·综 述·

# 自扩增 RNA 疫苗研究进展

王烁[1,2], 李建民[2]

【摘 要】自扩增 RNA(self-amplifying RNA, saRNA)疫苗为新一代 mRNA 疫苗，除含有编码抗原蛋白的 mRNA 序列外，还具有独特的自扩增元件，因此可在体内进行抗原序列的自我扩增。近年来，mRNA 疫苗技术正快速发展并日趋成熟，在传染病和肿瘤等疾病中的应用不断增多，同时基于 mRNA 疫苗技术衍生出的 saRNA 疫苗在传染病和肿瘤的预防和治疗中的研究越来越备受关注，现有的研究结果也显示其巨大的发展空间，或对 mRNA 疫苗的研发应用产生实质性的影响。本文就 saRNA 疫苗的结构特点、生物学机制、递送原理和材料及在传染病、肿瘤和临床等领域的研究进展作一概述。

【关键词】自扩增 RNA; mRNA 疫苗; 传染病; 肿瘤

**中图分类号**:R 392 **文献标识码**:A **文章编号**:1001-0580(2023)04-0514-07 **DOI**:10.11847/zgggws1140223

## Progress in researches on self-amplifying RNA vaccines

WANG Shuo*, LI Jianmin (*Hangzhou Global Scientific and Technological Innovation Center, Zhejiang University, Hangzhou , Zhejiang Province* 311215, China)

【**Abstract**】Self-amplifying RNA (saRNA) vaccines are a new generation of mRNA vaccines. In addition to containing mRNA sequences encoding antigen proteins, saRNA vaccines also have unique self-amplifying elements, so self-amplification of antigen sequences can be performed *in vivo*. With rapidly developing and maturing in recent years, the application of mRNA vaccine technology in infectious diseases and cancer is increasing. Derived from mRNA vaccine technology, researches of saRNA vaccines in the prevention and treatment of infectious diseases and cancer have been carried out, and the existing research results show its huge development space. saRNA vaccines have a substantial impact on the development and application of mRNA vaccines. In this article, we summarize structural characteristics, biological mechanisms, and delivery principle and materials of saRNA vaccines.

【**Keywords**】self-amplifying RNA; mRNA vaccine; infectious disease; cancer

由细菌或病毒感染引起的传染病严重危害人类的健康。疫苗可有效预防和降低传染病的发生、传播和死亡[1]，近年来已成为防控传染病的常规手段。目前用于预防传染病的疫苗主要有传统的减毒活疫苗、灭活疫苗及现代的亚单位疫苗、病毒样颗粒疫苗、多糖疫苗、核酸疫苗等。DNA 疫苗的研发始于 20 世纪 90 年代，但至今未取得令人满意的临床试验结果[2]；同时 DNA 疫苗的安全性也备受争议，如外源 DNA 整合到人类基因组的可能性、接种后引起的不良反应等[3]。而 mRNA 疫苗已成为近年来研究的热点[4－5]，其技术正快速发展且日趋成熟，并获得了较好的临床效果，如新冠病毒 mRNA 疫苗[6－7]。研究显示，mRNA 疫苗具有不整合至基因组、能够体外扩增、生产快速及抗原设计灵活等优点[8]。

mRNA 疫苗可分为传统型 mRNA 疫苗和自扩增 RNA(self-amplifying RNA, saRNA)疫苗 2 种。saRNA 疫苗为新一代 mRNA 疫苗，除含有编码抗原蛋白的 mRNA 序列外，还具有其独特的 RNA 自扩增元件，可在体内进行抗原序列的自我扩增而增加抗原蛋白的表达。近年来，saRNA 疫苗在传染病和肿瘤的预防和治疗中的研究备受关注，现有的研究结果也显示其巨大的发展空间。本文就 saRNA 疫苗的结构特点、生物学机制、递送原理和材料及在传染病、肿瘤和临床等领域的研究进展作一概述，以为其进一步的相关研究提供参考。

### 1 saRNA 疫苗的结构特点

1.1 mRNA 疫苗的基本结构 mRNA 疫苗的结构和内源性 mRNA 类似，从 5′端至 3′端依次为：5′帽子－5′非翻译区－开放阅读框－3′非翻译区－3′多聚腺苷酸尾。5′帽子结构对于 mRNA 的稳定性至关重要，帽子结构可为核糖体识别 mRNA 提供信号，辅助核糖体与 mRNA 的结合，正确起始翻译过程，是 mRNA 翻译起始的必要元件[9]；5′非翻译区和 3′非翻译区可影响 mRNA 的半衰期和翻译效率，对非翻译区的优化可增强整个 mRNA 的稳定性和表达水平[10－11]；3′多聚腺苷酸尾在 mRNA 的末端，其对 mRNA 的稳定性发挥重要调控作用，核糖核酸外切酶对 mRNA的降解即从 3′多聚腺苷酸尾起始[12]；开放阅读框为抗原的序列，通常需要进行结构元件的检索和进一步优化及序列人源化改造，以适应人体细胞的密码子表达。核苷酸修饰可降低 mRNA 疫

**作者单位**：1. 浙江大学化学工程与生物工程学院，浙江 杭州 310027；2. 浙江大学杭州国际科创中心
**作者简介**：王烁(1993－)，男，山东青岛人，助理研究员，博士，研究方向：mRNA 疫苗技术开发。
**通信作者**：李建民，E-mail：lijmqz@126.com

苗的免疫原性并提高安全性[13]。

mRNA 疫苗的开放阅读框只含编码抗原基因的序列，而 saRNA 疫苗的开放阅读框除含有含编码抗原基因的序列外，还增加了可进行自扩增 RNA 的元件，此为该 2 种疫苗的最重要区别。mRNA 疫苗抗原的表达量取决于 mRNA 成功递送的数量，即依赖较高的接种剂量或多次接种；而 saRNA 疫苗能够进行自我复制，具有“小剂量，高效力”的特点[14]。

