

·综述·

聚乙二醇拓扑结构对自身免疫原性的影响

王雯靖 李 明*

(河南大学化学与分子科学学院 开封 475004)

摘要: 聚乙二醇(PEG)凭借其优良的生物相容性,在医药领域,特别是在新兴纳米药物领域有着广泛应用,但其本身的免疫原性引发的抗PEG抗体及加速血液清除(ABC)效应等问题限制其临床价值。本综述重点分析对传统PEG进行线性结构改造以及枝状、刷状、星型等不同拓扑结构改造策略,通过破坏抗体识别所需的连续乙二醇表位、优化表面构象与密度,可显著降低抗PEG抗体结合及补体激活,规避ABC效应与补体激活相关的假性过敏(CARPA)。改造后的PEG衍生物在延长纳米载体循环时间、增强肿瘤靶向富集、提升重复给药疗效等方面表现优异。

关键词: 纳米药物; 聚乙二醇; 抗聚乙二醇抗体; 加速血液清除效应

Effect of Poly(ethylene glycol) Topology on Self-immunogenicity

WANG Wen-jing, LI Ming*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Henan University, Kaifeng 475004)

Abstract: Poly(ethylene glycol) (PEG) is extensively utilized in the biomedical field, particularly in emerging nanomedicines, owing to its excellent biocompatibility. However, its clinical value is constrained by issues such as immunogenicity-induced production of anti-PEG antibodies and the accelerated blood clearance (ABC) phenomenon. This review focuses on strategies for modifying conventional PEG through linear structural alterations and the development of different topological architectures, including branched, brush-like, and star-shaped structures. By disrupting the continuous ethylene glycol epitopes required for antibody recognition and optimizing the surface conformation and density, these modifications significantly reduce anti-PEG antibody binding and complement activation, thereby circumventing the ABC effect and complement activation-related pseudoallergy (CARPA). The resulting PEG derivatives exhibited superior performance in prolonging the circulation time of nanocarriers, enhancing tumor-targeted accumulation, and improving therapeutic efficacy upon repeated administration.

Keywords: Nanomedicine; Poly(ethylene glycol); Anti-poly(ethylene glycol) antibody; Accelerated blood clearance effect

引用: 王雯靖, 李明. 聚乙二醇拓扑结构对自身免疫原性的影响. 高分子通报, 2026, 39(7), 1140–1147.

Citation: Wang, W. J.; Li, M. Effect of poly(ethylene glycol) topology on self-immunogenicity. *Polym. Bull.* (in Chinese), 2026, 39(7), 1140–1147.

聚乙二醇(PEG)凭借其优异的亲水性、电中性及良好的生物相容性,能够显著提升脂质纳米颗粒(LNP)的稳定性,并有效降低其在复杂生

物环境中与蛋白质及免疫细胞等组分的非特异性相互作用,从而规避单核吞噬系统对纳米载体的识别与清除,最终显著延长LNP的血液循环时

河南大学高分子研究专辑;2026-03-02 收稿,2026-04-10 录用,2026-05-25 网络出版

* 通信联系人:李明, E-mail: lming@henu.edu.cn

doi: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2026.26.118

间^[1]。由于PEG化可使纳米颗粒规避网状内皮系统(RES)的摄取^[2-4],进而增强其在肿瘤等靶向部位的富集效应。基于上述优势,PEG化策略在生物医学领域,特别是新药研发中发挥了重要作用,目前已广泛应用于蛋白药物、脂质体药物、核酸类药物及诊断药剂等多种给药系统的设计与优化^[5]。对于蛋白药物,截至目前美国食品药品监督管理局(FDA)已批准多种PEG化蛋白药物上市,包括干扰素- $\alpha 2a$ 、干扰素- $\alpha 2b$ 、L-天冬酰胺酶及腺苷脱氨酶等^[6]。自1995年起,PEG化技术的临床应用进一步拓展至脂质体药物,典型代表如多柔比星脂质体(Doxil)与柔红霉素脂质体(DaunoXome)^[6,7]。在近年紧急获批的核糖核苷酸(mRNA)疫苗中,PEG在脂质纳米颗粒(LNPs)中作为关键组分起到延长体内循环以及维持制剂稳定等作用。此外,在临床诊断领域各种PEG化的无机纳米粒子因其独特的物理化学、光学和磁学性质被设计用于临床的治疗诊断^[8-10]。

传统观点认为PEG是一种“隐身”材料,它可以延长多肽、蛋白质、核酸和药物小分子的循环半衰期,改善药物的生物分布以降低毒性。然而近期临床报道与动物实验研究均表明,PEG并非之前所认为的不触发人体免疫,它依旧会诱导机体产生抗PEG抗体,抗体类型主要包括抗PEG免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白E(IgE)和免疫球蛋白M(IgM),其中以IgM和IgG为主^[11,12]。PEG抗体(APA)的强度与注射方式有关,具体表现为皮下注射高剂量时抗PEG抗体生成量最高(IgM较对照组升高10倍、IgG升高11倍)且呈剂量依赖性,静脉注射呈反剂量依赖性(低剂量抗PEG抗体生成更高),肌肉注射则始终维持低水平抗PEG抗体且与剂量无关^[13]。抗PEG抗体的来源具备多途径的性质,采用PEG策略的纳米药物诸如PEG化蛋白^[14]或PEG化脂质^[15]体均可诱导抗体产生。近期Ishida等^[12,16]提出日常使用的含PEG或PEG化衍生物的化妆品(如肥皂、洗发水、牙膏等)可能是健康人群体内预存抗体的来源,有报道指出接近44.2%的健康人群被检测出体内存在抗PEG抗体^[16],同时一项全基因组关联研究表明部分人群可能有结合聚乙二醇的天然抗体^[17]。这些预存抗体能与PEG化纳米药物高效结合,进而导致药物在体内被快速清除,降低纳米药物疗效并改变其药代动力学特征,这一现象

