

抗肿瘤术后植入式药物递送系统的研究进展与展望

罗雪莲^{1*}, 吴成声², 查 诚¹, 刘 晟¹(¹ 铜陵职业技术学院医学系, 铜陵 244000; ² 铜陵市立医院, 铜陵 244000)

摘 要 植入式药物递送系统作为一种新兴治疗策略, 显著增强了药物疗效, 同时有效减轻了药物的不良反应, 为肿瘤术后治疗提供了创新的解决方案。本文总结了术后肿瘤复发的关键诱因及相应的治疗策略, 并全面探讨了近年来抗肿瘤术后植入式药物递送系统的研发进展, 包括铸造型植入剂、静电纺丝植入剂、水凝胶植入剂等多种术后植入式药物递送系统。本综述全面总结了术后抗肿瘤植入式药物递送系统的应用前景, 并展望了该领域未来的研发方向, 希望这一领域的进一步发展能够促进肿瘤患者预后和生活质量的改善。

关键词 癌症治疗; 植入式药物递送系统; 治疗策略

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)04-0538-10

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2024040901

引用本文 罗雪莲, 吴成声, 查诚, 等. 抗肿瘤术后植入式药物递送系统的研究进展与展望 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(4): 538 – 547.

Cite this article as: LUO Xuelian, WU Chengsheng, ZHA Cheng, *et al.* Research progress and prospects of implantable drug delivery systems for postoperative tumor therapy[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(4): 538 – 547.

Research progress and prospects of implantable drug delivery systems for postoperative tumor therapy

LUO Xuelian^{1*}, WU Chengsheng², ZHA Cheng¹, LIU Sheng¹¹Department of Medicine, Tongling Polytechnic College, Tongling 244000; ²Tongling Municipal Hospital, Tongling 244000, China

Abstract Implantable drug delivery systems, as an emerging therapeutic approach, markedly amplify drug efficacy while mitigating drug toxicity and adverse effects, presenting an innovative avenue for postoperative tumor management. This review delineates pivotal triggers for postoperative tumor recurrence and their respective treatment modalities. Moreover, it comprehensively delves into recent strides in research and development of implantable drug delivery systems following anti-tumor surgery, encompassing implantable such drug delivery platforms as casting implants, electrospinning implants and hydrogel implants. The evolution of anti-tumor postoperative implantable drug delivery systems signifies a promising realm of research, poised to furnish more effective, tailored treatment modalities for cancer patients, heralding a beacon of fresh prospects in their rehabilitation.

Key words cancer treatment; implantable drug delivery systems; therapeutic strategies

This study was supported by the Key Project of Anhui Provincial Natural Science Foundation (No. KJ2021A138)

癌症是全球范围内的健康问题, 如何提高治疗的安全性和有效性一直以来备受科研人员关注^[1-2]。尽管众多新型疗法逐渐兴起, 但对于实体瘤而言, 手术切除仍然是最常见的治疗手段, 手术切

除的广度与患者康复和生存率密切相关^[3-4]。然而, 术后残余肿瘤细胞和免疫抑制肿瘤微环境促使了肿瘤的复发和转移^[5]。因此, 为抑制术后肿瘤复发, 术后的治疗同样至关重要。对于术后治疗而言, 静

收稿日期 2024-04-09 * 通信作者 Tel: 13856295047 E-mail: lx1295047@163.com

基金项目 安徽省高校自然科学研究重点项目 (No. KJ2021A138)

脉注射给药是一种常用的给药方式,然而静脉注射药物在体内容易被网状内皮系统等清除,难以到达肿瘤部位^[6]。有数据表明,借助新兴的纳米技术,药物到达肿瘤部位的平均值也仅为 0.7%,发挥杀伤效果的仅为 0.0014%^[7]。低靶向性伴随的是高给药剂量和给药频次,进而引发系统性不良反应,如骨髓抑制等^[8]。鉴于此类问题,植入式药物递送系统(DDSs)逐渐崭露头角,成为肿瘤术后治疗领域一个备受瞩目的研究方向^[9]。

植入式 DDSs 可于术后直接放置在手术腔中,将含有一种或多种治疗剂直接递送至手术切口,可以使药物长期局部释放,从而实现抑制肿瘤复发的目的。此外,局部释放有效地避免了药物通过血液的循环,增加了药物在靶部位的浓度,从而有效地降低了肿瘤的耐药性,减少了其他器官的毒性反应。目前有多种植入式 DDSs 已被应用于术后肿瘤治疗领域,如晶圆^[10]、水凝胶^[11]、静电纺丝^[12]和喷雾剂^[13]等。美国食品药品监督管理局批准的合成聚

合物,如聚己内酯、聚乳酸和聚乳酸-羟基乙酸,或天然聚合物,包括海藻酸盐、明胶、丝素和葡聚糖等已被用于术后植入式 DDSs 的制备^[14-18]。大多数材料均具有生物可降解性,从而避免了第二次手术移除装置,并避免了慢性异体免疫反应。这些植入式 DDSs 可以针对患者的具体情况和治疗需求进行个性化设计,为其提供更有效的治疗手段。

本文旨在系统梳理抗肿瘤术后植入式 DDSs 的最新研究进展和未来展望。我们将深入探讨不同类型的植入式 DDSs,包括静电纺丝植入剂^[19]、水凝胶植入剂^[20]、3D 打印植入剂^[21]等(图 1),以及近年来,肿瘤术后植入式 DDSs 在多种治疗中的应用包括如化疗药物及各类免疫调控药物的递送等^[18-22]。通过对抗肿瘤术后植入式 DDSs 的深入探讨,有望为癌症患者提供更有效、更安全的治疗方案,将其康复的机会推向新的高度。这一领域的不断突破将在未来对癌症治疗产生深远影响,为患者带来更多希望和机遇。

