

抗病毒纳米颗粒疫苗的研究进展

张玉琴, 孙业平, 齐建勋*

(中国科学院微生物研究所病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101)

[摘要] 疫苗是防控传染病最为经济有效的手段之一。通过疫苗接种, 人类已消灭天花和脊髓灰质炎疾病。然而大多数危害人类的病毒仍缺乏有效的疫苗, 同时某些 RNA 病毒, 如流感病毒、新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的高突变性致使现有疫苗效力不断减弱, 因此开发安全、高效的通用疫苗十分必要。纳米颗粒疫苗可展示多重不同优势抗原表位从而诱导更强更广谱的免疫保护, 故纳米颗粒疫苗备受关注。综述纳米颗粒疫苗给药方式及其在激发宿主免疫应答、递呈抗原和递送药物方面的优势, 重点介绍几种常用纳米颗粒疫苗载体及其优缺点, 以及针对 SARS-CoV-2 的纳米颗粒疫苗的最新临床进展, 旨在为新型抗病毒疫苗的研发提供参考。

[关键词] 病毒; 纳米颗粒疫苗; 载体

[中图分类号] R186; R392-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2022) 10-0751-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2022.10.005

Research Progress of Antiviral Nanoparticle Vaccines

ZHANG Yuqin, SUN Yeping, QI Jianxun

(Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

[Abstract] Vaccines are one of the most cost-effective means of controlling and preventing infectious diseases. Until now humans have eradicated smallpox and polio through vaccination. Still, most viruses that harm humans lack effective vaccines. In addition, certain RNA viruses such as influenza viruses and novel coronaviruses have led to immune escape of existing vaccines due to their mutability. To this end, the development of safe and efficient universal vaccines is urgently needed. Nanoparticle vaccines can exhibit multiple different dominant antigen epitopes to induce stronger and broader-spectrum immune protection. The review expounds the administration routes of nanoparticle vaccines, the advantages of nanoparticle vaccines from the perspective of stimulating the immune response of the host, advantages of nanoparticle vaccines for presenting antigens and delivering drugs, summarizes several commonly used nanoparticle vaccine carriers and their advantages and disadvantages, and introduces the latest clinical progress of several SARS-CoV-2 nanoparticle vaccines, in order to provide reference for the development of new antiviral vaccines.

[Key words] virus; nanoparticle vaccine; carrier

从 18 世纪末英国医生爱德华·詹纳发现接种牛痘可保护人类免受天花病毒感染开始, 疫苗学正式诞生。在路易斯·巴斯德等科学家们的推动下, 疫苗的概念得到进一步的推广。经过 200 多年的发展, 疫苗接种已成为当今防控传染病最为经济有效的方式之一。迄今为止, 疫苗可以预防 30 多种传染病, 是人类医学史上最重要的里程碑^[1]。尽管如此, 在疫苗研发过程中仍面临挑战: 艾滋病、肺结核等疾病仍然严重威胁全人类的生命财产安全; 流感病毒、

新型冠状病毒的突变速度之快, 严重影响了原有疫苗的保护效果。这再一次使人们认识到, 尽快研发出一款对新出现的和可能再次出现的病毒均有效果的通用疫苗是十分重要的。此外, 现有的传统疫苗存在缺陷, 例如减毒活疫苗虽然保留了较高的免疫原性, 但存在逆转为高致病性病原的风险^[2]。灭活疫苗在制作过程中往往需要加入抗原以外的复杂成分, 存在引发未知风险的可能性, 且在灭活过程中疫苗会丧失大部分抗原表位, 只能诱导机体产生较弱的免疫反应, 通常需要多次给药或使用佐剂辅助。抗体依赖性增强 (antibody dependent enhancement, ADE) 也是减毒活疫苗和灭活疫苗需要解决的另一个问题^[3]。亚单位疫苗在近年来的研究中获得较多的关注。亚单位疫苗通过体外蛋白纯化获得病毒抗

接受日期: 2022-07-22

项目资助: 国家重点研发计划 (No. 2021YFC2301401)

*** 通信作者:** 齐建勋, 研究员, 博士生导师;

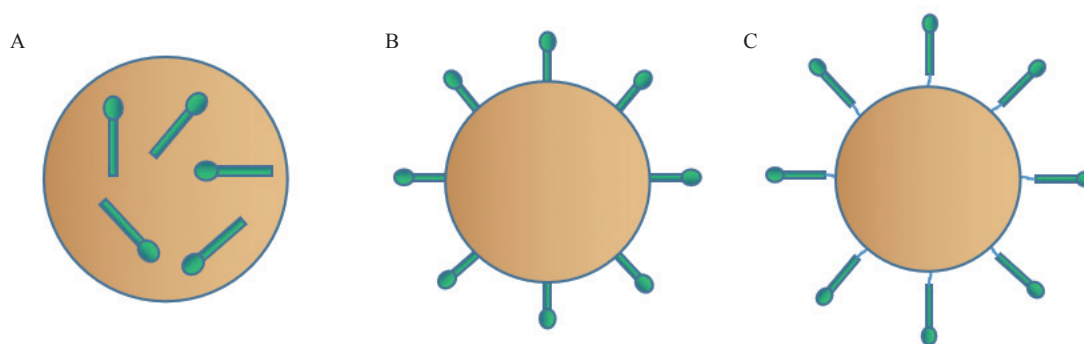
研究方向: 病原致病机制及阻断研究;

Tel: 010-64806182; **E-mail:** jxqi@im.ac.cn

原, 与其他疫苗相比, 它不含任何遗传物质, 因此具有更高的安全性; 但亚单位疫苗的缺点是免疫原性差, 需要佐剂辅助和重复接种。纳米技术的出现弥补了亚单位疫苗的不足。基于纳米颗粒所研发的纳米颗粒疫苗不仅保持了亚单位疫苗的安全性, 还提高了免疫原性和稳定性, 这就解决了传统疫苗的大部分局限性, 因此纳米颗粒疫苗被认为是极具潜力的疫苗研发平台。

纳米颗粒疫苗主要通过 3 种方法递呈所携带的抗原 (见图 1), 分别是共价结合、吸附 (在纳米颗粒表面) 和包封 (在纳米颗粒内)。纳米颗粒疫苗的优势主要在于其尺寸, 其纳米级的大小可匹配大多数感染性病毒, 因此无需佐剂, 其免疫原性就接近天然病毒。同时在给药时, 纳米颗粒疫苗可轻易穿透毛细血管和黏膜细胞表面, 这使疫苗的给药方式不再局限于注射, 还可以通过鼻腔给药, 这可

