

中性粒细胞药物递送系统研究进展

周子晗,唐龙光

浙江大学“一带一路”国际医学院再生与衰老医学研究中心 浙江大学医学院附属
第四医院 浙江大学国际健康医学研究院,浙江 义乌 322000

[摘要] 中性粒细胞作为人体主要免疫细胞,具有快速趋化至炎症或感染部位的特性。中性粒细胞药物递送系统充分利用中性粒细胞的天然靶向能力和内吞特性可实现药物的精准递送。该系统利用物理吸附、化学偶联和内吞作用等途径实现药物在中性粒细胞中的高效装载;在设计策略上注重载体选择和靶向配体的设计,以增强递送精准性。与传统药物递送系统比较,中性粒细胞药物递送系统具有较多优势,如生物相容性良好、组织渗透性较强,能够极大提高药物的生物利用度,减少非靶组织蓄积带来的不良反应。而该系统也面临诸多亟待解决的难题,如细胞采集和保存困难、稳定性待优化、大规模生产未实现及临床转化周期长等挑战。在疾病治疗应用方面,中性粒细胞药物递送系统可将抗癌药物精准递送至肿瘤部位,并可能打破肿瘤微环境的免疫抑制,增强抗肿瘤治疗效果;在脑部疾病中凭借穿越血脑屏障的独特能力实现有效递送药物;在慢性炎症性疾病中可以精准投递抗炎药物,减轻炎症反应。中性粒细胞药物递送系统可通过新型纳米材料的开发、靶向配体亲和力优化等方式提升性能,以增强药物递送的精准性和效率。本文探讨了中性粒细胞药物递送系统的设计策略、优势及挑战,以及未来的发展方向,旨在为新型药物递送系统的研发提供关键思路,从而推动精准医疗和靶向治疗的发展。



[关键词] 药物递送系统;中性粒细胞;精准医疗;靶向治疗;综述

[中图分类号] R73 **[文献标志码]** A

Advancement in neutrophil-based drug delivery systems

ZHOU Zihan, TANG Longguang (Center for Regenerative and Aging Medicine, the Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, International School of Medicine, International Institutes of Medicine, Zhejiang University, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China)

收稿日期(Received):2025-02-06 修改返回日期(Revised):2025-04-21 接受日期(Accepted):2025-05-08 网络预发表日期(Online):2025-07-04

基金项目(Funding):国家自然科学基金(82270113,32201127)

第一作者(First author):周子晗,硕士研究生,主要从事药物递送研究;E-mail:22418635@zju.edu.cn;ORCID:0009-0003-8398-5393

通信作者(Corresponding author):唐龙光,研究员,博士生导师,主要从事化学生物学及药物递送研究;E-mail:tanglongguang@zju.edu.cn;ORCID:0000-0002-9517-1325

Corresponding author: TANG Longguang, E-mail: tanglongguang@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0002-9517-1325

[**Abstract**] Neutrophils, as the most abundant immune cells in the human body, possess the inherent ability to rapidly migrate to sites of inflammation and infection. Novel drug delivery systems leveraging neutrophils capitalize on their natural targeting and phagocytic capabilities to achieve precise drug delivery. Efficient drug loading into neutrophils within neutrophil-based delivery systems can be achieved through physical adsorption, chemical conjugation, and phagocytosis. Design strategies emphasize carrier selection and targeting ligand design to enhance delivery precision. Compared to traditional drug delivery systems, neutrophil-based systems offer significant advantages, including excellent biocompatibility and strong tissue penetration. These properties can significantly improve drug bioavailability and reduce adverse reactions associated with non-target tissue accumulation. However, these systems also face several challenges that require resolution, such as difficulties in cell collection and preservation, the need for stability optimization, challenges in large-scale production, and a lengthy clinical translation cycle. In disease treatment applications, neutrophil-based drug delivery systems enable precise delivery of anti-cancer drugs to tumor sites, potentially disrupting immunosuppression of the tumor microenvironment and enhancing therapeutic efficacy. For brain diseases, their unique ability to cross the blood-brain barrier facilitates effective drug delivery. In chronic inflammatory diseases, neutrophil-based systems can precisely deliver anti-inflammatory agents to mitigate inflammation. Performance enhancements for neutrophil-based systems can be achieved by the development of novel nanomaterials and optimization of targeting ligand affinity, thereby improving the accuracy and efficiency of drug delivery. This review comprehensively explores the design strategies, advantages, challenges, and future directions of neutrophil-based drug delivery systems. It summarizes research progress in disease treatment applications, aiming to offer key insights for the development of novel drug delivery systems and advance precision medicine and targeted therapy.

[**Key words**] Drug delivery system; Neutrophils; Precision medicine; Targeted therapy; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(4): 479-488.]

药物递送系统可在空间、时间和剂量上全面调控药物在生物体内的分布,其核心目标是在恰当时机将适量药物精准递送到正确位置,从而增加药物的利用效率、降低成本,同时减少毒副作用^[1]。药物递送系统研究的对象包括药物本身、搭载药物的载体材料、递送装置,以及对药物或载体进行物理化学改造、修饰的相关技术。传统药物递送系统包括口服胶囊、片剂以及注射剂等,虽在技术层面相当成熟且已实现大规模生产,但仍存在较多局限性。首先,传统药物递送

系统在携带部分药物时(尤其是难溶性药物)仍无法解决药物在体内的吸收和分布欠理想的难题,导致生物利用度相对较低^[1];其稳定性受酶降解、pH变化、微生物群作用等多种因素干扰,导致药物整体吸收不良^[2]。其次,传统药物递送系统通常缺乏特异性靶向能力,难以实现精准的靶向递送和药物释放^[3],如许多小分子药物和传统纳米载体难以穿透血脑屏障,无法将药物有效递送到脑部病灶,从而导致药物在非靶组织中异常积聚,降低疗效的同时增加不良反应的风险。最

