中国科学: 生命科学 2021 年 第 51 卷 第 1 期: 40 ~ 55
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

评 述

纳米疫苗与疫苗用纳米材料

丁诉[1], 黄斌[1,2], 李艳[1], 温龙平[3*], 顾宁[1*]

1 东南大学生物科学与医学工程学院, 生物电子学国家重点实验室, 江苏省生物材料与器件重点实验室, 南京 210096;
2 江苏第二师范学院生命科学与化学化工学院, 江苏省生物功能分子重点实验室, 南京 211222;
3 华南理工大学医学院, 生命科学研究院, 广东省生物医学工程重点实验室, 广州 510006
* 联系人, E-mail: wenlp@scut.edu.cn; guning@seu.edu.cn

收稿日期: 2020-06-04; 接受日期: 2020-08-19; 网络版发表日期: 2020-11-23
国家重大研发计划(批准号: 2017YFA0104302)和国家自然科学基金(批准号: 51832001, 61821002)资助

摘要 疫苗是一种用于有效预防或治疗多种疾病的生物制品, 是遏制新型传染病传播的关键手段. 与传统疫苗相比, 基于纳米材料与技术制成的纳米疫苗, 具有抗原装载效率高、靶向性好、毒性低、稳定性高、给药方式多样等显著优势. 近10年来, 纳米疫苗的研究与日俱增, 具有应用潜力的纳米疫苗与材料不断涌现. 根据纳米疫苗所添加抗原及其预防疾病的不同可将其分为抗病毒纳米疫苗、抗肿瘤纳米疫苗、抗菌纳米疫苗及其他纳米疫苗. 近年来, 越来越多的纳米材料被报道能应用于纳米疫苗的制备, 包括有机聚合物纳米材料、脂质纳米材料、天然来源的纳米材料、无机纳米材料等. 其中, 部分纳米材料表现出优异的功能, 不仅能用做抗原的运输载体, 同时其自身还具有免疫原性和免疫器官的靶向性. 本文综述了国内外纳米疫苗研究现状, 并重点分析了纳米疫苗不同的设计方案及其效果; 总结了多种常用的疫苗用纳米材料及其特点与应用; 最后, 本文探讨了目前纳米疫苗研发和应用的优势与面临的挑战, 对纳米疫苗未来的发展趋势进行了展望. 本文将为包括新型冠状病毒在内的各种新型传染病的疫苗防治提供参考, 有助于加快新型疫苗研制的进程.

关键词 新型传染病, 疫苗, 纳米材料, 纳米疫苗

疫苗是一种用于预防或治疗病毒、细菌等病原体感染的生物制品, 传统的疫苗通常由减毒或灭活的病原体或其纯化蛋白组成. 疫苗的出现在人类抗击外来病原体的历史中起到了里程碑式的作用. 自1796年Edward Jenner第一次生产出抗击天花病毒的疫苗后, 人类越来越多地利用疫苗的手段, 生产出对抗白喉、百日咳、破伤风、骨髓灰质炎病毒等的疫苗, 有效预防和控制了传染病的蔓延, 保护了人类的生命安全. 然而, 并不是所有的传染病都有有效的疫苗, 如艾滋病(human immunodeficiency virus, HIV)、疟疾、肺结核等疾病, 至今并无有效的疫苗来预防[1]. 另外, 传统疫苗的生产周期长, 给药方式局限, 维持时间不一, 且不可完全避免病原体毒性在体内的恢复. 随着新型冠状病毒、埃博拉病毒等引发的传染病相继出现, 传统疫苗技术很难应对, 迫切需要新的技术来应对挑战.

为此, 近年来研究者们致力于探索疫苗合成的新策略, 如利用部分病原体来源的纯化抗原(如多肽、蛋白质、核酸等)制成的亚单位疫苗, 比传统疫苗具有更

引用格式: 丁诉, 黄斌, 李艳, 等. 纳米疫苗与疫苗用纳米材料. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 40–55
Ding H, Huang B, Li Y, et al. Nano vaccines and nano materials for vaccines (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 40–55, doi: 10.1360/SSV-2020-0175

© 2020 《中国科学》杂志社

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

高的安全性和准确性[2]. 其中, 纳米材料已经成为提高亚单位疫苗或其他类型疫苗效力的新型工具. 因独特的物理(尺寸, 形态, 表面积大)和化学(表面特性, 高反应活性)性质, 纳米材料为抗原的装载、修饰提供了平台. 运用纳米材料与技术制成的纳米疫苗, 其抗原与佐剂可同时被免疫细胞或组织吸收, 具有安全可控、毒性低、剂量小等优点. 另外, 纳米疫苗具有可设计、可装载、能够更好地保护抗原不被提前降解等显著优势[3,4]. 通过优化设计, 纳米疫苗还具有靶向特定组织或细胞、一苗多效(同时装载多种病原体抗原)、给药方式多样化(贴片、滴鼻剂、乳剂、气雾剂等)等优势. 这些优势使得纳米疫苗的相关研究与日俱增, 近10年来更是呈爆炸式增长. 在PubMed数据库以纳米疫苗(nano vaccine)为关键词进行搜索发现, 相关文章数量逐年递增(图1). 截至2020年4月, 收录的相关文献总数已达到806篇, 其中近5年文章数为524篇, 占总数的65%以上. 可见, 近年来, 纳米疫苗相关研究已成为该领域的研究热点, 开发以纳米材料为基础的新型疫苗前景广阔.

本文综述了目前具有潜力的各类纳米疫苗, 分析了纳米疫苗不同的设计方案及其效果, 并总结了常用的疫苗用纳米材料及其特点, 最后展望了纳米疫苗未来的发展. 本文将为包括新型冠状病毒在内的各种新型传染病的防治提供参考, 有助于加快新型疫苗研制的进程.

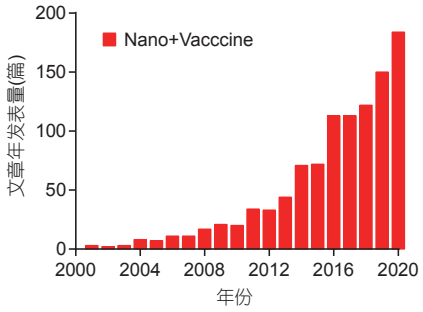

图 1　在PubMed数据库中以“nano vaccine”为关键词检索出的每年发表的文章数目(网络版彩图)

Figure 1　Numbers of articles published in the PubMed database using “nano vaccine” as keywords (color online)

1　纳米疫苗

纳米疫苗是指以纳米材料作为载体、连接物或免疫调节剂, 通过物理或化学方法连接特异性抗原及佐剂, 用于疾病预防或治疗的疫苗[5,6]. 大多纳米材料本身对免疫的激活能力较弱, 不足以刺激固有免疫反应. 因此, 在纳米疫苗的制备过程中, 除了在纳米材料中添加针对疾病的特定抗原外, 还需要连接佐剂作为共刺激因子, 从而实现高效、特异性地多重激活细胞或体液免疫[7].

一般地, 当疫苗自注射部位进入体内后, 其携带的外来抗原会被存在于外周的巨噬细胞或树突状细胞(dendritic cells, DCs)等抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APCs)表面的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别, 将疫苗携带转运至引流淋巴结或脾脏等免疫器官. 根据疫苗所含抗原的不同, 它们可以直接被B细胞所识别, 激活体液反应, 或者被抗原巨噬细胞或DCs提呈给免疫器官中的T细胞. 典型纳米疫苗作用机制如图2所示. 病毒等病原体会被APCs中的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类分子捕获, 并提呈至CD4阳性的辅助性T细胞(T helper cell, T_H cell). 接收到抗原信号的T细胞会进一步分化为T_H1或T_H2细胞, 产生γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ)或白介素3(interleukin-3, IL-3)等多种细胞因子, 应对病原体感染; 而被处于抗原呈递细胞胞浆中的MCH-I类分子所提呈的抗原, 能够激活CD8阳性的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL), 直接杀伤感染细胞.

根据纳米疫苗所添加抗原及其预防疾病的不同, 可将纳米疫苗分为抗病毒、抗肿瘤、抗菌及抗寄生虫等其他纳米疫苗. 本节将对不同类型的纳米疫苗的研究进展进行综述和总结(表1), 并对典型纳米疫苗进行分析. 此外, 纳米疫苗已开发出除传统注射剂外的其他剂型, 如贴片、滴鼻剂、乳剂、气雾剂等, 丰富了疫苗的给药途径, 方便其应用与接种[26,75].

