

纳米技术在癌症预防、诊断和治疗中的应用研究进展

汪超^{1*}, 范亲¹, 顾臻^{2*}, 刘庄^{1*}

1. 苏州大学功能纳米与软物质研究院, 苏州 215123

2. 加利福尼亚大学洛杉矶分校生物工程系, 洛杉矶 90095

摘要 癌症是威胁人类健康的重大疾病之一,是当前人类所面临的重要挑战。将功能性纳米材料及相关体系用于癌症治疗是目前的研究热点,主要涉及药物递送系统、疫苗、诊断和成像等领域。目前,部分成果已经进入临床或临床前研究阶段,为实时监测、准确评估及制定个性化治疗方案提供了可能。综述了近年来纳米技术在肿瘤预防、诊断、治疗、诊疗一体化及临床转化方面的研究进展,探讨了纳米技术在未来发展中的前景及挑战。

关键词 纳米技术;分子影像;诊断治疗;药物递送;纳米疫苗

癌症又称为恶性肿瘤,是一种渐进性的恶性疾病,开始于癌细胞的异常生长,进而侵蚀正常组织并可转移扩散到身体的其他部位,严重危害病人的生命和健康。当前,早期有效的癌症预防与检测能显著增加病人的存活率,但是常用的诊断方法多为活组织切片、成像及标记物检测等侵入性检测方法,灵敏度低。通常在癌症发生的中晚期才能被诊断出来,往往错过最佳的治疗时期,导致高死亡率。因而开发高特异性和高灵敏度的检测新技术显得尤为迫切^[1]。从治疗角度看,传统癌症治疗方式有手术、化疗、放疗等,近来包括免疫疗法、细胞疗法和基因疗法等新型治疗手段也在迅速发展。然而,目前使用的疗法治疗效率较低,有一定的局限性,在取得治疗效果的同时也易产生毒副作用,加剧病人的痛苦。因此,寻求高效和高生物安全性的

新型治疗策略成为癌症治疗的热点^[2]。

随着纳米科学的迅速发展,纳米技术已经被运用于生物医药领域,为克服癌症治疗的瓶颈提供了新的解决方法^[3]。利用纳米技术设计功能性生物材料用于递送药物,能够显著增加药物的溶解度和生物利用度,增加药物的肿瘤靶向性,同时还能提高药物的稳定性,从而降低化疗产生的毒副作用^[4]。此外,利用纳米技术构建的磁性纳米粒、量子点、金属纳米粒等还能潜在用于癌症诊断,显著增强诊断的灵敏度,为癌症的早期发现和及时治疗提供可能^[5]。经过多年的发展,纳米医药技术在基础研究和临床应用上都取得显著的发展。本文概述近年来纳米技术在癌症预防、诊断和治疗中的应用研究进展,并探讨其在未来的临床应用前景及挑战(图1)。

收稿日期:2018-07-04;修回日期:2018-09-28

作者简介:汪超(通信作者),教授,研究方向为生物材料、生物医学工程及免疫工程与免疫治疗,电子信箱:cwang@suda.edu.cn;范亲(共同第一作者),博士研究生,研究方向为生物材料与肿瘤免疫治疗,电子信箱:qfan@stu.suda.edu.cn;顾臻(通信作者),教授,研究方向为蛋白质递药系统、生物响应材料及仿生体系,电子信箱:guzhen@ucla.edu;刘庄(通信作者),教授,研究方向为生物材料与肿瘤纳米技术,电子信箱:zliu@suda.edu.cn

引用格式:汪超,范亲,顾臻,等. 纳米技术在癌症预防、诊断和治疗中的应用研究进展[J]. 科技导报, 2018, 36(22): 96-107; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2018.22.008



图1 本文概述内容示意

图1 Framework schematic

1 纳米技术在癌症预防方面的应用

目前,癌症的发生和发展机制尚未完全明确,使得癌症的预防较为困难。随着全球首个预防宫颈癌的疫苗于2006年被美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, FDA)批准上市,肿瘤疫苗成为近年来预防癌症的研究重点。但是大部分在研疫苗的生物利用度较低,仅能引起微弱的免疫反应,抗癌作用效果有限。纳米技术为克服这些困难提供了一个富有前景的研究方向。例如,细胞膜能够起到伪装药物载体的作用,避免在机体内被快速地清除^[6]。Zhang等^[7]利用红细胞膜包被聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)纳米粒构建了新型抗原多肽递送系统,其能够有效地增加细胞摄取,提高纳米粒在引流淋巴结中的驻留时间。该纳米疫苗可增加CD86的表达和炎症因子的分泌,有效预防相关黑色素瘤的产生。Roy等^[8]设计了金属氧化纳米粒作为肿瘤抗原的递送载体,用于递送基于巨噬细胞作用的抗肿瘤疫苗,该纳米复合物通过增加CD4⁺细胞的免疫反应增强抗肿瘤效果,并且能够维持巨噬细胞在促炎和抗炎两方面的平衡。

Kong等^[9]利用表面修饰甘露糖的壳聚糖纳米粒载黑色素瘤细胞溶解物构建肿瘤预防疫苗。体外实验的研究结果表明,该纳米粒能够激发髓源性树突状细胞

的成熟,并刺激抗原表达。此外,这种纳米疫苗易被内源性的树突细胞吞噬,从而增加毒性T淋巴细胞的响应,提高血清中IFN- γ 和IL-4因子水平,显著延缓了肿瘤的产生。Moon等^[10]利用载有病人特异性抗原的脂蛋白纳米圆盘,特异性地激活机体的免疫系统,产生细胞毒性T细胞,有效识别和杀死肿瘤。同时与检查点抑制剂联合治疗,该方法能够产生记忆作用,当再将相同的肿瘤细胞重新移植到小鼠体内时,这些细胞能被机体的免疫系统抑制,并不产生新肿瘤。Gao等^[11]设计了一种简约的纳米疫苗,利用载有肿瘤的抗原的聚合物纳米粒来对抗肿瘤,依靠疫苗激活干扰素基因刺激因子产生免疫刺激和免疫防御作用,抵抗多种肿瘤并产生记忆作用。为寻找更加安全和高效的抗原用于刺激免疫应答,Ma等^[12]提出了用颗粒化乳液作为疫苗佐剂,开发了一种Pickering乳液,其模拟天然抗原结构,使佐剂能与抗原呈提细胞产生3D动态作用。该乳液能高效地装载抗原,安全性高且稳定性好,具有优异的免疫活性,为更好地设计疫苗佐剂提供了新的思路。

