

金属类免疫佐剂在肿瘤治疗中的研究进展

杨 敏, 刘亚峰, 张 旋*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室/云南省现代生物医药产业学院, 云南 昆明

收稿日期: 2026年3月14日; 录用日期: 2026年4月4日; 发布日期: 2026年4月16日

摘 要

肿瘤免疫治疗是通过激活、增强或调节机体自身免疫系统功能, 使免疫细胞能够更有效地识别和杀伤肿瘤细胞的治疗方法。目前免疫治疗的核心在于克服肿瘤细胞的免疫逃逸机制, 恢复或增强机体固有的抗肿瘤免疫应答能力从而达到控制肿瘤生长、扩散及复发。金属类免疫佐剂是一类以金属元素或其化合物为核心功能单元的免疫佐剂, 通过激活先天免疫通路、延长抗原存留时间、调节免疫细胞功能从而增强机体对特定抗原的免疫应答的一类佐剂, 是近年来肿瘤免疫学与材料学交叉领域的研究热点。本文结合近年来国内外相关研究文献, 按铝、锰、铁、铜、钙及其他金属元素分类, 系统梳理各类金属类免疫佐剂的肿瘤治疗机制、研究进展、临床实验现状, 并深入探讨其临床应用潜力与未来发展前景, 为该领域的后续基础研究与临床转化提供重要的参考依据。

关键词

金属类免疫佐剂, 肿瘤治疗, 免疫调节, 临床研究

Research Advances of Metal-Based Immune Adjuvants in Tumor Immunotherapy

Min Yang, Yafeng Liu, Xuan Zhang*

School of Pharmaceutical Sciences & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products/Yunnan College of Modern Biomedical Industry, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: March 14, 2026; accepted: April 4, 2026; published: April 16, 2026

Abstract

Tumor immunotherapy represents a therapeutic strategy that enables immune cells to recognize and eliminate tumor cells more effectively by activating, enhancing, or modulating the body's own

*通讯作者。

immune system. The core objective of this approach is to overcome the immune evasion mechanisms employed by tumor cells, thereby restoring or augmenting the innate anti-tumor immune response to control tumor growth, metastasis, and recurrence. Metal-based immune adjuvants, a class of adjuvants centered on metal elements or their compounds as functional units, have emerged as a research hotspot at the intersection of tumor immunology and materials science in recent years. These adjuvants function by activating innate immune pathways, prolonging antigen retention, and modulating immune cell functions to enhance the body's immune response against specific antigens. This review systematically summarizes the therapeutic mechanisms, research progress, and current clinical trial status of various metal-based immune adjuvants, categorized by aluminum, manganese, iron, copper, calcium, and other metal elements, based on recent domestic and international literature. Furthermore, it explores their clinical application potential and future development prospects, serving as a key reference for subsequent fundamental research and clinical translation in this field.

Keywords

Metal-Based Immune Adjuvants, Tumor Immunotherapy, Immunomodulation, Clinical Research

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肿瘤严重危害人类健康，尤其是恶性肿瘤对人体危害极大，严重威胁着人类生命健康[1]。现有的传统疗法，包括手术治疗、化疗、放疗等存在靶向性差、复发率高、不良反应多等问题，治疗效果有限。肿瘤免疫疗法目前已成为肿瘤治疗的重要手段，免疫检查点抑制剂、细胞治疗、肿瘤疫苗、溶瘤病毒等技术不断进步，联合治疗策略的应用进一步提高了疗效[2]。但是肿瘤细胞通过下调免疫原性、过表达抑制性检查点蛋白、进行新抗原编辑及损伤抗原呈递功能塑造弱酸性，高过氧化氢(H₂O₂)的肿瘤微环境等多种机制发生免疫逃避，导致免疫疗法疗效有限[3]。未来，随着对肿瘤免疫微环境的深入研究和新型靶点的发现，肿瘤免疫治疗将朝着更精准、更个性化、更有效的方向发展。

免疫佐剂是肿瘤免疫治疗的辅助手段，可以通过增强抗原免疫原性、激活先天免疫细胞、调节免疫细胞功能、诱导免疫记忆、重塑肿瘤微环境等多种机制增强机体对肿瘤的免疫应答[4]。金属类免疫佐剂具有来源广泛、物理化学性质可调控、免疫调节活性显著等优势，近年来在免疫佐剂的研究中成为热点，尤其是金属基纳米材料生物相容性良好，具有靶向递送能力和多功能整合潜力，可有效解决游离金属离子毒副作用大、生物利用度低等问题，已经成为金属类免疫佐剂的重要研究形式[5]。研究表明，以铝、锰、铁、铜、钙为代表的免疫佐剂肿瘤治疗机制与研究进展因它们的理化性质不同呈现出各自的特征。本文基于近年来国内外相关研究成果，按金属元素分类，系统综述各类金属类免疫佐剂在肿瘤治疗中的研究现状与发展前景，为该领域的深入研究与临床转化提供支撑。

2. 各类金属类免疫佐剂在肿瘤治疗中的研究进展

金属类免疫佐剂的抗肿瘤作用主要依赖于金属元素自身的免疫调节活性，以及它们通过诱导肿瘤细胞特异性死亡、调控肿瘤微环境、激活免疫相关信号通路等途径实现的协同免疫增强效应。接下来按金属元素分类，对铝、锰、铁和其他金属类免疫佐剂的治疗机制、研究进展、临床实验现状进行阐述。

