



细胞/细菌驱动的药物递送系统研究进展*

陈辅明^{1,2)**} 李娜^{1)**} 邢婕华^{1)**} 郑明彬¹⁾ 钟莹¹⁾罗英梅¹⁾ 马爱青^{1)***} 崔燎^{1)***} 蔡林涛^{2)***}⁽¹⁾ 广东医科大学海洋医药研究院, 广东医科大学药学院, 广东天然药物研究与开发重点实验室, 湛江 524023;⁽²⁾ 中国科学院深圳先进技术研究院, 中国科学院健康信息学重点实验室, 广东省纳米医药重点实验室, 深圳 518055)

摘要 细胞/细菌驱动的药物传递系统是一种有前景的药物递送策略. 该策略将具有不同优异特性的活细胞/细菌与药物有机结合, 能够有效克服传统纳米药物生物利用率低、靶向性能弱、组织穿透性不强等缺陷. 得益于对目标病灶特异响应, 这类药物递送系统不仅能够实现药物高效的主动靶向递送, 还可以降低对正常组织的毒副作用, 目前已成功运用于药物呈递, 在疾病诊断和治疗领域展示了广阔的应用前景. 本文初步探讨了细胞/细菌驱动的药物递送系统的研究进展, 并对其未来研究进行展望.

关键词 细胞/细菌驱动, 主动靶向, 纳米药物, 药物递送**中图分类号** R73**DOI:** 10.16476/j.pibb.2019.0113

药物递送系统是采用多学科手段将药物有效地递送到目的部位, 从而调节药物的代谢动力学、药效、毒性、免疫原性和生物识别等. 目前的药物递送系统有纳米药物递送系统、长效缓释微球、口服缓控释制剂和干粉吸入制剂等, 其中最常用、最有前景的是纳米药物递送系统. 纳米药物递送系统是通过包封或者吸附等手段, 将药物小分子整合于纳米材料中, 形成药物纳米颗粒, 实现有效的药物传递. 区别于小分子药物, 基于肿瘤疏松的血管结构, 纳米药物能够通过血管空隙进入肿瘤组织, 在肿瘤内部实现增强渗透和驻留 (EPR 效应), 因此具有特殊的优越性, 如高载药率、药物控释、被动靶向功能等^[1-3]. 然而, 被动靶向效果不佳, 免疫原性等问题限制了纳米药物递送系统的应用. 受自然界生物系统的启发, 生物仿生载体开始应用于药物递送, 研究人员提取各种生物膜修饰纳米颗粒表面, 合成了多功能的生物膜仿生纳米颗粒^[4-6]. 这类生物膜涂层纳米颗粒由纳米核心和天然生物膜壳构成, 拥有纳米核心的高度选择性, 兼具有生物膜天然属性的特性, 可有效用于药物呈递. 蔡林涛课题组在这一领域也做了大量工作, 如癌细胞膜仿生同源靶向光热治疗体系、T-cell 膜包覆的双靶向

光热疗法、癌细胞膜-仿生纳米氧载体应用于缺氧诱导的化疗耐药等^[7-9]. 虽然仿生纳米药物能够依靠相关膜蛋白的特殊属性识别和黏附目标靶点, 但在膜提取过程中会无可避免地损失膜蛋白的完整性和活性. 由于缺乏驱动力, 仍存在生物利用率低、靶向性能弱、组织穿透性不强等缺陷^[10]. 尤其在各种生理屏障 (血脑屏障、肿瘤免疫屏障、肿瘤缺氧屏障) 的存在下, 仅仅依靠被动靶向和膜蛋白特异性识别的仿生递送体系无法透过这些生理屏障深入穿透病灶组织, 导致实际治疗效果往往不尽人意^[11]. 因此开发新型智能药物递送系统将变得十分有必要.

* 国家自然科学基金(81273518, 21701033, 81671758, 81601552, 81701816), 广东医科大学科研基金(M2016006, B2017016), 中国博士后科学基金(2018M640841), “高校教育人才”组团式帮扶专项基金(4SG19057G, 4SG19045G)和广东医科大学校级学术带头人培育基金(4SG19003Gh)资助项目.

** 并列第一作者.

*** 通讯联系人. Tel: 0755-86392210

蔡林涛. E-mail: lt.cai@siat.ac.cn

崔燎. E-mail: cuiliao@163.com

马爱青. E-mail: maqandgt@126.com

收稿日期: 2019-09-03, 接受日期: 2019-11-14

近年来活细胞/细菌等活生物载体的研究工作开始被报道. 一些活细胞/细菌具有独特的属性, 如红细胞、中性粒细胞、神经干细胞、T-淋巴细胞、厌氧菌等, 它们具有血液中循环时间较长、变形性、主动趋化性等特点, 可主动靶向肿瘤细胞或穿透具有挑战性的生物屏障. 这类细胞为载体的药物高效递送策略 (简称活细胞药物), 是以细胞趋化性为驱动力, 不仅可以实现药物的主动靶向递送, 还可以穿透生理屏障实现药物递送. 针对不同的病灶特点, 选取不同的细胞作为递送载体, 通过合理设计可以将药物以主动驱动的方式递送到靶点, 在增加靶点位置药物特异性富集聚集的同时, 减少药物对正常组织器官的毒性. 可以克服药物靶向性差、机体清除速度快、副作用大等缺点^[12], 在医药学领域具有广阔的应用前景. 本文主要探讨活细胞驱动的药物递送系统的最新研究进展, 并对其未来研究进行展望.

