· 药咖论坛 ·

RNA 疫苗平台在通用流感疫苗研发中的前沿进展

张壁慧[1,2]，陈如意[2,3]，黄梦婷[2]，朱峰[2,4]，张琼[1,2,3,4*]

（1. 南华大学衡阳医学院应用解剖学与生殖医学研究所，湖南 衡阳 421001；2. 广州国家实验室，广东 广州 510220；3. 中国科学院武汉病毒研究所病毒学与生物安全重点实验室，湖北 武汉 430071；4. 广州医科大学基础医学院，广东 广州 510220）

[摘要] 流感病毒的全球持续流行，对公共卫生体系构成严峻挑战。现有季节性流感疫苗因毒株特异性强、保护期有限，难以从根本上应对抗原漂移、跨物种传播及大流行风险，研发广谱长效保护的通用流感疫苗已成为领域迫切需求。2026 年 8 月，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准全球首款信使 RNA（messenger RNA，mRNA）季节性流感疫苗 mRNA-1010 上市，标志着 mRNA 平台在流感领域正式进入商业化应用阶段，也为通用流感疫苗的转化奠定了工艺与监管基础。该平台的获批凸显了 mRNA 技术相较于传统疫苗的独特优势：在多价抗原递呈方面更具灵活性与便捷性，能够精准复现天然表位构象，并可同时激活体液与细胞免疫，这些优势共同为通用疫苗研发提供了全新的策略路径。然而，免疫持久性不足仍是当前 mRNA 疫苗面临的主要技术瓶颈之一。通过系统综述传统 mRNA 以及自复制 RNA（self-replicating RNA，saRNA）与环状 RNA（circular RNA，circRNA）两类长效型 RNA 平台在通用流感疫苗中的研究进展，归纳靶向基质蛋白 2 胞外区（matrix protein 2 ectodomain，M2e）、血凝素（hemagglutinin，HA）茎区、神经氨酸酶（neuraminidase，NA）、核蛋白（nucleoprotein，NP）等保守表位的抗原设计方案，总结递送系统优化、免疫原性增强与佐剂联用等技术策略，旨在为广谱通用流感疫苗的开发提供参考，并助力未来 RNA 疫苗推动流感免疫策略向更长效、更广谱的方向演进。

[关键词] RNA 疫苗平台；通用流感疫苗；广谱保护；抗原设计

[中图分类号] R511.7；R373.1+3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）09-0783-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202604270404

Frontier Advances in RNA Vaccine Platforms for the Research and Development of Universal Influenza Vaccines

ZHANG Bihui[1,2], CHEN Ruyi[2,3], HUANG Mengting[2], ZHU Feng[2,4], ZHANG Qiong[1,2,3,4]

(1. Institute of Applied Anatomy and Reproductive Medicine, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China; 2. Guangzhou National Laboratory, Guangzhou 510220, China; 3. Key Laboratory of Virology and Biosafety, Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China; 4. School of Basic Medical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510220, China)

[Abstract] The persistent global circulation of influenza viruses poses severe challenges to public health systems. Current seasonal influenza vaccines, characterized by strain specificity and limited duration of protection, cannot fundamentally address the risks of antigenic drift, cross-species transmission and pandemics. Consequently, developing universal influenza vaccines with broad-spectrum and long-lasting protection has become an urgent need in the field. In August 2026, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved mRNA-1010, the first commercial messenger RNA (mRNA) seasonal influenza vaccine in the world. This milestone marks the official entry of the mRNA platform into commercial application in the influenza field and establishes a manufacturing and regulatory foundation for the clinical translation of universal influenza vaccines. The approval of this platform underscores the distinctive advantages of mRNA technology over conventional vaccines: it offers greater flexibility and convenience in multivalent antigen presentation, precise recapitulation of native epitope conformations, and simultaneous activation of humoral and cellular immunity. Together, these advantages provide a novel strategic pathway for universal vaccine research and development. However, insufficient immune persistence remains one of the primary technical bottlenecks for current mRNA vaccines. Addressing this bottleneck, this review systematically examines recent advances in applying conventional mRNA and two long-acting RNA platforms—self-replicating RNA (saRNA) and circular RNA (circRNA) — to universal influenza vaccines. It summarizes antigen design strategies targeting conserved epitopes, such as the matrix protein 2 ectodomain (M2e), hemagglutinin (HA) stem region, neuraminidase (NA), and nucleoprotein (NP). It further consolidates technical strategies such as delivery system optimization, immunogenicity enhancement, and adjuvant combination. Ultimately, this review offers practical insights for the development of broad-spectrum universal influenza vaccines and helps advance influenza immunization strategies toward greater durability and broader coverage through future RNA vaccines.

[Key words] RNA vaccine platforms; universal influenza vaccines; broad-spectrum protection; antigen design

接受日期： 2026-08-20

基金项目： 国家自然科学基金资助项目（No. 82402135）

*通信作者：张琼，研究员，博士生导师 **研究方向：** 传染病 RNA 疫苗研发 **E-mail：** zhang_qiong2@gzlab.ac.cn

流感病毒属于正黏病毒科的单股负链分节段 RNA 病毒，表面糖蛋白血凝素（hemagglutinin，HA）与神经氨酸酶（neuraminidase，NA）不仅决定病毒亚型（如 H1N1、H3N2），也是诱导宿主产生中和抗体的主要靶抗原。流感病毒高度可变，通过抗原漂移（HA/NA 位点点突变积累，导致季节性流行变异）与抗原转变（不同亚型基因重配导致跨物种传播与大流行）逃逸宿主免疫，构成流感防控的核心挑战。接种疫苗是最经济有效的预防手段，但病毒快速进化常致疫苗株与流行株不匹配，从而削弱保护效力。2020 年，新型冠状病毒感染（Coronavirus Disease 2019，COVID-19）信使 RNA（messenger RNA，mRNA）疫苗的研发与临床落地，印证了 mRNA 疫苗平台突出的应用潜力，推动 RNA 疫苗技术快速向其他传染病领域拓展。2026 年 8 月，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准全球首款 mRNA 季节性流感疫苗 mRNA-1010 上市，标志着该平台在流感领域正式进入商业化应用阶段。本综述聚焦新型 RNA 疫苗平台，涵盖技术成熟的 mRNA 平台及新兴的自复制 RNA（self-replicating RNA，saRNA）与环状 RNA（circular RNA，circRNA），结合多样化递送系统，系统梳理其在通用流感疫苗研发中的最新进展。其中 saRNA 与 circRNA 因延长抗原表达时间，被视为弥补 mRNA 持久性短板的长效型延伸。本文重点探讨 RNA 平台相较传统技术在抗原设计、递送优化与免疫调控方面的独特优势、局限与转化瓶颈，以期为通用流感疫苗研发提供理论参考。

