

现代疫苗学赋能新突发病毒性传染病疫苗的快速“智造” ——以猴痘疫情为例

郑婷婷¹, 王寒^{2*}, 王奇慧^{1*}

1. 中国科学院微生物研究所, 病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101

2. 北京大学未来技术学院, 生物医学工程系, 北京 100871

* 联系人, E-mail: hanwang@pku.edu.cn; wangqihui@im.ac.cn

在人类与疾病的不懈斗争中, 疫苗始终是捍卫生命健康的坚强盾牌。从古代的人痘接种术到现代疫苗学的飞速发展, 再到人工智能(artificial intelligence, AI)的融合创新, 疫苗研发已经走过了从萌芽到迅猛发展的历程。然而, 在当今人口密集、交通网络四通八达的现代社会, 人与人之间、人与自然之间的交互达到了前所未有的频繁程度, 这使得病毒引起的新发和突发公共卫生事件更加频繁, 病毒的传播速度与范围也随之加剧。近年来, 诸如重症急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)、禽流感病毒以及全球肆虐的新型冠状病毒等新突发病毒, 以其迅猛的传播力、广泛的感染面及较高的致死率, 给全球公共卫生安全带来了前所未有的严峻考验。在这样的背景下, 疫苗的研发与应用面临着巨大的机遇与挑战。一方面, 病毒的持续新发、突发、再发、变异对疫苗研发的快速响应性提出了更高的要求; 另一方面, 病毒传播的广泛性和感染人群的复杂性对疫苗的安全性、有效性和可及性提出了更高的标准。

与此同时, AI等新兴技术的崛起也为疫苗研发带来了变革力量, 推动现代疫苗研发进入了一个全新的“智造”时代。利用对免疫反应的系统性理解并深入分析病毒的病毒学特点和流行特征, 包括传播方式、感染人群、流行地区、疫苗施用范围以及所需产能等, 我们可以从免疫原设计、佐剂使用和开发、疫苗平台选择和构建到递送方式等多个维度, 为不同病毒疫苗的研发提供个性化的策略, 以适应不同病毒疫苗对所需免疫反应类型和程度、安全性、成本、产能的需求。这种精准、高效的疫苗研发模式, 不仅能够快速响应新突发病毒的挑战, 还能够针对特定病毒特性, 开发出更安全、更有效、更可行的新型疫苗。而疫苗的快速“智造”不仅为当前的病毒挑战提供了强有力的技术支持, 更为未来可能出现的“X疾病”构筑了坚实的防御基础。



王奇慧 中国科学院微生物研究所研究员、副所长, 中国生物工程学会第七届理事会理事。长期从事病毒感染机制与免疫干预手段研究, 揭示MERS-CoV、SARS-CoV-2等冠状病毒受体识别及跨种传播机制、筛选获得多种病毒的高效人源中和抗体, 为相关疾病的治疗提供了重要的候选药物。

1 疫苗研发的历史沿革

历史的长河见证了疫苗学的演进路径, 从经验疫苗学到经典疫苗学, 再到现代疫苗学, 每一阶段的迭代与进化都伴随着人类科学的不断进步以及技术和理论的连续突破(图1)。在这一过程中, 疫苗的设计理念、主要成分(免疫原和佐剂)、以及载体形式(疫苗平台)和递送技术均发生了革命性的转变。

1.1 经验疫苗学和经典疫苗学时代

早在12世纪, 人类就开始尝试用主动免疫的方法来预防感染性疾病, 这一时期被称为经验疫苗学阶段。在这个阶段, 人们虽然知道通过主动免疫可以有效预防特定疾病, 但却对主动免疫的原理和产生保护性免疫的免疫物质知之甚少。在中国古代, 医者们发现感染过天花后痊愈的人可获得终身免疫。于是在“以毒攻毒”的古老智慧中萌生了以“即毒消灭”为免疫思想的人痘接种术——将天花患者的痘痂或痘浆通过直接接触或经鼻吸入使健康者轻度感染后产生对天花的免疫抵抗能力, 以达到预防天花的目的^[1]。在英国, Edward Jen-

引用格式: 郑婷婷, 王寒, 王奇慧. 现代疫苗学赋能新突发病毒性传染病疫苗的快速“智造”——以猴痘疫情为例. 科学通报, 2025, 70: 789–798

Zheng T, Wang H, Wang Q. Modern vaccinology enables rapid “intelligent manufacturing” of vaccines for emerging infectious diseases: insight from the vaccine development during the Mpox outbreak (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 789–798, doi: [10.1360/TB-2024-1387](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1387)

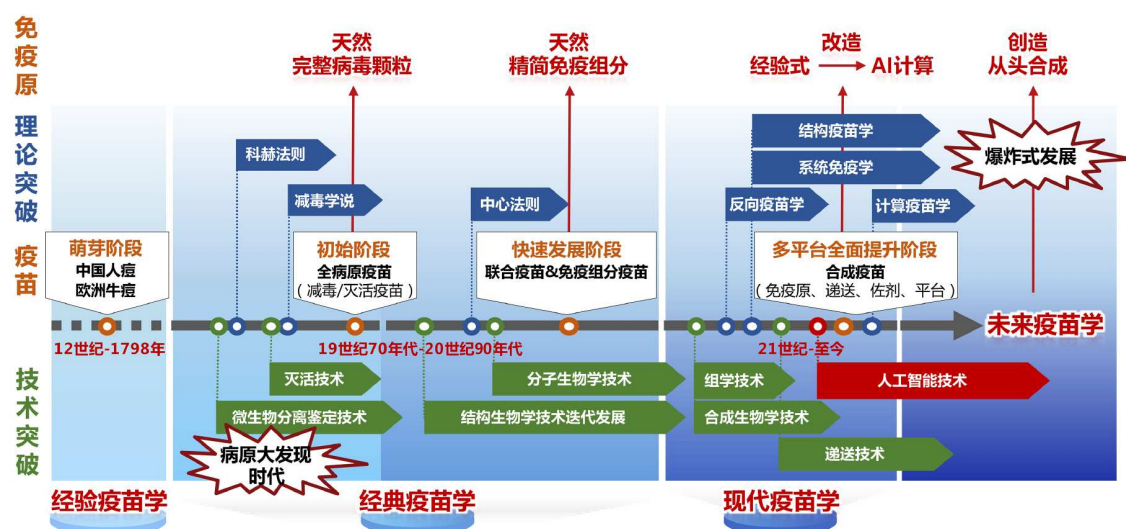


图1 疫苗的发展沿革
Figure 1 Evolution of vaccines

ner医生通过临床观察发现,曾感染牛痘的挤奶女工对天花具有免疫力,遂从牛痘疮中提取分泌物,接种于一名8岁男童,成功赋予其预防天花感染的能力.不论是人痘还是牛痘的接种,都成功赋予了人类预防天花病毒感染的能力,正式拉开了人类通过疫苗和主动免疫抵御感染性疾病的帷幕,也为疫苗学的发展奠定了基础.