1.2　saRNA 疫苗的自扩增元件　相比 mRNA 疫苗，saRNA 疫苗含有一段非结构蛋白序列（nonstructural protein, nsP），是下游抗原序列自扩增的关键元件，可编码 RNA 依赖的 RNA 聚合酶（RNA-dependent RNA polymerase, RDRP）复合物。nsP 也是单链 RNA 病毒基因组的一部分，长度约为 7 kb，可组装成病毒样复制子颗粒[15]。nsP 的模板可来自于正链单链 RNA 病毒（如甲病毒、虫媒病毒）及负链单链 RNA 病毒（如麻疹病毒、弹状病毒）等多种单链 RNA 病毒[16]。目前应用的 nsP 多来自于甲病毒科的委内瑞拉马脑炎病毒（Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV），此外也有研究用塞姆利基森林病毒（Semliki Forest virus, SFV）和辛德比斯病毒（Sindbis virus, SINV）。甲病毒的 nsP 上游是基因组启动子，下游是亚基因组启动子及结构蛋白。saRNA 疫苗的 nsP 取自甲病毒，在 nsP 和抗原序列间也需要插入亚基因组启动子，其抗原序列的设计原则和 mRNA 疫苗相同或类似。nsP 最终可形成 RDRP，扩增开放阅读框内的抗原序列，因此接种低剂量的 saRNA 疫苗即可实现高水平和持续的抗原表达[17]。

## 2　saRNA 疫苗的生物学机制

2.1　mRNA 疫苗的作用机制　研究显示，mRNA 疫苗接种后可诱发机体获得性免疫，且发生在多种靶细胞中。肌内注射是最传统、也是最常用的疫苗接种途径。mRNA 疫苗肌内注射后，进入肌内细胞的 mRNA 被翻译为多肽，并通过主要组织相容性复合物（major histocompatibility complex, MHC）-I 呈递给 CD8 阳性 T 细胞；肌内细胞也可直接将抗原信息递送给树突状细胞（dendritic cells, DC），进而引起细胞免疫反应[18]。mRNA 疫苗接种后可引起注射局部的免疫反应并吸引抗原提呈细胞（antigen-presenting cell, APC）聚集，mRNA 进入 APC 后，通过 MHC-I 将抗原信息呈递给 CD8 阳性 T 细胞或 CD4 阳性 T 细胞，启动细胞免疫；同时 MHC-I 将抗原信息呈递给 CD4 阳性的辅助 T 细胞（可协同 B 细胞），启动体液免疫[19－20]。APC 也可通过 MHC-II 通路将抗原信息递送给 CD8 阳性 T 细胞和 CD4 阳性 T 细胞，胞内溶酶体降解抗原启动细胞自噬，或由热休克蛋白 90（heat shock proteins 90, HSP90）和抗原加工相关转运蛋白（transporter associated with antigen processing, TAP）启动非细胞自噬[21]。MHC-II 不仅通过细胞内部表达的抗原启动，还可通过 APC 胞吞细胞外的抗原启动，因此在抗原序列上增加信号肽，可促进 MHC-II 的激活，高效地建立 CD8 阳性和 CD4 阳性 T 细胞反应[22]。APC 分泌至胞外的抗原还可直接被 B 细胞识别，诱导 B 细胞成熟并产生抗体特异性的体液免疫[23]。mRNA 疫苗接种后，mRNA 可通过淋巴循环递送至临近的淋巴结，淋巴结中的初始 B 细胞通过 B 细胞受体识别胞外抗原，促使 B 细胞成熟并产生特异性抗体（为疫苗接种反应的最重要一步）。初始 B 细胞主要位于淋巴结中，若要更好的产生体液免疫，需要将疫苗抗原蛋白尽可能多的运输到淋巴结中，但通过 APC 运输疫苗抗原蛋白至淋巴结的效率有限且依赖于 APC 的膜表达，小于 10 nm 的分子通常进入毛细血管而难以进入淋巴循环[24]。由 mRNA 疫苗刺激产生的记忆 B 细胞和效应 B 细胞可快速产生安全、且具持久保护作用的特异性抗原[25]。mRNA 疫苗可以通过多种方式激活 CD8 阳性和 CD4 阳性 T 细胞介导的细胞免疫及 B 细胞介导的体液免疫[26]。

此外，mRNA 疫苗为单链 RNA，可被模式识别受体（pattern recognition receptor, PRR）识别并诱发机体的先天性免疫应答，但此种免疫应答对具有正反 2 方面效应，即适当的先天性免疫可与其诱发的获得性免疫相互促进，发挥“自佐剂效应”；而过度激活的先天性免疫则会启动降解外源 mRNA，引起疫苗免疫失效[27－28]。

2.2　saRNA 疫苗的自扩增原理　saRNA 疫苗的自扩增元件 nsP 可翻译出 RDRP，对抗原序列进行扩增。nsP 由 4 个蛋白组成，即 nsP1 - 4，nsP1 负责 mRNA 的加帽过程，兼具鸟嘌呤-7-甲基转移酶和胍酰基转移酶活性[29]；nsP2 具有多种酶活性，如作为 RNA 三磷酸酶启动 RNA 加帽反应、作为核苷三磷酸酶为 RNA 解螺旋酶提供能量、作为蛋白酶对 nsP 进行水解[30]；nsP3 含有保守的 macro 结构域和甲病毒特有结构域，macro 结构域可以结合聚 ADP 核糖聚合酶 [Poly（ADP-ribose）polymerase, PARP] 发挥磷酸酶活性，甲病毒特有结构域含有锌适配位点，参与 RNA 的转录调控[31]；nsP4 是甲病毒中最保守的组分，具有聚合酶活性，同时 nsP4 还有末端腺苷酰基转移酶活性，可维持 3′多聚腺苷酸尾的稳定[32]。

saRNA 进入胞质后，nsP 在核糖体内被翻译，首先形成前体多聚蛋白，作为早期复制复合物，以 mRNA 为模板转录出负链 RNA；随后前体多聚蛋白裂解，作为后期复制复合物，以负链 RNA 为模板，从基因组启动子转录完整的 RNA 或从亚基因组启动子转录抗原部分 RNA。即使不含有抗原序列，单独的 nsP 序列在细胞内的表达也可引起细胞的免疫应答。