被称为加速血液清除(ABC)效应^[18-20]。此外,抗PEG抗体还会触发补体激活^[21],引发轻微过敏反应乃至危及生命的超敏反应,这一过程已在不同纳米药物^[22-25]体系中得到证实。因此,如何减弱抗PEG抗体同纳米药物^[1,25,26]的结合作用已成为当前生物化学及药物化学领域的重要研究方向。

降低抗PEG抗体的生成以及抗PEG抗体结合纳米药物造成的ABC效应有着许多策略,诸如剂量和给药途径优、PEG竞争、PEG结构改造、免疫调节等。其中对PEG进行结构改造是其中重要的一种,该策略依旧采用PEG作为核心化学结构,省略对新化合物临床表现的验证,具备很强的应用价值。本综述首先重点阐述PEG结构改造对抗PEG抗体结合纳米药物的影响;最后指出抗PEG抗体领域尚未解决的问题和未来的关键研究方向。

1 PEG拓扑结构对抗PEG抗体的影响

目前已上市的纳米药物中采用的PEG为分子量不等的线性PEG(图1),这类PEG在纳米药物表面呈无规线团分布,极易与抗PEG抗体相结合。通过改造PEG自身结构、纳米药物表面PEG的密度和构象,可以显著减少抗体结合和补体激活,最终增强PEG化纳米药物的稳定性、循环时间和治疗效果。以下将从线性PEG结构改造、枝状PEG、刷状PEG以及星状PEG四部分进行论述。

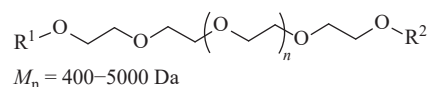


图1 线性PEG结构^[25]

Figure 1 Linear PEG structure^[25]

1.1 线性PEG结构改造

抗PEG抗体Fab片段(抗原结合片段)的副位(paratope)通常通过其开放的环状亚型结构,与PEG链上的乙二醇(EG)单元形成多种范德华力和极性相互作用,从而实现对抗PEG表位的高效识别^[27,28]。根据识别模式的不同,抗PEG抗体可分为2类:一类是主链选择性抗PEG抗体,能够结合长达16个EG单元的连续链段;另一类则是末端基团选择性抗PEG抗体,主要识别包含7个EG单元及链端甲氧基残基的结构域^[11]。基

于对表位识别的研究, Dreier等^[29]从分子机制出发,提出了一种通过扰乱PEG骨架规整性以逃避抗PEG抗体识别的创新策略。研究表明,通过引入随机分布的分支点,对传统线性的PEG结构进行周期性中断,从而显著改变抗PEG抗体与PEG表位之间的相互作用模式,可以系统破坏抗PEG抗体对PEG的表位识别机制。在具体设计中,他们选用甲氧基亚甲基侧链作为分支节点,以保持PEG固有的碳-氢-氧比例及其基本理化特性,同时改变聚醚的主链规整性,合成出具有统计异质性的无规聚乙二醇(*r*-PEG,图2)。该材料不仅保留了传统PEG的高亲水性、低毒性及优异的生物相容性——对人外周血单个核细胞无细胞毒性、不激活补体系统及先天免疫反应、血液相容性优良——更重要的是,其无序结构显著破坏了抗PEG抗体识别所需的连续EO表位构型。实验结果表明,*r*-PEG对主链选择性抗PEG抗体及末端基团选择性抗PEG抗体的结合亲和力,相较于传统mPEG,分别大幅降低至后者的 $0.4 \times 10^{-6}\%$ ~ $4.6 \times 10^{-6}\%$ 和 $1.6 \times 10^{-6}\%$ ~ $6 \times 10^{-2}\%$,展现出极低的免疫识别风险。该合成策略可兼容现有PEG生产的良好生产规范(GMP),无需重构生产体系,为解决PEG化药物因抗PEG抗体引发的ABC、补体激活相关的假性过敏(CARPA)等临床问题提供了创新方案。基于其优异的免疫逃逸性能与生物相容性,*r*-PEG在蛋白质偶联、脂质纳米颗粒(LNP)等纳米药物递送系统中展现出广阔的应用前景。

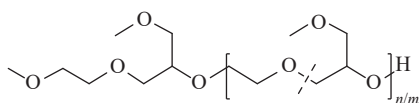


图2 异质性的无规聚乙二醇^[29]

Figure 2 Heterogeneous random poly(ethylene glycol)^[29]