有效激活黏膜免疫, 大大提高了免疫效率。除尺寸大小外, 随着化学技术和生物工程的进步, 纳米颗粒的形状、溶解度、表面性质和亲水性等均可调节和控制, 从而制备具有特定生物特性的纳米颗粒, 最终达到增强抗原递呈和获得强大的免疫原性的目的。研究表明, 纳米颗粒可起到暂时的抗原存储作用, 一方面可防止抗原在诱导机体产生免疫反应之前被蛋白酶降解, 另一方面可确保将抗原持续地递呈给免疫细胞。最重要的是, 携带抗原的纳米颗粒疫苗可调节个体的免疫反应以获得理想的效果, 这是纳米颗粒疫苗研发的基础^[4], 也是所有疫苗研发的最终目的。目前, 超过 26 种候选纳米颗粒疫苗已进入临床试验阶段, 另有 60 种处于临床前开发阶段^[5]。本文重点介绍纳米颗粒疫苗的优势, 比较全面地总结目前应用较多的纳米颗粒疫苗研发载体, 旨在为新型抗病毒疫苗的研发提供参考。



注: 金色球形结构代表纳米颗粒, 绿色棒状结构代表抗原。(A) 通过包封递呈病毒抗原。纳米颗粒疫苗将病毒抗原包封在纳米颗粒内部, 可在递呈病毒抗原过程中避免病毒抗原被酶类物质所降解。被包封的病毒抗原可以是病毒核酸或蛋白质。通过包封作用递呈病毒抗原的纳米颗粒载体主要有脂质纳米颗粒和有机聚合物纳米颗粒等。(B) 通过吸附递呈病毒抗原。(C) 通过共价结合递呈病毒抗原。B 和 C 主要是通过将病毒抗原展示在纳米颗粒的表面来递呈病毒抗原, 刺激机体产生免疫反应的。通过这 2 种方式递呈的病毒抗原主要为蛋白质。通过吸附作用递呈病毒抗原的纳米颗粒载体主要有无机纳米颗粒, 如金纳米颗粒和银纳米颗粒等。通过共价结合递呈病毒抗原的纳米颗粒载体主要有自组装蛋白和噬菌体蛋白外壳等

图 1 纳米颗粒疫苗递呈病毒抗原的 3 种方法

Figure 1 Three ways to present viral antigens in nanoparticle vaccines

1 纳米颗粒疫苗给药方式

传统疫苗通常采用的给药方式为肌肉或皮下注射, 因为能够诱导血清免疫球蛋白 G (IgG) 的产生。然而对于呼吸道病毒感染来说, 最好的给药方式是鼻腔或肺部黏膜给药, 这是由于呼吸道病毒或细菌是通过肺黏膜感染人类。黏膜免疫系统是人体内免疫系统的第一道防线, 是人体免疫网络的重要组成部分, 在抗击感染方面发挥重要作用, 因此有效激活黏膜免疫, 诱导分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 的

产生是对抗呼吸道病毒的最佳方法。然而黏膜给药要求疫苗不含任何可能会在给药部位引起炎症反应的佐剂, 传统疫苗通常无法满足这一要求。纳米颗粒疫苗由于大小接近天然病毒, 免疫原性较高, 无需佐剂就能刺激机体产生免疫反应, 且纳米级颗粒可轻易穿透毛细血管和黏膜细胞表面 (见图 2A), 因此是作为黏膜给药的首选疫苗。Kurosaki 等^[6]将纳米颗粒疫苗经肺给药成功诱导小鼠产生黏膜免疫。Zhao 等^[7]的研究也证明, 通过鼻腔给药的壳聚糖纳

米颗粒能够增强鸡的黏膜免疫应答。

2 纳米颗粒疫苗诱导机体产生免疫应答的调节机制

疫苗接种的主要目的是激活个体或群体免疫系统的先天免疫和适应性免疫反应, 以获得长期的保护性免疫^[8], 因此是否能够诱导体液免疫和细胞免疫反应的产生是疫苗开发的一个关键参考因素。与其他疫苗相比, 纳米颗粒疫苗在刺激机体产生免疫应答方面具有许多理论优势, 包括增强抗原递呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 对纳米颗粒的捕获、通过受体交联激活抗原特异性 B 细胞的活化, 以及通过淋巴循环将抗原定位在滤泡树突状细胞 (follicular dendritic cell, FDC) 处, 促进抗原递呈。

2.1 增强抗原递呈细胞对纳米颗粒的捕获

病原体进入人体内首先被巨噬细胞 (macrophage, Mφ) 等 APC 捕获, 之后 APC 将病原体样本递呈给 T 细胞, 并携带病原体样本至淋巴结, 被 B 细胞识别, 最终激活机体免疫应答, 清除病原体。树突状细胞 (dendritic cells, DC) 作为重要的 APC 在这个过程中发挥着核心作用, 因此 DC 是疫苗接种的主要靶细胞。纳米颗粒疫苗通过影响 DC 在抗原递呈中的功能, 来影响适应性免疫反应, 这主要得益于纳米技术的进步。通过纳米技术可将纳米颗粒改造成需要的尺寸、形状、表面特性等, 而这些特性会影响 DC 对纳米颗粒的摄取程度, 最终达到免疫调节的目的^[9]。尺寸约为 100 nm 的纳米颗粒非常有利于 DC 的摄取。这是由于大小在 100 nm 左右的纳米颗粒可以自由流入淋巴结, 并暴露给在此常驻的 DC^[10]。此外, 纳米颗粒的表面电荷和形状也会影响 DC 对纳米颗粒的摄取。由于细胞膜的阴离子特性, 带正电的纳米颗粒更易被 DC 摄取。相对于棒状或其他形状的纳米颗粒, 球形的纳米颗粒更易被 DC 摄取^[11]。此外, 也可以在纳米颗粒疫苗的制作过程中加入模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 激动剂, 如 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 等, 诱导 APC 的成熟。研究表明, 在纳米颗粒疫苗配方中添加 PRR 激动剂可显著增强机体的免疫应答和疫苗的效力^[12]。

2.2 刺激 B 细胞的活化, 增强体液免疫

纳米颗粒疫苗主要是通过模拟天然病毒入侵机体的形式来启动免疫反应, 将免疫原密集地排列在纳米颗粒表面通常能有效地提高其免疫原性, 但抗原的表面排列密度很重要。有研究表明, 在纳米颗粒表面展示人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 的包膜糖蛋白 (envelope, Env) 三聚体, 能够诱导产生较天然 Env 三聚体更有效的中和抗体反应。同时, 当单个 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 能够识别 2 个表面抗原时, 抗原与受体之间的结合亲和力最高^[13]。小鼠实验也证明, 纳米颗粒表面抗原的密度与小鼠对呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 免疫原的中和反应强度相关^[14]。纳米颗粒疫苗还可同时将多个抗原递呈给单个 B 细胞。有研究发现, 在单个纳米颗粒上近距离展示多种菌株的流感血凝素 (hemagglutinin, HA) 蛋白有利于 B 细胞的扩增, B 细胞通过识别不同菌株之间保守的抗原表位, 产生对不同菌株均有预防效果的中和抗体^[15], 这也为流感通用疫苗的研发提供了新的思路。

