



杨江, 博士、教授、博士生导师。分别在浙江大学、英国利兹大学和美国威斯康辛大学麦迪逊分校获得本科、硕士和博士学位。2013年至2018年先后在美国斯坦福大学、哈佛大学和纪念斯隆-凯特琳癌症中心工作学习, 于2019年1月全职回国工作。先后主持“十二五”、“十三五”计划, 国家自然科学基金, 广东省自然科学基金等, 参与国家重点研发计划, 领导完成一项II^b期美国FDA IND新药开发和临床试验(目前处于III期)。主要研究方向为分子影像介导的诊疗一体化药物的研发和分子机制, 在*Nat Biomed Eng*、*Adv Mater*、*ACS Nano*等国际主流杂志上发表论文超70篇, 总引用次数超过8 500次, H index 35, 单篇引用大于>100共10余篇, 多篇论文入选高引、被选为封面, 有5项已授权美国、国际专利及4项授权中国专利。

纳米药物在癌症诊疗中的应用进展

姚硕^{1#} 刘鼎鑫^{1,2#} 韩戈³ 杨江^{1*}

(¹华南恶性肿瘤防治全国重点实验室, 广东省恶性肿瘤临床医学研究中心, 中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060;

²中山大学肿瘤防治中心, 重症医学科, 广州 510060; ³南方医科大学中西医结合医院检验科, 广州 510315)

摘要 癌症的诊断和治疗在近年取得了重大进步, 但癌症目前仍是影响人类生存和健康的主因之一。提高癌症的早期诊断率和治疗效果具有重要意义。近来纳米技术在医学领域发展迅速, 突破了传统癌症诊疗手段的固有局限性, 并在临床上取得了一定成功。已有多个代表性药物获得新药批准或正处于临床试验阶段。然而, 纳米药物仍面临肿瘤生物学的复杂性和异质性、药物安全性、纳米-生物界面的相互作用等挑战。该文阐述了近期纳米药物在肿瘤诊断以及化疗、放疗、光疗、化学动力治疗、免疫治疗和联合疗法等方面的应用进展, 讨论了其在临床转化、生产和商业化所面临的问题, 并对未来的发展机会和方向进行了展望。

关键词 纳米药物; 靶向递送; 癌症; 诊疗一体化; 临床转化

Recent Progress of Nanomedicine in Cancer Diagnosis and Therapy

YAO Shuo^{1#}, LIU Dingxin^{1,2#}, HAN Ge³, YANG Jiang^{1*}

(¹State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; ²Department of Intensive Care Unit, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China; ³Department of Clinical Laboratory, Southern Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510315, China)

收稿日期: 2023-11-08

接受日期: 2023-12-08

国家自然科学基金(批准号: 82071978、52271196)和广东省自然科学基金(批准号: 2021A1515012404)资助的课题

*共同第一作者

*通讯作者。Tel: 020-87343292, E-mail: yangjiang@sysucc.org.cn

Received: November 8, 2023

Accepted: December 8, 2023

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82071978, 52271196) and the Guangdong Natural Science Foundation (Grant No.2021A1515012404)

[#]These authors contributed equally to this work

*Corresponding author. Tel: +86-20-87343292, E-mail: yangjiang@sysucc.org.cn

Abstract Despite significant progress in the diagnosis and treatment of cancer over the past few decades, cancer remains a major cause affecting human survival and health. Improving the early diagnosis and treatment outcomes of cancer holds crucial significance. In recent years, nanotechnology has rapidly advanced in the field of medicine, overcoming inherent limitations of traditional cancer diagnostic and therapeutic approaches and achieving notable success in clinical applications. Several representative drugs received drug approvals or are in clinical trial phases. However, nanomedicines still face challenges such as the complexity and heterogeneity of tumor biology, drug safety, and interactions at the nano-bio interface. This review elucidates recent applications of nanomedicine in cancer diagnosis and various treatment modalities, including chemotherapy, radiotherapy, phototherapy, chemodynamic therapy, immunotherapy, and combination therapy. The paper discusses challenges in clinical translation, production, and commercialization while offering a prospective outlook on future development opportunities and directions.

Keywords nanomedicine; targeted delivery; cancer; theranostics; clinical translation

癌症是全球患者死亡的主要原因之一。根据最新的癌症统计数据, 2020年全球约有1 930万例新发病例和近1 000万死亡病例^[1]。同时, 由于人口增加、环境污染、生活方式改变和其他风险因素, 预计未来20年全球癌症发病率将快速增长^[1]。在目前的肿瘤综合治疗中, 手术、化疗和放疗仍是三种最主要的手段^[2]。然而, 传统的治疗方法往往存在局限性和不足, 包括但不限于病灶残存导致的癌症复发和转移、对周围正常组织的损伤、肿瘤耐药及治疗费用高昂等^[3]。因此, 研发更精准、有效、低毒副作用、治疗费用可负担的新型肿瘤诊疗方法迫在眉睫。

纳米药物结合了纳米科学和药学, 旨在提高药物的疗效和可示踪性, 降低其毒副作用及实现多功能和多模态的诊疗特性。近年来, 纳米药物在药物递送、诊断和成像、治疗、疫苗以及微型可穿戴医疗设备等领域得到了长足的进步和发展。纳米药物具有其特有物理、化学和生物学性质, 如比表面积大、在可见光和近红外(near-infrared, NIR)光谱范围内的独特光学特性、较高的导电率或电阻率、超顺磁性等^[4], 使其在临床转化中展现出巨大前景。2023年诺贝尔化学奖颁布给基于与尺寸相关量子效应的量子点半导体纳米颗粒, 这有望在商业化的QDot®为代表的基础上, 推进量子点半导体纳米颗粒在医学检测和临床诊断上的研究^[5]。此外, 同年的诺贝尔生理学或医学奖, 颁给了基于核苷酸基修饰而开发出的抗COVID-19(coronavirus disease 2019)的mRNA(messenger ribonucleic acid)疫苗, 涉及一项重要纳米技术——含多种脂质分子纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)的合成技术。LNP能进一步保护

mRNA, 加强其稳定性, 降低其体内降解程度, 并将其递送至细胞, 同时提高mRNA药物的安全性和机体对mRNA药物的耐受性。此前基于LNP递送系统的基因治疗药物ONPATTRO®已临床获批。LNP技术克服了药物本身的局限性, 突破了异质性的生物屏障, 有望进一步激起临床转化研究对纳米药物的关注。除脂质体外, 其他几种纳米药物, 如白蛋白纳米颗粒、聚合物胶束、糖基修饰的无机纳米颗粒等也已被批准用于临床癌症诊疗, 包括影像学诊断、光学诊断、化疗、光热治疗、光动力治疗、放疗和免疫治疗等(图1)。

纳米药物能在肿瘤中富集是癌症诊疗临床转化的关键因素。肿瘤的生长依赖周围供血血管提供氧气和养分, 与正常血管相比, 新生的肿瘤血管细胞间隙较大, 管壁平滑肌层较少, 血管紧张素受体功能缺失^[6], 且肿瘤组织内淋巴管数量较少, 淋巴回流受阻, 使得纳米药物可以穿过肿瘤血管壁, 在肿瘤组织中富集, 且不从淋巴液回流到体内, 这种现象被称为“高渗透长滞留效应”(enhanced permeability and retention effect, EPR effect)^[7]。EPR效应自上世纪80年代末首次被报道以来, 被公认为纳米颗粒被动靶向富集肿瘤的主要因素。此外, 纳米药物也可通过修饰表面配体进而主动靶向肿瘤表面特异性受体, 以介导更高效特异的瘤内富集。近期研究发现纳米颗粒也可通过胞移作用进入肿瘤^[8]。肿瘤血管内皮细胞直接从血管内胞吞纳米药物, 进而将其转运到肿瘤微环境中, 通过主动或被动靶向途径, 纳米药物被肿瘤细胞摄取, 进一步发挥其生物学功能。

目前, 纳米药物在癌症诊断中的广泛应用主要

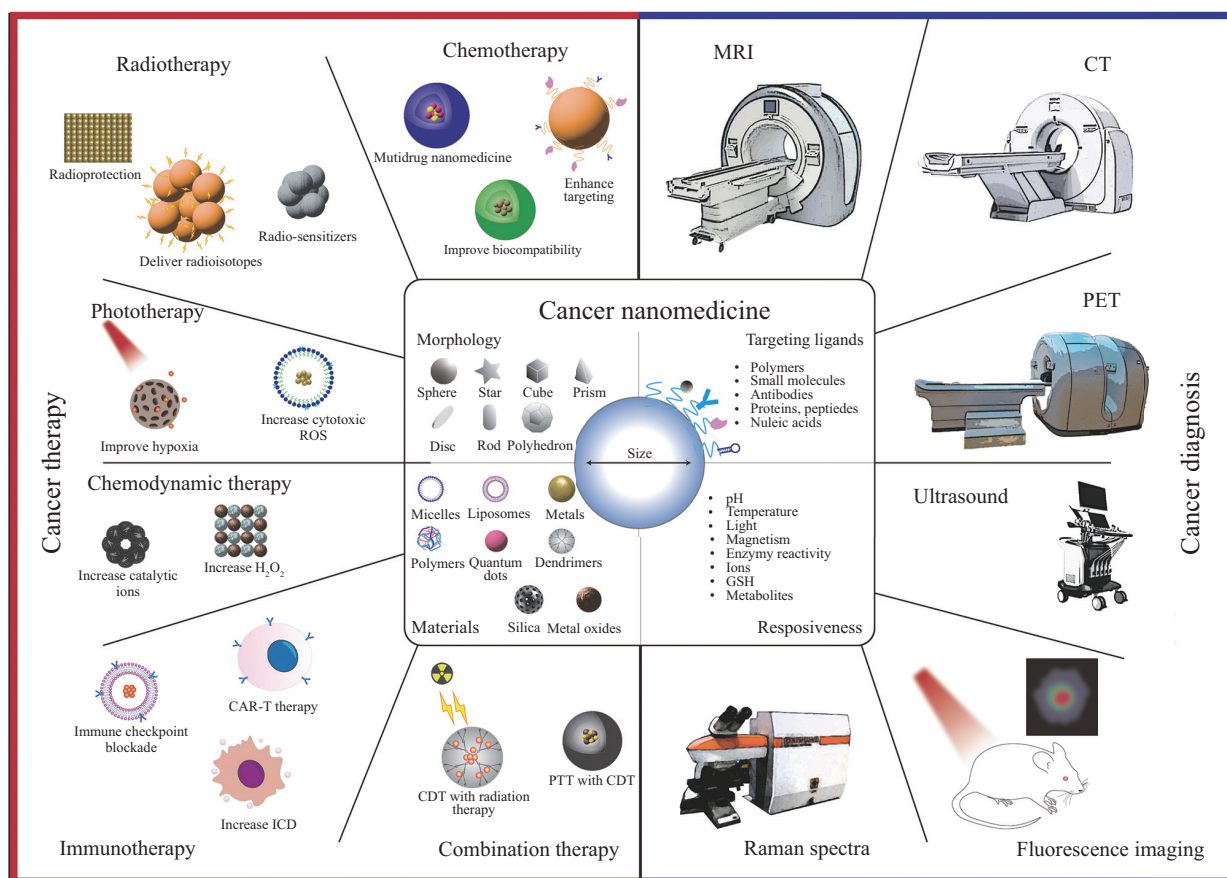


图1 肿瘤纳米药物修饰性质和应用示意图

Fig.1 Schematic diagram of modification properties and applications of tumor nanomedicines