2.1. 铝类免疫佐剂

2.1.1. 肿瘤治疗机制

铝类免疫佐剂主要通过与其抗原形成储库, 增强抗原呈递效率, 激活固有免疫, 强化适应性免疫应答参与肿瘤免疫治疗[6]。以氢氧化铝为代表的铝佐剂具有较大的表面积, 带正电荷, 可以吸附肿瘤抗原形成抗原储库, 更容易被树突状细胞、巨噬细胞摄取促进抗原的加工和呈递[6][7], 从而启动特异性免疫反应。铝佐剂在接种部位还可诱导局部炎症反应, 激活 NLRP3 炎症小体, 促使巨噬细胞和树突状细胞分泌 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子[8]。铝在弱酸性肿瘤微环境中能消耗 H⁺ 升高肿瘤部位的 pH 值, 重塑肿瘤微环境, 增强免疫细胞活性, 抑制肿瘤生长和转移; 同时能生成 H₂ 和 Al³⁺, H₂ 能选择性清除羟基自由基(\cdot OH)等高细胞毒性氧自由基, 而 Al³⁺ 的积累会破坏肿瘤细胞内的氧化还原平衡和离子稳态, 产生大量活性氧(ROS), 损伤细胞内的 DNA、蛋白质和脂质等大分子, 干扰细胞的代谢和功能。过量的 ROS 还会激活 Caspase-1/Gasdermin D 依赖的焦亡通路, 导致细胞膜穿孔、内容物释放和炎症反应, 最终诱导肿瘤细胞焦亡[9]。

2.1.2. 研究进展

1926 年, Glenny 等人首次发现硫酸铝钾能够显著增强白喉类毒素的免疫原性, 标志着铝佐剂研究的开端[10]。21 世纪以来, 铝佐剂因其突出的安全性、有效性和经济性使其在疫苗领域被广泛使用, 为满足对更高效、更广谱免疫反应的需求, 研究人员开发了复合铝佐剂、纳米铝佐剂等新型制剂[11]。复合铝佐剂是将铝佐剂与 Toll 样受体(TLR)激动剂(如单磷酰脂质 A、CpG 寡核苷酸)乳剂、脂质体等其他免疫调节成分结合形成佐剂系统(如 AS04、AS01 等), 实现了对免疫反应的精准调控[12]。纳米铝佐剂通过减小铝佐剂的颗粒尺寸, 增大比表面积提高了铝佐剂被抗原呈递细胞摄取的效率, 从而强化对免疫刺激的能力[13]; 纳米铝佐剂还可通过表面修饰实现肿瘤靶向递送; 通过设计纳米铝佐剂可实现对抗原释放的控制从而延长抗原在体内的作用时间, 持续刺激免疫系统, 减少免疫次数, 实现长效的肿瘤免疫治疗; 此外, 还可通过调节纳米铝佐剂的理化性质(如表面电荷、亲疏水性、结晶度)进一步优化其生物安全性[13]。近来, 对铝佐剂的抗肿瘤免疫研究重点主要集中在铝基纳米材料上。夏宇飞等人对铝佐剂进行结构性重设计, 将铝佐剂改造为具有可调界面力学特性的颗粒稳定乳滴(ASPES), 通过调控铝佐剂的结晶度, 使其界面刚性增强; 并将 TLR4 激动剂 MPLA 整合到高结晶度铝佐剂中(ASPES-M), 在带状疱疹疫苗和黑色素瘤治疗模型中, ASPES-M 展现出卓越的协同增效作用[14]。张凌霄等人将卵清蛋白(OVA) mRNA 加载到溶菌酶包被的层状双氢氧化物纳米铝佐剂(NAL)上, 构建了一种兼具调节肿瘤微环境和激活 T 细胞双重功能的纳米粒 MO@NAL, MO@NAL 显著抑制结肠肿瘤和黑色素瘤的进展[15]。综上, 铝佐剂在癌症治疗中的研究正从传统的免疫增强向力学免疫、化学-力学协同、纳米靶向等多维度方向发展, 通过物理结构创新、信号整合和精准调控, 为癌症免疫治疗提供了更安全、高效的解决方案。

2.1.3. 临床研究

铝类免疫佐剂是目前唯一被批准用于临床的金属类佐剂, 已广泛应用于乙肝疫苗、破伤风疫苗、人乳头瘤病毒疫苗等预防性疫苗中[12]。但在肿瘤治疗领域, 铝类佐剂的临床研究处于初期阶段, 例如在肺癌治疗中, 铝类佐剂联合肿瘤相关抗原 MUC1 制备的疫苗, 在 I/II 期临床研究中展现出良好的安全性, 可诱导患者产生特异性抗体与 T 细胞免疫应答, 延长患者无进展生存期[16]。未来铝类免疫佐剂在肿瘤免疫治疗领域的临床实验可能主要聚焦于通过改造铝佐剂的物理化学性质或联合肿瘤疫苗、免疫检查点抑制剂等, 以提升治疗效果, 同时优化给药方案, 降低局部炎症、过敏反应等副作用。

