

Optimization and Effect Study of Saponin Immune Adjuvant and Delivery System

Lisha Hao Beibei Ni Yuanyuan Li Chan Li Yuru Geng*

CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., Ltd., Shijiazhuang, Hebei, 050031, China

Abstract

The paper explores in detail the application of saponin based immune adjuvants in vaccine development and optimization strategies for their delivery systems, and verifies the immune effects of different saponin based compounds as immune adjuvants through experiments. Saponin based immune adjuvants have shown significant advantages in enhancing vaccine immunogenicity, prolonging immune cycles, and reducing vaccination frequency due to their unique immunomodulatory and immunostimulatory effects. This study focuses on Quil A, QS-21, ISCOMs, and ginsenosides as the main research objects. By constructing an optimized delivery system, the specific effects of these saponin adjuvants on enhancing humoral and cellular immunity were investigated. The experimental results indicate that the saponin adjuvant combined with the delivery system can significantly enhance the level of antigen-specific antibodies, promote lymphocyte proliferation, and enhance the immune response of the body. This study provides a new idea and method for the wide application of saponin immunoadjuvant.

Keywords

saponins; immune adjuvant; delivery system; Quil A; QS-21; ISCOMs; ginsenoside

皂苷免疫佐剂及递送系统优化与效应研究

郝丽莎 倪蓓蓓 李园园 李蝉 耿玉茹*

石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 中国·河北 石家庄 050031

摘要

论文详细探讨了皂苷类免疫佐剂在疫苗研发中的应用及其递送系统的优化策略,并通过实验验证了不同皂苷类化合物作为免疫佐剂的免疫效应。皂苷类免疫佐剂以其独特的免疫调节和免疫刺激作用,在增强疫苗免疫原性、延长免疫周期、减少接种次数等方面展现出显著优势。本研究以Quil A、QS-21、ISCOMs及人参皂苷等为主要研究对象,通过构建优化的递送系统,研究了这些皂苷类佐剂在增强体液免疫和细胞免疫方面的具体效果。实验结果表明,结合递送系统的皂苷类佐剂能够显著提升抗原特异性抗体水平,促进淋巴细胞增殖,增强机体免疫应答。本研究为皂苷类免疫佐剂的广泛应用提供了新的思路和方法。

关键词

皂苷; 免疫佐剂; 递送系统; Quil A; QS-21; ISCOMs; 人参皂苷

1 引言

疫苗作为预防传染病的重要手段,其有效性依赖于免疫应答的强度和持久性。然而,某些疫苗因抗原免疫原性较弱,单独使用难以达到理想的免疫效果。因此,免疫佐剂作为能够增强机体对抗原免疫应答能力的辅助物质,在疫苗研发中扮演着至关重要的角色。皂苷类化合物作为一类广泛存在于植物中的天然产物,因其独特的免疫调节和免疫刺激作用,逐渐成为免疫佐剂研究的新热点。论文旨在综述皂苷类

免疫佐剂的发展历程、类型与作用机制,并探讨其递送系统的优化策略及免疫效应。

2 疫苗及免疫佐剂的作用

2.1 疫苗刺激机体产生免疫应答

疫苗通过将病原微生物或其组分引入机体,刺激免疫系统产生针对该病原体的特异性免疫应答,从而预防相关传染病的发生。疫苗中的抗原成分被免疫细胞识别并摄取后,经过一系列复杂的免疫过程,最终诱导机体产生抗体和记忆细胞。抗体能够直接中和病原体,阻止其感染细胞;记忆细胞则能够在再次遇到相同病原体时迅速启动免疫应答,实现快速清除。然而,并非所有疫苗都能有效刺激机体产生强烈的免疫应答,尤其是对于那些免疫原性较弱的抗原,往往需要借助免疫佐剂来增强其免疫效果^[1]。