进入19世纪后,随着微生物领域的蓬勃发展和科赫法则的建立,人类步入了一个病原大发现时代.这一时期,人类不仅揭开了病原体的神秘面纱,也开始理解病原体和免疫反应的科学基础.法国微生物学家Louis Pasteur在病毒减毒技术方面取得了突破性进展,并成功研制出炭疽和狂犬病减毒活疫苗,标志着经典疫苗学阶段的开启.之后,随着中心法则的提出和分子生物学技术的发展,人类逐渐能够精确地识别病原体的有效免疫组分,并使用精简的天然免疫组分来替代完整病毒颗粒,从而在实现更为精准的免疫的同时,极大地降低了疫苗的副作用、增强了疫苗的安全性.以白喉疫苗和破伤风疫苗为代表的类毒素组份疫苗、以流脑疫苗为代表的多糖结合疫苗和以乙肝疫苗为代表的基因工程蛋白亚单位疫苗都是该阶段的标志性成果,也象征着疫苗学从宏观到微观的跨越.

1.2 现代疫苗学时代

经典疫苗学阶段的成功,为全球免疫规划奠定了基础.然而,面对不断演变的病原体和全球公共卫生的新形势和新挑战,疫苗学必须不断适应和创新.到了21世纪,疫苗学更是迎来了多维度全面提升的现代疫苗学时代.

首先是免疫原的改变.随着组学技术的发展,反向疫苗

学诞生,人类开始从全基因水平来筛选保护性免疫原.进一步地,在系统免疫学、B细胞和T细胞表位鉴定与结构生物学发展的背景下,结构疫苗学和计算疫苗学顺势诞生,人类开始进入免疫原改造的时代.呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)疫苗的研发见证了结构疫苗学理念在免疫原设计上的成功应用.RSV是婴幼儿急性下呼吸道感染最常见的病毒性病原体之一,对婴幼儿、老年人和免疫力低下群体构成了严重的健康威胁.RSV疫苗研发已历经六十余载,其间包括辉瑞(Pfizer)公司的灭活疫苗FI-RSV和诺瓦瓦克斯(Novavax)公司的重组纳米颗粒疫苗ResVax在内的多个被寄予厚望的产品纷纷折戟,其中一个关键原因是RSV的主要抗原——融合蛋白(fusion, F)难以稳定在融合前构象(pre-F).Pre-F包含主要的中和表位,但这一亚稳态结构极易转变为融合后构象(post-F),导致中和抗体激发不足,在病毒感染时,疫苗接种反而加重呼吸道疾病症状(vaccine-associated enhanced respiratory disease, VAERD)^[2,3].为了克服这一难题,美国国立卫生研究所和美国国家过敏和传染病研究所利用结构疫苗学的理念,对F蛋白进行了创新性的改造.通过在F蛋白的F1亚基中引入一对二硫键和两个疏水性氨基酸突变,成功地将F蛋白稳定在pre-F构象.这一改造策略使得研发的DS-Cav1疫苗能够激发高水平的中和抗体,从而显著提高了疫苗的保护效果^[4].这一进展革命性地推动了RSV疫苗的研发进程,采用相似策略研发的Abrysvo疫苗(辉瑞)和Arexvy疫苗(葛兰素史克)均于2023年获批上市,证明了结构疫苗学理念在免疫原设计上的有效性.但当前基于结构疫苗学的免疫原改造仍在一定程度上依赖于经验式的方法^[5].而随着计算结构生物学和AI在蛋白质结构计算和预测领域的突破,为免疫原改造提

供了新的思路。例如,国药中生生物技术研究院李启明团队利用计算结构生物学技术,分析了RSV-F蛋白构象转变的关键调控位点,并通过对关键调控区域进行突变,以阻断F蛋白转换为post-F的局部变化,将F蛋白稳定在pre-F构象状态^[6]。2024年诺贝尔化学奖被授予了David Baker、Demis Hassabis和John M. Jumper,以表彰他们将AI与计算化学相结合并应用于蛋白质结构预测方面的开创性贡献。我们有理由相信,AI技术的发展将进一步推动免疫原改造的变革。通过将AI技术与结构疫苗学相结合,我们可以实现从经验式低效改造向AI计算指导的高效与精准改造的转变,从而加速新型疫苗的研发进程并提高疫苗的保护效果^[7]。

除免疫原外,疫苗平台技术的发展同样令人瞩目。从传统的全病毒疫苗(减毒活疫苗、灭活疫苗)到病毒载体疫苗、病毒样颗粒疫苗、亚单位疫苗(蛋白亚单位疫苗、多糖组份疫苗、多糖结合疫苗、纳米颗粒疫苗)以及核酸疫苗(mRNA疫苗、DNA疫苗),疫苗的承载形式变得丰富多彩。特别是mRNA疫苗技术,其快速响应的能力尤为突出。mRNA疫苗的生产不依赖于传统的细胞培养或病毒扩增过程,而是直接利用病原体的基因序列信息来合成mRNA,进而在人体内产生抗原蛋白并激发免疫反应。这种生产方式不仅简化了疫苗的生产流程,还大大提高了生产效率和灵活性。更重要的是,mRNA疫苗具有极高的适应性。由于mRNA序列可以相对容易地进行修改,因此mRNA疫苗可以迅速适应病原体的变异^[8]。这一特点使得mRNA疫苗在面对新发传染病时具有巨大的潜力,能够迅速生产出针对新病毒株的疫苗,从而有效控制疫情的蔓延。然而,每种疫苗平台技术都有其独特的优势和局限性^[9]。例如,传统全病毒疫苗有安全性问题、产能限制和免疫效率低下问题;而mRNA技术虽以其快速响应性著称,但其安全性问题尚存争议;同样,安全性得到充分验证的蛋白亚单位疫苗,其对T细胞免疫的激发则饱受诟病。尽管如此,疫苗平台技术的多样化极大地丰富了免疫原承载载体的选择性,为个性化疫苗的研制提供了更多的可能性。