## 3 saRNA 疫苗的递送

3.1 mRNA 疫苗的递送原理 mRNA 递送到靶细胞是 mRNA 疫苗效率的关键。首先，应选择合适的给药方式。疫苗最常用的给药（接种）方式是肌内注射和皮下注射[33]，其技术成熟、操作方便且安全，同时还可使 mRNA 更易进入淋巴循环，引起广泛的免疫反应[34]。对于一些呼吸道传染病，也可通过鼻腔给药，通过鼻腔黏膜层的上皮细胞吸收 mRNA 疫苗进入淋巴循环，促进呼吸道细胞分泌针对病毒的特异性抗体[35]。不同的给药方式会显著影响 mRNA 疫苗的有效性和安全性，因此需要根据疫苗选择其给药（接种）方式。其次，mRNA 疫苗必须进入细胞质以产生抗体。裸露的 mRNA 分子极易被酶降解，且通常带有负电，难以直接进入细胞，需要借助纳米载体包裹进行递送。细胞通过胞吞捕获纳米载体，因此纳米载体的成分、大小和表面电荷等物理化学性质可影响胞吞效率[36]。载有 mRNA 的纳米载体进入细胞质后，被转运到内体，随后在溶酶体中分解释放出包裹内的 mRNA，mRNA 最终进入细胞质发挥作用，但因内体屏障作用，大部分载有 mRNA 的纳米载体通过胞吐作用被细胞清除[37]。因此，如何让纳米载体进行内体逃逸成为提高递送 mRNA 效率的关键，脂质体材料能够促使内体膜的去稳定，而高分子材料则通过颗粒本身膨胀或“质子海绵效应”引起渗透压变化导致内体破裂[38]。

3.2 mRNA 疫苗的递送材料 mRNA 疫苗的递送材料需要具备诸多特性，如避免 mRNA 被酶解，保证其进入靶细胞；具有细胞、组织选择性，以提高 mRNA 的递送效率；可控、稳定的释放过程；避免对人体的毒性或副作用；足够的稳定性，方便储存和运输等。目前 mRNA 递送主要采用脂质体材料或高分子材料。

3.2.1 脂质体纳米颗粒（lipid nanoparticles, LNPs） LNPs 由多种材料构成，不同的组成可显著影响其吸收效率、组织器官亲和力及细胞毒性等。目前，LNPs 已被广泛应用于小干扰 RNA（small interfering RNA, siRNA）基因治疗领域，但对 mRNA 的递送仍处于探索中[39]。

3.2.1.1 阳离子脂质 阳离子脂质与带负电的 mRNA 在静电作用下结合形成 mRNA-LNPs，并决定了整个颗粒的稳定性；脂质体疏水的尾部在外侧，负责形成球形脂质体。siRNA 长度仅 20～30 个核苷酸，为稳定的双链，可被脂质紧密的包裹；而 mRNA 均在 1 000 个核苷酸以上，为柔性的单链，且具有较多的二级结构，这些因素均妨碍 mRNA 和 LNPs 的结合，因此形成层状、具有空隙的结构[40]。目前的研究多认为将 mRNA 包裹在 LNPs 的核心区域才能防止其被酶降解，但也有研究发现脂质体外侧的 mRNA 也可被保护，其可能是由于 LNPs 能够阻止酶对 mRNA 的识别和降解[41]。

3.2.1.2 结构性脂质及聚乙二醇修饰脂质 除了阳离子脂质，LNPs 还包括由胆固醇和磷脂酰胆碱组成的结构性脂质及聚乙二醇修饰脂质。结构性脂质分布于 mRNA-LNPs 周围，不同构成的结构性脂质决定了 LNPs 脂质膜的物理学性质[42]。胆固醇能够介导 LNPs 的内吞，稳定 LNPs 结构；胆固醇的结构修饰可影响 LNPs 的形态和结构，不同的胆固醇衍生物构成的 LNPs，其细胞吸收和转运效率差别较大[40－43]。磷脂酰胆碱作为另一种辅助型脂质，可在内吞时加快 mRNA 的释放，如一种植物来源的磷脂酰胆碱能够提高经静脉注射的 mRNA-LNPs 在肝脏的释放速度[44]。聚乙二醇修饰脂质具备亲水性，其能够和疏水性的结构性脂质共同调控 LNPs 的大小和渗透性，即聚乙二醇修饰脂质含量越高，LNPs 越小[45]。聚乙二醇修饰脂质还可防止 LNPs 的聚集并提高整个复合物的稳定性，延缓 LNPs 的吸收并延长其血液循环时间等[46]。脂质上的聚乙二醇可以脱落，脱落的速度影响细胞对 LNPs 的吸收效率；同时聚乙二醇还可诱导人体产生聚乙二醇抗体，启动免疫反应清除 LNPs。因此聚乙二醇脱落可减少 LNPs 的被清除，但过快的脱落也负面影响 LNPs 的内体逃逸[47]。

3.2.2 聚合物纳米颗粒（polyplexes nanoparticles, PNPs） PNPs 是另一种具有潜力的 mRNA 疫苗递送材料。带正电的聚合物和带负电的 mRNA 的静电吸引作用及聚合物间的疏水作用支撑起 PNPs，但与 LNPs 的多组分不同，PNPs 仅有单一的聚合物成分。在 mRNA疫苗递送中被广泛应用的聚乙烯亚胺 [poly（ethylene imine），PEI]，通过对其修饰降低细胞毒性的研究，增加了 mRNA 的吸收效率[48]。此外，一些酯类材料可增加 mRNA 的生物利用度，如聚（β－氨基酯）[poly（beta-amino esters），PBAE]、聚乳酸 [poly（lactic acid），PLA] 等[49－50]。相比 LNPs，PNPs 分子量更大，更具刚性和稳定性，因此可更好的用于黏膜给药，如 Suberi 等[51] 报道的用于 mRNA 递送和黏膜免疫的可吸入 PNPs。但 PNPs 过高的稳定性可导致胞内释放效率的下降[52]。

## 4 saRNA 疫苗的研究进展

4.1 saRNA 疫苗在传染病领域的研究进展 随着 saRNA 疫苗研究的快速进展，saRNA 疫苗在传染病领域的研发越来越受到关注，且大多以 VEEV 的 nsP 为骨架，以 LNPs 为递送材料。目前，研究较多的为季节性流感流毒 saRNA 疫苗的研究。saRNA 疫苗可针对不同的流感病毒免疫原蛋白做出迅速反应，使研发周期大大缩短，除常用的血凝素蛋白

