

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.014

· 综述 ·

纳米材料在肿瘤免疫治疗中的应用

Application of nanomaterials in tumor immunotherapy

林文静 综述; 张嘉敏[△], 刘鉴峰 审阅(北京协和医学院&中国医学科学院 放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192)

[摘要] 肿瘤免疫治疗是一种通过增强自身免疫应答来治疗肿瘤的新兴策略,能够防止肿瘤的转移和复发。然而,由于肿瘤的复杂性、患者的异质性及肿瘤免疫抑制微环境等问题的存在,导致免疫治疗整体有效率仅20%左右。近年来,纳米材料以其良好的生物相容性、靶向性和可控释放等优势,在肿瘤免疫治疗领域受到了越来越广泛的关注。纳米材料能够赋予免疫刺激分子、治疗药物等靶向肿瘤的能力,增强肿瘤部位药物的聚集,达到局部免疫调节,改善免疫抑制微环境,提高肿瘤免疫治疗的效果。本文就目前免疫治疗的现状及多种纳米材料在提高免疫治疗效果中的研究进展进行综述。

[关键词] 纳米材料; 免疫治疗; 肿瘤; 纳米医学

[中图分类号] R730.51 **[文献标识]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)05-0518-08

免疫疗法已成为治疗各种原发性和转移性癌症的一种有效的治疗方式。癌症免疫治疗通过增强患者自身的免疫应答,提高抗肿瘤反应或解除免疫抑制作用^[1],为癌症治疗提供了新的选择,并取得了巨大的成功。传统的治疗方法如手术、化疗等只能对局部实体肿瘤达到治疗效果,而免疫治疗不仅可以消除局部转移性肿瘤,还可以通过长期的免疫记忆作用防止肿瘤复发。癌症免疫治疗根据是否诱导癌症的全身免疫激活或局部免疫状态的改变,可以分为系统免疫治疗和局部免疫治疗。在大多数情况下,系统免疫治疗包括全身细胞因子注射、癌症疫苗和过继细胞治疗(adoptive T-cell therapy, ACT)^[2-7],而局部免疫治疗多指对免疫抑制肿瘤微环境的调节,如免疫检查点抑制剂或一些小分子抑制剂^[8-10]。自2011年伊匹单抗(ipilimumab)获批以来,癌症免疫治疗经历了迅猛的发展^[11]。Ipilimumab是一种单克隆抗体,通过靶向细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associate antigen 4, CTLA-4)激活免疫系统,CTLA-4是一种在调节性T细胞表面表达的蛋白受体,作为免疫应答“关闭”开关的免疫检查点^[12]。此后,针对程序性死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)的单克隆抗体也被批准用于黑色素瘤和非小细胞肺癌的治疗^[13-14]。然而,由于肿瘤的复杂性、患者的异质性以及这些方法存在的特异性差,可能会出现肿瘤免疫逃逸以及引起全身免疫毒性等缺陷,使得这些治疗策略的整体有效率较低(仅为20%左右)^[15-16],在临床中表现出一定的局限性,并不能适用于所有癌症患者的治疗^[17-18]。在癌症免疫治疗的发展过程中,如

何安全有效地激发免疫反应仍然是一个重大挑战。

随着纳米技术和纳米医学的迅猛发展,纳米材料在药物递送、靶向治疗、肿瘤诊断等方面受到了广泛的关注^[19-20]。利用纳米材料作为载体,不仅可以提高疏水性药物的溶解性和生物利用度、增强药物的生物相容性,延长药物在体内循环的时间,避免被免疫系统识别清除,而且还可以改善药物在体内的分布,实现对药物的精准控释、减少毒副作用等^[21]。同时,纳米材料除了可以通过高渗透滞留效应(enhanced permeability and retention, EPR)被动靶向肿瘤以外,还可通过表面修饰靶向分子增强主动靶向性^[22-23],从而将一种或多种药物、抗体、免疫调节剂或功能分子高效递送到肿瘤部位,实现富集,调节局部免疫,改善免疫抑制微环境,提高肿瘤免疫治疗的效果。目前已有多种纳米材料被用于肿瘤免疫治疗,包括有机纳米材料、无机纳米材料及仿生纳米材料等。本文将主要对以上几类纳米材料在增强肿瘤

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.31900998, 81971731, 82001963); 国家自然科学基金优秀青年基金资助项目(No.81722026); 北京协和医学院中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(No. 3332020058)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31900998, 81971731, 82001963), the National Natural Science Funds for Excellent Young Scholars (No. 81722026), and the PUMC Youth Fund and the Fundamental Research Funds for the Central Universities(No. 3332020058)

[作者简介] 林文静(1996-),女,硕士生,主要从事纳米材料的制备及其在肿瘤治疗方面的研究, E-mail: 17853729202@163.com

[通信作者] 刘鉴峰(LIU Jianfeng, corresponding author), 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事纳米医学方面的研究, E-mail: liujianfeng@irm-cams.ac.cn; 张嘉敏(ZHANG Jiamin, co-corresponding author), 助理研究员, 主要从事纳米材料的制备及其在生物医学应用方面的研究, E-mail: zhangjiamin@irm-cams.ac.cn, [△]为共同通信作者

免疫治疗效果方面的研究进展进行综述。

1 基于有机纳米材料的肿瘤免疫治疗

1.1 脂质体

脂质体是一种由磷脂双分子依靠疏水缔结作用形成的中空双层囊泡,其结构与生物膜相似,细胞毒性低、生物相容性好。此外,脂质体还具有良好的细胞亲和力,能够靶向网状内皮系统,因此脂质体可以作为一种良好的药物载体。将药物包裹在双分子层结构中,可增强药物的靶向性、稳定性,并延长药物在体内循环的时间,从而达到提高治疗的目的^[24-25]。目前,多种基于脂质体的纳米制剂已经被美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用,如柔红霉素脂质体、阿霉素脂质体和伊立替康脂质体等。

