

免疫原性死亡的增效策略及其纳米技术研究进展

梅露凡¹, 王 桔¹, 姜文笔², 田子豪², 李 璠^{3*}

¹昆明医科大学药学院云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

²昆明医科大学康复学院云南省干细胞和再生医学重点实验室, 云南 昆明

³昆明医科大学科技成果转化中心, 云南 昆明

收稿日期: 2026年3月3日; 录用日期: 2026年3月26日; 发布日期: 2026年4月8日

摘 要

免疫原性细胞死亡是连接传统肿瘤治疗与免疫应答的关键桥梁, 但传统化疗或放疗诱导的免疫原性细胞死亡效率低下且免疫转化不充分, 严重制约了抗肿瘤免疫疗效。纳米技术通过精准递送、多药协同及微环境重塑等策略, 显著提高免疫原性细胞死亡的质量, 已成为肿瘤免疫治疗领域的研究前沿。本文系统概述了免疫原性细胞死亡增效纳米系统的多维作用机制、材料设计策略及评价方法, 分析了当前面临的机制争议与转化挑战, 并展望了时序控释、逻辑门控及与细胞疗法融合等未来发展方向, 为下一代肿瘤纳米免疫治疗药物的研发提供理论参考。

关键词

免疫原性细胞死亡, 纳米药物递送系统, 损伤相关分子模式, 肿瘤免疫微环境, 化学免疫治疗

Synergistic Strategies for Immunogenic Cell Death and Recent Advances in Nanotechnology Research

Lufan Mei¹, Jie Wang¹, Wenbi Jiang², Zihao Tian², Fan Li^{3*}

¹Yunnan Provincial Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, School of Pharmaceutical Sciences, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²Yunnan Provincial Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Medicine, School of Rehabilitation Sciences, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

³Center for the Translation of Scientific and Technological Achievements, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

*通讯作者。

文章引用: 梅露凡, 王桔, 姜文笔, 田子豪, 李璠. 免疫原性死亡的增效策略及其纳米技术研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1637-1647. DOI: 10.12677/acm.2026.1641401

Abstract

Immunogenic cell death (ICD) serves as a critical bridge connecting conventional tumor therapies with immune responses. However, the immunotherapeutic efficacy against tumors is severely limited by the inefficient ICD induction and insufficient immunological conversion mediated by traditional chemotherapy or radiotherapy. Nanotechnology has emerged as a research frontier in tumor immunotherapy by significantly enhancing both the quality and quantity of ICD through strategies such as precision delivery, multidrug synergy, and microenvironment remodeling. This review systematically discusses the multidimensional mechanisms, material design strategies, and evaluation methods of ICD-enhancing nanosystems. It further analyzes current mechanistic controversies and translational challenges, while prospecting future directions including temporally controlled release, logic-gated regulation, and integration with cell therapies, thereby providing theoretical references for the development of next-generation nano-based cancer immunotherapeutics.

Keywords

Immunogenic Cell Death, Nanoparticle Drug Delivery Systems, Damage-Associated Molecular Patterns, Tumor Immune Microenvironment, Chemoimmunotherapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

免疫原性细胞死亡(Immunogenic cell death, ICD)是一种特殊的程序性细胞死亡方式,通过濒死细胞释放信号分子形成复杂的损伤相关分子模式(Damage-associated molecular patterns, DAMPs),主要包括钙网蛋白(Calreticulin, CALR)、ATP 和高迁移率族蛋白 B1 (High Mobility Group Box 1, HMGB1)等。这些分子信号能有效激活树突状细胞,启动抗原特异性的 T 细胞免疫应答,发挥抗肿瘤作用[1]。传统化疗或放疗的全身毒性限制了药物的使用剂量,导致 ICD 诱导不充分,并且释放的肿瘤抗原与免疫激活信号在肿瘤微环境中常被阻断,难以启动有效的免疫攻击[2]。纳米载体可通过共递送 ICD 诱导剂、免疫佐剂(如 STING 激动剂)及肿瘤微环境调节剂等药物实现靶向递送和程序化释放,提高肿瘤局部药物浓度,同时放大免疫信号,将“冷肿瘤”转变成“热肿瘤”,提高免疫疗效[3]。

然而,传统化疗药物与放射治疗在诱导 ICD 方面存在局限性。传统化疗药物因其全身性毒副作用显著,临床给药剂量受限,难以在肿瘤局部产生足够强度的 ICD 效应;而且肿瘤微环境中的免疫抑制作用也常屏蔽化放疗释放的肿瘤抗原与免疫活化信号,无法有效启动系统性免疫应答[4]。抗原释放与免疫激活在时空上不同步,导致免疫识别与效应阶段之间出现的断层,也进一步削弱了抗肿瘤免疫效果[5]。纳米技术的发展为突破上述瓶颈提供了解决方案。借助增强渗透与滞留(Enhanced Permeability and Retention, EPR)效应,纳米载体能够显著提升药物在肿瘤局部的富集浓度[6];还可作为多功能集成平台,实现 ICD 诱导剂、免疫佐剂及微环境调节剂的共递送,推动纳米系统从被动递送工具向主动免疫调节器的功能改变[7]。ICD 增效纳米系统已超越传统药物递送方式,发展成为能够主动调控抗肿瘤免疫循环的免疫反应放大器[8]。

2. ICD 增效的多维路径与机制

ICD 是连接局部治疗与全身免疫响应的关键环节。传统 ICD 诱导所释放的危险信号强度不足, 肿瘤抗原呈递与免疫识别过程常出现脱节, 肿瘤微环境固有的免疫抑制状态也阻碍了效应免疫细胞的激活[9]。纳米技术通过载体的工程设计, 从强化危险信号输出、提供协同刺激与破除肿瘤微环境抑制等优化设计方向入手, 实施多维度干预[10]。ICD 增效的多维策略如图 1 所示。

