

活体细菌在药物载体中的表面修饰策略

尹梓洋 苏小凌 王中灵 黄立明 樊芝伶 陈雨珊 彭敏童 廖艳娟*

广西民族大学 海洋与生物技术学院, 广西 南宁 530005

[摘要] 活体细菌因其独特的生物相容性、易于获取性及靶向输送能力, 近年来成为药物载体研究的热点。活体细菌不仅能够有效地携带药物, 还能通过其生物特性实现靶向治疗, 从而提高疗效并减少副作用。随着生物医学技术的进步, 对细菌表面进行修饰的研究逐渐增多, 以期提升药物的递送效率和靶向性。当前, 活体细菌的表面修饰主要包括化学修饰、基因工程修饰和物理修饰等多种方法, 各种修饰技术各具优缺点, 并在药物递送中展现出不同的应用潜力。然而, 活体细菌作为药物载体的研究仍面临诸多挑战, 如生物安全性、细菌的存活率及药物释放控制等问题。本论文旨在综述活体细菌作为药物载体的表面修饰现状, 探讨其在未来药物递送中的应用前景, 为相关领域的研究提供参考和启示。

[关键词] 活体细菌; 药物载体; 表面修饰; 药物递送; 靶向治疗

DOI: 10.33142/nsr.v1i3.14909

中图分类号: R917

文献标识码: A

Surface Modification Strategies of Live Bacteria in Drug Carrier

YIN Zifeng, SU Xiaoling, WANG Zhongiang, HUANG Liming, FAN Zhiling, CHEN Yushan, PENG Mintong, LIAO Yanjuan*

College of Marine and Biotechnology, Guangxi Minzu University, Nanning, Guangxi, 530005, China

Abstract: Live bacteria have become a hot topic in drug carrier research in recent years due to their unique biocompatibility, easy accessibility, and targeted delivery ability. Live bacteria can not only effectively carry drugs, but also achieve targeted therapy through their biological characteristics, thereby improving efficacy and reducing side effects. With the advancement of biomedical technology, research on modifying bacterial surfaces is gradually increasing in order to improve drug delivery efficiency and targeting. Currently, surface modification of live bacteria mainly includes various methods such as chemical modification, genetic engineering modification, and physical modification. Each modification technique has its own advantages and disadvantages, and has shown different application potentials in drug delivery. However, research on live bacteria as drug carriers still faces many challenges, such as biosafety, bacterial survival rate, and drug release control. This paper aims to review the current status of surface modification of live bacteria as drug carriers, explore their application prospects in future drug delivery, and provide reference and inspiration for research in related fields.

Keywords: live bacteria; drug carrier; surface modification; drug delivery; targeted therapy

引言

活体细菌作为新兴药物载体在药物递送领域引起了广泛关注。这些细菌能够选择性地定植于肿瘤部位, 抑制肿瘤生长, 成为理想的抗肿瘤药物递送载体。与传统药物载体相比, 活体细菌具有良好的生物相容性和精准的靶向性, 能够有效地将药物递送至目标组织^[1]。然而, 活体细菌作为药物递送载体的发展也受到其自身免疫原性的限制, 这使得在临床应用中存在一定的挑战^[2]。

在传统药物递送系统中, 常常面临药物耐药性、无法穿越生物屏障以及对身体的毒副作用等问题^[3]。这些缺陷强调了开发新型药物递送系统的必要性, 以克服这些挑战并为患者提供更有效和安全的治疗方案。近年来, 利用活体细菌、工程化细菌或细菌衍生物将抗肿瘤药物递送至特定肿瘤位置的研究逐渐增多, 这种方法不仅可以实现靶向药物递送, 还能减少对健康组织的毒性^[2]。