在肿瘤免疫治疗中,脂质体可高效包载免疫制剂或治疗药物,通过激活体液或细胞免疫反应来介导有效的癌症免疫治疗^[26]。近年来,含非甲基化的胞嘧啶磷酸鸟嘌呤(CpG)基序的寡聚脱氧核苷酸因可与抗原提呈细胞的Toll样受体9(TLR9)结合,可促进共刺激分子的表达和炎性细胞因子的分泌,被认为具有作为免疫佐剂的潜力。有研究^[27-28]表明,CpG还可抑制骨髓来源的抑制性细胞(MDSC)的免疫抑制功能,使其分化为具有抗肿瘤活性的巨噬细胞。基于此,LI等^[29]设计了一种表面涂覆多价免疫佐剂(HA-CpG),同时内部包载光热敏感剂的纳米脂质体(IR-7-Lipo/HA-CpG)复合材料,用于肿瘤光热和免疫联合治疗。结果表明,与单纯的CpG免疫佐剂相比,CpG表面接枝透明质酸(HA)后可通过共价相互作用持续刺激TLR9引起更强的免疫刺激活性;经近红外光照射后,IR-7-Lipo/HA-CpG治疗组MDSC的数量明显减少,而肿瘤浸润树突状细胞(DC)及CD8⁺T细胞的数量显著增加,分别是IR-7-Lipo对照组的1.38倍和1.35倍。体内抑瘤实验结果同样表明,经近红外光照射后,IR-7-Lipo/HA-CpG治疗组较IR-7-Lipo组小鼠结肠肿瘤细胞的生长得到了显著的抑制($P < 0.01$),且材料展现了良好的生物相容性。

此外,脂质体还可以高效递送不同理化性质的药物或细胞因子,协同改善肿瘤微环境的免疫抑制特性。PARK等^[30]制备了一种可降解的、具有壳-核结构的脂质体-聚合物凝胶系统(nLG),在脂质体内部同时包载疏水性的TGF- β 阻断剂(SB)和亲水性的细胞因子IL-2,并用可降解聚合物聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)外壳包裹。结果显示,荷瘤小鼠在接受nLG-SB+IL-2治疗30 d后仍具有100%的存活率,其中40%的小鼠肿瘤可在60 d内完全消退。这可能是由于药物被包裹在nLG粒子中,IL-2因子和阻断剂不

仅可以持续释放,还能够降低被免疫系统清除的几率,达到改善药物的生物分布,诱导局部的治疗性免疫应答反应,缓解免疫抑制肿瘤微环境的目的,从而抑制小鼠黑色素瘤生长。

1.2 高分子纳米材料

合成医用高分子纳米材料,如PLGA、聚己内酯和聚羟基乙酸等,因具有生物可降解性、细胞毒性低、易修饰加工等优点,被广泛应用于组织工程、药物控释和肿瘤治疗等领域^[31-32]。ZHOU等^[33]制备了一种可螯合铜离子且具有肿瘤靶向性和pH响应性的聚合物纳米粒子RGD-PEG-b-PGA-g-(TETA-DTC-PHis)(RPTDH),可实现对端喹莫德R848(TLR8激动剂)的高效加载、靶向递送和可控释放。聚组氨酸(PHis)可响应肿瘤微酸环境,使材料逐渐失稳崩解,裂解产生的PGA-g-(TETA-DTC-PHis)可螯合微环境中的铜离子,致使肿瘤周围铜缺乏,从而使血管生长受到抑制;同时,激动剂R848的可控释放诱导激活DC,提高机体免疫应答,从而有效抑制小鼠乳腺癌的生长和转移,延长荷瘤小鼠的生存期;抑瘤实验结果验证了RPTDH/R848治疗的小鼠与其他对照组相比,肿瘤体积最小;体内成像结果也表明肿瘤肺转移几乎完全消失。

此外,利用纳米技术实现放射治疗与免疫治疗联合以提高肿瘤治疗效果的策略也受到广泛关注。例如,具有特定官能团(如:马来酰亚胺)的PLGA纳米颗粒具有抗原捕获功能,可以增强放疗后的免疫应答^[34]。CHEN等^[35]将水溶性过氧化氢酶(Cat)包裹在PLGA核壳纳米粒的亲水性核中,将疏水性咪喹莫特R837(TLR7激动剂)负载到PLGA外壳中制备得到PLGA-R837@Cat纳米颗粒。原发肿瘤经放射治疗后注射PLGA-R837或PLGA-R837@Cat,小鼠的继发肿瘤生长速度会明显减慢,但这类治疗只能短期抑制肿瘤生长,12 d后肿瘤仍呈现快速生长趋势。然而,当原发肿瘤经PLGA-R837@Cat和放射治疗处理后,再通过尾静脉注射 α CTLA4可发现小鼠的继发肿瘤完全消失,表明动物在接受放射治疗后,PLGA-R837@Cat治疗组荷瘤小鼠的肿瘤细胞发生免疫原性死亡(ICD),产生的肿瘤细胞碎片作为肿瘤相关抗原,在R837免疫佐剂的辅助下,可诱导较强的抗肿瘤免疫应答,进一步与 α CTLA4联合治疗后,会产生强烈的远端效应,从而有效地抑制肿瘤转移并形成长期的免疫记忆保护以防止肿瘤的复发。

聚合物胶束因负载能力强、稳定性高和可控释药物等优点,在药物递送领域中展现出了巨大的潜力^[36]。SU等^[37]制备了一种pH和基质金属蛋白酶(MMP)双响应的聚合物纳米胶束载体(sAMcP),实