1 通用流感疫苗的研发挑战

1.1 季节性流感与大流行流感的持续威胁

季节性流感多发于每年冬春季节，人群普遍易感，疾病负担在不同群体中差异显著：儿童发病率最高，而老年人及慢性病患者的重症和死亡风险明显升高。世界卫生组织（World Health Organization，WHO）估计，季节性流感每年在全球造成约 10 亿例病例，其中重症病例达 300 万 ~ 500 万例；2017 年，一项关键的全球模型研究指出，每年 29 万 ~ 65 万例呼吸系统疾病死亡与流感相关，明确了季节性流感作为重要致死性传染病的基线负担[1]。大流行流感则可通过抗原转变导致人群免疫背景空白，带来不可预估的公共卫生风险。以 2009 年甲型 H1N1 流感大流行为例，其首年内造成 15.1 万 ~ 57.5 万例全球超额死亡。尽管该次大流行造成的总死亡并未超出季节性流感的年度负担区间，但死亡病例更多集中于中青年人群，展现出大流行流感特有的流行病学特征[2]。

1.2 传统及现有疫苗的种类与特性

当前流感疫苗的规模化生产以传统鸡胚工艺为主，该工艺生产周期长、高度依赖鸡胚供应，并需提前约半年预测并确定病毒株，面对新发大流行威胁时应对迟缓[3]。目前已上市或处于临床阶段的流感疫苗，多依赖对年度流行毒株的预测与抗原匹配，其核心技术路线、免疫机制及局限可概括如下（见表 1）。

表 1 流感疫苗类型、技术原理及特点对比

疫苗类型	核心技术原理	主要局限性	代表性产品与研发进展
IIV	通过化学或物理方法灭活完整病毒，保留其表面抗原完整性，诱导以血清 IgG 为主的体液免疫	1）保护效力受疫苗株与当季流行株匹配度影响，波动大；2）传统鸡胚生产模式周期长，产能受限；3）常规剂型在老年等免疫低下人群中免疫原性较弱	已上市：科兴生物安尔来福®（三价）、华兰生物四价流感病毒裂解疫苗、赛诺菲巴斯德凡尔灵®/凡尔佳®、中国生物三价/四价流感灭活疫苗
LAIV	经冷适应传代选育，由多基因位点突变协同实现冷适应、温度敏感、减毒三重表型，经鼻喷在上呼吸道有限复制，同时刺激黏膜免疫（IgA）、体液免疫（IgG）与细胞免疫	1）适用人群受限，禁用于免疫功能低下者；2）存在毒力逆转潜在风险（概率极低）；3）生产流程复杂	已上市：百克生物感雾®（冻干/液体鼻喷剂型，国内首个获批的经鼻喷接种的 LAIV）
RIV	利用基因工程技术表达 HA 等保护性抗原（常用杆状病毒 - 昆虫细胞、哺乳动物细胞等表达系统），无培养活病毒，安全性高、抗原成分精准	1）天然免疫原性有限，通常需搭配佐剂或提高抗原剂量；2）对异源毒株的交叉保护能力不足；3）生产成本高	已上市：赛诺菲 Flublok；临床研究阶段：丽珠医药 LZSN2401（已进入I期临床试验）
VLP	经基因工程表达的病毒结构蛋白自组装为不含核酸的空心颗粒，形态与天然病毒相似，可高效呈递抗原，同时诱导体液免疫与细胞免疫	1）规模化生产工艺与长期安全性仍需更多临床数据验证；2）全球范围内尚未实现广泛商业化应用	临床阶段：Novavax 等公司相关研究与临床试验

IIV：灭活流感疫苗；LAIV：流感减毒活疫苗；RIV：重组蛋白疫苗；VLP：病毒样颗粒疫苗；IgG：免疫球蛋白 G；IgA：免疫球蛋白 A；HA：血凝素

现有流感疫苗是全球防控体系的基石，显著降低了流感发病、重症与死亡负担。然而无论技术路线如何，均面临一个根本性挑战：流感病毒持续快速的变异虽迫使疫苗抗原组分必须随流行株频繁更新，却难以从根本上应对抗原漂移、跨物种传播及大流行风险[4]。

1.3 通用流感疫苗的定义以及研发目标

通用流感疫苗的国际共识框架已逐步建立。美国国家过敏与传染病研究所（National Institute of Allergy and Infectious Diseases，NIAID）于2018年发布的通用流感疫苗战略计划提出，理想的通用流感疫苗应满足3项核心标准：1）保护广度上覆盖多种甲型流感亚型（如H1N1、H3N2，H5、H7等跨种风险高的禽流感病毒亚型）和乙型流感病毒（Victoria系与Yamagata系），实现跨亚型、跨型别的交叉保护；2）保护持久性上持续时间显著长于现有季节性疫苗（目标≥1年，理想为数年），减少乃至免除年度接种；3）保护效力上针对有症状流感疾病的疫苗保护效力不低于75%[5]。WHO于2025年发布《下一代流感疫苗优选产品特性指南（第2版）》[6]，进一步细化广谱流感疫苗的免疫保护靶点，提出疫苗需靶向HA茎区、NA、基质蛋白2胞外区（matrix protein 2 ectodomain，M2e）、核蛋白（nucleo-protein，NP）等病毒保守表位，并诱导机体产生交叉反应性免疫应答[6]。据此，通用流感疫苗的临床评价应采用综合免疫终点：血凝抑制（hemagglutin-ation inhibition，HAI）试验抗体滴度（≥1∶40为血清保护阈值）、NA抑制抗体、针对异源毒株的交叉中和抗体、黏膜分泌型免疫球蛋白A（secretory immunoglobulin A，sIgA）、抗原特异性$CD4^+$/$CD8^+$ T淋巴细胞应答，以及攻毒模型中的存活率与肺部病毒载量下降等指标[6]。

研发通用流感疫苗的核心驱动力源于现有疫苗的根本性局限。流感病毒持续快速变异，要求疫苗抗原组分随流行株频繁更新，却难以从根本上应对抗原漂移、跨物种传播与大流行风险[4]。常规季节性疫苗诱导的抗体多靶向HA头部可变区域，很难对不同亚型毒株形成广谱保护；即便每年依据WHO建议更新疫苗株，其针对流行毒株的总体保护效力也仅维持在40%～60%[7]。Sun等[7]基于雪貂模型的研究进一步证实，季节性流感疫苗虽可减轻高致病性禽流感A(H5N1) 2.3.4.4b的严重程度并缩短排毒时间，但交叉保护作用有限，难以完全阻断感染。上述缺陷在人畜共患禽流感防控以及特殊人群免疫保护层面表现得尤为突出。人畜共患禽流感病毒存在引发大规模疫情的潜在风险：2013—2019年人感染H7N9禽流感上报超1 500例、病死率约39%；1996—2019年全球实验室确诊感染H5N1禽流感人数881例、病死率约52%[8]，H5N1、H7N9多次跨种传播，长期威胁公共卫生安全。与此同时，特殊人群的保护短板突出：免疫缺陷个体接种后免疫效果弱于健康人群，老年人和儿童的免疫系统反应较弱，即使是每年接种季节性疫苗，也难以阻止突破性感染和重症[7]。这两类问题说明，仅靠“每年追逐变异”的被动策略无法从根本上化解流感的长期公共卫生威胁。

