

• 论著—实验研究 •

Der f 1/IGF-1 纳米颗粒促进调节性 T 细胞
生成的实验研究*马龙鹏¹ 罗向前¹ 莫丽华¹ 樊家良¹ 刘大波¹

[摘要] 目的:旨在制备负载 Der f 1/IGF-1 的聚乳酸-乙醇酸共聚物(poly lactide-co-glycolide, PLGA)纳米颗粒(Der f 1/IGF-1 NPs),探讨其促进 Treg 细胞生成的作用。方法:通过复乳法制备包裹 Der f 1/IGF-1 的 NPs 并分析其理化性质及体外累积释放率;预处理 BMDC 将细胞分为 Saline 组、Blank NPs 组、Der f 1/IGF-1 组以及 Der f 1/IGF-1 NPs 组;利用 ELISA 实验测定 IL-10 及 TGF- β 的表达;采用流式细胞术检测 Treg 细胞的数量变化。结果:Der f 1/IGF-1 NPs 为球形结构,具有良好的分散性,粒径均 <200 nm, Zeta 电位为负电荷且具有稳定的缓释效果;BMDC 预处理后,相比较 Blank NPs 组,Der f 1/IGF-1 NPs 组, BMDC 细胞 TGF- β 、IL-10 的表达水平明显增高,差异有统计学意义($P<0.001$);且与 CD4⁺ T 细胞共培养后,Der f 1/IGF-1 NPs 组 Treg 细胞生成的比例明显提高,差异有统计学意义($P<0.001$)。结论:Der f 1/IGF-1 NPs 在体外实验中可诱导 Treg 细胞生成。本研究为重建免疫耐受功能失常提供了一种新的、更有效的方法。

[关键词] 纳米颗粒; DC 细胞; 调节性 T 细胞

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.04.007

[中图分类号] R762 **[文献标志码]** A

**Mechanism of Der f 1/IGF-1 nanoparticle promoting the
production of regulatory T cell**

MA Longpeng LUO Xiangqian MO Lihua FAN Jialiang LIU Dabo

(Department of Pediatric Otolaryngology, Shenzhen Hospital, Southern Medical University, Shenzhen, 518060, China)

Corresponding author: LIU Dabo, E-mail: daboliu@126.com

Abstract Objective: To prepare PLGA nanoparticles loaded with Der f 1/IGF-1 (Der f 1/IGF-1 NPs) and investigate their role in promoting the formation of Treg cells. **Methods:** NPs coated with Der f 1/IGF-1 were prepared by double emulsion method and their physicochemical properties and cumulative release rate in vitro were analyzed. After pretreatment, BMDC was divided into Saline group, Blank NPs group, Der f 1/IGF-1 group and Der f 1/IGF-1 NPs group. Determination of the expression of IL-10 and TGF- β in BMDC by ELISA. The number of Treg cells was detected by flow cytometry. **Results:** The results showed that Der f 1/IGF-1 NPs were spherical structures, with good dispersion, particle size less than 200 nm, negative charge and stable slow-release effect of Zeta potential. After BMDC pretreatment, the expression levels of TGF- β and IL-10 in BMDC cells in the Der f 1/IGF-1 NPs group were significantly increased compared with the Blank NPs group, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). After co-culture with CD4⁺ T cells, the proportion of Treg cells produced in the Der f 1/IGF-1 NPs group was significantly increased, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). **Conclusion:** Der f 1/IGF-1 NPs can induce Treg cell generation in vitro. This study provides a new and more effective method for the reconstruction of immune tolerance dysfunction.

Key words nanoparticles; DC cells; regulatory T cell

因免疫耐受功能失常引起的过敏性疾病对人类的健康和社会经济有重大的负面影响,且目前尚

无令人满意的治疗方法^[1-2]。调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是维持机体免疫耐受功能的主要贡献者^[3-4]。既往的研究表明,CD4⁺ T 细胞在接受抗原信息时受 TGF- β 和 IL-10 等调节后可分化成 Treg^[5],进而维持免疫系统的平衡^[6]。因此,促进 Treg 的生成是恢复免疫耐受功能的有效方法。

*基金项目:深圳市科技计划项目(No: JCYJ20220530154013030)

¹南方医科大学深圳医院儿童耳鼻咽喉科(广东深圳, 518060)

通信作者:刘大波, E-mail: daboliu@126.com

引用本文:马龙鹏,罗向前,莫丽华,等. Der f 1/IGF-1 纳米颗粒促进调节性 T 细胞生成的实验研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2023, 37(4): 272-277. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.04.007.

