

基于优化肿瘤物理微环境的原位疫苗应用策略

李韩¹, 王晓露¹, 于长华², 刘宝瑞¹, 李茹恬¹

Strategies for Optimizing Tumor Physical Microenvironment to Enhance *in Situ* Vaccine Efficacy

LI Han¹, WANG Xiaolu¹, YU Changhua², LIU Baorui¹, LI Rutian¹

1. Department of Oncology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China; 2. Department of Radiotherapy, Huai'an First People's Hospital, The Affiliated Huai'an No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China

Corresponding Author: LI Rutian, E-mail: rutianli@nju.edu.cn

Abstract: *In situ* tumor vaccine has become an important strategy in cancer immunotherapy owing to its ability to induce immune responses locally and overcome tumor heterogeneity. However, the abnormal structure and mechanical properties of the tumor's physical microenvironment significantly limit the efficiency of vaccine delivery and immune efficacy. In this review, the key factors in the tumor's physical microenvironment, including solid pressure, interstitial fluid pressure, matrix stiffness, and tissue microstructure, are systematically discussed. Their obstructive roles in immune cell infiltration, antigen presentation, and immune activation are analyzed. The potential of approaches, such as radiotherapy, anti-angiogenic therapy, extracellular matrix degradation agents, nanomaterials, and hydrogel delivery platforms, in reshaping the tumor's physical microenvironment is explored. This review aims to offer theoretical and practical guidance for optimizing *in situ* vaccine strategies through the regulation of the tumor's physical microenvironment, ultimately advancing the precision and effectiveness of cancer immunotherapy.

Key words: *In situ* vaccination; Immunotherapy; Tumor physical microenvironment

Funding: Science Fund for Distinguished Young Scholars of Jiangsu Province (No. BK20240017)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 肿瘤原位疫苗因其能够原位诱导免疫应答和克服肿瘤异质性成为肿瘤免疫治疗的重要策略。然而, 肿瘤物理微环境的异常结构和力学特性显著限制了疫苗的递送效率和免疫效能。本文系统综述了肿瘤物理微环境中的关键因素, 包括固体压力、间质液压力、基质刚度及组织微结构, 分析其在免疫细胞浸润、抗原呈递及免疫激活过程中的障碍作用, 并进一步探讨放疗、抗血管生成治疗、细胞外基质降解剂、纳米及水凝胶递送平台等手段在重塑肿瘤物理微环境中的潜力, 旨在为开发基于调控肿瘤物理微环境原位疫苗优化策略提供理论依据与实践指导, 推动肿瘤免疫治疗的精准化与高效化发展。

关键词: 原位疫苗; 免疫治疗; 肿瘤物理微环境

中图分类号: R730.5

0 引言

肿瘤免疫治疗通过调节机体免疫系统发挥抗肿瘤作用, 已成为抗肿瘤治疗的重要手段之一。免疫检查点抑制剂 (如PD-1/PD-L1、CTLA-4抗体) 和嵌合抗原受体T细胞 (Chimeric antigen receptor T-

cell, CAR-T) 免疫疗法以及其他免疫策略在多种恶性肿瘤中显示出良好疗效及应用前景^[1]。尽管免疫检查点抑制剂的出现改变了多种肿瘤类型的治疗局面, 但超过50%的患者被归类为无应答者, 或在免疫治疗应答后出现进展^[2]。肿瘤微环境 (Tumor microenvironment, TME) 是由肿瘤细胞及其周围的免疫细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 等组成的复杂生态系统, 动态调控肿瘤的发生、进展、转移及对治疗的响应^[3]。研究表明, TME中的免疫抑制细胞、髓源抑制性细胞、免疫抑制性细胞因子等都会继发免疫检查点抑制剂治疗抵抗。因此, 有学者提出通过肿瘤原位免疫注射方式直接进行免疫药物的递

收稿日期: 2025-06-17; 修回日期: 2025-08-26

基金项目: 2024年度江苏省基础研究专项资金杰出青年基金 (BK20240017)

作者单位: 1. 210008 南京, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤科; 2. 223300 淮安, 南京医科大学附属医院/淮安市第一人民医院放疗科

通信作者: 李茹恬, 女, 博士, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤的纳米靶向及精准免疫治疗研究, E-mail: rutianli@nju.edu.cn, ORCID: 0000-0003-4800-6156

作者简介: 李韩, 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤免疫治疗的临床研究, ORCID: 0009-0006-9424-5974

送^[4], 目前该方式已被证实可增强肿瘤局部抗原特异性免疫应答, 并推动持续的全身免疫应答, 实现“原位疫苗”效应, 同时激活“冷肿瘤”微环境以提高免疫治疗敏感性^[5], 一定程度上减少免疫相关不良反应 (Immune-related adverse events, irAE) 的概率^[6]。Toll样受体激动剂、溶瘤病毒、细胞因子等药物在原位疫苗中的应用证明了该治疗方式的安全性和可行性^[7-8]。

目前相关研究主要集中在肿瘤生物学微环境如免疫细胞浸润、细胞因子表达对原位免疫注射疗效的影响, 但肿瘤物理微环境 (Tumor physical microenvironment, TpME) 同样也发挥了关键作用。TpME包括四个方面: 固体压力、间质液压力 (Interstitial fluid pressure, IFP)、基质刚度、组织微结构^[9]。这四个方面通过单独或联合作用导致肿瘤进展和免疫治疗耐药, 影响原位免疫注射的疗效, 如固体压力限制T细胞浸润、细胞外基质屏障阻碍免疫细胞接触等^[10]。因此, 在优化原位疫苗策略时, 除了肿瘤生物学微环境之外, 我们还需要深入理解和调控TpME, 以提高免疫治疗的应答率。

基于以上内容, 本综述将探讨肿瘤物理微环境的组成、特征与影响机制, 强调放疗、抗血管生成药物、ECM降解剂、纳米及水凝胶递送平台如何通过增强肿瘤疫苗在局部释放免疫佐剂、激活树突状细胞等关键步骤重塑肿瘤物理微环境, 优化原位疫苗策略。

