

生物膜纳米载药系统在肿瘤免疫治疗中的应用进展^Δ

田野*,张阳,王晓勇,刘刚*(厦门大学公共卫生学院分子影像暨转化医学研究中心,福建厦门 361102)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)05-0636-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.05.26

摘要 目的:综述生物膜纳米载药系统在肿瘤免疫治疗中的应用,为肿瘤免疫治疗的纳米药物设计及临床转化提供思路。方法:以“肿瘤免疫治疗”“生物膜纳米系统”“药物靶向递送”“抗原递呈”“纳米载体”“肿瘤疫苗”“Tumor immunotherapy”“Bionic membrane nanosystems”“Drug targeted delivery”“Antigen presentation”“Nano carrier”“Tumor vaccine”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、PubMed、Elsevier、SpringerLink 等数据库中组合查询2000年1月—2019年10月发表的相关文献,总结生物膜纳米载药系统在肿瘤免疫治疗中的应用。结果与结论:共检索到相关文献379篇,其中有效文献52篇。生物膜纳米系统在免疫刺激性细胞因子(利用细胞膜磷脂双分子层内疏水外亲水的特性,形成天然的载药空腔负载化疗药,同时利用细胞膜表面的功能性蛋白对免疫刺激因子的吸附作用,以达到化疗和免疫治疗的协同作用)、单克隆抗体[如用红细胞膜包被抗人端粒酶逆转录酶(hTERT)的单克隆抗体(mAb),以增加抗体类生物药物在体内的长效循环和细胞摄取]、免疫检查点抑制剂(将PD-L1表达在293T细胞膜上,有助于打破树突状细胞的免疫沉默)、肿瘤疫苗(利用肿瘤细胞自身细胞膜包裹免疫佐剂,获得伪装后的仿生纳米疫苗,以刺激T细胞的增殖和免疫应答)等肿瘤免疫治疗策略方面均具有重要的应用。生物膜纳米载体能够有效保护免疫相关细胞因子、单克隆抗体和免疫检查点抑制剂的生物活性,并通过肿瘤细胞细胞膜和免疫细胞细胞膜等生物膜表面特殊的理化性质实现药物的靶向递送和肿瘤微环境的刺激,提高肿瘤免疫治疗效果。

关键词 肿瘤免疫治疗;生物膜纳米系统;药物靶向递送;抗原递呈

肿瘤免疫疗法通过激活机体自身免疫系统,利用抗肿瘤免疫应答来有效抑制肿瘤生长、转移,为人类战胜肿瘤带来了希望,《自然》(*Science*)杂志在2013年将之评为年度十大科技突破之首^[1]。随着科技的进步,纳米载药系统迅速发展,并在肿瘤免疫疗法应用方面展开大量探索研究^[2]。近年来,因生物膜纳米系统良好的生物相容性、可修饰性以及低免疫原性等特点,极大推动了肿

瘤免疫疗法的发展^[3-6]。本文将围绕生物膜纳米系统在肿瘤免疫疗法中的应用进展进行综述,以期对纳米药物设计及临床转化提供思路。以“肿瘤免疫治疗”“生物膜纳米系统”“药物靶向递送”“抗原递呈”“纳米载体”“肿瘤疫苗”“Tumor immunotherapy”“Bionic membrane nanosystems”“Drug targeted delivery”“Antigen presentation”“Nano carrier”“Tumor vaccine”等为中英文关键词,

predictive biomarker of cellular antioxidant inadequacy and disease risk[J]. *Dis Markers*, 2015.DOI: 10.1155/2015/818570.

[23] GARCÍA CASALLAS JC, VILLALOBOS MONSALVE W, ARIAS VILLATE SC, et al. Acute liver failure complication of brucellosis infection: a case report and review of the literature[J]. *Biomed Res Int*, 2018.DOI: 10.1186/s13256-018-1576-4.

[24] LETIZIA B, DOMENICO F, REMO M, et al. Hepatic brucellosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(11): 987-993.

[25] HASANAIN A, MAHDY R, MOHAMED A, et al. A ran-

domized, comparative study of dual therapy (doxycycline-rifampin) versus triple therapy (doxycycline-rifampin-levofloxacin) for treating acute/subacute brucellosis[J]. *Braz J Infect Dis*, 2016, 20(3): 250-254.