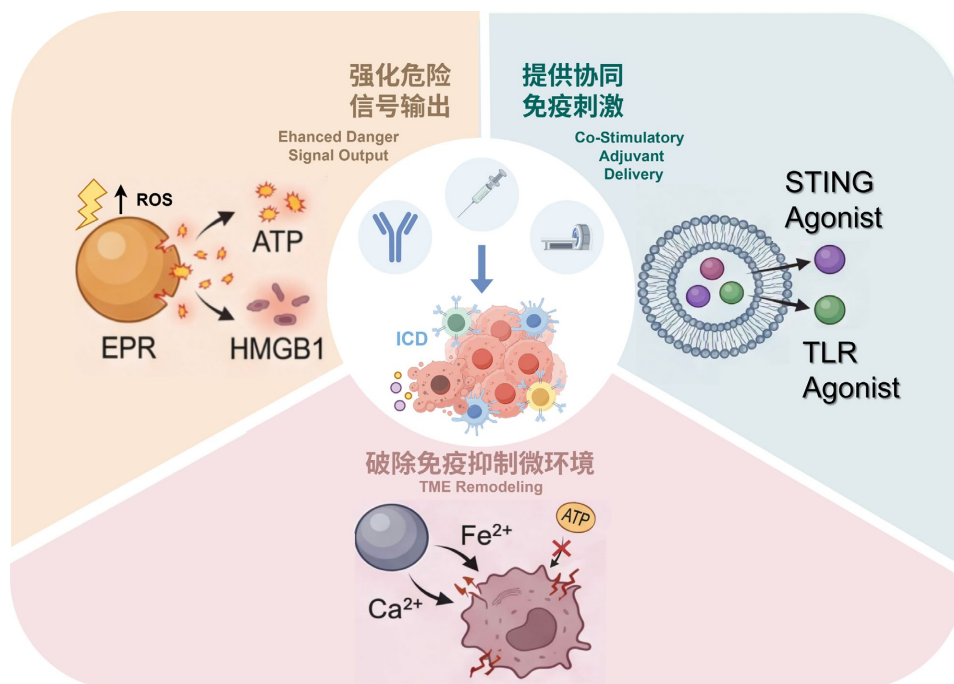


Figure 1. Multidimensional strategies for enhancing ICD
图 1. ICD 增效的多维策略图

2.1. 强化危险信号的输出

利用纳米载体的药代动力学优势, 提高肿瘤局部 ICD 诱导剂的生物利用度是 ICD 增效的主要优化方向。纳米颗粒能通过 EPR 效应, 调整药物系统分布, 提高肿瘤部位蓄积, 增强 DAMPs 的释放, 同时保护药物活性, 实现协同增效和降低毒性[11]。研究表明, 通过纳米技术优化 ICD 诱导剂的递送可显著放大危险信号的输出。Huang 等[12]针对放疗诱导的全身免疫反应不足的临床难题, 构建了一种钆-血红素纳米配位聚合物。该纳米系统能同步实现 X 射线沉积与谷胱甘肽耗竭, 通过放大放疗介导的氧化应激来协同增强 ICD。实验结果表明, 这种纳米配位聚合物增敏的放疗策略可有效协同免疫检查点抑制剂疗法, 抑制原发性与转移性肿瘤的生长, 在肿瘤放射免疫治疗领域具有进一步应用的潜力。Zhang 等[13]设计了一种由光敏剂 Ce6、糖代谢抑制剂氯尼达明和甲基转移酶抑制剂 RG108 组成的自放大纳米诱导剂 CLRN, 不仅能在缺氧环境下通过破坏葡萄糖代谢稳态来降低氧耗, 导致 ROS 大量生成并进一步破坏氧化还原稳态; 也可抑制 DNA 甲基化来上调 GSDME 蛋白表达, 从而激活 Caspase-3/GSDME 通路并诱发免疫原性细胞焦亡, 释放大量的 DAMPs 和促炎细胞因子以扩大免疫细胞浸润。CLRN 还通过破坏葡萄糖代谢稳态减少乳酸生成, 从而逆转免疫抑制性肿瘤微环境, 协同引发免疫应答。实验表明, 这种自放大纳米诱导剂能有效抑制原发瘤和远端转移肿瘤的生长, 为触发免疫原性细胞焦亡和增强抗肿瘤免疫治疗提供了一种简便有效的无载体纳米诱导剂设计策略。Duan 等[14]合成的高活性过氧化铈纳米颗粒 SrPN, 能在肿瘤微

环境中通过水解作用同时引发快速碱化和氧化应激,从而有效诱导肝细胞癌细胞发生 ICD,促进 DAMPs 释放、树突状细胞成熟,并通过 H_2O_2 介导的氧化应激与碱化逆转酸中毒,促使巨噬细胞向 M1 型极化,实现直接杀伤肿瘤细胞同时调节肿瘤免疫微环境的双重调控。

2.2. 增加免疫佐剂的协同刺激

纳米颗粒作为常用的共递送载体,可将 ICD 诱导剂与外源免疫佐剂(如 STING 或 Toll 样受体激动剂)协同输送至肿瘤部位,解决内源性危险信号强度不足的问题,通过内源信号与外源佐剂结合的级联放大效应激活先天免疫系统[15]。STING 通路是连接先天免疫与适应性免疫的重要分子节点。Higgs 等[16]将 STING 激动剂 DMXAA 与多种 TLR 激动剂联合使用,对比发现 LPS+ DMXAA 额外激活了 NF- κ B 信号通路,与 IRF3 通路协同诱导 IFN- β 的转录,实现了更好的天然免疫激活。在 B16 黑色素瘤模型中,瘤内注射低于最佳剂量的 LPS+DMXAA,比单一用药取得了更好的肿瘤控制效果。研究表明,通过 TLR4 和 STING 的组合信号传递,通过 NF- κ B 和 IRF3 的协同参与,能够实现更优的先天信号传导,具有极大的治疗潜力。然而,STING 通路的激活会通过 STING-IRF3-I 型干扰素轴,诱导肿瘤内高表达 PD-L1 的促瘤性单核细胞扩增,导致 STING 激动剂疗法临床疗效不佳。针对这一问题,Song 等[17]提出通过 TLR2 激动剂预处理来重编程 STING 信号传导,促进 STING 与 TRAF6 的相互作用,抑制 IRF3-I 型干扰素响应并增强 NF- κ B 活化,从而阻止 PD-L1 的上调并削弱单核细胞的促瘤功能。该研究揭示了 STING 下游通路之间的动态平衡与单核细胞的功能的关系,为 STING 通路提出通过 TLR2/STING 信号重编程克服治疗抵抗的创新策略。