1 肿瘤物理微环境的组成及特征

1.1 固体压力升高

在肿瘤物理微环境中, 固体压力是一种由肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞 (Tumor-associated fibroblasts, TAFs)、免疫细胞等增殖和迁移所产生并传递的机械力, 主要包括压应力、拉应力和剪切应力, 受多种因素影响。随肿瘤内细胞密度增加, 固体压力相应升高, 并作用于肿瘤与周围正常组织之间, 影响肿瘤的生长、侵袭^[7]。细胞外基质由胶原蛋白、透明质酸、纤连蛋白等物质组成, 其异常改变也会影响固体压力^[11]。研究发现赖氨酸氧化酶 (Lysyl oxidase, LOX) 作用于透明质酸和胶原蛋白会促进胶原纤维交联, 引起纤维化和基质硬化^[12], 同时透明质酸吸附水分后膨胀, 产生膨胀力会进一步增加固体压力。TAFs等基质细胞还可通过肌动蛋白-肌球蛋白收缩机制施加收缩力, 进一步增加细胞外基质的紧张状态^[13]。肿瘤组织中固体压力升高会导致血管压缩、减少血液灌注, 造成缺氧微环境, 从而弱化放疗、化疗和免疫治疗的效

果; 还会激活YAP/TAZ、Wnt/ β -catenin、RET/ β -catenin、PI3K-AKT、p38-MAPK、MAPK-ERK等参与肿瘤细胞对固体压力反应的关键信号通路和结构, 引起肿瘤侵袭与转移^[14]; 高固体压力还会抑制T细胞、NK细胞等免疫细胞的渗透, 降低抗肿瘤免疫应答^[15]。

1.2 肿瘤间质液压力升高

IFP是指血浆滤出液、细胞外基质中水分、代谢产物、蛋白质及多糖等组织间质液对周围结构施加的流体压力^[16]。在正常组织中, IFP受毛细血管静水压和胶体渗透压共同调节, 结合淋巴系统引流, 维持在-3~3 mmHg的稳态。然而在肿瘤微环境中, IFP常显著升高, 可达10~100 mmHg, 并呈“中心高、边缘低”的梯度分布^[17]。主要机制包括: 肿瘤血管在VEGF等物质作用下结构紊乱、通透性异常, 导致大量液体渗入间质^[18]; 肿瘤血管内静水压升高联合淋巴管生成受限或结构破坏, 液体回流障碍进一步引起IFP升高^[19]; TAFs产生的胶原和透明质酸沉积造成液体滞留和压力累积^[20]; 肿瘤细胞增殖压缩间隙, 增加液体积聚; 炎症反应细胞分泌TGF- β 、IL-6等促进基质重塑与血管渗漏^[21-23]。高IFP在肿瘤内部形成的高压区域使药物弥散受限、诱导促炎环境、降低免疫细胞浸润, 并促进肿瘤细胞沿压力梯度迁移, 增强其侵袭和转移能力。目前已有多项临床研究证明高IFP是不良预后的关键因素^[24]。

1.3 基质刚度改变

TpME中的基质刚度是由多种细胞成分及细胞外基质共同决定的力学特性, 是肿瘤组织的固有材料特性, 在肿瘤进展及治疗耐药性方面发挥重要作用^[25]。基质刚度的形成主要依赖于细胞外基质, 包括胶原蛋白、透明质酸、纤连蛋白、硫酸乙酰肝素蛋白聚糖等结构蛋白和糖胺聚糖, 这些基质成分在肿瘤组织中异常沉积、交联和降解失衡共同导致基质刚度的增加^[26]。此外, TAFs的活化显著促进基质重塑, 增加细胞外基质的力学强度, 使肿瘤组织相较于正常组织表现出更高的刚度^[27]。对基质刚度变化敏感的两条主要通路分别是黏着斑激酶通路和YAP/TAZ通路, 它通过整合素连接诱导异常活化的机械信号转导, 使肿瘤组织变得更硬、更致密, 增加免疫细胞渗透难度, 并且调节肿瘤相关巨噬细胞 (Tumor-associated macrophages, TAMs) 极化, 促使其偏向免疫抑制型。同时, 基质异常也会通过促进肿瘤细胞迁移的方式来增强肿瘤细胞耐药性^[28]。

1.4 组织微结构异常

在正常组织中, 细胞和基质以高度有序的方式排列, 形成特定的微结构以维持稳态和功能。然而

在肿瘤中,这一微结构遭到破坏。随着肿瘤的生长,细胞过度增殖、基质蛋白异常沉积和酶解作用等因素导致细胞-细胞及细胞-基质之间的连接结构紊乱^[9]。这种破坏性重塑促进了上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)等重要生物过程,使肿瘤细胞从附着依赖型表层形态转变为高度浸润性间质表型,增强了其迁移和侵袭能力^[29]。此外,肿瘤组织中基质结构的重构常伴随着胶原纤维的重排和交联,形成高度致密且取向一致的纤维网络^[30]。这一变化不仅显著增加了组织的刚度,还为肿瘤细胞提供了迁移的“轨道”,尤其是在肿瘤早期侵袭阶段,Rho/ROCK依赖的基质排列被证实是关键驱动力^[31]。这些高度取向的基质架构限制抗肿瘤药物的弥散,影响肿瘤对治疗的响应,导致疗效无法达到预期目标。更为复杂的是,这种微结构的变化以YAP/TAZ和FAK通路为基础诱导TAFs持续活化,形成自增强回路^[32],进一步诱导TpME的纤维化和刚度增加。此外,细胞几何形态与细胞核形态的改变也会影响基因表达和染色质组织,从而促使肿瘤细胞表型的转变,甚至引起基因组不稳定性^[25, 33-34]。

2 肿瘤原位疫苗治疗时改善肿瘤物理微环境的策略

2.1 放疗

放疗已广泛应用于各种肿瘤的免疫治疗中。放疗可通过多种途径调节免疫微环境,如通过损伤DNA,诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡(Immunogenic cell death, ICD)并释放肿瘤相关抗原(Tumor-associated antigen, TAA)和损伤相关分子模式(Damage associated molecular patterns, DAMPs),刺激树突状细胞(Dendritic cell, DC)的成熟和活化,激活先天及适应性免疫应答等^[35]。

在以TpME为基础的研究中,放疗可影响肿瘤细胞及瘤内微血管和基质的形态及功能以降低IFP^[3],恢复间质压力梯度和液体流动模式,重塑TpME,从而改善免疫制剂在肿瘤内的分布。Stapleton等使用单剂量放疗(15 Gy)照射小鼠乳腺肿瘤模型,在24 h内观察到模型内IFP较前降低50%^[36];文献报道Giustini团队使用同剂量对同种模型进行照射,在72 h后观察到小鼠模型中IFP较前降低40%,肿瘤血管通透性增加60%^[37];有学者将TLT小鼠肝肿瘤和C₃H小鼠II型纤维肉瘤分别移植至雄性小鼠的腓肠肌,给予2 Gy低剂量放疗4 h后,IFP较前降低25%,之后团队改变剂量(9 Gy, 2 f)并相隔4 h进行照射,发现分割放疗比单次18 Gy照射