[26] JIA B, ZHANG F, LU Y, et al. The clinical features of 590 patients with brucellosis in Xinjiang, China with the emphasis on the treatment of complications[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017.DOI: 10.1371/journal.pntd.0005577.

[27] TUON F, CERCHIARI N, CEQUINEL JC, et al. Guidelines for the management of human brucellosis in the State of Parana, Brazil[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2017, 50(4): 458-464.

[28] ALMASRI M, AHMED QA, TURKESTANI A, et al. Hajj abattoirs in Makkah: risk of zoonotic infections among occupational workers[J]. *Vet Med Sci*, 2019, 5(3): 428-434.

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.U1705281, No.81603015, No.51273165, No.81422023); 国家重点研发计划课题(No.2017YFA0205201)

* 硕士研究生。研究方向: 转化医学。E-mail: Study_tian@163.com

通信作者: 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 纳米医学。E-mail: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

(收稿日期: 2019-09-26 修回日期: 2020-01-15)

(编辑: 邹丽娟)

在中国知网、万方数据库、PubMed、Elsevier、Springer-Link 等数据库中组合查询2000年1月—2019年10月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献379篇,其中有效文献52篇。基于此,对生物膜纳米系统在免疫刺激性细胞因子、单克隆抗体、免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗和免疫微环境的调节等肿瘤免疫疗法方面的应用,报道如下。

1 生物膜纳米系统概况

生物膜作为细胞的重要组成部分,在体内扮演着重要角色。其外观呈双分子层结构,成分主要是脂质、蛋白质以及少量糖类,承担着细胞间物质交换、信息传递等重任^[7]。此外,生物膜表面保留了活细胞表面的重要分子结构和理化性质,例如红细胞膜通过表面表达CD47分子激活信号肽SIRP α (SIRP α),向机体发出“别吃我”信号,从而成功躲避机体的清除^[8]。基于红细胞膜的纳米药物递送系统已经得到广泛研究和应用^[9]。因此,将生物膜与药物进行包裹组装成仿生载药纳米颗粒,不仅能增加纳米颗粒的生物相容性,还能大大降低纳米颗粒进入血液后被人体免疫系统中的网状内皮组织或单核吞噬细胞识别并清除的概率,并可有效抑制纳米颗粒表面蛋白冠的形成^[10]。天然生物膜纳米载体具有以下特点:(1)保留细胞膜表面的基本理化性质和生物活性,生物相容性好,安全可降解;(2)低免疫原性;(3)可逃避血液清除,实现长效循环和药物缓释;(4)表面可进行基因工程修饰,便于靶向多肽、功能性蛋白及抗体的展示;(5)成本低廉,可实现细胞工程制备^[11-13]。

2 生物膜纳米系统在肿瘤免疫治疗中的应用

肿瘤免疫治疗致力于通过激活机体自身的抗肿瘤免疫应答攻击肿瘤细胞,从而有效抑制肿瘤的发生、发展及复发^[14-16]。经过长期的探索研究,目前主要的肿瘤免疫治疗手段有:免疫刺激性细胞因子、单克隆抗体、免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗、免疫微环境的调节等^[17-18]。研究表明,生物膜伪装的纳米颗粒能更好地适应复杂的机体生理环境^[19]。利用生物膜独特的表面理化性质,能够提高细胞因子、单克隆抗体和免疫检查点抑制剂的递送效率,从而有效调控包括抗原提呈细胞APCs、树突状细胞或T细胞在内的免疫细胞,为肿瘤免疫治疗策略的研究提供了新思路和新方法^[17,20-21]。

2.1 在免疫刺激性细胞因子中的应用

白细胞介素(IL)是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子,在传递信息、介导免疫细胞增殖和活化以及各类炎症反应中扮演着重要角色^[22]。重组白细胞介素2(rIL-2)作为重要的免疫刺激细胞因子,在调节细胞凋亡方面发挥了重要作用,于1992年被美国FDA批准用于治疗转移性肾癌,1998年被批准用于治疗转移性黑色素瘤^[23]。Wu T等^[24]将rIL-2吸附在负载阿霉素(DOX)的纳米囊泡(NV-DOXIL-2)中,再静脉注射给黑

