细胞结合[19]。大多数膜攻击复合物是从上方拍摄的。箭头所指的是位于细胞边缘的单个复合物；这些复合物是从侧面拍摄的，因此可以看到它们在细胞表面形成了突起。

膜渗透也是细胞毒性 T 细胞的效应子机制之一。孔形成蛋白穿孔素在结构上与补体孔（C9）的主要成分相似。这个效应可以被 T 细胞释放的破坏性酶进一步增强，这些具有破坏性的酶通过

穿孔素的孔洞进入被感染的靶细胞。此外，细胞毒性 T 细胞还会释放出介质，诱导靶细胞进入凋亡--细胞自杀的先天程序。

抗体和 T 细胞受体在结构上有相似之处，如前所述，两者都能识别特异性抗原。但是，我们应该注意到它们之间的以下区别：

1. 抗体能识别完整的抗原分子，而 T 细胞受体只能识别抗原分子的片段；
2. 抗体只需要抗原本身就能与之结合，而只有同源多肽（蛋白质片段）被 MHC 分子呈现时，T 细胞受体才能识别它们。

由于抗体本身是细胞外蛋白质，因此只有当抗原存在于细胞表面或细胞外空间时，抗体才会遇到抗原。对于这类抗原，抗体可以非常有效。另一方面，图 2.4 所示的片段化和依赖 MHC1 的呈递机制让细胞毒性 T 细胞能够对细胞内抗原做出有效反应。显然抗体和细胞毒性 T 细胞具有互补功能。

2.2.2. 抗病毒免疫反应的激活

我们在上文已经指出，细胞毒性 T 细胞和 B 细胞都是通过与它们的同源抗原接触而被激活和诱导增殖的，相关的 T 细胞和 B 细胞可以从预先存在的包含不同抗原特异性的巨大细胞库中获得。虽然识别特异性抗原确实是激活 T 细胞和 B 细胞必须的，但这不是全部：每一种特异性免疫反应都开始于我们免疫系统中的先天的，非特异元素的激活。

2.2.2.1. 特异性免疫反应是由非特异性免疫系统启动的

您可能从经验中知道，受污染的伤口会很快发炎--变红、肿胀和疼痛。这种快速反应还不能归因于特异性免疫反应。微生物感染（在这种情况下主要是细菌）反而首先会激活我们的非特异性或先天免疫系统。这种情况有两种：

1. 微生物细胞本身就是触发物；
2. 细菌的毒性或侵袭性会杀死一些体细胞。而由死亡的体细胞释放出来的一些分子会助长炎症的发生。

即使没有抗体的帮助，细菌细胞表面也能激活补体系统。补体激活不仅会使这些细菌细胞通透，还能标记这些细胞，以便被我们的巨噬细胞和中性粒细胞摧毁。这两种细胞专门从事吞噬作用，也就是说，它们专业地吞噬和杀死微生物。第三种吞噬细胞是树突状细胞。树突状细胞与巨噬细胞有关，但与巨噬细胞不同的是，树突状细胞的主要功能是“信使”，而不是“战士”；

树突状细胞在引发针对它们所摄取和降解的病原体的抗体反应是至关重要的（见第 [2.2.2.3](#) 节）。

从被杀死的细菌细胞中释放出来的分子--主要是细胞壁成分，但也包括细菌 DNA 和其他成分--会被人体细胞内的各种 *模式识别受体*（PRRs）识别。这些模式识别受体是一大类结构多样的蛋白质，其中一个著名的亚类是 Toll 样受体。激活这些不同的 PRRs 会诱导释放出许多不同的炎症介质，统称为 *细胞因子*和 *趋化因子*。这些介质的一些重要作用包括

1. 血管通透性增加，导致被感染的组织充斥着血浆蛋白，包括抗体和补体；
2. 吸引和激活吞噬细胞和其他免疫细胞向感染病灶移动；以及
3. 激活接下来针对感染部位微生物抗原的特异性 T 细胞和 B 细胞反应。

病毒感染会激活相应的 PRRs。有些 PRRs 会对双链 RNA 产生反应，由于人体细胞内通常没有双链 RNA，因此体细胞内出现双链 RNA 是感染 RNA 病毒的信号。²双链 DNA 存在于人体细胞中，但通常不会出现在细胞质中。因此，双链 DNA 出现在细胞质内就是感染 DNA 病毒的信号，也会被相应的 PRR 检测到。

还有一些其它类型的 PRRs 会对通常只存在于健康体细胞内，但可能会从腐烂死亡的细胞中释放出来的分子做出反应。在微生物感染的情况下，这种 "隐藏的自我"信号有助于放大免疫反应。另一方面，它们也会对助长自身免疫疾病：一旦自身免疫力超过阈值，就会破坏我们自身的体细胞，那些被破坏的细胞释放出来的隐藏的自我信号就会进一步刺激并维持自身免疫攻击。

2.2.2.2. 细胞毒性 T 细胞的激活

一旦针对感染的非特异性反应设置好舞台，特异性免疫反应就会开始。我们将从细胞毒性 T 细胞开始，来讨论如何选择性地激活适当的抗原特异性 T 细胞和 B 细胞克隆。

我们已经看到，每当细胞生产一种蛋白质时，这些蛋白质分子的样本就会被切割成小片段并被运送到细胞表面，在那里这些小片段与细胞毒性 T 细胞相互作用并被识别。我们可以将细胞毒性 T 细胞与呈现的蛋白质片段之间的相互作用想象成锁与钥匙的关系（图 [2.6](#)）。我们的细胞毒性 T 细胞库中有无数种不同的锁（T 细胞受体），几乎可以容纳无数种可能的钥匙（片

2 一些 PRRs 可检测到内体中的单链 RNA，有感染性的病毒通常通过内体进入体内（见图 [2.3](#)）。由于 mRNA 疫苗也会通过内体途径被吸收，因此它们也有可能激活这些受体。甲基-假尿嘧啶修饰过的 RNA 可抑制这种效应^[20]，莫德纳和辉瑞新冠疫苗都采用了这种方法（见第 [2.8.3.2](#) 节）。

段)。然而，任何特定病毒的蛋白质都只能产生数量有限的钥匙，而这些钥匙只能与细胞毒性 T 细胞库中相应的有限子集结合并激活它们。

必须注意的是，任何病毒蛋白都会产生许多片段，这些片段会被许多不同的细胞毒性 T 细胞克隆识别--虽然相对于整个巨大的抗原特异性可用库存来说，被激活的 T 细胞数量是很小的，但其绝对数量却是相当可观的。一种新的病毒突变体可能会产生一个或几个新的蛋白质片段，但其大部分片段将保持不变，因此仍能被我们的 T 淋巴细胞识别。同理，特定病毒家族的不同成员之间通常存在一定程度的基于细胞毒性 T 细胞的交叉反应和交叉保护（另见第 2.5 节）。因此，认为必须应对新冠病毒变异的出现，必须开发定制疫苗来追捕每一种“令人担忧的变种”的说法从一开始就是荒谬的。

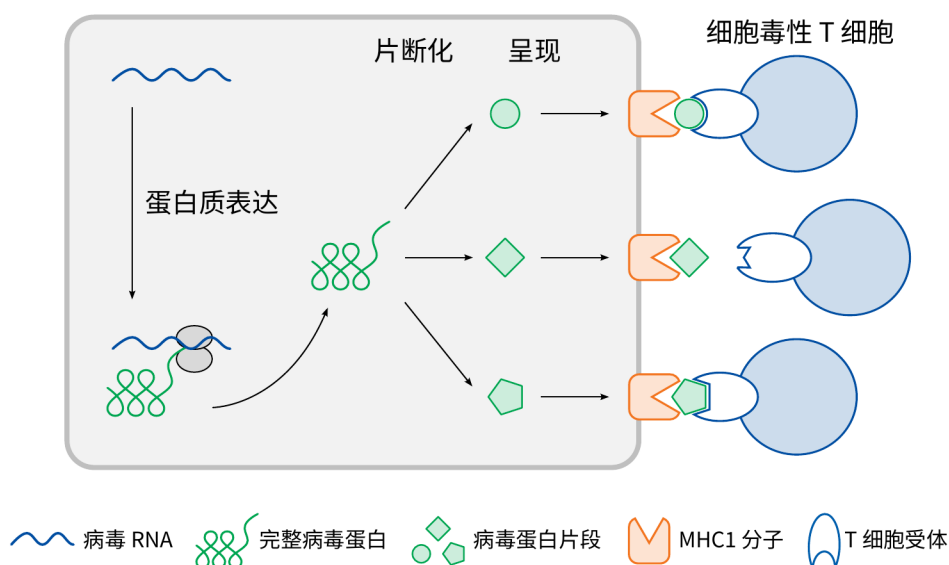


图 2.6: 与 MHC1 结合的蛋白质片段和细胞毒性 T 细胞受体之间的锁钥相互作用。人体内 T 淋巴细胞上的 T 细胞受体总体上涵盖了非常广泛的抗原特异性，但单个 T 细胞上的所有受体分子都是相同的，并与同一种抗原结合。只有那些能与细胞表面的 MHC1 分子所呈现的某个蛋白质片段结合的 T 细胞才能与之结合并被激活。

2.2.2.3. 抗体生成的激活

如前所述，抗体是浆细胞分泌的细胞外蛋白质，浆细胞来自 B 淋巴细胞，简称 B 细胞。与 T 细胞一样，B 细胞也携带表面受体，所有 B 细胞的抗原特异性也各不相同，但单个 B 细胞携带的所有受体都是一样的。与 T 细胞受体不同的是，B 细胞受体实际上是一种抗体。如果一个 B 细胞遇到合适的抗原并通过其受体抗体与该抗原结合，那么这个 B 细胞就会被激活：开始分裂，

子细胞最终会变成浆细胞，并开始生产可溶性抗体。即使在没有感染的情况下，我们体内的浆细胞产生的抗体总量也是相当大的。我们的血浆中每升大约含有 10-12 克抗体，大约每三周就会更换其中一半的抗体。

对于某些 B 细胞亚型，仅与抗原结合就足以激活，而大多数 B 细胞则需要 T 辅助淋巴细胞的额外刺激。整个过程如图 2.7 所示。首先是相关抗原被抗原呈递细胞吸收，抗原呈递细胞可以是树突状细胞或巨噬细胞。在抗原呈递细胞内，抗原被片段化并呈递到细胞表面。这一过程类似于细胞内抗原在其他体细胞上的呈现（见图 2.4）；但要注意的是，抗原呈递细胞使用不同的 MHC 分子。细胞内的抗原向细胞毒性 T 细胞的呈递涉及 MHC I 类分子（MHC1），而专门化的抗原呈递细胞向细胞外抗原的呈递则涉及 II 类分子（MHC2）。这些 MHC2 分子选择性地与 T 辅助细胞而不是细胞毒性 T 细胞相互作用。

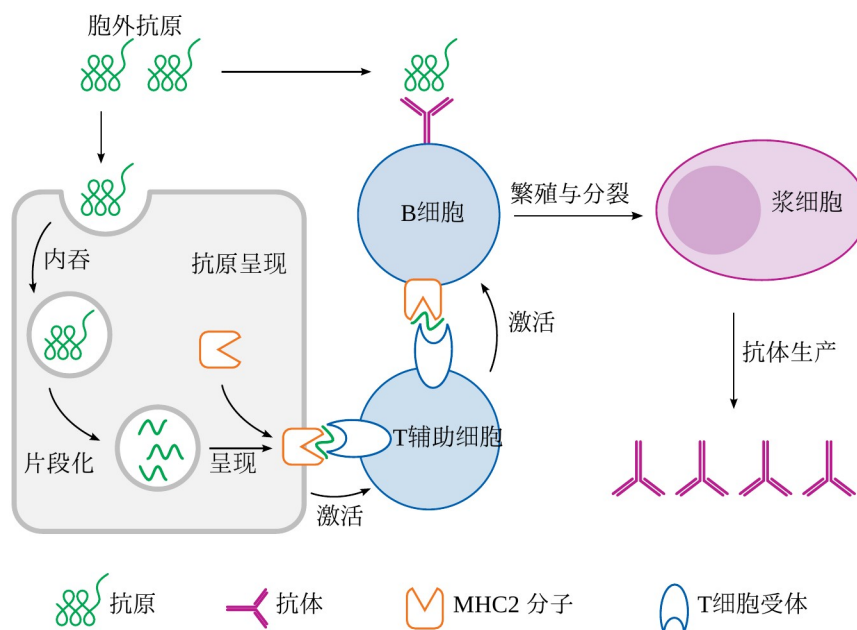


图 2.7: 抗体生成的激活过程。细胞外的抗原既可与 B 细胞表面的抗体结合，也能与抗原呈递细胞（通常是树突状细胞）结合。在 APC 内，抗原被片段化，然后被呈现到细胞表面与 MHC 2 类分子结合。T 辅助细胞识别这种复合体，因此被激活。T 细胞接着激活 B 细胞，B 细胞执行着与抗原呈递细胞相同的抗原处理和呈递步骤。在完整抗原和 T 辅助细胞的双重激活下，B 细胞开始分裂。它的后代将变成浆细胞，浆细胞合成并分泌与原始 B 细胞具有相同抗原特异性的抗体。

捕捉到抗原的 B 细胞能够采用相同的抗原呈递细胞方式处理抗原并招募到 T 辅助细胞。因此和抗原呈递细胞一样，B 细胞也能生成一模一样的 MHC2-抗原衍生肽的复合体，这就使其能够与相同的 T 细胞受体相互作用。一旦 T 辅助细胞与呈现匹配抗原肽的 B 细胞结合，就会完成对该 B 细胞的激活。总之，B 细胞的激活因此需要同时得到抗原递呈细胞和 T 辅助细胞的“许可”；这种略显复杂的安排可以防止过早和过度的抗体反应，尤其是针对自身抗原的抗体反应。然而，这些保障措施也可能失效，进而导致自身免疫性疾病。

再回过头来看图 2.4，我们注意到图中显示的是抗体与病毒蛋白的结合，这种蛋白位于细胞表面，而不在细胞外。那么这种细胞表面蛋白是如何进入抗原呈递的 MHC2 途径的呢？这发生在细胞破坏的下游。比如在细胞毒性 T 细胞杀死被病毒感染的细胞后，该细胞的残余物会被巨噬细胞和其他抗原递呈细胞分散和清除。为了激活 B 细胞，其中的一些残余物必然能与 B 细胞的表面受体结合。

2.2.2.4. 抗体类别开关

值得注意的是，新形成的浆细胞最开始会生成一种特殊的抗体，称为免疫球蛋白 M (IgM)；几周后，它会转而生成另一种抗体，最常见的是 IgG 或 IgA。IgM 生成的短暂性在诊断上很有用：如果对某一抗原的抗体反应主要由 IgM 构成，那么它一定是最近才开始的初级反应；另一方面，如果抗体的主要成分不是 IgM，这说明针对该抗原的抗体反应已经持续了一段时间，很可能是免疫系统对以前已经遇到过的抗原的次级或“记忆”反应（见第 2.4 节）。

请注意，类别转换不会改变抗体的抗原特异性；因此，IgG 或 IgA 如最初形成的 IgM 的一样，将继续与相同的抗原结合。³

2.3. 高度多样化的 T 细胞和 B 细胞储库是如何形成的？

上文中，我们将 T 细胞及其受体的存储库比作无数把几乎可以装下任何抗原“钥匙的锁”，这同样适用于我们的 B 淋巴细胞。现在人们已经知道，如此令人难以置信的锁的多样性在胎儿发育过程中就已经生成了。这是如何发生的呢？难道是在发育过程中出现的蛋白质片段（钥匙）塑造了锁？但这样一来，T 细胞就会配备专门识别“自身”蛋白质片段的受体，因为子宫中的胎儿通常会受到保护而不会被感染，这也意味着没有任何来自传染源的多肽可以用来训练发育中的 T 细胞，这也很难达到有用的目的。另一方面，如果锁的多样性是自发和随机产生的并且不

³ 虽然成熟 B 细胞的抗原特异性原则上保持不变，但其抗体与抗原结合的亲和力会随着时间的推移而增加。这种“亲和力成熟”是由基因点突变驱动的。

需要任何指示钥匙或模板，那么就可能产生数十亿个能识别“非自身”抗原的淋巴细胞，即包括来自病毒蛋白质在内的外来物质。

耐人寻味的是，现在已知的情况是后者。然而，T 细胞受体产生的随机性也意味着许多 T 细胞会识别“自身”抗原--那些来自我们自身 DNA 编码的蛋白质。奇妙的是，这些识别“自身”的淋巴细胞在整个生命过程中都会被抑制或控制（图 2.8）。这种控制机制偶尔也会出现失误，导致自身免疫性疾病。如果不再受制的 T 细胞对肝细胞表达的抗原产生反应，就会导致自身免疫性肝炎。如果不再受制的 T 细胞对胰腺中胰岛素生成细胞产生反应，就会引发自身免疫性糖尿病。

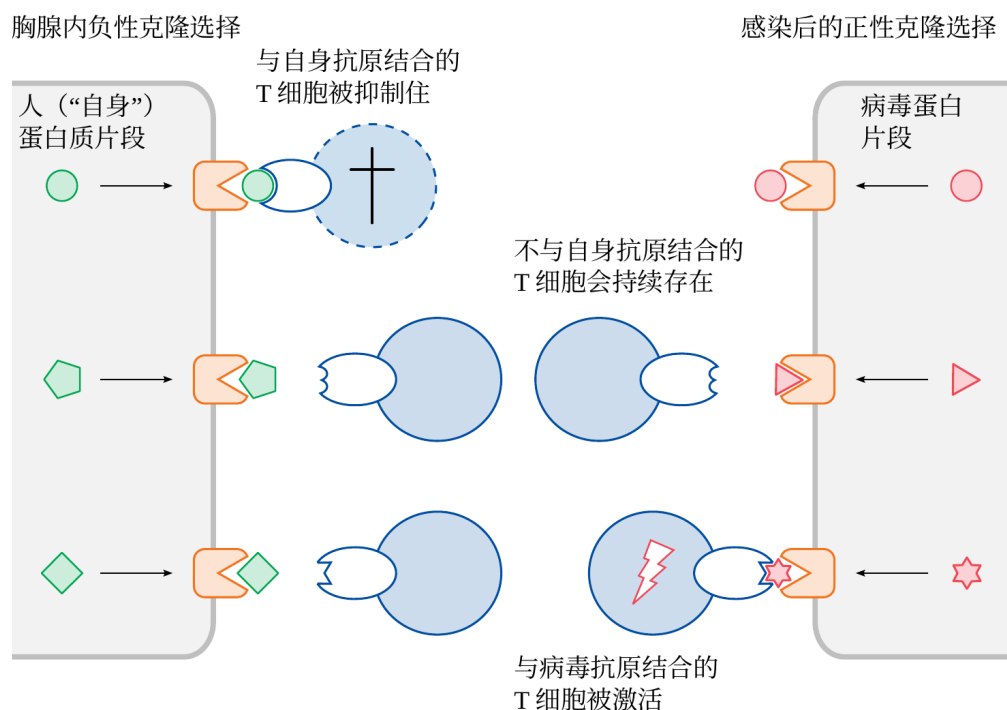


图 2.8: T 淋巴细胞的克隆选择。T 细胞受体的多样性最初是随机产生的，这意味着许多 T 细胞会携带与自身抗原结合的受体。在胸腺中，这些 T 细胞会被表达这些抗原的细胞“诱捕”，然后被摧毁或抑制。那些不与自身抗原结合的 T 细胞则会继续存在，并有可能在病毒感染后被激活并诱导繁殖。

但另一方面，由于对所有非自身蛋白质产生反应的免疫细胞在出生时就已存在，因此一旦遇到挑战就会立即发挥作用。也正是由于这个原因，传统的疫苗接种可以在婴儿早期成功地进行，

即使是新生儿也已经能够抵御和克服病毒感染。因此，当冠状病毒来临时，抗冠状病毒的 T 细胞团队就会崛起；当流感来临时，抗流感团队就会崛起，等等。每一次训练--每一次再次感染相同或相关病毒株（更为常见的情形）--都会增强该团队的力量，使病毒得到更迅速的控制，并以越来越高的效率终止感染。

2.4. 免疫记忆

对急性感染的免疫反应是短暂的；一旦感染被克服，就不再需要大多数被激活的炎症细胞，包括上文讨论的 T 细胞、B 细胞和浆细胞，因此这些细胞会被清除。这也会导致针对相关病菌的在体液中循环的抗体水平随着时间的推移而下降。然而，一定数量的 T 细胞和 B 细胞会作为所谓的*记忆细胞*持续存在，通常是终生的，当再次接触相同的病原体时，它们就可以快速、强健地启动次级免疫反应。

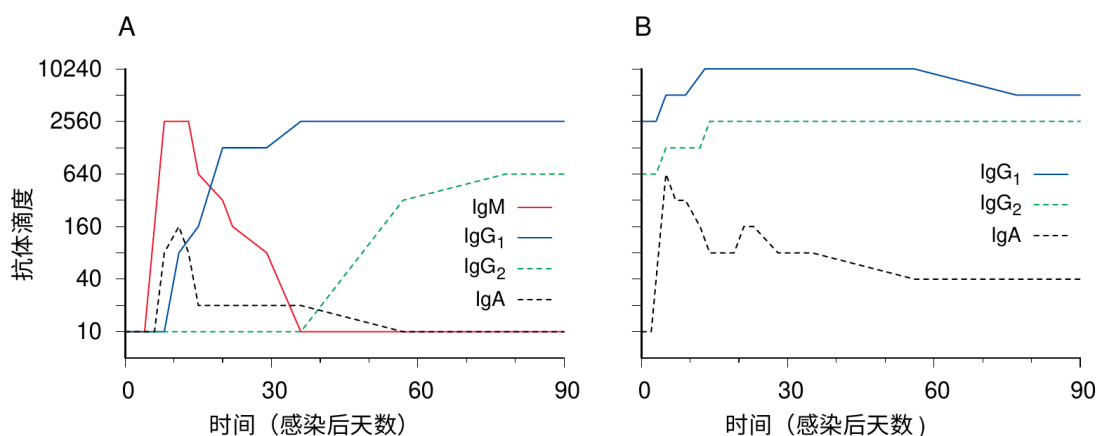


图 2.9：首次和二次病毒感染的血清抗体反应。在所示实验中，小牛两次感染同一种病毒（牛呼吸道合胞病毒），并在不同的时间测量不同类别血清抗体的浓度。**A**：第一次感染导致 IgM 抗体短暂升高，随后被 IgG 取代。**B**：再次感染会导致 IgG 进一步快速上升，但 IgM 不会再次出现。IgA 在第一次感染后短暂升高，但在第二次感染后会更高而且更持久。这里 Y 轴是对数轴。改编自 [21] 中的图 1。

图 2.9 说明了初级抗体反应和次级抗体反应的区别。图中的实验是在没有初乳的情况下进行的，即小牛没有吸收任何母源抗体。这样做是为了确保观察到的任何抗体都是由小牛自身最初的幼稚免疫系统产生的。

小牛被故意感染了两次相同的病毒。初次感染引起的抗体上升有些迟缓。最初，所有这些抗体都是 IgM 类。随后，IgG 抗体取代了 IgM，并在本实验的时间范围内，持续保持高水平，但几个月后，预计也会逐渐下降。此外，还有明显的轻微而短暂的 IgA 反应。

第二次感染后，经过一个较短的初始滞后期后，IgG 进一步增加。值得注意的是，这次完全没有出现 IgM 抗体。第二次感染的反应中没有出现 IgM 证明没有新的 B 细胞克隆被激活；相反，抗体反应完全是由记忆 B 细胞的增殖驱动的，这些记忆 B 细胞之前已经经历了从 IgM 到 IgG 或 IgA 的类别转换。

次级 T 细胞反应也比初级反应更快、更强。次级免疫反应的临床表现通常就是免疫力--同一种病毒的再次感染会在临床症状出来之前被控制住。最好的例子就是经典的儿童疾病，如麻疹和风疹。天花曾经也被认为是一种儿童疾病，它也会留下终身免疫的痕迹。

当然，次级免疫反应增强的有效性是接种疫苗的根本原因：用病原菌的无害衍生物（理想情况下）诱发效率较低的初级反应，这样即使在首次接触病原体本身时也会引发次级反应。虽然，据报道，接种天花疫苗后，记忆性 B 细胞和 T 细胞几乎终生存在[22]，而接种其他病毒（如麻疹和流行性腮腺炎[23,24]）所获得的疫苗诱导的免疫力可能不那么持久。

2.5. 交叉免疫

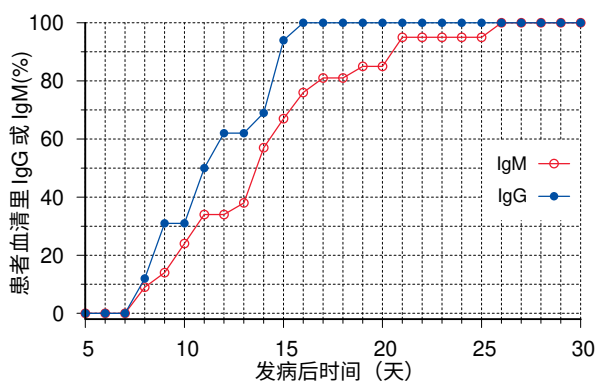


图 2.10：新冠患者血清中的新冠病毒抗体。在新冠患者的每日血样中分别测量 IgG 和 IgM。所有患者最终都产生了 IgM 抗体，这符合初级免疫反应的预期，但 IgG 比 IgM 先升高，表明在性质上免疫反应部分是次级的，这可归因于交叉免疫。数据来自 [25] 中的图 1A 和 B。

我们的适应性免疫系统有一个非常强大的功能，那就是交叉免疫：如果我们感染了一种新病毒，但这种病毒又与我们以前遇到过的病毒相关，那么我们的免疫系统就能识别新病毒中与旧病毒相似的分子特征，并针对这些特征做出次级反应。与此同时，免疫系统还会对新病毒独有的新特征开始初级反应。这就解释了图 2.10 所示结果。图中显示了一组新冠患者体内针对新冠病毒抗体的发展情况，这些患者最初的抗体检测结果为阴性。IgM 和 IgG 都上升了，但值得注意的是 IgG 上升得更快，这种快速上升是典型的记忆反应。另一方面，所有的人最终都会产生 IgM，这表明正在发生初级反应。因此，IgG 的早期升高是交叉免疫的结果，而随后 IgM 的升高则是对新冠病毒特有的新抗原特征的初级反应。

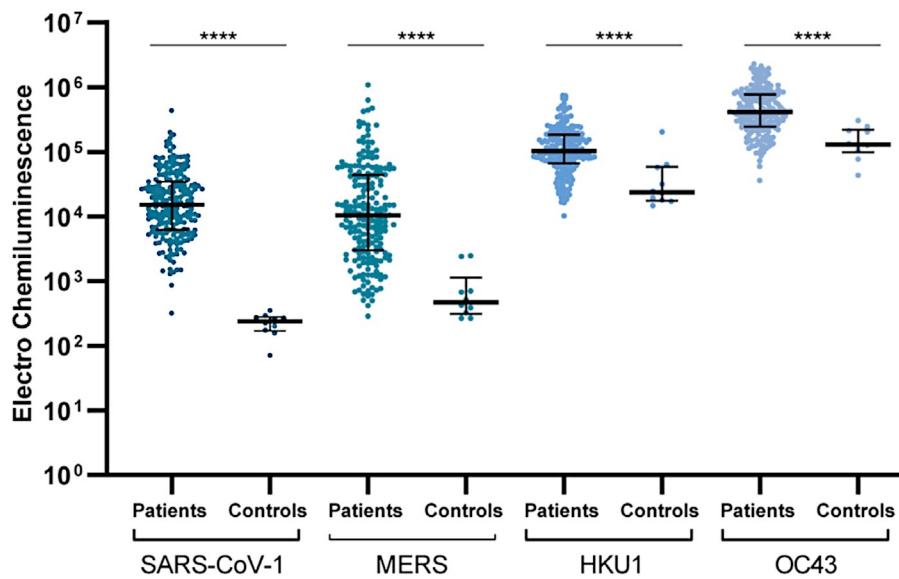


图 2.11：由于新冠病毒感染而诱导产生的交叉反应 IgG 抗体。对 203 名有新冠病毒感染证据的患者 (patients) 和阴性对照 (Controls) 组的血清样本进行了严重急性呼吸综合征冠状病毒 1 (SARS-CoV-1)、中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS)、以及人类冠状病毒 HKU1 和 OC43 的刺突蛋白抗体水平的检测。对于所有四种抗原，感染患者的抗体滴度均高于对照组，这表明新冠病毒刺突蛋白抗体与其他冠状病毒的刺突蛋白抗体存在交叉反应。Y 轴：电化学发光；图改编自 [26]。

从图 2.11 中的数据可以判断出最有可能为新冠病毒感染记忆反应奠定基础的特定病毒。这项研究对新冠患者的血清样本进行了抗体检测，这些抗体会与其他四种人类冠状病毒（即 SARS-CoV-1、MERS、HKU1 和 OC43）的刺突蛋白发生交叉反应。在每种情况下，与未感染新冠病毒的对照组相比，感染新冠病毒的患者的抗体水平都有显著增加。更重要的是，对于地方流行性病毒株 HKU1 和 OC43，即使是阴性对照组也显示出相当高的抗体水平，说明这些病毒株之前

传播的广泛性以及它们的免疫力。如果具有这种免疫力的人感染了新冠病毒，那么先前由 HKU1 或 OC43 诱导产生的交叉反应记忆 B 细胞就会被重新激活，再次产生抗体。值得注意的是，这种交叉反应抗体的存在与新冠病毒病临床症状严重程度的降低是相关的[27]。

由于 SARS-CoV-1（原始的 SARS 病毒）和 MERS 从未在人群中流行，对照组的抗体水平很低。在这些例子中，新冠患者交叉反应抗体水平的大幅上升必须是由新冠病毒本身引起的。因此，我们可以推测，如果 SARS 或 MERS 病毒卷土重来，例如从另一个 "高度安全 "的生物武器实验室泄漏出来，新冠病毒康复者将享有针对这两种病毒一定程度的交叉保护。

在 T 淋巴细胞方面，新冠病毒和其他冠状病毒之间也有交叉免疫的文献记录 [28,29]。大多数新冠患者的临床表现是相当温和的，这很可能与广泛存在的 T 细胞和 B 细胞交叉免疫有关。

2.6. 谁真正控制病毒感染：抗体还是细胞毒性 T 细胞？

我们已经看到，病毒感染会激发抗体的形成和 T 细胞反应。在控制和战胜病毒感染过程中，二者各自的重要性如何？答案是：视情况而定。

2.6.1. 初级与次级免疫反应

第一次感染某种病毒时（同时没有交叉免疫的情况下），并没有抗体可以在病毒颗粒进入人体细胞之前结合并中和它们。因此，当免疫反应开始时，有相当数量的细胞可能已经被感染，这些被感染的细胞必须被清除。这项任务主要是落在细胞毒性 T 细胞身上，尽管依赖抗体的细胞毒性机制也能发挥作用（见图 2.4）。另一方面，如果我们以前遇到过感染病毒，同时抗体水平仍然足够高或可以在短时间内提高，那么这些抗体就可以有效地限制病毒的传播，因此起着主导作用[16，第 358 页]。

2.6.2. 抗体依赖增强效应

答案还是取决于病毒的特性。虽然所有病毒都会诱发特异性抗体，但有些病毒不会被抗体有效中和。之所以会出现这种情况，是因为免疫系统中的某些细胞本应吸收抗体-抗原复合物并将其摧毁。如果与抗体结合在一起的病毒颗粒被这种细胞吸收，却设法躲过了摧毁，那么它就有可能在该免疫细胞内繁殖。总而言之，这样的抗体非但不能保护我们的细胞不受病毒侵害，反而会促进病毒的复制，使病情恶化。这种效应被称为 *抗体依赖增强效应*。在临床上，抗体依赖增强效应会引起过度炎症反应（"细胞因子风暴"），会扩大对肺部、肝脏和身体其他器官的损害。

登革热是一种自然病毒感染，通常会因抗体依赖增强效应而变得复杂；导致二次感染比初次感染更加严重。在接种登革热病毒、呼吸道合胞病毒和麻疹疫苗后，已观察到抗体依赖增强效应。在接种疫苗后，冠状病毒也有引发抗体依赖增强效应的倾向；原始 SARS 病毒、MERS 病毒和猫冠状病毒都曾有过抗体依赖增强效应的描述 [30,31]。所有这些病毒都与新冠病毒密切相关。特别是 SARS 病毒与新冠病毒高度同源，在基因组水平上有 82% 的序列相同性，两者在宿主细胞上的病毒受体都是血管紧张素转化酶 2。在基于基因的新冠疫苗推出之前，文献中就明确指出新冠感染和接种疫苗后会出现抗体依赖增强效应的风险 [32-35]，但在非常短的临床试验期间并未对这一风险进行严格的评估。

2.6.3. 病毒对 T 毒性细胞的逃逸

抗体依赖增强效应允许某些病毒逃避抗体介导的中和作用，而其他病毒则通过干扰图 2.4 所示的依赖 MHC1 的抗原处理和递呈途径来阻止细胞毒性 T 细胞的激活。疱疹病毒和痘病毒家族成员就是著名的例子 [36]。

我们的免疫系统对此有一个答案--自然杀伤 (NK) 细胞。这些淋巴细胞有一套特殊的表面受体，能够检测到体内那些缺少 MHC1 分子的细胞，这表明这些细胞中依赖 MHC1 的通路被篡改了。NK 细胞因此被激活杀死这些细胞。与病毒蛋白结合的位于被感染细胞表面的抗体也能激活 NK 细胞。⁴

总之，细胞毒性 T 细胞在初次感染和能够诱发抗体依赖增强效应的病毒中最为重要，而抗体则在再次感染以及能逃过细胞毒性 T 细胞作用的病毒中起主导作用。

2.7. 对呼吸道病毒的免疫：全身免疫与粘膜免疫

许多疫苗包括新冠疫苗所针对的病毒，在其有可能通过血液传播到达身体其他器官之前，主要感染呼吸道粘膜。在这种情况下，我们必须注意到，居住在呼吸道（也包括消化道和泌尿生殖道）粘膜内和粘膜下的免疫系统细胞与保护身体内部的免疫细胞在某种程度上是独立运作的。

粘膜免疫和全身免疫在功能上的一个主要区别是人体内存在的两大类抗体。第一类抗体由粘膜内的浆细胞产生，这些粘膜位于最上面的细胞层（*上皮细胞*）之下。这类抗体--分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) --被分泌到粘膜表面。因此，它们能现场与空气传播（或食物传播）的病毒接触，并有可能防止病毒与粘膜内的细胞结合和感染。

4 抗体和 NK 细胞的综合效应被称为 "抗体依赖性的细胞介导的细胞毒性作用"。此外，NK 细胞还具有病毒核酸和某些病毒蛋白质的模式识别受体。这使它们在全面适应性免疫反应开始之前就能够对抗病毒感染--它们既参与先天性免疫反应，也参与适应性免疫反应。

第二类抗体-IgG 和循环 IgA-存在于血液中。这些抗体可能中和通过血液传播的病毒，例如，当粘膜免疫不能击退呼吸道感染或不能将感染局限于粘膜细胞时。

关键是，注射到肌肉（即身体内部）里的疫苗只能诱导 IgG 和循环 IgA，而不能诱导分泌型 IgA。因此，此类疫苗诱导的抗体不能也不会有效保护呼吸道细胞，使其免受空气传播病毒的感染 [37,38]。这一认识既没有争议，也不是特别新颖。在 30 年前，McGhee 等人[38] 就已经得出了这样的结论：

令人惊讶的是，尽管我们目前对普通粘膜免疫系统有了一定程度的了解，但目前几乎所有的疫苗都是通过非肠道途径[即注射]给人类接种的。通过全身免疫基来诱导粘膜免疫反应基本上是无效的。由于大多数传染性微生物都是通过粘膜表面接触到的，因此将粘膜组织中保护性抗体的诱导和 T 细胞反应纳入考虑之内是合乎逻辑的。

最近一项关于 MERS 的研究[39]再次证实了肌肉注射无法诱导分泌型 IgA，MERS 与新冠病毒一样是由一种来源可疑的冠状病毒引起的。与目前针对新冠病毒的主要疫苗类似，这项研究中使用的实验性疫苗也是基于基因的。辉瑞公司的新冠疫苗只能诱导出微弱而短暂的粘膜抗体 [40,41]。由于分泌型 IgA 很少或根本没有，因此没有理由相信疫苗接种能有效抑制病毒在粘膜内的复制。因此，可以预见这些疫苗不仅无法预防新冠病毒引起的上呼吸道感染和临床症状的出现，也无法阻碍病毒的传播。[42,43]。

唯一能有效诱导分泌型 IgA 抗体（sIgA）的途径是自然发生的呼吸道感染，用于鼻内的疫苗或许有可能，但到目前为止鼻内的疫苗还只在实验阶段[39]。⁵因此，健康人的粘膜上通常会有针对常见呼吸道病毒的抗体。然而，这些抗体预防感染的能力是有限的，这也是为什么在人的一生中会反复感染空气传播病毒的原因。

以下事实显示了分泌型 IgA 在抗击全身性病毒感染中的从属作用，选择性 sIgA 缺乏症是一种非常常见的基因缺陷，有这种缺陷的人无法产生分泌型 IgA，但他们对严重呼吸道感染的易感性并没有显著增加。重度感染如果扩散到呼吸道粘膜之外，就会遇到免疫系统中保护身体内部的全身免疫部分，而上述基因缺陷患者的全身免疫系统仍然完好无损。全身免疫包括血液中的抗体，即 IgG 和循环 IgA。

5 一种以生物适宜方式接种的疫苗是沙宾脊髓灰质炎活疫苗：采用了口服的方式来模仿天然脊髓灰质炎病毒的感染途径。然而，由于存在严重的安全问题（见下文），这种疫苗现已过时。

2.8. 疫苗接种策略

现在我们将传统疫苗开始，讨论不同类型的抗病毒疫苗。虽然这不是本书的重点，但对它们的简要讨论将为我们评估 mRNA 疫苗提供一些有用的背景资料。

传统的抗病毒疫苗种类中，主要是有传染性或“活性”的病毒疫苗与非传染性或“灭活”病毒疫苗的区别。这两类疫苗都被广泛使用，各有优缺点。

2.8.1. “灭活”疫苗

这些疫苗是由源于病毒抗原组成，本身无法繁殖。制备这类疫苗的传统方法包括化学灭活--将病毒培养在鸡蛋或适当的细胞培养物中，然后用某种化学物质进行处理，使其与病毒颗粒发生反应，从而破坏它们感染细胞和复制的能力。最近一份关于新冠灭活疫苗开发的报告[44]中记录了适当的过程。中国的科兴公司目前销售的疫苗就是这种类型。另一个重要的例子是索尔克脊髓灰质炎疫苗，由于萨宾脊髓灰质炎活疫苗存在严重的安全缺陷，索尔克疫苗从萨宾脊髓灰质炎活疫苗手中夺回了领先地位（见第 2.8.2.3 节）。

传统灭活疫苗的一个潜在风险是，一些传染性颗粒可能会在化学灭活过程中存活下来。亚单位疫苗则不存在这种风险，随着重组 DNA 技术的出现，亚单位疫苗变得可行。乙肝疫苗就是一个很好的例子。它的唯一抗原成分是病毒颗粒的表面抗原，是在体外重组表达的；在生产过程的任何阶段都不存在完整的病毒基因组，因此不会有任何传染性颗粒。

化学灭活和重组亚单位表达不仅可以降低甚至消除病毒的传染性，也可能降低病毒蛋白的毒性，但后者并非必然。我们特别注意到，以新冠刺突蛋白为唯一抗原的“Novavax”亚单位疫苗与心肌炎病例有关[45]，当然，如基于基因的新冠疫苗一样[46,47]。

免疫系统是如何对这些灭活疫苗做出反应？免疫系统会将它们当作细胞外抗原进行处理，也就是说，抗原呈递细胞会吸收并处理这些抗原，然后诱导同源辅助 T 细胞和 B 细胞的激活，从而产生抗体（见第 2.2.2.3 节）。于其相对照，细胞毒性 T 细胞不会被激活或很少被激活。此外，由于这些疫苗是皮下或肌肉注射的，所以对粘膜免疫的诱导较弱或不存在。⁶

6 例如，有报道称使用脊髓灰质炎灭活疫苗可通过粘膜免疫为感染提供部分保护[48]。通过交叉呈递，即通过抗原从 MHC2 途径“溢出”到抗原呈递和 T 细胞活化的 MHC1 途径，在一定程度上激活细胞毒性 T 细胞时可能的[49,50]。但应注意的是，小儿麻痹症的主要目标不是抑制粘膜感染，而是防止感染通过血液传播到中枢神经系统（见第 2.8.4 节）。事实上，采用索尔克疫苗就很容易实现这一目标。

2.8.2. 活病毒疫苗

这些疫苗是实际存在的病毒，要么是相关致病病毒的减毒版，要么是不同于致病病毒但与之相关的天然病毒。爱德华·詹纳使用天然牛痘病毒作为接种天花疫苗的发明是后一种情况很好的例证。这一过程也很好地阐明了交叉免疫的原理（见第 2.5 节）。二十世纪用于天花疫苗接种的牛痘（Vaccinia）病毒株则是某些来源不明的天然痘病毒[51]。

相比之下，萨宾脊髓灰质炎疫苗和麻疹疫苗都是活疫苗，是在实验室里通过非人类细胞培养物中连续传代而获得的。减毒的原理仅仅是“鼓励”病毒适应其非人类宿主细胞环境，至少一些有利于病毒在非人类细胞中更好生长的自发突变，将会降低其在人类宿主中的繁殖能力。因此，如果之后将这类病毒引入人体，它往往只会引起轻微感染，但仍足以诱发保护性免疫反应。

由于活病毒疫苗是真正的病毒，它们往往会诱导抗体和细胞毒性 T 细胞反应；也就是说，免疫反应更接近于原始病原体的免疫反应，因此可以预料免疫反应会更强健、更持久。虽然这一理由更支持活疫苗而非灭活疫苗，但活疫苗自身也有具体的缺点。

2.8.2.1. 易感人群中的非典型严重感染

对于健康的接种者来说，疫苗病毒的毒性可能很低，但对于患有免疫紊乱或有皮肤病等易感人群来说，接种后可能会出现严重的疾病。例如，对患有特应性湿疹（神经性皮炎）的人来说，接种天花疫苗是不可取的，因为对于他们，疫苗病毒可能会引起一种叫“疫苗湿疹”的全身性皮肤病 [52]。即使是没有明显易感性的接种者，接种天花疫苗可能会引起心肌炎和脑炎，即心脏和大脑感染，常常伴有非常严重的后果，有时甚至致命。

2.8.2.2. 疫苗病毒在人群中的传播

由于疫苗是一种活病毒，它可能会从接种者传播给旁观者，并可能从旁观者传播到整个人群。虽然从表面上看，这种传播可能是一种提高活疫苗有效性的好方法 [53,54]，但它带来了不可接受的风险，原因如下：疫苗可能会传播给有可能因此患上严重疾病的人（见上文），病毒甚至可能在人群传播的过程中恢复全部毒性。不幸的是，后一种风险不仅仅只是假设。

2.8.2.3. 减毒病毒株人类完整毒性的复原

我们在上文指出，减毒过程依赖于病毒在非人类细胞中的连续传代，这种方法通过随机突变来选择那些有助于在这些细胞培养物中的生长，同时也会降低对人类的致病力的毒株。反之，如果将这种减毒病毒接种到人体内，它们也会在人体细胞中开始连续传代，同样可以通过基因突

变来选择那些可以恢复毒性的突变或弥补导致减毒的突变。这些回复变异的病毒如果能够从接种过疫苗的人传染给未接种过疫苗的人，这种效应就会放大。

这种疫苗衍生的回复突变体的出现是有充分记录的。口服脊髓灰质炎疫苗就是一例。一些回复突变脊髓灰质炎病毒曾在人群中大规模爆发。一项关于在尼日利亚爆发的此类疫情群的详细研究记录了 403 例麻痹疾病病例，估计总感染人数达 70 万人。此外，该研究还表明，在这些疫情爆发期间，多次出现返祖病毒株[55]。这个例子足以说明问题的严重性，这也是全世界重新使用更安全的脊髓灰质炎灭活疫苗的原因。

2.8.3. 基于基因的疫苗

您可能知道，目前有两种不同类型的基因疫苗被用于对抗新冠病毒病，即阿斯利康和强生生产的腺病毒疫苗，以及辉瑞和莫德纳生产的 mRNA 疫苗。尽管在这一主题上还有其他一些实验变体，但我们的讨论将仅限于这两类疫苗。

2.8.3.1. 基于腺病毒的疫苗

腺病毒颗粒含有在宿主细胞内释放出来的双链 DNA 基因组。受感染的细胞首先将病毒基因组转录为 mRNA，然后从 mRNA 翻译出病毒蛋白（见图 2.12）。在基于腺病毒的疫苗中，天然腺病毒基因组中的几个基因被编码疫苗抗原的基因所取代。在基于腺病毒的新冠疫苗中，嵌入的抗原基因是编码新冠刺突蛋白的基因。

值得注意的是，腺病毒载体的基因仍是重组基因组的一部分，在感染这种重组腺病毒颗粒后，细胞会同时产生新冠刺突蛋白和腺病毒载体蛋。相应地，所有这些蛋白都会引起免疫反应。第一次注射后产生的一些针对腺病毒蛋白的抗体会中和重组病毒颗粒，从而将降低加强针的效果。

我们还注意到，由于从重组基因组中删除了一些天然腺病毒基因，导致这种疫苗病毒变得“残缺不全”--它能够感染人体细胞并诱导细胞内的蛋白质合成，但却无法复制和产生任何后代病毒颗粒。这意味着必须一次性注射激发免疫反应所需的全部病毒颗粒，而不是像自然病毒感染或传统的活病毒疫苗那样在体内逐渐积累。注射如此大剂量的病毒物质可能会加重不良反应。

2.8.3.2. mRNA 疫苗

mRNA 疫苗颗粒包含合成 mRNA，它被包裹在由各种类型的脂质（脂质纳米颗粒，LNP）组成的外壳中。这些脂质在细胞外空间保护 RNA，同时也有助于 RNA 被宿主细胞吸收。这种吸收基

本上不受细胞类型的限制--任何细胞都能吸收这些 mRNA/脂质纳米颗粒，尽管这些颗粒会在某些器官的细胞（如肝脏、脾脏和卵巢）中大量积累，原因将在第 5.2.1 节中解释。

一旦进入细胞，合成 mRNA 就会脱去脂质外壳，然后像天然 mRNA 一样发挥作用，诱导生成其编码的蛋白质。对于新冠 mRNA 疫苗来说，就是新冠病毒刺突蛋白。但要注意的是，辉瑞和莫德纳的新冠 mRNA 疫苗中合成 mRNA 都有一种特殊的修饰：天然 mRNA 所含的四种核苷之一，即尿苷，被人为地替换成 1-甲基假尿苷。⁷ 同含有尿苷的天然 mRNA 相比，这大大提高了翻译水平 -- 即生成更多的刺突蛋白 [56,57]。

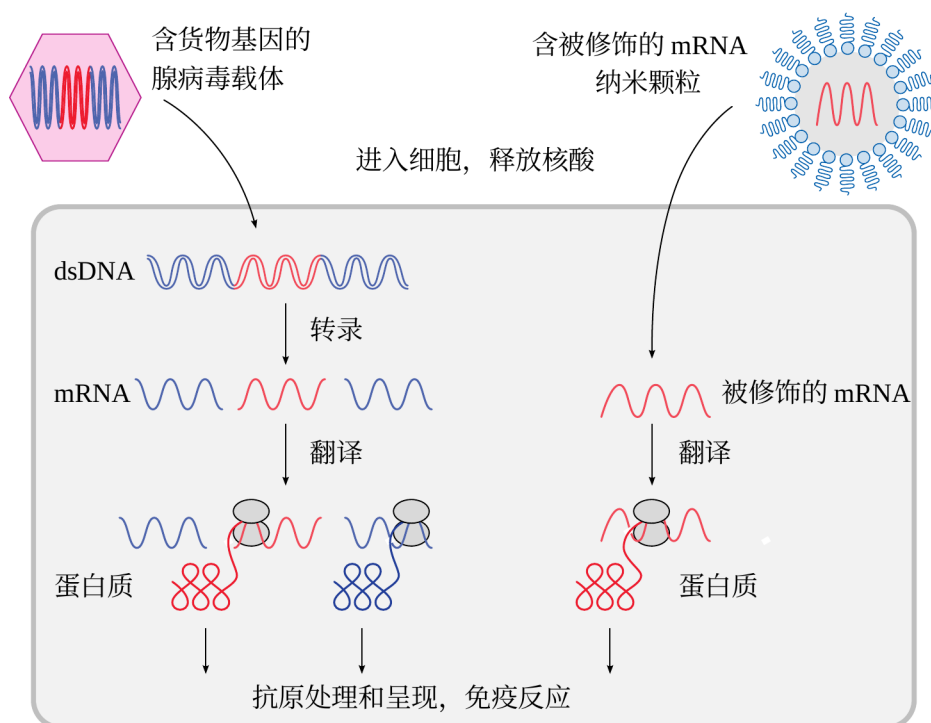


图 2.12：基因疫苗的作用机制。左图：腺病毒疫苗重组双链 DNA 基因组中含有一个货物基因（红色），该基因在细胞内的表达方式与细胞基因类似。右图：mRNA 疫苗由修饰过的 mRNA 组成，mRNA 被包裹在脂质外壳中，脂质外壳使 mRNA 更容易被宿主细胞吸收。然后直接翻译成抗原蛋白。抗原处理和呈现过程如图 2.4 和 2.7 所示。

7 辉瑞和莫德纳疫苗中的 mRNA 还有两处修改：为了在人体细胞中最大限度地表达，它们的核苷酸序列经过编码优化；它们带有两个战略性的点突变，可稳定刺突蛋白融合前的构象，即抑制刺突蛋白分子形状的改变，这种改变通常伴随着病毒包膜与细胞膜的融合（见图 2.3）

与基于腺病毒的疫苗不同，合成的 mRNA 只编码刺突蛋白，mRNA 疫苗的功能不涉及其他病毒蛋白。由于 mRNA 不会在宿主细胞内复制，⁸因此必须一次性注射产生必要数量蛋白抗原所需的全部核酸。

2.8.3.3. 基因疫苗诱导的免疫反应

这两种形式的基因疫苗都能诱导细胞内抗原蛋白的生成；因此，原则上它们都能通过 MHC1 为媒介来诱导强大的细胞毒性 T 细胞反应（见图 2.4）。然而，由于所有基于基因的新冠疫苗编码的刺突蛋白都会被转运到细胞表面，因此它最终将主要进入抗原呈递的 MHC2 途径。因此我们可以预计 T 辅助细胞被优先激活以及强烈的抗体反应，而细胞毒性 T 细胞的诱导却会相当微弱。根据目前有限的证据，情况确实如此[58]。⁹

虽然基因疫苗表面上可能与天然病毒或活病毒疫苗相似，但细节决定成败--作用模式上看似微小的差异对不良事件的可能性和分布有着深远的影响。这将在第 3.3 节中讨论。

2.8.4. 疫苗诱导的免疫程度以及接种疫苗的理由

疫苗接种的理想结果是消除性免疫，即相关的病毒不再能够感染疫苗接种者。这样，接种者不仅可以免受临床疾病的侵袭，还能剥夺病毒繁殖的机会。如果接种过这种疫苗的人口比例足够高，那么结果就是群体免疫：即每个感染病例产生另一个病例的可能性--基本繁殖数--降到 1 以下，这意味着感染将逐渐消失，而不是在整个人口中蔓延。理论上，即使疫苗只是减少而不是完全消除对接种者的感染，也有可能实现群体免疫；然而，现实世界中很难找到令人信服的例子。

不能抑制感染的疫苗仍可防止重大临床疾病的发生。例如，脊髓灰质炎病毒最初会感染肠道粘膜，病毒就是从这里脱落和繁殖的。但这种肠道感染只不过是一次腹泻。只有病毒从最初的繁殖部位先进入血液，再扩散到中枢神经系统时，才会出现特有的麻痹疾病。如第 2.7 节所述，肌肉注射疫苗不能有效诱导粘膜免疫，确实脊髓灰质炎病毒仍可在许多疫苗接种者体内繁殖[48]。然而，肌肉注射脊髓灰质炎疫苗的确能够有效地诱导在血液中循环的抗体，在病毒感染中枢神经系统并诱发麻痹性疾病之前，这些抗体将可靠地将其中和。

8 这，至少官方上，适用于向公众提供的新冠疫苗。不过，辉瑞公司已经开发出自扩增 mRNA 疫苗并进行了临床试验，这种疫苗确实编码了额外的病毒基因。这种疫苗尚未在有限的临床试验之外使用。

9 一个明显与此相反的例子见第 4.4.6 节，该节讨论了一个临床病例，在该病例中，肝脏内检测到了针对刺突蛋白的细胞毒性 T 淋巴细胞，但没有检测到刺突蛋白本身。

不能预防严重疾病的疫苗也有可能减轻疾病；但至少在病毒领域内，如同群体免疫一样，现实中是很难找到成功的例子。对于细菌性疾病，一个有确实根据的例子可能是最初的结核病疫苗，它是一种减毒活疫苗。

群体免疫的一个令人感兴趣的好处是，它不仅保护疫苗接种者，也保护非接种者，包括那些容易对疫苗产生不良反应而不宜接种疫苗的人。然而，不言而喻的是，只有在群体免疫实际可行的情况下，才有理由为了保护少数脆弱者而强制大多数健康人接种疫苗。通过无情的胁迫而强加给公众的新冠疫苗却从接近过这一要求。

2.9. 附录：辉瑞公司临床试验造假的一些证据

在介绍了抗病毒免疫反应的一些基本原理之后，我们现在准备对辉瑞公司在申请紧急使用授权时向监管机构提交的一些临床试验数据进行批判性评估。美国食品药品监督管理局 [59] 和欧洲药品管理局（EMA） [60] 报告中都有一个重要的图表，比较了接种组和安慰剂组新冠病毒病的累积发病率。该图在 EMA 报告中显示为图 9，在此显示为图 2.13A。在首次注射后的第 12 日之前，两组的累计发病率一直紧紧相随。但在第 12 天后，只有安慰剂组继续以稳定的速度累积新病例，而疫苗组的图表斜率则突然下降到几乎为零。

这一异常的观察结果表明，免疫力是在接种疫苗的第 12 天突然而均匀地产生的。由于第二次注射发生在第一次注射 19 天或更长时间之后，这意味着第一次注射就足以建立起完全的免疫力。然而，辉瑞公司并没陈述这一结论，事实上，辉瑞公司也没有报告只注射了一次疫苗的受试者的任何数据。

在首次接触相关微生物或疫苗后的第 12 天突然获得完全免疫力，这是完全说不通的生物学结果。据说大多数试验参与者都没有早先感染过新冠病毒的迹象。虽然许多人都会有一定程度的交叉免疫，但全面的特异性免疫反应会逐渐而缓慢地产生（比较图 2.10）。在 EMA 报告的图 7 中，同样的疫苗在同样的临床试验中确实出现了这样的模式，在此将其复制为图 2.13B。该图显示了在第一次注射疫苗之前和之后不同时间点新冠病毒中和抗体的增加。