1.4 通用流感疫苗研发的难点与RNA疫苗技术赋能

通用流感疫苗的基本策略是通过锁定病毒保守抗原或表位，诱导交叉反应性免疫应答，从而产生可交叉识别多种亚型的广谱保护性免疫[9]。然而，这一策略面临多重挑战：首先，保守抗原/表位的免疫原性弱，既难以有效激活免疫系统，也难以维持长效的免疫记忆；此外，针对新靶点的评估标准尚不完善，制备工艺也相对复杂。RNA疫苗凭借其独特的技术优势，为突破上述瓶颈提供了系统性的解决方案：通过抗原序列的灵活定制与多抗原共表达，可以精准设计并组合多个保守表位，增强免疫原性；同时，RNA疫苗能够同时激活体液免疫与细胞免疫，进一步提升免疫应答的强度与广度；针对长效免疫不足的问题，可通过优化递送系统或采用saRNA等平台策略来延长抗原表达时间，从而维持持久的免疫记忆；此外，其平台化、高效快速的制备工艺，也可简化生产流程、降低工艺复杂性。

2 新型RNA疫苗技术平台及其应用

为表述统一，全文以mRNA、saRNA与circRNA分别指代3类RNA疫苗平台。不同平台各具特点，下文从技术核心、分子特性、研发进展及主要挑战等方面对三者进行对比（见表2）。

2.1 mRNA疫苗的演进与流感疫苗设计创新

mRNA疫苗依托脂质纳米颗粒（lipid nanoparticles，LNPs）将编码抗原的mRNA导入宿主细胞，利用宿主翻译系统表达目标抗原，同步诱导体液免疫与细胞免疫。相较传统灭活疫苗与减毒活疫苗，mRNA疫苗无需培养活病毒，可依据病毒序列快速设计与合成，易于规模化生产，并能灵活组合多种抗原靶点，在应对流感病毒快速变异方面具有独特优势。在抗原设计上，mRNA平台的序列可编程性使其便于承载多价保守抗原（如M2e、HA茎区、NA）共表达，为通用疫苗提供工程基

础。值得注意的是，季节性 mRNA 流感疫苗的临床成功，包括 mRNA-1010 于 2026 年 8 月获 FDA 批准成为全球首款获批的 mRNA 季节性流感疫苗，已验证 RNA 平台在递送效率、安全性与规模化生产上的可行性，并为同一平台承载多价保守抗原的通用流感疫苗奠定了重要的工艺与监管基础。

表 2 不同 RNA 疫苗平台特性对比

	mRNA 疫苗	saRNA 疫苗	circRNA 疫苗
技术核心	线性 mRNA，经 LNP 递送表达抗原	含甲病毒复制子（保留复制酶基因、删除病毒结构蛋白），具备自我复制能力	共价闭环结构，借助 IRES 翻译
分子特性	线性 RNA，无自复制能力	可自我扩增，表达放大	稳定性高，耐受核酸酶降解
核心优势	研发快、量产易、平台成熟、快速响应	剂量需求低、抗原表达高效，免疫应答强且持久	半衰期长、稳定性强，具备长效免疫表达潜力
研发进展	较成熟，已有产品完成III期临床试验并获批上市	临床优化与转化阶段	以前期研究为主
主要挑战	表达持续时间短，需较高剂量	递送效率、安全性与工艺仍需平衡	环化与纯化难、成本高、翻译效率受限、安全性问题
技术革新方向	多抗原设计与递送系统优化	序列改造、新载体、多抗原或佐剂联合	环化工艺、翻译元件与适配性递送系统开发
参考文献	[10−11]	[12−13]	[14−18]

mRNA：信使 RNA；saRNA：自复制 RNA；circRNA：环状 RNA；LNPs：脂质纳米颗粒；IRES：内部核糖体进入位点

2.2 saRNA 疫苗及其在通用流感疫苗领域的潜力

saRNA 疫苗是在常规 mRNA 基础上发展出的新一代核酸疫苗，凭借自我复制特性，可弥补常规核酸疫苗的多项短板。其典型设计以甲病毒基因组为骨架，保留编码 RNA 依赖性 RNA 聚合酶等非结构蛋白的序列，以目标抗原基因置换病毒结构蛋白基因，构成重组复制子；RNA 进入细胞后先表达复制酶，再以自身基因组为模板进行扩增，从而实现抗原的持续高效表达。Chang 等[19]基于小鼠模型对照研究显示，相较常规 mRNA 疫苗，saRNA 依靠复制特性，在仅用 10% 给药剂量时即可诱导更高水平的中和抗体，激活更强的抗原特异性 $CD8^+$ T 细胞应答，并延长细胞内抗原表达时长。随着技术不断成熟，saRNA 流感疫苗已脱离早期原理验证阶段，进入临床前优化与临床转化并行阶段，当前主要从序列优化、递送系统改进与抗原设计 3 个方向提升成药潜力。

Sun 等[20]针对委内瑞拉马脑炎病毒（Venezuelan equine encephalitis virus，VEEV）骨架开展系统改造，使抗原蛋白表达量较原始骨架提升 10 倍以上；小鼠实验证明优化后的 VEEV-saRNA 骨架可高效靶向脾脏，极低剂量即可触发稳定且强效的体液与细胞免疫，效果优于常规 mRNA 疫苗。Cui 等[21]对比 4 组不同空间构象的 H5-HA saRNA 疫苗，证实膜锚定全长 HA 的免疫原性最佳；仅 1 μg 剂量即可诱发高滴度 HAI 抗体（抗体滴度 ≥ 1∶160）、强效 $CD8^+$ T 细胞应答及肺黏膜 sIgA，对致死剂量 H5N1 毒株攻毒的小鼠实现 100% 保护。

大量临床前数据推动 saRNA 流感疫苗走向人体试验验证阶段。Arcturus 与 CSL Seqirus 公司合作的肌内注射候选疫苗 ARCT-2138 已完成I期临床试验（NCT06125691），在健康成人中展现出良好的耐受性；另一候选制剂 CSL400 亦结束I期临床试验（NCT06028347），并基于双顺反子 saRNA 设计，临床前研究显示其可在小鼠中诱导交叉反应性免疫应答，并在雪貂中预防感染[22]。整体而言，saRNA 流感疫苗目前多处于I/II期临床试验，研究重心集中于安全性评价与基础免疫原性检测。saRNA 具备低剂量起效、免疫应答强、抗原表达持久等优势，其高效低耗特点可缓解多保守抗原共递送时的剂量压力与生产成本，为多价通用流感疫苗的落地打下基础。

2.3 circRNA 疫苗：新兴力量与通用流感疫苗设计

circRNA 疫苗凭借独特的闭环结构，在克服传统疫苗部分局限、探索通用流感疫苗设计方面受到广泛关注。Qu 等[16]依托 IRES 介导翻译与 I 型核酶自剪接技术，构建可表达刺突蛋白三聚体受体结合域（receptor binding domain，RBD）的 circRNA 疫苗，在小鼠与恒河猴体内诱导了高效中和抗体与特异性 T 细胞免疫，其中靶向 Delta 变异株的疫苗表现出广谱中和活性，可保护小鼠与恒河猴抵御野生株、Delta 株及 Omicron 株攻毒。

为进一步提升 circRNA 疫苗免疫效力，各类免疫增效设计持续优化。Wan 等[23]首次构建 CXC 趋化因子配体 13（C-X-C motif chemokine ligand 13，CXCL13）与抗原共表达的 circRNA 疫苗体系，并联合淋巴结靶向 LNPs 递送，通过重塑淋巴结微环

