

# 鼻内疫苗在鼻咽相关淋巴组织中的免疫机制及临床应用

符丽君, 王海洋, 王禹淇, 邹宇豪, 邹剑

四川大学华西医院 耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都 610044

**摘要:**鼻内疫苗通过作用于鼻咽相关淋巴组织诱导局部黏膜和系统性免疫反应,用于预防呼吸道感染性疾病,并展现出治疗脑部和自身免疫性疾病的潜力。鼻内疫苗结合新型佐剂和递送系统能显著提升抗原免疫原性,已在流感和新冠病毒等疾病预防中取得初步成果。而扁桃体类器官作为一种新兴的三维实验模型,能够精准模拟免疫微环境,为疫苗评估与设计优化提供了新工具。本文综述鼻内疫苗在临床应用中的研究进展,并分析新型佐剂、递送系统及扁桃体类器官在其优化中的作用,以期为未来鼻内疫苗的开发和应用提供理论支持。

**关键词:**鼻咽相关淋巴组织;鼻内疫苗;佐剂;药物递送体系;扁桃体类器官

**中图分类号:**R392.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2025)04-0093-07

**引用格式:**符丽君,王海洋,王禹淇,等.鼻内疫苗在鼻咽相关淋巴组织中的免疫机制及临床应用[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2025,39(4):93-99. FU Lijun, WANG Haiyang, WANG Yuqi, et al. Immune mechanism and clinical application of the intranasal vaccine in nasopharyngeal-associated lymphoid tissues[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(4):93-99.

## Immune mechanism and clinical application of the intranasal vaccine in nasopharyngeal-associated lymphoid tissues

FU Lijun, WANG Haiyang, WANG Yuqi, ZOU Yuhao, ZOU Jian

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610044, Sichuan, China

**Abstract:** Intranasal vaccines are used to prevent respiratory infectious diseases by inducing local mucosal and systemic immune responses through action on nasopharyngeal-associated lymphoid tissue and have demonstrated potential for the treatment of brain and autoimmune diseases. Intranasal vaccines combined with new adjuvants and delivery systems can significantly enhance antigen immunogenicity and have shown initial results in the prevention of diseases such as influenza and new coronaviruses. On the contrary, tonsil-like organs, as an emerging three-dimensional experimental model, can accurately mimic the immune microenvironment and provide new tools for vaccine evaluation and design optimization. This article reviews the progress of intranasal vaccine research in clinical applications and analyzes the role of novel adjuvants, delivery systems, and tonsil-like organs in their optimization, with the aim of providing theoretical support for the development and application of intranasal vaccines in the future.

**Key words:** Nasopharyngeal-related lymphoid tissue; Intranasal vaccine; Adjuvant; Drug delivery system; Tonsil organoids

黏膜疫苗在预防多种病原体引起的感染性疾病方面展现了巨大潜力,鼻内疫苗作为黏膜疫苗的重要分支,通过作用于鼻咽相关淋巴组织(nose-associated lymphoid tissue, NALT),有效诱导局部黏膜和系统性免疫反应<sup>[1]</sup>,近年来引起了广泛关注。鼻内疫苗的非侵入性给药方式规避了传统注射疫苗的针头恐惧和感染风险,同时具备快速触发免疫应答、低剂量需求和高安全性等优势,因此在预防呼吸道感染性疾病(如流行性感冒、新型冠状病毒

感染)方面显示了独特的优势<sup>[2]</sup>。此外,鼻内疫苗还具有治疗其他免疫相关疾病(如脑部疾病和自身免疫性疾病)的潜力,通过快速鼻—脑通路实现靶向治疗<sup>[3]</sup>。

然而,鼻内疫苗的开发与应用仍然面临多重挑战。黏膜屏障和免疫耐受使抗原容易被降解或清除,导致免疫原性不足。此外,黏膜佐剂和药物递送系统<sup>[4]</sup>的安全性和稳定性也限制了其广泛应用。目前,仅有少数鼻内疫苗被批准上市,如FluMist®

(减毒活流感疫苗)、Ganwu®(减毒活冻干粉流感疫苗)等,这些疫苗在流感预防中取得了成功,但仍需进一步优化以满足更广泛的适应症和人群需求<sup>[5]</sup>。

近年来,新型实验模型的引入为鼻内疫苗的研究带来了突破。特别是扁桃体类器官技术,它通过体外三维培养重建与母体组织高度相似的结构与功能,为评估鼻内疫苗的免疫效果提供了精准且高效的平台。这一模型能够定量测定疫苗对特异性 T 细胞、B 细胞及记忆细胞的激活作用,为疫苗设计与优化提供了重要工具<sup>[6]</sup>。本文综述了鼻内疫苗的免疫机制、佐剂与递送系统的发展,以及扁桃体类器官技术在鼻内疫苗研究中的应用,旨在为未来鼻内疫苗的研发与临床转化提供科学参考。

