

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.004

· 专家论坛 ·

免疫细胞介导的药物递送系统

李从文^a, 储以微^{ab}(复旦大学 a. 基础医学院免疫学系; b. 生物医学研究院, 上海 200032)

储以微 博士、教授、博士生导师, 现任复旦大学基础医学院免疫学系主任、复旦大学生物治疗研究中心主任。兼任中国免疫学会副理事长、上海市免疫学会理事长。长期从事肿瘤免疫及免疫生物治疗、炎癌转化的免疫学机制以及调节性B细胞与自身免疫性疾病和肿瘤的基础研究。承担国家自然科学基金重点及面上项目、国家科技部重大研发计划等多项科研项目, 主持研发了快速DC疫苗、新型CAR-T细胞和BiTE-T细胞免疫治疗技术。以通信作者身份在 *Immunity*、*PNAS*、*Cell Mol Immunol*、*Cell Res*、*Gastroenterology*、*Hepatology*、*Cancer Immunol Res*、*J Immunol* 等国际知名专业期刊上发表论文170余篇, 编写专著18本, 获授权国家发明专利6项。荣获第十七届上海市医学科技奖一等奖、上海市自然科学二等奖等奖项。

[摘要] 免疫细胞介导的药物递送系统是以免疫细胞为载体, 利用细胞固有的趋化作用将治疗药物靶向递送至特定病灶部位, 因其具有优异的生物相容性、低免疫原性、组织特异性归巢及易穿过生物屏障等多重优势, 已成为药物递送和疾病治疗的重要手段。本文系统论述免疫细胞的载药策略和单核细胞、中性粒细胞、间充质干细胞和树突状细胞等作为载体细胞的生物学特性、主要优缺点, 以及应用于肿瘤治疗的最新研究进展, 为深入研究免疫细胞介导的药物递送系统和临床转化提供重要参考。

[关键词] 免疫细胞; 纳米药物; 药物递送系统; 靶向治疗; 肿瘤

[中图分类号] R730.51; R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 01-0024-06

Immune cell-mediated drug delivery system

LI Congwen^a, CHU Yiwei^{ab} (a. Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences; b. Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[Abstract] Immune cell-mediated delivery system employs immune cells as carriers to deliver therapeutic drugs to specific lesion sites by leveraging the innate chemotaxis of these cells. Due to its excellent biocompatibility, low immunogenicity, tissue-specific homing, and ability to cross biological barriers, this approach has emerged as an important strategy for drug delivery and disease treatment. This article systematically discusses the drug delivery strategies of immune cells, the biological characteristics, advantages, and disadvantages of using monocytes, neutrophils, mesenchymal stem cells, and dendritic cells as carrier cells, as well as the latest research progresses on their application in tumor treatment. This review provides valuable insights for further studies on immune cell-mediated drug delivery systems and their clinical transformation.

[Key words] immune cell; nanomedicine; drug delivery system; target therapy; tumor

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(1): 24-29. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.01.004]

近年来, 基于纳米颗粒的药物递送系统受到广泛关注, 它可以显著提高包封药物的稳定性、增加循环半衰期、调节释放速率等^[1-3]。但是, 纳米颗粒并未在临床应用中展现出预期的组织靶向性和渗透性, 其在体内的递送能力还受到各种生理和病理屏障的限制, 包括肝代谢、肾过滤、免疫清除及各种器官组织的屏障等^[4-5]。研究^[6-7]表明, 静脉注射的纳米颗粒大多数都沉积在肝和脾中, 能够到达肿瘤内部的纳米颗粒不足注射剂量的1%。因此, 研究者研发出了免疫细胞介导的药物递送系统, 以此来增强纳米颗粒的生物相容性及靶向能力。免疫细胞具有感知、

整合和响应体内动态环境的能力^[8], 利用细胞作为递送载体可以保留细胞的生物学特性和功能, 例如单核细胞、间充质干细胞、中性粒细胞等的肿瘤归巢能力, T细胞、NK细胞的肿瘤识别及杀伤能力, 以及红细胞较长的血液循环半衰期等。免疫细胞介导的药物递送系统的制备流程主要包括载体细胞的分离与纯化、体外扩增培养、药物负载或基因改造及质量控制

