

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)06-0143-09  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.06.031



# 抗肿瘤纳米药物体内分布影响机制及优化策略研究进展\*

张子斌, 枉前<sup>△</sup>

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038)

**摘要:**目的 探讨抗肿瘤纳米药物的体内分布机制、主动优化策略及其杀伤肿瘤细胞的机制。方法 检索 Web of Science、PubMed、药渡数据库(自建库起)及国家药品监督管理局、美国食品和药物管理局官网截至 2025 年 12 月 25 日的相关文献与信息。系统梳理抗肿瘤纳米药物从全身循环到肿瘤细胞内递送的连续过程,分析其中的关键调控节点,并总结主动优化策略及其诱导肿瘤细胞死亡的机制。结果 纳米药物的体内分布是决定其疗效的关键。该过程受到多级调控,循环中易被单核吞噬细胞系统及肾脏清除;肿瘤组织蓄积主要依赖增强渗透和滞留(EPR)效应及主动转运和滞留(ATR)等机制;而肿瘤内部渗透则受限于高间质液压、致密细胞外基质等构成的复杂微环境。调控纳米药物肿瘤内分布的策略主要围绕优化纳米药物理化性质和对肿瘤微环境进行干预或重塑;纳米药物可通过多种机制杀伤肿瘤细胞,涵盖凋亡、自噬、坏死性凋亡、免疫原性细胞死亡、焦亡等经典途径,以及铁死亡、铜死亡等新兴途径。结论 尽管现有纳米药物通过 EPR 效应等已在肿瘤靶向方面取得进展,但其临床转化仍面临体内递送异质性、临床前模型局限性、生产工艺与质量控制及监管审评等多重挑战。深入阐明其体内分布与细胞杀伤机制,对于指导新一代纳米药物的设计,推动其临床应用,并最终提升抗肿瘤治疗效果具有重要意义。

**关键词:**抗肿瘤;纳米药物;体内分布;递送机制;增强渗透和滞留效应;肿瘤微环境

## Research Progress on Influencing Mechanisms *in vivo* Distribution and Optimization Strategies of Antitumor Nanomedicine

ZHANG Zhibin, WANG Qian<sup>△</sup>

(The First Hospital Affiliated Army Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract: Objective** To investigate the *in vivo* distribution mechanisms, active optimization strategies and tumor cell - killing mechanisms of antitumor nanomedicine. **Methods** Relevant literatures and information were retrieved from Web of Science, PubMed, and the Pharmacodia database from their establishment, as well as the official websites of the National Medical Products Administration and the U. S. Food and Drug Administration up to December 25, 2025. The continuous process of antitumor nanomedicine from systemic circulation to intracellular delivery in tumor cells was systematically sorted out, the key regulatory nodes were analyzed, and the active optimization strategies and their mechanisms inducing tumor cell death were summarized. **Results** The *in vivo* distribution of nanomedicine is the key determinant of their efficacy. This process is subject to multi - level regulation, nanomedicine in circulation are prone to clearance by the mononuclear phagocyte system (MPS) and kidneys; the accumulation in tumor tissues mainly relies on the mechanisms of the enhanced permeability and retention (EPR) effect and active transport and retention (ATR); while the intratumoral penetration is limited by the complex microenvironment composed of high interstitial fluid pressure, dense extracellular matrix, etc. Strategies for regulating the intratumoral distribution of nanomedicine mainly focus on optimizing the physicochemical properties of nanomedicine and intervening or remodeling the tumor microenvironment; nanomedicine can kill tumor cells through various mechanisms, including classical pathways such as apoptosis, autophagy, necroptosis, immunogenic cell death and pyroptosis, as well as emerging pathways such as ferroptosis and cuproptosis. **Conclusion** Although existing nanomedicine have made progress in tumor targeting through the EPR effect and other mechanisms, their clinical translation still faces multiple challenges such as heterogeneity in *in vivo* delivery, limitations of preclinical models, production processes and quality control, as well as regulatory review. In - depth clarification of their *in vivo* distribution and cell - killing mechanisms which has great significance for guiding the design of a new generation of nanomedicine, promoting their rational clinical application, and ultimately improving the efficacy of antitumor therapy.

**Key words:** antitumor; nanomedicine; *in vivo* distribution; delivery mechanism; enhanced permeability and retention effect; tumor microenvironment

癌症是威胁人类健康的主要疾病之一,发病率和死亡率呈逐年上升的趋势,常规药物治疗面临选择性

\*基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2021]52号]。

第一作者:张子斌,男,博士,主管药师,研究方向为药剂学,(电子信箱)zibinzhang@tmmu.edu.cn。

<sup>△</sup>通信作者:枉前,男,博士,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱>wangqian411@tmmu.edu.cn。

差、全身毒性大、易产生耐药性等问题<sup>[1]</sup>。纳米药物是利用纳米技术将活性成分制成的纳米级颗粒,或将其与纳米材料结合形成的药物递送系统,其核心特征在于尺寸通常在1~1 000 nm的范围。纳米药物作为一种新兴的治疗手段,通过将诊断或治疗剂包载或偶联到纳米级载体,为癌症的药物治疗提供了新途径<sup>[2]</sup>。新型纳米递送系统具有多功能性、可调控等特性,在实现靶向递送、降低全身毒性、增强治疗效果等方面展现出巨大潜力<sup>[3]</sup>。由于其独特的尺寸、表面特性和复杂结构,纳米药物表现出与传统小分子药物截然不同的药物代谢动力学(PK)特征。深入理解并精确调控纳米药物的体内分布,是提高其抗肿瘤疗效,降低其毒副作用的关键。本研究检索 Web of Science、PubMed、药渡数据库(自建库起)及国家药品监督管理局、美国食品和药物管理局官网截至2025年12月25日的相关文献与信息。旨在系统阐述抗肿瘤纳米药物的体内分布机制,分析纳米药物肿瘤内分布的主动优化策略及其杀伤肿瘤细胞的机制,并对当前面临的挑战和未来发展的方向进行展望。以为抗肿瘤纳米药物的临床应用奠定理论基础。

## 1 纳米药物的肿瘤分布机制

### 1.1 肿瘤外

纳米药物进入体内后,其分布路径和最终归宿受到一系列复杂因素的调控,包括纳米药物自身的理化性质、体内的生理屏障及其与生物分子间的相互作用。研究发现,仅约0.7%给药剂量的纳米药物能最终递送至实体瘤中<sup>[4]</sup>,提示纳米药物在到达肿瘤前被过快清除是限制纳米药物发挥疗效的主要原因之一。进一步的研究表明,给药剂量纳米粒约99%会被单核吞噬细胞系统和肾脏截留或清除,成为限制纳米粒到达肿瘤部位的关键因素<sup>[5]</sup>。

