

综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002690

鼻黏膜免疫佐剂提高疫苗免疫效应的作用机制及进展

刘 霞,白国辉

(遵义医科大学、贵州省普通高等学校口腔疾病研究特色重点实验室,遵义 563006)

【摘 要】大量研究表明,通过鼻黏膜免疫的疫苗可诱导机体生成免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA), 有望成为疫苗的有效作用途径之一。但单独使用疫苗鼻黏膜免疫后不会在鼻腔中诱导强 IgA 产生,需要添加免疫佐剂激活先天免疫应答,增强抗原特异性 IgA 产生和细胞应答。目前应用的鼻黏膜免疫佐剂种类繁多,但佐剂促进免疫应答的具体机制仍不清楚。本文讨论了鼻黏膜免疫佐剂在鼻相关淋巴组织(nasal-associated lymphoid tissue, NALT)中促进免疫应答的途径,为进一步对鼻黏膜免疫佐剂的相关研究提供参考。

【关键词】佐剂;鼻黏膜免疫;疫苗;鼻相关淋巴组织

【中图分类号】R392

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-12-23

Action mechanism of nasal mucosal immune adjuvant on improving the immune effect of vaccine and its progress

Liu Xia, Bai Guohui

(Zunyi Medical University, Special Key Laboratory of Oral Diseases Research of Higher Education Institution in Guizhou Province)

【Abstract】A large number of studies have shown that vaccines immunized by nasal mucosa can induce the production of immunoglobulin A (IgA), which is expected to be one of the effective ways of vaccine. However, immunization with the vaccine nasal mucosa alone does not induce strong IgA production in the nasal cavity. It is necessary to add an adjuvant to activate the innate immune response and enhance antigen-specific IgA production and cellular response. At present, there are many kinds of nasal mucosal immune adjuvants, but its specific action mechanism of promoting immune responses remains unclear. This article discusses the pathway of nasal mucosal immune adjuvant in promoting immune response in nasal-associated lymphoid tissue (NALT), and provides a reference for further research on nasal mucosal immune adjuvant.

【Key words】adjuvant; nasal mucosal immunity; vaccine; nasal-associated lymphoid tissue

疫苗经不同途径黏膜免疫后诱导的 B 细胞具有不同的特性,如鼻诱导位点诱导的 B 细胞表达 $\alpha 4\beta 1$ 整合蛋白和 CCR10,优先迁移到表达其配体 VACM-1 和 CCL28 的呼吸道和泌尿生殖道^[1-2],肠诱导位点和游离淋巴组织诱导的 B 细胞

表达 $\alpha 4\beta 7$ 整合蛋白和 CCR9,优先迁移到表达其配体 MAd-CAM-1 和 CCL25 的肠道^[3],因此黏膜免疫具有一定的定向性。与肌肉注射和口服疫苗相比,鼻黏膜免疫途径方法简单,减少了接种者的痛苦,能在上呼吸道中诱导更强的免疫应答,同时克服了口服疫苗易产生免疫耐受的缺点^[4-5]。有报道指出,鼻黏膜免疫途径是针对上呼吸道感染病原体疫苗的首选方式。例如由流感病毒引起的急性呼吸道感染每年都在全世界蔓延,其中老年人和婴儿的死亡率很高,但皮下接种流感疫苗不能成功预防病毒感染^[6],流感病毒容易发生抗原转移和抗原变异,对流行株的预测也很困难,开发有效预防感染的疫苗还需要做更多的研究^[7]。流感疫苗经鼻黏膜免疫的方式模拟了病毒的自然感染过程,已被证实能够有效预防病毒感染^[8]。由于共同黏膜免疫系统的作用,疫苗经鼻黏膜免疫后在鼻黏

作者介绍:刘 霞,Email:1019969788@qq.com,

研究方向:牙周病的免疫学防治。

通信作者:白国辉,Email:baiguohui1228@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81560186);贵州省普通高等学校口腔疾病研究特色重点实验室开放课题资助项目(编号:SKLODR-2016-04);贵州省普通高等学校口腔疾病研究特色重点实验室开放课题资助项目(编号:SKLODR-2017-04)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201105.0841.002.html
(2020-11-06)

