·综 述·

微生物来源的疫苗佐剂研究进展

刘佳乐，胡海峰，闵涛玲*
（中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 201210）

摘要：疫苗中合理使用佐剂具有增强免疫反应、延长免疫时间、减少抗原用量、克服在某些人群中免疫反应有限等优势。佐剂来源多种多样，微生物是其重要来源之一。微生物来源的佐剂具有显著促进免疫应答、稳定性高、易获取等优点。目前临床上广泛应用的微生物来源的疫苗佐剂包括卡介苗、病毒颗粒、CpG-DNA、脂质 A 衍生物等。该文主要从微生物本身作佐剂、微生物代谢产物作佐剂和微生物核酸佐剂三个层面，分别阐述了它们的免疫机制及其临床应用进展，以期为微生物来源的疫苗佐剂研发提供参考。

关键词：佐剂；免疫反应；疫苗；微生物
中图分类号：R979.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2022)02-0193-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.02.016

Research progress of vaccine adjuvants derived from microorganisms

LIU Jiale, HU Haifeng, MIN Taoling*
(*State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201210, China*)

Abstract: The proper application of adjuvants in vaccines has the advantages of enhancing the immune response, prolonging the immune time, reducing the amount of antigen and overcoming the limited immune response in certain populations. There are many sources of adjuvants, and microorganism is one of the important sources. Microbial-derived adjuvants have the advantages of significantly promoting immune response, high stability and easy availability. At present, the widely used microbial vaccine adjuvants in clinical applications include BCG, virus particles, CpG-DNA, lipid A derivatives and so on. In this paper, the immune mechanism and clinical application progress of microbial adjuvants, microbial metabolites adjuvants and microbial nucleic acid adjuvants were reviewed in order to provide reference for the development of vaccine adjuvants derived from microorganisms.

Key words: adjuvant; immune response; vaccine; microorganism

疫苗是预防控制多种疾病的重要手段之一。2019 年爆发的新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）的有效控制即得益于疫苗的快速研发与使用[1]。疫苗一般包括抗原和佐剂两种成分。抗原通常由源自病原体的蛋白质或化合物组成，机体会对其产生适应性免疫反应。疫苗佐剂能够非特异性地改变或增强机体对疫苗抗原的特异性免疫应答，延长特异性免疫时间。佐剂与少量抗原的联合使用，可协助引发机体更快速、更强烈且更持久的免疫应答[2]。因此，佐剂在疫苗中被广泛使用。

疫苗佐剂的来源广泛，包括铝盐、微生物及其

收稿日期：2021-11-08
作者简介：刘佳乐，硕士研究生，研究方向：微生物药物的研发。
通信作者：闵涛玲，研究员，研究方向：微生物药物的研发。
基金项目：上海市产学研合作项目(沪CXY-2013-53)

衍生物、动物脂类、合成的高分子材料、植物提取的天然酯类、多糖等。因微生物及其代谢产物具有易获取、成本低、易刺激免疫反应等优点，故微生物来源的疫苗佐剂使用由来已久。从早期的弗氏佐剂到英国葛兰素史克（Glaxo Smith Kline，GSK）公司研制的基于单磷酰脂A（monophosphoryl lipid A，MPLA）的佐剂体系，不论是微生物本身，或是微生物代谢产物及其衍生物，微生物来源的佐剂在疫苗佐剂中均发挥着不可忽视的作用，表1展示了目前在疫苗中被广泛应用的主要微生物佐剂及其主要免疫机制和临床应用。本文拟从微生物本身作佐剂、微生物代谢产物作佐剂和微生物核酸佐剂三个层面，分别阐述它们的免疫机制及其临床应用进展，以期为微生物来源的疫苗佐剂研发提供参考。