抗原的重复排列是病原体表面的一种自然特征, 它比随机聚集的抗原更能刺激 B 细胞反应。这说明对称性也是刺激 B 细胞产生抗体的一个重要因素。Kanekiyo 等^[15]的研究显示, 在纳米颗粒上以八面体对称排列流感病毒血凝素抗原, 证实了病毒的几何特征在刺激细胞产生免疫应答方面发挥着重要作用。此外, 纳米颗粒还可增强其表面抗原的稳定性, 维持其所需的天然构象。

2.3 改变抗原在淋巴结内的迁移和定位, 促进抗原递呈

APC 在识别和捕获抗原后, 可迁移至局部淋巴结, 其迁移的部位不同, 对之后的免疫反应产生的影响也不同。对于体液免疫而言, 抗原主要定位在滤泡和生发中心 (germinal center, GC), 这是由于体液免疫所需要的 B 细胞需要在此增殖和突变。FDC 在生发中心中发挥着重要作用, 它将特定抗原持续性递呈给 B 细胞。因此, 将抗原定位于淋巴结的 FDC 处是有效启动体液免疫的重要步骤。科学家们在研究可溶性和颗粒性 HIV-Env 免疫原的淋巴结定位时发现, 以纳米颗粒形式展现的 Env 三聚体

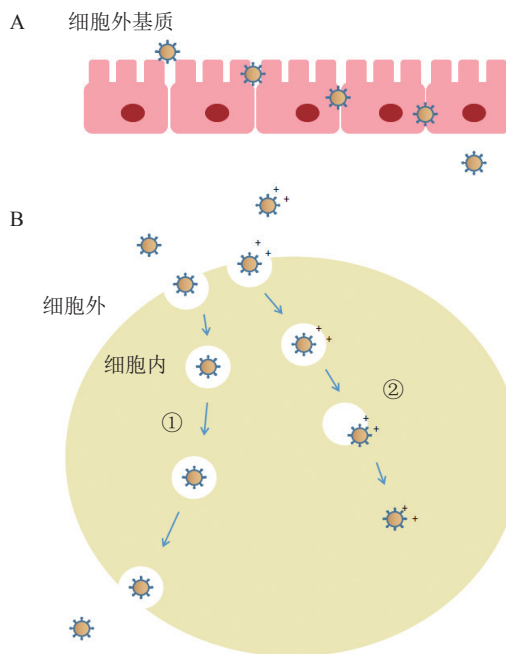
免疫原会改变其在淋巴结内的迁移和定位。可溶性 HIV gp120 或 gp140 三聚体抗原主要定位于滤泡间区域, 集中在表达 SIGN-R1 (识别病毒的多种突变, 指导机体的免疫反应, 消除病毒) 的巨噬细胞上。然而纳米颗粒形式的 gp120 或 Env 三聚体在免疫后几天内主要集中在 FDC 上, 并与新生的 GC 共定位^[16]。此外, 纳米颗粒的大小也会影响其定位。直径小于 15 nm 的纳米颗粒在免疫后可迅速进入淋巴结滤泡间区, 但 48 h 后就会被清除。相比之下, 直径为 50~100 nm 的纳米颗粒在免疫后 12 h 内进入滤泡, 但可在此处持续数周。组织学染色也证实这些纳米颗粒在后期可以与 FDC 和 GC 共定位^[17]。这表明在未来的疫苗研发过程中, 可以考虑通过构建纳米颗粒的形式来促进抗原向 FDC 的迁移。

3 纳米颗粒疫苗有助于抗原的递呈和药物的递送

在向人体内输送抗原或药物的过程中, 由于其自身溶解度、吸收率、靶向性以及易降解等特性的限制, 抗原或药物通常很难高效率地到达需要其发挥作用的地方, 尤其是病毒核酸。与蛋白质不同, 核酸高度不稳定, 在体内易被核酸酶降解。例如 mRNA 是一种带负电荷的大分子, 不能通过细胞膜扩散, 但它必须进入细胞内才能被翻译为蛋白质, 从而发挥疫苗的防御效果。纳米颗粒技术的发展在一定程度上改善了这些问题, 这主要得益于纳米颗粒的稳定性以及其制备的多样性, 尤其是通过调节纳米颗粒的电荷属性来帮助疫苗和药物内体逃逸。

纳米颗粒在进入人体后, 通过细胞胞吞作用进入细胞。被包裹在内体中的纳米颗粒面临着 2 种命运, 一种是通过胞吐作用被排出细胞, 另一种是囊泡被溶酶体中的酶降解, 纳米颗粒进入细胞。为了发挥疫苗的作用, 必须要通过溶酶体途径将纳米颗粒转移至细胞质中。提示, 纳米颗粒内体逃逸的重要性^[18]。带正电的纳米颗粒可以通过静电相互作用与带负电的 mRNA 形成复合体, 包裹 mRNA, 保护 mRNA 不被核酸酶降解。此外, 阳离子纳米颗粒在破坏内体膜的稳定性方面发挥重要作用。在低 pH 值的内体内, 带正电的纳米颗粒可以通过诱导非双

层脂质结构的形成来破坏内体膜, 从而使药物或抗原进入到细胞质中 (见图 2B)。



注: (A) 纳米颗粒疫苗可轻易穿透毛细血管和黏膜细胞表面, 在经鼻内给药时, 可通过被动扩散穿过上皮细胞。(B) 纳米颗粒疫苗通过胞吞作用进入细胞, 进入细胞后, 纳米颗粒疫苗面临 2 种命运: ①通过胞吐作用排出细胞; ②带正电的纳米颗粒疫苗可破坏内体膜, 通过内体逃逸, 进入到细胞质中, 发挥作用