2.3. 调节肿瘤免疫抑制的微环境

改变肿瘤免疫抑制微环境是确保 ICD 效应阶段成功的关键[18]。通过设计多功能纳米系统,在诱导 ICD 的同时,协同触发其他调节性细胞死亡(如铁死亡)或消耗免疫抑制因子,以实现免疫微环境的协同重塑与根本性逆转[19]。铁死亡与 ICD 的交叉调控为微环境重塑提供了新思路。Guo 等[20]开发了一种双靶点铁死亡免疫诱导剂 FTB@CC,该体系能在肿瘤弱酸性环境下释放光敏剂、 Ca^{2+} 和 Fe^{2+} ,经近红外光照射后,光敏剂诱导内质网应激触发 ICD 并产生大量 ROS;同时, Ca^{2+} 的超载放大了细胞毒性, Fe^{2+} 的增加则下调 GPX4 表达、促使脂质过氧化物积累,最终导致铁死亡。铁死亡与 ICD 相互促进协同诱导,有效克服了单一疗法的局限,重塑了免疫抑制性肿瘤微环境,与抗 PD-L1 抗体联用显著增强了抑制肿瘤免疫逃逸的效果。体内实验表明,该联合疗法促进了免疫细胞的浸润,并能够同时抑制远端与近端肿瘤的生长。这一纳米共诱导剂策略通过多种方式同时攻击肿瘤细胞及其免疫抑制微环境,为克服免疫治疗抵抗提供了新思路。除了调控细胞死亡程序,直接干预肿瘤微环境中的关键免疫抑制代谢通路是另一项有效策略。Deng 等[21]设计了一种工程化生物杂合系统 Bc@AZTF,该系统以 ATP 响应型载体 ZIF-90 为核心,包封 CD73 抑制剂 AB680,并覆以铁-多酚层构成纳米诱导剂 AZTF,最终通过酯化反应将其嫁接于益生菌表面。该生物杂合体可主动靶向并富集于肿瘤部位,响应酸性微环境释放 AZTF 纳米颗粒,通过消耗细胞内 ATP 并且抑制 ATP-腺苷代谢轴,减少免疫抑制性腺苷的积累,显著放大 ICD 效应。与抗 PD-1 抗体联用后,该策略不仅协同增强了肿瘤杀伤免疫力,还激活了持久的免疫记忆效应以应对肿瘤复发,为 ICD 联合腺苷代谢干预提供了新策略。

3. ICD 纳米技术的主要研究成果

ICD 纳米技术的快速发展,不仅体现在理论框架的日益成熟,更得益于一系列精密、多层次的研究方法和技术成果的支撑[22]。通过梳理 ICD 纳米技术在材料设计策略、体内外评价体系等方面的核心进展,

评估各项研究的价值与局限,完善从分子设计到系统验证的技术体系,推动 ICD 纳米疗法向临床迈进。

3.1. 材料和设计策略

3.1.1. 载体材料的化学组成与结构工程

纳米载体通过分子层面的设计,精确运用载体材料的物理化学性质(如亲疏水性、分子间作用力、刺激响应键等),赋予载体优异的药物负载、靶向递送、环境响应释放及生物相容性等,作为实现高效 ICD 诱导的基础,从材料源头上设计构建功能一体化的智能治疗平台[23]。Hou 等[24]制备的氟化透明质酸钠纳米载体 HA-2@1,利用透明质酸的 CD44 受体靶向性,并通过化学修饰使其具备 pH 响应特性,在肿瘤酸性微环境中能高效释放荷载药物,实现了对非小细胞肺癌的靶向可控递送。在金属有机材料方向,Xiang 等[25]开发的基于铈(II)配合物的自适应纳米平台 CM@ER-Rh NPs,利用其独特的亲金属相互作用实现自组装与近红外荧光成像,并借助肿瘤细胞膜包覆实现同源靶向,最终通过诱导显著的 II 型 ICD 效应,在动物模型中实现了高效的肿瘤抑制,为金属基 ICD 药物的设计和临床应用提供了新思路。Kong 等[26]构建的 C-B-M-Mn 金属药物纳米囊泡,通过设计整合代谢抑制剂、STING 通路激动剂及免疫佐剂 Mn^{2+} ,在肿瘤微环境中发生表面电位转变来促进细胞摄取,并在胞内响应性释放各功能组分,协同破坏肿瘤代谢并激活先天免疫。基于上述分析,通过对材料化学组成与结构的理性设计,可赋予纳米载体特定的递送与治疗方案,但在规模化生产、明确体内代谢行为以及深部肿瘤递送效率方面仍面临诸多挑战,未来发展需要继续向具有主动调控功能的治疗载体发生更符合临床需求的转变[27]。

3.1.2. 智能响应型载体

智能响应型载体利用肿瘤微环境与正常组织间的差异(如弱酸性 pH、高 GSH 浓度等),或是通过响应外部能量(如光、热等),实现药物的精准可控释放,是提高疗效并降低毒副作用的关键策略[28]。Yang 等[29]开发了一种肿瘤微环境与还原型双响应的聚合体前药纳米平台(DPPA-TRPP/Tab),该平台表面连接抗 PD-L1 的 D-肽拮抗剂(DPPA-1),核心包裹成纤维细胞活化蛋白抑制剂他拉泊司特,并在聚合物链上结合阿霉素作为 ICD 诱导剂。在弱酸性肿瘤微环境中,该纳米平台发生囊泡到胶束的转化,同步释放他拉泊司特抑制成纤维细胞,通过消耗活性氧、阻断 PD-L1 免疫检查点以及诱导 ICD 完成多角度抗肿瘤作用。声动力治疗纳米系统的进展尤为迅速,Du 等[30]构建的超声响应性细菌驱动纳米声敏剂递送系统,利用大肠杆菌 Nissle 1917 的主动靶向与深层穿透能力克服肿瘤异质性限制,在超声触发下释放声敏剂,诱导活性氧介导的免疫原性细胞死亡,在三阴性乳腺癌模型中展现出优于传统纳米声敏剂的肿瘤富集效率与转移抑制效果。智能响应型载体的设计与运用前景广阔,但是肿瘤微环境的异质性可能导致的响应不均,以及外部刺激的组织穿透深度有限也制约了其在深部肿瘤中的应用,未来设计需向多重响应或级联反应方向发展,以更好地应对体内复杂环境[31]。

