



中国科协学会学术部 编

新

观点新学说学术沙龙文集

83

# 新型疫苗研发面临的挑战 及关键技术



中国科学技术出版社  
CHINA SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

新观点新学说学术沙龙文集 ⑧3

# 新型疫苗研发面临的 挑战及关键技术

中国科协学会学术部 编

中国科学技术出版社

·北京·

## 图书在版编目 ( CIP ) 数据

新型疫苗研发面临的挑战及关键技术 / 中国科协学会学术部编. -- 北京: 中国科学技术出版社, 2014.7  
(新观点新学说学术沙龙文集; 87)  
ISBN 978-7-5046-6659-8

I. ①新… II. ①中… III. ①疫苗—研究 IV.  
① R979.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 144107 号

---

选题策划 赵 晖  
责任编辑 赵 晖 夏凤金  
封面设计 照 心  
责任校对 王勤杰  
责任印制 张建农

---

出 版 中国科学技术出版社  
发 行 科学普及出版社发行部  
地 址 北京市海淀区中关村南大街 16 号  
邮 编 100081  
发行电话 010-62173865  
传 真 010-62179148  
投稿电话 010-62103182  
网 址 www.cspbooks.com.cn

---

开 本 787mm × 1092mm 1/16  
字 数 150 千字  
印 张 9.5  
印 数 1-2000 册  
印 次 2014 年 8 月第 1 版  
版 次 2014 年 8 月第 1 次印刷  
印 刷 北京长宁印刷有限公司

---

书 号 ISBN 978-7-5046-6659-8/R · 1765  
定 价 18.00 元

---

如有缺页、倒页、脱页, 请与本社发行部联系调换。

倡导自由探究

鼓励学术争鸣

活跃学术氛围

促进原始创新

## 序

接种疫苗是20世纪公共卫生领域最伟大的科学成就之一，除了安全饮用水，没有什么比接种疫苗对降低人类死亡率贡献更大。1978年全球消灭了天花，2000年包括我国在内的西太平洋地区实现了无脊髓灰质炎状态，乙肝、麻疹等传染病的感染率和发病率大幅度下降，这些都归功于疫苗预防接种的成就。疫苗接种不但是预防传染病最经济的手段，同时也能够体现和促进社会的公平。

目前，国内外疫苗应用和研发领域取得了重大的成就，传统的传染病（如结核病和艾滋病）预防性疫苗研究得到长足发展，治疗型疫苗也逐步得到应用，新型疫苗研发呈现出“井喷”式的广阔发展前景。但对于我国来说，随着社会经济的不断发展，新型疫苗研发的需求不断在增长，对于疫苗可预防疾病的负担评价，疫苗研发技术，疫苗接种程序，疫苗免疫保护性水平研究，以及相关疫苗管理法规、规范、知识产权保护等诸多领域均面临新的问题和挑战。近年来，国内民众及媒体对接种疫苗过程中的不良反应关注度逐年提高，已成为免疫规划工作面临的新的挑战。正确看待和处理好这些问题，尤其是加强宣传、教育，是促进我国免疫规划工作健康发展的重要工作。

中国科协第83期新观点新学说学术沙龙选择“新型疫苗研发面临的挑战及关键技术”为主题，由中华医学会承办，济南市疾病预防控制中心协办，邀请了24位国内传染病学、免疫学、疫苗研发、免疫规划管理、公共卫生领域的专家，以及世界卫生组织（WHO）的Lance E.Rodewald教授和佛罗里达大学公共卫生学院的Gregory C.Gray教授。

本期沙龙在腺病毒、b型流感嗜血杆菌、人巨细胞病毒和乙型肝炎、手足口病、肺炎链球菌性疾病、霍乱、艾滋病等病原体和疫苗最新研究领域进行了交流，还探讨了疫苗技术应用和疫苗研究中的伦理学问题，同时针对扩大免疫规划和未来我国疫苗

应用的需求，在疫苗免疫效果评价、上市后疫苗安全性监测研究、创新免疫服务、卫生经济学评价、循证医学等领域进行了专题交流。

基于中国科协关于新观点新学说学术沙龙“倡导自由研究、鼓励学术争鸣、活跃学术思想、鼓励原始创新”的原则，与会专家各抒己见，为今后我国免疫规划和新型疫苗研发及关键技术的应用提出了丰富的合理性建议。

