



重新思考新一代疫苗策略

张天英, 李少伟, 夏宁邵*

厦门大学, 传染病疫苗研发全国重点实验室, 国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 翔安创新实验室, 公共卫生学院, 厦门 361102

* 联系人, E-mail: nsxia@xmu.edu.cn

收稿日期: 2026-04-20; 接受日期: 2026-06-04; 网络版发表日期: 2026-06-18

国家自然科学基金(批准号: 82595920)资助

摘要 当代疫苗学正处于由“抗原与平台驱动”进一步迈向“保护逻辑与系统设计驱动”的关键阶段。面对高变异病原体、新发传染病、人口老龄化与全球健康公平性等多重挑战, 新一代疫苗研发的核心目标, 正由被动追随病原体变化, 拓展为更强调依据保护目标定向塑造宿主免疫状态。其实现依赖于对免疫力内涵的深刻理解、抗原设计的革新、佐剂与递送系统的精准调控、多维度保护性免疫的定向诱导、人工智能辅助、系统免疫学与多组学整合等前沿领域的交叉突破。针对流感病毒、新冠病毒、肺炎球菌等呼吸道病原疫苗的探索实践, 正在推动疫苗研发从侧重血清功能性抗体峰值, 拓展到同时塑造黏膜屏障、组织驻留记忆、广谱T细胞、训练免疫以及对炎症损伤的约束能力。系统免疫学与多组学正在把疫苗研发从终点读数推进到免疫轨迹设计, 人工智能正在把经验优化提升为理性设计, 而训练免疫等新型免疫机制发现则使“广谱、快速、前置”的呼吸道保护进入可设计范围。未来十年, 具有改写范式意义的, 或许并非某一种单独技术, 而更可能是将抗原设计、佐剂与递送、多维度免疫诱导与监测、人工智能建模与人群分层整合为统一免疫工程系统的能力体系。

关键词 新一代疫苗, 系统免疫学, 多组学, 人工智能, 训练免疫, 黏膜疫苗, 精准疫苗学

疫苗的发明与应用深刻重塑了人类公共卫生格局。自我国明代种痘实践开启免疫预防先河以来, 经验减毒与灭活疫苗奠定了现代疫苗学基础^[1], 重组蛋白、病毒载体和核酸疫苗等平台则显著提升了研发效率与技术可塑性。近年来, 结构疫苗学、反向疫苗学、合成疫苗学、mRNA技术和人工智能的持续发展, 使许多长期难以突破的靶标重新进入可设计、可优化和可转化的范围, 推动疫苗学由经验发现加速迈向理性设计^[2~4]。

与此同时, 疫苗研发所面对的科学问题与公共卫

生任务也在持续演进。面对高变异病原体、新发与再发传染病以及潜在的“X疾病”威胁, 围绕已知病原体、针对流行变异株持续更新的研发模式, 在响应时效、覆盖广度和防御韧性方面均面临更高要求。未来真正需要构建的, 是一种能够更早启动、更广覆盖并具有更强韧性的免疫防御体系^[2~4]。

这一挑战在呼吸道病原领域体现得尤为集中^[5,6]。以流感病毒和新冠病毒为代表, 病原体主要经黏膜入侵, 潜伏期短, 传播效率高, 且持续发生抗原漂移与免疫逃逸。现有肌肉注射疫苗在降低重症和死亡方面具

引用格式: 张天英, 李少伟, 夏宁邵. 重新思考新一代疫苗策略. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 1572–1579

Zhang T Y, Li S W, Xia N S. Rethinking next-generation vaccine strategies (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 1572–1579, doi: 10.1360/SSV-2026-0094

有明确价值,而在上呼吸道黏膜局部免疫、感染建立早期控制以及传播阻断方面,仍为疫苗创新留下了广阔空间。相应地,疫苗研发的关注点正在从“系统性免疫应答是否足够强”,进一步延伸到“感染第一现场是否形成了足够快、足够广谱、足够低损伤的预训练响应模式”^[7~10]。

正是在这一背景下,“新一代疫苗”首先体现为保护逻辑的升级,其内涵至少包含三个相互关联的方向(图1):其一,从株特异性保护走向更具前瞻性的广谱保护,需重视抗原谱的覆盖度、交叉反应性的强度、保护性免疫反应的维度和解剖学覆盖度;其二,保护评价由以血清抗体为主的单维度指标,拓展为体液免疫、细胞免疫、黏膜免疫、组织驻留免疫、训练免疫以及抗炎与促修复能力的综合表征,更强调感染第一现场的快速控制和宿主损伤的有效约束;其三,保护框架由主要依赖适应性免疫记忆,发展为适应性免疫与训练免疫共同参与的协同体系,从而为高变异病原体乃至未知呼吸道威胁预留更大的防御余量^[5,7,9,11~14]。

