

甲型病毒性肝炎疫苗研究进展

阮若彤¹, 马青青¹, 陈奇¹, 秦成峰^{1,2}, 赵慧^{1*}

1. 军事科学院军事医学研究院, 病原微生物生物安全全国重点实验室, 北京 100071

2. 中国医学科学院自然疫源性疾病预防与溯源创新单元, 北京 100071

* 联系人, E-mail: shuishu2002@126.com

2025-10-28 收稿, 2025-12-24 修回, 2026-02-12 接受, 2026-02-13 网络版发表

病原微生物生物安全全国重点实验室自主研究基金(SKLPBS2405)资助

摘要 甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)感染引起的甲型病毒性肝炎(简称甲肝)是全球范围内导致急性肝脏炎症和黄疸的主要病因之一。目前, 灭活疫苗和减毒活疫苗的广泛应用已显著减轻了甲肝的疾病负担。然而, 在卫生条件较差的地区, 甲肝仍呈高流行态势。在发达国家, 尽管发病率相对较低, 但由于人群普遍易感, 局部暴发的风险依然存在。随着疫苗技术的不断革新, 第二代甲肝疫苗(如重组蛋白疫苗、病毒样颗粒疫苗等)的研发进程正在加速推进。本文系统综述了HAV的基因组结构及其抗原表位特征, 并深入分析了现有疫苗的临床应用现状与潜在局限, 并对新型疫苗的研发进展进行梳理, 旨在为下一代疫苗的设计与开发提供坚实的科学依据和理论支持。

关键词 甲型肝炎病毒, 灭活疫苗, 减毒活疫苗, 重组蛋白疫苗, 病毒样颗粒疫苗

甲型病毒性肝炎(简称甲肝)是由甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)引发的急性自限性肝脏炎症性疾病, 属于我国法定乙类传染病。HAV主要经粪-口途径传播, 亦可通过密切接触传播。感染潜伏期14~50 d(平均28 d)^[1]。流行病学研究表明, 甲肝的发病率呈现出显著的社会经济梯度差异。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)根据全球流行情况, 将各地划分为高、中、低流行区。在卫生基础设施较为薄弱的地区, 甲肝的地方性流行问题持续存在^[2]。

甲肝典型临床表现为发热、全身乏力、食欲减退、腹泻、恶心、腹部不适、尿液颜色加深以及黄疸等。儿童感染后多为隐性感染, 成人则常出现明显的肝功能损害, 严重者可发展为重症肝炎或暴发性肝炎^[3]。根据全球疾病负担研究网络(Global Burden of Disease collaborative network, GBD)最新数据, 2019年全球新发HAV感染1.59亿例, 导致3.9万例死亡病例, 产生的伤残调整生命年(disability-adjusted life years, DALY)达235万年^[4]。因此甲肝仍是亟待解决的全球公共卫生问题

之一。

目前, 甲型肝炎的临床治疗主要以对症支持为主, 尚无针对甲型肝炎病毒的特异性抗病毒药物。接种疫苗是预防HAV感染最有效的手段。自20世纪80年代起, 甲肝灭活疫苗与减毒活疫苗相继研发成功并投入使用。随着全球疫苗接种覆盖率的逐步提升, 高流行地区的发病率显著下降, 正快速向中低流行区转变。在此转型模式下, 成人团体极易发生大规模疫情暴发, 且成人感染后发展为重症肝炎的风险远高于儿童, 这凸显了在转型地区通过主动免疫规划预防的必要性与紧迫性。本文将从HAV的基因组特征入手, 系统综述甲肝疫苗的研究进展、面临的挑战及未来发展趋势。

1 HAV的基因组结构

深入了解HAV的基因组结构和抗原表位特征, 有助于病毒疫苗的理性设计。1973年, 甲型肝炎病毒被首次发现, 并正式命名^[5]。HAV隶属于小核糖核酸病毒科(Picornaviridae)嗜肝病毒属(Hepatovirus), 其基因组为

引用格式: 阮若彤, 马青青, 陈奇, 等. 甲型病毒性肝炎疫苗研究进展. 科学通报, 2026, 71: 3972–3981

Ruan R, Ma Q, Chen Q, et al. Research progress on hepatitis A vaccine (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 3972–3981, doi: [10.1360/CSB-2025-5710](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5710)

一条7.5 kb的单股正链RNA(图1), 结构包括: 5'UTR、ORF、3'UTR和poly(A)尾。5'UTR末端共价连接病毒编码蛋白VPg(3B), 并含有III型内部核糖体进入位点(internal ribosomal entry site, IRES), 介导编码区的非帽依赖性翻译, 生成约250 kD的多聚蛋白。该多聚蛋白经病毒蛋白酶3Cpro与宿主蛋白酶协同切割, 最终形成4种结构蛋白(VP1~4)和6种非结构蛋白(2B~2C、3A~3D)。其中: P1区编码衣壳蛋白VP0(自切割为VP2和VP4)、VP3和VP1, 构成病毒衣壳的拓扑亚基; P2区编码2B和2C; P3区编码3A、VPg(3B)、3Cpro和3Dpol^[6]。基因组3'UTR及polyA尾共同调控RNA稳定性^[7]。

HAV的生命周期中存在三种病毒颗粒形式: 空衣壳、准包膜病毒(quasi-enveloped HAV, eHAV)和无包膜病毒(non-enveloped HAV, nHAV)。空衣壳由前体蛋白VP0、VP1和VP3组成。当基因组RNA被衣壳包裹并组装成完整病毒颗粒时, VP0发生自催化切割, 生成VP2和VP4。此时HAV获得包膜, 形成eHAV, 主要存在于血液和肝细胞中。eHAV可逃逸中和抗体识别, 但仍具感染能力。eHAV进入胆汁后转化为nHAV, 随粪便排出。研究显示, 在HAV失去包膜的过程中, 宿主未知蛋白酶会将pX片段(亦称2A蛋白)从VP1上切割下来, 因此nHAV中不含pX片段^[8]。