对肿瘤再生延迟的影响更大^[38];另有研究对LS174T人结肠腺癌异种移植物放疗后发现,当放疗总剂量达到10 Gy的阈值后,无论单次照射还是分次照射,肿瘤IFP均会降低,而30 Gy单次照射组IFP下降幅度最大,然而该团队后来发表的实验结果显示,30 Gy大剂量放疗后I型胶原蛋白水平升高,可能会阻碍肿瘤中单克隆抗体的对流运动和扩散^[39],并且30 Gy的剂量在实际临床中的转化价值较低,因此,并非越高的放疗剂量治疗效果越佳,放疗诱导的血管通透性部分取决于放疗总剂量、分割时间、肿瘤类型和放疗前的肿瘤脉管系统。

研究发现,放疗可能影响细胞外基质中基质金属蛋白酶(MMPs)的活性^[40]。细胞外基质是TpME异常的重要影响因素,放疗能够上调MMPs如MMP-2、MMP-9的表达,降解胶原和基底膜,短期内可能降低细胞外基质屏障,提高药物渗透,但也可能促进肿瘤细胞浸润和血管生成^[41]。此外,放疗诱导的免疫细胞浸润(如巨噬细胞M2极化)亦可通过分泌TGF- β 进一步重塑细胞外基质。然而,放疗可诱导TAFs活化,分泌大量胶原蛋白和纤维连接蛋白,导致增厚和硬化,形成放疗后纤维化,反而可能促进肿瘤侵袭和转移^[42-43]。因此,放疗对细胞外基质的双向调控作用依赖于剂量、分割及微环境状态。精准调控这些机制有望提升放疗的抗肿瘤效果。

不少研究表明原位疫苗联合放疗可使疗效得到明显提升,除了放疗本身的免疫增敏效果外,我们推测放疗还可通过影响TpME以提升联合治疗的疗效。Hammerich等发表了一项原位注射Flt3L、TLR3激动剂联合放疗的I/II期临床研究,其中72.7%患者获得PR和CR^[44];Monga等发表了一项原位注射溶瘤病毒T-VEC联合放疗的I B/II期临床研究,其中2年无进展生存率和总生存率分别为57%和88%^[45]。立体定向放疗(Stereotactic body radiotherapy, SBRT)通过多个不同强度的高剂量射线束从不同角度精准照射肿瘤,能有效减少正常组织的辐射暴露与损伤^[46]。Vounckx等将患者随机分为两组:A组在SBRT(8 Gy, 3 f)后,接受原位注射伊匹木单抗(Ipilimumab, 10 mg)、阿维鲁单抗(Avelumab, 40 mg)、髓样树突状细胞(CD1c(BDCA-1)+/CD141(BDCA-3)+ myeloid dendritic cells, myDC)联合静脉注射帕博利珠单抗(Pembrolizumab, 200 mg)治疗;B组在SBRT后仅静脉注射帕博利珠单抗。结果显示A组患者中位总生存期为62.7周,2名患者PR,1名患者SD;B组患者中位总生存期为57.9周,仅1名患者SD^[47]。以上临床研究提示放疗可通过多重机制优化肿瘤物理微环境,与肿瘤原位疫苗联合可

展现出较好的疗效,但放疗方式、如何选择联合治疗的药物以及对肿瘤物理微环境的影响机制等问题还需进一步探索。

2.2 抗血管生成药物

抗血管生成药物是一类通过抑制肿瘤血管形成来抑制肿瘤生长和转移的靶向治疗药物,这类药物通过不同机制干扰肿瘤血管生成过程,从而影响TpME。抗血管生成药物对TpME最显著的影响是可以诱导“血管正常化”^[48]。肿瘤血管通常结构紊乱、通透性增加、基底膜不完整及周细胞覆盖减少,从而导致血流灌注不均和间质高压。短期适度的抗血管生成治疗可修剪多余的血管分支,增加周细胞覆盖,改善血管结构完整性,降低血管通透性和IFP^[49-50]。这种“血管正常化窗口期”通常持续数天至数周,在此期间肿瘤血流灌注和氧合作用得到改善,有利于提高放疗和化疗的效果。然而,长期或过度抑制血管生成可能导致血管过度修剪,肿瘤缺氧加剧,从而诱导缺氧诱导因子(Hypoxia inducible factor, HIF)表达上调并激活多种促生存通路^[51],如糖酵解增强、EMT促进、细胞永生化和干细胞维持等,这种缺氧环境也促进了免疫抑制性细胞的募集,形成免疫抑制性微环境。

抗血管生成药物通过降低血管通透性和减少间质液产生,能够显著降低IFP。研究显示,贝伐珠单抗可降低直肠癌患者的肿瘤IFP^[52],仑伐替尼和索拉非尼使移植肝细胞癌小鼠模型IFP下降,并诱导肿瘤血管正常化^[53]。然而,临床观察发现这种改善具有时间依赖性,且不同肿瘤大小和肿瘤类型反应不一。抗血管生成药物还可通过影响血管内皮细胞和周细胞的相互作用,间接改变细胞外基质的组成和结构。贝伐珠单抗可增加I型和IV型胶原沉积,同时减少纤连蛋白含量^[54],这种细胞外基质重构不仅改变组织的物理特性,还通过整合素信号通路影响肿瘤细胞行为。然而有研究表明贝伐珠单抗会以剂量依赖的方式增加结直肠癌患者肝转移的细胞外基质沉积,但低剂量贝伐珠单抗与伊马替尼联合则不会诱导细胞外基质沉积^[55]。因此,抗血管生成药物对TpME的影响仍需不断进行探索。

随着血管密度降低和胶原纤维重塑,通常肿瘤组织硬度也会增加。抗血管生成治疗可改变肿瘤组织的力学特性。原子力显微镜测量显示,经抗VEGF治疗后,胶原沉积和纤维重组显著增加,后续研究中提到类似的基质重构可使肿瘤组织弹性模量增加^[56]。这种力学特性的改变不仅影响肿瘤细胞的迁移能力,还可能激活Rho/ROCK、YAP/TAZ机械敏感信号通路的活性,影响肿瘤细胞行为^[57-58]。

