

## 抗肿瘤纳米药物的临床转化进展及展望

王朝辉, 刘玉玲\*

(中国医学科学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室,  
药物传输技术与新型制剂北京市重点实验室, 北京 100050)

**摘要:** 纳米技术在肿瘤的治疗和诊断领域已显示出广阔的前景。目前有近 80 个抗肿瘤纳米药物处于临床研究阶段, 多个产品获批上市, 不仅增强了肿瘤治疗效果, 并且降低了不良反应。然而, 由于在相关的基础研究、生产控制和临床试验等方面存在诸多屏障, 造成了转化率极低。本文从临床转化角度出发, 综述了抗肿瘤纳米药物的发展、临床应用现状、面临的挑战与机遇, 对纳米药物设计与临床试验策略方面进行了前沿性展望。

**关键词:** 肿瘤治疗; 纳米药物; 靶向治疗; 临床转化; 患者筛选; 生物标记物

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)01-0134-08

## Progress and prospect in the clinical translation of cancer nanomedicine

WANG Zhao-hui, LIU Yu-ling\*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Beijing Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Novel Formulation, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** Nanotechnology has shown broad application prospects in the diagnosis and treatment of cancer. Currently, nearly 80 cancer nanomedicines are under clinical investigation, and many have been approved with enhanced anti-tumor efficacy and decreased side effects. However, the presence of various barriers in related basic research, process control and clinical trials lead to extremely low translation rate. From the perspective of clinical commercialization, we summarized the progress, clinical status, challenges and opportunities of cancer nanomedicine, and presented a cutting-edge prospect on the rational design of nanomedicine and clinical trial strategies.

**Key words:** tumor therapy; nanomedicine; targeted therapy; clinical translation; patient stratification; biomarker

肿瘤是威胁人类健康的重大疾病, 2020 年全球新确诊 1 930 万例, 死亡人数 996 万<sup>[1]</sup>, 特别是在我国, 肿瘤已成为死亡的最主要原因。如何将药物精准地输送至肿瘤组织以实现靶向治疗是亟需解决的重大科学问题<sup>[2,3]</sup>。纳米药物能够保护负载组分、提高肿瘤组织药物蓄积和瘤内穿透、降低对正常组织的不良反应等, 在

肿瘤治疗方面显示出极大的应用价值和开发前景<sup>[4]</sup>。截至目前, 已有 16 个抗肿瘤纳米药物获批上市 (聚合物-药物偶联物和抗体-药物偶联物未包括在内), 脂质体 8 种、聚合物胶束 3 种和纳米粒 5 种 (无机纳米载体 2 种), 包括静脉注射、口服和瘤内注射 3 种给药途径 (表 1)<sup>[5]</sup>。

此外, 还有大量的纳米药物处于临床研究阶段, 涉及近 200 个临床试验。在已完成研究中, I 期成功率为 94% (45/48), II 期成功率降为 53% (31/59), III 期进一步降至 18% (2/11), 有效性低是导致临床失败的主要原因<sup>[6]</sup>。因此, 提高临床治疗效果和综合获益, 是推动抗肿瘤纳米药物临床转化的关键。

收稿日期: 2021-08-30; 修回日期: 2021-09-28.

基金项目: 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金 (2020-RC350-002, 2021-RC350-001); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2021-1-12M-026).

\*通讯作者 Tel: 86-10-63159373, E-mail: ylliu@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-1259

**Table 1** Cancer nanomedicine with granted approval. i.v.: Intravenous; i.t.: Intratumoral; NP: Nanoparticles

Admin. route	Therapy modality	Active ingredient	Trademark	Formulation	First approval	Label indication
i.v.	Chemotherapy	Doxorubicin	Doxil	PEGylated liposomes	USA 1995	Kaposi sarcoma, breast cancer, ovarian cancer, multiple myeloma
		Daunorubicin	DaunoXome	Liposomes	USA 1996	Kaposi sarcoma
		Doxorubicin	Myocet	Liposomes	USA 1996	Metastatic breast cancer
		Paclitaxel	Lipusu	Liposomes	China 2003	Ovarian cancer, metastatic gastric cancer
		Mifamurtide	MEPACT	Liposomes	Europe 2009	Osteosarcoma
		Vincristine sulfate	Marqibo	Liposomes	USA 2012	Acute lymphoblastic leukaemia
		Irinotecan	Onivyde	PEGylated liposomes	USA 2015	Metastatic pancreatic cancer
		Cytarabine/ daunorubicin (5:1)	VYXEOS	Liposomes	USA 2017	Acute myeloid leukaemia
		Paclitaxel	Abraxane	Albumin NP	USA 2005	Breast, lung and pancreatic cancer
		Paclitaxel	Genexol-PM	Polymeric micelles	Korea 2007	Breast cancer, lung cancer
		Paclitaxel	Nanoxel	Polymeric micelles	India 2007	Breast cancer, ovarian cancer
		Paclitaxel	Paclical	Polymeric micelles	Russia 2015	Ovarian cancer
		Paclitaxel	PICN	Polymer/lipid NP	India 2014	Metastatic breast cancer
		Paclitaxel	DHP107	Lipid NP	Korea 2016	Advanced gastric cancer
		Oral	Hyperthermia Radiotherapy enhancer	-	NanoTherm	Iron oxide NP
-	Hensify			Hafnium oxide NP	Europe 2019	Locally advanced soft tissue sarcoma