现了抗 PD-1 抗体(α PD-1)和紫杉醇(PHX)在实体瘤中的可控释放。此外,在胶束上修饰可脱落的 PEG_{20k} 外层,从而延长材料在血液循环的时间,实现在肿瘤内的富集。在肿瘤细胞内溶酶体 pH 响应释放的 PHX 可以诱导 ICD,进而激活抗肿瘤免疫反应,而肿瘤微环境 MMP 响应释放的 α PD-1 则阻断 PD-1/PD-L1 结合,抑制 PD-L1 上调引起的免疫逃逸。动物实验结果表明,sAMcP 实验组与对照组相比,肿瘤生长得到了显著的抑制($P<0.01$),表明协同传递的 PHX 和 α PD-1 具有联合抗肿瘤作用,从而达到化疗与免疫治疗联合治疗肿瘤的目的。聚合物囊泡是一种由双亲性高分子组装成的具有中空内腔结构的材料,与脂质体结构相似。SHAE 研究团队^[38]制备了一种具有 pH 响应性的聚合物囊泡膜(STING-NPs)材料,内部亲水空腔高效负载干扰素基因刺激物(STING)配体 2',3'-环状鸟苷单磷酸-腺苷单磷酸(cGAMP)药物。STING 是一种胞内模式识别受体,在自发诱导抗肿瘤 T 细胞免疫中发挥关键作用。该材料能够激活 STING 信号,从而有效解决环二核苷酸(CDN)的靶向性差、易被快速清除和转运效率低等问题。同时还可以调控溶酶体逃逸行为,通过内溶酶体逃逸机制使 cGAMP 向胞质内传递,可以显著增强 cGAMP 的效能达到 240~610 倍,达到提高免疫刺激的能力。动物实验表明,经瘤内注射 STING-NPs 的实验组约有三分之一的小鼠完全消除黑色素瘤,继续存活,其他对照组小鼠在 40 d 内存活率均为零。

1.3 纳米水凝胶

水凝胶是一类具有三维网状多孔结构的生物材料,具有良好的生物相容性,目前已广泛应用于生物医学的各个领域,尤其是在肿瘤治疗和组织工程领域展现出巨大的优势^[39-41]。纳米水凝胶作为药物释放系统已经被用于输送小分子免疫治疗药物,可实现药物在肿瘤部位的聚集和缓释,促进全身的抗肿瘤免疫反应,实现低剂量、更有效的免疫治疗,减少药物潜在的毒副作用^[42-43]。一个理想的纳米水凝胶药物递送系统应该兼具抗肿瘤和免疫刺激功能。例如,JIN 等^[44]合成了蜂毒素-RADA32-阿霉素(MRD)水凝胶,它通过肽融合策略将蜂毒素多肽携带在纳米多肽水凝胶基质中,并在水凝胶基质中负载化疗药物阿霉素(DOX)。研究结果表明,单次注射 MRD 纳米水凝胶可使原发性黑色素瘤生长延缓 95% 以上;负载的蜂毒素和阿霉素不仅可杀伤肿瘤细胞,而且 MRD 纳米水凝胶本身也可激活引流淋巴结的 DC,特异性地消耗 M2 型肿瘤相关巨噬细胞,并激活细胞毒性 T 细胞来进一步攻击剩余的肿瘤细胞,从而有效抵抗肿瘤的生长和防止体内肿瘤的转移。

由于治疗癌症、疟疾和丙型肝炎等慢性感染的疫苗可能需要刺激机体产生强烈的 CD8⁺ T 细胞反应(细胞免疫反应),因此越来越需要开发一种类似于明矾的疫苗佐剂,其不仅可以比较容易地结合上抗原,还能够引发强烈的 CD8⁺ T 细胞反应^[45]。自组装肽基超分子纳米水凝胶近年来受到了广泛的关注,尤其是小分子多肽水凝胶因其具有良好的相容性、易与抗原结合以及有效激活免疫应答等优点,现已逐渐成为疫苗佐剂研究的热点^[46-47]。WANG 等^[48]报道了第一例由肽凝胶因子 Nap-GFFpY-OMe 和卵清蛋白共同组装而成的分子水凝胶作为有效的疫苗佐剂,其可以通过多种给药途径优化小鼠的体液免疫反应。结果表明,与临床使用的明矾佐剂相比,L 构型和 D 构型的肽水凝胶能使卵清蛋白的 IgG 产量分别提高 1.3 倍和 3.8 倍左右,且两种凝胶均可通过增强抗原摄取、诱导 DC 成熟、延长卵清蛋白在淋巴结的积累时间、促进生发中心形成等途径有效诱导免疫应答,其中 D 型水凝胶在淋巴结中显示出略高的卵清蛋白累积效率,比 L 型水凝胶阻止肿瘤生长更明显。LUO 等^[49]制备了一种具有生物相容性的 D 构型四肽 Nap-G^DF^DF^DY,抗原可以简单地通过涡旋或轻微摇动与水凝胶混合,并且蛋白抗原与凝胶纳米网络的结合可以保护抗原不被酶消化,从而延长抗原在体内的存活时间。WANG 等^[50]设计了一种小分子肽 Fbp-G^DF^DF^DY²K(γ E)₂-NH₂(Fbp: 氟比洛芬,一种非甾体抗炎药),其能与蛋白抗原共组装形成超分子蛋白伴侣,可以通过阻止抗原的快速降解来提高蛋白质抗原的免疫原性。该课题组通过不同类型肿瘤的抑瘤实验证明,该材料与 Fbp-G^DF^DF^DY 对照组相比均可以显著抑制小鼠 T 淋巴瘤和小鼠黑色素瘤的生长($P<0.01$)和延长小鼠的存活时间($P<0.01$)。其作用机制可能是由于超分子蛋白伴侣可以通过协助蛋白传递给抗原呈递细胞,促进 DC 的成熟,使抗原在体内的滞留时间延长,持续刺激机体的免疫系统,使肿瘤生长受到抑制。

1.4 纳米乳

纳米乳(nanoemulsions)是由直径为 1~100 nm 的不溶混合液体经表面活性材料稳定而成的一种新型多元载药体系,具有粒径小、稳定性好、生物利用度高、电荷及流变学可调等特点,可有效提高包裹药物的治疗效果,减少药物引起的不良反应,这使其在癌症免疫治疗方面具有潜在的应用价值^[51]。例如,JIA 等^[52]利用具有 pH 响应型、亲水性-疏水性转换和谷胱甘肽(GSH)响应型的多响应纳米凝胶(SNG)作为油/水界面稳定剂,构建了一种 Pickering 纳米乳液(D/HY@PNE),将 DOX 和免疫检查点抑制剂