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)可以调节多种免疫细胞功能并参与维持免疫稳态^[7]。研究报道利用 IGF-1 进行系统性的治疗可直接刺激局部组织 Treg 的增殖^[8-9]。因此, IGF-1 在机体免疫调节功能中起重要作用,可作为一种潜在的、诱导 Treg 生成的治疗剂。传统蛋白质类药物存在半衰期短、药物生物利用率较低及免疫原性等缺陷^[10-12]。利用聚乳酸-乙醇酸共聚物(poly lactide-co-glycolide, PLGA)封装治疗性的蛋白质类药物可克服蛋白质类药物的限制^[13-17]。因此,本研究拟以 PLGA 作为封装尘螨主要过敏 Der f 1 及 IGF-1 的纳米载体,构建 Der f 1/IGF-1 纳米颗粒(Der f 1/IGF-1 nanoparticles, Der f 1/IGF-1 NPs),旨在明确 Der f 1/IGF-1 NPs 诱导 Treg 细胞生成的作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

1.1.1 主要试剂 PLGA(乳酸/羟基乙酸=50:50,分子量 9 000, Sigma-Aldrich); PerCP-Cy anti-mouse CD4 抗体, PE anti-mouse Foxp3 抗体, APC anti-mouse CD25 抗体等流式细胞术实验试剂均购自 BD Biosciences 生物科技有限公司;其他试剂均为分析纯。

1.1.2 仪器 超声波处理器(美国 SONICS, VCX 750); 恒温摇床(上海恒一有限公司, THZ-300); 马尔文激光粒度仪(Malvern Instruments Ltd, Zetasizer Nano ZS); 流式细胞仪(BD Biosciences, FAC-SCanto II); 全波长酶标仪(Thermo Fisher Scientific, Multiskan SkyHigh); 透射电子显微镜(日本 JEOL, JEM-F200)。

1.1.3 实验动物 BALB/c 雌性 6 周龄小鼠购置于广东省实验动物中心, 实验动物处理过程严格按照南方医科大学深圳医院实验动物伦理(No. 2021-0040)程序严格执行。

1.2 实验方法

1.2.1 复乳法制备 Der f 1/IGF-1 NPs 取 50 mg PLGA 溶于 1 mL 二氯甲烷与 100 μ L 丙酮混合液中, 形成有机相; 取 10 mg 抗原 Der f 1 与 IGF-1 (质量比=1:2 混合) 蛋白溶液形成内水相, 空载的纳米颗粒(Blank NPs)以 10 μ L 的超纯水代替; 将内水相与有机相混合后, 在冰水浴进行超声细胞破碎(40 W, 每 5 s 间断 5 s), 20 次, 形成初级乳液后加入 2 mL 20 g/L PVA 水溶液, 形成复乳液后利用超纯水清洗。

1.2.2 透射电镜观察 Der f 1/IGF-1 NPs 形貌特征 取 10 μ L 的 Der f 1/IGF-1 NPs, 滴加到铜网上, 置于透射电镜仪器中进行观察。

1.2.3 动态光散射技术测定 Der f 1/IGF-1 NPs 的理化性质 利用 0.22 μ m 的滤膜过滤 Der f 1/

IGF-1 NPs 溶液并预热马尔文激光粒度仪后进行测量。

1.2.4 Der f 1/IGF-1 NPs 包封率的测定 利用紫外分光光度法在 359 nm 处检测溶液的吸光度值, 根据制定的标准曲线计算游离蛋白的含量。包封率=(投入蛋白的总质量-游离蛋白的质量)/投入蛋白的总质量 \times 100%。

