·临床研究·

锰基纳米平台协同多疗法增强肝癌治疗的研究

闫康宁 刘军杰*

（广西医科大学附属肿瘤医院超声科，南宁 530000）

【摘要】 **目的** 本研究旨在开发一种负载Mn^{2+}的聚多巴胺纳米平台（Mn–PDA，MD），通过光热疗法联合化学动力疗法，探讨其在肝细胞癌治疗中的机制与效果。**方法** 采用自氧化聚合法合成MD，并通过透射电子显微镜、动态光散射及X射线光电子能谱表征其结构和性质。进一步评估其光热性能、Mn^{2+}的响应释放特性以及类芬顿反应催化活性。在体外实验中，通过CCK–8和活/死染色评估肿瘤细胞存活率，并检测光热效应和Mn^{2+}释放对细胞毒性的影响。**结果** 本研究合成的MD粒径约200nm，经近红外（Near–Infrared，NIR）激光照射7min，温度迅速升至47.2℃。NIR照射触发MD释放Mn^{2+}，进一步催化生成羟基自由基。体外实验显示，在100 μg/ml和NIR照射（1W/cm^2，10min）条件下，MD将肿瘤细胞活力降低至40%。活/死细胞染色进一步证实，大量肿瘤细胞发生死亡。与聚多巴胺相比，MD表现出更显著的杀伤能力，差异具有统计学意义。**结论** 本研究开发的MD通过光热效应与Mn^{2+}介导的活性氧的产生，实现了对肿瘤细胞的高效杀伤，具有协同治疗的优势，为肝癌治疗提供了新的策略和方向。

【关键词】 纳米材料；光热疗法；化学动力学疗法；锰离子；肝细胞癌

【中图分类号】 TH77; R445.2 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11876/mimt202501009

Manganese–based nanoplatforms for enhanced hepatocellular carcinoma therapy

*Yan Kangning, Liu Junjie**

(Department of Medical Ulrasound, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530000, China)

【**Abstract**】 **Objective** This study aims to develop a polydopamine–based nanoplatform loaded with Mn^{2+} (Mn–PDA, MD) and explore its mechanism and efficacy in hepatocellular carcinoma treatment through the combination of photothermal therapy and chemodynamic therapy. **Methods** MD was synthesized by self–oxidative polymerization and characterized by transmission electron microscopy, dynamic light scattering, and X–ray photoelectron spectroscopy for its structure and properties. Its photothermal performance, Mn^{2+} release characteristics in response to stimuli, and Fenton–like reaction catalytic activity were further evaluated. In vitro experiments were conducted to assess the survival rate of tumor cells using CCK–8 and live/dead staining, and to detect the effects of photothermal effect and Mn^{2+} release on cytotoxicity. **Results** The synthesized MD had a particle size of approximately 200 nm. After 7 minutes of near–infrared (NIR) laser irradiation (1 W/cm^2), the temperature rapidly rose to 47.2℃. NIR irradiation triggered the release of Mn^{2+} from MD, which further catalyzed the generation of hydroxyl radicals. In vitro experiments showed that at a concentration of 100 μg/ml and under NIR irradiation (1 W/cm^2, 10 min), MD reduced the viability of tumor cells to 40%. Live/dead staining further confirmed that a large number of tumor cells died. Compared with polydopamine, MD exhibited more significant killing ability, and the difference was statistically significant. **Conclusion** The developed MD achieved efficient killing of tumor cells through the combination of photothermal effect and Mn^{2+}–mediated reactive oxygen species generation, demonstrating the advantages of synergistic therapy and providing a new strategy and direction for liver cancer treatment.

