· 药咖论坛 ·

黏膜递送广谱流感疫苗的前沿进展

董春红[1*]，徐文静[1]，李铠圻[1]，李靖欣[2]，王进[1]

（1. 东南大学公共卫生学院，江苏 南京 210009；2. 南京医科大学公共卫生学院 国家医学攻关产教融合创新平台（疫苗研发），江苏 南京 211166）

[摘要] 流感病毒持续发生抗原变异，严重威胁公共卫生安全。当前季节性流感疫苗根据世界卫生组织对病毒流行株的预测进行年度更新，然而仍存在预测精度有限、保护范围窄、黏膜应答弱以及对不同亚型和变异病毒株交叉保护能力有限等问题。开发经黏膜递送的广谱流感疫苗，为增强呼吸道局部免疫、拓宽疫苗保护范围、降低病毒感染风险提供了新方向。综述系统梳理了广谱流感疫苗研发策略及临床研究进展，重点介绍经黏膜递送的广谱流感疫苗在抗原设计、疫苗平台及递送系统方面的最新研究，总结通过免疫策略优化增强疫苗效力、拓展疫苗保护范围的新思路，并分析疫苗临床转化面临的挑战与发展前景，以期为相关疫苗的设计、研发和转化应用提供参考。

[关键词] 流感疫苗；广谱疫苗；黏膜递送；交叉保护；免疫策略

[中图分类号] R943；R373.1+3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）09-0802-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202604140358

Frontier Advances in Mucosal Delivery of Broadly Protective Influenza Vaccines

DONG Chunhong[1], XU Wenjing[1], LI Kaiqi[1], LI Jingxin[2], WANG Jin[1]

(1. School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China; 2. School of Public Health, National Vaccine Innovation Platform, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

[Abstract] Influenza viruses undergo continuous antigenic variation, posing a serious threat to public health. Current seasonal influenza vaccines are updated annually based on World Health Organization predictions of circulating strains. However, they still face several limitations, including limited prediction accuracy, narrow breadth of protection, weak mucosal immune responses, and insufficient cross-protection against different viral subtypes and variant strains. The development of broadly protective influenza vaccines delivered via mucosal routes provides a promising strategy to enhance local immunity in the respiratory tract, broaden vaccine protection, and reduce the risk of viral infection. This review systematically summarizes current strategies for the development of broadly protective influenza vaccines and advances in their clinical research, with a particular focus on recent progress in antigen design, vaccine platforms, and delivery systems for mucosally delivered broadly protective influenza vaccines. We further summarize emerging immunization strategies for enhancing vaccine efficacy and broadening the breadth of protection, and analyze the challenges and future perspectives associated with clinical translation. This review aims to provide insights for the design, development, and translational application of these vaccines.

[Key words] influenza vaccines; broadly protective vaccines; mucosal delivery; cross protection; immunization strategy

流感是一种由流感病毒引起的急性呼吸道传染病，具有人群普遍易感、传播迅速、防控难度大等特点，易引发区域性暴发甚至全球大流行，给全球公共卫生带来沉重负担。疫苗接种是预防和控制流感较经济有效的干预手段。目前，商品化流感疫苗主要为三价或四价季节性流感疫苗，通常涵盖 2 种甲型流感病毒（A/H1N1、A/H3N2）和 1～2 种乙型流感病毒株（B/Victoria 系、B/Yamagata 系），而疫苗株的选择则根据世界卫生组织（World Health Organization，WHO）的预测进行年度更新。疫苗保护效果在很大程度上依赖于疫苗株与实际流行株的抗原匹配程度，对抗原差异较大的流感病毒株的交叉保护能力有限。同时，流感病毒亚型众多、遗传变异频繁且具有较强的免疫逃逸能力，而疫苗株的选择和预测具有不确定性，因此季节性流感疫苗的保护效果（vaccine effectiveness，VE）在不同流行季间存在较大差异。美国疾病控制与预防中心基于流感疫苗有效性监测网络的数据表明，自 2010 年以来，流感疫苗的调整后总体疫苗有效性为 19%～60%[1]。需要指出的是，该 VE 估值为纳入研究的相应流行季人群经统计模型调整后的汇总估计值，其水平受到流行季、研究人群、病毒亚型以及毒株匹配程度等因素的影响。

全球获批的流感疫苗主要包括灭活流感疫苗（inactivated influenza vaccine，IIV）、重组蛋白流感疫苗（recombinant influenza vaccine，RIV）和减毒

接受日期： 2026-08-25

基金项目： 国家自然科学基金青年科学基金资助项目（C 类）（No. 82502216）

***通信作者：** 董春红，副教授

研究方向： 新型疫苗/佐剂研发与疾病防控

E-mail： 101014068@seu.edu.cn

活流感疫苗（live attenuated influenza vaccine，LAIV）3 种类型。其中，IIV 和 RIV 季节性流感疫苗主要采用注射途径免疫，虽然能诱导较强的系统性抗体应答，但难以在呼吸道局部诱导有效的黏膜免疫应答，因此对病毒的黏膜感染与人际传播阻断能力有限。LAIV 是目前唯一获批上市的黏膜流感疫苗，尽管能够诱导一定程度的黏膜免疫，其保护效果与应用范围仍受到多重因素限制。WHO 免疫战略咨询专家组的一项评估显示，针对需就医的实验室确诊流感病例，健康成人中 LAIV 的整体保护效力低于 IIV 与 RIV[2]。另一项研究显示，2013—2016 年，美国 LAIV 针对 A/H1N1pdm09 亚型的 VE 存在较大波动（0 ~ 50%），美国疾控中心免疫实践咨询委员会曾因此暂停了随后 2 个流感季对 LAIV 的推荐，直至 2018—2019 年流感季才恢复推荐[3]。当前 LAIV 仍采用基于季节性毒株的匹配策略，尚无充分证据表明其较其他季节性流感疫苗具有更广泛的交叉保护优势。影响 LAIV 保护效果的机制可能与疫苗株适应性、疫苗株与流行株间匹配程度以及宿主预存免疫状态等因素有关[3]。此外，LAIV 作为复制型减毒活疫苗，在宿主体内复制过程中可能发生遗传变异，导致关键减毒位点发生回复突变或适应性变异，从而存在潜在的毒力恢复风险。该风险也使 LAIV 在幼儿、免疫功能低下、免疫缺陷及孕妇等群体中的应用受到限制。目前，国际上 LAIV 鼻喷疫苗适应人群为 2 ~ 49 岁健康人群，而我国获批适应人群为 3 ~ 17 岁健康儿童和青少年。因此，为应对不断变异的季节性和大流行流感病毒株的威胁，迫切需要开发安全、高效、具有广谱保护潜力的流感疫苗，并探索经黏膜递送的免疫策略，以增强呼吸道局部免疫，在拓宽疫苗保护范围的同时降低病毒感染和传播。

