综述

基于红细胞的仿生载体用于光热剂递送和肿瘤光热治疗的研究进展

冯之资，沈诗洋，莫　然*
（中国药科大学高端药物制剂与材料研究中心，江苏南京 210009）

摘要：光热疗法是一种借助光热剂的光热转换特性，通过升高局部温度杀死肿瘤细胞的新型治疗手段。纳米递送系统的应用能够显著改善光热剂的稳定性和体内分布，提高光热疗法的治疗效率。但人工合成的纳米材料往往存在生物相容性差等安全性问题。以天然红细胞作为光热剂递送系统能提高生物相容性并延长体内循环时间。将红细胞膜提取并整合至纳米载体表面或以红细胞膜形成的囊泡作为递送载体，也能够降低免疫原性。这类基于红细胞的仿生载体实现了光热剂的高效递送，增强了肿瘤光热疗法的治疗效果。本研究针对红细胞和红细胞膜仿生载体在光热剂递送和肿瘤光热疗法中的相关研究进展进行了归纳总结，以期为相关研究者提供参考和借鉴。

关键词：光热疗法；光热剂；红细胞；红细胞膜；仿生载体
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)01-0028-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.01.002

Advances in Erythrocyte-based Biomimetic Carriers for Photothermal Agent Delivery and Tumor Photothermal Therapy

FENG Zhizi, SHEN Shiyang, MO Ran*
(*Center of Advanced Pharmaceuticals and Biomaterials, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009*)

ABSTRACT: Photothermal therapy is a novel therapeutic approach to kill tumor cells by using photothermal agents that can achieve photothermal conversion and increase local temperature. The application of nanocarriers can significantly improve the stability and biodistribution of the photothermal agents. However, synthetic materials for carrier construction often suffer from poor biocompatibility and certain toxicity. Erythrocyte developed as the carriers of photothermal agents can effectively improve the biocompatibility and prolong the circulation time. In addition, erythrocyte membrane-cloaked nanoparticles or erythrocyte membrane-based vesicles are alternative biomimetic nanocarriers for delivery of the photothermal agents to reduce immunogenicity. These erythrocyte-based biomimetic delivery strategies can improve the delivery efficiency of photothermal agents and therefore enhance the photothermal therapeutic efficacy. This review summarizes recent advances in the application of erythrocyte-based biomimetic carriers for photothermal agent delivery and tumor photothermal therapy, which provides some references for the relevant researchers.

Key Words: photothermal therapy; photothermal agent; erythrocyte; erythrocyte membrane; biomimetic carrier

恶性肿瘤是威胁人类生命健康的重大疾病，通常还伴随局部肿块、出血、疼痛、乏力、免疫力低下等症状，严重影响患者的生存质量[1—2]。目前临床上针对肿瘤治疗的手段主要包括化疗、放疗和手术，然而这些传统治疗方法往往具有治疗周期长、

收稿日期：2021-04-30
作者简介：冯之资(1996—)，女，硕士，从事红细胞膜仿生纳米载体的研究。
E-mail：cpufzz@163.com
通信联系人：莫　然(1983—)，男，教授，博士生导师，从事新型药用功能材料与药物递送系统的研究。
E-mail：rmo@cpu.edu.cn

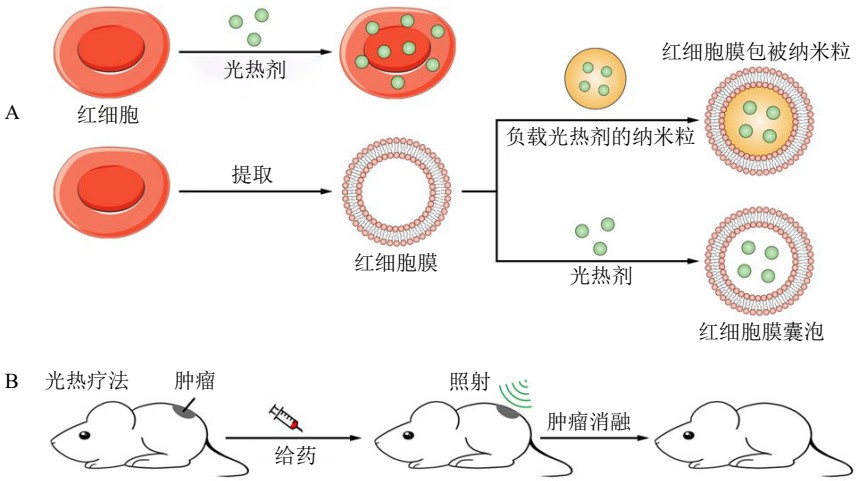
患者顺应性差且治愈率低等缺点[3—4]。光热疗法（photothermal therapy，PTT）是一种新型非侵入式肿瘤诊断和治疗方法，操作简单、治疗周期短，作为一种局部治疗手段，对正常组织造成的损伤较低，能极大减轻患者在治疗过程中的痛苦[5]。光热剂是一类具有光热转换能力的物质，也是 PTT 发挥肿瘤治疗效果的关键[6]。随着纳米技术的发展及新型材料的开发，通过纳米载体递送光热剂的策略扩展了 PTT 的应用范围，提高了 PTT 对肿瘤的治疗效率[7]。然而，制备纳米载体的材料往往合成过程复杂，并且具有难降解和生物相容性差等缺点。红细胞是体内数量较多的一类细胞，将其作为药物的天然载体吸引了大量研究者的关注[8]。作为内源性细胞，红细胞的生物相容性高且具有长循环的特点[9]，将红细胞用于光热剂的递送可显著改善纳米载体的生物相容性、延长光热剂在体内的循环时间。此外，从红细胞上提取完整的红细胞膜并将其整合至纳米载体表面，制得红细胞膜仿生载体，也能提高纳米载体的生物相容性和体内循环时间。本研究综述了近年来用于光热剂递送和肿瘤光热治疗的基于红细胞的仿生载体的研究进展（图 1），以期为相关研究者提供参考。