1 微生物佐剂

1.1 细菌

1.1.1 减毒牛型分枝杆菌

卡介苗（bacillus Calmette-Guérin，BCG）是最早使用的疫苗之一，其主要成分是减毒牛型分枝杆菌，可增强巨噬细胞的吞噬活性，活化淋巴细胞，提高机体细胞免疫和体液免疫水平，可用于预防结核病及急性白血病、膀胱癌和黑色素瘤的免疫治疗。此外有关新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）研究显示，人群接种BCG可能与COVID-19病死率存在一定的负相关性，尤其是65岁以上人群[18]，推测可能与BCG的免疫调节有关。

由此衍生出的弗氏完全佐剂（complete Freund's adjuvant，CFA）主要成分包括液体石蜡、羊毛脂和分枝杆菌，弗氏不完全佐剂（incomplete Freund's adjuvant，IFA）则缺乏分枝杆菌成分。IFA相对CFA不良反应较弱，可诱导Th2或抗体介导的免疫，显著增强抗原特异性$CD8^+$ T细胞反应的强度和持久性[19]，广泛用于黑色素瘤、实体瘤、人乳头瘤病毒（human papillomavirus，HPV）、乳腺癌等疫苗开发。

1.1.2 芽孢

芽孢是细菌内部形成的休眠体，表层疏水且带有负电荷，可有效吸附蛋白抗原。在大规模疫苗接种中，芽孢作为疫苗佐剂可通过黏膜或口服途径灵活给药，简便性好。2020年Oh等将枯草芽孢杆菌芽孢与炭疽杆菌保护性抗原（protective antigen，PA）

表1 常用的微生物来源疫苗佐剂

Table 1 Microbial adjuvants in the vaccines

佐剂	成分	主要免疫机制	主要临床应用	相关疫苗/候选疫苗	研发阶段	参考文献
AS01	MPLA，皂苷（QS-21），DOPC，胆固醇	TLR4，激活免疫细胞，Th1反应	带状疱疹 疟疾 结核	Shingrix® Mosquirix® M72/AS01E	已上市 已上市 II期临床	[3-4]
AS02	MPLA，QS21	TLR4，Th1反应	乙型肝炎 结核 疟疾	HB-AS02V Mtb72F/AS02A RTS, S/AS02A	III期临床 II期临床 II期临床	[5-7]
AS04	MPLA，铝	TLR4	HPV 乙型肝炎	Cervarix® Fendrix®	已上市 已上市	[3]
MPLA	化学修饰的LPS	TLR4	I型超敏反应	Tree MATA MPL	II期临床	[8]
MPL＋SE	化学修饰的LPS，角鲨烷	TLR4	利什曼病	Leish-111f＋MPL-SE	II期临床	[9]
GLA＋SE	合成LPS，角鲨烷	TLR4，Th1反应	利什曼病 肺结核	LEISH-F3＋GLA-SE ID93＋GLA-SE	I期临床 II期临床	[10-11]
CpG-DNA	合成DNA	TLR9，Th1反应	乙型肝炎 SARS-CoV-2	Heplisav-B® SCB-2019	已上市 III期临床	[12-13]
AS15	AS01，CpG	TLR9，TLR4	黑色素瘤	recMAGE-A3＋AS15	III期临床	[14]
鞭毛蛋白	鞭毛蛋白	TLR5，Th1和Th2反应	流感	VAX102 VAX125	II期临床 II期临床	[15]
Montanide ISA-51	IFA	Th2反应	肺癌 黑色素瘤	CIMAvax EGF Tyrosinase/gp100/MART-1 Peptides Melanoma Vaccine	II期临床 II期临床	[16-17]