色素瘤小鼠后发现,NV-DOXIL-2可富集在肿瘤部位并明显抑制肿瘤生长,且能够减少rIL-2在血液中的损失并控制其在肿瘤部位的缓释,还可促进树突状细胞的成熟,促进CD8⁺T淋巴细胞和自然杀伤细胞的浸润和活化。该设计利用细胞膜磷脂双分子外层亲水,内层疏水的特性,形成天然的载药空腔负载DOX,同时利用细胞膜表面的功能性蛋白对免疫刺激因子的吸附作用,实现用一种天然囊泡共同负载化疗药物和免疫刺激因子2种成分,进而达到化疗和免疫治疗的协同作用。

此外,肿瘤微环境响应型纳米药物载体因具有良好的控释效果而得到广泛研究^[25],利用细胞膜表面对免疫刺激因子的特异性吸附,可以实现生物膜纳米载药颗粒设计和功能的多样化。如Song Q等^[26]利用红细胞膜吸附IL-2,内部包裹载有紫杉醇的pH响应型水凝胶。该生物膜纳米粒子既具有肿瘤微环境pH响应特性,可控制药物释放,又可以调节肿瘤免疫微环境,刺激机体免疫应答,从而显著提高肿瘤化疗效果。

2.2 在单克隆抗体和免疫检查点抑制剂中的应用

在肿瘤免疫疗法中CTLA-4单抗和PD-1/PD-L1单抗是具有代表性的免疫检查点抑制剂^[27]。2011年,相关临床试验证实CTLA-4抗体Ipilimumab能显著提高肿瘤患者生存率,美国FDA将其批准用于转移性黑色素瘤的治疗^[28]。2014年,Nivolumab和Pembrolizumab 2种PD-1检查点抑制剂被批准用于黑色素瘤的治疗^[29]。2015—2016年,美国FDA先后批准将Nivolumab、Atezolizumab和Pembrolizumab作为黑色素瘤和非小细胞肺癌的二线治疗药物^[29-30]。免疫检查点抑制剂的一系列突破性研究进展于2018年获得诺贝尔生理学或医学奖^[31]。但是,由于缺乏有效的机体内递送策略,游离的抗体在血液中的循环时间短,且容易被血液清除,降低了抗体的生物活性,无法实现有效富集,从而降低了其治疗效果^[27]。

Gao L等^[32]使用抗人端粒酶逆转录酶(hTERT)的单克隆抗体(mAb)作为模式抗体制备纳米颗粒,然后包封于红细胞膜中,获得红细胞膜包被的抗hTERT mAb纳米颗粒递送系统。体外细胞摄取试验结果表明,与游离的抗hTERT mAb比较,红细胞膜包被的抗hTERT mAb纳米颗粒能在肿瘤细胞内大量富集;此外,药动力学研究表明,红细胞膜囊泡可以显著延长纳米颗粒在血液中的循环时间并增加曲线下面积(AUC);通过肿瘤组织的冷冻切片证明,与游离hTERT mAb和未包膜的纳米颗粒比较,红细胞膜包被的抗hTERT mAb纳米颗粒可以更有效地积累在肿瘤组织中。这项研究结果提示,红细胞膜包被的抗hTERT mAb纳米颗粒是一种有效的单克隆抗体递送系统,可增加抗体类生物大分子药物在体内的长循环和细胞摄取。

此外,利用基因工程技术,将单克隆抗体直接修饰在生物膜表面,作为肿瘤靶向分子,可以制备具有肿瘤

特异性靶向功能的生物膜纳米药物传递系统^[33]。Liu X 等^[34]通过将肝癌特异性膜蛋白 GPC3 和卵巢癌特异性膜蛋白 Claudin4 的全长抗体表达在细胞膜表面,获得具有靶向性的多功能纳米囊泡,内部装载造影剂后,可实现活体肿瘤部位的多模态成像。通过装载化疗药物,既可以实现药物的靶向递送,还能够在肿瘤部位启动抗体依赖的细胞介导细胞毒性作用(ADCC)。该研究以细胞膜纳米载体为基础,利用单克隆抗体靶向肿瘤部位引导肿瘤药物的递送,并实现化疗和免疫疗法 2 种策略的联合。

