

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260631

纳米囊泡递送系统在肝癌治疗中的应用

马 惠¹, 马艳花¹, 马春霞¹, 田旭东²

1 甘肃中医药大学中西医结合学院, 兰州 730000

2 甘肃省中医院脾胃病科, 兰州 730000

通信作者: 田旭东, xytxd@163.com (ORCID: 0009-0007-1052-3007)

摘要: 肝癌是全球高发的恶性肿瘤,传统放化疗存在靶向性差、毒副作用显著等局限,纳米囊泡递送系统因良好的生物相容性与靶向潜力成为研究焦点。本文介绍了纳米囊泡的基本特性及主要类型,详细探讨其靶向肝脏的机制,深入分析其在肝癌治疗中的应用潜力及研究进展,同时展望当前面临的挑战与未来发展趋势,旨在为纳米囊泡在肝癌靶向治疗领域的进一步研究与临床应用提供系统的参考依据。

关键词: 肝肿瘤; 脂质体; 治疗学

基金项目: 联合科研基金重大项目(24JRRA897); 甘肃省名中医传承工作室(国中医药规财函[2021]242号)

Application of nanovesicle delivery systems in treatment of liver cancer

MA Hui¹, MA Yanhua¹, MA Chunxia¹, TIAN Xudong²

1. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Department of Gastroenterology, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: TIAN Xudong, xytxd@163.com (ORCID: 0009-0007-1052-3007)

Abstract: Liver cancer is one of the most prevalent malignant tumors worldwide. Conventional radiotherapy and chemotherapy are often limited by poor targeting efficiency and significant adverse effects. Nanovesicle delivery systems have emerged as a research hotspot due to their superior biocompatibility and targeting potential. This article introduces the fundamental characteristics and main types of nanovesicles, elaborates on their mechanisms in targeting the liver, deeply analyzes their application potential in the treatment of liver cancer and related research advances, and discusses future challenges and development trends, in order to provide a reference for further research and clinical application of nanovesicles in targeted therapy for liver cancer.

Key words: Liver Neoplasms; Liposomes; Therapeutics

Research funding: Major Project of Joint Scientific Research Fund (24JRRA897); Gansu Provincial Studio for Inheritance of Famous Traditional Chinese Medicine Practitioners (Guo Zhongyao Gui Cai Han [2021] No.242)

纳米囊泡是由脂质、蛋白质和核酸等生物分子构成的纳米级封闭双层膜结构,具有高比表面积和表面活性,可包裹药物、基因等实现定向递送。作为一类药物递送载体,纳米囊泡能有效保护药物免遭酶解,增强其在靶组织中的滞留能力与细胞摄取效率,实现精准递送。目前,该系统已广泛应用于肿瘤、心血管疾病和肝

脏系统疾病等多种疾病的治疗,尤其在肝癌治疗领域展现出显著潜力。肝癌是全球高发、高致死的恶性肿瘤,现有的手术、放化疗等治疗方法疗效有限。纳米囊泡递送系统能将高浓度药物靶向运输至肿瘤,可提高疗效并减少对正常组织的毒副作用,在肝癌靶向治疗中具有重要应用前景,已成为近年的研究热点。

1 纳米囊泡概述

纳米囊泡尺寸多介于10~1 000 nm^[1],可通过自组装或细胞分泌形成,具备负载亲水性/亲脂性药物、基因及生物活性分子的能力^[2]。其递送机制主要依赖被动靶向[如增强渗透滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)]或通过配体-受体结合的主动靶向,从而实现精准的药物递送^[3]。根据来源属性,纳米囊泡可分为内源性纳米囊泡与人工纳米囊泡(artificial nanovesicle, ANV)两大类^[4]。

1.1 内源性纳米囊泡 细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)是最常见的内源性纳米囊泡,是由细胞自然分泌并释放到周围环境中的膜包裹结构。根据其大小和来源,主要可分为外泌体、微囊泡和凋亡小体^[5]。由于其具备天然的靶向性和低免疫原性,能够穿越生物屏障,因此逐渐被应用于药物载体的研究,并在改善药物递送靶向性、提升药效以及展现良好生物相容性等方面展现出显著优势。

纳米囊泡是具有高度生物相容性和靶向能力的运输介质,可装载并高效传递蛋白质、各类RNA、DNA片段及脂质成分^[6]。其内含物组成、靶向细胞类型、连接分子及作用信号通路的差异,决定了其在药物递送、疾病诊断与治疗中的不同应用潜力。内源性纳米囊泡主要来源于细胞分泌,如骨碎补衍生纳米囊泡具有稳定的纳米级膜结构,在不同pH条件下粒径和浓度稳定,内含RNA、蛋白质、脂质及柚皮苷等活性成分,可靶向股骨组织中的人骨髓间充质干细胞,通过结合连接分子雌激素受体 α 激活骨形态发生蛋白/Smad信号通路,促进成骨相关基因表达,发挥抗骨质疏松作用^[7]。大蒜外泌体样纳米囊泡呈典型盘状,平均粒径约52 nm,富含氨基酸衍生物、脂质和类黄酮等847种代谢物,可被人牙龈成纤维细胞有效内化,通过上调磷酸甘油酸脱氢酶激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路,进而调控核因子E2相关因子2和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)活性,实现抗炎、抗氧化及代谢调节功能,可用于治疗牙周炎^[8]。此外,EB病毒阳性胃癌细胞分泌的微囊泡高表达糖蛋白嗅素4,分泌后可靶向邻近的胃癌细胞,与细胞膜连接分子非典型钙黏蛋白1胞外区结合,通过抑制河马信号通路、增强Yes相关蛋白功能,从而促进受体细胞增殖,参与胃癌进展的调控^[9]。

