DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240203

锰在免疫调节中的功能及其应用

张沥元，李媛媛，蒋争凡*

（北京大学生命科学学院，北京 100871）

【摘要】锰是一种人体必需的微量元素，在发育、生殖、代谢、神经功能和抗氧化等方面发挥着重要的作用。近年来，锰在机体免疫中的重要作用逐步被认识和重视。锰作为一种损伤相关分子模式，具有强劲的免疫激活能力。锰离子诱导细胞产生大量的包括Ⅰ型干扰素在内的细胞因子，调控机体的天然免疫和适应性免疫反应，在免疫佐剂和肿瘤免疫治疗方面展现出巨大的潜力。本文首先总结了锰在机体内的稳态调节及其在机体免疫中的作用，之后对锰及其衍生物在免疫佐剂和肿瘤免疫治疗方面的一系列应用进行了详细的讨论，并对其未来的发展进行了展望。

【关键词】锰；病毒感染；细菌感染；免疫调控；锰佐剂；肿瘤免疫疗法

中图分类号：R730.51，Q581　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2024）02-0023-07

The function and application of Manganese in immune regulation

Zhang Liyuan, Li Yuanyuan, Jiang Zhengfan*

(School of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China)

【**Abstract**】Manganese is an indispensable trace element in the human body, pivotal in development, reproduction, metabolism, neurological functions, and antioxidative processes. Recently, the important role of manganese in host immunity has been increasingly recognized and valued. Serving as a damage-associated molecular pattern, manganese exhibits robust immune activation capabilities. Manganese ions stimulate cells to generate numerous cytokines, including type I interferons, regulating both innate and adaptive immune responses, thus showing great potential in adjuvant and tumor immunotherapy. In this review, the homeostatic regulation of Manganese and its role in the immune response are summarized. Subsequently, it extensively explores diverse applications of manganese and its derivatives in immune adjuvants and tumor immunotherapy, and looks ahead to their future prospects.

【**Keywords**】Manganese; Viral infection; Bacterial infection; Immune regulation; Manganese adjuvant; Tumor immunotherapy

0　前言

锰（Mn）是存在于人体组织中一种必需的微量金属元素，是正常氨基酸、脂类、蛋白质和碳水化合物代谢所必需的。美国食品药品监督管理局建议锰的每日参考摄入量为2~5 mg[1]。锰有7种价态，

收稿日期：2024-04-27；**修回日期**：2024-05-12

基金项目：科技部重点研发项目（2023YFC2306102）

通信作者：蒋争凡（1968-），男，浙江人，教授，研究员，主要从事感染-免疫-肿瘤方面的研究，E-mail：jiangzf@pku.edu.cn

但在生物体中，锰常以二价阳离子态（Mn^{2+}）存在，在极少数情况下以三价阳离子（Mn^{3+}）的形式存在。在人体中，锰作为多种酶的辅助因子存在。锰依赖型酶家族包括多种氧化还原酶、转移酶、水解酶、裂解酶、异构酶和连接酶。含锰的氧化还原酶包括过氧化物酶、过氧化氢酶、羟化酶和锰超氧化物歧化酶。锰参与许多生命活动，包括调节血糖、生殖、消化、骨骼生长、神经功能以及机体的免疫功能。锰可通过摄食、吸入、皮肤渗透吸收，也可通过静脉注射获得。食物来源的锰进入人体后迅速被胃肠道吸收，吸入的含锰矿石粉尘等则通过肺进入人体，然后通过血液循环分布到不同的组织。在人体内，锰储存在几个器官和组织中，包括肝、神经系统、骨骼、胰腺和肾。过量的锰通常由胆汁通过粪便排出[2]。锰因其化学和物理特征而在太阳能电池、磁存储设备、分子筛和生物成像等应用方面受到了很大的关注。同时，锰也适用于不同的生物应用，如药物输送、抗癌、抗菌、抗氧化剂、纳米酶、光热疗法和生物传感。