2 纳米技术在癌症诊断方面的研究

肿瘤的早期诊断对病人的存活率的提高具有举足轻重的作用。然而,目前通常只有当组织发生可见的病变后才能检测出癌症,此时,往往有大量的恶性细胞已经分化和转移。微小的转移灶极难通过现代成像技术检测,因而往往错过最佳的治疗时间。利用纳米技术构建高度灵敏性的造影剂用于肿瘤的早期诊断是纳米医疗的研究重点之一^[13]。目前,利用纳米技术构建的纳米造影剂可以赋予纳米粒不同的造影特性,使其定位到特定组织和器官,产生强对比度,已被用于计算机断层扫描、磁共振成像、放射性成像等方面的研究,取得显著的进展;有助于医疗工作者更早、更加精确地检测病变组织,制定最佳治疗方案。例如,金纳米粒具有优良的生物相容性及高X射线衰减系数,通过调控金纳米粒的尺寸和表面的靶向基团,增加金纳米粒在疾病部位的浓集,提高成像对比度。Wang等^[14]设计制备了Cu₇S₄-Au异质结纳米晶,其光热转换的效率可高达64.4%,显著提高光热效果。通过点击化学,利用叠氮修饰的多肽将炔基修饰的¹⁹F功能分子连接在Cu₇S₄-Au的表面,开发多功能纳米探针,能够有效地用于肿瘤CT/¹⁹F-MRI多模态成像指导下的光热治疗研究。

纳米技术还具备使分子表面的标记物可视化的能力,从而帮助识别肿瘤所处的特定阶段,并可观测因治疗诱导产生的肿瘤细胞死亡情况,使医疗工作者能观测到传统成像技术所看不到的细胞水平,甚至分子水平的变化。Rao等^[15]设计了靶向原位配体的自组装纳米粒,组装前体经静脉注射后,能被癌症凋亡时产生的酶切断,诱导产生特异性的组装行为,通过这种纳米粒运载不同的成像造影剂能够检测局部肿瘤对治疗所产生的反应。在体内分子水平上追踪体内细胞死亡情况对于精确地制定治疗方案有至关重要的作用。

此外,利用纳米技术构建的纳米生物传感器能在体外识别肿瘤的特异性配体,一旦产生特异性的结合后,传感器可将生化反应转变为可定量的光电磁信号,有效地检测恶性肿瘤的存在、活性及浓度。纳米技术能够高通量地检测生物靶点,增强灵敏度,降低检测的局限性,提高整体的诊断水平。例如,Weissleder等^[16]设计了一类诊断磁共振传感器,具有高度集成的系统,包括微流控处理电路和核磁共振探头等,信噪比高,能有效地检测临床样品中细胞、囊泡和蛋白质。Wang等^[17]构建了巨磁阻传感器用于检测基因突变,这种纳米传感器能通过感应局部磁场变化进行信号传导,为同时检测和定量DNA甲基化和变异提供了经济便捷的平台。纳米生物传感器能高通量地同时分析多个样品中的多种标记物,通过分析不同生物标记物和网络信号的相关性筛查恶性肿瘤,显著提高治疗效果。

3 纳米技术在癌症治疗方面的研究

3.1 纳米技术在癌症的手术治疗中的应用

目前,手术治疗是应用最广泛、最有效的癌症治疗措施。近年来,运用纳米技术助力肿瘤手术治疗成为新的研究方向。传统手术治疗主要以外力方式去除病变组织,会不可避免地对人体正常组织或器官造成损伤。其中,术中或术后大出血是危害病人的生命的因素之一。许多纳米材料被用于构建快速高效的止血措施,显著提高了手术治疗过程中的安全性。近日, Ma等^[18]提出了一种由碳纳米管和壳聚糖衍生物制备的纳米复合多孔晶胶,该材料对深度创伤出血表现出优异的止血效果。此外,肉眼对微观肿瘤的辨别度差也是手术治疗效果的限制因素,人眼难以在正常组织的背

景中检测到微观肿瘤或细胞簇。纳米技术可为手术明确肿瘤边缘,有效地标记残留肿瘤细胞和微转移灶,提高检测分辨率,为判断肿瘤切除情况提供了高效的措施^[12]。主要应用的纳米技术有量子点、表面增强的拉曼散射纳米粒(surface-enhanced Raman scattering, SERS)和可随肿瘤微环境及亚细胞环境激活的纳米探针等。Low等^[19]制备了一种具有实时成像功能的肿瘤特异性荧光探针,该策略主要利用叶酸作为靶头特异性地递送近红外染料,准确地描绘肿瘤边缘,使病灶可视化。纳米探针显著提高了检测灵敏度,能指导医生在手术切除过程中精准地切除残留的肿瘤细胞,使病人在术后获得更好的治愈率。

3.2 纳米技术在癌症化疗中的研究

化疗是临床应用最广泛的癌症治疗方法之一。但是,传统化疗药物缺乏靶向性,容易对正常组织造成不同程度的损伤,给病人带来极大的痛苦。化疗药物在体内易被快速清除,往往需要多次给药,而长时间用药易产生耐药性,降低化疗药物的效果,从而降低病人的治愈率。因而依据酸碱度、氧化还原梯度、酶活性、乏氧程度等肿瘤微环境的特点,利用纳米技术构建智能递释系统,特异性地在肿瘤部位释药,为克服这些困难提供新策略^[20]。此外,可依据肿瘤细胞表面的特异性受体,利用靶向基因修饰纳米粒子^[21],构建靶向递释系统,与癌细胞产生特异性的结合,浓集于肿瘤部位发挥作用,增加肿瘤的深层渗透^[22],达到高效低毒的效果,并且可逆转肿瘤耐药性^[23]。Yu等^[24]发现铁蛋白是与TTR1受体结合后,通过脑内皮细胞转胞吞穿过血脑屏障,使铁蛋白富集到胞内溶酶体中降解释放药物。

此外,由纳米材料构建的载体能同时递送多种不同特性的药物,使治疗效果最大化。Dai等^[25]报道了一种两性亲氟脲苷-喜树碱药物共轭化合物,其能自组装形成纳米囊结构,具有联合药物输送的作用。Huang等^[26]构建了白蛋白共载药仿生递送系统,同时将装载的紫杉醇和维甲酰胺递送至脑肿瘤。维甲酰胺能通过多种机制(如诱导细胞凋亡、抗血管生成和调控肿瘤微环境等)协同紫杉醇对脑胶质瘤进行治疗,利用细胞穿膜肽进行修饰后,显著增强了药物的血脑屏障穿透性和渗透能力。然而,纳米技术用于肿瘤化疗的转化依然任重道远,特别是需要开发易于工业化生产的纳米制剂,完善体内外药理学评价,从而加速潜在临床转