考虑到上述情况，我们应该认为血液中的中和抗体水平应能反映对病毒的临床免疫程度。然而，我们在图 2.13B 中看到的情况完全不是这样。在第一次注射后的第 21 天，也就是图 2.13A 中显示的临床免疫力突然出现整整 9 天之后，血液中的中和抗体水平才勉强超过背景水平。只有在第一次注射后的第 28 天才能观察到中和抗体的最高水平，而此时大多数受试者已经接受了第二次注射。由于没有细胞（T 细胞）免疫的时间过程的报告，但在没有支持相反结论的正面证据的情况下，我们可以认为 T 细胞免疫与抗体反应的时间过程相似。

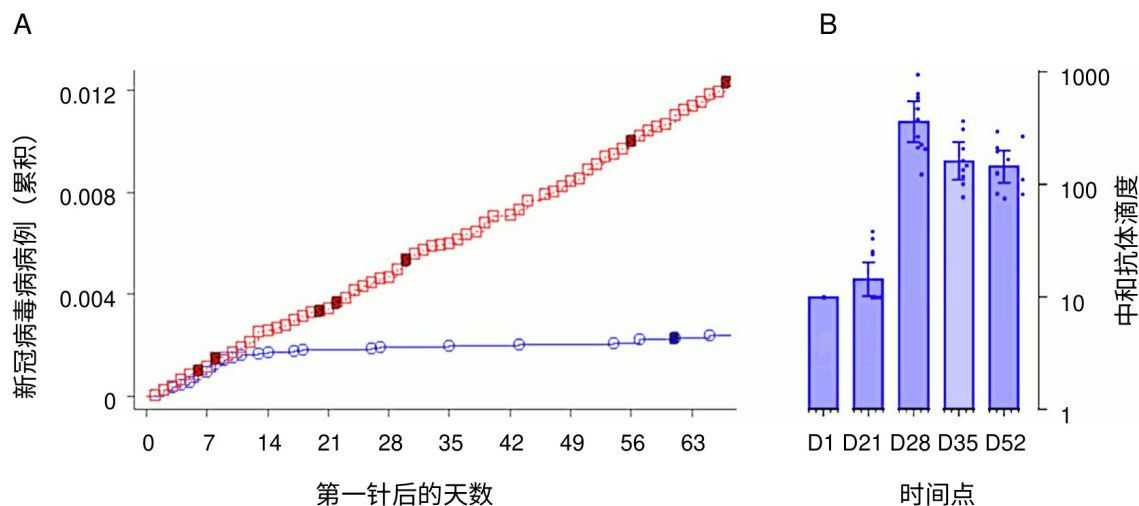


图 2.13：辉瑞公司临床试验造假的证据。部分复制了 EMA 评估报告[60]中的图 9（A；接种组和安慰剂组新冠病毒病的累积发病率）和图 7（B；首次注射[D1]当天及其后不同天数的中和抗体滴度）。请注意 B 中的 Y 轴是对数轴。

总之，首次注射后第 12 天突然出现完全临床免疫力的说法从表面上看已经非常难以置信，同时属于同一试验部分的抗体研究则进一步削弱了这一说法的可信度。因此，必须将这一说法视为欺诈。在这方面，我们还注意到，曾为辉瑞公司临床试验从事合同工作的一些人向《英国医学杂志》透露了这些试验中出现的违规行为，包括实验室管理不善、数据录入延迟和故意造假、以及完全缺乏对有症状患者的随访检查[61]。其中一人总结如下“我不认为这是干净的好数据.....简直一团糟”。

莫德纳的临床试验情况也好不到哪里去。关于两家制造商数据造假的更多证据，请参见 Palmer 等人的文章[62]。

第三章 mRNA 疫苗的免疫学危害机制

我们在上一章中已经看到，表达“非自身”抗原的细胞会受到免疫系统的攻击和破坏。在病毒感染中，这是必要之恶，只有这样被感染细胞才能被消灭。一个可缓和的情况是大多数病毒只针对有限的组织和细胞类型，而且大多数组织可以再生，因此伤口可以愈合。

mRNA 疫苗的支持者通常认为，这些制剂不过是在模仿实际病毒感染时发生的情况，外来蛋白质的表达是短暂的，而且主要局限于肌肉注射部位。因此预计不会出现严重的不良反应。然而，没有什么比这更具有误导性，更加远离事实真相的。

3.1. mRNA 疫苗遍布全身，对血管的影响尤为显著

众所周知，mRNA/脂质纳米粒子停留在注射部位的说法是公然的谎言。这些疫苗会从注射部位迅速扩散到区域淋巴结并进入血液循环（见第 5.2.1 节）。此外，与大多数病毒不同，mRNA 疫苗纳米粒子可被任何类型的细胞吸收，包括构成血管最内层的内皮细胞。

内皮细胞的参与使 mRNA 疫苗接种与大多数自然发生的感染截然不同。在第 2.1 节中，我们注意到病毒依赖于宿主细胞表面的特定受体分子，这限制了病毒感染细胞和组织的范围。很少有病毒以血管内皮细胞为目标，但那些以血管内皮细胞为目标的病毒会引起危险的出血热；登革热病毒、埃博拉病毒和马尔堡病毒就是例子。感染血管内皮细胞的胞内细菌也会导致危及生命的疾病（如斑疹伤寒和落基山斑疹热）。由这些病原体引起的临床疾病以出血为特征，通常还伴有血栓栓塞并发症，这与新冠 mRNA 疫苗的一些主要急性不良反应惊人地相似。

感染性出血热和 mRNA 疫苗的伤害机制都很简单：表达“非自身”抗原的内皮细胞会受到免疫系统的攻击（图 3.1）。如前所述，这种免疫攻击可能涉及抗体介导的补体激活、细胞毒性 T 细胞和其他效应子机制不同程度的参与。内皮损伤后形成的血栓会导致循环障碍，有时会造成严重和不可逆转的后果，比如心脏病和中风。这一点证据确凿——血管细胞中刺突蛋白的表达、随之而来的对这些细胞的免疫攻击以及血凝块的诱导在活检和尸检的组织样本中都清晰可见（见第 4.3 节）。

3.2. 刺突蛋白在体内的表达广泛而持久

对 mRNA 模型疫苗的研究表明，脂质纳米颗粒在肌肉注射后会迅速进入血液。随后，它们会优先积聚在某些器官中，包括肝脏、脾脏和卵巢。影响疫苗微粒在不同器官积聚的因素将在后面讨论（见第 5.1 节）。然而在每个器官和每个组织中，至少血管本身会暴露于疫苗，因此我们

必须预计外来抗原的表达会广泛分布于全身。新冠 mRNA 疫苗的确直接证明了这种预测；[第 4 章](#)将介绍其中的一些证据。



图 3.1: mRNA 疫苗如何损伤血管并导致凝血。疫苗脂质纳米颗粒进入血液循环后 (1)，被内皮细胞吸收，mRNA 被释放 (2)。然后，抗原蛋白（如新冠刺突蛋白）被表达 (3)，并被转运到细胞表面，在那里诱发抗体和补体或细胞毒性 T 细胞 (CTL) 对细胞的免疫攻击 (4)。受损的内皮细胞脱落 (5)，使疫苗微粒渗入邻近组织。它还会使血管壁深层暴露在血液中，引发血小板聚集 (6) 和血液凝结。

另一个重要的考虑因素是抗原表达的快慢和持续时间。Ogata 等人[63]甚至在注射当天就在血液样本中检测到了新冠刺突蛋白的表达。在这种情况下，我们应注意到刺突蛋白可能会被蛋白水解酶（或称蛋白酶）降解。这将产生两个片段，即 S1 和 S2。S2 片段仍然固定在细胞表面，而 S1 片段则被释放出来；Ogata 等人在血液样本中检测到的就是这个 S1 片段。检测量在第一个周内到顶峰，随后迅速下降。然而，这种短暂而明显的持续时间很可能是由于同一时间内循

环抗体水平的上升。这些抗体会与抗原结合，从而干扰检测方法，因为检测方法本身要用依赖特异性抗体来捕获抗原。

Bansal 等人[64]报告了另一项关于在血液样本中检测刺突蛋白时间过程的研究。与 Ogata 等人不同的是，他们在首次注射疫苗两周后才检测到刺突蛋白的出现，其峰值在第二次注射疫苗的两周后出现。然而，即使在第二次注射后的四个月，Bansal 等人仍然检测到了相当高含量的刺突蛋白--与最初两周后检测到的水平相似。这些作者的发现与 Ogata 等人的有两点不同：首先，抗原被检测到的时间比 Ogata 等人报告的时间要长得多；其次，Bansal 等人没有发现 Ogata 的早期峰值。

这两项研究的取样和检测方法的不同可能可以解释结果的差异。Ogata 等人将抗体捕获检测法应用于未经任何预处理的普通血清样本。而 Bansal 等人首先是从血清中分离出所谓的外泌体--细胞衍生的膜囊泡，然后用免疫印迹法（即通过 SDS 凝胶电泳分离蛋白质，再用抗体鉴定刺突蛋白）对其进行检测。

关于刺突蛋白的早期表达，我们有理由支持 Ogata 等人报告的数据，因为他们没有舍弃掉未与外泌体结合的刺突蛋白部分。另一方面，在晚期表达方面，Bansal 等人的研究更为可取，因为他们使用的 SDS 凝胶电泳应该可以消除血清抗体对刺突蛋白检测的干扰。

结果就是，Ogata 等人报告的早期表达和 Bansal 等人报告的晚期表达都是可信的。关于这两项研究的更多讨论见其他文献[65]。Röltgen 等人[66]也报道了 mRNA 疫苗接种后刺突蛋白相当持久的表达，在第二次注射后的 60 天他们仍在淋巴结中检测到了刺突蛋白，并在这一时间点发现编码刺突蛋白的 mRNA 依旧存在。同样，Magen 等人[67]在接种疫苗一个月后检测到刺突蛋白的大量表达和依然存在的 RNA。他们的研究涉及一名疫苗诱发肌炎（肌肉炎症）的患者，其组织样本取自于距离注射部位较远的骨骼肌。

必须假定，这种 mRNA 长期存留以及抗原表达的持久性，与编码抗原的特性无关。相反，它很有可能是运输技术的普遍性质。下文将讨论这种抗原长期表达的灾难性后果。

3.3. mRNA 疫苗 LNP 在免疫系统的雷达下飞行

真实病毒与 mRNA 疫苗之间的另一个关键区别在于前者的颗粒上装饰着由这些颗粒所含核酸编码的蛋白质分子副本，而后者则没有。图 3.2 阐明了这种区分的后果。

我们在前面提到，病毒通常只在我们第一次感染时才会引起重大疾病；这是因为在第一次感染时，我们还没有抗体或其他特异性的免疫机制来阻止病毒进入我们的体细胞并在其中繁殖。然

而，在第一次感染后，我们将拥有记忆 B 细胞，它们能通过快速的抗体反应来应对任何重复感染；接着，抗体结合并中和病毒颗粒。

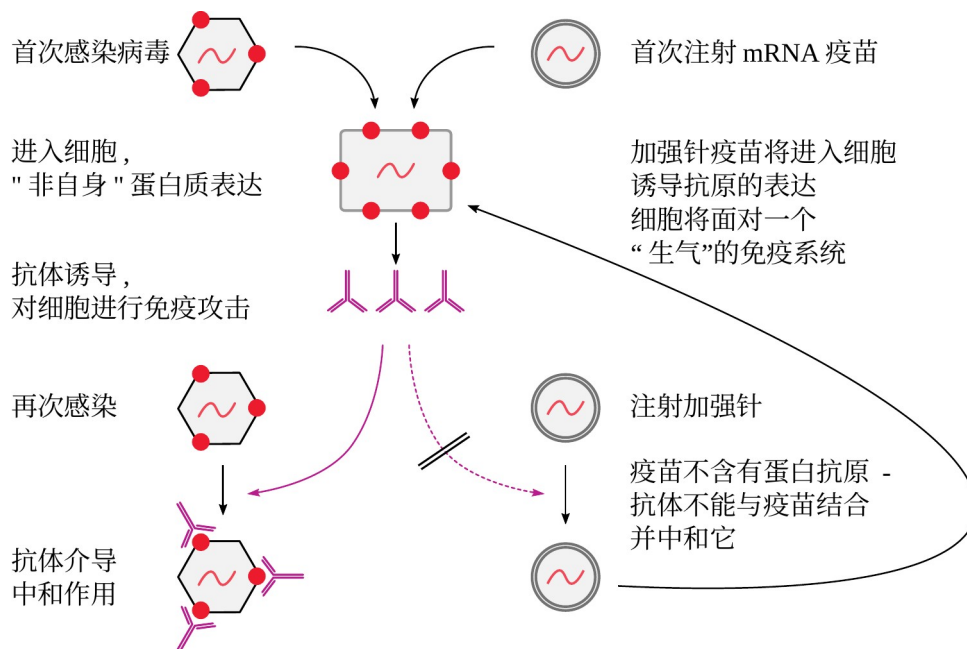


图 3.2: mRNA 疫苗在免疫系统的雷达下飞行。左图: 一个正常的病毒颗粒上有病毒基因组编码的一些蛋白质。因此, 病毒只有在首次感染时才能有效地进入细胞, 在随后的接触中, 首次感染而诱导生成的抗体将中和病毒。右图: 与此相反, 由于 mRNA 疫苗颗粒不含任何蛋白质抗原, 因此针对编码蛋白质抗原的抗体无法阻止疫苗颗粒进入人体细胞, 也无法使这些细胞免于免疫攻击。

要使抗体介导的中和起作用, 病毒粒子必须含有并暴露出至少一部分病毒编码的抗原。所有真实的病毒都是如此。与此相反, mRNA 疫苗的颗粒只被一层脂质分子外壳包裹, 而这些脂质分子并不是有效的抗原。¹⁰因此, 即使第一次注射疫苗会诱导出针对编码抗原的抗体, 但当注射下一剂疫苗时, 这些抗体将无法识别和中和疫苗颗粒。因此, 疫苗进入人体细胞的效率不会降低。只有当抗原被表达并出现在这些细胞表面时, 抗体才会识别它, 并将免疫系统的全部破坏力引向这些细胞。

10 实际上, 有些人体内已经存在针对某些脂质的抗体, 尤其是针对含有聚乙二醇 (PEG) 的脂质。这种抗体会导致对疫苗的过敏反应 [68-70]。

以上是假定抗原确实以完整的形式出现在细胞表面。新冠刺突蛋白的情况确实如此，但这可能不适用于滞留在细胞内，不同于刺突蛋白的抗原（由未来某种 mRNA 疫苗编码）。在这种情况下，我们必须预期抗原会被加工并以 MHC1 相关肽的形式呈现；而这些肽会引起细胞毒性 T 细胞的注意。然而，无论记忆反应是由 B 细胞还是 T 细胞主导，其结果都是，先前对 mRNA 疫苗编码的抗原产生的免疫力会加重因反复接触该抗原而造成的伤害。与这一理论预测相一致的是，据报道，第二次注射 mRNA 疫苗后，疫苗诱发心肌炎的风险超过了第一次（见 Li 等人[71] 以及第 7.3 节）。

因此，简而言之，特异性免疫可以减轻或完全避免反复感染病毒引起的疾病，却会加重反复注射 mRNA 疫苗造成的伤害。值得一提的是，这种先前的免疫力不一定是由先前注射的疫苗诱导的；当一个先前感染过相关病毒的人第一次注射 mRNA 疫苗时，效果也是一样的。因此，在新冠疫苗接种的背景下，权威部门拒绝将具有自然免疫力的人排除在强制疫苗接种之外，很可能会大大增加严重不良事件的数量。

我们还注意到，这里讨论的问题在基于腺病毒载体的基因疫苗中并不那么尖锐。虽然在这些疫苗中，相关抗原也不是传染性颗粒的一部分，但针对腺病毒载体蛋白而引发的抗体反应往往会在重复注射后中和疫苗病毒颗粒。当然，这并不能理解为是对腺病毒载体技术的认可；针对新冠病毒基于腺病毒的疫苗已经造成了与 mRNA 疫苗同样规模的严重不良反应 [72]。

3.4. 诱导自身免疫疾病

3.4.1. 背景

我们在上一章中指出，自身免疫性疾病是由反常地识别“自身”抗原的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的出现和增殖引起的。自身免疫性疾病通常会造成不同程度的细胞和组织破坏，是由为消灭被病毒感染的细胞而存在的，相同的效应子机制照成的。然而，在某些情况下，自身抗体可能会造成更微妙的功能性破坏，例如，神经细胞向肌肉细胞信号传递的抑制会导致重症肌无力症，巴塞杜氏病则是甲状腺内生长和激素产生的过度激活。在另一种范例中，自身免疫性疾病虽然可能是短暂的，还可能是滞后的，但却会对器官功能造成不可逆转的损害。针对胰岛中分泌胰岛素的 β 细胞的自身免疫攻击就是一个很好的例子，这种攻击导致了 1 型糖尿病，一种终身性疾病。

正如上述例子所示，作为自身免疫性疾病目标的自身抗原往往针对特定器官。另一个例子是只存在于甲状腺中的甲状腺球蛋白，它是自身免疫性疾病（被称为桥本氏甲状腺炎）破坏甲状腺

器官的关键自身抗原。血细胞也可能成为自身免疫性疾病的目标。例如，一些自身抗体可能会破坏凝血所必需的血小板。结果就会出现“血小板减少性紫癜”，即皮下或其他部位自发性出血。其他自身抗体可能会激活血小板，在这种情况下就会出现血凝块。不必要的过度激活也会消耗血小板，因此临床表现可能是凝血和出血并存。后一种情况在新冠疫苗接种后已经观察到了，并被称为“疫苗诱导的免疫性血栓性血小板减少症”（VITT）。

不过，并非所有自身免疫性疾病都具有器官特异性。在某些情况下，自身抗原遍布全身，这意味着对它们的自身免疫攻击会影响到许多不同的器官。系统性红斑狼疮就是一个很好的例子。系统性红斑狼疮的特征是出现了针对 DNA 和磷脂的抗体，而 DNA 和磷脂存在于所有细胞和组织中。由于累及多个器官，系统性红斑狼疮，如人们所料，是一种非常严重的疾病。

3.4.2. 感染诱导的自身免疫性疾病

大多数自身免疫性疾病都有很强的遗传因素，但另一方面，几乎所有的自身免疫性疾病都需要一些额外的诱因才能表现出来。这些诱因可能是感染性病原体。例如，A 组链球菌可引起急性风湿热。虽然这种自身免疫性疾病同样是短暂的，却会对心脏造成不可逆转的损害。

急性风湿热和其他几种自身免疫性疾病的核心机制被认为是分子模仿[73,74]。在这种致病机制中，传染性病原体的一种非自身抗原与身体的一种自身抗原非常相似，因此能识别其中一种抗原的 T 细胞或 B 细胞克隆的受体也能识别另一种抗原。这种交叉反应性的淋巴细胞克隆在感染前就已经存在。但在这一阶段，它们并不活跃，而是处于休眠状态，这是调节性 T 淋巴细胞为了保护表达自身抗原的体细胞而强加到这些淋巴细胞克隆上的。

当具有交叉反应性微生物抗原的传染性病原体突然出现时，这种岌岌可危的自我耐受状态就可能被打破。感染会引起炎症，为启动免疫反应提供非特异性动力（参见第 2.2.2.1 节）。能够识别出交叉反应微生物抗原的休眠克隆在众多被招募并激活的 T 细胞和 B 细胞克隆之中。它们不仅会攻击微生物，还会攻击表达相应自身抗原的体细胞。由于任何适应性免疫反应都有固有的延迟性，因此自身免疫性疾病通常会在感染数周后发作。例如，急性风湿热可能在通常微不足道的链球菌感染后 1-5 周才被诊断出来。

分子模仿也被普遍认为发生在 1 型糖尿病的发病机制中。包括柯萨奇病毒、巨细胞病毒和轮状病毒在内的几种病毒也与 1 型糖尿病的发病机制有关。不过，其他致病机制，特别是相关病毒对胰岛细胞的持续感染，也在考虑范围内 [75]。

据报道，各种自身免疫现象和疾病与新冠病毒感染和接种该疾病的疫苗有关[76,77]，而分子模仿被认为是关键的机制[76,78]。虽然这种因果关系在原则上是可以想象的，但新冠病毒潜在抗原决定因子的数量（可通过比较新冠刺突蛋白和人类蛋白的氨基酸序列而预测出来）与其他冠状病毒刺突蛋白的数量非常相似。¹¹因此，如果新冠病毒确实如 Halpert 和 Shoenfeld [76]所言是“自身免疫病毒”，那么这必须归因于其它因素，而非充裕的交叉反应免疫群。

3.4.3. 由死亡细胞释放出来的自身抗原没有被充分清除

我们在第 2.2.1 节中讨论过，人体细胞内的抗原存在于整个生命周期中，只有在被 MHC1 表面分子破碎和呈现后才会与免疫系统相遇；它们通常不会与抗体相遇。让这些抗原远离产生抗体的细胞，是自我耐受性的一个重要方面。为了保持这种隔离，解体的体细胞必须被及时、有序地清除。

确保有序处理细胞残骸的一个重要机制是*细胞凋亡*。当细胞发生程序性死亡时，例如在细胞毒性 T 细胞的作用下，细胞碎片会暴露出分子标记，从而被吞噬细胞识别为来自自身的细胞。这样，吞噬细胞就不会以应对病原微生物摄入的方式做出反应，因此不会激活 T 辅助细胞来诱导抗体反应。

如果这种有序的清除机制超负荷运转，导致细胞碎片在被清除之前就已经“腐烂”，那么它就可能不再被认为是来自自身。这样，吞噬细胞就可能针对碎片中的“隐藏自身”抗原产生抗体（见第 2.2.2.1 节）。这些自身抗体会进一步促进炎症，而炎症又会破坏更多的细胞，释放出更多的细胞残骸；这种恶性循环的最终结果可能是全面的自身免疫性疾病。符合这一机制的，一些干扰吞噬细胞清除途径的基因缺陷会促进系统性红斑狼疮的发生[80]。

原则上，任何组织损伤都有可能启动这一自身免疫途径；这包括感染、疫苗接种，显然甚至包括身体创伤[81,82]。在此背景下，我们注意到新冠 mRNA 疫苗临床试验的许多参与者都发过高烧[83,84]。细胞破坏的免疫学机制和脂质纳米颗粒的毒性[85]都有可能致这些发热反应背后的炎症。从这些发现中，我们可以预见接种疫苗后的自身免疫现象将非常普遍。

11 一项已发表的计算研究称，新冠病毒刺突蛋白与人类蛋白的序列相似性远远高于动物蛋白，因此发生免疫交叉反应的可能性也更大[79]。然而，这些所谓的研究结果甚至延伸到了与人类亲缘关系非常近的黑猩猩身上。我们无法重复这些发现--新冠病毒刺突蛋白与人类蛋白的序列相似性既没有超过与黑猩猩蛋白的相似性，也没有超过与其他几种冠状病毒刺突蛋白的相似性。因此，新冠病毒引发自身免疫的异常高倾向性并不能通过可预测的交叉反应表位的数量来解释。

3.4.4. 新冠疫苗诱发的自身免疫疾病

医学文献中确实有大量关于新冠 mRNA 疫苗诱发自身免疫性疾病的病例报告。关于特定器官的例子，见 [86-89]；关于总体概述，见 [77]。诊断结果包括 1 型糖尿病、甲状腺炎、格林巴利综合征、肝炎、系统性红斑狼疮、血小板减少性紫癜（即抗体介导的血小板破坏）以及其它许多疾病等。我们将在第 4 章讨论一些具体的例子。

3.5. 疫苗引起的免疫抑制

3.5.1. 接种 COVID-19 疫苗后免疫抑制表现

虽然由新冠疫苗引发的自身免疫现象已经进入医学文献的主流中，但另一种潜在的后果，即免疫抑制目前还不是这样的。免疫抑制的最明显迹象是接种疫苗后不久出现大量的带状疱疹的病例报告；关于这方面大量的病例记录，请参阅 [90]。带状疱疹是由水痘带状疱疹病毒重新激活引起的。初次感染这种病毒会引起水痘。在临床上这是一种全身化但自限性的疾病，但病毒会滞留在脊髓附近的感觉神经节（神经节）中。大多数人的免疫系统能够永久抑制病毒，防止它再次出现。然而，在某些人（通常是中年人或老年人）身上，病毒会再次爆发，引起带状疱疹。带状疱疹的皮肤损伤看起来与水痘相似，但其传播范围通常仅限于一个皮节，即与单个感觉神经节相对应的皮肤区域。带状疱疹病例可能预示着削弱免疫系统的潜在系统性疾病的存在，因此建议对每位带状疱疹患者进行检查，以进一步确定是否有这样疾病的迹象。

除带状疱疹外，接种新冠疫苗后还出现了通常涉及消化道细菌感染的报告 [91-93]。这些病例也可能是由免疫抑制引起的，但受影响部位的血凝块和灌注中断也可能是原因之一；根据已发表的报告，还无法做出明确的因果归属。

几位经验丰富的病理学家分享了他们的观察结果：即自新冠疫苗接种开始以来，癌症病例数量不断增加，同时恶性程度也变高了（见例如 [94]）。许多此类病例似乎涉及到原本被认为已经治愈的癌症的重新激活，有时是在几十年后。抑制癌细胞的细胞免疫力机制和对抗病毒感染的机制基本相同。因此，这些报告也指向接种疫苗后会严重的免疫抑制。

3.5.2. 可能的机制

如上所述，新冠疫苗接种造成免疫抑制这一重要问题尚未被普遍承认，我们也没有发现任何已发表的实验研究来回答其成因问题。不过，有几种成因机制是似乎有道理（并不相互排斥）。

3.5.2.1. 饱和带宽

免疫系统在激活程度上是受整体制约的。如果免疫系统的注意力集中在疫苗诱导的外来抗原在人体多个组织和器官中的持续表达上，资源就会分散，无法对抗恰好同时入侵的实际病原体。

3.5.2.2. 淋巴细胞自相残杀

我们在前面讨论过，表达由 mRNA 疫苗编码的外来抗原的体细胞将受到细胞毒性 T 细胞和其他细胞毒性免疫效应子机制的攻击。淋巴细胞本身也不能幸免；如果它们吸收了 mRNA 疫苗，也会成为其它淋巴细胞的攻击目标。这样，免疫系统就会自我毁灭。利用免疫组化方法，病理学家 Arne Burkhard（见第 4.1.2 节）在淋巴结和人体最大的淋巴器官--脾脏中观察到高水平的刺突蛋白表达。这一发现支持淋巴细胞自相残杀作为免疫抑制的一个重要机制。

3.5.2.3. 脂质纳米颗粒的免疫抑制作用

Qin 等人[95]证实了脂质纳米粒子的免疫抑制作用。这些作者测量了淋巴细胞活化和对编码流感病毒抗原的实验性 mRNA 疫苗的抗体反应。这个由实验诱导的免疫反应被之前所注射的无 mRNA 的纳米脂质颗粒（以及另一种实验性 mRNA 疫苗）抑制。有趣的是，当两次注射都在同一身体部位时，免疫抑制效果更为明显，这表明第一次注射对区域淋巴结造成的损害是复有部分责任的。然而，当第二次注射是发生在身体的另一个部位时，他们还观察到了免疫反应模式的变化，而且值得注意的是，这种免疫反应模式的变化甚至会遗传给注射了 LNP 的小鼠的后代。

淋巴细胞以对凋亡刺激异常敏感而闻名，例如，极低剂量的电离辐射就能使淋巴细胞进入程序性细胞死亡。正如我们将要在第 5.3.3.1 节中讨论，阳离子脂质的毒性是由活性氧介导的，而电离辐射同样是活性氧介导的。因此，淋巴细胞可能比其他细胞更容易受到纳米脂质颗粒毒性的影响。

在这个背景下，我们还可能注意到，尽管阳离子脂类会抑制特异性免疫，它们还能促进非特异性炎症（见第 5.3.2 节）。这一发现以及 Qin 等人记录的免疫调节可遗传的变化说明，LNP 的作用不仅仅是杀死淋巴细胞。

3.6. mRNA 疫苗造成损害的基本机制具有完全的普遍性

既然本章讨论的所有危害证据都与新冠 mRNA 疫苗有关，那么您可能会问，我们对未来针对其他病原微生物的 mRNA 疫苗应该抱有怎样的期望。我们是应将新冠疫苗的毒性归咎于其编码的特定抗原，还是 mRNA 技术本身就存在这种严重危害？

我们深思熟虑过的意见是，使用任何 mRNA 疫苗的结果都将与使用新冠疫苗的结果大致相同。确实，无需免疫系统的帮助，刺突蛋白本身就可以促进血液凝结和炎症[96]。然而，[第 4 章](#)中呈现的证据将表明，组织和血管受到的严重、广泛和持续的伤害主要是由对产生刺突蛋白细胞的免疫攻击引起的。发生这种攻击的原因很简单，因为刺突蛋白是一种非自身抗原；由于其他每种 mRNA 疫苗都必然会编码来自于它所针对的特定微生物的非自身抗原，因此我们预计其他 mRNA 疫苗必将通过相同的机制造成类似程度的伤害。

第四章 mRNA 造成免疫学损害的病理学证据

病理学家通过检查死者的器官和组织，以及患者的组织标本（活检）来确定疾病的原因。尽管尸检时对病变器官进行宏观检查非常重要，通常足以确定死因，比如肺栓塞或心肌梗塞等。但使用*组织病理学*，即对组织样本进行微观检查，可以发现更多细节。微观检查与生化和免疫学技术相结合，可以检测疾病的特定分子标记物发生和分布情况。

虽然关于新冠疫苗接种不良反应患者或死者的组织病理学研究在医学文献中出现得很慢，但现在已有揭示致病机制的实质性证据。我们将看到，免疫攻击人体自身细胞和组织是反复出现的主题。

4.1. 组织病理学中使用的关键技术

要在显微镜下检查组织样本，首先需要将其切成厚度均匀的精细切片。在准备这一步骤时，组织样本通常先用*固定剂*（通常是甲醛）处理，然后嵌入石蜡中。固定剂可以防止样本的化学和结构退化，石蜡则可以使样本牢固，以便切片。

4.1.1. 化学染色

另一个重要的考虑因素是视觉对比度。大多数细胞和亚细胞结构都是无色的，在显微镜下不易看出太多细节。为了增强对比度，组织样本通常会用化学染料混合物染色。根据其离子电荷和其他性质，这些染料分子会优先与细胞内外不同的结构结合。

广泛使用的 HE 染色法采用苏木精和伊红两种染料。前者呈蓝色，优先与核酸和其他带负电荷的分子结合，而后者呈红色，优先与蛋白质结合。通常的结果是，含有大量 DNA 的细胞核呈现蓝色或紫色，而其余大部分结构则主要被染成红色（图 4.1）。沉积或脂肪液滴则不会被染色。虽然 HE 染色法适用于常规组织病理学检查，但一些有趣的有特殊用途的化学染色剂能更好地突出特定的生理或病理细胞和组织结构。

4.1.2. 免疫组织化学

*免疫组织化学*是一项重要的技术，它极大地增强了组织病理学的作用，我们将看到其中的几个例子。它利用抗体的特异性对含有特定相关分子的细胞进行选择性的染色。比如，虽然所有淋巴细胞在 HE 染色中看起来都一样，但通过免疫组化检测 CD3 细胞表面抗原可以突出 T 淋巴细胞，而不是 B 淋巴细胞。分别检测 CD4 和 CD8 可以进一步区分 T 辅助淋巴细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞。此外，正如我们将看到的，病毒抗原（如新冠刺突蛋白）的表达也可以被观察到。

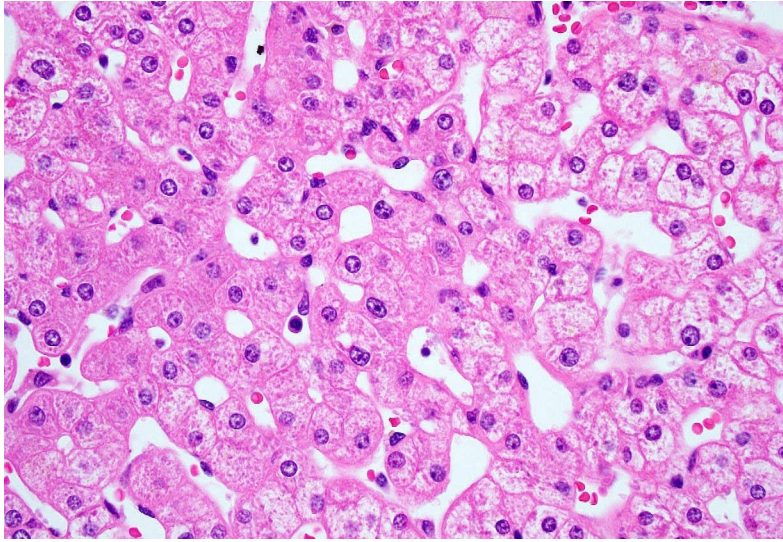


图 4.1: 正常肝组织 (HE 染色)。细胞核呈紫色, 而细胞的其余部分 (细胞质) 呈粉红色。在这张图片中, 我们可以看到大多数细胞的轮廓。尽管不是总是这样, 但我们总能看到细胞核。散落的鲜红色小点是红细胞。它们位于空隙中, 即肝窦内。在实际身体内, 肝窦里完全充满血液; 但在这个样本中, 大部分血液已经被冲洗掉了。图片改编自 [97]。

该方法的基本步骤如图 4.2 所示。首先将组织切片暴露在特异性识别相关分子的抗体上。经过一段时间的结合后, 洗去未结合的多余的一级抗体。然后加入能识别一抗的二级抗体, 使其结合, 并再次洗去未结合的残留的二抗。¹²二抗经化学偶合带有酶 (一种催化蛋白), 该酶能够将无色, 可溶的前体分子 (通常是二氨基联苯胺) 转化为不溶性颜料, 当场沉淀。这种酶反应充当一个放大步骤--单个酶分子可以转化成许多染料分子, 从而产生相对较多的色素, 因此即使是少量的相关分子也能很容易地被检测到。

4.2. 证据来源

在下文中, 我们将主要依靠同行评议医学文献中的病例报告和评论。此外, 我们还将反复引用病理学名誉教授、医学博士阿纳·布克哈特在多位同事协助下进行的一系列尸检结果。虽然布克哈特的研究结果尚未在同行评审期刊上发表, 他已经将这些结果展示给了其他病理学家和医生并接受评审。布克哈特的研究结果可供本章作者使用。

12 有人可能会问, 为什么要将酶与第二抗体化学结合, 而不是直接与抗原特异性第一抗体结合呢? 这在原则上的确是可行的, 但将酶与二抗结合更加方便, 因为这样的共轭物可以与许多不同抗原特异性一抗一起使用, 这样一抗本身就不需要化学修饰。例如, 要检测细胞毒性 T 细胞而不是 T 辅助细胞, 我们只需将 CD4 特异性一抗换成能识别 CD8 的抗体即可; 所有其他步骤和试剂均保持不变。

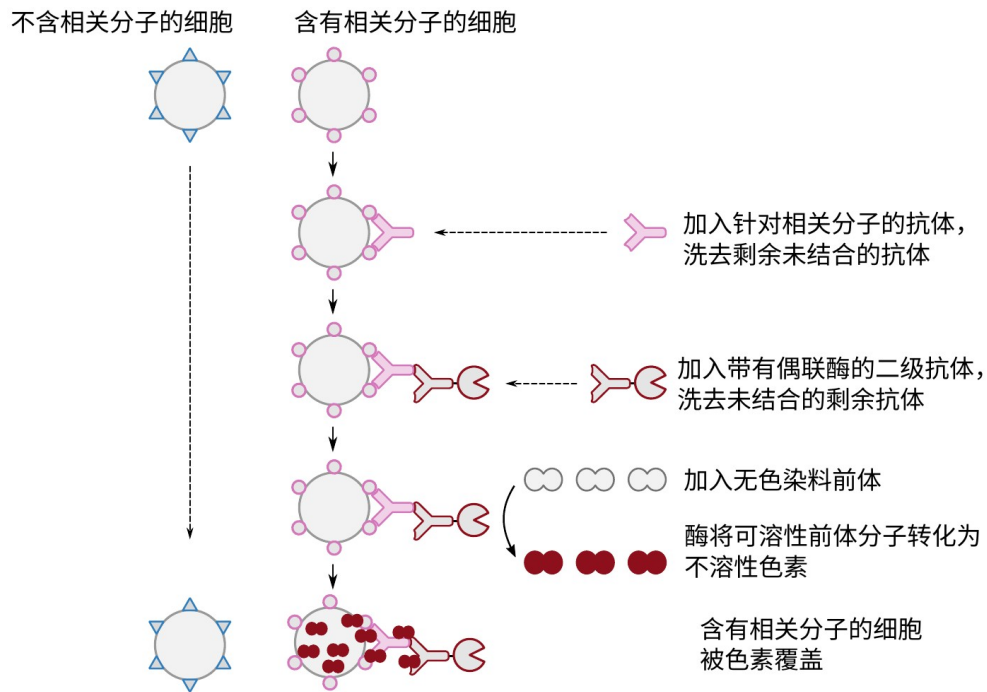


图 4.2：免疫组化示意图，这是一种利用特异性抗体选择性检测组织样本中相关特异性分子的方法。详见正文。

虽然布克哈特的大部分研究结果都得到了同行评议文章中描述的定性证实，但他的工作还包括了一些有价值的定量视角。截至本文撰写之时，布克哈特已经对 43 名注射一次或多次新冠疫苗后死亡的患者的尸检材料进行了评估。在所有这些病例中，死亡证明上的诊断都没有提到这些疫苗，但死者家属向布克哈特寻求第二意见。通过深入调查，布克哈特得出结论，其中的 22 个病例，疫苗的致病作用是确定或非常可能的，另有 7 个病例是可能的。只有 3 个病例被排除了与疫苗的因果关系，而在其余 11 个病例中，他无法或尚未做出定论。

在所有 43 名死亡患者中，已知有 29 人注射过一次或多次 mRNA 疫苗，而且没有注射过其他疫苗。在这个子集中，布克哈特认为有 14 个病例的死亡与接种疫苗有关或很可能有关。这些数字应该能让那些至今仍接受严重不良事件“极为罕见”这一主流说法的人再想一想。

4.3. mRNA 疫苗接种诱发的血管炎

在第 3.1 节中，我们讨论了血管将会突出地受到疫苗损害的，因为疫苗首先是通过血液传播的；血管内皮细胞，即血管壁的最内层，随后吸收疫苗脂质纳米颗粒并开始表达刺突蛋白。对

这些细胞随之而来的免疫攻击将诱发血管炎，即血管发炎。在本节中，我们将考虑一些支持性证据。

4.3.1. 疫苗诱导的刺突蛋白在血管内皮细胞内的表达

图 4.3 显示了刺突蛋白在位于一根较大血管（冠状动脉）壁内的两根小血管内皮中的表达。图中 A 处的棕色色素代表刺突蛋白。在 B 组中，免疫组化试图检测新冠病毒的核衣壳蛋白。没有棕色色素表明没有核衣壳蛋白的表达。

在病毒感染过程中，所有病毒编码的蛋白质（包括刺突蛋白和核衣壳蛋白）都应同时表达。而基于基因的新冠疫苗只编码刺突蛋白。因此，只能检测到刺突蛋白就能确定其表达是由疫苗接种引起的，而不是由未确诊的病毒感染引起的。

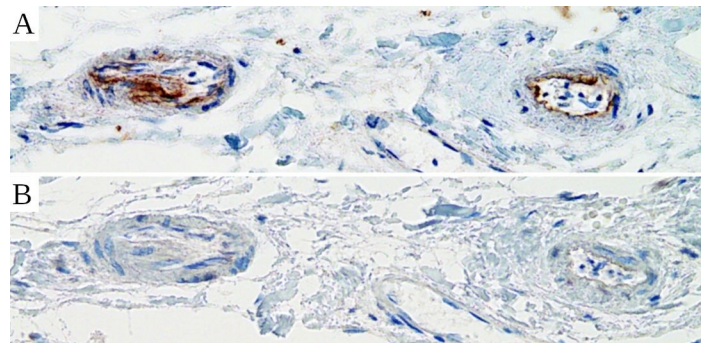


图 4.3：位于大血管（冠状动脉）壁内的两根小血管的横切面。对新冠刺突蛋白（A）和核头状体（B）进行免疫组化。只能检测到刺突蛋白，表明其表达是由疫苗而非病毒感染引起的。由医学博士 Michael Mörz 提供。

4.3.2. 血管炎、血凝块和动脉夹层：尸检结果示例

图 4.4 显示了接种新冠疫苗后死亡的人的大血管和小血管的 HE 染色组织切片。图 A 显示的是正常动脉的横截面。我们看到一个坚固、紧密的肌肉层，它比周围的结缔组织呈现出更强烈的红色。在相邻的 B 图中，我们看到的是受血管炎影响的稍大动脉的管壁切面。左下方的一些肌肉组织仍然完好无损，但大部分组织已被包括淋巴细胞在内的炎症细胞浸润并正在分解。C 组显示的是一条受到类似影响的小血管；放大后可以看到淋巴细胞以及粒细胞和组织细胞的浸润。D 组显示的是另一条有血管炎的大血管；血管壁的破坏程度虽不如 B 组严重，但已形成大块血凝块，完全阻塞了管腔。

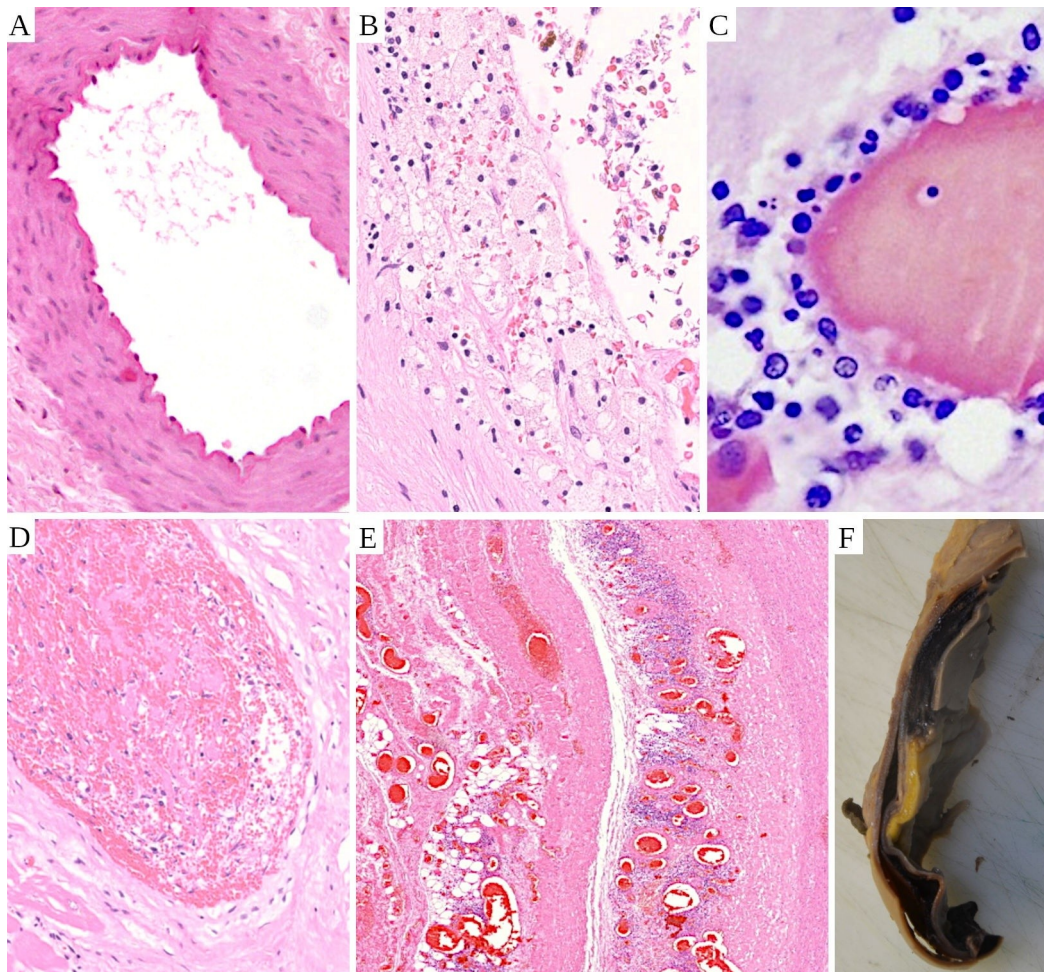


图 4.4: 大小血管的血管炎。正常血管 (A) 的横切面, 以及接种新冠疫苗后小血管 (C) 和大血管 (B、D、E、F) 的血管炎表现。所有显微切片均经 HE 染色。A: 正常动脉, 肌肉层紧密而规则。内表面无断裂, 轮廓清晰; 其波浪形是验尸的人为现象 (在组织学及显微镜检查指切片过程中产生的任何结构)。B: 患有血管炎的动脉壁。组织松弛, 呈 "虫蛀状"; 已被淋巴细胞 (深色圆点) 和巨噬细胞侵袭。C: 较小血管的血管炎 (放大倍数拍摄)。血管壁被淋巴细胞和粒细胞浸润。D: 较大血管的血管炎导致充满管腔的血凝块。E: 主动脉壁的横切面, 较低倍数。浸润的淋巴细胞表现为一团团蓝色小斑点。在最大的蓝色云团左侧, 有一条垂直裂缝贯穿组织。F: 在一个主动脉夹层患者的主动脉壁切除标本中, 宏观上也能看到一条裂缝。裂缝内的深色物质是凝固的血液。更多解释见正文。图片来源: A 图片来自 [97], B 和 D 图片来自 Ute Krüger 博士, C 图片来自 Michael Möerz 博士, E 和 F 图片来自阿纳·布克哈特博士。

图 E 显示的是一个接种疫苗者的主动脉壁切片。图像是在低倍放大镜下拍摄的，因此浸润的淋巴细胞在这里显示为一团蓝色的小斑点。我们可以看到一条裂缝穿过发炎的组织。在图 F 中，我们在宏观上也能看到一条裂缝，该部分显示的是与 E 部分相同的血管。这种临床表现被称为 *主动脉夹层*。

4.3.3. 主动脉夹层和破裂

虽然夹层也可能发生在其他动脉，但它通常会影影响人体最大的血管—主动脉。主动脉接收由最强大的心室（左心室）喷射出的高压血液，因此承受着巨大的机械压力。如果主动脉壁因炎症而变得脆弱，那么它就可能在一种压力下停止工作。故障从血管内层（*内膜*）破裂开始。加压的血液会强行进入裂缝，并从那里进入下面的肌肉层，即 *中膜*。在推动过程中，血液会将血管壁分成两个独立的血管管腔（真腔和假腔）。这个分离区可能会沿着主动脉整个长度蔓延，甚至延伸到分支。如果受损血管的外膜还能保持，及时的手术还有可能挽救病人，但如果血管外膜破裂，那么随之而来的内出血会立即致命。

之前就有报道，主动脉夹层与其他形式的血管炎有关 [98,99]，最近还发现它也与新冠感染有关 [100,101]。主动脉夹层和破裂通常非常罕见，但布克哈特教授在总共 29 名接种 mRNA 疫苗后死亡的患者中发现了三起这样的病例。（这三例死亡发生在最近一次注射后的 7 到 25 天之间）。他对其中一个病例进行了免疫组化研究，在主动脉壁的剥离部分检测到了刺突蛋白。一个日本病理学家团队也报告了另一个此类病例 [102]。

据报道，在多名接种过新冠 mRNA 疫苗的患者中，还出现过小动脉剥离和破裂的情况，有时预先存在的血管畸形也会促进这种情况的发生 [103-107]。布克哈特教授在他的一系列尸检中同样发现了几个相似的病例。

4.3.4. 血凝块

人们发现，mRNA 疫苗诱发的血管炎会影响各种大小血管；它诱发的血凝块也是如此。图 4.4D 显示了较大血管中的血凝块；图 4.5 显示了较小血管中的多个血凝块，该图摘自 Roncati 等人的病例报告 [108]，显示的是肺部的组织切片。在图的右侧，我们还看到肺组织内有一大群淋巴细胞。布克哈特教授也有类似的观察结果。

Aye 等人 [109] 调查了 35 例接种新冠疫苗后发生心肌梗死的病例，其中 31 例接种了 mRNA 疫苗。这些病例大多发生在注射后 24 小时内。Sung 等人 [110] 报告的两个病例也是如此；这两名患者都接种了莫德纳疫苗。Kawamura 等人 [111] 报告了另一起与辉瑞疫苗有关的病例。早期临

床表现在疫苗不良事件（VAERS）数据库[112]收集的数据中也很明显；目前尚不清楚这在多大程度上是由于优先报告此类早期病例所致。心肌梗塞通常与冠状动脉的潜在炎症有关，在布克哈特教授的尸检中也是一个常见的观察结果。

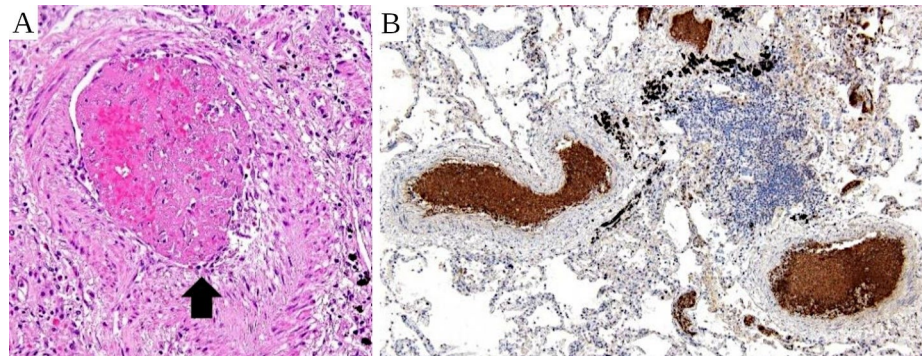


图 4.5：肺组织中的血凝块。A：血块阻塞了肺部的一条小动脉。血管壁上有血管炎的迹象。B：多条肺血管被血栓阻塞。棕色色素由免疫组化生成，用来检测血小板因子 4，表明血栓中富含血小板。中心右侧的蓝色云团是大量淋巴细胞浸润。图改编自 Roncati 等人 [108]。

Kolahchi 等人[113] 发表了一篇关于急性缺血性中风（即脑动脉闭塞引起的中风）与新冠疫苗接种相关的综述。尽管他们报告中的 43 名患者大部分接种了腺病毒载体疫苗，但也有 8 名患者接种了 mRNA 疫苗。值得注意的是，这八名患者中有五名在首次注射疫苗后就发生了中风，这很有可能是由于预先存在的天然免疫力（参见第 3.3 节）。

另一种常见的与凝血有关的脑部疾病是静脉窦血栓；血栓阻塞的是大静脉而不是动脉。与缺血性中风一样，这种疾病在病毒载体疫苗中更为常见，但也有 mRNA 疫苗接种后的病例报告 [114-117]。

其他许多解剖位置也有动脉和静脉闭塞的报道；例如，Ahn 等人[118] 报道了一例接种莫德纳 mRNA 疫苗的年轻患者下腔静脉血栓形成并伴有肺栓塞的病例。Scendoni 等人[119] 描述了一名老年但身体健康的妇女在接种辉瑞疫苗后出现类似表现的病例。Lee 等人[120] 报道了一例胃肠道内多处动脉闭塞的严重病例，最终导致死亡。布克哈特教授在他的一系列尸体解剖中也发现了多例动脉和静脉闭塞并造成严重后果的病例。

4.3.5. 血管炎略有变化的形式

在前面的例子中，我们看到了炎症影响血管内层的例子，这种炎症特别容易导致血凝块，还会影响大动脉中层肌肉（内膜），可能会导致血管夹层和破裂。在其他情况下，炎症可能主要集中在血管的最外层（外膜）。一名患者的所有三个血管层都可能在不同部位受到影响。布克哈特发现，在只注射过 mRNA 疫苗的 29 位死亡患者中，有 24 位患者的一个或多个血管层出现了血管炎；在 43 位全部注射过基因疫苗的患者中，有 37 位患者的一个或多个血管层出现了血管炎。

诱发血管炎的潜在致病机制也存在一定的差异。免疫攻击可能主要由淋巴细胞进行，也可能以抗体和补体为主。在后一种情况下，我们也可能看到中性粒细胞或嗜酸性粒细胞以及巨噬细胞（组织细胞）明显的浸润。包括所有这些炎症细胞类型的混合浸润并不少见。

另一种可能的变化形式是 IgA 血管炎。这是一种特殊形式的自身免疫性疾病，其中免疫球蛋白 A（主要抗体变体之一，见第 2.7 节）起着自身抗原的作用。在遗传易感人群中，针对 IgA 的自身抗体的形成可能由微生物感染或疫苗接种引发 [121]。由 IgA 和针对 IgA 的自身抗体组成的循环免疫复合物可能会沉积在肾脏里，尤其是肾小球内，肾小球对血浆进行侧流过滤是尿液产生的第一步。结果将会是 IgA 肾病。在每个肾小球周围，通常充满液体的空间内，会看到异常的细胞增殖（见图 4.6）。过滤装置随之受到的功能性损伤则可能会导致尿液中出现血细胞或血浆蛋白。

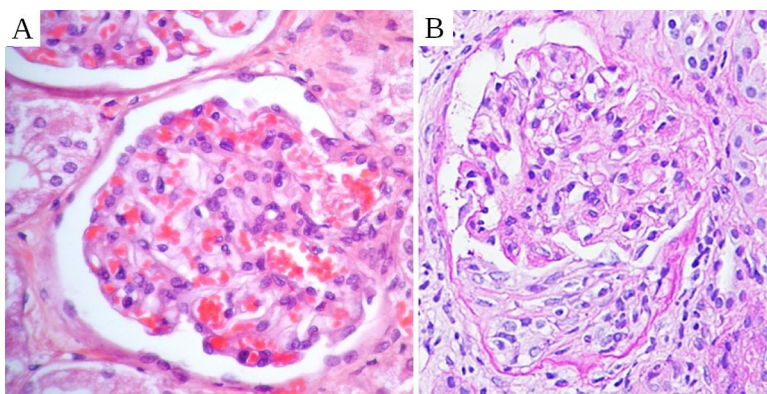


图 4.6: mRNA 疫苗接种后的 IgA 肾病。A: 正常肾小球 [97]。它由盘曲的动脉小管组成，其管壁起着超滤膜的作用。滤液被肾小囊包围在周围的空隙中。B: 接种 mRNA 后 IgA 肾病的肾小球 [122]。由于炎症，肾小囊下面三分之一充满了增殖细胞。

IgA 血管炎的另一种表现是特征性皮炎，血液从受损的小血管渗入皮肤结缔组织层，这种皮疹可能单独发生，也可能与肾病同时发生。Nakatani 等人[122]和 Sugita 等人[123]报告了两例在接种 mRNA 疫苗后发生的此类病例。