结合，发现在口服、舌下、腹腔、鼻腔四种给药途径下，含芽孢组的抗体产生量均比不含芽孢组高[20]。证实芽孢可加强疫苗的免疫原性，增强机体免疫反应。

1.1.3 细菌样颗粒（bacterium-like particles，BLPs）

BLPs 是一种无生命活性的球形颗粒，制备时将乳酸菌经热酸处理，留下细胞壁肽聚糖骨架[21]。BLPs 可通过激活 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）-2 信号通路，诱导宿主树突状细胞成熟，分泌 γ-干扰素（interferon γ，IFN-γ）、白介素 -2（interleukin 2，IL-2）等炎性细胞因子，平衡 Th1 和 Th2 型免疫反应，激发更有效的免疫应答[22]。BLPs 黏膜递送效率高，易于构建多价疫苗，可显著增强免疫应答，有研究显示，包含 BLPs 的季节性流感病毒 H3N2 亚单位疫苗经鼻腔给药后，可诱导小鼠产生高水平、长持续期的抗体，刺激呼吸道黏膜组织分泌 IgA[23]。

1.2 病毒

1.2.1 腺病毒（adenovirus，Ad）

Ad 是常用于疫苗佐剂的一种双链 DNA 病毒，删除部分基因后可用作基因传递工具或疫苗载体。过去腺病毒疫苗和载体具有复制能力，可造成腺病毒感染。通过遗传改造后，重组 Ad 保留了插入基因的表达能力，但复制能力大幅度减弱。目前重组 Ad 在多种病毒（如 COVID-19、寨卡病毒、HIV、流感病毒、埃博拉病毒等）传染病的疫苗开发中作为佐剂应用。Wu 等利用重组 Ad 为载体生产的 COVID-19 疫苗 Ad5-nCoV，已通过临床实验初步证明具有一定的安全性和有效性[24]。然而，Greinacher 等的研究显示以 Ad 为载体的 COVID-19 疫苗 ChAdOx1 nCov-19 接种后 1 ～ 2 周，出现了一些严重的血小板减少症和异常血栓形成，推测可能与其使用的 Ad 载体有一定的相关性[25]，这使 Ad 载体的安全性受到质疑。

1.2.2 病毒样颗粒（virus-like particles，VLPs）

VLPs 是在缺乏遗传物质的情况下由病毒的一种或多种结构蛋白组成的多聚体纳米结构。VLPs 易被抗原递呈细胞吸收并运输到淋巴结，刺激各种细胞因子分泌，诱导强烈的免疫反应。此外，VLPs 作为具有高度重复表位的规则多面体，可交联 B 细胞受体，有效激活 B 细胞树突状细胞，诱导 Th 细胞发育或通过 TLR 信号通路来调节细胞因子的产生和启动细胞效应，从而促进 $CD4^+$ T 细胞的增殖和分化[26]。

2 微生物代谢产物佐剂

2.1 脂质 A

脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）是革兰阴性菌细胞壁的主要成分之一，由 O 抗原、核心多糖、脂质 A 三部分组成。脂质 A 是内毒素的毒性和生物学活性的主要组分，具有较强的佐剂活性，但其引起的脓毒症和感染性休克等强烈免疫反应限制了其临床应用。通过构效关系研究发现影响脂质 A 免疫活性的关键因素是脂链的总数和长度，此外 1'、4' 位的磷酸基也会影响免疫反应[27]。目前基于脂质 A 开发的一系列有效且低毒的免疫调节剂，包括天然来源的脂质 A 分子——明尼苏达沙门菌（*Salmonella minnesota*）突变株 R595（Re）中提取的 MPLA；人工合成的脂质 A 分子：葡萄糖吡喃糖脂（glucopyranosyl lipid adjuvant，GLA）和第二代脂质佐剂（second-generation lipid adjuvant，SLA）（图 1）。

