

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.05.0560

· 综述 ·

纳米技术应用于肿瘤免疫治疗的研究进展

韩治敏¹, 宫春爱², 强磊¹, 李国瑞¹, 汪小丽³, 高申^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院药学部, 上海 200433

2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院药剂科, 上海 200011

3. 安徽省军区马鞍山离职干部休养所, 马鞍山 243000

[摘要] 近年来, 人们对肿瘤生物学和免疫学的基本原理有了更深入的了解, 肿瘤的免疫治疗已经取得重大进展, 极大促进了一系列新免疫治疗肿瘤药物的发展。肿瘤免疫治疗是指重新启动人体自身免疫系统消除肿瘤细胞。然而, 免疫调节化合物系统传递的安全性和有效性问题限制了肿瘤免疫疗法的推广与应用。纳米技术由于其独特的优点, 如靶向性好、不良反应少、稳定性好, 各种具有不同理化特性的纳米靶向递送体系被开发出来, 以刺激免疫系统实现抗肿瘤治疗。本文就近年来纳米技术联合免疫治疗肿瘤的研究进展作一综述。

[关键词] 免疫治疗; 纳米技术; 肿瘤; 癌症疫苗; 单克隆抗体

[中图分类号] R 730.51 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)05-0560-07

Application of nanotechnology in immunotherapy of cancer: an advance

HAN Zhi-min¹, GONG Chun-ai², QIANG Lei¹, LI Guo-rui¹, WANG Xiao-li³, GAO Shen^{1*}

1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Pharmacy, Ninth People's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

3. Maanshan Retired Cadre Sanatorium of Anhui Military Region, Maanshan 243000, Anhui, China

[Abstract] In recent years, scientists have had a deeper understanding of the basic principles of tumor biology and immunology, and immunotherapy for cancer has made great progresses, greatly promoting the development of a series of new immunotherapy drugs for cancer. Cancer immunotherapy aims at eliminating cancer cells by stimulating and coordinating the immune system. However, the promotion and application of cancer immunotherapy are limited because of the uncertain safety and effectiveness of immune regulatory compound delivery. Due to its unique advantages, such as good targeting, less adverse events, and good stability, various nano-targeted delivery systems with different physical and chemical properties have been developed to stimulate the immune system in anti-tumor therapy. In this review, we summed up the research progresses of nanotechnology combined with immunotherapy for cancer in recent years.

[Key words] immunotherapy; nanotechnology; neoplasms; cancer vaccines; monoclonal antibodies

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(5): 560-566]

恶性肿瘤是一种严重危害人类生命健康的疾病。尽管恶性肿瘤的治疗已经取得长足的进步, 但是不可预测的复发和转移使其仍旧难以治愈^[1]。肿瘤治疗的主要手段包括手术治疗、放射治疗与

化学治疗^[2]。近些年来, 免疫疗法逐步发展。免疫疗法可以重新启动人体自身的免疫系统并维持免疫系统对肿瘤细胞的识别与杀伤作用^[3]。目前肿瘤的免疫疗法主要包括单克隆抗体治疗、免疫检查点抑

[收稿日期] 2019-01-02 **[接受日期]** 2019-02-22

[基金项目] 国家自然科学基金(81672516), 上海市科委基础研究项目(18JC1414200), 国家临床重点专科-临床药理学军队建设项目, 上海市卫生和计划生育系统重要薄弱学科建设项目(2016ZB0303). Supported by National Natural Science Foundation of China (81672516), Basic Research Program of Shanghai Science and Technology Commission (18JC1414200), Military Construction Project of National Key Specialist-Clinical Pharmacy, and Important Weak Subject Construction Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (2016ZB0303).

[作者简介] 韩治敏, 硕士生. E-mail: hanzhiminmail@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873715, E-mail: liullk@126.com

制剂治疗、肿瘤疫苗接种治疗、过继性 T 淋巴细胞疗法 (adoptive T-cell therapy, ACT) 等^[4-5], 均在临床上展现出显著的治疗效果。这些免疫疗法通过唤醒机体的免疫系统, 用强有力的细胞因子、肿瘤疫苗、抗体和免疫刺激佐剂攻击异常的肿瘤细胞, 但也常伴随严重的不良反应^[6-7]。