1.1　抗病毒纳米疫苗

当前, 抗病毒纳米疫苗的研究集中于有效地抗击临床上尚无有效疫苗的系列疾病如HIV等, 以及对抗在人类文明进程中不断涌出的新型病毒, 如严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)、埃博拉、新型冠状病毒等[28,34,76,77]. HIV株具有高突变率和遗传不稳定性, 导致其抗原及基因连续突变, 是影响疫苗开发的一大难题. 传统的艾滋病疫

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

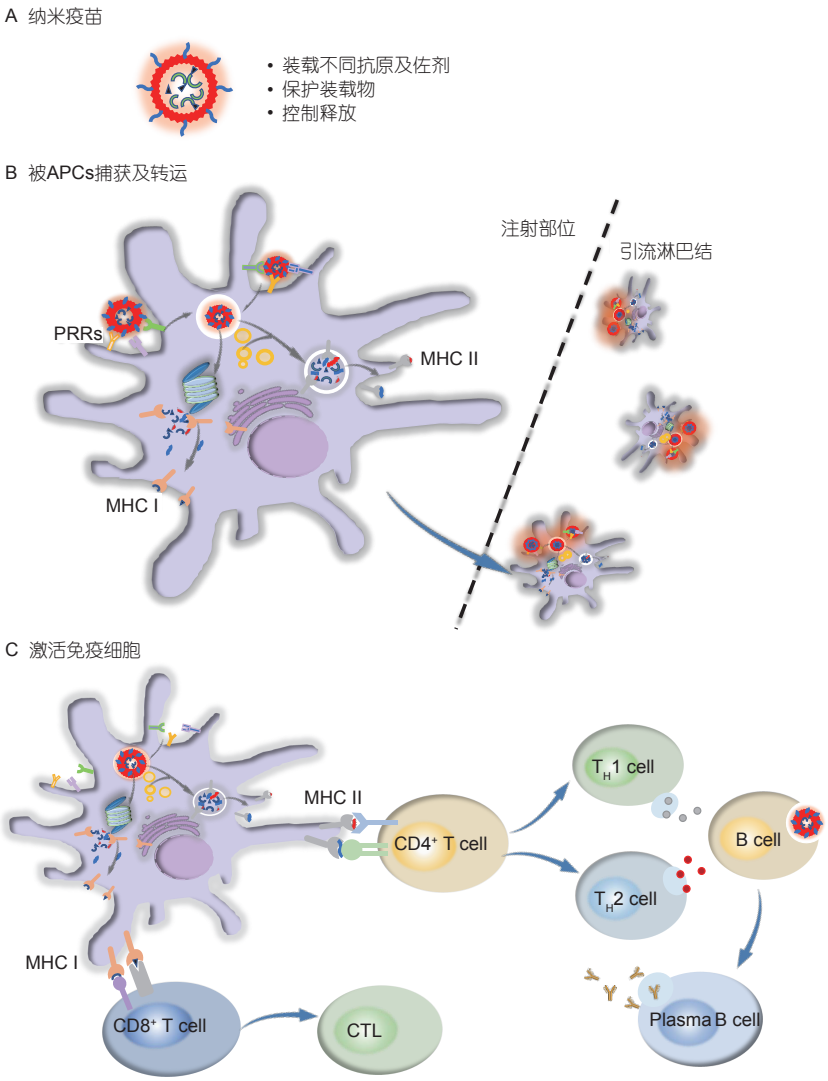

图 2 纳米疫苗作用机制. A: 纳米材料用作疫苗的优势; B: 纳米疫苗被APCs捕获及转运过程; C: APCs激活特异性免疫反应的过程(网络版彩图)

Figure 2 The mechanism of nano vaccine. A: Advantages of using nano-carrier materials as vaccines; B: uptaking and trafficking nano vaccines by APCs; C: activating immune responses by APCs (color online)

苗等要么免疫原性低下, 要么毒性过大, 极大地影响了艾滋病疫苗的有效开发. 将纳米材料应用于HIV疫苗, 可在一定程度上解决这些问题[8,9,13~15].

Liu等人[10]设计的聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰的聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)银纳米棒, 可作为HIV疫苗的佐剂. 在该纳米佐剂与HIV包膜蛋白(envelope protein, Env)共递送时, 小鼠对HIV疫苗的T细胞及抗体免疫应答显著增强. 在高免疫原性的基础上, 该纳米疫苗产生的细胞毒性弱, 对机体的安全性高. Dacoba等人[16]先将HIV蛋白酶切割位点周围的肽序列5(peptide sequences around the protease cleavage site 5, PCS5)与壳聚糖及透明质酸这两种多糖通过化学键结合, 再在离子力的作用下与带负电的硫酸葡聚糖及聚肌胞苷酸(polyinosinic-polycytidylic acid, poly(I:C))结合, 形成了抗原及佐剂被多糖包裹状的纳米颗粒. 一方面, 该纳米颗粒能够保护抗原不提前释放, 直到被抗原呈递细胞吞噬, 提高了疫苗抗原被提呈的效率; 另一方面, Toll样受体3(Toll-like receptor 3, TLR3)激动剂poly(I:C)的免疫共刺激效应及纳米颗粒的尺寸效应增强了免疫系统对该疫苗的反

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

应, 包括抗体、T细胞、细胞因子的产生等.

纳米疫苗在抗击新型流感病毒、埃博拉病毒等新型传染病毒方面也表现出巨大的潜力[26,34,75]. Qi等人[19]将三个连续的甲型流感基质蛋白的外保守区2 (mat rixprotein 2 ectodomain, M2e)表达在自组装人重组重链铁蛋白(recombinant human ferritin, rHF)上形成的3M2e-rHF纳米颗粒, 表现出高免疫原性. 在无其他佐剂的情况下, 对小鼠进行鼻内给药, 药物可通过黏膜进入体内, 诱导足够的血清特异性抗体增加、T细胞免疫、黏膜免疫等免疫应答, 可有效预防同亚型人的H1N1流感病毒和异亚型禽的H9N2流感病毒.

1.2　抗肿瘤纳米疫苗

如今, 癌症治疗已不再局限于如何杀死癌细胞, 而是更加重视癌症免疫疗法, 如通过扭转肿瘤微环境相关的免疫抑制局面, 能更有效、更根本地治疗肿瘤. 然而, 传统的免疫疗法仅对部分人群或肿瘤有效, 应答率低, 且伴随严重的副作用; 通过减毒或灭活处理活肿瘤细胞或裂解物制成的疫苗对癌症治疗的效果微乎其微. 作为一种癌症靶向治疗手段, 纳米疫苗有望解决传统免疫疗法遇到的免疫抑制、获得性耐药等问题[77~79].

实现预防与治疗癌症的统一是抗肿瘤纳米疫苗的一大特点. 单独使用抗肿瘤纳米疫苗即能达到良好的肿瘤抑制和预防效果. 同时, 某些疫苗在联合免疫检查点疗法后能实现更显著的治疗效果[42,80]. Zhang等人[49]设计的由生物可降解聚合物聚已内酯-聚乙二醇-聚已内酯共聚物(PCL-PEG-PCL)和阳离子脂质1,2-二油酰基-3-三甲基铵丙烷(1,2-dioleoyl-3-trimethylammoniumpropane, DOTAP)构建的混合纳米颗粒, 能够靶向DCs共递送抗原及双佐剂. 将该疫苗预防性接种于小鼠皮下后, 小鼠体内的特异性抗体、记忆性T细胞、IFN-γ等数量显著增加, 从而有效预防小鼠T淋巴癌的发生并延长小鼠存活时间; 同时, 该疫苗能够直接治疗患有T淋巴癌的小鼠, 诱导细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)肿瘤浸润并抑制免疫微环境中调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的活性, 解除肿瘤免疫抑制状态, 最终显著抑制肿瘤发展. 此外, 将该疫苗与程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)抗体联合可显示出更强的治疗效果.

利用肿瘤来源的膜结构包裹纳米材料制成仿生纳米疫苗是一种新颖的设计思路[6,77]. 该纳米疫苗能负载多种肿瘤细胞表面抗原, 一方面防止单一抗原突变导致的免疫原性丧失, 另一方面又能避免全肿瘤裂解液疫苗所产生的强毒性反应. 小鼠B16F10黑色素瘤细胞膜富集了包括细胞毒性T细胞识别黑色素抗原(melanoma antigen recognized by T-cells 1, MART1)、人黑素瘤抗原糖蛋100(glycoprotein 100, gp100)在内的多种肿瘤抗原, 将其包裹于胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸修饰的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米材料(CpG-PLGA)所制成的核壳结构的纳米疫苗, 能够在体内外促进DCs细胞成熟. 成熟的DCs进一步表达CD40, CD80, CD86, MHC-II等抗原呈递信号, 分泌白介素6(interleukin-6, IL-6)、白介素12(interleukin-12, IL-12)等细胞因子, 激活内源性免疫反应, 显示出良好的治疗和预防黑色素瘤的效果[48].

近年来, 抗肿瘤纳米疫苗的设计不断向极简的方向发展, 以期基于最简单的组分达到最佳的效果. Luo等人[40]通过文库筛选设计合成pH依赖的聚(2-(六亚甲基亚氨基)乙基甲基丙烯酸酯)纳米颗粒组成的疫苗, 与抗原进行简单的物理混合后, 在不添加任何免疫佐剂的情况下, 能够实现肿瘤抗原向引流淋巴结内的APCs的高效递送, 最终以干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)依赖的方式诱导小鼠产生强的细胞毒性T细胞反应, 同时避免了高系统性细胞因子反应. 在黑色素瘤、结肠癌和宫颈癌三种肿瘤模型中, PC7A纳米疫苗均显示出强有力的抑制和预防效果.