【**Key words**】 Nanomaterials; Photothermal therapy; Chemodynamic therapy; Manganese–ion; Hepatocellular carcinoma

---

基金项目：广西影像医学临床医学研究中心建设（桂科AD20238096）

第一作者：闫康宁，男，硕士研究生，住院医师，研究方向：肿瘤纳米药物治疗

通讯作者：刘军杰，女，博士研究生，研究员，研究方向：肿瘤纳米药物治疗

肝细胞癌（Hepatocellular Carcinoma，HCC）是全球最常见且致死率较高的恶性肿瘤之一，其早期症状隐匿，确诊时多已进入中晚期，严重威胁患者生命健康[1,2]。传统治疗方法如手术切除、放疗和化疗虽然能一定程度控制病情，但往往伴随较高的复发率和副作用。因此，开发安全高效的新型治疗策略成为亟待解决的医学挑战。近年来，纳米技术在肿瘤治疗领域展现出巨大潜力。纳米材料因其优异的生物相容性、易于功能化及靶向性，能够高效递送治疗药物并实现精准治疗[3,4]。同时，光热疗法（Photothermal Therapy，PTT）作为一种非侵入性治疗方式，通过近红外（Near–Infrared，NIR）激光诱导纳米材料产生局部高温，选择性杀伤肿瘤细胞，同时避免损伤正常组织。此外，光热效应还能促进药物或离子的释放，进一步增强治疗效果[5,6]。

聚多巴胺（Polydopamine，PDA）是一种受贻贝黏附蛋白启发而开发的创新型生物材料，因其优异的生物相容性、强大的黏附性能以及表面功能化的便捷性而备受关注[7]。最新的研究强调了PDA卓越的光热转换能力，使其成为光热治疗等生物医学应用的具有前景的候选材料[8,9]。PDA能够高效吸收近红外光并将其转化为热量，这一特性可用于癌症治疗中选择性消融肿瘤细胞。锰离子（Mn^{2+}）是人体必需的微量元素，在多种生理过程中发挥重要作用[10,11]。它是多种酶（如超氧化物歧化酶和丙酮酸羧化酶）的关键辅因子，参与抗氧化、防止氧化应激以及能量代谢[12]。此外，Mn^{2+}具有独特的氧化还原特性，可催化类芬顿反应生成羟基自由基（·OH），在肿瘤治疗中用于增强氧化应激杀伤作用[13–15]。因此，Mn^{2+}在医学领域表现出广泛的应用潜力。

本研究构建了一种锰掺杂聚多巴胺纳米平台（Mn–PDA，MD），利用其优异的光热效应与Mn^{2+}介导的化学动力学疗法（Chemodynamic Therapy，CDT）协同作用，显著增强肿瘤细胞杀伤效果。MD在近红外光照射下产生高效光热转换，同时触发Mn^{2+}的释放，在肿瘤微环境中通过与内源性H_2O_2反应产生高毒性的羟自由基，进一步诱导氧化损伤和细胞凋亡。该纳米平台不仅直接杀伤肿瘤细胞，还具有增强免疫激活的潜力，为肝癌治疗提供了一种具有协同效应的光热–化学动力学联合治疗策略。

1 材料与仪器

1.1 材料

盐酸多巴胺（DA·HCl，98%）购自上海阿拉丁生化科技有限公司。无水硫酸锰（$MnSO_4$）购自上海麦克林生化科技有限公司。三（羟甲基）氨基甲烷（Tris 99%）购自上海合优生物科技有限公司。细胞活死检测试剂盒（Calcein AM/PI）购自北京碧云天生物技术有限公司。细胞计数试剂（Cell – Counting – Kit – 8，CCK8）购于同仁化学有限公司。DMEM培养基、0.25%胰蛋白酶–EDTA和青霉素/链霉素购自索莱宝生物科技有限公司。胎牛血清购自维森特生物技术有限公司。细胞培养容器购自康宁有限公司。

1.2 仪器

透射电子显微镜（生产企业：FEI，型号：Tecnai G2 F30），动态光散射纳米激光粒度分析仪（生产企业：Malverm，型号：Zetasizer Nano ZS90），紫外–可见分光光度计（生产企业：Shimadzu，型号：UV–2450）。荧光倒置显微镜（生产企业：Nikon，型号：TE300）。

1.3 细胞

肝癌细胞株Hepa 1–6购自浙江美森科技有限公司。细胞培养于含有10%胎牛血清（Fetal Bovine Serum，FBS）和1%青霉素–链霉素的Dulbecco改良Eagle培养基（Dulbecco's Modified Eagle Medium，DMEM）中，在37℃、5% CO_2的湿润环境下培养。

