

纳米疫苗递送系统增强实体瘤免疫治疗效果的机制研究

余治健

深圳市南山区人民医院 广东 深圳 518052

摘要：本研究聚焦纳米疫苗递送系统增强实体瘤免疫治疗效果的机制。实体瘤因复杂微环境和免疫逃逸，传统治疗效果有限。纳米疫苗递送系统借独特物理化学性质，在提升免疫治疗效果上潜力巨大。经深入研究纳米材料特性、免疫细胞作用及肿瘤微环境调节，发现纳米疫苗能高效负载抗原与佐剂，精准递至抗原呈递细胞，增强抗原摄取与呈递，激活 T 细胞免疫反应。同时，它可调节肿瘤微环境，逆转免疫抑制，促进免疫细胞浸润，提升杀伤肿瘤细胞能力，还能改善疫苗稳定性、延长作用时间。本研究为优化纳米疫苗设计、开发有效免疫治疗策略提供理论依据，有望推动纳米技术临床转化，给实体瘤患者带来新希望。

关键词：纳米疫苗；递送系统；实体瘤；免疫治疗；作用机制

引言：

实体瘤严重威胁人类健康，常见如肺癌、乳腺癌、肝癌等。早期实体瘤用手术、化疗、放疗有一定疗效，但中晚期因肿瘤转移、复发及耐药，治疗效果欠佳。免疫治疗作为新兴策略，激活自身免疫系统杀伤肿瘤细胞，给实体瘤治疗带来希望。不过，实体瘤复杂的肿瘤微环境与免疫逃逸机制，阻碍免疫治疗效果。肿瘤微环境里大量免疫抑制细胞和细胞因子，抑制免疫细胞活性，使其难以识别、攻击肿瘤细胞。

纳米技术发展为解决此难题提供新途径。纳米疫苗递送系统作为新型疫苗载体，有纳米级尺寸、高比表面积、可修饰性等特性。借此，纳米疫苗能精准递送抗原与免疫佐剂，增强抗原呈递细胞摄取、呈递抗原，激活免疫反应，还能调节肿瘤微环境，逆转免疫抑制。深入研究其增强实体瘤免疫治疗效果的机制，对开发更优治疗方法、提升患者生存率，有重要理论与现实意义。

1 纳米疫苗递送系统概述

1.1 纳米疫苗的组成与分类

纳米疫苗由抗原、免疫佐剂和纳米载体构成。抗原激发免疫反应，来源有肿瘤细胞裂解物、相关抗原肽或重组蛋白等。免疫佐剂增强抗原免疫原性，促进免疫细胞激活分化，常见如 TOLL 样受体激动剂、细胞因子。纳米载体负责递送抗原与佐剂，材料多样，按化学成分分无机、有机和生物纳米材料。无机的如金、二氧化硅纳米粒子，稳定性和生物相容性佳；有机的有脂质体、聚合物纳米粒，可调整结构性质精准递送；生物类如病毒样颗粒，因天然结构和免疫原性有独特递送优势。

1.2 纳米疫苗递送系统的特性

纳米疫苗递送系统优势显著。纳米级尺寸（1-1000nm）使其借肿瘤组织的高通透性和滞留效应（EPR 效应）被动靶向肿瘤，易渗出血管并富集。高比表面积赋予强负载能力，能同时高效负载抗原与佐剂，实现协同递送。纳米载体可修饰，通过引入特定配体或基团，主动靶向免疫或肿瘤细胞，提升递送精准性。此外，纳

米疫苗能保护抗原和佐剂，免受酶解降解，延长体内循环时间，增强稳定性与有效性。

2 纳米疫苗递送系统增强实体瘤免疫治疗效果的机制

2.1 抗原递呈与免疫激活

2.1.1 增强抗原摄取

纳米疫苗能够显著增强抗原呈递细胞（APCs）对抗原的摄取。APCs 如树突状细胞（DCs）在免疫反应启动中起着关键作用。纳米疫苗的纳米级尺寸和表面特性使其更容易被 DCs 识别和摄取。例如，脂质体纳米疫苗表面的磷脂成分与 DCs 细胞膜具有相似性，能够通过膜融合或内吞作用高效进入 DCs 细胞内。此外，纳米疫苗表面修饰的靶向配体，如甘露糖、CD40 抗体等，能够与 DCs 表面的相应受体特异性结合，进一步促进抗原摄取。研究表明，经甘露糖修饰的纳米疫苗对 DCs 的摄取效率比未修饰的纳米疫苗提高数倍，有效增加了抗原在 DCs 内的浓度，为后续免疫激活奠定基础。

