

mRNA 疫苗预防病毒性传染病的研究现状

李园园 李蝉 耿玉茹 曹晓绵 郝丽莎
石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司
DOI:10.12238/bmtr.v6i5.10048

[摘要] 随着生物技术的飞速发展,mRNA疫苗作为新一代疫苗技术,在预防病毒性传染病方面展现出巨大潜力。本文综述了mRNA疫苗的基本原理、分类与制备、在COVID-19及其他病毒性传染病中的应用现状,并深入探讨了该技术面临的挑战及未来发展方向。mRNA疫苗通过直接向细胞内递送编码抗原的mRNA,诱导机体产生特异性免疫反应,具有研发周期短、高度靶向性和灵活性等优点。然而,其稳定性、递送效率及免疫反应特性仍需进一步优化。通过改进递送系统、优化mRNA结构以及探索联合疗法,mRNA疫苗有望在未来公共卫生体系中发挥更加重要的作用。

[关键词] mRNA疫苗; 病毒性传染病; COVID-19; 稳定性; 递送效率; 免疫反应

中图分类号: R392 **文献标识码:** A

Research status of mRNA vaccine for prevention of viral infectious diseases

Yuanyuan Li Chan Li Yuru Geng Xiaomian Cao Lisa Hao

Shiyao Group Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co

[Abstract] With the rapid development of biotechnology, mRNA vaccine, as a new generation vaccine technology, has shown great potential in the prevention of viral infectious diseases. In this review, the basic principle, classification and preparation of mRNA vaccines, their application in COVID-19 and other viral infectious diseases are reviewed, and the challenges and future development direction of this technology are discussed in depth. mRNA vaccines induce specific immune responses by delivering antigen-encoding mRNA directly into cells, and have the advantages of short development cycle, high targeting and flexibility. However, its stability, delivery efficiency and immune response characteristics still need to be further optimized. By improving delivery systems, optimizing mRNA structures, and exploring combination therapies, mRNA vaccines are expected to play a more important role in future public health systems.

[Key words] mRNA vaccine; Viral infectious diseases; COVID-19; Stability; Delivery efficiency; Immune response

引言

mRNA疫苗通过体外合成编码病毒抗原的mRNA,并借助适当的递送系统将其导入体内细胞,诱导机体产生特异性免疫反应,从而达到预防疾病的目的。近年来,mRNA疫苗在COVID-19疫情中的成功应用,更是彰显了其在应对突发公共卫生事件中的巨大潜力。本文旨在全面梳理mRNA疫苗在预防病毒性传染病中的研究现状,并探讨其未来发展方向。

1 mRNA疫苗技术概述

1.1 mRNA疫苗的基本原理

mRNA,即信使核糖核酸,是DNA转录后的产物,负责在细胞内传递遗传信息,指导蛋白质的合成。mRNA疫苗的基本原理是利用现代生物合成技术,在体外合成编码特定病毒抗原的mRNA序列,并通过特定的递送系统将其导入机体细胞。进入细胞后,mRNA

被翻译成相应的病毒抗原蛋白,这些蛋白随后被细胞内的免疫系统识别,进而激活T细胞和B细胞,诱导产生特异性的细胞免疫和体液免疫反应。与传统的疫苗相比,mRNA疫苗具有开发周期短、生产过程简单、无需担心病毒毒力变强等显著优势^[1]。

1.2 mRNA疫苗的分类与制备

1.2.1 不同类型的mRNA疫苗

mRNA疫苗根据其所编码的抗原类型,展现出多样化的策略以满足不同传染病预防的需求。编码全长蛋白的mRNA疫苗,作为最直接的方法,通过模拟自然感染过程中的抗原传递机制,诱导机体产生广泛且全面的免疫反应。这种策略的优势在于能够完整保留病毒蛋白的所有免疫原性位点,从而触发更为复杂的免疫应答网络,包括抗体产生和细胞毒性T淋巴细胞(CTL)的激活。

除此之外,传统mRNA疫苗,即非复制型mRNA疫苗,是直接在外体外转录生成的一段特定mRNA序列,该序列仅包含编码目标抗原蛋白的基因,并附加了5'帽子结构和3' poly(A)尾以提高其稳定性和翻译效率。此类疫苗的优势在于其结构简单、RNA序列短且纯净,不编码任何非目标蛋白,从而降低了潜在的安全风险。然而,其局限性在于体内半衰期较短,抗原表达量相对较低,因此需要较高的剂量才能达到有效的免疫刺激效果。

相比之下,自扩增型mRNA疫苗(SAM)则通过基因工程技术,将病毒复制机制的关键基因整合到mRNA分子中,使其能够在接种后于体内细胞中自主复制,从而显著放大了抗原蛋白的表达量。这种设计不仅减少了所需mRNA的初始剂量,还极大地提高了免疫应答的效率。SAM疫苗以其自我扩增的特性,在诱导强烈且持久的免疫反应方面展现出巨大潜力,为疫苗研发开辟了新的路径。