## 1 鼻内疫苗在 NALT 中免疫作用机制及特点

NALT 是黏膜免疫系统的诱导位点,主要由腺样体和腭扁桃体、舌扁桃体以及成对的咽部扁桃体组成,共同构成了 Waldeyer's 环<sup>[7]</sup>。NALT 的滤泡相关上皮(follicle associated epithelial, FAE)内分布有特化的微折叠(microfold cells, M)细胞,这些细胞通过吞噬作用主动摄取抗原并转运至淋巴组织的免疫细胞群,从而触发黏膜免疫反应。同时,抗原呈递细胞如树突状细胞和巨噬细胞将抗原递送至 T 细胞和 B 细胞,从而诱导生发中心(germinal center, GC)反应,刺激 B 细胞分化并产生分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, sIgA)和特异性抗体,并形成记忆细胞,从而产生黏膜免疫反应和全身免疫反应<sup>[8]</sup>。

### 1.1 NALT 的结构功能与黏膜免疫

扁桃体是 NALT 的关键组成部分,其位于呼吸道和消化道开口之间,直接与空气中及食物中的抗原接触,是诱导黏膜免疫和系统免疫尤其是上呼吸道病原体免疫反应的主要场所<sup>[9]</sup>。扁桃体表面含有隐窝,这些隐窝不仅扩大了抗原接触面积,而且隐窝上皮内含有大量树突状细胞(dendritic cells, DC),这些细胞负责将外源性抗原转运到滤泡外 T 细胞区和 B 细胞聚集的滤泡区,从而促进免疫反应的产生<sup>[10]</sup>。

黏膜负责摄取、处理和呈递局部内源性微生物和外源性病原体。在主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, 简称 MHC) II 类分子,人体中称为人白细胞抗原(human leukocyte antigen class, HLA)(如经典的 HLA-DR、HLA-DQ 和 HLA-DP 分子)的背景下,CD4+ T 细胞接受来自滤泡树突状细胞(follicle dendritic cell, FDC)的加工过的

外来抗原刺激从而被活化。活化的 CD4+ T 细胞直接刺激淋巴滤泡外的幼稚 B 细胞,触发 GC 反应并形成初级滤泡。同时,被激活的 B 细胞能够识别抗原并呈递给同源的 T 细胞<sup>[11]</sup>。部分定殖于滤泡内的 B 细胞被视为 GC 的创始细胞,这些细胞主要由表面同时表达免疫球蛋白 D 和免疫球蛋白 M 的循环幼稚 B 细胞组成。在 GC 中,这些创始 B 细胞通过获取 FDC 表面以免疫复合物形式存在的天然抗原而被激活,从而诱导其克隆增殖<sup>[12]</sup>。同时,GC 中 B 细胞接收 DC 表面的抗原,并经历 HLA II 类分子加工,通过 CD40L、IL-4 和 IL-21 等信号分子呈递给 TFH 细胞<sup>[13]</sup>(图 1)。三者之间相互作用最终促进次级淋巴滤泡生成。

在 GC 中,B 细胞经历一系列的关键过程,包括克隆增殖、免疫球蛋白可变区基因的体细胞超突变、阳性选择(即高亲和力的成熟)、免疫球蛋白重链恒定区的类别转换,最后分化为记忆 B 细胞、效应 B 细胞以及浆细胞<sup>[14]</sup>。

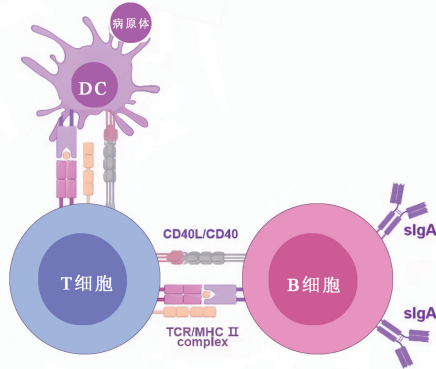


图 1 抗原抗体结合产生免疫反应 TCR:T cell receptor, T 细胞受体

Figure 1 Antigen-antibody binding produces an immune response TCR: T cell receptor

### 1.2 鼻内疫苗触发系统免疫与黏膜免疫的分子机制

鼻内疫苗通过 NALT 的 M 细胞摄取抗原,激活局部黏膜免疫和系统免疫。局部免疫表现为 sIgA 的生成,其能够中和病原体并阻止其黏附和入侵;系统免疫则通过激活 T 细胞和 B 细胞群,诱导全身范围的保护性免疫<sup>[15]</sup>。

#### 1.2.1 M 细胞:抵抗鼻内病原体感染的第一道防线

M 细胞是存在于肠相关淋巴组织和 NALT 的 FAE 中的特化上皮细胞,其细胞顶端表面呈现“微褶”结构,具有高度的胞吞活性,并含有富含抗原呈递细胞的内袋,主要特征性表达 CCL9、CCL20 与糖蛋白 2<sup>[16-17]</sup>。M 细胞通过吞噬作用主动识别和转运腔内颗粒抗原(如病毒和细菌)并穿过上皮屏障,将抗原直接从气管和消化道递送至 NALT 和 Peyer 斑

