

# SARS-Cov-2疫苗接种在贝尔麻痹中的研究进展

余怡, 杜梅, 曾浪, 骆文龙\*

重庆医科大学附属第二医院耳鼻咽喉头颈外科, 重庆

收稿日期: 2023年3月17日; 录用日期: 2023年4月13日; 发布日期: 2023年4月20日

## 摘要

SARS-Cov-2病毒是一种传染性强的RNA病毒, 自2019年底疫情爆发以来, 因其传播快、潜伏期长、病死率高等特点, 全球均大力投入疫苗研发并积极推动大规模疫苗接种计划。疫苗接种作为一种重要的传染病预防措施, 能够建立庞大的群体免疫规模。但随着各种类型疫苗的上市它的安全性问题仍存在各种争议, 疫苗的潜在副作用问题很值得我们关注。有研究表明疫苗接种与贝尔麻痹相关, 本文就疫苗接种与贝尔麻痹之间潜在的不良联系展开论述。

## 关键词

贝尔麻痹, 新冠病毒, 灭活疫苗, 腺病毒载体疫苗, 重组蛋白疫苗, mRNA疫苗

# Research Advances in SARS-Cov-2 Vaccination of Bell's Palsy

Yi Yu, Mei Du, Lang Zeng, Wenlong Luo\*

Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 13<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

SARS-Cov-2 is a highly contagious RNA virus. Since the outbreak of the epidemic at the end of 2019, due to its rapid transmission, long incubation period and high case fatality rate, SARS-Cov-2 virus has been vigorously invested in vaccine research and actively promoted large-scale vaccination programs worldwide. Vaccination, as an important infectious disease prevention measure, can establish a huge scale of herd immunity. However, there are still various controversies about

\*通讯作者。

the safety of various types of vaccines as they are marketed, and the potential side effects of vaccines deserve our attention. Studies have shown that vaccination is associated with Bell's palsy, and this paper discusses the potential adverse link between vaccination and Bell's palsy.

## Keywords

Bell's Palsy, SARS-Cov-2 Virus, Inactivated Vaccine, Adenovirus Vector Vaccine, Recombinant Protein Vaccine, mRNA Vaccine

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

贝尔麻痹(Bell's palsy, BP)作为一种累及第七脑神经的特发性疾病,常以面部单侧肌肉无力或完全瘫痪为临床典型表现。症状和体征在未经治疗的情况下会在6个月内基本恢复[1]。作为一种常见自限性疾病,每10万人中约有15~30人会受其影响[2],其中性别及左右发病概率并无很大差异[3],但常发于15~45年龄段人群[4]。关于BP的病因至今仍不明确,常见解释原因包括病毒感染、解剖功能障碍、缺血、坏死、炎症以及冷刺激[5]。目前已有研究发现多种类型疫苗接种与BP具有相关性,Mutsch等人证明,2000年至2001年期间在瑞士实施的经鼻内接种流感灭活疫苗者患BP的风险是对照组的19倍[6]。虽然目前暂无大规模研究验证BP与其他类型疫苗接种之间的因果关系,但存在其他流感灭活疫苗接种后出现BP的病例报告,如甲型肝炎疫苗、脑膜炎球菌结合疫苗等[7][8]。自SARS-Cov-2病毒爆发以来,原始病毒通过上呼吸道快速传播且出现多个变种,疫苗接种的重要性在这种世界性的公共卫生事件面前显而易见。但随着全球范围大规模的疫苗接种,其并发症也随之出现,最近有研究发现病人在接受SARS-Cov-2疫苗接种后有患BP的风险[9][10][11]。因此,研究SARS-Cov-2疫苗接种与BP的相关性,探讨是否存在疫苗接种过程中免疫反应诱发面神经损伤的可能,或许能进一步阐明BP的发病机制,并为后续防疫处理提供新参考。

