DOI：10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.003

·基础研究·

Trop2-ECD与幽门螺杆菌铁蛋白融合纳米颗粒的制备及其抗三阴性乳腺癌免疫治疗效应

胡美林[1]，彭浩杰[2]，丘国昌[2]，马显才[2]，陈欣欣[1]（1. 广州医科大学附属第二医院 乳腺外科，广东 广州 510260；2. 广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院，广东 广州 510120）

［摘 要］ **目的：**旨在构建Trop2-ECD与幽门螺杆菌铁蛋白（HPF）融合纳米颗粒疫苗，并评价其免疫原性与抗三阴性乳腺癌（TNBC）活性。**方法：**构建Trop2-ECD_HPF纳米颗粒疫苗，并在293F细胞中表达和纯化。通过尺寸排阻色谱和透射电子显微镜验证疫苗的纯度和均一性。使用铝佐剂配制疫苗对雌性BALB/c小鼠进行免疫，通过酶联免疫吸附法（ELISA）检测血清中Trop2特异性抗体滴度，并评估其对4T1-Trop2肿瘤模型的抑制效果。**结果：**Trop2-ECD_HPF纳米颗粒粒径约20 nm，颗粒形成率较高，纯度较高，能够显著诱导小鼠产生高滴度的Trop2特异性抗体，疫苗组第6周抗体滴度达10^6，显著高于佐剂组（$P < 0.000\ 1$）。在动物实验中，疫苗组小鼠的肿瘤体积显著减小（抑瘤率为38.6%），肿瘤增长速度显著减缓（$P < 0.001$），显示出较强的抗肿瘤效果。**结论：**Trop2-ECD_HPF融合纳米颗粒疫苗可有效诱导特异性体液免疫应答，显著抑制TNBC生长，为靶向Trop2的纳米疫苗开发提供了实验依据。

［关键词］ 三阴性乳腺癌；Trop2；铁蛋白；纳米颗粒疫苗
［中图分类号］ R737.9；R730.51 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1007-385x(2026) 05-0494-06

Preparation of Trop2-ECD_HPF fusion nanoparticles and their immunotherapeutic effects against triple-negative breast cancer

HU Meilin[1], PENG Haojie[2], QIU Guochang[2], MA Xiancai[2], CHEN Xinxin[1]（1. Department of Breast Surgery, Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, Guangdong, China; 2. Guangzhou Institute of Respiratory Health, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China）

[Abstract] Objective: To construct a Trop2-ECD_HPF fusion nanoparticle vaccine and evaluate its immunogenicity and antitumor activity against triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods:** The Trop2-ECD_HPF nanoparticle vaccine was constructed, and subsequently expressed and purified in 293F cells. The purity and homogeneity of the vaccine were verified by size exclusion chromatography and transmission electron microscopy. The vaccine was formulated with aluminum adjuvant and used to immunize female BALB/c mice. The Trop2-specific antibody titers in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the inhibitory effect of the vaccine on the 4T1-Trop2 tumor model was evaluated. **Results:** The Trop2-ECD_HPF nanoparticles had an average diameter of approximately 20 nm and exhibited high assembly efficiency and high purity. The vaccine effectively induced high-titer Trop2-specific antibodies in mice, with titers reaching 10^6 at week 6 in the vaccine group, significantly higher than those in the adjuvant control group ($P < 0.000\ 1$). In animal studies, mice in the vaccine group exhibited a significant reduction in tumor volume (tumor inhibition rate: 38.6%) and a marked delay in tumor growth rate ($P < 0.001$), demonstrating strong antitumor efficacy. **Conclusion:** The Trop2-ECD_HPF fusion nanoparticle vaccine effectively induced a specific humoral immune response and significantly inhibited the growth of TNBC, providing experimental evidence for the development of Trop2-targeted nanoparticle vaccines.