1.2.5 Der f 1/IGF-1 NPs 体外累计释放率检测

配制 pH 7.0 的 40 mL 磷酸盐缓冲液置于 50 mL 离心管中, 加入 0.1% (w/v) Tween-80; 取 2.0 mg Der f 1/IGF-1 NPs 放入透析管中, 并置于 37 $^{\circ}$ C、100 r/min 恒温振荡培养箱中, 分别在 6 h、12 h、24 h、48 h、72 h、96 h 时间点取 1.0 mL 离心管中的释放介质, 同时补加温度为 37 $^{\circ}$ C、pH 值 7.0 的 1.0 mL PBS, 再利用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定取样后蛋白的浓度。

1.2.6 BMDC 细胞的提取及分化 取 Balb/c 鼠股骨和胫骨, 收集骨髓腔的干细胞, 每 10⁶ 细胞加入 1 mL 1640 完全培养液、10 ng/mL IL-4 与 20 ng/mL GM-CSF 进行培养, 在培养的第 3、5 天进行半量换液, 细胞培养至第 7 天形成 BMDC 细胞。

1.2.7 ELISA 检测 BMDC 细胞上清液 IL-10 以及 TGF- β 体外培养 BMDC 细胞, 分别加入生理盐水(Saline)、Blank NPs、Der f 1/IGF-1 以及 Der f 1/IGF-1 NPs, 体外培养 48 h, 结束后按照试剂盒说明书的实验步骤检测 BMDC 细胞 IL-10 以及 TGF- β 的表达水平。

1.2.8 流式细胞术检测 Treg 细胞 取待测的细胞, 按照购买的试剂盒说明书实验步骤, 利用 1 μ L anti-CD4-PerCP-Cy 与 1 μ L anti-CD25-APC 对待测细胞进行标记染色, 待经染色的细胞固定破膜后, 加入 1 μ L anti-Foxp3-PE, 4 $^{\circ}$ C 避光孵育 50 min, 结束后清洗细胞, 上机待测。

1.3 统计学方法

使用 GraphPad Prism 8.0.1 软件对计量数据进行统计学分析, 结果均以 $\bar{X} \pm S$ 表示。两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Der f 1/IGF-1 NPs 的形貌特征

利用复乳法将 Der f 1/IGF-1 包裹在 PLGA 纳米载体内形成 Der f 1/IGF-1 NPs, 并利用投射电镜在 5.00 kV, 20 000 \times 条件下检测 Der f 1/IGF-1 NPs 的形貌特征, Der f 1/IGF-1 NPs 呈现具有实心的球形结构, 且粒径大小为纳米级范围, 见图 1。

2.2 Der f 1/IGF-1 NPs 的理化性质

通过马尔文激光粒度仪对 Blank NPs、Der f 1/IGF-1 NPs 进行检测。Blank NPs、Der f 1/IGF-

1 NPs 的平均粒径均 <150 nm, 纳米颗粒表面的 Zeta 电位都为负电荷, Blank NPs 与 Der f 1/IGF-1 NPs 的多分散系数均 <0.3, 具有良好的分散性, 且 Der f 1/IGF-1 NPs 具有较高的包封率, 见表 1。

2.3 Der f 1/IGF-1 NPs 的体外释放评价

采用 pH 7.4 的 PBS 溶液分别模拟正常生理状态下的微环境, 利用透析法分析 Der f 1/IGF-1 NPs 在不同时间节点的体外累积释放率。在 12 h 之前, Der f 1/IGF-1 NPs 在体外的累积释放速率较低, 24 h 后速率加快, 到 96 h 时 Der f 1/IGF-1 NPs 的累积释放率达到 85% 左右并逐渐放缓释放药物的速率, 至 168 h, Der f 1/IGF-1 NPs 在体外接近完全释放的状态。Der f 1/IGF-1 NPs 在前 4 d 处于快速释放药物的阶段, 后 3 d 处于缓慢释放药

