

中药活性成分调控肿瘤微环境作用机制及纳米递送系统的研究进展

汪莲芳^{1,2}, 王佳华^{1,2}, 柯 刚^{1,2}, 李 爱^{1,2}, 郑 琴^{1,2*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 中药改良创新江西省重点实验室, 江西 南昌 330004

摘 要: 肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是指肿瘤细胞生长、侵袭和转移的特殊内在环境。TME 中的细胞和非细胞成分对肿瘤的起始、生长、侵袭、转移、耐药起关键作用。因此, 靶向调控 TME 是治疗肿瘤的创新疗法。中药活性成分可通过调控肿瘤相关成纤维细胞、细胞外基质、免疫细胞及因子、代谢重编程, 抑制血管生成、炎症因子分泌、缺氧诱导因子表达等调控 TME。然而, 大多中药成分存在溶解性、稳定性、渗透性不佳, 体内易清除及靶向性不足的问题, 因此将中药活性成分靶向递送至 TME 至关重要。通过综述主动靶向、被动靶向、TME 响应性纳米递送策略在中药调控 TME 中的研究进展, 为中药靶向调控 TME 的制剂研究, 提升其临床应用效果和临床转化提供参考。

关键词: 中药活性成分; 肿瘤微环境; 调控机制; 靶向递送; 响应释放

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)07-2547-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.07.028

Research progress on mechanism and nanodelivery system of active components in traditional Chinese medicine in regulating tumor microenvironment

WANG Lianfang^{1,2}, WANG Jiahua^{1,2}, KE Gang^{1,2}, LI Ai^{1,2}, ZHENG Qin^{1,2}

1. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Jiangxi Provincial Key Laboratory of Improvement and Innovation of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Tumor microenvironment (TME) is the special intrinsic environment for tumor cell growth, invasion and metastasis. Cellular and non-cellular components of the TME play key roles in tumor initiation, growth, invasion, metastasis, and drug resistance. Therefore, targeted modulation of TME can be used as an innovative therapy for treating tumors. The active components of traditional Chinese medicine (TCM) can regulate TME by regulating tumor-associated fibroblasts, extracellular matrix, immune cells and factors, metabolic reprogramming, and inhibiting angiogenesis, inflammatory factor secretion, and hypoxia-inducible factor expression, etc. However, most of the active components of TCM suffer from poor solubility, stability, and penetration, and are easy to be cleared *in vivo*, as well as insufficient targeting, so targeted delivery of the active components of TCM to the TME is crucial. This paper reviews the research progress of active targeting, passive targeting, and TME-responsive nanodelivery strategies in the regulation of the TME by TCM. This review aims to provide a reference for developing TCM-based targeted TME-modulating preparations and enhancing their clinical application efficacy and translational potential.

Key words: active components of traditional Chinese medicine; tumor microenvironment; regulation mechanism; targeted delivery; response release

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是肿瘤细胞与其周围细胞及非细胞成分构成的复杂内环境, 被认为是肿瘤发展的“土壤”, 对肿瘤生

长与发展至关重要^[1]。其核心组成包括肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞 (tumor-associated fibroblast, TAFs)、内皮细胞 (endothelial cell, ECs)、免疫细

收稿日期: 2024-11-22

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060719); 江西中医药大学校级创新专项基金项目 (JZYC23S67)

作者简介: 汪莲芳, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂与新技术。E-mail: 2878857618@qq.com

*通信作者: 郑 琴, 博士, 教授, 从事中药新制剂与新技术研究。E-mail: zhengqin912006@163.com

胞、脂肪细胞、周细胞及细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM)、细胞因子、趋化因子、血管和淋巴管网络等非细胞成分^[2]。与肿瘤细胞营养供应、增殖、侵袭、迁移、凋亡、自噬、上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成等密切相关。TME 具有缺氧、弱酸、炎症反应、免疫抑制、谷胱甘肽、活性氧及异常酶水平等特征^[3]。由于 TME 的复杂性及促进肿瘤生长和发展的特点, 传统单一放化疗疗效受限, 导致治疗剂量提升、耐药性增强及全身不良反应, 当前肿瘤研究及治疗策略正从传统的以直接杀伤肿瘤细胞为主要目标, 逐渐转移至对 TME 进行精准调控的创新策略^[4]。

中医认为 TME 的复杂性和动态性与热、瘀、痰、虚的病机密切相关, 易导致 TME 中气滞、血瘀、痰凝、热毒产物的聚集, 因此可通过清热解毒类、补益类、行气类、活血化瘀类、消痰散结类、扶正培本类中药调控 TME^[5-6]。研究表明, 中药活性成分不仅能直接作用于肿瘤细胞, 也能通过调控 TME 中多种细胞和非细胞成分间接抑制肿瘤生长和发展, 发挥中医药整体治疗和中药多靶点、多途径的优势增强抗肿瘤效果。同时中药可与化疗药物联用, 达到减毒增效的作用, 逆转其耐药性。但中药中活性成分存在溶解性差、稳定性差、渗透性差、体内容易被清除、靶向性不足^[7]等缺点, 导致中药活性成分在 TME 的聚集有效浓度不足, 难以转化到临床应用。因此将中药有效成分递送至 TME 成为提升治疗效果的关键。

基于 TME 的特点, 设计具有被动、主动靶向能力和对微环境 (如 pH 值、活性氧、谷胱甘肽、酶、缺氧等) 具有响应性的纳米递送系统, 以增强中药活性成分在肿瘤部位聚集, 实现精准释放, 提高其递送效率, 增强中药对 TME 的干预作用。同时, 将其与化疗药物共同递送, 可降低化疗药物耐药性, 进而提升抗肿瘤效果。本文介绍了中药活性成分调控 TME 的机制, 并对中药活性成分调控 TME 的被动靶向、主动靶向、响应性纳米递送系统的研究进行论述, 为中药靶向调控 TME 的纳米制剂研发提供参考。

1 中药活性成分调控 TME 的机制

1.1 调控 TAFs

TME 中存在大量 TAFs, 正常成纤维细胞在体内通常是惰性的, 其可被转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、成纤维细

胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等招募和激活转变为 TAFs, 激活后的 TAFs 可分泌多种细胞因子和生长因子促进肿瘤的生长、侵袭、转移和耐药^[8]。中药活性成分大黄酸^[9]、黄芩素^[10]、人参皂苷 Rg₃^[11]可通过抑制 TGF- β /Smad 和 TGF- β /丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路, 抑制 TAFs 的活化, 增强 4T1 细胞对阿霉素和多西他赛的敏感性。夏枯草多糖^[12]可抑制 FGF 表达进而诱导 TAFs 凋亡和细胞周期阻滞。

1.2 抑制血管生成

新生血管由血管延伸形成, TME 中血管表现出扭曲、扩张、突出等异常结构, 通过肿瘤细胞与内皮细胞的相互作用, 促进肿瘤营养供应与生长。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、PDGF、表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 等促血管生成因子, 可促进血管生成, 进而促进肿瘤增殖与转移。紫草素^[13]能降低肺癌肿瘤组织 VEGF 及其受体的表达, 抑制肿瘤血管生成。丹参酸 A^[14]可提高肿瘤血管上内皮 β -连环蛋白 (β -catenin) 和 claudin-5 等血管内皮连接分子的表达, 从而增强肿瘤血管中的连接完整性, 纠正异常的血管结构。人参皂苷 Rg₃ 联合环磷酸胺可降低 VEGF 表达和微血管密度 (micro-vessel density, MVD), 展现出抑制卵巢癌生长和血管生成的协同作用^[15]。

1.3 调控 ECM 降解

ECM 为 TME 中重要成分, 是由胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖及纤连蛋白等大分子构成的复杂网状结构, 肿瘤细胞穿透 ECM, 利用基底膜破损处及基质间隙扩散至周围组织^[16]。ECM 降解促进了肿瘤细胞的原位脱离、迁移与侵袭, 其中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是促进肿瘤转移的关键蛋白酶。槲皮素^[17]能够下调 MMP2、MMP9 表达, 降低 MVD, 进而抑制胶质瘤细胞侵袭。虫草素^[18]可抑制卵巢癌细胞 MMP9、MMP12 表达从而抑制其侵袭。