## 2. SARS-Cov-2 病毒疫苗类型

新冠病毒作为一种RNA病毒主要由S蛋白、包膜(E)蛋白、膜(M)蛋白和核衣壳(N)蛋白四种结构蛋白组成[12],其中S蛋白又名刺突蛋白在SARS-Cov-2病毒进入宿主细胞过程中起着至关重要的作用。病毒通过S蛋白内S1亚基与宿主细胞上的血管紧张素转换酶2结合,再由S2亚基参与病毒与细胞膜融合,此为病毒基因组进入细胞质内的必要途径。这一过程中病毒与S蛋白内受体结合域(RBD)结合,S蛋白随之由预先构象转变为融合后构象。融合后的构象能阻止病毒附着在宿主细胞上并中和病毒,这一现象被认为是病毒逃避宿主免疫应答的潜在机制[13]。因此S蛋白被认为是SARS-Cov-2病毒疫苗的关键靶点[14],目前传统疫苗及新一代类型疫苗均被用于SARS-Cov-2病毒的研发和使用,包括灭活疫苗、病毒载体疫苗、重组蛋白疫苗和mRNA疫苗等类型[15][16]。

### 2.1. 灭活疫苗

灭活疫苗作为一种已经成熟的传统类型疫苗一直以来被广泛应用于各种传染性疾病预防,使用灭活疫苗来预防SARS-Cov-2病毒感染是一种可靠的选择。与其他类型疫苗相比灭活疫苗在开发生产、

使用、运输储存上均有很大优势,此外在诱导免疫上能够产生与 SARS-Cov-2 病毒感染后相似的体液和细胞免疫应答抗原[17]。灭活疫苗的制作流程较其他类型疫苗来说制作相对容易,先于细胞培养物(主要为 Vero 细胞)中培养出新冠病毒[18],随后经过物理或化学等方式如甲醛、戊二醛、紫外线和伽马射线灭活[19]。但由于灭活疫苗接种是通过完整病毒刺激免疫系统诱发针对包括关键靶点在内的 S 蛋白、基质、包膜和核蛋白的免疫应答[18],疫苗制作过程中存在的病毒灭活力度不足的风险将会导致机体产生严重的免疫反应[20]。同时灭活过程中在减轻病毒毒力的同时也存在病毒抗原和表位遭到破坏的风险,从而在疫苗接种后无法达到预计的机体免疫效果[19]。

## 2.2. 腺病毒载体疫苗

病毒载体疫苗是将经过基因改造后无复制能力的安全病毒作为载体来传递相关基因编码指令,从而诱导特定免疫反应[21]。其中一种名为腺病毒的无包膜 DNA 病毒,以其较高的转导率和高滴度生产特性成为 SARS-Cov-2 疫苗开发中新兴的疫苗载体[22]。具有宿主范围广、接种途径便利、稳定性好等优势[23]。已有相关研究证明针对 SARS-Cov-2 病毒的腺病毒候选疫苗能够发挥与已获批上市的 mRNA 基因疫苗相当的功效[22]。尽管有着巨大的优势,但一些俄罗斯的研究者提出病毒载体自身存在的毒性可能会导致接种后产生更加严重的不良事件,以及疫苗中病毒免疫的存在可能会对变异的 SARS-Cov-2 病毒无效[24]。

## 2.3. 重组蛋白疫苗

重组蛋白疫苗包括在不同系统中表达的重组 S 蛋白疫苗、重组 RBD 疫苗以及多抗原表位的亚单位疫苗[25],其中主要用于对抗 SARS-Cov-2 病毒的是重组 S 蛋白疫苗。重组蛋白可以从微生物和其他表达宿主系统中提取[26] [27],有着经济方便的优势。同时作为不可复制的重组蛋白疫苗不含病原体的任何致病成分[28],因此安全性也得到了保证。尽管重组 S 蛋白疫苗有引发不良免疫反应的隐患,且 S 蛋白较难表达,产量受限。重组 RBD 疫苗也存在产生抗原漂移可能[18],但其在生产、储存、运输上的优势仍有利于在经济收入较低的发展中国家推行。

## 2.4. mRNA 基因疫苗

为了避免接种疫苗时 RNA 型病毒感染产生的自然免疫反应,近年来疫苗开发人员主张设计一种仅对 S 蛋白产生强大抗体反应的疫苗,即 mRNA 基因疫苗。针对 SARS-Cov-2 病毒的 mRNA 基因疫苗由该病毒 S 蛋白内核苷修饰后的 mRNA 组成[29],mRNA 疫苗进入人体后在细胞内部核糖体处翻译形成蛋白。这种抗原蛋白通过与 MHC I 类分子结合,表面呈递给细胞毒性 T 细胞,或与 MHC II 类分子结合,激活辅助性 T 细胞来刺激免疫系统[30]。mRNA 基因疫苗通过上述途径产生特异免疫反应形成相应免疫记忆。不同于传统疫苗,mRNA 基因疫苗有着研发周期短、安全性高、可快速量产等优势[31],但由于临床应用较晚,目前关于 mRNA 基因疫苗仍缺乏大量接种后安全性、有效性或免疫原性的临床观察数据[32]。