（hemagglutinin, HA）外，核蛋白（nuclear protein, NP）和基质蛋白 1（matrix protein 1, M1）也被用于制备流感病毒 saRNA 疫苗[53]。流感病毒 saRNA 疫苗产生的高效率可被量化，如 1.25 μg 针对流感病毒 HA 的 saRNA 疫苗对小鼠的保护效力等同于 80 μg 同样序列构成的 mRNA 疫苗的保护效力[17]。小鼠实验结果显示，以 LNPs 为递送材料，用寨卡病毒 prM 和 E 序列为抗原制备的 saRNA 疫苗，仅 10 ng 的极低剂量即可产生抗寨卡病毒的保护作用[54]。saRNA 疫苗的制备不仅可采用完整的蛋白序列，也可用表达肽段，如用编码糖蛋白 120 中的部分肽段制备的 eOD-GT8 抗原，即可高效的对抗人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）[55]。

研究显示，如直接将裸露的 mRNA 通过电穿孔方式转导至胞内，裸露的 mRNA 可刺激 I 型干扰素（interferon, IFN）的产生，并阻碍体液免疫发生，因此 saRNA 疫苗最好进行包裹[56]。阳离子纳米乳液（cationic nanoemulsion, CNE）也为一种可行的递送材料，可递送多种 saRNA 疫苗，对抗流感病毒、狂犬病病毒、人呼吸道合胞病毒、HIV 等[41－57]，如：用由角鲨烯、脂质材料（2,3 – 二油酰基 – 丙基）– 三甲胺（1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane, DOTAP）及脱水山梨糖醇三油酸酯混合构成的 CNE 递送表达以 HIV 糖蛋白 140 作为抗原序列的 saRNA 疫苗，仅 50 μg 即可诱导恒河猴产生有效的免疫反应[58]；用 DOTAP 作为包裹材料递送表达以 HIV 糖蛋白 120 中的片段序列为抗原的 saRNA 疫苗，其在小鼠体内产生了较高的抗体水平[55]。此外，一些前沿的递送材料也在探索中，如中性的脂质多聚物（lipopolyplexes, LPP）、聚乙烯亚胺（PEI）和聚合物 [poly (N,N′-cystaminebis（acrylamide）-co-4-amino-1- butanol), pABOL] 等[59－60]。递送材料的不同组成可显著影响 saRNA 疫苗的表达水平[61－62]。

自扩增元件对于 saRNA 至关重要，除了 VEEV 的 nsP 骨架，同属于甲病毒科的 SINV 和 SFV 的 nsP 骨架也在应用。目前，基于 VEEV 和 SINV 的嵌合体骨架 VEEV-SINV 在狂犬病及链球菌等相关疫苗的研究中正发挥着关键作用[63－64]。早期以 SFV 的 nsP 为骨架对人呼吸道合胞病毒、流感病毒等 saRNA 疫苗的研究结果显示，SFV 能够产生自扩增效果[65]。对 HIV 的 saRNA 疫苗的研究表明，SFV 的 nsP 自扩增元件具有进一步开发的潜力[66－67]。

4.2　saRNA 疫苗在肿瘤领域的研究　进展类似于传染病疫苗的作用机制，肿瘤细胞表面存在异于正常细胞的特异性表达蛋白，肿瘤疫苗针对肿瘤特异性抗原，可诱导或激活受种者自身免疫系统，启动细胞免疫和体液免疫，最终预防肿瘤的发生或抑制、杀伤肿瘤。从理论方面，在传染病防治领域初见成效的 saRNA 疫苗的研究成果也可用于肿瘤治疗 saRNA 疫苗的研究。此外，saRNA 疫苗携带部分病毒载体，如常用的甲病毒，其可以激活机体的免疫系统，感染并杀伤肿瘤细胞，因此此类病毒也被称为溶瘤病毒，但多需要通过瘤内注射。早年，曾有相关学者尝试在肺癌细胞中注射 saRNA 疫苗，虽不带有抗原成分，但也取得了抑癌效果[68]。也有学者认为，单独给药，溶瘤病毒的广谱杀伤效果不理想，若在 saRNA 载体中连接特异性抗原，可大幅度提高其疗效，如将人乳头瘤病毒（human papilloma virus, HPV）中关键 RNA 片段作为抗原连接到 saRNA 载体上，可在小鼠实验中观察到 saRNA 疫苗对宫颈癌具有较强的免疫反应[69]。以 HPVE6 或 E7 片段作为抗原的 saRNA 疫苗对抗宫颈癌的研究也已取得了较好的结果[70]。目前，HPV 预防性疫苗已获批上市，其治疗性疫苗尚在研究中[71]。

肿瘤治疗的相关 saRNA 疫苗大多数以 VEEV 或 SFV 为骨架。用 saRNA 将截短的原癌基因 neu 转染至小鼠 DC，或将血管内皮生长因子受体 2（vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2）转染至小鼠肿瘤细胞，均能抑制乳腺癌或结直肠癌的发生发展[72－73]。将针对黑色素瘤中多巴色素异构酶 2（tyrosinase related protein 2, TRP2）设计的 saRNA 疫苗与免疫单抗联合，可提高患者的生存期[74]。对一些尚未找到有效靶点的肿瘤，其相关抗原或基因，如前列腺癌中的前列腺特异性膜抗原（prostate-specific membrane antigen, PSMA）和干细胞抗原（prostate stem cell antigen, PSCA），或胶质母细胞瘤中的 miRNA124，均可对患者产生长期的保护作用[75－77]。MV 为代表性的溶瘤病毒，有以 MV 的 nsP 作为载体的 saRNA 疫苗在肿瘤方面的研究，如以信号淋巴细胞活化分子（signaling lymphocyte activation molecule, SLAM），或癌胚抗原（carcinoembryonic antigen, CEA）为抗原对抗肿瘤的研究[78－79]。