1.3　抗菌疫苗及其他

当今细菌的多药耐药性频发, 新型抗生素研发进展缓慢, 亟需探索新的应对策略, 以对抗由于细菌的多药耐药性引发的感染. 抗菌纳米疫苗的研究显示出极大的应用潜力[57,62]. 铜绿假单胞菌是导致危及生命的肺炎的主要革兰氏阴性菌之一, 它极易通过不同机制获得抗生素多药耐药性. Wei等人[65]报告了一种基于巨噬细胞膜的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)纳米颗粒的多抗原纳米类毒素疫苗, 该疫苗能在无溶血等毒素反应的前提下, 显著提升小鼠对抗致病性铜绿假单胞菌的能力. 无论是经皮下还是经鼻途径接种该疫苗, 都会产生特异性针对铜绿假单胞菌的记忆性抗体, 从而有效预防由活致病性

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 1 不同纳米疫苗及其组成

Table 1 Nano vaccines and their components

分类	疾病/病原体	抗原	纳米材料	佐剂	表面修饰	给药方式	参考文献
抗病毒纳米疫苗	HIV	HIV Env, HR2, gp41, Vpr (HIV病毒辅助蛋白), CS5, HIV Env V1V2, 破伤风类毒素p30, nv	PVP银, 聚酸酐纳米颗粒, 量子点纳米颗粒, 磷酸钙纳米颗粒	无	PEG, 甘露糖	注射	[8~12]
		HIV-1P24-Nef肽, gp120/NefTat	壳聚糖, 透明质酸, 自组装蛋白颗粒, 脂质体, PLGA, A02A, AS02V, AS01B, PC7A	Poly(I:C), Army Liposome Formulation (ALF), MPLA, QS21, FLiC, cGMP-AMP (cGAMP)	甘露醇	注射, 口服, 鼻内	[8,9,13~18]
	流感	M2e, 核酸, KAg	rHF, 壳聚糖, 树状大分子, PLA, 银纳米颗粒	无		鼻内, 注射	[19~23]
		H1N1/H5N1等灭活病毒, 病毒磷脂膜, CMV(糖蛋白), HA(血凝素)	无	MF59, AS03		注射, 鼻内	[23~25]
		甲型流感病毒核蛋白, H5N1病毒血凝素, 炭疽杆菌抗原, DNA	甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯 (DMAEMA), PDSMA, 丙基丙烯酸(PAA), 甲基丙烯酸丁酯 (BMA), PLGA, PHEMA	CpG DNA, MPL (TLR4), R837(TLR7)		鼻内, 注射	[23,26,27]
	SARS	刺突(S)蛋白, 刺突糖蛋白, DNA, N蛋白	VLPs, 金纳米颗粒	明矾, TLR激动剂		注射, 鼻内	[28,29]
		刺突糖蛋白, RBD重组蛋白	无	明矾, Matrix M1		注射, 鼻内	[30]
	MERS	刺突糖蛋白, RBD重组蛋白, 编码刺突S1亚基的DNA	无	明矾, Matrix M1		注射, 鼻内	[29,31]
	登革热	登革热灭活病毒	壳聚糖	AS03, AS01		注射	[32]
		登革热外膜蛋白 (EDIIIconA and EDIIIconB)	AGR基因缺失的金黄色葡萄球菌外膜纳米囊泡	无		注射	[33]
	埃博拉	埃博拉病毒糖蛋白, 核酸	ICMV, 树状大分子	MPLA		注射	[21,34,35]
	肝炎	血凝素, 乙肝表面抗原 (HBsAg),	HAV病毒体, 壳聚糖, 二氧化硅纳米颗粒	无		注射, 口服	[36~38]
	手足口病	肠道病毒71(EV71)蛋白	壳聚糖+肝素	α(TNF) , CpG		注射	[39]
	乳头瘤病毒	OVA, HPV L1	PC7A, VLPs, 脂质体, 逆转录病毒包膜蛋白	无		注射, 黏膜	[3,40,41]
抗肿瘤纳米疫苗	黑色素瘤	黑色素瘤细胞膜, TRP2, hGP100, OVA, 细胞外膜囊泡(OMV), MART1, mRNA, 肿瘤细胞膜蛋白CM	PLGA, 磷酸锌纳米粒, PPS, E2蛋白颗粒, YSK05脂质体, PBAE, 聚合物胶束, VLPs, 高密度OVA, 氧化铁纳米颗粒, 纳米乳剂, DOTAP-胆固醇脂质体, CaP纳米颗粒	CpG, MPLA, LPS(TLR4), CpG (TLR9), paclitaxel(TLR4), c-di-GMP(STING), CDNs (STING), 5-FU, Xcc LOS, R837, R848, α-半乳糖基神经酰胺(α-GC), 吲哚菁绿(ICG), HSP70功能肽	脂质包裹, 普朗尼克修饰, PEG, RGD靶向修饰, 甘露糖	注射	[42~48]
		OVA, 肿瘤细胞膜	PC7A, 热氧Psi+右旋糖酐, Mn-DAP	无		注射, 鼻内	[2]
	黑色素瘤及其转移	p-TRP2, Melan A/MART-1肽	脂质磷酸钙纳米颗粒, PLGA, PLA	CpG-OND, CpG, MPLA	甘露糖修饰	注射	[49]
	小鼠T淋巴瘤	OVA, mRNA	PCL-PEG-PCL+DOTAP, PLGA, DOTAP-胆固醇脂质体	IMQ(TLG7/8), MPLA, R837 (TLR7)MPLA(TLR4), α-半乳糖基神经酰胺(α-GC)	甘露糖修饰	注射, 过继免疫注射	[49,50]
	乳腺癌	肿瘤细胞膜	介孔二氧化钛纳米颗粒	CQ		注射	[51]
		HER2	VLPs	无		注射	[52]
		MUC1 mRNA, 血凝素	脂质+磷酸钙(LCP)纳米颗粒	无	PEG, 甘露糖	注射	[53]
	结肠癌	OVA	PC7A	无		注射	[40,54]
	肺癌	bFGF	脂质体	MPLA(TLR4)		注射	[55]
	宫颈癌	HPV E7	纳米乳剂	R837, R848		注射	[56]

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(续表1)

分类	疾病/病原体	抗原	纳米材料	佐剂	表面修饰	给药方式	参考文献
抗菌纳米疫苗	结核分枝杆菌	BCG, 结核分枝杆菌细胞壁脂质, Acr, Ag85B, HBHA., pHSP65pep DNA	海藻糖, 卡拉胶, 壳聚糖, 黄色巴西棕榈蜡纳米颗粒	无		鼻内, 注射, 雾化吸入	[1,57~60]
		编码Ag85B抗原的DNA	壳聚糖	myc-mTOR DNA		注射, 鼻内	[61]
	革兰氏阳性菌	巨噬细胞膜, 克雷伯菌外膜囊泡(OMV)	PLGA, BSA纳米颗粒	无		注射, 鼻内	[62]
	革兰氏阴性菌	马链球菌酶提取物, 铜绿假单胞菌分泌物(PaS)	壳聚糖, 脂质体, PLGA, BSA纳米颗粒	无	巨噬细胞膜	鼻内	[63~65]
	沙眼衣原体	编码沙眼衣原体的重组主外膜蛋白DNA	壳聚糖	无		注射	[66]
	破伤风杆菌	破伤风类毒素	PLGA, 壳聚糖, PCL, PLA	CpG-ODN, CpG(TLR9)	PEG	皮下, 鼻内	[67,68]
		破伤风类毒素	壳聚糖, 右旋糖苷	无		鼻内	[69]
其他	单细胞疟原虫	Pfs25, rMSP1	脂质体, 氧化铁纳米颗粒, VLPs	无		注射	[41,70]
		RTS, S proteins, FMP012, FMP2.1, Pfs25	VLPs, 金纳米颗粒, PLGA	明矾, AS01, AS02, R848, CpG, EPA		注射	[71~73]
	过敏性疾病	螨虫(Der p)DNA	壳聚糖	无		口服	[74]

铜绿假单胞菌引起的肺炎感染. 碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌(carbapenems resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)会导致致命感染, Wu等人[67]开发的CRKP外膜囊泡包裹牛血清白蛋白纳米颗粒组成的壳-核结构疫苗, 因其内部疏水基团的相互作用而结构均匀、性质稳定. 预防性接种该疫苗, 可显著促进小鼠体内特异性CRKP抗体的富集, 保护小鼠不受肺炎克雷伯菌感染.

截至目前, 专门针对预防和治疗结核杆菌所引发的肺结核的疫苗仍未见上市[5,76]. Hart等人[58]开发了一种新型的抗结核黏膜纳米疫苗, 他们在黄色巴西棕榈蜡纳米颗粒的表面修饰含三种结核分枝杆菌抗原的融合蛋白. 该疫苗经雾化吸入给药, 低剂量下即能显著激活小鼠的黏膜免疫及体液免疫, 促进组织驻留记忆性T细胞在肺中的富集. 该疫苗通过干扰素调节因子3(interferon regulatory factor-3, IRF-3)相关信号激活抗原呈递细胞, 而不产生有害的炎性介质, 可更加安全有效地预防肺结核杆菌.

此外, 研究者们还致力于研发抗击病原虫等其他病原体感染的纳米疫苗[81~83]. 恶性疟原虫表面蛋白25 (plasmodium falciparum surface protein 25, Pfs25)是有望用于疟疾阻断疫苗的候选抗原, 但其在人体内有限的免疫原性阻碍了其临床发展. Huang等人[72]构建了一种脂质体疫苗, 将重组多组氨酸标记的Pfs25与含有卟啉钴磷脂的预免疫脂质体混合, 通过自组装形成含有双分子层结构的纳米脂质体抗原颗粒. 将该疫苗接种于小鼠或兔后, 能够诱导产生足够的功能性抗体, 产生寿命较长的抗原特异性浆细胞, 阻断疟原虫的感染.