脂质 A 及其衍生佐剂的免疫刺激作用是通过被人体细胞膜上的 TLR4 识别后，诱导信号级联，引起免疫反应导致炎症和促炎细胞因子的释放。TLRs 介导的信号转导通路主要有两种途径，分别是髓样分化因子 88（myeloid differentiation primary response protein 88，MyD88）连接的 MyD88 依赖途径，以及 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白（TIR-domain-containing adaptor inducing interferon-β，TRIF）连接的 MyD88 非依赖途径。与脂质 A 激活 TLR4-TRIF 和 TLR4-MyD88 通路不同，MPLA 选择性激活 TLR4-TRIF 信号通路，导致促炎细胞因子释放，对粒细胞集落刺激因子、单核细胞趋化蛋白 -1 和趋化因子 IP-10 的诱导作用增强[28]。因此，MPLA 疫苗佐剂可在大幅度降低毒性的同时保持或增强免疫刺激。

GSK 公司研发了一系列基于 MPLA 的佐剂，包

括 AS01、AS02、AS04、AS15 等[3]。预防带状疱疹的重组亚单位疫苗 Shingrix® 使用 AS01 作为佐剂，已被证明比减毒活疫苗 Zostavax® 更有效[26]。已上市的 HPV 疫苗 Cervarix® 中使用了 AS04 佐剂，有实验表明与仅使用明矾佐剂的抗原相比，AS04 可诱导出更高水平的抗体[29]，其高免疫原性可转化为 HPV-16/18 疫苗高而持久的效力。有数据显示，HPV-16/18 疫苗在首次免疫 9 年后，其效力依然可以达到 100%[29]。

2.2 葡聚糖颗粒（glucan particles，GPs）

GPs 是来源于酿酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）细胞壁的球形中空颗粒，主要由 β-1,3-*D*-葡聚糖组成，是一种具有佐剂特性的疫苗递送系统。GPs 与游离抗原联合注射可刺激免疫反应产生 IgG1 抗体，并可将抗原包裹在 GPs 内增加 IgG2c 和 $CD4^+$ T 细胞反应。即使在亚微克抗原剂量下，GPs 也能诱导强烈的 $CD4^+$ T 细胞反应和抗体产生[30]。Liu 等将葡聚糖颗粒与铝结合，制成一种名为葡聚糖 - 铝颗粒（β-glucan-aluminum particle，GP-Al）的新型佐剂系统。与单独的抗原刺激或仅适用铝作为佐剂相比，GP-Al 与抗原结合在小鼠实验中表现出更强烈的免疫刺激，且 GP-Al 颗粒大小高度均一，在生理环境中更稳定，是一种极具潜力的复合佐剂体系[31]。