1 锰在体内的稳态调节

锰通过多个转运蛋白进入细胞。二价金属离子转运体1（Divalent Metal-ion Transporter-1，DMT1）在1997年被发现可以运输Mn^{2+}；2012年锰转运蛋白SLC30A10被发现，*SLC30A10*基因突变患者的临床及酵母中的研究表明，SLC30A10保护细胞免受锰毒性；Mn^{3+}很容易沉淀，需要和转铁蛋白、锰结合蛋白结合运输，Mn^{3+}作为一种不稳定的活性氧化物被铁还原酶介导还原为Mn^{2+}以避免氧化应激；Mn^{2+}可以通过金属离子转运体SLC39A14、SLC39A8、DMT1或电压门控钙离子通道在细胞表面被吸收。静息状态下，细胞内大部分Mn^{2+}被保存在线粒体、高尔基体及细胞核中。大多数进入细胞的锰可能通过线粒体钙单向转运复合体（Mitochondrial Calcium Uniporter，MCU）或者线粒体铁转运蛋白1（Mitoferrin 1）进入线粒体，锰也会由人肺腺癌细胞SPCA1和跨膜蛋白165（TMEM165）介导进入高尔基体，或者通过ATP13A2介导进入溶酶体而通过DMT1输出。锰在溶酶体和高尔基体中被分拣出来后由SLC30A10介导从细胞分泌出去[3]（见图1）。

基于锰在生活中的众多饮食来源，营养锰缺乏症在非实验环境中极其罕见；有研究发现，编码ZIP8蛋白（SLC39A8）的*SLC39A8*基因突变破坏锰的内稳态，导致严重的锰缺乏症，表现为异常糖基化、骨骼异常和整体意识活动障碍；SLC39A14蛋白也与锰的内稳态有关，该基因突变会引发高锰酸钾血症、脑锰积累、肌张力障碍及类似帕金森病

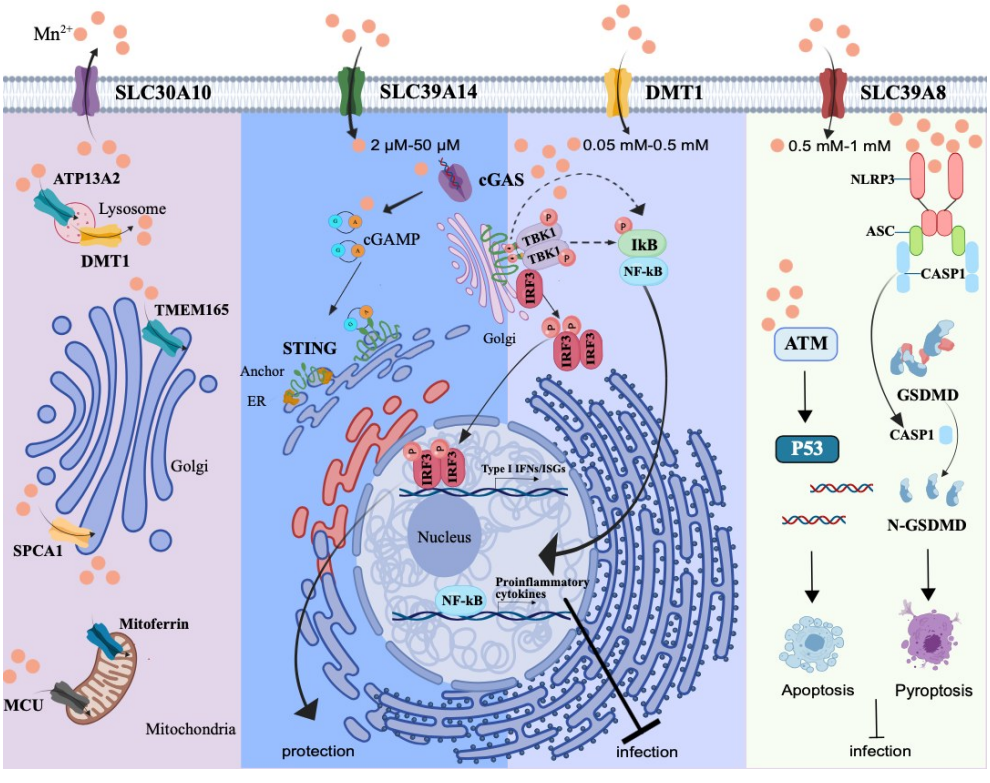


图1 锰在细胞内的转运及进行免疫调节的机制

Figure 1 Cellular manganese transporting and mechanisms of immune regulation

的中枢神经系统疾病[4]。

2 锰在机体免疫中的作用

1988年就有研究表明，腹腔注射氯化锰溶液可以通过增加IFN-Ⅰ的产生从而增强小鼠自然杀伤（Natural Killer，NK）细胞的活性[5]。国内外大量的流行病学调查研究发现，低锰与肿瘤发生存在显著正相关关系[6-7]。此外，锰治疗降低了巨噬细胞中的活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）水平和一氧化氮的产生，并且将人类血液衍生的单核细胞或巨噬细胞暴露在锰溶液中会增加细胞因子IL-1β、IL-6、IL-8、IFN-γ和TNF-α的产生，表明锰可能具有免疫调节功能[8]。