1 细胞驱动的药物递送系统

充分利用天然细胞的优质属性, 例如红细胞在血液中循环时间较长、血小板可以靶向循环肿瘤细胞、中性粒细胞可以穿透血脑屏障等, 将药物通过各种安全有效的方式连接到细胞表面或将其整合到细胞中, 在不影响细胞活性的前提下提高药物对细胞或组织靶向性, 不仅可以在一定程度上调节药物在体内的生物分布, 弥补被动靶向的不足, 避免药物被网状内皮系统 (RES) 清除, 还可以避免繁琐的人工修饰过程所带来的免疫原性^[13]. 这种药物传递策略在肿瘤和炎症靶向治疗领域已有不断深入的研究.

1.1 免疫细胞驱动的药物递送系统

白细胞是一种无色、球形、有核的血细胞, 参与先天性和适应性的免疫反应, 对感染、炎症和肿瘤都具有一定的趋化靶向作用^[14]. 白细胞具有特定的靶向能力, 能够跨过内皮细胞屏障实现药物递送^[15]和渗透到肿瘤缺氧区域^[16], 这种药物递送方式是传统给药方法难以实现的. 特别有趣的是, 血液中的最大的血细胞单核细胞也具有药物递送的优质属性, 可分化成巨噬细胞和树突细胞^[17]. 利用具有细胞免疫及免疫调节T淋巴细胞作为药物递送载体的研究目前也已经开展, 并取得了系列成果. 例如: Tang等^[18]利用蛋白质与白介素15互相交联合成了一种包裹白介素15的蛋白质纳米微凝胶, 这种蛋白质凝胶药物能够通过TCR信号通路响应激

活T细胞, 然后通过T细胞表面的蛋白质受体与蛋白质凝胶锚定连接, 形成一个以T细胞为载体的药物递送系统. 这种体系能够在肿瘤部位通过还原响应释放白介素15, 然后通过TCR信号通路活化T细胞增殖产生抗肿瘤作用.

胶质母细胞瘤是侵袭性最强的脑肿瘤, 具有死亡率高、生存期短、预后差、复发倾向高的特点^[19-21]. 通常胶质母细胞瘤是通过外科手术进行切除的^[22], 但是为了防止对健康大脑的损伤, 正常大脑实质内浸润的肿瘤细胞无法完全切除^[23]. 这些残留的肿瘤细胞受到血脑屏障或血脑肿瘤屏障^[24]的保护, 常见的药物递送系统无法跨越血脑屏障实现药物递送, 因此会导致肿瘤复发^[25]. 虽然基于纳米颗粒的药物传递系统肿瘤靶向能力有了一定的提高^[26-29], 但由于血脑屏障的原因, 颗粒主要分布在复发肿瘤的血管周围, 且瘤内药物浓度较低, 因此对于脑胶质瘤术后治疗纳米药物还具有一定的局限性^[30-31]. 而中性粒细胞作为一种来源于骨髓的体内免疫细胞, 具趋化作用、吞噬作用和杀菌作用. 由于天生具有穿透血脑屏障^[32-33]和脑胶质瘤的能力^[34-35], 同时对炎症因子具有趋化作用, 因此将中性粒细胞作为载体介导药物传递, 来提高药物在脑内的蓄积, 是一种治疗胶质母细胞瘤的新型策略. Zhang等^[36]将化疗药物紫杉醇包载于脂质体内, 得到粒径约为100 nm的紫杉醇纳米脂质体 (PTX-CL), 并通过内化的方式与中性粒细胞 (NEs) 共孵育得到中性粒细胞介导的抗肿瘤药物传递系统 (PTX-CL/NEs). PTX-CL/NEs在制备过程中保留了中性粒细胞的原有活性, 且对于炎症因子的趋化作用与天然中性粒细胞相近. 当脑胶质瘤外科手术切除后大量炎症因子 (IL-8、TNF- α) 释放, 得益于中性粒细胞的靶向穿透作用, 这种药物传递系统可有效穿透血脑屏障, 趋化至肿瘤病灶, 进而防止脑胶质瘤术后复发. 研究结果显示, 经过PTX-CL/NEs的治疗不仅可以有效地阻止脑胶质瘤的术后复发, 而且能够降低紫杉醇的治疗剂量, 实现高效、低毒的抗肿瘤治疗 (图1). Yan等^[37]利用中性粒细胞膜包载负载阿霉素 (DOX) 的介孔硅作为药物递送体系. 实验证实, 中性粒细胞介导的药物传递体系不仅能有效避免机体的免疫清除, 还能透过血脑屏障趋化脑胶质瘤术后炎症部位, 同时能够通过MIR成像实时监测药物在体内的分布情况, 实现脑胶质瘤的诊疗一体化.