后,传统纳米载体在体内循环过程中可能出现药物渗漏和脱靶效应。

随着精准医疗理念的不断深入,如何实现药物靶向递送以增强疗效并减少不良反应已成为医药领域亟待解决的问题。基于此,各种新兴的药物靶向递送系统在理论和实践层面不断取得突破^[4]。人体活细胞及其衍生物通常具有良好的靶向特性和生物相容性,有望作为天然药物载体以实现药物在机体内部的定向传递。基于中性粒细胞的新型药物递送系统借助人体内天然存在且数量庞大的中性粒细胞的生理特性,通过人为设计和改造后装载药物,可实现药物的精准靶向递送。本文综述了中性粒细胞药物递送系统的最新研究进展,探讨其作用机制、设计策略,及其在肿瘤、脑部疾病及慢性炎症性疾病中的研究成果,分析其面临的挑战以及未来的发展方向,以期新型药物靶向系统的开发提供参考。

1 中性粒细胞的功能特性和趋化迁移机制

中性粒细胞是人体免疫细胞中含量最丰富(50%~70%)、免疫应答快速(数分钟到数小时)的“先锋战士”,主要通过趋化因子的活化参与免疫应答。趋化因子大多由受感染的细胞分泌,能够诱导中性粒细胞趋向特定病变区域,病原体产生的外毒素往往也具有趋化功能^[5]。中性粒细胞在收到趋化信号后会大量迁移至感染区域并聚集形成“蜂拥”现象^[6],随后通过吞噬、脱颗粒、传递适应性免疫应答信号等多种途径对抗病原体^[7-9]。值得注意的是,不同细菌的外毒素在趋化阶段扮演不同角色:一部分细菌(如金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌)的外毒素可直接激活中性粒细胞表面的模式识别受体(G蛋白偶联受体等),诱导中性粒细胞迁移;还有一部分细菌(如白喉棒状杆菌、霍乱弧菌)的外毒素可通过刺激宿主细胞释放次级趋化因子或炎症介质,间接招募中性粒细胞^[10]。此外,并非所有外毒素都可以趋化中性粒细胞,如炭疽毒素等可通过干扰趋化信号传递打断趋化进程^[11]。

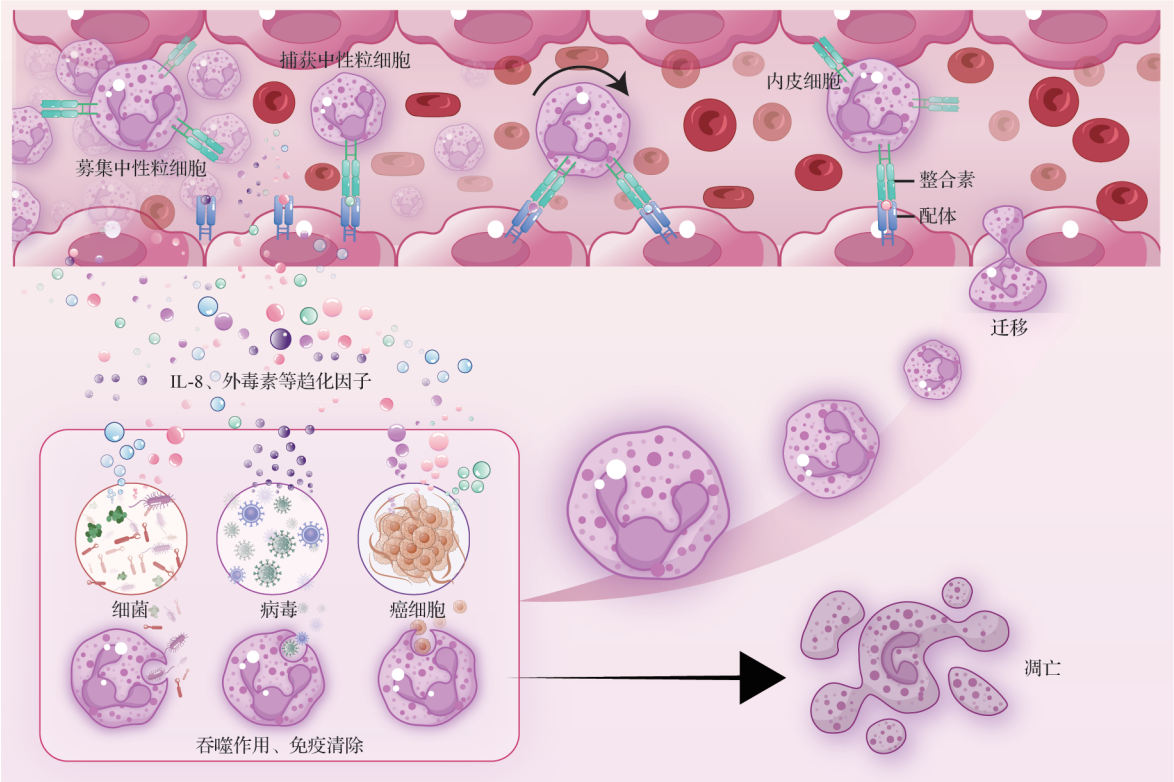
中性粒细胞表面存在大量能够识别并结合趋化因子的受体。这些特定G蛋白偶联受体与趋化因子(如IL-8等)结合后会发​​生构象变化,进而启动一系列信号转导途径^[12-13]。这些被激活的信号转导途径能调节细胞内钙离子浓度和脂质

信号,从而促进细胞运动和趋化^[14]。中性粒细胞通过其表面的趋化因子受体识别趋化信号,并沿着化学梯度进行主动迁移^[15]。中性粒细胞在迁移过程中需要附着并穿过血管内皮,这个过程依赖 $\beta 2$ 整合素和其他黏附分子的共同表达,这些分子使中性粒细胞能够牢固地附着在内皮细胞上,并顺利穿过血管壁^[5,15]。中性粒细胞附着在血管壁后,会通过内皮细胞之间的间隙,以阿米巴样运动继续迁移^[16],确保中性粒细胞能够有效发挥免疫功能(图1)。