1.2 ANV 近年来,ANV逐渐成为研究热点。ANV是使用物理或化学方法直接从细胞中制备,或通过化学合成等方式制备而成的纳米尺寸的囊泡,在结构上与内源

性EV相似,具有脂质双层膜结构,并可继承亲本细胞的成分和功能^[10]。此外,ANV在成本、产量和纯度等方面优于EV,并且可以通过标准化程序有效降低批次间的变异性,因而成为EV的有力补充。

多种研究证实,不同类型的ANV具有独特的理化特性与精准作用机制。例如,外泌体模拟纳米系统具备与内源性外泌体相似的理化特性和细胞相互作用能力,且成分可控、易于大量制备,其内部可包裹微RNA(microRNA, miRNA)-145模拟物等治疗性寡核苷酸,并通过表面修饰的整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 靶向肺腺癌细胞,实现精准药物递送^[11]。工程化S蛋白仿生纳米囊泡具有肿瘤微环境响应性,其核心包裹靶向表皮生长因子受体的小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA),通过表面改造的S蛋白与肺癌细胞(A549)的血管紧张素转化酶2受体结合,在肿瘤微环境高丰度凝血酶的触发下启动膜融合过程,将siRNA直接递送至细胞质^[12]。此外,脂质纳米颗粒则以高封装效率包裹siRNA,并利用载脂蛋白E-低密度脂蛋白受体机制靶向肝细胞,通过沉默血管内皮生长因子/表皮生长因子受体/PI3K-Akt-mTOR信号通路中的关键基因,进而抑制肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)进展^[13]。这些ANV均通过精准靶向与高效递送,在疾病治疗中展现出显著优势。

1.3 不同类型纳米囊泡的联系与互补性 尽管内源性纳米囊泡与ANV在起源上存在本质差异,但两者作为药物载体时均具有良好的组织相容性和细胞透过性;由于具有类似脂质体双层结构,亲水性药物可被负载于水性核心中,而亲脂性药物则被包载于脂质双层内,这种结构能够有效保护被捕获药物免受酶解降解^[14]。除此之外,两者的核心共性在于均通过双层膜结构实现活性物质的负载与靶向递送,且依赖EPR在肿瘤组织富集^[15]。两类囊泡具有显著互补性:内源性囊泡生物相容性强、免疫原性低,适合调节肿瘤免疫微环境(如间充质干细胞外泌体可抑制炎症反应^[16]),但其产量有限^[17];ANV可规模化制备,产量远高于内源性外泌体,存在 $10^3 \sim 10^4$ 倍的量级差异,且功能可定制,适合高效载药,但需通过仿生修饰以提升生物相容性^[18]。当前研究已实现两类囊泡的融合应用,如利用肝癌细胞膜包裹聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒,既保留了ANV的高载药能力,又通过细胞膜表面标志物实现免疫逃逸,体内靶向效率较未修饰纳米粒提升2.3倍^[19]。

2 纳米囊泡作用于肝脏的机制

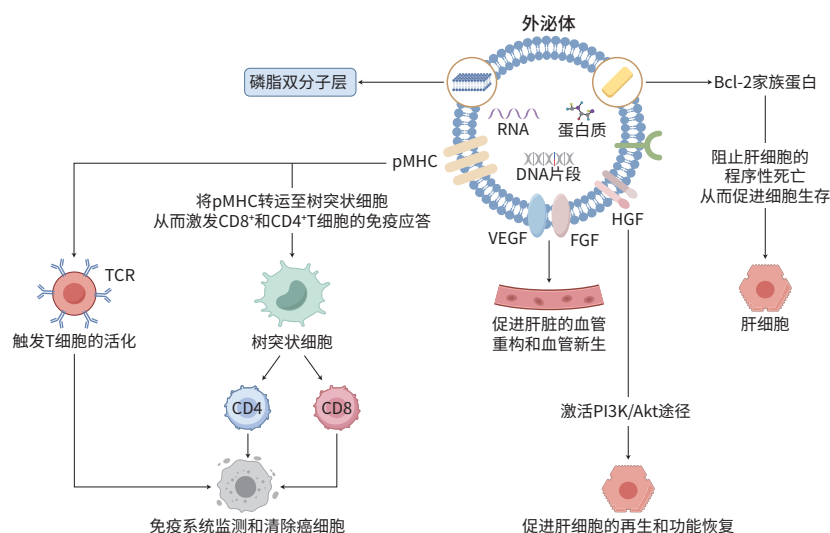
由于肝脏独特的双重血液供应系统(门静脉和肝动脉),纳米囊泡可以通过尺寸和表面性质的设计,利用