单核吞噬细胞系统由肝脏、脾脏、淋巴结等组织或器官组成,纳米粒作为外来异物,入血后会被该系统捕获并消除,且肝脏和脾脏的作用尤为突出<sup>[6]</sup>。在肝脏中,库普弗细胞作为最主要的巨噬细胞,主要通过表面的清道夫受体识别纳米粒表面吸附的调理素,进而大量吞噬血液中纳米颗粒<sup>[7]</sup>,不同理化性质纳米粒被吞噬后的结局也存在差异,如有机纳米粒会被快速降解,无机纳米粒则会在细胞中滞留较长时间<sup>[8]</sup>。此外,有研究还表明,单核吞噬细胞系统的吞噬能力存在上限,在给予超过该上限数量的纳米粒后,递送至肿瘤部位的比例显著增加<sup>[9]</sup>。与肝脏类似,脾脏亦富含巨噬细胞,在摄取血液中纳米粒方面发挥重要作用,因此此前的研究中常将二者合并分析。但随着免疫治疗的快速发展,脾脏作为人体重要免疫器官,正成为靶向递送的研究热点。如有研究使用不同的脂材制备脂质纳米粒(LNP)以调

整其表面蛋白冠组成,使其优先吸附 Abcb6、Itga2 和 Itgb2 等蛋白,从而实现了肿瘤疫苗的脾脏靶向递送<sup>[10]</sup>。

纳米粒是否经肾脏清除主要取决于其尺寸,流体力学直径小于8 nm的纳米粒可通过肾小球滤过,并迅速随尿液排出,而超过100 nm的纳米粒更易被肝脏及脾脏中巨噬细胞摄取<sup>[11]</sup>。同时,肾脏清除还受纳米粒与肾小球滤过屏障之间相互作用的影响,如DU等<sup>[12]</sup>发现超小金纳米粒(约1 nm)被肾小球糖萼的捕获,其清除速率反而低于较大粒径纳米粒。纳米粒经肾小球滤过后进入近端小管,其表面电荷、密度等理化性质会影响上皮细胞对其的摄取程度,从而进一步调节肾脏清除效率<sup>[13-14]</sup>。

## 1.2 肿瘤内

### 1.2.1 肿瘤微环境

纳米药物在肿瘤部位的富集是其发挥疗效的首要步骤,而其在肿瘤内部的具体分布则直接决定治疗的最终效果。研究表明,纳米药物即使成功抵达肿瘤部位仍有约80%被滞留在肿瘤基质中,难以进一步渗透至肿瘤核心区域<sup>[15]</sup>。复杂的肿瘤微环境,包括致密的细胞外基质(ECM)、异常血管系统及高间质液压(IFP)等,严重阻碍了纳米药物的均匀分布与有效递送,从而限制了其充分发挥疗效。

肿瘤血管系统异常和淋巴系统功能障碍是IFP升高的主要原因<sup>[16]</sup>。肿瘤血管通常结构不完整且渗透性高,可使液体和血浆蛋白从血管渗漏至间质空间,但同时肿瘤内淋巴系统由于发育不良或功能受损无法有效清除这些渗出的液体和蛋白,从而导致间质液在肿瘤组织中积聚形成高压<sup>[17]</sup>。高IFP会产生与纳米药物预期从血管向肿瘤内部的渗透方向相反的压力梯度,从而成为限制纳米药物向肿瘤深部渗透的重要物理屏障。

肿瘤的ECM主要由胶原蛋白、弹性蛋白、透明质酸等成分构成<sup>[18]</sup>。在肿瘤微环境中,肿瘤相关成纤维细胞大量分泌ECM蛋白,形成致密的纤维化区域,导致肿瘤组织硬度增加<sup>[19]</sup>。这种致密结构会增加纳米药物在肿瘤组织中的扩散阻力,使其难以深入肿瘤内部,成为限制纳米药物在肿瘤间质中的自由扩散的又一道物理屏障。

肿瘤血管系统通常表现为结构和功能异常,尽管这种异常的血管系统导致了有利于纳米药物被动递送的增强的渗透性和滞留(EPR)效应<sup>[20]</sup>,但同时由于肿瘤血管结构十分复杂和混乱,又会导致肿瘤组织中存在大量血液无法有效供给的乏氧区域,进一步加剧了肿瘤微环境的复杂性并限制了纳米药物在肿瘤部位的均匀分布和有效渗透<sup>[21-22]</sup>。

总之,致密的ECM、异常血管系统和高IFP三者之

间存在复杂的相互作用,虽然当前精确量化每种因素对纳米药物肿瘤递送的影响仍充满挑战,但通过对这些障碍形成机制、对纳米药物肿瘤内分布的相对影响及相应的调控策略进行详细分析,可更好地指导新型抗肿瘤纳米药物的设计。

### 1.2.2 EPR 效应

EPR 效应于 1986 年被首次提出,已成为抗肿瘤纳米药物实现被动靶向的主要理论基础之一<sup>[23]</sup>。该效应的核心机制在于,为了满足快速生长的需求,实体肿瘤会大量诱导新生血管生成,但这些血管往往结构异常,表现为内皮细胞间隙增宽、基底膜不完整、血管壁通透性高等。同时,肿瘤组织内缺乏有效的淋巴回流系统。这 2 个病理特征共同导致了纳米尺寸的颗粒能选择性地从肿瘤血管中渗出,并滞留在肿瘤组织内部<sup>[24]</sup>。

EPR 效应已在众多动物实体瘤模型中得到验证,如 MAEDA 等<sup>[25]</sup>发现,纳米荧光缀合物组小鼠肿瘤部位可观察到显著的荧光信号;SETYAWATI 等<sup>[26]</sup>通过增强 EPR 效应提高了纳米药物的疗效等。盐酸多柔比星脂质体(Doxil)等纳米药物的成功上市也进一步支持了 EPR 理论。研究表明,Doxil 治疗组的肿瘤部位药物浓度较游离药组高 1 个数量级,并显著降低了心脏毒性<sup>[27-28]</sup>。

### 1.2.3 主动转运和滞留(ATR)理论

近年来,纳米药物的临床转化进程有所放缓,Ⅱ期及Ⅲ期药物临床试验失败多归因于疗效不足,同时,当前已上市的纳米药物的升级多体现在毒性降低,但疗效提升十分有限<sup>[29]</sup>。因此,探索 EPR 效应之外的补充或替代理论以提高纳米药物临床转化具有重要意义。在此背景下,基于一系列关键发现,ATR 理论于 2023 年被首次提出,对 EPR 效应构成了挑战<sup>[30]</sup>。如加拿大多伦多大学 WARREN C. W. CHAN 教授团队发现肿瘤模型中内皮细胞间隙出现的频率并不高,总间隙覆盖率仅为血管表面积的 0.048%,难以成为解释金纳米粒在肿瘤部位大量蓄积的主要机制<sup>[31]</sup>。相反,该团队证实转胞吞作用是金纳米粒进入实体肿瘤的主要途径<sup>[32]</sup>。且与 EPR 效应不同,金纳米粒可通过肿瘤内部或周围的淋巴管离开肿瘤并重新回到血液循环系统中<sup>[30]</sup>。基于以上一系列研究结果,该团队定义了一种不同于 EPR 效应的纳米药物肿瘤内分布机制,即 ATR 理论。但目前基于该理论设计纳米疗法的相关研究尚鲜见,其普适性与转化价值有待进一步验证。此外,ATR 理论受到一些研究者的质疑。如有研究者发现,在 X 射线监测下,经肿瘤供血动脉注入造影剂进行血管造影时可清晰观察到纳米药物进入肿瘤组织的过程。该过程极为迅速,仅需数秒,而非如胞吞转运一般需要数分钟乃至数小