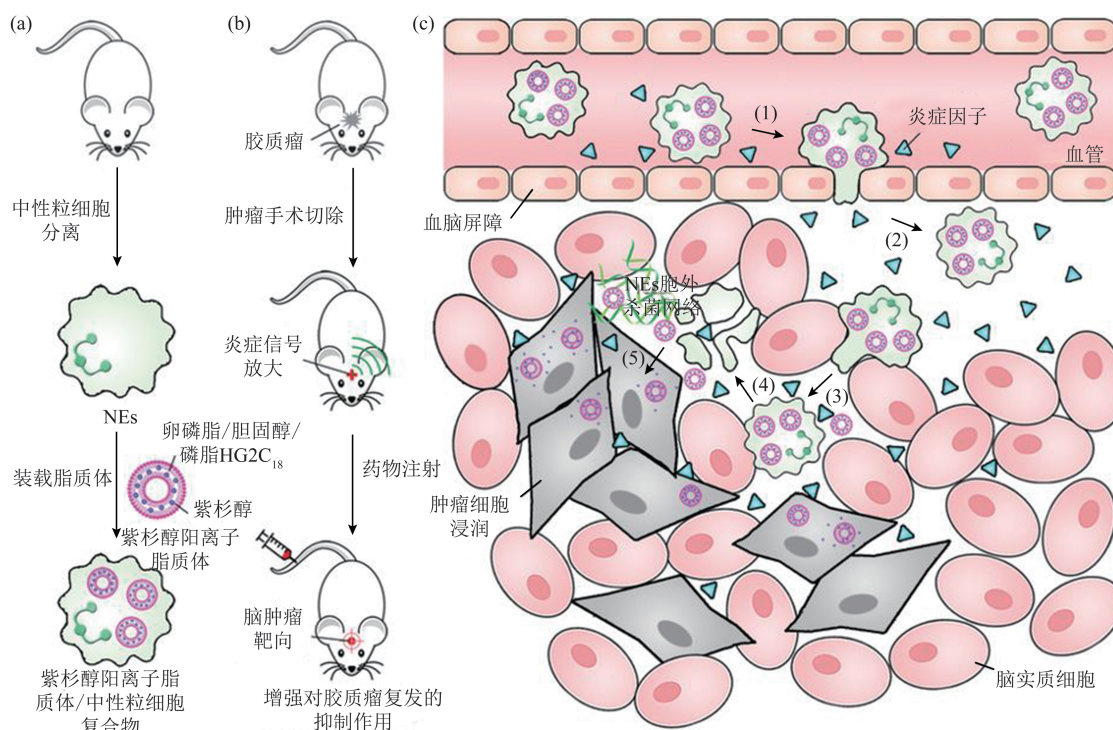


Fig. 1 Schematic design of NE-mediated anticancer drug delivery for the suppression of postoperative glioma recurrence^[36]

图1 中性粒细胞介导的抗肿瘤药物递送用于抑制术后脑胶质瘤复发的设计示意图^[36]

(a) PTX-CL/NEs的制备原理。(b) PTX-CL/NEs抑制小鼠术后胶质瘤复发。(c) PTX-CL/NEs靶向到手术切除后的小鼠脑胶质瘤病灶。

1.2 血小板驱动的药物递送系统

血小板作为血液中最小的细胞，具有运动性和变形性，因其生物相容性和对血管疾病（如癌症、炎症和血栓形成）的特异性靶向性而被用作药物载体。研究人员发现，在病理条件下，血小板被循环肿瘤细胞（CTCs）激活后，血小板释放颗粒状物质，聚集在肿瘤细胞上，这将保护肿瘤细胞免受免疫攻击，促进肿瘤转移^[38-39]。利用这一性质，Dasgupta等^[40]开发了一种高效的生物相容性靶向给药系统，利用血小板作为抗癌药物阿霉素（DOX）的载体，并在体内和体外癌症模型中进行了测试。实验结果表明，该方法不仅在杀死癌细胞方面是有效的，而且能够极大程度地降低阿霉素的毒副作用和给药剂量。基于血小板的两种特性，一是易于吸收多种药物，二是在被激活时释放相同的药物，Xu等^[41]将阿霉素植入天然血小板来治疗淋巴瘤。结果表明，阿霉素实现了高载药率和高包封率并且对血小板形态和功能没有显著的影响。DOX-血小板通过肿瘤细胞诱导的血小板聚集促进药物积累，并以pH控制的方式释放药物。最终通

过调控凋亡相关基因的表达，实现了淋巴瘤的有效抑制。由于血小板在止血过程中起着至关重要的作用，利用血小板作为递送系统治疗出血性疾病将是一个合乎逻辑的方法。Montgomery等^[42]利用血小板递送治疗疾病的相关蛋白质，来治疗遗传性出血疾病，研究结果表明通过血小板的运动性和封装保护，FVIII和FIX相关蛋白质不仅能够被有效地递送至病灶，同时半衰期也被有效延长，从而能够有效地治疗血友病。

1.3 红细胞驱动的药物递送系统

红细胞是一种双孔盘状细胞，缺乏细胞器和细胞核，直径约7 μm，在体内的循环时间长达120 d^[43]。红细胞的高度可变性和灵活性使它们能够到达小的静脉毛细血管。红细胞的细胞膜呈微负电性，由超过300种不同的膜蛋白组成，这为细胞表面修饰提供了许多机会^[44]。同时红细胞在改变药物的生物分布和药代动力学、增加其循环次数方面发挥着重要作用，能够有效延长药物循环时间，提高生物相容性。红细胞作为药物传递载体和纳米药物连接载体已被深入研究。Mitrugotri和他的同

事^[45] 在一系列的研究中, 探索了将聚苯乙烯纳米颗粒吸附在红细胞上以避免网状内皮系统 (RES) 的清除. 研究发现, 纳米颗粒是通过范德华力、静电、氢键和疏水力的共同作用吸附到红细胞上, 其循环时间显著提高了几个数量级 (图2).