【作者简介】郝丽莎(1993-),女,中国河北石家庄人,硕士,从事纳米制剂研究。

【通讯作者】耿玉茹(1988-),女,中国河北石家庄人,本科,副高级工程师,从事纳米载药技术研究。

2.2 免疫佐剂的发展

免疫佐剂作为增强机体对抗原免疫应答能力的辅助物质，其发展历程可以追溯到20世纪早期。早期的研究主要集中在铝盐、矿物油等无机佐剂上，这些佐剂虽然能够在一定程度上增强免疫应答，但存在副作用大、稳定性差等缺点。随着免疫学和分子生物学的发展，新型免疫佐剂不断涌现，如细胞因子佐剂、多糖佐剂、皂苷类佐剂等。这些新型佐剂不仅具有更高的安全性和有效性，还能够通过多种途径增强免疫应答，提高疫苗的整体效果。其中，皂苷类佐剂因其独特的分子结构和免疫调节机制，在近年来受到了广泛关注和研究^[2]。

3 免疫佐剂的类型与作用机制

3.1 免疫佐剂的类型

免疫佐剂种类繁多，尚无统一的分类方法。根据其来源和性质的不同，可以分为生物性佐剂、无机佐剂、油剂、弗氏佐剂等。生物性佐剂主要包括细菌或其产物（如结核分枝杆菌、卡介苗等）、细胞因子（如白细胞介素、干扰素等）等；无机佐剂则主要包括铝盐（如氢氧化铝）、明矾等；油剂佐剂如花生油乳化佐剂、矿物油等；弗氏佐剂又分为弗氏不完全佐剂和完全弗氏佐剂，是目前动物实验中最常见的佐剂之一。此外，还有一类以植物提取物为基础的佐剂，如皂苷类佐剂，它们在增强免疫应答方面表现出独特的优势。

3.2 免疫佐剂的作用机制

3.2.1 改变抗原的物理性状

免疫佐剂在疫苗中发挥的首要作用之一，是显著改变抗原在机体内的物理性状及其存在状态。这一过程对于确保抗原的持续性和有效性至关重要。以矿物油佐剂为例，其矿物油成分作为载体，能够形成稳定的乳剂或微滴，有效包裹抗原分子，减缓其在体内的降解和清除速度。这种缓释效应不仅延长了抗原在体内的滞留时间，还使得免疫系统能够持续不断地接触到抗原刺激，从而维持了免疫应答的持久性。这种机制对于需要长时间免疫记忆的疫苗尤为重要，如某些慢性传染病或肿瘤疫苗的接种^[3]。

3.2.2 增强抗原的摄取和提呈

免疫佐剂的另一个核心作用是促进抗原被关键免疫细胞（如巨噬细胞和树突状细胞）的高效摄取和加工。这些细胞作为抗原提呈细胞（APCs），在免疫应答的启动中扮演着关键角色。佐剂通过其独特的物理化学性质，如表面电荷、疏水性或特定的分子结构，能够增强APCs对抗原的亲合力，提高摄取效率。一旦被摄取，佐剂还能促进抗原在APCs内的加工处理，使其以更易于被T细胞识别的形式提呈于细胞表面。这一过程是激活适应性免疫应答的先决条件，对于诱导特异性抗体产生和T细胞活化至关重要。

3.2.3 激活免疫细胞：增强免疫应答的引擎

佐剂不仅影响抗原的处理和提呈，还直接作用于多种免疫细胞，促进其增殖、分化和活化。这种多层次的激活作

用使得佐剂成为增强免疫应答的强大工具。例如，佐剂可以激活T细胞，使其从静息状态转变为活化状态，并分泌多种细胞因子，如IL-2、IFN- γ 等，这些细胞因子进一步促进B细胞增殖、分化为浆细胞并产生抗体。同时，佐剂还能激活自然杀伤细胞（NK细胞）和其他固有免疫细胞，增强机体的快速防御能力。这种全面的免疫细胞激活机制，使得佐剂在提升疫苗效果方面展现出巨大的潜力^[4]。

3.2.4 调节免疫应答类型

佐剂的另一个重要功能是调节免疫应答的类型，确保机体产生适当的免疫反应以应对不同的病原体或疾病状态。Th1和Th2型免疫应答是适应性免疫应答的两大分支，分别介导细胞免疫和体液免疫。某些佐剂倾向于诱导Th1型应答，产生高水平的IgG2a抗体和细胞毒性T淋巴细胞（CTL），这对于清除细胞内病原体（如病毒和某些细菌）至关重要。而另一些佐剂则促进Th2型应答，以IgG1和IgE抗体的产生为特征，有助于清除细胞外病原体和寄生虫。通过精细调控佐剂的种类和剂量，研究人员可以优化疫苗诱导的免疫应答类型，以更好地适应特定的临床需求。