纳米技术的迅速发展给肿瘤靶向治疗领域带来巨大的影响。除了高渗透长滞留 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应介导的被动靶向作用, 纳米颗粒可在表面修饰肿瘤特异性配体使其主动靶向肿瘤细胞^[8-9]。纳米技术在肿瘤免疫治疗中也有多种应用, 包括递送疫苗、抗体, 以及针对特定免疫细胞递送免疫调节物质以改善肿瘤抑制微环境等^[10-12]。研究者们研发了多种不同性质的纳米递送体系刺激免疫系统对抗肿瘤。本文将对近年增强肿瘤免疫治疗的纳米给药系统的研究进展作一综述。

1 肿瘤疫苗的纳米载体递送

肿瘤疫苗利用肿瘤细胞相关抗原 (tumor-associated antigen, TAA) 重新激活人体对肿瘤细胞的免疫反应, 在的早期预防及治疗中有着重要作用。目前, 宫颈癌疫苗已成功上市。肿瘤疫苗一般由 TAA 和佐剂组成。与直接注射 TAA 相比, 利用纳米递送载体可以保护抗原免受降解, 并可以将其靶向递送给树突状细胞 (dendritic cell, DC) 或 T 淋巴细胞, 并产生交叉提呈抗原的效果, 从而更有效地刺激细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL), 促进抗肿瘤免疫^[13]。

DC 是体内较为重要的抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC), 是引发免疫反应的关键细胞。Zhuang 等^[14]将黑色素瘤特异性抗原多肽 TRP2180-188 和 HGP10025-33 共载在磷酸锌纳米粒表面, 并在内部包裹 Toll 样受体 4 激动剂单磷酸脂质 A (monophosphoryl lipid A, MPLA) 作为佐剂, 通过表面修饰甘露糖实现 DC 的靶向, 体内外实验结果表明双抗原肽呈递比单抗原刺激能激发更强的免疫反应。该递送体系实现了 DC 的靶向递送及抗原的持续释放, 并可以抑制黑色素瘤的生长。肿瘤外显子测序技术预测抗原新表位使个体化疫苗成为可能, 可针对多种肿瘤合成肿瘤特异性抗原实现精准治疗。Kuai 等^[15]构建了一种新的纳米疫苗

系统, 可实现个体化的新表位疫苗接种。他们以磷脂和类载脂蛋白的多肽组成类高密度脂蛋白的纳米圆盘, 用它负载抗原肽和佐剂可提高抗原与佐剂递送到淋巴器官的效率, 并实现 DC 持续的抗原呈递作用, 产生大量 CTL, 进一步特异性识别并杀死肿瘤细胞。研究人员将测序得到黑色素瘤的多表位抗原肽负载在该纳米圆盘上, 在小鼠模型中将免疫检查点阻断剂抗程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death 1, PD-1) 抗体和抗细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 抗体与该疫苗联用, 疗效增强, 最终可使肿瘤完全消除。*Nature* 发表的 2 项研究结果证实了个体化疫苗实施的可能性, 且在小规模人体试验中呈现了较好的安全性, 给高危黑色素瘤患者带来了积极的临床反应: 13 例患者中的 8 例在接种疫苗后 23 个月内未出现复发迹象, 其余 5 例患者在接种疫苗时肿瘤已经扩散, 其中 2 例在接种疫苗后肿瘤缩小, 另 1 例在接种疫苗和 PD-1 抗体药物治疗后得到完全缓解^[16]; 6 例患者中的 4 例在接种疫苗后 25 个月内无复发, 2 例复发性疾病患者随后接受抗 PD-1 治疗, 肿瘤完全消除^[17]。

有研究表明, 佐剂可以极大地提高 DC、淋巴细胞和巨噬细胞对特定抗原的免疫反应活性^[18]。胞嘧啶鸟嘌呤寡核苷酸 (cytosine-phosphate-guanine oligonucleotide, CpG) 是一种经典的免疫佐剂, Duan 等^[19]制备了一种 pH 响应的纳米递送体系, 可以在细胞质和包含体的酸性环境中降解并释放抗原和佐剂 CpG, TAA 与 CpG 共递送增强了抗原的交叉提呈效果, 可以刺激 T 淋巴细胞活化和细胞因子的生成。Kang 等^[20]设计了一种可以向自然杀伤细胞 (nature killer cell, NK 细胞) 和 APC 递送 TAA 的纳米递送体系, 该递送体系的磷酸钙核内包裹黑色素瘤的 TAA、 α HSP70p 蛋白和佐剂 CpG, 再用磷脂双层膜包裹钙核, 在小鼠体内注射该纳米粒可以观察到有效的淋巴细胞转移和多表位的 T 淋巴细胞反应, 能诱导 CD8⁺ T 淋巴细胞和 NKG2D⁺ NK 细胞亚群的扩增; 此纳米粒对骨髓来源 DC 的成熟和抗原提呈也有协同作用。

