· 药咖论坛 ·

# 呼吸道病毒黏膜疫苗的递送制剂技术与药学研究进展

李泽恒，王一璠，李婧怡，陈耀德，吴倩，陈毅歆*

（厦门大学传染病疫苗研发全国重点实验室 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心 翔安创新实验室 公共卫生学院 生命科学学院，福建 厦门 361102）

**[ 摘要 ]** 呼吸道病毒感染是全球重大公共卫生威胁。当前大多数呼吸道病毒疫苗采用肌内注射途径给药，主要诱导以血清中和抗体为代表的系统性免疫应答，在预防重症以及降低住院风险和死亡风险方面发挥了重要作用。然而，鼻腔、鼻咽部等部位的呼吸道黏膜既是呼吸道病毒入侵机体的主要门户，也是病毒早期复制的重要场所。由于肌内注射疫苗在诱导呼吸道黏膜局部分泌型免疫球蛋白 A（secretory immunoglobulin A，sIgA）、组织驻留记忆 T 细胞（tissue-resident memory T cell，TRM）及局部固有免疫应答的能力相对有限，因此难以在病毒早期入侵时建立有效的黏膜免疫屏障。因此，尽管肌内注射疫苗能够有效预防重症，但其在阻断上呼吸道感染及病毒早期复制、减少病毒排出和遏制人际传播方面仍存在一定局限。近年来，基于病毒载体、脂质纳米颗粒（lipid nanoparticles，LNPs）及新型佐剂等多种递送平台已在流感病毒、呼吸道合胞病毒及严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2，SARS-CoV-2）疫苗的研发中展现出显著潜力。然而，黏膜递送系统效率不足、制剂稳定性差、佐剂的安全性与免疫原性难以平衡，以及生产质控体系不完善等药学关键问题，仍严重制约黏膜疫苗的临床转化进程。通过系统综述呼吸道病毒黏膜疫苗的主流递送制剂技术平台，阐述不同递送系统诱导黏膜免疫的作用机制，并探讨当前面临的核心药学挑战与未来研究方向，以期为高效黏膜疫苗的制剂开发与临床转化提供参考。

**[ 关键词 ]** 呼吸道病毒；黏膜疫苗；黏膜免疫；递送系统；疫苗制剂

**[ 中图分类号 ]** R943；R373.1+3 **[ 文献标志码 ]** A **[ 文章编号 ]** 1001-5094（2026）09-0793-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202608030647

# Advances in Delivery and Formulation Technologies and Pharmaceutical Research for Mucosal Vaccines against Respiratory Viruses

LI Zeheng, WANG Yifan, LI Jingyi, CHEN Yaode, WU Qian, CHEN Yixin

*(State Key Laboratory of Infectious Disease Vaccine Research and Development, National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, Xiang'an Innovation Laboratory, School of Public Health, School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China)*

**[Abstract]** Respiratory viral infections pose a major threat to global public health. Most currently available vaccines against respiratory viruses are administered intramuscularly and primarily induce systemic immune responses, particularly serum neutralizing antibodies, thereby playing an important role in preventing severe disease and reducing the risks of hospitalization and death. However, the respiratory mucosa of the nasal cavity, nasopharynx, and other sites serves not only as the primary portal of entry for respiratory viruses but also as a major site of early viral replication. Because intramuscular vaccines have a relatively limited capacity to induce local secretory immunoglobulin A (sIgA), tissue-resident memory T cell (TRM), and innate immune responses in the respiratory mucosa, they are unlikely to establish an effective mucosal immune barrier during the early stages of viral invasion. Consequently, although intramuscular vaccines are effective in preventing severe disease, their ability to prevent upper respiratory tract infection and early viral replication, reduce viral shedding, and curb person-to-person transmission remains limited. Mucosal vaccines, delivered via optimized respiratory routes such as intranasal spray and aerosol inhalation, are designed to mimic the natural process of pathogen infection. In addition to inducing systemic immunity, they promote local sIgA production, recruit TRM cells, and induce trained immunity in the respiratory mucosa, thereby establishing a multilayered immune barrier. In recent years, various delivery platforms based on viral vectors, lipid nanoparticles (LNPs), and novel adjuvants have demonstrated considerable potential in the development of vaccines against influenza viruses, respiratory syncytial virus, and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Nevertheless, critical pharmaceutical challenges, including the insufficient efficiency of mucosal delivery systems, poor formulation stability, the difficulty of balancing adjuvant safety and immunogenicity, and inadequate manufacturing and quality control systems, continue to severely hinder the clinical translation of mucosal vaccines. This review systematically summarizes the major delivery and formulation technology platforms for mucosal vaccines against respiratory viruses, elucidates the mechanisms by which different delivery systems induce mucosal immunity, and discusses the key pharmaceutical challenges and future research directions, with the aim of providing a reference for the formulation development and clinical translation of effective mucosal vaccines.

**[Key words]** respiratory viruses; mucosal vaccines; mucosal immunity; delivery systems; vaccine formulations

**接受日期：** 2026-07-10

**基金项目：** 国家重点研发计划资助项目（No. 2023YFC2307900）

***通信作者：** 陈毅歆 **研究方向：** 呼吸道病毒疫苗 **E-mail：** yxchen2008@xmu.edu.cn

呼吸道病毒感染所致疾病对全球公共卫生安全构成重大挑战。全球疾病负担研究显示，2019 年急性下呼吸道感染造成约 4.89 亿例发病和 249 万例死亡，其中呼吸道病毒是导致该类感染的核心病原体[1]。流感病毒、呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus，RSV）和严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2，SARS-CoV-2）等病原体具有传播速度快、感染范围广、易引起季节性流行或暴发性流行的特点，是儿童、老年人、孕妇及免疫功能低下人群发生重症和死亡的重要诱因。

目前，大多数呼吸道病毒疫苗采用肌内注射途径给药，主要通过诱导血清中和抗体等系统性免疫应答来降低住院率、重症率和死亡率。然而，呼吸道病毒的首要入侵部位和早期复制场所多位于鼻腔、鼻咽部等上呼吸道黏膜层，肌内注射疫苗在诱导呼吸道黏膜局部分泌型免疫球蛋白 A（secretory immunoglobulin A，sIgA）、组织驻留记忆 T 细胞（tissue-resident memory T cell，TRM）以及激活局部固有免疫应答方面能力有限，难以有效阻断上呼吸道病毒的入侵与复制，在降低病毒排毒量以及遏制人际传播方面存在明显局限[2−3]。因此，在病毒入侵部位建立高效、持久且可控的黏膜免疫屏障，已成为新一代呼吸道病毒疫苗研发的重要方向。

