

多模态成像引导的光热抗肿瘤联合疗法研究进展

孙晓[†], 潘雪婷[†], 徐柏龙, 李闪闪, 刘爽, 孙芸, 申鹤云, 刘惠玉^{*}

北京化工大学, 有机无机复合材料国家重点实验室, 纳米生物材料转化工程实验室, 北京市生物加工过程重点实验室, 生物医用材料北京实验室, 北京软物质科学与工程高精尖创新中心, 北京 100029

[†] 同等贡献

^{*} 联系人, E-mail: liuhy@mail.buct.edu.cn

2018-08-16 收稿, 2018-09-04 修回, 2018-09-05 接受, 2018-10-17 网络版发表

国家自然科学基金(21822802, 21304006, 51572271, 5177021361)、国家重点基础研究发展计划(2016YFA0201500)和中央高校基本科研业务费(buctrc201610, PYBZ1705)资助

摘要 光热疗法(PTT)是一种借助光热试剂将特定波长激光的光能转化为热能, 通过局部组织热效应来治疗癌症的方法. 因其具有高肿瘤消融效率、对正常细胞的毒副作用小等优点, 引起了人们的广泛关注. 近年来, 大量低毒性、高生物相容性、高光热转换效率的光热试剂被开发. 单一PTT虽可杀死癌细胞, 但因其可视化程度低、高热过程难以控制, 且极易造成癌症二次复发和转移, 严重限制了其发展. 因此发展具有多模态成像结合癌症治疗方法的光热诊疗纳米平台具有重要的意义. 本文综述了近年来多模态成像引导的光热抗肿瘤联合诊疗的最新进展, 包括PTT相关的癌症诊断(热成像、光声成像、光致发光成像、磁共振成像、X射线计算机断层扫描成像、正电子发射断层扫描成像等), 以及PTT与其他癌症治疗方法(光动力疗法、化学药物治疗、免疫疗法、放射疗法、声动力疗法等)结合的策略. 此外, 就目前光热诊疗纳米平台所面临的挑战和未来的前景进行了深入分析和展望.

关键词 光热疗法, 癌症, 治疗, 诊断, 多模态成像

癌症作为世界上重要致死病因, 已严重威胁公众健康. 目前临床肿瘤治疗的主要手段依然是手术、化学药物治疗(以下简称“化疗”)和放射治疗(RT). 但因肿瘤复杂性、多样性和异质性等特点, 单纯依赖上述疗法难以高效抑制肿瘤复发与转移^[1~4]. 近年来, 一些新兴疗法, 包括光热疗法(PTT)、光动力疗法(PDT)和声动力疗法(SDT), 引起了研究人员的广泛关注, 其中PTT因其操作简单、非侵入性、安全性及高效性等优点, 备受研究人员的青睐.

PTT通过激光照射诱导光热试剂进行局部升温来加热病变组织. 2003年, 美国Rice大学的Halas教授在具有强表面等离子共振性质、可将近红外(NIR)光转换为热的金纳米粒子的基础上, 内部包裹了二氧

化硅(SiO₂)并用于小鼠乳腺癌模型治疗, 研究表明这种光热效应对肿瘤组织造成了不可逆损伤, 掀起了光热治疗肿瘤的研究热潮^[5]. PTT领域发展迅速, 迄今为止, 研究人员已开发出多种具有优异的生物相容性和光热转换效率的光热试剂, 包括贵金属(金、银、铂、钯)纳米粒子、金属硫族化合物纳米粒子、碳衍生物(碳纳米片、碳纳米管、石墨烯和富勒烯等)、有机吡啶菁绿(ICG)、卟啉和聚吡咯(PPy)等^[3,6~8]. 但光热试剂的体内递送、分布以及代谢过程的不可见性, 以及对癌症治疗结果的评估不精确等问题严重限制了PTT的临床转化过程. 因此, 发展基于多模态成像/联合PTT疗法的诊疗一体化平台非常必要.