2018年，Wang等[9]发现Mn^{2+}在天然免疫信号通路——cGAS-STING通路具有重要的作用。发现用$MnCl_2$处理的THP1细胞对包括水疱性口炎病毒（Vesicular Stomatitis Virus，VSV）、单纯疱疹病毒（Herpes Simplex Virus，HSV）、牛痘病毒（Vaccinia Virus，VACV）在内的DNA及RNA病毒感染都具有很强的抵御能力。Mn^{2+}处理能诱导细胞产生大量的IFNs并促进下游数百种干扰素刺激基因（Interferon-Stimulated Genes，ISGs）的表达。此外，Mn^{2+}可以诱导星形胶质细胞释放炎症细胞因子，如IL-6、IL-1β和TNF-α。同时发现，*MB21D1*基因（编码cGAS）、*TMEM173*基因（编码STING）、*TBK1*和*IRF3*基因在锰介导的抗病毒保护作用中至关重要。喂食低锰饲料的小鼠对HSV-1和VACV等DNA病毒更为敏感，而敲除*STING*的锰缺乏小鼠的易感性没有变化。此外，从*cGAS*和*STING*基因敲除小鼠中获得的巨噬细胞对锰治疗不响应。

Mn^{2+}的免疫刺激特性可以从几个方面解释：病毒感染后，Mn^{2+}从主要存储的细胞器——线粒体和高尔基体中释放，并在细胞基质中积累与cGAS结合，增强了cGAS对双链DNA（dsDNA）的敏感性及其酶活性，使cGAS能够在超低水平的dsDNA的情况下产生第二信使cGAMP。结构解析证明，Mn^{2+}可以直接激活cGAS而不依赖dsDNA合成2'3'-cGAMP。Mn^{2+}激活的cGAS具有与DNA激活的cGAS相似的全局构象变化，但Mn^{2+}激活的cGAS形成独特的η1螺旋，使催化酶的囊腔变宽，允许底物进入并以非经典催化方式更加高效生成2'3'-cGAMP[10]，此外，Mn^{2+}还通过增强哺乳动物2'3'-cGAMP-STING结合亲和力增强了STING的活性。STING诱导转录因子NF-κB和干扰素调节因子IRF3或IRF7的激活，以及包括IFN-Ⅰ在内的多种细胞因子的产生。IFN-Ⅰ诱导数百个ISGs的表达，这些基因几乎干扰病毒复制的每一步，导致细胞抗病毒状态的建立[9]。

首先，2021年，Zhu等[11]发现Mn^{2+}在宿主抵抗细菌感染中也具有类似的重要作用。该课题组发现LPS（革兰阴性菌细胞壁组分）处理同样能显著升高细胞质中锰离子浓度。绝大多数细菌都产生对细菌增殖、分化及侵染非常重要的第二信使c-di-GMP。相应的，c-di-GMP可被宿主细胞的STING识别并激活，引发抗细菌天然免疫反应；而锰离子可显著促进它们与STING的结合。细菌六型分泌系统效应蛋白则通过螯合锰离子抑制宿主STING介导的抗细菌天然免疫反应。这些结果表明：一方面细菌产物LPS和c-di-GMP分别诱导宿主细胞内锰离子释放并共同促进STING活化；另一方面细菌产生六型分泌系统效应蛋白螯合胞内锰离子降低c-di-GMP-STING结合，实现对宿主天然免疫反应的抑制。

其次，Mn^{2+}激活的NLRP3炎症小体可能有助于Mn^{2+}的免疫刺激活性。Mn^{2+}通过激活NLRP3炎症小体从而促进了IL-1β的成熟。在Mn^{2+}泄漏的细胞释放的外泌体中检测到炎症小体接头蛋白ASC，由Mn^{2+}诱导的ASC外泌体预激活的微胶质细胞对LPS刺激更加敏感，并产生更高水平的IL-1β[12]。来自焊接、采矿或冶炼等职业性接触锰的人群的血清外泌体和血清中分别具有较高的ASC蛋白和促炎性细胞因子。Mn^{2+}诱导的炎症小体激活和外泌体ASC释放表明了Mn^{2+}激活细胞并传递危险信号的另一种机制。

