

# 新型疫苗佐剂的作用机制及应用

倪蓓蓓 李园园 李蝉 耿玉茹 曹晓绵

石药集团中奇制药技术(石家庄)

DOI:10.12238/bmtr.v6i6.10966

**[摘要]** 随着全球公共卫生挑战的日益严峻,疫苗作为预防和控制疾病的关键手段,其研发与应用备受关注。新型疫苗佐剂作为疫苗的重要组成部分,通过增强免疫原性、调节免疫反应类型及提高疫苗的安全性与耐受性,显著提升了疫苗的效果与适用范围。本文深入探讨了新型疫苗佐剂的作用机制及其在疫苗开发中的广泛应用。疫苗佐剂作为增强疫苗免疫原性和有效性的关键组分,近年来在科研与临床实践中取得了显著进展。本文首先分析了疫苗佐剂分子机制,阐述了其如何通过激活免疫细胞、促进抗原呈递和调节免疫反应等途径发挥作用。随后,系统分类介绍了新型油乳佐剂、CpG寡核苷酸、细胞因子、纳米佐剂、多糖佐剂及复合系统类佐剂的作用机制与应用现状。这些新型佐剂不仅在提升疫苗效力方面展现出巨大潜力,还通过优化佐剂设计,降低了不良反应,增强了安全性。本文旨在为疫苗佐剂的进一步研究和临床应用提供理论参考与实践指导。

**[关键词]** 新型疫苗佐剂; 免疫原性; 免疫反应调节; 安全性; 耐受性

**中图分类号:** Q939.91 **文献标识码:** A

## Mechanism of action and application of novel vaccine adjuvants

Beibei Ni Yuanyuan Li Chan Li Yuru Geng Xiaomian Cao

Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., LTD.

**[Abstract]** With the increasingly severe global public health challenges, the research and application of vaccines as a key means of preventing and controlling diseases have attracted much attention. As an important component of vaccines, the new vaccine adjuvant significantly enhances the efficacy and applicability of vaccines by enhancing immunogenicity, regulating immune response types, and improving vaccine safety and tolerability. This article delves into the mechanism of action of novel vaccine adjuvants and their widespread application in vaccine development. As a key component in enhancing the immunogenicity and efficacy of vaccines, vaccine adjuvants have made significant progress in scientific research and clinical practice in recent years. This article first analyzes the molecular mechanism of vaccine adjuvants and explains how they function by activating immune cells, promoting antigen presentation, and regulating immune responses. Subsequently, the system classified and introduced the mechanisms of action and application status of new oil emulsion adjuvants, CpG oligonucleotides, cytokines, nanoadjuvants, polysaccharide adjuvants, and composite system adjuvants. These new adjuvants not only demonstrate great potential in enhancing vaccine efficacy, but also reduce adverse reactions and enhance safety by optimizing adjuvant design. This article aims to provide theoretical reference and practical guidance for further research and clinical application of vaccine adjuvants.

**[Key words]** novel vaccine adjuvant; Immunogenicity; Immune response regulation; Security; tolerance

## 引言

佐剂是增强和调节疫苗抗原免疫反应的免疫刺激物,与抗原一起使用能产生更强的免疫反应。佐剂能激活机体的天然免疫系统,当佐剂和抗原同时或预先注射到体内,可改变抗原的形态并延长抗原在体内的滞留时间,促进单核吞噬细胞对抗原

的递呈能力及刺激淋巴细胞增殖分化,从而增强机体对抗原的免疫应答或改变免疫应答类型<sup>[1]</sup>。但近年来,随着基因工程技术和生物技术的飞速发展,重组疫苗、基因工程载体疫苗、核酸疫苗等新型疫苗逐步被开发出来,这些新型疫苗与传统疫苗相比往往存在免疫应答能力差等问题,早期的抗原不纯导致传统的

铝盐佐剂已无法满足需要。

### 1 疫苗佐剂分子机制分析

疫苗佐剂通过复杂而精细的分子机制,显著增强疫苗的免疫效果。其核心机制在于激活先天免疫细胞上的模式识别受体(PRR),如Toll样受体(TLR)、NOD样受体(NLR)和C型凝集素受体(CLR),触发一系列信号级联反应。这些反应导致细胞因子和趋化因子的释放,进一步招募和激活适应性免疫细胞,如树突状细胞(DC)和T、B淋巴细胞,促进抗原特异性免疫应答的产生。具体而言,佐剂能够增强抗原的摄取、处理和呈递过程,促进MHC分子和共刺激分子的表达,从而加强抗原特异性免疫细胞的激活与分化。此外,佐剂还能诱导促炎细胞因子的产生,如白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ,这些细胞因子在招募和激活免疫细胞、促进免疫反应中发挥关键作用。最终,佐剂通过促进抗体生成、淋巴细胞增殖与分化,以及记忆免疫的形成,实现疫苗免疫效力的显著提升<sup>[1]</sup>。