表面修饰技术在活体细菌的药物递送中具有重要的意义。通过对细菌表面的修饰, 可以增强其生物相容性、靶向性和药物负载能力^[4]。例如, 利用化学方法对细菌表

面进行功能化修饰, 可以将药物、抗体或其他生物活性分子靶向性地加载到细菌表面, 从而提高药物递送的效率和精确性^[5]。此外, 表面修饰还可以改善细菌在体内的生存能力, 增强其抵御环境威胁的能力, 从而提高治疗效果^[3]。因此, 深入研究活体细菌的表面修饰技术, 不仅有助于提高药物递送系统的有效性和安全性, 也为开发新一代的细菌基础治疗提供了理论基础。

1 活体细菌在药物载体中的表面修饰

1.1 细菌的生物相容性

活体细菌作为药物载体的生物相容性是其应用的重要基础。细菌本身具有低免疫原性和良好的生物相容性, 这使得它们在体内应用时能够减少对宿主的免疫反应, 从而提高治疗效果^[6]。此外, 细菌的细胞膜结构可以通过生物工程技术进行改造, 以增强其生物相容性和靶向性。例如, 通过基因工程手段对细菌进行改造, 使其能够更好地适应体内环境并有效传递药物^[4]。这种生物相容性不仅体现在细菌本身的特性上, 还包括它们在体内与其他细胞的相互作用, 能够有效地减少细胞毒性和不良反应^[7]。因此,

细菌作为药物载体的生物相容性为其在临床治疗中的应用提供了坚实的基础。

1.2 细菌的靶向性与迁移能力

细菌的靶向性和迁移能力是其作为药物载体的另一重要特性。许多细菌具有天然的趋化性，能够向特定的生理环境（如肿瘤或感染部位）迁移，这种特性使得它们能够在体内实现靶向药物输送^[8]。例如，某些细菌能够在缺氧环境中生长，这使得它们能够有效地定位到肿瘤组织，并在该区域释放药物，从而提高治疗效果^[9]。此外，细菌的迁移能力还可以通过基因工程进行增强，例如通过改造细菌的运动机制，使其能够更快速地响应体内的化学信号，从而提高其靶向性和药物输送效率^[10]。这种靶向性和迁移能力的结合，使得活体细菌在癌症治疗和其他疾病的治疗中展现出广阔的应用前景。

1.3 化学修饰技术

聚合物修饰是通过化学或物理手段改变聚合物的性质，以满足特定应用需求的过程。近年来，聚合物的化学修饰技术得到了广泛关注，特别是在生物医药领域。聚合物的修饰可以提高其生物相容性、抗菌性、机械性能等。例如，聚羟基烷酸酯（PHA）作为一种生物可降解聚合物，其通过酶促和化学修饰可以改善其性能，使其在药物传递和组织工程中表现出更优越的特性^[11]。此外，微波辅助聚合物修饰技术的应用，因其操作简便和环保，正在成为研究热点。这种方法不仅可以提高合成效率，还能有效控制聚合物的结构和功能^[12]。

小分子修饰是指通过化学手段对小分子药物进行改造，以增强其生物活性或改善其药代动力学特性。近年来，随着药物发现技术的发展，越来越多的研究集中在小分子药物的靶点识别和修饰上。通过标记无化学修饰的方法，如药物亲和力响应目标稳定性（DARTS）和热蛋白质谱分析（CETSA），可以在不改变药物活性的情况下识别其靶标蛋白^[13]。此外，化学修饰还可以通过点击化学等生物正交反应，选择性地在小分子或蛋白质上引入化学基团，从而实现了对生物过程的精准调控^[14]。

表面功能化的影响，表面功能化是通过对材料表面进行化学修饰，以赋予其特定功能的过程。在生物材料领域，表面功能化的技术能够显著改善材料的生物相容性和抗感染性能。例如，聚酰亚胺膜的表面改性可以通过化学接枝、等离子体处理等方法，提高其在生物医学应用中的性能^[15]。此外，表面功能化还可以影响材料的物理化学性质，如润湿性、机械强度等，从而优化其在药物传递系统中的应用效果^[16]。通过对表面进行精确的化学修饰，可以实现对细胞行为的调控，进而提高治疗效果和降低副作用^[17]。

