

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.01.014

· 综述 ·

## 细胞-纳米药物载体递送系统在肿瘤诊疗中的应用

### Application of cell-derived nanomedicine delivery system in tumor diagnosis and treatment

武聪 综述; 史宏灿 审阅(扬州大学临床医学院 转化医学研究中心, 江苏 扬州 225000)

**[摘要]** 目前, 针对肿瘤治疗药物在体内应用中的局限性, 出现了许多高效的药物递送系统的研究, 其中纳米药物载体技术和细胞药物载体技术较为热门, 并取得了许多成果。纳米药物载体具有的优点, 如防止药物发生降解及灭活, 增加药物的靶向性, 降低药物的毒副作用, 可量产等。细胞载体更是利用细胞本身固有的特性, 具有主动靶向肿瘤部位、低免疫原性和穿过体内生理屏障等优点, 在药物递送研究中有广阔的应用前景, 但是仍然存在很多问题及不足。研究人员创造性地将两者结合, 使他们的优势互补, 极大地强化了递送药的效率, 增加了体内靶向性, 降低了周围组织的细胞毒性等。本文从近几年来细胞-纳米药物载体系统研究的文献中, 总结了红细胞、干细胞、单核/巨噬细胞、T细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)等作为纳米药物细胞载体的优缺点及目前的应用现状。

**[关键词]** 细胞-纳米药物载体递送系统; 红细胞; 干细胞; 巨噬细胞; T细胞; 树突状细胞

**[中图分类号]** R730.53 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)01-0086-05

临床给药方式有很多不足, 如恶性肿瘤组织致密, 部分区域血管缺如导致药物很难均匀分布, 药物存在的溶解度低、循环时间短、毒副作用大等问题。纳米药物递送系统(nanometer drug delivery system, NDDS)是以纳米颗粒作为药物递送载体, 将药物包封在颗粒内部或修饰在表面, 实现安全有效性靶向性药物治疗<sup>[1]</sup>。其优点:(1)药物装载到纳米颗粒内部或表面, 可防止降解及灭活;(2)通过实体瘤高通透性、滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)和特异性修饰增加药物靶向性;(3)降低毒副作用;(4)可量产。但该递送系统体内代谢机制尚不完全明确, 且本身可能存在细胞毒性。近期有研究<sup>[2]</sup>证实, 氧化钛(TiO<sub>2</sub>)等纳米颗粒通过与血管内皮细胞连接处的VE-钙黏蛋白结合造成血管内渗及外渗, 增加乳腺癌的远处转移, 所以纳米载药技术在临床的应用任重而道远。而细胞载体系统是利用细胞固有的生理特性发挥其优点:(1)主动趋向性;(2)低免疫原性;(3)可穿过生理屏障等<sup>[3]</sup>。但药物在细胞内容酶体的酸性环境中会降解, 且本身存在对载体细胞的毒性作用。为此, 人们将两者结合, 构成细胞-纳米药物递送系统, 把纳米颗粒的可塑性 with 细胞的天然功能相结合, 使该系统既拥有物理化学特性可随用途不同进行调整, 又可继承细胞的天然功能<sup>[4]</sup>。本文总结了最近几年的细胞纳米药物载体递送系统的研究进展, 为肿瘤药物研发和肿瘤治疗研究提供有用信息。

#### 1 递送载体之一: 红细胞

20世纪70年代出现的将β-糖苷酶和β-半乳糖苷酶包封到红细胞中治疗戈谢病, 开辟了细胞介导的药物递送的新途径。红细胞占血容量的50%左右, 最先被应用为细胞载体<sup>[5]</sup>。红细胞作为药物载体的优点:(1)数量多, 容易获取;(2)呈双凹圆盘状结构, 细胞膜表面积大, 载药量多;(3)无细胞核, 可以装载细胞核毒性的药物;(3)在外周血循环的时间长, 延长药物在血液循环中的时间, 从而最大限度地发挥生物功效;(4)在体内完全可降解, 并且不产生细胞毒性或者免疫原性。药物载入红细胞常用的方式是低渗透析法、吸附及受体配体连接到红细胞表面, 其中最常用为低渗透析法。该法通过红细胞在低渗环境下可逆的膨胀, 细胞膜上孔隙张开, 药物渗透至细胞内; 当回到等渗介质时, 细胞膜上的孔隙重新关闭, 药物被封在细胞内且连接到红细胞内的血红蛋白上, 随着红细胞在体内循环。通过低渗透析的方法, 可将<100 nm的Fe及Au等无机纳米颗粒包封入红细胞, 进行体内成像;>100 nm的纳米颗粒则可连接到红细胞表面, 相对于游离的纳米颗粒, 通过红细胞可以延长循环时间并且降低肝、脾的摄取。研究<sup>[7]</sup>

