· 药咖论坛 ·

溶瘤微生物制剂：临床前研究与临床进展

凌昊[1#]，章浩天[1#]，何仲贵[1,3]，孙孟驰[2,3*]，孙进[1,3*]

（1. 沈阳药科大学无涯创新学院，辽宁 沈阳 110016；2. 沈阳药科大学药学院，辽宁 沈阳 110016；3. 沈阳药科大学教育部智能药物递送系统设计与评价国际合作联合实验室，辽宁 沈阳 110016）

[摘要] 溶瘤微生物疗法凭借其独特的肿瘤靶向性和免疫调控能力，已成为肿瘤免疫治疗领域的新兴策略。溶瘤微生物（包括溶瘤细菌和溶瘤病毒）能够选择性感染并裂解肿瘤细胞，同时激活宿主免疫反应，从而增强治疗效果。为克服天然溶瘤微生物临床应用中面临的宿主免疫清除、体内稳定性不足及脱靶效应等诸多挑战，药物制剂技术在溶瘤微生物疗法优化方面发挥了关键作用。综述系统阐述溶瘤细菌与溶瘤病毒的作用机制、临床前研究与临床进展，重点探讨溶瘤微生物应用挑战及药物制剂优化策略，旨在为溶瘤微生物制剂的开发与临床转化提供参考。

[关键词] 溶瘤微生物；溶瘤细菌；溶瘤病毒；药物制剂技术；免疫调控

[中图分类号] R945 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）02-0125-16

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202503250141

Oncolytic Microbial Formulations: Preclinical Research and Clinical Advances

LING Hao[1], ZHANG Haotian[1], HE Zhonggui[1,3], SUN Mengchi[2,3], SUN Jin[1,3]

(1. Wuya College of Innovation, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 3. Ministry of Education International Collaborative Laboratory for Design and Evaluation of Smart Drug Delivery Systems, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] Oncolytic microorganism-mediated therapy has emerged as a promising strategy in tumor immunotherapy due to its unique targeting capabilities and immunomodulatory effects. Oncolytic microorganisms, including oncolytic bacteria and viruses, selectively infect and lyse tumor cells, activating host immune responses and significantly enhancing their therapeutic efficacy. To overcome the numerous challenges faced in the clinical application of natural oncolytic microorganisms—including host immune clearance, insufficient *in vivo* stability, and off-target effects—pharmaceutical formulation technologies play a pivotal role in optimizing oncolytic microbial therapies. This review discusses the mechanisms, preclinical and clinical progress of oncolytic bacteria and viruses, with a focus on the application challenges and optimized pharmaceutical strategies, aiming to provide some reference for the development and clinical translation of oncolytic microbial formulations.

[Key words] oncolytic microorganism; oncolytic bacteria; oncolytic virus; pharmaceutical formulation technology; immunomodulatory effect

随着医学技术的持续进步与人口老龄化程度的加剧，癌症已成为全球范围内最严峻的公共健康挑战之一。传统治疗方式（如手术、放疗和化疗）在临床实践中仍占据主导地位，但在晚期及转移性肿瘤中往往疗效有限，且常伴有严重毒副作用和耐药性问题。近年来，肿瘤免疫治疗迅速发展，尤其是以活体微生物为基础的治疗策略逐渐受到关注。其中，溶瘤微生物（oncolytic microorganisms）介导的治疗模式，凭借其独特的肿瘤选择性和免疫调节潜力，正成为肿瘤免疫治疗领域的一个重要研究方向[1-2]。

溶瘤微生物是一类能够选择性定植于肿瘤组织、裂解肿瘤细胞并激活宿主免疫系统的微生物，主要包括溶瘤细菌（oncolytic bacteria）与溶瘤病毒（oncolytic viruses，OVs）两大类。尽管二者在靶向机制、免疫激活路径及递送方式等方面存在显著差异，但均展现出在恶性肿瘤治疗中的重要潜力[3-4]。相较于其他非活体制剂，溶瘤微生物具备可自我增殖、深部穿透和持续激发免疫应答等优势，已成为极具发展前景的“活体药物”平台[3]。

尽管如此，溶瘤微生物在临床应用中仍面临诸多挑战，如宿主免疫系统的清除作用、体内稳定性差、靶向富集效率低及潜在毒副反应等[5]，尤其在系统给药条件下上述问题更为突出。为此，药物制剂技术正成为突破上述障碍的关键手段[6]。通过材料包裹、生物膜修饰、靶向配体连接等策略，药剂

#贡献等同

接受日期： 2025-09-08

基金项目： 国家自然科学基金资助项目（No. 82073777，No. 82372111，No. 82404557）；辽宁省青年科学基金B类（No. 2025-YQ-16）；沈阳药科大学优秀青年提升计划（No. YQ202301）

***通信作者：** 孙孟驰，副教授，博士生导师

研究方向： 活体微生物智能递送系统、基于临床需求的眼部药物递送系统

E-mail： sunmengchi@syphu.edu.cn

****通信作者：** 孙进，教授，博士生导师

研究方向： 生物药剂学、纳米药物与药物转运体

E-mail： sunjin@syphu.edu.cn

学手段为溶瘤微生物提供从屏蔽、递送到激活的全流程赋能，从而显著提升其治疗安全性与靶向精准性。

本综述系统阐述溶瘤细菌与溶瘤病毒的作用机制、临床研究进展及药物制剂优化策略（见图 1），重点探讨其在肿瘤治疗中的优势与挑战，旨在为溶瘤微生物制剂的进一步工程改造与临床转化提供参考。

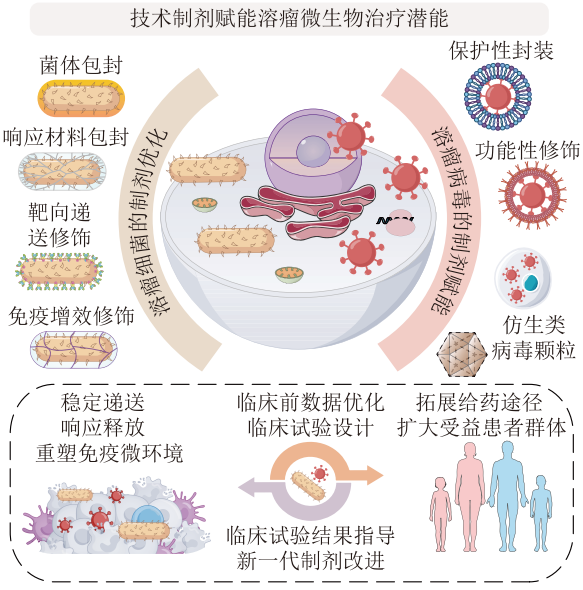


图 1 溶瘤微生物制剂修饰策略及应用

1 溶瘤微生物的定义、分类与作用机制

1.1 定义与内涵

溶瘤微生物治疗的起源可追溯至 19 世纪末 Coley 博士利用细菌制剂治疗肉瘤；20 世纪中后期病毒免疫疗法的开展进一步推动了该领域的发展。近年来，随着合成生物学和免疫学的进步，这一传统策略焕发新生，逐步形成以溶瘤细菌和 OVs 为代表的活体制剂体系[7−8]。溶瘤微生物是一类能够选择性感染并裂解肿瘤细胞，同时激活宿主免疫系统、改善肿瘤微环境的微生物治疗因子，具有肿瘤靶向性、生物活性可调控性和免疫刺激能力等核心特征，正成为肿瘤免疫治疗领域的重要组成部分[9]。

与传统化疗或靶向药物不同，溶瘤微生物作为“活体药物”不仅能直接介入肿瘤组织，还能与肿瘤微环境发生动态互动，包括在低氧、酸性、免疫抑制等不利条件下定植、扩增与应答。溶瘤微生物治疗机制可归纳为 3 个方面：1）直接裂解肿瘤细胞；2）释放病原相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns，PAMPs）或肿瘤相关抗原（tumor-associated antigens，TAAs），激活抗肿瘤免疫反应；3）可作为递送平台，载荷抗癌基因、药物或免疫激活因子。同时，随着合成生物学与药物制剂技术的发展，溶瘤微生物的可工程化程度与可控性不断增强，为其在肿瘤治疗中的精准化应用提供了理论与技术基础。

1.2 溶瘤微生物的作用机制和临床研究

1.2.1 溶瘤细菌的作用机制和临床研究　溶瘤细菌通过多种机制与肿瘤微环境相互作用，从而发挥抗肿瘤作用。肿瘤微环境具有独特的低氧、富营养化及免疫抑制等特征，为溶瘤细菌的选择性定殖、增殖和活性维持提供了有利条件。例如，厌氧性梭状芽孢杆菌能够在肿瘤低氧区域优先生长，选择性积聚于肿瘤组织并发挥溶瘤作用[10]。这一特性使溶瘤细菌能够避免对正常组织的损伤，从而提高治疗的精准性和安全性。

溶瘤细菌在抗肿瘤治疗中的作用不仅体现在直接裂解肿瘤细胞，还在于其代谢产物对肿瘤微环境的调控及对宿主免疫反应的激活。例如，梭状芽孢杆菌通过细胞毒素及短链脂肪酸等代谢产物诱导局部炎症反应，有效激活巨噬细胞和 T 细胞，增强抗肿瘤免疫应答[11]。此外，溶瘤细菌还可分泌脂多糖、胆汁酸代谢物等生物活性分子，激活促炎信号通路，诱导细胞因子分泌，进一步促进免疫系统识别并清除肿瘤细胞[12−13]。局部炎症环境不仅促进了免疫细胞的迁移和活化，还增强了其对循环肿瘤细胞的清除能力[14]。

近年来，溶瘤细菌介导的肿瘤治疗策略因其独特的生物学特性而备受关注[15]。溶瘤细菌不仅能够选择性积累于肿瘤微环境并实现肿瘤抑制，还能精准递送抗癌药物、基因或蛋白，有效降低系统性毒性并提高治疗效果[16]。目前进入临床试验阶段的溶瘤细菌涵盖沙门菌（如 VNP20009）、李斯特菌（如 ADXS11-001）等多个细菌种类（见表 1）。工程化沙门菌（VNP20009）已进入Ⅰ/Ⅱ期临床试验，用于治疗转移性实体瘤，展现出一定的安全性，但其在体内的肿瘤靶向性较低，抗肿瘤活性仍需优化[17]。为提高靶向性，研究人员正探索通过基因工程增强细菌趋化性及免疫刺激能力的方法。此外，卡介苗（Bacille Calmette-Guérin，BCG）长期以来作为非肌层浸润性膀胱癌的标准治疗方案，尽管已开展超过 159 项相关临床研究，但仍面临耐药性及膀胱炎、尿频等副作用问题，部分患者的免疫反应较弱，影响长期疗效[18]。因此，研究人员正尝试 BCG 与免疫检查点抑制剂联合应用，以增强免疫激活效果，提高临床疗效。同时，减毒李斯特菌（ADXS11-001）在针对人乳头病毒（human papillomavirus，HPV）相关肿瘤（如宫颈癌）的Ⅱ期临床试验中，通过激活 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应表现出良好的应用潜

