



以抗体-T细胞协同应答为基础的新型疫苗设计

曹康丽¹, 王相维³, 张晓燕^{1,2,3*}, 徐建青^{1,2,3*}

1. 复旦大学附属中山医院, 上海 200032

2. 复旦大学生物医学研究院, 上海 200032

3. 复旦大学附属上海市公共卫生临床中心, 上海 201508

* 联系人, E-mail: zhangxiaoyan@fudan.edu.cn; xujianqing@fudan.edu.cn

收稿日期: 2026-04-15; 接受日期: 2026-05-18; 网络版发表日期: 2026-06-17

科技部重大专项(批准号: 2026ZD01911604)和科技部重点研发计划(批准号: 2024YFC2311100)资助

摘要 疫苗是预防传染病最有效的手段之一, 诱导持久且广谱的保护性免疫应答是疫苗研发的核心目标。其中, 抗体介导的体液免疫与T细胞介导的细胞免疫协同应答, 是实现高效持久保护的关键。然而, 传统疫苗在诱导协同应答方面存在显著差异。本文系统回顾了减毒活疫苗(live attenuated vaccines, LAVs)与灭活疫苗(inactivated vaccines, IVs)在免疫应答特征及保护效果上的差异, 并从抗原递呈路径、天然免疫激活及记忆细胞生成等方面解析了其内在机制。在此基础上, 本文以“抗体-T细胞协同应答”为基础, 系统梳理了下一代疫苗的设计策略, 包括基于结构生物学和生物信息学的保守B/T细胞免疫原设计及共组装策略、促进交叉递呈的新型佐剂和递送系统, 以及免疫策略优化。本文旨在为开发兼具强效与持久特性的广谱抗病毒通用疫苗提供理论依据与设计思路。

关键词 减毒活疫苗, 灭活疫苗, 免疫持久性, 抗体-T细胞协同, 免疫原设计

以人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)^[1]、流感病毒^[2]、冠状病毒^[3,4]及呼吸道合胞病毒^[5]等为代表的RNA病毒, 因其RNA依赖的RNA聚合酶缺乏校对功能, 因此复制错误率高达 10^{-4} ~ 10^{-5} , 引入了极高的突变率、抗原漂移与转换能力^[6-9]。这些高变异性的RNA病毒持续在全球范围内引发周期性流行与突发大流行, 对人类健康、公共卫生安全以及社会经济发展造成沉重负担。尽管疫苗被公认为是预防病毒性传染病最经济有效的手段, 但现有的主流疫苗(包括灭活疫苗^[10]、重组蛋白疫苗及部分病毒载体疫苗)普遍存在中和抗体滴度快速衰减、保护期偏短、对变异株交叉保护不足等问题^[11-16]。因

此, 如何从根本上提升疫苗的免疫持久性与广谱性, 已成为当代疫苗研发领域亟需解决的核心难题。

传统疫苗研发长期聚焦于诱导高滴度、高亲和力的中和抗体。这一策略在应对麻疹^[17]、脊髓灰质炎^[18]等低变异病毒时成效显著, 但在面对高变异RNA病毒时, 这种策略就有明显的局限性: 一方面, 病毒表面蛋白(如SARS-CoV-2的S蛋白、流感病毒的HA蛋白和HIV病毒的Env蛋白)的高频突变能够直接逃逸抗体识别, 导致疫苗失效; 另一方面, 若缺乏长寿浆细胞与记忆B细胞的有效维持, 抗体将随时间自然衰退。更为关键的是, 抗体只能阻断细胞外病毒入侵, 无法清除已经感染的细胞或者控制病毒在细胞内的复制, 因此难以

引用格式: 曹康丽, 王相维, 张晓燕, 等. 以抗体-T细胞协同应答为基础的新型疫苗设计. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 1599-1614

Cao K L, Wang X W, Zhang X Y, et al. Rational vaccine design based on antibody-T cell synergistic mechanisms (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 1599-1614, doi: 10.1360/SSV-2026-0093

彻底阻断病毒传播。

近年来,越来越多的研究证实记忆性T细胞(特别是CD8⁺[19]与CD4⁺ T细胞[20])在疫苗长效保护中发挥着不可替代的作用。T细胞能够精准识别病毒内部高度保守的非结构蛋白表位[21,22],不仅具备天然的广谱交叉识别优势[23],还能通过直接杀伤感染细胞,清除病毒复制工厂,从而限制病毒扩散与潜伏感染[24~26],并形成长达数十年、不依赖于循环抗体水平的长期免疫记忆[27]。

当然,理想的抗病毒免疫是抗体与T细胞高度协同,抗体在病毒进入宿主细胞前发挥中和作用,防止病毒入侵;T细胞在病毒建立感染后清除靶细胞,避免病毒复制,且二者通过生发中心(germinal center, GC)反应紧密连接。越来越多的研究表明,影响疫苗持久性的核心因素在于抗体与T细胞的协同作用[21,28~32]。在此背景下,减毒活疫苗(live attenuated vaccines, LAVs)与灭活疫苗(inactivated vaccines, IVs)在临床和动物模型中展现出的免疫效果及持久性差异,为解析这一协同机制提供了理想的模型。

本文旨在系统比较LAVs与IVs在免疫应答特征上的差异,阐述抗体-T细胞协同调控疫苗有效性及持久性的免疫学机制,并基于协同免疫原理提出新一代抗病毒疫苗的设计策略,为应对高变异RNA病毒的长效广谱疫苗研发提供理论基础。

1 减毒活疫苗与灭活疫苗的免疫应答差异及持久性对比

1.1 制备原理与作用方式

LAVs是通过体外连续传代驯化[33~35]、基因工程减毒等方式,获得毒力高度减弱但保留有限复制能力的病毒株[36]。其核心方法包括:(i)冷适应[37]:通过在低温(25~33℃)下连续传代,筛选出在人体核心温度(37℃)下复制受限但在上呼吸道(33℃)有效复制的毒株,如目前使用的流感减毒活疫苗(live attenuated influenza vaccines, LAIVs)[38,39];(ii)基因缺失:删除病毒毒力因子(如流感病毒的NS1蛋白[40,41]、痘苗病毒的胸苷激酶基因[42]、非洲猪瘟病毒多蛋白[43]、寨卡病毒的NS1/NS4B蛋白[44]),使病毒丧失拮抗宿主免疫的能力,同时保留复制能力;(iii)密码子对去优化:通过同义突变增加病毒基因组中稀有密码子对的频率,

降低翻译效率,从而达到减毒的效果[45~48]。多种LAVs已在全球常规免疫规划中被广泛应用并展现出优异的效果。其中典型代表包括:黄热病减毒活疫苗YF-17D,其通过同时激活TLR2, TLR3, TLR7, TLR8和TLR9,诱导强烈的多功能CD8⁺ T细胞应答,单剂接种即可为易感人群建立终身抗感染保护;麻疹流行性腮腺炎风疹三联减毒活疫苗,作为儿童常规免疫核心疫苗,接种后可以在人体内形成长达数十年的体液与细胞免疫记忆,长期抵御三种病毒的侵袭;口服脊髓灰质炎减毒活疫苗,其能够在肠道黏膜诱导分泌型IgA,有效阻断病毒粪-口传播。就呼吸道病毒而言,LAIVs接种后能够在呼吸道黏膜局部进行低水平的复制(通常持续2~5天),模拟天然感染的过程,这种持续低水平的抗原释放能够同时激活MHC-I类分子和MHC-II类分子介导的抗原递呈途径,同步诱导CD8⁺ T细胞和CD4⁺ T细胞应答。因此,LAVs接种后能诱导机体产生天然免疫、高亲和力抗体,并在黏膜局部诱导分泌型IgA(secretory IgA, sIgA)和组织驻留记忆T细胞(tissue-resident memory T cells, T_{RM}),形成包含系统及黏膜、天然免疫和适应性免疫(抗体+T细胞)的全方位的免疫应答[49]。

IVs是通过甲醛[50,51]、β-丙内酯[52]、UV、热灭活等理化手段将病毒完全灭活,使其丧失感染和复制能力,但保留主要抗原结构的完整性,尤其是病毒表面糖蛋白(如流感病毒的HA和NA, SARS-CoV-2的S蛋白等)的构象表位。接种后,IVs无法进入细胞内进行复制,因此缺乏内源性的抗原合成,外源性抗原只能通过内体-溶酶体途径被摄取,依赖MHC-II途径递呈。IVs虽然能够在体内激活B细胞进而产生抗体,但是难以有效诱导CD8⁺ T细胞应答与长期免疫记忆[53]。此外,IVs基本采用肌肉接种方式,无法诱导黏膜免疫应答。

1.2 免疫应答特征与持久性差异

LAVs与IVs这两类疫苗在体液免疫、细胞免疫及免疫有效性和持久性方面存在显著差异(表1)。

1.2.1 体液免疫

LAVs由于持续的抗原刺激,能够促进B细胞在生发中心经历充分的亲和力成熟过程,产生高亲和力、广谱中和抗体,并诱导产生长寿浆细胞和记忆B细胞。一项针对38名3~17岁儿童的纵向研究显示[54],鼻内接种LAIVs后,体内Th1型CD4⁺ T细胞及记忆B细胞应答

表 1 减毒活疫苗与灭活疫苗免疫特征及持久性对比

Table 1 Comparison of immunogenicity and duration of immunity between LAVs and IVs

指标	减毒活疫苗	灭活疫苗
复制能力	有, 限制性低水平复制(2~5天)	无
抗原呈递	MHC- I / II 双途径, 交叉递呈强	以MHC- II 为主, 交叉递呈弱
天然免疫激活	强, 多PRR激活(TLR3/7/8, RIG- I), IFN大量分泌	弱, 主要依赖外源佐剂(铝佐剂、MF59、CpG等)
中和抗体	滴度中等、亲和力高、半衰期长(数年)	滴度中等、亲和力较低、衰减快(3~6个月)
黏膜免疫(sIgA)	强, 鼻喷/口服接种可诱导局部sIgA	微弱, 肌注难以诱导黏膜免疫
CD4 ⁺ T细胞	多功能(IFN- γ ⁺ TNF- α ⁺ IL-2 ⁺), Tfh充分, Th1为主	偏向Th2(IL-4/5/13 ⁺), Tfh应答较弱
CD8 ⁺ T细胞	强、广谱、记忆持久(T _{RM} 诱导)	微弱或缺失, 无T _{RM} 诱导
生发中心反应	持续时间长, 亲和成熟充分	短暂, 亲和成熟不完全
记忆B/T细胞	数量多、寿命长、稳定性高	数量少、衰减快(数月内下降)
保护持久性	长(数年甚至终身, 如黄热病、麻疹)	较短(6个月~1年, 需定期加强)
广谱/抗变异	高, 对变异株交叉保护好	低, 易被抗原变异逃逸

显著增强, 并维持至少1年, 提示LAVs具备诱导持久体液免疫记忆的潜力.