2 免疫抗体的纳米载体递送

以免疫抗体为基础的免疫治疗已经成为肿瘤免疫治疗的有效措施。单克隆抗体具有很强的

特异性结合能力,可以降低非靶向部位的不良反应,改善肿瘤的免疫治疗,但也有许多局限性,如药代动力学差、肿瘤穿透能力有限及难以跨越生物屏障等^[21-22]。为了解决这些问题,可将抗体包裹在纳米载体中直接递送至肿瘤微环境。Kim 等^[23]采用多离子复合物胶束荷载抗体,将抗体递送到细胞质中并在细胞内识别抗原,结果显示抗体通过纳米胶束递送后实现了溶酶体逃逸,并增强了 APC 对细胞内抗原的识别能力。Colzani 等^[21]将靶向人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的曲妥珠单抗抗体 (trastuzumab, TZ) 包裹在聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA] 纳米粒中,避免了被免疫系统清除,实现了控释释放,减少了不良反应的发生。体外研究表明,负载 TZ 的纳米粒作用 HER2 阳性细胞 48 h 后,HER2 阳性细胞与荧光标记的 TZ 结合率降低了 92.2%,表明 PLGA 纳米粒具有对 TZ 有效的包封和释放作用;和未包封的 TZ 相比,负载抗体的纳米粒增强了 HER2 通过溶酶体途径的降解速率,最终使 HER2 表达降低。此纳米体系可同时共载化学治疗药物,实现免疫治疗与化学治疗的联合抗肿瘤治疗。OX40 是一种肿瘤坏死因子受体,OX40 单克隆抗体在动物模型中体现了较好的抗肿瘤效果,但在 I 期临床试验中并未表现出临床抗肿瘤治疗效果^[24]。Chen 等^[25]构建了携带 OX40 单克隆抗体的可生物降解 PLGA 纳米粒,结果表明负载 OX40 抗体的纳米粒与游离抗 OX40 抗体相比可以更强烈地诱导 CTL 增殖、增强肿瘤抗原特异性的细胞毒性反应及细胞因子的产生,证实纳米粒递送 OX40 单克隆抗体可产生持续增强的抗原特异性免疫应答,提示 OX40 抗体用于肿瘤治疗的新思路。除了利用纳米载体递送抗体,纳米抗体 (nanobody, Nb) 也成为近年研究的热点。传统抗体在肿瘤治疗领域发挥了巨大作用,但穿透性较差,有时难以到达目标组织。Nb 仅包含 1 个重链可变区,相对分子质量小,容易渗透到某些难以到达的癌变组织。除 Nb 直接作为免疫阻断剂参与治疗外,其也可参与形成纳米递送体系发挥作用^[26]。van Driel 等^[27]将抗表皮生长因子受体的 Nb 与光敏剂直接连接用于光动力治疗,在小鼠头颈癌模型中效果显著。

3 基因药物的纳米载体递送

纳米载体介导的小干扰 RNA (small interfering, siRNA) 的递送提供了一种细胞内抗原合成的办法,在抗肿瘤免疫治疗中有着很大的应用价值^[28]。Kranz 等^[29]开发了一种负载编码肿瘤抗原的 siRNA 的脂质复合物 RNA-lipoplex (LPX),通过控制正负电荷比来控制 RNA 的转染效率及脾脏靶向性,外层的脂肪酸层保护了 RNA 免受核糖核酸酶的降解,并靶向 DC 递送 RNA;RNA-LPX 可介导 DC 和巨噬细胞的有效摄取并表达编码抗原,并可诱导浆细胞样 DC 和巨噬细胞释放干扰素 (interferon, IFN) α ; 还发现编码新抗原或内源性抗原的 RNA-LPX 能诱导强烈的效应 T 淋巴细胞和记忆性 T 淋巴细胞反应。Li 等^[30]构建了一种递送 CTLA-4 siRNA 的阳离子纳米粒 NP_{siCTLA-4},其在体外可以有效地将 siRNA 传递到 T 淋巴细胞中,并能降低 T 淋巴细胞活化后的 CTLA-4 mRNA 和蛋白水平;体内实验表明,该纳米粒子能够将 CTLA-4 siRNA 导入肿瘤部位的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞亚群中,提高抗肿瘤 CD8⁺ T 淋巴细胞的比例,同时降低肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 中抑制性调节 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的比例,从而增强肿瘤浸润 T 淋巴细胞的活化和抗肿瘤免疫反应,NP_{siCTLA-4} 可以有效抑制黑素瘤小鼠的肿瘤生长,延长其生存期。