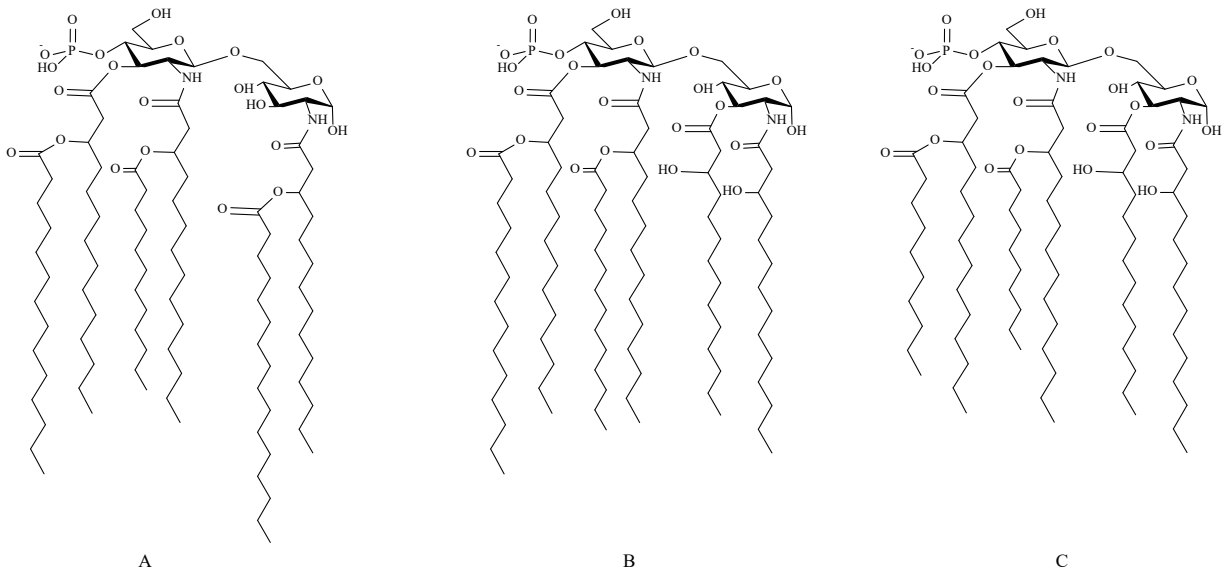
2.3 甘露聚糖

甘露聚糖是一种由真菌产生的 β-1,4- 甘露糖多糖，可与甘露聚糖结合凝集素和 C 型凝集素受体相结合激活补体途径并诱导产生多种细胞因子。因此甘露聚糖可作为抗原呈递细胞（antigen-presenting cell，APC）的靶向佐剂引起抗原摄取和呈递增强，增加 Th1/Th2 型免疫应答[32]。氧化型甘露聚糖 -MUC1 疫苗用于保护早期乳腺癌患者免于复发，目前已通过临床试验证明了其安全性和免疫原性[33]。

3 微生物核酸佐剂

3.1 胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸（cytosine-guanine，CpG）-DNA

CpG-DNA 是一些以未甲基化 CpG 基序为核心的 DNA 序列。CpG-DNA 可被 TLR9 识别，引发机体免疫调节级联反应，产生 Th1、促炎细胞因子和趋化因子，增强抗原呈递功能，诱导 B 细胞增殖，刺激 NK 细胞的免疫保护活性[34]。2020 年 FDA 批准了一种含有 CpG-DNA 佐剂的乙肝疫苗 HEPLISAV-B®。相较于过去的乙肝疫苗，HEPLISAV-B® 具有更高的



A B C

图 1 脂质 A 衍生佐剂的结构（A：MPLA、B：GLA、C：SLA）

Figure 1 Structures of lipid A-derived adjuvants（A：MPLA、B：GLA、C：SLA）

安全性和更好的免疫活性[12]。在 SARS-CoV 灭活疫苗的研发中，CpG-DNA 已被证明可显著增强实验小鼠的免疫反应，且可保护老年小鼠免受致命的 SARS-CoV-2 攻击[35]。此外，CpG-DNA 还可搭载质粒，有研究发现以富含 CpG-DNA 的质粒为佐剂给药时，较低的抗原浓度即可产生有效的免疫刺激[36]。

3.2 病毒单链核糖核酸（single-stranded RNA，ssRNA）

由病毒提取或衍生的 ssRNA 通过诱导干扰素 -α 和白介素 -12 促进 Th1 应答，可以作为疫苗佐剂使用。如仙台病毒（Sendai virus）衍生的缺陷干扰 RNA 可激活先天免疫反应，增强灭活流感疫苗的效力[37]。Kwak 等研究发现，来源于蟋蟀麻痹病毒（cricket paralysis virus）的 ssRNA 通过 TLR7 通路激活 APC，增加注射部位抗原摄取能力和在引流淋巴结中的滞留时间，通过促进长期免疫增强体液和细胞免疫应答[38]。

4 结语

微生物种类丰富，其天然产物亦是一个巨大宝库，目前仍在不断被开发，如最近发现古细菌脂质较传统脂质具有强大的佐剂活性且更具稳定性[39]。微生物来源的佐剂易结合，可作优良载体，微生物成分结合其他组分组成的复合佐剂极具优势，相较于单一佐剂，复合佐剂可在多方面改善疫苗效能。对天然微生物的结构改造也将是开发新型佐剂的有效手段之一。另一方面，微生物来源的重组佐剂成分最易获取与培养，大肠埃希菌（*Escherichia coli*）、酵母菌（*Saccharomyces* sp.）等均是其良好的表达宿主，生长快、合成效率高、遗传背景清晰，可大规模生产，如默沙东研发的 HPV 疫苗 Gardasil®[40]。随着对微生物的探索，微生物及其代谢产物将在疫苗的研发与生产中发挥更多作用，造福人类。

参考文献：

[1] Sharma O, Sultan AA, Ding H, *et al*. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19[J]. Front Immunol, 2020, 11: 585354.