IVs由于抗原递呈短暂, 因此通常需要高剂量以及多次接种才能诱导有效的保护. 以甲型肝炎灭活疫苗为例, 传统疫苗首次接种后, 人群中的血清阳性率低, 通常需要接种第二针^[55,56]. 然而, 近年来的研究显示, 优化抗原剂量与佐剂配方案能够显著改善这一现象. 一项针对493名学龄儿童的随机对照试验显示, 国产灭活疫苗Healive®(250 U, 铝佐剂)接种后12和24个月的血清阳性率分别为94.4%和95.6%, 显著优于减毒活疫苗H2 (64%和63%, $P<0.001$). 值得注意的是, Healive®的抗体水平在第二年依旧呈现上升趋势, 而H2疫苗则保持稳定. 该研究证实, 通过优化抗原含量与佐剂系统, IVs同样可以诱导高水平且持久的体液免疫应答^[57].

1.2.2 细胞免疫

CD8⁺ T细胞介导的细胞毒性应答是清除被感染细胞的关键, 其激活依赖内源性抗原通过MHC- I 分子的交叉递呈. LAVs由于能够在宿主细胞内复制产生内源性抗原, 因此可以有效激活CD8⁺ T细胞, 诱导细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)应答. 同时, 感染细胞释放的外源性抗原也可通过MHC- II 分子途径激活CD4⁺ T细胞, 包括Th1, Th2及滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh), 形成CD4⁺/CD8⁺ T细胞协同应答^[58].

IVs因缺乏复制能力, 抗原递呈主要依赖MHC- II 分子途径, 难以有效激活CD8⁺ T细胞, T细胞应答总体

较弱^[53]. 当然, 通过添加合适的佐剂(如含CpG的铝佐剂纳米颗粒)和优化抗原递呈方式, 可以提升IVs诱导细胞免疫应答的能力^[59-63].

1.2.3 免疫有效性及持久性

临床及动物研究均揭示了LAVs与IVs的免疫保护差异. 一项纳入8352名6~59月龄儿童的多中心、随机、双盲对照试验显示, 三价LAIV较三价IV(TIV)保护效力更优, 发病率降低了54.9%(95% CI: 45.4%~62.9%, $P<0.001$), 且保护效力在疫苗株匹配和发生抗原漂移的季节均能观察到, 提示LAIV诱导的应答具有广谱性^[64]. 随访研究发现, 接种LAIV后12个月, 儿童外周血中仍可检测到流感特异性记忆B细胞和记忆T细胞, 其频率显著高于TIV接种组, 证明LAIV诱导的免疫记忆更持久. 然而, 这种效力优势并非绝对, 不同的队列中的观察结果有差别. 加拿大一项纳入10169名儿童的4季随访研究显示, 除2015~2016年流感季外, 两种疫苗整体效力无显著差异, 但LAIV对B型流感的保护效力(74%, 95% CI: 62%~82%)显著优于灭活疫苗(56%, 95% CI: 41%~66%)^[65]. 这一发现提示, 疫苗类型对特定型别/亚型的保护效果可能存在差异.

(动物模型进一步验证了这两种疫苗保护效果及保护机制的差异. 在小鼠流感模型中, 尽管流感灭活疫苗(inactivated influenza vaccines, IIVs)和LAIV均能诱导产生血清抗体, 并同样能够通过限制肺部促炎细胞因子的表达, 保护小鼠免受继发性化脓性链球菌感染, 但只有LAIV能够在呼吸道黏膜表面有效诱导sIgA的

表达, 提示黏膜体液免疫是LAIV的特有优势^[66]。雪貂模型进一步验证了这种差异的功能意义: LAIV能够在初次与预免疫个体中同时诱导抗体与CD4⁺/CD8⁺ T细胞应答, 而灭活疫苗仅能诱导体液免疫; 在异源H1N1攻毒试验中, 仅LAIV能显著降低上呼吸道病毒载量, 其交叉保护效果来自黏膜sIgA、交叉反应抗体与IFN- γ ⁺ T细胞的协同作用^[67]。这提示细胞免疫、抗体与黏膜免疫的协同是克服抗原漂移的关键。豚鼠流感传播模型则将观察拓展至群体水平: 自然感染可对同源及异源H3N2产生完全免疫; IIV仅降低病毒载量与传播风险, 无法防止自身感染; LAIV则可完全阻断同源病毒感染与传播, 并能阻止异源病毒向易感个体传播。尤为重要的是, 其保护效果与血清血凝抑制抗体水平无直接关联, 主要依赖黏膜免疫与T细胞免疫^[68]。

虽然减毒活疫苗有诸多的优点, 但不可否认的是灭活疫苗在公共卫生实践中同样具有不可替代的客观优势。首先, 灭活疫苗无复制能力, 不存在毒力回复风险, 安全性更高, 适用于免疫缺陷人群、孕妇及老年人等特殊群体。其次, 灭活疫苗理化性质稳定, 便于储存和长途运输, 在冷链条件受限的地区更具可及性。此外, 随着佐剂技术的进步, 优化后的灭活疫苗同样能够诱导持久保护。例如, 前述的甲型肝炎灭活疫苗Healive®, 在接种后24个月仍维持95%以上的血清阳性率, 且抗体水平呈持续上升趋势。对于低变异性的病原体, 灭活疫苗配合新型佐剂(如AS01, Matrix-M, 含CpG的铝佐剂等)能够有效激活CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞应答, 充分弥补传统灭活疫苗在细胞免疫诱导方面的短板, 实现疫苗的持久保护。

总的来说, LAVs与IVs的保护效果差异并非绝对, 而是受到病原体特性、接种途径、佐剂配方、抗原剂量、人群年龄及免疫背景等多重因素的调控。例如, 在加拿大儿童队列研究中, LAIV与TIV的整体效力在多个流感季节并无显著差异, 仅在特定型别(如B型流感)中观察到LAIV的优势。因此, 疫苗平台的选择应遵循“场景适配”原则, 综合考虑病原体变异特征、目标人群免疫状态及公共卫生实施条件。

1.3 免疫差异的核心机制

LAVs与IVs诱导的免疫应答在广度、深度和持久性上存在显著差异。这些差异源于抗原递呈途径、天然免疫激活模式、生发中心反应动力学、旁激活机制

以及组织驻留记忆形成等多个层面的本质区别。

1.3.1 抗原递呈途径的差异:

抗原递呈途径的差异是两种疫苗免疫原性差异的根本原因之一。LAVs通过模拟自然感染建立内源性抗原合成-递呈通路。病毒进入宿主细胞后, 进行内源性抗原合成, 其蛋白在宿主细胞质中经蛋白酶体降解为8~10个氨基酸的肽段, 经抗原加工相关转运蛋白(transporter associated with antigen processing, TAP)转运至内质网, 与新合成的MHC-I分子结合, 最终呈递至细胞表面, 供CD8⁺ T细胞识别。同时, 感染细胞死亡后释放的病毒颗粒和抗原能够被抗原递呈细胞(pDCs、巨噬细胞、DCs)摄取, 经内体-溶酶体途径与MHC-II分子结合, 激活CD4⁺ T细胞^[49](图1左侧)。

IVs作为完全的外源性抗原, 缺乏胞内复制能力, 主要依赖抗原递呈细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)介导的内吞或吞噬作用摄取, 进入内体-溶酶体途径, 与MHC-II分子结合, 主要激活CD4⁺ T辅助细胞^[53](图1右侧)。

1.3.2 天然免疫激活的强度与模式

不同病毒家族的LAVs在复制过程中释放病毒RNA, DNA或病毒蛋白等病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 可激活多种PRRs: Toll样受体3(Toll-like receptor 3, TLR3)(识别dsRNA), TLR7/8(识别ssRNA), RIG-I/MDA5(识别胞质病毒RNA), cGAS/STING(识别病毒DNA)。这些信号通路的激活触发I型干扰素(IFN- α/β), IL-6, IL-12 TNF- α 等细胞因子风暴, 形成促炎微环境, 促进树突状细胞成熟(上调CD80, CD86, CD40和MHC分子), 从而增强抗原递呈能力^[69]。黄热病减毒活疫苗YF-17D的经典研究证实, 其通过同时激活TLR2, TLR3, TLR7, TLR8和TLR9, 产生协同效应, 诱导树突状细胞产生IL-12和IFN- γ , 这是诱导多功能CD8⁺ T细胞应答的关键^[70]。

IVs因缺乏复制能力, PAMPs暴露有限, 难以激活天然免疫, 主要依赖外源佐剂(如氢氧化铝、MF59、AS03、CpG 1018)增强免疫原性。铝佐剂主要通过NLRP3炎症小体^[71]激活补体和招募嗜酸性粒细胞, 诱导Th2型应答(IL-4, IL-5, IL-13), 促进抗体产生但抑制Th1型细胞免疫; 而新型佐剂如TLR7/8激动剂可诱导Th1偏向应答, 但这种增强仍难以完全模拟LAVs^[72]。