## 1 呼吸道病毒黏膜疫苗的递送途径与制剂技术

呼吸道病毒黏膜疫苗的免疫效果不仅取决于抗原类型，还受到给药途径、递送载体、制剂处方及给药装置的共同影响。不同给药方式直接影响抗原在上呼吸道（鼻腔、鼻咽部）与下呼吸道（气管、支气管、肺部）的沉积分布，并进一步影响局部抗原摄取效率、免疫应答范围及安全性特征[4]。目前，呼吸道病毒黏膜疫苗以呼吸道局部递送为核心研发方向，主要包括鼻腔递送、雾化吸入递送、干粉吸入递送 3 类。与呼吸道黏膜疫苗适配的疫苗技术平台包括减毒活疫苗、病毒载体疫苗、蛋白亚单位疫苗或病毒样颗粒疫苗，以及 DNA 疫苗、mRNA 疫苗和自扩增 RNA 疫苗等核酸疫苗。不同技术平台需要根据给药部位的黏膜生理屏障和制剂稳定性要求，进行针对性设计[5]。

### 1.1 鼻腔递送

鼻腔递送主要通过鼻喷或滴鼻方式将疫苗递送至鼻腔及鼻咽部黏膜，可直接刺激鼻相关淋巴组织（nasal-associated lymphoid tissue，NALT）以及扁桃体、腺样体等局部免疫组织[6]。该途径能够在呼吸道病毒初始感染部位诱导 sIgA、TRM 及系统性免疫应答[6]，具有非侵入、操作简便、接种依从性高和适合大规模人群免疫等优势，是目前临床转化最成熟的呼吸道黏膜疫苗给药途径。

减毒活疫苗与鼻腔递送具有较高的适配性。该类疫苗保留有限的局部复制能力，经鼻腔接种后可在上呼吸道有限复制，模拟病毒自然感染过程，并激活气道上皮细胞、树突状细胞及局部淋巴细胞，从而同步诱导鼻腔 sIgA、血清中和抗体和 TRM[7−8]。流感减毒活疫苗是这一策略的典型代表，其减毒机制主要包括冷适应、温度敏感突变以及病毒基因缺失或截短[9]。美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准的唯一一款减毒活流感疫苗 FluMist/Fluenz 和我国的感雾®鼻喷冻干流感减毒活疫苗均采用这一技术路线[7, 10]。减毒 RSV 候选疫苗 RSVt/SP0125 同样通过引入温度敏感及减毒突变，使病毒能够在上呼吸道有限复制，而在下呼吸道或较高温度环境中复制受限，以兼顾免疫原性与安全性[11]。近期I/II期临床试验显示，RSVt/SP0125 接种 2 剂后可在婴幼儿中诱导较好的中和抗体应答[12]。病毒载体疫苗也是鼻腔递送的重要技术平台。以 dNS1-RBD 鼻喷 SARS-CoV-2 疫苗为例，其通过删除或截短 *NS1* 基因，削弱病毒对宿主I型干扰素反应的拮抗作用，使其在保持呼吸道上皮感染和局部抗原表达能力的同时降低复制能力[13]，该平台能够诱导局部免疫球蛋白 A（immunoglobulin A，IgA）、TRM、训练免疫以及系统性抗体和 T 细胞应答[14−15]。此外，腺病毒载体还具有抗原表达效率高、能够激活体液和细胞免疫等特点[16]。为降低载体相关风险，通常删除 E1 区等复制必需基因，并在非必需区域插入目标抗原编码序列，黑猩猩腺病毒载体因人群预存免疫水平相对较低，被用于开发鼻喷 SARS-CoV-2 疫苗[17]。

蛋白亚单位、病毒样颗粒（virus like particle，VLP）和蛋白纳米颗粒疫苗具有不依赖活病毒复制、良好的安全性基础的优势[18]，适合婴幼儿、老年人及免疫功能受损者。然而，可溶性蛋白抗原经鼻腔递送后容易受到黏液纤毛系统清除和蛋白酶降解，类似的黏膜应激因素也被报道会影响蛋白纳米颗粒疫苗载体在黏膜环境中的稳定性和存留[19]，且跨上皮转运效率较低，通常难以单独诱导充分、持久的黏膜免疫应答。因此，这类疫苗一般需要与黏膜佐剂、纳米载体或黏膜黏附材料联合使用[20]。壳聚糖、聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid)，

PLGA]纳米颗粒、脂质体、纳米乳等递送系统可保护抗原结构、延长鼻腔滞留时间，并促进抗原被局部抗原呈递细胞摄取[21]。NanoVax™ H5N1 等鼻腔候选疫苗即采用纳米乳佐剂平台[22]。需要注意的是，鼻腔佐剂必须严格评价局部刺激性和神经安全性；Nasalflu 是一种鼻腔灭活流感疫苗，采用灭活流感病毒抗原与大肠埃希菌不耐热肠毒素联合的黏膜佐剂策略，以增强鼻腔局部免疫。Nasalflu 上市后因面神经麻痹风险增加而退市[23]，提示强效细菌毒素类佐剂不宜在缺乏充分安全性评价的情况下用于鼻腔递送。

鼻腔递送的主要制剂形式包括液体喷雾剂、滴鼻液及冻干复溶制剂，其递送效果容易受到喷雾角度、液滴粒径、给药体积、鼻腔解剖结构和分泌物状态等多因素共同影响[24-25]。动物实验中常用的滴鼻方式与临床鼻喷方式并不完全等同，特别是给药体积、麻醉状态和动物体位可能使部分制剂进入下呼吸道[26]。因此，在评价鼻腔疫苗时，应同时控制制剂参数、递送装置和操作方法，并谨慎开展由动物滴鼻结果向人体鼻喷应用的外推。

