

# 纳米“佐剂”筑牢“免疫长城”

● 本报记者 张双虎

近年来，疫苗在人类应对新冠病毒过程中凸显“威力”，与此同时，疫苗“佐剂”也逐步进入公众视野。作为疫苗中必要的调节剂，佐剂很大程度上影响着疫苗的效力和安全性。

尽管铝佐剂已被广泛使用，但其作用机制目前尚无明确结论。同时，如何

诱导持久免疫反应，研发具有长效保护作用的新佐剂疫苗仍具有重要意义。近日，国家纳米科学中心陈春英院士和王亚玲研究员团队与中国科学院微生物研究所高福院士和戴连攀研究员团队、广东省疾病预防控制中心教授孙九峰合作，在《信号转导与靶向治



陈春英



高福

疗》发表论文，阐明了纳米锰佐剂在新冠亚单位疫苗中的免疫持久力及相关

机制，为研制免疫持久疫苗提供了新思路。

## 疫苗研发“挑战”

接种疫苗在人类对抗疾病的过程中发挥着至关重要的作用。但接种疫苗并非一劳永逸，一旦超出有效期，免疫保护作用就会大打折扣甚至完全消失。

疫苗效力能维持多久要根据所防治疾病等具体情况判断，通常有效期从几

个月到几十年不等。从临床数据看，新冠病毒疫苗在注射第一针7天左右开始产生抗体，接种完第二针后抗体保护率达90%并维持6个月及以上。

“除有效性外，如何诱导持久的免疫反应仍是当前疫苗开发的一大挑战。”陈春英对记者说，“因此，研发

具有长效保护作用的新佐剂疫苗意义重大。”

疫苗通常由抗原和佐剂组成，佐剂又称免疫调节剂或免疫增强剂。它能增强或改变机体对抗原免疫应答，保护抗原、储存并缓慢释放抗原，刺激性反应使免疫细胞浸润，增加抗原与免疫细胞的接触机会和时间，提高抗体产量并促进细胞免疫的产生。

“作为疫苗添加剂，佐剂还能够诱发机体产生长期、高效的特异性免疫反应，提高机体保护能力，同时减少抗原的用量，降低疫苗的生产成本。”陈春英补充说。

因此，研发和应用能提升疫苗免疫效果、减少病毒抗原用量的新型佐剂，已成为各国药企和科研机构的研究重点。

## 纳米佐剂优势明显

“目前有7种疫苗佐剂应用于疫苗产品中，即铝佐剂、MF59、类病毒颗粒、AS01、AS03、AS04和CpG 1018。在已获批上市的人用疫苗中，80%以上使用铝佐剂。”该论文共同通讯作者、国家纳米科学中心研究员王亚玲说，“灭活

疫苗和重组亚单位蛋白疫苗绝大多数使用铝佐剂。”

研究人员介绍说，常用的铝佐剂能刺激TH2（辅助型T细胞，一种T细胞亚群）免疫和激活体液免疫反应，但在刺激TH1和CD8<sup>+</sup>T细胞免疫方面

作用有限。尽管铝佐剂已被广泛使用，但其作用机制目前仍没有统一明确的结论。

“与传统佐剂相比，纳米佐剂具有更多优势。”王亚玲说，“它能提升抗原的稳定性，通过精准设计调控尺寸、形状和表面性质增加淋巴结靶向和抗原递呈细胞的摄取，提供抗原主动运输

策略，更有效地激活机体的天然免疫和适应性免疫。”

近年来，陈春英团队在疫苗佐剂精准构筑方面开展了一系列研究，开发了基于碳材料、多肽水凝胶、纳米铝、纳米锰等的佐剂，针对亚单位疫苗、核酸疫苗的抗原特异性，优化配方并进行了深入的免疫学评价。

## 研发持久疫苗新思路

在前期工作基础上，陈春英团队和高福、戴连攀团队合作，将新冠病毒最有效的抗原成分通过基因工程的方法，整合到Vero细胞中表达，在体外大量培养，然后收集纯化后添加佐剂制成疫苗。

“用这种方法制成的疫苗被称作‘亚单位疫苗’。”该论文共同第一作者郭梦雨解释说，“像乙肝疫苗、HPV疫苗、带状疱疹疫苗等，都可以采用这一技术路线研发亚单位疫苗。亚单位疫苗的生产过程没有活病毒参与，所以更安全也更容易大规模生产。”

联合团队评价了纳米锰佐剂与新冠病毒受体结合亚单位疫苗的免疫持久力后，发现其抗原特异性抗体水平至少能维持360天。

“在第360天，锰佐剂疫苗的真病毒中和水平仍是传统铝佐剂疫苗的3倍。”郭梦雨解释说，“与铝佐剂相比，

纳米锰佐剂显著促进了B细胞对抗原的摄取，促进生发中心的形成并提高了生发中心B细胞的比例。”

为进一步探索免疫记忆现象背后的生物学机制，研究人员通过质谱流式技术，对使用免疫锰佐剂小鼠肌肉标本和淋巴结标本进行分析，发现锰佐剂疫苗在肌肉部位迅速“招募”免疫细胞，能促进主要组织相容性复合体II分子的表达，从而促进抗原递呈。在淋巴结内，锰佐剂能激活记忆淋巴细胞，包括记忆T细胞、辅助T细胞，并促进B细胞的成熟。

因此，纳米锰佐剂通过靶向淋巴结，可促进抗原递呈细胞对抗原的摄取，从而促进抗原递呈。进一步，纳米锰佐剂激活淋巴结内B细胞，促进记忆细胞及生发中心的产生，从而诱导长期免疫记忆，为免疫持久疫苗的研发提供了新思路。

研究人员介绍说，纳米锰佐剂作为新型疫苗佐剂，具有提高疫苗免疫原性，降低抗原用量和减少免疫次数等优点。除了亚单位疫苗，它还可以应用于其他类型的疫苗，如灭活疫苗，核酸疫苗（DNA疫苗、mRNA疫苗）等。

“纳米锰佐剂具有广泛应用前景，

可以为不同类型的疫苗提供更好的免疫效果和保护作用。”陈春英说，“但其具体的应用效果还需要进一步研究和实验验证。”

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01718-8>

## 延伸阅读

佐剂又称免疫调节剂或免疫增强剂，作为疫苗的一种添加剂，当它先于抗原或与抗原混合注入机体后，能够增强机体对抗原的免疫应答或者改变免疫反应的类型，属于非特异性的免疫增强剂，而其本身无抗原性。

新型疫苗的发展，不仅依赖于新型疫苗种类和设计策略，还依赖于佐剂的发展和创新。

传统的减毒活疫苗和灭活疫苗

由于具有很好的免疫原性而无需佐剂辅助，而亚单位疫苗、DNA疫苗、合成肽疫苗等新型疫苗免疫原性有限，需要辅以佐剂才能发挥长期有效的保护作用。

目前，美国FDA批准上市的佐剂有7款，包括铝佐剂、MF59、AS01、AS03、AS04、CpG 1018和类病毒颗粒。铝佐剂是我国应用最为广泛的佐剂。