化。

3.3 纳米技术在癌症放疗中的研究

放射治疗是除化疗、手术外另一种临床常用的治癌方法,又被称为放疗(radiotherapy, RT)。X射线治疗是临床上最常采用的放疗方式,主要通过高能量X射线破坏快速分化的癌细胞,抑制肿瘤生长,减少对正常细胞的损伤^[27]。然而,实体瘤由于血管中的氧气供应不足容易产生乏氧现象,导致比正常组织高出2~3倍的放疗耐受性,使得治疗效果不佳^[28]。因此需要将高电离强度的放射物较精确地递送至肿瘤组织,诱导肿瘤细胞凋亡。另一方面,放疗容易造成对正常组织的损伤。此外,有些肿瘤细胞离辐射位点较远,只能接受到相对较弱的射线。目前,提高放疗效果的方式主要有3种,包括增强肿瘤组织的放射敏感性、逆转辐射耐受及提高健康组织的耐受性。已有不少研究旨在寻找有效的策略去克服乏氧所导致的放疗耐受性,提高放射敏感性。利用纳米技术构建的氧递送载体就是其中之一。氟碳是一种具有高亲和性的温敏性碳氟化合物,它可以用于氧气吸附和递送。Liu等^[29]设计并制备了吸附全氟碳的氧化钽纳米粒用来增敏放疗,纳米粒能够通过氧化钽将放射的能量集中于肿瘤,吸附的全氟碳能够持续释放氧气增加肿瘤氧化。纳米颗粒也可作为理想的放射增敏剂,用于增效放疗效果。Zhao等^[30]制备了一种具有生物降解性质的硒化铋纳米材料,实现了在增敏肿瘤放疗的同时,对正常组织进行了有效的放疗防护。Tang等^[31]报道了一种基于“聚集诱导发光(Aggregation-induced emission, AIE)”原理构建的纳米放疗增敏剂(图2),其具有线粒体靶向功能,并通过在线粒体中诱导产生单线态氧,增加肿瘤细胞对放疗的敏感性,提高治疗效果。

3.4 纳米技术在癌症光疗中的研究

光疗主要是利用非侵入性的光刺激治疗外周感染和恶性肿瘤,具有可成像、低毒性、易操纵和控制释放等特点^[32]。目前,光热疗法和光动力疗法是主要的两大治疗策略。光热疗法主要利用光热转化材料将光能转化为热,杀死肿瘤细胞。与此同时,热消融产生的原位肿瘤抗原的释放,能有效刺激机体免疫反应,起到抑制远端肿瘤的效果。良好的光热剂需要满足安全无毒、稳定及高光热转换效率,特别是能将组织穿透性强的近红外光进行热转化^[33]。目前,许多有机或无机的近红外纳米材料已经被用于光热治疗,包括小分子染料、金

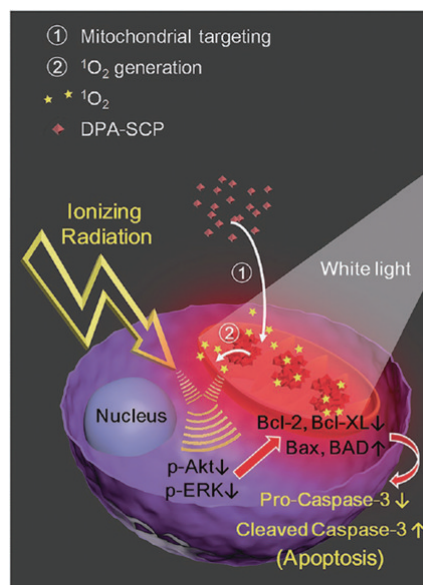


图2 基于AIE特点构建的纳米放疗增敏剂的作用机制示意^[30]

Fig. 2 Schematic of the mechanism of radiosensitizer based on AIE features^[30]

纳米棒、碳纳米管、普鲁士蓝、聚合物纳米粒、多肽等^[28]。然而,光热疗法易诱导肿瘤细胞产生热休克蛋白,增加热耐受性,降低热疗效果。因而需要设计具有高光热转换效率的近红外吸收材料^[34],在低能量的红外照射下产生高光热转换效率,并通过下调热休克蛋白的表达增加肿瘤细胞对热敏感性。Zhou等^[35]利用多孔结构的稀土上转换发光纳米材料递送光热转换材料和热休克蛋白的siRNA,同时沉默热休克蛋白合成基因,提升了光热治疗的效果。Liu等^[36]制备了聚乙二醇修饰的金属有机纳米材料,并装载热休克蛋白抑制剂——藤黄酸。该系统能抑制耐热相关蛋白质的表达,并通过低温加热导致癌肿瘤细胞的有效凋亡。此外,光热疗法会产生细胞的炎症反应,继而促进肿瘤生长,影响治疗效果。为解决该问题,Tan等^[37]研发了一种同时具有光热治疗和抗炎作用的纳米胶囊。该纳米胶囊具有金纳米棒光热效应,可在近红外光激发下导致肿瘤消亡。其表面修饰的阿司匹林会在肿瘤环境下释放,有效抑制因光热治疗所引发的炎症反应。

光动力疗法利用特定波长的光照射光敏剂,诱导产生单线态氧或活性氧等,产生细胞毒性从而选择性地杀死肿瘤^[38]。有机光敏剂普遍存在水溶性差、稳定性差、靶向性差等问题。在可见激发光范围内,光源对人体的穿透性差。而纳米材料作为光敏剂的载体,能有

效地改善光敏剂的亲水性,提高靶向性,增加纳米光敏剂在肿瘤内的滞留,降低光毒性。一些纳米材料如富勒烯、纳米金、二氧化钛及氧化锌纳米粒等,其自身具有与光敏剂相似的肿瘤杀伤功能。此外,纳米材料能被外界的能量激活,为光敏剂提供能量,扩大光敏剂在近红外光下的吸收范围^[39]。Liu等^[40]将二氢卟吩e6药物、小分子免疫调节剂和光敏剂共载于上转化纳米粒子中,制备多功能纳米粒,经近红外区光照射后能增强组织的穿透性。通过光动力治疗来杀伤肿瘤,产生肿瘤抗原库,在免疫调节剂的作用下,纳米粒子产生更强的免疫应答。将光动力疗法与CTLA-4免疫检测点阻断治疗联用,产生了强有力的抗肿瘤免疫效果。

3.5 纳米技术在癌症免疫疗法中的研究

近年来,利用机体免疫功能对抗肿瘤的免疫疗法受到极大关注。癌症疫苗、免疫检查点阻断、细胞过继免疫疗法等在临床治疗方面取得了显著的成果^[41-42]。由生物材料构建的纳米/微米载体和植入骨架等能特异性地递送免疫激动剂,提高免疫效果,降低毒副作用^[43]。Gu等^[44]报道了能在肿瘤局部持续降解释放免疫检查点抑制剂的微针透皮贴片(图3),增加anti-PD-1在肿瘤微环境的驻留时间,这种方法与游离抗体相比能够诱导极性抑瘤免疫反应,40%的小鼠能够存活超过40天。Mooney^[45]构建了微米尺度的棒状介孔二氧化硅材料,并在材料表面结合肿瘤抗原,经注射后,棒状材料会通过自组装形成一种支架结构,吸引T细胞和B细胞等免疫细胞,形成类似于淋巴结的微环境。许多合成的生物材料自身能够作为辅剂参与构建新型癌症疫苗。Fiering等^[46]构建了一种自组装病毒样纳米粒,产生

