



# 天然细胞源性纳米颗粒在免疫治疗中的研究进展

戴华星, 汪超\*

苏州大学功能纳米与软物质研究院, 苏州 215123

\* 联系人, E-mail: [cwang@suda.edu.cn](mailto:cwang@suda.edu.cn)

2024-09-25 收稿, 2024-11-06 修回, 2024-11-13 接受, 2024-11-14 网络版发表

国家重点研发计划(2022YFB3808100)资助

**摘要** 随着纳米技术和免疫治疗的快速发展, 天然细胞源性纳米颗粒(natural cell-derived nanoparticles, CDNPs)正逐渐成为免疫治疗领域的重要工具之一。CDNPs主要包括动物源性、植物源性以及微生物源性纳米颗粒。它们通常具有良好的生物相容性、低毒性以及丰富的生物活性, 能够实现在体内高效递送免疫治疗药物并调控局部免疫反应; 同时, 能够根据患者的特定需求对CDNPs进行工程化改造, 靶向调节特定的病灶部位, 推动个性化治疗和精准医疗的发展。本文综述了近年来CDNPs在多种疾病免疫治疗中的研究进展, 详细描述了动物、植物以及微生物来源纳米颗粒在免疫治疗中的作用机制和应用潜力。此外, CDNPs在长效性、特异性以及规模化制备等方面仍存在一定的技术挑战。本文对CDNPs的应用现状、优势以及局限性进行了深入探讨, 旨在为CDNPs的未来研究和提供理论基础。

**关键词** 天然, 细胞源性纳米颗粒, 免疫治疗, 生物相容性

疾病的发生通常伴随着机体免疫系统的过度激活或低激活, 免疫治疗即通过人为调节患者自身的免疫系统来对抗疾病的一种治疗策略, 代表性的有疫苗和免疫检查点抑制剂等<sup>[1,2]</sup>。近年来, 一系列的临床实践结果表明, 免疫治疗具有更强的特异性和持久性, 在疾病治疗中具有良好的应用前景<sup>[3]</sup>。然而, 传统的免疫疗法往往难以实现靶向递送和精准调控, 易产生免疫相关毒副作用; 同时, 免疫疗法的临床响应率较低, 仅少部分患者能够从中获益, 以上因素制约了免疫治疗的进一步发展<sup>[4]</sup>。为此, 基于材料学、免疫学以及生物学等多学科交叉融合所开发的新型免疫治疗策略诞生, 借助纳米材料有望克服传统免疫疗法所面临的瓶颈, 通过高效精准调节机体局部免疫系统从而增强免疫治疗。

随着研究的不断深入, 人们发现许多合成纳米材料的生产成本较高、制备复杂、生物相容性较差, 并

且治疗效果没有达到预期, 因而仍需开发更加安全高效的纳米材料用于增强免疫治疗<sup>[5,6]</sup>。为此, 人们开始将目光转向天然细胞源性的纳米颗粒(natural cell-derived nanoparticles, CDNPs)。CDNPs最初发现于血小板释放的颗粒物质, 当时被称为“platelet-dust”<sup>[7]</sup>。起初, 研究人员认为这是细胞丢弃不需要的分子, 但随着研究的深入, 20世纪90年代, 人们发现细胞衍生的纳米颗粒具有显著的免疫调节作用<sup>[8]</sup>。与合成纳米材料相比, CDNPs通常由生物体内或天然物质提取而成, 继承了供体细胞的生物活性成分, 因而具有良好的生物安全性和免疫调节特性, 对环境友好且可持续获取; 一些细胞来源的CDNPs还可能具有靶向性, 能够在体内靶向特定的组织或细胞<sup>[9]</sup>。此外, 许多动物来源的CDNPs还可以进行基因工程化改造和修饰, 进一步增强靶向性或免疫调节作用等, 用于改善免疫治疗<sup>[10]</sup>。因此, CDNPs在免疫治疗中的潜力和应用已经成为近年来研

**引用格式:** 戴华星, 汪超. 天然细胞源性纳米颗粒在免疫治疗中的研究进展. 科学通报, 2025, 70: 3816–3824

Dai H, Wang C. Research progress of natural cell-derived nanoparticles in immunotherapy (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 3816–3824, doi: [10.1360/TB-2024-1008](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1008)

究的热点之一。

近年来, 研究人员探索并开发了各种类型的CDNPs用于增强免疫治疗, 包括哺乳动物细胞、植物细胞、细菌、真菌以及病毒来源的纳米颗粒等。鉴于其广泛的来源和生物学功能, CDNPs为开发新型免疫治疗策略提供了一个独特的平台。此外, 基因工程和化学修饰等策略也被用于改造CDNPs, 赋予其独特的生物学功能, 满足科学研究和临床试验的需求。本文对近年来CDNPs在免疫治疗领域中的研究进展进行了概述, 包括天然动物细胞、植物细胞以及微生物来源的纳米颗粒(图1), 并探讨其在未来的临床应用前景及挑战。

## 1 天然细胞源性纳米颗粒的分类、制备及生物学特性

根据CDNPs的来源, 可以将其分为动物源性、植物源性以及微生物源性纳米颗粒。根据形成机制和功能不同, 又可以将动物源性纳米颗粒分为细胞外囊泡和血小板源性纳米颗粒等; 微生物源性纳米颗粒又可以进一步分为细菌外膜囊泡、真菌源性纳米颗粒和病毒源性纳米颗粒等。

