

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.06.010

· 综述 ·

可注射水凝胶递送系统在肿瘤局部免疫治疗中应用的研究进展

Progress in the application of injectable hydrogel delivery system in local immunotherapy of tumors

井源浩¹综述; 刘宝瑞^{1,2}, 李茹恬^{1,2}审阅(1. 南京中医药大学中西医结合鼓楼临床医学院 肿瘤中心, 江苏 南京 210000; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 江苏 南京 210000)

[摘要] 近年来免疫治疗迅速发展,然而有一些患者对免疫治疗的反应低,这可能和药物疗效、药物滞留以及全身不良反应等因素有关。作为投递载体之一的可注射水凝胶系统具有易于应用、增高局部药物浓度、延长药物滞留时间、良好的生物相容性等优势,受到越来越多研究者的关注。作为投递系统之一,它常被应用于局部免疫治疗的肿瘤内注射给药,在增强抗肿瘤治疗效果方面发挥着越来越重要的作用。本文概述了目前常用的水凝胶递送系统的构成及其特点,重点介绍可注射水凝胶系统作为局部免疫治疗或免疫联合化疗的药物投递系统的研究,同时分析了对可注射水凝胶系统应用中的存在问题解决策略。随着可注射水凝胶系统的深入研究,相信该投递系统在优化局部免疫治疗领域将发挥重要的作用。

[关键词] 可注射水凝胶; 药物投递系统; 肿瘤; 局部免疫治疗; 瘤内注射

[中图分类号] R730.51; R944 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)06-0523-05

近年来,免疫检查点抑制剂^[1]、工程化T细胞^[2]、肿瘤疫苗等^[3]的应用拓宽了肿瘤治疗领域^[4];然而,全身使用肿瘤免疫疗法给患者带来不少不良反应,如消化系统、内分泌系统、皮肤、呼吸系统、心血管系统和神经系统等自身免疫反应和非特异性炎症等^[5-6]。局部免疫治疗可作用于肿瘤局位发挥疗效,具有全身毒性更低^[7-8]、用药剂量少、生物利用度高、可多个药物同时组合应用^[9-10]等优点。然而,局部免疫治疗进行裸药投递时,部分药物易被代谢和大范围扩散而达不到治疗要求浓度,同时也存在着药物“脱靶”效应。如何有效的投递药物到肿瘤局部刺激机体的免疫反应,成为一种挑战。目前新的投递手段正在不断地被研制。注射水凝胶系统由于其易于应用、局部药物浓度高、药物滞留时间长以及良好的生物相容性等优势受到广泛关注,探索其作为一种瘤内局部免疫治疗的投递载体。本文就基于肿瘤局部免疫治疗的瘤内注射水凝胶药物投递载体进行了总结和归纳,以期后续研究提供参考。

1 水凝胶递送系统

随着对生物材料与免疫系统相互作用认识的加深,生物材料在肿瘤免疫治疗中的应用越来越广泛^[11-12]。越来越多研究^[13-15]表明,生物材料和免疫疗法的协同作用可以一定程度上解决药物递送和脱靶问题,从而增强免疫调节作用,达到更好的抗肿瘤效果。其中,可注射水凝胶表现出应用优势和良好的发展前景。

可注射水凝胶是一种新型水凝胶,其注射前为

液态,治疗时用标准注射器进行注射,注射后可在注射部位形成固形物^[16]。可注射水凝胶可以通过化学或者物理交联方式在注射原位形成^[17],物理交联水凝胶更具优势,体现在不需要过多的有机溶剂或者交联剂;亲水基团的组成使其能更好地在水中吸收水分并膨胀从而形成水凝胶结构^[18]。亲水性聚合物交织而成的三维网络确保其有合适的空隙包裹药物,高吸水性使其可随水溶胀^[19],导致聚合物降解和药物释放,这些特性赋予它缓释药物的能力并提高药物的局部滞留时间。由于上述优越性,可注射水凝胶作为肿瘤药物投递载体具有广泛的应用前景,可适用于生物医学领域,目前它已被用于肿瘤局部免疫治疗和化学疗法^[20]。