2 实验方法

2.1 MD的制备

根据先前建立的合成方案，合成了锰基纳米材料。具体而言，将预定比例的盐酸多巴胺（DA·HCl）和硫酸锰（$MnSO_4$）溶解在适量的去离子水中，搅拌30min以获得均匀的溶液。随后，向所得混合物中加入400 mg Tris［tris(hydroxymethyl) aminomethane］，并在室温下磁力搅拌反应2h。反应结束后，通过离心分离溶液，并用去离子水清洗3次。最终得到的沉淀物即为锰基纳米材料，命名为

MD。

2.2 MD的表征

使用透射电子显微镜对MD的形貌进行了表征，并通过其集成的能量色散光谱（Energy Dispersive Spectrometer，EDS）功能确定了MD的元素组成。随后，利用动态光散射测量了MD的粒径和Zeta电位。

2.3 近红外光响应的Mn^{2+}的释放

将1ml的MD溶液暴露于波长为808nm、强度为1W/cm^2的近红外光下照射10min。处理后，将样品转移至一个透析袋（MWCO 14 kDa）中，并浸泡在60ml的pH 6.4磷酸盐缓冲溶液（Phosphate Buffered Saline，PBS）中，在37℃下以100rpm轻微摇动。在预设时间点（1、3、6、12、24、36、48h）采集PBS缓冲液样品，采用电感耦合等离子体质谱（Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometry，ICP–MS）测定其中锰的浓度。此外，将单独的MD溶液分别在室温（23℃）和37℃下孵育，并采用相同的方法评估这些样品中锰的释放情况。

2.4 光热性能测试

在离心管中，将1ml去离子水与不同浓度的MD溶液（12.5、25、50、100、200μg/ml）混合。样品接受808nm波长、1W/cm^2强度的近红外激光照射。使用手持式红外测温仪（生产企业：HIKVISION，中国）每隔60s测量离心管的平均温度，持续10min。此外，将四支离心管（每管含有1ml浓度为200μg/ml的MD溶液）分别接受不同强度的NIR激光照射，波长为808nm。其中，对照组不接受照射，另外三组分别接受0.5、1.0和1.5W/cm^2的NIR激光照射。使用相同的红外测温仪，每隔60s记录各管的平均温度，持续10min。

2.5 MD介导的活性氧的产生

在包含25mM $NaHCO_3/CO_2$缓冲液、10μg/ml亚甲蓝（MB）、8mM过氧化氢（H_2O_2）和0.5mM氯化锰（$MnCl_2$）的溶液中，所有组分在37℃下反应30min。通过监测665nm的吸光度变化，评估羟基自由基（·OH）所引发的MB降解情况。

在MD实验中，样品首先接受10min的NIR激光照射，然后再震荡5min。随后，通过8000g离心10min收集上清液。将10μg/ml的MB和8mM的H_2O_2添加至上清液中，混合物在37℃下孵育30min。最终通过测量665nm处的MB吸光度评估其浓度变化。

2.6 体外抗肿瘤评估

将Hepa 1–6细胞（5×10^3）接种于96孔板中，并在5% CO_2环境下孵育过夜。孵育后，向细胞中加入不同浓度的MD制剂（0、12.5、25、50、100、200μg/ml），继续孵育4h。随后，细胞分别接受808nm激光照射（1.0W/cm^2，10min）或不照射处理，并继续孵育20h。孵育结束后，用PBS清洗细胞两次。

细胞活力评估：为了检测细胞活力，每孔加入100μl DMEM培养基和10μl CCK–8工作液，并再孵育2h。利用酶标仪在450nm波长下测定吸光度，并计算细胞活力，活力定义为处理组细胞吸光度与未处理对照组细胞吸光度的比值。

活/死染色评估：Hepa 1–6细胞接受与CCK–8实验相似的处理方案。处理后，用碘化丙啶（PI）和Calcein–AM染色30min，并使用荧光显微镜观察细胞状态。

2.7 统计学方法

数据采用GraphPad Prism 9.0软件进行分析，以均数 ± 标准差（SD）表示。配对设计计量资料采用配对*t*检验进行分析，多组比较采用单因素方差分析（ANOVA）检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。统计显著性定义如下：$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$，$^{****}P<0.0001$。