4.3　saRNA 疫苗的临床研究　进展目前，虽有多项 saRNA 疫苗进入临床试验，但均未获批上市，其中针对埃博拉病毒的临床试验为最多，如用埃博拉病毒糖蛋白替换水疱性口炎病毒（vesicular stomatitis virus, VSV）糖蛋白研制的埃博拉病毒疫苗 rVSV-ZEBOV 的 I、II 期临床试验结果显示，其能产生可观的中和抗体和细胞免疫反应[80－82]；随后进行的 III 期临床试验结果也证实该疫苗能产生完全的保护作用，且有较好的安全性[83－84]。但以 VSV 作为载体在其他传染病或肿瘤的研究较少。针对巨细胞病毒，或 HIV 的 saRNA 疫苗在 I 期临床试验中均产生了特异性中和抗体，且 2 种病毒的 saRNA 疫苗均采用 VEEV 的载体骨架[85－86]。基孔肯雅病毒（chikungunya virus, CHIKV）也为甲病毒科的成员，用 CHIKV 本身的 nsP

研发的 saRNA 疫苗目前已完成 II 期临床试验，并显示出较好的效果[87]。肿瘤 saRNA 疫苗的研究进度似落后于传染病，其目前研究大多处于 I、II 期临床试验，在已完成的临床试验中，用 CEA 或 PSMA 作为抗原的 saRNA 疫苗均可产生中和抗体[88－89]。自 2019 年年底新型冠状病毒感染以来，mRNA 疫苗的相关研究显著增加，如：2021 年 8 月，由美国 Pfizer 公司和德国 BioNTech 公司共同研制的全球首款新冠病毒 mRNA 疫苗（BNT162b2）被 FDA 正式批准用于预防 16 岁及以上个体的新型冠状病毒感染者；随后，Moderna 公司研发的 mRNA-1273 疫苗投入了临床试验[90－91]。Pollock 等[92] 开展了新冠病毒 saRNA 疫苗的研究，期望以更低剂量的疫苗诱发更强的免疫反应，其 I 期临床试验结果显示，仅用 0.1 μg 的 saRNA 疫苗即可产生较好的免疫原性，同样效果则需要 100 μg 的 mRNA-1273 疫苗。2022 年 4 月，Arcturus Therapeutics 公布了新冠病毒的 saRNA 疫苗 ARCT-154 正在进行的 1、2、3 期临床试验的主要数据，即 55% 的有效率和 95% 的重症保护率[93]。同年，Genvax Technologies 宣布参与非洲猪瘟 saRNA 疫苗的开发项目[94－95]。Voigt 等[96] 也于 2022 年报道研发出一种冻干粉末可于室温下放置 6 个月或置冷藏 10 个月的长期稳定的新冠病毒 saRNA 疫苗，其稳定性的大幅度提高主要依赖于纳米结构脂质载体（nanostructured lipid carrier, NLC）。

## 5 结　语

综上所述，相较 mRNA 疫苗，saRNA 疫苗具有自扩增元件、能以更低的剂量产生更强的免疫反应等优势，已有的实验数据也显示了 saRNA 疫苗的巨大应用潜力，但超长片段体外转录的效率、自扩增效力的持续时间及疫苗的接种剂量等是其尚待解决的重点问题。同时随着 saRNA 疫苗的深入研究，其在传染病及肿瘤等疾病的预防和治疗方面的应用价值会越来越受到关注和重视。

**利益冲突**　所有作者声明不存在利益冲突

**出版授权**　作者同意以纸质版和网络版的形式同时出版

## 参考文献

[1] Orenstein WA, Ahmed R. Simply put: vaccination saves lives[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(16): 4031 – 4033.

[2] Hobernik D, Bros M. DNA vaccines-how far from clinical use?[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(11): 3605.

[3] Myhr AI. DNA vaccines: regulatory considerations and safety aspects[J]. Current Issues in Molecular Biology, 2017, 22: 79 – 88.

[4] Bloom K, van den Berg F, Arbuthnot P. Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases[J]. Gene Therapy, 2021, 28(3/4): 117 – 129.

[5] Lundstrom K. Self-amplifying RNA viruses as RNA vaccines[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(14): 5130.

[6] Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A, et al. COVID-19 vaccination in pregnancy, paediatrics, immunocompromised patients, and persons with history of allergy or prior SARS-CoV-2 infection: overview of current recommendations and pre- and post-marketing evidence for vaccine efficacy and safety[J]. Drug Safety, 2021, 44(12): 1247 – 1269.

[7] 杨娟, 张杭杰, 廖雨婷, 等. 新冠病毒疫苗临床研究与真实世界研究使用进展 [J]. 中国公共卫生, 2021, 37(9): 1433 – 1437.

[8] Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2021, 20(11): 817 – 838.

[9] Shatkin AJ. mRNA caps-old and newer hats[J]. Bioessays, 1987, 7(6): 275 – 277.

[10] Jia LF, Mao YH, Ji QQ, et al. Decoding mRNA translatability and stability from the 5′ UTR[J]. Nature Structural and Molecular Biology, 2020, 27(9): 814 – 821.

[11] Mayya VK, Duchaine TF. Ciphers and executioners: how 3′-untranslated regions determine the fate of messenger RNAs[J]. Frontiers in Genetics, 2019, 10: 6.

[12] Passmore LA, Coller J. Roles of mRNA poly(A) tails in regulation of eukaryotic gene expression[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2022, 23(2): 93 – 106.

[13] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2018, 17(4): 261 – 279.

[14] Ballesteros-Briones MC, Silva-Pilipich N, Herrador-Cañete G, et al. A new generation of vaccines based on alphavirus self-amplifying RNA[J]. Current Opinion in Virology, 2020, 44: 145 – 153.

[15] Carey BD, Bakovic A, Callahan V, et al. New World alphavirus protein interactomes from a therapeutic perspective[J]. Antiviral Research, 2019, 163: 125 – 139.

[16] Lundstrom K. Self-replicating RNA viruses for RNA therapeutics [J]. Molecules, 2018, 23(12): 3310.

[17] Vogel AB, Lambert L, Kinnear E, et al. Self-amplifying RNA vaccines give equivalent protection against influenza to mRNA vaccines but at much lower doses[J]. Molecular Therapy, 2018, 26(2): 446 – 455.