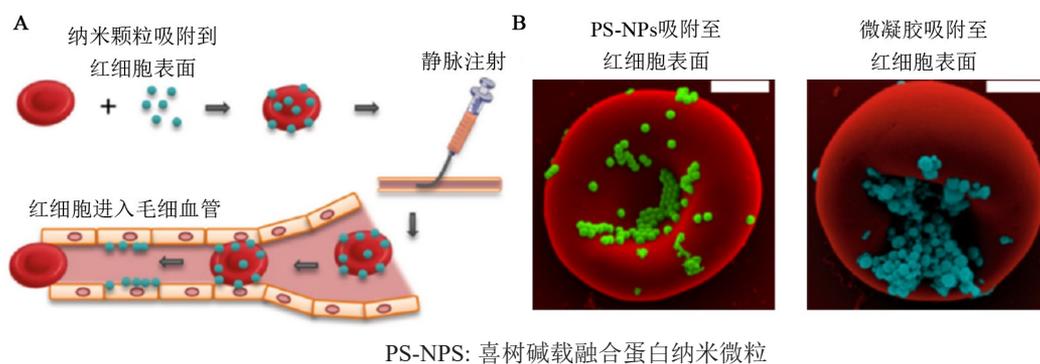
**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81770018, No. 81370188)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81770018, No. 81370188)

**[作者简介]** 武聪(1987-), 女, 博士生, 主管技师, 主要从事纳米颗粒在胸部肿瘤诊疗中的应用相关研究, E-mail: wucong987@163.com

**[通信作者]** 史宏灿(SHI Hongchan, corresponding author), 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胸部肿瘤外科临床及基础研究, E-mail: shihongcan@yzu.edu.cn

证实,将靶向Fab片段的脂质体连接在红细胞表面,可延长脂质体的循环时间。这种使用红细胞作为纳米药物载体的药物递送技术,称为红细胞搭便车(red blood cell-hitchhiking, RH)技术。BRENNER等<sup>[7]</sup>发现,与直接静脉注射游离的纳米药物相比,静脉注射

RH药物载体可使肺部药物摄取增加约40倍,通过颈动脉注射RH药物载体进入脑组织的量比对照组增加约10倍,并且实现了纳米颗粒的体内搭载。目前红细胞被认为是细胞载体中应用最多也是最有前景的细胞载体之一(图1)。