HY19991 (HY)共递送到肿瘤的不同部位。油性HY被包裹在PNE的油相中,负载DOX的纳米凝胶包裹在PNE外层。D/HY@PNE在生理环境中能够保持稳定,但在肿瘤微酸环境下会发生亲疏水性转换,导致D/HY@PNE解离,释放出HY和负载DOX的纳米凝胶。抑瘤实验表明,与PBS对照组相比,D/HY@PNE处理组的抑瘤率约为71%,显示出良好的抗肿瘤效果($P<0.001$)。其可能的作用机制主要是由于释放的HY可切断肿瘤微环境中T细胞与肿瘤细胞之间的PD-1/PD-L1的信号通路,促进T细胞的活化,而负载DOX的纳米凝胶具有尺寸小和疏水性好的特点,能够渗透到肿瘤内部,并且由于肿瘤细胞内含有较高的GSH,使得GSH响应型的纳米凝胶裂解,释放出DOX,触发ICD,由此实现DOX和HY的特定空间给药,从而达到化疗与免疫治疗协同治疗的效果。

肿瘤免疫治疗的低疗效与非免疫原性和免疫抑制性肿瘤微环境密切相关。基于此,KIM等^[53]设计了包裹TLR7/8激动剂的纳米乳免疫治疗平台NE(R837)和NE(R848),其可诱导有效的细胞免疫反应,并极化肿瘤相关巨噬细胞(TAM)调节肿瘤微环境。流式细胞术和酶联免疫反应结果表明,NE(R848)处理骨髓源性树突状细胞(BMDC)和骨髓源性巨噬细胞(BMDM)产生的促炎性因子TNF- α 、IL-6和共刺激因子CD40、CD80明显高于NE(R837)($P<0.01$)。由此证明,NE(R848)可以激活抗原提呈细胞,诱导细胞免疫;M1型巨噬细胞标志分子CD40和CD86显著上调($P<0.001$),M2型巨噬细胞标志分子CD206明显下调($P<0.001$),进而证明NE(R848)可以促进TAM从M2型向M1型极化。NE(R848)通过激活免疫细胞,如DC细胞和T细胞,诱导抗肿瘤免疫应答,改善免疫抑制微环境,同时降低全身毒性。

2 基于无机纳米材料的肿瘤免疫治疗

无机纳米材料具有明确的化学性质、形状和尺寸可控、易于设计以及独特的光学、电学和磁性等特点,使得这类材料在癌症免疫治疗、疫苗开发和自身免疫治疗方面具有独特的优势^[54-55]。无机纳米材料包括金属纳米材料和非金属纳米材料。

2.1 金属纳米材料

四氧化三铁(Fe_3O_4)是一种常用的磁性金属纳米材料,具有优异的蛋白捕获效率和淋巴结靶向能力,可有效增强癌症免疫治疗效果。例如,WANG等^[56]设计了一种以 Fe_3O_4 为固体核心、负载二氢卟吩E6(Ce6)声敏剂的自组装脂质双分子层为外壳的核-壳纳米结构(Ce6/ Fe_3O_4 -L)。该结构材料经超声处理后

产生的活性氧(ROS)可破坏肿瘤细胞,释放的内源性肿瘤抗原(ETA)使肿瘤细胞免疫原性增强;同时释放的 Fe_3O_4 可以捕获ETA,通过淋巴结靶向作用,提高免疫治疗效果。抑瘤实验表明,经超声处理的Ce6/ Fe_3O_4 -L材料组与未超声处理的材料组相比,可有效消除原发肿瘤($P<0.01$),抑制远端肿瘤生长($P<0.01$)。

金纳米粒子(AuNP)是一种经典的无机纳米材料,具有形态粒径可控,比表面积大、生物相容性好、表面功能可调以及独特的光、电、磁等性质,广泛应用于生物医学领域,尤其是近年来在肿瘤治疗、成像等方面展现了潜在的应用价值。由于肿瘤源性囊泡可将肿瘤抗原传递到DC,实现对抗原的加工、处理,并呈递到T细胞,以诱导随后的免疫应答。ZHANG等^[57]利用细胞的胞内生成和胞吐作用开发了一种新型免疫AuNP,用于肿瘤光热和免疫治疗联合治疗。通过在小鼠黑色素瘤细胞(B16F10)内原位生成以及胞吐作用分泌携带的保留有肿瘤抗原囊泡的AuNP(AuNP@B16F10),进一步内在化导入DC,产生具有生物安全性的DC衍生AuNP(AuNP@DC_{B16F10}),从而提高AuNP的生物相容性,增强免疫应答能力。AuNP作为光热剂,可在光照条件下产生高温并激发抗肿瘤免疫反应。实验发现近红外光照射的AuNP@DC_{B16F10}对小鼠黑色素瘤生长具有明显的抑制作用,抑制率为96.7%,几乎完全消除了肿瘤($P<0.05$)。实验结果表明,通过AuNP将光热疗法与免疫疗法联合治疗时,AuNP的高光热转换效率及光稳定性可显著提高肿瘤光热治疗的效果,同时AuNP的表面可修饰性,赋予材料免疫特性,最终实现肿瘤光热和免疫联合治疗,达到提高治疗效果的目的。