1.4 下调缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达

肿瘤细胞的快速增殖伴随血管网络异常, 导致氧合不足, 形成缺氧微环境。肿瘤细胞通过上调 HIF-1 α 适应缺氧微环境。EMT 是肿瘤侵袭和转移

关键机制, 缺氧可通过上调 HIF-1 α 、锌指转录因子 (Snail)、N-钙黏蛋白 (N-cadherin)、波形蛋白 (vimentin) 的表达, 下调 E-cadherin 的表达促进 EMT 进程^[19]。红景天苷^[20]通过下调 HIF-1 α 的表达有效改善缺氧诱导的肿瘤发生。叶黄素^[21]通过下调缺氧介导的 HIF-1 α 、毛状和分裂增强子 1 (hairy and enhancer of split 1, HES1)、N-cadherin、vimentin 的表达, 增强 E-cadherin 表达来抑制 EMT 进程, 改善缺氧微环境, 从而抑制乳腺癌细胞的侵袭和迁移。

1.5 调控代谢重编程

代谢重编程, 即代谢途径的显著调整, 其涉及细胞内葡萄糖、氨基酸、脂质及核苷酸等物质的代谢重塑^[22]。肿瘤细胞通过糖酵解、氨基酸、脂质及核苷酸代谢过程适应缺氧、酸性及营养匮乏等不利微环境条件, 促进肿瘤细胞增殖和迁移^[23]。其中肿瘤细胞通过糖酵解而非氧化磷酸化消耗葡萄糖, 产生大量乳酸, 加剧了 TME 的酸性, 进而推动 ECM 降解与血管生成, 增强了肿瘤细胞侵袭和转移, 同时堆积的乳酸可改变细胞毒性 CD8⁺ T 细胞代谢和功能, 进而促进肿瘤细胞免疫逃逸^[24-25]。研究表明中药活性成分可通过调控糖酵解、氨基酸及脂质代谢, 抑制乳酸产生, 改善弱酸微环境, 从而抑制肿瘤增殖、转移和免疫逃逸^[26]。如槲皮素^[27]可通过调节蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路, 降低人甲状腺癌 TPC-1 细胞葡萄糖摄取和乳酸产生, 下调丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)、乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 及葡萄糖转运蛋白等糖酵解过程中的关键蛋白表达, 阻断糖酵解代谢途径。黄芪多糖^[28]通过调节前列腺癌中的 miR-138-5p/沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1)/固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1) 通路, 抑制肿瘤发生和脂质代谢。小檗碱^[29]可通过抑制 miR-145-5p 的表达, 进而对谷氨酰胺代谢进行调控, 抑制宫颈癌细胞的增殖、侵袭和迁移。

1.6 抑制炎症因子分泌

炎症反应最初是用于消除病毒、受损组织和其有害刺激, 但在 TME 中存在的炎症细胞 (如巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等) 功能和组成发生变化。这些细胞能激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和信号转导与转录激活因子 3 (signal

transducer and activator of transcription 3, STAT3), 诱导白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、TGF- β 等炎症因子及趋化因子配体 2 [chemokine (c-c motif) ligand 2, CCL2] 的释放, 促进慢性炎症反应和免疫逃逸, 进而促进肿瘤的发生和发展^[30]。 β -榄香烯不仅可以调节不同的炎症因子 (如 TNF- α 、干扰素、TGF- β 和 IL-6、IL-10), 还可以抑制 NF- κ B/IL-6/STAT3 的信号转导, 以改变炎症 TME 抑制肿瘤发生和发展^[31]。STAT3 的磷酸化会导致下游靶基因的激活, 促进肿瘤细胞增殖、自噬、免疫逃逸等^[32]。隐丹参酮可下调 STAT3 磷酸化, 降低 IL-6、IL-10、TGF- β 和 CCL2 表达, 调控炎症 TME, 最终抑制弥漫大 B 细胞淋巴瘤小鼠移植瘤生长^[33]。

1.7 调控免疫

免疫抑制是 TME 的重要特征之一, 可通过减少免疫抑制细胞积累, 促进免疫活性细胞的增殖与激活, 恢复机体抗肿瘤免疫^[34-35]。免疫抑制细胞包括髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)。免疫活性细胞包括 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 等。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 也参与免疫调节, 其具有 2 种表型, M₂ 型为促瘤型, M₁ 型为抑瘤型, 可通过改变 TAMs 的极化类型来调控 TME 的免疫抑制状态。

TME 中细胞分泌的免疫因子对机体免疫应答有显著影响。可通过下调 IL-4、IL-10、IL-12、TGF- β 等免疫抑制因子的表达, 上调 IL-2 和 γ 干扰素的表达进行免疫调节。免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD) 是细胞死亡的一种特殊形式, 不仅能够导致细胞死亡, 还能激发人体的先天和适应性免疫, 逆转肿瘤免疫抑制 TME, 提高免疫治疗的敏感性。

灵芝颗粒性 β -葡聚糖, 可促进 TAMs 激活、提高 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞比例, 进而抑制小鼠结肠癌 CT26 细胞的增殖^[36]。香菇多糖可促进 DCs 成熟, 并将 TAMs 从促瘤 M₂ 再极化为抗瘤 M₁ 表型^[37]。结直肠癌中 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的过度表达与免疫抑制和治疗抵抗有关, 槲皮素与土木香内酯联用可降低 Treg 和 TLR4⁺ 细胞水平, 并协同诱导 ICD 重新激活抗肿瘤免疫, 进

而改善免疫抑制 TME^[38]。同时肿瘤细胞可通过过表达细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 与 T 细胞表面程序性死亡受体 (programmed cell death protein 1, PD-1) 结合, 诱导 T 细胞衰竭, 进而引发免疫逃逸^[39]。姜黄素可抑制舌鳞状细胞癌中 PD-L1 和 p-STAT3 的表达, 并通过增加 CD8⁺ T 细胞和减少 Tregs、MDSCs 数量改善抗肿瘤免疫反应^[40]。花色素苷及其代谢产物可阻

断 PD-1/PD-L1 免疫检查点轴, 激活 TME 中的免疫反应并诱导结直肠癌细胞死亡^[41]。

综上, 中药活性成分可通过调控 TAFs 活化、ECM 降解、代谢重编程和免疫应答, 抑制血管生成、HIF-1 α 和炎症因子表达等来改善 TME 的缺氧、弱酸、炎性、免疫抑制状态, 重塑肿瘤细胞赖以生长的环境, 抑制肿瘤的生长和发展。中药活性成分调控 TME 机制见图 1。