EPR在肝脏富集。内源性纳米囊泡能通过肝血窦内皮细胞100~200 nm窗孔进入窦周间隙,避免被肝巨噬细胞过度摄取^[20]。其可富集于肝损伤或病变区域,并通过携带内源性活性成分参与肝脏调控:如间质干细胞-EV传递miR-29a,抑制肝星状细胞活化,以减轻肝纤维化^[21];通过外泌体miR-122调控脂质代谢,影响非酒精性脂肪性肝病进展^[22];减少铁死亡和脂质过氧化物积累,缓解放射性肝损伤,并通过超氧化物歧化酶等抗氧化成分中和活性氧,以保护肝细胞^[23];增强肝细胞生长因子信号通路,促进肝再生^[24],携带miR-26a和miR-29a改善线粒体稳态,以保障肝细胞存活^[25];调节肝巨噬细胞Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)4/NF- κ B通路及自然杀伤T细胞的辅助性T细胞(T helper cell, Th)1/Th2极化,抑制促炎因子释放,以维持肝脏免疫微环境稳态^[26]。ANV包括脂质体、聚合物纳米粒和胶束等,结构可控且易于功能化修饰,>200 nm的颗粒易被肝血窦内皮细胞窗孔拦截,主要靶向肝巨噬细胞相关疾病;<200 nm的则进入窦周间隙,被肝细胞或肝星状细胞摄取,以治疗肝实质细胞相关疾病。通过表面修饰配体、抗体或靶向多肽实现精准作用,如连接去唾液酸糖蛋白受体配体可精准锚定肝细胞^[27],经修饰的红细胞-EV能高效递送抗纤维化药物^[28],脂质体借助膜融合机制快速释放药物以提升胰岛素信号激活效率^[29]。负载miRNA抑制剂可逆转过氧化物酶体增殖物激活受体 α 信号通路,改善肝脂肪变性^[30];蜂蜜来源囊泡样纳米颗粒通过抑制c-Jun氨基端激酶和NF- κ B通路,减轻非酒精性脂肪性肝炎炎症反

应^[31];纳米硒ANV通过调节线粒体动力学及NF- κ B/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3通路减少氧化损伤;工程化囊泡携带自噬激活剂,增强自噬溶酶体通路对毒性蛋白聚集的清除作用,助力肝脏解毒与修复^[32](图1)。

3 肝癌治疗现状与纳米囊泡递送优势

肝癌是全球第6大常见恶性肿瘤和第3大癌症死因^[33]。其中,HCC占80%,肝内胆管细胞癌占15%,其他罕见类型约占5%^[34]。肝癌具有高度异质性,病因多样导致驱动突变不同,形成独特的肿瘤免疫微环境。乙型肝炎病毒通过病毒蛋白干扰细胞内囊泡运输,促进含病毒miRNA和炎症因子的外泌体释放,进而诱导免疫抑制和血管生成^[35];非酒精性脂肪性肝病相关肝癌则在非肝硬化背景下发生,囊泡富含脂质、氧化应激标志物及特定miRNA,反映代谢驱动的致癌路径^[36]。单细胞RNA测序显示,非酒精性脂肪性肝病相关肝癌的单核细胞和B细胞来源囊泡携带更多免疫调节分子,可能增强对免疫检查点抑制剂的响应^[37];乙型肝炎相关肝癌则表现出更强的干细胞样特征(如八聚体结合转录因子4/Nanog蛋白高表达),其分泌的囊泡可能促进肿瘤干性和复发^[38]。这些差异提示,病因分型可作为囊泡生物标志物开发的重要分层依据。现有免疫检查点抑制剂及联合治疗对多数患者的客观缓解率仍有限。纳米囊泡作为一种新型疗法,可经修饰携带靶向性治疗分子,并对肝脏天然亲和且毒性低,具有临床价值并为肝癌治疗提供了新方向。



注:pMHC,抗原肽-主要组织相容性复合体分子复合物;VEGF,血管内皮生长因子;FGF,成纤维细胞生长因子;HGF,肝细胞生长因子;PI3K/Akt,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B;Bcl-2,B细胞淋巴瘤/白血病-2基因;TCR,T细胞受体。

图1 纳米囊泡作用于肝病的机制(以外泌体为例)

Figure 1 Mechanism of action of nanovesicles on liver disease (taking extracellular vesicles as an example)

纳米囊泡对肝脏的天然亲和力及其可修饰性,为解决肝癌治疗困境提供了新思路,肝脏独特的生理结构进一步赋予了纳米囊泡靶向肝癌的天然优势。肝脏是纳米颗粒的主要清除器官,其肝窦内皮细胞间隙宽(100~150 nm)、基底膜不完整,且富含肝巨噬细胞和肝星状细胞,使得静脉注射的纳米囊泡,尤其粒径<200 nm者可被主动靶向富集于肝脏^[39]。这一“肝脏首过效应”显著高于肺、乳腺或结肠癌等其他实体瘤,为实现肝癌局部药物递送创造了有利条件。例如,脂质体或聚合物纳米粒在肝组织中的浓度可达其他器官的5~10倍^[40]。然而,现有递送系统难以区分正常肝细胞与肝癌细胞。多数肝靶向载体依赖去唾液酸糖蛋白受体或清道夫受体,但这些受体在健康肝细胞中同样高表达^[41]。尽管已有研究尝试引入HCC特异性配体,但临床转化仍受限于配体稳定性、免疫原性及肿瘤异质性。

4 纳米囊泡递送系统与肝癌

4.1 内源性纳米囊泡 肝癌肿瘤微环境中的内源性纳米囊泡主要来源于肝癌细胞、肝星状细胞和肿瘤相关巨噬细胞等。其中,肝癌细胞是小细胞外囊泡(small extracellular vesicle, sEV)的主要来源,如HepG2等肝癌细胞系可分泌富含CD147的sEV^[42];肝星状细胞在慢性肝损伤和纤维化过程中被激活,能释放sEV^[43];肿瘤相关巨噬细胞作为微环境中丰富的免疫细胞,其分泌的sEV携带特定的miRNA^[44]。这些纳米囊泡靶向的细胞包括血管内皮细胞、免疫细胞以及邻近肿瘤细胞或肿瘤干细胞。内源性纳米囊泡通过促进肝癌细胞增殖转移、介导免疫逃逸、增强血管生成及参与治疗抵抗等多途径相互协同,共同推动肝癌的发生与发展。