为了获得高纯度、大批量的CDNPs进行基础研究和临床应用, 现已开发包括超速离心法(ultracentrifugation, UC)、密度梯度离心法(density gradient centrifuga-

tion)、聚合物沉淀法(polymer precipitation)以及免疫捕获法(immunocapture)等在内的方法用于CDNPs的分离和纯化<sup>[11,12]</sup>。其中最常用的是超速离心法, 可以先利用低速离心去除大的死细胞和细胞碎片, 然后再高速离心收集纯度较高的纳米颗粒。这些方法各有优缺点, 同时也存在一定的局限性, 例如纳米颗粒的纯度差异、产量较低等, 通常在实际应用中需要结合多种方法以提高CDNPs的纯度和收集效率。为了确保分离获得的物质为所需的目标颗粒, 还需要对其进行鉴定和组成成分分析。例如, 使用透射电子显微镜和扫描电子显微镜等对纳米颗粒的大小和形貌结构进行观察。此外, 接受工程化改造的纳米颗粒需要对特定的目标蛋白进行鉴定, 明确其典型特征。因此, CDNPs的分离和鉴定是一个系统性工程, 涉及多种技术的综合应用, 以确保获取到高纯度、高质量的CDNPs用于后续研究和临床应用。

在完成CDNPs的制备和鉴定后, 进一步分析CDNPs的生物学特性尤为重要。由于CDNPs源自天然生物体, 因此通常具有良好的生物相容性, 引起严重免疫不良反应的风险较低。同时, CDNPs表面可能会表达特定的受体, 能够通过与特定的配体结合靶向特定的细胞或组织。利用CDNPs负载药物或免疫调节分子, 能够促进其在体内的稳定性与释放, 提高治疗效果的同

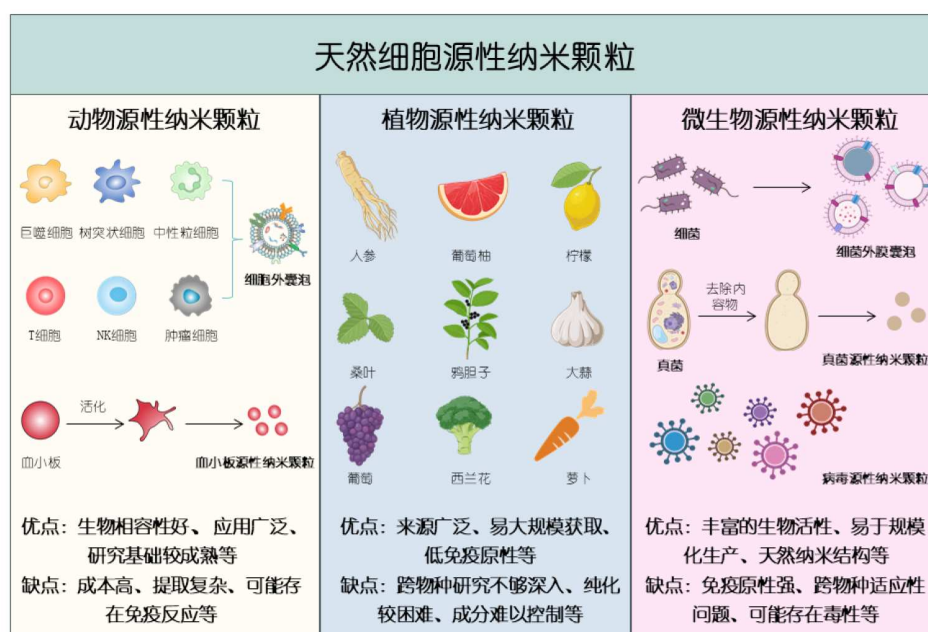


图1 (网络版彩色)代表性天然细胞源性纳米颗粒

Figure 1 (Color online) Representative natural cell-derived nanoparticles

时降低毒副作用. 与合成纳米材料相比, CDNPs更易于被生物体内的酶降解, 减少了在体内长期积累的风险. 因此, 天然CDNPs在药物递送、癌症治疗、疫苗开发以及疾病诊断等领域均显示出广泛的应用潜力.

## 2 天然动物源性纳米颗粒在免疫治疗中的应用

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是由细胞分泌的一类磷脂双分子层构成的膜包裹结构, 通常携带供体细胞的脂质、蛋白质、核酸和糖类等多种生物活性分子, 在细胞通信中发挥着重要作用<sup>[13]</sup>. 根据其生成途径的不同, 可以将EVs分为外泌体、微囊泡和凋亡小体三类<sup>[14]</sup>. EVs通常具有良好的生物相容性、低免疫原性、靶向性以及可降解性等, 在免疫治疗领域中的应用已成为近年来的研究热点之一. 本节对近年来不同细胞来源的EVs在免疫治疗中的应用进行了总结和介绍, 包括巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞、自然杀伤(NK)细胞、T细胞、间充质干细胞、肿瘤细胞以及一些杂化EVs.

巨噬细胞衍生的EVs (macrophage-derived EVs, M $\phi$ -EVs)继承了供体细胞的部分功能和特性, 能够参与调节免疫反应. M $\phi$ -EVs可以靶向调节免疫抑制的肿瘤微环境, 也可以通过递送其自身的核酸物质参与调节机体炎症反应、胰岛素敏感性等<sup>[15]</sup>. 树突状细胞(dendritic cells, DCs)作为重要的抗原呈递细胞, 其EVs通常携带多种功能性分子. 早期研究发现DCs可以通过分泌表达MHCI、MHCII以及其他T细胞共刺激分子的囊泡在体内特异性地激活细胞毒性T淋巴细胞<sup>[8]</sup>. 如何提高DC-EVs的体内稳定性和靶向能力也是一个亟待解决的问题. 利用基因工程的方法构建具有特异性的DC-EVs, 可以通过靶向调节肿瘤细胞增强免疫治疗<sup>[16]</sup>. 中性粒细胞是机体血液循环系统中最丰富的先天免疫细胞, 是抵御外界感染的首要防线. 中性粒细胞衍生EVs可以激活肿瘤细胞凋亡信号通路, 通过联合化疗药物可发挥协同抗肿瘤作用<sup>[17]</sup>. 此外, 中性粒细胞衍生的EVs携带超氧化物歧化酶2, 可被用于治疗脓毒症小鼠凝血障碍<sup>[18]</sup>. NK细胞是先天免疫系统的关键组成部分, 以其非特异性的抗肿瘤和抗病毒功能著称. NK细胞EVs的抗肿瘤作用主要依赖于其表面表达的多种活性分子穿孔素、颗粒酶、FasL以及TRAIL等, 可以通过诱导肿瘤细胞凋亡抑制侵袭性黑色素瘤的生长<sup>[19]</sup>. NK细胞EVs可能还会携带miRNA对神经母细胞