中性粒细胞主要通过与其他细胞类型(如内皮细胞和其他免疫细胞)之间的相互作用实现在体内组织部位的准确定位^[17]。这些相互作用不仅影响中性粒细胞的迁移速度,还影响其在炎症部位的聚集程度。值得注意的是,中性粒细胞在炎症或肿瘤微环境中的迁移速度和定位效果受到多种因素的影响,包括局部的氧浓度、pH值、细胞因子等^[18]。

2 中性粒细胞药物递送系统的制备及影响因素

中性粒细胞药物递送系统主要依赖药物的有效装载和精准释放两个关键过程来实现靶向递送。首先,当纳米粒组装的药物载体具有合适的粒径和表面结构时,中性粒细胞可以通过物理吸附、化学偶联和内吞作用等途径(表1)^[5]将药物或药物载体装载到细胞表面或细胞内,实现药物“轻松上车”。物理吸附主要依赖静电吸附效应,如一些带正电荷的药物分子可以被吸附到带负电荷的中性粒细胞表面。这种装载方式操作简单,但稳定性相对较差,药物容易在血液循环过程中解离。另外,中性粒细胞膜含有疏水区域,某些具有疏水特性的药物可以通过疏水作用与细胞膜结合。例如,脂溶性的药物分子能够插入细胞膜的脂质双层,从而实现装载。需要注意的是,这种方式可能影响细胞膜的结构和功能,并且难以精确控制装载量。化学偶联是指通过对药物分子或细胞表面进行化学修饰,使其具备合适的反应活性官能团(如氨基、羧基等),然后在适宜的条件下进行偶联反应。这种方法能实现更稳定的药物装载,但化学修饰过程可能会影响药物活性,甚至对细胞产生潜在毒性。其中生物正交化学偶联利用人体内不存在的化学反应(如叠氮化物-炔烃环加成反应),因此具有高度



机体在细菌、病毒和肿瘤细胞的刺激下,产生并释放IL-8等趋化因子.趋化因子由病变部位向中性粒细胞扩散,形成不同浓度梯度.中性粒细胞在识别趋化因子信号后,顺着浓度梯度向病灶部位迁移.血液循环中的中性粒细胞通过黏附,最终以阿米巴样方式穿过血管内皮到达病变部位,发挥免疫应答效应,并杀伤病原体 and 肿瘤细胞.

图1 中性粒细胞趋化过程示意图
Figure 1 Chemotaxis and migration process of neutrophils

表1 中性粒细胞不同载药机制优缺点比较
Table 1 Advantages and disadvantages of different drug loading mechanisms of neutrophils

载药方式	优 点	缺 点
物理吸附	操作简单,无需复杂化学修饰;易实现快速装载,药物谱广	结合不稳定,运输过程中易脱落;靶向性弱;装载量受限,高浓度递送难度大
化学偶联	结合牢固,稳定性高;连接物设计可实现靶向释放;提高靶向性和治疗效果	制备复杂,药物谱窄;可导致额外的炎症和免疫反应
内吞作用	装载效率高,受外界环境的影响小;可实现药物在炎症或肿瘤部位的靶向释放	须优化纳米粒的尺寸、表面电荷和修饰配体;存在潜在毒性

的选择性和特异性,对细胞生理功能影响较小。此外,中性粒细胞也可以通过内吞作用将药物包裹到细胞内部。该过程依赖细胞表面的受体(如识别病原体相关分子模式受体)与药物载体的相互识别。当药物-配体复合物与受体结合时,会触发细胞的内吞作用^[19],使载药纳米粒通过吞噬作用被中性粒细胞吸收,从而高效进入细胞内部。但这要求药物和配体的结构设计必须精确,以确保其特异性和有效性。

中性粒细胞可以通过多种方法进行改造以

增强其载药能力,如用中性粒细胞膜包覆纳米粒或直接在完整的中性粒细胞内装载药物^[20-21]。一旦药物被中性粒细胞内吞,将经历复杂的细胞内运输过程。药物通常被包裹在囊泡中,囊泡沿着微管等细胞骨架运输。当囊泡接近细胞膜时,可与细胞膜融合^[22]。中性粒细胞到达炎症或肿瘤组织后,会通过释放包含药物的脂质体等方式^[8],实现药物的精准释放,达到“及时下车”的目的。在释放药物的同时,中性粒细胞还会分泌多种促炎性细胞因子,这些因子有助于增强局部免疫反

应,从而提高药物疗效^[8]。但是,这一过程通常还伴随着中性粒细胞的激活和脱颗粒现象,影响疗效的稳定性^[23]。研究显示,超声、pH值等外部理化因素也可能影响药物的精准释放,为药物释放的时空调控提供了可能^[24]。此外,中性粒细胞的代谢活性,特别是在炎症环境中,将影响其载药能力和释放动力学。例如,在炎症环境中活化中性粒细胞表面的葡萄糖转运蛋白差异表达会影响药物被中性粒细胞摄取和利用效率,因此,通过改变中性粒细胞膜表面葡萄糖转运蛋白的表达可以有效影响中性粒细胞的载药效率^[25]。