### 1.2 雾化吸入递送

雾化吸入通过雾化装置将液体制剂转化为气溶胶，使疫苗抗原进入气管、支气管及肺部。相较于主要作用于上呼吸道的鼻喷给药，雾化吸入能够扩大抗原在呼吸道中的沉积范围，更有利于诱导肺部局部抗体和 TRM 应答[4]。但其沉积效率高度依赖气溶胶粒径、雾化装置性能、吸入流速、呼吸模式以及接种者配合程度，因而对制剂与装置的一体化设计提出了更高要求。

腺病毒载体是目前雾化吸入疫苗中临床转化较快的平台。克威莎®雾优®采用表达 SARS-CoV-2 刺突蛋白的 5 型腺病毒（adenovirus type 5，Ad5）作为载体，通过雾化吸入途径完成黏膜加强免疫，可增强血清中和抗体、黏膜抗体及细胞免疫应答水平[27]。该平台具有抗原表达效率高、生产工艺相对成熟等优势[16]，但仍需关注 Ad5 预存免疫、局部反应原性以及载体相关安全风险。雾化制剂还必须保证病毒载体在雾化剪切力和气液界面作用下维持感染活性，并控制单位时间输出剂量和肺部实际沉积剂量[28]。

mRNA 疫苗（含自扩增 RNA 疫苗）也是雾化吸入的重要发展方向。其基本策略是将编码目标抗原的 RNA 包封于脂质纳米颗粒（lipid nanoparticles，LNPs）或其他纳米复合物中，经气溶胶递送至呼吸道上皮细胞和抗原呈递细胞，使抗原在局部表达，进而诱导产生黏膜 sIgA、系统性免疫球蛋白 G（immunoglobulin G，IgG）、中和抗体和 TRM[29]。与肌内注射相比，呼吸道递送需要解决 RNA 在黏膜环境中的核酸酶降解、黏液屏障阻滞、细胞摄取效率不足及局部炎症等问题[30]。同时，传统肌内注射 mRNA-LNP 并不一定适合直接雾化，因为雾化过程可能造成颗粒聚集、包封率下降或 RNA 泄漏[31]。因此，需要针对吸入场景重新优化 LNP 组成、粒径、表面性质、雾化稳定性和重复给药耐受性。

蛋白亚单位、VLP 及纳米颗粒疫苗同样可以制成吸入制剂。此类非复制型抗原通常需要通过脂质体、聚合物纳米颗粒或纳米乳等方式提高稳定性，并与模式识别受体激动剂等佐剂共同递送[32]。由于肺部对炎症反应较为敏感，吸入佐剂的剂量窗口通常较窄，需重点评价咳嗽、支气管痉挛、肺部炎症和组织损伤等风险[33]。对于婴幼儿、老年人或肺功能受限者，还应开发对吸气流速依赖较低的递送装置，以提高剂量一致性。

### 1.3 干粉吸入递送

干粉吸入是将疫苗制成具有特定空气动力学特性的固体颗粒，通过吸入装置递送至呼吸道。与液体制剂相比，干粉制剂通常具有更好的热稳定性和储存稳定性，可降低疫苗对冷链运输的依赖。其沉积位置主要由颗粒的空气动力学直径、密度和形态决定：较大颗粒倾向于沉积在鼻腔和鼻咽部，而空气动力学直径为 1 ~ 5 μm 的颗粒更容易进入下呼吸道[34]。

蛋白亚单位疫苗、VLP 疫苗等非复制型抗原制剂较适合开发为干粉制剂。常用制备工艺包括喷雾干燥、喷雾冷冻干燥以及冻干后微粉化[35]。制剂处方中可加入海藻糖、蔗糖、甘露醇或氨基酸类辅料，以减少干燥过程中的蛋白质变性和颗粒聚集。脂质体、VLP 或聚合物纳米颗粒等也可预先完成抗原包载，再通过干燥工艺制成可吸入粉末，从而兼顾抗原保护、黏膜滞留延长和免疫增强功能。相关研究表明，肺部递送的干粉疫苗能够诱导系统性抗体、黏膜抗体和细胞免疫应答[36]。

病毒载体疫苗和核酸疫苗理论上也可采用干粉递送制剂，但其工艺开发难度更高。病毒载体在脱水与再水化过程中可能出现感染活性下降[37]；mRNA-LNP 则可能发生颗粒融合、RNA 降解或包封结构破坏[38]。因此，需要采用适宜的冻干保护剂并优化干燥温度、残余水分含量及粉末分散性能。干粉疫苗还面临易吸湿结块、粉末流动性不稳定、装置依赖性强以及个体吸入流速差异大等问题，目

前多数产品仍处于临床前或早期临床阶段[34]。

### 1.4 口服递送

口服递送属于经典的远端黏膜给药途径，疫苗主要在肠道相关淋巴组织，尤其是派尔集合淋巴结等免疫诱导部位被摄取，通过共同黏膜免疫系统使部分免疫效应间接作用于呼吸道黏膜[39]。该途径具有接种者接受度高、便于大规模接种和不依赖针具等优势，但抗原容易被胃酸、胆盐和消化酶降解，并可能诱导口服免疫耐受。因此，口服疫苗通常需要采用耐酸载体、肠溶包衣、微胶囊、黏膜黏附材料或能够在肠道局部表达抗原的病毒载体开展制剂设计。

减毒活病毒和腺病毒载体是口服递送中较有代表性的技术平台。美国军队使用的口服 4 型和 7 型腺病毒活疫苗，通过病毒在消化道中的有限感染诱导免疫应答。VXA-A1.1 流感疫苗则将 Ad5 载体制成口服片剂，使载体到达肠道后表达流感抗原[40]。片剂形式便于运输和规模化接种，但需要通过肠溶包衣等手段保护病毒载体免受胃酸灭活，并确保其在预定肠段精准释放。

蛋白亚单位和核酸疫苗的口服递送难度相对更高。蛋白抗原可通过肠溶微粒、脂质体或聚合物纳米颗粒等方式减少消化降解[41]；核酸疫苗则需要同时克服核酸酶降解、肠黏液屏障阻滞和上皮细胞摄取效率不足等问题[42]。尽管共同黏膜免疫系统为口服疫苗诱导远端呼吸道免疫提供了理论基础，但其诱导鼻腔和肺部局部免疫的效率通常低于鼻喷或呼吸道吸入递送。因此，口服递送在阻断鼻咽部病毒早期复制和减少排毒方面的实际效果，仍需更多临床研究验证。