物的阶段, 符合纳米颗粒释放药物的规律, 见图 2。

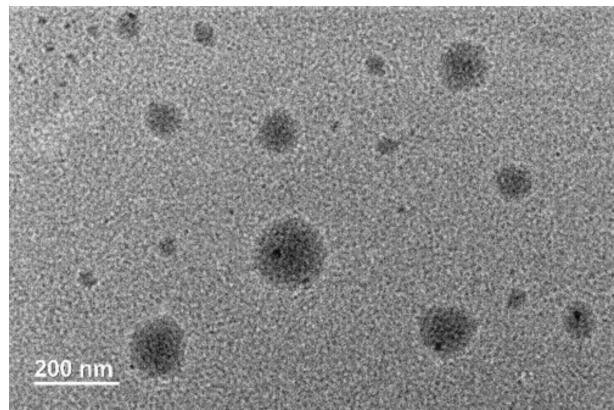


图 1 投射电镜观察 Der f 1/IGF-1 NPs 的形貌特征

表 1 Blank NPs、Der f 1/IGF-1 NPs 的理化性质

纳米颗粒	粒径平均值/nm	多分散系数	Zeta 电位(charge)/mV	包封率/%
Blank NPs	123±15	0.14±0.02	-16.6±0.7	—
Der f 1/IGF-1 NPs	135±20	0.23±0.06	-18.0±0.8	73.45±0.34

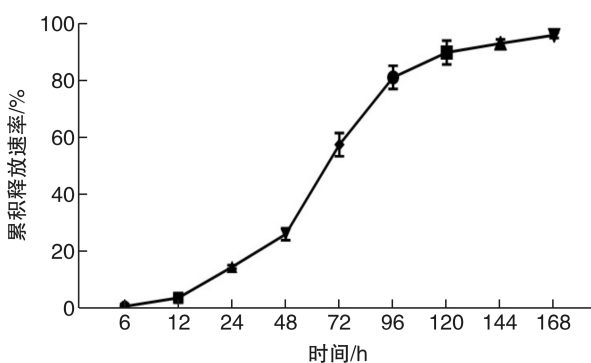


图 2 Der f 1/IGF-1 NPs 蛋白药物的累积释放率

2.4 Der f 1/IGF-1 NPs 诱导 BMDC 细胞 TGF-β 的表达

为检测由纳米载体包被的 Der f 1/IGF-1 是否可诱导 DC 细胞分泌 Treg 细胞生成所必须的免疫调节性细胞因子 TGF-β, 笔者制备小鼠骨髓来源的 BMDC 细胞, 分别将 Saline(10 μL)、Blank NPs(10 μL, 1 mg/mL)、Der f 1/IGF-1(10 μL, 1 mg/mL) 与 Der f 1/IGF-1 NPs(10 μL, 1 mg/mL) 加入 BMDC 细胞培养液中, 经过 48 h 的培养后, 收集细胞上清液, 检测 BMDC 细胞中 TGF-β 的表达。与 Blank NPs 组比较, Der f 1/IGF-1 NPs 组显著性促进了 BMDC 细胞中 TGF-β 的表达水平 ($P < 0.001$), 而 Der f 1/IGF-1 组 BMDC 细胞中 TGF-β 的表达水平相比较 Saline 组略有提高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Der f 1/IGF-1 NPs 可诱导 BMDC 细胞形成可分泌调节性细胞因子 TGF-β 的耐受型 DC 细胞, 见图 3。

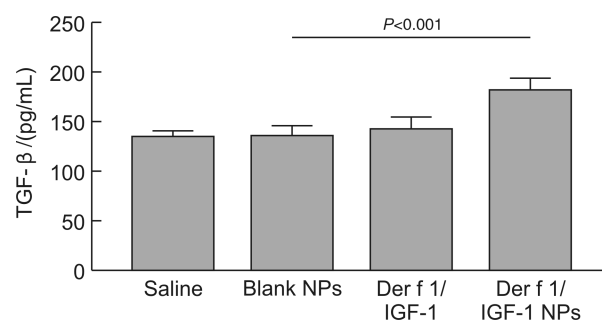


图 3 BMDC 细胞中 TGF-β 的表达水平

2.5 Der f 1/IGF-1 NPs 诱导 BMDC 细胞 IL-10 的表达

为进一步验证经 Der f 1/IGF-1 NPs 刺激后的 BMDC 细胞是否分泌 Treg 细胞生成所必须的另—调节性细胞因子 IL-10, 本研究收集经 Saline(10 μL)、Blank NPs(10 μL, 1 mg/mL)、Der f 1/IGF-1(10 μL, 1 mg/mL) 与 Der f 1/IGF-1 NPs(10 μL, 1 mg/mL) 处理后的 BMDC 细胞理后的细胞上清液, 检测 BMDC 细胞中 IL-10 的表达。与 Blank NPs 组比较, Der f 1/IGF-1 NPs 组显著性促进了 BMDC 细胞中 IL-10 的表达水平 ($P < 0.001$); 而 Der f 1/IGF-1 组中 BMDC 细胞中 IL-10 的表达水平较 Saline 组略有提高, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Der f 1/IGF-1 NPs 可诱导 BMDC 细胞分泌免疫调节细胞因子 IL-10, 见图 4。