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(No. 82130050, No. 82330053)

[作者简介] 李从文(1993—), 男, 博士, 主要从事胶质瘤基础与治疗研究。E-mail: 20111010035@fudan.edu.cn

[通信作者] 储以微, E-mail: yiweichu@fudan.edu.cn

和体内回输等(图1A)。免疫细胞回输后被免疫系统识别为“自我”,不会很快被清除,因而可以将治疗药物顺利输送到目标部位^[9]。此外,部分免疫细胞内部较大体积的空间及同时具有亲水和疏水的特性,为负载不同性质的治疗药物带来便利^[10]。本文以肿瘤为例,介绍免疫细胞作为递送载体的生物学特性和主要优缺点、装载药物的策略,以及应用于肿瘤治疗的最新研究进展。通过对载体细胞的综合分析,为治疗肿瘤提供更加精准的递药策略和创新的治疗视角。

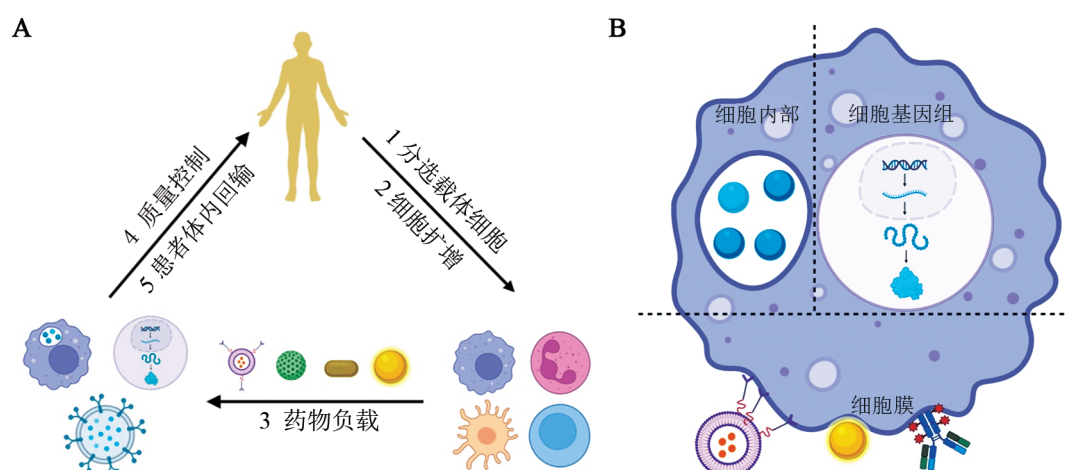


图1 免疫细胞介导的药物递送系统的制备流程(A)和三种载药方式(B)

1.1 细胞内部装载药物

将药物装载在细胞内部是最简单、经济的途径,是工业生产的首选。对于具有吞噬作用的细胞(如中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞等),可利用其固有的吞噬活性将药物直接加载到细胞内部^[11]。将中性粒细胞、单核细胞与载药的聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]纳米颗粒在37℃环境中共培养,纳米颗粒即可成功地被细胞摄取^[12-13]。

对于缺乏吞噬能力的细胞(如红细胞、血小板、B细胞等),可以通过低渗溶液、脂质体或电穿孔等方法将治疗药物加载到细胞内部。成熟红细胞中缺乏细胞核和细胞器,这使得它们的细胞内空间成为药物加载的理想场所。将细胞置于低渗溶液中,使其膨胀至临界点,细胞膜形成瞬时孔,从而药物可进入细胞内部^[14]。此外,电穿孔是将药物加载到细胞内部的另一种高效方法,通过高强度的电场作用,可以瞬时提高细胞膜的通透性^[15]。