PS-NPs: 喜树碱载融合蛋白纳米微粒  
图1 红细胞纳米颗粒载体的作用(A)及形态(B)<sup>[8]</sup>

## 2 递送载体之二:干细胞

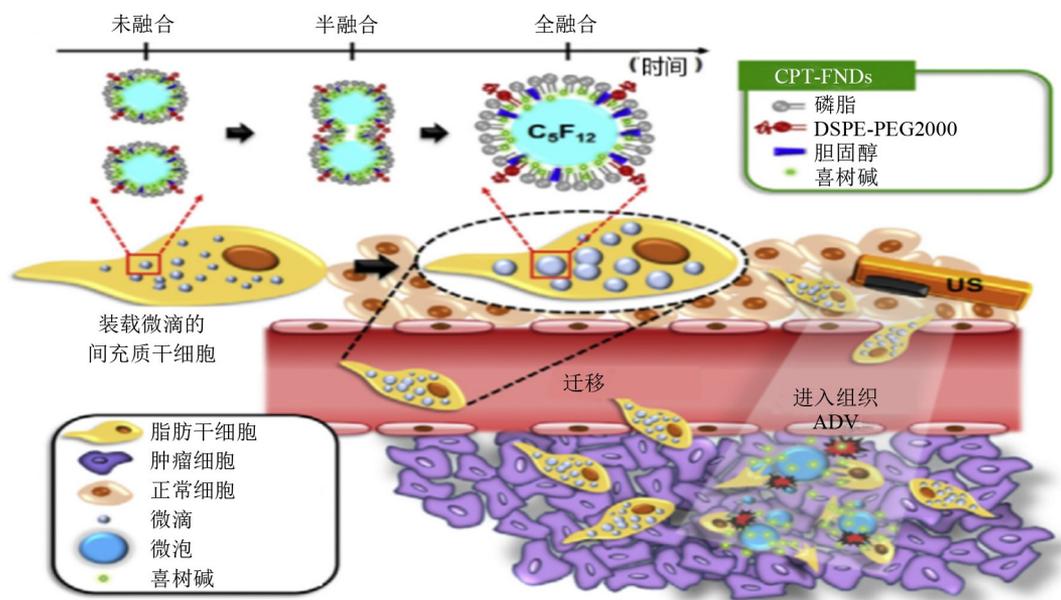
干细胞是具有增殖和分化潜能的细胞,因其高度的分化功能和相对容易获得性,一直是研究的热点。干细胞在目标组织的脉管系统里被捕获,随后穿过血管迁移至目标组织的过程,称为干细胞归巢<sup>[8]</sup>。当机体缺血、缺氧、损伤时,内源性或者外源性干细胞具有向损伤部位优势分布的特性。归巢是干细胞有效应用于临床的关键特性之一。由于其易获得性并可体外增殖、归巢特性及低免疫原性等,多年来也是细胞载体的研究热点。干细胞中间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)、神经干细胞(neural stem cell, NSC)和内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)常被用于细胞载体。MSC来源广泛,可以从脂肪、骨髓、牙龈等组织中分离出来,进行体外扩增及自体移植。美国FDA已经批准NSC系HB1.F3.CD作为细胞载体在胶质瘤治疗的临床试验中使用<sup>[9]</sup>。MOONEY等<sup>[10]</sup>利用NSC表面携带金纳米棒,进行肿瘤组织的等离子光热治疗,发现干细胞载金纳米棒进入肿瘤组织较直接瘤内注射分布均匀,并且可以避免瘤内等离子光热的消融。ROSSIGNOLI等<sup>[11]</sup>从患者的脂肪组织中分离出脂肪干细胞(adipose-derived stromal cell, ADSC),通过转染腺病毒使其可控性表达分泌型肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligands, TRAIL),发现通过高表达TRAIL的干细胞载紫杉醇(paclitaxel, PTX)和NF- $\kappa$ B抑制剂对耐受型胰腺癌细胞有明显的抑制作用。BRINI等<sup>[12]</sup>和COCCE等<sup>[13]</sup>通过得到的口腔术后患者捐赠的手术切除牙龈组织中分离的MSC,将PTX、吉西他滨等化疗药物装载干细

胞内,通过体外共培养发现对胰腺癌细胞、口腔鳞癌细胞有明显的抑制作用,但是他们的研究并没有体内实验。对于药物体内的释放,也可以通过超声诱导的方式释放药物。HO等<sup>[14]</sup>通过超声诱导液滴气化,诱导ADSC所载的膜融合喜树碱微滴的释放,增加药物体内释放的可控性(图2)。已经有多种干细胞载体进入了临床试验前期,但是目前还没有达到预期的效果。所存在的主要问题有:(1)如何量化到达肿瘤部位的干细胞;(2)使用哪种类型的干细胞作为细胞载体也是个关键问题;(3)由于干细胞的多向分化功能,是否存在致瘤性也是非常具有争议性的问题;(4)虽然干细胞具有低免疫原性,但是部分干细胞在体内还是会被清除,致密的肿瘤基质也会阻碍干细胞在肿瘤组织的分布;(5)药物释放的方式及释放部位的可控性并没有完全明确。

## 3 递送载体之三:单核/巨噬细胞

单核/巨噬细胞是机体重要的免疫细胞,作为细胞载体的优点是:(1)对于乏氧环境及炎症部位的主动趋向性,可以进入肿瘤内部的缺氧部位,并且较为均一的分布在肿瘤组织内;(2)有较强的吞噬能力,通过吞噬作用将细胞内化递送至靶向器官;(3)单核/巨噬细胞在外周血中较容易获取,是相对比较完美的细胞载体。应用自体巨噬细胞的研究有很多,但由于原代巨噬细胞的增殖能力有限,所以目前已经有很多用永生巨噬细胞株作为载体细胞的研究。有研究团队<sup>[15]</sup>用RAW264.7巨噬细胞载多柔比星(doxorubicin, DOX)通过腹腔注射对卵巢癌鼠进行治疗,发现巨噬细胞进入肿瘤组织后通过纳米隧道通路(tunneling nanotube pathway)将药物直接传递给癌细