2.6 经 Der f 1/IGF-1 NPs 处理的 BMDC 细胞促进 Treg 细胞的生成

既往的研究表明, 耐受型 DC 细胞可诱导 Treg

细胞的分化^[18]。因此,笔者从正常小鼠脾脏分选出初始 CD4⁺ T 细胞,并与诱导的耐受型 DC 按细胞数量 5 : 1 的比例共培养 5 d。结束后收集细胞,利用流式细胞仪测定其中表达 Foxp3 的 Treg 细胞的比例。相比较 Blank NPs 组,Der f 1/IGF-1 NPs 组显著性促进了 Foxp⁺ T 细胞的比例,而 Der f 1/IGF-1 组中 Foxp⁺ T 细胞的比例相比较 Saline 组略有提高,但不具有显著差异性,见图 5。结果显示,Der f 1/IGF-1 NPs 可诱导 Foxp⁺ T 细胞的生成。

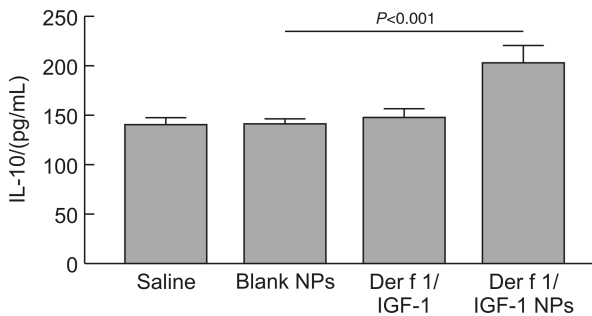
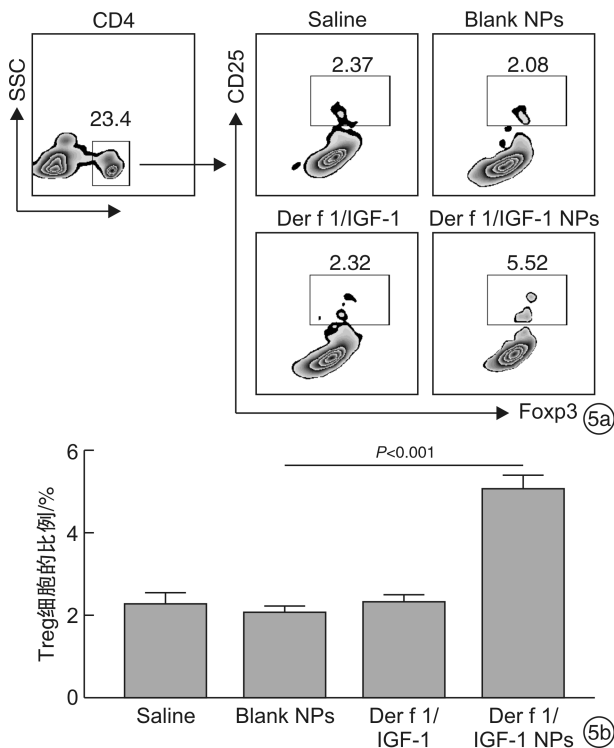


图 4 BMDC 细胞中 IL-10 的表达水平



5a:流式图圈门内为各实验组 Treg 细胞的比例;5b:条形图显示 Treg 细胞占比的统计结果。

图 5 Treg 细胞生成的比例

3 讨论

在纳米医学应用的过程中,使用纳米粒子可以克服传统蛋白质类药物递送的局限性,从而将药物输送到病灶区域发挥作用^[19-20]。本研究的目的在于构建一种包载 Der f 1/IGF-1 的纳米颗粒,用于