抗血管生成药物的短期应用可诱导血管结构重塑,降低IFP,改善瘤内药物分布,这一窗口期(通常为治疗后24~48 h)为原位注射药物提供了更均匀的扩散条件。一项动物实验评估了直接原位注射抗血管生成药物是否具有可行性:Liu等通过Alzet微渗透泵将贝伐珠单抗原位注入小鼠胶质瘤模型中,发现相比静脉注射,原位注射治疗后肿瘤体积更小,小鼠生存时间更长,微血管密度和癌症干细胞数量更低,从而间接降低IFP,且炎症相关因子表达显著增加^[59]。Jiang等则评估了向肿瘤周围局部注射贝伐珠单抗对小鼠三阴性乳腺癌4T1细胞异种移植瘤的疗效,结果显示,肿瘤生长和微血管密度显著减少,且未观察到明显的不良反应^[60]。胶质母细胞瘤是常见的原发性恶性脑肿瘤,其特征是侵袭性血管生成。Pacheco等通过构建含有贝伐珠单抗和糖酵解抑制剂二氯乙酸的纳米颗粒(BDNP),并将BDNP经鼻腔内给药至小鼠胶质母细胞瘤模型中,研究发现,与静脉注射贝伐珠单抗相比,鼻腔内BDNP给药在减少肿瘤血管密度、抑制肿瘤生长、延长生存期方面效果显著,且药物在肿瘤内的滞留时间明显延长^[61]。TGF- β 单克隆抗体可阻断TGF- β 信号通路,达到减少胶原沉积和纤维化,重塑肿瘤基质的目的。一项TGF- β 单克隆抗体联合原位注射负载DOX的纳米颗粒的研究提示,使用TGF- β 单克隆抗体处理后,DOX在乳腺癌模型中递送效率提高且扩散范围增大,肿瘤抑制率也优于单药^[62]。该研究采取靶向肿瘤基质联合化疗的模式,为后续改善肿瘤微环境策略联合原位疫苗的设计提供了依据。这种联合策略通过调控TpME与局部精准干预的协同作用,为难治性实体瘤提供了新的治疗方式,但仍面临方案设计等挑战。

2.3 细胞外基质降解剂

细胞外基质降解剂是一类能够靶向降解细胞外基质成分分子或酶类,常见的降解剂包括基质金属蛋白酶、透明质酸酶和胶原酶等^[10]。这些降解剂作为干预肿瘤中异常细胞外基质的手段,通过降解肿瘤中异常富集的基质成分,改变其致密性和力学性质,打破屏障作用,进而在多方面重构TpME^[63]。同时,细胞外基质降解剂还能够通过选择性降解基质成分、降低间质张力、缓解血管压迫,从而恢复肿瘤组织的灌注和氧合作用。透明质酸是肿瘤细胞外基质中的主要糖胺聚糖,高含量透明质酸通过吸水膨胀,造成间质压力上升,压迫血管,导致血流受阻和药物难以渗透。研究表明,透明质酸酶(Hyaluronidase)能够有效降解透明质酸,减少基质黏弹性和组织压力,从而提高药物在肿瘤组织中的弥

散性,这一策略已在胰腺癌等致密肿瘤中展现出显著降低肿瘤IFP并能增强化疗敏感性的潜力^[64]。类似地,针对细胞外基质中胶原蛋白的MMPs,如MMP-2和MMP-9也能在一定程度上打通细胞间质间的屏障,改善肿瘤组织的可渗透性^[26]。同时,MMPs还可减弱细胞外基质结构的紧密性和力学支持,抑制肿瘤细胞的力学适应性,改变基质刚度。

此外,细胞外基质降解剂不仅改善物理屏障,还通过重构细胞与基质之间的黏附关系,诱导TAFs等基质细胞的表型变化,降解后的细胞外基质片段还可作为配体与整合素等细胞膜受体结合,激活免疫细胞募集及抗肿瘤信号通路^[65]。这种“解封”式的微环境改变,有利于T细胞、NK细胞以及树突状细胞等效应免疫细胞的趋化和进入,从而在免疫治疗中发挥更强的杀伤效应。研究发现,肿瘤组织内细胞外基质密度与T细胞的排斥密切相关,通过局部使用细胞外基质降解剂,不仅能提高免疫细胞在肿瘤中的浸润深度,还能将免疫“冷”肿瘤转化为免疫“热”肿瘤,提升免疫治疗响应率。赖氨酰氧化酶是细胞外基质沉积和成熟的关键参与者,Nicolas-Boluda等通过实验验证赖氨酰氧化酶抑制剂使胰腺导管腺癌小鼠肿瘤模型中的CD8⁺ T细胞数量较未治疗时增加3~4倍,并显著增强了抗PD-1治疗的效果,延缓肿瘤进展^[66]。

原位免疫注射作为一种新兴的治疗策略,旨在通过局部注射免疫调节剂激活肿瘤局部的免疫反应。然而,细胞外基质的物理屏障限制了免疫调节剂的分布和作用。通过联合使用降解剂,可有效改善这一问题,增强免疫调节剂的渗透性和局部浓度,提升治疗效果。Ganesh等向种植了人前列腺癌细胞(PC-3.luc cells)和人恶性黑色素瘤细胞(A375-mln1.luc cells)的小鼠肿瘤模型中注射溶瘤病毒(Ad5/35GFP)联合透明质酸酶(50U),结果显示:联合治疗组中溶瘤病毒较单药治疗组扩散增加,并延迟了肿瘤进展^[67]。Hanibal等则使用LOX抑制剂原位注射小鼠前列腺肿瘤模型,证实早期LOX抑制剂治疗比晚期LOX抑制剂治疗更能有效地抑制肿瘤生长^[68]。需要指出的是,细胞外基质降解剂在发挥治疗协同效应的同时,在临床应用仍面临一些挑战,例如非选择性降解可能引发正常组织损伤或促转移风险。因此,亟需开发靶向性更强、反应可控的智能型细胞外基质降解系统,如将酶类包裹于pH敏感或肿瘤微环境响应的纳米载体中,实现靶向释放和局部降解,为原位免疫注射治疗策略提供更有力的支持。