2 HAV的抗原表位特征

病毒抗原表位的精准解析是开发疫苗的核心基础

(表1)。早期研究主要通过中和抗体压力筛选、免疫印迹和放射免疫分析, 以及合成肽技术, 鉴定HAV的中和逃逸位点和B细胞线性表位。研究发现多个中和逃逸位点, 包括VP3蛋白的Asp-70和Gln-74, 以及VP1蛋白的Ser-102、Val-171、Ala-176和Lys-221, 它们共同构成了HAV的潜在中和表位^[9]。Bosch等人^[10]首次发现位于VP3的多肽表位, 其核心序列为VP3(aa110-121, FWRGDLVFDFQV)。该序列中Arg112、Gly113和Asp114的替换均会导致恢复期血清识别能力丧失, 该表位也可诱导中和抗体产生。Khudyakov等人^[11]使用覆盖HAV多聚蛋白的237条重叠合成肽(每段20个氨基酸)及急性患者血清, 确定了42个抗原域, 其中5个为免疫优势域, 分别位于VP2(aa57~90)、VP1 C端/P2A(aa767~842)、2C C端/3A N端(aa1403~1456)、3B(aa1500~1519)以及3C C端/3D N端(aa1719~1764)。值得注意的是, 5个免疫反应最强的区域中有3个包含不同HAV蛋白间的切割位点。

随着结构生物学的发展, HAV的中和表位得以精准定位。Cao等人^[12]通过冷冻电子显微镜分别解析5株中和抗体与HAV形成的复合物结构, 发现中和表位均位于衣壳蛋白“峡谷区”的保守区域内: 重链主要结合在VP3的BC环和EF环, 轻链则分别结合VP2和VP3的BC环。Stuart等人^[13]也证明了HAV衣壳上存在一个由VP2和VP3共同构成、位于五聚体界面的主要免疫显性构象表位, 该区域同时也是关键受体结合区。并通过

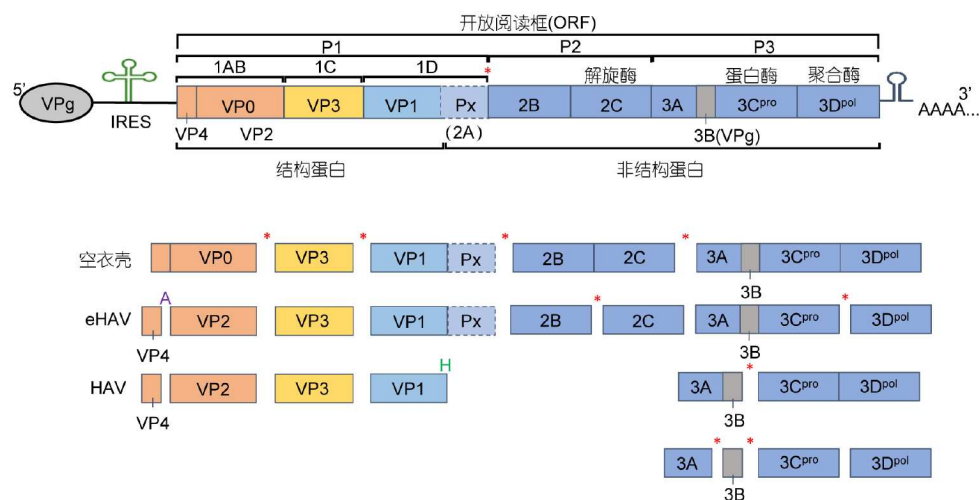


图1 HAV基因组及其编码蛋白示意图。IRES, 内部核糖体进入位点; *, 3Cpro切割位点; A(紫色), 未知蛋白酶裂解位点; H(绿色), 未知宿主蛋白酶

Figure 1 Schematic diagram of the HAV genome and encoded proteins. IRES, internal ribosome entry site; *, 3Cpro cleavage site; A (purple), unknown protease cleavage site; H (green), unknown host protease

表 1 HAV 抗原表位汇总

Table 1 Summary of HAV antigenic epitopes

表位类型(T/B)	验证方法	表位定位	参考文献
B细胞表位	① 交叉中和实验 ② 竞争结合实验	VP1 (Ser-102, Val-171, Ala-176)	[9]
		VP1-Lys221	
		VP3 (Asp-70, Gln-74)	
	① 重叠合成肽库 ② 中和实验 ③ 竞争结合实验	VP1 C端/P2A: aa767~842	[10]
		VP2: aa57~90	
		VP3 _{aa110~121} : FWRGDLVDFQV	
		2C C端/3A N端: aa1403~1456	
		3B: aa1500~1519	
T细胞表位	① 冷冻电子显微镜 ② 表位竞争实验 ③ 中和实验	3C C端/3D N端: aa1719~1764	[11]
		VP3 BC环: A68, S69, D70, S71, V72, G73, Q74, Q75, K77, V78	
		VP3 EF环: L141, D143, T145, G146, I147, T148, L149, K150	
	① 重叠肽库初筛 ② 免疫表位数据库预测 ③ 细胞内因子染色 ④ MHC四聚体定量 ⑤ 体内功能实验验证	VP2: A198, S201	[12]
		VP2: aa64~71	
		VP3: aa68~78, aa143~150, 209, 246	
T细胞表位	① 重叠肽库初筛 ② 免疫表位数据库预测 ③ 细胞内因子染色 ④ MHC四聚体定量 ⑤ 体内功能实验验证	3D _{aa22~29} KSPIYHHH	[13]
		VP3 _{aa18~29} SNYEDARAMSE	
		VP1 _{aa109~114} NNKEYTPITLS	
		VP1 _{aa241~252} EYLSSECYLSVT	
		VP1 _{aa255~266} SEPYPRAPINS	
		2C _{aa169~180} ENNYTKYPASD	
T细胞表位	① 重叠肽库初筛 ② 免疫表位数据库预测 ③ 细胞内因子染色 ④ MHC四聚体定量 ⑤ 体内功能实验验证	2C _{aa238~249} ATSNWSNPSPKT	[14]

结构证据, 明确了早期报道的VP1逃逸突变位点(如 K221、S102)并不直接参与抗体结合, 其逃逸机制可能通过影响受体结合或其他远程效应实现。

HAV特异性T细胞在甲肝发病过程中的作用尚存争议, 这也推动了对T细胞表位的深入研究。Misumi等人^[14]首次在*Ifnar1*^{-/-}小鼠模型中系统鉴定了HAV特异性T细胞表位。通过覆盖HAV HM175毒株多聚蛋白的222条重叠肽段刺激感染小鼠肝脏淋巴细胞, 并结合细胞内细胞因子染色(intracellular cytokine staining, ICCS)技术, 筛选出能激活CD8⁺和CD4⁺ T细胞的阳性肽段。进一步利用免疫表位数据库(Immune Epitope Database, IEDB)预测并验证了H-2b限制性核心短肽, 最终鉴定出1个显性的H-2K(b)限制性CD8⁺ T细胞表位(3D_{aa22~29})和6个I-Ab限制性CD4⁺ T细胞表位(分布于VP1、VP3和2C蛋白)。这些表位特异性T细胞在感染后期大量聚集于肝脏, 其频率与病毒载量下降和肝损伤减轻显著负相关, 表明T细胞免疫在HAV感染中发挥重要的保护作用, 通过控制病毒复制和限制肝细胞凋亡来减轻肝损伤, 这为开发新型T细胞疫苗提供了理论依据。