1 广谱流感疫苗

广谱流感疫苗通常是指相较于传统的病毒株特异性季节性流感疫苗，能够针对不同病毒株或多个流感病毒亚型提供更广泛交叉保护的疫苗。通用流感疫苗与广谱流感疫苗具有一致的发展方向和研究目标，但通常代表更大范围和更高层级的保护目标。通用流感疫苗的概念由美国国家过敏和传染病研究所（National Institute of Allergy and Infectious Diseases，NIAID）在 2018 年发布的“通用流感疫苗”战略规划中首次提出。该战略旨在推动研发能够针对多种流感病毒株提供持久交叉保护的流感疫苗[4]。在该背景下，明尼苏达大学传染病研究与政策中心（Center for Infectious Disease Research and Policy，CIDRAP）牵头制定了流感疫苗研发路线图，并建立了通用流感疫苗技术图谱管线数据库（Universal Influenza Vaccine Technology Landscape）[5]，用于追踪处于临床前和临床试验阶段的新型流感疫苗。

从长期目标来看，通用流感疫苗旨在针对所有甲、乙型流感病毒，包括季节性流行株以及具有大流行潜力的现有或新发人畜共患流感病毒，提供广泛且持久的保护。NIAID 通用流感疫苗战略指出，通用流感疫苗应在不同年龄人群中对 2 个血凝素（hemagglutinin，HA）系统发育组的甲型流感病毒株提供至少 75% 的保护效力，并维持至少 1 年的保护[4]。该战略同时提出了逐步扩大疫苗保护范围的渐进式发展路径，即从针对单一病毒株保护，逐步扩展至单一病毒亚型、多亚型和跨系统发育组保护，最终实现覆盖甲型甚至甲、乙型流感病毒的广泛保护[4, 6]。然而，受不同流感病毒亚型间免疫原性差异及其他因素影响，目前多数候选疫苗尚未达到这一目标，在保护宽度和持久性方面仍存在局限。

本文以“广谱流感疫苗”为核心术语，梳理可扩大流感疫苗保护谱的各类疫苗策略。在后续对 CIDRAP Landscape 数据库中的临床疫苗产品进行统计时，仅将在数据库内明确标注为“Broadly Protective”的疫苗归类为“广谱”流感疫苗，以保持分类的一致性。

1.1 当前广谱流感疫苗的研发策略

季节性流感疫苗主要诱导针对 HA 头部区域的免疫应答，而该区域抗原变异性强，因此其保护效果具有疫苗株特异性。目前，广谱流感疫苗研发的主要策略是靶向流感病毒相对保守的抗原表位，诱导能够识别不同病毒株的交叉免疫应答，从而突破季节性疫苗对疫苗株选择及年度更新的依赖，拓宽疫苗保护范围。根据所靶向免疫原的不同，当前广谱流感疫苗主要分为 2 类：一类是靶向流感病毒主要抗原蛋白 HA 的保守表位；另一类则是靶向 HA 以外的其他保守病毒抗原。

HA 茎部区域的氨基酸序列和空间构象较头部区域更为保守。然而，在自然感染或传统疫苗免疫过程中，HA 茎部由于免疫原性较弱且暴露程度有限，往往难以诱导有效的免疫应答。为引导免疫应答聚焦于茎部保守表位、提升茎部表位免疫原性，研究者提出了多种结构优化策略，主要包括：通过引入糖基化位点屏蔽头部免疫显性表位的高糖基化 HA、去除头部仅保留茎部的无头 HA、利用序贯免

疫含相同茎部但不同外源头部的嵌合 HA 使免疫应答聚焦于茎部，以及通过纳米颗粒倒置呈递全长 HA 以增强茎部暴露的倒置 HA 等[7]。

HA 头部受体结合位点口袋周边及残余酯酶结构域等位置也包含相对保守的表位。研究人员围绕 HA 头部保守区域开展了多种抗原优化设计[7]。计算机优化广谱反应性抗原（computationally optimized broadly reactive antigen，COBRA）疫苗通过整合多毒株 HA 序列信息构建共识抗原，以拓展交叉中和抗体的覆盖范围；马赛克 HA（mosaic HA，mHA）通过头部片段重组削弱免疫优势效应，从而促进针对保守表位的免疫识别；镶嵌纳米颗粒 HA 疫苗利用多抗原共展示方式，增强对亚显性或保守区域的免疫应答。此外，研究人员还开发了覆盖所有流感病毒亚型的多价 mRNA 疫苗[8]，然而，其对抗原漂移株的交叉保护效力尚缺乏足够证据支持。近年来，科学家提出了通过绘制高分辨的三维抗原进化图谱的抗原中心化设计策略，所研发的位于禽流感 H5 抗原空间中心的疫苗抗原在雪貂中展现出优异的广谱保护性，为全球流感大流行防控提供了新的设计思路[9]。

流感病毒的其他相对保守蛋白也被用于广谱疫苗研发。神经氨酸酶（neuraminidase，NA）的抗原漂移独立于 HA，且频率更低，其特定的保守表位，如 $NA_{222\sim230}$，可诱导针对甲型流感病毒各亚型的广谱交叉反应性抗体。基质蛋白 2 胞外域（matrix protein 2 ectodomain，M2e）和核蛋白（nucleoprotein，NP）在多数甲型流感病毒株中高度保守，是诱导广谱免疫应答的重要抗原。然而，尽管这类疫苗具有良好的交叉反应性，其作为单一疫苗的整体保护效力相对有限。唯一一款进入III期临床试验的多表位重组蛋白广谱疫苗 Multimeric-001 目前已停止研究。