### 1.5 不同给药途径与技术平台的选择原则

呼吸道黏膜疫苗的给药途径应根据病原体主要感染部位、目标人群特征、抗原性质和预期免疫机制进行选择。对于主要在鼻咽部为起始感染部位的病毒，鼻喷减毒活疫苗或病毒载体疫苗更有利于建立上呼吸道局部免疫[8]；对于需要增强肺部细胞免疫和 TRM 应答的疫苗，可选用雾化吸入或干粉吸入途径；对于侧重接种便利性、制剂稳定性和大规模部署的产品，口服片剂或稳定化干粉制剂具有一定优势。非复制型蛋白和核酸疫苗安全性相对可控，但通常更加依赖黏膜佐剂、纳米递送系统和制剂工程[20]；复制型疫苗平台免疫原性较强，但需重点控制复制范围、遗传稳定性和特殊人群中的安全风险。

因此，呼吸道黏膜疫苗的研发不应将抗原平台、递送载体、制剂处方和给药装置割裂考虑，而应围绕目标沉积部位开展一体化设计，包括优化颗粒或液滴粒径、抗原释放特性、载体稳定性、黏膜滞留时间和实际递送剂量，并建立与具体给药途径相适配的质量控制和免疫评价体系。

### 1.6 新型递送载体

近年来，呼吸道黏膜疫苗递送载体逐渐由传统脂质体、PLGA 纳米颗粒、壳聚糖纳米颗粒等体系，向仿生化、靶向化和智能响应性方向发展。此类载体可在保护抗原结构、延长黏膜滞留时间的基础上，进一步改善组织沉积效率与细胞摄取能力、调控局部免疫微环境。

细胞外囊泡（含外泌体）及细胞膜仿生纳米颗粒具有良好的生物相容性，可通过天然膜结构促进抗原或核酸进入呼吸道上皮细胞和抗原呈递细胞，适用于蛋白、mRNA 等多种抗原的递送[43]。但其来源复杂、组成异质性较高，仍需解决规模化制备、载药量精准控制和批间一致性等问题。

自组装蛋白纳米颗粒、蛋白笼及噬菌体纳米颗粒能够以高密度、多价形式呈递抗原，有利于增强 B 细胞受体交联效应和抗原摄取效率，并可通过结构设计实现多种抗原的联合递送[44]，适合用于鼻喷、雾化及干粉吸入疫苗。肺表面活性物质仿生载体则利用肺部天然脂质和表面活性蛋白的组成与结构特性[45]，改善颗粒在肺部的分散、沉积效率及细胞摄取水平，有望增强肺部黏膜抗体和 TRM 应答。

此外，刺激响应性和细胞靶向型纳米载体还可根据黏液环境、细胞内酸性环境或特定酶信号实现抗原定点释放，并通过配体修饰增强对上皮细胞、树突状细胞或肺泡巨噬细胞的靶向递送效率[46]。总体而言，新型载体正由单纯“保护抗原”向“组织定位—细胞靶向—免疫调控”的一体化方向发展，但其临床应用仍需进一步评价局部安全性、重复给药耐受性、长期稳定性及规模化生产可行性。目前，呼吸道病毒黏膜疫苗已形成涵盖减毒活疫苗、病毒载体疫苗及新型纳米递送载体等多种技术平台，并通过鼻喷、雾化吸入和口服等途径开展临床转化。代表性产品及其递送策略见表 1。

## 2 呼吸道病毒黏膜疫苗的常见佐剂与免疫增强策略

黏膜佐剂是呼吸道黏膜疫苗设计中的关键组成部分，对于蛋白亚单位疫苗、灭活疫苗及核酸疫苗等非复制型平台尤为重要。由于此类抗原通常缺乏足够的病原相关分子模式（pathogen-associated molecular pattern，PAMP），难以有效激活 NALT、

气道树突状细胞及局部固有免疫细胞；同时，经鼻腔或吸入接种的抗原易受到黏液屏障、纤毛清除、蛋白酶降解和黏膜免疫耐受等因素限制，导致免疫原性不足[48]。因此，理想的黏膜佐剂应在确保局部安全性的前提下，尽可能延长抗原在黏膜表面的滞留时间并促进其摄取，有效激活抗原递呈细胞及适度的固有免疫信号，进而诱导 IgA 类别转换，产生局部 sIgA、系统性 IgG 及抗原特异性 T 细胞应答[46]。

表 1 呼吸道黏膜疫苗的代表性产品及其递送策略汇总

| 病原体 | 疫苗名称/代号 | 递送载体/平台 | 给药途径 | 研发/应用现状 |
|---|---|---|---|---|
| SARS-CoV-2 | 克威莎®雾优®（Convidecia Air） | Ad5 载体 | 雾化吸入 | 获批紧急使用（康希诺，中国上市，2022 年，加强针） |
| SARS-CoV-2 | 沁可宁®（dNS1-RBD） | 减毒流感病毒载体 | 鼻喷 | 已获批紧急使用（万泰生物，中国上市） |
| SARS-CoV-2 | iNCOVACC（BBV154） | 复制缺陷型黑猩猩腺病毒载体（ChAd36） | 鼻喷 | 已获批紧急使用（印度上市 Bharat Biotech） |
| SARS-CoV-2 | nOMV 平台疫苗 | nOMV 平台 | 鼻喷 | I 期临床试验阶段[47] |
| 流感病毒 | VXA-A1.1 | Ad5 载体（肠溶片剂） | 口服 | II 期临床试验阶段 |
| 流感病毒 | 感雾® | 减毒活流感病毒 | 鼻喷 | 在中国获批上市 |
| 流感病毒 | FluMist/Fluenz | 减毒活流感病毒 | 鼻喷 | 在欧美等地区获批上市 |
| 流感病毒 | NanoVax™ H5N1 | 鼻腔纳米乳佐剂平台 | 鼻喷 | I 期临床试验阶段 |
| RSV | RSVt/SP0125 | 减毒活 RSV | 鼻喷 | III 期临床终止（保护效力未达预设标准，非安全性原因） |
| RSV | 智飞生物鼻喷重组 RSV 疫苗 | 黑猩猩腺病毒载体 | 鼻喷 | 临床试验申请获中国国家药品监督管理局受理（2026 年 8 月） |
| RSV | MV-012-968 | 减毒活 RSV | 鼻喷 | II 期临床试验阶段 |
| 腺病毒 | PXVX0047 | 减毒活病毒 | 口服 | I 期临床试验阶段 |
| hMPV | rHMPV-Pa | 重组减毒活 hMPV | 鼻喷 | I 期临床试验阶段 |