1.2.2 制备工艺与流程

mRNA疫苗的制备是一个复杂而精细的过程,涉及多个关键步骤的协同作用^[2]。首先,目标抗原的选定是疫苗研发的基础,它决定了疫苗将针对何种病毒或病原体产生免疫效果。这一过程需要深入了解病原体的生物学特性和免疫逃逸机制,以选择最具潜力的抗原靶点^[3]。mRNA序列的设计与合成是产品设计的核心环节。科学家们通过生物信息学分析和实验验证,设计出能够高效表达目标抗原的mRNA序列。随后,这些序列通过化学合成或体外转录等方法进行大规模生产。

2 mRNA疫苗在病毒性传染病中的应用现状

2.1 COVID-19 mRNA疫苗

2.1.1 研发历程与关键进展

自COVID-19疫情席卷全球以来,mRNA疫苗技术以其前所未有的研发速度成为了科学界与医疗界的璀璨新星。面对紧迫的公共卫生危机,Moderna与BioNTech/Pfizer等先锋企业迅速响应,将mRNA疫苗从实验室构想推向了临床应用的前沿。这两家公司不仅成功解析了SARS-CoV-2病毒的遗传序列,还精准设计了编码病毒关键抗原——刺突蛋白的mRNA序列,为疫苗的快速开发奠定了坚实基础。随后,通过高效的临床试验流程,mRNA-1273与BNT162b2疫苗相继展现出卓越的有效性与安全性,迅速获得了全球多个国家和地区的紧急使用授权^[4]。

2.1.2 疫苗结构特征与抗原设计策略

COVID-19 mRNA疫苗的独特魅力,在于其精妙的疫苗结构设计与创新性的抗原策略。疫苗的核心在于编码SARS-CoV-2病毒表面刺突蛋白的mRNA序列,这一设计直接针对了病毒入侵宿主细胞的关键环节。刺突蛋白作为病毒的主要结构蛋白,不仅负责介导病毒与宿主细胞受体的结合,还是机体免疫系统识别与攻击的主要靶点。通过编码刺突蛋白或其关键区域(如RBD),mRNA疫苗能够激发机体产生针对该蛋白的特异性抗体与T细胞反应,从而有效阻断病毒感染。

2.1.3 临床试验结果与安全性评估

COVID-19 mRNA疫苗在临床试验中展现出的高效性与安全

性,为其在全球范围内的广泛应用提供了强有力的支撑。多项大规模、多中心的临床试验结果显示,这些疫苗在预防新冠病毒感染方面表现出色,能够显著降低感染者的重症率与死亡率,并有效遏制病毒的传播。同时,疫苗的安全性也得到了充分验证,接种后产生的不良反应大多轻微且短暂,如注射部位疼痛、发热、疲劳等,均在可耐受范围内。这些积极的临床数据不仅证明了mRNA疫苗在疫情防控中的重要作用,也为其未来在更多传染病预防领域的应用奠定了坚实的信心基础。

2.2 其他病毒性传染病mRNA疫苗

2.2.1 流感mRNA疫苗

流感,这一季节性传染病,因其病毒的高度变异性和广泛传播性,成为了全球公共卫生系统长期面临的挑战。传统流感疫苗的研发与生产往往依赖于对即将流行病毒株的预测,但这一方法的局限性在于难以准确预测病毒的变异趋势,导致疫苗的保护效果不尽如人意。mRNA疫苗技术的兴起,为流感疫苗的研发开辟了新的道路。通过快速合成编码最新流行病毒株抗原的mRNA,科研人员能够迅速响应病毒的变异,生产出针对性强、时效性高的流感mRNA疫苗。这种技术不仅缩短了疫苗的研发周期,还提高了疫苗的有效性,为公众提供了更加可靠的防护手段^[5]。

2.2.2 狂犬病mRNA疫苗

狂犬病,这一由狂犬病毒引起的致命性传染病,对人类健康构成了严重威胁。传统狂犬病疫苗虽然在一定程度上能够有效预防疾病的发生,但其较长的接种周期和较高的成本却限制了其在某些地区的普及。mRNA疫苗技术的出现,为狂犬病疫苗的研发带来了新的曙光。通过编码狂犬病毒关键抗原的mRNA疫苗,科研人员成功诱导机体产生了快速而持久的免疫反应,这不仅显著缩短了接种周期,还提高了疫苗的保护效果。相较于传统疫苗,mRNA疫苗在生产和储存方面也展现出了明显优势,降低了疫苗的生产成本,提高了疫苗的可及性^[6]。

