

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.028

· 综述 ·

纳米医学在肿瘤治疗中的应用进展

张百红¹, 岳红云²

1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院肿瘤科, 甘肃 兰州 730050; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院眼科, 甘肃 兰州 730050

通信作者: 张百红, E-mail: bhzhang1999@126.com

摘要: 纳米医学最早用于增加化疗药物的肿瘤摄入和减少脱靶毒性。现在纳米医学主要用于输送化疗药物、提高免疫治疗、干扰微生物群、重构基因治疗以及激活光热和光遗传治疗。无机材料、有机材料或生物材料纳米微粒已经用于肿瘤的不同治疗, 未来机器学习分析纳米微粒与肿瘤细胞的相互作用将提高肿瘤纳米治疗的效果。

关键词: 肿瘤; 纳米医学; 药物传输系统

纳米医学指纳米技术在医学中的应用, 其在肿瘤治疗方面的研究主要是 <100 nm 颗粒构成的纳米药物设计、制造、调节和应用^[1]。纳米颗粒本身尺寸小和面积体积比大的特性使其能够高效地结合、吸收和递送小分子药物、DNA、RNA、蛋白质和探针等复合物, 其可变的大小、形状和表面特征也使其具有高稳定性、高承载力、结合亲水或疏水物质的特性以及不同给药途径的相容

性。纳米颗粒能够作为化疗药物的携带者提高药物的治疗指数, 也能够作为免疫治疗、微生物治疗、基因治疗、光热和光遗传治疗的药物载体而用于肿瘤临床。肿瘤的纳米治疗时代已经来临。

1 输送化疗药物

纳米颗粒的增强渗透滞留效应可以更加精确和有效地将治疗药物递送到靶组织、细胞或器官,

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (1308RJZA181)

- 331.
- [13] Subramaniam N, Balasubramanian D, Murthy S, et al. Predictors of locoregional control in stage I/II oral squamous cell carcinoma classified by AJCC 8th edition[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(11): 2126–2130.
- [14] 叶显宗, 齐兴峰, 江碧兰, 等. 口腔梭形细胞鳞状细胞癌二例临床病理分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(4):352–354.
- [15] Almagush A, Pirinen M, Youssef O, et al. Risk stratification in oral squamous cell carcinoma using staging of the eighth American Joint Committee on Cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Head Neck, 2020, 42(10): 3002–3017.
- [16] Huang SH, Hwang D, Lockwood G, et al. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies[J]. Cancer, 2009, 115(7): 1489–1497.
- [17] Tomar AS, Finger PT, Gallie B, et al. Retinoblastoma seeds: impact on American Joint Committee on Cancer clinical staging[J]. Br J Ophthalmol, 2021: bjophthal-mol-bjophtha2021–318892.
- [18] D'Cruz AK, Dhar H, Vaish R, et al. Depth of invasion in early oral cancers—is it an independent prognostic factor? [J]. Eur J Surg Oncol, 2021, 47(8): 1940–1946.
- [19] Amit M, Tam S, Takahashi H, et al. Prognostic performance of the American Joint Committee on Cancer 8th edition of the TNM staging system in patients with early oral tongue cancer[J]. Head Neck, 2019, 41(5): 1270–1276.
- [20] Aaboubout Y, van der Toom QM, de Ridder MAJ, et al. Is the depth of invasion a marker for elective neck dissection in early oral squamous cell carcinoma? [J]. Front Oncol, 2021, 11: 628320.
- [21] Sambasivan K, Sassoon I, Thavaraj S, et al. TNM 8 staging is a better prognosticator than TNM 7 for patients with locally advanced oral cavity squamous cell carcinoma treated with surgery and post-operative radiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2021, 160: 54–60.