3 结果

3.1 MD的制备和表征

本研究开发了一种掺杂锰的MD，利用多巴胺的酚羟基和其他功能基团与金属离子的配位特性，以及多巴胺的自氧化特性实现纳米颗粒的形成。纳米材料的合成过程如图1所示。通过透射电子显微镜（Transmission Electron Microscope，TEM）检测纳米颗粒的形貌体征，如图2，TEM提示纳米颗粒呈球状结构，并且通过TEM能谱面分布扫描确认了材料中的元素组成情况。动态光散射（Dynamic Light Scattering，DLS）显示水合纳米颗粒尺寸约为200nm，这与TEM观察结果相一致（如图3）。我

们用动态光散射仪器对聚多巴胺（Polydopamine，PDA）和MD的Zeta电位分别进行测量，结果分别为–47.4mV和–19.1mV（如图4），这提示我们Mn^{2+}成功配位到PDA上面。此外，X射线光电子能谱（X–ray Photoelectron Spectroscopy，XPS）分析进一步证实了MD中存在锰元素（如图5）。

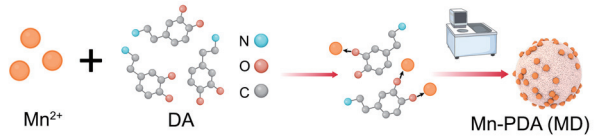


图1　MD的合成流程图

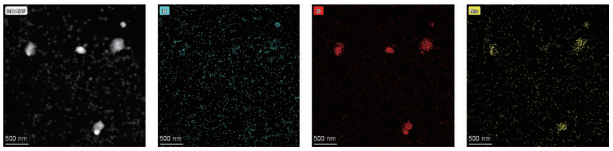


图2　MD的TEM能谱面分布扫描图像
注：比例尺500nm。

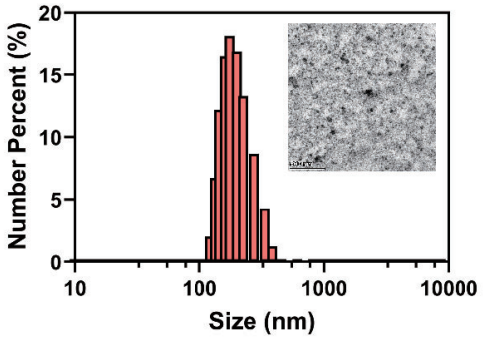


图3　MD的粒径分布
注：内置图为MD的TEM图像；比例尺500nm。

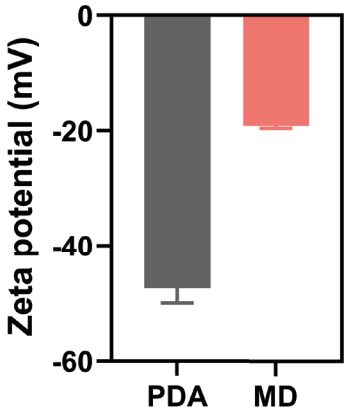


图4　PDA和MD的Zeta电位

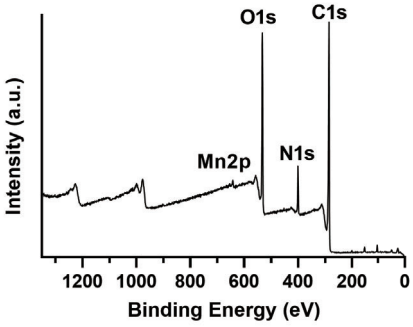


图5　MD中Mn 2p区域的X射线光电子能谱图

3.2　MD具有良好的光热性能

先前的研究表明，在42℃下持续15～60min可以杀死癌细胞，而温度升高到50℃以上时，这一时间可缩短至4～6min[16–18]。如图6所示，使用近红外激光（Near–Infrared，NIR）持续照射7min，MD溶液的温度迅速上升至47.2℃，显示出了卓越的光热性能。在10min NIR照射后，温度几乎达到所设浓度的峰值。图7进一步显示了温度升高与激光功率增加之间的相关性，突出了MD的有效加热能力。随后，我们评估了锰的掺入对MD光热性能的影响。结果表明，锰的掺入并未影响MD的光热性能。在5次5min的近红外激光照射循环后，MD的加热曲线保持稳定，展现出良好的光热稳定性（如图8）。