3 中性粒细胞药物递送系统的优势及挑战

相比传统药物递送系统,中性粒细胞药物递送系统具有多个优势。第一,中性粒细胞具有快速趋化并迁移至炎症或感染部位的天然靶向能力和内吞特性,从而提高药物在炎症和感染部位的浓度,在改善治疗效果的同时,减少药物对非靶组织的毒副作用^[26-27]。第二,中性粒细胞具有较强的生物屏障跨越能力,如能够穿越血脑屏障等^[28],使其在治疗癌症和其他慢性疾病时,相比传统药物递送系统,可能具有更高的生物利用度和更精准的靶向释放潜力^[29]。第三,中性粒细胞不仅能携带药物,还能通过其免疫功能对病变部位进行联合打击,实现药物与免疫细胞的协同作用^[30-31];第四,由于中性粒细胞是人体内天然存在的免疫细胞,其作为药物载体,理论上能够降低免疫排斥反应的风险,并提高药物的生物相容性,使治疗更为安全有效^[32-33]。此外,通过对中性粒细胞进行体外人工修饰或药物结构优化,可以实现特定药物的精准递送,以应对特定疾病^[34]。例如,通过改变中性粒细胞的表面标志物,可以

增强其对特定肿瘤细胞的靶向能力,实现“定制化递送”。

然而,中性粒细胞药物递送系统临床转化时仍存在诸多挑战(表2)。首先,中性粒细胞是免疫系统的一部分,经过人工干预或改造不当可能引发潜在的过敏反应或免疫排斥反应。其次,从患者体内分离并获取足够数量中性粒细胞的技术较为复杂、成本高昂且不成熟,同时在体外培养中细胞可能会失去部分功能。人工加工和改造中性粒细胞也可能影响其生物功能和存活率^[34]。如何有效扩增和激活这些细胞及确保其药物递送能力的持续性问题亟待解决。再次,不同患者的中性粒细胞在数量和功能上可能存在显著差异,这将直接影响药物递送效果。最后,如何提高中性粒细胞中药物的装载量,并精确控制药物的释放速率,也是当前面临的重要课题^[26,30]。

4 中性粒细胞药物递送系统在疾病治疗中的应用

由于中性粒细胞本身即能够识别并消灭病原体,因此在治疗细菌或病毒感染时,其作为药物载体的应用前景相当广阔。通过将抗菌药物或抗病毒药物封装在中性粒细胞中,利用中性粒细胞快速趋化的天然优势,不仅可以大大缩短药物递送到感染部位的时间,还可以提高药物在感染部位的浓度,从而增强抗感染效果^[10]。目前,中性粒细胞药物递送系统研究主要聚集于肿瘤、脑部疾病及慢性炎症性疾病治疗领域,已逐渐成为一种极具潜力的载药系统。

4.1 中性粒细胞载药系统用于抗肿瘤治疗
肿瘤细胞及肿瘤微环境能够分泌多种趋化

表2 中性粒细胞药物递送系统与传统药物递送系统的特征比较

Table 2 Comparison between neutrophil-based drug delivery system and traditional drug delivery system

递送系统	生物相容性	组织细胞渗透性	稳定性	靶向性	生物利用度
传统药物递送系统	生物相容性较差,免疫原性大	较难穿越血脑屏障	稳定性欠佳,易受机体环境影响,递送中易分解	靶向性较差,易在非靶组织蓄积	总体生物利用度较低
中性粒细胞药物递送系统	生物相容性较好,免疫原性小	组织渗透性较好,易穿过血脑屏障	易激活脱颗粒,稳定性受炎症状态影响波动	靶向性好,减少不良反应	总体生物利用度较高
递送系统	起效时间	技术层面	经济成本	疗效	系统可塑性
传统药物递送系统	到达目标病灶时间较长	技术成熟,应用广泛	成本低廉,适合大规模生产	一般仅限药物本身单独药理作用	较难实现结构改造或优化
中性粒细胞药物递送系统	数分钟至数小时即可到达目标病灶	技术复杂,未实现大规模临床转化	成本高昂,未实现工程化生产	中性粒细胞可与药物协同发挥疗效	中性粒细胞赋予系统极大的可改造性

因子^[27],中性粒细胞能够响应这些化学信号并迁移至肿瘤部位,这一特性使得中性粒细胞成为抗癌药物的理想递送载体。将抗癌药物装载到中性粒细胞上能够有效实现对肿瘤细胞的定向杀灭,并减少对正常组织的损伤^[35]。不仅如此,中性粒细胞在携带药物的同时,还能发挥自身免疫功能,主动攻击肿瘤细胞,从而增强治疗效果^[36]。目前,中性粒细胞药物递送系统已成功应用于纳米药物或其他治疗性分子的递送,使其能够直接作用于肿瘤部位^[28,36]。如中性粒细胞介导的递送系统能将抗癌药物有效递送至胶质母细胞瘤病灶部位^[27]。Su等^[27]研究显示,在胶质母细胞瘤小鼠模型中,载有紫杉醇纳米晶体的中性粒细胞能够将药物高效递送至肿瘤部位,并通过与肿瘤细胞内的蛋白质复合物相互作用实现缓释,显著延长了小鼠的存活时间。此外,近年来,基于中性粒细胞伪装的溶瘤性细菌递送系统也成为重要的研究方向^[37]。这种创新的递送系统能够充分利用中性粒细胞的天然特性,将溶瘤细菌直接引导到肿瘤细胞中。未来,通过结合其他肿瘤治疗手段,如免疫疗法与中性粒细胞药物递送系统的联合应用,可能进一步提升靶向递送系统的临床效果,并有望克服目前抗肿瘤药物普遍存在的耐药性问题。例如,有研究通过基因编辑技术,将人类多能干细胞改造为表达特定嵌合抗原受体的中性粒细胞,这些中性粒细胞能够靶向肿瘤微环境并释放响应性纳米药物^[35]。

