生物活性递送系统的研究前沿与临床转化应用进展

张量 王婷 陈逸秋 唐国玲 熊慧*
中国药科大学 药学院 江苏 南京 211198

摘要: 生物活性递送系统,尤其是基于活细胞、活细菌、外泌体和细菌外膜囊泡的递药技术,近年来在药物递送领域取得了显著进展。这些生物载体凭借其天然生物相容性、靶向性和免疫逃逸能力,为药物的精准递送提供了新的途径。本文综述了这些生物活性递药系统的研究进展,重点探讨它们在临床前和临床研究中的应用效果、面临的挑战以及未来的转化潜力,为进一步推动这些技术的临床应用提供了深入分析和展望。

关键词: 生物活性载体; 药物递送; 临床研究

1 前言

传统药物递送系统面临多种挑战,如生物利用度低、药物靶向性差、副作用大等。为了克服这些问题,生物活性递送系统应运而生,这些系统利用生物体或其衍生物作为载体,通过其天然或修饰后的特性实现药物的高效靶向递送。近年来,活细胞/细菌、外泌体和细菌外膜囊泡等生物活性载体在药物递送领域得到了广泛关注,它们能够在药物递送过程中减少副作用,提高治疗效果,并且适用于多种疾病的治疗,尤其是在肿瘤免疫治疗领域,已成为精准治疗和个性化医疗的关键技术之一。

2 生物活性囊泡修饰的生物活性递药系统

2.1 外泌体修饰的生物活性递药系统

外泌体是动植物细胞分泌的内吞起源的小膜囊泡,大小在30-150 nm之间,是一种可递送药物、RNA、DNA等的生物载体,具备高靶向能力、低免疫原性^[1]。Kang等^[2]制备了一种外泌体功能化的含Mg支架可用于增强成骨、血管生成和抗炎能力。但外泌体载体也存在产率低、生物活性不稳定、分离纯化等无明确指导方针等缺陷,虽然已有一些相关临床试验的积极尝试(表1)。针对开发新制备方法以实现生产高产量、高生物活性的外泌体或许有利于解决外泌体临床利用问题。

表1 代表性外泌体载体临床试验

外泌体种类	发起机构	应用	临床试验号	阶段
间充质干细胞外泌体	埃斯基谢希尔大学	半月板损伤	NCT05261360	II期
T细胞外泌体	埃尔西耶斯大学	新型冠状病毒肺炎	NCT04389385	I期
血液外泌体	希曼舒-班萨尔基金会	椎间盘退行性疾病	NCT04849429	I期

2.2 细菌外膜囊泡修饰的生物活性递药系统

细菌外膜囊泡(OMV)含有细菌来源的抗原和内在的各种病原体相关分子模式,因此可被开发为有希望的细菌疫苗和佐剂^[3]。Sun等^[4]制备装载光敏剂吡啶菁绿(PI)的OMV,光疗和免疫治疗结合可有效提高三阴性乳腺癌的治疗效果。但由于OMV本身携带有免疫原性物质,需研究开发更有效的分离和纯化技术生产出安全的OMV。减少毒性分子表达的新型基因工程策略可能是解决的方案。

3 活细胞/细菌修饰的生物活性递药系统

3.1 红细胞

通讯作者: 熊慧, 通讯邮箱: 491596252@qq.com

作者简介: 张量, 1999年12月, 男, 汉族, 重庆, 硕士研究生在读, 研究方向: 药剂学, 中国药科大学药学院, 江苏省南京市, 邮编211198

红细胞具有循环时间长、生物相容性高等特点,小分子、纳米粒等均可被负载用于诊断或治疗各种疾病^[5]。Kwon等^[6]将天冬酰胺酶包封在红细胞内部用于治疗白血病,红细胞包封可延长天冬酰胺酶活性并减少过敏反应。红细胞载体或许有着广阔的应用前景,但仍需解决红细胞无靶向性、穿透能力受限和商业化困难的问题。

3.2 血小板

血小板对血管损伤部位、肿瘤和炎症区域具有固有的靶向能力^[7]。Li等^[8]构建p选择素靶向肽修饰的载药纳米粒,利用血小板搭便车有效抑制肿瘤内皮-间质转化进展。但基于血小板的药物递送系统的矛盾仍需仔细调查,如使用血小板作为药物载体可能会导致疾病进展的恶化。

3.3 免疫细胞

免疫细胞具有优越的生物相容性、跨越各种生物屏障的能力以及对炎症和肿瘤部位的靶向能力^[9]，嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)、NK细胞(CAR-NK)疗法的出现深刻证明了这一点。Zheng等^[10]通过修饰中性粒细胞表面可更有效的主动靶向血栓。但这种个性化定制自体细胞疗法具有排异性并且治疗费用高，不利于推广。

3.4 干细胞

间充质干细胞凭借其炎症和肿瘤靶向性不仅可作为药物载体，还具有免疫调节能力，通过调节肿瘤微环境可显著影响肿瘤的进展^[11]。Takayama等^[12]将负载阿霉素的脂质体修饰到间充质干细胞表面，可有效治疗小鼠结肠癌和肺转移。但仍需关注间充质干细胞存在肿瘤部位诱导免疫抑制作用促进肿瘤进展的风险。各类代表性细胞载体的临床试验总结分别如表2所示。