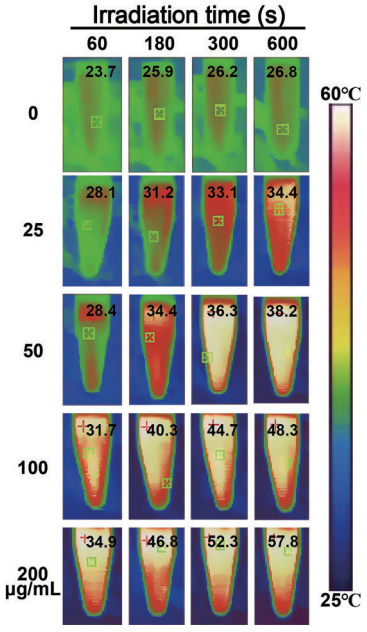


图6　在1.0W/cm²的808nm激光照射下，不同浓度的MD溶液的光热图

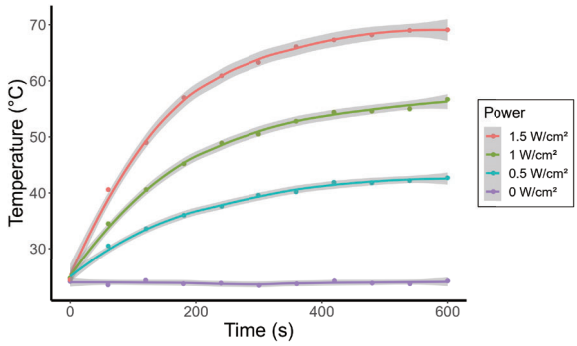


图 7 在 808nm 激光照射 MD 溶液（200μg/ml）条件下，不同照射功率所形成的升温曲线

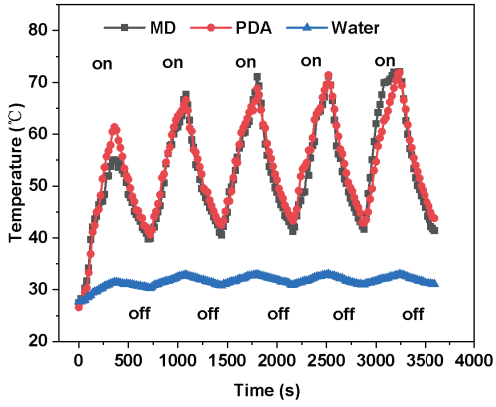


图 8 MD 的光热稳定性图示

3.3 MD 有效激发活性氧的释放

在我们的研究中，值得注意的是，光热效应增强了 Mn^{2+} 的释放。如图 9 所示，在 37℃下，Mn^{2+} 的累积释放量显著高于室温条件，并且在联合 NIR 照射下释放速率和总释放量进一步提高。在不同温度条件及 NIR 照射后，对 MD 的粒径分布进行分析，表明光热效应诱导了 MD 的结构破坏，促进了 Mn^{2+} 的释放（如图 10）。释放的 Mn^{2+}，可在 H_2O_2 依赖条件下催化类芬顿反应[19]。如图 11，在 $NaHCO_3/CO_2$ 缓冲液中，H_2O_2 和 Mn^{2+} 的组合显著降低了亚甲蓝（MB）在 665nm 的吸光度，而在相同条件下的水溶液中未观察到此效果。这表明，在生理条件下，通过 Mn^{2+} 和 H_2O_2 可以高效生成羟基自由基（·OH），突出了其催化潜力。与此同时，图 11 的右图中，在 NIR 照射下，MB 吸光度的显著降低归因于 MD 中 Mn^{2+} 的受刺激释放及后续的类芬顿反应启动。综上所述，我们所开发的纳米平台不仅表现出类芬顿反应催化活性，还在肿瘤特异性条件下展现出强大的光热性能和快速 Mn^{2+} 释放能力。这些特性突出了 MD 在靶向肿瘤细胞杀伤中的巨大潜力，为晚期癌症治疗提供了一种有前景的策略。