3 已上市的甲肝疫苗

当前全球批准使用的甲肝疫苗主要包括灭活疫苗和减毒活疫苗。我国是唯一同时批准两类疫苗的国家, 欧美仅使用灭活疫苗。近期有研究者建议将特异HAV IgG检测下限(10~20 mIU mL⁻¹)作为血清保护阈值, 但对HIV感染者等特殊人群需提高标准, 目前国际尚未完全达成共识^[15]。大规模流行病学研究证实, 两类疫苗均能诱导高效价中和抗体, 免疫记忆可持续≥25年, 部分个体呈现终身保护效应。

3.1 灭活疫苗

HAV在细胞培养中生长缓慢且滴度较低, 这在早期严重阻碍了疫苗的研发进程。随着病毒培养适应性细胞系的持续改良、培养条件的不断优化, 以及灭活工艺的确立, 甲肝灭活疫苗得以快速研发成功。目前甲肝灭活疫苗主要采用国际标准株(如HM175、GBM), 经人胚肺细胞MRC-5扩增, 由β-丙内酯灭活后联合铝佐剂制备而成。为提高接种依从性, 甲肝灭活疫苗常与乙肝疫苗、伤寒疫苗等组成联合制剂, 在减少注射次

数的同时预防多种疾病。

3.1.1 国外灭活疫苗产品

全球已上市的甲肝灭活疫苗主要包含：1992年葛兰素史克的贺福立适(Havrix)、1995年默沙东的维康特(VAQTA)、1996年赛诺菲巴斯德的巴维信(Avaxim)和瑞士博尔纳的爱巴苏(Epaxal)(表2)。首款灭活疫苗Havrix采用HM175毒株，经原代非洲绿猴肾细胞(AGMK)传代30代获得适应株，最终在MRC-5细胞中工业化生产。多中心研究显示，该疫苗在拉丁美洲儿童中的保护效力达97%(95% CI 93%~99%)，免疫后10年抗体阳性率仍为91%^[16]。一项针对美国阿拉斯加儿童的25年随访研究显示，接种三剂灭活Havrix后，抗体几何平均浓度仍达91.5 mIU mL⁻¹，81.4%的参与者抗体水平维持≥20 mIU mL⁻¹以上。生存分析估计25年时仍有78.7%的人具有保护性抗体^[20]。维康特(VAQTA)采用CR326F毒株，经恒河猴胚肾细胞(FRhk6)传代15代后，于MRC-5细胞中适应28代^[17]。长达25年的跟踪研究证实，接种者抗-HAV IgG阳性率维持99.4%^[21]。头对头临床试验表明，Havrix与VAQTA在1~15岁儿童中均表现出优异的安全性(不良事件率<5%)与持久保护效果(15年保护率>95%)^[22]。巴维信(Avaxim)使用GBM毒株，经原代人肾细胞(pHKC)传代10代后转至MRC-5细胞扩增20代^[18]。人群接种Avaxim后，20~30年间抗-HAV抗体阳性率持续在100%，突破感染率为0/10000人年^[23]。爱巴苏(Epaxal)采用RG-SB毒株，联合免疫增强型流感病毒体(IRIV)佐剂，由10 μg流感血凝素(H1N1)与100 μg磷脂构成脂质体递送系统^[19]。该设计可同时激活体液和细胞免疫，两剂接种后20年随访显示保护率超过95%，且仅有轻微短暂的不良反应^[24,25]。且仅有轻微短暂的不良反应^[24,25]。

2001年，葛兰素史克成功推出甲乙肝联合疫苗

TWINRIX。一项近10年的随访研究结果显示，所有受试者的抗甲肝抗体均呈阳性，抗乙肝抗体阳性率均在86.5%以上，这表明该疫苗能够为人体提供针对甲肝和乙肝的长期保护^[26]。另有一项针对12~15岁儿童接种TWINRIX后15年的跟踪研究发现，儿童体内的甲肝抗体水平始终与成人接种者相当。模型预测结果进一步显示，接种该疫苗50年后，仍有超过85%的接种者能保持血清阳性^[27]。甲乙肝联合疫苗具有重要公共卫生价值，可减少接种剂次、降低成本、提高依从性，并对甲肝和乙肝提供双重保护。

3.1.2 国产甲肝灭活疫苗

我国已构建起自主可控的甲型肝炎灭活疫苗产业体系(表3)。2002年北京科兴生物制品有限公司采用TZ84制备出孩尔来福(Healive)，在人胚肺细胞2BS上培养生产。研究显示，1剂Healive可使青壮年接种者的血清阳转率达到93%。对接种儿童具有长达15年的保护作用^[28]。一项基于中国儿童5年随访数据构建的模型预测显示，Healive可诱导至少30年的持久免疫保护，其长期抗体水平显著高于血清保护阈值；且该疫苗初始免疫应答较强，抗体水平衰减后仍略高于对照疫苗Havrix^[33]。2003年，中国医学科学院医学生物学研究所利用LV-8株在人胚肺细胞KMB17制备维塞瑞安(Weisairuian)，对1~15岁儿童的10年保护效力在95%以上^[34]。2009年，云南沃森生物公司使用Vero细胞培养YN5株，制备甲肝灭活疫苗维罗信(Veraxim)，临床研究显示，维罗信全程免疫儿童1个月后阳转率达100%，抗体滴度为16447 mIU mL⁻¹，显著高于Havrix^[35]。

2005年，北京科兴生物制品有限公司成功研发甲乙肝联合疫苗倍尔来福(Bilive)，含甲肝病毒TZ84灭活抗原和重组乙肝病毒表面抗原。该疫苗2剂肌肉接种安全性良好，接种7个月后，16~20岁中学生针对HAV和

表 2 国外上市的甲肝疫苗
Table 2 Hepatitis A vaccines: inactivated listed overseas

疫苗名称	厂商	毒株	佐剂	免疫剂量	接种者年龄	体积	技术平台	参考文献
Havrix	Glaxo SmithKline Biologicals (UK)	HM175	氢氧化铝	720 EL.U 1440 EL.U	1~18岁 ≥19岁	0.5 mL 1.0 mL	MRC-5细胞	[16]
VAQTA	Merck & Co., Inc (US)	CR326F	羟基磷酸铝	25 U 50 U	1~18岁 ≥19岁	0.5 mL 1.0 mL	MRC-5细胞	[17]
Avaxim	Sanofi Pasteur, Inc (UK)	GBM	氢氧化铝	80 U 160 U	1~15岁 ≥16岁	0.5 mL 1.0 mL	MRC-5细胞	[18]
Epaxal	Crucell Vaccines Inc385 (CH)	RG-SB	脂质体	25 IU	≥1岁	0.5 mL	MRC-5细胞	[19]

HBV的血清抗体阳性率分别为98.26%和97.71%^[36].

