

纳米药物输送系统在变应性鼻炎过敏原免疫治疗中的应用进展

顾敏¹, 陆美萍^{1,2}

1. 南京医科大学第一附属医院 耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210029

2. 南京医科大学第一附属医院 耳鼻咽喉科/过敏诊疗中心, 江苏 南京 210029

摘要: 变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是由特异性个体吸入过敏原 (如花粉、尘螨、宠物皮屑、霉菌等) 后在鼻腔发生的慢性炎症性疾病, 在全球范围内的发病率日益增高。过敏原免疫治疗 (allergen immunotherapy, AIT) 是一种通过调节患者自身免疫功能改变 AR 自然进程的治疗方法, 但其疗效因个体过敏原差异以及免疫作用靶标的不同而存在较大的异质性。纳米材料所具备的特殊理化性质能够更加精确地控制药物释放, 保持药物稳定性, 减少副作用, 并增强免疫调节效果。基于纳米药物输送系统的 AIT 旨在利用纳米尺度的载体来提高其有效性和安全性, 这种新兴技术具有广泛的研究前景, 并为 AR 的治疗提供了新的策略。本文就纳米药物输送系统在 AR 的过敏原免疫治疗中的应用策略及研究进展作一综述。

关键词: 变应性鼻炎; 过敏原免疫治疗; 纳米技术; 纳米材料; 药物输送系统

中图分类号: R765.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2026)01-0106-06

引用格式: 顾敏, 陆美萍. 纳米药物输送系统在变应性鼻炎过敏原免疫治疗中的应用进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(1):106-111. GU Min, LU Meiping. Advances in the application of nanomedicine delivery systems in allergen immunotherapy for allergic rhinitis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(1):106-111.

Advances in the application of nanomedicine delivery systems in allergen immunotherapy for allergic rhinitis

GU Min¹, LU Meiping^{1,2}

1. Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

2. Clinical Allergy Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Abstract: Allergic rhinitis (AR) is a chronic inflammatory disease occurring in the nasal cavity of atopic individuals following inhalation of allergens such as pollen, dust mites, pet dander, and molds, and is increasing in incidence worldwide. Allergen immunotherapy (AIT) is a treatment that aims to alter the natural course of AR by modulating the patient's own immune function. However, its efficacy varies greatly due to individual allergen differences and the diversity of immune targets. The unique physicochemical properties of nanomaterials allow for more precise control of drug release, maintaining drug stability, reducing side effects, and enhancing immunomodulatory effects. AIT based on nanomedicine delivery systems aims to improve their efficacy and safety using nanoscale carriers. This emerging technology has broad research prospects and offers new strategies for the treatment of AR. This article reviews the application strategies and research progress of nanomedicine delivery systems in allergen immunotherapy for allergic rhinitis.

Key words: Allergic rhinitis; Allergen immunotherapy; Nanotechnology; Nanomaterials; Drug delivery system

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种主要由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的鼻黏膜慢性炎症性疾病^[1], 其特征包括鼻痒、阵发性喷嚏、清水样鼻涕及鼻塞。AR 患病率在过去几十年间显著上升^[2], 严重影响患者的生活质量^[3]。

过敏原免疫治疗 (allergen immunotherapy,

AIT) 作为 AR 的一线治疗方法, 具有减少新过敏原的出现、阻止 AR 向哮喘发展, 以及停止治疗后仍具有长期疗效等优点^[4]。但目前临床上 AR 患者对于 AIT 的依从性仍较低^[5], 主要原因是治疗时间长、接受治疗的地点有限、直接使用粗过敏原提取物可能引起严重不良反应等。同时, AIT 是一种精准疗法,

需要准确识别致病过敏原,其疗效存在个体差异,可能与引起过敏的主要过敏原组分不同^[6]、参与过敏反应的各种细胞和免疫因子之间不同的相互作用有关。因此,迫切需要开展新技术以改进 AIT 效果和患者体验。