[Key words] triple-negative breast cancer (TNBC); Trop2; ferritin; nanoparticle vaccine
[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(5): 494-499. DOI：10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.003]

乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤，约占女性癌症病例的四分之一[1]。其中，三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）是乳腺癌中预后最差的一种亚型，约占所有乳腺癌病例的15%[2]。由于缺乏相关的有效受体标志物，目前TNBC患者的标准治疗仍以非特异性化疗为主[3]。因此，为TNBC患者寻找新的治疗策略和靶点仍然是一个亟待解决的重要

［基金项目］ 国家自然科学基金（81802817，82572540）；广州市基础研究计划市校（院）联合资助的基础研究项目（202201020115）
［作者简介］ 胡美林，女，硕士生
［通信作者］ 陈欣欣；马显才（扫码获取作者通信方式）

问题。滋养层细胞表面抗原2（trophoblast cell surface antigen 2, Trop2）是一种跨膜糖蛋白，属于细胞黏附分子家族，在正常组织中表达有限[4]。然而，它在多种实体肿瘤如乳腺癌、肺癌、胃癌等中高表达，与肿瘤的增殖、侵袭和转移密切相关。靶向Trop2的抗体-药物偶联物（代表药物如Trodelvy™，通用名sacituzumab govitecan）已获批准用于治疗转移性TNBC[5]。因此，Trop2是TNBC治疗的理想备选靶点。免疫疗法正日益成为治疗TNBC的有前景的策略。近年来，包括肿瘤疫苗在内的免疫疗法在乳腺癌的治疗中取得了巨大成功[6]。肿瘤疫苗通过激活宿主免疫系统的特异性靶向功能，实现对肿瘤细胞的选择性清除[7]。纳米颗粒疫苗在流感、新型冠状病毒肺炎、多种癌症等疾病的预防研究中展现出较好的应用潜力[8]。近年来，随着纳米技术的迅速发展及对铁蛋白结构研究的深入，铁蛋白纳米载体在生物医药领域逐渐成为研究焦点[9]。幽门螺杆菌铁蛋白（*Helicobacter pylori* ferritin, HPF）能够自发组装形成二十四聚体结构[10]，以铁蛋白为基础构建的递送系统在病毒研究领域展现出令人鼓舞的治疗潜力。例如，本实验室前期研究[11]发现，基于受体结合域和七肽重复序列的铁蛋白纳米颗粒疫苗能够有效诱导针对新型冠状病毒的中和抗体及细胞免疫反应。KANEKIYO等[12]设计的铁蛋白自组装纳米颗粒疫苗，通过在铁蛋白表面展示流感病毒血凝素三聚体蛋白，显著提升了免疫效力和广谱性。此外，已有研究[13]将铁蛋白作为递送平台应用于肿瘤治疗领域。铁蛋白纳米颗粒的抗原递送系统能够高效靶向淋巴结，诱导强效抗肿瘤免疫反应，显著抑制肿瘤生长和转移，同时具有良好的安全性[14]。本研究基于铁蛋白自组装技术，提出一种新型纳米颗粒疫苗策略，选择铁蛋白作为疫苗核心以提升Trop2抗原的提呈能力，并系统评估其在TNBC治疗中的效果。

1 材料与方法

1.1 细胞与实验动物模型

4T1细胞购自美国典型培养物保藏中心（ATCC），高表达Trop2蛋白的4T1-Trop2细胞由本实验室构建，FreeStyle™ 293F（293F）细胞购自美国Gibco公司。4T1细胞和4T1-Trop2细胞常规培养于RPMI 1640培养基中，在37 ℃、5% CO_2条件下进行培养，每2 d传代一次，实验选取对数生长期的细胞。悬浮培养的293F细胞用于蛋白表达，培养条件为在添加了8 mmol/L谷氨酰胺的SMM 293-TII培养基中，于37 ℃、8% CO_2环境下，在转速为110 r/min的带透气盖的聚碳酸酯锥形瓶中振荡培养。

雌性SPF级BALB/c小鼠10只，6~8周龄，体重15~20 g，购自广东药康生物科技有限公司（实验动物合格证号：44824700044754），饲养于广州医科大学附属第一医院实验动物中心。在SPF级屏障环境中，小鼠接受12 h光-暗循环，并可自由获取饲料和饮水。本研究中的小鼠实验已获得广州医科大学附属第一医院实验动物伦理委员会的批准（批准号：20240755）。