除此之外,河南大学陈永明团队采用大环冠醚内酯进行开环聚合,得到具有聚乙二醇重复单元的聚酯^[30](图3),它兼具聚乙二醇的性能以及聚

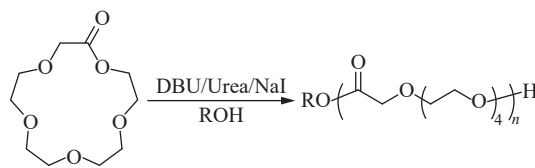


图3 具有酯基的聚乙二醇^[30]

Figure 3 Poly(ethylene glycol) with ester group^[30]

酯类的可降解性能,以该物质作为传统聚乙二醇的替代物也可以降低抗PEG抗体同纳米药物的结合,同时可以延长递送材料的表达时间,具体机理正在研究中。

1.2 枝状PEG

与线性结构相比,支链PEG可有效减少抗PEG抗体与纳米药物表面的结合并加速清除,从而提高大鼠和小鼠肿瘤模型的治疗效果。沈阳药科大学邓意辉教授团队采用硫酸铵梯度法制备了枝化PEG脂质衍生物DSPE-mPEG_{2k}(图4)修饰的DOX-PL_{2k}^[31]和载拓扑替康(TP)脂质体,该枝化PEG以双臂结构替代传统线性PEG对脂质体表面进行修饰,显著降低了抗PEG抗体的产生水平,有效避免了补体系统激活及CARPA反应,并成功减弱了重复注射后常见的ABC现象,使脂质体的血液循环半衰期显著延长。值得关注的是,该修饰策略在实现免疫逃逸的同时,未削弱脂质体的隐形特性,可通过增强渗透滞留(EPR)效应促进药物在肿瘤部位的富集^[32]。动物实验结果显示,相较于线性PEG修饰的TP-PL_{2k},枝化PEG修饰的载TP脂质体对S180肿瘤展现出更优异的抑瘤效果,且对心、肝、肾等主要脏器无明显毒性。该研究团队进一步拓展了枝化PEG的应用范围,通过超声乳化法制备分支状PEG脂质衍生物修饰的纳米乳液^[33],并采用改良乙醇注入法结合pH梯度载药技术制备分枝状PEG修饰的脂质体及载DOX脂质体。修饰后的纳米乳液和脂质体不仅保持了优良的理化稳定性与长血液循环特性,还显著降低了抗PEG IgM的水平,有效避免了补体

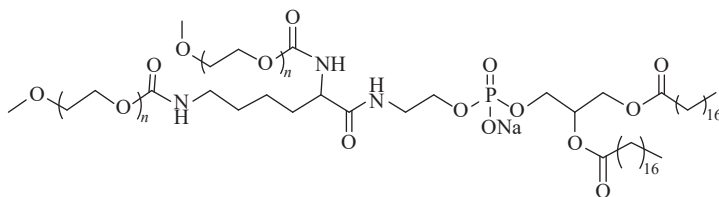


图4 枝化聚乙二醇脂质衍生物^[31]

Figure 4 Branched poly(ethylene glycol) lipid derivatives^[31]

系统激活及由此引发的补体激活相关CARPA反应, 并成功规避了重复注射后常见的ABC现象, 其中DOX-PL_{2,10k}和DOX-PL_{2,20k}在S180荷瘤小鼠模型中展现出优于线性PEG修饰脂质体的肿瘤靶向富集能力与抑瘤效果, 且对心脏等主要脏器无明显毒性, 为解决传统PEG化纳米载体所面临的ABC效应瓶颈提供了创新方案, 在提升肿瘤治疗的安全性及有效性方面展现出显著优势, 为该类纳米载体的临床转化奠定了重要的理论与实验基础。

1.3 刷状PEG

在PEG结构改造中, PEG的分子量、链密度及构象对其抗免疫识别能力具有一定影响。研究表明, 羧基PEG₂₀₀₀和甲氧基PEG₅₅₀可形成紧密的刷状PEG层, 更短、更刚性的PEG链能够为长链提供支撑, 使它们能够形成致密的屏障, 从而减少免疫识别^[26]。不同结构的PEG链通过限制空间位阻来阻断抗PEG抗体的相互作用, 突出了PEG链构型在避免免疫识别中的重要性。抗PEG抗体通常与PEG的特定构象结合, 因此对可利用的PEG构象空间进行修饰可能有助于减少抗体结合。

Xiao等^[26]通过原子转移自由基聚合(ATRP), 以脂质功能化引发剂和聚乙二醇甲基醚甲基丙烯酸酯(PEGMA)为单体, 精准调控侧链长度、聚合度等关键参数, 合成了高密度刷状PEG衍生物修饰的脂质分子(图5)。该刷状结构通过形成蘑菇态或刷状表面构象, 显著降低了抗PEG抗体的结合亲和力, 减少了血清蛋白吸附, 有效规避单核吞噬细胞系统清除, 延长了LNPs的体内血液循环时间; 与传统DMG-PEG₂₀₀₀脂质纳米颗粒相比, BPLs修饰的LNPs在重复给药场景中展现出更稳定的mRNA递送效率, 可克服抗PEG抗体介导的加速清除效应。

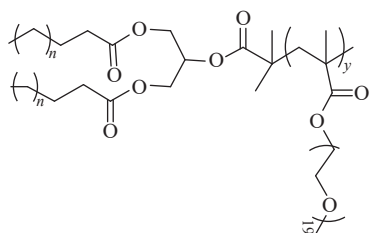


图5 高密度刷状聚乙二醇衍生物脂质^[26]