基于纳米技术的药物输送系统已在肿瘤免疫治疗^[7]、自身免疫性疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症等)^[8]、疫苗开发^[9]等方面取得了重要突破。纳米药物输送系统所具有的高载药能力、组合递送、控释药物以及靶向递送等特性赋予药物递送极大的优势^[10]。经过纳米技术的加工,有利于优化 AR 的过敏原免疫治疗药物输送,提高免疫治疗效果及安全性,为患者提供更加个性化和精准的治疗选择。

1 AIT

AIT 通过建立机体对过敏原的耐受来产生长期疗效^[11],其改变了过敏原特异性 T 细胞和鼻黏膜浆细胞的基因及蛋白表达谱^[4]。AIT 的关键过程包括诱导生成耐受型树突状细胞(tolerogenic dendritic cells)和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs),释放免疫抑制细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和 IL-35^[12]。Tregs 能够有效抑制 Th2 细胞分化,促进保护性 IgG4 或 IgA 的生成,减少过敏原-IgE 复合物介导的肥大细胞和嗜碱粒细胞的活化,从而抑制过敏反应^[13-14]。

最经典的两种 AIT 给药途径是皮下免疫治疗(subcutaneous immunotherapy, SCIT)和舌下免疫治疗(sublingual immunotherapy, SLIT)^[15],这两种方法均包含剂量累加和维持阶段。近年来,研究者们正在探索其他替代给药途径^[16-17]。经淋巴结注射内免疫治疗(intralymphatic immunotherapy, ILIT)是一种将过敏原直接注入淋巴结内诱导快速有效免疫耐受的方法,包括腹股沟淋巴结和颈淋巴结注射^[18]。ILIT 仅需 3 次低剂量过敏原淋巴结内注射,最早在第 1 次注射后的 4 个月内就能达到与 3 年 SCIT 相当的疗效^[19],有效提高患者的依从性^[20]。在安全性方面,ILIT 主要引起轻微的局部反应,如淋巴结肿大或穿刺点周围瘙痒,通常在 24 h 内自行消失,无需额外药物处理^[21]。另外一种方法是局部鼻腔免疫治疗(local nasal immunotherapy, LNIT),将疫苗制剂直接应用在鼻黏膜表面,包括液体喷雾

剂、滴剂和嗅粉剂等多种剂型。LNIT 的优势在于无针、无痛特性,且易于患者自行给药,减少长期使用的心理压力^[22]。并且鼻黏膜内丰富的血管丛有利于疫苗吸收,降低全身系统代谢,并有助于诱导黏膜免疫^[23-24]。

2 纳米技术与药物输送

药物输送是指将药物递送封装或附在聚合物、脂质等材料上,特异性地增加目标部位的药物浓度,从而提高药物的安全性和有效性^[25]。传统药物输送系统(如片剂、胶囊、糖浆、软膏等)存在生物利用度差、血浆药物浓度波动大等问题,无法实现药物的缓释。纳米材料具有更大的容量和活性成分来满足智能药物输送系统(smart drug delivery systems, SDDS)的需求^[26]。纳米技术在药物输送领域的早期探索主要集中在抗肿瘤治疗上^[27],纳米颗粒可以在肿瘤组织中聚集,通过增强渗透性和保留(enhanced permeability and retention, EPR)效应减少全身暴露和药物清除,最大限度地减少副作用^[28]。理想的纳米药物输送系统应有具体的药物靶向、更高的安全性和生物相容性,在保持治疗效果的同时降低毒性。金属和非金属纳米颗粒(nanoparticles, NPs)、富勒烯等碳形式、石墨烯、脂质体、聚合物和树枝状大分子等是纳米递药研究的主流方向。

3 纳米药物输送系统在 AIT 中的应用

在 AIT 中,纳米药物输送系统不仅可以装载药物、降低药物毒性、靶向特定位置,还可以产生储库效应^[29],提高药物稳定性及生物利用度。这种储库效应确保过敏原长时间暴露于免疫系统,被认为是诱导 AIT 免疫耐受的关键因素。通过过敏原特异性免疫调节机制来管理这些过敏反应是纳米药物递送技术的显著优势^[30]。应用纳米技术设计 AIT 药物输送系统的核心策略包括(图 1):
①选择安全性高的疫苗成分以避免过敏原特异性 IgE 抗体的交联反应。
②利用纳米递送系统确保疫苗精准到达生物学目标位置,包括靶向抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APCs)^[31]以加强对过敏原的捕获,提高疫苗效力,缩短治疗周期。此外,添加能够激活 Th1 免疫以抑制 Th2 免疫的佐剂或免疫反应调节剂能够为 AIT 带来更大的益处^[32]。