### 2 新型疫苗佐剂的分类

#### 2.1 新型油乳佐剂

新型油乳佐剂通过优化油相和水相的比例及乳化工艺,制备出更加稳定且高效的佐剂系统。这类佐剂不仅继承了传统油乳佐剂促进抗原持续释放、延长免疫刺激时间的优点,还通过减小粒径、改善表面活性剂的配方等手段,提高了抗原的摄取效率和免疫细胞的激活能力。新型油乳佐剂如MF59、ISA 206等,在流感疫苗、新冠疫苗等多种疫苗中得到了广泛应用。它们通过促进树突状细胞的活化与成熟,增强抗原提呈,从而显著提高疫苗的免疫原性和保护效力。此外,新型油乳佐剂还具备较好的安全性和耐受性,减少了不良反应的发生<sup>[2]</sup>。

#### 2.2 CpG寡核苷酸

CpG寡核苷酸(CpG ODN)是一种模拟细菌和病毒DNA序列的特殊类型DNA寡核苷酸,能够激活机体的天然免疫反应,增强疫苗的免疫效果。CpG ODN通过激活TLR9受体,诱导树突状细胞、B细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞的活化,促进细胞因子的释放和抗体的产生。根据其结构和活性特点,CpG ODN可分为A、B、C三类,各自在激活不同免疫细胞、促进抗体类别转换等方面展现出不同的优势。CpG ODN作为疫苗佐剂,在肿瘤免疫治疗、疫苗研究和自身免疫疾病治疗等领域具有广阔的应用前景。它们不仅能够增强疫苗的免疫原性,还能通过调节免疫应答,帮助机体克服肿瘤逃避免疫监视或抑制过度免疫反应<sup>[3]</sup>。

#### 2.3 细胞因子

细胞因子作为免疫调节分子,在疫苗佐剂中发挥着重要作用。它们通过直接激活或调节免疫细胞的功能,增强疫苗的免疫效果。常见的细胞因子佐剂包括白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)和肿瘤坏死因子(TNF)等。这些细胞因子能够促进抗原提呈细胞的活化与成熟,增强抗原的摄取和呈递能力;同时,它们还能促进T、B淋巴细胞的增殖与分化,诱导抗体生成和细胞毒性T细胞的产生。细胞因子佐剂通过精确调控免疫应答的强度和方向,实现疫苗效力的最大化。然而,由于细胞因子在

体内的作用复杂且存在潜在的副作用,其使用需严格控制剂量和给药方式<sup>[4]</sup>。

#### 2.4 纳米佐剂

纳米佐剂利用纳米技术构建的纳米颗粒作为载体,将抗原和免疫调节分子包裹其中,实现高效递送和靶向释放。纳米佐剂具有比表面积大、表面能高、易于修饰等优点,能够显著提高抗原的摄取效率和免疫细胞的激活能力。此外,纳米佐剂还能通过调节粒径大小、表面电荷和修饰基团等参数,优化其在体内的分布和稳定性。常见的纳米佐剂包括脂质体、纳米粒、纳米棒/纳米针等。这些佐剂在新冠疫苗、流感疫苗等多种疫苗中得到了成功应用。它们通过促进抗原的缓慢释放和持续刺激,增强免疫反应的持久性和记忆性;同时,通过靶向特定免疫细胞亚群,减少全身性不良反应的发生<sup>[5]</sup>。

### 3 新型疫苗佐剂面临的挑战与未来展望

#### 3.1 面临的挑战

##### 3.1.1 佐剂安全性与有效性的精妙平衡

在疫苗研发的广阔领域中,佐剂作为提升免疫应答效能的关键角色,其安全性与有效性的平衡成为了不可忽视的核心议题。佐剂的设计初衷在于增强疫苗的免疫原性,促使机体产生更为强烈且持久的免疫反应,从而有效抵御病原体侵袭。然而,这一目标的达成并非无代价,它要求佐剂在激发免疫系统的同时,必须严格控制在安全界限之内,避免触发不必要的免疫病理反应,如自身免疫紊乱或严重过敏反应。这一平衡的艺术,在于精细调控佐剂的组成、剂量及作用机制,确保其在提升疫苗效果的同时,不对人体健康构成威胁。因此,佐剂的研发历程中,安全性评估与优化贯穿始终,成为推动其临床应用的基石。

