

癌症诊疗一体化研究进展

黄凯¹, 林静¹, 黄鹏^{1*}, 韩纲^{2*}, 陈小元^{3*}

1. 深圳大学医学部生物医学工程学院分子影像系, 深圳 518060

2. 美国马萨诸塞大学医学院生物化学与分子药理学系, 美国伍斯特, 马萨诸塞州 01605

3. 美国国立卫生研究院生物医学影像及医学工程所, 美国贝塞斯达, 马里兰州 20892

摘要 癌症诊疗一体化是集癌症诊断和治疗于一体的新技术。通过将具有肿瘤诊断和治疗功能的组分同时整合到一个纳米平台上, 获得纳米诊疗剂, 有望实现肿瘤的早期诊断、精确定位、原位治疗, 以及实现在治疗过程中的实时疗效监测与预后。本文概述了癌症诊疗一体化的发展历程, 分析了诊疗一体化在癌症诊断和治疗过程中的独特优势, 介绍了具有代表性的纳米诊疗剂, 展望了癌症诊疗一体化领域未来的发展方向。

关键词 癌症; 诊疗一体化; 诊断剂; 治疗剂; 纳米医学

癌症, 又称恶性肿瘤, 是严重危害人类健康和生命的重大疾病之一。根据国际著名癌症期刊《CA: A Cancer Journal for Clinicians》关于中国癌症情况的最新报道显示, 2015年中国约有429.2万例新发癌症病例和281.4万例癌症死亡病例, 分别占全球新发和死亡病例的22%和27%^[1]。癌症正成为危害中国公共卫生安全的重要因素。因此, 对于癌症及时、高效、精准的诊疗, 不仅关系到人民的生命健康和生活质量, 也关系到经济和社会的可持续发展。传统的肿瘤治疗方法主要包括手术切除、化学药物治疗(化疗)和放射治疗(放疗)。但是由于手术过程中肿瘤组织不易标识, 且原癌细胞易转移, 会导致术后易复发。而化疗和放疗对正常组织也有显著的杀伤效果, 副作用大, 并且肿瘤细胞

对化疗和放疗容易产生耐受。因此, 发展新型高效的肿瘤治疗方法成为研究的热点。

近年来, 随着纳米技术的快速发展, 基于纳米药物的肿瘤治疗新方法, 包括光动力治疗、光热治疗、免疫疗法等, 不断地被开发和研究, 然而这些治疗手段大多尚处于基础研究或临床试验阶段, 并且面临一系列的挑战和难题。例如, 关于纳米药物在实体瘤中的高渗透长滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)就是争论的焦点之一。EPR效应是指一些特定大小的大分子物质(如脂质体、纳米颗粒以及一些大分子药物)更容易渗透进入肿瘤组织并长期滞留(和正常组织相比)的现象^[2]。在其发现之初, EPR效应一度被认为是癌症的阿基琉斯之踵, 使纳米药物高效地富

收稿日期: 2018-08-16; 修回日期: 2018-11-15

作者简介: 黄凯, 博士后, 研究方向为纳米生物医学, 电子信箱: huangkai@u.nus.edu; 黄鹏(通信作者), 教授, 研究方向为分子影像和纳米医学, 电子信箱: peng.huang@szu.edu.cn; 韩纲(通信作者), 教授, 研究方向为生物光学及其医学应用, 电子信箱: gang.han@umassmed.edu; 陈小元(通信作者), 教授, 研究方向为分子影像和纳米医学, 电子信箱: shawn.chen@nih.gov

引用格式: 黄凯, 林静, 黄鹏, 等. 癌症诊疗一体化研究进展[J]. 科技导报, 2018, 36(22): 12-26; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2018.22.002

集在肿瘤部位,使得肿瘤治疗成为可能。然而,最新的研究表明,纳米药物的平均肿瘤摄取量仅为注射剂量的0.7%^[3]。其实,纳米药物递送到肿瘤组织和细胞中,需经历一个复杂而漫长的过程。在这个过程中,首先纳米药物需要避免机体的免疫监视,以防止血清调理素蛋白捕获;其次纳米药物需要在肿瘤部位选择性渗出,并克服癌细胞的内渗,透过肿瘤周围支持组织,躲避巨噬细胞的摄取,克服较高的间质液压,通过缓慢扩散在整个肿瘤中均匀分布。相对于这一复杂的过程,传统的EPR模型过于简单,不足以预测肿瘤中纳米药物的富集量。此外,纳米药物在肿瘤中的富集不仅受EPR这种被动靶向效应的影响,也与纳米药物的主动靶向官能团密切相关^[4-5]。尤为关键的是,肿瘤的类型与尺寸也显著地影响着纳米药物在肿瘤部位的富集和治疗效果^[6]。因而,原位实时监测纳米药物在体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)及排泄(excretion)过程和及时评价治疗效果,成为纳米医学在癌症治疗中的关键问题。

诊疗一体化(theranostics)一词,1998年由John Funkhouser第一次提出,其将诊疗一体化定义为“根据疾病状态干预治疗手段的能力”(the ability to affect therapy or treatment of a disease state)^[7]。随着诊疗一体化的快速蓬勃发展,其定义也有了更广泛的扩充,现在普遍认为,诊疗一体化是一种将疾病的诊断或监测与治疗有机结合的新型生物医学技术^[7-8]。近年来,研究人员开发了一系列能够实现癌症诊疗一体化的纳米药物,为人类克服癌症带来新的希望。以下简称癌症诊疗一体化的发展历程,并分析诊疗一体化在癌症诊断和治疗过程中的特殊优势,然后结合最新的研究进展介绍各类纳米诊疗剂的构建及其特点,最后展望癌症诊疗一体化未来的发展方向。

1 癌症诊疗一体化的优势

由于诊疗一体化将诊断和治疗功能整合为一体,因此相对于单一的诊断或治疗手段具有明显的优势。具体而言,癌症的诊疗一体化在患者分层及个性化医疗、实时监测纳米药物治疗过程和反馈纳米药物治疗效果等方面均展现巨大潜力。

1.1 患者分层及个性化医疗

在常规纳米医学研究中,研究人员通常专注于研

究纳米药物的成分、尺寸、形貌和表面修饰等因素对于肿瘤治疗效果的影响,而往往忽视对实验动物进行“患者分层”。因为个体差异,即使相同的肿瘤模型,不同动物个体肿瘤对纳米药物摄取量也会不同。在基础研究中,通常使用异种移植方式在实验动物上生长体积较小的实体瘤,并认为这类实体瘤中肿瘤组织较为均一^[8]。但是,由于不同动物个体间体质的差别,其肿瘤组织的生理学特性,包括组织的纤维化程度以及血管系统的密度和结构完整性也不尽相同。这使得不同个体间肿瘤组织的EPR效应也有明显差别,因而会影响纳米药物在肿瘤组织的富集、滞留及其后续治疗效果(图1)。例如,在Karathanasis等的研究中,首先将碘标记的脂质体纳米探针注射到乳腺肿瘤异种移植的大鼠中,通过乳房X线照相术评估肿瘤对纳米药物摄取能力^[9]。然后根据肿瘤对纳米药物摄取量的高和低,将大鼠分别归为预后良好组和预后不良组,再对两组大鼠使用等量的阿霉素装载的脂质体进行治疗。研究发现两组大鼠呈现出显著疗效差异:预后良好组的肿瘤生长速度明显慢于预后不良组。结果表明,即使在人工异种移植肿瘤模型中,不同个体间的同种肿瘤组织仍然存在显著差异,而这种个体差异造成的肿瘤生理性

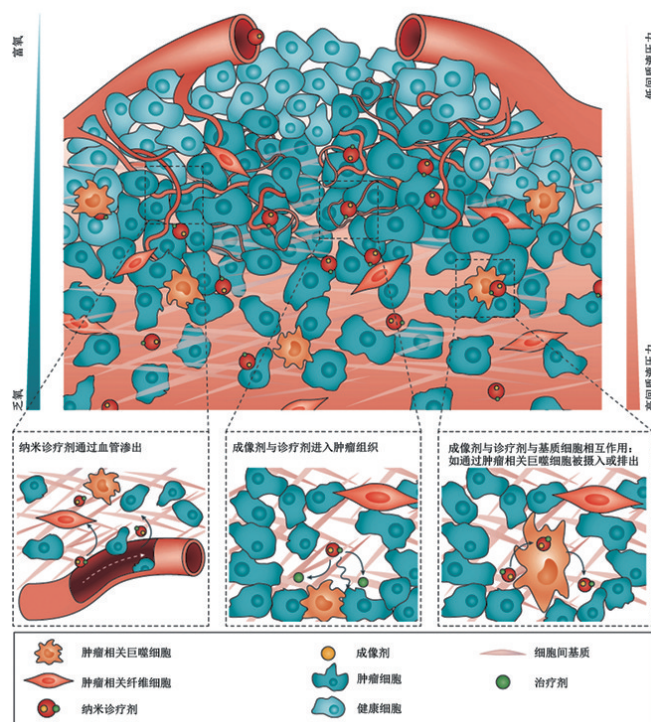


图1 纳米诊疗剂在肿瘤组织中的运输

Fig. 1 Delivery of theranostic agent in tumour tissue

质的差异在大型动物中更为明显。例如,在一项针对犬科动物的研究当中,利用正电子发射断层扫描-计算机断层扫描(PET-CT)对⁶⁴Cu标记的脂质体进行追踪发现,基于EPR效应使纳米药物在肿瘤组织富集对于7个癌瘤(上皮组织来源的恶性肿瘤, Carcinoma)中的6个病例有效,而对于4个肉瘤(非上皮组织来源的恶性肿瘤, sarcoma)病例仅1例有效^[10]。因此,在基础研究中,需要更充分地考虑肿瘤的异质性带来的影响。目前,在已有的肿瘤模型的基础上,需要开发更多不同类型的肿瘤模型,特别是人源肿瘤模型,才能获取更具参考价值的临床前研究数据。