适用于肿瘤局部免疫药物投递的可注射水凝胶有以下特点:(1)良好的生物相容性和生物降解性。不会对机体造成过多的危害,避免给其他器官带来毒副作用。(2)一定的生物可控性。它有良好的药物缓释性,可以保证药物局部浓度,同时避免药物蓄积带来的毒副作用。(3)有良好的载药性能。常见的化疗药物如:阿霉素、紫杉醇、顺铂和一些免疫治疗药物已经被报道可以经水凝胶载药并展现出良好的作用^[21-23]。(4)微创治疗、预后更好。可注射水凝胶有溶胶-凝胶相变的特性,使用注射器给药,注射时人体的

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No. 82272852);2020年江苏省重点研发计划专项资金社会发展项目(No. BE2020619)

[作者简介] 井源浩(1998—),男,硕士生,主要从事基于肿瘤免疫治疗的药物投递系统的研究,E-mail:QLX98jyh@163.com

[通信作者] 李茹恬,E-mail:rutianli@nju.edu.cn

疼痛感较轻微,是一种微创方法。由于其可调节的化学和物理性质,可注射水凝胶快速发展^[24],被看作是一种理想的瘤内注射药物投递系统。

2 水凝胶递送系统在肿瘤局部免疫治疗的应用

2.1 投递免疫治疗药物

2.1.1 递送免疫检测点抑制剂(ICI)

免疫检查点是免疫系统中一类免疫抑制性分子,在免疫细胞上表达,可调节免疫激活程度,防止自身免疫反应、通过控制免疫应答的强度和时间的,从而使组织损伤最小化。免疫检查点分子的表达和功能异常是肿瘤发生的原因之一,ICI针对免疫检查点进行阻断,即ICB。该方法已显出了令人鼓舞的临床效果^[25],目前研究最多的主要是PD-1、PD-L1、CTLA-4^[26]。PD-1通过调节T细胞的活性、激活抗原特异性T细胞的凋亡、抑制Treg细胞的凋亡,从而抑制免疫反应^[27],其配体PD-L1被认为是免疫反应的共抑制因子。CTLA-4主要由T细胞表达,其配体CD80和CD86通常在抗原提呈细胞表面,可与CTLA-4结合导致抑制反应^[28]。ICI可以逆转PD-1和CTLA-4在免疫功能中的抑制作用,重新激活T细胞并清除肿瘤细胞^[29]。目前,多种针对PD-1及PD-L1和CTLA-4的免疫治疗药物已经批准用于临床,在多种肿瘤类型的患者亚群中产生了显著而持久的反应^[30]。

LI等^[31]设计了一种可注射水凝胶,具有同时编程局部肿瘤和循环外泌体PD-L1的功能,以促进基于PD-L1的免疫检查点治疗。氧化海藻酸钠修饰的肿瘤膜囊泡(oxidized sodium alginate-modified tumor cell membrane vesicle, O-TMV)作为凝胶剂,与Ca²⁺通道抑制剂二甲基阿米洛利(dimethylamiloride, DMA)和细胞周期蛋白依赖性激酶5抑制剂在体内形成水凝胶。在水凝胶形成过程中,凝胶剂O-TMV在肿瘤环境中螯合Ca²⁺,DMA持续阻止Ca²⁺进入细胞内,二者协同减少胞质内Ca²⁺浓度,抑制Ca²⁺依赖性的外泌体分泌,从而降低循环外泌体PD-L1。细胞周期蛋白依赖性激酶5抑制剂通过基因阻断效应下调肿瘤细胞PD-L1表达,同时减弱了IFN- γ 诱导的PD-L1适应性免疫耐受,从而实现肿瘤细胞和外泌体中PD-L1表达下调。该方案提供了一种全新的肿瘤免疫治疗策略,揭示了水凝胶在肿瘤免疫治疗中的应用前景。KIM等^[32]描述了一种生物相容性聚合物明胶和泊洛沙姆F127形成的热敏共聚物水凝胶系统,可以通过温敏水凝胶系统来控制局部投递一氧化氮供体和拮抗CTLA-4的单克隆抗体。水凝胶可以持续释放一氧化氮供体S-亚硝基谷胱甘肽和拮抗CTLA-4单克隆抗体。该系统有独特的凝胶形成和降解特性,