SARS-CoV-2：严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型；Ad5：5 型腺病毒；dNS1：非结构蛋白 1 缺失型；RBD：受体结合域；ChAd36：36 型黑猩猩腺病毒；nOMV：天然外膜囊泡；RSV：呼吸道合胞病毒；hMPV：人偏肺病毒

目前研究较多的黏膜佐剂主要包括细菌毒素及其衍生物、模式识别受体（pattern recognition receptor，PRR）激动剂、颗粒型纳米佐剂以及细胞因子类佐剂。其中，霍乱毒素（cholera toxin，CT）和大肠埃希菌不耐热肠毒素（heat-labile enterotoxin，LT）是经典且强效的实验性黏膜佐剂，可通过提高上皮通透性、促进抗原摄取及增强 IgA 类别转换，显著提升鼻腔和肠道黏膜免疫水平[49]。然而，天然 CT 和 LT 具有较强毒性，不适宜临床应用，研究者开发了如 LTK63、LTR72 和 dmLT 等 LT 减毒突变体，旨在保留免疫增强活性的同时降低生物毒性[50]。PRR 激动剂则通过模拟感染相关信号增强抗原呈递和 T、B 细胞协同应答，代表性分子包括 Toll 样受体 3（Toll-like receptor 3，TLR3)激动剂聚肌苷酸-聚胞苷酸、TLR4 激动剂单磷酰脂质 A（monophosphoryl lipid A，MPLA）、TLR5 激动剂 flagellin，以及 TLR7/8/9 激动剂和干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon gene，STING）/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）通路激动剂等[48]，此类佐剂能显著增强干扰素应答、抗体应答和细胞免疫，但需严格控制剂量，以避免诱发过强的气道刺激或肺部免疫病理损伤。

颗粒型佐剂和递送系统兼具“递送载体”和“免疫佐剂”双重功能，是当前非复制型黏膜疫苗的重要发展方向[21]。壳聚糖、PLGA 纳米颗粒、脂质体、纳米乳、LNP 等体系，可通过保护抗原免受黏膜酶降解、延长抗原的黏膜滞留时间、促进跨上皮转运和抗原递呈细胞摄取等途径提高免疫原性。例如，壳聚糖凭借优异的黏膜黏附性及瞬时开放上皮紧密连接的能力，可显著提升蛋白或核酸抗原的递送效率；PLGA 和脂质体则可通过调控抗原释放速率及共递送佐剂分子，增强局部和系统免疫应答；纳米乳佐剂在鼻腔流感和 SARS-CoV-2 候选疫苗研究中显示出诱导 sIgA、IgG 及 T 细胞应答并降低病毒载量的潜力[22]。虽然 LNP 在肌内注射 mRNA 疫苗中取得成功，但用于呼吸道递送仍面临黏液屏障穿透、颗粒雾化稳定性、局部转染效率和炎症反应控制等挑战[51]。因此，开发可降解、低刺激且高转染效率的纳米佐剂递送系统，是克服此类疫苗递送瓶颈的关键方向之一。

## 3 呼吸道病毒黏膜疫苗的免疫保护机制

呼吸道病毒黏膜疫苗的核心优势在于其能够模拟病原体的自然感染途径，将抗原递送至黏膜表面，直接激活局部免疫系统。抗原进入黏膜后，由NALT、支气管相关淋巴组织（bronchus-associated lymphoid tissue，BALT）或诱导性支气管相关淋巴组织（inducible BALT，iBALT）中的抗原呈递细胞（antigen presenting cell，APC）摄取加工，在树突状细胞、巨噬细胞及上皮细胞介导的固有免疫信号驱动下，启动适应性免疫应答[2, 6]。人鼻咽部黏膜免疫高度依赖腺样体、扁桃体等结构构成的咽淋巴环（Waldeyer 环），这些组织富含 B 细胞、$CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞、滤泡辅助性 T 细胞（follicular helper T cell，Tfh）及调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg），为抗原特异性应答及 IgA 类别转换提供了关键的微环境[6]。

在黏膜免疫激活过程中，抗原经局部 APC 处理后，通过主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）分子呈递给初始 T 细胞。活化后的 $CD4^+$ T 细胞分化为 Tfh、1 型辅助性 T 细胞（T helper 1 cell，Th1）或 17 型辅助性 T 细胞（T helper 17 cell，Th17）等亚群，分别承担 B 细胞辅助、细胞免疫激活及黏膜屏障维持等功能。与此同时，B 细胞在 Tfh 细胞、转化生长因子-β（transforming growth factor-β,TGF-β）、增殖诱导配体（a proliferation inducing ligand，APRIL）和 B 细胞活化因子（B cell activating factor，BAFF）等细胞因子的协同作用下，经历 IgA 类别转换、体细胞高频突变和亲和力成熟，最终分化为 IgA 分泌型浆细胞或记忆 B 细胞[2]。部分浆细胞定植于黏膜固有层，持续产生二聚体 IgA，后者经多聚免疫球蛋白受体（polymeric immunoglobulin receptor，pIgR）转运至黏膜表面并形成 sIgA，从而构建第一道局部防御屏障[52]。

sIgA 是呼吸道黏膜免疫防御的核心效应分子。与分布于血清和组织间隙的 IgG 不同，sIgA 直接分布于黏膜分泌液中，在病毒接触上皮细胞前即与其结合，通过免疫排斥机制阻断病毒入侵[3]。此外，sIgA 还可通过凝集病原体、促进黏液纤毛清除及中和病毒等方式限制感染[52]，其特有的二聚体结构和分泌片使其在蛋白酶富集的黏膜环境中具有更高稳定性[53]。因此，诱导高质量、广谱且持久的 sIgA 应答是阻断呼吸道病毒早期复制与传播的关键。