时<sup>[33-35]</sup>。BELYAEV 等<sup>[36]</sup>则认为,ATR 理论所采用的“僵尸”模型中胞吞作用的贡献仍存疑,并指出在原始研究中研究者并未评估建模手段对肿瘤孔隙结构的影响。

总之,ATR 理论与 EPR 效应的争议核心在于,纳米药物肿瘤部位蓄积是被动过程还是涉及主动转运的复杂过程。ATR 理论可作为对 EPR 效应的补充,此类新兴理论的提出对纳米药物设计与临床转化具有借鉴和指导意义。

## 2 纳米药物肿瘤内分布主动优化策略

### 2.1 优化纳米物物理化性质

调整纳米药物的材料组成、形状、尺寸、表面性质及对环境响应型,均可作为优化其在肿瘤内分布的策略。新型纳米药物的设计与功能高度依赖新材料的创新,其成像能力、控释能力、定向输送能力等均由此实现<sup>[37-38]</sup>。其中,聚乳酸-羟基乙酸共聚物和各类型脂质材料凭借良好的生物相容性和生物可降解性而在临床广泛应用<sup>[39]</sup>。其他类型材料虽然当前的临床转化尚少,但在多功能集成方面显示出优势。

形状是纳米粒的最基本特征之一,目前以球形设计为主。研究表明,纳米粒的形状会影响纳米粒体内分布情况,如金纳米球和金纳米盘的肿瘤摄取显著高于金纳米棒和金纳米笼,而后二者的渗透深度表现更优<sup>[40]</sup>。

尺寸是决定纳米药物肿瘤内分布的关键因素,粒径 100 nm 左右的纳米粒可通过 EPR 效应实现肿瘤部位较高蓄积<sup>[41]</sup>。然而较大尺寸的纳米粒难以深层渗透进入肿瘤,多数以被动扩散的方式在肿瘤内缓慢扩散。因此,尺寸可切换的纳米粒被设计开发用于纳米药物肿瘤内的深层渗透<sup>[42]</sup>。

纳米粒具有很高的比表面积,其表面修饰是提升抗肿瘤疗效的研究重点。聚乙二醇修饰作为最经典的纳米粒表面修饰策略,已应用于上市的 Doxil、盐酸伊立替康脂质体(Onivyde)等纳米药物,从而提高其体内循环时间<sup>[43]</sup>。此外,表面电位调整、主动靶向修饰、生物膜包覆等策略均在实验研究中显示出增强抗肿瘤效果的潜力<sup>[44]</sup>。

为应对复杂的肿瘤环境,环境响应型纳米药物应运而生。这类系统可对肿瘤内存在的异常环境(如温度、pH、氧化反应、酶等)作出响应,也能在外界能量(如光、声、电、磁场等)的触发下释放药物<sup>[45]</sup>。ThermoDox(温度敏感多柔比星脂质体)的研发历程超 20 年,是环境响应型纳米药物的先驱。其中包载的药物在低温下不释放,仅在肿瘤加热至约 40 °C 时快速释放药物,且在临床前研究中表现出优于游离药及普通脂质体的治疗

效果<sup>[46]</sup>。然而, ThermoDox 联合射频消融治疗肝癌的Ⅲ期药物临床试验最终以疗效不佳而宣告失败。药物推测失败的原因为射频消融过程对肿瘤各区域的精确控温难度大, 肿瘤各区域内的加热温度不均影响了部分 ThermoDox 中药物的释放导致部分肿瘤细胞的残存<sup>[47]</sup>。同时也提示, 新型纳米药物设计从实验室向临床转化仍存在诸多挑战。

## 2.2 干预或重塑肿瘤微环境

除优化纳米药物自身理化性质外, 另一重要策略是通过干预或重塑肿瘤微环境, 以克服其高度异质性对纳米药物疗效的限制。这类设计主要针对药物递送过程中的多重生理屏障展开。纳米药物面临的第一道屏障就是从血液循环进入肿瘤中的转运, 为此, 研究者设计了2种策略: 一是EPR效应, 如YANG等<sup>[48]</sup>通过破坏肿瘤血管中内皮细胞来增强纳米粒在肿瘤的蓄积; 二是利用主动转运机制, 如HUANG等<sup>[49]</sup>设计的纳米药物可通过小窝介导的跨内皮转运快速进入肿瘤中。成功进入肿瘤后, 致密的细胞外基质会捕获并滞留大量纳米药物, 阻止其接近肿瘤细胞。通过酶促等方式降解细胞外基质可升高纳米粒到达肿瘤细胞的比例, 如YIN等<sup>[50]</sup>通过在纳米药物内封装透明质酸酶降解致密肿瘤细胞外基质, 实现纳米药物肿瘤的深部穿透。

肿瘤内部存在大量非肿瘤细胞(如肿瘤相关成纤维细胞和肿瘤相关巨噬细胞), 它们通过多种机制促进免疫抑制和耐药, 是影响疗效的关键因素。针对这些细胞进行重编程已成为研究热点, 如PANAGI等<sup>[51]</sup>通过制备可重编程肿瘤相关成纤维细胞的胶束提高了传统肿瘤治疗的效果; CHEN等<sup>[52]</sup>通过重编程肿瘤相关巨噬细胞实现了优异的抗肿瘤疗效并抑制了肿瘤的复发。

纳米药物到达富血管区附近的肿瘤细胞后, 仍面临着深层肿瘤细胞难以触达的困难, 因此, 利用细胞的主动转运机制, 如转胞吞作用实现纳米药物的深层渗透是较有希望的策略之一。如NGUYEN等<sup>[53]</sup>设计的光

漂白介导的电荷翻转纳米粒, ZHOU等<sup>[54]</sup>设计的 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶响应型纳米偶联物, 均可通过转胞吞作用实现肿瘤深层渗透。