第三，Mn^{2+}可能激活了ATM-p53信号通路。在检测DNA断裂期间，DNA损伤传感器复合体MRN中的Mre1蛋白的外切酶活性依赖Mn^{2+}，无法被Mg^{2+}或Ca^{2+}替代。激活的毛细血管扩张性共济失调蛋白（Ataxia Telangiectasia-Mutated Gene，ATM）是一种Mn^{2+}依赖性激酶，被MRN复合物招募并磷酸化下游效应蛋白，包括组蛋白H2AX和转录因子p53，ATM激酶抑制剂可以抑制Mn^{2+}诱导的p53磷酸化。基因表达变化的分析也揭示了p53在Mn^{2+}诱导转录组改变中的重要作用。在高于1 mmol/L的超生理浓度下，Mn^{2+}表现出过氧化氢酶样活性，并通过激活caspase-8或caspase-12途径诱导细胞凋亡。因此，高浓度的Mn^{2+}通过ATM-p53途径对细胞发出警报，触发细胞凋亡，最终促进免疫反应[13]。

细胞内的Mn^{2+}分布是高度多样化的，维持Mn^{2+}跨细胞器膜的梯度是一种耗能过程，因此，游

离细胞质中的Mn^{2+}可能作为细胞内免疫监测系统的触发因子或者信号传感器。损伤或感染破坏了细胞内Mn^{2+}的存储与分布，导致Mn^{2+}作为一种损伤相关分子模式（Damage Associated Molecular Patterns，DAMPs）释放：高浓度的锰泄漏促进细胞死亡；稍低浓度的Mn^{2+}信号激活ATM-p53和NLRP3-caspase-1通路，进一步诱导IL-1β的成熟从而增加细胞凋亡或焦亡的可能性；中度Mn^{2+}信号激发cGAS-STING通路，产生IFN-Ⅰ和其他促炎性细胞因子。近期的研究表明，Mn^{2+}直接激活TBK1的磷酸化，通过诱导IFN-α、IFN-β和IFN-λ1的大量产生，从而增强DNA或RNA介导的先天免疫反应[14]；最弱的Mn^{2+}信号则降低cGAS-STING通路激活的阈值。来自感染中心的Mn^{2+}与ASC外泌体、包括IL-1β/IL-18、趋化因子和IFN-Ⅰ在内的细胞因子一起产生信息流，向远端细胞传递危险信号[13]（见图1）。

3 锰佐剂

鉴于其免疫激活特性，锰及其衍生物具有潜在的佐剂活性。它们激活cGAS-STING通路诱导IFN-Ⅰ及ISGs的产生，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[9,15]。此外，研究表明，Mn^{2+}诱导小鼠骨髓来源的树突状细胞（Dendritic Cells，DC）产生大量的IFN-β和不同亚型的IFN-α，并导致共刺激分子（如CD80和CD86）和趋化因子（如CCL2和CCL3）在体外实验中显著上调[16]，表明Mn^{2+}具有诱导树突状细胞成熟和增强抗原呈递的佐剂活性。与之相符的是，直接将含有Mn^{2+}的抗原溶液注射到小鼠体内可以使得抗体滴度增加，但其佐剂效果随着佐剂放置时间的延长而下降。为了找到效果更强且易于保存的锰佐剂，研究人员开发了一系列基于Mn^{2+}的纳米佐剂。Zhang等[17-18]开发了具有胶体性质的纳米锰佐剂（MnJ），对灭活病毒，重组蛋白和肽段等多种抗原都具有普适性，其除了作为cGAS-STING通路的激动剂外，还可作为携带抗原的递送系统，导致强烈的体液和细胞免疫反应。当鼻内给药时，MnJ还可激活黏膜免疫以诱导高水平的IgA抗体。Wang等[19]开发了另一种名为MnARK的锰佐剂发现与接种含有铝佐剂的RBD疫苗的小鼠相比，即使在抗原剂量降低5倍和注射次数减少的情况下，接种含有MnARK佐剂的RBD疫苗的小鼠对假病毒（约270倍）和活冠状病毒（8倍）的感染展现出更好的中和能力。Sun等[20-21]使用化学工程策略制造了一种基于Mn^{2+}的MnJ，称为nanoMn。以nanoMn为佐剂的冠状病毒疫苗诱导了强烈的$CD8^+$T细胞免疫反应，并在体内显示出良好的安全性[22]。此外，其他一些基于Mn^{2+}的纳米佐剂也显示出激活cGAS-STING途径和改善疫苗免疫反应的作用。Zhang等[23]设计了利塞膦酸盐（Ris）功能化的锰-羟基磷灰石微纳米颗粒（MnHARis）作为混合佐剂，增强了佐剂的长期稳定性和免疫刺激性。Huang等[24]将Mn^{2+}与牛血清白蛋白（Bovine Serum Albumin，BSA）结合形成Mn@BSA纳米复合物，通过Toll样受体4（Toll-Like Receptors 4，TLR4）介导的信号级联刺激人源或鼠源巨噬细胞的炎症反应，具有良好的生物安全性和免疫调节作用。Qiao等[25]构建了一个锰和铝双佐剂抗原共送系统（Manganese and Aluminum Dual-Adjuvant Antigen Co-Delivery System，MnO_2-Al-OVA），可以显著促进DC细胞的内化与成熟。皮下疫苗接种后，MnO_2-Al-OVA迅速迁移到淋巴结，并有效激活cGAS-STING通路，极大地促进体液免疫和细胞免疫，显著增强Th1型和CTL细胞免疫反应。这些结果表明，锰作为开发新型疫苗佐剂的靶点具有巨大的潜力。