多样化的疫苗平台技术为疫苗研发提供了坚实的基础,而疫苗佐剂与递送技术的创新则是这一基础上的关键飞跃,共同推动着疫苗学的进步。在佐剂方面,除了传统的铝盐佐剂(如氢氧化铝和磷酸铝),近年来一些能够激活特定免疫通路的新型佐剂不断被研发和上市,使得疫苗能够更精确地调节免疫反应,为现代疫苗的“智造”提供更大的可能。其中的明星产品包括Toll样受体(toll-like receptors, TLR)激动剂(如CpG佐剂)、皂苷类佐剂(Matrix-M佐剂)和复合型佐剂(AS01佐剂系统)等^[10]。与此同时,疫苗递送技术的创新是现代疫苗学中的一个重要进展。从早期的划痕免疫到肌肉注射,再到如今的纳米载体系统,这些技术的发展不仅提升了疫苗的稳定性和生物利用度,还使得疫苗能够更精准地靶向特定的免疫细胞或组织。这种精准递送减少了副作用,同时改善了接种体验。特别是脂质纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)递送系

统,在mRNA疫苗的成功中扮演了关键角色。LNP不仅保护mRNA免受体内酶的降解,还促进了mRNA在细胞内的高效摄取和表达,这对于mRNA疫苗的有效性至关重要^[11]。此外,新型递送方式如微针贴片、口服疫苗和鼻喷疫苗技术,正在不断探索和提高疫苗接种的便捷性、易操作性和依从性^[12-14]。

1.3 新型冠状病毒肺炎疫情推动现代疫苗技术的发展、融合和应用

新型冠状病毒肺炎疫情的全球肆虐对基于现代疫苗技术的新发病毒疫苗快速“智造”提出需求,为现代疫苗技术的发展、融合和应用提供契机。在这场疫情中,mRNA-LNP疫苗以其快速响应优势脱颖而出,辉瑞-BioNTech和Moderna等公司的产品在短短的一年时间内就获批紧急使用,将疫苗的研发周期压缩至一年以内^[15,16]。此外,蛋白亚单位疫苗也以其独特的安全性优势在新型冠状病毒疫苗研发中占据了重要地位。以中国科学院微生物研究所高福院士团队联合智飞龙科马公司研发的新型冠状病毒重组蛋白亚单位疫苗为例,该疫苗在临床试验中表现出良好的安全性,且在接种后能够显著降低感染率和重症率,为疫情防控提供了有力的支持^[17]。同时,其他新型疫苗平台也在此次疫情中得以发展并产品化,如阿斯利康和强生公司研发的腺病毒载体疫苗、伊诺维奥(INOVIO)公司的DNA疫苗等^[18,19]。不仅如此,疫苗生产中的支撑性技术、合作模式和供应链等在疫情中也得到了前所未有的发展和优化,为新发病毒疫苗的快速“智造”提供了坚实保障。

2 新型猴痘疫苗的快速“智造”

自2022年起,猴痘迅速演变为全球性的新发病毒病,紧随新型冠状病毒肺炎疫情之后,成为全球公共卫生的另一大考验。截至2024年11月,这场疫情已导致全球117663人感染(实验室确诊病例),共波及127个国家和地区^[20]。随着病例数不断增加、病毒传播范围不断扩散,同时伴随着新毒株的发现,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2022年7月23日和2024年8月14日连续两次宣布猴痘疫情构成“国际关注的突发公共卫生事件(Public Health Emergency of International Concern, PHEIC)”,使得猴痘病毒成为继新型冠状病毒后首个引发PHEIC的病毒,亦是继埃博拉病毒后第二个两度引发PHEIC的病毒。在这一背景下,新型猴痘疫苗研发不仅是对现代疫苗技术的严峻考验,更是其在新发病毒疫苗快速“智造”上的最新实践。

2.1 猴痘的流行病学和病毒学特征

猴痘病毒于1958年由丹麦科学家首次从实验室的猴子身上分离发现,并于1970年在刚果(金)发现首例人感染病例。在此之后,猴痘病毒长期在非洲中西部局部传播,并演化出

西非(Clade II)和中非(Clade I)2个分支. 其中, Clade I支系传播能力和致病力较强, 病死率约为4%~11%; Clade II支系传播能力和致病力较弱, 病死率<4%^[21]. 在2022年猴痘病毒全球流行前, 近95%的猴痘病例均由Clade I引起, 主要为从动物到人的传播方式, 感染人群以妇女和儿童为主^[22]. 而2022年疫情的主要流行株则为Clade II中的新分支Clade IIb, 传播方式为人际间传播. WHO公布的数据表明, 2022年Clade IIb疫情的主要感染方式为性传播, 主要感染人群为男男性行为人群^[20]. 从2023年9月开始, 非洲刚果民主共和国开始出现Clade I病例增加迹象, 儿童的感染率和死亡率明显上升. 同时, 此次疫情中出现了与以往Clade I毒株具有明显差异的新病毒分支Clade Ib, 并表现出以性工作者和人际间性传播为主的感染人群和传播方式特征, 提示了病毒再次大流行的风险^[23]. 目前, 非洲地区Clade I和Clade II分支均持续流行, 并在刚果民主共和国等地交叉流行. 同时, Clade Ib分支呈现扩散趋势, 并已输出至瑞典、泰国、印度和美国, 疫情防控形势严峻.

猴痘病毒是一种大型双链DNA病毒, 具有两个方面的复杂性: 保护性免疫原的复杂性和感染形式的复杂性. 首先, 猴痘病毒可编码近200种病毒蛋白, 病毒抗原成分极其复杂^[24]. 近年来, 通过研究猴痘病毒感染者以及疫苗接种者的血清学反应, 一些猴痘病毒的保护性免疫原得以确定, 但仍缺乏对猴痘病毒保护性抗原的全面认知^[25]. 其次, 猴痘病毒具有两种感染性病毒粒子, 分别是胞内成熟病毒粒子(intracellular mature virion, IMV)和胞外囊膜病毒粒子(extracellular enveloped virion, EEV). IMV和EEV具有截然不同的膜结构、膜组份、细胞感染机制以及表面抗原^[26]. 因此, 单一免疫原无法实现对不同感染性病毒粒子的全面保护, 而采用何种免疫原组合以及组合需包含多少免疫原才能达到对病毒感染的有效保护等问题, 仍有待研究和确定.

2.2 获批使用的猴痘疫苗的安全性、有效性和可及性均有待提高

上述流行病学特征表明, 对高风险人群接种猴痘疫苗不仅是必要的, 而且是迫切的. 猴痘疫苗的研发与使用, 须充分考虑高风险人群和疫苗主要施用地区特点, 以期最大化疫苗在疫情防控中的效能.