## 1 临床转化的障碍

虽然抗肿瘤纳米药物已取得较大的进展,但受肿瘤生物学复杂性、纳米-生物相互作用、转化过程中的规模化效应及质量控制的复杂性等诸多因素影响,纳米药物开发受到严重制约,成为临床转化率极低的主要障碍<sup>[6,7]</sup>。

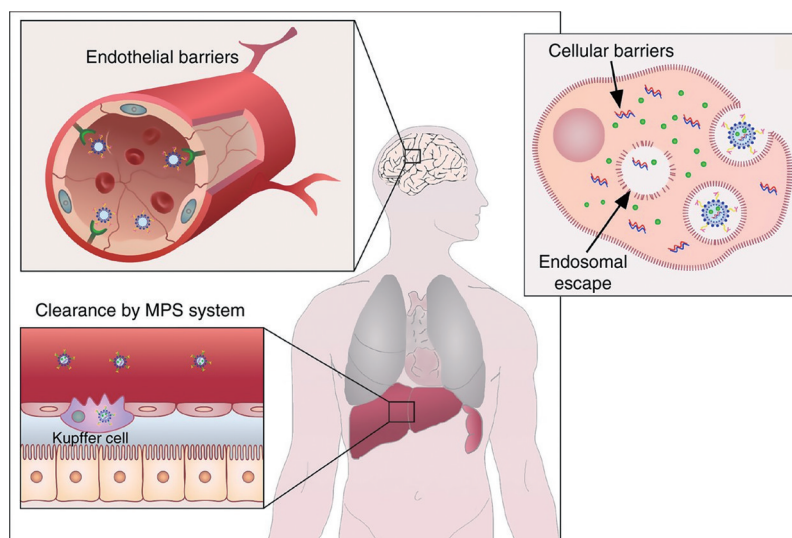
### 1.1 生物学屏障

纳米药物静脉注射后,在体内经历复杂的多步骤过程才能发挥药效,包括:注射进入血液循环;蓄积到肿瘤部位;渗透到肿瘤组织内部;细胞内吞;胞内转运和药物释放。任意一步效率低下,都会降低整体递

送效果(图1)<sup>[8,9]</sup>。然而,体内存在一系列生物学屏障使纳米载体不能高效地通过每一个过程,限制了治疗效果<sup>[10]</sup>。

**1.1.1 血液中纳米-生物相互作用** 血液中存在大量蛋白,能够紧密结合在纳米粒表面形成“蛋白冠”,从而改变其物理化学特征和稳定性,阻碍靶向分子与受体的特异性结合<sup>[11,12]</sup>。另外,患者之间血液蛋白组分不同,导致了“蛋白冠”的异质性和体内命运的不可预测性<sup>[13]</sup>。

**1.1.2 单核吞噬细胞系统 (mononuclear phagocytic system, MPS) 的清除** 大多数纳米粒进入体内后被



**Figure 1** Schematic illustration of main physiological barriers faced by nano-drug. (Adapted from Ref. 9 with permission. Copyright © 2017 Nature). MPS: Mononuclear phagocytic system

肝脏或脾脏中巨噬细胞或者内皮细胞摄取和清除,阻碍向肿瘤组织的进一步输送<sup>[14,15]</sup>。同时,在健康组织的非特异性聚集会导致长期毒性。虽然聚乙二醇化可减少 MPS 系统的清除,然而会降低细胞摄取效率,多次注射后产生免疫原性<sup>[6,16]</sup>。

**1.1.3 肿瘤组织渗透** 纳米粒经血液循环外渗进入肿瘤受到肿瘤血管畸变、周围微环境和纳米粒性质的影响<sup>[4]</sup>。传统认为增强渗透滞留 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应导致了纳米粒的蓄积,成为肿瘤靶向递送系统设计的“金准则”<sup>[17,18]</sup>。然而,该学说也受到多方面的挑战。血管高渗透性导致高间质压力,阻碍纳米粒的对流扩散<sup>[4]</sup>。并且,EPR 在动物模型有效,在患者身上通常失效<sup>[19]</sup>。最重要的是,EPR 具有高度异质性,在不同患者、不同肿瘤类型、同一个肿瘤的不同区域及同一患者的不同时间均不同<sup>[20,21]</sup>。