2　疫苗用纳米材料

在纳米疫苗制备过程中, 纳米材料的选择也非常关键, 不同的纳米材料在纳米疫苗中发挥不同的功能. 首先, 几乎所有的纳米疫苗都运用了纳米材料作为运输载体的功能. 纳米材料能够携带货物穿透黏膜等物理屏障, 保护抗原不被提前降解. 其次, 纳米材料能够靶向淋巴组织, 将抗原和佐剂有效呈递至免疫细胞. 同时, 某些纳米材料本身具有一定的免疫原性, 具备作为免疫佐剂的功效, 如MF59纳米乳剂已被批准作为一种安全有效的流感疫苗佐剂[84,85]. 还有一些纳米材料有免疫调节、抗原控释的等功能[86,87]. 本节综述了具有潜力的疫苗用纳米材料, 分别对不同材料的性质和功能进行分析, 并总结在表2中.

2.1　有机合成的聚合物纳米材料

聚合物纳米颗粒是生物相容性、生物可降解的聚合物组成的固相胶体系统, 可溶解、包裹、封装或吸附药物到聚合物基质上, 并在靶部位控制释放. 可根据需要加工成不同大小、电势、形状的纳米颗粒, 以

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

满足不同药物的稳定性、装封效率、释药率等. 聚合物纳米材料用于疫苗的制备, 具有系统毒性低、易于制备、表面可修饰、可进行工程设计等优点, 可共递送抗原与佐剂, 能够增强效力, 降低给药剂量与脱靶情况[108]. 常用的有机合成的聚合物纳米材料有聚乳酸-羟基乙酸共聚物、支链聚合物、阳离子聚合物纳米颗粒等.

PLGA是目前研究最多的用于纳米疫苗的聚合物纳米材料, 生物可降解的PLGA纳米颗粒已被美国食品药品监督管理局批准用于药物递送等多种用途. 它由两种α-羟基酸(乳酸和羟基乙酸)通过酯键聚合而成, 安全性好, 可通过体内的三羧酸循环被生物吸收, 且不会干扰DCs的正常功能. 据报道, PLGA可同时装载不同类型的抗原及佐剂, 实现抗原的交叉提呈, 并保护装载物不被运输过程中的蛋白水解酶、核酸酶等降解. 除肌肉或皮下注射给药外, 基于PLGA的纳米疫苗还可通过表面PEG改性等制成口服、鼻内给药等形式的疫苗[48,88,109].

支链聚合物, 特别是树状大分子, 已被开发为非常小的纳米颗粒, 可用于运载抗原和佐剂. 树状大分子是由直径为5~10 nm的长链重复排列而成的合成聚合材料, 是具有高度分支三维结构的单分散球状大分子. 树状大分子材料具有低多分散性、极窄的尺寸分布、良好的药代动力学特征等固有特性, 成为抗原递送的理想选择. 除了将抗原等物理包封于内部核心之外, 树枝状大分子分支处的表面官能团还为抗原和佐剂等的偶联提供了另一种选择. 在合成过程中, 可以通过改变核心组成、分支的程度以及表面官能团的性质和/或数量来控制树枝状大分子的特定物理化学性质. 常用于疫苗的树状大分子组分有聚乙烯亚胺、聚酰胺基胺(polyamindoamine, PAMAM)、聚(N-异丙基丙烯酰胺)和聚丙烯亚胺等[110].

阳离子聚合物纳米颗粒用于纳米疫苗, 有其独特的优势. 它在质子化过程中会发生渗透失衡, 在细胞膜表面产生瞬态孔, 从而穿过细胞膜. 进入内体后, 阳离子聚合物的质子海绵效应有利于颗粒内含物释放. 因此, 阳离子聚合物纳米颗粒通常比单纯聚合物具有更有效的抗原呈递功能. 与聚苯乙烯(polystyrene, PS)相比, 以阳离子聚苯乙烯作为基质的疫苗效果更佳. 然而, 阳离子聚合物纳米材料具有一定的毒性, 在应用于纳米疫苗时, 需通过改变颗粒结构等方式, 同时保留质子海绵效应并消除毒性, 保证纳米疫苗的安全性[111].

2.2 脂质纳米材料

脂质体是由磷脂组成的亚显微球形囊泡, 通常包含两亲性磷脂双层. 以脂质体作为载体的药物, 如脂质体阿霉素、脂质体两性霉素B等已应用于临床[112]. 脂质体的生物可降解性、无毒性质、渗透性及生物膜的相似性, 使它们成为理想的抗原运输载体. 脂质体能够有效改善疏水性抗原的溶解度, 优化难递送抗原的药代动力学性质和生物分布. 根据所用抗原或佐剂的离子性质, 可以将其插入脂质体的亲水核心或两亲性的脂质双分子层中, 以保护抗原在运输过程中不被降解, 从而高效递送抗原至免疫细胞. 目前, 已有几种基于脂质体的疫苗进入临床, 如用于预防季节性流感的Inflexal流感疫苗, 用于肝炎的预防的Epaxal®等.

与聚合物纳米材料一样, 脂质体疫苗所引发的免疫反应也受到脂质体大小、电荷、形态等因素的影响. 据报道, 较小的脂质体(<100 nm)更倾向于激活T_H2型免疫反应, 而较大的脂质体(>400 nm)更易于激活T_H1型免疫反应; 基于阳离子脂质体的疫苗可更好地装封带负电的抗原物质等, 并显著增强体液和细胞免疫反应; 单层的脂质纳米材料在血清中的稳定性有限, 而新开发的双层间交联脂质体(interbilayer-crosslinked multilamellar vesicle, ICMV)稳定性得以改善, 且能够促进抗原在亲水核心或脂质双分子层中的稳定包埋[5,76,97]. 同时, 脂质生物材料也可以与合成聚合物复合, 形成脂质-聚合物复合物材料, 更好地促进抗原递送和呈递. 在脂质体制剂中掺入PEG可保护它们免受与网状内皮系统相互作用的影响, 从而通过延迟清除时间来延长抗原的驻留时间[49,51].

脂质纳米材料也可以与免疫佐剂或抗原混合制成纳米乳剂. 这些乳剂可以携带抗原以及靶向配体, 促进APCs的摄取, 从而提高疫苗的效率[17,24,73]. 乳剂也可以简单地与抗原混合, 从而形成可应用于多种病原体的纳米疫苗. 一种常用的乳剂是MF59, 该乳剂已被批准作为一种安全有效的流感疫苗佐剂应用于临床[25].

2.3 天然来源的纳米材料

天然来源的纳米材料具有与人体相同的特性和良好的生物相容性. 天然来源的多糖, 如壳聚糖、葡聚糖、甘露糖等制成的纳米颗粒都具有生物可降解性和

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

生物相容性. 天然来源的蛋白质, 如血清蛋白、人铁蛋白等制成的蛋白类纳米材料在纳米疫苗中日益发挥着举足轻重的作用.

大分子的多糖通常本身具有免疫刺激功能, 能够被APCs上的受体识别, 激起机体固有免疫. 因此, 将多糖纳米颗粒用于纳米疫苗有其独特的优势[71]. 壳聚糖是自然界广泛存在的天然聚合物, 由D-葡萄糖胺和N-乙酰-D-葡萄糖胺单体通过β-(1,4)键连接而成, 主要来自于几丁质脱乙酰化. 壳聚糖可以调节其乙酰化程度, 从而调节其氨基的数目. 它的阳离子特性使其在生理条件下可以与带负电的抗原等发生静电相互作用而结合, 且具有与黏膜相互作用的能力[63,98]. 据报道, 单纯的壳聚糖溶液即能引发局部和全身的免疫应答, 口服或皮下注射能够增强体内细胞因子的产生, 诱导体液和细胞免疫[60].

动物来源的牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)纳米颗粒是蛋白类纳米疫苗的良好载体之一, 多项研究表明, 其在对抗克雷伯菌、铜绿假单胞菌等细菌以及所引发的疾病方面表现出一定的潜力. 人铁蛋白是机体重要的储铁蛋白, 由重亚基和轻亚基组成. Wang等人[37]设计了一种基于人铁蛋白颗粒的治疗性纳米疫苗, 该疫苗对患有慢性乙肝的小鼠具有良好的治愈能力. 该疫苗将乙肝病毒大表面抗原负载在人铁蛋白纳米颗粒表面, 使其靶向递送至树突状细胞、巨噬细胞等抗原呈递细胞, 有力激活特异性免疫应答, 促进中和抗体的产生及乙肝病毒的清除, 从而有效治疗小鼠慢性乙肝.

生物来源的分子也可能易于自组装. 自组装系统能够提高蛋白质与特定免疫细胞和受体的相互作用水平[83]. 重组病毒样颗粒(virus-like particles, VLPs)是自组装疫苗材料的典型代表[47]. 它是表达病毒衣壳重组蛋白的自组装颗粒结构, 这些颗粒模仿天然病毒, 但不含基因组成分, 没有复制能力, 因此该病毒颗粒与活疫苗或减毒疫苗相比安全风险更低. VLPs用作疫苗有独特的优势. 首先, VLPs具有与天然病原体相同或相似构象的抗原, 能最大程度地保留生物学功能和免疫原性, 保证疫苗效力. 而传统的化学或物理灭活病毒时通常无法避免抗原发生改变. 其次, VLPs的颗粒大小(20~200 nm)使其能够被免疫系统识别, 通过抗原呈递细胞的有效摄取而提呈抗原. 此外, VLPs可以展示高密度的抗原等物质. 抗原可通过化学偶联或基因融合的方式展示在VLPs上. 但是, 由于这些材料是生物来源的, 因此它们比合成材料更昂贵并且存储不稳定. 基于VLPs的第一类纳米疫苗已经进入临床, 如针对B型肝炎的Recombivax HB®和Engerix®-B[112].