4.3.6. 刺突蛋白毒性在血管炎和凝血过程中的作用

到目前为止，我们对发病机制的讨论主要集中在对外来抗原刺突蛋白的免疫反应上。此外，刺突蛋白本身也有毒性。多种值得注意的毒性可归因于其毒性，包括例如对血脑屏障的损伤以及 DNA 修复的抑制。¹³不过，在血管损伤的情况下，主要的担忧是刺突蛋白与血管紧张素转化酶 2（ACE2）受体的结合，ACE2 受体存在于许多细胞类型中，包括内皮细胞和血小板。这种结合会抑制 ACE2 本身的酶活性，从而促进血液凝结，还可能引起炎症[96]。

如第 3.2 节所述，在接种 mRNA 疫苗后的几天内，就可检测到刺突蛋白的 S1 片段在血液中循环；随着该蛋白抗体的出现，其水平迅速下降 [63,131]。可以推测，这些抗体不仅会抑制循环刺突蛋白的检测，还会抑制其活性。因此，在疫苗接种后几天内发生的不良事件中，特别是在首次接种疫苗且之前没有自然免疫力的患者中，最有可能是刺突蛋白直接毒性造成的。心脏病发作和中风在此期间尤为常见。因此，在对刺突蛋白免疫反应开始后出现的不良反应更有可能主要是由这种免疫反应引起。

4.4. 对特定器官细胞和组织的免疫攻击

虽然血管炎和凝血可对所有器官造成损害，但也有对特定器官的细胞直接损害的证据。在某些情况下，与这些细胞中表达的刺突蛋白有关，例如心脏和骨骼肌中的肌肉细胞、脾脏中的淋巴细胞和大脑中的神经胶质细胞。然而，迄今为止，只有极少数已发表的病例报告尝试在被 mRNA 疫苗伤害的患者组织样本中检测刺突蛋白。因此，对于大多数器官，目前还不清楚器官特异性细胞表达刺突蛋白的程度。与血管炎一样，由疫苗诱发的炎症而引发的真正自身免疫也是器官损伤的另一种或参与机制。

下面，我们将讨论几项重要的、有启发性的病理研究，这些研究中涉及的器官已被反复观察到，虽然我们不力求完整。

4.4.1. 心肌炎

13 在发表该研究的《病毒》杂志网站上，所引用的 Jiang 和 Mei 的研究[126]标注为“撤回”。然而，“撤稿”的科学理由并不令人信服，很可能是背后政治压力所致。已有好几起新冠相关文章被“撤回”的类似例子[127-130]。

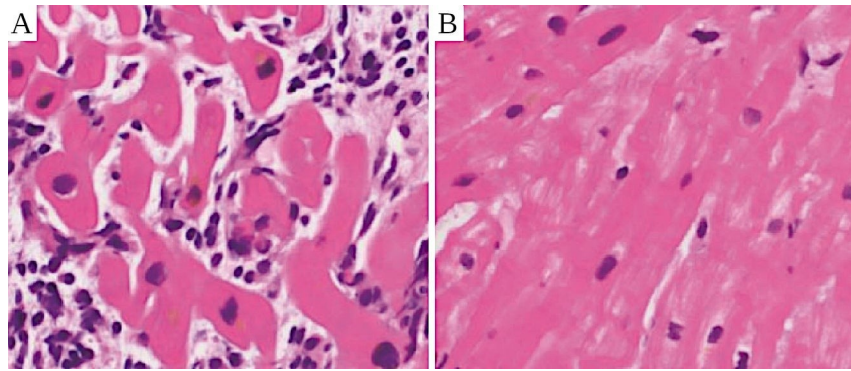


图 4.7: 接种 mRNA 疫苗后心肌炎病例的心肌活检组织。**A**: 急性期 (接种疫苗后 8 天), 心肌细胞间可见淋巴细胞和其他炎症细胞。**B**: 接种疫苗 58 天后, 炎症消退。图片改编自 Koiwaya 等人 [132]。

Baumeier 等人[133] 在心肌炎患者的心脏活检中, 记录了接种新冠疫苗后心肌细胞中刺突蛋白的表达。所报道的病例中既有基于 mRNA 的疫苗, 也有基于腺病毒的疫苗。布克哈特及其同事在一个尚未发表的致命心肌炎病例的组织样本中检测到了比 Baumeier 等人报告中更广泛和明显更强的表达。他们还对核衣壳蛋白的表达进行了检测, 结果显示为阴性, 从而证实刺突的表达是由接种疫苗引起的。

与血管炎一样, 心肌炎的组织病理学表现也相当多样。侵入肌肉组织的炎性细胞通常有多种形式, 在某些病例中以淋巴细胞为主 (见图 4.7), 而其他病例则主要表现为粒细胞和组织细胞 (见图 4.8)。也有报道称一些病例有大量嗜酸性粒细胞的存在[134,135]。

出现的淋巴细胞主要是 T 细胞; 其中细胞毒性 T 细胞至少在一个病例中占主导地位, 这一点从这些细胞典型的 CD8 细胞表面抗原的表达可以明显看出来[47]。炎症浸润主要表现为粒细胞和组织细胞, 这与主要由抗体和补体驱动的免疫反应是一致的, 因为抗体和补体都为这些炎症细胞提供趋化性 (即吸引) 信号。与这一解释一致的是, Choi 等人[136]报告的病例不仅出现富含中性粒细胞和组织细胞的炎症浸润, 还出现了补体蛋白的激活并沉积在受损的心肌细胞的表面 (图 4.8C)。

对这一发现最直接的解释是, 这些细胞表达了刺突蛋白; 与刺突蛋白分子结合的抗体触发了补体激活。在这种情况下, 值得注意的是, 补体膜攻击复合物形成的孔隙会将导致细胞外的钙离子进入细胞。细胞内钙过量是导致收缩带坏死的公认原因, 这也是 Choi 等人所展示的组织病理学中的一个突出特征 (见图 4.8B)。但我们必须注意到, Choi 等人并没有试图论证这一机制, 也没有就补体激活是如何发生的这一问题发表评论。

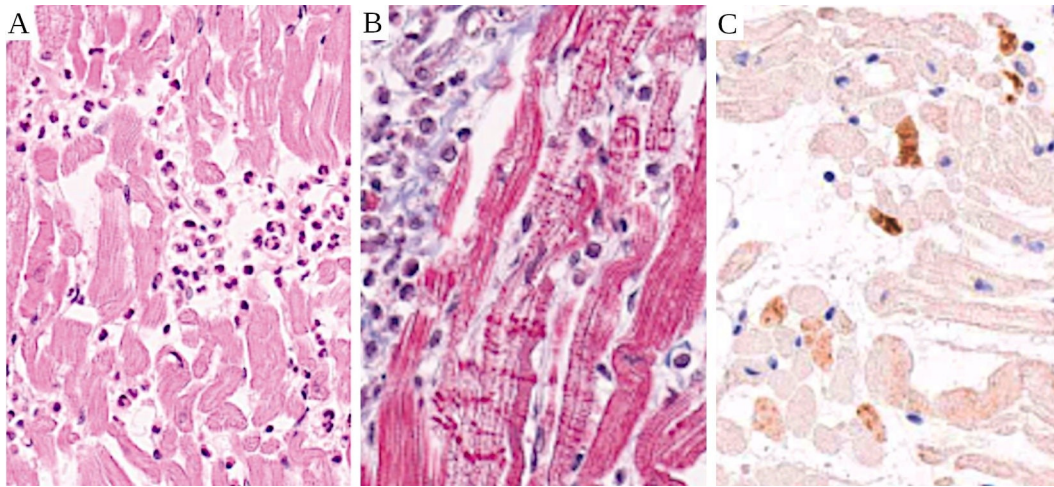


图 4.8：一例接种 mRNA 后迅速致命的心肌炎病例（尸检后的组织病理学）。**A**：中性粒细胞和组织细胞（巨噬细胞）浸润心肌组织。**B**：横向红色条纹表明心肌细胞的死亡（收缩带坏死）。马森三色染色。**C**：补体因子 C4 在心肌细胞上沉积（免疫组化）。所有图片改编自 Choi 等人[136]。

Gill 等人[137] 在两例接种 mRNA 疫苗后发生心肌炎的致命病例中，也报告了类似的炎症模式。这些作者认为，他们的研究结果“类似于儿茶酚胺对心脏的损伤”。“儿茶酚胺”一词包括肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺。儿茶酚胺释放过多的疾病状态--特别是产生肾上腺素和去甲肾上腺素的肾上腺肿瘤--确实可能对心脏造成损伤，但考虑到这两名年轻人在接种前是健康的，却出现如此致命的结果，因此 Gill 等人提出的联系并不牢固。我们建议，抗体介导下对表达刺突蛋白的心肌细胞的免疫攻击可以更容易地解释 Gill 等人报告的病理结果。这个问题值得在今后的组织病理学研究中进一步阐明。

在最近的一个同时出现脑炎和心肌炎的病例报告中，心脏的炎症变化主要集中在小血管上，这些小血管也被证实表达刺突蛋白[138]。然而，即使在这些小血管未被阻塞的地方，也能看到有收缩带受损的肌肉细胞（参见图 4.8B）。这说明血管炎和特定器官细胞的直接炎症损伤并不相互排斥。

总之，疫苗诱发的心肌炎的组织病理学表现差异很大。淋巴细胞炎症与病毒引起的心肌炎最为相似，在基因疫苗出现之前，病毒是心肌炎的主要病因。主要由被补体激活吸引的粒细胞和其他类型细胞的浸润而导致的炎症，则与抗体介导的针对刺突蛋白表达的免疫反应是一致的。目前所掌握的细胞和器官损伤的综合证据似乎与第 2.2.1 节中概述的主要的免疫效应子机制相一致；然而，还需要进行更深入的研究，以充分阐明不同炎症模式背后的免疫学机制。

4.4.2.肺部炎症（肺炎）

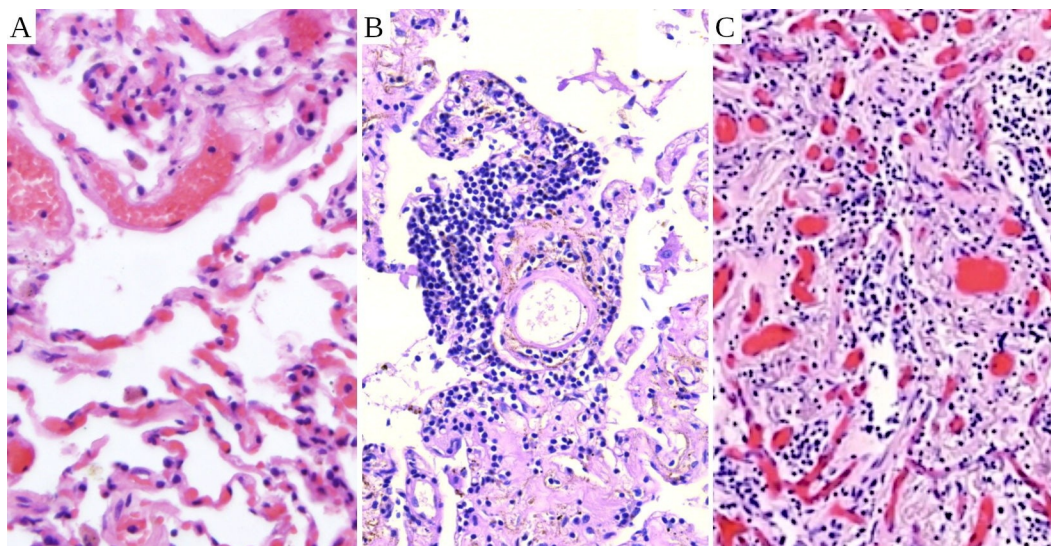


图 4.9：正常肺组织（A）和接种 mRNA 疫苗（莫德纳）后的肺泡炎（B、C）。在 A 中，我们看到充满空气的空间（肺泡），被细腻的肺泡隔膜和内嵌的充血毛细血管分隔。我们还可以看到几条稍大的血管。在 B 处，我们看到密集的淋巴细胞浸润。隔膜因纤维化（疤痕组织）而增厚。在 C 组中，纤维化更为严重，充气空间几乎完全消失。图 A 来自 [97]；图 B 和图 C 由布克哈特教授提供。

肺部会受到严重影响，不仅出现在新冠感染严重病例[11]中，也出现在疫苗接种后的不良反应中。前者不足为奇，因为新冠病毒是一种呼吸道病毒。接种疫苗后，肺部可能是疫苗颗粒进入血液后，遇到的第一个毛细血管床，这可能是肺部频繁受累的原因之一。此外，在外周大静脉内形成的血栓脱落后会随血液进入肺部，在那里被卡住，这就是我们所说的肺栓塞。

布克哈特注意到，在 29 名全部接种过 mRNA 疫苗的患者中，有 17 人的肺部多少受到某种形式的影响。虽然其中一些病例确实是由栓塞而引起或者是血管炎的局部表现，但在 11 例病例中发现了淋巴细胞浸润和肺组织本身的炎症。不是由传染性病原体引起的炎症性肺病称为*局限性肺炎*；如果炎症集中在肺泡，则也称为*肺泡炎*。

图 4.5B 已经展示了淋巴细胞浸润肺组织的例子。图 4.9 展示了布克哈特的一个病例。这名患者是一名 80 岁的妇女，在去世前 40 天接种了两剂莫德纳疫苗中的第二剂。除了肺部炎症外，这名妇女还患有心肌炎；这两种疾病很可能是导致她死亡的主要原因。在图中，我们可以看到淋

巴细胞对肺部大量浸润。我们还可以看到纤维化，即炎症引起的瘢痕组织的形成，使肺泡之间的隔膜增厚，以至于肺泡之间的空气填充空间所剩无几。

So 等人[139]报道了一例 mRNA 疫苗诱发的，轻微的局限性肺炎病例，其肺部活检组织病理学结果与上面的例子相似。重要的是，他们的病人经皮质类固醇治疗后存活并康复。Shimizu 等人[140]描述了三个临床上相似的病例，但没有进行活组织检查；他们的报告只提供了放射学图像。

接种 mRNA 疫苗[141-143]后，还有一种被报道了几次，涉及肺部的奇怪形式，被称为辐射回忆性肺炎。辐射回忆性肺炎是一种罕见的疾病，曾接受过肺部放射治疗的患者可能会患上这种疾病。高剂量的辐射本身就足以引发肺炎，但通常会痊愈，并伴有一定程度的纤维化。当这些病人之后接受某些药物治疗时，先前接受过放射治疗的部位可能会再次出现炎症。

目前已知能诱发这种情况的药物大多是细胞毒性抗癌药物。一个新的变化是使用某些单克隆抗体后也会出现这种情况，这些单克隆抗体在治疗上用于增强对癌细胞的免疫反应 [144]。虽然新冠 mRNA 疫苗导致这种令人惊讶的反应的机制仍有待阐明，但这种效应暗示了这些疫苗与免疫系统的相互作用，而这种相互作用的性质尚不清楚。

4.4.3. 脑部炎症（脑炎）

脑组织包括两大类细胞，神经元（神经细胞）和神经胶质细胞。神经细胞当然是大脑功能的核心，但神经胶质细胞--一群种类繁多的细胞--也发挥着许多不可或缺的辅助功能。其中之一就是形成血脑屏障，它们与血管内皮细胞共同发挥着这一作用。血脑屏障保护大脑免受血液中许多毒物的侵害。不过，对于 mRNA 疫苗纳米粒子来说，它可能并不具有同样重要的意义；第 5.1.3 节将对此进行更详细的讨论。

接种新冠疫苗后观察到的脑损伤形式与其他器官相似：血管炎症和闭塞、直接免疫攻击和自身免疫疾病。这里，我们将重点讨论后两种致病机制。

4.4.3.1. 由针对刺突蛋白的免疫反应而引发的脑炎

如果疫苗微粒设法离开血管并被周围脑组织里的细胞吸收，那么我们就必须预期免疫系统会攻击并破坏这些细胞。如何证明在特定脑炎病例中发生了这种情况？根据以下标准，至少可以做出这样可能性很大的诊断：

1. 在注射疫苗后几天到几周内出现临床表现；
2. 在脑组织内检测到淋巴细胞和其他炎症细胞；

3. 在炎症病灶内检测到刺突蛋白。

需要注意的是，只有通过组织病理学检查才能满足标准 2 和 3。对于大脑，通常只能尸检后，进行组织病理学检查，因为对这一器官进行活组织切片检查显然特别危险。

虽然这一可能的机制非常重要，但迄今为止支持这一机制的证据还很少，因为病理学家并未对相关证据进行寻找。不过，第一份符合上述所有标准的病例报告在最近发表了[138]。部分研究结果复制于图 4.10。这项非常细致的研究通过使用第 4.3.1 节中讨论的核衣壳蛋白阴性对照，排除了检测到的刺突蛋白表达是由感染病毒本身而非接种疫苗引起的。

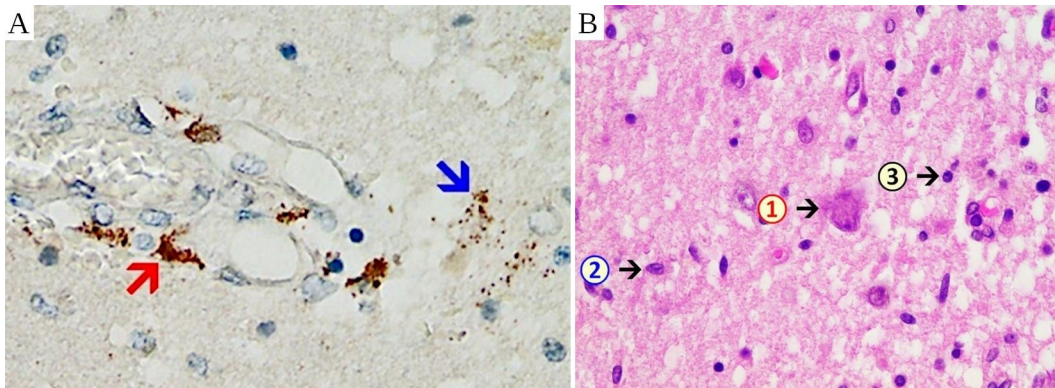


图 4.10：脑炎的组织病理学。**A**：通过免疫组化在小血管壁（红色箭头）和周围脑组织的几个神经胶质细胞（蓝色箭头）中检测到新冠病毒刺突蛋白。**B**：脑病灶（HE 染色）。1：坏死的神经细胞；细胞核已消失。2：一个小胶质细胞；这种细胞类型比平常更常见。3：一个淋巴细胞。图片改编自 Mörz 的病例报告[138]。

这名患者最初注射了一剂阿斯利康公司的腺病毒疫苗，随后又注射了两次辉瑞公司的 mRNA 疫苗。最后一次注射是在第一次注射的七个月后，死亡时间的三周前。在脑部毛细血管和周围的一些神经胶质细胞中发现了明显的刺突蛋白表达，这可能主要是由最新注射的 mRNA 疫苗引起的。必须指出的是，尽管神经元大量死亡，但它们并没有直接表达刺突蛋白。有如下三种可能的解释：

1. 这些神经元确实表达了刺突蛋白，因此受到了免疫系统的直接攻击，它们的死亡干扰了刺突蛋白的检测；
2. 神经元表达了刺突蛋白，但表面的抗原表达主要以 MHC1 相关加工肽的形式存在；或
3. 这些神经元没有表达刺突蛋白，也没有受到直接攻击，而是在炎症的总体混战中作为旁观者被杀死。

第二种假设似乎有些牵强，但根据肝组织的研究结果，原则上已经得到了证实（见下文第 [4.4.6](#) 节）。似乎值得进一步研究来确定这种假设在脑组织中的有效性。

4.4.3.2. 自身免疫性脑炎

在这种发病机理中，脑炎与接种疫苗之间的联系并不那么直接：疫苗首先会引发炎症，甚至可能不需要直接影响大脑；在身体有炎症的情况下，不仅会引发针对刺突蛋白的免疫反应，还会引发针对一种或多种人体自身蛋白质或其他生物大分子（自身抗原；见第 [3.4](#) 节）的免疫反应。免疫系统随后可能会攻击最初未受影响的靶器官（可能包括大脑）里面的这些相同自身抗原，并在这些器官处引发炎症。

临床症状以及用常规方法获得的尸检结果很可能与针对刺突蛋白的直接免疫反应非常相似。因此，如何判断脑炎是由刺突蛋白引起的，还是由自身抗原引发的？在真正的自身免疫性脑炎中，会出现以下结果：

1. 应在血液样本中检测到相关的针对自身抗原的自身抗体；
2. 在炎症病灶中应该检测不到刺突蛋白；
3. 与接种疫苗的时间联系可能不那么紧密，因为自身抗原是在体内永久产生的。

Jarius 等人[\[145\]](#)报告了一例自身抗体阳性脑炎病例，该患者最初接种了两剂阿斯利康的腺病毒疫苗，之后又接种了一剂辉瑞的 mRNA 疫苗。这名患者的自身抗原是一种在大脑中表达的蛋白质--*髓鞘少突胶质细胞糖蛋白*。这些作者还概述了之前报道的涉及相同自身抗原的 20 个病例。其中三个病例使用的是 mRNA 疫苗，而其余十七个病例使用的是阿斯利康疫苗。由于这些病例中没有一例死亡，因此无法从炎症性脑损伤中获得刺突蛋白表达阳性或阴性组织病理学证据。

Asioli 等人[\[146\]](#)报告了四例脑炎病例，在这些病例中检测到了针对 LGI1 蛋白的自身抗体。其中三个病例都发生在注射 mRNA 疫苗之后，而且都来自意大利的同一个城市（博洛尼亚）。Poli 等人[\[147\]](#)报告了一个特别引人注目的涉及脑部炎症的病例。这名患者同时患上了三种不同的自身免疫性疾病--脱髓鞘性脑炎、重症肌无力和甲状腺炎。然而，在该病例中，没有检测到可导致脑炎的特异性自身抗体。

4.4.3.3. 抗体阴性自身免疫性脑炎

多份关于注射 mRNA 疫苗后脑炎的病例报告 [\[148-150\]](#)都做出了这一诊断。当然，我们有理由认为，一些此类病例可能是由未鉴定出来的自身抗原引起的。另一方面，在没有组织病理学的

情况下，通常无法确定某一病例是由针对未知自身抗原的免疫反应引起的，还是由针对疫苗编码的刺突蛋白的免疫反应引起的。

总之，虽然对刺突蛋白的直接免疫反应和真正的自身免疫是接种疫苗后脑炎的原因，都已被证实，但从目前有限的证据中无法辨别它们各自对总体发病率的贡献。

4.4.4. 肝脏炎症（肝炎）

与大多数其他内部器官相比，肝脏经常受到炎症的影响，炎症可以由传染性或非传染性原因引起。对各种形式的肝炎进行简要概述将为判断 mRNA 疫苗诱发肝炎的证据提供有用的背景资料。

4.4.4.1. 病毒性肝炎

肝炎病毒有许多种，可通过口腔途径传播（最常见的是甲型肝炎病毒），或通过受污染的血液或针头传播（乙型和丙型肝炎病毒）。甲肝通常是急性和自限性的。乙肝和丙肝也可能是短暂的，但在某些患者中，它们会转为慢性病，并可能发展为肝硬化和器官衰竭。

4.4.4.2. 中毒性肝炎

肝脏在药物和毒物的代谢降解过程中起着核心作用。在这些降解途径中产生的中间产物可能具有相当高的化学反应性，从而引发中毒性肝炎。在实践中最常见的病例是酒精诱发的中毒性肝炎，酒精降解产生的反应性中间产物是乙醛。早期阶段，在停用致病化学制剂后，中毒性肝炎通常可以逆转。

4.4.4.3. 自身免疫性肝炎

这种形式的肝炎是对肝组织中自身抗原产生免疫反应而引起的。通常会涉及多种自身抗原，并可在血液中发现这些自身抗原的抗体。大多数自身抗原不仅存在于肝脏中，也存在于其他组织中。虽然如此，这种疾病通常只影响肝脏，而且必定有遗传或外在因素。

真正自身免疫性肝炎的特点是临床病程漫长--因为炎症不是由可以清除的病毒或可以停用的药物引起的，所以病情往往会迁延不愈和复发。

4.4.4.4. 病毒性肝炎和中毒性肝炎中的自身免疫

虽然从理论上讲，上述形式的肝炎可以根据病因进行明确分类，但在实践中却存在相当大的重叠。发现丙型肝炎病毒(HCV)后不久出现的几项研究很好地说明了这一点：以前被诊断为自身

免疫性肝炎的患者中有相当一部分现在被发现携带 HCV，而 HCV 在很多情况下被认为是该病的致病因子 [151-153]。

我们在前面已经讨论过传染性病原体是如何通过组织损伤和交叉反应抗原（3.4.2 节）促进自身免疫性疾病的发生。病毒性肝炎必然会造成组织损伤。如上所述，中毒性肝炎是由药物降解的中间产物具有反应性导致的，中间产物的反应性会造成细胞和组织损伤。此外，这些中间产物还可能会结合到自身抗原上，从而改变自身抗原，使其在免疫系统眼中看起来像非自身抗原。这然后可能会导致对被化学修饰过的自身抗原的免疫反应，但也可能会延伸到未被修饰的自身抗原的前体。因此，在许多病毒性肝炎和中毒性肝炎病例中，也会出现某种自身抗体；但这些抗体被认为是所观察到的炎症的结果而非原因。

因此，仅检测自身抗体并不能可靠地区分真正的自身免疫性肝炎，病毒性肝炎以及药物性肝炎。此外，对肝细胞的免疫攻击会产生相似的组织病理学效应，无论这种攻击是由自身、修饰过的自身抗原，还是真正的非自身抗原引发的。

4.4.5. mRNA 疫苗预计会对肝脏产生哪些影响？

在第 5 章中，我们将讨论 mRNA 疫苗在肌肉注射后如何在体内分布。目前，我们只需注意到，在所有器官中，除了注射部位外，肝脏每单位重量积聚了最多的疫苗微粒。在这些高组织浓度下，疫苗纳米粒子所含的合成阳离子脂质可能会对细胞和组织造成一定的损伤。辉瑞公司 [60, 第 55 页] 和莫德纳公司 [154, 第 49 页] 在动物试验中确实观察到了肝细胞损伤；根据欧洲药品管理局 [60] 的报告，辉瑞公司自己的专家明确地将其归因于该公司拥有专利的、以前未经测试的阳离子脂质。

我们在上文已经看到，触发有效的免疫反应需要非特异性 "危险" 信号和特异性抗原（见第 2.2.2.1 节）。阳离子脂质的细胞毒性作用可以提供非特异性信号 [85]。当然，将 mRNA 翻译成刺突蛋白会提供有效的目标抗原。有了这两种刺激，为攻击肝细胞的强烈免疫反应设置了舞台。随之而来的炎症将扩大组织损伤，促进对自身抗原的次级免疫反应，即自身免疫。因此，我们可以预期至少在某些临床病例中会出现自身抗体。

这就留下了疾病持续时间的问题。虽然生产商和监管机构对疫苗 mRNA 表达只持续数天的保证过于乐观（见第 3.2 节），但表达确实应该是短暂的。因此，就像中毒性肝炎在停药后会减轻一样，疫苗引起的炎症也会随着 mRNA 表达的减弱而减弱。此外，我们还可以预计，使用皮质类固醇免疫抑制疗法会对减缓疫苗引起的炎症起作用，如同其也可用来治疗中毒性肝炎，疫苗诱发的脑炎和肺炎的一些病例一样（见上文）。

4.4.6. 疫苗 mRNA 及其表达存在于接种后肝炎中的证据

已发表的关于接种疫苗后肝炎的病例报告数量相当多，但这些研究大多没有提供分子细节，因此无法推断其发病机理。在这方面，有两份病例报告比较突出。第一份病例报告是由 Martin-Navarro 等人发表的[155]，描述了通过原位杂交在肝活检中检测到疫苗 mRNA。整个被检测的组织标本中也都发现了大量的 mRNA。该研究并未尝试测量检测到的 RNA 到刺突蛋白的翻译。

第二项研究[156]在第一项研究停止的地方继续--它证明了刺突蛋白在这些肝细胞中的表达，但是间接的，而且有一个有趣的转折：肝组织中存在的并不是刺突蛋白本身，而是专门针对这种蛋白的细胞毒性 T 淋巴细胞（CTL）；或者更准确地说，是专门针对刺突蛋白在细胞内片段化后产生的某种小肽（见第 2.2.2.2 节）。作者还尝试用免疫组化方法检测完整刺突蛋白的存在，但结果呈阴性。布克哈特教授在一次演讲中也分享了一个类似的、未正式发表的发现，他观察到肝细胞内的刺突蛋白表达充其量只是微弱的阳性信号。综上所述，这些研究发现表明，肝细胞并不能高水平地表达完整的刺突蛋白，但其表达的片段数量足以吸引和激活特异性 CTL。因此，本书提出的 mRNA 疫苗诱导免疫细胞和组织损伤的关键机制得到了这些证据的支持。

4.4.7. mRNA 疫苗诱发肝炎的临床病例报告

有关接种新冠疫苗后肝炎的病例报告非常多；有关此类病例的回顾，请参阅 [158-161]。这些报告中有许多都展示了组织病理学结果，总体上比较规则和相似。浸润的炎症细胞包括淋巴细胞、浆细胞，有时还有嗜酸性粒细胞。浸润通常集中在门静脉分支周围，门静脉将血液从肠道引向肝脏。图 4.11 是一个具有代表性的例子。

大多数报告将他们的发现归结为“自身免疫性肝炎”，但在许多病例中，几乎没有或根本没有自身抗体的证据，因此这种诊断是不可行的。例如，在 Izagirre 等人 [160] 报告的一家医院的五个病例中，他们只在其中一个病例中发现了自身抗体。Fimiano 等人[162]报告了一例新冠病毒抗体水平非常高的病例，但除了针对甲状腺球蛋白（一种只存在于甲状腺而不存在于肝脏的蛋白质）的抗体外，没有其他自身抗体。虽然他们暂定的诊断是自身免疫性肝炎，可能由药物引起，最可能的原因不是自身免疫，而是对肝细胞表达的刺突蛋白的免疫攻击。我们认为，在没有相反证据的情况下，这种解释也适用于其他大多数自身抗体阴性的肝炎病例，而且可能也适用于许多只有数量非常少的自身抗体的病例。

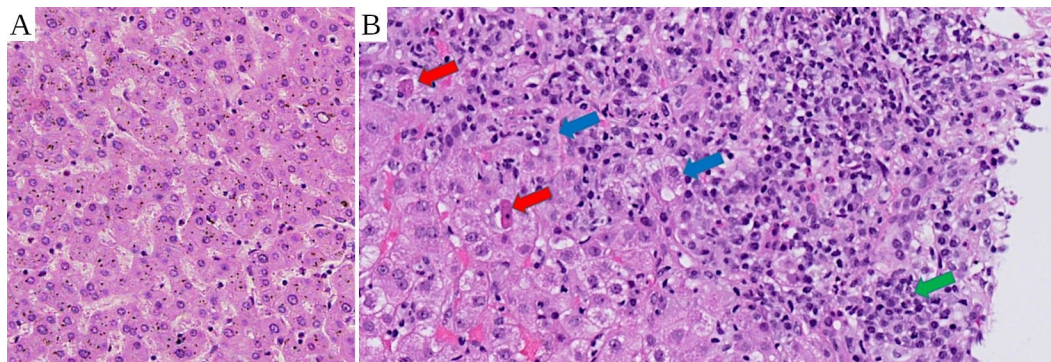


图 4.11: mRNA 疫苗接种后的类自身免疫性肝炎。A: 正常肝组织切片, 供参考 (改编自 [97])。B: 疫苗诱导的肝炎。靠近顶部和右侧有大量淋巴细胞和浆细胞。红色箭头: 正在经历细胞死亡 (凋亡) 的肝细胞。绿色箭头: 浆细胞 (示例)。蓝色箭头: 肝细胞簇 (炎症的形态学标志)。图片改编自 Vuille-Lessard 等人 [157]。

Efe 等人 [163] 综述了多个临床中心的 87 例接种新冠疫苗后肝炎病例。其中 34 例未显示任何自身抗体。与有自身免疫证据的病例相比, 这些病例的临床病程较轻, 但不管怎样, 二者的临床和病理结果范围是相似的。作者发现这些病例对皮质类固醇治疗反应良好, 长期效果也很好; 这也是其他报告的普遍特点。值得一提的是, Efe 等人报告的大多数病例都是由 mRNA 疫苗引起的, 但有 23% 的病例是由阿斯利康公司生产的腺病毒疫苗引起的。

尽管对发病机理的讨论总体上仍然含糊不清, 但大多数报告都承认与疫苗接种有关, 即使在那些确实表现出自身抗体的病例中也是如此。在某些病例中, 反复注射疫苗后肝炎反复发作也支持疫苗的致病性; 参见 [156,164,165]。因此, 综上所述, 从现有疫苗诱发肝病病例报告得到的证据与前文所述的预期非常吻合, 而这些证据不过是源于公认的 mRNA 疫苗作用机制, 以及已知的 mRNA 疫苗在肝细胞中的大量蓄积。

4.4.8. 肾脏疾病

图 4.6 展示了一个 IgA 肾病病例, 这是肾小球肾炎的一种形式, 即由自身免疫引起的以肾小球为中心的炎症。肾脏炎症的第二种主要形式是间质性肾炎, Tan 等人 [166] 展示的一个病例是在接种阿斯利康腺病毒疫苗后出现的, 而 Mira 等人 [167] 展示的另一病例则与辉瑞疫苗有关。

Fenoglio 等人 [168] 报告了 17 例活检证实的, 新冠疫苗接种后出现的肾小球肾炎、间质性肾炎和其他形式的肾病病例。其中 13 例发生在接种过 mRNA 疫苗的患者身上。该研究还提供了许多其他肾病病例报告的参考资料。Schaubsluger 等人 [169] 报道了另一个临床中心的六起系列病例。这些来自个别医院的大型系列病例表明, 接种疫苗后出现肾脏疾病并不罕见。

4.4.9. 脾脏受累

截至本文撰写时，PubMed 上仅有一例关于接种疫苗后脾梗死的报道 [170]，以及几例因严重溶血性贫血或血小板减少而必须切除脾脏的报道，但没有关于脾脏本身炎症疾病的报道。不过，布克哈特教授发现有几例相似且非常明显的脾脏血管炎表现的病例，其中一个病例如图 4.12 所示。因此，问题出现了，在与疫苗相关的死亡病例尸检中，有多少对脾脏进行足够详细的检查。

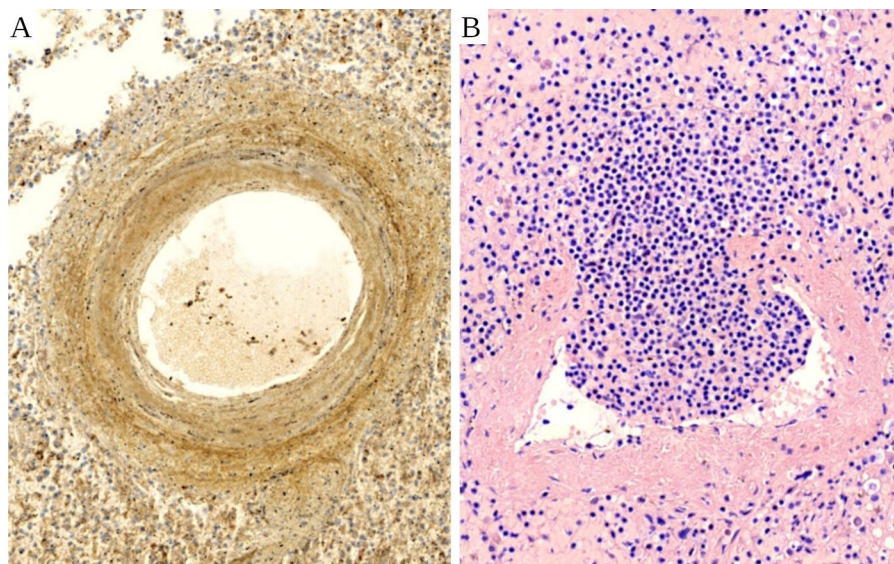


图 4.12：疫苗诱发的脾脏血管炎。脾脏动脉横切面。**A**：刺突蛋白免疫组化。可以观察到强表达，以及在血管壁同心层的表达存在一些差异，从而形成 "洋葱皮" 模式。在周围淋巴组织中也可观察到强表达。**B**：HE 染色。可见大量淋巴细胞浸润正在突破动脉壁，阻塞管腔。

4.4.10. 皮肤表现

据报道，注射新冠 mRNA 疫苗后皮肤会出现各种症状。Kroumpouzou 等人 [171] 对临床观察进行了全面回顾，但这些临床观察没有提供组织病理学数据。包含组织病理学的研究不仅发现了几种不同的血管炎 [122,172]，还发现了皮肤最上层表皮和真皮（皮肤的结缔组织支撑层）的炎症浸润 [173-175]。

有几个报告描述了丘疹性荨麻疹的病例 [171,176]，这是一种针对将表皮固定在真皮上的关键蛋白的自身免疫反应，破坏这些蛋白会导致水疱出现。丘疹性荨麻疹通常由药物引发，推测是通过药物代谢产物与相关自身抗原的反应，如前文中关于中毒性肝炎的讨论（见第 4.4.4.2 节）。

虽然大多数报告的皮肤表现都是短暂的，并不严重，但仍值得引起诊断上的重视。从皮肤获取活检样本的风险极低，而且不费吹灰之力。在这些样本中通过免疫组织化学方法检测刺突蛋白的表达，以及通过常规染色法检测血管炎，会影响可能受疫苗不利影响的任何其他器官的诊断。例如，系统性红斑狼疮通常会涉及到皮肤，这在注射 mRNA 疫苗和腺病毒载体疫苗后已多次观察到[177-179]。系统性红斑狼疮通常会引起肾小球肾炎，但也可能累及肾脏以外的器官。

4.4.11. 其他器官

除上述器官外，其他器官的组织病理学报告相对较少。但这并不意味着这些器官不会经常受到影响；例如，Chee 等人 [180] 报道了新加坡一家诊所的 12 例甲状腺自身免疫性疾病 (毒性弥漫性甲状腺肿) 病例；所有这些病例都发生在接种过 mRNA 疫苗的患者身上。类似的，Caron [87] 回顾了相当数量的有关甲状腺疾病的病例报告。

第五章 mRNA 疫苗的药物代谢动力学和脂质毒性

在前面几章中，我们重点讨论了 mRNA 疫苗诱发疾病的免疫学机制。这些机制在不同器官中基本相同；由于血管突出地受影响，因此任何器官都可能发病。然而，为了更好地了解疫苗的毒性，考虑疫苗微粒将在体内哪些部位积聚到最高水平，以及将在体内停留多长时间是很重要的。这类问题是药代动力学的主题，我们将在本章中讨论。此外，我们还将研究 mRNA 疫苗毒性的其他机制，这些机制来自 mRNA 表达以外的其他因素。

mRNA 疫苗的药代动力学及其化学毒性都与纳米脂质颗粒的特性密切相关。因此，我们将从这里开始探索。

5.1. 脂质纳米粒子的结构和功能

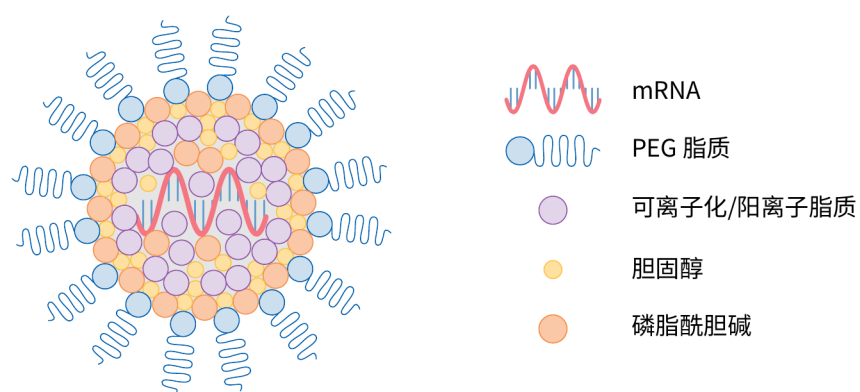


图 5.1: mRNA 脂质纳米粒子的结构。颗粒表面覆盖着一种与亲水性（水溶性）聚合物聚乙二醇（PEG）相连的合成脂质。带负电荷的 mRNA 主要与第二种合成脂相互作用，后者在质子化时（即与 H^+ 离子结合）带正电荷。胆固醇和磷脂酰胆碱是天然存在的脂质，添加这些脂质是为了保持稳定。

mRNA 疫苗脂质纳米粒子的组成如图 5.1 所示。这种微粒包含四种不同的脂质成分，两种天然成分（胆固醇和磷脂酰胆碱）和两种合成成分（见图 5.2）。含量最少的脂质是一种与水溶性聚合物--聚乙二醇（PEG）结合在一起的合成脂质，用于装饰颗粒表面。其他三种脂质则存在于颗粒内部。胆固醇和磷脂酰胆碱起到稳定颗粒的作用。第二种合成脂质是 *可电离的*，这意味着它可以出现两种电荷状态。在接近中性 pH 值的情况下，即在细胞外空间和胞质溶胶中，它大

多不带电荷。另一方面，在酸性环境中，这些脂质分子会与氢离子（ H^+ ）结合，从而带正电。它们之间的相互静电排斥将导致脂质纳米粒子解体，mRNA 被释放到细胞中（见后文）。¹⁴

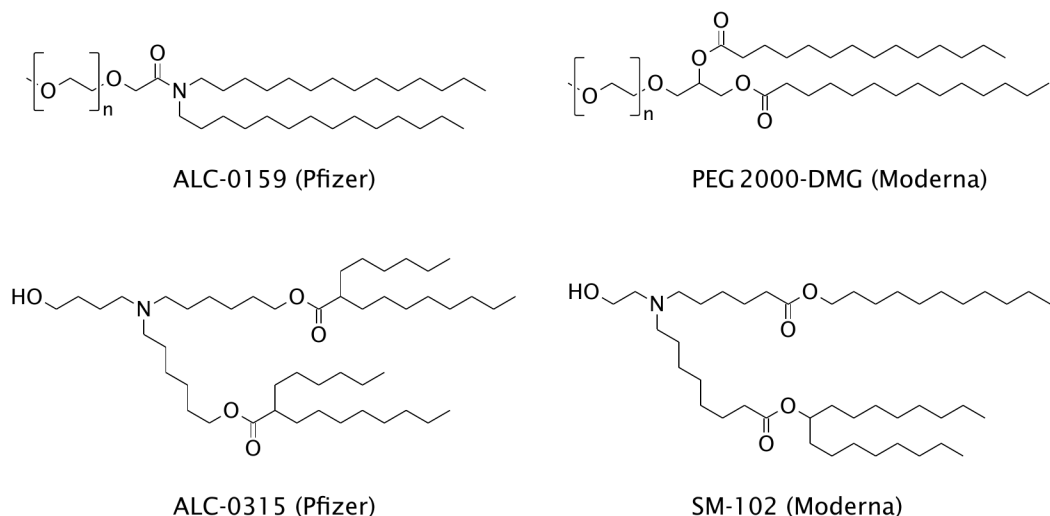


图 5.2：辉瑞(Pfizer)和莫德纳(Moderna)新冠疫苗所含合成脂质的分子结构。每个未标记的角表示一个氢饱和碳原子；大量的氢饱和碳原子使这些分子具有 "油腻 "的特性。上图：PEG 共轭脂质。PEG 由聚合乙二醇分子组成，具有亲水性。括号中显示的是一个这样的分子；字母 n 表示大约有 45 个这样的单元重复出现。底部：阳离子脂质。氮（N）原子可与氢离子（ H^+ ）结合，从而获得正电荷。

5.1.1. 生物分子电晕

疫苗脂质纳米粒子一个重要特点是获得了由人体自身蛋白质组成的 "生物分子电晕"[\[181\]](#)。最初覆盖在颗粒表面的 PEG 耦合合成脂质分子促进了这一过程。这种脂质比其他脂质更容易溶于水，可以从颗粒上脱离，从而暴露出更疏水的脂质（即更 "油腻 "或更拒水的脂质）斑块。这样的疏水斑块就会吸引同样具有一些疏水表面特征的蛋白质分子（图 [5.3](#)）。

这种情况下的天然契合是载脂蛋白。这些蛋白质分子通常存在于人体自身的脂质运输颗粒--脂蛋白的表面（图 [5.4A](#)）。不过，在人工脂质体和脂质纳米颗粒的表面还发现了其他血浆蛋白，如白蛋白、抗体和补体因子 C3 [\[181\]](#)。

14 那些与脂质颗粒内带负电荷的 mRNA 直接相互作用的可电离脂质分子，即使在中性 pH 值下也很可能带正电荷。

载脂蛋白和血浆蛋白吸附在疫苗脂质纳米颗粒上并非偶然现象。载脂蛋白的生理功能是充当脂蛋白颗粒的“地址标签”--它们引导脂蛋白进入细胞并穿过细胞屏障（如血管内皮）。因此，当疫苗脂质纳米粒子与这些地址标签结合时，它们将像人体自身的天然脂蛋白一样，被识别与运输。

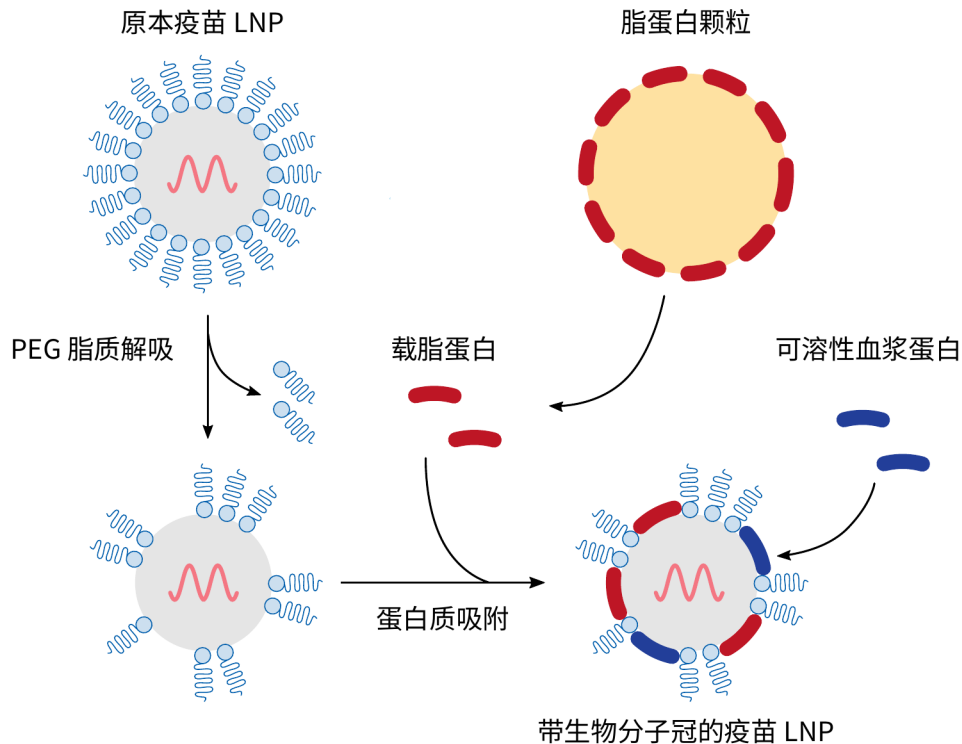


图 5.3: 疫苗脂质纳米粒子如何获得“生物分子电晕”。位于表面的 PEG 脂质可以从颗粒上释放出来，暴露出其他类型的脂质，然后这些脂质可能会与血浆中的各种蛋白质结合。其中最突出的是载脂蛋白，它通常与人体自身的脂质运输颗粒--脂蛋白--相关联。

5.1.2. 受体介导的脂蛋白内吞和转胞吞作用

天然脂蛋白的作用是为组织和细胞提供脂肪和胆固醇。需要脂肪或胆固醇的细胞会通过受体介导的内吞作用吸收这些脂蛋白颗粒，然后将其完全分解（图 5.4B）。细胞根据需要使用脂肪和胆固醇；脂蛋白被分解成氨基酸，可重新用于合成新的蛋白质。

图 5.4 还显示，通过内吞作用被吸收的微粒也可能通过胞吐作用被再次释放出来。如果内吞和胞吐发生在细胞的两侧，效果是转胞吞作用。这就是脂蛋白颗粒能够穿过血管内皮细胞，因此

可以在血液循环和组织器官血管外腔隙之间移动的机制。这种情况似乎不仅限于毛细血管，也可能发生在动脉中 [182-184]。

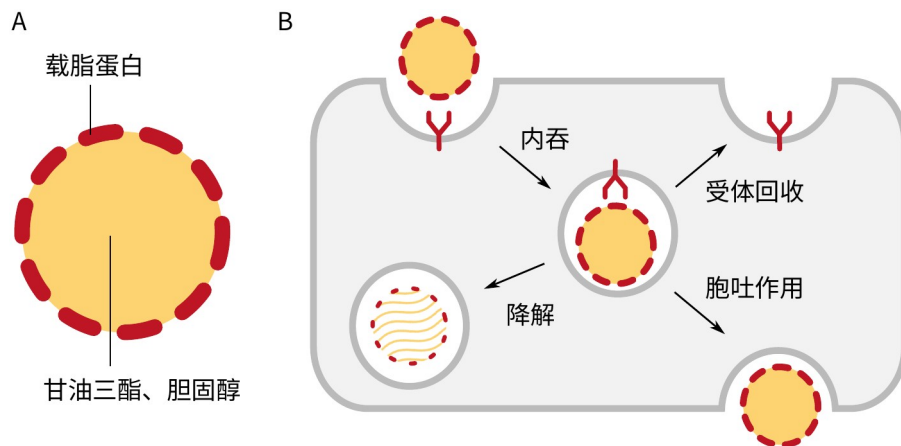


图 5.4: 受体介导的脂蛋白内吞作用。**A**: 脂蛋白的结构。核心是一个脂肪滴，其中含有比例不等的三酰甘油、胆固醇和其他脂质。表面装饰有各种载脂蛋白。**B**: 细胞表面的受体分子可识别载脂蛋白。这种识别会导致细胞吞噬和摄取微粒，然后这些微粒可能会被分解或通过胞吐作用再次释放出来。

5.1.3. 脂质纳米粒子对血管屏障的突破

同样的行为也能在表面携带载脂蛋白的纳米颗粒观察到。Kucharz 等人[185] 报告说，脂质纳米粒子能够越过脑血管壁，最终进入脑组织。¹⁵在他们的研究中，最大的迁移是在小静脉中被检测到的，而不是在毛细血管或动脉中。类似地，Hartl 等人[186] 报告说，表面与一种特定载脂蛋白（载脂蛋白 E）共价偶联的聚合物纳米粒子也能从血液循环进入脑组织。

考虑到脑血管对溶质和微粒的容许度通常低于其他器官，Kucharz 等人和 Hartl 等人所报告的结果相当引人注目。限制物质从血管输送到脑组织的解剖学和生物化学特征被统称为 *血脑屏障* [187,188]。通过血脑屏障输送药物是脂质纳米粒子在体内行为实验研究的重点，这类研究多到不成比例；而对此类粒子输送到其他器官组织的研究则少得多。然而，在缺乏相反证据的情况下，我们可以假定，此类微粒在人体大多数其他器官内穿过血管屏障的传输至少与在大脑内一样容易。这很可能也包括胎盘内母体和胎儿血液循环之间的屏障，但这个问题还有待于通过适当的实验来回答。

15 虽然 Kucharz 等人没有记录脂蛋白的作用，但他们使用的微粒成分在体内会诱导生物分子电晕的形成。

5.1.4. mRNA 在细胞内的释放

虽然疫苗脂质纳米粒子的生物分子电晕有利于其通过受体介导被细胞吸收，但仅此并不能保证其中所含的 mRNA 分子能成功地被释放和表达。Schlich 等人[189]综述了几项实验研究，结果表明，只有一小部分 mRNA 分子能成功地从内体区里逃逸出来，然后被翻译成蛋白质。这些研究结果适用于与新冠 mRNA 疫苗组成相似但并不相同的脂质纳米粒子。

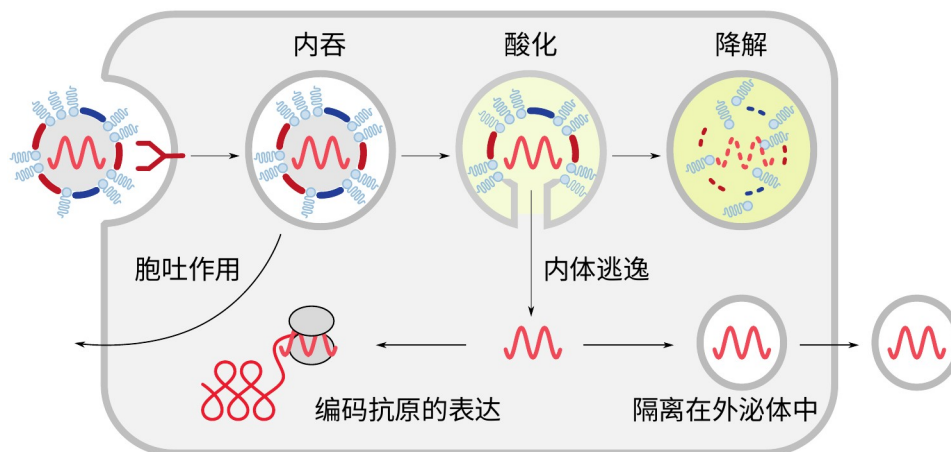


图 5.5: mRNA 疫苗颗粒的细胞内的命运。被细胞吸收的疫苗颗粒可能通过胞吐作用被再次释放出来，也可能被困在内体中被完全降解；这两个过程将与完整的 mRNA 从内体释放到细胞质的这一过程竞争。完好无损逃脱的 mRNA 可能会诱导抗原蛋白的表达；也可能被包装到外泌体内，从细胞中释放出来，这样的外泌体有可能会被其他细胞吸收，进而有可能表达抗原。

疫苗 mRNA 的各种交替命运如图 5.5 所示。mRNA 从最初包裹它的区室（内体）的逃离由酸化引发。细胞将酸泵入内体，其方式与胃黏膜上的某些细胞将酸泵入胃中基本一样。酸中的氢离子会与纳米脂质颗粒中的可电离脂质分子结合，因此使其带上正电。这将导致这些脂质的散开，并同环绕内体的脂质膜混合，为 mRNA 进入胞质溶胶开辟了一条逃逸通道（图 5.6）。另一方面，酸还会促进脂类和 mRNA 在内体中降解；降解将与释放竞争。

那些设法从内体中完整逃脱的 mRNA 分子，也还有可能再次被包装到外泌体中，从细胞中释放出来。这可能发生在 mRNA 在细胞内翻译之前或之后；此外，外泌体还可能与其他细胞融合，并将 mRNA 传递给它们。因此，即使 LNPs 的脂质已经被分散、降解或排出后，外泌体仍可能

