DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240105

精准疫苗学研究进展

成睿，张子杰*

（云南大学省部共建云南生物资源保护与利用国家重点实验室和生命科学学院，云南疫苗实验室，云南 昆明 650000）

【摘要】疫苗在对抗传染性疾病中发挥着关键的作用，特别是在新型冠状病毒感染疫情防控期间，疫苗的广泛使用显著降低了感染率与死亡率。然而，由于个体之间的免疫应答差异，不能使所有人都能获得好的疫苗保护。精准疫苗学理念的引入，正引领疫苗应用与研发向个性化、精确化的方向转型。本文系统性地梳理和阐述了精准疫苗学研究的进展，介绍其在全球公共卫生及个体健康保护领域的重要意义。

【关键词】疫苗；精准医学；免疫

中图分类号：R183.3　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2024）01-0048-05

Research progress on precision vaccinology

Cheng Rui, Zhang Zijie*

（State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-resource and School of Life Sciences, Yunnan Vaccine Laboratory, Kunming 650000, Yunnan, China）

【Abstract】Vaccines play a pivotal role in combating infectious diseases, as showed by their significant impact on reducing infection and mortality rates during the COVID-19 pandemic. However, individual variation in immune responses prevented universal optimal vaccine protection across all recipients. The advent of the precision medicine concept within vaccinology is driving a paradigm shift in vaccine application and development towards personalized and precise vaccination strategies. This review aim to elucidate the advancements in the vaccine precision medicine field, underscoring its profound impact in both global public health initiatives and individual health protection endeavors.

【Keywords】Vaccine; Precision medicine; Immunity

0　前言

疫苗自面世起始终担负着对抗传染性病原体的关键作用。自2020年初暴发以来，新型冠状病毒感染疫情对全球产生了深远的影响，疫苗的广泛应用在遏制疫情快速扩散中起到了决定性的作用[1]。疫苗通过有效激活个体的免疫系统应答，显著降低了新型冠状病毒感染导致的感染率和死亡率，为全球公共卫生安全体系的构建提供了坚实的科学支撑[2]。传统疫苗接种策略遵循群体免疫原则，依赖广泛、标准化的疫苗接种以达到群体免疫阈值，从而有效控制传染病在社区中的传播，并实现对疾病的群体防护效果。然而，在实践中，即使是相同的疫苗，在不同个体中也可能产生不同的免疫效果[3-4]。

收稿日期：2024-02-01；**修回日期：**2024-03-01

基金项目：国家重点基础研究发展计划项目（2023YFC2307600）；云南省科技厅科技计划项目（202102AA100051；202003AC100010）；“春城计划”高层次引进培养工程资助项目（2022SCP001）

通信作者：张子杰（1991-），男，云南昭通人，研究员，博士生导师，主要从事系统生物学方面的研究。E-mail：zijiezhang@ynu.edu.cn

面对当今复杂多变的公共卫生环境，疫苗科学也正在经历一场从传统的统一模式向个性化、精确化的重大转型。作为现代医学和免疫科学界的重要突破理念与实践体系，精准医学（Precision Medicine）在公共卫生政策制定中扮演着至关重要的角色[5]。精准医学的核心在于深入挖掘个体的遗传背景、生理状态、环境影响等多元信息，同时结合病原体特有的生物特性，并以此为基础，采用高度精细化且具有针对性的干预策略，旨在有效优化与调控宿主免疫系统的应答效能[5-7]。随着精准医学领域的发展与技术创新，疫苗领域正在快速的从传统通用疫苗接种策略向基于个体差异和特定病原体特性的精确免疫方案的转变[8]。这一转型将对全球疾病防控体系产生显著影响，通过提供更为精准化且高效的预防性干预措施，有望实质性地提升全球公共卫生防护水平，构筑一个更为健全且完善的感染性疾病防控屏障。

本篇综述系统性地梳理和阐述了精准疫苗学研究的最新进展及其在实际应用中的关键角色，阐明其在全球公共卫生及个体健康保护领域的重要意义。

1 精准疫苗学的意义

自爱德华·詹纳（Edward Jenner）成功实施牛痘接种预防天花以来，全球疫苗研发与应用取得了显著进展，在预防疾病感染和降低死亡率方面发挥了至关重要的作用[4,9-10]。巴斯德等先驱科学家所开创的减毒和灭活技术作为传统疫苗开发的基础支柱，即使在当今的疫苗学领域仍占据着不可替代的地位[11]。随着微生物学、分子生物学、基因工程以及免疫学等学科的发展，疫苗在设计、生产、接种方式等关键技术上已经经过了数次的迭代[11-14]。现代疫苗学的研究范围已不再局限于传统的传染性疾病，而是逐步扩展至非传染性疾病领域，为心血管疾病、癌症等多种疾病的预防与治疗提供了新的思路和策略[15-16]。新开发的疫苗拓宽了服务对象，涵盖了老年和儿童群体，并且开发出了除肌肉注射外的其他给药方式，如口服、鼻喷雾等，以满足不同年龄层次、特殊疾病状况个体的需求[17-20]。这一系列的技术创新推动全球疫苗科学向更高水平、更深层次发展。