2.2 非金属纳米材料

非金属纳米材料主要指硅基和碳基纳米材料。多孔二氧化硅是一类孔隙率高、表面易修饰、粒径可控和生物相容性高的无机材料,近年来在癌症免疫治疗中也受到了广泛的关注^[58]。KONG等^[59]设计了一种生物可降解的中空介孔二氧化硅纳米颗粒(dHMSN),用于联合递送DOX、全反式维甲酸(ATRA)和IL-2;同时表面修饰脂质双分子层(dHMLB),可以提高该材料(A/D/I-dHMLB)的稳定性和生物相容性,延长其在体内的循环时间并增强在肿瘤部位的聚集。A/D/I-dHMLB治疗的小鼠黑色素瘤的抑瘤率为84.8%,较D/I-dHMLB对照组具有显著的抑瘤效果($P<0.05$),且材料展现出了良好的生物可降解性及生物相容性。通过二氧化硅联合递送多种药物,可实现ATRA和DOX协同作用调节肿瘤微环境,促进抗肿瘤相关细胞因子的释放,诱导DC成熟,激活免疫系统,产生肿瘤特异性免疫反应。

碳基纳米材料是一类能够高效载药的非金属纳米材料,主要包括石墨烯,碳纳米管等。研究表明,将氧化石墨烯与肿瘤选择性分子(如多肽、配体和抗体)结合可以显著提高体内的靶向性。YU等^[60]设计了一种聚乙二醇基化的氧化石墨烯材料,通过与整合素 $\alpha\beta6$ 特异靶向肽(HK)结合,提高材料的靶向性。随后在功能化的氧化石墨烯表面负载光敏剂光克洛(HPPH),借助光动力治疗可以有效消融原发肿瘤,破坏肿瘤残留细胞,从而激活宿主抗肿瘤免疫反应以防止肿瘤远端转移,并刺激机体形成免疫记忆预防肿瘤的复发。

3 基于仿生纳米材料在肿瘤免疫治疗中的应用

近年来,受自然界的启发,基于纳米载体的仿生修饰策略备受关注。2011年HU研究团队^[61]创造性地提出将细胞膜提取出来应用于纳米材料的伪装修饰。利用完整的细胞膜包覆纳米颗粒表面,如红细胞膜、细菌膜、外泌体、巨噬细胞膜或肿瘤细胞膜等,合成“隐身”的纳米材料受到科研人员的青睐。细胞膜上的糖类、脂类和蛋白质等成分在生物信息交流上都起着重要的作用^[62]。通过细胞膜修饰的纳米材料不仅能保留自身的功能性,同时还能被赋予细胞膜的天然属性。其中,红细胞膜是最先被用于修饰纳米材料,红细胞膜修饰后的材料展现了优异的生物相容性,能够有效地躲避机体的免疫识别,实现了材料在体内的长时间循环。而免疫细胞或肿瘤源性细胞膜可特异性靶向肿瘤,提高材料的安全性和同源靶向性,从而提高肿瘤的治疗效果。KROLL等^[63]将B16F10小鼠黑色素瘤细胞膜包覆于负载免疫佐剂CpG的PLGA纳米颗粒上,应用仿生纳米技术的原理构建了一种能够激活多抗原的免疫纳米抗癌疫苗(CpG-CCNP)。CpG-CCNP可显著抑制小鼠黑色素瘤的生长($P<0.001$),抑瘤率高达86%。研究表明,纳米级的膜传递附以免疫佐剂,不仅可以靶向同源肿瘤,还可以促进抗原提呈细胞的成熟,激活肿瘤特异性T细胞反应,在体内产生强烈的抗肿瘤作用。

NK细胞是一种天然的免疫细胞,是机体对抗感染和癌症的第一道防线。DENG团队^[64]构建了一种由NK细胞膜伪装的纳米颗粒(NK-NPs),负载光敏剂中-四(4-羧基苯基)吡啶(TCPP),通过光动力治疗(PDT)协同免疫疗法不仅能消除原发性肿瘤,还可以有效抑制远端肿瘤生长。NK细胞膜可以增强纳米粒子的肿瘤靶向性,诱导巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化,从而启动肿瘤免疫应答。同时,光敏剂TCPP不仅可以通过PDT直接杀死肿瘤细胞,而且可以诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡,激活抗原提呈细胞,

从而提高材料的抗肿瘤免疫应答效率。

巨噬细胞是肿瘤微环境中含量最丰富的细胞之一,与肿瘤的发展和转移密切相关^[65]。在乳腺癌肺转移过程中,巨噬细胞可通过其表面的 $\alpha4$ 整合素与癌细胞的血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)相互作用,主动与转移癌细胞结合,从而提高转移细胞的存活率并促进其生长,逐渐形成转移灶^[66]。CAO等^[67]制备了一种巨噬细胞膜修饰的负载药物的脂质体(MEL),它可以靶向乳腺癌的肺转移部位,并能有效增强转移性4T1乳腺癌细胞对材料的摄取能力,明显抑制转移性乳腺癌细胞的活力。

有研究^[68]表明,细菌在受到外界刺激时,会分泌直径为20~250 nm大小的细菌囊泡,被称为细菌外膜囊泡(outer membrane vesicles, OMV)。由于不同细菌的OMV均能引起不同程度的免疫反应,从而触发机体的免疫应答,近年来被广泛用于肿瘤疫苗和佐剂的开发,可以提高免疫治疗效果和预防肿瘤转移。CHEN等^[68]制备了一种新型具有壳核结构的纳米药物(ORFT)用于肿瘤化疗及免疫联合治疗。通过对减毒沙门氏菌的OMV进行肿瘤靶向化学修饰,构建兼具肿瘤靶向能力同时能够激活免疫应答的仿生细胞膜外壳;使用普朗尼克(F127)负载化疗药物替加氟,构建高效载药聚合物胶束内核。抑瘤实验表明,ORFT纳米颗粒治疗后的肿瘤抑制率高达70%,并明显抑制了肿瘤的肺转移($P<0.01$)。该纳米材料能够在体内实现长时间循环并在肿瘤部位聚集,替加氟在肿瘤组织中的释放不仅起到抗癌的化疗效果,而且能协同增强OMV的免疫刺激能力。