1.2 细胞膜表面装载药物

除将药物装载在细胞内部外,将药物负载到载体细胞的细胞膜上也是一种可行方案。药物或载药

1 免疫细胞的载药策略

细胞的载药策略主要取决于药物的理化性质和载体细胞的生物学功能。目前,主要有三种比较成熟的载药方式,将药物负载在细胞内部、细胞膜上,或者整合到细胞基因组中(图1B)。细胞质可以为亲水性药物提供足够的负载内部空间;细胞膜则允许带有电荷或活性基团的药物通过物理吸附或化学结合的方式负载在细胞表面;在基因工程细胞疗法中,治疗基因被稳定整合到细胞的基因组中。

纳米颗粒可与细胞膜通过共价键连接,其中N-羧基琥珀酰亚胺酯是最常用的反应基团。STEPHAN等^[16]将马来酰亚胺基团修饰的载药纳米颗粒通过硫醇-马来酰亚胺化学反应共价结合到富含硫醇的T细胞表面。除了共价连接外,非共价相互作用(如静电作用、氢键、范德华力等)也可用于将药物或载药纳米颗粒负载到细胞膜上。ANSECLMO等^[17]通过非共价耦联将载药的PLGA纳米颗粒锚定在细胞膜表面,从而有效减少了肝和脾对纳米颗粒的吸收。

1.3 治疗基因整合在载体细胞基因组中

用治疗性基因对候选载体细胞进行基因工程改造是另一种载药策略^[18]。嵌合抗原受体(CAR)可以直接识别肿瘤抗原。在T细胞中进行基因工程改造,可以使CAR-T细胞在体内特异性有效地杀死肿瘤细胞^[19]。该策略已被应用于多种基因工程载体细胞,例如CAR-T、TCR-T和CAR-NK细胞等。

2 免疫细胞介导的药物递送系统及治疗应用

利用免疫细胞进行递送的策略主要依赖于细胞的两个生物学基础:掩蔽免疫识别和对靶组织的内在嗜性^[20]。一方面,细胞被识别为“自身”,加载了治

疗药物的细胞通常不会很快被免疫系统清除。另一方面,特定的载体细胞可以通过受体-配体相互作用从本质上感知到靶位点病理微环境变化过程中引发的生物线索,进而迁移到这些靶位点。负载在细胞

内/上的治疗药物可以与载体细胞共迁移,从而实现特异性靶向递送。下文将介绍目前研究较多的单核细胞、中性粒细胞、间充质干细胞、树突状细胞等免疫细胞作为载体的生物学特性及优缺点(表1)。

表1 载体细胞的生物学特性和功能

名称	直径/ μm	趋化因子/受体	属性/功能
典型单核细胞	14~22	CCL2/CCR2	炎症组织归巢,低免疫原性,强大摄取能力
中性粒细胞	7~11	CXCL1-2/CXCR1-2	对炎症快速反应,炎症组织归巢,穿过生物屏障
间充质干细胞	15~30	CXCL12-CXCR4	自我更新,炎症组织归巢,低免疫原性
树突状细胞	15~20	CCL2/CCR2	抗原提呈,淋巴结归巢,穿过血脑屏障

2.1 单核细胞

单核细胞源自骨髓中的造血干细胞,进入血液循环后可迁移至全身的组织中,在维持机体稳态、病原体识别和清除及炎症中发挥关键作用,是机体免疫系统的重要组成部分^[21]。单核细胞具有肿瘤归巢的特性,甚至可以深入到治疗药物难以抵达的缺氧/坏死区域^[22]。当脑部有肿瘤发生时,产生趋化因子CCL2(也称为单核细胞趋化蛋白-1)、CCL5、CCL1等,迅速将经典单核细胞招募到病变部位^[23-24]。LI等^[13]以经典单核细胞为载体,利用细胞的吞噬作用将封装有治疗药物CUDC-907的纳米颗粒(907-NPs)搭载在细胞内部(图2)。携带有纳米颗粒的经典单核细胞依然保持良好的肿瘤靶向及迁移能力,可以顺利地穿过血脑屏障到达胶质瘤的内部,且不会影响正常的脑组织。该治疗系统可以有效抑制肿瘤生长,缓解胶质瘤免疫抑制,从而显著延长了荷瘤小鼠的生存时间。此外,得益于经典单核细胞高效的递送效率,仅需极少量的治疗药物即可取得良好的治疗效果,这避免了高剂量药物带来的生理毒性及脱靶效应。