4.2 中性粒细胞载药系统用于脑损伤及神经退行性疾病治疗

中性粒细胞具有阿米巴样运动的特性,使其相比其他传统药物载体更容易穿过血脑屏障,因此能更有效地将药物送达脑部病变部位^[38-39]。目前,这种递送系统在脑部疾病如创伤性脑损伤和神经退行性疾病中已获得广泛研究^[40]。在创伤性脑损伤急性期,脑组织会出现急性炎症反应,并释放炎症因子信号,中性粒细胞在接收到这些信号后,能在短时间内大量聚集到缺血区域。利用中性粒细胞作为载体可以有效地将药物输送到受损的脑组织中,提高药物的局部浓度,进而促进神经保护和修复。例如,Mu等^[41]开发了一种能靶向中性粒细胞且具有活性氧响应的川芎嗪纳米粒平台,通过中性粒细胞的搭载实现对缺血再灌注损伤的靶向治疗。该研究显示,川芎嗪

和甲酰基肽受体靶向肽修饰的活性氧响应聚合物能够自组装形成纳米粒,有效结合血液中的中性粒细胞,在中性粒细胞的协助下到达缺血脑组织周围并迅速聚集;川芎嗪能够响应脑缺血组织部位活性氧刺激而不断从纳米粒释放,从而抑制损伤部位小胶质细胞和星形胶质细胞的激活和炎症因子的分泌,抑制炎症细胞浸润,减轻神经损伤,对大脑中动脉闭塞小鼠具有长期的治疗作用。Mu等^[42]设计了一种中性粒细胞靶向的纳米药物递送系统:通过在活性氧响应聚合物上修饰中性粒细胞选择性结合肽,将肽酰基精氨酸脱亚胺酶4抑制剂GSK484包裹成纳米粒。该系统可通过中性粒细胞靶向小鼠脑损伤部位,从而减少中性粒细胞外陷阱形成,降低神经炎症程度,改善神经功能缺损,并提高小鼠存活率,为创伤性脑损伤和脑缺血再灌注损伤的治疗提供了新的靶向治疗策略。Yao等^[43]设计了一种用于治疗创伤性脑损伤的新型多功能纳米平台。该平台通过中性粒细胞分泌的髓过氧化物酶催化,能够识别炎症性中性粒细胞并在损伤区域聚集,持续释放橙皮素,抑制炎症细胞的募集,促进调节性T细胞迁移,改善神经功能缺损,并减少脑损伤。此外,中性粒细胞药物递送系统在阿尔茨海默病等神经退行性疾病治疗中展现出独特潜力。目前,阿尔茨海默病的治疗面临血脑屏障限制及药物靶向性差等问题^[44]。仑卡奈单抗经中性粒细胞包裹后可直接释放并作用于 β -淀粉样蛋白沉积区域,抑制其聚集,减轻神经炎症,从而改善神经功能^[45]。此外,该系统还可减少治疗阿尔茨海默病药物在非靶组织的分布,降低系统性毒性^[46],为神经退行性疾病的精准治疗提供了新思路。

4.3 中性粒细胞载药系统用于慢性炎症性疾病治疗

针对如类风湿关节炎、克罗恩病等慢性炎症性疾病,传统治疗方法往往难以精准地将药物递送到炎症部位^[47]。将抗炎药物装载到中性粒细胞上,借助中性粒细胞的“导航”功能^[48],可以实现对炎症部位的精准治疗。这种方法不仅可以将抗炎药物有效地输送到目标部位,还能通过中性粒细胞的自然迁移特性,减少药物在正常组织中的累积,减少全身性毒副作用^[14]。研究表明,中性粒细胞可以递送抗炎药物、光敏剂或金纳米粒等无毒物质用于治疗炎症相关疾病^[49]。例如,

在炎症性肠病患者中,中性粒细胞成功将抗炎药物递送至肠道炎症部位,能够显著减轻肠道炎症,从而改善患者的临床症状^[25]。有研究报道了一种基于中性粒细胞样细胞膜的纳米载体,通过将药物负载到仿生膜中,成功实现了对炎症肠道的靶向递送^[50]。该系统不仅保留了中性粒细胞的炎症趋化性,还能有效穿透炎症性肠病小鼠的肠道黏膜屏障,从而提高药物的局部浓度并减少全身毒性。因此,深入研究中性粒细胞的作用机制,并开发基于中性粒细胞的药物递送系统,有望为慢性炎症性疾病的治疗提供新的策略。

5 中细粒细胞药物递送系统的改良和优化策略

在基于中性粒细胞的药物递送系统设计中,应重点考虑载体选择和靶向配体设计两大关键因素。载体的选择对于提高药物传递效率至关重要。首先,生物相容性是一个重要的考量因素,药物载体必须与中性粒细胞兼容,以避免引发不必要的免疫反应。其次,载体的特性应考虑其对中性粒细胞激活的影响,以确保药物递送的有效性^[18,51]。常用的纳米粒载体包括聚合物纳米粒、脂质体和无机纳米粒等。聚合物纳米粒具有良好的药物负载能力和可控释放特性,适合用于慢性病的治疗^[31];脂质体因其优异的生物相容性和稳定性,广泛应用于药物递送^[52];无机纳米粒的表面则可以通过多种化学方法引入各种功能基团、靶向分子、荧光标志物等^[5],实现药物的靶向递送、控释缓释以及药物递送过程的实时监测,提高药物对病变部位的选择性富集。通过对纳米粒表面的修饰,可以增强其与中性粒细胞的结合能力。例如,使用特定的配体或抗体修饰纳米粒表面,可提高其靶向性,从而增加药物在炎

症或肿瘤微环境中的积累^[31]。

药物的负载能力是载体选择的另一个关键因素。选择的纳米粒应能够有效包裹和释放目标药物。载体的物理化学性质,如粒径、形状和表面电荷,均会显著影响药物的负载效率和释放动力学^[51]。此外,载体的药物释放机制也需要根据病理生理环境的不同进行调控。例如,在肿瘤微环境中,pH值和酶的变化可以作为触发药物释放的信号,实现智能递送^[53]。