3.1.3. 仿生纳米颗粒与细胞工程载体

仿生纳米颗粒通过包覆天然细胞膜等生物体自身成分,继承源细胞的生物学特性,克服免疫清除障碍,延长体内循环时间,并增强靶向特异性[32]。细胞工程载体是将活细胞经过工程化改造后,利用细胞天然的归巢能力和生物相容性,主动穿透生理屏障,将治疗性药物精准递送至病灶部位的递送系统,具有主动靶向性、低免疫原性及穿透深层组织的潜力[33]。仿生纳米颗粒与细胞工程载体在提高生物相容性与靶向性的同时,还可赋予纳米系统主动免疫调节功能,代表了药物递送系统从被动运输向主动靶向的重要发展方向。Xie 等[34]基于人工智能设计了一种细菌外膜囊泡仿生递送平台,将姜黄素纳米粒装载于细菌外膜囊泡 OMVs 中,利用 OMVs 作为天然免疫佐剂促进树突状细胞成熟,同时姜黄素通过调控 IRE1 α -XBP1 通路缓解树突状细胞脂质过氧化应激并恢复其抗原呈递功能,为提升抗肿瘤免疫治疗提供了新思

路。Sun 等[35]构建了癌细胞膜包覆的沸石咪唑酯框架-8 仿生纳米平台, 共载细胞焦亡诱导剂奥沙利铂和免疫调节剂咪喹莫特, 在 DNA 甲基转移抑制剂地西他滨的辅助下, 上调的 Gasdermin E 被奥沙利铂激活的 caspase-3 裂解进而诱导肿瘤细胞焦亡, 同时免疫佐剂咪喹莫特增强局部抗肿瘤免疫并触发系统性免疫应答, 为基于细胞焦亡的黑色素瘤化学免疫治疗提供了新策略。上述研究表明, 仿生纳米颗粒与细胞工程载体尽管在规模化制备和标准化生产方面仍面临挑战, 但随着合成生物学与纳米技术的深度融合, 仿生载体有望在 ICD 增效纳米系统中发挥更为核心的作用[36]。ICD 增效策略的材料和设计对比图如图 2 所示。

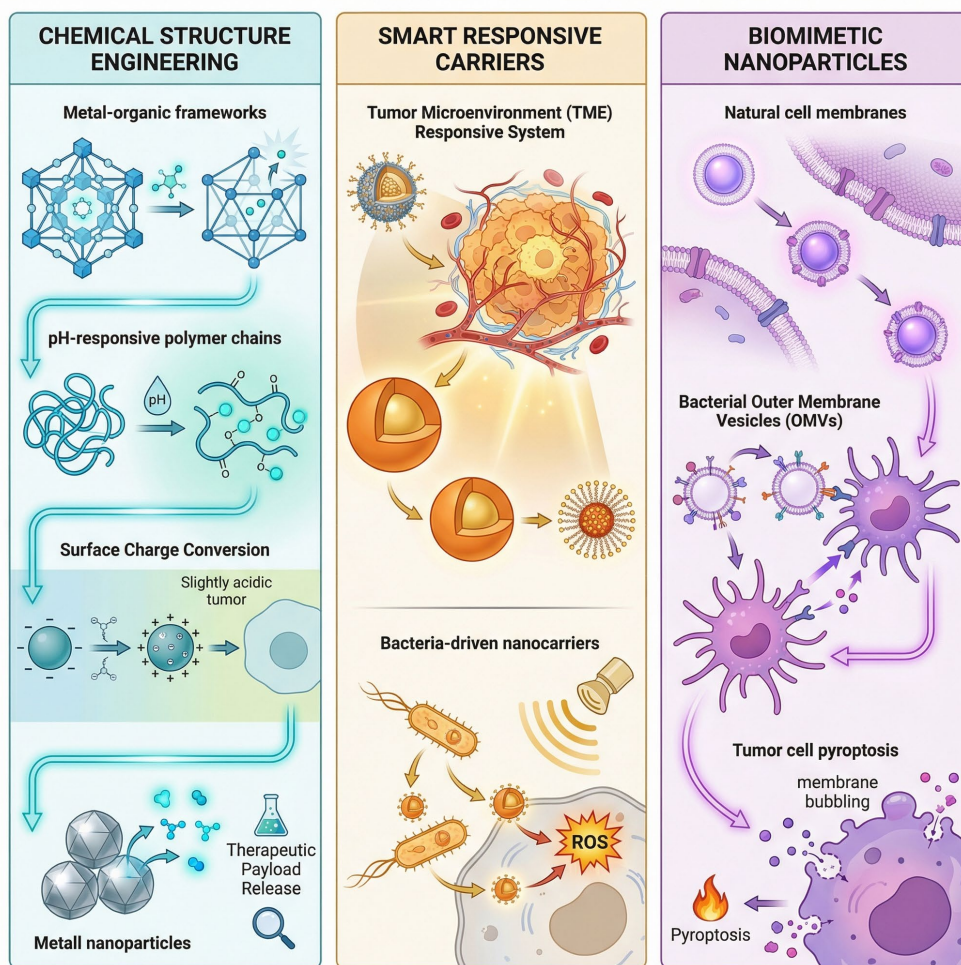


Figure 2. Comparative diagram of materials and design in enhancing ICD strategies
图 2. ICD 增效策略的材料和设计对比图

3.2. 体内外评价体系

体外评价体系的关键在于对引起 ICD 的重要 DAMPs 标志物进行系统性的定量评估, 目前常用的定量方法主要有: 肿瘤细胞表面的 CALR 暴露可采用流式细胞术进行定量检测, 细胞培养上清中的 ATP 可运用生物发光法检测试剂盒进行定量分析, 细胞释放 HMGB1 的水平可通过酶联免疫吸附测定法进行定量比较等[37] [38]。同时还需评价 ICD 对免疫细胞的激活能力, 可以通过构建共培养模型, 将经纳米系统处理后的肿瘤细胞与树突状细胞共孵育, 分析树突状细胞的成熟标志物(CD80、CD86 等)及主要组织相