诱导 Treg 细胞的生成。蛋白质类药物通常半衰期短,在生理环境中易于降解和变性,导致其生物利用率低^[15],因此选择适当的治疗药物递送策略对疾病治疗的效果至关重要^[21-22]。Luo 等^[23] 研究报道,相比较 A20/OVA 蛋白,利用 PLGA 包载 A20/OVA 蛋白后可显著性地抑制过敏性哮喘的 Th2 极化现象并促进 Treg 细胞的生成。本研究的结果与之一致,经 Der f 1/IGF-1 蛋白处理后的 BMDC 细胞相比较于模型中只是小量提高了 Foxp3⁺ T 细胞的比例,而 Der f 1/IGF-1 NPs 处理后的 BMDC 细胞则显著性促进了 Foxp3⁺ T 细胞的比例,这可能是由于 Der f 1/IGF-1 在被 BMDC 细胞摄取的过程中因半衰期短或细胞酶类降解使得 Der f 1/IGF-1 无法完全发挥其生物学功能导致的。PLGA 纳米载体是由可生物降解聚合物制成的,不仅具有生物安全性还能增强包载药物的生物学活性^[24]。

既往研究报道,纳米颗粒的大小以及形貌特征影响 PLGA 纳米颗粒负载药物的活性及释放行为,Zeta 电位为负电荷的纳米颗粒具有更长的循环寿命且可趋向细胞膜外带正电荷的细胞并进入细胞中^[25]。Xiao 等^[26] 报道,利用 PLGA 包载花粉变应原后,通过纳米颗粒的药物缓释行为诱导实验动物对变应原产生免疫耐受并抑制过敏性哮喘的炎症反应。本研究所构建的 Der f 1/IGF-1 NPs 具有良好的分散性、粒径均 < 200 nm 且电位为负电荷,这些理化性质可促使 Der f 1/IGF-1 NPs 能够被膜外带正电荷的 DC 细胞所吞噬。另一方面,Der f 1/IGF-1 NPs 封装的蛋白在 48 h 后开始缓慢释放,可通过稳定释放 Der f 1/IGF-1 持续诱导 DC 细胞的免疫耐受性,这对在致敏机体内持续稳定地诱导耐受性 DC 细胞具有重要作用。

IGF-1 后可诱导单核细胞的免疫抑制性并分泌 IL-10^[27]。本研究利用制备的 Der f 1/IGF-1 NPs 刺激 BMDC 细胞后,观察到 BMDC 细胞可产生高水平的 TGF- β 与 IL-10 调节性细胞因子;而未被纳米载体包被的 Der f 1/IGF-1 蛋白刺激的 BMDC 细胞表达 TGF- β 与 IL-10 调节性细胞因子的水平与正常 Saline 组相比虽略有提高,但差异无统计学意义。因此本研究制备的 Der f 1/IGF-1 NPs 具有可诱导 BMDC 细胞产生免疫耐受性的特性。

临床上的 AIT 疗法主要是诱导机体对外源性变应原产生免疫耐受性,Treg 细胞是重建过敏状态下机体免疫耐受的重要免疫效应细胞^[28],DC 细胞分泌调节性因子 TGF- β 与 IL-10 并通过将抗原信息提供给初始 T 细胞后,可诱导 Treg 细胞的产生进而维持机体免疫耐受^[29]。Hong 等^[30] 的研究报道,利用纳米载体封装 R848/抗原肽后被 DC 细胞吞噬,诱导耐受型 DC 细胞的生成,并促进 Treg

细胞的生成维持机体免疫耐受进而抑制食物过敏性炎症反应。本研究取经 Der f 1/IGF-1 NPs 刺激后的 BMDC 细胞与 Treg 细胞共培养后可明显诱导 Treg 细胞的生成。