1.2 广谱与新一代流感疫苗的临床研究进展

根据通用流感疫苗技术图谱数据库及最新文献[2, 5]，本节梳理了截至 2026 年 8 月 21 日已进入临床研究阶段的广谱或新一代候选流感疫苗。其中，候选疫苗的“广谱”属性根据数据库中对相关疫苗产品的“Broadly Protective”描述进行界定，“新一代”则对应“Next-Generation”，指采用不同于当前已获批准流感疫苗的设计理念或技术路线开发的新型季节性流感疫苗。该数据库收录了来自 200 家单位研发的 246 种候选疫苗，涉及 6 类不同的疫苗技术平台，其中 200 款处于临床前研究阶段，进入临床试验的产品共 44 款。目前，处于I期临床试验阶段的有 20 款，II期临床阶段的有 18 款，III 期临床阶段有 6 款。在 III 期试验的 6 款疫苗中，目前仅有美国 Pfizer 公司开发的新一代季节性 mRNA 流感疫苗 Modified mRNA vaccine 和流感-新型冠状病毒联合疫苗 modRNA-based combination 处于在研状态。此外，Moderna 公司的 2 款基于 mRNA 平台开发的流感疫苗均已完成 III 期临床试验，并于近期先后获批，取得突破性进展。该公司的 mRNA-1010 流感疫苗于 2026 年 8 月初获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准上市，流感-新型冠状病毒联合疫苗 mCOMBRIAX（mRNA-1083）也在欧盟等国家获得市场授权，适用于 50 岁及以上成人[5]。这些进展证明了 mRNA 疫苗平台在新一代疫苗研发中的应用潜力，然而，目前仍主要聚焦于季节性流感疫苗领域，其在广谱流感疫苗中的应用仍有待探索。在广谱疫苗领域，Multimeric-001 作为最早也是唯一进入III期临床的广谱流感疫苗，因未达到关键III期临床试验的预设终点而停止开发。目前，尚无真正意义上的广谱流感疫苗获批上市。由此可见，广谱流感疫苗的研发仍面临诸多挑战。

2 黏膜免疫与黏膜流感疫苗

2.1 黏膜疫苗的免疫学优势

疫苗的保护效力和保护宽度不仅取决于免疫原设计，还与递送途径及其所诱导免疫应答的类型和分布密切相关。黏膜免疫作为抵御呼吸道病毒感染的第一道防线，对流感病毒防控至关重要。与肌内注射途径主要诱导系统性免疫相比，黏膜免疫可在激发全身性免疫反应的同时，在呼吸道局部诱导具有交叉保护作用的分泌型免疫球蛋白 A（secretory immunoglobulin A，sIgA）和组织驻留记忆 T 细胞应答，并可激活先天训练免疫等，在及时阻断病毒的感染和传播、拓展疫苗的保护范围及提升疫苗广谱性等方面独具优势[10−11]。一项斯坦福大学的近期研究显示，通过将 Toll 样受体激动剂 GLA 和 3M-052-LS 与模型抗原卵清蛋白联合进行鼻内免疫，可诱导广泛的免疫激活，并通过先天免疫与适应性免疫的协同作用，实现对多种病原体的非特异性广谱防护[11]。尽管该研究并非直接针对流感病毒进行疫苗设计，但其结果显示，通过黏膜免疫策略激活先天免疫和适应性免疫协同应答机制，可能为拓宽流感疫苗保护范围提供新的免疫学思路。

2.2 黏膜流感疫苗的临床研究进展

黏膜途径接种是呼吸道病毒疫苗研发的重要方向，也是拓宽流感疫苗保护范围的重要策略之一。

表 1 列出了通用流感疫苗技术图谱数据库当前统计的已进入临床试验的黏膜流感疫苗，其中包括具有交叉保护潜力的广谱疫苗和采用新型技术路线开发的新一代流感疫苗。目前，共有 10 款黏膜流感疫苗相继进入临床研究阶段，其中 2 款腺病毒载体疫苗因免疫原性不足等原因已停止研究，另有 3 款疫苗处于 I 期临床在研、5 款处于 II 期临床在研状态（见表 1）[5]。从技术平台来看，受益于活病毒的天然黏膜嗜性和内源性佐剂效应，LAIV 和病毒载体疫苗是目前进入临床研究的黏膜流感疫苗的主要类型。此外，也有 2 款疫苗采用了黏膜递送的灭活病毒疫苗。与基于病毒的疫苗相比，重组蛋白疫苗和核酸疫苗具有抗原成分明确、安全性高、免疫原性可控等特点，但经黏膜途径递送时通常面临递送效率和免疫原性不足等问题，因此，这些疫苗目前仍多采用肌内注射途径。在已进入临床研究的黏膜流感疫苗中，仅有 1 款基于序贯免疫策略的 rH5-NE 广谱疫苗涉及重组蛋白疫苗。

表 1 进入临床试验的黏膜流感疫苗产品

临床分期	疫苗类型	核心特征与研发状态	疫苗定位	接种途径	研发单位
I期	减毒活疫苗	UniFluVec广谱疫苗，针对H1N1pdm重组流感病毒疫苗，含有改造的NS1和NEP蛋白，在研	广谱疫苗	鼻内接种	Capricorn Technologies（Australia）
I期	减毒活疫苗	CodaVax广谱疫苗，通过合成减毒病毒工程技术构建的H1N1 LAIV，对HA和NA基因片段进行去优化改造以降低翻译效率，在研	广谱疫苗	鼻内接种	Codagenix（U.S.）
I期	重组蛋白疫苗/灭活疫苗	rH5-NE广谱疫苗，序贯免疫：鼻腔给药重组H5蛋白联合油包水纳米乳佐剂（基础免疫）+肌内注射灭活H5N1疫苗（加强免疫），在研	广谱疫苗	鼻内+肌内接种	University of Maryland（U.S.） BlueWillow Biologics（U.S.）
I期	病毒载体疫苗	Ad4-H5-VTN新一代流感疫苗，编码流感病毒H5的复制型Ad4载体疫苗（研发停止）	新一代流感疫苗	鼻内接种/口服接种	NIAID（U.S.）
II期	减毒活疫苗/灭活疫苗	Chimeric HA constructs广谱疫苗，序贯免疫策略：依次免疫含有不同HA头部但相同茎部的嵌合HA LAIV和IIV联合佐剂或马赛克HA疫苗以诱导HA茎部特异性免疫应答，在研	广谱疫苗	鼻内接种	CIVICs, NIAID（U.S.） Icahn School of Medicine at Mount Sinai（U.S.）
II期	减毒活疫苗	M2SR新一代流感疫苗，新型的M2蛋白缺失型单轮复制甲型或乙型流感病毒LAIV，在研	新一代流感疫苗	鼻内接种	CIVICs, NIAID（U.S.） FluGen（U.S.）
II期	减毒活疫苗	deltaFLU广谱疫苗，异源序贯免疫含不同HA头部但相似HA茎部的NS1缺失复制缺陷型LAIV疫苗，在研	广谱疫苗	鼻内接种	Vivaldi Biosciences（U.S.）
II期	灭活疫苗	BPL-1357广谱疫苗，基于β-丙内酯化学灭活技术研制，含4种禽流感全病毒株的灭活流感病毒，在研	广谱疫苗	鼻内接种	NIAID（U.S.）
II期	病毒载体疫苗	VXA-A1.1 oral tablet新一代流感疫苗，复制缺陷型Ad5载体疫苗，联合TLR3激动剂为佐剂，在研	新一代流感疫苗	口服接种	Vaxart（U.S.）
II期	病毒载体疫苗	NasoVAX新一代流感疫苗，复制缺陷型Ad5载体疫苗（研发停止）	新一代流感疫苗	鼻喷接种	Altimmune（U.S.）