在针对人类患者的临床试验中,这种个体差异引起的肿瘤治疗效果差别更为明显,并且常常体现为死亡率的显著差别。在一项关于肠癌筛查的临床研究中,挪威的研究人员对9.8678万名50~64岁的志愿者进行了长达14.8年(中位时间)的随访^[11]。研究表明,乙状结肠镜检查对肠癌的发生率和死亡率的影响存在显著的性别差异:乙状结肠镜检查可以有效降低男性中肠癌的发生率和死亡率,然而对于女性则无效。将志愿者分为以下组别:7.8126万人不做任何筛查;余下的人随机分配到两个不同的筛查组,其中1.0271万人只做乙状结肠镜检查,另外1.0281万人同时做乙状结肠镜与免疫化学粪便潜血试验检查。在随访过程中,筛查组男性肠癌发生率和死亡率分别为1.72%和0.49%,这两项数据都明显低于对照组的2.50%和0.81%。然而,在女性中,筛查组的发病率和死亡率分别为1.86%和0.60%,这两项数据与对照组的2.05%和0.59%并无显著差异^[11]。这表明在人类患者的肿瘤差异性中,性别是一项重要的影响因素,并且即使采用了常规的筛查和分层方法,并不能完美解决个体性差异在肿瘤诊疗中的影响。在另一项关于直肠癌的研究中,研究人员发现美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐的治疗方法对于50岁以下的患者不一定有效^[12]。根据NCCN指南的推荐,对于I期直肠癌进行手术切除,而对II、III期的直肠癌则使用全肠系膜切除术联合放疗。研究人员发现NCCN的指南整体上来说还是很有指导意义的,对I期患者和50岁以上的II、III期患者,按指南治疗的患者生存率都要高于没按指南治疗的。尤其是50岁以上的II、III期患者,指南推荐的疗法能将生存率提高14%。然而对于50岁以下的II、III期患者,是否按指南治疗对

他们的生存率没有明显影响^[12]。这个结果表明,对于50岁以下的患者,可以考虑适当减少化疗,以减少相关的副作用和并发症,提高其生活质量。而且,这类由于个体差异导致的肿瘤差异性,即使采用最前沿的治疗方法也无法避免。在一项最新的免疫治疗研究中,研究人员发现:采用PD-1抗体作为免疫检查点抑制剂,激活自身免疫系统里的T细胞杀伤肿瘤细胞的治疗方法,并不适用于所有人群^[13]。研究发现,患者肿瘤组织里除了有杀伤肿瘤细胞的T细胞,还有大量与肿瘤无关的用于识别病毒的T细胞,而这些T细胞并不会作用于肿瘤细胞,这类T细胞所占的比例直接影响免疫治疗的效果。在那些预后不良的癌症患者的肿瘤组织中,这类识别病毒的T细胞占比更大^[13]。该研究结果表明,肿瘤生理特性包括EPR效应、含氧量和自身免疫系统等,均存在显著的个体差异,直接影响各种肿瘤治疗的疗效。

个体差异使得统一的标准化治疗方案对于不同的癌症患者并不能获得最佳疗效,因此个性化医疗成为大势所趋。根据全球领先的个性化医疗机构——美国安德森癌症中心(MD Anderson Cancer Center)给出的解释,个性化医疗作为一种癌症治疗策略,其核心思想是基于各类肿瘤标志物以及肿瘤细胞对治疗的反应,分析患者对特定治疗手段响应的可能性,并结合考虑患者的遗传因素可能导致的对药物代谢、响应和毒性的不同表现,同时综合患者的肿瘤分子谱、肿瘤部位和其他生理特征,制定出一套针对个人的最优治疗方案。从以上定义可以看出,在个性化医疗当中,各类诊断和治疗手段需要在整个治疗的过程中有机结合,这完全与癌症诊疗一体化的理念不谋而合,因而,开发融合诊断和治疗功能的癌症诊疗一体化技术将有力推动个性化医疗的发展。

1.2 实时监测纳米药物治疗过程

在肿瘤治疗中,纳米药物在肿瘤组织的分布情况直接关系到疗效,因此这也是纳米药物开发中需要考虑的关键问题。然而,纳米药物的分布与肿瘤的各项生理特征(如间质液压、支持组织厚度和血管密度等)密切相关^[14]。对于肿瘤组织的中心区域,纳米药物通常更难扩散进去,而这类中心区域的肿瘤细胞往往具有更强的致癌能力,易于引起肿瘤的复发^[15]。由于各类活体显微成像技术均具有很好的时间和空间分辨率,因此,在纳米药物研发中,通常利用这些成像技术研究纳米诊疗剂在肿瘤组织中的分布,并分析它们与肿瘤组

织的相互作用。在一项关于温敏脂质体装载化疗药物阿霉素的研究中,研究人员通过观察阿霉素自身在约 590 nm 的红色荧光,发现这种温控释放阿霉素的策略能够有效提高阿霉素在肿瘤组织中心部位的分布,这为提高阿霉素类化疗药的治疗效果和降低毒副作用提供了新的思路^[16]。在另一项关于纳米药物的运输过程的研究当中,研究人员通过活体激光共聚焦扫描显微镜观察胶束粒子在肿瘤中的运输,颠覆了肿瘤血管通透性是单一静态过程的传统观点^[17]。研究方向除血管壁间隙的静态运输过程外,肿瘤血管的通透性还包括另一种动态“喷发”过程,在这个“喷发”过程中,血管壁爆裂并形成短暂的剧烈向外流体流,从而使胶束粒子进入肿瘤间质,这些随机“喷发”可以解释纳米药物在肿瘤血管中的增强外渗现象^[17]。总之,活体显微成像技术可以实时监测纳米药物治疗过程。

然而,在临床治疗过程中,考虑到一些显微成像技术的侵入性,往往无法直接应用到人体,取而代之的是核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、X射线电子计算机断层扫描(X-ray CT)、正电子发射计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)、超声成像(ultrasound imaging, USI)等各类结构或功能性成像技术。例如,研究人员将临床批准的钆基 MRI 造影剂(gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-DTPA)和铂基化疗药物(Dichloro(1,2-Diaminocyclohexane)Platinum(II), DACHPt)组装在聚合物胶束中作为纳米诊疗剂^[18],利用 MRI 可以追踪纳米诊疗剂在肿瘤内部的分布,铂的 X 射线光谱也进一步证实化疗药物与 MRI 造影剂的肿瘤组织分布一致^[18]。该研究表明:将现有造影剂与抗癌药物共同装载在同一纳米颗粒中是研发纳米诊疗剂的有效方法。纳米诊疗剂不但能够揭示其在肿瘤组织中的实时分布,还能用来监测抗癌药物在肿瘤组织中的可控释放。例如,在锰基或钆基 MRI 造影剂中, T_1 加权像的强度与锰离子或钆离子周围的水环境密切相关,因而可以利用脂质体同时包覆 MRI 造影剂和抗癌药物,在脂质体破裂释放抗癌药物时,锰基或钆基 MRI 造影剂同时被释放到水环境中,引起 T_1 加权像强度的显著增强,可以用于监测纳米诊疗剂中抗癌药物的释放过程^[19]。

此外,纳米诊疗剂还可以用于可激活的肿瘤治疗^[20]。在前述诊疗剂中,起治疗作用的通常是化疗药物,这些药物直接作用于肿瘤细胞,不需要外界刺激激

活。为了减小抗癌药物的副作用,优化其可控性,研究人员开发了光动力疗法、光热疗法等基于外界刺激的新型肿瘤治疗方法。在光动力疗法和光热疗法中,纳米药物在外界激发光的照射下,分别产生具有细胞杀伤效果的活性氧物质或热效应,从而可控地杀死肿瘤细胞。由于这些纳米药物只有在特定外界刺激下,才具有肿瘤杀伤作用,因而选择最佳的外界刺激时机,对于后继疗效至关重要。纳米药物在肿瘤部位的富集是一个动态的过程,先是基于被动靶向或主动靶向在肿瘤组织富集,然后随代谢过程从肿瘤组织中被清除^[14-15]。只有当纳米药物在肿瘤组织浓度最高时进行激活治疗,才会获得最佳的肿瘤杀伤效果。为了减小治疗对正常组织的伤害,纳米药物在正常组织中的浓度变化也十分关键。因而为了制定最优的治疗方案,需要综合考虑纳米药物在肿瘤组织和正常组织中的浓度变化,以获得较好的治疗效果和低的副作用。使用纳米诊疗剂,将成像和治疗功能整合在一起,可以实时掌握纳米药物在肿瘤组织中的动态分布,从而把握最佳的刺激时机。例如,在一项关于卟啉自组装纳米诊疗剂的研究当中,研究人员将 ^{64}Cu 标记在卟啉上用于 PET 成像,而卟啉本身能起到光热治疗作用^[20]。通过检测 ^{64}Cu 的分布信号,研究人员发现纳米诊疗剂在肿瘤组织和正常组织中的浓度比最大为 6:1,并选择此时为刺激窗口,从而获得最优治疗效果^[20]。

