

## 药物递送系统介导的脑胶质瘤放疗增敏

刘明萱<sup>#</sup>, 郭 赞<sup>#</sup>, 孙 涛<sup>\*</sup>

(复旦大学药学院智能化递药教育部重点实验室, 上海 201203)

**摘要** 脑胶质瘤是中枢神经系统常见恶性肿瘤, 经常出现放疗耐受性。药物递送系统有助于放疗增敏剂的血脑屏障跨越和脑胶质瘤的靶向递送, 进而增敏放疗疗效, 受到越来越多的关注。本文重点总结了放疗耐受与自身 DNA 损伤修复机制、具有 DNA 和膜攻击性的活性氧自由基清除和脑胶质瘤干细胞的快速增殖的相关性, 从探讨了无机纳米材料、有机复合材料和仿生递药系统等药物递送系统在解决跨屏障递送难题上的表现, 总结了放疗增敏剂的跨血脑屏障和肿瘤靶向递送的递药系统设计方法, 并为解决纳米递送系统临床转化问题提供了可能的方向。

**关键词** 脑胶质瘤; 药物递送系统; 放射耐受性; 放疗增敏; 肿瘤微环境

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)05-0624-10

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2024050401

引用本文 刘明萱, 郭赞, 孙涛. 药物递送系统介导的脑胶质瘤放疗增敏 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 624 – 633.

Cite this article as: LIU Mingxuan, GUO Yun, SUN Tao. Drug delivery systems for sensitization of glioblastoma radiotherapy[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(5): 624 – 633.

## Drug delivery systems for sensitization of glioblastoma radiotherapy

LIU Mingxuan<sup>#</sup>, GUO Yun<sup>#</sup>, SUN Tao<sup>\*</sup>

Key Laboratory of Smart Drug Delivery (Fudan University) of Ministry of Education, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China

**Abstract** Glioblastoma is a common malignant tumor in the central nervous system, often exhibiting radiation resistance. Drug delivery systems can help to overcome the blood-brain barrier and targeted delivery of radiation sensitizers to glioblastoma, thereby enhancing the efficacy of radiation therapy, which has received increasing attention. This review focuses on the relationship between radiation resistance and the intrinsic DNA damage repair mechanism, the clearance of reactive oxygen species with DNA and membrane attack, and the rapid proliferation of glioblastoma stem cells. It also discusses the performance of inorganic nanomaterials, organic composite materials, and bionic drug delivery systems in solving the problem of trans-barrier delivery, and summarizes the design method of drug delivery systems for crossing the blood-brain barrier and targeted delivery of radiation sensitizers to glioblastoma, to provide some possible direction for solving the clinical translation problems of nano delivery systems.

**Key words** glioblastoma; drug delivery system; radiation tolerance; sensitization of radiotherapy; tumor microenvironment

This study was supported by the Natural Science Foundation of Shanghai Science and Technology Innovation Plan (22ZR1414100); and the Open Grant from the Pingyuan Laboratory (2023PY-OP-0106)

<sup>#</sup>LIU Mingxuan and GUO Yun contributed equally to this work

收稿日期 2024-05-04 \* 通信作者 Tel: 021-51980187 E-mail: [sunt@fudan.edu.cn](mailto:sunt@fudan.edu.cn)

基金项目 上海市科技创新计划自然科学基金项目 (22ZR1414100); 平原实验室开放基金项目 (2023PY-OP-0106)

<sup>#</sup>刘明萱和郭赞为共同第一作者

脑胶质瘤 (glioblastoma, GBM) 是中枢神经系统中最主要原发性恶性肿瘤, 具有高病死率和较高发病率等特征, 年发病率 0.05‰~0.08‰, 5 年病死率仅次于胰腺癌和肺癌<sup>[1]</sup>。脑胶质瘤是最常见和最具侵袭性的原发性脑肿瘤<sup>[2]</sup>, 表现出弥漫性浸润型边界, 手术难以完全切除, 因而术后复发概率大。现有的治疗方案是放疗联合替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 化疗, 但预后效果较差, 采用常规方案治疗早期 GBM 患者的中位生存时间仅为 14.6 个月, 5 年生存率低于 4.7%<sup>[3]</sup>。TMZ 是一种 DNA 烷化剂, 可以通过甲基化肿瘤细胞 DNA 达到阻止其复制或转录的目的, 进而抑制肿瘤生长。然而, TMZ 化疗具有几个显著缺陷, 首先就是 GBM 细胞的  $O^6$ -甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 ( $O^6$ -methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 过表达将导致 TMZ 耐药性<sup>[4]</sup>。MGMT 可以修复 TMZ 导致的肿瘤细胞 DNA 损伤, 其过表达还使细胞对其他 DNA 烷化剂产生耐药性, 从而限制了与 TMZ 联用化疗药物的疗效<sup>[5]</sup>; 此外 TMZ 消除半衰期较短, 仅为 1.8~2 h, 很难在所需的时间维持治疗作用。

考虑到化疗的用药缺陷, 放疗仍然是术后治疗原发性脑瘤的重要方法。但针对患者表现出的放射耐受性研究依然任重道远, 除此之外由放射引起的脑损伤也是放疗面临的严峻挑战。GBM 广泛浸润脑实质, 为了彻底杀伤癌细胞, 将不可避免地采用高剂量的放射 (通常为 60 Gy), 以延缓复发并延长生存期<sup>[6]</sup>。这就导致射线“误伤”残余癌组织周围的正常脑组织, 而对认知等脑功能造成不良影响, 严重者甚至会在接受治疗后的数月甚至几年内出现神经退行性疾病<sup>[7]</sup>。为了实现低剂量的精准杀伤, 目前做的工作有两个方面, 首先就是优化放射手段, 比如通过使用直线加速器精确靶向 GBM, 尽可能降低放疗的不良反应<sup>[8]</sup>; 而另一方面则是对于放疗增敏剂的研究。研究表明, 放疗增敏剂具有扩大辐射剂量治疗窗口等作用, 比如金基纳米平台可以提高低剂量辐射能量在病灶处的积累, 进而实现低剂量杀伤。因此, 有必要进行脑胶质瘤放疗增敏方面的研究, 一方面抑制肿瘤耐受性; 另一方面使放射能量精准作用于靶点, 降低辐射剂量以减少不良反应。目前, 针对脑胶质瘤耐受性机制和增敏机制的病理生理学和药理学研究已经十分丰富, 本综述则致力于讨论增敏剂递送方法以及其介导放射