单核细胞获取便利,可以从人外周血或骨髓细胞中分离。其具有强力的吞噬特性,可以很容易地搭载药物。但是,单核细胞转染质粒DNA的效率较低,难以用于递送治疗基因。此外,被招募进入肿瘤微环境的单核细胞通常会分化为M2型巨噬细胞,有促进肿瘤进展的风险^[25]。

2.2 中性粒细胞

中性粒细胞是人体血液中含有最丰富的白细胞,约占人类血液循环中白细胞数量的50%~70%^[26],在固有免疫中起着核心作用,处于机体抵御外来病原体的前线^[27-28]。中性粒细胞作为载体的给药系统有望克服纳米颗粒诸如生物相容性低、靶向性差和难以通过生理屏障等局限性,在肿瘤治疗方面显示出巨大的潜力。XUE等^[11]发现,胶质瘤切除后释放出

的炎症因子可以招募大量中性粒细胞进入大脑。将封装有紫杉醇药物的脂质体装载在中性粒细胞内部,其可以顺利穿过血脑屏障并抑制荷瘤小鼠胶质瘤的复发,显著提高了存活率。ZHOU等^[29]利用中性粒细胞递送封装有地塞米松、头孢曲松及含氧的全氟化碳的脂质体纳米颗粒。该治疗系统利用中性粒细胞的靶向能力来穿过血脑屏障,准确定位到感染部位,可以显著消除细菌、减少脑部炎症,从而大幅提高模型小鼠的存活率。

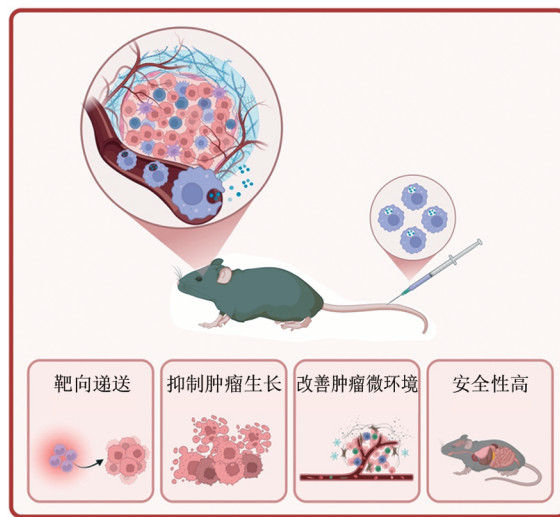


图2 利用经典单核细胞靶向递送纳米药物治疗胶质瘤的示意图

中性粒细胞具有良好的肿瘤靶向能力,且含量丰富、易于获取。但是,中性粒细胞的半衰期很短(不足12 h)^[30],不利于分选细胞后再装载药物,极大地限制了其应用范围。因此,有研究人员^[31]开发了中性粒细胞特异性抗体修饰的载药脂质体,该脂质体可以在体内原位靶向中性粒细胞的表面,从而实现快速体内装载。此外,过度的中性粒细胞募集和炎症反应可能会加重组织的损伤^[30]。所以,在应用中性粒细胞进行递送时,要考虑限制中性粒细胞募

集的数量、抑制细胞毒性效应、促进载体细胞及时凋亡等。

2.3 间充质干细胞

间充质干细胞是一种多能干细胞,具有自我更新和多向分化的能力,在特定的刺激下,能够分化为骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞等^[32]。间充质干细胞具有增殖效应和免疫调节功能,可以用于组织修复、抗炎及自身免疫性疾病等^[33]。此外,间充质干细胞也具有肿瘤归巢能力,该过程与白细胞迁移到炎症部位类似,因此可作为载体细胞进行肿瘤靶向递送^[34-36]。HUANG等^[5]利用间充质干细胞作为载体向原位胶质母细胞瘤模型小鼠递送介孔二氧化硅纳米颗粒。得益于间充质干细胞良好的肿瘤靶向能力,大量的纳米颗粒被成功递送至肿瘤内部。PACIONI等^[37]将携载紫杉醇药物的间充质干细胞颅内注射至胶质瘤模型小鼠体内,发现间充质干细胞在脑内仅靶向迁移至肿瘤部位并释放紫杉醇,而对正常的脑组织影响较小。

