

肿瘤微环境响应性纳米递药系统用于 肿瘤免疫治疗的研究进展

胡川, 宋钰珺, 高会乐*

(四川大学华西药学院 靶向药物及释药系统教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] 在过去的几十年里, 癌症免疫治疗取得了巨大的进步, 但不尽如人意的患者应答率及潜在的免疫相关不良事件仍是临床上的主要挑战。纳米递药系统在癌症治疗方面具有独特的优势。基于肿瘤微环境缺氧、弱酸性、蛋白酶异常表达等特点, 研究者们进一步设计了刺激响应性纳米递药系统, 其已被广泛研究用于提高抗肿瘤免疫应答的效果和减少免疫相关的副作用。介绍了肿瘤微环境响应性纳米递药系统用于肿瘤免疫治疗的研究进展, 并讨论了该类递药系统的应用前景和面临的挑战。

[关键词] 肿瘤微环境; 响应性递药系统; 肿瘤免疫疗法; 联合治疗

[中图分类号] R730.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2022) 07-0485-10

Advances in Research on Tumor Microenvironment-responsive Nano Drug Delivery Systems for Tumor Immunotherapy

HU Chuan, SONG Yujun, GAO Huile

(Key Laboratory of Drug Targeting and Drug Delivery System of Ministry of Education, West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Great progress on cancer immunotherapy has been made in the past few decades, but unsatisfactory patient response rate and potential immune related adverse events are still the main clinical challenges. Nano drugs delivery systems (NDDSs) have unique advantages in tumor treatment. Based on the characteristics of tumor microenvironment(TME) such as hypoxia, weak acidity and abnormal expression of protease, researchers have designed stimulus-responsive NDDSs, which have been widely studied to improve the effectiveness of anti-tumor immune response and to reduce immune-related side effects. This article introduces the advances in research on tumor microenvironment-responsive NDDSs used for tumor immunotherapy, and discusses the application prospect and challenges of this type of drug delivery systems.

[Key words] tumor microenvironment; responsive drug delivery system; tumor immunotherapy; combination therapy

癌症是21世纪人类预期寿命延长的主要障碍, 国际癌症研究机构估计, 到2030年, 每年将新增2140万例癌症相关病例和1320万例癌症相关死亡^[1]。尽管人们在攻克癌症方面付出了巨大努力, 但迄今效果仍不理想。癌症治疗的传统手段包括手术切除、放疗和化疗, 但它们无法有效应对肿瘤的转移和复发。癌症免疫疗法是一种新兴的治疗方法, 利用自身的免疫系统对抗肿瘤, 具有克服肿瘤转移和复发

的潜力。该疗法有如下优势: 使免疫系统识别并特异性靶向杀伤肿瘤细胞; 免疫治疗引发的抗肿瘤免疫反应可促进全身免疫监测, 消除局部和远处转移; 使机体产生免疫记忆, 有助于预防复发^[2]。尽管人们在免疫治疗领域取得了显著的成就, 但较低的患者应答率及潜在的免疫相关不良事件仍然是主要的临床挑战。

近30年来, 纳米技术在肿瘤靶向药物递送方面取得了巨大的成功^[3]。纳米递药系统可通过优化自身的物理化学性质, 如形貌、大小和表面性质等, 改善药物的体内药代动力学行为^[4]; 同时, 肿瘤部位异常的、渗漏的肿瘤血管系统, 使得纳米递药系统可通过肿瘤部位高通透性和滞留 (enhanced

接受日期: 2022-05-07

*** 通信作者:** 高会乐, 教授;

研究方向: 具有环境敏感性的纳米递药系统及其材料的设计、合成和评价;

E-mail: gaohuile@scu.edu.cn

permeability and retention, EPR) 效应被动蓄积至肿瘤部位; 此外, 通过修饰靶向分子, 可实现特异性肿瘤细胞靶向能力, 促进肿瘤细胞内化^[5]。但由于体内多种药物递送屏障的存在, 传统的纳米递药系统未能达到预期的治疗效果, 如不同类型的肿瘤 EPR 效应存在异质性、单核吞噬系统的清除效应、药物泄露、体内血浆蛋白的吸附导致靶向分子修饰的屏蔽, 以及复杂的肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 等, 进一步限制了纳米递药系统在肿瘤部位的递送效率^[6]。

肿瘤部位复杂的 TME 被认为是抗肿瘤药物递送中不可忽视的巨大障碍^[7-8]。TME 由多种细胞及其分泌物组成, 涉及外周血管、细胞外基质、肿瘤细胞和细胞因子等。随着肿瘤的发展, TME 在细胞水平和组织水平上发生了大量的物理化学变化, 具有高细胞密度、高间质压、微酸性、缺氧、细胞外基质及相关酶的异常表达等特点^[9-10]。在这些特征中, 某些特性如高细胞密度和高间质压限制纳米递药系统在肿瘤内部的渗透和分布; 但某些特性如缺氧、微酸性和特定酶的过度表达, 被广泛利用为内源性刺激源, 介导智能响应性递药系统实现靶向分子的活化、形状与大小的改变以及可控药物释放等, 从而提高肿瘤靶向递送效率。基于以上优势, 响应性纳米递药系统为免疫治疗的临床转化提供了契机^[11-12]。本文综述了 TME 智能响应性递药系统用于肿瘤免疫治疗的设计策略, 并讨论其优点和局限性, 为纳米技术用于肿瘤免疫治疗的潜力发掘提供参考与思路。

1 pH 响应性纳米递药系统

快速增殖的肿瘤细胞, 由于营养转运不足其能量代谢方式发生改变, 称为 Warburg 效应, 导致细胞外代谢产物乳酸积累, 从而降低 TME 的 pH 值。肿瘤组织胞外间隙呈弱酸性, pH 值在 6.5~6.8 之间^[13] [而正常组织为中性环境 (pH 值约为 7.4)], 由此促成了酸响应性的智能纳米递药系统的诞生和发展。但由于溶酶体内的酸度将进一步降低, 而该特征并非肿瘤细胞所特有, 研究者们多将 pH 响应性策略与增强肿瘤细胞靶向性的策略相结合, 从而实现靶