据中国疑似预防接种异常反应(adverse event following immunization, AEFI)监测报告数据显示, 2013~2020年累计接种0.53亿剂次甲肝灭活疫苗, 安全性良好. 大量临床试验表明, 受试人群对灭活疫苗耐受性良好, 未出现严重不良事件(<https://www.who.int/publications/i/item/who-wer8728-29-261-276>).

3.2 甲肝减毒活疫苗

减毒活疫苗通过定向遗传改造(如冷适应传代或反向遗传学修饰)获得具免疫原性完整但致病性丧失的弱毒株, 其核心优势在于模拟自然感染, 通过隐性感染实现自然免疫, 单剂皮下接种可提供长期保护, 主要应用于中国、印度等中高流行区的免疫规划(表3).

目前上市的甲肝减毒活疫苗均为我国研发, 包括维赛瑞吉(Biovac-A/Mevac-A, H2株)和海威克(HAVAC, L-A-1株). H2减毒株由原浙江省医学科学院毛江森院士研制, 将H2w野毒株在原代恒河猴肾细胞(primary rhesus monkey kidney cells, PRMK)上连续传代20次, 适应于人胚肺二倍体细胞(KMB17)后继续传代5次, 经恒河猴筛选获得H2M20K5减毒株(简称H2株)^[31]. L-A-1减毒株是长春生物制品研究所研制, 经人胚肺二倍体细胞(SL7或2BS)低温传代适应17~23次后筛选获得^[32]. 一项印度长期观察研究显示, 平均年龄4.7岁的儿童接种一针Biovac-A, 15年后抗体水平显著高于保护阈值, 保护率达100%^[37]. 研究显示, 两种减毒活疫苗的免疫原性和保护效果表现相当^[38]. 甲肝减毒活疫苗最初以液体剂型获批上市, 后经改良为冻干制剂, 提高了稳定性, 免疫原性也优于液态疫苗^[39].

近期一项研究优化了冻干HAVAC的稳定剂配方, 小鼠和恒河猴模型显示, 优化后疫苗抗体阳转率(均达100%)和几何平均浓度与原疫苗相当, 而且, 豚鼠、兔和大鼠的安全性试验, 未发现全身过敏、局部刺激或毒性反应^[40].

近期一项针对中国广泛使用的减毒活疫苗的研究显示, 接种后28 d内约8.47%~11.44%的接种者粪便中可检出甲肝病毒抗原, 表明疫苗病毒在体内复制并经肠道排出. 基因分析发现所有分离株均属基因亚型IB, 与原始疫苗株一致; VP1/2A区域仅存个别同义碱基突变, 未引起氨基酸改变, 提示疫苗病毒在人体内遗传稳定性良好, 未出现毒力回复突变^[41].

4 甲肝候选疫苗

第二代甲肝疫苗主要聚焦于重组蛋白疫苗和病毒样颗粒疫苗. 重组蛋白疫苗利用基因工程在细菌、酵母、昆虫细胞或哺乳动物细胞中表达病毒主要结构蛋白或抗原表位, 经纯化后制备. 病毒样颗粒疫苗由一个或多个病毒结构蛋白自组装形成空心颗粒, 不含核酸, 无感染性, 但空间结构与真正的病毒粒子相似, 具有良好的稳定性和免疫原性.

4.1 重组蛋白疫苗

目前, 甲肝重组蛋白疫苗的设计多以VP1作为抗原靶标. Lee等人^[42]将HAV VP1基因转染果蝇Schneider 2细胞, 获得稳定表达重组VP1的细胞系. 口服或腹腔注射免疫小鼠可诱导HAV特异性的IgG和IgA抗体, 表明重组蛋白VP1具有良好的免疫原性, 可作为潜在疫苗候选. Chung等人^[43]基于BCTV(beet curly top virus)瞬

表 3 国产上市的甲肝疫苗

Table 3 Hepatitis A vaccines: inactivated and live attenuated listed domestic

疫苗类型	疫苗名称	厂商	毒株	佐剂	免疫剂量	年龄	体积	技术平台	参考文献
国内灭活疫苗	孩尔来福(Healive)	北京科兴生物制品有限公司	TZ84	氢氧化铝	250 U 500 U	1~15岁 ≥16岁	0.5 mL 1.0 mL	2BS细胞	[28]
	维赛瑞安	中国医学科学院医学生物学研究所	Lv-8	氢氧化铝	320 EU 640 EU	1.5~15岁 ≥16岁	—	KMB17细胞	[29]
	维罗信(Veraxim)	云南沃森生物技术股份有限公司	YN-5	氢氧化铝	800 EL.U 1600 EL.U	1.5~15岁 ≥16岁	0.5 mL 1.0 mL	Vero细胞	[30]
减毒活疫苗	维赛瑞吉(Biovac-A/Mevac-A)	中国医学科学院医学生物学研究所	H2	无	6.5 lgTCID50	1.5~15岁 ≥16岁	0.5 mL 1.0 mL	KMB17细胞	[31]
	海威克(HAVAC)	长春生物制品研究所	LA-1	无	6.5 lgTCID50	1.5~15岁 ≥16岁	0.5 mL 1.0 mL	2BS细胞	[32]