4.1.1 促进肝癌细胞增殖与转移 纳米囊泡通过传递生物活性分子调控肝癌细胞的生物学行为。例如,HCC细胞分泌的外泌体富含miR-21,可被邻近肝细胞摄取后抑制磷酸酶与张力蛋白同源物基因表达,从而激活PI3K/Akt通路,显著增强细胞增殖与迁移能力^[45]。此外,外泌体携带的长链非编码RNA H19被证实可上调Wnt/ β -连环蛋白信号,进而促进肝癌干细胞的自我更新与克隆形成^[46]。

4.1.2 介导免疫逃逸 纳米囊泡通过多重机制抑制抗肿瘤免疫。HCC来源的外泌体可携带程序性细胞死亡配体-1,直接与T细胞表面的程序性细胞死亡蛋白1结合,抑制其活化与细胞毒性功能^[45]。同时,外泌体中富含的转化生长因子 β 1、白细胞介素-10等免疫抑制因子可诱导调节性T细胞的扩增,并抑制树突状细胞的成熟^[46]。一项体外研究显示,负载肿瘤抗原的树突状细胞

经热休克蛋白70复合物处理后,共刺激分子CD80/CD86表达升高,但HCC外泌体可逆转此过程,削弱抗原呈递能力^[47]。此外,MKi67-high HCC亚型表现出更低的 γ 干扰素反应,且M2型巨噬细胞浸润减少,提示外泌体可能参与调控Th1/Th2平衡,从而营造免疫耐受微环境^[48]。

4.1.3 增强血管生成能力 肝癌外泌体可以显著促进新生血管形成,HCC细胞分泌的外泌体可携带血管内皮生长因子、血管生成素和血小板衍生生长因子-AA等促血管生成因子,直接刺激内皮细胞增殖与管腔形成。天然化合物Withaferin A被证实可通过激活肝X受体- α 抑制NF- κ B通路,从而显著降低HCC细胞外泌体中多种血管生成因子的分泌水平,抑制血管生成^[49]。肝癌细胞来源的外泌体可装载特定miRNA,通过抑制血小板衍生生长因子信号,阻断正常成纤维细胞向癌症相关成纤维细胞的转化,减少促炎因子分泌,从而抑制肿瘤血管生成和上皮-间质转化^[50]。

4.2 ANV ANV在肝癌微环境中主要靶向3类细胞:HCC细胞本身、肿瘤相关巨噬细胞以及活化的肝星状细胞。其中,HCC细胞因高表达特定受体成为主动靶向的主要目标;而肝巨噬细胞和肿瘤相关巨噬细胞则因单核吞噬系统的天然摄取倾向,成为被动富集的重要部位^[39]。目前绝大多数肝癌ANV研究采用静脉注射作为给药途径,因其可实现全身循环并依赖肝脏的高血流量和EPR实现初步富集^[51]。相比之下,皮下给药在肝癌囊泡递送中几乎未见报道,主要因其难以达到有效肝内浓度,且淋巴引流路径不利于肝脏靶向。静脉给药后,ANV的生物分布呈现“肝脾优先蓄积”模式:肝脏摄取率可达总剂量的30%~60%,其中40%~70%被肝巨噬细胞吞噬,仅小部分(<10%)真正渗透至肿瘤实质。肿瘤微环境的异常血管结构、间质高压和酸性环境等特点显著影响ANV的分布和渗透。不同类型、不同分期的肿瘤,其微环境特点也存在差异,对ANV分布的影响也不同。例如,高度血管化的肿瘤有利于ANV的富集^[52];而纤维化严重的肿瘤则限制ANV的渗透^[53]。

ANV的递药方式包括被动与主动靶向:被动靶向利用EPR,在肝癌组织高通透性血管处富集,如包覆缬氨酸的脂质体可提升病灶药物浓度,抑制组蛋白去乙酰化酶活性,诱导肝癌细胞凋亡^[54];主动靶向通过表面修饰配体特异性结合肝癌细胞过表达受体,叶酸受体靶向脂质体递送MYCN小干扰RNA沉默致癌基因表达^[55];微环境响应型智能释药系统中,ANV基于肝癌低pH、低氧和酶过表达等微环境特点构建多功能递药系统^[56]。例如,酸度/还原双响应载体在肝癌微环境中触发释放,负载miR-122的纳米载体可特异性激活抑癌基因,抑制肝癌进展^[57]。

5 应用挑战与展望

纳米囊泡在肝癌治疗领域展现出巨大的应用潜力。内源性纳米囊泡具备良好的生物相容性以及内源性靶向优势,在肝癌免疫微环境的调控以及早期诊断过程中扮演核心角色;而ANV则通过可定制化的靶向设计以及智能释药功能,能够显著提高药物疗效,同时降低药物毒性。然而,纳米囊泡在临床应用中仍面临诸多挑战,未来研究可围绕以下3个方向展开探索。

