·综 述·

探索伊马替尼纳米制剂通过免疫微环境介导胃间质瘤发展的研究进展

马歆璇[1]，陈 剑[2*]

（1. 山东第二医科大学临床医学院，山东潍坊 261000；2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院肿瘤内科，山东烟台 264001）

摘要：胃肠间质瘤（gastrointestinal stromal tumor）是胃肠道常见的间叶源性肿瘤，主要发生于老年人群。伊马替尼（imatinib）作为治疗胃肠间质瘤的一线药物，尽管疗效显著，但其在体内易被核酸酶降解，导致生物利用度低。临床上常需大剂量给药，进而引发中性粒细胞减少、凝血功能障碍及肝毒性等严重不良反应。伊马替尼纳米颗粒能有效刺激免疫细胞活化，减少免疫抑制性细胞浸润，并通过调控酪氨酸激酶受体蛋白相关信号通路，重塑免疫微环境，从而增强抗肿瘤免疫效应。此外，靶向药物纳米颗粒能延长伊马替尼在体内的作用时间，为减少药物剂量提供可能。该文综述近年来关于伊马替尼纳米制剂的相关研究，旨在为透明质酸修饰的新型软药物纳米颗粒治疗胃肠间质瘤提供科学依据与理论支撑，并为未来临床新型药物的应用提供参考。

关键词：胃肠间质瘤；伊马替尼；纳米药物；透明质酸

中图分类号：R945 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)10-1066-006

引用：马歆璇, 陈剑. 探索伊马替尼纳米制剂通过免疫微环境介导胃间质瘤发展的研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(10): 1066-1071. DOI：10.13683/j.wph.2025.10.013

Exploring the progress of imatinib nano-formulations in mediating gastrointestinal stromal tumor development through the immune microenvironment

MA Xinxuan[1], CHEN Jian[2*]

(*1. College of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261042, Shandong Province, China;*

2. Department of Oncology, Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai 264000, Shandong Province, China)

Abstract: Gastrointestinal stromal tumor is a common mesenchymal tumor in the gastrointestinal tract, mainly occurring in the elderly population. Imatinib, as a treatment for gastrointestinal stromal tumor of the first-line drugs, has remarkable efficacy, but its easy to be nuclease degradation in the body, leading to low bioavailability. Clinically, large doses of the drug are often required, which can lead to serious adverse reactions such as neutropenia, coagulation dysfunction and hepatotoxicity. Imatinib nanoparticles can effectively stimulate the activation of immune cells, reduce the infiltration of immunosuppressive cells, and reshape the immune microenvironment by regulating the tyrosine kinase receptor protein-related signaling pathways, thereby enhancing the anti-tumor immune effect. In addition, targeted drug nanoparticles can prolong the action time of imatinib in the body, providing the possibility of reducing the drug dosage. This article reviewed the relevant research on imatinib nanoformulations in recent years, aiming to provide scientific basis and theoretical support for the treatment of gastrointestinal stromal tumors with new soft drug nanoparticles modified by hyaluronic acid, and to offer references for the application of new clinical drugs in the future.

Key words: gastrointestinal stromal tumor; imatinib; nanomedicine; hyaluronic acid

胃肠间质瘤（gastrointestinal stromal tumor，GIST）是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤，约 80% 的 GIST 患者可检测到 C-kit 受体受体和血小板源性生长因子受体 α（platelet derived growth factor receptor α，PDGFRA）基因突变[1]。GIST 的复发和转移通常发生在术后，因此手术联合靶向药物是目前最

收稿日期：2025-03-25

作者简介：马歆璇，硕士研究生，研究方向：肿瘤靶向与免疫治疗。

通信作者：陈剑，主任医师，研究方向：肿瘤靶向与免疫治疗。

佳治疗方式之一[2]。伊马替尼（imatinib）是一种靶向酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKI），可显著改善 GIST 患者的预后及降低术后复发率，亦是复发性、转移性和不可切除 GIST 的一线靶向治疗药物[3]。靶向药物在体液中易被核酸酶降解，难以在靶组织中积累，且引发免疫反应[4]。为实现安全有效的核酸递送，研发者开发纳米颗粒（nanoparticle，NP），以减少核酸对脱靶细胞的暴露，保护核酸不被降解[5]。透明质酸（hyaluronic acid，HA）是一种内源性亲水性多糖，也是已知的归巢细胞黏附分子（cluster of differentiation，CD）44 的主要配体[6]。CD44 在 GIST 细胞中高表达的细胞表面糖蛋白，与 GIST 发展密切相关[7]。因此，本文将对该文综述近年来关于伊马替尼纳米制剂的相关研究，为未来临床新型药物的应用提供参考。