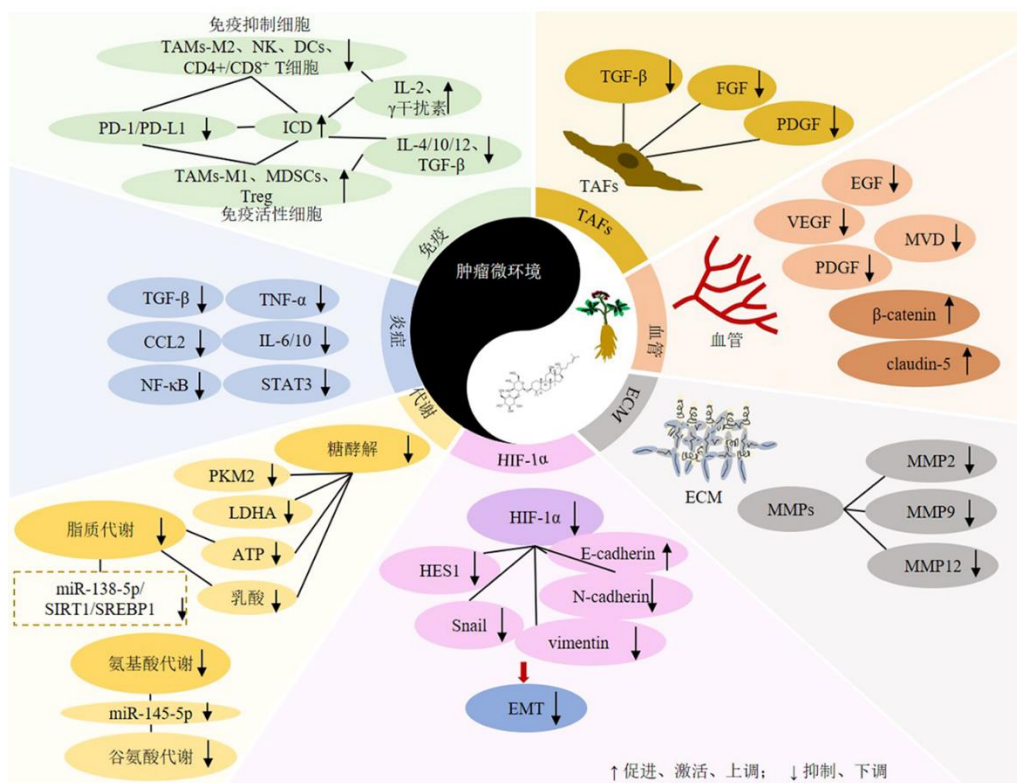


图 1 中药活性成分调控 TME 的机制

Fig. 1 Mechanism of active components in traditional Chinese medicine regulating TME

2 中药活性成分调控 TME 纳米递送系统

为了更好地发挥中药活性成分对 TME 的调控作用和抗癌功效并提高药物稳定性和减轻对正常组织的损伤, 开发合理的靶向 TME 纳米递送系统成为一种新型治疗策略。可通过被动靶向、主动靶向和 TME 刺激响应性的方式, 实现药物精准递送, 提高中药调控 TME 和抗肿瘤效果, 见图 2。

2.1 被动靶向调控 TME 纳米递送系统

血管紊乱、血管生成过多是 TME 的特点之一, 其可导致细胞间间隙大于正常组织, 血管通透性增强^[42]。在肿瘤组织中, 由于血管通透性增加和淋巴回流受阻, 导致大分子物质 (如脂质体、纳米颗粒、纳米纤维等) 在肿瘤组织中选择性积累和长时间滞留, 即增强渗透性和滞留 (enhanced permeability and

retention effect, EPR) 效应。利用 EPR 效应, 中药活性成分能通过血液循环到达肿瘤部位并有效积累, 提高其治疗效果。

Tang 等^[43]制备的藤黄酸脂质体, 可延长藤黄酸体内循环半衰期, 抑制小鼠乳腺癌 EMT6 细胞模型中 HIF-1 α 、VEGF-A、STAT3、B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和 NF- κ B 因子表达, 调控缺氧和免疫抑制微环境、抑制血管生成, 增强其抗肿瘤效果。Wu 等^[44]制备的水飞蓟宾脂质体, 粒径为 75.2 nm, 可有效积累于肿瘤部位, 可通过抑制 TAFs 活化, 增加 γ 干扰素和 IL-12 表达、降低 TGF- β 、IL-6、TNF- α 表达和增加细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTLs) 的浸润, 重塑三阴性乳腺癌的免疫抑制 TME。与阿霉素脂质体联合

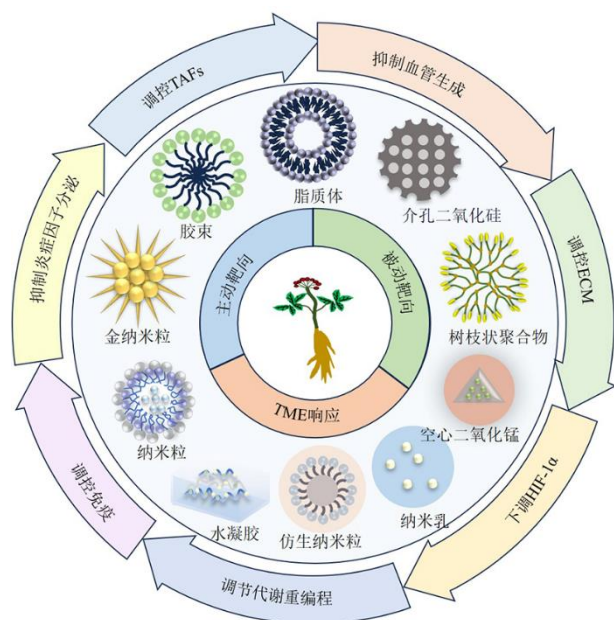


图2 中药活性成分调控 TME 的不同纳米递送系统
Fig. 2 Different nanodelivery systems of active components in traditional Chinese medicine regulating TME

递送可触发 ICD, 增强抗肿瘤免疫反应, 从而提高抗肿瘤疗效。但普通脂质体双分子层结构不稳定, 容易造成药物泄漏, 且载药量低, 靶向效率低。

金纳米颗粒作为一种无机材料具有化学惰性、表面易修饰性、生物相容性好和独特的光学性质等优势^[45]。Zhang 等^[46]制备的灵芝多糖金纳米粒, 可促进其在肿瘤组织中的积累, 并通过促进 DCs 激活及 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞增殖, 调节免疫抑制 TME。与阿霉素联用时, 显著抑制乳腺癌小鼠肿瘤生长和肺转移, 逆转阿霉素诱导的 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞群下降, 激活免疫反应并发挥协同抗肿瘤作用。但金纳米颗粒实际应用时应充分考虑无机材料在体内的潜在长期毒性和清除率。

Zhang 等^[38]制备了共载槲皮素和土木香内酯的胶束, 延长了药物的血液循环时间, 增加了 2 药在肿瘤组织的积累。同时实现了成比例的载药和释放, 该胶束在静脉注射用于协同免疫治疗后的 2、4 h 时肿瘤中保留了所需的最佳协同药物比例。可通过诱导 ICD、引起细胞毒性及调控免疫抑制 TME, 重新激活抗肿瘤免疫。

中药活性成分在某些条件下可以自发形成稳定的无辅料纳米药物结构, 可减少给药次数并提高生物相容性。熊果酸和香菇多糖通过氢键和范德华力自组装成纳米复合物, 提高了药物的生物利用度, 并重塑免疫抑制 TME, 熊果酸诱导 ICD, 而香

菇多糖进一步促进 DCs 成熟, 并将 TAMs 从促瘤 M₂ 再极化为抑瘤 M₁ 表型, 进而增强对结直肠癌肿瘤生长和转移的抑制作用^[37]。

肽具有良好的生物相容性和可降解性, 可被用作药物组装的载体^[47]。Wang 等^[48]通过将姜黄素和自组装肽共轭形成纳米纤维, 可增强姜黄素的肿瘤滞留, 并实现药物的持续释放。该制剂可通过促进 T 细胞增殖和活化, 抑制 TME 中 MDSCs 的募集, 增加 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的产生, 调控免疫抑制和炎症 TME, 有效抑制肺癌的进展。

目前多种基于 EPR 效应的被动靶向纳米递送系统, 可提高中药溶解度和稳定性、延长其半衰期、增加其在肿瘤组织中积累。但由于 TME 复杂的病理特征, 如间质高压、致密 ECM 和在不同肿瘤间存在高度异质性, 仅利用被动靶向, 存在靶向效率低、肿瘤渗透性差及非特异性药物释放等问题, 可通过肿瘤细胞过表达受体的配体修饰和引入敏感性靶头优化药物靶向性和增强渗透性。

2.2 主动靶向调控 TME 纳米递送系统

肿瘤生长常伴随着特异性成分或受体的过表达现象, 如叶酸受体、转铁蛋白受体、乳铁蛋白 (lactoferrin, LF) 受体等, 同时 TME 中相关细胞上的受体 (如 TAFs 上过表达的 sigma 受体和甘露糖受体) 和仿生细胞膜也可用于纳米载体的主动靶向设计, 从而特异性识别肿瘤部位上的靶向配体, 增强药物靶向定位能力及细胞内化效率, 增强药物肿瘤渗透。