可使药物在肿瘤组织局部保留,被肿瘤微环境触发后释放药物,并形成尺寸最适合淋巴吸收的原位胶束,此热敏水凝胶有助于调节抗肿瘤免疫反应相关的信号网络,从而提高免疫治疗疗效并改善局部和远位效应。

2.1.2 递送免疫细胞

免疫细胞可直接杀死肿瘤细胞或通过触发适应性免疫反应产生作用,在肿瘤治疗中起着重要作用。近年来,人们尝试用各种水凝胶装载免疫细胞发挥抗肿瘤效应^[33]。GROSSKOPF等^[34]设计了一个基于聚合物-纳米粒子水凝胶的自组装和可注射平台,用于CAR-T细胞的投递。十二烷基改性羟丙基甲基纤维素溶液可以在温和的条件下与包含聚(乙二醇)-b-聚(乳酸)的可生物降解纳米颗粒溶液混合,因物理交联而形成坚固的水凝胶,从而促进CAR-T细胞和细胞因子的轻松封装。通过直接注射给药,在体内产生短暂的炎性微环境,增强CAR-T细胞的扩增和活化,从而显著提高疗效。同时,无论是在肿瘤近端还是远端进行治疗,都观察到类似的疗效。

2.1.3 递送细胞因子

作为协调免疫系统各细胞相互作用和通讯的信使,细胞因子是免疫系统重要组成部分,在抗肿瘤效应中有重要作用。虽然临床有益处,但耐受性差和毒性阻碍了这些细胞因子作为单一疗法的进一步应用,但与其他免疫疗法结合可以一定程度上规避这些缺点。DU等^[35]封装了能够共同递送溶瘤腺病毒和IL-12、IL-15的基于明胶的水凝胶,用于在单次肿瘤内注射后增强和延长抗肿瘤作用。结果表明,通过单次给药可以持续诱导有效的抗肿瘤免疫反应。

2.2 水凝胶共同投递化疗-免疫治疗药物

化疗是肿瘤治疗的常规治疗手段,由于化疗药物半衰期短、特异性差等原因,而需要重复和高剂量给药才能达到预期的疗效,但这会导致诸多的副作用如周围神经毒性、脱发等问题^[36-38],而且还存在耐药性的问题。化疗诱导的肿瘤细胞死亡可促进肿瘤抗原释放和提呈并刺激免疫反应,研究^[39]表明,是因为发生了免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)——一种能够在免疫能力强的同基因宿主中启动适应性免疫的受调控的细胞死亡形式。肿瘤体积的减少不仅可能使免疫疗法有更多的时间发挥作用,而且还可降低产生耐药性的可能性^[40],化疗和免疫治疗的协同作用增强了抗肿瘤作用^[41]。可注射水凝胶可共同投递化疗药物和免疫治疗药物,如ICI、干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)激动剂等,常用的药物如吉西他滨、阿霉素、多柔比星、环磷酰胺等都可与肿瘤免疫疗法联