2.2. 锰类免疫佐剂

2.2.1. 肿瘤治疗机制

锰类免疫佐剂治疗肿瘤的核心机制是由于锰在机体中能以 Mn^{2+} 形态存在, Mn^{2+} 能特异性激活 cGAS-STING 信号通路, 诱导 IFN-I 及其他细胞因子的产生, 促进树突状细胞成熟, 增强抗原呈递和交叉呈递, 促进抗体和 $CD8^+$ T 细胞免疫反应的产生, 增强机体对肿瘤细胞的免疫监视和杀伤能力[17][18]。 Mn^{2+} 在肿瘤微环境(TME)中可以发生类 Fenton 反应, 催化分解 H_2O_2 , 产生 O_2 缓解 TME 缺氧状态, 生成 $\bullet OH$ 消耗谷胱甘肽(GSH), 降低 GSH 对 ROS 的清除作用, 增强 ROS 对肿瘤细胞的杀伤效应, 还能抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)活性, 诱导肿瘤细胞铁死亡, 铁死亡产生的损伤相关分子模式(DAMPs)可进一步激活免疫细胞, 增强抗肿瘤免疫反应[19]。此外, Mn^{2+} 还能促使 M2 型巨噬细胞向促炎的 M1 型极化, 改善 TME 的免疫抑制状态[20]。

2.2.2. 研究进展

2018 年, 蒋争凡团队发现 Mn^{2+} 能通过激活 cGAS-STING 通路, 显著增强细胞对 DNA 病毒和 RNA 病毒的防御能力, 诱导干扰素产生, 揭示 Mn^{2+} 在天然免疫中的关键作用[21]。在 2020 年, 进一步研究表明, Mn^{2+} 可直接激活 cGAS-STING 通路, 且不依赖 DNA, 还能增强 STING 与第二信使 cGAMP 的结合能力, 为 Mn^{2+} 在免疫激活中的作用提供了更清晰的分子机制[22]。近年来, 锰类免疫佐剂因其高效的 cGAS-STING 通路激活能力, 成为肿瘤免疫治疗领域的研究热点, 相关研究主要聚焦于锰基纳米材料的开发、响应性递送系统的构建, 以及与其他治疗方式的协同应用。锰佐剂与免疫检查点抑制剂联合使用, 能提高肿瘤治疗的响应率, 克服免疫治疗耐药问题。吴孔明等人开发了一种新的 Mn^{2+} 和 YM101 联合疗法, 可同时提高先天免疫和适应性免疫。研究表明, Mn^{2+} + YM101 治疗促进免疫反应在肿瘤部位从无到有的转变: 抑制 CAF 活性和胶原蛋白产生, 增加效应细胞浸润, 增强 T 细胞的杀伤作用, 加强 APC 的抗原表达, 上调记忆 T 细胞的比例。这种基于 Mn^{2+} 的联合治疗可以极大地缓解 α -PD-1/PD-L1 的耐药性, 并成为三大肿瘤表型患者的普遍免疫治疗策略[23]。南京申诺青公司报告了一种具有中间结晶相的锰层状化合物双氢氧化物/氧化物(Mn-LDH/O150)纳米复合材料, 通过调控免疫代谢正常化, 高效激活 STING 信号, 诱导强大的体液和细胞免疫, 抑制肿瘤进展和转移。在卵白蛋白抗原模型和黑色素瘤模型的研究中, 证实了 Mn-LDH/O150 基疫苗卓越的活性诱导抗肿瘤免疫以预防肿瘤进展和转移[24]。总体而言, 锰佐剂通过激活免疫信号通路、优化纳米递送系统、联合治疗等策略, 在肿瘤免疫治疗中展现出广阔的应用前景, 为克服肿瘤免疫逃逸和提高治疗效果提供了新的方向。

2.2.3. 临床研究

锰类免疫佐剂的临床研究仍处于早期阶段, 多数研究处于临床前或 I 期临床试验阶段。在临床前研究中, 已有多项研究表明锰基纳米材料在小鼠肿瘤模型(如 B16F10 黑色素瘤、4T1 乳腺癌、CT26 结直肠癌)中展现出显著的肿瘤抑制效果, 且生物相容性良好。 Mn^{2+} 与 PD-L1 抗体联合用于晚期实体瘤患者的治疗, 展现出良好的安全性, 可显著提升患者体内 I 型干扰素的分泌水平, 增强 T 细胞浸润, 部分患者实现了肿瘤稳定控制[22]。未来锰类免疫佐剂在肿瘤治疗中的研究方向将朝着机制研究与靶点发现、优化佐剂设计与递送系统、探索联合疗法、个性化免疫治疗、安全性与长期效应评估等方向推动其在临床中的广泛应用。

2.3. 铁类免疫佐剂

2.3.1. 肿瘤治疗机制

铁类免疫佐剂主要通过诱导肿瘤细胞发生铁死亡治疗肿瘤。 Fe^{2+} 在细胞内与 H_2O_2 发生芬顿反应, 生成高活性的 $\bullet OH$ 攻击细胞膜磷脂中的多不饱和脂肪酸, 引发脂质过氧化反应, 生成脂质过氧化物(如磷脂