间充质干细胞易于从脐带组织、脂肪组织中分离,并且易于在体外扩增。但是,间充质干细胞的有效载荷能力制约了它的递送效率。当依赖于干细胞的非特异性内吞作用进行内部载药时,细胞的快速循环和胞吐作用会导致较低的纳米颗粒负载能力^[38]。因此,研究者^[39]开发了在纳米颗粒的表面修饰穿膜肽的策略。穿膜肽可以赋予纳米颗粒进入细胞质并具有绕过溶酶体的能力,有效改善了间充质干细胞对纳米颗粒的内化和保留,从而增加了细胞的有效载药量^[40]。

2.4 树突状细胞

树突状细胞是功能最强的抗原提呈细胞,它能高效地摄取、加工处理和提呈抗原,在机体免疫反应的启动与调控中起着至关重要的作用^[41]。在免疫系统中,树突状细胞主要表现为未成熟和成熟两种状态^[42]。未成熟的树突状细胞具有较强的抗原摄取、迁移能力,成熟的树突状细胞具有较强抗原加工与提呈能力,能有效激活初始T细胞^[43]。LI等^[44]利用树突状细胞靶向递送多柔比星-聚甘油-纳米金刚石复合物(Nano-DOX),以此来改善胶质瘤免疫抑制的肿瘤微环境。作为载体的树突状细胞具有双重作用,不仅可用于递送Nano-DOX,同时还可作为Nano-DOX免疫刺激作用的效应物。ZHOU等^[45]将自制的纳米药物(NanoAu-Cocktail)负载在树突状细胞上,与游离的纳米药物相比,到达肝引流淋巴结的药物量提高了36倍,并有效激活了CD8⁺T细胞反应。

树突状细胞介导的药物递送系统具有准确的靶向能力,可以减少治疗药物的体内清除与脱靶效应,

还可以有效诱导机体产生强效的免疫反应。但是,树突状细胞在长期使用过程中有可能诱发机体产生自身免疫反应性疾病。研究^[46]证明,过量的树突状细胞回输会导致机体的T细胞耗竭和免疫功能降低,从而引发自身免疫病。因此,研究人员^[47-48]设计和构建了新型载药纳米颗粒,优化后的纳米颗粒不仅可以上调树突状细胞的抗原提呈功能,而且能重塑肿瘤相关树突状细胞的抗肿瘤免疫功能,从而显著提高了肿瘤的免疫治疗疗效。

3 结 语

免疫细胞因其独特的生物学特性和功能,如良好的生物相容性、低免疫原性、组织特异性归巢、能穿过生物屏障等,已成为药物递送和疾病治疗的重要载体,极具应用前景^[49]。高效的递送效率可以有效减少治疗药物所需的剂量、频次,从而避免了高剂量药物带来的生理毒性及脱靶效应。目前,细胞的载药方式主要分为负载在细胞内部、细胞膜上,或者整合到细胞基因组中,取决于治疗药物的理化性质和载体细胞的生物学功能。虽然目前已有一些载体细胞获得了临床批准,但是大部分仍处于从实验室转向临床应用的过程中,还面临诸多挑战。例如,细胞负载了治疗药物后,释放出的药物可能会影响载体细胞的活性及功能;有些载体细胞存在数量少、寿命短的缺点,不能满足临床治疗疾病对载体细胞的要求;免疫细胞回输到体内后不可避免地会聚集于肺、肝和脾等器官,这些细胞对机体的安全性仍有待进一步探索。因此,亟待继续开发更安全、高效的载体细胞,并结合先进的纳米技术和制药技术,构建智能化的药物递送系统,从而实现药物的高效递送和定点释放。

[参 考 文 献]