## 3 纳米药物杀伤肿瘤细胞的机制

### 3.1 经典途径

纳米药物具备广阔的设计潜力, 其可通过众多途径杀死肿瘤细胞<sup>[55-80]</sup>, 从而达到预期的抗肿瘤效果(见表1)。其中细胞凋亡是最常见的纳米药物抗肿瘤机制, 如常见的紫杉醇类纳米药物通过促进微管蛋白的聚合并抑制其解聚, 导致微管过度稳定干扰肿瘤细胞的有丝分裂过程, 从而可诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[55]</sup>。葱环类纳米药物(如多柔比星、米托蒽醌等)则是通过嵌入DNA双螺旋结构, 并抑制拓扑异构酶Ⅱ的活性, 从而导致DNA链断裂和损伤, 进而诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[56]</sup>。

细胞自噬过程在肿瘤发育中具有促进和抑制的双重作用, 研究者通常通过靶向自噬过程中的分子来进行肿瘤细胞杀伤。如MA等<sup>[57]</sup>开发含自噬抑制剂Lys05的纳米组装体显示出了显著的抗肿瘤疗效; LU等<sup>[58]</sup>开发的纳米粒GCMS Ns可通过氧化应激导致的线粒体自噬从而达到肿瘤治疗效果。

细胞坏死性凋亡的核心机制是依赖受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)、依赖受体相互作用蛋白激酶3(RIPK3)和混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)蛋白的激活与协同作用, 因此, 研究者常基于这3个靶点进行纳米药物设计。如XIE等<sup>[59]</sup>构建的含坏死性凋亡诱导药物SKN的脂质纳米粒; ZHAO等<sup>[60]</sup>构建的含坏死性凋亡诱导剂C6的脂质体, 以及LIANG等<sup>[61]</sup>构建的纳米复合物MUC1@ACS均通过RIPK3等介导的坏死性凋亡途径实现了对肿瘤的有效杀伤。

细胞焦亡是一种炎性细胞死亡模式, 研究者们常通过调控Caspase蛋白酶活性等方式实现纳米药物诱导的肿瘤细胞焦亡。如LUO等<sup>[62]</sup>开发的自组装胶束OA NMs可特异性与蛋白酶体 $\alpha$ 环亚基6直接结合使蛋白酶体持续处于激活状态从而诱导肿瘤细胞焦亡,

表1 纳米药物杀伤肿瘤细胞的不同途径的调控策略和核心特征

Tab.1 Regulatory strategies and core characteristics of different pathways of nanomedicine for killing tumor cells

杀伤肿瘤细胞途径	调控策略(部分)	核心特征
凋亡	促进微管蛋白聚合从而干扰肿瘤细胞有丝分裂过程 <sup>[55]</sup> ; 抑制拓扑异构酶Ⅱ的活性导致肿瘤细胞DNA损失 <sup>[56]</sup>	由线粒体、死亡受体或内质网途径启动, 依赖Caspase酶形成凋亡小体 <sup>[74]</sup>
自噬	通过自噬抑制或自噬促进的方式实现对肿瘤细胞杀伤 <sup>[57-58]</sup>	由溶酶体介导的降解过程, 细胞形成自噬体包裹细胞内物质并送至溶酶体降解 <sup>[75]</sup>
坏死性凋亡	递送坏死性凋亡诱导剂实现基于RIPK1、RIPK3和MLKL蛋白的肿瘤细胞杀伤 <sup>[59-61]</sup>	RIPK1和RIPK3的活化, 以及MLKL的磷酸化和寡聚化 <sup>[76]</sup>
焦亡	通过多种途径激活Caspase蛋白酶, 引发Gasdermin介导的细胞焦亡 <sup>[62-63]</sup>	由Caspase蛋白酶切割Gasdermin引发, 被切割后的Gasdermin可在细胞膜上形成孔洞 <sup>[77]</sup>
免疫原性死亡	递送免疫检查点抑制剂、化疗药物、光动力治疗药物、肿瘤疫苗等诱导免疫原性死亡 <sup>[64-68]</sup>	细胞死亡过程中释放的DAMPs被免疫细胞识别并激活适应性免疫 <sup>[78]</sup>
铁死亡	递送铁死亡诱导剂、调节铁代谢、耗竭谷胱甘肽引发铁死亡 <sup>[69-71]</sup>	铁依赖性的脂质过氧化物过度积累 <sup>[79]</sup>
铜死亡	递送铜基纳米粒、抑制铜离子外排、调节谷胱甘肽水平诱导铜死亡 <sup>[72-73]</sup>	铜离子诱导的线粒体应激驱动 <sup>[80]</sup>

ZHENG 等<sup>[63]</sup>构建的琥珀酸钠纳米粒  $C_4H_4Na_2O_4$  NPs 可向肿瘤细胞释放高浓度钠离子及琥珀酸根离子导致细胞内渗透压激增,引发 Caspase - 1 及 Gasdermin 介导的肿瘤细胞焦亡。

细胞免疫原性死亡是一种特殊的细胞死亡方式,肿瘤细胞在死亡过程中会释放损伤相关分子模式 (DAMPs) 从而激活特异性抗肿瘤免疫反应。该领域的纳米治疗策略较多,如将程序性细胞死亡受体 1 (PD - 1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA - 4) 等免疫检查点抑制剂递送至肿瘤细胞从而增强疗效<sup>[64 - 65]</sup>。化学治疗 (简称化疗) 药物、光动力治疗等策略可导致 DAMPs 的释放从而诱导免疫原性死亡<sup>[66 - 67]</sup>。此外,各类新兴的肿瘤疫苗策略也可诱导免疫原性细胞死亡,如 DONG 等<sup>[68]</sup>设计的编码 MLKL 的 4HB 结构域的 mRNA 脂质纳米粒可通过在肿瘤内表达免疫原性细胞死亡诱导蛋白 4HB 实现良好的抗肿瘤效果。纳米药物杀伤肿瘤细胞的经典机制 (部分) 示意图见图 1。

### 3.2 新兴途径

铁死亡的核心特征是铁依赖性的脂质过氧化物过度积累。纳米药物可通过递送铁死亡诱导剂、调节铁代谢、耗竭谷胱甘肽等方式引发铁死亡,如 FENG 等<sup>[69]</sup>设计了新型铁死亡诱导剂 Fe - DMOS, 并将其进一步制备成环境响应型纳米粒,实现了对肿瘤的有效杀伤, FENG 等<sup>[70]</sup>开发的 DFHC 铁基纳米粒通过靶向肿瘤相关巨噬细胞提高了肿瘤干细胞周围铁水平并破坏氧化还原平衡,显著抑制了早期肺癌的发生发展, CHEN 等<sup>[71]</sup>开发的纳米药物 CSAA / Fe@PPI 则通过多重干预途径提高了基于铁死亡的抗肿瘤治疗效果。

铜死亡于 2022 年被首次发现,其由铜离子诱导的线粒体应激驱动。纳米药物可通过将铜离子递送至肿瘤细胞、抑制铜离子外排、调节谷胱甘肽水平等多种途径诱导铜死亡。如 LIU 等<sup>[72]</sup>构建的 ZCEH 纳米粒可将铜