强大的系统性抗肿瘤免疫作用,有效地消除了肺部的转移瘤。

此外,利用纳米材料将免疫疗法与传统疗法如化疗、放疗、光疗等联用,能够增强机体的免疫响应,提高治疗效果。Gu等^[47]报道了一种通过水凝胶进行局部活性氧(reactive oxygen species, ROS)响应缓释化疗药物,并且和anti-PD-L1抗体连用达到高效的肿瘤治疗效果,并可有效控制术后肿瘤的复发。Wang等^[48]设计了一种能吸附肿瘤特异性抗原的纳米颗粒,能够被抗原呈提细胞吞噬,提高机体的免疫反应,增强了放疗产生的远端效应及与免疫检查点联合治疗的抗癌增强效果。Liu等^[49]制备了一种刺激响应性水凝胶,主要由放射性同位素碘¹³¹标记的过氧化氢酶、免疫佐剂CpG以及海藻酸钠构成(图4)。该策略可通过较低放射性剂量摧毁原位实体瘤,并触发机体的抗肿瘤免疫作用。与免疫检查点抑制剂联用后,能有效抑制肿瘤转移和防止肿瘤复发。Lin等^[50]报道了一种基于纳米有机框架的放疗、放疗动力疗法和免疫检查点连用的策略治疗局部和全身肿瘤的治疗策略。Chen等^[51]制备了一种共递送DNA、RNA分子佐剂和肿瘤新抗原的纳米疫苗。他们通过将沉默Stat3基因的小发卡RNA(shRNA)和DNA CpG引入同一个微米材料中,并通过亲疏水作用装载疏水性新抗原,将复合疫苗协同递送至抗原呈递细胞中。与普通疫苗相比,该协同疫苗能够刺激产生9倍杀伤性T细胞,形成相应的免疫记忆。Gao等^[52]通过构建高密度脂蛋白纳米载体包载siRNA,再将siRNA安全递送入脑,肿瘤细胞通过巨胞饮“营养蛋白”维持生长和生存的特征,靶向Ras激活依赖型脑胶质母细胞瘤,沉默相关基因,诱导肿瘤细胞凋亡。

3.6 纳米技术在癌症基因疗法中的研究

基因疗法旨在将特定基因导入患者细胞中,以纠正或补偿异常基因并可表达特定蛋白,达到治疗的目的,避免化疗所引起系统性毒性并克服耐受性^[53]。基因疗法的发展在很大程度上依赖于纳米递送技术,金纳米粒、聚合物纳米粒及脂质纳米粒等是基因递送的主要载体,能有效地递送小分子核酸,防止其在胞外被核酸酶降解,并可改善药物分布。例如,CRISPR-Cas9是一种通过DNA剪切技术治疗多种疾病的基因疗法,但是递送效率差制约了该技术的有效应用^[54]。Jiang等^[55]报道了一种多功能的脂质包裹的金纳米粒载体递送Cas9-sgPlk-1质粒用于肿瘤治疗,金纳米粒内核既能够

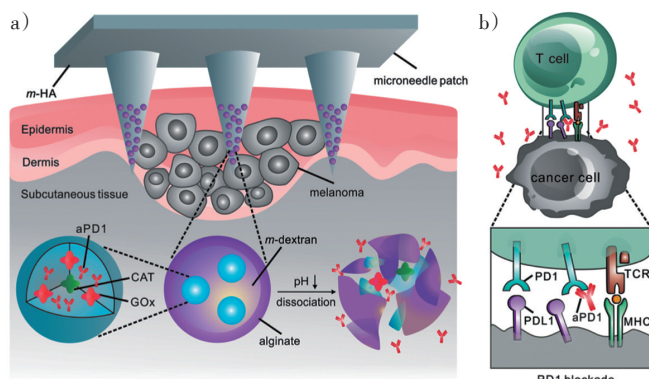


图3 递送免疫检查点抑制剂的微针透皮贴片^[44]

Fig. 3 Diagram of microneedle-patch platform for the delivery of anti-PD-1^[44]

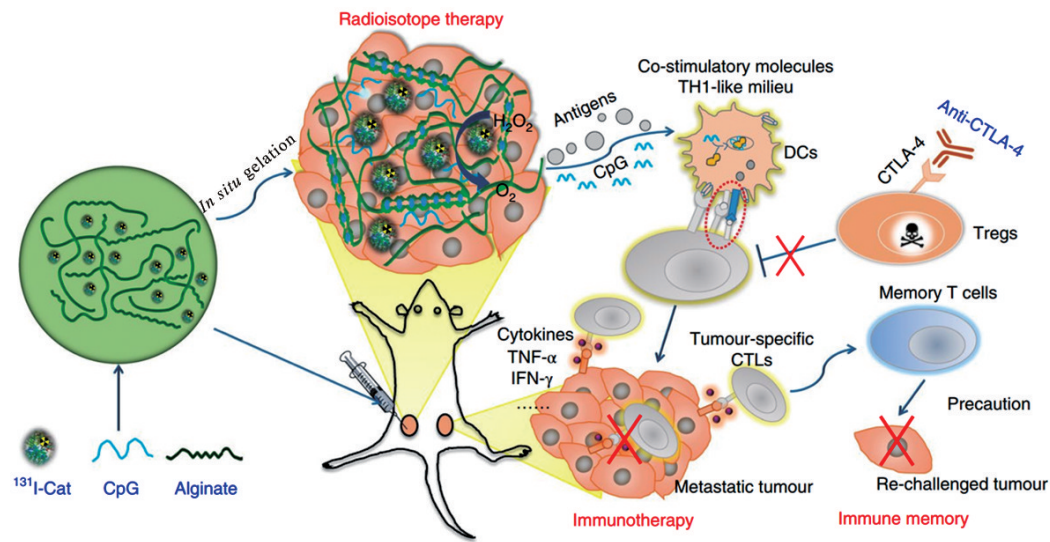


图 4 刺激响应性水凝胶用于放疗与免疫疗法协同作用的机制^[49]

Fig. 4 Mechanism diagram of stimuli-responsive hydrogel for synergy between radiotherapy and immunotherapy^[49]

递送质粒,又具有光热响应增强释放能力,有效提高了基因递送的效率。此外,DNA 还可以直接用于构建纳米载体^[56]。Ju 等^[57]报道了一种基于核酸适体 sgc8c 和 sgc4f 的双受体介导的 siRNA 递送系统,形成双锁的结构,实现了低毒、高效的 siRNA 运载与特异性基因沉默,成功抑制了肿瘤生长。Zhao 等^[58]设计了自组装 DNA

“纳米机器人”递送凝血酶(图 5)。通过将凝血酶包裹在内部空腔,隔绝外界底物,使其处于非活性状态。当到达肿瘤相关血管时,DNA 纳米机器上的适配体识别标志物并产生结构变化,使整个 DNA 纳米机器从管状结构转变为平面结构,暴露出凝血酶进而诱导栓塞,实现有效包载和智能递送。