2.1.2 促进抗原加工与呈递

进入 DCs 细胞内的纳米疫苗能够促进抗原的加工与呈递过程。纳米载体可保护抗原免受细胞内酶的降解,使其能够更稳定地存在于 DCs 内。同时,纳米疫苗在细胞内的降解过程可调控抗原释放速率,持续为抗原加工提供原料。在抗原加工过程中,纳米疫苗中的抗原被 DCs 内的蛋白酶降解为抗原肽,然后与主要组织相容性复合体(MHC)I 类或 II 类分子结合,形成抗原肽-MHC 复合物,并转运至 DCs 细胞表面。纳米疫苗能够增强这一过程的效率,使更多的抗原肽-MHC 复合物呈递在 DCs 表面,提高 T 细胞识别抗原的概率。例如,聚合物纳米粒包裹的抗原能够更有效地被 DCs 加工处理,与 MHC I 类分子结合后,激活细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),引发强烈的细胞免疫反应。

2.1.3 激活 T 细胞介导的免疫反应

纳米疫苗增强的抗原呈递能够有效激活 T 细胞介导的免疫反应。DCs 表面呈递的抗原肽-MHC 复合物与 T 细胞表面的 T 细胞受体(TCR)特异性结合,同时 DCs 表面的共刺激分子如 CD80、CD86 等与 T 细胞表面的相应受体结合,为 T 细胞激活提供双信号。纳米疫苗递送系统能够促进 DCs 成熟,使其表面共刺激分子表达上调,增强对 T 细胞的激活能力。激活的 T 细胞可分化为效应 T 细胞,包括 CTL 和辅助性 T 细胞(Th)。CTL 能够特异性识别并杀伤表达相应抗原的肿瘤细胞,Th 细胞则通过分泌细胞因子辅助 CTL 功能以及调节其他免疫细胞的活性,共同参与肿瘤免疫反应,增强对实体瘤的杀伤效果。

2.2 调节肿瘤微环境

2.2.1 逆转免疫抑制状态

实体瘤肿瘤微环境处于免疫抑制状态,这是肿瘤免疫逃逸的重要原因之一。纳米疫苗递送系统能够通过多种途径逆转这种免疫抑制状态。一方面,纳米疫苗携带的免疫佐剂能够激活免疫细胞,促进免疫细胞分泌细胞因子,如干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等,这些细胞因子可抑制免疫抑制细胞如调节性 T 细胞(Tregs)和髓源性抑制细胞(MDSCs)的活性,减少其在肿瘤微环境中的浸润。另一方面,纳米疫苗能够调节肿瘤微环境中的细胞因子网络,减少免疫抑制细胞因子如白细胞介素-10 (IL-10)、转化生长因子- β (TGF- β) 的分泌,增加免疫激活细胞因子的表达,重

塑肿瘤微环境的免疫平衡,为免疫细胞发挥抗肿瘤作用创造有利条件。

2.2.2 促进免疫细胞浸润

纳米疫苗递送系统能够促进免疫细胞向肿瘤组织浸润。通过激活免疫反应,纳米疫苗上调肿瘤组织中趋化因子的表达,如 CCL2、CCL5 等,这些趋化因子能够吸引免疫细胞如 T 细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)等向肿瘤组织迁移。同时,纳米疫苗调节肿瘤血管生成,改善肿瘤组织的血管结构和功能,增加血管通透性,有利于免疫细胞通过血管壁进入肿瘤组织。研究发现,经纳米疫苗治疗后,肿瘤组织中浸润的 CD8⁺T 细胞和 NK 细胞数量显著增加,且这些免疫细胞的活性增强,有效提高了对肿瘤细胞的杀伤能力。此外,纳米疫苗还可通过调节肿瘤微环境中的细胞外基质成分,降低免疫细胞迁移的物理屏障,进一步促进免疫细胞在肿瘤组织中的浸润和分布。

2.2.3 增强免疫细胞功能

纳米疫苗不仅能够促进免疫细胞浸润,还能增强免疫细胞在肿瘤微环境中的功能。在肿瘤微环境中,免疫细胞的活性往往受到抑制。纳米疫苗递送系统通过调节肿瘤微环境,解除免疫抑制因素,恢复免疫细胞的正常功能。例如,纳米疫苗激活的 DCs 能够分泌更多的细胞因子,增强 T 细胞和 NK 细胞的增殖和活化能力。同时,纳米疫苗能够调节免疫细胞表面受体的表达,提高免疫细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力。此外,纳米疫苗还可通过调节肿瘤微环境中的代谢产物,改善免疫细胞的能量代谢,维持免疫细胞的活性和功能,使其在肿瘤微环境中更好地发挥抗肿瘤作用。

2.3 其他作用机制

2.3.1 改善疫苗稳定性与药代动力学

纳米疫苗递送系统能够显著改善疫苗的稳定性 and 药代动力学特性。纳米载体能够保护抗原和免疫佐剂免受体内酶解和降解,延长其在体内的循环时间。例如,聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒包裹的抗原能够在体内缓慢释放,持续刺激免疫系统,提高免疫反应的持久性。同时,纳米疫苗的纳米级尺寸和表面特性使其具有独特的药代动力学行为,能够更容易地通过毛细血管壁,在组织和器官中分布。通过调整纳米疫苗的材料和结构,可以精确控制其在体内的分布和代谢,提高