# 3. SARS-Cov-2 疫苗接种与 BP 相关性

## 3.1. 灭活疫苗与 BP

目前关于疫苗接种导致 BP 的机制尚不明确,一种假说认为可能和疫苗接种后触发机体自身免疫有关,而拥有完整病毒结构的灭活疫苗恰好能通过抗原对宿主分子的模仿激活 T 细胞刺激免疫系统产生相应免疫应答[33]。迄今为止世界范围内关于 BP 和 SARS-Cov-2 病毒灭活疫苗的临床研究较少,香港进行了一项关于灭活疫苗和 mRNA 基因疫苗的对照研究[34],发现在接种灭活疫苗后临床确诊的 28 例贝尔麻痹患者中,25 例在接种后 21 天内确诊 BP。该研究结果表明,接种灭活疫苗后贝尔麻痹的风险增加。同

时也发现在接种灭活疫苗后出现 BP 的患者中男性比例更高, 因此不排除存在性别差异的可能性。随后在泰国开展的一项针对 10~17 岁儿童疫苗接种安全性的前瞻性研究中[35], 一名 14 岁男童在接种灭活疫苗后第 5 天确诊为 BP, 经治疗后面部恢复良好。但是上述研究均不能明确得出灭活疫苗接种个 BP 之间的因果关系, 且样本量收集均集中在亚洲东南部地区, 有待扩大地区范围以进行进一步研究验证。

### 3.2. 腺病毒载体疫苗与 BP

英国进行了一项对接种腺病毒疫苗和 mRNA 基因疫苗的病例对照研究[36], 研究结果显示腺病毒载体疫苗接种与 BP 存在相关性。同时另外一项分析研究[37]中也发现在纳入的 58 例接种新冠疫苗后出现面瘫的患者中, 有超过一半的患者在接种腺病毒载体疫苗后出现面瘫, 比例远超过于其他类型的疫苗。作者认为这一现象可能是因为腺病毒载体疫苗是一种直接作用于 SARS-Cov-2 病毒 S 蛋白的疫苗, 进入人体后通过激活 T 细胞从而诱发免疫反应。随着大量 T 细胞的激活, 与周围神经发生交叉反应后导致周围神经脱髓鞘, 周围神经暴露于神经组织外的环境之中被破坏, 从而导致接种腺病毒载体疫苗后 BP 的发生率远高于其他疫苗。腺病毒载体疫苗的安全性和有效性仍有待进一步研究, 只有更大规模以及更全面的研究才能有利于我们在 SARS-Cov-2 病毒面前能更加从容面对。

### 3.3. 重组蛋白疫苗与 BP

目前针对 SARS-Cov-2 病毒的重组蛋白疫苗的临床研究相较于其它类型疫苗来说相对偏少, 美国的一项关于重组蛋白疫苗的 1~2 期随机双盲研究显示其免疫效应在老年群体中低于预期效果[38]。可能受配置蛋白浓度及参与者人数的影响, 该研究中尚未发现与神经疾病相关的不良事件。几乎同一时期英国的一项关于重组蛋白疫苗 3 期研究发现其有效性高于腺病毒载体疫苗且近似于 mRNA 基因疫苗, 同时对变种病毒也具有一定效应[39]。最近纳瓦尔等人[40]进行了一项评估灭活疫苗和重组蛋白疫苗在作为加强疫苗接种后免疫原性和安全性的 2 期试验, 发现重组蛋白疫苗作为外源加强剂效果是安全的, 且免疫原性优于同源加强剂。上述研究均未对其是否导致神经疾病方面展开过多研究。迄今为止暂未看到关于重组蛋白疫苗导致贝尔麻痹的相关研究及报道, 这与重组蛋白疫苗自身安全性以及临床研究规模局限性息息相关。因此我们尚不能肯定重组蛋白疫苗与 BP 不存在相关性。