在现行的公共卫生疫苗接种策略中，普遍遵循了一种“统一剂量”的原则，即针对每一种可预防疾病，无论个体间存在何种差异性，均采用固定的标准剂量进行免疫接种[21]。然而，这种标准化方法在实际中未能充分考量个体间免疫应答的差异，导致并非所有受种者都能均等地获得疫苗的保护效果。大量科学研究表明，个体对接种疫苗后免疫反应的异质性受到多种因素的复杂交互影响，包括年龄、性别以及生活方式等[22]。这种个体间的免疫应答差异直接影响到群体免疫屏障的有效构建，部分人群可能免疫应答不足或低效（见图1）。因此，对于上述现象的机制研究和预测模型的构建，将有助于制定针对性的疫苗接种策略，以实现对不同人群的精准化免疫接种；同时，理解疫苗应答差异的机制也将有助于研发普适性更广的下一代疫苗[23-25]。

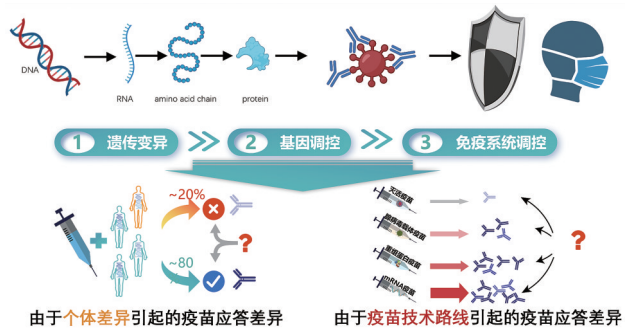


图1 精准疫苗学发展的重要意义

Figure 1 Significance of the development of precision vaccinology

精准医学作为现代医疗领域的革新范式，致力于实现医疗的高度个性化与精确化，即根据每个患者的内在遗传特征和外界交互作用的独特性，定制针对性极强且效果显著的干预方案，从而在提升治疗效率的同时降低不必要的副作用[26]。相较于传统医疗模式，精准医学深度挖掘个体间的生物学差异对于疾病进展及对治疗响应的重要影响，使医生和科研人员能够更加精准地预测特定药物或干预措施在不同亚群患者中的潜在疗效[26]。因此，精准医学不仅能推动从群体到个体层面的医疗决策转型，更为每一个罹患疾病的个体提供了依据其独特条件量身打造的高效且适宜的治疗与预防策略。

疫苗学与精准医学的深度融合，促进了在疫苗的研发、接种策略制定以及免疫反应评估过程中深度挖掘个体遗传背景、生物标志物表达、生理状态及环境因素等特征，以实现个性化和精确化的疫苗干预[22,27-28]。深度融合体现在多个关键环节：首先，在疫苗设计阶段，针对特定病原体变异株或遗传易感性个体进行定制化研发；其次，在预接种阶段，基于个体生物标志物进行响应预测，指导精细化的接种方案制定；接种疫苗后，运用先进的精密监测技术，对个体的免疫反应进行实时追踪和动态评

估，据此灵活调整并优化每个接种者的个性化治疗方案。通过运用大数据分析工具和人工智能算法，深入探究影响疫苗效果的复杂因素，优化疫苗分配与应用策略[29-32]。

2 生物信息学在精准疫苗学中的关键作用

精准疫苗学的理论基石在于整合个体基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多维度信息，依据每个患者的独特生物特性定制最适合的治疗策略。这一策略旨在最大化疗效并最小化潜在不良反应，从而构筑一种真正意义上的精准医疗模型。