境提升抗体应答、抗原交叉反应及整体保护效果。此外，对 circRNA 进行修饰、优化非翻译区（untranslated region，UTR）序列等分子改造，亦可有效提升抗原表达效率与免疫应答[14, 17]。

目前 circRNA 流感疫苗研发整体处于临床前动物实验阶段，多项研究已证实其良好免疫原性与保护能力。Yue 等[24]围绕甲型流感（H1N1、H3N2、H5N1、H7N9）与乙型流感中高度保守的 NA 抗原，设计制备三价 circRNA 广谱流感疫苗，在小鼠中诱导平衡的 NA 特异性 IgG 体液免疫与辅助性 T 细胞 1（T helper 1，Th1）型细胞免疫，对多种异源毒株攻击产生交叉保护，并降低肺部病毒载量与炎症损伤。M2e 高度保守，是通用疫苗的理想靶点；Zhang 等[25]研发编码 M2e 保守表位的 circRNA-M2e-LNP 疫苗，经肺部递送可在小鼠体内激发强效呼吸道黏膜免疫与高水平 M2e 特异性 $CD4^+$/$CD8^+$ T 细胞应答，在致死剂量的病毒攻毒实验中，受试动物全部存活（存活率 100%），且安全性良好。

总体而言，circRNA 疫苗凭借结构稳定性与较长抗原表达时间，已在多抗原设计、环化策略及肺部靶向递送等方面取得阶段性成果，其长时程表达特性为解决通用疫苗免疫持久性不足提供了新技术路径。但目前该类疫苗仍存在长片段 circRNA 高效合成尚未成熟、缺乏系统临床转化验证等短板，后续仍需优化制备工艺并完善临床研究。

3 面向通用流感疫苗的 RNA 技术突破

3.1 广谱抗原设计策略

通用流感疫苗研发的关键在于破解抗原漂移与抗原转变带来的免疫逃逸难题。RNA 疫苗平台具有序列可编程性与抗原编码灵活性，适合聚焦流感病毒保守表位、诱导广谱交叉免疫。其中 M2e、HA 茎区、NA 保守区与 NP 等区域序列保守性较高，是通用疫苗设计的重要靶点，各靶点优劣对比如表 3 所示。RNA 平台通过编码这些保守表位，可诱导跨亚型抗体应答与特异性细胞免疫，为构建更广谱的免疫保护提供基础。

3.1.1 基质蛋白 2 胞外区　M2e 是甲型流感病毒中高度保守的胞外表位，全长仅 23 个氨基酸，不同毒株间序列同源性超 95%，但通常天然免疫原性较弱，需借助多拷贝串联或载体递送策略增强免疫效果[26]。RNA 平台介导的 M2e 融合编码策略显示出明显优势：Grovenstein 等[27]设计编码 5 拷贝串联 M2e 抗原表位的 mRNA 疫苗，经 LNPs 递送后在小鼠体内诱导高水平 M2e 特异性 IgG 与 γ 干扰素（interferon-γ，IFN-γ）阳性 T 细胞应答；在 H1N1、H3N2、H5N1 致死剂量攻毒模型中，免疫小鼠均实现 100% 存活，且该疫苗与传统灭活疫苗联用可进一步提升保护效果，提示靶向 M2e 的 RNA 疫苗具有实现广谱保护的潜力。

3.1.2 HA 茎区　HA 茎区是 HA 蛋白中较保守的区域，也是诱导广谱中和抗体的重要靶点。RNA 疫苗平台可通过构象稳定化设计与免疫聚焦策略，提高 HA 茎区抗原的抗原递呈效率[28]。但 HA 茎区常被头部区域遮蔽，自身构象稳定性不足，较难直接诱导有效抗体。研究者通过结构引导的抗原优化策略改善其免疫原性，核心技术方向分为 2 类：一是抗原构象改造，包括去除 HA 头部、定点突变稳定茎部构象、纳米颗粒多价展示等手段，提升保守表位的暴露程度与结构稳定性；二是免疫策略优化，通过免疫聚焦强化针对茎区的免疫应答。Arevalo 等[29]首次利用 mRNA-LNP 技术，将已知 20 种流感亚型的 HA 抗原整合为单针多价疫苗，在小鼠与雪貂中诱导针对这 20 种 HA 的特异性抗体，并对 H5N1、H7N9 等异源亚型病毒提供 100% 保护。为克服原始抗原偏差（original antigenic sin，OAS），当前策略更多聚焦抗原本身优化：如嵌合 HA 策略将禽流感 HA 可变头部与人流感 HA 保守茎部结合，依次免疫头部不同但茎部相同的抗原，可诱导针对茎部的强效免疫应答[30]；直接稳定并展示 HA 茎部结构，亦有助于将 B 细胞应答更集中地引导至目标表位。

3.1.3 NA 与 NP　NA 的催化结构域氨基酸序列保守性较高，不同亚型间同源性可超 80%，被认为是诱导广谱免疫的重要靶点：其头部可诱导抑制病毒释放的功能性抗体，整体还含有可激活细胞免疫的保守表位。Chen 等[31]发现人类自然感染流感后可产生靶向 NA 的广谱交叉保护性抗体；Lv 等[32]进一步分离出 2 种广谱交叉保护性单克隆抗体 CAV-F6 与 CAV-F34，可抑制多种亚型 NA 酶活性，在小鼠中对季节性流感（H1N1、H3N2）实现 100% 保护，还可针对 H5N1 与 H7N9 这类具有跨宿主传播及大流行潜力的禽流感毒株发挥交叉保护效力，提示 NA 活性中心可能是广谱免疫的关键保守位点。NP 蛋白亦高度保守，含多个跨亚型 $CD8^+$ T 细胞表位；编码 NP 全长或多表位串联体，可经抗原提呈细胞的主要组织相容性复合体 I 类（major histocompatibility complex class I，MHC-I）通路高效呈递，激活细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T lymphocyte，CTL）的增殖与杀伤功能[33]。

3.1.4 其他抗原设计　传统抗原设计较大程度依赖经

验与试错。随着人工智能与计算生物学的发展，RNA 平台的抗原设计正逐步向精细化、预测驱动转变。深度学习模型提高了保守表位预测的效率与准确性，AlphaFold 3/Multimer[34]、ESM3[35]、MUNIS[36]等工具已被用于流感病毒全基因组系统分析，识别跨亚型保守表位及潜在变异热点，并评估不同结构域的免疫原性[37]。RNA 平台还可通过编码序列设计与递送系统调控，促进抗原以稳定且利于免疫识别的构象呈递；如在编码序列中引入二硫键等共价修饰或融合支架蛋白，帮助抗原形成更稳定构象，减少错误折叠导致的免疫原性损失[38]；以 LNPs 为代表的递送系统亦可借助表面靶向配体修饰或环境响应性释放，提高抗原在抗原提呈细胞（antigen-presenting cell，APC）内的加工与呈递效率。