1 肿瘤 PTT 的研究概况

1.1 肿瘤 PTT 的原理

肿瘤 PTT 是利用光热剂的光热转换特性，通过升高局部温度杀死肿瘤细胞的新型治疗手段。经光照后，光热剂吸收光子的能量使电子从基态跃迁至激发态，激发态电子经历振动弛豫，与周围分子之间发生碰撞，返回基态。该过程以非辐射形式散发能量，使得周围微环境的温度上升[10]。使光热剂给药后靶向分布于肿瘤组织，再通过对肿瘤部位进行近红外（near-infrared，NIR）光照实施 PTT，可使得肿瘤组织局部温度持续升高，导致肿瘤细胞的细胞膜通透性增强[11]，干扰细胞的正常生理功能，同时高温还会引起胞内染色质结构改变、破坏细胞正常骨架结构、抑制酶的催化过程及 DNA 修复，造成肿瘤细胞的死亡[12]。此外，由于肿瘤组织新生血管分支多且血流阻力大，PTT 产生的局部热量难以随血液循环被带走。因此，在接受 NIR 光局部照射后，光热剂能导致肿瘤部位的局部温度上升，但对周围正常组织无明显影响[13]。

NIR 光照和光热剂是发挥光热效应的重要因素。NIR 主要分为近红外一区（NIR-Ⅰ，700 ～ 900 nm）和近红外二区（NIR-Ⅱ，1 000 ～ 1 700 nm）[14]，



A：2 种基于红细胞的仿生载体包载光热剂，B：肿瘤 PTT 方案

图 1 用于光热剂递送和肿瘤光热治疗的基于红细胞的仿生载体的示意图

Fig.1 Schematic Illustrations of Erythrocyte-based Biomimetic Carriers for Photothermal Agent Delivery and Tumor Photothermal Therapy

NIR-Ⅱ光由于波长更长而表现出更强的组织穿透性和更好的治疗效果。理想的光热剂应具有强光热转换能力，在NIR光照射下，能迅速发挥光热效应、选择性杀伤肿瘤细胞，而在无光照时，其优良的生物相容性能避免对其他组织器官造成毒性。常用的小分子光热剂主要是有机染料分子，具有结构简单、易于制备和修饰等特点，如吲哚菁绿（indocyanine green，ICG）、七甲川菁类染料及酞菁类染料等。ICG是一种已被美国FDA批准用于医学成像的NIR染料，经808 nm的NIR光照射后能迅速发生光热转换，释放出大量热能，产生局部高温[15]。七甲川菁类染料与ICG结构类似，但具有更高的光热转换效率，其中以IR825和IR780最为常用。YUE等报道IR780经NIR光（808 nm，0.8 W/cm^2）持续照射5 min即可使局部温度升高至54.6 ℃，达到杀伤人乳腺癌（MCF-7）细胞的效果[16]。酞菁类染料常与金属络合，发挥光热效应。YU等采用NIR光（730 nm，0.4 W/cm^2）照射酞菁锌，8 min内局部温度可升高至45 ℃，有效治疗原位肝癌[17]。

然而，包括ICG在内的大多数光热剂体内稳定性差、半衰期短，在血液中会迅速与血浆白蛋白等结合[18]，快速被机体代谢清除，大大降低了光热剂在肿瘤组织中的有效分布，限制了PTT的临床疗效。研究者尝试寻找新材料或新载体以继续推进肿瘤PTT的研究。

