纳米技术在癌症诊疗一体化中的应用

郑明彬^{①②†}, 赵鹏飞^{②†}, 罗震宇^{②†}, 龚萍^{②*}, 张鹏飞^②, 盛宗海^②, 高冠慧^②, 蔡林涛^{②*}

① 广东医学院药学院, 东莞 523808;

② 中国科学院深圳先进技术研究院, 中国科学院健康信息学重点实验室, 广东省纳米医药重点实验室, 深圳癌症纳米技术重点实验室, 深圳 518055

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: ping.gong@siat.ac.cn; lt.cai@siat.ac.cn

2014-04-04 收稿, 2014-06-25 接受, 2014-09-25 网络版发表

国家重点基础研究发展计划(2011CB933600)、国家自然科学基金(81071249, 21305152, 21375141)、广东省引进“创新科研团队”(低成本健康技术创新团队项目)、深圳市重点科技项目(JC201104220242A, JCYJ20120615125829685, ZYC201105170305A)、广东医学院基金(XK1426)、东莞市科技计划(201010815203)和中国科学院“百人计划”资助

摘要 癌症的早期诊断与高效无毒的药物治疗是目前癌症诊疗的最大挑战, 纳米技术的快速发展为癌症诊疗带来了新的希望. 通过优化材料构建稳定、高效和安全的纳米载体, 利用纳米载体结合抗癌药物和高准确度的癌症诊断探针, 整合药物靶向运输、活体示踪、药物治疗和预后监测等功能于一体的多功能纳米体系将是未来的研究趋势, 这将为有效地提高药物呈递效率和减轻药物毒副作用提供强有力的支持. 本文总结了人类癌症治疗所面临的巨大挑战, 综述了量子点、纳米金/银、碳纳米管/石墨烯、磁性纳米颗粒、脂类/聚合物类纳米颗粒以及介孔纳米材料等纳米颗粒的最新研究进展及其在癌症诊疗一体化领域的研究成果, 并对纳米技术在癌症诊疗一体化发展趋势进行了展望. 纳米诊疗体系正在不断走向完善, 而且未来会有更多的纳米体系用于癌症的诊断与治疗, 但将安全可靠和高效低毒纳米体系应用于临床诊断和治疗, 还应对纳米体系对人体细胞、组织、脏器的影响, 量化和标准化生产等基础问题进行深入探究.

关键词

癌症
纳米颗粒
诊断
治疗
诊疗一体化

癌症是威胁全球人类生命的最大杀手之一, 是当前医学研究领域所面临的一个重大挑战. 最新数据显示, 癌症的发病病例将从 2008 年的 1270 万增加到 2030 年的 2220 万, 死亡病例将从 2008 年的 760 万增加到 2030 年的 1310 万^[1]. 《中国肿瘤登记年报》报道, 2012 年全国肿瘤发病率为 285.91/10 万, 死亡率为 180.54/10 万; 我国近 20 年来癌症呈现年轻化及发病率和死亡率“三线”走高的趋势^[2]. 如何有效地预防和医治癌症已是科学研究中的当务之急. 临床癌症治疗主要有手术治疗、放射治疗以及化学治疗 3 种方法. 但是, 手术治疗存在风险高、创伤大及易产生并发症等缺陷; 放射治疗、化学治疗在杀死癌细胞时, 会给人体正常细胞也带来严重的损伤, 大大降低了患者的生存质量^[3]. 因此, 发展高效、低毒的治疗

手段对攻克肿瘤具有重大意义^[4].

全球纳米技术的迅猛发展给癌症治疗带来一场全新的变革. 基于纳米材料的新型药物及技术为重大疾病的预防、诊断与治疗提供了新的思路. 自 1960 年首次报道脂质体作为蛋白和药物载体以来, 控释聚合物(1976 年)、聚乙二醇化的脂质体(1990 年)、聚合物胶束(1999 年)、树枝状聚合物(2010 年)等众多的纳米材料或纳米器件被用来提高疾病诊断和治疗的效率(图 1)^[5,6]. 纳米载药系统结合自身长循环、靶向、缓控释、透黏膜、透皮、物理响应等优势, 可以克服现有药物制剂生物利用率低、稳定性差、药理作用时间短、不良反应严重等缺陷^[7]. 据欧洲科技瞭望(European Science and Technology Observatory)统计, 到 2006 年已经有 24 种基于脂质体、聚合物、白蛋白

引用格式: 郑明彬, 赵鹏飞, 罗震宇, 等. 纳米技术在癌症诊疗一体化中的应用. 科学通报, 2014, 59: 3009–3024

Zheng M B, Zhao P F, Luo Z Y, et al. The application of nanotechnology in cancer theranostics (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2014, 59: 3009–3024, doi: 10.1360/N972014-00280

图 1 (网络版彩色)纳米药物传输系统的发展路径图^[5]

和纳米晶体 4 大类材料开发的纳米制剂被批准并应用于临床, 实现销售总额超过 54 亿美元. 如美国先灵葆雅公司生产的 Doxil/Caelyx 可用于治疗卵巢癌和卡博西肉瘤; 美国阿斯利康公司制造的 Abraxane 成功用于治疗晚期乳腺癌^[8]. 但是单一的治疗受到 2 个方面的限制, 一是前期对疾病的检测或者诊断, 只有精确检测到病灶的存在才能提高治疗的效果; 二是治疗后对病灶部位治疗效果的监测, 这是评价治疗手段有效性的的重要依据. 要达到这些目的, 必然的趋势就是将诊断和治疗合为一体. 结合化学、生物、药学、纳米技术、医学和成像等领域的优势, 纳米诊疗学应运而生. 纳米诊疗学通过将药物和成像试剂集成于纳米颗粒中, 有针对性地递送到病变组织, 提高治疗效果和减少对正常组织的毒副作用^[9]. 用于癌症诊断和治疗的纳米试剂种类很多, 如量子点、纳米金/银、碳纳米管/石墨烯、磁性纳米颗粒、脂类/聚合物类纳米颗粒及介孔纳米材料. 纳米技术能够实现癌症诊疗一体化, 并具有针对性强、治疗效率高和安全无毒等显著优势, 为癌症的诊疗一体化治疗带来了新的机遇.