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 是肿瘤免疫治疗的理想靶点,而 M2 型巨噬细胞是肿瘤微环境中数量较多的一种白细胞,可通过多种机制引起免疫抑制^[31]。Qian 等^[32]构建了一种靶向 M2 样 TAM 的多肽-脂质纳米颗粒 (M₂NP),以解决 M2 型细胞引起的免疫抑制作用。M₂NP 可以负载靶向 M2 型细胞的多肽和干扰抗集落刺激因子 1 受体表达的 siRNA,与对照组相比,荷载 siRNA 的 M₂NP 能消除 M2 样 TAM (52%)、缩小肿瘤大小 (87%) 和延长生存期。此外,该分子靶向策略还能抑制免疫抑制因子白细胞介素 (interleukin, IL) -10 和转化生长因子 β 的产生,增加免疫刺激因子 IL-12 和 IFN γ 的表达,增加 CD8⁺ T 淋巴细胞在肿瘤微环境浸润 (2.9 倍),携带 siRNA 的 M₂NP 可下调浸润 CD8⁺ T 淋巴细胞上标志物 PD-1 和 T 淋巴细胞免疫球蛋白和

黏蛋白 3 (T cell immunoglobulin and mucin protein 3, Tim-3) 的表达并刺激 IFN γ 的分泌 (6.2 倍)。

4 肿瘤免疫微环境的重塑与纳米载体

肿瘤微环境有独特的生理特征, 包括低氧、微酸性、血管不规则化等。此外, 肿瘤微环境可通过释放细胞因子介质、聚集免疫抑制细胞而产生免疫抑制微环境, 这是导致肿瘤治疗耐受和不良预后的重要原因^[33-34]。因此, 重塑肿瘤免疫抑制微环境对肿瘤免疫治疗意义重大。有研究证实, 紫杉醇在低剂量时可通过抑制 Treg 活性增强细胞因子的治疗作用^[35]。Song 等^[36]构建了一种肿瘤微环境敏感的红细胞膜包被纳米凝胶, 同时荷载化学治疗药物紫杉醇及细胞因子 IL-2, 通过小剂量紫杉醇发挥免疫调节作用, 激活 DC, 降低 Treg 数量, 并进一步增强小剂量 IL-2 诱导的免疫效应细胞活化。这种新型纳米凝胶显示出良好的肿瘤靶向及微酸环境响应能力, 可增强药物在肿瘤部位的穿透, 其介导的免疫治疗联合化学治疗呈现抗肿瘤协同效果。Chiang 等^[37]设计在氧化铁磁性纳米粒子 (IO@FuDex³) 上连接免疫检查点阻断抑制剂 PD-L1 抗体和 T 淋巴细胞激活剂 CD3、CD28 抗体。IO@FuDex³ 一方面能够有效增强 TIL 的增殖, 重塑免疫抑制的肿瘤微环境; 另一方面可以通过磁靶向提高对肿瘤细胞的靶向性, 最大程度实现精准治疗, 减少对正常细胞的不良影响。Kosmidis 等^[38]制备了一种“免疫开关粒子”, 纳米粒子同时负载 PD-L1 抗体与 4-1BB 抗体。4-1BB 是 T 淋巴细胞的共刺激分子, 与其配体结合后可刺激 T 淋巴细胞活化增殖。该递送体系在阻断肿瘤细胞上的免疫抑制 PD-L1 通路的同时激活了 CD8⁺ T 淋巴细胞上的 4-1BB 共刺激通路, 结果发现此体系在小鼠黑素瘤和结肠癌模型中有明显的抗肿瘤效果, 解除了肿瘤微环境的免疫抑制状态。

5 利用纳米体系改善 ACT 疗效

ACT 是近年一种比较新的治疗手段。传统的 ACT 需先从患者体内分离出免疫细胞, 体外增殖后再回输入患者体内, 免疫细胞治疗的一个主要限制因素是移植细胞的活力和功能的迅速下降。Stephan 等^[39]通过将载药纳米粒与治疗细胞表面结