疫苗的生物利用度,使其更有效地作用于肿瘤组织和免疫细胞,增强实体瘤免疫治疗效果。

2.3.2 协同治疗作用

纳米疫苗递送系统还可与其他治疗方法协同作用,进一步提高实体瘤免疫治疗效果。例如,纳米疫苗可与化疗药物联合使用,化疗药物能够杀伤肿瘤细胞,释放肿瘤抗原,纳米疫苗则增强对这些抗原的免疫反应,提高免疫治疗效果。同时,化疗药物还可通过破坏肿瘤细胞的结构和功能,改变肿瘤微环境,使其更有利于免疫细胞的浸润和杀伤作用。纳米疫苗与放疗联合也具有协同效应,放疗能够诱导肿瘤细胞凋亡,释放抗原,纳米疫苗增强抗原呈递和免疫激活,同时放疗还可调节肿瘤微环境,增强免疫细胞对肿瘤细胞的敏感性。此外,纳米疫苗还可与免疫检查点抑制剂等其他免疫治疗方法联合使用,通过多种机制协同作用,打破肿瘤免疫逃逸,提高实体瘤免疫治疗的整体效果。

3 纳米疫苗递送系统面临的挑战与解决方案

3.1 纳米材料的安全性问题

纳米材料在体内的安全性是纳米疫苗递送系统面临的重要挑战之一。部分纳米材料可能在体内发生聚集、沉淀,影响组织和器官的正常功能。此外,纳米材料的长期毒性、生物降解性以及潜在的免疫原性等问题尚未

完全明确。为解决这些问题,需要深入研究纳米材料与生物系统的相互作用机制,优化纳米材料的设计和合成工艺,提高纳米材料的生物相容性和生物降解性。例如,开发可生物降解的纳米材料,如基于天然多糖、蛋白质的纳米载体,减少纳米材料在体内的残留和积累。同时,建立完善的纳米材料安全性评价体系,对纳米疫苗的安全性进行全面、系统的评估,确保其在临床应用中的安全性。

3.2 疫苗的大规模制备与质量控制

纳米疫苗的大规模制备和质量控制也是一个关键问题。纳米疫苗的制备过程较为复杂,涉及纳米材料的合成、抗原和佐剂的负载以及纳米疫苗的组装等多个步骤,难以实现大规模工业化生产。此外,纳米疫苗的质量受多种因素影响,如纳米材料的尺寸分布、表面电荷、抗原和佐剂的负载率等,质量控制难度较大。为解决这一问题,需要研发高效、稳定的纳米疫苗制备技术,优化制备工艺,提高生产效率和产品质量的一致性。例如,采用微流控技术、纳米沉淀法等先进的制备方法,实现纳米疫苗的精准制备和大规模生产。同时,建立严格的质量控制标准和检测方法,对纳米疫苗的各项质量指标进行实时监测和控制,确保纳米疫苗的质量稳定可靠。

结束语:

本研究深入探讨了纳米疫苗递送系统增强实体瘤免疫治疗效果的机制。纳米疫苗凭借独特的组成、特性以及多种作用机制,在抗原递呈与免疫激活、调节肿瘤微环境等方面展现出显著优势,为解决实体瘤免疫治疗难题提供了新的策略。然而,纳米疫苗递送系统在临床应用中仍面临纳米材料安全性、大规模制备与质量控制以及临床转化等诸多挑战。未来,需要进一步加强基础研究,深入了解纳米疫苗与生物系统的相互作用机制,优化纳米疫苗设计和制备工艺,提高纳米疫苗的安全性和有效性。同时,加大临床研究投入,开展大规模临床试验,验证纳米疫苗的临床疗效,推动纳米疫苗从实验室研究向临床应用的转化。随着纳米技术和肿瘤免疫学的不断发展,纳米疫苗递送系统有望成为一种高效、安

全的实体瘤免疫治疗手段,为提高实体瘤患者的生存率和生活质量带来新的希望,在肿瘤治疗领域发挥重要作用,推动肿瘤治疗技术的革新与进步。

参考文献:

- [1] 赵妍,孟胜男.纳米药物输送系统提高肿瘤多肽疫苗效应的研究进展[J].中国药学杂志,2016,51(6):5.
- [2] 杨永,陈倩倩,刘宗华,等.基于MOFs的还原响应型疫苗递送系统用于肿瘤免疫治疗[C]//2017中国生物材料大会.中国生物材料学会;中国生物医学工程学会,2017.
- [3] 田野,张阳,王骁勇,等.生物膜纳米载药系统在肿瘤免疫治疗中的应用进展[J].中国药房,2020,031(005):636-640.