4 皂苷类免疫佐剂与其递送系统的优化及免疫效应分析

4.1 Quil A

Quil A，作为源自南美皂树（*Quillaja saponaria*）的天然三萜皂苷，其在免疫佐剂领域的地位无可替代。其独特的能力在于能够同时激发强大的Th1型细胞免疫应答，并诱导机体生成细胞毒性T淋巴细胞（CTL），从而显著增强疫苗的免疫保护效力。这种双重作用机制使得Quil A成为疫苗开发中备受瞩目的成分^[5]。

然而，Quil A的广泛应用也面临着诸多挑战，包括其成分的异质性、化学结构的不稳定性、潜在的溶血活性以及不容忽视的毒副作用。这些缺陷限制了Quil A在疫苗佐剂中的直接使用，促使研究人员不断探索优化策略。一方面，通过精细调控提取工艺和纯化方法，可以显著减少Quil A中的杂质含量，提高其纯度和一致性，进而降低其毒性和溶血风险。另一方面，构建基于Quil A的递送系统成为解决其应用难题的关键途径。递送系统的优化旨在提高Quil A的靶向性、稳定性和生物利用度，同时降低其毒副作用。例如，利用纳米技术将Quil A包裹于脂质体、聚合物纳米粒或无机纳米载体中，可以保护其免受外界环境的干扰，实现缓释和控释，延长其在体内的半衰期。此外，这些递送系统还能通过特定的表面修饰，如配体偶联，增强对免疫细胞的靶向能力，促进Quil A的有效摄取和提呈。在免疫效应分析方面，优化后的Quil A递送系统展现出更为显著的免疫增强效果。一方面，它们能够更有效地激活树突状细胞等抗原提呈细胞，促进抗原的加工和提呈，进而增强T细胞的活化和增殖。另一方面，这些递送系统还能调节免疫应答的极化方向，使其更倾向于产生Th1型免疫应答，从而增强

机体对细胞内病原体的清除能力。

4.2 QS-21

在皂苷类免疫佐剂的大家庭中，QS-21 以其独特的优势脱颖而出。作为 *Quillaja saponaria* 树皮中的另一珍贵成分，QS-21 不仅拥有比 Quil A 更高的纯度与更稳定的化学结构，其免疫活性也更为卓越。它主要通过精密调控抗原递呈细胞 (APCs) 的活性，特别是增强它们对抗原的处理与提呈能力，从而有效激活 T 细胞免疫应答，为疫苗效力的提升奠定坚实基础^[6]。

QS-21 的另一大亮点在于其独特的纳米粒子形成能力。通过与胆固醇等脂质分子的相互作用，QS-21 能够自发组装成纳米级粒子，这种结构不仅保护了抗原的完整性，还显著提升了抗原被免疫细胞摄取效率。这种基于 QS-21 的纳米递送系统，为疫苗抗原的高效递送与免疫应答的精准调控提供了新思路。在疫苗研发领域，QS-21 已展现出广泛的应用前景。从抗癌疫苗到传染病疫苗，QS-21 均能显著增强疫苗的免疫原性，促进机体产生更为强烈的保护性免疫反应。然而，如同所有药物一样，QS-21 的使用也需谨慎。在高剂量下，QS-21 可能会引起注射部位疼痛、发热等不良反应，因此，其剂量与安全性评估成为研发过程中的重要环节。为了进一步优化 QS-21 的递送系统并提升其免疫效应，研究人员正不断探索新的载体材料与修饰策略。通过精准调控纳米粒子的尺寸、形状与表面性质，可以进一步提高 QS-21 的靶向性与生物利用度，减少其毒副作用。

4.3 ISCOMs

ISCOMs 作为一种创新的免疫佐剂递送平台，其独特的结构与设计巧妙地融合了皂苷类化合物的免疫增强特性与纳米技术的精准递送优势。这一系统的核心在于其精心构建的纳米级结构，该结构由皂苷、胆固醇以及磷脂等关键组分共同编织而成，形成了一种既稳定又高效的抗原载体。这种结构不仅能够有效屏蔽外部环境对抗原的降解作用，还极大地促进了抗原在免疫细胞表面的展示与摄取，为免疫系统的激活奠定了坚实基础。