块的上皮下淋巴组织<sup>[18]</sup>。在此过程中, M细胞与定位于基底外侧口袋内的多种免疫细胞的相互作用, 启动黏膜免疫反应, 进而分泌 IgA, 这对于抵抗鼻内致病微生物感染的第一道防线至关重要(图 2)<sup>[19]</sup>。此外, 相关研究表明, M细胞对腔内抗原的摄取机制包括 3 种途径: 非特异性内吞作用、特异性受体介导的内吞作用和通过 DC 跨细胞的树突状过程延伸作用<sup>[20]</sup>。因此, 利用 M 细胞特异性载体进行 M 细胞靶向黏膜鼻内疫苗接种, 有望成为激发局部和全身免疫应答的新策略, 然而仍需更多深入研究以取得更多的进展。

### 1.2.2 sIgA 抑制病原体与上皮细胞结合

黏膜免疫的显著特征是黏膜相关淋巴组织中活化的 B 细胞产生 sIgA, sIgA 抗体通过抑制病毒或细菌与上皮细胞结合及随后的细胞入侵从而保护黏膜。分泌 IgA 的 B 细胞经传出性淋巴管进入循环, 并通过产生 IgA 的浆细胞广泛分布到全身和其他黏膜效应组织<sup>[15]</sup>。sIgA 以高亲和力与上皮细胞基底外侧表面多聚免疫球蛋白受体的分泌片(secretory competent, SC)胞外结构域相结合, 随后通过黏膜上皮转运至腔内(图 2)。由黏蛋白锚定的 sIgA-SC 复合物, 利用其多个抗原结合位点与病原体形成高亲和力结合, 导致病原体凝集, 进而阻止其穿透黏蛋白并感染黏膜上皮<sup>[21]</sup>。相关研究<sup>[22-23]</sup>证实, 即使在通过黏膜上皮的过程中, sIgA 仍能有效中和流感病毒、麻疹病毒、轮状病毒、人类免疫缺陷病毒和严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 等病毒, 这为鼻内疫苗的研发及应用奠定一定理论基础。

防上呼吸道感染疾病, 也为预防生殖系统和肠道的相关疾病提供可能。

### 2.1 鼻内疫苗临床应用的的优势及局限性

临床上鼻内疫苗形式多样, 包括溶液(滴剂或喷雾剂)、粉末、凝胶以及固体物质等形态<sup>[24]</sup>, 具有易于保存、成本较低以及对管理人员培训要求低等优点<sup>[25-26]</sup>; 与肠外疫苗相比, 鼻内疫苗通过黏膜以非侵入性方式进行局部药物递送, 有效避免了针头感染、肿胀疼痛以及接种恐惧等问题<sup>[27]</sup>, 在小儿群体的应用中具有较好前景。鼻内疫苗凭借独特的给药部位, 规避了胃肠道极端环境的挑战, 实现免疫细胞的直接摄取及抗原呈递, 一般只需要较低剂量的疫苗和佐剂即可有效促进有效刺激呼吸道、生殖系统以及胃肠道等其他黏膜部位的免疫应答<sup>[28-29]</sup>, 展现出治疗多种免疫系统相关疾病的潜力。当鼻腔药物靶向释放至嗅觉上皮时, 其快速且广泛的脑部吸收特性为帕金森综合征<sup>[3]</sup>及癫痫<sup>[29]</sup>等神经系统疾病的治疗也提供了新的可能。

虽然鼻内疫苗具有以上优点, 但目前临床上仅有几种鼻内疫苗被准许使用。2003 年, FluMist<sup>®</sup> 是第一个被 FDA 批准生产的三价/四价减毒活流感疫苗, 其通过鼻腔喷雾形式给药, 由甲型 H1N1 和 H3N2 流感毒株以及 2 种乙型流感毒株组成, 可用于预防 5~49 岁健康个体的季节性流感感染。2013 年 Fluenz<sup>™</sup> 由欧洲药品管理局批准用于临床, 其包含 4 种减毒活株(H1N1, H3N2 和 2 种乙型流感病毒), 用于预防年龄大于 24 个月至 18 岁的个体流感感染。Nasovac-S 是一种通过鼻腔喷雾给药的减毒活疫苗, 在印度用于预防 H1N1 流感。2020 年, 我国研发的鼻用冻干粉剂减毒活流感疫苗 Ganwu<sup>®</sup> 于国内获得批准使用<sup>[31-33]</sup>。除此以外, 相关研究显示, 还有多种鼻内疫苗处于临床研究阶段, 但由于黏膜疫苗面临递送系统及佐剂选择以及临床阶段免疫原性评价等技术难点, 未能进入临床大规模使用<sup>[34]</sup>。虽然这些疫苗多为减毒活疫苗, 但是对于一些免疫力低下的患者仍可能会造成免疫系统等危及生命的严重疾病。