[2] 年悬悬 , 李军英 , 张家友 , 等 . Toll 样受体激动剂佐剂的研究进展 [J]. 中国生物制品学杂志 , 2021, 34(9): 1132-1138.

[3] Shi S, Zhu H, Xia X, *et al*. Vaccine adjuvants: understanding the structure and mechanism of adjuvanticity[J]. Vaccine, 2019, 37(24): 3167-3178.

[4] Ji Z, Jian M, Chen T, *et al*. Immunogenicity and safety of the M72/AS01$_E$ candidate vaccine against tuberculosis: a meta-analysis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2089.

[5] Surquin M, Tielemans C, Nortier J, *et al*. Anti-HBs antibody persistence following primary vaccination with an investigational AS02(v)-adjuvanted hepatitis B vaccine in patients with renal insufficiency[J]. Hum Vaccin, 2011, 7(9): 913-918.

[6] Von Eschen K, Morrison R, Braun M, *et al*. The candidate tuberculosis vaccine Mtb72F/AS02A: tolerability and immunogenicity in humans[J]. Hum Vaccin, 2009, 5(7): 475-482.

[7] Cheung YB, Ma X, Lam KF, *et al*. Estimation of the primary, secondary and composite effects of malaria vaccines using data on multiple clinical malaria episodes[J]. Vaccine, 2020, 38(32): 4964-4969.

[8] Ballard R, Lee D, Zielen S, *et al*. Conjunctival provocation testing in a dose finding study with subcutaneous immunotherapy with GRASS + MPL[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018, 121(5): S29.

[9] Fernández L, Solana JC, Sánchez C, *et al*. Protective efficacy in a hamster model of a multivalent vaccine for human visceral leishmaniasis (MuLeVaClin) consisting of the KMP11, LEISH-F3+, and LJL143 antigens in virosomes, plus GLA-SE adjuvant[J]. Microorganisms, 2021, 9(11): 2253.

[10] Coler RN, Duthie MS, Hofmeyer KA, *et al*. From mouse to man: safety, immunogenicity and efficacy of a candidate leishmaniasis vaccine LEISH-F3+ GLA-SE[J]. Clin Transl Immunology, 2015, 4(4): e35.

[11] Day TA, Penn-Nicholson A, Luabeya AKK, *et al*. Safety and immunogenicity of the adjunct therapeutic vaccine ID93+GLA-SE in adults who have completed treatment for tuberculosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(4): 373-386.

[12] Lee GH, Lim SG. CpG-adjuvanted hepatitis B vaccine (HEPLISAV-B®) update[J]. Expert Rev Vaccines, 2021, 20(5): 487-495.

[13] Richmond P, Hatchuel L, Dong M, *et al*. Safety and immunogenicity of S-Trimer (SCB-2019), a protein subunit

vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2021, 397(10275): 682-694.

[14] Melssen MM, Pollack KE, Meneveau MO, *et al*. Characterization and comparison of innate and adaptive immune responses at vaccine sites in melanoma vaccine clinical trials[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021,70(8): 2151-2164.

[15] Bolton JS, Klim H, Wellens J, *et al*. An antigenic thrift-Based approach to influenza vaccine design[J]. Vaccines, 2021, 9(6): 657.

[16] Tagliamento M, Rijavec E, Barletta G, *et al*. CIMAvax-EGF, a therapeutic non-small cell lung cancer vaccine[J]. Expert Opin Biol Th, 2018, 18(7): 829-835.