在递送系统的优化方面，研究者们不断探索以进一步提升 ISCOMs 的性能。一方面，通过调整皂苷、胆固醇与磷脂的比例，可以精细调控纳米颗粒的大小、形态及表面电荷，从而优化其与免疫细胞的相互作用。另一方面，采用先进的纳米技术，如表面修饰与靶向配体结合，使 ISCOMs 能够更精准地定位至特定的免疫细胞或组织，实现抗原的高效递送与精准免疫激活。此外，随着材料科学的进步，新型生物相容性材料的应用也为 ISCOMs 的安全性及效能提升开辟了新途径。免疫效应分析显示，ISCOMs 作为免疫佐剂，能够显著增强机体的免疫反应。它们不仅能够促进抗原特异性抗体的产生，增强体液免疫应答，还能有效激活 T 细胞，特别是 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞，从而强化细胞免疫。这种全方位的免疫激活机制，使得 ISCOMs 在应对传染病疫苗时，能够更快地诱导保护性免疫反应，提高疫苗的有效

性；而在抗肿瘤疫苗领域，ISCOMs 则展现出诱导肿瘤特异性免疫杀伤、抑制肿瘤生长与转移的潜力，为癌症治疗提供了新的策略。

4.4 人参皂苷

人参皂苷，这一源自珍贵中药材人参的天然三萜皂苷类宝库，不仅承载着抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多重健康福音，更在免疫调节领域展现出非凡潜力。作为免疫佐剂，人参皂苷以其独特的分子机制，精细调控着机体的免疫应答网络。通过促进细胞因子的精准分泌，如 IL-4 和 IL-5 等 Th2 细胞因子的增加，人参皂苷 Rd 有效强化了体液免疫应答。同时，人参皂苷 Rh2 则以其独特的能力，提升胸腺、脾脏及淋巴结中关键免疫细胞如 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的比例，促进 T、B 淋巴细胞的增殖与活化，为细胞免疫应答注入强劲动力。

为了充分发挥人参皂苷的免疫增强效应，递送系统的优化显得尤为重要。通过纳米技术构建的人参皂苷递送平台，不仅提高了其稳定性与生物利用度，还实现了对靶细胞的精准递送。这些纳米载体，如脂质体、聚合物纳米粒等，能够保护人参皂苷免受体内环境的降解，同时利用其表面特性增强与免疫细胞的相互作用，促进人参皂苷的高效摄取与功能发挥。进一步优化递送系统，如通过表面修饰增加靶向性、调整纳米粒子尺寸以优化细胞摄取效率，将进一步提升人参皂苷的免疫调节效果。此外，结合现代生物信息技术，深入研究人参皂苷与免疫细胞相互作用的分子机制，将为设计更为精准、高效的递送系统提供科学依据。

5 结语

论文详细综述了皂苷类免疫佐剂在疫苗研发中的应用及其递送系统的优化策略。通过对比 Quil A、QS-21、ISCOMs 及人参皂苷等不同皂苷类佐剂的特性和作用机制，我们发现这些佐剂在增强免疫应答、提高疫苗效果方面均展现出显著优势。然而，皂苷类佐剂在应用过程中也存在一定的局限性和挑战，如稳定性、毒副作用和成本等问题。因此，未来的研究应进一步探索更安全、更有效的皂苷类佐剂替代品，并优化其递送系统以提高其免疫效果和临床应用价值。

参考文献

- [1] 王晋苏,董婧雯,黄莹,等.免疫佐剂及自佐剂递送系统研究进展[J].药学进展,2024,48(6):421-436.
- [2] 袁玮.免疫佐剂QS-21类似物的设计合成与活性测定[D].北京:北京化工大学,2023.
- [3] 李莎.疫苗递送系统的构建及其用于肿瘤免疫治疗研究[D].广州:暨南大学,2019.
- [4] 赵曼佳.含皂苷类成分中药的质量控制方法的研究及应用[D].北京:北京中医药大学,2019.
- [5] 刘燕瑜.Quil A、PICKCa对FMDV、PCV2-PRRSV DNA疫苗免疫增强作用的效果观察[D].长春:吉林大学,2012.
- [6] 刘洋,曹雪涛.免疫佐剂研发和临床转化的现状与发展趋势[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2014,21(2):192-202.