免疫检查点抑制剂作为临床批准使用的单克隆抗体,如何有效保持其生物活性至关重要。有研究采用肿瘤细胞膜包裹模式抗原,形成仿生纳米颗粒(TOP-Si@AcDEX@B16.OVA)^[35]。该仿生纳米颗粒在体液中能快速降解释放硅酸,促进树突状细胞的成熟;在酸性条件下降解能上调主要组织相容性复合体(MHC)分子的表达。体外试验结果表明,该纳米颗粒可刺激树突状细胞上调白细胞分化抗原 CD80 和 CD86 共刺激信号及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达,并能刺激 MHC 分子交叉递呈抗原;体内试验表明,单纯注射抗白细胞分化抗原 CTLA4 单克隆抗体组不能增加 CD80⁺ T 淋巴细胞的增殖分化,而注射 TOPSi@AcDEX@B16.OVA 和 CTLA4 单克隆抗体后,由于 TOPSi@AcDEX@B16.OVA 在肿瘤微酸条件下能上调 MHC 分子表达,因此明显提高了 CD80⁺ T 淋巴细胞在肿瘤部位的扩张,具有极好的抗肿瘤治疗效果。这证明该仿生纳米颗粒能增强单克隆抗体的治疗效果。

有研究利用基因工程将 PD-L1 表达在 293T 细胞膜上,然后提取囊泡装载 1 甲基色氨酸(1-MT)免疫激动剂形成膜包纳米颗粒^[36]。一方面,PD-1 与 293T 细胞表面的 PD-L1 结合,可恢复 T 细胞的免疫活性;另一方面,利用 1-MT 与树突状细胞表面表达的免疫抑制分子双加氧酶(IDO)结合,打破树突状细胞免疫沉默,从而启动抗肿瘤免疫应答。将 PD-L1 表达在细胞膜上,这种策略能够有效保护 PD-L1 的生物活性。

手术切除后的癌症复发仍然是癌症治疗中的重大挑战。但是血小板可以在伤口部位积聚,并与循环肿瘤细胞(CTCs)相互作用引发肿瘤微环境中的炎症反应。受血小板的内在能力和免疫检查点抑制剂临床成功的启发,相关研究者将 PD-L1 抗体吸附在血小板膜表面制备成纳米颗粒,给予部分切除的黑色素瘤(B16-F10)模型小鼠。结果表明,PD-L1 抗体在该血小板包裹的纳米颗粒到达肿瘤部位后被有效释放,并可显著降低癌症复发和转移扩散的风险^[37]。

2.3 在肿瘤疫苗中的应用

肿瘤疫苗是通过利用肿瘤细胞相关抗原,配合其他免疫刺激因子诱导机体激活特异性细胞免疫和体液免

疫反应,从而抑制肿瘤细胞的生长、转移和复发^[38]。2010 年 4 月 29 日,首个癌症治疗疫苗 Sipuleucel-T(Provenge)被美国 FDA 批准用于晚期前列腺癌的治疗,推动了肿瘤疫苗的研究和发展^[39]。

长期以来,肿瘤抗原递呈的靶向性、有效性及安全性严重制约了肿瘤疫苗的发展^[40]。Fang RH 等^[41]利用小鼠黑色素瘤细胞膜包裹寡聚核酸佐剂分子形成纳米颗粒,其中黑色素瘤细胞膜相对完整地保留了肿瘤细胞表面的组成成分和理化性质。结果表明,这种伪装策略可以增加纳米疫苗的血液循环时间,并可靶向淋巴结,有效诱导抗原提呈细胞的成熟,刺激 T 细胞的增殖和免疫应答。这种来源于肿瘤细胞膜的纳米囊泡,其表面携带肿瘤细胞特异性抗原,克服了肿瘤抗原突变率高、抗原表达多样化的问题。此外,Liu WL 等^[42]利用肿瘤细胞和树突状细胞获得杂化细胞膜构建出的纳米疫苗,因其表面具备肿瘤细胞和免疫细胞多种特异性分子,可以模拟抗原提呈细胞的功能,直接激活 T 细胞抗肿瘤免疫反应。

细胞膜良好的柔韧性使其可以包覆在多种尺寸、组分和理化性质不同的纳米颗粒表面,增加了细胞膜纳米颗粒组成的多样性。如 Guo Y 等^[43]利用聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)胶束封装黑色素瘤相关的抗原肽 TRP2180-182、hgp10025-33,形成粒径均一的纳米颗粒内核,再通过基因工程技术将靶向 Toll 样受体 4(TLR4)的单磷脂脂质(MPLA)插入红细胞膜表面,并将其覆盖在 PLGA 纳米内核表面,形成具有靶向性和免疫刺激性的肿瘤纳米疫苗,即利用 MPLA 分子主动靶向淋巴系统的特性,刺激 TLR4 信号通路,激活免疫应答。结果表明,相比于单独注射 PLGA 抗原肽纳米粒子的对照组,该纳米疫苗能提高抗原在淋巴结的滞留,有效地增强 γ -干扰素的分泌和 CD8⁺ T 淋巴细胞的免疫应答,在转移型黑色素瘤模型中显著抑制肿瘤的生长和转移。