1.3 反馈纳米药物治疗效果

利用纳米诊疗剂及时反馈纳米药物的治疗效果,有利于根据最新的病情发展及时调整治疗方案。在基础研究中,对纳米药物的治疗效果的评价,通常是通过测量动物模型中肿瘤组织的体积。然而,这样的反馈手段,在临床应用中并不适用,特别是对于组织深处或内脏器官的肿瘤。因而,开发出能够及时反馈纳米药物治疗效果的新型手段尤为重要。肿瘤组织微环境中的许多生理特性异于正常组织,包括较低的 pH 值和乏氧环境等^[21],这些生理指标的变化同时反映着肿瘤组织的变化。例如,将 pH 值指示分子或氧含量指示分子与抗癌药物结合,有望及时反馈纳米药物的治疗效果^[22]。为了达到及时反馈疗效的目的,指示分子需要具备以下特征:首先,这需要指示分子与抗癌药物有不同的靶向功能,且在肿瘤组织内部各自独立工作、互不影响。更重要的是要求指示分子具有相对较长的肿瘤滞留时间,这是因为指示分子和抗癌药物作为纳米诊疗剂同

时到达肿瘤部位后,肿瘤治疗周期需要一定的时间,肿瘤微环境也是一个缓慢变化的过程,因此要求指示分子在较长的时间范围内,能滞留在肿瘤组织,从而保证其所反馈的治疗效果具有持续性。

鉴于设计和制备具有疗效反馈功能的纳米诊疗剂十分困难,目前常采用的是分步给药方式,首先使用的是抗癌药物,一段时间后再使用各类指示分子用于检验治疗效果。例如,在一项评估抗癌药物 Everolimus 对转移性肾细胞癌患者疗效的研究中,研究人员使用 ^{89}Zr -bevacizumab 示踪分子,利用 PET 成像评价治疗效果^[23]。通过采集 13 位患者在 Everolimus 用药 2 周和 6 周后的 PET 图像,并与用药前进行对比,结果表明 ^{89}Zr -bevacizumab 示踪分子能有效反应 Everolimus 对肿瘤治疗效果^[23]。

虽然在利用纳米诊疗剂反馈肿瘤疗效的道路上仍然面临很多困难,一些最新的研究成果鼓舞着科学家继续奋进。例如,将温度指示剂与光热材料结合,设计能反馈治疗温度的光热纳米诊疗剂^[24]。在这项研究中,研究人员利用上转换纳米材料发光离子中不同发光能级对温度的不同灵敏度,设计了随温度变化不同发射峰相对强度线性变化的比例性温度指示剂。研究人员在上转换纳米材料表面包覆一层具有光热效应的碳纳米层,制备光热纳米诊疗剂^[24],通过观察温度指示剂不同发射峰的相对强度获取光热治疗的温度。虽然这种纳米诊疗剂不能直接反馈治疗效果,但是由于光热治疗的温度决定了其肿瘤治疗的效果,所以可以起到间接反馈的作用,这项研究充分体现了纳米诊疗剂在反馈疗效方面的优势。

2 纳米诊疗剂的构建

实现癌症的诊疗一体化的核心技术在于合理设计纳米诊疗剂,将诊断剂与治疗剂整合到同一载体纳米粒子是构建纳米诊疗剂的基本思路(图 2^[81])。

2.1 诊断剂

常见的医学成像造影剂主要包括荧光造影剂、核磁造影剂、X 射线造影剂、核素造影剂、超声造影剂等(图 3^[26])。

2.1.1 荧光造影剂

由于光学信号具有良好的可控性且易于被捕获和分辨,因而基于光学信号的诊断和成像技术在诊疗一

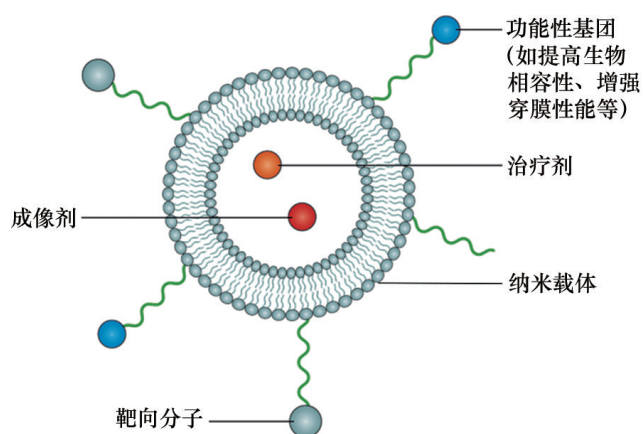
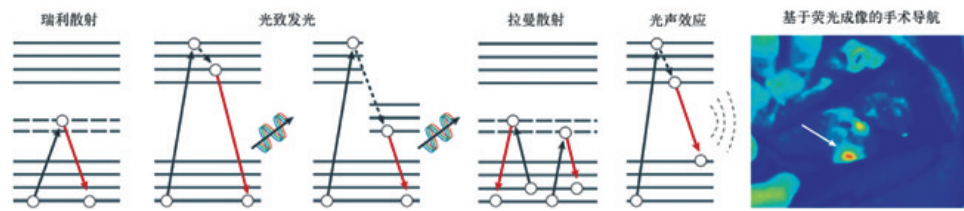


图 2 纳米诊疗剂的构建

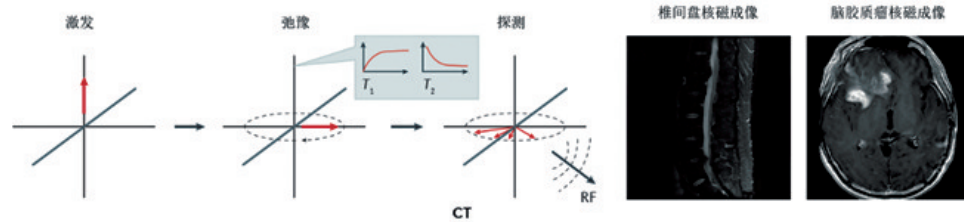
Fig. 2 Design of theranostic agent

体化中被广泛应用^[25-26]。荧光信号是最常用的光学信号,研究人员通过调节各种荧光分子或纳米粒子的荧光,开发了多种荧光造影剂,包括常见的有机荧光染料^[27]、量子点、稀土掺杂纳米粒子等^[25]。

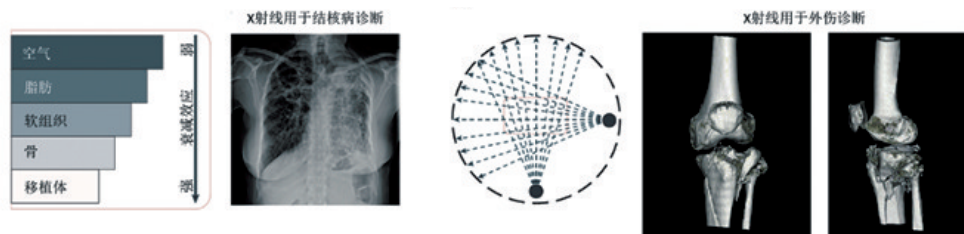
有机荧光染料是一类能够在特定波长光激发下产生荧光发射的有机小分子^[27]。有机荧光染料种类繁多,目前常用的包括荧光素类、罗丹明类、菁染料及 BODIPY 染料等。有机荧光染料普遍具有较高的量子产率、半峰宽较大且易于调节的激发和发射波长、极短的荧光寿命、分子量小和较好的生物相容性等特点^[27]。但是有机荧光染料往往受制于其相对较差的光稳定性,因而不利于长期荧光监测肿瘤组织的病理变化等。提高有机荧光染料的光稳定性是目前研究的热点之一。除此之外,将有机荧光染料的激发和发射红移至红外光区也有利于其在生物医学领域的应用^[25]。这是由于相对于紫外光和可见光,红外光具有更好的组织穿透性能,扩展有机荧光染料在深层生物组织的应用。其中,开发具有红外 II 区荧光性能的有机荧光染料成为研究的热点。另外,开发具有生物小分子响应的有机荧光染料,能够监测生物组织中的动态生理反应,对癌症的诊疗一体化具有重要意义^[28]。目前,常见包括可在活体中应用的三磷酸腺苷响应染料、氧含量指示剂染料和 pH 值指示剂染料等。例如,研究人员开发了设计了具有聚集诱导发光(AIE)特征的 pH 值响应性荧光造影剂^[29],该造影剂纳米粒子携带负电荷,在生理条件下显示非常弱的荧光;在酸性的肿瘤组织中,该纳米诊疗剂表面转变为正电荷,并聚集产生发光效果,实现



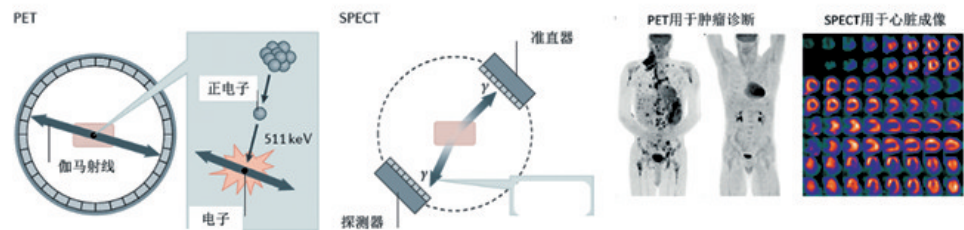
(a) 光与造影剂粒子相互作用



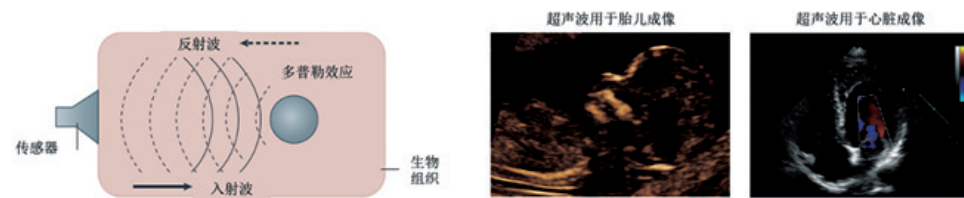
(b) 磁场与造影剂粒子相互作用



(c) X射线与造影剂粒子相互作用



(d) 核素造影剂



(e) 超声波与造影剂粒子相互作用

图3 常见的医学成像造影剂

Fig. 3 Commonly used imaging agents

了肿瘤酸环境激活的荧光成像^[29]。

量子点是一种纳米级别的半导体,由于量子限域效应,其连续的能带分裂成分立的能级,能够在激发光的激发下产生荧光发射^[30]。相对于有机荧光染料,量子点具有更好的光稳定性,其发射光强度不会由于激发