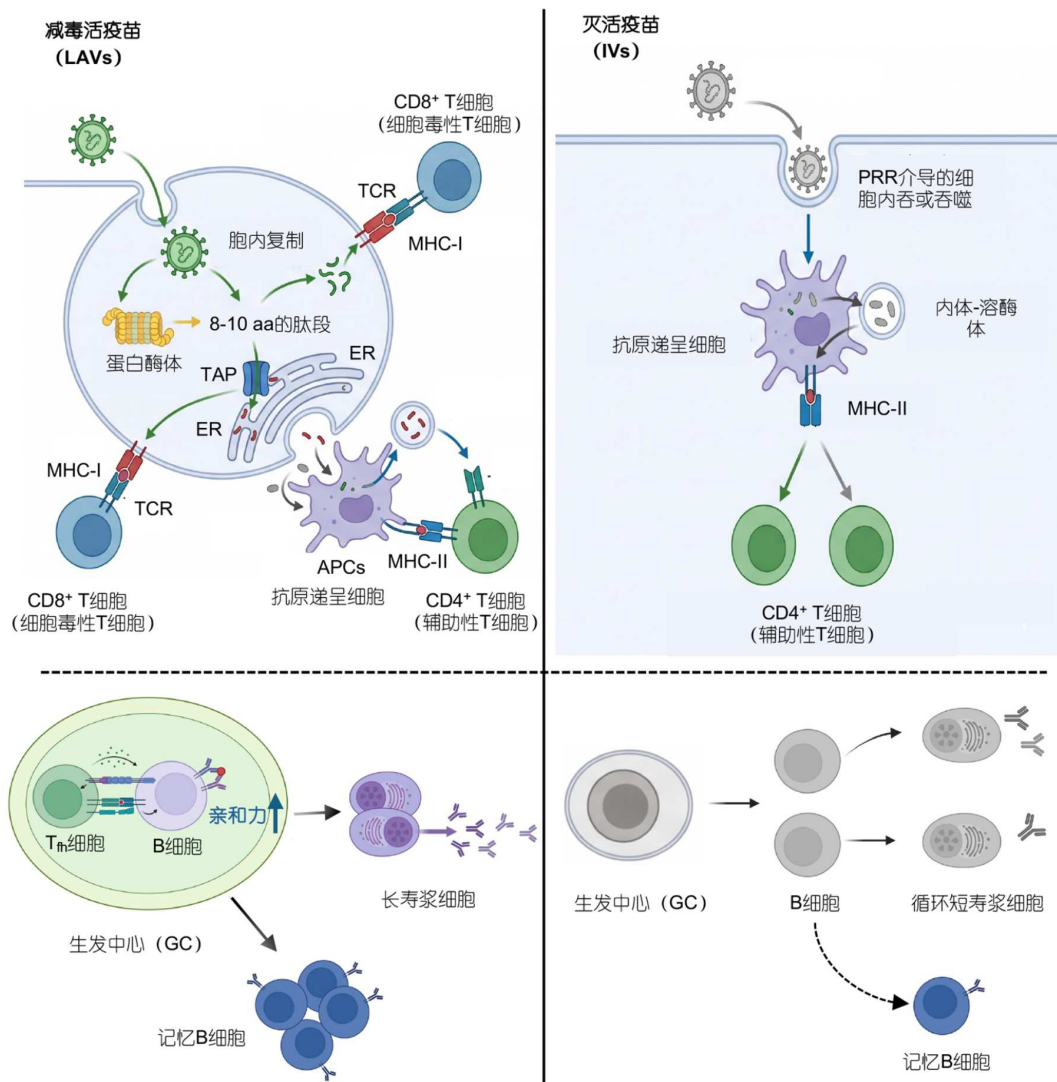


图 1 减毒活疫苗(LAVs)与灭活疫苗(IVs)的适应性免疫应答机制对比。LAVs能够在宿主细胞内复制,同时激活MHC-I和MHC-II抗原递呈通路,进而诱导CD8⁺细胞毒性T细胞应答和CD4⁺辅助T细胞应答,并驱动强生发中心反应,促进B细胞亲和力成熟,分化为长寿浆细胞与记忆B细胞,模拟自然感染建立全面、持久的免疫保护;IVs没有复制能力,只能通过外源性抗原递呈激活CD4⁺T细胞,免疫应答以体液免疫为主,且诱导的生发中心反应弱,主要产生短寿浆细胞,记忆B细胞生成也不足,因此免疫记忆持续时间较短,通常需要加强免疫

Figure 1 Comparison of adaptive immune response mechanisms between live attenuated vaccines (LAVs) and inactivated vaccines (IVs). LAVs can replicate within host cells and activate both the MHC-I and MHC-II antigen presentation pathways, thereby inducing CD8⁺ cytotoxic T cell responses and CD4⁺ helper T cell responses. LAVs can drive a strong germinal center reaction, promote B cell affinity maturation, and differentiate into long-lived plasma cells and memory B cells. LAVs mimic natural infection to establish comprehensive and long-lasting immune protection. In contrast, IVs lack replicative capability and can only activate CD4⁺ T cells through exogenous antigen presentation. The immune response IVs induce is primarily humoral, with weak germinal center reactions, primarily producing short-lived plasma cells and insufficient memory B cells. Consequently, immune memory persists for a shorter duration, typically requiring booster immunizations

1.3.3 生发中心反应与免疫记忆的诱导

生发中心是B细胞亲和力成熟和记忆B细胞产生的关键场所。LAVs通过持续低水平的抗原刺激来维持生发中心反应,促进多轮体细胞高频突变和亲和力选

择,进而产生高亲和力、类别转换的抗体(IgG和IgA)和长寿浆细胞。这些长寿浆细胞最终归巢至骨髓龛(bone marrow niches),在IL-6, APRIL及CXCL12等信号支持下,可持续分泌抗体数年至终身。

相比之下, IVs诱导的生发中心反应短暂, 导致B细胞克隆多为低-中等亲和力, 高亲和力克隆占比低, 且多数分化为外周的短寿浆细胞, 同时生成的记忆B细胞与记忆T细胞数量少、功能弱、衰减快^[73]。

1.3.4 旁激活通路

旁激活是指抗原非特异性地预激活静息状态下B细胞与记忆淋巴细胞。LAVs与IVs在该机制上存在本质差异。LAVs通过胞内复制持续释放PAMPs, 激活四条关键旁激活通路(I型干扰素通路、炎症细胞因子旁分泌、DC来源BAFF/APRIL^[74]、补体CD21共刺激^[75]), 形成全身性淋巴细胞预激活网络, 加速早期IgM产生、增强生发中心反应并延长抗体持久性^[70]。相比之下, IVs虽存在旁激活通路, 但效应微弱且高度依赖佐剂, 主要通过佐剂诱导的局部炎症、补体活化及少量BAFF/APRIL产生有限的旁激活; 且因缺乏胞内复制与I型干扰素应答, 无法启动全身性淋巴细胞预激活, 因此难以有效支撑长效体液免疫与记忆形成。

1.3.5 组织驻留记忆与训练免疫

LAVs的优势在于其能够诱导T_{RM}在黏膜局部长期定植。在流感模型中, 鼻内接种LAIV后, 肺组织可检测到CD8⁺ T_{RM}细胞, 这些细胞不进入循环, 持续存在于肺实质中, 可在病毒再次感染时的数小时内产生IFN- γ 和以及发挥细胞毒作用, 形成“第一道防线”^[76,77]。相比之下, 肌肉注射IVs主要诱导循环记忆T细胞, 缺乏黏膜局部的驻留能力。

最新研究发现, LAVs可能通过训练免疫(trained immunity)机制诱导先天免疫细胞的功能长期改变。以经典的BCG^[78,79](卡介苗, 减毒活疫苗)为例, 其通过激活Akt/mTOR-糖酵解-谷氨酰胺代谢通路诱导单核细胞表观遗传重编程(H3K27ac修饰), 产生IL-1 β 等训练免疫相关细胞因子, 从而在病毒感染中提供非特异性保护。相比之下, IVs由于缺乏PAMPs的持续刺激, 难以诱导训练免疫^[80]。

2 抗体与T细胞协同应答及调控疫苗持久性的核心机制

如前所述, LAVs与IVs在免疫应答、有效性及持久性上的显著差异, 本质上源于二者对抗体与T细胞

协同应答的激活能力不同。面对高变异RNA病毒, 单一的抗体或T细胞应答均存在局限, 而抗体与T细胞的协同应答, 正是通过二者的双向调控与功能互补, 突破单一免疫的瓶颈, 提高了疫苗诱导保护性免疫的持久性与广谱性。

2.1 生发中心反应: 抗体-T细胞协同应答的核心枢纽

生发中心是体液免疫亲和力成熟与长效记忆细胞分化的核心微环境, 其功能的维系高度依赖T和B淋巴细胞间的空间与分子协同^[81]。Tfh作为这一协同网络的关键中枢, 其分化与激活是启动高质量抗体应答的前提^[82]。LAVs通过模拟自然感染过程, 提供持续的内源性抗原暴露与天然免疫激活信号, 有效驱动树突状细胞成熟并诱导CD4⁺ T细胞向Tfh极化。活化的Tfh细胞通过表面CD40L及分泌IL-21等效应分子, 与抗原特异性B细胞建立稳定的免疫突触, 进而驱动B细胞发生体细胞高频突变与类别转换重组, 完成高亲和力克隆的筛选, 并引导其向长寿浆细胞及记忆B细胞分化^[83]。

值得注意的是, 该协同过程呈现出高度动态的双向正反馈特征: B细胞分泌的特异性抗体能够与抗原形成免疫复合物, 被滤泡树突状细胞(follicular dendritic cell, FDC)表面的Fc受体及补体受体被捕获并长期驻留于GC内, 为Tfh与B细胞提供持续的抗原刺激, 从而显著延长GC反应周期, 极大拓宽了抗体组库的多样性与亲和力上限^[84,85]。例如, 黄热病YF-17D疫苗诱导的GC反应可维持长达数月, 其单剂接种即可诱导终身保护的效力正是依托于此“抗原-抗体-Tfh-B细胞”闭环网络的长期维系。

相比之下, IVs缺乏内源性抗原持续合成与充足的天然免疫佐剂信号, Tfh极化受限, 导致GC反应短暂且低效。仅1~2周的短暂激活无法支撑B细胞完成充分的亲和力成熟, 分化出的浆细胞以短寿型为主, 难以归巢至骨髓龛形成长期抗体分泌库; 记忆B细胞的数量少、功能弱, 且亲和力成熟不足, 难以在再次感染时快速产生高亲和力抗体。这也正是IVs诱导的抗体滴度在接种后数月内快速衰减的核心原因。