向分子解离、可控药物释放、增强药物在肿瘤部位均匀分布等目的。

利用 TME 的弱酸性, 酸不稳定化学基团被广泛用于酸响应性递药系统的设计, 常用的有脲、希夫碱基、顺马来酸单酰胺和缩醛等^[14]。例如, Liu 等^[15] 利用希夫碱基将 Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) 激动剂咪喹莫特 (R837) 连接至两性聚合物分子, 与红外吸收半导体聚合物进行自组装, 制备了智能半导体聚合物纳米免疫调节剂 SPNI。在肿瘤部位被动积累后, SPNI 响应于酸性 TME, 希夫碱基水解断裂, R837 特异性释放后促进树突状细胞 (dendritic cell, DC) 成熟和促炎细胞因子的分泌。在近红外光照射下, SPNI 产生光动力作用, 杀伤肿瘤细胞并介导免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD)。释放的免疫原性细胞因子与肿瘤部位 TLR7 通路的精确激活产生协同抗肿瘤免疫作用, 通过原位疫苗样作用引发了强大的抗肿瘤免疫反应。二甲基马来酸酐 (DMMA) 被称为 pH 敏感的无迹连接器, 可使修饰的蛋白质序列在微酸性 pH 下完全脱离而不发生任何结构变化。Wang 等^[16] 利用血脑屏障表面广泛存在的烟碱乙酰胆碱受体和胆碱转运体, 采用胆碱类似物 2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱通过自由基聚合反应制备了具有高血脑屏障转运能力的富含胆碱类似物的聚合物, 然后通过 DMMA 与抗程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 抗体偶联。该课题组制备的纳米颗粒具有良好的血脑屏障交叉转运能力, 在胶质瘤酸性微环境中释放抗 PD-L1 抗体, 从而发挥治疗作用。

一些基团在生理 pH 值 (7.35~7.45) 下, 可被去质子化; 而在酸性 TME 中, 可被质子化。基于此策略设计的纳米递药系统, 可实现纳米粒崩解、负载药物释放、细胞摄取的增强和肿瘤的深入渗透等作用^[17]。Guan 等^[18] 利用纳米粒的质子化, 将载有细胞毒性药物多西紫杉醇的纳米粒 (M-cLnp/DTX, 简称 MLD) 和载有布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂伊布替尼的纳米粒 (N-cLnp/Ib, 简称 NLI) 进行共递送, 构建了一种肿瘤免疫微环境重塑的混合纳米笼 (CPN-NLI/MLD)。CPN-NLI/MLD 首先靶向肿瘤细胞高表达的 CD13, 实现纳米笼在肿瘤组织的

蓄积。酸性的 TME 使 CPN-NLI/MLD 电荷发生翻转, 包载的 2 种小粒径载药纳米粒得以释放, 进而各司其职, 即: MLD 修饰的 α -促黑素细胞激素 (α -MSH) 与肿瘤细胞表面的黑素皮质素-1 受体相互作用从而杀伤肿瘤细胞; NLI 修饰的 *N*-乙酰神经氨酸与肿瘤浸润 B 细胞 (tumor infiltrating B cell, TIB) 表面的 CD22 相互作用, 通过降低 TIB 的比例、增强 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞的浸润及免疫原性细胞因子的分泌等, 发挥协同抗肿瘤免疫治疗作用。

某些无机纳米粒如碳酸钙纳米粒 (CaCO₃ NP) 在酸性条件下可发生降解的特性, 也常被用于 pH 响应性智能递药系统的设计。值得一提的是, CaCO₃ NP 在酸性条件下解离的 Ca²⁺ 可产生 “Ca²⁺ 干扰” 效应, 即通过激活多种炎症相关信号通路 (丝裂原活化蛋白激酶信号通路、核因子- κ B 信号通路) 及 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体, 促进原位肿瘤相关抗原释放, 使肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophage, TAM) 向 M1 表型复位的效应。将 CaCO₃ NP 与 PD-1/PD-L1 阻断疗法相结合可协同应对免疫抑制性 TME。An 等^[19] 提出基于酸性 pH 超敏响应的 Ca²⁺ 干扰策略, 以提高肿瘤免疫治疗效果。该递药系统由两部分组成, 其一为具有肿瘤靶向性且催化剪切活性被 Ca²⁺ 特异性激活的可降解 PD-L1 的环状适体 DNA 酶结合物 (cAD); 其二为钙纳米粒 (CaNP), cAD 与 CaNP 通过静电相互作用包覆至 CaNP 的正电荷表面, 外层包覆二硬脂酰磷脂酰乙醇胺 (DSPE)-PEG₂₀₀₀, 得到 CaNP@cAD-PEG。cAD 和 CaNP 在肿瘤酸性微环境 (pH 6.5) 中分离, 于不同细胞中发挥作用。酸性 pH 超敏响应性导致 cAD 在 TME 特异性释放, Ca²⁺ 的释放促进 PD-L1 耗尽; TAM 摄取钙核可实现高效的 “Ca²⁺ 干扰” 效应, 从而协同激活肿瘤免疫应答。同时, 肿瘤细胞 “Ca²⁺ 干扰” 效应加速损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 的释放, 进一步增强了肿瘤细胞的免疫原性。

放射治疗在临床上被广泛应用于多种肿瘤的治疗, 但其治疗效果被免疫抑制性 TME 所限制。Wang 等^[20] 通过配位反应, 将吡啶胺 2, 3-双加氧

酶 1 (IDO1) 抑制剂 4-苯基咪唑 (4PI) 和锌离子包覆至碳酸钙纳米粒, 制备了酸响应性 IDO1 调节纳米颗粒 (AIM NP)。AIM NP 能够瞬间中和质子, 并释放 4PI, 以抑制肿瘤细胞高表达的 IDO1。AIM NP 治疗后可通过诱导有效的抗肿瘤免疫, 显著提高结肠癌和乳腺癌荷瘤小鼠的放射治疗的效果。基于 Ca²⁺ 的纳米递药系统不仅可响应于酸性的 TME, 还可释放 Ca²⁺, 发挥抗肿瘤免疫作用, 其作为响应性递药系统用于肿瘤免疫治疗具有巨大的前景。