体现在其能检测机体生理和病理过程, 提供组织功能和解剖信息, 并对肿瘤进行分期、分型, 实现肿瘤的早期诊断、定位、手术和治疗导航。基于纳米材料的影像探针, 因其高对比剂负载量、可调控的独特物化性质、高灵敏度和特异性、多模态和诊疗一体化的特性, 被广泛应用于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)^[9]、电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)^[10]、光学成像(包括荧光成像、光学相干断层扫描、拉曼成像等)^[11]、超声成像(ultrasound, US)^[12]、光声成像和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)^[13]等成像技术中。此外, 一些纳米探针具有长时间的体内滞留性质, 可提供持续、信号稳定的影像学监测。在治疗方面, 除了本身作为药物外, 纳米颗粒也可用作药物递送载体来实现肿瘤特异性的靶向输送。纳米药物的高载药量、微环境响应性(如酸碱度、含氧量或特定的酶)、优异的体内循环稳定性和肿瘤组织的特异靶向性可以减少对正常组织的毒副作用,

并提高肿瘤治疗效果^[14-15]。

近年来, 癌症纳米医学领域研究的巨大进展, 越来越多肿瘤相关的纳米制剂被投入到肿瘤诊疗研究中(图2)。一些纳米材料, 如金、硅或脂质体, 已被证明在体内具有很好的生物相容性和生物降解性^[16]。包括脂质体、聚合物、蛋白质、纳米晶体等在内的纳米药物, 能靶向递送治疗性核酸、化疗剂、放疗增敏剂或免疫药物, 也已在肿瘤治疗中得到临床应用^[17]。目前, 全球至少有15种纳米药获批用于肿瘤治疗, 同时, 还有数十种新型癌症纳米药物正在接受临床试验评估, 涉及200多项试验^[7]。纳米药物为癌症诊疗带来了许多创新的方法和机会, 提供了不同于传统药物的崭新视角, 有可能彻底改变癌症诊疗的方式, 延长患者的生存期。然而, 我们也同时注意到纳米技术目前仍面临包括安全性、硬件适配性、扩大化生产和商业化等问题, 需要进一步的临床验证。本文着重回顾了近些年来纳米药物在肿瘤诊断及治疗研究领域中的进展, 也对该领域的主要挑战

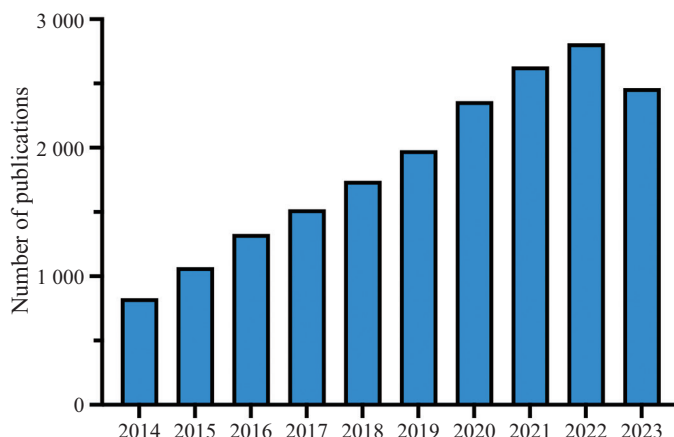


图2 PubMed近十年来纳米药物在肿瘤领域发表的文章数(关键词:“Nano”和“Cancer”,截止于2023年11月)

Fig.2 Number of articles on nanomedicine in the field of cancer published in PubMed over the past decade (keywords: “Nano” and “Cancer” as of November 2023)

和发展方向进行了分析和展望。

1 纳米药物在癌症影像诊断中的应用

目前主要的癌症诊断方法包括体格检查、肿瘤标志物检查、基因检测、影像学检查、病理学检查等。其中,肿瘤的影像学诊断能有效地为临床医生提供关于肿瘤的定位、大小、形态、范围、转移及周围组织浸润等多方面的详细信息。据2020年发布的癌症统计数据,大部分早期肿瘤的5年生存率可以达到70%以上,而晚期肿瘤的5年生存率不足20%^[18]。因此,提高早期肿瘤的检出率,并进行病情评估与分期,以选择合适的治疗方案,实现早诊早治,对患者的生存和预后具有重要意义。纳米技术通过物理、化学或生物学合成方法制备具有内源或外源对比度的影像探针。相比传统临床对比剂,纳米对比剂具有更好的靶向性、更长的瘤内滞留时间及更强的分子信号,能更早地发现诊断肿瘤。某些特定的成像技术和方法,如表面增强拉曼和超声,能凸显纳米对比剂的优势,为更深入地研究肿瘤的生物学特性和病理生理过程提供了强有力的工具。影像学诊断可为肿瘤治疗提供充足的证据和支持。纳米对比剂不仅有望提高肿瘤诊断的准确性,及时发现复发或新发的肿瘤,以便进行早期干预,还为个体化、流程化和精准性的治疗提供了可能,为术前新辅助治疗、术中手术导航及术后辅助治疗提供了准确的图像定位。

1.1 磁共振成像

MRI是临床上常用的无创、无辐射的成像技术之一。作为一种多序列、多参数的成像技术,MRI

具有较高的软组织分辨率,可用于显示病变与周围组织器官的解剖结构与形态。通过静脉注射对比剂来增强病变组织与正常组织在MRI中的对比度,可以提高肿瘤在MRI中的检出率。然而,传统的钆基对比剂(gadolinium-based contrast agents, GBCAs)存在过敏和肾毒性的风险,可能引起肾系统性纤维化,且无靶向性、诊断窗口期短、不适合长时间序列扫描、某些序列中高浓度会出现伪影等缺点。对此,基于聚硅氧烷基质和钆螯合物合成的超小粒径(<5 nm)纳米对比剂AGuIX®已处于临床试验阶段用以评估脑癌转移灶和晚期宫颈癌^[19-20]。AGuIX®具有高浓度下的良好分散性,同时超小粒径尺寸使其能很快通过肾清除排出体外^[21]。这种纳米化修饰克服了传统钆基对比剂的缺点。尽管钆基对比剂有了长足的发展,但有充分临床证据显示钆会在数月甚至数年内残存在病人体内,被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)评估为风险超过收益,并被FDA于2017年列入用药安全警示名单。因此,低毒性、高弛豫率、易功能化的过渡金属磁性纳米材料(如Fe₃O₄、MnO等)成为新的MRI对比剂研究方向。纳米材料在满足核磁成像需求的同时,能够进一步修饰功能化实现治疗的目的。Fe₃O₄纳米粒是一种具有超顺磁性的材料,与钆基对比剂相比,其在MRI成像中具有灵敏度高、组织相容性好、表面易于修饰、修饰后的胶束稳定性好等特点^[22]。1996年,以Fe₃O₄纳米颗粒为基础的Ferumoxsil通过美国FDA批准,用于MRI造影^[23]。随着技术的发展,更为高效的基于Fe₃O₄的纳米对比剂不断被研发出来。一种创新

的手性 Fe_3O_4 纳米颗粒能有效地作为MRI对比剂。相比于 $\text{L-Fe}_3\text{O}_4$, $\text{D-Fe}_3\text{O}_4$ 能更强地结合CD47分子, 从而富集于肿瘤内, 且具有更高的对比度^[24]。这些结果说明, 无机顺磁性纳米对比剂可以利用独特的理化性质, 在MRI成像中具有临床转化前景。但 Fe_3O_4 的胶体稳定性差, 因此, 对 Fe_3O_4 纳米颗粒的改性是近年来研究的趋势。例如, DELAVARI等^[25]利用 α -乳清蛋白(α -LA)负载 Fe_3O_4 和阿霉素制备成纳米颗粒, 该纳米颗粒在小鼠模型中表现出了较好的生物相容性和生物安全性, 能够高效地在肿瘤组织中富集, 在实现肿瘤治疗的同时, 还能够通过MRI监测肿瘤的治疗效果。

1.2 电子计算机断层扫描

CT成像速度快、分辨率高、经济高效且无创, 在体内成像和疾病诊断中发挥着重要作用。不仅在临床中大量使用, CT也被广泛用于临床前评价^[26]。虽然CT对肺和骨样本可以直接有效成像, 但肿瘤组织因与周围组织缺乏固有的对比度, 往往需要对比剂辅助。对X射线有较强吸收的材料均具有成为CT对比剂的潜力, 包括含碘、铋、金、钽等高原子序数元素的化合物^[13]。临床常用的碘对比剂存在特异性差、成像时间窗短、易产生过敏反应和潜在的肾毒性等问题。通过纳米技术将碘剂包裹于纳米级载体中, 既能降低碘剂的不良反应, 又能提高其成像效果。WANG等^[27]将聚集诱导发光分子去修饰构建纳米级碘化对比剂, 利用肿瘤组织高活性氧(reactive oxygen species, ROS)微环境, 在肿瘤内原位释放碘剂, 进而提高了其在肿瘤内的保留效率和成像质量, 延长了成像的窗口时间, 同时减少了碘剂的全身不良反应。此外, 相比于碘, 高原子序数的金属在临床CT窗口下具有更强的CT信号。对此, 多种研究致力于开发基于高原子序数元素的纳米材料作为CT对比剂^[28]。其中, 纳米金因其具有较高的X射线衰减系数成为研究的热点^[10]。金具有极强的惰性, 容易用靶向蛋白进行功能化, 进一步增强肿瘤部位的显像信号^[29]。此外, 金纳米颗粒可较为容易地进行表面修饰以改善其生物相容性, 使金纳米颗粒在肿瘤的CT成像中具有独特的优势。KIRCHER等^[30]开发了一种由 α -LA配体稳定的荧光超小金量子团簇, 可以实现荧光成像/MRI/CT三模态成像。其超小粒径特性使其通过肾脏代谢系统被排出体外, 大大提高了其生物安全性。此外, 能谱CT相比于传统的CT