2.2 时空协同: 全周期抗病毒防护的功能互补

抗体与T细胞的协同应答还体现在时空维度的功能互补, 二者在病毒感染的不同阶段、不同组织部位

形成接力式防护, 共同构筑覆盖全周期的抗病毒防御网络(图2)。

在空间上, 抗体主要分布于血液、黏膜分泌物等胞外环境, 负责在病毒进入宿主细胞前发挥中和作用, 阻断病毒吸附与入侵, 同时通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)^[86]、抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)和补体依赖的细胞毒性作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)辅助清除感染细胞; 而T细胞则能够浸润至组织内部, 识别并杀伤已经被病毒感染的靶细胞, 从而阻断病毒的胞内复制与扩散^[87]。

在时间上, 疫苗诱导的中和抗体是抵御病毒入侵的第一道防线, 在感染早期快速阻断病毒定植, 降低初始感染载量, 减轻病毒对宿主组织的损伤, 同时为T细胞的记忆性应答争取时间。当病毒突破抗体防线, 感染细胞后, 记忆CD8⁺ T细胞快速活化, 通过穿孔素、颗粒酶等途径杀伤感染细胞, 阻断病毒的进一步扩散^[88]。

更为关键的是, 当高变异RNA病毒发生抗原漂移或转换, 导致病毒表面抗原突变逃逸现有的抗体时, 识别病毒内部保守表位的T细胞能够发挥保护作用, 成为疫苗保护的最后一道防线, 避免疫苗完全失效。在黏膜感染门户, 这种协同作用表现得更为突出: LAVs能够同时诱导黏膜局部的sIgA与T_{RM}。sIgA在黏膜表面阻断病毒入侵, 而T_{RM}细胞则定植于呼吸道上皮组织, 在病毒突破sIgA防线后可在数小时内快速启动应答, 清除感染细胞, 二者共同在感染门户建立起局部的长期免疫屏障。

2.3 记忆稳态: 长效免疫记忆的双向维持

疫苗诱导的持久保护最终取决于记忆细胞库的质量与稳态维持。传统观点认为记忆B细胞、长寿浆细胞与记忆T细胞为独立存续的群体, 但越来越多的研究揭示, 这些细胞亚群的长期存活并非自主完成, 而是通过抗体与T细胞形成的双向调控网络实现互作支持。

CD4⁺ T细胞是记忆B细胞与长寿浆细胞存活的关键支撑。虽然骨髓中的长寿浆细胞能够在无抗原暴露的状态下存活数十年, 但其存活高度依赖CD4⁺ T细胞分泌的IL-2, IL-4, IL-21等细胞因子, 以及CD4⁺ T细胞

与骨髓基质细胞共同形成的生存龛^[89]。实验研究表明, CD4⁺ T细胞缺失会导致长寿浆细胞快速丢失, 血清抗体水平随之快速下降。同时, 记忆B细胞的静息维持与再次激活也需要CD4⁺ T细胞的辅助, 当再次遭遇抗原时, T_H细胞可快速激活记忆B细胞, 驱动其快速分化为抗体分泌细胞, 启动快速应答^[90]。

反过来, 抗体与抗原形成的免疫复合物, 也为记忆T细胞的长期维持提供了关键信号。特异性抗体能够延缓抗原的清除速率, 使抗原在体内以免疫复合物的形式被FDC等细胞捕获, 形成低水平、持续性的抗原刺激信号。这种低强度的抗原信号能够适度激活记忆T细胞, 维持其干性与功能活性, 避免记忆T细胞因长期缺乏抗原刺激而发生凋亡^[91]。研究显示, LAVs接种后, 这种抗原-抗体复合物能够在体内存在数月甚至数年, 为记忆T细胞的长期存续提供了稳定的信号支持。

2.4 细胞因子与表观遗传: 协同应答的格局塑造

抗体与T细胞协同应答的类型与强度, 还受到细胞因子网络与表观遗传修饰的宏观调控, 这些调控机制最终决定了免疫应答是偏向“短效型”还是“持久型”。

细胞因子谱是调控协同应答方向的核心信号。LAVs可诱导以Th1型为主的细胞因子应答, IFN- γ , IL-2, IL-12等Th1型细胞因子, 不仅可促进CD8⁺ T细胞的活化与增殖, 增强细胞毒性功能, 还可促进T_H细胞的功能成熟, 驱动B细胞产生IgG2a等长效抗体亚型, 同时增强记忆细胞的形成与维持。这种Th1型主导的协同应答, 最终形成了持久、广谱的保护性免疫。而传统IVs联合铝佐剂, 主要诱导Th2型细胞因子应答, IL-4, IL-5, IL-13等细胞因子主要驱动快速的抗体产生, 但对T细胞的活化与记忆维持支持较弱, 无法有效诱导CD8⁺ T细胞与T_{RM}细胞, 最终形成的是短效的、以抗体为主的单一应答。

3 基于抗体-T细胞协同应答的新一代疫苗设计策略

前面本文对LAVs与IVs免疫应答差异进行了分析, 也解析了抗体-T细胞协同应答的机制, 因此, 新一代疫苗设计应该突破现有局限, 转向“双重应答协同”的设计理念。核心策略包括: 保守免疫原设计及组合优化、新型佐剂与递送系统, 以及免疫策略的优化。

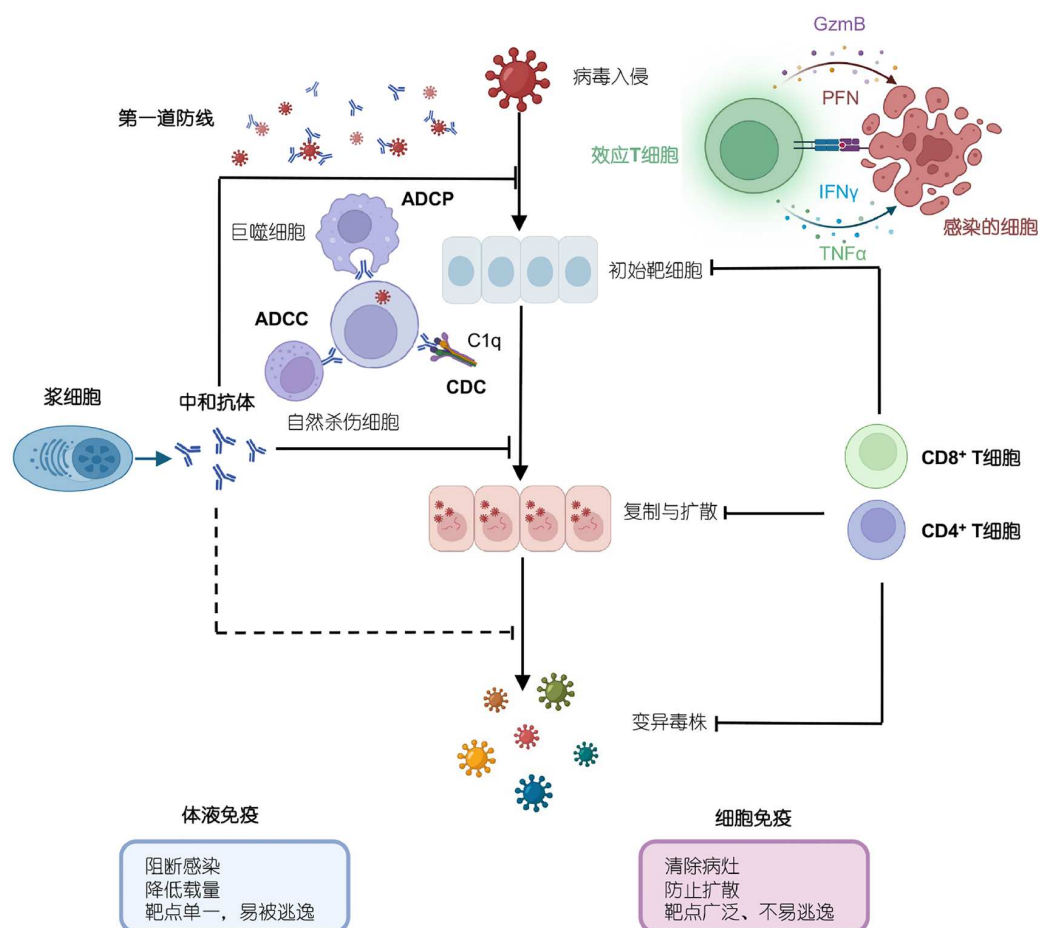


图 2 体液免疫与细胞免疫协同发挥抗病毒的作用机制。病毒入侵后, 首先浆细胞分泌的中和抗体可直接中和病毒, 阻断病毒感染宿主细胞, 构成第一道防线。同时可以通过ADCC, ADCP, CDC等效应, 招募NK细胞、巨噬细胞清除病毒或感染的细胞, 实现初始拦截。若病毒突破防线并感染宿主细胞、发生复制扩散, 则由核心效应细胞CD8⁺ T细胞通过穿孔素-颗粒酶(PFN/GzmB)途径直接杀伤感染细胞, 同时分泌IFN-γ, TNF-α等细胞因子抑制病毒复制、清除病灶、阻断病毒扩散。其中CD4⁺ T细胞发挥辅助调控作用。在应对变异毒株时, 抗体由于靶点单一, 容易被逃逸, 而T细胞应答的靶点广泛, 不易被病毒逃逸。因此体液免疫与细胞免疫协同作用, 共同抵御病毒感染及变异毒株的免疫逃逸。

Figure 2 Synergistic antiviral mechanism of humoral and cellular immunity. Following viral invasion, neutralizing antibodies secreted by plasma cells first directly neutralize the virus, blocking its infection of host cells and constituting the first line of defense. Meanwhile, through the mechanisms of ADCC, ADCP, and CDC, NK cells and macrophages are recruited to clear the virus or infected cells, thereby achieving initial interception. If the virus breaches this defense and infects host cells, leading to replication and spread, CD8⁺ T cells, the core effector cells, directly kill infected cells through the perforin-granzyme (PFN/GzmB) pathway. Concurrently, CD8⁺ T cells secrete cytokines such as IFN-γ and TNF-α to inhibit viral replication, clear lesions, and block viral spread, with CD4⁺ T cells playing a supportive regulatory role. CD4⁺ T cells have been demonstrated to play a supporting regulatory role in this process. When confronted with variant strains, antibodies are susceptible to immune evasion due to their single-target nature. In contrast, T-cell responses target a broad range of epitopes, rendering them less susceptible to viral evasion. Consequently, humoral and cellular immunity work synergistically to collectively defend against viral infection and the immune evasion of variant strains.