增敏的机制 (图 1)。

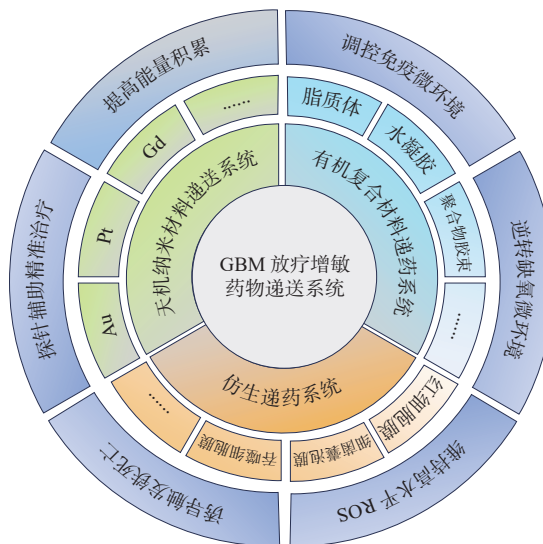


图 1 介导脑胶质瘤(GBM)放疗增敏的方法机制以及针对放疗增敏剂的递送系统

## 1 放疗作用机制与耐受机制

### 1.1 作用机制

放射治疗指的是通过伽马射线、X 射线或放射性粒子 (包括电子、质子、中子、碳离子、 $\alpha$  粒子和  $\beta$  粒子) 产生的电离辐射来杀伤肿瘤细胞<sup>[9]</sup>。导致细胞凋亡的机制主要有 3 种: 其一, 辐射直接与肿瘤细胞的 DNA 分子相互作用, 导致细胞 DNA 发生一系列损伤, 包括双链断裂、单链断裂和碱基损伤; 其二, 辐射通过与水分子相互作用产生活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS), 当 ROS 积累到一定水平后将肿瘤细胞起到杀伤作用; 其三, 辐射会引起抗肿瘤免疫反应, 这种免疫反应的作用部位不限于辐射部位, 可诱导照射部位以外的肿瘤缩小。当这 3 种效应在放疗中表现不明显时, 即出现放疗耐受性。

### 1.2 内在耐受性

肿瘤细胞对放疗的耐受性可分为肿瘤自体及其微环境 (tumor microenvironment, TME) 介导的两种<sup>[10]</sup>。如前所述, 通过直接的辐射照射和 ROS 的产生, 放疗对肿瘤细胞 DNA 造成损伤, 进而导致肿瘤细胞的消退。因此放疗的效果往往取决于受辐射肿瘤细胞的 DNA 损伤程度。然而, 肿瘤细胞有其 DNA 损伤修复机制, 这种调控机制由 DNA 的损伤触发, 引起细胞内的一系列相关反应, 统称为

DNA 损伤反应 (DNA damage response, DDR), 这是一种由损伤 DNA 分子引发的复杂蛋白质信号通路, 可中断细胞周期进程并促进 DNA 修复<sup>[6]</sup>。保留细胞干性的 GBM 细胞亚群 DDR 效应最显著, 这使得它们对包括放疗在内的 DNA 损伤治疗具有抗性<sup>[11]</sup>。这些 GBM 细胞亚群中, 以脑胶质瘤干细胞 (glioma stem cell, GSC) 耐辐射性最强, 并且与 GBM 的复发密切相关。GSCs 又被称为肿瘤起始细胞, 具有繁殖和自我更新的功能。在接受辐照后, GSCs 可以优先激活 DDR 相关基因, 如 ATM、ATR 和 CHEK1 等<sup>[12]</sup>, 此外, GSCs 受到高水平自由基清除剂, 如还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的保护, 这些清除剂将辐射诱导的 ROS 保持在较低水平<sup>[13]</sup>。因此靶向 GSCs 或其他肿瘤干细胞 DDR 的抑制剂和自由基清除剂的抑制剂是一种应对 GBM 内在耐受性的增敏思路。

### 1.3 肿瘤微环境介导耐受性

脑胶质瘤的肿瘤微环境包括被异常血管包围的肿瘤细胞、基质细胞 (单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞、小胶质细胞、T 细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞) 和非细胞成分 (如细胞外基质)<sup>[14]</sup>。TME 是一个动态的复杂生态系统, 其突出的特点是总体处于缺氧状态和免疫抑制状态。前文提到辐射通过提高 ROS 水平和触发肿瘤细胞免疫原性死亡来杀伤 GBM 细胞。因此 TME 对 GBM 的辐射耐受性响应有深远影响。据报道, 异种移植模型中的 GBM 细胞可以表现出对辐射的抵抗力, 而体外的相同细胞表现出对辐射的敏感性<sup>[13]</sup>, 这表明 TME 在辐射抗性中起着关键作用。肿瘤微环境介导的耐受性与肿瘤代谢和免疫微环境有关。

关于肿瘤代谢微环境, 肿瘤通过异常代谢产生的肿瘤缺氧微环境导致 GBM 放射耐受。由于肿瘤的快速增殖和血液供应不足, 缺氧是包括 GBM 在内的实体瘤的共同特征。正常大脑中的平均氧含量为 5%~7%, 而在原发性脑肿瘤中氧含量低于 2%<sup>[15]</sup>。肿瘤细胞的典型行为是代谢改变, 即葡萄糖摄取和无氧呼吸增加导致葡萄糖发酵为乳酸。缺氧微环境常见于多数肿瘤, 是产生放疗耐受的主要原因之一<sup>[16]</sup>。脑胶质瘤的缺氧环境促进血管生成, 改变 GBM 细胞代谢, 导致基因组不稳定, 并促进 GSCs 的增殖和分化<sup>[17]</sup>。所有这些因素都有助于产生放射耐受性。缺氧同时会导致 ROS 的 DNA 损

伤作用减弱。根据氧固定理论, 常氧条件下水辐射分解过程中产生的 ROS 有利于永久性 DNA 损伤<sup>[18]</sup>。当氧气浓度急剧降低时, ROS 诱导的肿瘤杀伤性也会成比例地降低, 从而间接影响放疗导致的 DNA 损伤并导致 GBM 放射耐受。Khakshour 等<sup>[19]</sup>通过模拟 GBM 体外缺氧环境, 测定该环境中 ROS 水平和缺氧诱导因子、葡萄糖转运体等几种与缺氧产生有关的基因表达, 证明了模拟缺氧环境显著增加 ROS 的清除率, 并诱导 U87 细胞的放射抗性。这项研究证实了缺氧的异常肿瘤代谢诱导 GBM 细胞的放射耐受。

肿瘤微环境抑制免疫系统的监控和清除作用是导致放射耐受的另一原因。辐射触发的免疫原性细胞死亡是确保放疗有效性的又一关键因素。脑胶质瘤 TME 中存在的免疫抑制细胞和免疫抑制细胞因子 (IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF、TGF $\beta$ ) 限制了辐射介导的免疫杀伤<sup>[20]</sup>。有研究表明辐射还可以上调 GBM 表面 PD-L1 和 GBM 实质中 T 细胞 IDO1 的表达, 二者的过表达均会使癌细胞产生免疫逃逸<sup>[21-22]</sup>。此外, 通过阻止 T 细胞浸润、促进抑制性 T 细胞分化以及促进 GBM 侵袭和血管生成, 来源于小胶质细胞和外周巨噬细胞的肿瘤相关巨噬细胞在免疫抑制性微环境的发展中发挥关键作用, 其中 M2 型肿瘤相关巨噬细胞具有促癌作用<sup>[23]</sup>。GBM 可以在放疗后将其募集到微环境中, 这表明免疫抑制微环境在放射耐受性的形成中起到关键作用。