5.1 人工囊泡的制备挑战与新型构建技术 人工囊泡作为重要载体,构建技术近年来取得了显著进展。传统方法存在有机溶剂残留、粒径分布不均等局限,多项新技术被开发以提升囊泡性能。微流控技术通过精确控制微通道层流,可制备单分散、尺寸可控的单层囊泡,其包封效率优于传统方法,适用于敏感生物大分子包载且工艺可放大^[58]。超临界流体技术采用超临界CO₂替代有毒有机溶剂,适用于溶剂敏感的活性成分,在药品生产质量管理规范级生产中有潜力。仿生合成策略从天然细胞中获取膜碎片并自组装成人工囊泡,能够保留亲本细胞的归巢特性,实现主动靶向特定微环境^[59]。此外,模板辅助自组装法利用牺牲性核心引导沉积,可构建多层、厚壁或非球形囊泡,适用于控释与机械强度要求高的场景^[60]。冻干-复溶双乳液法、去垢剂耗竭法和曲率调控法等也各有优势。在肝癌治疗应用中,ANV面临单核吞噬细胞系统清除、肿瘤异质性和规模化生产等难点。目前,上述难点可通过细胞膜仿生修饰、设计“双靶点”囊泡、微流控与连续离心结合等方案有效克服,同时交联剂可在不影响生物相容性的前提下降低药物泄漏率。

5.2 不同纳米囊泡协同机制、应用差异及联合治疗互补效应 内源性纳米囊泡与ANV是重要的药物递送载体,近年来在肿瘤治疗等领域展现出互补优势。两者虽来源差异显著,但联合应用可提升治疗指数并降低系统毒性。临床前研究表明,内源性纳米囊泡多用于递送核酸类药物或作为免疫调节剂^[61],如树突状细胞来源外泌体已进入肿瘤疫苗临床试验;ANV则用于化疗药物缓释与肿瘤富集,通过EPR实现被动靶向,还可通过主动靶向配体提升肿瘤摄取效率^[62]。EPR在人类实体瘤中的异质性限制了人工载体疗效,而天然囊泡在中枢神经系统疾病治疗中具有独特优势^[63]。将天然与ANV整合为杂化系统是一种新兴策略。例如,外泌体膜包覆脂质体可赋予人工载体“伪装”特性,延长循环半衰期并增强肿瘤靶向性^[64]。此类杂化载体既可保留人工系统的高载药能力,又能继承天然膜免疫逃逸功能,已证实可提升

药物在肿瘤中的蓄积并减少肝脾清除。此外,联合用药时,天然囊泡递送免疫检查点抑制剂,人工囊泡递送化疗药物,形成“免疫-化疗”协同效应,有助于逆转肿瘤免疫抑制微环境^[65]。

5.3 系统调控:器官间囊泡通讯对肝癌治疗的影响 EV在肝脏局部微环境及肝-肠、肝-脾轴等器官交互中发挥核心调控作用。肠道来源的sEV可经门静脉靶向肝脏,如结直肠癌sEV富集的miR-21-5p通过激活肝巨噬细胞TLR7,诱导其分泌白细胞介素-6和肿瘤坏死因子 α ,构建促肿瘤转移的炎症性微环境,揭示了结直肠癌肝转移的器官特异性机制^[66]。囊泡的器官选择性分布受表面整合素、四跨膜蛋白及糖基化模式调控,如整合素 $\alpha v \beta 5$ 导向肝脏^[67],这为其靶向递送奠定基础。在肝-脾轴中,原发灶EV可能协同调节肝脾免疫状态,如影响髓系抑制细胞、调节性T细胞扩增及三级淋巴结构形成^[68],参与抗肿瘤免疫监视调控^[69]。基于上述机制,可通过靶向EV生成、释放或摄取,阻断miR-21/TLR7/白细胞介素-6等关键信号轴,或工程化改造EV作为药物载体等策略进行干预。临床前研究显示,沉默结直肠癌sEV中的miR-21,或使用TLR7拮抗剂、细胞外信号调节激酶抑制剂等干预手段,可减少转移负荷,展现出良好的治疗转化前景。

6 小结

纳米囊泡递送系统凭借良好的生物相容性、肝脏天然靶向性与可修饰性,为突破当前肝癌治疗困境提供了新方向。未来通过完善人工囊泡制备工艺、探索多类型囊泡协同治疗策略、解析器官间囊泡通讯机制,纳米囊泡有望成为肝癌综合治疗的核心工具,推动肝癌靶向治疗的临床转化。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 马惠负责课题设计,撰写论文;马艳花、马春霞负责修改论文;田旭东负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] CADINOIU AN, RATA DM, ATANASE LI, et al. Formulations based on drug loaded aptamer-conjugated liposomes as a viable strategy for the topical treatment of basal cell carcinoma-In vitro tests[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(6): 866. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060866.
- [2] LAI F, CADDEO C, MANCA ML, et al. What's new in the field of phospholipid vesicular nanocarriers for skin drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2020, 583: 119398. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119398.
- [3] ALLEN TM, SAPRA P, MOASE E. Use of the post-insertion method for the formation of ligand-coupled liposomes[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2002, 7(3): 889-894.
- [4] van NIEL G, D'ANGELO G, RAPOSO G. Shedding light on the cell