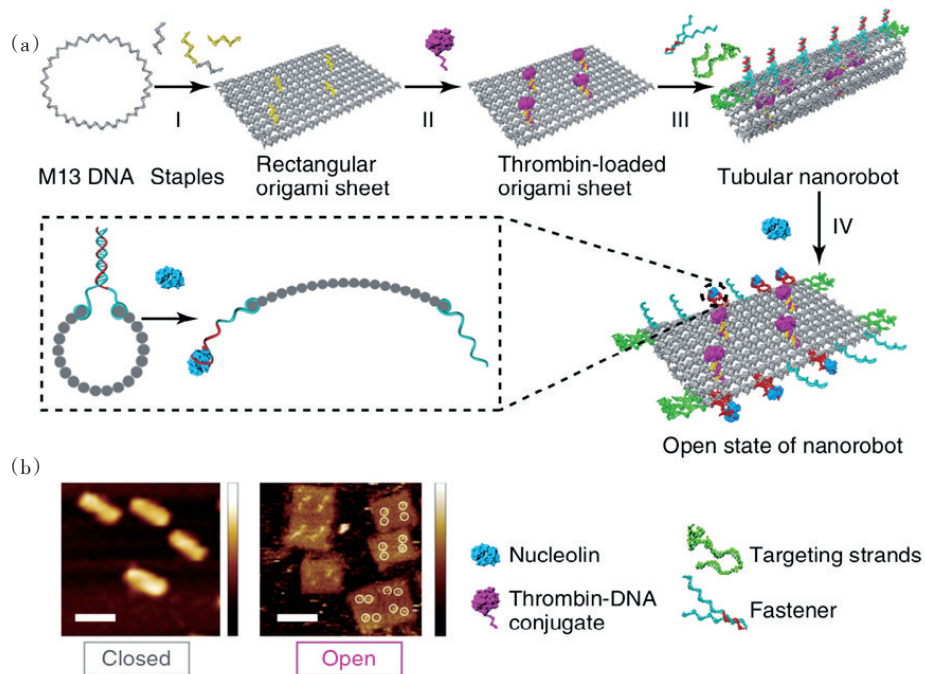


图 5 DNA 纳米机器人的设计和表征^[58]

Fig. 5 The design and characterization of DNA nanorobot^[58]

3.7 纳米技术在癌症其他治疗方法中的研究进展

目前,纳米技术还被应用于射频、磁热和高强度超声聚焦(high-intensity focused ultrasound, HIFU)等其他治疗方法的研究中。射频疗法是在成像技术的引导下,将消融电极针准确插入肿瘤部位,利用射频脉冲能量使肿瘤组织产生高温,进而促使局部肿瘤组织凝固坏死^[59]。射频疗法在临床上已经被用于多种实体瘤的治疗。然而传统射频疗法的热传导效率较低,加热范围仅限于电极附近,且缺乏肿瘤特异性,易对正常组织产生损害。经合理设计的纳米材料如金纳米粒、氧化铁纳米粒、量子点和碳纳米材料等,可具备高热学性质,能有效克服传统射频疗法的局限性^[60]。Xu等^[61]将空化效应的概念应用于射频疗法中,设计并制备了一种载有薄荷醇的PLGA纳米胶囊。在持续射频热效应的作用下,液态薄荷醇产生气泡,气泡空化时产生的局部高热和微射波能提高热效率并增加射频消融范围,有助于降低射频功率和减少治疗时间,提高治疗的安全性。

磁感应热疗是将磁性介质递送至肿瘤组织,在交变磁场的作用下产生局部热效应,导致肿瘤细胞不可逆地死亡^[62]。近年来,磁性纳米粒子介导的磁流体热疗受到了广泛关注。经功能化修饰的超顺磁性纳米粒具有高生物安全性、稳定性及热敏性,能选择性地靶向肿瘤细胞或组织,高效地抑制杀伤肿瘤^[63]。目前,以氧化铁为代表的磁性纳米粒已经进入了临床研究阶段,具有广阔的应用前景。Fan等^[64]报道了一种氧化铁涡旋磁纳米环,其具有优异的磁学性能和热转化效率。该纳米制剂的吸收速率显著高于临床上使用的超顺氧化铁纳米粒,可达到低剂量、高效的抗肿瘤效果。Bae等^[65]构建了一种镁- γ -氧化铁杂化超顺磁纳米粒,其具有极高的固有损耗功率和热诱导特性,可在体内和体外完全杀死肿瘤,具有一定的应用前景。

HIFU主要是通过将超声波聚集于体内肿瘤部位,促使局部产生瞬态高温、空化效应及机械效应,在消融肿瘤细胞同时避免对正常组织造成损伤^[66]。然而,HIFU疗法相对较低的治疗效率和安全性限制了其在临床中的应用。因为通常声波的穿透性较弱,能量会随着组织深度的增加而减弱,并不能有效地杀死深层肿瘤^[67]。许多无机和有机纳米颗粒可作为HIFU疗法的增敏剂,能特异性地聚集在肿瘤局部,增加肿瘤靶部位的能量沉积。例如,Shi等^[68]报道了一种装载温敏全氟己

烷的功能化介孔二氧化硅纳米胶囊。其具有高稳定性,易被组织摄取,经HIFU激发后,全氟己烷将转变为大量小气泡,可在肿瘤部位发生聚集并转变成为大气泡,促使肿瘤发生机械性损伤,释放自由基,提高肿瘤消融效果。

4 纳米技术在癌症诊断治疗一体化方面的研究

运用成像技术引导肿瘤切除是诊疗的重要应用之一,诊断纳米粒能特异性地标记癌细胞,尤其是肿瘤边界和微小转移灶,能够指引外科医生有效地手术切除肿瘤。此外,纳米技术能够将特异性靶向基团、药物及成像剂等同时递送至病变组织,实现诊断和治疗一体化,增加治疗效果并减少毒副作用。目前,已有很多诊疗方面的纳米材料被报道,如碳纳米管/量子点、聚合物纳米粒、无机纳米粒等。Huang等^[69]设计了一种含乳糖配体的铂两亲化合物前药,经自组装形成胶束或囊泡后,该铂两亲性化合物能够特异性地靶向肝癌细胞,兼具荧光和核磁共振的成像能力,并在激光照射后能产生显著抗癌效果。这种具有主动靶向和成像能力的多重功能诊疗纳米粒在精准纳米医疗方面有着较大潜力。Zhou等^[70]开发了一种热敏诊疗一体化递药系统,通过将化疗药物装载在纳米粒中,利用硫化铜包裹,实现影像指导下的抗肿瘤药物的精准递送,并能被肾脏代谢,减少因材料蓄积导致的长期毒性。

Chen等^[71]设计了一种仿生磁黑色素功能性纳米粒,通过黑色素吸附放射性核素⁶⁴Cu,进行标记。该仿生黑色素纳米粒能够用于核磁共振成像、正电子发射计算机断层显像和光声成像这3种成像模式对肿瘤进行表征。此外,黑色素具有较好的光热转化效率,利用低激光照射就可以产生高效光热治疗的效果。Liu等^[72]报道了一种基于二硫化钼的功能性脂质小囊纳米点,能够实现磁共振成像、光声成像和CT成像于一体的多模成像,且能实现多模成像下的光热治疗,治疗效果显著;该研究组还设计了一种可降解的空心二氧化锰纳米递释载体,实现了肿瘤微环境的响应成像,能特异性地释放药物并改善肿瘤乏氧环境,提高癌症治疗的效果^[73],该纳米载体能有效地提高化学疗法和光动力治疗的协同效果,引起一系列的抗肿瘤免疫效应。与免疫检查点阻断方法连用后,不仅可以杀伤原发肿瘤,同时