(收稿日期: 2022-04-17)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.028>

并且减少不良反应发生的风险。纳米颗粒的大小和表面特征在调节纳米载体效率和化疗药物生物分布方面发挥重要作用,多种纳米颗粒已经广泛用于肿瘤治疗^[2-3]。纳米技术可以将纳米治疗药物传递到靶细胞和组织。无机材料、有机材料或生物材料纳米颗粒已经用于肿瘤的不同治疗。纳米颗粒渗透入肿瘤微环境并需透过肿瘤血管中的内皮细胞间隙。最新发现,内皮细胞间隙并不影响纳米颗粒转运至实体瘤中,相反 >97% 的纳米颗粒通过主动运输通过内皮细胞^[4]。

超薄钯纳米片包裹的肿瘤来源外泌体可以将非生物催化剂精准地送到肿瘤细胞中,从而发挥靶向生物正交催化作用^[5]。Yong 等^[6]构建了一种肿瘤细胞外排的外泌体仿生多孔硅纳米颗粒(exosome-biomimetic porous silicon nanoparticles, E-PSiNPs)用于靶向肿瘤给药。E-PSiNPs 具有良好的肿瘤细胞和肿瘤干细胞靶向性,而负载多柔比星的 E-PSiNPs 增强了多柔比星对肿瘤血管渗透和肿瘤组织滞留的能力从而提高了化疗效果,这些作用与 E-PSiNPs 表面表达黏附分子 CD54 有关。包裹 pH 敏感紫杉醇前体药物的抗体修饰纳米颗粒能够靶向肿瘤中的过表达受体,从而提高活性药物的耐受性和抗肿瘤效应^[7]。热稳定 RNA 纳米颗粒能够携带紫杉醇实现靶向传送,每个 RNA 纳米颗粒共价负载 24 个紫杉醇分子,这种 RNA-紫杉醇复合物结构稳定,其携带的紫杉醇是水溶性紫杉醇的 32 000 倍^[8]。纳米颗粒的靶细胞非选择性和脱靶效应限制了其临床应用。Maslanka Figueroa 等^[9]构建的病毒样纳米颗粒能够选择性靶向目标细胞,从而克服普通纳米输送系统的脱靶限制。这种病毒样纳米颗粒通过携带的血管紧张素 I 配体与表达血管紧张素转换酶的靶细胞结合,并由内吞作用实现纳米颗粒的胞内摄入。

除了上述常用的纳米颗粒,纳米乳液、树状大分子和纳米海绵也用于化疗药物的输送,而纳米马达(nanomotors)和纳米机器人(nanorobots)则可能直接清除肿瘤。由超支化聚酰胺/L-精氨酸驱动的纳米马达通过携带的一氧化氮促进肿瘤血管正常化并重构免疫微环境^[10]。纳米机器人指在纳米尺度上设计制造的分子机器人,可以穿过人体的生物屏障到达靶器官,例如穿透血-脑脊液屏障到达脑部,传输的货物包括治疗药物、细胞或遗传物质^[11]。DNA 纳米机器人主要由 DNA 适配体连接肿瘤相关内皮细胞上表达的核仁素和血

管内的血凝蛋白酶构成。靶向核仁素的 DNA 适配体即可靶向 DNA 域,又可作为分子激动剂启动微型机器人,而凝血酶被纳米机器人转运到肿瘤血管后释放并激活肿瘤部位血细胞凝集,导致肿瘤坏死病抑制肿瘤生长^[12-13]。外泌体携带纳米颗粒、抗体修饰纳米颗粒、RNA 纳米颗粒、病毒纳米颗粒和 DNA 纳米机器人等可以精准地将化疗药物输送到肿瘤组织,实现精准化疗的目标。

2 提高免疫治疗效果

纳米技术和免疫治疗在肿瘤治疗领域的应用推动了免疫-肿瘤学的快速发展^[14]。纳米技术可以提高免疫调节剂传送、促进肿瘤微环境正常化、重构免疫细胞和发展免疫联合策略等。

2.1 提高肿瘤免疫调节剂传送

纳米医学最早用于增加化疗药物的肿瘤摄入和减少脱靶毒性。现在纳米颗粒能够直接将免疫调节剂或免疫细胞携带到肿瘤和淋巴器官,改变靶免疫细胞特性和增加肿瘤内髓系细胞,从而提高肿瘤免疫治疗效果。纳米颗粒也能够重编免疫调节剂或免疫细胞的定位、药代和传输,刺激免疫细胞不能到达肿瘤区域发生免疫反应^[15-16]。免疫治疗传送相关的肿瘤物理学研究驱动肿瘤免疫治疗的物理过程,决定了免疫治疗的应答反应。肿瘤物理学认为 3 个因素决定了免疫治疗的效果:瘤体内肿瘤和免疫细胞的空间分布、抗肿瘤免疫反应的时间动态变化和免疫细胞群抑制肿瘤的能力^[17]。纳米传输系统可以将免疫调节剂包括小分子、大分子和免疫细胞递送到身体的靶区域并控制其药代动力学特性^[18]。