4 锰与肿瘤免疫疗法

肿瘤作为人类健康的主要威胁之一，开发针对其有效的治疗方法一直是领域内的重点和难点。越来越多的研究结果表明，肿瘤免疫疗法包括肿瘤疫苗、免疫检查点阻断疗法和过继细胞疗法（如DC细胞、T细胞、NK细胞等）在根除肿瘤方面具有巨大的潜力[26-27]，但由于免疫原性和T细胞浸润低，抗原呈递效率差及肿瘤的免疫耐受性等问题，肿瘤患者的响应率很低（不到20%）[28-31]。为了提高肿瘤免疫疗法的有效率，人们尝试寻找合适的免疫激活剂或者递送系统等方式来调节肿瘤微环境（Tumor Microenvironment，TME），增强抗原呈递效率并增强$CD8^+$T细胞的分化和活化。作为一种简单而强效并且能同时激活天然免疫和适应性免疫的激动剂，锰及其衍生的纳米材料等在肿瘤免疫治疗中表现出显著的效果。2020年，北京大学吕梦泽等与解放军总医院韩为东教授团队[15]的合作研究显示，在多种肿瘤模型中锰离子都能有效协同增强免疫检查点抑制剂的效果，并显著减少PD-1抗体的用量。本次Ⅰ期临床研究入组22例可评估患者，多数患者入组时外周血锰离子含量低于正常值。患者接受了不同锰离子浓度给药，并联合PD-1抗体及化疗处理（锰免疗法）。经中位12个月的随访观察，证实了锰免疗法整体实施方案副作用可控并在多种肿瘤中获得了显著疗效（疾病控制率达

90.9%），在卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌3个瘤种中的疗效尤为值得关注。5例PD-1抗体使用耐药患者经锰免疗法治疗后均获得较好的疾病控制，病灶均显著缩小，3例达到很好的部分缓解，提示锰对PD-1抑制剂治疗耐药的逆转/增效作用。治疗过程中还观察到晚期卵巢癌患者冰冻盆腔松解（6/6），极大提高了患者的生活质量。该研究也观察到血锰浓度升高与有效临床反应的显著相关性特征，血清学检测显示，IFN-Ⅰ等炎性因子分泌在锰免治疗后增加。后续关于锰在肿瘤免疫治疗的应用主要集中于基于锰的纳米材料。Wen等[32]开发了MnO_2包被的可在酸性TME中释放的药物递送系统，通过其靶向递送和可控性释放的特性改善肿瘤免疫治疗的效果。Murphy等[33]将MnO_2纳米颗粒（Nanoparticle，NP）封装到聚乳酸-共乙醇酸[poly(lactic-co-glycolic acid)，PLGA]中，通过催化内源性H_2O_2降解产生氧气来缓解肿瘤缺氧，诱导缺氧诱导因子1α的表达，使腺苷和乳酸免疫抑制因子水平显著下降，导致NK细胞的细胞毒性显著增强，因此，可调节肿瘤抑制性微环境的PLGA-MnO_2 NPs将有望用于过继NK细胞治疗。Zhang等[34]利用海胆样MnOx装载用于外源性无抗原肿瘤免疫治疗的焦亡佐剂——葡萄糖氧化酶，引发大量ROS的产生以引起细胞焦亡，进而激活抗肿瘤免疫反应，实现了抑制肿瘤生长和肺转移的良好抗肿瘤作用。Gao等[35]利用聚乙二醇（Polyethylene Glycol，PEG）修饰的磷酸锰（Ⅱ）（MnP）纳米团簇直接激活cGAS-STING通路增强肿瘤免疫治疗。体内给药后，MnP-PEG促进DC细胞和巨噬细胞的肿瘤浸润和成熟，并增强$CD8^+$ T细胞和NK细胞的活化和细胞毒性，通过与检查点抑制剂联合使用导致显著的肿瘤消退。另外的一些研究显示，基于锰的纳米材料与其他的免疫激活剂联用可以通过协同激活cGAS-STING通路增强抗肿瘤免疫效果同时降低锰过量导致的副作用。Mn^{2+}与抗TGF-β/PD-L1双特异性抗体YM101相结合，通过增强先天性和适应性免疫来克服免疫治疗的耐药性。在该策略中，Mn^{2+}促进了DC的成熟，而YM101抑制了癌症相关成纤维细胞的活性，增强了T细胞的浸润。Mn^{2+}和YM101的独立互补作用使该策略具有更广的抗肿瘤谱和持久的抗肿瘤免疫反应。Mn^{2+}与YM101的联合使用则将非炎性肿瘤转化为炎性肿瘤，增加T细胞和NK细胞的浸润和活性，增强抗原呈递细胞的抗原呈递，增加了记忆T细胞的密度，在多种小鼠肿瘤模型中具有优越的抗肿瘤效果，并显著延长了荷瘤小鼠的存活期[36]。Sun等[37]通过Mn^{2+}和环状二核苷酸（Cyclic Dinucleotides，CDNs）的自组装设计了用于局部和全身性肿瘤免疫治疗的CDN-Mn^{2+}颗粒。CDN-Mn^{2+}颗粒通过增加IFN-Ⅰ和促炎细胞因子的产生，以及增强T细胞和NK细胞的瘤内浸润，显著改善了免疫抑制TME。因此，CDN-Mn^{2+}颗粒，在使用很低剂量的STING激动剂时，无论是静脉内还是瘤内递送，依然具有强大的抗肿瘤免疫力。据此，本文提出“金