2.4 纳米递送平台

过去三十年,纳米递送平台与肿瘤治疗结合并飞速进步,开发出各种纳米颗粒包括脂质纳米颗粒、聚合物纳米颗粒和无机纳米颗粒等,旨在将化疗药物、免疫制剂、治疗性mRNA或DNA等精准靶向递送入肿瘤中以提高治疗效果,同时最大限度地减少药物的脱靶毒性。自1995年美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准第一个纳米药物Doxil®(聚乙二醇化脂质体阿霉素)到2018年批准Apealea®(紫杉醇胶束),目前至少有15种癌症纳米药物在常规临床上使用^[69]。

纳米递送平台改善TpME的策略主要有以下几种方式:(1)通过靶向肿瘤血管和内皮细胞使肿瘤血管正常化。肿瘤血管异常生成是肿瘤细胞获取更多营养物质和侵袭转移的必要方式,针对这一策略,目前已有纳米颗粒聚合物如PEG、PLA、PCL、PLGA、白蛋白等已被广泛用于肿瘤治疗中^[70]。(2)通过靶向基质细胞,降低基质刚度,影响免疫相关微环境。TAFs是实体肿瘤中最常见的基质细胞之一,同时构成物理和生理屏障。基于此,Jia等利用TAFs细胞膜(TAFsomes)和三阴性乳腺癌小鼠模型细胞膜(CCMsomes)的膜融合脂质体装载抗纤维化药物吡非尼酮(Pirfenidone, PFD)和抗肿瘤药物盐酸多柔比星(Doxorubicin, DOX),构建PFD/TAFsomes体和DOX/CCMsomes体,结果显示PFD/TAFsomes体可显著降低TAFs活性,并重塑TpME^[71]。(3)通过降低IFP,改善肿瘤间质缺氧环境,提高药物渗透性。Li等通过构建Cur-WS₂/Pt@M纳米递送平台,并利用柔性催化技术分解肿瘤间质液,产生氧气和活性氧,缓解IFP^[72]。

目前已开展多项纳米递送平台与肿瘤原位免疫注射结合的临床前研究。Cong等基于石墨氮化碳(g-C₃N₄)构建了一种纳米淋巴系统(DOX/g-C₃N₄/luminol@cytomembrane, DCL@M),最终证明DCL@M使肿瘤部位IFP显著下降(62.11%),且与对照组(静脉注射)相比,局部注射配合光催化使肿瘤内的药物积累量提高约15.9倍^[73]。Jiang等则通过原位注射和皮下递送两种方式分别将STING激活剂PC7A纳米疫苗接种至TC-1肿瘤模型和B16-OVA肿瘤模型中,验证了原位注射PC7A更优异的抗肿瘤效果和长期免疫记忆^[74]。Huang等基于临床抗骨质疏松药物利塞膦酸钠和微量元素锰离子开发了一种二维利塞膦酸-锰纳米带(RMn-NBs)的免疫佐剂,并与放疗结合。研究最终表明,RMn-NBs可增强放疗诱导的原位疫苗效应,并能提高免疫治疗的疗效,为肿瘤的放射治疗和原位疫苗结合带来了良好的前景^[75]。

这些临床前研究提示纳米递送平台可通过多重机制增加药物渗透, 优化TpME, 与肿瘤原位疫苗联合展现出较好的疗效, 同时, 金属有机框架、高原子序数纳米颗粒等长期以来被视为放疗增敏剂。例如, 铈纳米颗粒可促进ROS生成和氧化、DNA损伤和细胞凋亡, 常被用于放疗增敏。未来以期围绕纳米递送平台与肿瘤原位疫苗、放疗结合开展更多的研究, 早日实现临床转化。

2.5 水凝胶生物材料

水凝胶是一类高分子网络结构材料, 具有含水量高、生物相容性强、可注射性、可控释放特性、可生物降解性等特点, 在医学领域应用极为广泛, 目前有30多种可注射用水凝胶产品获得FDA或欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的批准^[76]。近年, 多个研究团队围绕注射用水凝胶如何缓解TpME进行探究, 并将水凝胶材料与肿瘤原位免疫注射结合进行临床应用探索。

水凝胶可通过重塑TpME来增强免疫治疗的效果。宏孔网络水凝胶可允许细胞进出, 当水凝胶的宏孔 $>100\ \mu\text{m}$ 时可直接促进免疫细胞的物理迁移, 以改善肿瘤高密度细胞外基质渗透屏障^[77]。纳米多孔网络水凝胶则将治疗药物输送至周围组织, 并可通过调整水凝胶中的药物相对释放率实现分层释放, 达到预期的治疗效果。产氧水凝胶则可改善肿瘤缺氧状态, 增强免疫激活。Zhao等报道了一种可进行能量储存的DNA水凝胶, 它能催化产生 O_2 以缓解缺氧状态, 协助重塑肿瘤微环境, 并在乳腺癌小鼠模型中显示出78.3%的肿瘤抑制率^[78]。Hou等设计了一种原位纳米复合水凝胶系统 (LOS&FeOX@Gel), 能够有效地将治疗药物 (氯沙坦 (LOS) 和奥沙利铂 (OX)) 输送到肿瘤中, 结果表明, LOS&FeOX@Gel可减少细胞外基质沉积及其相关的固体压力来有效地重塑TpME, 从而增强OX的疗效及免疫学效应^[79]。

一些基于水凝胶联合肿瘤原位免疫注射的临床前研究也已获得较好的结果。Yang等通过构建可注射多功能海藻酸钠系统 (IP-NPs@ALG-DH) 以促进DOX的渗透和个性化肿瘤疫苗的输送。研究首先通过生物降解聚合物 $\text{PCL}_{4000}\text{-PEG}_{8000}\text{-PCL}_{4000}$ 和聚乙烯亚胺 (Polyethyleneimine, PEI) 涂层自组装构建胶束 (IP-NPs) 递送咪喹莫特 (一种Toll样受体激动剂, IMQ)。海藻酸钠系统原位注射后可迅速转变为水凝胶, 持续性释放负载的透明质酸酶 (Hyaluronidase, HAase)、DOX和IP-NPs。HAase可降解肿瘤组织中过度表达的透明质酸, 降低IFP, 增加药物渗透; DOX可诱导ICD并产生TAA,