图 2 纳米颗粒疫苗穿透黏膜细胞及内体逃逸

Figure 2 Nanoparticle vaccines penetrate mucosal cells and escape from endosomes

4 常用的纳米颗粒疫苗载体

4.1 脂质纳米颗粒

脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticle, LNP) 是由磷脂、胆固醇和其他分子组成的单层或多层的球形囊泡, LNP 可被用于在表面呈现病毒抗原或在内部包裹病毒抗原。通过改变 LNP 合成过程中使用的每种脂质的类型和比例, 可以调整 LNP 的性质以满足不同的要求^[19]。LNP 通常直径为 80~200 nm, 这与大部分病毒大小一致, 因此其自身就具有强大的免疫原性, 无需额外的佐剂^[20]。通过微流控设备也能够快速有效地混合 LNP 成分, 以生成尺寸可控的 LNP。LNP 在低 pH 值下带正电, 可以包裹带负电的 mRNA, 这在协助纳米颗粒内体逃逸方面发挥重要作用。LNP 的优点在于可以在体外合成和制造, 而不需要活细胞的参与。LNP 已被广泛应用于

mRNA-LNP 疫苗的制作, 有些 mRNA-LNP 疫苗已进入临床阶段。例如, 由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的 S 蛋白 mRNA 与 LNP 共同制成的 BNT162b2 mRNA-LNP 疫苗的研究发现, 与未接种该疫苗的受试者相比, 接种 2 针剂该疫苗可保护受试者免受 SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1 株) 的感染, 其有效率可超过 90%, 且发生严重不良反应的概率较低^[21]。同样的研究结果在以色列的研究中也被观察到^[21]。在美国, mRNA-LNP 疫苗可保护超过 94% 的 65 岁以上的老人避免因 2019 新型冠状病毒病(COVID-19)相关疾病而住院^[22]。I 期临床试验显示, 经 mRNA-LNP 疫苗免疫后的中和抗体反应持久, 在所有健康成人参与者体内可存在 6 个月^[23]。通过 LNP 在表面展示 HIV 包膜蛋白 Env 制成的 HIV 纳米颗粒疫苗也被证明有良好的效果。研究发现, HIV 脂质体纳米颗粒疫苗在 B 细胞活化方面优于可溶性 Env 三聚体。当给恒河猴注射脂质体纳米颗粒疫苗后, 生发期卵泡辅助性 T 细胞和生发中心增殖性 B 细胞的数量明显增加, 这在可溶性 Env 三聚体未见^[3]。此外, 与可溶性 Env 三聚体相比, Env-LNP 疫苗诱导机体产生中和抗体 (neutralizing antibody, NAb) 的反应较可溶性 Env 三聚体要高^[24]。然而, LNP 疫苗仍存在一些缺点, 例如通过非共价连接抗原时, 该疫苗在体内不稳定, 无法有效保留其表面的抗原蛋白。抗原偶联效率、大小、颗粒完整性和均一性仍是需要解决的问题 (见表 1)。此外, mRNA-LNP 疫苗需要冷链储存 ($< -20^{\circ}\text{C}$), 这限制了其在基础设施不发达地区的部署。

4.2 有机聚合物纳米颗粒

有机聚合物纳米颗粒是由有机单体单元构成的大分子固体颗粒。与无机纳米颗粒相比, 有机聚合物纳米颗粒具有更高的免疫原性、更好的靶向性和可降解性, 因此在疫苗的开发中具有特别重要的意义。由于有机聚合物纳米颗粒具有优异的生物相容性和较大的比表面积, 可轻松地将病毒抗原装入其核心或吸附在其表面, 从而实现诱导机体产生高强度的免疫反应的目的^[25], 因此有机聚合物很早就被广泛应用于纳米颗粒疫苗的制备。根据来源不同, 有机聚合物可分为天然聚合物、半合成聚合物及合

成聚合物, 它们各有优势。例如, 天然聚合物纳米材料具有比合成聚合物纳米材料更好的生物相容性, 因为前者是在自然界中天然存在的, 例如, 壳聚糖、海藻酸钠和纤维素等。然而合成聚合物纳米颗粒具有可定制的化学、生物特性, 比天然聚合物纳米颗粒更能满足需求, 例如聚乳酸-乙醇酸 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA]、聚乳酸 (polylactic acid, PLA)、聚乙醇酸 (polyglycolic acid, PGA) 和聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 等。

壳聚糖是一种天然阳离子多糖, 通过静电相互作用与质粒 DNA 或其他带负电的蛋白质结合。同时, 带正电的壳聚糖可以与带负电的唾液酸产生静电相互作用, 促进鼻腔给药后纳米颗粒在气道上皮细胞表面的黏附。壳聚糖纳米颗粒的表面可用甘露糖修饰。甘露糖的先天免疫识别可能有助于更多的纳米颗粒穿梭于 FDC 网络, 并迁移至淋巴结的生发中心^[16]。Zhang 等^[26]研究了壳聚糖纳米颗粒疫苗的抗 RSV 感染的效果。该研究采用壳聚糖纳米颗粒携带靶向 NSI 基因的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 制成 RSV 纳米颗粒疫苗, 通过鼻内给药, 注射到被 RSV 感染的小鼠体内。结果显示, 在注射疫苗后, 小鼠体内 RSV 复制明显减少, I 型干扰素含量升高, CD4^+ T 细胞向辅助性 T 细胞 I 型分化, 这表明壳聚糖纳米颗粒可保护小鼠抵御 RSV 感染。PLGA 是一种高度可生物降解的合成聚合物, 可在体内水解成无毒的乙醇酸盐和乳酸, 安全地被排出体外。此外, PLGA 还可被定制成各种所需要的大小和形状, 控制抗原释放速率。因此, PLGA 纳米颗粒也被用于抗病毒纳米颗粒疫苗的研发。Dhakal 等^[27]已研发出包裹灭活猪流感病毒 H1N2 抗原 KAg 的 PLGA 纳米颗粒疫苗, 并在猪模型中评估了其免疫原性。结果发现, 经鼻接种 PLGA-KAg 疫苗的猪表现出免疫细胞增殖增强的现象, 与存在发热的对照组猪相比, 接种 PLGA-KAg 疫苗的猪未表现出临床流感症状。Galloway 等^[28]的研究还证明, 与单独的可溶性抗原制成的疫苗相比, 装载流感病毒抗原的 PLGA 纳米颗粒疫苗更安全, 同时诱导机体产生更高的免疫反应。总之, 有机聚合物纳米颗粒因其生物相容性、有效的黏附性和生物可降解性

及可修饰的物理化学性质(见表1), 成为疫苗研发的有力平台。然而由于此类疫苗研究主要集中在流感病毒上, 对其他呼吸道病毒如 SARS-CoV-2、RSV 等病毒的研究有限, 因此还需进一步研究。