力[19]。该菌株能够提高肿瘤局部的免疫渗透性，同时减少全身性副作用，是未来疫苗疗法的重要候选菌株。

表 1 代表性全细菌和细菌成分用于癌症治疗的临床研究情况

临床试验编号	细菌类型	适应证	研发机构	研究阶段	给药方式	注册时间
NCT00004988	VNP20009（沙门菌）	肿瘤、转移性肿瘤	National Cancer Institute	Ⅰ期	静脉注射	2000年7月
NCT00006254	VNP20009（沙门菌）	成人实体瘤	Vion Pharmaceuticals	Ⅰ期	静脉注射	2000年9月
NCT00004216	VNP20009（沙门菌）	成人实体瘤	Vion Pharmaceuticals	Ⅰ期	肿瘤内注射	2000年6月
NCT01116245	ADXS11-001（李斯特菌）	宫颈上皮内瘤变	Advaxis	Ⅱ期	腹腔注射	2010年5月
NCT02002182	ADXS11-001（李斯特菌）	头颈癌、HPV阳性咽喉癌	Andrew Sikora	Ⅱ期	静脉注射	2013年12月
NCT01598792	ADXS11-001（李斯特菌）	口咽癌	Advaxis	Ⅰ期	静脉注射	2012年5月
NCT02592967	JNJ-64041757（双基因缺失的活减毒李斯特菌 LADD）	非小细胞肺癌	Janssen Research & Development	Ⅰ期	静脉注射	2015年11月
NCT01266460	ADXS11-001（李斯特菌，编码HPV16 E7疫苗）	宫颈癌	Advaxis	Ⅱ期	静脉注射	2010年12月
NCT02093598	ADXS11-001/TEM IIG-4（李斯特菌）	子宫内膜癌	多中心研究	Ⅱ期	静脉注射	2014年1月
NCT01461070	肠道细菌	乳腺癌	National Cancer Institute	观察性研究	口服	2011年10月
NCT03358511	益生菌	乳腺癌	Mayo Clinic	NA	口服	2017年11月
NCT04362826	新型益生菌	乳腺癌	Mediti Pharma	尚未完整招募	口服	2020年4月
NCT00936572	益生菌（La1，BB536）	结直肠癌	University of Milano-Bicocca	Ⅱ期	口服	2009年7月
NCT01790035	LGG 益生菌	胃肠道癌	Washington University School of Medicine	Ⅰ期	NA	2013年2月
NCT02819960	PROBIO-FIX INUM®（乳酸菌）	肿瘤	Slovak Cooperative Oncology Group	Ⅲ期	口服	2016年7月
NCT03552458	*Lactobacillus reuteri* 口服溶液（BioGaia）	头颈癌	Pharma Forte Singapore Pte Ltd	Ⅱ期	口服	2018年6月
NCT02021253	活乳酸菌	肝细胞癌	University Hospital Rouen	NA	口服	2013年12月
NCT03838601	MET-4 菌株	头颈部鳞状细胞癌	Lawson Health Research Institute	NA	口服	2019年2月
NCT03290651	益生菌 RepHresh Pro-B	乳腺癌	Lawson Health Research Institute	NA	口服	2017年9月
NCT00585845	CRS-207（减毒李斯特菌，表达人类间皮素）	恶性上皮间皮瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌	Aduro Biotech	Ⅰ期	静脉注射	2007年12月

HPV：人乳头瘤病毒；NA：未提供内容

尽管细菌疗法展现出良好前景，但其临床应用仍面临诸多挑战。例如，部分工程化细菌在人体内定植能力较低，可能被宿主免疫系统快速清除，从而影响治疗效果。此外，细菌介导的治疗可能引发强烈的宿主免疫反应，导致全身炎症或败血症等安全性问题[20]。目前临床研究的重点在于提高细菌的安全性、增强靶向性并降低副作用，以加速溶瘤微生物治疗的临床转化[21]。近年来，结合药物制剂技术与合成生物学改造的细菌疗法正在兴起，例如智能控释系统和工程化外膜囊泡等策略，为提高细菌治疗的精准性和安全性提供了新思路。相比于基因工程改造的复杂性及其体内行为的不确定性，药物制剂修饰具备操作简便、可控性强和明确的体内行为特点，正逐步从辅助手段转变为细菌疗法的重要优化策略[22]。

1.2.2 溶瘤病毒的作用机制和临床应用　OVs 作为一种新兴的肿瘤治疗策略，近年来受到广泛关注。OVs 通过特定机制选择性地感染并杀死肿瘤细胞，同时刺激宿主的免疫系统增强对肿瘤的免疫反应。OVs 进入肿瘤细胞的过程依赖于肿瘤细胞表面的特

定受体，如表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、CD133 等[6]；进入细胞后，OVs 利用宿主细胞内的复制机制进行快速扩增，导致肿瘤细胞裂解并释放新的病毒颗粒，进而感染周围的肿瘤细胞[23]。该过程的特异性不仅提高了治疗效果，还减少了对正常组织的损伤。

OVs 还能通过特异性激活宿主免疫系统，克服肿瘤的免疫逃逸。病毒感染和裂解肿瘤细胞后，释放出的肿瘤相关抗原及病毒颗粒本身可被免疫系统识别，激活特异性 T 细胞的免疫反应。此外，病毒介导的免疫原性细胞死亡（immunogenic cell death，ICD）还能提高干扰素-γ（interferon gamma，IFN-γ）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）等局部炎症因子的水平，增强免疫细胞的抗肿瘤效应[24]。OVs 亦可改善肿瘤微环境，如降低免疫抑制细胞（调节性 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞等）的比例，逆转免疫抑制状态，并通过破坏肿瘤血管结构增加肿瘤区域的缺氧，进一步提高肿瘤对其他治疗方式的敏感性[25]。

在临床应用方面，迄今全球已开展超过 200 项 OVs 临床试验，涉及多种病毒类型、肿瘤适应证和治疗组合策略。最常用的病毒包括腺病毒、麻疹病毒、1 型单纯疱疹病毒（herpes simplex virus1，HSV-1）、新城疫病毒和天花病毒，其中腺病毒与 HSV-1 的遗传修饰技术成熟，应用最为广泛[26]。

OVs 的治疗策略包括单药和联合疗法，其中 137 项单药研究的客观缓解率约为 9%，稳定疾病率为 12%，主要目的是早期安全性评估[27]。OVs 与化疗、放疗、免疫治疗（特别是免疫检查点抑制剂）及靶向疗法的联合治疗具有更显著的疗效[28]。例如，T-VEC（Talimogene laherparepvec）联合化疗在三阴性乳腺癌中表现出较高的病理完全缓解率，联合免疫检查点抑制剂在黑色素瘤患者中也取得显著疗效[29]。

OVs 临床研究覆盖多种肿瘤类型，包括黑色素瘤、结直肠癌、肺癌、头颈癌、肝癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤和前列腺癌等[29]。其中，黑色素瘤因其高免疫原性而备受关注，T-VEC 作为首个获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准的 OVs 产品，为该领域的研究提供了重要的临床参考。此外，对于胰腺癌和胶质母细胞瘤等预后较差的癌种，OVs 的研究也取得了一定进展。

研究发现，目前已有多个生物标志物用于预测 OVs 疗效，主要包括肿瘤微环境中的免疫激活指标（如 $CD8^+$ T 细胞和 IFN-γ）、病毒感染与复制相关标记以及宿主免疫状态指标[程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1，PD-L1）、淋巴细胞激活基因-3（lymphocyte activation gene-3，*LAG3*）等][30]。这些生物标志物的识别和应用，有助于实现 OVs 治疗的个性化和精准化[31]。

患者亚型对 OVs 治疗效果的影响也逐渐明确。在年龄方面，OVs 目前主要应用于成人患者，尤其是 35～70 岁的群体[32]。在性别方面，OVs 无明显性别偏倚，与相关流行病趋势一致[33]。疾病分期对 OVs 疗效的影响较为显著，低肿瘤负荷患者的治疗效果明显优于晚期广泛转移患者[34]。此外，患者的免疫状态显著影响疗效，免疫激活状态的肿瘤对 OVs 疗法响应较好，而免疫“冷肿瘤”的响应有限[31]。

目前全球已有 5 种 OVs 产品获批上市（见表 2），包括 T-VEC（用于黑色素瘤）、H101（用于鼻咽癌）等[35]。然而，这些产品目前多限于局部给药方式，存在递送方法受限、单药疗效有限、常需联合疗法以提升疗效等问题。未来，通过整合与优化纳米封装、仿生矿化及免疫逃逸技术等新型制剂策略，有望进一步提升 OVs 的递送效率、稳定性及疗效，推动 OVs 疗法的临床广泛应用。

2 溶瘤细菌的应用挑战与制剂应对策略

溶瘤细菌已在多种癌症类型中展现出良好的治疗潜力，部分工程化菌株已进入早期临床研究阶段，但其在实际应用中仍面临诸多挑战。天然菌体在体内的存活和递送效率较低，易被宿主免疫系统快速清除，且在复杂的生理环境中稳定性较差。此外，如何实现细菌在肿瘤部位的精准富集、避免非特异性分布及系统性副作用，仍是影响其临床转化的重要限制因素[36]。这些问题在系统给药条件下尤为突出，严重制约了细菌疗法的可控性与疗效稳定性。

近年来，药物制剂技术为解决上述难题提供了重要手段。通过材料包覆、靶向修饰及智能响应涂层等策略（见图 2），不仅可提高细菌在体内的稳定性和肿瘤靶向性，还可增强其免疫激活功能，促进其在复杂肿瘤微环境中的精准释放和持续作用。

2.1 稳定性提升与免疫清除屏蔽

天然溶瘤细菌在体内环境中常面临胃酸、胆盐、消化酶、氧化应激及免疫系统等多重挑战，其稳定性和环境耐受性较差，严重影响其递送效率和治疗持续性[36]。因此，提升细菌在不同生理环境中的稳定性与耐受性，是实现其系统性给药和口服递送等应用方式的前提[37]。近年来，多种物理包覆策略被

开发用于构建保护性屏障，以增强细菌在复杂环境中的生存能力，主要包括多糖涂层、金属多酚网络（metal-polyphenol networks，MPNs）及生物膜包覆等物理保护手段（见表3）。

表2 溶瘤病毒上市产品及其局限性

名称	病毒类型	适应证	上市国家或地区	批准年份	局限性
H101	腺病毒	与化疗联合用于鼻咽癌患者	中国	2005	1）单药疗效不足，需与化疗联合；2）联合化疗增加全身毒性反应
T-VEC	HSV-1	不可切除的Ⅲb～Ⅳ期黑色素瘤	美国	2015	1）递送局限于瘤内注射，难治疗深部或转移性肿瘤；2）单药疗效有限，ORR仅为26.4%
			欧盟	2015	
			澳大利亚	2016	
ECHO-7a	埃可病毒	Ⅰ～Ⅱ期黑色素瘤	拉脱维亚	2004	1）仅适用于早期患者，应用范围有局限；2）区域性批准，已因制造问题停产
			格鲁吉亚	2015	
			亚美尼亚	2016	
Teserpaturev	HSV-1	放疗后复发/难治性胶质母细胞瘤	日本	2021	1）生存获益有限，中位PFS仅4.7个月；2）高比例患者出现3、4级不良事件（26.3%和10.5%）
Nadofaragene firadenovec	腺病毒	BCG无应答的非肌层浸润性膀胱癌	美国	2022	1）需每3个月灌注一次，增加治疗复杂性；2）部分患者疗效不持久，12个月完全应答率降至45.5%