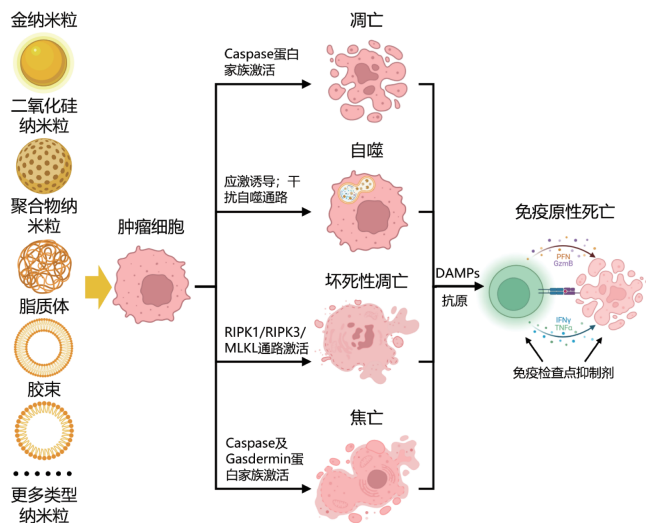


图 1 纳米药物杀伤肿瘤细胞的经典途径 (部分) 示意图

Fig. 1 Schematic diagram of classical pathways (partial) of nanomedicine for killing tumor cells

离子精确递送至肿瘤,并通过多种途径破坏线粒体代谢,从而激活铜死亡;JIN 等<sup>[73]</sup>构建的纳米药物 CCJD - FA 不仅可将铜离子递送至肿瘤细胞,且还可抑制外排蛋白 ATP7B 进一步增加细胞内铜积累从而实现了对肿瘤的有效杀伤。

纳米药物杀伤肿瘤细胞的新兴机制见图 2 (GSH 为谷胱甘肽, GSSG 为氧化型谷胱甘肽, GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4, PUFA 为多不饱和脂肪酸, STEAP3 为前列腺六跨膜表皮抗原 3, DMT1 为二价金属转运蛋白 1, FDX1 为铁氧还蛋白 1, LIAS 为硫辛酸合成酶, DLAT 为二氢硫辛酰胺 S - 乙酰转移酶)。

总之纳米药物在肿瘤治疗中展现出巨大的潜力,其设计灵活性使其能通过多种途径诱导肿瘤细胞死亡。当前纳米药物的设计已超越单一细胞杀伤机制,研究者们正积极整合多种途径以克服肿瘤耐药性并提高治疗效果,且已有多种用于肿瘤治疗的纳米药物获

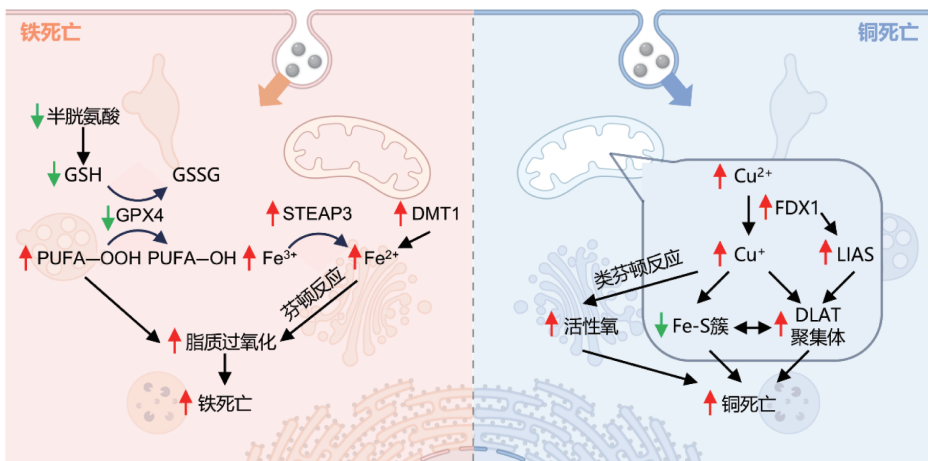


图 2 纳米药物杀伤肿瘤细胞的新兴机制 (铁死亡与铜死亡) 示意图

Fig. 2 Schematic diagram of emerging pathways (ferroptosis and cuproptosis) of nanomedicine for killing tumor cells

表2 已获批上市用于肿瘤治疗的纳米药物

**Tab. 2 Approved nanomedicine for tumor therapy on the market**

剂型/纳米载体类型	商品名	活性成分	获批适应症	上市年份(全球首发/中国,年)
脂质体	Doxil / Caelyx	多柔比星	卡波西肉瘤*、多发性骨髓瘤、乳腺癌、卵巢癌	1995 / 2003
	Myocet	多柔比星	乳腺癌	2001 / 未上市
	DaunoXome	柔红霉素	卡波西肉瘤	1996 / 未上市
	Depocyt	阿糖胞苷	肿瘤性脑膜炎	1999 / 未上市
	力扑素	紫杉醇	卵巢癌*、乳腺癌*、非小细胞肺癌*	2003 / 2003
	Mepact	米伐木肽	骨肉瘤	2009 / 未上市
	Marqibo	长春新碱	急性淋巴细胞白血病	2012 / 未上市
	Onivyde	伊立替康	胰腺癌*	2015 / 2022
	Vyxos	柔红霉素、阿糖胞苷	急性髓细胞性白血病	2017 / 未上市
	多恩达	米托蒽醌	外周T细胞淋巴瘤*	2022 / 2022
聚合物胶束	Genexol	紫杉醇	卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌	2007 / 未上市
	Nanoxel	紫杉醇	卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、颈癌、胃癌、食管癌	2006 / 未上市
	Paclical / Apealea	紫杉醇	卵巢癌、腹膜癌、输卵管癌	2015 / 未上市
	紫晟	紫杉醇	非小细胞肺癌*	2021 / 2021
白蛋白结	Abraxane	紫杉醇	乳腺癌*、胰腺癌*、非小细胞肺癌	2005 / 2008
	合型 Fyarro	西罗莫司	血管周围上皮样细胞瘤	2021 / 未上市
金属纳米粒	NanoTherm	氧化铁	脑胶质瘤	2011 / 未上市
	Hensify	氧化铈	软组织肉瘤	2019 / 未上市

注:\*为相应药物在中国获批的适应症。

Note: \*indicates the corresponding drug approved with indications in China.