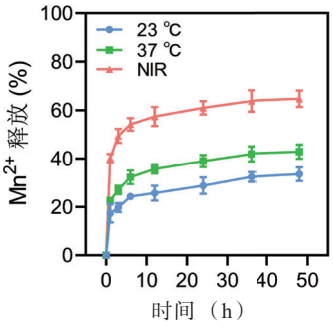


图 9 不同条件下，MD 中 Mn^{2+} 的释放曲线

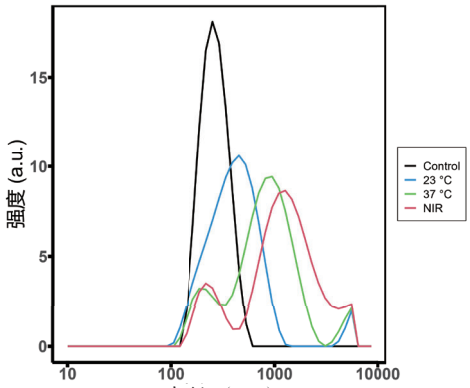


图 10 MD 在 23℃、37℃水浴以及 NIR 照射条件下的水合粒径分布

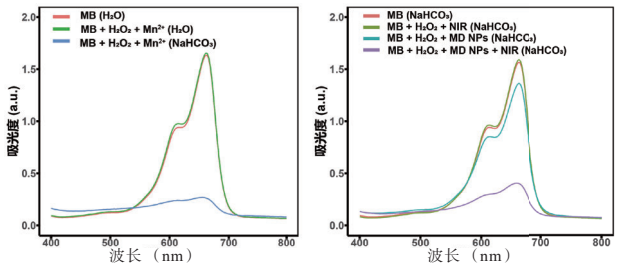


图 11 Mn^{2+} 催化产生的活性氧降解 MB 后的紫外－可见吸收光谱，以及经过 808nm 激光照射（1W/cm²，10 min）处理的 MD 对 MB 降解的紫外－可见吸收光谱

3.4 MD 具有显著的肿瘤细胞杀伤能力

为了评估 MD 在体外对肿瘤细胞的杀伤能力，我们首先进行了 CCK-8 实验。如图 12 所示，在没有 NIR 激光照射的情况下，各浓度下肿瘤细胞活力均保持在 80% 以上。相比之下，接受 NIR 照射后，在 100μg/ml 浓度下，细胞活力下降至约 40%，而在 200μg/ml 浓度下进一步下降至约 12%。这些结果

突出了NIR诱导下的MD对肿瘤细胞活力的显著影响，证实了其抗肿瘤潜力。此外，通过活/死细胞染色实验，如图13，可以发现，PDA+NIR组较PBS组出现较多的红色荧光，强调了光热对肿瘤细胞的杀伤作用，更进一步，MD+NIR组较PDA+NIR组展现出更为显著的红色荧光，这可归结为NIR触发释放的Mn^{2+}在肿瘤微环境中催化产生的（·OH）协同带来的杀伤效果，该杀伤效果的差异具有统计学意义（如图14）。