1 GIST 的发病机制

GIST 患者常表现为 C-kit 受体或 *PDGFRA* 的激活突变，Ⅲ型受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase，RTK）突变约占 GIST 的 80%[8]。少数 GIST 患者表现为 C-kit 受体和 *PDGFRA* 基因均无突变，其被称为“野生型”GIST[9]。尽管手术切除是 GIST 的标准治疗，且完全切除肿瘤的患者 5 年生存率可达 50% ～ 65%，但术后复发和转移的风险仍然较高。据统计，40% ～ 50% 患者在术后 5 年内出现复发，且复发后的肿瘤更具侵袭性[10]。此外，GIST 对传统的放化疗均不敏感，使得复发性及难治性 GIST 的治疗成为临床上的难题。近年来，靶向药物为 GIST 的治疗带来革命性进展，且大多数 C-kit 受体和 *PDGFRA* 原发性突变对伊马替尼治疗有敏感性。因此，对于复发性及难治性 GIST，手术联合靶向药物已成为目前最佳的治疗模式之一。联合治疗不仅能有效控制肿瘤生长，还能延长患者生存期并提高其生活质量。但靶向药物长期使用会出现耐药和不良反应等情况，研发者不断探索新的治疗手段，如纳米药物递送系统、免疫治疗和基因治疗等，以期进一步提高 GIST 的疗效。

2 肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）

TME 由免疫细胞包括 T 细胞、B 细胞、自然杀伤（natural killer，NK）和巨噬细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞以及细胞外基质等多种细胞类型组成[11]。其共同构成一个动态的生态系统，支持肿瘤的生长、侵袭和转移。

2.1 免疫系统与肿瘤

免疫系统能通过其抗肿瘤免疫杀死肿瘤及转化细胞。例如，$CD8^+$ T 细胞可直接杀伤肿瘤细胞，而 NK 细胞和树突状细胞（dendritic cell，DC）则通过释放细胞因子和激活其他免疫细胞增强抗肿瘤免疫反应。然而，肿瘤细胞并非被动接受免疫系统的攻击，其可通过“免疫编辑”，逃避免疫监视。免疫细胞的抗肿瘤作用可转化为功能障碍细胞甚至促肿瘤细胞[12]。肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage，TAM）通常表现为 M2 型巨噬细胞，其通过分泌抗炎细胞因子促进肿瘤的生长和肿瘤免疫抑制性微环境的形成[13]。此外，调节性 T（regulatory T，Treg）细胞在肿瘤微环境中大量浸润，通过抑制 $CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ T 细胞和 NK 细胞的活性，进一步削弱抗肿瘤免疫反应[14]。肿瘤内免疫细胞水平和免疫相关基因的表达除了受转移状态、解剖位置以及肿瘤驱动基因突变的影响，还受伊马替尼治疗的调节。

2.2 GIST 与伊马替尼

伊马替尼作为治疗 GIST 的一线药物，不仅通过抑制 C-kit 受体和 *PDGFRA* 的活性来直接抑制肿瘤细胞增殖，还对肿瘤微环境中的免疫细胞产生影响。研究[15]表明，伊马替尼可增加肿瘤微环境中 $CD8^+$ T 细胞、DC 细胞和 NK 细胞的浸润和活性，促进干扰素 γ 的分泌，从而增强抗肿瘤免疫应答。此外，伊马替尼还能降低程序性死亡配体（programmed death ligand，PD-L）1 的表达，进一步削弱肿瘤细胞的免疫逃逸能力[16]。长期使用伊马替

尼可能导致肿瘤内巨噬细胞向 M2 型极化，促进抗炎细胞因子的分泌，并降低主要组织相容性复合体（major histocompatibility complexes，MHC）- Ⅱ的表达，从而诱导免疫抑制微环境[17]。伊马替尼还可能减少肿瘤内 $CD8^+$ T 细胞和 DC 细胞的数量，削弱抗肿瘤免疫反应[18]。