2.4　无机纳米材料

无机纳米材料通常结构稳定, 但不可生物降解, 需要对其物理化学性质进行改造从而提升其生物相容性, 更好地运用于纳米疫苗. 多种金属及其氧化物、无机盐、非金属氧化物等都具有作为疫苗用纳米材料的潜力[52].

金纳米颗粒对于巯基具有高亲和力, 可利用此特性对金颗粒表面进行修饰, 以改善生物安全性和药代动力学. 将金纳米颗粒与半胱氨酸残基偶联可制得多肽抗原. 此外, 金纳米颗粒本身还具有免疫刺激作用, 它能够激活免疫细胞, 促进炎性细胞因子的产生. 因此, 金纳米颗粒不仅可作为抗原的运输载体, 同时还可以作为佐剂提高疫苗的效力[86].

氧化铁纳米颗粒已被广泛应用于纳米疫苗. Pusic等人[102]发现, 在没有其他佐剂的情况下, 包含疟原虫裂殖子主要表面蛋白1(recombinant merozoite surface protein 1, rMSP1)的氧化铁纳米疫苗可产生强烈的抗原特异性抗体应答. Hasany等人[101]通过一种简单的、无表面活性剂的一步热分解反应开发了一种小尺寸氧化铁纳米颗粒(~20 nm), 该反应可产生水溶性氧化铁纳米颗粒. 这类氧化铁纳米颗粒在生理性pH和渗透压的水溶液中非常稳定, 并且可以通过各种化学方法与蛋白质、肽和其他配体共价结合. 它们可以很容易地被DCs和巨噬细胞捕获, 而不会在组织和器官中积累, 毒性低.

许多无机纳米制剂具有固有的佐剂活性. 与明矾这一经典的疫苗佐剂相比, 明矾纳米颗粒可通过激活DCs中的自噬途径而产生显著增强的T细胞免疫应答[87]. 磷酸钙纳米颗粒作为免疫佐剂的效力已经在各种疫苗制剂中得到证实, 能够传递多肽、核酸等多种抗原, 并且临床试验也证实了其安全性[12,61].

二氧化硅纳米颗粒是优质的纳米疫苗载体材料[107], 最近的研究表明, 通过控制二氧化硅颗粒的形貌和尺寸, 可使其具有可变的孔隙率, 从而提升其对不同类型抗原和佐剂的有效荷载力. 它们的多孔隙结构可以使活性生物分子填充, 各种分子也可以包裹在颗

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 2 常用于疫苗的纳米材料及其特性

Table 2 Nanomaterials used in vaccines and their properties

分类	材料	组成	载体	被动靶向性	免疫原性	自组装	运输的抗原/佐剂类型	是否获批	特殊效应	参考文献
合成的聚合物材料	PLGA	聚乳酸+聚羟基乙酸	+	+	+	+	siRNA, 小分子佐剂, ICG, 类毒素, 多肽, 脂类, 寡核苷酸, 肿瘤细胞膜, 巨噬细胞膜, 蛋白质, 核酸	+		[15,48,65, 84,88~90]
	PPS	聚苯硫醚	+	+	–	–	多肽, 寡核苷酸, 小分子佐剂	–		[45,91]
	PLA	聚乳酸	+	+	+	+	蛋白质, 多肽, 类毒素	+		[90,92]
	聚酸酐纳米材料	1,6-双(对羧基苯氧基)己烷+1,8-双(对羧基苯氧基)-3,6-二氧八辛烷	+	+	+	–	糖蛋白, 多肽	–		[11]
	PC7A	聚(2-(六亚甲基亚氨基)乙基甲基丙烯酸酯)	+	+	+	+	寡核苷酸, 蛋白质	–		[18,40]
	肽胶束	多肽+脂质	+	+	+	+	小分子, 蛋白质	–		[93]
	PEDOT: PSS-PEG	PEG+聚(3,4-乙醇二氧噻吩): 聚(4-苯乙烯磺酸盐)	+	+	+	–	蛋白质, 小分子	–	近红外吸光性	[85,94]
	PBAE	聚(β-氨基酯)	+	+	+	+	寡核苷酸, 核酸	–		[77,44,89]
	PCL	聚(ε-己内酯)	+	+	+	+	蛋白质, 小分子佐剂, 脂质, 短肽, 糖类, 类毒素	–		[49,70]
	pHEMA	聚甲基丙烯酸羟乙酯	+	+	+	+	蛋白质, 纳米颗粒, 核酸	–		[27,80,95]
	PS	聚苯乙烯	+	+	+	–	蛋白质	–		[3,84]
	树状大分子	聚乙烯亚胺, 聚酰胺基胺(PAMAM), 聚(N-异丙基丙烯酰胺), 聚丙烯亚胺等	+	+	+	+	核酸, 蛋白质	–		[21,96]
	纳米配位聚合物	Mn-DAP等	+	+	+	–	蛋白质	–	核磁共振成像, 荧光成像	[2]
脂质纳米材料	脂质体	二硬脂酰磷脂酰胆碱, 胆固醇, 十八胺, 磷脂, 1,2-二油酰基-3-三甲基铵丙烷(DOTAP), YSK05	+	+	+	+	多肽, 磷脂, 蛋白质, 小分子, 脂质, 核苷酸	+	阳离子	[14,43,51, 55,66,72]
	ICMV	双层间交联的多层囊泡	+	+	–	–	糖蛋白, 脂质, 蛋白质	–	经皮给药	[34,35,97]
	MF59乳剂	角鲨烯+tween 80+ span 85	–	+	+	–	–	+	质子海绵效应	[25]
	AS03乳剂	角鲨烯+tween 80+ DL-α-生育酚	–	+	+	–	–	+		[24]
	AS01乳剂	MPLA+脂质	+	+	+	–	脂质, 多肽	+		[17]
	AS02乳剂	MPLA+QS21+角鲨烯	+	+	+	–	脂质, 多肽	–		[17,73]

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(续表2)

分类	材料	组成	载体	被动靶向性	免疫原性	自组装	运输的抗原/佐剂类型	是否获批	特殊效应	参考文献
天然来源的纳米材料	壳聚糖	D-葡萄糖胺+N-乙酰-D-葡萄糖胺	+	+	+	+	多肽, 核酸类似物, 核酸, 类毒素, 小分子, 蛋白质, 脂多糖, 寡核苷酸, 脂质	+		[22,38,39,57,59,60,63,66,69,95,98]
	重组蛋白纳米颗粒	重组蛋白(人重链铁蛋白等)	+	+	+	+	寡核苷酸, 蛋白质, 多肽, 脂类	–		[37]
	病毒样纳米颗粒	病毒衣壳重组蛋白	+	+	+	+	蛋白质, 多肽, 脂多糖, 明矾, 寡核苷酸, 小分子	+		[28,47,53]
	天然来源的囊泡	金黄色葡萄球菌、减毒沙门氏菌减毒外膜囊泡等	+	+	+	–	多肽, 短肽, 聚合物, 小分子	–		[33,93]
	透明质酸纳米材料	D-葡萄糖醛酸+N-乙酰葡糖胺	+	+	–	+	多肽, 核酸类似物, 蛋白质, 脂类, 小分子, 核酸	+		[98,99]
	右旋糖苷	葡萄糖	+	+	–	–	蛋白质, 小分子佐剂, 短肽, 类毒素, 核酸	+		[99,100]
无机纳米材料	金纳米材料	金	+	+	+	–	蛋白质, 寡核苷酸, 多肽	+		[81,82,86]
	银纳米材料	银	+	+	+	–	多肽, 蛋白质	+		[10,20]
	磷酸钙纳米材料	磷酸钙	+	+	+	–	多肽、核酸, 寡核苷酸, 脂质	–		[12,50,61]
	磷酸锌纳米材料	磷酸锌	+	+	+	–	多肽, 脂质, 糖脂, 多肽,	–		[46]
	氧化铁纳米材料	氧化铁	+	+	+	+	多肽, 蛋白质, 脂质, 小分子	+	造影剂	[42,101,102]
	氧化铝纳米材料	氧化铝	+	+	+	–	蛋白质	–		[87]
	氢氧化铝纳米材料	氢氧化铝	+	+	+	–	蛋白质	–		[103,104]
	氧化锌纳米材料	氧化锌	+	+	+	–	蛋白质, 病毒	+		[105,106]
	硅纳米材料	硅酸盐, 介孔二氧化硅等	+	+	+	–	蛋白质	–		[36,107]

粒表面, 从而增强纳米疫苗的靶向性和被摄取力. 小尺寸(~30 nm)二氧化硅纳米颗粒已被用于靶向淋巴结递送抗原和佐剂. 某些基于二氧化硅纳米颗粒的纳米疫苗能通过口服方式接种[36].

3　总结与展望

几个世纪以来, 新型传染病、癌症等重大疾病时刻威胁着人类的生命安全. 疫苗作为有效的疾病预防手段, 被研究者们持续开发和探索, 新型疫苗的研究层出不穷. 基于纳米材料的纳米疫苗就是其中最重要的研究领域之一. 经过20多年的努力, 纳米疫苗的研究已经取得了重要进展. 人们可以清晰地看到纳米疫苗所蕴含的巨大优势: 首先, 基于纳米颗粒的系统具有增强疫苗免疫力的巨大效力, 可以选择性靶向免疫系统并共同递送多种抗原和佐剂; 其次, 纳米疫苗毒性可控, 能实现预防与治疗相统一, 与其他疗法结合效果显著; 再次, 抗原的缓慢释放及其对纳米载体降解的保护可导致延长的抗原呈递, 从而能够支持更持久的免疫记忆的形成和有效的免疫应答; 最后, 可运

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

用具备特殊功能特性的生物材料制备出具有诊疗一体化、示踪等多功能的纳米疫苗等.