数据来源于通用流感疫苗技术图谱数据库[5]
NS1：非结构蛋白 1；NEP：核输出蛋白；LAIV：减毒活流感疫苗；HA：血凝素；NA：神经氨酸酶；M2：基质蛋白 2；TLR3：Toll 样受体 3；Ad5：5 型腺病毒；M2SR：M2 缺陷单复制周期流感活疫苗

3 黏膜递送广谱疫苗最新研究进展

3.1 减毒活流感疫苗

LAIV 作为目前唯一获批上市的黏膜流感疫苗，主要通过低温适应突变及基因重配等策略实现减毒。然而，其保护效果在不同流行季和人群中存在一定波动，且保护范围仍较为有限。近年来，研究人员围绕抗原设计优化、减毒策略以及 LAIV 安全性和可控性提升等方面，提出了多种改进型 LAIV 设计方案[12-16]。

在免疫原设计方面，中国医学科学院北京协和医院研究团队将马赛克抗原理念与 LAIV 技术结合，通过遗传算法生成了最大程度覆盖 T 细胞表位 mHA 和 NA 抗原并整合至 LAIV 骨架中，构建了广谱保护性的 mLAIV 疫苗。马赛克 H1N1 LAIV 疫苗在小鼠中诱导了强效且广谱的血清中和抗体、黏膜 sIgA 及 T 细胞等多层级免疫应答，在肺部成功诱导了组织驻留记忆 T 细胞和 B 细胞应答，对多种同亚型 H1N1 病毒实现完全保护，并对异亚型早期

H3N2 病毒提供一定程度的交叉保护[12]。在另一项工作中，该团队研发的 MoBV 疫苗同样能够诱导广泛的交叉反应性免疫应答，对多种乙型流感毒株提供了稳健的跨谱系保护，其跨谱系交叉保护效果优于传统的单价 LAIV 以及肌内注射灭活流感疫苗[13]。与特定毒株 LAIV 相比，mLAIV 疫苗在诱导交叉免疫和多亚型防护方面更具优势，为突破现有 LAIV 保护范围有限的瓶颈提供了新的技术路径。

在优化减毒策略、增强疫苗可控性方面，中国科学院深圳先进技术研究院团队提出了基于泛素-蛋白酶体系统的蛋白降解靶向（proteolysis-targeting，PROTAR）减毒新策略，为 LAIV 的精准调控提供了新范式。该团队通过在流感病毒蛋白中引入蛋白酶体靶向降解标签（proteasome-targeting domain，PTD），使得病毒在常规宿主细胞中被选择性降解且高度减毒，而在工程化生产细胞中可高效扩增，从而构建了兼顾安全性与可生产性的 LAIV[14]。在小鼠和雪貂模型中，该疫苗表现出高度减毒特性，并诱导了强烈且广泛的体液、细胞和黏膜免疫应答，对同源及异源病毒株均提供保护。在此基础上，该团队通过将不同 PTD 与 E3 泛素连接酶组合，建立了不同减毒强度的 PROTAR 流感疫苗库[15]。随后又进一步基于 E3 泛素连接酶的多样性，在病毒基因组引入多个 PTDs 实现多靶点协同减毒，获得了优化版本的 PROTAR 2.0 疫苗[16]。单剂量鼻内免疫该疫苗即可对同源和异源病毒攻击提供完全的交叉保护。近期，广州医科大学研究团队通过全基因组密码子重编程策略，成功构建了一种含有 1 956 个沉默突变及较高 CpG 含量的新型减毒 PR8rp LAIV，单次鼻内免疫小鼠即可诱导同源中和抗体、交叉反应性非中和抗体及 γ 干扰素（interferon-γ，IFN-γ）偏向性 T 细胞应答，并对同源病毒、异源 H1N1pdm 及异亚型 H3N2 病毒株产生交叉保护，展现出良好的安全性与广谱保护潜力[17]。这些工作为开发安全且高效的 LAIV 提供了重要的技术支撑。

3.2 病毒与细菌载体黏膜疫苗

病毒载体疫苗是以经过改造的复制缺陷型/减毒型病毒为递送载体，将病原体关键抗原基因导入宿主细胞，在体内表达抗原，从而诱导细胞免疫和体液免疫应答的一类新型疫苗。腺病毒载体和痘病毒载体常被用于新型或广谱流感疫苗的研发。其中，部分腺病毒载体具有较好的呼吸道黏膜嗜性，因此在黏膜流感疫苗研发中具有较大潜力。根据通用流感疫苗技术图谱数据库统计，共有 5 款病毒载体流感疫苗进入临床研究，包括 1 款表达 NP 和基质蛋白 1（matrix 1，M1）的改良型痘苗病毒安卡拉株（modified vaccinia virus Ankara，MVA）载体疫苗（MVA-NP + M1）、1 款采用两剂异源免疫策略的病毒载体疫苗，即分别以 MVA 和牛津黑猩猩腺病毒 2 型（Chimpanzee adenovirus Oxford 2，ChAdOx2）为载体，表达 NP 和 M1 的疫苗，以及表 1 呈现的 3 款腺病毒载体疫苗[5]。其中，2 款表达 NP 和 M1 保守抗原的广谱流感疫苗均采用肌内注射途径，但因未达到预设临床终点已停止研究，表 1 的 3 款腺病毒载体疫苗均采用黏膜免疫途径。目前，仅有美国 Vaxart 公司的 Ad5 载体口服片剂流感疫苗 VXA-A1.1 仍处于II期临床在研阶段。该疫苗表达全长 HA 抗原，并联合 TLR3 激动剂作为佐剂，属于新一代季节性流感疫苗。

在中国，研究人员也将腺病毒载体与流感病毒保守抗原相结合，开展了多种疫苗的临床前研究。例如，温州医科大学和中国疾控中心研究团队开发了一种基于 Ad5 载体，表达 H1 和 H3 亚型 HA 茎部及 N1 亚型 NA 等抗原的广谱流感疫苗。与单次免疫相比，该疫苗通过肌内初免联合鼻内加强的策略进行接种，可显著增强系统性和黏膜免疫应答，并在小鼠模型中对 H1N1、H3N2 和 H5N1 病毒攻击表现出良好的保护效果[18]。吉林农业大学研究团队也构建了表达流感病毒保守抗原 NP 和 M2e 的重组腺病毒 rAd-NP-M2e-GFP 疫苗。该疫苗经鼻免疫小鼠后，诱导了呼吸道局部 T 细胞和 sIgA 应答，并对 H1N1 病毒攻击提供了保护[19]。这些研究表明，腺病毒载体结合保守抗原设计和黏膜免疫策略，有望增强呼吸道局部免疫并拓宽疫苗的保护范围。然而，与国外部分病毒载体流感疫苗已进入临床研究相比，我国相关疫苗目前处于临床前研究阶段。病毒载体疫苗的临床转化还需进一步考虑其潜在的针对载体的特异性免疫应答干扰和重复接种受限的问题。