2.3 NP 与肿瘤微环境

近年来，NP 作为一种新型药物递送系统，在调节 TME 中的显现出巨大潜力。与传统的递送系统相比，其独特的物理和化学性质，可高效地穿透 TME，并将药物递送到肿瘤部位。NP 不仅能提高药物在肿瘤部位的积累，还能调节 TME 的免疫抑制特性。负载免疫调节剂（如 PD-L1 抑制剂）的 NP 可通过调节 TME 中的免疫细胞，增强抗肿瘤免疫反应[19]。因此，TME 已成为肿瘤生物学中重要研究领域之一。

3 研究现状

3.1 伊马替尼纳米制剂在肿瘤治疗中的研究进展

纳米制剂可克服传统治疗的局限性（耐药性、脱靶毒性、药物溶解性差和不稳定等），同时帮助药物靶向精准至所需部位，且控制药物释放时间，以增强疗效[20]。纳米制剂还可减少肾脏排泄延长血液循环时间，减少不良反应发生和药物在健康组织中的积累[21]。

D-α- 生育酚聚乙二醇 1 000 琥珀酸酯（D-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate，TPGS）是一种常用的纳米材料修饰剂，具有良好的生物相容性和可降解性。使用 TPGS 修饰的伊马替尼壳聚糖纳米粒具有主动靶向性、诱导细胞凋亡、抑制迁移、增强细胞摄取、抗血管生成、抗菌和 DNA 断裂等特性，是一种新型的结直肠癌（colorectal cancer）治疗手段。体内试验[22]表明，NP 显著提高药物在肿瘤部位的蓄积，可使肿瘤抑制率达到 60% 以上，且未观察到明显的肝肾毒性。TPGS 修饰的伊马替尼壳聚糖 NP 在体外和体内试验中均表现出优异的抗肿瘤效果，显著提高伊马替尼的溶解性、稳定性和靶向性，为结直肠癌的治疗提供一种有潜力的新策略，具有广阔的临床应用前景。

3.2 HA 修饰纳米载体在肿瘤靶向治疗中的研究进展

HA 是一种天然的多糖类物质，广泛存在于人体的细胞外基质中。由于 HA 良好的生物相容性、可降解性以及与 CD44 受体的特异性结合能力，被广泛应用于纳米载体的修饰中，以提高药物的靶向性和疗效。近年来，HA 修饰的纳米载体在多种肿瘤的靶向治疗中展现出显著优势，尤其是其可通过增强药物的靶向递送和可控释放，显著提高疗效并降低不良反应。

乳腺癌（breast cancer，BC）是全球女性中最常见的恶性肿瘤之一，传统的化疗药物如紫杉醇（paclitaxel）虽有疗效，但其导致的全身毒性和低靶向性限制了临床应用。为解决这一问题，研发者开发了负载紫杉醇的人血清白蛋白 NP，并通过 HA 修饰制备出功能化可注射水凝胶。在小鼠试验中，添加纳米载药联合红外组的肿瘤细胞死亡率比红外组提升 11%，而肿瘤体质量仅为红外组的 44%[23]。该纳米载体不仅在无明显细胞毒性或器官损伤的前提下显著增强紫杉醇的抗肿瘤疗效，还能通过化疗 - 光热协同作用增强肿瘤细胞的敏感性，为 BC 的局部联合治疗提供一种新型策略。

同样，利用 HA 与 CD44 和 HA 介导的运动受体的特异性结合能力，还能将 NP 精准递送至结直肠癌细胞。HA 修饰的纳 NP 能通过 CD44 受体介导的内吞作用显著提高药物的细胞摄取率。同时，动物模型试验[24]显示，HA 修饰的 NP 在肿瘤部位的累积量显著高于未修饰的 NP，能够显著抑制肿瘤生长的同时减少对正常组织的毒副作用。

对于胃肠道肿瘤，尤其是携带突变基因的恶性肿瘤，通常对传统化疗和靶向治疗表现出较强的耐药性。HA 修饰的 NP 通过负载化疗药物和靶向药物，能有效克服这些挑战。通过试验[25]评估 NP 的