[18] Shi YY, Lu YC, You J. Antigen transfer and its effect on vaccine-induced immune amplification and tolerance[J]. Theranostics, 2022, 12(13): 5888 – 5913.

[19] De Beuckelaer A, Grooten J, De Koker S. Type I interferons modulate $CD8^+$ T cell immunity to mRNA vaccines[J]. Trends in Molecular Medicine, 2017, 23(3): 216 – 226.

[20] Tam HH, Melo MB, Kang M, et al. Sustained antigen availability during germinal center initiation enhances antibody responses to vaccination[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113(43): E6639 – E6648.

[21] Leung CSK. Endogenous antigen presentation of MHC class ii epitopes through non-autophagic pathways[J]. Frontiers in Immunology, 2015, 6: 464.

[22] Richner JM, Himansu S, Dowd KA, et al. Modified mRNA vaccines protect against Zika virus infection[J]. Cell, 2017, 168(6): 1114 – 1125.e10.

[23] Pardi N, Hogan MJ, Naradikian MS, et al. Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses[J]. Journal of Experimental Medicine, 2018, 215(6): 1571 – 1588.

[24] Irvine DJ, Aung A, Silva M. Controlling timing and location in vaccines[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2020, 158: 91 – 115.

[25] Ionescu L, Urschel S. Memory B cells and long-lived plasma cells[J]. Transplantation, 2019, 103(5): 890 – 898.

[26] Lindsay KE, Bhosle SM, Zurla C, et al. Visualization of early

events in mRNA vaccine delivery in non-human primates via PET-CT and near-infrared imaging[J]. Nature Biomedical Engineering, 2019, 3(5): 371 – 380.

[ 27 ] Schweinoch D, Bachmann P, Clausznitzer D, et al. Mechanistic modeling explains the dsRNA length-dependent activation of the RIG-I mediated immune response[J]. Journal of Theoretical Biology, 2020, 500: 110336.

[ 28 ] Ruan J, Cao YG, Ling T, et al. DDX23, an evolutionary conserved dsRNA sensor, participates in innate antiviral responses by pairing with TRIF or MAVS[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 2202.

[ 29 ] Rabah N, Granda OO, Quérat G, et al. Mutations on VEEV nsP1 relate RNA capping efficiency to ribavirin susceptibility[J]. Antiviral Research, 2020, 182: 104883.

[ 30 ] Ramakrishnan C, Kutumbarao NHV, Suhitha S, et al. Structure-function relationship of chikungunya nsP2 protease: a comparative study with papain[J]. Chemical Biology and Drug Design, 2017, 89(5): 772 – 782.

[ 31 ] Abraham R, McPherson RL, Dasovich M, et al. Both ADP-ribosyl-binding and hydrolase activities of the alphavirus nsP3 macro-domain affect neurovirulence in mice[J]. mBio, 2020, 11(1): e03253 – 19.

[ 32 ] Pietilä MK, Hellström K, Ahola T. Alphavirus polymerase and RNA replication[J]. Virus Research, 2017, 234: 44 – 57.

[ 33 ] Zhang L, Wang W, Wang SX. Effect of vaccine administration modality on immunogenicity and efficacy[J]. Expert Review of Vaccines, 2015, 14(11): 1509 – 1523.

[ 34 ] Ols S, Yang LF, Thompson EA, et al. Route of vaccine administration alters antigen trafficking but not innate or adaptive immunity[J]. Cell Reports, 2020, 30(12): 3964 – 3971.e7.

[ 35 ] Li M, Li Y, Peng K, et al. Engineering intranasal mRNA vaccines to enhance lymph node trafficking and immune responses[J]. Acta Biomaterialia, 2017, 64: 237 – 248.

[ 36 ] Stewart MP, Lorenz A, Dahlman J, et al. Challenges in carrier-mediated intracellular delivery: moving beyond endosomal barriers [J]. WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology, 2016, 8(3): 465 – 478.

[ 37 ] Sahay G, Querbes W, Alabi C, et al. Efficiency of siRNA delivery by lipid nanoparticles is limited by endocytic recycling[J]. Nature Biotechnology, 2013, 31(7): 653 – 658.

[ 38 ] Patel S, Kim J, Herrera M, et al. Brief update on endocytosis of nanomedicines[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2019, 144: 90 – 111.

[ 39 ] Cullis PR, Hope MJ. Lipid nanoparticle systems for enabling gene therapies[J]. Molecular Therapy, 2017, 25(7): 1467 – 1475.

[ 40 ] Eygeris Y, Patel S, Jozic A, et al. Deconvoluting lipid nanoparticle structure for messenger RNA delivery[J]. Nano Letters, 2020, 20(6): 4543 – 4549.

[ 41 ] Brito LA, Chan M, Shaw CA, et al. A cationic nanoemulsion for the delivery of next-generation RNA vaccines[J]. Molecular Therapy, 2014, 22(12): 2118 – 2129.

[ 42 ] Giraldo AM, Kasson PM. Bilayer-coated nanoparticles reveal how influenza viral entry depends on membrane deformability but not curvature[J]. The Journal of Physical Chemistry Letters, 2020, 11(17): 7190 – 7196.

[ 43 ] Patel S, Ashwanikumar N, Robinson E, et al. Naturally-occurring cholesterol analogues in lipid nanoparticles induce polymorphic shape and enhance intracellular delivery of mRNA[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 983.

[ 44 ] Kim J, Jozic A, Sahay G. Naturally derived membrane lipids impact nanoparticle-based messenger RNA delivery[J]. Cellular and Molecular Bioengineering, 2020, 13(5): 463 – 474.

[ 45 ] Heyes J, Hall K, Tailor V, et al. Synthesis and characterization of novel poly(ethylene glycol)-lipid conjugates suitable for use in drug delivery[J]. Journal of Controlled Release, 2006, 112(2): 280 – 290.

[ 46 ] Mui BL, Tam YK, Jayaraman M, et al. Influence of polyethylene glycol lipid desorption rates on pharmacokinetics and pharmaco-dynamics of siRNA lipid nanoparticles[J]. Molecular Therapy Nucleic Acids, 2013, 2: e139.