[17] Liu W, Tang H, Li L, *et al*. Peptide-based therapeutic cancer vaccine: current trends in clinical application[J]. Cell Proliferat, 2021, 54(5): e13025.

[18] Wickramasinghe D, Wickramasinghe N, Kamburugamuwa SA, *et al*. Correlation between immunity from BCG and the morbidity and mortality of COVID-19 [J]. Trop Dis Travel Med, 2020, 6(1): 17.

[19] Patel SP, Petroni GR, Roszik J, *et al*. Phase I/II trial of a long peptide vaccine (LPV7) plus toll-like receptor (TLR) agonists with or without incomplete Freund's adjuvant (IFA) for resected high-risk melanoma[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(8):e003220.

[20] Oh Y, Kim JA, Kim CH, *et al*. *Bacillus subtilis* spore vaccines displaying protective antigen induce functional antibodies and protective potency[J]. BMC Vet Res, 2020, 16(1): 1-10.

[21] Yang R, Zhang S, Yu Y, *et al*. Adjuvant effects of bacterium-like particles in the intranasal vaccination of chickens against Newcastle disease[J].Vet Microbiol, 2021,259: 109144.

[22] Lu J, Guo J, Wang D, *et al*. Broad protective immune responses elicited by bacterium-like particle-based intranasal pneumococcal particle vaccine displaying PspA2 and PspA4 fragments[J]. Hum Vaccin Immunother, 2019, 15(2): 371-380.

[23] Liang Z, Zhu H, Wang X, *et al*. Adjuvants for coronavirus vaccines[J]. Front Immunol, 2020, 11: 2896.

[24] Wu S, Huang J, Zhang Z, *et al*. Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolised adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: preliminary report of an open-label and randomised phase 1 clinical trial[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(12): 1654-1664.

[25] Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, *et al*. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination[J]. N Engl J Med, 2021, 384(22): 2092-2101.

[26] Heineman TC, Cunningham A, Levin M. Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine[J]. Curr Opin Immunol, 2019, 59: 42-48.

[27] Pifferi C, Fuentes R, Fernández-Tejada A. Natural and synthetic carbohydrate-based vaccine adjuvants and their mechanisms of action[J]. Nat Rev Chem, 2021, 5(3): 197-216.

[28] Pulendran B, Arunachalam PS, O'Hagan DT. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(6): 454-475.

[29] Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, *et al*. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(8): 2147-2162.

[30] Soares E, Groothuismink ZMA, Boonstra A, *et al*. Glucan particles are a powerful adjuvant for the HBsAg, favoring antiviral immunity[J]. Mol Pharm, 2019, 16(5): 1971-1981.

[31] Liu H, Meng Z, Wang H, *et al*. Robust immune responses elicited by a hybrid adjuvant based on β-glucan particles from yeast for the hepatitis B vaccine[J]. ACS Applied Bio Materials, 2021, 4(4): 3614-3622.

[32] Qi J, He Y, Shen L, *et al*. Conjugation of hemoglobin and mannan markedly improves the immunogenicity of domain III of the Zika virus E protein: Structural and Immunological Study[J]. Bioconjugate Chem, 2021, 32(2): 328-338.

[33] Vassilaros S, Tsibanis A, Tsikkinis A, *et al*. Up to 15-year clinical follow-up of a pilot Phase III immunotherapy study in stage II breast cancer patients using oxidized mannan–MUC1[J]. Immunotherapy, 2013, 5(11): 1177-1182.

[34] Lu W, Cui C, Wang Y, *et al*. CpG ODN as an adjuvant arouses the vigor of B cells by relieving the negative regulation of surface TLR9 to enhance the antibody response to vaccine[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021, 105(10): 4213-4224.

[35] Nanishi E, Borriello F, O'Meara TR, *et al*. An aluminum hydroxide: CpG adjuvant enhances protection elicited by a SARS-CoV-2 receptor-binding domain vaccine in aged mice[J]. Sci Transl Med, 2021: eabj5305.