能更特异地区分对比剂富集的骨肉瘤与附近骨组织。FU等^[31]报道了一种BiOI纳米片, 它具有比常规临床使用的碘剂更好的造影性能, 能通过能谱CT实现骨肉瘤的精准定位。

1.3 放射性核素显像

放射性核素显像利用放射性试剂在机体不同组织中的摄取、滞留等差异, 对脏器或病变组织进行显影, 主要包括PET和单光子发射计算机断层成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)^[32-33]。利用放射性核素或通过调控放射性核素在肿瘤内的靶向释放, 提高放射性核素成像效果来进行肿瘤诊断^[34], 不仅灵敏度高, 而且可定量, 但是存在图像采集时间长、分辨率低、易暴露于辐射、缺乏解剖信息的缺陷^[35]。提高放射性示踪剂的靶向性对诊断的灵敏性、准确性及特异性至关重要。纳米递送系统能将放射性核素与靶向性元件结合, 同时也能降低传统对比剂对正常组织的辐射暴露剂量, 减少过敏反应的发生^[36]。以 $^{68/67}\text{Ga}$ 或 ^{89}Zr 放射性核素标记表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的抗体7D12是首批用于放射性核素成像的纳米抗体之一。在PET检测中, 7D12能清晰地显示出高表达EGFR的肿瘤, 具有良好的对比度^[37]。此外, 还可利用肿瘤组织与正常组织的代谢差异设计相应的靶向纳米对比剂。YANG等^[38]使用 α -LA作为载体蛋白, 共价偶联了近红外荧光分子IRDye78和螯合剂, 并进行 ^{89}Zr 同位素标记, 得到了纳米尺寸的蛋白复合体。由于肿瘤的生长需要大量的氨基酸, 以 α -LA蛋白为载体的分子探针可以在肿瘤中高效富集, 最终实现PET-近红外荧光-光声的多模态胶质瘤成像。通常PET示踪剂需要半衰期较长的核素。对于纳米级对比剂, 临床常用的 ^{18}F 的半衰期太短, 选用其他更长半衰期的核素(例如 ^{64}Cu ^[39]、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ^[40]与 ^{124}I ^[34])是研究的方向之一。其中, 以 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记的附着体分子 $^{99\text{m}}\text{Tc-ZHER2:41071}$ 已被用于检测乳腺癌中人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的表达。目前基于该分子的I期临床试验已完成, 结果表明该纳米制剂的注射耐受性良好。在注射1 000 μg 时, $^{99\text{m}}\text{Tc-ZHER2:41071}$ 可准确地鉴别HER2阳性、HER2阴性或者HER2低表达的乳腺癌患者^[40]。

1.4 超声成像

US具有安全、便捷的特点。近年来, 超声造影

逐渐发展,利用具有靶向性的微米级US对比剂能对特殊疾病包括肿瘤提供血管信息。然而,微米级的US对比剂因其粒径过大,仅能对血管成像,且缺乏稳定性。新型纳米级超声对比剂粒径较小,可通过血管内皮间隙实现病变部位血管外成像,其表面也能通过修饰特异性的靶向元件(叶酸,多肽,抗体等)实现肿瘤特异性成像。常见的纳米级对比剂包括纳米微泡、脂质体、纳米颗粒等。KUMAR等^[41]开发了一种高稳定性的纳米微泡,并在其表面修饰靶向程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的抗体。该纳米微泡作为血管和血管外细胞表面标志物分子超声成像的对比剂,以检测肿瘤微环境中的PD-L1表达水平。由于纳米级超声对比剂在血管外间隙滞留、聚积,受肿瘤与炎症部位滞留效应的影响,呈现较强的背向散射性能,能提高肿瘤超声诊断的精确性。随着纳米超声对比剂的不断发展,基于超声的诊疗一体化纳米药物成为新的研究热点。高强度聚焦超声能集中向肿瘤中释放高能声波,使肿瘤局部组织温度升高,并形成空化气泡^[42]。新型超声纳米对比剂能通过热效应催化增强超声引起的空化现象,诱导肿瘤死亡。

1.5 光学成像

光学成像具有无辐射、无创、检测方便、分辨率高以及可控性好等优点。然而生物组织对光子的强散射和吸收特性限制了光学成像在深层病灶检测方面的应用。对此,为了突破组织自发荧光干扰和穿透深度低的限制,人们常用近红外荧光成像技术替代临床使用的荧光素,以期在非侵入性活体成像上实现更高的空间分辨率。近红外荧光探针具有穿透力强和生物安全性好等优势,在临床前评估及肿瘤转化医学研究领域广泛应用^[34]。此外,利用肿瘤特殊的微环境,对其响应的荧光纳米探针能更深入地聚集在肿瘤内,提高肿瘤光学成像准确性。成像剂ONM-100利用pH敏感纳米胶束系统负载荧光标记分子,可在肿瘤弱酸性微环境中实现术中成像。ONM-100在乳腺癌、头颈癌、前列腺癌和卵巢癌中均表现出了良好的成像效果,现已完成II期临床试验^[43]。

光声成像(photoacoustic imaging, PAI)是另一种新兴的光学成像模式。其不仅能反映组织解剖信息,还可分析机体代谢信息,同时实现功能成像与分子影像^[44]。光声成像通过采集不同组织对脉冲激光照

射后热膨胀释放的不同超声波来成像。但生物组织对激光照射后释放的超声波强度较弱,需要特异的光声探针提供增强信号。基于近红外光组织穿透能力强的特点,人们已开发多种类型的近红外光声纳米探针,包括碳纳米管、稀土纳米颗粒、量子点、共轭聚合物和有机小分子等^[45]。近红外二区(NIR-II)因具有良好的信噪比、较好的组织穿透性,是目前光学成像的研究热点。利用纳米材料的特殊形貌结构能构建吸收NIR-II的新型纳米探针。一种二氧化硅封装的金纳米链可在局部空间中借助肿瘤内的 H_2O_2 相互融合,形成能吸收NIR-II的弦状结构。该结构显著提高金纳米链在NIR-II区的吸收效率。同时,在1 064 nm激光下,其具有82.2%的光热转化效率,能在光声成像的同时,促进肿瘤凋亡^[46]。

1.6 拉曼成像

拉曼光谱在肿瘤的诊断中具有良好的临床应用前景,可用于揭示肿瘤的分子基础,在不需要其他标记或侵入性检查的条件下,发现受检组织中细胞或分子的特征性改变,提供客观、可量化的分子信号信息,为肿瘤的高效、准确诊断和治疗效果提供支持^[47]。一项研究收集了120例肝癌患者的肿瘤组织和癌旁组织的拉曼图谱,每个样本随机检测50个点,以这些拉曼光谱训练机器深度学习,建立了能区分肝癌和正常组织的预测模型。该模型预测癌组织的准确率为92.6%、灵敏度为90.8%、特异度为94.6%^[48]。这些结果证实拉曼光谱是极具临床转化前景的影像技术。

由于物质自发拉曼散射的信号比较弱,多种方法用于提高拉曼信号强度,改善信噪比,包括表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman spectroscopy, SERS)、针尖增强拉曼光谱(tip-enhanced Raman spectroscopy, TERS)、共振拉曼散射(resonance Raman scattering, RRS)、空间偏移拉曼光谱(spatially offset Raman spectroscopy, SORS)、相干反斯托克斯拉曼散射(coherent anti-Stokes Raman scattering, CARS)和受激拉曼散射(stimulated Raman scattering, SRS)等^[49]。随着纳米技术的快速发展,拉曼尤其是表面增强拉曼在肿瘤诊断中得以快速应用。当特定分子靠近金属纳米颗粒表面时(通常以金、银或铂为基底),金属表面通过表面等离子体增强或化学增强的方式,能大幅增强该分子的拉曼信号,通常能增强4~10个数量级,提高了拉曼检测的灵敏度和特异

性^[50]。一种具有多孔结构的银纳米线膜,可截流甲状腺结节细针穿刺样本中的小分子,并作为SERS基底,放大样本中分子的拉曼信号。通过机器学习分析收集到的拉曼特征图谱建立的诊断模型,可用于鉴别直径小于10 mm的良恶性甲状腺结节^[51]。此外,来自韩国大学的研究小组与EXoPERT公司合作开发了一种新的技术。该研究收集患者血液中的外泌体后,滴到含有金纳米颗粒的微阵列上,放大样品中的拉曼光谱信号。通过机器学习建立预测模型表明单次检测即可早期诊断6种肿瘤(肺癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌和肝癌),显示出其在多肿瘤早期检测中的潜力^[52]。

2 纳米药物在癌症治疗中的应用

手术治疗、化疗、放疗是肿瘤治疗的主要手段。随着对肿瘤认识的不断深入,介入治疗、生物治疗(包括生物细胞免疫治疗、基因治疗和肿瘤干细胞靶向治疗等)、光热治疗、光动力治疗等新型治疗方法迅速发展。这些新手段在肿瘤综合治疗中发挥着积极作用,有效地改善了患者的预后和生存质量。纳米载体能在多种癌症治疗方式中发挥作用。纳米载体不仅能将放射性同位素递送至肿瘤部位,还可用于递送协同化疗-放疗法的纳米药物。在光疗方面,纳米载体能利用具有较高光热转换效率的材料及靶向抗体,将光敏剂聚集在肿瘤组织附近。在外部光源的照射下,将光能转化为热能来杀死癌细胞。纳米材料能够同时递送多种成分,实现不同治疗机制的协同作用,展现出在肿瘤的综合治疗中的强大潜力。

2.1 纳米材料在化疗中的研究进展

以细胞毒药物为代表的化疗是肿瘤全身治疗的重要方法之一。然而,传统的化疗药物通常缺乏靶向性,在肿瘤化疗过程中,正常组织细胞也会受到损伤,导致严重的不良反应。此外,肿瘤耐药性及药物水溶性差等因素也限制了化疗药物在临床应用中的效果。

纳米药物通过直接靶向肿瘤细胞改善小分子药物的溶解性差、代谢快、吸收不一致、渗透性不足等缺点。纳米药物表面可以修饰特定的靶向配体,使其能靶向具有特定受体的目标细胞或组织。这种靶向配体可以是抗体、抗原、肽段、核酸及其他分子。例如,在纳米粒子表面修饰抗HER2抗体,可以