1.2 主要试剂及仪器

RPMI 1640培养基、胎牛血清和青-链霉素均购自美国Gibco公司，谷氨酰胺购自美国ThermoFisher公司，SMM 293-TII培养基和SMS 293-SUPI补料液购自中国义翘神州公司，ClonExpress同源重组酶混合物购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司，Lipofectamine 2000转染试剂购自美国Invitrogen公司，TMB底物显色试剂盒购自上海源叶公司，重组抗Trop2抗体购自英国Abcam公司，HRP偶联的山羊抗小鼠IgG（H + L）二抗购自美国Invitrogen公司，Ni Sepharose excel镍柱亲和层析蛋白纯化填料、Superose 6 Increase 10/300 GL层析柱和AKTA pure层析系统均购自美国思拓凡（Cytiva）公司，Tecan Spark酶标仪购自瑞士Tecan公司，倒置光学显微镜购自浙江舜宇光学科技公司，二氧化碳恒温细胞培养箱和生物安全柜购自新加坡Esco公司。

1.3 蛋白表达和纯化

将带有六组氨酸（hexahistidine, 6 × His）标签的Trop2-ECD（TROP2蛋白的胞外段）与HPF串联表达的DNA序列克隆至pcDNA3.1载体中。随后，将构建好的Trop2-ECD_HPF表达质粒转染至293F细胞中。在转染后24 h和72 h加入3.5% SMS 293-SUPI液体补料液。转染后第4天，收集培养基和细胞样本，通过蛋白质印迹检测6×His标签以确认Trop2-ECD_HPF蛋白的表达情况。第7天，收集培养上清液，离心去除细胞碎片后，使用Ni Sepharose excel纯化填料富集带有6 × His标签的目标蛋白。随后，用含咪唑的三羟甲基氨基甲烷（Tris）缓冲液洗脱目标蛋白，并对洗脱的蛋白进行浓缩，同时用常规Tris缓冲液置换洗脱缓冲液。接下来，通过二喹啉甲酸（BCA）法测定Trop2-ECD_HPF的蛋白浓度，并使用考马斯亮蓝染色评估蛋白的纯度。此外，进一步采用尺寸排阻色谱和透射电子显微镜（transmission electron microscopy, TEM）分析蛋白的纯度和均一性，以确保制备的Trop2-ECD_HPF符合疫苗接种要求。

1.4 纳米颗粒的理化性质鉴定

1.4.1 尺寸排阻色谱

HPF可形成二十四聚体纳米颗粒，并在13~15 mL

洗脱体积范围内被洗脱。相比之下，Trop2-ECD_HPF纳米颗粒在12~14 mL的洗脱体积范围内被洗脱。由于Trop2-ECD_HPF纳米颗粒融合了Trop2-ECD，其形成的纳米颗粒尺寸较单独的铁蛋白纳米颗粒更大。将纳米颗粒的洗脱液进行浓缩，并通过BCA法测定其蛋白浓度。随后，通过TEM分析纳米颗粒的纯度和均一性，以进一步验证其纯度和结构特性。

1.4.2　SDS-PAGE

将HPF铁蛋白纳米颗粒、Trop2-ECD单体和Trop2-ECD_HPF纳米颗粒分别与SDS-PAGE蛋白上样缓冲液混合后，在100 ℃加热10 min使蛋白充分变性。将4%~20% Sure-PAGE™蛋白预制胶装入电泳槽，加入SDS电泳缓冲液，加载样品及蛋白分子量标准品。以200 V的电压电泳30 min。电泳结束后，将凝胶置于考马斯亮蓝染色液中染色30 min至1 h，随后用脱色液脱色，直至蛋白条带清晰可见。最终通过观察蛋白条带分析蛋白的分子量。

1.4.3　TEM

HPF铁蛋白和Trop2-ECD_HPF纳米颗粒的TEM负染色检查由水木未来（北京）科技有限公司完成。将每种样品（5 μL，0.06 mg/mL）滴加到覆盖有连续薄膜的辉光放电处理网格上，用2%乙酸铀酰进行负染色。随后，在Thermo Fisher Krios G4显微镜上以300 kV加速电压成像，图像记录条件为放大倍数75 000 ×和1.5 μm散焦。最终，手动挑选颗粒并使用Cryosmart软件进行二维分类分析。