TAA可被IP-NPs捕获并形成个性化肿瘤疫苗, 促进DC的成熟和CTL的激活, IMQ可进一步激活免疫系统和抗肿瘤免疫应答^[80]。海藻酸钠系统通过多种因素在CT26结肠肿瘤模型中表现出较好的抗肿瘤效果, 有效抑制肿瘤生长、复发和转移。此外, Wang等开发了一种载药超分子水凝胶系统用于原位注射递送药物以实现癌症化学免疫疗法, 证明了原位注射水凝胶可以诱导长期免疫记忆和系统免疫监测, 从而防止肿瘤复发和转移^[81]。同时, 水凝胶作为药物递送平台在多模式联合抗肿瘤治疗中也展现出一定的临床应用潜力。Nimalasena等在局部晚期乳腺癌患者 ($n=12$) 放疗前30分钟内原位注射 H_2O_2 联合透明质酸水凝胶, 最终发现11例患者达到PR或CR, 以此证明该策略具备较强的放疗增敏效果^[82]。

3 未来展望

TpME通过高IFP、致密的细胞外基质、异常血管网络及缺氧等特点共同构建一个“屏障式”微环境, 限制药物递送效率和免疫细胞浸润, 从而影响肿瘤原位免疫治疗的疗效。近年来, 多种干预研究不断开展以优化TpME。放疗在诱导免疫原性细胞死亡的同时, 可重塑肿瘤血管、提升渗透性; 抗血管生成药物可通过“正常化”血管网络, 缓解肿瘤缺氧与高压状态, 为药物输送创造有利条件; 细胞外基质降解剂如透明质酸酶或胶原酶能够有效分解基质成分, 减轻机械阻力, 促进免疫细胞进入肿瘤核心区域; 此外, 纳米递送平台良好的可控性和靶向性, 水凝胶系统的可控释放性, 都可进一步提升药物的稳定性和释放效率。

综上所述, 针对TpME的多维干预手段、原位免疫注射策略和基于肿瘤微环境的免疫制剂的开发, 三者联合展现出协同治疗的潜力。未来研究以期聚焦于TpME的机制探索与时序优化, 开发具有临床转化潜力的组合策略, 实现更精准、高效的个体化肿瘤免疫治疗。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Oliveira G, Wu CJ. Dynamics and specificities of T cells in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(5): 295-316.
- [2] Nelson BE, Naing A, Fu S, *et al.* Potentiating intratumoral therapy with immune checkpoint inhibitors: shifting the paradigm of multimodality therapeutics[J]. *Immunooncol Technol*, 2024, 25: 101040.
- [3] Peng J, Yin X, Yun W, *et al.* Radiotherapy-induced tumor physical microenvironment remodeling to overcome immunotherapy resistance[J]. *Cancer Lett*, 2023, 559: 216108.
- [4] Gong N, Alameh MG, El-Mayta R, *et al.* Enhancing in situ cancer vaccines using delivery technologies[J]. *Nat Rev Drug Discov*,