近年来, 越来越多针对脑胶质瘤放疗增敏的药物递送系统关注于调控肿瘤微环境, 逆转由缺氧、免疫逃逸相关基因上调等因素造成的放射耐受性已经是一种颇具前途的方法。

## 2 药物递送系统介导的放射增敏策略

脑胶质瘤靶向给药的难点在于跨越血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 并提高药物脑内浓度<sup>[24]</sup>。传统药物递送系统很难跨越 BBB, 并且在肿瘤部位的保留时间也较短, 如前文提到的 TMZ 在瘤内的消除半衰期仅有 1.8~2 h。针对上述问题, 近年来开发了一些药物递送系统从跨 BBB 运输、提高瘤内滞留两个角度优化递送策略。首先是无机纳米材料的应用。纳米药物能够穿过血脑屏障并优先在肿瘤部位积累, 提高肿瘤的高渗透长滞留 (enhanced permeability and retention effect, EPR) 效应<sup>[25]</sup>。同

时, 具有独特物理化学性质的纳米材料在增强脑胶质瘤对放射治疗等常规治疗的敏感性方面表现出广阔的潜力<sup>[6]</sup>。考虑到放疗主要靠造成肿瘤细胞的 DNA 损伤达到疗效, 而肿瘤细胞由于其内在的 DDR 效应, 大大减弱了辐射对其的杀伤作用。因此, 增强 DNA 损伤和抑制肿瘤细胞的 DDR 效应是最容易想到的增敏策略。而无机纳米材料可通过提高放射能量在 GBM 部位积累增强放射带来的 DNA 损伤并实现增敏。因此在过去几十年中, 纳米材料在放疗增敏药物递送领域得到了广泛的研究。以脂质体为主的有机复合材料可以提高药物在体循环和肿瘤部位的保留时间, 通过修饰还可以高效跨过 BBB 并主动靶向 GBM 细胞, 常作为包载无机纳米药物和化疗药物的载体。而由有机复合材料进一步衍生出的仿生递送材料则更为彻底地借鉴了生物体内原有的细胞膜结构, 它通过固有的自我识别特性掩盖其内容物以避免单核吞噬细胞系统 (mononuclear phagocyte system, MPS) 和免疫监视的清除<sup>[26]</sup>, 进而可延长药物在体循环半衰期, 增加肿瘤黏附, 同时不失去其载药能力。而通过对包载增敏药物的细胞膜类似物进行特定修饰, 可以使仿生递药系统具有脑胶质瘤靶向和跨 BBB 运输的能力<sup>[27]</sup>。

靶向 GBM 增敏药物的递药系统往往由以上 3 种材料搭建而成, 3 种材料在递送系统中的角色不同。有机复合材料如脂质体等往往是组成递药系统的骨架, 无机材料则用来修饰脂质体表面或作为增敏药物被包载, 仿生递药系统则是一种受到细胞启发并仿照细胞进行修饰, 或直接利用细胞构成的药物递送系统。

## 2.1 无机纳米材料

无机纳米材料是一类以无机材料为基础的颗粒, 主要由金属纳米材料、无机氧化物组成。顺铂 (cisplatin) 是一种遗传毒性药物, 是应用最广泛的 GBM 化疗药物之一。在纳米递药系统领域, 纳米级顺铂常用来修饰药物递送系统表面, 以发挥其放疗增敏的性质<sup>[28]</sup>。例如 Coluccia 等<sup>[29]</sup> 构建了一种利用顺铂和金纳米颗粒的药物递送系统 GNP-UP-Cis。这种递药系统以金纳米 (GNP) 颗粒为主体, 在聚丙烯酸和顺铂的修饰下增强其生物相容性, 并在靶向肽的作用下, 利用自身纳米级的尺寸优势带来的 EPR 效应实现靶向 GBM 肿瘤细胞并得以长时间保留。在放疗增敏方面, 顺铂作为化疗药物本

身具有靶向杀伤肿瘤 DNA 的作用, 同时金纳米颗粒吸收低剂量辐射能量, 受激产生低能电子诱导 DNA 进一步损伤。活性测定表明, 与游离顺铂相比, GNP-UP-Cis 可显著抑制 GBM 细胞的生长, 并表现出与放射治疗的显著协同作用。在体外, 经 GNP-UP-Cis 处理的细胞表现增强的 DNA 损伤; 在体内, GNP-UP-Cis 抑制 GBM 肿瘤的生长。金、银等颗粒属于近些年在纳米药物介导肿瘤放疗增敏领域比较热门的高 Z 材料。Z 即原子序数, 高 Z 材料即高原子序数材料。这种材料通常由原子序数在 57 到 83 之间的元素组成, 根据康普顿散射定律和光电效应原理, 高 Z 材料更容易吸收 X 射线的能量。X 射线与高 Z 原子中内壳电子的相互作用可产生光电子。光电子在原有能级产生一个空位, 由来自更高能级的电子衰变来填补, 产生一个光子。这个光子可继续激发原子产生光电子、光子, 而光电子可激发基态原子产生几个能量较低的次级电子。最终的结果就是难以被软组织吸收的 X 射线中的能量, 被高 Z 材料转移到了大量光电子和次级电子中, 可令放射具有更强的生物学破坏性<sup>[30]</sup>。

高 Z 材料中, 金 (Z=79) 是最具代表性的材料, 金纳米颗粒 (AuNP) 放射增敏作用的第一个体内实验可以追溯到 2000 年<sup>[31]</sup>。Goubault 等<sup>[32]</sup> 以聚乙二醇-b-聚丙烯酸 (PEG-PAA) 为骨架, 将氧化铁纳米颗粒与表面涂有油胺的金纳米颗粒分散于 PEG-PAA 骨架中得到一种名为 H(Fe;Au) 的磁性杂体纳米颗粒。研究证明, 这种基于 AuNP 促进能量积累导致放疗增敏的复合材料显著延长了 GBM 模型鼠的平均生存时间, 这项研究中每只小鼠仅被注射了 0.01  $\mu\text{g/g}$  的 H(Fe;Au), 就可以观察到增敏剂在低剂量辐射 (10~100 KeV) 的照射中起到了增敏作用, 小鼠生存率也显著提高。这说明了高 Z 无机纳米材料在脑胶质瘤放疗增敏, 尤其是在降低辐射剂量方面有广泛的应用前景。