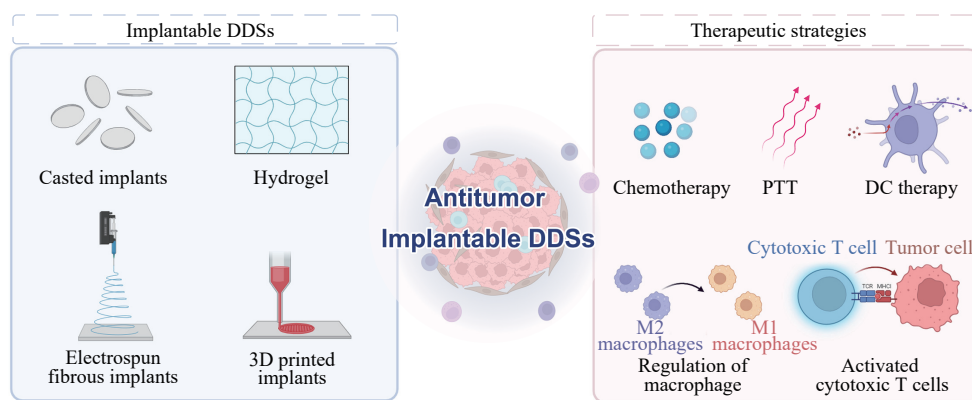


Figure 1 Schematic of systemic drug delivery versus local drug delivery for treatment of malignant tumors, including various types of biopolymeric implantable systems used for local drug delivery and different anticancer therapeutic modalities employed based on these implantable systems

DDS: Drug delivery system; PTT: Photothermal therapy; DC: Dendritic cell

1 肿瘤术后复发的挑战

1.1 肿瘤复发的机制

由于手术过程中成像水平的限制以及肿瘤浸润性生长等因素的制约,手术无法完全清除所有的肿瘤细胞^[23]。因此,在手术区域周围会残留一些肿瘤细胞,它们会重新开始生长和繁殖。与此同时,手术过程中的操作可能会导致肿瘤组织的血管破裂,使得癌细胞进入循环系统,增加肿瘤的转移风险。常发生于肝细胞癌术中缺血/再灌注会上调 CD95/CD95L 通路,导致正常肝细胞与细胞毒性淋

巴细胞凋亡,促进肿瘤进展^[24]。此外,手术过程中使用的麻醉类药物如七氟醚、异氟醚等通过直接影响肿瘤细胞信号通路或间接影响神经内分泌和免疫功能而导致肿瘤复发。比如,异氟醚是一种典型的吸入性卤代烃麻醉药,用于全身麻醉,可抑制活化的钾通道传导^[25]。肾细胞癌细胞在体外暴露于 2% 异氟醚时增殖和迁移速度更快。更为重要的是,手术通过多种方式诱发炎症,包括直接创面和感染,导致许多炎症介质的释放和大量免疫抑制细胞类型的募集,特别是单核细胞和中性粒细胞,进

一步促进肿瘤的增殖和复发^[26]。术后免疫系统的变化与微环境的形成有明确的时间轴关系,可分为急性期、增殖期和重塑期 3 个阶段^[27]。术后微环境中的许多因素都与肿瘤复发有关,包括调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、中性粒细胞、细胞生长因子和交感神经系统等(图 2)。具体来说,调节性 T 细胞的存在会抑制细胞毒性 T 淋巴细胞对肿瘤的杀伤作用,从而促进肿瘤的免疫逃逸。而 TAMs 作为肿瘤微环境中数量最多的免疫细胞之一(占比 30%~50%),则可以促使肿瘤细胞转化为更具药物耐受性的肿瘤干细胞类型^[28]。此外,肿瘤相关巨噬细胞还会分泌一些免疫抑制细胞因子,如白介素-10 和转化生长因子 β (TGF- β),这些因子抑制了树突状细胞的成熟和自然杀伤细胞(NK cells)、CD4⁺, CD8⁺ T 细胞的活性^[29]。此外,在第二阶段组织修复过程中,成纤维细胞和血管内皮细胞在受损组织中增殖和迁移并释放大量生长因子,如转化生长因子 α (TGF- α)、TGF- β 、表皮生长因子(EGF)、趋化因子 12(CXCL12)等,促进新血管形成和瘢痕组织生成,有助于形成有利于肿瘤生长的环境^[30]。最后,手术引起的创伤会激活交感神经系统,导致肾上腺素、去甲肾上腺素和儿茶酚胺水平的增加,进而通过激活 β -肾上腺素受体促进肿瘤的转移和复发^[31]。总的来说,残余的肿瘤细胞、手术加剧的免疫抑制的微环境等是术后肿瘤复发的主要原因。因此,针对这些相关靶点进行调控和干预可以有效地抑制肿瘤的复发,提高患者的治疗效果。

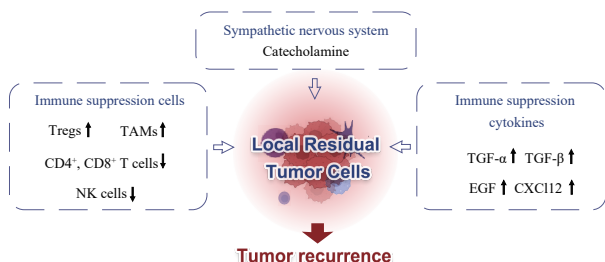


Figure 2 Mechanisms of tumor recurrence

1.2 传统肿瘤治疗的局限性

传统的肿瘤治疗方法,如放射疗法和化疗,在术后护理中发挥着关键作用,但同时也存在着一系列显著的局限性。这些治疗方法的非特异性作用不仅会摧毁癌细胞,还可能损害正常组织细胞和免

疫细胞,导致全身范围内的毒性和不良反应^[10]。此外,长期使用这些方法且无法维持足够的局部治疗浓度可能导致癌细胞逐渐产生耐药性,从而增加治疗的复杂性和难度。纳米技术的兴起为实现这一目标提供了新的机会,但由于生理屏障的存在,纳米药物到达肿瘤部位并实现治疗效果的比例仍然相对较低,因此提高系统性给药的杀伤效率仍然任重道远。面对这些局限性,植入式 DDSs 作为一种能够将药物直接送达到癌症部位的治疗方法提供了另一个选择。这种方法可以实现减少对正常组织的损伤的同时,将药物精确地递送到癌症部位,从而提高治疗的精确性和有效性^[32]。

1.3 植入式 DDSs 的优势

植入式 DDSs 具备多项显著优势,使其在癌症治疗领域备受瞩目(图 3-A)。首先,局部递送能够将治疗药物直接传递至癌症病变区域,因而可显著提高局部药物浓度,同时降低全身毒性和不良反应的风险^[32-33]。这种直接靶向递送的方式避免了药物在全身循环中分布,从而减少了对健康组织的损害,极大地降低了副作用,使患者能够更好地耐受治疗。其次,由于药物在肿瘤部位局部释放,使得药物释放速率可精确可控,从而实现更精准的治疗剂量,降低了癌细胞对药物产生耐药性的概率,因而提高了治疗的有效性^[34]。此外,局部药物递送避免了药物在肝脏经过首过效应的代谢,从而确保了药物的完整性。在提高患者顺应性方面,植入式 DDSs 也展现出明显优势,即只需一次植入,就可持续释放药物,减轻了患者的治疗负担,提高了患者的治疗依从性和生活质量。最后,植入式 DDSs 具有高度的可以根据不同患者的病情和治疗需求,设计不同的药物释放模式和剂量,实现个性化治疗。