膜及其远隔部位均能诱导免疫应答产生 IgA^[9]。IgA 具有交叉反应性,即使疫苗株和流行株菌株不同也能成功诱导免疫应答^[10]。安全的疫苗往往具有低抗原性,为了增强免疫效果,研究佐剂促进免疫应答的具体机制和开发安全有效的免疫佐剂非常重要。目前应用的鼻黏膜免疫佐剂种类繁多,但具体机制仍不清楚。本文综合国内外最新研究报道,对鼻黏膜免疫佐剂在鼻相关淋巴组织(nasal-associated lymphoid tissue, NALT)中促进免疫应答机制的相关研究作一综述。

1 NALT

NALT 是鼻黏膜免疫的基本结构,位于啮齿动物上腭的鼻腔侧。啮齿动物的 NALT 被认为是相当于人类的 Waldeyer 环和腺样体^[11]。与其他黏膜淋巴结(如 peyer's patch, PP)相反, NALT 在出生后才形成。PP 的发育需要淋巴毒素 LT-a、LT-b 和 LT- β 受体,这些分子对 NALT 的发展至关重要。与野生型小鼠相比,无菌小鼠的 NALT 形成受到抑制,表明 NALT 是通过出生后与鼻腔中的固有细菌相互作用而形成^[12]。NALT 由 B 细胞、T 细胞、树突状细胞、巨噬细胞、M 细胞等组成,是吸入性抗原的首要免疫效应部位^[13-14]。疫苗经鼻黏膜免疫后,抗原特异性反应的起始部位是 M 细胞^[15],M 细胞利用其特殊的细胞结构通过以下 3 种途径摄取呈递抗原^[16]:树突状细胞通过 M 细胞向腔内伸出凸起、特异性受体介导的吞噬和非特异性细胞吞噬。M 细胞将摄取的抗原信息转运至 NALT 后通过树突状细胞摄取并加工呈递给 T 细胞,T 细胞活化之后分泌各种细胞因子来辅助 B 细胞的分化成熟,从而促进 IgA 类型转换产生特异性 IgA^[17],达到预防病原体感染的作用,佐剂在促进 IgA 类型转换的过程中发挥重要作用。

2 疫苗主要的鼻黏膜佐剂

霍乱毒素(cholera toxin, CT)和大肠杆菌不耐热肠毒素(escherichia coli heat-labile enterotoxin, LT)是常用的佐剂,用这些毒素鼻内接种流感血凝素(influenza hemagglutinin, HA)抗原能够诱导上呼吸道强烈的免疫应答,产生抗原特异性 IgA。CT 能够促进 Th2 型细胞因子分泌,LT 增强 Th1 和 Th2 型免疫反应^[18-19]。但 CT 和 LT 本身具有一定的毒性,研究者通过构建 CT/LT 突变体以期去除或降低其毒性并保留佐剂属性,现已开发出这些毒素的衍生物如 CTB、LTB、无毒 LTK63 等来提高佐剂的安全性^[20]。Ekman 等成功构建出基因融合蛋白 CT A1-DD,在保留其佐剂效力的同时降低了 CT 的毒性。Eliasson DG 等^[21]将流感疫苗和 CT A1-DD、免疫刺激复合物联合鼻黏膜免疫小鼠,结果证实流感疫苗中添加了 CT A1-DD 的小鼠较单独使用免疫刺激复合物的小鼠能诱导产生更高水平的血清 IgG 和分泌型 IgA。Brynjolfsson SF 等^[22]研究表