1 量子点在癌症诊疗中的研究应用

量子点是具有量子特性的无机半导体纳米晶体, 其直径为 1~10 nm. 量子点具有独特的优势: 发光波长范围窄、Stokes 位移大、量子产率高、荧光寿命长、

光化学稳定性好、体内循环时间长, 对肿瘤具有很好的被动靶向效果^[10,11]. 标记抗体、核酸适配体、肽等靶向分子后将形成更灵敏和特异性的靶向成像和诊断应用^[12~14]. 近来, 量子点介导化疗药物(紫杉醇、阿霉素等)、功能蛋白(抗体等)、基因治疗药物(siRNA 等)等传输到肿瘤部位以实现肿瘤的成像和治疗, 成为纳米药物领域的研究热点^[15]. 采用量子点作为药物载体, 可以实时跟踪药物在生物体内代谢过程及代谢的具体路径, 在研究药物的作用机理以及药物的靶点确定中起关键作用. 另外, 量子点还可以与药物共定位, 在药物起作用的位点通过活体成像的方式显示病变部位, 方便实时监测与实现影像引导的治疗^[16]. Dennis 等人^[17]交联商业化羧基化量子点 ITK 和对 pH 敏感的类绿色荧光蛋白 GP, 形成双荧光共振转移体系 Bi-FRET, 该体系在 pH 6~8 之间即可产生超过 12 倍的荧光变化, 可用于检测内含体酸化的过程, 具有极高的 pH 灵敏度和较高的荧光稳定性^[17]. Li 等人^[18]将表面氨基聚乙二醇化的 CdSe/ZnS 量子点静电吸附小分子干扰 RNA(siRNA), 该量子点既可抑制 SK-N-SH 人神经细胞中阿尔茨海默症相关基因 BACE-1 的表达, 也可用于细胞荧光成像(图 2), 将诊断与治疗结合. Nie 研究组^[19]利用“质子海绵”效应设计了一种可以实现溶酶体逃逸的多功能量子点, 并利用这种量子点负载 siRNA, 将传统 siRNA 沉默效率提高了 10 倍以上, 同时, 利用量子点自身的荧光

图2 (网络版彩色)静电吸附 siRNA 的 CdSe/Zns 量子点结构、成像与疗效^[18]

(a) 静电吸附 siRNA 的量子点的原理图; (b) 量子点对 SK-N-SH 细胞中 BACE-1 基因表达的抑制效果; (c) CdSe/Zns 量子点在不同时间点时在 SK-N-SH 细胞内的分布

可实时监测与定位载体在细胞内的运输过程, 为开发高效的基因治疗方法提供了一条新思路(图 3)。

量子点也可以作为光敏剂, 介导肿瘤光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)。光动力治疗肿瘤是世界范围广泛关注的重要课题, 与手术、化疗、放疗等常规治疗手段相比, 光动力学疗法具有低毒、副作用小、抗癌广谱、选择性高等优势。光、氧气和光敏剂是 PDT 的三要素。PDT 治疗肿瘤的原理是光敏剂聚集到肿瘤组织后, 在特定波长的光照下, 利用局部产生的活性氧(ROS), 引起蛋白、DNA、酶等生物大分子失活或肿瘤毛细血管内皮破坏, 导致肿瘤细胞坏死或组织损伤。随着量子点制备技术和高性能量子点的出现, 量子点作为光敏剂或用于能量转移提高传统光敏剂的光动力疗效已初见成效(图 4)^[20]。Qi

等人^[21]证实表面修饰卟啉环的亲水 Cd/Se 量子点在双光子激光下可产生单线态氧, 可用于光动力治疗。Callan 研究组^[22]开发出碳量子点-原卟啉(IV)光敏剂的结合物, 采用 800 nm 的激光激发, 通过荧光共振能量转移, 用于双光子激发的 PDT。

2 纳米金/银在癌症诊疗中的应用

纳米金/银是以金、银的金属盐为原料, 通过控制实验条件合成的具有不同性质的纳米尺度的金或银。目前可以通过不同的合成方法, 合成球形、棒形、星形等形态, 从而使得纳米金/银具备不同的理化特性, 其尺寸大小一般为 1~100 nm。它们具备如下优点: (1) 制备过程简单, 单分散性好; (2) 可调控的介电、光电特性; (3) 颗粒表面与生物分子(如抗体、激素、蛋白

图 3 (网络版彩色)具有“质子海绵”功能的量子点用于 siRNA 运输及细胞内成像的示意图^[19]

(a) 量子点表面化学修饰及吸附 siRNA 的示意图; (b) 量子点载体跨膜、溶酶体逃逸及 siRNA 释放的示意图; (c) “质子海绵”效应的原理示意图

图 4 (网络版彩色)基于量子点的光动力治疗示意图^[20]

(a) 光动力治疗产生 ROS 的示意图; (b) 光动力治疗导致肿瘤细胞坏死的机制, 量子点可作为光敏剂, 或结合传统光敏剂, 在光动力治疗中产生 ROS

等)能有效结合; (4) 良好的生物相容性和稳定性; (5) 具有表面增强拉曼散射(SERS)性质; (6) 纳米金能很好地吸收近红外光, 并将之转化为热能或者产生单线态氧, 是一种优良的光热/光动力试剂. 纳米银可以结合自身的细胞毒性应用于抗肿瘤治疗; (7) 可作为抗肿瘤药物的载体^[23-26].

Mukherjee 等人^[25]报道了利用铁青树叶提取物和 AgNO_3 生物合成多功能的纳米胶体银, 该纳米胶体银同时具备抑菌、载药、抗肿瘤及荧光成像能力. Fales 等人^[27]使用二氧化硅纳米颗粒共同包裹金纳米星和亚甲基蓝(光动力试剂)设计出复合体系 $\text{AuNS-DTTC@SiO}_2\text{-MB}$, 该颗粒在近红外激光照射处理后, 对 BT549 人乳腺管癌细胞有明显的杀伤效果, 同时可用于 SERS, 实现肿瘤的示踪(图 5).

纳米金/银作为计算机断层扫描(CT)和光声成像造影剂也逐渐成为研究热点. 纳米金/银的 SERS 以及局部表面等离子共振效应(local surface plasma resonance effect)性质使其能够高效地区分骨骼和其

他组织, 再结合光热/光动力治疗, 易于实现纳米金/银的诊疗一体化^[27,28]. Huang 等人^[29]利用 Stöber 法将金纳米棒表面的十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)替换成硅壳层, 颗粒表面修饰叶酸, 合成了具有高效 CT 成像和光热治疗能力的多功能纳米金诊疗体系($\text{GNR-SiO}_2\text{-FA}$)(图 6). Xia 研究组^[30]通过改变形貌、壳层厚度等参数设计出共振吸收峰位于近红外区的金纳米笼, 金纳米笼自身可作为优良的光声成像造影剂; 同时利用其中空结构加载光敏剂或其他抗肿瘤药物, 如将相转变材料(如正十四醇)与上述药物共同填充至金纳米笼中, 可以实现药物的人工控释.