2.2.1 转铁蛋白受体 (transferrin-R, TfR) 转铁蛋白 (transferrin, Tf) 是一种单链非血红素结合铁的 β 球蛋白, 能够精准识别并结合恶性肿瘤细胞或血脑屏障过表达的转铁蛋白受体, 主动将药物靶向输送至脑组织, 实现脑肿瘤靶向性^[49]。Song 等^[50]研究发现, 经 Tf 修饰的长春新碱与粉防己碱联合脂质体, 可以增强药物跨血脑屏障能力和细胞摄取, 通过调控 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 和 MMP2 的表达, 有效抑制大鼠胶质瘤 C6 细胞及其耐药株 C6/ADR 的增殖、血管新生及迁移能力, 同时上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶, 诱导细胞凋亡, 其效果优于单一药物脂质体。

2.2.2 LF 受体 LF 是一种铁携带蛋白, 能与肿瘤血管内皮细胞、巨噬细胞和癌细胞上过表达的低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 (low density lipoprotein-

related protein-1, LRP-1) 特异性结合^[51]。

LRP-1 和甘露糖受体 (mannose receptor, MR) 在肿瘤细胞和 TAM 上均过表达^[52-53]。Wang 等^[54]将紫草素和 JQ1 (PD-L1 抑制剂) 封装到 LF 和 MR 共同修饰纳米颗粒中, 可靶向结肠癌细胞和 TAMs, 紫草素通过对 TAMs 和葡萄糖代谢重编程的双重调节作用, 激活 ICD, 并联合 JQ1 介导的 PD-1 阻断, 增强 TME 的免疫反应, 提升抗肿瘤效果。LF 修饰的藤黄酸脂质体可以促进肿瘤细胞凋亡和自噬, 抑制血管生成, 同时将 TAMs 从 M₂ 型再极化为 M₁ 型, 并诱导 ICD, 激活 T 细胞, 表现出重塑肿瘤免疫 TME 的能力^[55]。

2.2.3 葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 受体 癌细胞通过大幅增加 GLUT1 的表达, 来高效摄取葡萄糖, 以弥补能量不足^[56]。鉴于糖酵解中 GLUT1 的关键作用, 研究者设计了多种利用葡萄糖段靶向 GLUT1 的中药纳米递送系统, 实现了对肿瘤细胞的精准靶向^[57]。Shen 等^[58]成功制备了烷基糖苷修饰的二氢青蒿素脂质体, 显著增强了对人肝癌 HepG2 细胞的靶向和抑制作用。

人参皂苷 Rg₃ 不仅可以作为辅助药物, 还可以用作活性靶向配体和膜稳定材料, 可代替胆固醇作为膜材, 人参皂苷 Rg₃ 亲水的葡萄糖基部分可与 GLUT1 受体结合。Xia 等^[59]将人参皂苷 Rg₃ 与多西他赛制备成脂质体, 同步递送可以最大限度地发挥多西他赛对循环肿瘤细胞的细胞毒性作用, 并保持人参皂苷 Rg₃ 对转移性生态位的调节能力, 人参皂苷 Rg₃ 通过抑制乳腺癌细胞分泌 TGF- β 和调节 TGF- β /Smad 信号传导, 将活化的 TAFs 逆转到静息期, 并减弱致密的基质屏障, 使 TME 中 TAFs 和胶原蛋白水平降低, 从而增强药物渗透。

2.2.4 整合素受体 iRGD 肽是具有高度的靶向性和渗透性的环状多肽, 能够主动靶向识别高表达整合素 $\alpha\beta$ 3 受体的细胞, 如肿瘤新生血管内皮细胞和大多数肿瘤细胞, 能够促使肿瘤细胞将其内化^[60]。Wang 等^[61]将 iRGD 与喜树碱偶联, 在带正电荷的水环境中自组装成纳米水凝胶, 包被带负电荷的药物 STING 激动剂。喜树碱诱导脑胶质瘤细胞死亡, STING 激动剂启动 STING 依赖性活性, 从而激活 TME 的免疫反应。在注射到肿瘤部位后, 可以形成水凝胶, 作为延长局部释放的储库, 增强了药物在肿瘤中的局部保留, 延长其瘤内释放。

2.2.5 叶酸受体 叶酸修饰可以特异性地识别叶

酸受体过表达的细胞或组织, 实现药物的靶向递送。Sun 等^[62]将叶酸修饰的聚乙二醇环糊精纳米颗粒, 用于人参皂苷 Rg₃ 和槲皮素的共载。在原位结肠癌小鼠模型中显著延长血液循环并增强肿瘤靶向性。槲皮素可以激活活性氧, 增强人参皂苷 Rg₃ 诱导的 ICD, 调控免疫抑制 TME, 并与 PD-L1 抗体联合使用延长生存期。

2.2.6 sigma 受体 sigma 受体可在 TAFs 和肿瘤细胞中表达, 大多数结缔组织增生性肿瘤的血管位于富含 TAFs 的基质内^[63]。氨基乙基茴香酰胺 [N-(2-aminoethyl)-2-anisamide, AEAA] 是 sigma 受体的有效配体, AEAA 修饰的纳米颗粒可实现在 TAFs 中显著积累, 用于调控 TME, 进而增强化疗敏感和激活免疫反应^[64]。Xu 等^[65]制备了葛根素纳米乳剂, 用于靶向 TAFs 上过表达的 sigma 受体, 可增强药物在肿瘤中的渗透性, 并可通过抑制 TAFs 激活、减少 Tregs 和 MDSCs 浸润及促进 TAMs 从 M₂ 型极化为 M₁ 型, 重塑 TME。同时葛根素纳米乳剂可作为紫杉醇和 PD-L1 抑制剂的辅助治疗, 显著抑制三阴性乳腺癌肿瘤生长。

2.2.7 仿生型纳米给药系统 仿生型纳米给药系统通过模拟体内细胞、病毒等生物结构的功能, 如肿瘤细胞膜、红细胞膜等, 使纳米颗粒精准地到达目标部位并释放药物, 具有良好的靶向性及低免疫原性^[66]。但该类载体提取纯化过程较为复杂, 活性和完整性难以保证, 稳定性不佳, 目前难以量产。Huang 等^[67]制备了用结肠癌细胞膜包被的藤黄酸纳米疫苗 (PLGA/GA NPs), 具有优异的结肠癌靶向性。该制剂不仅可以通过增强藤黄酸靶向肿瘤的能力直接杀死 CT26 细胞, 还可以通过激活 DCs 成熟调节肿瘤免疫 TME 间接杀死 CT26 细胞。Han 等^[68]制备红细胞膜包被的载 Plumbagin 和二氢丹参酮 I 的纳米颗粒, 可显著增强 2 种药物在肝细胞癌小鼠中的半衰期和肿瘤靶向性, 降低其不良反应。二氢丹参酮 I 可产生活性氧, 与 Plumbagin 联用, 进一步激活 ICD, 逆转免疫抑制 TME。

2.3 TME 响应性纳米递送系统

除了主动被动靶向策略外, 还可利用 TME 的特点 (缺氧、弱酸、炎症、高谷胱甘肽等) 来设计微环境响应性的药物控制释放递送系统。

2.3.1 pH 响应 TME 的 pH 值 (6.5~6.8) 和细胞溶酶体的 pH 值 (4.5~5.0) 与健康组织 (pH 7.4) 存在差异^[69]。可利用 TME 的弱酸性特点设计 pH 响

应性递送系统。

Da 等^[70]制备了 pH 响应性藤黄酸纳米胶束,在肿瘤弱酸条件释放达 80%,可有效靶向肿瘤部位,促进细胞内化。代谢组学分析表明,该制剂可能通过引起氨基酸合成代谢、核苷酸代谢和葡萄糖代谢改变,重塑 TME 的能量代谢来抑制三阴性乳腺癌细胞的活性。Sun 等^[71]通过 pH 可逆的硼酸酯将苯基硼酸修饰的铂纳米颗粒和表没食子儿茶素-3-*O*-没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)交联,制备了酚类基肿瘤渗透纳米框架(EGPt-NF),增强了药物肿瘤渗透性,实现其在弱酸 TME 下的可控释放。EGPt-NF 能有效促进 DCs 成熟,下调肿瘤细胞 PD-L1 的表达,诱导 ICD,同时可缓解肿瘤缺氧,促进 CTL 浸润和 γ 干扰素分泌,增强对乳腺癌的免疫治疗。