Zhang 等^[21] 设计了一种酸性 pH 值驱动的联锁 DNA 纳米弹簧 (iDNS), 以刺激体内 T 细胞激活。iDNS 中的环状 DNA 纳米结构具有高度可编程性, 通过编码富含胞嘧啶的模块结构, iDNS 能够执行酸性 pH 值响应的弹簧状伸展和收缩运动。使用 CD3 抗体作为非特异性 T 细胞抗原受体 (TCR) 刺激线索、CD28 抗体作为共刺激线索, 通过链霉亲和素和生物素相互作用与 iDNS 结合。结果表明, 通过修饰 CD3 抗体 /CD28 抗体, iDNS 可以有效地结合到 T 细胞表面, 并在与 TME 相对应的低 pH 条件下发生收缩, 从而促进 CD8⁺ T 细胞增殖。

2 酶响应性纳米递药系统

肿瘤部位异常高表达多种酶, 以维持和促进肿瘤的增殖、侵袭和转移^[22-23]。酶响应性递药系统常被设计用于纳米递药系统的崩解、粒径改变、形状变化、电荷翻转及可控药物释放等^[24-32], 使药物在肿瘤部位高度蓄积、深层穿透和均匀分布, 从而达到最佳抗肿瘤治疗效果。Zhang 等^[33] 将基质金属蛋白酶 (MMP)-2 响应性多肽序列插入脂质纳米递药系统的脂质层, 构建了一种程序化定点崩解的纳米递送系统 (PSSD), 用于联合递送转化生长因子 β 受体的抑制剂 LY3200882 (LY) 和 PD-L1 小干扰 RNA (siPD-L1)。PSSD 具有典型的 “核壳” 结构, siPD-L1 与鱼精蛋白通过正负电荷相互作用组装为纳米核, 外壳由嵌入 MMP-2 响应性肽序列的脂质层和负载的疏水性药物 LY 构成。脂质层由于 MMP-2 响应性肽的插入, PSSD 在富含 MMP-2 的 TME 中发生响应性崩解, LY 快速释放并暴露出带正电荷的纳米核心。LY 的释放显著下调肿瘤相关成

纤维细胞中细胞外基质的表达, 从而促进递药系统在肿瘤部位的渗透以及免疫细胞的浸润。由于肿瘤细胞程序性摄取 siPD-L1/鱼精蛋白阳离子纳米核心, LY 和 siPD-L1 发挥协同作用, 显著增强了肿瘤抗原的提呈并重塑肿瘤免疫微环境, 有效地抑制了三阴性乳腺癌的生长、转移和复发。Sun 等^[34]设计了一种成纤维细胞活化蛋白- α (FAP- α) 响应性药物释放的递送系统 PCP@R848/DOX。PCP@R848/DOX 由两亲性 PD-1/PD-L1 肽拮抗剂 PCP、化疗药物阿霉素 (DOX) 和 Toll 样受体激动剂 R848 自组装而成。PCP@R848/DOX 到达肿瘤组织后, 其前药纳米结构被肿瘤基质中的 FAP- α 特异性切割, DOX 和 R848 得以释放, 分别发挥 ICD 及免疫调节剂的作用。同时 PD-1/PD-L1 肽拮抗剂的持续释放介导 PD-L1 通路的阻断, 进一步增强了细胞毒性 T 淋巴细胞的激活, 有效引发强烈的抗肿瘤免疫反应。

粒径是决定纳米递药系统在肿瘤部位穿透能力的重要参数, 但粒径的选择存在着“两难”困境, 即: 大粒径的纳米粒具有更长的血液循环时间和滞留性, 但其对肿瘤深层穿透性较差; 小粒径的纳米粒具有更强的渗透性, 但较易被清除^[34-36]。肿瘤部位高表达的酶常被设计用于实现纳米递药系统的粒径响应性变化。Du 等^[37]利用 MMP-2 响应性多肽 GPLG-IAGQ 将载有 DOX 的小粒径纳米粒 DOX@HFn 连接至半乳糖修饰的载 L-蛋氨酸亚砷胺 (MSO) 的两性离子脂质体 MSO@PGZL 表面, 构建了可分离的纳米给药系统 DOX@HFn-MSO@PGZL。由于重链铁蛋白 (HFn) 对肿瘤细胞表面高表达的转铁蛋白受体 1 (TfR1) 的靶向作用, DOX@HFn-MSO@PGZL 聚集至肿瘤部位。TME 中高表达的 MMP-2 使 GPLG-IAGQ 多肽序列发生剪切, DOX@HFn 和 MSO@GZL 得以分离。粒径的缩小介导了肿瘤深部的药物蓄积, DOX 可诱导肿瘤细胞发生 ICD, MSO 调节 TAM 的谷氨酰胺代谢, 从而诱导其向 M1 型极化。M1 TAM 与成熟的 DC 协同呈递抗原, 并持续调节免疫抑制性 TME, 最终诱导了强大的抗肿瘤作用。相似地, He 等^[38]以透明质酸为载体材料, 利用肿瘤部位高表达透明质酸酶的特点, 构建了智能响应性粒径减小和电荷翻转的递药系统, 实现 DOX

与洛尼达明二聚体 (LTPT) 的靶向递送, 通过与 PD-L1 抗体联合使用, 诱导针对肿瘤转移的免疫反应。

3 谷胱甘肽响应性纳米递药系统

研究表明, 肿瘤细胞中的谷胱甘肽 (GSH) 含量远高于正常细胞^[39]。二硫键是最常用于设计 GSH 响应性递药系统的化学键, 通过将二硫键插入纳米递药系统的结构中, 即可实现 GSH 响应性可控药物释放。磁性纳米粒子介导的温热疗法是一种新兴的肿瘤免疫疗法, 然而, 通过全身性给药实现肿瘤部位精准递送磁性热疗纳米制剂仍然具有挑战性。Li 等^[40]将甲氧基聚乙二醇 (mPEG) 和转录反式激活因子 (TAT) 细胞穿透肽修饰至 Fe₃O₄ 纳米晶体表面, 即得 mPEG@TAT@Fe₃O₄, 其中 mPEG 通过二硫键连接至纳米粒表面。mPEG@TAT@Fe₃O₄ 的 mPEG 外壳可高效响应于 GSH 并解离, 进而 TAT 细胞穿透肽得以激活, 从而精准靶向肿瘤细胞, 产生有效的磁共振成像及肿瘤轻度磁性热疗效应, 有效激起抗肿瘤免疫反应。