明,添加了 LTK63 的脑膜炎链球菌疫苗较单独使用的疫苗能诱导产生更高水平的 IgG,提高疫苗的血清杀菌能力,且鼻黏膜免疫较皮下给药效果更好。

病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)是由模式识别受体感知的病原体分子,包括宿主细胞中的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)、RIG-I 类受体(RIG-I like receptors, RLR)、NOD 样受体(NOD-like receptors, NLR)等。PAMP 通过激活先天性免疫应答来进一步调节针对病原体的获得性免疫应答。近期对先天免疫系统的研究表明,PAMP 可作为佐剂发挥作用,鼻内接种 PAMP 和流感病毒裂解疫苗能够促进黏膜 IgA 产生。例如,TLR4 信号通路配体单磷酸脂质 A 通过促进 Th1 型反应产生 IgA^[23]。张光磊^[24]将单磷酸脂质 A 作为呼吸道合胞病毒疫苗免疫佐剂,对小鼠进行鼻黏膜免疫,结果表明含有佐剂组的小鼠全身 IgG 和局部分泌型 IgA 抗体水平较对照组升高。TLR9 信号通路配体 CpG 基序的寡脱氧核苷酸(CpG-oligodeoxynucleotides, CpG-ODN)通过激活树突状细胞和 B 细胞诱导生成 IgA^[25],同时还能通过诱导 B 细胞的有丝分裂来促进特异性免疫应答。研究者将 CpG-ODN 与呼吸道合胞病毒融合蛋白联合使用,通过鼻黏膜免疫小鼠,结果表明 CpG-ODN 组小鼠呼吸道灌洗液的 IgA 抗体水平明显高于对照组,CpG-ODN 能增强细菌、病毒疫苗和一些肿瘤治疗性疫苗的免疫效应,是一种良好的免疫佐剂^[26]。TLR5 通过识别细菌的鞭毛蛋白增强 IgA 的产生^[27-28]。聚天冬氨酸-聚胞苷酸(polyinosine-po-lycytidylic acid, PolyI:C)是一种双链 RNA 合成类似物,能被内体 TLR3 和细胞溶质 RLR 识别并激活先天免疫反应产生 IgA^[29]。这些 PAMP 诱导免疫细胞的活化并产生 I 型干扰素(interferon, IFN),增强了骨髓和非骨髓细胞的抗病毒性能,因此 I 型 IFN 本身可作为鼻黏膜免疫佐剂以促进 HA 抗原特异性 IgA 的产生,也有研究表明 TLR 配体的佐剂性并不一定依赖于 I 型 IFN^[30-31]。表 1 概括了几种常见鼻黏膜佐剂及其受体和相关的免疫反应。

3 鼻黏膜免疫佐剂的作用机制

疫苗经鼻黏膜免疫后,M 细胞将摄取的抗原信息转运至 NALT,经过树突状细胞摄取并加工后呈递给 T 细胞,促进 T 细胞的活化,佐剂再通过 T 细胞依赖性(T-cell-dependent, TD)和 T 细胞非依赖性(T-cell-independent, TI)机制辅助 B 细胞发生 IgA 类型转换生成分泌型 IgA,其中转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)信号通路在 TD 和 TI 机制中都是必需的。TD 的 IgA 类型转换需要将 B 细胞上的 CD40 与 CD4⁺T 细胞上的 CD40L 结合,CD40 和 CD40L 之间的相互作用能够激活转录因子 NF- κ B,促使活化诱导的胞苷脱氨酶(activation-induced cytidine deaminase, Aicda)基因转

录,这是类别转换的重要因素。TI 的 IgA 类型转换需要将 TLR 信号通路配体、B 细胞活化因子(B-cell-activating factor, BAFF)和增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand, APRIL)与 B 细胞的跨膜激活剂、钙调节剂和亲环素配体相互作用结合,从而诱导 NF- κ B 转录 Aicda 基因^[32-33],促进 IgA 类型转换生成 SIgA,如图 1 所示。现阶段黏膜组织 IgA 诱导机制的研究主要在肠道,通过研究者的不懈努力,佐剂在上呼吸道黏膜中诱导 IgA 的分子机制正变得越来越清晰。

3.1 PolyI:C 通过 TLR3 途径诱导 IgA 产生

PolyI:C 是一种双链 RNA 合成类似物,被内体 TLR3、细胞溶质 RLR 和 MDA5 识别,通过其衔接分子、TLR 衔接分子 1 (TLR adaptor molecule 1, TICAM1) 和线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS) 诱导 I 型 IFN 产生。当小鼠鼻内接种以 PolyI:C 为免疫佐剂的 HA 疫苗,发现 PolyI:C 能够强有力地上调鼻黏膜中抗原特异性 IgA 的产生,不仅能对相同的流感病毒株进行病毒攻击,针对不同