HSV-1：1型单纯疱疹病毒；ORR：客观缓解率；PFS：无进展生存期；BCG：卡介苗



图2 溶瘤细菌的常见修饰方式

表3 溶瘤细菌的制剂修饰策略

修饰策略		优势	局限性
菌体包封	多糖包覆	提高稳定性，减少免疫清除，调控免疫应答	可能影响细菌增殖，部分多糖可能被宿主代谢
	金属多酚网络	增强耐受性，减少免疫清除，改善靶向性	稳定性受pH影响，某些金属离子可能有毒性
	生物膜包覆	提高免疫逃逸能力，增加靶向递送能力	膜材料纯化复杂，可能限制细菌扩散
响应材料包封	pH响应涂层	控制细菌在肿瘤部位的释放，提高肿瘤富集	不同肿瘤pH值差异较大，释放控制有挑战
靶向递送修饰	肿瘤靶向肽修饰	增加细菌对肿瘤细胞的亲和性，提高靶向性	RGD（Arg-Gly-Asp）肽在体内稳定性较低，可能被酶解
	抗体修饰	阻断免疫抑制通路，增强抗肿瘤免疫应答	可能引发免疫原性增加，引起宿主免疫反应
免疫增效修饰	细胞因子加载	提升免疫激活能力，提高抗肿瘤免疫应答	长期使用可能导致免疫耐受或免疫相关副作用
	金属有机框架修饰	改善肿瘤微环境，提高细菌的代谢和抗肿瘤能力	金属有机框架的生物相容性和长期安全性仍需进一步研究

2.1.1 理化稳定性提升

2.1.1.1 多糖涂层 多糖作为一种生物相容性优良的材料，能增强细菌在体内的稳定性和靶向递送能力的同时，还能改善肿瘤微环境，增强免疫细胞对肿瘤的攻击能力，在肿瘤免疫治疗中具有重要的应用价值[38]。此外，多糖具有良好的可调控性，可通过不同的交联方式形成稳定的涂层，并在特定环境中释放细菌，提高其靶向递送效率。

壳聚糖（chitosan）是一种来源广泛的天然阳离子多糖，由甲壳素脱乙酰化而成，能够与带负电荷的细菌细胞壁相互作用，形成稳定的包覆层。因良好的生物相容性和抗菌特性，壳聚糖能有效减少细菌被免疫系统清除的风险，同时提高其在肿瘤微环境中的稳定性[39]。海藻酸钠（sodium alginate）是一种阴离子多糖，由褐藻提取，能在胃酸环境中形成凝胶，包裹细菌以提供保护，同时在碱性环境下释放细菌。海藻酸钠可与Ca^{2+}形成稳定的凝胶网络，提高细菌在消化道中的存活率[40]。Zhang等[41]采用壳聚糖-海藻酸钠水凝胶包覆工程化大肠埃希菌，并应用于肿瘤免疫治疗。该策略有效提高了细菌在胃

肠道中的耐受性，使其能够在口服后到达肠道肿瘤部位。

β-葡聚糖（β-glucan）是一种天然存在的多糖，主要来源于真菌、细菌和植物细胞壁，通过与细菌表面相互作用形成稳定的包覆层，从而提高细菌的存活率。β-葡聚糖具有良好的免疫调节能力，能激活树突状细胞和巨噬细胞，提高抗原递呈能力，并促进宿主抗肿瘤免疫反应[42]。此外，β-葡聚糖还可以调控肠道菌群平衡，增强细菌在宿主体内的持久性和稳定性[43]。Zheng 等[44]利用 β-环糊精和金刚烷烃的相互作用，将益生元 β-葡聚糖包裹在 *C. butyricum* 益生菌的孢子外部。包裹的益生菌孢子能够在肠道内存活并富集于肿瘤部位，在该部位发酵产生抗癌短链脂肪酸。这些短链脂肪酸不仅增强了肠道微生物群的丰富度和多样性，还增加了短链脂肪酸生成细菌的丰度，成功调节了肠道环境，从而抑制结肠癌的发展。

多糖涂层在细菌包衣方面具有诸多优势，但仍存在一定的局限性。壳聚糖的溶解性受 pH 影响较大，在中性和碱性环境下可能沉淀，影响细菌的释放效果。海藻酸钠的凝胶结构较为疏松，可能难以有效阻挡小分子损伤因子。β-葡聚糖虽然能增强细菌的免疫激活能力，但由于其来源不同，批次间的稳定性可能存在差异，影响最终的应用效果。因此，合理选择和优化多糖涂层材料，对于提高细菌的包衣效率和肿瘤免疫治疗效果至关重要。

2.1.1.2 金属多酚网络涂覆 MPNs 是由天然多酚与金属离子（如 Fe^{3+}、Mn^{2+}）自组装形成的纳米涂层。这种涂层具有良好的抗氧化性、抗菌性和环境稳定性，能够增强细菌的氧化应激耐受性，并减少被宿主免疫系统清除的风险[45]。此外，MPNs 可通过调节金属离子释放，实现智能响应，从而增强细菌的靶向递送和治疗效果[45]。

单宁酸-Fe^{3+} MPN 作为最常用的金属多酚涂层，能够显著提高细菌在体内的稳定性和耐受性[46]。Liu 等[47]在大肠埃希菌 Nissle 1917 表面先后涂覆单宁酸-Fe^{3+}（TA）涂层和肠溶性聚合物 L100，以保护益生菌免受胃肠道恶劣环境的影响，并增强其在肠道的黏附能力，从而延长其在肠道中的停留时间。该研究发现，L100 层能在酸性胃环境中保护益生菌，而当益生菌到达肠道时，L100 层会因 pH 响应性降解，释放出 TA 涂层的大肠埃希菌，TA 涂层则通过其强大的黏附性在肠道黏膜上停留，从而延长其滞留时间。为了减少长期黏附可能带来的副作用，研究人员还通过添加乙二胺四乙酸（ethylenediaminetetraacetic acid，EDTA）来去除 TA 涂层，从而实现按需去除。

表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallocatechin gallate，EGCG）-Fe^{3+} MPN 也是一种广泛应用的金属多酚网络，主要用于增强细菌在肿瘤微环境中的耐受性并提高抗肿瘤免疫活性[48]。Luo 等[49]使用 EGCG 与 Fe^{3+}结合的方法，在细菌表面包裹了一层兼具附着性与药物负载能力的纳米涂层。该纳米涂层不仅增强了细菌在肠道等不同组织表面的定殖能力，还能保护细菌免受酸性环境、抗生素和紫外线等外界不利因素的影响。此外，该纳米涂层还能加载不同种类的药物，包括小分子药物和大分子生物制剂，实现多模式的治疗效果。

尽管 MPNs 在细菌表面修饰方面展现出诸多优势，但仍存在一定局限性。首先，MPNs 的稳定性受 pH 影响较大，在特定生理条件下可能发生解体，但其响应行为常较为剧烈，释放过程难以精准调控，故本文仍将其主要归类为物理保护性涂层。其次，MPNs 的生物相容性受金属离子类型和浓度影响，部分金属离子（如 Fe^{3+}和 Mn^{2+}）在高浓度时可能产生细胞毒性。此外，MPNs 可能对细菌的生长造成一定影响，因此在实际应用中需要优化金属离子浓度和多酚类型，以确保细菌的生物活性和治疗效果。

综上所述，MPNs 作为一种新型细菌表面修饰策略，能够提供抗氧化防护、增强靶向递送能力及提高生物稳定性，使细菌在肿瘤微环境及其他生理环境中获得更优的生存状态和治疗性能。未来研究可进一步优化 MPNs 的结构设计，改善其稳定性和生物相容性，并探索其与其他纳米材料或免疫调节策略的协同作用，以提升其在肿瘤免疫治疗中的应用潜力。

2.1.2 免疫清除屏蔽

2.1.2.1 生物膜包覆 生物膜包覆是一种基于天然或人工来源的膜结构技术，能有效保护细菌免受外部环境的损伤，提高其在宿主体内的稳定性和治疗效果。生物膜的来源多样，包括细菌自身分泌的胞外基质（extracellular matrix，ECM）、红细胞（red blood cell，RBC）膜及巨噬细胞膜（macrophage membrane，MM）等。生物膜包覆的主要优势在于能增强细菌的免疫逃避能力，提高肿瘤靶向性，并通过膜结构的生物相容性减少免疫系统对细菌的清除。

RBC 膜包覆是一种有效的生物膜修饰策略，能有效降低细菌被免疫系统识别和清除的风险[50]。Liu 等[51]将李斯特菌与 RBC 融合，构建了 Lmo@RBC 复合物（即包裹有红细胞膜的李斯特菌），显著减弱

了其在体内引发的免疫反应，并促进其在肿瘤中的积聚。Lmo@RBC 不仅能通过诱导活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成引起肿瘤细胞焦亡，还能通过促进树突状细胞成熟，激活 T 细胞，进而引发全身性抗肿瘤免疫反应。

细菌在特定条件下可自发分泌胞外多糖和表面蛋白，形成具有黏附性和屏障功能的生物膜结构，从而具备一定的递送潜力。Wang 等[52]提出了一种基于生物膜自涂层的益生菌口服递送策略。该研究以临床菌株枯草芽孢杆菌为模型，在低谷氨酸盐甘油（minimal salts glycerol glautamate，MSgg）固体培养基中诱导其形成稳固的生物膜结构，并实现菌体的自组装包裹。该生物膜具备高水含量与良好的完整性，在体内能显著增强菌体对胃酸、胆盐和抗生素的耐受能力，并延长其在胃肠道中的存留时间；同时，生物膜表面层蛋白 A（biofilm surface layer protein A，BslA）、生物膜基质结构蛋白 A（TapA-associated structural protein A，TasA）等表面结构蛋白增强了菌体对肠道黏膜的黏附能力，显著提高菌体在小鼠和猪模型中的肠道定植水平。与未包覆菌株相比，经生物膜自涂层处理的益生菌口服生物利用度提高了 125 倍，肠道定植量提升超过 17 倍，展现了生物被膜在递送载体中所具备的主动保护与定向驻留潜力，为开发长效稳定的活菌制剂提供了新思路。

尽管生物膜包覆在提高细菌稳定性和肿瘤靶向递送方面优势显著，但仍存在一定局限性。例如，红细胞膜和巨噬细胞膜的纯化过程较为复杂，可能影响批次间的稳定性。此外，胞外基质形成的生物膜可能会限制细菌的扩散，影响其在肿瘤部位的均匀分布。因此，未来研究可进一步优化生物膜包覆技术，通过基因工程或化学修饰提高膜的稳定性和功能特异性，以进一步提升其在肿瘤免疫治疗中的应用潜力。

2.1.2.2 免疫识别抑制　除了膜包覆策略外，通过在细菌表面表达免疫抑制信号分子也可增强其在体内的免疫逃逸能力。CD47 是哺乳动物细胞表面常见的“自我识别”分子，可与吞噬细胞表面的信号调节蛋白 α（signal regulatory protein α，SIRPα）受体结合，向免疫系统传递“别吃我”信号，从而抑制吞噬作用。利用基因工程技术，在细菌表面表达 CD47 蛋白或功能片段，可有效抑制巨噬细胞介导的吞噬作用，延长细菌在血液循环中的滞留时间，并提升其肿瘤靶向效率。该策略在不依赖外源包裹材料的情况下可实现内源性免疫调控，具有良好的生物兼容性和稳定性。

2.1.2.3 聚乙二醇修饰与空间位阻构建　聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）是一种常用的亲水性高分子材料，广泛用于药物载体与生物材料的表面修饰。通过将 PEG 分子连接至细菌表面，可在其外层形成疏水屏障结构，阻碍补体、抗体和免疫细胞的接触与识别，从而降低其在体内的免疫清除速率。PEG 修饰具有化学稳定性好、通用性强等优势，适用于多种菌株，并可与其他功能化策略联用以提升治疗效果。然而，PEG 修饰可能影响细菌与靶组织的黏附能力，需根据具体应用需求进行链长与密度的优化设计。