在文集出版之际，作为本期沙龙的领衔科学家，我衷心感谢各位与会专家学者的积极参与，感谢中国科协的关注和支持，感谢中华医学会以及济南市疾病预防控制中心的承办和支持。同时，衷心希望本文集的出版能为今后我国新型疫苗研发和关键技术的应用做出应有的贡献。

杨维中

2013年12月13日

# 目 录

疫苗使用效果及挑战·····	2
常规免疫人群扩大的探讨·····	9
Emerging Adenovirus Threats: Should China Develop Adenovirus Vaccines ·····	15
疫苗和中国面临的免疫接种挑战·····	22
中国需要什么样的新疫苗? ·····	29
国际背景下的中国疫苗 ——对我国疫苗研究伦理审查能力建设的思考 ·····	35
免疫规划思考·····	39
加强卫生经济学评价研究, 为我国制定和 完善疫苗接种策略提供科学依据 ·····	44
循证医学在疫苗免疫策略制定中的应用·····	48
“你还敢接种乙肝疫苗吗?” 一篇JV 研究论文带来的争论 ·····	54
手足口病疫苗研究现状与挑战 ·····	60
人巨细胞病毒感染的危害及其疫苗研发进展·····	64
由 Bexsero 谈反向疫苗学技术应用 ·····	67
加速引入肺炎链球菌性疾病疫苗和 Hib 疫苗到 国家扩大免疫规划项目: 现状和挑战 ·····	73

口服霍乱疫苗仍需解决的问题·····	78
中国疫苗研发现状与机遇·····	84
创新免疫服务的几点思考·····	92
新形势下免疫预防服务探索·····	96
疫苗的合理研发·····	101
新型艾滋病疫苗策略与疫苗机制研究·····	107
疫苗安全：上市后研究和监测的重要性·····	114
大肠埃希菌表达类病毒颗粒疫苗的研究进展·····	120
疫苗产业的发展 and 策略·····	124
专家简介·····	127
部分媒体报道·····	136



## 会议时间

2013年10月17日上午

## 会议地点

济南

## 主持人

杨维中

### 杨维中:

大家手上的这本书,是第64期新观点新学说沙龙文集,题目是《传染病病原快速鉴定与溯源新技术的探索与挑战》,所涉及领域与我们专业比较相近。第64期文集非常有意义,是由杨瑞馥、阚飙、舒跃龙,大家都很熟悉的三位教授牵头的。本期沙龙是由赵铠院士和我发起。

本期沙龙的主题是“新型疫苗研发面临的挑战及关键技术”。众所周知,疫苗在传染病防控中的作用是不可估量的。近几十年来,随着科学技术的飞速发展,疫苗也处于一个新的发展阶段。今天,很荣幸地邀请到疫苗研究领域的多位专家,包括来自WHO(世界卫生组织)北京办事处的Lance E.Rodewald先生和来自美国佛罗里达大学公共卫生学院的Gregory C.Gray先生。希望大家本着学术自由讨论的宗旨进行学术碰撞,为我国疫苗的研究、使用和管理工作提供一些新的信息、新的思维和新的理念,以促进整个疫苗领域的进步。

在此,我要感谢中国科协给我们搭建这样一个平台,让专家们能够在这里自由地发表新观点、新学说和新技术。从专家研究领域来说,所涉及的专业还是比较广泛的,包括来自WHO和美国的专家,我国一些院校、研究机构、疾控机构、医院、NGO(非政府组织)以及外国疫苗公司的专家学者。感谢各位专家学者地积极参与,预祝沙龙取得圆满成功!

## 疫苗使用效果及挑战

◎杨维中

今天早上，我把报告的题目稍微改了一下，把原本关于世界范围的内容改成更多倾向于国内的。因为，WHO 的 Lance 和美国佛罗里达大学公卫学院的 Gray 教授，会对世界范围的内容讲得更多一点。