表1 锰在肿瘤免疫疗法中的应用

Table 1 Application of Mn in tumor immunotherapy

功能	材料	机制	参考文献
纳米载体	MnO_2-metformin	MnO_2包被的颗粒在酸性肿瘤微环境可控性释放肿瘤治疗药物——二甲双胍破坏PD-L1的膜定位并降低其稳定性	[32]
免疫调节剂	PLGA-MnO_2	MnO_2催化H_2O_2产生氧气，缓解肿瘤缺氧，诱导HIF-1α的表达以及腺苷和乳酸免疫抑制因子水平显著下降，导致NK细胞的细胞毒性显著增强，实现对肿瘤抑制性微环境的调节	[33]
免疫激活剂	Mn^{2+}	锰参与肿瘤的免疫监视，促进DC的成熟和肿瘤特异性抗原的呈递，增强$CD8^+$T细胞的分化和激活	[15]
	GOx-loaded MnO_x	引发大量ROS的产生诱导焦亡，实现原位的免疫激活	[34]
	MnP-PEG	激活cGAS-STING通路，促进DC细胞和巨噬细胞的肿瘤浸润和成熟，并增强$CD8^+$T细胞和NK细胞的活化和细胞毒性	[35]
	Mn^{2+}+YM101	促进了DC的成熟，抑制了癌症相关成纤维细胞的活性，增强了T细胞的浸润	[36]
	CDN-Mn^{2+}	强烈地激活STING通路	[37]
	cGAMP-Mn^{2+}	激活STING通路，增加细胞因子的产生，激活$CD8^+$T细胞免疫	[38]

属免疫疗法”（Metalloimmunotherapy）。与此类似，Chen等[38]报道了一种硫代cGAMP-Mn^{2+}纳米疫苗，通过Mn^{2+}和cGAMP的胞质共递送增强抗肿瘤免疫反应。制备的cGAMP-Mn^{2+}纳米疫苗增强了STING通路的激活，增加了细胞因子的产生，激活了$CD8^+$ T细胞免疫。因此，它们可以抑制原发和远端肿瘤的生长，并延长B16F10黑色素瘤荷瘤小鼠的生存时间。

综上所述，基于锰的各种纳米材料已被广泛用作纳米载体来递送免疫治疗剂，或作为免疫调节剂重塑免疫抑制性TME，或作为免疫激活剂以直接或者间接的方式激活机体的免疫系统（见表1），提示它们有望应用于临床的肿瘤免疫治疗。与肿瘤疫苗、免疫检查点阻断疗法、过继细胞疗法等常用肿瘤免疫疗法相比，基于锰的肿瘤免疫疗法在稳定性、适用性、便利性、价格等方面都具有显著优势。由于大多数肿瘤疫苗和免疫检查点抑制剂都是生物活性物质，因此，它们在体内很容易降解和灭活，而基于锰开发的纳米材料具有良好的稳定性，可以避免体内失活或者调节失活时长。此外，与过继细胞疗法复杂的操作过程相比，使用基于锰的免疫疗法非常方便。重要的是，上述传统的免疫治疗策略通常依赖于特定肿瘤靶点的发现。相比之下，基于锰的免疫疗法可以通过提升患者总体的免疫功能方式增强患者的适应性免疫反应，因此基于锰的免疫疗法可能更具普适性。