也抑制了远端肿瘤的生长,为开发研究转移瘤的治疗方法提供了新的思路。

5 纳米技术在癌症临床治疗上的应用

目前,纳米技术的应用已经涉及到新型医疗产品研发的各个方面,包括治疗、诊断、成像及医疗设备等。进入临床前或临床研究的纳米药物已经超过200个,但是仅有约10%的纳米药物成功进入一期临床实验^[74]。自1995年以来,FDA批准了50余种纳米药物,包括脂质体、聚合物纳米粒、胶束、无机纳米粒及蛋白纳米粒等。其中癌症治疗的纳米药物(表1)包括盐酸阿

霉素脂质体注射液、长春碱脂质体、伊立替康脂质体、醋酸亮丙瑞利、紫杉醇纳米微粒制剂等^[75]。利用脂质体构建的纳米药物能增加原物在肿瘤中的富集,克服肿瘤耐药性、提高疗效并降低毒副作用。白蛋白紫杉醇(Abraxane)主要是利用白蛋白结合技术增加了载药量,扩大了药物的适应症且能降低了不良反应。除载药纳米粒外,磁性氧化铁纳米粒也已经用于临床上脑胶质瘤的热消融疗法。这些纳米制剂可被递送到病灶处,并可显著改善原药的毒性,有效减少对正常组织的损伤。在纳米技术的帮助下,未来癌症治疗正朝着更加个性化的精准治疗方向发展。

表1 临床使用的抗癌纳米药物^[75]
Table1 Anticancer nanomedicine clinically approved

Trade Name	Company	Formulation/target	Indication
Abraxane	Abraxis Bioscience, Astra Zeneca, Celgene	Paclitaxel	Various cancers
DaunoXome	Galen	Daunorubicin	Kaposi's sarcoma, ovarian cancer, breast cancer, multiple myeloma
DepoCyt	Pacira	Cytarabine	Malignant lymphomatous meningitis
Doxil/Caelyx	Orthobiotech, Schering-Plough	Doxorubicin	Kaposi's sarcoma, ovarian cancer, breast cancer, multiple myeloma
Genexol-PM	Samyang Biopharm	Paclitaxel	Breast cancer, lung cancer, ovarian cancer
Lipo-Dox	Taiwan Liposome	Doxorubicin	Kaposi's sarcoma, ovarian cancer, breast cancer
Marqibo	Talon	Vincristine	Acute lymphoblastic leukemia
Mepact	Takeda	Mifamurtide MTP-PE	Osteosarcoma
Myocet	Cephalon	Doxorubicin	Breast cancer
NanoTherm	Magforce Nanotechnologies	Iron oxide nanoparticle	Thermal ablation of glioblastoma
Oncaspar	Enzon	PEG asparaginase	Acute lymphoblastic leukemia
Ontak	Eisai Medical Research	DAB389IL-2	Recurrent CD25+ T cell lymphoma
Zinostatin stimalamer	Yamanouchi	styrene maleic acid neocarzinostatin	Liver cancer, renal cancer

6 肿瘤纳米医学面临的挑战与展望

近年来,纳米技术在肿瘤医疗的各个领域的潜在应用得到广泛的关注,研究重心逐步从基础研究转向临床应用的探究,取得了一些成果,也依然面临着许多挑战。纳米医学的安全性问题亟待进行系统性的考察,例如考察材料的生物相容性,在体内的吸收、代谢、排泄行为等。另外,关于高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)在人体上

是否存在,近年来争议突出,临床实验表明,EPR效应虽然在动物实验上效果良好,但在人体模型上效果并不显著^[76]。纳米材料与生物机体内的相互作用,特别是纳米材料本身的免疫学效应与体内免疫系统的相互作用需要进一步阐明,优化纳米载体的形状、大小、表面理化性质等^[40]。此外,纳米材料及其构建的纳米载体在制备时需要严格控制条件,如何批量生产并控制纳米药物的质量是纳米药物的临床转化的关键之一。

设计新型纳米制剂必须选择更加安全的设计制备原则,选用高生物安全性、可降解的医用生物材料制备载体。系统地考察纳米材料对靶组织和非靶组织的潜在作用,提高材料的特异性、靶向性。此外,纳米医学的发展还需完善监督管理措施,对于新药申报来说,需要规范并优化纳米药物审批的法规条例,潜在加速临床前研究和审批过程^[7]。制定标准化的生产制备流程有助于推动纳米医学进入临床应用。

参考文献 (References)