1.5　ELISA检测血清Trop2特异性抗体滴度

将Trop2蛋白按5 μg/mL浓度配制后包被酶联免疫吸附测定板，每孔50 μL，室温孵育4 h或4 ℃过夜完成包板。洗板3次后加入5%脱脂奶粉封闭液，每孔100 μL，37 ℃封闭1 h，再次洗板3次。将血清按1∶30初始稀释比进行10倍的梯度稀释，每孔加入100 μL稀释血清，37 ℃孵育1 h，洗板3次。随后加入HRP标记的二抗，每孔100 μL，37 ℃孵育1 h，洗板5次。加入TMB显色液，每孔100 μL，避光显色5 min后加入100 μL 1 mol/L H_2SO_4终止显色。最后在450 nm波长下用酶标仪检测吸光值。

1.6　动物免疫与肿瘤抑制实验

在BALB/c小鼠的疫苗接种实验中，使用铝佐剂配制的Trop2-ECD_HPF纳米颗粒疫苗（剂量为10 μg）对5只雌性BALB/c小鼠进行皮下免疫。另设佐剂对照组（5只），接种等体积铝佐剂。所有小鼠均按初次免疫及3次加强免疫方案接种，接种时间分别为第0周、第1周、第2周和第3周。每2周采集1次血清样本，具体时间为第2周、第4周和第6周。在第6周对小鼠实施安乐死。在第2周，每只小鼠皮下接种1 × 10^6个4T1-Trop2肿瘤细胞，并从接种后开始每3 d测量1次肿瘤体积，以评估疫苗诱导的体液免疫应答。

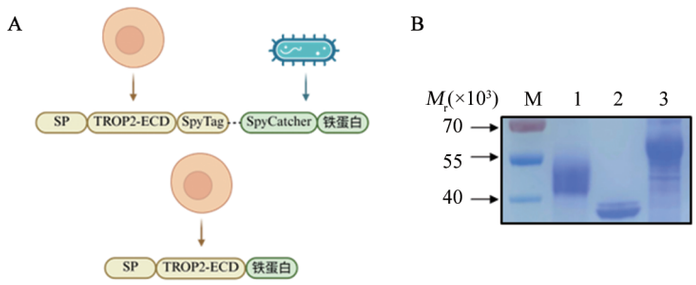
1.7　统计学处理

采用GraphPad Prism 9.0统计软件进行数据分析。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，两组间比较采用独立样本t检验（双尾）。以$P < 0.05$或$P < 0.01$标示差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　成功制备高纯度Trop2-ECD_HPF纳米颗粒

本研究将抗原Trop2-ECD与HPF进行融合表达，实现了融合蛋白的一步法制备，相较于传统分步组装策略，减少了疫苗制备过程中的操作步骤（图1A）。转染后第7天收集目标蛋白。将纯化得到的Trop2-ECD_HPF纳米颗粒与铁蛋白内核和Trop2-ECD单体进行考马斯亮蓝染色。考马斯亮蓝染色结果显示，铁蛋白内核、Trop2-ECD单体和Trop2-ECD_HPF纳米颗粒均呈现单一清晰条带，分子量分别约40 000、55 000和70 000（图1B）。

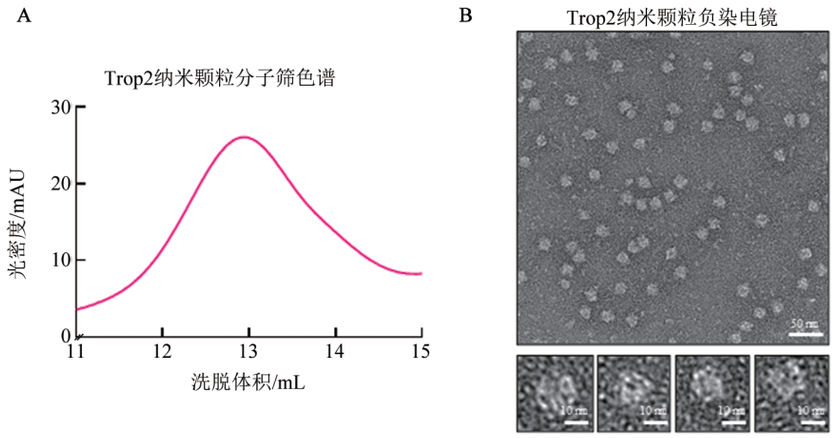


A：传统SpyTag/SpyCatcher策略（上）与直接融合表达（下）的流程对比图，在传统方法中，SpyCatcher-铁蛋白核心和SpyTag-Trop2-ECD分别在大肠杆菌和293F细胞中表达并纯化，本研究则直接在293F细胞中获得Trop2-ECD_HPF纳米颗粒；B：纯化产物考马斯亮蓝染色（M：分子量标准；泳道1-3分别为HPF、Trop2-ECD单体、Trop2-ECD_HPF）。