助长 mRNA 在体内持续的存在和传播；它们很可能是观察到的，在接种新冠 mRNA 疫苗人的体内刺突蛋白长期表达的重要原因。¹⁶

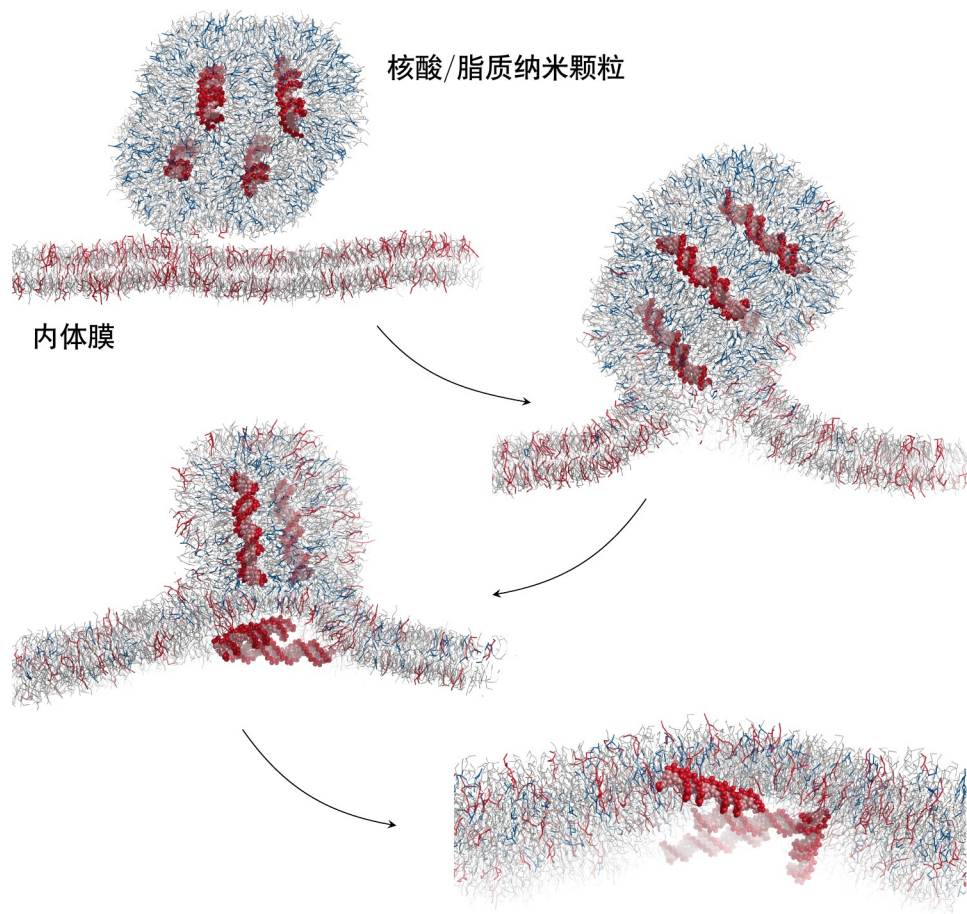


图 5.6：在脂质分子间静电力驱动下，DNA/脂质纳米粒子与内体膜融合（计算机模拟）。LNP 上带正电荷的脂质（蓝色）相互排斥，但会被内体膜上带负电荷的脂质（红色）吸引。当 LNP 与膜合并时，螺旋核酸分子（红色）被释放到胞质溶胶中。根据 Bart Bruininks 慷慨提供的参数用 Pymol 绘制[190]。

5.2. mRNA 疫苗的药代动力学

上述脂质纳米粒子的性质对其在人体内的传输和归宿有很大影响。

16 我们在前面已经指出，由甲基假尿苷替代 mRNA 中的尿苷可大大提高蛋白质的表达水平（见第 2.8.3.2 节）。虽然这通常是从抗降解的角度来解释，但观察到的表达动力学[56,57]提供了另一种解释，即甲基假尿苷修饰的 mRNA 能更有效地从内质体逃逸出去，进入胞质溶胶。

5.2.1. 模型 mRNA 疫苗的器官分布

我们已经注意到，疫苗脂质纳米颗粒的运输可能与脂蛋白类似，脂蛋白为我们的细胞提供脂肪和胆固醇。所有细胞都需要一些胆固醇，大多数细胞类型都能燃烧脂肪。然而，不同器官的细胞吸收和周转脂蛋白颗粒的数量相差很大。以下器官吸收的数量特别大：

1. 肝脏是脂蛋白代谢的核心。它不仅合成体内大部分脂蛋白，还回收多余的脂蛋白颗粒。
2. 产生类固醇激素的内分泌腺。这些腺体用胆固醇作为合成激素的前体。它们包括睾丸、卵巢和肾上腺。
3. 胎盘。胎盘除了给胎儿提供所需的脂蛋白外，还需要用脂蛋白来合成维持妊娠所必需的孕激素。
4. 哺乳乳腺。它们从脂蛋白中获取脂肪和胆固醇，重新包装后释放到母乳中。

记住这些，我们就可以理解 mRNA 疫苗在体内分布的一些观察结果。关于这个问题的数据相当稀少，但是辉瑞公司有一项相关的动物研究，其研究结果被提交到多个国家的健康权威机构。¹⁷ 在这项研究中，大鼠肌肉注射了一种 mRNA 模型疫苗，该疫苗编码荧光素酶（一种蛋白酶），而不是新冠病毒的刺突蛋白。为了跟踪这种疫苗在体内的移动情况，脂质纳米颗粒中的胆固醇具有放射性。动物在注射后的不同时间点被杀死，通过测量放射性来确定疫苗在血浆中和不同器官中的含量。

图 5.7 总结了这项研究中最重要发现。在注射 15 分钟后，可在血液中检测到疫苗。其在血液中的浓度在最初两小时内逐渐上升，然后开始下降。与此同时，疫苗在各个器官中积聚。我们注意到，在大多数器官中，这种累积在注射后 48 小时达到最高水平，这也是最后一个数据点；因此，我们不知道，如果测量多进行几天，累积水平会上升到什么程度。

在疫苗含量最高的器官组织中，我们认可疫苗在肝脏、肾上腺和卵巢的累积是因为这些器官的脂蛋白周转率较高。疫苗在睾丸里的积累水平明显较低；其中一个可能的原因是，睾丸中生产激素的睾丸间质细胞只占器官组织的一小部分。

另一方面，脾脏在脂蛋白代谢中的重要作用并不能轻易地解释疫苗在脾脏高组织水平。更有可能是由于 LNP 生物分子电晕而非脂蛋白导致了这一观察结果。因为脾脏组织富含免疫细胞，包括巨噬细胞和淋巴细胞，很多这些细胞含有抗体的受体和补体系统蛋白质的受体。这些受体使

17 日本和澳大利亚监管机构随后向公众公布了其中一些数据[191-193]。美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局没有这样做，但从他们对辉瑞疫苗的评估报告[59,60]中，可以很明显地看出，他们也看到了这项研究的结果。

得免疫细胞能够摄取与这些抗体和补体结合的抗原蛋白、病毒颗粒或微生物细胞。我们在上文已经指出，抗体和补体因子确实可能与 LNPs 结合，与上述解释不谋而合。

根据欧洲药品管理局关于莫德纳疫苗的报告[58]，莫德纳也提交了一些关于模型疫苗的动物数据。这种模型疫苗含有六种不同的 mRNA，它们编码的抗原与新冠病毒无关。在这项研究中，测量的是 mRNA 而不是脂质的水平。虽然报告对莫德纳的研究结果描述并不完整，但我们在第 47 页看到：

脾脏和眼睛中的 mRNA 浓度（与血浆水平相比）有所增加。.....除肾脏外，所有受检的组织中都能检测到低水平的 mRNA。这包括心脏、肺、睾丸和脑组织.....在本研究中，mRNA-1647 的肝脏分布也很明显，这与文献报道的肝脏是 LNPs 的常见靶器官一致。

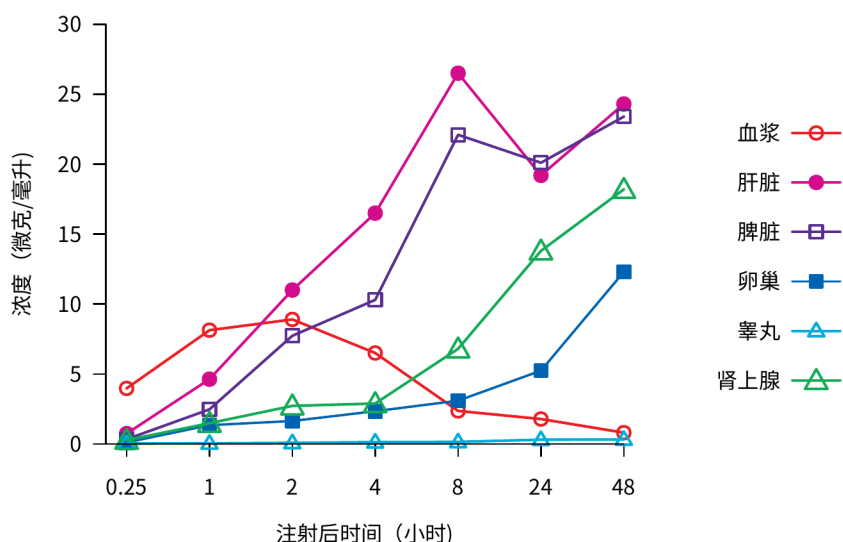


图 5.7：与辉瑞/生物科技疫苗具有相同脂质成分的 mRNA 疫苗模型在大鼠体内的器官分布。根据 [191] 表 2.6.5.5B 绘制。注射后，疫苗在血浆中的浓度很快上升，随着在各器官内的累积而下降。采用放射性标记的胆固醇衍生物对疫苗进行测量（未标记的胆固醇是疫苗脂质纳米颗粒的常规成分）。数据以每克组织或每毫升血浆中疫苗脂质的微克数表示。注意，疫苗在肝脏、脾脏、肾上腺和卵巢中的高浓度。

在脾脏和肝脏中观察到的蓄积与辉瑞公司的研究结果一致。虽然没有具体提及卵巢和肾上腺，但措辞表明，莫德纳模型疫苗在这些组织的蓄积程度并未达到辉瑞疫苗的程度。

我们注意到，无论疫苗在任何特定器官的组织水平如何，至少每个器官的血管及其内皮都会接触到疫苗微粒。因此，所有器官或多或少都有可能发生血管炎和血栓栓塞事件。额外的组织特异性病理可能会集中在高浓度聚集的器官。不过，正如我们现在将看到的，这些动物研究结果可能并不能全面反映 mRNA 疫苗实际的分布情况。

5.2.2. 模型疫苗器官分布与组织病理学发现的相关性

在两种模型 mRNA 疫苗累积量最高的器官中，只有肝脏通过应用组织病理学的方法得到了广泛的研究；正如我们在第 4.4.7 节中看到的，文献中包括了大量疫苗诱发肝炎的病例报告。布克哈特教授报告了几例涉及脾脏的病例（见第 4.4.9 节），但卵巢和肾上腺似乎都没有得到关注。迄今为止，文献中还没有与疫苗相关的流产或死产病例的胎盘组织病理学报告。

另一方面，我们在心肌（第 4.4.1 节）和大脑（第 4.4.3 节）中看到了炎症和疫苗诱导的刺突蛋白表达的证据，尽管这些器官在辉瑞和莫德纳的动物实验中只积累了相对较低或中等水平的模型疫苗。在大脑中观察到的炎症尤其值得重视，因为大脑本该受到血脑屏障的保护。在这方面，我们必须注意两个重要的警示：

1. 当脑组织受到炎症折磨时，血脑屏障就会破裂。因此，第一次注射 mRNA 疫苗后诱发的脑内血管炎可能会软化血脑屏障，从而有利于随后注射的疫苗颗粒进入脑内。因此，不仅只在首次注射后，而且在再次或多次重复注射后，检查疫苗的器官分布情况都是非常重要的。然而，辉瑞和莫德纳的动物研究并没有这样做。
2. 多项研究表明，新冠病毒的刺突蛋白会破坏血脑屏障的完整性 [124,125,194,195]。刺突蛋白虽可能在其他部位表达，却通过血液到达了大脑。到达脑内的刺突蛋白可能会有助于疫苗微粒进入大脑。相比之下，辉瑞公司的模型疫苗编码的荧光素酶在这方面可能不会破坏血脑屏障。莫德纳公司的模型疫苗编码了巨细胞病毒的几种蛋白质；目前似乎还没有任何关于这些蛋白质对血脑屏障完整性有直接影响的信息。

结合组织病理学研究结果以及上文第 5.1.3 节中讨论的实验研究，这些考虑因素强烈地表明，mRNA 疫苗的分布比辉瑞和莫德纳非常有限的模型疫苗动物实验所显示的更广泛、更有力。

5.2.3. 清除的时间进程和活性的持续时间

我们在第 5.1.4 节中看到，细胞吸收疫苗纳米颗粒后，mRNA 能够与脂质分离。因此，必须分别考虑这两种成分的清除问题。

5.2.3.1. 清除 mRNA 的时间进程

辉瑞公司似乎根本没有提供该公司的新冠疫苗所含 mRNA 的清除数据，甚至没有提供 mRNA 模型疫苗的数据。他们动物研究[192]中唯一相关的数据是对发光的测量，由萤火虫荧光素酶（该模型疫苗编码的蛋白质）诱导的。据报道，肝脏内的荧光在注射后两天内消退，而九天内都能在注射部位的肌肉组织里检测到荧光。这表明，但不能证明，mRNA 本身在类似的时间范围内失活。

欧洲药品管理局的报告[58]对莫德纳的模型疫苗研究进行了总结，指出消除半衰期（即 mRNA 水平下降到一半所需的时间）在注射部位为 15 小时，在脾脏为 63 小时。报告还指出，模型 mRNA 混合物可迅速从血浆中清除，半衰期约为 3 小时。

虽然这些研究结果表明清除人工合成的 mRNA 的速度总体上是相当快的，但必须强调的是，这些研究都没有使用新冠疫苗中的 mRNA，而且所有研究都是在啮齿动物中进行的。因此，这些结果不能直接应用于目前的 mRNA 疫苗及其在人类中的应用。如第 3.2 节所述，注射后 60 天，新冠疫苗的 mRNA 可在淋巴结中被检测到[66]，30 天后可在注射部位以外的肌肉组织中被检测到[67]。Fertig 等人最近报道了疫苗 mRNA 长期存在于接种患者的血浆样本中[196]。据这些作者称，所有接种患者的检测结果在注射第 15 天后仍呈阳性，这似乎是最晚的时间点。同样，Castruita 等人[197]在注射后 28 天的血液样本中检测到了疫苗 mRNA。综合来看，这些人类的研究表明，疫苗 mRNA 持续时间可能比辉瑞和莫德纳动物实验所显示的要长很多。

5.2.3.2. 脂质清除的时间进程

辉瑞疫苗中含有两种在人体内自然存在的脂质和两种合成的脂质（见图 5.2）；这里只考虑后两种。根据辉瑞公司自己的数据[192]，静脉注射后，其专利阳离子脂质（ALC-0315）的 60% 会在肝脏中蓄积。注射两周后，其含量仍能保持在很高的水平，表明非常缓慢的降解（图 5.8）。他们 PEG 修饰的脂质（ALC-0159）在肝脏中的蓄积程度较低，这可能反映了在颗粒到达肝脏之前，它就已经从脂质纳米颗粒释放到循环中；而且这种脂质也能更快地从肝组织中清除。

报告指出，尿液中检测不到这两种脂质。不过，一半的 PEG 脂质以未改变的形式从粪便中排出，这很可能是由于肝细胞将其分泌到胆汁中。相反，在粪便中只发现了 1% 的阳离子脂质。因此，大约一半的 PEG 脂质和大部分阳离子脂质很可能发生了新陈代谢降解。体外实验确实确定了一些脂质代谢物的特征，但似乎还没有体内研究。

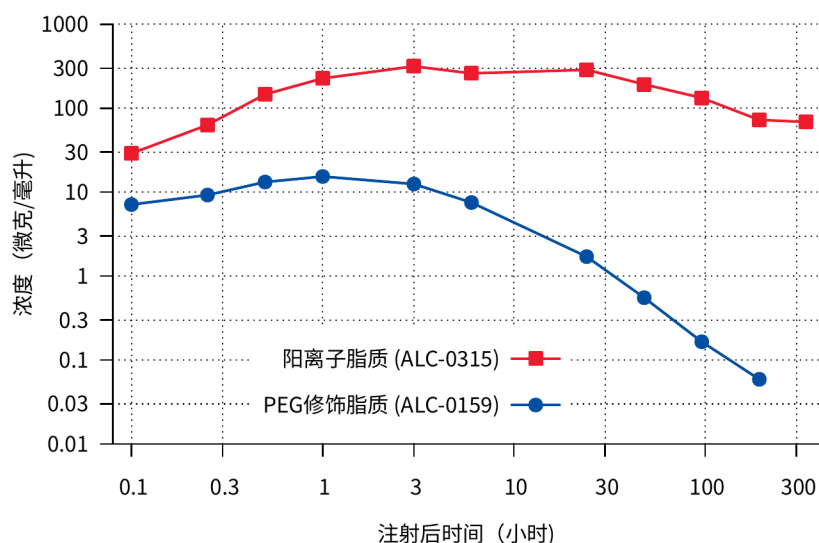


图 5.8: 静脉注射辉瑞公司新冠疫苗后肝组织中两种合成脂质水平的时间进程。数据来自 [192]。注意 x 轴和 y 轴均为对数轴。

根据欧洲药品管理局的报告 [58]，莫德纳没有提交其新冠 mRNA 疫苗中所含两种合成脂质的清除数据。欧洲药品管理局的报告简要地总结了与莫德纳专利阳离子脂质 SM-102 "相近结构的类似物"的研究结果，指出在动物实验中没有观察到这种类似物在注射后一周以上仍有残留。考虑到莫德纳 PEG 共轭脂质的结构式，快速降解是可能的，但并没有证据。

虽然欧洲药品管理局向我们保证，脂质在体内积聚的可能性不大，但我们必须注意到

1. 按照药物开发和审批的通常标准，所提供的信息完全不充分，以及
2. 没有脂质积累并不意味着没有累积毒性。下文第 5.3.3.2 节将对此进行解释。

5.2.4. 意外注射到血管内

在第 5.2.3.2 节中，我们看到在静脉注射的实验动物中，很大一部分疫苗最终会进入肝脏。以此推测，其他内部器官在静脉注射后获得的疫苗量也会高于肌肉注射。

人类患者通过肌肉注射接种新冠疫苗，如果注射按预期进行，那么大部分注射物质确实会留在肌肉组织中，至少最初是这样。然而，任何护士或医生都知道，即使采用谨慎的肌肉注射技术--即事先抽吸 [198-200]--有时也会意外地将注射物直接注入到血液中。Middleton 等人 [201] 发现，在 3000 多次睾酮注射中，有 1.5%-2% 的注射剂会部分或完全进入血液中。新冠疫苗的

意外注射率可能与此类似，甚至更高，因为这些疫苗有时是由受过很少培训的辅助人员注射的。在这种情况下，大部分甚至全部注射疫苗会遍布全身。

毫不奇怪，动物研究表明 mRNA 疫苗引起的心肌炎在静脉注射后比肌肉注射后更严重 [202]。必须假定对人类的影响和对其他器官的伤害也会如此。许多非常严重的急性疫苗不良反应很可能与这种意外静脉注射有关。

5.3. 脂质纳米粒子的毒性

我们还是只讨论这两种合成脂质。PEG 共轭脂质在这两种脂质中含量较少，唯一有记录的危害机制是对这些脂质的过敏反应。相比之下，阳离子脂质几乎占疫苗 LNPs 脂质总量的一半，它们可以直接施加其毒性，无需适应性免疫系统的任何“帮助”。

5.3.1. PEG 共轭脂质引起的过敏反应

聚乙二醇（PEG）共轭脂质不会通过化学反应或对细胞结构的物理破坏而产生明显的毒性。不过，对于血浆中含有针对 PEG 的抗体的人来说，它们可能会引发过敏反应。这种抗体可能是在首次注射 mRNA 疫苗时产生的，在接下来注射相同或另一种 mRNA 疫苗后，过敏反应可能会在临床上显现出来。然而，在从未注射过 mRNA 疫苗或接触过任何其他含 PEG 药物的患者血液样本中也发现了 PEG 的抗体 [203]。在这些患者中，抗体可能是由含 PEG 的泻药或化妆品诱发的，但对其他化学物质免疫交叉反应似乎也是可能的。

PEG 过敏在临床上表现为过敏性休克，即在注射后短期内急性发作。皮肤上会出现疤痕，有些患者还会出现过敏性休克 [204]，即循环衰竭。类似于蜂蜇或黄蜂蜇过敏，如果毒物偶然直接进入血液，则非常危险。mRNA 疫苗引起的过敏性休克也可能涉及到意外静脉注射。

过敏性休克是由炎症细胞（尤其是肥大细胞）释放出来的特异性炎症介质，组胺、血小板聚集因子和白三烯引起的。这种释放最直接的触发因素是抗原特异性免疫球蛋白 E（IgE）。不过，其他机制也可能参与其中，尤其是补体激活。补体激活可能被更常见、更丰富的 IgG 和 IgM 抗体诱导。在 PEG 过敏的临床病例中已有针对 PEG 的 IgG 和 IgM 的记录 [205]。在此类病例中是否出现过 PEG 特异性 IgE 显然尚未确定。

抗体与 PEG 共轭药物的结合以及随后的补体激活也会加速吞噬细胞从血液循环中清除这些药物 [206]。就 mRNA 疫苗而言，这种加速清除可能会改变对编码抗原的免疫反应。

5.3.2. 阳离子脂质的炎症信号传导

几项实验研究表明，辉瑞和莫德纳新冠疫苗中使用的阳离子脂质类似物会诱发强烈的炎症反应。Lonez 等人[207]的研究表明，不同种类的脂质所涉及的细胞信号通路范围相当广泛并且存在一定差异。Ndeupen 等人最近的一项研究[85]表明，无论是否含有 RNA，合成脂质纳米粒子都会引起强烈的炎症反应。这项研究中使用的阳离子脂质注册了专利，其化学结构没有明确说明，但很可能与新冠疫苗中使用的两种阳离子脂质相似（见图 5.2）。这与在疫苗接种者中经常观察到的局部和全身炎症反应相吻合；然而，仅从此类临床观察中无法辨别 mRNA 和脂质对炎症的各自贡献。

我们在第 2.2.2 节中已经看到，特异性免疫反应的诱导需要激活非特异性防御机制。非特异性防御机制的激活可通过直接的组织损伤或刺激各种模式识别受体来实现。传统疫苗所含的蛋白质抗原本身通常无法提供这两种刺激，因此会在这类疫苗中添加所谓的佐剂，即天然或合成物质，以提供所缺少的非特异性免疫激活。与它们提供促炎效果一致，阳离子脂类已被证明可用作佐剂 [208,209]。新冠 mRNA 疫苗中所含的阳离子脂质除了在细胞内释放 mRNA 方面发挥重要作用外，很可能也以这种方式发挥作用。

5.3.3. 阳离子脂质的化学毒性

阳离子脂质从内体区释放疫苗 mRNA 的能力关键在于其是否带正电荷。构成细胞膜的天然脂质都是中性或带负电荷（阴离子）。不同种类的阳离子分子会被这些带负电荷的细胞膜强烈吸引，它们往往会破坏细胞膜的稳定性并使其破裂（参见图 5.6）。这个主题有多种形式。例如

- 我们自身的吞噬细胞会产生阳离子肽，用来破坏病原微生物的细胞膜 [210]；
- 蛋白质可能含有带正电荷的肽基，有助于它们跨膜转运 [211]；以及
- 阳离子洗涤剂会破坏微生物的细胞膜，往往是有效的消毒剂 [212]。

可电离脂质，如目前新冠疫苗中使用的那些脂质，只有在 H^+ 离子浓度（或 pH 值较低）普遍较高的胞质溶胶（即内体外的整个细胞）内，才会部分带电。这是对前几代阳离子脂质的改进，前几代阳离子脂质无论 pH 值如何，任何时候都带正电荷。不过，这些可离子化脂质在胞质溶胶内，一定程度上仍会带电，因此能够破坏细胞膜。

5.3.3.1. 阳离子脂质诱导活性氧物种

发生在阳离子脂质对膜破坏下游的一个关键效应是活性氧（ROS）的生成。有几种与膜相关的酶系统可能参与了这些 ROS 的生成，包括 NADPH 氧化酶和线粒体电子传递链 [213]。无论其生

成的确切机制如何，这些 ROS 都会攻击细胞内的各种敏感目标，包括膜脂和 DNA [214]。线粒体的膜损伤可能会扩大 ROS 的产生。线粒体或细胞 DNA 的损伤将引发细胞凋亡。

在这个方面，我们必须注意到在所有体细胞类型中，淋巴细胞对细胞凋亡刺激物最为敏感。¹⁸虽然 Filion 和 Phillips [216] 发现巨噬细胞更容易受到阳离子脂质的细胞毒性作用的影响，但必须指出的是，他们使用的是一种相当不同的脂质混合物，其易感性可能与新冠疫苗所含的脂质不同。免疫组化显示新冠 mRNA 疫苗可诱导淋巴细胞表达刺突蛋白，表明淋巴细胞还可能受到纳米脂质颗粒化学毒性的影响。由于淋巴细胞是适应性免疫系统的支柱，我们必须预计阳离子脂质毒性将导致免疫抑制。

正常细胞新陈代谢过程中也会产生活性氧，因此我们的体细胞具有一定的清除活性氧和减轻损伤的能力。硫醇化合物谷胱甘肽（G-SH）是清除活性氧及其各种毒性转化产物的重要物质。值得注意的是，不同组织中的细胞谷胱甘肽水平差异很大；例如，据 Hazelton 和 Lang [217] 报道，大鼠肾脏中的谷胱甘肽水平比心脏高三倍，同样的，肝脏中的水平又比肾脏中高三倍。因此，虽然肝脏通常会积聚大量的脂质纳米颗粒，但它也拥有最大的代谢储备来应对脂质毒性。尽管 LNP 在 G-SH 储备较低的其他器官组织里面含量较低，但这些器官却有可能遭遇比肝脏更严重的损害。这是新冠疫苗临床前安全性测试中本应解决但却未解决的众多问题之一。

5.3.3.2.DNA 损伤是累积性的

从广义上讲，药物作用可能是可逆的，也可能是不可逆的。酒精就是一个很好的例子，它可以同时有可逆和不可逆的影响：酒精对情绪和警惕性的影响会在代谢后消失，而酒精引起的肝脏炎症，会逐渐加重，即使在完全戒酒后，有可能转变成永久性的肝硬化，。

只有药物本身在体内蓄积的情况下，即在药物没有被完全清除前，持续使用，可逆的药物效应才会产生累积毒性。然而，正如肝硬化的例子所示，不可逆的药物效应却并非如此。DNA 损伤就其本质而言是不可逆的，尽管细胞的 DNA 修复系统可以成功地修复某些 DNA 损伤。由于阳离子脂质诱导的 ROS 会导致这种 DNA 损伤，我们必须假定这些脂质会造成累积毒性问题，而不管其本身的累积性如何。

5.3.3.3. 试验性或已批准的 LNP 药物和疫苗的毒性

对以 LNP 为基础的药物毒性最有利的报告涉及一种已通过正规审批程序的药物。这种药物（patisiran, Onpattro®）所含的 RNA 不是 mRNA，不是用来诱导外来抗原的表达，而是用来减

18 请特别注意腺苷脱氨酶缺乏症的例子，这种代谢疾病会对所有体细胞造成基因毒性压力，但却会选择性地消灭淋巴细胞。这种疾病会导致重症联合免疫缺陷症（SCID）[215]。

少（“沉默”）“自身”蛋白质的表达。这种蛋白质，转甲状腺素，在肝脏中生成，因此 Patisiran 所含的脂质纳米粒子经优化，在肝脏中积聚。¹⁹

这种药物中使用的 LNPs 成分与莫德纳和辉瑞新冠疫苗中使用的 LNPs 成分非常相似。这里必须指出的是，Patisiran 的使用剂量远高于新冠疫苗；因此，对其安全性的一致好评[218-220]是相当引人瞩目的。考虑到这一明显正面的经验，我们不禁要问，为什么莫德纳公司在尝试治疗另一种与肝脏有关的代谢性疾病，即克里格勒-纳贾尔综合征时，不采用同样的脂质纳米粒子系统。虽然“概念验证”研究已经在动物身上实施了这种治疗方法 [221]，但据报道，难以克服的毒性问题是该公司决定放弃这一努力并转向在疫苗研究的原因[222,223]。

有关辉瑞和莫德纳新冠疫苗所含阳离子脂质毒性的临床前数据太少，以至于无法就其对人体的毒性程度得出任何明确的结论。不过，欧洲药品管理局关于莫德纳疫苗的报告简要概述了一些结果，这些结果指向了可测水平的 DNA 损伤的存在，将在第 6 章讨论。

5.4. 附录：新冠 mRNA 疫苗生产质量不达标的证据

在研究药物或疫苗与人体的相互作用时，一个暗含的假设是产品质量非常稳定，这样不同生产批次获得的数据确实有可比性。然而，有证据显示新冠 mRNA 疫苗打破了这一假设。

5.4.1. mRNA 疫苗中检测到的污染物

至少有两种污染已被明确记录在案，即金属颗粒和质粒 DNA。

5.4.1.1. 金属颗粒

一组资深学者进行了深入的微观和光谱学调查，提供了辉瑞和莫德纳 mRNA 疫苗中含有金属微粒的明确证据。这些颗粒由过渡金属（钴、铁、铬和钛）、稀土金属（铈和钆）以及其他各种元素组成 [224]。这些微粒的大小从 1 微米到 0.1 毫米不等，也就是说，有些微粒大到肉眼可见。

这些颗粒可能是用于生产这些疫苗设备中泵和阀门产生的研磨碎屑。通常情况下，这些碎屑会在最后的过滤步骤，从药品中去除。它们出现在疫苗的最终产品中，表明生产过程中存在偷工减料的情况。这些污染物对健康可能的影响仍有待阐明。

19 转甲状腺素在血浆中循环，运输主要甲状腺激素（甲状腺素，T₄）。在一些罕见的患者中，异常折叠的转甲状腺素分子可能会形成沉淀物（“淀粉样蛋白”），能够损害心脏和外周神经的功能。据报道，使用 Patisiran 可减少该蛋白的表达，进而提高临床疗效[218]。

5.4.1.2. 质粒 DNA

疫苗中所含的 mRNA 是用 DNA 模板合成的，该模板是所谓质粒的一部分。质粒是能在细菌细胞内复制的 DNA 分子。在 mRNA 与脂质结合成 mRNA/ 脂质纳米颗粒之前，应将模板 DNA 从反应混合物中完全去除。然而，似乎又有人偷工减料，导致至少某些批次的疫苗被含量高得惊人的质粒 DNA 污染[225]。第 6.3 节将讨论可能产生的后果。

5.4.1.3. 其他污染物

据称疫苗中还存在其他污染物，特别是石墨烯或氧化石墨烯。然而，我们尚未看到这方面坚实的实验证据。

5.4.1.4. 脂质杂质

我们在上文指出，mRNA 疫苗纳米粒子含有两种非天然脂质，对于疫苗颗粒被人体细胞吸收至关重要（见第 5.1 节）。虽然两家制造商采用的合成脂质略有不同，但所有这些脂质都有一个共同点：它们含有数量不明的未知杂质。关于辉瑞的阳离子脂质 ALC-0315，欧洲药品管理局在其对辉瑞疫苗的评估报告中指出[60，第 24 页]：

在最近生产的一些成品批次中发现了与 ALC-0315 脂质批次相关的脂质杂质。根据现有数据，我们认为 ALC-0315 辅料的质量是可以接受的，但条件是要进一步评估成品中的特定杂质。

同样，欧洲药品管理局关于莫德纳疫苗的报告也指出 [58，第 23 页]：

在批准以后，PEG2000-DMG 规格将包括指定和未指定杂质的数值限值。目前的杂质报告方式是不可接受的。在批准后，应在“未知内含物”部分补充提供杂质的特征数据。

关于莫德纳阳离子脂质 SM-102，同一份报告也有评论：

缺乏用于制造 SM-102 的材料的 CQAs（关键质量属性）、CPP（控制过程参数）和关键属性。

令人震惊的是，欧洲药品管理局和其他监管机构甚至在这些脂质杂质的性质和数量尚未准确确定的情况下，就“主动”地给予了批准。

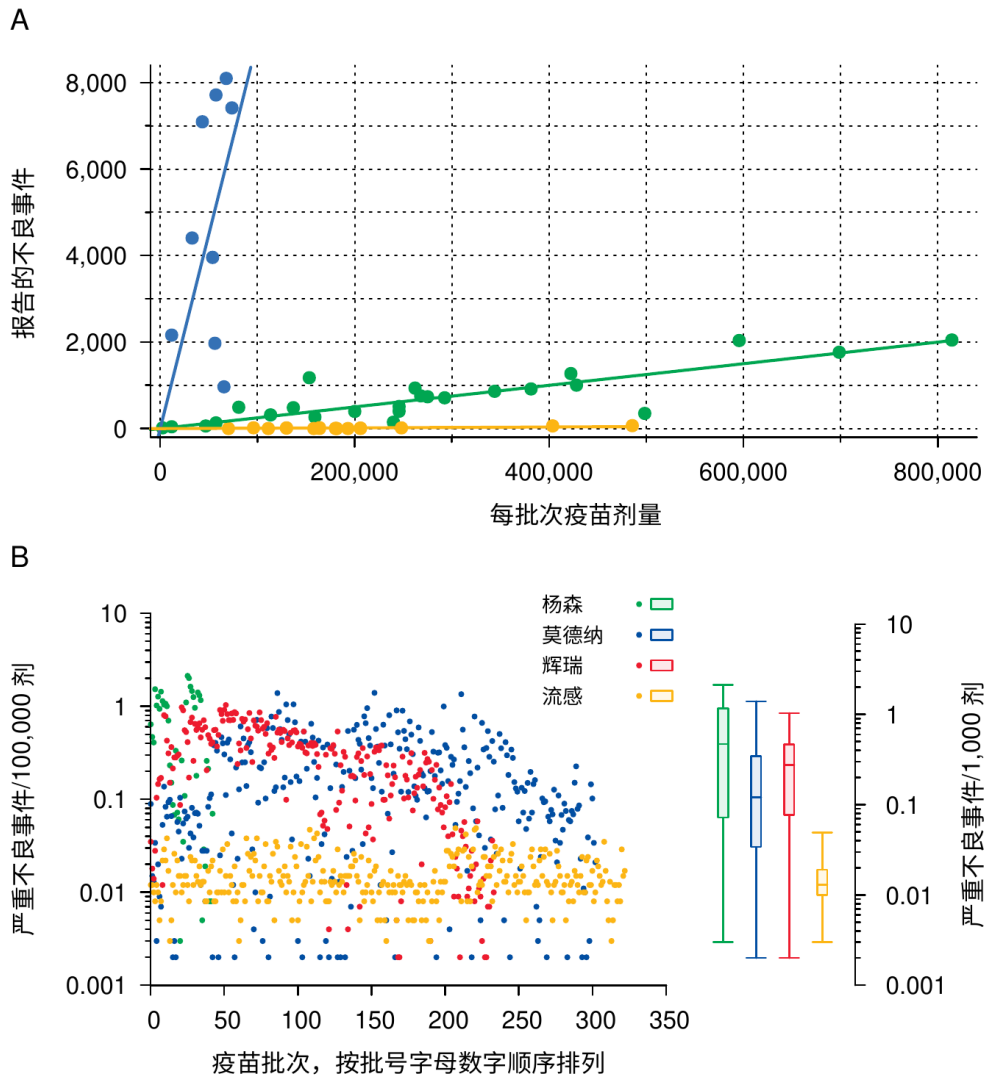


图 5.9: 不良事件发生率批次间差异。A: 辉瑞-生物科技 mRNA 疫苗接种后不良事件 报告数量的批次变化。发放剂量和不良事件报告仅涉及丹麦。报告期: 2020 年 12 月 27 日至 2022 年 1 月 11 日。每个点代表一个疫苗批次。批次分为三个独立的群, 使用不同的颜色和独立的线性回归线进行识别。这是 Schmeling 等人[226]图 1 的重新绘制。B: 向美国疫苗不良事件报告系统 (VAERS) 报告的三种不同新冠疫苗和几种品牌流感疫苗的严重不良事件, 按批次。数据包括总共约 600 个新冠疫苗批次和 323 个流感疫苗次; 后者的报告于 2019 年提交。请注意对数 Y 轴。在方框图中, 每种疫苗的方框显示了中位数、上四分位数和下四分位数, 须线横跨整个数据范围。根据 Sasha Latypova、Craig Paardekooper 和 Jason Morphett 的研究成果绘制。

5.4.1.5. 可能的影响

我们必须注意到，所有已知的污染物都是由与生产商或监管机构没有任何关联的研究人员发现的。结论是显而易见的，即生产商和监管机构在行为上有严重疏忽。欧洲药品管理局和其他监管机构对这两家生产商所使用的新型脂质缺乏质量信息的担忧置之不理，并进行批准，这种轻率的态度更证实了这一推论。

5.4.2. 不良事件报告批次间差异

除了检测到污染外，不同生产批次的不良事件报告数量差异很大是证明新冠 mRNA 疫苗生产标准不一致的第二个证据。图 5.9A 清楚地说明了辉瑞疫苗的情况，该图显示了丹麦的不良事件报告，大部分来自 2021 年[226]。这些批次可分为三个群组，不良事件发生率分别为极高、中等和较低。

根据 VAERS 系统的数据，在美国使用的所有三种基于基因的新冠疫苗中，很明显，不同批次之间的不良事件报告数量也有很大的差异。图 5.9B 比较了这些疫苗与流感疫苗每批次严重不良事件报告的发生率。在三种新冠疫苗中，每种疫苗的平均不良事件发生率不仅远高于流感疫苗，而且批次间的差别也比流感疫苗大。这种高差异性表明不同批次的产品质量非常不一致。

第六章 mRNA 疫苗的遗传毒性

基因毒性是指对我们的基因（即 DNA）造成的毒性损害。它可能影响*生殖细胞*（包括卵巢中的卵细胞和睾丸中的精子生成细胞），也可能影响*体细胞*（包括身体中所有不属于生殖细胞的细胞）。基因毒性有时用于治疗目的。电离辐射和细胞毒性抗癌药物（如环磷酰胺或顺铂）的作用几乎完全可以归因于 DNA 损伤。这种治疗的目的是促使癌细胞凋亡。当然，治疗的副作用非常多：因为细胞凋亡不仅限于癌细胞，也会影响健康细胞，如骨髓和毛囊中的健康细胞，导致各种血细胞减少和脱发。从长远来看，存活下来的癌细胞中的突变诱导可能会促进癌症的生长，而先前健康细胞的基因突变则可能会诱发新的继发性恶性肿瘤。在强度较低的情下，DNA 损伤不会导致细胞直接死亡，因此不会出现急性临床症状；尽管如此，突变的风险，因此而诱发癌症的风险仍然存在。

mRNA 疫苗被细胞吸收后，可能会通过三种不同的途径产生遗传毒性：

1. 脂质纳米粒子中所含的阳离子脂质可诱导活性氧（ROS）的形成，而活性氧可能会与 DNA 发生反应；
2. mRNA 本身可能通过逆转录合成 DNA，合成的 DNA 然后插入染色体 DNA。这可能会导致细胞基因的中断或失调；
3. 作为污染存在于 mRNA 疫苗中的 DNA 也可能插入我们的染色体 DNA 中。

前两种机制是该技术所固有的，根据目前的知识水平，我们必须认为是不可避免的，而第三种机制原则上是可以避免的。然而，最近的数据显示，至少在辉瑞和莫德纳某些生产批次的 mRNA 疫苗中存在高含量的污染物 DNA（见第 6.3 节）。

6.1. 合成阳离子脂质的基因毒性

我们在第 5.3.3 节中讨论过，阳离子脂质可能会诱发活性氧（ROS）的形成，进而造成 DNA 损伤。我们可能会问，是否存在一个阈值，在低于这个阈值的情况下使用此类制剂就会非常安全。我们没有直接的证据来回答这个问题。不过，电离辐射的效应同样是由 ROS 介导的，它的例子表明不存在安全阈值。出生前即使使用低剂量辐射 X 射线也会导致儿童癌症和白血病发病率明显增加。Stewart 等人[227]于 1956 年首次报道了这一发现，²⁰起初引起了广泛的怀疑，但后来在英国[228]和美国[229]的两项独立的大规模研究中得到了证实。虽然风险的精确程度仍

20 当时用于诊断成像的 X 射线剂量大大高于现在使用的剂量，但仍远远低于当时和现在治疗辐照所需的剂量。

有争议，但一般认为风险与在出生后的头十年受到射线照射的风险类似，因为十岁以前是子宫外生命最敏感的时期[230]。尽管剂量调整后的电离辐射致癌风险会随着年龄的增长而降低，但不会降至零。我们必须预计化学制剂（包括阳离子脂质）造成的 DNA 损伤也会如此。

但是否有任何实际证据表明新冠 mRNA 疫苗所含的脂质会造成 DNA 损伤呢？根据欧洲药品管理局对辉瑞/生物科技疫苗的评估报告[60]，该制造商没有提供任何关于其脂质混合物潜在细胞毒性的实验数据（这里欧洲药品管理局犯了一个严重的错误，即放过了这些制造商）。与之对比，莫德纳在其向欧洲药品管理局提交的申请中提供了一些动物实验数据。这些数据与多染性红细胞和微核红细胞有关。

6.1.1. 多染性红细胞增多

多染性红细胞是指那些刚刚在骨髓中完成分化的，作为成熟的最后一步，已将细胞核驱逐出去但未完全成熟的红细胞。在这一阶段，它们的核糖体 RNA 仍保留在胞质溶胶中，因此它们在吉氏（Giemsa）染色法中呈现蓝色而非红色；吉氏染色法是用于区分血液涂片中细胞类型的常规方法。

多染性红细胞百分比的变化表明红细胞成熟动力学的变化。基因毒性物质可能会降低[231]或增加[232]这一参数。莫德纳公司发现，在暴露于含有 SM-102（该公司专利阳离子脂质）模型疫苗的动物中，多染色红细胞的水平明显下降 [58，第 50 页]。然而，这种效果只在雄性大鼠身上观察到。这一意外的性别差异让人对莫德纳这项研究的统计功效产生怀疑。

6.1.2. 微核数量增加

采用不同的 mRNA 模型，但使用了同样含有 SM-102 的脂质混合物[58，第 50 页]，莫德纳发现：

微核红细胞.....在两性中都有统计学意义的增加。

所谓微核是指红细胞前体细胞内因染色体受损而产生的染色体片段，当主核被排出时，该片段则被留在细胞质中[232,233]。对带有微核的红细胞进行计数是检测体内遗传毒性的一种简单而广泛使用的测试方法 [233]。

欧洲药品管理局关于莫德纳疫苗的报告引用了该公司提交的一份研究，莫德纳认为在该研究中观察到的微核红细胞增加可能不是由于基因毒性，而是因为从血液中清除这些细胞受阻。这种

清除受阻转而被归咎为疫苗对脾的毒性，而脾是负责分解受损或过期红细胞的器官。然而，却未出示支持这一厚颜无耻论点的证据；欧洲药品管理局的报告进一步指出

在雄性大鼠的最高剂量组中，最后一次给药后 48 小时，观察到分子起始事件.....显著增加。

虽然没有详细说明所观察到事件的确切性质，但 "分子起始事件的增加" 一语清楚地示意，基因受损细胞的形成率确实上升了，而不仅仅是清除下降了。

6.1.3. 结论

虽然现有的莫德纳实验结果描述并不完整，但它强烈地暗示，该公司新冠疫苗所含的 SM-102 脂质确实会造成 DNA 损伤。这与之前观察到的含有类似阳离子脂质的脂质体的基因毒性一致，例如 Inglut 等人[234]的综述。除非能提供相反结论的正面证据，否则我们必须假定辉瑞公司类似结构的 ALC-0315 脂质体也会造成同样的后果。

我们再次强调，任何形式、任何剂量的基因毒性都意味着有一定的癌症和白血病的风险。因此，频繁重复注射新冠 "加强针"，以及将 mRNA 技术推广到针对其他病原体或非传染性疫苗前景，会给公众健康带来巨大风险。

6.2. 疫苗 mRNA 序列逆转录为 DNA

mRNA 疫苗的第二大遗传毒性风险来自 mRNA 成分本身。在新冠 mRNA 疫苗的紧急使用授权中，这一风险被欧洲药品管理局和其他监管机构完全忽视。然而，下文将清楚地表明，这种轻率的做法在科学上是毫无道理的。

6.2.1. 以过时的科学为依据否定重组 RNA 遗传毒性的风险

在欧洲药品管理局关于辉瑞疫苗的评估报告中，我们可以看到以下简短的陈述[60, 第 50 页]:

未提供基因毒性研究。这是可以接受的，因为疫苗制剂的成分是脂质和 RNA，预计不会产生遗传毒性。

显然，欧洲药品管理局的专家们认为 RNA 一般不会影响宿主细胞基因组的完整性。这条规则的第一个例外自 1970 年以来就已为人所知，人们发现致癌的逆转录病毒具有逆转录酶活性。这种酶将病毒 RNA 基因组复制到成 DNA，然后插入到宿主细胞基因组中 [235,236]。几年后，人

们意识到真核细胞本身也具有类似的逆转录酶活性[237]，但在 2020 年这几乎不可能是什么新鲜事。

6.2.2. 通过细胞逆转录酶活动导致 RNA 病毒基因组的插入

1997 年，Klenerman 等人[238]首次报道了哺乳动物 DNA 序列插入染色体的研究，该序列来源于非逆转录的 RNA 病毒。相关病毒是感染小鼠的淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒。由于这种病毒本身并不编码逆转录酶，因此观察到的病毒 RNA 基因组的部分 DNA 副本必然是细胞酶通过逆转录产生的。后来，同一实验室的科学家详细阐明了这一分子机制[239]。结果发现，逆转录转座子同时完成了病毒 RNA 的逆转录以及 DNA 副本对细胞基因组的插入。

6.2.3. 细胞逆转录转座子的生物学作用

逆转录转座子是细胞基因组中可移动的遗传因子，它能够编码一个完整的蛋白质装置，用于生成额外的自身拷贝。大多数情况下，是逆转录转座子本身的 mRNA 最终会被复制成 DNA 并插入。然而，逆转录载体蛋白偶尔也会发生模板切换-它们可能会丢失了自己的 mRNA 模板，转而拾取另一个 RNA 分子，然后将其反转录为 DNA 并插入到细胞基因组中（图 6.1）。

逆转录转座子有几个同源家族，其中在人类中最活跃、最重要的是 LINE-1 家族 [240-242]。新插入的位置在基因组中很大程度上是随机的 [243]，因此产生的生物学结果也是多种多样的。如果插入发生在功能基因内，则该基因可能会被破坏；如果插入发生在功能基因附近，则后者的活性可能会受到向上或向下的调节（见第 6.4.2 节）。根据受影响基因的具体作用，细胞的行为可能发生改变，并有可能导致癌症或其他疾病 [244,245]。

虽然逆转录转座子的活性因人体细胞的类型和功能状态而异，但值得注意的是，它们在分裂细胞和非分裂细胞[246]以及卵细胞[247]中都很活跃。因此，我们必须预计，病毒或其他外来 RNA 不仅可以通过逆转录转座子插入体细胞的基因组，由此可能导致癌症，也可能插入生殖细胞，因而在人群中传播。

6.2.4. 来自非逆转录 RNA 病毒的基因组 DNA 序列

除逆转录病毒外，还有许多 RNA 病毒在哺乳动物和其他脊椎动物的基因组中生成不完全的 DNA 副本 [248-251]。在真菌、植物和原生动物等其他真核生物中也有类似发现 [252-254]。所有这些源自病毒的序列必定都是通过某种逆转录机制产生的，这清楚地证实了上述观点，即逆转录能够发生在所有这些物种的生殖细胞中。

虽然这里引用的所有观察结果都涉及到来自 RNA 病毒的序列，但 LINE-1 的逆转录并不针对特定序列[255]，因此从来没有理由排除其他 RNA 序列（例如辉瑞或莫德纳 mRNA 疫苗的序列）也会受到相同机制影响的可能性。

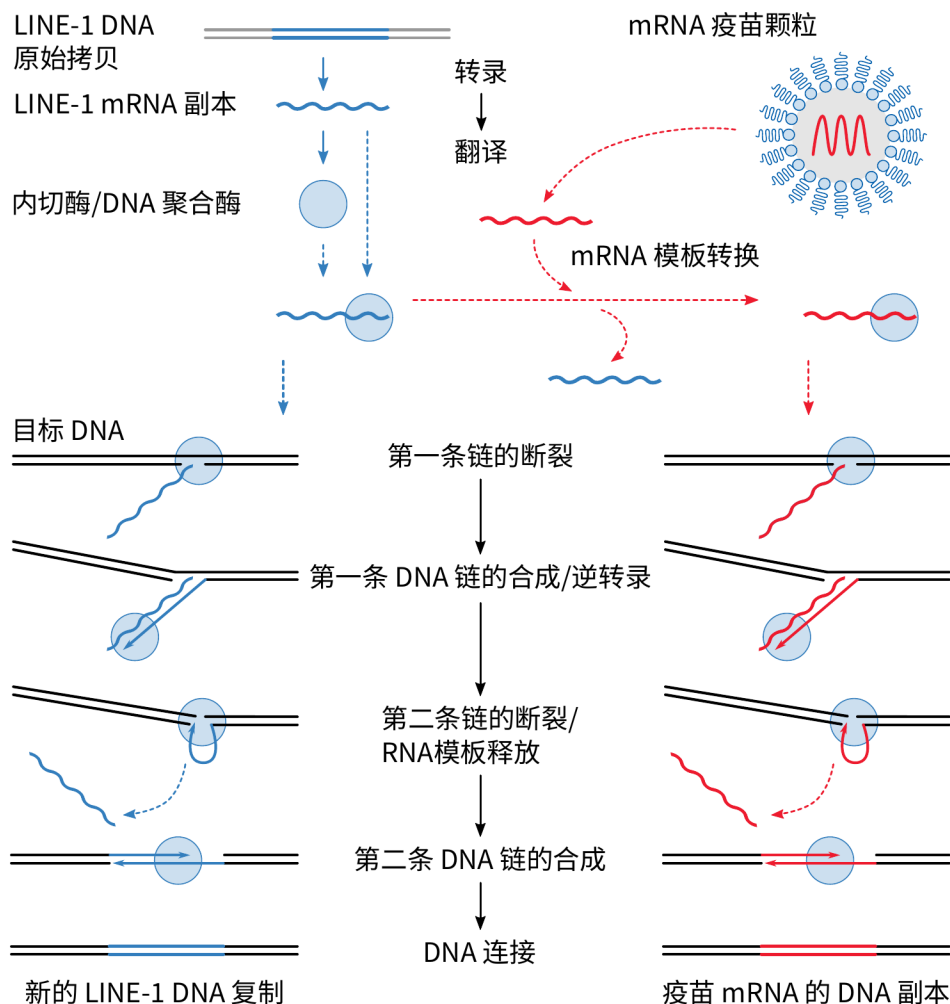


图 6.1: LINE-1 逆转录转座子如何将疫苗 mRNA 复制成 DNA 并插入宿主细胞基因组。这一过程始于将现有的 LINE-1 DNA 转录为 mRNA 副本。这个 mRNA 的翻译产生两种蛋白质，其中一种是双功能核酸内切酶/DNA 聚合酶，它既能切割 DNA，又能合成 DNA。该分子与 LINE-1 mRNA 结合，然后找到新的 DNA 目标位点。它切割第一根 DNA 链，通过逆转录，然后用 mRNA 的 DNA 拷贝来延伸其中一个游离末端。这一步骤完成后，目标 DNA 的第二条链被切开，沿着新合成的第一条 DNA 链合成新的 LINE-1 副本的第二条链。这一过程在早期可能被另一种 mRNA 分子（如疫苗 mRNA）篡夺，导致 LINE-1 mRNA 脱离其核酸内切酶/聚合酶。这种模板转换将生成插入替代 RNA 的 DNA 副本。

6.2.5. 新冠病毒序列在被感染细胞中的基因组插入

早在 2021 年，就有研究表明，无论是在细胞培养中，还是在病毒感染者体内，新冠病毒基因组 RNA 的部分 DNA 副本可以插入到被感染细胞的 DNA 中 [256]。尽管这与 mRNA 疫苗没有直接关系，但它确实表明，新冠病毒衍生的 RNA 序列也不能免于这一普遍机理。此外，这项研究还表明，插入是由 LINE-1 逆转录转座子介导的。

6.2.6. 刺突蛋白基因拷贝在暴露于疫苗的细胞中的检测

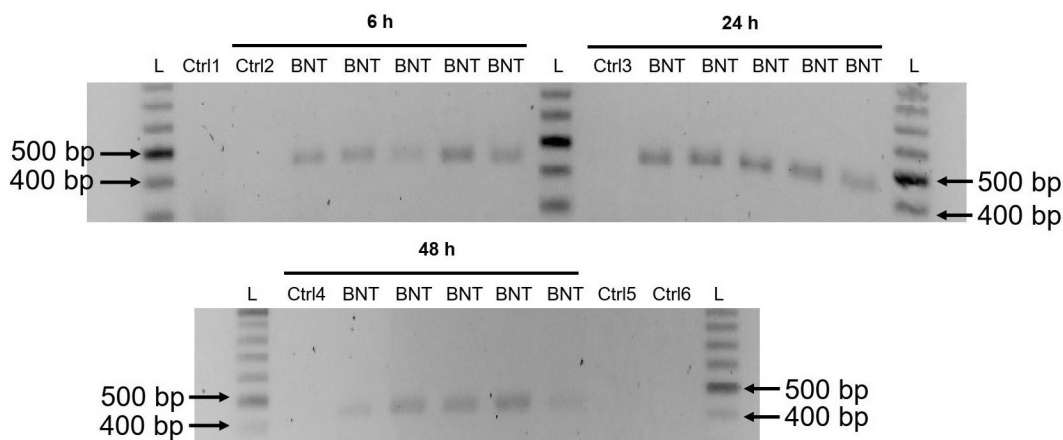


图 6.2：在人类肝细胞系的 DNA 中检测到辉瑞疫苗编码的刺突蛋白基因的拷贝（取自 [257] 中的图 5）。细胞暴露于疫苗的时间长度如图所示。然后分离出细胞 DNA，通过 PCR 扩增长度为 444 碱基对 (bp) 的片段来检测疫苗 mRNA 的 DNA 拷贝。所有标有 "BNT" 的样本都经过了疫苗处理。通过与 DNA 片段长度标准 ("L") 进行比较，可以明显看出每个样本的 PCR 产物都达到了预期长度。标有 "Ctrl n" 的样本为对照组：Ctrl 1-4 含有未经疫苗培养细胞的 DNA，Ctrl 5 含有疫苗处理过细胞的 RNA（而非 DNA），Ctrl 6 与 5 相同，但经过了核糖核酸酶 (RNase) 处理，在提纯 DNA 样品时也进行了这一步骤。不出所料，所有对照样本都没有产生 PCR 产物。

Aldén 等人 [257] 最近的一项研究具有更大、更直接的相关性，他们将一个人源肝细胞系暴露在辉瑞疫苗中。作者在这些细胞中检测到刺突蛋白基因的 DNA 副本（见图 6.2），并将其视为反转录的证据。这项初步研究报告的结果暗示但并没有严格证实 LINE-1 参与了这一明显的逆转录事件。无论如何，人类基因组中所有活跃的反转座子都属于所谓的非长末端重复序列类 (non-LTR) [258]，通过 non-LTR，RNA 反转录为 DNA 与其插入到 DNA 中就有了无法摆脱的联系，如图 6.1 中 LINE-1 所示。因此，我们虽然不能绝对肯定疫苗序列的 DNA 副本确实是由 LINE-1 生