因此,“重新思考新一代疫苗策略”的核心在于围

绕感染局部与系统免疫协同、适应性免疫与训练免疫协同、病原体早期遏制以及宿主损伤控制,定向塑造宿主保护性免疫状态的系统工程。这一拓展使疫苗学的目标由疫情发生后的快速应对,进一步延伸至平时即完成的平台储备、原型病原研究、广谱免疫设计和应急转化链条建设,也正是“X疾病”语境下疫苗战略日益重视主动防御的重要背景^[2~4]。训练免疫等前沿研究的兴起,为这一思路提供了新的免疫学支撑:在病原体抗原信息尚未完全明确时,若能预先在呼吸道组织中塑造一种高警觉、低损伤、可持续的防御准备状态,就有望为后续特异性应答争取关键时间窗,并增强整体防御体系的韧性^[14~16]。

1 新一代疫苗的核心目标: 由抗体滴度提升走向保护重构

传统疫苗学常把保护近似等同于中和抗体,或进一步等同于阻断感染。这一目标在若干病原体上依然十分有效;而对于高度变异、黏膜传播、短潜伏期或病理损伤高度依赖宿主反应的感染,保护的内涵则更

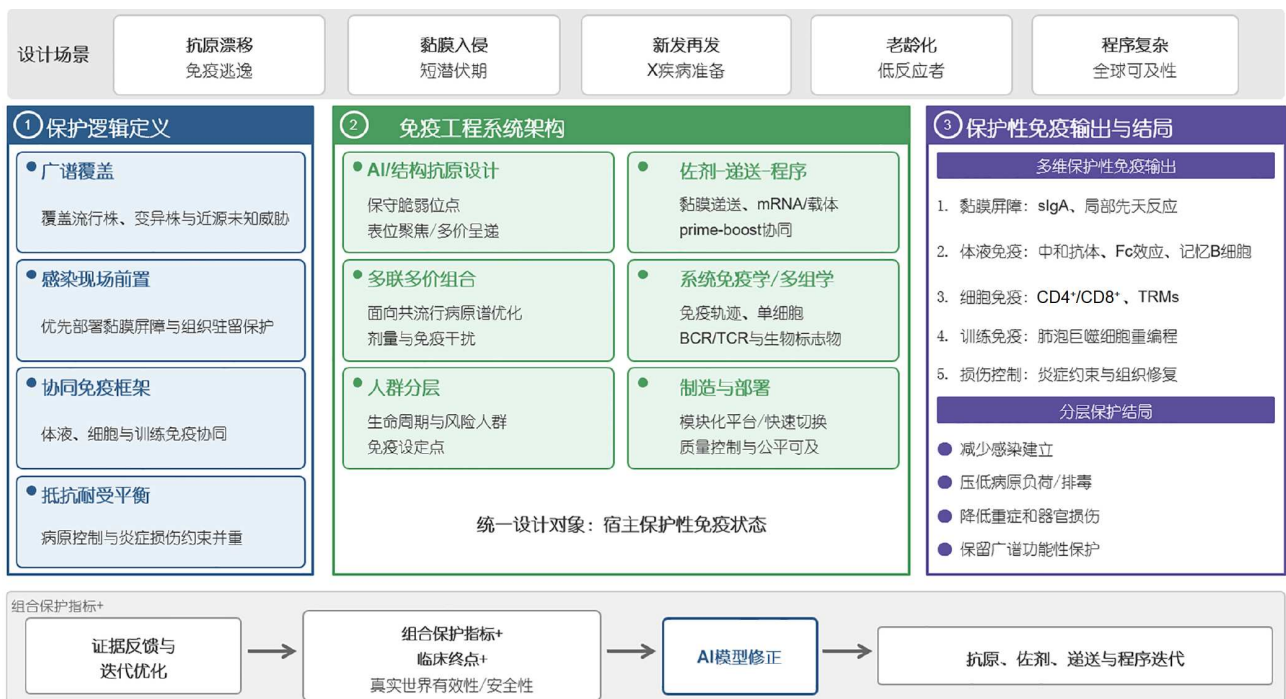


图1 新一代疫苗保护逻辑与系统架构示意图

Figure 1 Schematic diagram of the protective mechanisms and system architecture of next-generation vaccines

为丰富. 新一代疫苗更合理的目标, 是构建分层保护体系(图1): 第一层, 尽可能减少感染建立; 第二层, 快速压低病原体负荷和传播; 第三层, 降低重症和器官损伤风险; 第四层, 在变异株乃至近缘未知病原体出现时仍保留功能性保护, 进一步向跨病原种属的广谱防御延伸^[7,9,11,12,14].