硼中子俘获疗法早在 20 世纪就被学者提出并掀起过一阵研究热潮<sup>[33]</sup>。该疗法将硼化合物静脉注射到患者体内, 然后对肿瘤部位进行中子照射。稳定的同位素  $^{10}\text{B}$  “捕获”中子形成富中子同位素  $^{11}\text{B}$ , 而  $^{11}\text{B}$  容易发生  $\alpha$  衰变成 3 个部分:  $\alpha$  粒子,  $^7\text{Li}$  和  $\gamma$  射线。从理论上讲, 由于  $\alpha$  粒子和  $^7\text{Li}$  射线的穿透性较弱, 光程长度为 5~9  $\mu\text{m}$  (1 个细胞左右的长度)<sup>[34]</sup>; 此时如果借助特定载体或对  $^{10}\text{B}$  进行修饰使

其能够靶向运输到肿瘤区域并达到合适浓度与时间的蓄积,就可以实现对肿瘤细胞的精准杀伤,并且减少辐射能量的耗散,达到辐射增敏并减少不良反应的目的<sup>[35]</sup>。然而如果脱靶将可能导致全身毒性和脱靶坏死,再考虑到硼中子俘获疗法治疗 GBM 和其他神经胶质瘤在临床试验中显示出的结果喜忧参半,因此针对硼中子俘获疗法的研究与临床试验逐渐停滞<sup>[36]</sup>。Shimizu 等<sup>[34]</sup>发现,既往病例的数据统计证明硼中子俘获疗法可以显著延长 GBM 患者的生命,使其在初次诊断后生存期延长至约 5 年。尽管难以避免肿瘤复发,但硼中子俘获疗法在延长 GBM 患者寿命、减少不良反应方面的潜力不容忽视。在最近的一项研究中,Fujikawa 等<sup>[37]</sup>合成了碘苯基偶联的十二硼酸(BC-IP),作为新的含硼化合物,提高了硼的递送效率和滞留率。接受硼中子俘获疗法治疗(BC-IP)的组生存期明显长于未治疗的对照组和仅照射组,而且相比于目前常用的硼中子俘获疗法硼药即硼酸-苯丙氨酸组,BC-IP 在肿瘤中的硼积累绝对值更低,这一结果可能表明 BC-IP 的生物学效应相对较高,BC-IP 有作为硼中子俘获疗法替代硼载体的潜力。

## 2.2 有机复合材料递送系统

考虑到生物相容性的问题,纯无机纳米材料与有机复合材料共同组成递药系统。这些有机材料包括脂质体、胶束、水凝胶和聚合物等,其结构往往具有特定物理和化学性质<sup>[38]</sup>。常见的 GBM 靶向纳米递送策略是基于脂质体的有机或复合纳米颗粒。脂质体是脂质双层囊泡,具有核状结构,可以递送疏水性和亲水性药物。作为递送系统,脂质体增强了溶解度,降低了包封药物的毒性以及非特异性不良反应。脂质体最具价值的特点在于其高度的可修饰特性<sup>[39-40]</sup>。Tan 等<sup>[40]</sup>设计了 C-C 基序趋化因子配体 5(C-C motif chemokine ligand, CCL5) 肽修饰的脂蛋白系统包载 GBM 放疗增敏药物。他们发现 GBM 组织中清道夫受体 B 类 1 型(scavenger receptor Class B type 1, SR-B1) 和 CCL5 的表达明显高于正常脑组织。其中 SR-B1 是高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的主要受体,而高密度脂蛋白是由多功能磷脂、胆固醇酯和载脂蛋白 A-1(ApoA1)组成的内源性纳米载体,可以加载多功能治疗剂、完成有效的肿瘤靶向递送载体<sup>[40]</sup>。CCL5 是由 GBM 分泌并释放到外周循环系统中的,介导

多功能辅助细胞(例如单核细胞、淋巴细胞等)到肿瘤部位的趋化因子<sup>[41]</sup>。利用 CCL5 模拟肽修饰基于高密度脂蛋白类似物构建的仿生脂蛋白系统能够成功靶向 GBM 并产生放射增敏性。此外,凝胶作为一种生物相容性良好的大分子有机物质,易成形覆盖不规则形状的切除腔壁,在外科手术应用已有悠久历史<sup>[42]</sup>。近年,很多递送系统利用凝胶作为载体包载药物,例如 Nguyen 等<sup>[43]</sup>设计了一种手术植入的放疗增敏药物制剂,利用纤维蛋白胶包载了两种放射增敏剂 5-氟尿嘧啶和莫特沙芬钆,进行了体外实验。发现凝胶包载的增敏剂在高剂量(18 Gy)和低剂量(6 Gy)辐射下,均表现出更强更持久的放疗增敏性。这项研究证明了凝胶具有缓释和富集药物的作用。为了使药物具有靶向属性,并赋予其跨 BBB 的能力,可以考虑使用智能生物大分子水凝胶。智能生物大分子水凝胶是一种亲水性、三维、网络结构的凝胶。其经过特异性和功能修饰后成为一种环境响应型凝胶,可用于负载药物。相应的物理结构和化学性质可以通过感知外部环境或刺激(pH、GSH 水平等)而变化,以实现药物的持续释放<sup>[44]</sup>。

某些化疗药物可通过提高 ROS 水平来杀伤 GBM 细胞,对放疗导致 ROS 升高具有协同作用。肿瘤细胞微环境比正常组织细胞表现出更高水平的 ROS,这可能与肿瘤细胞转移和增殖有密切关系<sup>[45]</sup>。然而 ROS 水平的进一步升高则会促进肿瘤细胞凋亡,诱导细胞坏死或参与肿瘤细胞的线粒体自噬过程,这也是这些化疗药物能通过提高 ROS 水平来杀伤 GBM 细胞,并协同放疗的一个重要原因。然而,限于这些化疗药物跨 BBB 能力有限或在 GBM 保留时间较短,其应用始终不太广泛,目前临床批准使用协同脑胶质瘤放疗的化药仅有 TMZ 这一种。考虑到有机复合材料的生物相容性、跨 BBB 特性和保留时间长等优点,可用有机复合材料对这种化疗药物进行包装,达到放疗增敏的效果。

Wang 等<sup>[46]</sup>成功合成了与 6-AN 分子偶联的纳米雄黄量子点,这是一种通过降低肿瘤细胞内 GSH,间接提高 ROS 水平的药物。并进一步封装了 pH 敏感的透明质酸涂层葡聚糖水凝胶载体,搭建出一个基于凝胶的药物递送系统 NRA@DH。研究者以原位携带 GL261 脑胶质瘤的小鼠作为动物模型,使其接受瘤内注射 NRA@DH 凝胶。联合放射治疗