2.2.3 呼吸道合胞病毒mRNA疫苗

呼吸道合胞病毒(RSV)作为急性呼吸道感染的主要病原体,对婴幼儿及老年人健康构成严重威胁。长期以来,RSV疫苗的研发进程因福尔马林灭活疫苗(FI-RSV)的失败而受阻。然而,近年来随着科学研究的深入,RSV疫苗领域取得了显著进展,特别是RSV mRNA疫苗的出现,为防控RSV感染带来了新希望。RSV mRNA疫苗以其独特的优势脱颖而出,包括成本低、免疫原性强、生产工艺简单、研发周期短、安全性高及易于标准化生产等。这些特点使得mRNA疫苗能够快速响应病原体变异,有效应对新发传染性疾病的防控需求。通过编码RSV F蛋白(融合蛋白),mRNA疫苗能够在体内表达抗原蛋白,诱导机体产生特异性免疫应答,从而达到预防RSV感染的目的。此外,RSV mRNA疫苗的研发还受益于近年来在mRNA设计和核酸传递技术方面的突破。这些技术进步不仅提高了疫苗的稳定性和有效性,还降低了生产成本,为疫苗的大规模生产和广泛应用奠定了基础。

3 mRNA疫苗技术面临的挑战与解决方案

3.1 技术挑战

mRNA疫苗技术,作为生物医药领域的一项前沿创新,其独特的优势为疾病防治开辟了新的途径。然而,这项技术在实际应用中仍面临多重技术挑战。mRNA分子的稳定性问题尤为突出。由于其天然的化学特性,mRNA在生物体内极易受到酶解作用,导致其在到达目标细胞前即被降解,从而严重削弱了其作为疫苗抗原的效能。这种不稳定性不仅限制了mRNA疫苗的有效期,还对其在体内的免疫刺激作用构成了直接威胁。此外,mRNA的递送效率也是制约其广泛应用的关键因素。尽管科研人员已经开发了多种递送系统,如脂质纳米颗粒等,以试图克服这一难题,但这些系统在实际应用中仍存在诸多不足。例如,脂质纳米颗粒虽然能够在一定程度上提高mRNA的递送效率,但其细胞毒性和免疫原性等问题却不容忽视,这些副作用可能引发机体的不良反应,进而影响疫苗的安全性和有效性。

3.2 解决方案与未来方向

面对mRNA疫苗技术的多重挑战,科研人员正积极寻求创新解决方案,以推动该领域的持续发展。在提升mRNA稳定性方面,科研人员利用化学修饰和核苷酸替换等先进技术,有效增强了mRNA分子的抗降解能力,显著延长了其在体内的半衰期。这些改进不仅增强了mRNA疫苗的免疫效果,还为其在更广泛的临床应用奠定了基础^[7]。同时,递送系统的优化与创新也是解决mRNA递送效率问题的关键。科研人员致力于开发新型脂质纳米颗粒,通过精细调控其组成和表面性质,降低了细胞毒性和免疫原性,提高了mRNA的递送效率和安全性。此外,病毒样颗粒(VLPs)等自然存在的纳米结构也被探索作为递送载体,其独特的生物相容性和高效递送能力为mRNA疫苗的研发提供了新的思路。

4 总结

mRNA疫苗作为新一代疫苗技术,在预防病毒性传染病方面展现出巨大潜力。通过编码特定病毒抗原的mRNA序列并借助适当的递送系统将其导入机体细胞,mRNA疫苗能够诱导机体产生

特异性免疫反应,从而达到预防疾病的目的。尽管目前mRNA疫苗技术仍面临一些挑战,但随着科研人员的不断努力和技术的不断进步,相信mRNA疫苗将在未来公共卫生体系中发挥更加重要的作用。

【参考文献】

- [1]我国科学家开发新型抗癌mRNA纳米疫苗[J].教学考试,2024,(33):65.
- [2]厉芊好,孙榕苑,赵琦睿,等.mRNA疫苗技术在传染病中的应用:进展与挑战[J].中国生物工程杂志,2024,44(06):90-103.
- [3]何甜迪,田滋,高向东.mRNA疫苗递送技术研究进展[J].药物生物技术,2024,31(03):313-318.
- [4]唐琪,施金荣,邢沛东,等.mRNA疫苗生产工艺及质量控制的研究进展[J].中国新药杂志,2024,33(11):1109-1114.
- [5]李灿,刘爽,张雪.mRNA疫苗在癌症和传染性疾病预防方面的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2024,40(11):1665-1669.
- [6]贺彩英,竺家扬,刘雨莎,等.非复制型mRNA疫苗的设计策略[J].生命的化学,2024,44(05):769-779.
- [7]孙巍,佟乐,杨亚莉,等.预防传染病mRNA疫苗成品质量控制要点分析[J].药物分析杂志,2024,44(05):912-915.

作者简介:

李园园(1983--),女,汉族,南阳市人,硕士研究生,副高,研究方向:mRNA疫苗。

李蝉(1987--),女,汉族,邢台沙河市人,硕士研究生,副高,研究方向:细胞治疗研究。

耿玉茹(1988--),女,汉族,石家庄市人,本科,副高,研究方向:纳米载药技术。

曹晓绵(1990--),女,汉族,邢台市人,硕士研究生,中级,研究方向:纳米制剂研究。

郝丽莎(1993--),女,汉族,石家庄市人,硕士研究生,中级,研究方向:纳米制剂研究。