瘤细胞表现出细胞毒性<sup>[20]</sup>.

T细胞是适应性免疫反应的主要参与者, 其衍生的EVs会携带供体细胞的功能分子. 活化CD8 T细胞衍生的EVs能够诱导间充质肿瘤基质细胞凋亡耗竭, 从而抑制肿瘤的侵袭和转移<sup>[21]</sup>. 工程化改造的表达PD-1的T细胞外囊泡, 能够通过阻断肿瘤细胞上高表达的PD-L1, 降低后者对T细胞的抑制作用<sup>[22]</sup>.  $\gamma\delta$  T细胞具有双重抗肿瘤活性, 源自 $\gamma\delta$  T细胞的EVs能够直接杀伤肿瘤细胞<sup>[23]</sup>. 基于 $\gamma\delta$ -T-EVs构建的肿瘤疫苗能够增强DCs的抗原呈递和共刺激分子的表达以及细胞因子的分泌, 诱导更强的肿瘤特异性T细胞反应<sup>[24]</sup>. 间充质干细胞是一种特殊类型的细胞, 基因工程化改造的间充质干细胞能够过表达特定的目标蛋白, 用于结肠炎、银屑病以及阿兹海默病的治疗<sup>[25,26]</sup>.

肿瘤细胞来源的EVs携带着丰富的肿瘤特异性抗原, 具有较强的免疫原性和靶向能力. 肿瘤EVs可以作为载体递送siRNA用于增强抗肿瘤免疫治疗<sup>[27]</sup>. 肿瘤细胞-巨噬细胞EVs可以同时也在淋巴结和实体瘤中积累, 增加T细胞产生的同时调节肿瘤免疫抑制微环境<sup>[28]</sup>. 肿瘤细胞膜与红细胞膜融合获得的杂化囊泡可通过诱导抗原免疫反应增强免疫检查点治疗<sup>[29]</sup>. 利用基因工程的方法获得的融合细胞囊泡还可以用于抑制SARS-CoV-2感染<sup>[30]</sup>. 单一类型的EVs功能较为单一, 杂化EVs可以将不同细胞的生物功能汇集形成一体化的纳米治疗平台, 使其表现出2种或多种类型细胞的交叉功能, 为个性化治疗提供更多的选择性.

血小板作为体内固有的一种“细胞”, 是从骨髓巨核细胞脱落下来的胞质小块. 血小板对机体的止血功能极为重要, 对炎症部位具有内在的亲合力, 可通过CD40L、糖蛋白以及P-选择素等与活化/炎症的血管壁结合. 基于血小板活化衍生的细胞外囊泡(platelet-derived extracellular vesicles, PEVs)可以通过负载抗炎药物用于靶向肺炎治疗, 缓解急性肺损伤(acute lung injury, ALI)所导致的小鼠肺部炎症. 基于PEVs的药物递送系统还可以用于类风湿性关节炎<sup>[31]</sup>、动脉粥样硬化<sup>[32]</sup>等疾病的治疗. 血小板膜还可以掺入巨噬细胞膜制备融合的囊泡样纳米颗粒, 借助血小板的靶向性增强靶向动脉粥样硬化斑块的能力<sup>[33]</sup>.

综上, 动物细胞来源的纳米颗粒不仅可以作为药物递送载体, 还在调节局部免疫微环境和耐药性方面发挥着关键作用. 相较于传统纳米材料, 动物源性纳米颗粒生物相容性好、应用广泛、研究基础较成熟, 但



同时也存在制备成本高、提取复杂以及可能引起不良免疫反应等缺点。未来的研究需要进一步揭示动物源性纳米颗粒在免疫微环境中的功能机制,并优化其在临床应用中的安全性和有效性。

### 3 天然植物源性纳米颗粒在免疫治疗中的应用

植物源性纳米颗粒(plant-derived nanoparticles, PDNPs)可以从植物的果实、叶片、根系等部位提取获得,来源包括液泡、自噬小体、细胞器、多囊泡体、细胞壁以及纤维素等<sup>[34]</sup>。不同来源的PDNPs具有不同的组成和功能特性,可能含有不同的抗氧化剂、微小RNA(miRNA)和次生代谢物等。因此,许多PDNPs具有多种生物活性,能够跨物种发挥免疫调节作用,例如通过激活免疫系统、靶向递送药物或免疫调节剂等方式用于多种疾病免疫治疗。与动物源性纳米颗粒相比,PDNPs的获取相对简单,且植物材料来源广泛,易于大规模培养和制备。PDNPs的提取不需要复杂的细胞培养或动物实验,能够通过离心、超滤等方法快速从植物汁液或培养液中分离出来<sup>[35]</sup>。其次,PDNPs的生产成本较低,且其安全性已经通过长期的食物链应用得到验证。此外,PDNPs的脂质双层结构和携带的植物特异性蛋白质赋予其一定的靶向性和免疫原性优势。未来,随着对其生物学特性的深入了解,PDNPs有望成为免疫治疗中的重要工具。