4 结 语

综上所述,与传统的肿瘤治疗方法相比,通过对纳米材料的理性设计,可赋予材料独特的理化性质、特异性靶向肿瘤的能力、延长体内循环时间、改善免疫抑制的肿瘤微环境和激活肿瘤杀伤性T细胞,从而提高肿瘤治疗效果;同时可以减少药物的治疗剂量,降低对正常器官的毒副作用。在临床上,脂质体(如脂质体DOX)是第一类获得FDA批准用于癌症治疗的纳米颗粒,目前在市场上仍占据很高的比重。基于纳米乳剂技术(水包油)开发的氯吡格雷纳米乳注射剂型,目前已获得美国、欧盟地区及日本等国家的专利用于心肌梗塞的治疗。无机纳米材料的肿瘤治疗也是当下的研究热点,目前以氧化铁为基础的纳米材料已经在欧洲上市,用于治疗成胶质细胞瘤。仿生纳米颗粒凭借其独特的转运动力学、免疫刺激和靶向特性,已被用于设计有效的疫苗配方,例如,临床上使用的是OMV衍生的脑膜炎球菌疫苗等^[69]。

虽然近年来已有一些纳米材料应用于临床,但大多数仍没有达到理想的临床效果,如聚合物胶束(Genexol-PM)和聚合物NP(CRLX-101)等^[70],这可能是由于纳米材料脱靶效应、药物释放稳定性较差、疏水性药物负载率低、体内作用机制和药理相关知识有限及肿瘤患者的复杂性和异质性等问题所导致的。因此,深入探索纳米材料与生物系统的相互作用、纳米颗粒在肿瘤细胞内的转运机制以及靶向性等问题,改善、优化多功能纳米平台的体内稳定性,生物分布以及安全性等参数,突破肿瘤免疫治疗的关键技术是未来纳米药物用于肿瘤免疫治疗的重点研究方向。

[参考文献]

- [1] TOPALIAN S L, WEINER G J, PARDOLL D M. Cancer immunotherapy comes of age[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36): 4828-4836[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255990/>. DOI:10.1200/JCO.2011.38.0899.
- [2] GALLUZZI L, VACCHELLI E, BRAVO-SAN PEDRO J M, et al. Classification of current anticancer immunotherapies[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(24): 12472-12508. DOI:10.18632/oncotarget.2998.
- [3] ROSENBERG S A, RESTIFO N P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer[J/OL]. *Science*, 2015, 348(6230): 62-68[2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6295668/>. DOI:10.1126/science.aaa4967.
- [4] PARKER B S, RAUTELA J, HERTZOG P J. Antitumour actions of interferons: implications for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(3): 131-144. DOI:10.1038/nrc.2016.14.
- [5] ROSENBERG S A. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer[J]. *J Immunol*, 2014, 192(12): 5451-5458. DOI: 10.4049/jimmunol.1490019.
- [6] ASMANA NINGRUM R. Human interferon alpha-2b: a therapeutic protein for cancer treatment[J]. *Scientifica (Cairo)*, 2014, 2014: 970315. DOI:10.1155/2014/970315.
- [7] 周炜均,李玉华. 个体化新抗原疫苗临床转化的机遇与挑战[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(1): 16-21. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.01.004.
- [8] GAJEWSKI T F, WOO S R, ZHA Y, et al. Cancer immunotherapy strategies based on overcoming barriers within the tumor microenvironment[J]. *Curr Opin Immunol*, 2013, 25(2): 268-276. DOI:10.1016/j.coi.2013.02.009.
- [9] MULLER A J, SCHERLE P A. Targeting the mechanisms of tumoral immune tolerance with small-molecule inhibitors[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(8): 613-625. DOI:10.1038/nrc1929.
- [10] 白日兰,郭寒菲,崔久嵬. PD-L1 顺式互作网络及其对抗肿瘤免疫治疗的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(12): 1313-1318. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2020.12.001.
- [11] MELLMAN I, COUKOS G, DRANOFF G. Cancer immunotherapy comes of age[J]. *Nature*, 2011, 480(7378): 480-489. DOI:10.1038/nature10673.
- [12] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723. DOI:10.1056/nejmoa1003466.
- [13] ROBERT C, SCHACHTER J, LONG G V, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2521-2532. DOI:10.1056/nejmoa1503093.
- [14] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J/OL]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705936/>. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.
- [15] MA W J, GILLIGAN B M, YUAN J D, et al. Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 47 [2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4884396/>. DOI:10.1186/s13045-016-0277-y.
- [16] 杜娜雯,白日兰,崔久嵬. 肿瘤免疫逃逸机制及治疗策略[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(4): 454-462. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.04.013.
- [17] LEDFORD H. Immunotherapy's cancer remit widens[J]. *Nature*, 2013, 497(7451): 544. DOI:10.1038/497544a.
- [18] DEFRANCESCO L. CAR-T cell therapy seeks strategies to harness cytokine storm[J]. *Nat Biotechnol*, 2014, 32(7): 604. DOI:10.1038/nbt0714-604.
- [19] CHEN H M, ZHANG W Z, ZHU G Z, et al. Rethinking cancer nanotheranostics[J/OL]. *Nat Rev Mater*, 2017, 2:17024[2021-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654564/>. DOI: 10.1038/natrevmats.2017.24.
- [20] IRVINE D J, DANE E L. Enhancing cancer immunotherapy with nanomedicine[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5):321-334[2021-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7536618/>. DOI:10.1038/s41577-019-0269-6.
- [21] MARTIN J D, CABRAL H, STYLIANOPOULOS T, et al. Improving cancer immunotherapy using nanomedicines: progress, opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(4): 251-266. DOI: 10.1038/s41571-019-0308-z.
- [22] SHI Y, LAMMERS T. Combining nanomedicine and immunotherapy [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(6): 1543-1554. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00148.
- [23] MI P, CABRAL H, KATAOKA K. Ligand-installed nanocarriers toward precision therapy[J/OL]. *Adv Mater*, 2020, 32(13):e1902604 [2021-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353770/>. DOI: 10.1002/adma.201902604.
- [24] GAO A, HU X L, SAEED M, et al. Overview of recent advances in liposomal nanoparticle-based cancer immunotherapy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(9): 1129-1137. DOI:10.1038/s41401-019-0281-1.
- [25] 彭志荣,夏新华,颜红. 细胞穿透肽修饰脂质体的抗肿瘤靶向给药研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(11): 1275-1280. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.11.015.
- [26] FILIPCZAK N, PAN J Y, YALAMARTY S S K, et al. Recent advancements in liposome technology[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 156: 4-22. DOI: 10.1016/j.addr.2020.06.022.
- [27] SHIROTA Y, SHIROTA H, KLINMAN D M. Intratumoral injection of CpG oligonucleotides induces the differentiation and reduces the immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Immunol*, 2012, 188(4): 1592-1599. DOI:10.4049/jimmunol.1101304.
- [28] ZOGLMEIER C, BAUER H, NOERENBERG D, et al. CpG blocks