1.2 纳米技术在肿瘤PTT中的应用

随着纳米技术的飞速发展，涌现出一大批具有光热效应的纳米材料，主要包括无机和有机两大类。无机纳米材料包括贵金属材料、碳基材料和其他二维材料等，在NIR波段具有较强的光吸收能力和光热转换效率[19]。一项研究中，16名前列腺癌患者在接受了由金纳米壳与二氧化硅核构成的光热剂结合高精度激光照射的治疗后，有94%的患者发生肿瘤消融且无严重并发症及其他不良反应；该产品目前处于Ⅰ期临床试验阶段[20]。有机纳米材料主要是具有光热转换能力的聚合物。ZHA等将聚吡咯纳米粒与人宫颈癌（HeLa）细胞共孵育12 h后，给予5 min的NIR光（808 nm，6 W/cm^2）照射，造成了90%的肿瘤细胞死亡[21]。

研究者们还将小分子光热剂荷载入纳米载体中，以改善稳定性、增强肿瘤靶向性[22]，并延长体内滞留时间[23—24]。CHEN等将ICG和免疫佐剂咪喹莫特（R837）共载于聚乳酸-羟基乙酸共聚物（PLGA）纳米粒中，大大增加了ICG的稳定性[25]。将该共载药纳米粒直接瘤内注射至小鼠乳腺癌（4T1）异位荷瘤小鼠的肿瘤组织中，再采用NIR光（808 nm，0.5 W/cm^2）照射肿瘤部位，2 min内局部温度可迅速上升至60 ℃，杀死肿瘤细胞。同时，被杀死的肿瘤细胞会释放肿瘤相关抗原，其与R837共同激发机体免疫系统对肿瘤细胞的识别，产生强烈的免疫清除效应和长期免疫记忆效应，清除残留肿瘤细胞并抑制远端扩散肿瘤细胞的生长。40 d后再次接种肿瘤细胞时，体内成瘤性也被显著抑制，证明该疗法产生了有效的长期免疫记忆效应。

为进一步延长光热剂的体内循环时间，研究者们对光热剂或纳米载体进行了聚乙二醇（PEG）化修饰。MUNDRA等将单甲氧基聚乙二醇（mPEG）与聚2-甲基-2-羧基碳酸丙烯酯连接形成嵌段共聚物，再与ICG共价偶联得到PEG化ICG，该聚合物可组装形成粒径30～50 nm的胶束[26]。该胶束显著增加了ICG在人恶性黑色素瘤（A375）荷瘤小鼠体内的循环时间，给药24 h后在肿瘤组织中的ICG浓度是游离ICG组的2倍。采用NIR光（800 nm，2 W/cm^2）对肿瘤局部照射5 min可造成大量肿瘤细胞死亡，显著抑制肿瘤细胞的生长，55 d内未见肿瘤复发。CHENG等将聚马来酸酐-1-十八碳烯与PEG共价连接，所得聚合物在组装形成胶束的过程中包封入光热剂IR825，包封率高达100%[27]。与游离IR825相比，该聚合物胶束能显著延长IR825的体内循环时间。将该胶束尾静脉注射给予4T1肿瘤异位荷瘤小鼠，可检出肿瘤组织中IR825的含量在24 h内逐渐增加；采用NIR光（808 nm，0.5 W/cm^2）局部照射5 min，肿瘤组织的局部温度可超过60 ℃，实现完全消融肿瘤的治疗效果。治疗后的小鼠在60 d内无死亡，而未经任何

处理的荷瘤小鼠在 15 d 内全部死亡。

为增强纳米载体对肿瘤的主动靶向性能，HUANG 等将光热剂 ICG 负载于碳酸钙 - 聚多巴胺纳米粒中，并进一步在纳米粒表面修饰聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯（TPGS）和精氨酸 - 甘氨酸 - 门冬氨酸（RGD）靶向肽，利用 RGD 肽能靶向人脑星形胶质母细胞瘤（U87MG）细胞表面高表达的 $\alpha_v\beta_3$ 整合素受体的作用，能提高纳米粒在 U87MG 肿瘤异位荷瘤小鼠的肿瘤组织中的蓄积量 [28]。尾静脉注射给药 48 h 后，肿瘤部位的 ICG 荧光强度是游离 ICG 组的 7 倍；经 NIR 光（808 nm，1 W/cm^2）局部照射 5 min，肿瘤组织温度可升至 57 ℃，抑瘤率达到 87%，病理学切片分析结果显示大量肿瘤细胞发生凋亡。

然而，人工合成的纳米材料常常存在生物相容性差、难降解、免疫原性等问题，长期使用存在潜在毒性 [29]。因此，研究新型的递送系统以提高光热剂的体内循环时间，并开发具有较好的生物相容性和安全性的载体，对推动 PTT 的临床转化有着重要意义。

2 红细胞及红细胞膜仿生载体用于肿瘤 PTT 的研究

近年来，研究者们聚焦于将内源性细胞作为药物递送载体，其中红细胞尤为瞩目。红细胞作为循环系统中含量丰富的血细胞，来源广泛且结构简单，具有“生物惰性”，在生理环境中不会被激活而发生其他生理作用。并且，较之人工合成材料，红细胞载体的生物相容性高，能被机体降解。利用红细胞或红细胞膜仿生载体递送光热剂，可提高光热剂的体内稳定性，显著延长循环时间，在肿瘤 PTT 中取得较好的治疗效果 [8]。