1.4 基因工程修饰技术

基因转染技术是基因工程中的核心环节之一，涉及将外源基因导入细胞并实现其表达。近年来，CRISPR/Cas9

系统的出现极大地推动了基因转染技术的发展。CRISPR系统通过导向RNA引导Cas9蛋白切割目标DNA，从而实现精确的基因编辑。研究表明，CRISPR系统的有效性和特异性使其成为基因转染的首选工具，能够在多种细胞类型中实现高效的基因编辑和表达^[18]。此外，基因转染的效率受多种因素影响，包括转染载体的选择、细胞类型及其状态等。例如，使用聚乙烯亚胺（PEI）作为转染载体时，研究发现其在不同细胞系中的转染效率存在显著差异，这与细胞膜的物理化学特性密切相关^[19]。为了提高转染效率，研究者们还开发了多种新型转染载体和方法，如纳米颗粒载体和电穿孔技术，这些方法在提高基因导入效率的同时，降低了对细胞的毒性^[20]。

表面蛋白的工程化是基因工程修饰技术中的重要组成部分，涉及对细胞或微生物表面蛋白的改造，以增强其功能或赋予新特性。通过基因工程手段，可以对目标蛋白进行定点突变、融合或标签化，从而改善其与其他分子的相互作用。例如，利用酵母表面展示技术，研究者能够在酵母细胞表面表达多种蛋白，并通过筛选获得具有高亲和力的抗体或酶^[21]。这种方法不仅提高了蛋白的稳定性和功能性，还为药物开发和生物传感器的构建提供了新的思路。此外，表面蛋白的工程化还在细菌靶向性增强方面发挥了重要作用，通过在细菌表面修饰特定的配体，可以实现对肿瘤细胞的靶向治疗^[22]。这种策略的成功应用为抗肿瘤治疗提供了新的方向。

细菌靶向性增强技术旨在提高细菌在特定环境中的定位和治疗效果，尤其是在肿瘤微环境中。通过基因工程手段，可以在细菌表面添加特定的靶向分子，从而增强其对肿瘤细胞的亲和力。例如，研究表明，通过在细菌表面修饰聚多巴胺，可以显著提高其在肿瘤组织中的积聚能力，这为细菌作为药物载体的应用提供了新的可能性^[23]。此外，利用细菌的天然趋化性，研究者们能够设计出能够主动迁移至炎症或肿瘤部位的细菌载体，这一策略不仅提高了药物的靶向性，还减少了对正常组织的损伤^[24]。这种细菌靶向性增强技术的研究为未来的癌症治疗和抗感染策略提供了新的视角和方法。

1.5 物理修饰技术

纳米材料的结合。纳米材料因其独特的物理和化学性质，已广泛应用于生物医学领域。通过物理修饰技术，可以有效地增强纳米材料的功能和性能。例如，利用离子束技术对纳米材料进行表面改性，可以调节其表面形态和化学成分，从而提高其生物相容性和药物载能力^[25]。此外，纳米材料的组合也可以通过复合材料的形式实现，这种复合材料通常表现出优越的物理、化学和生物性能，适用于酶的固定化等应用^[26]。不同类型的纳米材料（如金属纳米颗粒、量子点等）在生物传感器中的应用也显示出良好的结果，能够实现生物分子的高灵敏检测^[27]。因此，纳米

材料的结合通过物理修饰技术,能够为生物医学应用提供更为广泛的可能性。

载药能力的提升。通过物理修饰技术,可以显著提升纳米材料的载药能力。例如,研究表明,使用生物相容性聚合物对锌氧化物纳米颗粒进行表面功能化,可以提高其药物载荷能力和细胞摄取率^[28]。此外,利用超声波技术可以增强纳米材料的药物传递能力,尤其是在癌症治疗中,通过超声波促进药物释放,能够有效提高药物在肿瘤细胞中的积累^[29]。在微针传递系统中,聚合物微针的药物载荷能力也得到了显著改善,能够实现更高效的药物传递^[30]。这些研究表明,物理修饰不仅可以改善纳米材料的药物载荷能力,还能通过调节释放机制来优化治疗效果。