Figure 5 High density brush-like poly(ethylene glycol) derivative lipids^[26]

Abdallah等^[34]进一步将不同脂质与刷状聚乙二醇(PEG)聚合物结合, 合成了5种脂质功能化刷状PEG聚合物(图6)。该刷状PEG凭借独特的分子结构, 可通过“搭便车”机制与内源性白蛋白及脂蛋白结合, 显著提升了皮下注射后的淋巴摄取效率, 所有聚合物均能深入引流淋巴结内部, 与T细胞、B细胞、树突状细胞及巨噬细胞等免疫细胞有效相互作用。此外, 不同脂质修饰赋予聚合物靶向不同脏器与组织的性能, 其中2C18-PEG展现出更长的血浆滞留时间, 为淋巴系统相关疾病(如癌症转移、感染、自身免疫病)的诊断与治疗提供了可调控的递送平台。

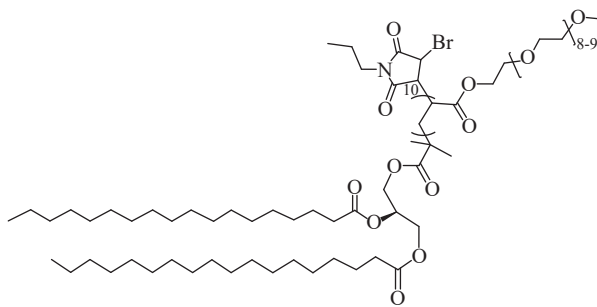


图6 脂质功能化刷状PEG聚合物^[34]

Figure 6 Lipid functionalized brush-like PEG polymers^[34]

Ozer等^[35]制备了POEGMA-RB005复合物(图7); 该刷状PEG以三乙二醇侧链接枝于聚甲基丙烯酸酯主链的独特结构, 既保留了传统PEG延长血液循环的优势, 又消除了PEG化适体与人体内预存抗PEG抗体的交叉反应, 且在小鼠体内不会诱导抗POEGMA体液免疫应答。从机制层面分析, 刷状构象的PEG会在纳米颗粒周围形成柔性水合壳层, 减少与血清蛋白和细胞的相互作用。这一特性削弱了纳米颗粒表面的调理作用, 从而减缓免疫细胞(如肝脏库普弗细胞)对其的摄取, 显著延长其在血液循环中的滞留时间^[36]。

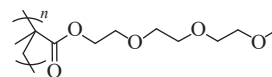


图7 POEGMA-RB005复合物^[35]

Figure 7 POEGMA-RB005 composite^[35]

1.4 星型PEG

星型PEG在生物应用领域因其卓越特性而备受关注。星型PEG因其良好的生物相容性、可生物降解性和多功能性, 被认为是一种有前景的生物医学高分子材料。与传统PEG不同, 星型PEG

是高度分支的大分子,具有高密度乙二醇(EG)结构。而由星型PEG形成的纳米药物通常具有更合适的颗粒尺寸、更高的稳定性和更可控的药物释放能力,与传统线性PEG相比具有显著优势^[37]。星型PEG以中心核为支点,辐射出多条PEG臂形成“伞状”或交联网络结构,通过空间位阻效应与致密表面覆盖,显著降低抗PEG抗体(抗PEG抗体)结合及补体激活,规避ABC效应,且保留PEG固有生物相容性^[38]。

山东大学胶体与界面化学教育部重点实验室郝京诚教授和崔基炜教授团队以金属有机框架材料(ZIF-8)为自牺牲模板,制备了二硫键交联的具有“隐形”功能的长循环PEG纳米粒子(图8)^[39]。与传统脂质体相比,PEG LNPs避免了抗PEG抗体的产生,且抗PEG IgM和IgG的存在并没有显著ABC效应。在PEG纳米粒子中引入靶向分子透明质酸(HA),得到PEG-HA纳米粒子,实验结果表明,HA的引入赋予了PEG-HA纳米粒子优异的靶向效果,与PEG纳米粒子相比,PEG-HA纳米粒子在小鼠肿瘤部位的富集明显增多。负载药物的DOX@PEG-HA纳米粒子在小鼠肿瘤治疗实验中也展现出了显著的肿瘤抑制效果,在癌症靶向治疗中有望得到应用。

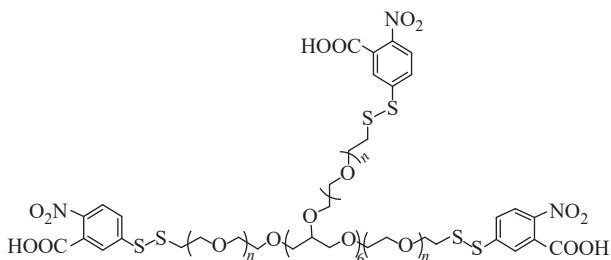


图8 沸石咪唑酯骨架-8为模板二硫键交联的聚乙二醇粒子^[39]

Figure 8 ZIF-8 as template disulfide cross-linked poly(ethylene glycol) particles^[39]