[ 47 ] Suzuki T, Suzuki Y, Hihara T, et al. PEG shedding-rate-dependent blood clearance of PEGylated lipid nanoparticles in mice: faster PEG shedding attenuates anti-PEG IgM production[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2020, 588: 119792.

[ 48 ] Zeng CX, Zhang CX, Walker PG, et al. Formulation and delivery technologies for mRNA vaccines[J]. Current Topics in Microbiology and Immunology, 2020,doi: 10.1007/82_2020_217.

[ 49 ] Wahane A, Waghmode A, Kapphahn A, et al. Role of lipid-based and polymer-based non-viral vectors in nucleic acid delivery for next-generation gene therapy[J]. Molecules, 2020, 25(12): 2866.

[ 50 ] Coolen AL, Lacroix C, Mercier-Gouy P, et al. Poly(lactic acid) nanoparticles and cell-penetrating peptide potentiate mRNA-based vaccine expression in dendritic cells triggering their activation[J]. Biomaterials, 2019, 195: 23 – 37.

[ 51 ] Suberi A, Grun MK, Mao TY, et al. Inhalable polymer nanoparticles for versatile mRNA delivery and mucosal vaccination[J]. bioRxiv, 2022,doi: 10.1101/2022.03.22.485401.

[ 52 ] Wang YY, Ye MZ, Xie RS, et al. Enhancing the *in vitro* and *in vivo* stabilities of polymeric nucleic acid delivery nanosystems[J]. Bioconjugate Chemistry, 2019, 30(2): 325 – 337.

[ 53 ] Magini D, Giovani C, Mangiavacchi S, et al. Self-amplifying mRNA vaccines expressing multiple conserved influenza antigens confer protection against homologous and heterosubtypic viral challenge[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161193.

[ 54 ] Erasmus JH, Khandhar AP, Guderian J, et al. A nanostructured lipid carrier for delivery of a replicating viral RNA provides single, low-dose protection against Zika[J]. Molecular Therapy, 2018, 26(10): 2507 – 2522.

[ 55 ] Melo M, Porter E, Zhang Y, et al. Immunogenicity of RNA replicons encoding HIV Env immunogens designed for self-assembly into nanoparticles[J]. Molecular Therapy, 2019, 27(12): 2080 – 2090.

[ 56 ] Zhong ZF, Catani JPP, Cafferty SM, et al. Immunogenicity and protection efficacy of a naked self-replicating mRNA-based Zika virus vaccine[J]. Vaccines, 2019, 7(3): 96.

[ 57 ] Stokes A, Pion J, Binazon O, et al. Nonclinical safety assessment of repeated administration and biodistribution of a novel rabies self-amplifying mRNA vaccine in rats[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2020, 113: 104648.

[ 58 ] Bogers WM, Oostermeijer H, Mooij P, et al. Potent immune responses in rhesus macaques induced by nonviral delivery of a self-amplifying RNA vaccine expressing HIV type 1 envelope with a cationic nanoemulsion[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2015, 211(6): 947 – 955.

[ 59 ] Perche F, Clemençon R, Schulze K, et al. Neutral lipopolyplexes for *in vivo* delivery of conventional and replicative RNA vaccine[J]. Molecular Therapy Nucleic Acids, 2019, 17: 767 – 775.

[ 60 ] Blakney AK, Zhu YQ, McKay PF, et al. Big is beautiful: enhanced saRNA delivery and immunogenicity by a higher molecular weight, bioreducible, cationic polymer[J]. ACS Nano, 2020, 14(5): 5711 – 5727.

[ 61 ] Démoulins T, Ebensen T, Schulze K, et al. Self-replicating RNA vaccine functionality modulated by fine-tuning of polyplex delivery vehicle structure[J]. Journal of Controlled Release, 2017, 266: 256 – 271.

[ 62 ] Englezou PC, Sapet C, Démoulins T, et al. Self-amplifying replicon RNA delivery to dendritic cells by cationic lipids[J]. Molecular Therapy Nucleic Acids, 2018, 12: 118 – 134.