- biology of extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(4): 213-228. DOI: 10.1038/nrm.2017.125.
- [5] CHEN XL, YANG FQ. Classification and nomenclature of extracellular vesicles[M]//*Extracellular Vesicles*. Singapore: Springer Nature Singapore, 2024: 3-7. DOI: 10.1007/978-981-99-8365-0_1.
- [6] MIAO WG, ZHOU JY, HAN RQ. Analysis of global liver cancer statistics[J]. *Chin J Epidemiol*, 2024, 45(6): 865-869. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231027-00251.
- 缪伟刚, 周金意, 韩仁强. 全球肝癌流行病学数据解析[J]. *中华流行病学杂志*, 2024, 45(6): 865-869. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231027-00251.
- [7] ZHAO Q, FENG JJ, LIU FB, et al. Rhizoma Drynariae-derived nanovesicles reverse osteoporosis by potentiating osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells via targeting ER α signaling[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(5): 2210-2227. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.02.005.
- [8] YU CH, LIU YQ, YU XT, et al. Garlic-derived exosome-like nanovesicles: A promising natural nanotherapy for periodontitis via PHGDH/PI3K/AKT-mediated metabolic and inflammatory regulation[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 5551-5572. DOI: 10.2147/IJN.S510417.
- [9] WEN FP, HAN Y, ZHANG H, et al. Epstein-Barr virus infection up-regulates extracellular OLFM4 to activate YAP signaling during gastric cancer progression[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 10543. DOI: 10.1038/s41467-024-54850-6.
- [10] WANG CL, ZHANG GH, CHEN X, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of colorectal cancer liver metastasis based on tumor exosomes[J]. *World Chin Med*, 2024, 19(7): 1056-1062. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.07.026.
- 王成磊, 张广辉, 陈雪, 等. 基于肿瘤外泌体探讨中医药防治大肠癌肝转移机制[J]. *世界中医药*, 2024, 19(7): 1056-1062. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.07.026.
- [11] VÁZQUEZ-RÍOS AJ, MOLINA-CRESPO Á, BOUZO BL, et al. Exosome-mimetic nanoplateforms for targeted cancer drug delivery[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 85. DOI: 10.1186/s12951-019-0517-8.
- [12] YU MH, JAMBHRUNKAR S, THORN P, et al. Hyaluronic acid modified mesoporous silica nanoparticles for targeted drug delivery to CD44-overexpressing cancer cells[J]. *Nanoscale*, 2013, 5(1): 178-183. DOI: 10.1039/c2nr32145a.
- [13] THALI KM, YOU HW, AHER KB, et al. Advances in lipid-based nanomedicine: Pathway specific siRNA therapy and optimizing delivery for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 10541-10566. DOI: 10.2147/IJN.S532246.
- [14] KALLURI R, LEBLEU VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977.
- [15] YOU Q, LIANG FM, WU GG, et al. The landscape of biomimetic nanovesicles in brain diseases[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(7): 2306583. DOI: 10.1002/adma.202306583.
- [16] HUANG CY, LI WX, JIANG S, et al. Application of mesenchymal stem cell-derived exosomes in liver regeneration[J/OL]. *Chin J Transplant (Electronic Edition)*, 2025, 19(4): 268-273. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2025.04.010.
- 黄淳雨, 李文馨, 蒋上, 等. 间充质干细胞来源外泌体在肝再生领域的应用[J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2025, 19(4): 268-273. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2025.04.010.
- [17] WANG ZR, LI WP, JIANG YH, et al. A sphingolipid-derived paclitaxel nanovesicle enhances efficacy of combination therapies in triple-negative breast cancer and pancreatic cancer[J]. *Nat Cancer*, 2025, 6(10): 1734-1753. DOI: 10.1038/s43018-025-01029-7.
- [18] LOU SY, HU W, WEI PY, et al. Artificial nanovesicles derived from cells: A promising alternative to extracellular vesicles[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(1): 22-41. DOI: 10.1021/acsami.4c12567.
- [19] YANG ZG, SHI JF, XIE J, et al. Large-scale generation of functional mRNA-encapsulating exosomes via cellular nanoporation[J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(1): 69-83. DOI: 10.1038/s41551-019-0485-1.
- [20] LIN QX, WEN YY, PENG YY, et al. Cancer cell-coated PLGA nanoparticles loaded with sorafenib and spions for hepatocellular carcinoma theranostics[J]. *Curr Drug Deliv*, 2025. DOI: 10.2174/0115672018377065250717004240.
- [21] LEI YG, YAO J, ZHENG J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles enhance the regenerative capability of fibrotic liver[J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(3): 379-388. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.03.009.
- 雷耘果, 姚嘉, 郑俊, 等. 人脐带间充质干细胞来源的细胞外囊泡增强纤维化肝脏再生能力[J]. *器官移植*, 2023, 14(3): 379-388. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.03.009.
- [22] LI P, WANG MR. Research progress on the role of miR-122 in the regulation of liver diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2010, 13(5): 397-400. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2010.05.037.
- 李平, 汪茂荣. miR-122在肝脏疾病调控中的作用研究进展[J]. *实用肝脏病杂志*, 2010, 13(5): 397-400. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2010.05.037.
- [23] CHEN C, XIAO JQ, SUI X, et al. Protective effect and mechanism of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicle on radiation-induced liver injury[J]. *Organ Transplant*, 2023, 14(3): 411-419. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.03.013.
- 陈池, 萧家麒, 隋昕, 等. 间充质干细胞来源的细胞外囊泡对放射性肝损伤的保护作用及其机制研究[J]. *器官移植*, 2023, 14(3): 411-419. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023.03.013.
- [24] LEE J, KIM SR, LEE C, et al. Extracellular vesicles from *in vivo* liver tissue accelerate recovery of liver necrosis induced by carbon tetrachloride[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(10): e12133. DOI: 10.1002/jev2.12133.
- [25] GUO N, WANG Y, WEN ZF, et al. Promising nanotherapeutics of stem cell extracellular vesicles in liver regeneration[J]. *Regen Ther*, 2024, 26: 1037-1047. DOI: 10.1016/j.reth.2024.09.016.
- [26] PARTHASARATHY G, HIRSOVA P, KOSTALLARI E, et al. Extracellular vesicles in hepatobiliary health and disease[J]. *Compr Physiol*, 2023, 13(3): 4631-4658. DOI: 10.1002/cphy.c210046.
- [27] DEVHARE PB, RAY RB. Extracellular vesicles: Novel mediator for cell to cell communications in liver pathogenesis[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 60: 115-122. DOI: 10.1016/j.mam.2017.11.001.
- [28] JIANG SS, TIAN SY, WANG PN, et al. Native and engineered extracellular vesicles: Novel tools for treating liver disease[J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(16): 3840-3856. DOI: 10.1039/d3tb01921g.
- [29] ZHANG GS, HUANG XF, XIU HQ, et al. Extracellular vesicles: Natural liver-accumulating drug delivery vehicles for the treatment of liver diseases[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 10(2): e12030. DOI: 10.1002/jev2.12030.
- [30] VALE N, PEREIRA M, MENDES RA. Systemic inflammatory disorders, immunosuppressive treatment and increase risk of head and neck cancers-a narrative review of potential physiopathological and biological mechanisms[J]. *Cells*, 2023, 12(17): 2192. DOI: 10.3390/cells12172192.
- [31] LIU BL, NGUYEN PL, YU H, et al. Honey vesicle-like nanoparticles protect aged liver from non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(8): 3661-3679. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.05.002.
- [32] SHEN Q, LIU YJ, LI JK, et al. Nano-selenium modulates NF- κ B/NLRP3 pathway and mitochondrial dynamics to attenuate microplastic-induced liver injury[J]. *Nutrients*, 2024, 16(22): 3878. DOI: 10.3390/nu16223878.
- [33] SHEGEFTI S, BOLORI S, NABAVI-RAD A, et al. Helicobacter pylori-derived outer membrane vesicles suppress liver autophagy: A novel mechanism for H. pylori-mediated hepatic disorder[J]. *Microb Pathog*, 2023, 183: 106319. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106319.
- [34] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [35] RUMGAY H, FERLAY J, DE MARTEL C, et al. Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype[J]. *Eur J Cancer*, 2022, 161: 108-118. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.11.023.
- [36] BUCHARD B, TEILHET C, ABEYWICKRAMA SAMARAKOON N, et al. Two metabolomics phenotypes of human hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease according to fibrosis severity[J]. *Me-*