容性复合体 II (Major Histocompatibility Complex II, MHC II) 的表达, 并对 CD8⁺ T 细胞的增殖、分泌干扰素 γ 等活化能力进行评估[39]。近年来, 三维肿瘤类器官和器官芯片技术的兴起为 ICD 研究提供了更接近体内情况的替代模型。Lisandrelli 等[40]利用结肠癌患者来源的类器官, 成功建立了奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶诱导 ICD 的体外评价体系, 系统检测了 CALR 膜转位、HMGB1 释放及 ATP 分泌等关键 DAMPs 标志物。研究表明, 不同患者来源的类器官对相同化疗药物呈现出差异化的 DAMPs 释放特征, 证实类器官模型能够保留患者特异性的 ICD 响应表型, 为个性化免疫治疗方案的筛选提供了可行性。

体内评价模型是评估纳米系统免疫应答及抗肿瘤疗效的关键技术环节。同源肿瘤模型是一种研究纳米药物诱导的远端效应和长期免疫记忆反应的经典体内研究模型, 以 C57BL/6 品系小鼠皮下接种 B16 黑色素瘤细胞为例, 该模型保留了啮齿类动物完整的天然免疫与适应性免疫系统, 能够真实模拟宿主与肿瘤之间的免疫应答过程, 为解析纳米药物重塑 TME、激活免疫细胞应答以及克服免疫抑制的复杂机制提供了重要的实验基础[41]。人源化小鼠模型作为评估人类特异性免疫靶点药物的体内模型, 可通过移植人类 CD34⁺造血干细胞或外周血单核细胞等到免疫重度缺陷小鼠体内, 构建具有功能性人源免疫系统的人源化小鼠模型, 帮助研究人固有免疫应答、特定病毒感染机制以及人源肿瘤在体内与免疫系统的相互作用[42]。多模态成像技术的应用极大支撑了纳米药物体内行为的动态监测与分析。Check 等[43]成功开发了磁共振成像与光片显微镜联合成像平台, 在两种具有完整免疫功能的胶质瘤模型(GI261 和 SB28)中, 实现了对免疫治疗药物在细胞水平分布的精准示踪与定量分析。该平台不仅能够实时可视化纳米颗粒在肿瘤组织及周围微环境中的生物分布特征, 还可同步监测药物在瘤周水肿区及白质束等部位的潜在脱靶情况, 帮助揭示了微血管病理改变与药物递送效率之间的内在关联。

4. 争议、挑战与未来展望

4.1. 争议与挑战

随着研究的持续深入, 一系列基础性科学问题逐渐凸显并成为制约发展的关键瓶颈。研究不同 ICD 诱导剂所引发的 DAMPs 谱是否存在差异, 以及最优的 DAMPs 谱组合是主要探讨的问题。Zhang 等[44]发现不同应激源诱导的 ICD 可能伴随差异化的 DAMPs 谱系, 不同亚型患者的预后及免疫治疗响应存在显著差异, 这提示并非所有免疫原性细胞死亡都具有等效的免疫激活能力。DAMPs 谱差异受多重因素共同调控。纳米材料理化性质可通过调节内质网应激的强度与动力学, 差异调控 DAMPs 的暴露与释放; 肿瘤异质性决定细胞对 ICD 诱导剂的敏感性差异, 影响 DAMPs 谱的组成与表达; 给药途径则可通过改变药物时空分布, 间接调节 DAMPs 信号的动态变化。研究发现, 无孔二氧化硅纳米粒比介孔纳米粒具有更强的促炎活性, 较大尺寸颗粒会诱导更强的细胞因子反应, 这表明载体的免疫调节性能应作为可设计参数纳入纳米系统的设计[45]。

在转化应用方面, 高度复杂、多功能的纳米系统是否有利于规模化且符合良好生产规范的生产要求是其重要的挑战。统计显示, 自 1989 年以来, 美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准的纳米药物不足 100 种, 这揭示了基础研究的繁荣与临床转化落地之间存在着巨大的鸿沟。患者的个体差异性要求应建立基于生物标志物的分层策略, 通过肿瘤免疫分型精准指导纳米系统的设计与选择。安全性再评估同样不容忽视, 强效的免疫激活可能诱发自身免疫性副作用与细胞因子释放综合征等风险, 需要建立完善的体外免疫毒性筛查体系来对纳米系统的安全性进行有效预测与管理[46]。

4.2. 未来发展方向

未来 ICD 增效纳米系统的发展将聚焦于智能化设计、多技术融合与临床转化路径的系统性探索。通过实现 ICD 诱导剂与免疫调节剂在时间轴上的精准序贯释放, 更精确地模拟天然免疫应答的时序逻辑。

Li等[47]通过构建两种具有相同聚合物骨架但不同载荷的纳米平台,分别靶向抗原呈递细胞与肿瘤细胞,实现了干扰素基因刺激因子通路的序贯激活与铁死亡的时空协调,在皮下移植瘤及远端转移模型中展现出显著增强的抗肿瘤活性。逻辑门控策略通过设计能够响应多个肿瘤微环境信号的纳米系统,仅当所有预设输入信号同时存在时方可激活治疗程序,从而最大限度降低脱靶毒性。Wang等[48]研究的逻辑门控DNA智能纳米机器人,能够以细胞外钾离子与酸性微环境作为双重输入,通过YES-AND逻辑电路精确调控其在肿瘤细胞内的行为,实现溶酶体干扰与协同治疗。

ICD增效纳米系统与细胞疗法的结合在突破性技术融合方面展现出广阔前景。纳米系统可作为嵌合抗原受体T细胞疗法(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T)的预调理剂,通过改善实体瘤中T细胞的浸润效率与功能持久性,克服实体瘤免疫治疗的瓶颈。研究表明,纳米生物技术可从基因、化学与组织工程三个维度协同增强CAR-T治疗,尤其在应对免疫抑制微环境、细胞浸润障碍与靶向毒性等核心挑战方面具有独特优势[49]。通过纳米载体递送溶瘤病毒可实现病毒裂解与ICD诱导的双重打击,同时有效解决病毒系统给药时面临的中和抗体清除难题。研究证实,基于细胞膜仿生技术的生物正交溶瘤病毒纳米囊泡,可通过同源靶向与生物正交靶向双重机制,显著促进CD8阳性CAR-T细胞在肿瘤中的浸润与活化[50]。