3 碳纳米管/石墨烯在癌症诊疗中的应用

碳纳米材料是分散相尺度至少有一维小于 100 nm 的碳材料, 包括碳纳米管、富勒烯、石墨烯和其他石墨材料(碳黑和碳纤维等), 其中碳纳米管和富勒烯为微管多孔结构, 石墨烯为片层结构. 这些结构使得碳纳米材料具有优异的电化学及表面化学特性、较

图 5 (网络版彩色) $\text{AuNS-DTTC@SiO}_2\text{-MB}$ 的表征及治疗评价^[27]

(a) 金纳米星的透射电子显微镜表征图; (b) 785 nm(虚线)和 633 nm(实线)激发光激发金纳米星产生的 SERS 信号; (c) 包裹了 MB 的金纳米星(c1)和未包裹 MB 的金纳米星(c2)与 BT549 细胞孵育后, 在激光照射下的细胞杀伤能力分析

图 6 (网络版彩色)GNR-SiO₂-FA 合成示意图及 CT 成像效果^[29]
(a) GNR-SiO₂-FA 的合成示意图; (b) 裸鼠注射了 GNR-SiO₂-FA 后的活体实时 CT 成像

高的灵敏度、更宽的温度适应范围及更短的响应时间, 被广泛用于生物检测和分析^[31,32].

碳纳米管和石墨烯已被广泛用于抗肿瘤药物的运载. 碳纳米管的中空结构能用来包载药物, 石墨烯的片层表面有很强的电荷亲和力, 也可以负载多种药物^[33,34]. 这些载药系统可以将药物高效地输送到病灶, 并且可以通过表面修饰增强体系的稳定性和生物安全性. 石墨烯和碳纳米管能高效吸收近红外光, 将之转化为热能或传递给周围的 O₂ 形成 ROS. 因而将成像和光热/光动力治疗结合设计成诊疗一体化体系也是碳纳米管和石墨烯的研究热点^[35-37]. Das 等人^[38]对多壁碳纳米管表面进行荧光和放射性标记, 连接叶酸使其对叶酸过表达的肿瘤细胞具备主动靶向功能, 再包载抗肿瘤药物甲氨喋呤, 最终设计出多功能的一体化诊疗体系, 该体系对 A549 人肺癌细胞的肿瘤模型和 MCF-7 人乳腺癌细胞的肿瘤模型具有显著的抑制效果. Sheng 等人^[39]使用牛血清白蛋白 (BSA) 作为还原剂与纳米石墨烯结合制备出 Nano-rGO 体系, 该体系可实现对活体肿瘤组织的光声成

像, 并能够通过还原石墨烯的光热效果对 MCF-7 细胞的移植瘤造成组织损伤, 相较于 Das 等人^[38]的体系更加简单, 诊疗效果也更加显著(图 7). Akhanvan 等人^[40]对氧化石墨烯纳米片层结构进行光催化降解和还原, 合成了还原氧化石墨烯纳米网(rGONM), 然后在纳米网上接入功能化基团 Cy7(肿瘤靶向和荧光成像)、PEG(实现药物的体内长循环)和 RGD(增强肿瘤细胞对颗粒的摄取), 制备出靶向多功能的 rGONM-PEG-Cy7-RGD 药物, 使用极低浓度的该药物(10 μg/mL)对荷 U87MG 人胶质母细胞瘤细胞移植瘤的小鼠进行治疗, 再通过极低剂量近红外激光治疗(0.1 W/cm², 照射 7 min), 48 h 后肿瘤完全消除, 使得石墨烯的诊疗效果和生物安全性得到进一步提升(图 8).

4 磁性纳米颗粒在癌症诊疗中的应用

磁性纳米颗粒是具有磁趋向性的纳米颗粒, 它以磁性纳米材料为内核, 通过表面分子修饰获得良好的稳定性, 具有良好的磁导向性、生物相容性、药物缓释性及可定期排出体外等优点. 磁性纳米颗粒

图7 (网络版彩色)还原石墨烯 Nano-rGO 的光声成像及热疗效果^[39]

(a) 荷 MCF-7 移植瘤裸鼠的数码成像及超声成像; (b) 静脉注射 Nano-rGO 后 0 和 2 h 肿瘤部位的光声成像效果; (c) 静脉注射 Nano-rGO 后 2 h, 使用 1 W/cm^2 , 808 nm 激光照射 5 min, 肿瘤部位的温度红外热成像

图8 (网络版彩色)多功能还原氧化石墨烯的成像与光热治疗图^[40]

(a) 对照组, 没有注入任何药物, 肿瘤继续生长; (b) 注射基于传统还原氧化石墨烯的 rGO-PEG-Cy7-RGD, 光热治疗后肿瘤部分消除; (c) 注射基于还原氧化石墨烯纳米网的 rGO-PEG-Cy7-RGD, 光热治疗后, 肿瘤完全消除

主要分为金属、双金属和超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (SPIONs) 3 种类型, 其中 SPIONs 无毒副作用, 且表面易修饰磷脂、蛋白、聚乙二醇、多糖等物质, 易于偶联抗体、受体等配体和药物^[41-45], 因此具有非常独特的优势, 多种相关药物已获准进入临床使用^[46-49]。

目前临床中用来增强核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 的常规造影剂存在对比度差、安全性有待改善、靶向性能弱等缺陷, 而 SPIONs 能显著改善 MRI 对比度, 且具有较高的生物安全性和组织特异识别性能, 被视作目前最理想的 MRI 造影材料。Hu 等人^[50]和 Frullano 等人^[51]已证明钆的磁性纳米颗粒能在不影响横向弛豫 (T_2) 的条件下降低纵向弛豫 (T_1) 时间, SPIONs 则能够有效地缩短 T_2 , 从

而优化 MRI 的成像效果。Guimaraes 等人^[52]使用商品化的单晶线性氧化铁磁性纳米颗粒 (ferumoxtran-10) 作为 MRI 造影剂, 通过临床试验证明其能够更加准确和清晰地对肾癌患者的恶性淋巴结进行成像 (图 9)。

磁性纳米颗粒可以通过表面修饰成为同时具有医疗影像和药物治疗能力的多功能纳米颗粒, 在 MRI 成像指导下进行药物可控传输, 对肿瘤进行靶向诊断和治疗^[53]。Cole 等人^[54]使用氨基化的淀粉和氨基硅烷交联到 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒表面并通过羟基琥珀酰亚胺连接 PEG, 设计出循环时间长、磁靶向效果好和 MRI 成像清晰的体系 PEG-MNPs。Yang 等人^[55]利用氧化铁的成像性质, 将抗肿瘤药物阿霉素与表面 PEG 化的氧化铁磁性纳米颗粒结合, 然后在