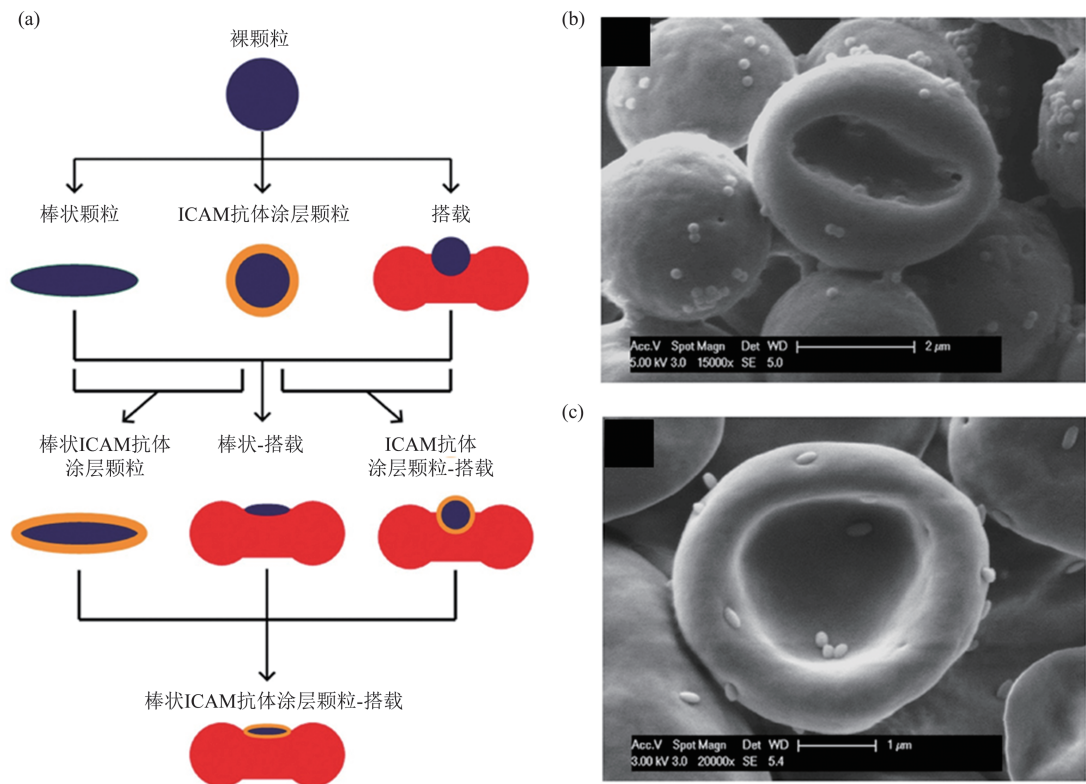


Fig. 2 Schematic design of RBCs-mediated drug delivery^[45]
图2 红细胞介导的药物递送设计示意图^[45]
(a) 球形或棒状纳米颗粒修饰红细胞的制备原理图. (b) 球形纳米颗粒修饰红细胞的扫描电镜图像. (c) 棒状纳米颗粒修饰红细胞的扫描电镜图像.

1.4 干细胞驱动的药物递送系统

干细胞, 特别是成体干细胞, 如造血干细胞和间充质干细胞, 可以直接从患者体内获得, 在体外培养和扩增, 并用于随后的自体移植, 近年来引起了人们极大的兴趣. 虽然干细胞的治疗重点一直是细胞替代或组织再生, 但是干细胞向肿瘤组织迁移的能力, 也使其成为癌症治疗中理想的载体. 干细胞被用来作为载体, 有效地传递基因编码的凋亡蛋白^[46]、免疫调节剂^[47]、溶瘤病毒^[48]或纳米颗粒包封的化疗药物^[49], 具有高精度和强大的肿瘤转移跟踪能力. 目前研究最多的是间充质干细胞 (MSCs) 和神经干细胞 (NSCs). 间充质干细胞主要来自骨髓, 神经干细胞则来自大脑的特定神经源性区域. 骨髓间充质干细胞与免疫细胞相似, 由于其表面表达黏附分子^[50], 而且可从血管中渗出. 目

前已被用于多种肿瘤的药物传递, 如黑色素瘤^[51], 同时也被证明在靶向胶质瘤^[52]方面具有良好的效果. Li^[53]等设计了一种包含化疗药 DOX 的介孔硅纳米药物, 通过锚定在间充质干细胞表面来实现肿瘤特异性靶向药物递送, 提高了靶向性的同时降低了 DOX 对正常组织的毒副作用. 由于大多数间充质干细胞在静脉注射后会停留在肺内, 不利于细胞治疗, 但是 Mei 等^[54]利用间充质干细胞的缺点作为肺靶向药物传递的优势, 开发了一种间充质干细胞介导的纳米药物递送系统, 将间充质干细胞作为肺癌靶向药物载体, 通过向纳米颗粒装载抗癌药物. 充分利用间充质干细胞较高的药物摄取能力和肺靶向能力, 实现高效的肺癌靶向治疗. 通过体内和体外研究发现, 纳米药物不仅被有效地递送至肺部, 而且能够从间充质干细胞向癌细胞的细胞间转

运, 这种给药系统有望用于肺癌和其他肺部相关疾病的靶向给药治疗。

神经干细胞是一种免疫原性最低的成体干细胞, 具有广泛的趋向性, 目前已被用作基因治疗的载体. Mooney^[49]等开发了一种神经干细胞介导抗肿瘤药物递送系统, 首先制备生物素功能化的负载多西紫杉醇的聚(乙二醇)-b-聚(二异丙基氨基)甲基丙烯酸乙酯嵌段共聚物纳米粒, 这种纳米药物具有pH响应性, 然后通过生物素链霉素和素偶联在神经干细胞表面. 研究表明, 通过神经干细胞的肿瘤靶向作用, 携带纳米药物到肿瘤部位, pH响应下肿瘤局部定点释放药物, 不仅抗肿瘤效果得到大幅度提高, 而且显著降低了多西紫杉醇对正常组织的毒副作用。

2 细菌驱动的药物传递系统

针对具有缺氧特征的实体瘤治疗是目前医学领域亟待解决的医学难题. 由于复杂的致癌微环境, 肿瘤细胞在低氧和低pH环境刺激下形成了多种细胞层次结构, 不仅会增强放疗和化疗耐药, 而且对肿瘤靶向药物的递送产生了极大的阻碍作用. 虽然缺氧微环境给实体肿瘤的治疗带来了障碍, 但却是一些细菌的理想栖息地. 例如, 趋磁细菌、梭状芽孢杆菌、双歧杆菌、沙门氏菌等微生物, 利用自身独特的性质, 实现对药物靶向递送。