光长时间照射引起其发光强度减弱。并且量子点的发射峰半峰宽较窄,能有效避免发射光谱交叠,更有利于多通道检测或成像方面的应用。量子点的发射峰位置易于调节,可以通过改变量子点的尺寸,获得从可见光区到近红外光区的不同发射峰。例如,硒化镉量子点

的发射峰随粒子直径增大而红移,从粒径 2 nm 时蓝色发光红移至 8 nm 粒径时的红色发光。由于量子点的激发峰一般处于紫外区,这使得发射光与激发光之间的斯托克斯位移较大,这有利于在生物医学成像中排除激发光的干扰,更容易收集荧光信号。与有机荧光染料相似,量子点的荧光寿命一般也较小,约为数 10 ns。为了获得生物相容性更好的量子点,研究人员在使用常规的 IV、II-VI, IV-VI 或 III-V 元素制备量子点的基础上,还开发了一系列基于其他元素的量子点纳米粒子,其中碳量子点(carbon dots, CDs)是研究的热点之一^[31]。碳量子点不仅具有传统量子点的发光性能与量子限域效应,而且还具有水溶性好、生物毒性低和导电性好等优势,因而在生物检测、医学成像等领域应用前景广阔^[32]。

稀土掺杂纳米粒子也是一类常用的光学造影剂^[25]。这些纳米粒子中的稀土离子具有丰富能级,能够吸收激发光产生电子跃迁发射荧光。由于稀土离子中能级寿命较长,使得稀土掺杂纳米粒子的荧光寿命较长,通常可达 ms 量级,这也是其作为基于荧光寿命成像技术的光学造影剂的优势^[25]。根据稀土掺杂纳米粒子所吸收的激发光光子与发射光光子的能量大小,激发光光子能量较大的称为下转换发光纳米粒子,而发射光光子能量较大的称为上转换发光纳米粒子。通常情况下,电子跃迁过程中会有部分能量以热量的形式损失,使得发射光光子能量通常低于激发光光子能量,因而下转换发光是常见的荧光现象。上转换现象的研究最早报道于 1959 年, Bloembergen 在红外量子探测器的研究中首次提出了激发态吸收的机理,即物质首先吸收一个光子后被激发,然后处在激发态的该物质再吸收一个光子,使其处于更高激发态,此时所发射的光子能量会大于激发光光子能量,也就是将 2 个或多个能量较小的激发光光子转换成一个能量较大的发射光光子^[33]。稀土掺杂上转换纳米粒子(如 NaYF₄:Yb, Er/Tm/Ho, NaLuF₄:Yb, Er/Tm, NaYF₄:Nd, Yb, Er/Tm/Ho 等)是较为成熟的上转换发光材料。这是由于稀土离子中存在大量寿命较长的半稳定的中间能级,能够为多次光子吸收提供阶梯,从而获得较高的上转换效率^[25]。随着上转换发光材料的不断发展,上转换发光机理也被补充得更为完善,一般来说上转换发光的机理可以归纳为激发态吸收上转换、能量传递上转换和光子雪崩 3 种类型。近年来,稀土掺杂上转换纳米粒子作为一种新型

光学造影剂在生物检测及医学成像等方面的应用逐渐受到重视。与传统荧光标记物相比,稀土掺杂上转换纳米粒子具有毒性低、化学稳定性好、光稳定性好、发射峰半峰宽窄和反斯托克斯位移大等优点^[25]。另外,稀土掺杂上转换纳米粒子的最大优势在于其使用红外光作为激发光,在此激发条件下可以避免生物样品自体荧光的干扰,从而降低检测背景,提高信噪比^[25]。因此,上转换纳米颗粒作为生物标记物在生物学、医学和生命科学等领域具有广泛的应用前景。

2.1.2 核磁造影剂

核磁共振成像(MRI)是临床常用的成像和诊断技术,在开发诊疗一体化技术上也有广泛应用。MRI 是依据所释放的能量在物质内部不同结构环境中不同的衰减,通过外加梯度磁场检测所发射出的电磁波,从而探知构成这一物体原子核的位置和种类,并据此绘制物体内部的结构图像。磁性纳米材料可以用于 MRI 造影剂,利用其在梯度磁场下明显异于人体组织的特性,从而获得对比度增强的图像。常见的 MRI 造影剂包括铁基金属氧化物、锰金属氧化物和稀土离子配合物(如钆配合物)等。通过在磁性纳米材料上引入具有肿瘤治疗功能的物质,即可实现诊疗一体化的目的。例如,研究人员设计了 MnO@Mn₃O₄ 的中空核壳结构,其中 Mn₃O₄ 空腔可装载化疗药物阿霉素,同时锰金属氧化物作为优良的 T₁ 加权造影剂,可以实现基于 MRI 和化疗的诊疗一体化^[34]。在另一项研究中,研究人员设计了 FePt 合金纳米粒子,该磁性合金纳米粒子可作为 MRI 造影剂,并且粒子中缓慢渗出的 Pt 还具有肿瘤杀伤功能,同时实现了离子治疗^[35]。

2.1.3 X 射线造影剂

基于 X 射线的医学成像技术在临床上也被广泛应用,X 射线造影剂利用重原子对 X 射线的更强的衰减效应可以增强图像的对比度。常见的 X 射线造影剂通常含有原子序数大的重原子,例如金纳米粒子和铋、钨、铈等元素掺杂的纳米粒子等^[36]。例如,研究人员利用金的重原子效应,开发了叶酸修饰的金纳米棒用于 X 射线成像指导的肿瘤诊疗^[37]。金纳米棒具有很好的 X 射线吸收效应,因而具有良好的 X 射线成像功能,同时也可作为放射治疗的敏化剂。同时,金纳米棒在红外光区具有良好的光热转换效率,也可用于肿瘤的光热治疗。最终,有望实现 X 射线成像指导的放疗和光热协同治疗^[37]。

2.1.4 核素造影剂

核素造影剂主要用于PET和单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)中^[38],这两种成像技术主要利用适当半衰期的放射性同位素作为造影剂,由于放射性衰变,释放 γ 射线而获得探测信号的方法^[38-39]。利用放射性核素标记纳米诊疗剂,可以实现PET/SPECT影像。例如,利用人体内生物色素——黑色素作为原料,通过仿生法成功合成了磁性黑色素纳米颗粒,再利用黑色素能吸附金属离子的特性,实现了快速一步放射性核素 ^{64}Cu 百分百标记^[40]。标记后的纳米探针可利用PET、MRI和光声成像(PAI)3种成像模式同时指征肿瘤。再加上黑色素对近红外区光有很强的吸收,具有优越的光热转化效率,该探针在肿瘤部位蓄积后利用较低的激光照射便可达到高效的肿瘤光热治疗效果,从而实现了多模态成像指导的光热治疗^[40]。

2.1.5 超声造影剂

超声成像是利用超声声束扫描人体,利用不同人体组织对超声波的不同吸收和反射,通过接收超声波反射信号,以获得体内组织的图像^[41]。目前,临床主要使用的超声造影剂是超声微泡,它在超声的作用下会发生振动,散射强超声信号,特别是当入射声波的频率与气泡共振频率一致时,入射声波的能量全部被气泡共振吸收,形成共振散射,从而提高其在超声成像中的对比度。常见的超声微泡通常体积较大(约为 μm 量级),因而不易通过肺循环,限制了其在诊疗一体化方面的应用。为了解决这一问题,研究人员设计和制备光响应生物可降解纳米摇铃,将金纳米棒与全氟正戊烷同时负载到介孔二氧化硅中,实现光响应型的肿瘤诊疗一体化^[42]。利用金纳米棒的光热效应,使空腔结构中的全氟正戊烷迅速汽化,产生超声造影效果极佳的微泡,同时实现对癌症的光热治疗作用。另外,利用介孔二氧化硅作为载体,不仅可以延长其血液循环时间,而且可生物降解降低体内毒性。通过利用金纳米棒和全氟正戊烷两种物质在光照条件下的巧妙协同,最终实现了智能光响应型的超声和光声多模态成像指导的肿瘤光热治疗^[42]。

2.1.6 光声成像造影剂

光声成像(Photoacoustic Imaging, PAI)是一种结合了光学和超声成像技术的新型混合成像技术,既具有光学成像的高对比度也具有超声成像的高空间分辨能