图1　Trop2-ECD_HPF纳米颗粒疫苗的构建策略（A）及SDS-PAGE纯度鉴定（B）

2.2 Trop2-ECD_HPF呈现均一的二十四聚体结构及稳定理化特性

通过尺寸排阻色谱法和TEM验证纳米颗粒的纯度和均匀性。在尺寸排阻色谱法纯化Trop2-ECD_HPF纳米颗粒的过程中，Trop2-ECD_HPF纳米颗粒主要在12~14 mL洗脱体积范围内被洗脱。这一结果表明，该纳米颗粒的粒径与Superose 6 Increase 10/300 GL层析柱的分离特性相匹配，符合其预期的约1 × 10^6的分子量（图2A）。TEM进一步观察Trop2-ECD_HPF纳米颗粒的纯度和均匀性，结果显示，融合Trop2-ECD后，Trop2-ECD_HPF纳米颗粒呈球形，粒径分布均一，未观察到聚集或降解现象，粒径约20 nm（图2B）。

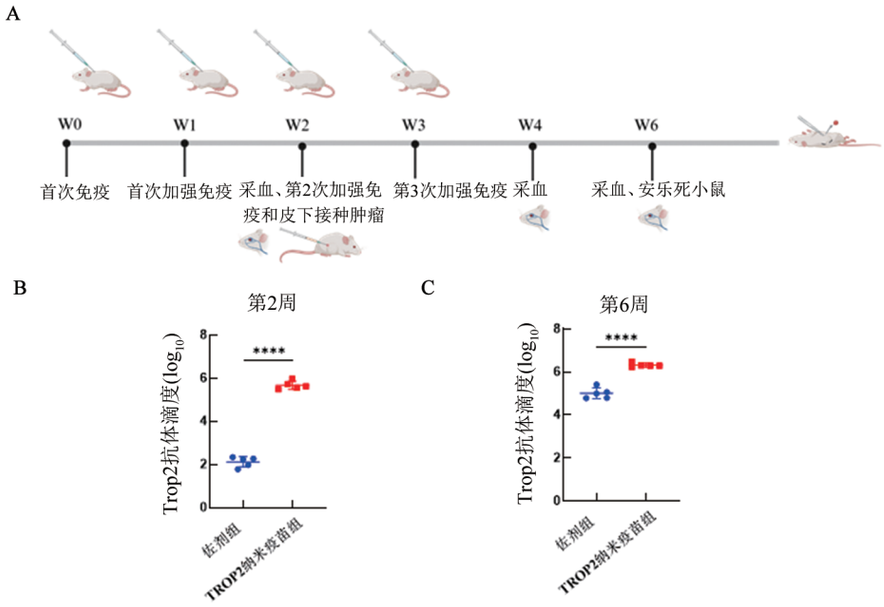


A：Trop2纳米颗粒的尺寸排阻色谱图（洗脱体积12~14 mL）；B：TEM原始图像（上，负染电镜）及Trop2-ECD_HPF纳米颗粒的代表性二维类平均图（下，显示二十四聚体结构）。

图2 Trop2-ECD_HPF纳米颗粒的尺寸排阻色谱分析（A）及透射电镜形态观察（B）

2.3 疫苗诱导产生持久高效价Trop2特异性体液免疫应答

为评估纳米颗粒疫苗的免疫原性，按图3A所示免疫方案，于第2、6周采集血清检测抗体滴度，以评估疫苗的抗肿瘤效果。第2周时，疫苗组Trop2特异性抗体几何平均滴度（GMT）为10^5~10^6，显著高于对照组（$P < 0.000\ 1$，图3B）；第6周时GMT升至10^6，仍显著高于对照组（10^4~10^5，$P < 0.000\ 1$，图3C）。第6周对照组抗体产生可能源于高表达Trop2的4T1-Trop2肿瘤细胞的刺激。