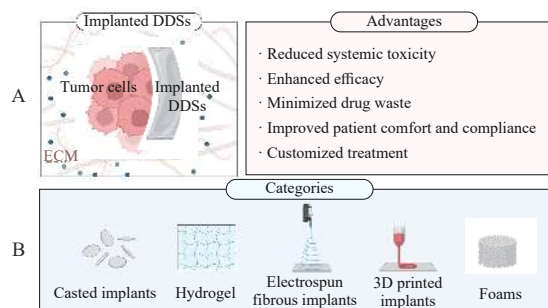


Figure 3 Advantages (A) and categories (B) of implantable drug delivery systems in postoperative tumor

DDS: Drug delivery system; ECM: Extracellular matrix

总之, 局部药物递送作为一种治疗选择, 具有巨大的潜力来克服传统治疗方法的局限性, 为癌症患者提供更为精确和有效的治疗策略。

2 术后植入式 DDSs

2.1 术后植入式 DDSs 载体

术后植入式 DDS 是一种将药物制剂直接放置在手术切除腔中的治疗手段。目前, 晶片、水凝胶、静电纺丝、3D 打印等多种具有长效释放功能的载体材料已被开发出来, 并被广泛用作药物传递系统, 以防止肿瘤复发(图 3-B)。

2.1.1 水凝胶 DDSs 水凝胶肿瘤术后植入式载体通常由生物相容性高的聚合物或生物材料构成, 如明胶、明胶海藻酸盐、透明质酸等。这些材料在水中能够形成凝胶状态, 因而称为水凝胶, 具有三维网状结构。肿瘤术后局部用水凝胶体系主要包括两种, 传统植入型水凝胶和原位交联水凝胶^[35]。传统植入型水凝胶具有一定的形状和体积, 可以满足术后肿瘤空腔的支撑需要, 比如乳腺癌切除手术。但是术后手术创面的不规则性使其无法完全覆盖创面, 导致部分空腔和死角存在释药局限。而原位交联形成的水凝胶可以以流动性较强的状态给药, 通过原位与交联剂混合或者响应局部微环境的方式, 形成原位凝胶。比如 Chen 等^[13]构建了一种用于术后的原位交联型凝胶喷剂, 该喷剂以双储液的形式储存, 一管为包裹 CD47 抗体的 CaCO_3 纳米颗粒和纤维蛋白酶原, 另一管为凝血酶。术后将二者喷洒于手术腔内, 纤维蛋白酶原和凝血酶接触交联形成凝胶状的纤维蛋白, 包裹 CaCO_3 纳米颗粒。其中, CaCO_3 可以中和由于缺氧造成的弱酸性肿瘤微环境中的质子, 在 CD47 抗体的协助下, 增加巨噬细胞的吞噬作用从而激活免疫反应, 有效控制手术切除后局部肿瘤的复发甚至是远端肿瘤的发展。水凝胶用于癌症免疫疗法能够促进局部免疫环境, 支持免疫细胞活动。

此外, 对于不同组织的术后植入应用, 如脑组织, 需要水凝胶具有与目标组织相似的弹性模量, 以减少与周围组织之间的不匹配性。因此, 研究人员通常调控水凝胶的交联密度和结构, 以调节其弹性模量和刚度。水凝胶作为术后植入制剂, 需要具备一定的抗拉强度和抗压强度, 以承受术后受力环境的影响, 这是水凝胶材料从实验室到临床转化的

过程需要克服的众多挑战之一^[36]。其次, 药物的体内释放速率和代谢是不明确的, 难以简单地通过体外实验阐明; 最后, 个性化治疗需要更精确地控制药物输送系统以满足不同患者的需求。总的来说, 未来的重点将放在力学性能高度匹配的水凝胶结构设计上, 以及水凝胶的释放动力学和触发条件设计。

2.1.2 静电纺丝 DDSs 静电纺丝技术利用电场的作用将药物和可溶性聚合物的混合溶液纺丝成纳米或微纳米级别的纤维。静电纺丝植入剂通常使用生物相容性高的材料制备, 如聚乳酸 (polylactic acid, PLA)、聚己内酯 (polycaprolactone, PCL) 等^[37]。这些材料在体内不会引发明显的免疫反应或排斥, 有助于减少不良反应。这些纤维中的药物可以通过不同的机制递送到目标组织或细胞。药物可以逐渐从纤维表面释放, 也可以通过纤维的孔隙结构进行控制释放。这种方式可以实现药物的持续释放, 从而延长治疗效果^[38]。此外, 通过对纺丝过程中聚合物溶液流速、纺丝电压、收集器的选择、纺丝距离、针孔尺寸等因素控制可实现纤维尺寸和纤维取向的灵活控制。药物的种类、剂量和释放速率可以进行调整, 以满足不同患者的治疗需求^[39]。比如 Qian 等^[40]开发了一种具有化学/化学动力学协同治疗、术后抗粘连和双模态成像功能的 3 层静电纺丝纳米纤维 (DOX@BSA/PCL/MnO_2), 实现了 Mn^{2+} 快速渗透和 DOX 的缓慢释放的动态级联过程, 为临床提高脊柱肿瘤的治疗效果和防止肿瘤复发提供了一种候选方法。通过调整纤维的结构(单轴、同轴、三轴等)和药物的加载方式(直接混合、乳液等), 静电纺丝 DDSs 可以实现不同药物的高效装载和可控释放^[41]。开发具有智能响应性的静电纺丝载体, 可以通过外界刺激(如光、温度、pH 等)调控药物的释放速率, 实现精准治疗。Zhou 等^[42]采用静电纺丝技术制备了用于肿瘤治疗的光热 Janus 纳米纤维, 该纤维膜具有 808 nm 近红外激光光热加热性能和光热稳定性, 并且对穿透生物组织的激光有很强的响应。但其缺陷在于制备过程需要复杂的设备和技术, 操作难度较大, 产品质量可控性差, 因此目前在临床上的应用较少, 可扩展性和稳定性还需要进一步验证。