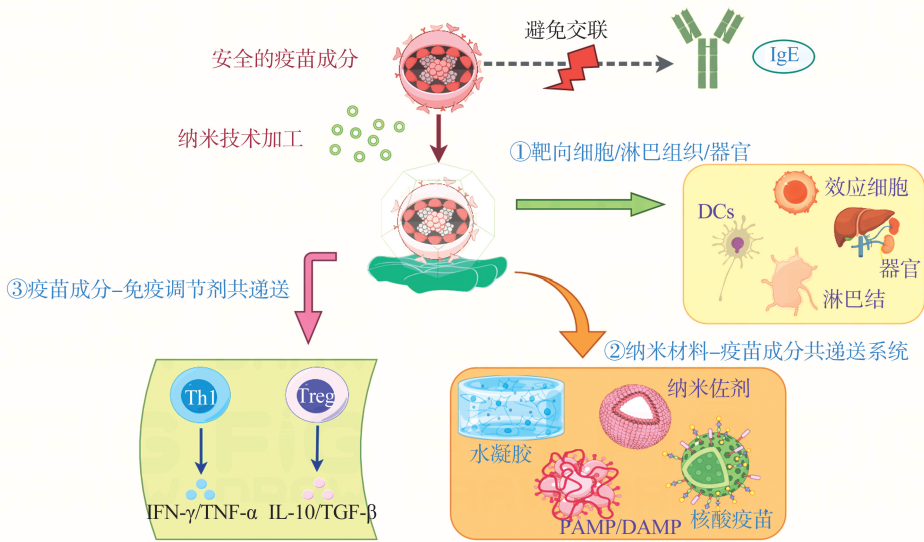


图 1 应用纳米技术设计 AIT 药物输送系统的核心策略示意图

Figure 1 Schematic diagram of the core strategies for designing AIT drug delivery systems using nanotechnology

3.1 靶向特定细胞、组织或器官

针对特定细胞、组织或器官的纳米药物输送系统不仅可以减少达到预期效果所需的过敏原剂量，还有助于在目标区域诱导耐受性的产生。在致敏阶段，纳米材料与细胞相互作用具有预防过敏反应发生的潜力，特别是针对 DCs 的纳米颗粒，在启动免疫反应和维持免疫稳态方面起着关键作用^[33]。Keshavarz 等^[34]开发了包裹卵清蛋白 (ovalbumin, OVA) 的聚乳酸-乙醇酸纳米颗粒 (polylactic co-glycolic acid nanoparticles, PLGA NPs)，在 SLIT 过程中，OVA 被舌下黏膜中的 DCs 精确捕获，与舌下及皮下使用游离 OVA 相比，OVA-PLGA NPs 明显降低 IgE、IL-4 和 IL-17 的水平，提高治疗效果。通过选择性地靶向细胞表面特有的受体或分子，纳米载体能够更有效地被特定的免疫细胞识别和摄取。DCs 特有的受体如 DEC-205^[35]、DC-SIGN^[36] 等，可用于提高过敏原的递送效率和精确性。

在效应阶段，细胞如肥大细胞 (mast cells, MCs) 也是纳米药物输送系统的潜在靶标。富勒烯能够抑制与氧自由基产生相关的信号通路，减少人体外周血中 MCs 的活化与释放，从而产生抗过敏效应^[37]。Lin 等^[38]开发了一种基于二氧化铈纳米颗粒的 MC 磷酸酶模拟纳米稳定剂，具有长期治疗时间窗，能持续减少参与 MC 脱颗粒的磷酸化信号传导，防止过敏介质相关病理反应的启动。