除了基于二硫键设计的 GSH 响应性递药系统外, 近年来具有氧化性的药物分子也被用于 GSH 响应性递药系统的设计。例如氧化型的奥沙利铂分子前体药物, 可将其制备成 GSH 响应性纳米递药系统, 而不会显著削弱药物疗效^[41-42]。声动力疗法 (sonodynamic therapy, SDT) 是一种新兴的非侵入性肿瘤治疗策略。Shen 等^[43]为了实现更有效的 SDT, 将声增敏剂四 (对羟基苯基) 卟啉 (THPP) 与 GSH 响应性奥沙利铂 (Oxa) 前药 Oxa(IV)SA2 进行酯化, 所获得的 THPP-Oxa(IV)-PEG 共价有机聚合物 (COP) 具有良好的生理稳定性、GSH 响应性、Oxa 释放行为及有效的声致敏效果, 并在超声后诱导有效的 ICD。

许多金属离子也可用于 GSH 响应性递药系统的设计。Zhao 等^[44]利用 Mn³⁺ 可被 GSH 还原为 Mn²⁺ 的性质, 报道了一种具有使染色质失活功能的细胞内自组装驱动的核靶向光免疫刺激器 (photo-immune stimulator, PIS)。PIS 为表面修饰聚乙烯亚胺 (PEI) 及靶向配体 AS1411 的负载伏立诺他 (SAHA) 的锰

卟啉金属有机骨架——Mn(III)-四(对羧基苯基)卟啉(TCPP)-MOF。由于Mn(III)对TCPP的淬灭作用, PIS在血液循环中具有较高安全性。靶向配体AS1411可通过质膜上过度表达的核仁蛋白促进肿瘤细胞摄取PIS。细胞内高浓度的GSH促使PIS分解为Mn²⁺、TCPP、SAHA和AS1411, 释放的AS1411能够在细胞内与光敏剂TCPP自组装, 驱动TCPP的核靶向递送。激光照射下, TCPP可协同介导DNA失活和细胞色素释放。此外, 释放的Mn²⁺进一步增强了干扰素基因的环GMP-AMP合酶(cGAS)刺激物(STING)途径介导的先天免疫, 该途径与光动力治疗(PDT)诱导产生ICD的效应协同激活了先天免疫和适应性免疫。与此类似, Du等^[45]利用Cu²⁺在富含GSH的TME中可能通过氧化还原反应转化为Cu⁺的特点, 制备了铜-间苯三酚金属有机骨架(MOF), 通过封装IDO抑制剂BMS-986205及一氧化氮供体S-亚硝基硫醇基团(SNAP), 用于增强抗肿瘤免疫治疗的效果。高T1弛豫性使磁共振成像能够监测纳米递药系统在体内的分布情况。纳米递药系统通过EPR效应蓄积至肿瘤组织后内化至肿瘤细胞, 高浓度的GSH触发MOF中Cu²⁺被还原, BMS-986205和SNAP快速释放, 协同调节免疫抑制性TME。

4 活性氧响应性纳米递药系统

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是影响肿瘤发生和发展的重要物质, 特别是过氧化氢(H₂O₂), 在生理过程中起着至关重要的作用, TME中H₂O₂的浓度约是正常组织的100倍, 这使得它成为有效的内源性刺激源^[46]。通过将可与ROS反应的基因整合至纳米递药系统的结构中, 可实现ROS响应性药物递送^[47]。Jian等^[48]基于二氧化锰纳米粒(MnO₂ NP)与H₂O₂反应产生O₂的特点, 设计了一种具有TAM和肿瘤细胞双重靶向性的纳米递药系统Lipo-Zol/IR NP。将MnO₂ NP和唑来膦酸(Zol)包裹至脂质体的亲水性空腔中, 疏水性光敏剂IR780嵌入脂质体的磷脂双层中, 环状肿瘤归巢肽(CGKRTRGC, LyP-1)修饰至脂质体表面, 制备得到Lipo-Zol/IR NP。Lipo-Zol/IR NP经血液循

环蓄积至肿瘤区域, 高含量的H₂O₂扩散至脂质体中, 与内部MnO₂ NP发生反应产生O₂气泡, 脂质体膜被破坏触发Zol释放的同时, 为PDT持续提供O₂。释放的Zol被TAM选择性吞噬, 导致TAM从免疫抑制M2表型调节至免疫刺激M1表型, 以调节免疫抑制性TME。随后, 嵌入IR780的剩余脂质体片段通过LyP-1肽优先靶向肿瘤细胞, 并在近红外激光照射下产生丰富的ROS, 介导有效的PDT和免疫激活。

微波消融不足会诱导以髓系细胞为主的免疫抑制生态位。转录组分析结果显示消融肿瘤细胞的基因特征与免疫检查点阻断疗法耐药性高度有关。Li等^[49]通过含硫醚基的桥连键将胞内磷脂酰肌醇激酶γ(P13Kγ)抑制剂IPI549与PD-L1阻断抗体(aPD-L1)连接, 构建了一种原位水凝胶, 用于肿瘤手术切除后的免疫治疗。在肿瘤部位高表达的ROS作用下, 含硫醚基的桥连键发生断裂, IPI549和aPD-L1持续释放。IPI549可逆转微波消融后的免疫抑制生态位, 进而促进aPD-L1介导的抗肿瘤免疫反应。Hei等^[50]设计了一种多功能免疫调节脂质体, 该脂质体包载肾上腺素能受体阻滞剂卡维地洛(CAR), 并通过ROS敏感的桥连键, 将“不吃我”(Don't eat me)信号CD47抗体和PD-L1抗体串联起来。在富含ROS的免疫抑制性TME中, 多功能免疫脂质体CAR@aCD47/aPDL1-SSL首先释放外围CD47抗体, 阻断“不吃我”通路, 促进吞噬细胞吞噬肿瘤细胞, 激活细胞毒性T淋巴细胞(CTL)。而后, 脂质体表面的PD-L1抗体得以暴露, PD-1/PD-L1信号通路阻断, 诱导CTL杀死肿瘤细胞。CAR可以阻断肿瘤组织中的肾上腺素能神经并降低其密度, 从而抑制肿瘤组织中的血管生成, 并重塑肿瘤免疫微环境。