细胞摄取、细胞毒性和线粒体靶向效果了解到，纳米治疗组可表现出更强的细胞毒性和肿瘤生长抑制能力，且组织病理学显示 NP 在肿瘤部位高度富集，而对正常组织无明显毒性。

卵巢癌（ovarian cancer）是女性生殖系统中最致命的恶性肿瘤之一，由于其早期症状不明显，大多数患者在确诊时已处于晚期。研发者开发了一种由顺铂前药、三价铁离子和天然多酚构建的纳米制剂，经过 HA 修饰后，该 NP 在体内、外均表现出特异性靶向行为、强渗透性、可控的药物释放特性以及良好的磁共振对比成像能力，且由于增强的肿瘤靶向能力和血管通透性，NP 在卵巢癌异种移植肿瘤模型中表现出强大的抑制肿瘤作用 [26]。

3.3 纳米载体的安全性及有效性

纳米载体作为一种革命性的药物递送系统，在提高药物靶向性和疗效方面展现出巨大潜力。纳米载体可通过被动或主动定位，实现选择性的细胞摄取，提高药代动力学和生物利用度，增强疗效的同时降低系统毒性。其中，NP 的增强渗透和滞留效应是其在肿瘤区域实现被动靶向积累的关键机制。研究 [27] 表明，肿瘤组织的不规则血管结构和不完整淋巴系统导致 NP 在肿瘤部位的滞留时间显著延长。然而，单纯的被动靶向虽能将 NP 定位于肿瘤组织，却难以进一步促进肿瘤细胞的有效摄取，这一局限性可通过 NP 的工程化设计来克服 [28]。对于单克隆抗体、抗体片段等特异性识别分子，以及蛋白质、碳水化合物、核酸、肽和生长因子等配体修饰到 NP 表面，则可修饰到 NP 以完成主动靶向，从而降低非特异性并增加细胞摄取率 [29]。

作为安全、高效的药物递送系统，NP 还具有其独特优势：①环境响应性。NP 能对 TME 的多种刺激作出响应，从而实现精准的药物释放控制。包括 pH 值变化、氧化还原梯度、特异性酶和缺氧条件等。此外，NP 还可响应外部刺激，如近红外光、热、超声和磁场等 [30]。②重塑自身形状。新型纳米载体设计突破了传统球形结构的限制。例如，毛状 NP 通过其独特的表面结构，显著提高各种光催化有机转化效率 [31]。中空 NP 凭借其特殊的空腔结构，可实现多种细胞类型的特异性结合，作为核酸递送的高效载体 [32]。③多种物质修饰。NP 可通过多种功能修饰增强其靶向性和疗效。如多种功能蛋白修饰可增强靶向各种细胞的能力 [33]。转铁蛋白修饰的 NP 可帮助突破胃肠道的上皮黏膜屏障，提高药物疗效等 [34]。④多模式协同治疗。NP 也可通过共载化疗药物、靶向药物或免疫调节剂，实现化疗 - 免疫联合治疗、靶向 - 免疫联合治疗等多模式协同治疗 [35]。

然而，尽管 NP 具有诸多优势，其在临床转化过程中仍面临重大挑战。统计数据显示，由于临床前和临床研究中的安全性问题，新兴纳米药物的批准率低于 10%。在体内，NP 将经历吸收、分布、代谢及消除四个阶段。其中，代谢和分解主要在肝脏和肾脏中完成 [36]。大多数 NP 在给药到体内后会被被肝脏和脾脏隔离（＞ 6 nm）或通过肾脏（＜ 6 nm）消除，只有不到 5% 的 NP 可被输送到患病组织 [37]。一些无法分解或消除的 NP 可能会在肝脏等器官积累。尽管，NP 在肝脏中的被动积累可用于缓解许多其他影响肝脏的疾病，如肝癌（liver cancer）、免疫疾病、感染、以及其他与慢性炎症相关的肝脏疾病等。但是 NP 在这些器官内的溶酶体积累也会导致药物不良反应。尤其是长时间的积累可能会引起肝毒性作用，导致临床批准的纳米药物停药 [38]。因此，开发可生物降解和生物相容性的纳米药物载体是未来纳米材料研究不可或缺的一部分。

4 结语

作为 GIST 的一线治疗药物，伊马替尼在改善患者预后和生存率方面表现出色，但其在体内的低生物利用度和严重不良反应限制了其临床应用。而纳米技术的引入为 GIST 治疗提供新的方向，尤其是伊马替尼 NP 的应用，显著提高药物的靶向性和

