



光功能纳米材料与肿瘤光学治疗展望

刘庄, 冯良珠

引用本文:

刘庄, 冯良珠. 光功能纳米材料与肿瘤光学治疗展望[J]. *发光学报*, 2020, 41(11): 1339–1342.

LIU Zhuang, FENG Liang-zhu. Perspectives on Photo-functional Nanomaterials and Cancer Phototherapy[J]. *Chinese Journal of Luminescence*, 2020, 41(11): 1339–1342.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.37188/CJL.20200320>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

一种金纳米球复合稀土Eu³⁺功能纳米材料的制备及光热监测应用

Preparation of Gold Nanospheres-attached Eu(TTA)₃(TPPO)₂-loaded Functional Nanomaterials for Photothermal Monitoring
发光学报. 2019, 40(11): 1380–1385 <https://doi.org/10.3788/fgxb20194011.1380>

金纳米星/双锥的可控制备、光热转换及体外光热治疗

Controllable Synthesis, Photothermal Conversion and in vitro Photothermal Therapy of Gold Nanostars/Nanobipyramids
发光学报. 2018, 39(3): 280–286 <https://doi.org/10.3788/fgxb20183903.0280>

镧系元素掺杂的高效率上转换纳米粒子的合成

Synthesis of Highly Efficient Lanthanide Upconversion Nanoparticles
发光学报. 2018, 39(1): 50–68 <https://doi.org/10.3788/fgxb20183901.0050>

用于医学磁共振影像的稀土上转换发光纳米材料

Rare-earth Upconversion Nanomaterials for Medical Magnetic Resonance Imaging
发光学报. 2018, 39(1): 69–91 <https://doi.org/10.3788/fgxb20183901.0069>

基于稀土上转换纳米荧光探针的肿瘤标志物体外检测

Lanthanide-doped Upconversion Nano-bioprobes for In-vitro Detection of Tumor Markers
发光学报. 2018, 39(1): 27–49 <https://doi.org/10.3788/fgxb20183901.0027>

文章编号: 1000-7032(2020)11-1339-04

光功能纳米材料与肿瘤光学治疗展望

刘 庄*, 冯良珠

(苏州大学 功能纳米与软物质研究院, 江苏 苏州 215123)

摘要: 近二十年来,光功能纳米材料因其具有优越的光热转化与光敏化能力而被广泛研究用于肿瘤光学治疗,并展现出了良好的临床转化潜力。本文结合作者自身的科研经历,展望了基于光功能纳米材料的肿瘤光学治疗在其未来的临床转化过程中所面临的挑战与机遇,倡导相关科学家直面制约肿瘤光学治疗临床转化的若干问题,共同推进肿瘤光学治疗在临床中的应用,早日造福广大肿瘤患者。

关键词: 光功能纳米材料; 肿瘤光学治疗; 肿瘤光热治疗; 肿瘤光动力治疗
中图分类号: TB34 **文献标识码:** A **DOI:** 10.37188/CJL.20200320

Perspectives on Photo-functional Nanomaterials and Cancer Phototherapy

LIU Zhuang*, FENG Liang-zhu

(Institute of Functional Nano & Soft Materials(FUNSONM), Soochow University, Suzhou 215123, China)

* Corresponding Author, E-mail: zliu@suda.edu.cn

Abstract: In the past two decades, we have witnessed the fast advances of cancer phototherapy, which tightly relies on the development of a large variety of photo-functional nanomaterials with outstanding photothermal conversion or photosensitization capacities, and has showed great promising for future clinical translation. Based on our own experimental experiences, we herein offer our perspectives on the challenges and opportunities, which would be faced in the future clinical translation of such photo-functional nanomaterials mediated cancer phototherapy. We encourage the researchers in this field to dissolve these problems hindering the clinical translation of cancer phototherapy, and work together to promote their clinical translation, thereby benefiting the cancer patients in clinics.