综上所述，免疫清除屏蔽策略可有效延长溶瘤细菌在体内的滞留时间，提高其在系统给药条件下的递送效率与治疗持续性。未来研究可结合膜修饰、生物信号表达与表面高分子屏障构建，实现“入体屏蔽、入瘤解锁”的精细化免疫调控模式，为提高其临床可控性与安全性提供有力支持。

2.2 肿瘤靶向修饰策略

在肿瘤免疫治疗中，细菌载体的有效性依赖于其在肿瘤部位的富集能力。然而，通过系统性给药时，天然细菌易在体内广泛分布，并非特异性蓄积于正常组织，这不仅降低了其在肿瘤区域的有效浓度，还可能引发感染等副作用。因此，提升溶瘤细菌在肿瘤组织中的靶向富集能力，已成为递送系统设计的关键目标之一。为解决这一问题，研究人员开发出多种基于配体、抗体或功能膜结构的表面修饰策略，以增强细菌对肿瘤的靶向性和选择性。

2.2.1 配体与抗体表面修饰　近年来，研究人员通过在细菌表面连接肿瘤特异性配体或抗体分子，可实现对肿瘤细胞的主动识别与定向递送[53]。其中，免疫检查点相关抗体（如 PD-L1 抗体）不仅能提升靶向性，还可协同激活抗肿瘤免疫反应，恢复 T 细胞的抗肿瘤活性。Li 等[54]利用多巴胺聚合法，在细菌表面形成聚多巴胺（polydopamine，PDA）纳米颗粒，将肿瘤特异性抗原与 PD-L1 抗体共同共价连接于细菌表面。在此过程中，PDA 不仅作为连接剂，其光热效应还能将肿瘤相关巨噬细胞重塑为促炎性 M1 表型。与此同时，连接的抗原能促进树突状细胞成熟，激活肿瘤特异性免疫反应，而 PD-L1 抗体则通过阻断免疫检查点，进一步激活细胞毒性 T 淋巴细胞。该修饰后的细菌可在肿瘤部位实现驻留，并随细胞分裂释放药物，在 2 种抗原过表达的肿瘤模型中显著抑制肿瘤生长，最终增强抗肿瘤疗效。

2.2.2 肿瘤靶向肽插入表达　肿瘤靶向肽[如 RGD 肽（Arg-Gly-Asp peptide）]是一种基于细胞表面受

体（如整合素 $\alpha_v\beta_3$）识别的靶向策略，也是常用的靶向递送模块之一。Park 等[55]将 RGD 序列插入减毒沙门菌的外膜蛋白 A 结构域，使细菌获得主动黏附肿瘤细胞的能力。该工程菌在体内的肿瘤组织积聚效率较对照菌株高出 1 000 倍，并在多种小鼠肿瘤模型中显著抑制肿瘤生长[56]。多种 RGD 肽变体（如 RGD4C、RGD10）被开发用于增强靶向性和稳定性。这些肽段通过与整合素受体的高亲和力结合，显著提高了细菌在肿瘤组织中的富集能力 。

总体而言，肿瘤靶向修饰策略可有效提升溶瘤细菌的递送选择性和治疗安全性，但仍存在局限性。例如，抗体修饰可能增加免疫原性，引发宿主免疫反应；肿瘤靶向肽稳定性较差，在体内易被酶解而失活[57]。此外，纳米颗粒的生物相容性和长期安全性仍需进一步评估。未来研究可通过设计低免疫原性抗体片段、优化肽段稳定性或整合多功能纳米递送平台，以提升其体内表现与临床应用潜力。

2.3 免疫增效成分修饰

尽管溶瘤细菌具备诱导抗肿瘤免疫的天然潜力，但其免疫激活强度与持续性仍显不足。多数菌株主要依赖病原相关分子模式激活固有免疫，难以有效激发适应性免疫应答，特别是在“冷肿瘤”环境中，往往无法诱导充分的 T 细胞浸润和激活。此外，细菌诱导的免疫反应可能偏向中性粒细胞主导的炎症反应，缺乏对抗原特异性免疫的精准调控。这种“非持久、非特异”的免疫局限性，成为制约溶瘤细菌治疗效果的关键瓶颈。

为此，研究人员提出在细菌表面或内部引入免疫增效成分，以增强其抗原递呈能力、刺激树突状细胞成熟并激活细胞毒性 T 细胞反应，从而构建更有效的肿瘤特异性免疫应答。常见的免疫激活分子包括免疫检查点抑制剂（如 PD-L1 抑制剂）、细胞因子[如白介素（interleukin，IL）-2、TNF-α]和肿瘤相关抗原。这些分子通过调节肿瘤免疫微环境，恢复或增强宿主的抗肿瘤免疫反应[58]。

除直接修饰外，载体材料也可作为免疫增效成分促进工程菌分泌细胞因子。金属有机框架（metal-organic frameworks，MOFs）是一类由金属离子或金属簇与有机配体通过自组装形成的多孔材料，因其高度可调的孔隙结构和优异的生物相容性，近年来在肿瘤免疫治疗领域受到广泛关注[59]。MOFs 的孔隙结构可实现对细菌或药物的有效负载，并在肿瘤微环境的特殊条件（如低 pH 值、缺氧等）下缓慢释放，从而提高细菌在肿瘤部位的富集。此外，在肿瘤免疫治疗中，MOFs 还可参与生物催化过程，调节免疫代谢[60]。Wang 等[61]通过整合细菌与 MOF 纳米颗粒，构建了一种自驱动生物反应器（SO@MDH），用于代谢乳酸并增强化疗效果。该团队采用静电相互作用策略，使 MOF 稳定结合至 *Shewanella oneidensis* MR-1 细菌表面；利用该细菌的肿瘤趋向性和电子传递机制，使其主动靶向富乳酸的肿瘤微环境，降解乳酸的同时通过 Fe^{3+}/Fe^{2+}转换触发阿霉素释放。更重要的是，该策略不仅增强了化疗药物的递送与释放效率，还通过乳酸代谢降低 P- 糖蛋白表达，从而克服肿瘤耐药性。SO@MDH 在体内外实验中均表现出优异的肿瘤抑制效果，为代谢调控联合化疗的抗肿瘤策略提供了新思路。

综上所述，引入免疫增效成分的引入为溶瘤细菌赋予了更强的免疫启动与调节能力，有望打破“冷肿瘤”免疫惰性，实现肿瘤裂解与疫苗化的协同效应。然而，该类策略在抗原筛选、剂量控制和免疫安全性等方面仍面临挑战，未来可通过程控表达系统、多功能递送平台等技术实现更高效、更精准的免疫激活。

2.4 智能响应涂层

智能响应涂层是一种可根据外部环境变化进行调控的涂层技术，在生物医学领域，特别是肿瘤免疫治疗中具有广阔应用前景。为进一步提升溶瘤细菌在复杂肿瘤微环境中的治疗效果，研究人员开发了多种智能响应性递送系统，使细菌能在特定刺激下实现精准激活与控制释放。这类策略不仅提升了细菌治疗的可控性，还增强其在肿瘤组织中的靶向蓄积与免疫激活能力，常见触发因素包括酸性 pH、氧化还原状态、酶环境、温度及外源刺激等。

聚电解质复合材料（polyelectrolyte complexes，PECs）是 pH 响应涂层的典型代表，主要通过聚电解质的自组装形成稳定的保护层，常用于改善细菌的稳定性和耐受性。在细菌表面包覆 PECs，可有效提高细菌对外界环境（如酸性、碱性、温度、氧化等）的耐受性，同时增强其稳定性，便于细菌在各种环境中存活和应用。pH 响应性 PECs 可在特定 pH 环境下发生结构变化，通常通过离子化、解离或相互作用的改变来调节材料性质[62]。该特性使 PECs 在药物递送、细菌包衣、肠道靶向递送等领域尤为适用。Wei 等[63]通过静电吸附将带正电荷的 PECs 纳米粒子（如 PR848）负载于大肠埃希菌 MG1655 表面，不仅实现了向低氧肿瘤区域的靶向药物递送，还能诱导巨噬细胞从 M2 型极化为 M1 型，从而增强抗肿瘤免疫反应。

除 PECs 外，MPNs 等传统物理包覆材料也具备一定的 pH 响应性能，显示出潜在的智能控制能力。

然而，这类材料结构解体过程较为剧烈、释放行为难以调节，常难以实现精准控制，故在实际应用中仍多将其归于物理保护性涂层范畴。此外，聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly（lactic-co-glycolic acid），PLGA]等 pH 响应型聚合物也被广泛用于包裹细菌，以延长细菌体内循环时间并提高其肿瘤靶向性[64]。Ren 等[65]将多功能纳米粒聚乙烯亚胺（polyethyleneimine，PEI）-PLGA/EPI/PFH@Fe_3O_4修饰于工程化大肠埃希菌 GVs-*E.coli* 表面，可随 GVs-*E.coli* 靶向肿瘤缺氧区域并解离，进而实现协同脉冲聚焦超声治疗、辅助化疗和多模态成像功能。

尽管 pH 响应涂层在细菌递送和肿瘤治疗中展现出巨大潜力，但仍存在局限性。首先，不同肿瘤类型的 pH 差异较大，可能影响涂层触发效率；其次，部分 pH 响应材料在复杂生理环境下可能存在降解不稳定性，影响其释放效果；此外，pH 响应涂层制备过程较复杂，需优化结构设计以提高临床可行性。因此，未来研究可进一步探索新型 pH 响应材料，并结合温度响应、酶响应等其他智能涂层策略，提高细菌载体的精准递送能力和免疫治疗效果[66]。

3 溶瘤病毒的应用挑战与制剂应对策略

OVs 作为新兴的肿瘤免疫治疗手段，近年来在多种恶性肿瘤中展现出良好的治疗前景。OVs 作用机制独特，能够特异性裂解肿瘤细胞、激发 ICD、释放 TAAs 并激活适应性免疫反应，已成为当前免疫治疗的重要补充[67]。T-VEC、H101 等 OVs 产品的陆续上市，进一步验证了该策略的临床可行性。然而，当前 OVs 临床应用多以局部注射为主，在系统性递送和远端转移灶治疗中仍面临一系列严峻挑战[24, 68]。

具体而言，天然 OVs 免疫原性较强，系统注射后易被宿主血液中的中和抗体、补体系统及吞噬细胞快速识别并清除，显著限制其体内稳定性与生物利用度；同时，受肿瘤血管结构异常、病毒自身缺乏自主运动能力的影响，其在实体瘤中的分布和渗透效率也严重受限[69]。此外，病毒的不受控复制、潜在的基因外泄与全身感染风险也成为制约其临床转化的关键因素。因此，如何通过药物制剂手段优化病毒递送效率、增强肿瘤靶向性、延长体内滞留时间并保障安全性，成为当前 OVs 系统化应用亟需突破的核心问题（见表 4）[70]。