沈阳药科大学韩娜团队通过碳二亚胺法合成星型PEG-TXA9前药(图9)^[40];该星型PEG凭借多臂结构形成“伞状”表面构象,不仅将TXA9的水溶性提升了300~700倍,还显著延长了其体内半衰期,减少其体内快速代谢;同时,星型PEG修饰增强了前药NPs对A549细胞的摄取能力,通过线粒体途径与死亡受体途径协同诱导肿瘤细胞凋亡,且对心、肝、肾等脏器无明显毒性。

中国医学科学院李宸团队用1-乙基-3-(3-二甲

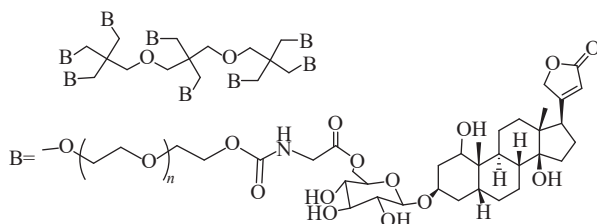


图9 星型聚乙二醇修饰TXA9^[40]

Figure 9 Star poly(ethylene glycol) modified TXA9^[40]

基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)与N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)介导的生物分子交联反应,将4臂-氨基-聚乙二醇与透明质酸(HA)交联,合成了具有均匀多孔结构的HA-PEG水凝胶(图10),用于小鼠胰岛的表面工程化修饰^[41]。该材料展现出优异的生物相容性:在体外培养中,可显著降低胰岛细胞的凋亡率,维持内分泌细胞的正常排列及胰岛素/胰高血糖素的正常表达;同时,经修饰的胰岛仍保留了对高葡萄糖和氯化钾刺激的响应性胰岛素分泌功能。此外,该水凝胶材料还可促进胰岛内皮细胞的生长,为胰岛移植治疗糖尿病提供了具有应用潜力的修饰策略。最后,PEG链形成的水合层能够屏蔽被修饰物的表面特性,显著降低免疫系统的识别和清除,延长其在血液循环中的半衰期。

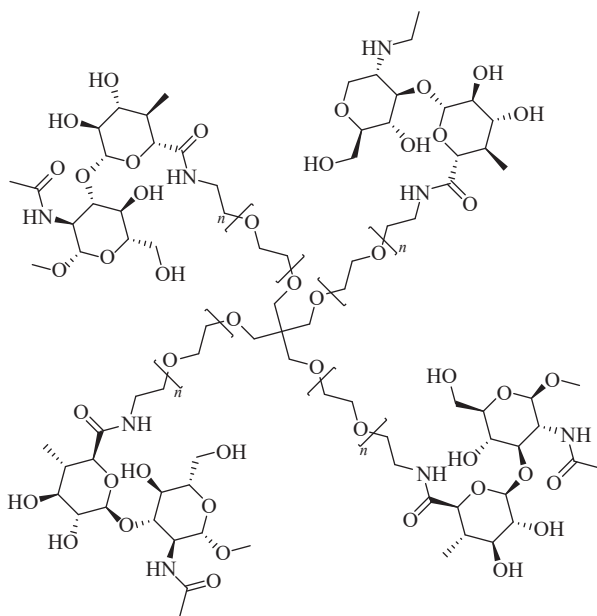


图10 HA-聚乙二醇^[41]

Figure 10 HA-polyethylene glycol^[41]

2 总结与展望

临床实践表明,PEG具有稳定纳米制剂的能力,可使纳米药物拥有理想的体内药效和生物分

布特性,截至2026年,已有超过40款PEG化产品获FDA批准上市,同时仍有80余项PEG化药物处于不同阶段的临床试验中,在可预见的未来将有更多PEG化药品进入临床应用。然而,随着抗PEG抗体的广泛检出及其引发的ABC效应、CARPA等临床问题的揭示,传统线性PEG的“免疫隐身”神话已被打破。目前有多种方法用于解决抗PEG抗体问题,对PEG进行结构改造是其中重要的一种策略,它的核心功能单元依旧为乙二醇,公众接受度高,相关产品产业化可能性强。该策略的核心思路在于通过改变PEG链的空间排列与表面呈现方式,在分子水平上重塑抗原表位的可及性,从而规避抗PEG抗体的识别与结合。此外,中国科学技术大学刘世勇团队合成了具有精确化学和序列结构以及分子量单一的聚乙二醇,为减弱抗PEG抗体影响提供了新的解决思路。

尽管对PEG进行结构改造以降低抗PEG抗体对纳米药物影响的研究已经趋近成熟,但是依旧有问题等待解决:(1)结构改造后的PEG往往具有复杂的结构,这存在一定合成问题以及量产问题,同时改造后的PEG在体内的代谢途径需要重新评估,以避免其造成生物积累风险、意外免疫原性和补体激活潜力^[42-45],此时可能需要赋予PEG足够的降解性能;(2)拓扑结构改造在降低PEG免疫原性方面展现出潜力,但是是否会诱导产生针对该拓扑结构的特异性抗PEG抗体尚不明确。同时现有研究主要集中于体外抗体结合实验与短期动物模型,不同拓扑结构PEG在人体中的免疫应答差异仍需大规模临床验证;(3)目前抗PEG抗体的检测方法为酶联免疫吸附试验(ELISA),其定量测量方法尚不统一,因此需要对检测条件进行标准化,采用结构、分子量明确并已商业化的材料确立标准抗体水平,使得不同时间以及不同实验者的结果具有可比性。