2.1 厌氧菌驱动的药物递送系统

厌氧菌(如梭状芽孢杆菌、沙门氏菌)可选择性地侵入肿瘤并在肿瘤厌氧区域繁殖. 利用这一特性, Luo等^[55]制备了光热剂上转换纳米颗粒和金棒, 然后通过静电吸附或者共价偶联的方式将光热剂连接在双歧杆菌表面, 构建了一个厌氧靶向定殖的药物递送体系(bacteria-UCNRs, bacteria-AuNR), 利用厌氧菌双歧杆菌的厌氧定殖特性, 有效地将功能化纳米粒子传递到肿瘤厌氧区域, 实现肿瘤光热治疗. 研究表明, 厌氧菌与纳米药物的结合, 不仅能够改善肿瘤缺氧引发治疗困惑, 而且能够发挥纳米药物的光学优势, 为提高特异性诊断和治疗提供了一种选择. Cai等^[56]开发了一种以工程细菌为驱动力的微泳体系, 利用安全、可靠的生物交联方式给工程菌装上“纳米武器”, 这种工程菌与纳米光敏剂的有机结合, 不仅不会改变工程菌的优异属性, 还赋予了微泳者极好的光热杀伤和成像能力, 实现了纳米药物肿瘤厌氧靶向递送, 同时巧妙地利用纳米光敏剂的光热效应实现了药物在实

体瘤的再富集及扩散. 研究结果表明, 该微泳体系能够有效地消融体积超过500 mm³的实体瘤而无复发现象. Gu等^[57]研究了一种以沙门氏菌为驱动力的厌氧靶向治疗体系, 利用沙门氏菌VNP20009的靶向和抗肿瘤作用, 在细菌表面包裹一层聚多巴胺高分子化合物, 实现高效的实体瘤联合治疗, 这一治疗平台有望解决细菌抗肿瘤疗效不佳、不能根治肿瘤的问题(图3). Zhang等^[58]发现一些细菌可以将无毒天然化合物代谢生成抗肿瘤药物, 比如大肠杆菌含有NO生成酶, 能够将体内内源性的NO₃还原生成具有细胞毒性的NO, 然而这些反应通常比较弱, 很难实现良好的抗肿瘤效果. 为了提高大肠杆菌这种有益的代谢活动, 提高抗肿瘤疗效, 他们研究团队合成了一种光催化剂氮化碳(C₃N₄), 并通过负载于大肠杆菌MG1655上形成一个肿瘤靶向药物递送系统, 通过光催化的作用定时、定点调控细菌的代谢, 产生大量的细胞毒性NO, 实现抗肿瘤治疗. 实验结果表明, 由于大肠杆菌优良的厌氧靶向作用, 肿瘤局部富集了大量的光催化剂C₃N₄. C₃N₄具有良好的光催化作用, 能够将产生的光电子转移至大肠杆菌MG1655, 加快大肠杆菌代谢生产NO的速度, 从而实现高效的抗肿瘤效果. 这一系列的研究结果表明, 厌氧细菌作为一种天然的药物载体, 以优于传统药物递送系统的性能, 凭借自身的驱动力, 能够高选择、高效地递送药物至肿瘤病灶, 这不仅对克服厌氧屏障实现药物递送, 而且对细菌改造抗肿瘤研究具有重要意义。

2.2 趋磁细菌驱动的药物递送系统

传统的磁靶向药物递送系统是通过体外合成稳定的磁性纳米颗粒载体, 然后将抗癌药物封装, 在外磁场的引导下, 靶向运输和富集在肿瘤部位, 并通过外界磁场控制来实现药物定向运输. 近年来科学家发现, 有一类细菌不仅喜欢在厌氧微环境生存, 而且这类细菌可以吸收环境的铁离子, 在适宜条件下, 利用细胞内自发的生物矿化作用形成一种有双层脂膜包裹的纳米磁性颗粒-磁小体, 因此把这类细菌命名为趋磁细菌. 在自然环境中, 这类细菌通常依赖于地磁场来有效地迁移到含氧-缺氧过渡区(OATZ), 并在理想的低氧浓度下维持生存. 趋磁细菌的出现为抗肿瘤药物的靶向递送带来了新的契机. Martel等^[59]通过EDC交联的方式将纳米脂质体偶联在趋磁细菌MC-1表面, 利用趋磁细菌MC-1作为载体, 通过结合纳米技术, 实现抗肿瘤药物的靶向递送. 他们认为抗肿瘤药物从血管渗透