3.1 免疫原设计: 保守B细胞免疫原与保守T细胞免疫原的组合优化

免疫原是疫苗诱导保护性免疫的核心基础。针对高变异RNA病毒的疫苗设计, 需要突破传统的针对病毒表面单一蛋白的局限, 转向聚焦保守区域的双重免疫原(B细胞免疫原+T细胞免疫原)设计策略。

3.1.1 保守B细胞免疫原: 构象稳定与变异屏蔽

保守B细胞免疫原主要来源于病毒表面抗原中突变少、构象稳定的区域, 能够诱导针对多种变异株的广谱中和抗体。

筛选原则包括: (i) 功能必需性: 选取病毒入侵过程中不可替代的位点, 如受体结合基序、融合肽、膜

近端外部区域(membrane-proximal external region, MPER)等; (ii) 序列保守性: 序列保守度>90%, 在不同亚型/变异株间高度稳定; (iii) 构象可及性: 保留天然构象表位, 可被广谱中和抗体识别。

一方面, 可以采用结构疫苗学的方法来进行免疫原优化, 其中最关键的技术就是预融合稳定化^[92]。其通过引入双脯氨酸(2P)或多脯氨酸(6P)突变来锁定融合蛋白的预融合构象^[93], 防止其向融合后构象转变, 从而保留关键中和表位并增强免疫原性。SARS-CoV-2疫苗中的HexaPro(6P)刺突蛋白^[94]、RSV疫苗中的DS-Cav1预融合F蛋白^[95]均是基于这种设计的成功案例。

另一个策略则是通过糖基化或者其他方式遮蔽免疫优势但高变异的表位, 优先暴露低免疫优势但保守区域。例如, 流感病毒血凝素(hemagglutinin, HA)茎部区相较于头部具有更高的序列保守性, 针对HA茎部的疫苗设计可诱导交叉亚型保护^[96-98]。类似地, HIV-1 gp41的MPER区域和冠状病毒S蛋白S2亚基也是广谱中和抗体的理想靶点。

最后, 可以通过马赛克免疫原的设计, 将来自不同变异株的蛋白整合至单一免疫原, 进而扩大免疫原覆盖范围。在SARS-CoV-2疫苗研究中, 马赛克型三聚体RBD疫苗(mos-tri-RBD)不仅增强而且拓宽了对Omicron等多种变异株的中和应答, 其诱导的B细胞应答在数量和质量上均优于同源免疫原^[99]。在纳米颗粒平台(如I53-50、铁蛋白纳米颗粒)上多价展示这些保守抗原, 可通过重复阵列效应增强B细胞受体交联, 提高抗体亲和力^[100,101]。

3.1.2 保守T细胞免疫原: 内部蛋白与表位优化

保守T细胞免疫原主要来源于病毒内部结构蛋白与非结构蛋白, 其优势在于不受病毒表面抗原变异影响, 可同时激活CD4⁺与CD8⁺ T细胞, 是疫苗广谱性与持久性的核心。

筛选原则包括选取病毒早期复制必需、突变率极低的内部蛋白, 如蛋白酶、RNA依赖的RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)、核蛋白(nucleoprotein, NP)等; 通过生物信息学的方法预测或者体内外实验验证, 筛选具有免疫原性的CD8⁺与CD4⁺ T细胞表位; 所选表位需具备高度保守性, 且可覆盖全球主流HLA分型, 提升疫苗的普适性。

设计策略主要采用多表位串联: 通过免疫信息学

预测、分子对接筛选、结构预测等, 将多个保守的CD8⁺表位和CD4⁺表位整合为单一多表位疫苗^[102]。这种设计能够增强MHC分子结合亲和力, 促进抗原递呈细胞的高效摄取和交叉递呈。

3.1.3 协同组合策略与嵌合抗原设计

理想的协同增效型疫苗应同时包含保守B细胞免疫原与保守T细胞免疫原, 通过嵌合抗原、融合蛋白或多组分混合等方式, 实现抗体与T细胞应答的同步激活与功能互补。

(1) 嵌合融合蛋白: 将保守B细胞表位(如RBD)与T细胞表位(如N蛋白片段)通过柔性连接子(如GGGGs)或刚性连接子(如(EAAAK)_n)融合表达, 确保两种表位被同一抗原提呈细胞摄取, 实现“共定位”免疫激活^[103]。为了克服MHC多态性限制, 也可以引入通用CD4⁺辅助表位(如pan-DR结合表位PADRE), 这是一种合成13个氨基酸的短肽, 能够高亲和力结合15种最常见的人HLA-DR分子, 进而显著增强疫苗的抗体应答和CTL反应^[104-106]。

(2) 纳米颗粒共展示: 利用自组装纳米颗粒(如铁蛋白、I53-50)同时展示B细胞免疫原(具备天然构象)和T细胞抗原(多肽形式), 促进T-B细胞互作^[107]。

(3) mRNA多顺反子设计: 在单一mRNA分子中编码多个免疫原, 通过IRES或2A肽序列实现同步表达, 诱导均衡的抗体-T细胞应答。

(4) 病毒载体: 在同一个病毒的同一位置插入通过IRES或2A肽连接的T/B细胞免疫原或者在同一个病毒不同位置, 分别插入B细胞免疫原与T细胞免疫原, 进而达成协同组合的效果。

3.2 佐剂系统与递送策略的协同优化

非复制型疫苗(如蛋白亚单位、mRNA、IVs)的安全性优势常常伴随着细胞免疫诱导能力不足的短板, 需通过创新的佐剂及优化递送系统来弥补, 从而模拟LAVs的特征。

3.2.1 佐剂: 促进交叉抗原递呈与Tfh分化

佐剂不仅能够增强抗体应答, 更能够通过促进树突状细胞成熟和交叉抗原递呈, 有效激活CD8⁺ T细胞和Tfh细胞。

(1) TLR激动剂: CpG(TLR9激动剂)和poly(I:C)

(TLR3激动剂)可诱导 I 型干扰素和促炎因子产生, 支持Th1型应答和细胞毒性CD8⁺ T细胞分化^[108].

(2) 皂苷佐剂^[109](如Matrix-M, QS-21^[110]): 通过形成免疫刺激复合物, 诱导DC交叉递呈. 机制上, 皂苷促进抗原从溶酶体快速转位至胞质, 通过蛋白酶体依赖和非依赖途径生成MHC-I结合肽段. Novavax的NVX-CoV2373疫苗证实Matrix-M可诱导强效CD8⁺ T细胞应答^[111,112].

(3) AS01佐剂系统^[113]: 含MPL(TLR4激动剂)和QS-21的脂质体佐剂已获批用于疟疾疫苗(RTS,S/AS01)和带状疱疹疫苗(shingrix). AS01通过激活APC表达TLR4并促进细胞因子产生, 有效刺激CD4⁺和CD8⁺ T细胞. 在RTS,S/AS01疟疾疫苗中^[114], 该佐剂可诱导特异性多功能CD4⁺ T细胞分泌IL-2, TNF- α 和IFN- γ , 并与NK细胞形成正反馈环路增强保护效力^[115].

(4) 佐剂组合策略: 单一的佐剂往往难以同时实现最佳效果. AS01, AS02, AS04等临床批准佐剂证明, TLR配体(如MPL)与皂苷或铝佐剂联用可产生协同效应^[116,117], 同时增强交叉递呈与记忆CD8⁺ T细胞扩增. 此外, 通过优化铝佐剂的生化特性(如制备纳米级铝-聚合物颗粒), 能够促进抗原从溶酶体逃逸进入胞质, 通过胞质途径进行交叉抗原递呈^[118].

3.2.2 递送系统:

疫苗递送效率直接影响免疫应答强度. 基于生物材料的递送系统能够提高免疫原的淋巴结靶向效率, 促进T-B细胞协同.

(1) 粒径优化: 10~100 nm的颗粒最有利于通过淋巴管进入淋巴结, 同时避免被血管快速清除; <50 nm颗粒能够通过组织间液流直接引流至淋巴结, 而较大的颗粒则需要依赖细胞介导转运^[119,120].

(2) 表面修饰: 带正电的颗粒容易被DC摄取促进交叉递呈, 中性/负电颗粒则更利于淋巴引流. 修饰淋巴管内皮透明质酸受体(LYVE-1)或甘露糖受体配体能够增强淋巴结靶向; 利用白蛋白的淋巴靶向能力也可以提高递送效率^[121,122].

(3) 形状设计: 圆柱形纳米颗粒(80 nm $\times$ 180 nm)较球形颗粒在淋巴结累积效率更高, 有利于生发中心反应的持续进行^[123].

(4) 病毒载体递送: 腺病毒、痘苗病毒等载体通

过胞质抗原表达天然激活细胞免疫. 异源初免-加强策略中, 腺病毒载体初免后接蛋白/mRNA加强, 可诱导优于同源策略的中和抗体与Th1型T细胞应答.

3.2.3 mRNA疫苗的优化

mRNA疫苗通过胞质翻译和先天免疫识别同时激活体液与细胞免疫, 但抗原表达时间较短(数周)可能影响持久性. 优化策略包括:

(1) 序列设计: 采用自复制RNA技术延长抗原表达时间^[124,125].

(2) 先天免疫调控: 通过核苷修饰(如N¹-甲基假尿苷)调节先天免疫激活强度, 平衡翻译效率与免疫原性;

(3) DC靶向: 在脂质纳米颗粒表面修饰DC特异性配体(如抗DEC-205抗体), 提高抗原呈递效率^[126];

(4) 细胞因子共表达: 共编码IL-12^[127,128], GM-CSF^[124]等细胞因子, 增强DC成熟与T细胞分化.