胞,而且发现载药巨噬细胞的趋化因子受体 CCR2 和 CCR4 高表达,增强了巨噬细胞的趋向性。



GPT-FNDs: 聚苯乙烯纳米粒子; 1,2-二硬脂酰甘油-3-磷酸乙醇胺-N-[甲氧基(聚乙二醇)2000]; ADV: 声悬浮液滴

图2 超声诱导干细胞内液滴体内释放示意图<sup>[15]</sup>

巨噬细胞大部分是通过吞噬作用载药进入肿瘤微环境,但游离药物在细胞吞噬溶酶体中容易被降解,且药物的释放及释放部位可控性不够,所以可以利用纳米载药技术将药物与单核/巨噬细胞作用,将药物递送到靶向部位。有研究等<sup>[16]</sup>通过构建微米级、扁平圆盘状的有可塑性的“细胞背包(backpack, BP)”,表面标记IgG抗体,通过Fc受体介导连接到单核细胞膜上,通过体内外的炎症模型实验证实,单核细胞作为载体提高了炎症部位的BP的浓度。有学者<sup>[17]</sup>利用自体巨噬细胞,通过将抗氧化剂、过氧化物酶包装成几百纳米厚的“补丁”,作为BP通过共价键连接到巨噬细胞表面,利用巨噬细胞对炎症部位的趋向性,在不损伤酶活性的情况下将药物递送至炎症区域。如果其他部位出现了炎症,也可能会导致细胞载体趋化,使得载药细胞分流,降低了目标靶向区域的载药效率。将来在临床应用中,可以在进行细胞治疗前对机体进行抗生素治疗,可以降低细胞分流的情况。ZHANG等<sup>[18]</sup>证实,在RAW264.7巨噬细胞吞噬载DOX的SiO<sub>2</sub>颗粒48h后,检测发现50%的DOX释放至细胞培养上清中,进一步研究发现巨噬细胞通过分泌外泌体将DOX释放至细胞上清中。常用作细胞载体的巨噬细胞株来源均为恶性肿瘤,也常会出现细胞株种属来源与模型动物的种属来源不一致的情况,其是否有免疫原性及致癌性尚不清楚。ZHENG等<sup>[19]</sup>构建S180昆明小鼠皮下肉瘤模型,用RAW264.7巨噬细胞载DOX,静脉注射载体细胞

后发现,该细胞载体不但没有抗肿瘤的效果,与对照组相比反而有促进肿瘤生长的作用,其作用与注射细胞数量呈正比;且未活化的RAW细胞对于肿瘤增长也有促进作用,可能是由于RAW264.7细胞的免疫原性导致的。巨噬细胞有很强的可塑性,在不同的微环境中表型可以相互转变,在肿瘤微环境中巨噬细胞可能会转变为促进肿瘤生长的M2型巨噬细胞<sup>[20-21]</sup>,导致肿瘤的增长,虽然单核/巨噬细胞作为细胞载体较完美,但是用于临床治疗还有很多潜在的问题及危险因素需要去发掘。

#### 4 递送载体之四:T细胞

T细胞及B细胞是适应性免疫应答的主要细胞,不同表型的T细胞在免疫应答中的功能也不同,包括促进B细胞成熟和直接的肿瘤细胞杀伤作用。目前临床应用较多的是T细胞的免疫治疗,从机体外周血中分离出T细胞进行体外扩增,通过基因工程改造使其具有靶向肿瘤细胞的特异性抗原,激活后输入体内进行抗肿瘤治疗<sup>[22-23]</sup>。然而肿瘤微环境会抑制T细胞的抗肿瘤活性和细胞增殖,这是T细胞免疫治疗最大的问题<sup>[24-25]</sup>。T细胞已经有完整的体外扩增体系,除了利用T细胞本身的肿瘤细胞杀伤作用,也可以用T细胞作为载体将纳米药物递送至肿瘤部位。HUANG等<sup>[26]</sup>以体外扩增的多克隆T细胞为细胞载体,通过与纳米胶囊在4℃条件下进行无血清共培养,使纳米胶囊结合于T细胞膜上,并发现T细胞表