- [1] PAN Y B, CHENG J J, ZHU Y, *et al.* Immunological nanomaterials to combat cancer metastasis[J]. *Chem Soc Rev*, 2024, 53(12): 6399-6444. DOI:10.1039/D2CS00968D.
- [2] ZHANG X J, TANG B F, LUO J H, *et al.* Cuproptosis, ferroptosis and PANoptosis in tumor immune microenvironment remodeling and immunotherapy: culprits or new hope[J/OL]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 255[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39543600/>. DOI:10.1186/s12943-024-02130-8.
- [3] YANG T F, GUO L. Advancing gastric cancer treatment: nanotechnology innovations and future prospects[J/OL]. *Cell Biol Toxicol*, 2024, 40(1): 101[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39565472/>. DOI:10.1007/s10565-024-09943-9.
- [4] CHAUHAN V P, STYLIANOPOULOS T, MARTIN J D, *et al.* Normalization of tumour blood vessels improves the delivery of nanomedicines in a size-dependent manner[J]. *Nat Nanotechnol*,

- 2012, 7(6): 383-388. DOI:10.1038/nnano.2012.45.
- [5] HUANG X L, ZHANG F, WANG H, *et al.* Mesenchymal stem cell-based cell engineering with multifunctional mesoporous silica nanoparticles for tumor delivery[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(7): 1772-1780. DOI:10.1016/j.biomaterials.2012.11.032.
 - [6] MALCOLM D W, SORRELLS J E, VAN TWISK D, *et al.* Evaluating side effects of nanoparticle-mediated siRNA delivery to mesenchymal stem cells using next generation sequencing and enrichment analysis[J]. *Bioeng Transl Med*, 2016, 1(2): 193-206. DOI:10.1002/btm2.10035.
 - [7] BEZZE A, MATTIODA C, CIARDELLI G, *et al.* Harnessing cells to improve transport of nanomedicines[J/OL]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 203: 114446[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39122052/>. DOI:10.1016/j.ejpb.2024.114446.
 - [8] ORSINI E M, PERELAS A, SOUTHERN B D, *et al.* Stretching the function of innate immune cells[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 767319[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34795674/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.767319.
 - [9] CHAO C J, ZHANG E D, ZHAO Z M. Engineering cells for precision drug delivery: New advances, clinical translation, and emerging strategies[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 197: 114840[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37088403/>. DOI: 10.1016/j.addr.2023.114840.
 - [10] PAUL SANTERRE J, YANG Y Y, DU Z W, *et al.* Biomaterials' enhancement of immunotherapy for breast cancer by targeting functional cells in the tumor micro-environment[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1492323[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39600709/>. DOI:10.3389/fimmu.2024.1492323.
 - [11] XUE J W, ZHAO Z K, ZHANG L, *et al.* Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence[J]. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12(7): 692-700. DOI: 10.1038/nnano.2017.54.
 - [12] LUO Z Y, LU Y C, SHI Y Y, *et al.* Neutrophil hitchhiking for drug delivery to the bone marrow[J]. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18(6): 647-656. DOI:10.1038/s41565-023-01374-7.
 - [13] LI C W, NIU C Y, CHEN L, *et al.* Classical monocytes shuttling for precise delivery of nanotherapeutics to glioblastoma[J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(29): e2400925[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39212635/>. DOI:10.1002/adhm.202400925.
 - [14] VILLA C H, ANSELMO A C, MITRAGOTRI S, *et al.* Red blood cells: Supercarriers for drugs, biologicals, and nanoparticles and inspiration for advanced delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 106(Pt A): 88-103. DOI:10.1016/j.addr.2016.02.007.
 - [15] HO S Y, MITTAL G S. Electroporation of cell membranes: a review [J]. *Crit Rev Biotechnol*, 1996, 16(4): 349-362. DOI: 10.3109/07388559609147426.