### 3.4. mRNA 基因疫苗与 BP

接种 mRNA 基因疫苗后, mRNA 和脂质在体内的联合作用可能会诱导先天免疫激活并产生干扰素蛋白。其中已有研究发现干扰素的生成可能是导致 BP 发生的原因之一[41]。有研究者在分析来自辉瑞和莫德纳的 mRNA 疫苗试验的公开数据后发现贝尔麻痹发生率比一般人群的预期发生率高 3.5 至 7 倍[42], 随后来自墨尔本的尼古拉等人在针对该文献的评论中进一步提出了接受 mRNA 疫苗后发生面瘫的风险可能会比接受传统疫苗的人高两到三倍的观点并在回信中得到了作者的肯定[43] [44]。但是一项以香港人群为主体开展的病例对照研究得出了与之完全不一样的结果, 该研究发现在接受 mRNA 基因疫苗接种后, BP 增加的风险增与该疫苗接种无明显相关, mRNA 基因疫苗接种后罹患面瘫的风险与其他病毒疫苗相比没有显著差异[34], 这可能是因为存在样本量不足以及样本量的选择偏差导致的。随后该团队再次进行了一项专门针对 mRNA 基因疫苗接种后与 BP 风险相关性的分析[45], 在延长纳入期的同时首次评估了第一剂和第二剂对 BP 风险的不同影响。研究结果发现接种 mRNA 基因疫苗后贝尔麻痹的总体风险增加, 特别是在第二次接种后的两周内, 这一现象可能与抗体依赖性增强(ADE)效应相关[46], 即接种疫苗后已经产生抗体的机体, 再次接触相关病毒时, 可能会增加对该病毒的易感性, 导致出现相应症状。总体来说 mRNA 基因疫苗接种与 BP 的风险增加是有一定相关性的, 这对我们进行疫苗接种类型的选择有很大



的意义。

#### 4. 总结

目前为止我们仍没有找到足够的证据能够证明BP的产生是否由SARS-Cov-2病毒疫苗接种后诱导的免疫反应刺激导致。但是在临床实践中对SARS-Cov-2病毒疫苗接种可能存在的不良反应进行探索是很有必要的,同时季节偏差、人数规模以及研究设计方案等因素的存在,仍需要大规模的前瞻性对照研究以探讨BP和SARS-Cov-2病毒接种是否存在因果关系。不过BP作为一种自限性疾病,上述研究中出现的BP患者在接受激素治疗后总体预后效果较好。因此相较于SARS-Cov-2病毒的严重性,接种疫苗仍然是最佳选择。