近年来, 研究人员按需设计了多种具有多模态

引用格式: 孙晓, 潘雪婷, 徐柏龙, 等. 多模态成像引导的光热抗肿瘤联合疗法研究进展. 科学通报, 2018, 63: 3570–3584

Sun X, Pan X T, Xu B L, et al. Progress in multimodal imaging-guided photothermal anti-tumor combined therapy (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 3570–3584, doi: 10.1360/N972018-00852

成像功能的光热试剂应用于癌症的诊疗。成像方式包括热成像(TI)、光声(PA)成像、光致发光(PL)成像、磁共振成像(MRI)、X射线计算机断层扫描(CT)成像、正电子发射断层扫描(PET)像等^[9]。这些由成像引导的癌症诊疗提高了肿瘤可视化治疗的精准性,大大促进了PTT的临床转化过程。此外,单纯的光热试剂不仅可以应用于成像介导的肿瘤治疗,还可以与其他多功能材料或者抗癌药物结合,构建多功能诊疗一体化的纳米平台^[10]。目前,癌症治疗的研究趋势已逐渐从单一疗法向联合疗法转变。联合疗法,包括PTT结合PDT、PTT结合化疗、PTT结合免疫疗法、PTT结合RT、PTT结合SDT,以及与PTT相关的其他疗法,这些联合疗法具有克服肿瘤异质性和复杂性、逆转多药耐药性、减少不必要的副作用等优点,可以更高效地实现癌症的诊断与治疗^[4]。

本文重点综述了基于PTT的多种诊疗策略平台的构建。首先介绍了PTT联合不同成像方式进行癌症早期诊断的进展;其次讨论了PTT联合不同癌症治疗策略的设计方法,并比较了其优缺点;最后阐述了多模式成像/多重治疗方式协同平台的构建,期望为PTT的未来发展提供思路,加速其临床转化(图1)。

1 多模式成像结合的PTT

1.1 TI结合的PTT

TI是一种基于不同身体部位温差的敏感成像策略,通过激光照射下的局部升温来进行成像,并利用热成像仪收集红外辐射获得能反映体内病变位置、特征和范围的虚拟图像。TI引导的PTT平台由于其出色的非侵入性、全身成像和温度相关灵敏度的优点而得到了深入探索^[11,12]。

在我们早期的工作中^[8],合成了由薄金纳米壳和单分散介孔 SiO_2 纳米粒子核组成的复合材料,并探索了由金介导的等离子共振光学性质的PTT协同化疗的抗肝癌效果,这种多功能金复合纳米粒子具有TI性质,可通过热成像仪检测其在体内的升温效果。通过体内实验显示,在功率为 2 W cm^{-2} 的808 nm激光辐射下,肿瘤局部温度从 24°C 升至 50°C ,有效实现了肿瘤热消融。Liu等人^[13]通过水分散聚合法使用吡咯-3-羧酸合成聚(吡咯-3-羧酸)(PPyCOOH)纳米针,然后装载光敏剂铝酞菁四磺酸盐(AIPCS₄),并用聚烯丙胺盐酸盐(PAH)和聚丙烯酸(PAA)进行改性,成功

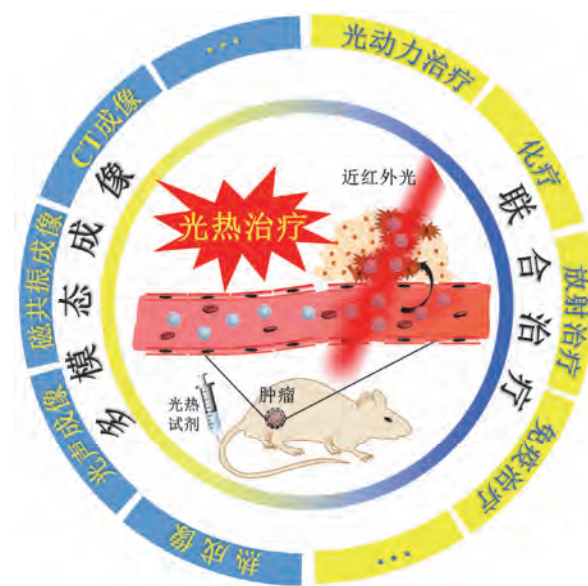


图1 (网络版彩色)光热疗法结合不同模式成像和治疗方法的示意图

Figure 1 (Color online) Schematic diagram of photothermal therapy combined with different imaging modality and treatment methods