表2 代表性细胞载体临床试验

细胞载体	治疗成分	发起机构	应用	临床试验号	阶段
红细胞	L-天冬酰胺酶	ERYtech Pharma	白血病	NCT01518517	II期
T细胞	CD30 CAR-T细胞	武汉协和医院	复发/难治性淋巴瘤	NCT04008394	I期
NK细胞	NK细胞混合物	NK Bio Co. Ltd.	弥漫性大B细胞淋巴瘤	NCT00846157	III期

3.5 细菌

基于细菌的载体已被应用到癌症、炎症、病毒、代谢紊乱疾病的治疗^[13]。细菌具有免疫刺激激活的特性，并且鞭毛带来的固有运动性等特性使细菌具有良好肿瘤靶向和穿透能力。Xiao等^[14]利用双歧杆菌装载含阿霉素的牛血清白蛋白纳米粒可实现对乳腺肿瘤缺氧区的靶向递

药。卡介苗证明了该类药物临床转化的可行性，表3总结了目前正在临床开发的代表性细菌载体疗法。尽管细菌载体在实验模型中显示出令人鼓舞的结果，但其安全性和准确性方面仍存在挑战，此外还包括可能存在的致癌作用。

表3 代表性细菌载体临床试验

细菌载体	治疗成分	发起机构	应用	临床试验号	阶段
大肠杆菌	苯丙氨酸解氨酶和L-氨基酸脱氨酶	Synlogic	苯丙酮尿症	NCT03516487	I/II期
李斯特氏菌	抗原佐剂融合蛋白	Gynecologic Oncology Group	宫颈癌	NCT01266460	II期
双歧杆菌	胞嘧啶脱氨酶	Anaeropharma Science, Inc.	晚期和/或转移性实体瘤	NCT01562626	I/II期

4 小结

生物活性递送系统的研究和发展为精准治疗和个性化医疗带来了革命性的突破。随着研究的深入，活细胞、活细菌、外泌体和细菌外膜囊泡等生物活性载体将越来越多地应用于临床，成为新一代药物递送系统的核心技术。未来这些递药系统将在肿瘤、免疫等领域发挥越来越重要的作用。

参考文献

[1] CHAVDA V P, PANDYA A, KUMAR L, et al. Exosome nanovesicles: A potential carrier for therapeutic delivery[J]. Nano Today, 2023, 49: 101771.

[2] KANG Y, XU C, MENG L, et al. Exosome-functionalized magnesium-organic framework-based scaffolds with osteogenic, angiogenic and anti-inflammatory properties for accelerated bone regeneration[J]. Bioactive Materials, 2022, 18: 26-41.

[3] QIN J, YANG T, LI J, et al. Bacterial outer membrane vesicle-templated biomimetic nanoparticles for synergistic

photothermo-immunotherapy[J]. Nano Today, 2022, 46: 101591.

[4] SUN Y, MA Y Y, SHANGGUAN S, et al. Metal ions-anchored bacterial outer membrane vesicles for enhanced ferroptosis induction and immune stimulation in targeted antitumor therapy[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 474.

[5] ZHANG E, PHAN P, ALGARNI H A, et al. Red Blood Cell Inspired Strategies for Drug Delivery: Emerging Concepts and New Advances[J]. Pharmaceutical Research, 2022, 39(11): 2673-2698.

[6] KWON Y M, CHUNG H S, MOON C, et al. L-Asparaginase encapsulated intact erythrocytes for treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL)[J]. Journal of Controlled Release, 2009, 139(3): 182-189.

[7] HAN X, LI H, ZHOU D, et al. Local and Targeted Delivery of Immune Checkpoint Blockade Therapeutics[J]. Accounts of Chemical Research, 2020, 53(11): 2521-2533.

- [8]LI S, LI L, LIN X, et al. Targeted Inhibition of Tumor Inflammation and Tumor-Platelet Crosstalk by Nanoparticle-Mediated Drug Delivery Mitigates Cancer Metastasis[J]. ACS Nano, 2022, 16(1): 50-67.
- [9]LI Z, WANG Y, DING Y, et al. Cell - Based Delivery Systems: Emerging Carriers for Immunotherapy[J]. Advanced Functional Materials, 2021, 31(23): 2100088.
- [10]ZHENG J, QI R, DAI C, et al. Enzyme Catalysis Biomotor Engineering of Neutrophils for Nanodrug Delivery and Cell-Based Thrombolytic Therapy[J]. ACS Nano, 2022, 16(2): 2330-2344.
- [11]ZHANG T, HUANG T, SU Y, et al. Mesenchymal Stem Cells - Based Targeting Delivery System: Therapeutic Promises and Immunomodulation against Tumor[J]. Advanced Therapeutics, 2021, 4(8): 2100030.
- [12]TAKAYAMA Y, KUSAMORI K, TSUKIMORI C, et al. Anticancer drug-loaded mesenchymal stem cells for targeted cancer therapy[J]. Journal of Controlled Release, 2021, 329: 1090-1101.
- [13]WU F, LIU J. Decorated bacteria and the application in drug delivery[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2022, 188: 114443.
- [14]XIAO S, SHI H, ZHANG Y, et al. Bacteria-driven hypoxia targeting delivery of chemotherapeutic drug proving outcome of breast cancer[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 178.