后,发现 NRA@DH 凝胶有效抑制了肿瘤细胞的增殖和迁移,抑制了肿瘤生长,与生理盐水组相比具有显著差异。与对照组相比,NRA@DH 凝胶处理的细胞中 GSH 浓度降低,ROS 升高,证明其通过提高 ROS 水平起到放疗增敏剂的作用。

除 ROS 之外的强氧化性物质也可以诱导 GBM 细胞凋亡,如 Sun 等<sup>[39]</sup>构建了一种靶向 GBM 的 GSH 响应型纳米药物递送系统。该系统包载了能够抑制 DDR 中关键蛋白 RAD51 的吉西他滨,并偶联了还原敏感型的 NO,使其在接受辐射后产生大量高活性过氧化氮亚硝酸盐 (ONOO<sup>-</sup>)。这些作用类似于 ROS 的物质在瘤内广泛分布且持久保留,引起显著的脂质过氧化和 DNA 损伤。在 X 射线照射下,可以观察到给药组模型鼠肿瘤部位产生了丰富的 (ONOO<sup>-</sup>),大鼠生存时间得到了显著延长。增敏剂结合放射治疗组的大鼠在接种了 GL261 并接受了治疗后第 120 d 的生存率仍保持在 71.44%,明显优于其他组。

### 2.3 仿生递送系统

近年来围绕仿生递送系统的研究与应用方兴未艾,这里所说的仿生递送系统是指利用天然微生物来源或人源的可作为载体的材料制成的药物递送系统。常见的生物膜有细菌外膜囊泡 (outer membrane vesicles, OMV)、巨噬细胞膜、红细胞膜等。OMV 是由革兰氏阴性菌自然产生的纳米级脂质双层囊泡结构,可有效诱导长期抗肿瘤免疫反应<sup>[47-48]</sup>。Cao 等<sup>[48]</sup>将来自大肠埃希菌的 AuNP 和 OMV 合成为复合物 Au-OMV。当 Au-OMV 和放疗联合治疗时,能够显著抑制 GBM 肿瘤,AU-OMV 表现出放射增敏和免疫调节作用。放射增敏主要归因于 Au-OMV 联合放疗治疗后 GBM 细胞内 ROS 显著增加。细菌外膜囊泡负载药物的递送系统往往需要克服单核吞噬细胞系统的免疫监视清除方面的问题,而人源细胞膜包被的纳米粒可以规避免疫排斥反应,以实现体内长时间血液循环<sup>[49]</sup>。各种递送载体,如金纳米颗粒、介孔二氧化硅纳米颗粒,已用于巨噬细胞膜系统,并在体循环中表现出高稳定性<sup>[50-51]</sup>。Kuang 等<sup>[52]</sup>开发了一种利用单核细胞的递送方式。在其构建的递送系统中,药物被包载在修饰脂质体中可以保证包载药物在体循环和脑肿瘤中长时间保留,并且脂磷壁酸修饰脂质体表面,通过 CD14 受体与单核细胞结合<sup>[53]</sup>,以“搭顺风车”

的形式靶向运输至病灶。当药物到达肿瘤细胞附近时,这种递送系统可在低剂量辐射的刺激下解体,释放包载的增敏药物,介导肿瘤细胞免疫微环境发挥作用。

此外,仿生递送系统的另一优势是可以降低药物在靶向脑部肿瘤和跨 BBB 时带来的不良反应。BBB 主要由内皮细胞、星形胶质细胞和基底膜组成;为调节其通透性以输送药物,可以用转运蛋白介导药物跨膜运输。然而局部注射转运蛋白容易被 BBB 内皮细胞摄取并在溶酶体内降解。Gao 等<sup>[54]</sup>发现,腺苷 2A 受体 (A<sub>2A</sub>R) 被激动剂结合后可以瞬时收缩内皮细胞,其间药物可以顺利通过 BBB。但是高剂量的 A<sub>2A</sub>R 激动剂可导致急性高血压和呼吸困难<sup>[55]</sup>。为了降低这种不良反应,将靶向 GBM 的放疗增敏剂成功递送至脑内,Meng 等<sup>[56]</sup>用红细胞膜包载 A<sub>2A</sub>R 和增敏药物,发现不良反应大大减少,并且药物成功入脑并发挥了增敏作用。

值得一提的是,Meng 等<sup>[56]</sup>构建的药物递送系统中包载的药物不是单纯用于提高 GBM 细胞内 ROS 水平的传统化疗药物,而是经过修饰的纳米 MnO<sub>2</sub>,可分解肿瘤微环境中的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 来缓解肿瘤缺氧。这是一种靶向 TME 的增敏思路。研究表明,缺氧与耐药性、血管生成和免疫抑制有关<sup>[26]</sup>。通过逆转 GBM 缺氧和免疫抑制性的 TME,可达到放疗增敏的目的。

由于调控 TME 的药物往往是多靶点的,因此需要一个足够大且稳定的递药系统包载全部药物,而仿生递药系统符合以上特征。仿生递药系统中,调控 TME 的放疗增敏药物研究应用前景较好,例如肿瘤相关巨噬细胞作为 GBM 微环境中最主要的免疫抑制因子,可作为调控免疫微环境的突破口。肿瘤相关巨噬细胞靶向的增敏策略主要分为 3 类:(1) 阻断肿瘤相关巨噬细胞的募集;(2) 抑制肿瘤相关巨噬细胞存活;(3) 将抗炎 M2 型肿瘤相关巨噬细胞极化为促炎 M1 表型<sup>[57-58]</sup>。其中,(3) 也就是肿瘤相关巨噬细胞极化是最流行的策略,可以通过多种免疫调节剂来实现,如 Toll 样受体激动剂、干扰素基因激动剂、CD40 激动抗体等<sup>[59]</sup>。瑞西莫特 (R848) 是一种强效 Toll 样受体激动剂,已被广泛证明可促进肿瘤相关巨噬细胞的极化,以调控肿瘤的免疫微环境<sup>[60]</sup>。Jiang 等<sup>[61]</sup>提出了一种基于杂化胶束的组织蛋白酶 B(CTSB) 响应性靶向递送