**1.1.4 瘤内分布** 纳米药物在肿瘤组织的深度穿透、均匀分布对治疗效果具有重要影响<sup>[22]</sup>。然而,高间质液、高细胞密度及致密的肿瘤基质使其穿透与扩散尤为困难<sup>[23]</sup>。并且,纳米粒的尺寸和形状形成的空间位阻、表面电荷与基质蛋白的静电作用都会降低扩散效率<sup>[24]</sup>。对于主动靶向载体,配体与细胞受体的高亲和力会导致纳米粒被肿瘤血管附近的细胞紧密结合并内化,阻止进一步穿透<sup>[25]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞和成纤维细胞的非特异摄取也阻碍了纳米粒向肿瘤细胞的扩散<sup>[26,27]</sup>。

**1.1.5 细胞摄取、胞内转运与可控释放** 绝大多数纳米药物需要进入肿瘤细胞内才能发挥作用,通过内吞、脂质融合等多种途径<sup>[28]</sup>。进入细胞后,释放药物使其扩散至靶向目标或输送到亚细胞器再释放药物。一般来讲,纳米药物内吞后位于溶酶体,对于生物大分子,从溶酶体中逃逸进入细胞浆内才能避免被降解失活,进而发挥药效<sup>[29]</sup>。除了细胞浆,有些药物需要递送至其他细胞器(如线粒体、细胞核、内质网、高尔基体)<sup>[30]</sup>。

## 1.2 临床安全问题

纳米载体显著改变了药物的体内分布特征,在肝、脾等正常组织蓄积较多。由于毒性导致的临床研究失败较为常见<sup>[31]</sup>。20%的患者产生了严重的免疫相关不良反应,导致脂质体药物 MRX34 的 I 期临床试验被终止<sup>[32]</sup>。因此,解决分布特征导致的安全性问题是纳米药物广泛应用的前提。目前,对纳米药物的安全性评价手段与传统药物类似,亟需补充新的方法<sup>[33]</sup>。除了补体激活、溶血、炎症、氧化应激和线粒体功能损伤等急性毒性评价,更需要长期毒性分析<sup>[34]</sup>。并且,新型材料经常应用于纳米药物研发中,其安全性和生物相容性仍需深入研究<sup>[5,35]</sup>。

## 1.3 物理化学特征与规模化效应

物理化学参数对纳米粒的生物学效应至关重要,包括免疫逃逸、肿瘤渗透和细胞摄取等<sup>[36,37]</sup>。纳米药物微观构造及组成复杂,构建过程涉及多步或复杂的技术,致使制备可重复性较差,规模化放大极为困难,进而影响体内生物效应,称之为纳米药物的固有异质性<sup>[38]</sup>。因此,生产工业级的纳米药物需要对批次间的物化性质严格控制,对化学、制造和控制具有更高的要求<sup>[37]</sup>。并且,在纳米药物表征和质量控制指导原则下,进行系统的物理化学表征(结构、组成、粒径及分散度、表面性质及电荷等),保证产品质量。

## 1.4 动物模型

缺乏能够准确模拟人类肿瘤病症的动物模型是领域中公认的缺陷之一,导致临床前研究与临床试验结果相关性不强(药物动力学、生物分布和安全性等)<sup>[39,40]</sup>。与传统药物相比,纳米药物更为复杂,对患者的疗效更缺乏可预测性<sup>[4]</sup>。这是由于纳米药物的效果依赖于药物动力学、组织分布、肿瘤蓄积与穿透、药物释放等,以上特征在动物模型与患者上差别巨大,且存在患者间、肿瘤类型的异质性<sup>[40]</sup>。另外,考虑到肿瘤转移的高致死率,在转移模型中评估纳米药物会比原位瘤更有意义<sup>[41]</sup>。

## 2 临床研究的标准化策略

为克服以上挑战,新一代纳米药物要在临床研究的多个环节进行优化设计和标准化,包括患者筛选和模型药物选择,以及与现有疗法联合应用等,加速纳米药物的开发。

### 2.1 患者筛选

纳米药物在体内的释放特征及肿瘤中的蓄积水平与患者的响应和存活率呈正相关。肿瘤的复杂性和异质性要求筛选患者,以确定哪些患者能够受益<sup>[42]</sup>。对于传统的靶向治疗,设计临床治疗方案前对患者进行基因分析,比如只有表达赫赛汀受体的患者才给予赫赛汀。同样,使用分子成像技术揭示患者对纳米药物的接受程度,如果纳米药物不能进入肿瘤,应不使用时进行治疗。多数纳米药物进行临床试验时未对患者进行筛选,治疗效果不佳可能是没有在适合该药物的患者上进行临床研究<sup>[43]</sup>。并且,缺乏生物标记物在一定程度上也影响了对临床试验风险的判断<sup>[44]</sup>。因此,需要开始建立纳米药物肿瘤蓄积的生物标记物,检测和预测纳米药物的肿瘤分布与治疗效果,并用于患者筛选。

BIND-014 是一种前列腺特异性膜抗原受体主动靶向纳米药物,可通过免疫组化或放射示踪剂分析受体表达情况筛选患者<sup>[45,46]</sup>。然而,液体活检和活组织检查生物标记物对被动靶向纳米药物并不适用。有研