2.4 调节免疫微环境

研究表明,通过调节肿瘤微环境中的炎症反应,可以有效抑制肿瘤的侵袭和浸润,从而提高肿瘤免疫治疗的效果,抑制肿瘤转移和复发^[44-45]。

Szcerba BM 等^[46]研究证实中性粒细胞能通过释放大量的细胞因子增强 CTCs 的转移能力,当细胞因子的释放过程被阻断后,中性粒细胞的促癌症转移效应也会被抑制。Kang T 等^[47]受这一机制的启发,开发了一种纳米尺度的模拟中性粒细胞的药物传递系统(NM-NPs)。将中性粒细胞膜涂覆在聚乳酸纳米颗粒表面,内核装载第二代蛋白酶体抑制剂 Carfilzomib。与未包膜的纳米颗粒相比,NM-NPs 在肿瘤细胞 4T1 早期转移模型中表现出较强的细胞关联性,靶向 CTCs 的能力明显高于未包膜的纳米颗粒。NM-NPs 能有效促进血液中 CTCs 凋亡,防止早期结节的形成,并在 4T1 细胞转移模型中诱

导肿瘤细胞凋亡和抑制转移。此外,研究已证实肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)参与了肿瘤发生、发展、转移和耐药性形成等过程,可以抑制T细胞的募集和功能,从而有利于肿瘤免疫逃逸^[48]。肿瘤微环境内M2 TAMs通过释放抗炎细胞因子和血管生成因子来抑制抗肿瘤免疫应答并促进肿瘤生长。Choo YW等^[49]利用M1巨噬细胞(M1NVs)衍生的外泌体模拟纳米囊泡将M2 TAMs再极化为M1NVs,释放促炎细胞因子,诱导抗肿瘤免疫反应的发生。

3 结语

基于肿瘤免疫微环境的多样性及肿瘤免疫应答的复杂性,如何有效递送肿瘤抗原、免疫相关细胞因子和单克隆抗体等免疫治疗药物,是肿瘤免疫疗法研究中的重点和难点^[50]。将生物膜纳米递送系统应用到肿瘤免疫治疗中,能够有效保护肿瘤抗原等免疫相关分子的生物活性,并实现其在血液中的长效循环和肿瘤部位的靶向运送,还可以通过有针对性的修饰和改造解决当前肿瘤免疫治疗策略所面临的诸多困难和挑战,因此具有巨大的临床转化潜力^[51]。但考虑到目前生物膜纳米系统尚处于研究和发展阶段,仍存在诸如生物膜与纳米药物之间的相互作用、提取制备过程中如何最大程度保护其自身活性不被破坏以及如何实现生物膜纳米系统工业化制备等难点,尚待深入研究^[52]。总之,将生物膜纳米系统应用于肿瘤免疫疗法,存在巨大的转化潜力的同时也伴随着诸多挑战,相信随着不断的深入探索和研究,基于生物膜纳米系统的肿瘤免疫疗法将取得更大的突破和更广泛的应用,进而推动人类抗肿瘤研究的发展。

参考文献

[1] COUZIN-FRANKEL J. Breakthrough of the year 2013. cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2013, 342 (6165) : 1432-1433.

[2] 张妮丝,周一鸣,戴志飞.利用纳米技术提高癌症免疫治疗效果的研究进展[J].*科学通报*,2018,63(5):535-546.

[3] CHENG CT, CASTRO G, LIU CH, et al. Advanced nanotechnology: an arsenal to enhance immunotherapy in fighting cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2019. DOI: 10.1016/j.cca.2019.01.027.

[4] PATRA JK, DAS G, FRACETO LF, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects[J]. *J Nanobiotechnology*, 2018. DOI: 10.1186/s12951-018-0392-8.

[5] SALEH T, SHOJAOSADATI SA. Multifunctional nanoparticles for cancer immunotherapy[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2016, 12(7): 1863-1875.