除体液免疫外，TRM 和驻留记忆 B 细胞（resident memory B cell，BRM）构成了黏膜疫苗保护的细胞基石。TRM 细胞长期驻留于外周组织，表达 CD69、CD103 等标志物，能迅速分泌干扰素-γ（interferon-γ,IFN-γ）、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)及细胞毒性分子[54]。与循环记忆 T 细胞不同，TRM 无须依赖外周血募集即可在感染原位迅速响应，在病毒扩增前启动抗病毒反应。$CD8^+$TRM 通过穿孔素/颗粒酶途径杀伤感染细胞，$CD4^+$TRM 则可通过分泌细胞因子协调局部免疫应答。类似地，BRM 细胞驻留于黏膜或邻近淋巴组织，在再次暴露时可迅速分化为浆细胞，提供局部化的快速回忆性体液免疫[55]。这种由“抗体阻断—细胞清除—局部记忆”构成的多层次防御体系，是黏膜疫苗实现高效保护的核心。

近年来的前沿研究进一步拓展了对黏膜疫苗保护机制的认知。Zhang 等[56]设计了一种鼻腔递送的脂质体黏膜疫苗，将模型抗原卵清蛋白（ovalbumin，OVA）与 TLR4 激动剂吡喃葡萄糖基脂质 A（glucopyranosyl lipid A，GLA）及 TLR7/8 激动剂 3M-052 联合使用。该疫苗可在小鼠肺部诱导持久性抗原特异性记忆 T 细胞，并通过核因子 κB 受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κB ligand，RANKL）信号介导肺泡巨噬细胞的表观遗传重编程，增强其抗原呈递、吞噬和抗病毒功能，从而对多种呼吸道病原体及过敏性炎症产生广谱保护。再次感染时，疫苗还可促进肺部三级淋巴结构（tertiary lymphoid structure，TLS）快速形成，增强局部 T、B 细胞及固有免疫细胞的协同应答，减轻病原体负荷和肺组织损伤。研究者将这种由抗原特异性 T 细胞持续调控组织驻留固有免疫细胞，并在肺内建立广谱、持久且可快速启动的防御状态概括为“整合器官免疫”[57]。这一发现拓展了对黏膜疫苗保护机制的认识，即其作用可能不仅依赖 sIgA 或 TRM 等单一免疫效应，还涉及适应性免疫与组织驻留固有免疫之间的长期协同。不过，该机制目前主要在小鼠模型中得到验证，其在大动物和人群中的有效性、安全性及持续时间仍需进一步研究。

## 4 结语与展望

尽管呼吸道病毒黏膜疫苗在诱导局部免疫、抑制病毒复制及阻断传播方面具有显著优势，但其研发与临床转化仍面临多重挑战。

首先，呼吸道黏膜的生理屏障限制了抗原的生物利用度。黏膜表面的多重防御机制导致抗原在局部滞留时间短，使生物利用度降低[58]。同时，不同递送方式的沉积分布与剂量一致性存在显著差异：

鼻喷给药易受喷雾装置、给药角度及个体解剖结构影响；雾化与干粉吸入虽能触达下呼吸道，但其沉积效率高度依赖于气溶胶粒径、吸入流速及接种者配合度，这对制剂工艺的精准控制及装置的标准化提出了更高要求。

其次，黏膜佐剂的安全性与免疫原性平衡是关键瓶颈。经持续优化改造的复制型病毒载体可实现安全性与免疫原性的平衡；而非复制型抗原通常免疫原性较弱，需依赖黏膜佐剂或纳米递送系统以增强抗原摄取、呈递及 sIgA 的类别转换[2]。然而，过度激活局部固有免疫可能增加反应原性，导致鼻塞、咳嗽、发热，严重时甚至可能引发气道炎症或组织损伤。

第三，黏膜免疫评价体系缺乏标准化。不同于传统疫苗以血清中和抗体或 IgG 为核心指标，黏膜疫苗的保护效力涉及 sIgA、TRM、BRM 及局部固有免疫的协同作用[3, 8]。目前，样本采集方式[如鼻拭子、支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）、唾液等]、检测平台及定量标准尚未统一，这不仅限制了不同平台间的横向比较，也增加了监管审评和保护相关性分析的难度。因此，建立标准化的样本采集与评价体系是推动临床转化的重要前提。

第四，特殊人群的免疫应答差异需重点关注。随着年龄增长，机体出现免疫衰老，表现为抗原呈递效率下降、T/B 细胞多样性降低及生发中心反应减弱。这导致老年人接种后局部 IgA 和细胞免疫水平显著低于年轻人[59]。因此，未来需针对不同年龄及免疫背景人群，优化抗原剂量、佐剂配伍及免疫程序。

未来研究可重点围绕以下方向展开：1）优化递送系统。开发复制能力与安全性均衡的病毒载体、黏膜黏附性纳米颗粒、可雾化 mRNA-LNP、新型雾化鼻吸装置等，提升抗原稳定性、生物利用度与细胞摄取效率；2）筛选精准佐剂。在增强免疫原性的同时，最大限度降低局部炎症风险；3）探索异源免疫策略。推进“系统性初免-黏膜局部加强”方案，发挥 2 种途径的协同效应[60]；4）聚焦重点人群。开展针对老年人、婴幼儿及免疫缺陷者的专项安全性与有效性研究；5）统一评价指标。确立包含中和活性、TRM/BRM 细胞应答、训练免疫应答在内的标准化保护相关指标；6）深化传播阻断研究。通过临床试验明确黏膜疫苗在降低病毒感染率和减少病毒排毒方面的实际效能。

综上所述，呼吸道病毒黏膜疫苗的成功转化依赖于递送技术、佐剂工程、评价标准及可及性等方面的协同突破。随着新型病毒载体技术、新型递送装置、纳米技术与 mRNA 平台的发展，未来有望开发出兼具安全性、高效能与可负担性的黏膜疫苗，为全球呼吸道病毒防控提供战略支撑。

## [ 参考文献 ]


[1] GBD 2019 LRI Collaborators. Age-sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990—2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Infect Dis*, 2022, 22(11): 1626−1647.

[2] Lavelle E C, Ward R W. Mucosal vaccines: fortifying the frontiers[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(4): 236−250.