实现将纳米材料靶向递送到高表达HER2的肿瘤细胞^[53]。目前,多种纳米化疗药物已被批准用于临床,包括白蛋白紫杉醇、脂质体阿霉素、脂质体柔红霉素等。此外,还有多种纳米药物进入临床试验阶段。如一种联合阿糖胞苷和柔红霉素的新型纳米药物能将化疗药物靶向运输到肿瘤内部,同时调节两种化疗药物的比例,以促进肿瘤的死亡。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是影响纳米药物疗效的因素之一。肿瘤细胞的基因改变导致肿瘤细胞生长失控、细胞凋亡抵抗、细胞异常增生以及细胞代谢转向无氧糖酵解。这些可能导致TME表现出酸中毒、缺氧和氧化应激的特性^[54-55]。另外,肿瘤的细胞外基质发生改变,邻近基质细胞(例如成纤维细胞)和免疫细胞(例如淋巴细胞和巨噬细胞)之间相互作用,导致肿瘤血管生成、细胞间质压力升高、致密细胞外基质生成,影响纳米药物对肿瘤间质的渗透^[56]。基于上述TME的特性,纳米药物可以利用TME的特殊环境,促进药物的靶向递送,或通过重塑肿瘤微环境来优化其在肿瘤的富集。例如,pH响应性的纳米颗粒在中性血液循环中处于稳定状态。当进入肿瘤组织后,其pH响应元件在弱酸性的TME条件下变构释放药物,实现纳米药物的靶向递送^[57]。除pH外,肿瘤细胞外基质较正常组织硬,主要成分包括胶原蛋白、透明质酸、弹性纤维和糖蛋白等。大量的胶原蛋白和透明质酸阻碍了纳米药物向肿瘤组织渗入。一些纳米药物旨在利用蛋白水解酶[基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、胶原酶、透明质酸酶]引起肿瘤细胞外基质重构,以促进纳米药物在肿瘤组织中的富集^[56]。例如,LIU等^[58]通过用组氨酸残基与Zn²⁺配位构建金属有机框架,负载胶原酶制备成纳米颗粒,在肿瘤弱酸性的环境下释放胶原酶,降解胶原蛋白,促进了药物和免疫细胞对肿瘤组织的渗透。该纳米颗粒还具有光热效应,联合PD-1单抗和光热治疗,显著抑制了胰腺癌的生长。

癌症干细胞(cancer stem cells, CSCs)是肿瘤复发和转移的重要原因^[59]。靶向CSCs的化疗是一种可行的策略。CSCs本质上对化疗具有一定的耐药性,其主要处于静止状态,但同时具有活跃的DNA修复能力。它们还表达高水平的ABC转运蛋白(ATP-binding cassette transporter),增强其在化疗药物治疗下的生存能力^[60]。此外,越来越多的证据表明化疗可

以有效杀死非CSCs癌细胞,但不能完全消除CSCs,因此肿瘤容易出现复发和转移。一种基于介孔二氧化硅纳米粒子的抗CD133修饰的靶向系统(CD133/TAT/TPZFe₃O₄@mSiO₂ NPs)能特异性靶向CSCs,并通过阻断HIF信号通路,诱导缺氧状态下的CSCs凋亡,从而增强肿瘤对化疗的敏感性^[61]。

2.2 纳米材料在放疗中的研究进展

放射治疗可引起细胞DNA损伤,或产生ROS攻击肿瘤细胞。放疗包括外照射放射治疗(external beam radiotherapy, EBRT)和内部放射性同位素治疗(internal radioisotope therapy, RIT)两种类型。由于肿瘤细胞对射线的吸收率较低,要达到治疗效果通常要使用较高的辐照剂量。这对周围正常组织也会造成严重的损害。此外,肿瘤组织的乏氧微环境也限制了放射治疗的效果。因此,开发放疗增敏剂能提高肿瘤对放疗的敏感性,降低放射剂量,减少副作用。

理想的放疗增敏剂需要具有靶向性、化学稳定性、较低的代谢速度以及在较低的辐照剂量就能发挥效果等特性。含有高原子序数元素的纳米材料(金、钨、铋、钽、稀土元素等)常常具有催化活性,能催化产生ROS^[62]。靶向修饰能进一步增加瘤内富集以吸收辐射能量并促进放射治疗功效^[63]。多种金纳米颗粒被广泛地应用到放疗增敏的研究中^[64-65]。ZHANG等^[66]合成了两种金纳米颗粒,一种为Asp-Asp-Asp-Asp-Cys修饰金纳米颗粒(GNPs-A),另一种为2,3-二甲基马来酸酐修饰的Lys-Gly-Gly-Lys-Gly-Gly-Lys-Cys多肽连接金纳米颗粒(GNPs-B)。在弱酸性的肿瘤微环境中,带负电荷的GNPs-B会转变成正电荷,与带负电荷的GNPs-A相互结合形成聚合物。在低剂量射线的条件下,该聚合物能通过电离辐射作用离子化水分子产生大量ROS,进一步造成DNA损伤,促进放疗对肿瘤的杀伤。聚合策略显著抑制了金纳米颗粒在癌旁组织中的积聚。这在提高肿瘤放疗效果的同时,能够降低对正常组织的损伤。此外,形成的金纳米颗粒聚合物能提高其在体内光声成像中的信号^[66]。目前,金属及金属氧化物纳米药物在放疗增敏应用上已经有了成功的临床转化。NBTXR3将金属氧化钨(HfO₂)以带负电的磷酸盐涂层的形式作为一种放疗增敏剂已获得临床批准,用于治疗局部晚期软组织肉瘤^[67]。二氧化钨纳米颗粒在增强X射线对比度和放射治疗效果方面具有诊疗

一体化潜力^[68]。

另一促进放疗增敏的策略是改变肿瘤乏氧微环境。一种仿生纳米载体集成了超小铂(Pt)纳米颗粒,能表现出类过氧化氢酶的活性,催化内源性的H₂O₂转化为O₂,缓解肿瘤乏氧微环境^[69]。同时,该纳米载体还具有介孔壳和大空腔的结构。研究人员在纳米颗粒中负载Apoptin 100-109和维替泊芬。在X射线照射下,该纳米颗粒通过缓解缺氧的肿瘤微环境、促进肿瘤细胞凋亡和X射线诱导的光动力等多种途径实现结肠癌的放疗增敏^[69]。

除了放疗增敏外,在放疗中保护正常组织也是目前纳米药物重点研究的方向。无机金属纳米材料因其优异的催化特性,在放疗保护中发挥重要的作用。Ce、Hf等无机纳米材料能清除放疗在正常组织中产生的ROS,从而可能降低放射性肺炎的发生率。我们近期研究发现,通过乳清蛋白负载二氧化钨,制备成纳米颗粒,该纳米颗粒在细胞和动物实验中均表现出了放疗保护的效果。其放疗保护的效果是由未折叠配体和Hf(0)/Hf(IV)氧化还原对决定的。通过调整乳清蛋白与二氧化钨的合成比例,使其靶向到对射线较敏感的组织器官,对正常器官、组织起到放疗保护的作用^[70]。

2.3 纳米材料在光疗中的研究进展

光疗(phototherapy)是一种较为安全的肿瘤治疗方法,具有无创和高效率的优势,主要包括光热治疗(photothermal therapy, PTT)和光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)^[71]。常用的光热转换试剂有贵金属(金、银、铂)、半导体(CuS、MoS₂)、碳材料(碳纳米管、石墨烯、碳点)以及近红外染料等。传统的光敏剂缺乏靶向性及药物水溶性,在体内的生物利用度较差。纳米药物递送系统能够提高光敏剂在肿瘤中的富集程度,增强光疗对肿瘤治疗的效果,减轻对正常组织的损伤。

肿瘤内的乏氧环境是影响光动力疗法的一个重要因素。光动力疗法需要氧气,并且会消耗大量氧气。因此肿瘤血管系统供氧不足会严重影响PDT的治疗效果^[72]。H₂O₂响应的纳米材料包括无机材料(锰基材料、铜基材料、铂基材料和铁基材料)和有机材料(具有硫键、芳基草酸盐键、硼酸键、硒键和碲键的材料),可以催化H₂O₂增加原位O₂浓度,提高肿瘤光动力治疗的效果^[73-74]。FENG等^[75]构建了一个可生物降解的产氧纳米系统(命名为Ini@PM-

HP), 由多孔金属有机骨架[PCN-224(Mn)]、核糖聚合酶(PARP)抑制剂、聚多巴胺修饰的透明质酸(HA-PDA)和光敏剂TCPP组成。Ini@PM-HP表面的透明质酸可以特异性结合肿瘤细胞上高表达的透明质酸受体。该纳米材料经静脉注射后, 可以更多地积聚在肿瘤部位, 然后释放PARP抑制剂, 从而使肿瘤细胞DNA修复功能失调并促进细胞凋亡。Ini@PM-HP不仅可以利用光敏剂与内源性 H_2O_2 反应原位生成氧气, 缓解缺氧的肿瘤微环境, 实现增强的光动力治疗, 而且由于其高光热转换效率, 可在808 nm激光下实现肿瘤的光热治疗。

光源是影响光疗的另一重要因素。与近红外I区(NIR-I, 700~900 nm)相比, 近红外II区(NIR-II, 1 000~1 500 nm)激光有其独特的优势。NIR-II区的最大允许暴露(maximum permissible exposure, MPE)激光功率更高^[76], 空间分辨率更好, 安全性更高, 以及组织穿透深度更深^[77]。因此, 开发NIR-II生物窗口的材料也是提高肿瘤光疗效果的研究方向之一。一种基于超小金纳米团簇的探针 $Au_{44}MBA_{26}NLG$ 能在红外光照射下释放NIR-II区荧光, 其能在深层肿瘤组织中产生光热效应致使温度升高, 释放活性氧杀伤肿瘤细胞, 并激活机体抗肿瘤免疫, 联合疗法能显著抑制肿瘤生长^[78]。

除直接引起光热、光动力导致肿瘤细胞凋亡外, 光疗还可诱发肿瘤铁死亡^[79]。ZHAO等^[80]开发了一种具有生物适应性的黄铁矿 FeS_2 纳米晶体(nanocrystals, NCs)光诊疗试剂, 可以有效地利用近红外光, 提高瘤内温度。通过类芬顿反应能同时触发三阴性乳腺癌的细胞凋亡和铁死亡通路, 在近红外光的照射下能达到光谱光声断层扫描和光热消融的效果。

2.4 纳米材料在肿瘤化学动力治疗方面的研究进展

化学动力学疗法(chemodynamic therapy, CDT), 是一类利用肿瘤微环境弱酸性的特点, 激活纳米药物芬顿(类芬顿)反应, 产生强氧化性羟基自由基($\cdot OH$)以杀伤肿瘤的新型肿瘤治疗技术^[81]。与其他治疗方式相比, CDT可被肿瘤微环境刺激激活, 具有高选择性的优点。因此, 对优化CDT治疗效果的研究近年来蓬勃发展, 主要包括纳米材料的选择和对肿瘤微环境的调控(增加 H_2O_2 含量, 减少GSH等)^[82]。