批上市(见表2),这为抗肿瘤纳米药物带来了更广阔的前景。

#### 4 挑战与展望

尽管抗肿瘤纳米药物已在基础研究领域取得了众多可喜成果,但其临床转化仍面临巨大挑战。除抗体药物偶联物外,基于新型设计理念的纳米药物尚未成功获得上市。究其原因,一方面是纳米药物在体内的相互作用极其复杂且具有高度的异质性,该异质性既体现在不同个体之间,又体现在同一患者的不同肿瘤甚至同一肿瘤的不同区域。另一方面是由于动物模型与人体之间存在的巨大生理差异,使得临床前研究的有效性难以完全转化为临床疗效。此外,纳米药物的大规模生产与质量控制、长期安全性评估及复杂的监管审批流程,也成为其临床转化的挑战。

未来研究应致力于系统揭示纳米药物的体内转运、分布、清除等的动态机制,深入完善其在肿瘤内时空分布理论,发展可复现、可移植的纳米药物追踪技术,建立纳米药物体内分布与纳米药物抗肿瘤疗效间的关联,真正实现对纳米药物使用及临床试验的患者

分层,促进抗肿瘤纳米药物的临床转化。同时,纳米药物开发应充分考虑未被满足的临床需求、商业竞争格局及不同国家及地区的监管政策,为开发阶段的资金持续注入、审批阶段的有力举证及上市后的广泛应用奠定基础。同时须与生物学、化学、材料学、医学、药学、工程学、管理学等多学科研究人员紧密合作,共同推动抗肿瘤纳米药物的创新与发展,以造福肿瘤患者。

#### 5 小结

抗肿瘤纳米药物的体内分布是包含众多关键递送调控节点的连续过程,从宏观的组织器官分布到微观的肿瘤内渗透和细胞内定位,每一个递送节点都直接决定其治疗潜力与安全性。新型纳米药物的设计与开发依赖于对各关键调控节点的深刻理解与精准干预。首先,循环层面的关键递送节点为单核吞噬细胞系统和肾脏所发挥拦截及清除作用,它们控制了可能到达肿瘤部位的纳米药物总量;其次,肿瘤组织蓄积的关键递送节点为传统的EPR效应及以ATR理论为代表的新型转运机制,它们决定着纳米药物穿越肿瘤血管屏障的效率;然后,肿瘤内部渗透的关键递送节点包括高间质液压、致密的细胞外基质和异常的血管系统等构成的物理屏障及非肿瘤细胞构成的细胞屏障,它们共同影响纳米药物在肿瘤内的深层渗透及均匀分布;最后,肿瘤细胞水平的调控节点一方面是达成各层次肿瘤细胞的有效递送,另一方面是纳米药物杀伤肿瘤细胞的机制选择,它们均直接影响最终的抗肿瘤效果。

通过对这些关键节点的系统阐明,可使纳米药物的设计及优化更具针对性。纳米药物未来的发展方向在于运用先进的材料科学、生物技术和人工智能等方法,对纳米药物进行多维度的理性设计,使其能应对众多递送节点带来的挑战。尽管纳米药物临床转化之路依然充满挑战,但随着研究者对纳米生物学认识的不断深化和多学科交叉研究的持续推进,相信经过精心优化的抗肿瘤纳米药物必将在未来的癌症治疗中发挥关键作用。

#### 参考文献

- [1] FAN DH, CAO YK, CAO MQ, et al. Nanomedicine in cancer therapy [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1):293.
- [2] PALLARES RM, BARMIN RA, WANG A, et al. Clinical cancer nanomedicines [J]. Journal of Controlled Release, 2025, 385: 113991.
- [3] SHI JJ, KANTOFF PW, WOOSTER R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities [J]. Nature Reviews Cancer, 2017, 17(1):20 - 37.
- [4] CHEN QR, YUAN L, CHOU WC, et al. Meta - Analysis of Nanoparticle Distribution in Tumors and Major Organs in

- Tumor – Bearing Mice[J]. ACS Nano, 2023, 17(20): 19810 – 19831.
- [5] WILHELM S, TAVARES AJ, DAI Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours[J]. Nature Reviews Materials, 2016, 1(5): 16014.
- [6] KUMAR M, KULKARNI P, LIU SF, et al. Nanoparticle biodistribution coefficients: A quantitative approach for understanding the tissue distribution of nanoparticles [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2023, 194: 114708.
- [7] ZHANG YL, CHEN DW, ZHAO M, et al. Strategies for nanoscale drug delivery systems to evade hepatic uptake [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2025, 683: 126095.
- [8] FISCHER HC, HAUCK TS, GÓMEZ – ARISTIZÁBAL A, et al. Exploring Primary Liver Macrophages for Studying Quantum Dot Interactions with Biological Systems[J]. Advanced Materials, 2010, 22(23): 2520 – 2524.
- [9] OUYANG B, POON W, ZHANG YN, et al. The dose threshold for nanoparticle tumour delivery [J]. Nature Materials, 2020, 19(12): 1362 – 1371.
- [10] XUE LL, XIONG XH, ZHAO G, et al. Multiarm – Assisted Design of Dendron – like Degradable Ionizable Lipids Facilitates Systemic mRNA Delivery to the Spleen[J]. Journal of the American Chemical Society, 2025, 147(2): 1542 – 1552.
- [11] ZHANG AX, MENG KY, LIU YD, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of nanocarriers *in vivo* and their influences [J]. Advances in Colloid and Interface Science, 2020, 284: 102261.
- [12] DU BJ, JIANG XY, DAS A, et al. Glomerular barrier behaves as an atomically precise bandpass filter in a sub – nanometre regime[J]. Nature Nanotechnology, 2017, 12(11): 1096 – 1102.
- [13] HUANG YY, YU MX, ZHENG J. Proximal tubules eliminate endocytosed gold nanoparticles through an organelle – extrusion – mediated self – renewal mechanism [J]. Nature Nanotechnology, 2023, 18(6): 637 – 46.
- [14] TANG SH, PENG CQ, XU J, et al. Tailoring Renal Clearance and Tumor Targeting of Ultrasmall Metal Nanoparticles with Particle Density[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2016, 55(52): 16039 – 16043.
- [15] YIN QQ, PAN AN, CHEN BL, et al. Quantitative imaging of intracellular nanoparticle exposure enables prediction of nanotherapeutic efficacy [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 2385.
- [16] KALLI M, POSKUS MD, STYLIANOPOULOS T, et al. Beyond matrix stiffness: targeting force – induced cancer drug resistance[J]. Trends in Cancer, 2023, 9(11): 937 – 954.
- [17] LAHOOTI B, AKWII RG, ZAHRA FT, et al. Targeting endothelial permeability in the EPR effect [J]. Journal of Controlled Release, 2023, 361: 212 – 235.
- [18] WANG XH, ZHANG H, CHEN XH, et al. Overcoming tumor microenvironment obstacles: Current approaches for boosting nanodrug delivery[J]. Acta Biomaterialia, 2023, 166: 42 – 68.
- [19] ZHAO QF, CHEN JJ, ZHANG ZJ, et al. Modulating tumor mechanics with nanomedicine for cancer therapy [J]. Biomaterials Science, 2023, 11(13): 4471 – 4489.
- [20] WANG CL, XU J, ZHANG Y, et al. Emerging nanotechnological approaches to regulating tumor vasculature for cancer therapy [J]. Journal of Controlled Release, 2023, 362: 647 – 666.
- [21] GUELFY S, HODIVALA – DILKE K, BERGERS G. Targeting the tumour vasculature: from vessel destruction to promotion[J]. Nature Reviews Cancer, 2024, 24(10): 655 – 675.
- [22] CHEN BQ, SHI YH, ZHANG Y, et al. Four – Pronged Nanomotor Strategy Achieves Efficient TNBC Treatment via Synergistic Chemo – Photothermal – Immune Therapy [J]. Advanced Functional Materials, 2025, 35(48): 2504621.
- [23] MATSUMURA Y, ODA T, MAEDA H. General mechanism of intratumor accumulation of macromolecules: advantage of macromolecular therapeutics[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1987, 14(3 Pt 2): 821 – 829.
- [24] SUN R, XIANG JJ, ZHOU Q, et al. The tumor EPR effect for cancer drug delivery: Current status, limitations, and alternatives[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2022, 191: 114614.
- [25] MAEDA H, NAKAMURA H, FANG J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging *in vivo* [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2013, 65(1): 71 – 79.
- [26] SETYAWATI MI, WANG Q, NI NY, et al. Engineering tumoral vascular leakiness with gold nanoparticles[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 4269.
- [27] GABIZON A, CATANE R, UZIELY B, et al. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene – glycol coated liposomes[J]. Cancer research, 1994, 54(4): 987 – 992.
- [28] GABIZON A, SHMEEDA H, BARENHOLZ Y. Pharmacokinetics of Pegylated Liposomal Doxorubicin [J]. Clinical Pharmacokinetics, 2003, 42(5): 419 – 436.
- [29] HE HL, LIU LS, MORIN EE, et al. Survey of Clinical Translation of Cancer Nanomedicines – Lessons Learned from Successes and Failures [J]. Accounts of Chemical Research, 2019, 52(9): 2445 – 2461.
- [30] NGUYEN LNM, LIN ZP, SINDHWANI S, et al. The exit of nanoparticles from solid tumours [J]. Nature Materials, 2023, 22(10): 1261 – 1272.
- [31] SINDHWANI S, SYED AM, NGAI J, et al. The entry of nanoparticles into solid tumours [J]. Nature Materials, 2020, 19(5): 566 – 575.