纳米载体的大小和形状对其在体内的分布和被细胞摄取的过程起着至关重要的作用。通过优化这些物理参数，可以增加纳米疫苗在免疫器官 (如淋巴结) 中的积累，促进其被特定的免疫细胞摄取。

在 ILIT 中，应用小纳米颗粒有助于疫苗成分靶向淋巴结驻留^[39]。此外，肝脏^[40]、肺^[41]等脏器具有先天耐受性，这些器官中特定类型免疫细胞周围的微环境会促进 Tregs 及其他免疫耐受机制的产生，有利于建立机体对过敏原的免疫耐受。例如，Liu 等^[40]制备了靶向肝脏的载有 OVA 的 PLGA NPs，静脉给药后 OVA-PLGA NPs 会在肝脏中积累，特别是肝窦内皮细胞 (liver sinusoidal endothelial cells, LSEC) 中，LSEC 可以发挥类似于 APC 的功能诱导 Tregs 的产生，同时纳米颗粒的修饰还会进一步增强药物对过敏性气道炎症的抑制作用。因此，纳米载体的应用能显著延长疫苗成分在体内循环的驻留时间，并增强其靶向目标组织和器官的能力，有助于精确调控免疫反应。

3.2 纳米材料-疫苗成分共递送系统

佐剂广泛应用于 AIT 中以增强疫苗的免疫原性，这是因为基于纳米材料的佐剂可以增加 APC 的摄取和有效表位呈递，并在给药部位形成抗原储库^[42-43]。纳米乳剂递送系统、可注射水凝胶的主要作用机制之一就是形成特定局部免疫微环境，使得疫苗成分持续暴露，强化和延长淋巴结生发中心的反应，从而加强体液免疫反应的效力和持久性^[44-45]。van 等^[46]探索了使用胶束弹性蛋白样多肽 (elastin-like polypeptides, ELP) 替代传统的明矾佐剂，用于桦树花粉的皮下免疫治疗。ELP 与桦树花粉中主要过敏原 Bet v1 结合后，能够显著降低其过敏原性，同时 ELP/ELP-Bet v1 能够诱导更强且更早期的体液免疫反应和 IgG 生成。纳米材料还可以充当免疫刺激剂，作为病原体相关分子模式

(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)、损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMP) 或其模拟物诱导细胞因子和趋化因子释放,以招募更多的免疫细胞渗透到注射部位,这将增加抗原的摄取并提供局部炎症信号以激活后续的适应性免疫反应^[42]。

纳米载体可以调节疫苗成分的理化性质来降低其致敏性,同时保留其免疫原性,从而优化特定给药途径的制剂。例如,当核酸用作疫苗成分时,纳米载体能够保护核酸免受体内酶的分解,从而提高生物利用度。这种保护作用降低了引发严重过敏反应的风险,因为特异性 IgE 只识别已经形成的抗原,而非编码它们的核酸。同时,核酸能够诱导治疗性蛋白的长时间表达,所产生的蛋白量远超过直接递送。Balenga 等^[47]开发了一种树枝状球形纳米颗粒——Den123,该颗粒携带编码桦树花粉的 Bet v1a 质粒 DNA,能够促进质粒持续释放,并诱导更强的 Th1 细胞反应。将编码过敏原的质粒 DNA 封装在纳米材料中,可改善疫苗内化、转染效率和黏膜摄取。纳米技术的应用不仅能够提高 AIT 的安全性及疗效,还有望延长给药间隔,从而方便患者并提升其依从性和满意度。