图 9 单晶线性氧化铁纳米颗粒 ferumoxtran-10 对肾脏恶性淋巴结的 MRI 成像^[52]

(a) 以 T2 为基准的正常肾脏 MRI 成像, 白色箭头所示为肾脏右侧中部的异质部位; (b) 注射氧化铁纳米颗粒 ferumoxtran-10 后 24 h 肾脏的 MRI 成像, 白色箭头所示为恶性淋巴结

PEG 末端连接肿瘤靶向配体 cRGD 和功能代谢显像 (PET)⁶⁴Cu 的螯合剂, 形成具有多模态、多功能靶向的磁性纳米颗粒, 该颗粒对 U87MG 人胶质母细胞瘤细胞具有良好的靶向效果, 同时能够靶向地对活体 U87MG 细胞移植瘤进行同位素和 PET/CT 成像(图 10)。

近年来, 基于磁性纳米材料的多模态成像也日益成为研究的热点。磁性纳米材料的多模态成像是一种以 MRI 成像为基础, 结合荧光、CT 等成像方式实现的多种模态成像效果, 能够更加准确地诊断肿瘤。Hu 等人^[56]合成了一种超小粒径的金-钆磁性纳米簇, 该纳米簇在活体内能够迅速富集到乳腺癌移植瘤部位, 具有良好的生物安全性, 是 MRI、CT 和近红外荧光三模态成像的理想材料(图 11)。Xu 等人^[57]使用两亲性的嵌段共聚物聚苯乙烯-block-烯丙醇包裹

上转换纳米颗粒和氧化铁纳米颗粒, 再负载荧光染料 Squaraine, 设计出多功能的纳米复合体系 UC-IO@Polymer-SQ, 该体系同时具有上转换发光、下转换荧光及 MRI 三模态成像能力, 同时能够示踪 HeLa 人增殖表皮癌细胞的移植瘤并为其磁靶向治疗提供成像引导, 在磁性纳米颗粒多模态成像的同时实现了对肿瘤的靶向治疗。

5 纳米脂质体/聚合物纳米颗粒在癌症诊疗中的应用

目前成功用于药物载体的功能化生物纳米材料主要为脂质体和聚合物两大类。纳米脂质体是在脂质体的类脂质双分子层中加入适当表面活性剂形成的极具开发潜力的药物载体^[58,59]。纳米脂质体具有无毒副作用、生物相容性好、制备工艺简单等优点, 被广泛应用于基因转染、药物呈递和活体成像等领域^[60-62]。Zheng 等人^[63]设计了叶酸靶向的包载吲哚菁绿(ICG)的纳米脂质体, 该体系利用 ICG 的近红外成像和光热性质实现了药物在活体内的成像示踪及对 MCF-7 乳腺癌细胞移植瘤的靶向光热治疗。对阳离子纳米脂质体和环境敏感类纳米脂质体等具有特殊性质的脂质体的研究同样备受关注。阳离子脂质体通常由阳离子脂质与辅助脂质在适当条件下组合而成, 已广泛用于基因转染。阳离子纳米脂质体与带负

图 10 (网络版彩色)多功能磁性纳米颗粒的颗粒结构及其靶向成像效果^[53]

(a) 磁性纳米颗粒的结构示意图; (b) cRGD 靶向的颗粒、非靶向的颗粒及游离阿霉素在 U87MG 细胞中富集效果的共聚焦图像, 结果表明 cRGD 靶向的颗粒能够更易于被细胞摄取; (c) cRGD 靶向颗粒对 U87MG 细胞移植瘤的靶向性同位素成像和 PET/CT 成像

图 11 (网络版彩色)金-钆磁性纳米簇对荷 MCF-7 细胞移植瘤裸鼠的成像效果^[54]

(a) 近红外成像; (b) CT 成像; (c) MRI 成像

电的基因通过静电作用形成纳米脂质体-基因复合物;此复合物因阳离子过剩而带正电,由于静电作用,被吸附于带负电的细胞表面,然后通过细胞融合或细胞的内吞作用进入靶细胞;阳离子纳米脂质体与基因在细胞内发生分离,基因被进一步转运至细胞核内用于基因转染等用途^[7]. Ren 等人^[64]使用阳离子脂质体包载肺癌抑制基因 FUS1 和人白细胞介素 IL-12 共表达的质粒,对小鼠肺癌疾病模型 HuPBL-NOD/SCID 小鼠进行治疗,显示出对肿瘤血管生成具有良好的抑制效果,能有效延长肺癌转移小鼠的生存率.而环境敏感类纳米脂质体一般由一种或多种对 pH、温度、光线等环境条件具有响应的脂质组成,具有智能的控释效果,包括温敏脂质体、pH 敏感电荷反转脂质体、光敏感脂质体等. Agarwal 等人^[65]通过优化二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)和 1,2-二肉豆蔻酰-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DMPC)等磷脂材料的比例,设计出具备阿霉素高包载的温敏磷脂纳米颗粒,注射到裸鼠体内并在肿瘤部位富集后,再单独注射聚乙二醇化的金纳米棒,加以近红外光协同作用,能够远程触发阿霉素从纳米颗粒中快速释放,高效诱导肿瘤凋

亡,该颗粒对 U87MG 细胞的移植瘤具有优良的抑制作用,实验鼠的寿命从 20 d 延长至 60 d. 将阳离子和具有环境响应性质的分子整合到同一体系中则可得环境响应的阳离子纳米脂质体. Dicheva 等人^[66]则使用二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)和 1,2-二棕榈酰-3-三甲基铵丙烷(DOTAP)制备出温度敏感的阳离子温敏纳米脂质体,该体系能够被人脐静脉内皮细胞 HUVEC 和 BLM 快速摄取并通过温度控释快速释放,同时可控的对黑色素瘤细胞移植瘤 B16BL6 的血管内皮进行靶向示踪(图 12).