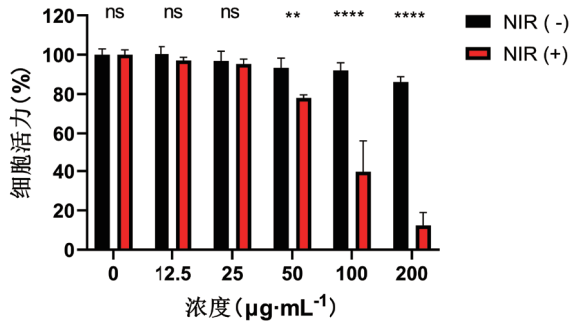


图12 Hepa 1–6细胞在MD处理下（有或没有NIR照射）的细胞活力

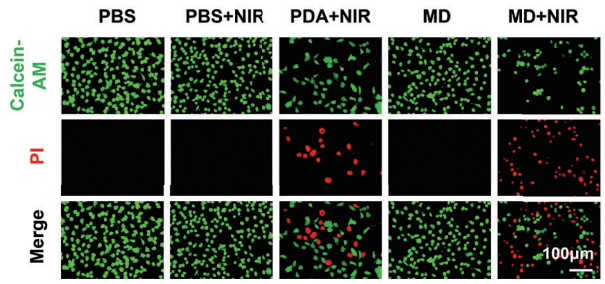


图13 Hepa 1–6细胞在不同处理组的活/死细胞染色荧光图像，使用Calcein–AM和PI探针

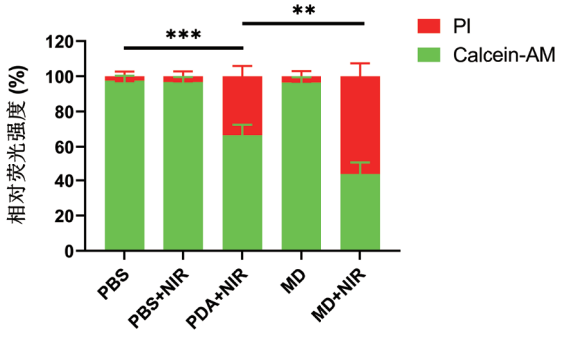


图14 活/死细胞染色荧光图像量化统计图

4 讨论

本研究构建的锰掺杂聚多巴胺纳米平台在近红外光照射下表现出优异的光热性能和Mn^{2+}释放特性，实现了对肿瘤细胞的直接杀伤和微环境调控。MD通过光热效应诱导局部高温，不仅可以直接杀伤肿瘤细胞，还加速了Mn^{2+}的释放，进一步催化类芬顿反应，产生高活性的羟自由基，对肿瘤细胞造成氧化应激损伤。针对光热疗法，Lv等[20]总结了其优劣势，主要优点在于时空选择性强，能够精确作用于肿瘤组织，最大程度减少对周围正常组织的损伤。再者，PTT具有不依赖氧气的特性，使其在治疗低氧肿瘤方面表现优越，而低氧环境往往会降低放疗和化疗的效果。第三，PTT可诱导免疫原性细胞死亡，进一步激活抗肿瘤免疫反应，从而可能通过免疫记忆效应带来长期的治疗获益。然而，PTT仍然存在一些局限性。光穿透深度有限是一个主要挑战，尤其在治疗较大或深部肿瘤时效果受限，仅适合浅表或微创干预。此外，肿瘤细胞可能产生热休克反应，激活保护机制，降低治疗效果并促使其产生热耐受性。针对Mn^{2+}研究的新进展，有研究发现，在病毒感染后，Mn^{2+}从细胞器中释放并在细胞质中积累；Mn^{2+}通过环鸟苷酸–腺苷酸合成酶–干扰素基因刺激因子通路（cGAS–STING pathway）激活抗病毒先天免疫反应[21–23]。在抗肿瘤方面，Mn^{2+}提高了cGAS对双链DNA的敏感性，通过cGAS–STING通路的激活在抗肿瘤免疫反应中发挥关键作用，并提高临床免疫治疗的疗效。Shi等在综述[24]里提到，传统癌症治疗的固有局限性促使我们去开发和应用各种纳米技术，以实现更高效、更安全的癌症治疗。然而，这些癌症纳米药物，尽管已经取得了显著的技术进展，但他们距离成为癌症治疗新范式的主要障碍在于肿瘤生物学的复杂性和异质性、对纳米–生物相互作用理解的不足，以及临床转化和商业化过程中涉及的化学、制造和质量控制方面的挑战。

本研究的结果表明，MD在光热疗法与化学动力学疗法的协同作用下，显著杀伤了肿瘤细胞。然而，目前的研究主要集中在体外实验，尚未深入评估MD在体内的生物分布、代谢途径及潜在毒性。因此，在后续研究中，需要进一步验证其在动物模型中的治疗效果和安全性，以确保其临床转化的可行性。本研究提出的基于MD的光热–化学动力学联

合治疗策略，为肝癌治疗提供了一种新的思路。在未来研究中，可以进一步探讨其与多种治疗手段的协同效应，并优化纳米平台的表面功能化设计，以增强其靶向性和免疫刺激能力。

[参 考 文 献]

[1] Toh MR, Wong EYT, Wong SH, et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2023, 164(5):766–782.