3.3 疫苗成分—免疫调节剂共递送系统

使用纳米材料共同递送疫苗成分与免疫调节分子可以产生耐受性局部微环境,促使免疫反应偏向于产生耐受性 DCs 和 Tregs,增强免疫原性。Shahgordi 等^[48]在 AR 小鼠模型的 SLIT 中,将姜黄素作为免疫调节剂,装载于 PLGA NPs 中,结果明显降低了血清中总 IgE 水平以及鼻腔灌洗液中的嗜酸性粒细胞计数,更有效地减轻炎症反应并促进免疫耐受性的建立。以颗粒形式配制的过敏原能够减少其与免疫细胞的相互作用,同时其颗粒表面可附着其他免疫调节分子,以加强治疗性免疫反应^[49]。CpG 寡核苷酸 (CpG oligodeoxynucleotides, CpG-ODN) 是一种病毒样纳米粒子,它可以激活 Th1 免疫反应,在癌症、传染病和过敏/哮喘小鼠模型中均表现出治疗效果^[50-53]。Liu 等^[54]使用小细胞外囊泡 (small extracellular vesicles, sEVs) 成功制备了 CpG-OVA-sEVs 共同递送系统,CpG DNA 的加入非但不影响 DCs 对 sEV 的摄取,反而显著增强了 DCs 的募集和活化。

此外,调节免疫反应过程中的关键信号分子,如 NF- κ B,对于调控过敏性气道疾病的发生发展具有重要作用^[55]。A20 作为 NF- κ B 的负调节因子^[56],不仅能够抑制 NF- κ B 的活性,还进一步阻断 NF- κ B

诱导的多种炎症因子的释放。在一项针对尘螨过敏的鼻内纳米乳液疫苗的研究中^[57],将共表达 Der p2 和 A20 的 DNA 疫苗封装到 PLGA 中,有效诱导 Th1 反应,增加血清 IgG1、IgG2a、IL-10 和 TGF- β 水平,促进 Tregs 的扩增和功能激活。同样,在 ILIT 中引入佐剂与 Toll 样受体激动剂共同递送,通过结内注射佐剂—聚合物颗粒,对淋巴结微环境进行原位加工,延长聚合物在淋巴结中的保留时间,从而增加免疫调节分子在淋巴结驻留 APC 中的积累以及增强 DCs 的激活^[58]。因此,在 AIT 中应用纳米技术以引入免疫调节分子,有助于针对 AR 发病通路中的关键分子靶点进行抑制,从而增强治疗性免疫反应并促进免疫耐受性的形成。这种方法有望更有效和彻底地纠正免疫系统的失衡,从而从根本上改善过敏症状。

4 总结与展望

AIT 是一种独特的免疫治疗方法,它不仅能够改善 AR 的症状、减少对药物的需求,还能在维持疗效的同时诱导特定免疫耐受,防止新的过敏性疾病发生。纳米药物输送系统可通过引入功能修饰,增强免疫原性、降低过敏性,从而提高 AIT 的整体效能。了解纳米输送系统与所携带的“货物”之间复杂相互作用对于充分阐明过敏的发生、发展以及开发新一代免疫疗法至关重要。

未来我们寄望于设计并发展多功能纳米载体,以及更加精确的靶向策略,确保过敏原和免疫调节剂被直接递送至免疫系统的关键位置。同时,深入探索免疫调节机制至关重要,尤其是利用纳米递药系统调控 Tregs,以促进免疫耐受的建立与长期维持。在开展这些创新研究的同时,安全性和生物相容性的全面评估也不可或缺,必须密切监控纳米材料在体内的降解和代谢情况,确保它们不会引起毒性或不良反应。本文综述了纳米药物输送系统在 AR AIT 中的应用策略,为未来研究更具体的靶向作用及输送系统提供参考,以加快开发 AR 的 AIT 方法。

参考文献:

- [1] Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 95. doi:10.1038/s41572-020-00227-0
- [2] Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis—2023 [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(4): 293-859. doi:10.1002/alr.23090