2.1.3 3D 打印 DDSs 3D 打印肿瘤术后植入式 DDSs 是一种创新的医疗技术, 利用三维打印技术

制造出个性化的植入物,用于术后治疗或修复肿瘤切除后的组织损伤。这些 DDSs 可以根据患者的具体情况和肿瘤的特征进行设计和制造,以提供精准的治疗解决方案^[43]。3D 打印肿瘤术后植入式 DDSs 的主要优点包括个体化治疗、精确适配患者解剖结构、减少手术时间和创伤、降低感染风险以及提高患者康复速度^[44]。这些 DDSs 通常具有优异的生物相容性,减少了排斥反应的风险。例如 Long 等^[45]研发了一种多功能 PLGA/Mg 多孔支架,用于骨肉瘤的综合术后管理。该支架采用低温沉积 3D 打印技术制备具有分层多孔结构,可以模拟小梁松质骨结构仿生学的效果,并掺入镁颗粒大大提高多孔支架的机械强度,实现了出色的骨缺损修复效果。3D 打印 DDSs 的突出优势在于高度定制化,可以根据患者的具体情况设计并制造个性化的局部递药系统,实现术后手术腔的完美贴合^[46]。此外,3D 打印技术还具有多功能性,可以实现多种药物的递药,甚至结合不同材料制备具有多功能性的局部递药系统。虽然 3D 打印技术在医疗领域有广泛应用的潜力,但还存在一些挑战,包括材料的选择、生产成本、质量控制、批准和监管等问题。确保 3D 打印植入式 DDSs 的长期稳定性和耐久性对于临床应用而言也是非常重要的。这要求材料在生理环境中不会迅速降解或失效,能够持续稳定地释放药物,从而实现预期的治疗效果。通过计算机辅助设计和仿真技术,优化 DDSs 的结构,可以提高其在承受体内应力时的稳定性。或者优化 3D 打印技术,如熔融沉积成型、立体光刻和选择性激光烧结,精确控制 DDSs 的微观结构和宏观形态,从而提高其机械性能和稳定性^[47]。

2.1.4 其他 除了上述水凝胶、静电纺丝和 3D 打印等制剂外,术后植入式 DDSs 还包括晶片、泡沫剂、微纳米制剂等。考虑到手术伤口的不规则形状,柔性泡沫剂作为一种术后植入式 DDSs 具有很大的前景。Ranganath 等^[48]在胶质母细胞瘤的临床前模型中对这种方法进行了研究。胶质母细胞瘤是一种预后极差且术后局部复发率很高的疾病。在胶质母细胞瘤的临床前小鼠模型手术切除过程中,研究人员在伤口床上植入含有紫杉醇的可生物降解聚(D, L-乳酸-羟基乙酸)泡沫剂,发现 PLGA 微孔泡沫具有低但接近零级的释放,初始破裂最小,可抑制术后胶质母细胞瘤复发。此外, Gliadel

晶片于 1996 年被 FDA 批准,是一种专门用于治疗脑胶质瘤的医疗器械,其核心成分是含有抗癌药物卡莫司汀的生物可降解聚合物晶片^[49]。这种晶片被植入脑组织中,可以在术后释放药物,以预防或延缓脑胶质瘤的复发。此外,通过不同材料制成的微纳米制剂局部给药,也可实现缓释,提高治疗效果。

2.2 术后植入式 DDSs 的设计原则

肿瘤术后植入式 DDSs 的设计原则旨在确保该系统能够实现有效、安全、可控的药物递送,以提高治疗的效果,降低不良反应。首先,对于术后局部给药而言,选择适当的药物以满足治疗需求,并确保其稳定性和活性,是保证药物疗效的第一步。其次,确保递送系统的材料对人体组织具有高度生物相容性,以避免组织反应或毒性反应。应对递送系统进行生物相容性和安全性测试,以确保患者的安全^[50]。这包括对植入材料的选择,以确保其与周围组织相互适应,不引发排斥或过敏反应^[51]。此外,考虑到肿瘤术后病理生理环境的复杂性,通过设计释放机制,以确保药物以可控速度释放到目标组织。这有助于避免过量或过少的药物递送,从而最大程度地提高治疗效果^[52]。最后,为了实现个体化治疗,局部药物递送系统应具备可控性,能够实时监测治疗效果。这可以通过集成传感器或监测装置来实现,以便医生或患者能够根据需要调整药物递送的速率或剂量,以满足个体化的治疗需求。这些设计原则是为了确保术后局部药物递送系统能够最大程度地提高患者的治疗效果,同时最大限度地减少潜在的风险和不适。设计和开发这类系统需要跨学科的合作,包括药理学、医学工程学、生物材料学等领域的专业知识。

总之,植入式 DDSs 的设计克服了传统疗法所面临的障碍,通过将治疗剂直接局部递送到肿瘤部位。在动物模型和一些临床病例中,这些 DDSs 在治疗恶性肿瘤或预防疾病复发方面显示出巨大的希望。这些 DDSs 具有生物相容性、生物可降解性等优良的特性,能够输送各种治疗药物,在时间和空间上精确控制药物的释放。然而,这些术后植入式 DDSs 在消除循环中的癌细胞方面仍存在不足。考虑到癌症诊断时许多患者已经出现转移,局部治疗与全身治疗相结合的双重治疗方法至关重要。此外,科学家和临床医生之间的不断沟通进步有助

于建立基于癌症类型和阶段的新治疗标准, 从而实现较好的治疗效果。

3 术后植入式药物递送治疗策略

3.1 化 疗

术后局部化疗是指在肿瘤手术切除之后采取的一种局部化疗手段, 目的是清除残存的肿瘤细胞, 减少复发和转移的风险。使用植入式 DDSs, 如生物降解性的聚合物或凝胶等, 这些材料可以在体内缓慢释放化疗药物, 延长药物的作用时间^[53]。其中一些制剂已进入临床试验阶段, 对于复发性多形性胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM), 卡莫斯汀晶片已被报道并商业化, 对于复发性 GBM, 可将中位生存时间从 4.6 个月增加到 6.4 个月^[33]。术后局部化疗的优点包括能够集中治疗在高风险的局部区域, 减少对全身的不良反应^[54]。然而, 这种方法也存在局限性, 比如对于远处转移的肿瘤细胞可能无效, 且并不适合所有的肿瘤类型和病情。