稳定性，延长药物在体内的作用时间，减少剂量需求，从而降低毒副作用。HA 修饰的 NP 更是在肿瘤靶向治疗中展现出巨大潜力。HA 通过与 CD44 受体的特异性结合，能将药物精准递送至肿瘤部位，增强药物的摄取和释放效率，同时减少对正常组织的毒性，在多种恶性肿瘤中均表现出优异的抗肿瘤效果。HA 修饰的靶向药物 NP，为 GIST 的治疗提供新的策略，具有广阔的应用前景。未来的研究应进一步探索纳米药物在肿瘤微环境中的作用机制，优化其靶向性和安全性，推动其在临床中的广泛应用。

目前，对于纳米载体在体内长期行为监测，HA 修饰的伊马替尼纳米粒治疗 GIST 的长期疗效等方面还存在空白。其在体内的代谢和消除机制也需进一步优化，以避免长期积累导致的肝毒性等不良反应。因此，开发可生物降解和生物相容性的纳米载体将是未来纳米药物研究的重点，也需开展大规模临床试验验证此新型治疗方式的有效性和安全性。

参考文献：

[1] BLAY JY, KANG YK, NISHIDA T, *et al*. Gastrointestinal stromal tumours[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 22.

[2] HAJJ KHALID A, WHITEHEAD, KATHRYN A. Tools for translation: non-viral materials for therapeutic mRNA delivery[J]. Nat Rev Mater, 2017, 2(10): 17056.

[3] 魏筱华, 孔滢, 刘红, 等. 胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识[J]. 中国药房, 2024, 35(3): 257-270.

[4] PEREIRA H, SOUSA DA, CUNHA A, *et al*. Hyaluronic acid[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1059: 137-153.

[5] 高杰, 丛晓凤, 于沛妍, 等. 纳米技术在宫颈癌筛查和治疗中的应用研究进展[J]. 癌症进展, 2025, 23(1): 9-16.

[6] 杨浠, 王思瑶, 郝林琳, 等. 细胞外基质: 对肿瘤发展和治疗的生物学效应[J]. 肿瘤, 2021, 41(11): 792-802.

[7] PANTALEO MA, TARANTINO G, AGOSTINELLI C, *et al*. Immune microenvironment profiling of gastrointestinal stromal tumors(GIST) shows gene expression patterns associated to immune checkpoint inhibitors response[J]. Oncoimmunology, 2019, 8(9): e1617588.

[8] 高福来. 胃肠道间质瘤差异基因及其相关信号通路分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2022.

[9] 魏筱华, 孔滢, 刘红, 等. 胃肠间质瘤靶向药物伊马替尼的个体化用药管理中国专家共识[J]. 中国药房, 2024, 35(3): 257-270.

[10] HEMMING ML, HEINRICH MC, BAUER S, *et al*. Translational insights into gastrointestinal stromal tumor and current clinical advances[J]. Ann Oncol, 2018, 29(10): 2037-2045.

[11] 蒋金玲, 周尘飞, 王超, 等. 2022年度胃癌研究和诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(4): 303-314.

[12] POLAK R, ZHANG ET, KUO CJ. Cancer organoids 2.0: modelling the complexity of the tumour immune microenvironment[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(8): 523-539.

[13] 王睿, 沙仁高娃. 顺铂诱导铁死亡促进肿瘤相关巨噬细胞极化抑制宫颈癌细胞耐药性[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(13): 2320-2325.

[14] 刘尧尧, 苗健龙. 免疫治疗在EGFR突变晚期非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(12): 934-942.

[15] BALACHANDRAN VP, CAVNAR MJ, ZENG S, *et al*. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido[J]. Nat Med, 2011, 17(9): 1094-1100.

[16] 刘芳岑, 王琴, 李茹恬. 胃肠道间质肿瘤：微环境特点及免疫治疗思路[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(8): 708-713.

[17] KOMOHARA Y, JINUSHI M, TAKEYA M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors[J]. Cancer Sci, 2014, 105(1): 1-8.

[18] LI B, CHEN H, YANG S, *et al*. Advances in immunology and immunotherapy for mesenchymal gastrointestinal cancers[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 71.