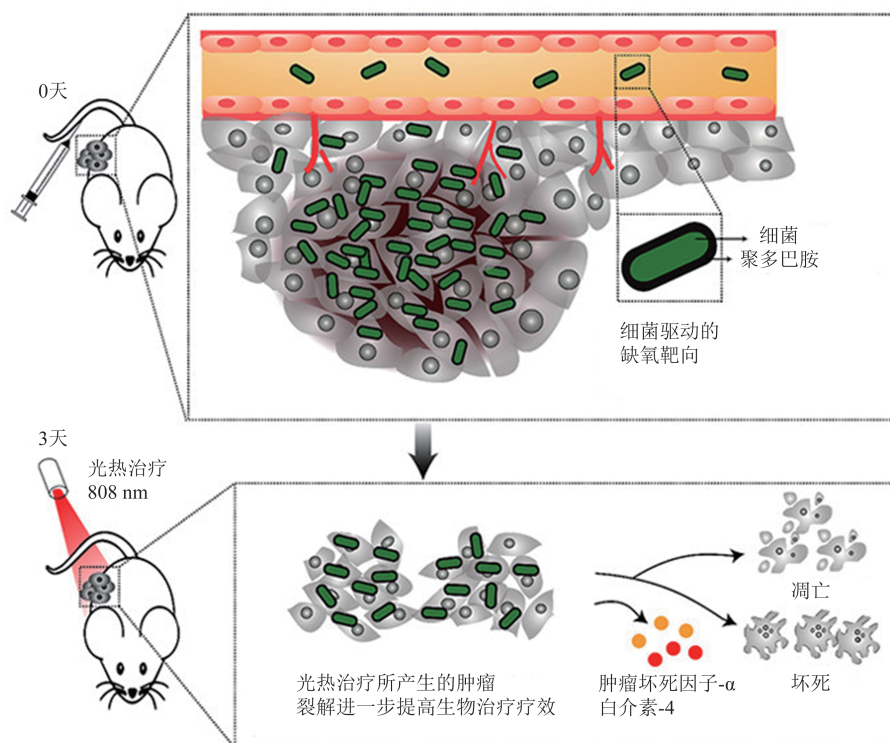


Fig. 3 Tumor cell lysis generated by pDA-VNP-based photothermal therapy further improves bacteria-mediated biotherapy^[57]

图3 基于pDA-VNP的光热治疗使肿瘤细胞溶解进一步提高了细菌介导的生物治疗疗效^[57]

至肿瘤厌氧区域的过程十分符合趋磁细菌的生活习性, 即从含氧区域迁移到缺氧区域 (OATZ), 因此利用趋磁细菌的主动趋化作用和外加磁场的靶向富集作用, 可以实现纳米药物在肿瘤厌氧区域的高富集. Tabrizian 等^[60] 利用趋磁细菌 MTB 在地磁场的作用下靶向运输含药脂质体至肿瘤组织的研究也证实了这一观点, 趋磁细菌作为一种新型的药物载体, 能够实现安全、有效地递送抗肿瘤药物, 这种双靶向递送抗肿瘤药物的方式为开发新型药物递送系统提供了一种新的思路.

3 结 语

本文对各种细胞驱动的药物递送进行了归纳总结. 这是一个发展快速和极具前景的研究领域, 具有巨大的临床应用潜力. 细胞表面的可修饰性以及表面偶联化学的多样性为载药提供了一个广泛的选择和机会. 然而, 利用活细胞作为载体的研发还处于起步阶段, 目前还存在很多问题. 首先, 如何实现高效稳定的负载药物, 物理方法的不稳定性以及化学方法承载能力有限, 往往会导致药物的负载率

低; 同时, 在体循环过程中各种剪切力的作用下, 药物负载的稳定性也会受到很大的挑战. 其次, 利用细胞驱动进行药物传递的另一个关键是不影响细胞活性及功能, 细胞的修饰策略、整合策略以及药物都可能影响细胞的驱动性、变形性等功能, 从而影响其到达病灶部位以及实际治疗效果. 目前开发的很多化学修饰策略, 虽然一定程度上提高了载药稳定性和载药量, 但是会无可避免地影响细胞的驱动性. 因此, 为了实现细胞无损负载药, 达到临床应用的目的, 仍需开发新的、精细的表面结合方法. 例如充分利用基因工程、细胞指数富集的配体系统进化技术 (SELEX) 以及噬菌体等技术将有助于解决这些挑战. 最后, 很多药物在通过细胞驱动到达病灶后是需要释放出来产生治疗效果, 例如化疗药等, 这些药物本身具有细胞毒性, 如何使药物在到达目标位点时从载体中释放出来并在循环过程维持药物低泄露也是需要解决的一大挑战. 总而言之, 日新月异的技术发展为疾病的临床诊断和治疗提出了更高的要求, 如何凭借活细胞载体优势, 结合纳米技术和化学技术的先进性, 充分利用目标环境的特异性, 构建智能药物递送系统, 实现药物