就Clade IIb毒株而言, 感染病例中男男性行为人群占比约为87%, 同时感染HIV的人群占比约为51.7%; 而在2024年非洲以刚果民主共和国为核心的疫情中, 尤其是Clade Ib毒株的主要流行省份, 感染病例则主要为孕龄妇女和儿童, 其中0~4岁幼儿占比极高^[20]. 上述高风险人群具有免疫系统发育不完全或免疫系统受损的特点, 对病原体的抵抗力差, 并对疫苗的免疫应答减弱. 因此, 针对这一高风险群体特征, 疫苗的研发必须能够适应其特殊的免疫系统状态, 既要保证足够的免疫原性以激发免疫反应, 又要确保安全性, 避免可能的副作用.

同时, 猴痘疫情的原发地和主要流出地大多位于经济落后的非洲地区. 这些地区普遍资金短缺、卫生基础设施普遍薄弱、医疗人员短缺, 给疫苗的成本控制、储存、分发和接种带来了极大的挑战. 因此, 在选择猴痘疫苗的平台技术时, 应优先考虑那些生产成本低、稳定性强、耐储存的疫苗平台, 以适应这些地区的实际条件. 我们还应注意疫苗递送技术和施用方式的选择, 以提高疫苗的易用性和可操作性, 从而多角度、全方位地提高疫苗在这些高风险地区中的可及性.

由于相似的病毒学特性和病毒基因组的高度同源性, 天花疫苗可对猴痘产生交叉保护^[27,28]. 目前, 全球已有3款天花疫苗被紧急批准用于预防猴痘, 包括ACAM2000(可复制型痘苗减毒活疫苗)、LC16m8(复制缺陷型痘苗减毒活疫苗)和JYNNEOS(非复制型痘苗减毒活疫苗). 可复制型ACAM2000需通过分叉针在上臂多次刺破皮肤接种以引发免疫反应. 这款疫苗的适应接种人群被限定在18~64岁的成年人, 而且可能带来心肌炎、心包炎甚至死亡等众多严重不良反应^[29]. 相比之下, 复制缺陷型LC16m8的安全性有所提升, 并被批准用于包括婴儿和儿童在内的所有人群. 尽管如此, WHO在接种建议中仍指出, 免疫力低下的人群不宜接种LC16m8^[30]. JYNNEOS疫苗则以其非复制的特性, 在安全性方面表现出显著优势, 其适用年龄范围广泛, 从12岁以上的青少年至成年人均可接种. 然而, 上述活病毒疫苗均存在成分复杂、生产工艺繁琐以及潜在的安全性不足的问题, 特别是对于存在免疫缺陷的HIV患者和孕妇以及儿童等特定人群^[30]. 面对全球猴痘疫情的蔓延, 疫苗需求急剧增加. 据非洲疾病预防控制中心预计, 非洲地区需要接种猴痘疫苗的人群高达数千万人, 而当前疫苗供应严重不足, 存在巨大需求缺口^[31]. 欧美地区尽管疫情相对较轻, 但由于人口众多, 对疫苗的需求量同样巨大. 未来, 全球范围内对猴痘疫苗的需求将不仅限于有效性和安全性, 还需具备高产能、生产便捷、运输方便以及存储要求低等特点, 以更好地满足全球疫情防控的需要.

2.3 基于现代疫苗学技术的新型猴痘疫苗研究进展

为解决现有疫苗种种弊端和猴痘疫苗供给不足的问题, 国内外多个团队致力于利用现代疫苗技术研发更为安全、有效性和可及性强的新型猴痘疫苗, 主要基于mRNA-LNP和蛋白亚单位疫苗平台^[32~44]. 由于猴痘病毒的病毒学复杂性, 上述新型猴痘疫苗多采用“鸡尾酒”法, 即将EEV和IMV囊膜上的多个猴痘抗原蛋白或基因混合制备为疫苗. 其中, Moderna公司和BioNTech公司的多价猴痘mRNA疫苗mRNA-1769和BNT166进展最快, 现已进入临床I/II期阶段. 这两款疫苗不仅对小鼠和食蟹猴感染猴痘病毒提供100%的保护作用, 而且在食蟹猴感染模型中表现出比JYNNEOS疫苗更为优越的对猴痘病毒感染的保护效果^[33,38].

除“鸡尾酒”法疫苗设计策略外, 中国科学院微生物研究所和北京大学联合研究团队根据猴痘抗原的结构生物学特

点和宿主免疫应答机制,通过抗原结构指导的多表位嵌合策略,将2种或3种猴痘病毒保护性抗原表位拆分并重组,研发了一款二价嵌合猴痘蛋白亚单位疫苗和一款三价嵌合mRNA-LNP疫苗^[41,44]。这种设计策略有效地降低了免疫原数量,实现了单一免疫原对猴痘病毒两种感染性病毒粒子的全面保护,因而极大地简化了疫苗的生产工艺、降低了疫苗的生产成本,提高了疫苗的可及性。上述疫苗同时还兼具安全性、有效性和长效性:实验数据表明,与传统活病毒疫苗(痘苗病毒天坛株)相比,多表位嵌合疫苗的中和效力提高了28倍;6个月后特异性抗体水平仍稳定保持高位;且在高剂量攻毒的小鼠模型中,表现出比活病毒疫苗更高的保护率。

2.4 新型猴痘疫苗研发中的挑战

百花齐放的新型猴痘疫苗研发是基于现代疫苗技术的新突发传染性病毒疫苗快速“智造”的实例与探索,为新型猴痘疫苗的研发提供了有力支撑。然而,我们必须清醒地认识到,现有的技术路线和策略从“智造”角度上看仍存在诸多局限性,亟需进一步的验证和完善,以确保疫苗在安全性、有效性、长效性和可及性方面均达到理想标准。