- [3] Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, et al. Impact of rhinitis on work productivity: a systematic review [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(4): 1274-1286.e9. doi:10.1016/j.jaip.2017.09.002
- [4] Hesse L, Oude Elberink JNG, van Oosterhout AJM, et al. Allergen immunotherapy for allergic airway diseases: use lessons from the past to design a brighter future [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108115. doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108115
- [5] Pfaar O, Richter H, Sager A, et al. Persistence in allergen immunotherapy: a longitudinal, prescription data-based real-world analysis [J]. *Clin Transl Allergy*, 2023, 13(5): e12245. doi:10.1002/ct2.12245
- [6] Ruethers T, Johnston EB, Karnaneedi S, et al. Commercial shellfish skin prick test extracts show critical variability in allergen repertoire [J]. *Allergy*, 2023, 78(12): 3261-3265. doi:10.1111/all.15853
- [7] Rana I, Oh J, Baig J, et al. Nanocarriers for cancer immunotherapy [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(7): 1936-1954. doi:10.1007/s13346-022-01241-3
- [8] Bayoumy AB, Crouwel F, Chanda N, et al. Advances in thiopurine drug delivery: the current state-of-the-art [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2021, 46(6): 743-758. doi:10.1007/s13318-021-00716-x
- [9] Moni SS, Abdelwahab SI, Jabeen A, et al. Advancements in vaccine adjuvants: the journey from alum to nano formulations [J]. *Vaccines*, 2023, 11(11): 1704. doi:10.3390/vaccines11111704
- [10] Zhu XD, Li SL. Nanomaterials in tumor immunotherapy: new strategies and challenges [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 94. doi:10.1186/s12943-023-01797-9
- [11] Lee HY, Lee SM, Kang SY, et al. KAAACI guidelines for allergen immunotherapy [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2023, 15(6): 725-756. doi:10.4168/aaair.2023.15.6.725
- [12] Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5): 317-328. doi:10.1038/s41577-022-00786-1
- [13] Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, et al. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(3): 791-801. doi:10.1016/j.jaci.2022.01.016
- [14] Layhadi JA, Lalioti A, Palmer E, et al. Mechanisms and predictive biomarkers of allergen immunotherapy in the clinic [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024, 12(1): 59-66. doi:10.1016/j.jaip.2023.11.027
- [15] 杨慧珺, 马行凯. 过敏原免疫治疗的良好临床实践建议 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2023, 17(3): 304-305. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2023.03.024
- YANG Huijun, MA Xingkai. Suggestions on good clinical practice of allergen immunotherapy [J]. *Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2023, 17(3): 304-305. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2023.03.024
- [16] Aricigil M, Muluk NB, Sakarya EU, et al. New routes of allergen immunotherapy [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30(6): 193-197. doi:10.2500/ajra.2016.30.4379
- [17] Incorvaia C, Al-Ahmad M, Ansotegui IJ, et al. Personalized medicine for allergy treatment: Allergen immunotherapy still a unique and unmatched model [J]. *Allergy*, 2021, 76(4): 1041-1052. doi:10.1111/all.14575
- [18] 吴星儒, 刘婉舒, 欧祖镇, 等. 变应性鼻炎经淋巴结注射免疫治疗 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2018, 12(2): 194-197. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2018.02.011
- WU Xingru, LIU Wanshu, OU Zuzhen, et al. Intralymphatic immunotherapy in allergic rhinitis [J]. *Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, 12(2): 194-197. doi:10.3969/j.issn.1673-8705.2018.02.011
- [19] Senti G, Cramer R, Kuster D, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(5): 1290-1296. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.026
- [20] Jiang SJ, Xie SB, Tang QP, et al. Evaluation of intralymphatic immunotherapy in allergic rhinitis patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 9377518. doi:10.1155/2023/9377518
- [21] Wang QX, Wang K, Qin Y, et al. Intra-cervical lymphatic immunotherapy for dust mite-induced allergic rhinoconjunctivitis in children: a 3-year prospective randomized controlled trial [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1144813. doi:10.3389/fimmu.2023.1144813
- [22] Kasemsuk N, Ngaoteprutaram P, Kanjanawasee D, et al. Local nasal immunotherapy for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022, 12(12): 1503-1516. doi:10.1002/alf.23011
- [23] Kanjanawasee D, Tantilipikorn P. LNIT-Local nasal immunotherapy in allergic rhinitis: revisited evidence and perspectives [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2022, 22(4): 259-267. doi:10.1097/ACI.0000000000000830
- [24] Kehagia E, Papakyriakopoulou P, Valsami G. Advances in intranasal vaccine delivery: a promising non-invasive route of immunization [J]. *Vaccine*, 2023, 41(24): 3589-3603. doi:10.1016/j.vaccine.2023.05.011
- [25] Langer R. Drug delivery and targeting [J]. *Nature*, 1998, 392(6679 Suppl): 5-10