聚合物纳米颗粒是一类以聚合物为基本骨架,包载小分子药物、多肽、蛋白、荧光标记物或核酸等物质的一类纳米颗粒^[67]. 相比于传统体系,聚合物类纳米颗粒具有良好的药物呈递效率、生物安全性、循环稳定性及高通透性和滞留效应(EPR 效应),同时易于进行表面修饰^[68,69]. 在癌症诊断方面, Kim 等人^[70]设计了交联近红外染料 Cy5.5 的葡聚糖纳米颗粒(HGC-Cy5.5), HGC-Cy5.5 能够在体内实现长循环,同时具有肿瘤特异靶向识别性能,已成功用于体内实体瘤或肿瘤新生血管的检测. Kim 等人^[71]使用生物

图 12 (网络版彩色)阳离子温敏脂质体作用机制及温度响应的肿瘤血管靶向示踪^[66]

相容性很好的聚醚酰亚胺-去氧皮质酮(PEI-DOCA)包裹 Cy5.5-DEVDC(天冬氨酸蛋白水解酶 3 裂解的近红外荧光染料底物),设计了一种粒径在 80~100 nm,特异性检测细胞凋亡的纳米颗粒,该颗粒对凋亡细胞具有灵敏的特异性识别能力。在癌症治疗方面,Ding 等人^[72]使用凝胶-聚丙烯酸体系包载顺铂和近红外染料 NIR-797,制备出诊疗一体化的纳米颗粒,该颗粒具有良好的被动靶向富集效果,能够抑制小鼠 H22 肝癌细胞移植瘤的细胞增殖并促进肿瘤细胞凋亡。

然而纳米脂质体对表面 PEG 修饰的过度依赖也使其无法将药物靶向、代谢稳定性等功能集于一体,从而无法实现脂质体体系的最优化设计^[73];聚合物纳米颗粒的稳定性,对荧光分子的影响以及尺寸、形态和表面化学特性等因素限制了其在活细胞水平和活体水平的应用^[74]。而脂-聚合物纳米颗粒弥补了两者的不足,同时兼具两者优势,是一种应用前景广阔的复合型纳米体系。它提供了高效的药物呈递系统,增强了药物疗效,减少了药物副作用,同时明显提升了肿瘤的诊断精度。Zheng 等人^[75]使用叶酸靶向的磷脂-聚合物纳米颗粒包载近红外染料吖啶菁绿(ICG),避免了 ICG 在血液循环中易与血清蛋白结合代谢降解的过程,同时实现了 ICG 的靶向呈递和活体肿瘤组织成像。然而单一的治疗方案已经无法满足肿瘤个性化治疗的需求,诊疗一体化已成为纳米药物研究的趋势。Zheng 等人^[76]使用磷脂-聚合物纳米载体

包载近红外染料 ICG 和化疗药物阿霉素构建了肿瘤成像和化疗/光热联合治疗颗粒。相对于单一纳米药物,该颗粒对 MCF-7 乳腺癌细胞及其耐药细胞 MCF-7/ADR 的治疗效果更加明显,且能够完全治愈裸鼠体内的 MCF-7 和 MCF-7/ADR 乳腺癌细胞移植瘤(图 13)。Zhao 等人^[77]设计出具有不同粒径的包载 ICG 的磷脂-聚合物纳米颗粒 INPs,证明了粒径大小对 INPs 的细胞吞噬以及活体 BxPC-3 胰腺癌细胞移植瘤的被动靶向治疗具有重要的决定作用,为磷脂-聚合物体系的进一步肿瘤治疗奠定了重要的基础。

6 介孔纳米材料在癌症诊疗中的应用

介孔纳米材料是一类多孔中空的纳米颗粒,具有巨大的比表面积和三维孔道结构,孔径大小在 2~50 nm,密度小且质量分散性良好^[78]。多孔中空结构使介孔纳米材料具有较强的物质连通性,各种原子、离子和分子不仅能够与材料表面发生接触,更能深入到材料内部^[79]。纳米介孔材料在粒径和孔径控制、生物相容性、材料功能化以及与材料相互作用等方面的技术不断完善,使其成为应用广泛的诊疗平台^[80]。

根据化学组成,介孔材料可分为硅类和非硅类两类,其中发展较为成熟的是介孔硅类纳米颗粒(MSNs)。作为诊疗药物的载体,MSN 具有优良生物相容性和可降解性,同时也易于同其他功能材料复合,整合肿瘤靶向、药物控释、多药共载、多模成像、多模治疗等若干诊疗手段于一体,使其具备更加丰富的诊疗功能^[81]。Cheng 等人^[82]将近红外荧光造影剂 ATTO647N、光动力治疗药物钆卟啉和生物分子配体 cRGDyK 多肽整合到介孔二氧化硅纳米颗粒中,实现了对 U87MG 和乳腺癌细胞 MCF-7 的靶向光动力治疗和实时示踪。Zhang 等人^[83]设计出共包载金纳米棒和阿霉素的介孔二氧化硅纳米颗粒,该颗粒可明显改善 A549 肺癌细胞对阿霉素的摄取量,同时近红外激光刺激可将阿霉素从纳米颗粒中快速释放,结合金纳米棒高效的光热效果,可明显杀伤肿瘤细胞,同时亦可对体系在细胞内的代谢和富集进行示踪。He 等人^[84]则采取自组装和煅烧法合成具有缺氧发光(oxygen-deficient luminescent)性质的介孔二氧化硅纳米颗粒 SIC-600,载体自身可发冷光,具备成像示踪功能,同时包载阿霉素能促进 MCF-7 乳腺癌细胞对药物的摄取,从而得到更简单的诊疗一体化体系(图 14)。

图 13 (网络版彩色)DINPs 的颗粒结构示意图及其疗效^[76]

(a) DINPs 的颗粒制备示意图; (b) DINPs 对 MCF-7 和 MCF-7/ADR 细胞的化学、光热治疗效果; (c) DINPs 对 MCF-7 细胞移植瘤进行化学、光热治疗后, 组织切片和 TUNEL 染色结果

图 14 (网络版彩色)介孔二氧化硅纳米颗粒 SIC-600 的结构及其疗效^[84]

(a) 具备缺氧发光性质的 SIC-600 合成示意图; (b) SIC-600 被 MCF-7 细胞摄取的结果: (b1) SIC-600 冷光成像; (b2) 阿霉素荧光成像; (b3) 为(b1)和(b2)的合并图

非硅类介孔纳米材料主要包括过渡金属及其氧化物、硫化物和磷酸盐材料等。部分非硅类材料除了可进行成像示踪功能, 还具备良好的药物控释与治疗功能。Barth 等人^[85]采用介孔钙磷酸盐纳米颗粒(CPSNPs)加载 ICG 开发作为白血病的 PDT 治疗体系, 当结合特异靶向 CD117 的抗体后, 能够进行靶向示踪。ICG-CPSNPs 的 PDT 实验显示小鼠白血病细胞系的治疗效果得到改善, 活体的无病存活率提高到 29%(图 15)。Tse 等人^[86]设计出钆和铝掺杂的硅酸盐介孔纳米颗粒, 该颗粒可作为 T1 造影剂进行 MRI 成像, 且随着钆所占比例的降低, T1 弛豫度会不断提升, 进而使 MRI 成像的信号强度不断增强。