的病毒株也有攻击作用,同时促进 NALT 中 Th1 和 Th2 型细胞因子分泌^[34]。最新对小鼠的 1 项研究结果表明,接种疫苗期间 PolyI:C 的佐剂活性依赖 TLR3-TICAM1 途径,而不是 RLR-MAVS 途径^[35]。鼻内接种 PolyI:C 和疫苗后,TLR3 小鼠和 TICAM1 小鼠中 IgA 和 IgG 的产生、T 细胞反应、生发中心的形成以及 Aicda 基因的表达均受到明显损害,而在 MAVS 小鼠中没有发现这种现象。将鼻内接种的 PolyI:C 掺入 NALT 表达 TLR3 的 CD103⁺树突状细胞中并与内体 TLR3 共定位,发现 PolyI:C 通过 TLR3-TICAM1 途径在 CD103⁺树突状细胞上诱导 BAFF 的表达以激活 B 细胞,同时诱导 Th2 型细胞因子生成,包括 IL-4、IL-6 和 IL-10,这些 Th2 型细胞因子和 TGF- β 信号传导促进 NALT 中 IgA 类型转换生成分泌型 IgA,分泌型 IgA 再通过表达多聚免疫球蛋白的上皮细胞分泌到鼻黏膜发挥免疫作用;而缺乏 CD103⁺树突状细胞的小鼠则显示出疫苗特异性抗体的产生量和 T 细胞应答均减少。总之,这些研究数据表明鼻内接种 PolyI:C 是通过激活

表 1 常见的鼻黏膜佐剂及受体和免疫反应

佐剂	受体	免疫反应	参考文献
CTB	神经节苷脂	诱导生成 IgA、抗病毒攻击、T 细胞反应	[19]
LTB	神经节苷脂	诱导生成 IgA、抗病毒攻击	[18]
PolyI:C	TLR3、RLR	诱导生成 IgA、抗病毒攻击、T 细胞反应	[29]
单磷脂脂质 A	TLR4	诱导生成 IgA、T 细胞反应	[23]
CpG 基序的寡脱氧核苷酸	TLR9	诱导生成 IgA、抗病毒攻击、T 细胞反应	[25]
鞭毛蛋白	TLR5	诱导生成 IgA、抗病毒攻击、T 细胞反应	[27][28]
环状二核苷酸	干扰素刺激因子	诱导生成 IgA、抗病毒攻击、T 细胞反应	[42]
I 型干扰素	干扰素 α 受体	诱导生成 IgA、抗病毒攻击	[45]