物理修饰的生物相容性。物理修饰技术在提升材料的生物相容性方面发挥着重要作用。通过对生物材料表面的物理改性,可以显著改善细胞的附着和增殖能力。例如,铝合金和钛合金的表面改性技术被广泛研究,以提高其在生物医学中的应用性能,尤其是在骨植入物方面^[31-32]。此外,生物相容性聚合物的表面修饰可以通过改变其表面性质,减少免疫反应,提高与生物体的相容性^[33]。例如,利用聚合物涂层技术,可以有效提高生物材料的抗菌性和生物相容性,从而降低植入后感染的风险^[34]。因此,物理修饰技术在生物相容性方面的应用,为生物材料的临床应用提供了重要的支持。

1.6 当前研究的挑战与未来方向

安全性问题。在生物治疗领域,安全性问题始终是一个重要的关注点。尤其是使用活细胞作为治疗剂时,细胞在不友好的环境压力下常常表现出脆弱性,导致不必要的细胞死亡和治疗效果的下降^[4]。此外,细胞的免疫原性也是一个需要认真考虑的因素,特别是在临床应用中,如何有效降低免疫反应以确保治疗效果,是当前研究的一个重要挑战^[6]。例如,采用细胞包埋技术可以有效降低免疫反应,但在临床转化中仍需解决细胞的存活率和功能保持等问题。随着新技术的发展,如何确保生物制剂的安全性和有效性,依然是未来研究的重要方向。

生产与规模化问题。生物制剂的生产与规模化是当前面临的另一大挑战。尽管在实验室条件下,细胞的培养和扩增技术已经取得了显著进展,但如何将这些技术有效转化为大规模生产仍然是一个难题^[35]。例如,细胞培养所需的高成本和复杂的培养基成分限制了其在临床上的广泛应用。研究者们正在探索通过合成生物学和工程细胞的方式来提高生产效率和降低成本^[6]。未来,开发低成本的培养基和优化培养工艺将是实现大规模生产的关键。此外,如何在生产过程中保持细胞的功能和活性,也是一个需要解决的问题。

尽管面临诸多挑战,生物治疗的临床应用前景依然广阔。随着对细胞工程和生物制剂的深入研究,越来越多的

临床试验显示出积极的结果。例如,利用改造细胞进行癌症免疫治疗的研究正在快速推进,显示出良好的临床效果^[6]。此外,植物衍生纳米颗粒在治疗炎症性疾病和肿瘤中的应用也展现了良好的前景,未来有望成为新的治疗手段^[36]。然而,要实现这些技术的临床转化,仍需克服安全性、生产和规模化等多方面的挑战。未来的研究应集中在优化治疗方案、提高疗效和降低副作用等方面,以推动生物治疗的临床应用。

2 结论

活体细菌作为药物载体的研究已逐渐成为生物医学领域的重要方向,其潜力在于利用天然细菌的生物相容性和靶向性来实现药物的有效递送。通过对细菌进行表面修饰,研究者们能够增强其载药能力和靶向性,这为癌症治疗、抗感染等领域提供了新的可能性。然而,尽管已有多项研究展示了活体细菌作为药物载体的可行性,但在实际应用中仍面临许多挑战。

首先,活体细菌的类型、修饰方法及其在不同生物环境中的行为差异使得研究结果的可比性受到影响。因此,在未来的研究中,需要建立统一的评估标准,以便不同研究之间能够有效比较和验证结果。这将有助于推动该领域的标准化进程,使得活体细菌的应用更加广泛和安全。

其次,尽管表面修饰技术的多样性为活体细菌的药物递送提供了多种选择,但如何选择合适的修饰策略仍是一个复杂的问题。科研人员需根据具体的药物类型、靶向组织及预期的治疗效果来定制修饰方案,以实现最佳的药效和最小的副作用。这一过程需要跨学科的合作,包括生物学、材料科学及药物化学等领域的专家共同参与。