总体而言，通用流感疫苗设计的核心在于聚焦病毒保守表位。不同靶点所诱导的保护机制具有互补性，通过整合多靶点共表达策略，并结合人工智能优化与结构稳定化设计，RNA 疫苗可在一定程度上突破传统流感疫苗对单一亚型的依赖；未来广谱流感 RNA 疫苗的优化更可能集中于多抗原联合设计，即整合表面与内部保守抗原的优势，构建兼具感染阻断、病程缓解与异源保护能力的综合性免疫策略。

表 3 RNA 疫苗平台流感广谱抗原靶点优劣对比

抗原靶点	核心优势	主要局限
M2e	保守性高、序列短、易于工程化设计	免疫原性弱、保护范围窄，主要覆盖甲型流感
HA 茎区	可诱导广谱中和抗体，广谱潜力突出	易受 HA 头部免疫优势干扰，设计复杂
NA	可诱导抑制病毒释放的功能性抗体，并兼顾细胞免疫	单独保护效果有限，依赖表达和递送优化
NP	高度保守，可诱导强效跨亚型 $CD8^+$ T 细胞应答	难以阻断感染，预防性保护不足

M2e：基质蛋白 2 胞外区；HA：血凝素；NA：神经氨酸酶；NP：核蛋白

3.2 递送系统与高效靶向创新

递送系统是决定 RNA 疫苗免疫效力的关键环节，既影响抗原编码的胞内递送效率，也关乎免疫应答的强度、特异性与安全性。面向通用流感疫苗研发，递送载体需达成 2 项核心标准：有效激活呼吸道黏膜免疫，以及在多次重复接种下保持良好安全性。传统 LNPs 载体虽已在多款传染病 RNA 疫苗中实现商业化应用，但其固有的肝脏趋向性与可诱导的固有免疫反应，使其在精准靶向呼吸道组织与维持低炎症背景方面仍面临挑战[39]。

Styles 等[40]对比常规 mRNA-LNP 与自复制 mRNA 修饰树突状纳米颗粒（self-amplifying mRNA modified dendritic nanoparticle，SAM-MDNP）2 类递送系统，搭载嵌合 HA 抗原构建通用流感疫苗并在恒河猴体内开展对照试验，发现 mRNA-LNP 在诱导广谱 HA 茎部抗体、建立长效免疫记忆及提供交叉保护方面更具优势。目前针对流感疫苗的 LNPs 优化主要从 2 个方面展开：调配脂质成分，在保障递送效率的前提下弱化固有免疫炎症反应；偶联靶向配体，赋予 LNPs 靶向呼吸道或免疫器官的能力，提高抗原递送效率[41]。

与此同时，多种非 LNPs 递送载体作为备选方案被开发。高分子聚合物纳米颗粒具有较好的生物可降解性与可控释放特性，表面便于功能化修饰，可增强对黏膜的黏附与穿透能力[42]；外泌体等天然细胞外囊泡具有较低免疫原性与一定组织归巢能力，为更精准、相对温和的递送提供了新思路[43]；细胞穿膜肽或靶向肽递送系统可与 RNA 直接复合并促进其进入细胞，减少传统载体潜在的长期毒性与免疫干扰，在安全性上具有一定优势。

递送系统的选择还需与接种途径的免疫学特点相匹配。肌内注射是最成熟的接种方式之一[10]，可较有效地诱导系统性 IgG 与 T 细胞免疫，较快建立全身性保护，但诱导呼吸道黏膜 sIgA 的能力有限，在阻断初始感染方面仍有不足。皮内注射利用皮肤中富含的专职 APC（如朗格汉斯细胞），可在较低剂量下有效诱导细胞免疫并具“剂量节约”效应，对多价疫苗开发具有优势，但其黏膜免疫诱导能力同样有限。相比之下，鼻腔或吸入式递送可直接将抗原递送至呼吸道黏膜，更有利于诱导局部 sIgA 与组织驻留记忆细胞，被认为是建立呼吸道局部防御的重要途径；但该路径同时面临黏膜清除快、酶降解环境复杂等问题，对载体技术提出更高要求（如采用黏膜黏附性聚合物或经肺/鼻靶向修饰的温和型 LNP[44]）。尽管临床前研究结果积极，其在人体中的安全性与实际保护效力仍待大规模临床研究验证。

3.3 免疫原性增强与佐剂策略

3.3.1 *免疫原性的理性设计* 免疫原性的设计与调控，是开发广谱 RNA 流感疫苗的重点。相较传统平台，RNA 分子本身即可作为免疫刺激信号，并可与外源性佐剂协同，调节适应性免疫应答的方向与强度[10]，这有助于应对 OAS 效应、老年人群免疫衰

老等问题，以及平衡表面可变抗原与内部保守抗原之间的免疫应答分配。RNA 疫苗的免疫激活始于被固有免疫系统识别：不同类型 RNA 载体因物理化学性质不同，可被不同模式识别受体感知，启动不同信号通路。经核苷修饰的常规 mRNA 能平衡抗原表达与免疫激活，在降低 Toll 样受体 7/8（Toll-like receptor 7/8，TLR7/8）介导的过度炎症的同时，仍通过维甲酸诱导基因 I（retinoic acid-inducible gene I，RIG-I）/ 黑色素瘤分化相关基因 5（melanoma differentiation-associated gene 5，MDA5）途径提供必要的佐剂信号，促进树突状细胞成熟与适应性免疫应答[45]。saRNA 因可在细胞内持续复制，通常诱导更强、更持久的 RIG-I 介导的I型 IFN 反应，有利于增强 $CD8^+$ T 细胞免疫；circRNA 则因闭合环状结构更耐核酸酶降解，常表现出相对温和的先天免疫激活特征，主要与 MDA5 途径相关，为兼顾抗原表达效率与低炎症反应提供了另一种可能[46]。

3.3.2 *外源性佐剂与 RNA 疫苗共递送* 为增强或调控免疫应答，外源性佐剂与 RNA 疫苗共递送是强化与定向调控免疫应答的核心策略。此类佐剂作为额外免疫调节信号，可放大或极化所需免疫反应。例如，激活环磷酸鸟苷-腺苷合成酶（cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase，cGAS）-干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon gene，STING）通路的激动剂可强效诱导 I 型 IFN 与白细胞介素-12（interleukin-12，IL-12）分泌，促进 CTL 分化与记忆形成，对针对流感病毒内部保守蛋白的 T 细胞免疫具有重要意义[47]；Toll 样受体激动剂则可依靶点引导不同极化：TLR7/8 激动剂（如 R848）能有效增强浆细胞样树突状细胞与 B 细胞活化从而提高抗体应答，TLR9 激动剂[如胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤寡聚脱氧核苷酸（cytosine-phosphate-guanine oligodeoxynucleotide，CpG ODN)]则倾向于促进 Th1 型免疫反应[48]。通过纳米载体（如 LNP）将抗原编码 RNA 与上述佐剂共同封装，可提高其被同一 APC 摄取的概率，从而增强协同作用。