纳米递药系统的形貌对其在肿瘤部位的分布具有较大影响^[51]。许多分子与ROS反应后亲疏水性发生改变, 从而可实现纳米递药系统的形貌改变。Qin等^[52]通过二茂铁修饰的多肽FFVLG₃C-PEG共轭物(Fc-pep-PEG)和Ce6共轭β-环糊精(Ce6-CD)之间的主客体相互作用, 构建了具有形状转化能力的自递送超分子纳米平台Ce6-CD/Fc-pep-PEG。

肿瘤部位的内源性 ROS 将疏水性 Fc 氧化为水溶性 Fc^+ , 主客体间的相互作用被破坏, 由此产生的 Fc^+ -pep-PEG 片段与 Ce6-CD 解离, 并通过 FFVLG₃C 肽链之间的分子间氢键重组形成纳米纤维, 从而具有较高的肿瘤蓄积性。同时, Ce6-CD 片段仍然保持球形胶束的形式, 因其具有较小的尺寸, 可以穿透至肿瘤深部区域。Fc 催化的级联 Fenton 反应可生成 $\cdot\text{OH}$ 和 O_2 , 以缓解肿瘤部位的缺氧情况, 并提高 PDT 效率; PDT 产生的 ROS 促进了形状转变和 Fenton 反应的持续发生, 连续催化 Fenton 反应生成 $\cdot\text{OH}$ 和 O_2 , 形成正反馈的级联促进反应。该递药系统设计非常巧妙, 从递送策略上, 响应性形貌变化策略克服了递药系统在肿瘤部位的递送困难, 从而以最大效率实现肿瘤部位的高蓄积; 从药物联合治疗的机制上, 实现了级联放大的药效。结果表明, 该策略显著提高了 PDT 联合抗肿瘤免疫反应的效果, 从而有效控制原发肿瘤和骨转移。

5 缺氧响应性纳米递药系统

缺氧是大多数实体瘤的特征, 实体瘤中氧分压从肿瘤表面到核心逐渐降低。具有缺氧响应性的官能团, 如醌、硝基芳烃和偶氮苯衍生物等, 已被广泛整合至缺氧响应性纳米递药系统^[53-54]。Kang 等^[55]将 TAM 重编程为杀瘤型 M1 巨噬细胞, 通过制备缺氧响应性递药系统, 解决了极化剂的低生物利用度和 TAM 的有限积累等问题。通过简单混合缺氧响应性聚合物-聚乙二醇偶氮聚赖氨酸 (PEG-azo-PLL) 和人工合成的双链 RNA 类似物聚肌胞苷酸 [poly(I:C)], 制备了一种纳米复合物 PEG-azo-PLL/poly(I:C)。体外模拟缺氧条件下, PEG-azo-PLL/poly(I:C) 复合物可以改变 poly(I:C) 的物理化学性质, 从而 poly(I:C) 在肿瘤缺氧处的传递效率得以提高。荷瘤小鼠经 PEG-azo-PLL/poly(I:C) 治疗后, 成功减少了缺氧肿瘤中 M2 型 TAM 的数量, 促进了 CD8^+ T 细胞的浸润。

缺氧的 TME 与肿瘤的免疫逃逸息息相关, 缺氧的微环境可上调趋化细胞因子 (CCL) 22 和 CCL28 的表达, 增加骨髓源性抑制细胞和调节性 T 细胞的招募, 同时, 还会诱导巨噬细胞和中性粒细胞极化

为促肿瘤生长的 M2 型^[56-57], 因此有效改善缺氧将有助于增强肿瘤免疫治疗效果。Yang 等^[58]报道了一种缺氧敏感的纳米囊泡, 其通过特异性递送 DOX 并在肿瘤中产生 O_2 以对抗免疫耐受。囊泡由一层聚乙二醇-*b*-聚 [6-(2-硝基咪唑-1-基)甲基丙烯酸己酯] (PEO-*b*-PNIHM) 接枝铁酸锰纳米颗粒 (MFN), 并在水腔内装载 DOX 而成。静脉注射后, 通过 EPR 效应, 负载 DOX 的 MFN 囊泡 (DOX MV) 可被动蓄积至肿瘤部位。此时, PEO-*b*-PNIHM 的疏水性 2-硝基咪唑可在缺氧的 TME 下通过一系列选择性生物还原反应转化为亲水性 2-氨基咪唑, 进而囊泡迅速解离, 并在肿瘤中特异性释放 DOX, 以诱导化疗和随后的抗肿瘤免疫反应。解离的 DOX MV 也可释放 MFN, 它既是 T2 加权磁共振成像的对比剂, 也是将肿瘤中内源性 H_2O_2 转化为 O_2 的有效催化剂。通过这种方式, 肿瘤部位特异性产生的 O_2 可显著缓解肿瘤缺氧, 逆转免疫抑制性 TME, 从而促进化疗诱导的抗肿瘤免疫疗效。与过氧化氢酶、二氧化锰和铂纳米颗粒等传统氧气发生器相比, 基于 MFN 的策略可在缺氧的肿瘤组织中特异性产生 O_2 , 通过进一步与 aPD-L1 联合给药, 缺氧反应性 DOX MV 在抑制肿瘤生长、预防肿瘤复发和转移方面表现出显著的协同效应。这种结合 TME 缺氧响应并同时缓解肿瘤缺氧的递送系统的设计为提高化疗联合免疫治疗的疗效提供了新思路。

6 多重响应性纳米递药系统

通过将 TME 中多种刺激源进行整合, 设计级联响应的纳米递药系统, 可级联实现递送药物在肿瘤部位的有效蓄积、细胞及细胞器靶向、缓控释等, 全面提高抗肿瘤免疫治疗效果的同时, 降低其毒副作用。