Key words: photo-functional nanomaterials; cancer phototherapy; photothermal therapy; photodynamic therapy

1 引 言

恶性肿瘤(即癌症)是严重威胁我国居民生命健康的重大疾病之一^[1]。鉴于目前临床常用的手术、化疗、放疗等肿瘤治疗手段存在着疗效有限、毒副作用大等缺点,发展更为安全、高效的肿

瘤治疗手段一直是多个学科的一个共同的目标^[2]。近二十年来,得益于纳米技术的飞速发展,一系列具有独特光学性质的纳米材料(光功能纳米材料)被成功地制备出来,并在肿瘤治疗方面展现出了良好的应用前景^[3]。与传统的肿瘤治疗手段相比,肿瘤光学治疗具有创伤小、毒副

收稿日期: 2020-10-09; 修订日期: 2020-10-20

基金项目: 国家杰出青年科学基金(51525203); 国家重点研发计划(2016YFA0201200); 江苏省社会发展科技计划(BE2019658); 苏州纳米科技协同创新中心、高等学校学科创新引智计划(国家“111计划”)资助项目
Supported by National Science Fund for Distinguished Young Scholars(51525203); National Research Programs from Ministry of Science and Technology(MOST) of China(2016YFA0201200); Jiangsu Social Development Project(BE2019658); Collaborative Innovation Center of Suzhou Nano Science and Technology and 111 Program from The Ministry of Education of China

作用低、选择性好等优点。因此,大量具有光热转化能力的纳米材料(如:碳纳米材料、金纳米结构、二维拓扑绝缘体纳米材料、有机聚合物与小分子)以及具有光敏化能力的纳米材料被广泛研究用于肿瘤光热治疗或光动力治疗^[3]。最近,美国莱斯大学的 Halas 教授在Ⅱ期临床试验中,利用金纳米壳的光热效应来治疗前列腺癌患者并取得了良好的治疗效果^[4]。然而,目前大多数的研究都聚焦在光功能纳米材料的设计构建,仅在细胞水平和小动物水平对其肿瘤治疗效果进行初步评价,尚未深入探究其临床转化潜力。鉴于肿瘤光学治疗良好的临床转化前景,将来我们在这一前沿交叉领域的研究必须努力克服制约其临床转化的诸多问题,加快推进其在临床肿瘤治疗中的应用。

2 肿瘤光热治疗临床转化所面临的挑战与机遇

肿瘤光热治疗是利用光热试剂(即吸光纳米材料)在激光照射下产生的热量来直接杀灭肿瘤细胞,其核心在于发展具有良好生物安全性与高效光热转化效率的光热试剂^[3]。目前,制约肿瘤光热治疗临床转化的主要问题有以下几个方面:(1)光热试剂的体内滞留时间长且难以分解代谢;(2)光热试剂的光热转化效率有待提高;(3)光热试剂的肿瘤递送效果较低且存在明显的个体差异;(4)激发光的组织穿透深度有限($< 1\text{ cm}$)且易造成周边正常组织损伤等^[5]。

考虑到目前绝大多数的纳米材料,尤其是无机纳米材料,静脉注射后会在肝、脾等器官长时间地富集,进而对机体造成潜在的毒副作用^[6]。因此,我们在开发光热试剂时必须重点考察其生物安全性,我们应该集中精力开发在生理条件下可快速分解代谢且元素组成更为安全的纳米材料;同时,我们应发展血红蛋白、黑色素等内源性的吸光材料作为肿瘤光热试剂^[7]。另外,由于肿瘤光学治疗中常用的近红外激光的组织穿透深度小于 1 cm ,目前肿瘤光学治疗仅对浅表组织的一些小体积肿瘤具有比较好的治疗效果,而在大体积肿瘤与深部肿瘤的治疗方面存在着明显的局限性^[8]。尽管可以通过增加激发光的功率来提高肿瘤光热治疗的效果,但这必将会对肿瘤周边组织造成较为明显的损伤。针对这一问

题,一方面,我们可以开发具有高光热转化效率的吸光材料,例如,彭孝军院士最近构建了一种基于氟硼二吡咯分子的自组装纳米颗粒,其光热转化效率高达 88.3% ^[9];另一方面,我们可以通过将光热治疗与介入治疗、手术切除(术后淋巴结光热清扫)、免疫治疗等方法有机整合来协同杀灭肿瘤,这将进一步拓展光热治疗的应用范围^[10-12]。除此之外,我们还可以通过优化其表面修饰、偶联靶向分子等策略来提高光热试剂的肿瘤富集效果;同时,我们还亟需开发具有更好普适性的肿瘤靶向策略,来减少因个体差异造成的材料富集差异^[13]。

3 肿瘤光动力治疗临床转化所面临的挑战与机遇

肿瘤光动力治疗是利用光敏剂在激光照射下将氧气分子转化成具有细胞毒性的活性氧自由基来杀灭肿瘤细胞。目前,光动力治疗已在多个国家被批准用于治疗食管癌、膀胱癌、肺癌等肿瘤,以及鲜红斑痣、尖锐湿疣等皮肤病^[14]。但是,受制于光敏剂光敏化效率低、激光的组织穿透深度小、病灶部位的氧气浓度低等原因,光动力治疗目前在治疗范围与治疗稳定性方面还存着一定的不足,而且与其他治疗手段相比,其治疗效果也未体现出绝对的优势^[15-16]。此外,由于小分子光敏剂经静脉注射后会在皮肤等器官长时间的富集,这将会给患者带来严重的毒副作用^[17]。