[3] Russell M W, Moldoveanu Z, Ogra P L, *et al*. Mucosal immunity in COVID-19: a neglected but critical aspect of SARS-CoV-2 infection[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 611337.

[4] Jeyanathan M, Afkhami S, Kang A, *et al*. Viral-vectored respiratory mucosal vaccine strategies[J]. *Curr Opin Immunol*, 2023, 84: 102370.

[5] Zhou M, Xiao H, Yang X, *et al*. Novel vaccine strategies to induce respiratory mucosal immunity: advances and implications[J]. *MedComm*, 2025, 6(2): e70056.

[6] Seefeld M L, Templeton E L, Lehtinen J M, *et al*. Harnessing the potential of the NALT and BALT as targets for immunomodulation using engineering strategies to enhance mucosal uptake[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1419527.

[7] Ambrose C S, Levin M J, Belshe R B. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2011, 5 (2): 67−75.

[8] Mettelman R C, Allen E K, Thomas P G. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract [J]. *Immunity*, 2022, 55(5): 749−780.

[9] Reis L R, Ross T M. Next-generation intranasal influenza vaccines: mechanisms, platforms, and translational progress[J]. *Front Immunol*, 2026, 17: 1809302.

[10] 长春百克生物科技股份公司. 感雾®鼻喷冻干流感减毒活疫苗 [EB/OL]. [2026-06-22]. https://www. bchtpharm. com/product_1/13.html.

[11] McFarland E J, Karron R A, Muresan P, *et al*. Live respiratory syncytial virus attenuated by M2-2 deletion and stabilized temperature sensitivity mutation 1030s is a promising vaccine candidate in children[J]. *J Infect Dis*, 2020, 221(4): 534−543.

[12] Idoko O T, Vargas S L, Bueso A, *et al*. Live-attenuated intranasal RSV vaccine in infants and toddlers[J]. *NEJM Evid*, 2025, 4(9): EVIDoa2500026.

[13] Wang P, Zheng M, Lau S Y, *et al*. Generation of DelNS1 influenza viruses: a strategy for optimizing live attenuated influenza vaccines[J]. *MBio*, 2019, 10(5): e02180−e02119.

[14] Zhang L, Jiang Y, He J, *et al*. Intranasal influenza-vectored COVID-19 vaccine restrains the SARS-CoV-2 inflammatory

response in hamsters[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4117.

[15] Chen J, Wang P, Yuan L, *et al*. A live attenuated virus-based intranasal COVID-19 vaccine provides rapid, prolonged, and broad protection against SARS-CoV-2[J]. *Sci Bull*, 2022, 67 (13): 1372−1387.

[16] Elkashif A, Murala M S T, Lee C M, *et al*. A multiepitope intranasal adenoviral vaccine induces robust mucosal immunity and protection against SARS-CoV-2[J]. *J Nanobiotechnology*, 2026, 24(1): 871.

[17] Gagne M, Flynn B J, Andrew S F, *et al*. Mucosal adenovirus vaccine boosting elicits IgA and durably prevents XBB. 1.16 infection in nonhuman primates[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25 (10): 1913−1927.

[18] Anthi A K, Kolderup A, Vaage E B, *et al*. An intranasal subunit vaccine induces protective systemic and mucosal antibody immunity against respiratory viruses in mouse models[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 3999.

[19] Ali A, Ganguillet S, Turgay Y, *et al*. Surface cross-linking by macromolecular tethers enhances virus-like particles' resilience to mucosal stress factors[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(4): 3382−3396.

[20] Zhang Z, Yang Y, Huang L, *et al*. Nanotechnology-driven advances in intranasal vaccine delivery systems against infectious diseases[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1573037.

[21] 张玉琴, 孙业平, 齐建勋. 抗病毒纳米颗粒疫苗的研究进展[J]. 药学进展, 2022, 46(10): 751−760.

[22] Smith D, Streatfield S J, Acosta H, *et al*. A nanoemulsion-adjuvanted intranasal H5N1 influenza vaccine protects ferrets against homologous and heterologous H5N1 lethal challenge [J]. *Vaccine*, 2019, 37(42): 6162−6170.

[23] Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, *et al*. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(9): 896−903.

[24] Wei S, Zhai Z, Kong X, *et al*. The review of nasal drug delivery system: the strategies to enhance the efficiency of intranasal drug delivery by improving drug absorption[J]. *Int J Pharm*, 2025, 676: 125584.

[25] Fong T Y A, Thirugnanasampanthar M, Iley T, *et al*. The effect of spray properties and inspiratory flow rate on regional nasal deposition for pressure-swirl versus soft mist devices[J]. *Int J Pharm*, 2026, 700: 126991.

[26] Shao M, Cui H, Chen Z, *et al*. Development of a controlled-dose aerosol challenge method using a lung fluid quantitative nebulizer[J]. *Microorganisms*, 2026, 14(8): 1793.

[27] Wu S, Huang J, Wang B, *et al*. Safety and Immunogenicity of aerosolized adenovirus-vectored COVID-19 vaccine and intramuscular mRNA vaccine bivalent boosters: a randomized open-label clinical trial[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 7281.

[28] Coleman H, Saylor Perez J, Schwartz D K, *et al*. Effect of mechanical stresses on viral capsid disruption during droplet formation and drying[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 233: 113661.

[29] Huang X, Fan K, Zhang Y, *et al*. Acacetin-incorporated lipid nanoparticles for inhaled mRNA vaccines[J]. *Nanoscale Horiz*, 2026, 11(8): 2204−2214.

[30] Chow M Y T, Qiu Y, Lam J K W. Inhaled RNA therapy: from promise to reality[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2020, 41(10): 715−729.

[31] Hou X, Zaks T, Langer R, *et al*. Lipid nanoparticles for mRNA delivery[J]. *Nat Rev Mater*, 2021, 6(12): 1078−1094.

[32] Dai C, Zhang H, Hu L, *et al*. Inhalable polymeric nanoparticle vaccine for lysosome-targeting co-delivery of antigen and adjuvant with enhanced immunoprotection[J]. *Adv Mater*, 2026, 38(28): e73112.

[33] Huang Z, Deng C, Peng L, *et al*. Self-assembling TLR2 agonists promote mucosal immune responses without pulmonary immunopathologic injuries in mice[J]. *NPJ Vaccines*, 2025, 10(1): 127.