工程化细菌载体也被用于黏膜广谱流感疫苗的研发。中国科学院武汉病毒研究所研究团队基于人体益生菌 *Escherichia coli* Nissle 1917（EcN）构建了一种新型黏膜流感疫苗递送系统。滴鼻免疫小鼠后，该 EcN 在小鼠肺部迅速激活了天然免疫应答，对致死剂量流感病毒提供即时且完全的保护。而表达不同流感病毒亚型的保守抗原 M2e 的 EcN-5M2e 活菌流感疫苗，能诱导高滴度、长效的 M2e 特异性血清 IgG 和黏膜 IgA 抗体应答，并完全保护小鼠抵御多种甲型流感病毒毒株的致死性感染[20]。该益生菌载体黏膜疫苗具有生产快速、易于运输和储存的

优势，为呼吸道病毒黏膜广谱疫苗的研发提供了新策略。然而，益生菌载体黏膜疫苗的驻留时间、清除动力学以及可能引发的复杂免疫反应等问题仍需进一步评估。

3.3 佐剂辅助的灭活病毒与重组亚单位黏膜疫苗

相比于减毒活疫苗和病毒载体疫苗等活病毒疫苗，灭活病毒疫苗、重组蛋白疫苗及多肽疫苗通常具有更好的安全性，且不存在活病毒复制及抗载体免疫等潜在风险。然而，这些疫苗经黏膜途径接种时往往面临免疫原性较低、保护效果有限等问题，难以建立有效防护。开发安全、高效的黏膜佐剂对于增强其局部免疫应答和提高保护效果至关重要。目前，已获批的商业化疫苗佐剂，如铝盐、MF59、AS03 和 AS01 等，主要适用于注射型疫苗，对黏膜途径的适用性有限，目前尚无可用于人用黏膜疫苗的外源性化学或生物佐剂获批。近年来，研究者进一步开发了多种有潜力的新型黏膜佐剂辅助的广谱流感疫苗策略，包括纳米颗粒佐剂及细胞外囊泡类黏膜佐剂等，为黏膜疫苗研发提供了新的选择。

哈佛医学院研究团队将干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon gene，STING）激动剂环鸟苷酸-腺苷酸（cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate，cGAMP）封装在模拟肺表面活性物质（pulmonary surfactant，PS）的仿生脂质体中，构建了一种新型吸入式黏膜纳米佐剂（PS-cGAMP）[21]。该佐剂利用 PS 的生物相容性和对肺部组织的天然亲和特性，显著提升了 cGAMP 的稳定性和递送效率。该佐剂辅助的流感疫苗高效激活了呼吸道局部先天免疫反应，增强了疫苗诱导的黏膜 sIgA 和肺组织驻留记忆 $CD8^+$ T 细胞应答，并在小鼠和雪貂模型中诱导了针对多种流感病毒的快速、广谱且持久的保护作用。PS-cGAMP 佐剂联合 CA09 H1N1 疫苗经鼻免疫小鼠 2 d 后，诱导了显著且持久的针对远缘 H1N1、异亚型 H3N2、H5N1 和 H7N9 等病毒株的交叉保护。

免疫细胞来源的细胞外囊泡在细胞间通讯和免疫调节中发挥重要作用，近年来受到广泛关注，其天然的免疫调节特性也为开发新型黏膜疫苗佐剂提供了潜在可能，但相关应用潜力及作用机制尚未得到充分研究。佐治亚州立大学研究团队开展了细胞外囊泡作为新型黏膜佐剂的研究，发现来源于成熟树突状细胞的细胞外囊泡具有显著的黏膜佐剂效应，能够有效激活先天免疫应答，促进单核细胞、中性粒细胞和 T 细胞向呼吸道黏膜局部募集，活化树突状细胞、巨噬细胞和 B 细胞，并诱导独特的细胞内吞和早期淋巴细胞激活行为，显著增强生发中心反应[22]。该囊泡与 HA 联合滴鼻免疫小鼠后，诱导了针对同源和突变流感病毒株的强效免疫应答，并表现出较好的交叉保护。在另一项研究中，人胚肾 293T 细胞外囊泡也表现出优异的佐剂效应，且能够通过表面唾液酸受体特异性结合 HA 头部而更高效递呈其保守的茎部区域，诱导更好的茎部特异性免疫应答。相关研究为开发安全高效的囊泡类黏膜疫苗佐剂提供了新思路[23]。

3.4 微纳米颗粒黏膜疫苗

颗粒疫苗也是增强重组亚单位疫苗免疫原性和保护效果的重要策略。微纳米颗粒可通过模拟病毒或气溶胶颗粒的尺寸与表面性质，改善抗原的黏膜滞留、递送及淋巴组织靶向，从而增强黏膜免疫应答。目前，这类疫苗大多处于临床前研究阶段，但在重组亚单位黏膜疫苗研发方面展现出较好的应用潜力。病毒样颗粒（virus like particle，VLP）是一类由病毒结构蛋白自组装形成的非病毒性颗粒疫苗，具有较高免疫原性，可作为黏膜疫苗候选平台。目前，有 3 款肌内注射 VLP 流感疫苗进入临床，而黏膜 VLP 疫苗仍处于临床前阶段。中山大学研究团队开发了一种马赛克 HA VLP 乙型流感疫苗，在小鼠模型中诱导了针对 B/Victoria 和 B/Yamagata 谱系的广谱体液和细胞免疫应答[13]，其交叉反应性和保护效果优于商业化的四价灭活流感疫苗，显示出作为通用乙型流感疫苗候选平台的潜力。然而，VLP 疫苗在制备成本、储存条件、规模化生产、质量控制及可能的载体免疫反应方面仍面临挑战，在一定程度上限制了其临床推广应用。

自组装纳米颗粒疫苗是利用铁蛋白或病毒衣壳蛋白的天然自组装特性，形成具有特定结构并在表面多价展示目标抗原的纳米疫苗。目前，多款肌内注射自组装纳米颗粒广谱流感疫苗进入I、II期临床研究，如 NIAID 的 FluMos、H1ssF 和 HA2 HA-ferritin，及法国 Osivax 的 OVX836 疫苗，而其作为黏膜疫苗的临床有效性仍有待评估。临床前研究显示，自组装颗粒疫苗可显著诱导黏膜免疫应答。中国科学院武汉病毒所研制的多价血凝素、基质蛋白 2 以及神经氨酸酶的高度保守表位的重组人重链铁蛋白纳米颗粒疫苗，通过串联展示多种流感病毒的保守表位，经鼻内免疫后在小鼠中诱导了高水平且持久的抗体和细胞免疫应答，可抵御多种甲型和乙型流感病毒的致死性感染[24]。