3.3.3 *体液免疫与细胞免疫* 广谱流感疫苗的保护效果高度依赖体液免疫与细胞免疫。通过编码经理性设计的保守抗原（如在结构生物学指导下稳定化的 HA 茎区或高度保守的 NP），并结合适配的佐剂与递送途径，可在一定程度上实现应答类型的定向调控。例如，针对 HA 茎区的 mRNA 疫苗联合 TLR7/8 激动剂，可增强广谱中和抗体应答[49]；编码 NP 等内部保守蛋白为抗原、联合 STING 激动剂的 RNA 疫苗策略，则更侧重激发交叉反应性的 $CD8^+$ T 细胞免疫[50]。更新的研究策略还包括构建多抗原共表达 RNA 疫苗，使其同时表达多个保守的 B 细胞与 T 细胞抗原表位[29]，此类多靶点策略通过多机制并行发挥作用，被认为是扩大不同流感病毒株免疫覆盖范围的重要方向。

4 流感 mRNA 疫苗的临床转化与首批获批进展

研发能够提供跨亚型、广谱持久保护的通用流感疫苗的目标尚未实现，但 RNA 平台在流感领域已率先实现季节性疫苗的临床试验突破与监管获批，为通用疫苗的转化验证了工艺与监管路径。本节将汇总截至 2026 年 8 月的流感 mRNA 疫苗关键临床数据与获批进展。

4.1 季节性 mRNA 流感疫苗的关键临床数据与首批获批

2026 年 8 月 5 日，FDA 批准 Moderna 的 mRNA 流感疫苗 mRNA-1010 用于 50 岁及以上成人，成为全球首款获批的 mRNA 季节性流感疫苗，也是 Moderna 全球第 5 款获批的 mRNA 疫苗产品[51]。该疫苗为 LNPs 包裹的三价 mRNA 疫苗，编码 3 种 WHO 推荐毒株的 HA 抗原。FDA 采用双路径批准：50 ~ 64 岁成人基于关键 III 期 FLUENT 试验（NCT06602024，涵盖 11 个国家、共 40 805 名年龄 ≥ 50 岁的成人）获得传统完全批准，对逆转录聚合酶链反应（reverse transcription-polymerase chain reaction，RT-PCR）确诊的方案定义流感样疾病相对疫苗效力（relative vaccine efficacy，rVE）达 26.6%[95% 置信区间（confidence interval，CI）：16.7 ~ 35.4]，优于标准剂量灭活疫苗并达优效标准[52]；65 岁及以上基于免疫原性数据获加速批准（NCT05827978，2 992 名年龄 ≥ 65 岁的成人，对比高剂量灭活疫苗），需上市后确证试验[51−52]。亚组分析显示，该疫苗对 A/H1N1（rVE 29.6%）、A/H3N2（rVE 22.2%）与 B/Victoria（rVE 29.1%）均一致有效；年龄 ≥ 65 岁人群 rVE 为 27.4%（95% CI：12.1% ~ 40.0%），保护效力近似高剂量灭活疫苗[11]。安全性方面，疫苗组的征集性不良反应（注射部位疼痛、疲劳、头痛、肌痛）多于对照组，多为轻中度、一过性；严重不良事件 2 组平衡（2.2% *vs* 1.9%），未出现新的安全信号[51−52]。值得注意的是，早期 mRNA-1010 候选疫苗存在乙型流感病毒（influenza B virus，IBV）免疫原性偏弱的问题，即“B 型免疫原性缺口”，经制剂优化后已在改良配方

中实现全部 4 个毒株的非劣效/优效[53−54]，这一多抗原平衡经验对通用疫苗设计具有借鉴意义。该疫苗预计于 2026—2027 年北半球流感季供应，欧盟、加拿大与澳大利亚的上市申请正在审评中[51]。辉瑞/BioNTech 的四价修饰 mRNA 流感疫苗（qIRV）亦推进至后期临床：其III期试验（NCT05540522）相对传统裂解流感疫苗的 rVE 提高 34.5%（95% CI：7.4%～53.9%），达到非劣与优效标准[11]。两家头部企业的进展共同印证，mRNA 平台具备在流感疫苗领域实现可复制临床成功的潜在价值。

4.2 saRNA 流感疫苗的临床进展与平台监管先例

saRNA 季节性流感疫苗 ARCT-2138（Arcturus/CSL Seqirus，编码 4 种 WHO 推荐毒株的 HA 与 NA）I期试验（NCT06125691）的临床研究总结报告已于 2025 年 6 月完成。所有剂量（2～20 μg）均具免疫原性，2 μg 低剂量即可诱导 HAI 与 NA 特异性抗体，抗体持久性可维持 6 个月，并伴 $CD4^+$ T 细胞活化与 $CD8^+$ T 细胞应答信号；较高剂量（12、20 μg）免疫原性高于对照但整体可耐受[55]。辉瑞的季节性流感 saRNA 疫苗 I 期试验（C4861001 / NCT05227001）已于 2023 年 8 月完成，试验纳入 440 名 18～49 岁健康成人，评估了 9 种 saRNA 分子设计对比四价灭活苗与安慰剂的安全性与免疫原性。公开结果显示总体安全可耐受，但免疫原性细节未公开。在平台层面，saRNA 技术本身已实现监管突破，CSL 与 Arcturus 公司联合开发的 KOSTAIVE（ARCT-154，saRNA 新型冠状病毒候选疫苗）于 2023 年 11 月在日本获批上市，成为全球首款商业化 saRNA 疫苗[13]，为 saRNA 流感候选疫苗的转化与审批提供了重要参照。

4.3 通用流感 mRNA 疫苗研发进展

首批 mRNA 流感疫苗的获批，证实了 RNA 平台在流感领域的可制造性、安全性与监管可行性，消除了多价保守抗原通用疫苗开发过程中的工艺难题与部分监管壁垒。需要明确的是，当前获批产品仍为针对当季流行株的季节性三/四价疫苗，而非具备广谱、持久保护的通用疫苗；通用流感疫苗的 mRNA/RNA 候选（如靶向 HA 茎区、M2e、NP 的多价设计）目前多处于临床前或早期临床阶段，例如 NIAID 旗下流感疫苗创新合作中心（Collaborative Influenza Vaccine Innovation Centers，CIVICs）计划的茎部靶向 mRNA 通用疫苗临床I期试验（NCT05755620）已完成，结果待发表，嵌合 HA mRNA 候选（NCT07703514）于 2026 年完成注册启动[56]。从季节性获批到真正的“通用”，仍需跨越保守表位免疫原性、免疫持久性等多重瓶颈。

5 结语与展望

当下 RNA 通用流感疫苗正处于从概念验证迈向临床转化的关键阶段，递送系统安全性是首要考量因素。以 LNPs 为例，其关键组分[如可电离脂质与聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）化脂质]可能激活固有免疫或诱导抗 PEG 抗体，引发注射部位反应、肝毒性等，甚至潜在的疫苗增强性疾病（vaccine-associated enhanced disease，VAED）风险[57]，重复接种可能进一步放大上述安全隐患[57]。通过脂质骨架可降解修饰、器官靶向递送改造，并建立抗 PEG 抗体的常态化检测机制，可有效缓解载体毒性问题[39, 41]。但其长期安全性、特殊人群适配性及重复接种后的免疫识别特征，仍有待更多临床数据验证[58]。