合应用。

2.2.1 递送化疗药物与免疫检查点抑制剂

化疗药物和ICI共同使用已成为某些肿瘤患者的标准治疗方法,目前正在探索、优化各种肿瘤适应证。ICI的应用,在一些实体瘤中显出了显著优势,但只有少数人对其产生反应。WANG等^[42]开发了一种生物反应性支架系统,其本质是一种水凝胶,研究人员将吉西他滨和PD-L1抑制剂结合在水凝胶中,将其注射到B16F10黑色素瘤和4T1乳腺癌小鼠模型中,肿瘤环境的高活性氧环境使水凝胶降解,紧接着释放吉西他滨杀死癌细胞,然后释放PD-L1抗体从而增强免疫反应,达到对肿瘤细胞的双重作用,此方法可以有效攻击肿瘤细胞且抑制肿瘤的复发。LIU等^[43]开发了一种可注射的超分子水凝胶,用于局部投递阿霉素和DPPA-1肽(一种与PD-L1具有高度结合力的肽拮抗剂)。通过局部注射这种超分子水凝胶,封装的阿霉素逐渐释放,直接杀死肿瘤细胞并诱导ICD引发抗肿瘤免疫反应。同时,DPPA-1肽可以局部阻断PD-1/PD-L1,增强T细胞介导的免疫反应,通过这种治疗引起TNF- α 和IFN- γ 分泌,并在动物研究中观察到协同治疗效果。该方法有望提高免疫治疗的客观反应率并最大限度减少全身副作用。SHI等^[44]设计了一种包裹PD-L1抗体和阿霉素的注射水凝胶。该药物递送系统在体外有良好的生物相容性和持续的药物释放行为。瘤内注射到B16F10黑色素瘤小鼠模型中后,抑瘤效果优于单独给药或共混合溶液,且小鼠有更长的存活时间。进一步研究表明,水凝胶给药组小鼠淋巴结中的CD8⁺T细胞比例最高,高水平的CD8⁺T与良好的预后有关,可见水凝胶给药系统使得小鼠免疫反应得到改善。

2.2.2 递送化疗药物与STING激动剂

肿瘤发生时,胞质中的双链DNA增多,与环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶结合,激活下游效应分子STING,进一步促进IFN- β 和其他促炎细胞因子的产生,进而触发机体固有免疫应答^[45],产生抗肿瘤免疫反应。WANG等^[46]开发了一种含药超分子水凝胶系统,可在肿瘤内投递STING激动剂环状二核苷酸和喜树碱,水凝胶注射到肿瘤部位后,两者均可在局部释放,从而同时实现肿瘤化学、免疫治疗,该方法显著提高小鼠在不同肿瘤模型中的总体存活率。此外,水凝胶的局部投递可诱导长期免疫记忆和全身免疫监视,防止肿瘤复发和转移。

可注射水凝胶可以局部投递化学药物和免疫药物,预计这种策略可以改善免疫原性低的肿瘤的治疗效果。同时,可改善与全身施用的免疫药物或化学疗法相关的毒副作用。未来,进一步改进可注射

水凝胶系统,以实现持续治疗方案中的释放动力学更加准确的控制。

3 目前可注射水凝胶应用面临的挑战与发展

目前,该方法面临的主要挑战仍然是肿瘤免疫抑制环境的复杂性、潜在的耐药性以及免疫细胞的长期活性。

尽管成功探索了用于肿瘤免疫治疗的水凝胶药物投递系统,但该方法仍处于起步阶段,未来的发展和应用仍需考虑一些问题。第一,水凝胶的长期安全性很重要且不可忽视,需要详尽的研究,特别是基于合成高分子聚合物的水凝胶可能会导致免疫反应和慢性炎症。但是,使用生物相容性良好的天然聚合物就可以减少此风险^[47-48]。第二,水凝胶投递系统的载药能力也是抗肿瘤疗效的关键。且药物释放的精确性和长期调控是一个挑战,需要更深入的探索。因此,需要明确影响水凝胶药物释放行为的因素,包括药物在水凝胶中的分布、水凝胶载体的降解性以及药物与成胶材料之间可能存在的相互作用^[49]。第三,肿瘤治疗全过程中,免疫微环境会发生变化,需要对不同阶段的治疗做出精确调整,这同样具有一定的挑战性^[50]。第四,临床方面也需要考虑一些问题,比如开发成像引导的注射技术,可以用来帮助肿瘤深度部位给药。此外,免疫药物的使用剂量也需充分评估,防止因剂量过大而导致毒副作用也避免因剂量过小而达不到治疗要求^[18]。尽管目前的研究较少,但这一投递系统可在一定程度上解决传统免疫疗法的局限问题,具有巨大的发展潜力。

