**RNA疫苗综述**

**摘要**

RNA疫苗是一种近年来快速发展的新型疫苗技术，凭借其高效、安全和灵活的特性，在传染病防控和个体化医疗领域展现出广阔的应用前景。本文系统综述了RNA疫苗的定义、作用机制及其设计与制备技术，重点分析了其在新冠疫情中的成功应用，以及在其他疾病（如流感、癌症）中的探索性研究。通过对现有文献的梳理，本文进一步探讨了RNA疫苗的优势与局限性，包括其快速响应性、高效免疫诱导能力及面临的冷链储存和长期安全性挑战。此外，本文展望了RNA疫苗未来的发展方向，尤其是在新型递送系统、多病原体疫苗和个性化医疗中的潜在应用。总之，RNA疫苗在医学领域的创新地位不可忽视，但其长期效应和技术瓶颈仍需深入研究，以推动其更广泛的临床应用。

**关键词**：mRNA，saRNA，LNPs，疫苗

1. **引言**

1990年，Wolff等人首次发现，mRNA可以在体内翻译出蛋白质，从而证明了mRNA可用于疫苗接种。而几十年后的今天，这项技术才真正在临床获得验证。这其中的原因部分来自于2000年左右mRNA的稳定性与递送方面出现技术困难，行业研发重点和资金流向暂时转向DNA疫苗技术。

RNA疫苗作为一种革新性的疫苗技术，近年来在医学和生物技术领域引发了广泛关注。与传统疫苗（如灭活疫苗和蛋白亚单位疫苗）相比，RNA疫苗利用了人体自身的细胞机制，通过递送编码抗原蛋白的mRNA，使机体快速产生针对特定病原体的免疫应答。由于其研发周期短、生产效率高以及不涉及病原体培养，RNA疫苗在应对突发性传染病（如新冠疫情）时展现出巨大优势。

RNA疫苗的成功并非偶然，而是科学技术多年积累的结果。从核酸化学修饰到递送载体的开发，RNA疫苗的技术不断迭代，突破了早期面临的稳定性差、免疫原性不足等瓶颈。此外，随着合成生物学与纳米技术的进步，RNA疫苗逐渐从传染病防控扩展到癌症免疫治疗和个性化医疗等更广泛的应用领域。

1. **RNA疫苗的分类与作用机制**
   1. **RNA疫苗的主要类型**

**2.1.1自由核糖核酸疫苗（mRNA）**

自由核糖核酸疫苗（mRNA）是最常见的RNA疫苗类型，采用化学合成或体外转录的方式生成一段编码特定抗原蛋白的mRNA序列。在递送到宿主细胞后，mRNA被翻译为抗原蛋白，从而触发机体免疫应答。mRNA疫苗不具有自我复制能力，因此需要较高剂量的mRNA来确保足够的抗原表达。其设计通常包括优化的编码区、5'和3'非翻译区（UTR）以及聚腺苷酸尾（poly-A tail），以提高翻译效率和分子稳定性。例如，辉瑞-BioNTech和Moderna的COVID-19疫苗就是典型的mRNA疫苗[7]。

**2.1.2自扩增RNA疫苗（saRNA）**

自扩增RNA疫苗（saRNA）在mRNA的基础上进一步引入病毒复制酶的编码区，使其在宿主细胞中具备自我复制能力。通过这种方式，较小剂量的saRNA即可产生足够的抗原蛋白，从而显著降低疫苗的生产成本。saRNA疫苗主要源于单链正链RNA病毒（如α病毒）的基因组结构，通常包含抗原序列和复制酶序列。尽管其递送和稳定性面临一定技术挑战，但自扩增特性为低剂量疫苗开发提供了潜在的解决方案[11]。

* 1. **RNA疫苗的作用机制**

**2.2.1病毒抗原的表达与免疫激活过程**

RNA疫苗通过编码特定的病原体抗原序列，将mRNA递送至宿主细胞后，利用宿主的核糖体翻译抗原蛋白。翻译后的抗原蛋白被加工并呈递至细胞表面，激活两种主要的免疫应答途径：体液免疫：抗原蛋白被B细胞识别，诱导其分化为浆细胞，产生特异性抗体。细胞免疫：抗原经主要组织相容性复合体（MHC）呈递，激活CD4+辅助性T细胞和CD8+细胞毒性T细胞，清除被感染或癌变的细胞。这种免疫激活过程模拟了天然感染，具有高效和持久的特点[12]。