3.3 免疫策略优化

除免疫原设计、载体选择与佐剂优化外, 免疫接种策略的优化也是提升抗体-T细胞协同应答效率的关键. 当前, 异源初免-加强策略及黏膜免疫策略为核心优化方向.

3.3.1 异源初免-加强策略

异源初免-加强策略是指采用两种不同类型或平台的疫苗进行序贯接种, 通过不同疫苗平台的协同作用, 最大化抗体-T细胞协同应答. 不同的平台能够提供不同的抗原递呈方式和免疫刺激信号, 形成更多样化的免疫记忆. 例如, 病毒载体(如腺病毒载体、痘病毒载体等)诱导强效T细胞应答和生发中心反应, mRNA/蛋白疫苗则诱导高滴度中和抗体. 序贯使用可整合各平台优势. 在疟疾疫苗研究中, Ad35.CS.01初免联合RTS,S/AS01加强较单用RTS,S可显著增强CSP特异性抗体和T细胞应答^[129,130]. ChAdOx1初免后BNT162b2加强能够诱导显著高于同源策略诱导的中和抗体与T细胞应答^[131].

3.3.2 黏膜免疫策略

黏膜免疫策略旨在病原体入侵的门户构建第一道防御屏障, 通过诱导黏膜局部sIgA与T_{RM}, 协同全身

免疫形成立体防护网络. 新型黏膜疫苗(如口服脊灰疫苗、鼻喷流感疫苗)经黏膜途径接种, 可直接激活黏膜相关淋巴组织, 一方面诱导局部 sIgA 以阻断病原体黏附和入侵, 另一方面招募 T_{RM} 在感染部位提供快速细胞免疫应答; 同时, 黏膜免疫可有效联动全身免疫, 激活系统性抗体与 T 细胞应答, 最终实现黏膜局部与全身协同的双重保护效应.

4 结论与展望

尽管基于抗体-T 细胞协同应答的新型疫苗设计已经取得了显著进展, 但在实际的研发与应用中仍然面临诸多挑战: 一是免疫平衡调控困难. 往往在同时包含 B 细胞免疫原和 T 细胞免疫原的疫苗中, 抗体应答会被大大削弱, 因此如何在同一个疫苗中合理设计 B 细胞与 T 细胞免疫原、避免免疫优势偏移与表位竞争, 仍需进一步研究. 二是高变异病毒持续逃逸. 以新冠病毒奥密克戎系列变异株为代表的抗原漂移, 不断突破现有的免疫屏障, 事实上, 目前依旧难以真正设计得到实现“一次接种、长期广谱”的通用疫苗. 三是安全性与免疫原性难以兼顾. 目前, 不断有新型佐剂与递送系统被报道, 也确实能够显著提升免疫应答与广谱性, 但也存在增加局部与全身反应风险.

同时, 新的佐剂和递送系统要从实验室走向临床应用, 还有很长的路要走. 四是协同机制解析尚不完整. 抗体-T 细胞协同的转录调控、代谢重编程、组织微环境互作等关键过程仍有待深入阐明. 五是临床转化与评价体系滞后. 新型免疫原的广谱性缺乏统一公认的评价体系, 免疫应答与人群效果的桥接也需要探索, 同时, 免疫持久性的评价标准也需要建立.

尽管存在诸多难题, 但是未来, 随着免疫学、生物学、信息学、结构生物学、基因工程、纳米技术等学科的交叉融合, 基于抗体-T 细胞协同应答的新型疫苗设计将朝着更精准、高效、安全、广谱的方向发展. 一方面, 将进一步深入研究抗体-T 细胞协同应答的分子机制, 明确免疫细胞间的调控网络, 为疫苗设计提供更坚实的理论基础; 另一方面, 将不断优化免疫原、载体、佐剂的设计与组合, 开发出具有多免疫原、多表位、靶向递送特点的新型疫苗, 同时结合序贯免疫、黏膜免疫等优化策略, 进一步强化系统及黏膜的抗体-T 细胞的协同应答, 提升疫苗的保护效力与持续时间. 此外, 还将加强新型疫苗的临床研究, 完善疫苗的安全性、有效性、广谱性及持久性的评价体系, 推动新型疫苗在传染病预防与治疗中的广泛应用, 为人类健康提供更有力的保障.

参考文献

- Martínez del Río J, Frutos-Beltrán E, Sebastián-Martín A, et al. HIV-1 reverse transcriptase error rates and transcriptional thresholds based on single-strand consensus sequencing of target RNA derived from *in vitro*-transcription and HIV-infected cells. *J Mol Biol*, 2024, 436: 168815
- Smith D J, Lapedes A S, de Jong J C, et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*, 2004, 305: 371–376
- Jo W K, Drosten C, Drexler J F. The evolutionary dynamics of endemic human coronaviruses. *Virus Evol*, 2021, 7: veab020
- Gorbalenya A E, Baker S C, Baric R S, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 2020, 5: 536–544
- Collins P L, Fearn R, Graham B S. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2013, 372: 3–38
- Lauring A S. Within-host viral diversity: a window into viral evolution. *Annu Rev Virol*, 2020, 7: 63–81
- Duffy S. Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLoS Biol*, 2018, 16: e3000003
- Domingo E, García-Crespo C, Lobo-Vega R, et al. Mutation rates, mutation frequencies, and proofreading-repair activities in RNA virus genetics. *Viruses*, 2021, 13: 1882
- Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. *Vaccine*, 2007, 25: 6852–6862
- Doyon-Plourde P, Przepiorkowski J, Young K, et al. Intraseasonal waning immunity of seasonal influenza vaccine—a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2023, 41: 4462–4471
- Chen Z, Xie F, Zhang H, et al. Waning neutralizing antibodies through 180 days after homologous and heterologous boosters of inactivated COVID-19 vaccine. *Front Public Health*, 2025, 13: 1478627

- 12 Bayart J L, Douxfils J, Gillot C, et al. Waning of IgG, total and neutralizing antibodies 6 months post-vaccination with BNT162b2 in healthcare workers. *Vaccines*, 2021, 9: 1092
- 13 Khoury J, Najjar-Debbiny R, Hanna A, et al. COVID-19 vaccine—long term immune decline and breakthrough infections. *Vaccine*, 2021, 39: 6984–6989
- 14 Hua Q, Zhang H, Yao P, et al. Immunogenicity and immune-persistence of the CoronaVac or Covilo inactivated COVID-19 vaccine: a 6-month population-based cohort study. *Front Immunol*, 2022, 13: 939311
- 15 Pegu A, O'Connell S E, Schmidt S D, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science*, 2021, 373: 1372–1377
- 16 Kumar N P, Banurekha V V, Kumar C P G, et al. Inactivated COVID-19 vaccines: durability of Covaxin/BBV152 induced immunity against variants of concern. *J Travel Med*, 2022, 29: taac088
- 17 Alonge O D, Marin M, Hickman C J, et al. Long-term neutralizing antibody levels against measles and rubella viruses among adults with 3 doses of measles-mumps-rubella vaccine. *Open Forum Infect Dis*, 2024, 11: ofad700
- 18 Fukushima S, Nakano T, Arita M, et al. Long-term persistence of anti-poliovirus antibody titers after two-dose booster immunization with conventional inactivated poliovirus vaccine among Japanese adults: 10-year observational study. *Vaccines*, 2025, 13: 447
- 19 Samji T, Khanna K M. Understanding memory CD8⁺ T cells. *Immunol Lett*, 2017, 185: 32–39
- 20 Künzli M, Masopust D. CD4⁺ T cell memory. *Nat Immunol*, 2023, 24: 903–914
- 21 Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 2021, 184: 861–880
- 22 Chen G, Nguyen T, McKay L G A, et al. Conserved CD8 T cell vaccines without B cell epitopes drive robust protection against SARS-CoV-2 that is enhanced by intranasal boost. *Sci Adv*, 2025, 11: eadx0037
- 23 Eickhoff C S, Terry F E, Peng L, et al. Highly conserved influenza T cell epitopes induce broadly protective immunity. *Vaccine*, 2019, 37: 5371–5381
- 24 Policicchio B B, Cardozo-Ojeda E F, Xu C, et al. CD8⁺ T cells control SIV infection using both cytolytic effects and non-cytolytic suppression of virus production. *Nat Commun*, 2023, 14: 6657
- 25 Buzon M J, Yang Y, Ouyang Z, et al. Susceptibility to CD8 T-cell-mediated killing influences the reservoir of latently HIV-1-infected CD4 T cells. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 65: 1–9
- 26 Mutascio S, Mota T, Franchitti L, et al. CD8⁺ T cells promote HIV latency by remodeling CD4⁺ T cell metabolism to enhance their survival, quiescence, and stemness. *Immunity*, 2023, 56: 1132–1147.e6
- 27 Hammarlund E, Lewis M W, Hansen S G, et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat Med*, 2003, 9: 1131–1137
- 28 Tai W, Tian C, Shi H, et al. An mRNA vaccine against monkeypox virus inhibits infection by co-activation of humoral and cellular immune responses. *Nat Commun*, 2025, 16: 2971
- 29 Bai S, Pan X, Yang T, et al. Rabies virus large protein-derived T-cell immunogen facilitates rapid viral clearance and enhances protection against lethal challenge in mice. *Commun Med*, 2025, 5: 127
- 30 Niessl J, Kaufmann D E. Harnessing T follicular helper cell responses for HIV vaccine development. *Viruses*, 2018, 10: 336
- 31 Klarquist J, Cross E W, Thompson S B, et al. B cells promote CD8 T cell primary and memory responses to subunit vaccines. *Cell Rep*, 2021, 36: 109591
- 32 Maciel Jr M, Amara R R, Bar K J, et al. Exploring synergies between B- and T-cell vaccine approaches to optimize immune responses against HIV—workshop report. *npj Vaccines*, 2024, 9: 39
- 33 Wei Q, Liu Y, Zhang G. Research progress and challenges in vaccine development against classical swine fever virus. *Viruses*, 2021, 13: 445
- 34 Wang H N, Rao D, Fu X Q, et al. Equine infectious anemia virus in China. *Oncotarget*, 2017, 9: 1356–1364
- 35 Lin Y Z, Wang X J. Greatness achieved in the fighting of the great challenges—commemoration of the 100th anniversary of professor Rongxian Shen's birth (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2023, 53: 1806–1813 [林跃智, 王晓钧. 千磨万砺只等闲, 雄关万道从来跃——纪念沈荣显先生诞辰100周年. 中国科学: 生命科学, 2023, 53, 1806–1813]
- 36 Tang Y D, Li Y, Cai X H, et al. Viral live-attenuated vaccines (LAVs): past and future directions. *Adv Sci*, 2025, 12: e2407241
- 37 Maassab H F, DeBorde D C. Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines. *Vaccine*, 1985, 3: 355–369
- 38 Subbarao K. Live attenuated cold-adapted influenza vaccines. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11: a038653
- 39 Kim Y H, Hong K J, Kim H, et al. Influenza vaccines: past, present, and future. *Rev Med Virol*, 2022, 32: e2243
- 40 Nogales A, DeDiego M L, Martínez-Sobrido L. Live attenuated influenza A virus vaccines with modified NS1 proteins for veterinary use. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 954811