表 4 溶瘤病毒的制剂修饰策略

修饰策略		优势	局限性
保护性封装	脂质体包封	提高溶瘤病毒稳定性，减少免疫清除，提高全身递送能力	可能受到血浆成分影响，导致脂质体破裂或病毒释放不稳定
	白蛋白修饰	减少免疫清除，提高病毒在血液循环中的稳定性，提高靶向递送能力	白蛋白可能与血浆蛋白结合，降低病毒摄取效率
功能性修饰	聚合物载体	增强病毒靶向性，提高病毒进入肿瘤细胞的能力	可能影响病毒转导效率，过量修饰可能影响病毒活性
	肿瘤细胞膜包裹	保留肿瘤细胞膜特性，提高病毒的免疫逃逸和同型肿瘤靶向性	肿瘤细胞膜来源可能影响批次稳定性，部分膜成分可能触发宿主免疫反应
	外泌体包封	减少免疫清除，提高 $CD8^+$ T 细胞浸润，增强抗肿瘤免疫效应	外泌体磷脂酰丝氨酸暴露可能导致被先天免疫系统吞噬，影响体内稳定性
	细胞载体递送	提高病毒在肿瘤组织内的蓄积和肿瘤微环境的存留时间，增强病毒感染和免疫调节能力	病毒装载能力有限，病毒释放难以精准控制；体内存留时间受限，可能影响病毒长时间作用
	功能脂质修饰	增强病毒的体内稳定性，提高靶向递送效果	靶向修饰脂质体的递送效率在复杂肿瘤微环境中仍需优化
仿生纳米药物	Mn/MoOx 纳米载体	模拟溶瘤病毒，提高肿瘤靶向性和免疫刺激能力	缺乏自我复制能力，需要高剂量给药以维持疗效
	对映体病毒启发的溶瘤颗粒	自组装形成病毒样纳米颗粒，提高膜破坏能力和免疫激活效果	免疫激活能力可能不及天然溶瘤病毒，需优化递送策略

3.1 保护性封装策略

系统给药是拓展 OVs 适应证范围、提高深部及远端肿瘤治疗效果的关键路径，但其临床应用受限于病毒在血液循环中的高免疫原性。未经修饰的病毒粒子易被宿主的中和抗体、补体系统及吞噬细胞识别并迅速清除，导致病毒体内滞留时间短、肿瘤部位富集效率低，严重制约其系统性治疗效能[7]。针对该问题，研究人员开发了一系列制剂策略构建“免疫屏蔽层”，以延缓病毒清除、提升其在血液中的稳定性和治疗窗口期。这类保护性封装能使 OVs 在体内循环时间更长，避免被免疫系统过早清除，进而扩大其应用范围，尤其提升其在远程转移灶和深部肿瘤治疗中的潜力[71]。保护性封装不仅能减少免疫清除，还能提高 OVs 的稳定性，使其全身给药时表现出更好的疗效和安全性（见图 3）。

3.1.1 脂质体包封　脂质体由磷脂和胆固醇等组成，

其成分与人体细胞膜相似，因此具有较好的生物相容性，有助于减少免疫反应。同时，脂质体能够封装水溶性与脂溶性药物，可有效载运 OVs 等复杂药物[72]。此外，脂质体表面可通过修饰 PEG 等分子，延长其体内循环时间，降低免疫清除率[73]。Mendez 等[73]利用珠基免疫沉淀技术将腺病毒血清型 5（Ad5）封装于卵磷脂-胆固醇-PEG 脂质体中，制备得到直径为 140 ~ 180 nm 的阴离子脂质体。封装后的病毒能保持感染肿瘤细胞的能力，且转染效率较游离的 Ad5 提高了 4 倍。然而，脂质体也存在局限性，例如稳定性较差，易受血浆成分影响而发生破裂或药物释放不稳定。脂质体的尺寸通常大于 100 nm，可能限制其经肿瘤血管的渗透与组织富集。此外，脂质体虽然能减少免疫清除，但无表面修饰时仍可能被单核吞噬系统识别和清除[74]。值得注意的是，脂质体的生产工艺复杂、成本较高，且批次间可能存在变异性。

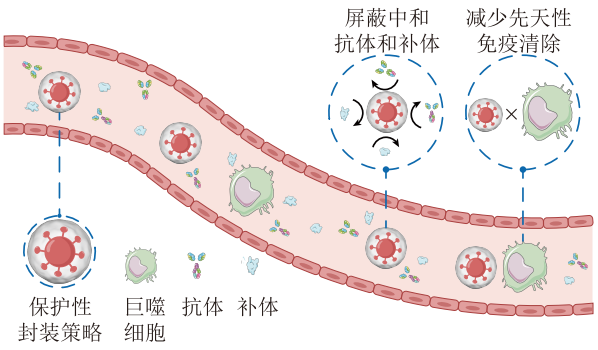


图 3 病毒改造中的保护性封装策略

3.1.2 白蛋白结合 白蛋白是体内天然存在的蛋白质，可与 OVs 结合，从而提升病毒的稳定性和溶解度。由于白蛋白在体内半衰期较长，白蛋白包裹的 OVs 能有效延长体内循环时间，减少被免疫系统清除的风险。此外，白蛋白还可通过与肿瘤细胞表面受体结合，实现一定的肿瘤靶向性，尤其在肝脏、肾脏等器官的靶向递送方面具有天然优势[75]。Rojas 等[76]将白蛋白结合域（albumin-binding domain，ABD）插入腺病毒衣壳的超可变区域 1，使病毒能与血清白蛋白结合，在系统性给药后借助白蛋白的“保护”机制避免免疫系统的识别和清除。经 ABD 修饰的腺病毒在已产生中和抗体的预免疫小鼠体内仍能保持感染性，并成功转导靶器官、诱导溶瘤作用及免疫反应。白蛋白也存在不足，最主要的是白蛋白可能与血浆中其他蛋白质发生相互作用，降低其对肿瘤细胞的摄取效率，影响其治疗效果；相较于脂质体或聚合物，白蛋白的细胞摄取效率相对较低。

传统保护性封装技术主要侧重于解决免疫清除问题，未能显著提高 OVs 的靶向性或增强其功能性。在精准治疗背景下，单纯的免疫屏蔽已无法满足对靶向性和治疗效果的更高要求。随着制剂技术的不断发展，功能性制剂逐渐成为 OVs 治疗的重要发展方向。功能性制剂不仅具备免疫逃逸功能，还能通过多种方式优化病毒的靶向性和治疗效能。

3.2 功能性修饰

在系统给药背景下，OVs 在肿瘤组织中的有效富集程度直接决定其治疗效果。然而，天然病毒在血液中广泛分布，且缺乏主动识别肿瘤组织的能力，常导致正常组织蓄积、副作用增加及治疗效率下降。因此，提升病毒在肿瘤区域的选择性蓄积，已成为优化其递送系统的重要方向[77]。近年来，功能性制剂技术通过整合靶向配体、响应性材料与同源膜结构，使病毒具备主动识别与精准递送的能力，显著改善其体内行为表现与效能。

3.2.1 聚合物修饰 聚合物是最常用的药用辅料之一，在生物制剂修饰中发挥重要作用。应用于 OVs 修饰时，聚合物不仅能有效屏蔽病毒表面的抗原表位，减少宿主免疫系统的清除，还可凭借灵活的结构特性，为功能化改造提供丰富的修饰位点，从而赋予 OVs 特定功能、增强靶向性并提高治疗效果[78]。常见聚合物可按来源与功能分为天然聚合物（如明胶、壳聚糖）、合成高分子（如 PEI、PLGA）以及智能响应型聚合物（如还原响应性聚丙烯酸衍生物）。例如，PLGA 具备良好的生物可降解性与缓释特性，常用于构建控释系统；PEG 可延长病毒在体内的循环时间，降低免疫原性；而 PEI 不仅因其阳离子结构促进核酸转导，其改性形式（如 PEI-M）还能激活 STING 等先天免疫通路。通过合理设计聚合物的种类与结构，不仅可实现病毒的免疫屏蔽与递送优化，还可整合免疫激活等功能，实现对病毒的多重调控与精准赋能。

Zhao 等[79]将近红外染料（IR780）与 pH 敏感且精氨酸接枝的生物可还原聚合物（PPA）偶联，并包覆溶瘤腺病毒，形成 oAd-PPA-IR780 复合物。该复合物经鼻腔给药后可通过嗅觉上皮细胞沿嗅觉神经路径进入大脑，并在肿瘤区域富集。在激光照射下，IR780 产生的光热效应可进一步增强病毒内吞作用和细胞膜渗透性，从而促进病毒更高效地进入肿瘤细胞，提升 OVs 的靶向性。

然而，聚合物修饰也存在一些缺陷，当过量修饰时，聚合物可能在病毒表面形成过厚的保护层，

从而阻止病毒与宿主免疫系统的正常相互作用，进而降低病毒的感染力和免疫逃逸能力[80]。此外，若病毒与聚合物的摩尔比过高，易导致纳米复合物的聚集，可能影响病毒的转导效率。基于合成聚合物构建的病毒样纳米颗粒可在一定程度上避免此类问题。Gao 等[81]采用带有 STING 刺激活性的 PEI-M 作为基因载体，装载 OX40L 或 IL-12 质粒，并利用层层自组装策略构建稳定的纳米颗粒（OV-NPs）。该团队在构建 OV-NPs 时，将 PEI-M 和质粒 DNA 的质量比精确控制为 5∶1，确保聚合物形成稳定的纳米结构，同时避免过度交联导致颗粒聚集。此外，层层自组装的构建方法，通过控制聚合物与病毒的摩尔比，使 OV-NPs 表面聚合物层既能提供充足保护，又不会形成过厚屏障，从而避免病毒免疫逃逸能力下降。在 B16F10 黑色素瘤和 MC38 结肠癌模型中，该 OV-NPs 的肿瘤抑制率分别高达 92.3% 和 78.7%，且无明显毒副作用。

3.2.2 功能磷脂及肿瘤同源脂质包封　脂质类材料在药物制剂领域应用广泛，既能实现传统的保护封装功能，还可通过功能化修饰赋予药物更精确的靶向性和更高效的递送能力。在 OVs 制剂的优化中，功能脂质已成为提升病毒治疗效果的重要工具。通过整合生物来源的膜成分（如细胞膜涂层、外泌体、外膜囊泡等）和功能修饰脂质（如靶向修饰脂质体、pH/酶响应脂质体等），功能脂质能在减少免疫清除的同时，实现病毒在体内精准递送，并增强其与肿瘤微环境的相互作用[82-83]。相较于传统脂质体，这类功能化策略不仅提升了病毒的稳定性和生物相容性，还为其在全身给药应用提供了新可能。

尽管合成脂质体可在一定程度上保护 OVs，但其结构仍易被宿主免疫系统识别，导致病毒在血液循环中迅速清除。此外，传统合成脂质体不仅依赖额外修饰肿瘤靶向配体（如 RGD、叶酸等）来增强靶向性，还易吸附血浆蛋白，影响自身稳定性并加速降解[84]。为解决这些问题，杂合脂质策略得到广泛应用，其中细胞膜和外泌体是常用的同源脂质来源。Wu 等[85]将肿瘤细胞膜与合成脂质相结合，构建了 TCM-Lip@Ad11 复合体系，用于包覆 OVs 以提升其稳定性和肿瘤靶向能力。该杂合策略使得磷脂与肿瘤细胞膜形成更稳定的复合结构，能更有效地抵御血浆中的酶降解，延长病毒体内存留时间。此外，该体系保留了肿瘤细胞的关键表面蛋白（如 CD44、E-钙黏蛋白），赋予其同型肿瘤特异性靶向能力；同时，CD47 等免疫调控分子的存在显著降低了免疫系统的识别和清除，进一步提高了病毒的体内稳定性[86]。动物实验结果显示，TCM-Lip@Ad11 在同源肿瘤细胞内的摄取效率较其他纳米载体提高 751.25 倍，展现出卓越的靶向递送能力，为 OVs 的系统给药提供了全新优化策略。