参考文献

- 1 Waggoner, L. E.; Miyasaki, K. F.; Kwon, E. J. Analysis of PEG-lipid anchor length on lipid nanoparticle pharmacokinetics and activity in a mouse model of traumatic brain injury. *Biomater. Sci.*, **2023**, 11(12), 4238–4253.
- 2 Shiraishi, K.; Kawano, K.; Maitani, Y.; Aoshi, T.; Ishii, K. J.; Sanada, Y.; Mochizuki, S.; Sakurai, K.; Yokoyama, M. Exploring the relationship between anti-PEG IgM behaviors and PEGylated nanoparticles and its significance for accelerated blood clearance. *J. Control. Release*, **2016**, 234, 59–67.
- 3 Harris, J. M.; Chess, R. B. Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2003**, 2(3), 214–221.
- 4 Veronese, F. M. Peptide and protein PEGylation a review of problems and solutions. *Biomaterials*, **2001**, 22(5), 405–417.
- 5 Suk, J. S.; Xu, Q. G.; Kim, N.; Hanes, J.; Ensign, L. M. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2016**, 99, 28–51.
- 6 Hershfield, M. S.; Ganson, N. J.; Kelly, S. J.; Scarlett, E. L.; Jaggars, D. A.; Sundy, J. S. Induced and pre-existing anti-polyethylene glycol antibody in a trial of every 3-week dosing of pegloticase for refractory gout, including in organ transplant recipients. *Arthritis Res. Ther.*, **2014**, 16(2), R63.
- 7 Zhang, H. J. Onivyde for the therapy of multiple solid tumors. *OncoTargets Ther.*, **2016**, 3001.
- 8 Yang, Z. B.; Chen, H. R. The recent progress of inorganic-based intelligent responsive nanoplatfrom for tumor theranostics. *VIEW*, **2022**, 3(6), 20220009.
- 9 Zhu, Y. J.; Li, Q. G.; Wang, C. J.; Hao, Y.; Yang, N. L.; Chen, M. J.; Ji, J. S.; Feng, L. Z.; Liu, Z. Rational design of biomaterials to potentiate cancer thermal therapy. *Chem. Rev.*, **2023**, 123(11), 7326–7378.
- 10 Anselmo, A. C.; Mitragotri, S. A review of clinical translation of inorganic nanoparticles. *AAPS J.*, **2015**, 17(5), 1041–1054.
- 11 Chen, B. M.; Cheng, T. L.; Roffler, S. R. Polyethylene glycol immunogenicity: theoretical, clinical, and practical aspects of anti-polyethylene glycol antibodies. *ACS Nano*, **2021**, 15(9), 14022–14048.
- 12 Ibrahim, M.; Shimizu, T.; Ando, H.; Ishima, Y.; Elgarhy, O. H.; Sarhan, H. A.; Hussein, A. K.; Ishida, T. Investigation of anti-PEG antibody response to PEG-containing cosmetic products in mice. *J. Control. Release*, **2023**, 354, 260–267.
- 13 Dams, E. T. M.; Laverman, P.; Oyen, W. J. G.; Storm, G.; Scherphof, G. L.; van der Meer, J. W. M.; Corstens, F. H. M.; Boerman, O. C. Accelerated blood clearance and altered biodistribution of repeated injections of sterically stabilized liposomes 1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2000**, 292(3), 1071–1079.
- 14 Elsadek, N. E.; Abu Lila, A. S.; Ishida, T. Immunological responses to PEGylated proteins. In: *Polymer-Protein Conjugates*. Amsterdam: Elsevier, **2020**. 103–123.
- 15 Mohamed, M.; Abu Lila, A. S.; Shimizu, T.; Alaaeldin,