Luo 等^[59]设计了一种基于氧化还原及酶依次激活的光动力纳米制剂, 通过触发 *STING* 基因依赖性免疫反应, 增强治疗效果。支化聚合物焦脱镁叶绿酸 A (Ppa) 的共轭物 BGSSP 可通过亲水和疏水力自组装成紧密结构, 诱导共轭 Ppa 的自淬灭。多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂 AZD2281 封装于 BGSSP, 以获得 TME 可激活的光动力纳米剂

AZD@BGSSP。TME 中高表达的组织蛋白酶 B 使聚合物支链修饰的多肽序列 GFLG 发生剪切, AZD@BGSSP 得以降解, BGSSP 内吞进入细胞后高表达的 GSH 使经二硫键修饰的 Ppa 得以活化, 同时 AZD2281 也得以释放。激光照射后, AZD2281 可抑制 PDT 后受损的 DNA 的修复, 同时 cGAS-STING 通路激活, 进一步诱导干扰素介导的免疫反应和免疫治疗的长期免疫记忆效应。

Xiao 等^[60]报道了 ROS 及 GSH 双重响应性纳米前药, 通过使用可逆加成-断裂链转移聚合反应聚合硫醚功能单体以实现远程控制药物释放, 从而简化 ROS 响应性药物递送系统的制备。为实现协同的化疗联合 PDT 疗效, 光敏剂紫色素 18 (P18) 和 GSH 反应性紫杉醇 (PTX) 二聚体 (PTX-SS-PTX, SPTX) 作为纳米颗粒的内核。SPTX 不仅有效地提高了 PTX 的载药量, 还可耗尽肿瘤环境中的 GSH, 增强 ROS 的细胞毒性。激光照射后 P18 产生的 ROS 实现了 PTX 控制释放, 进而通过化疗联合 PDT 诱导肿瘤细胞焦亡, 释放 DAMP, 从而启动机体的抗肿瘤免疫反应。

三磷酸腺苷 (ATP) 是一种重要的代谢物, 研究表明, 正常细胞与肿瘤细胞之间、细胞外环境与细胞内环境之间的 ATP 浓度存在显著差异, 也可作为有效的内源性刺激源用于响应性递药系统的设计^[61-62]。Tang 等^[63]设计了一种由酸不稳定的亚胺键连接的聚己内酯亚胺 PEG 和聚己内酯聚乙烯亚胺苯硼酸组成的杂交胶束, 用于封装 PD-L1 的 siRNA 和光热剂红外染料 780 (IR 780)。在弱酸性 TME 中, 亚胺键断裂, PEG 壳与胶束分离, 触发胶束的正电荷和苯硼酸暴露, 增强了肿瘤细胞对胶束的摄取。TME 中的 ATP 能与苯硼酸结合, 从而降低胶束的表面正电性, 导致胶束快速解离并释放负载的 siRNA, 进而 PD-L1 的表达降低。体内实验结果证

明该策略可有效沉默 PD-L1, 显著提高光热治疗介导的抗肿瘤免疫反应。目前 ATP 响应性纳米递药系统在增强免疫治疗效果的研究中逐渐成为热点。

7 结语与展望

纳米技术和新型刺激响应性聚合物材料的发展, 为响应性递药系统用于癌症免疫治疗提供了新思路。通过构建响应性纳米递药系统, 可实现电荷翻转、尺寸及形貌变化、PEG 分离、配体靶向性激活和可控药物释放等, 最大程度发挥联合抗肿瘤免疫治疗的效果。虽然刺激响应性纳米递药系统在提高肿瘤免疫治疗效果方面显示出巨大的潜力, 但从实验到临床应用, 仍需要解决一系列问题, 例如: 患者的个体差异、疾病发展的不同阶段以及肿瘤细胞的异质性可能产生不同的药物递送效率; TME 中特异性刺激源的表达和分布具有高度的异质性和动态变化性, 这可能导致意外的刺激响应过程发生; 正常细胞或组织中的低 pH 值、高还原剂浓度或酶水平的上调可能会导致脱靶效应的发生; 此外, 纳米递药系统的生物安全性极大地影响着其临床转化。在进行 TME 响应性纳米递药系统的设计时, 应优先考虑生物相容性、临床转化过程中的扩大生产、质量可控性及生产成本等问题, 应尽可能地优化和简化制备过程, 并且要考虑增效与减毒作用之间的平衡。机体的抗肿瘤免疫反应的激活是全身性的, 进行多种免疫制剂联合递送时, 不能仅注重疗效的产生, 对于其可能发生的毒副作用, 如细胞因子风暴等也应考量。将响应性递药系统与改善现有免疫疗法所带来的毒副作用相结合, 或可解决目前临床的需求。总之, 虽然面临上述诸多问题, 但可以相信, 随着肿瘤免疫学、病理生理学、材料学及其他交叉学科的发展, 免疫疗法与 TME 响应性纳米递药系统的结合将在不久的将来为肿瘤免疫治疗带来重大突破。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Zhang Y, Zhang Z. 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: 807-821.
- [3] 王朝辉, 刘玉玲. 肿瘤纳米药物的临床转化进展及展望 [J]. 药学