4.3 病毒样颗粒

病毒样颗粒(virus-like particle, VLP)通常是由病毒结构蛋白自组装形成的非复制性结构。病毒结构蛋白, 如包膜糖蛋白和衣壳蛋白, 均可在体外细胞培养中共表达并自组装成颗粒形态的VLP。VLP可以由重复的病毒抗原单体自组装形成, 也可以由几种病毒结构蛋白自组装形成, 由于不含病毒遗传物质, VLP疫苗在保留了重组亚单位疫苗的优势的同时, 还消除了减毒疫苗可能发生感染的风险。VLP可以在细菌、哺乳动物细胞系、昆虫细胞系、酵母和植物细胞中产生。与哺乳动物细胞表达的VLP疫苗相比, 重组杆状病毒衍生结构产生的VLP表现出更高和更广泛的免疫反应。VLP的形态特征与大小模拟了天然病毒的特征, 其表面有病毒抗原的重复结构和自然保留的抗原构象, 这使得VLP具有较高的免疫原性(见表1), 可诱导机体产生先天性和适应性免疫反应。葛兰素史克(Glaxo Smith Kline)公司开发的首款乙型肝炎病毒VLP疫苗于1986年商业化。随后, 其他VLP疫苗也被相继开发并商业化, 例如葛兰素史克公司的人乳头瘤病毒疫苗Cervarix、默克(Merck & Co. Inc)公司的乙型肝炎病毒疫苗Recombivax HB和人乳头瘤病毒疫苗Gardasil。此外, 流感病毒的VLP疫苗也在研发中。研究显示, H1N1或H3N2流感病毒的VLP疫苗可针对同源和异源流感病毒抗原产生保护效果^[29], 在小鼠和雪貂模型中流感病毒VLP疫苗针对同源和异源病毒能够产生有效的血凝抑制(hemagglutination inhibition, HI)滴度。Geng等^[30]研发了一种针对SARS-CoV-2的VLP疫苗, 在颗粒表面显示120个单位的抗原表位即受体结合结构域(receptor binding domain, RBD), 与普通RBD疫苗相比, VLP-RBD疫苗在小鼠体内诱导产生的中和抗体是普通RBD疫苗的5倍, 且这些中和免疫反应可持续2个月。这些结果表明, VLP疫苗也是有潜力的疫苗研发平台, 但目前针对VLP疫苗的结果均是在小鼠模

型中得到, 在人类体内是否会产生同样的效果尚未知, 因此还需要进一步的研究。

4.4 自组装蛋白

自然界中有许多天然存在的可自组装成纳米颗粒的蛋白质, 其所含有的自组装基序使可溶性蛋白自组装成蛋白质纳米颗粒。自组装蛋白通常由多个重复的亚单位结构组成, 形状不一, 如笼状、管状、线状和环状等, 由于其独特的结构特征、对称性和相对易于修饰的特点, 它们可以很容易地与蛋白质、肽和合成分子等相融合, 因此此类蛋白质已被广泛应用于生物分子工程和生物医学领域^[31]。自主装蛋白最大的特点是在表面同时展示不同种类的抗原表位(见表1), 因此其可被用于制备抵御多种病毒感染的多价疫苗。铁蛋白(ferritin)是细胞内具有储存铁功能的蛋白质, 在许多组织中均有表达。铁蛋白能够自组装成具有对称结构和有序矩阵的球状纳米笼。铁蛋白纳米颗粒自排列为八面体, 由8个三聚体单元组成, 允许三聚体抗原在纳米颗粒表面以天然构象呈现。由于铁蛋白具有耐热和耐化学应力的特点, 其被广泛应用于疫苗研发。在HIV疫苗的研发过程中, He等^[32]和Sliepen等^[33]的研究均表明, 与普通Env三聚体疫苗相比, 装载Env三聚体的铁蛋白纳米颗粒疫苗能够在家兔体内诱导产生更多的中和抗体。Joyce等^[34]利用铁蛋白研发的SARS-CoV-2纳米颗粒疫苗也被证明能够产生较强的中和抗体滴度。此外, 其他自组装蛋白如热休克蛋白(heat shock protein, HSP)、E2蛋白等, 也是纳米颗粒疫苗研发的有效载体。

除天然存在的自组装蛋白外, 基于计算设计产生的体外自组装蛋白也在疫苗研发过程中得到广泛应用。体外组装的纳米颗粒可以更好地控制抗原蛋白的质量, 因为在组装之前可以对抗原蛋白进行纯化^[35]。目前应用较多的体外组装纳米颗粒有通过SpyCatcher和SpyTagged共价偶联的蛋白质, 以及I53-50纳米颗粒。尤其是后者, 有研究证明SARS-CoV-2和RSV的I53-50纳米颗粒疫苗能有效诱导中和抗体产生^[36]。对家兔模型的免疫研究表明, 通过I53-50展示HIV包膜蛋白的纳米颗粒(Env-I53-50NPs)的免疫原性与普通Env相比显著增强。此

外, Env-I53-50NPs 在促进机体产生中和抗体方面优于 Env 铁蛋白纳米颗粒^[35]。因此可以推测, 体外组装的纳米颗粒将对下一代疫苗产生越来越大的影响。无论是体内组装还是体外组装的纳米颗粒, 均可能刺激免疫系统产生针对其自身的抗体反应。铁蛋白纳米颗粒疫苗和 I53-50 纳米颗粒疫苗均能够引发机体产生针对其自身的中和抗体的反应^[37], 这不会影响其针对 RSV 和流感病毒的中和抗体反应, 但可能会干扰抗 HIV-1 的中和抗体反应^[38]。

肽自组装是一个涉及化学、生命科学和材料科学的跨学科研究领域。肽可以通过计算从头设计, 也可以从天然蛋白质序列中提取, 是制备纳米结构的一类重要分子构件^[39]。由于肽本身在生物合成过程中和生物合成后易于修饰的特点, 肽也被用来研发纳米颗粒疫苗。自组装肽水凝胶作为一种可注射的多功能支架材料在药物释放和组织再生方面显示出巨大的发展前景^[40]。人工合成的 β - 折叠自组装肽能够起到稳定抗原并增强免疫反应的作用。研究人员合成了一种自组装的嵌合肽, 该嵌合肽为十聚体, 每个单体包含一个 β - 折叠序列和甲型流感病毒的高度保守表位 M2e, 最终形成一个 100~200 nm 的均匀纳米棒 (nanorods, NR), M2e 表位位于其表面。结果显示, M2e-NRs 被抗原递呈细胞有效摄取, 在小鼠体内显示出强烈的 M2e 特异性 IgG 反应^[40]。

4.5 无机纳米颗粒

目前有许多无机纳米颗粒被应用于生物医学。然而, 由于颗粒聚集的特性, 普通无机纳米颗粒本身不适合用于生物流体。因此, 在医疗领域, 这些纳米颗粒通常通过吸附或化学反应被有机分子包裹, 故称其为具有无机核和有机外壳的混合纳米颗粒。在无机纳米颗粒中, 最常用于疫苗接种的是金纳米颗粒 (Au nanoparticle, AuNP)。AuNP 很容易被 M ϕ 和 DC 内化, 并诱导抗原递呈细胞的激活。包括佐剂和抗原等多种分子, 均可以高密度结合在 AuNP 上, 从而提高纳米颗粒的免疫原性和抗原递呈效率。AuNP 可经鼻内给药, 扩散至淋巴结, 触发强烈的抗原特异性细胞毒性 T 细胞免疫反应^[41]。尽管 AuNP 构成了一个有吸引力的疫苗研发平台,