2.2 促进肿瘤微环境正常化

纳米治疗已经用于肿瘤患者,纳米药物可以一定程度地减轻免疫相关毒性。肿瘤微环境是决定免疫治疗成功与否的关键因素,不仅影响纳米药物传输也可能引起免疫抑制,因此肿瘤微环境正常化能够促进纳米药物传输和减轻免疫抑制^[19]。肿瘤常常影响血管灌注,限制治疗药物和免疫细胞递送到肿瘤,这产生了肿瘤免疫抑制微环境,纳米治疗通过促进肿瘤免疫微环境正常化提高免疫治疗效果,也通过提高免疫调节剂的传输而增强免疫反应^[20-21]。

2.3 重构免疫细胞

Huang 等^[22]设计了靶向肿瘤的脂质-树突状分子-磷酸钙纳米颗粒,这种纳米颗粒通过激活干扰素基因刺激因子-环磷酸鸟苷-磷酸腺苷

合成酶信号通路不仅增强基因传递能力,而且具有免疫辅助功能。这种同时递送针对程序性细胞死亡蛋白配体 1 siRNA 和编码白介素 2 质粒 DNA 的纳米颗粒,增加肿瘤浸润和 CD8⁺ T 细胞激活,从而提高肿瘤免疫基因治疗的效果。直径 <10 nm 的超小二氧化硅纳米颗粒可以连接到 T 细胞受体: CD3 复合物的 CD3 胞外域,通过快速启动 T 细胞蛋白激活接头和 ζ -链相关蛋白 70 磷酸化直接刺激 T 细胞受体下游信号通路,诱导 T 淋巴细胞激活。二氧化硅纳米颗粒可能是 T 细胞的激动剂,激活的 T 淋巴细胞不仅有 $\alpha\beta$ T 细胞,也有 $\gamma\delta$ T 细胞^[23]。

2.4 发展免疫联合策略

理解纳米和细胞之间相互作用可以实现精准纳米治疗。纳米技术和免疫治疗在肿瘤治疗领域的应用推动了免疫-肿瘤学的快速发展,特别是扩大了肿瘤疫苗、免疫检查点抑制剂、过继性细胞治疗和双特异性抗体治疗在实体瘤中的治疗作用。肿瘤纳米医学联合免疫治疗可以增加肿瘤对免疫治疗的敏感性并提高机体抗肿瘤免疫反应,纳米技术修饰的肿瘤化学药物治疗、光热治疗、光动力治疗和基因治疗联合免疫治疗前景广阔^[13,24]。纳米技术不仅可以传递肿瘤免疫调节剂,而且纳米技术修饰的免疫细胞能够直接发挥抗肿瘤免疫反应和促进肿瘤免疫微环境正常化。

3 干扰微生物群

人体微生物群失调促进肿瘤发生,调节微生物群可能提高肿瘤治疗的效果。虽然调控微生物群的传统方法可以提高肿瘤治疗效果,但也可能导致人体共生微生物群失调。纳米技术能够在微观和分子水平调控和影响微生物群和肿瘤微环境之间的相互作用,从而提供新的肿瘤治疗策略^[25]。纳米颗粒表面修饰和纳米药物控制释放等纳米技术可以干扰人体肠道或肿瘤微环境的微生物群并影响菌群的信号和代谢,而装载了益生菌的纳米颗粒则直接用于肿瘤治疗。Singh 等^[26]开发的基于透明质酸胆红素纳米颗粒能够调节机体免疫反应和肠道微生物群,同时恢复上皮屏障的功能。