考虑大多数猴痘高风险群体,如合并感染HIV的人群以及孕妇、儿童等,普遍具有免疫功能不足的特点。若疫苗的安全性无法得到充分保障,接种后出现严重不良事件,则疫苗应用于此类人群可能会面临风险大于收益的挑战。因此,安全性无疑是猴痘疫苗需首要关注的问题。传统痘苗减毒活疫苗虽技术路线成熟,但其感染性和明确的接种副作用一直是备受争议的问题。美国疫苗不良事件报告系统(Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)曾报告了接种ACAM2000后出现14.7%(169/1149)的严重不良事件,且其中包括1例死亡病例^[45]。同时,由于痘苗病毒中约1/3到1/2病毒蛋白与病毒的免疫逃逸相关^[46,47],痘苗活疫苗的接种和大量免疫抑制相关病毒蛋白的引入,无疑大大增加了免疫系统发育不完全或免疫系统受损人群疫苗接种的不确定性和风险。近年来,mRNA疫苗作为疫苗领域的新星,以其独特的技术优势、显著的防控效果和安全性,在新型冠状病毒肺炎疫情防控中发挥了重要作用。首先,就安全性来说,新型冠状病毒mRNA疫苗mRNA-1273和BNT162b2均能在HIV感染人群中诱导出较高水平的特异性抗体,且无严重不良反应发生^[48]。然而,有研究发现HIV感染者在接种BNT162b2疫苗后会出现CD4⁺ T细胞数量减少的情况^[49]。因此,mRNA疫苗的安全性,尤其是长期安全性,仍需进一步研究。特别是关于青少年接种mRNA疫苗后心肌炎风险增高的争议,虽然这一风险低于感染新型冠状病毒所带来的风险,但足以引起我们的高度重视。此外,某些mRNA疫苗中使用的N¹-甲基假尿嘧啶修饰核苷酸可能存在增加开放阅读框移码的潜在风险,尽管目前尚无确凿证据表明其对疫苗安全性产生实质性影响,但这一潜在风险仍需我们持续关注和研究^[50]。

有效性是新型猴痘疫苗研发的重要技术指标。鉴于2024年初以来刚果民主共和国已报告537例死亡病例,其中儿童占比高达85%,且全球猴痘疫情中广泛观察到猴痘与HIV的合并感染现象。据此疫情特征,猴痘疫苗的有效性评估不仅应涵盖健康成年人的免疫保护效能,还需特别聚焦于儿童与HIV感染所致免疫缺陷人群的免疫应答情况。相较于成人免疫系统,儿童的适应性免疫应答通常被视为发育未成熟状态。婴幼儿的免疫应答倾向于优先激活固有免疫反应,并随着机体成熟及体外病原体的刺激,逐步向成熟的适应性免疫反应过渡^[51,52]。由于naïve T细胞和新近胸腺迁出细胞(recent thymic emigrants, RTE)导致的固有免疫反应偏向和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)相关的免疫抑制的存在,CD4⁺ T细胞在生命早期偏向于分化为Th2细胞,从而导致儿童的T细胞反应受到限制。同时,B细胞群组成、生发中心形成不良、共刺激受体表达低下甚至是母体来源的抗体干扰等原因共同导致婴幼儿长寿B细胞产生减少、抗体相应应答能力减弱以及持久性不足等问题。因此,针对婴幼儿的疫苗应格外关注疫苗佐剂的选择。研究表明,由MF59类型佐剂(如Addavax佐剂)配伍的HIV疫苗在儿童中诱发的免疫效果优于成人,而铝佐剂在同种免疫原疫苗中对两者的免疫效果无显著差异^[53]。同时,TLR佐剂如CpG-1826与铝佐剂的联合应用,已证实能增强T细胞免疫反应^[54],CAF01和LT-K6、mmCT等新型佐剂能够增强幼生发中心反应^[54,55]。总之,佐剂的选择对于优化儿童早期的适应性T细胞及体液免疫反应至关重要。

另一方面,HIV感染群体占据了猴痘病例的51.7%。依据CD4⁺ T细胞数量的差异,HIV感染者可分为免疫功能正常化(CD4⁺ T细胞数>500个/mm³)、免疫重建良好(CD4⁺ T细胞数在300~500个/mm³)及免疫缺陷(CD4⁺ T细胞数<200个/mm³)三类。其中,免疫功能正常化和免疫重建良好的群体对疫苗的免疫应答也趋于正常化。研究显示,感染猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)后免疫重建良好的恒河猴对Dryvax疫苗的免疫应答与健康对照组无显著差异,且能抵抗猴痘病毒感染^[56];相比之下,处于免疫缺陷的HIV感染者则对疫苗的响应较弱,无法产生有效的抗病毒免疫反应:研究表明,CD4⁺ T细胞数小于300个/mm³的恒河猴免疫Dryvax疫苗后仅获得较低的中和抗体水平,攻毒后死亡率高达66.7%(2/3)^[56]。同时,这一群体由于免疫系统严重受损,无法有效抵御猴痘病毒侵袭,进而极易引发一系列严重的并发症,导致这一群体在感染猴痘病毒时的高重症率和高死亡率^[57]。因此,对于未实现免疫系统重建的HIV患者,应设计特异性的策略以提高免疫应答,如使用新型佐剂。此外,病毒样颗粒疫苗因其表面的重复结构可与B细胞受体交联,在无T细胞的辅助下可以直接激活B细胞^[58]。这一特性为开发适用于免疫缺陷人群的疫苗启发了新思路,即降低T细胞依赖的疫苗设计和免疫策略也许是解决这类人群疫苗有效性的策略之一。因此,针对儿童及HIV患者的疫苗免疫策略,需在疫苗设计、

佐剂、技术平台以免疫策略的深入探索中寻求更优的开发路径。

疫苗能否提供长期有效的保护是提高疫苗效力的另一重要指标。而病毒的保守性、免疫原的免疫原性、免疫原的序列和结构特点、以及疫苗平台等多方面因素都会影响疫苗的长效性。大多数新型冠状病毒疫苗因为免疫原刺突蛋白(spike, S)蛋白的迅速、多位点的突变而导致的病毒免疫逃逸,使得疫苗出现滞后性和保护效力下降^[59-62]。病毒进化的速率取决于突变的频率,相比于以新型冠状病毒为代表的RNA病毒,猴痘病毒为DNA病毒,其突变速率则相对缓慢^[63-65],一定程度上保证了疫苗的长效性。此外,天花疫苗的长效保护已经过时间的验证,大多数天花疫苗接种人群存有数十年的特异性T细胞和B细胞反应^[66]。新型的猴痘疫苗多以mRNA疫苗和亚单位蛋白疫苗为主。多款新型猴痘疫苗在动物模型中评估了疫苗的长效性:在疫苗免疫5~6个月后,小鼠体内的特异性抗体水平和中和抗体水平仍保持稳定,并仍可实现对病毒攻击的完全保护^[37,41,44]。上述结果初步证明了新型猴痘疫苗的长效性,但要全面评估其长期保护效果,仍需后续临床数据的支持和验证。