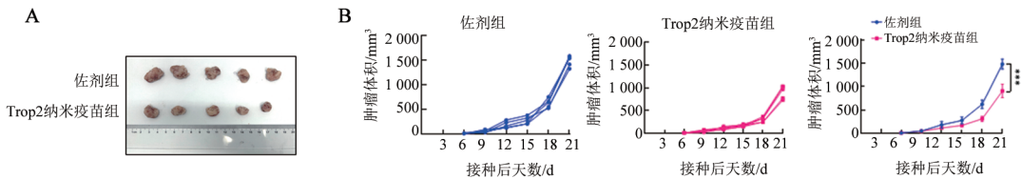


A：BALB/c小鼠于第0~3周接种疫苗（W0：首次免疫；W1－W3：加强免疫），第2周接种4T1-Trop2细胞，第2、4、6周采血，第6周处死小鼠；B、C：第2周和第6周Trop2特异性抗体滴度。****$P < 0.000\ 1$。

图3 Trop2纳米颗粒疫苗小鼠免疫接种方案（A）及血清Trop2特异性抗体滴度（B、C）

2.4　Trop2纳米颗粒疫苗显著抑制4T1-Trop2乳腺癌移植瘤生长

剥离肿瘤后测量体积，纳米疫苗组肿瘤体积显著小于佐剂组（图4A）。肿瘤生长曲线显示，接种后第6~21天，疫苗组肿瘤生长速度显著慢于佐剂组，第21天体积分别为（909.0 ± 143.6）mm³和（1480.1 ± 109.1）mm³（$P < 0.001$，图4B）。



A：第21天剥离的实体肿瘤外观；B：肿瘤生长曲线（左、中：单只小鼠；右：两组比较，$^{***}P < 0.001$，第21天）。

图4　Trop2纳米颗粒疫苗接种对4T1-Trop2移植瘤生长的抑制作用

3　讨　论

TNBC因缺乏雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）和人表皮生长因子受体2（HER2）的表达，无法从内分泌治疗或HER2靶向治疗中获益，这使得其治疗选择相对有限[15]。TNBC具有高度侵袭性，肿瘤细胞增殖快、分化差，且易于发生淋巴结转移和远处转移，尤其是肺、脑和肝等部位的转移风险显著增加[16]。此外，TNBC患者的复发时间通常较早，复发高峰集中在确诊后的2~3年内，与其他乳腺癌亚型相比，复发后生存期更短[17]。由于TNBC的异质性较高，不同患者的分子特征和治疗反应差异显著，这进一步增加了治疗的复杂性和挑战性[18]。近年来，尽管在化疗、免疫治疗和靶向治疗方面取得了一定进展，但TNBC的总体预后仍较差，5年生存率低于其他乳腺癌亚型[17]。因此，如何针对TNBC的独特生物学特性开发更有效的治疗策略，仍是当前乳腺癌研究领域的重点和难点。

本研究开发了一种基于HPF的Trop2纳米颗粒疫苗，并系统评估了其在TNBC免疫治疗中的潜力。Trop2-ECD_HPF纳米颗粒疫苗通过靶向Trop2胞外段激活体液免疫，实现对TNBC的特异性清除。通过设计针对Trop2-ECD的疫苗，激活宿主免疫系统，从而有效清除表达Trop2的肿瘤细胞。

HPF纳米颗粒，因其独特的结构和功能特性，已被成功应用于疫苗研发领域。本研究提出了一种利用铁蛋白自组装技术的新型纳米颗粒疫苗策略。以铁蛋白作为抗原递送平台，通过将Trop2-ECD与铁蛋白融合表达，并在293F细胞中进行蛋白表达。以往的纳米颗粒疫苗系统中，为了增强同时展示两个或更多不同蛋白质亚基的能力并提高亚基的产量，通常会引入源自化脓性链球菌的SpyTag/SpyCatcher系统[19]。直接融合表达不仅简化了构建流程，还可降低由外源连接系统引入的额外免疫原性，有利于聚焦于Trop2的免疫应答。