综上所述,本研究构建的 Der f 1/IGF-1 NPs 呈现球形结构且具有良好的分散性和稳定的药物释放性能,在体外实验中可诱导 Treg 细胞的生成。因此 Der f 1/IGF-1 NPs 具有重建机体免疫耐受功能的作用,可适用于因免疫系统耐受性失常导致的过敏性疾病治疗,但 Der f 1/IGF-1 NPs 的这一潜能仍需要通过体内水平实验做进一步的验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Nurmagametov T, Kuwahara R, Garbe P. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008-2013[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(3):348-356.
- [2] 张启迪, 祝婉婷, 邹知欣, 等. 小鼠局部变应性鼻炎耐受模型的研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(12):944-950.
- [3] Anderson MS, Su MA. AIRE expands; new roles in immune tolerance and beyond[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(4):247-258.
- [4] Wang Z, Liu X, Cao F, et al. Prospects of the Use of Cell Therapy to Induce Immune Tolerance[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:792.
- [5] 孔勇刚, 焦沃尔, 陶泽璋, 等. 变应原免疫治疗对变应性鼻炎的作用机制研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(12):1149-1152.
- [6] Ferreira LMR, Muller YD, Bluestone JA, et al. Next-generation regulatory T cell therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(10):749-769.
- [7] Geng XR, Yang G, Li M, et al. Insulin-like growth factor-2 enhances functions of antigen(Ag)-specific regulatory B cells[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(25):17941-17950.
- [8] Johannesson B, Sattler S, Semenova E, et al. Insulin-like growth factor-1 induces regulatory T cell-mediated suppression of allergic contact dermatitis in mice[J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(8):977-985.
- [9] 吴婷, 徐聪, 孙岩. 胰岛素样生长因子-1 对内耳保护机制的研究进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(6):572-576.
- [10] Ye C, Chi H. A review of recent progress in drug and protein encapsulation: Approaches, applications and challenges[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 83:233-246.
- [11] Sadat Tabatabaei Mirakabad F, Nejati-Koshki K, Akbarzadeh A, et al. PLGA-based nanoparticles as cancer drug delivery systems[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(2):517-535.
- [12] Su Y, Zhang B, Sun R, et al. PLGA-based biodegradable microspheres in drug delivery: recent advances in research and application[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1):1397-1418.
- [13] Hajavi J, Ebrahimian M, Sankian M, et al. Optimization of PLGA formulation containing protein or peptide-based antigen: Recent advances[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2018, 106(9):2540-2551.
- [14] Chintapula U, Yang S, Nguyen T, et al. Supramolecular Peptide Nanofiber/PLGA Nanocomposites for Enhancing Pulmonary Drug Delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(51):56498-56509.
- [15] Butreddy A, Gaddam RP, Kommineni N, et al. PLGA/PLA-Based Long-Acting Injectable Depot Microspheres in Clinical Use; Production and Characterization Overview for Protein/Peptide Delivery[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8884.
- [16] Han S, Wang W, Wang S, et al. Tumor microenvironment remodeling and tumor therapy based on M2-like tumor associated macrophage-targeting nano-complexes[J]. *Theranostics*, 2021, 11(6):2892-2916.
- [17] Allahyari M, Mohit E. Peptide/protein vaccine delivery system based on PLGA particles[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(3):806-828.
- [18] Ding D, Zhu Q. Recent advances of PLGA micro/nanoparticles for the delivery of biomacromolecular therapeutics[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 92:1041-1060.
- [19] Dacoba TG, Olivera A, Torres D, et al. Modulating the immune system through nanotechnology[J]. *Semin Immunol*, 2017, 34:78-102.
- [20] Ye C, Chi H. A review of recent progress in drug and protein encapsulation: Approaches, applications and challenges[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 83:233-246.
- [21] de Carvalho BG, Taketa TB, Garcia BBM, et al. Hybrid microgels produced via droplet microfluidics for sustainable delivery of hydrophobic and hydrophilic model nanocarriers[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118:111467.
- [22] Li Z, Ye E, David, et al. Recent Advances of Using Hybrid Nanocarriers in Remotely Controlled Therapeutic Delivery[J]. *Small*, 2016, 12(35):4782-4806.
- [23] Luo XQ, Zhong JW, Qiu SY, et al. A20-OVA Nanoparticles Inhibit Allergic Asthma in a Murine Model[J]. *Inflammation*, 2020, 43(3):953-961.
- [24] Fornaguera C, Dols-Perez A, Calderó G, et al. PLGA nanoparticles prepared by nano-emulsion templating using low-energy methods as efficient nanocarriers for drug delivery across the blood-brain barrier[J]. *J Control Release*, 2015, 211:134-143.
- [25] Niyom Y, Phakkeeree T, Flood A, et al. Synergy between polymer crystallinity and nanoparticles size for payloads release[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, 550:139-146.