4 构建基因治疗

尽管肿瘤基因治疗发展迅速,但是如何将治疗基因送到靶细胞和组织仍面临巨大挑战。纳米医学将克服基因治疗的这个困难,纳米颗粒已经用于

肿瘤的基因沉默、反义核酸、RNA 干扰和基因组编辑等基因治疗^[27]。随着基因测序和核酸稳定化学的进步,合成核酸纳米颗粒调控基因已成现实,自转染代替多聚阳离子转染的合成核酸纳米颗粒提高了基因沉默的效果,同时也增加了其在体内的循环时间和生物分布^[28]。Smith 等^[29]开发了在体内编程 T 细胞的 DNA 纳米颗粒,这种携带嵌合抗原受体(chimeric antigen receptors, CARs)基因的 DNA 纳米颗粒能利用分子标记黏附到 T 细胞上,其所携带的 CARs 基因被整合到 T 细胞核内的基因组中并产生 CARs,这种 CARs-T 细胞将成为精准和即用的肿瘤治疗“药物”。Zhang 等^[30]构建的编码 M1 型转录因子的转录病毒 mRNA 纳米颗粒能够重新编辑巨噬细胞并使其呈现 M1 型功能。研究发现,这种应用靶向 mRNA 纳米颗粒基因编辑的肿瘤相关巨噬细胞诱导抗肿瘤免疫和肿瘤消退,但不干扰机体的免疫稳态。自装配肽纳米颗粒可以连接到肿瘤细胞上的人类表皮生长因子受体 2,转化为纳米纤维后干扰人类表皮生长因子受体 2 二聚化和下游信号通路,继而诱导肿瘤细胞凋亡^[31]。携带治疗基因的纳米颗粒可以重新编辑 T 细胞和巨噬细胞,提高免疫基因治疗的效果。

除了纳米颗粒直接用于基因治疗外,纳米技术还作为基因编辑的工具。CRISPR/Cas9 系统已经成为基因编辑的重要工具,也显著改善了治疗药物的递送。Rohiwal 等^[32]设计的基于聚乙烯亚胺磁纳米颗粒介导的非病毒 CRISPR/Cas9 系统平均直径约 20 nm,较传统的脂质体转染方法基因编辑更有效,同时也提高了基因编辑的效率和安全性。一种称为 nanoCRISPR 的基因编辑纳米系统由阳离子聚合物包裹的金纳米棒和热激活的 Cas9 质粒构成。金纳米棒不仅能够将热敏质粒递送进细胞,而且还可以吸收外源性近红外光能并转换为局部热能,诱导 Cas9 核酸内切酶的基因表达,从而实现近红外光控制的精准基因编辑。重要的是,nanoCRISPR 基因编辑系统能够减少 CRISPR/Cas9 基因编辑的脱靶效应,将进一步扩大 CRISPR/Cas9 的应用^[33]。

5 激活光热和光遗传治疗

金纳米颗粒可以转换近红外光为热能并诱导局部组织高温,从而发挥肿瘤光热治疗的作用^[34]。Park 等^[35]设计的 pH 反应性金纳米颗粒能够靶向递送到类似肿瘤的酸性微环境并根据微环境 pH 值

变化调节纳米颗粒之间的静电作用控制颗粒行为,低 pH 微环境聚集的金纳米颗粒引起等离子吸收峰红移,从而提高肿瘤特异性光热治疗的效果。光遗传学技术应用遗传学和光的方法刺激和控制生物组织中特定细胞的功能。自从 2005 年报道用光照射视蛋白精准控制神经活性以来,光遗传学在肿瘤治疗中的应用初见端倪^[36]。有机染料和无机纳米颗粒构成的杂合纳米颗粒能够提高光上传效果,这些杂合纳米颗粒包括染料敏化钨系金属掺杂上转换纳米粒子、纳米颗粒敏感分子三重态湮灭系统和金属-有机结构纳米颗粒,这无疑为光遗传学的应用提供了机会^[37]。上转换纳米颗粒激活光谱从可见光转变为近红外光,从而实现光遗传学的免疫反应调节。上转换纳米颗粒在近红外光作用下选择性激活机体肿瘤内部的免疫反应,但并不影响身体其他部位的免疫功能,这种远距离控制的免疫调控方法既能维持抗肿瘤免疫活性又最大程度地减轻了全身毒性。纳米技术和光遗传治疗的结合使光刺激治疗肿瘤成为可能,肿瘤治疗变得简单。

另外,生物正交反应催化又称为活细胞化学修饰,可提供体内合成生物制剂的新策略。Sancho-Albero 等^[38]构建了装载钯纳米片的肿瘤来源外泌体,应用这个人工系统在体外和细胞内介导钯启动的脱烷基反应,并显示良好的亲祖细胞性。另外,钯纳米外泌体可以将非生物催化剂输送到特定肿瘤细胞中,为肿瘤靶向治疗提供新工具。核纳米医学因其靶向稳定性、超载力和避免快速清除而用于肿瘤治疗。Petrie 等^[39]应用激光合成的硅纳米颗粒携带治疗性¹⁸⁸Re 放射性核素治疗肿瘤,这种聚乙烯乙二醇包裹的硅纳米颗粒和¹⁸⁸Re 共轭物进入血液循环后可到达所有器官和靶肿瘤,而非¹⁸⁸Re 盐只进入甲状腺,因此可能成为有希望的核纳米医学药物。