虽然鼻内疫苗具有快速免疫反应和易于接受的优势, 但其应用仍面临黏液清除、免疫耐受、抗原降解、安全性等诸多挑战。首先, 鼻腔上皮黏膜上的黏液层由带负电荷的黏蛋白糖构成, 其网状结构孔径约为 150 nm<sup>[35-36]</sup>, 这限制了大于该孔径的药物分子进入。此外, 黏液与纤毛的运动机制可能会清除、截留或者降解经鼻输送的疫苗成分<sup>[37]</sup>, 从而阻碍药物有效渗透至上皮层。再者, 能够渗透过鼻腔系统的

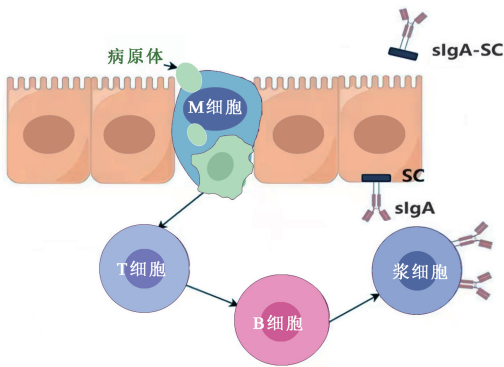


图 2 黏膜免疫反应产生过程  
Figure 2 The process of mucosal immune response generation

## 2 鼻内疫苗的临床应用进展

鼻内疫苗作用于 NALT 通过 DC 和巨噬细胞等抗原呈递细胞摄取疫苗内抗原, 并呈递给淋巴细胞, 进而分泌相关抗体, 产生局部黏膜反应和全身免疫反应。鉴于其具有归巢效应, 鼻内疫苗不仅可以预

最大分子量约为 1 000 Da, 超大分子量的药物面临吸收障碍, 影响疫苗快速起效。同时, 多数黏膜抗原在穿越黏膜时具有较弱的免疫原性<sup>[38]</sup>, 需多次重复给药以激发充分的免疫反应。相关研究揭示特定佐剂能经三叉神经侵入中枢神经系统, 进而引发贝尔麻痹症状<sup>[30]</sup>。如已上市的亚单位疫苗 Nasalflu Berna<sup>®</sup> 的佐剂含有来自大肠杆菌的活热不稳定毒素, 因导致贝尔氏麻痹已从市场上撤出<sup>[39]</sup>。为解决这些问题, 相关研究聚焦于稳定抗原形式、改良药物输送技术及增强佐剂的应用。这些研究旨在保护保护疫苗抗原免遭降解, 同时提高抗原的免疫原性, 诱导充分的免疫反应, 致力于降低疫苗剂量和生产成本<sup>[40]</sup>。

## 2.2 佐剂促进鼻内疫苗临床应用

鼻内疫苗依赖于黏膜佐剂和/或药物递送系统以增强免疫反应及安全性, 从而扩大其在临床应用市场。佐剂添加到疫苗制剂中可以提升疫苗抗原的免疫原性, 从而增强对病原体的抗原特异性免疫并减少疫苗剂量<sup>[41]</sup>。FluMist<sup>®</sup> 作为一种减毒活流感疫苗, 利用了病毒复制能力的有限性, 在鼻腔黏膜中诱导强效的 IgA 和 T 细胞反应。其与 TLR-3 激动剂结合后有效增强 IgA 抗体生成, 并诱导高致病性禽流感病毒株的保护性免疫反应<sup>[42]</sup>。此外, 灭活疫苗结合免疫增强剂, 如铝佐剂或油乳剂, 虽然刺激能力有限, 但在存在记忆细胞的个体中可显著提升免疫效果。疫苗佐剂可分为两类: 一是递送系统, 如聚合物纳米颗粒、腺病毒载体及脂质体等, 其保护抗原免遭体内降解, 并利用其特性增强免疫反应; 二是免疫刺激分子, 如细菌毒素、细胞因子和 Toll 样受体, 通过与特异性受体结合来刺激免疫反应<sup>[43]</sup>。

### 2.2.1 药物递送系统: 提升鼻内疫苗的安全性及免疫反应

纳米颗粒和腺病毒载体作为鼻内疫苗递送技术的核心, 在抗原保护、靶向递送和免疫应答增强方面展现了显著优势。纳米颗粒系统包括多糖、蛋白质和脂质体纳米颗粒等多种形式, 被广泛用于鼻内疫苗的开发。例如, Wu 等<sup>[44]</sup> 研究发现, 基于 mRNA 脂质纳米颗粒的鼻内疫苗在动物模型中不仅增强了针对流感和新冠病毒的特异性免疫, 还展现了持久的交叉保护效果, 为复杂病原体疫苗的设计提供了新思路。此外, Chun 等<sup>[45]</sup> 研究揭示了靶向流感血凝素的 mRNA 脂质纳米颗粒和 PHC (polyethylenimine-HA/CpG) 蛋白纳米颗粒疫苗在调节 T 细胞分化和免疫优势中的关键作用, 并证明鼻内 PHC 疫苗在诱导黏膜免疫和提供交叉保护方面优于传统肌肉内接种。与此同时, 腺病毒载体因其高效基因递送能