成的，但这个问题并不重要--如果我们承认 DNA 副本是通过反转录生成的，那么我们也必须假定它们同时会插入到细胞基因组中。

6.2.7. 细胞内检测到编码刺突蛋白的 DNA 并不能辨别逆转录和直接转染这两个过程

然而，关于 Aldén 等人对研究结果的诠释，我们必须提请注意：他们没有考虑细胞中检测到的 DNA 副本是否已经包含在疫苗中，它们出现在细胞中仅仅反映了细胞对这些预先存在的 DNA 副本的吸收（“转染”）。如果 Aldén 研究中使用的疫苗批次确实含有此类 DNA 污染物，那么纳米脂质颗粒很可能通过与 RNA 相同的方式来帮助细胞吸收这些污染物。最近的研究结果表明，我们必须认真对待这种可能性（见第 6.3 节）。

6.2.8. 结论

虽然迄今为止关于新冠 mRNA 疫苗的研究结果并不能明确地证明疫苗 mRNA 的反转录及其在体内的基因组插入，但有足够的间接证据表明，这种风险不能被轻易排除。后者也适用于未来所有针对其他病原微生物的 mRNA 疫苗。

6.3. 辉瑞和莫德纳 mRNA 疫苗中污染质粒 DNA

虽然 mRNA 本身和阳离子脂质是任何 mRNA 疫苗的必要成分，但这种疫苗最好不含任何污染 DNA。然而，DNA 是大规模生产疫苗 mRNA 必需的。对于辉瑞和莫德纳新冠疫苗，刺突蛋白基因的 DNA 副本是 mRNA 酶合成反应的模板，mRNA 的合成是由大肠杆菌噬菌体 T7 的 RNA 聚合酶完成。这个 DNA 副本由质粒携带，质粒是一种环形 DNA 分子，能够在细菌细胞内存在和复制。从含有相关质粒的细菌液体培养物中可以很容易地获得大量质粒 DNA。

由于 DNA 与 RNA 的化学性质十分相似，能够包裹 mRNA 的脂质混合物同样也会能够包裹 DNA 分子。因此，为了防止模板 DNA 在生产时污染 mRNA 疫苗，必须在 mRNA 与脂质结合之前去除 DNA。原则上这是可行的，但辉瑞公司和莫德纳公司使用的纯化方法似乎相当不可靠。请注意，这两家公司并没有令人满意地证实所用纯化步骤的有效性，虽然欧洲药品管理局曾对此提出了批评[58,60]，却仍建议批准这两家生产商的疫苗，而且没有强迫它们纠正这种情况。此外，疫苗生产开始后，欧洲药品管理局和其他监管机构似乎也从未要求生产商提供或向其提交关于 mRNA 疫苗中残留 DNA 含量的质量控制数据，或至少此类数据并未出现在公共领域中。

鉴于上述情况，人们可能不会对 mRNA 疫苗中的 DNA 含量超过欧洲药品管理局规定的限值（即 DNA 不应超过疫苗所含核酸总量的 3030 分之 1）感到太惊讶。然而，某些批次疫苗中超

标 DNA 的数量之大仍然令人震惊。著名的分子生物学家、DNA 测序方法的先驱 Kevin McKernan 发现，有些批次疫苗中残留的质粒 DNA 高达 20-35%[\[225\]](#)，这意味着超出了欧洲药品管理局随意规定的上限的大约 1000 倍。

这种污染带来的生物和医学风险已在其他地方详细讨论过 [\[259\]](#)。这些风险与反转录和 mRNA 本身的插入所隐含风险基本相同；因此，下文将同时讨论这两种风险。我们再次强调，这种污染原则上是应该可以避免的，而且未来针对其他病毒或病原微生物的 mRNA 疫苗也确实有可能避免这种污染。然而，辉瑞公司和莫德纳公司的产品中都出现了这种污染，说明在大规模生产方面，目前还没有有效地解决这个问题。

6.4. 由非自身基因 DNA 副本造成的已知以及可能的风险

上文第 [6.2](#) 节和第 [6.3](#) 节意味着，接种了 mRNA 疫苗颗粒的细胞可能不仅要对付 mRNA，还要对付疫苗编码的，非自身基因的 DNA 副本，针对新冠 mRNA 疫苗，非自身基因指的是刺突蛋白基因。正如我们所看到的，这些 DNA 副本可能是通过细胞内的反转录产生的，也可能作为与加工相关的污染物已经包含在疫苗本身里。

6.4.1. 非自身基因的染色体整合

第 [6.2.3](#) 节讨论了 mRNA 复制到 DNA 并同时插入细胞染色体 DNA 的机制。质粒 DNA 也可以插入染色体 DNA [\[260\]](#)，这种效应已被广泛用于转基因细胞和生物的产生。不过，更常见的情况是，被体细胞吸收的质粒 DNA 会在该细胞内独立存在，细胞分裂时往往会丢失掉质粒 DNA。尽管如此，考虑到非常多的人已接种了明显被质粒 DNA 大量污染的 mRNA 疫苗，必须推测至少在某些情况下插入事件已经发生（另见下文第 [6.4.2.3](#) 节）。

6.4.2. DNA 插入的生物学后果

对于 LINE-1[\[243\]](#)，很可能其他逆转录转座子也是如此，DNA 的插入显然是随机发生的，但它们会优先发生在转录活跃的基因内或附近，因为非活跃基因的 DNA 会与组蛋白紧密结合成复合物，因此很难接触到。质粒 DNA 的插入也似乎发生在随机位置 [\[261,262\]](#)。这种随机插入事件可能会对宿主细胞的基因组产生不同的功能影响。

6.4.2.1. 基因失活

插入可能发生在基因内部并破坏基因，导致重要细胞基因产物（即蛋白质）的丢失，从而可能导致包括癌症在内的疾病的发生 [\[244,245\]](#)。插入还可能伴随着大块基因片段的删除 [\[263\]](#)。

6.4.2.2. 基因调控

转录和表观遗传调控机制可能会受到影响，从而使蛋白质表达水平上调或下调，造成不可预知的不良后果。间接调控效应甚至可能通过 DNA 甲基化改变而影响到位于其他染色体上的遥远基因 [264]。

6.4.2.3. 激活致癌基因

这是前述观点的一个特例，但其重要性值得单独强调。通过 DNA 整合和激活促癌基因（致癌基因）而导致恶性肿瘤的发生，已经在使用逆转录病毒载体对 SCID-X1（严重合并免疫缺陷）患儿进行基因治疗的临床试验中得到了证实 [265]。这些恶性肿瘤通常在治疗结束后数年才会显现 [266]。因此，为了进行有效的效益-风险分析，在临床前和临床试验中对染色体整合可能产生的遗传毒性效应进行长期监测是绝对不可或缺的。

逆转录病毒载体是专为高效整合到宿主细胞基因组而设计的，因为只有这种稳定的整合才能永久修复有关基因缺陷。而质粒载体的插入率通常要低几个数量级。无论如何，质粒 DNA 插入到染色体中已在体内实验得到证实 [262]。在这项研究中，对注射了质粒 DNA 的肌肉进行了电穿孔。与单独注射“裸”DNA 相比，电穿孔确实增加了细胞对注射 DNA 的吸收，但其效果可能远不如 mRNA 疫苗中的脂质纳米颗粒。因此，我们必须预期，在我们的体细胞内存在一定程度的污染质粒 DNA 的体内染色体整合。

6.4.3. 质粒 DNA 可使细胞培养物永生

从健康的人体或动物器官中分离出来的细胞在细胞培养过程中只能分裂有限的几代，然后死亡。与之对比，来自恶性肿瘤和白血病的细胞却可以无限繁殖。类似于健康体细胞转化为癌细胞的变化也可能发生在培养细胞中，因此成为永生细胞，通常还会失去其原生组织的一些特征。通过致癌病毒感染细胞非常容易地诱发这种转变。不过，也有报道称，在某些情况下，不含任何特定致癌活性的质粒也会诱发这种转化 [267,268]。这些病例必定是因为控制增殖的细胞基因被破坏或失调所致。在我们的体细胞内，疫苗衍生的 DNA 预计也会发生类似的，造成破坏的分子事件。总而言之，在足够大的疫苗接种人群中，因疫苗衍生 DNA 插入染色体而导致恶性肿瘤的风险必须被认真对待。

6.4.3.1. 插入基因的表达

刺突蛋白基因整合到宿主细胞中可能会导致其永久表达。其后果将在下文分别讨论。

6.4.3.2. 种系整合

我们在上文注意到，辉瑞公司自己的动物数据显示，疫苗在卵巢中的累积水平很高（见第 5.2.1 节）。此外，LINE-1 和其他逆转录转座子在人类卵母细胞内也很活跃，会在卵母细胞中引起基因组插入事件 [247]。结合这些研究结果，说明 mRNA 基因序列可能会整合到卵母细胞的 DNA 中，进而整合到人类种系中。疫苗中所含的污染 DNA 序列也有可能发生同样的情况。尽管在第 5.2.1 节讨论的动物研究中，疫苗在睾丸中的累积量明显低于在卵巢中的累积量，但也不能排除其插入男性生殖细胞的可能性。

如果这种情况真的发生--如果接种过疫苗的人的生殖细胞被转基因--那么，生出转基因孩子的风险就不仅限于这些人，他们现在或将来的配偶也必然会分担这种风险。实际上，整整一代未来的父母都将面临这种风险。

6.4.4. 外来抗原的持续表达

虽然疫苗 mRNA 本身就足以驱动编码抗原的表达，但这种表达应该是短暂的。体外实验数据表明，用甲基假尿嘧啶修饰虽然并不能显著地延长这种表达的持续时间，但在 mRNA 存在的情况下，它能大大增加编码抗原的产量 [56,57]。

与 mRNA 相比，DNA（包括外来重组 DNA）的寿命要长得多。研究发现，用于表达凝血因子 IX（一种血浆蛋白）的质粒，可在实验动物的肝细胞中以稳定水平存活长达 1 年半之久，即这些实验的整个持续时间 [269,270]。值得注意的是，这种表达不需要将这些质粒整合到细胞 DNA 中；只要细胞不分裂，质粒就会在细胞内持续存在，不过一旦细胞被诱导分裂，质粒就有可能迅速丢失 [271]。

是否有理由认为，目前使用的新冠 mRNA 疫苗发生了质粒驱动表达？我们在前面提到，用于生产这些疫苗的体外转录，是通过 T7 RNA 聚合酶进行的。当该聚合酶与同源的 T7 启动子结合时，转录就开始了。T7 启动子是一个 DNA 序列模体，可被聚合酶识别并激活。在人体细胞中，mRNA 的合成是由另一种酶（RNA 聚合酶 II）完成的。不过，已有实验证实，T7 启动子也能与这种细胞酶结合，并在哺乳动物细胞内引起转录 [272]。

另一个证据涉及疫苗接种后所观察到的刺突蛋白表达的持续时间。对接种者进行的多项研究清楚地表明，在注射后数周甚至数月内，可以在血液和各器官中检测到刺突蛋白本身和编码刺突蛋白的核酸（见第 5.2.3.1 节）。体外研究与体内研究之间的这种差异至今难以理解。质粒 DNA 的长期存留以及源于质粒的刺突蛋白的表达为这些发现提供了一个合理的解释。

对于源于质粒 DNA 的染色体插入来说，长期表达也是可能的。反转录和 mRNA 的染色体插入也可能引起持续表达。但要注意的是，mRNA 里并没有 T7 启动子的拷贝，也不没有任何可以驱动 DNA 拷贝转录的启动子。因此，在这种情况下，启动子必须由插入基因附近的染色体 DNA 提供。虽然这并非不可能，但在现实中发生的可能性似乎要比疫苗中污染 DNA 副本表达的可能性要小。

在[第 4 章](#)中，我们看到刺突蛋白的表达与破坏性的、针对相关细胞和组织的类自身免疫炎症相关。因此，由基因 DNA 拷贝驱动的刺突蛋白的长期表达将延长这种炎症的持续时间，并增加其累积破坏作用。

第七章 新冠 mRNA 疫苗不良事件流行病学研究

玛格特·德布瓦（文学学士）和 布莱恩·胡克（博士）²¹

7.1. 引言

2020 年 12 月，美国食品药品监督管理局（FDA）首次依据紧急使用授权批准使用新冠 mRNA 疫苗 [273]。从那时到 2022 年 12 月，美国共接种了超过 6.5 亿剂 mRNA 新冠疫苗，全球共接种了近 130 亿剂 [274]。自该疫苗接种计划推出以来，个人和医疗从业人员报告了数百万例接种新型辉瑞-生物科技公司和莫德纳 mRNA 新冠疫苗后的不良事件。尽管政府卫生机构一再声称这些疫苗对几乎所有儿童和成人都是安全的，但大量流行病学研究显示，注射这些疫苗后，在美国和世界各地，严重健康问题的发生率显著增加。这篇经同行评审的研究包括了对临床试验数据、被动监测数据、以及前瞻性和回顾性群组数据的分析，其中许多研究直接比较了接种疫苗和未接种疫苗的群体。研究人群包括来自城市、医疗保健系统、国家级和国际数据库里面的随机试验参与者、医院患者、政府医疗保健注册者和公众志愿者。

7.2. 一般不良事件、严重不良事件、死亡、住院、危及生命事件

7.2.1. 临床试验数据分析

多个研究小组分析了辉瑞 BNT162b2 和莫德纳 mRNA-1273 新冠 mRNA 疫苗随机的、有安慰剂对照的试验数据，发现接种疫苗组的不良反应发生率明显高于未接种疫苗组。

Cheng 等人查阅了多种文献资料，评估了不同新冠疫苗的三期临床试验数据 [275]。在对 8 项研究、7 种新冠疫苗和超过 15 万名受试者的分析中，他们发现，mRNA 疫苗发生不良事件的风险最高，第一剂和第二剂后发生不良事件的风险分别是未接种对照组的 1.83 倍（95% 置信区间 1.80-1.86）和 2.16 倍（95% 置信区间 2.11-2.20）。

研究人员 Kouhpayeh 和 Ansari 回顾了已发表的临床试验数据，包括五项 mRNA 疫苗研究，其中疫苗组和对照组各有近 60,000 名受试者 [276]。他们发现，接种 mRNA 疫苗发生全身不良反应的风险是未接种组的 1.53 倍（95% 置信区间 1.08-2.16）。最常见的全身反应类型是发烧、疲劳和头痛。

21 玛格特·德布瓦儿童健康保护组织的科学研究员。布莱恩·胡克是辛普森大学生物学教授，也是儿童健康保护组织的首席科学官。

Fraiman 等人对辉瑞 BNT162b2 和莫德纳 mRNA-1273 疫苗 III 期临床试验数据中的严重不良事件和严重的特别关注不良事件进行了评估[277]。他们使用了每项试验中列出的严重不良事件，并从被世界卫生组织认可的布莱顿合作组织（Brighton Collaboration）制定的不良事件优先列表中，导出特别关注不良事件。严重不良事件的定义是

死亡、事件发生时危及生命、住院治疗或现有住院治疗时间的延长、持续或严重残疾/丧失工作能力、先天性异常/出生缺陷、或根据医学判断有重要医学意义的事件。

合并在一起，两种 mRNA 疫苗与每 10,000 名接种者就会发生 12.5 个特别关注不良事件的过度风险相关（95% 置信区间 2.1-22.9）。接种了其中任何一种疫苗的试验参与者发生特别关注不良事件的风险要比对照组高 43%（风险比 1.43；95% 置信区间 1.07 至 1.92）。

在辉瑞的试验中，接种疫苗的参与者发生严重不良事件的风险比对照组高 36%（风险比 1.36，95% 置信区间 1.02-1.83；风险差异 18.0/10,000，95% 置信区间 1.2-34.9），这与 FDA 关于严重不良事件“在治疗组之间是均衡的”的结论相反 [277,278]。造成这种差异的可能原因包括 FDA 使用了不同的分析人群和较短的随访时间。此外，FDA 分析的是出现任何严重不良事件参与者的总人数，而 Fraiman 等人的分析则是严重不良事件的总数。在辉瑞和莫德纳两项试验中，Fraiman 等人发现最大的过度风险发生在布莱顿归类中的凝血障碍。

Fraiman 等人还完成了对这两种疫苗的风险-效益评估，他们发现与安慰剂组相比，辉瑞 BNT162b2 疫苗显示，每 10,000 名接种者中有 10.1 例严重的特别关注不良事件的过度风险，同时预防新冠病毒病的住院率为每 10,000 名接种者中有 2.3 例。与安慰剂组相比，莫德纳 mRNA-1273 疫苗显示，每 10,000 名接种者中有 15.1 例出现严重的特别关注不良事件的过度风险，而预防新冠病毒病的住院率为每 10,000 名接种者中有 6.4 例 [277]。

7.2.2. 上市后监督数据分析

通过分析在向公众推广疫苗几个月后收集的药品警戒数据，调查人员发现某些不良事件的发生率较高。

Wong 等人在 FDA 赞助的一项前瞻性研究中评估了 2020 年 12 月至 2022 年 1 月期间超过三千万名 65 岁及以上患者的美国医疗补助报销数据 [279]。研究人员对观察到的、至少接种过一剂新冠疫苗的患者出现 14 种不同结果的数量与根据大流行前人群的背景（类似未接种新冠疫苗的人群）得出的预期数量进行了比较。每周连续测试显示，辉瑞 BNT162b2 疫苗接种后有四种

结果达到了统计信号的阈值：肺栓塞（率比 1.54；接种后 1-28 天）、急性心肌梗塞（率比 1.42；1-28 天）、弥散性血管内凝血（率比 1.91；1-28 天）和免疫性血小板减少症（率比 1.44；1-42 天）。在对背景比率的每月变化进行调整后，只有肺栓塞的率比仍符合信号的统计阈值[279]。

2020 年 12 月至 2022 年 12 月期间，美国疫苗不良事件报告系统 (VAERS) 收到并处理了 250 多万份与新冠疫苗相关的报告，报告率约为每 10,000 剂 42 份 [280,281]。其中包括 40,883 例与 mRNA 新冠疫苗相关的死亡报告，相当于每 10 万剂疫苗中约有 6 例死亡。这是自 1990 年以来所有关于流感疫苗死亡报告总和的 45 倍多。

表 7.1: 2020 年 12 月至 2021 年 10 月期间，与所有流感疫苗相比，与四种主要基于基因的新冠疫苗有关的死亡、危及生命反应和入院的相对风险。数据来自 Montano [282] 中的表 1。阿斯利康疫苗尚未在美国使用，因此 VAERS 数据中缺少该疫苗。

数据库		EudraVigilance			VAERS		
		死亡	危及生命	住院	死亡	危及生命	住院
新冠疫苗	阿斯利康	68	135	89	—	—	—
	杨森	33	49	35	364	289	242
	莫德纳	97	108	96	403	201	195
	辉瑞	30	33	31	299	179	177
所有新冠疫苗		43	56	46	345	197	190
流感疫苗(参考)		1	1	1	1	1	1

在对 EudraVigilance（欧洲药物疑似不良反应信息系统）和 VAERS 于 2020 年至 2021 年 10 月新冠疫苗推出后的监督数据分析中，Montano 将新冠疫苗的不良事件报告率与流感疫苗的不良事件报告率进行了比较 [282]。他利用欧洲疾病与预防控制中心、欧洲统计局和美国疾病预防控制中心（CDC）提供的欧洲和美国疫苗覆盖率数据，估算了每种疫苗的接种总数。每单位新冠疫苗（包括阿斯利康、杨森、莫德纳和辉瑞）的死亡、住院和危及生命反应的报告远远超

过了流感疫苗。在 EudraVigilance 和 VAERS 中，死亡报告数量分别是流感疫苗的 42.53 倍（95% 置信区间 33.49-54.01）和 345.42 倍（95% 置信区间 224.61-531.20），住院报告数量是流感疫苗的 45.71 倍（95% 置信区间 41.26-50.65）和 189.65 倍（95% 置信区间 163.85-219.53），危及生命的反应报告数量分别为 56.13 倍（95% 置信区间 44.51-70.78）和 196.72 倍（95% 置信区间 147.04-263.19）。表 [7.1](#) 总结了这些结果。

尽管所有新冠疫苗的不良事件风险都大大超过了流感疫苗，但它们之间还是存在一些差异。在 EudraVigilance 中，莫德纳疫苗死亡报告的频率是杨森疫苗的 2.99 倍（95% 置信区间 2.69-3.32），住院报告的频率是杨森疫苗的 2.77 倍（95% 置信区间 2.65-2.89），危及生命反应报告的频率是杨森疫苗的 2.20 倍（95% 置信区间 2.02-2.39）。然而，这种明显的差异在 VAERS 中并不明显。与流感疫苗相比，新冠疫苗在过敏反应、心律失常、一般心血管事件、凝血、出血、胃肠道反应、眼部反应、性器官反应和血栓形成方面的相对风险最大。

7.2.3. 接种疫苗与未接种疫苗群组分析

其他研究者发现，疫苗上市后，临床上的不良事件有所增加。Barda 等人的回顾性群组研究包括了以色列一家大型医疗机构约 80 万名已接种和未接种疫苗的匹配患者。他们的研究结果表明，与未接种疫苗的患者相比，在 2020 年 12 月至 2021 年 5 月期间接种辉瑞 BNT162b2 疫苗的患者发生以下疾病的风险提高：心肌炎（风险比 3.24；95% 置信区间 1.55-12.44；风险差异 2.7 次/10 万人；95% 置信区间 1.0-4.6）、淋巴结病（风险比 2.43；95% 置信区间 2.05-2.78；风险差异为每 10 万人 78.4 例；95% 置信区间 64.1-89.3）、阑尾炎（风险比 1.40 95% 置信区间 1.02-2.01；风险差异为每 10 万人 5.0 例；95% 置信区间 3-9.9）和带状疱疹感染（风险比 1.43；95% 置信区间 1.20-1.73；风险差异为每 10 万人 15.8 例；95% 置信区间 8.2-24.2）[\[283\]](#)。

7.2.4. 小结

调查新冠 mRNA 疫苗接种后不良反应范围的研究人员发现，不良反应发生率普遍增加；严重不良反应包括凝血障碍、肺栓塞、急性心肌梗塞、弥散性血管内凝血和在 65 岁及以上人群中出现的免疫性血小板减少症；过敏反应、心律失常、一般心血管事件（疾病）、凝血功能障碍、出血、胃肠道反应、眼部反应、性器官反应、血栓形成、心肌炎、淋巴结病、阑尾炎、带状疱疹感染、住院治疗、危及生命的反应和死亡。

7.3. 心脏事件

通过对被动监测、主动监测和医疗保健系统群组数据的大量分析，发现炎症性心脏问题与接种 mRNA 新冠疫苗密切相关。

7.3.1. 监督数据分析

早期将心肌炎与 mRNA 新冠疫苗联系起来的文献是发表于 2021 年 6 月的、美国国防部的一项研究。该研究详细描述了 2021 年 1 月至 4 月期间发生在美国军队服役人员中的 23 个病例 [284]。截至 2021 年 2 月 19 日的那一周，VAERS 已收到足够多的严重不良事件报告，足以推断出年轻男性心肌炎与新冠疫苗之间的因果关系，可信度超过 95% [285]。尽管已有这些危害证据，5 月 10 日，FDA 还是扩大了辉瑞-生物技术公司疫苗的紧急授权批准，将 1,400 万 12 至 15 岁的美国人纳入其中 [286]。两天后，美国疾病预防与控制中心（CDC）批准并推荐该年龄组接种该疫苗 [287]。5 月 27 日，CDC 承认接种疫苗会引起心脏不良反应，在其网站上创建了“接种 mRNA 新冠疫苗后的心肌炎和心包炎”网页，并声明 [288]：

自 2021 年 4 月以来，向疫苗不良事件报告系统（VAERS）报告的心脏发炎病例有所增加。

2020 年 12 月至 2022 年 12 月期间新冠疫苗的 VAERS 报告中，有 4,000 多份（约 0.16%）是心肌炎报告，是流感疫苗每剂报告的 100 倍 [280,281]。

Oster 等人对 2020 年 12 月至 2021 年 8 月间接种 mRNA 疫苗后出现心肌炎的 VAERS 报告进行了描述性分析，发现有 1,626 份报告符合心肌炎病例的定义 [289]。在接种第二剂后，青少年男性的风险最高，其中 16 至 17 岁青少年男性的风险为 105.9 例每百万剂辉瑞 BNT162b2 疫苗（95% 置信区间 91.65-122.27），12 至 15 岁青少年男性为 70.7 例每百万剂辉瑞 BNT162b2 疫苗（95% 置信区间 61.88-81.11），以及 18 至 24 岁的年轻男性为 52.4 例每一百万剂辉瑞 BNT162b2 和 56.3 例每百万剂莫德纳 mRNA-1273 疫苗（95% 置信区间分别是 45.56-60.33 和 47.08-67.34）。图 7.1 描述了该研究的一些主要发现。

Li 等人使用相同的观察期（2020 年 12 月至 2021 年 8 月，对接种任何新冠疫苗后心肌炎和心包炎的 VAERS 数据进行了分析，发现每百万剂量接种的发病率较低，为 5.98 例（95% 置信区间 5.73-6.24） [290]。12 至 17 岁青少年的发病率最高，为每百万剂量 20.94 例（95% 置信区间 19.01-23.01）。接种第二剂 mRNA 疫苗后的报告比接种第一剂更多。总体而言，与 VAERS 中的所有其他疫苗相比，两种 mRNA 新冠疫苗导致心肌炎/心包炎的几率增加，莫德纳 mRNA-

1273 的报告几率比为 2.91（95% 置信区间 2.21-3.83），辉瑞 BNT162b2 的为 5.37（95% 置信区间 4.10-7.04）。

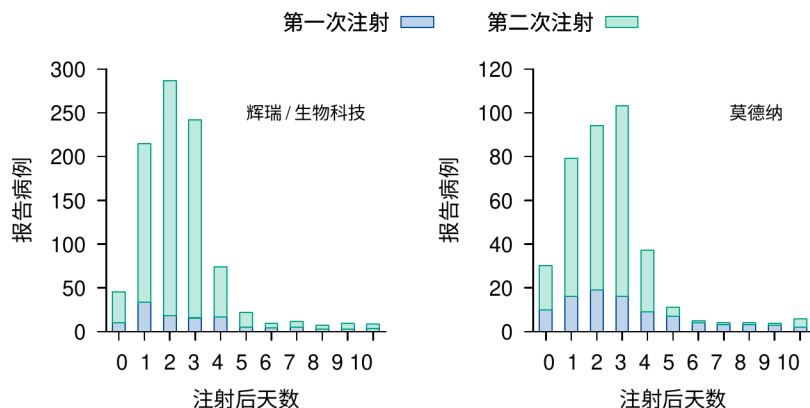


图 7.1: 2020 年 12 月至 2021 年 8 月期间 VAERS 收到的接种新冠 mRNA 疫苗后心肌炎病例，按接种后发病日期和生产商分列。[\[289\]](#) 图 2 的重绘。蓝色长方：第一次接种；绿色长方：第二次接种。

Straus 等人对 2020 年 12 月至 2022 年 2 月莫德纳全球安全性数据库进行的上市后监督分析表明，接种莫德纳疫苗后，心肌炎的发病率在 40 岁以下的男性中最高，尤其是 18-24 岁男性的发病率（每 10 万人年 53.76 例）是预期发病率（根据美国 Premier 医疗保健数据库，基于人口数据而估计）的 3.10 倍（95% 置信区间 2.68-3.58）[\[291\]](#)。

Witberg 等人对以色列大型医疗保健系统中 250 多万名接种过疫苗的患者进行了回顾性群组分析，发现在至少接种过一剂辉瑞 BNT162b2 mRNA 疫苗的患者中，心肌炎的估计发病率为每 10 万人 2.13 例（95% 置信区间 1.56-2.70）[\[292\]](#)。发病率最高的是 16 至 29 岁的男性患者（每 10 万人中有 10.69 例；95% 置信区间为 6.93-14.46），与 Oster 等人的研究结果相当。

Krug 等人对 VAERS 数据进行的风险利益分析发现，根据国际估算，对于曾感染新冠病毒且无合并症的男孩，即使只接种一剂辉瑞 BNT162b2 疫苗，在 2021 年德尔塔新冠病毒期间，发生心肌炎/心包炎的风险也会高于预防新冠病毒病住院的好处[\[293\]](#)。

Chua 等人的回顾性群组研究（覆盖区间：2021 年 6 月至 9 月）[\[294\]](#) 发现，，中国 12-17 岁男性青少年接种第二剂辉瑞复必泰后，急性心肌炎/心包炎的发病率为每 10 万名接种者中 37.32 例（95% 置信区间 26.98-51.25）。

Kim 等人对世界卫生组织的 VigiBase 数据库进行了监测分析[295]，比较了 2020 年 1 月至 2021 年 1 月期间报告的 mRNA 新冠疫苗与流感疫苗的心脏不良事件。与每剂接种流感疫苗相比，接种新冠 mRNA 疫苗的人发生高血压危象（12.72 倍；95% 置信区间 2.47-65.54）和室上性心动过速（7.94 倍；95% 置信区间 2.62-24.00）这两种心脏不良事件报告的几率明显更高。

Sun 等人对以色列国家紧急医疗服务数据集的分析发现，与 2019-2020 年相比，2021 年 1-5 月期间，在 16-39 岁人群中，心脏骤停和急性冠状动脉综合征的紧急医疗服务呼叫增加了 25% 以上 [296]。每周的急救呼叫次数与该年龄段人群接种第一剂和第二剂疫苗的比例显著相关，但与新冠感染率无关。

7.3.2. 接种疫苗与未接种疫苗群组分析

在对四个国家群组研究进行的整合分析中，Karlstad 等人对 2020 年 12 月至 2021 年 10 月期间接种疫苗后 28 天内的 12 岁及 12 岁以上的参与者进行了评估，发现接种第二剂 mRNA 疫苗后，16 至 24 岁男性患心肌炎的风险最高：与未接种者相比，辉瑞为 5.31 倍（95% 置信区间 3.68-7.68），摩德纳为 13.83 倍（95% 置信区间 8.08-23.68） [297]。

在 Mevorach 等人对以色列卫生部数据进行的回顾性群组研究中，接种第二剂辉瑞 BNT162b2 mRNA 疫苗后，30 天内心肌炎的发病率是未接种者的 2.35 倍（95% 置信区间 1.10-5.02） [298]。16-19 岁男性接种者的率比最高，是未接种者的 8.96 倍（95% CI 4.50-17.83），该群体的发病率为 1/6,637，是这些研究人员计算出的未接种疫苗的普通人群心肌炎发病率(1/10857)的 1.64 倍。在接种第二剂疫苗后的 30 天内，心肌炎的发病率是预计发病率(根据 2017-2019 年以色列国家医院出院数据库历史数据估算)的 5.34 倍（95% 置信区间 4.48-6.40）。同样，16 至 19 岁的男性接种者的风险最高，为 13.60 倍（95% 置信区间 9.30-19.20），观察到的病例为 32 例，而预期病例为 2.35 例。

Lai 等人对香港医疗保健数据库中的 20 多万名 12-18 岁青少年进行了回顾性群组研究，评估了接种辉瑞 BNT162b2 疫苗后 28 天内不良事件的发生率[299]。接种第一剂疫苗的青少年患心肌炎的风险是未接种疫苗青少年的 9.15 倍（95% 置信区间 1.14-73.16），接种第二剂疫苗的青少年患心肌炎的风险为 29.61 倍（95% 置信区间 4.04-217.07）。此外，接种第二剂疫苗的青少年出现睡眠障碍/失调的风险是未接种疫苗的青少年的 2.06 倍（95% 置信区间 1.01-4.24）。

Lai 等人对 2021 年 2 月至 8 月期间香港住院患者进行了病例对照研究，评估了 160 名患有心肌炎并且伴随肌钙蛋白水平升高的患者和 1,533 名对照组患者[300]。控制心血管疾病风险因素的多变量分析表明，接种辉瑞 BNT162b2 疫苗的患者患心肌炎的几率是未接种患者的 3.57 倍

(95% 置信区间 1.93-6.60)。其中男性接种者的几率是未接种者的 4.68 倍 (95% 置信区间 2.25-9.71)。接种第二剂 BNT162b2 后的风险高于第一剂。

7.3.3. 其他群组分析

Goddard 等人对 CDC 的疫苗安全数据链接数据库中的八个综合医疗保健服务系统进行了回顾性分析[301]。该研究由 CDC 免疫接种安全办公室主任 Tom Shimabukuro 博士、及其同事 Eric Weintraub 博士和 Matthew Oster 博士共同撰写。他们发现，在 2020 年 12 月至 2022 年 1 月期间，年龄在 18-39 岁的参与者在接种第一剂或第二剂辉瑞或莫德纳新冠疫苗后的 7 天内，患心肌炎或心包炎的风险明显高于 22-42 天前接种者。在接种第一剂辉瑞疫苗后，发病率为 3.02 倍 (95% 置信区间 1.03-8.33)，第二剂后为 14.30 倍 (95% 置信区间 6.45-34.85)；在接种第一剂莫德纳疫苗后，发病率为 3.46 倍 (95% 置信区间 1.12-11.07)，第二剂后为 18.75 倍 (95% 置信区间 6.73-64.94)。

Simone 等人的回顾群组研究纳入了 Kaiser Permanente Southern California 数据库中的患者，他们在 2020 年 12 月至 2022 年 2 月期间接种了一至三剂 mRNA 新冠疫苗，总人数超过 300 万 [302]。接种第二剂疫苗后 7 天内发生心肌炎的风险是接种日期两年前 365 天基线期的 10.23 倍 (95% 置信区间 6.09-16.4)。接种第三剂疫苗 (加强剂) 后 7 天内发生心肌炎的风险则是 6.08 倍 (95% 置信区间 2.34-13.3)。在本研究中，接种第一剂 mRNA 疫苗的风险没有统计学意义。

在 Massari 等人根据 2020 年 12 月至 2021 年 9 月期间意大利全国医院数据进行的自控病例系列研究中，与基线期 (不包括接种第一剂或第二剂疫苗后的 0 至 21 天间隔) 相比，接种莫德纳疫苗的 12-39 岁男性在接种第一剂疫苗后，7 天内确诊心肌炎或心包炎的风险为 12.28 倍 (95% 置信区间 4.09-36.83)，接种第二剂疫苗后确诊心肌炎或心包炎的风险为 11.91 倍 (95% 置信区间 3.88-36.53) [303]。

Patone 等人的自控病例系列研究则考虑了 2020 年 12 月至 2021 年 12 月期间英格兰 13 岁或以上人群的心肌炎诊断[304]。与接种前 29 天和接种后 29 天窗口期外的基线期相比，在接种第一剂 (2.35 倍；95% 置信区间 1.09-5.08)、第二剂 (14.98 倍；95% 置信区间 8.61-26.07) 和第三剂 (3.57 倍；95% 置信区间 1.48-8.64) 莫德纳疫苗后 28 天内，男性患心肌炎的风险升高。40 岁以下男性的发病率最高，在接种第二剂疫苗 28 天内发病的风险为 16.83 倍 (95% 置信区间 9.11-31.11)。在所有接种过任何剂量辉瑞、第二和第三剂量莫德纳的参与者、接种过

第一或第三剂量辉瑞和第二剂量莫德纳的女性、以及接种过任何剂量辉瑞的男性中，心肌炎的发病率也明显增加。

7.3.4. 小结

心肌炎是一种严重的疾病，表明心肌（心肌壁）受损。高危人群包括年轻男性，但女性也可能感染心肌炎。在所有猝死的年轻人中，近 20% 的人死于心肌炎。一年后的存活率为 80%，五年后为 50%[\[305\]](#)。

上述分析证实，mRNA 疫苗接种者心肌炎的发病率很高，其中青少年和年轻男性发病率最高。与 VAERS 中的所有其他疫苗相比，mRNA 新冠疫苗与心肌炎/心包炎几率增加有关。心肌炎的发病率从每百万剂疫苗中不足 10 例到超过 100 例不等。与未接种疫苗者或基线比率相比，接种疫苗者心肌炎的发病率大约为两倍到近 30 倍，取决于年龄、性别和疫苗类型。接种第二剂后的发病率通常高于第一剂。相比之下，一项针对以色列近 20 万成年人的大型回顾性群组研究表明，在 2020 年 3 月至 2021 年 1 月期间，新冠感染（定义为 PCR 检测阳性）与心肌炎（调整后风险比 1.08；95% 置信区间 0.45-2.56）或心包炎（调整后风险比 0.53；95% 置信区间 0.25-1.13）均无关联[\[306\]](#)。除心肌炎外，与流感疫苗接种者相比，mRNA 疫苗接种者发生高血压危象和室上性心动过速等心脏不良事件的几率也有所增加。

7.4. 血栓事件

观察性研究和自我对照研究已经对 mRNA 新冠疫苗接种后身体和大脑中的血管凝血障碍进行了量化和评估。虽然脑血管事件在新冠疫苗 VAERS 报告中所占比例不到 0.1%，但每剂新冠疫苗的脑血管事件报告数是流感疫苗的 60 倍以上 [\[280,281\]](#)。

Tu 等人对新加坡所有公立急症医院进行了一项观察性群组研究，发现在 2020 年 1 月至 2021 年 8 月期间，接种 mRNA 新冠疫苗（辉瑞-生物技术公司 BNT162b2 或莫德纳 mRNA-1273）后 6 周内，有 9 名患者因脑静脉血栓而住院 [\[307\]](#)。粗略发病率为每 10 万人年 2.59 例（95% 置信区间 1.19-4.92）。

Hippisley-Cox 等人的自控病例系列研究分析了 2021 月至 2021 年 4 月期间在英国登记接种新冠疫苗约 3 千万人的入院和死亡情况[\[308\]](#)。研究人员将接种后 0-28 天的参与者与基线期（不包括接种前 28 天和接种后 28 天）进行了比较。接种一剂辉瑞疫苗者的动脉血栓栓塞风险是基线期的 1.06 倍（95% 置信区间 1.01 至 1.10，15-21 天）、脑静脉窦血栓风险为 3.58 倍（95% 置

信区 1.39 至 9.27, 15-21 天) 和缺血性中风风险为 1.12 倍 (95% 置信区 1.04 至 1.20, 15-21 天)。

在 Berild 等人的回顾性自控群组研究中, 研究人员根据 2020 年 1 月至 2021 年 5 月期间挪威、芬兰和丹麦的医院登记资料, 比较了接种新冠疫苗后 28 天内与接种前基线期间血小板减少和血栓栓塞事件的发生率[309]。他们发现, 接种莫德纳疫苗后, 冠状动脉疾病的发病率是基线期的 1.13 倍 (95% 置信区间 1.02-1.25), 接种辉瑞和莫德纳疫苗后, 凝血障碍的发病率分别是基线期的 1.12 倍 (95% 置信区间 1.07-1.19) 和 1.26 倍 (95% 置信区间 1.07-1.47) [309]。他们还观察到, 接种辉瑞 (1.09 倍; 95% 置信区间 1.05-1.13) 和莫德纳 (1.21 倍; 95% 置信区间 1.09-1.35) 疫苗后, 脑血管疾病的发病率也有所增加[309]。

7.4.1. 小结

除了 Wong 等人的监测研究发现辉瑞 BNT162b2 疫苗接种与 65 岁及以上患者的肺栓塞、弥散性血管内凝血和免疫性血小板减少等血栓性疾病有关外, mRNA 新冠疫苗还与脑静脉血栓、动脉血栓栓塞、缺血性中风、冠状动脉疾病、凝血功能障碍和脑血管疾病有关。

7.5. 神经系统事件

Dutta 等人对世卫组织 VigiBase 监测数据进行的不相称性分析发现, 与接种新冠疫苗相关的神经系统不良事件包括老年痴呆、无嗅、烧灼感、眩晕、面瘫、头痛、麻醉不足、嗜睡、偏头痛、神经痛、麻痹、副嗅、睡眠质量差、癫痫发作、短暂性脑缺血发作和震颤[310]。

Hosseini 等人对神经系统不良反应的系统回顾发现, 有证据表明 mRNA 疫苗与头痛、脱髓鞘疾病 (包括横贯性脊髓炎、多发性硬化症和视神经脊髓炎)、小纤维神经病、帕森纳-特纳综合征、格林巴利综合征、贝尔氏麻痹、外展神经麻痹、急性播散性脑脊髓炎、脑病、嗅觉功能障碍和幻视、耳鸣和耳蜗病、抽搐、癫痫、谵妄、以及脑血管疾病包括脑静脉窦血栓形成、脑出血、缺血性中风和短暂性脑缺血发作有关[311]。

7.5.1. 出血性中风

Patone 等人的自控病例系列研究使用了英国国家免疫管理服务数据库的数据, 调查了首次接种辉瑞 BNT162b2 疫苗后 28 天内因神经系统并发症入院的情况, 包括 2020 年 12 月至 2021 年 5 月期间的 1200 多万名接种者[312]。与接种后 28 天窗口期 (接种前和第 28 天后) 外的基线率相比, 接种过疫苗的患者出血性中风的风险是基线期的 1.38 倍 (95% 置信区间 1.12-1.71, 15-21 天)。

7.5.2. 贝尔麻痹

Sato 等人对 2010 年 1 月至 2021 年 4 月期间的 VAERS 进行了不相称性分析，结果显示，接种辉瑞和莫德纳疫苗后，贝尔麻痹发病率分别是其他疫苗的 1.84 倍（95% 置信区间 1.65-2.06）和 1.54 倍（95% 置信区间 1.39-1.70）[313]。

Shibli 等人的回顾性群组研究在以色列最大的医疗保健提供商的数据库中检索了辉瑞 BNT162b2 mRNA 新冠疫苗接种的数据，时间跨度为 2020 年 12 月至 2021 年 4 月，包括 250 多万名疫苗接种者[314]。在接种第一剂疫苗后 21 天内或接种第二剂疫苗后 30 天内，患者如果被确诊并分配了相应的国际疾病分类代码，而且在诊断后两周内开具了泼尼松处方[315]，就被算作贝尔麻痹病例。将这些数字与预期的病例数（根据 2019 年发病率）进行了比较。第一剂疫苗接种后，贝尔麻痹的风险是预期的 1.36 倍（95% 置信区间 1.14-1.61）。年龄较大的女性风险更高，45-64 岁的女性接种者风险是预期的 1.71 倍（95% 置信区间 1.10-2.54），每 10 万名接种者中有 2.58 例；65 岁以上的女性接种者风险是预期的 2.51 倍（95% 置信区间 1.65-3.68），每 10 万名接种者中有 4.46 例。

Wan 等人的自控病例分析和病例对照分析使用了基于人口的香港电子健康记录数据，来评估 2021 年 3 月至 7 月期间辉瑞 BNT162b2 疫苗接种后 28 天内住院患者的贝尔麻痹诊断情况[316]。接种疫苗与贝尔麻痹诊断几率的增加（匹配对照组的 1.543 倍，95% 置信区间，1.123-2.121）相关，每 10 万接种两剂疫苗的人中有多达 1.112 例的额外事件。他们发现在第二次接种后的 14 天内，贝尔麻痹的几率是对照组的 2.325 倍（95% 置信区间，1.414-3.821）。他们的自控病例系列分析比较了接种疫苗后 28 天内和之外的基线期（接种疫苗前和接种疫苗后第 28 天）的贝尔麻痹发病率，结果显示接种第二剂疫苗后 14 天内贝尔麻痹的风险是基线期的 2.44 倍（95% 置信区间 1.32-4.50）。

Lai 等人的综述和整合分析纳入了五项对贝尔麻痹的量化研究，这些研究共同表明，接种辉瑞 BNT162b2 或莫德纳 mRNA-1273 的个体发生贝尔麻痹的几率是未接种疫苗的群体的 1.36 倍（95% 置信区间 1.03-1.79）[317]。

7.5.3. 感音神经性听力损失

Yanir 等人对以色列一家大型医疗机构进行的基于人群的回顾性群组研究发现，与 2018 年和 2019 年的人群相比，在 2020 年 12 月至 2021 年 5 月期间，接种第一剂辉瑞疫苗后突发感音神经性听力损失的风险增加至 1.35 倍（95% 置信区间 1.09-1.65），接种第二剂疫苗后为 1.23 倍（95% 置信区间 0.98-1.53）[318]。如果患者在接种第一剂或第二剂疫苗后 21 天内被确诊并分

配了相应的国际疾病分类代码，而且在确诊后 30 天内开具了泼尼松处方[43]，则被算作感音神经性听力损失病例。在接种第一剂疫苗后，16 至 44 岁女性（1.92 倍；95% 置信区间 0.98-3.43）和 65 岁以上女性（1.68 倍；95% 置信区间 1.15-2.37）风险增加最大，在接种第二剂疫苗后，16 至 44 岁男性风险增加最大（2.45 倍；95% 置信区间 1.36-4.07）。突发性感音神经性听力损失患者可能会出现永久性听力损失和耳鸣。

7.5.4 小结

监测数据表明，mRNA 新冠疫苗可导致一系列严重的、免疫介导的神经系统疾病。短期分析已经确定出血性中风（风险增加至 1.38 倍）、贝尔氏麻痹（风险增加至 1.36-2.51 倍）和感音神经性听力损失（风险增加至 1.35 倍）与接种疫苗有关。

7.6. 免疫事件

回顾性群组分析显示，mRNA 疫苗可能会激活带状疱疹病毒感染，导致带状疱疹。

Hertel 等人对全球 TriNetX 数据库中超过 100 万对匹配的对照病例（时间跨度为 2019 年 11 月至 2021 年 11 月）进行了分析，接种后 60 天内，接种至少一种 mRNA 脂质纳米颗粒或基于腺病毒载体的新冠疫苗的人确诊带状疱疹的频率是未接种任何新冠疫苗的人 1.802 倍（95% 置信区间 1.680-1.932）[319]。辉瑞和莫德纳 mRNA 疫苗接种者占研究中所有新冠疫苗接种者的 98.5%。

Wan 等人利用香港卫生署 2021 年 2 月至 7 月期间的记录，进行了一项自控病例系列和病例对照研究，研究对象包括 100 多万名辉瑞 BNT162b2 疫苗接种者[320]。与基线期（任何不在接种特定时间范围内的期间），接种辉瑞疫苗的患者在接种第一剂疫苗后 0-13 天和 14-27 天内被医院诊断为带状疱疹的可能性分别是 5.23 倍（95% 置信区间 1.61-17.03）和 5.82 倍（95% 置信区间 1.62-20.91），而接种第二剂疫苗后 0-13 天内被医院诊断为带状疱疹的可能性是 5.14 倍（95% 置信区间 1.29-20.47）。

7.6.1. 小结

新冠疫苗接种者被确诊带状疱疹的频率是未接种组或基线期的 1.80-5.82 倍。

7.7. 生殖事件

7.7.1. 临床试验妊娠数据的缺乏

mRNA 新冠疫苗紧急使用授权的所依据的三期临床试验并未包含孕妇和哺乳期妇女的数据 [321,322]。2021 年 2 月，辉瑞生物技术公司开始了一项二/三期临床试验，用来评估其 BNT162b2 疫苗对孕妇的安全性和有效性，该试验最终仅招募了 349 名参与者 [323]。迄今为止，该试验的数据尚未公布。辉瑞公司的代表解释说，在美国和其他国家的政府于 2021 年中后期正式向孕妇推荐新冠疫苗后，这项试验的报名人数有所下降 [324]。该代表在一封电子邮件中写道[324]:

随着入组人数的减少，该研究的样本量不足以评估主要的免疫原性目标，而且由于全球推荐，继续进行这项安慰剂对照研究已不再合理。该建议已分享给 FDA 和 EMA（欧洲药品管理局）并获得其同意。

FDA 批准的辉瑞复必泰疫苗的包装说明书中写道 [325]:

现有关于孕妇接种复必泰的数据不足以说明妊娠期接种疫苗的相关风险。

FDA 批准的莫德纳 Spikevax 疫苗的包装说明书中也有类似的披露 [326]:

现有有关孕妇接种 SPIKEVAX 的数据不足以说明妊娠期接种疫苗的相关风险。

尽管如此，美国疾病预防与控制中心仍建议接种新冠疫苗 [327]。

适用于怀孕、哺乳、尝试怀孕或将来可能怀孕的人群。

然而，上市后的研究表明，它对妊娠、胎儿结局以及女性和男性的生育能力都有重大的不利影响。

7.7.2. 被动监测分析

在 2020 年 12 月至 2022 年 12 月期间提交的所有有关新冠疫苗的 VAERS 报告中，有 13,000 多份 (0.50%) 是月经不调的报告 [280,281]。这相当于每剂新冠疫苗关于月经不调报告的次数是流感疫苗的 1,000 倍。在英国提交的 224,960 份与莫德纳和辉瑞生物技术公司新冠疫苗相关的黄卡报告中，23% (51,695 份) 描述了月经异常 [281,328]。

Thorp 等人对 1998 年 1 月至 2022 年 6 月的 VAERS 数据进行了分析[329]，结果显示，与流感疫苗相比，新冠疫苗导致的妊娠和月经不良事件显著增加，包括月经异常、流产、胎儿染色体异常、胎儿畸形、胎儿囊性瘤、胎儿心脏疾病、胎儿心脏骤停、胎儿心律失常、胎儿血管灌注不良、胎儿发育异常、胎儿监护异常、胎盘血栓、胎儿死亡/死胎、羊水过少、子痫前期、早产、早产胎膜早破和早产儿死亡。在如下三种标准化方法中：按单位时间、按接种剂量和按接种者，这些事件所有的报告比都超过了 2.0，即 CDC 规定的值得关注信号的阈值。

对截至 2023 年 4 月 7 日的 VAERS 数据进行的一项未发表的分析表明，自 2020 年 12 月引入首批新冠疫苗以来，在 VAERS 32 年的历史中，人们报告的新冠疫苗自然流产次数是其他所有疫苗的 3.28 倍（3576 次报告对 1089 次报告），生育问题次数是 13.38 倍（19040 次报告对 1423 次报告[330]）。

Mascolo 等人进行的 EudraVigilance 数据分析回顾了 2021 年期间孕妇提交的 3000 多份与新冠注射相关的病例安全报告[281,331]。与接种非 mRNA 新冠疫苗的孕妇报告相比，接种 mRNA 疫苗的孕妇报告中的胎儿死亡率几乎是后者的 12 倍（0.81% 对 0.07%）；更高的死胎虑（0.22% 对 0.17%）；孕期出血率几乎是后者的 9 倍（0.62% vs. 0.07%）；胎儿疾病率（2.5% vs. 0.71%）和先天性畸形率（0.11% vs. 0.03%）是前者的三倍多；早产儿率几乎是后者的四倍（0.64% vs. 0.17%）；新生儿死亡率是后者的两倍（0.06% vs. 0.03%）。

7.7.3. 月经调查分析

Lee 等人对 2021 年 4 月至 6 月期间接种新冠疫苗的 39,000 多名女性进行了调查，发现在有规律的月经周期的女性中，42% 出血量比平时多[332]。在通常没有月经周期的受访者中，71% 服用长效可逆避孕药的女性和 66% 绝经后女性报告出现了突破性出血。

Parotto 等人报告称，自我报告的蜕膜铸型脱落（整个子宫内膜异常脱落）显著增加，达到 292 例，占 2021 年 5 月至 12 月期间接受调查的 6,000 多名妇女的 4.83%，而在大流行前，过去一百年中，报告的病例为 40 例[333]。

7.7.4. 接种疫苗与未接种疫苗群组分析

DeSilva 等人在《新英格兰医学杂志》[334] 致编辑的一封信中介绍了他们由 CDC 资助的回顾性匹配群组研究。他们纳入了 2020 年 12 月至 2021 年 7 月期间在八个疫苗安全数据链接站点接种疫苗的 16 至 49 岁孕妇。在这些妇女中，有 32,794 人（72.5%）接种过两剂 mRNA 疫苗。与匹配的未接种孕妇相比，接种任何新冠疫苗的孕妇出现发热的几率是后者的 2.85 倍（95% 置信

区间 1.76-4.61），出现不适或疲劳的几率是后者的 2.24 倍（95% 置信区间 1.71-2.93），承受局部反应的几率是后者的 1.89 倍（95% 置信区间 1.33-2.68），出现淋巴腺病（淋巴结肿大）的几率是后者的 2.16 倍（95% 置信区间 1.42-3.28）。研究作者发现，在严重急性不良反应方面没有差异，观察期在接种后 42 天结束，因此无法评估对母亲或婴儿的长期影响。

Sadarangani 等人基于调查的观察性群组研究纳入了加拿大 7 个省 90,000 多名 15-49 岁的孕妇和非孕妇，其中 3,000 多名孕妇接种了两剂 mRNA 疫苗[335]。接种过莫德纳 mRNA-1273 疫苗的孕妇在接种第二剂后 7 天内发生重大健康事件的几率是未接种疫苗孕妇对照组的 4.4 倍（95% 置信区间 2.4-8.3），但在接种第一剂莫德纳或任何剂量的辉瑞 BNT162b2 疫苗后，发生重大健康事件的几率没有增加。孕妇接种第二剂 mRNA-1273 后，最常见的重大健康事件是感觉不适、乏力、肌痛、头痛或偏头痛以及呼吸道感染。在对年龄组、以往新冠病毒感染情况和孕期进行调整的多变量分析中，研究发现，在接种第二剂任何 mRNA 疫苗后 7 天内发生重大健康事件的几率是对照组的 2.4 倍（95% 置信区间 1.3-4.5）。

Dick 等人对以色列一家大型三级医疗中心于 2020 年 12 月至 2021 年 7 月间分娩的 5618 名妇女进行了一项回顾性群组研究，结果显示，在妊娠中期接种辉瑞 BNT162b2 或莫德纳 mRNA-1273 疫苗的妇女出现早产的几率是未接种者的 1.3 倍（8.1%对 6.2%； $P < 0.001$ ）。在调整了潜在的混淆变量后，这种关联依然存在，几率是未接种者的 1.49 倍（95% 置信区间 1.11-2.01）[336]。

在 Dick 等人随后进行的研究[337]中，在 2021 年 7 月至 10 月期间接种了辉瑞 BNT162b2 或莫德纳 mRNA-1273 新冠疫苗并进行了强化接种（即三次疫苗接种）的孕妇发生产后出血的几率是未接种孕妇的 2.96 倍（9.5% 对 3.21%； $p < 0.001$ ）。此外，接种三次疫苗孕妇被医生诊断为妊娠糖尿病的次数是未接种疫苗孕妇的 1.47 倍（12.2% 对 8.3%； $p = 0.02$ ）。

7.7.5. 男性生育力分析

在 Gat 等人对 37 名捐精者进行了一项小型研究，发现在接种辉瑞 BNT162b2 疫苗 75 天到 125 天期间，精子浓度下降了 15.4%（95% 置信区间 -25.5% 到 -3.9%， $p = 0.01$ ），有活力精子总数下降了 22.1%（95% 置信区间 -35% 到 -6.6%， $p = 0.007$ ）[338]。145 天后测量的精子浓度和活动精子总数仍然减少，与基线值相比，分别减少了 15.9%（95% 置信区间 -30.3% 至 1.7%）和 19.4%（95% 置信区间 -35.4% 至 0.6%）。然而，由于测量结果差异较大且样本量较小，这些结果并不具有统计学意义。这些结果并不支持作者关于精液参数恢复明显的说法。