6 结 语

肿瘤纳米治疗的主要障碍包括肿瘤生物学的异质性、纳米-生物相互作用的复杂性和纳米医学临床转化的挑战。特别是,纳米颗粒的毒性无法预测,而体内对其免疫攻击也限制了临床应用。纳米医学已经广泛应用于肿瘤治疗,这包括临床试验患者分层需要肿瘤纳米医学筛选合适的入组患者、分子药物和纳米载体设计将代替药物研发的随机选择、纳米医学为基础的联合治疗模式提高肿瘤治疗效果和纳米医学调节机体免疫细胞行

为从而增强抗肿瘤免疫反应,上述 4 个方向将促进肿瘤纳米治疗的发展和应用^[40-41]。机器学习分析肿瘤中纳米颗粒和肿瘤细胞的相互作用从而定量检测和靶向治疗肿瘤^[42],为纳米医学治愈肿瘤提供了新思路。

参考文献:

- [1] Thakor AS, Gambhir SS. Nanooncology: the future of cancer diagnosis and therapy[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(6): 395-418.
- [2] Carmona-Ribeiro AM. Biomimetic lipid polymer nanoparticles for drug delivery[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2118: 45-60.
- [3] 黄佳欢, 雷蕾, 王晓稼. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(6): 496-501.
- [4] Sindhwani S, Syed AM, Ngai J, et al. The entry of nanoparticles into solid tumours[J]. Nat Mater, 2020, 19(5): 566-575.
- [5] Sancho-Albero M, Rubio-Ruiz B, Pérez-López AM, et al. Cancer-derived exosomes loaded with ultrathin palladium nanosheets for targeted bioorthogonal catalysis[J]. Nat Catal, 2019, 2(10): 864-872.
- [6] Yong TY, Zhang XQ, Bie NN, et al. Tumor exosome-based nanoparticles are efficient drug carriers for chemotherapy[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3838.
- [7] Moles E, Kavallaris M. A potent targeted cancer nanotherapeutic[J]. Nat Biomed Eng, 2019, 3(4): 248-250.
- [8] Guo SJ, Vieweger M, Zhang KM, et al. Ultra-thermostable RNA nanoparticles for solubilizing and high-yield loading of paclitaxel for breast cancer therapy[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 972.
- [9] Maslanka Figueroa S, Vesper A, Abstiens K, et al. Influenza A virus mimetic nanoparticles trigger selective cell uptake[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(20): 9831-9836.
- [10] Wan MM, Chen H, Wang Q, et al. Bio-inspired nitric-oxide-driven nanomotor[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 966.
- [11] Jain KK. Role of nanobiotechnology in drug delivery[J]. Methods Mol Biol, 2020, 2059: 55-73.
- [12] Li SP, Jiang Q, Liu SL, et al. A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger *in vivo*[J]. Nat Biotechnol, 2018, 36(3): 258-264.
- [13] Ali ES, Sharker SM, Islam MT, et al. Targeting cancer cells with nanotherapeutics and nanodiagnostics: current status and future perspectives[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 69: 52-68.