 - [16] STEPHAN M T, MOON J J, UM S H, *et al.* Therapeutic cell engineering with surface-conjugated synthetic nanoparticles[J]. *Nat Med*, 2010, 16(9): 1035-1041. DOI:10.1038/nm.2198.
 - [17] ANSELMO A C, GUPTA V, ZERN B J, *et al.* Delivering nanoparticles to lungs while avoiding liver and spleen through adsorption on red blood cells[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(12): 11129-11137. DOI:10.1021/nn404853z.
 - [18] ZHANG W Y, HUANG X. *In vivo* gene editing and *in situ* generation of chimeric antigen receptor cells for next-generation cancer immunotherapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 110[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39533415/>. DOI: 10.1186/s13045-024-01633-7.
 - [19] LARSON R C, MAUS M V. Recent advances and discoveries in the mechanisms and functions of CAR T cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(3): 145-161. DOI:10.1038/s41568-020-00323-z.
 - [20] LABANIEH L, MACKALL C L. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation[J]. *Nature*, 2023, 614(7949): 635-648. DOI:10.1038/s41586-023-05707-3.
 - [21] SHI C, PAMER E G. Monocyte recruitment during infection and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 762-774. DOI: 10.1038/nri3070.
 - [22] QIN Z, BIAN X W, SHI Y. Identification of hypoxic macrophages in glioblastoma: unveiling therapeutic insights from tumour microenvironment analysis[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(9): e70013[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39297872/>. DOI:10.1002/ctm2.70013.
 - [23] LEHMANN B, BIBURGER M, BRÜCKNER C, *et al.* Tumor location determines tissue-specific recruitment of tumor-associated macrophages and antibody-dependent immunotherapy response[J/OL]. *Sci Immunol*, 2017, 2(7): eaah6413[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28783667/>. DOI:10.1126/sciimmunol.aah6413.
 - [24] KUANG J, RAO Z Y, ZHENG D W, *et al.* Nanoparticles hitchhike on monocytes for glioblastoma treatment after low-dose radiotherapy[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(14): 13333-13347. DOI: 10.1021/acsnano.3c01428.
 - [25] BASEL M T, SHRESTHA T B, BOSSMANN S H, *et al.* Cells as delivery vehicles for cancer therapeutics[J]. *Ther Deliv*, 2014, 5(5): 555-567. DOI:10.4155/tde.14.24.
 - [26] WANG Y P, CAO Y P. A computer-assisted human peripheral blood leukocyte image classification method based on Siamese network [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2020, 58(7): 1575-1582. DOI:10.1007/s11517-020-02180-2.
 - [27] WU G J, PAN B Y, SHI H C, *et al.* Neutrophils' dual role in cancer: from tumor progression to immunotherapeutic potential[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112788[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39083923/>. DOI:10.1016/j.intimp.2024.112788.
 - [28] XIA M, HAN Y, SUN L H, *et al.* The role of neutrophils in osteosarcoma: insights from laboratory to clinic[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1490712[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39582869/>. DOI:10.3389/fimmu.2024.1490712.
 - [29] ZHOU A W, KONG D L, ZHOU X Y, *et al.* Bioengineered neutrophils for smart response in brain infection management[J/OL]. *Adv Mater*, 2024, 36(18): e2311661[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38252744/>. DOI:10.1002/adma.202311661.
 - [30] WU Y C, MA J Q, YANG X P, *et al.* Neutrophil profiling illuminates anti-tumor antigen-presenting potency[J]. *Cell*, 2024, 187(6): 1422-1439.e24. DOI:10.1016/j.cell.2024.02.005.
 - [31] YUAN S C, HU Q Y. Convergence of nanomedicine and neutrophils for drug delivery[J]. *Bioact Mater*, 2024, 35: 150-166. DOI:10.1016/j.bioactmat.2024.01.022.
 - [32] XIAO Y, XU R H, DAI Y L. Nanoghosts: harnessing mesenchymal stem cell membrane for construction of drug delivery platforms via optimized biomimetics[J/OL]. *Small*, 2024, 20(1): e2304824[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37653618/>. DOI:10.1002/