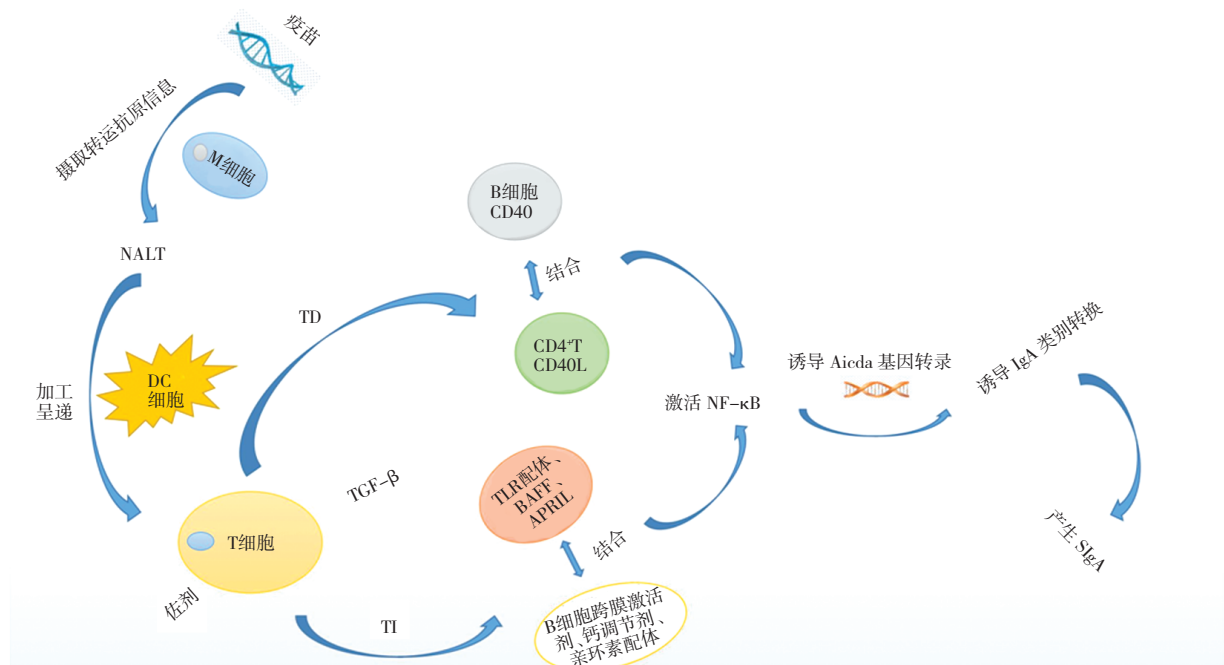


图 1 黏膜免疫佐剂作用机制图

CD103⁺树突状细胞的 TLR3-TICAM1 途径和促进 IgA 产生的细胞因子表达来发挥其佐剂活性。

PolyI:C 在发挥作用的同时也具有一定的局限性,由于 TLR3 的表达仅限于骨髓细胞的 CD103⁺树突状细胞和 CD8 α ⁺树突状细胞中,因此现阶段只能作为激活 TLR3 途径的佐剂^[36-37]。已有研究表明,TLR3 佐剂能够使缺乏细胞因子的小鼠肿瘤生长消退^[38]。

3.2 环状二核苷酸通过干扰素基因刺激因子依赖性途径诱导 IgA 产生

环状二核苷酸(cyclic di-nucleotide,CDN)包括环状鸟苷酸(cyclic di-guanosine monophosphate,c-di-GMP)和环状腺苷酸(cyclic di-adenosine monophosphate,c-di-AMP),能够被内质网上的干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes,STING)识别。STING 是一种跨膜蛋白,是连接细胞质的必要信号转接器,能够将 DNA 的细胞质检测连接到 TBK1/IRF3 信号轴上。CDN 在细菌中起保守信号分子的作用,可诱导 STING 依赖性的 I 型 IFN 反应。研究发现 STING 是 CDN 的先天免疫传感器,STING 能够与放射性标记的 c-di-GMP 结合,并且这种结合是与未标记的 CDN 竞争下完成。研究者在 STING 中发现突变,并证实这种突变只是选择性地影响对 CDN 的反应,而不影响对 DNA 的反应。因此,STING 除了在 IFN 对胞质 DNA 的应答中起信号转接功能外,还可以作为 CDN 的直接传感器^[39]。CDN 有望成为新型疫苗佐剂和免疫治疗药物。CDN 作为一种有效佐剂通过 STING 依赖性途径对疫苗发挥作用,包括抗体的产生、T 细胞应答和生发中心的形成^[40-43]。c-di-GMP 可以增强树突状细胞对抗原的摄取并选择性激活具有吞噬作用的细胞,所以 c-di-GMP 的佐剂活性高于 c-di-AMP。CD11c 特异性 STING 小鼠经鼻内接种 c-di-GMP 后显示出抗体生成受损和 T 细胞反应缺陷,c-di-GMP 的辅助作用主要取决于表达 STING 的树突状细胞活跃度。尽管 c-di-GMP 也通过 STING 非依赖性途径在上皮细胞中诱导 IL-33 和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP),但 STING 非依赖性细胞因子产生的分子机制尚不清楚。

4 展 望

目前已有多种通过鼻黏膜免疫的疫苗在动物模型中取得理想效果,鼻黏膜免疫途径也被证实能增强动物体内 IgA 的产生,有望成为疫苗的有效作用途径之一^[44]。添加佐剂是增强疫苗免疫效果的有效途径,研究和探讨佐剂的作用机制具有重要意义。佐剂作用机制的研究还处于初级阶段,其免疫诱导过程中生成的细胞因子在 TGF- β 信号传导通路的具体机制有待进一步研究。STING 非依赖性细胞因子产生的分子机制还不清楚,虽然大多疫苗在动物体内获得了理想的效

果,但人和动物的机体始终存在异质性,安全有效的人用鼻黏膜免疫疫苗的开发还需解决很多问题。随着分子生物学和免疫学的不断发展,佐剂的作用机制会越来越清晰,会有更多高效、稳定的鼻黏膜免疫佐剂问世,为开发安全有效的疫苗奠定坚实的基础。