[6] FANG RH, JIANG Y, FANG JC, et al. Cell membrane-derived nanomaterials for biomedical applications[J]. *Biomaterials*, 2017. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.02.041.

[7] CHENG X, SMITH JC. Biological membrane organization

and cellular signaling[J]. *Chem Rev*, 2019, 119(9) : 5849-5880.

[8] AI X, HU M, WANG Z, et al. Recent advances of membrane-cloaked nanoplatforms for biomedical applications [J]. *Bioconjug Chem*, 2018, 29(4): 838-851.

[9] 程潜峰,钱汉清,张定虎,等.基于红细胞膜的纳米药物投递系统研究进展[J].*中国药房*,2016,27(16):2279-2282.

[10] LIU G, ZHAO X, ZHANG Y, et al. Engineering biomimetic platesomes for pH-responsive drug delivery and enhanced antitumor activity[J]. *Adv Mater*, 2019. DOI: 10.1002/adma.201900795.

[11] GHOSH S, GIRIGOSWAMI K, GIRIGOSWAMI A. Membrane-encapsulated camouflaged nanomedicines in drug delivery[J]. *Nanomedicine: Lond*, 2019, 14 (15) : 2067-2082.

[12] KRISHNAMURTHY S, MUTHUKUMARAN P, JAYAKUMAR MKG, et al. Surface protein engineering increases the circulation time of a cell membrane-based nanotherapeutic[J]. *Nanomedicine*, 2019. DOI: 10.1016/j.nano.2019.02.024.

[13] LI B, WANG F, GUI L, et al. The potential of biomimetic nanoparticles for tumor-targeted drug delivery[J]. *Nanomedicine: Lond*, 2018, 13(16) : 2099-2118.

[14] 杨龙,白纯,李先亮,等.免疫疗法治疗实体瘤研究进展[J].*中国免疫学杂志*,2019,35(5):626-630,634.

[15] WOLCHOK J. Putting the immunologic brakes on cancer [J]. *Cell*, 2018, 175(6) : 1452-1454.

[16] YANG Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125 (9) : 3335-3357.

[17] QIU H, MIN Y, RODGERS Z, et al. Nanomedicine approaches to improve cancer immunotherapy[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2017. DOI: 10.1002/wnan.1456.

[18] 万红,张晓旭. T淋巴细胞相关肿瘤免疫疗法的研究进展[J].*中国药房*,2017,28(20):2872-2875.

[19] 邹帅军,王超,王蓓蕾,等.细胞膜包裹纳米颗粒的研究进展[J].*国际药学研究杂志*,2018,45(11):813-823.

[20] ZHOU J, KROLL AV, HOLAY M, et al. Biomimetic nanotechnology toward personalized vaccines[J]. *Adv Mater*, 2019. DOI: 10.1002/adma.201901255.

[21] GAO J, CHU D, WANG Z. Cell membrane-formed nanovesicles for disease-targeted delivery[J]. *J Control Release*, 2016. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.01.024.

[22] SIM GC, RADVANYI L. The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014, 25(4) : 377-390.

[23] ROSENBERG SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer[J]. *J Immunol*, 2014, 192 (12) : 5451-5458.