过氧化氢, PL-OOH) [25]。铁离子还可激活脂氧合酶(LOX), 催化磷脂氢过氧化物的生成, 进一步促进脂质过氧化反应, 大量脂质过氧化物的积累会破坏细胞膜的完整性和功能, 最终导致细胞死亡[26]。铁离子还可以通过抑制 GPX4 的活性或降低 GSH 水平, 削弱细胞的抗氧化能力。GPX4 能将脂质过氧化物还原为无毒的脂醇, 当细胞内 GPX4 活性受到抑制或 GSH 缺乏时, 脂质过氧化物无法被有效清除, 从而引发铁死亡[27]。此外, 肿瘤细胞通常对铁的需求较高, 铁摄入增加, 但由于铁蛋白降解增加, 铁储存减少, 或由于铁输出蛋白(FPN1)表达降低铁输出受限, 会导致细胞内铁离子累积, 打破细胞内氧化还原平衡, 促进铁死亡的发生[28]。铁离子可促进细胞内 DNA 泄漏至细胞质, 与 STING 蛋白结合, 从而激活 STING 通路, 诱导 I 型干扰素(IFN-I)分泌, 强抗原呈递促进肿瘤抗原的交叉呈递, 激活 CD8⁺T 细胞, 增强机体的抗肿瘤免疫反应[29][30]。铁佐剂还能诱导肿瘤相关巨噬细胞从 M2 型向 M1 型极化, 增强其吞噬和杀伤肿瘤细胞的能力[31]。

2.3.2. 研究进展

2012 年, 哥伦比亚大学 Brent R. Stockwell 实验室的 Scott J. Dixon 首次提出“铁死亡(Ferroptosis)”的概念, 标志着铁死亡研究领域的正式开启[32]。随着对铁死亡的深入研究, 发现铁死亡与肿瘤细胞的代谢特点密切相关, 肿瘤细胞因增殖旺盛, 细胞内氧化还原失衡, 更容易发生铁死亡[33]。近年来, 铁类免疫佐剂的研究主要集中在铁基纳米材料的开发, 以及与其他治疗方法的联合使用, 已有多种具有良好抗肿瘤效果的铁基纳米材料被开发出来。例如: 周子健研究员团队联合新加坡国立大学陈小元教授、浙江大学唐龙光博士等人构建了 Cro-Fe@BSA 纳米材料, 该材料可消耗肿瘤细胞内的 GSH, 抑制 GPX4 表达, 在温和光热条件下实现高效芬顿反应, 同时通过 PTT 抑制热休克蛋白(HSPs)的表达, 进一步增强肿瘤细胞铁死亡诱导能力, 协同提升金属免疫治疗效果, 实验结果表明 Cro-Fe@BSA 在小鼠乳腺癌肿瘤模型中表现出优越的肿瘤抑制效果, 有望为新型的抗肿瘤诊疗药物的开发提供新的思路[34]。于海军课题组开发了一种可电离铁纳米佐剂 PEIM, 通过结合氧化铁纳米颗粒(IONPs)和 STING 激动剂 MSA-2, 协同激活 STING 信号通路, 促进抗原交叉呈递和 T 淋巴细胞活化。实验结果表明, PEIM 纳米疫苗显著抑制了黑色素瘤和结直肠癌的生长, 并与免疫检查点阻断疗法联用后有效预防了术后肿瘤复发和转移[30]。总之, 铁类免疫佐剂凭借其独特的铁死亡诱导能力、良好的生物相容性, 以及与多种治疗方式的协同潜力, 在肿瘤免疫治疗中具有广阔的应用前景。

2.3.3. 临床研究

氧化铁纳米颗粒已获监管部门批准作为磁共振成像造影剂用于肿瘤诊断和静脉补铁剂[35][36]。但在肿瘤治疗领域, 铁类免疫佐剂的研究仍主要处于基础研究阶段。已有研究表明, 氧化铁纳米颗粒与免疫刺激性 CPG 链偶联形成的 Fe-CPG 纳米复合物, 作为佐剂与新冠病毒亚单位疫苗联合使用时, 能显著激活 Toll 样受体, 诱导更强的抗体反应, 效果优于传统铝佐剂[37]。未来需要进一步开展临床试验, 以评估铁佐剂在人体中的安全性和有效性, 并聚焦于提高靶向性、降低毒副作用, 以及与其他治疗方式协同应用。

2.4. 其他金属类免疫佐剂

2.4.1. 铜类免疫佐剂

铜类免疫佐剂主要通过诱导肿瘤细胞发生“铜死亡”治疗肿瘤, 铜离子还能发生类芬顿反应产生 ROS 水平损伤 DNA、脂质和蛋白质, 激活 cGAS-STING 通路, 促进促炎细胞因子分泌释放损伤相关分子模式(DAMPs), 增强肿瘤免疫[38]。目前, 铜类免疫佐剂的研究主要集中在基础免疫机制研究、纳米材料设计和体内外实验验证方面。铜类免疫佐剂治疗肿瘤的研究正从简单的基础研究模式, 朝着多种机制协同、功能优化、系统性免疫调控的方向发展, 向临床转化, 旨在提高肿瘤免疫治疗的疗效和安全性。