近年来,得益于纳米医学领域的快速发展,我们可以通过构建合适的纳米递送体系提高光敏剂的肿瘤递送效率来提高光动力治疗的疗效^[18]。在此基础上,我们有望通过构建刺激响应性纳米递送载体来实现光敏剂在肿瘤部位可控激活,以避免光敏剂对皮肤等组织造成严重的光毒性^[19]。与肿瘤光热治疗类似,我们可以通过结合光纤介入或利用内源性生物发光等手段来解决光源对光动力治疗疗效的影响,同时还能够推进光动力治疗在大体积肿瘤和深部肿瘤的临床治疗中的应用^[20]。另外,鉴于光动力治疗能够通过诱导肿瘤细胞发生免疫原性死亡而诱导机体产生特异性的抗肿瘤免疫反应,有研究表明通过将光动力治疗与免疫佐剂、免疫检查点阻断剂等联用后可以有效地提高肿瘤治疗效果^[21]。除此之外,我们认为通过提高肿瘤部位的氧气供应来提高光动力治疗

的疗效也将是一种行之有效的策略^[22]。

4 展 望

到目前为止,肿瘤射频消融、微波消融、高强度聚焦超声(HIFU)、以及基于磁性纳米颗粒的磁热治疗等已经被批准用于相关肿瘤的热消融治疗,传统光动力治疗已经被批准用于肿瘤皮肤病等的临床治疗,多种纳米递送体系(如 DOXil, Abraxane)也被批准进入临床应用。我们认为这些成功的经验将有力地推动肿瘤光学治疗的临床转化进程。但在此之前,我们必须解决光功能纳米材料的生物安全性、光热转化或光敏化效率、肿瘤靶向递送效率等问题,光功能纳米材料的开发

将是肿瘤光学治疗临床转化进程中的限速步骤。同时,受制于激发光的组织穿透深度能力不足,肿瘤光学治疗必须与光纤介入等技术结合,这样才能拓展其临床应用范围以及对大体积肿瘤和深部肿瘤的治疗效果。另外,由于肿瘤光学治疗能够有效地刺激患者的免疫系统并产生特异性的抗肿瘤免疫反应,将肿瘤光学治疗与免疫治疗联用有望进一步提高对原发肿瘤和转移肿瘤的临床治疗效果并有效防止肿瘤复发。综上所述,尽管肿瘤光学治疗是一种较为新颖的治疗手段且存在着需要亟待解决的问题,但我们始终认为肿瘤光学治疗的临床转化是有据可依、有章可循的,肿瘤光学治疗有望在不远的将来造福广大癌症患者。

参 考 文 献:

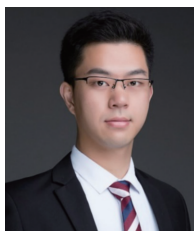
- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA: Cancer J. Clin.*, 2020, 70(1):7-30.
- [2] SCHIRRMACHER V. From chemotherapy to biological therapy: a review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review) [J]. *Int. J. Oncol.*, 2019, 54(2):407-419.
- [3] CHENG L, WANG C, FENG L, *et al.*. Functional nanomaterials for phototherapies of cancer [J]. *Chem. Rev.*, 2014, 114(21):10869-10939.
- [4] 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.*, 2019, 116(37):18590-18596.
- [5] MILLER M A. Gold photothermal therapy: a positive for negative margins [J]. *Sc. Transl. Med.*, 2018, 10(423): eaar7512.
- [6] YU M, XU J, ZHENG J. Renal clearable luminescent gold nanoparticles: from the bench to the clinic [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58(13):4112-4128.
- [7] YE Y, WANG C, ZHANG X, *et al.*. A melanin-mediated cancer immunotherapy patch [J]. *Sci. Immunol.*, 2017, 2(17): eaa5692.
- [8] WANG S, MA X, HONG X, *et al.*. Adjuvant photothermal therapy inhibits local recurrences after breast-conserving surgery with little skin damage [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(1):662-670.
- [9] XI D, XIAO M, CAO J, *et al.*. NIR light-driving barrier-free group rotation in nanoparticles with an 88.3% photothermal conversion efficiency for photothermal therapy [J]. *Adv. Mater.*, 2020, 32(11):1907855.
- [10] LIANG C, DIAO S, WANG C, *et al.*. Tumor metastasis inhibition by imaging-guided photothermal therapy with single-walled carbon nanotubes [J]. *Adv. Mater.*, 2014, 26(32):5646-5652.
- [11] CHEN Q, XU L, 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.
- [12] CHEN Q, CHEN M, LIU Z. Local biomaterials-assisted cancer immunotherapy to trigger systemic antitumor responses [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2019, 48(22):5506-5526.
- [13] ROSENBLUM D, JOSHI N, TAO W, *et al.*. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics [J]. *Nat. Commun.*, 2018, 9(1):1410.
- [14] MATOBA Y, BANNO K, KISU I, *et al.*. Clinical application of photodynamic diagnosis and photodynamic therapy for gynecologic malignant diseases: a review [J]. *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, 2018, 24:52-57.
- [15] AGOSTINIS P, BERG K, CENGEL K A, *et al.*. Photodynamic therapy of cancer: an update [J]. *CA: Cancer J. Clin.*, 2011, 61(4):250-281.