- [14] Song WT, Das M, Chen XS. Nanotherapeutics for immuno-oncology: a crossroad for new paradigms [J]. Trends Cancer, 2020, 6(4): 288–298.
- [15] Irvine DJ, Dane EL. Enhancing cancer immunotherapy with nanomedicine [J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(5): 321–334.
- [16] Goldberg MS. Improving cancer immunotherapy through nanotechnology [J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(10): 587–602.
- [17] Nizzero S, Shen HF, Ferrari M, et al. Immunotherapeutic transport oncophysics: space, time, and immune activation in cancer [J]. Trends Cancer, 2020, 6(1): 40–48.
- [18] Dellacherie MO, Seo BR, Mooney DJ. Macroscale biomaterials strategies for local immunomodulation [J]. Nat Rev Mater, 2019, 4(6): 379–397.
- [19] Martin JD, Cabral H, Stylianopoulos T, et al. Improving cancer immunotherapy using nanomedicines: progress, opportunities and challenges [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(4): 251–266.
- [20] Mpekris F, Voutouri C, Baish JW, et al. Combining microenvironment normalization strategies to improve cancer immunotherapy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(7): 3728–3737.
- [21] Asadujaman M, Cho KH, Jang DJ, et al. Nanotechnology in the arena of cancer immunotherapy [J]. Arch Pharm Res, 2020, 43(1): 58–79.
- [22] Huang KW, Hsu FF, Qiu JT, et al. Highly efficient and tumor-selective nanoparticles for dual-targeted immunogene therapy against cancer [J]. Sci Adv, 2020, 6(3): eaax5032.
- [23] Vis B, Hewitt RE, Monie TP, et al. Ultrasmall silica nanoparticles directly ligate the T cell receptor complex [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(1): 285–291.
- [24] Sengupta S. Cancer nanomedicine: lessons for immuno-oncology [J]. Trends Cancer, 2017, 3(8): 551–560.
- [25] Song WT, Anselmo AC, Huang L. Nanotechnology intervention of the microbiome for cancer therapy [J]. Nat Nanotechnol, 2019, 14(12): 1093–1103.
- [26] Singh A. Materials modulate immunity and gut microbiome [J]. Nat Mater, 2020, 19(1): 3–4.
- [27] Roma-Rodrigues C, Rivas-García L, Baptista PV, et al. Gene therapy in cancer treatment: why go nano? [J]. Pharmaceutics, 2020, 12(3): E233.
- [28] Gudipati S, Zhang K, Rouge JL. Towards self-transfecting nucleic acid nanostructures for gene regulation [J]. Trends Biotechnol, 2019, 37(9): 983–994.
- [29] Smith TT, Stephan SB, Moffett HF, et al. *In situ* programming of leukaemia-specific T cells using synthetic DNA nanocarriers [J]. Nat Nanotechnol, 2017, 12(8): 813–820.
- [30] Zhang F, Parayath NN, Ene CI, et al. Genetic programming of macrophages to perform anti-tumor functions using targeted mRNA nanocarriers [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3974.
- [31] Zhang L, Jing D, Jiang N, et al. Transformable peptide nanoparticles arrest HER2 signalling and cause cancer cell death *in vivo* [J]. Nat Nanotechnol, 2020, 15(2): 145–153.
- [32] Rohiwal SS, Dvorakova N, Klima J, et al. Polyethylenimine based magnetic nanoparticles mediated non-viral CRISPR/Cas9 system for genome editing [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 4619.
- [33] Chen XH, Chen YX, Xin HH, et al. Near-infrared optogenetic engineering of photothermal nanoCRISPR for programmable genome editing [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(5): 2395–2405.
- [34] Rastinehad AR, 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 USA, 2019, 116(37): 18590–18596.
- [35] Park S, Lee WJ, Park S, et al. Reversibly pH-responsive gold nanoparticles and their applications for photothermal cancer therapy [J]. Sci Rep, 2019, 9: 20180.
- [36] 张百红, 岳红云. 肿瘤的光遗传学治疗 [J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(12): 1023–1026.
- [37] Wen SH, Zhou JJ, Schuck PJ, et al. Future and challenges for hybrid upconversion nanosystems [J]. Nat Photonics, 2019, 13(12): 828–838.
- [38] Sancho-Albero M, Rubio-Ruiz B, Pérez-López AM, et al. Cancer-derived exosomes loaded with ultrathin palladium nanosheets for targeted bioorthogonal catalysis [J]. Nat Catal, 2019, 2(10): 864–872.
- [39] Petriev VM, Tischenko VK, Mikhailovskaya AA, et al. Nuclear nanomedicine using Si nanoparticles as safe and effective carriers of ^{188}Re radionuclide for cancer therapy [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2017.
- [40] Shi JJ, Kantoff P, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17: 20–37.
- [41] van der Meel R, Sulheim E, Shi Y, et al. Smart cancer nanomedicine [J]. Nat Nanotechnol, 2019, 14(11): 1007–1017.
- [42] Kingston BR, Syed AM, Ngai J, et al. Assessing micrometastases as a target for nanoparticles using 3D microscopy and machine learning [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(30): 14937–14946.

(收稿日期: 2021-09-23)