外泌体是一类常见的生物源脂质载体，相较于人工合成的脂质体，其天然来源于宿主细胞，使其表面蛋白与机体高度相容，可避免被免疫系统快速清除。此外，外泌体含有多种细胞膜相关蛋白（如整合素、跨膜蛋白等），不仅增强了其结构稳定性，还能提高靶向递送能力[87]。Bahreyni 等[88]利用生物工程免疫刺激外泌体包裹双靶点柯萨奇病毒 B3，构建得到复合体系 ExomiR-CVB3，以提高 OVs 的系统递送效率。该策略既保留了病毒的抗肿瘤活性，又能有效屏蔽病毒抗原表位，减少其在血液循环中的免疫清除。该研究团队进一步在外泌体表面修饰 AS1411 适配体，以增强肿瘤靶向性、优化病毒递送效果。实验结果显示，ExomiR-CVB3 在肿瘤局部可激活免疫系统，显著提高 $CD8^+$ T 细胞浸润水平，并降低 PD-L1 表达水平，有效逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态，增强抗肿瘤免疫效应。然而，外泌体的体内应用仍面临一定挑战，如磷脂酰丝氨酸（phosphatidylserine，PS）的外翻可能暴露“吃我”信号，导致其被先天性免疫系统快速吞噬，进而影响体内稳定性和递送效率[89-90]。这一缺陷需通过额外修饰（如 PS 结合蛋白屏蔽）或优化生产工艺加以克服，以进一步提升外泌体在 OVs 递送中的应用潜力。

3.3 主动靶向载体

天然 OVs 在体内缺乏主动运动能力，其在实体瘤中的分布高度依赖注射部位及被动扩散，导致病毒难以穿透肿瘤深层组织，尤其在间质致密、压力较高的微环境中更为严重。此外，肿瘤血管结构异常、微循环障碍进一步限制了病毒的渗透与蓄积，影响其在异质性肿瘤组织中的均匀分布与持续感染。为克服这一限制，研究人员提出以具备肿瘤主动归巢能力的细胞为载体，将病毒搭载递送至肿瘤核心区域，以增强其空间穿透能力与治疗深度。

Ahmed 等[91]利用神经干细胞（neural stem cells，NSCs）的肿瘤趋向性，设计了 NSC 载体系统，用于递送溶瘤腺病毒 CRAd-S-pk7，以提高其在胶质母细胞瘤治疗中的疗效。NSCs 能响应肿瘤微环境释放的趋化因子，沿化学信号梯度定向迁移，从而在肿瘤组织内实现更广泛的分布[92]。这种基于细胞运动的主动递送策略，不仅使 OVs 更精准地富集于肿瘤区域，还能提高病毒感染效率，增强治疗效果[93]。实验结果表明，负载病毒的 NSCs 可自主迁移至肿瘤部位，释放病毒并在肿瘤组织内维持更高的病毒滴度，

从而显著抑制肿瘤生长，使小鼠生存期延长约 50%。

除 NSCs 的主动运动能力外，间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）等细胞载体在 OVs 递送中还展现出“病毒工厂”和免疫调节的独特优势。MSCs 不仅能携带 OVs 进入肿瘤组织，还可在体内持续释放病毒，增强病毒在肿瘤组织中的扩散和感染能力，有效克服 OVs 系统性递送中的病毒衰减问题[94]。此外，MSCs 具备免疫调节能力，可通过分泌细胞因子、调控免疫细胞活性等方式改善肿瘤微环境，降低宿主对病毒的免疫清除，并增强抗肿瘤免疫应答[95]。这些特性使 MSCs 成为兼具病毒保护与放大效应的递送系统，为优化 OVs 疗法提供了新思路。

尽管细胞载体在 OVs 递送中展现出诸多优势，但仍存在一些局限性和挑战。首先，细胞载体的病毒携带能力有限。由于宿主细胞对病毒的耐受性和病毒复制能力存在上限，单个载体细胞可递送的病毒量受限。此外，在病毒装载过程中，部分载体细胞可能因病毒感染诱导的损伤或凋亡而影响最终的递送效率[96]。其次，病毒释放的可控性较差。细胞载体内的病毒释放受细胞存活时间、病毒复制动力学等因素影响，难以精准控制病毒在肿瘤部位的释放时机和剂量。病毒释放过快，可能导致宿主免疫系统提前清除，降低治疗效果；释放过慢则可能无法达到足够的肿瘤感染率，削弱整体疗效[97]。最后，细胞载体的临床转化仍面临较高的技术壁垒。由于细胞载体涉及个体差异、来源（自体或异体）、批次稳定性等问题，标准化制备难度较大，影响临床应用的可重复性。同时，细胞载体的扩增、病毒装载、质量控制及储存运输均需较高技术要求，进一步增加了大规模生产和临床应用的复杂性。未来的优化方向包括提高病毒装载能力、优化病毒释放机制、减少促肿瘤效应，并结合基因工程和材料科学等技术，提高其临床可行性，以推动细胞载体在 OVs 疗法中的进一步应用。

3.4 仿生纳米药物

尽管 OVs 在诱导免疫应答、选择性杀伤肿瘤细胞方面展现出显著优势，但其在体内的不受控复制、潜在基因突变及引发病毒感染等安全性问题，仍是限制其广泛临床应用的关键障碍。特别是在系统给药中，病毒的全身扩散及不可预测的宿主反应，可能引发严重不良事件。为兼顾病毒治疗机制的优势与更高可控性，研究人员提出以“仿生”策略构建人工病毒替代体，即 OVs 启发的仿生纳米药物系统，通过模拟其结构与功能，在规避安全性风险的同时，保留其免疫激活与靶向杀伤能力。

该类仿生系统通过纳米材料的结构编程与功能加载，模拟病毒的纳米尺寸、表面配体排列及细胞膜穿透特性，达到“类病毒行为、非病毒安全”的效果，进而在递送效率与安全性方面展现出优势[98]。Zhao 等[99]采用物理化学线索引导策略，设计了带刺的 Mn/MoOx 纳米载体（Spi-Mn/MoOx），以模拟 OVs 的纳米结构和生物活性。研究人员通过调控 MoOx 纳米颗粒的表面形貌，优化其作为小干扰 RNA（small interfering RNA，siRNA）递送载体的能力，并通过 Mn 掺杂改性，赋予其调节肿瘤微环境的功能。该纳米平台不仅提高了 siRNA 的转染效率，还具备超氧化物歧化酶和催化酶活性，有助于缓解肿瘤组织缺氧状态，改善免疫抑制微环境。实验结果表明，该仿生纳米载体能够有效促进抗肿瘤免疫应答，提升治疗效果，为人工溶瘤制剂的开发提供了新策略。

除结构仿生外，对映体启发的病毒样颗粒（virus-inspired oncolytic particles，VOPs）着重在手性识别与膜破坏方面模拟病毒行为。通过精确的化学合成与工程化设计，VOPs 规避了天然 OVs 在临床应用中可能存在的复制不可控、器官感染及病毒突变等风险。Li 等[100]采用对映体仿生策略，设计并合成了对映体病毒启发的溶瘤颗粒（L-VOPs 和 D-VOPs），以增强抗肿瘤免疫治疗效果。研究人员利用同手性氨基酸构建树枝状肽，并在仿生环境下诱导其自组装形成手性溶瘤纳米颗粒。实验结果表明，这些对映体溶瘤颗粒能有效模拟天然 OVs 的抗肿瘤机制，包括直接裂解肿瘤细胞和激活宿主抗肿瘤免疫应答。其中，D-VOPs 凭借独特的手性效应，在肿瘤细胞识别、膜破坏能力及抗生物降解能力方面均表现出更优的抗癌活性。该研究提出了一种新型仿生溶瘤剂开发策略，不仅突破了天然 OVs 的安全性瓶颈，也显著提升了溶瘤治疗的整体效果。

尽管仿生纳米药物在多个方面展现出显著优势，但仍存在一定局限性。首先，与天然 OVs 不同，仿生纳米药物缺乏自我复制和扩增能力，因此可能需要更高的给药剂量或更频繁的给药方案以维持疗效。其次，虽然纳米药物展现出良好的肿瘤富集能力，但在复杂的肿瘤微环境中，部分仿生策略的递送效率仍需进一步优化。例如，D-VOPs 虽表现出卓越的膜破坏能力，但其在体内能否持续保持高效仍需进一步研究。此外，仿生纳米药物虽可通过免疫调控提升抗肿瘤活性，但其激活免疫系统的能力可能不及天然 OVs。例如，D-VOPs 虽能诱导免疫原性细胞死亡，但在调控复杂肿瘤免疫微环境方面的作用仍有待深入探索。

总体而言，OVs 启发的仿生纳米药物在安全性、稳定性、递送效率及免疫调控等方面优于天然 OVs，并有效规避了病毒突变和传播风险。然而，仿生纳米药物在自我扩增能力、特定肿瘤靶向性及全面免疫激活等方面仍面临挑战。因此，未来研究应聚焦于优化仿生纳米药物的递送策略，进一步提高其体内生物活性，并结合先进的免疫调控策略，以推动其在肿瘤治疗中的临床转化。

4 挑战、机遇与未来展望

溶瘤微生物已成为肿瘤免疫治疗的前沿策略之一，其治疗机制兼具肿瘤裂解与免疫激活双重作用，在难治性实体瘤中展现出重要潜力。然而，由于溶瘤微生物属于可复制的生物活性载体，在药剂学开发与临床转化过程中仍面临多重挑战。临床方面，肿瘤微环境的高度异质性（如酸性、低氧、高间质压等）显著影响微生物的扩散、定植与活性，导致疗效个体差异大[101]；缺乏可预测疗效的生物标志物和适配的影像学/免疫学评价体系，也制约了治疗窗口期界定和个体化用药策略的建立。安全性方面，系统递送时 OVs 易遭中和抗体和吞噬系统快速清除，溶瘤细菌则存在非靶向感染和败血症等风险，整体呈现剂量-毒性窗口窄、组织选择性不足等问题[102−103]，尤其在联合免疫检查点抑制剂等强化免疫方案时，需谨慎平衡抗肿瘤效应与免疫相关不良反应。此外，活体微生物的体内复制可控性、环境释放风险及长期生物安全性，均对临床应用和监管审评提出了更高要求。如何减少溶瘤微生物的系统性清除、提高肿瘤部位富集能力、降低脱靶感染和系统性副作用，仍是亟待解决的关键问题[24]。作为活性生物制品，溶瘤微生物在工艺放大、质量一致性、制剂稳定性及冷链保障等方面同样存在挑战，现有法规路径和技术指南尚在逐步完善中。

与此同时，药剂学进展也为破解上述难题提供了重要机遇。通过多糖、金属多酚网络、生物膜及细胞膜等包裹策略，可在不改变微生物基因背景的前提下增强其在体稳定性，降低免疫清除并延长体内滞留时间[104−105]；借助 PEG 化、功能性聚合物、脂质体及白蛋白等表面修饰，可在构建“免疫屏蔽层”的同时，引入靶向配体、肿瘤同源脂质或外泌体等，实现更高选择性的肿瘤富集与深部渗透[104−105]。利用 pH、酶、还原等微环境响应材料，结合微针、水凝胶等控释系统，有望实现“入体屏蔽-入瘤解锁”的时空可控释放[104]；以纳米颗粒、外泌体等功能性材料作为微环境适应型载体，不仅可增强微生物在低氧、酸性等环境中的适应能力，还能协同递送 PD-L1 抗体、Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）激动剂等免疫调节因子，进而重塑肿瘤免疫微环境、放大抗肿瘤免疫应答[106]。

总体来看，溶瘤微生物疗法在临床应用中仍面临宿主免疫应答、精准递送、微环境适应性及临床转化路径等多维度挑战，但药物制剂、纳米技术、生物材料、基因工程与合成生物学的交叉融合，正在重塑该领域的研发范式。未来，有望通过以下 3 个方面实现突破：1）围绕“制剂-体内行为-免疫效应”建立定量、可预测的评价体系和生物标志物组合；2）发展可标准化、模块化的活体微生物制剂平台，兼顾工艺可放大性、质量可控性与临床适用性；3）在系统给药、局部给药及多模态联合治疗框架下，设计更安全可控、可个体化优化的递送方案。随着相关法规与技术指南的完善，药剂学赋能有望推动溶瘤细菌与 OVs 从概念验证走向可规模化应用的临床产品，为肿瘤治疗提供更安全、高效且精准的新选择。

[参考文献]

[1] Crunkhorn S. Immunotherapy: oncolytic virotherapy enables checkpoint blockade[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(2): 96.