提高肿瘤组织具有催化作用离子的浓度是提高CDT疗效的研究方向之一。KOO等^[83]报道了一种基于铜-过氧化铁纳米颗粒的化学动力治疗系统。

Fe基纳米材料是最常见的CDT药物。它可以催化经典的芬顿反应, 过氧化氢会将 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} , 同时生成 $\cdot OH$ 。但是 Fe^{3+} 向 Fe^{2+} 的转化会降低芬顿反应效率。该铜-过氧化铁纳米颗粒引入 Cu^+ 不仅可以帮助 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} , 还可以通过类芬顿反应同时产生羟基自由基, 协同杀伤肿瘤。该研究利用Cu-Fe离子体系的协同催化作用, 以增强CDT的治疗效果。

发生芬顿反应需要 H_2O_2 的参与, 尽管肿瘤组织中 H_2O_2 水平较正常组织高, 但内源性 H_2O_2 含量仍然有限。因此, 提高肿瘤内 H_2O_2 的含量有助于CDT疗效的提高^[84]。改善CDT疗效的另一策略是降低肿瘤组织中谷胱甘肽(glutathione, GSH)的含量。GSH可以清除ROS, 提高肿瘤细胞的抗氧化应激能力, 在一定程度上抑制了肿瘤放疗、PTD和CDT的治疗效果^[85]。FU等^[86]以聚乙二醇修饰的葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx)为模板, 负载可降解的铜掺杂磷酸钙纳米粒子以及阿霉素, 制备成纳米颗粒。利用磷酸钙的pH响应特性, 该纳米颗粒能在肿瘤组织中解聚, 释放的葡萄糖氧化酶分解葡萄糖产生 H_2O_2 。 Cu^{2+} 与GSH发生氧化还原反应, 同时生成的 Cu^+ 可以发生类芬顿反应, 增强CDT的疗效。

2.5 纳米材料在肿瘤免疫治疗中的研究进展

肿瘤免疫治疗是通过调节患者自身的抗肿瘤免疫反应, 抑制肿瘤的生长或转移。肿瘤免疫涉及几个关键步骤, 包括肿瘤细胞抗原的释放、抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC)呈递肿瘤抗原、激活的APC募集激活T细胞、效应T细胞迁移和浸润、效应T细胞识别并杀死肿瘤细胞^[87]。目前, 针对这些步骤, 已经开发了多种治疗方法。然而, 不同肿瘤对免疫治疗反应率不同、治疗效果无法预测、缺乏特异性生物标志物、实体瘤的嵌合抗原受体T细胞疗法(chimeric antigen receptor-T, CAR-T)的临床结果不佳、免疫抑制肿瘤环境的存在、治疗相关的毒性和肿瘤复发等因素仍是免疫治疗急需解决的重要问题^[88]。一些基于纳米材料的策略, 例如促进肿瘤免疫原性死亡、结合免疫检查点阻断免疫治疗、癌症疫苗、过继免疫疗法和免疫微环境调节, 在改善肿瘤免疫治疗方面具有较大的前景。

免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)是调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)的一种特殊形式。即肿瘤细胞受到外界刺激发生死亡的同时, 由非免疫原性的细胞转变为具有免疫原性

的细胞而介导机体产生抗肿瘤免疫应答,这一过程被称为免疫原性细胞死亡^[89]。利用纳米药物进一步促进肿瘤免疫原性死亡成为一个新的研究方向。免疫调节纳米药物能诱导肿瘤免疫细胞浸润,将冷肿瘤转化成热肿瘤。免疫调节纳米药物包括无机金属纳米材料、有机纳米材料、生物降解材料、天然材料等^[90]。一项研究将染料IR780和硫化锰锌纳米粒子(manganese zinc sulfide nanoparticles, ZMS)封装到热敏两性性聚乙二醇-聚共聚物中以制备热响应共聚物胶束。在近红外激光照射后, PPIR780-ZMS能精确释放ZMS,通过光热效应将ZMS中的 Mn^{2+} 诱导细胞内产生大量ROS,引起肿瘤细胞死亡并释放肿瘤相关抗原。PPIR780-ZMS诱导的肿瘤免疫原型死亡增加抗原递呈细胞对肿瘤相关抗原的摄取、提呈,增强T细胞活化,加强T细胞对肿瘤细胞识别以及杀伤能力等^[91]。

癌症疫苗可以激活特定的免疫反应,以诱导机体免疫系统杀死肿瘤细胞,并引发免疫记忆,从而预防肿瘤复发。纳米材料可以促进疫苗向组织和细胞递送、提高抗原的稳定性、增强机体免疫反应,最终增强免疫调节作用。基于纳米材料的疫苗通常由肿瘤相关抗原、分子、佐剂或纳米材料组成,其主要包括核酸疫苗、基于细胞的疫苗、肿瘤相关抗原疫苗和干扰素刺激因子(STING)激活疫苗。一种个体化新抗原免疫疫苗联合免疫治疗在胰腺癌中具有极好的治疗效果和生物安全性。测序分析出患者体内新抗原后构建对应mRNA的抗原疫苗并用脂质体包载形成mRNA-lipoplex纳米颗粒。I期临床试验证实其能显著延长胰腺癌患者生存期,同时能激活体内效应T细胞^[92]。这些结果都说明纳米药物应用于肿瘤疫苗具有极大的转化潜力。除了针对肿瘤本身抗原外,针对肿瘤高危因素如EB病毒等的疫苗也是研究的热点。一种针对EB病毒表面的gB蛋白纳米疫苗能在小鼠及灵长类动物体内持久地产生对EB病毒的免疫原性^[93]。该纳米疫苗能显著保护机体免受EB病毒感染,降低EB病毒相关肿瘤发病风险。

免疫检查点阻断剂和免疫检查点配体的拮抗剂目前是肿瘤免疫治疗最为常用的药物。传统的免疫检查点药物免疫原性低、靶向性弱、容易产生耐药性,限制了其治疗效果。单独注射抗PD-1单克隆抗体有效率仅20%~30%^[94]。纳米材料可以有效提高免疫检查点抑制剂的阻断效率,同时能通过联合其

他治疗方法协同治疗肿瘤^[95]。纳米药物能通过递送小干扰RNA(siRNA)抑制免疫阻断点或相关代谢通路上的基因表达或通过调节肿瘤免疫微环境以促进免疫阻断治疗^[96]。一种结合抑制糖酵解剂和抗谷氨酰胺酶siRNA(siGLS)的介孔二氧化硅纳米平台能通过抑制肿瘤糖酵解,提高T细胞营养利用率,协同促进PD-1治疗^[97]。

除了免疫检查点治疗外,针对肿瘤免疫微环境中的免疫细胞如肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)的药物研发也在不断深入。TAMs主要分为M1型和M2型。M1型巨噬细胞能够分泌促炎细胞因子,如IL-12、 $TNF\alpha$ 和 $IFN-\gamma$,并产生高水平的iNOS^[98]。M1型巨噬细胞具有杀伤肿瘤、促进机体抗肿瘤免疫反应的作用。而M2型巨噬细胞则能抑制抗肿瘤免疫,促进肿瘤的发生发展^[99]。M2型巨噬细胞能够分泌抗炎细胞因子,如IL-10、IL-13和IL-4,并表达丰富的arginase-1、CD206等^[100]。M2型TAMs数量的增多也提示着肿瘤的预后不良。因此, TAMs也是肿瘤免疫治疗的靶点之一。此外,肿瘤微环境中Tregs的增加提示着肿瘤的进展,并且Tregs能够通过多种机制影响效应性T细胞的抗肿瘤反应。研究发现,降低肿瘤微环境中Tregs的数量可以增强抗肿瘤免疫反应^[101-102]。一种光活化二氧化硅-酞菁染料共轭抗CD25抗体的纳米药物可以消除Lewis肺癌模型中的Tregs。当施加近红外光后,靶向CD25的NIR-PIT引起选择性耗竭调节T细胞,从而激活CD8⁺T和NK细胞,恢复局部免疫的抗肿瘤作用^[103]。

过继免疫疗法是一种在体外诱导、修改和扩增特定的免疫细胞,然后将其回输患者体内,从而促进机体的抗肿瘤免疫反应。过继免疫疗法常用的细胞包括CAR-T细胞、CAR-NK细胞、细胞因子诱导杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)、淋巴因子激活杀伤细胞(lymphokine-activated killer cell, LAK)、DC-CIK细胞等^[104]。2017年,两种CAR-T疗法(tisagenlecleucel、axicabtagene ciloleucel)已被批准用于治疗复发性/耐药性急性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤^[105-106]。纳米材料在过继性免疫治疗中的应用主要包括递送CD8⁺T淋巴细胞,促进抗原呈递以及提高NK细胞疗法疗效。LUO等^[107]开发了一种IL-12纳米激动剂结合工程

化的CAR-T细胞的生物杂交体(INS-CART)。其中, IL-12纳米佐剂能够有效地结合CAR-T细胞, 且能在肿瘤抗原的刺激响应下有效地释放IL-12, 并进一步促进CCL5、CCL2及CXCL10分泌, 在肿瘤微环境中招募CD8⁺的CAR-T细胞。这种策略可以显著地提高CAR-T细胞在实体肿瘤中的效应, 并最大限度地减少副作用。

2.6 纳米材料在肿瘤联合治疗中的研究进展

与单一治疗方式相比, 联合治疗策略可以使用协同的抗肿瘤方案, 提高肿瘤治疗效果, 降低药物对正常组织的潜在毒性。另外, 纳米材料能够同时递送多种成分, 实现不同治疗机制的协同作用。这有望解决肿瘤对药物的多重耐药问题。常用的联合治疗方法包括PTT和PDT相互结合或与化疗结合、免疫疗法、磁疗法和放射疗法治疗。例如, PTT的热效应可以促进光敏剂在细胞内的传递并增加肿瘤中ROS的浓度, 有利于提高PDT疗效。反过来, PDT产生的ROS可以破坏热休克蛋白, 在PTT治疗期间阻断它们对肿瘤细胞的保护作用^[108]。为了提高放射治疗的效果同时减少其毒性, 一项研究将铋离子掺杂到Cu₂S NPs中, 构建用于癌症协同治疗的Cu₃BiS₃纳米晶体。Cu₃BiS₃ NCs中的Cu²⁺可以催化类芬顿反应和Haber-Weiss反应, 产生高水平的·OH以实现CDT。同时, 由于Bi²⁺的高X射线衰减系数, Cu₃BiS₃ NCs可以吸收更多的辐射能量来增强放疗引起的DNA损伤^[109]。除了掺杂高衰减系数的无机金属元素外, 利用有机生物材料构建联合治疗载体也是一个新兴研究方向。在另一个研究中, 研究者合成了由细菌成分覆盖的金纳米颗粒。在激光照射下, 金纳米颗粒诱导产生高温效应, 细菌成分促进机体免疫反应, 提高对肿瘤治疗的效果。在激光照射下, 浸润肿瘤组织内的纳米材料引起热反应, 改善肿瘤组织血液灌注并有助于促进免疫细胞的浸润^[110]。这种免疫调节策略最终带来全面的免疫反应, 并选择性地放大大局部抗肿瘤免疫的效应。