#### 参考文献

- [1] Berg, T. and Jonsson, L. (2013) Peripheral Neuropathies: Corticosteroids and Antivirals in Bell Palsy. *Nature Reviews Neurology*, **9**, 128-129. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.8>
- [2] Tiemstra, J.D. and Khatkhat, N. (2007) Bell's Palsy: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, **76**, 997-1002.
- [3] Gilden, D.H. (2006) Bell's Palsy. *Current Therapy in Neurologic Disease*, **85**, 207-208. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-03432-6.50050-7>
- [4] Morris, A.M., Deeks, S.L., Hill, M.D., et al. (2002) Annualized Incidence and Spectrum of Illness from an Outbreak Investigation of Bell's Palsy. *Neuroepidemiology*, **21**, 255-261. <https://doi.org/10.1159/000065645>
- [5] Zhang, W., Xu, L., Luo, T., et al. (2020) The Etiology of Bell's Palsy: A Review. *Journal of Neurology*, **267**, 1896-1905. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09282-4>
- [6] Mutsch, M., Zhou, W., Rhodes, P., et al. (2004) Use of the Inactivated Intranasal Influenza Vaccine and the Risk of Bell's Palsy in Switzerland. *New England Journal of Medicine*, **350**, 896-903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030595>
- [7] Stratton, K., Ford, A., Rusch, E., et al. (2012) Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. National Academies Press, Washington DC.
- [8] Zhou, W., Pool, V., Destefano, F., et al. (2010) A Potential Signal of Bell's Palsy after Parenteral Inactivated Influenza Vaccines: Reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)—United States, 1991-2001. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, **13**, 505-510. <https://doi.org/10.1002/pds.998>
- [9] Cirillo, N. and Doan, R. (2022) The Association between COVID-19 Vaccination and Bell's Palsy. *The Lancet Infectious Diseases*, **22**, 5-6. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00467-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00467-9)
- [10] Castillo, R.A. and Castrillo, J. (2022) Neurological Manifestations Associated with COVID-19 Vaccine. *Neurologia*.
- [11] Gupta, S. and Jawanda, M. (2022) Surge of Bell's Palsy in the Era of COVID-19: Systematic Review. *European Journal of Neurology*, **29**, 2526-2543. <https://doi.org/10.1111/ene.15371>
- [12] Chen, Y., Liu, Q. and Guo, D. (2020) Emerging Coronaviruses: Genome Structure, Replication, and Pathogenesis. *Journal of Medical Virology*, **92**, 418-423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- [13] Dong, Y., Dai, T., Wei, Y., et al. (2020) A Systematic Review of SARS-CoV-2 Vaccine Candidates. *Transduction and Targeted Therapy*, **5**, 237. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>
- [14] Cantoni, D. and Grove, J. (2023) Low Hanging Fruit for Combatting SARS-CoV-2? *EMBO Reports*, **24**, e56979. <https://doi.org/10.15252/embr.202356979>
- [15] Gao, Q., Bao, L., Mao, H., et al. (2020) Development of an Inactivated Vaccine Candidate for SARS-CoV-2. *Science*, **369**, 77-81. <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>
- [16] Khare, S., Niharika, S.A., et al. (2023) SARS-CoV-2 Vaccines: Types, Working Principle, and Its Impact on Thrombosis and Gastrointestinal Disorders. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **195**, 1541-1573. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-04181-3>
- [17] Khoshnood, S., Arshadi, M., Akrami, S., et al. (2022) An Overview on Inactivated and Live-Attenuated SARS-CoV-2 Vaccines. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24418. <https://doi.org/10.1002/jcla.24418>
- [18] Krammer, F. (2020) SARS-CoV-2 Vaccines in Development. *Nature*, **586**, 516-527. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
- [19] Delrue, I., et al. (2012) Inactivated Virus Vaccines from Chemistry to Prophylaxis: Merits, Risks and Challenges. *Ex-*