自2001年首个人类基因组初步图谱公布以来，这一里程碑式的成果一直是遗传学家的宝贵工具，引领科学探索进入了基因组驱动的新纪元[33-36]。它使我们能够从分子层面了解人体生长、发育、正常生理活动的本质和基础[33]。研究发现，个体间的基因组差异相对微小——通常情况下，任意两个人的基因组相似度高达99%以上，然而正是由于人类基因组之宏大，这不足1%的独特变异却蕴含着塑造个体独特性的关键密码[33]。换言之，全球各地的不同个体和族群间，虽然在整体上具有高度相似性，但仍然存在着诸多重要的遗传异质性。通过对个体基因组独特性的深度探究，我们能够精准洞察其健康状况的内在机理，并以此助力疾病的精确诊断、疗效预测以及个性化医疗方案的制定与实施。目前，癌症疫苗的研发与应用已取得了显著的进展。多个科研团队正积极投入个性化癌症疫苗的研究领域，这些疫苗的设计和开发基于每个患者肿瘤所特有的抗原特征，其核心目标是根据个体肿瘤的独特基因组信息，定制出能够引发针对性免疫应答的疫苗产品，以实现精准治疗[37]。

除了遗传变异这一重要因素外，基因调控机制同样在精准医学领域占据核心地位并受到高度关注。近年来，单细胞测序技术在科研领域实现了重大突破，并得到了广泛应用，这为深入剖析个体转录、翻译以及表观遗传等多层次复杂的调控网络提供了前所未有的微观解析能力[38]。通过整合单细胞多组学分析，能够系统性地揭示个体细胞层面的基因表达、信号通路及表观遗传调控，这些信息对于设计和优化精准医疗疫苗至关重要，并且有助于制定更为精确有效的疫苗接种方案[39]。新型冠状病毒感染期间，通过对康复期患者B细胞进行高通量单细胞测序，鉴定出了针对SARS-CoV-2的有效中和抗体，并且通过单细胞多组学分析，揭示不同类型新冠疫苗对突变株体液免疫应答情况，这为精准疫苗学提供了强有力的支持[40-41]。此外，在癌症疫苗研究领域，单细胞测序技术为识别新抗原提供了强大的技术支持，为开发个性化疫苗提供了帮助[37]。

3 精准疫苗学的应用

随着免疫学、生物信息学和疫苗学等多学科的深度融合，精准疫苗学作为一种新型的交叉学科领域，在众多疾病的预防与治疗中展现出了巨大的潜力并取得了实质性的成果。尤其是mRNA疫苗的发展，进一步促进了精准疫苗学的应用。

mRNA疫苗在新型冠状病毒感染中的成功运用，其研发速度、生产效率以及安全性验证等方面的优势得到了充分证明[42]。此外，mRNA疫苗的应用范围已经远远超出了传染病防控领域，科研人员正积极探索将该技术应用于癌症治疗、遗传性疾病治疗等方面[43]。在癌症治疗领域，通过生物信息学技术，深入分析个体基因组与基因调控机制，准确筛选出仅存在于肿瘤细胞中由基因突变或者RNA失调等途径产生的新生抗原。通过注射针对候选的新生抗原设计相应的癌症疫苗，能够激活患者自身的免疫系统，引导其对携带相应突变的肿瘤细胞实施精确而有力的免疫攻击。当前，基于此策略开发的个性化癌症疫苗已在临床研究中获得了广泛的关注与积极探索，特别是在黑色素瘤等多种实体瘤的研究案例中已取得初步成效[44]。来自美国的一项临床研究报道，在黑色素瘤患者接受个性化癌症疫苗治疗4年后，黑色素瘤个性化疫苗引发的免疫反应仍然强大，并能有效地控制癌细胞[44]。个性化疫苗在晚期胃癌中也取得了重要的进展，一例转移性胃癌患者在接受了个性化疫苗治疗后，所有的癌症细胞全部消退并且维持了25个月[45]。

适应性免疫反应预测是精准医学领域的一个重要研究方向，根据个体的遗传信息、表观遗传学特征以及生物标志物来预测其对特定病原体或疫苗产生的免疫应答效果。这一领域的进展有助于优化疫苗接种策略、改善免疫疗法，并且可以为预防和治疗传染病提供个性化方案。例如，人类白细胞抗原（Human Leukocyte Antigen，HLA）分子在呈递抗原给T细胞的过程中起到关键作用，不同的HLA类型可能影响着机体对疫苗成分的识别能力，通过对个体HLA等位基因型进行测序分析，可以预测个体对于不同抗原（如病毒蛋白片段）的免疫反应强度。近期，美国国立癌症研究所进行了一项关于

HLA I类基因功能差异对HIV（人类免疫缺陷病毒）感染控制效果的研究。研究表明，人类个体HLA I类基因的杂合性状态与感染艾滋病后出现积极治疗反应相关联。研究团队创新性地研发出一种功能差异度量体系，该体系能够量化不同HLA异构体结合肽段谱的互补程度，并且首次从肽结合特异性而非单纯基因型的角度来预测免疫系统的广谱反应能力[46]。此外，相关研究表明，HLA等位基因与新冠疫苗免疫原性同样存在关联。研究团队通过分析不同HLA等位基因型人群接种新冠疫苗后的抗体生成、T细胞反应及实际感染情况，发现某些HLA类型与更高的疫苗免疫反应相关[47]。