[2] Romero D. Immunotherapy: oncolytic viruses prime antitumour immunity[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(3): 135.

[3] Hemminki O, Dos Santos J M, Hemminki A. Oncolytic viruses for cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1): 84.

[4] Chang Z, Guo X, Li X, *et al*. Bacterial immunotherapy leveraging IL-10R hysteresis for both phagocytosis evasion and tumor immunity revitalization[J]. *Cell*, 2025, 188(7): 1842−1857.e20.

[5] Feng J, Liu Y, Gong L, *et al*. Recent progress on drug delivery systems of regulating intratumoral bacteria for tumor therapy [J]. *Chin Chem Lett*, 2025, 36(11): 110907.

[6] Tian Y, Xie D, Yang L. Engineering strategies to enhance oncolytic viruses in cancer immunotherapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 117.

[7] Lawler S E, Speranza M C, Cho C F, *et al*. Oncolytic viruses in cancer treatment: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(6): 841−849.

[8] Chowdhury S, Castro S, Coker C, *et al*. Programmable bacteria induce durable tumor regression and systemic antitumor immunity[J]. *Nat Med*, 2019, 25(7): 1057−1063.

[9] Bird L. Probiotics promote local antitumour immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(6): 343.

[10] Anon. An antitumor T-cell response was induced by engineered commensal bacteria[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(6): OF15.

[11] Park W, Cho S, Kang D, *et al*. Bacteriolytic therapy: tumor microenvironment targeting nano-bio emulsion for synergistic combinational X-ray PDT with oncolytic bacteria therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(13): 2070043.

[12] Pawelek J M, Low K B, Bermudes D. Bacteria as tumour-

targeting vectors[J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(9): 548−556.
[13] Jayes F L, Liu B, Moutos F T, *et al*. Loss of stiffness in collagen-rich uterine fibroids after digestion with purified collagenase *Clostridium* histolyticum[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(5): 596.e1−596.e8.
[14] Scheithauer T P M, Herrema H, Yu H, *et al*. Gut-derived bacterial flagellin induces beta-cell inflammation and dysfunction[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2111951.
[15] Longmore G D. Bacteria in tumors “hit the road” together[J]. *Cell*, 2022, 185(8): 1292−1294.
[16] Xu K F, Wu S Y, Wang Z, *et al*. Hyperbaric oxygen enhances tumor penetration and accumulation of engineered bacteria for synergistic photothermal immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5147.
[17] Sun Y, Guo Y, Liu X, *et al*. Engineered oncolytic bacteria HCS1 exerts high immune stimulation and safety profiles for cancer therapy[J]. *Theranostics*, 2023, 13(15): 5546−5560.
[18] Liu B, Wang K, Li Q, *et al*. Engineered VNP20009 expressing IL-15&15Rα augments anti-tumor immunity for bladder cancer treatment[J]. *Biomaterials*, 2025, 315: 122951.
[19] Huh W K, Brady W E, Moore K N, *et al*. A phase II study of live-attenuated *Listeria* monocytogenes immunotherapy (ADXS11-001) in the treatment of persistent or recurrent cancer of the cervix (GOG-0265) [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (15_Suppl): TPS3121.
[20] Ge Y, Wang X, Guo Y, *et al*. Gut microbiota influence tumor development and alter interactions with the human immune system[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 42.
[21] Senevirathne A, Lloren K K S, Aganja R P, *et al*. Transforming bacterial pathogens into wonder tools in cancer immunotherapy [J]. *Mol Ther*, 2025, 33(3): 866−882.
[22] Fu L, He Q, Lu X, *et al*. Surface engineering on bacteria for tumor immunotherapy: strategies and perspectives[J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(42): 2405304.
[23] Lin Z, Meng F, Ma Y, *et al*. *In situ* immunomodulation of tumors with biosynthetic bacteria promote anti-tumor immunity [J]. *Bioact Mater*, 2024, 32: 12−27.
[24] Bommareddy P K, Shettigar M, Kaufman H L. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(8): 498−513.
[25] Matuszewska K, Santry L A, van Vloten J P, *et al*. Combining vascular normalization with an oncolytic virus enhances immunotherapy in a preclinical model of advanced-stage ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(5): 1624−1638.
[26] Shalhout S Z, Miller D M, Emerick K S, *et al*. Therapy with oncolytic viruses: progress and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3): 160−177.
[27] Ma N, Gao J, Pang X, *et al*. Formulation-optimized oncolytic viruses: advancing systemic delivery and immune amplification [J]. *J Control Release*, 2025, 383: 113822.
[28] Le Boeuf F, Diallo J S, McCart J A, *et al*. Synergistic interaction between oncolytic viruses augments tumor killing [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(5): 888−895.
[29] Li X, Sun X, Wang B, *et al*. Oncolytic virus-based hepatocellular carcinoma treatment: current status, intravenous delivery strategies, and emerging combination therapeutic solutions[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2023, 18(1): 100771.
[30] Ribas A, Dummer R, Puzanov I, *et al*. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 170(6): 1109−1119.e10.
[31] Ponce S, Cedrés S, Ricordel C, *et al*. ONCOS-102 plus pemetrexed and platinum chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: a randomized phase 2 study investigating clinical outcomes and the tumor microenvironment[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(9): e007552.
[32] Macedo N, Miller D M, Haq R, *et al*. Clinical landscape of oncolytic virus research in 2020[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001486.
[33] Andtbacka R H I, Collichio F A, Amatruda T, *et al*. OPTiM: a randomized phase III trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) versus subcutaneous (SC) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment (tx) of unresected stage IIIB/C and IV melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(18_Suppl): LBA9008.
[34] Nassiri F, Patil V, Yefet L S, *et al*. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1370−1378.
[35] Groeneveldt C, van den Ende J, van Montfoort N. Preexisting immunity: barrier or bridge to effective oncolytic virus therapy [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 70: 1−12.
[36] Liu R, Cao Z, Wang L, *et al*. Multimodal oncolytic bacteria by coating with tumor cell derived nanoshells[J]. *Nano Today*, 2022, 45: 101537.
[37] Cao Z, Liu J. Surface nanocoating of bacteria as a versatile platform to develop living therapeutics[J]. *Nat Protoc*, 2024, 19 (11): 3162−3190.
[38] McConnell E L, Short M D, Basit A W. An *in vivo* comparison of intestinal pH and bacteria as physiological trigger mechanisms for colonic targeting in man[J]. *J Control Release*, 2008, 130(2): 154−160.
[39] Roque-Borda C A, Saraiva M M S, Macedo Junior W D, *et al*. Chitosan and HPMCAS double-coating as protective systems for alginate microparticles loaded with Ctx(Ile^{21})-Ha antimicrobial peptide to prevent intestinal infections[J]. *Biomaterials*, 2023, 293: 121978.
[40] Qiao J Y, Li W, Zeng R Y, *et al*. An orally delivered bacteria-based coacervate antidote for alcohol detoxification[J]. *Biomaterials*, 2023, 296: 122072.
[41] Zhang Y, Kang R, Zhang X, *et al*. A programmable oral bacterial hydrogel for controllable production and release of nanovaccine for tumor immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2023, 299: 122147.
[42] Abeysinghe A A D T, Young E J, Rowland A T, *et al*. Interfacial assembly of bacterial microcompartment shell proteins in aqueous multiphase systems[J]. *Small*, 2024, 20 (15): e2308390.
[43] Yucel Falco C, Sotres J, Rascón A, *et al*. Design of a potentially prebiotic and responsive encapsulation material for probiotic bacteria based on chitosan and sulfated β-glucan[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017, 487: 97−106.
[44] Zheng D W, Li R Q, An J X, *et al*. Prebiotics-encapsulated probiotic spores regulate gut microbiota and suppress colon cancer[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(45): e2004529.
[45] Li L, Liu L, Li L, *et al*. Chitosan coated bacteria responsive metal-polyphenol coating as efficient platform for wound healing[J]. *Compos Part B Eng*, 2022, 234: 109665.
[46] Pan J, Gong G, Wang Q, *et al*. A single-cell nanocoating of probiotics for enhanced amelioration of antibiotic-associated diarrhea[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2117.
[47] Liu J, Li W, Wang Y, *et al*. Biomaterials coating for on-demand bacteria delivery: selective release, adhesion, and detachment [J]. *Nano Today*, 2021, 41: 101291.