• 论著—研究报告 •

245 例变应性鼻炎患者舌下免疫治疗的依从性及脱落原因分析

夏彩凤¹ 颜榕¹ 王全桂¹

[摘要] 目的:探讨变应性鼻炎(AR)患者接受舌下免疫治疗(SLIT)的依从性及其影响因素。方法:回顾性分析 2016 年 1 月—2018 年 1 月于北京大学第一医院接受尘螨 SLIT 的 291 例 AR 患者的临床资料,并对其进行门诊或电话随访。对于治疗时间不满 2 年脱落的患者,记录其脱落时间以及脱落原因。结果:291 例患者中成功随访 245 例(84.2%),中途脱落(治疗时间<2 年)193 例(78.8%),整体依从率为 21.22%(52/245)。儿童依从率较成人依从率高($\chi^2=21.306, P<0.05$),性别、受教育程度对依从率无明显影响。脱落人数最多的时间段为治疗后 6~<12 个月(68 例,27.8%),主要脱落原因为症状缓解,认为治愈(16.7%);治疗后 3 个月内 61 例(24.9%)患者脱落,其中 34 例(13.9%)脱落原因为用药麻烦、经常漏服而停药。193 例患者整体脱落原因排名前三位的是:59 例(30.6%)症状减轻后认为治愈,44 例(22.8%)用药麻烦、漏服后停药,26 例(13.5%)起效慢或者无效。结论:AR 患者行 SLIT 的整体依从性较差,儿童依从性较成人好。临床医生应针对患者不同时段的脱落原因加强患者教育,增强患者治疗信心,提高患者依从性。

[关键词] 变应性鼻炎;舌下免疫治疗;依从性

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.04.008

[中图分类号] R765.21 **[文献标志码]** A

Compliance and withdraw reason of sublingual immunotherapy in 245 patients with allergic rhinitis

XIA Caifeng YAN Rong WANG Quanguai

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China)

Corresponding author: WANG Quanguai, E-mail: qg_wangmd@163.com

Abstract Objective: To investigate the compliance of patients with allergic rhinitis(AR) receiving sublingual immunotherapy and its influencing factors. **Methods:** The clinical data of 291 AR patients who received sublingual immunotherapy for dust mites at the First Hospital of Peking University from January 2016 to January 2018 were retrospectively analyzed, and their outpatient or telephone follow-up was conducted. For patients whose treatment time was less than 2 years, the time and reason for the loss were recorded, and the factors affecting their compliance were discussed from the aspects of gender, age, and education. **Results:** Among the 291 patients, 245 cases (84.2%) were successfully followed up, and 193 cases(78.8%) fell off midway(treatment time<2 years). The overall compliance rate was 21.22%(52/245). The compliance rate of children is higher than that of adults($\chi^2=$

¹北京大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100034)
通信作者:王全桂,E-mail:qg_wangmd@163.com

引用本文:夏彩凤,颜榕,王全桂.245 例变应性鼻炎患者舌下免疫治疗的依从性及脱落原因分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,37(4):277-281. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.04.008.

- [26] Xiao X,Zeng X,Zhang X,et al. Effects of Caryota mitis profilin-loaded PLGA nanoparticles in a murine model of allergic asthma [J]. Int J Nanomedicine, 2013,8:4553-4562.
- [27] Ge RT,Mo LH,Wu R,et al. Insulin-like growth factor-1 endues monocytes with immune suppressive ability to inhibit inflammation in the intestine[J]. Sci Rep,2015,5:7735.
- [28] Yao Y,Chen CL,Yu D,et al. Roles of follicular helper and regulatory T cells in allergic diseases and allergen immunotherapy[J]. Allergy,2021,76(2):456-470.
- [29] Wculek SK,Cueto FJ,Mujal AM,et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy [J]. Nat Rev Immunol,2020,20(1):7-24.
- [30] Hong J,Xiao X,Gao Q,et al. Co-delivery of allergen epitope fragments and R848 inhibits food allergy by inducing tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells[J]. Int J Nanomedicine,2019,14:7053-7064.

(收稿日期:2023-02-24)