- pert Review of Vaccines*, **11**, 695-719. <https://doi.org/10.1586/erv.12.38>
- [20] 邓涛, 年悬悬, 张家友, 等. 新型冠状病毒灭活疫苗研发及应用[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, 34(7): 761-769.
- [21] Adesokan, A., Obeid, M. and Lawal, A.F. (2022) SARS-CoV-2: Vaccinology and Emerging Therapeutics; Challenges and Future Developments. *Therapeutic Delivery*, **13**, 187-203. <https://doi.org/10.4155/tde-2021-0075>
- [22] Sakurai, F., Tachibana, M. and Mizuguchi, H. (2022) Adenovirus Vector-Based Vaccine for Infectious Diseases. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **42**, Article ID: 100432. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100432>
- [23] 崔晓峰, 孙志华, 刘俊, 等. 腺病毒载体疫苗研究进展[J]. 中国病毒病杂志, 2022, 12(6): 468-473.
- [24] Logunov, D.Y., Dolzhikova, I.V., Zubkova, O.V., *et al.* (2021) Safety and Immunogenicity of an rAd26 and rAd5 Vector-Based Heterologous Prime-Boost COVID-19 Vaccine in Two Formulations: Two Open, Non-Randomised Phase 1/2 Studies from Russia. *The Lancet*, **396**, 887-897.
- [25] 张旋旋, 余广彪, 刘晓雅, 等. 新冠病毒蛋白亚单位疫苗研究进展[J]. 中国医药导刊, 2022, 24(5): 434-438.
- [26] Nielsen, K.H. (2014) Protein Expression-Yeast. *Methods in Enzymology*, **536**, 133-147. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420070-8.00012-X>
- [27] Merlin, M., Gecchele, E., Capalid, S., *et al.* (2014) Comparative Evaluation of Recombinant Protein Production in Different Biofactories: The Green Perspective. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 136419. <https://doi.org/10.1155/2014/136419>
- [28] Pollet, J., Chen, W.H. and Strych, U. (2021) Recombinant Protein Vaccines, a Proven Approach against Coronavirus Pandemics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **170**, 71-82. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.001>
- [29] Zhang, N.N., Li, X.F., Deng, Y.Q., *et al.* (2020) A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell*, **182**, 1271-1283. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.024>
- [30] Chaudhary, N., Weissman, D. and Whitehead, K. (2021) mRNA Vaccines for Infectious Diseases: Principles, Delivery and Clinical Translation. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 817-838. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5>
- [31] Vitiello, A. and Ferrara, F. (2021) Brief Review of the mRNA Vaccines COVID-19. *Inflammopharmacology*, **29**, 645-649. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00811-0>
- [32] Loch, C. (2020) Vaccines against COVID-19. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, **39**, 703-705. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.10.006>
- [33] Principi, N. and Esposito, S. (2020) Do Vaccines Have a Role as a Cause of Autoimmune Neurological Syndromes? *Frontiers in Public Health*, **8**, Article No. 361. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00361>
- [34] Wan, E.Y.F., Chui, C.S.L., Lai, F., *et al.* (2022) Bell's Palsy Following Vaccination with mRNA (BNT162b2) and Inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 Vaccines: A Case Series and Nested Case-Control Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **22**, 64-72. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00451-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00451-5)
- [35] Wong, C., Lau, K., Xiong, X., *et al.* (2022) Adverse Events of Special Interest and Mortality Following Vaccination with mRNA (BNT162b2) and Inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 Vaccines in Hong Kong: A Retrospective Study. *PLOS Medicine*, **19**, e1004018. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004018>
- [36] Patone, M., Handunnetthi, L., Saatci, D., *et al.* (2021) Neurological Complications after First Dose of COVID-19 Vaccines and SARS-CoV-2 Infection. *Nature Medicine*, **27**, 2144-2153. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01644-8>
- [37] Khurshid, M., Ansari, I., Ahmad, H., *et al.* (2022) Development of Facial Palsy Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *Annals of Medicine and Surgery (London)*, **82**, Article ID: 104758. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104758>
- [38] Goepfert, P.A., Fu, B., Chabanon, A.L., *et al.* (2021) Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 Recombinant Protein Vaccine Formulations in Healthy Adults: Interim Results of a Randomised, Placebo-Controlled, Phase 1-2, Dose-Ranging Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **21**, 1257-1270. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00147-X)
- [39] Heath, P.T., Galiza, E.P., Baxter, D.N., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, **385**, 1172-1183. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107659>
- [40] Kaabi, N.A., Yang, Y.K., Zhang, J., *et al.* (2022) Immunogenicity and Safety of NVSI-06-07 as a Heterologous Booster after Priming with BBIBP-CorV: A Phase 2 Trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, 172. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00984-2>
- [41] Hwang, I., Calvit, T.B., Cash, B.D., *et al.* (2004) Bell's Palsy: A Rare Complication of Interferon Therapy for Hepatitis C. *Digestive Diseases & Sciences*, **97**, S207-S208. <https://doi.org/10.1023/B:DDAS.0000026389.56819.0c>
- [42] Ozonoff, A., Nanishi, E. and Levy, O. (2021) Bell's Palsy and SARS-CoV-2 Vaccines. *The Lancet Infectious Diseases*, **21**, 450-452. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00076-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00076-1)
- [43] Cirillo, N. and Doan, R. (2021) Bell's Palsy and SARS-CoV-2 Vaccines—An Unfolding Story. *The Lancet Infectious Diseases*, **21**, 1210-1211. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00273-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00273-5)

- 
- [44] Ozonoff, A., Nanishi, E. and Levy, O. (2021) Bell's Palsy and SARS-CoV-2 Vaccines—An Unfolding Story—Authors' Reply. *The Lancet Infectious Diseases*, **21**, 1211-1212. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00323-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00323-6)
- [45] Wan, E., Chui, C., Mok, A., *et al.* (2022) mRNA (BNT162b2) and Inactivated (CoronaVac) COVID-19 Vaccination and Risk of Adverse Events and Acute Diabetic Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Study. *Drug Safety*, **45**, 1477-1490. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01228-6>
- [46] Matveeva, O., Nechipurenko, Y., Lagutkin, D., *et al.* (2022) SARS-CoV-2 Infection of Phagocytic Immune Cells and COVID-19 Pathology: Antibody-Dependent as Well as Independent Cell Entry. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1050478. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1050478>