3 纳米药物临床转化所面临的挑战以及展望

尽管纳米药物在肿瘤医学研究中取得了巨大进展, 但是纳米药物的临床转化仍然面临诸多问题。首先, 纳米药物进入肿瘤的内在机制尚不明确。EPR效应仅仅是调节机制之一, 近期CHAN课题组^[8]的研

究表明纳米药物是通过内皮细胞的主动胞移作用进入实体肿瘤。事实上, 纳米药物递送到肿瘤细胞内, 必须通过CAPIR五个步骤级联, 即血液循环(C), 肿瘤积聚通过EPR效应(A), 随后的肿瘤组织渗透(P), 肿瘤细胞内化(I)和细胞内药物释放(R)^[111]。肿瘤纳米药物的特性(大小、电荷、几何形状、化学成分和表面特性等)可能影响CAPIR级联反应, 从而影响EPR效应和治疗效果^[112]。尽管纳米药物在临床前的动物实验中取得了优异的效果, 但不同的物种之间药代动力学有一定的差异, 动物实验中的生物学评价与筛选模型无法完全模拟人体内复杂的肿瘤微环境, 导致临床效果低于预期^[113]。EPR效应由于其在不同肿瘤和物种中的多样性与异质性, 导致其在实际的应用中效果并不理想^[114]。引起纳米药物EPR效应的主要原因是肿瘤血管中存在内皮间隙。但最近的研究表明, 在肿瘤血管中内皮细胞间隙出现的频率并不高, 肿瘤血管内皮间隙的出现频率, 在检测的313根血管中, 只发现26处间隙。间隙所占的表面积仅为血管表面积的0.048%^[8]。这一实验结果虽然为EPR效应提供了证据, 但也表明EPR效应并不能充分解释纳米颗粒在肿瘤中富集的现象。研究者用了三种不同粒径的金纳米颗粒进行进一步探索, 观察到血管内皮细胞转运AuNPs的囊泡, 且AuNPs与肿瘤血管内皮细胞有明显相互作用并被后者吸收。这一实验结果表明癌症纳米药物可以通过跨内皮途径进入到肿瘤中, 经内皮细胞间隙途径进入肿瘤的AuNPs只占总纳米颗粒的3%~25%, 其比例与纳米颗粒的大小有关^[8], 这对EPR效应的主导作用提出了挑战。此外, 使用非静脉注射纳米药物的给药途径(例如原位瘤内注射、介入、吸入), 开发针对主动转胞吞作用的纳米药物来提高递送效率的技术, 是提高纳米药物靶向性的研究方向之一^[115-116]。再次, 人们也可开发通过替代给药途径(例如口服、鼻腔和透皮给药等)的制剂, 以提高患者依从性(图3)。

纳米材料的安全性和毒副反应也是其临床转化需要解决的关键问题。例如, Doxil是第一个获得FDA批准的治疗艾滋病相关卡波西肉瘤的纳米药物, 并已被进一步批准用于卵巢癌和多发性骨髓瘤^[15]。与盐酸阿霉素相比, Doxil毒性更低, 尤其是较低的心脏毒性和骨髓抑制率。但Doxil也出现了一些新的副作用, 例如手足综合征和超敏反应。这可能是由带负电荷的PEG-PE在Doxil中与药物的相互作用

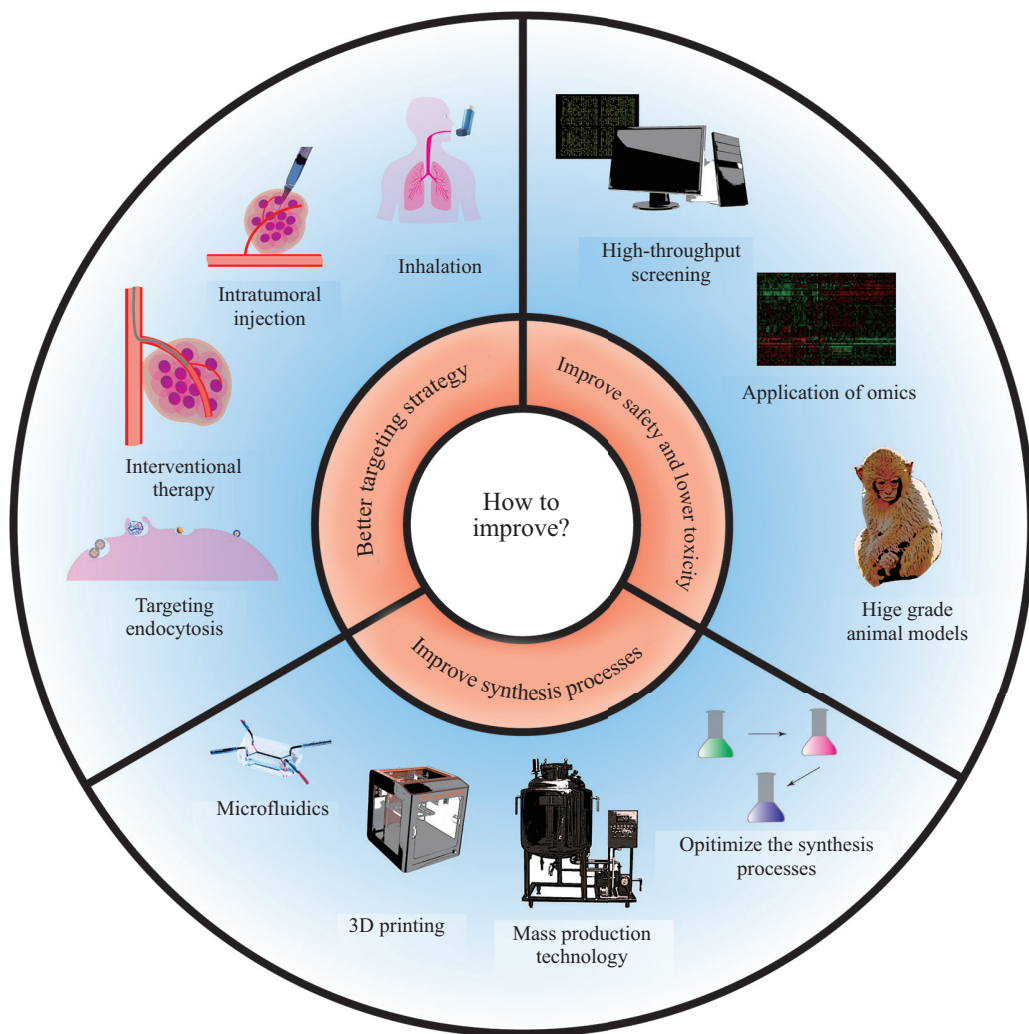


图3 纳米癌症药物的未来发展方向

Fig.3 Future perspectives in the development of cancer nanomedicine

引起的。且Doxil在体内的半衰期长,容易积累在正常组织中^[117-118]。脂质体药物多聚集在单核-巨噬细胞丰富的肝脏、脾脏和骨髓等器官中。骨髓毒性限制了脂质体药物在治疗时的使用剂量^[119]。从安全角度,有必要进一步系统化地丰富我们对纳米药物的认识,例如,纳米药物的物理化学性质、药代动力学、毒理学、工艺条件 and 生产规模等。此外,合理利用新兴的研究策略,如预测毒理学、高通量筛选、多组学和细胞药代动力学、数据挖掘和分析,有助于实现“安全设计”的目标纳米药物。

最后,某些纳米材料的合成条件困难、缺乏大规模生产技术、批次之间差异大、表征方法有限且缺乏严格的监管体系,以及缺少权威机构认证的规范化标准表征流程都是导致其产出有限的因素。在实验室中,合成过程能较容易地优化和重复。但目

前仅有少数几个工业制造平台能具有制备复杂处方的可重复癌症纳米药物能力。随着微流控技术、3D打印技术和其他支持技术的不断进步有助于实现纳米药物产业廉价、规范化发展。因此,开发简单的、易于合成的多模态诊疗一体化纳米系统也是一种可行的策略。一方面,组成相对简单的纳米系统能够减少对生产技术和设备的要求,简化合成步骤,方便大规模生产。另一方面,多模态的纳米药物系统能整合多个模态的影像诊断技术(例如PET/SPECT、CT、MRI、US等),并同时结合一个或多个治疗方法(例如化疗、PTT、PDT、放疗、免疫治疗等),实现精准的个性化治疗。此外,药物的经济效益也是影响纳米药物临床转化的因素。大部分FDA批准或处于临床试验阶段的药物都是治疗药物,诊断相关的对比剂较少。相较于对比剂,治疗药物带来的经

济效益更大, 例如, 纳米载体的COVID-19疫苗年销售已超过500亿美金。目前应用于肿瘤诊疗的纳米药物大多处于临床前的实验室研究阶段, 其临床转化需要从多方面进行努力。纳米药物的发展为医疗团队提供更多选择, 但始终需要权衡利弊和评估潜在风险, 确保为患者提供最佳的诊疗方案, 实现个体化、低毒化及精准化治疗。此外, 如何降低纳米药物合成成本, 提高合成效率, 也是目前科研工作者需要解决的难题之一。

参考文献 (References)