[2] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10):589–604.

[3] Fan D, Cao Y, Cao M, et al. Nanomedicine in cancer therapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):293.

[4] Patra JK, Das G, Fraceto LF, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects [J]. J Nanobiotechnology, 2018, 16(1):71.

[5] Cui X, Ruan Q, Zhuo X, et al. Photothermal nanomaterials: A powerful light–to–heat converter [J]. Chem Rev, 2023, 123(11):6891–6952.

[6] Overchuk M, Weersink RA, Wilson BC, et al. Photodynamic and photothermal therapies: Synergy opportunities for nanomedicine [J]. ACS Nano, 2023, 17(9):7979–8003.

[7] Ambekar RS, Kandasubramanian B. A polydopamine–based platform for anti–cancer drug delivery [J]. Biomater Sci, 2019, 7(5):1776–1793.

[8] Farokhi M, Mottaghitalab F, Saeb MR, et al. Functionalized theranostic nanocarriers with bio–inspired polydopamine for tumor imaging and chemo–photothermal therapy [J]. J Control Release, 2019, 309:203–219.

[9] Wang Z, Duan Y, Duan Y. Application of polydopamine in tumor targeted drug delivery system and its drug release behavior [J]. J Control Release, 2018, 290:56–74.

[10] Zhang K, Qi C, Cai K. Manganese–based tumor immunotherapy [J]. Adv Mater, 2023, 35(19):e2205409.

[11] Zhang R, Wang C, Guan Y, et al. Manganese salts function as potent adjuvants [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5):1222–1234.

[12] Ma Y, Fei Y, Ding S, et al. Trace metal elements: A bridge between host and intestinal microorganisms [J]. Sci China Life Sci, 2023, 66(9):1976–1993.

[13] Ding B, Zheng P, Ma P, et al. Manganese oxide nanomaterials: synthesis, properties, and theranostic applications [J]. Adv Mater, 2020, 32(10):e1905823.

[14] Qian X, Han X, Yu L, et al. Manganese–based functional nanoplatforms: nanosynthetic construction, physiochemical property, and theranostic applicability [J]. Adv Funct Mater, 2020, 30(3):1907066.

[15] Xu W, Qing X, Liu S, et al. Hollow mesoporous manganese oxides: Application in cancer diagnosis and therapy [J]. Small, 2022, 18(15):e2106511.

[16] Habash RW, Bansal R, Krewski D, et al. Thermal therapy, part 1: an introduction to thermal therapy [J]. Crit Rev Biomed Eng, 2006, 34(6):459–489.

[17] Liu Y, Ai K, Liu J, et al. Dopamine–melanin colloidal nanospheres: an efficient near–infrared photothermal therapeutic agent for in vivo cancer therapy [J]. Adv Mater, 2013, 25(9):1353–1359.

[18] Zhang Y, Zhan X, Xiong J, et al. Temperature–dependent cell death patterns induced by functionalized gold nanoparticle photothermal therapy in melanoma cells [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):8720.

[19] Lin LS, Song J, Song L, et al. Simultaneous fenton–like ion delivery and glutathione depletion by MnO_2 –based nanoagent to enhance chemodynamic therapy [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2018, 57(18):4902–4906.

[20] Lin LS, Song J, Song L, et al. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(11):657–674.

[21] Lv M, Chen M, Zhang R, et al. Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS–STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy [J]. Cell Res, 2020, 30(11):966–979.

[22] Sun X, Zhang Y, Li J, et al. Amplifying STING activation by cyclic dinucleotide–manganese particles for local and systemic cancer metalloimmunotherapy [J]. Nat Nanotechnol, 2021, 16(11):1260–1270.

[23] Wang C, Guan Y, Lv M, et al. Manganese increases the sensitivity of the cGAS–STING pathway for double–stranded DNA and is required for the host defense against DNA viruses [J]. Immunity, 2018, 48(4):675–687.

[24] Shi J, Kantoff PW, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(1):20–37.