2.3.2 缺氧响应 缺氧是 TME 的显著特征,主要是由肿瘤与生理血管的功能和形态差异引起的^[72]。新生血管系统紊乱和肿瘤细胞的异常增殖,进一步加剧了缺氧^[73]。缺氧肿瘤细胞远离血管,不能与药物有效接触,基于缺氧响应的药物递送系统被设计用于提高药物的递送效果。

线粒体膜电位升高及超氧自由基过剩可促进转移灶形成,同时引起异常能量代谢,导致蛋白水解酶与乳酸过度产生,促进血管新生,为肿瘤细胞提供合适的微环境和能量供应^[74]。Wei 等^[75]制备的聚酰胺/雷公藤红素树枝状聚合物,可通过糖基化修饰和对氨基偶氮苯偶联,可实现 GLUT1 靶向和缺氧释放,并在人肺癌 A549 细胞和线粒体中显著积累。可通过损害线粒体膜,降低 ATP 含量,并调节转移相关蛋白表达,抑制肿瘤生长和转移。Yu 等^[76]制备了葡萄糖胺标记的神经酰胺脂质体,共载紫杉醇和卡铂,可以通过 GLUT1 介导的转胞吞作用靶向缺氧和肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)。该脂质体可上调 p53 和视网膜母细胞瘤蛋白引发 CSC 的凋亡,下调 HIF-1 α 、CD47 和 PD-L1 表达,调控 TME 的缺氧和免疫抑制状态,显著抑制肺癌肿瘤生长。

2.3.3 活性氧响应 活性氧是细胞的还原代谢产物,缺氧 TME 和肿瘤细胞的大量增殖导致活性氧大量生成,在肿瘤的发生发展和免疫激活中发挥重要作用^[77]。活性氧响应性载体能在高活性氧下有效诱导化学键断裂,以控制药物释放^[78]。

Zhang 等^[79]将光敏剂和自噬调节剂雷公藤甲素(triptolide, TP)封装到活性氧响应性纳米颗粒

(TPJ+A)@TkPEGNPs 中,可有效定位于肿瘤部位。硫代缩醛酮(TK)键在活性氧激活下断裂释放 TP 并抑制显著 4T1 细胞的增殖,同时可抑制 TME 中自噬相关起始基因和伸长蛋白的表达,重塑自噬稳态,以提高光动力疗法(photo dynamic therapy, PDT)治疗三阴性乳腺癌的效果。Cao 等^[80]将喜树碱(camptothecin, CPT)和顺铂杂化前药 CPT-Pt(IV)进一步与活性氧敏感聚合物自组装成活性氧响应纳米颗粒,可在肿瘤部位响应释放,导致 DNA 双重损伤,并激活 cGAS/STING 通路,诱导 DCs 成熟,增加肿瘤中 CD8⁺ T 细胞的浸润,调控结直肠癌免疫抑制 TME,增强化疗和免疫治疗的效果。

2.3.4 谷胱甘肽响应 谷胱甘肽是细胞内主要的抗氧化物质,细胞外液和血液循环(2~10 μ mol/L)与肿瘤细胞内(2~10 mmol/L)的谷胱甘肽浓度存在差异,高浓度的谷胱甘肽为肿瘤细胞提供了一个抗氧化屏障。设计氧化还原响应型纳米递送系统,可消耗细胞内谷胱甘肽,增强肿瘤细胞对氧化应激的敏感程度^[81]。目前多利用二硫键的谷胱甘肽响应断裂,来设计谷胱甘肽响应型递送系统。

Guo 等^[82]将甘草次酸和当归多糖偶联作为肝靶向配体,随后与通过二硫键连接的姜黄素前药结合,形成纳米胶束合物。该复合物通过自组装过程包载姜黄素,外层覆盖红细胞膜以逃避免疫清除,构建出谷胱甘肽响应性姜黄素纳米胶束。其比传统透明质酸修饰的载体表现出更高的肝脏靶向性,在 TME 高谷胱甘肽下,实现了姜黄素的精准释放,显著提高 HepG2 细胞摄取效率。并通过调节 VEGF 抑制血管生成,提高 CD4/CD8⁺ T 细胞水平和细胞因子(IL-2、 γ 干扰素和 TNF- α)的表达水平调节免疫功能。景沛^[83]制备了一种以(R)-(+)-硫辛酸(lipoic acid, LA)为载体负载 EGCG 的纳米粒子,谷胱甘肽断裂制剂中的二硫键,释放 EGCG 和 LA,二者通过抑制 ECM 降解阻止细胞转移,并诱导三阴性乳腺癌 4T1 细胞死亡。Li 等^[84]制备了二硫键作为接头的二氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)二聚体前药(DHA2-SS)自组装纳米粒,具有高 DHA 含量(>90%)和稳定性,可在 TME 响应释放,比游离 DHA 表现出更强的抗肿瘤治疗活性。可通过 PI3K/Akt/HIF-1 α 通路抑制糖酵解,诱导 TME 代谢重编程,进而增强肝癌治疗效果。Zhang 等^[85]将含二硫键的硬脂酸与喜树碱反应,形成谷胱甘肽响应纳米颗粒,可延长喜树碱在血液循环中的半衰期,

增强其肿瘤靶向性。该制剂可促进 DCs 成熟和 CD8⁺ T 细胞的肿瘤浸润, 调控免疫抑制 TME, 为喜树碱治疗结直肠癌提供了一种新的策略。

2.3.5 酶响应 肿瘤细胞的快速增殖与侵袭伴随着 TME 内多种酶类的异常表达, 特别是 MMPs、组织蛋白酶及磷脂酶等关键酶的显著上调^[86]。MMP2 作为重要的一员, 在肿瘤细胞中的表达水平较正常组织高出 10~20 倍^[87]。

Wang 等^[88]制备了酶敏感的偶联当归多糖 (*Angelica Sinensis* polysaccharide, AP) 和阿霉素的纳米颗粒, 该纳米颗粒被设计为 MMP2 可切割肽, 在 MMP2 存在下, 阿霉素和 AP 可以在 TME 中快速释放, 释放的 AP 通过上调 IL-2 和下调 IL-10 的表达, 恢复 TME 中辅助性 T 细胞 (helper T cell 1, Th1) /Th2 免疫平衡, 并协同阿霉素发挥增强的抗肿瘤效果。Li 等^[89]制备了 MMP2 反应性裂解细胞穿透肽和叶酸共修饰三氧化二砷脂质体, ECM 中过表达的 MMP2 和细胞膜上叶酸受体可增强药物积累并加速细胞内吞作用, 增强了三氧化二砷的靶向性。同时使其在 TME 弱酸和谷胱甘肽下转化为毒性更大的 As³⁺抑制肝癌细胞增殖, 表现出增强的抗肿瘤功效和较低的不良反应。

2.3.6 多重响应 恶性 TME 的复杂性促使多维治疗模式的融合。设计集成 2 种或更多刺激响应单元的递送系统, 并联合外源性刺激响应 (光、磁、温度、超声波等), 优化药物递送和释放, 最大化治疗效能。