最后,未来的研究应更加关注活体细菌的生物安全性与伦理问题,尤其是在临床应用阶段。建立完善的监管框架和伦理标准,确保活体细菌的安全性和有效性,是实现其临床转化的前提。

综上所述,活体细菌作为药物载体的研究前景广阔,但在发展过程中需要平衡不同研究的观点与发现,促进学术界与产业界的合作,以加速这一新兴技术的实际应用。

基金资助:2023年省级大学生创新创业训练计划项目(项目编号:S202310608120X);广西民族大学2023年度校级引进人才科研启动项目(NO.2023KJQD23)。

[参考文献]

- [1] Hua T, Zheng B, Bai Y. Advances in the application of live bacteria as vehicles for delivering antitumor drugs[J]. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao, 2024, 40 (11): 3861-3871.
- [2] Song D, Yang X, Chen Y, et al. Advances in anti-tumor based on various anaerobic bacteria and their derivatives as drug vehicles[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023 (11): 1286502.
- [3] Yao J, Zou P, Cui Y, et al. Recent Advances in

Strategies to Combat Bacterial Drug Resistance: Antimicrobial Materials and Drug Delivery Systems[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(4).

[4] Wu F, Liu J. Decorated bacteria and the application in drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2024(188):114443.

[5] Bader LPE, Klok HA. Chemical Approaches for the Preparation of Bacteria - Nano/Microparticle Hybrid Systems[J]. *Macromol Biosci*, 2023, 23(8):2200440.

[6] Liu P, Hu Q. Engineering Cells for Cancer Therapy[J]. *Acc Chem Res*, 2024, 57(16):2358-2371.

[7] Dennis JA, Johnson NW, Thorpe TW, Wallace S. Biocompatible α -Methylation of Metabolic Butyraldehyde in live bacteria[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62(38):202306347.

[8] Zhang J, Fu Y, Zhou R, et al. The Construction of Alkaline Phosphatase-Responsive Biomaterial and Its Application for In Vivo Urinary Tract Infection Therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2023, 12(10):2202421.

[9] Wu X, Xu J, Yang X, Wang D, Xu X. Integrating Transcriptomics and Metabolomics to Explore the Novel Pathway of *Fusobacterium nucleatum* Invading Colon Cancer Cells[J]. *Pathogens*, 2023, 12(2).

[10] Wang S, Chen Y, Chen R, Ma X, Kang X. Steerable artificial magnetic bacteria with target delivery ability of calcium carbonate for soil improvement[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2023, 107(18):5687-5700.

[11] El-Malek FA, Steinbüchel A. Post-Synthetic Enzymatic and Chemical Modifications for Novel Sustainable Polyesters[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021(9):817023.

[12] Basavarajappa GM, Priyanka KM, Goudanavar P, et al. A spotlight on application of microwave-assisted modifications of plant derived polymers in designing novel drug delivery systems[J]. *Des Monomers Polym*, 2023, 26(1):106-116.

[13] Ma J, Liu Q. Identification techniques of small molecule drug target proteins without chemical modification and its applications: a review[J]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 2021, 37(4):1131-1138.

[14] Parker CG, Pratt MR. Click Chemistry in Proteomic Investigations[J]. *Cell*, 2020, 180(4):605-632.

[15] Thomsen T, Klok HA. Chemical Cell Surface Modification and Analysis of Nanoparticle-Modified

Living Cells[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(3):2293-2306.

[16] Hu X, Wang T, Li F, Mao X. Surface modifications of biomaterials in different applied fields[J]. *RSC Adv*, 2023, 13(30):20495-20511.

[17] Quinn MK, James S, McManus JJ. Chemical Modification Alters Protein-Protein Interactions and Can Lead to Lower Protein Solubility[J]. *J Phys Chem B*, 2019, 123(20):4373-4379.