在纳米疫苗的作用机制方面, 同样取得了一定的进展. 一般来说, 纳米疫苗可通过不同的信号通路被APCs所识别、捕获及传递信号, 从而刺激T、B细胞活化, 激活机体特异性免疫反应. Toll样识别受体是抗原识别和信号传递的常见通路之一, 也是主要的模式识别受体之一. Toll样识别受体家族有多种成员, 不同的亚型可识别不同类型的病原体相关分子模式或损伤相关分子模式分子, 如TLR4识别脂多糖, TLR7识别细菌核酸成分等. STING信号通路是抗原呈递细胞中发挥免疫激活的另一条重要通路. 纳米疫苗被APCs, 特别是DCs捕获后, 其携带的抗原能够被环GMP-AMP合成酶结合并催化成第二信使环GMP-AMP, 这时STING与之结合并发生构象变化, 促使其下游的IRF-3激活, 最终诱导IFN及多种细胞因子的生成, 从而招募并活化T细胞, 激发免疫反应[43,44]. 此外, 定位在线粒体和过氧化物酶体上的线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral-signalling protein, MAVS)也能接收抗原信号, 并将信号传递至下游的NF-κB等信号通路, 诱导干扰素的表达, 激活机体免疫[48]. 因此, 可通过靶向激活STING等活化免疫系统, 提升纳米疫苗的预防与治疗疾病的效力.

然而, 要实现纳米疫苗广泛而安全的临床应用, 还面临许多困难与挑战. 首先, 某些纳米疫苗在提高机体免疫原性的同时, 不可避免地引发全身或局部炎症反应, 如刺激嗜酸性粒细胞增多等, 带来不必要的组织损害[12,77]; 其次, 量子点等纳米材料会在细胞内积累, 导致纳米材料在体内的长期滞留, 可能引起血管血栓的形成; 再次, 如何在实现特异性靶向APCs等靶细胞的同时, 不触发细胞内部的负调控或抑制免疫的信号, 也是纳米疫苗研究所面临的一大挑战[7]; 还有, 动物模型与人类免疫系统间存在差异, 加之临床情况的复杂性, 使得动物实验结果与临床效果可能相差甚远, 如一些疗法可能在小鼠中引起与人类相同的作用, 但可能伴随人类无法用动物模型预测的重要副作用[4]; 最后, 基于纳米材料的疫苗的规模化生产并不总能达到无菌条件, 难以进入临床, 同时还可能存在生产、保存成本高的问题等[78].

尽管纳米疫苗建设正处在初期, 只有少数纳米疫苗处于临床早期阶段, 但是这种新一代的疫苗在预防和治疗多种疾病方面具有巨大的潜力. 如今, 纳米疫苗正向着更安全、更有效、更方便、更精准的方向发展, 纳米疫苗平台的持续发展无疑将为重大疾病的预防和治疗提供更快、更好的策略. 未来, 纳米疫苗将有望实现安全性和有效性的有机统一, 为治疗不断涌现的新型传播性疾病和癌症等困扰人类健康的重大疾病作出重要贡献.

参考文献

1 Andersen P, Scriba T J. Moving tuberculosis vaccines from theory to practice. Nat Rev Immunol, 2019, 19: 550–562

2 Zhao H, Xu J, Li Y, et al. Nanoscale coordination polymer based nanovaccine for tumor immunotherapy. ACS Nano, 2019, 13: 13127–13135

3 Kelly H G, Kent S J, Wheatley A K. Immunological basis for enhanced immunity of nanoparticle vaccines. Expert Rev Vaccines, 2019, 18: 269–280

4 Gheibi Hayat S M, Darroudi M. Nanovaccine: a novel approach in immunization. J Cell Physiol, 2019, 234: 12530–12536

5 Singha S, Shao K, Ellestad K K, et al. Nanoparticles for immune stimulation against infection, cancer, and autoimmunity. ACS Nano, 2018, 12: 10621–10635

6 Fusciello M, Fontana F, Tähtinen S, et al. Artificially cloaked viral nanovaccine for cancer immunotherapy. Nat Commun, 2019, 10: 5747

7 Moon J J, Huang B, Irvine D J. Engineering nano- and microparticles to tune immunity. Adv Mater, 2012, 24: 3724–3746

8 Aikins M E, Bazzill J, Moon J J. Vaccine nanoparticles for protection against HIV infection. Nanomedicine, 2017, 12: 673–682

9 Saravanan M, Asmalash T, Gebrekidan A, et al. Nano-medicine as a newly emerging approach to combat human immunodeficiency virus (HIV). Nat Nanotechnol, 2018, 6: 17–27

10 Liu Y, Balachandran Y L, Li D, et al. Polyvinylpyrrolidone-poly(ethylene glycol) modified silver nanorods can be a safe, noncarrier adjuvant for HIV vaccine. ACS Nano, 2016, 10: 3589–3596

11 Vela Ramirez J E, Roychoudhury R, Habte H H, et al. Carbohydrate-functionalized nanovaccines preserve HIV-1 antigen stability and activate

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

antigen presenting cells. J Biomater Sci Polym Ed, 2014, 25: 1387–1406
12 Damm D, Rojas-Sánchez L, Theobald H, et al. Calcium phosphate nanoparticle-based vaccines as a platform for improvement of HIV-1 Env antibody responses by intrastructural help. Nanomaterials, 2019, 9: 1389
13 Wender P A, Hardman C T, Ho S, et al. Scalable synthesis of bryostatin 1 and analogs, adjuvant leads against latent HIV. Science, 2017, 358: 218–223
14 Ingale J, Stano A, Guenaga J, et al. High-density array of well-ordered HIV-1 spikes on synthetic liposomal nanoparticles efficiently activate B cells. Cell Rep, 2016, 15: 1986–1999
15 Rostami H, Ebtekar M, Ardestani M S, et al. Co-utilization of a Tlr5 agonist and nano-formulation of HIV-1 vaccine candidate leads to increased vaccine immunogenicity and decreased immunogenic dose: a preliminary study. Immunol Lett, 2017, 187: 19–26
16 Dacoba T G, Omange R W, Li H, et al. Polysaccharide nanoparticles can efficiently modulate the immune response against an HIV peptide antigen. ACS Nano, 2019, 13: 4947–4959
17 Leroux-Roels I, Koutsoukos M, Clement F, et al. Strong and persistent $CD4^+$ T-cell response in healthy adults immunized with a candidate HIV-1 vaccine containing gp120, Nef and Tat antigens formulated in three adjuvant systems. Vaccine, 2010, 28: 7016–7024
18 Aroh C, Wang Z, Dobbs N, et al. Innate immune activation by cGMP-AMP nanoparticles leads to potent and long-acting antiretroviral response against HIV-1. J Immunol, 2017, 199: 3840–3848
19 Qi M, Zhang X E, Sun X, et al. Intranasal nanovaccine confers homo- and hetero-subtypic influenza protection. Small, 2018, 14: 1703207
20 Sanchez-Guzman D, Le Guen P, Villeret B, et al. Silver nanoparticle-adjuvanted vaccine protects against lethal influenza infection through inducing BALT and IgA-mediated mucosal immunity. Biomaterials, 2019, 217: 119308
21 Chahal J S, Khan O F, Cooper C L, et al. Dendrimer-RNA nanoparticles generate protective immunity against lethal Ebola, H1N1 influenza, and *Toxoplasma gondii* challenges with a single dose. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113: E4133–E4142
22 Sawaengsak C, Mori Y, Yamanishi K, et al. Chitosan nanoparticle encapsulated hemagglutinin-split influenza virus mucosal vaccine. AAPS PharmSciTech, 2014, 15: 317–325
23 Bouvier N M. The future of influenza vaccines: a historical and clinical perspective. Vaccines, 2018, 6: 58
24 Roman F, Vaman T, Gerlach B, et al. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without $AS03_A$-adjuvant: Preliminary report of an observer-blind, randomised trial. Vaccine, 2010, 28: 1740–1745
25 Esposito S, Tagliaferri L, Daleno C, et al. Pandemic influenza A/H1N1 vaccine administered sequentially or simultaneously with seasonal influenza vaccine to HIV-infected children and adolescents. Vaccine, 2011, 29: 1677–1682
26 Knight F C, Gilchuk P, Kumar A, et al. Mucosal immunization with a pH-responsive nanoparticle vaccine induces protective $CD8^+$ lung-resident memory T cells. ACS Nano, 2019, 13: 10939–10960
27 Shan S, Poinern E, Ellis T, et al. Development of a nano-vaccine against a wild bird H6N2 avian influenza virus. Proced Vaccinol, 2010, 2: 40–43
28 Tseng C T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. PLoS ONE, 2012, 7: e35421
29 Coleman C M, Liu Y V, Mu H, et al. Purified coronavirus spike protein nanoparticles induce coronavirus neutralizing antibodies in mice. Vaccine, 2014, 32: 3169–3174
30 Zhu X, Liu Q, Du L, et al. Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines. J Thorac Dis, 2013, 5(Suppl 2): S142–S148
31 Al-Amri S S, Abbas A T, Siddiq L A, et al. Immunogenicity of candidate MERS-CoV DNA vaccines based on the spike protein. Sci Rep, 2017, 7: 44875
32 Reginald K, Chan Y, Plebanski M, et al. Development of peptide vaccines in dengue. Curr Pharm Des, 2018, 24: 1157–1173
33 Yuan J, Yang J, Hu Z, et al. Safe staphylococcal platform for the development of multivalent nanoscale vesicles against viral infections. Nano Lett, 2018, 18: 725–733
34 Fan Y, Stronsky S M, Xu Y, et al. Multilamellar vaccine particle elicits potent immune activation with protein antigens and protects mice against Ebola virus infection. ACS Nano, 2019, 13: 11087–11096
35 Bazzill J D, Stronsky S M, Kalinyak L C, et al. Vaccine nanoparticles displaying recombinant Ebola virus glycoprotein for induction of potent antibody and polyfunctional T cell responses. Nanomedicine, 2019, 18: 414–425
36 Scaramuzzi K, Tanaka G D, Neto F M, et al. Nanostructured SBA-15 silica: an effective protective vehicle to oral hepatitis B vaccine