[36] Sun X, Jin P, Liu Q, *et al*. A CpG-riched plasmid as vaccine

adjuvant reduce antigen dose of an inactivated *Vibrio anguillarum* vaccine in turbot (*Scophthalmus maximus* L.)[J]. Fish Shellfish Immunol, 2020, 98: 312-317.

[37] Martinez-Gil L, Goff PH, Hai R, *et al*. A Sendai virus-derived RNA agonist of RIG-I as a virus vaccine adjuvant[J]. J Virol, 2013, 87(3): 1290-1300.

[38] Kwak HW, Park HJ, Ko HL, *et al*. Cricket paralysis virus internal ribosome entry site-derived RNA promotes conventional vaccine efficacy by enhancing a balanced Th1/Th2 response[J]. Vaccine, 2019, 37(36): 5191-5202.

[39] Jia Y, Chandan V, Akache B, *et al*. Assessment of stability of sulphated lactosyl archaeol archaeosomes for use as a vaccine adjuvant[J]. J Liposome Res, 2021, 31(3): 237-245.

[40] Soliman M, Oredein O, Dass CR. Update on safety and efficacy of HPV vaccines: focus on Gardasil[J]. Int J Mol Cell Med, 2021, 10(2): 101-113.

(编辑：史琦琪)

(上接第168页)

[7] 中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会. 冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准[J]. 中国药事, 1987, (2): 71-74.

[8] 辛国, 赵昕彤, 黄晓巍. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. 吉林中医药, 2018, 38(10): 1196-1198.

[9] 刘莉, 刘铁红. 丹参多酚对老年不稳定型心绞痛PCI术后内皮的影响及临床疗效[J]. 光明中医, 2021, 36(15): 2493-2497.

[10] Seo EJ, Lee DU, Kwak JH, *et al*. Antiplatelet effects of Cyperus ro-tundus and its component (+)-nootkatone[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 135(1): 48-54.

[11] 赵永见, 牛凯, 唐德志, 等. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 888-890.

[12] 陈可冀, 付长庚, 丛伟红, 等. 红花黄色素临床应用中国专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(10): 1167-1173.

[13] 汪刚, 刘莹, 侯雪峰, 等. 川芎提取物通过激活Nrf2通路对抗心肌缺血大鼠氧化应激损伤[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4834-4840.

[14] 吕运权, 张恒. 川芎和郁金防治冠心病的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(7): 1011-1013.

[15] 苟丽琼, 姜媛媛, 吴一超, 等. 芍药有效成分与药理活性研究进展[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(9): 4022-4029.

[16] 尚坤, 李敬文, 常美月, 等. 延胡索药理作用研究[J]. 吉林中医药, 2019, 39(1): 108-110.

(编辑：王 佳)

(上接第178页)

[7] 邓俊娜, 石钰, 陈艳, 等. 肾病专病营养管理手册在IgA肾病患者饮食管理中的应用[J]. 护士进修杂志, 2017, 32(18): 1677-1681.

[8] Holly K, Yakes JE, Deborah B, *et al*. Medical nutrition therapy for patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease: barriers and solutions[J]. J Acad Nutr Diet, 2018, 118(10): 1958-1965.

[9] 胥艳. 血肌酐用于慢性肾病肾功能评价中的效果[J]. 医药卫生: 文摘版, 2016, (2): 253.

[10] 李晓玫. 慢性肾脏病基础上急性肾衰竭的诊断与防治[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(11): 652-654.

[11] 张希燃, 王庆文. 尿酸在慢性肾病发展中的作用[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(1): 4.

[12] Ikizler T A , Burrowes J D , Byham-Gray L D, *et al*. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 update[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(3): S1-S107.

[13] 苏洋. 50例慢性肾衰非透析治疗患者膳食研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014.

(编辑：刘玲玲)