4 结语

近年来,肿瘤的局部免疫治疗取得了显著进展,在无需全身暴露的情况下尽量形成病灶局部的集中免疫调节。然而,免疫治疗的临床疗效仍然存在客观缓解率、免疫相关不良反应和治疗耐药性的限制。随着免疫治疗和生物材料领域的快速发展,越来越多的生物材料被用于肿瘤免疫治疗领域。由于水凝胶具有可负载药物、可注射、可植入、可生物降解、可刺激响应性的特性而被用于瘤内注射^[51],并表现出良好的应用前景。其可能是提高肿瘤组织中局部药物浓度并减少药物在全身分布的良好解决方案。随着对可注射水凝胶研究的不断深入,其可以共负载化疗药物和免疫药物,尤其是ICI和化疗药物相结合,并且取得了显著疗效。其在肿瘤治疗研究领域得到了肯定,但作为一种新型的可控药物投递系统,大部分仍处在初步研究阶段,存在的问题仍需进一步深入探索。例如,由各种聚合物组成的水凝胶在

体内长期存在的安全性、水凝胶的力学性能、药物和水凝胶之间的相互作用等,因此,在设计中应仔细考虑这些方面。基于可注射水凝胶的投递系统在肿瘤局部免疫治疗方面还有很长的路要走,但是其应用前景仍然广阔,相信在未来会在肿瘤治疗领域发挥重要作用。

[参考文献]

- [1] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [2] LIM W A, JUNE C H. The principles of engineering immune cells to treat cancer[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 724-740. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.016.
- [3] SAXENA M, VAN DER BURG S H, MELIEF C J M, *et al.* Therapeutic cancer vaccines[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 360-378. DOI: 10.1038/s41568-021-00346-0.
- [4] ROBERT C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3801[2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32732879/>. DOI: 10.1038/s41467-020-17670-y.
- [5] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS G P, *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 563-580. DOI: 10.1038/s41571-019-0218-0.
- [6] KHAN S, GERBER D E. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: a review[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 64: 93-101. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.06.012.
- [7] MARQUES A C, COSTA P J, VELHO S, *et al.* Stimuli-responsive hydrogels for intratumoral drug delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(10): 2397-2405. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.04.012.
- [8] WOLINSKY J B, COLSON Y L, GRINSTAFF M W. Local drug delivery strategies for cancer treatment: Gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers[J]. *J Control Release*, 2012, 159(1): 14-26. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.11.031.
- [9] DARGE H F, ANDRGIE A T, HANURRY E Y, *et al.* Localized controlled release of bevacizumab and doxorubicin by thermo-sensitive hydrogel for normalization of tumor vasculature and to enhance the efficacy of chemotherapy[J/OL]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118799[2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31678386/>. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118799.
- [10] KIM D Y, KWON D Y, KWON J S, *et al.* Synergistic anti-tumor activity through combinational intratumoral injection of an *in situ* injectable drug depot[J]. *Biomaterials*, 2016, 85: 232-245. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.001.
- [11] WANG H, MOONEY D J. Biomaterial-assisted targeted modulation of immune cells in cancer treatment[J]. *Nat Mater*, 2018, 17(9): 761-772. DOI: 10.1038/s41563-018-0147-9.
- [12] JI B, WEI M J, YANG B. Recent advances in nanomedicines for photodynamic therapy (PDT)-driven cancer immunotherapy[J]. *Theranostics*, 2022, 12(1): 434-458. DOI: 10.7150/thno.67300.
- [13] ABDOLU P, WANG Z J, CHEN Q, *et al.* Advances in engineering local drug delivery systems for cancer immunotherapy[J/OL]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2020, 12(5): e1632[2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7725287/>. DOI: 10.1002/wnan.1632.