[34] Vemulapalli S, Rojekar S, Gandhi M, *et al*. Spray drying: a promising technique for inhalable vaccine development[PP/OL]. *Curr Pharm Biotechnol*, (2025-06-29) [2026-06-22]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40739687/.

[35] Saluja V, Amorij J P, Kapteyn J C, *et al*. A comparison between spray drying and spray freeze drying to produce an influenza subunit vaccine powder for inhalation[J]. *J Control Release*, 2010, 144(2): 127−133.

[36] Rodrigues T C, Figueiredo D B, Gonçalves V M, *et al*. Liposome-based dry powder vaccine immunization targeting the lungs induces broad protection against pneumococcus[J]. *J Control Release*, 2024, 368: 184−198.

[37] Wang B, Yin Q, Yi L, *et al*. Lyophilized monkeypox mRNA lipid nanoparticle vaccines with long-term stability and robust immune responses in mice[J]. *Hum Vaccines Immunother*, 2025, 21(1): 2477384.

[38] Chen X, Fang J, Ge X, *et al*. Loss of internal structural order induced by freezing and lyophilization correlates with reduced *in vitro* activity of mRNA lipid nanoparticles[J]. *J Control Release*, 2026, 397: 115148.

[39] Kiyono H, Fukuyama S. NALT- versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(9): 699−710.

[40] Liebowitz D, Gottlieb K, Kolhatkar N S, *et al*. Efficacy, immunogenicity, and safety of an oral influenza vaccine: a placebo-controlled and active-controlled phase 2 human challenge study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(4): 435−444.

[41] Hashemi P, Mahmoodi S, Ghasemian A. An updated review on oral protein-based antigen vaccines efficiency and delivery approaches: a special attention to infectious diseases[J]. *Arch Microbiol*, 2023, 205(8): 289.

[42] Kart U, Raimbekova A, Yegorov S, *et al*. Immune modulation with oral DNA/RNA nanoparticles[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17 (5): 609.

[43] Li J, Xing H, Meng F, *et al*. Virus-mimetic extracellular-vesicle vaccine boosts systemic and mucosal immunity *via* immune recruitment[J]. *ACS Nano*, 2024, 18 (30): 19498−19517.

[44] Ahmadivand S, Gomez-Casado E. Advances in nanoparticles

as vaccine adjuvants[J]. *Vaccines*, 2026, 14(2): 159.

[45] Zhang M Q, Wen H P, Wang Y F, *et al*. Oxidized cholesterol-doped biomimetic pulmonary surfactant nanocarriers for enhanced pulmonary vaccine delivery[J]. *Nano Today*, 2025, 64: 102814.

[46] Liu Z, Zhou J, Gao R, *et al*. Precision-engineered STING agonist nanoparticles enable coordinated mucosal-systemic immunity for durable pan-β-coronavirus protection[J]. *Nat Nanotechnol*, 2026, 21(7): 1008−1021.

[47] Kraan H, van der Geest A, Oosterhoff D, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase I study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of an outer membrane vesicle (OMV) platform-based vaccine administered intranasally to healthy adults[J]. *Vaccines*, 2026, 14(7): 575.

[48] Yao S, Zhai Z, Liao L, *et al*. Intranasal vaccine adjuvants and delivery platforms: from barrier mechanisms to clinical translation[J]. *Vaccines*, 2026, 14(4): 295.

[49] Hsu S H, Xie D Y, Tsai C Y, *et al*. Circular permutation of the *E. coli* heat-labile enterotoxin pentameric B subunit for mucosal vaccine adjuvant design[J]. *ACS Omega*, 2026, 11(5): 8784−8798.

[50] Pizza M, Giuliani M M, Fontana M R, *et al*. Mucosal vaccines: non toxic derivatives of LT and CT as mucosal adjuvants[J]. *Vaccine*, 2001, 19(17/18/19): 2534−2541.

[51] Kim J, Jozic A, Lin Y, *et al*. Engineering lipid nanoparticles for enhanced intracellular delivery of mRNA through inhalation [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(9): 14792−14806.

[52] Sterlin D, Mathian A, Miyara M, *et al*. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(577): eabd2223.

[53] Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 185.

[54] Schenkel J M, Masopust D. Tissue-resident memory T cells[J]. *Immunity*, 2014, 41(6): 886−897.

[55] Stacey H D, Garin-Ortega L, Lopez P G, *et al*. Local B cell immunity and durable memory after live-attenuated influenza intranasal vaccination of humans[J]. *Sci Transl Med*, 2026, 18 (847): eadz8439.

[56] Zhang H, Floyd K, Fang Z, *et al*. Mucosal vaccination in mice provides protection from diverse respiratory threats[J]. *Science*, 2026, 392(6800): eaea1260.

[57] Pulendran B. Integrated organ immunity: a path to a universal vaccine[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(2): 81−82.

[58] Bustamante-Marin X M, Ostrowski L E. Cilia and mucociliary clearance[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(4): a028241.

[59] Gustafson C E, Kim C, Weyand C M, *et al*. Influence of immune aging on vaccine responses[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(5): 1309−1321.

[60] Li J X, Hou L H, Gou J B, *et al*. Safety, immunogenicity and protection of heterologous boost with an aerosolised Ad5-nCoV after two-dose inactivated COVID-19 vaccines in adults: a multicentre, open-label phase 3 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2023, 23(10): 1143−1152.



**[专家介绍] 陈毅歆：**厦门大学生命科学学院/公共卫生学院教授，博士生导师。长期从事流感病毒与疱疹病毒的基础与应用转化研究，研制全球首个上市鼻喷流感载体新冠疫苗，入选2022年中国医药生物技术十大进展；研制鼻喷通用流感疫苗和伪狂犬病毒溶瘤病毒药物，已向企业实现转化；主持国家重点研发计划等国家及省市级课题18项；发表通讯作者SCI论文40余篇，包括：*Sci Transl Med*, *Nat Commun*, *Cell Rep Med*等；获福建省科技进步奖一等奖、二等奖；入选“全国高校黄大年式教师团队”，获得“福建省百千万人才工程”，福建省科技创新领军人才，福建省高层次人才A类等荣誉。

（责任编辑：姚思卉）