高效递送、定点释放和治疗是未来“靶向活药物”研究的主要目标和方向。

参 考 文 献

- [1] Kamaly N, Yameen B, Wu J, *et al.* Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release. *Chemical Reviews*, 2016, **116**(4): 2602-2663
- [2] Bobo D, Robinson K J, Islam J, *et al.* Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date. *Pharmaceutical Research*, 2016, **33**(10): 2373-2387
- [3] Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nature Biotechnology*, 2015, **33**(9): 941-951
- [4] Ye X, Liang X, Chen Q, *et al.* Surgical tumor-derived personalized photothermal vaccine formulation for cancer immunotherapy. *ACS Nano*, 2019, **13**(3): 2956-2968
- [5] Liu W, Ruan M, Wang Y, *et al.* Light-triggered biomimetic nanoerythrocyte for tumor-targeted lung metastatic combination therapy of malignant melanoma. *Small*, 2018, **14**(38): 1801754
- [6] Liang X, Ye X, Wang C, *et al.* Photothermal cancer immunotherapy by erythrocyte membrane-coated black phosphorus formulation. *Journal of Controlled Release*, 2019, **296**: 150-161
- [7] Chen Z, Zhao P, Luo Z, *et al.* Cancer cell membrane – biomimetic nanoparticles for homologous-targeting dual-modal imaging and photothermal therapy. *ACS Nano*, 2016, **10**(11): 10049-10057
- [8] Han Y, Pan H, Li W, *et al.* T cell membrane mimicking nanoparticles with bioorthogonal targeting and immune recognition for enhanced photothermal therapy. *Advanced Science*, 2019, **6**(15): 1900251
- [9] Tian H, Luo Z, Liu L, *et al.* Cancer cell membrane-biomimetic oxygen nanocarrier for breaking hypoxia-induced chemoresistance. *Advanced Functional Materials*, 2017, **27**(38): 1703197
- [10] Minchinton A I, Tannock I F. Drug penetration in solid tumours. *Nature Reviews Cancer*, 2006, **6**(8): 583-592
- [11] Heldin C-H, Rubin K, Pietras K, *et al.* High interstitial fluid pressure — an obstacle in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 2004, **4**(10): 806-813
- [12] Duncan R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. *Nature Reviews Cancer*, 2006, **6**(9): 688-701
- [13] Ayer M, Klok H-A. Cell-mediated delivery of synthetic nano- and microparticles. *Journal of Controlled Release*, 2017, **259**: 92-104
- [14] Gajewski T F, Schreiber H, Fu Y-X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature Immunology*, 2013, **14**(10): 1014-1022
- [15] Muller W A. Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends in Immunology*, 2003, **24**(6): 326-333
- [16] Griffiths L, Binley K, Iqbal S, *et al.* The macrophage — a novel system to deliver gene therapy to pathological hypoxia. *Gene Therapy*, 2000, **7**(3): 255-262
- [17] Shi C, Pamer E G. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 2011, **11**(11): 762-774
- [18] Tang L, Zheng Y, Melo M B, *et al.* Enhancing T cell therapy through TCR-signaling-responsive nanoparticle drug delivery. *Nature Biotechnology*, 2018, **36**(8): 707-716
- [19] Gladson C L, Prayson R A, Liu W M. The pathobiology of glioma tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2010, **5**(1): 33-50
- [20] Agrawal N S, Miller R, Jr., Lal R, *et al.* Current studies of immunotherapy on glioblastoma. *Journal of Neurology and Neurosurgery*, 2014, **1**(1): 21000104
- [21] Huse J T, Holland E C. Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma. *Nature Reviews Cancer*, 2010, **10**(5): 319-331
- [22] Park J K, Hodges T, Arko L, *et al.* Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2010, **28**(24): 3838-3843
- [23] Michel L, Dima A-S, Daryl R F, *et al.* A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery*, 2001, **95**(2): 190-198
- [24] Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of Disease*, 2004, **16**(1): 1-13
- [25] Stern J I, Raizer J J. Chemotherapy in the treatment of malignant gliomas. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2006, **6**(5): 755-767
- [26] Peer D, Karp J M, Hong S, *et al.* Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotechnology*, 2007, **2**(12): 751-760
- [27] Mo R, Gu Z. Tumor microenvironment and intracellular signal-activated nanomaterials for anticancer drug delivery. *Materials Today*, 2016, **19**(5): 274-283
- [28] Lu Y, Aimetti A A, Langer R, *et al.* Bioresponsive materials. *Nature Reviews Materials*, 2016, **2**: 16075
- [29] Mangraviti A, Gullotti D, Tyler B, *et al.* Nanobiotechnology-based delivery strategies: New frontiers in brain tumor targeted therapies. *Journal of Controlled Release*, 2016, **240**: 443-453
- [30] Jain R K, Stylianopoulos T. Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2010, **7**(11): 653-664
- [31] Huynh G H, Deen D F, Szoka F C. Barriers to carrier mediated drug and gene delivery to brain tumors. *Journal of Controlled Release*, 2006, **110**(2): 236-259
- [32] Bernardes-Silva M, Anthony D C, Issekutz A C, *et al.* Recruitment of neutrophils across the blood – brain barrier: the role of e- and p-selectins. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2001, **21**(9): 1115-1124
- [33] Joice S L, Mydeen F, Couraud P-O, *et al.* Modulation of blood-brain barrier permeability by neutrophils: *in vitro* and *in vivo*