3.2 光热疗法

光热疗法 (photothermal therapy, PTT) 是基于外源性光热剂在近红外辐射下的热效应来消融癌组织而发展起来的一种新的癌症治疗方法^[55]。该方法适用于大面积恶性肿瘤的术后治疗。在手术切除大部分肿瘤后, PTT 药物可以更容易地杀死残留的肿瘤细胞。近年来, 经术后植入式 DDS 给药 PTT 已成为预防术后肿瘤复发的重要手段。具有光热效应的化学物质可以通过化学改性或聚合物块连接, 也可以直接物理混合到基质中使载体功能化。各种近红外响应纳米材料, 如金纳米棒、黑磷和石墨烯, 也已被开发出来^[56]。Shao 等^[57]将 BP 纳米片与热凝胶网络结合, 制备了一种用于癌症术后治疗的新型 PTT 系统。在小鼠乳腺癌皮下模型上, 在近红外照射下, 该水凝胶喷洒后在创面上迅速形成凝胶膜, 并通过 PTT 清除残留肿瘤细胞。然而, 光热纳米材料与载体的直接混合可能导致相分离或聚集。解决这一问题的有效方法是用聚合物对纳米材料进行表面改性, 从而显著提高纳米材料的胶体稳定性。此外, 聚合物在纳米材料上的活性基团可以为载体与纳米材料之间的交联提供反应位点。

3.3 超声疗法

肿瘤的超声疗法是一种利用高能量超声波来治疗肿瘤的方法, 具有非侵入性、定位精准、安全性

高的优点。超声疗法包括高强度聚焦超声、超声引导介入治疗等。其中高强度聚焦超声是一种非侵入性的治疗方法, 通过将高能量的超声波聚焦在肿瘤组织上, 产生局部的高温或机械效应, 从而杀死或破坏肿瘤细胞。此方式可以精确控制超声波的聚焦位置和深度, 最大限度地减少对周围正常组织的损伤^[58]。利用超声图像引导下的介入手术技术, 将治疗性的物质 (如化疗药物、热敏剂等) 直接输送到肿瘤部位, 然后利用超声的热效应或机械效应来促进药物的渗透或者增强治疗效果^[59]。例如, Yang 等^[60]开发一种可植入的超声驱动肿瘤治疗装置通过电磁干扰癌细胞的快速分裂来治疗脑部肿瘤。植入式装置提供了更精确的磁场控制并消耗更少的能量, 改善了肿瘤治疗场技术存在的电极布线困难、空间分辨率粗糙、处理效率低等问题。体外和体内实验证实了该装置的优异治疗效果, 对荷瘤大鼠的肿瘤生长速率抑制约 58%, 肿瘤面积缩小约 78%, 有望在临床上研制更有效的医疗肿瘤治疗场设备。

3.4 免疫疗法

术后免疫微环境在肿瘤复发过程中具有重要作用。免疫微环境的主要组成包括树突状细胞 (dendritic cell, DC)、T 淋巴细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞等^[61]。目前, 临床上已经采用了多种免疫疗法手段, 包括免疫检查点抑制剂、免疫激活剂、癌症疫苗和细胞免疫治疗等^[62-63]。与传统治疗方法相比, 免疫疗法已经显著延长了患者的总生存期。以下将从激活 DC、调控巨噬细胞、激活 T 淋巴细胞等方面简要讨论术后肿瘤免疫疗法的治疗策略。

3.4.1 DC 疗法 DC 是最出色的抗原递呈细胞, 其递呈能力是其他抗原提呈细胞的 100 倍; 能通过识别肿瘤细胞特异性抗原, 迁移到淋巴结后将其信号呈递给具杀伤效应的 T 细胞来达到监测、杀灭肿瘤的功能^[64]。DC 疗法利用患者自身的树突状细胞作为疫苗, 通过激活和增强患者自身的免疫系统来识别和攻击肿瘤细胞。包括 DC 采集、培养扩增、促进激活、治疗注射等步骤, 使足量的 DC 能够更好地识别和激发免疫系统对肿瘤细胞的应答^[65-66]。Zhang 等^[67]将改造后的小鼠骨髓来源的树突细胞 (CD40-BMDCs) 和 CD40L-LIS10W 联合局部注射可产生全身性的抗肿瘤免疫, 防止肿瘤转移。在小鼠两侧同时接入黑色素瘤细胞, 经过联合治疗后,

注射部位可消除 80% 肿瘤,远端肿瘤消除 70%,整体存活率在 70%,证明其是一种非常有前景的免疫治疗策略,具有对原发性肿瘤、肿瘤转移和肿瘤复发的治疗潜力。DC 疗法目前主要用于黑色素瘤、前列腺癌、肾细胞癌、肺癌等多种类型的癌症治疗,具有较好的安全性,少见严重副作用。然而,治疗效果因患者个体差异和肿瘤类型而异,难以保证每位患者的疗效且制备过程耗费时间长和资源多。

3.4.2 调控肿瘤相关巨噬细胞 手术造成的炎症微环境逐渐促使了免疫抑制肿瘤微环境的形成,其中主要组成的免疫抑制细胞为巨噬细胞。巨噬细胞可分为促炎性 M1 型巨噬细胞和抗炎型 M2 型巨噬细胞,又称为 TAMs,在术后炎症条件下促肿瘤 M2 表型巨噬细胞逐渐富集^[68]。TAMs 具有多项促肿瘤作用,包括:(1)抑制细胞毒性 T 淋巴细胞的活性,削弱抗肿瘤免疫效应;(2)促进肿瘤细胞转移、侵袭;(3)抑制 DC 的成熟,减弱抗原呈递过程;(4)更重要的是,其可以产生抗氧化分子,促进肿瘤细胞对临床常见放疗疗法的抵抗作用^[69–70]。调控巨噬细胞的手段主要包括两种:减少巨噬细胞数量、将 TAMs 重塑为 M1 型巨噬细胞。