- tabolites, 2021, 11(1): 54. DOI: 10.3390/metabo11010054.
- [37] HAMMOUTENE A, RAUTOU PE. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2019, 70(6): 1278-1291. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.012.
- [38] YIN X, LI YW, ZHANG BH, et al. Coexpression of stemness factors Oct4 and nanog predict liver resection[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9): 2877-2887. DOI: 10.1245/s10434-012-2314-6.
- [39] LEHRICH BM, DELGADO ER. Lipid nanovesicle platforms for hepatocellular carcinoma precision medicine therapeutics: Progress and perspectives[J]. Organogenesis, 2024, 20(1): 2313696. DOI: 10.1080/15476278.2024.2313696.
- [40] WANG HL, THORLING CA, LIANG XW, et al. Diagnostic imaging and therapeutic application of nanoparticles targeting the liver[J]. J Mater Chem B, 2015, 3(6): 939-958.
- [41] IDÉE JM, GUIU B. Use of Lipiodol as a drug-delivery system for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: A review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 88(3): 530-549. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.003.
- [42] KANG JH, TOITA R, MURATA M. Liver cell-targeted delivery of therapeutic molecules[J]. Crit Rev Biotechnol, 2016, 36(1): 132-143. DOI: 10.3109/07388551.2014.930017.
- [43] QIN CF, ZHAO YL, LONG LJ, et al. Mechanism of cytotoxic T lymphocyte-derived exosomes inhibiting hepatic stellate cell activation[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(10): 2340-2347. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.011.
- 覃川福, 赵雅丽, 龙丽娟, 等. 细胞毒性T淋巴细胞来源外泌体抑制肝星状细胞活化的机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(10): 2340-2347. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.10.011.
- [44] NIU YM, ZHU JH, LI Y, et al. Size shrinkable drug delivery nanosystems and priming the tumor microenvironment for deep intratumoral penetration of nanoparticles[J]. J Control Release, 2018, 277: 35-47. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.03.012.
- [45] KUSEC R. Exosomes in heme malignancies and pre-cancerous states[J]. Hematol Transfus Cell Ther, 2020, 42: 16. DOI: 10.1016/j.htct.2020.09.031.
- [46] WANG J, YANG YL, LU JY, et al. The role of exosomes in therapeutic resistance of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatoma Res, 2023, 9: 46. DOI: 10.20517/2394-5079.2023.85.
- [47] YANG X, XIE X, XIAO YF, et al. The emergence of long non-coding RNAs in the tumorigenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2015, 360(2): 119-124. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.035.
- [48] RAMOS-SANTILLAN V, OSHI M, NELSON E, et al. High Ki67 gene expression is associated with aggressive phenotype in hepatocellular carcinoma[J]. World J Oncol, 2024, 15(2): 257-267. DOI: 10.14740/wjon1751.
- [49] SANTHEKADUR PK, SHIRAGANNAVAR VD, GOWDA NGS, et al. Withaferin A acts as a novel ligand and regulator of liver X receptor- α in hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Exp Hepatol, 2022, 12: S6-S7. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.10.089.
- [50] WU YY, YU LSY, ZHOU HY, et al. Effect of HepG2-derived exosome with PDGF-D knockdown on transformation of normal fibroblasts into tumor-associated fibroblasts in liver cancer[J]. Front Biosci, 2025, 30(3): 26045. DOI: 10.31083/FBL26045.
- [51] THAN NN, NEWSOME PN. Stem cells for liver regeneration[J]. QJM, 2014, 107(6): 417-421. DOI: 10.1093/qjmed/hcu013.
- [52] WANG GW, WU BH, LI QY, et al. Active transportation of liposome enhances tumor accumulation, penetration, and therapeutic efficacy[J]. Small, 2020, 16(44): 2004172. DOI: 10.1002/sml.202004172.
- [53] YIN XY, ZHAO XY, SHEN YM, et al. Nanoparticle-mediated dual targeting of stromal and immune components to overcome fibrotic and immunosuppressive barriers in hepatocellular carcinoma[J]. J Control Release, 2025, 383: 113783. DOI: 10.1016/j.jconrel.2025.113783.
- [54] ZHOU FL, TENG FF, DENG PZ, et al. Recent progress of nano-drug delivery system for liver cancer treatment[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2018, 17(14): 1884-1897. DOI: 10.2174/1871520617666170713151149.