力和免疫原性<sup>[46]</sup> 成为鼻内疫苗开发的重要工具。临床实验<sup>[47]</sup> 显示, 复制型腺病毒载体流感疫苗通过鼻喷剂形式在上呼吸道滞留, 可有效诱导持久的全身和黏膜免疫, 展现出针对病毒表面糖蛋白靶点的显著效果。对于提升疫苗安全性, 非复制型或复制缺陷型腺病毒载体表现出更优异的特性。有研究<sup>[48]</sup> 通过环境风险评估和药代动力学分析验证了基于非复制型 Orf 病毒的 Prime-2-CoV 疫苗在安全性及有效性方面的优势, 且其环境影响风险极低。

### 2.2.2 免疫刺激分子结合纳米颗粒: 增强鼻内疫苗免疫应答

免疫刺激分子通过与相关受体结合可进一步增强鼻内疫苗的免疫应答。霍乱毒素和大肠杆菌衍生的耐热肠毒素作为黏膜佐剂, 通过与非 Toll 样受体结合<sup>[49]</sup> 产生作用, 但相关文献报道两者均可能引发腹泻<sup>[50]</sup>。另一类佐剂是 PRRs 配体, 主要为 Toll 受体激活剂。上述佐剂通过激活不同的 TLR 产生免疫应答。此外, 部分细胞因子和趋化因子的重组类似物也具有佐剂活性<sup>[51]</sup>。然而, 这些佐剂可能存在局限性, 难以激发全身免疫反应, 具有一定毒性及不稳定性。为克服上述挑战, 研究团队开始探索将免疫刺激分子相关佐剂和纳米颗粒相结合的新策略。关于 TLR7 激活剂纳米颗粒佐剂的研究发现, 该佐剂能够针对不同流感病毒株及新冠病毒产生交叉免疫反应, 从而增强免疫功能<sup>[52]</sup>。Leekha 团队<sup>[53]</sup> 开发了一种名为 NanoSTING 的内源性 STING 激动剂 2'-3'cGAMP 的纳米颗粒制剂, 其研究表明, 基于 STING 激动剂的纳米颗粒疫苗能够在小鼠模型中明显提升 T 细胞和 IgA 的免疫反应, 并提供长期保护。

因此, 鼻内疫苗通过结合纳米颗粒与腺病毒载体的优势, 并与免疫刺激分子结合, 可以提高其在临床应用上的安全性, 同时增加免疫反应程度, 为鼻内疫苗开发提供更加高效、安全和精准的解决方案。

## 3 临床前应用: 扁桃体类器官

### 3.1 扁桃体类器官: 鼻内疫苗研究中的价值

在高效鼻内疫苗的研发中, 构建能够真实模拟人体免疫反应的新型实验室模型至关重要。扁桃体作为呼吸道和消化道抗原的首要接触部位, 是研究鼻内疫苗免疫反应机制的理想靶点, 基于类器官培养技术的扁桃体模型为评估鼻内疫苗的免疫效果提供了全新的工具及实验平台<sup>[54]</sup>。类器官培养技术通过人类干细胞的直接编程或活检组织转化, 能够在体外重建与母体组织高度相似的三维结构。这种模型具有高通量、遗传稳定性及功能再现等特性, 可

用于模拟细胞间及细胞与病原体之间的相互作用<sup>[55]</sup>。扁桃体类器官保留了人体组织的细胞组成与功能特性,能够真实模拟人体免疫系统的运作机制<sup>[56]</sup>,此外这种模型可以从单个组织制备数百到数千个培养物,支持多种疫苗条件(包括组合物、剂量和时间点)的测试,从而实现定量测定鼻内疫苗诱导的局部和系统抗原特异性免疫细胞的动态反应,为免疫设计提供明确的数据支持<sup>[57]</sup>。

### 3.2 扁桃体类器官在鼻内疫苗研究的应用现状

扁桃体类器官在佐剂和递送系统的筛选中具有重要价值。通过对类器官中抗原递送效率和免疫细胞反应的监测,可以快速筛选出最优的佐剂组合及递送系统。Wagar 等<sup>[58]</sup>的研究展现了扁桃体类器官在评估疫苗免疫效果中的潜力。有研究<sup>[59]</sup>表明,扁桃体类器官能够支持流感疫苗诱导的病毒特异性 T 细胞扩增、中和抗体生成及亲和性成熟,并明确了多种细胞类型对疫苗免疫反应的相对贡献。进一步研究<sup>[60]</sup>揭示,不同形式的疫苗在类器官中引发的免疫反应存在显著差异。减毒活疫苗诱导的抗体反应更强烈、更多样化,并具有更高的中和能力,而灭活疫苗的免疫效果则高度依赖于预存的记忆细胞。这些发现不仅阐明了疫苗形式对免疫反应的关键影响,还为鼻内疫苗的设计与决策提供了理论依据。