- immunosuppression by myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1765-1775. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2672.
- [29] LI L, YANG S, SONG L, et al. An endogenous vaccine based on fluorophores and multivalent immunoadjuvants regulates tumor microenvironment for synergistic photothermal and immunotherapy[J]. *Theranostics*, 2018, 8(3): 860-873. DOI:10.7150/thno.19826.
- [30] PARK J, WRZESINSKI S H, STERN E, et al. Combination delivery of TGF- β inhibitor and IL-2 by nanoscale liposomal polymeric gels enhances tumour immunotherapy[J/OL]. *Nat Mater*, 2012, 11(10): 895-905[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601683/>. DOI:10.1038/nmat3355.
- [31] MINARDI S, CORRADETTI B, TARABALLI F, et al. Biomimetic concealing of PLGA microspheres in a 3D scaffold to prevent macrophage uptake[J/OL]. *Small*, 2016, 12(11): 1479-1488[2020-11-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26797709/>. DOI:10.1002/sml.201503484.
- [32] RAHIMIAN S, FRANSEN M F, KLEINOVINK J W, et al. Polymeric microparticles for sustained and local delivery of antiCD40 and antiCTLA-4 in immunotherapy of cancer[J]. *Biomaterials*, 2015, 61: 33-40. DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.04.043.
- [33] ZHOU P, QIN J Q, ZHOU C, et al. Multifunctional nanoparticles based on a polymeric copper Chelator for combination treatment of metastatic breast cancer[J]. *Biomaterials*, 2019, 195: 86-99. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.01.007.
- [34] MIN Y Z, ROCHE K C, TIAN S M, et al. Antigen-capturing nanoparticles improve the abscopal effect and cancer immunotherapy [J/OL]. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12(9): 877-882[2020-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587366/>. DOI:10.1038/nnano.2017.113.
- [35] CHEN Q, CHEN J, YANG Z, et al. Nanoparticle-enhanced radiotherapy to trigger robust cancer immunotherapy[J/OL]. *Adv Mater*, 2019, 31(10): e1802228[2019-01-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30663118/>. DOI:10.1002/adma.201802228.
- [36] ZHANG P, ZHANG X, LI C, et al. Target-amplified drug delivery of polymer micelles bearing staudinger ligation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(36): 32697-32705. DOI:10.1021/acsami.9b10295.
- [37] SU Z W, XIAO Z C, WANG Y, et al. Codelivery of anti-PD-1 antibody and paclitaxel with matrix metalloproteinase and pH dual-sensitive micelles for enhanced tumor chemioimmunotherapy[J/OL]. *Small*, 2020, 16(7): e1906832[2020-01-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31990457/>. DOI:10.1002/sml.201906832.
- [38] SHAE D, BECKER K W, CHRISTOV P, et al. Endosomolytic polymersomes increase the activity of cyclic dinucleotide STING agonists to enhance cancer immunotherapy[J/OL]. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14(3): 269-278[2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6402974/>. DOI:10.1038/s41565-018-0342-5.
- [39] DOU X Q, FENG C L. Amino acids and peptide-based supramolecular hydrogels for three-dimensional cell culture[J/OL]. *Adv Mater*, 2017, 29(16): 1604062 [2017-01-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28112836/>. DOI:10.1002/adma.201604062.
- [40] 任春华,高阳,褚丽萍,等. 胸腺五肽超分子水凝胶的制备及其免疫调节作用研究[J]. *天津医药*, 2018, 46(6): 615-619. DOI:10.11958/20180349.
- [41] WANG Q, JIANG N, FU B, et al. Self-assembling peptide-based nanodrug delivery systems[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(12): 4888-4911. DOI:10.1039/c9bm01212e.
- [42] LI J Y, MOONEY D J. Designing hydrogels for controlled drug delivery [J/OL]. *Nat Rev Mater*, 1(12): 1-17[2016-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29657852/>. DOI:10.1038/natrevmats.2016.71.
- [43] CHAO Y, CHEN Q, LIU Z, et al. Smart injectable hydrogels for cancer immunotherapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(2): 1902785. DOI:10.1002/adfm.201902785.
- [44] JIN H L, WAN C, ZOU Z W, et al. Tumor ablation and therapeutic immunity induction by an injectable peptide hydrogel[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(4): 3295-3310. DOI:10.1021/acsnano.7b08148.
- [45] BENCHERIF S A, WARREN SANDS R, ALI O A, et al. Injectable cryogel-based whole-cell cancer vaccines[J/OL]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7556[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4763944/>. DOI:10.1038/ncomms8556.
- [46] RAD-MALEKSHAHI M, FRANSEN M F, KRAWCZYK M, et al. Self-assembling peptide epitopes as novel platform for anticancer vaccination[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(5): 1482-1493. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.6b01003.
- [47] SONG H J, YANG P X, HUANG P S, et al. Injectable polypeptide hydrogel-based co-delivery of vaccine and immune checkpoint inhibitors improves tumor immunotherapy[J/OL]. *Theranostics*, 2019, 9(8): 2299-2314[2020-11-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531311/>. DOI:10.7150/thno.30577.
- [48] WANG H M, LUO Z C, WANG Y Z, et al. Enzyme-catalyzed formation of supramolecular hydrogels as promising vaccine adjuvants[J]. *Adv Funct Mater*, 2016, 26(11): 1822-1829. DOI: 10.1002/adfm.201505188.
- [49] LUO Z C, WU Q J, YANG C B, et al. A powerful CD8⁺ T-cell stimulating D-Tetra-peptide hydrogel as a very promising vaccine adjuvant[J/OL]. *Adv Mater*, 2017, 29(5): 1601776[2020-11-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859662/>. DOI:10.1002/adma.201601776.
- [50] WANG Z Y, SHANG Y N, TAN Z Q, et al. A supramolecular protein chaperone for vaccine delivery[J/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(2): 657-670[2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6929975/>. DOI:10.7150/thno.39132.
- [51] SHETH T, SESHADRI S, PRILESZKY T, et al. Multiple nanoemulsions[J/OL]. *Nat Rev Mater*, 2020, 5(3): 214-228[2020-11-28]. <https://www.nature.com/articles/s41578-019-0161-9>. DOI: 10.1038/s41578-019-0161-9.
- [52] JIA L, PANG M H, FAN M, et al. A pH-responsive Pickering Nanoemulsion for specified spatial delivery of Immune Checkpoint Inhibitor and Chemotherapy agent to Tumors[J/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(22): 9956-9969[2020-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929327/>. DOI:10.7150/thno.46089.
- [53] KIM S Y, KIM S, KIM J E, et al. Lyophilizable and multifaceted toll-like receptor 7/8 agonist-loaded nanoemulsion for the reprogramming of tumor microenvironments and enhanced cancer immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(11): 12671-12686. DOI:10.1021/acsnano.9b04207.
- [54] HESS K L, MEDINTZ I L, JEWELL C M. Designing inorganic nanomaterials for vaccines and immunotherapies[J/OL]. *Nano Today*, 2019, 27: 73-98[2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156029/>. DOI:10.1016/j.nantod.2019.04.005.