从这一意义上看, 新一代疫苗的核心追求更接近“更全面保护”, 而非单一“高强度应答”. 保护水平的提升, 既体现为病毒控制能力的增强, 也体现为组织损伤的有效约束和稳态恢复能力的改善. 对呼吸道感染而言, 这意味着疫苗设计需要同时关注病原体清除、黏膜前线防御与宿主损伤控制; 对未来大流行准备而言, 则意味着疫苗需兼顾已知威胁的针对性防护与未知相关威胁的广谱防御空间^[7,9,11,12].

2 新一代疫苗的九个战略拓展

2.1 从“经验筛选”向“AI辅助的抗原理性设计”拓展

在新一代疫苗研发中, 随着保护性免疫机制认识的不断深化, 抗原设计愈发强调围绕明确的保护目标主动构建免疫原. 相应地, 抗原研究的关注范围已由病原体序列本身延伸至病原体进化规律、保守脆弱位点、构象稳定性、糖基化屏蔽、T细胞表位呈递潜力以及宿主既有免疫记忆背景等多个层面, 力求在分子层面更精准地塑造免疫系统“看见什么、优先应答什么、如何维持应答”. 人工智能的发展, 为这一转变提供了重要支撑. AI与结构生物学、进化分析和免疫信息学的结合, 使研究者能够更高效地识别病原体表面的保守脆弱位点, 预测表位暴露状态与构象稳定性, 并进一步优化抗原序列、结构域组合和多价呈递方式. 更为重要的是, AI正在增强抗原设计的反向推演能力, 即从预期保护结果出发, 倒推更有可能诱导目标性保护反应的免疫原构型, 从而更有针对性地组织免疫焦点, 减少偏离目标的应答^[2,17~19]. 对于持续发生抗原漂移和免疫逃逸的呼吸道病毒, 这一策略尤具价值. 厦门大学团队报道的LC2DM截断pre-F免疫原, 通过结构域截断与表位聚焦增强了RSV pre-F关键高中和表位的免疫暴露, 在多种动物模型中诱导了更高质量的中和抗体和良好保护效应, 展示了基于保护机制优化免疫原的可行路径^[20].

2.2 从“单一成分设计”向“多联多价与场景化组合免疫”拓展

多联多价疫苗正在成为新一代疫苗发展的重要方向之一. 面对呼吸道病原体共流行、不同年龄与风险人群免疫需求差异显著以及免疫程序日益复杂等现实挑战, 疫苗研发的组织方式正逐步由围绕单一病原体的单点突破, 拓展为面向特定场景的组合式保护设计. 其科学价值主要体现在三个层面: 其一, 在同一制剂中整合多个抗原或多个病原体成分, 有助于提高免疫程序效率、减少接种次数并改善依从性, 也更契合婴幼儿、老年人及高风险人群的全生命周期免疫管理需求; 其二, 多价设计为覆盖更广流行株谱系、增强交叉保护并缓冲抗原漂移带来的失配风险提供了新的空间; 其三, 多联组合使疫苗设计得以更紧密地围绕真实公共卫生场景展开, 例如围绕呼吸道多病原共防、围绕儿童常见感染谱优化免疫程序, 或围绕大流行准备建立可快速切换的原型病原组合框架^[21]. 与此同时, 这一方向也在带动平台工程能力的系统升级, 包括不同抗原间免疫干扰的评估、剂量配比优化、佐剂适配性、递送体系兼容性以及质量控制体系重构. 厦门大学团队近期发展的基于已上市疫苗颗粒的“即插即用”式联合疫苗平台, 为多联多价疫苗的模块化构建提供了具有启发性的实践思路, 提示未来疫苗平台可以在兼顾安全性、可制造性与可扩展性的基础上, 更灵活地实现抗原扩展和功能组合^[22]. 由此, 多联多价疫苗的意义正在由成分叠加, 进一步发展为面向复杂病原谱与复杂应用场景的整体免疫解决方案.