系统。该系统包载了有细胞毒性的化疗药物阿霉素和 R848, 经过两层的修饰。最外层修饰了靶向肽 Angiopep-2, 可与低密度脂蛋白受体结合介导穿透血脑屏障。到达 GBM 位点后, 最外层响应 CTSB 的反应肽裂解进而释放内层药物, 内层药物上修饰着识别肿瘤相关巨噬细胞上的巨噬细胞甘露糖受体的多肽, 可实现药物的精准靶向, 诱导其从抗炎 M2 表型到促炎 M1 表型的极化, 从而改善抗 GBM 免疫反应, 实现放疗增敏。此外, 在 Kuang 等<sup>[52]</sup> 构建的递药系统中, 纳米药物“搭单核细胞便车”进入循环并递送增敏药物到颅内 GBM 部位, 在低剂量局部放疗的帮助下, 经过辐射敏感物质修饰的脂质体膜打开, 精确释放药物诱导 GBM 启动免疫原性细胞死亡。Zhang 等<sup>[62]</sup> 则构建了一种基于自然杀生细胞膜的脑靶向仿生递药系统, 并包载了 TMZ 和具有免疫促进作用的 IL-15。局部释放的 TMZ 和 IL-15 协同刺激肿瘤组织中自然杀伤细胞细胞的增殖和活化, 进而逆转 GBM 肿瘤免疫抑制微环境, 实现放疗增敏。仿生递药系统的包载药物不仅限于小分子药物, 还可包载用于成像的探针或 RNA。Su 等<sup>[45]</sup> 开发了一种多功能递药系统, 整体由 Angiopep-2 修饰的巨噬细胞膜包被, 同时还整合了 NIR-II FL 探针, 用以成像观察肿瘤边界, 以辅佐精准放疗。该纳米系统具有出色的 NIR-II FL 成像能力, 小鼠神经胶质瘤 NIR-II FL 图像信号强度的时变曲线证实了该纳米系统在神经胶质瘤中具有长期滞留, 而健康大脑皮层中的 NPs 会被快速清除。Cao 等<sup>[49]</sup> 则构建了一种类似仿生递药系统, 通过促进脑胶质瘤的线粒体损伤来诱导铁死亡, 配合放疗具有良好的抗肿瘤效果。研究发现 ALOX15 是一种关键的脂氧合酶, 是铁死亡的重要驱动因素。小激活 RNA 具有上调 GBM 细胞中 ALOX15 表达并促进 GBM 细胞铁死亡的功能。为了成功靶向脑部并跨过 BBB, 研究者设计了 Angiopep-2 修饰的巨噬细胞膜包载 ALOX15 对应的小激活 RNA 构成递药系统, 以减少 MPS 的清除率, 并增加复合物跨越 BBB 的渗透活性和在原位 GBM 的特异靶向性。通过介导线粒体功能障碍和使线粒体形态异常, 杂化纳米颗粒能够诱导铁死亡。修饰的巨噬细胞膜使 NPs 能够靶向 GBM 细胞, 对 GBM 进展产生显著的抑制作用, 促进 GBM 的放射敏感性。

### 3 总 结

恶性脑胶质瘤病死率高, 预后较差。尽管技术进步改善了医疗设备和放射治疗方法, 但患者的生存率仍然很低。肿瘤细胞对放射治疗产生耐受性仍是治疗的常见障碍。令人欣喜的是, 本研究对放射耐受性机制的理解方面已经取得了一些进展, 但还需要在分子水平上阐明机制, 以推动新的放疗增敏策略的发现。

纳米材料的应用一定程度上解决了传统药物在应对脑胶质瘤放疗增敏时所遇到的困境, 比如难以跨过 BBB, 精准靶向困难, 保留时间短等问题。纳米药物凭借较小粒径、易修饰等共性提高了 EPR 效应、跨膜能力和靶向精准度; 又依靠各种纳米材料的特性分别在提高能量积累、保持高水平 ROS 以及调控肿瘤微环境等方面发挥增敏的作用。这些纳米药物被设计用于靶向赋予 GBM 抗辐射性的疾病特异性机制。这些策略包括: (1) 利用纳米材料的物理化学特性加重 DNA 物理损伤或增加 ROS; (2) 通过 BBB 输送潜在的放射增敏剂; (3) 改善肿瘤微环境, 即缺氧或免疫抑制微环境。而为了使增敏剂能够精准靶向运输到肿瘤部位, 又有以下几种递送策略: (1) 构造本身具有放疗增敏性质的复合无机纳米颗粒, 通过被动靶向在肿瘤部位聚集; (2) 通过脂质体或凝胶等有机纳米材料包载增敏药物, 通过修饰有机纳米材料表面使其拥有跨 BBB、识别肿瘤微环境等能力实现增敏药物的精准靶向; (3) 利用巨噬细胞膜等仿生纳米材料包载放疗增敏药物, 以逃避 MPS 的免疫清除, 并通过所用生物材料的内在靶向属性实现在肿瘤部位的药物精准控释。除了上述这 3 个方面以外, 最新的研究在诱导 GBM 肿瘤细胞铁死亡以实现放疗增敏、设计递药系统整合荧光探针以辅助精准放疗等方面也有较好进展。

然而, 在临床转化中, 纳米材料递送放射增敏剂仍然是一个巨大的挑战。有许多问题亟须解决, 其中最重要的一点是纳米材料的生物安全性问题。尽管纳米颗粒可能在短时间内对大脑或其他器官表现出低细胞毒性, 但若评估长期的细胞毒性, 仍然需要大量的临床 I 期试验。纳米药物的主要毒性包括脱靶、生物活化、超敏反应和免疫反应。研究证实, 大多数 NPs 在体内的毒性源于氧化应激水平的激活和过量 ROS 的产生<sup>[63]</sup>。除此之外, 纳米材料还可能

诱导体内炎性细胞因子的大量释放, 导致全身炎症毒性反应<sup>[5]</sup>。为了提高纳米材料生物安全性, 应该在保留 EPR 效应的基础之上生产可生物降解或可清除的小尺寸纳米颗粒<sup>[6]</sup>。同时, 在放疗增敏机制上, 可以跳出提高辐射杀伤力、维持高水平 ROS 的常规思路, 而是结合 GBM 独特的肿瘤微环境, 通过调控缺氧和免疫抗性 TME、减少肿瘤细胞向增殖能力更强的 GSCs 转化等方法, 降低有可能导致的不良反应。展望未来, 这些策略可能会应用于 GBM 患者的临床试验, 这些策略也可能成为实现高效杀伤胶质瘤并避免其复发的手段。