- 41 Zhang H, Wang L, An Y, et al. The applications of live attenuated influenza a virus with modified NS1 gene. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2025, 36: 102471
- 42 Li Y, Zhu Y, Chen S, et al. Generation of an attenuated Tiantan vaccinia virus strain by deletion of multiple genes. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 462
- 43 Zhang J, Li F, Chen W, et al. An attenuated African swine fever virus expressing the E2 glycoprotein of classical swine fever virus protects pigs against challenge of both viruses. *Emerging Microbes Infects*, 2025, 14: 2469636
- 44 Adam A, Lee C, Wang T. Rational development of live-attenuated Zika virus vaccines. *Pathogens*, 2023, 12: 194
- 45 Li P, Ke X, Wang T, et al. Zika virus attenuation by codon pair deoptimization induces sterilizing immunity in mouse models. *J Virol*, 2018, 92: e00701-18
- 46 Osterrieder N, Kunec D. Attenuation of viruses by large-scale recoding of their genomes: the selection is always biased. *Curr Clin Micro Rpt*, 2018, 5: 66–72
- 47 Liu X, Ng W H, Zusinaite E, et al. A single-dose intranasal live-attenuated codon deoptimized vaccine provides broad protection against SARS-CoV-2 and its variants. *Nat Commun*, 2024, 15: 7225
- 48 Afroz S, Saul S, Dai J, et al. Human parainfluenza virus 3 vaccine candidates attenuated by codon-pair deoptimization are immunogenic and protective in hamsters. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121: e2316376121
- 49 Mohn K G I, Smith I, Sjursen H, et al. Immune responses after live attenuated influenza vaccination. *Hum Vaccines Immunother*, 2018, 14: 571–578
- 50 Eckels K H, Putnak R. Formalin-inactivated whole virus and recombinant subunit flavivirus vaccines. *Adv Virus Res*, 2003, 61: 395–418
- 51 Elveborg S, Monteil V, Mirazimi A. Methods of inactivation of highly pathogenic viruses for molecular, serology or vaccine development purposes. *Pathogens*, 2022, 11: 271
- 52 Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, 2020, 369: 77–81
- 53 Guedes-da-Silva F H, Roncaglia-Pereira V A, Torres S, et al. Antiviral inactivated vaccines: looking to the past to face the future—a narrative review. *Vaccines*, 2025, 13: 1140
- 54 Mohn K G I, Bredholt G, Brokstad K A, et al. Longevity of B-cell and T-cell responses after live attenuated influenza vaccination in children. *J Infect Dis*, 2015, 211: 1541–1549
- 55 Liu X E, Chen H Y, Liao Z, et al. Comparison of immunogenicity between inactivated and live attenuated hepatitis a vaccines among young adults: a 3-year follow-up study. *J Infect Dis*, 2015, 212: 1232–1236
- 56 Herzog C, Van Herck K, Van Damme P. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects—a review of the evidence. *Hum Vaccines Immunother*, 2021, 17: 1496–1519
- 57 Zhang X, An J, Tu A, et al. Comparison of immune persistence among inactivated and live attenuated hepatitis a vaccines 2 years after a single dose. *Hum Vaccines Immunother*, 2016, 12: 2322–2326
- 58 Wullmann D, Ljunggren H G. Human T cell responses to flavivirus vaccines. *Eur J Immunol*, 2025, 55: e70027
- 59 Khayyati Kohnehshahr M, Delirez N, Aghebati Maleki L. CpG-containing oligodeoxynucleotides and freund adjuvant in combination with alum augment the production of monoclonal antibodies against recombinant HBSAg. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2022, 14: 125–131
- 60 Ji J, Tang T, Zhu M, et al. Boosting the immune response in COVID-19 vaccines via an Alum: CpG complex adjuvant. *Antiviral Res*, 2024, 229: 105954
- 61 Ji J, Zhu M, Zhu L, et al. Enhanced immunogenicity of SARS-CoV-2 antigen with aluminum adjuvant and polysaccharide nucleic acid fraction of Bacillus Calmette Guerin. *Int J AntiMicrob Agents*, 2025, 66: 107578
- 62 Ji J, Chen L, Wu Z, et al. Enhancing antibody levels and T cell activity of quadrivalent influenza vaccine by combining it with CpG HP021. *Sci Rep*, 2024, 14: 31424
- 63 Wang Y, Wu L, Chen C, et al. AddaVax-adjuvanted inactivated vaccine confers protection against listeria monocytogenes challenge in mice. *Curr Microbiol*, 2026, 83: 173
- 64 Belshe R B, Edwards K M, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*, 2007, 356: 685–696
- 65 Buchan S A, Booth S, Scott A N, et al. Effectiveness of live attenuated vs inactivated influenza vaccines in children during the 2012–2013 through 2015–2016 influenza seasons in Alberta, Canada. *JAMA Pediatr*, 2018, 172: e181514
- 66 Chaussee M S, Sandbulte H R, Schuneman M J, et al. Inactivated and live, attenuated influenza vaccines protect mice against influenza: *Streptococcus pyogenes* super-infections. *Vaccine*, 2011, 29: 3773–3781

- 67 Cheng X, Zengel J R, Suguian Jr A L, et al. Evaluation of the humoral and cellular immune responses elicited by the live attenuated and inactivated influenza vaccines and their roles in heterologous protection in ferrets. *J Infect Dis*, 2013, 208: 594–602
- 68 Lowen A C, Steel J, Mubareka S, et al. Blocking interhost transmission of influenza virus by vaccination in the guinea pig model. *J Virol*, 2009, 83: 2803–2818
- 69 Georg P, Sander L E. Innate sensors that regulate vaccine responses. *Curr Opin Immunol*, 2019, 59: 31–41
- 70 Querec T, Bennouna S, Alkan S, et al. Yellow fever vaccine YF-17D activates multiple dendritic cell subsets via TLR2, 7, 8, and 9 to stimulate polyvalent immunity. *J Exp Med*, 2006, 203: 413–424
- 71 Eisenbarth S C, Colegio O R, O'Connor W, et al. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature*, 2008, 453: 1122–1126
- 72 Zhao T, Cai Y, Jiang Y, et al. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 283
- 73 Amanna I J, Slifka M K. Contributions of humoral and cellular immunity to vaccine-induced protection in humans. *Virology*, 2011, 411: 206–215
- 74 Batten M, Groom J, Cachero T G, et al. Baff mediates survival of peripheral immature B lymphocytes. *J Exp Med*, 2000, 192: 1453–1466
- 75 Carter R H, Fearon D T. CD19: lowering the threshold for antigen receptor stimulation of B lymphocytes. *Science*, 1992, 256: 105–107
- 76 Jiang L, Liu L, Zhang M, et al. Prompt antiviral action of pulmonary CD8⁺ T_{RM} cells is mediated by rapid IFN-γ induction and its downstream ISGs in the lung. *Front Immunol*, 2022, 13: 839455
- 77 Zens K D, Chen J K, Farber D L. Vaccine-generated lung tissue-resident memory T cells provide heterosubtypic protection to influenza infection. *JCI Insight*, 2016, 1: e85832
- 78 Arts R J W, Carvalho A, La Rocca C, et al. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity. *Cell Rep*, 2016, 17: 2562–2571
- 79 Arts R J W, Moorlag S J C F M, Novakovic B, et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe*, 2018, 23: 89–100.e5
- 80 Blok B A, Arts R J W, van Crevel R, et al. Trained innate immunity as underlying mechanism for the long-term, nonspecific effects of vaccines. *J Leukoc Biol*, 2015, 98: 347–356
- 81 Elsner R A, Shlomchik M J. Germinal center and extrafollicular B cell responses in vaccination, immunity, and autoimmunity. *Immunity*, 2020, 53: 1136–1150
- 82 Vinuesa C G, Linterman M A, Goodnow C C, et al. T cells and follicular dendritic cells in germinal center B-cell formation and selection. *Immunol Rev*, 2010, 237: 72–89
- 83 Spolski R, Leonard W J. IL-21 and T follicular helper cells. *Int Immunol*, 2010, 22: 7–12
- 84 Huang C. Germinal center reaction. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1254: 47–53
- 85 Victora G D, Nussenzweig M C. Germinal centers. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 413–442
- 86 Von Holle T A, Moody M A. Influenza and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Front Immunol*, 2019, 10: 1457
- 87 Laidlaw B J, Decman V, Ali M A A, et al. Cooperativity between CD8⁺ T cells, non-neutralizing antibodies, and alveolar macrophages is important for heterosubtypic influenza virus immunity. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003207
- 88 Zinkernagel R M, Hengartner H. Protective ‘immunity’ by pre-existent neutralizing antibody titers and preactivated T cells but not by so-called ‘immunological memory’. *Immunol Rev*, 2006, 211: 310–319
- 89 Chu V T, Berek C. The establishment of the plasma cell survival niche in the bone marrow. *Immunol Rev*, 2013, 251: 177–188
- 90 Inoue T, Moran I, Shinnakasu R, et al. Generation of memory B cells and their reactivation. *Immunol Rev*, 2018, 283: 138–149
- 91 Whitmire J K, Asano M S, Kaech S M, et al. Requirement of B cells for generating CD4⁺ T cell memory. *J Immunol*, 2009, 182: 1868–1876
- 92 Ebel H, Benecke T, Vollmer B. Stabilisation of viral membrane fusion proteins in prefusion conformation by structure-based design for structure determination and vaccine development. *Viruses*, 2022, 14: 1816
- 93 Lu M, Chamblee M, Zhang Y, et al. SARS-CoV-2 prefusion spike protein stabilized by six rather than two prolines is more potent for inducing antibodies that neutralize viral variants of concern. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119: e2110105119
- 94 Hsieh C L, Goldsmith J A, Schaub J M, et al. Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spikes. *Science*, 2020, 369: 1501–1505
- 95 Huang Q, Lang Q, Li Y, et al. Highly scalable prefusion-stabilized RSV F vaccine with enhanced immunogenicity and robust protection. *Nat Commun*, 2025, 16: 7805
- 96 Cao K, Wang X, Peng H, et al. A single vaccine protects against SARS-CoV-2 and influenza virus in mice. *J Virol*, 2022, 96: e01578-21
- 97 Bliss C M, Nachbagauer R, Mariottini C, et al. A chimeric haemagglutinin-based universal influenza virus vaccine boosts human cellular