- [55] ZHI DF, ZHAO YN, CUI SH, et al. Conjugates of small targeting molecules to non-viral vectors for the mediation of siRNA[J]. Acta Biomater, 2016, 36: 21-41. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.03.048.
- [56] LU SJ, LI GF. Research progress of nano-drug delivery systems based on the characteristics of microenvironment in the treatment of liver cancer[J]. Chin Pharm J, 2023, 58(16): 1447-1456. DOI: 10.11669/cpj.2023.16.002.
- 路诗佳, 李国飞. 基于微环境特点构建的纳米递药系统在肝癌治疗中的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(16): 1447-1456. DOI: 10.11669/cpj.2023.16.002.
- [57] WU WT, HU QD, WANG M, et al. A PEGylated megamer-based microRNA delivery system activatable by stepwise microenvironment stimulation[J]. Chem Commun, 2019, 55(63): 9363-9366. DOI: 10.1039/c9cc03846a.
- [58] GARLAND J. Unravelling the complexity of signalling networks in cancer: A review of the increasing role for computational modelling[J]. Crit Rev Oncol, 2017, 117: 73-113. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.004.
- [59] ŠEGOTA S, TEŽAK D. Spontaneous formation of vesicles[J]. Adv Colloid Interface Sci, 2006, 121(1-3): 51-75. DOI: 10.1016/j.cis.2006.01.002.
- [60] NOLTE-T HOEN ENM, WAUBEN MHM. Immune cell-derived vesicles: Modulators and mediators of inflammation[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(16): 2357-2368. DOI: 10.2174/138161212800166013.
- [61] BILIA AR, BERGONZI MC, GUCCIONE C, et al. Vesicles and micelles: Two versatile vectors for the delivery of natural products[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2016, 32: 241-255. DOI: 10.1016/j.jddst.2015.09.007.
- [62] SHRINGIRISHI M, PRAJAPATI SK, MAHOR A, et al. Nanosponges: A potential nanocarrier for novel drug delivery-a review[J]. Asian Pac J Trop Dis, 2014, 4: S519-S526. DOI: 10.1016/S2222-1808(14)60667-8.
- [63] SAMARIDOU E, ALONSO MJ. Nose-to-brain peptide delivery-The potential of nanotechnology[J]. Bioorg Med Chem, 2018, 26(10): 2888-2905. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.11.001.
- [64] PENG Y, BARIWAL J, KUMAR V, et al. Organic nanocarriers for delivery and targeting of therapeutic agents for cancer treatment[J]. Adv Ther, 2020, 3(2): 1900136. DOI: 10.1002/adt.201900136.
- [65] PUSHPALATHA R, SELVAMUTHUKUMAR S, KILIMOZHI D. Nanocarrier mediated combination drug delivery for chemotherapy-A review[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2017, 39: 362-371. DOI: 10.1016/j.jddst.2017.04.019.
- [66] SHAO YK, CHEN T, ZHENG X, et al. Abstract 1103: Colorectal cancer-derived small extracellular vesicles establish an inflammatory premetastatic niche through macrophage polarization in liver metastasis[J]. Cancer Res, 2018, 78(13_Supplement): 1103. DOI: 10.1158/1538-7445.am2018-1103.
- [67] ECKERLING A, RICON-BECKER I, SORSKI L, et al. Stress and cancer: Mechanisms, significance and future directions[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(12): 767-785. DOI: 10.1038/s41568-021-00395-5.
- [68] CHEN ZY, JI PZ, HE QQ, et al. Research progress of different components of tertiary lymphoid structure on tumor immunity[J]. Chin J Pathol, 2025, 54(4): 419-424. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20241011-00670.
- 陈哲宇, 姬善忠, 何倩倩, 等. 三级淋巴结构中不同成分对肿瘤免疫的研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2025, 54(4): 419-424. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20241011-00670.
- [69] TIONG TY, CHAN ML, WANG CH, et al. Exosomal miR-21 determines lung-to-brain metastasis specificity through the DGKB/ERK axis within the tumor microenvironment[J]. Life Sci, 2023, 329: 121945. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121945.

收稿日期: 2025-06-27; 录用日期: 2026-01-26

本文编辑: 王亚南

引证本文: MA H, MA YH, MA CX, et al. Application of nanovesicle delivery systems in treatment of liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(6): 1447-1453.

马惠, 马艳花, 马春霞, 等. 纳米囊泡递送系统在肝癌治疗中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(6): 1447-1453.