力。其成像原理基于生物组织中内源物质(如水、黑色素、胶原蛋白和脂质)或外源性光声成像造影剂在吸收激光脉冲后由于热弹性膨胀所产生的MHz频率的声波信号^[43]。通过检测这些声波信号,可以进行图像重构,实现诊断或成像的目的。与光学信号相比,生物组织对声学信号的散射较小,因而应用光声成像技术可以打破传统的光学成像的成像深度极限。通常来说,光学成像很难应用到成像深度约1 cm的组织中,而光声成像的成像深度据报道可达约5 cm^[43]。作为一种快速发展的非侵入性成像技术,光声成像已广泛应用于从细胞到器官的生物医学成像和疾病诊断当中。作为光声成像的造影剂,需要具有良好的光热转换效率。常见的光声成像造影剂包括金纳米粒子、硫化铜、黑磷等优良的光热转换无机纳米材料,以及高分子半导体等一系列有机高分子纳米材料。基于这类材料优良的光热转换功能,其本身就具有光热治疗的功能,因而可直接作为纳米诊疗剂。例如,研究人员利用铁蛋白内部空腔结构作为纳米反应器,通过仿生合成的方法,成功地制备了硫化铜-铁蛋白纳米诊疗剂。利用其高效的光热转换性能,可以实现有效的光声成像和光热治疗^[44]。同时,在合成过程,掺入放射性核素 ^{64}Cu 作为原料,还可用于PET成像^[44]。此外,Zhou等^[45]利用聚多巴胺包裹金纳米簇的自组装形成具有宽谱吸收性能的黑体纳米材料,其在红外I区和红外II区均具有优良的光热转换效率,可实现红外II区的光声成像指导的光热治疗。由于红外II区的激发光在生物应用中具有更好的组织穿透性能、更小的光毒性和更高的最大容许能量密度,因而相对于红外I区激发光具有更好的应用前景。

2.2 治疗剂

常用的癌症治疗剂包括化疗药物、放射源、光敏剂、光热纳米转换剂、治疗性基因、免疫检查点抑制剂等(图4^[7])。

2.2.1 化疗

化疗作为传统的肿瘤治疗手段之一,在肿瘤诊疗一体化的研究中被广泛应用^[47]。化疗药物主要通过阻断肿瘤细胞分裂来治疗癌症^[46]。常见的化疗药物包括阿霉素(DOX)、紫杉醇(PTX)、多西紫杉醇(Dtxl)和顺铂(CDDP)等。然而,由于这些化疗药物的通常会被人体快速清除,并且常常在肿瘤组织内非均匀性分布,严重降低了其治疗效果。同时,化疗药物除了作用于肿

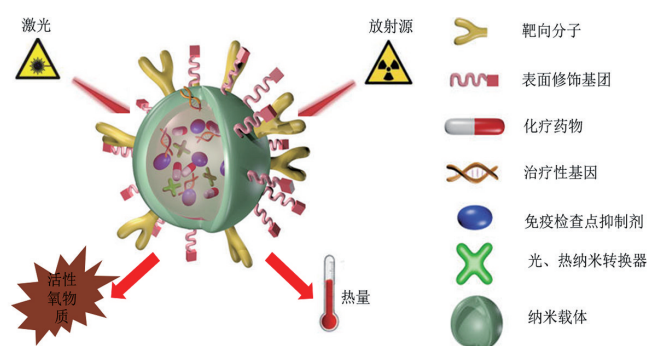


图4 常见的医学治疗剂

Fig. 4 Commonly used therapeutic agents

瘤组织,对正常组织也具有杀伤作用,因而不可避免地带来较大的副作用^[46]。此外,长期使用化疗药物会引发肿瘤细胞强烈的抗药性,也会降低其治疗效果。如前文所述,诊疗一体化可以实时观测化疗药物在肿瘤部位的分布及新陈代谢过程,因而能够及时了解化疗药物是否分布均匀以及是否存在抗药性,同时检测其在正常组织的分布以有效控制化疗药物的副作用。例如,研究人员合成一种放射性核素⁶⁴Cu标记的阿霉素聚多巴胺(PDA)-钆-金属富勒烯核心-卫星纳米诊疗剂,具有良好的生物相容性、较强的近红外吸收及良好的MRI功能。在激发光照射下,聚多巴胺发生光热转换,既能用于光热治疗,又能刺激触发阿霉素药物释放,用于化疗。最终,该纳米诊疗剂有效地实现了MRI/PAI/PET多模式成像指导的光热和化疗协同治疗^[47]。

2.2.2 放疗

放疗是通过放射性同位素作为治疗剂,进行肿瘤治疗的方法。根据辐射源的位置,放疗可分为内部放射性同位素治疗(IRT)^[48]和外部放射束治疗(EBRT)^[49]。放射性同位素治疗通过微创注射的方法,将放射性同位素(如¹³¹I、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y、¹⁸⁸Re等)注入体内,利用主动或被动靶向过程在肿瘤组织内富集,遏制肿瘤细胞组织生长,但仍不可避免地正常组织也有杀伤效果,产生副作用。外部放射束治疗通过外部电离辐射源激发,用于精确治疗组织深处的实体瘤,例如乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌和脑瘤等。根据辐射源的不同,可分为质子治疗、重离子治疗和X/γ为射线治疗^[50]。其中,临床上最广泛采用的是X射线治疗。放疗的治疗效果受肿瘤细胞的氧含量影响很大,通常氧含量较高的肿瘤放疗效果更好^[51]。在放疗的过程中,监测肿瘤组织的氧含量具有重要意义,因而开发相应的诊疗一体化

技术非常重要。

2.2.3 光动力治疗

光动力疗法是一种新型的肿瘤治疗方法,利用光敏剂在激发光的刺激下产生具有细胞毒性的活性氧物质实现对肿瘤组织的杀伤^[52]。光动力疗法已在临床上获得批准可用于食管癌、皮肤癌和非小细胞肺癌等癌症的治疗。由于激发光具有很好的时空选择性,因而可特异性地集中在肿瘤部位激活光敏剂,产生活性氧物质,从而有效避免其对正常组织的损伤。光动力疗法通常可分为I型和II型光动力疗法两种^[52]。在I型光动力疗法中,光敏剂的三重态与环境物质反应形成自由基阴离子或阳离子。这些自由基可进一步与三重态氧(³O₂)或水反应生成超氧阴离子(O₂⁻)或羟基自由基(·OH)。在II型光动力疗法中,光敏剂的三重态可以将其能量转移到³O₂以产生单线态氧(¹O₂)。有机光敏剂(如卟啉和酞菁等)通常通过II型光动力疗法,将氧气转化为¹O₂,因而强烈依赖于肿瘤组织中的氧含量,不利于对乏氧肿瘤的治疗。与此不同,一些无机光敏剂(例如TiO₂、ZnO和W₁₈O₄₉等)通过I型光动力疗法产生·OH,不需要氧气参与,因而在乏氧肿瘤中仍然有效^[53]。如前文所述,由于光动力治疗的激发光介入时间与光敏剂在肿瘤组织中的分布需要有效配合,因而实现诊疗一体化对于提高光动力疗法的疗效具有重要意义。例如,研究人员利用磁性纳米颗粒作为光敏剂二氢卟吩e6(Ce6)的载体,实现了荧光成像和MRI指导的光动力治疗^[54]。

2.2.4 光热治疗

光热疗法也是一种需要外界光激发的肿瘤治疗方法。与光动力疗法相比,光热疗法将产生活性氧物质的光敏剂替换为具有优良光热转换光热转换效率的光热转换剂,利用激发光激发光热转换剂,产生热量用于杀伤肿瘤组织^[55]。为了提高光热疗法的治疗效果,开发高效率的光热转换剂是关键。除了提高其肿瘤靶向性并减小其本身的生物毒性外,研究人员还期望开发出具有较强红外光吸收、较高转换效率的光热转换剂,有利于扩展光热治疗所适用的组织深度。常用的光热转换剂纳米材料包括金基纳米材料(如金纳米棒、金纳米笼等)、碳基纳米材料(如碳纳米管、碳量子点等)、金属硫化物(如CuS、WS₂等)、吸收红外光的有机染料(如吲哚菁绿(ICG)、IR825等)、黑磷和聚合物纳米粒子(如聚吡咯、聚苯胺等)。这类光热转换纳米材料本身就具有

优良的光声成像功能,可实现诊疗一体化。例如,二维过渡金属碳氮化合物作为一类新型的光热转换材料,在肿瘤的诊疗一体化中被广泛应用。研究人员利用 Ta_4C_3 中Ta元素的重原子效应,可用于CT成像,同时其具有的优良光热转换效率,最终实现了CT/PA成像指导的光热治疗^[56]。

2.2.5 基因治疗

基因疗法作为一种新的治疗方法,利用载体向体内输入治疗基因,补偿异常基因并表达特定蛋白质或者干扰异常基因的表达,达到治疗肿瘤的目的。常见的基因疗法通过以下方式实现:(1) 基因增强疗法,将健康基因输送、插入细胞中以取代突变体^[57];(2) 基因抑制疗法,引入一种抑制病变基因表达的新基因或使功能不正常的基因失活^[58];(3) 基因介导的肿瘤杀伤疗法,将治疗基因输送到肿瘤细胞中,引发细胞凋亡^[59]。由于治疗性基因通常需要利用纳米载体进行体内输运,为了实现诊疗一体化,可以在载体上共输运具有成像或诊断功能的材料。例如,将siRNA装载在介孔硅包覆的上转换纳米粒子上作为纳米诊疗剂,在红外光激发下,上转换纳米粒子产生的紫外光可激活siRNA,抑制肿瘤的生长^[60]。同时,上转换纳米材料的800 nm的红外发光峰还可用于监测纳米诊疗剂在肿瘤组织中的分布,有望实现荧光成像指导的肿瘤基因治疗。