Feng 等^[90]制备 pH/温度双响应的负载吴茱萸碱和小檗碱的脂质包被介孔二氧化硅纳米颗粒, 在 TME 低 pH 值和 41 °C 时响应释放, 避免药物在体内循环过程中过早泄漏, 减轻药物带来的全身不良反应。其可抑制多种肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和血管生成及乳腺癌小鼠的肿瘤生长, 增强了药对的疗效。Liu 等^[91]首先合成了二硫键偶联 AEAA 配体的 APS 共聚物 (AEAA-PEG-二硫键), 再将米托蒽醌 (mitoxantrone, MIT) 和雷公藤红素 (celastrol, CEL) 以最佳比例 5:1 共负载于 APS 共聚物中。该共聚物中 AEAA 是 sigma 受体的高亲和力配体, 鉴于 sigma 受体在黑色素瘤和 TAFs 上过表达, 可有效靶向肿瘤细胞和 TEM。同时, 利用质子化叔胺和二硫键分别响应 TME 中弱酸和谷胱甘肽, 其中质子化叔胺还具有弱酸下电荷逆转效应, 在 TME 中翻转为正电荷, 从而吸引它们与带负电荷的细胞膜

结合, 增强药物细胞内化。通过集合多种效应, 增强 CEL 与 MIT 协同效应, 激活 ICD, 重塑纤维化和免疫抑制性 TME, 进而提升药物对黑色素瘤的治疗效果。Du 等^[92]通过构建 pH/谷胱甘肽反应性空心二氧化锰 (H-MnO₂) 载体, 包载 Ce6-DNAzyme 和甘草酸 (glycyrrhizin acid, GA), 用于联合基因和免疫治疗。在 TME 中, MnO₂ 的生物降解促进 Ce6-DNAzyme 和甘草酸在肿瘤部位的释放, 在近红外照射下光敏剂 Ce6 和 GA 可以产生活性氧促进 ICD 的激活。而 Mn²⁺离子可催化 DNAzyme 切割活性, 激活基因治疗, 同时 Mn²⁺还可作为 cGAS-STING 通路激活剂, 实现多重免疫治疗, 通过联合多种策略 (pH、谷胱甘肽、近红外), 多方面调控 TME 的免疫抑制微环境, 增强抗黑色素瘤效果。

3 结语与展望

随着现代医学持续进步, 癌症诊断与治疗虽已取得诸多突破, 但癌症恶化、复发及肿瘤耐受, 依旧是医学界亟待攻关的难题。近年来, 伴随对 TME 研究的深入, 全新治疗理念应运而生——将肿瘤治疗策略拓展至靶向调控 TME 的创新疗法, 突破单纯杀伤肿瘤细胞的局限。中药活性成分在此领域展现出巨大潜力, 可通过调控 TAFs、ECM、免疫细胞及因子、能量代谢, 抑制新生血管生成、炎症因子分泌和 HIF-1 α 表达等调控 TME, 发挥中医药整体治疗和多靶点、多途径的优势增强抗肿瘤效果。为进一步提升中药活性成分调控 TME 的效果, 增强其稳定性和靶向性, 可设计被动靶向、主动靶向和 TME 响应性纳米递送系统, 实现药物精准递送。并从联合治疗策略出发, 将中药活性成分与免疫治疗药物、化疗药物或放疗等手段相结合。通过系统的药理研究与临床验证, 从传统中药复方中挖掘具有高效 TME 调控能力的组合。利用现代高通量筛选技术, 分析不同中药活性成分组合对 TME 中各类细胞与分子靶点的影响, 找出最佳的协同作用配方。

虽然通过纳米递送系统递送中药活性成分, 可增强其靶向性和抗肿瘤效果, 但也存在一些问题:

(1) 肿瘤在体内存在异质性, 单纯依靠 EPR 效应, 存在靶向效率低、肿瘤渗透性差及非特异性药物释放等问题, 易在肝脏和脾脏等非肿瘤组织中积累^[93]。

(2) 对于主动靶向, 可利用靶标配体来识别细胞过表达受体, 但是配体在血液循环过程中可能与血浆蛋白或正常细胞存在非特异性相互作用, 且存在与内源性物质竞争肿瘤相关受体现象^[94-95]。(3) 与传

统的纳米载体相比,刺激响应性药物递送系统利用刺激响应部分,可实现药物的精准释放,但也存在响应不足或过慢的现象^[95]。(4)目前研究多针对单个中药成分进行递送,不能很好地体现中药整体观和配伍理念,多成分共同包载的靶向纳米制剂的研究较少。其中多成分共同递送还存在最佳比例问题,目前研究较少提及最佳协同比例。以上问题都需要进行更加细致和深入的探索,进一步提高药物抗肿瘤效果。可通过集成多种递送策略,增强其针对 TME 中不同信号的敏锐度与响应精度。合理组合多种策略,可构建出多功能载体系统,该系统具备实时感知并快速响应 1 个或多个肿瘤特异性信号的能力,从而实现载体理化特性的动态调整及药物在目标部位以精确浓度自控释放的功能。

目前大多纳米递送系统研究尚处于初期,其合成的复杂性对制造工艺与质量控制构成挑战,阻碍工业放大应用,且材料在体内的潜在长期毒性和清除率有待考察,限制了其临床转化。未来可重点研究如何简化复杂纳米制剂制备工艺,并提高纳米制剂的稳定性和重现性。现有研究多基于细胞和动物模型,模型局限性影响对人类肿瘤精准模拟。未来,融合基因组编辑技术的先进动物模型有望提升相似性,促进纳米制剂临床潜力的有效评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xiao Y, Yu D H. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753.
- [2] Arneth B. Tumor microenvironment [J]. *Medicina: Kaunas*, 2019, 56(1): E15.
- [3] Barkley D, Moncada R, Pour M, *et al*. Cancer cell states recur across tumor types and form specific interactions with the tumor microenvironment [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(8): 1192-1201.
- [4] Das S S, Bharadwaj P, Bilal M, *et al*. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for drug delivery, imaging, and theragnosis [J]. *Polymers*, 2020, 12(6): 1397.
- [5] 陈聆, 许秋琳, 韩慧, 等. 肿瘤缺氧微环境的中医属性及治则探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(12): 6198-6201.
- [6] 周雄, 杨明, 李翔, 等. 中药单体成分调节肿瘤微环境的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4398-4409.
- [7] Qiao L, Han M S, Gao S J, *et al*. Research progress on nanotechnology for delivery of active ingredients from traditional Chinese medicines [J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(30): 6333-6351.
- [8] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9): 582-598.
- [9] Xu S J, Zheng S, Ma N H, *et al*. Rhein potentiates doxorubicin in treating triple negative breast cancer by inhibiting cancer-associated fibroblasts [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 223: 116139.
- [10] Zheng F, Luo Y J, Liu Y Q, *et al*. Nano-baicalein facilitates chemotherapy in breast cancer by targeting tumor microenvironment [J]. *Int J Pharm*, 2023, 635: 122778.
- [11] Xia J X, Zhang S Y, Zhang R, *et al*. Targeting therapy and tumor microenvironment remodeling of triple-negative breast cancer by ginsenoside Rg₃ based liposomes [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 414.
- [12] Hao J, Ding X L, Yang X, *et al*. *Prunella vulgaris* polysaccharide inhibits growth and migration of breast carcinoma-associated fibroblasts by suppressing expression of basic fibroblast growth factor [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(4): 270-276.
- [13] Komi Y, Suzuki Y, Shimamura M, *et al*. Mechanism of inhibition of tumor angiogenesis by β -hydroxyisovalerylshikonin [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(2): 269-277.
- [14] Qian C, Zhou Y K, Zhang T, *et al*. Targeting PKM2 signaling cascade with salvianic acid A normalizes tumor blood vessels to facilitate chemotherapeutic drug delivery [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(5): 2077-2096.
- [15] Xu T M, Xin Y, Cui M H, *et al*. Inhibitory effect of ginsenoside Rg₃ combined with cyclophosphamide on growth and angiogenesis of ovarian cancer [J]. *Chin Med J*, 2007, 120(7): 584-588.
- [16] Chakker A, Foote J B, Farran B, *et al*. Breaking the stromal barrier in pancreatic cancer: Advances and challenges [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(1): 189065.
- [17] Liu Y, Tang Z G, Yang J Q, *et al*. Low concentration of quercetin antagonizes the invasion and angiogenesis of human glioblastoma U251 cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4023-4028.
- [18] 李华华, 岳姣姣, 牛虹. 虫草素对人卵巢癌细胞增殖、侵袭及 ERK1/2 通路的抑制作用 [J]. *华南国防医学杂志*, 2022, 36(3): 159-162.
- [19] Lin Y T, Wu K J. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition: Focusing on hypoxia and TGF- β signaling [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 39.
- [20] Pan Y, He Y C, Zhao X, *et al*. Engineered red blood cell membrane-coating salidroside/indocyanine green nanovesicles for high-efficiency hypoxic targeting phototherapy of triple-negative breast cancer [J]. *Adv*