合增强细胞治疗效果, 具体是通过将负载有 IL-15 和 IL-21 的纳米脂膜连接到 T 淋巴细胞的细胞膜上, 细胞回输体内后脂膜分解并持续释放出 IL, 从而实现细胞伪自分泌刺激, 发挥持续抗肿瘤效应。直接注入大量的 T 淋巴细胞治疗实体性恶性肿瘤很难取得疗效, 因为这些细胞不能在肿瘤部位聚集, 也不能在肿瘤微环境中增殖^[40-41]。2015 年, Stephan 等^[42]用聚合海藻酸钠制成一种生物活性聚合物支架置入物, 用于促进 T 淋巴细胞的增殖; 在小鼠乳腺癌模型中, 将支架放置在肿瘤附近或者肿瘤切除部位时, 可以在切除部位和相关淋巴结中观察到 T 淋巴细胞的不断激活与增殖, 进而产生抗肿瘤活性, 减少肿瘤复发; 提示以支架为基础的 T 淋巴细胞转移可以为不能手术或手术不能完全切除的肿瘤提供一种可行的治疗方案, 降低术后转移性复发率。2017 年 Stephan 课题组在支架荷载嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR)-T 淋巴细胞的基础上, 配以 IFN 基因刺激蛋白 (stimulator of interferon gene, STING) 激动剂^[43]。与传统的直接注射 CAR-T 淋巴细胞相比, 联合疗法能够更有效地消灭肿瘤, 在胰腺导管腺癌和黑素瘤小鼠模型中, 荷载 STING 激动剂与不荷载激动剂组相比, 小鼠的肿瘤体积减小甚至被消除, 中位生存时间分别为 59.5 d 和 22.5 d, 而且这种方法能发挥全身抗肿瘤作用, 能有效预防肿瘤的转移复发^[43]。该项研究为 CAR-T 和联合免疫疗法治疗实体瘤带来了希望。

与常规化学治疗、放射治疗等相比, ACT 依赖于体外的细胞增殖, 生产相关免疫细胞所涉及的复杂程序和成本仍然是其成为肿瘤治疗标准手段的主要障碍。如果通过纳米载体在体内改造 T 淋巴细胞, 产生 CAR-T 淋巴细胞, 治疗成本将大大降低。Stephan 课题组根据这一思路设计了一种递送 CAR 基因靶向 T 淋巴细胞的纳米递送体系^[44]。在可生物降解纳米载体表面连接抗 CD3 的 Fab 段以靶向 T 淋巴细胞, 同时表面连接一种细胞核核定位信号肽 (nuclear location signal, NLS), 而内部则包裹一种淋巴瘤特异性的 CAR 基因。静脉注射后纳米粒会特异性地靶向 T 淋巴细胞, 并通过 NLS 将 CAR 基因递送至 T 淋巴细胞的细胞核, 使 T 淋巴细胞成为可特异性识别肿瘤的 CAR-T 淋巴

细胞, 研究结果显示在小鼠模型中可延长生存期。

6 小结与展望

肿瘤免疫治疗的主要目标是通过肿瘤特异性 CTL 应答或阻断抑制性细胞、免疫抑制通路和相关细胞因子, 激发免疫系统根除肿瘤细胞。纳米载体被广泛地应用于调节免疫反应, 以增强抗肿瘤免疫的效果。免疫检查点的发现使得肿瘤免疫治疗向前迈进一大步。单一的免疫治疗产生的抗肿瘤效果常不尽如人意, 免疫治疗联合其他疗法已成为大趋势, 而纳米递送体系为联合治疗提供了优秀的平台。利用纳米载体联合免疫检查点治疗与化学治疗、放射治疗、光疗等均可发挥积极的治疗作用^[45-47]。

理想的纳米载体应具备以下特点: (1) 结构稳定不积聚, 且与血液成分不发生相互作用; (2) 在血液循环中可保护负载物不被降解; (3) 具备良好的靶向性; (4) 可负载广泛的免疫调节剂, 有效改造肿瘤微环境^[48]。要实现上述功能需在纳米粒子中加入多个组件, 而大规模制备这些粒子技术上具有很大的挑战。虽然目前许多体内研究显示了令人鼓舞的抗肿瘤效果, 但纳米递送体系用于肿瘤免疫治疗的临床转化仍处于起步阶段, 仍面临着巨大的挑战。目前的动物肿瘤模型过于简单化, 无法模拟复杂的人体肿瘤微环境, 在动物模型中显示出积极治疗效果的纳米粒多在人体内不会诱导出类似的作用。许多肿瘤患者的免疫系统功能已受到很大的损伤, 他们的免疫反应可能不会被激活, 解决这一问题的发展趋势是在纳米递送体系内加入多个组分, 同时利用多种机制靶点激活免疫反应, 而这可能会进一步增加复杂多功能纳米体系的生产难度。因此在设计纳米体系配方时要考虑到实现大规模生产的可能性^[49]。