2.2.6 免疫治疗

免疫疗法是通过外界刺激激活身体免疫系统的肿

瘤治疗方法。免疫疗法通常通过以下3种方式工作:(1) 设计单克隆抗体以增强免疫反应并杀伤肿瘤细胞^[61];(2) 使用免疫检查点抑制剂帮助免疫系统识别和攻击肿瘤细胞^[62];(3) 合成肿瘤疫苗以引发免疫反应用于治疗和预防癌症^[63]。由于免疫疗法通过激活免疫系统来杀伤肿瘤细胞,因而副作用较小;并且由于人体免疫系统具有记忆功能,免疫疗法的治疗效果可以长期存在从而控制肿瘤的复发^[64]。与基因疗法类似,免疫疗法也依赖于药物递送和药物分布,因而实现诊疗一体化对于提高免疫疗法的治疗效果十分重要。在免疫疗法中,通常需要使用纳米载体将治疗性抗体、免疫检查点抑制剂等输运到体内,因而可以在载体中共输运具有成像或诊断功能的材料,实现诊疗一体化。例如,利用 ^{89}Zr -去铁胺标记的抗CD8 cys-双抗体(^{89}Zr -mal-DFO-169 cDb)用于内源性CD8阳性T细胞的非侵入性免疫PET追踪^[65]。研究发现,PET可被用于追踪内源性CD8阳性T细胞,并观察其在肿瘤组织中的作用。

2.3 纳米载体

纳米诊疗剂需要同时具有成像和治疗功能,因而要求同一纳米粒子具有多功能性质。除了一部分多功能纳米材料可直接作为纳米诊疗剂,更多的纳米诊疗剂则是通过在纳米载体中同时装载诊断剂和治疗剂纳米材料的方法来实现的,这些纳米载体通常可分为有机纳米载体、无机纳米载体以及有机无机杂化纳米载体(图5^[7])。

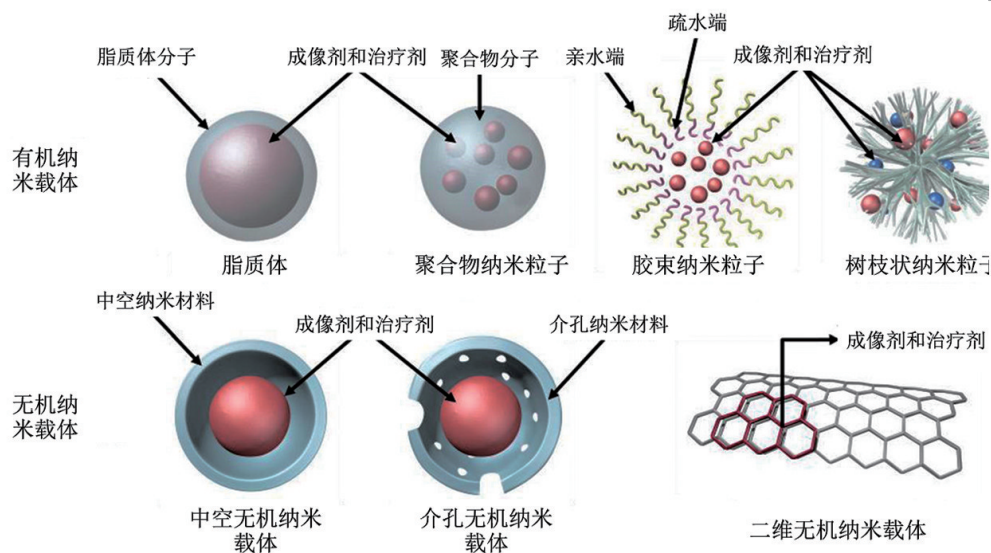


图5 常见的纳米载体

Fig. 5 Commonly used nanocarriers

2.3.1 有机纳米载体

有机纳米载体具有较好的生物相容性,在生物医学领域被广泛应用。常见的有机纳米载体包括脂质体、聚合物囊泡、聚合物纳米粒子、树枝状大分子等。这些载体可以装载通过物理截留或化学结合来成像或治疗有效载荷。脂质小分子或两亲聚合物可以组装成脂质体或胶束结构,利用内部中空空间装载亲水性或疏水性(决定于纳米材料内表面的亲水性或疏水性)的诊断剂和治疗剂。例如,Ryu等设计和合成了N-(2-羟丙基)-甲基丙烯酰胺共聚物-Gly-Phe-Leu-Gly-DOX嵌段分子,利用其自身各嵌段不同的亲疏水性,可自组装成胶束纳米诊疗剂,其中疏水性化疗药物阿霉素分子位于胶束中心,亲水端位于胶束表面,以保证其在水中的分散性,可以实现诊疗一体化^[66]。另外,研究人员设计和开发了肿瘤原位定点自组装技术,利用碱性磷酸酶响应肽和ICG在肿瘤内源磷酸酶的辅助下,能有效地避免富含网状内皮系统器官对ICG的摄取,特异性地在肿瘤组织共组装形成纳米纤维,该纳米纤维结构能显著地提高ICG在肿瘤部位蓄积效率,延长其滞留时间,最终实现荧光/光声双模态成像指导的光动力学/光热联合治疗^[67]。

2.3.2 无机纳米载体

无机纳米载体具有较好的结构稳定性,其中大部分无机纳米载体在体内不易降解,会造成体内长期滞留问题。目前常用的无机纳米载体包括介孔硅纳米粒子^[68-69]、磷酸钙或碳酸钙纳米粒子^[70-71]和中空结构金纳米粒子^[72]等。如前文所述,利用介孔硅包覆金纳米棒装载超声微泡液态前驱体,通过光热转换促使微泡液态前驱体气化,在肿瘤组织原位产生超声微泡,用于超声成像,同时利用金纳米棒实现光声成像和光热治疗^[43]。此外,研究人员设计了中空二氧化硅用于装载葡萄糖氧化酶和精氨酸,利用葡萄糖氧化酶消耗肿瘤细胞中的葡萄糖实现类饥饿治疗,同时氧化过程产生过氧化氢,其与精氨酸反应生成一氧化氮,协助过氧化氢杀伤肿瘤细胞^[73]。研究人员还利用中空碳酸钙纳米粒子装载锰基纳米粒子和第二代光敏剂Ce6,并在碳酸钙纳米粒子表面包覆聚多巴胺,用于实现MRI/PAI多模态成像指导的光动力治疗^[70]。除此之外,一些二维纳米材料,如石墨烯、黑磷和二维过渡金属碳氮化合物等^[74],可以通过表面改性以引入官能团(如羧基、氨基等)或静电吸附效应来结合成像剂和治疗剂材料,用于肿瘤的诊

疗一体化。例如,研究人员在Ti₃C₂表面通过静电吸附层层组装构建了Ti₃C₂-阿霉素-豆磷脂纳米诊疗剂^[75]。在该纳米诊疗剂中,利用二维过渡金属碳氮化合物Ti₃C₂的光热转换功能实现光声成像和光热治疗,并以其为载体装载化疗药物阿霉素,实现了光声成像指导的光热-化疗协同治疗^[75]。

2.3.3 有机无机杂化纳米载体

单一的有机或无机纳米载体有各自的优缺点,为了克服它们各自的缺陷,将有机和无机材料杂化,构建有机无机杂化纳米载体成为研究的热点。有机无机杂化纳米载体可以兼具其各自的优势,例如,其中的无机构件能够提供良好的光稳定性、热稳定性及机械稳定性,并能形成各类空腔(如介孔型、中空型和摇铃型等)用于纳米药物装载,而其有机构件则能够有效调节其亲/疏水性,提高生物相容性,调控其体内循环周期,以及引入应激响应功能(如外部刺激(光、热、磁等)响应型和肿瘤微环境响应型等)^[76-77]。例如,研究人员将中空介孔二氧化硅与热敏高分子联用,形成稳定且热响应的杂化纳米载体。首先,研究人员利用磁性氧化铁作为模版粒子、溴化十六烷基三甲铵为造孔剂,利用正硅酸乙酯水解形成二氧化硅纳米颗粒,利用盐酸清除模版粒子和造孔剂,获得中空介孔二氧化硅^[78]。其次,研究人员将Gd₂O₃:Eu³⁺的前驱体加入中空介孔二氧化硅中,并通过煅烧使Gd₂O₃:Eu³⁺荧光纳米粒子在中空腔中晶化,用于光学成像。再次,研究人员将高分子单体注入加入中空腔中,并利用光聚合反应,在空腔中获得热敏高分子,从而构成有机无机杂化纳米载体。研究人员将药物吡哆美辛载入该有机无机杂化纳米载体,既能获得稳定的诊疗剂体系,防止药物泄漏,又能引入热响应功能实现药物的可控释放。同时,药物释放后会引入Gd₂O₃:Eu³⁺荧光恢复(药物未释放时会淬灭荧光),可用于对药物释放过程的实时监测,有利于提供个性化治疗方案^[78]。

3 挑战与展望

癌症的诊疗一体化作为一项新兴技术,对于提高癌症的治疗效果和减小副作用等方面具有显著优势,有望推动癌症诊断和治疗技术的快速发展,为人类早日攻克癌症做出贡献。当然,也面临很多问题亟待解决。