2.1 红细胞载体用于肿瘤 PTT

红细胞作为光热剂载体的应用潜力巨大，原因在于其免疫原性低、生物相容性良好，并具有长循环的特性，不会因多次给药而产生 PEG 化产品的加速血液清除效应。SUN 等利用红细胞在低渗溶液中通透性增强、膜孔道打开的特性，将光热剂 ICG 和化疗药多柔比星（DOX）荷载入红细胞中（图 2），并进一步在红细胞表面修饰了 RGD 肽，提高红细胞载体对高表达 $\alpha_v\beta_3$ 整合素受体的 U87MG 细胞的靶向性 [30]。体外细胞试验结果表明，该制品与 U87MG 细胞孵育并经 NIR 光（808 nm，0.3 W/cm^2）照射 20 min，红细胞中的 ICG 能高效地进行光热转换，使周围环境迅速升温，杀死肿瘤细胞。同时，高温会加快 DOX 释放，产生细胞毒作用，实现了 PTT 与化疗的联合治疗。但该联合治疗策略仅在体外细胞水平证明了有效性，体内效果需进一步研究。

红细胞由于尺寸较大（约为 7 μm），即使能穿过通透性较强的肿瘤新生血管，也很难渗透进入肿瘤组织深层。为此，研究者们将红细胞进行纳米化工程改造，通过缩小红细胞尺寸，增强其在肿瘤组织中的渗透效率，提高肿瘤细胞的摄取效率。WAN 等在碳酸氢铵溶液体系中，将 ICG、DOX 和红细

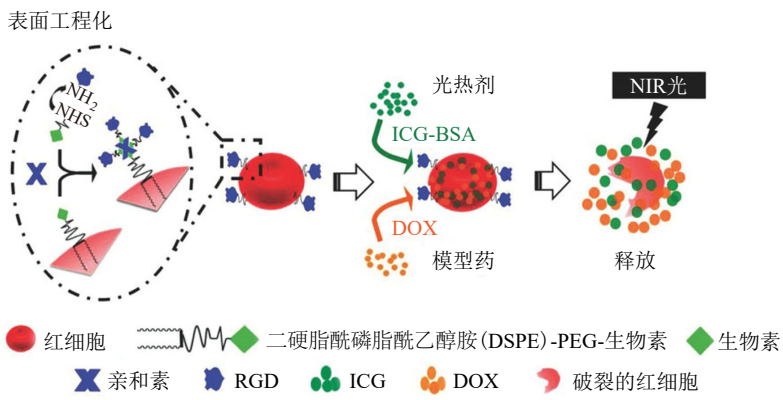


图 2 红细胞递送 ICG 和 DOX 的示意图 [30]

Fig.2 Schematic Illustration of Erythrocytes for Co-delivery of ICG and DOX [30]

胞通过聚碳酸酯膜共挤出，制得共载药的纳米红细胞，尺寸约为 100 nm[31]。该纳米红细胞能大大降低 ICG 和 DOX 的体内清除速率，提高二者在肿瘤部位的蓄积量和渗透性。4T1 肿瘤异位荷瘤小鼠经直接瘤内注射给药后，再采用 NIR 光（808 nm，2 W/cm^2）对肿瘤组织局部照射 10 min，可使肿瘤部位温度上升至 60 ℃，并且高温使红细胞内的碳酸氢铵分解，产生大量氨气和二氧化碳，涨破红细胞而触发 DOX 的释放。通过 PTT 和化疗的协同抗肿瘤作用，能有效抑制肿瘤的生长，20 d 内未见肿瘤复发。

2.2 红细胞膜仿生载体用于肿瘤 PTT

由于完整红细胞尺寸较大，作为光热剂载体对肿瘤深层的渗透性较差，并且红细胞内的血红蛋白和生物酶会影响光热剂或纳米载体的稳定性。为进一步改善红细胞载体递送光热剂的性能，研究者们将红细胞的细胞膜提取并整合到纳米载体表面，或直接将红细胞膜分散为纳米级别的囊泡，制备成红细胞膜仿生载体用于光热剂递送，可实现肿瘤组织深层穿透。同时，红细胞膜自身的长循环特性也得以保留[32]，使此类载体能兼具红细胞和纳米载体的优势。此外，在红细胞膜的提取过程中能除去胞内大量的血红蛋白和生物酶，有效避免对光热剂或纳米载体的破坏。