究表明临床获批的氧化铁纳米粒 (ferumoxytol) 能够通过核磁共振成像考察肿瘤组织的分布, 预测纳米药物的疗效<sup>[47]</sup>。摄取 ferumoxytol 较多的肿瘤患者在给予伊立替康脂质体后能够获得更好的治疗效果<sup>[48]</sup>。除了共同注射, 纳米载体能够同时包载药物和显像剂, 直接观察和定量分析肿瘤蓄积。<sup>64</sup>Cu-标记的脂质体通过正电子发射计算机断层成像能够检测脂质体的肿瘤分布<sup>[49]</sup>。多柔比星等药物能够螯合金属, 使得蓄积分析更加简单、有效, 以揭示肿瘤内和患者间的异质性, 进行患者筛选<sup>[50]</sup>。

## 2.2 模型药物选择

合理的模型药物选择是肿瘤纳米药物临床转化成功的关键。BIND-014 在头颈癌患者上的 II 期临床失败与所包载药物并不对应适应症密切相关<sup>[6,7]</sup>。已上市纳米药物常用细胞抑制剂, 例如多柔比星和紫杉醇等, 虽然存在不良反应, 但总体上患者耐受良好。未来的抗肿瘤纳米药物开发应该更多地递送非传统药物 (包括生物大分子等), 提高治疗效果与多样性。Auristatins 是一种新型、效力更强的药物, 由于毒性太大而不能以游离形式给药, 用纳米粒包载后不仅提高了疗效, 而且没有显著的全身毒性<sup>[51]</sup>。

DNA 和 RNA 等核酸药物需要防止在体循环中降解, 并递送至细胞内<sup>[29]</sup>。将携带编码肿瘤抗原的 RNA 递送到脾脏或淋巴结等免疫器官中的抗原呈递细胞, 可诱导抗肿瘤免疫作用, 多种抗肿瘤纳米疫苗已进入临床试验<sup>[52]</sup>。纳米药物也能提高蛋白质药物 (白细胞介素 2) 的靶向性, 降低全身毒性<sup>[53]</sup>。

## 2.3 优化联合治疗

目前, 绝大多数肿瘤患者采用联合疗法。然而, 纳米药物的临床试验通常设计为单一疗法, 没有最大化地利用纳米药物的内在优势, 使得疗效难以优于标准治疗手段<sup>[6]</sup>。单独使用伊立替康脂质体不能改善胰腺癌患者的总体生存率, 但与化学治疗联用后显著提高了生存率, 并且具有较好的耐受性<sup>[54]</sup>。纳米药物可以将多种药物同时包载在一种制剂中, Vyxeos 是一种将阿糖胞苷和柔红霉素按 5:1 比例包载于脂质体中的纳米药物, 显著延长患者的生存时间, 同时降低了单独使用的毒性。

**2.3.1 与有助于克服递送屏障的药物相结合** 血管紧张素 II 受体抑制剂氯沙坦可抑制转化生长因子信号传导, 降低胞外基质含量, 从而提高纳米药物的递送<sup>[55]</sup>。另外, 逆转肿瘤酸性微环境有助于提高递送效率。载碳酸氢钠的脂质体能够将肿瘤内 pH 值提高到约 7.4, 通过阻止多柔比星质子化增强细胞摄取<sup>[56]</sup>。

**2.3.2 与免疫治疗联合** 免疫疗法 (免疫检查点疗

法、嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法等) 已取得巨大的成功, 纳米药物与免疫疗法在临床研究中具有较好的协同作用<sup>[57]</sup>。将多柔比星和奥沙利铂等递送至肿瘤可通过诱导免疫原性细胞死亡促进抗肿瘤免疫, 提高检查点阻断的作用效果<sup>[58]</sup>。将白蛋白结合紫杉醇 (Abraxane) 与免疫检查点抑制剂相结合, 在三阴性乳腺癌患者中产生了显著的治疗效果<sup>[59]</sup>。

**2.3.3 与局部治疗结合** 纳米药物能够较好地与放射疗法、光动力、超声波和热疗等局部治疗结合。放疗可增加纳米药物的积累和渗透; 超声与微泡结合可通过超声渗透作用增强肿瘤药物递送<sup>[60,61]</sup>。热响应多柔比星脂质体 (Thermodox) 与热疗相结合, 在一部分患者中提高了无进展生存期和总生存期, 正在进行以总存活数为主要终点的 III 期试验<sup>[43]</sup>。

## 3 研发新趋势

### 3.1 精准的肿瘤输送策略

设计精准的靶向药物载体、提高输送效率是肿瘤药物研发的重要方向。需要对纳米药物的体内作用方式进行基础研究, 找到限制递送效率的关键步骤和生物学屏障, 从而发展更加安全、高效的输送技术<sup>[62]</sup>。选择药物时要充分考虑使用效力强的药物, 特别是生物大分子。既然无法避免“蛋白冠”, 可通过调控其组成等性质改变药物的体内分布, 提高肿瘤选择性。另外, 细胞 (红细胞、肿瘤细胞等) 或仿生载体为肿瘤递送系统的开发提供了一种新思路, 延长循环时间, 提高靶向性<sup>[63]</sup>。