**2.2.2核酸的体内传递与翻译机制**

RNA疫苗的功能实现依赖于高效的核酸递送系统。目前，脂质纳米颗粒（LNPs）是最广泛使用的递送方式，可保护mRNA免受体外降解，并通过内吞作用进入宿主细胞。进入细胞后，mRNA释放到细胞质中，由宿主的核糖体直接翻译为抗原蛋白。RNA分子在体内逐渐降解，不会整合到宿主基因组中，进一步提升了疫苗的安全性[2]。

1. **RNA疫苗的设计与制备技术**

RNA疫苗的成功依赖于先进的设计和制备技术，从RNA序列的优化到递送系统的开发，以及稳定性与免疫原性的提升，均在技术细节上体现了高度的科学创新。

* 1. **RNA序列优化**

##### **3.1.1 UTR优化**

非翻译区（Untranslated Regions, UTR）是mRNA分子中不编码蛋白质但对翻译效率和稳定性至关重要的部分。通过优化5'和3'UTR序列，可以增强核糖体结合效率并提高mRNA的稳定性。例如，在5'UTR中引入高效核糖体结合位点（如Kozak序列），以及在3'UTR中添加稳定信号序列（如α-珠蛋白基因序列），均可显著提升抗原蛋白的表达水平[8]。

##### **3.1.2 密码子选择与修饰**

密码子选择影响mRNA的翻译速度和蛋白质表达量。由于宿主细胞对特定密码子的偏好，RNA疫苗通常采用优化后的密码子表达到更高的表达效率。此外，mRNA中的核苷酸修饰（如使用N1-甲基假尿苷（m1Ψ）替代尿苷）能够减少宿主先天免疫系统的识别，降低细胞因子释放，同时增强翻译效率和分子稳定性[10]。

* 1. **纳米递送系统**

##### **3.2.1 脂质纳米颗粒（LNPs）**

脂质纳米颗粒（LNPs）是RNA疫苗最广泛使用的递送系统，能有效保护mRNA免受降解并促进其进入宿主细胞。LNPs通常由离子化脂质、胆固醇、辅助脂质和PEG修饰脂质组成，形成稳定的脂质包裹结构。通过静电作用与mRNA结合后，LNPs能够靶向细胞并通过内吞作用将mRNA递送至细胞质中[10]。辉瑞-BioNTech和Moderna的新冠疫苗即采用LNP技术，验证了其高效性和可行性。

##### **3.2.2 聚合物和其他载体的应用**

除了LNPs，多种聚合物载体（如聚乙烯亚胺（PEI）和聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA））也在RNA疫苗递送中展现出潜力。这些载体通过化学修饰实现RNA的稳定封装和定向递送。此外，阳离子脂质体和病毒载体的应用也为递送系统提供了更多选择[9]。

#### **3.3 稳定性与免疫原性提升技术**

##### **3.3.1 化学修饰（如m1Ψ）**

RNA分子天然不稳定且易被体内核酸酶降解。为提升其稳定性和翻译效率，科学家采用化学修饰技术，例如在核苷酸中引入N1-甲基假尿苷（m1Ψ）或5-甲基胞嘧啶。这些修饰不仅可以减少先天免疫系统的过度反应，还能显著提高抗原蛋白的表达水平[11]。

##### **3.3.2 包裹技术及冷链运输优化**

RNA疫苗的稳定性对储存条件要求较高。通过纳米颗粒包裹技术和优化疫苗配方，可延长RNA分子的半衰期，减少对超低温冷链的依赖。此外，新型冻干技术正在探索中，旨在为RNA疫苗提供更便捷的储存和运输解决方案，特别是在资源有限的地区应用时尤为重要。