非洲作为猴痘疫情的主要流行区域与重灾区,提高猴痘疫苗在非洲地区的可及性对全球的猴痘防控尤为重要。当前非洲地区的猴痘疫苗供应严重依赖外部援助,尽管有WHO和国际机构的支持,疫苗供应仍显不足。因此,新型猴痘疫苗的研发需考虑到非洲地区在病毒防控中面临的多重挑战,包括医疗条件落后、基础设施和公共卫生体系薄弱、医疗人员短缺、公共卫生和疾病防控意识严重不足等,对应地解决疫苗的可及性问题。基于mRNA技术的新型猴痘疫苗虽然解决了全病毒疫苗产能低的问题,但其低温储存的需求,对非洲的冷链物流和低温储存设施构成了挑战,这将进一步加剧了疫苗可及性的难题。此外,多剂次的疫苗接种程序和肌肉注射的免疫方式增加了接种计划的复杂性,提高了对专业接种人员的需求,对接种依从性提出了考验,进而影响了疫苗的可及性。因此,在后续的疫苗研发中,应着重考虑降低疫苗储存、运输条件的依赖性,并简化接种方式与流程,以进一

步提升猴痘疫苗在非洲地区的可及性,实现更有效的保护。例如,利用冻干技术制备mRNA疫苗,可实现在25°C条件下储存6个月,保证其理化性质和生物活性稳定,仍然能够在动物实验中表现出强效的免疫应答^[67]。此外,结合便捷的疫苗递送技术,如微针疫苗、口服疫苗及鼻喷疫苗等,有望减少接种犹豫,降低对接专业性的要求,显著提高人群的接种依从性,从而推动大规模接种的实现。

3 结语

在全球化的大背景下,新发病病毒性传染病的挑战日益严峻,疫苗学的发展显得尤为重要。传统疫苗平台,尽管在历史上为人类健康作出了巨大贡献,但在面对快速变化的新兴病原体时,暴露出了在可及性、研发速度以及适应性方面的局限性。这些局限性限制了传统疫苗在应对突发传染病时的效率和灵活性。相比之下,重组亚单位疫苗和mRNA疫苗等新型疫苗技术为疫苗制备带来了革命性的改变。这些新型技术不仅提高了疫苗的安全性和有效性,还显著加快了研发速度,提高了可扩展性和生产效率,并解决了传统疫苗制备中的一系列技术难题。从经验疫苗学到现代疫苗学的飞跃,我们不仅见证了科学的进步,更看到了现代疫苗技术与AI技术融合创新的力量。AI技术在疫苗开发领域的应用远不止于加速抗原选择、抗原表位鉴定以及优化免疫原设计与佐剂配伍等关键环节,它更为疫苗的个性化定制和精准医疗开辟了新的可能^[7]。通过简化临床试验的设计流程、招募工作及数据监测与分析环节,AI技术还可以提升疫苗开发的成功率与成本效益^[68-70]。然而,AI技术在驱动疫苗设计的过程中也面临着诸多挑战,如数据异质性问题、模型透明度不足以及伦理监管的复杂性等^[7]。这些问题不容忽视,它们构成了AI技术在疫苗研发领域深入应用的潜在障碍。

综上所述,疫苗的快速“智造”能力与理想状态之间仍存在差距,这要求我们在理论和技术层面进行更深入的探索和突破。我们期待现代疫苗学能够继续推动疫苗研发的边界,为全球公共卫生安全贡献更多的智慧和力量,构筑起更加坚实的全球防疫防线。

致谢 感谢国家自然科学基金(82225021, 32270157)的资助。

推荐阅读文献

- 1 Tao J, Huang H, Mei B, et al. Research progress in modern literature on human variolation for the prevention of smallpox (in Chinese). J Shaanxi College Trad Chin Med, 2024, (5): 147-150 [陶剑生, 黄辉, 梅博扬, 等. 人痘接种术预防天花现代文献研究进展. 陕西中医药大学学报, 2024, (5): 147-150]
- 2 Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Imbalance in severe respiratory syncytial virus (RSV) cases in a clinical trial of an RSV vaccine in infants and young children. <https://www.fda.gov/media/184380/download>
- 3 Magro M, Mas V, Chappell K, et al. Neutralizing antibodies against the preactive form of respiratory syncytial virus fusion protein offer unique