4 精准疫苗学面对的挑战

精准疫苗学旨在将个性化医疗的理念深入到疫苗研发与应用的核心层面[48]。通过整合基因组学、转录组学、蛋白质组学以及微生物组学等多维度生物信息，构建起针对每个个体的独特免疫需求量身定制的疫苗方案[32]。这一创新思路意味着传统的群体性疫苗策略正向更加精细化的个体化方向转变，目的是提高疫苗在个体水平上的保护效果，并最大限度地减少可能发生的不良反应。然而，精准疫苗的研发和应用过程中面临诸多难题。首先，多组学数据的应用无疑增加了疫苗研发的成本和技术难度，尤其是在样本采集、数据分析和结果解读方面要求极高。其次，当前尚未建立起成熟的个体化疫苗评价体系，如何衡量不同个体间免疫应答的有效性和持久性成为一大挑战。

尽管存在种种挑战，精准疫苗仍被视为未来的必然趋势。大量研究团队正致力于开发更精确的检测手段，优化疫苗设计流程，并寻求建立基于个体差异的预测模型和标准化评价标准[49]。此外，新型技术如mRNA疫苗平台的出现，为个性化疫苗的设计提供了更多可能性，有望解决部分现有问题[50]。然而，要真正实现疫苗的精准医学应用，还需克服技术研发、临床验证、法规制定及市场准入等诸多环节的难关，这是一个长期而艰巨的过程。

5 总结

精准医学与疫苗学的深度融合显著改变了公共卫生领域的疫苗策略制定。通过深入解析个体生物信息的多样性，并将其应用于疫苗的研发设计中，最大限度地提高疫苗接种后整体人群的保护水平，同时通过对个体遗传背景、生理状态及潜在风险因素的精确评估，有效地减少了疫苗接种带来的不良反应发生概率。精准医学与疫苗学的融合有助于从理论到实践全方位提升疫苗研发、生产和使用过程中的科学性和有效性，使得疫苗干预更加契合个体化需求，促进全球公共卫生水平的整体提升。

参考文献

[1] FERNANDES Q, INCHAKALODY V P, MERHI M, et al. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines[J]. Ann Med, 2022, 54(1): 524-540.

[2] MOHAMED K, RZYMSKI P, ISLAM M S, et al. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes[J]. J Med Virol, 2022, 94(4): 1336-1349.

[3] SHI T, DAI M X, LIU F W, et al. Dynamics of immune responses to inactivated COVID-19 vaccination over 8 months in China[J]. J Infect, 2023, 86(1): 66-117.

[4] CANOUI E, LAUNAY O. History and principles of vaccination[J]. Rev Mal Respir, 2019, 36(1): 74-81.

[5] SISODIYA S M. Precision medicine and therapies of the future[J]. Epilepsia, 2021, 62 (Suppl 2): S90-S105.

[6] RAMASWAMI R, BAYER R, GALEA S. Precision medicine from a public health perspective[J]. Annu Rev Public Health, 2018, 39: 153-168.

[7] PEER D. Precision medicine-delivering the goods? [J]. Cancer Lett, 2014, 352(1): 2-3.

[8] TSIMBERIDOU A M, FOUNTZILAS E, NIKANJAM M, et al. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm[J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102019.

[9] RIEDEL S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination[J]. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2005, 18 (1): 21-25.

[10] PLOTKIN S. History of vaccination[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(34): 12283-12287.

[11] PLOTKIN S A. Vaccines: Past, present and future[J]. Nat Med, 2005, 11(Suppl 4): S5-S11.

[12] STERN P L. Key steps in vaccine development[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020, 125(1): 17-27.

[13] 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.

[14] PAGLIARI S, DEMA B, SANCHEZ-MARTINEZ A, et al. DNA vaccines: History, molecular mechanisms and future perspectives[J]. J Mol Biol, 2023, 435(23): 168297.

[15] MA Z, MAO C, CHEN X, et al. Peptide vaccine against ADAMTS-7 ameliorates atherosclerosis and postinjury

neointima hyperplasia[J]. Circulation, 2023, 147(9): 728-742.

[16] SELLARS M C, WU C J, FRITSCH E F. Cancer vaccines: Building a bridge over troubled waters[J]. Cell, 2022, 185 (15): 2770-2788.