- [55] 胡军, 姚雨竹, 敖艳肖, 等. 用于肿瘤综合治疗的无机纳米材料[J]. 化学进展, 2018, 30(10): 1584-1591. DOI:10.7536/PC180616.
- [56] WANG B H, AN J Y, ZHANG H F, et al. Personalized cancer immunotherapy via transporting endogenous tumor antigens to lymph nodes mediated by nano Fe₃O₄[J/OL]. *Small*, 2018, 14(38): e1801372[2020-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30080304/>. DOI:10.1002/sml.201801372.
- [57] ZHANG D, WU T T, QIN X Y, et al. Intracellularly generated immunological gold nanoparticles for combinatorial photothermal therapy and immunotherapy against tumor[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(9): 6635-6646. DOI:10.1021/acs.nanolett.9b02903.
- [58] HAO Y H, ZHOU X Y, LI R, et al. Advances of functional nanomaterials for cancer immunotherapeutic applications[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2020, 12(2): e1574 [2020-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566896/>. DOI: 10.1002/wnan.1574.
- [59] KONG M, TANG J M, QIAO Q, et al. Biodegradable hollow mesoporous silica nanoparticles for regulating tumor microenvironment and enhancing antitumor efficiency[J/OL]. *Theranostics*, 2017, 7(13): 3276-3292 [2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5595131/>. DOI:10.7150/thno.19987.
- [60] YU X, GAO D, GAO L, et al. Inhibiting metastasis and preventing tumor relapse by triggering host immunity with tumor-targeted photodynamic therapy using photosensitizer-loaded functional nanographenes [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(10): 10147-10158. DOI: 10.1021/acsnano.7b04736.
- [61] HU C M, ZHANG L, ARYAL S, et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(27): 10980-10985. DOI: 10.1073/pnas.1106634108.
- [62] KROLL A V, FANG R H, ZHANG L. Biointerfacing and applications of cell membrane-coated nanoparticles[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(1): 23-32. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.6b00569.
- [63] KROLL A V, FANG R H, JIANG Y, et al. Nanoparticulate delivery of cancer cell membrane elicits multiantigenic antitumor immunity [J/OL]. *Adv Mater*, 2017, 29(47): 1703969 [2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794340/>. DOI: 10.1002/adma.201703969.
- [64] DENG G J, SUN Z H, LI S P, et al. Cell-membrane immunotherapy based on natural killer cell membrane coated nanoparticles for the effective inhibition of primary and abscopal tumor growth[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(12): 12096-12108. DOI:10.1021/acsnano.8b05292.
- [65] 李明哲, 申亮亮, 曲璇. 肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤免疫治疗中的意义和研究进展[J]. *生物技术通讯*, 2018, 29(4): 558-563. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2018.04.021.
- [66] FU L Q, DU W L, CAI M H, et al. The roles of tumor-associated macrophages in tumor angiogenesis and metastasis[J]. *Cell Immunol*, 2020, 353: 104119. DOI:10.1016/j.cellimm.2020.104119.
- [67] CAO H Q, DAN Z L, HE X Y, et al. Liposomes coated with isolated macrophage membrane can target lung metastasis of breast cancer [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(8): 7738-7748. DOI:10.1021/acsnano.6b03148.
- [68] CHEN Q, BAI H Z, WU W T, et al. Bioengineering bacterial vesicle-coated polymeric nanomedicine for enhanced cancer immunotherapy and metastasis prevention[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(1): 11-21. DOI: 10.1021/acs.nanolett.9b02182.
- [69] PETOUSIS-HARRIS H, PAYNTER J, MORGAN J, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study[J]. *Lancet*, 2017, 390(10102): 1603-1610. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)31449-6.
- [70] SHI J, KANTOFF P W, WOOSTER R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(1): 20-37. DOI:10.1038/nrc.2016.108.

[收稿日期] 2020-12-28

[修回日期] 2021-04-16

[本文编辑] 阮芳铭