型活性趋向性等并无明显改变。用载纳米胶囊的T细胞对伯基特(Burkitt)淋巴瘤小鼠进行治疗,与单用游离SN-38纳米胶囊的对照组比较,用T细胞作为载体的药物递送系统可以使动物模型鼠的生存期延长,且降低细胞毒性,增加肿瘤部位药物的积累。T细胞也被用于光热治疗<sup>[27]</sup>,通过T细胞进入肿瘤部位,在体外光照下激活T细胞所载光敏剂,进而杀伤肿瘤细胞。使用淋巴细胞作为载体的优点:(1)容易从外周血中获取并且体外扩增体系很健全;(2)对于几乎所有的器官的病变都有趋向性,相关的归巢标志物及分子也已经被证实,且刺激这些归巢标志物的分子也已经被表征出来了,归巢机制相对明确。

### 5 递送载体之五:树突状细胞(DC)

DC作为肿瘤疫苗用于肿瘤的细胞治疗,是功能最强的抗原提呈细胞,它能高效地摄取、加工处理和提呈抗原,未成熟DC具有较强的迁移能力,成熟DC能有效激活初始T细胞,处于启动、调控并维持免疫应答的中心环节。大部分实体瘤内浸润的DC数量多则患者预后好。美国FDA批准了以DC为主要效应细胞的自体细胞免疫治疗药物 sipuleucel-T (provenge),其适应证为无症状或轻微症状的转移性去势抵抗性前列腺癌治疗<sup>[28]</sup>。有效的抗肿瘤免疫反应的核心是产生以CD8<sup>+</sup>T细胞为主体的细胞免疫应答,通过活化细胞毒性T细胞(CTL)产生抗肿瘤的效应,这也是DC作为免疫治疗手段的基础辅助激活T细胞。DC只要克服体外分离和增殖的障碍,DC会成为免疫治疗的一种较好的选择<sup>[3]</sup>。LI等<sup>[29]</sup>证实,构建的DOX纳米金刚石复合物(Nnao-DOX)可以诱导癌细胞释放损伤相关分子模式分子(danger associated molecular pattern, DAMP),通过用DC载Nnao-DOX进入肿瘤微环境,诱导细胞免疫,增加了免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤性<sup>[30]</sup>。

### 6 其他递送载体

利用细菌膜或细胞膜上固有的抗原等天然的结构,将纳米药物包裹形成载体,也取得了很多人惊喜的结果。GAO等<sup>[31]</sup>将细菌外膜覆盖在直径为30 nm的纳米粒表面,构成细菌膜覆盖的纳米颗粒(bacterial membrane-coated nanoparticle, BM-NP),利用细菌膜保护纳米颗粒,并且提高其在溶液中的稳定性。有研究<sup>[32]</sup>利用同源肿瘤细胞之间特有的黏附特性及低免疫原性,将肿瘤细胞膜包裹纳米药物进入肿瘤部位,与同源肿瘤细胞发生相互作用,直接杀伤肿瘤细胞并且可以应用于肿瘤的诊疗及监测等。因其良好的稳定性和免疫逃逸能力及对肿瘤的高度

靶向性,目前也在药物递送系统的研究中取得了很好的成果。

### 7 结语

红细胞因为其较长的循环时间,其细胞膜在血管内的高度可塑性被认为是最适合作为载体的循环细胞,已经有红细胞作为载体的治疗药物进入了临床试验阶段。虽然细胞-纳米药物载体递送系统研究已经取得了很大的进展,但是细胞载体目前所面临如下挑战:(1)细胞作为载体的稳定性及到达病变部位的释放及其体内安全性仍然有待探究,尚无法满足临床应用的要求;(2)在制备过程中提取细胞或细胞膜生产成本较高,缺少统一控制标准,大规模制备临床应用费用可能会比较昂贵。已有研究团队实现了红细胞体内装载,可以节省许多时间及成本,是未来细胞载体发展的方向。由于目前装载物质大部分仅限于可生物降解的物质,对于不可降解物质的释放及装载后对于细胞特性的改变机制尚不清楚,所以目前利用细胞进行药物传递存在许多困难。相信随着细胞载体领域的不断深入探索,在未来细胞-纳米药物载体递送系统将在药物安全、高效转运及精准医疗方面占有一席之地。