1. **RNA疫苗的应用现状**

#### **4.1 新冠病毒疫苗的突破**

#### **4.1.1 Pfizer-BioNTech和Moderna疫苗的成功案例**

新冠疫情期间，RNA疫苗技术迎来了前所未有的发展契机。Pfizer-BioNTech和Moderna开发的mRNA疫苗成为全球首批获批紧急使用的新冠疫苗。两种疫苗均以编码新冠病毒刺突蛋白（S蛋白）的mRNA为核心[1]，通过脂质纳米颗粒（LNPs）递送，实现了高效的免疫保护。大规模临床试验证明，这些疫苗的保护效力超过90%，在全球范围内成功遏制了疫情的蔓延，为RNA疫苗技术树立了重要里程碑[12]。

##### **4.1.2 研发周期与快速审批的挑战**

RNA疫苗在新冠疫情中的快速研发与审批展现了其技术优势。传统疫苗通常需要数年时间，而mRNA疫苗从设计到上市仅用了不到一年。这得益于其无需培养病原体的特性以及灵活的生产流程。然而，快速审批也引发了一些质疑，包括长期安全性、免疫持久性以及变异毒株防护能力等问题。此外，冷链运输的依赖性也在一定程度上限制了RNA疫苗的全球可及性，尤其是在资源有限的地区。

##### **4.2 RNA疫苗在其他疾病中的探索**

##### **4.2.1 传染病（如流感、寨卡病毒）**

RNA疫苗的快速开发能力使其在其他传染病中的应用成为研究热点。例如，在流感病毒防控中，RNA疫苗可以根据每年流感毒株的变化快速调整抗原序列，提升疫苗的适应性和效力。同样，针对寨卡病毒的mRNA疫苗已在动物模型中显示出显著的免疫保护效果，并进入了早期临床试验阶段。这些研究表明，RNA疫苗技术在应对新兴传染病和季节性流行病方面具有独特优势[13]。

##### **4.2.2 癌症治疗疫苗的发展**

RNA疫苗在癌症治疗中的应用集中于个性化治疗方向。通过提取患者肿瘤中的新抗原信息，设计编码特定肿瘤抗原的mRNA疫苗，能够诱导机体免疫系统识别并攻击癌细胞。例如，BioNTech开发的癌症治疗性RNA疫苗已在黑色素瘤等实体瘤的临床试验中取得初步成果。此外，联合免疫检查点抑制剂（如PD-1/PD-L1抗体）的治疗策略进一步增强了RNA疫苗的抗肿瘤效应，为癌症免疫治疗提供了新的解决方案[15]。

RNA疫苗的应用现状表明，其在传染病防控和癌症治疗中的潜力正逐步被挖掘。随着技术的不断完善和临床研究的深入，RNA疫苗有望在更多疾病领域取得突破，为公共健康和个性化医疗带来深远影响。

### **RNA疫苗的前沿研究与未来发展**

RNA疫苗的迅速崛起不仅推动了疫苗技术的革新，也为未来的医疗和公共健康提供了更多可能性。在前沿研究和未来发展中，RNA疫苗的潜力和挑战并存，需要在技术创新、个体化应用以及政策和伦理等方面进一步突破。

当前的脂质纳米颗粒（LNPs）虽然是RNA疫苗递送的主流载体，但其仍存在递送效率和生物相容性方面的局限。新型递送载体的研究聚焦于提高RNA分子的细胞摄取效率和靶向能力。例如，研究人员正在探索聚合物纳米颗粒、生物膜修饰载体和基于外泌体的递送系统，以进一步优化RNA的稳定性和递送效果。这些创新载体将有助于降低疫苗剂量需求和副作用，提高临床应用的安全性和可靠性。

RNA疫苗在个体化医疗领域展现了独特的优势，特别是在癌症免疫治疗方面。利用高通量测序技术，研究人员能够快速识别肿瘤的新抗原，并设计针对个体患者的定制化RNA疫苗。与传统疗法相比，这种方法能够更加精准地激活免疫系统，特异性杀伤肿瘤细胞，同时减少对正常组织的损害。未来，结合人工智能的靶点筛选与设计优化技术将进一步加速个体化RNA疫苗的发展。