- possibilities for clinical intervention. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 3089–3094
- 4 McLellan J S, Chen M, Joyce M G, et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science*, 2013, 342: 592–598
 - 5 Wang Z, Wang D, Chen J, et al. Rational design of a cross-type HPV vaccine through immunodominance shift guided by a cross-neutralizing antibody. *Sci Bull*, 2024, 69: 512–525
 - 6 Liang Y, Shao S, Li X Y, et al. Mutating a flexible region of the RSV F protein can stabilize the prefusion conformation. *Science*, 2024, 385: 1484–1491
 - 7 Olawade D B, Teke J, Fapohunda O, et al. Leveraging artificial intelligence in vaccine development: a narrative review. *J Microbiol Methods*, 2024, 224: 106998
 - 8 Tan S, Zhao J, Hu X, et al. Preclinical evaluation of RQ3013, a broad-spectrum mRNA vaccine against SARS-CoV-2 variants. *Sci Bull*, 2023, 68: 3192–3206
 - 9 Dai L, Gao G F. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21: 73–82
 - 10 Zhao T, Cai Y, Jiang Y, et al. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 283
 - 11 Hou X, Zaks T, Langer R, et al. Author correction: lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater*, 2021, 7: 65
 - 12 Sheng T, Luo B, Zhang W, et al. Microneedle-mediated vaccination: innovation and translation. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 179: 113919
 - 13 Coffey J W, Gaiha G D, Traverso G. Oral biologic delivery: advances toward oral subunit, DNA, and mRNA vaccines and the potential for mass vaccination during pandemics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 517–540
 - 14 Nguyen K G, Mantooth S M, Vrabel M R, et al. Intranasal delivery of thermostable subunit vaccine for cross-reactive mucosal and systemic antibody responses against SARS-CoV-2. *Front Immunol*, 2022, 13: 858904
 - 15 Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*, 2020, 586: 594–599
 - 16 Baden L R, El Sahly H M, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*, 2021, 384: 403–416
 - 17 Dai L, Zheng T, Xu K, et al. A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell*, 2020, 182: 722–733.e11
 - 18 Knoll M D, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet*, 2021, 397: 72–74
 - 19 Smith T R F, Patel A, Ramos S, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun*, 2020, 11: 2601
 - 20 World Health Organization, 2022–24 Mpox outbreak: global trends. https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/
 - 21 Tang H, Zhang A. Human mpox: biology, epidemiology, therapeutic options, and development of small molecule inhibitors. *Med Res Rev*, 2023, 43: 1019–1037
 - 22 Kinganda-Lusamaki E, Amuri-Aziza A, Fernandez-Núñez N, et al. Clade I mpox virus genomic diversity in the Democratic Republic of the Congo, 2018–2024: predominance of zoonotic transmission. *Cell*, 2025, 188: 4–14.e6
 - 23 Otieno J R, Ruis C, Onoja A B, et al. Global genomic surveillance of monkeypox virus. *Nat Med*, 2025, 31: 342–350
 - 24 Shchelkunov S N, Totmenin A V, Safronov P F, et al. Analysis of the monkeypox virus genome. *Virology*, 2002, 297: 172–194
 - 25 Gilchuk I, Gilchuk P, Sapparapu G, et al. Cross-neutralizing and protective human antibody specificities to poxvirus infections. *Cell*, 2016, 167: 684–694.e9
 - 26 Moss B. Smallpox vaccines: targets of protective immunity. *Immunol Rev*, 2011, 239: 8–26
 - 27 Shchelkunov S N, Totmenin A V, Babkin I V, et al. Human monkeypox and smallpox viruses: genomic comparison. *FEBS Lett*, 2001, 509: 66–70
 - 28 Fine P E M, Jezek Z, Grab B, et al. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. *Int J Epidemiol*, 1988, 17: 643–650
 - 29 Abdelaal A, Reda A, Lashin B I, et al. Preventing the next pandemic: is live vaccine efficacious against monkeypox, or is there a need for killed virus and mRNA vaccines? *Vaccines*, 2022, 10: 1419
 - 30 World Health Organization. WHO adds LC16m8 mpox vaccine to emergency use listing. <https://www.who.int/news/item/19-11-2024-who-adds-lc16m8-mpox-vaccine-to-emergency-use-listing>
 - 31 World Health Organization. UNICEF issues emergency tender to secure mpox vaccines for crisis-hit countries in collaboration with Africa CDC, Gavi and WHO. <https://www.who.int/news/item/31-08-2024-unicef-issues-emergency-tender-to-secure-mpox-vaccines-for-crisis-hit-countries-in-collaboration-with-africa-cdc-gavi-and-who>
 - 32 Zhou J, Ye T, Yang Y, et al. Circular RNA vaccines against monkeypox virus provide potent protection against vaccinia virus infection in mice. *Mol Ther*, 2024, 32: 1779–1789
 - 33 Mucker E M, Freyn A W, Bixler S L, et al. Comparison of protection against mpox following mRNA or modified vaccinia Ankara vaccination in nonhuman primates. *Cell*, 2024, 187: 5540–5553.e10
 - 34 Sang Y, Zhang Z, Liu F, et al. Monkeypox virus quadrivalent mRNA vaccine induces immune response and protects against vaccinia virus. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 172
 - 35 Zeng J, Li Y, Jiang L, et al. Mpox multi-antigen mRNA vaccine candidates by a simplified manufacturing strategy afford efficient protection

- against lethal orthopoxvirus challenge. *Emerg Microbes Infects*, 2023, 12: 2204151
- 36 Freyn A W, Atyeo C, Earl P L, et al. An mpox virus mRNA-lipid nanoparticle vaccine confers protection against lethal orthopoxviral challenge. *Sci Transl Med*, 2023, 15: eadg3540
- 37 Hou F, Zhang Y, Liu X, et al. mRNA vaccines encoding fusion proteins of monkeypox virus antigens protect mice from vaccinia virus challenge. *Nat Commun*, 2023, 14: 5925
- 38 Zuiani A, Dulberger C L, De Silva N S, et al. A multivalent mRNA monkeypox virus vaccine (BNT166) protects mice and macaques from orthopoxvirus disease. *Cell*, 2024, 187: 1363–1373.e12
- 39 Chu Q, Huang B, Li M, et al. Non-replicating vaccinia virus NTV as an effective next-generation smallpox and monkeypox vaccine: evidence from mouse and rhesus monkey models. *Emerg Microbes Infects*, 2023, 12: 2278900
- 40 Fang Z, Monteiro V S, Renauer P A, et al. Polyvalent mRNA vaccination elicited potent immune response to monkeypox virus surface antigens. *Cell Res*, 2023, 33: 407–410
- 41 Wang H, Yin P, Zheng T, et al. Rational design of a ‘two-in-one’ immunogen DAM drives potent immune response against mpox virus. *Nat Immunol*, 2024, 25: 307–315
- 42 Zhang R R, Wang Z J, Zhu Y L, et al. Rational development of multicomponent mRNA vaccine candidates against mpox. *Emerg Microbes Infects*, 2023, 12: 2192815
- 43 Tang D, Liu X, Lu J, et al. Recombinant proteins A29L, M1R, A35R, and B6R vaccination protects mice from mpox virus challenge. *Front Immunol*, 2023, 14: 1203410
- 44 Kong T, Du P, Ma R, et al. Single-chain A35R-M1R-B6R trivalent mRNA vaccines protect mice against both mpox virus and vaccinia virus. *eBioMedicine*, 2024, 109: 105392
- 45 McNeil M M, Cano M, R. Miller E, et al. Ischemic cardiac events and other adverse events following ACAM2000® smallpox vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Vaccine*, 2014, 32: 4758–4765
- 46 Nichols D, De Martini W, Cottrell J. Poxviruses utilize multiple strategies to inhibit apoptosis. *Viruses*, 2017, 9: 215
- 47 Smith G L, Talbot-Cooper C, Lu Y. How does vaccinia virus interfere with interferon? *Adv Virus Res*, 2018, 100: 355–378
- 48 González de Aledo M, Cañizares A, Vázquez-Rodríguez P, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccines in people with HIV. *AIDS*, 2022, 36: 691–695
- 49 Levy I, Wieder-Finesod A, Litchevsky V, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in people living with HIV-1. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27: 1851–1855
- 50 Mulroney T E, Pöyry T, Yam-Puc J C, et al. N¹-methylpseudouridylation of mRNA causes +1 ribosomal frameshifting. *Nature*, 2024, 625: 189–194
- 51 Pieren D K J, Boer M C, de Wit J. The adaptive immune system in early life: the shift makes it count. *Front Immunol*, 2022, 13: 1031924
- 52 Semmes E C, Chen J L, Goswami R, et al. Understanding early-life adaptive immunity to guide interventions for pediatric health. *Front Immunol*, 2021, 11: 595297
- 53 Fouda G G, Cunningham C K, McFarland E J, et al. Infant HIV type 1 gp120 vaccination elicits robust and durable anti-V1V2 immunoglobulin G responses and only rare envelope-specific immunoglobulin A responses. *J Infect Dis*, 2015, 211: 508–517
- 54 Vono M, Eberhardt C S, Mohr E, et al. Overcoming the neonatal limitations of inducing germinal centers through liposome-based adjuvants including C-type lectin agonists trehalose dibehenate or curdlan. *Front Immunol*, 2018, 9: 381
- 55 Aradottir Pind A A, Dubik M, Thorsdottir S, et al. Adjuvants enhance the induction of germinal center and antibody secreting cells in spleen and their persistence in bone marrow of neonatal mice. *Front Immunol*, 2019, 10: 2214
- 56 Edghill-Smith Y, Bray M, Whitehouse C A, et al. Smallpox vaccine does not protect macaques with AIDS from a lethal monkeypox virus challenge. *J INFECT DIS*, 2005, 191: 372–381
- 57 Mitjà O, Alemany A, Marks M, et al. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *Lancet*, 2023, 401: 939–949
- 58 Zepeda-Cervantes J, Ramírez-Jarquín J O, Vaca L. Interaction between virus-like particles (VLPs) and pattern recognition receptors (PRRs) from dendritic cells (DCs): toward better engineering of VLPs. *Front Immunol*, 2020, 11: 1100
- 59 Liu Y, Li D, Han J. COVID-19 vaccines and beyond. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21: 207–209
- 60 Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol*, 2022, 13: 898192
- 61 Yisimayi A, Song W, Wang J, et al. Repeated Omicron exposures override ancestral SARS-CoV-2 immune imprinting. *Nature*, 2024, 625: 148–156
- 62 Zhao X, Zhang R, Qiao S, et al. Omicron SARS-CoV-2 neutralization from inactivated and ZF2001 vaccines. *N Engl J Med*, 2022, 387: 277–280
- 63 Patrono L V, Pléh K, Samuni L, et al. Monkeypox virus emergence in wild chimpanzees reveals distinct clinical outcomes and viral diversity. *Nat Microbiol*, 2020, 5: 955–965
- 64 De Maio N, Walker C R, Turakhia Y, et al. Mutation rates and selection on synonymous mutations in SARS-CoV-2. *Genome Biol Evol*, 2021, 13: evab087
- 65 Firth C, Kitchen A, Shapiro B, et al. Using time-structured data to estimate evolutionary rates of double-stranded DNA viruses. *Mol Biol Evol*,