2.2.1 红细胞膜包被的纳米载体

JIANG 等从墨鱼汁中提取出具有高光热转化效率的天然黑色素纳米颗粒（216 nm），与红细胞膜通过聚碳酸酯膜共挤出制成红细胞膜仿生黑色素纳米粒（241 nm）[33]。粒径的增大证明红细胞膜已成功包覆在黑色素纳米颗粒上。在对人肺癌（A549）异位荷瘤小鼠的治疗研究中观察到，红细胞膜仿生化修饰显著增强了黑色素在肿瘤部位的蓄积。静脉注射 4 h 后，仿生纳米粒在肿瘤部位的含量是天然黑色素的 1.44 倍。并且，经 NIR 光（808 nm，2 W/cm^2）照射 5 min，肿瘤局部温度上升至 55 ℃，比天然黑色素产生的温度高 10 ℃，可完全消融肿瘤。为实现 PTT 与化疗的联合治疗，CHEN 等以具有光热效应的、中空的普鲁士蓝纳米粒荷载化疗药 DOX，并与红细胞膜通过超声完成仿生修饰[34]。静脉给药 24 h 后，仿生普鲁士蓝纳米粒在 4T1 肿瘤异位荷瘤小鼠血液中的药量是其注射剂量的 17.5%，而未包覆红细胞膜的普鲁士蓝纳米粒只有 6%残留在血液中，证明红细胞膜修饰能避免普鲁士蓝纳米粒被网状内皮系统吞噬，提高体内生物利用度。经 NIR 光（808 nm，1 W/cm^2）照射 5 min，肿瘤部位温度升高至 60.6 ℃，抑瘤率高达 98.3%。

YANG 等将免疫增强剂 1-甲基色氨酸（1-methyl-tryptophan，1-MT）和 NIR-Ⅱ光热剂 IR1061 共载于聚丙烯酰胺温敏纳米粒中，再通过与红细胞膜共挤出进行仿生修饰[35]。对于相同厚度的皮肤，皮下的光热剂经 NIR-Ⅱ光照射后升高的温度是经 NIR-Ⅰ光照射后的 3 倍以上，充分证明了 NIR-Ⅱ光具有更强的组织穿透性。对 4T1 肿瘤异位荷瘤小鼠尾静脉注射后，该共载药纳米粒可在乳腺癌组织中富集，采用 NIR 光（1 064 nm，0.86 W/cm^2）照射 5 min 即能实现高效光热转化。一方面，PTT 诱发肿瘤细胞免疫原性细胞死亡、促进效应 T 细胞聚集到肿瘤组织；另一方面，高温会使聚丙烯酰胺温敏纳米粒解体，促进 1-MT 释放，释放的 1-MT 又能激活并增强效应 T 细胞的免疫活性，有效改善肿瘤免疫抑制微环境。21 d 内肿瘤体积逐渐减小，且抑制了乳腺癌细胞的肺转移。

2.2.2 红细胞杂化膜包被的纳米载体

红细胞膜具有脂质双分子层的流动性，鉴于此，通过将红细胞膜与其他细胞膜融合杂化的设计，构建了新型多功能仿生光热剂载体。血小板膜具有靶向损伤血管部位的功能。LIU 等通过超声作用将红细胞膜与血小板膜融合，再对具有光热作用的聚吡咯纳米粒进行修饰，制成了杂化膜仿生纳米粒（图 3）[36]。这种策略保留了红细胞膜表面的特异性蛋白 CD235a 和 CD47，并融合了血小板膜上能靶向损伤血管的特异性膜蛋白 CD41。人结肠癌（HCT116）异位荷瘤小鼠经尾静脉注射给药，2 h 后在肿瘤部位先用 NIR 光（808 nm，1 W/cm^2）照射 3 min 并控制局部温度低于 42 ℃，可有效造成血管损伤以募集更多杂化膜修饰的纳米粒到达肿瘤处，进一

步增强光热剂在肿瘤部位的蓄积量。4 h 后，加大 NIR 光的照射强度（1.5 W/cm^2）并延长照射时间至 5 min，可使肿瘤局部温度升高至 58.1 ℃。24 h 后，再进行第三轮 NIR 光照射，加强 PTT 疗效。结果显示，肿瘤组织被完全消融，14 d 内未见肿瘤复发。