- [14] CHEUNG A S, MOONEY D J. Engineered materials for cancer immunotherapy[J]. *Nano Today*, 2015, 10(4): 511-531. DOI: 10.1016/j.nantod.2015.06.007.
- [15] BROUILLARD A, DESHPANDE N, KULKARNI A A. Engineered multifunctional nano-and biological materials for cancer immunotherapy[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(6): e2001680 [2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33448159/>. DOI: 10.1002/adhm.202001680.
- [16] BUWALDA S J, BOERE K W M, DIJKSTRA P J, *et al.* Hydrogels in a historical perspective: from simple networks to smart materials [J]. *J Control Release*, 2014, 190: 254-273. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.03.052.
- [17] LIU Y S, GENG Y Y, YUE B L, *et al.* Injectable hydrogel as a unique platform for antitumor therapy targeting immunosuppressive tumor microenvironment[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 12: 832942 [2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35111169/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.832942.
- [18] CUI R W, WU Q, WANG J, *et al.* Hydrogel-by-design: smart delivery system for cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 723490[2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34368109/>. DOI: 10.3389/fbioe.2021.723490.
- [19] CASCONI S, LAMBERTI G. Hydrogel-based commercial products for biomedical applications: a review[J/OL]. *Int J Pharm*, 2020, 573: 118803[2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682963/>. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118803.
- [20] RILEY R S, JUNE C H, LANGER R, *et al.* Delivery technologies for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 175-196. DOI: 10.1038/s41573-018-0006-z.
- [21] LI Y P, ZHU Y, LUO S Y, *et al.* Redox-sensitive ultrashort peptide hydrogel with tunable mechanical properties for anti-tumor drug delivery[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2020, 16(11): 1588-1599. DOI: 10.1166/jbn.2020.2974.
- [22] WANG Y Y, LI Q L, ZHOU J G, *et al.* A photopolymerized semi-interpenetrating polymer networks-based hydrogel incorporated with nanoparticle for local chemotherapy of tumors[J]. *Pharm Res*, 2021, 38(4): 669-680. DOI: 10.1007/s11095-021-03029-5.
- [23] YAMAGUCHI K, HIRAIKE O, IWAKI H, *et al.* Intraperitoneal administration of a cisplatin-loaded nanogel through a hybrid system containing an alginic acid-based nanogel and an *in situ* cross-linkable hydrogel for peritoneal dissemination of ovarian cancer[J]. *Mol Pharmaceutics*, 2021, 18(11): 4090-4098. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00514.
- [24] WANG F F, CHEN J S, LIU J F, *et al.* Cancer theranostic platforms based on injectable polymer hydrogels[J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(10): 3543-3575. DOI: 10.1039/D0BM02149K.
- [25] DOROSHOW D B, BHALLA S, BEASLEY M B, *et al.* PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(6): 345-362. DOI: 10.1038/s41571-021-00473-5.
- [26] ZHANG H, DAI Z Y, WU W T, *et al.* Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 1-22. DOI: 10.1186/s13046-021-01987-7.
- [27] SHARPE A H, PAUKEN K E. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 153-167.