该疫苗的二十四聚体结构确保了抗原高密度展示，这可能是其诱导高效价抗体的关键结构基础。这些结果表明，基于铁蛋白的纳米颗粒疫苗是一种有效的抗原递送平台，能够通过激活宿主免疫系统实现对TNBC的靶向治疗。

与传统化疗及ADC相比，该疫苗策略通过诱导体液免疫反应，展现了不同的作用机制及潜在安全性优势。当前TNBC的标准治疗主要依赖非特异性的化疗，疗效有限且伴随较大的不良反应。而Trop2-ECD_HPF纳米颗粒疫苗通过靶向Trop2抗原，诱导体液免疫反应，展现出更高的特异性。此外，与已获批的抗体-药物偶联物相比，该疫苗避免了化疗药物相关的毒性问题[20]，同时通过铁蛋白的自组装特性提高了疫苗的稳定性和免疫原性。铁蛋白的二十四聚体结构确保了抗原在纳米颗粒表面的均匀展示，从而显著增强了免疫系统的识别能力和免疫原性。Trop2-ECD与铁蛋白的直接融合表达确保了抗原在纳米颗粒表面的均匀排列，有助于更高效地激活免疫系统，诱导更强的免疫应答。

本研究还通过多种方法验证了疫苗的纯度和均一性。尺寸排阻色谱和TEM的结果均表明，Trop2-ECD_HPF纳米颗粒具有较高的纯度和良好的组装状态，颗粒形态均匀，未见明显的聚集或降解现象。这些特性为疫苗的稳定性和免疫效果提供了保障。此外，实验结果显示，疫苗组小鼠的肿瘤体积显著减小，肿瘤增长速度明显减缓，进一步验证了该疫苗的抗肿瘤效果。

需要指出的是，本研究的免疫程序与肿瘤接种时间安排不同于经典的完全预防性或治疗性模型，而是设计为一种处于免疫应答启动阶段的早期干预模型。第2周的实验操作按照“先采血、后接种肿瘤细胞、最后进行第二次加强免疫”的顺序依次完成，从而在时间上尽可能减少肿瘤抗原对当次血清学检

测的直接干扰。在完成初次免疫及一次加强免疫后，小鼠体内已建立初步免疫基础，并在第二次加强免疫后处于体液免疫应答快速上升阶段。本研究采用该时间窗口，旨在模拟机体尚未形成稳态免疫记忆但已被免疫激活的状态，以评估疫苗对肿瘤早期生长的干预能力。尽管该阶段接种肿瘤细胞可能引入额外的Trop2抗原来源，但由于疫苗组与佐剂对照组接受相同处理，肿瘤来源抗原的影响在组间具有可比性。本研究结果显示，第2周疫苗组已产生显著高于对照组的Trop2特异性抗体水平，且该时间点采血发生于肿瘤接种之前，提示抗体应答主要来源于疫苗免疫而非肿瘤抗原刺激。此外，第2周采血主要用于反映疫苗诱导体液免疫反应的早期动力学变化，尽管时间间隔较短，但第6周的检测显示抗体滴度持续升高，在一定程度上弥补了早期时间点的局限性。总体而言，第2周多项操作时间相对集中，仍可能对抗体来源的精确区分带来一定影响，未来研究中将进一步优化免疫程序与肿瘤接种时间间隔，以提高实验设计的严谨性。

本研究的局限性包括：疫苗在不同动物模型中的免疫效果、个体间一致性、安全性及长期免疫记忆仍需验证；同时需评估Trop2潜在脱靶风险，并深入研究其抗转移作用。

综上所述，本研究为TNBC的免疫治疗提供了一种新型的潜在策略，基于铁蛋白的Trop2纳米颗粒疫苗展现出良好的应用前景。未来的研究应进一步优化疫苗的设计和佐剂配方，探索其在其他实体瘤中的应用潜力，并通过临床试验验证其安全性和有效性，从而推动该疫苗的临床转化。本研究不仅为TNBC的治疗提供了新的思路，也为基于铁蛋白的纳米颗粒疫苗在肿瘤免疫治疗中的应用奠定了基础。

[参 考 文 献]

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.

[2] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer[J]. Lancet, 2017, 389 (10074): 1134-1150. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31891-8.