时表达载体系统纯化获得重组蛋白HAV-VP1-Fc,可诱导小鼠产生HAV特异性IgG抗体,且脾细胞分泌的IFN- γ /IL-4水平显著升高,提示其也能诱导产生细胞免疫应答。Than等人^[44]将HAV抗原表位(含VP1 C端片段(aa767~842)和完整2A蛋白,简称D2)与轮状病毒VP7蛋白克隆于杆状病毒表达系统,在昆虫细胞Sf9中获得嵌合蛋白D2/VP7。该蛋白可诱导兔子产生同时针对HAV和轮状病毒的中和抗体,具有开发多价亚单位疫苗的潜力。Jang等人^[45]利用大肠杆菌表达三种HAV重组蛋白:VP1-His、VP1-3N-His(3个VP1-N端100aa)和3D2-His(3个D2片段串联)。三者均能诱导小鼠产生HAV特异性的IgG抗体,及脾细胞分泌IFN- γ 和IL-6,其中VP1-3N-His诱导的中和抗体水平最高,有望成为HAV亚单位候选疫苗。Gao等人^[46]分别表达HEV部分ORF2蛋白和HAV部分VP1蛋白,并在C端融合塔夫素(tuftsin)以增强免疫原性。两种重组蛋白经鼻内联合免疫可诱导小鼠产生针对两种病毒的IgG、IgA抗体及细胞免疫反应。

上述研究表明,甲肝重组蛋白疫苗能够有效诱导体液免疫与细胞免疫应答。然而,由于缺乏高效的HAV感染动物模型,其免疫保护效果尚未得到评价。此外,HAV抗原表位高度依赖空间构象,单纯表达单一蛋白可能与天然构象存在差异,从而导致免疫原性较弱。基于已有的结构生物学研究,HAV中和表位广泛分布于VP1、VP2和VP3衣壳蛋白,未来疫苗研发可聚焦于构建包含VP1/VP2/VP3保守表位的多价重组蛋白,或通过计算机辅助设计开发构象特异性抗原,以期获得更高效的免疫保护效应。

4.2 病毒样颗粒疫苗

1991年,Winokur等人^[47]率先构建携带HAV全基因组开放阅读框(rV-ORF)的重组痘苗病毒表达系统。该系统表达的rV-ORF多聚蛋白经宿主蛋白酶加工后,可在哺乳动物细胞中自组装成HAV样颗粒,具有与天然病毒颗粒相似的抗原构象,并能被人源多克隆抗体识别,成为首个具有潜在应用价值的HAV候选疫苗。为进一步优化,Rosen等人^[48]开发了基于杆状病毒-昆虫细胞表达平台的重组系统,将HAV ORF克隆至苜蓿银纹夜蛾核多角体病毒(AcMNPV)载体,在HeLa细胞中高效表达HAV多聚蛋白。免疫印迹与免疫电子显微镜证实重组蛋白可形成具有空衣壳样组装体。并能诱导小鼠血清产生效价 $\geq 1:40$ 的中和抗体。

随着多价疫苗需求增加,Kui等人^[49]创新设计出HAV-HEV双效嵌合抗原:通过柔性linker(GGGGS)连接HAV的VP1抗原区(aa24~171)与HEV ORF2关键结构域(aa431~615),构建大肠杆菌表达载体pBV-EA342。该工程菌表达的融合蛋白EA342经梯度透析复性后,可自组装成直径约34 nm的嵌合病毒样颗粒,ELISA证实其可同时被HAV/HEV特异性抗体识别。动物实验显示,该疫苗可诱导针对两种病原的中和抗体,几何平均滴度分别达1:128和1:64。为更好模拟自然感染,该团队于2017年开发了基于HAV载体的嵌合病毒策略:在HAV 2A/2B蛋白切割位点处插入HEV衣壳蛋白中和表位HEp148(aa459~606),构建嵌合病毒HAV-Hep148。尽管选用致病性HAV 18f野毒株作为骨架,但实验证实嵌合病毒可刺激小鼠产生针对HAV中和抗体及HEV特异性IgG抗体,为开发甲肝-戊肝二价嵌合病毒疫苗提供了概念验证^[50]。

上述病毒样颗粒疫苗仍处于临床前研究阶段,面临的核心挑战包括:痘苗病毒与杆状病毒载体存在潜在生物安全风险;嵌合HAV载体采用的18f毒株具有致病性,虽通过表位插入模拟了减毒表型,但距人用疫苗的安全性要求仍有差距。未来优化策略包括:①采用非复制型载体(如腺相关病毒)替代传统痘苗病毒系统;②基于CRISPR基因编辑技术对HAV载体进行定向减毒改造;③借助分子动力学模拟,对病毒样颗粒组装界面进行理性设计,以提高其免疫原性。

5 挑战与展望

甲肝疫苗是现代疫苗学的成功典范,其两条主要技术路线——灭活疫苗与减毒活疫苗均已被证实安全有效。近30年的应用实践表明,甲肝疫苗能提供持久甚至终身的保护,通过儿童普遍接种可有效切断病毒传播链,实现人群层面的疾病控制。甲肝疫苗接种在取得显著成效的同时,仍面临若干挑战。

首先,全球接种存在严重不均衡问题。尽管疫苗效力确凿,但许多中高流行国家尚未将其纳入国家免疫规划,往往仅在疫情暴发后采取应急响应式接种。研究发现,针对核心传播群体(如男男性行为者,尤其是HIV阳性者)的早期集中接种,被证明对疫情应急响应极其有效,该策略可避免约80%的潜在病例,且在疫苗紧缺时,采用单剂方案可作为快速应急手段^[51]。除传统高风险人群外,特定职业群体(如食品从业者)可能成为社区传播的关键节点,且疫情处置成本高昂,因此应通过政

策激励对其开展预防性接种^[52]。

其次,特殊人群的免疫保护存在缺口。例如,HIV感染者、接受器官移植患者等免疫功能低下者,对疫苗的免疫应答不足或延迟;老年人群接种后的初始抗体应答水平较弱且下降更快。因此,对此类人群需强调完成全程接种,并考虑开展抗体监测与加强接种^[53-56]。此外,应避免与13价肺炎球菌结合疫苗(13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV13)同时接种,以免产生免疫干扰^[57]。以上挑战共同表明,要实现甲肝的有效控制乃至消除,不仅需要疫苗本身,更有赖于公平的免疫政策、针对性的接种策略以及疫情暴发中的精准接种。因此,世界卫生组织强调,各国应根据流行病学变化(如流行率由高向中过渡、年长人群发病率上升)及成本效益评估,考虑将甲肝疫苗纳入国家免疫规划;同时明确建议为高风险人群(包括旅行者、男男性行为者、慢性肝病患者等)接种疫苗^[58]。