2.4.2. 钙类免疫佐剂

钙类免疫佐剂主要是通过调节细胞内的钙离子稳态、钙信号来影响肿瘤细胞的代谢与增殖[39] [40]。肿瘤细胞内过量的 Ca^{2+} 会破坏细胞内钙稳态，激活 NLRP3 炎症小体，启动 Caspase-1/GSDMD 介导的焦亡通路，使肿瘤细胞发生凋亡或焦亡[41]。同时，细胞内 Ca^{2+} 浓度异常升高，会引发“钙超载”，诱导 ER 应激，促进肿瘤细胞 ICD，释放 DAMPs，激活 DCs 成熟，促进 T 细胞浸润，增强免疫治疗效果[42]。目前钙类佐剂聚焦于研究其作用机制、优化纳米载体、探索与疗法联合的治疗策略。钙类免疫佐剂研究正在从基础免疫激活向多维度、协同化、精准化方向发展，旨在增加生物安全性促进其向预临床研究与应用转化。

2.4.3. 金类免疫佐剂

金类免疫佐剂主要通过光热治疗诱导肿瘤细胞 ICD，激活免疫应答，同时金可以作为纳米粒的载体装载其他化疗药物进行修饰后实现对肿瘤抗原的靶向递送，免疫调节，增强抗肿瘤免疫应答[43]。金类免疫佐剂的研究主要聚焦于金纳米颗粒的表面修饰、尺寸调控，以及与其他治疗方式的协同应用，已开发出多种具有良好抗肿瘤效果的金基纳米佐剂[44]。金类免疫佐剂目前处于基础研究向预临床研究过渡的阶段，已有少量早期临床实验正在开展，主要聚焦于其安全性与免疫激活效果。

3. 总结与展望

3.1. 总结

金属类免疫佐剂作为一类新型免疫调节剂，凭借其独特的物理化学性质与多样的免疫调节功能，在肿瘤免疫治疗中展现出广阔的应用前景。本文按金属元素分类，系统梳理了铝、锰、铁及其他金属类免疫佐剂的肿瘤治疗机制、研究进展，及临床实验现状，结果表明：各类金属类免疫佐剂的作用机制各有侧重，铝类以形成抗原储库，激活 NLRP3 炎症小体，增强抗原呈递为核心，锰类以激活 cGAS-STING 通路为核心，铁类以诱导肿瘤细胞铁死亡为核心，其他金属类则多通过调控离子稳态、协同诱导肿瘤细胞死亡实现免疫增强效应。

目前，金属类免疫佐剂的研究已取得了显著进展，金属基纳米材料已成为该领域的主要研究形式，其可通过表面修饰提升靶向性与生物相容性，通过多功能整合实现协同治疗效果[5]。在临床转化方面，铝类免疫佐剂已实现广泛的临床应用，锰类、铁类免疫佐剂已进入预临床或早期临床实验阶段，铜类、钙类等其他金属类免疫佐剂仍处于基础研究阶段。但是金属类免疫佐剂仍然面临着长期毒性的不确定性、药代动力学的难测性、规模化生产质量控制的不稳定性、监管标准的滞后性等多个方面的问题[5]。金属类免疫佐剂进入体内后由于缺乏靶向性会蓄积在组织或者脏器中，造成长期毒性，产生非靶向的免疫激活效应，导致慢性炎症反应，造成免疫失衡甚至诱发自身免疫病。不同金属免疫佐剂的毒性差异取决于金属离子的生理属性、价态和递送形式。长期使用铝类免疫佐剂可能会发生神经毒性和骨骼蓄积[45]；钙类金属佐剂用药过量可能导致组织钙化、肉芽肿形成[46]；锰中毒会发生锥体外系症状且 Mn^{2+} 易在中枢神经系统蓄积[47]；金属基纳米粒佐剂，不仅存在金属离子毒性，还存在纳米材料自身的生物相容性问题，如纳米颗粒的蛋白冠形成可能引发补体激活、凝血功能异常，长期暴露可能诱导慢性脏器损伤[48]。由于金属离子在体内的消除速率难以预测，长期给药后离子的蓄积动力学缺乏系统研究，无法建立可靠的药代动力学模型，因此限制金属类免疫佐剂的广泛运用。金属类免疫佐剂需兼顾工艺可行性、杂质与副产物控制、成本控制；质量控制需解决金属离子、金属颗粒的均一性、稳定性问题[49]。目前疫苗佐剂的监管多遵循辅料通用要求，尚无针对金属佐剂的专项指导原则，面临着临床前评价体系不明确，如：长期毒性试验的给药周期、动物模型选择，免疫原性与毒性的关联评价方法，尚无统一标准；临床评价的终

点设置,金属佐剂的临床效果需结合疫苗的免疫原性,但佐剂自身的安全性终点如何设置,缺乏明确要求;批次间一致性的接受标准,金属佐剂的粒径、离子含量波动范围的可接受限度,尚无行业共识等问题。

总之,金属类免疫佐剂的临床转化面临着金属材料特性、免疫机制、生产工艺、监管体系多维度的综合挑战,其中长期毒性的蓄积性、药代动力学的非靶向性、生产的标准化与质控、监管法规与评价标准的不足是所有金属类免疫佐剂面临的核心难题,导致临床转化难度较大,限制了其广泛应用[49] [50]。