2.3 从“抗体中心主义”向“多维免疫协同”拓展

新一代疫苗的保护框架正在由以抗体为主的单维度评价, 拓展为体液免疫、细胞免疫、Fc介导效应、组织驻留记忆、训练免疫与局部免疫生态共同参与的多维协同体系^[8~10,12~14]. 越来越多的证据表明, 疫苗保护的耐久性与质量取决于更完整的免疫网络: 保守T细胞表位对重症保护具有重要意义, 辅助记忆T细胞群决定长期免疫记忆^[13], 功能性抗体在中和活性下降后仍可继续提供补充保护^[12], 组织驻留细胞和局部先天反应则深刻影响突破感染后的早期病毒动力学^[10,13]. 与之相应, 疫苗评价体系也将由结合抗体滴度和中和抗体滴度, 逐步拓展到抗体功能谱、BCR/TCR

多样性、组织驻留特征、训练免疫表型与功能以及对病理过程的调控能力^[12~15]。

2.4 从“系统免疫”向“黏膜-组织前线免疫”拓展

对于呼吸道和肠道病原体, 黏膜免疫的重要性正在持续上升。现有证据已经充分说明, 肌内注射疫苗在降低重症方面价值明确, 而在上呼吸道建立局部 IgA 和高质量组织前置保护方面, 仍存在显著的创新空间^[8,9]。未来更具发展潜力的方案, 很可能体现为系统初免与黏膜加强、循环保护与局部驻防的协同组合^[10]。感染第一现场免疫部署的质量, 正在成为衡量呼吸道新一代疫苗的重要维度。

黏膜疫苗的关键难题在于有效递送与安全激活的平衡。鼻腔和呼吸道具有黏液清除、蛋白降解、免疫耐受与局部屏障等多重限制, 抗原在黏膜表面的滞留、跨上皮递送、抗原递呈效率和剂量窗口均会影响免疫效果。同时, 黏膜佐剂和活载体需要在免疫原性、局部反应原性、神经系统安全性、可重复接种和规模化生产之间取得平衡。对于以传播阻断或感染早期控制为目标的黏膜疫苗, 还需建立更适合的临床终点和替代评价指标。

2.5 从“急性激活”向“广谱抵抗性-疾病耐受性双效增强的预训练模式”拓展

训练免疫之所以成为新一代疫苗研究的重要前沿, 在于其为疫苗学引入了一个过去相对欠缺的维度: 在抗原高度不确定、变异快速甚至未来病原体未知的情形下, 宿主能否预先形成广谱抗感染准备状态。围绕训练免疫构建的黏膜免疫策略, 正在被视为呼吸道感染领域极具潜力的方向之一, 因为其有望为宿主提供更广谱、更快速、更前置的保护。与此同时, 训练免疫的科学价值也体现在防御与损伤控制之间的平衡塑造(抵抗性-耐受性平衡)。肺部训练性巨噬细胞相关研究提示, 局部先天免疫记忆可伴随损伤清除和炎症消退能力的增强, 从而在提高早期控制效率的同时维持组织稳态^[6,14,15]。

在这一方向上, 国内已有具有代表性的前沿探索。厦门大学、香港大学与万泰生物联合研制的鼻喷流感病毒载体新冠疫苗 dNS1-RBD 相关研究显示, 经鼻免疫后既可诱导呼吸道局部 T 细胞反应和黏膜抗体, 也可重塑肺泡巨噬细胞的表现遗传状态。该疫苗免疫后

肺泡巨噬细胞出现训练免疫样表型, ATAC-seq 显示与 TLR/RIG-I 样抗病毒识别、抗原递呈和宿主防御相关的染色质可及性发生重编程; 在动物模型中具有快速起效、持久、广谱的保护效果。这一实践提示, 呼吸道疫苗可以尝试把“训练免疫印迹”与“局部免疫生态重塑”纳入设计目标, 在特异性应答形成之前就先行抬升黏膜前线的警觉度和反应速度^[23~25]。

最新机制研究正在使这一概念获得更清晰的组织学基础。2026 年, *Science* 报道的一项研究显示, 鼻喷疫苗可在小鼠肺部建立持续数月的广谱防御状态, 并通过 T 细胞来源的 RANKL 信号持久重编程肺泡巨噬细胞的表现遗传与功能, 提升其吞噬、抗原递呈和跨病原体应答能力^[26]。这一结果提示, 训练免疫已从概念优势进一步走向可解析、可编程的组织机制, 也提示呼吸道广谱疫苗设计可由“抗原匹配病原体”进一步拓展到“组织免疫生态适应未来病原体到来时的快速处置”。

训练免疫相关策略仍需解决可控性和风险边界问题。局部先天免疫重编程具有广谱防御潜力, 但其持续时间、可逆性、个体差异、剂量依赖性以及在过敏、慢性炎症或自身免疫倾向人群中的安全边界, 仍需系统研究。未来需要建立能够反映训练免疫强度、持续性和组织特异性的标志物体系, 并通过长期随访评价其对感染保护、炎症放大和组织修复的综合影响。