- smll.202304824.
- [33] LOTFY A, ABOQUELLA N M, WANG H J. Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 66[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37024925/>. DOI:10.1186/s13287-023-03287-7.
- [34] HADRYŚ A, SOCHANIK A, MCFADDEN G, *et al*. Mesenchymal stem cells as carriers for systemic delivery of oncolytic viruses[J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 874: 172991[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044323/>. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.172991.
- [35] LI X, LV H F, ZHAO R, *et al*. Recent developments in bio-scaffold materials as delivery strategies for therapeutics for endometrium regeneration[J/OL]. *Mater Today Bio*, 2021, 11: 100101[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036261/>. DOI: 10.1016/j.mtbio.2021.100101.
- [36] LI C Y, SUN Y F, XU W G, *et al*. Mesenchymal stem cells-involved strategies for rheumatoid arthritis therapy[J/OL]. *Adv Sci*, 2024, 11(24): e2305116[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38477559/>. DOI:10.1002/advs.202305116.
- [37] PACIONI S, D' ALESSANDRIS Q G, GIANNETTI S, *et al*. Mesenchymal stromal cells loaded with paclitaxel induce cytotoxic damage in glioblastoma brain xenografts[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 194[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26445228/>. DOI: 10.1186/s13287-015-0185-z.
- [38] SUN D Z, ABELSON B, BABBAR P, *et al*. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for regenerative urology[J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(6): 363-375. DOI:10.1038/s41585-019-0169-3.
- [39] MOKU G, LAYEK B, TRAUTMAN L, *et al*. Improving payload capacity and anti-tumor efficacy of mesenchymal stem cells using TAT peptide functionalized polymeric nanoparticles[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(4): 491[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959908/>. DOI:10.3390/cancers11040491.
- [40] GUIDOTTI G, BRAMBILLA L, ROSSI D. Cell-penetrating peptides: from basic research to clinics[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38(4): 406-424. DOI:10.1016/j.tips.2017.01.003.
- [41] MURPHY T L, MURPHY K M. Dendritic cells in cancer immunology [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(1): 3-13. DOI:10.1038/s41423-021-00741-5.
- [42] BOSTEELS V, JANSSENS S. Striking a balance: new perspectives on homeostatic dendritic cell maturation[J/OL]. *Nat Rev Immunol*, 2025, 25(2): 125-140[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39289483/>. DOI:10.1038/s41577-024-01079-5.
- [43] WANG Y Y, XIANG Y, XIN V W, *et al*. Dendritic cell biology and its role in tumor immunotherapy[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 107[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32746880/>. DOI:10.1186/s13045-020-00939-6.
- [44] LI T F, LI K, ZHANG Q, *et al*. Dendritic cell-mediated delivery of doxorubicin-polyglycerol-nanodiamond composites elicits enhanced anti-cancer immune response in glioblastoma[J]. *Biomaterials*, 2018, 181: 35-52. DOI:10.1016/j.biomaterials.2018.07.035.
- [45] ZHOU Q Q, ZHANG Y L, DU J, *et al*. Different-sized gold nanoparticle activator/antigen increases dendritic cells accumulation in liver-draining lymph nodes and CD8⁺ T cell responses[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(2): 2678-2692. DOI:10.1021/acsnano.5b07716.
- [46] MARCHISONE C, PFEFFER U, DEL GROSSO F, *et al*. Progress towards gene therapy for cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2000, 19(3): 261-270.
- [47] CAO Z W, YANG X Y, YANG W, *et al*. Modulation of dendritic cell function *via* nanoparticle-induced cytosolic calcium changes[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(10): 7618-7632. DOI:10.1021/acsnano.4c00550.
- [48] XU C C, JI X Y, ZHOU Y F, *et al*. Slimming and reinvigorating tumor-associated dendritic cells with hierarchical lipid rewiring nanoparticles[J/OL]. *Adv Mater*, 2023, 35(30): e2211415[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37096955/>. DOI: 10.1002/adma.202211415.
- [49] XU F F, NI Q K, GONG N Q, *et al*. Delivery systems developed for treatment combinations to improve adoptive cell therapy[J/OL]. *Adv Mater*, 2024, 36(40): e2407525[2024-11-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39165065/>. DOI:10.1002/adma.202407525.

[收稿日期] 2024-11-29

[修回日期] 2025-01-14

[本文编辑] 党瑞山