## References

- [1] Louis DN, Perry A, Wesseling P, *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, **23**(8): 1231-1251.
- [2] Mudassar F, Shen H, O'Neill G, *et al.* Targeting tumor hypoxia and mitochondrial metabolism with anti-parasitic drugs to improve radiation response in high-grade gliomas[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, **39**(1): 208.
- [3] Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, *et al.* Epidemiology of glioblastoma multiforme-literature review[J]. *Cancers*, 2022, **14**(10): 2412.
- [4] Kitange GJ, Carlson BL, Schroeder MA, *et al.* Induction of MGMT expression is associated with temozolomide resistance in glioblastoma xenografts[J]. *Neuro Oncol*, 2009, **11**(3): 281-291.
- [5] Sharma P, Jha AB, Dubey RS, *et al.* Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions[J]. *J Bot*, 2012, **2012**(1): 217037.
- [6] Li RQ, Wang HH, Liang Q, *et al.* Radiotherapy for glioblastoma: clinical issues and nanotechnology strategies[J]. *Bio-mater Sci*, 2022, **10**(4): 892-908.
- [7] Weller M, van den Bent M, Preusser M, *et al.* EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, **18**(3): 170-186.
- [8] Mohan R, Liu AY, Brown PD, *et al.* Proton therapy reduces the likelihood of high-grade radiation-induced lymphopenia in glioblastoma patients: phase II randomized study of protons vs photons[J]. *Neuro Oncol*, 2021, **23**(2): 284-294.
- [9] Walker MD, Green SB, Byar DP, *et al.* Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery[J]. *N Engl J Med*, 1980, **303**(23): 1323-1329.
- [10] Agosti E, Panciani PP, Zeppieri M, *et al.* Tumor microenvironment and glioblastoma cell interplay as promoters of therapeutic resistance[J]. *Biology*, 2023, **12**(5): 736.
- [11] Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease[J]. *Nature*, 2009, **461**(7267): 1071-1078.
- [12] Ahmed SU, Carruthers R, Gilmour L, *et al.* Selective inhibition of parallel DNA damage response pathways optimizes radiosensitization of glioblastoma stem-like cells[J]. *Cancer Res*, 2015, **75**(20): 4416-4428.
- [13] Pajonk F, Vlashi E, McBride WH. Radiation resistance of cancer stem cells: the 4 R's of radiobiology revisited[J]. *Stem Cells*, 2010, **28**(4): 639-648.
- [14] Mao P, Joshi K, Li JF, *et al.* Mesenchymal glioma stem cells are maintained by activated glycolytic metabolism involving aldehyde dehydrogenase 1A3[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, **110**(21): 8644-8649.
- [15] Ali MY, Oliva CR, Noman ASM, *et al.* Radioresistance in glioblastoma and the development of radiosensitizers[J]. *Cancers*, 2020, **12**(9): 2511.
- [16] Wei JL, Zhu KK, Yang Z, *et al.* Hypoxia-induced autophagy is involved in radioresistance via HIF1A-associated beclin-1 in glioblastoma multiforme[J]. *Heliyon*, 2023, **9**(1): e12820.
- [17] Bravatà V, Tinganelli W, Cammarata FP, *et al.* Hypoxia transcriptomic modifications induced by proton irradiation in U87 glioblastoma multiforme cell line[J]. *J Pers Med*, 2021, **11**(4): 308.
- [18] Chen Z, Han FF, Du Y, *et al.* Hypoxic microenvironment in cancer: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 70.
- [19] Khakshour E, Bahreyni-Toossi MT, Anvari K, *et al.* Evaluation of the effects of simulated hypoxia by CoCl<sub>2</sub> on radioresistance and change of hypoxia-inducible factors in human glioblastoma U87 tumor cell line[J]. *Mutat Res*, 2024, **828**: 111848.
- [20] Finn OJ. A believer's overview of cancer immunosurveillance and immunotherapy[J]. *J Immunol*, 2018, **200**(2): 385-391.
- [21] Hanif N, Sari S. Discovery of novel IDO1/TDO2 dual inhibitors: a consensus virtual screening approach with molecular dynamics simulations, and binding free energy analysis[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2024: 1-17.
- [22] Du LY, Lee JH, Jiang HF, *et al.* β-Catenin induces transcriptional expression of PD-L1 to promote glioblastoma immune evasion[J]. *J Exp Med*, 2020, **217**(11): e20191115.
- [23] Tang FS, Wang YL, Zeng YH, *et al.* Tumor-associated macrophage-related strategies for glioma immunotherapy[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, **7**(1): 78.
- [24] Nance E, Pun SH, Saigal R, *et al.* Drug delivery to the central nervous system[J]. *Nat Rev Mater*, 2022, **7**(4): 314-331.
- [25] Li JM, Wang QL, Xia GY, *et al.* Recent advances in targeted drug delivery strategy for enhancing oncotherapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(9): 2233.