大部分浸润型的肿瘤相关巨噬细胞被手术切除,术后巨噬细胞主要从血液中招募到肿瘤微环境中。肿瘤细胞分泌细胞因子,包括集落刺激因子-1 (colony-stimulating factor-1, CSF-1) 和趋化因子配体 2 等几种 C-C 趋化因子配体,阻断这种招募过程可以有效地减少 TAMs 的浸润^[71]。此外,将 TAMs 逆转为 M1 型巨噬细胞是另一种有效的治疗方式,其表型主要受肿瘤微环境中的细胞因子、免疫检查点分子、细胞外基质组成和刚度等因素影响^[72]。其中,模式识别受体 TLR7/8 激动剂可以实现强烈的巨噬细胞重塑效果。临床上已有 R848 等激动剂正在研究,展现出了优异的治疗前景。Zhang 等^[73]将 TLR7/8 激动剂与多肽偶联,制备了新型 TLR7/8 偶联放射敏感肽水凝胶,通过重新编程巨噬细胞重塑免疫抑制肿瘤微环境并克服放射抗性。抑制巨噬细胞招募或完全清除肿瘤微环境中的 TAMs 会使机体失去维持细胞毒性 T 细胞反应的巨噬细胞,从而使这种类型的治疗效果降低。与此相比,重塑巨噬细胞表型可以在减少促肿瘤巨噬细胞的同时增强抗肿瘤巨噬细胞活性^[74]。作为肿瘤微环境中占比最大的细胞群,肿瘤相关巨噬细胞的调控能够促进

T 细胞的活化和增殖,并与多种免疫细胞相互作用,抑制肿瘤的生长和扩散,有望成为肿瘤治疗的新策略。将调控 TAMs 与其他治疗手段(如化疗、放疗和免疫检查点抑制剂)结合使用,可以有效提升治疗效果。但 TAMs 在肿瘤微环境中具有高度的异质性,此外,精准地调控 TAMs 的功能、方向和程度具有一定的挑战性。并且调控 TAMs 可能引发过度的免疫激活,导致自身免疫疾病或慢性炎症,这也需要在治疗过程中进行平衡和监控^[70]。

3.4.3 激活 T 细胞 在免疫抑制微环境中被抑制的 T 细胞不能杀死残留的肿瘤细胞。局部 T 细胞的激活可以通过增强和激活树突状细胞的抗原提呈功能,增加肿瘤细胞的免疫原性死亡,以及免疫检查点的阻断剂来实现。Wang 等^[75]创新性地构建了一种个性化肿瘤疫苗 PVAX,将免疫抑制调节分子 JQ1(BRD4 抑制剂)和光热分子 ICG 共装载到灭活肿瘤细胞中,而后利用温敏水凝胶装载载药肿瘤细胞,所得的 PVAX 可在肿瘤手术切除的伤口注射给药。在 808 nm 激光照射下, PVAX 能够实现高效光热转化,产生光热效应,激发 JQ1 和肿瘤相关抗原释放。释放的肿瘤抗原可以促进肿瘤组织中 DC 成熟和 CD8⁺ T 细胞浸润, JQ1 则显著下调肿瘤组织和肿瘤细胞表面的程序化死亡受体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达,阻断 PD-1/PD-L1 免疫检查点通路,增强 T 细胞的抗肿瘤免疫应答能力,为肿瘤术后个性化免疫治疗提供了新思路。然而,激活 T 细胞可能导致免疫相关的副作用,如细胞因子释放综合征等,在治疗过程中需要严格监测患者的免疫反应情况,以防止严重的不良反应发生。

4 总结和展望

抗肿瘤术后植入式 DDSs 的不断发展代表着肿瘤治疗领域的一个重要突破。通过在患者体内植入特定的装置或材料,为肿瘤术后治疗提供了新的可能性。静电纺丝植入剂和水凝胶植入剂等不同类型的植入式 DDSs 的涌现,为术后治疗带来了更多选择。这些系统不仅可以提供精确的药物递送,还可以在术后监测和调整,以满足患者的治疗需求。此外,它们的个体定制特性使得治疗更有针对性,有望提高治疗的效果和生存率。

随着未来进一步对肿瘤的微环境、免疫系统相互作用以及潜在的生理过程的深入了解,可以推动

局部治疗药物递送技术的进步, 为开发用于临床癌症治疗的植入剂铺平道路。为了促进植入式 DDSs 的临床应用, 一些方面需进一步关注与开发。首先, 对于术后植入型给药系统而言, 优化植入材料的机械性能至关重要, 因为局部给药系统可能会产生类似于现有临床产品的副作用, 如感染和肿胀等。因此, 需要不断的努力来增强这些材料的力学特性以满足不同组织的需求。其次, 对药物负荷剂量的精准控制研究至关重要。在原位递药的情况下, 不适当的给药会导致无效或毒性。尤其是对于多种药物的联合应用, 需要探索合适的药物比例和剂量, 以实现临床用药的进一步突破。总之, 抗肿瘤术后植入式 DDSs 代表了一个充满希望的领域, 有望为肿瘤患者带来更好的治疗结果和生活质量。