2.6 从“终点试验驱动”向“系统免疫学与多组学驱动的保护轨迹设计”拓展

系统免疫学对新一代疫苗研发的推动, 首先体现在研究对象的改变。疫苗应答已不再被简单理解为“接种-测抗体-看保护”的线性过程, 而是被视为跨时间、跨细胞类型、跨组织层级的动态网络。研究重点由终点是否达到阈值, 进一步延伸至先天免疫如何启动、哪些细胞互作塑造后续应答、组织微环境如何影响记忆定型, 以及这些过程如何共同决定保护质量。

这一拓展已具备坚实的方法学基础。跨 13 种疫苗的人体转录组整合研究提示, 不同疫苗诱导的先天和适应性应答在时间上各具特征; 在纳入时间维度后, 可以识别跨疫苗预测抗体应答的共同分子特征^[27~29]。随后建立的 COVID-19 vaccination atlas 进一步显示, 不同平台和不同接种程序能够塑造差异化的免疫动力学^[30]。与此同时, 多组学、单细胞技术和计算建模也

在推动相关保护指标由单一血清学阈值走向组合式保护状态,使免疫设定点(immune setpoint)及其对后续应答方向和幅度的影响获得了更清晰的刻画^[17,29,30]。

人工智能和多组学驱动的疫苗研发需要跨越数据与验证之间的距离。多中心、多平台数据的标准化不足、样本量有限、队列偏倚、模型外推能力和可解释性不足,均可能限制模型对真实世界人群的预测价值。因此, AI模型应与机制实验、前瞻性队列、随机临床试验和监管科学协同发展。

2.7 从“经验优化”向“人工智能辅助的计算疫苗学”拓展

与前述“AI辅助抗原理性设计”主要聚焦于抗原和免疫原分子构建不同,计算疫苗学更强调对研发全流程的系统整合。系统免疫学和多组学提供了对疫苗应答的纵向、多层次观测能力;人工智能则有望将这些复杂信息转化为可预测、可迭代、可用于决策的研发框架。近期综述显示, AI在疫苗研发中的应用已由传统表位预测拓展至抗原筛选、免疫原优化、应答人群分层、临床试验模拟以及生产和冷链优化等多个环节,其价值日益体现为对研发全流程的系统整合^[2,17-19]。

进一步看,计算疫苗学的关键任务,是将平均应答比较推进为个体轨迹预测,并将接种后结果描述推进为接种前状态识别。随着系统免疫学与机器学习方法的结合,谁可能成为低反应者、何种机制导致低反应、哪些因素决定人群间应答异质性,正在逐步转化为可建模、可验证的问题^[17-19,31]。未来的剂量设计、佐剂选择、递送途径和加强程序,也有望更多依据宿主免疫设定点和预期应答轨迹进行优化。

需要同时看到,计算疫苗学距离常规转化应用仍存在明显边界。高质量训练数据的规模、跨队列与跨地区数据的可比性、模型可解释性、因果验证、算法偏倚控制以及监管接受度,均会影响其临床应用价值。因此,人工智能在疫苗研发中的合理定位,应是与机制免疫学、标准化数据体系和前瞻性临床验证相结合,形成可连续学习、可快速修正、可跨场景迁移的知识体系,而非替代实验验证和临床评价。

2.8 从“一种疫苗适合所有人”向“生命周期精准疫苗学”拓展

宿主并非同质化背景。婴幼儿、孕产妇、老年人

和免疫受损者在基线免疫设定点、组织生理状态和可接受风险边界上均存在显著差异。多疫苗比较研究还提示,低反应人群可能表现为跨疫苗的一致脆弱性。由此,精准疫苗学的内涵正在不断丰富,其核心在于围绕关键人群建立分层免疫目标、分层佐剂策略、分层程序设计与分层保护指标,使疫苗更准确地适配不同生命阶段与风险背景^[31]。

2.9 从“急性感染预防”向“慢性或潜伏感染相关重大疾病预防”拓展

针对慢性或潜伏感染相关严重疾病的前置预防是未来疫苗产品创新的一个重要拓展方向。HBV疫苗和HPV疫苗已证明,疫苗可以通过阻断慢性感染或致癌病毒感染,显著降低肝癌和宫颈癌等感染相关肿瘤风险^[32,33];带状疱疹疫苗进一步表明,即使病毒已建立潜伏感染,疫苗仍可通过增强宿主免疫监视,降低再激活相关疾病负担^[34]。由此,疫苗的应用边界正在从预防急性感染,延伸到预防慢性感染、潜伏病毒再激活以及由长期病毒-宿主互作驱动的肿瘤、神经系统疾病和老年相关疾病。