- [16] WANG X, LIU G, HU J, *et al.*. Concurrent block copolymer polymersome stabilization and bilayer permeabilization by stimuli-regulated “traceless” crosslinking [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53(12):3138-3142.
- [17] ABULAFI A M, ALLARDICE J T, WOODS W G, *et al.*. Cutaneous phototoxicity in photodynamic therapy: Clinical experience with and without histamine antagonists [J]. *Lasers Med. Sci.*, 1991, 6(2):179-182.
- [18] LUCKY S S, SOO K C, ZHANG Y. Nanoparticles in photodynamic therapy [J]. *Chem. Rev.*, 2015, 115(4):1990-2042.
- [19] DONG Z, FENG L, HAO Y, *et al.*. Synthesis of hollow biomineralized CaCO_3 - polydopamine nanoparticles for multimodal imaging-guided cancer photodynamic therapy with reduced skin photosensitivity [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140(6):2165-2178.
- [20] SHAFIRSTEIN G, BELLNIER D, OAKLEY E, *et al.*. Interstitial photodynamic therapy—a focused review [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(2):12.
- [21] XU J, XU L, WANG C, *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.
- [22] FENG L, BETZER O, TAO D, *et al.*. Oxygen nanoshuttles for tumor oxygenation and enhanced cancer treatment [J]. *CCS Chem.*, 2019, 1(3):239-250.



刘庄(1982 -),男,湖南长沙人。2008 年于美国斯坦福大学(Stanford University)获得化学博士学位;2008—2009 年在斯坦福大学化学系以及医学院从事博士后研究;2009 年 6 月加入苏州大学功能纳米与软物质研究院,被聘为教授,博士研究生导师。在纳米生物材料领域从事研究,近年来在纳米生物材料的设计构建、基于纳米技术的肿瘤微环境调控以及基于生物材料的肿瘤免疫治疗方面取得了一系列创新成果;共发表学术论文 300 余篇,论文总引用超过 50 000 次,H-index 125。2015 年获得国家杰出青年基金资助,2018 年入选长江学者特聘教授,2015 年受邀成为英国皇家化学会会士(RSC Fellow),2019 年入选美国医学与生物工程专业会会士(AIMBE Fellow),2015—2019 年连续入选汤森路透社(Thomson Reuters)发布的“全球高被引科学家”(Highly Cited Researchers)(化学、材料),任生物材料领域国际著名期刊 *Biomaterials* 杂志副主编和多个国际主流期刊编委。

E-mail: zliu@suda.edu.cn



冯良珠(1987 -),男,江苏宿迁人。2015 年于苏州大学获得化学博士学位;2015—2016 年在中国澳门大学中华医药研究院从事博士后研究;2016 年 11 月加入苏州大学功能纳米与软物质研究院,被聘为助理研究员,2018 年 7 月晋升为副研究员。近年来围绕仿生纳米生物材料的设计构建、肿瘤微环境调控与肿瘤联合治疗等方面开展研究。迄今,在 *Chem.*, *J. Am. Chem. Soc.*, *ACS Nano*, *Nano Lett.*, *Adv. Funct. Mater.*, *Biomaterials*, *Small* 等国际知名期刊上发表学术论文 90 余篇,他引 11 300 余次,H-index 44,2019 年入选汤森路透社(Thomson Reuters)发布的“全球高被引科学家”(Highly Cited Researchers)。

E-mail: lzfeng@suda.edu.cn