另一方面, 纳米载体用于免疫治疗时其安全性需被谨慎评估。某些纳米粒子会积聚在组织中, 如肝脏和脾脏, 并且它们与血液成分的相互作用可能使免疫原性增强从而引发不必要的免疫反应^[50], 甚至一些纳米颗粒能穿过血脑屏障导致神经毒性^[51], 因此纳米载体材料的选择需要进行严密的安全参数评估。此外, 对复杂的肿瘤微环境及免疫相关知识的了解也是限制肿瘤免疫治疗发展的一大因素。

基于纳米载体的肿瘤免疫治疗要成功向临床转化需要进一步优化纳米体系的结构参数, 如稳定

性、生物分布、药代动力学特征等。免疫疗法在肿瘤治疗领域具有很大的潜力, 利用纳米技术可提高肿瘤免疫治疗的效果, 采用纳米免疫综合治疗可以克服免疫疗法自身的缺陷、减少不良反应。

[参考文献]

- [1] LIANG C, XU L, SONG G, LIU Z. Emerging nanomedicine approaches fighting tumor metastasis: animal models, metastasis-targeted drug delivery, phototherapy, and immunotherapy [J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45: 6250-6269.
- [2] KIRKWOOD J M, BUTTERFIELD L H, TARHINI A A, ZAROOUR H, KALINSKI P, FERRONE S. Immunotherapy of cancer in 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62: 309-335.
- [3] KHALIL D N, SMITH E L, BRENTJENS R J, WOLCHOK J D. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13: 394. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.65.
- [4] EMENS L A, ASCIERTO P A, DARCY P K, DEMARIA S, EGGERMONT A M M, REDMOND W L, et al. Cancer immunotherapy: opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 116-129.
- [5] SONG W, MUSETTI S N, HUANG L. Nanomaterials for cancer immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2017, 148: 16-30.
- [6] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, GETTINGER S N, SMITH D C, MCDERMOTT D F, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2443-2454.
- [7] FESNAK A D, JUNE C H, LEVINE B L. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 566-581.
- [8] GUO Y, WANG D, SONG Q, WU T, ZHUANG X, BAO Y, et al. Erythrocyte membrane-enveloped polymeric nanoparticles as nanovaccine for induction of antitumor immunity against melanoma[J]. *ACS Nano*, 2015, 9: 6918-6933.
- [9] SAHA S C, PATEL D, RAHMAN S, SAVVA M. Physicochemical characterization, solubilization, and stabilization of 9-nitrocamptothecin using pluronic block copolymers[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102: 3653-3665.
- [10] HAGAN C T T, MEDIK Y B, WANG A Z. Nanotechnology approaches to improving cancer immunotherapy[J]. *Adv Cancer Res*, 2018, 139: 35-56.
- [11] TEO P Y, YANG C, WHILDING L M, PARENTE-PEREIRA A C, MAHER J, GEORGE A J, et al. Ovarian cancer immunotherapy using PD-L1 siRNA targeted delivery from folic acid-functionalized polyethylenimine:

- strategies to enhance T cell killing[J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4: 1180-1189.
- [12] PARK J, WRZESINSKI S H, STERN E, LOOK M, CRISCIONE J, RAGHEB R, et al. Combination delivery of TGF- β inhibitor and IL-2 by nanoscale liposomal polymeric gels enhances tumour immunotherapy[J]. *Nat Mater*, 2012, 11: 895-905.
- [13] SEHGAL K, DHODAPKAR K M, DHODAPKAR M V. Targeting human dendritic cells *in situ* to improve vaccines[J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(1 Pt A): 59-67.
- [14] ZHUANG X, WU T, ZHAO Y, HU X, BAO Y, GUO Y, et al. Lipid-enveloped zinc phosphate hybrid nanoparticles for codelivery of H-2Kb and H-2Db-restricted antigenic peptides and monophosphoryl lipid A to induce antitumor immunity against melanoma[J]. *J Control Release*, 2016, 228: 26-37.
- [15] KUAI R, OCHYL L J, BAHJAT K S, SCHWENDENAN A, MOON J J. Designer vaccine nanodiscs for personalized cancer immunotherapy[J]. *Nat Mater*, 2017, 16: 489-496.
- [16] SAHIN U, DERHOVANESSIAN E, MILLER M, KLOKE B P, SOMON P, LÖWER M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 222-226.
- [17] OTT P A, HU Z, KESKIN D B, SHUKLA S A, SUN J, BOZYM D J, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma[J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 217-221.
- [18] GUPTA R K, SIBER G R. Adjuvants for human vaccines—current status, problems and future prospects[J]. *Vaccine*, 1995, 13: 1263-1276.
- [19] DUAN F, FENG X, YANG X, SUN W, JIN Y, LIU H, et al. A simple and powerful co-delivery system based on pH-responsive metal-organic frameworks for enhanced cancer immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2017, 122: 23-33.
- [20] KANG T, HUANG Y, ZHU Q, CHENG H, PEI Y, FENG J, et al. Necroptotic cancer cells-mimicry nanovaccine boosts anti-tumor immunity with tailored immunostimulatory modality[J]. *Biomaterials*, 2018, 164: 80-97.
- [21] COLZANI B, PANDOLFI L, HOTI A, IOVENE P A, NATALELLO A, AVVAKUMOVA S, et al. Investigation of antitumor activities of trastuzumab delivered by PLGA nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 957-973.
- [22] QIU H, MIN Y, RODGERS Z, ZHANG L, WANG A Z. Nanomedicine approaches to improve cancer immunotherapy[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2017, 9(5). doi: 10.1002/wnan.1456.
- [23] KIM A, MIURA Y, ISHII T, MUTAF O F, NISHIYAMA N, CABRAL H, et al. Intracellular delivery of charge-converted monoclonal antibodies by combinatorial design of block/homo polyion complex micelles[J]. *Biomacromolecules*, 2016, 17: 446-453.
- [24] MELERO I, HIRSCHHORN-CYMERMAN D, MORALES-KASTRESANA A, SANMAMED M F, WOLCHOK J D. Agonist antibodies to TNFR molecules that costimulate T and NK cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 1044-1053.
- [25] CHEN M, OUYANG H, ZHOU S, LI J, YE Y. PLGA-nanoparticle mediated delivery of anti-OX40 monoclonal antibody enhances anti-tumor cytotoxic T cell responses[J]. *Cell Immunol*, 2014, 287: 91-99.
- [26] STEELAND S, VANDENBROUCKE R E, LIBERT C. Nanobodies as therapeutics: big opportunities for small antibodies[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21: 1076-1113.
- [27] VAN DRIEL P, BOONSTRA M C, SLOOTER M D, HEUKERS R, STAMMES M A, SNOEKS T J A, et al. EGFR targeted nanobody-photosensitizer conjugates for photodynamic therapy in a pre-clinical model of head and neck cancer[J]. *J Control Release*, 2016, 229: 93-105.
- [28] YIN H, KANASTY R L, ELTOUKHY A A, VEGAS A J, DORKIN J R, ANDERSON D G. Non-viral vectors for gene-based therapy[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15: 541-555.
- [29] KRANZ L M, DIKEN M, HAAS H, KREITER S, LOQUAI C, REUTER K C, et al. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2016, 534(7607): 396-401.
- [30] LI S Y, LIU Y, XU C F, SHEN S, SUN R, DU X J, et al. Restoring anti-tumor functions of T cells via nanoparticle-mediated immune checkpoint modulation[J]. *J Control Release*, 2016, 231: 17-28.
- [31] NOY R, POLLARD J W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J]. *Immunity*, 2014, 41: 49-61.
- [32] QIAN Y, QIAO S, DAI Y, XU G, DAI B, LU L, et al. Molecular-targeted immunotherapeutic strategy for melanoma via dual-targeting nanoparticles delivering small interfering RNA to tumor-associated macrophages[J]. *ACS Nano*, 2017, 11: 9536-9549.
- [33] ESTRELLA V, CHEN T, LLOYD M, WOJTKOWIAK J, CORNNELL H H, IBRAHIM-HASHIM A, et al. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion[J]. *Cancer Res*, 2013, 73: 1524-1535.
- [34] DUNN G P, OLD L J, SCHREIBER R D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting[J]. *Immunity*, 2004, 21: 137-148.
- [35] CHEN P, LUO S, WEN Y J, LI Y H, LI J, WANG Y S, et al. Low-dose paclitaxel improves the therapeutic efficacy of recombinant adenovirus encoding CCL21 chemokine against murine cancer[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105: 1393-1401.
- [36] SONG Q, YIN Y, SHANG L, WU T, ZHANG D, KONG M, et al. Tumor microenvironment responsive nanogel for the combinatorial antitumor effect of chemotherapy