有机-无机纳米颗粒在黏膜疫苗递送领域也备受关注。通过对材料进行工程化设计，可显著改善疫

苗或佐剂递送、增强抗原利用率、调控抗原释放，并实现淋巴组织靶向，从而增强疫苗的黏膜免疫应答。部分颗粒材料还表现出自佐剂效应[25]。作者所在团队前期基于片状纳米材料及阳离子聚合物分子的修饰和组装策略，开发了一系列黏膜流感纳米疫苗，显著提升了跨黏膜递送效率及其免疫原性，增强了疫苗黏膜免疫应答及对流感突变株的交叉保护作用[26−29]。此外，佐治亚理工学院等研究团队利用聚合物和蛋白组装技术构建的络合蛋白纳米颗粒疫苗，在小鼠模型中也表现出优异的免疫应答和交叉保护性能[30]。

微球递送载体也成功应用于干粉吸入式黏膜疫苗的研发。中国科学院过程工程研究所研究团队利用多孔聚乳酸微球开发了一种气溶胶黏膜疫苗平台[31]，该微球疫苗空气动力学尺寸适宜，可有效沉积于肺泡，并通过缓释抗原增强了体液、细胞和黏膜免疫应答。封装有展示新型冠状病毒刺突蛋白的受体结合区（receptor binding domain，RBD）的自组装纳米颗粒的微球，在小鼠、仓鼠和非人灵长类动物模型中均提供了有效保护，并在传播模型中比多针注射疫苗更有效地阻断了病毒感染与传播。马赛克 RBD 抗原设计进一步拓展了对变异株的免疫广度，显示其作为广谱呼吸道疫苗平台的优异潜力。

3.5 核酸黏膜流感疫苗

mRNA 疫苗具有抗原设计灵活，可同时实现多种抗原共表达等优势，有利于构建多价、多表位的广谱流感疫苗，并具备生产周期短、规模化生产能力强等特点，因此被认为是新一代广谱流感疫苗的重要技术平台。脂质纳米颗粒（lipid nanoparticle，LNP）递送技术的发展进一步推动了 mRNA 疫苗的临床转化与应用。截至 2026 年 8 月 21 日，共有 18 款流感 mRNA 或自扩增 RNA（self-amplifying RNA，saRNA）疫苗进入临床研究阶段[5]，其中 15 款为季节性流感疫苗或流感联合疫苗。基于流感病毒保守抗原设计的广谱流感 mRNA 疫苗包括美国 Centivax 公司研发的编码 30 种经计算筛选获得的 HA 保守表位的 Centi-Flu 01 mRNA-LNP 疫苗；美国协同流感疫苗创新中心（Collaborative Influenza Vaccine Innovation Centers，CIVICs）与埃默里大学合作，采用序贯免疫策略、靶向 H1 茎部区域的嵌合 HA mRNA 疫苗；以及美国 CIVICs 研发的编码 H1 茎部与幽门螺杆菌铁蛋白融合抗原的 H1ssF_3928 mRNA-LNP 疫苗。目前，这 3 款疫苗均处于I期临床研究阶段，且均采用肌内注射途径，尚无经黏膜递送的 mRNA 流感疫苗进入临床研究。

将 mRNA 平台的多抗原设计优势与黏膜递送相结合，有望增强呼吸道局部免疫并拓宽疫苗保护范围，值得进一步探索。然而，当前临床 mRNA 疫苗使用的 LNP 配方存在强烈的致炎特性和黏膜毒性，不适用于黏膜途径。为解决该问题，美国麻省理工学院、佐治亚理工学院和埃默里大学等研究团队通过深度学习神经网络模型和化学组成空间簇策略，系统优化了黏膜途径给药的 LNP 载体的组成和结构[32−33]。中山大学研究团队基于一锅法 Ugi 四组分反应构建了离子化脂质库，发现基于 R2U2 脂质的 mRNA-LNP 能够通过滴鼻和气管内雾化给药，有效诱导黏膜免疫[34]。中国科学院化学研究所研究团队针对传统 LNP 载体在高剪切力条件下易解体或聚集的问题，开发了电荷辅助稳定化（charge-assisted stabilization，CAS）策略，使用带负电荷的肽-脂质共轭物优化 LNP 的雾化稳定性，并在小鼠、犬和猪等动物模型中验证了该 CAS-LNP 体系在 mRNA 黏膜递送中的有效性[35]。

除了优化 LNP 递送系统，研究人员也开始将生物可降解聚合物载体应用于黏膜 mRNA 疫苗研发。例如，相关研究团队构建了包裹编码 H9N2 流感病毒 HA2 和 M2e 保守抗原 mRNA、并在表面包被相应蛋白抗原的壳聚糖纳米颗粒流感疫苗。该疫苗可有效穿透黏膜屏障并将 mRNA 递送至抗原呈递细胞。经鼻免疫鸡后，与仅递送蛋白抗原的疫苗组相比，该疫苗诱导了更高水平的 IgG、黏膜 IgA 及细胞免疫应答，并在 H7N9 和 H9N2 禽流感病毒攻击试验中表现出更优异的广谱保护[36]。此外，耶鲁大学研究团队开发了基于聚(胺-co-酯)的可吸入 mRNA 递送平台[37]，实现了对肺部上皮细胞和抗原呈递细胞的高效转染，并成功应用于吸入式 mRNA 疫苗的构建。在 mRNA 黏膜递送载体开发过程中，尽管部分研究尚未针对流感抗原进行验证，但所开发的新型载体为黏膜流感 mRNA 疫苗提供了可借鉴的递送策略。目前，黏膜 mRNA 流感疫苗仍处于早期研究阶段，如何将多抗原、广谱 mRNA 疫苗设计与黏膜递送相结合，仍有待进一步研究。

4 免疫策略优化与疫苗广谱保护

除开发新型疫苗外，通过优化现有疫苗的免疫策略以增强和拓宽疫苗保护范围，也是提升疫苗防护效果的重要途径。序贯免疫有望利用不同疫苗类型、抗原设计或接种途径及其相应的多样化免疫机制实现协同增效，从而增强系统性和黏膜免疫应答，改善疫苗效力和广谱保护性。新型冠状病毒疫苗序