PDNPs能够依靠自身的生物活性物质直接与宿主细胞进行结合并发挥免疫调节作用,包括直接调控免疫细胞功能、激活免疫反应等方式,特别是在癌症、炎症和传染病等领域中的应用。人参作为一种具有广泛药理作用的天然植物,其衍生的纳米颗粒可以促进巨噬细胞活化并分泌趋化因子CCL5和CXCL9,通过增加肿瘤内T细胞的浸润抑制肿瘤生长并增强免疫检查点治疗<sup>[36]</sup>。此外,人参衍生纳米颗粒还可以参与构建肿瘤疫苗,也可以通过下调巨噬细胞的TLR4/MAPK信号通路用于炎症治疗<sup>[37]</sup>。生姜、大蒜等作为常见的食物,其衍生的纳米颗粒具有优异的生物活性。基于生姜衍生EVs构建的仿生纳米平台可用于协同增强抗感染治疗<sup>[38]</sup>。大蒜来源的纳米颗粒口服后能够有效激活肠道 $\gamma\delta$  T细胞,增强免疫检查点抑制剂在多种肿瘤模型中的治疗效果<sup>[39]</sup>。纳米尺寸的大蒜颗粒口服后更易与肠道免疫细胞发生相互作用,能够有效激活肠道 $\gamma\delta$  T细胞并分泌干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ),同时 $\gamma\delta$  T细胞通过CXCR3-

CXCL10轴迁移到肿瘤中,重塑肿瘤免疫微环境。

植物中药衍生纳米颗粒具有优异的生物相容性、低免疫原性和穿透生物屏障的能力。中药葛根衍生的纳米颗粒经修饰改造后能够经鼻腔给药靶向脑部,改善帕金森病的线粒体功能障碍<sup>[40]</sup>。中药鸦胆子衍生纳米囊泡可以将自身的一些功能miRNAs递送到4T1肿瘤细胞中,通过调节PI3K/Akt/mTOR信号通路,促进ROS介导的细胞凋亡,同时抑制血管内皮生长因子的分泌,从而抑制肿瘤的生长、转移和血管生成<sup>[41]</sup>。工程化改造可进一步增强PDNPs的靶向性,表面修饰有cRGD肽的葡萄柚来源EVs能够用于靶向胶质瘤细胞递送抗肿瘤药物<sup>[42]</sup>。

综上所述,PDNPs自身具有不同的免疫调节作用,可通过与特定细胞发生相互作用,对局部免疫微环境造成正向或负向调控,同时其自身还具有良好的生物相容性和安全性。因此,基于PDNPs的新型诊疗策略在免疫治疗中具有很高的可行性和临床意义。

### 4 天然微生物源性纳米颗粒在免疫治疗中的应用

微生物源性纳米颗粒近年来已经成为免疫治疗领域的研究热点之一。微生物源性纳米颗粒主要来源于细菌、真菌和病毒等微生物。这些纳米颗粒通常具有较大的比表面积和良好的生物相容性,能够有效负载药物或抗原等。此外,微生物在进化过程中形成的表面结构和活性成分,使其在刺激机体免疫应答方面具有独特优势。

#### 4.1 细菌外膜囊泡

细菌外膜囊泡(outer membrane vesicles, OMV)是最主要的天然细菌源性纳米颗粒,通常携带供体细菌的遗传物质,特别是病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),如脂多糖、肽聚糖以及鞭毛蛋白等,一般具有良好的生物活性<sup>[43]</sup>。脂多糖成分被灭活的OMV可以通过刺激干扰素- $\gamma$ 的产生激活抗肿瘤免疫反应<sup>[44]</sup>。通过对大肠杆菌进行工程化改造,可使其表达特定的肿瘤抗原,通过刺激肠道固有层树突状细胞成熟,有效激活肿瘤抗原特异性的免疫反应<sup>[45]</sup>。含有多种PAMPs的细菌OMV具有良好的免疫刺激作用,还可以作为预防性肿瘤疫苗。将含有PAMPs的细菌OMV进行预疫苗接种可以诱导小鼠外周免疫器官中DCs和巨噬细胞等的数量增加、功能增强,提高小

鼠后续接种肿瘤疫苗后的先天免疫反应<sup>[46]</sup>。

细菌OMV还可以负载药物或小分子抑制剂等构建药物递送系统。利用细菌OMV负载一些化学药物、遗传药物或酶抑制剂等,可以通过促进肿瘤细胞凋亡、坏死等方式增强肿瘤免疫治疗<sup>[47]</sup>。如何增强药物在肿瘤内的渗透同样是亟待解决的重要问题。使用基因工程化改造的方法可以在OMV表面修饰脲酶,使其利用肿瘤中的尿素作为底物反应产生气体作为推动力,促进OMV在肿瘤内的渗透,同时增强siRNA的递送<sup>[48]</sup>。基因工程化改造的OMV还可以通过靶向特定细胞发挥免疫调节作用。TAMs作为最丰富的肿瘤浸润性免疫细胞,在抑制抗肿瘤免疫中起着至关重要的作用,因此调控TAMs是改善肿瘤免疫抑制微环境和增强抗肿瘤免疫的潜在治疗策略之一。利用OMV负载aCD47抗体可以通过靶向识别并结合肿瘤细胞上的CD47,在恢复巨噬细胞吞噬功能的同时,OMV发挥免疫刺激作用重塑肿瘤免疫微环境<sup>[49]</sup>。