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

immunization. Nanomedicine, 2016, 12: 2241–2250
37 Wang W, Zhou X, Bian Y, et al. Dual-targeting nanoparticle vaccine elicits a therapeutic antibody response against chronic hepatitis B. Nat Nanotechnol, 2020, 15: 406–416
38 Lugade A A, Bharali D J, Pradhan V, et al. Single low-dose un-adjuvanted HBsAg nanoparticle vaccine elicits robust, durable immunity. Nanomedicine, 2013, 9: 923–934
39 Qiao D, Liu L, Chen Y, et al. Potency of a scalable nanoparticulate subunit vaccine. Nano Lett, 2018, 18: 3007–3016
40 Luo M, Wang H, Wang Z, et al. A STING-activating nanovaccine for cancer immunotherapy. Nat Nanotech, 2017, 12: 648–654
41 Janitzek C M, Peabody J, Thrane S, et al. A proof-of-concept study for the design of a VLP-based combinatorial HPV and placental malaria vaccine. Sci Rep, 2019, 9: 5260
42 Traini G, Ruiz-de-Angulo A, Blanco-Canosa J B, et al. Cancer immunotherapy of TLR4 agonist-antigen constructs enhanced with pathogen-mimicking magnetite nanoparticles and checkpoint blockade of PD-L1. Small, 2019, 15: 1803993
43 Nakamura T, Miyabe H, Hyodo M, et al. Liposomes loaded with a STING pathway ligand, cyclic di-GMP, enhance cancer immunotherapy against metastatic melanoma. J Control Release, 2015, 216: 149–157
44 Wilson D R, Sen R, Sunshine J C, et al. Biodegradable STING agonist nanoparticles for enhanced cancer immunotherapy. Nanomedicine, 2018, 14: 237–246
45 Thomas S N, Vokali E, Lund A W, et al. Targeting the tumor-draining lymph node with adjuvanted nanoparticles reshapes the anti-tumor immune response. Biomaterials, 2014, 35: 814–824
46 Zhuang X, Wu T, Zhao Y, et al. Lipid-enveloped zinc phosphate hybrid nanoparticles for codelivery of H-2K^{b} and H-2D^{b}-restricted antigenic peptides and monophosphoryl lipid A to induce antitumor immunity against melanoma. J Control Release, 2016, 228: 26–37
47 Zheng Y, Lee P W, Wang C, et al. Freeze-drying to produce efficacious CPMV virus-like particles. Nano Lett, 2019, 19: 2099–2105
48 Kroll A V, Fang R H, Jiang Y, et al. Nanoparticulate delivery of cancer cell membrane elicits multiantigenic antitumor immunity. Adv Mater, 2017, 29: 1703969
49 Zhang L, Wu S, Qin Y, et al. Targeted codelivery of an antigen and dual agonists by hybrid nanoparticles for enhanced cancer immunotherapy. Nano Lett, 2019, 19: 4237–4249
50 Xu Z, Ramishetti S, Tseng Y C, et al. Multifunctional nanoparticles co-delivering Trp2 peptide and CpG adjuvant induce potent cytotoxic T-lymphocyte response against melanoma and its lung metastasis. J Control Release, 2013, 172: 259–265
51 Verbeke R, Lentacker I, Breckpot K, et al. Broadening the message: a nanovaccine co-loaded with messenger RNA and α-GalCer induces antitumor immunity through conventional and natural killer T cells. ACS Nano, 2019, 13: 1655–1669
52 Feng Q, Yang X, Hao Y, et al. Cancer cell membrane-biomimetic nanoplatform for enhanced sonodynamic therapy on breast cancer via autophagy regulation strategy. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11: 32729–32738
53 Palladini A, Thrane S, Janitzek C M, et al. Virus-like particle display of Her2 induces potent anti-cancer responses. Oncoimmunology, 2018, 7: e1408749
54 Ni Q, Zhang F, Liu Y, et al. A bi-adjuvant nanovaccine that potentiates immunogenicity of neoantigen for combination immunotherapy of colorectal cancer. Sci Adv, 2020, 6: eaaw6071
55 Zhong Z, Wei X, Qi B, et al. A novel liposomal vaccine improves humoral immunity and prevents tumor pulmonary metastasis in mice. Int J Pharm, 2010, 399: 156–162
56 Kim S Y, Kim S, Kim J E, et al. Lyophilizable and multifaceted Toll-like receptor 7/8 agonist-loaded nanoemulsion for the reprogramming of tumor microenvironments and enhanced cancer immunotherapy. ACS Nano, 2019, 13: 12671–12686
57 Abdelghany S, Alkhawaldeh M, AlKhatib H S. Carrageenan-stabilized chitosan alginate nanoparticles loaded with ethionamide for the treatment of tuberculosis. J Drug Deliv Sci Tech, 2017, 39: 442–449
58 Hart P, Copland A, Diogo G R, et al. Nanoparticle-fusion protein complexes protect against mycobacterium tuberculosis infection. Mol Ther, 2018, 26: 822–833
59 Meerak J, Wanichwecharungruang S P, Palaga T. Enhancement of immune response to a DNA vaccine against mycobacterium tuberculosis Ag85B by incorporation of an autophagy inducing system. Vaccine, 2013, 31: 784–790
60 Vicente S, Peleteiro M, Díaz-Freitas B, et al. Co-delivery of viral proteins and a Tlr7 agonist from polysaccharide nanocapsules: a needle-free vaccination strategy. J Control Release, 2013, 172: 773–781

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

61 Liu L, Wang Y, Miao L, et al. Combination immunotherapy of MUC1 mRNA nano-vaccine and CTLA-4 blockade effectively inhibits growth of triple negative breast cancer. Mol Ther, 2018, 26: 45–55

62 Minakshi P, Ghosh M, Brar B, et al. Nano-antimicrobials: A new paradigm for combating mycobacterial resistance. Curr Pharm Des, 2019, 25: 1554–1579

63 Ai W, Yue Y, Xiong S, et al. Enhanced protection against pulmonary mycobacterial challenge by chitosan-formulated polyepitope gene vaccine is associated with increased pulmonary secretory IgA and gamma-interferon$^+$ T cell responses. Microbiol Immunol, 2013, 57: 224–235

64 Lueth P, Haughney S L, Binnebose A M, et al. Nanotherapeutic provides dose sparing and improved antimicrobial activity against *Brucella melitensis* infections. J Control Release, 2019, 294: 288–297

65 Wei X, Ran D, Campeau A, et al. Multiantigenic nanotoxoids for antivirulence vaccination against antibiotic-resistant gram-negative bacteria. Nano Lett, 2019, 19: 4760–4769

66 Figueiredo L, Cadete A, Gonçalves L M D, et al. Intranasal Immunisation of mice against *Streptococcus equi* using positively charged nanoparticulate carrier systems. Vaccine, 2012, 30: 6551–6558

67 Wu G, Ji H, Guo X, et al. Nanoparticle reinforced bacterial outer-membrane vesicles effectively prevent fatal infection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Nanomedicine, 2020, 24: 102148

68 Cambridge C D, Singh S R, Waffo A B, et al. Formulation, characterization, and expression of a recombinant MOMP *Chlamydia trachomatis* DNA vaccine encapsulated In chitosan nanoparticles. Int J Nanomedicine, 2013, 8: 1759–1771

69 Sayın B, Somavarapu S, Li X W, et al. Mono-*N*-carboxymethyl chitosan (MCC) and *N*-trimethyl chitosan (TMC) nanoparticles for non-invasive vaccine delivery. Int J Pharm, 2008, 363: 139–148

70 Prashant C K, Bhat M, Srivastava S K, et al. Fabrication of nanoadjuvant with poly-ε-caprolactone (PCL) for developing a single-shot vaccine providing prolonged immunity. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 937–950

71 Cordeiro A S, Alonso M J, de la Fuente M. Nanoengineering of vaccines using natural polysaccharides. Biotech Adv, 2015, 33: 1279–1293

72 Huang W C, Deng B, Lin C, et al. A malaria vaccine adjuvant based on recombinant antigen binding to liposomes. Nat Nanotech, 2018, 13: 1174–1181

73 Aide P, Dobaño C, Sacarlal J, et al. Four year immunogenicity of the RTS,S/AS02$_A$ malaria vaccine in Mozambican children during a phase IIb trial. Vaccine, 2011, 29: 6059–6067