3.2. 展望

未来,随着纳米技术、肿瘤免疫学、材料学的不断发展,金属类免疫佐剂的研究将聚焦于以下几个核心方向[51]:一是优化纳米载体的设计,通过表面修饰提升肿瘤靶向性,同时优化制备工艺,降低生产成本,实现大规模生产;二是深入研究金属类免疫佐剂的作用机制,明确金属离子与免疫通路、肿瘤细胞死亡机制的相互作用关系,探索不同金属元素之间的协同机制,为新型金属类免疫佐剂的设计提供理论依据;三是构建多功能协同治疗平台,实现金属类免疫佐剂与免疫检查点抑制剂、化疗药物、放疗、光热/光动力治疗等的协同应用,提升肿瘤治疗效果,解决肿瘤复发与转移问题;四是加强长期生物安全性研究,明确金属元素的代谢机制与毒副作用,制定合理的给药方案,推动金属类免疫佐剂从基础研究向预临床、临床研究转化;五是探索金属类免疫佐剂在耐药性肿瘤、转移性肿瘤、罕见肿瘤治疗中的应用,解决临床肿瘤治疗中的难点问题;六是开发新型金属类免疫佐剂,如复合金属纳米材料、响应性金属纳米载体等,拓展其应用范围。

综上所述,金属类免疫佐剂凭借其独特的优势,已成为肿瘤免疫治疗领域的重要研究方向,随着相关研究的不断深入,其作用机制将逐渐明确,制备工艺将不断优化,临床转化进程将不断加快,有望成为肿瘤治疗的重要辅助手段,为肿瘤患者提供新的治疗选择,推动肿瘤免疫治疗领域的持续发展。

基金项目

昆明医科大学抗炎与免疫调节药物研究科技创新团队项目(CXTD202203)。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Tufail, M., Jiang, C. and Li, N. (2025) Immune Evasion in Cancer: Mechanisms and Cutting-Edge Therapeutic Approaches. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 227. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02280-1>
- [3] 梅文通, 王雪莹, 邢晓芳, 等. 肿瘤免疫治疗进展及前沿方向[J]. 中国科学基金, 2025, 39(1): 60-69.
- [4] 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.
- [5] Sun, X., Zhou, X., Shi, X., Abed, O.A., An, X., Lei, Y.L., *et al.* (2024) Strategies for the Development of Metalloimmunotherapies. *Nature Biomedical Engineering*, **8**, 1073-1091. <https://doi.org/10.1038/s41551-024-01221-7>
- [6] Zhang, T., He, P., Guo, D., Chen, K., Hu, Z. and Zou, Y. (2023) Research Progress of Aluminum Phosphate Adjuvants and Their Action Mechanisms. *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 1756. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061756>
- [7] Laera, D., HogenEsch, H. and O'Hagan, D.T. (2023) Aluminum Adjuvants—"Back to the Future". *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 1884. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071884>
- [8] Xu, S., Sun, C., Qian, T., Chen, Y., Dong, X., Wang, A., *et al.* (2025) Animal Vaccine Revolution: Nanoparticle Adjuvants Open the Future of Vaccinology. *Journal of Controlled Release*, **383**, Article ID: 113827. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.113827>
- [9] Liang, Y., Lei, P., An, R., Du, P., Liu, S., Wei, Y., *et al.* (2024) Biodegradable Monometallic Aluminum as a Biotuner for Tumor Pyroptosis. *Angewandte Chemie International Edition*, **63**, e202317304. <https://doi.org/10.1002/anie.202317304>
- [10] Glenny, A.T., Pope, C.G., Waddington, H. and Wallace, U. (1926) Immunological Notes. XVII-XXIV. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, **29**, 31-40. <https://doi.org/10.1002/path.1700290106>