肿瘤物理递送屏障也是导致纳米药物递送效率低的重要原因。致密的肿瘤细胞外基质及高的肿瘤间质压也极大地阻碍了药物进入肿瘤深层<sup>[64]</sup>, 提示除了优化纳米药物本身外, 改变病变微环境也是提高其输送的可行性途径。通过肿瘤血管正常化、组织基质屏障等调控肿瘤微环境逐渐成为纳米药物研发新趋势<sup>[65]</sup>。

### 3.2 免疫系统调控

纳米药物的体内命运与免疫系统密切相关。一直以来, 基于逃避免疫系统设计递送策略, 将药物输送至肿瘤细胞<sup>[66]</sup>。现在越来越认识到纳米药物在参与/调控免疫系统方面有望成为其最大的优势。一方面通过调控机体免疫系统, 提高药物输送效率; 另一方面, 设计纳米药物激活天然免疫和适应性免疫通路, 包括作为抗原或佐剂的载体用于开发肿瘤疫苗、提高免疫检查点抑制剂和 T 细胞免疫疗法等的响应率和治疗效果, 同时减轻不良反应<sup>[67,68]</sup>。

### 3.3 载体的稳定性与可控释放

纳米粒在循环过程中会逐渐释放药物, 造成全身毒性、降低肿瘤输送效率<sup>[44]</sup>。因此, 纳米药物须具备相

适应载/释药能力,可通过敏感化学键将药物共价连接于载体材料或者药物衍生化,以提高与载体的相容性和载药量,在循环与分布过程中稳定包载,避免到达靶点前泄露药物,而在细胞内部快速释放,提高输送效率<sup>[69]</sup>。另外,合成模块化前药可减少不同分子之间理化性质的差异,提高对不同特性药物包载的可预测性<sup>[70]</sup>。

### 3.4 局部给药

除了静脉注射,也可根据实际需求采取其他给药途径。局部给药在成本、可行性、疗效及安全性方面具有独特的优势<sup>[71]</sup>。例如,瘤内注射药物凝胶,在提高治疗效果的同时,显著降低了全身药物暴露减少,从而减少全身免疫抑制<sup>[71]</sup>。皮下注射纳米疫苗,可产生显著的免疫反应<sup>[72]</sup>。

### 3.5 简约化纳米设计

纳米递药体系越复杂,越难临床转化<sup>[73]</sup>。复杂的成分及结构使制备过程的质量控制指标、规模化生产等难度加大,成药性降低。所需人力、物力和财力的投入剧增,导致企业对纳米药物的临床转化积极性不高。因此,通过简约化的科学设计,克服处方和生产过程复杂性的难题<sup>[67]</sup>。

### 3.6 新型制造设备或技术

规模化制备新技术和新方法是纳米药物研发的重要方向。微流控技术通过微米通道控制流体的流动和混合,具有良好的单分散性、可控性及重现性,改善纳米粒的均一性和药物包封效率,并实现高通量生产,已成功应用于 COVID-19 mRNA 疫苗的制备<sup>[74]</sup>。非浸润模板微印制技术以含氟材料为模板、印制单分散纳米微粒,并能够对尺寸、形貌、组成、载药量及表面特性精确调控,促进纳米药物的工业化生产<sup>[75]</sup>。

### 3.7 体内外评价模型

构建能够指征临床特征的体内外模型对纳米药物评价至关重要,如人源肿瘤异种移植模型、人源化小鼠模型等<sup>[18]</sup>。肿瘤类器官/芯片的开发可以克服当前模型的局限性,更好地模拟体内肿瘤微环境,提高体内-体外、动物-人体实验结果的相关性<sup>[76,77]</sup>。最新报道<sup>[78]</sup>显示 3D 打印的活体胶质母细胞瘤实现了对肿瘤的真实模拟,可用于治疗效果预测、靶点发现和药物开发。

## 4 结论

分析结果表明只有注射剂量 0.7% (中位值) 的纳米药物能够到达肿瘤<sup>[62]</sup>。因此,高效靶向肿瘤组织是新一代纳米制剂需要解决的关键问题。对纳米药物的体内作用方式进行基础研究,加深对肿瘤组织病理特征及纳米药物蓄积机制的理解,找出生物标记物进行患者筛选。在全面理解纳米-生物相互作用的基础上,遵循最简化原则,将基于分子水平的科学设计与肿瘤

组织的灵敏响应相结合,提高纳米药物在体循环中的稳定性,被肿瘤细胞摄取后快速释放药物。同时发展新型纳米制造新技术和新设备,大规模生产符合良好生产规范的纳米药物,保证产品质量的一致性。在临床试验中,制定标准化研究规范,选择适当的患者,设定合适的目标,紧密结合目前临床应用的治疗策略(特别是免疫疗法)进行联合给药,最大化发挥纳米药物的优势,拓展其应用性。