由于肿瘤细胞来源的EVs自身的免疫原性较低,难以激活有效的抗肿瘤免疫,因此OMV也可以与肿瘤细胞EVs进行杂化,用于增强肿瘤的个性化治疗。将大肠杆菌的细胞质膜和肿瘤细胞膜进行整合获得的融合膜纳米颗粒能够迅速被树突状细胞识别和摄取,增加肿瘤相关抗原的呈递并诱导强大的抗肿瘤免疫反应<sup>[50]</sup>。OMV还可以用于封装溶瘤病毒,增加其在肿瘤部位的富集,同时OMV的免疫刺激作用也可以协助重塑肿瘤抑制微环境<sup>[51]</sup>。

需要注意的是,静脉注射细菌OMV可能会受到全身免疫过度激活的限制,而低剂量的细菌OMV可能不足以调节局部免疫微环境。综上所述,细菌源性纳米颗粒可以通过自身免疫调节作用、作为载体构建药物递送平台、基因工程化改造调控局部免疫微环境以及构建杂化疫苗等方式用于增强免疫治疗。

## 4.2 真菌源性纳米颗粒

真菌源性纳米颗粒因其独特的生物活性成分和结构特性,近年来受到越来越多的关注。真菌是最丰富的生物资源之一,其细胞壁主要由几丁质、 $\beta$ -葡聚糖和甘露聚糖等组成,这些成分能够与免疫细胞发生相互作用,调节免疫反应。此外,真菌代谢产物如多糖、甾醇和酚类化合物等,也具有显著的免疫调节作用。真菌源性纳米颗粒通常具有较大的比表面积和良好的生物相容性,在药物递送、疫苗传递和肿瘤免疫治疗中展

现出良好的应用前景。

酵母菌作为一种具有高度安全性且应用广泛的真菌,其细胞壁主要成分 $\beta$ -葡聚糖已被证明具有良好的免疫调节作用,可以刺激巨噬细胞、树突状细胞等的活化。酵母细胞壁衍生的纳米颗粒瘤内注射后能够被DCs识别摄取并迁移至肿瘤引流淋巴结,增强淋巴结和肿瘤中的免疫细胞活化,逆转肿瘤免疫抑制微环境并抑制肿瘤生长<sup>[52]</sup>。还可以利用酵母衍生的纳米颗粒作为载体负载光敏剂,结合酵母纳米颗粒良好的免疫佐剂作用增强免疫治疗<sup>[53]</sup>。真菌源性纳米颗粒还可以用于靶向递送药物,提高药物的生物利用度和疗效。基于 $\beta$ -葡聚糖的纳米颗粒可以负载阿霉素用于增强胰腺癌治疗,口服后 $\beta$ -葡聚糖可以通过识别Dectin-1靶向肠道Peyer's斑块中的M细胞<sup>[54]</sup>。真菌源性纳米颗粒凭借其独特的免疫调节机制和优越的药物递送功能,有望为新一代的免疫治疗策略提供有效支持。

## 4.3 病毒源性纳米颗粒

病毒源性纳米颗粒(virus-derived nanoparticles, VNPs)是一类来源于病毒的人工合成纳米颗粒,具有与病毒类似的结构特征和免疫活性成分,近年来在免疫治疗领域备受关注。这些VNPs不同于真实的病毒,它们不具有感染性,而是被设计和改造用于激活免疫反应。通过基因工程技术或化学修饰等方法,可以对VNPs进行改造使其具有特定的抗原性和靶向性。

除上述特征外, VNPs通常还具有高度的免疫原性,能够通过与传统灭活病毒疫苗不同的途径引发抗体和细胞介导的免疫反应。豇豆花叶病毒纳米颗粒吸入或瘤内注射后可以通过激活小鼠免疫系统来对抗多种肿瘤生长和转移<sup>[55]</sup>。进一步研究表明,豇豆花叶病毒纳米颗粒可以调控肿瘤内多种免疫细胞的活化和浸润、增强免疫检查点治疗以及构建原位疫苗用于治疗卵巢癌等<sup>[56]</sup>。VNPs还可以作为药物递送载体,马铃薯病毒衍生的纳米颗粒能够作为载体递送肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL),诱导癌细胞凋亡<sup>[57]</sup>。肿瘤免疫抑制微环境限制了肿瘤内的先天免疫和适应性免疫反应。重组脊髓灰质炎病毒/鼻病毒嵌合体可以作为免疫佐剂,刺激肿瘤免疫微环境中的先天免疫反应,增加DCs和T细胞浸润<sup>[58]</sup>。除了肿瘤免疫治疗外, VNPs也参与构建传染病疫苗<sup>[59]</sup>。此外,工程化改造的重组VNPs还可以用于治疗糖尿病和类风湿性关节炎等疾病<sup>[60]</sup>。VNPs

作为一种新型的免疫治疗策略,需进一步优化VNP的设计和制备技术,提高其稳定性和免疫活性。

综上所述,微生物源性纳米颗粒具有丰富的生物活性、易于规模化生产,但需要注意其较强的免疫原性、跨物种适应性以及可能存在毒性等问题。对微生物源性纳米颗粒在免疫治疗中作用机制的深入了解,将有助于更好地设计定制化的免疫治疗方案,为临床应用提供更多选择。

## 5 总结与展望

本文综述了近年来天然细胞源性纳米颗粒(CDNPs)在免疫治疗中的最新研究进展,包括动物来源、植物来源以及微生物来源的纳米颗粒。CDNPs在本质上具有很好的生物相容性,毒性低,可生物降解;相较于传统纳米材料,CDNPs关键优势之一在于能够穿过一些生理屏障,可作为某些小分子药物和核酸等的递送工具,保护药物免受降解和失活,增加其体内生物利用度;某些CDNPs继承了供体细胞的膜蛋白,具有一定的靶向性,能够有效地将治疗药物递送到目标部位,从而提高药物的治疗效果。利用基因工程或化学修饰等方法还可以对CDNPs进行改造,以改变其表面特性、药物装载能力、靶向性或免疫调节作用等。这种定制化的CDNPs能够针对特定的细胞或组织类型,进一步提高免疫治疗效果。此外,CDNPs的免疫调节作用具有多样性,在不同免疫环境中的作用机制不同。例如,在肿瘤微环境中通常需要CDNPs发挥免疫激活作用,