在这一框架下,HPV, HBV, EBV, HSV, CMV及其他疱疹病毒构成了值得关注的慢性/潜伏感染相关疾病的疫苗靶标。EBV疫苗的目标一方面考虑预防传染性单核细胞增多症,同时也考虑降低鼻咽癌、部分胃癌、淋巴瘤及多发性硬化等远期疾病风险^[35];HBV治疗性疫苗则有望成为慢性乙肝临床治愈和肝癌二级预防的重要组成;HSV疫苗的近期目标在于减少复发性口唇/生殖器疱疹、病毒排毒和眼部并发症,其远期目标可能是神经系统获益^[36];带状疱疹疫苗与痴呆风险下降之间的真实世界证据,也提示潜伏病毒再激活及慢性神经炎症可能成为老年疾病预防的新切入点^[37,38]。需要强调的是,这一方向仍应建立在严谨的因果证据、可验证的机制链条、可靠的临床试验终点和长期真实世界随访基础之上。

3 最可能率先定义“新一代疫苗”的若干方向

第一,呼吸道广谱疫苗有可能率先体现范式升级。流感、冠状病毒等共同提出了三要求:流感、冠状病毒等经黏膜入侵、变异迅速;防控工作中,传播阻

断与重症预防同等重要. 它们的新一代答案, 很可能是精准设计的抗原或减毒活病毒、黏膜递送、组织驻留免疫与训练免疫的组合式方案^[9,13,14,23~26,39~41].

第二, 生命周期疫苗是具有重要公共卫生价值的方向. 宿主异质性、低反应人群识别和免疫设定点概念的提出, 正在把“精准疫苗学”从抽象愿景逐步转化为现实需求. 未来针对婴幼儿、老年人及其他高风险人群的差异化设计, 将成为评价新一代疫苗体系成熟度的重要标志^[31].

第三, 慢性或潜伏感染相关重大疾病的疫苗预防. 慢性感染(HPV, HBV)或潜伏病毒感染及其再激活(EBV, HSV, CMV及其他疱疹病毒), 可能是肿瘤、慢性炎症、免疫衰老和部分神经退行性疾病的可干预风险因素. 围绕这一机制开发疫苗, 有望成为新一代疫苗从传染病预防走向健康寿命维护的重要方向.

4 新一代疫苗研发的核心竞争力: 完整系统的组织与协同

未来十年的疫苗竞争, 将越来越体现在完整系统的组织能力上: 在发现端, 以系统免疫学和多组学识别真正决定保护的机制; 在设计端, 把抗原、佐剂、递送和程序协同优化; 在开发端, 借助AI和组合式保护指标降低试验不确定性; 在制造端, 实现快速切换、可扩展与可及性; 在公共卫生端, 使产品真正适应现实世界中的人群差异和资源约束. WHO的PPC框架(<https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/product-and-delivery-research/ppcs>)、IA2030以及CEPI的100 Days Mission(<https://cepi.net/>)

100-days-mission)均提示, 未来疫苗创新的评价标准, 已由“能否上市”扩展为“能否在全球范围产生最大公共卫生影响”. 因此, 未来值得重点布局的平台能力, 至少包括广谱抗原工程能力、黏膜与组织定向递送能力、人群分层与系统免疫预测能力, 以及快速制造与公平部署能力^[2~4].

5 结语: 新一代疫苗, 首先体现为“新一代保护观”

重新思考新一代疫苗策略, 实质上是在回应一个更根本的问题: 疫苗如何塑造机体面对未来病原体的保护性免疫生态. 可以预见, 新一代疫苗的发展方向将逐步由“单一抗原、单一指标、单一人群、单一终点”的传统逻辑, 拓展为“多层保护、组织前置、广谱导向、分层适配、系统预测、全球可及”的新逻辑. 系统免疫学使免疫全景更为可见, 人工智能使这一全景逐步具备可计算性, 训练免疫则将广谱而快速的前置防御纳入设计范围. 未来真正重要的, 将是更能适应复杂生命场景、更能服务长期公共卫生需求的疫苗体系^[2,14,17].

若借用系统工程的语言, 免疫学更像是疫苗研发的“操作系统”, 决定了保护可以被塑造成何种形态; mRNA、病毒载体、纳米颗粒、人工智能和多组学等平台, 则相当于不断升级的“硬件”与“算法”. 未来更具战略意义的进步, 在于在统一保护目标下, 把抗原设计、免疫程序、组织定位、平台制造和公共卫生部署编织为协调运行的整体体系. 这一由单一产品思维走向整体防御体系思维的过程, 正是新一代疫苗战略最值得关注的时代命题^[2,17,19].