值得注意的是,来源于中性粒细胞自身的细胞外囊泡具有天然的生物相容性和低免疫原性,是理想的载体选择。通过利用细胞外囊泡与中性粒细胞之间的天然通信机制和归巢特性,可以将药物有效递送至目标组织。目前,已开发多种载药方式用于中性粒细胞递送系统的药物装载,见表3。

在靶向配体的设计方面,应遵循以下原则:首先,靶向配体须能选择性地结合中性粒细胞,避免影响其他细胞;其次,靶向配体与受体之间的结合力须足够强,以确保在生理条件下能够稳定结合;最后,靶向配体在体内必须保持相对稳定,避免过度降解或失活,以确保其在药物递送过程中的有效性^[54]。

为达到上述目标,可考虑从以下几个方面进行研究:①开发新型纳米粒。在过去几十年,多种无机纳米粒凭借其产生热和活性氧以及能量转移等特性,通过选择特定的受体结合位点,实现高效的靶向作用,在成像和治疗方面展现出相当大的潜力^[55]。然而,纳米粒的临床转化仍存在局限,最大问题是长期安全性及潜在毒性。虽然有研究通过尺寸和表面调节促进纳米粒排出,但制造小尺寸粒子并非易事。②优化中性粒细胞

表3 中性粒细胞药物递送系统各载药方式比较
Table 3 Comparison of loading strategies for neutrophil-based drug delivery systems

载药方式	优 点	缺 点
中性粒细胞膜包覆载药	生物相容性和免疫伪装能力良好,可有效增强靶向性和疗效	制备过程复杂,制备效率低;稳定性和生物分布需优化
中性粒细胞外泌体载药	生物相容性好、靶向性高、免疫原性低、可跨越多种生物屏障、携带多种生物活性分子	大规模生产存在挑战,标准化提取方式未达成一致;装载率低,稳定性和生物分布须优化
中性粒细胞表面化学修饰载药	生物素与亲和素的相互作用实现药物载体的表面修饰,提高载体的靶向性	须精确控制药物载体的制备和修饰过程
体内原位靶向中性粒细胞载药	无需体外培养中性粒细胞;精准递送药物至病变部位;通过修饰、补体调理等策略增强药物载体的摄取能力及靶向性	较短的细胞生命周期限制药物的长期递送;须精确控制炎症反应诱导中性粒细胞的募集

递送系统的激活和控释。例如, Ma 等^[56]成功设计了多功能光激活纳米平台, 结合近红外二区温和光热疗法, 增强干扰素基因刺激因子激动剂的释放和留存, 从而激发抗肿瘤免疫。③将基于中性粒细胞药物递送的策略与其他治疗方法(如化学疗法、放射疗法或免疫疗法)相结合, 通过不同机制的协同作用提高整体疗效。例如, 将中性粒细胞载药系统与免疫检查点抑制剂结合, 可能增强免疫反应并提高抗肿瘤效果^[32]。此外, 也有研究报道将高强度聚焦超声消融疗法联合中性粒细胞介导的药物递送系统用于抗癌治疗^[57]。该策略具有“三赢”前景: 一是直接热消融肿瘤, 杀死大部分病灶细胞; 二是利用消融诱导的炎症实现主动靶向, 解决临床中增强渗透和滞留机制未有效验证的难题; 三是通过靶向递送增强了化疗药物在肿瘤中的积累, 降低化疗药物剂量, 减少全身化疗的副作用。④加速多功能载体的开发。新一代的中性粒细胞载体应该不仅能递送药物, 还能携带成像剂, 实现治疗与监测的双重功能^[28]。

6 结 语

中性粒细胞药物递送系统在多种疾病的治疗中展现出显著效果, 为解决传统药物递送所面临的非特异性分布、药物快速清除等问题提供了全新的解决思路。尽管中性粒细胞药物递送系统仍面临细胞采集和保存困难、大规模生产瓶颈及临床转化周期漫长等挑战, 但通过深入探究其作用机制, 推动生物学、药剂学、材料学和临床医学的多学科协作, 结合体内原位靶向策略和制备技术优化, 该系统有望发展为精准医疗和靶向治疗领域的创新性递送平台, 推动新型药物递送系统的开发。

本文附加文件见电子版。



志谢 研究得到国家自然科学基金(82270113, 32201127)支持

Acknowledgements This work was supported by National Natural Science Foundation of China (82270113, 32201127)

作者贡献 周子晗和唐龙光参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释, 起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件, 并对数据的完

整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions ZHOU Zihan and TANG Longguang participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集, 所有分析数据均已公开, 并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] BAE Y H, PARK K. Advanced drug delivery 2020 and beyond: perspectives on the future[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 158: 4-16.
- [2] EZIKE T C, OKPALA U S, ONOJA U L, et al. Advances in drug delivery systems, challenges and future directions[J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17488.
- [3] GHOSH S, GANGULY D, MAJUMDER S, et al. Advancement of targeted drug delivery over conventional drug delivery system targeting to colonic region[J]. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2022, 73(2): 92-96.
- [4] PARK H, OTTE A, PARK K. Evolution of drug delivery systems: from 1950 to 2020 and beyond[J]. *J Control Release*, 2022, 342: 53-65.
- [5] CHANG C W, CHENG N, BAI Y, et al. $G\alpha_{13}$ mediates transendothelial migration of neutrophils by promoting integrin-dependent motility without affecting directionality[J]. *J Immunol*, 2021, 207(12): 3038-3049.
- [6] LEE M, LEE S Y, BAE Y S. Emerging roles of neutrophils in immune homeostasis[J]. *BMB Rep*, 2022, 55(10): 473-480.
- [7] SHAFQAT A, KHAN J A, ALKACHEM A Y, et al. How neutrophils shape the immune response: reassessing