- 2010, 27: 2038–2051
- 66 Huang Y, Guo L, Li Y, et al. Residual immunity from smallpox vaccination and possible protection from mpox, China. [Emerg Infect Dis](#), 2024, 30: 321–324
- 67 Ai L, Li Y, Zhou L, et al. Lyophilized mRNA-lipid nanoparticle vaccines with long-term stability and high antigenicity against SARS-CoV-2. [Cell Discov](#), 2023, 9: 9
- 68 Olawade D B, Wada O J, David-Olawade A C, et al. Using artificial intelligence to improve public health: a narrative review. [Front Public Health](#), 2023, 11: 1196397
- 69 Esmailzadeh P. Challenges and strategies for wide-scale artificial intelligence (AI) deployment in healthcare practices: a perspective for healthcare organizations. [Artif Intelligence Med](#), 2024, 151: 102861
- 70 Wang Y, Liu L, Wang C. Trends in using deep learning algorithms in biomedical prediction systems. [Front Neurosci](#), 2023, 17: 1256351

Summary for “现代疫苗学赋能新发病病毒性传染病疫苗的快速‘智造’——以猴痘疫情为例”

Modern vaccinology enables rapid “intelligent manufacturing” of vaccines for emerging infectious diseases: insight from the vaccine development during the Mpox outbreak

Tingting Zheng¹, Han Wang^{2*} & Qihui Wang^{1*}

¹ CAS Key Laboratory of Pathogen Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

² Department of Biomedical Engineering, College of Future Technology, Peking University, Beijing 100871, China

* Corresponding authors, E-mail: hanwang@pku.edu.cn; wangqihui@im.ac.cn

Throughout the relentless struggle between humanity and disease, vaccines have remained a steadfast shield safeguarding life and health. From ancient practices like variolation of material from smallpox lesions in China or vaccination of cowpox material in the West to the rapid advancements in modern vaccinology and the innovative integration of artificial intelligence (AI), vaccine development has evolved from its rudimentary beginnings to a phase of accelerated progress. However, in today’s densely populated and highly interconnected world, the frequency of human-to-human and human-to-nature interactions has escalated to unprecedented levels. This has led to an increased occurrence of emerging and re-emerging viral infectious diseases, with viruses spreading more rapidly and extensively than ever before. In recent years, viruses such as SARS-CoV-2, the influenza virus, and the monkeypox virus (twice declared a Public Health Emergency of International Concern, PHEIC) have posed unprecedented challenges to global health and have raised the bar for modern vaccine development in terms of safety, efficacy, and accessibility.

Meanwhile, the rise of emerging technologies such as AI has introduced transformative capabilities to vaccine development, propelling the field into a new era of “intelligent manufacturing”. By leveraging a comprehensive understanding of immune responses induced by viruses and conducting in-depth analyses of viral virology and epidemiology characteristics—including transmission patterns, geographic distribution, high-risk populations, region of vaccine deployment, and required production capacities—we can tailor personalized strategies for diverse viral vaccine developments in terms of immunogen design, adjuvant development, vaccine platform, and delivery system selection. This precise and efficient vaccine development framework, “smart manufacturing”, not only enables rapid responses to emerging viral challenges but also facilitates the creation of safer, more potent, and more accessible novel vaccines against potential future outbreaks of “Disease X”.

This paper outlines the historical evolution of vaccinology, proposes the development direction of modern vaccinology in the AI era—focusing on the rapid “intelligent manufacturing” of vaccines tailored to emerging pathogens—and examines the opportunities and challenges in this field. Using the development and limitations of novel vaccine development during the mpox outbreak as a case study, the paper explores the potential of rapid “intelligent manufacturing” in addressing future public health crises.

modern vaccines, rapid vaccine development, intelligent manufacturing, rational design, monkeypox virus

doi: [10.1360/TB-2024-1387](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1387)