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-49.
- [2] BROUWER O R, ALBERSEN M, PARNHAM A, et al. European association of urology-American society of clinical oncology collaborative guideline on penile cancer: 2023 update [J]. *Eur Urol*, 2023, 83(6): 548-60.
- [3] CHENG Z, LI M, DEY R, et al. Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 85.
- [4] ZHANG Y, LI M, GAO X, et al. Nanotechnology in cancer diagnosis: progress, challenges and opportunities [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 137.
- [5] KIM J, BIONDI M J, FELD J J, et al. Clinical validation of quantum dot barcode diagnostic technology [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(4): 4742-53.
- [6] ZI Y, YANG K, HE J, et al. Strategies to enhance drug delivery to solid tumors by harnessing the EPR effects and alternative targeting mechanisms [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 188: 114449.
- [7] FAN D, CAO Y, CAO M, et al. Nanomedicine in cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 293.
- [8] SINDHWANI S, SYED A M, NGAI J, et al. The entry of nanoparticles into solid tumours [J]. *Nat Mater*, 2020, 19(5): 566-75.
- [9] AVASTHI A, CARO C, POZO-TORRES E, et al. Magnetic nanoparticles as MRI contrast agents [J]. *Top Curr Chem*, 2020, 378(3): 40.
- [10] LEE N, CHOI S H, HYEON T. Nano-sized CT contrast agents [J]. *Adv Mater*, 2013, 25(19): 2641-60.
- [11] PENG H S, CHIU D T. Soft fluorescent nanomaterials for biological and biomedical imaging [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(14): 4699-722.
- [12] SHIN LOW S, NONG LIM C, YEW M, et al. Recent ultrasound advancements for the manipulation of nanobiomaterials and nanoformulations for drug delivery [J]. *Ultrason Sonochem*, 2021, 80: 105805.
- [13] LUSIC H, GRINSTAFF M W. X-ray-computed tomography contrast agents [J]. *Chem Rev*, 2013, 113(3): 1641-66.
- [14] BOULIKAS T. Clinical overview on lipoplatin: a successful liposomal formulation of cisplatin [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(8): 1197-218.
- [15] BARENHOLZ Y. Doxil®: the first FDA-approved nano-drug: lessons learned [J]. *J Control Release*, 2012, 160(2): 117-34.
- [16] PEI Z, LEI H, CHENG L. Bioactive inorganic nanomaterials for cancer theranostics [J]. *Chem Soc Rev*, 2023, 52(6): 2031-81.
- [17] PELAZ B, ALEXIOU C, ALVAREZ-PUEBLA R A, et al. Diverse applications of nanomedicine [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(3): 2313-81.
- [18] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [19] VERRY C, DUFORT S, VILLA J, et al. Theranostic AGuIX nanoparticles as radiosensitizer: a phase I, dose-escalation study in patients with multiple brain metastases (NANO-RAD trial) [J]. *Radiother Oncol*, 2021, 160: 159-65.
- [20] MAURY P, MONDINI M, CHARGARI C, et al. Clinical transfer of AGuIX®-based radiation treatments for locally advanced cervical cancer: MR quantification and *in vitro* insights in the NANOCOL clinical trial framework [J]. *Nanomedicine*, 2023, 50: 102676.
- [21] LUX F, TRAN V L, THOMAS E, et al. AGuIX® from bench to bedside-transfer of an ultrasmall theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine [J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1093): 20180365.
- [22] SONG N, ZHANG J, ZHAI J, et al. Ferritin: a multifunctional nanoplatform for biological detection, imaging diagnosis, and drug delivery [J]. *Acc Chem Res*, 2021, 54(17): 3313-25.
- [23] Drugs and lactation database (LactMed®) [M]. Bethesda: (MD): National Institute of Child Health and Human Development, 2006.
- [24] LI C, ZHAO J, GAO X, et al. Chiral iron oxide supraparticles enable enantiomer-dependent tumor-targeted magnetic resonance imaging [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(49): e2308198.
- [25] DELAVARI B, BIGDELI B, MAMASHLI F, et al. Theranostic α -lactalbumin-polymer-based nanocomposite as a drug delivery carrier for cancer therapy [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(10): 5189-208.
- [26] ZAW THIN M, MOORE C, SNOEKS T, et al. Micro-CT acquisition and image processing to track and characterize pulmonary nodules in mice [J]. *Nat Protoc*, 2023, 18(3): 990-1015.
- [27] WANG C, ZHU J, WANG S, et al. Self-assembled nano-CT contrast agent leveraging size aggregation for improved *in vivo* tumor CT imaging [J]. *Adv Mater*, 2023: e2309789.
- [28] GAO X, XUE Y, ZHU Z, et al. Nanoscale zeolitic imidazolate framework-8 activator of canonical MAPK signaling for bone repair [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 13(1): 97-111.
- [29] JANS H, HUO Q. Gold nanoparticle-enabled biological and chemical detection and analysis [J]. *Chem Soc Rev*, 2012, 41(7): 2849-66.
- [30] YANG J, WANG T, ZHAO L, et al. Gold/ α -lactalbumin nanoprobe for the imaging and treatment of breast cancer [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, 4(7): 686-703.
- [31] FU Z, LI K, WANG H, et al. Spectral computed tomography-guided radiotherapy of osteosarcoma utilizing BiOI nanosheets [J]. *Acta Biomater*, 2023, 166: 615-26.
- [32] HU H, QUINTANA J, WEISSLEDER R, et al. Deciphering albumin-directed drug delivery by imaging [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 185: 114237.
- [33] YANG C T, GHOSH K K, PADMANABHAN P, et al. PET-MR

- and SPECT-MR multimodality probes: development and challenges [J]. *Theranostics*, 2018, 8(22): 6210-32.
- [34] SHAO C, LI Z, ZHANG C, et al. Optical diagnostic imaging and therapy for thyroid cancer [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 17: 100441.
- [35] KIM J, CHHOUR P, HSU J, et al. Use of nanoparticle contrast agents for cell tracking with computed tomography [J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(6): 1581-97.
- [36] POLYAK A, ROSS T L. Nanoparticles for SPECT and PET imaging: towards personalized medicine and theranostics [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(34): 4328-53.
- [37] Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD) [M]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2004-2013.
- [38] YANG J, ZHAO C, LIM J, et al. Structurally symmetric near-infrared fluorophore IRDye78-protein complex enables multimodal cancer imaging [J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 2534-49.
- [39] PANG B, ZHAO Y, LUEHMANN H, et al. ^{64}Cu -doped PdCu@Au tripods: a multifunctional nanomaterial for positron emission tomography and image-guided photothermal cancer treatment [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(3): 3121-31.
- [40] BRAGINA O, CHERNOV V, LARKINA M, et al. Phase I clinical evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled affibody molecule for imaging HER2 expression in breast cancer [J]. *Theranostics*, 2023, 13(14): 4858-71.
- [41] KUMAR U S, NATARAJAN A, MASSOUD T F, et al. FN3 linked nanobubbles as a targeted contrast agent for US imaging of cancer-associated human PD-L1 [J]. *J Control Release*, 2022, 346: 317-27.
- [42] VYKHODTSEVA N I, HYNYNEN K, DAMIANOU C. Pulse duration and peak intensity during focused ultrasound surgery: theoretical and experimental effects in rabbit brain *in vivo* [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1994, 20(9): 987-1000.
- [43] VOSKUIL F J, STEINKAMP P J, ZHAO T, et al. Exploiting metabolic acidosis in solid cancers using a tumor-agnostic pH-activatable nanoprobe for fluorescence-guided surgery [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3257.
- [44] SUN Y, DING F, CHEN Z, et al. Melanin-dot-mediated delivery of metallacycle for NIR-II/photoacoustic dual-modal imaging-guided chemo-photothermal synergistic therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(34): 16729-35.
- [45] LIU Y, BHATTARAI P, DAI Z, et al. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer [J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48(7): 2053-108.
- [46] XIAO G, ZHAO Y, WANG X, et al. Photothermally sensitive gold nanocage augments the antitumor efficiency of immune checkpoint blockade in immune “cold” tumors [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1279221.
- [47] CUTSHAW G, UTHAMAN S, HASSAN N, et al. The emerging role of Raman spectroscopy as an omics approach for metabolic profiling and biomarker detection toward precision medicine [J]. *Chem Rev*, 2023, 123(13): 8297-346.
- [48] HUANG L, SUN H, SUN L, et al. Rapid, label-free histopathological diagnosis of liver cancer based on Raman spectroscopy and deep learning [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 48.
- [49] AUNER G W, KOYA S K, HUANG C, et al. Applications of Raman spectroscopy in cancer diagnosis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2018, 37(4): 691-717.
- [50] YUAN K, JURADO-SÁNCHEZ B, ESCARPA A. Nanomaterials meet surface-enhanced Raman scattering towards enhanced clinical diagnosis: a review [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 537.
- [51] LIU X, WANG M, ZHANG K, et al. Diagnostic strategy for malignant and benign thyroid nodules smaller than 10 mm based on surface-enhanced Raman spectroscopy and machine learning [J]. *Chem Eng J*, 2023, 471: 144794.
- [52] SHIN H, CHOI B H, SHIM O, et al. Single test-based diagnosis of multiple cancer types using exosome-SERS-AI for early stage cancers [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1644.
- [53] MA W, YANG Y, ZHU J, et al. Biomimetic nanoerythrocyte-coated aptamer-DNA tetrahedron/maytansine conjugates: pH-responsive and targeted cytotoxicity for HER2-positive breast cancer [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(46): e2109609.
- [54] DE PALMA M, BIZIATO D, PETROVA T V. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8): 457-74.
- [55] JIN M Z, JIN W L. The updated landscape of tumor microenvironment and drug repurposing [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 166.
- [56] WANG X, ZHANG H, CHEN X, et al. Overcoming tumor microenvironment obstacles: current approaches for boosting nanodrug delivery [J]. *Acta Biomater*, 2023, 166: 42-68.
- [57] DING H, TAN P, FU S, et al. Preparation and application of pH-responsive drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2022, 348: 206-38.
- [58] LIU Q, WANG L, SU Y, et al. Ultrahigh enzyme loading metal-organic frameworks for deep tissue pancreatic cancer photoimmunotherapy [J]. *Small*, 2023: e2305131.
- [59] DOUSTMIHAN A, FATHI M, MAZLOOMI M, et al. Molecular targets, therapeutic agents and multitasking nanoparticles to deal with cancer stem cells: a narrative review [J]. *J Control Release*, 2023, 363: 57-83.
- [60] MARKMAN J L, REKECHENETSKIY A, HOLLER E, et al. Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(13/14): 1866-79.
- [61] LI H, YAN W, SUO X, et al. Nucleus-targeted nano delivery system eradicates cancer stem cells by combined thermotherapy and hypoxia-activated chemotherapy [J]. *Biomaterials*, 2019, 200: 1-14.
- [62] XIE J, GONG L, ZHU S, et al. Emerging strategies of nanomaterial-mediated tumor radiosensitization [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(3): e1802244.
- [63] KUNZ-SCHUGHART L A, DUBROVSKA A, PEITZSCH C, et al. Nanoparticles for radiooncology: mission, vision, challenges [J]. *Biomaterials*, 2017, 120: 155-84.
- [64] NEJABAT M, SAMIE A, RAMEZANI M, et al. An overview on gold nanorods as versatile nanoparticles in cancer therapy [J]. *J Control Release*, 2023, 354: 221-42.
- [65] JEREMIC B, AGUERRI A R, FILIPOVIC N. Radiosensitization by gold nanoparticles [J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(8): 593-601.
- [66] ZHANG Y, HUANG F, REN C, et al. Enhanced radiosensitization by gold nanoparticles with acid-triggered aggregation in cancer radiotherapy [J]. *Adv Sci*, 2019, 6(8): 1801806.