- 2024, 23(8): 607-625.
- [5] Sheth RA, Wehrenberg-Klee E, Patel SP, *et al.* Intratumoral Injection of Immunotherapeutics: State of the Art and Future Directions[J]. *Radiology*, 2024, 312(1): e232654.
 - [6] Seo YD, Lu H, Black G, *et al.* Toll-Like Receptor 4 Agonist Injection With Concurrent Radiotherapy in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma: A Phase 1 Nonrandomized Controlled Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(12): 1660-1668.
 - [7] Linke JA, Munn LL, Jain RK. Compressive stresses in cancer: Characterization and implications for tumour progression and treatment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(11): 768-791.
 - [8] Melero I, Castanon E, Alvarez M, *et al.* Intratumoural administration and tumour tissue targeting of cancer immunotherapies[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(9): 558-576.
 - [9] Nia HT, Munn LL, Jain RK. Physical traits of cancer[J]. *Science*, 2020, 370(6516): eaaz0868.
 - [10] Prakash J, Shaked Y. The interplay between extracellular matrix remodeling and cancer therapeutics[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(8): 1375-1388.
 - [11] Kalli M, Poskus MD, Stylianopoulos T, *et al.* Beyond matrix stiffness: targeting force-induced cancer drug resistance[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(11): 937-954.
 - [12] Cetin M, Saatci O, Rezaeian AH, *et al.* A highly potent bi-thiazole inhibitor of LOX rewires collagen architecture and enhances chemoresponse in triple-negative breast cancer[J]. *Chem Biol*, 2024, 31(11): 1926-1941. e11.
 - [13] Feng Y, Jiang Y, Yang L, *et al.* Targeting CAFs and extracellular matrix (ECM) in lung cancer: Potential of adjuvants and nanoparticles[J]. *Bioorganic Chem*, 2025, 162: 108586.
 - [14] Zhang T, Jia Y, Yu Y, *et al.* Targeting the tumor biophysical microenvironment to reduce resistance to immunotherapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 186: 114319.
 - [15] Zhang J, Li J, Hou Y, *et al.* Osr2 functions as a biomechanical checkpoint to aggravate CD8⁺ T cell exhaustion in tumor[J]. *Cell*, 2024, 187(13): 3409-3426. e24.
 - [16] Wu Z, Li C, Zhang S, *et al.* High interstitial fluid pressure enhances USP1-dependent KIF11 protein stability to promote hepatocellular carcinoma progression[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 66.
 - [17] Nam K, Torkzaban M, Shames JP, *et al.* Characterization of Indeterminate Breast Lesions Based on Pressure Estimates by Noninvasive 3D Contrast-Enhanced Ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2024, 50(12): 1854-1860.
 - [18] Mahaki H, Nobari S, Tanzadehpanah H, *et al.* Targeting VEGF signaling for tumor microenvironment remodeling and metastasis inhibition: Therapeutic strategies and insights[J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 186: 118023.
 - [19] Montazeri V, Varshosaz P, Fakhrou A, *et al.* Hormone Receptor-Dependent Correlations Between Angiopoietins and VEGF-C in Primary Breast Cancer: Insights Into Lymphangiogenic Biomarkers[J]. *Cancer Rep(Hoboken)*, 2025, 8(5): e70101.
 - [20] Blake B, Ponwith W, Rischka K, *et al.* Hyaluronic Acid Binding Peptide Regulates Extracellular Matrix Deposition and Diminishes Fibroblast Contractility[J]. *Cells Tissues Organs*, 2025, 25: 1-14.
 - [21] Sadipour M, Momeni MM, Soltani M. Effect of hydraulic conductivity and permeability on drug distribution, an investigation based on a part of a real tissue[J]. *ArXiv*, [2023-04-13].
 - [22] Zhang S, Regan K, Najera J, *et al.* The peritumor microenvironment: physics and immunity[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(8): 609-623.
 - [23] Agrawal A, Javanmardi Y, Watson SA, *et al.* Mechanical signatures in cancer metastasis[J]. *NPJ Biol Phys Mech*, 2025, 2(1): 3.
 - [24] Salavati H, Debbaud C, Pullens P, *et al.* Interstitial fluid pressure as an emerging biomarker in solid tumors[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(5): 188792.
 - [25] Mai Z, Lin Y, Lin P, *et al.* Modulating extracellular matrix stiffness: a strategic approach to boost cancer immunotherapy[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(5): 307.
 - [26] Micalet A, Pape J, Bakkalci D, *et al.* Evaluating the impact of a biomimetic mechanical environment on cancer invasion and matrix remodeling[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(14): 2201749.
 - [27] Raaijmakers KTPM, Adema GJ, Bussink J, *et al.* Cancer-associated fibroblasts, tumor and radiotherapy: Interactions in the tumor micro-environment[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 323.
 - [28] Zhang M, Zhang B. Extracellular matrix stiffness: mechanisms in tumor progression and therapeutic potential in cancer[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2025, 14(1): 54.
 - [29] Peura J, Johnson C, Pitarresi JR. To EMT or not to EMT: Ablation of mesenchymal tumor cell lineages reveals the essential role of EMT in pancreatic cancer initiation and evolution[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(12): 2146-2148.
 - [30] Feng X, Cao F, Wu X, *et al.* Targeting extracellular matrix stiffness for cancer therapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1467602.
 - [31] Xie Y, Wang X, Wang W, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition orchestrates tumor microenvironment: Current perceptions and challenges[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 386.
 - [32] Zhang T, Ameen S, Ghosh S, *et al.* Enhanced extracellular matrix remodeling due to embedded spheroid fluidization[J]. *ArXiv [Preprint]*, [2024-03-25].
 - [33] Na J, Tai C, Wang Z, *et al.* Stiff extracellular matrix drives the differentiation of mesenchymal stem cells toward osteogenesis by the multiscale 3D genome reorganization[J]. *Biomaterials*, 2025, 312: 122715.
 - [34] Demeis JD, Roberts JT, Delcher HA, *et al.* Long G4-rich enhancers target promoters via a G4 DNA-based mechanism[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(2): gkae1180.
 - [35] Verginadis II, Citrin DE, Ky B, *et al.* Radiotherapy toxicities: mechanisms, management, and future directions[J]. *Lancet*, 2025, 405(10475): 338-352.
 - [36] Stapleton S, Dunne M, Milosevic M, *et al.* Radiation and heat improve the delivery and efficacy of nanotherapeutics by modulating intratumoral fluid dynamics[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8): 7583-7600.
 - [37] Abdullah KM, Sharma G, Singh AP, *et al.* Nanomedicine in Cancer Therapeutics: Current Perspectives from Bench to Bedside[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 169.
 - [38] Dadgar S, Troncoso JR, Siegel ER, *et al.* Spectroscopic investigation of radiation-induced reoxygenation in radiation-resistant tumors[J]. *Neoplasia*, 2021, 23(1): 49-57.
 - [39] Wang H, Mislati R, Ahmed R, *et al.* Elastography Can Map the Local Inverse Relationship between Shear Modulus and Drug Delivery within the Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Microenvironment[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(7): 2136-2143.
 - [40] Almutairi S, Kalloush HM, Manoon NA, *et al.* Matrix Metalloproteinases Inhibitors in Cancer Treatment: An Updated Review (2013–2023)[J]. *Molecules*, 2023, 28(14): 5567.
 - [41] Fornieles G, Núñez ML, Expósito J. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors as Potential Prognostic Biomarkers in Head and Neck Cancer after Radiotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 527.
 - [42] Zhang Y, Lv N, Li M, *et al.* Cancer-associated fibroblasts: Tumor defenders in radiation therapy[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 541.
 - [43] Zhu T, Alves SM, Adamo A, *et al.* Mammary tissue-derived extracellular matrix hydrogels reveal the role of irradiation in driving a pro-tumor and immunosuppressive microenvironment[J]. *Biomaterials*, 2024, 308: 122531.
 - [44] Hammerich L, Marron TU, Upadhyay R, *et al.* Systemic clinical tumor regressions and potentiation of PD1 blockade with *in situ* vaccination[J]. *Nat Med*, 2019, 25(5): 814-824.
 - [45] Monga V, Miller BJ, Tanas M, *et al.* Intratumoral talimogene laherparepvec injection with concurrent preoperative radiation in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma of the trunk and extremities: phase I B/II trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e003119.
 - [46] Tang C, Msaouel P, Hara K, *et al.* Definitive radiotherapy in lieu of systemic therapy for oligometastatic renal cell carcinoma: A single-arm, single-centre, feasibility, phase 2 trial[J]. *Lancet*