- [26] Adepu S, Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions[J]. *Molecules*, 2021, 26(19): 5905. doi:10.3390/molecules26195905
- [27] Shi JJ, Kantoff PW, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(1): 20-37. doi:10.1038/nrc.2016.108
- [28] Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(3): 136-151. doi:10.1016/j.addr.2010.04.009
- [29] Brudno Y, Pezone MJ, Snyder TK, et al. Replenishable drug depot to combat post-resection cancer recurrence [J]. *Biomaterials*, 2018, 178: 373-382. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.05.005
- [30] Azharuddin M, Zhu GH, Sengupta A, et al. Nano toolbox in immune modulation and nanovaccines[J]. *Trends Biotechnol*, 2022, 40(10): 1195-1212. doi:10.1016/j.tibtech.2022.03.011
- [31] Lin G, Wang J, Yang YG, et al. Advances in dendritic cell targeting nano-delivery systems for induction of immune tolerance[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1242126. doi:10.3389/fbioe.2023.1242126
- [32] Lin YJ, Zimmermann J, Schülke S. Novel adjuvants in allergen-specific immunotherapy: where do we stand [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1348305. doi:10.3389/fimmu.2024.1348305
- [33] Nagy NA, de Haas AM, Geijtenbeek TBH, et al. Therapeutic liposomal vaccines for dendritic cell activation or tolerance[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 674048. doi:10.3389/fimmu.2021.674048
- [34] Keshavarz Shahbaz S, Varasteh AR, Koushki K, et al. Sublingual dendritic cells targeting by aptamer: possible approach for improvement of sublingual immunotherapy efficacy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 85: 106603. doi:10.1016/j.intimp.2020.106603
- [35] Macri C, Dumont C, Johnston AP, et al. Targeting dendritic cells: a promising strategy to improve vaccine effectiveness[J]. *Clin Transl Immunology*, 2016, 5(3): e66. doi:10.1038/cti.2016.6
- [36] Simpson JD, Ray A, Marcon C, et al. Single-molecule analysis of SARS-CoV-2 binding to C-type lectin receptors[J]. *Nano Lett*, 2023, 23(4): 1496-1504. doi:10.1021/acs.nanolett.2c04931
- [37] Aljabali AA, Obeid MA, Bashatwah RM, et al. Nanomaterials and their impact on the immune system[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2008. doi:10.3390/ijms24032008
- [38] Lin PH, Cao MD, Xia F, et al. A phosphatase-mimetic nano-stabilizer of mast cells for long-term prevention of allergic disease [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(8): 2004115. doi:10.1002/advs.202004115
- [39] Scotland BL, Shaw JR, Dharmaraj S, et al. Cell and biomaterial delivery strategies to induce immune tolerance[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 203: 115141. doi:10.1016/j.addr.2023.115141
- [40] Liu Q, Wang X, Liu XS, et al. Use of polymeric nanoparticle platform targeting the liver to induce treg-mediated antigen-specific immune tolerance in a pulmonary allergen sensitization model [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(4): 4778-4794. doi:10.1021/acsnano.9b01444
- [41] Saito E, Gurczynski SJ, Kramer KR, et al. Modulating lung immune cells by pulmonary delivery of antigen-specific nanoparticles to treat autoimmune disease [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(42): eabc9317. doi:10.1126/sciadv.abc9317
- [42] Zhao TM, Cai YL, Jiang YJ, et al. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 283. doi:10.1038/s41392-023-01557-7
- [43] Roth GA, Picece VCTM, Ou BS, et al. Designing spatial and temporal control of vaccine responses [J]. *Nat Rev Mater*, 2022, 7(3): 174-195. doi:10.1038/s41578-021-00372-2
- [44] Roth GA, Gale EC, Alcántara-Hernández M, et al. Injectable hydrogels for sustained codelivery of subunit vaccines enhance humoral immunity [J]. *ACS Cent Sci*, 2020, 6(10): 1800-1812. doi:10.1021/acscentsci.0c00732
- [45] O'Hagan DT, van der Most R, Lodaya RN, et al. "World in motion" - emulsion adjuvants rising to meet the pandemic challenges [J]. *NPJ Vaccines*, 2021, 6(1): 158. doi:10.1038/s41541-021-00418-0
- [46] van Strien J, Warmenhoven H, Logiantara A, et al. Betv1-displaying elastin-like polypeptide nanoparticles induce a strong humoral and weak CD4+ T-cell response against Betv1 in a murine immunogenicity model [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1006776. doi:10.3389/fimmu.2022.1006776
- [47] Balenga NA, Zahedifard F, Weiss R, et al. Protective efficiency of dendrosomes as novel nano-sized adjuvants for DNA vaccination against birch pollen allergy [J]. *J Biotechnol*, 2006, 124(3): 602-614. doi:10.1016/j.jbiotec.2006.01.014
- [48] Shahgordi S, Sankian M, Yazdani Y, et al. Immune responses modulation by curcumin and allergen encapsulated into PLGA nanoparticles in mice model of rhinitis allergic through sublingual immunotherapy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106525. doi:10.1016/j.intimp.2020.106525