- [67] BONVALOT S, RUTKOWSKI P L, THARIAT J, et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(8): 1148-59.
- [68] DING S, CHEN L, LIAO J, et al. Harnessing hafnium-based nanomaterials for cancer diagnosis and therapy [J]. *Small*, 2023, 19(32): e2300341.
- [69] GONG L, ZHANG Y, ZHAO J, et al. All-in-one biomimetic nanopatform based on hollow polydopamine nanoparticles for synergistically enhanced radiotherapy of colon cancer [J]. *Small*, 2022, 18(14): e2107656.
- [70] LIU D, CAO F, XU Z, et al. Selective organ-targeting hafnium oxide nanoparticles with multienzyme-mimetic activities attenuate radiation-induced tissue damage [J]. *Adv Mater*, 2023, doi: 10.1002/adma.202308098.
- [71] LI X, LOVELL J F, YOON J, et al. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(11): 657-74.
- [72] XIE J, WANG Y, CHOI W, et al. Overcoming barriers in photodynamic therapy harnessing nano-formulation strategies [J]. *Chem Soc Rev*, 2021, 50(16): 9152-201.
- [73] PAN W L, TAN Y, MENG W, et al. Microenvironment-driven sequential ferroptosis, photodynamic therapy, and chemotherapy for targeted breast cancer therapy by a cancer-cell-membrane-coated nanoscale metal-organic framework [J]. *Biomaterials*, 2022, 283: 121449.
- [74] YANG G, XU L, CHAO Y, et al. Hollow MnO₂ as a tumor-microenvironment-responsive biodegradable nano-platform for combination therapy favoring antitumor immune responses [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 902.
- [75] FENG L, CHEN M, LI R, et al. Biodegradable oxygen-producing manganese-chelated metal organic frameworks for tumor-targeted synergistic chemo/photothermal/photodynamic therapy [J]. *Acta Biomater*, 2022, 138: 463-77.
- [76] LIU Y, ZHEN W, WANG Y, et al. One-dimensional Fe₂ P acts as a fenton agent in response to NIR II light and ultrasound for deep tumor synergetic theranostics [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(8): 2407-12.
- [77] HUANG J, LI J, ZHANG X, et al. Artificial atomic vacancies tailor near-infrared II excited multiplexing upconversion in core-shell lanthanide nanoparticles [J]. *Nano Lett*, 2020, 20(7): 5236-42.
- [78] YANG G, PAN X, FENG W, et al. Engineering Au₄₄ nanoclusters for NIR-II luminescence imaging-guided photoactivatable cancer immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(16): 15605-14.
- [79] ZHUANG J, WANG B, CHEN H, et al. Efficient NIR-II type-I AIE photosensitizer for mitochondria-targeted photodynamic therapy through synergistic apoptosis-ferroptosis [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(10): 9110-25.
- [80] ZHAO C, LIU Z, CHANG C C, et al. Near-infrared phototheranostic iron pyrite nanocrystals simultaneously induce dual cell death pathways via enhanced fenton reactions in triple-negative breast cancer [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(5): 4261-78.
- [81] JIA C, GUO Y, WU F G. Chemodynamic therapy via fenton and fenton-like nanomaterials: strategies and recent advances [J]. *Small*, 2022, 18(6): e2103868.
- [82] ZHANG L, LI C X, WAN S S, et al. Nanocatalyst-mediated chemodynamic tumor therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(2): e2101971.
- [83] KOO S, PARK O K, KIM J, et al. Enhanced chemodynamic therapy by Cu-Fe peroxide nanoparticles: tumor microenvironment-mediated synergistic fenton reaction [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(2): 2535-45.
- [84] XIAO J, ZHANG G, XU R, et al. A pH-responsive platform combining chemodynamic therapy with limotherapy for simultaneous bioimaging and synergistic cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2019, 216: 119254.
- [85] HUANG Y, WU S, ZHANG L, et al. A metabolic multistage glutathione depletion used for tumor-specific chemodynamic therapy [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(3): 4228-38.
- [86] FU L H, WAN Y, QI C, et al. Nanocatalytic theranostics with glutathione depletion and enhanced reactive oxygen species generation for efficient cancer therapy [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(7): e2006892.
- [87] LI Q, SHI Z, ZHANG F, et al. Symphony of nanomaterials and immunotherapy based on the cancer-immunity cycle [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 107-34.
- [88] DEPIL S, DUCHATEAU P, GRUPP S A, et al. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 185-99.
- [89] DUAN X, CHAN C, LIN W. Nanoparticle-mediated immunogenic cell death enables and potentiates cancer immunotherapy [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(3): 670-80.
- [90] KHATUN S, PUTTA C L, HAK A, et al. Immunomodulatory nanosystems: an emerging strategy to combat viral infections [J]. *Biomater Biosyst*, 2023, 9: 100073.
- [91] LI Z, CHU Z, YANG J, et al. Immunogenic cell death augmented by manganese zinc sulfide nanoparticles for metastatic melanoma immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(9): 15471-83.
- [92] ROJAS L A, SETHNA Z, SOARES K C, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2023, 618(7963): 144-50.
- [93] SUN C, KANG Y F, FANG X Y, et al. A gB nanoparticle vaccine elicits a protective neutralizing antibody response against EBV [J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(11): 1882-97, e10.
- [94] HAMID O, ROBERT C, DAUD A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2): 134-44.
- [95] MI Y, HAGAN C T T, VINCENT B G, et al. Emerging nano-/micro-approaches for cancer immunotherapy [J]. *Adv Sci*, 2019, 6(6): 1801847.
- [96] KIAIE S H, SALEHI-SHADKAMI H, SANAEI M J, et al. Nano-immunotherapy: overcoming delivery challenge of immune checkpoint therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 339.
- [97] ZHANG R, LI R, ZHANG L, et al. A dual-mechanism based nutrient partitioning nanoregulator for enhanced immunotherapy against anti-PD-1 resistant tumors [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(14): 13461-73.
- [98] WANG P, WANG H, HUANG Q, et al. Exosomes from M1-polarized macrophages enhance paclitaxel antitumor activity by activating macrophages-mediated inflammation [J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1714-27.

- [99] MEHLA K, SINGH P K. Metabolic regulation of macrophage polarization in cancer [J]. Trends Cancer, 2019, 5(12): 822-34.
- [100] CHEN Q, WANG C, ZHANG X, et al. *In situ* sprayed bioresponsive immunotherapeutic gel for post-surgical cancer treatment [J]. Nat Nanotechnol, 2019, 14(1): 89-97.
- [101] SON J, CHO J W, PARK H J, et al. Tumor-infiltrating regulatory T-cell accumulation in the tumor microenvironment is mediated by IL33/ST2 signaling [J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(11): 1393-406.
- [102] PHUENGKHAM H, REN L, SHIN I W, et al. Nanoengineered immune niches for reprogramming the immunosuppressive tumor microenvironment and enhancing cancer immunotherapy [J]. Adv Mater, 2019, 31(34): e1803322.
- [103] SATO K, SATO N, XU B, et al. Spatially selective depletion of tumor-associated regulatory T cells with near-infrared photodynamic immunotherapy [J]. Sci Transl Med, 2016, 8(352): 352ra110.
- [104] MAALEJ K M, MERHI M, INCHAKALODY V P, et al. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 20.
- [105] SI LIM S J, GRUPP S A, DINOFIA A M. Tisagenlecleucel for treatment of children and young adults with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68(9): e29123.
- [106] NEELAPU S S, LOCKE F L, BARTLETT N L, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(26): 2531-44.
- [107] LUO Y, CHEN Z, SUN M, et al. IL-12 nanochaperone-engineered CAR T cell for robust tumor-immunotherapy [J]. Biomaterials, 2022, 281: 121341.
- [108] HOU X, TAO Y, PANG Y, et al. Nanoparticle-based photothermal and photodynamic immunotherapy for tumor treatment [J]. Int J Cancer, 2018, 143(12): 3050-60.
- [109] DU J, ZHENG X, YONG Y, et al. Design of TPGS-functionalized Cu_3BiS_3 nanocrystals with strong absorption in the second near-infrared window for radiation therapy enhancement [J]. Nanoscale, 2017, 9(24): 8229-39.
- [110] QIN H, CHEN Y, WANG Z, et al. Biosynthesized gold nanoparticles that activate Toll-like receptors and elicit localized light-converting hyperthermia for pleiotropic tumor immunoregulation [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5178.
- [111] SUN Q, SUN X, MA X, et al. Integration of nanoassembly functions for an effective delivery cascade for cancer drugs [J]. Adv Mater, 2014, 26(45): 7615-21.
- [112] SHI J, KANTOFF P W, WOOSTER R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(1): 20-37.
- [113] LAMMERS T, KIESSLING F, HENNINK W E, et al. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress [J]. J Control Release, 2012, 161(2): 175-87.
- [114] HANSEN A E, PETERSEN A L, HENRIKSEN J R, et al. Positron emission tomography based elucidation of the enhanced permeability and retention effect in dogs with cancer using copper-64 liposomes [J]. ACS Nano, 2015, 9(7): 6985-95.
- [115] JING Z, WANG X, LI N, et al. Ultrasound-guided percutaneous metal-organic frameworks based codelivery system of doxorubicin/acetazolamide for hepatocellular carcinoma therapy [J]. Clin Transl Med, 2021, 11(10): e600.
- [116] SHI Y, VAN DER MEEL R, CHEN X, et al. The EPR effect and beyond: strategies to improve tumor targeting and cancer nanomedicine treatment efficacy [J]. Theranostics, 2020, 10(17): 7921-4.
- [117] WOLFRAM J, ZHU M, YANG Y, et al. Safety of nanoparticles in medicine [J]. Curr Drug Targets, 2015, 16(14): 1671-81.
- [118] LIU X, TANG I, WAINBERG Z A, et al. Safety considerations of cancer nanomedicine: a key step toward translation [J]. Small, 2020, 16(36): e2000673.
- [119] TENCHOV R, BIRD R, CURTZE A E, et al. Lipid nanoparticles: from liposomes to mRNA vaccine delivery, a landscape of research diversity and advancement [J]. ACS Nano, 2021, 15(11): 16982-7015.