[48] Chen X, Wang W, Hu Y, *et al*. *In situ* assembled metal-phenolic nanozyme biointerfaces revitalize stem cells and optimize diabetic implant osseointegration[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(10): e2404804.
[49] Luo H, Wu F, Wang X, *et al*. Encoding bacterial colonization and therapeutic modality by wrapping with an adhesive drug-loadable nanocoating[J]. *Mater Today*, 2023, 62: 98−110.
[50] Alapan Y, Yasa O, Schauer O, *et al*. Soft erythrocyte-based bacterial microswimmers for cargo delivery[J]. *Sci Robot*, 2018, 3(17): eaar4423.
[51] Liu Y, Lu Y, Ning B, *et al*. Intravenous delivery of living *Listeria monocytogenes* elicits gasdmermin-dependent tumor pyroptosis and motivates anti-tumor immune response[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(3): 4102−4115.
[52] Wang X, Cao Z, Zhang M, *et al*. Bioinspired oral delivery of gut microbiota by self-coating with biofilms[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(26): eabb1952.
[53] Xu X, Ding Y, Dong Y, *et al*. Nanobody-engineered biohybrid bacteria targeting gastrointestinal cancers induce robust STING-mediated anti-tumor immunity[J]. *Adv Sci*, 2024, 11 (31): 2401905.
[54] Li J, Xia Q, Guo H, *et al*. Decorating bacteria with triple immune nanoactivators generates tumor-resident living immunotherapeutics[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(27): e202202409.
[55] Park S H, Zheng J H, Nguyen V H, *et al*. RGD peptide cell-surface display enhances the targeting and therapeutic efficacy of attenuated *Salmonella*-mediated cancer therapy[J]. *Theranostics*, 2016,6(10):1672−1682.
[56] Dailey K M, Vance K, McAndrews K, *et al*. Abstract PO-037: development of an RGD CRISPR-modified *Clostridium novyi* NT spores as an intravenous oncotherapy[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(22_Suppl): PO-37-PO-037.
[57] Qin S, Liu Y, He G, *et al*. Spatiotemporal delivery of dual nanobodies by engineered probiotics to reverse tumor immunosuppression *via* targeting tumor-derived exosomes[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(39): 26858−26871.
[58] Meng F, Li L, Zhang Z, *et al*. Biosynthetic neoantigen displayed on bacteria derived vesicles elicit systemic antitumour immunity [J]. *J Extracell Vesicles*, 2022, 11(12): e12289.
[59] Chen P M, Pan W Y, Miao Y B, *et al*. Bioinspired engineering of a bacterium-like metal-organic framework for cancer immunotherapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(42): 2003764.
[60] Li J, Dai J, Zhao L, *et al*. Bioactive bacteria/MOF hybrids can achieve targeted synergistic chemotherapy and chemodynamic therapy against breast tumors[J]. *Adv Funct Mater*, 2023, 33 (42): 2303254.
[61] Wang J W, Chen Q W, Luo G F, *et al*. A self-driven bioreactor based on bacterium-metal-organic framework biohybrids for boosting chemotherapy *via* cyclic lactate catabolism[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(11): 17870−17884.
[62] Xie S, Chen M, Song X, *et al*. Bacterial microbots for acid-labile release of hybrid micelles to promote the synergistic antitumor efficacy[J]. *Acta Biomater*, 2018, 78: 198−210.
[63] Wei B, Pan J, Yuan R, *et al*. Polarization of tumor-associated macrophages by nanoparticle-loaded *Escherichia coli* combined with immunogenic cell death for cancer immunotherapy[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(10): 4231−4240.
[64] Fayed B, Abood A, El-Sayed H S, *et al*. A synbiotic multiparticulate microcapsule for enhancing inulin intestinal release and *Bifidobacterium* gastro-intestinal survivability[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 193: 137−143.
[65] Ren L, Wang Y, Tang Y, *et al*. US/PA/MR multimodal imaging-guided multifunctional genetically engineered bio-targeted synergistic agent for tumor therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 615.
[66] Dai X, Liu Z, Zhao X, *et al*. NIR-II-responsive hybrid system achieves cascade-augmented antitumor immunity *via* genetic engineering of both bacteria and tumor cells[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(40): 2407927.
[67] Ma R, Li Z, Chiocca E A, *et al*. The emerging field of oncolytic virus-based cancer immunotherapy[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9 (2): 122−139.
[68] Bahreyni A, Mohamud Y, Luo H. Oncolytic virus-based combination therapy in breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2024, 585: 216634.
[69] Li S J, Sun Z J. Fueling immune checkpoint blockade with oncolytic viruses: current paradigms and challenges ahead[J]. *Cancer Lett*, 2022, 550: 215937.
[70] Raja J, Ludwig J M, Gettinger S N, *et al*. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 140.
[71] Zhu J, Ma J, Huang M, *et al*. Emerging delivery strategy for oncolytic virotherapy[J]. *Mol Ther Oncol*, 2024, 32(2): 200809.
[72] Wang Y, Huang H, Zou H, *et al*. Liposome encapsulation of oncolytic virus M1 to reduce immunogenicity and immune clearance *in vivo*[J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(2): 779−785.
[73] Mendez N, Herrera V, Zhang L, *et al*. Encapsulation of adenovirus serotype 5 in anionic lecithin liposomes using a bead-based immunoprecipitation technique enhances transfection efficiency[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(35): 9554−9561.
[74] Huang H, Sun M, Liu M, *et al*. Full encapsulation of oncolytic virus using hybrid erythroctye-liposome membranes for augmented anti-refractory tumor effectiveness[J]. *Nano Today*, 2022, 47: 101671.
[75] Huang H, Liu M, Sun M, *et al*. Virus-protein corona replacement strategy to improve the antitumor efficacy of intravenously injected oncolytic adenovirus[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(15): 14461−14474.
[76] Rojas L A, Condezo G N, Moreno R, *et al*. Albumin-binding adenoviruses circumvent pre-existing neutralizing antibodies upon systemic delivery[J]. *J Control Release*, 2016, 237: 78−88.
[77] Le T M D, Yoon A R, Thambi T, *et al*. Polymeric systems for cancer immunotherapy: a review[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 826876.
[78] Nosaki K, Hamada K, Takashima Y, *et al*. A novel, polymer-coated oncolytic measles virus overcomes immune suppression and induces robust antitumor activity[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2016, 3: 16022.
[79] Zhao Y, Kasala D, Jiao A, *et al*. Potent antitumor effect of intranasally administrable pH-sensitive and photothermal polymeric oncolytic adenovirus for the treatment of brain cancer[J]. *Chem Eng J*, 2025, 505: 159770.
[80] Myers R, Coviello C, Erbs P, *et al*. Polymeric cups for cavitation-mediated delivery of oncolytic vaccinia virus[J]. *Mol Ther*, 2016, 24(9): 1627−1633.
[81] Gao Y, Zhao H, Zhao J, *et al*. Polymer-based synthetic oncolytic virus-like nanoparticles for cancer immunotherapy [J]. *Sci China Chem*, 2023, 66(12): 3576−3586.
[82] Kakiuchi Y, Kuroda S, Kanaya N, *et al*. Exosomes as a drug delivery tool for cancer therapy: a new era for existing drugs

and oncolytic viruses[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27 (9): 807−816.
[83] Wedge M E, Jennings V A, Crupi M J F, *et al*. Virally programmed extracellular vesicles sensitize cancer cells to oncolytic virus and small molecule therapy[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1898.
[84] Kumar P, Huo P, Liu B. Formulation strategies for folate-targeted liposomes and their biomedical applications[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(8): 381.
[85] Wu H, Cao G, Liu M, *et al*. Tumor cell membrane biomimetic liposomes-coated oncolytic viruses to target the homotypic tumor and augment the antitumor efficacy[J]. *Chin Chem Lett*, 2025, 36(7): 110493.
[86] Dan J, Cai J, Zhong Y, *et al*. Oncolytic virus M1 functions as a bifunctional checkpoint inhibitor to enhance the antitumor activity of DC vaccine[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(10): 101229.
[87] Xu F, Luo S, Lu P, *et al*. Composition, functions, and applications of exosomal membrane proteins[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1408415.
[88] Bahreyni A, Mohamud Y, Ashraf Nouhegar S, *et al*. Synergistic viro-chemoimmunotherapy in breast cancer enabled by bioengineered immunostimulatory exosomes and dual-targeted coxsackievirus B3[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(5): 4241−4255.
[89] Matsumura S, Minamisawa T, Suga K, *et al*. Subtypes of tumour cell-derived small extracellular vesicles having differently externalized phosphatidylserine[J]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1): 1579541.
[90] Laulagnier K, Motta C, Hamdi S, *et al*. Mast cell- and dendritic cell-derived exosomes display a specific lipid composition and an unusual membrane organization[J]. *Biochem J*, 2004, 380 (Pt 1): 161−171.
[91] Ahmed A U, Thaci B, Alexiades N G, *et al*. Neural stem cell-based cell carriers enhance therapeutic efficacy of an oncolytic adenovirus in an orthotopic mouse model of human glioblastoma[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(9): 1714−1726.
[92] Kim C K, Ahmed A U, Auffinger B, *et al*. *N*-acetylcysteine amide augments the therapeutic effect of neural stem cell-based antiglioma oncolytic virotherapy[J]. *Mol Ther*, 2013, 21 (11): 2063−2073.
[93] Anon. Oncolytic virus-bearing neural stem cells safe in high-grade glioma[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(9): 2123.
[94] Moreno R. Mesenchymal stem cells and oncolytic viruses: joining forces against cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9 (2): e001684.
[95] Shi Y, Zhang J, Li Y, *et al*. Engineered mesenchymal stem/stromal cells against cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16 (1): 113.
[96] Wu Q, Huang H, Sun M, *et al*. Inhibition of tumor metastasis by liquid-nitrogen-shocked tumor cells with oncolytic viruses infection[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(28): e2212210.
[97] Li Y, Yang H, Zong X, *et al*. Oncolytic virus-like nanoparticles for tumor-specific gene delivery[J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34 (27): 2314898.
[98] Wu F, Li Y, Meng Y, *et al*. An ion-enhanced oncolytic virus-like nanoparticle for tumor immunotherapy[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(45): e202210487.
[99] Zhao L, Zhao X, Zhang W, *et al*. Physicochemical cues steering spiky Mn/MoOx nanocarriers to mimic oncolytic virus for potentiating cancer immunotherapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(46): 2404789.
[100] Li Y, Deng K, Shen C, *et al*. Enantiomeric virus-inspired oncolytic particles for efficient antitumor immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(17): 17320−17331.
[101] Wang L, Chard Dunmall L S, Cheng Z, *et al*. Remodeling the tumor microenvironment by oncolytic viruses: beyond on *colysis* of tumor cells for cancer treatment[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e004167.
[102] Geoffroy K, Bourgeois-Daigneault M C. The pros and cons of interferons for oncolytic virotherapy[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2020, 56: 49−58.
[103] Goto Y, Iwata S, Miyahara M, *et al*. Discovery of intratumoral oncolytic bacteria toward targeted anticancer theranostics[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(20): 2301679.
[104] Liu L, Xin W, Li Q, *et al*. Neutrophil-mediated tumor-targeting delivery system of oncolytic bacteria combined with ICB for melanoma lung metastasis therapy[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(29): e2301835.
[105] Jiang J N, Kong F H, Lei Q, *et al*. Surface-functionalized bacteria: frontier explorations in next-generation live biotherapeutics[J]. *Biomaterials*, 2025, 317: 123029.
[106] Zhang X, Zang Z, Liang Z, *et al*. Nanobiohybrid oncolytic bacteria with optimized intratumoral distribution for combined sono-photodynamic/immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2025, 19 (6): 6437−6453.



[专家介绍] 孙进：沈阳药科大学无涯创新学院教授，博士生导师。国家“万人计划”科技创新领军人才，辽宁省“兴辽英才科技创新团队”负责人；现任智能药物递送系统设计与评价教育部国际合作联合实验室中方主任，兼任辽宁省药用辅料与包材工程技术研究中心主任等。

长期从事新药创制与药剂学研究，方向涵盖生物药剂学、纳米药物与药物转运体等。团队坚持“基础-应用-创新-转化”一体化布局，围绕临床给药关键问题承担国家与省部级项目数十项；依托学校国家重大新药创制综合平台建立起较完整的新药与制剂研发条件与评价体系。在*Nat Commun*，*Sci Adv*等期刊发表多篇论文。



[专家介绍] 孙孟驰：沈阳药科大学药学院特聘教授/副教授，博士生导师。辽宁省青年科学基金（B 类）、辽宁省优秀博士学位论文获得者，辽宁省大学生创新大赛优秀指导教师。兼任中国抗癌协会纳米肿瘤学专委会青委、辽宁省药学会药剂学专委会委员；担任*Asian J Pharm Sci*，《中南药学》等杂志青年编委；多次受邀在中国药物制剂大会青年研讨会、中国药学大会药剂青年论坛、亚洲药剂学论坛等作报告。

长期从事药物递送与转化研究，方向涵盖活体微生物智能递送与免疫增效、基于临床问题的药物递送系统研究及人工智能驱动纳米药物设计与优化。主持国家自然科学基金面上/青年等课题；代表性成果以系列论文形式发表于*Nat Commun*，*J Am Chem Soc*等期刊。

（责任编辑：康银花）