- 学报, 2022, 57(1): 134-141.
- [4] 胡川, 高会乐. 肿瘤微环境响应性与调节性递药系统研究进展[J]. 药学学报, 2020, 55(7): 1520-1527.
- [5] Rosenblum D, Joshi N, Tao W, *et al.* Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1410. DOI:10.1038/s41467-018-03705-y.
- [6] 杨蒙蒙, 韩晓鹏, 秦超, 等. 肿瘤微环境的靶向和重塑策略[J]. 药学学报, 2022, 57(1): 98-108.
- [7] Khawar I A, Kim J H, Kuh H J. Improving drug delivery to solid tumors: priming the tumor microenvironment[J]. *J Control Release*, 2015, 201: 78-89.
- [8] Overchuk M, Zheng G. Overcoming obstacles in the tumor microenvironment: recent advancements in nanoparticle delivery for cancer theranostics[J]. *Biomaterials*, 2018, 156: 217-237.
- [9] Estrella V, Chen T, Lloyd M, *et al.* Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(5): 1524-1535.
- [10] Swartz M A, Lund A W. Lymphatic and interstitial flow in the tumour microenvironment: linking mechanobiology with immunity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(3): 210-219.
- [11] Jiang W, Roemeling C A, Chen Y, *et al.* Designing nanomedicine for immuno-oncology[J]. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1(2): 551-560.
- [12] Lou J, Zhang L, Zheng G. Advancing cancer immunotherapies with nanotechnology[J]. *Adv Ther*, 2019, 2(4): 1800128. DOI: 10.1002/adtp.201800128.
- [13] Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the warburg effect: historical dogma versus current understanding[J]. *J Physiol*, 2021, 599(6): 1745-1757.
- [14] Kanamala M, Wilson W R, Yang M, *et al.* Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: a review[J]. *Biomaterials*, 2016, 85: 152-167.
- [15] Liu J, He S, Luo Y, *et al.* Tumor-microenvironment-activatable polymer nano-immunomodulator for precision cancer photoimmunotherapy[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(8): 2106654. DOI:10.1002/adma.202106654.
- [16] Wang H, Chao Y, Zhao H, *et al.* Smart nanomedicine to enable crossing blood-brain barrier delivery of checkpoint blockade antibody for immunotherapy of glioma[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(1): 664-674.
- [17] Wang Y, Shim M S, Levinson N S, *et al.* Stimuli-responsive materials for controlled release of theranostic agents[J]. *Adv Funct Mater*, 2014, 24(27): 4206-4220.
- [18] Guan L, Zhang Z, Gao T, *et al.* Depleting tumor infiltrating B cells to boost antitumor immunity with tumor immune-microenvironment reshaped hybrid nanocage[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(3): 4263-4277.
- [19] An J, Liu M, Zhao L, *et al.* Boosting tumor immunotherapy by bioactive nanoparticles via Ca²⁺ interference mediated TME reprogramming and specific PD-L1 depletion[J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(24): 2201275. DOI:10.1002/adfm.202201275.
- [20] Wang C, Dong Z, Hao Y, *et al.* Coordination polymer-coated CaCO₃ reinforces radiotherapy by reprogramming the immunosuppressive metabolic microenvironment[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(3): 2106520. DOI:10.1002/adma.202106520.
- [21] Zhang K, Ma Y, Wang D, *et al.* In vivo activation of T-Cell proliferation by regulating cell surface receptor clustering using a pH-driven interlocked DNA nano-spring[J]. *Nano Lett*, 2022, 22(5): 1937-1945.
- [22] Shahriari M, Zahiri M, Abnous K, *et al.* Enzyme responsive drug delivery systems in cancer treatment[J]. *J Control Release*, 2019, 308: 172-189.
- [23] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(3): 161-174.
- [24] Ruan S, Cao X, Cun X, *et al.* Matrix metalloproteinase-sensitive size-shrinkable nanoparticles for deep tumor penetration and pH triggered doxorubicin release[J]. *Biomaterials*, 2015, 60: 100-110.
- [25] Ruan S, He Q, Gao H. Matrix metalloproteinase triggered size-shrinkable gelatin-gold fabricated nanoparticles for tumor microenvironment sensitive penetration and diagnosis of glioma[J]. *Nanoscale*, 2015, 7(21): 9487-9496.
- [26] Zhou Y, Chen X, Cao J, *et al.* Overcoming the biological barriers in the tumor microenvironment for improving drug delivery and efficacy[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(31): 6765-6781.
- [27] Ke W, Zha Z, Mukerabigwi J F, *et al.* Matrix metalloproteinase-responsive multifunctional peptide-linked amphiphilic block copolymers for intelligent systemic anticancer drug delivery[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(2): 2190-2198.
- [28] Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2010, 141(1): 52-67.
- [29] Zhu L, Kate P, Torchilin V P. Matrix metalloprotease 2-responsive