7.7.6. 小结

在这些未经测试的产品推出后，收集到的监测、调查和回顾性群组分析显示出令人担忧的生育方面的趋势，包括月经不调、不良妊娠结局、胎儿畸形和男性生育能力受损等。这些报告仅仅触及了对短期和长期生殖影响的表面，而这些影响尚未在同行评审的文献中得到测量和记录。

7.8. 结论

虽然不存在经济利益冲突、并能直接对比接种和未接种疫苗群体健康结果的大规模流行病学研究很少，但现有证据已开始拼凑出一幅令人担忧的图景：接种 mRNA 新冠疫苗后会出现疾病、残疾和死亡。然而这些基本上只是注射后几天到六周内观察到的短期影响。这些有毒生物制剂的损害可能需要数月、数年甚至数十年才能显现为慢性心脏、血栓、神经、免疫、生殖和其他器官功能障碍。尽管已有数十篇同行评审论文证明 mRNA 新冠疫苗具有重大危害，但美国疾病预防控制中心仍坚持认为这些注射是安全的 [339]。截至 2022 年 12 月，美国疾病预防控制中心建议“6 个月及以上的人群接种新冠疫苗，符合条件的 5 岁及以上人群接种加强剂”（同上）。无论政府卫生机构是否承认，流行病学研究都将继续帮助阐明注射这些 mRNA 对男性、女性和儿童健康的危害。

第八章 社交圈中新冠病毒病和疫苗接种经历影响新冠疫苗接种决定

马克·斯基德莫尔博士²²

8.1. 摘要

政策制定者曾表示，新冠疫苗接种计划需要得到大部分人的接受，才能让生活恢复正常。然而根据美国疾病控制与预防中心的数据，截至 2022 年 11 月，约有 31% 的美国人尚未完成初次疫苗系列接种，自那时起，加强接种率一直在下降。本项工作的主要目的是确定美国公民决定接种新冠疫苗的相关因素。我们还估算了接种新冠疫苗导致死亡事件的比例，并将其与疫苗不良事件报告系统中潜在死亡事件进行了比较，还对新冠健康体验进行了在线调查，以收集有关支持和反对接种新冠疫苗原因的信息，包括调查对象及其社交圈中有关新冠病毒病和接种新冠疫苗的感受。2021 年 12 月 18 日至 23 日期间，2,840 名参与者完成了调查。我们进行了 Logit 回归分析，以确定影响接种可能性的因素。那些知道有人因新冠病毒而出现健康问题的人，更有可能接种疫苗（优势比：1.309，95% 置信区间：1.094-1.566），而那些知道有人在接种疫苗后出现健康问题的人，接种疫苗的可能性较低（优势比：0.567，95% 置信区间：0.461-0.698）。34% 的受访者（2,840 位受访者中的 959 位）表示，他们至少认识一位因新冠病毒病而出现严重健康问题的人。同样，22% 的受访者（2,840 位受访者中的 612 位）表示他们知道至少有一人在接种新冠疫苗后出现了健康问题。根据这些调查数据，因接种新冠疫苗而死亡的总人数可能高达 289,789 人（95% 置信区间：229,319 - 344,319）。本次调查得出的因疫苗接种而导致的死亡人数与现有的政府数据存在巨大差异，这一点应进一步调查。

8.2. 导言

世界各地的政策制定者已经向他们的国民明确表示，严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(新冠病毒) 疫苗接种计划需要得到大部分人口的接受，才能让生活恢复正常。然而，根据美国疾病控制与预防中心 (CDC)²³ 的数据，截至 2022 年 11 月，约有 31% 的美国人口尚未完成初次疫苗接种系列，还有一部分美国人口对疫苗接种有抵触情绪。在新冠背景下，最近的研究对迟疑接

22 本章是发表于《*Science, Public Health Policy, and the Law*》[340] 的文章的重印，该文是被《*BMC Infectious Diseases*》[130] 撤稿的文章修订版。作者不同意其撤稿决定。

23 缩写：CDC：美国疾病预防与控制中心；FDA：美国食品药品监督管理局；新冠病毒：严重急性呼吸综合征冠状病毒 2；US：美国；VAERS：美国疫苗不良事件报告系统。

种疫苗的问题进行了调查，强调对疫苗安全性的担忧是疫苗接种犹豫的主要因素[341-344]。还对年龄、教育、政治倾向和错误信息等多种因素进行了研究。老年人因新冠病毒而患重病和死亡的风险更大，因此可能更倾向于接受新冠接种等治疗方法。鉴于对非洲裔美国人进行医学实验的历史[345]，非洲裔美国受访者不太可能接种疫苗。有关新冠的信息来源也可能影响接种疫苗的决定。

一个很大程度上尚未探讨的因素是新冠病毒病或新冠疫苗在家人和朋友中引起的严重健康问题对接种决定的影响程度。新冠病毒导致的严重疾病会增加接种疫苗的可能性；通过接种疫苗来避免新冠病毒，可感知的益处会更多。另一方面，如果在自己的社交网络中观察到接种新冠疫苗后出现重大健康问题，则会增加接种疫苗的感知风险。以前的研究并没有评估过疾病和疫苗伤害经历对疫苗接种状况的影响程度。这项关于新冠健康经历在线调查的主要目的是调查亲朋好友中新冠病毒病和新冠疫苗不良事件，无论是感知的、还是真实的，对接种决定的影响程度。这项工作的第二个目的是从调查中估算出美国因接种新冠疫苗而死亡的总人数。

8.3. 方法

8.3.1. 新冠健康体验全国调查的设计

密歇根州立大学人类研究保护计划机构审查委员会批准了新冠健康体验全国调查的调查工具和招募协议（文件编号：STUDY00006960，豁免决定日期：2011年1月1日）：文件编号：STUDY00006960，豁免决定日期：2021年11月17日）：2021年11月17日）。所有方法均按照相关指南和规定执行。样本由全球最大的第一方数据平台 Dynata 获得，在美国人口中具有代表性[346]。在 Dynata 进行的抽样采用选择加入抽样，受访者提供了高质量的数据，他们是多元化的，并具有诚实和准确的社区规范[347]。调查向 Dynata 名单开放，直到从年龄、性别和收入等分层变量的每个类别中获得所需的回复数量，即达到了平衡响应集的要求。在选择性抽样中，没有调查研究中经典定义的回复率。

8.3.2. 问卷编制和预测试

调查问卷于2021年11月发展完成。一个包括一名医生和一名调查研究专家的团队帮助验证了调查问卷。调查设计以 Shupp 等人的研究为基础[346]。其中的相关问题是询问受访者社交圈人群的健康状况。Shupp 等人[346]的调查中有类似的问题，但针对的是处方药的滥用。2021年12月6-9日，对1,110名受访者进行了预试。根据预试的反馈意见，确定了最终的调查问卷。

问卷由五组问题组成：1) 关于受访者患新冠病毒病经历的问题；2) 关于受访者接种新冠疫苗经历的问题；3) 关于受访者社交圈中患新冠病毒病经历的问题；4) 关于受访者社交圈中接种新冠疫苗经历的问题；5) 用于获取标准社会经济信息、政治派别、社交网络大致规模以及对新冠政策（如封锁和强制疫苗）看法的问题。调查问卷见补充材料 1。

8.3.3 调查数据的统计分析

均值和标准差用来表达连续变量，绝对数值（括号内为百分比）用来描述分类变量。在对年龄和性别进行调整后，将调查参与者的社会经济特征与美国人口普查和美国住房调查[348-350]的结果进行了比较。

Logit 回归用于确定与至少接种一针疫苗几率相关的因素。两个主要的自变量是 1) 认识曾患新冠病毒病的人；2) 认识曾因接种新冠疫苗而受到伤害的人。对以下干扰因素进行了调整：年龄、性别、政治派别（民主党、共和党、独立党）、城市化程度（由受访者自我评估是否居住在城市、郊区或农村地区）、种族（白种人、非裔美国人、西班牙裔美国人、亚裔、美国原住民/太平洋岛民、其他）、美国人口普查[351]所定义的受教育程度、有关新冠的信息来源（主流新闻、独立新闻/其他、同行评审科学文献、政府官方来源）、社交圈中新冠病毒病问题以及社交圈中新冠接种问题。调查中定义的社交圈包括“家庭、朋友、教会、工作同事和社交网络”。如果受访者的社交圈中有人有健康问题的，受访者被要求描述他们最熟悉的人。

8.3.4. 严重不良事件公开数据与调查所得数据的比较

比较调查得到的新冠疫苗不良事件数据与政府公开数据需要几个步骤。第一步，将 CDC [352] 提供的新冠病毒病死亡公开数据与 VAERS [353] 提供的新冠疫苗相关不良事件数据相结合，得出新冠疫苗相关的死亡人数与新冠病毒病死亡人数的比例。VAERS 的一个重要局限是报告往往缺乏细节，而且可能存在错误。此外，疫苗不良事件的报告并不能证明疫苗导致了所描述的健康问题。目前，政府报告称，新冠疫苗已证实造成 9 人死亡。为了进行比较，我们从调查数据中计算了同样的比率。为了检验差异，我们定义了一个零假设 (H_0)，即真实比率 X 等于 CDC 比率，而 CDC 的比率又等于调查比率：

$$X = \text{CDC 比率} = \text{调查比率}$$

另一假设 H_a 是

$$X = \text{CDC 比率} < \text{调查比率}$$

我们使用各州报告的新冠疫苗死亡病例的 VAERS 数据和 CDC 新冠病毒病死亡病例数据，对这一假设进行了检验。如果两者在统计上存在显著差异，那么在假设调查准确的前提下，可以使用这两个比率来估算全国范围内的新冠疫苗死亡人数：

$$\text{调查比率} = \frac{\text{调查所得新冠疫苗死亡人数}}{\text{调查所得新冠病毒病死亡人数}}$$

$$\text{人口比率} = \frac{y}{\text{CDC新冠病毒病死亡人数}}$$

求解 y 即可得出全国疫苗死亡人数的估计值。截至 2021 年底，美国各州和哥伦比亚特区 VAERS [353] 报告的新冠疫苗致死人数为 8023 人，CDC[352] 报告的新冠疫苗致死人数为 839,993 人。这些数据于 2022 年 1 月 16 日下载。疫苗相关死亡人数与新冠病毒病死亡人数的比例为 $8,023/839,993=0.0096$ 或约 1%。使用拔靴法（自助法或自助抽样法）获得 95% 的置信区间。拔靴法是一种不对数据分布特性进行假定的非参数方法。具体过程如下。首先，对原始数据集进行替换重采样，以获得相同数量的“伪观测值”，其中一些原始观测值被多次计算。新数据集作为伪调查样本，用于重新计算点估计值。这一过程重复 1000 次，来计算 95% 的置信区间。

第二步，利用上述死亡人数计算方法估算非致命性不良事件的数量。根据以下两个等式，通过估计的全人口死亡人数与调查中报告的死亡人数的比例来计算全国范围内的不良事件 a 。“严重”和“较轻”不良事件被分别计算，其中“严重”由作者确定为可能危及生命或缩短生命（心脏、肺、神经、血栓）。被归类为严重不良事件的完整清单可应要求提供。

$$\text{死亡率} = \frac{\text{估算的全人口新冠疫苗死亡人数}}{\text{调查得到的新冠病毒病死亡人数}}$$

$$\text{不良事件比率} = \frac{a}{\text{调查得出的不良事件数}}$$

其他分析是根据 CDC 提供的 2019 年大流行前每 100,000 人的死亡人数的数据来计算各年龄组的预期死亡人数，再从调查中报告的新冠疫苗死亡人数中减去这一数字。减去无论疫苗接种情况如何都可能发生的死亡人数后，就可得出与新冠疫苗相关死亡人数的净值。

关于 CDC 对新冠病毒病死亡人数的估计，有一个重要问题需要讨论。Ealy 等人[354] 记录了 CDC 是如何改变新冠病毒病死亡报告要求的，并提供了 CDC 新冠病毒病死亡数据被超额计算的证据。根据 Ealy 等人[354]的研究，在记录的死亡病例中，仅有 6% 的病例只提到了新冠病毒病是唯一的病因，而这些与新冠病毒病死亡相关的病例还有平均 2.6 种其他健康问题。不过，CDC 的超额计算不会影响本次调查的结果，因为医疗权威机构有责任按照 CDC 的要求报告死因。此外，医务人员也可能会告诉亲人新冠病毒病是死因，即使死因可能与其他潜在的健康状况有关。一些受访者的评论揭示了复杂的状况。例如，一些受访者称，他们认识的一个人死于新冠病毒病，但他们也指出该人患有癌症、心脏病等。总之，医务人员有责任按照 CDC 的要求报告新冠病毒病死亡病例，并告诉亲人新冠病毒病是死亡原因。反过来，报告认识死于新冠病毒病的人的调查对象，很可能会重复医务人员对死因的解释。

调查数据集和相应的 Stata 代码可向作者索取。

8.4. 结果

8.4.1. 调查参与者代表性调查的特征

新冠健康体验全国调查于 2021 年 12 月 18 日至 23 日期间在线进行。剔除不同意参与调查的 216 名受访者（6.5%）、60 份年龄（用于加权数据）缺失的答卷（1.9%）和 105 份不完整答卷（3.2%）后，共有 2840 名参与者完成了调查。另有 27 名受访者没有回答有关种族的问题；在考虑种族的评估部分，共有 2,813 个观察值。以下变量的项目无回复率可忽略不计：年龄 1.9%（年龄）、种族 0.9%（种族）和社交圈人数 0.28%（社交圈人数）。本次评估中使用的其他问题没有缺项。

调查工具见补充材料 1。²⁴

表 8.1 提供了调查样本的描述性统计数据，并与美国人口普查 [351,353] 和美国住房调查 [356] 的数据进行了比较。调查参与者和美国人口中均有 49% 为男性。参与者的年龄为 46.9（置信区间 95% ± 0.640）岁。在政治派别、种族、城市化程度和教育程度方面也存在一些细微差别。城市化程度的数据与美国住房调查 [356] 的数据相当，但在城市百分比（30.8% 对 27%）、郊区百分比（46.7% 对 52%）和农村百分比（22.5% 对 21%）方面差异存在一些小差异。在教育程度方面，调查中“上过一些大学”的比例较高（35.4% 对 27.6%），但“大学毕业”的比例较低（18.9% 对 22.1%），“大学以上学历”的比例较高（14.2 对 12.7）。

24 完整的补充材料可在线查阅 [355]。

表 8.1: 与美国人口普查和 2020 年美国住房调查相比, 调查参与者的人口特征

变量	调整后的调查	美国人口普查/美国住房调查
成年人口年龄 (岁)	46.9	47.6
性别 (男)	48.7%	49.2%
政治派别		
民主党	32.7%	33%
共和党	32.1%	29%
独立	35.3%	34%
种族		
白种人	68.3%	71.0%
非洲裔美国人	15.4%	14.2%
城市化		
城市	30.8%	27%
郊区	46.7%	52%
农村地区	22.5%	21%
教育		
大专/2 年制学位	35.4%	27.6%
大学学位	18.9%	22.1%
大学本科以上	14.2%	12.7%

尽管有人可能会报告说他们认识的人经历过新冠疫苗不良事件, 但这并不意味着接种疫苗是造成伤害的原因。如表 8.4 和补充材料 3 所示, 一些受访者表示他们认识的人在接种疫苗后心脏病发作, 尽管心脏病发作可能与接种疫苗无关。为了解决这个问题, 我们计算了受访者社会群体中无论接种与否都会死亡的人数, 并将其从报告的新冠疫苗死亡人数中减去。调查问题中关于潜在的疫苗相关健康问题的措辞向受访者表明, 接种疫苗后发生的意外健康事件应予以报告。这表明, 最合适的方法可能是减去相对较快发生的死亡事件, 而不是调查对象可能知道的、由正在发作的慢性病或其他正在发作的疾病而导致的死亡事件。补充材料 4 详细解释了利用 CDC 提供的 2019 年大流行前 [357] 每 10 万人死亡人数数据来计算预期死亡人数的方法, 这些死亡人数是由以下原因造成的: 1) 发病相对较快的疾病 (心脏病和脑血管疾病); 2) 除外部原因 (自残、攻击、意外事故) 外的所有死亡。这些计算按年龄组进行了研究, 以考虑到不同年龄分布的死因死亡率的差异。图 8.1 显示了调查中报告的新冠病毒病死亡人数和新冠疫苗死亡人数、预期的“速发”死亡人数和除外部原因外的总死亡人数的比较。

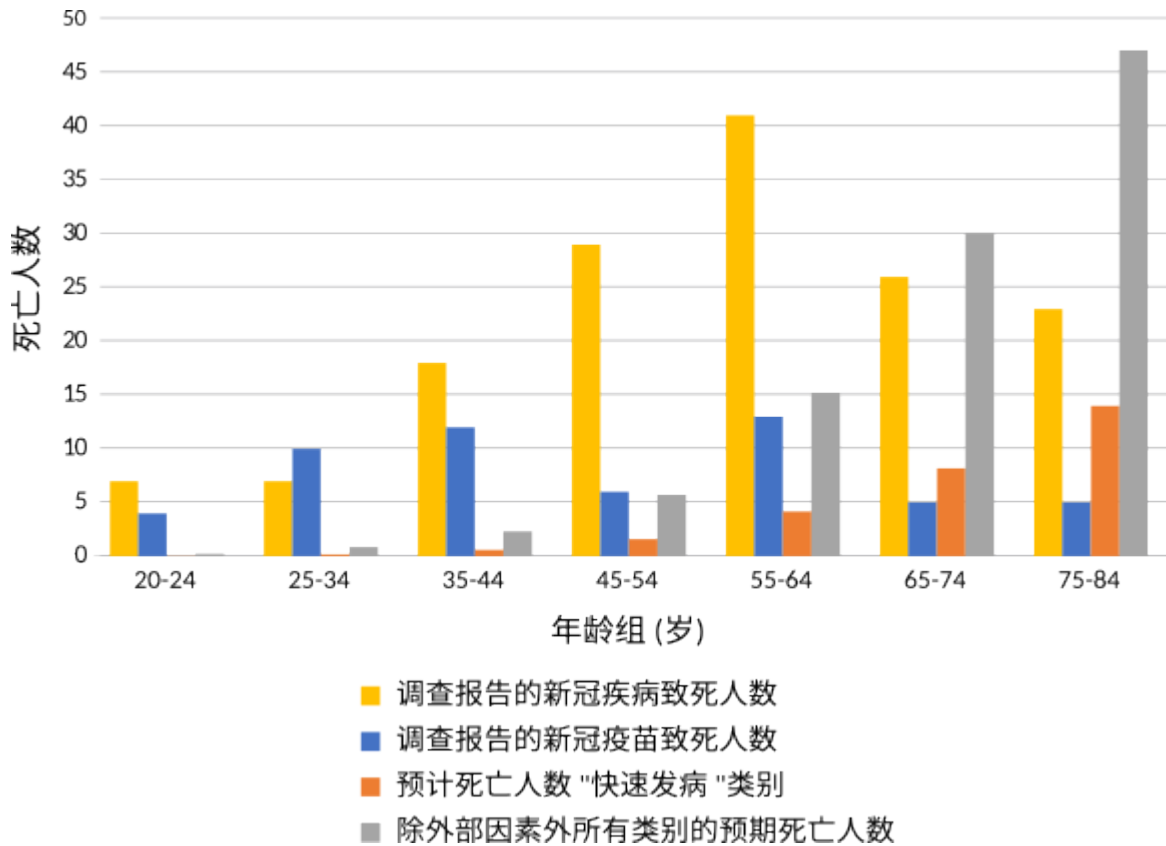


图 8.1: 调查得出的新冠病毒病致死率、新冠疫苗接种致死率和预期致死率

图 8.1 显示，调查中新冠疫苗致死的模式与“快速发病”以及预期所有原因死亡（外部原因除外）的模式截然不同。调查中报告的新冠疫苗导致的死亡更多发生在年轻年龄组，而预期死亡则更多发生在老年年龄组。与此对比，报告的新冠病毒病死亡病例更多发生在年龄较大的人群中，则是意料之中的。

调查还显示约 51% 的受访者表示已接种疫苗。我们假定受访者的社交圈中也有同样的比例。最后，调查还包括一个关于受访者社交圈规模的问题：

问题 32: 想想您的社交圈（家人、朋友、教会、工作同事、社交网络等）。在您的社交圈中，有多少人与您非常熟悉，以至于您通常会了解到新出现的重要健康状况？（请仅用数字回答）

平均而言，受访者表示在他们认识的人中，大约有 10 个人足以让受访者了解他们新出现的重要健康状况。因此，估计受访者社交圈中的总人数约为 28,400 人。不过，敏感性分析使用了 15

人和 23 人这两个较大社交圈人数进行计算和讨论。

我们将用 1) 突发死亡和 2) 除外部原因外的所有死亡的预期死亡人数乘以接种疫苗的人口比例 (0.51) 和社交圈中十万人的比例 (0.284) 来计算无论接种情况如何都可能发生的死亡人数。

直接受访者有关新冠病毒病或新冠疫苗经历的信息丰富但不完整，这是由于因新冠病毒病或新冠疫苗而病重或死亡的潜在受访者无法参与调查。对于本研究而言，最重要的信息来自于受访者社交圈内的人们经历的问题，因为这些健康体验可以由调查对象报告。

8.4.2. 主要终点的描述性统计

表 8.2 列出了受访者回答的相关问题的统计摘要，以及患有新冠病毒病与未患有新冠病毒病的受访者之间、接种疫苗与未接种疫苗的受访者之间的差异和 p 值。调查问卷见补充材 1。23% 的受访者称曾患过新冠疾病，其中 28% 的受访者有挥之不去的健康问题；大多数受访者表示他们有持续的呼吸系统/呼吸或味觉/嗅觉问题。在出现健康问题的受访者中，约有 8.6% 的人因新冠病毒而出现了更严重的健康问题。51% 的受访者表示曾接种过疫苗，其中 15% 的受访者表示接种疫苗后出现过健康问题，13% 的受访者表示发生过严重不良事件。受访者对新冠病毒病和新冠疫苗不良事件中健康问题性质的描述可向作者索取。各组之间存在显著的统计学差异，接种疫苗组和未接种疫苗组在收入 (70,919 美元对 48,903 美元)、认识经历过疫苗不良事件的人 (0.157 对 0.277) 以及教育、种族、信息来源和政治派别分类变量方面存在显著差异。

表 8.2：新冠健康调查的主要汇总统计数据

问题/变量	观察	总平均值	新冠病毒病				接种疫苗			
			是 平均值	否 平均值	差分	P 值	是 平均值	否 平均值	差分	P 值
您是否患有新冠病毒病？(是=1,否=0)	2,840	0.230	0.230				0.208	0.253	-0.046	0.005
新冠病毒病后健康问题 (是=1, 否=0)	690	0.284	0.284				0.341	0.236	0.105	0.004
新冠病毒病后严重健康问题(是=1,否=0)	188	0.086	0.086				0.080	0.093	-0.013	0.759
是否接种过新冠疫苗？(是=1,否=0)	2,840	0.511	0.461	0.526	-0.064	0.005	0.511			
接种疫苗后健康问题 (是=1,否=0)	1,365	0.146	0.258	0.116	0.142	0.000	0.146			
接种疫苗后严重健康问题(是=1,否=0)	205	0.134	0.145	0.128	0.017	0.752	0.134			
平均收入	2,840	60,152	63,957	59,014	4,943	0.033	70,919	48,903	22015	0.000
性别 (男=1,女=0)	2,840	0.487	0.507	0.481	0.026	0.253	0.510	0.463	0.047	0.017
社交圈 - # 受访者认识的人	2,432	10.601	10.598	10.602	-0.004	0.997	12.487	8.443	4.044	0.000
新冠病毒病后社交圈健康问题(是=1,否=0)	2,840	0.338	0.416	0.314	0.101	0.000	0.353	0.322	0.031	0.097
接种疫苗后社交圈健康问题(是=1,否=0)	2,840	0.216	0.286	0.195	0.091	0.000	0.157	0.277	-0.121	0.000
教育										
高中以下 (是=1,否=0)	2,840	0.038	0.047	0.035	0.012	0.198	0.016	0.061	-0.045	0.000
高中/同等学历 (是=1,否=0)	2,840	0.276	0.247	0.285	-0.038	0.054	0.217	0.338	-0.121	0.000
上过大学 (是=1,否=0)	2,840	0.242	0.269	0.234	0.035	0.079	0.232	0.253	-0.022	0.201
2 年制大学学位 (是=1,否=0)	2,840	0.112	0.096	0.117	-0.021	0.129	0.109	0.114	-0.005	0.684
4 年制大学学位 (是=1,否=0)	2,840	0.189	0.173	0.195	-0.022	0.217	0.248	0.128	0.121	0.000
硕士学位 (是=1,否=0)	2,840	0.097	0.103	0.095	0.008	0.583	0.123	0.070	0.054	0.000
博士学位 (是=1,否=0)	2,840	0.019	0.022	0.018	0.004	0.552	0.024	0.014	0.010	0.069
专业学位(法学博士,医学博士)(是=1,否=0)	2,840	0.026	0.044	0.021	0.023	0.010	0.030	0.022	0.008	0.226

	观察	总平均值	新冠病毒病				接种疫苗			
			是 平均值	否 平均值	差分	P 值	是 平均值	否 平均值	差分	P 值
种族										
白人/高加索人 (是=1,否=0)	2,813	0.683	0.662	0.690	-0.028	0.192	0.755	0.608	0.147	0.000
非裔美国人 (是=1,否=0)	2,813	0.154	0.127	0.162	-0.035	0.020	0.116	0.193	-0.078	0.000
西班牙裔 (是=1,否=0)	2,813	0.071	0.116	0.057	0.059	0.000	0.051	0.092	-0.041	0.000
亚洲人 (是=1,否=0)	2,813	0.035	0.033	0.036	-0.003	0.722	0.032	0.038	-0.006	0.388
美国原住民/太平洋岛民 (是=1,否=0)	2,813	0.024	0.030	0.023	0.007	0.341	0.018	0.031	-0.013	0.026
其他/不止一个种族 (是=1,否=0)	2,813	0.033	0.032	0.033	-0.001	0.948	0.028	0.037	-0.009	0.179
城市化										
城市 (是=1,否=0)	2,840	0.308	0.320	0.305	0.015	0.475	0.299	0.318	-0.019	0.294
郊区 (是=1,否=0)	2,840	0.467	0.459	0.469	-0.010	0.664	0.504	0.427	0.077	0.000
农村 (是=1,否=0)	2,840	0.225	0.221	0.227	-0.005	0.786	0.197	0.255	-0.058	0
有关新冠的信息来源										
主流新闻来源 (是=1,否=0)	2,840	0.603	0.540	0.621	-0.081	0.000	0.700	0.501	0.198	0.000
独立新闻来源 (是=1,否=0)	2,840	0.350	0.385	0.340	0.045	0.041	0.270	0.434	-0.165	0.000
经同行评审的科学文献 (是=1,否=0)	2,840	0.182	0.195	0.179	0.016	0.368	0.177	0.188	-0.010	0.485
政府官方来源,如 CDC (是=1,否=0)	2,840	0.382	0.361	0.388	-0.027	0.222	0.458	0.302	0.156	0.000
政治派别										
民主党 (是=1,否=0)	2,840	0.327	0.300	0.335	-0.035	0.091	0.389	0.261	0.128	0.000
共和党人 (是=1,否=0)	2,840	0.321	0.360	0.309	0.051	0.021	0.300	0.342	-0.042	0.024
独立/其他 (是=1,否=0)	2,840	0.353	0.341	0.356	-0.015	0.475	0.311	0.397	-0.086	0.000

8.4.3.与疫苗接种决定和疫苗伤害有关的因素

表 8.3 显示了疫苗接种和认识曾发生疫苗不良事件的人的 Logit 回归结果，其中报告了几率比和置信区间。由于 Dynata 在招募均衡样本时加入了社会经济控制因素，因此使用非加权数据对所有回归结果进行估计。从社会经济因素开始，年龄与接种呈正相关（优势比：1.025，95% 置信区间：1.019-1.031），但与认识因接种而受伤的人呈负相关（优势比：0.979，95% 置信区间：0.973-0.985）。高收入也与接种呈正相关（优势比：1.000005，95% 置信区间：1.000004-1.000007）。与民主党人相比，自我认同为共和党人的人接种疫苗的几率较低（优势比：0.595，95% 置信区间：0.477-0.742），而且这些人认识经历过不良事件的人的几率也更高（优势比：1.388，95% 置信区间：1.089-1.769）。独立身份者接种疫苗的几率也较低（优势比：0.631，95% 置信区间：0.514-0.773）。有证据表明城乡差别的存在，农村居民接种疫苗的几率较低（优势比：0.744，95% 置信区间：0.587-0.943）。种族是影响疫苗接种状况的一个重要因素。与白人相比，非裔美国人（优势比：0.655，95% 置信区间：0.513-0.835）、西班牙裔美国人（优势比：0.647，95% 置信区间：0.469-0.893）和亚裔美国人（优势比：0.599，95% 置信区间：0.387-0.927）接种疫苗的几率较低。非裔美国人也更有可能认识接种疫苗后出现健康问题的人（优势比：1.376，95% 置信区间：1.066-1.776）。教育程度与接种呈正相关。拥有博士学位（优势比：3.835，95% 置信区间：1.759-8.358）或专业学位（优势比：3.2821，95% 置信区间：1.601-6.729）的人接种几率更高。拥有博士学位（优势比：4.263，95% 置信区间：2.009-9.043）或专业学位（优势比：3.525，95% 置信区间：1.755-7.079）的人报告他们认识的人在接种后出现健康问题的几率也分别较高。信息来源也与接种状况有关。那些依赖主流新闻和政府官方来源的人接种疫苗的几率更高（优势比：1.394，95% 置信区间：1.165-1.669）。然而，使用其他新闻来源会降低接种几率（优势比：0.669，95% 置信区间：0.557-0.802）。此外，依赖独立新闻（优势比：1.481，95% 置信区间：1.217-1.801）和同行评审科学出版物（优势比：1.430，95% 置信区间：1.143-1.789）会增加受访者认识的人接种疫苗后出现健康问题的几率。

转到首要假设，受访者在其社交圈中的观察结果对其接种疫苗的决定有重大影响。那些认识因新冠病毒病而出现严重健康问题的人，接种疫苗的几率更高（优势比：1.309，95% 置信区间：1.094-1.566）。相反，那些认识接种后出现健康问题的人接种疫苗的几率较低（优势比：0.567，95% 置信区间：0.461-0.698）。新冠疫苗伤害的影响大于新冠病毒病的影响。

表 8.3.COVID-19 接种和社交圈接种不良事件的 Logit 回归

	您接种过新冠疫苗吗?					您社交圈中是否有人在接种新冠疫苗后出现过严重的健康问题?				
	优势比	标准误差	95%置信区间		p	优势比	标准误差	95%置信区间		P
年龄	1.025	0.003	1.019	1.031	0.000	0.979	0.003	0.973	0.985	0.000
综合收入	1.000005	0.000001	1.000004	1.000007	0.000000	0.999999	0.000001	0.999997	1.000001	0.229544
民主党	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
共和党	0.595	0.067	0.477	0.742	0.000	1.388	0.172	1.089	1.769	0.008
独立/其他	0.631	0.066	0.514	0.773	0.000	1.098	0.129	0.872	1.381	0.426
城市	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
郊区	0.967	0.096	0.797	1.175	0.738	1.004	0.110	0.809	1.245	0.973
农村地区	0.744	0.090	0.587	0.943	0.015	1.255	0.167	0.967	1.630	0.088
白人	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
非洲裔美国人	0.655	0.081	0.513	0.835	0.001	1.376	0.179	1.066	1.776	0.014
西裔	0.647	0.106	0.469	0.893	0.008	1.115	0.193	0.794	1.565	0.531
亚洲	0.599	0.133	0.387	0.927	0.022	0.666	0.179	0.393	1.129	0.131
美国原住民/太平洋岛民	0.803	0.212	0.479	1.346	0.405	1.244	0.340	0.728	2.126	0.425
其他/一个以上	0.760	0.174	0.485	1.191	0.232	0.811	0.213	0.485	1.357	0.425
未完成高中学业	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
高中/同等学历	1.700	0.420	1.047	2.760	0.032	1.083	0.275	0.659	1.781	0.754
一些大学	2.133	0.533	1.308	3.480	0.002	1.248	0.321	0.754	2.067	0.389
2 年大学	2.208	0.589	1.309	3.726	0.003	1.827	0.499	1.070	3.121	0.027
4 年大学	3.535	0.918	2.125	5.880	0.000	1.355	0.365	0.800	2.296	0.259
硕士	2.941	0.827	1.695	5.102	0.000	2.010	0.579	1.143	3.536	0.015
博士	3.835	1.524	1.759	8.358	0.001	4.263	1.636	2.009	9.043	0.000
专业人员 (法学博士、医学博士)	3.282	1.202	1.601	6.729	0.001	3.525	1.254	1.755	7.079	0.000

	您接种过新冠疫苗吗?					您社交圈中是否有人在接种新冠疫苗后出现过严重的健康问题?				
	优势比	标准误差	95%置信区间		P	优势比	标准误差	95%置信区间		P
无新闻来源	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
主流新闻来源	1.394	0.128	1.165	1.669	0.000	1.026	0.105	0.840	1.254	0.800
独立/其他新闻来源	0.669	0.062	0.557	0.802	0.000	1.481	0.148	1.217	1.801	0.000
同行评审的 科学文献	1.069	0.117	0.862	1.326	0.544	1.430	0.163	1.143	1.789	0.002
政府官方资料 来源, 如 CDC	1.594	0.140	1.341	1.894	0.000	0.845	0.085	0.694	1.028	0.092
女性	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF	REF
男	1.172	0.101	0.990	1.387	0.065	1.006	0.096	0.833	1.213	0.954
社交圈-无健康 问题	REF	REF	REF	REF	REF					
社交圈--新冠病 毒病后的健康 问题	1.309	0.120	1.094	1.566	0.003					
社交圈--接种疫 苗后的健康问 题	0.567	0.060	0.461	0.698	0.000					
常数	0.135	0.039	0.076	0.238	0.000	0.354	0.106	0.197	0.636	0.001
观察	2813					2813				
LR Chi ²	563.42					158.68				
伪 R ²	0.145					0.053				

8.4.4. 严重不良事件公开数据与调查数据的比较

调查的结果之一是，许多决定不接种疫苗的参与者表示，他们认为朋友或家人中发生的不良事件是疫苗不良反应，这是他们对接种疫苗迟疑的原因。如果新冠疫苗不良事件很少发生，那么调查就不会捕捉到这些事件，也就不会影响接种决定。这一高比例促使我们对 CDC 疫苗不良事件报告系统 (VAERS) [353] 中的数据进行了更深入的研究。

表 8.4 概述了受访者社交圈中新冠病毒病和新冠疫苗的健康体验。34%的受访者（2,840 位受访者中的 959 位）表示，他们至少认识一位因新冠病毒病而出现严重健康问题的人，其中包括经调查加权调整后统计的 165 位死亡者。补充材料 2 提供了受访者在社交圈中描述新冠病毒病经历的词云以及受访者的评论。22%的受访者（2,840 位受访者中的 612 位）表示他们认识至少一位在接种新冠疫苗后出现健康问题的人。经过调查加权调整后，有 57 人表示，在他们认识的、经历过疫苗不良事件的人中，他们最熟悉的人已经死亡。补充材料 3 提供了受访者对社交圈中新冠疫苗健康问题的词云描述，以及受访者的评论。受访者报告了各种问题，包括心脏病发作和其他心脏相关问题、血栓和中风以及神经系统问题。许多描述，如“心脏病发作”、“中风”或“血栓”，都与 FDA [358] 和辉瑞 [359] 有关新冠疫苗潜在风险的文件一致。

因新冠疫苗相关死亡的人数与受访者最熟悉的、有健康问题的、因新冠病毒病而死亡的人数之比为 $57/165=0.345$ ，而疫苗相关的死亡人数与来源于政府的、因新冠病毒而死亡的人数之比为 $8,023/839,993=0.0096$ 。零假设 (H_0) 认为真实比率 X 等于 CDC 比率，而 CDC 比率也等于调查比率： $X = \text{CDC 比率} = \text{调查比率}$ 。

使用各州报告的新冠疫苗相关死亡和因新冠病毒病而死亡的 VAERS 数据对这个零假设进行了检验。替代假设 (H_a) 为 $X = \text{CDC 比率} < \text{调查比率}$ 。各州数据中疫苗相关死亡人数与因新冠病毒病而死亡的人数比率的平均值 (μ) 和标准偏差 (σ) 分别为 $\mu = 0.0136$ 和 $\sigma = 0.0111$ 。调查比率 $>$ CDC 比率的概率 = $X [P(\text{CDC 比率} > 0.345)]$ 。 $P(\text{CDC 比率} > 0.345) = 0$ ，Z-分数 = 28.86；零假设不成立。

假设调查中的经历代表了真实的比率，用调查比率估算出全国范围内新冠疫苗相关死亡人数为 289,789 人（95% 置信区间：229,319 - 344,319）。将估计的全国死亡人数与关于不良事件的其他调查数据相结合，还可用于估计不良事件总数。如前所述，“严重”不良事件指的是可能危及生命或缩短生命的事件，估计全国范围内的“严重”不良事件约为 100 万起，“较轻”不良事件约为 210 万起。估计全国死亡人数、“严重伤害”和“较轻”伤害共计 340 万人。

表 8.4：社交圈中健康问题的汇总统计

问题/变量	观察	人数	平均值
新冠病毒病后的社交圈健康问题 (是=1, 否=0)	2,840	959	0.338
一人 - 新冠后的健康问题 (是=1, 否=0)	980	379	0.387
两人 - 新冠后的健康问题 (是=1, 否=0)	980	355	0.362
三人 - 新冠后的健康问题 (是=1, 否=0)	980	156	0.159
≥三人 新冠后的健康问题 (是=1, 否=0)	980	91	0.092
新冠后死亡 (是=1, 否=0)	980	165	0.168
新冠后出现严重问题 (是=1, 否=0)	980	354	0.361
新冠后问题不那么严重 (是=1, 否=0)	980	471	0.480
有新冠问题的人的平均年龄	980	-	44.95
接种疫苗后的社交圈健康问题 (是=1, 否=0)	2,840	612	0.216
一人 - 接种疫苗后出现健康问题 (是=1, 否=0)	649	268	0.413
两人 - 接种疫苗后出现健康问题 (是=1, 否=0)	649	230	0.354
三人 - 接种疫苗后出现健康问题 (是=1, 否=0)	649	90	0.138
≥ 三人 - 接种疫苗后出现健康问题 (是=1, 否=0)	649	62	0.095
接种疫苗后死亡 (是=1, 否=0)	649	57	0.088
接种疫苗后出现严重健康状况 (是=1, 否=0)	649	197	0.303
接种疫苗后健康状况有所改善 (是=1, 否=0)	649	400	0.616
接种疫苗后的心脏状况 (是=1, 否=0)	649	42	0.065
接种疫苗后的血液状况 (是=1, 否=0)	649	22	0.034
接种疫苗后出现神经症状 (是=1, 否=0)	649	14	0.021
接种疫苗后出现与新冠疾病相关的情况 (是=1, 否=0)	649	45	0.069
疫苗不良反应患者的平均年龄	649	-	41.16

该评估是在以下假设下进行的：所报告的与疫苗相关的死亡和伤害事故是由新冠疫苗引起的，但现在通过将所报告的死亡人数减去预计无论如何都会发生的因其他原因导致的死亡人数，放宽了这一假设。减去“急性发作”疾病（心脏病和脑血管疾病）导致的预期死亡人数，全国新冠疫苗致死人数估计为 205,737 人。如果减去除外部原因外的所有预期死亡人数，全国新冠疫苗死亡人数估计为 126,407 人。有关这些计算的更多详情，请参阅补充材料 4。

核心评估中使用的社交圈规模是基于调查中报告的社交圈规模，受访者表示他们平均认识约 10 个足以了解他们的健康状况的人，（调查问题 32 见补充材料 1）。根据 Stiller 和 Dunbar [360]

的描述，一个人每月至少见一次面的社交圈平均规模为 12-15 人。如果在计算预期死亡人数时使用 15 人的社交网络规模，那么在减去“突发”死亡人数后，估计全国新冠疫苗死亡人数约为 189,000 人；在减去除外部原因外的所有预期死亡人数后，估计全国新冠疫苗死亡人数约为 103,000 人。

要让调查中报告的新冠病毒病死亡人数与 CDC 的人数估计值保持一致，则需要 23 人的社交圈。如果在计算预期死亡人数时使用这一更大的社交圈，那么在减去“突发”死亡人数后，估计全国新冠疫苗死亡人数约为 162,000 人，在减去除外部原因外的所有预期死亡人数后，估计全国新冠疫苗死亡人数约为 66,000 人。

补充材料 4 也使用了社交圈规模来计算全国范围内的新冠疫苗死亡估计值，使用的是另一种直接基于社会圈规模的方法，而不是报告的新冠病毒病死亡人数与新冠疫苗接种死亡人数的比例。这种方法得出的新冠病毒病死亡人数与本文正文中的基线计算结果相似。

补充材料 4 还包括了对政治派别和疫苗接种状况所反映的受访者偏差的分析，以及其他几项敏感性分析。根据民主党、共和党和独立党子集估计的全国新冠疫苗致死人数分别为 109,564 人、463,444 人和 247,867 人。在已接种疫苗和未接种疫苗的分组中，估计新冠疫苗致死人数分别为 110,942 人和 659,995 人。其他敏感性分析包括 1) 与 CDC 全国疫苗接种率数据相比，调查中的疫苗接种率较低，因此可能存在样本选择偏差；以及 2) 没有包括潜在死因受到质疑的报告。

在进行本调查时，CDC 报告的疫苗接种率为 72%，但本调查中的疫苗接种率为 51%。如补充材料 4 所述，被过高计算的 CDC 报告的疫苗接种率可能是因为在将第二针算作第一针。尽管如此，考虑到因疫苗接种率低而导致的潜在选择偏差，根据 CDC 报告的疫苗接种率对调查结果进行重新加权后，估计因新冠疫苗而死亡的人数为 216,000。

补充材料 2 和 3 分别提供了受访者社交圈中新冠病毒病问题和新冠疫苗接种问题的报告。这些报告显示，在新冠疫苗接种死亡病例中，有一例被描述为癌症，两例接种后出现新冠病毒病症状，一例自然流产。在报告的新冠病毒病死亡病例中，有 3 例死于心脏骤停，5 例死于肺炎，2 例死于癌症，1 例自杀。如果剔除所有这些病例，重新计算后的全国新冠疫苗死亡人数估计约为 287,000 人。补充材料 4 还报告了通过排除这些可疑报告死亡病例分组，而得出的估计死亡人数。

8.5. 讨论

本研究的主要贡献在于研究了社交圈中观察到的健康体验在新冠疫苗接种决策中起的作用。研究表明，认识因新冠病毒病而出现重大健康问题的人以及认识经历过新冠疫苗不良事件的人是重要因素。大量受访者表示他们认识经历过疫苗不良事件的人，这促使我们进一步研究全国有多少人可能经历过新冠疫苗不良事件。调查估计表明，在新冠疫苗接种计划实施的第一年中，疫苗引起的死亡人数在基线计算中介于 126,407 到 289,789 之间，取决于无论接种情况如何都有多少人会死亡的假设。这些分析提供了新的证据，证明社交圈中新冠病毒病和疫苗接种的健康体验，在是否接种疫苗的决定中，起着重要作用。此外，调查中受访者社交圈内报告的新冠疫苗不良事件非常多，意味着这种影响是导致疫苗接种犹豫不决的一个重要因素，无论这种犹豫不决是感知到的，还是真实存在的。与之前的研究一致，调查结果显示个人特征也与疫苗接种状况有关。正如 Nguyen 等人[361] 和 Prematunge 等人[362] 总结的那样，许多研究都对流感爆发背景下的疫苗接种犹豫进行了调查。影响疫苗接种状况的因素包括对疫苗安全性的看法、预防自身和他人感染的有效性以及疾病的严重程度。

有关新冠疫苗犹豫不决的研究还表明，对疫苗安全性和有效性的感知和信念以及对新冠病毒病严重性的担忧[348,360-362]，在疫苗接种决定中的重要性。其他重要的因素还包括对疫苗的具体关注、对更多信息的需求、反疫苗信仰/态度以及缺乏信任，这些因素也与较低的教育程度相关[363,364]。此外，对科学的普遍信任与新冠疫苗接种意愿之间存在正相关（30）。如前所述，社会经济特征也与疫苗接种状况相关[130,341-343]。

研究结果证实了其他关于疫苗接种犹豫的研究，显示了各种个人特征的重要性[130,341-343]，并在早期研究的基础上，证明了被调查者社交圈中的新冠病毒病和新冠疫苗健康问题经历也是重要因素。认识曾因新冠病毒病而出现健康问题的人，会增加接种疫苗的几率，而认识曾因接种疫苗而受伤的人，则会降低接种疫苗的几率。这项研究表明，认识因接种新冠疫苗而受伤者的人，会对疫苗接种产生抵触情绪。未来需要在临床环境中进行更大规模的样本来验证。

这项研究的优势在于它基于与美国人口紧密匹配的样本，并提供了新冠病毒病和新冠疫苗不良事件（真实的或感知的）如何影响新冠疫苗接种决定的新信息。这些发现加深了我们对疫苗犹豫不决的理解。

该研究的局限性有四个方面：1) 2840 名受访者的样本较小；2) 报告的新冠病毒病和新冠疫苗不良事件不是在临床环境中诊断出来的；3) 健康调查的回答存在偏差。例如，使用调查收集新冠健康信息存在局限性，尤其对一个政治化的健康问题。受访者对事件的解释往往存在偏

差，而这种偏差源于受访者基于历史、信仰、文化和家庭背景而产生的感知。例如，自我认同为共和党的受访者可能会提供与认同为民主党的受访者不同的报告。正如结果部分所讨论的那样，我根据所报告的政治派别和疫苗接种情况，检查了不同子样本的回答差异。这些替代计算提供了偏差的证据；民主党人认为的疫苗不良事件少于共和党人和独立人士，接种疫苗者认为的疫苗不良事件远远少于未接种者。后一项发现表明，每个亚群（已接种疫苗和未接种疫苗）都倾向于去证实个人健康决定是正确的，这意味着存在重大偏差。最后，社交圈的大小是减去多少预期死亡人数的一个重要因素，因为无论新冠疫苗接种情况如何，死亡都会发生。社交圈内分享健康问题的意愿可能因健康问题的性质而异。在新冠危机的背景下，人们可能愿意分享有关新冠病毒病的健康状况，但由于“禁忌”，一些人可能不太愿意分享潜在的疫苗不良反应。例如，分享疫苗不良事件的信息可能被认为会引起对疫苗的迟疑，从而在讨论该话题时保持沉默。此外，分析虽然包括了对不同社交圈规模（10、15 和 23）的评估，但由于社交圈规模可能因年龄、性别、婚姻状况和其他因素而异，因此必须要谨慎。

8.6. 结论

该调查提供了有关是否决定接种新冠疫苗的有用信息。评估还显示，那些认为亲人受到新冠病毒病伤害的人更有可能接种疫苗，但对于那些认识他们认为受到新冠疫苗伤害的人来说，情况恰恰相反。在新冠疫苗接种导致的可能死亡人数方面，本次调查结果和现有的政府数据显示出巨大差异，这一点应进一步调查。

8.7. 补充材料摘要

本章转载文章的补充材料全文可在网上查阅[\[355\]](#)。这些补充材料提供了调查报告的全文，以及对一些方法问题的详细讨论（见下文第 [8.7.3](#) 节）。以下内容仅供参考。

8.7.1. 调查问卷

问卷首先告知参与者调查的目的和参与条件。然后，在提出问题之前征求他们的明确同意。

8.7.1.1. 关于参与者自身新冠病毒感染情况（如果有）的问题

参与者被问及自己是否感染过新冠病毒，包括感染者症状的性质、持续时间和严重程度，以及所使用的诊断方法和药物治疗。在后一类问题中，明确询问了羟氯喹和伊维菌素的使用情况和疗效。

8.7.1.2. 关于参与者自身新冠疫苗接种情况的问题

这些问题涉及参与者注射疫苗的次数和生产商。接种过疫苗的参与者被问及是否也曾感染过新冠病毒；如果是，感染是在接种疫苗之前还是之后发生的。此外，还询问了接种过疫苗的参与者是否出现过任何不良反应，如果出现过，请说明不良反应的性质和严重程度；他们是否就此看过医生，以及是否向 CDC 报告过。

8.7.1.3. 参与者社交圈中有关新冠病毒病和疫苗不良反应的问题

参与者被问及是否了解家人、朋友、同事等感染新冠病毒和/或发生疫苗不良事件的情况。在被要求说出此类事件的总数后，他们被要求提供他们最熟悉的受影响者的更多细节，并可以自由地描述感染和/或不良事件引起的症状的性质和严重程度。下文第 8.7.2 节提供了参与者的回答样本。

8.7.1.4. 人口信息和政治观点

在调查的最后一部分，参与者被要求提供有关其年龄、种族、教育程度、收入和政治派别的信息。他们还被要求表明对新冠病毒相关政策看法，如疫苗规定和护照，以及对其社交圈规模的估计。

8.7.2. 在参与者社交圈中新冠病毒病和接种疫苗对健康的影响

补充材料重印了许多自由发挥的回答，参与者在其中分别描述了在其社交圈中，新冠病毒或疫苗接种对健康的影响。以下是每个类别中的部分例子。

8.7.2.1. 新冠病毒病对健康的影响

向参与者提出了以下问题：

在您认识的因感染新冠病毒（但不是疫苗）而出现健康问题的人中，请想一想您最熟悉的那个人。请描述此人的健康状况。

收到的答复如下

发烧、身体疼痛、无法品尝食物、闻不到任何气味

虚弱和疼痛

仍然有咳嗽、嗅觉和味觉问题。体力从未恢复到正常水平

他们在医院住了两个月。他的妻子死于新冠。他一直很累，肺部也留下了疤痕。他继续接受治疗，但选择工作（自营自卸卡车司机）。

住院治疗，使用呼吸机，住院两周后死亡

去世

气短、嗜睡。

呼吸系统问题

我的弟弟，自从他的了新冠之后，糖尿病就再也没有得到控制。

肺炎 - 全身不适

他去世了

重症监护室，我弟弟病重

他们死于新冠

病了两天，然后就下不了床了。叫了救护车。使用呼吸机三天后。他们死了。

他们去世了。

器官因死亡而关闭

前夫去世

呼吸困难、虚弱、住院。

死于新冠

住院治疗

头痛、咳嗽、疼痛、味觉和嗅觉减退、打喷嚏

他们两个都死了。

体重急剧下降，仍然显得虚弱。

她感染后不久就去世了。不知道是什么健康问题。

我儿子有和我一样的问题。失眠、经常头痛、身体疼痛、有些精神混乱。他更难集中注意力。

她得了重病，痛苦了很久才去世。

长新冠症状。仍然没有味道或气味。记忆力越来越差。全身酸痛。这些症状都是感染病毒后出现的。

死亡

呼吸困难、体温升高、嗜睡、无精打采、视力模糊

他们不得不住院治疗

她的肾脏现在出了问题，将来可能需要透析。

他们感觉像被火车碾过，没有耐力

女婿发烧、恶心、呼吸困难。失去嗅觉和味觉

牧师，但我一直只在网上观看。我没有接触过

新冠

失去味觉和嗅觉

发烧、头痛和疲劳

呼吸困难和胸痛

我的祖母在感染后出现呼吸困难，最终死于新冠。

肺炎

死亡

他们就这样离开了

8.7.2.2. 接种新冠疫苗对健康的影响

提出的问题如下

在您认识的，接种疫苗后出现健康问题的人中，请想一想您最熟悉的人。请描述此人的健康状况。

收到的答复如下

身体剧烈疼痛

需要手术的心脏问题

我们的女儿在第二次接种后全身瘫痪。如果她哥哥不在，她就活不下去了

发冷、感觉不好、身体疼痛、没有精力、没有食欲、虚弱。

急性炎症

高血压。

她死了，不知道她的健康出了什么问题

心脏病发作，而在此之前他的心脏没有任何问题。他死于心脏病。

这一天，他感觉自己得了重感冒

心脏问题

中风

我的同事因为在接种疫苗后的第二天开始持续偏头痛，不得不申请残疾。她以前从未得过偏头痛。

疲劳

他得了新冠

还是感染了新冠病毒，病倒了

类似新冠的症状 呼吸急促 发烧 身体疼痛等。

心脏病发作后昏迷不醒

中风、更多心脏问题、血栓、

她中风了

死亡

不得不入院接受治疗。体温升高，在使用医院的供氧系统之前无法增加氧气含量

关节炎、血液病、痤疮和心脏灼伤

去世

疲劳和全身不适

疼痛

肺部问题

发烧发冷

精力不足、酸痛

血压升高、脉搏加快、眩晕。

心脏问题

他死于接种

血栓、血液循环问题

他们在接种第三剂时出现了血凝块反应。

疲劳和呼吸问题

我奶奶在接种疫苗两天后心脏就停止跳动了。

两次注射后都出现了严重症状。每次都病了 4 天。

胃痛、恶心、疲劳、食欲不振、嗅觉减退

癫痫发作

呼吸

肺部问题

我姐姐每次接种疫苗后月经量都很大

血凝块

心脏问题

死亡

8.7.3. 预测全国新冠疫苗死亡人数的敏感性分析

补充材料的最后一部分探讨了一些可能影响疫苗对全国健康影响评估准确性的方法问题。该部分涉及以下主题：

- 减去与疫苗接种情况无关的死亡人数、
- 不同社交圈规模的比较、
- 基于受访者特征的可能偏差、
- 与 CDC 报告的疫苗接种率相比，调查中的疫苗接种率偏低，以及
- 没有包括可疑的新冠病毒病和新冠疫苗致死事件。

我们对每个问题都进行了详细讨论，并引用了更多的科学文献。

8.8. 附录

本附录转载了原文中的部分元信息。

致谢

感谢 Kathy Dopp、Catherine Austin Fitts、Sarena L. McLean 和 Michael Palmer 对调查设计和/或论文草案提出的宝贵意见。Fernada Alfaro 提供了出色的研究协助。

利益冲突

作者声明无利益冲突。

资金筹措

Catherine Austin Fitts 提供了在线调查所花费的 11,000 美元费用。

数据和材料的可用性

本研究中使用和/或分析的数据集可向本章作者索取。

伦理批准和参与同意书

密歇根州立大学人类研究保护计划机构审查委员会批准了新冠健康经历全国调查的调查工具和招募方案（文件编号：STUDY00006960）：文件编号：STUDY00006960，批准日期：2021 年

11月17日：批准日期：2021年11月17日）。在被允许参与在线调查前，所有参与者均通过阅读书面同意声明并点击“我同意”，给出书面知情同意书。所有方法均按照相关指南和法规执行。