- [32] WU JLY, JI Q, BLACKADAR C, et al. The pathways for nanoparticle transport across tumour endothelium [J]. *Nature Nanotechnology*, 2025, 20(5): 672 – 682.
- [33] NOGUCHI Y, WU J, DUNCAN R, et al. Early phase tumor accumulation of macromolecules: a great difference in clearance rate between tumor and normal tissues [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1998, 89(3): 307 – 314.
- [34] MAEDA H. Vascular permeability in cancer and infection as related to macromolecular drug delivery, with emphasis on the EPR effect for tumor – selective drug targeting [J]. *Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and biological sciences*, 2012, 88(3): 53 – 71.
- [35] FANG J, ISLAM W, MAEDA H. Exploiting the dynamics of the EPR effect and strategies to improve the therapeutic effects of nanomedicines by using EPR effect enhancers [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2020, 157: 142 – 160.
- [36] BELYAEV IB, GRIAZNOVA OY, YAREMENKO AV, et al. Beyond the EPR effect: Intravital microscopy analysis of nanoparticle drug delivery to tumors [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2025, 219: 115550.
- [37] LI P, WANG DD, HU J, et al. The role of imaging in targeted delivery of nanomedicine for cancer therapy [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022, 189: 114447.
- [38] YAMADA Y, SATO Y, NAKAMURA T, et al. Innovative cancer nanomedicine based on immunology, gene editing, intracellular trafficking control [J]. *Journal of Controlled Release*, 2022, 348: 357 – 369.
- [39] SUN QX, BARZ M, DE GEEST BG, et al. Nanomedicine and macroscale materials in immuno – oncology [J]. *Chemical Society Reviews*, 2019, 48(1): 351 – 381.
- [40] BLACK KCL, WANG YC, LUEHMANN HP, et al. Radioactive <sup>198</sup>Au – Doped Nanostructures with Different Shapes for *In Vivo* Analyses of Their Biodistribution, Tumor Uptake, and Intratumoral Distribution [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(5): 4385 – 4394.
- [41] DUAN XP, LI YP. Physicochemical Characteristics of Nanoparticles Affect Circulation, Biodistribution, Cellular Internalization, and Trafficking [J]. *Small*, 2013, 9(9 – 10): 1521 – 1532.
- [42] TONG QS, HUANG H, YU HH, et al. A size – switchable nanocluster remodels the immunosuppressive microenvironment of tumor and tumor – draining lymph nodes for improved cancer immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2025, 315: 122910.
- [43] ZHANG PF, XIAO YF, SUN X, et al. Cancer nanomedicine toward clinical translation: Obstacles, opportunities, and future prospects [J]. *Med*, 2023, 4(3): 147 – 167.
- [44] JIN Q, DENG YY, CHEN XH, et al. Rational Design of Cancer Nanomedicine for Simultaneous Stealth Surface and Enhanced Cellular Uptake [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 954 – 977.
- [45] CHENG R, SANTOS HA. Smart Nanoparticle – Based Platforms for Regulating Tumor Microenvironment and Cancer Immunotherapy [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2023, 12(8): 2202063.
- [46] NEEDHAM D, ANYARAMBHATLA G, KONG G, et al. A new temperature – sensitive liposome for use with mild hyperthermia: characterization and testing in a human tumor xenograft model [J]. *Cancer Research*, 2000, 60(5): 1197 – 1201.
- [47] BORYS N, DEWHIRST MW. Drug development of lyso – thermosensitive liposomal doxorubicin: Combining hyperthermia and thermosensitive drug delivery [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 178: 113985.
- [48] YANG KT, HAN WB, JIANG XM, et al. Zinc cyclic di – AMP nanoparticles target and suppress tumours via endothelial STING activation and tumour – associated macrophage reinvigoration [J]. *Nature Nanotechnology*, 2022, 17(12): 1322 – 1331.
- [49] HUANG TL, LI S, FANG JC, et al. Antibody – activated trans – endothelial delivery of mesoporous organosilica nanomedicine augments tumor extravasation and anti – cancer immunotherapy [J]. *Bioactive Materials*, 2021, 6(7): 2158 – 2172.
- [50] YIN SP, GAO Y, ZHANG Y, et al. Reduction / Oxidation – Responsive Hierarchical Nanoparticles with Self – Driven Degradability for Enhanced Tumor Penetration and Precise Chemotherapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(16): 18273 – 18291.
- [51] PANAGI M, MPEKRIS F, CHEN PW, et al. Polymeric micelles effectively reprogram the tumor microenvironment to potentiate nano – immunotherapy in mouse breast cancer models [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 7165.
- [52] CHEN MS, MIAO YQ, QIAN K, et al. Detachable Liposomes Combined Immunotherapy for Enhanced Triple – Negative Breast Cancer Treatment through Reprogramming of Tumor – Associated Macrophages [J]. *Nano Letters*, 2021, 21(14): 6031 – 6041.
- [53] NGUYEN DT, BAEK MJ, LEE SM, et al. Photobleaching – mediated charge – convertible cyclodextrin nanoparticles achieve deep tumour penetration for rectal cancer theranostics [J]. *Nature Nanotechnology*, 2024, 19(11): 1723 – 1734.
- [54] ZHOU Q, SHAO SS, WANG JQ, et al. Enzyme – activatable polymer – drug conjugate augments tumour penetration and treatment efficacy [J]. *Nature Nanotechnology*, 2019, 14(8): 799 – 809.
- [55] ZHAO S, TANG YF, WANG RH, et al. Mechanisms of cancer cell death induction by paclitaxel: an updated review [J]. *Apoptosis*, 2022, 27(9): 647 – 667.
- [56] LEE SG, KIM J, JEONG E, et al. DNA damage response inhibitors in cancer therapy: Mechanisms, clinical development,