但它们可在肝和脾等器官中长期积累, 可能具有毒性。用生物相容性材料涂层可降低其毒性, 但这可能会导致纳米颗粒物理化学和生物特性的改变。因此, AuNP 的安全问题仍然需要解决 (见表 1)。除 AuNP 外, 银纳米颗粒 (Ag nanoparticle, AgNP) 也被用于疫苗的研发。Pilaquina 等^[42]的研究表明, AgNP 在治疗 SARS-Cov-2 方面有效, 且在通过吸入给药时副作用最小。

4.6 噬菌体蛋白质外壳

噬菌体是一类可感染细菌但不感染人类的病毒。每种噬菌体均有自己独特的尺寸和形状, 但通常呈对称结构, 因此其可被开发用作某些病毒疫苗的载体, 预防多种传染病。P22 噬菌体由一个 60 nm 的二十面体衣壳和一个尾部区域组成。研究人员利用 P22 噬菌体开发了一种流感病毒 PR8 特异性疫苗, 将血凝素蛋白的球状头部结构域通过连接酶连接到 P22 噬菌体外壳上, 将该疫苗对小鼠进行免疫, 然后用 PR8 甲型流感病毒对小鼠进行攻击, 最终接种疫苗的小鼠存活率为 100%, 而未接种的小鼠存活率为 50%。此外, 与对照组相比, 该疫苗诱导产生的抗原特异性 IgG 抗体水平提高了一倍^[43]。Q β 是一种具有二十面体外壳的噬菌体, 长约 25 nm。Q β 已被用作传染病和癌症的疫苗支架^[44], 如流感、疟疾等。在最近的一项研究中, 研究人员通过基因工程和化学结合的方法, 开发了几种在 Q β 外壳上展示 HIV-1 抗原的方法。经过为期 6 个月的家兔实验后, 该研究发现在 Q β 外壳上展示全长 HIV-1 抗原, 可产生更高的中和抗体滴度^[45]。噬菌体 T4 目前也被用于应对 SARS-CoV-2, 其为核酸疫苗提供载体, 保护病毒核酸不被降解, 并模拟天然病毒入侵机制确保核酸的有效递送, 但也存在病毒载体本身可能引发机体产生免疫反应的缺点 (见表 1)。

4.7 去溶剂化纳米颗粒

蛋白质溶液中物理化学条件的变化可以驱动蛋白质纳米颗粒的形成。脱溶剂化形成的纳米颗粒的尺寸为 50~300 nm。由于物理化学条件的变化是动态过程, 因此以这种方式组装的纳米颗粒通常大小不均匀, 但可显示出正态分布的大小范围。通过乙醇去溶剂化可将流感病毒抗原 M2e 或流感病毒 HA

自组装成蛋白质纳米颗粒。由于这些去溶剂化纳米颗粒完全是由抗原成分组装的, 且为完全可溶的结构, 因此在所有蛋白质纳米颗粒中, 这种纳米颗粒的抗原载量最高(见表1)。去溶剂化纳米颗粒的另一个优点是, 可与不同的抗原蛋白质一起经历多个颗粒组装过程周期。由于不同的抗原蛋白质稳定性不同及理化性质差异, 脱溶剂化可使它们在纳米颗粒核心外形成不同的片层, 产生多层纳米颗粒,

从而将抗原蛋白组装到颗粒周围的不同片层中。研究人员已利用乙醇将流感病毒抗原 M2e 脱溶剂化形成的纳米颗粒作为核心, 并在外层通过化学交联连接结构稳定的流感病毒 HA 柄, 制备了双层蛋白质纳米颗粒。这种分层的蛋白质纳米颗粒可以最大限度地发挥不同抗原的不同免疫作用。小鼠皮肤免疫实验表明, 这种蛋白质纳米颗粒疫苗可以对各种流感病毒产生普遍免疫, 且免疫效果能维持 4 个月^[46]。

表 1 各类纳米颗粒疫苗优缺点比较

Table 1 Comparison of advantages and disadvantages of various nanoparticle vaccines

纳米颗粒疫苗种类	优点	缺点
脂质纳米颗粒	可递呈并保护 mRNA 以及其他具有潜在免疫原性的物质, 可完全由人工合成, 颗粒特性(大小、电荷等)可操纵, 可同时封装佐剂或发挥自佐剂功能	需要全程冷链运输和保存, 处理要求相对较高; 脂质纳米颗粒的物理特性可能会受附着抗原的影响
有机聚合物纳米颗粒	纳米颗粒特性(大小、电荷等)可操纵, 可采用鼻内给药的方式, 提高免疫原性	抗原装载效率较低
病毒样颗粒	可以天然的方式同时递呈多种病毒抗原蛋白, 可快速大规模生产	需要精确控制抗原蛋白的构象、表面密度等特征
自组装蛋白	与亚单位疫苗相比, 免疫原性更高; 可将病毒抗原蛋白以天然病毒方式呈现; 纳米颗粒特性可调节, 可同时展示多种抗原蛋白	需要佐剂辅助, 需要细胞系进行生产, 生产缓慢, 尚不可大规模生产
无机纳米颗粒	可吸附多种分子, 同时递呈佐剂和抗原, 可通过鼻内给药, 保留较高的免疫原性	无机纳米颗粒可在人体内脏中积累, 可能存在一定毒性
噬菌体蛋白外壳	具有各自独特的大小和形状, 纳米颗粒特性具有选择性; 蛋白外壳呈现高度对称结构, 可以天然方式递呈抗原蛋白; 可在内部包裹病毒核酸, 作为核酸疫苗的运送载体; 可通过鼻内给药, 保留免疫原性	载体本身具有一定的免疫原性
去溶剂化纳米颗粒	抗原载量高, 可与多种抗原共同组装	形成纳米颗粒的过程是动态过程, 因此纳米颗粒大小不均匀