7 结论

由于人们对癌症诊断与治疗的期望越来越高, 发展整合药物靶向运输、活体示踪、药物治疗和预后监测等功能于一体的多功能纳米体系受到极大关注。纳米药物体系正在不断走向完善, 而且未来会有更

图 15 (网络版彩色)CD117-ICG-CPSNPs 开发作为白血病的 PDT 诊疗体系^[85]

多的纳米体系用于癌症的诊断与治疗, 但将安全可靠和高效低毒纳米体系应用于临床诊断和治疗, 还应应对纳米体系的诸多基础问题进行深入探究, 克服面临的瓶颈问题: 如量子点属于无机重金属材料, 易于在生物活体中富集且难以降解; 纳米金/银颗粒对

正常细胞活动和体内代谢有很大影响,且颗粒尺寸与形貌受环境影响较大,大幅度降低了其在肿瘤诊疗领域中的应用;纳米碳材料在生物体内分布复杂且难以降解,存在潜在的生物毒性;磁性纳米颗粒如四氧化三铁等,其颗粒尺寸的可控性对于其在靶向性准确定位及与药物载体结合后的稳定性有很大影响;脂类/聚合物纳米颗粒的尺寸难以控制,在活体中易于代谢降解且肿瘤靶向效果较差;介孔纳米材

料的代谢能力较差,且所负载的诊疗药物与介孔材料之间的相互作用机制难以分析,以及对诊疗过程的影响也尚未得到全面而深入的研究.纳米体系真正应用于临床的诊断和治疗,还需进一步研究、验证纳米体系对人体细胞、组织的相互作用与影响,深入分析细胞、组织、脏器层面的机理与机制;应充分考虑纳米体系的生物相容性及其对人体免疫系统的影响;纳米药物的量化和标准化生产也是不容忽视的问题.

参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics. *CA-Cancer J Clin*, 2011, 61: 69–90
- 2 赫捷, 赵平, 陈万青. 中国肿瘤登记年报. 北京: 军事医学科学出版社, 2012
- 3 Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neuro Oncol*, 2011, 103: 317–324
- 4 Farokhzad O C, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano*, 2009, 3: 16–20
- 5 Shi J, Votruba A R, Farokhzad O C, et al. Nanotechnology in drug delivery and tissue engineering: From discovery to applications. *Nano Lett*, 2010, 10: 3223–3230
- 6 龚萍, 杨月婷, 石碧华, 等. 纳米探针在分子影像领域的研究进展. *科学通报*, 2013, 58: 762–776
- 7 杨祥良. 纳米药物. 北京: 科学出版社, 2010
- 8 Zhang L, Gu F, Chan J, et al. Nanoparticles in medicine: Therapeutic applications and developments. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83: 761–769
- 9 Lammers T, Aime S, Hennink W E, et al. Theranostic nanomedicine. *Accounts Chem Res*, 2011, 44: 1029–1038
- 10 Burda C, Chen X, Narayanan R, et al. Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes. *Chem Rev*, 2005, 105: 1025–1029
- 11 Claudon J, Bleuse J, Malik N S, et al. A highly efficient single-photon source based on a quantum dot in a photonic nanowire. *Nat Photonics*, 2010, 4: 174–177
- 12 Maune B, Borselli M, Huang B, et al. Coherent singlet-triplet oscillations in a silicon-based double quantum dot. *Nature*, 2012, 481: 344–347
- 13 Pinaud F, Clarke S, Sittner A, et al. Probing cellular events, one quantum dot at a time. *Nat Methods*, 2010, 7: 275–285
- 14 Ip A H, Thon S M, Hoogland S, et al. Hybrid passivated colloidal quantum dot solids. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7: 577–582
- 15 Choi H S, Liu W, Liu F, et al. Design considerations for tumour-targeted nanoparticles. *Nat Nanotechnol*, 2010, 5: 42–47
- 16 Ho Y P, Leong K W. Quantum dot-based theranostics. *Nanoscale*, 2010, 2: 60–68
- 17 Dennis A M, Rhee W J, Sotto D, et al. Quantum dot fluorescent protein FRET probes for sensing intracellular pH. *ACS Nano*, 2012, 6: 2917–2924
- 18 Li S, Liu Z, Ji F, et al. Delivery of quantum dot-siRNA nanoplexes in SK-N-SH cells for BACE1 gene silencing and intracellular imaging. *Mol Ther*, 2012, 1: e20
- 19 Yezhelyev M V, Qi L, O'Regan R M, et al. Proton-sponge coated quantum dots for siRNA delivery and intracellular imaging. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 9006–9012
- 20 Bakalova R, Ohba H, Zhelev Z, et al. Quantum dots as photosensitizers? *Nat Biotechnol*, 2004, 22: 1360–1361
- 21 Qi Z D, Li D W, Jiang P, et al. Biocompatible CdSe quantum dot-based photosensitizer under two-photon excitation for photodynamic therapy. *J Mater Chem*, 2011, 21: 2455–2458
- 22 Fowley C, Nomikou N, McHale A P, et al. Extending the tissue penetration capability of conventional photosensitisers: A carbon quantum dot-protoporphyrin IX conjugate for use in two-photon excited photodynamic therapy. *Chem Commun*, 2013, 49: 8934–8936
- 23 Huang H C, Barua S, Sharma G, et al. Inorganic nanoparticles for cancer imaging and therapy. *J Control Release*, 2011, 155: 344–357
- 24 Liu D, Wang Z, Jiang X. Gold nanoparticles for the colorimetric and fluorescent detection of ions and small organic molecules. *Nanoscale*, 2011, 3: 1421–1433
- 25 Mukherjee S, Chowdhury D, Kotcherlakota R, et al. Potential theranostics application of bio-synthesized silver nanoparticles (4-in-1 system). *Theranostics*, 2014, 4: 316
- 26 Kennedy L C, Bickford L R, Lewinski N A, et al. A new era for cancer treatment: Gold-nanoparticle-mediated thermal therapies. *Small*, 2011, 7: 169–183