### [参考文献]

- [1] 李想,赵春晖,徐洁,等. 纳米粒子药物输送系统与实体脑肿瘤的诊断和治疗[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(2): 265-271. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2015.02.023.
- [2] PENG F, SETYAWATI M I, TEE J K, et al. Nanoparticles promote in vivo breast cancer cell intravasation and extravasation by inducing endothelial leakiness[J]. Nat Nanotechnol, 2019, 14(3): 279-286. DOI:10.1038/s41565-018-0356-z.
- [3] PANG L, ZHANG C, QIN J, et al. A novel strategy to achieve effective drug delivery: exploit cells as carrier combined with nanoparticles[J]. Drug Deliv, 2017, 24(1): 83-91. DOI:10.1080/10717544.2016.1230903.
- [4] KROLL A V, FANG R H, ZHANG L F. Biointerfacing and applications of cell membrane-coated nanoparticles[J]. Bioconjugate Chem, 2017, 28(1): 23-32. DOI:10.1021/acs.bioconjchem.6b00569.
- [5] VILLA C H, CINES D B, SIEGEL D L, et al. Erythrocytes as carriers for drug delivery in blood transfusion and beyond[J/OL]. Transfus Med Rev, 2017, 31(1): 26-35[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5161683/>. DOI:10.1016/j.tmr.2016.08.004.
- [6] BURNOUF T, BURNOUF P, WU Y, et al. Circulatory-cell-mediated nanotherapeutic approaches in disease targeting[J]. Drug Discovery Today, 2018,23(5):934-943.10.1016/j.drudis.2017.08.012.
- [7] BRENNER J S, PAN D C, MYERSON J W, et al. Red blood cell-hitchhiking boosts delivery of nanocarriers to chosen organs by orders of magnitude[J/OL]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2684[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6041332/>. DOI:10.1038/s41467-018-05079-7.
- [8] LI D T, XUE W Z, LI M, et al. VCAM-1<sup>+</sup> macrophages guide the