RNA疫苗的前沿研究正在拓宽其技术和应用边界，从新型递送系统到个体化医学，从联合疫苗到伦理政策，未来发展潜力巨大。然而，这一领域的持续进步不仅依赖于技术突破，也需要科学政策和伦理治理的协同推动，以实现RNA疫苗对人类健康的最大化贡献。

### 七、结论与展望

RNA疫苗以其独特的技术优势和广泛的适用性，正在重新定义疫苗研发的范式。在新冠疫情的应对中，RNA疫苗展现了快速、高效、安全的特点，推动了全球疫苗技术的飞跃。作为一种灵活的平台技术，RNA疫苗不仅在传染病防控中发挥了重要作用，还为癌症治疗和其他复杂疾病的个性化治疗开辟了新路径。其无整合风险、高免疫原性和生产工艺可扩展性的特点，使其在现代医学领域占据了重要地位。

尽管RNA疫苗已取得诸多突破，但未来的发展仍面临技术优化和应用扩展的挑战。RNA疫苗的技术发展仅仅迈出了探索的第一步，其潜力远未被完全挖掘。在持续的科学创新和多领域协作下，RNA疫苗有望在疾病防控、个体化治疗和公共健康领域发挥更大的作用，为人类健康带来深远影响。

参考文献：

[1] 梁世奇,刘鑫,梁锦炎,等.mRNA疫苗的研究进展与应用[J].医师在线,2024,14(12):113-116.

[2] 邓可欣,李晓彬,刘婉婉,等.肿瘤治疗性mRNA疫苗的研发进展[J/OL].科学通报,1-11[2025-01-17].http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1784.n.20241212.1731.005.html.

[3] 张怡,张佳璐,程飞冉,等.新型冠状病毒mRNA疫苗与重组蛋白疫苗混合免疫在小鼠体内的免疫原性[J].中国生物制品学杂志,2024,37(12):1409-1414.DOI:10.13200/j.cnki.cjb.004391.

[4] 秦凤铭,任宁,成温玉,等.传染病mRNA疫苗的研究进展及应用[J].生物工程学报,2023,39(10):3966-3984.DOI:10.13345/j.cjb.230273.

[5] 江俊山,李利毛,蔡华忠.mRNA肿瘤疫苗：研究进展及临床应用前景[J].现代肿瘤医学,2024,32(09):1740-1748.

[6] Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine[J]. New England Journal of Medicine, 2020, 383(27): 2603-2615.

[7] Jackson L A, Anderson E J, Rouphael N G, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—Preliminary report[J]. New England Journal of Medicine, 2020, 383(20): 1920-1931.

[8] Pardi N, Hogan M J, Porter F W. mRNA vaccines—A new era in vaccinology[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2018, 17(4): 261-279.

[9] Liu M A. Immunologic basis of vaccine vectors[J]. Journal of Clinical Investigation, 2019, 129(2): 297-303.

[10] Zhang C, Maruggi G, Shan H, et al. Advances in mRNA vaccines[J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2019, 15(3): 2-11.

[11] Krammer F. COVID-19 vaccines: The science behind the headlines[J]. Nature Reviews Immunology, 2020, 20(12): 689-690.

[12] Rizzuto G A, McConnell S R. Emerging RNA-based vaccines: Lessons from COVID-19 and future applications[J]. Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, 2021, 20: 451-463.

[13] Feldman R A, Nason M C. mRNA vaccine technology: A new paradigm in vaccinology[J]. Nature Biotechnology, 2020, 38(12): 1577-1584.

[14] Cao Y, Zhang Z. RNA vaccines in clinical trials: An overview[J]. Vaccine, 2021, 39(1): 26-34.

[15] Bloom, K., van den Berg, F. & Arbuthnot, P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases[J]. Gene Ther 28, 117–129 (2021).

[16] Śledzińska A, Vila de Mucha M, Bergerhoff K, et al. Regulatory T Cells Restrain Interleukin-2- and Blimp-1-Dependent Acquisition of Cytotoxic Function by CD4+ T Cells[J]. Immunity. 2020;52(1):151-166.e6.