再次,目前上市的甲肝疫苗仍存在若干缺陷。由于甲肝病毒体外增殖能力低、检测周期长,严重制约了毒种标准化检定和大规模疫苗生产。尽管通过优化细胞培养体系、改进纯化工艺等手段取得一定进展,但病毒体外增殖效率低下这一核心问题仍未根本突破。随着反向遗传学技术体系的完善,利用定点突变、基因重组等分子生物学手段对现有减毒株进行遗传改造,

通过增强病毒基因组复制效率或优化衣壳蛋白组装特性,有望显著提升疫苗株的体外增殖能力,为开发新一代高效甲肝减毒活疫苗开辟新路径。同时,在新型佐剂与递送系统的开发领域,基于天然多糖的纳米颗粒系统展现出增强甲肝疫苗免疫原性的巨大潜力。壳聚糖基纳米颗粒系统不仅可作为高效的抗原递送载体,显著提升疫苗的体液与细胞免疫应答,其天然成分的特性更为开发更安全、强效且有望降低抗原用量的新一代甲肝疫苗佐剂提供了重要方向^[59]。

最后,基于疫苗平台的迭代升级,我们还应持续探索新型甲肝疫苗的研发方向。综合现有证据,甲型肝炎病毒的免疫优势表位具有显著构象依赖性——天然衣壳的三维折叠使VP1-VP3形成“表位复合体”;同时,T细胞免疫在保护肝脏免受损伤中也发挥着重要作用。这提示新一代疫苗设计需重点维持病毒样颗粒的天然拓扑结构,并考虑整合T细胞表位的组合策略。近年来,mRNA技术因在新冠疫情中的卓越表现成为研究焦点,展现出巨大应用前景^[60]。与传统疫苗相比,mRNA疫苗能快速应对突发传染病,全面激发体液免疫和细胞免疫;其研发周期短、易放大产能、遗传风险低等显著优势,更为突破传统疫苗技术瓶颈提供了革命性解决方案。未来,通过优化HAV特异性抗原设计,有望推动甲肝疫苗研究进入新纪元。

参考文献

- 1 Lemon S M, Ott J J, Van Damme P, et al. Type A viral hepatitis: a summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *J Hepatol*, 2018, 68: 167-184
- 2 Jacobsen K H. Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8: a031716
- 3 Diallo S, Borentain P, Motte A, et al. Liver transplantation due to fulminant hepatitis A in a traveller visiting friends and relatives in Comoros. *J Travel Med*, 2024, 31: taad153
- 4 Van Damme P, Pintó R M, Feng Z, et al. Hepatitis A virus infection. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9: 51
- 5 Feinstone S M, Kapikian A Z, Purcell R H. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*, 1973, 182: 1026-1028
- 6 Abutaleb A, Kottitil S. Hepatitis A. *Gastroenterol Clin N Am*, 2020, 49: 191-199
- 7 Whetter L E, Day S P, Elroy-Stein O, et al. Low efficiency of the 5' nontranslated region of hepatitis A virus RNA in directing cap-independent translation in permissive monkey kidney cells. *J Virol*, 1994, 68: 5253-5263
- 8 Cohen L, Bénichou D, Martin A. Analysis of deletion mutants indicates that the 2A polypeptide of hepatitis A virus participates in virion morphogenesis. *J Virol*, 2002, 76: 7495-7505
- 9 Ping L H, Lemon S M. Antigenic structure of human hepatitis A virus defined by analysis of escape mutants selected against murine monoclonal antibodies. *J Virol*, 1992, 66: 2208-2216
- 10 Bosch A, González-Dankaart J F, Haro I, et al. A new continuous epitope of hepatitis A virus. *J Med Virol*, 1998, 54: 95-102
- 11 Khudiyakov Y E, Lopareva E N, Jue D L, et al. Antigenic epitopes of the hepatitis A virus polyprotein. *Virology*, 1999, 260: 260-272
- 12 Cao L, Liu P, Yang P, et al. Structural basis for neutralization of hepatitis A virus informs a rational design of highly potent inhibitors. *PLoS Biol*, 2019, 17: e3000229