尽管扁桃体类器官技术在模拟鼻腔黏膜免疫反应方面展现出卓越能力,但其局限性主要在于缺乏全身免疫背景,难以完全反映复杂的免疫网络。同时类器官来源组织的个体差异可能导致实验结果的可重复性和通用性受到影响。为克服上述局限性,研究者提出了多器官类器官模型的整合方法。例如,将扁桃体类器官与肺部、肠道类器官联用,通过模拟不同部位的黏膜免疫协同作用,提升整体免疫反应的研究深度。同时,引入微流控系统以动态模拟血液和淋巴循环,有望在实验室环境下重建更接近真实的全身免疫环境<sup>[61]</sup>。这些改进方法将为鼻内疫苗免疫机制研究和临床前评估提供更加精准的平台,加速针对传染病(如严重急性呼吸综合征冠状病毒 2)的疫苗设计。

## 4 小 结

鼻内疫苗展现出较大的临床应用潜力,其抗原成分能够进入 NALT 有效诱导黏膜免疫和系统免疫。通过与佐剂和/或药物递送系统结合,鼻内疫苗能够显著增强抗原反应,进而提高接种的成功率。扁桃体类器官培养技术能够深入探究鼻内疫苗对人体免疫反应的影响机制,为鼻内疫苗研究提供了一

个极具前景的实验模型。尽管鼻内疫苗的研发已历经多年,但临床上实际应用的鼻内疫苗仍屈指可数。这一现状提示未来需从更深层次、更多维度进行思考与研究,以推动鼻内疫苗领域的持续发展。

### 参考文献:

- [1] Padayachee Y, Flicker S, Linton S, et al. Review: the nose as a route for therapy. part 2 immunotherapy [J]. *Front Allergy*, 2021, 2: 668781. doi: 10.3389/falgy.2021.668781
- [2] Bernasconi V, Norling K, Bally M, et al. Mucosal vaccine development based on liposome technology [J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 5482087. doi: 10.1155/2016/5482087
- [3] Torika N, Asraf K, Cohen H, et al. Intranasal telmisartan ameliorates brain pathology in five familial Alzheimer's disease mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 80-90. doi: 10.1016/j.bbi.2017.04.001
- [4] Lycke N. Recent progress in mucosal vaccine development: potential and limitations [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(8): 592-605. doi: 10.1038/nri3251
- [5] Xu HY, Cai L, Hufnagel S, et al. Intranasal vaccine: Factors to consider in research and development [J]. *Int J Pharm*, 2021, 609: 121180. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121180
- [6] Kastenschmidt JM, Sureshchandra S, Wagar LE. Leveraging human immune organoids for rational vaccine design [J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(12): 938-944. doi: 10.1016/j.it.2023.10.008
- [7] Samara P, Athanasopoulos M, Athanasopoulos I. Unveiling the enigmatic adenoids and tonsils: exploring immunology, physiology, microbiome dynamics, and the transformative power of surgery [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(7): 1624. doi: 10.3390/microorganisms11071624
- [8] Zhang Y, Garcia-Ibanez L, Toellner KM. Regulation of germinal center B-cell differentiation [J]. *Immunol Rev*, 2016, 270(1): 8-19. doi: 10.1111/imr.12396
- [9] Aljeraisi TM, Alomar SY, Mahallawi WH. BCG vaccine-induced mucosal humoral immunity in human nasal associated lymphoid tissue [J]. *J King Saud Univ Sci*, 2023, 35(6): 102773. doi: 10.1016/j.jksus.2023.102773
- [10] Sarmiento Varon L, De Rosa J, Machicote A, et al. Characterization of tonsillar IL10 secreting B cells and their role in the pathophysiology of tonsillar hypertrophy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11077. doi: 10.1038/s41598-017-09689-x
- [11] Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, et al. Follicular helper T cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 335-368. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055605