而在慢性炎症环境中则需要抑制过度激活的免疫细胞。

尽管CDNPs在免疫治疗中展现出巨大潜力,但作为一种新型纳米材料,其临床应用仍面临诸多挑战:(1) CDNPs的异质性和复杂性增加了其生产、制备以及纯化的难度。虽然目前CDNPs的制备方法很多,但没有一种方法能完全满足不同应用的需求,不同人员、不同批次之间可能存在差异,如何实现大规模、标准化的CDNPs生产仍是一个亟待解决的问题。(2) CDNPs的纯化和表征仍需进一步完善。CDNPs的来源、组成和处理方式都会影响其安全性,纯化过程中往往存在污染的问题,CDNPs携带的生物活性分子可能存在一定的免疫原性风险,在使用前需要确保其质量和安全性。(3) CDNPs的体内生物学机制尚不完全明确,包括CDNPs如何分泌、如何携带供体细胞生物活性物质、体内转运和分布以及与靶细胞的相互作用等;(4) CDNPs的体内递送效率有待提高。虽然工程化改造可用于提高CDNPs的靶向性,但对于某些植物源性纳米颗粒来说,由于基因组序列未知,阻碍了对其的改造和鉴定。

总之,未来CDNPs发展充满了机遇和挑战。随着对CDNPs生物学特性和功能的深入理解,及其工程化改造技术的不断进步,CDNPs在免疫治疗中的应用前景将更加广阔。通过多学科合作,综合利用生物工程、纳米技术和免疫学的研究成果,有望开发出更加高效、安全的基于CDNPs的新型治疗策略,为患者带来新的治疗希望。

## 参考文献

- 1 Bagchi S, Yuan R, Engleman E G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: Clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2021, 16: 223–249
- 2 Lin M J, Svensson-Arvelund J, Lubitz G S, et al. Cancer vaccines: The next immunotherapy frontier. *Nat Cancer*, 2022, 3: 911–926
- 3 Sun L, Bleiberg B, Hwang W T, et al. Association between duration of immunotherapy and overall survival in advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*, 2023, 9: 1075–1082
- 4 Morad G, Helmink B A, Sharma P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell*, 2021, 184: 5309–5337
- 5 Pang X, Dong A, Deng L, et al. Biomedical nanomaterials for the enhancement of immunogenic cell death-based cancer immunotherapy (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 1436–1448 [庞小雨, 董岸杰, 邓联东, 等. 生物医用纳米材料在增强肿瘤细胞免疫原性死亡中的应用. 科学通报, 2022, 67: 1436–1448]
- 6 Xu Y, Ren X, Yu M, et al. Nanotechnology-based drug delivery strategies for cancer therapy (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 4346–4372 [徐寅生, 任翔宇, 余梦真, 等. 基于纳米技术的药物递送策略及其在癌症治疗中的应用. 科学通报, 2023, 68: 4346–4372]
- 7 Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol*, 1967, 13: 269–288
- 8 Zitvogel L, Regnault A, Lozier A, et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: Dendritic cell derived exosomes. *Nat Med*, 1998, 4: 594–600
- 9 Wiklander O P B, Brennan M Á, Lötvall J, et al. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles. *Sci Transl Med*, 2019, 11: eaav8521