- 13 Stuart D I, Ren J, Wang X, et al. Hepatitis A virus capsid structure. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019, 9: a031807
- 14 Misumi I, Mitchell J E, Lund M M, et al. T cells protect against hepatitis A virus infection and limit infection-induced liver injury. *J Hepatol*, 2021, 75: 1323–1334
- 15 Mouna L, Akhavan S, Jadoui A, et al. Accuracy assessment of total or IgG Immunoglobulin to hepatitis A virus tests around immunity threshold. *J Clin Virol*, 2022, 146: 105059
- 16 Juliao P, Abadia I, Welby S, et al. Hepatitis A antibody persistence 8 and 10 years after 1-dose and 2-dose vaccination in children from Panama. *Vaccine*, 2021, 39: 26–34
- 17 Provost P J, Gerety R J, Hilleman M R, et al. New findings in live, attenuated hepatitis A vaccine development. *J Med Virol*, 1986, 20: 165–175
- 18 Goilav C, Zuckerman J, Lafrenzy M, et al. Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine in a comparative study. *J Med Virol*, 1995, 46: 287–292
- 19 Bovier P A. Epaxal®: a virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection. *Expert Rev Vaccines*, 2008, 7: 1141–1150
- 20 Ramaswamy M, Bruden D, Nolen L D, et al. Hepatitis A vaccine immunogenicity 25 years after vaccination in Alaska. *J Med Virol*, 2021, 93: 3991–3994
- 21 Wiens B L, Bohidar N R, Pigeon J G, et al. Duration of protection from clinical hepatitis A disease after vaccination with VAQTA®. *J Med Virol*, 1996, 49: 235–241
- 22 Soysal A, Gökçe I, Pehlivan T, et al. Interchangeability of a hepatitis A vaccine second dose: Avaxim 80 following a first dose of Vaqta 25 or Havrix 720 in children in Turkey. *Eur J Pediatr*, 2007, 166: 533–539
- 23 López E L, Contrini M M, Mistchenko A, et al. Modeling the long-term persistence of hepatitis A antibody after a two-dose vaccination schedule in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34: 417–425
- 24 D'acremont V, Herzog C, Genton B. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal®) in the elderly. *J Travel Med*, 2006, 13: 78–83
- 25 Chappuis F, Farinelli T, Deckx H, et al. Immunogenicity and estimation of antibody persistence following vaccination with an inactivated virosomal hepatitis A vaccine in adults: a 20-year follow-up study. *Vaccine*, 2017, 35: 1448–1454
- 26 Diaz-Mitoma F, Law B, Subramanya A, et al. Long-term antibody persistence induced by a combined hepatitis A and B vaccine in children and adolescents. *Vaccine*, 2008, 26: 1759–1763
- 27 Agrawal A, Kolhapure S, Andani A, et al. Long-term persistence of antibody response with two doses of inactivated hepatitis A vaccine in children. *Infect Dis Ther*, 2020, 9: 785–796
- 28 Wu J Y, Liu Y, Chen J T, et al. Review of 10 years of marketing experience with Chinese domestic inactivated hepatitis A vaccine Healive®. *Hum Vaccines Immunother*, 2012, 8: 1836–1844
- 29 Xiang J H, Cao Y Y, Zhong G L, et al. Culture of rapid growth-adapted hepatitis A virus LV8 strain (in Chinese). *Chin J Biol*, 1997, 10: 12–15 [向金华, 曹逸云, 钟光六, 等. 甲型肝炎病毒吕8株的快速适应性培养. 中国生物制品学杂志, 1997, 10: 12–15]
- 30 Ma B, Hu C Z, He L F, et al. Immunogenicity and safety of purified inactivated hepatitis A vaccine (YN5 Strain) in common marmosets (in Chinese). *Chin J Biol*, 2004, 17: 36–38 [马波, 胡彩珍, 何丽芳, 等. 精制甲型肝炎灭活疫苗(YN5株)狨猴试验安全性和免疫原性. 中国生物制品学杂志, 2004, 17: 36–38]
- 31 Mao J S, Dong D X, Zhang H Y, et al. Primary study of attenuated live hepatitis A vaccine (H2 strain) in humans. *J Infect Dis*, 1989, 159: 621–624
- 32 Hu M D, Sun B F, Zhou Y Q, et al. Research on attenuated live vaccine for hepatitis A—attenuation of strains and experiments on marmosets (in Chinese). *Shanghai Med J*, 1988, (11): 653–657 [胡孟冬, 孙碧芳, 周艳琴, 等. 甲型肝炎减毒活疫苗的研究——毒株减毒与狨猴实验. 上海医学, 1988, (11): 653–657]
- 33 Yu Y P, Chen J T, Jiang Z W, et al. Modeling the long-term antibody response and duration of immune protection induced by an inactivated, preservative-free hepatitis A vaccine (Healive) in children. *Biomed Environ Sci*, 2020, 33: 484–492
- 34 Xiaojin S, Rodewald L E, Guomin Z, et al. Long-term seropositivity, safety, and impact of inactivated and live, attenuated hepatitis A vaccines in China—A cross-sectional study. *Vaccine*, 2020, 38: 8302–8309
- 35 Li Y P, Nong Y, Shan J K, et al. Safety and immunogenicity of a new inactivated hepatitis A vaccine (Vero cell): a randomized control trial (in Chinese). *J Appl Prev Med*, 2007, 13: 65–68 [李艳萍, 农艺, 单继宽, 等. 精制甲型肝炎灭活疫苗(Vero细胞)维罗信(TM)的安全性和免疫原性随机对照研究. 应用预防医学, 2007, 13: 65–68]
- 36 Wan Z J, Zhang H Y, Liang Z L, et al. Safety and immunogenicity of a combined hepatitis A and hepatitis B-Bilive~(TM) vaccine in healthy adult volunteers (in Chinese). *Chin J Vacc Immun*, 2004, 10: 3–6 [万宗举, 张华远, 梁争论, 等. 倍尔来福~(TM)甲乙型肝炎联合疫苗在成人中应用的安全性和免疫原性研究. 中国计划免疫, 2004, 10: 3–6]
- 37 Bhav S, Sapru A, Bavdekar A, et al. Long term immunogenicity of single dose of live attenuated hepatitis A vaccine in indian children — results of 15-year follow-up. *Ind Pediatr*, 2021, 58: 749–752
- 38 Xu Z Y, Ouyang P Y, Wang X Y, et al. Immunogenicity and efficacy of two live attenuated hepatitis A vaccines (H2 strains and LA-1 strains) (in