肿瘤细胞具有同源靶向性。JIANG 等将红细胞膜和 MCF-7 细胞膜融合，然后通过共挤出法将该杂化膜包被于天然黑色素纳米颗粒表面，使纳米粒表面表达有 MCF-7 相关抗原蛋白上皮细胞黏附分子（EpCAM）、半乳糖凝集素 -3（galectin-3）等，赋予其对同源肿瘤的主动靶向能力[37]。对 MCF-7 肿瘤异位荷瘤小鼠尾静脉给药后，杂化膜能显著增加纳米粒在乳腺癌组织中的分布，24 h 时肿瘤部位蓄积量分别为无膜包被、红细胞膜包被和肿瘤细胞膜包被的纳米粒的 5、2 和 3 倍。采用 NIR 光（808 nm，1 W/cm^2）照射 10 min，肿瘤部位温度升高至 55 ℃，分别比红细胞膜包被和肿瘤细胞膜包被的纳米粒组的最高温度高 5 和 12 ℃。肿瘤组织病理分析结果显示，杂化膜包被纳米粒组小鼠的肿瘤组织中发生了大面积的肿瘤细胞凋亡，肿瘤完全消失。WANG 等用小鼠黑色素瘤（B16F10）细胞膜与红细胞膜融合形成的杂化膜修饰具有光热效应的硫化铜纳米粒[38]。透射电镜下观察到纳米粒外层膜的厚度约为 8 nm，且纳米粒表面保留了 B16F10 细胞膜上相关抗原 gp100。对 B16F10 肿瘤荷瘤小鼠尾静脉注射给药后，杂化膜包被的硫化铜纳米粒的体内半衰期达 9.6 h，而硫化铜纳米粒仅为 1 h，肿瘤细胞膜包被的硫化铜纳米粒为 6 h。给药后 4 h，杂化膜包被纳米粒在肿瘤组织中大量蓄积，经 NIR 光（1 064 nm，1 W/cm^2）照射 5 min，可使肿瘤细胞凋亡，达到使肿瘤组织消融的治疗效果，抑瘤率高达 100%。

2.2.3 红细胞膜囊泡

采用红细胞膜作为仿生涂层修饰纳米载体虽然一定程度上屏蔽了载体材料的免疫原性，但外源性材料生物相容性差且难降解的问题仍然存在。为完全避免使用外源性的人工合成材料，VANKAYALA 等采用低渗法将 ICG 直接载入红细胞膜囊泡中，并通过超声和共挤出将微米级的载药囊泡进行纳米化处理（图 4），得到分布均匀、结构均一的纳米红细胞膜囊泡，粒径约为 145 nm[39]。当荷载 ICG 的纳米红细胞膜囊泡被注射到小鼠体内后，光热剂能长时间地存在于血液循环中而不分布于脏器，显著延长了 ICG 的体内循环时间。LIANG 等将超微型黑磷量子点与红细胞膜囊泡共超声并通过聚碳酸酯膜挤出，实现了红细胞膜直接对二维光热剂分子的包被，改善了量子点在体内循环时间短的缺限，增加了光热剂靶向至肿瘤部位的能力[40]。对 4T1 肿瘤异位荷瘤小鼠尾静脉注射给药 24 h 后，该制品在肿瘤部位的蓄积量高于直接注射黑磷量子点 2 倍。肿瘤组织部位给予 NIR 光（808 nm，1 W/cm^2）照射 10 min，温度可达 52.8 ℃，达到完全清除肿瘤的效果，且 15 d 内未见复发。而无红细胞膜包被的超微型黑磷量子点经 NIR 光照射，温度最高仅升至

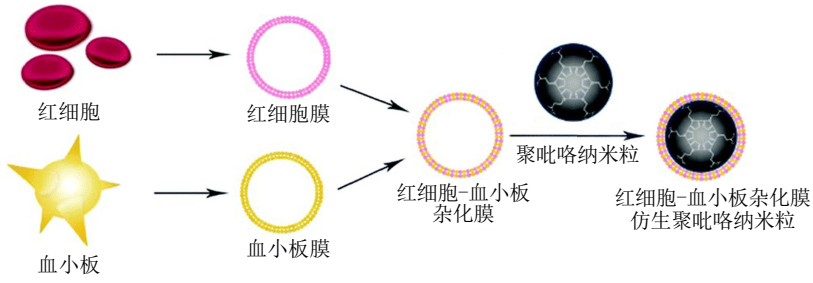


图 3 红细胞 - 血小板杂化膜仿生聚吡咯纳米粒的示意图[36]

Fig.3 Schematic Illustration of Erythrocyte-platelet Hybrid Membrane-cloaked Polypyrrol Nanoparticles[36]

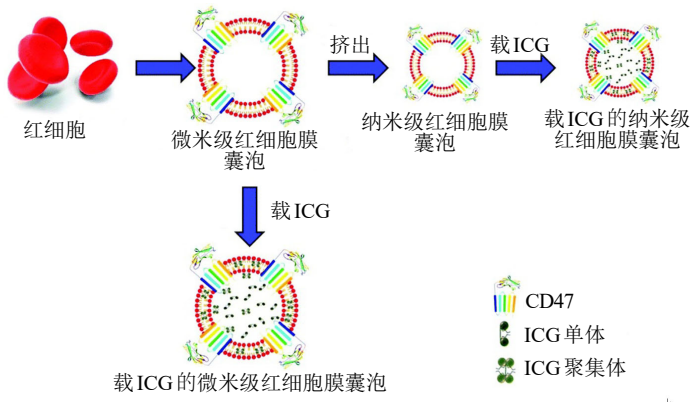


图 4　用于递送 ICG 的红细胞膜囊泡的示意图 [39]

Fig.4　Schematic Illustration of Erythrocyte Membrane-based Vesicles for Delivery of ICG[39]