- 10 Dai H, Fan Q, Wang C. Recent applications of immunomodulatory biomaterials for disease immunotherapy. *Exploration*, 2022, 2: 20210157
- 11 Garcia-Martin R, Wang G, Brandão B B, et al. MicroRNA sequence codes for small extracellular vesicle release and cellular retention. *Nature*, 2022, 601: 446–451
- 12 Liangsupree T, Multia E, Riekkola M L. Modern isolation and separation techniques for extracellular vesicles. *J Chromatogr A*, 2021, 1636: 461773
- 13 Kalluri R, LeBleu V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, 367: eaau6977
- 14 Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 9–17
- 15 Yang S, Wang Y, Jia J, et al. Advances in engineered macrophages: A new frontier in cancer immunotherapy. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 238
- 16 Xu F, Jiang D, Xu J, et al. Engineering of dendritic cell bispecific extracellular vesicles for tumor-targeting immunotherapy. *Cell Rep*, 2023, 42: 113138
- 17 Zhang J, Ji C, Zhang H, et al. Engineered neutrophil-derived exosome-like vesicles for targeted cancer therapy. *Sci Adv*, 2022, 8: eabj8207
- 18 Bao W, Xing H, Cao S, et al. Neutrophils restrain sepsis associated coagulopathy via extracellular vesicles carrying superoxide dismutase 2 in a murine model of lipopolysaccharide induced sepsis. *Nat Commun*, 2022, 13: 4583
- 19 Marar C, Starich B, Wirtz D. Extracellular vesicles in immunomodulation and tumor progression. *Nat Immunol*, 2021, 22: 560–570
- 20 Neviani P, Wise P M, Murtadha M, et al. Natural killer–derived exosomal miR-186 inhibits neuroblastoma growth and immune escape mechanisms. *Cancer Res*, 2019, 79: 1151–1164
- 21 Seo N, Shirakura Y, Tahara Y, et al. Activated CD8<sup>+</sup> T cell extracellular vesicles prevent tumour progression by targeting of lesional mesenchymal cells. *Nat Commun*, 2018, 9: 435
- 22 Li B, Fang T, Li Y, et al. Engineered T cell extracellular vesicles displaying PD-1 boost anti-tumor immunity. *Nano Today*, 2022, 46: 101606
- 23 Wang X, Xiang Z, Liu Y, et al. Exosomes derived from Vδ2-T cells control Epstein-Barr virus–associated tumors and induce T cell antitumor immunity. *Sci Transl Med*, 2020, 12: eaaz3426
- 24 Wang X, Zhang Y, Chung Y, et al. Tumor vaccine based on extracellular vesicles derived from γδ-T cells exerts dual antitumor activities. *J Extracell Vesicle*, 2023, 12: 12360
- 25 Xu F, Fei Z, Dai H, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles with high PD-L1 expression for autoimmune diseases treatment. *Adv Mater*, 2022, 34: 2106265
- 26 Xu F, Wu Y, Yang Q, et al. Engineered extracellular vesicles with SHP2 high expression promote mitophagy for Alzheimer’s disease treatment. *Adv Mater*, 2022, 34: e2207107
- 27 Yang Z, Shi J, Xie J, et al. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4: 69–83
- 28 Wang S, Li F, Ye T, et al. Macrophage-tumor chimeric exosomes accumulate in lymph node and tumor to activate the immune response and the tumor microenvironment. *Sci Transl Med*, 2021, 13: eabb6981
- 29 Han X, Shen S, Fan Q, et al. Red blood cell–derived nanoerythrocyte for antigen delivery with enhanced cancer immunotherapy. *Sci Adv*, 2019, 5: eaaw6870
- 30 Rao L, Xia S, Xu W, et al. Decoy nanoparticles protect against COVID-19 by concurrently adsorbing viruses and inflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 27141–27147
- 31 Ma Q, Bai J, Xu J, et al. Reshaping the inflammatory environment in rheumatoid arthritis joints by targeting delivery of berberine with platelet-derived extracellular vesicles. *Adv NanoBiomed Res*, 2021, 1: 2100071
- 32 Ma Q, Fan Q, Han X, et al. Platelet-derived extracellular vesicles to target plaque inflammation for effective anti-atherosclerotic therapy. *J Control Release*, 2021, 329: 445–453
- 33 Xie L, Chen J, Hu H, et al. Engineered M2 macrophage-derived extracellular vesicles with platelet membrane fusion for targeted therapy of atherosclerosis. *Bioactive Mater*, 2024, 35: 447–460
- 34 Cui Y, Gao J, He Y, et al. Plant extracellular vesicles. *Protoplasma*, 2020, 257: 3–12
- 35 Karamanidou T, Tsouknidas A. Plant-derived extracellular vesicles as therapeutic nanocarriers. *Int J Mol Sci*, 2021, 23: 191
- 36 Feng J, Xiu Q, Huang Y, et al. Plant-derived vesicle-like nanoparticles as promising biotherapeutic tools: Present and future. *Adv Mater*, 2023, 35: 2207826
- 37 Wang H, Mu J, Chen Y, et al. Hybrid ginseng-derived extracellular vesicles-like particles with autologous tumor cell membrane for personalized vaccination to inhibit tumor recurrence and metastasis. *Adv Sci*, 2024, 11: 2308235
- 38 Qiao Z, Zhang K, Liu J, et al. Biomimetic electrodynamic nanoparticles comprising ginger-derived extracellular vesicles for synergistic anti-infective therapy. *Nat Commun*, 2022, 13: 7164
- 39 Xu J, Yu Y, Zhang Y, et al. Oral administration of garlic-derived nanoparticles improves cancer immunotherapy by inducing intestinal IFNγ-