- [12] Munguía-Fuentes R, Maqueda-Alfaro RA, Chacón-Salinas R, et al. Germinal center cells turning to the dark side: neoplasms of B cells, follicular helper T cells, and follicular dendritic cells [J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 587809. doi:10.3389/fonc.2020.587809
- [13] Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH) [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 621-663. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101400
- [14] Brandtzaeg P. Potential of nasopharynx-associated lymphoid tissue for vaccine responses in the airways [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (12): 1595-1604. doi:10.1164/rccm.201011-1783OC
- [15] Lycke NY, Bemark M. The regulation of gut mucosal IgA B-cell responses: recent developments [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10 (6): 1361-1374. doi:10.1038/mi.2017.62
- [16] Kiyono H, Fukuyama S. NALT- versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4 (9): 699-710. doi:10.1038/nri1439
- [17] Date Y, Ebisawa M, Fukuda S, et al. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system [J]. *Int Immunol*, 2017, 29 (10): 471-478. doi:10.1093/intimm/dxx064
- [18] Ohno H. Intestinal M cells [J]. *J Biochem*, 2016, 159 (2): 151-160. doi:10.1093/jb/mvv121
- [19] Date Y, Ebisawa M, Fukuda S, et al. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system [J]. *Int Immunol*, 2017, 29 (10): 471-478. doi:10.1093/intimm/dxx064
- [20] Kim SH, Jang YS. Antigen targeting to M cells for enhancing the efficacy of mucosal vaccines [J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46 (3): e85. doi:10.1038/emm.2013.165
- [21] Dotiwala F, Upadhyay AK. Next generation mucosal vaccine strategy for respiratory pathogens [J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11 (10): 1585. doi:10.3390/vaccines11101585
- [22] Kok TW, Izzo AA, Costabile M. Intracellular immunoglobulin A (IgA) in protective immunity and vaccines [J/OL]. *Scand J Immunol*, 2023, 97 (4): e13253. doi:10.1111/sji.13253
- [23] Matsumoto ML. Molecular mechanisms of multimeric assembly of IgM and IgA [J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40 (1): 221-247. doi:10.1146/annurev-immunol-101320-123742
- [24] Djupesland PG. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective—a review [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2013, 3 (1): 42-62. doi:10.1007/s13346-012-0108-9
- [25] Sonvico F, Colombo G, Quarta E, et al. Nasal delivery as a strategy for the prevention and treatment of COVID-19 [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2023, 20 (8): 1115-1130. doi:10.1080/17425247.2023.2263363
- [26] Yusuf H, Kett V. Current prospects and future challenges for nasal vaccine delivery [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13 (1): 34-45. doi:10.1080/21645515.2016.1239668
- [27] Burgess TH, Murray CK, Bavaro MF, et al. Self-administration of intranasal influenza vaccine: Immunogenicity and volunteer acceptance [J]. *Vaccine*, 2015, 33 (32): 3894-3899. doi:10.1016/j.vaccine.2015.06.061
- [28] Pedersen G, Cox R. The mucosal vaccine quandary: intranasal vs. sublingual immunization against influenza [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2012, 8 (5): 689-693. doi:10.4161/hv.19568
- [29] Vos A, Freuling CM, Hundt B, et al. Oral vaccination of wildlife against rabies: differences among host species in vaccine uptake efficiency [J]. *Vaccine*, 2017, 35 (32): 3938-3944. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.022
- [30] Shrewsbury SB. The upper nasal space: option for systemic drug delivery, mucosal vaccines and “nose-to-brain” [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15 (6): 1720. doi:10.3390/pharmaceutics15061720
- [31] Xu HY, Cai L, Hufnagel S, et al. Intranasal vaccine: Factors to consider in research and development [J]. *Int J Pharm*, 2021, 609: 121180. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.121180
- [32] Riese P, Sakthivel P, Trittel S, et al. Intranasal formulations: promising strategy to deliver vaccines [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11 (10): 1619-1634. doi:10.1517/17425247.2014.931936
- [33] Jabbal-Gill I. Nasal vaccine innovation [J]. *J Drug Target*, 2010, 18 (10): 771-786. doi:10.3109/1061186x.2010.523790
- [34] 张佳璐, 张旋旋, 毛群颖, 等. 新型冠状病毒黏膜疫苗研究进展 [J]. *中国病毒病杂志*, 2023, 13 (6): 419-427. doi:10.16505/j.2095-0136.2023.6003  
 ZHANG Jialu, ZHANG Xuanxuan, MAO Qunying, et al. Research progress on mucosal vaccines for SARS-CoV-2 [J]. *Chinese Journal of Viral Diseases*, 2023, 13 (6): 419-427. doi:10.16505/j.2095-0136.2023.6003
- [35] Yuan MJ, Han ZY, Liang Y, et al. mRNA nanodelivery systems: targeting strategies and administration routes [J]. *Biomater Res*, 2023, 27 (1): 90. doi:10.1186/s40824-023-00425-3
- [36] Leal J, Smyth HDC, Ghosh D. Physicochemical properties of mucus and their impact on transmucosal drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2017, 532 (1): 555-572. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.09.018
- [37] Zhang H, Liu ZZ, Lihe HY, et al. Intranasal G5-BGG/pDNA vaccine elicits protective systemic and mucosal