- [11] 张冉, 闫向波, 石献华. 铝佐剂研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(2): 163-169.
- [12] 任红梅, 熊晔蓉, 荀校莹, 等. 新型含铝疫苗佐剂的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(2): 236-243.
- [13] Su, Z., Boucetta, H., Shao, J., Huang, J., Wang, R., Shen, A., *et al.* (2024) Next-Generation Aluminum Adjuvants: Immunomodulatory Layered Double Hydroxide Nanoalum Reengineered from First-Line Drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **14**, 4665-4682. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.09.012>
- [14] Ming, Y., Wei, J., Zhai, Z., Meng, Z., Huang, X., Hu, Y., *et al.* (2026) Drilling Dendritic Cell Activation: Engineering Interfacial Mechano-Biochemical Cues for Enhanced Immunotherapy. *Cell Biomaterials*, **2**, Article ID: 100281. <https://doi.org/10.1016/j.celbio.2025.100281>
- [15] Zhang, L., Bai, J., Shen, A., Zhao, J., Su, Z., Wang, M., *et al.* (2025) Artificially Tagging Tumors with Nano-Aluminum Adjuvant-Tethered Antigen mRNA Recruits and Activates Antigen-Specific Cytotoxic T Cells for Enhanced Cancer Immunotherapy. *Biomaterials*, **317**, Article ID: 123085. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123085>
- [16] Ge, C., Li, R., Song, H., Geng, T., Yang, J., Tan, Q., *et al.* (2017) Phase I Clinical Trial of a Novel Autologous Modified-DC Vaccine in Patients with Resected NSCLC. *BMC Cancer*, **17**, Article No. 884. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3859-3>
- [17] Zhang, Z., Yang, J., Zhou, Q., Zhong, S., Luo, J., Chai, X., *et al.* (2025) The Role and Mechanism of the cGAS-STING Pathway-Mediated ROS in Apoptosis and Ferroptosis Induced by Manganese Exposure. *Redox Biology*, **85**, Article ID: 103761. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2025.103761>
- [18] Yan, Y., Tan, X., Song, B., Yi, M., Chu, Q. and Wu, K. (2025) Breaking Barriers: The cGAS-STING Pathway as a Novel Frontier in Cancer Immunotherapy. *Cancer Communications*, **45**, 1513-1546. <https://doi.org/10.1002/cac2.70067>
- [19] Fang, Y., Yang, J., Liang, X., Wu, J., Xie, M., Zhang, K., *et al.* (2024) Endogenous and Exogenous Stimuli-Triggered Reactive Oxygen Species Evoke Long-Lived Carbon Monoxide to Fight against Lung Cancer. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 416. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02688-x>
- [20] Zhao, Z., Dong, S., Liu, Y., Wang, J., Ba, L., Zhang, C., *et al.* (2022) Tumor Microenvironment-Activable Manganese-Boosted Catalytic Immunotherapy Combined with PD-1 Checkpoint Blockade. *ACS Nano*, **16**, 20400-20418. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c06646>
- [21] Wang, C., Guan, Y., Lv, M., Zhang, R., Guo, Z., Wei, X., *et al.* (2018) Manganese Increases the Sensitivity of the cGAS-STING Pathway for Double-Stranded DNA and Is Required for the Host Defense against DNA Viruses. *Immunity*, **48**, 675-687.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.017>
- [22] Lv, M., Chen, M., Zhang, R., Zhang, W., Wang, C., Zhang, Y., *et al.* (2020) Manganese Is Critical for Antitumor Immune Responses via cGAS-STING and Improves the Efficacy of Clinical Immunotherapy. *Cell Research*, **30**, 966-979. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-00395-4>
- [23] Yi, M., Niu, M., Zhang, J., Li, S., Zhu, S., Yan, Y., *et al.* (2021) Combine and Conquer: Manganese Synergizing Anti-TGF- β /PD-L1 Bispecific Antibody YM101 to Overcome Immunotherapy Resistance in Non-Inflamed Cancers. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01155-6>
- [24] Zou, J., Meng, G., Huang, Y., Huo, J., Yuan, H., Ma, H., *et al.* (2026) An Intermediate-Crystalline Phase Manganese Nanoadjuvant Potently Activates cGAS-STING Signaling and Antitumor Immunity via Immunometabolism Normalization. *Biomaterials*, **328**, Article ID: 123901. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123901>
- [25] Feng, L., Sang, J., Zhu, H., Hu, Y., Liu, B., He, G., *et al.* (2025) Tumor Microenvironment-Activated Fe³⁺-Doped Dendritic Mesoporous Organosilica Nanocomposites as Ferroptosis Inducers for Enhanced Immunotherapy. *Advanced Materials*, **37**, e10010. <https://doi.org/10.1002/adma.202510010>
- [26] Hu, Z., Tan, H., Ye, Y., Xu, W., Gao, J., Liu, L., *et al.* (2024) NIR-Actuated Ferroptosis Nanomotor for Enhanced Tumor Penetration and Therapy. *Advanced Materials*, **36**, Article ID: 2412227. <https://doi.org/10.1002/adma.202412227>
- [27] Zhang, Y., Zhou, X., Liang, G., Cui, M., Qiu, Z., Xu, J., *et al.* (2025) Iron-Chelating and ROS-Scavenging Polymers with Thioketal and Thioether Bonds Delivering Ferroptosis Inhibitor Lip-1 Provide a Triple Therapeutic Strategy for Retina Ganglion Cells in Acute Glaucoma. *Advanced Materials*, **37**, Article ID: 2507526. <https://doi.org/10.1002/adma.202507526>
- [28] Gao, J., Ye, T., Miao, H., Liu, M., Wen, L., Tian, Y., *et al.* (2025) Antibody-Functionalized Iron-Based Nanoplatfom for Ferroptosis-Augmented Targeted Therapy of HER2-Positive Breast Cancer. *Bioactive Materials*, **52**, 702-718. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.06.034>
- [29] Wang, Y., Wu, S., Wang, Y., Wang, C.X., Zheng, W., Yun, X., *et al.* (2025) Interplay of cGAS-STING and Ferroptosis: Crosstalk, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Prospects. *Archives of Toxicology*, **99**, 4883-4905. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-04150-9>
- [30] Chen, F., Li, T., Zhang, H., Saeed, M., Liu, X., Huang, L., *et al.* (2023) Acid-Ionizable Iron Nanoadjuvant Augments STING Activation for Personalized Vaccination Immunotherapy of Cancer. *Advanced Materials*, **35**, Article ID: 2209910. <https://doi.org/10.1002/adma.202209910>