45.6 ℃，无法有效抑制肿瘤生长。

3　总结与展望

综上所述，将红细胞或红细胞膜作为递送光热剂的仿生载体用于肿瘤 PTT，不仅能解决光热剂稳定差、半衰期短及纳米载体生物相容性差等问题，还能增强光热剂对肿瘤细胞的靶向能力，提高其在肿瘤部位的蓄积量，改善 PTT 的治疗效率。然而，红细胞和红细胞膜作为生物材料，较之人工合成材料，其提取过程更为复杂，保存条件也较为苛刻，环境温度或湿度的改变可能会破坏膜上蛋白的活性，大大影响其功能。并且，红细胞膜上具有不同的血型抗原，在临床应用上需要进行严格的配型，这在一定程度上限制了应用的普适性。由于 NIR 光的穿透能力有限，PTT 仅适用于浅表肿瘤的治疗，因此借助如植入式光纤等介入技术进行开发和发展，也能提升 PTT 对位于深层组织中肿瘤的治疗效果，扩展 PTT 的应用范围。红细胞仿生载体在肿瘤 PTT 治疗中的潜力巨大，未来还能进一步进行功能开发，例如将红细胞膜与其他细胞膜（如巨噬细胞膜）融合后可获得靶向炎症部位的性质。PTT 还可与光声成像、化疗、免疫疗法等多种形式结合，实现诊疗一体化，全面提升肿瘤治疗的精准度。

参考文献：

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA-Cancer J Clin*, 2018, **68**(6): 394-424.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, *et al*. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA-Cancer J Clin*, 2021, **71**(1): 7-33.

[3] ELENA J W, TRAVIS L B, SIMONDS N I, *et al*. Leveraging epidemiology and clinical studies of cancer outcomes: recommendations and opportunities for translational research [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, **105**(2): 85-94.

[4] HADLEY J, YABROFF K R, BARRETT M J, *et al*. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments: evaluating statistical adjustments for confounding in observational data [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, **102**(23): 1780-1793.

[5] ZHOU J, LU Z G, ZHU X J, *et al*. NIR photothermal therapy using polyaniline nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2013, **34**(37): 9584-9592.

[6] LV S B, MIAO Y Y, LIU D P, *et al*. Recent development of photothermal agents (PTAs) based on small organic molecular dyes [J]. *ChemBioChem*, 2020, **21**(15): 2098-2110.

[7] JUNG H S, VERWILST P, SHARMA A, *et al*. Organic molecule-based photothermal agents: an expanding photothermal therapy universe [J]. *Chem Soc Rev*, 2018, **47**(7): 2280-2297.

[8] BHATERIA M, RACHUMALLU R, SINGH R, *et al*. Erythrocytes-based synthetic delivery systems: transition from conventional to novel engineering strategies [J]. *Expert Opin Drug Delivery*, 2014, **11**(8): 1219-1236.

[9] ZHANG H J. Erythrocytes in nanomedicine: an optimal blend of natural and synthetic materials [J]. *Biomater Sci*, 2016, **4**(7): 1024-1031.

[10] WANG M, RAO J, WANG M, *et al*. Cancer photo-immunotherapy: from bench to bedside [J]. *Theranostics*, 2021, **11**(5): 2218-2231.

[11] LI X S, 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): 657-674.

[12] HUNT C R, PANDITA R K, LASZLO A, *et al*. Hyperthermia activates a subset of ataxia-telangiectasia mutated effectors independent of DNA strand breaks and heat shock protein 70 status [J]. *Cancer Res*, 2007, **67**(7): 3010-3017.

[13] KNAVEL E M, BRACE C L. Tumor ablation: common modalities and general practices [J]. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2013, **16**(4): 192-200.

[14] MEN X, WANG F J, CHEN H B, *et al*. Ultrasmall semiconducting polymer dots with rapid clearance for second near-infrared photoacoustic imaging and photothermal cancer therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(24): 1909673.

[15] HU D H, ZHANG J N, GAO G H, *et al*. Indocyanine green-loaded polydopamine-reduced graphene oxide nanocomposites with amplifying photoacoustic and photothermal effects for cancer theranostics [J]. *Theranostics*, 2016, **6**(7): 1043-1052.

[16] YUE C X, LIU P, ZHENG M B, *et al*. IR-780 dye loaded tumor targeting theranostic nanoparticles for NIR imaging and photothermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2013, **34**(28): 6853-6861.

[17] YU X N, DENG Y, ZHANG G C, *et al*. Sorafenib-conjugated zinc phthalocyanine based nanocapsule for trimodal therapy in an orthotopic hepatocellular carcinoma xenograft mouse model [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(15): 17193-17206.

[18] HALLE B M, POULSEN T D, PEDERSEN H P. Indocyanine green plasma disappearance rate as dynamic liver function test in critically ill patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, **58**(10): 1214-1219.

[19] LIU Y J, BHATTARAI P, DAI Z F, *et al*. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer [J]. *Chem Soc Rev*, 2019, **48**(7): 2053-2108.