- immunity against SARS-CoV-2 by transfecting mucosal dendritic cells [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(6): e2303261. doi:10.1002/adhm.202303261
- [38] Park KS, Sun XQ, Aikins ME, et al. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 169: 137-151. doi:10.1016/j.addr.2020.12.008
- [39] Arnheim-Dahlström L, Hällgren J, Weibull CE, et al. Risk of presentation to hospital with epileptic seizures after vaccination with monovalent AS03 adjuvanted pandemic A/H1N1 2009 influenza vaccine (Pandemrix): self controlled case series study [J]. *BMJ*, 2012, 345: e7594. doi:10.1136/bmj.e7594
- [40] Jin Z, Gao S, Cui XL, et al. Adjuvants and delivery systems based on polymeric nanoparticles for mucosal vaccines [J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118731. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118731
- [41] Lee SJ, Nguyen MT. Recent advances of vaccine adjuvants for infectious diseases [J]. *Immune Netw*, 2015, 15(2): 51-57. doi:10.4110/in.2015.15.2.51
- [42] Overton ET, Goepfert PA, Cunningham P, et al. Intranasal seasonal influenza vaccine and a TLR-3 agonist, rintatolimod, induced cross-reactive IgA antibody formation against avian H5N1 and H7N9 influenza HA in humans [J]. *Vaccine*, 2014, 32(42): 5490-5495. doi:10.1016/j.vaccine.2014.07.078
- [43] Jin Z, Gao S, Cui XL, et al. Adjuvants and delivery systems based on polymeric nanoparticles for mucosal vaccines [J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118731. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118731
- [44] Wu XF, Li W, Rong H, et al. A nanoparticle vaccine displaying conserved epitopes of the preexisting neutralizing antibody confers broad protection against SARS-CoV-2 variants [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(27): 17749-17763. doi:10.1021/acsnano.4c03075
- [45] Dong CH, Zhu WD, Wei L, et al. Enhancing cross-protection against influenza by heterologous sequential immunization with mRNA LNP and protein nanoparticle vaccines [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5800. doi:10.1038/s41467-024-50087-5
- [46] Robert-Guroff M. Replicating and non-replicating viral vectors for vaccine development [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2007, 18(6): 546-556. doi:10.1016/j.copbio.2007.10.010
- [47] Matsuda K, Migueles SA, Huang JH, et al. A replication-competent adenovirus-vectored influenza vaccine induces durable systemic and mucosal immunity [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e140794. doi:10.1172/JCI140794
- [48] Metz C, Haug V, Müller M, et al. Pharmacokinetic and environmental risk assessment of prime-2-CoV, a non-replicating orf virus-based vaccine against SARS-CoV-2 [J]. *Vaccines (Basel)*, 2024, 12(5): 492. doi:10.3390/vaccines12050492
- [49] Lucy CF, John DC. *Mucosal Immunology* [M/OL]. Elsevier, 2015: 1183-1199 [2023-12-22]. doi:10.1016/B978-0-12-415847-4.00061-6.
- [50] Crothers JW, Norton EB. Recent advances in enterotoxin vaccine adjuvants [J]. *Curr Opin Immunol*, 2023, 85: 102398. doi:10.1016/j.coi.2023.102398
- [51] Correa VA, Portilho AI, De Gaspari E. Vaccines, adjuvants and key factors for mucosal immune response [J]. *Immunology*, 2022, 167(2): 124-138. doi:10.1111/imm.13526
- [52] Yin Q, Luo W, Mallajosyula V, et al. A TLR7-nanoparticle adjuvant promotes a broad immune response against heterologous strains of influenza and SARS-CoV-2 [J]. *Nat Mater*, 2023, 22(3): 380-390. doi:10.1038/s41563-022-01464-2
- [53] Leekha A, Saedi A, Kumar M, et al. An intranasal nanoparticle STING agonist protects against respiratory viruses in animal models [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6053. doi:10.1038/s41467-024-50234-y
- [54] Kenter AL, Richner JM. Tonsil organoids: peering down the throat of human immunity [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(5): 367-368. doi:10.1016/j.it.2021.03.009
- [55] Sachs N, Papaspyropoulos A, Zomer-van Ommen DD, et al. Long-term expanding human airway organoids for disease modeling [J]. *EMBO J*, 2019, 38(4): e100300. doi:10.15252/embj.2018100300
- [56] Kenter AL, Richner JM. Tonsil organoids: peering down the throat of human immunity [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(5): 367-368. doi:10.1016/j.it.2021.03.009
- [57] Kastenschmidt JM, Sureshchandra S, Jain A, et al. Influenza vaccine format mediates distinct cellular and antibody responses in human immune organoids [J]. *Immunity*, 2023, 56(8): 1910-1926.e7. doi:10.1016/j.immuni.2023.06.019
- [58] Wagar L. Small centers of defense [J]. *Science*, 2022, 375(6583): 830. doi:10.1126/science.abn9652
- [59] Wagar LE, Salahudeen A, Constantz CM, et al. Modeling human adaptive immune responses with tonsil organoids [J]. *Nat Med*, 2021, 27(1): 125-135. doi:10.1038/s41591-020-01145-0
- [60] Wagar LE. Human immune organoids: a tool to study vaccine responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(11): 699. doi:10.1038/s41577-023-00956-9
- [61] Takebe T, Zhang BY, Radisic M. Synergistic engineering: organoids meet organs-on-a-chip [J]. *Cell Stem Cell*, 2017, 21(3): 297-300. doi:10.1016/j.stem.2017.08.016