5 针对 SARS-CoV-2 的纳米颗粒疫苗的临床进展

自 2019 年 COVID-19 疫情暴发至今, 有各类针对 SARS-CoV-2 的纳米颗粒疫苗正在研发过程中, 如 mRNA-LNP 疫苗、病毒样颗粒疫苗和自组装纳米颗粒疫苗等。有部分疫苗已进入临床阶段并取得优异的结果。除前文已述的 BNT162b2 mRNA-LNP 疫苗外, Baden 等^[20]研发的 mRNA-1273 新冠病毒疫苗, 也是一种 LNP 疫苗。该试验共招募了 30 420 名志愿者, 以 1:1 的比例随机分配, 分别注射疫苗或安慰剂。最终结果证明, 该疫苗预防 SARS-CoV-2 的有效率达到 94.1%, 且暂未发现任何安全问题。Keech 等^[47]研发的 NVX-CoV2373 是一种由 SARS-CoV-2 的三聚体全长 S 蛋白与 Matrix-M1 佐剂共同组成的纳米颗粒疫苗。临床试验结果显示, 该疫苗的安全性良好, 注射该疫苗后大部分受试者无明显不良反应或只表现出轻微不良反应; 该疫苗有效性良好, 在注射 2 针剂 5 μg 该疫苗后, 受试者

体内均产生有效的免疫反应。

6 结语与展望

尽管病原体各不相同, 但传染性病毒均有共同的特点: 已知病毒重新出现的不可预测性, 以及未知病毒导致新疾病出现的不可预测性、高发病率和深刻的社会经济影响, 这也强调了研发通用疫苗的重要性。纳米技术的发展为尽早解决这一问题提供了新的思路。纳米颗粒疫苗因其具有与天然病毒类似的结构、安全性好、免疫原性良好、结构稳定以及独特的显示外源蛋白的能力, 被广泛应用于生物医学领域中^[48]。基于纳米颗粒的疫苗可刺激机体产生针对病毒的更强大的保护性抗体, 因此纳米颗粒疫苗是一种强大而灵活的疫苗研发平台。然而, 尽管纳米颗粒疫苗已展示出巨大的发展前景, 仍有一些缺点不可忽视。首先关于纳米颗粒疫苗的设计尚未探索到最有效的设计方案, 其靶向、生物分布和

代谢清除等还需进一步研究。其次, 实现纳米颗粒疫苗大规模的生产及可持续、可重复性的问题仍待解决。再次, 目前世界上针对病毒的疫苗的部署仍存在不公平的现象, 就以 SARS-CoV-2 疫苗的部署来说, 在高收入和中等收入国家的覆盖率较高, 而低收入国家的部署才刚刚开始。因此在疫苗的研发过程中, 成本是必须要考虑的问题。此外, 纳米颗

粒疫苗研发平台需要专业的生产设施和高技能的劳动力, 这对一些资源有限的国家也是一项挑战。最后是疫苗的运输与存储问题, 目前大部分疫苗都需要冷链储存, 这也使疫苗的生产、分销变得复杂。然而随着科技的进步, 这些问题也在逐渐解决。总之, 纳米颗粒疫苗是对抗传染性病毒的有效手段, 相信在不久的将来, 能够通过其改善全人类的生命健康。

【参考文献】

- [1] Pan J, Cui Z. Self-assembled nanoparticles: exciting platforms for vaccination[J]. *Biotechnol J*, 2020, 15(12): e2000087. DOI: 10.1002/biot.202000087.
- [2] Brisse M, Vrba S M, Kirk N, et al. Emerging concepts and technologies in vaccine development[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583077. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583077.
- [3] McCracken M K, Kuklis C H, Kannadka C B, et al. Enhanced dengue vaccine virus replication and neutralizing antibody responses in immune primed rhesus macaques[J]. *NPJ Vaccines*, 2021, 6(1): 77. DOI: 10.1038/s41541-021-00339-y.
- [4] Kheirollahpour M, Mehrabi M, Dounighi N M, et al. Nanoparticles and vaccine development[J]. *Pharm Nanotechnol*, 2020, 8(1): 6-21.
- [5] Vu M N, Kelly H G, Kent S J, et al. Current and future nanoparticle vaccines for COVID-19[J]. *EBioMedicine*, 2021, 74: 103699. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103699.
- [6] Kurosaki T, Katafuchi Y, Hashizume J, et al. Induction of mucosal immunity by pulmonary administration of a cell-targeting nanoparticle[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1585-1593.
- [7] Zhao K, Sun B, Shi C, et al. Intranasal immunization with O-2'-hydroxypropyl trimethyl ammonium chloride chitosan nanoparticles loaded with Newcastle disease virus DNA vaccine enhances mucosal immune response in chickens[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 240. DOI: 10.1186/s12951-021-00983-5.
- [8] Chan Y, Ng S W, Singh S K, et al. Revolutionizing polymer-based nanoparticle-linked vaccines for targeting respiratory viruses: a perspective[J]. *Life Sci*, 2021, 280: 119744. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119744.
- [9] Lung P, Yang J, Li Q. Nanoparticle formulated vaccines: opportunities and challenges[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(10): 5746-5763.
- [10] Irvine D J, Read B J. Shaping humoral immunity to vaccines through antigen-displaying nanoparticles[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 65: 1-6. DOI: 10.1016/j.coi.2020.01.007.
- [11] Chan Y, Ng S W, Mehta M, et al. Advanced drug delivery systems can assist in managing influenza virus infection: a hypothesis[J]. *Med Hypotheses*, 2020, 144: 110298. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110298.
- [12] Vasou A, Sultanoglu N, Goodbourn S, et al. Targeting pattern recognition receptors (PRR) for vaccine adjuvantation: from synthetic PRR agonists to the potential of defective interfering particles of viruses[J]. *Viruses*, 2017, 9(7): 186. DOI: 10.3390/v9070186.
- [13] Brouwer P J M, Antanasijevic A, Bermdsen Z, et al. Enhancing and shaping the immunogenicity of native-like HIV-1 envelope trimers with a two-component protein nanoparticle[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4272. DOI: 10.1038/s41467-019-12080-1.
- [14] Marcandalli J, Fiala B, Ols S, et al. Induction of potent neutralizing antibody responses by a designed protein nanoparticle vaccine for respiratory syncytial virus[J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1420-1431. e17.
- [15] Kanekiyo M, Joyce M G, Gillespie R A, et al. Mosaic nanoparticle display of diverse influenza virus hemagglutinins elicits broad B cell responses[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(3): 362-372.
- [16] Tokatlian T, Read B J, Jones C A, et al. Innate immune recognition of glycans targets HIV nanoparticle immunogens to germinal centers[J]. *Science*, 2019, 363(6427): 649-654.
- [17] Zhang Y N, Lazarovits J, Poon W, et al. Nanoparticle size influences antigen retention and presentation in lymph node follicles for humoral immunity[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(10): 7226-7235.
- [18] Herrera M, Kim J, Eygeris Y, et al. Illuminating endosomal escape of polymorphic lipid nanoparticles that boost mRNA delivery[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(12): 4289-4300.
- [19] Huang J, Yuen D, Mintern J D, et al. Opportunities for innovation: building on the success of lipid nanoparticle vaccines[J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2021, 55: 101468. DOI: 10.1016/j.cocis.2021.101468.
- [20] Baden L R, El Sahly H M, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(5): 403-416.
- [21] Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(15): 1412-1423.
- [22] Tenforde M W, Olson S M, Self W H, et al. Effectiveness of Pfizer-bioNTech and Moderna vaccines against COVID-19 among hospitalized adults aged ≥ 65 years - United States, January-March 2021[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70(18): 674-679.
- [23] Doria-Rose N, Suthar M S, Makowski M, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(23): 2259-2261.
- [24] Tokatlian T, Kulp D W, Mutafyan A A, et al. Enhancing humoral responses against HIV envelope trimers via nanoparticle delivery with stabilized synthetic liposomes[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16527. DOI:

- 10.1038/s41598-018-34853-2.
- [25] Jin Z, Gao S, Cui X, *et al.* Adjuvants and delivery systems based on polymeric nanoparticles for mucosal vaccines[J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118731. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118731.
- [26] Zhang W, Yang H, Kong X, *et al.* Inhibition of respiratory syncytial virus infection with intranasal siRNA nanoparticles targeting the viral *NS1* gene[J]. *Nat Med*, 2005, 11(1): 56–62.
- [27] Dhakal S, Hiremath J, Bondra K, *et al.* Biodegradable nanoparticle delivery of inactivated swine influenza virus vaccine provides heterologous cell-mediated immune response in pigs[J]. *J Control Release*, 2017, 247: 194–205. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.12.039.
- [28] Galloway A L, Murphy A, DeSimone J M, *et al.* Development of a nanoparticle-based influenza vaccine using the PRINT technology[J]. *Nanomedicine*, 2013, 9(4): 523–531.
- [29] Quan F S, Basak S, Chu K B, *et al.* Progress in the development of virus-like particle vaccines against respiratory viruses[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2020, 19(1): 11–24.
- [30] Geng Q, Tai W, Baxter V K, *et al.* Novel virus-like nanoparticle vaccine effectively protects animal model from SARS-CoV-2 infection[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(9): e1009897. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009897.
- [31] Nguyen Q D, Kikuchi K, Maity B, *et al.* The versatile manipulations of self-assembled proteins in vaccine design[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1934. DOI: 10.3390/ijms22041934.
- [32] He L, Kumar S, Allen J D, *et al.* HIV-1 vaccine design through minimizing envelope metastability[J]. *Sci Adv*, 2018, 4(11): eaau6769. DOI: 10.1126/sciadv.aau6769.
- [33] Sliopen K, Ozorowski G, Burger J A, *et al.* Presenting native-like HIV-1 envelope trimers on ferritin nanoparticles improves their immunogenicity[J]. *Retrovirology*, 2015, 12: 82. DOI: 10.1186/s12977-015-0210-4.
- [34] Joyce M G, King H A D, Naouar I E, *et al.* Efficacy of a broadly neutralizing SARS-CoV-2 ferritin nanoparticle vaccine in nonhuman primates[J]. *bioRxiv*, 2021: 436523. DOI: 10.1101/2021.03.24.436523.
- [35] Brouwer P J M, Sanders R W. Presentation of HIV-1 envelope glycoprotein trimers on diverse nanoparticle platforms[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2019, 14(4): 302–308.
- [36] Walls A C, Fiala B, Schäfer A, *et al.* Elicitation of potent neutralizing antibody responses by designed protein nanoparticle vaccines for SARS-CoV-2[J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1367–1382. e17.
- [37] Sliopen K, Han B W, Bontjer I, *et al.* Structure and immunogenicity of a stabilized HIV-1 envelope trimer based on a group-M consensus sequence[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2355. DOI: 10.1038/s41467-019-10262-5.
- [38] Klasse P J, Ketas T J, Cottrell C A, *et al.* Epitopes for neutralizing antibodies induced by HIV-1 envelope glycoprotein BG505 SOSIP trimers in rabbits and macaques[J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(2): e1006913. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006913.
- [39] Dong H. Editorial to the special issue-"recent advances in self-assembled peptides"[J]. *Molecules*, 2019, 24(17): 3089. DOI: 10.3390/molecules24173089.
- [40] Zottig X, Al-Halifa S, Côté-Cyr M, *et al.* Self-assembled peptide nanorod vaccine confers protection against influenza A virus[J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120672. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120672.
- [41] Marques Neto L M, Kipnis A, Junqueira-Kipnis A P. Role of metallic nanoparticles in vaccinology: implications for infectious disease vaccine development[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 239. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00239.
- [42] Pilaquinga F, Morey J, Torres M, *et al.* Silver nanoparticles as a potential treatment against SARS-CoV-2: a review[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2021, 13(5): e1707. DOI: 10.1002/wnan.1707.
- [43] Sharma J, Shepardson K, Johns L L, *et al.* A self-adjuvanted, modular, antigenic VLP for rapid response to influenza virus variability[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(16): 18211–18224.
- [44] Hess K L, Jewell C M. Phage display as a tool for vaccine and immunotherapy development[J]. *Bioeng Transl Med*, 2020, 5(1): e10142. DOI: 10.1002/btm2.10142.
- [45] Purwar M, Pokorski J K, Singh P, *et al.* Design, display and immunogenicity of HIV1 gp120 fragment immunogens on virus-like particles[J]. *Vaccine*, 2018, 36(42): 6345–6353.
- [46] Deng L, Mohan T, Chang T Z, *et al.* Double-layered protein nanoparticles induce broad protection against divergent influenza A viruses[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 359. DOI: 10.1038/s41467-017-02725-4.
- [47] Keech C, Albert G, Cho I, *et al.* Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(24): 2320–2332.
- [48] Lu W, Zhao Z Z, Huang Y W, *et al.* Review: a systematic review of virus-like particles of coronavirus: assembly, generation, chimerism and their application in basic research and in the clinic[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 200: 487–497. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.108.



【专家介绍】 齐建勋：中国科学院微生物研究所研究员，博士生导师。长期致力于研究病原微生物致病分子机制，并进一步开展抑制剂的设计。在流感病毒（H1N1、H7N9）、埃博拉病毒（EBOV）、中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）及新型冠状病毒（SARV-CoV-2）入侵机制等研究方面取得了系列研究成果，筛选得到了流感病毒和新冠病毒的抑制剂。在《中国科学》和 *Cell*、*PNAS* 等国内外学术期刊发表论文多篇，研究论文累计被引用 12 000 余次，H-index 50。主持科技部“国家重点研发计划”和自然科学基金委“重大研究计划”等多项科研项目。2021 年入选科睿唯安（Clarivate）全球“高被引科学家”、上榜全球学者库“全球顶尖前 10 万科学家排名”榜单。