- [1] Veisoh O, Kievit F M, Ellenbogen R G, et al. Cancer cell invasion: Treatment and monitoring opportunities in nanomedicine [J]. *Advanced Drug Delivery Review*, 2011, 63(8): 582-596.
- [2] Sun Q H, Zhou Z X, Qiu N S, et al. Rational design of cancer nanomedicine: Nanoproperty integration and synchronization[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(14): 1606628.
- [3] Gu X G, Kwok R T K, Lam J W Y, et al. Aiegens for biological process monitoring and disease theranostics[J]. *Biomaterials*, 2017, 146: 115-135.
- [4] Gu Z, Chen X Y. Towards enhancing skin drug delivery[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018, 127: 1-2.
- [5] Liu D, Yang F, Xiong F, et al. The smart drug delivery system and its clinical potential[J]. *Theranostics*, 2016, 6(9): 1306-1323.
- [6] Zhu G Z, Zhang F W, Ni Q Q, et al. Efficient nanovaccine delivery in cancer immunotherapy[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(3): 2387-2392.
- [7] Guo Y, Wang D, Song Q, et al. Erythrocyte membrane-enveloped polymeric nanoparticles as nanovaccine for induction of antitumor immunity against melanoma[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(7): 6918-6933.
- [8] Chattopadhyay S, Dash S K, Mandal D, et al. Metal based nanoparticles as cancer antigen delivery vehicles for macrophage based antitumor vaccine[J]. *Vaccine*, 2016, 34(7): 957-967.
- [9] Shi G N, Zhang C N, Xu R, et al. Enhanced antitumor immunity by targeting dendritic cells with tumor cell lysate-loaded chitosan nanoparticles vaccine[J]. *Biomaterials*, 2017, 113: 191-202.
- [10] Kuai R, Ochyl L J, Bahjat K S, et al. Designer vaccine nanodiscs for personalized cancer immunotherapy[J]. *Nature Materials*, 2016, 16: 489.
- [11] Luo M, Wang H, Wang Z H, et al. A STING-activating nanovaccine for cancer immunotherapy[J]. *Nature Nanotechnology*, 2017, 12(7): 648-654.
- [12] Zhao T, Huang G, Li Y, et al. A transistor-like pH nanoprobe for tumour detection and image-guided surgery[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2016, 1(1): 6.
- [13] Liu C H, Qi F P, Wen F B, et al. Fluorescence detection of glutathione (GSH) and oxidized glutathione (GSSG) in blood with a NIR- excitable cyanine probe[J]. *Methods and Applications in Fluorescence*, 2017, 25(4): 580-586.
- [14] Cui J B, Jiang R, Guo C, et al. Fluorine grafted Cu₇S₄-Au heterodimers for multimodal imaging guided photothermal therapy with high penetration depth[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(18): 5890-5894.
- [15] Ye D Y, Shuhendler A J, Cui L N, et al. Bioorthogonal cyclizationmediated *in situ* self- assembly of small- molecule probes for imaging caspase activity *in vivo*[J]. *Nature Chemistry*, 2014, 6(6): 519-526.
- [16] Haun J B, Castro C M, Wang R, et al. Micro-NMR for rapid molecular analysis of human tumor samples[J]. *Science Translational Medicine*, 2011, 3(71): 71ra16.
- [17] Rizzi G, Lee J R, Dahl C, et al. Simultaneous profiling of DNA mutation and methylation by melting analysis using magnetoresistive biosensor array[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(9): 8864-8870.
- [18] Zhao X, Guo B L, Wu H, et al. Injectable antibacterial conductive nanocomposite cryogels with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2784.
- [19] Mahalingam S M, Kularatne S A, Myers C H, et al. Evaluation of novel tumor-targeted near-infrared probe for fluorescence-guided surgery of cancer[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 61(21): 9637-9646.
- [20] Lu Y, Aimetti A A, Langer R, et al. Bioresponsive materials [J]. *Nature Reviews Materials*, 2016, 2: 16075.
- [21] Luo M, Feng Y Z, Wang T W, et al. Micro-/nanorobots at work in active drug delivery[J]. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(25): 1706100.
- [22] Ju C Y, Mo R, Xue J W, et al. Sequential intra-intercellular nanoparticle delivery system for deep tumor penetration[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, 53(24): 6253-6258.
- [23] Sivak L, Subr V, Tomala J, et al. Overcoming multidrug resistance via simultaneous delivery of cytostatic drug and P-glycoprotein inhibitor to cancer cells by HPMA copolymer conjugate[J]. *Biomaterials*, 2017, 115: 65-80.
- [24] Fan K L, Jia X H, Zhou M, et al. Ferritin nanocarrier traverses the blood brain barrier and kills glioma[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(5): 4105-4115.
- [25] Liang X L, Gao C, Cui L, et al. Self-assembly of an amphiphilic janus camptothecin - floxuridine conjugate into liposome-

- like nanocapsules for more efficacious combination chemotherapy in cancer[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(40): 1703135.
- [26] Lin T T, Zhao P F, Jiang Y F, et al. Blood-brain-barrier-penetrating albumin nanoparticles for biomimetic drug delivery via albumin-binding protein pathways for anti-glioma therapy[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(11): 9999-10012.
- [27] Fan W P, Bu W B, Zhang Z, et al. X-ray radiation-controlled norelease for on-demand depth-independent hypoxic radiosensitization[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(47): 14026-14030.
- [28] Fan W P, Yung B, Huang P, et al. Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy[J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(22): 13566-13638.
- [29] Song G S, Ji C H, Liang C, et al. TaO_x decorated perfluorocarbon nanodroplets as oxygen reservoirs to overcome tumor hypoxia and enhance cancer radiotherapy[J]. *Biomaterials*, 2017, 112: 257-263.
- [30] Du J, Gu Z, Yan L, et al. Poly(Vinylpyrrolidone)- and selenocysteine-modified Bi₂Se₃ nanoparticles enhance radiotherapy efficacy in tumors and promote radioprotection in normal tissues[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(34): 1701268.
- [31] Yu C Y Y, Xu H, Ji S, et al. Mitochondrion-anchoring photosensitizer with aggregation-induced emission characteristics synergistically boosts the radiosensitivity of cancer cells to ionizing radiation[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(15): 1606167.
- [32] Yuan H X, Chong H, Wang B, et al. Chemical molecule-induced light-activated system for anticancer and antifungal activities[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(32): 13184-13187.
- [33] Li A, Li X, Yu X J, et al. Synergistic thermoradiotherapy based on PEGylated Cu₃BiS₃ ternary semiconductor nanorods with strong absorption in the second near-infrared window[J]. *Biomaterials*, 2017, 112: 164-175.
- [34] Li R Y, Zhang L B, Shi L, et al. MXene Ti₃C₂: An effective 2D light-to-heat conversion material[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(4): 3752-3759.
- [35] Wang L, Gao C, Liu K Y, et al. Cypate-conjugated porous up-conversion nanocomposites for programmed delivery of heat shock protein 70 small interfering RNA for gene silencing and photothermal ablation[J]. *Advanced Functional Materials*, 2016, 26(20): 3480-3489.
- [36] Yang Y, Zhu W J, Dong Z L, et al. 1D coordination polymer nanofibers for low-temperature photothermal therapy[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(40): 1703588.
- [37] Dong Q, Wang X W, Hu X X, et al. Simultaneous application of photothermal therapy and an anti-inflammatory prodrug using pyrene-aspirin-loaded gold nanorod graphitic nanocapsules[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 57(1): 177-181.
- [38] Chatterjee D K, Fong L S, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy: An emerging paradigm[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008, 60(15): 1627-1637.
- [39] Idris N M, Gnanasamandhan M K, Zhang J, et al. *In vivo* photodynamic therapy using upconversion nanoparticles as remote-controlled nanotransducers[J]. *Nature Medicine*, 2012, 18(10): 1580-1585.
- [40] Xu J, Xu L G, Wang C Y, et al. Near-infrared-triggered photodynamic therapy with multitasking upconversion nanoparticles in combination with checkpoint blockade for immunotherapy of colorectal cancer[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(5): 4463-4474.
- [41] Wang C, Ye Y Q, Hu Q Y, et al. Tailoring biomaterials for cancer immunotherapy: Emerging trends and future outlook[J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(29): 1606036.
- [42] Fan Q, Chen Z, Wang C, et al. Toward biomaterials for enhancing immune checkpoint blockade therapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(37): 1802540.
- [43] Kelly S H, Shores L S, Votaw N L, et al. Biomaterial strategies for generating therapeutic immune responses[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2017, 114: 3-18.
- [44] Wang C, Ye Y Q, Hochu G M, et al. Enhanced cancer immunotherapy by microneedle patch-assisted delivery of anti-PD1 antibody[J]. *Nano Letters*, 2016, 16(4): 2334-2340.
- [45] Li A W, Sobral M C, Badrinath S, et al. A facile approach to enhance antigen response for personalized cancer vaccination[J]. *Nature Materials*, 2018, 17(6): 528-534.
- [46] Lizotte P H, Wen A M, Sheen M R, et al. *In situ* vaccination with cowpea mosaic virus nanoparticles suppresses metastatic cancer[J]. *Nature Nanotechnology*, 2015, 11(3): 295-303.
- [47] Wang C, Wang J Q, Zhang X D, et al. In situ formed reactive oxygen species-responsive scaffold with gemcitabine and checkpoint inhibitor for combination therapy[J]. *Science Translational Medicine*, 2018, 10(429): eaan3682.
- [48] Min Y Z, Roche K C, Tian S M, et al. Antigen-capturing nanoparticles improve the abscopal effect and cancer immunotherapy[J]. *Nature Nanotechnology*, 2017, 12(9): 877-882.
- [49] Chao Y, Xu L G, Liang C, et al. Combined local immunostimulatory radioisotope therapy and systemic immune checkpoint blockade imparts potent antitumor responses[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2018, 2(8): 611-621.
- [50] Lu K D, He C B, Guo N, et al. Low-dose X-ray radiotherapy-radiodynamic therapy *via* nanoscale metal-organic frameworks enhances checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2018: 1-11.
- [51] Zhu G Z, Mei L, Vishwasrao H D, et al. Intertwining DNA-RNA nanocapsules loaded with tumor neoantigens as synergistic nanovaccines for cancer immunotherapy[J]. *Nature Commu-*