- immune responses directed towards the conserved haemagglutinin stalk domain and the viral nucleoprotein. *eBioMedicine*, 2024, 104: 105153
- 98 Bullard B L, Weaver E A. Strategies targeting hemagglutinin as a universal influenza vaccine. *Vaccines*, 2021, 9: 257
- 99 Cohen A A, van Doremalen N, Greaney A J, et al. Mosaic RBD nanoparticles protect against challenge by diverse sarbecoviruses in animal models. *Science*, 2026, 377: eabq0839
- 100 Wang E, Cohen A A, Caldera L F, et al. Designed mosaic nanoparticles enhance cross-reactive immune responses in mice. *Cell*, 2025, 188: 1036–1050.e11
- 101 Chavda V P, Apostolopoulos V. Mosaic receptor binding domain nanoparticles: towards fourth-generation vaccination. *Nanomedicine*, 2023, 18: 1223–1226
- 102 Xie X, Zhao C, He Q, et al. Influenza vaccine with consensus internal antigens as immunogens provides cross-group protection against influenza A viruses. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1630
- 103 Pardieck I N, van der Sluis T C, van der Gracht E T I, et al. A third vaccination with a single T cell epitope confers protection in a murine model of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*, 2022, 13: 3966
- 104 Correia-Pinto J, Csaba N, Schiller J, et al. Chitosan-poly (I:C)-PADRE based nanoparticles as delivery vehicles for synthetic peptide vaccines. *Vaccines*, 2015, 3: 730–750
- 105 Zamani P, Teymouri M, Nikpoor A R, et al. Nanoliposomal vaccine containing long multi-epitope peptide E75-AE36 pulsed PADRE-induced effective immune response in mice TUBO model of breast cancer. *Eur J Cancer*, 2020, 129: 80–96
- 106 Streeter H B, Lucas L G, West R M, et al. A dominant, pan-DR binding epitope of Der p 1 in house dust mite allergy induces tolerance in HLA-DR4 transgenic mice. *Front Immunol*, 2025, 16: 1569283
- 107 Yang K, Zeng Y, Wu X, et al. Strategies for developing self-assembled nanoparticle vaccines against SARS-CoV-2 infection. *Front Immunol*, 2024, 15: 1392898
- 108 Thomas S, Pak J, Doss-Gollin S, et al. Human *in vitro* modeling identifies adjuvant combinations that unlock antigen cross-presentation and promote T-helper 1 development in newborns, adults and elders. *J Mol Biol*, 2024, 436: 168446
- 109 Wang P. Natural and synthetic saponins as vaccine adjuvants. *Vaccines*, 2021, 9: 222
- 110 Talukdar P, Winegar P H, Hudson G A, et al. From bark to bench: innovations in QS-21 adjuvant characterization and manufacturing. *Front Immunol*, 2025, 16: 1677995
- 111 Zarnegar B, Carow B, Eriksson J, et al. Matrix-M adjuvant triggers inflammasome activation and enables antigen cross-presentation through induction of lysosomal membrane permeabilization. *npj Vaccines*, 2025, 10: 184
- 112 Stertman L, Palm A K E, Zarnegar B, et al. The Matrix-M™ adjuvant: a critical component of vaccines for the 21st century. *Hum Vaccines Immunother*, 2023, 19: 2189885
- 113 Roman F, Burny W, Ceregido M A, et al. Adjuvant system AS01: from mode of action to effective vaccines. *Expert Rev Vaccines*, 2024, 23: 715–729
- 114 Laurens M B. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccines Immunother*, 2020, 16: 480–489
- 115 Ho N I, Huis in't Veld L G M, Raaijmakers T K, et al. Adjuvants enhancing cross-presentation by dendritic cells: the key to more effective vaccines? *Front Immunol*, 2018, 9: 2874
- 116 He X, Ding L, Cao K, et al. A human cell-based SARS-CoV-2 vaccine elicits potent neutralizing antibody responses and protects mice from SARS-CoV-2 challenge. *Emerging Microbes Infects*, 2021, 10: 1555–1573
- 117 Silva M, Kato Y, Melo M B, et al. A particulate saponin/TLR agonist vaccine adjuvant alters lymph flow and modulates adaptive immunity. *Sci Immunol*, 2026, 6: eabf1152
- 118 Lee W, Suresh M. Vaccine adjuvants to engage the cross-presentation pathway. *Front Immunol*, 2022, 13: 940047
- 119 Lee J, Kang S, Park H, et al. Nanoparticles for lymph node-directed delivery. *Pharmaceutics*, 2023, 15: 565
- 120 Li Y, Li S, Jiang Z, et al. Targeting lymph node delivery with nanovaccines for cancer immunotherapy: recent advances and future directions. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21: 212
- 121 Zhao Y, Tian M, Tong X, et al. Emerging strategies in lymph node-targeted nano-delivery systems for tumor immunotherapy. *Essays Biochem*, 2025, 69: EBC20253008
- 122 He A, Li X, Dai Z, et al. Nanovaccine-based strategies for lymph node targeted delivery and imaging in tumor immunotherapy. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21: 236
- 123 Zhao H, Li Y, Zhao B, et al. Orchestrating antigen delivery and presentation efficiency in lymph node by nanoparticle shape for immune response. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13: 3892–3905

- 124 Lin G, Guo X, Fu Z, et al. Self-amplifying mRNA nanovaccine encoding GM-CSF-fused HPV16 E7 enhances immunogenicity and therapeutic efficacy against cervical cancer. *Int J Biol Macromol*, 2025, 33: 148933
- 125 Wu Q, Zhang Z, Chu H, et al. A novel combined quadrivalent self-amplifying mRNA-LNP vaccine provokes protective immunity against acute and chronic toxoplasmosis in mice. *Int J Med Parasit Dis*, 2025, 14: 55
- 126 Kim Y, Park M, Kim S, et al. Dual-targeting mRNA cancer vaccines for simultaneous antigen presentation in dendritic and tumor cells. *ACS Nano*, 2026, 20: 9925–9939
- 127 Zabala-Peñafiel A, Gonzalez-Lombana C, Alameh M G, et al. IL-12 mRNA-LNP promotes dermal resident memory CD4⁺ T cell development. *npj Vaccines*, 2025, 10: 154
- 128 Aunins E A, Phan A T, Alameh M G, et al. An IL12 mRNA-LNP adjuvant enhances mRNA vaccine-induced CD8 T cell responses. *Sci Immunol*, 2025, 10: eads1328
- 129 Ockenhouse C F, Regules J, Tosh D, et al. Ad35.CS.01 - RTS,S/AS01 Heterologous prime boost vaccine efficacy against sporozoite challenge in healthy malaria-naïve adults. *PLoS One*, 2015, 10: e0131571
- 130 Stewart V A, McGrath S M, Dubois P M, et al. Priming with an adenovirus 35-circumsporozoite protein (CS) vaccine followed by RTS,S/AS01B boosting significantly improves immunogenicity to plasmodium falciparum CS compared to that with either malaria vaccine alone. *Infect Immun*, 2007, 75: 2283–90
- 131 Barros-Martins J, Hammerschmidt S I, Cossmann A, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med*, 2021, 27: 1525–1529

Rational vaccine design based on antibody-T cell synergistic mechanisms

CAO KangLi¹, WANG XiangWei³, ZHANG XiaoYan^{1,2,3*} & XU JianQing^{1,2,3*}

¹ Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

² Institute of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China

³ Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China

* Corresponding authors, E-mail: zhangxiaoyan@fudan.edu.cn; xujianqing@fudan.edu.cn

Vaccines are one of the most effective ways to prevent infectious diseases. The aim of vaccine development is to induce a long-lasting and broad-spectrum protective immune response. In particular, the synergistic response between antibody-mediated humoral immunity and T-cell-mediated cellular immunity is pivotal to achieving efficient and long-lasting protection. However, significant variations in the capacity of traditional vaccines to elicit such synergistic responses have been observed. This review systematically summarizes the differences in immune response characteristics and protective effects between live attenuated vaccines (LAVs) and inactivated vaccines (IVs) and analyzes the potential immunological mechanisms from the aspects of antigen presentation pathways, innate immune activation, and memory cell generation. This foundation is then built upon to provide a systematic outline of design strategies for next-generation vaccines based on “antibody-T cell synergistic responses”. These strategies encompass the design of conserved B/T cell immunogens and co-assembly approaches grounded in structural biology and bioinformatics; the development of novel adjuvants and delivery systems that promote cross-presentation; and the optimization of immunization strategies. This review aims to provide a theoretical basis and design concepts for the development of broad-spectrum antiviral universal vaccines with both potent and long-lasting properties.

live attenuated vaccines, inactivated vaccines, immunological persistence, antibody-T cell synergy, immunogen design

doi: [10.1360/SSV-2026-0093](https://doi.org/10.1360/SSV-2026-0093)