- [66] Ustaoglu M, Onder F, Karapapak M, et al. Ophthalmic, systemic, and genetic characteristics of patients with Wolfram syndrome [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2020, 30 (5): 1099-1105. doi: 10.1177/1120672119842489
- [67] Battista M, Cascavilla ML, Grosso D, et al. Retinal vascular impairment in wolfram syndrome: an optical coherence tomography angiography study [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 2103. doi: 10.1038/s41598-022-06150-6
- [68] Sampson DM, Dubis AM, Chen FK, et al. Towards standardizing retinal optical coherence tomography angiography: a review [J]. *Light Sci Appl*, 2022, 11(1): 63. doi: 10.1038/s41377-022-00740-9
- [69] Hormel TT, Hwang TS, Bailey ST, et al. Artificial intelligence in OCT angiography [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 85: 100965. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100965
- (编辑:李纬)
-
- (上接第 111 页)
- [49] Smarr CB, Yap WT, Neef TP, et al. Biodegradable antigen-associated PLG nanoparticles tolerize Th2-mediated allergic airway inflammation pre- and postsensitization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(18): 5059-5064. doi:10.1073/pnas.1505782113
- [50] Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects [J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 709-760. doi:10.1146/annurev.immunol.20.100301.064842
- [51] Hanagata N. CpG oligodeoxynucleotide nanomedicines for the prophylaxis or treatment of cancers, infectious diseases, and allergies [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 515-531. doi: 10.2147/IJN.S114477
- [52] Yang X, Su B, Liu J, et al. A CpG-oligodeoxynucleotide suppresses Th2/Th17 inflammation by inhibiting IL-33/ST2 signaling in mice from a model of adoptive dendritic cell transfer of smoke-induced asthma [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3130. doi: 10.3390/ijms24043130
- [53] Zhou J, Deng GM. The role of bacterial DNA containing CpG motifs in diseases [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109 (5): 991-998. doi: 10.1002/JLB.3MR1220-748RRRRR
- [54] Liu W, Ota M, Tabushi M, et al. Development of allergic rhinitis immunotherapy using antigen-loaded small extracellular vesicles [J]. *J Control Release*, 2022, 345: 433-442. doi:10.1016/j.jconrel.2022.03.016
- [55] Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 545-558. doi:10.1038/nri.2017.52
- [56] Karri U, Harasimowicz M, Carpio Tumba M, et al. The complexity of Being A20: from biological functions to genetic associations [J]. *J Clin Immunol*, 2024, 44(3): 76. doi: 10.1007/s10875-024-01681-1
- [57] Hu WH, Ma L, Yang G, et al. Der p2-A20 DNA vaccine attenuates allergic inflammation in mice with allergic rhinitis [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(6): 4925-4932. doi:10.3892/mmr.2019.10760
- [58] Jewell CM, Bustamante López SC, Irvine DJ. In situ engineering of the lymph node microenvironment via intranodal injection of adjuvant-releasing polymer particles [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(38): 15745-15750. doi:10.1073/pnas.1105200108
- (编辑:李纬)