- [31] Chen, H., Wang, D., Liu, J., Chen, J., Hu, Y. and Ni, Y. (2025) Augmenting Antitumor Immune Effects through the Coactivation of cGAS-STING and NF- κ B Crosstalk in Dendritic Cells and Macrophages by Engineered Manganese Ferrite Nanohybrids. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **17**, 13375-13390. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c18570>
- [32] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [33] Jiang, X., Peng, Q., Peng, M., Oyang, L., Wang, H., Liu, Q., *et al.* (2024) Cellular Metabolism: A Key Player in Cancer Ferroptosis. *Cancer Communications*, **44**, 185-204. <https://doi.org/10.1002/cac2.12519>
- [34] Zeng, F., Tang, L., Zhang, Q., Shi, C., Huang, Z., Nijjati, S., *et al.* (2022) Coordinating the Mechanisms of Action of Ferroptosis and the Photothermal Effect for Cancer Theranostics. *Angewandte Chemie*, **134**, e202112925. <https://doi.org/10.1002/ange.202112925>
- [35] Lu, K., Zhang, R., Wang, H., Li, C., Yang, Z., Xu, K., *et al.* (2025) PEGylated Ultrasmall Iron Oxide Nanoparticles as MRI Contrast Agents for Vascular Imaging and Real-Time Monitoring. *ACS Nano*, **19**, 3519-3530. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.4c13356>
- [36] Wang, N., Zhou, D., Xu, K., Kou, D., Chen, C., Li, C., *et al.* (2025) Iron Homeostasis-Regulated Adaptive Metabolism of PEGylated Ultrasmall Iron Oxide Nanoparticles. *ACS Nano*, **19**, 13381-13398. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.5c01399>
- [37] Yang, C., Meng, J., Li, W., Zhao, Y., Li, J., Wen, Y., *et al.* (2025) Iron Oxide Nanoparticles Activate Innate Immunity through Toll-Like Receptors and Cooperate with CpG as a Potent Nano-Adjuvant. *Small*, **21**, e08378. <https://doi.org/10.1002/sml.202508378>
- [38] 黄艳利, 李军政. 铜诱导肿瘤细胞死亡机制及其在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(5): 198-205.
- [39] Qin, Z., Di, Y., Ma, T., Zeng, W., Liu, X. and He, W. (2025) The Calcium Homeostasis in Tumor and the Mechanism Involving Progression and Metastasis. *Cancer Letters*, **630**, Article ID: 217908. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217908>
- [40] Monteith, G.R., Prevarskaya, N. and Roberts-Thomson, S.J. (2017) The Calcium-Cancer Signalling Nexus. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 373-380. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.18>
- [41] Li, J., Ding, B., Zheng, P., Meng, Q., Chen, H., Tan, J., *et al.* (2025) Construction of Diverse Calcium-Based Nanomaterials through a Microemulsion Method for Pyroptosis-Initiated Antitumor Immunotherapy. *Advanced Materials*, **38**, e16225. <https://doi.org/10.1002/adma.202516225>
- [42] Liu, X., Hu, H., Chen, J., Li, Y., Cheng, Y., Wei, H., *et al.* (2024) Engineering of Calcium Overload for State-of-the-Art Tumor Therapy. *Chemical Engineering Journal*, **501**, Article ID: 157747. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.157747>
- [43] Sun, Z., Wang, J., Guo, B., Zhao, S., Miao, S., Xia, M., *et al.* (2025) Nano-Golden Adjuvant-Polymerosomes Empower Tumor Photothermal-Immunotherapy. *Journal of Controlled Release*, **385**, Article ID: 113976. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.113976>
- [44] Wang, J., Xin, Y., Chen, D., *et al.* (2025) Ultra-Stable Gold Nanoparticles with Tunable Surface Characteristics. *Angewandte Chemie International Edition*, **64**, e202507954.
- [45] de Lima, W.F., Né, Y.G.S., Aragão, W.A.B., Eiró-Quirino, L., Baia-da-Silva, D.C., Cirovic, A., *et al.* (2022) Global Scientific Research Landscape on Aluminum Toxicology. *Biological Trace Element Research*, **201**, 3210-3224. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03427-9>
- [46] 刘延成, 陈振锋, 梁宏. 生物相关配体钙(II)配合物的药理活性研究进展[J]. 药学进展, 2020, 44(4): 269-279.
- [47] Lu, Y., Gao, L., Yang, Y., Shi, D., Zhang, Z., Wang, X., *et al.* (2025) Protective Role of Mitophagy on Microglia-Mediated Neuroinflammatory Injury through mtDNA-STING Signaling in Manganese-Induced Parkinsonism. *Journal of Neuroinflammation*, **22**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03396-5>
- [48] 张嘉祺, 王茜婷, 陈夏欢, 刘梅林. 金属基纳米颗粒在心血管疾病诊疗中应用的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(4): 411-416.
- [49] Wang, L., Ma, S., Meng, F., Jiang, Z., Han, Q., Gao, X., *et al.* (2025) Nanodelivery and Metals: Innovative Technologies and Promising Applications in Tumor Therapy. *Nano Research*, **18**, Article ID: 94908210. <https://doi.org/10.26599/nr.2025.94908210>
- [50] Achenbach, B., Yurdusen, A., Stock, N., Maurin, G. and Serre, C. (2025) Synthetic Aspects and Characterization Needs in MOF Chemistry—From Discovery to Applications. *Advanced Materials*, **37**, Article ID: 2411359. <https://doi.org/10.1002/adma.202411359>
- [51] Sun, X., Xu, X., Li, F., Wang, H., Sun, Y., Yang, H., *et al.* (2025) Immunity-Modulating Metal-Based Nanomaterials for Cancer Immunotherapy. *Advanced Functional Materials*, **35**, Article ID: 2502646. <https://doi.org/10.1002/adfm.202502646>