5 总结

总的来说，锰作为一种必需的微量元素，对于维持机体的生命活动发挥着重要的生理功能。锰作为天然免疫和适应性免疫的激活剂，在抗感染、免疫佐剂、肿瘤预防和治疗领域都有巨大的应用前景。基于锰开发的佐剂及肿瘤免疫疗法已经取得了许多重大进展，然而，这一领域仍然存在许多机遇和挑战。为了进一步推动基于锰的免疫佐剂和肿瘤免疫疗法的开发和临床转化应用，未来可以从以下几个方面继续优化：一是开发生物相容性更高的基于锰的应用材料及简单、高效且可重复的合成方法；二是更加系统性地研究各种基于锰的纳米材料的免疫佐剂以及抗肿瘤的机制，并优化以实现更强的效果和更小的副作用；三是系统性的评估基于锰的材料的生物学性能和生物安全性，如免疫原性，药代动力学等。相信经过更加全面的研究、不断优化并与临床实践结合，基于锰开发的佐剂和肿瘤免疫疗法将大量地推广应用，在不久的将来惠及国计民生。

参考文献

[1] HAQUE S, TRIPATHY S, PATRA C R. Manganese-based advanced nanoparticles for biomedical applications: Future opportunity and challenges[J]. Nanoscale, 2021, 13(39): 16405-16426.

[2] CHEN P, BORNHORST J, ASCHNER M. Manganese metabolism in humans[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2018, 23: 1655-1679.

[3] LIU Q L, BARKER S, KNUTSON M D. Iron and manganese transport in mammalian systems[J]. Bba-Mol Cell Res, 2021, 1868(1): 118890.

[4] FUJISHIRO H, KAMBE T. Manganese transport in mammals by zinc transporter family proteins, ZNT and ZIP[J]. J Pharmacol Sci, 2022, 148(1): 125-133.

[5] SMIALOWICZ R J, RIDDLE M M, ROGERS R R, et al. Enhancement of natural killer cell activity and interferon production by manganese in young mice[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 1988, 10(1): 93-107.

[6] TU H K, PAN K F, ZHANG Y, et al. Manganese superoxide dismutase polymorphism and risk of gastric lesions, and its effects on chemoprevention in a Chinese population [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(4): 1089-1097.

[7] KIM A. Modulation of MnSOD in cancer: Epidemiological and experimental evidence[J]. Toxicol Res, 2010, 26(2): 83-93.

[8] WU Q, MU Q D, XIA Z D, et al. Manganese homeostasis at the host-pathogen interface and in the host immune system[J]. Semin Cell Dev Biol, 2021, 115: 45-53.

[9] WANG C, GUAN Y, LV M, et al. Manganese increases the sensitivity of the cGAS-STING pathway for double-stranded DNA and is required for the host defense against DNA viruses [J]. Immunity, 2018, 48(4): 675-687. e677.

[10] ZHAO Z, MA Z, WANG B, et al. Mn^{2+} directly activates cGAS and structural analysis suggests Mn^{2+} induces a noncanonical catalytic synthesis of 2'3'-cGAMP[J]. Cell Rep, 2020, 32(7): 108053.

[11] ZHU L F, XU L, WANG C G, et al. T6SS translocates a micropeptide to suppress STING-mediated innate immunity by sequestering[J]. P Natl Acad Sci USA, 2021, 118(42): e2103526118.

[12] SARKAR S, ROKAD D, MALOVIC E, et al. Manganese activates NLRP3 inflammasome signaling and propagates exosomal release of ASC in microglial cells[J]. Sci Signal, 2019, 12(563): eaat9900.

[13] WANG C G, ZHANG R, WEI X M, et al. Metalloimmu-

nology: The metal ion-controlled immunity[J]. Adv Immunol, 2020, 145: 187-241.

[14] SUI H Y, CHEN Q, YANG J, et al. Manganese enhances DNA- or RNA-mediated innate immune response by inducing phosphorylation of TANK-binding kinase 1[J]. Iscience, 2022, 25(11): 105352.

[15] LV M Z, CHEN M X, ZHANG R, et al. Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy[J]. Cell Res, 2020, 30(11): 966-979.