- Healthc Mater*, 2022, 11(17): e2200962.
- [21] Li Y, Zhang Y K, Liu X S, *et al*. Lutein inhibits proliferation, invasion and migration of hypoxic breast cancer cells via downregulation of HES1 [J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(6): 2119-2129.
- [22] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis R J. Metabolic reprogramming and cancer progression [J]. *Science*, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [23] 柳荷. 磷酸甘油酸激酶 1 通过 EMT 和代谢重编程对非小细胞肺癌增殖、迁移和耐药性的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2023.
- [24] 赵明, 张亚娟, 杨巍维. 肿瘤微环境中乳酸的功能及作用机制 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2023, 10(5): 601-608.
- [25] Elia I, Rowe J H, Johnson S, *et al*. Tumor cells dictate anti-tumor immune responses by altering pyruvate utilization and succinate signaling in CD8⁺ T cells [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(8): 1137-1150.e6.
- [26] 王晓龙, 宋瑞平, 豆鹏程, 等. 中药基于缺氧微环境调控糖代谢重编程干预胃癌前病变研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(9): 179-184.
- [27] 连莲, 杨志坚, 杨波, 等. 槲皮素抑制 Akt/mTOR 相关糖酵解影响甲状腺癌 TPC-1 细胞侵袭迁移的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(11): 639-646.
- [28] Guo S Q, Ma B J, Jiang X K, *et al*. *Astragalus* polysaccharides inhibits tumorigenesis and lipid metabolism through miR-138-5p/SIRT1/SREBP1 pathway in prostate cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 598.
- [29] 肖华, 梁永钢, 张春艳, 等. 小檗碱通过上调 miR-145-5p 抑制宫颈癌细胞的增殖、侵袭、迁移和谷氨酰胺代谢 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(22): 4058-4063.
- [30] Zhao H K, Wu L, Yan G F, *et al*. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 263.
- [31] Xie Q, Li F Z, Fang L, *et al*. The antitumor efficacy of β -elemene by changing tumor inflammatory environment and tumor microenvironment [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6892961.
- [32] Johnson D E, O'Keefe R A, Grandis J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-248.
- [33] 汪丽佩, 金超英, 王一奇, 等. 隐丹参酮抑制 STAT3 磷酸化改变弥漫大 B 细胞淋巴瘤移植瘤微环境作用的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(8): 683-688.
- [34] 苑思羽, 侯俊杰, 张片红. 代谢“废物”乳酸在肿瘤微环境中的免疫抑制作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(4): 832-839.
- [35] 王迪, 李钧, 侯兵乔, 等. 中药多糖对肿瘤微环境中免疫细胞调节作用研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(13): 4346-4358.
- [36] 张锦锦, 陈菲菲, 严展鹏, 等. 灵芝 β -葡聚糖的碱提取及其抗肿瘤免疫调节研究 [J]. 药学学报, 2020, 55(3): 512-521.
- [37] Mao Q Q, Min J, Zeng R, *et al*. Self-assembled traditional Chinese nanomedicine modulating tumor immunosuppressive microenvironment for colorectal cancer immunotherapy [J]. *Theranostics*, 2022, 12(14): 6088-6105.
- [38] Zhang J, Shen L M, Li X, *et al*. Nanoformulated codelivery of quercetin and alantolactone promotes an antitumor response through synergistic immunogenic cell death for microsatellite-stable colorectal cancer [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(11): 12511-12524.
- [39] Lin H, Wei S, Hurt E M, *et al*. Host expression of PD-L1 determines efficacy of PD-L1 pathway blockade-mediated tumor regression [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2): 805-815.
- [40] Liao F, Liu L, Luo E, *et al*. Curcumin enhances anti-tumor immune response in tongue squamous cell carcinoma [J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 92: 32-37.
- [41] Mazewski C, Kim M S, Gonzalez de Mejia E. Anthocyanins, delphinidin-3-*O*-glucoside and cyanidin-3-*O*-glucoside, inhibit immune checkpoints in human colorectal cancer cells *in vitro* and *in silico* [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11560.
- [42] Carmeliet P, Jain R K. Angiogenesis in cancer and other diseases [J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 249-257.
- [43] Tang W L, Tang W H, Szeitz A, *et al*. Systemic study of solvent-assisted active loading of gambogic acid into liposomes and its formulation optimization for improved delivery [J]. *Biomaterials*, 2018, 166: 13-26.
- [44] Wu S Y, Liu D, Li W P, *et al*. Enhancing TNBC Chemo-immunotherapy via combination reprogramming tumor immune microenvironment with immunogenic cell death [J]. *Int J Pharm*, 2021, 598: 120333.
- [45] 刘岩磊. 金纳米材料在肿瘤成像与治疗方面的应用研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [46] Zhang S L, Pang G B, Chen C, *et al*. Effective cancer immunotherapy by *Ganoderma lucidum* polysaccharide-gold nanocomposites through dendritic cell activation and memory T cell response [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 205: 192-202.
- [47] Wang H M, Feng Z, Xu B. Assemblies of peptides in a complex environment and their applications [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(31): 10423-10432.