[ 63 ] Anderluzzi G, Lou G, Gallorini S, et al. Investigating the impact of

delivery system design on the efficacy of self-amplifying RNA vaccines[J]. Vaccines, 2020, 8(2): 212.
[ 64 ] Maruggi G, Chiarot E, Giovani C, et al. Immunogenicity and protective efficacy induced by self-amplifying mRNA vaccines encoding bacterial antigens[J]. Vaccine, 2017, 35(2): 361 – 368.
[ 65 ] Fleeton MN, Chen M, Berglund P, et al. Self-replicative RNA vaccines elicit protection against influenza A virus, respiratory syncytial virus, and a tickborne encephalitis virus[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2001, 183(9): 1395 – 1398.
[ 66 ] Moyo N, Vogel AB, Buus S, et al. Efficient induction of T cells against conserved HIV-1 regions by mosaic vaccines delivered as self-amplifying mRNA[J]. Molecular Therapy-Methods and Clinical Development, 2019, 12: 32 – 46.
[ 67 ] Ajbani SP, Velhal SM, Kadam RB, et al. Immunogenicity of virus-like Semliki Forest virus replicon particles expressing Indian HIV-1C *gag, env* and *pol*RT genes[J]. Immunology Letters, 2017, 190: 221 – 232.
[ 68 ] Määttä AM, Mäkinen K, Ketola A, et al. Replication competent Semliki Forest virus prolongs survival in experimental lung cancer [J]. International Journal of Cancer, 2008, 123(7): 1704 – 1711.
[ 69 ] Velders MP, McElhiney S, Cassetti MC, et al. Eradication of established tumors by vaccination with Venezuelan equine encephalitis virus replicon particles delivering human papillomavirus 16 E7 RNA[J]. Cancer Research, 2001, 61(21): 7861 – 7867.
[ 70 ] Draghiciu O, Boerma A, Hoogeboom BN, et al. A rationally designed combined treatment with an alphavirus-based cancer vaccine, sunitinib and low-dose tumor irradiation completely blocks tumor development[J]. OncoImmunology, 2015, 4(10): e1029699.
[ 71 ] Shapiro GK. HPV vaccination: an underused strategy for the prevention of cancer[J]. Current Oncology, 2022, 29(5): 3780 – 3792.
[ 72 ] Moran TP, Burgents JE, Long B, et al. Alphaviral vector-transduced dendritic cells are successful therapeutic vaccines against neu-overexpressing tumors in wild-type mice[J]. Vaccine, 2007, 25(36): 6604 – 6612.
[ 73 ] Lyons JA, Sheahan BJ, Galbraith SE, et al. Inhibition of angiogenesis by a Semliki forest virus vector expressing VEGFR-2 reduces tumour growth and metastasis in mice[J]. Gene Therapy, 2007, 14(6): 503 – 513.
[ 74 ] Avogadri F, Zappasodi R, Yang A, et al. Combination of alphavirus replicon particle-based vaccination with immunomodulatory antibodies: therapeutic activity in the B16 melanoma mouse model and immune correlates[J]. Cancer Immunology Research, 2014, 2(5): 448 – 458.
[ 75 ] Durso RJ, Andjelic S, Gardner JP, et al. A novel alphavirus vaccine encoding prostate-specific membrane antigen elicits potent cellular and humoral immune responses[J]. Clinical Cancer Research, 2007, 13(13): 3999 – 4008.
[ 76 ] de la Luz Garcia-Hernandez M, Gray A, Hubby B, et al. Prostate stem cell antigen vaccination induces a long-term protective immune response against prostate cancer in the absence of autoimmunity[J]. Cancer Research, 2008, 68(3): 861 – 869.
[ 77 ] Martikainen M, Niittykoski M, von und zu Fraunbrg M, et al. MicroRNA-attenuated clone of virulent semliki forest virus overcomes antiviral type I interferon in resistant mouse CT-2A glioma[J]. Journal of Virology, 2015, 89(20): 10637 – 10647.
[ 78 ] Msaouel P, Iankov ID, Allen C, et al. Engineered measles virus as a novel oncolytic therapy against prostate cancer[J]. The Prostate, 2009, 69(1): 82 – 91.
[ 79 ] Awano M, Fujiyuki T, Shoji K, et al. Measles virus selectively blind to signaling lymphocyte activity molecule has oncolytic efficacy against nectin-4-expressing pancreatic cancer cells[J]. Cancer Science, 2016, 107(11): 1647 – 1652.
[ 80 ] Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine[J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(4): 330 – 341.
[ 81 ] ElSherif MS, Brown C, MacKinnon-Cameron D, et al. Assessing the safety and immunogenicity of recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine in healthy adults: a randomized clinical trial[J]. CMAJ, 2017, 189(24): E819 – E827.
[ 82 ] Dahlke C, Kasonta R, Lunemann S, et al. Dose-dependent t-cell dynamics and cytokine cascade following rVSV-ZEBOV immunization[J]. eBioMedicine, 2017, 19: 107 – 118.
[ 83 ] Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!)[J]. The Lancet, 2017, 389(10068): 505 – 518.
[ 84 ] Halperin SA, Arribas JR, Rupp R, et al. Six-month safety data of recombinant vesicular stomatitis virus – Zaire Ebola virus envelope glycoprotein vaccine in a phase 3 double-blind, placebo-controlled randomized study in healthy adults[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2017, 215(12): 1789 – 1798.
[ 85 ] Bernstein DI, Reap EA, Katen K, et al. Randomized, double-blind, phase 1 trial of an alphavirus replicon vaccine for cytomegalovirus in CMV seronegative adult volunteers[J]. Vaccine, 2009, 28(2): 484 – 493.
[ 86 ] Wecker M, Gilbert P, Russell N, et al. Phase I safety and immunogenicity evaluations of an alphavirus replicon HIV-1 subtype C *gag* vaccine in healthy HIV-1-uninfected adults[J]. Clinical and Vaccine Immunology, 2012, 19(10): 1651 – 1660.
[ 87 ] Chen GL, Coates EE, Plummer SH, et al. Effect of a chikungunya virus-like particle vaccine on safety and tolerability outcomes: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 323(14): 1369 – 1377.
[ 88 ] Morse MA, Hobeika AC, Osada T, et al. An alphavirus vector overcomes the presence of neutralizing antibodies and elevated numbers of tregs to induce immune responses in humans with advanced cancer[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2010, 120(9): 3234 – 3241.
[ 89 ] Slovin SF, Kehoe M, Durso R, et al. A phase I dose escalation trial of vaccine replicon particles (VRP) expressing prostate-specific membrane antigen (PSMA) in subjects with prostate cancer[J]. Vaccine, 2013, 31(6): 943 – 949.
[ 90 ] Fortner A, Schumacher D. First COVID-19 vaccines receiving the US FDA and EMA emergency use authorization[J]. Discoveries, 2021, 9(1): e122.
[ 91 ] 杨朝国, 刘继芬, 蒋宏. COVID-19 疫苗免疫应答及保护效力研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2021, 37(5): 896 – 901.
[ 92 ] Pollock KM, Cheeseman HM, Szubert AJ, et al. Safety and immunogenicity of a self-amplifying RNA vaccine against COVID-19: COVAC1, a phase I, dose-ranging trial[J]. eClinical Medicine, 2022, 44: 101262.
[ 93 ] Business Wire. Arcturus announces self-amplifying COVID-19 mRNA vaccine candidate arct-154 meets primary efficacy endpoint in phase 3 study[N]. Business Wire, 2022 – 04 – 20.
[ 94 ] Feedstuffs. Ffar awards grant to genvax technologies to develop ASF vaccine[EB/OL]. (2022 – 04 – 18)[2022 – 05 – 20]. https://www.feedstuffs.com/news/ffar-awards-grant-genvax-technologies-develop-asf-vaccine.
[ 95 ] Bovine Veterinarian. Genvax technologies secures $6.5 million to advance novel vaccine platform[N]. Bovine Veterinarian, 2022 – 08 – 09.
[ 96 ] Voigt EA, Gerhardt A, Hanson D, et al. A self-amplifying RNA vaccine against COVID-19 with long-term room-temperature stability[J]. npj Vaccines, 2022, 7(1): 136.

**收稿日期:** 2022 - 09 - 05 （任志霞编校）