- E.; Hussein, A.; Sarhan, H. A.; Szebeni, J.; Ishida, T. PEGylated liposomes: immunological responses. *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **2019**, 20(1), 710–724.
- 16 Chen, B. M.; Su, Y. C.; Chang, C. J.; Burnouf, P. A.; Chuang, K. H.; Chen, C. H.; Cheng, T. L.; Chen, Y. T.; Wu, J. Y.; Roffler, S. R. Measurement of pre-existing IgG and IgM antibodies against polyethylene glycol in healthy individuals. *Anal. Chem.*, **2016**, 88(21), 10661–10666.
- 17 Chang, C. J.; Chen, C. H.; Chen, B. M.; Su, Y. C.; Chen, Y. T.; Hershfield, M. S.; Lee, M. M.; Cheng, T. L.; Chen, Y. T.; Roffler, S. R.; Wu, J. Y. A genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus for the immunogenicity of polyethylene glycol. *Nat. Commun.*, **2017**, 8, 522.
- 18 Liu, M. Y.; Chu, Y. Y.; Liu, H.; Su, Y. Q.; Zhang, Q.; Jiao, J.; Liu, M. Q.; Ding, J. Q.; Liu, M.; Hu, Y. W.; Dai, Y. Y.; Zhang, R. P.; Liu, X. R.; Deng, Y. H.; Song, Y. Z. Accelerated blood clearance of nanoemulsions modified with PEG-cholesterol and PEG-phospholipid derivatives in rats: the effect of PEG-lipid linkages and PEG molecular weights. *Mol. Pharmaceutics*, **2020**, 17(4), 1059–1070.
- 19 Yu, M. M.; Hashimoto, Y.; Shimizu, T.; Kiwada, H.; Ishida, T. Anti-PEG IgM is a major contributor to the accelerated blood clearance of polyethylene glycol-conjugated protein. *Mol. Pharmaceutics*, **2015**, 12(7), 2429–2435.
- 20 Zhang, Z.; Chu, Y. X.; Li, C.; Tang, W. J.; Qian, J.; Wei, X. L.; Lu, W. Y.; Ying, T. L.; Zhan, C. Y. Anti-PEG scFv corona ameliorates accelerated blood clearance phenomenon of PEGylated nanomedicines. *J. Control. Release*, **2021**, 330, 493–501.
- 21 Kozma, G. T.; Mészáros, T.; Vashegyi, I.; Fülöp, T.; Örfi, E.; Dézsi, L.; Rosivall, L.; Bavli, Y.; Urbanics, R.; Mollnes, T. E.; Barenholz, Y.; Szebeni, J. Pseudo-anaphylaxis to polyethylene glycol (PEG)-coated liposomes: roles of anti-PEG IgM and complement activation in a porcine model of human infusion reactions. *ACS Nano*, **2019**, 13(8), 9315–9324.
- 22 Shimizu, T.; Awata, M.; Abu Lila, A. S.; Yoshioka, C.; Kawaguchi, Y.; Ando, H.; Ishima, Y.; Ishida, T. Complement activation induced by PEG enhances humoral immune responses against antigens encapsulated in PEG-modified liposomes. *J. Control. Release*, **2021**, 329, 1046–1053.
- 23 Gabizon, A.; Szebeni, J. Complement activation: a potential threat on the safety of poly(ethylene glycol)-coated nanomedicines. *ACS Nano*, **2020**, 14(7), 7682–7688.
- 24 Chen, E.; Chen, B. M.; Su, Y. C.; Chang, Y. C.; Cheng, T. L.; Barenholz, Y.; Roffler, S. R. Premature drug release from polyethylene glycol (PEG)-coated liposomal doxorubicin via formation of the membrane attack complex. *ACS Nano*, **2020**, 14(7), 7808–7822.
- 25 Chen, Y.; Su, Y. C.; Roffler, S. R. Polyethylene glycol immunogenicity in nanomedicine. *Nat. Rev. Bioeng.*, **2025**, 3(9), 742–760.
- 26 Xiao, Y. F.; Lian, X. Z.; Sun, Y. H.; Sung, Y. C.; Vaidya, A.; Chen, Z. X.; Gupta, A.; Chatterjee, S.; Zheng, L. N.; Guerrero, E.; Wang, X.; Farbiak, L.; Yang, Y. Y.; Diamond, M. I.; Leal, C.; McDonald, J. G.; Siegwart, D. J. High-density brush-shaped polymer lipids reduce anti-PEG antibody binding for repeated administration of mRNA therapeutics. *Nat. Mater.*, **2025**, 24(11), 1840–1851.
- 27 Huckaby, J. T.; Jacobs, T. M.; Li, Z. B.; Perna, R. J.; Wang, A. T.; Nicely, N. I.; Lai, S. K. Structure of an anti-PEG antibody reveals an open ring that captures highly flexible PEG polymers. *Commun. Chem.*, **2020**, 3, 124.
- 28 Lee, C. C.; Su, Y. C.; Ko, T. P.; Lin, L. L.; Yang, C. Y.; Chang, S. S.; Roffler, S. R.; Wang, A. H. J. Structural basis of polyethylene glycol recognition by antibody. *J. Biomed. Sci.*, **2020**, 27(1), 12.
- 29 Dreier, P.; Matthes, R.; Fuß, F. B.; Schmidt, J.; Schulz, D.; Linden, G. M.; Barent, R. D.; Schüttner, S.; Neun, B. W.; Cedrone, E.; Dobrovolskaia, M. A.; Bros, M.; Frey, H. Isomerization of poly(ethylene glycol): a strategy for the evasion of anti-PEG antibody recognition. *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, 147(25), 21538–21548.
- 30 Hu, Z. T.; Cao, X. H.; Zhang, X. H.; Wu, B.; Luo, W. J.; Huang, H. H.; Li, L.; Chen, Y. M. Catalytically controlled ring-opening polymerization of 2-oxo-15-crown-5 for degradable and recyclable PEG-like polyesters. *ACS Macro Lett.*, **2022**, 11(6), 792–798.
- 31 Liu, M.; Liu, S. Y.; Xiu, J. Y.; Zhang, J. L.; Deng, Y. H.; Zhao, X. L. “Y-type” PEG modified liposomes could eliminate the accelerated blood clearance (ABC) phenomenon and improved tumor therapy. *Appl. Mater. Today*, **2023**, 32, 101853.
- 32 Maiti, D.; Yokoyama, M.; Shiraishi, K. Impact of the hydrophilicity of poly(sarcosine) on poly(ethylene glycol) (PEG) for the suppression of anti-PEG antibody binding. *ACS Omega*, **2024**, 9(32), 34577–34588.
- 33 Liu, M.; Li, J.; Zhao, D.; Yan, N.; Zhang, H. X.; Liu, M. Y.; Tang, X. Y.; Hu, Y. W.; Ding, J. Q.; Zhang, N.; Liu, X. R.; Deng, Y. H.; Song, Y. Z.; Zhao, X. L. Branched PEG-modification: a new strategy for nanocarriers to evade of the accelerated blood clearance phenomenon and enhance anti-tumor efficacy. *Biomaterials*, **2022**,