[17] SHUKLA V V, SHAH R C. Vaccinations in primary care [J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(12): 1118-1127.

[18] XU K, WANG Z, QIN M, et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of COVID-19 vaccination in older adults[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1113156.

[19] KWONG K W, XIN Y, LAI N C, et al. Oral vaccines: A better future of immunization[J]. Vaccines (Basel), 2023, 11(7)：1232.

[20] 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 (Beijing), 2022, 67(13): 1372-1387.

[21] POLAND G A, OVSYANNIKOVA I G, KENNEDY R B. Personalized vaccinology: A review[J]. Vaccine, 2018, 36 (36): 5350-5357.

[22] VISALLI G, LAGANA A, LO GIUDICE D, et al. Towards a future of personalized vaccinology: Study on individual variables influencing the antibody response to the COVID-19 vaccine[J]. Vaccines (Basel), 2023, 11 (2): 217.

[23] ZHANG Y, MA X, YAN G, et al. Immunogenicity, durability, and safety of an mRNA and three platform-based COVID-19 vaccines as a third dose following two doses of CoronaVac in China: A randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. E Clinical Medicine, 2022, 54: 101680.

[24] ZHOU T, SHI T, LI A, et al. A third dose of inactivated SARS-CoV-2 vaccine induces robust antibody responses in people with inadequate response to two-dose vaccination [J]. Natl Sci Rev, 2022, 9(7): nwac066.

[25] ZHANG Y, LUO M T, WU Q, et al. Long-term and effective neutralization against omicron sublineages elicited by four platform COVID-19 vaccines as a booster dose [J]. Cell Discov, 2023, 9(1): 17.

[26] COLLINS F S, VARMUS H. A new initiative on precision medicine[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 793-795.

[27] HU Z, OTT P A, WU C J. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(3): 168-182.

[28] POLAND G A, KENNEDY R B, OVSYANNIKOVA I G. Vaccinomics and personalized vaccinology: Is science leading us toward a new path of directed vaccine development and discovery?[J]. PLoS Pathog, 2011, 7(12): e1002344.

[29] POLAND G A, OVSYANNIKOVA I G, JACOBSON R M. Personalized vaccines: The emerging field of vaccinomics[J]. Expert Opin Biol Ther, 2008, 8(11): 1659-1667.

[30] DE GROOT A S, MOISE L, TERRY F, et al. Better epitope discovery, precision immune engineering, and accelerated vaccine design using immunoinformatics tools [J]. Front Immunol, 2020, 11: 442.

[31] Precision medicine meets cancer vaccines[J]. Nat Med, 2023, 29(6): 1287.

[32] SAHIN U, TURECI O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy[J]. Science, 2018, 359(6382): 1355-1360.

[33] LIAO W W, ASRI M, EBLER J, et al. A draft human pangenome reference[J]. Nature, 2023, 617(7960): 312-324.

[34] VOLLGER M R, DISHUCK P C, HARVEY W T, et al. Increased mutation and gene conversion within human segmental duplications[J]. Nature, 2023, 617(7960): 325-334.

[35] GUARRACINO A, BUONAIUTO S, DE LIMA L G, et al. Recombination between heterologous human acrocentric chromosomes[J]. Nature, 2023, 617(7960): 335-343.

[36] HICKEY G, MONLONG J, EBLER J, et al. Pangenome graph construction from genome alignments with Minigraph-Cactus[J]. Nat Biotechnol, 2023, 10: 1038.

[37] CHENG R, XU Z, LUO M, et al. Identification of alternative splicing-derived cancer neoantigens for mRNA vaccine development[J]. Brief Bioinform, 2022, 23(2): bbab553.

[38] PHAN Q M, DRISKELL I M, DRISKELL R R. The three rs of single-cell RNA sequencing: Reuse, refine, and resource[J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(7): 1627-1629.

[39] SKLAVENITIS-PISTOFIDIS R, GETZ G, GHOBRIAL I. Single-cell RNA sequencing: One step closer to the clinic[J]. Nat Med, 2021, 27(3): 375-376.

[40] CAO Y, YISIMAYI A, BAI Y, et al. Humoral immune response to circulating SARS-CoV-2 variants elicited by inactivated and RBD-subunit vaccines[J]. Cell Res, 2021, 31(7): 732-741.

[41] REN X, WEN W, FAN X, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas[J]. Cell, 2021, 184(7): 1895-1913, e19.

[42] FANG E, LIU X, LI M, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 94.

[43] MIAO L, ZHANG Y, HUANG L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 41.

（下转第71页）