[18] Ciaccia PN, Liang Z, Schweitzer AY, Metzner E, Isaacs FJ. Enhanced eMAGE applied to identify genetic factors of nuclear hormone receptor dysfunction via combinatorial gene editing[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):5218.

[19] Zhu D, Yan H, Zhou Z, et al. Influence of the Modulation of the Protein Corona on Gene Expression Using Polyethylenimine (PEI) Polyplexes as Delivery Vehicle[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(13):2100125.

[20] Sang N, Jiang L, Wang Z, et al. Bacteria-targeting liposomes for enhanced delivery of cinnamaldehyde and infection management[J]. *Int J Pharm*, 2023(612):121356.

[21] McMillan JR, Hayes OG, Winegar PH, Mirkin CA. Protein Materials Engineering with DNA[J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(7):1939-1948.

[22] Wang Y, Fu X, Zhu Y, et al. An intratumor bacteria-targeted DNA nanocarrier for multifaceted tumor microenvironment intervention[J]. *Mater Today Bio*, 2024(27):101144.

[23] Wu Y, Li Q, Liu Y, et al. Targeting hypoxia for sensitization of tumors to apoptosis enhancement through supramolecular biohybrid bacteria[J]. *Int J Pharm*, 2023(605):120817.

[24] Li Y, Liu X, Cui Z, et al. Inflammation and Microbiota Regulation Potentiate Pneumonia Therapy by Biomimetic Bacteria and Macrophage Membrane Nanosystem[J]. *Research (Wash D C)*, 2023(6):0096.

[25] Li W, Zhan X, Song X, et al. A Review of Recent Applications of Ion Beam Techniques on Nanomaterial Surface Modification: Design of Nanostructures and Energy Harvesting[J]. *Small*, 2019, 15(31):1901820.

[26] Lu J, Nie M, Li Y, Zhu H, Shi G. Design of composite nanosupports and applications thereof in enzyme immobilization: A review[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021(217):112602.

[27] Sondhi P, Maruf MHU, Stine KJ. Nanomaterials for

- Biosensing Lipopolysaccharide[J]. *Biosensors (Basel)*, 2019, 10(1).
- [28] Son NN, Thanh VM, Huong NT. Synthesis of F127-GA@ZnO nanogel as a cisplatin drug delivery pH-sensitive system[J]. *RSC Adv*, 2024, 14(47): 35005-35020.
- [29] Zhou X, Guo L, Shi D, Duan S, Li J. Biocompatible Chitosan Nanobubbles for Ultrasound-Mediated Targeted Delivery of Doxorubicin[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2019, 14(1): 24.
- [30] Mbituyimana B, Ma G, Shi Z, Yang G. Polymeric microneedles for enhanced drug delivery in cancer therapy[J]. *Biomater Adv*, 2022(142): 213151.
- [31] Xu J, Zhang J, Shi Y, et al. Surface Modification of Biomedical Ti and Ti Alloys: A Review on Current Advances[J]. *Materials (Basel)*, 2022, 15(5).
- [32] Liang S. Advances in drug delivery applications of modified bacterial cellulose-based materials[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023(11): 1252706.
- [33] Li G, Zhao M, Xu F, et al. Synthesis and Biological Application of Polylactic Acid[J]. *Molecules*, 2020, 5(21).
- [34] Cheng B, Chen QY, Zhang X, et al. Improved Biocompatibility and Angiogenesis of the Bone Titanium Scaffold through ERK1/2 Signaling Mediated by an Attached Strontium Element[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2024, 202(4): 1559-1567.
- [35] Moustafa DA, Wu AW, Zamora D, et al. Peptide-Conjugated Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers Retain Activity against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* In Vitro and In Vivo[J]. *mBio*, 2021, 12(1).
- [36] He W, Zheng S, Zhang H, et al. Plant-Derived Vesicle-Like Nanoparticles: Clinical Application Exploration and Challenges[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023(18): 5671-5683.
- 作者简介：廖艳娟，女，壮族，广西，博士，讲师，广西民族大学海洋与生物技术学院。