[20] RASTINEHAD A R, ANASTOS H, WAJSWOL E, *et al*. Gold nanoshell-localized photothermal ablation of prostate tumors in a clinical pilot device study [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, **116**(37): 18590-18596.

[21] ZHA Z B, YUE X L, REN Q S, *et al*. Uniform polypyrrole nanoparticles with high photothermal conversion efficiency for photothermal ablation of cancer cells [J]. *Adv Mater*, 2013, **25**(5): 777-782.

[22] WANG K Y, XIANG Y N, PAN W, *et al*. Dual-targeted photothermal agents for enhanced cancer therapy [J]. *Chem Sci*, 2020, **11**(31): 8055-8072.

[23] LIU S, PAN X T, LIU H Y. Two-dimensional nanomaterials for photothermal therapy [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, **59**(15): 5890-5900.

[24] SHEN S Y, XU X, LIN S Q, *et al*. A nanotherapeutic strategy to overcome chemotherapeutic resistance of cancer stem-like cells [J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, **16**(1): 104-113.

[25] CHEN Q, XU L G, LIANG C, *et al*. Photothermal therapy with immune-adjuvant nanoparticles together with checkpoint blockade for effective cancer immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2016, **7**(1): 13193.

[26] MUNDRA V, PENG Y, RANA S, *et al*. Micellar formulation of indocyanine green for phototherapy of melanoma [J]. *J Control Release*, 2015, **220**: 130-140.

[27] CHENG L, HE W W, GONG H, *et al*. PEGylated micelle nanoparticles encapsulating a non-fluorescent near-infrared organic dye as a safe and highly-effective photothermal agent for *in vivo* cancer therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2013, **23**(47): 5893-5902.

[28] HUANG X Q, WU J R, HE M Y, *et al*. Combined cancer chemo-photodynamic and photothermal therapy based on ICG/PDA/TPZ-loaded nanoparticles [J]. *Mol Pharm*, 2019, **16**(5): 2172-2183.

[29] CHITGUPI U, QIN Y R, LOVELL J F. Targeted nanomaterials for phototherapy [J]. *Nanotheranostics*, 2017, **1**(1): 38-58.

[30] SUN X Q, WANG C, GAO M, *et al*. Remotely controlled red blood cell carriers for cancer targeting and near-infrared light-triggered drug release in combined photothermal-chemotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2015, **25**(16): 2386-2394.

[31] WAN G Y, CHEN B W, LI L, *et al*. Nanoscaled red blood cells facilitate breast cancer treatment by combining photothermal/photodynamic therapy and chemotherapy [J]. *Biomaterials*, 2018, **155**: 25-40.

[32] VILLA C H, ANSELMO A C, MITRAGOTRI S, *et al*. Red blood cells: supercarriers for drugs, biologicals, and nanoparticles and inspiration for advanced delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, **106**: 88-103.

[33] JIANG Q, LUO Z M, MEN Y Z, *et al*. Red blood cell membrane-camouflaged melanin nanoparticles for enhanced photothermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2017, **143**: 29-45.

[34] CHEN W S, ZENG K, LIU H, *et al*. Cell membrane camouflaged hollow prussian blue nanoparticles for synergistic photothermal-/chemotherapy of cancer [J]. *Adv Funct Mater*, 2017, **27**(11): 1605795.

[35] YANG Z, GAO D, GUO X Q, *et al*. Fighting immune cold and reprogramming immunosuppressive tumor microenvironment with red blood cell membrane-camouflaged nanobullets [J]. *ACS Nano*, 2020, **14**(12): 17442-17457.

[36] LIU Y, WANG X J, OUYANG B S, *et al*. Erythrocyte-platelet hybrid membranes coating polypyrrol nanoparticles for enhanced delivery and photothermal therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2018, **6**(43): 7033-7041.

[37] JIANG Q, LIU Y, GUO R R, *et al*. Erythrocyte-cancer hybrid membrane-camouflaged melanin nanoparticles for enhancing photothermal therapy efficacy in tumors [J]. *Biomaterials*, 2019, **192**: 292-308.

[38] WANG D D, DONG H F, LI M, *et al*. Erythrocyte-cancer hybrid membrane camouflaged hollow copper sulfide nanoparticles for prolonged circulation life and homotypic-targeting photothermal/chemotherapy of melanoma [J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(6): 5241-5252.

[39] VANKAYALA R, MAC J T, BURNS J M, *et al*. Biodistribution and toxicological evaluation of micron- and nano-sized erythrocyte-derived optical particles in healthy Swiss Webster mice [J]. *Biomater Sci*, 2019, **7**(5): 2123-2133.

[40] LIANG X, YE X Y, WANG C, *et al*. Photothermal cancer immunotherapy by erythrocyte membrane-coated black phosphorus formulation [J]. *J Control Release*, 2019, **296**: 150-161.