- and immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2017, 17: 6366-6375.
- [37] CHIANG C S, LIN Y J, LEE R, LAI Y H, CHENG H W, HSIEH C H, et al. Combination of fucoidan-based magnetic nanoparticles and immunomodulators enhances tumour-localized immunotherapy[J]. *Nat Nanotechnol*, 2018, 13: 746-754.
- [38] KOSMIDES A K, SIDHOM J W, FRASER A, BESSELL C A, SCHNECK J P. Dual targeting nanoparticle stimulates the immune system to inhibit tumor growth[J]. *ACS Nano*, 2017, 11: 5417-5429.
- [39] STEPHAN M T, MOON J J, UM S H, BERSHTEYN A, IRVINE D J. Therapeutic cell engineering with surface-conjugated synthetic nanoparticles[J]. *Nat Med*, 2010, 16: 1035-1041.
- [40] PULE M A, SAVOLDO B, MYERS G D, ROSSIG C, RUSSELL H V, DOTTI G, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma[J]. *Nat Med*, 2008, 14: 1264-1270.
- [41] PERES E, WOOD G W, POULIK J, BAYNES R, SOOD S, ABIDE M H, et al. High-dose chemotherapy and adoptive immunotherapy in the treatment of recurrent pediatric brain tumors[J]. *Neuropediatrics*, 2008, 39: 151-156.
- [42] STEPHAN S B, TABER A M, JILEAEVA I, PEGUES E P, SENTMAN C L, STEPHAN M T. Biopolymer implants enhance the efficacy of adoptive T-cell therapy[J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33: 97-101.
- [43] SMITH T T, MOFFETT H F, STEPHAN S B, OPEL C F, DUMIGAN A G, JIANG X, et al. Biopolymers codelivering engineered T cells and STING agonists can eliminate heterogeneous tumors[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127: 2176-2191.
- [44] SMITH T T, STEPHAN S B, MOFFETT H F, MCKNIGHT L E, JI W, REIMAN D, et al. *In situ* programming of leukaemia-specific T cells using synthetic DNA nanocarriers[J]. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12: 813-820.
- [45] FRAZIER J L, HAN J E, LIM M, OLIVI A. Immunotherapy combined with chemotherapy in the treatment of tumors[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2010, 21: 187-194.
- [46] VAN LIMBERGEN E J, DE RUYSSCHER D K, OLIVO PIMENTEL V, OLIVI A. Combining radiotherapy with immunotherapy: the past, the present and the future[J/OL]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1076): 20170157. doi: 10.1259/bjr.20170157.
- [47] KLEINOVINK J W, VAN DRIEL P B, SNOEKS T J, PROKOPI N, FRANSEN M F, CRUZ L J, et al. Combination of photodynamic therapy and specific immunotherapy efficiently eradicates established tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22: 1459-1468.
- [48] GRABBE S, HAAS H, DIKEN M, KTANZ L M, LANGGUTH P, SAHIN U. Translating nanoparticulate-personalized cancer vaccines into clinical applications: case study with RNA-lipoplexes for the treatment of melanoma[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2016, 11: 2723-2734.
- [49] MAHJUB R, JATANA S, LEE S E, QIN Z, PAULI G, SOLEIMANI M, et al. Recent advances in applying nanotechnologies for cancer immunotherapy[J]. *J Control Release*, 2018, 288: 239-263.
- [50] WOLFRAM J, ZHU M, YANG Y, SHEN J, GENTILE E, PAOLINO D, et al. Safety of nanoparticles in medicine[J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16: 1671-1681.
- [51] SHARMA H S, SHARMA A. Nanoparticles aggravate heat stress induced cognitive deficits, blood-brain barrier disruption, edema formation and brain pathology[J]. *Prog Brain Res*, 2007, 162: 245-273.

[本文编辑] 尹 茶