References

- [1] Cortes J, Perez-Garcia JM, Llombart-Cussac A, *et al.* Enhancing global access to cancer medicines[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, **70**(2): 105-124.
- [2] Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, *et al.* Delivering affordable cancer care in high-income countries[J]. *Lancet Oncol*, 2011, **12**(10): 933-980.
- [3] Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJM, *et al.* The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations[J]. *Ann Oncol*, 2008, **19**(11): 1821-1828.
- [4] Ceelen W, Pattyn P, Mareel M. Surgery, wound healing, and metastasis: recent insights and clinical implications[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, **89**(1): 16-26.
- [5] Tang F, Tie Y, Tu CQ, *et al.* Surgical trauma-induced immunosuppression in cancer: recent advances and the potential therapies[J]. *Clin Transl Med*, 2020, **10**(1): 199-223.
- [6] Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, *et al.* Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation[J]. *Eur J Cancer*, 2001, **37**(13): 1590-1598.
- [7] Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, *et al.* Analysis of nanoparticle delivery to tumours[J]. *Nat Rev Mater*, 2016, **1**(5): 16014.
- [8] Stein WD, Bates SE, Fojo T. Intractable cancers: the many faces of multidrug resistance and the many targets it presents for therapeutic attack[J]. *Curr Drug Targets*, 2004, **5**(4): 333-346.
- [9] Wolinsky JB, Colson YL, Grinstaff MW. Local drug delivery strategies for cancer treatment: gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers[J]. *J Control Release*, 2012, **159**(1): 14-26.
- [10] Ashby LS, Smith KA, Stea B. Gliadel wafer implantation combined with standard radiotherapy and concurrent followed by adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed high-grade glioma: a systematic literature review[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, **14**(1): 225.
- [11] Grosskopf AK, Labanieh L, Klysz DD, *et al.* Delivery of CAR-T cells in a transient injectable stimulatory hydrogel niche improves treatment of solid tumors[J]. *Sci Adv*, 2022, **8**(14): eabn8264.
- [12] Li Y, Yuan RT, Luo Y, *et al.* A hierarchical structured fiber device remodeling the acidic tumor microenvironment for enhanced cancer immunotherapy[J]. *Adv Mater*, 2023, **35**(21): e2300216.
- [13] Chen Q, Wang C, Zhang XD, *et al.* In situ sprayed bioresponsive immunotherapeutic gel for post-surgical cancer treatment[J]. *Nat Nanotechnol*, 2019, **14**(1): 89-97.
- [14] Wang SG, Chen Y, Li X, *et al.* Injectable 2D MoS₂-integrated drug delivering implant for highly efficient NIR-triggered synergistic tumor hyperthermia[J]. *Adv Mater*, 2015, **27**(44): 7117-7122.
- [15] Reza MS, Quadir MA, Haider SS. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2003, **6**(2): 282-291.
- [16] Sun M, Wang M, Chen MW, *et al.* A tissue-engineered therapeutic device inhibits tumor growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *Acta Biomater*, 2015, **18**: 21-29.
- [17] Seib FP, Kaplan DL. Doxorubicin-loaded silk films: drug-silk interactions and *in vivo* performance in human orthotopic breast cancer[J]. *Biomaterials*, 2012, **33**(33): 8442-8450.
- [18] Peng H, Yang HW, Song LW, *et al.* Sustained delivery of siRNA/PEI complex from *in situ* forming hydrogels potentially inhibits the proliferation of gastric cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, **35**: 57.
- [19] Kuang GZ, Zhang ZY, Liu S, *et al.* Biphasic drug release from electrospun polyblend nanofibers for optimized local cancer treatment[J]. *Biomater Sci*, 2018, **6**(2): 324-331.
- [20] Cao D, Guo W, Cai CY, *et al.* Unified therapeutic-prophylactic vaccine demonstrated with a postoperative filler gel to prevent tumor recurrence and metastasis[J]. *Adv Funct Materials*, 2022, **32**(40): 2206084.
- [21] Gupta D, Singh AK, Dravid A, *et al.* Multiscale porosity in compressible cryogenically 3D printed gels for bone tissue engineering[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(22): 20437-20452.
- [22] Phuengkham H, Song C, Lim YT. A designer scaffold with immune nanoconverters for reverting immunosuppression and enhancing immune checkpoint blockade therapy[J]. *Adv Mater*, 2019, **31**(42): e1903242.
- [23] Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, *et al.* Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2003, **21**(8): 1624-1636.

- [24] Nijkamp MW, Hoogwater FJ, Govaert KM, *et al.* A role for CD95 signaling in ischemia/reperfusion-induced invasion and outgrowth of colorectal micrometastases in mouse liver[J]. *J Surg Oncol*, 2011, **104**(2): 198-204.
- [25] Buljubasic N, Rusch NJ, Marijic J, *et al.* Effects of halothane and isoflurane on calcium and potassium channel currents in canine coronary arterial cells[J]. *Anesthesiology*, 1992, **76**(6): 990-998.
- [26] Hamard L, Ratel D, Selek L, *et al.* The brain tissue response to surgical injury and its possible contribution to glioma recurrence[J]. *J Neurooncol*, 2016, **128**(1): 1-8.
- [27] Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation[J]. *Sci Transl Med*, 2014, **6**(265): 265sr6.
- [28] Li CX, Xu XF, Wei SH, *et al.* Tumor-associated macrophages: potential therapeutic strategies and future prospects in cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, **9**(1): e001341.
- [29] Liang Y, Tan YZ, Guan B, *et al.* Single-cell atlases link macrophages and CD8⁺ T-cell subpopulations to disease progression and immunotherapy response in urothelial carcinoma[J]. *Theranostics*, 2022, **12**(18): 7745-7759.
- [30] Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, *et al.* Wound repair and regeneration[J]. *Nature*, 2008, **453**(7193): 314-321.
- [31] Chen ZW, Zhang PD, Xu Y, *et al.* Surgical stress and cancer progression: the twisted tango[J]. *Mol Cancer*, 2019, **18**(1): 132.
- [32] Zhang YW, Jiang C. Postoperative cancer treatments: *In-situ* delivery system designed on demand[J]. *J Control Release*, 2021, **330**: 554-564.
- [33] Fleming AB, Saltzman WM. Pharmacokinetics of the carmustine implant[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, **41**(6): 403-419.
- [34] Mathios D, Kim JE, Mangraviti A, *et al.* Anti-PD-1 antitumor immunity is enhanced by local and abrogated by systemic chemotherapy in GBM[J]. *Sci Transl Med*, 2016, **8**(370): 370ra180.
- [35] Lei L, Huang D, Gao HL, *et al.* Hydrogel-guided strategies to stimulate an effective immune response for vaccine-based cancer immunotherapy[J]. *Sci Adv*, 2022, **8**(47): eade8738.
- [36] Correa S, Grosskopf AK, Lopez Hernandez H, *et al.* Translational applications of hydrogels[J]. *Chem Rev*, 2021, **121**(18): 11385-11457.
- [37] Kong B, Liu R, Guo JH, *et al.* Tailoring micro/nano-fibers for biomedical applications[J]. *Bioact Mater*, 2023, **19**: 328-347.
- [38] Hinderer S, Layland SL, Schenke-Layland K. ECM and ECM-like materials - Biomaterials for applications in regenerative medicine and cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, **97**: 260-269.
- [39] Wu LH, Li JH, Wang YQ, *et al.* Engineered hierarchical microdevices enable pre-programmed controlled release for post-surgical and unresectable cancer treatment[J]. *Adv Mater*, 2023, **35**(51): e2305529.
- [40] Qian JQ, Su LC, He JJ, *et al.* Dual-modal imaging and synergistic spinal tumor therapy enabled by hierarchical-structured nanofibers with cascade release and postoperative anti-adhesion[J]. *ACS Nano*, 2022, **16**(10): 16880-16897.
- [41] Luraghi A, Peri F, Moroni L. Electrospinning for drug delivery applications: a review[J]. *J Control Release*, 2021, **334**: 463-484.
- [42] Zhou JF, Chen YN, Liu Y, *et al.* Electrospun medicated gelatin/polycaprolactone Janus fibers for photothermal-chem combined therapy of liver cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, **269**(Pt 1): 132113.
- [43] Schön SN, Skalicky N, Sharma N, *et al.* 3D-printer-assisted patient-specific polymethyl methacrylate cranioplasty: a case series of 16 consecutive patients[J]. *World Neurosurg*, 2021, **148**: e356-e362.
- [44] Valverde I. Three-dimensional printed cardiac models: applications in the field of medical education, cardiovascular surgery, and structural heart interventions[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2017, **70**(4): 282-291.
- [45] Long J, Zhang W, Chen YQ, *et al.* Multifunctional magnesium incorporated scaffolds by 3D-Printing for comprehensive post-surgical management of osteosarcoma[J]. *Biomaterials*, 2021, **275**: 120950.
- [46] Joo SH, Kim J, Hong J, *et al.* Dissolvable self-locking microneedle patches integrated with immunomodulators for cancer immunotherapy[J]. *Adv Mater*, 2023, **35**(10): e2209966.
- [47] Shafiee A, Atala A. Printing technologies for medical applications[J]. *Trends Mol Med*, 2016, **22**(3): 254-265.
- [48] Ranganath SH, Wang CH. Biodegradable microfiber implants delivering paclitaxel for post-surgical chemotherapy against malignant glioma[J]. *Biomaterials*, 2008, **29**(20): 2996-3003.
- [49] Bregy A, Shah AH, Diaz MV, *et al.* The role of Gliadel wafers in the treatment of high-grade gliomas[J]. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2013, **13**(12): 1453-1461.
- [50] Bar-Kochba E, Scimone MT, Estrada JB, *et al.* Strain and rate-dependent neuronal injury in a 3D *in vitro* compression model of traumatic brain injury[J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 30550.
- [51] Zhang DH, Chen Q, Bi YF, *et al.* Bio-inspired poly-DL-serine materials resist the foreign-body response[J]. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 5327.
- [52] Wang DH, Xing S, Peng F, *et al.* Microenvironment-responsive electrocution of tumor and bacteria by implants modified with degenerate semiconductor film[J]. *Bioact Mater*, 2023, **20**: 472-488.
- [53] Schiapparelli P, Zhang PC, Lara-Velazquez M, *et al.* Self-assembling and self-formulating prodrug hydrogelator extends survival in a glioblastoma resection and recurrence model[J]. *J Control Release*, 2020, **319**: 311-321.