抗肿瘤纳米药物面临着严峻的挑战和前所未有的机遇。COVID-19 mRNA 疫苗的成功使人们对纳米药物有了较好的认识和接受度。为规范和指导纳米药物研究与评价,2021年8月,国家药品监督管理局药品审评中心发布了《纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)》、《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则(试行)》和《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则(试行)》。随着对基础研究的日益重视、递送体系的持续创新、制造技术的不断革新、指导规范的逐步完善、临床研究的进一步标准化及支撑技术(人工智能、单细胞测序等)的快速发展,必将更好地推动纳米药物的研发进程。相信在广大科学工作者的不懈努力下,将有更多的纳米药物应用于临床,革新肿瘤治疗模式,真正发挥创新成果保障人民健康的作用。

**作者贡献:** 王朝辉负责文献的整理以及综述撰写,刘玉玲负责文稿的统筹和修改。

**利益冲突:** 作者声明不存在任何利益冲突。

## References

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-249.
- [2] Gonzalez-Valdivieso J, Girotti A, Schneider J, et al. Advanced nanomedicine and cancer: challenges and opportunities in clinical translation [J]. *Int J Pharm*, 2021, 599: 120438.
- [3] Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, et al. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications [J]. *J Control Release*, 2015, 200: 138-157.
- [4] Shi J, Kantoff PW, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 20-37.
- [5] de Lazaro I, Mooney DJ. Obstacles and opportunities in a forward vision for cancer nanomedicine [J]. *Nat Mater*, 2021. DOI: 10.1038/s41563-021-01047-7.
- [6] He H, Liu L, Morin EE, et al. Survey of clinical translation of cancer nanomedicines-lessons learned from successes and failures [J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52: 2445-2461.

- [7] Rosenblum D, Joshi N, Tao W, et al. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 1410.
- [8] Sun QH, Sun XR, Ma XP, et al. Integration of nanoassembly functions for an effective delivery cascade for cancer drugs [J]. *Adv Mater*, 2014, 26: 7615-7621.
- [9] de Lazaro I, Mooney DJ. A nanoparticle's pathway into tumours [J]. *Nat Mater*, 2020, 19: 486-487.
- [10] Gao MY, Fu JX, Wang XT. Major progress in tumor accumulation and penetration of nanomedicine [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2021, 56: 138-145.
- [11] Mahmoudi M, Bertrand N, Zope H, et al. Emerging understanding of the protein corona at the nano-bio interfaces [J]. *Nano Today*, 2016, 11: 817-832.
- [12] Chen FF, Wang GK, Griffin JI, et al. Complement proteins bind to nanoparticle protein corona and undergo dynamic exchange *in vivo* [J]. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12: 387-393.
- [13] Ju Y, Kelly HG, Dagley LF, et al. Person-specific biomolecular coronas modulate nanoparticle interactions with immune cells in human blood [J]. *ACS Nano*, 2020, 14: 15723-15737.
- [14] Hayashi Y, Takamiya M, Jensen PB, et al. Differential nanoparticle sequestration by macrophages and scavenger endothelial cells visualized *in vivo* in real-time and at ultrastructural resolution [J]. *ACS Nano*, 2020, 14: 1665-1681.
- [15] Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery [J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33: 941-951.
- [16] Shiraishi K, Yokoyama M. Toxicity and immunogenicity concerns related to pegylated-micelle carrier systems: a review [J]. *Sci Technol Adv Mat*, 2019, 20: 324-336.
- [17] Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer-chemotherapy-mechanism of tumor-tropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs [J]. *Cancer Res*, 1986, 46: 6387-6392.
- [18] Bertrand N, Wu J, Xu XY, et al. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 66: 2-25.
- [19] Nakamura Y, Mochida A, Choyke PL, et al. Nanodrug delivery: is the enhanced permeability and retention effect sufficient for curing cancer? [J]. *Bioconjug Chem*, 2016, 27: 2225-2238.
- [20] Chauhan VP, Jain RK. Strategies for advancing cancer nanomedicine [J]. *Nat Mater*, 2013, 12: 958-962.
- [21] Hansen AE, Petersen AL, Henriksen JR, et al. Positron emission tomography based elucidation of the enhanced permeability and retention effect in dogs with cancer using copper-64 liposomes [J]. *ACS Nano*, 2015, 9: 6985-6995.
- [22] Yang H, Tong ZR, Sun SC, et al. Enhancement of tumour penetration by nanomedicines through strategies based on transport processes and barriers [J]. *J Control Release*, 2020, 328: 28-44.
- [23] Weniger M, Honselmann KC, Liss AS. The extracellular matrix and pancreatic cancer: a complex relationship [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10: 316.
- [24] Stylianopoulos T, Poh MZ, Insin N, et al. Diffusion of particles in the extracellular matrix: the effect of repulsive electrostatic interactions [J]. *Biophys J*, 2010, 99: 1342-1349.
- [25] Lee H, Fonge H, Hoang B, et al. The effects of particle size and molecular targeting on the intratumoral and subcellular distribution of polymeric nanoparticles [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7: 1195-1208.
- [26] Miller MA, Zheng YR, Gadde S, et al. Tumour-associated macrophages act as a slow-release reservoir of nano-therapeutic Pt(IV) pro-drug [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8692.
- [27] Korangath P, Barnett JD, Sharma A, et al. Nanoparticle interactions with immune cells dominate tumor retention and induce T cell-mediated tumor suppression in models of breast cancer [J]. *Sci Adv*, 2020, 6: eaay1601.
- [28] Donahue ND, Acar H, Wilhelm S. Concepts of nanoparticle cellular uptake, intracellular trafficking, and kinetics in nanomedicine [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 143: 68-96.
- [29] Wang ZH, Luo M, Mao CQ, et al. A redox-activatable fluorescent sensor for the high-throughput quantification of cytosolic delivery of macromolecules [J]. *Angew Chem Int Edit*, 2017, 56: 1319-1323.
- [30] Boddapati SV, D'Souza GGM, Erdogan S, et al. Organelle-targeted nanocarriers: specific delivery of liposomal ceramide to mitochondria enhances its cytotoxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nano Lett*, 2008, 8: 2559-2563.
- [31] Brand W, Noorlander CW, Giannakou C, et al. Nanomedicinal products: a survey on specific toxicity and side effects [J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 6107-6129.
- [32] Hong DVS, Kang YK, Borad M, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal MIR-34A mimic, in patients with advanced solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122: 1630-1637.
- [33] Stone V, Johnston H, Schins RPF. Development of *in vitro* systems for nanotoxicology: methodological considerations [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2009, 39: 613-626.
- [34] Szebeni J, Muggia F, Gabizon A, et al. Activation of complement by therapeutic liposomes and other lipid excipient-based therapeutic products: prediction and prevention [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63: 1020-1030.
- [35] Metselaar JM, Lammers T. Challenges in nanomedicine clinical translation [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10: 721-725.
- [36] Nel AE, Madler L, Velegol D, et al. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface [J]. *Nat Mater*, 2009, 8: 543-557.
- [37] Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, et al. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications [J]. *J Control Release*, 2015, 200: 138-157.
- [38] Zamboni WC, Torchilin V, Patri AK, et al. Best practices in cancer nanotechnology: perspective from NCI nanotechnology