- Oncol*, 2021, 22(12): 1732-1739.
- [47] Vounckx M, Tjtgat J, Stevens L, *et al*. A randomized phase II clinical trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) and systemic pembrolizumab with or without intratumoral avelumab/ipilimumab plus CD1c (BDCA-1)+/CD141 (BDCA-3)+ myeloid dendritic cells in solid tumors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2024, 73(9): 167.
- [48] Huinen ZR, Huijbers EJM, Van Beijnum JR, *et al*. Anti-angiogenic agents — overcoming tumour endothelial cell energy and improving immunotherapy outcomes | nature reviews clinical oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(8): 527-540.
- [49] Shaw P, Dwivedi SKD, Bhattacharya R, *et al*. VEGF signaling: Role in angiogenesis and beyond[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(2): 189079.
- [50] Lafargue CJ, Amero P, Noh K, *et al*. Overcoming adaptive resistance to anti-VEGF therapy by targeting CD5L[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2407.
- [51] Ghosh R, Bhowmik A, Biswas S, *et al*. Natural flavonoid orientin restricts 5-fluorouracil induced cancer stem cells mediated angiogenesis by regulating HIF1 α and VEGFA in colorectal cancer[J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 85.
- [52] Im JH, Buzzelli JN, Jones K, *et al*. FGF2 alters macrophage polarization, tumour immunity and growth and can be targeted during radiotherapy[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4064.
- [53] Une N, Takano-Kasuya M, Kitamura N, *et al*. The anti-angiogenic agent lenvatinib induces tumor vessel normalization and enhances radiosensitivity in hepatocellular tumors[J]. *Med Oncol*, 2021, 38(6): 60.
- [54] Hong J, Yu J, Buratto D, *et al*. Unveiling the Role of Mechanical Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma: Molecular Mechanisms and Implications for Therapeutic Strategies[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(13): 5239-5253.
- [55] Zheng Y, Zhou R, Cai J, *et al*. Matrix stiffness triggers lipid metabolic cross-talk between tumor and stromal cells to mediate bevacizumab resistance in colorectal cancer liver metastases[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(21): 3577-3592.
- [56] Karagkouni AC, Polemidiotou K, Gkretsi V, *et al*. Atomic force microscopy reveals the influence of substrate collagen concentration and TGF- β on lung fibroblast mechanics[J]. *Micron*, 2025, 189: 103751.
- [57] Elaimy AL, Mercurio AM. Convergence of VEGF and YAP/TAZ signaling: Implications for angiogenesis and cancer biology[J]. *Sci. Signal*, 2018, 11(552): eaau1165.
- [58] Jahin I, Phillips T, Marcotti S, *et al*. Extracellular matrix stiffness activates mechanosensitive signals but limits breast cancer cell spheroid proliferation and invasion[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1292775.
- [59] Liu YX, Liu WJ, Zhang HR, *et al*. Delivery of bevacizumab by intracranial injection: Assessment in glioma model[J]. *OncoTargets Ther*, 2018, 11: 2673-2683.
- [60] Jiang X, Zhang QL, Liu TG, *et al*. Evaluation of local injection of bevacizumab against triple-negative breast cancer xenograft tumors[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(8): 862-870.
- [61] Pacheco C, de Dios O, Ramírez-González MA, *et al*. Multimodal nanoparticles co-delivering bevacizumab and dichloroacetate for dual targeting of neoangiogenesis and hyperglycolysis in glioblastoma treatment[J]. *J Control Release*, 2025, 384: 113931.
- [62] Liu J, Liao S, Diop-Frimpong B, *et al*. TGF- β blockade improves the distribution and efficacy of therapeutics in breast carcinoma by normalizing the tumor stroma[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109(41): 16618-16623.
- [63] Fu Y, Zhou Y, Wang K, *et al*. Extracellular matrix interactome in modulating vascular homeostasis and remodeling[J]. *Circ Res*, 2024, 134(7): 931-949.
- [64] Hingorani SR, Zheng L, Bullock AJ, *et al*. HALO 202: Randomized phase II study of PEGPH20 plus nab -paclitaxel/ gemcitabine versus nab-paclitaxel/gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4): 359-366.
- [65] Wu Y, Li Y, Hu Z, *et al*. Extracellular matrix-trapped bioinspired lipoprotein prolongs tumor retention to potentiate antitumor immunity[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(15): e2310982.
- [66] Nicolas-Boluda A, Vauuero J, Vimeux L, *et al*. Tumor stiffening reversion through collagen crosslinking inhibition improves T cell migration and anti-PD-1 treatment[J]. *Elife*, 2021, 10: e58699.
- [67] Silva-Pilipich N, Lasarte-Cia A, Lozano T, *et al*. Intratumoral electroporation of a self-amplifying RNA expressing IL-12 induces antitumor effects in mouse models of cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 29: 387-399.
- [68] Samaržija I. The Potential of Extracellular Matrix- and Integrin Adhesion Complex-Related Molecules for Prostate Cancer Biomarker Discovery[J]. *Biomedicines*, 2023, 12(1): 79.
- [69] Guo Y, Hu P, Shi J. Nanomedicine remodels tumor microenvironment for solid tumor immunotherapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2024, 146(15): 10217-10233.
- [70] Sun H, Zhong Z. Bioresponsive Polymeric Nanoparticles: From Design, Targeted Therapy to Cancer Immunotherapy[J]. *Biomacromolecules*, 2025, 26(1): 33-42.
- [71] Jia N, Wang Q, Li W, *et al*. Membrane fusion liposomes deliver antifibrotic and chemotherapeutic drugs sequentially to enhance tumor treatment efficacy by reshaping tumor microenvironment[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(20): e2400219.
- [72] Li A, Zhang T, Zhang X, *et al*. Flexocatalytic Reduction of Tumor Interstitial Fluid/Solid Pressure for Efficient Nanodrug Penetration[J]. *ACS Nano*, 2024. Online ahead of print.
- [73] Cong C, Rao C, Ma Z, *et al*. “Nano-lymphatic” photocatalytic water-splitting for relieving tumor interstitial fluid pressure and achieving hydrodynamic therapy[J]. *Mater Horiz*, 2020, 7(12): 3266-3274.
- [74] Jiang X, Wang J, Zheng X, *et al*. Intratumoral administration of STING-activating nanovaccine enhances T cell immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e003960.
- [75] Huang Z, Huang S, Song S, *et al*. Two-dimensional coordination risedronate-manganese nanobelts as adjuvant for cancer radiotherapy and immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8692.
- [76] Patel DK, Jung E, Priya S, *et al*. Recent advances in biopolymer-based hydrogels and their potential biomedical applications[J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 323: 121408.
- [77] Vedadghavami A, Minooei F, Mohammadi MH, *et al*. Manufacturing of hydrogel biomaterials with controlled mechanical properties for tissue engineering applications[J]. *Acta Biomater*, 2017, 62: 42-63.
- [78] Zhao H, Wang Z, Yang S, *et al*. Energy-storing DNA-based hydrogel remodels tumor microenvironments for laser-free photodynamic immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2024, 309: 122620.
- [79] Hou X, Shen Y, Huang B, *et al*. Losartan-based nanocomposite hydrogel overcomes chemo-immunotherapy resistance by remodeling tumor mechanical microenvironment[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 667.
- [80] Yang X, Huang C, Wang H, *et al*. Multifunctional nanoparticle-loaded injectable alginate hydrogels with deep tumor penetration for enhanced chemo-immunotherapy of cancer[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(28): 18604-18621.
- [81] Wang F, Su H, Xu D, *et al*. Tumour sensitization via the extended intratumoural release of a STING agonist and camptothecin from a self-assembled hydrogel[J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(11): 1090-1101.
- [82] Nimalasena S, Gothard L, Anbalagan S, *et al*. Intratumoral Hydrogen Peroxide With Radiation Therapy in Locally Advanced Breast Cancer: Results From a Phase I Clinical Trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(4): 1019-1029.

[编辑：刘红武；校对：邱颖慧]

作者贡献：

李 韩：资料分析，论文撰写
 王晓露：论文修改
 于长华：资料收集
 刘宝瑞：研究指导
 李茹恬：论文修改及最终定稿