- homing of HSPCs to a vascular niche[J/OL]. *Nature*, 2018, 564(7734): 119-124[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6492262/>. DOI:10.1038/s41586-018-0709-7.
- [9] KIM J W, AUFFINGER B, SPENCER D A, et al. Single dose GLP toxicity and biodistribution study of a conditionally replicative adenovirus vector, CRAd-S-pk7, administered by intracerebral injection to Syrian hamsters[J/OL]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 134[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4868110/>. DOI:10.1186/s12967-016-0895-8.
- [10] MOONEY R, ROMA L, ZHAO D H, et al. Neural stem cell-mediated intratumoral delivery of gold nanorods improves photothermal therapy[J/OL]. *ACS Nano*, 2014, 8(12): 12450-12460[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4278682/>. DOI: 10.1021/nm505147w.
- [11] ROSSIGNOLI F, SPANO C, GRISENDI G, et al. MSC-delivered soluble TRAIL and paclitaxel as novel combinatory treatment for pancreatic adenocarcinoma[J/OL]. *Theranostics*, 2019, 9(2): 436-448[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6376176/>. DOI:10.7150/thno.27576.
- [12] BRINI A T, COCCÈ V, FERREIRA L M, et al. Cell-mediated drug delivery by gingival interdental papilla mesenchymal stromal cells (GinPa-MSCs) loaded with paclitaxel[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(6): 789-798. DOI:10.1517/17425247.2016.1167037.
- [13] COCCÈ V, FARRONATO D, BRINI A T, et al. Drug loaded gingival mesenchymal stromal cells(GinPa-MSCs) inhibit in vitro proliferation of oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9376[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571047/>. DOI:10.1038/s41598-017-09175-4.
- [14] HO Y J, CHIANG Y J, KANG S T, et al. Camptothecin-loaded fusogenic nanodroplets as ultrasound theranostic agent in stem cell-mediated drug-delivery system[J]. *J Control Release*, 2018, 278: 100-109. DOI:10.1016/j.jconrel.2018.04.001.
- [15] GUO L, ZHANG Y, YANG Z P, et al. Tunneling nanotubular expressways for ultrafast and accurate M1 macrophage delivery of anticancer drugs to metastatic ovarian carcinoma[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 1078-1096. DOI:10.1021/acsnano.8b08872.
- [16] KLYACHKO N L, POLAK R, HANEY M J, et al. Macrophages with cellular backpacks for targeted drug delivery to the brain[J/OL]. *Biomaterials*, 2017, 140: 79-87[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605925/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.06.017.
- [17] ANSELMO A C, GILBERT J B, KUMAR S, et al. Monocyte-mediated delivery of polymeric backpacks to inflamed tissues: a generalized strategy to deliver drugs to treat inflammation[J]. *J Control Release*, 2015, 199: 29-36. DOI:10.1016/j.jconrel.2014.11.027.
- [18] ZHANG W Z, WANG M Z, TANG W, et al. Nanoparticle-laden macrophages for tumor-tropic drug delivery[J/OL]. *Adv Mater Weinheim*, 2018, 30(50): e1805557[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6506271/>. DOI:10.1002/adma.201805557.
- [19] ZHENG H L, LI J Q, LUO X, et al. Murine RAW264.7 cells as cellular drug delivery carriers for tumor therapy: a good idea[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(2): 361-374. DOI: 10.1007/s00280-018-3735-0.
- [20] PARAYATH N N, PARIKHA, AMIJI M M. Repolarization of tumor-associated macrophages in a genetically engineered non-small cell lung cancer model by intraperitoneal administration of hyaluronic acid-based nanoparticles encapsulating MicroRNA-125b[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(6): 3571-3579. DOI:10.1021/acs.nanolett.8b00689.
- [21] ZANGANEH S, HUTTER G, SPITLER R, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues[J/OL]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(11): 986-994[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198777/>. DOI:10.1038/nnano.2016.168.
- [22] RODGERS D T, MAZAGOVA M, HAMPTON E N, et al. Switch-mediated activation and retargeting of CAR-T cells for B-cell malignancies[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(4): E459-E468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743815/>. DOI: 10.1073/pnas.1524155113.
- [23] XIAOJUAN L Y Z C. CRISPR-Cas9-mediated multiplex gene editing in CAR-T cells[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 154-157. DOI:10.1038/cr.2016.142.
- [24] WANG Z G, WU Z Q, LIU Y, et al. New development in CAR-T cell therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10: 53. DOI:10.1186/s13045-017-0423-1.
- [25] 王月弟, 骆菲菲, 储以微. BiTE-T: 一种应用于实体瘤治疗的新型基因编辑T细胞[J]. *中国肿瘤生物治杂志*, 2019, 26(7): 725-729. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.07.001.
- [26] HUANG B, ABRAHAM W D, ZHENG Y R, et al. Active targeting of chemotherapy to disseminated tumors using nanoparticle-carrying T cells[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(291): 291ra94[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687972/>. DOI:10.1126/scitranslmed.aaa5447.
- [27] BLAUDSZUN A R, LIAN Q, SCHNABEL M, et al. Polyester-ida-rubicin nanoparticles and a polymer-photosensitizer complex as potential drug formulations for cell-mediated drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2014, 474(1/2): 70-79. DOI:10.1016/j.ijpharm.2014.07.048.
- [28] APOSTOLOPOULOS V, THALHAMMER T, TZAKOS A G, et al. Targeting antigens to dendritic cell receptors for vaccine development[J/OL]. *J Drug Deliv*, 2013, 2013: 869718[201-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817681/>. DOI: 10.1155/2013/869718.
- [29] LI T F, LI K, ZHANG Q, et al. Dendritic cell-mediated delivery of doxorubicin-polyglycerol-nanodiamond composites elicits enhanced anti-cancer immune response in glioblastoma[J]. *Biomaterials*, 2018, 181: 35-52. DOI:10.1016/j.biomaterials.2018.07.035.
- [30] WANG C, LI K, LI T F, et al. Monocyte-mediated chemotherapy drug delivery in glioblastoma[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2018, 13(2): 157-178. DOI:10.2217/nmm-2017-0266.
- [31] GAO W W, FANG R H, THAMPHIWATANA S, et al. Modulating antibacterial immunity via bacterial membrane-coated nanoparticles[J/OL]. *Nano Lett*, 2015, 15(2): 1403-1409[2019-07-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399974/>. DOI:10.1021/nl504798g.
- [32] RAO L, BU L L, CAI B, et al. Cancer cell membrane-coated upconversion nanoprobe for highly specific tumor imaging[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2016, 28(18): 3460-3466. DOI:10.1002/adma.201506086.

[收稿日期] 2019-07-31

[修回日期] 2019-11-11

[本文编辑] 党瑞山