参 考 文 献

- [1] Mohan T,Deng L,Wang BZ. CCL28 chemokine:an anchoring point bridging innate and adaptive immunity[J]. Int Immunopharmacol,2017, 51:165-170.
- [2] Burkhardt AM,Perez-Lopez A,Ushach I,et al. CCL28 is involved in mucosal IgA responses,olfaction,and resistance to enteric infections [J]. J Interferon Cytokine Res,2019,39(4):214-223.
- [3] Pathak M,Padghan P,Halder N,et al. CCR9 signaling in dendritic cells drives the differentiation of Foxp3⁺ Tregs and suppresses the allergic IgE response in the gut[J]. Eur J Immunol,2019[Epub ahead of print]. DOI:10.1002/eji.201948327.
- [4] Wu RQ,Zhang DF,Tu E,et al. The mucosal immune system in the oral cavity—an orchestra of T cell diversity[J]. Int J Oral Sci,2014,6(3): 125-132.
- [5] Bernasconi V,Norling K,Bally M,et al. Mucosal vaccine development based on liposome technology[J]. J Immunol Res,2016,2016:1-16.
- [6] Houser K,Subbarao K. Influenza vaccines:challenges and solutions[J]. Cell Host Microbe,2015,17(3):295-300.
- [7] Iwasaki A. Exploiting mucosal immunity for antiviral vaccines[J]. Annu Rev Immunol,2016,34:575-608.
- [8] Tamura S,Ainai A,Suzuki T,et al. Intranasal inactivated influenza vaccines;a reasonable approach to improve the efficacy of influenza vaccine?[J]. Jpn J Infect Dis,2016,69(3):165-179.
- [9] 柯婕婕,袁 辉,聂国明. 呼吸道黏膜免疫与儿童呼吸道感染的研究进展[J]. 华南国防医学杂志,2018,32(10):742-744.
- [10] Sakuma S,Morimoto N,Nishida K,et al. Cross-reactivity of immunoglobulin A secreted on the nasal mucosa in mice nasally inoculated with inactivated H1N1 influenza A viruses in the presence of D-oc-taarginine-linked polymers[J]. Eur J Pharm Biopharm,2015,92:56-64.
- [11] 付 刚. 鼻粘膜相关淋巴组织的研究进展[J]. 甘肃畜牧兽医, 2016,46(1):68,80.
- [12] Jain R,Waldvogel-Thurlow S,Darveau R,et al. Differences in the paranasal sinuses between germ-free and pathogen-free mice[J]. Int Forum Allergy Rhinol,2016,6(6):631-637.
- [13] Lee H,Ruane D,Law K,et al. Phenotype and function of nasal dendritic cells[J]. Mucosal Immunol,2015,8(5):1083-1098.
- [14] Mutoh M,Kimura S,Takahashi-Iwanaga H,et al. RANKL regulates differentiation of microfold cells in mouse nasopharynx-associated lymphoid tissue(NALT)[J]. Cell Tissue Res,2016,364(1):175-184.