- 27 Fales A M, Yuan H, Vo-Dinh T. Silica-coated gold nanostars for combined surface-enhanced Raman scattering (SERS) detection and singlet-oxygen generation: A potential nanoplatform for theranostics. *Langmuir*, 2011, 27: 12186–12190
- 28 Curry T, Kopelman R, Shilo M, et al. Multifunctional theranostic gold nanoparticles for targeted CT imaging and photothermal therapy. *Contrast Media Mol I*, 2014, 9: 53–61
- 29 Huang P, Bao L, Zhang C, et al. Folic acid-conjugated silica-modified gold nanorods for X-ray/CT imaging-guided dual-mode radiation and photo-thermal therapy. *Biomaterials*, 2011, 32: 9796–9809
- 30 Moon G D, Choi S W, Cai X, et al. A new theranostic system based on gold nanocages and phase-change materials with unique features for photoacoustic imaging and controlled release. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 4762–4765
- 31 Yang W, Ratinac K R, Ringer S P, et al. Carbon nanomaterials in biosensors: Should you use nanotubes or graphene? *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 2114–2138
- 32 Zhang Q. *Carbon Nanotubes and Their Applications*. Boca Raton: CRC Press, 2012
- 33 Hu W, Peng C, Lv M, et al. Protein corona-mediated mitigation of cytotoxicity of graphene oxide. *ACS Nano*, 2011, 5: 3693–3700
- 34 Yang K, Wan J, Zhang S, et al. *In vivo* pharmacokinetics, long-term biodistribution, and toxicology of PEGylated graphene in mice. *ACS Nano*, 2010, 5: 516–522
- 35 Yang K, Zhang S, Zhang G, et al. Graphene in mice: Ultrahigh *in vivo* tumor uptake and efficient photothermal therapy. *Nano Lett*, 2010, 10: 3318–3323
- 36 Markovic Z M, Harhaji-Trajkovic L M, Todorovic-Markovic B M, et al. *In vitro* comparison of the photothermal anticancer activity of graphene nanoparticles and carbon nanotubes. *Biomaterials*, 2011, 32: 1121–1129
- 37 Liu X, Tao H, Yang K, et al. Optimization of surface chemistry on single-walled carbon nanotubes for *in vivo* photothermal ablation of tumors. *Biomaterials*, 2011, 32: 144–151
- 38 Das M, Datir S R, Singh R P, et al. Augmented anticancer activity of a targeted, intracellularly activatable, theranostic nanomedicine based on fluorescent and radiolabeled, methotrexate-folic acid-multiwalled carbon nanotube conjugate. *Mol Pharm*, 2013, 10: 2543–2557
- 39 Sheng Z, Song L, Zheng J, et al. Protein-assisted fabrication of nano-reduced graphene oxide for combined *in vivo* photoacoustic imaging and photothermal therapy. *Biomaterials*, 2013, 34: 5236–5243
- 40 Akhavan O, Ghaderi E. Graphene nanomesh promises extremely efficient *in vivo* photothermal therapy. *Small*, 2013, 9: 3593–3601
- 41 Gupta A K, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, 2005, 26: 3995–4021
- 42 Veisheh O, Gunn J W, Zhang M. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Adv Drug Deliver Rev*, 2010, 62: 284–304
- 43 Park K, Lee S, Kang E, et al. New generation of multifunctional nanoparticles for cancer imaging and therapy. *Adv Funct Mater*, 2009, 19: 1553–1566
- 44 Kumar A, Jena P K, Behera S, et al. Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted delivery. *Nanomed Nanotechnol*, 2010, 6: 64–69
- 45 Yang J, Lee C H, Ko H J, et al. Multifunctional magneto-polymeric nanohybrids for targeted detection and synergistic therapeutic effects on breast cancer. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 8836–8839
- 46 Kievit F M, Zhang M. Surface engineering of iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy. *Accounts Chem Res*, 2011, 44: 853–862
- 47 Kucheryavy P, He J, John V T, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles with variable size and an iron oxidation state as prospective imaging agents. *Langmuir*, 2013, 29: 710–716
- 48 Lee N, Hyeon T. Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents. *Cheml Soc Rev*, 2012, 41: 2575–2589
- 49 Daldrup-Link H E, Golovko D, Ruffell B, et al. MRI of tumor-associated macrophages with clinically applicable iron oxide nanoparticles. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 5695–5704
- 50 Hu F, Jia Q, Li Y, et al. Facile synthesis of ultrasmall PEGylated iron oxide nanoparticles for dual-contrast T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging. *Nanotechnology*, 2011, 22: 245604–245611
- 51 Frullano L, Meade T J. Multimodal MRI contrast agents. *J Biol Inorg Chem*, 2007, 12: 939–949
- 52 Guimaraes A R, Tabatabaei S, Dahl D, et al. Pilot study evaluating use of lymphotropic nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging for assessing lymph nodes in renal cell cancer. *Urology*, 2008, 71: 708–712
- 53 Mahmoudi M, Sant S, Wang B, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy. *Adv Drug Deliver Rev*, 2011, 63: 24–46
- 54 Cole A J, David A E, Wang J, et al. Polyethylene glycol modified, cross-linked starch-coated iron oxide nanoparticles for enhanced magnetic tumor targeting. *Biomaterials*, 2011, 32: 2183–2193