##### 3.1.2 生产工艺的复杂性挑战与成本控制

新型疫苗佐剂的生产,往往是一场技术与成本的双重挑战。其生产流程复杂多变,不仅涉及精密的化学反应、生物转化等多个环节,还需确保每一步骤的精确控制,以保证最终产品的稳定性和一致性。这种高度复杂的生产过程,不仅考验着科研人员的智慧与耐心,也直接推高了佐剂的生产成本。为了应对这一挑战,科研人员不断探索创新的生产技术与方法,旨在简化流程、提高效率,并同时加强原材料的质量控制体系,确保佐剂的纯度与安全性。通过持续的技术优化与成本控制策略,力求在保障佐剂质量的前提下,降低其生产成本,为更广泛的人群提供安全、有效、经济的疫苗接种方案。

#### 3.2 未来研究方向

##### 3.2.1 新型佐剂的持续创新与优化

在疫苗科学的浩瀚星空中,新型佐剂的研发犹如璀璨新星,不断照亮着人类健康防护的征途。随着基因工程、纳米技术等前沿科技的飞速发展,佐剂的设计与创新正步入一个前所未有的黄金时代。科学家们利用这些尖端技术,如同巧手的工匠,精心雕琢出具有独特结构和功能的佐剂分子。这些新型佐剂不仅效率更高,能更有效地激活免疫系统,还展现出前所未有的安全性,为疫苗研发提供了强有力的支撑。它们或能精准靶向免疫细

胞,或能模拟病原体特征,激发更为精准的免疫反应,预示着疫苗效果的新飞跃。

### 3.2.2 佐剂与抗原的联合优化策略

在疫苗设计的交响乐中,佐剂与抗原的联合优化无疑是最动人的旋律之一。两者之间的默契配合,是提升疫苗效能的关键所在。未来的研究将更加注重这种协同作用的深入挖掘,力求通过精细调控佐剂的种类、剂量及给药方式,实现对免疫过程的精准操控。这不仅意味着能够更高效地呈递抗原给免疫系统,还意味着能够更精准地引导免疫细胞的活化与分化,从而激发出更加特异、强烈且持久的免疫反应。此外,探索佐剂与抗原在分子层面的结合方式,如共价键的牢固联结或非共价键的微妙互动,将进一步增强抗原的稳定性与免疫原性,为疫苗效力的提升开辟新的路径。在这场协同优化的乐章中,每一音符都蕴含着对健康的深切关怀与对科学的无限追求。

## 4 总结

新型疫苗佐剂在提升疫苗效果与安全性方面发挥着重要作用。通过增强免疫原性、调节免疫反应类型及提高疫苗的安全性与耐受性,新型佐剂为感染性疾病疫苗和非感染性疾病疫苗的研发提供了新的思路和方法。然而,佐剂的研发与应用仍面临诸多挑战,如安全性与有效性的平衡、生产工艺的复杂性与成本等。未来的研究将致力于新型佐剂的持续创新与优化以及佐剂与抗原的联合优化策略,以推动疫苗佐剂的进一步发展与应用。

## [参考文献]

- [1]曲杨,徐山根,赵凯.新型动物纳米疫苗佐剂的作用机制与研发进展[J].中国生物工程杂志,2024,44(05):78-89.
- [2]吴小红,李加.新型疫苗佐剂及给药途径[J].中国医药生物技术,2023,18(S1):1-9.
- [3]夏芯,朱雅文,周利,等.疫苗新型佐剂的作用机制和研发进展综述[J].中国疫苗和免疫,2023,29(04):474-482.
- [4]韩冰,汤思淇,朱大帷,等.新型疫苗佐剂研究进展[J].中国畜牧兽医,2023,50(06):2460-2467.
- [5]金晓.新型疫苗佐剂甘油-3-磷酸及吴茱萸碱的佐剂效应研究[D].北京协和医学院,2018.

## 作者简介:

倪蓓蓓(1985--),女,汉族,石家庄市人,硕士研究生,副高,研究方向:纳米制剂研究。

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。

## \*通讯作者:

曹晓绵(1990--),女,汉族,邢台市人,硕士研究生,中级。