- and combination strategies[J]. *DNA Repair*, 2025, 153:103887.
- [57] MA Z, LI J, LIN K, et al. Pharmacophore hybridisation and nanoscale assembly to discover self-delivering lysosomotropic new-chemical entities for cancer therapy [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1):4615.
- [58] LU HY, CHANG YJ, FAN NC, et al. Synergism through combination of chemotherapy and oxidative stress-induced autophagy in A549 lung cancer cells using redox-responsive nanohybrids: A new strategy for cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2015, 42:30-41.
- [59] XIE WS, LI Y, GUO ZH, et al. FePd Nanozyme- and SKN-Encapsulated Functional Lipid Nanoparticles for Cancer Nanotherapy via ROS-Boosting Necroptosis [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2024, 16(15):18411-18421.
- [60] ZHAO YB, LI YN, HE J, et al. Nanointegrative Glycoengineering-Activated Necroptosis of Triple Negative Breast Cancer Stem Cells Enables Self-Amplifiable Immunotherapy for Systemic Tumor Rejection [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2024, 13(9):2303337.
- [61] LIANG JH, TIAN XG, ZHOU MR, et al. Shikonin and chitosan-silver nanoparticles synergize against triple-negative breast cancer through RIPK3-triggered necroptotic immunogenic cell death[J]. *Biomaterials*, 2024, 309:122608.
- [62] LUO QW, YAO L, LI L, et al. Inherent Capability of Self-Assembling Nanostructures in Specific Proteasome Activation for Cancer Cell Pyroptosis[J]. *Small*, 2023, 19(9):2205531.
- [63] ZHENG P, WANG GL, LIU B, et al. Succinate Nanomaterials Boost Tumor Immunotherapy via Activating Cell Pyroptosis and Enhancing MHC-I Expression [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2025, 147(2):1508-1517.
- [64] RASTIN F, ORYANI MA, IRANPOUR S, et al. A new era in cancer treatment: harnessing ZIF-8 nanoparticles for PD-1 inhibitor delivery[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2024, 12(4):872-894.
- [65] LIANG S, XIAO LY, CHEN T, et al. Injectable Nanocomposite Hydrogels Improve Intraperitoneal Co-delivery of Chemotherapeutics and Immune Checkpoint Inhibitors for Enhanced Peritoneal Metastasis Therapy [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(29):18963-18979.
- [66] KRYSKO DV, GARG AD, KACZMAREK A, et al. Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2012, 12(12):860-875.
- [67] WANG P, YU LB, SHEN QH, et al. Synergistic Copper-Coordination/ Glutathione Reduction Drives an In Situ Type II-to-Type I Photodynamic Switch in Iridium-Based Photosensitizer Nanocomposites for Potentiated Cancer Immunotherapy[J]. *Advanced Materials*, 2025, 37(44):e06349.
- [68] DONG ST, TSAI SN, XU Y, et al. A modular mRNA platform for programmable induction of tumour-specific immunogenic cell death[J]. *Nature Nanotechnology*, 2025, 20(12):1856-1870.
- [69] FENG LL, SANG JX, ZHU HX, et al. Tumor Microenvironment-Activated Fe<sup>3+</sup>-Doped Dendritic Mesoporous Organosilica Nanocomposites as Ferroptosis Inducers for Enhanced Immunotherapy[J]. *Advanced Materials*, 2025, 37(45):e10010.
- [70] FENG QS, FANG WM, GUO YD, et al. Nebulized Therapy of Early Orthotopic Lung Cancer by Iron-Based Nanoparticles: Macrophage-Regulated Ferroptosis of Cancer Stem Cells[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2023, 145(44):24153-24165.
- [71] CHEN RE, WEN LW, GUO F, et al. Glutathione-scavenging natural-derived ferroptotic nano-amplifiers strengthen tumor therapy through aggravating iron overload and lipid peroxidation [J]. *Journal of Controlled Release*, 2025, 379:866-878.
- [72] LIU MJ, MIAO HK, YE T, et al. Precision Cuproptosis Activation via HER2-Targeted Bimetallic MOF Nanoreactors Breaks Metabolic Adaptation in Aggressive Breast Cancers[J]. *Advanced Functional Materials*, 2025:e12905.
- [73] JIN XK, LIANG JL, ZHANG SM, et al. Orchestrated copper-based nanoreactor for remodeling tumor microenvironment to amplify cuproptosis-mediated anti-tumor immunity in colorectal cancer[J]. *Materials Today*, 2023, 68:108-124.
- [74] HOU GH, CHEN YD, LEI HL, et al. Nanomaterials-Induced PANoptosis: A Promising Anti-Tumor Strategy [J]. *Angew Chem Int Ed Eng*, 2025, 64(5):e202419649.
- [75] DING QH, CHEN HY, ZHANG YF, et al. Innovative integration of nanomedicines and phototherapy to modulate autophagy for enhanced tumor eradication [J]. *Journal of Controlled Release*, 2025, 377:855-879.
- [76] TONG XH, TANG R, XIAO MM, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022, 15(1):174.
- [77] HE ZX, FENG DX, ZHANG CJ, et al. Recent strategies for evoking immunogenic Pyroptosis in antitumor immunotherapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2024, 366:375-394.
- [78] MA M, JIANG W, ZHOU RB. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases [J]. *Immunity*, 2024, 57(4):752-771.
- [79] GAO FN, LIU H, LIU J, et al. Burgeoning Strategies for Cancer Therapy Based on Ferroptosis Induced by Nanomaterials [J]. *Advanced Functional Materials*, 2025, 35(49):e11199.
- [80] MAO LJ, LU J, WEN XY, et al. Cuproptosis: mechanisms and nanotherapeutic strategies in cancer and beyond[J]. *Chemical Society Reviews*, 2025, 54(13):6282-6334.

(收稿日期:2025-12-26;二次修回日期:2026-09-13)