- DOI: 10.1038/nri.2017.108.
- [28] VAN COILLIE S, WIERNICKI B, XU J. Molecular and cellular functions of CTLA-4[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1248: 7-32. DOI: 10.1007/978-981-15-3266-5_2.
- [29] LJUNGGREN H G, JONSSON R, HÖGLUND P. Seminal immunologic discoveries with direct clinical implications: the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine honours discoveries in cancer immunotherapy[J/OL]. *Scand J Immunol*, 2018, 88(6): e12731[2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30485497/>. DOI: 10.1111/sji.12731.
- [30] HAN Y Y, LIU D D, LI L H. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727-742 [2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266087/>.
- [31] LI Q, ZHAO Z P, QIN X H, *et al.* A checkpoint-regulatable immune niche created by injectable hydrogel for tumor therapy[J/OL]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(37): 2104630[2023-02-02] <https://doi.org/10.1002/adfm.202104630>. DOI: 10.1002/adfm.202104630.
- [32] KIM J, FRANCIS D M, SESTITO L F, *et al.* Thermosensitive hydrogel releasing nitric oxide donor and anti-CTLA-4 micelles for anti-tumor immunotherapy[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1479 [2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8933465/>. DOI: 10.1038/s41467-022-29121-x.
- [33] ZHANG Y Y, ZHANG Z M. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8): 807-821. DOI: 10.1038/s41423-020-0488-6.
- [34] GROSSKOPF A K, LABANIEH L, KLYSZ D D, *et al.* Delivery of CAR-T cells in a transient injectable stimulatory hydrogel niche improves treatment of solid tumors[J/OL]. *Sci Adv*, 2022, 8(14): eabn8264[2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35394838/>. DOI: 10.1126/sciadv.abn8264.
- [35] DU Y N, WEI Q, ZHAO L J, *et al.* Hydrogel-based co-delivery of CIK cells and oncolytic adenovirus armed with IL12 and IL15 for cancer immunotherapy[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113110 [2023-02-02] <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113110>. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113110.
- [36] BATTAGLINI E, GOLDSTEIN D, GRIMISON P, *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: predictors of long-term patient outcomes[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(7): 821-828. DOI: 10.6004/jncn.2021.7026.
- [37] ZAJĄCZKOWSKA R, KOCOT-KĘPSKA M, LEPPERT W, *et al.* Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1451[2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909387/>. DOI: 10.3390/ijms20061451.
- [38] WAS H, BORKOWSKA A, BAGUES A, *et al.* Mechanisms of chemotherapy-induced neurotoxicity[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 750507[2023-03-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35418856/>. DOI: 10.3389/fphar.2022.750507.
- [39] GALLUZZI L, VITALE I, WARREN S, *et al.* Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000337corr1[2023-02-02] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252980/>. DOI: 10.1136/jitc-2019-000337corr1.
- [40] MERIC-BERNSTAM F, LARKIN J, TABERNERO J, *et al.* Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations [J]. *Lancet*, 2021, 397(10278): 1010-1022. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32598-8.
- [41] SHEN S, LI H J, CHEN K G, *et al.* Spatial targeting of tumor-associated macrophages and tumor cells with a pH-sensitive cluster nanocarrier for cancer chemoimmunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2017, 17(6): 3822-3829. DOI: 10.1021/acs.nanolett.7b01193.
- [42] WANG C, WANG J Q, ZHANG X D, *et al.* *In situ* formed reactive oxygen species-responsive scaffold with gemcitabine and checkpoint inhibitor for combination therapy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(429): eaan3682[2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29467299/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan3682.
- [43] LIU M T, CAO Z Y, ZHANG R L, *et al.* Injectable supramolecular hydrogel for locoregional immune checkpoint blockade and enhanced cancer chemo-immunotherapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(29): 33874-33884. DOI: 10.1021/acsami.1c08285.
- [44] SHI Y G, LI D, HE C L, *et al.* Design of an injectable polypeptide hydrogel depot containing the immune checkpoint blocker anti-PD-L1 and doxorubicin to enhance antitumor combination therapy[J/OL]. *Macromol Biosci*, 2021, 21(6): 2100049[2023-02-02] <https://doi.org/10.1002/mabi.202100049>. DOI: 10.1002/mabi.202100049.
- [45] HOPFNER K P, HORNUNG V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(9): 501-521. DOI: 10.1038/s41580-020-0244-x.
- [46] WANG F H, SU H, XU D Q, *et al.* Tumour sensitization via the extended intratumoural release of a STING agonist and camptothecin from a self-assembled hydrogel[J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(11): 1090-1101. DOI: 10.1038/s41551-020-0597-7.
- [47] PILUSO S, SOULTAN A H, PATTERSON J. Molecularly engineered polymer-based systems in drug delivery and regenerative medicine[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(2): 281-294. DOI: 10.2174/1381612822666161021104239.
- [48] HU W K, WANG Z J, XIAO Y, *et al.* Advances in crosslinking strategies of biomedical hydrogels[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(3): 843-855. DOI: 10.1039/C8BM01246F.
- [49] MA H Y, HE C L, CHEN X S. Injectable hydrogels as local depots at tumor sites for antitumor immunotherapy and immune-based combination therapy[J/OL]. *Macromol Biosci*, 2021, 21(6): e2100039 [2023-02-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33818918/>. DOI: 10.1002/mabi.202100039.
- [50] XIE Z, SHEN J, SUN H, *et al.* Polymer-based hydrogels with local drug release for cancer immunotherapy[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111333[2023-02-02] <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111333>. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111333.
- [51] BU L L, YAN J, WANG Z, *et al.* Advances in drug delivery for post-surgical cancer treatment[J/OL]. *Biomaterials*, 2019, 219: 119182 [2023-02-02] <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.04.027>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.027.

[收稿日期] 2023-02-07

[修回日期] 2023-05-18

[本文编辑] 向正华