- Chinese). *Chin Med J*, 2002, 82: 33–36 [徐志一, 欧阳佩英, 汪萱怡, 等. 甲型肝炎减毒活疫苗免疫原性与保护效果的研究. 中华医学杂志, 2002, 82: 33–36]
- 39 Xu X, Lv Y M, Lei L H, et al. Safety and immunogenicity observation of freeze-dried and liquid live attenuated hepatitis A vaccines (in Chinese). *Chin J Vacc Immun*, 2005, 11: 355 [徐翔, 吕跃民, 雷林海, 等. 冻干和液体甲型肝炎减毒活疫苗的安全性及免疫效果观察. 中国计划免疫, 2005, 11: 355]
- 40 Wang Y, Xia Q, Li C, et al. Immunogenicity and safety in animals of a lyophilized live attenuated hepatitis A vaccine following stabilizer optimization. *Sci Rep*, 2025, 15: 41833
- 41 Wang X, Pan Y, Chen J, et al. The excretion rate and stability of HAAG in human fecal samples after live attenuated hepatitis A vaccination. *J Med Virol*, 2020, 92: 3312–3318
- 42 Lee J M, Lee H H, Hwang-Bo J, et al. Expression and immunogenicity of recombinant polypeptide VP1 of human hepatitis A virus in stably transformed fruitfly (*Drosophila melanogaster*) Schneider 2 cells. *Biotech App Biochem*, 2009, 53: 101–109
- 43 Chung H Y, Lee H H, Kim K I, et al. Expression of a recombinant chimeric protein of hepatitis A virus VP1-Fc using a replicating vector based on Beet curly top virus in tobacco leaves and its immunogenicity in mice. *Plant Cell Rep*, 2011, 30: 1513–1521
- 44 Than V T, Baek I H, Lee H Y, et al. Expression of recombinant rotavirus proteins harboring antigenic epitopes of the hepatitis A virus polypeptide in insect cells. *Biomolecules Ther*, 2012, 20: 320–325
- 45 Jang K O, Park J H, Lee H H, et al. Expression and immunogenic analysis of recombinant polypeptides derived from capsid protein VP1 for developing subunit vaccine material against hepatitis A virus. *Protein Expression Purification*, 2014, 100: 1–9
- 46 Gao Y, Su Q, Yi Y, et al. Enhanced mucosal immune responses induced by a combined candidate mucosal vaccine based on hepatitis A virus and hepatitis E virus structural proteins linked to tuftsin. *PLoS One*, 2015, 10: e0123400
- 47 Winokur P L, McLinden J H, Stapleton J T. The hepatitis A virus polypeptide expressed by a recombinant vaccinia virus undergoes proteolytic processing and assembly into viruslike particles. *J Virol*, 1991, 65: 5029–5036
- 48 Rosen E, Stapleton J T, McLinden J. Synthesis of immunogenic hepatitis A virus particles by recombinant baculoviruses. *Vaccine*, 1993, 11: 706–712
- 49 Kui X, Sun M, Xie T, et al. The expression, purification, and immunogenicity of a new chimeric virus-like particle. *Viral Immunol*, 2009, 22: 49–56
- 50 Xiang K, Kusov Y, Ying G, et al. A recombinant HAV expressing a neutralization epitope of HEV induces immune response against HAV and HEV in mice. *Viruses*, 2017, 9: 260
- 51 Lin K Y, Sun H Y, Chen Y H, et al. Effect of a hepatitis A vaccination campaign during a hepatitis A outbreak in Taiwan, 2015–2017: a modeling study. *Clin Infect Dis*, 2020, 70: 1742–1749
- 52 Kim H S, Torres J L, Baffoe-Bonnie A. Time to reconsider hepatitis A vaccination in food handlers: are we seeing more outbreaks and severe disease? *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9: ofac185
- 53 Meza-Torres B, Jamie G, Wimalaratna R, et al. Hepatitis A vaccination coverage in adults with chronic liver disease in primary care in England: a retrospective cohort study. *Lancet Public Health*, 2025, 10: e647–e655
- 54 Schnyder J L, Garcia Garrido H M, Tanck M W, et al. Hepatitis A vaccine immunogenicity and boostability in adults receiving immunosuppressive therapy and adults living with HIV: a prospective single-centre cohort study. *J Travel Med*, 2025, 32: taee125
- 55 Githumbi R, Kuhn S, Osiowy C, et al. A randomized controlled trial of two hepatitis A vaccine doses among adolescents with juvenile idiopathic arthritis and Crohn's disease on immunosuppressive therapy: a pilot study. *J Travel Med*, 2024, 31: taee065
- 56 Prasoppokorn T, Vanichanan J, Chaiteerakij R, et al. A randomized controlled trial of comparative effectiveness between the 2 dose and 3 dose regimens of hepatitis A vaccine in kidney transplant recipients. *Sci Rep*, 2021, 11: 50
- 57 Riekkinen M, Pakkanen S H, Hutse V, et al. Co-administered pneumococcal conjugate vaccine decreases immune response to hepatitis A vaccine: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29: 1553–1560
- 58 Larkin H D. WHO backs single dose of hepatitis A vaccine in some cases. *JAMA*, 2022, 328: 1896
- 59 AbdelAllah N H, Gaber Y, Rashed M E, et al. Alginate-coated chitosan nanoparticles act as effective adjuvant for hepatitis A vaccine in mice. *Int J Biol Macromol*, 2020, 152: 904–912
- 60 Zhang N N, Li X F, Deng Y Q, et al. A thermostable mRNA vaccine against COVID-19. *Cell*, 2020, 182: 1271–1283.e16

Summary for “甲型病毒性肝炎疫苗研究进展”

Research progress on hepatitis A vaccine

Ruotong Ruan¹, Qingqing Ma¹, Qi Chen¹, Chengfeng Qin^{1,2} & Hui Zhao^{1*}

¹ State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100071, China

² Research Unit of Discovery and Tracing of Natural Focus Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100071, China

* Corresponding author, E-mail: shuishu2002@126.com

Infection by the hepatitis A virus (HAV), which causes acute viral hepatitis A, continues to be a major cause of acute liver inflammation and jaundice worldwide. Although the broad deployment of inactivated and live-attenuated vaccines has substantially lowered the disease burden in many parts of the globe, HAV remains a persistent public health issue. In regions with limited sanitation infrastructure and developing countries, the virus is still highly endemic, frequently infecting young children. By contrast, in industrialized nations with improved hygiene and routine childhood immunization, incidence rates are generally low. This has, however, led to an accumulation of susceptible adults—a shift in epidemiology that paradoxically raises the risk of severe outbreaks through imported cases or local contamination of food and water. Thus, even in well-resourced settings, this enterically transmitted pathogen continues to present a tangible threat.

Advances in vaccine technology are now accelerating the development of second-generation HAV vaccines. Promising candidates, such as recombinant subunit vaccines and virus-like particle (VLP)-based formulations, offer potential solutions to certain constraints of current options. These include the cold-chain dependency of some live-attenuated vaccines and the multi-dose schedules required for durable immunity with inactivated vaccines. By building on progress in structural virology and immunology, these next-generation approaches aim to produce vaccines that are more stable, cost-effective, and potentially more immunogenic.

This review systematically examines the virological foundations of HAV relevant to vaccine design. We first outline the distinctive genomic organization of HAV, a positive-sense, single-stranded RNA virus belonging to the *Picornaviridae* family, and describe its capsid architecture. Special emphasis is placed on mapping its key antigenic epitopes, particularly those on the structural proteins VP1 and VP3 that are responsible for inducing neutralizing antibodies. A precise understanding of these epitopes is crucial for informed, rational vaccine development.

We then provide a detailed appraisal of currently licensed vaccines, covering their mechanisms of action, clinical efficacy, safety records, global deployment strategies, and recognized limitations, such as the potential waning of immunity in some groups or the uncertain need for booster doses over the very long term.

Finally, the article synthesizes recent advances in novel vaccine development. Beyond VLPs and recombinant proteins, we survey other innovative platforms, including DNA vaccines, viral-vectored constructs, and the emerging potential of mRNA technology against HAV. These candidates are evaluated in light of available preclinical and clinical data, with discussion of their relative strengths in safety, immunogenicity, manufacturing scalability, and thermal stability.

By integrating perspectives from fundamental virology, current clinical practice, and frontier biotechnologies, this review seeks to establish a coherent scientific foundation and conceptual framework to guide the design and development of next-generation hepatitis A vaccines, ultimately supporting progress toward global control and elimination of the disease.

hepatitis A virus, inactivated vaccines, live-attenuated vaccines, recombinant protein vaccines, virus-like particle vaccines

doi: [10.1360/CSB-2025-5710](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5710)