临床转化路径的探索同样需要系统推进。开发伴随诊断工具是实现精准治疗的前提,通过DAMPs分型或程序性细胞死亡相关基因特征分析,筛选最可能响应ICD增效治疗的患者群体。Li等[51]通过整合多种程序性死亡模式与机器学习算法,构建了免疫相关程序性细胞死亡特征,在肺腺癌多中心队列中验证了其对患者预后及免疫治疗响应的预测价值。探索局部给药(如瘤内注射)与系统给药相结合的临床方案,有望在原发灶激发原位疫苗效应的同时,通过系统给药清除转移灶,实现疗效与毒性的平衡[52]。推动建立科学监管体系至关重要,需要建立适用于复杂作用模式纳米药物的多维度综合评价体系,帮助深入理解制剂设计与生产工艺,为临床转化提供科学依据与监管指引[53]。

5. 结语

ICD增效纳米系统是肿瘤治疗方案从细胞毒性主导向免疫调节驱动深刻转变的关键技术载体,通过强化危险信号输出、引入免疫佐剂协同刺激以及解除肿瘤免疫微环境抑制等多维路径,有效将肿瘤细胞的物理性消亡转化为系统性的抗肿瘤免疫应答,为突破免疫学意义上的“冷肿瘤”治疗困境提供了新的可能。尽管当前在机制解析、临床转化及安全性评估等方面仍面临诸多挑战,ICD增效纳米系统凭借其多学科交叉融合的优势,有望成为破解现有肿瘤免疫治疗瓶颈的下一代解决方案。未来研究应深化免疫调控机制的阐明、推进材料体系的智能化设计以及加速临床转化路径的探索,推动开发真正能够重塑肿瘤免疫循环、实现患者长期生存获益的纳米免疫治疗药物。

参考文献

- [1] Galluzzi, L., Buqué, A., Kepp, O., Zitvogel, L. and Kroemer, G. (2017) Immunogenic Cell Death in Cancer and Infectious Disease. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 97-111. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.107>
- [2] Garg, A.D., Galluzzi, L., Apetoh, L., et al. (2015) Molecular and Translational Classifications of Damps in Immunogenic Cell Death. *Frontiers in Immunology*, **6**, Article 588.
- [3] Shi, J., Kantoff, P.W., Wooster, R. and Farokhzad, O.C. (2017) Cancer Nanomedicine: Progress, Challenges and Opportunities. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 20-37. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.108>
- [4] Engelen, Y., Demuyneck, R., Ramon, J., Breckpot, K., De Smedt, S.C., Lajoinie, G.P.R., et al. (2025) Immunogenic Cell Death as Interplay between Physical Anticancer Modalities and Immunotherapy. *Journal of Controlled Release*, **384**, Article 113721. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.113721>
- [5] Chen, X., Chen, C., Zhang, Y., Gong, T., Zhang, Z., Zhang, L., et al. (2026) Activating Antigen-Specific T Cells by the Dual Action of Paclitaxel to Enhance Tumor Immunotherapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **219**,

Article 107476. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2026.107476>

- [6] Deng, X., Zhang, Z., Ren, T. and Chen, L. (2025) Regulation of Oxidative Stress and Inflammation Caused by Drug Accumulation in the TME Based on EPR-Passive Strategy and Active Targeting. *Cancer Nanotechnology*, **16**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12645-025-00342-1>
- [7] Singh, D. and Kumar, A. (2025) Next-Generation Nanocarriers for Precision Antitumor Therapy: From Passive Targeting to Intelligent Response. *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy*, **6**, Article 1002355. <https://doi.org/10.37349/etat.2025.1002355>
- [8] Choi, M., Shin, J., Lee, C., Chung, J., Kim, M., Yan, X., et al. (2023) Immunogenic Cell Death in Cancer Immunotherapy. *BMB Reports*, **56**, 275-286. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2023-0024>
- [9] Duan, X., Chan, C. and Lin, W. (2019) Nanoparticle-Mediated Immunogenic Cell Death Enables and Potentiates Cancer Immunotherapy. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 670-680. <https://doi.org/10.1002/anie.201804882>
- [10] Hiep Tran, T. and Thu Phuong Tran, T. (2024) Current Status of Nanoparticle-Mediated Immunogenic Cell Death in Cancer Immunotherapy. *International Immunopharmacology*, **142**, Article 113085. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113085>
- [11] Zhang, H., Li, S., Liu, S., Liao, Y., Liu, H., Yang, M., et al. (2025) Therapeutic Targeting of Cell Death-Immune Crosstalk in Cancer to Rewire the Tumor Immune Microenvironment. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 277. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02491-8>
- [12] Huang, Z., Wang, Y., Yao, D., Wu, J., Hu, Y. and Yuan, A. (2021) Nanoscale Coordination Polymers Induce Immunogenic Cell Death by Amplifying Radiation Therapy Mediated Oxidative Stress. *Nature Communications*, **12**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20243-8>
- [13] Zhang, Q., Lin, L., Chen, G., Nie, M., Chen, G., Tang, Y., et al. (2026) Disrupting Tumor Homeostasis with an Autoamplificatory Nanoinducer to Augment Pyroptosis for Efficient Immunotherapy. *Biomaterials*, **324**, Article 123544. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123544>
- [14] Duan, Q.Y., Wang, L., Cheng, X., Qiu, S., et al. (2026) Highly Active Strontium Peroxide Nanoparticles Induce Alkalinization/Oxidation to Potentiate Cancer Immuno-Metabolic Therapy. *ACS Nano*, **20**, 3030-3047. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5c19350>
- [15] Banstola, A., Poudel, K., Kim, J.O., Jeong, J. and Yook, S. (2021) Recent Progress in Stimuli-Responsive Nanosystems for Inducing Immunogenic Cell Death. *Journal of Controlled Release*, **337**, 505-520. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.07.038>
- [16] Higgs, E.F. and Gajewski, T.F. (2024) Synergistic Innate Immune Activation and Anti-Tumor Immunity through Combined Sting and Tlr4 Stimulation.
- [17] Song, H., Chen, L., Pan, X., Shen, Y., Ye, M., Wang, G., et al. (2025) Targeting Tumor Monocyte-Intrinsic PD-L1 by Rewiring STING Signaling and Enhancing STING agonist Therapy. *Cancer Cell*, **43**, 503-518.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.02.014>
- [18] Attia, M.F., Anton, N., Wallyn, J., Omran, Z. and Vandamme, T.F. (2019) An Overview of Active and Passive Targeting Strategies to Improve the Nanocarriers Efficiency to Tumour Sites. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **71**, 1185-1198. <https://doi.org/10.1111/jphp.13098>
- [19] Liu, W., Jing, Y., Chen, Y., Sun, H., Xu, W., Liang, R., et al. (2025) Research Progress on the Cross-Regulation between Ferroptosis and Immunogenic Cell Death in Tumor Micro-Environment. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1581951. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1581951>
- [20] Guo, G., Ding, W., Li, F., Li, Z., Qin, S., Xu, G., et al. (2025) Nano Co-Inducer of Immunogenic Cell Death and Ferroptosis for Anti-Tumor Immunotherapy. *Journal of Colloid and Interface Science*, **697**, Article 137980. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2025.137980>
- [21] Deng, X.C., Liang, J.L., Zhang, S.M., et al. (2024) Interference of Atp-Adenosine Axis by Engineered Biohybrid for Amplifying Immunogenic Cell Death-Mediated Antitumor Immunotherapy. *Advanced Materials*, **36**, e2405673. <https://doi.org/10.1002/adma.202405673>
- [22] Jiao, W., Feng, Y., Liang, C., Lu, Q., Fan, H., Liang, X., et al. (2023) Reprogramming the Tumor Immune Microenvironment via Nanomaterial-Mediated Dynamic Therapy. *Nano Research*, **16**, 13100-13112. <https://doi.org/10.1007/s12274-023-6042-y>
- [23] Pandey, S., Joshi, S., Tripathi, P., Gupta, A. and Yadav, J.S. (2025) A Review on Targeting Tunable Nanocarrier Interaction, Physiochemical Properties, and Futuristic Nanocarrier. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1871**, Article 167956. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167956>
- [24] Hou, P., Tang, C., Zhao, W. and Li, Z. (2025) Preparation and Characterization of Polysaccharide-Derived Smart Nanocarriers for Stimuli-Responsive Delivery of Natural Extracts in NSCLC Therapy. *Carbohydrate Research*, **558**, Article 109670. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2025.109670>