第九章 艾滋病与艾滋病毒：歪曲和颠覆医学科学的蓝图

大卫·拉斯尼克博士

如果说有什么因急于下结论而导致了可以预见的、灾难性结果，那就是艾滋病毒/艾滋病假说及其余波。这一假说在任何科学证据公布之前，就在一次新闻发布会上宣布，早期关于美国研究人员窃取“法国”病毒的法律争论，使其变得复杂和混乱，世界范围的科学努力仍然无法明确证明艾滋病毒与艾滋病的因果关系，在十多年和数十亿美元的投入后，仍然无法在预防或治疗方面取得任何进展的，在这其中，还有着对药物（如 AZT）有效性及其是否有任何益处，越来越大的争议，艾滋病毒/艾滋病假说仍然只是一种理论：一个有着无规律相关性的理论，而且无因果关系证明。我之所以说“无规律”，是因为有许多艾滋病毒（人类免疫缺陷病毒）阳性病例中没有艾滋病症状，也有许多艾滋病病例中没有艾滋病毒，还因为艾滋病的循环定义（没有艾滋病毒 = 没有艾滋病）使得任何相关性从一开始就毫无意义（没有艾滋病毒的艾滋病患者没有被美国疾病预防控制中心正式列为艾滋病患者）。

摘自加州大学伯克利分校 Dick Strohmman 教授为彼得·杜斯伯格（Peter Duesberg）教授所著《传染性艾滋病：我们被误导了吗》一书所作的序言 [365]

20 世纪 80 和 90 年代的艾滋病恐慌对新冠故事非常重要，因为统治当今世界的全球政府-机构-制药的基础设施就是在那时建立起来的。艾滋病是我与腐蚀性、教条式科学的最初接触。20 世纪 80 年代，我目睹了对艾滋病自由、开放的科学探索戛然而止的关键时刻，而在这个关键时刻，拓展性、创造性思维本是必不可少的。当我对艾滋病的假定传染性提出质疑时，我失去了朋友和同事。

里根总统第一个任期恰逢艾滋病的头四年。在 1984 年 4 月 23 日之前，里根政府一直对艾滋病问题保持沉默，当时召开了一次新闻发布会，为了防止民主党将艾滋病问题变成竞选议题。美国卫生与公众服务部部长 Margaret Heckler 宣布，美国国家癌症研究所的罗伯特·加洛（Robert Gallo）博士发现了一种后来被称为艾滋病毒的逆转录病毒，它可能是艾滋病的病因（第二天，

“可能”这一词被删除了)。里根政府承诺在两年内研制出疫苗。六届政府过去了，我们仍在等待！

加洛对艾滋病病毒病因的发现让全世界所有感兴趣的科学家都大吃一惊。在这次新闻发布会之前，任何科学或医学期刊上都没有关于这一发现的只言片语，也没有在任何科学会议上讨论过这一想法。新上任的美国国家过敏与传染病研究所所长安东尼·福奇(Anthony Fauci)利用艾滋病恐慌完善了“新闻发布科学”。福奇篡夺了科学审查和辩论的权利，很快就建立了一个欺骗性的艾滋病剧本，至今仍是教条：

- 艾滋病具有传染性
- 艾滋病通过性传播
- 艾滋病是由艾滋病毒引起的
- 艾滋病起源于非洲
- 艾滋病必然致命

然而，这些说法没有一个是正确的 [365,366]！

科学理论总是随时可变的，“更好的理论”可能会取而代之。科学家的工作就是不断寻找“更好的”，并在它出现时加以识别。一个人或一个团体如果提出了更优越的理论，对现实有了更好的理解，通常会欢迎其他科学家诚实的挑战。对真正优越的理论进行质疑，只会使它变得更好，并在这一过程中揭示出与之竞争理论的不足。至少，科学进步本应如此；但不幸的是，体制科学在很大程度上破坏了这一理想。

艾森豪威尔总统在 1961 年警告过的政府、大企业和学术界结合，如今已经统治了世界。这个超国家网络通过强加不容质疑、纠正或撤回的教条，压制少数人的意见和声音，来维持现状。我亲眼目睹了机构专制主义对任何挑战科学，尤其是医学教条的人的惩罚、迫害、折磨和压制。对信息的控制以及精心策划的传播是如此广泛和无孔不入，以至于人们根本不可能知道到底发生了什么--什么是真的，什么是假的。

9.1. 艾滋病的表现与新型传染病不同

艾滋病的表现并不像传染病 [365,366]。传染病基本上不分性别或种族，但艾滋病却不是。此外，新型传染病在人群中的传播速度非常快，会达到一个高峰，然后迅速下降，在几周到几个月内呈钟形曲线（见图 9.1A）。这就是所谓的法尔传染病定律(Farr's Laws) [365, 第 266 页]。

我们被告知，感染艾滋病毒需要数年甚至十几年的时间才能导致临床艾滋病 [365, 第 156 页, 第 297 页]。美国疾病预防控制中心 (CDC) 一直声称美国每年新增约 50,000 例艾滋病病毒感染者 [368,369]。然而，从 1986 年到 2022 年--长达 37 年! --大约一直有 100 万美国人 "与艾滋病毒一起生活" (见图 9.1B)。只有每年有同等数量的艾滋病毒阳性美国人死亡，这种情况下才会发生。

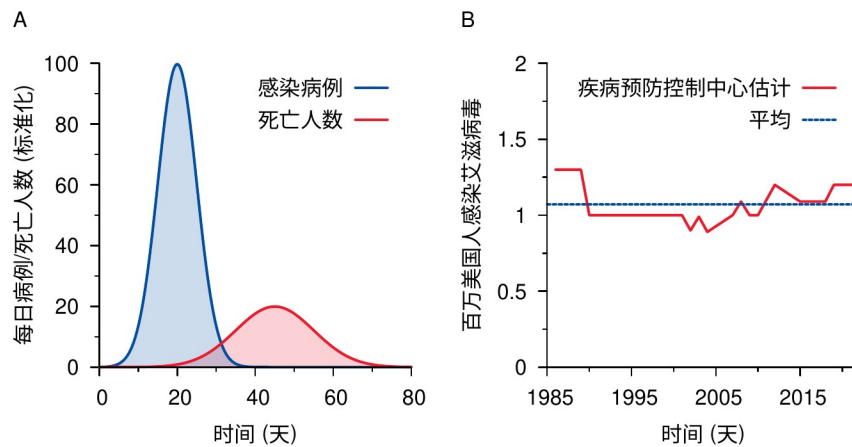


图 9.1: 法尔急性传染病定律, 以及美国人口中艾滋病毒感染的长期趋势。A: 当一种新型病菌在非免疫人群中传播时, 感染率会上升, 但随着尚未感染的易感人群数量的减少, 感染率很快就会下降。死亡的时间过程与此类似, 但死亡人数会较少, 且有一定的延迟, 延迟取决于疾病的自然发展过程。B: 根据 CDC 的估计, 美国人口感染艾滋病毒的时间进程[367]。

9.2. 艾滋病和药物滥用

最初被定义为艾滋病的两种临床症状是免疫抑制和卡波西肉瘤。至少在 1984 年之前的两年里, CDC 就意识到, 这两种疾病在男同性恋者中出现, 与他们的生活方式密切相关, 尤其是大量使用娱乐性毒品, 特别是 poppers [370,371]。Poppers 被 "快速通道" 男同性恋者吸入作为澡堂催情剂和肌肉松弛剂, 以方便肛交。Poppers (化学名称为亚硝酸烷基酯) 具有很强的化学反应性, 是一种强致癌物。作为一名有机化学家, 我不会在化学通风橱外打开一瓶这种东西。

同性恋艾滋病活动家、作家兼记者约翰·劳里森 (John Lauristen) 于 2022 年 3 月 5 日去世。20 世纪 80 年代初, 他开始在同性恋社区散发关于娱乐性毒品危害的警告。1985 年 2 月 14 日, 劳里森在《费城同性恋新闻》(Philadelphia Gay News) 上发表了第一篇关于艾滋病的文章: "CDC

的表格模糊了艾滋病与毒品的联系”。他指出，CDC 隐瞒了 poppers 和卡波西肉瘤之间的联系。1993 年，劳里森出版了他的著作《艾滋病战争：来自医疗工业综合体的宣传、暴利和种族灭绝》[372]，该书收集了他自 1985 年以来关于艾滋病的主要著作，其中也包括上述文章。

已发表的关于患有艾滋病的男同性恋的研究表明，除了性取向之外，他们中许多人有一些别的共同点。他们滥用毒品--不一定是静脉注射毒品，但却经常而且通常大量地使用多种不同的、有害健康的化学物质，包括喹诺酮类（类似巴比妥酸盐的镇静剂）、可卡因、亚硝酸盐吸入剂、乙基氯化物、安非他明、杜安那、巴比妥酸盐、兴奋剂、镇静剂等。劳里森竭尽全力提醒同性恋群体注意这些毒品的危害，但他很快就发现，他所传达的信息遭到了广泛的敌视，这意味着他只能在同性恋媒体上发表文章，而且只能在其中的一小部分媒体上发表。

9.3. 彼得·杜斯伯格对艾滋病毒/艾滋病假说的科学批判

1987 年，劳里森对艾滋病毒/艾滋病假说的怀疑得到了科学界的支持。加利福尼亚大学伯克利分校病毒学家、美国国家科学院院士彼得·杜斯伯格教授受著名杂志《癌症研究》(Cancer Research)编辑 Peter Magee 的委托发表了一篇文章，认为艾滋病毒不足以导致艾滋病。劳里森为 1987 年 7 月 6 日的《纽约土著人报》(New York Native)采访了杜斯伯格。杜斯伯格解释说，病毒，例如艾滋病毒，通常不会杀死细胞，即使艾滋病毒杀死了细胞，它感染的细胞也很少，细胞的死亡不会对人的健康产生严重影响。

在 1994 年对劳里森的《艾滋病战争》一书的评论中，Mike Chappelle 说道[373]：

人们可能会认为，像杜斯伯格这样的高级科学家得出的结论—艾滋病毒不会导致艾滋病（以及越来越多的其他科学家也开始支持这一观点，虽然有些差异）--现在应该已经成为头条新闻。然而，除了少数例外情况 [值得注意的是《伦敦星期日泰晤士报》(London Sunday Times)]，它们并没有成为头条新闻。尽管如此，艾滋病病毒与艾滋病之间联系的断裂，最终导致劳里森得出了艾滋病并不存在的惊人结论。

在艾滋病出现的头 10 年，美国每 10 个病例中有 9 名是男性：主要是男性同性恋者和异性恋静脉注射吸毒者。即使在 1993 年 CDC 将宫颈癌列入可确定为艾滋病的疾病名单之后，美国妇女仍然顽固地拒绝感染艾滋病。例如，1997 年--CDC 公布艾滋病定义疾病统计数据的最后一年--宫颈癌仅占有所有艾滋病病例的 1%[374]。

艾滋病显然不会传染。尽管这听起来难以置信，但没有任何一项科学研究是为了确定艾滋病甚至艾滋病毒是否通过性传播而设计或进行的。在缺乏证据的情况下，艾滋病和艾滋病毒的性传播已经成了不言而喻的“真理”。

9.4. 艾滋病毒不会通过性传播

关于逆转录病毒（艾滋病病毒所属的病毒家族）的文献可追溯到一百多年前[365,366]。地球上每个人和动物的基因组中都携带着 50 到 100 个甚至上千个休眠的逆转录病毒 [375]。据估计，多达 8% 的人类基因组是由逆转录病毒组成的 [376]。目前已对 3,000 多种不同的逆转录病毒进行了编目，但迄今为止还没有一种逆转录病毒被证明会导致人类疾病。

至少 70 年前，科学家们就已经知道逆转录病毒不会杀死它们感染的细胞，不是通过性传播的 [365]。逆转录病毒是不会通过性行为来传播，以至于你可以将不同品种的啮齿动物混合在一起，它们不会将逆转录病毒传染给其它品种的性伴侣，即使不同品种的啮齿动物携带着它们独特的逆转录病毒系列。人类、猿、猴和猫也是如此。

在实验动物身上使用的实验版艾滋病毒，从未被证明可以通过性传播给无病毒的性伴侣。Nancy Padian 和她的同事进行了世界上最好的人类对照研究，试图测量异性传播艾滋病毒的效率[377]。这项为期 10 年的研究最令人震惊的结果是，没有一个艾滋病毒阴性的性伴侣因与艾滋病毒阳性的性伴侣多年无保护性交，而成为艾滋病毒阳性。我再说一遍，在这 10 年的研究中，没有一个艾滋病毒阴性的性伴侣变成阳性。因此，观察到的传播效率为零！

然而，为了避免报告艾滋病毒的零性传播，Padian 及其同事假定，他们研究中艾滋病毒呈阳性的性伴侣一定是在研究之前通过性交变成阳性的。根据这一假设，他们估计一名艾滋病毒阴性的女性需要与艾滋病毒阳性的男性性交 1000 次，自己才会变成艾滋病毒阳性。更令人震惊的是，他们估计，艾滋病毒阴性的异性恋男性需要 8000 次性接触才会变成 艾滋病毒阳性。其他人也报告了几乎相同的数字 [375,378,379]。

根据这些数字，CDC 关于“有 100 万美国人感染了艾滋病毒”的估计，给艾滋病毒通过性传播的假定带来了巨大的问题。在艾滋病恐慌期间，美国约有 2.8 亿男性和女性，平均而言，一名艾滋病毒阴性的女性需要 14 万次随机性交才能成为艾滋病毒 阳性，而男性则需要八倍于此的次数。

这样高得离谱的性接触次数，连妓女都望尘莫及。在这种背景下，CDC 甚至没有把与妓女发生性关系列为艾滋病的风险类别，就有一定的道理了。根据 Root-Bernstein [380]的说法，“与妓

女发生过性关系的美国和欧洲异性恋者，如果没有其他公认的危险因素（如吸毒），随后产生艾滋病毒抗体的人数，可以用一只手的手指头数出来”。不吸毒的美国妓女感染艾滋病的风险并不比其他妇女高[381]。德国、苏黎世、维也纳、伦敦、巴黎、意大利的帕德农和雅典的妓女也是如此 [382-386]。

9.5. 凯利·穆利斯寻找艾滋病毒导致艾滋病的证据

1988 年，因发明聚合酶链式反应（PCR）而获得 1993 年诺贝尔化学奖的凯利·穆利斯(Kary Mullis)需要一份文献参考资料来支持他刚刚写下的声明：“艾滋病毒可能是艾滋病的病因”。他只想引用已经证明艾滋病毒确实是“艾滋病的可能病因”的人。很快，他沮丧地发现，这些人--似乎肯定会成为诺贝尔奖的候选人--都没有名字。1994 年，穆利斯有机会向艾滋病病毒的发现者吕克·蒙塔尼耶（Luc Montagnier）询问该引用谁的名字。但连蒙塔尼耶也不知道。2000 年，蒙塔尼耶本人开始拒绝接受艾滋病教条的核心特征，即艾滋病毒导致艾滋病[387]。²⁵

穆利斯直言不讳地批评安东尼·福奇对艾滋病的不当处理，以及那些主张使用 PCR 检测法检测病毒和诊断传染病的人。穆利斯在接受《伦敦星期日泰晤士报》采访时说[388]：

我找不到一个愿意给我提供参考资料的病毒学家，证明艾滋病毒可能是艾滋病的病因。在如此重要的问题上，应该在某个地方有一套科学文件，由可以接触到的人撰写的研究论文来证明这一点。但是，这些文件并不存在。如果你向病毒学家询问这些信息，你得到的不是答案，而是愤怒。

穆利斯于 2019 年 8 月 7 日去世，就在 PCR 检测开启了新冠病毒全球骗局之前。

2020 年 4 月，蒙塔尼耶得出结论，认为 2 型新冠病毒是在实验室中产生的，因为在编码刺突蛋白的基因中插入了艾滋病毒的基因序列[389]。在批评全球推动新冠病毒“疫苗接种”仅 8 个月后，蒙塔尼耶于 2022 年 2 月 8 日去世 [390]。

9.6. 持不同意见者被钉在十字架上

杜斯伯格对艾滋病毒致病作用的攻击，在科学文献中完全没有受到质疑—科学家们默认他的论点至少是令人信服的，而且很可能是无可辩驳的。彼得·杜斯伯格是艾滋病教条最有资格、最顽固、最有效的批评者，是安东尼·福奇的头号目标。美国卫生与公众服务部决定“遏制”杜斯

25 请注意，蒙塔尼耶获得 2008 年诺贝尔奖是因为他发现了艾滋病毒，而不是因为他证明了艾滋病毒会导致艾滋病。

伯格的观点，不让公众了解这些观点。1987年4月28日，也就是杜斯伯格的《癌症研究》论文发表两个月后，美国卫生与公众服务部部长办公室的 Chuck Kline 发出了一份 "媒体警报"[391]:

一名受NCI[美国国家癌症研究所]资助的科学家、加利福尼亚/伯克利的彼得·杜斯伯格博士在一份科学杂志上发表了一篇论文，得出结论，加洛博士和蒙塔尼耶博士发现的人类嗜T淋巴球病毒3型病毒/人类免疫缺陷病毒不是艾滋病的病因，艾滋病是由"一种尚未确定的病原体"引起的，这种病原体甚至可能不是病毒。

令人费解的是，这篇论文发表在3月1日出版的《癌症研究》的增刊[原文如此]上，并对罗伯特·加洛博士等人表示不具体的感谢，但(我们)部门和新闻媒体似乎都不知道这篇论文，直到4月27日星期一，纽约市的一家同性恋刊物披露了这篇论文。

17年来，杜斯伯格博士一直是NCI的受资助人，从事逆转录病毒和致癌基因的研究，并受到高度评价。他曾获得(我们)部门颁发的"杰出研究员"奖。这篇文章显然经过了正常的出版前程序，本应被美国国家卫生研究院(NIH)警觉。如果做不到这一点，该文章在近两个月前发表时就应该引起轰动。

剧作家、同性恋活动家和(我们)部门的批评家 Larry Kramer 目前正在让它引起媒体的关注，但还没有真正起飞。例如，我知道他曾与 Tom Brokaw 谈论过此事。到目前为止，《新闻日报》(Newsday)只给CDC打过一个电话，新闻办公室还没有接到电话。

这显然有可能引起很多争议(如果这不是病毒，我们怎么知道血液供应是安全的?我们如何知道传播途径?你们怎么会如此愚蠢，我们为什么还要相信你们?)，我们需要做好应对准备。我已经要求NIH公共事务部开始调查此事。

Chuck Kline

cc:

秘书

副部长

办公室主任

卫生部助理秘书

医疗总监

公共事务助理秘书

白宫

自第二次世界大战以来，尤其是近几十年来，对辩论的扼杀和对持不同意见者的迫害已在美国几乎每一个主要科学领域根深蒂固。这种现象在所谓的生物医学领域尤为严重。

三十多年来，美国国家卫生研究院、美国国家癌症研究所和美国疾病控制中心动用了一切可以动用的武器来压制和惩罚杜斯伯格教授，因为他坚决拒绝放弃自己的观点，或者至少保持沉默。在对艾滋病毒提出质疑之前，杜斯伯格一直是美国国立卫生研究院资助的癌症研究人员，地位很高，甚至还获得过令人羡慕的“杰出研究员”奖。

杜斯伯格在 1987 年《癌症研究》上发表对艾滋病教条提出质疑的特邀论文后 [392]，以令人瞩目的速度失去了所有政府资助。自 20 世纪 90 年代初以来，他再也没有招收过研究生。一些一流的科学杂志已经停止发表他的研究成果。由于终身任职，杜斯伯格不能被解雇。为此，加州大学伯克利分校不断排挤、羞辱和惩罚杜斯伯格，希望他能主动离开。

9.7. 艾滋病在非洲

大多数人都不知道，CDC 以及追随其领导的世界卫生组织定义了两种截然不同的艾滋病流行病。美国人、欧洲人和其他富裕国家有一个定义，而非洲人、亚洲人、拉丁美洲人等有一个截然不同的定义。你理解了，造成这种特殊情况的原因是艾滋病因居住地不同而完全不同。事实上，如此不同以至于里根政府敦促世界卫生组织为“第三世界”的艾滋病下一个定义。1985 年，在中非共和国首都班吉召开的一次会议上，非洲的艾滋病被定义为包括发烧、腹泻、持续咳嗽和体重减轻在内等症状在内的摸彩袋[393]。除此之外，20 世纪 90 年代中期还加入了肺结核。时至今日，这些早已被公认为贫困和营养不良的疾病仍是非洲艾滋病诊断的依据。令人惊讶的是，艾滋病毒甚至不在定义之列！根据班吉的定义，可以说非洲艾滋病已经存在了数百年。

在乔治·奥威尔标志性的 1984 年，《新闻周刊》(Newsweek) 的封面问道：“黑非洲能否得救？”里根政府告诉全世界艾滋病始于非洲，是由病毒引起的。两年后，同一周刊刊登了一篇题为“瘟疫年代的非洲”的文章。作者告诉我们“在乌干达西南部的拉凯地区，艾滋病最为猖獗，据估计[未确定]那里有 30% 的人[艾滋病毒]血清反应呈阳性[394]”。

1995 年，世界卫生组织火上浇油，宣布“到 1991 年年中，约有 150 万乌干达人感染了艾滋病毒，约占总人口的 9% 和性活跃人口的 20%”[395]。在接下来的几年里，类似的报告不断发表，预言多达 30% 的人口注定会过早死亡，给家庭和整个社会带来可怕的后果。这些预言宣布，作为整个世界性流行病的发源地，这个国家的崩溃实际上是不可避免的。

如今，人们很少读到关于艾乌干达滋病的报道，因为所有这些预言都被证明是错误的。乌干达统计局 [396] 在 2002 年的人口普查中报告说

1991 至 2002 年间，乌干达人口年均增长率为 3.3%。人口增长率高的主要原因是过去四十年来乌干达的生育率一直居高不下（每名妇女生育约 7 个子女）。..... 婴儿死亡率呈下降趋势，从 1991 年人口普查时的 422 每 1000 个婴儿..... 下降到 2002 年的 83 每 1000 个婴儿。

人口普查报告明确指出，乌干达的人口增长率在 1980 年至 1991 年期间曾高达 2.5%，在随后的十年中确实 *进一步提高*。乌干达的人口增长率目前位居世界前列。然而，大众媒体继续告诉我们，由于三十多年的艾滋病，整个撒哈拉以南非洲遭受了大规模的破坏，人口锐减。尽管有这些说法，但从统计数字来看，很难找到证据证明，非洲艾滋病灾难的规模可以与中世纪欧洲瘟疫相提并论。

据报道，到 2001 年，非洲累计出现了 1,093,522 例艾滋病病例[397]。但在此期间--1980 年至 2000 年--撒哈拉以南非洲的人口已从 3.78 亿增长到 6.52 亿，年增长率为 3.6%! 当然，在此背景下，艾滋病可能造成的高于正常水平的一百万人死亡在统计上是很难核实的，原因有两个：

1. 与同时增加的 2.74 亿人（相当于 1999 年美国的总人口）相比，这一损失相形见绌；
2. 根据班吉标准界定的非洲艾滋病与传统的非洲发病率和死亡率没有区别 [395]。

截至 2019 年 5 月，撒哈拉以南非洲人口已增至 10.8 亿。与 1980 年相比，增加了 7 亿人，相当于美国人口的 *两倍*！自艾滋病据称在非洲流行以来，撒哈拉以南非洲的人口增长了 2.8 倍。

撒哈拉以南非洲人口的爆炸性增长，以及非洲艾滋病与其美国/欧洲同名疾病在流行病学和临床上的诸多差异，使人们对非洲艾滋病流行的存在产生了怀疑。事实上，所有现有数据都与非洲常年流行的、与贫困有关的传染病相吻合，只是被冠以 "艾滋病" 这一新名称而已。

9.8. 为了解艾滋病真相，塔博·姆贝基注定失败的尝试

意识到这一历史，同时面对南非的 "科学家不读书" 这一令人不安的事实，南非总统塔博·姆贝基 (Thabo Mbeki) 不得不在 1999 年提出这样的问题：为什么非洲的艾滋病与北美和西欧的艾滋病如此不同？为什么艾滋病仍然局限于最初发现它的高危人群？为了回答这些问题和其他问题，他于 2000 年成立了总统艾滋病顾问小组。

为了全面了解艾滋病，南非决定邀请一个国际专家小组来南非，为他们提供一个研讨艾滋病相关问题的平台。这些讨论结果将用于向政府提供信息和建议，来确定应对艾滋病的最适当的行动方案。2000年4月，南非政府内阁批准了这一决定。通过在全世界范围内进行的一次搜寻，来确定艾滋病和艾滋病毒领域的知名专家，范围从基础科学家、医生、历史学家、经济学家到公共卫生专业人员和政策制定者不等。此外，还决定邀请艾滋病患者和非专业人士参加小组讨论。

南非新近的开始正视种族隔离历史的经验，让姆贝基认识到吸纳不同声音的必要性。姆贝基的艾滋病顾问小组中三分之一的成员是对艾滋病教条提出了质疑的，来自世界各地的科学家和医生。咨询小组的两次会议产生了一份内容广泛的书面报告[398]。

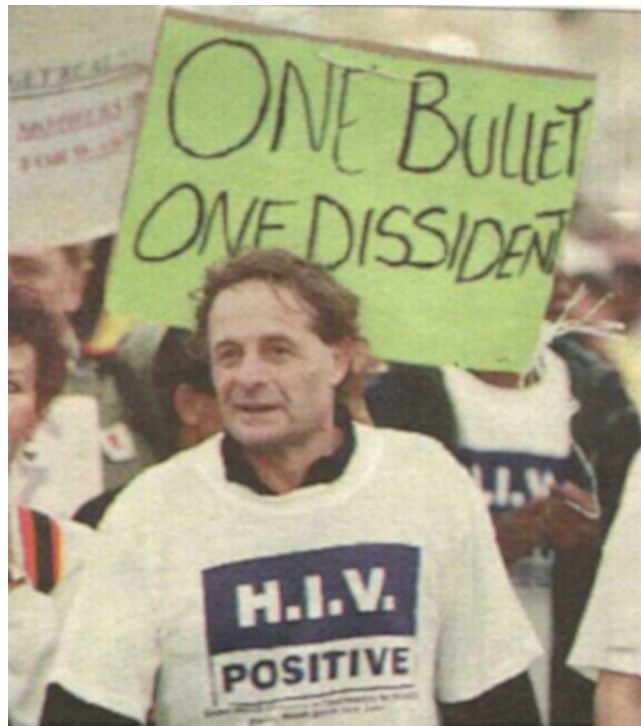


图 9.2: 2000年7月14日至20日，愤怒的艾滋病毒阳性者在南非德班游行，抗议那些敢于质疑艾滋病是否由艾滋病毒引起的科学家。邮报与卫报 (Mail & Guardian)，第16卷，第28期，第8页。

然而，将持不同意见的科学家纳入顾问小组的做法，并没有得到一些艾滋病正统派代表和美国政府的认同。无国界医生组织的负责人打着“一颗子弹，一个持不同意见者”的标语，在南非德

班市举行游行，抗议艾滋病顾问小组中那些希望得到与姆贝基所提的相同艾滋病问题答案的科学家（图 9.2）。还有人主张将持不同政见者投入监狱，或修改美国宪法以阻止他们发言。

在这些抗议活动和压制不同意见者的努力进行的同时，姆贝基艾滋病顾问小组的观察员注意到，[398, 第 45 页]

由于缺乏关于南非艾滋病问题严重程度，甚至艾滋病毒流行情况准确可靠的数据和统计资料，小组的讨论工作一直受到困扰。多次要求提供此类数据和统计资料，却无法从小组的南非成员或卫生部官员处得到。

虽然主流艾滋病研究人员都认为南非拥有非洲最好的统计数据，但这些专家却没有指出，从 1994 年到 2001 年，南非的人口年增长率一直保持在 2% 左右。在同一时期，全因死亡率确实有所上升，但根据政府的统计数据，只有一小部分死亡是由艾滋病毒造成的[399]。

2000 年 5 月，在南非首都比勒陀利亚举行了一次公开论坛。论坛的目的是讨论非洲艾滋病的核心问题，并回答政府提出的具体问题，以便找出现有最好的证据，帮助政府决定应该采取什么样的艾滋病政策。政府邀请了国际公认的艾滋病权威人士，他们占小组成员的三分之二，同时还邀请了“名人录”（Who's Who）收录的国际评论家，他们占其余的三分之一。

从第一天起，艾滋病机构就想尽一切办法破坏姆贝基总统的艾滋病顾问小组。由于艾滋病具有传染性并由艾滋病毒引起的观点源自美国政府的卫生与公众服务部，克林顿政府不得不诋毁姆贝基对艾滋病教条的探究，并阻止关于艾滋病病因的公开辩论。但是，简单地拒绝姆贝基的邀请，在政治上对美国和其他追随美国的政府来说，是站不住脚的。毕竟，当时世界各国领导人都致力于支持南非这个刚刚摆脱种族隔离压迫的新民主国家。为了不让南非政府难堪，美国勉强派出了一支艾滋病防治机构特遣队。艾滋病沙皇安东尼·福奇明显缺席。

试图调解不可调和的矛盾，注定了姆贝基努力的失败。很明显，从一开始，主流小组成员就相互商定或事先得到指示，不参加任何真诚的讨论。第一次会议在受邀小组成员就座后不久，就发生了一起公开挑衅事件。三名非裔美国“医生”--像联邦调查局特工一样，身着深色西装，表情严峻--在最后一刻被增补进小组。没有人不知道他们都是黑人。与受邀的小组成员相比，这些新来的成员没有任何名牌可以识别。一些非洲代表对这些陌生人的突然出现感到愤怒。会议还没开始就已经乱成一团。

很快就有传言说，克林顿总统曾要求姆贝基让这些未具名的小组成员参加会议。Mhlongo 教授向小组成员和主持人询问这一传言是否属实，但没有得到回答。最后，姆贝基办公室的一位女

士出现了，她说克林顿确实要求这些人加入。除了作为克林顿的耳目保持威胁性的存在外，我不记得这些陌生人对会议有任何贡献。

当会议终于开始后，主流小组成员却断然拒绝参加，并想尽一切办法破坏会议。彼得·杜斯伯格正要做第一个发言时，有人大声反对。这位并不中立的主持人——加拿大法学教授 Stephen Owen--，屈从于主流派不提供任何数据的要求，已经不屑于打着科学交流的幌子。专家组会议正式报告[398, 第 108 页]指出了这一点：

小组讨论的性质和形式不允许进行深入的科学论证，而深入的科学论证是解决许多根本性科学问题上的分歧所必需的。

与第一次会议相比，在约翰内斯堡举行的小组第二次会议显然更加专业。南非高级官员表示，政府对主流派在第一次会议期间的阻挠，尤其是对他们旨在为第二次会议制定议程的网络讨论的抵制，感到愤怒和沮丧。政府发现主流派在互联网上发起了自己的讨论，并敦促姆贝基小组其他成员不要参加。主流派利用他们的艾滋病教条，秘密开展了一场国际电子邮件运动，最终发表了《德班宣言》，旨在诋毁姆贝基的艾滋病顾问小组并使其失去作用。

《德班宣言》是在 6 月第二次小组会议前夕发表的。几天后，它发表在《自然》杂志上[400]。这 18 段文字的目的是一劳永逸地阻止对艾滋病教条的任何批评。艾滋病专家小组中的一些正统成员都签署了这份文件。南非政府被激怒了，取消了禁止提交数据的禁令，并试图羞辱正统的专家小组成员，让他们参与到真正的科学辩论中来。然而，为时已晚。

南非广播公司获得政府许可，对艾滋病小组会议进行现场报道。但是如果公开报道，主流派成员将拒绝参与。于是，政府妥协了，南非广播公司被排除在外。尽管如此，政府还是对专家组的整个会议过程进行了录像。专家小组被告知，视频和文字记录将在某个时候向全世界公开。当然，这并没有发生。南非人民和全世界人民都有权看到这些视频。公开主流派阻碍议程和行为的视频记录，至少会像尼克松水门事件的录像带一样，具有爆炸性、令人尴尬并对美国造成损害。

艾滋病教条的拥护者总是采用历史上行之有效的谩骂方式。除此以外，持不同政见者被指责为地球持平论者、否认论者、杀人犯、精神病患者、无职业道德、不道德且手指上还滴着非洲人民的血。如果这些都是真的，那么姆贝基总统的艾滋病顾问小组本应该为正统派提供一个绝佳的机会，向南非政府和世界人民展示令人信服的证据，证明艾滋病实际上是传染性的、通过性传播的，并且是由一种叫做人类免疫缺陷病毒引起的。他们本可以像姆贝基特别要求的那样，

向南非政府展示有毒的抗艾滋病病毒药物实际上利大于弊的证据。很难看出这有什么不好，对吗？

9.9. 挑战艾滋病正统观念的一些证据

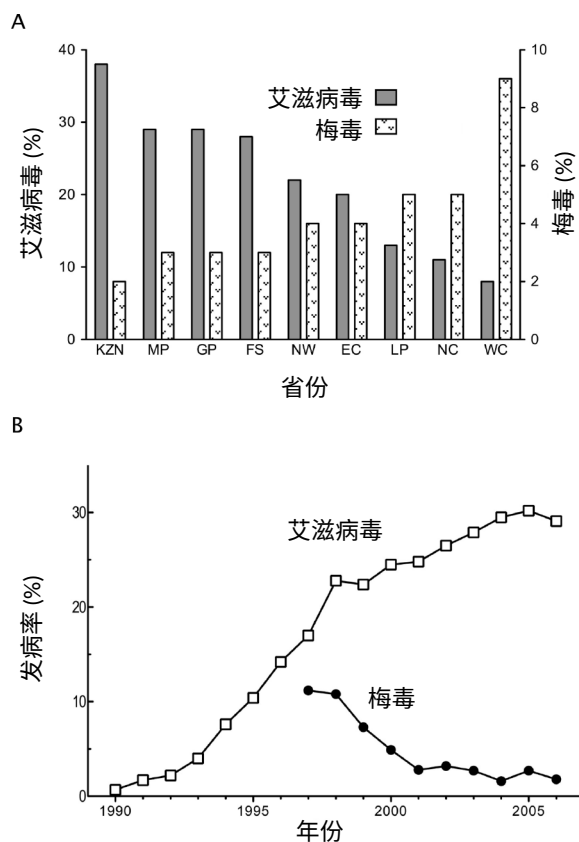


图 9.3: 南非艾滋病病毒和梅毒流行率之间的负相关[401]。A: 2000 年各省产前检查诊所就诊者的艾滋病病毒和梅毒感染率。各省: 夸祖鲁-纳塔尔省 (KZN)、姆普马兰加省 (MP)、豪滕省 (GP)、自由邦 (FS)、西北省 (NW)、东开普省 (EC)、林波波省 (LP)、北开普省 (NC)、西开普省 (WC)。B: 南非全国产前诊所就诊者中艾滋病病毒和梅毒的流行趋势。没有 1997 年以前的梅毒数据。

更重要的是，从主流观点来看，南非会议本该给正统派提供了一个完美的环境，使其能够公开地抹杀持不同意见者的立场，即艾滋病不会传染，不会通过性传播，也不是由艾滋病病毒引起的。他们却撰写了《德班宣言》。除了与会的持不同意见者之外，我不记得有任何人在任何地

方批评过正统派没有利用艾滋病小组会议的机会，以确凿的科学证据公开对抗和驳斥持不同意见者。以下是专家小组主流成员不想公开检查的证据的一些例子。

如果艾滋病毒确实是通过性传播的，那么它的发病率应该与其他性传播疾病的发病率相似。然而图 9.3 显示，在南非各省的孕妇中，性传播梅毒与艾滋病毒感染率之间呈负相关 [394,401,402]。乌干达和泰国也报告了类似的结果。随着时间的推移，梅毒与艾滋病毒感染率之间也存在反相关关系 [401]。乌干达和泰国也报告了类似的结果。

尽管有这样的历史，尽管完全没有科学证据证明艾滋病具有传染性、通过性传播并使非洲人口减少，但美国疾病预防控制中心、福奇的美国国家过敏和传染病研究所、世界卫生组织等仍继续断言艾滋病是由艾滋病毒引起的[399]。

新冠病毒病骗局是艾滋病骗局的翻版。所有批评者，无论地位高低，一律遭到全面封杀。家庭和友谊因质疑政府关于新冠病毒病的教条，而分崩离析。由于种种原因，在广泛的生计、职业和事业领域，数百万人失去了工作。我们正处于全球极权主义接管的过程中，未来几个月情况会变得更糟。

第十章 摘要和结论

本书的主要目的是帮助解决以下问题：

新冠 mRNA 疫苗的经验对未来 mRNA 疫苗安全性有何启示？

现在，根据我们在调查证据后了解到的情况，来试着回答这个问题。

10.1. mRNA 疫苗毒性的关键机制

我们发现至少有三种潜在的致病机制可以解释针对新冠病毒 mRNA 疫苗的毒性，即

1. 脂质纳米粒子的化学毒性，
2. 疫苗诱导表达的刺突蛋白的直接毒性，以及
3. 针对刺突蛋白的免疫反应的破坏作用。

其中，我们认为第三种机制最为重要，原因如下：

1. 这源于[第 3 章](#)中的理论考虑，以及
2. 这也解释了[第 4 章](#)所记录的组织病理学发现：在刺突蛋白表达集中点附近观察到了强烈炎症和免疫细胞（尤其是淋巴细胞）的浸润。

支持这一机制的第三个考虑因素是重复注射疫苗后不良事件的发生率和严重程度都会增加，这一点在[第 7 章](#)中已有记载。相比之下，阳离子脂质的化学毒性与特定的免疫系统无关，因此我们可以预计每次注射后的毒性强度相似。此外，阿斯利康和强生公司生产的腺病毒疫苗虽然不含任何阳离子脂质，但其不良事件情况与 mRNA 疫苗相当类似。刺突蛋白的直接毒性应该会受到特异性抗体的抑制；因此，重复注射后，其毒性强度应该会减弱而不是增强。

因此，我们得出结论，总体而言，主要的致病机制是免疫介导的，对表达 mRNA 疫苗编码抗原细胞的攻击。但这并不意味着其他两种危害机制就不重要了。直接的刺突蛋白效应很可能导致首次注射后的早期不良反应，尤其是那些对病毒没有免疫力的人。阳离子脂质的毒性也不容忽视，原因如下：

1. 在新冠疫苗不正常的审批过程中，几乎没有对这些物质进行安全性研究，但所进行的初步研究明确显示了其毒性（见[第 6.1 节](#)）；
2. 阳离子脂质诱导的活性氧（见[第 5.3.3 节](#)）会造成 DNA 损伤。即使脂质本身已被清除，这种损伤也会留下来，意味着毒性是累积性的；

3. 由于阳离子脂质是所有 mRNA 疫苗的必需成分（见第 5.1.4 节），其毒性将在所有 mRNA 疫苗的所有剂量中累积，而不仅仅是在单一 mRNA 疫苗的所有剂量中累积。

10.2. 免疫学危害机制是完全普遍适用的

我们在第 2 章和第 3 章中已经看到，引发免疫反应只需外来抗原和一些能引发非特异性炎症的刺激物；在这种情况下，抗原蛋白本身的生物活性、毒性、或其他并不重要。未来的每一种 mRNA 疫苗都将诱导我们的细胞产生与其针对的特定微生物相关的特异性抗原。因此，我们必须预期每一种此类疫苗都会同我们已经目睹的新冠疫苗一样，诱发类似程度的免疫损伤。

10.3. 恢复良好的生产规范能否消除 mRNA 疫苗的毒性？

与新冠 mRNA 疫苗有关的一个相当令人震惊的现象是，它们存在着非常严重的污染。有据可查的污染包括质粒 DNA 和金属颗粒（第 5.4.1 节）。此外，不同批次中不良事件报告数量差异极大（第 5.4.2 节），清楚地表明生产标准极度不一致。如果去除这些杂质，并遵守一致的标准，是否就能消除 mRNA 疫苗毒性的威胁？

这里有两个考虑因素。首先，观察到的主要危害机制是疫苗按着预期发挥作用的结果：疫苗诱导人体细胞表达抗原，对抗原的免疫反应会杀死这些细胞。因此，我们不得不预计，更高和更稳定的产品质量将增加而不是减少伤亡人数。

第二个考虑因素涉及 DNA 污染。正如第 6.3 节所指出的，疫苗中含有的 DNA 质粒会带来两方面的风险：首先是对基因组的损害，有可能导致癌症和白血病；其次是抗原的长期表达，会延长免疫反应的持续时间并增加免疫反应的严重程度。因此，如果能确保有效去除疫苗中的 DNA，就能切实减轻疫苗的毒性。然而，在注射疫苗后的最初几天，抗原的表达可能主要由 mRNA 本身驱动。许多严重的不良反应，例如心肌炎、中风和心脏病发作，往往在注射后几天内显现（见第 7 章）。因此，避免 DNA 污染不可能完全消除 mRNA 疫苗的毒性，也不可能将其降低到传统疫苗“可接受”的水平。

10.4. 如果 mRNA 疫苗本质上是危险的，为什么还要敦促甚至强迫我们接种呢？

在这一历史时刻，没有必要拐弯抹角。将当局的行为解释为“诚实的错误”已不再可能。已经发生的太多事情清楚地表明，基于基因的新冠疫苗背后隐藏着险恶议程。在没有必要的情况下匆忙批准、公然威胁和胁迫、系统地审查诚实的科学、压制关于众多疫苗受害者死亡或严重受伤

的真相，所有这些都持续了太长时间，以至于已经不能容忍对其意图和目的的任何怀疑。我们的政府以及国家级和国际行政机构正在对我们所有人发动一场不宣而战的战争。正如大卫·拉斯尼克在[第9章](#)中指出的，这场战争已经持续了几十年，我们必须期待它将继续下去并不断升级。

10.5. 我们能做些什么？

首先，我们必须承认，我们确实处在政府十字瞄准线上。因此，我们必须为我们自己和我们所爱的人着想 -- 不要依赖于政府部门奸诈和恶毒的指导，自己去研究，并寻求诚实的健康建议，无论是在科学和医学的既定领域之内还是之外。我们希望这本书能帮助你在这条道路上迈进一步。

后记

凯瑟琳·奥斯汀·菲茨, 总裁, SOLARI REPORT

今天, 我叫天地为你们作证,
我已将生与死、福与祸摆在你们面前:
所以要选择生命, 使你和你的后裔都能存活
申命记 30:19

当您通过阅读 Doctors for Covid Ethics 所著的《信使核糖核酸疫苗的毒性》一书获得知识的同时, 有几件事需要考虑。

mRNA 技术会造成死亡和伤害的确定性- 同时制造和发布新冠疫苗的人也知道这一点 -- 是无价的信息。掌握了这一信息, 您就有能力保护自己 and 您所爱的人。您这样做对于那些致力于了解和宣传这些危险的医生、科学家和研究人员来说至关重要。

在过去三年里, 许多参与揭露 mRNA 技术致命性的医生和科学家在开始调查时, 几乎没有预料到他们会发现什么。他们或身居要职, 或已退休。他们对体制充满信心--科学体制、医学体制、支持科学和医学的学术机构、以及政府及其监管机构。他们的生活也很忙碌, 虽然知道日益腐败的危险, 但并没有意识到, 通过这种手段在全球 (包括西方世界) 实施大规模暴行是可能的。然而, 在发现事实后, 他们面对需要面对的问题, 坚持不懈。

他们中的一些人现在失去了职位和头衔。他们失去了收入和福利待遇。他们无偿工作了无数个小时。他们成为媒体诽谤和造谣的目标。有些人成为毫无根据的调查、诉讼和起诉的目标。有些人失去了医疗执照。有些人失去了家园、家人和朋友。我相信有些人还遭到了毒害甚至暗杀。当那些不听他们警告的朋友和家人生病和死亡时, 所有人都经历了深深的悲痛和沮丧。

他们日积月累的牺牲是他们送给你的礼物--免费赠送, 让你选择保护自己和爱的人, 并鼓励其他人也这样做。当我们每个人将这份无价的礼物传递给其他人时, 我们就增加了个人、家庭和社区获得健康和生命的机会。

这就是他们希望得到的回报--由于他们对科学和医学的贡献, 您和您所爱的人将会活下去, 您的孩子将健康成长, 富有生命力, 并孕育出同样健康的后代。

你们获得的可能是无价的信息, 但这一资讯可能不合时宜。mRNA 技术会戕害生命这一事实具有深远的影响。鉴于谁在应用这项技术, 它从根本上改变了我们对谁可以信任的认知--不仅仅

mRNA 技术，同时还包括涉及日常生活和财务诸多方面更广泛的问题。

我们的政府，包括军队和卫生监管机构，都不在可信任机构的名单中。名单之外还有制药业。名单之外还有许多医生和医院，他们收受巨额贿赂来推销 mRNA 疫苗，甚至在此之前，他们还实施有害的、往往是致命的新冠病毒病治疗方案。不在名单之列的还有主流媒体，它们对各地人民发动心理战争，让他们充满恐惧，把他们和他们的孩子赶进 mRNA "杀戮箱"。

还是有许多勇敢的人对 mRNA 技术的戕害并不感到惊讶。其中包括本书前言的作者玛丽·霍兰。玛丽是 *Turtles All the Way Down* 一书的联合编辑，该书是对用来支撑疫苗行业的一连串谎言的有力回顾（最初于 2019 年以希伯来文出版）。玛丽和小罗伯特·肯尼迪 (Robert F. Kennedy, Jr) 以及他们在儿童健康保护组织的同事们多年来一直致力于保护儿童免受危险药品的侵袭、我们食品系统质量的降低、电磁场辐射的增加、以及其他形式的环境毒物和毒性。另一位勇敢的人物是大卫·拉斯尼克博士，他在本书中撰写了关于人类免疫缺陷病毒/艾滋病谎言的章节，该谎言被用来设计和资助监管基础设施的许多方面，这些基础设施创造、资助并提供了 mRNA 疫苗。

我也是对 mRNA 技术的蓄意破坏作用毫不惊讶的人之一。当数万亿美元开始从美国政府流失后，我于 2000 年发出了美国人的退休和社会安全网依赖于简单数学公式的警告。如果我们继续允许数万亿美元被盗，那么财政账目将通过其他方法来平衡。这些方法包括缩减或夸大财政和医疗福利，延迟退休年龄，有意降低预期寿命，或这些方法的组合。事实上，在过去的二十年里，大量的政策--大毒害--导致了预期寿命的持续下降。目前，至少有 54% 的美国儿童患有一种或多种慢性疾病。2007 年至 2018 年，我在担任投资顾问期间，就有客户的孩子受到了疫苗的伤害，我亲眼目睹了这种伤害对个人和财务造成的毁灭性后果。

最后，经济学家马克·斯基德莫尔博士也在这群目光雪亮的科学家之列。自 2017 年以来，斯基德莫尔博士参与记录了美国政府失踪的数万亿资金。此外，他在 2022 年和 2023 年发表的关于新冠病毒病和新冠疫苗影响的调查报告，帮助记录了由新冠疫苗及相关指令和强制措而导致异常规模的疾病、残疾和死亡。

当您面临保护自己和家人免受 mRNA 技术伤害的挑战时，您还将面临许多问题，即如何保护自己和亲人免受一个不仅已经让我们失望，而且正在策划改变现有的政策--包括从根本上改变我们人权和财产权--机构的伤害。

我在华盛顿的牧师常说："如果我们能面对它，上帝就能解决它。在结束《信使核糖核酸疫苗的毒性》这本书时，我们祈祷您能正视 mRNA 技术的风险及其更广泛的影响，并祈祷您能利用这

些知识保护尽可能多的人。如果您目前在这种杀戮机器中工作或为其提供资金，我们祈祷您能将您的时间和支持从带来死亡和贫困的领域转向赋予生命和创造财富的领域。

选择生命，并帮助你所爱的人选择生命。我们的未来取决于此。

参考资料

1. Inc., M. (2023) [Moderna 2023 proxy statement](#).
2. Binder, T. (2021) [The Prevailing Corona Nonsense Narrative, Debunked in 10 or 26 Minutes](#).
3. Yan, L. et al. (2020) Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route. [Preprint DOI:10.5281/zenodo.4028830](#)
4. Yan, L. et al. (2020) SARS-CoV-2 Is an Unrestricted Bioweapon: A Truth Revealed through Uncovering a Large-Scale, Organized Scientific Fraud. [Preprint DOI:10.5281/zenodo.4073131](#)
5. Schwab, K. and Malleret, T. (2020) COVID-19: The Great Reset (Forum Publishing).
6. Rancourt, D.G. et al. (2020) [Evaluation of the virulence of SARS-CoV-2 in France, from all-cause mortality 1946-2020](#).
7. Brown, R.B. (2020) Public health lessons learned from biases in coronavirus mortality overestimation. [Disaster Med. Public Health Prep. pp. 1-24](#)
8. Ioannidis, J.P.A. (2020) Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. [Bull. World Health Organ. p. BLT.20.265892](#)
9. Ioannidis, J.P.A. (2021) Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. [Eur. J. Clin. Invest. 5:e133554](#)
10. McCullough, P.A. et al. (2020) Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). [Reviews in cardiovascular medicine 21:517-530](#)
11. Marik, P.E. et al. (2021) A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. [Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 35:20587384211048026](#)
12. Anonymous, (2021) [WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials](#).
13. Hanna, N. et al. (2022) Detection of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Human Breast Milk. [JAMA pediatrics DOI:10.1001/jamapediatrics.2022.3581](#)
14. Medicine, U.N.L.o. (2022) [ClinicalTrials.gov](#).
15. Knipe, D.M. and Howley, P.M. (2013) Fields Virology (Wolters Kluwer).
16. Delves, P.J. et al. (2017) Roitt's Essential Immunology (Wiley Blackwell).
17. Marik, P. (2021) [An overview of the MATH+, I-MASK+ and I-RECOVER Protocols \(A Guide to the Management of COVID-19\)](#).
18. Bhakdi, S. and Tranum-Jensen, J. (1978) Molecular nature of the complement lesion. [Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 75:5655-5659](#)
19. Tranum-Jensen, J. et al. (1978) Complement lysis: the ultrastructure and orientation of the C5b-9 complex on target sheep erythrocyte membranes. [Scandinavian journal of immunology 7:45-6](#)

20. Karikó, K. et al. (2005) Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. [*Immunity* 23:165-75](#)
21. Kimman, T.G. et al. (1987) Local and systemic antibody response to bovine respiratory syncytial virus infection and reinfection in calves with and without maternal antibodies. [*Journal of clinical microbiology* 25:1097-106](#)
22. Crotty, S. et al. (2003) Cutting edge: long-term B cell memory in humans after smallpox vaccination. [*J. Immunol.* 171:4969-73](#)
23. Yang, L. et al. (2020) Waning immunity and re-emergence of measles and mumps in the vaccine era. [*Curr. Opin. Virol.* 40:48-54](#)
24. Vygen, S. et al. (2016) Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. [*Euro Surveill.* 21:30156](#)
25. Qu, J. et al. (2020) Profile of Immunoglobulin G and IgM Antibodies Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). [*Clin. Infect. Dis.* 71:2255-2258](#)
26. Nielsen, S.S. et al. (2021) SARS-CoV-2 elicits robust adaptive immune responses regardless of disease severity. [*EBioMedicine* 68:103410](#)
27. Dugas, M. et al. (2021) Less severe course of COVID-19 is associated with elevated levels of antibodies against seasonal human coronaviruses OC43 and HKU1 (HCoV OC43, HCoV HKU1). [*Int. J. Infect. Dis.* 105:304-306](#)
28. Mateus, J. et al. (2020) Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. [*Science* 370:89-94](#)
29. Grifoni, A. et al. (2020) Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. [*Cell* 181:1489-1501.e15](#)
30. Tseng, C. et al. (2012) Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. [*PLoS One* 7:e35421](#)
31. Yong, C.Y. et al. (2019) Recent Advances in the Vaccine Development Against Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus. [*Front. Microbiol.* 10:1781](#)
32. Cloutier, M. et al. (2020) ADE and hyperinflammation in SARS-CoV2 infection—comparison with dengue hemorrhagic fever and feline infectious peritonitis. [*Cytokine* 136:155256](#)
33. Lee, W.S. et al. (2020) Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. [*Nat. Microbiol.* 5:1185-1191](#)
34. Tetro, J.A. (2020) Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses?. [*Microbes and infection* 22:72-73](#)
35. Ulrich, H. et al. (2020) Dengue Fever, COVID-19 (SARS-CoV-2), and Antibody-Dependent Enhancement (ADE): A Perspective. [*Cytometry A* 97:662-667](#)
36. Schuren, A.B. et al. (2016) Recent advances in viral evasion of the MHC Class I processing pathway. [*Curr. Opin. Immunol.* 40:43-50](#)

37. Kurono, Y. (2021) The mucosal immune system of the upper respiratory tract and recent progress in mucosal vaccines. [Auris nasus larynx DOI:10.1016/j.anl.2021.07.003](https://doi.org/10.1016/j.anl.2021.07.003)
38. McGhee, J.R. et al. (1992) The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. [Vaccine 10:75-88](https://doi.org/10.1016/0264-4109(92)90003-9)
39. Kim, M.H. et al. (2019) Superior immune responses induced by intranasal immunization with recombinant adenovirus-based vaccine expressing full-length Spike protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus. [PLoS One 14:e0220196](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220196)
40. Meyer-Arndt, L. et al. (2022) Cutting Edge: Serum but Not Mucosal Antibody Responses Are Associated with Pre-Existing SARS-CoV-2 Spike Cross-Reactive CD4⁺ T Cells following BNT162b2 Vaccination in the Elderly. [J. Immunol. 208:1001-1005](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab378)
41. Martinuzzi, E. et al. (2022) A Single Dose of BNT162b2 mRNA Vaccine Induces Airway Immunity in SARS-CoV-2 Naive and recovered COVID-19 subjects. [Clin. Infect. Dis. DOI:10.1093/cid/ciac378](https://doi.org/10.1093/cid/ciac378)
42. Chau, N.V.V. et al. (2021) [Transmission of SARS-CoV-2 Delta Variant Among Vaccinated Healthcare Workers, Vietnam.](https://doi.org/10.1016/j.laninf.2021.07.003)
43. Singanayagam, A. et al. (2021) Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. [Lancet Infect. Dis. DOI:10.1016/S1473-3099\(21\)00648-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00648-4)
44. Wang, H. et al. (2020) Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. [Cell 182:713-721.e9](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.025)
45. Twentyman, E. et al. (2022) Interim Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Novavax COVID-19 Vaccine in Persons Aged ≥ 18 years—United States, July 2022. [MMWR 71:988-992](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7109a2)
46. Kang, D. et al. (2022) Fulminant Giant Cell Myocarditis following Heterologous Vaccination of ChAdOx1 nCoV-19 and Pfizer-BioNTech COVID-19. [Medicina 58](https://doi.org/10.1016/j.medic.2022.07.003)
47. Kazama, S. et al. (2022) Biopsy-Proven Fulminant Myocarditis Requiring Mechanical Circulatory Support Following COVID-19 mRNA Vaccination. [CJC Open 4:501-505](https://doi.org/10.1016/j.cjopen.2022.07.003)
48. Jafari, H. et al. (2014) Polio eradication. Efficacy of inactivated poliovirus vaccine in India. [Science 345:922-5](https://doi.org/10.1126/science.1254225)
49. Guermonprez, P. and Amigorena, S. (2005) Pathways for antigen cross presentation. [Springer Semin. Immunopathol. 26:257-71](https://doi.org/10.1016/j.imm.2005.07.003)
50. Sengupta, D. et al. (2019) Proteasomal degradation within endocytic organelles mediates antigen cross-presentation. [EMBO J. 38:e99266](https://doi.org/10.1093/emboj/cdz003)
51. Qin, L. et al. (2015) Evolution of and evolutionary relationships between extant vaccinia virus strains. [J. Virol. 89:1809-24](https://doi.org/10.1186/s12864-015-1809-2)
52. Babic, M.J. (2007) Eczema vaccinatum: a reaction to the smallpox vaccine. A report of a rare but potentially lethal consequence. [Am. J. Nurs. 107:30-1](https://doi.org/10.1016/j.amj.2007.07.003)