- [48] Wang T T, Wang J, Jiang H, *et al.* Targeted regulation of tumor microenvironment through the inhibition of MDSCs by curcumin loaded self-assembled nano-filaments [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 15: 100304.
- [49] Sharma G, Lakkadwala S, Modgil A, *et al.* The role of cell-penetrating peptide and transferrin on enhanced delivery of drug to brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 806.
- [50] Song X L, Liu S, Jiang Y, *et al.* Targeting vincristine plus tetrandrine liposomes modified with DSPE-PEG₂₀₀₀-transferrin in treatment of brain glioma [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 96: 129-140.
- [51] Yang T F, Zhang Z L, Zhang J Z, *et al.* Developing a gallium(III) agent based on the properties of the tumor microenvironment and lactoferrin: Achieving two-agent co-delivery and multi-targeted combination therapy of cancer [J]. *J Med Chem*, 2023, 66(1): 793-803.
- [52] 朱萌瑛, 沈浩, 汪碧丽, 等. LRP1 在消化系统恶性肿瘤侵袭和预后中的调节作用 [J]. *浙江临床医学*, 2024(1): 13-16.
- [53] Jaynes J M, Sable R, Ronzetti M, *et al.* Mannose receptor (CD206) activation in tumor-associated macrophages enhances adaptive and innate antitumor immune responses [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(530): eaax6337.
- [54] Wang H R, Tang Y S, Fang Y F, *et al.* Reprogramming tumor immune microenvironment (TIME) and metabolism via biomimetic targeting codelivery of shikonin/JQ1 [J]. *Nano Lett*, 2019, 19(5): 2935-2944.
- [55] Wang R, Qu J K, Tang X P, *et al.* Lactoferrin-modified gambogic acid liposomes for colorectal cancer treatment [J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(8): 3925-3936.
- [56] Kokeza J, Strikic A, Ogorevc M, *et al.* The effect of GLUT1 and HIF-1 α expressions on glucose uptake and patient survival in non-small-cell lung carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10575.
- [57] Zhang L J, Liu S N, Li Y, *et al.* Monoglycocalix[4]arene-based nanoparticles for tumor selective drug delivery via GLUT1 recognition of hyperglycolytic cancers [J]. *Org Biomol Chem*, 2022, 20(24): 4884-4887.
- [58] Shen S, Du M B, Liu Q B, *et al.* Development of GLUT1-targeting alkyl glucoside-modified dihydroartemisinin liposomes for cancer therapy [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(42): 21901-21912.
- [59] Xia J X, Ma S J, Zhu X, *et al.* Versatile ginsenoside Rg₃ liposomes inhibit tumor metastasis by capturing circulating tumor cells and destroying metastatic niches [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(6): eabj1262.
- [60] Sugahara K N, Teesalu T, Karmali P P, *et al.* Tissue-penetrating delivery of compounds and nanoparticles into tumors [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(6): 510-520.
- [61] Wang F H, Su H, Xu D Q, *et al.* Tumour sensitization via the extended intratumoural release of a STING agonist and camptothecin from a self-assembled hydrogel [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(11): 1090-1101.
- [62] Sun D D, Zou Y F, Song L, *et al.* A cyclodextrin-based nanoformulation achieves co-delivery of ginsenoside Rg₃ and quercetin for chemo-immunotherapy in colorectal cancer [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 378-393.
- [63] van Waarde A, Rybczynska A A, Ramakrishnan N K, *et al.* Potential applications for sigma receptor ligands in cancer diagnosis and therapy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1848(10 Pt B): 2703-2714.
- [64] Liu Y, Tiruthani K, Wang M L, *et al.* Tumor-targeted gene therapy with lipid nanoparticles inhibits tumor-associated adipocytes and remodels the immunosuppressive tumor microenvironment in triple-negative breast cancer [J]. *Nanoscale Horiz*, 2021, 6(4): 319-329.
- [65] Xu H, Hu M Y, Liu M R, *et al.* Nano-puerarin regulates tumor microenvironment and facilitates chemo- and immunotherapy in murine triple negative breast cancer model [J]. *Biomaterials*, 2020, 235: 119769.
- [66] Sun H P, Su J H, Meng Q S, *et al.* Cancer-cell-biomimetic nanoparticles for targeted therapy of homotypic tumors [J]. *Adv Mater*, 2016, 28(43): 9581-9588.
- [67] Huang F L, Zhang Q, Xiao J, *et al.* Cancer cell membrane-coated gambogic acid nanoparticles for effective anticancer vaccination by activating dendritic cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 2261-2273.
- [68] Han S L, Bi S N, Guo T T, *et al.* Nano co-delivery of plumbagin and dihydrotanshinone I reverses immunosuppressive TME of liver cancer [J]. *J Control Release*, 2022, 348: 250-263.
- [69] Wang T T, Wang D G, Liu J P, *et al.* Acidity-triggered ligand-presenting nanoparticles to overcome sequential drug delivery barriers to tumors [J]. *Nano Lett*, 2017, 17(9): 5429-5436.
- [70] Da M T, Li S, Yang R, *et al.* Therapeutic effect and metabolic fingerprinting of triple-negative breast cancer cells following exposure to a novel pH-responsive, gambogic acid-loaded micelle [J]. *Nanotechnology*, 2023, 35(11), doi: 10.1088/1361-6528/ad1448.
- [71] Sun X Y, Zhang J L, Xiu J Y, *et al.* A phenolic based tumor-permeated nano-framework for immunogenic cell death induction combined with PD-L1 immune checkpoint blockade [J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(14): 3808-3822.
- [72] Sun Y X, Zhao D Y, Wang G, *et al.* Recent progress of hypoxia-modulated multifunctional nanomedicines to

- enhance photodynamic therapy: Opportunities, challenges, and future development [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(8): 1382-1396.
- [73] Dewhirst M W, Cao Y T, Moeller B. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(6): 425-437.
- [74] Denisenko T V, Gorbunova A S, Zhivotovsky B. Mitochondrial involvement in migration, invasion and metastasis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 355.
- [75] Wei G J, Chen J H, Jing Z Q, *et al.* Glucose transporter 1 (GLUT1)-targeting and hypoxia-activated mitochondria-specific chemo-thermal therapy via a glycosylated poly(amido amine)/celastrol (PAMAM/Cel) complex [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 608(Pt 2): 1355-1365.
- [76] Yu L Y, Shueng P W, Chiu H C, *et al.* Glucose transporter 1-mediated transcytosis of glucosamine-labeled liposomal ceramide targets hypoxia niches and cancer stem cells to enhance therapeutic efficacy [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(14): 13158-13175.
- [77] Yang Y C, Zhu Y, Sun S J, *et al.* ROS regulation in gliomas: Implications for treatment strategies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1259797.
- [78] Yang B, Wang K Y, Zhang D, *et al.* Polydopamine-modified ROS-responsive prodrug nanoplatform with enhanced stability for precise treatment of breast cancer [J]. *RSC Adv*, 2019, 9(16): 9260-9269.
- [79] Zhang X H, Gao H Q, Wei D H, *et al.* ROS responsive nanoparticles encapsulated with natural medicine remodel autophagy homeostasis in breast cancer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(25): 29827-29840.
- [80] Cao L, Tian H X, Fang M, *et al.* Activating cGAS-STING pathway with ROS-responsive nanoparticles delivering a hybrid prodrug for enhanced chemo-immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2022, 290: 121856.
- [81] Cheng R, Feng F, Meng F H, *et al.* Glutathione-responsive nano-vehicles as a promising platform for targeted intracellular drug and gene delivery [J]. *J Control Release*, 2011, 152(1): 2-12.
- [82] Guo C J, Hou X Y, Liu Y H, *et al.* Novel Chinese *Angelica* polysaccharide biomimetic nanomedicine to curcumin delivery for hepatocellular carcinoma treatment and immunomodulatory effect [J]. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153356.
- [83] 景沛. 重塑肿瘤微环境的抗肿瘤纳米药物的设计、构建及应用研究 [D]. 成都: 四川大学, 2021.
- [84] Li Y W, Pei Q, Cui B J, *et al.* A redox-responsive dihydroartemisinin dimeric nanoprodrug for enhanced antitumor activity [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 441.
- [85] Zhang L P, Zhu L, Tang L, *et al.* Glutathione-responsive nanoparticles of camptothecin prodrug for cancer therapy [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(3): e2205246.
- [86] Park H, Saravanakumar G, Kim J, *et al.* Tumor microenvironment sensitive nanocarriers for bioimaging and therapeutics [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(5): e2000834.
- [87] Sun J, Zhao J H, Jiang F Y, *et al.* Identification of novel protein biomarkers and drug targets for colorectal cancer by integrating human plasma proteome with genome [J]. *Genome Med*, 2023, 15(1): 75.
- [88] Wang M Z, He X, Yu Z, *et al.* A nano drug delivery system based on *Angelica sinensis* polysaccharide for combination of chemotherapy and immunotherapy [J]. *Molecules*, 2020, 25(13): 3096.
- [89] Li C Q, Zhang K, Liu A D, *et al.* MMP2-responsive dual-targeting drug delivery system for valence-controlled arsenic trioxide prodrug delivery against hepatic carcinoma [J]. *Int J Pharm*, 2021, 609: 121209.
- [90] Feng Y, Li N X, Yin H L, *et al.* Thermo- and pH-responsive, lipid-coated, mesoporous silica nanoparticle-based dual drug delivery system to improve the antitumor effect of hydrophobic drugs [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(1): 422-436.
- [91] Liu Q, Chen F Q, Hou L, *et al.* Nanocarrier-mediated chemo-immunotherapy arrested cancer progression and induced tumor dormancy in desmoplastic melanoma [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8): 7812-7825.
- [92] Du S Y, Chen C, Qu S C, *et al.* DNAzyme-assisted nano-herb delivery system for multiple tumor immune activation [J]. *Small*, 2022, 18(45): e2203942.
- [93] Ikeda-Imafuku M, Wang L L, Rodrigues D, *et al.* Strategies to improve the EPR effect: A mechanistic perspective and clinical translation [J]. *J Control Release*, 2022, 345: 512-536.
- [94] Yan W, Leung S S, To K K. Updates on the use of liposomes for active tumor targeting in cancer therapy [J]. *Nanomedicine*, 2020, 15(3): 303-318.
- [95] He Q Y, Chen J, Yan J H, *et al.* Tumor microenvironment responsive drug delivery systems [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(4): 416-448.

[责任编辑 赵慧亮]