- [26] Samanta D, Park Y, Ni XH, *et al.* Chemotherapy induces enrichment of CD47<sup>+</sup>/CD73<sup>+</sup>/PDL1<sup>+</sup> immune evasive triple-negative breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, **115**(6): E1239-E1248.
- [27] Li J, Wu Y, Wang JY, *et al.* Macrophage membrane-coated nano-gemcitabine promotes lymphocyte infiltration and synergizes AntiPD-L1 to restore the tumoricidal function[J]. *ACS Nano*, 2023, **17**(1): 322-336.
- [28] Pourmadadi M, Eshaghi MM, Rahmani E, *et al.* Cisplatin-loaded nanoformulations for cancer therapy: a comprehensive review[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, **77**: 103928.
- [29] Coluccia D, Figueiredo CA, Wu MY, *et al.* Enhancing glioblastoma treatment using cisplatin-gold-nanoparticle conjugates and targeted delivery with magnetic resonance-guided focused ultrasound[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2018, **14**(4): 1137-1148.
- [30] Reilly RM, Georgiou CJ, Brown MK, *et al.* Radiation nanomedicines for cancer treatment: a scientific journey and view of the landscape[J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2024, **9**(1): 37.
- [31] Herold DM, Das IJ, Stobbe CC, *et al.* Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement[J]. *Int J Radiat Biol*, 2000, **76**(10): 1357-1364.
- [32] Goubault C, Jarry U, Bostoën M, *et al.* Radiosensitizing Fe-Au nanocapsules (Hybridosomes<sup>®</sup>) increase survival of GL261 brain tumor-bearing mice treated by radiotherapy[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2022, **40**: 102499.
- [33] Coderre JA, Turcotte JC, Riley KJ, *et al.* Boron neutron capture therapy: cellular targeting of high linear energy transfer radiation[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2003, **2**(5): 355-375.
- [34] Shimizu S, Nakai K, Li YN, *et al.* Boron neutron capture therapy for recurrent glioblastoma multiforme: imaging evaluation of a case with long-term local control and survival[J]. *Cureus*, 2023, **15**(1): e33898.
- [35] Zhang H, Wang RZ, Yu YQ, *et al.* Glioblastoma treatment modalities besides surgery[J]. *J Cancer*, 2019, **10**(20): 4793-4806.
- [36] Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review[J]. *JAMA*, 2023, **329**(7): 574-587.
- [37] Fujikawa Y, Fukuo Y, Nishimura K, *et al.* Evaluation of the effectiveness of boron neutron capture therapy with iodophenyl-conjugated closo-dodecaborate on a rat brain tumor model[J]. *Biology*, 2023, **12**(9): 1240.
- [38] Gupta T, Sahoo RK, Singh H, *et al.* Lipid-based nanocarriers in the treatment of glioblastoma multiforme (GBM): challenges and opportunities[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **24**(4): 102.
- [39] Sun MY, Xie HL, Zhang WL, *et al.* Bioinspired lipoproteins of furoxans-gemcitabine preferentially targets glioblastoma and overcomes radiotherapy resistance[J]. *Adv Sci*, 2024, **11**(6): e2306190.
- [40] Tan T, Hu HY, Wang H, *et al.* Bioinspired lipoproteins-mediated photothermia remodels tumor stroma to improve cancer cell accessibility of second nanoparticles[J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 3322.
- [41] Tian L, Xu B, Chen YQ, *et al.* Specific targeting of glioblastoma with an oncolytic virus expressing a cetuximab-CCL5 fusion protein via innate and adaptive immunity[J]. *Nat Cancer*, 2022, **3**(11): 1318-1335.
- [42] Anai S, Hide T, Takezaki T, *et al.* Antitumor effect of fibrin glue containing temozolomide against malignant glioma[J]. *Cancer Sci*, 2014, **105**(5): 583-591.
- [43] Nguyen J, Chandekar A, Laurel S, *et al.* Fibrin glue mediated direct delivery of radiation sensitizers results in enhanced efficacy of radiation treatment[J]. *Discov Oncol*, 2024, **15**(1): 101.
- [44] Zhang XL, Zhang T, Ma XB, *et al.* The design and synthesis of dextran-doxorubicin prodrug-based pH-sensitive drug delivery system for improving chemotherapy efficacy[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, **15**(5): 605-616.
- [45] Su LC, Zhu K, Ge XG, *et al.* X-ray activated nanoprodrug for visualization of cortical microvascular alterations and NIR-II image-guided chemo-radiotherapy of glioblastoma[J]. *Nano Lett*, 2024, **24**(12): 3727-3736.
- [46] Wang YH, Wei YZ, Wu YC, *et al.* Multifunctional nano-realgar hydrogel for enhanced glioblastoma synergistic chemotherapy and radiotherapy: a new paradigm of an old drug[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, **18**: 743-763.
- [47] Chen MH, Liu TY, Chen YC, *et al.* Combining augmented radiotherapy and immunotherapy through a nano-gold and bacterial outer-membrane vesicle complex for the treatment of glioblastoma[J]. *Nanomaterials*, 2021, **11**(7): 1661.
- [48] Cao HQ, Dan ZL, He XY, *et al.* Liposomes coated with isolated macrophage membrane can target lung metastasis of breast cancer[J]. *ACS Nano*, 2016, **10**(8): 7738-7748.
- [49] Cao ZC, Liu X, Zhang WQ, *et al.* Biomimetic macrophage membrane-camouflaged nanoparticles induce ferroptosis by promoting mitochondrial damage in glioblastoma[J]. *ACS Nano*, 2023, **17**(23): 23746-23760.
- [50] Jafari A, Nagheli A, Foumani AA, *et al.* The role of metallic nanoparticles in inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* and enhances phagosome maturation into the infected macrophage[J]. *Oman Med J*, 2020, **35**(6): e194.
- [51] Li YF, Liu Y, Ren YJ, *et al.* Coating of a novel antimicrobial nanoparticle with a macrophage membrane for the selective entry into infected macrophages and killing of intracellular staphylococci[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(48): 2004942.
- [52] Kuang J, Rao ZY, Zheng DW, *et al.* Nanoparticles hitchhike on monocytes for glioblastoma treatment after low-dose radiothera-

- py[J]. *ACS Nano*, 2023, **17**(14): 13333-13347.
- [53] Sugawara S, Arakaki R, Rikiishi H, *et al.* Lipoteichoic acid acts as an antagonist and an agonist of lipopolysaccharide on human gingival fibroblasts and monocytes in a CD14-dependent manner[J]. *Infect Immun*, 1999, **67**(4): 1623-1632.
- [54] Gao XH, Qian J, Zheng SY, *et al.* Overcoming the blood-brain barrier for delivering drugs into the brain by using adenosine receptor nanoagonist[J]. *ACS Nano*, 2014, **8**(4): 3678-3689.
- [55] Cerqueira MD, Nguyen P, Staehr P, *et al.* Effects of age, gender, obesity, and diabetes on the efficacy and safety of the selective A2A agonist regadenoson versus adenosine in myocardial perfusion imaging integrated ADVANCE-MPI trial results[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008, **1**(3): 307-316.
- [56] Meng LT, Wang CR, Lu YP, *et al.* Targeted regulation of blood-brain barrier for enhanced therapeutic efficiency of hypoxia-modifier nanoparticles and immune checkpoint blockade antibodies for glioblastoma[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(10): 11657-11671.
- [57] 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.
- [58] Chen BB, Guo KL, Zhao XY, *et al.* Tumor microenvironment-responsive delivery nanosystems reverse immunosuppression for enhanced CO gas/immunotherapy[J]. *Exploration*, 2023, **3**(6): 20220140.
- [59] Pittet MJ, Michielin O, Migliorini D. Clinical relevance of tumour-associated macrophages[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, **19**(6): 402-421.
- [60] Li H, Somya M, Kuroda S. Enhancing antibody-dependent cellular phagocytosis by re-education of tumor-associated macrophages with resiquimod-encapsulated liposomes[J]. *Bio-materials*, 2021, **268**: 120601.
- [61] Jiang SP, Li WP, Yang J, *et al.* Cathepsin B-responsive programmed brain targeted delivery system for chemo-immunotherapy combination therapy of glioblastoma[J]. *ACS Nano*, 2024, **18**(8): 6445-6462.
- [62] Zhang L, Zhang YN, Wang X, *et al.* A Trojan-horse-like biomimetic nano-NK to elicit an immunostimulatory tumor microenvironment for enhanced GBM chemo-immunotherapy[J]. *Small*, 2023, **19**(44): e2301439.
- [63] Nel A, Xia T, Mädler L, *et al.* Toxic potential of materials at the nanolevel[J]. *Science*, 2006, **311**(5761): 622-627.



**[专家介绍]** 孙涛, 复旦大学副教授, 博士生导师, 药剂学系副主任。主要研究领域为基于分子设计的跨屏障药物递释系统的设计、构建、评价与机制研究。以第一或通信作者身份在国内外学术期刊发表论文 40 余篇, 包括 *Adv Mater*、*ACS Nano*、*Adv Sci*、*Nano Lett*、*Biomaterials*、*J Control Release*、*APSB* 等。主持包括国家自然科学基金重点培育/面上/青年、科技部重大专项等基金, 获教育部青年长江学者、上海青年东方学者、上海扬帆、上海人才发展等人才项目。曾获全国高校青年教师能力大赛国家级特等奖、微课大赛国家级一等奖、上海药学科技奖一等奖和优秀成果奖等奖项。任上海药学会药剂青年学组委员以及多本专业杂志编委。