尽管内容可能有所重复，但是很有必要和大家一起回顾一下我国的疫苗接种历史。1942 年，有一本白皮书叫《国民健康现状》，记载了这样一个事实：当时中国的人口数是 4 亿左右，每年患病的人数是 1.4 亿，占总人口的 1/4 以上；总的病死率相当高，为 25% ~ 30%，其中 41% 死于传染病。每年婴儿的死亡人数大约有 360 万例，死亡率高达 20%。1942 年全国的人均寿命只有 35 岁，现在是 75 岁，有些地方，比如说像北京、上海这些发达地区可以达到 80 岁。疫苗在延长人群寿命方面起到了重要的作用。我国在很多年以前就开始了疫苗接种，但是当时疫苗的种类非常少，比如说白喉，在没有疫苗的年代是严重流行的。据记载，1940 ~ 1946 年我国白喉患者有上万例，死亡人数达上千例。天花更是如此，1979 年，在云南西盟佤族自治县做过一个调查，在中华人民共和国成立前出生的 1000 人里面留有天花瘢痕的人数达到 420 人。

中华人民共和国成立以后，预防接种的事业发展非常快，包括疫苗研发、管理、使用、计划免疫等，大致分成几个阶段。20 世纪 50~60 年代“靠天吃饭”，天气冷的时候就接种，因为没有办法保存疫苗，冷了就可以接种了，而夏天，气温较高是不能接种疫苗的，因为没有冷链，疫苗的质量得不到保障；20 世纪 70 年代，尤其是改革开放以后，我们的疫苗接种工作飞跃发展，那时候纳入国家免费接种的疫苗有四种，能预防六种传染病；到 2002 年，我国把乙肝疫苗纳入了免疫规划，也就是说由国家支付疫苗以及接种的费用。2007 年，改革开放 30 年的成果得到了充分体现，我国把疫苗接种扩大到 14 种，能够预防 15 种病。每年

大概有 1600 万左右的新生儿，15 岁以下儿童有 3 亿多，均接种了相应的疫苗。从接种率上看，80 年代后期接种率已稳定在比较高的水平。

接种疫苗以后，部分疾病的发生情况有了一定的变化。20 世纪 50 年代百日咳、白喉、流脑发病率非常高，而现在，我国已经有很多年没有出现白喉病例了；百日咳也已经下降了 99%，由过去数万、数千的发患者数，现在仅是个位数或者百位数。麻疹过去发病率也非常高，1959 年发病数是 944 万例，新生儿几乎不能幸免麻疹。那个时候发病率是 1432/10 万。2012 年发病 6000 例，发病率只有 0.46/10 万了。

而近代疫苗接种工作中可圈可点的事情就是乙肝疫苗的引进。我国对新生儿进行了乙肝疫苗接种。在没有接种前，全人群乙肝表面抗原的阳性率大概在 10% 左右，而到 2006 年，在同样地区，采用同样的抽样方法进行了乙肝表面抗原的流行病学调查。结果发现 5 岁以下的孩子表面抗原阳性率降低了很多，只有 0.97%。所以说，近年来通过乙肝疫苗的接种（当然还有医院感染的管理和控制），乙肝发病被控制得很好了。发病率数据也一样，2005 年 5 岁组是 2.33/10 万，到 2012 年是 0.43/10 万。10 岁组在 2005 年的时候是 3.35/10 万，到 2012 年的时候只有 0.8/10 万。

总体来讲，疫苗的接种对疫苗可预防的传染病控制起到了很重要的作用。在灾难发生的时候，我们说要做到大灾之后无大疫，不是说说就可以了，没有具体措施是不行的，而其中很重要的工作就是我们采用了免疫接种。在汶川地震以后，我们在灾区做了乙脑、甲肝疫苗的接种，当然还有其他的综合措施，但接种是其中一项重要的举措。3 年以后四川进行了一次评估，三年间不仅没有大的疫情发生，连续 3 年的法定传染病都低于震前数年的平均水平。“灾后无大疫”，疫苗接种起到了重要的作用。

几十年的免疫接种工作取得了巨大成就，包括消灭了天花和脊髓灰质炎，疫苗可预防的传染病发病率大幅度下降，死亡人数锐减，相应的疾病负担也不断下降。

最后，看一下综合的指标。新中国成立初期中国人的平均期望寿命只有不到 40 岁。到 2011、2012 年的时候人均寿命已达到 73.5 岁，女性还要稍高一些。到“十二五”末还要增加 1 岁。可以说发生了翻天覆地的变化，应该说免疫接种减