- [25] Xiang, W., He, S., Zheng, Z., Liu, Y., Liu, X., Kuang, T., *et al.* (2025) A Self-Adaptive Rhodium(I) Complex-Based Nanoplatform with Type II Immunogenic Cell Death for Near-Infrared Phosphorescence Imaging and Cancer Immunotherapy. *Advanced Healthcare Materials*, **14**, e01871. <https://doi.org/10.1002/adhm.202501871>
- [26] Kong, M. and Qiu, L. (2025) Coordinated Modulation of Glucose Metabolism and Immunity via Metal-Drug Nanovesicles for Hepatocellular Carcinoma Therapy. *Journal of Controlled Release*, **384**, Article 113957. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.113957>
- [27] Peng, Y., Yu, M., Li, B., Zhang, S., Cheng, J., Wu, F., *et al.* (2025) Advances in Nanocarrier-Mediated Cancer Therapy: Progress in Immunotherapy, Chemotherapy, and Radiotherapy. *Chinese Medical Journal*, **138**, 1927-1944. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003703>
- [28] Tian, M., Xin, X., Wu, R., Guan, W. and Zhou, W. (2022) Advances in Intelligent-Responsive Nanocarriers for Cancer Therapy. *Pharmacological Research*, **178**, Article 106184. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106184>
- [29] Yang, W., Yi, J., Zhu, R., Guo, Y., Zhang, K., Cao, Y., *et al.* (2023) Transformable Prodrug Nanoplatform via Tumor Microenvironment Modulation and Immune Checkpoint Blockade Potentiates Immunogenic Cell Death Mediated Cancer Immunotherapy. *Theranostics*, **13**, 1906-1920. <https://doi.org/10.7150/thno.83912>
- [30] Du, M., Wang, T., Peng, W., Feng, R., Goh, M. and Chen, Z. (2024) Bacteria-driven Nanosonosensitizer Delivery System for Enhanced Breast Cancer Treatment through Sonodynamic Therapy-Induced Immunogenic Cell Death. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 167. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02437-0>
- [31] Mohamed, R.G.A., Ali, S.M., Ahmed, I.S., Rawas-Qalaji, M. and Hussain, Z. (2025) Next-Generation Nanocarriers for Colorectal Cancer: Passive, Active, and Stimuli-Responsive Strategies for Precision Therapy. *Biomaterials Science*, **13**, 5626-5664. <https://doi.org/10.1039/d5bm01176k>
- [32] Feng, J., He, D., Chen, J., Li, M., Luo, J., Han, Y., *et al.* (2025) Cell Membrane Biomimetic Nanoplatforms: A New Strategy for Immune Escape and Precision Targeted Therapy. *Materials Today Bio*, **35**, Article 102343. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102343>
- [33] Erdei, E., Deme, R., Balogh, B. and Mándity, I.M. (2025) Cell-Mediated and Peptide-Based Delivery Systems: Emerging Frontiers in Targeted Therapeutics. *Pharmaceutics*, **17**, Article 1597. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17121597>
- [34] Xie, D., Dong, Y., He, Z., Sun, J. and Sun, M. (2025) Artificial Intelligence-Designing Drug-Loaded Bacterial Outer Membrane Vesicles for *in Vitro* Activation of Dendritic Cells. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **60**, 1525-1533.
- [35] Sun, S., He, Y., Xu, J., Leng, S., Liu, Y., Wan, H., *et al.* (2024) Enhancing Cell Pyroptosis with Biomimetic Nanoparticles for Melanoma Chemo-Immunotherapy. *Journal of Controlled Release*, **367**, 470-485. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.01.057>
- [36] Carmona-Ribeiro, A. (2010) Biomimetic Nanoparticles: Preparation, Characterization and Biomedical Applications. *International Journal of Nanomedicine*, **5**, 249-259. <https://doi.org/10.2147/ijn.s9035>
- [37] Chen, Y., Wang, L., Chen, N. and Tang, G. (2024) Metformin Induces Tumor Immunogenic Cell Death in Ovarian Cancer by Activating AMPK Pathway. *Translational Oncology*, **47**, Article 102052. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102052>
- [38] Jiang, Z., Maggs, L., Zhou, K., Zou, C., Huang, J., Wang, X., *et al.* (2025) Piperlongumine Enhances the Antitumor Efficacy of PD-1 Inhibitors by Inducing Immunogenic Cell Death in Prostate Cancer Cells. *World Journal of Urology*, **43**, Article No. 406. <https://doi.org/10.1007/s00345-025-05760-9>
- [39] Naessens, F., Efimova, I., Saviuk, M. and Krysko, D.V. (2024) Cytofluorometric Analysis of the Maturation and Activation of Bone Marrow-Derived Dendritic Cells to Assess Immunogenic Cell Death. *Methods In Cell Biology*, **190**, 51-74.
- [40] Lisandrelli, R., Winkler, M., Trajanoski, Z. and Lamberti, G. (2025) Studying Immunogenic Cell Death in Human Colorectal Cancer Organoids. *Oncotargets and Therapy*, **18**, 705-715. <https://doi.org/10.2147/ott.s521346>
- [41] Jeong, Y.S., Lee, K.J., Kim, Y.J., Lee, S.J., Koom, W.S., Lee, I.J., *et al.* (2025) Investigating Tumor Immunogenicity as a Determinant of Differential Abscopal Effects. *Journal of Radiation Research*, **66**, 253-263. <https://doi.org/10.1093/jrr/rraf021>
- [42] Zhong, Y.S., Xie, W., Li, X.J., Ying, H.Z., *et al.* (2025) Humanized Immune Mouse Models: Emerging Applications for Cancer Immunotherapy. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **25**, e18715303382108. <https://doi.org/10.2174/0118715303382108250825062059>
- [43] Scheck, J.G., Boztepe, B., Kernbach, J.M., Karimian-Jazi, K., Heinz, L., Schregel, K., *et al.* (2025) Multimodality Mapping of Immunotherapy Distribution as a Predictive Marker in Glioma. *Neuro-Oncology*, **2025**, noaf295. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaf295>
- [44] Zhang, L.L., Zhang, D.J., Shi, J.X., *et al.* (2024) Immunogenic Cell Death Inducers for Cancer Therapy: An Emerging Focus on Natural Products. *Phytomedicine*, **132**, Article 155828. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155828>
- [45] Catenacci, L., Rossi, R., Sechi, F., Buonocore, D., Sorrenti, M., Perteghella, S., *et al.* (2024) Effect of Lipid Nanoparticle