- alliance [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 3229-3241.
- [39] Choi SYC, Lin D, Gout PW, et al. Lessons from patient-derived xenografts for better *in vitro* modeling of human cancer [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 79-80: 222-237.
- [40] Sharpless NE, DePinho RA. Model organisms-the mighty mouse: genetically engineered mouse models in cancer drug development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 741-754.
- [41] Zhang W, Wang F, Hu C, et al. The progress and perspective of nanoparticle-enabled tumor metastasis treatment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10: 2037-2053.
- [42] Bogart LK, Pourroy G, Murphy CJ, et al. Nanoparticles for imaging, sensing, and therapeutic intervention [J]. *ACS Nano*, 2014, 8: 3107-3122.
- [43] van der Meel R, Sulheim E, Shi Y, et al. Smart cancer nanomedicine [J]. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14: 1007-1017.
- [44] Chen HM, Zhang WZ, Zhu GZ, et al. Rethinking cancer nanotheranostics [J]. *Nat Rev Mater*, 2017, 2: 17024.
- [45] Bravaccini S, Puccetti M, Bocchini M, et al. PsmA expression: a potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 4254.
- [46] Fourquet A, Lahmi L, Rusu T, et al. Restaging the biochemical recurrence of prostate cancer with [Ga-68]Ga-PSMA-11 PET/CT: diagnostic performance and impact on patient disease management [J]. *Cancers*, 2021. DOI: 10.3390/cancers13071594.
- [47] Miller MA, Gadde S, Pfirschke C, et al. Predicting therapeutic nanomedicine efficacy using a companion magnetic resonance imaging nanoparticle [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 314ra183.
- [48] Ramanathan RK, Korn RL, Raghunand N, et al. Correlation between ferumoxyl uptake in tumor lesions by MRI and response to nanoliposomal irinotecan in patients with advanced solid tumors: a pilot study [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 3638-3648.
- [49] Lee H, Shields AF, Siegel BA, et al. Cu-64-MM-302 positron emission tomography quantifies variability of enhanced permeability and retention of nanoparticles in relation to treatment response in patients with metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 4190-4202.
- [50] Edmonds S, Volpe A, Shmeeda H, et al. Exploiting the metal-chelating properties of the drug cargo for *in vivo* positron emission tomography imaging of liposomal nanomedicines [J]. *ACS Nano*, 2016, 10: 10294-10307.
- [51] Qi RG, Wang YH, Bruno PM, et al. Nanoparticle conjugates of a highly potent toxin enhance safety and circumvent platinum resistance in ovarian cancer [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 2166.
- [52] Miao L, Li LX, Huang YX, et al. Delivery of mRNA vaccines with heterocyclic lipids increases anti-tumor efficacy by STING-mediated immune cell activation [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37: 1174-1185.
- [53] Zhang Y, Li N, Suh H, et al. Nanoparticle anchoring targets immune agonists to tumors enabling anti-cancer immunity without systemic toxicity [J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 6.
- [54] Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387: 545-557.
- [55] Chauhan VP, Martin JD, Liu H, et al. Angiotensin inhibition enhances drug delivery and potentiates chemotherapy by decompressing tumour blood vessels [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2516.
- [56] Abumanhal-Masarweh H, Koren L, Zinger A, et al. Sodium bicarbonate nanoparticles modulate the tumor pH and enhance the cellular uptake of doxorubicin [J]. *J Control Release*, 2019, 296: 1-13.
- [57] Riley RS, June CH, Langer R, et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18: 175-196.
- [58] Pfirschke C, Engblom C, Rickelt S, et al. Immunogenic chemotherapy sensitizes tumors to checkpoint blockade therapy [J]. *Immunity*, 2016, 44: 343-354.
- [59] Zhang F, Huang D, Zhao L, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors plus nab-paclitaxel for patients with non-small cell lung cancer who have progressed after platinum-based chemotherapy [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020. DOI: 10.1177/1758835920936882.
- [60] Miller MA, Chandra R, Cuccarese MF, et al. Radiation therapy primes tumors for nanotherapeutic delivery *via* macrophage-mediated vascular bursts [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaal0225.
- [61] Dimcevski G, Kotopoulos S, Bjanec T, et al. A human clinical trial using ultrasound and microbubbles to enhance gemcitabine treatment of inoperable pancreatic cancer [J]. *J Control Release*, 2016, 243: 172-181.
- [62] Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours [J]. *Nat Rev Mater*, 2016, 1: 16014.
- [63] Fang RH, Kroll AV, Gao WW, et al. Cell membrane coating nanotechnology [J]. *Adv Mater*, 2018, 30: e1706759.
- [64] Hu C, Gao HL. Advances in tumor microenvironment responsive and regulatory drug delivery system [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*. 2020, 55: 1520-1527.
- [65] Sun CX, Ju YM, Dai JJ. Research progress in tumor microenvironmentally modulating nanostructures [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*. 2021, 56: 1016-1024.
- [66] Wu W, Li TL. Unraveling the *in vivo* fate and cellular pharmacokinetics of drug nanocarriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 143: 1-2.
- [67] Luo M, Wang H, Wang ZH, et al. A STING-activating nanovaccine for cancer immunotherapy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12: 648-654.
- [68] Zhu YF, Yu XR, Thamphiwatana SD, et al. Nanomedicines modulating tumor immunosuppressive cells to enhance cancer immunotherapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10: 2054-2074.