- [15] 李 艳, 楚品品, 蒋智勇, 等. 鼻内黏膜免疫研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医(上半月), 2019, 62(5): 39-43.
- [16] Schulz O, Pabst O. Antigen sampling in the small intestine[J]. Trends Immunol, 2013, 34(4): 155-161.
- [17] 杨 倩. 黏膜免疫及其疫苗设计[M]. 北京: 科学出版社, 2016: 106-143.
- [18] Clements JD, Norton EB. The mucosal vaccine adjuvant LT(R192G/L211A) or dmLT[J]. mSphere, 2018, 3(4): e215-e218.
- [19] Kim D, Kim YG, Seo SU, et al. Nod2-mediated recognition of the microbiota is critical for mucosal adjuvant activity of cholera toxin[J]. Nat Med, 2016, 22(5): 524-530.
- [20] 李振宇, 胡四海. 黏膜免疫佐剂的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45(4): 65-69.
- [21] Eliasson DG, Helgeby A, Schön K, et al. A novel non-toxic combined CTA1-DD and ISCOMS adjuvant vector for effective mucosal immunization against influenza virus[J]. Vaccine, 2011, 29(23): 3951-3961.
- [22] Brynjolfsson SF, Bjarnason SP, Mori E, et al. Neonatal immune response and serum bactericidal activity induced by a meningococcal conjugate vaccine is enhanced by LT-K63 and CpG2006[J]. Vaccine, 2008, 26(35): 4557-4562.
- [23] Iwasaki T, Hirano T, Kodama S, et al. Monophosphoryl lipid A enhances nontypeable Haemophilus influenzae-specific mucosal and systemic immune responses by intranasal immunization[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 97: 5-12.
- [24] 张光磊. 加单磷酸类脂 A 佐剂的呼吸道合胞病毒疫苗效力与安全性[J]. 微生物学免疫学进展, 2014, 42(3): 58.
- [25] Tada R, Muto S, Iwata T, et al. Attachment of class B CpG ODN onto DOTAP/DC-chol liposome in nasal vaccine formulations augments antigen-specific immune responses in mice[J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 68.
- [26] Charles M, Sylvie B, Dana JP, et al. Unleashing the potential of NOD- and Toll-like agonists as vaccine adjuvants[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(34): 12294-12299.
- [27] Wang BZ, Xu R, Quan FS, et al. Intranasal immunization with influenza VLPs incorporating membrane-anchored flagellin induces strong heterosubtypic protection[J]. PLoS One, 2010, 5(11): e13972.
- [28] Hong SH, Byun YH, Nguyen CT, et al. Intranasal administration of a flagellin-adjuvanted inactivated influenza vaccine enhances mucosal immune responses to protect mice against lethal infection[J]. Vaccine, 2012, 30(2): 466-474.
- [29] Glaffig M, Stergiou N, Schmitt E, et al. Immunogenicity of a fully synthetic MUC1 glycopeptide antitumor vaccine enhanced by poly(I: C) as a TLR3-activating adjuvant[J]. Chem Med Chem, 2017, 12(10): 722-727.
- [30] Takaki H, Kure S, Oshiumi H, et al. Toll-like receptor 3 in nasal CD103⁺ dendritic cells is involved in immunoglobulin A production[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(1): 82-96.
- [31] Blaauboer SM, Gabrielle VD, Jin L. MPYS/STING-mediated TNF- α , not type I IFN, is essential for the mucosal adjuvant activity of (3'-5')-cyclic-di-guanosine-monophosphate *in vivo*[J]. J Immunol, 2014, 192(1): 492-502.
- [32] Cerutti A. The regulation of IgA class switching[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(6): 421-434.
- [33] Bemark M, Boysen P, Lycke NY. Induction of gut IgA production through T cell-dependent and T cell-independent pathways[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1247: 97-116.
- [34] Kawai T, Akira S. Antiviral signaling through pattern recognition receptors[J]. J Biochem, 2007, 141(2): 137-145.
- [35] Takaki H, Kure S, Oshiumi H, et al. Toll-like receptor 3 in nasal CD103⁺ dendritic cells is involved in immunoglobulin A production[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(1): 82-96.
- [36] Kaisho T. Pathogen sensors and chemokine receptors in dendritic cell subsets[J]. Vaccine, 2012, 30(52): 7652-7657.
- [37] Takaki H, Oshiumi H, Matsumoto M, et al. Dendritic cell subsets involved in type I IFN induction in mouse measles virus infection models[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 53: 329-333.
- [38] Azuma M, Tatematsu M, Nishikawa F, et al. Defined TLR3-specific adjuvant that induces NK and CTL activation without significant cytokine production *in vivo*[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6280.
- [39] Burdette DL, Monroe KM, Sotelo-Troha K, et al. STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP[J]. Nature, 2011, 478(7370): 515-518.
- [40] Blaauboer SM, Gabrielle VD, Jin L. MPYS/STING-mediated TNF- α , not type I IFN, is essential for the mucosal adjuvant activity of (3'-5')-cyclic-di-guanosine-monophosphate *in vivo*[J]. J Immunol, 2014, 192(1): 492-502.
- [41] Blaauboer SM, Mansouri S, Tucker HR, et al. The mucosal adjuvant cyclic di-GMP enhances antigen uptake and selectively activates pinocytosis-efficient cells *in vivo*[J]. Elife, 2015, 4: 6670.
- [42] Madhun AS, Haaheim LR, Nøstbakken JK, et al. Intranasal c-di-GMP-adjuvanted plant-derived H5 influenza vaccine induces multi-functional Th1 CD4⁺ cells and strong mucosal and systemic antibody responses in mice[J]. Vaccine, 2011, 29(31): 4973-4982.
- [43] Takaki H, Takashima K, Oshiumi H, et al. cGAMP promotes germinal center formation and production of IgA in nasal-associated lymphoid tissue[J]. Med Sci (Basel), 2017, 5(4): E35.
- [44] Takaki H, Ichimiya S, Matsumoto M, et al. Mucosal immune response in nasal-associated lymphoid tissue upon intranasal administration by adjuvants[J]. J Innate Immun, 2018, 10(5-6): 515-521.
- [45] 张军楠, 邵 杰, 梁争论. I 型干扰素免疫应答作用机制研究进展[J]. 微生物学免疫学进展, 2014, 42(3): 54-58.

(责任编辑:唐秋姗)