- producing  $\gamma\delta$  T cells. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19: 1569–1578
- 40 Xu Y, Yan G, Zhao J, et al. Plant-derived exosomes as cell homogeneous nanoplatfoms for brain biomacromolecules delivery ameliorate mitochondrial dysfunction against Parkinson's disease. *Nano Today*, 2024, 58: 102438
  - 41 Yan G, Xiao Q, Zhao J, et al. Brucea javanica derived exosome-like nanovesicles deliver miRNAs for cancer therapy. *J Control Release*, 2024, 367: 425–440
  - 42 Niu W, Xiao Q, Wang X, et al. A biomimetic drug delivery system by integrating grapefruit extracellular vesicles and doxorubicin-loaded heparin-based nanoparticles for glioma therapy. *Nano Lett*, 2021, 21: 1484–1492
  - 43 Zhao X, Zhao R, Nie G. Nanocarriers based on bacterial membrane materials for cancer vaccine delivery. *Nat Protoc*, 2022, 17: 2240–2274
  - 44 Kim O Y, Park H T, Dinh N T H, et al. Bacterial outer membrane vesicles suppress tumor by interferon- $\gamma$ -mediated antitumor response. *Nat Commun*, 2017, 8: 626
  - 45 Yue Y, Xu J, Li Y, et al. Antigen-bearing outer membrane vesicles as tumour vaccines produced *in situ* by ingested genetically engineered bacteria. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6: 898–909
  - 46 Liu G, Ma N, Cheng K, et al. Bacteria-derived nanovesicles enhance tumour vaccination by trained immunity. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19: 387–398
  - 47 Zhuang W R, Wang Y, Nie W, et al. Bacterial outer membrane vesicle based versatile nanosystem boosts the efferocytosis blockade triggered tumor-specific immunity. *Nat Commun*, 2023, 14: 1675
  - 48 Tang S, Tang D, Zhou H, et al. Bacterial outer membrane vesicle nanorobot. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121: e2403460121
  - 49 Feng Q, Ma X, Cheng K, et al. Engineered bacterial outer membrane vesicles as controllable two-way adaptors to activate macrophage phagocytosis for improved tumor immunotherapy. *Adv Mater*, 2022, 34: 2206200
  - 50 Chen L, Qin H, Zhao R, et al. Bacterial cytoplasmic membranes synergistically enhance the antitumor activity of autologous cancer vaccines. *Sci Transl Med*, 2021, 13: eabc2816
  - 51 Ban W, Sun M, Huang H, et al. Engineered bacterial outer membrane vesicles encapsulating oncolytic adenoviruses enhance the efficacy of cancer virotherapy by augmenting tumor cell autophagy. *Nat Commun*, 2023, 14: 2933
  - 52 Xu J, Ma Q, Zhang Y, et al. Yeast-derived nanoparticles remodel the immunosuppressive microenvironment in tumor and tumor-draining lymph nodes to suppress tumor growth. *Nat Commun*, 2022, 13: 110
  - 53 Song A, Wang Y, Xu J, et al. Yeast nanoparticle-powered tumor photodynamic-immunotherapy. *Nano Today*, 2024, 54: 102109
  - 54 Chen K, Nguyen N, Huang T, et al. Macrophage-hitchhiked orally administered  $\beta$ -glucans-functionalized nanoparticles as “precision-guided stealth missiles” for targeted pancreatic cancer therapy. *Adv Mater*, 2023, 35: 2304735
  - 55 Lizotte P H, Wen A M, Sheen M R, et al. *In situ* vaccination with cowpea mosaic virus nanoparticles suppresses metastatic cancer. *Nat Nanotech*, 2016, 11: 295–303
  - 56 Wang C, Steinmetz N F. A combination of cowpea mosaic virus and immune checkpoint therapy synergistically improves therapeutic efficacy in three tumor models. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 2002299
  - 57 Le D H T, Commandeur U, Steinmetz N F. Presentation and delivery of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand via elongated plant viral nanoparticle enhances antitumor efficacy. *ACS Nano*, 2019, 13: 2501–2510
  - 58 Desjardins A, Gromeier M, Herndon I J E, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med*, 2018, 379: 150–161
  - 59 Hills R A, Tan T K, Cohen A A, et al. Proactive vaccination using multiviral Quartet Nanocages to elicit broad anti-coronavirus responses. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19: 1216–1223
  - 60 Zampieri R, Brozzetti A, Pericolini E, et al. Prevention and treatment of autoimmune diseases with plant virus nanoparticles. *Sci Adv*, 2020, 6: eaaz0295



Summary for “天然细胞源性纳米颗粒在免疫治疗中的研究进展”

# Research progress of natural cell-derived nanoparticles in immunotherapy

Huaxing Dai & Chao Wang\*

*Institute of Functional Nano and Soft Matter, Soochow University, Suzhou 215123, China*

\* Corresponding author, E-mail: [cwang@suda.edu.cn](mailto:cwang@suda.edu.cn)

In recent years, natural cell-derived nanoparticles (CDNPs) have become an important tool in the biomedical field. CDNPs are widely derived from animal cells, plant cells, and microorganisms, and usually have good biocompatibility, low toxicity, and rich biological activity. CDNPs can be used as carriers to deliver immunomodulatory molecules, and can also be used to regulate local immune response depending on its immunomodulatory effect. So far, CDNPs have shown promising applications in treating various diseases such as cancer, inflammation, autoimmune diseases, etc. This review summarizes the latest research progress of CDNPs in immunotherapy, including the current application status of extracellular vesicles, platelet-derived nanoparticles, plant-derived nanoparticles, bacteria-derived nanoparticles, fungi-derived nanoparticles, and virus-derived nanoparticles in immunotherapy. Compared with synthetic nanomaterials, CDNPs are derived from natural organisms, which have good safety and immunomodulatory properties, are environmentally friendly, and have sustainable sources. It is worth noting that some CDNPs may also have targeting properties and can target specific tissues or cells *in vivo*. CDNPs can also be modified using genetic engineering and chemical modification techniques, which give them unique biological functions required for scientific research and clinical trials. Therefore, CDNPs provide new opportunities for the construction of new immunotherapy strategies.

Despite the great potential of CDNPs, their clinical application faces significant challenges, including their heterogeneity and complexity, which complicate their production, purification, and characterization. Although many preparation methods exist, none of these can fully meet the diverse needs of the application, resulting in differences between batches. At the same time, there is an urgent need to transform small-scale laboratory production into industrial production, but ensuring standardized production processes for CDNPs remains an urgent issue. Difficulties include process consistency and repeatability, as well as controlling production costs, and approaches using genetically engineered cells or synthetic biology may be one of the potential strategies. In addition, since the active biomolecules carried by CDNPs may be immunogenic, the purification process needs to be improved to address the risk of contamination and ensure the quality and safety of CDNPs. The underlying mechanisms of CDNPs' biological interactions *in vivo* remain to be fully elucidated, including their secretory properties, transport, and interaction with target cells. Therefore, the stability of the nanoparticles *in vivo* and their tissue distribution need to be evaluated, including the degradation rate and release mechanism of the nanoparticles, while optimizing the surface chemistry of the nanoparticles to reduce adverse immune reactions.

In summary, the future of CDNPs in immunotherapy is full of opportunities and challenges. With a deeper understanding of their biological properties and continuous advancement of engineering technology, CDNPs are expected to have a wider range of applications in immunotherapy. Interdisciplinary collaborations integrating achievements in bioengineering, nanotechnology, and immunology are expected to produce innovative, effective, and safe immunotherapy strategies, bringing new hope to patients.

**natural, cell-derived nanoparticles, immunotherapy, biocompatibility**

doi: [10.1360/TB-2024-1008](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1008)