贯免疫的临床研究为这一策略提供了重要的验证。例如，江苏省疾病预防控制中心研究团队在健康成年人中开展 2 针 CoronaVac 基础免疫联合 1 剂雾化 Ad5-nCoV 序贯加强免疫，结果显示，与 3 针 CoronaVac 同源加强相比，该序贯免疫方案可在 12 个月内维持更高水平的免疫应答，且安全性良好[38]。该研究表明，结合不同疫苗平台和接种途径可能有助于优化呼吸道病毒疫苗的免疫应答，也为流感疫苗免疫策略的设计提供了启示。

在流感疫苗领域，研究人员也开始探索通过序贯免疫增强疫苗的交叉保护能力。为评估序贯接种对流感疫苗免疫效果的影响，佐治亚州立大学研究团队利用编码 A/Aichi/2/1968（Aic，H3N2）HA 的肌内注射 mRNA-LNP 疫苗和滴鼻免疫 Aic HA 蛋白纳米颗粒疫苗，在 Balb/c 小鼠中系统研究了疫苗组合和接种顺序对疫苗免疫应答和广谱保护效力的影响。结果表明，mRNA-LNP 疫苗初免结合黏膜蛋白疫苗加强的序贯免疫组，能够高效协同 mRNA 和蛋白疫苗、全身注射和黏膜免疫的优势，诱导强大、平衡、多元的体液、细胞和黏膜免疫，在抵御 A/Philippines/2/1982（Phi，H3N2）突变株和异亚型重组 A/Shanghai/2/2013（rSH，H7N9）毒株时提供了最佳的交叉保护效果。该研究揭示了初次免疫在塑造 Th 免疫平衡和免疫应答方面的关键作用，强调了接种顺序对疫苗广谱保护效力的重要性，为临床疫苗接种策略的设计和优化提供了新见解[29]。耶鲁大学研究团队的“Prime and HA”研究同样证实了流感疫苗序贯免疫接种的有效性[39]。

以上研究提示，序贯免疫通过整合不同疫苗类型和接种途径的免疫优势，有望协同增强系统性免疫与呼吸道黏膜免疫，为提高流感疫苗保护效果、拓宽交叉保护范围提供了新的策略。此外，微针贴片给药也是一种有前景的新型疫苗递送策略。中山大学研究团队将其与壳寡糖包裹的 DNA 纳米颗粒结合，开发出一种可快速诱导系统性及肺部局部黏膜免疫应答的创可贴式疫苗[40]，其操作便捷性及良好的耐热性为临床应用提供了便利。

5 结语与展望

近年来，保守抗原设计、黏膜递送、新型疫苗平台及免疫策略优化等研究不断推进，为拓宽流感疫苗保护范围提供了新路径。其中，黏膜接种能够在呼吸道局部诱导免疫应答，与广谱抗原设计相结合具有良好的发展潜力。然而，广谱流感疫苗与黏膜疫苗的研究尚未形成成熟的系统性整合策略。现有临床候选的黏膜递送广谱流感疫苗多集中于针对 H1N1 大流行株或禽流感 H5 等特定亚型的大流行储备疫苗，真正能够应对抗原漂移和抗原转变，实现跨亚型广谱保护的疫苗仍较为有限。针对 HA 茎部保守区域设计的嵌合 HA 候选疫苗虽已显示出一定的广谱潜力，但其在人群中的实际交叉保护效果仍有待进一步验证。

目前，经黏膜递送的广谱流感疫苗仍处于早期研究和临床探索阶段，其进一步的临床转化和应用面临多方面的挑战。在免疫原设计方面，能够诱导广谱保护的关键抗原表位及其免疫机制尚未完全明确，如何兼顾抗原广谱性、免疫原性及免疫应答的持久性仍是关键科学问题。在递送与免疫调控方面，新型黏膜递送载体和佐剂的安全性、稳定性及临床转化潜力仍需进一步评估。在疫苗评价方面，现有以血凝抑制抗体为核心的传统评价体系难以全面反映黏膜免疫及疫苗的广谱保护效果，亟需建立涵盖黏膜抗体、组织驻留记忆 T 细胞、系统性抗体及细胞免疫应答等多维免疫指标的综合评价体系。同时，广谱保护效果的临床验证也是一个难题。此外，当前的疫苗研发周期长、成本高且转化风险较大，也制约了候选疫苗的快速筛选和迭代优化。

未来，需进一步加强免疫原设计、疫苗结构、黏膜递送系统与免疫调控策略之间的协同优化，并结合疫苗学、材料学、系统免疫学、人工智能和大数据等多学科技术，进一步推动疫苗的理性设计与精准评价。类器官等新型体外模型的发展也有望为疫苗免疫原性和保护效果评价提供更便捷、快速且更加接近人体生理环境的研究工具，从而加速疫苗研发，提高临床转化效率。总体而言，广谱抗原设计与黏膜免疫策略的深度融合是未来流感疫苗研发的重要方向。随着关键保护性免疫机制的进一步解析以及临床证据的积累，经黏膜递送的广谱流感疫苗有望突破现有季节性流感疫苗的保护局限，为应对流感病毒持续变异及潜在大流行威胁提供新的技术路径。

[参考文献]

[1] Centers for Disease Control and Prevention. Flu vaccines work: past seasons' vaccine effectiveness estimates [EB/OL]. (2026-03-16) [2026-06-21]. https://www.cdc.gov/flu-vaccines-work/php/effectiveness-studies/past-seasons-estimates.html.

[2] Taaffe J, Ostrowsky J T, Mott J, *et al*. Advancing influenza vaccines: a review of next-generation candidates and their

potential for global health impact[J]. *Vaccine*, 2024, 42(26): 126408.

[3] Matrajt L, Halloran M E, Antia R. Successes and failures of the live-attenuated influenza vaccine: can we do better? [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(6): 1029−1037.

[4] 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.

[5] University of Minnesota. Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP): Universal Influenza Vaccine Technology Landscape [EB/OL]. (2026-08-01) [2026-08-21]. https://ivr. cidrap. umn. edu/universal-influenza-vaccine-technology-landscape.

[6] Dong C, Wang B Z. Engineered nanoparticulate vaccines to combat recurring and pandemic influenza threats[J]. *Adv Nanobiomed Res*, 2022, 2(3): 2100122.

[7] 郭志杰, 郭春艳, 徐翠香. 流感病毒血凝素表位通用疫苗设计的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 562−567.

[8] 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.

[9] Kok A, Wilks S H, Tureli S, *et al*. A vaccine central in a(H5) influenza antigenic space confers broad immunity[J]. *Nature*, 2025, 647(8091): 1005−1013.

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

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

[12] Ma X, Chen Q, Cai Y, *et al*. Intranasal mosaic H1N1 live attenuated influenza vaccine elicits broad cross-reactive immunity and protection against group 1 and 2 influenza a viruses[J]. *MedComm*, 2025, 6(12): e70557.