- studies. *Brain Research*, 2009, **1298**:13-23
- [34] Fossati G, Ricevuti G, Edwards S W, *et al.* Neutrophil infiltration into human gliomas. *Acta Neuropathologica*, 1999, **98**(4): 349-354
- [35] Qin J, Chen D, Hu H, *et al.* Surface modification of rgd-liposomes for selective drug delivery to monocytes/neutrophils in brain. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2007, **55**(8): 1192-1197
- [36] Xue J, Zhao Z, Zhang L, *et al.* Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence. *Nature Nanotechnology*, 2017, **12**(7):692-700
- [37] Wu M, Zhang H, Tie C, *et al.* MR imaging tracking of inflammation-activatable engineered neutrophils for targeted therapy of surgically treated glioma. *Nature Communications*, 2018, **9**(1): 4777
- [38] Li J, Sharkey C C, Wun B, *et al.* Genetic engineering of platelets to neutralize circulating tumor cells. *Journal of Controlled Release*, 2016, **228**:38-47
- [39] Pan V, Siva P N, Modery-Pawłowski C L, *et al.* Targeted killing of metastatic cells using a platelet-inspired drug delivery system. *RSC Advances*, 2015, **5**(57): 46218-46228
- [40] Sarkar S, Alam M A, Shaw J, *et al.* Drug delivery using platelet cancer cell interaction. *Pharmaceutical Research*, 2013, **30**(11): 2785-2794
- [41] Xu P, Zuo H, Chen B, *et al.* Doxorubicin-loaded platelets as a smart drug delivery system: An improved therapy for lymphoma. *Scientific Reports*, 2017, **7**:42632
- [42] Shi Q, Montgomery R R. Platelets as delivery systems for disease treatments. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2010, **62**(12): 1196-1203
- [43] Muzykantov V R. Drug delivery by red blood cells: vascular carriers designed by mother nature. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2010, **7**(4): 403-427
- [44] Pasini E M, Kirkegaard M, Mortensen P, *et al.* In-depth analysis of the membrane and cytosolic proteome of red blood cells. *Blood*, 2006, **108**(3): 791-801
- [45] Anselmo A C, Kumar S, Gupta V, *et al.* Exploiting shape, cellular-hitchhiking and antibodies to target nanoparticles to lung endothelium: Synergy between physical, chemical and biological approaches. *Biomaterials*, 2015, **68**:1-8
- [46] Sasportas L S, Kasmich R, Wakimoto H, *et al.* Assessment of therapeutic efficacy and fate of engineered human mesenchymal stem cells for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(12): 4822-4827
- [47] Ehtesham M, Kabos P, Kabosova A, *et al.* The use of interleukin 12-secreting neural stem cells for the treatment of intracranial glioma. *Cancer Research*, 2002, **62**(20): 5657-5663
- [48] Ahmed A U, Tyler M A, Thaci B, *et al.* A comparative study of neural and mesenchymal stem cell-based carriers for oncolytic adenovirus in a model of malignant glioma. *Molecular Pharmaceutics*, 2011, **8**(5): 1559-1572
- [49] Mooney R, Weng Y, Garcia E, *et al.* Conjugation of pH-responsive nanoparticles to neural stem cells improves intratumoral therapy. *Journal of Controlled Release*, 2014, **191**:82-89
- [50] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 2008, **8**(9): 726-736
- [51] Studeny M, Marini F C, Champlin R E, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon- β delivery into tumors. *Cancer Research*, 2002, **62**(13): 3603-3608
- [52] Nakamura K, Ito Y, Kawano Y, *et al.* Antitumor effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in a rat glioma model. *Gene Therapy*, 2004, **11**(14): 1155-1164
- [53] Li L, Guan Y, Liu H, *et al.* Silica nanorattle-doxorubicin-anchored mesenchymal stem cells for tumor-tropic therapy. *ACS Nano*, 2011, **5**(9): 7462-7470
- [54] Wang X, Chen H, Zeng X, *et al.* Efficient lung cancer-targeted drug delivery via a nanoparticle/MSC system. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2019, **9**(1): 167-176
- [55] Luo C-H, Huang C-T, Su C-H, *et al.* Bacteria-mediated hypoxia-specific delivery of nanoparticles for tumors imaging and therapy. *Nano Letters*, 2016, **16**(6): 3493-3499
- [56] Chen F, Zang Z, Chen Z, *et al.* Nanophotosensitizer-engineered *Salmonella* bacteria with hypoxia targeting and photothermal-assisted mutual bioaccumulation for solid tumor therapy. *Biomaterials*, 2019, **214**:119226
- [57] Chen W, Wang Y, Qin M, *et al.* Bacteria-driven hypoxia targeting for combined biotherapy and photothermal therapy. *ACS Nano*, 2018, **12**(6): 5995-6005
- [58] Zheng D-W, Chen Y, Li Z-H, *et al.* Optically-controlled bacterial metabolite for cancer therapy. *Nature Communications*, 2018, **9**(1): 1680
- [59] Felfoul O, Mohammadi M, Taherkhani S, *et al.* Magneto-aerotactic bacteria deliver drug-containing nanoliposomes to tumour hypoxic regions. *Nature Nanotechnology*, 2016, **11**(11): 941-947
- [60] Taherkhani S, Mohammadi M, Daoud J, *et al.* Covalent binding of nanoliposomes to the surface of magnetotactic bacteria for the synthesis of self-propelled therapeutic agents. *ACS Nano*, 2014, **8**(5): 5049-5060

Review on Cell/Bacteria-Driven Drug Delivery Systems*

CHEN Fu-Ming^{1,2)**}, LI Na^{1)**}, XING Jie-Hua^{1)**}, ZHENG Ming-Bin¹⁾, ZHONG Ying¹⁾,
LUO Ying-Mei¹⁾, MA Ai-Qing^{1)***}, CUI Liao^{1)***}, CAI Lin-Tao^{2)***}

¹⁾Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, College of Pharmacy of Guangdong Medical University,
Institute of Marine Medicine of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China;

²⁾CAS Key of Laboratory of Health Informatics, Guangdong Key Laboratory of Nanomedicine, Shenzhen Institutes of Advanced Technology,
Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

Abstract Cell/bacteria-driven drug-delivery systems have been demonstrated as a promising drug delivery strategy. This strategy majors on kinds of inherent biocarriers combined with medicine, and effectively overcomes the shortcomings of classical nano-drug in bioavailability, targeting ability and tissue penetration. Benefitted from the specific response to the target lesion, these systems could not only achieve efficient and active targeting drug delivery, but also reduced the toxic and side effects on normal tissues. At present, these biocarriers have been widely applied in drug delivery, showing broad application prospects in the fields of accurate disease diagnosis and treatment. Here, we have reviewed the research and explore the development trend of cell/bacteria-driven drug-delivery systems.

Key words cell/bacteria-driven, active targeting, nano-drug, drug delivery

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0113

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81273518, 21701033, 81671758, 81601552, 81701816), Science Foundation of Guangdong Medical University (M2016006, B2017016), China PHD Science Foundation (2018M640841), “Group-type” Special Supporting Project for Educational Talents in University (4SG19057G, 4SG19045G) and School-Level Academic Leader of Guangdong Medical University (4SG19003Gh).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-755-86392210

CAI Lin-Tao. E-mail: lt.cai@siat.ac.cn

CUI Liao. E-mail: cuiliao@163.com

MA Ai-Qing. E-mail: maqandght@126.com

Received: September 3, 2019 Accepted: November 14, 2019