- [69] Du HL, Zhao S, Wang YQ, et al. pH/cathepsin B hierarchical-responsive nanoconjugates for enhanced tumor penetration and chemo-immunotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2020. DOI: 10.1002/adfm.202003757.
- [70] Miller MA, Mikula H, Luthria G, et al. Modular nanoparticulate prodrug design enables efficient treatment of solid tumors using bioorthogonal activation [J]. *ACS Nano*, 2018, 12: 12814-12826.
- [71] Shreffler JW, Pullan JE, Dailey KM, et al. Overcoming hurdles in nanoparticle clinical translation: the influence of experimental design and surface modification [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 6056.
- [72] Luo YY, Li JJ, Hu YC, et al. Injectable thermo-responsive nano-hydrogel loading triptolide for the anti-breast cancer enhancement *via* localized treatment based on "two strikes" effects [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10: 2227-2245.
- [73] Editorial. The two directions of cancer nanomedicine [J]. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14: 1083.
- [74] Valencia PM, Basto PA, Zhang LF, et al. Single-step assembly of homogenous lipid - polymeric and lipid-quantum dot nanoparticles enabled by microfluidic rapid mixing [J]. *ACS Nano*, 2010, 4: 1671-1679.
- [75] Xu J, Wong DHC, Byrne JD, et al. Future of the particle replication in nonwetting templates (PRINT) technology [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 6580-6589.
- [76] LeSavage BL, Suhar RA, Broguiere N, et al. Next-generation cancer organoids [J]. *Nat Mater*, 2021. DOI: 10.1038/s41563-021-01057-5.
- [77] Albanese A, Lam AK, Sykes EA, et al. Tumour-on-a-chip provides an optical window into nanoparticle tissue transport [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2718.
- [78] Neufeld L, Yeini E, Reisman N, et al. Microengineered perfusable 3D-bioprinted glioblastoma model for *in vivo* mimicry of tumor microenvironment [J]. *Sci Adv*, 2021. DOI: 10.1126/sciadv.abi9119.