- 55 Yang X, Hong H, Grailer J J, et al. cRGD-functionalized, DOX-conjugated, and Cu-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted anticancer drug delivery and PET/MR imaging. *Biomaterials*, 2011, 32: 4151–4160
- 56 Hu D H, Sheng Z H, Zhang P F, et al. Hybrid gold-gadolinium nanoclusters for tumor-targeted NIRF/CT/MRI triple-modal imaging *in vivo*. *Nanoscale*, 2013, 5: 1624–1628
- 57 Xu H, Cheng L, Wang C, et al. Polymer encapsulated upconversion nanoparticle/iron oxide nanocomposites for multimodal imaging and magnetic targeted drug delivery. *Biomaterials*, 2011, 32: 9364–9373
- 58 Allen T M, Cullis P R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, 65: 36–48
- 59 Farokhzad O C, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano*, 2009, 3: 16–20
- 60 Samad A, Sultana Y, Aqil M. Liposomal drug delivery systems: An update review. *Current Drug Delivery*, 2007, 4: 297–305
- 61 Allen T M, Cullis P R. Drug delivery systems: Entering the mainstream. *Science*, 2004, 303: 1818–1822
- 62 Chang H I, Yeh M K. Clinical development of liposome-based drugs: Formulation, characterization, and therapeutic efficacy. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 49
- 63 Zheng M B, Zhao P F, Luo Z Y, et al. Robust ICG theranostic nanoparticles for folate targeted cancer imaging and highly effective photothermal therapy. *ACS Appl Mater Inter*, 2014, 6: 6709–6716
- 64 Ren J, Yu C, Wu S, et al. Cationic liposome mediated delivery of FUS1 and hIL-12 coexpression plasmid demonstrates enhanced activity against human lung cancer. *Curr Cancer Drug Tar*, 2014, 14: 167–180
- 65 Agarwal A, Mackey M A, El-Sayed M A, et al. Remote triggered release of doxorubicin in tumors by synergistic application of thermo-sensitive liposomes and gold nanorods. *ACS Nano*, 2011, 5: 4919–4926
- 66 Dicheva B M, ten Hagen T L, Li L, et al. Cationic thermosensitive liposomes: A novel dual targeted heat-triggered drug delivery approach for endothelial and tumor cells. *Nano Lett*, 2013, 13: 2324–2331
- 67 Rao J P, Geckeler K E. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters. *Prog Polym Sci*, 2011, 36: 887–913
- 68 Tuncel D, Demir H V. Conjugated polymer nanoparticles. *Nanoscale*, 2010, 2: 484–494
- 69 Novio F, Simmchen J, Vazquez-Mera N, et al. Coordination polymer nanoparticles in medicine. *Coord Chem Rev*, 2013, 257: 2839–2847
- 70 Kim J H, Kim Y S, Park K, et al. Antitumor efficacy of cisplatin-loaded glycol chitosan nanoparticles in tumor-bearing mice. *J Control Release*, 2008, 127: 41–49
- 71 Kim K, Lee M, Park H, et al. Cell-permeable and biocompatible polymeric nanoparticles for apoptosis imaging. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 3490–3491
- 72 Ding D, Wang J, Zhu Z, et al. Tumor accumulation, penetration, and antitumor response of cisplatin-loaded gelatin/poly(acrylic acid) nanoparticles. *ACS Appl Mater Inter*, 2012, 4: 1838–1846
- 73 Hatakeyama H, Akita H, Harashima H. The polyethyleneglycol dilemma: Advantage and disadvantage of PEGylation of liposomes for systemic genes and nucleic acids delivery to tumors. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36: 892–899
- 74 Elsbahy M, Wooley K L. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2545–2561
- 75 Zheng C, Zheng M, Gong P, et al. Indocyanine green-loaded biodegradable tumor targeting nanoprobes for *in vitro* and *in vivo* imaging. *Biomaterials*, 2012, 33: 5603–5609
- 76 Zheng M, Yue C, Ma Y, et al. Single-step assembly of DOX/ICG loaded lipid polymer nanoparticles for highly effective chemo-photothermal combination therapy. *ACS Nano*, 2013, 7: 2056–2067
- 77 Zhao P F, Zheng M B, Yue C X, et al. Improving drug accumulation and photothermal efficacy in tumor depending on size of ICG loaded lipid-polymer nanoparticles. *Biomaterials*, 2014, 35: 6037–6046
- 78 Lee J E, Lee N, Kim T, et al. Multifunctional mesoporous silica nanocomposite nanoparticles for theranostic applications. *Accounts Chem Res*, 2011, 44: 893–902
- 79 Li Z, Barnes J C, Bosoy A, et al. Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2590–2605
- 80 Chen N T, Cheng S H, Souris J S, et al. Theranostic applications of mesoporous silica nanoparticles and their organic/inorganic hybrids. *J Mater Chem*, 2013, 1: 3128–3135
- 81 Mai W X, Meng H. Mesoporous silica nanoparticles: A multifunctional nano therapeutic system. *Integ Biol*, 2013, 5: 19–28
- 82 Cheng S H, Lee C H, Chen M C, et al. Tri-functionalization of mesoporous silica nanoparticles for comprehensive cancer theranostics—The trio of imaging, targeting and therapy. *J Mater Chem*, 2010, 20: 6149–6157
- 83 Zhang Z, Wang L, Wang J, et al. Mesoporous silica-coated gold nanorods as a light-mediated multifunctional theranostic platform for cancer treatment. *Adv Mater*, 2012, 24: 1418–1423
- 84 He Q, Shi J, Cui X, et al. Synthesis of oxygen-deficient luminescent mesoporous silica nanoparticles for synchronous drug delivery and imaging. *Chem Commun*, 2011, 47: 7947–7949
- 85 Barth B M, I Altinoğlu E, Shanmugavelandy S S, et al. Targeted indocyanine-green-loaded calcium phosphosilicate nanoparticles for *in vivo* photodynamic therapy of leukemia. *ACS Nano*, 2011, 5: 5325–5337

- 86 Tse N M K, Kennedy D F, Kirby N, et al. Mesoporous gadolino-aluminosilicate nanoparticles as magnetic resonance imaging contrast agents. *J Mater Chem*, 2013, 1: 1219–1222

The application of nanotechnology in cancer theranostics

ZHENG MingBin^{1,2}, ZHAO PengFei², LUO ZhenYu², GONG Ping², ZHANG PengFei², SHENG ZongHai², GAO GuanHui² & CAI LinTao²

¹*School of Pharmacy, Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China;*

²*Shenzhen Key Laboratory of Cancer Nanotechnology, Guangdong Key Laboratory of Nanomedicine, Key Laboratory of Health Informatics, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China*

Cancer is one of the greatest killers and threats to human life in the worldwide. The early diagnosis and efficient drug treatment of cancer without side-effect were the most difficult bottleneck of cancer therapy. Recently, the rapid development of nanomedicine brought about new opportunities for cancer diagnosis and therapeutics. The researchers focused on building stable, efficient and safe nanocarriers loading anti-cancer drugs and cancer diagnostic probes. Multifunctional nanosystems integrating targeted therapy, *in vivo* tracing and prognosis monitoring, will be the future research trends of nanomedicine. Those will provide strong support to efficiently increase drug delivery and decrease drug side-effect. Herein, we highlighted the great challenges that facing human cancer therapy, and overviewed the latest development and the application in cancer theranostics of quantum dots, nanogold/nanosilver, carbon nanotube/graphene, magnetic nanoparticles, lipid/polymer nanoparticles, and mesoporous nanoparticles. The nanosystem integrated diagnosis and therapy is constantly improving to perfection. But more fundamental difficulties such as the impact of nanosystems to human cells/tissues/organs, quantified and standardized production, must be explored to provide safe, stable, effective, and non-toxic nanosystem to clinical theranostics.

cancer, nanoparticles, diagnosis, treatment, theranostics

doi: 10.1360/N972014-00280