少了儿童传染病的发生，减少了死亡，对期望寿命的提高贡献是很大的。

当然，我们应该看到，尽管取得了这么多的成就，但还面临很大的挑战。首先，中国幅员辽阔，经济、社会发展不平衡，在欠发达地区投入不足，基层公共卫生网稀疏薄弱，满足不了免疫规划工作的快速发展。过去是四苗防六病、五苗防七病，2007年、2008年一下拓展到十几种疫苗。我们的整个工作体系要快速发展，才能适应这样的需求，尤其是在欠发达地区更为突出。

免疫规划本身也存在着薄弱地区和薄弱工作环节。薄弱地区是流动人口集中的地区（如城乡结合部），还有边远的农村地区和牧区、交通不便的地区。另外，疫苗品种单一、联合疫苗少、接种次数多、发生疫苗副反应的风险大。同时，整个接种异常反应补偿机制还不够健全。监测异常反应和处置已经成为影响接种工作的重要因素。

儿童在两岁以前几乎每个月都有疫苗要接种，要接种几十针，接种的次数多，当然也会带来很多问题。所以需要更多新的、联合的、更有效、更安全的疫苗。

还有一个挑战。首先，我们国家的疫苗基础研究薄弱，缺少创新、高端的研发人才。第二，规模化的生产能力弱，大规模的生产工艺欠缺。另外，疫苗质量及效果评价支撑体系不完善，应急保障能力不足，难以做到在应急的情况下大量生产。国家的储备也不够，在应对疫情大规模波动的时候应急生产能力不足。第三，总体来讲，中国传染病发病率偏高，2010年WHO有一个评估，中国麻疹患者数占了全球的13%，腮腺炎占了50%，风疹占了62%。当然，其他国家的数据不一定完全准确，因为很多国家不像我们国家有传染病网络直报。当前出现H7N9禽流感疫情了，登革热又传进中国并引起进一步传播，这都是我们面临的挑战，也需要相应的疫苗来应对这些问题。另外，国际上疫苗供应竞争也很大，我们国家的疫苗以国产为主，越来越多外国公司进入我国市场，这是一个正常的竞争。

为了健康和疾病的防控，疫苗在需求的种类上、数量上都会大大地增加。同时，需要改进和研发的疫苗也很多。一些古老的疾病，过去也用疫苗预防。比如霍乱疫苗，很多年前就有，但效果不是很好，需要改进。2010年，海地发生了地震，一些专家说如果当时进行有效的霍乱疫苗接种，可能就不会发生几十万人感染、8000多人死亡的现象。全世界范围内疟疾、艾滋病的疾病负担都非常重，

但是这两种疾病的疫苗距使用还有很远的距离。

2013 年全球登记的疫苗临床试验有 161 项，其中有 15 项在中国进行，主要在四期临床试验，国产疫苗 13 项，进口疫苗有 2 项，包括流感、水痘、狂犬、乙肝疫苗等。

面对这样的挑战，虽然疫苗应用对于我国的传染病防控、人群的健康做出了巨大的贡献，但是还远远不够。2011 年国务院通过了《中国疫苗供应体系建设规划》，安排了至少 94 亿元资金，要在 2015 年以前建成疫苗供应体系，保证国家社会经济发展的需要，实现常态必保，应急能力大幅提升。到 2020 年，要进一步完善，具备与发达国家同步应对突发和重大疫情的实力。

疫苗供应体系建设的重点项目有以下几项。第一，培育新的急需疫苗；第二，建设关键研发设施，重点支持新型疫苗国家研究中心等能力建设；第三，扩增急需产能和实物储备；第四，提高疫苗行业装备水平；第五，建立完善疫苗的质监体系。

具体的技术指标包括怎么研发，怎么整合，疫苗的安全性、有效性，如何提高它的质量，其次是增加产能。这是三方面的技术指标。要考虑如何解决具体问题，尤其是增加对重大传染病和新发疫苗的投入。尽可能地跟国际接轨，通过世界卫生组织的预认证并且进入国际市场。我们的乙脑疫苗进入了世界卫生组织的预认证，这是良好的开头，以后要争取更多的创新。

疫苗非常重要，但是会遇到挑战，总体来讲我们要推动其加速发展，这有益于老百姓的健康。有人说了，除了安全卫生饮用水，没有其他方式比疫苗在降低人类死亡率方面贡献更大，包括抗生素。我特别欣赏这一段话，抗生素很重要，但是疫苗最好。所以说，疫苗接种是预防传染病最经济的手段，同时能够体现和促进社会的公平性。