参考文献

- 1 Boylston A. The origins of inoculation. *J R Soc Med*, 2012, 105: 309–313
- 2 Rappuoli R, Alter G, Pulendran B. Transforming vaccinology. *Cell*, 2024, 187: 5171–5194
- 3 Immunization agenda 2030: a global strategy to leave no one behind. *Vaccine*, 2024, 42: S5–S14
- 4 Lindstrand A, Mast E, Churchill S, et al. Implementing the immunization agenda 2030: a framework for action through coordinated planning, monitoring & evaluation, ownership & accountability, and communications & advocacy. *Vaccine*, 2024, 42: S15–S27
- 5 Morens D M, Taubenberger J K, Fauci A S. Rethinking next-generation vaccines for coronaviruses, influenzaviruses, and other respiratory viruses. *Cell Host Microbe*, 2023, 31: 146–157
- 6 Medzhitov R, Iwasaki A. Exploring new perspectives in immunology. *Cell*, 2024, 187: 2079–2094
- 7 Plotkin S A. Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection. *Vaccine*, 2020, 38: 2250–2257
- 8 Kiyono H, Ernst P B. Nasal vaccines for respiratory infections. *Nature*, 2025, 641: 321–330

- 9 Zhou M, Xiao H, Yang X, et al. Novel vaccine strategies to induce respiratory mucosal immunity: advances and implications. *MedComm*, 2025, 6: e70056
- 10 McMahan K, Wegmann F, Aid M, et al. Mucosal boosting enhances vaccine protection against SARS-CoV-2 in macaques. *Nature*, 2024, 626: 385–391
- 11 Khoury D S, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 2021, 27: 1205–1211
- 12 Goldblatt D, Alter G, Crotty S, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease. *Immunol Rev*, 2022, 310: 6–26
- 13 Buggert M, Price D A, Mackay L K, et al. Human circulating and tissue-resident memory CD8⁺ T cells. *Nat Immunol*, 2023, 24: 1076–1086
- 14 Minute L, Montalbán-Hernández K, Bravo-Robles L, et al. Trained immunity-based mucosal immunotherapies for the prevention of respiratory infections. *Trends Immunol*, 2025, 46: 270–283
- 15 Chakraborty S, Singh A, Wang L, et al. Trained immunity of alveolar macrophages enhances injury resolution via KLF4-MERTK-mediated efferocytosis. *J Exp Med*, 2023, 220: e20221388
- 16 Yang M, Zhang L, Zhang T, et al. The role of trained immunity in broad-spectrum antiviral defense against respiratory viral infections. *Chin Sci Bull*, 2026, 71: 400–410
- 17 Lei Y, Tsang J S. Systems human immunology and AI: immune setpoint and immune health. *Annu Rev Immunol*, 2025, 43: 693–722
- 18 Bravi B. Development and use of machine learning algorithms in vaccine target selection. *npj Vaccines*, 2024, 9: 15
- 19 El Arab R A, Alkhunaizi M, Alhashem Y N, et al. Artificial intelligence in vaccine research and development: an umbrella review. *Front Immunol*, 2025, 16: 1567116
- 20 Lin M, Yin Y, Zhao X, et al. A truncated pre-F protein mRNA vaccine elicits an enhanced immune response and protection against respiratory syncytial virus. *Nat Commun*, 2025, 16: 1386
- 21 Hausdorff W P, Madhi S A, Kang G, et al. Facilitating the development of urgently required combination vaccines. *Lancet Glob Health*, 2024, 12: e1059–e1067
- 22 Li T, Xue W, Zhang S, et al. Nanobody-based combination vaccine using licensed protein nanoparticles protects animals against respiratory and viral infections. *Nat Biomed Eng*, 2025, doi: 10.1038/s41551-025-01529-y
- 23 Chen J, Wang P, Yuan L, et al. A live attenuated virus-based intranasal COVID-19 vaccine provides rapid, prolonged, and broad protection against SARS-CoV-2. *Sci Bull*, 2022, 67: 1372–1387
- 24 Zhang L, Jiang Y, He J, et al. Intranasal influenza-vectored COVID-19 vaccine restrains the SARS-CoV-2 inflammatory response in hamsters. *Nat Commun*, 2023, 14: 4117
- 25 Zhu F, Huang S, Liu X, et al. Safety and efficacy of the intranasal spray SARS-CoV-2 vaccine dNS1-RBD: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 2023, 11: 1075–1088
- 26 Zhang H, Floyd K, Fang Z, et al. Mucosal vaccination in mice provides protection from diverse respiratory threats. *Science*, 2026, 392: eaea1260
- 27 Hagan T, Gerritsen B, Tomalin L E, et al. Transcriptional atlas of the human immune response to 13 vaccines reveals a common predictor of vaccine-induced antibody responses. *Nat Immunol*, 2022, 23: 1788–1798
- 28 Fourati S, Tomalin L E, Mulè M P, et al. Pan-vaccine analysis reveals innate immune endotypes predictive of antibody responses to vaccination. *Nat Immunol*, 2022, 23: 1777–1787
- 29 Diray-Arce J, Miller H E R, Henrich E, et al. The Immune Signatures data resource, a compendium of systems vaccinology datasets. *Sci Data*, 2022, 9: 635
- 30 Prates-Syed W A, Fonseca D L M, Pour S Z, et al. COVID-19 vaccination atlas using an integrative systems vaccinology approach. *npj Vaccines*, 2025, 10: 111
- 31 van der Heiden M, Shetty S, Bijvank E, et al. Multiple vaccine comparison in the same adults reveals vaccine-specific and age-related humoral response patterns: an open phase IV trial. *Nat Commun*, 2024, 15: 6603
- 32 Chang M H, You S L, Chen C J, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101: 1348–1355
- 33 Lei J, Ploner A, Elfström K M, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*, 2020, 383: 1340–1348
- 34 Lal H, Cunningham A L, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*, 2015, 372:

2087–2096

- 35 Zhong L, Zhao Q, Zeng M S, et al. Prophylactic vaccines against Epstein-Barr virus. *Lancet*, 2024, 404: 845
- 36 Bai L, Xu J, Zeng L, et al. A review of HSV pathogenesis, vaccine development, and advanced applications. *Mol Biomed*, 2024, 5: 35
- 37 Eyting M, Xie M, Michalik F, et al. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. *Nature*, 2025, 641: 438–446
- 38 Taquet M, Dercon Q, Todd J A, et al. The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia. *Nat Med*, 2024, 30: 2777–2781
- 39 Cankat S, Demael M U, Swadling L. In search of a pan-coronavirus vaccine: next-generation vaccine design and immune mechanisms. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21: 103–118
- 40 Widge A T, Hofstetter A R, Houser K V, et al. An influenza hemagglutinin stem nanoparticle vaccine induces cross-group 1 neutralizing antibodies in healthy adults. *Sci Transl Med*, 2023, 15: eade4790
- 41 Andrews S F, Cominsky L Y, Shimberg G D, et al. An influenza H1 hemagglutinin stem-only immunogen elicits a broadly cross-reactive B cell response in humans. *Sci Transl Med*, 2023, 15: eade4976

Rethinking next-generation vaccine strategies

ZHANG TianYing, LI ShaoWei & XIA NingShao*

State Key Laboratory of Vaccines for Infectious Diseases, National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious Diseases, Xiang An Biomedicine Laboratory, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China

* Corresponding author; E-mail: nsxia@xmu.edu.cn

Contemporary vaccinology is at a critical turning point, shifting from an “antigen- and platform-driven” paradigm to one driven by “protection logic and systems design.” Confronted with multiple challenges—including highly mutable pathogens, emerging infectious diseases, population aging, and global health equity—the core objective of next-generation vaccine development is evolving from passively tracking pathogen variations to proactively shaping the host’s protective immune status. Realizing this vision relies on deep insights into the nature of immunity, innovations in antigen design, precise modulation of adjuvants and delivery systems, targeted induction of multi-dimensional protective immunity, and breakthroughs in frontier fields such as AI assistance, systems immunology, and multi-omics integration. Exploratory efforts targeting respiratory pathogens like influenza virus, SARS-CoV-2, and pneumococcus are driving vaccine R&D beyond a sole focus on peak serum functional antibody titers. The field is expanding to encompass the simultaneous sculpting of mucosal barriers, tissue-resident memory, broad-spectrum T-cell responses, trained innate immunity, and the capacity to constrain inflammatory damage. Systems immunology and multi-omics are advancing vaccine development from mere endpoint readouts to the design of immune trajectories; artificial intelligence is elevating empirical optimization to rational design; and the discovery of novel mechanisms like trained immunity is bringing “broad-spectrum, rapid, and proactive” respiratory protection within the realm of designability. In the coming decade, what will rewrite the paradigm is not any single technology, but rather the capability system that integrates antigen design, adjuvants and delivery, multi-dimensional immune induction and monitoring, AI modeling, and population stratification into a unified immune engineering framework.

next-generation vaccines, systems immunology, multi-omics, artificial intelligence, trained immunity, mucosal vaccines, precision vaccinology

doi: [10.1360/SSV-2026-0094](https://doi.org/10.1360/SSV-2026-0094)