- [24] WU T, QIAO Q, QIN X, et al. Immunostimulatory cytokine and doxorubicin co-loaded nanovesicles for cancer immunochemotherapy[J]. *Nanomedicine*, 2019.DOI: 10.1016/j.nano.2019.02.008.
- [25] 陈曦,祝星宇,马博乐,等.基于肿瘤微环境的纳米靶向载体研究进展[J].*中国药房*,2017,28(13):1864-1868.
- [26] SONG Q, YIN Y, SHANG L, et al. Tumor microenvironment responsive nanogel for the combinatorial antitumor effect of chemotherapy and immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2017, 17(10):6366-6375.
- [27] SLIWKOWSKI MX, MELLMAN I. Antibody therapeutics in cancer[J]. *Science*, 2013, 341(6151):1192-1198.
- [28] BUCHBINDER E, HODI FS. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9):3377-3383.
- [29] FRITZ JM, LENARDO MJ. Development of immune checkpoint therapy for cancer[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(6):1244-1254.
- [30] INTHAGARD J, EDWARDS J, ROSEWEIR AK. Immunotherapy: enhancing the efficacy of this promising therapeutic in multiple cancers[J]. *Clin Sci: Lond*, 2019, 133(2):181-193.
- [31] ALTMANN DM. A nobel prize-worthy pursuit: cancer immunology and harnessing immunity to tumour neoantigens [J]. *Immunology*, 2018, 155(3):283-284.
- [32] GAO L, HAN L, DING X, et al. An effective intracellular delivery system of monoclonal antibody for treatment of tumors: erythrocyte membrane-coated self-associated antibody nanoparticles[J]. *Nanotechnology*, 2017.DOI: 10.1088/1361-6528/aa7c43.
- [33] 田浩,陈世春,韩雨彤,等.生物膜仿生纳米颗粒在药物传递体系中的研究进展[J].*中国医药导报*,2018,15(7):31-35.
- [34] LIU X, LIU C, ZHENG Z, et al. Vesicular antibodies: a bioactive multifunctional combination platform for targeted therapeutic delivery and cancer immunotherapy[J]. *Adv Mater*, 2019.DOI:10.1002/adma.201808294.
- [35] FONTANA F, FUSCIELLO M, GROENEVELDT C, et al. Biohybrid vaccines for improved treatment of aggressive melanoma with checkpoint inhibitor[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6):6477-6490.
- [36] ZHANG X, WANG C, WANG J, et al. PD-1 blockade cellular vesicles for cancer immunotherapy[J]. *Adv Mater*, 2018.DOI:10.1002/adma.201707112.
- [37] WANG C, SUN W, YE Y, et al. In situ activation of platelets with checkpoint inhibitors for post-surgical cancer immunotherapy[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2017, 1(2):1-10.
- [38] ZHU G, ZHANG F, NI Q, et al. Efficient nanovaccine delivery in cancer immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(3):2387-2392.
- [39] HANDY CE, ANTONARAKIS ES. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(10):907-917.
- [40] APOSTOLOPOULOS V. Cancer vaccines: research and applications[J]. *Cancers: Basel*, 2019.DOI: 10.3390/cancers11081041.
- [41] FANG RH, HU CM, LUK BT, et al. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery[J]. *Nano Lett*, 2014, 14(4):2181-2188.
- [42] LIU WL, ZOU MZ, LIU T, et al. Cytomembrane nanovaccines show therapeutic effects by mimicking tumor cells and antigen presenting cells[J]. *Nat Commun*, 2019.DOI: 10.1038/s41467-019-11157-1.
- [43] GUO Y, WANG D, SONG Q, et al. Erythrocyte membrane-enveloped polymeric nanoparticles as nanovaccine for induction of antitumor immunity against melanoma[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(7):6918-6933.
- [44] CHU D, DONG X, SHI X, et al. Neutrophil-based drug delivery systems[J]. *Adv Mater*, 2018.DOI:10.1002/adma.201706245.
- [45] OLSON DJ, LUKE JJ. The T-cell-inflamed tumor microenvironment as a paradigm for immunotherapy drug development[J]. *Immunotherapy*, 2019, 11(3):155-159.
- [46] SZCZERBA BM, CASTRO-GINER F, VETTER M, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression[J]. *Nature*, 2019, 566(7745):553-557.
- [47] KANG T, ZHU Q, WEI D, et al. Nanoparticles coated with neutrophil membranes can effectively treat cancer metastasis[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(2):1397-1411.
- [48] QUARANTA V, SCHMID MC. Macrophage-mediated subversion of anti-tumour immunity[J]. *Cell*, 2019.DOI: 10.3390/cells8070747.
- [49] CHOO YW, KANG M, KIM HY, et al. M1 macrophage-derived nanovesicles potentiate the anticancer efficacy of immune checkpoint inhibitors[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(9):8977-8993.
- [50] JOYCE JA, REARON DT. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment[J]. *Science*, 2015, 348(6230):74-80.
- [51] GAMMON JM, DOLD NM, JEWELL CM. Jewell, improving the clinical impact of biomaterials in cancer immunotherapy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13):15421-15443.
- [52] LIU J, ZHANG R, XU ZP. Nanoparticle-based nanomedicines to promote cancer immunotherapy: recent advances and future directions[J]. *Small*, 2019.DOI: 10.1002/smll.201900262.

(收稿日期:2019-10-17 修回日期:2020-01-10)

(编辑:唐晓莲)