- [54] Elstad NL, Fowers KD. OncoGel (ReGel/paclitaxel): clinical applications for a novel paclitaxel delivery system[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, **61**(10): 785-794.
- [55] Gobin AM, Lee MH, Halas NJ, *et al.* Near-infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2007, **7**(7): 1929-1934.
- [56] Vines JB, Yoon JH, Ryu NE, *et al.* Gold nanoparticles for photothermal cancer therapy[J]. *Front Chem*, 2019, **7**: 167.
- [57] Shao JD, Ruan CS, Xie HH, *et al.* Black-phosphorus-incorporated hydrogel as a sprayable and biodegradable photothermal platform for postsurgical treatment of cancer[J]. *Adv Sci*, 2018, **5**(5): 1700848.
- [58] Wu F, Ter Haar G, Chen WR. High-intensity focused ultrasound ablation of breast cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2007, **7**(6): 823-831.
- [59] Reddy D, Peters M, Shah TT, *et al.* Cancer control outcomes following focal therapy using high-intensity focused ultrasound in 1379 men with nonmetastatic prostate cancer: a multi-institute 15-year experience[J]. *Eur Urol*, 2022, **81**(4): 407-413.
- [60] Yang YL, Hu XP, Liu YX, *et al.* An implantable ultrasound-powered device for the treatment of brain cancer using electromagnetic fields[J]. *Sci Adv*, 2022, **8**(29): eabm5023.
- [61] Quail DF, Joyce JA. The microenvironmental landscape of brain tumors[J]. *Cancer Cell*, 2017, **31**(3): 326-341.
- [62] Lim M, Xia YX, Bettegowda C, *et al.* Current state of immunotherapy for glioblastoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, **15**(7): 422-442.
- [63] Dong SY, Liu X, Bi Y, *et al.* Adaptive design of mRNA-loaded extracellular vesicles for targeted immunotherapy of cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 6610.
- [64] Dietz MV, Quintelier KLA, van Kooten JP, *et al.* Adjuvant dendritic cell-based immunotherapy after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with malignant peritoneal mesothelioma: a phase II clinical trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, **11**(8): e007070.
- [65] Lau SP, Klaase L, Vink M, *et al.* Autologous dendritic cells pulsed with allogeneic tumour cell lysate induce tumour-reactive T-cell responses in patients with pancreatic cancer: a phase I study[J]. *Eur J Cancer*, 2022, **169**: 20-31.
- [66] Han X, Shen SF, Fan Q, *et al.* Red blood cell-derived nanoerythrocyte for antigen delivery with enhanced cancer immunotherapy[J]. *Sci Adv*, 2019, **5**(10): eaaw6870.
- [67] Zhang YB, Hou XC, Du S, *et al.* Close the cancer-immunity cycle by integrating lipid nanoparticle-mRNA formulations and dendritic cell therapy[J]. *Nat Nanotechnol*, 2023, **18**(11): 1364-1374.
- [68] DeNardo DG, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, **19**(6): 369-382.
- [69] Xiang XN, Wang JG, Lu D, *et al.* Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, **6**(1): 75.
- [70] Mantovani A, Allavena P, Marchesi F, *et al.* Macrophages as tools and targets in cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, **21**(11): 799-820.
- [71] Pathria P, Louis TL, Varner JA. Targeting tumor-associated macrophages in cancer[J]. *Trends Immunol*, 2019, **40**(4): 310-327.
- [72] Gao J, Liang YZ, Wang L. Shaping polarization of tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2022, **13**: 888713.
- [73] Zhang YM, Feng ZJ, Liu JJ, *et al.* Polarization of tumor-associated macrophages by TLR7/8 conjugated radiosensitive peptide hydrogel for overcoming tumor radioresistance[J]. *Bioact Mater*, 2022, **16**: 359-371.
- [74] Cassetta L, Pollard JW. A timeline of tumour-associated macrophage biology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, **23**(4): 238-257.
- [75] Wang TT, Wang DG, Yu HJ, *et al.* A cancer vaccine-mediated postoperative immunotherapy for recurrent and metastatic tumors[J]. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 1532.