53. Nuismer, S.L. et al. (2016) Eradicating infectious disease using weakly transmissible vaccines. [*Proc. Biol. Sci.* 283](#)
54. Basinski, A.J. et al. (2018) Evaluating the promise of recombinant transmissible vaccines. [*Vaccine* 36:675-682](#)
55. Burns, C.C. et al. (2013) Multiple Independent Emergences of Type 2 Vaccine-Derived Polioviruses during a Large Outbreak in Northern Nigeria. [*J. Virol.* 87:4907-4922](#)
56. Andries, O. et al. (2015) N¹-methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-{}incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice. [*J. Control. Release* 217:337-344](#)
57. Pardi, N. et al. (2018) Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. [*J. Exp. Med.* 215:1571-1588](#)
58. Anonymous, (2021) [EMA Assessment report: COVID-19 Vaccine Moderna.](#)
59. Anonymous, (2020) [FDA briefing document: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine.](#)
60. Anonymous, (2021) [EMA Assessment report: Comirnaty.](#)
61. Thacker, P.D. (2021) Covid-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial. [*BMJ* p. n2635](#)
62. Palmer, M. et al. (2022) [On the use of the Pfizer and the Moderna COVID-19 mRNA vaccines in children and adolescents.](#)
63. Ogata, A.F. et al. (2022) Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. [*Clin. Infect. Dis.* 74:715-718](#)
64. Bansal, S. et al. (2021) Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. [*J. Immunol.* 207:2405-2410](#)
65. Palmer, M. and Bhakdi, S. (2021) [Long-term persistence of the SARS-CoV-2 spike protein: evidence and implications.](#)
66. Röltgen, K. et al. (2022) Immune imprinting, breadth of variant recognition and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. [*Cell*](#)
[DOI:10.1016/j.cell.2022.01.018](#)
67. Magen, E. et al. (2022) Clinical and Molecular Characterization of a Rare Case of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myositis. [*Vaccines* 10](#)
68. Bruusgaard-Mouritsen, M.A. et al. (2021) Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. [*Clin. Exp. Allerg.*](#)
[DOI:10.1111/cea.13822](#)
69. Klimek, L. et al. (2021) Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. [*Allergy*](#) DOI:10.1111/all.14794

70. Troelnikov, A. et al. (2021) Basophil reactivity to BNT162b2 is mediated by PEGylated lipid nanoparticles in PEG allergic patients. [*J. Allerg. Clin. Immunol.*](#)
[DOI:10.1016/j.jaci.2021.04.032](#)
71. Li, M. et al. (2022) Myocarditis or Pericarditis Following the COVID-19 Vaccination in Adolescents: A Systematic Review. [*Vaccines* 10](#)
72. Shilhavy, B. (2022) [43,898 Dead, 4,190,493 Injured Following COVID Vaccines in European Database of Adverse Reactions.](#)
73. Wang, Y. et al. (2004) Cross-reaction of SARS-CoV antigen with autoantibodies in autoimmune diseases. [*Cell. Mol. Immunol.* 1:304-7](#)
74. Cusick, M.F. et al. (2012) Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. [*Clin. Rev. Allergy Immunol.* 42:102-11](#)
75. Coppieters, K.T. et al. (2012) Viral infections and molecular mimicry in type 1 diabetes. [*APMIS* 120:941-9](#)
76. Halpert, G. and Shoenfeld, Y. (2020) SARS-CoV-2, the autoimmune virus. [*Autoimmun. Rev.* 19:102695](#)
77. Chen, Y. et al. (2022) New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. [*Immunology* 165:386-401](#)
78. Lyons-Weiler, J. (2020) Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. [*Journal of translational autoimmunity* 3:100051](#)
79. Kanduc, D. and Shoenfeld, Y. (2020) Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. [*Immunol. Res.* 68:310-313](#)
80. Muñoz, L.E. et al. (2010) Autoimmunity and chronic inflammation—two clearance-related steps in the etiopathogenesis of SLE. [*Autoimmun. Rev.* 10:38-42](#)
81. Cañas, C.A. et al. (2012) Patients with relapsing polychondritis and previous cartilage trauma present more autoimmunity phenomena. [*Rheumatol. Int.* 32:541-3](#)
82. Tanriverdi, F. et al. (2010) Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: is chronic repetitive head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity?. [*Eur. J. Endocrinol.* 162:861-7](#)
83. Frenck, R.W. et al. (2021) Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. [*N. Engl. J. Med.*](#) DOI:10.1056/NEJMoa2107456
84. Ali, K. et al. (2021) Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. [*N. Engl. J. Med.*](#) DOI:10.1056/NEJMoa2109522
85. Ndeupen, S. et al. (2021) The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. [*iScience* 24:103479](#)
86. Bril, F. et al. (2021) Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty?. [*J. Hepatol.* 75:222-224](#)

87. Caron, P. (2022) Autoimmune and inflammatory thyroid diseases following vaccination with SARS-CoV-2 vaccines: from etiopathogenesis to clinical management. [Endocrine DOI:10.1007/s12020-022-03118-4](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
88. Mingot-Castellano, M.E. et al. (2022) COVID-19 Vaccines and Autoimmune Hematologic Disorders. [Vaccines 10](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
89. Pujol, A. et al. (2022) Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. [J. Endocrinol. Invest. 45:875-882](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
90. Català, A. et al. (2021) Cutaneous reactions after SARS-COV-2 vaccination: A cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. [Br. J. Dermatol. DOI:10.1111/bjd.20639](https://doi.org/10.1111/bjd.20639)
91. Ajmera, K. et al. (2022) Gastrointestinal Complications of COVID-19 Vaccines. [Cureus 14:e24070](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
92. Hung, Y. et al. (2022) Haemorrhagic bullous pyoderma gangrenosum following COVID-19 vaccination. [J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. DOI:10.1111/jdv.18132](https://doi.org/10.1111/jdv.18132)
93. Mitchell, J. and Yue, Q. (2021) Appendicitis as a possible safety signal for the COVID-19 vaccines. [Vaccine X 9:100122](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
94. Krüger, U. (2022) [COVID vaccination and turbo cancer: pathological evidence.](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
95. Qin, Z. et al. (2022) Pre-exposure to mRNA-LNP inhibits adaptive immune responses and alters innate immune fitness in an inheritable fashion. [PLoS Pathog. 18:e1010830](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
96. Letarov, A.V. et al. (2021) Free SARS-CoV-2 Spike Protein S1 Particles May Play a Role in the Pathogenesis of COVID-19 Infection. [Biochemistry Mosc 86:257-261](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
97. Belham, S. (2022) [Histology World.](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
98. Iino, T. et al. (1992) Polyarteritis nodosa with aortic dissection: necrotizing vasculitis of the vasa vasorum. [J. Rheumatol. 19:1632-6](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
99. Voorzaat, B.M. et al. (2017) Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Presenting with MPO-ANCA Associated Vasculitis and Aortic Dissection. [Case Rep. Med. 2017:8140641](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
100. Ramandi, A. et al. (2022) Aortic dissection and Covid-19; a comprehensive systematic review. [Current problems in cardiology p. 101129](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
101. Tuncer, M.A. et al. (2022) Causality Association Between COVID-19 Infection and Aortic Dissection. [Anatol. J. Cardiol. 26:338-339](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
102. Takahashi, M. et al. (2022) An autopsy case report of aortic dissection complicated with histiolymphocytic pericarditis and aortic inflammation after mRNA COVID-19 vaccination. [Leg. Med. Tokyo 59:102154](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
103. Chida, K. et al. (2022) Rupture of Vertebral Artery Dissecting Aneurysm after mRNA Anti-COVID-19 Vaccination: A Report of Two Cases. [NMC Case Rep. J. 9:95-100](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)
104. Chue, K.M. et al. (2022) Spontaneous rare visceral pseudoaneurysm presenting with rupture after COVID-19 vaccination. [ANZ J. Surg. 92:915-917](https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4)

105. Kim, B.H. and Yoo, M.C. (2022) Intracranial Hemorrhage Due to Potential Rupture of an Arteriovenous Malformation after BNT162b2 COVID-19 mRNA Vaccination in a Young Korean Woman: Case Report. [*Vaccines* 10](#)
106. Oshida, S. et al. (2022) Intracranial aneurysm rupture within three days after receiving mRNA anti-COVID-19 vaccination: Three case reports. [*Surg. Neurol. Int.* 13:117](#)
107. Takeyama, R. et al. (2022) Intracerebral hemorrhage due to vasculitis following COVID-19 vaccination: a case report. [*Acta Neurochir. Wien* 164:543-547](#)
108. Roncati, L. et al. (2022) A Three-Case Series of Thrombotic Deaths in Patients over 50 with Comorbidities Temporally after modRNA COVID-19 Vaccination. [*Pathogens* 11](#)
109. Aye, Y.N. et al. (2021) Acute Myocardial Infarction and Myocarditis following COVID-19 Vaccination. [*QJM* DOI:10.1093/qjmed/hcab252](#)
110. Sung, J.G. et al. (2021) Acute Myocardial Infarction Within 24 Hours After COVID-19 Vaccination. [*Am. J. Cardiol.* 156:129-131](#)
111. Kawamura, Y. et al. (2022) A case of ST segment elevation myocardial infarction within 24 h of a third dose of COVID-19 mRNA vaccine. [*Cardiovasc. Revasc. Med.* DOI:10.1016/j.carrev.2022.06.012](#)
112. Anonymous, (2021) [OpenVAERS COVID Vaccine Data](#).
113. Kolahchi, Z. et al. (2022) Acute ischemic stroke and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia post COVID-19 vaccination; a systematic review. [*J. Neurol. Sci.* 439:120327](#)
114. Alhashim, A. et al. (2022) Extensive Cerebral Venous Sinus Thrombosis (CVST) After the First Dose of Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine without Thrombotic Thrombocytopenia Syndrome (TTS) in a Healthy Woman. [*Am. J. Case Rep.* 23:e934744](#)
115. Finsterer, J. and Nics, S. (2022) Venous sinus thrombosis after the second jab of an mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine. [*Brain Hemorrhages* 3:36-38](#)
116. Qureshi, M.I.A. et al. (2022) Venous sinus thrombosis after the first dose of Pfizer BioNTech vaccine. [*BMJ Case Rep.* 15](#)
117. Dias, L. et al. (2021) Cerebral Venous Thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. [*J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 30:105906](#)
118. Ahn, E.Y. et al. (2022) Pulmonary embolism and inferior vena cava thrombosis in a young male patient after mRNA-1273 (Moderna) immunization: A case report. [*Tuberc. Respir. Dis. Seoul* DOI:10.4046/trd.2022.0050](#)
119. Scendoni, R. et al. (2022) Multiple sites of thrombosis without thrombocytopenia after a second dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. [*Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 36:3946320221128534](#)
120. Lee, T. et al. (2022) Acute gastric and non-mesenteric colonic infarction following mRNA COVID-19 vaccination. [*Asian J. Surg.* 45:1469-1470](#)

121. Suzuki, H. et al. (2011) The pathophysiology of IgA nephropathy. [*J. Am. Soc. Nephrol.* 22:1795-803](#)
122. Nakatani, S. et al. (2022) New-onset kidney biopsy-proven IgA vasculitis after receiving mRNA-1273 COVID-19 vaccine: case report. [*CEN Case Rep.* DOI:10.1007/s13730-021-00677-9](#)
123. Sugita, K. et al. (2022) Development of IgA vasculitis with severe glomerulonephritis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review. [*CEN Case Rep.* DOI:10.1007/s13730-022-00695-1](#)
124. DeOre, B.J. et al. (2021) SARS-CoV-2 Spike Protein Disrupts Blood-Brain Barrier Integrity via RhoA Activation. [*J. Neuroimmune Pharmacol.* 16:722-728](#)
125. Raghavan, S. et al. (2021) SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Degradation of Junctional Proteins That Maintain Endothelial Barrier Integrity. [*Frontiers Cardiovasc. Med.* 8](#)
126. Jiang, H. and Mei, Y. (2021) SARS-CoV-2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro. [*Viruses* 13:2056](#)
127. Kostoff, R.N. et al. (2021) Why are we vaccinating children against COVID-19?. [*Toxicol. Rep.* 8:1665-1684](#)
128. Rose, J. and McCullough, P.A. (2021) A Report on Myocarditis Adverse Events in the U.S. Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) in Association with COVID-19 Injectable Biological Products. [*Current problems in cardiology* p. 101011](#)
129. Walach, H. et al. (2021) Experimental Assessment of Carbon Dioxide Content in Inhaled Air With or Without Face Masks in Healthy Children: A Randomized Clinical Trial. [*JAMA pediatrics* DOI:10.1001/jamapediatrics.2021.2659](#)
130. Skidmore, M. (2023) RETRACTED ARTICLE: The role of social circle COVID-19 illness and vaccination experiences in COVID-19 vaccination decisions: an online survey of the United States population. [*BMC Infect. Dis.* 23:51](#)
131. Ogata, A.F. et al. (2020) Ultra-Sensitive Serial Profiling of SARS-CoV-2 Antigens and Antibodies in Plasma to Understand Disease Progression in COVID-19 Patients with Severe Disease. [*Clin. Chem.* 66:1562-1572](#)
132. Koiwaya, H. et al. (2022) Serial histopathologic assessment of fulminant myocarditis after the first mRNA COVID-19 vaccine dose. [*Eur. Heart J.* 43:1995](#)
133. Baumeier, C. et al. (2022) Intramyocardial Inflammation after COVID-19 Vaccination: An Endomyocardial Biopsy-Proven Case Series. [*Int. J. Mol. Sci.* 23:6940](#)
134. Ameratunga, R. et al. (2022) First Identified Case of Fatal Fulminant Necrotizing Eosinophilic Myocarditis Following the Initial Dose of the Pfizer-BioNTech mRNA COVID-19 Vaccine (BNT162b2, Comirnaty): an Extremely Rare Idiosyncratic Hypersensitivity Reaction. [*J. Clin. Immunol.* DOI:10.1007/s10875-021-01187-0](#)
135. Verma, A.K. et al. (2021) Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. [*N. Engl. J. Med.* 385:1332-1334](#)

136. Choi, S. et al. (2021) Myocarditis-induced Sudden Death after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Korea: Case Report Focusing on Histopathological Findings. [*J. Korean Med. Sci.* 36:e286](#)
137. Gill, J.R. et al. (2022) Autopsy Histopathologic Cardiac Findings in Two Adolescents Following the Second COVID-19 Vaccine Dose. [*Arch. Pathol. Lab. Med.*](#)
[DOI:10.5858/arpa.2021-0435-SA](#)
138. Mörz, M. (2022) A Case Report: Multifocal Necrotizing Encephalitis and Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccination against Covid-19. [*Vaccines* 10:2022060308](#)
139. So, C. et al. (2022) COVID-19 mRNA vaccine-related interstitial lung disease: Two case reports and literature review. [*Respirol. Case Rep.* 10:e0938](#)
140. Shimizu, T. et al. (2022) Interstitial pneumonitis after COVID-19 vaccination: A report of three cases. [*Allergol. Int.* 71:251-253](#)
141. Hughes, N.M. et al. (2022) Radiation Recall Pneumonitis on FDG PET/CT Triggered by COVID-19 Vaccination. [*Clin. Nucl. Med.* 47:e281-e283](#)
142. Shinada, K. et al. (2022) Radiation recall pneumonitis after COVID-19 vaccination. [*Thorac. Cancer* 13:144-145](#)
143. Steber, C.R. et al. (2021) Rapid Development of Clinically Symptomatic Radiation Recall Pneumonitis Immediately Following COVID-19 Vaccination. [*Cureus* 13:e14303](#)
144. McGovern, K. et al. (2019) Radiation recall pneumonitis in the setting of immunotherapy and radiation: a focused review. [*Future Sci. OA* 5:FSO378](#)
145. Jarius, S. et al. (2022) MOG encephalomyelitis after vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2): case report and comprehensive review of the literature. [*J. Neurol.*](#) [DOI:10.1007/s00415-022-11194-9](#)
146. Asioli, G.M. et al. (2022) Anti-LGI1 encephalitis following COVID-19 vaccination: a case series. [*J. Neurol.*](#) [DOI:10.1007/s00415-022-11234-4](#)
147. Poli, K. et al. (2022) Multiple Autoimmune Syndromes Including Acute Disseminated Encephalomyelitis, Myasthenia Gravis, and Thyroiditis Following Messenger Ribonucleic Acid-Based COVID-19 Vaccination: A Case Report. [*Front. Neurol.* 13:913515](#)
148. Vogrig, A. et al. (2021) Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 vaccination. [*Clin. Neurol. Neurosurg.* 208:106839](#)
149. Werner, J. et al. (2022) New-onset refractory status epilepticus due to autoimmune encephalitis after vaccination against SARS-CoV-2: First case report. [*Front. Neurol.* 13:946644](#)
150. Gao, J. et al. (2022) Acute encephalitis after COVID-19 vaccination: A case report and literature review. [*Hum. Vaccin. Immunother.* p. 2082206](#)
151. Meyer zum Büschenfelde, K.H. et al. (1992) Hepatitis C virus (HCV) and autoimmune liver diseases. [*Arch. Virol. Suppl.* 4:201-4](#)

152. Bianchi, F.B. (1993) Autoimmune hepatitis: the lesson of the discovery of hepatitis C virus. [*J. Hepatol.* 18:273-5](#)
153. Jurado, A. et al. (1997) Autoimmune hepatitis type 2 and hepatitis C virus infection: study of HLA antigens. [*J. Hepatol.* 26:983-91](#)
154. Anonymous, (2020) [FDA briefing document: Moderna mRNA-1273.](#)
155. Martin-Navarro, L. et al. (2022) In situ detection of vaccine mRNA in the cytoplasm of hepatocytes during COVID19 vaccine-related hepatitis. [*J. Hepatol.*](#)
[DOI:10.1016/j.jhep.2022.08.039](#)
156. Boettler, T. et al. (2022) SARS-CoV-2 vaccination can elicit a CD8 T-cell dominant hepatitis. [*J. Hepatol.* 77:653-659](#)
157. Vuille-Lessard, E. et al. (2021) Autoimmune hepatitis triggered by SARS-CoV-2 vaccination. [*J. Autoimmun.* 123:102710](#)
158. Shroff, H. et al. (2022) Liver injury following SARS-CoV-2 vaccination: A multicenter case series. [*J. Hepatol.* 76:211-214](#)
159. Pinazo-Bandera, J.M. et al. (2022) Acute hepatitis with autoimmune features after COVID-19 vaccine: coincidence or vaccine-induced phenomenon?. [*Gastroenterol. Rep. Oxf*](#)
[10:goac014](#)
160. Izagirre, A. et al. (2022) Autoimmune hepatitis following COVID-19 vaccination. [*J. Autoimmun.* 132:102874](#)
161. Camacho-Domínguez, L. et al. (2022) COVID-19 vaccine and autoimmunity. A new case of autoimmune hepatitis and review of the literature. [*Journal of translational autoimmunity*](#)
[5:100140](#)
162. Fimiano, F. et al. (2022) Autoimmune hepatitis or drug-induced autoimmune hepatitis following Covid-19 vaccination?. [*Liver Int.* 42:1204-1205](#)
163. Efe, C. et al. (2022) Liver injury after SARS-CoV-2 vaccination: Features of immune-mediated hepatitis, role of corticosteroid therapy and outcome. [*Hepatology*](#)
[DOI:10.1002/hep.32572](#)
164. Mahalingham, A. et al. (2022) First report of post-transplant autoimmune hepatitis recurrence following SARS-CoV-2 mRNA vaccination. [*Transpl. Immunol.* 72:101600](#)
165. Zin Tun, G.S. et al. (2022) Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. [*J. Hepatol.* 76:747-749](#)
166. Tan, F.S. et al. (2022) Acute interstitial nephritis after COVID-19 vaccination. [*BMJ Case Rep.* 15](#)
167. Mira, F.S. et al. (2021) A Case of Acute Interstitial Nephritis After Two Doses of the BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine. [*Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 14:421-426](#)
168. Fenoglio, R. et al. (2022) New Onset Biopsy-Proven Nephropathies after COVID Vaccination. [*Am. J. Nephrol.* 53:325-330](#)

169. Schaubsluger, T. et al. (2022) De novo or recurrent glomerulonephritis and acute tubulointerstitial nephritis after COVID-19 vaccination: A report of six cases from a single center. [*Clin. Nephrol.* 97:289-297](#)
170. Anderson, A. et al. (2021) Post-COVID-19 vaccination occurrence of splenic infarction due to arterial thrombosis. [*BMJ Case Rep.* 14](#)
171. Kroumpouzou, G. et al. (2022) Cutaneous Complications of mRNA and AZD1222 COVID-19 Vaccines: A Worldwide Review. [*Microorganisms* 10](#)
172. Nishimura, N. et al. (2022) IgA Vasculitis Following COVID-19 Vaccination. [*Mod. Rheumatol. Case Rep.* DOI:10.1093/mrcr/rxac014](#)
173. Revilla-Nebreda, D. et al. (2021) New-onset acral lesions on hands after administration of mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2: clinical images and histopathological study of three cases. [*J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 35:e747-e749](#)
174. Grieco, T. et al. (2022) COVID-19 infection and BNT162b2 vaccine triggering sarcoid-like lesions in the same patient. Response to: Sarcoid-like reaction in a patient recovering from COVID-19 pneumonia. [*JAAD case reports* 23:162-163](#)
175. Chopra, S. et al. (2021) Cutaneous skin manifestation following messenger RNA Moderna SARS-CoV-2 vaccine with dermal hypersensitivity reaction histopathology. [*JAAD case reports* 16:24-25](#)
176. Larson, V. et al. (2021) Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. [*J. Cutan. Pathol.* 49:34-41](#)
177. Alrashdi, M.N. et al. (2022) Systemic lupus erythematosus with acute pancreatitis and vasculitic rash following COVID-19 vaccine: a case report and literature review. [*Clin. Rheumatol.* 41:1577-1582](#)
178. Kreuter, A. et al. (2022) Induction and exacerbation of subacute cutaneous lupus erythematosus following mRNA-based or adenoviral vector-based SARS-CoV-2 vaccination. [*Clin. Exp. Dermatol.* 47:161-163](#)
179. Sagy, I. et al. (2022) New-onset systemic lupus erythematosus following BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a case series and literature review. [*Rheumatol. Int.* 42:2261-2266](#)
180. Chee, Y.J. et al. (2022) SARS-CoV-2 mRNA Vaccination and Graves' Disease: A Report of 12 Cases and Review of the Literature. [*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 107:e2324-e2330](#)
181. Francia, V. et al. (2020) The Biomolecular Corona of Lipid Nanoparticles for Gene Therapy. [*Bioconjug. Chem.* 31:2046-2059](#)
182. Kao, C.H. et al. (1995) Visualization of the transport pathways of low density lipoproteins across the endothelial cells in the branched regions of rat arteries. [*Atherosclerosis* 116:27-41](#)
183. Snelting-Havinga, I. et al. (1989) Immunoelectron microscopic visualization of the transcytosis of low density lipoproteins in perfused rat arteries. [*Eur. J. Cell Biol.* 48:27-36](#)

184. Vasile, E. et al. (1983) Visualization of the binding, endocytosis, and transcytosis of low-density lipoprotein in the arterial endothelium in situ. [*J. Cell Biol.* 96:1677-89](#)
185. Kucharz, K. et al. (2021) Post-capillary venules are the key locus for transcytosis-mediated brain delivery of therapeutic nanoparticles. [*Nat. Commun.* 12:4121](#)
186. Hartl, N. et al. (2021) From adsorption to covalent bonding: Apolipoprotein E functionalization of polymeric nanoparticles for drug delivery across the blood-brain barrier. [*Adv. Ther. Weinh* 4](#)
187. Obermeier, B. et al. (2013) Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. [*Nat. Med.* 19:1584-96](#)
188. Saunders, N.R. et al. (2014) The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: a walk through 100 years of history. [*Front. Neurosci.* 8:404](#)
189. Schlich, M. et al. (2021) Cytosolic delivery of nucleic acids: The case of ionizable lipid nanoparticles. [*Bioeng. Transl. Med.* 6:e10213](#)
190. Bruininks, B.M. et al. (2020) A molecular view on the escape of lipoplexed DNA from the endosome. [*Elife* 9](#)
191. Anonymous, (2020) [SARS-CoV-2 mRNA Vaccine \(BNT162, PF-07302048\) 2.6.4 \[Summary statement of the pharmacokinetic study\] \(Japanese\).](#)
192. Anonymous, (2020) [SARS-CoV-2 mRNA Vaccine \(BNT162, PF-07302048\) 2.6.4 Summary statement of the pharmacokinetic study \[English translation\].](#)
193. Anonymous, (2021) [Nonclinical Evaluation Report BNT162b2 \[mRNA\] COVID-19 vaccine \(COMIRNATY\texttrademark\).](#)
194. Buzhdygan, T.P. et al. (2020) The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. [*Neurobiol. Dis.* 146:105131](#)
195. Petrovski, D. et al. (2022) Penetration of the SARS-CoV-2 Spike Protein across the Blood-Brain Barrier, as Revealed by a Combination of a Human Cell Culture Model System and Optical Biosensing. [*Biomedicines* 10](#)
196. Fertig, T.E. et al. (2022) Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. [*Biomedicines* 10:1538](#)
197. Castruita, J.A.S. et al. (2023) SARS-CoV-2 spike RNA vaccine sequences circulate in blood up to 28 days after COVID-19 vaccination. [*APMIS* 131:128-132](#)
198. Rzymiski, P. and Fal, A. (2022) To aspirate or not to aspirate? Considerations for the COVID-19 vaccines. [*Pharmacol. Rep.* DOI:10.1007/s43440-022-00361-4](#)
199. Workman, B. (1999) Safe injection techniques. [*Nurs. Stand.* 13:47-53; quiz 54](#)
200. Weir, M.R. (1988) Intravascular injuries from intramuscular penicillin. [*Clin. Pediatr. Phila* 27:85-90](#)
201. Middleton, T. et al. (2015) Complications of injectable testosterone undecanoate in routine clinical practice. [*Eur. J. Endocrinol.* 172:511-7](#)

202. Li, C. et al. (2021) Intravenous injection of COVID-19 mRNA vaccine can induce acute myopericarditis in mouse model. [*Clin. Infect. Dis.* DOI:10.1093/cid/ciab707](#)
203. Lubich, C. et al. (2016) The Mystery of Antibodies Against Polyethylene Glycol (PEG) - What do we Know?. [*Pharm. Res.* 33:2239-49](#)
204. Sellaturay, P. et al. (2021) Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). [*J. Allerg. Clin. Immunol.* 9:670-675](#)
205. Kozma, G.T. et al. (2020) Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals. [*Adv. Drug Deliv. Rev.* 154-155:163-175](#)
206. Cheng, T.L. et al. (1999) Accelerated clearance of polyethylene glycol-modified proteins by anti-polyethylene glycol IgM. [*Bioconjug. Chem.* 10:520-8](#)
207. Lonez, C. et al. (2012) Cationic lipids activate intracellular signaling pathways. [*Adv. Drug Deliv. Rev.* 64:1749-58](#)
208. Christensen, D. et al. (2011) Cationic liposomes as vaccine adjuvants. [*Expert review of vaccines* 10:513-21](#)
209. Alameh, M. et al. (2021) Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. [*Immunity* 54:2877-2892.e7](#)
210. Jarczok, J. et al. (2013) Defensins: natural component of human innate immunity. [*Hum. Immunol.* 74:1069-1079](#)
211. Milletti, F. (2012) Cell-penetrating peptides: classes, origin, and current landscape. [*Drug Discov. Today* 17:850-60](#)
212. Rajagopal, S. et al. (2003) Eight gram-negative bacteria are 10,000 times more sensitive to cationic detergents than to anionic detergents. [*Can. J. Microbiol.* 49:775-9](#)
213. Yu, J. et al. (2018) Integrative proteomics and metabolomics analysis reveals the toxicity of cationic liposomes to human normal hepatocyte cell line L02. [*Molecular omics* 14:362-372](#)
214. Winterbourn, C.C. (2008) Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. [*Nat. Chem. Biol.* 4:278-86](#)
215. Nyhan, W.L. (2005) Disorders of purine and pyrimidine metabolism. [*Mol. Genet. Metab.* 86:25-33](#)
216. Filion, M.C. and Phillips, N.C. (1997) Toxicity and immunomodulatory activity of liposomal vectors formulated with cationic lipids toward immune effector cells. [*Biochim. Biophys. Acta* 1329:345-56](#)
217. Hazelton, G.A. and Lang, C.A. (1980) Glutathione contents of tissues in the aging mouse. [*Biochem. J.* 188:25-30](#)

218. Urits, I. et al. (2020) A Review of Patisiran (ONPATTRO®) for the Treatment of Polyneuropathy in People with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. [*Neurol. Ther.* 9:301-315](#)
219. Adams, D. et al. (2021) Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. [*Lancet Neurol.* 20:49-59](#)
220. Lin, H. et al. (2020) Experience of patisiran with transthyretin stabilizers in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. [*Neurodegener. Dis. Manag.* 10:289-300](#)
221. Apgar, J.F. et al. (2018) Quantitative Systems Pharmacology Model of hUGT1A1-modRNA Encoding for the UGT1A1 Enzyme to Treat Crigler-Najjar Syndrome Type 1. [*CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 7:404-412](#)
222. Garde, D. (2017) [Lavishly funded Moderna hits safety problems in bold bid to revolutionize medicine.](#)
223. Webb, W. (2021) [Moderna's ``Hail Mary''.](#)
224. Anonymous, (2022) [Investigation of metallic contaminations found in vector- and mRNA-based COVID-19-``vaccines'': Preliminary Results.](#)
225. McKernan, K. et al. (2023) [Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose.](#)
226. Schmeling, M. et al. (2023) Batch-dependent safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. [*Eur. J. Clin. Invest.* p. e13998](#)
227. Stewart, A. et al. (1956) Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. [*Lancet* 271:447](#)
228. Stewart, A. and Kneale, G.W. (1970) Radiation dose effects in relation to obstetric x-rays and childhood cancers. [*Lancet* 1:1185-8](#)
229. Harvey, E.B. et al. (1985) Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. [*N. Engl. J. Med.* 312:541-5](#)
230. Wakeford, R. (2008) Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. [*Radiat. Prot. Dosimetry* 132:166-74](#)
231. Suzuki, Y. et al. (1989) The micronucleus test and erythropoiesis. Effects of erythropoietin and a mutagen on the ratio of polychromatic to normochromatic erythrocytes (P/N ratio). [*Mutagenesis* 4:420-4](#)
232. Heddle, J.A. et al. (1983) The induction of micronuclei as a measure of genotoxicity. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. [*Mutat. Res.* 123:61-118](#)
233. Sommer, S. et al. (2020) Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions. [*Int. J. Mol. Sci.* 21](#)
234. Inglut, C.T. et al. (2020) Immunological and Toxicological Considerations for the Design of Liposomes. [*Nanomaterials* 10](#)

235. Baltimore, D. (1970) RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. [*Nature* 226:1209-11](#)
236. Spiegelman, S. et al. (1970) Characterization of the products of RNA-directed DNA polymerases in oncogenic RNA viruses. [*Nature* 227:563-7](#)
237. Sakaki, Y. et al. (1986) The LINE-1 family of primates may encode a reverse transcriptase-like protein. [*Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 51 Pt 1:465-9](#)
238. Klenerman, P. et al. (1997) A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. [*Nature* 390:298-301](#)
239. Geuking, M.B. et al. (2009) Recombination of retrotransposon and exogenous RNA virus results in nonretroviral cDNA integration. [*Science* 323:393-6](#)
240. Esnault, C. et al. (2000) Human LINE retrotransposons generate processed pseudogenes. [*Nat. Genet.* 24:363-7](#)
241. Cordaux, R. and Batzer, M.A. (2009) The impact of retrotransposons on human genome evolution. [*Nature reviews. Genetics* 10:691-703](#)
242. Ding, W. et al. (2006) L1 elements, processed pseudogenes and retrogenes in mammalian genomes. [*IUBMB Life* 58:677-85](#)
243. Ovchinnikov, I. et al. (2001) Genomic characterization of recent human LINE-1 insertions: evidence supporting random insertion. [*Genome Res.* 11:2050-8](#)
244. Beck, C.R. et al. (2011) LINE-1 Elements in Structural Variation and Disease. [*Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 12:187-215](#)
245. Kemp, J.R. and Longworth, M.S. (2015) Crossing the LINE Toward Genomic Instability: LINE-1 Retrotransposition in Cancer. [*Front. Chem.* 3:68](#)
246. Kubo, S. et al. (2006) L1 retrotransposition in nondividing and primary human somatic cells. [*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103:8036-41](#)
247. Georgiou, I. et al. (2009) Retrotransposon RNA expression and evidence for retrotransposition events in human oocytes. [*Hum. Mol. Genet.* 18:1221-8](#)
248. Belyi, V.A. et al. (2010) Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes. [*PLoS Pathog.* 6:e1001030](#)
249. Horie, M. et al. (2010) Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. [*Nature* 463:84-7](#)
250. Horie, M. and Tomonaga, K. (2011) Non-retroviral fossils in vertebrate genomes. [*Viruses* 3:1836-48](#)
251. Katzourakis, A. and Gifford, R.J. (2010) Endogenous viral elements in animal genomes. [*PLoS Genet.* 6:e1001191](#)
252. Chiba, S. et al. (2011) Widespread endogenization of genome sequences of non-retroviral RNA viruses into plant genomes. [*PLoS Pathog.* 7:e1002146](#)

253. Koonin, E.V. (2010) Taming of the shrewd: novel eukaryotic genes from RNA viruses. [BMC Biol. 8:2](#)
254. Liu, H. et al. (2010) Widespread horizontal gene transfer from double-stranded RNA viruses to eukaryotic nuclear genomes. [J. Virol. 84:11876-87](#)
255. Dhellin, O. et al. (1997) Functional differences between the human LINE retrotransposon and retroviral reverse transcriptases for in vivo mRNA reverse transcription. [EMBO J. 16:6590-602](#)
256. Zhang, L. et al. (2021) Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. [Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 118](#)
257. Aldén, M. et al. (2022) Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line. [Curr. Issues Mol. Biol. 44:1115-1126](#)
258. Hancks, D.C. and Kazazian, H.H. (2012) Active human retrotransposons: variation and disease. [Curr. Opin. Genet. Dev. 22:191-203](#)
259. Palmer, M. and Gilthorpe, J. (2023) [COVID-19 mRNA vaccines contain excessive quantities of bacterial DNA: evidence and implications.](#)
260. Southern, P.J. and Berg, P. (1982) Transformation of mammalian cells to antibiotic resistance with a bacterial gene under control of the SV40 early region promoter. [J. Mol. Appl. Genet. 1:327-41](#)
261. Heller, H. et al. (1995) Chromosomal insertion of foreign (adenovirus type 12, plasmid, or bacteriophage lambda) DNA is associated with enhanced methylation of cellular DNA segments. [Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 92:5515-9](#)
262. Wang, Z. et al. (2004) Detection of integration of plasmid DNA into host genomic DNA following intramuscular injection and electroporation. [Gene Ther. 11:711-21](#)
263. Van de Water, N. et al. (1998) A 20.7 kb deletion within the factor VIII gene associated with LINE-1 element insertion. [Thromb. Haemost. 79:938-42](#)
264. Müller, K. et al. (2001) Foreign DNA integration. Genome-wide perturbations of methylation and transcription in the recipient genomes. [J. Biol. Chem. 276:14271-8](#)
265. Staal, F.J.T. et al. (2008) Sola dosis facit venenum. Leukemia in gene therapy trials: a question of vectors, inserts and dosage?. [Leukemia 22:1849-1852](#)
266. Hacein-Bey-Abina, S. et al. (2008) Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. [J. Clin. Invest. 118:3132-42](#)
267. Sipehia, R. and Martucci, G. (1995) High-efficiency transformation of human endothelial cells by Apo E-mediated transfection with plasmid DNA. [Biochem. Biophys. Res. Commun. 214:206-11](#)
268. Takahashi, M. et al. (2002) Transformation of MC3T3-E1 cells following stress and transfection with pSV2neo plasmid. [Anticancer Res. 22:585-98](#)

269. Miao, C.H. et al. (2001) Long-term and therapeutic-level hepatic gene expression of human factor IX after naked plasmid transfer in vivo. [*Mol. Ther.* 3:947-57](#)
270. Ye, X. et al. (2003) Complete and sustained phenotypic correction of hemophilia B in mice following hepatic gene transfer of a high-expressing human factor IX plasmid. [*J. Thromb. Haemost.* 1:103-11](#)
271. Ehrhardt, A. et al. (2003) Episomal persistence of recombinant adenoviral vector genomes during the cell cycle in vivo. [*J. Virol.* 77:7689-95](#)
272. Li, Y.Q. et al. (2000) [The function of T7 promoter as cis-acting elements for polymerase II in eukaryotic cell]. [*Yi Chuan Xue Bao* 27:455-61](#)
273. Practices, A.C.o.I. (2021) [ACIP Evidence to Recommendations for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine.](#)
274. Mathieu, E. et al. (2021) A global database of COVID-19 vaccinations. [*Nat. Hum. Behav.* 5:947-953](#)
275. Cheng, H. et al. (2021) Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines in Phase III Trials: A Meta-Analysis. [*Vaccines* 9](#)
276. Kouhpayeh, H. and Ansari, H. (2022) Adverse events following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. [*Int. Immunopharmacol.* 109:108906](#)
277. Fraiman, J. et al. (2022) Serious Adverse Events of Special Interest Following mRNA Vaccination in Randomized Trials. [*SSRN*](#)
278. Food, and Administration, D. (2020) [Emergency Use Authorization for Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Review Memo.](#)
279. Wong, H. et al. (2023) Surveillance of COVID-19 vaccine safety among elderly persons aged 65 years and older. [*Vaccine* 41:532-539](#)
280. Center, N.V. (2023) [Search the VAERS Database.](#)
281. Romero, E. et al. (2023) Safety of mRNA Vaccines Administered During the First Twenty-Four Months of the International COVID-19 Vaccination Program. [*IJVTPR* 3:891-910](#)
282. Montano, D. (2022) Frequency and Associations of Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines Reported to Pharmacovigilance Systems in the European Union and the United States. [*Frontiers in public health* 9:756633](#)
283. Barda, N. et al. (2021) Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. [*N. Engl. J. Med.* 385:1078-1090](#)
284. Montgomery, J. et al. (2021) Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. [*JAMA Cardiol.* 6:1202-1206](#)
285. Jablonowski, K. and Hooker, B.S. (2022) Delayed Vigilance: A comment on myocarditis in association with the COVID-19 injections. [*IJVTPR* 2](#)
286. Food, and Administration, D. (2021) [Coronavirus \(COVID-19\) Update: FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adolescents in Another Important Action in Fight Against Pandemic.](#)

287. Control, C.f.D. (2021) [CDC Director Statement on Pfizer's Use of COVID-19 Vaccine in Adolescents Age 12 and Older.](#)
288. Control, C.f.D. (2021) [Myocarditis and Pericarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination.](#)
289. Oster, M.E. et al. (2022) Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. [JAMA 327:331-340](#)
290. Li, M. et al. (2021) Myocarditis and Pericarditis following COVID-19 Vaccination: Inequalities in Age and Vaccine Types. [J. Pers. Med. 11](#)
291. Straus, W. et al. (2023) Analysis of Myocarditis Among 252 Million mRNA-1273 Recipients Worldwide. [Clin. Infect. Dis. 76:e544-e552](#)
292. Witberg, G. et al. (2021) Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. [N. Engl. J. Med. 385:2132-2139](#)
293. Krug, A. et al. (2022) BNT162b2 Vaccine-Associated Myo/Pericarditis in Adolescents: A Stratified Risk-Benefit Analysis. [Eur. J. Clin. Invest. 52:e13759](#)
294. Chua, G.T. et al. (2022) Epidemiology of Acute Myocarditis/Pericarditis in Hong Kong Adolescents Following Comirnaty Vaccination. [Clin. Infect. Dis. 75:673-681](#)
295. Kim, M.S. et al. (2022) Comparative safety of mRNA COVID-19 vaccines to influenza vaccines: A pharmacovigilance analysis using WHO international database. [J. Med. Virol. 94:1085-1095](#)
296. Sun, C.L.F. et al. (2022) Increased emergency cardiovascular events among under-40 population in Israel during vaccine rollout and third COVID-19 wave. [Sci. Rep. 12:6978](#)
297. Karlstad, \. et al. (2022) SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. [JAMA Cardiol. 7:600-612](#)
298. Mevorach, D. et al. (2021) Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. [N. Engl. J. Med. 385:2140-2149](#)
299. Lai, F.T.T. et al. (2022) Adverse events of special interest following the use of BNT162b2 in adolescents: a population-based retrospective cohort study. [Emerg. Microbes Infect. 11:885-893](#)
300. Lai, F.T.T. et al. (2022) Carditis After COVID-19 Vaccination With a Messenger RNA Vaccine and an Inactivated Virus Vaccine : A Case-Control Study. [Ann. Intern. Med. 175:362-370](#)
301. Goddard, K. et al. (2022) Risk of myocarditis and pericarditis following BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccination. [Vaccine 40:5153-5159](#)
302. Simone, A. et al. (2022) Acute myocarditis following a third dose of COVID-19 mRNA vaccination in adults. [Int. J. Cardiol. 365:41-43](#)
303. Massari, M. et al. (2022) Postmarketing active surveillance of myocarditis and pericarditis following vaccination with COVID-19 mRNA vaccines in persons aged 12 to 39 years in Italy: A multi-database, self-controlled case series study. [PLoS Med. 19:e1004056](#)

304. Patone, M. et al. (2022) Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. [*Circulation* 146:743-754](#)
305. stuff, (2022) [*Myocarditis*](#).
306. Tuvali, O. et al. (2022) The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study. [*J. Clin. Med.* 11](#)
307. Tu, T.M. et al. (2022) Incidence of Cerebral Venous Thrombosis Following SARS-CoV-2 Infection vs mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Singapore. [*JAMA network open* 5:e222940](#)
308. Hippisley-Cox, J. et al. (2021) Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. [*BMJ* 374:n1931](#)
309. Berild, J.D. et al. (2022) Analysis of Thromboembolic and Thrombocytopenic Events After the AZD1222, BNT162b2, and MRNA-1273 COVID-19 Vaccines in 3 Nordic Countries. [*JAMA network open* 5:e2217375](#)
310. Dutta, S. et al. (2022) Analysis of Neurological Adverse Events Reported in Vigibase From COVID-19 Vaccines. [*Cureus* 14:e21376](#)
311. Hosseini, R. and Askari, N. (2023) A review of neurological side effects of COVID-19 vaccination. [*Eur. J. Med. Res.* 28:102](#)
312. Patone, M. et al. (2021) Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. [*Nat. Med.* 27:2144-2153](#)
313. Sato, K. et al. (2021) Facial nerve palsy following the administration of COVID-19 mRNA vaccines: analysis of a self-reporting database. [*Int. J. Infect. Dis.* 111:310-312](#)
314. Shibli, R. et al. (2021) Association between vaccination with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and Bell's palsy: a population-based study. [*The Lancet regional health. Europe* 11:100236](#)
315. Anonymous, (2023) [*Prednisone*](#).
316. Wan, E.Y.F. et al. (2023) Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination With BNT162b2 Increased Risk of Bell's Palsy: A Nested Case-Control and Self-Controlled Case Series Study. [*Clin. Infect. Dis.* 76:e291-e298](#)
317. Lai, Y. et al. (2022) Peripheral Nervous System Adverse Events after the Administration of mRNA Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Large-Scale Studies. [*Vaccines* 10](#)
318. Yanir, Y. et al. (2022) Association Between the BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine and the Risk of Sudden Sensorineural Hearing Loss. [*JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 148:299-306](#)
319. Hertel, M. et al. (2022) Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. [*J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 36:1342-1348](#)

320. Wan, E.Y.F. et al. (2022) Herpes zoster related hospitalization after inactivated (CoronaVac) and mRNA (BNT162b2) SARS-CoV-2 vaccination: A self-controlled case series and nested case-control study. [*Lancet Reg. Health West. Pac.* 21:100393](#)
321. Polack, F.P. et al. (2020) Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. [*N. Engl. J. Med.* 383:2603-2615](#)
322. Baden, L.R. et al. (2021) Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. [*N. Engl. J. Med.* 384:403-416](#)
323. (2022) [To Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of BNT162b2 Against COVID-19 in Healthy Pregnant Women 18 Years of Age and Older.](#)
324. Demasi, M. (2023) [Whatever happened to Pfizer's covid vaccine trial in pregnant women?](#)
325. Inc., P. (2022) [Comirnaty package insert.](#)
326. Inc., M. (2022) [Spikevax package insert.](#)
327. Control, C.f.D. (2022) [Covid-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding.](#)
328. Government, U. (2023) [Coronavirus vaccine—summary of Yellow Card reporting.](#)
329. Thorp, J.A. et al. (0) COVID-19 Vaccines: The Impact on Pregnancy Outcomes and Menstrual Function. *J. Am. Phys. Surg.* 28:28-34
330. WONDER, V.i.a.C. (2023) [Data as of April 7, 2023, retrieved using search terms "Infertility" and "Spontaneous Abortion" for "COVID-19 Vaccine" and "All Vaccine Products" in "All Territories."](#)
331. Mascolo, A. et al. (2022) Maternal, fetal and neonatal outcomes among pregnant women receiving COVID-19 vaccination: The preg-co-vax study. [*Front. Immunol.* 13:965171](#)
332. Lee, K.M.N. et al. (2022) Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. [*Sci. Adv.* 8](#)
333. Parotto, T. et al. (2022) COVID-19 and the surge in Decidual Cast Shedding. [*The Gazette of Medical Sciences* 3:107-117](#)
334. DeSilva, M. et al. (2022) Evaluation of Acute Adverse Events after Covid-19 Vaccination during Pregnancy. [*N. Engl. J. Med.* 387:187-189](#)
335. Sadarangani, M. et al. (2022) Safety of COVID-19 vaccines in pregnancy: a Canadian National Vaccine Safety (CANVAS) network cohort study. [*Lancet Infect. Dis.* 22:1553-1564](#)
336. Dick, A. et al. (2022) Safety of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy- obstetric outcomes from a large cohort study. [*BMC Pregnancy Childbirth* 22:166](#)
337. Dick, A. et al. (2022) Safety of third SARS-CoV-2 vaccine (booster dose) during pregnancy. [*Am. J. Obstet. Gynecol.* 4:100637](#)
338. Gat, I. et al. (2022) Covid-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors. [*Andrology*](#)
[DOI:10.1111/andr.13209](#)
339. Control, C.f.D. (2022) [Ensuring COVID-19 Vaccine Safety in the US.](#)

340. Skidmore, M. (2023) COVID-19 Illness and Vaccination Experiences in Social Circles Affect COVID-19 Vaccination Decisions. [Sci. Publ. Health Pol. Law 4:208-226](#)
341. Dubé, G. et al. (2021) Vaccine Hesitancy, Acceptance, and Anti-Vaccination: Trends and Future Prospects for Public Health. [Annu. Rev. Public Health 42:175-191](#)
342. Hyland, P. et al. (2021) Resistance to COVID-19 vaccination has increased in Ireland and the United Kingdom during the pandemic. [Public Health 195:54-56](#)
343. Kreps, S.E. et al. (2021) The Relationship between US Adults' Misconceptions about COVID-19 Vaccines and Vaccination Preferences. [Vaccines 9](#)
344. Yoda, T. and Katsuyama, H. (2021) Willingness to Receive COVID-19 Vaccination in Japan. [Vaccines 9](#)
345. Gamble, V.N. (1993) A legacy of distrust: African Americans and medical research. [Am. J. Prev. Med. 9:35-8](#)
346. Shupp, R. et al. (2020) Recognition and stigma of prescription drug abuse disorder: personal and community determinants. [BMC Public Health 20:977](#)
347. Tsai, J. et al. (2018) Public attitudes and literacy about posttraumatic stress disorder in U.S. adults. [J. Anxiety Disord. 55:63-69](#)
348. Anonymous, (2022) [United States Census Bureau—Quick facts.](#)
349. Anonymous, (2022) [United States Census Bureau—National Demographic Analysis.](#)
350. Gramlich, J. (2020) [What the 2020 electorate looks like by party, race and ethnicity, age, education and religion.](#)
351. Anonymous, (2021) [United States Census Bureau—About Educational Attainment.](#)
352. Anonymous, (2020) [CDC: About Underlying Cause of Death.](#)
353. Anonymous, (2022) [VAERS Summary for COVID-19 Vaccines through 01/14/2022.](#)
354. Ealy, H. et al. (2020) COVID-19 Data Collection, Comorbidity & Federal Law: A Historical Retrospective. [Sci. Publ. Health Pol. Law 2:4-22](#)
355. Skidmore, M. (2023) [Supplementary Materials for article "COVID-19 Illness and Vaccination Experiences in Social Circles Affect COVID-19 Vaccination Decisions".](#)
356. Bucholtz, S. (2020) Urban. Suburban. Rural. How do households describe where they live?. [PD R Edge](#)
357. Heron, M. (2021) Deaths: Leading Causes for 2019. [Natl. Vital Stat. Rep. 70:1-114](#)
358. Anderson, S. (2020) [CBER Plans for Monitoring COVID-19 Vaccine Safety and Effectiveness.](#)
359. Anonymous, (2021) [Cumulative Analysis of Post-Authorization Adverse Event Reports of PF-07302048 \(BN162B2\) Received Through 28-Feb-2021.](#)
360. Stiller, J. and Dunbar, R. (2007) Perspective-taking and memory capacity predict social network size. [29:93-104](#)
361. Nguyen, T. et al. (2011) Acceptance of a pandemic influenza vaccine: a systematic review of surveys of the general public. [Infect. Drug Resist. 4:197-207](#)

362. Prematunge, C. et al. (2012) Factors influencing pandemic influenza vaccination of healthcare workers—a systematic review. [Vaccine 30:4733-43](#)
363. Bendau, A. et al. (2021) COVID-19 vaccine hesitancy and related fears and anxiety. [Int. Immunopharmacol. 97:107724](#)
364. Luo, C. et al. (2021) Intention to COVID-19 vaccination and associated factors among health care workers: A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. [American journal of infection control 49:1295-1304](#)
365. Duesberg, P. (1995) [Infectious AIDS: Have We Been Misled?](#) (North Atlantic Books).
366. Duesberg, P. (1996) [Inventing the AIDS Virus](#) (Regnery Publishing).
367. Rasnick, D. (2019) [Constant 1 million HIV+ in the USA 1986-2019.](#)
368. DeNoon, D.J. (2011) [50,000 New HIV Infections Each Year in U.S.](#)
369. Prejean, J. et al. (2011) Estimated HIV incidence in the United States, 2006-2009. [PLoS One 6:e17502](#)
370. Anonymous, (1982) A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. [MMWR 31:305-7](#)
371. Young, I. (1995) [The Poppers Story: the Rise and Fall and Rise of the 'Gay Drug'](#).
372. Lauritsen, J. (1993) [The AIDS war: propaganda, profiteering and genocide from the medical-industrial complex](#) (Asklepios, New York).
373. Chappelle, M. (1994) Book Review of "The AIDS War; Propaganda, profiteering, and genocide from the medical industrial complex" by John Lauritsen. [Bloomsbury Review](#)
374. Anonymous, (1997) [HIV/AIDS Surveillance Report: U.S. HIV and AIDS cases reported through December 1997.](#)
375. Rasnick, D. (2005) [Is AIDS or even HIV Sexually Transmitted? Debate in the BMJ & JAIDS 2001-2004.](#)
376. Guliyev, M. et al. (2013) Human endogenous retrovirus-H insertion screening. [Mol. Med. Rep. 7:1305-9](#)
377. Padian, N.S. et al. (1997) Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in northern California: results from a ten-year study. [Am. J. Epidemiol. 146:350-7](#)
378. Gisselquist, D. et al. (2002) HIV infections in sub-Saharan Africa not explained by sexual or vertical transmission. [Int. J. STD AIDS 13:657-66](#)
379. Jacquez, J.A. et al. (1994) Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. [J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1988 7:1169-84](#)
380. Root-Bernstein, R. (1993) [Rethinking AIDS: the tragic cost of premature consensus](#) (The Free Press/Macmillan).
381. Miller, H. et al. (1990) [AIDS: The Second Decade](#) (National Academies Press (US)).
382. Barton, S. et al. (1985) HTLV-III antibody in prostitutes. [Lancet 326:1424](#)
383. Day, S. et al. (1988) Prostitute women and public health. [BMJ 297:1585](#)

384. Hyams, K.C. et al. (1989) HIV infection in a non-drug abusing prostitute population. [Scand J Infect Dis 21:353-4](#)
385. Kopp, W. and Dangel-Erlach, E. (1986) [HTLV-III monitoring in prostitutes in Vienna]. [Wien. Klin. Wochenschr. 98:695-8](#)
386. Lüthy, R. et al. (1987) Prevalence of HIV antibodies among prostitutes in Zürich, Switzerland. [Klin. Wochenschr. 65:287-8](#)
387. Burkett, E. (1990) [Is HIV guilty?](#)
388. Hodgkinson, N. (1992) [AIDS: can we be positive?](#)
389. Pradhan, P. et al. (2020) Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag. [bioRxiv DOI:10.1101/2020.01.30.927871](#)
390. McGovern, C. (2021) [Nobel Prize winner: Mass COVID vaccination an 'unacceptable mistake'](#).
391. Kline, C. (1987) [Department of Health & Human Services / Media Alert.](#)
392. Duesberg, P.H. (1987) Retroviruses as carcinogens and pathogens: expectations and reality. [Cancer Res. 47:1199-220](#)
393. Anonymous, (1985) [WHO Workshop on AIDS in Central Africa; Bangui, Central African Republic 22 To 25 October 1985.](#)
394. Rasnick, D. and Fiala, C. (2003) [But—what about Africa?](#)
395. Rasnick, D. and Fiala, C. (2006) [But—what about Africa? Update \(2006\).](#)
396. Anonymous, (2002) [Uganda Population and Housing Census 2002.](#)
397. Anonymous, (2001) Global situation of the HIV/AIDS pandemic, end 2001. Part I. [Wkly Epidemiol Rec 76:381-6](#)
398. Anonymous, (2001) [Presidential AIDS Advisory Panel Report.](#)
399. Duesberg, P.H. et al. (2011) AIDS since 1984: no evidence for a new, viral epidemic—not even in Africa. [Ital. J. Anat. Embryol. 116:73-92](#)
400. Anonymous, (2000) The Durban Declaration. [Nature 406:15-6](#)
401. Mhlongo, S. et al. (2003) HIV a sexually transmitted disease? An analysis of the latest antenatal screening for HIV and syphilis from South Africa. [Int. J. STD AIDS 14:574-6](#)
402. Anonymous, (2006) [Report / National HIV and Syphilis Prevalence Survey South Africa 2006.](#)