- multifunctional liposomal nanocarrier for enhanced tumor targeting[J]. *ACS Nano*, 2012, 6(4): 3491–3498.
- [30] Zhang J, Yuan Z F, Wang Y, *et al.* Multifunctional envelope-type mesoporous silica nanoparticles for tumor-triggered targeting drug delivery[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(13): 5068–5073.
- [31] Han H, Valdepérez D, Jin Q, *et al.* Dual enzymatic reaction-assisted gemcitabine delivery systems for programmed pancreatic cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(2): 1281–1291.
- [32] Pasqualini R, Koivunen E, Ruoslahti E. Peptides in cell adhesion: powerful tools for the study of integrin-ligand interactions[J]. *Braz J Med Biol Res*, 1996, 29(9): 1151–1158.
- [33] Zhang P, Qin C, Liu N, *et al.* The programmed site-specific delivery of LY3200882 and PD-L1 siRNA boosts immunotherapy for triple-negative breast cancer by remodeling tumor microenvironment[J]. *Biomaterials*, 2022, 242: 121518. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121518.
- [34] Sun M, Yao S, Fan L, *et al.* Fibroblast activation protein- α responsive peptide assembling prodrug nanoparticles for remodeling the immunosuppressive microenvironment and boosting cancer immunotherapy[J]. *Small*, 2022, 18(9): 2106296. DOI: 10.1002/sml.202106296.
- [35] Kobayashi H, Watanabe R, Choyke P L. Improving conventional enhanced permeability and retention (EPR) effects; what is the appropriate target?[J]. *Theranostics*, 2013, 4(1): 81–89.
- [36] Perrault S D, Walkey C, Jennings T, *et al.* Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design[J]. *Nano Lett*, 2009, 9(5): 1909–1915.
- [37] Du B, Jiao Q, Bai Y, *et al.* Glutamine metabolism-regulated nanoparticles to enhance chemoimmunotherapy by increasing antigen presentation efficiency[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2022, 14(7): 8753–8765.
- [38] He Y, Lei L, Cao J, *et al.* A combinational chemo-immune therapy using an enzyme-sensitive nanoplatform for dual-drug delivery to specific sites by cascade targeting[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(6): eaba0776. DOI: 10.1126/sciadv.aba0776.
- [39] Bansal A, Celeste Simon M. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(7): 2291–2298.
- [40] Li Y, Ma X, Liu X, *et al.* Redox-responsive functional iron oxide nanocrystals for magnetic resonance imaging-guided tumor hyperthermia therapy and heat-mediated immune activation[J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2022, 5(3): 4537–4549.
- [41] Feng B, Zhou F, Xu Z, *et al.* Versatile prodrug nanoparticles for acid-triggered precise imaging and organelle-specific combination cancer therapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2016, 26(41): 7431–7442.
- [42] Liu D, Poon C, Lu K, *et al.* Self-assembled nanoscale coordination polymers with trigger release properties for effective anticancer therapy[J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 4182. DOI: 10.1038/ncomms5182.
- [43] Shen F, Tao D, Peng R, *et al.* Immunogenic nanomedicine based on GSH-responsive nanoscale covalent organic polymers for chemosonodynamic therapy[J]. *Biomaterials*, 2022, 283: 121428. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2022.121428.
- [44] Zhao X, Zhang K, Wang Y, *et al.* Intracellular self-assembly driven nucleus-targeted photo-immune stimulator with chromatin decompaction function for robust innate and adaptive antitumor immunity[J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(17): 2108883. DOI: 10.1002/adfm.202108883.
- [45] Du L, He H, Xiao Z, *et al.* GSH-responsive metal-organic framework for intratumoral release of NO and IDO inhibitor to enhance antitumor immunotherapy[J]. *Small*, 2022, 18 (15): 2107732. DOI: 10.1002/sml.202107732.
- [46] Hsu P H, Almutairi A. Recent progress of redox-responsive polymeric nanomaterials for controlled release[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(9): 2179–2188.
- [47] Saravanakumar G, Kim J, Kim W J. Reactive-oxygen-species-responsive drug delivery systems: promises and challenges[J]. *Adv Sci*, 2017, 4(1): 1600124. DOI: 10.1002/advs.201600124.
- [48] Jian H, Wang X, Song P, *et al.* Tumor microcalcification-mediated relay drug delivery for photodynamic immunotherapy of breast cancer[J]. *Acta Biomaterialia*, 2022, 140: 518–529.
- [49] Li S, Zhu C, Zhou X, *et al.* Engineering ROS-responsive bioscaffolds for disrupting myeloid cell-driven immunosuppressive niche to enhance PD-L1 blockade-based postablative immunotherapy[J]. *Adv Sci*, 2022, 9(11): 2104619. DOI: 10.1002/advs.202104619.
- [50] Hei Y, Chen Y, Li Q, *et al.* Multifunctional immunoliposomes enhance the immunotherapeutic effects of PD-L1 antibodies against melanoma by reprogramming immunosuppressive tumor microenvironment[J].

- Small*, 2022, 18(9): 2105118. DOI: 10.1002/smll.202105118.
- [51] Jia W, Wang Y, Liu R, *et al.* Shape transformable strategies for drug delivery[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2009765. DOI:10.1002/adfm.202009765.
- [52] Qin Y, Tong F, Zhang W, *et al.* Self-delivered supramolecular nanomedicine with transformable shape for ferrocene-amplified photodynamic therapy of breast cancer and bone metastases[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(18): 2104645. DOI: 10.1002/adfm.202104645.
- [53] Jing X, Yang F, Shao C, *et al.* Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 157. DOI: 10.1186/s12943-019-1089-9.
- [54] Li Y, Jeon J, Park J H. Hypoxia-responsive nanoparticles for tumor-targeted drug delivery[J]. *Cancer Lett*, 2020, 490: 31-43.
- [55] Kang Y, Lim J, Saravanakumar G, *et al.* Immunostimulation of tumor microenvironment by targeting tumor-associated macrophages with hypoxia-responsive nanocomplex for enhanced anti-tumor therapy[J]. *J Control Release*, 2022, 343: 78-88.
- [56] Multhoff G, Vaupel P. Hypoxia compromises anti-cancer immune responses[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232: 131-143.
- [57] Pietrobon V, Marincola F M. Hypoxia and the phenomenon of immune exclusion[J]. *J Transl Med*, 2021, 19: 9. DOI: 10.1186/s12967-020-02667-4.
- [58] Yang K, Yu G, Tian R, *et al.* Oxygen-evolving manganese ferrite nanovesicles for hypoxia-responsive drug delivery and enhanced cancer chemioimmunotherapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(11): 2008078. DOI:10.1002/adfm.202008078.
- [59] Luo Q, Duan Z, Li X, *et al.* Branched polymer-based redox/enzyme-activatable photodynamic nanoagent to trigger STING-dependent immune responses for enhanced therapeutic effect[J]. *Adv Funct Mater*, 2022, 32(13): 2110408. DOI: 10.1002/adfm.202110408.
- [60] Xiao Y, Zhang T, Ma X, *et al.* Microenvironment-responsive prodrug-induced pyroptosis boosts cancer immunotherapy[J]. *Adv Sci*, 2021, 8(24): 2101840. DOI:10.1002/advs.202101840.
- [61] Deng J, Walther A. ATP-responsive and ATP-fueled self-assembling systems and materials[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(42): 2002629. DOI: 10.1002/adma.202002629.
- [62] Sameiyan E, Bagheri E, Dehghani S, *et al.* Aptamer-based ATP-responsive delivery systems for cancer diagnosis and treatment[J]. *Acta Biomaterialia*, 2021, 123: 110-122.
- [63] Tang X, Sheng Q, Xu C, *et al.* pH/ATP cascade-responsive nanocourier with efficient tumor targeting and siRNA unloading for photothermal-immunotherapy[J]. *Nano Today*, 2021, 37: 101083. DOI: 10.1016/j.nantod.2021.101083.



【专家介绍】高会乐: 博士, 四川大学华西药学院药剂学教授, 博士生导师, 教育部青年长江学者, 四川省杰青, 以第一/通讯作者在 *Science Advances*、*ACS Nano*、*Advanced Functional Materials*、*Nano Letters* 等高水平期刊发表论文 70 余篇。研究方向为新型脑靶向递药系统的设计与评价, 以及具有环境敏感性的纳米递药系统及其材料的设计、合成与评价。