[3] LEON-FERRE R A, GOETZ M P. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer[J]. BMJ, 2023, 381: e071674. DOI: 10.1136/bmj-2022-071674.

[4] HU Y X, ZHU Y X, QI D, et al. Trop2-targeted therapy in breast cancer [J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 82. DOI:10.1186/s40364-024-00633-6.

[5] TOLANEY S M, CARDILLO T M, CHOU C C, et al. The mode of action and clinical outcomes of sacituzumab govitecan in solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2025, 31(8): 1390-1399. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-24-1525.

[6] YE F, DEWANJEE S, LI Y H, et al. Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 105. DOI:10.1186/s12943-023-01805-y.

[7] PENG K, ZHAO X X, FU Y X, et al. Eliciting antitumor immunity *via* therapeutic cancer vaccines[J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(8): 840-868. DOI:10.1038/s41423-025-01316-4.

[8] LIU S, HU M L, LIU X Q, et al. Nanoparticles and antiviral vaccines [J]. Vaccines, 2024, 12(1): 30. DOI:10.3390/vaccines12010030.

[9] SONG N N, ZHANG J L, ZHAI J, et al. Ferritin: a multifunctional nanoplatform for biological detection, imaging diagnosis, and drug delivery[J]. Acc Chem Res, 2021, 54(17): 3313-3325. DOI:10.1021/acs.accounts.1c00267.

[10] YAMASHITA I, IWAHORI K, KUMAGAI S. Ferritin in the field of nanodevices[J]. Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj, 2010, 1800(8): 846-857. DOI:10.1016/j.bbagen.2010.03.005.

[11] MA X C, ZOU F, YU F, et al. Nanoparticle vaccines based on the receptor binding domain (RBD) and heptad repeat (HR) of SARS-CoV-2 elicit robust protective immune responses[J]. Immunity, 2020, 53(6): 1315-1330.e9. DOI:10.1016/j.immuni.2020.11.015.

[12] KANEKIYO M, WEI C J, YASSINE H M, et al. Self-assembling influenza nanoparticle vaccines elicit broadly neutralizing H1N1 antibodies[J]. Nature, 2013, 499(7456): 102-106. DOI: 10.1038/nature12202.

[13] XU X L, TIAN K W, LOU X F, et al. Potential of ferritin-based platforms for tumor immunotherapy[J]. Molecules, 2022, 27(9): 2716. DOI:10.3390/molecules27092716.

[14] ZHENG W, LI S X, SHI Z L, et al. Recombinant ferritin-based nanoparticles as neoantigen carriers significantly inhibit tumor growth and metastasis[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 562. DOI:10.1186/s12951-024-02837-2.

[15] YUAN Z X, LIU Z W, ZHOU M Y, et al. Research progress on immunotherapeutics for triple-negative breast cancer from a single-cell perspective[J]. Crit Rev Oncol, 2026, 218: 105111. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.105111.

[16] ZHU S L, WU Y Z, SONG B, et al. Recent advances in targeted strategies for triple-negative breast cancer[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 100. DOI:10.1186/s13045-023-01497-3.

[17] ASAD S, BARCENAS C H, BLEICHER R J, et al. Sociodemographic factors associated with rapid relapse in triple-negative breast cancer: a multi-institution study[J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2021, 19(7): 797-804. DOI:10.6004/jnccn.2020.7659.

[18] JIANG K, DONG M T, LI C Y, et al. Unraveling heterogeneity of tumor cells and microenvironment and its clinical implications for triple negative breast cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 557477. DOI:10.3389/fonc.2021.557477.

[19] WANG W J, LIU Z D, ZHOU X X, et al. Ferritin nanoparticle-based SpyTag/SpyCatcher-enabled click vaccine for tumor immunotherapy[J]. Nanomed Nanotechnol Biol Med, 2019, 16: 69-78. DOI:10.1016/j.nano.2018.11.009.

[20] SPRING L M, NAKAJIMA E, HUTCHINSON J, et al. Sacituzumab govitecan for metastatic triple-negative breast cancer: clinical overview and management of potential toxicities[J]. Oncologist, 2021, 26(10): 827-834. DOI:10.1002/onco.13878.

[收稿日期] 2026-03-07 [修回日期] 2026-04-22
[本文编辑] 黄静怡