最后，用这么一句世界卫生组织的名言跟大家共勉——人类消灭天花与人类登月同辉。不要认为只有登月对人类才有贡献，消灭天花使我们在座的每一个人更加健康、更加漂亮；否则，我们在座的很多人都有瘢痕，很多孩子都会夭亡。

### 徐爱强：

刚才杨主任的报告非常精彩。我先提出两个观点。

第一，对目前疫苗在预防传染病控制方面贡献的认识，不能仅仅局限于专业人员的圈子。疫苗是20世纪公认的最伟大的科学成就之一，可以与人类登月计划相媲美。但对我们国家来说，现在有一个非常不好的倾向，许多人对接种疫苗有一些担忧和焦虑，甚至影响到疫苗针对传染病的预防控制工作。其实这也很正常，从国外发达国家发展的历程来看，过去也经历过这样的阶段，社会发展到一定程度以后，民众对自己的健康更为关注，一旦疫苗接种出现一点问题，就会对疫苗产生一些偏见。关键是如何尽快让我们国家度过这一阶段，让普通群众对疫苗及其作用有更深入的了解，主动参与疫苗接种工作，这是我们应该思考的问题。

第二，疫苗非常重要，是预防传染病最有效、最经济的措施，但是并非所有的传染病都可以使用疫苗来控制。现在新发传染病频发，大家都很关注，似乎一发现新的传染病，都要寄托使用疫苗来控制。先不说疫苗的研发需要很长的周期，单从疾病预防的策略来说，也不是所有的传染病都可以用疫苗来进行预防。这个观念应该用朴实的语言，将科学道理给群众讲清楚。

### 陆家海：

我想提一个观点，疫苗对传染病的防治作用非常重要，还有与疫苗可能同等重要的一些问题，比如，到现在为止并没有研制出有效的“非典”疫苗，对艾滋病也没有有效的疫苗，但是发病率和死亡率在逐年减少。所以在研制有效疫苗的同时，还应该重视健康教育。我提出一个观点，将健康教育称为“电子疫苗”，就是利用现在的各种技术包括现代媒体技术，大量推广疾病防治知识。比如说我们在重大的会议之前，在每天的《新闻联播》播放之前，用上5秒钟或者10秒钟播出对不同疾病的防治知识，让人们知道用什么方法去防治疾病。我想这一点更为重要。

### 牛建军：

感谢杨主任给我们带来了精彩的报告，让我们再次坚定了疫苗是防治传染病最有效、最经济的手段。好处大家都知道，但我们能不能允许二类疫苗或者成人疫苗在医疗机构使用和推广？现在基层社区的压力非常大，因为联合疫苗我们用得少，刚才杨主任说得非常好，一类疫苗和二类疫苗加起来20多种，每个月注射都需要家长奔波，社区卫生服务中心的接种压力也非常大。建议使用更多的联合疫苗，把狂犬疫苗等二类疫苗放在二级以上的医疗机构去注射。一旦被狂犬咬伤，要立即注射疫苗，但我们的社区无法提供24小时接种服务，在这么一个背景下我们尝试着在医疗机构注射狂犬疫苗，效果非常好。再比如说老年人想打流感或者肺炎疫苗，但是医疗机构不能注射。所以我想在政策层面上，能否出台政策，允许在医疗机构开放二类疫苗注射，这有利于通过疫苗来预防更多的相关疾病，这是我的一个建议。

第二，现在很多二类疫苗因为国家政策的问题或者经济的问题，实际上没有办法一次性纳入一类疫苗，这需要一个渐进的过程。在顶层设计的过程中，是否可以考虑，在知情同意、个人经济负担完全能够允许的情况下，可以接种二类疫苗代替一类疫苗，国家给予政策方面的支持，也就是在信息管理系统有不同的菜单供选择，否则二类疫苗跟一类疫苗就有冲突。在这些方面可以做一些改进，有益于提高疫苗的接种率。