广谱免疫保护的持久性不足，是制约通用疫苗实际应用价值的关键。疫苗诱导的抗体水平、记忆淋巴细胞应答会随时间衰减，加之“免疫原罪”效应干扰机体对保守表位的应答，进一步削弱广谱保护效果。借助 saRNA/circRNA 延长抗原表达时长[19, 23]，实施异源初免-加强或多轮加强策略（如嵌合 HA 策略）[30]，借助佐剂或共表达分子（如 CXCL13）靶向滤泡辅助性 T 细胞（follicular helper T cell，Tfh）与生发中心反应[23]，或开展种系靶向抗原设计[29]，均是改善免疫持续能力的可行技术方向。

病毒持续演化本身亦对广谱疫苗构成动态挑战，抗原漂移与抗原转变意味着疫苗需面对不断变化的靶标。现有计算预测模型虽有助于预判变异趋势并识别跨亚型保守表位，但对极端变异株或跨物种重组产生的新毒株来说，其预测与覆盖能力仍较有限。将病毒序列监测与疫苗快速迭代相结合，采用多抗原组合策略[31−32]，辅以人工智能辅助保守表位预测[34, 36]，有助于降低免疫逃逸带来的影响。此外，saRNA 复制子结构、circRNA 环化结构的复杂性，给两类疫苗的生产稳定性、批次一致性及成本控制带来新的问题[16, 18]，通过优化 saRNA 编码序列[12]、改良 circRNA 环化纯化工艺、改造翻译元件[14, 17]，推进连续化生产模式，并且在药物非临床研究质量管理规范（Good Laboratory Practice，GLP）/药品生产质量管理规范（Good Manufacturing Practice，GMP）规范条件下完成系统性工艺验证与质量评估[39, 42]，能够有效支撑 RNA 流感疫苗产业化转化。

展望未来，通用流感疫苗研发是一项多维度交叉的系统工程，其发展路径正逐步清晰。通过人工

智能辅助的保守抗原设计、新型 RNA 技术平台整合以及器官靶向递送系统优化，系统性地克服安全性、免疫持久性与广谱保护方面的瓶颈。2026 年首款 mRNA 流感疫苗的获批，为该领域注入了强劲的转化信心。该领域的突破依赖于持续的多学科创新与技术融合，最终目标是构建能够动态应对病毒变异、提供广泛且持久免疫保护的新一代疫苗体系，从而为全球流感防控提供更好的解决方案。

[参考文献]

[1] Iuliano A D, Roguski K M, Chang H H, *et al*. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285−1300.

[2] Dawood F S, Iuliano A D, Reed C, *et al*. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(9): 687−695.

[3] Russell C A, Fouchier R A M, Ghaswalla P, *et al*. Seasonal influenza vaccine performance and the potential benefits of mRNA vaccines[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1): 2336357.

[4] Osterholm M T, Kelley N S, Sommer A, *et al*. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(1): 36−44.

[5] Erbelding E J, Post D J, Stemmy E J, *et al*. A universal influenza vaccine: the strategic plan for the national institute of allergy and infectious diseases[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218(3): 347−354.

[6] World Health Organization. WHO preferred product characteristics for next generation influenza vaccines, second edition[R/OL]. 2025-12-04. https://www.who.int/publications/i/item/9789240114982.

[7] Sun X, Subbiah J, Belser J A, *et al*. Effect of seasonal influenza vaccines on avian influenza A(H5N1) clade 2.3.4.4b virus infection in ferrets[J]. *Emerg Infect Dis*, 2025, 31(10): 1950−1960.

[8] Brüssow H. Avian influenza virus cross-infections as test case for pandemic preparedness: from epidemiological hazard models to sequence-based early viral warning systems[J]. *Microb Biotechnol*, 2024, 17(1): e14389.

[9] Sah P, Alfaro-Murillo J A, Fitzpatrick M C, *et al*. Future epidemiological and economic impacts of universal influenza vaccines[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(41): 20786−20792.

[10] Pardi N, Hogan M J, Porter F W, *et al*. mRNA vaccines - a new era in vaccinology[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(4): 261−279.

[11] Fitz-Patrick D, McVinnie D S, Jackson L A, *et al*. Efficacy, immunogenicity, and safety of modified mRNA influenza vaccine[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(20): 2001−2011.

[12] Bloom K, van den Berg F, Arbuthnot P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases[J]. *Gene Ther*, 2021, 28: 117−129.

[13] CSL. European Commission approves CSL and Arcturus Therapeutics' KOSTAIVE®, the first self-amplifying mRNA COVID-19 vaccine[EB/OL]. (2025-02-14)[2026-06-13]. https://newsroom. csl. com/2025-02-14-European-Commission-Approves-CSL-and-Arcturus-Therapeutics-KOSTAIVE-R-,-the-First-Self-amplifying-mRNA-COVID-19-Vaccine.

[14] Enuka Y, Lauriola M, Feldman M E, *et al*. Circular RNAs are long-lived and display only minimal early alterations in response to a growth factor[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(3): 1370−1383.

[15] Lasda E, Parker R. Circular RNAs: diversity of form and function[J]. *RNA*, 2014, 20(12): 1829−1842.

[16] Qu L, Yi Z, Shen Y, *et al*. Circular RNA vaccines against SARS-CoV-2 and emerging variants[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1728−1744.e16.

[17] Wesselhoeft R A, Kowalski P S, Parker-Hale F C, *et al*. RNA circularization diminishes immunogenicity and can extend translation duration *in vivo*[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(3): 508−520.e4.

[18] Villanueva M T. Circular RNA vaccines expose cryptic peptides[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(2): 103.

[19] Chang C, Patel H, Ferrari A, *et al*. Sa-mRNA influenza vaccine raises a higher and more durable immune response than mRNA vaccine in preclinical models[J]. *Vaccine*, 2025, 51: 126883.

[20] Sun Z, Liu Y, Zhang H, *et al*. A novel alphavirus-based saRNA platform for enhanced vaccination efficacy and organ-specific targeting[J]. *Vaccine*, 2026, 72: 128055.

[21] Cui X, Vervaeke P, Gao Y, *et al*. Immunogenicity and biodistribution of lipid nanoparticle formulated self-amplifying mRNA vaccines against H5 avian influenza[J]. *NPJ Vaccines*, 2024, 9(1): 138.

[22] Chang C, Music N, Cheung M, *et al*. Self-amplifying mRNA bicistronic influenza vaccines raise cross-reactive immune responses in mice and prevent infection in ferrets[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2022, 27: 195−205.

[23] Wan J, Wang C, Wang Z, *et al*. CXCL13 promotes broad immune responses induced by circular RNA vaccines[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(44): e2406434121.

[24] Yue X, Zhong C, Cao R, *et al*. CircRNA based multivalent neuraminidase vaccine induces broad protection against influenza viruses in mice[J]. *npj Vaccines*, 2024, 9: 170.

[25] Zhang Y, Xu Y, Tang W, *et al*. Pulmonary delivery of small circular RNA vaccines for influenza prevention[J]. *J Control Release*, 2025, 387: 114198.

[26] Neirynck S, Deroo T, Saelens X, *et al*. A universal influenza A vaccine based on the extracellular domain of the M2 protein [J]. *Nat Med*, 1999, 5(10): 1157−1163.