74 Li G, Liu Z, Liao B, et al. Induction of Th1-type immune response by chitosan nanoparticles containing plasmid DNA encoding house dust mite allergen Der P 2 for oral vaccination in mice. Cell Mol Immunol, 2009, 6: 45–50

75 Surnar B, Kamran M Z, Shah A S, et al. Orally administrable therapeutic synthetic nanoparticle for Zika virus. ACS Nano, 2019, 13: 11034–11048

76 Yenkoidiok-Douti L, Jewell C M. Integrating biomaterials and immunology to improve vaccines against infectious diseases. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6: 759–778

77 Kroll A V, Jiang Y, Zhou J, et al. Biomimetic nanoparticle vaccines for cancer therapy. Adv Biosys, 2019, 3: 1800219

78 Musetti S, Huang L. Nanoparticle-mediated remodeling of the tumor microenvironment to enhance immunotherapy. ACS Nano, 2018, 12: 11740–11755

79 Peng M, Mo Y, Wang Y, et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. Mol Cancer, 2019, 18: 128

80 Mosquera M J, Kim S, Zhou H, et al. Immunomodulatory nanogels overcome restricted immunity in a murine model of gut microbiome-mediated metabolic syndrome. Sci Adv, 2019, 5: eaav9788

81 Kumar R, Ray P C, Datta D, et al. Nanovaccines for malaria using *Plasmodium falciparum* antigen Pfs25 attached gold nanoparticles. Vaccine, 2015, 33: 5064–5071

82 Benelli G. Gold nanoparticles—Against parasites and insect vectors. Acta Trop, 2018, 178: 73–80

83 Burkhard P, Lanar D E. Malaria vaccine based on self-assembling protein nanoparticles. Expert Rev Vaccines, 2015, 14: 1525–1527

84 Zhu M, Wang R, Nie G. Applications of nanomaterials as vaccine adjuvants. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10: 2761–2774

85 Gong H, Xiang J, Xu L, et al. Stimulation of immune systems by conjugated polymers and their potential as an alternative vaccine adjuvant. Nanoscale, 2015, 7: 19282–19292

86 Dykman L A, Khlebtsov N G. Immunological properties of gold nanoparticles. Chem Sci, 2017, 8: 1719–1735

87 Li H, Li Y, Jiao J, et al. Alpha-alumina nanoparticles induce efficient autophagy-dependent cross-presentation and potent antitumour response.

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

Nat Nanotech, 2011, 6: 645–650
88 Danhier F, Ansorena E, Silva J M, et al. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. J Control Release, 2012, 161: 505–522
89 Balashanmugam M V, Nagarethinam S, Jagani H, et al. Preparation and characterization of novel PBAE/PLGA polymer blend microparticles for DNA vaccine delivery. Sci World J, 2014, 2014: 1–9
90 Elmowafy E M, Tiboni M, Soliman M E. Biocompatibility, biodegradation and biomedical applications of poly(lactic acid)/poly(lactic-co-glycolic acid) micro and nanoparticles. J Pharm Investig, 2019, 49: 347–380
91 Cheng L, Yang K, Chen Q, et al. Organic stealth nanoparticles for highly effective *in vivo* near-infrared photothermal therapy of cancer. ACS Nano, 2012, 6: 5605–5613
92 Zhao Z X, Gao S Y, Wang J C, et al. Self-assembly nanomicelles based on cationic mPEG-PLA-*b*-Polyarginine(R_{15}) triblock copolymer for siRNA delivery. Biomaterials, 2012, 33: 6793–6807
93 Chen Q, Bai H, Wu W, et al. Bioengineering bacterial vesicle-coated polymeric nanomedicine for enhanced cancer immunotherapy and metastasis prevention. Nano Lett, 2020, 20: 11–21
94 Zhu Z, Yang G, Li R, et al. Photopatternable PEDOT:PSS/PEG hybrid thin film with moisture stability and sensitivity. Microsyst Nanoeng, 2017, 3: 17004
95 Eroglu E, Waffo A B, Dennis V A, et al. Development of PHEMA-chitosan nano-spheres and encapsulation of RSV-F DNA vaccine into these nano-carriers. Nsti-Nanotech, 2012, 65: 348–353
96 Liu Z, Ru J, Sun S, et al. Uniform dendrimer-like mesoporous silica nanoparticles as a nano-adjuvant for foot-and-mouth disease virus-like particle vaccine. J Mater Chem B, 2019, 7: 3446–3454
97 Moon J J, Suh H, Bershteyn A, et al. Interbilayer-crosslinked multilamellar vesicles as synthetic vaccines for potent humoral and cellular immune responses. Nat Mater, 2011, 10: 243–251
98 Liu Y, Wang F Q, Shah Z, et al. Nano-polyplex based on oleoyl-carboxymethy-chitosan (OCMCS) and hyaluronic acid for oral gene vaccine delivery. Colloids Surf B Biointerfaces, 2016, 145: 492–501
99 Wang H, Han X, Dong Z, et al. Hyaluronidase with pH-responsive dextran modification as an adjuvant nanomedicine for enhanced photodynamic-immunotherapy of cancer. Adv Funct Mater, 2019, 29: 1902440
100 Paßlick D, Piradashvili K, Bamberger D, et al. Delivering all in one: Antigen-nanocapsule loaded with dual adjuvant yields superadditive effects by DC-directed T cell stimulation. J Control Release, 2018, 289: 23–34
101 Hasany S F, Rehman A, Jose R, et al. Iron oxide magnetic nanoparticles: a short review. Int Conf Nanotechnol, 2012, 1502: 298–321
102 Pusic K, Aguilar Z, McLoughlin J, et al. Iron oxide nanoparticles as a clinically acceptable delivery platform for a recombinant blood-stage human malaria vaccine. FASEB J, 2013, 27: 1153–1166
103 He P, Zou Y, Hu Z. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11: 477–488
104 Li X, Aldayel A M, Cui Z. Aluminum hydroxide nanoparticles show a stronger vaccine adjuvant activity than traditional aluminum hydroxide microparticles. J Control Release, 2014, 173: 148–157
105 Agelidis A, Koujah L, Suryawanshi R, et al. An intra-vaginal zinc oxide tetrapod nanoparticles (ZOTEN) and genital herpesvirus cocktail can provide a novel platform for live virus vaccine. Front Immunol, 2019, 10: 500
106 Nayak T, Wang H, Pant A, et al. ZnO nano-rod devices for intradermal delivery and immunization. Nanomaterials, 2017, 7: 147
107 Mody K T, Popat A, Mahony D, et al. Mesoporous silica nanoparticles as antigen carriers and adjuvants for vaccine delivery. Nanoscale, 2013, 5: 5167–5179
108 Lee P W, Shukla S, Wallat J D, et al. Biodegradable viral nanoparticle/polymer implants prepared via melt-processing. ACS Nano, 2017, 11: 8777–8789
109 Allahyari M, Mohit E. Peptide/protein vaccine delivery system based on PLGA particles. Hum Vaccin Immunother, 2016, 12: 806–828
110 Yamamoto K, Imaoka T, Tanabe M, et al. New horizon of nanoparticle and cluster catalysis with dendrimers. Chem Rev, 2020, 120: 1397–1437
111 Pérez-Betancourt Y, Távora B C L F, Colombini M, et al. Simple nanoparticles from the assembly of cationic polymer and antigen as immunoadjuvants. Vaccines, 2020, 8: 105
112 Bobo D, Robinson K J, Islam J, et al. Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date. Pharm Res, 2016, 33: 2373–2387

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Nano vaccines and nano materials for vaccines

DING He[1], HUANG Bin[1,2], LI Yan[1], WEN LongPing[3] & GU Ning[1]

1 State Key Laboratory of Bioelectronics, Jiangsu Key Laboratory for Biomaterials and Devices, School of Biological Sciences and Medical Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China;
2 College of Life Sciences and Chemistry, Jiangsu Key Laboratory of Biofunctional Molecule, Jiangsu Second Normal University, Nanjing 211222, China;
3 Key Laboratory of Biomedical Engineering of Guangdong Province, Institutes for Life Science, School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China

Vaccines are important biological treatment strategies for effectively preventing or curing a variety of diseases, and are key means to curb the spread of new diseases such as the new coronavirus pneumonia. Compared with conventional vaccines, nano materials-based vaccines have obvious advantages such as high antigen loading and targeting efficiency, low toxicity, and diverse administration methods. In the past decade, research on nanovaccines has received increasing attention, especially more and more nanovaccines with potential applications are emerging. Nano vaccines can be classified into anti-viral nano vaccines, anti-tumor nano vaccines, anti-bacterial nano vaccines and so on. Recently, more and more nanomaterials have been reported to be applicable in preparation of nano vaccines, including organic polymer nanomaterials, lipid nanomaterials, natural nanomaterials, inorganic nanomaterials, etc. Some of these nanomaterials exhibit excellent functions, not only as a carrier for antigens, but also as immune adjuvants. In this review, we have summarized the research status of nano vaccines, focusing on analyzing different design schemes and effects of nano vaccines. In addition, we summarized the characteristics of commonly used nano materials for vaccines is summarized and perspective for the development of novel nano vaccines is prospected. This article will provide a basis for using nano vaccines to prevent or treat various new infectious diseases, including new coronaviruses, and help accelerate the discovery of new vaccines.

new infectious diseases, vaccines, nanomaterials, nanovaccines

doi: 10.1360/SSV-2020-0175

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net