[19] WANG C, YE Y, HU Q, *et al*. Tailoring biomaterials for cancer immunotherapy: emerging trends and future outlook[J]. Adv Mater, 2017, 29(29). doi: 10.1002/adma.201606036.

[20] HEMMRICH E, MCNEIL S. Strategic aspects for the commercialization of nanomedicines[J]. J Control Release, 2024, 369: 617-621.

[21] RUSSO E, SPALLAROSSA A, TASSO B, *et al*. Nanotechnology of tyrosine kinase inhibitors in cancer

therapy: a perspective[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6538.

[22] BHIRUD D, BHATTACHARYA S, RAVAL H, *et al*. Chitosan nanoparticles of imatinib mesylate coated with TPGS for the treatment of colon cancer: *in-vivo* & *in-vitro* studies[J]. Carbohydr Polym, 2025, 348(Pt B): 122935.

[23] GAO H, LI H, SHAO S, *et al*. Self-enhanced PTX@HSA-HA loaded functionalized injectable hydrogel for effective local chemo-photothermal therapy in breast cancer[J]. Carbohydr Polym, 2024, 345: 122569.

[24] DE PAULA MC, CARVALHO SG, SILVESTRE ALP, *et al*. The role of hyaluronic acid in the design and functionalization of nanoparticles for the treatment of colorectal cancer[J]. Carbohydr Polym, 2023, 320: 121257.

[25] MEI Y, QIN X, YANG Z, *et al*. Engineered a dual-targeting HA-TPP/A nanoparticle for combination therapy against *KRAS-TP53* co-mutation in gastrointestinal cancers[J]. Bioact Mater, 2023, 32: 277-291.

[26] LI G, SHI S, TAN J, *et al*. Highly efficient synergistic chemotherapy and magnetic resonance imaging for targeted ovarian cancer therapy using hyaluronic acid-coated coordination polymer nanoparticles[J]. Adv Sci(Weinh), 2024, 11(41): e2309464.

[27] 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]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(1): 71-79.

[28] MAKHANI EY, ZHANG A, HAUN JB. Quantifying and controlling bond multivalency for advanced nanoparticle targeting to cells[J]. Nano Converg, 2021, 8(1): 38.

[29] XU Y, XIONG J, SUN X, *et al*. Targeted nanomedicines remodeling immunosuppressive tumor microenvironment for enhanced cancer immunotherapy[J]. Acta Pharm Sin B. 2022, 12(12): 4327-4347.

[30] XIE A, HANIF S, OUYANG J, *et al*. Stimuli-responsive prodrug-based cancer nanomedicine[J]. EBioMedicine, 2020, 56: 102821.

[31] KIM S, LANDFESTER K, FERGUSON CTJ. Hairy conjugated microporous polymer nanoparticles facilitate heterogeneous photoredox catalysis with solvent-specific dispersibility[J]. ACS Nano, 2022, 16(10): 17041-17048.

[32] SUFFIAN IFBM, AL-JAMAL KT. Bioengineering of virus-like particles as dynamic nanocarriers for *in vivo* delivery and targeting to solid tumours[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2022, 180: 114030.

[33] NGUYEN VH, LEE BJ. Protein corona: a new approach for nanomedicine design[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 3137-3151.

[34] YANG D, FENG Y, YUAN Y, *et al*. Protein coronas derived from mucus act as both spear and shield to regulate transferrin functionalized nanoparticle transcellular transport in enterocytes[J]. ACS Nano, 2024, 18(10): 7455-7472.

[35] YANG M, LI J, GU P, *et al*. The application of nanoparticles in cancer immunotherapy: targeting tumor microenvironment[J]. Bioact Mater, 2020, 6(7): 1973-1987.

[36] WANG B, HU S, TENG Y, *et al*. Current advance of nanotechnology in diagnosis and treatment for malignant tumors[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 200.

[37] ZHANG YN, POON W, TAVARES AJ, *et al*. Nanoparticle-liver interactions: cellular uptake and hepatobiliary elimination[J]. J Control Release, 2016, 240: 332-348.

[38] UZHYTCHAK M, SMOLKOVÁ B, LUNOVA M, *et al*. Lysosomal nanotoxicity: Impact of nanomedicines on lysosomal function[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2023, 197: 114828.

（编辑：沈佳婕）