- their multifaceted role in health and disease[J]. **Int J Mol Sci**, 2023, 24(24): 17583.
- [8] KUMAR V, SHARMA A. Neutrophils: *Cinderella* of innate immune system[J]. **Int Immunopharmacol**, 2010, 10(11): 1325-1334.
 - [9] MANTOVANI A, CASSATELLA M A, COSTANTINI C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity[J]. **Nat Rev Immunol**, 2011, 11(8): 519-531.
 - [10] NGUYEN T H, CHEUNG G Y C, RIGBY K M, et al. Rapid pathogen-specific recruitment of immune effector cells in the skin by secreted toxins[J]. **Nat Microbiol**, 2022, 7(1): 62-72.
 - [11] IRAZOKI O, TER BEEK J, ALVAREZ L, et al. D-amino acids signal a stress-dependent run-away response in *Vibrio cholerae*[J]. **Nat Microbiol**, 2023, 8(8): 1549-1560.
 - [12] WANG F. The signaling mechanisms underlying cell polarity and chemotaxis[J]. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, 2009, 1(4): a002980.
 - [13] FUTOSI K, FODOR S, MÓCSAI A. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways[J]. **Int Immunopharmacol**, 2013, 17(3): 638-650.
 - [14] SERVANT G, WEINER O D, NEPTUNE E R, et al. Dynamics of a chemoattractant receptor in living neutrophils during chemotaxis[J]. **Mol Biol Cell**, 1999, 10(4): 1163-1178.
 - [15] WANG H, ZANG J, ZHAO Z, et al. The advances of neutrophil-derived effective drug delivery systems: a key review of managing tumors and inflammation[J]. **Int J Nanomedicine**, 2021, 16: 7663-7681.
 - [16] XU Q, ZHAO W, YAN M, et al. Neutrophil reverse migration[J]. **J Inflamm**, 2022, 19(1): 22.
 - [17] PIAO C, LEE J, KIM G E, et al. Targeted delivery of nanoparticle-conveyed neutrophils to the glioblastoma site for efficient therapy[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2024, 16(32): 41819-41827.
 - [18] ZHANG S S, LI R Q, CHEN Z, et al. Immune cells: potential carriers or agents for drug delivery to the central nervous system[J]. **Mil Med Res**, 2024, 11(1): 19.
 - [19] CONG V T, HOUNG J L, KAVALLARIS M, et al. How can we use the endocytosis pathways to design nanoparticle drug-delivery vehicles to target cancer cells over healthy cells?[J]. **Chem Soc Rev**, 2022, 51(17): 7531-7559.
 - [20] SADIKU P, WILLSON J A, RYAN E M, et al. Neutrophils fuel effective immune responses through gluconeogenesis and glycogenesis[J]. **Cell Metab**, 2021, 33(2): 411-423.e4.
 - [21] WATTS E R, HOWDEN A J, MORRISON T, et al. Hypoxia drives murine neutrophil protein scavenging to maintain central carbon metabolism[J/OL]. **J Clin Invest**, 2021, 131(10): e134073.
 - [22] FEKRI F, ABOUSAWAN J, BAUTISTA S, et al. Targeted enhancement of flotillin-dependent endocytosis augments cellular uptake and impact of cytotoxic drugs [J]. **Sci Rep**, 2019, 9(1): 17768.
 - [23] CHE J, NAJER A, BLAKNEY A K, et al. Neutrophils enable local and non-invasive liposome delivery to inflamed skeletal muscle and ischemic heart[J/OL]. **Adv Mater**, 2020, 32(48): e2003598.
 - [24] YUAN S, HU Q. Convergence of nanomedicine and neutrophils for drug delivery[J]. **Bioact Mater**, 2024, 35: 150-166.
 - [25] WANG H, ZHANG Z, GUAN J, et al. Unraveling GLUT-mediated transcytosis pathway of glycosylated nanodisks [J]. **Asian J Pharm Sci**, 2021, 16(1): 120-128.
 - [26] ZHANG Y, LIU G, SUN M, et al. Targeting and exploitation of tumor-associated neutrophils to enhance immunotherapy and drug delivery for cancer treatment[J]. **Cancer Biol Med**, 2020, 17(1): 32-43.
 - [27] SU Y, GAO J, DONG X, et al. Neutrophil-mediated delivery of nanocrystal drugs *via* photoinduced inflammation enhances cancer therapy[J]. **ACS Nano**, 2023, 17(16): 15542-15555.
 - [28] ZHAO Y, ZHANG H, ZHANG Q, et al. Research progress of neutrophil-mediated drug delivery strategies for inflammation-related disease[J]. **Pharmaceutics**, 2023, 15(7): 1881.
 - [29] HUANG S S, LEE K J, CHEN H C, et al. Immune cell shuttle for precise delivery of nanotherapeutics for heart disease and cancer[J]. **Sci Adv**, 2021, 7(17): eabf2400.
 - [30] HUANG X, NEPOVIMOVA E, ADAM V, et al. Neutrophils in cancer immunotherapy: friends or foes?[J]. **Mol Cancer**, 2024, 23(1): 107.
 - [31] HOSSEINALIZADEH H, MAHMOODPOUR M, RAZAGHI BAHABADI Z, et al. Neutrophil mediated drug delivery for targeted glioblastoma therapy: a comprehensive review [J]. **Biomed Pharmacother**, 2022, 156: 113841.
 - [32] WANG M, JIN Z, HUANG H, et al. Neutrophil hitchhiking: riding the drug delivery wave to treat diseases [J/OL]. **Drug Dev Res**, 2024, 85(2): e22169.
 - [33] HAN Y, ZHAO R, XU F. Neutrophil-based delivery systems for nanotherapeutics[J/OL]. **Small**, 2018, 14(42): e1801674.
 - [34] LIU W, CHENG G, CUI H, et al. Theoretical basis, state and challenges of living cell-based drug delivery systems [J]. **Theranostics**, 2024, 14(13): 5152-5183.
 - [35] CHANG Y, CAI X, SYAHIRAH R, et al. CAR-neutrophil mediated delivery of tumor-microenvironment responsive nanodrugs for glioblastoma chemo-immunotherapy[J]. **Nat Commun**, 2023, 14(1): 2266.
 - [36] TANG L, WANG Z, MU Q, et al. Targeting neutrophils for enhanced cancer theranostics[J/OL]. **Adv Mater**, 2020, 32(33): e2002739.
 - [37] LIU L, XIN W, LI Q, et al. Neutrophil-mediated tumor-targeting delivery system of oncolytic bacteria combined with ICB for melanoma lung metastasis therapy[J/OL]. **Adv Sci**, 2023, 10(29): e2301835.