### 舒俭德：

我有两个观点想与各位专家分享。第一，在我们国家开展的进口疫苗临床试验都是四期，也就是在国外上市以后到中国的注册试验。我觉得有点遗憾，因为国外正在开发中的新疫苗不能到中国来进行三期多国、多中心试验。当然，这里面涉及政策问题。事实上，许多疫苗在早期开发过程中也在美国人和欧洲人身上做的，现在开发疫苗的临床试验多是跨国的。例如艾滋病疫苗的临床试验相当一部分是在泰国进行的，整个过程中培养了一批泰国的临床试验专业人才和专业机构。

第二，建议我们国家的计免程序与时俱进。现在跨国公司在欧洲上市了六联

疫苗，含百白破、IPV、HIB和乙肝。我们国家的乙肝疫苗接种程序是0、1、6月龄，六联疫苗的接种程序是根据百白破的程序来的。对于我们的免疫方案，我们可以这样考虑，首先0是不能动的，因为对于我们这样的肝炎大国，需要首先阻断母婴传播。但是对于1月和6月，1月是不是可以考虑改为从2月龄开始，然后采用2、4、6月龄程序。所有临床数据显示，百白破间隔两个月的免疫效果好于间隔一个月。如果初免全程使用六联疫苗，孩子多接种一针剂乙肝疫苗，或者2和6月龄使用六联疫苗，5月龄使用五联疫苗，所有孩子在18月龄可以用五联疫苗加强免疫。因此我想表达一个观点，套用一句经典的话，“经济基础决定上层建筑”，新的技术带来新的疫苗，新的疫苗带来新的免疫程序。

### 王华庆：

刚才杨主任提到关于联合疫苗的问题，联合疫苗在国外的研发速度很快。在国内，单个抗原疫苗均由企业生产，但是企业间却不能联合起来，每个企业要想做联合疫苗，前提是企业自己的单抗原疫苗必须获得上市，这样就很难近期用上国外先进的联合疫苗。虽然国家有“863”、“973”计划、重大专项支持，但是各企业整合到一起研发联合疫苗这个机制现在还没有建立。如果不建立，我们还需要注射那么多单抗原或者说联合比较少的疫苗。



## 常规免疫人群扩大的探讨

◎王华庆

刚才我看到沙龙宣传片的时候，我想到了 20 世纪 40 年代的东南联大，也想到 50 年代百花齐放的时候，自由思想和氛围才会产生思想火花和创新。我今天想给大家汇报一下关于常规免疫人群扩大方面的一些探讨。

1974 年，第 27 届世界卫生大会正式提出扩大免疫规划（EPI）的时候，主要针对人群是儿童。我们国家的 EPI 也主要是以 7 岁以下的儿童作为服务对象。

我国在扩大免疫规划之后，有了新的程序，在这个免疫程序里面最大的人群就是 6 周岁的儿童。在这期间，我们国家在全国开展了三次大的一类疫苗接种活动。2009 年对 15 岁以下的儿童进行了乙肝的查漏补种，2009 年甲流疫苗覆盖到了各个人群，2010 年在全国范围实施了麻疹疫苗的强化免疫，上限是 14 岁。除了这些，各地也有零散的活动。但是常规免疫覆盖的范围都没有超过 7 周岁。

世界卫生组织在 2005 年《全球免疫远景与战略》当中提到“扩大疫苗供应规划的覆盖面，以确保各地所有高风险人群”。在 2009 年《全球疫苗和免疫现状》中提到“免疫接种的效益也应日益扩展至青少年和成人”。美国 ACIP 建议，除儿童外，还应对 19 岁以下人群和成人开展常规免疫程序。对于什么人打什么疫苗都有常规的程序，在成人中涉及 10 种疫苗。

从美国 19 岁以上的免疫程序，可以看到其作为常规工作进行实施。我们国家的现状，大家也看到了，对 7 岁以上的人群作为常规免疫，国家是没有纳入进去的。现在从以下三个方面是否能够考虑一下这个事情：第一，大年龄免疫空白人群。大年龄人群从来没打过疫苗，这部分人群怎么办？第二，儿童阶段打过疫苗，但是随着时间的推移，尤其是死疫苗本身的特性，抗体滴度比较低了。另外，在儿童中广泛地接种，广泛地补种，但是因为人工的接种破坏了原先的流行特征，疾病向大年龄人群转移。

对大年龄免疫空白人群，我举乙肝的例子。通过血清学调查，40% 以上的人