[16] MA Q, MU Y X, GONG L D, et al. Manganese-based nanoadjuvants for enhancement of immune effect of DNA vaccines[J]. Front Bioeng Biotech, 2022, 10: 1053872.

[17] ZHANG R, WANG C G, GUAN Y K, et al. Manganese salts function as potent adjuvants[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5): 1222-1234.

[18] WANG Z M, YUAN Y M, CHEN C, et al. Colloidal manganese salt improves the efficacy of rabies vaccines in mice, cats, and dogs[J]. J Virol, 2021, 95(23): e0141421.

[19] WANG Y L, XIE Y P, LUO J, et al. Engineering a self-navigated MnARK nanovaccine for inducing potent protective immunity against novel coronavirus[J]. Nano Today, 2021, 38: 101139.

[20] SUN Y Z, YIN Y, GONG L D, et al. Manganese nanodepot augments host immune response against coronavirus[J]. Nano Res, 2021, 14(5): 1260-1272.

[21] XU C, DOBSON H E, YU M J, et al. STING agonist-loaded mesoporous manganese-silica nanoparticles for vaccine applications[J]. J Control Release, 2023, 357: 84-93.

[22] HUANG Y H, RUAN Y D, MA Y H, et al. Immunomodulatory activity of manganese dioxide nanoparticles: Promising for novel vaccines and immunotherapeutics[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1128840.

[23] ZHANG X L, WEI M J, ZHANG Z G, et al. Risedronate-functionalized manganese-hydroxyapatite amorphous particles: A potent adjuvant for subunit vaccines and cancer immunotherapy[J]. J Control Release, 2024, 367: 13-26.

[24] HUANG S D, GAO Y, LI H Y, et al. Manganese@Albumin nanocomplex and its assembled nanowire activate TLR4 -dependent signaling cascades of macrophages[J]. Adv Mater, 2024, 36(5): e2310797.

[25] QIAO N, WANG H R, XU Y H, et al. A Mn-Al double adjuvant nanovaccine to induce strong humoral and cellular immune responses[J]. J Control Release, 2023, 358: 190-203.

[26] SAHIN U, TÜRECI Ö. Personalized vaccines for cancer immunotherapy[J]. Science, 2018, 359(6382): 1355-1360.

[27] GONG N Q, SHEPPARD N C, BILLINGSLEY M M, et al. Nanomaterials for T-cell cancer immunotherapy[J]. Nat Nanotechnol, 2021, 16(1): 25-36.

[28] EL-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502.

[29] TOPALIAN S L, DRAKE C G, PARDOLL D M. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy[J]. Cancer Cell, 2015, 27(4): 450-461.

[30] HUANG A C, POSTOW M A, ORLOWSKI R J, et al. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response[J]. Nature, 2017, 545(7652): 60-65.

[31] RIBAS A, HAMID O, DAUD A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma[J]. JAMA, 2016, 315 (15): 1600-1609.

[32] WEN Y Y, LIU Y X, CHEN C W, et al. Metformin loaded porous particles with bio-microenvironment responsiveness for promoting tumor immunotherapy[J]. Biomater Sci-Uk, 2021, 9(6): 2082-2089.

[33] MURPHY D A, CHENG H Y, YANG T Y, et al. Reversing hypoxia with PLGA-encapsulated manganese dioxide nanoparticles improves natural killer cell response to tumor spheroids[J]. Mol Pharmaceut, 2021, 18(8): 2935-2946.

[34] ZHANG S J, ZHANG Y, FENG Y J, et al. Biomineralized two-enzyme nanoparticles regulate tumor glycometabolism inducing tumor cell pyroptosis and robust antitumor immunotherapy[J]. Adv Mater, 2022, 34(50): e2206851.

[35] GAO M, XIE Y Q, LEI K W, et al. A Manganese phosphate nanocluster activates the cGAS-STING pathway for enhanced cancer immunotherapy[J]. Adv Ther-Germany, 2021, 4(8): 2100065.

[36] YI M, NIU M K, ZHANG J, et al. Combine and conquer: manganese synergizing anti-TGF-β/PD-L1 bispecific antibody YM101 to overcome immunotherapy resistance in non-inflamed cancers[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 146.

[37] SUN X Q, ZHANG Y, LI J Q, et al. Amplifying STING activation by cyclic dinucleotide-manganese particles for local and systemic cancer metalloimmunotherapy[J]. Nat Nanotechnol, 2021, 16(11): 1260-1270.

[38] CHEN C Y, TONG Y H, ZHENG Y S, et al. Cytosolic delivery of thiolated Mn-cGAMP nanovaccine to enhance the antitumor immune responses[J]. Small, 2021, 17(19): e2102241.