首先,如何提高纳米诊疗剂在肿瘤组织中的特异性摄取?为了提高肿瘤组织对纳米诊疗剂的特异性摄取,一方面要优化纳米诊疗剂的靶向性,利用各类特异性靶向分子或蛋白质加强纳米诊疗剂对肿瘤部位的靶向效果^[79-80]。另一方面要提高纳米诊疗剂在肿瘤组织中的渗透性能。由于肿瘤是由多层细胞组成,诊疗剂很难到达肿瘤的中心部位,因而从肿瘤中心到外围通常呈阶梯性分布。为了使诊疗剂在肿瘤组织中分布均匀,需要提高纳米诊疗剂穿透各种细胞膜结构的能力。当前,一种手段是在纳米材料表面修饰穿膜能力强的穿膜肽^[81],另一种手段是构建“类病毒纳米材料”^[82],提高其穿膜能力。同时,对于特定部位的肿瘤,还需要提高纳米诊疗剂穿透各种生物屏障的能力。例如,为了使纳米诊疗剂用于脑瘤的治疗,需要克服血脑屏障,使纳米材料到达脑部肿瘤组织^[83]。因此,开发具有突破各类生物屏障的表面修饰方法,对于新型纳米诊疗剂的发展至关重要。

其次,如何提高纳米诊疗剂的诊断和治疗的性能?前期大量研究表明,单一治疗方法对于肿瘤的治疗效果往往有限,而协同治疗则可实现“1+1>2”的疗效^[84]。利用协同治疗可以克服肿瘤对于单一治疗的耐受性。同时,研究表明在协同治疗中,纳米材料在肿瘤部位具有更好的富集效应,因而也有利于提高治疗剂的治疗效果^[81]。而对于成像而言,多模态成像往往能够克服单模态成像可能带来的假阳性,提高成像和检测的准确度。并且,各种成像模式都有各自的优点和适用范围,例如X射线成像对于骨骼结构成像效果好,而核磁成像对于软组织成像效果好。因而,利用多模态成像可以实现优势互补,达到更优的成像效果。

癌症的诊疗一体化在最近10年取得了飞速发展,但也面临着许多挑战,特别是在临床转化方面。为了推进癌症诊疗一体化的发展,需要集合多领域研究人员的共同努力,特别是化学、材料和医学领域的跨学科合作。随着材料技术、纳米医学和生物工程领域的发展,癌症的诊疗一体化将会为人类攻克癌症提供新的契机。

参考文献(References)

- [1] Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, et al. Cancer statistics in china, 2015[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2011, 63(3): 136-151.
- [3] Wilhelm S, Tavares A J, Dai Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours[J]. Nature Reviews Materials, 2016, 1(5): 16014.
- [4] Bertrand N, Wu J, Xu X, et al. Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2014, 66(24): 2-25.
- [5] Wang S, Huang P, Chen X Y. Hierarchical targeting strategy for enhanced tumor tissue accumulation/retention and cellular internalization[J]. Advanced Materials, 2016, 28(34): 7340-7364.
- [6] Zhan W B, Gedroyc W, Xu X Y. The effect of tumour size on drug transport and uptake in 3-D tumour models reconstructed from magnetic resonance images[J]. PloS One, 2017, 12(2): e0172276.
- [7] Lim E K, Kim T, Paik S, et al. Nanomaterials for theranostics: Recent advances and future challenges[J]. Chemical Reviews, 2015, 115(1): 327-394.
- [8] Chen H M, Zhang W Z, Zhu G Z, et al. Rethinking cancer nanotheranostics[J]. Nature Reviews Materials, 2017, 2: 17024.
- [9] Karathanasis E, Suryanarayanan S, Balusu S R, et al. Imaging nanoprobe for prediction of outcome of nanoparticle chemotherapy by using mammography[J]. Radiology, 2009, 250(2): 398-406.
- [10] 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): 6985-6995.
- [11] Holme Ø, Løberg M, Kalager M, et al. Long-term effectiveness of sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality in women and men: A randomized trial [J]. Annals of Internal Medicine, 2018, 168(11): 775-782.
- [12] Kolarich A, George T J, Hughes S J, et al. Rectal cancer patients younger than 50 years lack a survival benefit from NCCN guideline-directed treatment for stage II and III disease[J]. Cancer, 2018, 124(17): 3510-3519.
- [13] Simoni Y, Becht E, Fehlings M, et al. Bystander CD8⁺ T cells are abundant and phenotypically distinct in human tumour infiltrates[J]. Nature, 2018, 557(7706): 575-579.
- [14] Miao L, Huang L. Exploring the tumor microenvironment with nanoparticles[J]. Cancer Treatment Research, 2015, 166: 193-226.
- [15] Minchinton A I, Tannock I F. Drug penetration in solid tu-

- mours[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6(8): 583–592.
- [16] Manzoor A A, Lindner L H, Landon C D, et al. Overcoming limitations in nanoparticle drug delivery: Triggered, intravascular release to improve drug penetration into tumors[J]. *Cancer Research*, 2012, 72(21): 5566–5575.
- [17] Matsumoto Y, Nichols J W, Toh K, et al. Vascular bursts enhance permeability of tumour blood vessels and improve nanoparticle delivery[J]. *Nature Nanotechnology*, 2016, 11(6): 533–538.
- [18] Kaida S, Cabral H, Kumagai M, et al. Visible drug delivery by supramolecular nanocarriers directing to single-platformed diagnosis and therapy of pancreatic tumor model[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(18): 7031–7041.
- [19] Ponce A M, Viglianti B L, Yu D, et al. Magnetic resonance imaging of temperature-sensitive liposome release: Drug dose painting and antitumor effects[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007, 99(1): 53–63.
- [20] Jin C S, Overchuk M, Cui L, et al. Nanoparticle-enabled selective destruction of prostate tumor using MRI-guided focal photothermal therapy[J]. *Prostate*, 2016, 76(13): 1169–1181.
- [21] Wang M N, Zhao J Z, Zhang L H, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis[J]. *Journal of Cancer*, 2017, 8(5): 761–773.
- [22] Fu L H, Qi C, Lin J, et al. Catalytic chemistry of glucose oxidase in cancer diagnosis and treatment[J]. *Chemical Society Reviews*, 2018, 47(17): 6454–6472.
- [23] van Es S C, Brouwers A H, Mahesh S V K, et al. ^{89}Zr -bevacizumab PET: Potential early indicator of everolimus efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(6): 905–910.
- [24] Zhu X J, Feng W, Chang J, et al. Temperature-feedback up-conversion nanocomposite for accurate photothermal therapy at facile temperature[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 10437.
- [25] Huang K, Idris N M, Zhang Y. Engineering of lanthanide-doped upconversion nanoparticles for optical encoding[J]. *Small*, 2015, 12(7): 836–852.
- [26] Park S M, Aalipour A, Vermesh O, et al. Towards clinically translatable *in vivo* nanodiagnostics[J]. *Nature Reviews Materials*, 2017, 2(5): 17014.
- [27] Fei X N, Gu Y C. Progress in modifications and applications of fluorescent dye probe[J]. *Progress in Natural Science*, 2009, 19(1): 1–7.
- [28] Mu J, Lin J, Huang P, et al. Development of endogenous enzyme-responsive nanomaterials for theranostics[J]. *Chemical Society Reviews*, 2018, 47(15): 5554–5573.
- [29] Ding D, Kwok R T, Yuan Y, et al. A fluorescent light-up nanoparticle probe with aggregation-induced emission characteristics and tumor-acidity responsiveness for targeted imaging and selective suppression of cancer cells[J]. *Materials Horizons*, 2015, 2(1): 100–105.
- [30] Ashoori R C. Electrons in artificial atoms[J]. *Nature*, 1996, 379(6564): 413–419.
- [31] Hong G, Diao S, Antaris A L, et al. Carbon nanomaterials for biological imaging and nanomedicinal therapy[J]. *Chemical Reviews*, 2015, 115(19): 10816–10906.
- [32] Lin J, Chen X, Huang P. Graphene-based nanomaterials for bioimaging[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, 105: 242–254.
- [33] Bloembergen N. Solid state infrared quantum counters[J]. *Physical Review Letters*, 1959, 2(3): 84–85.
- [34] Kim T, Cho E J, Chae Y, et al. Urchin-shaped manganese oxide nanoparticles as pH-responsive activatable T_1 contrast agents for magnetic resonance imaging[J]. *Angewandte Chemie*, 2011, 123(45): 10777–10781.
- [35] Gao J, Liang G, Zhang B, et al. FePt@CoS₂ yolk-shell nanocrystals as a potent agent to kill HeLa cells[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129(5): 1428–1433.
- [36] Lusic H, Grinstaff M W. X-ray-computed tomography contrast agents[J]. *Chemical Reviews*, 2013, 113(3): 1641–1666.
- [37] Huang P, Bao L, Zhang C, et al. Folic acid-conjugated silica-modified gold nanorods for X-ray/CT imaging-guided dual-mode radiation and photo-thermal therapy[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(36): 9796–9809.
- [38] Pimlott S L, Sutherland A. Molecular tracers for the PET and SPECT imaging of disease[J]. *Chemical Society Reviews*, 2011, 40(1): 149–162.
- [39] Ni D, Jiang D, Ehlerding E B, et al. Radiolabeling silica-based nanoparticles via coordination chemistry: Basic principles, strategies, and applications[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2018, 51(3): 778–788.
- [40] Lin J, Wang M, Hu H, et al. Multimodal-imaging-guided cancer phototherapy by versatile biomimetic theranostics with UV and γ -irradiation protection[J]. *Advanced Materials*, 2016, 28(17): 3273–3279.
- [41] Ferrara K W, Borden M A, Zhang H. Lipid-shelled vehicles: Engineering for ultrasound molecular imaging and drug delivery[J]. *Accounts of chemical research*, 2009, 42(7): 881–892.
- [42] Li C X, Zhang Y F, Li Z M, et al. Light-responsive biodegradable nanorattles for cancer theranostics[J]. *Advanced Materials*, 2017, 30(8): 1706150.
- [43] Kim C, Favazza C, Wang L V. *In vivo* photoacoustic tomography of chemicals: High-resolution functional and molecular optical imaging at new depths[J]. *Chemical Reviews*, 2010, 110(5): 2756–2782.
- [44] Wang Z, Huang P, Jacobson O, et al. Biom mineralization-in-