[13] Han X, Ma R, Ma X, *et al*. Development of a broad-spectrum nasal live attenuated influenza vaccine based on mosaic antigen design against influenza B viruses[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2025, 14(1): 2576141.

[14] Si L, Shen Q, Li J, *et al*. Generation of a live attenuated influenza A vaccine by proteolysis targeting[J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(9): 1370−1377.

[15] Shen J, Li J, Shen Q, *et al*. Proteolysis-targeting influenza vaccine strains induce broad-spectrum immunity and *in vivo* protection[J]. *Nat Microbiol*, 2025, 10(2): 431−447.

[16] Zhang C, Hou J, Li Z, *et al*. PROTAR Vaccine 2.0 generates influenza vaccines by degrading multiple viral proteins[J]. *Nat Chem Biol*, 2025, 21(9): 1330−1340.

[17] Wang Y, Ma T, He Y, *et al*. Genome-wide codon reprogramming enables a multifactorially attenuated influenza vaccine with broad cross-protection[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2026, 13(9): e16448.

[18] Li J, Wang T, Guo X, *et al*. Broad mucosal and systemic immunity in mice induced by intranasal booster with a novel recombinant adenoviral based vaccine protects against divergent influenza a virus[J]. *J Med Virol*, 2025, 97(4): e70326.

[19] Lian Y B, Hu M J, Guo T K, *et al*. The protective effect of intranasal immunization with influenza virus recombinant adenovirus vaccine on mucosal and systemic immune response [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111710.

[20] Huang L, Tang W, He L, *et al*. Engineered probiotic *Escherichia coli* elicits immediate and long-term protection against influenza A virus in mice[J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 6802.

[21] Wang J, Li P, Yu Y, *et al*. Pulmonary surfactant-biomimetic nanoparticles potentiate heterosubtypic influenza immunity[J]. *Science*, 2020, 367(6480): eaau0810.

[22] Dong C, Wei L, *et al*. Mature dendritic cell-derived extracellular vesicles are potent mucosal adjuvants for influenza hemagglutinin vaccines[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(27): 25526−25542.

[23] Zhu W, Dong C, Wei L, *et al*. Inverted HA-EV immunization elicits stalk-specific influenza immunity and cross-protection in mice[J]. *Mol Ther*, 2025, 33(2): 485−498.

[24] Pan J, Wang Q, Qi M, *et al*. An intranasal multivalent epitope-based nanoparticle vaccine confers broad protection against divergent influenza viruses[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(14): 13474−13487.

[25] Guo M, Cao M, Sun J, *et al*. Durable and enhanced immunity against SARS-CoV-2 elicited by manganese nanoadjuvant formulated subunit vaccine[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 462.

[26] Dong C, Wang Y, Gonzalez G X, *et al*. Intranasal vaccination with influenza HA/GO-PEI nanoparticles provides immune protection against homo- and heterologous strains[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(19): e2024998118.

[27] Dong C, Wang Y, Zhu W, *et al*. Polycationic HA/CpG nanoparticles induce cross-protective influenza immunity in mice[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(5): 6331−6342.

[28] Dong C, Ma Y, Zhu W, *et al*. Influenza immune imprinting synergizes PEI-HA/CpG nanoparticle vaccine protection against heterosubtypic infection in mice[J]. *Vaccine*, 2024, 42 (2): 111−119.

[29] Dong C, Zhu W, Wei L, *et al*. Enhancing cross-protection against influenza by heterologous sequential immunization with mRNA LNP and protein nanoparticle vaccines[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5800.

[30] Park J, Pho T, Bhatnagar N, *et al*. Multilayer adjuvanted influenza protein nanoparticles improve intranasal delivery and antigen-specific immunity[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(7): 7005-7025.

[31] Ye T, Jiao Z, Li X, *et al*. Inhaled SARS-CoV-2 vaccine for single-dose dry powder aerosol immunization[J]. *Nature*, 2023, 624(7992): 630-638.

[32] Witten J, Raji I, Manan R S, *et al*. Artificial intelligence-guided design of lipid nanoparticles for pulmonary gene therapy[J].

Nat Biotechnol, 2025, 43(11): 1790-1799.

[33] 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.

[34] Gao Z, Yang H, He Z, *et al*. Cost-effective yet high-performance ionizable lipids for mRNA-lipid nanoparticle vaccines[J]. *Biomaterials*, 2025, 323: 123421.

[35] Liu S, Wen Y, Shan X, *et al*. Charge-assisted stabilization of lipid nanoparticles enables inhaled mRNA delivery for mucosal vaccination[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9471.

[36] Hajam I A, Senevirathne A, Hewawaduge C, *et al*. Intranasally administered protein coated chitosan nanoparticles encapsulating influenza H9N2 HA2 and M2e mRNA molecules elicit protective immunity against avian influenza viruses in chickens[J]. *Vet Res*, 2020, 51(1): 37.

[37] Suberi A, Grun M K, Mao T, *et al*. Polymer nanoparticles deliver mRNA to the lung for mucosal vaccination[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(709): eabq0603.

[38] Jin L, Tang R, Wu S, *et al*. Antibody persistence and safety after heterologous boosting with orally aerosolised Ad5-nCoV in individuals primed with two-dose CoronaVac previously: 12-month analyses of a randomized controlled trial[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(1): 2155251.

[39] Moriyama M, Rodrigues G, Wang J, *et al*. Intranasal hemagglutinin protein boosters induce protective mucosal immunity against influenza A viruses in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(39): e2422171122.

[40] Li M, Yang L, Wang C, *et al*. Rapid induction of long-lasting systemic and mucosal immunity *via* thermostable microneedle-mediated chitosan oligosaccharide-encapsulated DNA nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(23): 24200-24217.



［专家介绍］董春红：博士，东南大学公共卫生学院副教授，*Front Immunol*副主编、*BMEMat*和*Exploration*青年编委。主持国家自然科学基金青年科学基金项目（C类），作为项目骨干曾参与美国国立卫生研究院（NIH）多项R01及国家863计划课题等科研项目。主要研究方向为新型疫苗与佐剂研发，融合多学科医工交叉前沿技术，围绕免疫原设计、递送载体、佐剂开发及免疫策略优化等多层面调控疫苗免疫应答，探索流感等重大疾病防治新策略。迄今已在*PNAS*，*Nat Commun*，*ACS Nano*，*eBiomedicine*等国际期刊发表SCI论文37篇，申请PCT及中国专利4项，其中3项获授权。获得Keystone Symposia-Georgia Research Alliance Award奖及美国免疫学家协会（AAI）摘要奖等奖项。

（责任编辑：姚思卉）