- [38] CHAKRABORTY S, TABRIZI Z, BHATT N N, et al. A brief overview of neutrophils in neurological diseases [J]. **Biomolecules**, 2023, 13(5): 743.
- [39] NIAZI S K. Non-invasive drug delivery across the blood-brain barrier: a prospective analysis[J]. **Pharmaceutics**, 2023, 15(11): 2599.
- [40] SANTOS-LIMA B, PIETRONIGRO E C, TERRABUIO E, et al. The role of neutrophils in the dysfunction of central nervous system barriers[J]. **Front Aging Neurosci**, 2022, 14: 965169.
- [41] MU Q, YAO K, SYEDA M Z, et al. Ligustrazine nanoparticle hitchhiking on neutrophils for enhanced therapy of cerebral ischemia-reperfusion injury[J/OL]. **Adv Sci**, 2023, 10(19): e2301348.
- [42] MU Q, YAO K, SYEDA M Z, et al. Neutrophil targeting platform reduces neutrophil extracellular traps for improved traumatic brain injury and stroke theranostics [J]. **Adv Sci**, 2024, 11(21): 2308719.
- [43] YAO K, MU Q, ZHANG Y, et al. Hesperetin nanoparticle targeting neutrophils for enhanced TBI therapy (adv. funct. mater. 43/2022)[J]. **Adv Funct Mater**, 2022, 32(43): 2270245.
- [44] ARIES M L, HENSLEY-MCBAIN T. Neutrophils as a potential therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. **Front Immunol**, 2023, 14: 1123149.
- [45] HOSSEINI S, SHAFIABADI N, KHANZADEH M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. **BMC Neurol**, 2023, 23(1): 333.
- [46] ZHANG L, LIN J, XIANG K, et al. Omnidirectional improvement of mitochondrial health in Alzheimer's disease by multi-targeting engineered activated neutrophil exosomes[J]. **J Control Release**, 2024, 376: 470-487.
- [47] LI C, GAN Y, LI Z, et al. Neutrophil-inspired photo-thermo-responsive drug delivery system for targeted treatment of bacterial infection and endotoxins neutralization[J]. **Biomater Res**, 2023, 27(1): 30.
- [48] GAO Y, ZHOU A, CHEN K, et al. A living neutrophil Biorobot synergistically blocks multifaceted inflammatory pathways in macrophages to effectively neutralize cytokine storm[J]. **Chem Sci**, 2024, 15(6): 2243-2256.
- [49] LV X, MIN J, HUANG J, et al. Simultaneously controlling inflammation and infection by smart nanomedicine responding to the inflammatory microenvironment [J/OL]. **Adv Sci (Weinh)**, 2024, 11(39): e2403934.
- [50] CHEN H, JI J, ZHANG L, et al. Inflammatory responsive neutrophil-like membrane-based drug delivery system for post-surgical glioblastoma therapy[J]. **J Control Release**, 2023, 362: 479-488.
- [51] GARANINA A S, VISHNEVSKIY D A, CHERNYSHEVA A A, et al. Neutrophil as a carrier for cancer nanotherapeutics: a comparative study of liposome, PLGA, and magnetic nanoparticles delivery to tumors[J]. **Pharmaceutics**, 2023, 16(11): 1564.
- [52] YAGHMUR A, ØSTERGAARD J, MU H, et al. Lipid nanoparticles for targeted delivery of anticancer therapeutics: recent advances in development of siRNA and lipoprotein-mimicking nanocarriers[J]. **Adv Drug Deliv Rev**, 2023, 203: 115136.
- [53] TERESA VILLANUEVA M. Chemotherapy: neutrophils deliver the goods[J]. **Nat Rev Cancer**, 2017, 17(8): 454-455.
- [54] CRUZ M A, BOHINC D, ANDRASKA E A, et al. Nanomedicine platform for targeting activated neutrophils and neutrophil-platelet complexes using an α_1 -antitrypsin-derived peptide motif[J]. **Nat Nanotechnol**, 2022, 17(9): 1004-1014.
- [55] YOON H Y, JEON S, YOU D G, et al. Inorganic nanoparticles for image-guided therapy[J]. **Bioconjug Chem**, 2017, 28(1): 124-134.
- [56] MA W, SUN R, TANG L, et al. Bioactivable STING nanoagonists to synergize NIR-II mild photothermal therapy primed robust and long-term anticancer immunity [J/OL]. **Adv Mater**, 2023, 35(48): e2303149.
- [57] SHEN J, HAO J, CHEN Y, et al. Neutrophil-mediated clinical nanodrug for treatment of residual tumor after focused ultrasound ablation[J]. **J Nanobiotechnology**, 2021, 19(1): 345.

[本文编辑 余 方 刘丽娜]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊采用开放获取政策

本刊稿件一经接受拟刊用,作者保留发表文章的版权,并授予浙江大学出版社有限责任公司发表文章的许可。全部作者签署知识共享许可(CC BY-NC-ND 4.0)协议,允许他人非商业性使用,但必须注明作者姓名及来源期刊名称,并保持原出版形式。论文接受和正式发表后即可在线免费获取。

本刊收取论文出版费,收费标准为人民币 500 元/页,单篇最高收费人民币 6000 元。