- spired synthesis of copper sulfide–ferritin nanocages as cancer theranostics[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(3): 3453–3460.
- [45] Zhou J J, Jiang Y Y, Hou S, et al. Compact plasmonic blackbody for cancer theranosis in the near–infrared II window[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(3): 2643–2651.
- [46] Shewach D S, Kuchta R D. Introduction to cancer chemotherapeutics[J]. *Chemical Reviews*, 2009, 109(7): 2859–2861.
- [47] Wang S, Lin J, Wang Z T, et al. Core–satellite polydopamine–gadolinium–metallofullerene nanotheranostics for multimodal imaging guided combination cancer therapy[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(35): 1701013.
- [48] Hogle W P. The state of the art in radiation therapy[J]. *Seminars in Oncology Nursing*, 2006, 22(4): 212–220.
- [49] Sadeghi M, Enferadi M, Shirazi A. External and internal radiation therapy: Past and future directions[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2010, 6(3): 239–248.
- [50] Bush D A, Slater J D, Garberoglio C, et al. A technique of partial breast irradiation utilizing proton beam radiotherapy: Comparison with conformal X–ray therapy[J]. *Cancer Journal*, 2007, 13(2): 114–118.
- [51] Brown J M, Wilson W R. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2004, 4(6): 437–447.
- [52] Fan W P, Huang P, Chen X Y. Overcoming the Achilles’ heel of photodynamic therapy[J]. *Chemical Society Reviews*, 2016, 45(23): 6488–6519.
- [53] Kalluru P, Vankayala R, Chiang C S, et al. Photosensitization of singlet oxygen and *in vivo* photodynamic therapeutic effects mediated by pegylated $W_{18}O_{49}$ nanowires[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(47): 12332–12336.
- [54] Yin T, Huang P, Gao G, et al. Superparamagnetic Fe_3O_4 –PEG2K–FA@Ce6 nanoprobes for *in vivo* dual–mode imaging and targeted photodynamic therapy[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 36187.
- [55] Lal S, Clare S E, Halas N J. Nanoshell–enabled photothermal cancer therapy: Impending clinical impact[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2008, 41(12): 1842–1851.
- [56] Liu Z, Lin H, Zhao M L, et al. 2D superparamagnetic tantalum carbide composite MXenes for efficient breast–cancer theranostics[J]. *Theranostics*, 2018, 8(6): 1648–1664.
- [57] Banin E, Gootwine E, Obolensky A, et al. Gene augmentation therapy restores retinal function and visual behavior in a sheep model of *CNGA3* achromatopsia[J]. *Molecular Therapy*, 2015, 23(9): 1423–1433.
- [58] Kassim S H, Wilson J M, Rader D J. Gene therapy for dyslipidemia: A review of gene replacement and gene inhibition strategies[J]. *Clinical Lipidology*, 2010, 5(6): 793–809.
- [59] Vile R G, Diaz R M, Castleden S, et al. Targeted gene therapy for cancer: Herpes simplex virus thymidine kinase gene–mediated cell killing leads to anti–tumour immunity that can be augmented by co–expression of cytokines in the tumour cells[J]. *Biochemical Society Transactions*, 1997, 25(2): 717–722.
- [60] Jayakumar M K, Idris N M, Zhang Y. Remote activation of biomolecules in deep tissues using near–infrared–to–UV up–conversion nanotransducers[J]. *PNAS*, 2012, 109(22): 8483–8488.
- [61] Sandin L C, Tötterman T H, Mangsbo S M. Local immunotherapy based on agonistic CD40 antibodies effectively inhibits experimental bladder cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(1): e27400.
- [62] Topalian S L, Drake C G, Pardoll D M. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450–461.
- [63] Kuai R, Ochyl L J, Bahjat K S, et al. Designer vaccine nanodiscs for personalized cancer immunotherapy[J]. *Nature Materials*, 2016, 16(4): 489–496.
- [64] Chen Q, Xu L G, Liang C, et al. Photothermal therapy with immune–adjuvant nanoparticles together with checkpoint blockade for effective cancer immunotherapy[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 13193.
- [65] Tavaré R, Escuin–Ordinas H, Mok S, et al. An effective immuno–PET imaging method to monitor CD8–dependent responses to immunotherapy[J]. *Cancer Research*, 2016, 76(1): 73–82.
- [66] Ryu J H, Kim S A, Koo H, et al. Cathepsin B–sensitive nanoprobe for *in vivo* tumor diagnosis[J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2011, 21(44): 17631–17634.
- [67] Huang P, Gao Y, Lin J, et al. Tumor–specific formation of enzyme–instructed supramolecular self–assemblies as cancer theranostics[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(10): 9517–9527.
- [68] Watermann A, Brieger J. Mesoporous silica nanoparticles as drug delivery vehicles in cancer[J]. *Nanomaterials*, 2017, 7(7): 189.
- [69] Fang S, Lin J, Li C X, et al. Dual–stimuli responsive nanotheranostics for multimodal imaging guided trimodal synergistic therapy[J]. *Small*, 2016, 13(6): 1602580.
- [70] Dong Z L, Feng L Z, Hao Y, et al. Synthesis of hollow biomimetic $CaCO_3$ –polydopamine nanoparticles for multimodal imaging–guided cancer photodynamic therapy with reduced skin photosensitivity[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(6): 2165–2178.
- [71] Qi C, Lin J, Fu L H, et al. Calcium–based biomaterials for diagnosis, treatment, and theranostics[J]. *Chemical Society Reviews*, 2018, 47(2): 357–403.
- [72] You J, Zhang G D, Li C. Exceptionally high payload of doxorubicin in hollow gold nanospheres for near–infrared light–

- triggered drug release[J]. *ACS Nano*, 2010, 4(2): 1033–1041.
- [73] Fan W P, Lu N, Huang P, et al. Glucose-responsive sequential generation of hydrogen peroxide and nitric oxide for synergistic cancer starving-like/gas therapy[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, 56(5): 1229–1233.
- [74] Huang K, Li Z J, Lin J, et al. Two-dimensional transition metal carbides and nitrides (MXenes) for biomedical applications [J]. *Chemical Society Reviews*, 2018, 47(14): 5109–5124.
- [75] Liu G Y, Zou J H, Tang Q Y, et al. Surface modified Ti₃C₂ MXene nanosheets for tumor targeting photothermal/photodynamic/chemo synergistic therapy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(46): 40077–40086.
- [76] Esra I, Ozlem Y. Silica-based organic-inorganic hybrid nanoparticles and nanoconjugates for improved anticancer drug delivery[J]. *Engineering in Life Sciences*. 2018, Doi: 10.1002/elsc.201800038.
- [77] Jessica M R, Emilia P, John E E, et al. Targeted intracellular delivery of hydrophobic agents using mesoporous hybrid silica nanoparticles as carrier systems [J]. *Nano Letters*, 2009, 9(9): 3308–3311.
- [78] Kang X, Cheng Z, Yang D, et al. Design and synthesis of multifunctional drug carriers based on luminescent rattle-type mesoporous silica microspheres with a thermosensitive hydrogel as a controlled switch[J]. *Advanced Functional Materials*, 2012, 22(7): 1470–1481.
- [79] Hirsjarvi S, Passirani C, Benoit J P. Passive and active tumour targeting with nanocarriers[J]. *Current Drug Discovery Technologies*, 2011, 8(3): 188–196.
- [80] Wang S, Huang P, Chen X Y. Stimuli-responsive programmed specific targeting in nanomedicine[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(3): 2991–2994.
- [81] Rojas M, Donahue J P, Tan Z, et al. Genetic engineering of proteins with cell membrane permeability[J]. *Nature Biotechnology*, 1998, 16(4): 370–375.
- [82] Sainsbury F. Virus-like nanoparticles: Emerging tools for targeted cancer diagnostics and therapeutics[J]. *Therapeutic Delivery*, 2017, 8(12): 1019–1021.
- [83] Zhou Y Q, Peng Z L, Seven E S, et al. Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles[J]. *Journal of Controlled Release*, 2018, 270: 290–303.
- [84] Fan W P, Yung B, Huang P, et al. Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy[J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(22): 13566–13638.

Recent progress in cancer theranostics

HUANG Kai¹, LIN Jing¹, HUANG Peng^{1*}, Han Gang^{2*}, CHEN Xiaoyuan^{3*}

1. Department of Molecular Imaging, School of Biomedical Engineering, Health Science Center, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China
2. Department of Biochemistry and Molecular Pharmacology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts 01605, USA
3. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA

Abstract Theranostics is a type of emerging biomedical technology that integrates diagnostics with therapeutics, thus possesses significant biomedical impact on various diseases, especially cancer, in terms of fundamental research and clinical applications. A cancer theranostic agent is usually composed of a diagnostic component, which allows for cancer imaging and detection, and a therapeutic component, which allows for cancer therapy. Through the integration of diagnosis and therapy in a single nanoparticle, several novel merits are expected, including accurate localization of tumor area, in situ therapy, and real-time monitoring of therapeutic progress. In this paper, we firstly introduce the development of cancer theranostics and analyze their unique advantages for cancer diagnosis and treatment. We then focus on the latest progress on the construction of various cancer theranostic agents. In the end, we discuss the challenges and possible future directions of cancer theranostics.

Keywords cancer; theranostics; diagnostic agents; therapeutic agents; nanomedicine ●



(责任编辑 王志敏)