- nications, 2017, 8(1): 1482.
- [52] Huang J L, Jiang G, Song Q X, et al. Lipoprotein-biomimetic nanostructure enables efficient targeting delivery of siRNA to Ras-activated glioblastoma cells *via* macropinocytosis[J]. Nature Communications, 2017, 8: 15144.
- [53] Huang W, Chen L Q, Kang L, et al. Nanomedicine-based combination anticancer therapy between nucleic acids and smallmolecular drugs[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2017, 115: 82-97.
- [54] Wang H X, Li M, Lee C M, et al. CRISPR/Cas9-based genome editing for disease modeling and therapy: Challenges and opportunities for nonviral delivery[J]. Chemical Reviews, 2017, 117(15): 9874-9906.
- [55] Wang P, Zhang L, Zheng W, et al. Thermo-triggered release of CRISPR-Cas9 system by lipid-encapsulated gold nanoparticles for tumor therapy[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2018, 57(6): 1491-1496.
- [56] Dong Y C, Yang Y H, Zhang Y Y, et al. Cuboid vesicles formed by frame-guided assembly on DNA origami scaffolds [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2017, 56(6): 1586-1589.
- [57] Ren K W, Liu Y, Wu J, et al. A DNA dual lock-and-key strategy for cell-subtype-specific siRNA delivery[J]. Nature Communications, 2016, 7: 13580.
- [58] Li S P, Jiang Q, Liu S L, et al. A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger *in vivo* [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36(3): 258-264.
- [59] Curley S A, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: Results in 123 patients[J]. Annals of Surgery, 1999, 230(1): 1.
- [60] Rejinold N S, Jayakumar R, Kim Y C. Radio frequency responsive nano-biomaterials for cancer therapy[J]. Journal of Controlled Release, 2015, 204: 85-97.
- [61] Zhang K, Li P, Chen H R, et al. Continuous cavitation designed for enhancing radiofrequency ablation *via* a special radiofrequency solidoid vaporization process[J]. ACS Nano, 2016, 10(2): 2549-2558.
- [62] Jordan A, Scholz R, Wust P, et al. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles [J]. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 1999, 201(1): 413-419.
- [63] Kumar C S S R, Mohammad F. Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2011, 63(9): 789-808.
- [64] Liu X L, Yang Y, Ng C T, et al. Magnetic vortex nanorings: A new class of hyperthermia agent for highly efficient *in vivo* regression of tumors[J]. Advanced Materials, 2015, 27(11): 1939-1944.
- [65] Jang J T, Lee J, Seon J, et al. Giant magnetic heat induction of magnesium-doped γ -Fe₂O₃ superparamagnetic nanoparticles for completely killing tumors[J]. Advanced Materials, 2017, 30(6): 1704362.
- [66] Kennedy J E. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours[J]. Nature Reviews Cancer, 2005, 5: 321.
- [67] Chen Y, Chen H R, Shi J L. Nanobiotechnology promotes non-invasive high-intensity focused ultrasound cancer surgery[J]. Advanced Healthcare Materials, 2014, 4(1): 158-165.
- [68] Wang X, Chen H R, Chen Y, et al. Perfluorohexane-encapsulated mesoporous silica nanocapsules as enhancement agents for highly efficient high intensity focused ultrasound (HIFU) [J]. Advanced Materials, 2012, 24(6): 785-791.
- [69] He S S, Li C, Zhang Q F, et al. Tailoring platinum(IV) amphiphiles for self-targeting all-in-one assemblies as precise multimodal theranostic nanomedicine[J]. ACS Nano, 2018, 12(7): 7272-7281.
- [70] Wei Q L, Chen Y, Ma X B, et al. High-efficient clearable nanoparticles for multi-modal imaging and image-guided cancer therapy[J]. Advanced Functional Materials, 2018, 28(2): 1704634.
- [71] 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.
- [72] Chen Y Y, Cheng L, Dong Z L, et al. Degradable vanadium disulfide nanostructures with unique optical and magnetic functions for cancer theranostics[J]. Angewandte Chemie, 2017, 129(42): 13171-13176.
- [73] Yang G B, Xu L G, Chao Y, et al. Hollow MnO₂ as a tumor-micro environment-responsive biodegradable nano-platform for combination therapy favoring antitumor immune responses [J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 902.
- [74] Min Y, Caster J M, Eblan M J, et al. Clinical translation of nanomedicine[J]. Chemical Reviews, 2015, 115(19): 11147-11190.
- [75] Von Roemeling C, Jiang W, Chan C K, et al. Breaking down the barriers to precision cancer nanomedicine[J]. Trends in Biotechnology, 2017, 35(2): 159-171.
- [76] Nel A, Ruoslahti E, Meng H. New insights into "permeability" as in the enhanced permeability and retention effect of cancer nanotherapeutics[J]. ACS Nano, 2017, 11(10): 9567-9569.
- [77] Pelaz B, Alexiou C, Alvarez-Puebla R A, et al. Diverse applications of nanomedicine[J]. ACS Nano, 2017, 11(3): 2313-2381.

Application of nanotechnology in cancers prevention, diagnose and treatment

WANG Chao^{1*}, FAN Qin¹, GU Zhen^{2*}, LIU Zhuang^{1*}

1. Institute of Functional Nano & Soft Materials (FUNSOM), Suzhou 215123, China

2. Department of Bioengineering, University of California, Los Angeles 90095, USA

Abstract Cancer, as the one of the major diseases that threaten human health is an urgent challenge to be addressed. The design and application of functional nanomaterials and related systems for cancer treatment is an emerging research field, mainly associated with drug delivery systems, vaccine, diagnosis and imagining. To date, some of these outcomes could be seen in the clinical and preclinical studies, which provides the possibility for real-time monitoring, accurate evaluation and designation of personalized treatment. Here, we review the recent progress of utilizing nanotechnology in the field of cancer prevention, diagnosis, treatment, theranostics and clinical transformation. The prospects and challenges of this field are also discussed.

Keywords nanotechnology; molecular imaging; theranostics; drug delivery; vaccine ●



(责任编辑 田恬)