- Physico-Chemical Properties and Composition on Their Interaction with the Immune System. *Pharmaceutics*, **16**, Article 1521. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121521>
- [46] de Souza Cardoso Delfino, C., de Paula Pereira, M.C., dos Santos Oliveira, M., de Carvalho Favareto, I., Valladão, V.S., de Oliveira Mota, M., *et al.* (2025) Scaling Nanopharmaceutical Production for Personalized Medicine: Challenges and Strategies. *Journal of Nanoparticle Research*, **27**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1007/s11051-025-06293-3>
- [47] Li, Y., Li, X., Zhang, M., Weng, X., Yi, J., Cao, Y., *et al.* (2024) Spatiotemporal Orchestration of a Ferroptosis-Immuno-therapy “Cycle” via a Sequential Drug Delivery System for Antitumor Immunity. *Nano Today*, **59**, Article 102535. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2024.102535>
- [48] Wang, Q., Chang, R., Li, X., Zhang, Y., Fan, X., Shi, L., *et al.* (2025) Logic-Gated DNA Intelligent Nanorobots for Cellular Lysosome Interference and Enhanced Therapeutics. *Angewandte Chemie International Edition*, **64**, e202423004. <https://doi.org/10.1002/anie.202423004>
- [49] Zuo, M., Wang, J., Zhang, W., Xiao, L., Qiao, Z., Li, W., *et al.* (2026) Nano-/Nanobio-Technology-Enhanced CAR-T Cell Therapy: Engineering the Next Generation of Immunotherapies. *Coordination Chemistry Reviews*, **550**, Article 217388. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2025.217388>
- [50] Huang, G., He, Y., Chen, X., Yin, T., Ma, A., Zhu, L., *et al.* (2025) Bioorthogonal Oncolytic-Virus Nanovesicles Combined Bio-Immunotherapy with CAR-T Cells for Solid Tumors. *Biomaterials Science*, **13**, 457-465. <https://doi.org/10.1039/d4bm01305k>
- [51] Li, Z., Fu, C., Chen, J., Ji, W. and Ma, Z. (2025) Identification and Validation of an Immune-Related Programmed Cell Death Signature for Predicting Prognosis and Immunotherapy in Large-Scale Multicenter Cohorts for Lung Adenocarcinoma. *Translational Cancer Research*, **14**, 6152-6171. <https://doi.org/10.21037/tcr-2025-1015>
- [52] Holtermann, A., Gislón, M., Angele, M., Subklewe, M., von Bergwelt-Baildon, M., Lauber, K., *et al.* (2024) Prospects of Synergy: Local Interventions and CAR T Cell Therapy in Solid Tumors. *BioDrugs*, **38**, 611-637. <https://doi.org/10.1007/s40259-024-00669-y>
- [53] Souto, E.B., Blanco-Llamero, C., Krambeck, K., Kiran, N.S., Yashaswini, C., Postwala, H., *et al.* (2024) Regulatory Insights into Nanomedicine and Gene Vaccine Innovation: Safety Assessment, Challenges, and Regulatory Perspectives. *Acta Biomater*, **180**, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.04.010>