- 283, 121415.
- 34 Abdallah, M.; Lin, L. H.; Styles, I. K.; Mörsdorf, A.; Grace, J. L.; Gracia, G.; Landersdorfer, C. B.; Nowell, C. J.; Quinn, J. F.; Whittaker, M. R.; Trevaskis, N. L. Impact of conjugation to different lipids on the lymphatic uptake and biodistribution of brush PEG polymers. *J. Control. Release*, **2024**, 369, 146–162.
- 35 Ozer, I.; Pitoc, G. A.; Layzer, J. M.; Moreno, A.; Olson, L. B.; Layzer, K. D.; Hucknall, A. M.; Sullenger, B. A.; Chilkoti, A. PEG-like brush polymer conjugate of RNA aptamer that shows reversible anticoagulant activity and minimal immune response. *Adv. Mater.*, **2022**, 34(10), 2107852.
- 36 Tan, R. C.; Huang, G. Q.; Wei, C.; He, Z. P.; Zhao, T. Y.; Shi, Y.; Liu, Z. J.; Chen, Y. M. Influence of structural variations in polysarcosine functionalized lipids on lipid nanoparticle-mediated mRNA delivery. *J. Polym. Sci.*, **2024**, 62(21), 4908–4920.
- 37 Choi, H.; Choi, W.; Kim, J.; Kong, W. H.; Kim, K. S.; Kim, C.; Hahn, S. K. Multifunctional nanodroplets encapsulating naphthalocyanine and perfluorohexane for bimodal image-guided therapy. *Biomacromolecules*, **2019**, 20(10), 3767–3777.
- 38 Joh, D. Y.; Zimmers, Z.; Avlani, M.; Heggstad, J. T.; Aydin, H. B.; Ganson, N.; Kumar, S.; Fontes, C. M.; Achar, R. K.; Hershfield, M. S.; Hucknall, A. M.; Chilkoti, A. Architectural modification of conformational PEG-bottlebrush coatings minimizes anti-PEG antigenicity while preserving stealth properties. *Adv. Healthc. Mater.*, **2019**, 8(8), 1801177.
- 39 Tian, Y.; Gao, Z. L.; Wang, N.; Hu, M.; Ju, Y.; Li, Q.; Caruso, F.; Hao, J. C.; Cui, J. W. Engineering poly(ethylene glycol) nanoparticles for accelerated blood clearance inhibition and targeted drug delivery. *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144(40), 18419–18428.
- 40 Wang, Q. L.; Liu, Z.; Yao, J. L.; Xie, H. S.; Liu, Z. H.; Zhai, J. X.; Li, S. K.; Zhang, J. M.; Han, N.; Yin, J. Self-assembly of multi-arm star PEG containing TXA9 into nanoparticle for the efficient chemotherapy of NSCLC. *Drug Deliv. Transl. Res.*, **2025**, 15(9), 3119–3136.
- 41 毛丽娜, 张闯年, 孔德领, 李宸. 4 臂-氨基-聚乙二醇交联透明质酸用于胰岛表面工程化辅助胰岛移植的研究. *生物医学工程与临床*, **2026**, 30(1), 9–17.
- 42 Yao, X. K.; Qi, C.; Sun, C. R.; Huo, F. W.; Jiang, X. Q. Poly(ethylene glycol) alternatives in biomedical applications. *Nano Today*, **2023**, 48, 101738.
- 43 Wu, L. P.; Ficker, M.; Christensen, J. B.; Simberg, D.; Trohopoulos, P. N.; Moghimi, S. M. Dendrimer end-terminal motif-dependent evasion of human complement and complement activation through IgM hitchhiking. *Nat. Commun.*, **2021**, 12(1), 4858.
- 44 Hoang Thi, T. T.; Pilkington, E. H.; Nguyen, D. H.; Lee, J. S.; Park, K. D.; Truong, N. P. The importance of poly(ethylene glycol) alternatives for overcoming PEG immunogenicity in drug delivery and bioconjugation. *Polymers*, **2020**, 12(2), 298.
- 45 Divine, R.; Dang, H. V.; Ueda, G.; Fallas, J. A.; Vulovic, I.; Sheffler, W.; Saini, S.; Zhao, Y. T.; Raj, I. X.; Morawski, P. A.; Jennewein, M. F.; Homad, L. J.; Wan, Y. H.; Tooley, M. R.; Seeger, F.; Etemadi, A.; Fahning, M. L.; Lazarovits, J.; Roederer, A.; Walls, A. C.; Stewart, L.; Mazloomi, M.; King, N. P.; Campbell, D. J.; McGuire, A. T.; Stamatatos, L.; Ruohola-Baker, H.; Mathieu, J.; Veessler, D.; Baker, D. Designed proteins assemble antibodies into modular nanocages. *Science*, **2021**, 372(6537), eabd9994.