[27] Grovenstein P, Bhatnagar N, Kim K H, *et al*. Influenza 5xM2e mRNA lipid nanoparticle vaccine confers broad immunity and significantly enhances the efficacy of inactivated split vaccination when coadministered[J]. *J Immunol*, 2025, 214(1): 104−114.

[28] Nath Neerukonda S, Vassell R, Weiss C D. Neutralizing antibodies targeting the conserved stem region of influenza hemagglutinin[J]. *Vaccines*, 2020, 8(3): 382.

[29] Arevalo C P, Bolton M J, Le Sage V, *et al*. A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes[J]. *Science*, 2022, 378(6622): 899−904.

[30] Krammer F, Pica N, Hai R, *et al*. Chimeric hemagglutinin influenza virus vaccine constructs elicit broadly protective

stalk-specific antibodies[J]. *J Virol*, 2013, 87(12): 6542−6550.
[31] Chen Y Q, Wohlbold T J, Zheng N Y, *et al*. Influenza infection in humans induces broadly cross-reactive and protective neuraminidase-reactive antibodies[J]. *Cell*, 2018, 173(2): 417−429.e10.
[32] Lv K, Li X, Zhu X, *et al*. Broad neuraminidase antibodies confer protection against seasonal and avian influenza viruses [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 7103.
[33] Gote V, Bolla P K, Kommineni N, *et al*. A comprehensive review of mRNA vaccines[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2700.
[34] Abramson J, Adler J, Dunger J, *et al*. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3[J]. *Nature*, 2024, 630(8016): 493−500.
[35] Hayes T, Rao R, Akin H, *et al*. Simulating 500 million years of evolution with a language model[J]. *Science*, 2025, 387(6736): 850−858.
[36] Wohlwend J, Nathan A, Shalon N, *et al*. Deep learning enhances the prediction of HLA class I-presented $CD8^+$ T cell epitopes in foreign pathogens[J]. *Nat Mach Intell*, 2025, 7(2): 232−243.
[37] Jumper J, Evans R, Pritzel A, *et al*. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold[J]. *Nature*, 2021, 596 (7873): 583−589.
[38] Liu D J, Zhong X Q, Ru Y X, *et al*. Disulfide-stabilized trimeric hemagglutinin ectodomains provide enhanced heterologous influenza protection[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2024, 13(1): 2389095.
[39] Liu X, Ji S, Cai Y, *et al*. Advances in mRNA-LNP lung-targeted delivery strategies[J]. *Microstructures*, 2025, 5(4): 2025076.
[40] Styles T M, Akhtar A, Gu C, *et al*. Chimeric hemagglutinin-based universal influenza mRNA vaccine induces protective immunity and bone marrow plasma cells in *Rhesus* macaques [J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(10): 102369.
[41] Lokugamage M P, Vanover D, Beyersdorf J, *et al*. Optimization of lipid nanoparticles for the delivery of nebulized therapeutic mRNA to the lungs[J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(9): 1059−1068.
[42] Marecki E K, Oh K W, Knight P R, *et al*. Poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticle fabrication, functionalization, and biological considerations for drug delivery[J]. *Biomicrofluidics*, 2024, 18(5): 051503.
[43] Herrmann I K, Wood M J A, Fuhrmann G. Extracellular vesicles as a next-generation drug delivery platform[J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(7): 748−759.
[44] Goodfellow L, Procter S R, Koltai M, *et al*. The potential global health impact and cost-effectiveness of next-generation influenza vaccines: a modelling analysis[J]. *PLoS Med*, 2025, 22(6): e1004655.
[45] Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics: developing a new class of drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(10): 759−780.
[46] Wesselhoeft R A, Kowalski P S, Anderson D G. Engineering circular RNA for potent and stable translation in eukaryotic cells[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2629.
[47] Shen M, Jiang X, Peng Q, *et al*. The cGAS-STING pathway in cancer immunity: mechanisms, challenges, and therapeutic implications[J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 40.
[48] Kawai T, Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition[J]. *Int Immunol*, 2009, 21(4): 317−337.
[49] Kayesh M E H, Kohara M, Tsukiyama-Kohara K. TLR agonists as vaccine adjuvants in the prevention of viral infections: an overview[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1249718.
[50] Shen Y, Huang W, Nie J, *et al*. Progress update on STING agonists as vaccine adjuvants[J]. *Vaccines*, 2025, 13(4): 371.
[51] Moderna, Inc. Moderna receives U. S. FDA approval for influenza vaccine mFLUSIVA [EB/OL]. (2026-08-06) [2026-08-13]. https://www. accessnewswire. com/newsroom/en/healthcare-and-pharmaceutical/moderna-receives-u.s.-fda-approval-for-influenza-vaccine-mflusiva-1201472.
[52] Leroux-Roels I, Huang G, Ferguson M, *et al*. Efficacy and safety of an mRNA seasonal influenza vaccine in adults[J]. *N Engl J Med*, 2026, 394(18): 1803−1813.
[53] Soens M, Ananworanich J, Hicks B, *et al*. A phase 3 randomized safety and immunogenicity trial of mRNA-1010 seasonal influenza vaccine in adults[J]. *Vaccine*, 2025, 50: 126847.
[54] Kaplonek P, Vargas R, Lee J S, *et al*. mRNA-1010 influenza vaccine elicits distinct and enhanced humoral immunity compared to adjuvanted inactivated vaccines[J]. *NPJ Vaccines*, 2025, 11(1): 19.
[55] Arcturus Therapeutics. Arcturus Therapeutics announces second-quarter 2025 financial update and pipeline progress [EB/OL]. (2025-08-11)[2026-06-13].https://www.businesswire.com/news/home/20250811954049/en/Arcturus-Therapeutics-Announces-Second-Quarter-2025-Financial-Update-and-Pipeline-Progress.
[56] National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. The Collaborative Influenza Vaccine Innovation Centers (CIVICs) Program[EB/OL]. [2026-06-13]. https://www.niaidcivics.org/about-civics/.
[57] Kozma G T, Shimizu T, Ishida T, *et al*. Anti-PEG antibodies: properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 154: 163−175.
[58] Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, *et al*. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory[J]. *iScience*, 2021, 24 (12): 103479.



[专家介绍] **张琼**：广州国家实验室研究员、“新型疫苗创制”三级任务领军科学家、广东省重大人才工程入选者（青年）。GZNL-CDE“研审联动”创新疫苗项目组成员，国家药监局药品审评中心（CDE）审评专家，深度参与3部mRNA疫苗相关技术指南的制定。研究方向聚焦于分子病毒学、新型干预策略及中国疫苗监管科学，重点关注人免疫缺陷病毒、流感病毒、新型冠状病毒等代表性病毒的感染免疫过程中RNA分子的调控机制与功能，并致力于开发基于RNA分子的干预策略。研究成果发表于*Cell Rep Med*，*Nat Commun*，*Nucleic Acids Res*等国际知名期刊。面向“重大突发疫情中RNA药物疫苗创新研发”的国家重大需求，主持1项重大科技专项任务，并作为核心骨干参与1项重大科技专项任务，同时主持多项海外人才项目及国家自然科学基金项目。

（责任编辑：姚思卉）