构建了基于AIPCS₄@PPyCONH-PAH-PAA纳米针复合物的新型诊疗一体化纳米平台,纳米针复合物具有TI的性质。红外热图像显示,使用条件为 1 W cm^{-2} 的808 nm NIR激光照射小鼠肿瘤部位时,10 min后,注射材料组的温度可升到 46°C ,而未注射材料组则只有轻微的上升,为之后进行有效的体内治疗实验提供了引导。除此之外,Deng等人^[14]基于氧化钨和ICG构建了一种新的诊疗纳米平台——WO@ICG,WO@ICG不仅可以保持ICG很好的产生活性氧的能力,并且与用于PTT的ICG小分子相比,WO@ICG具有更显著的PTT效应以及TI性能。将肿瘤部位暴露于808 nm NIR激光(1.5 W cm^{-2})下,4 min时,其温度可升至 49°C ,造成肿瘤细胞死亡。实验证明,所构建的WO@ICG纳米平台在TI的引导下结合PDT/PTT的肿瘤诊疗实现了肿瘤的有效清除。

1.2 PA成像结合的PTT

PA成像是一种混合成像技术,它结合了超声和光学成像的性能,具有高空间分辨率、高灵敏度、非侵入性、实时成像、高对比度、穿透深度以及全身成像等优点^[15]。PA效应由造影剂引导,其中由脉冲激光产生的光能被生物组织吸收并转化为热能,通过超声波换能器检测由瞬态热弹性膨胀产生的超声波信号从而转换为图像^[10]。PA成像正在成为基于PA效

应的集早期诊断、精确药物递送和深部组织监测为一体的高效成像手段。

金纳米颗粒对光漂白是惰性的,其具有可将NIR光转换为热或超声波的局部表面等离子共振的特性,可用于增强PA成像和光热效应^[15]。Zhang等人^[16]报道了使用PA成像引导的表皮生长因子受体(EGFR)抗体偶联的金纳米棒(Au NRs)用于侵袭性三阴性乳腺癌的PTT研究。实验结果表明在细胞增殖和存活中EGFR介导的细胞内信号通路被阻滞,并且Au NRs具有强抗增殖和凋亡活性,在PA成像方面,与单独的Au NRs在肿瘤内部24和48 h的增强的PA信号相比(9.91 ± 0.41 和 8.59 ± 0.17 AU),偶联了EGFR抗体的Au NRs所增强的PA信号是其2倍左右(5.97 ± 0.12 和 3.84 ± 0.09 AU),展现了PA引导的EGFR抗体偶联的Au NRs的PTT在EGFR靶向治疗癌症的潜力。此外,碳及其衍生物也表现出强大的PA成像和PTT性能,特别是在石墨烯或其衍生物上负载染料或Au NRs可以显著提高PA成像和PTT的效果^[17,18]。一些硫化物,包括硫化铜和硫化钛,已被证实具有优异的PTT和PA成像特性^[19-21]。例如,Qian等人^[19]合成了二维二硫化钛纳米片,过渡金属二硫化物在NIR区域显示出高光吸收并且在生理溶液中具有高稳定性,由于具有高效的光热效应,表现出优异的PA成像特性和肿瘤治疗效果。

1.3 PL成像结合的PTT

PL成像是一种直观的成像策略,激发光范围较广,可从紫外线、可见光到红外光。PL成像因其成像敏感和高时间分辨率而被广泛用于目标物质检测、早期疾病诊断和治疗效率评估^[22,23]。鉴于PL的以上特性,研究人员最近已经探索了几种基于染料荧光探针、无机发光材料(例如金和银纳米颗粒、碳及其衍生物)、量子点(QDs)和上转换发光(UCL)纳米探针的PL成像引导的PTT平台,这些平台展示了PL引导PTT治疗具有广阔的发展前景^[14,24-45]。

使用常规有机分子染料的荧光成像是基于发色基团的荧光染料在激光照射下显现出荧光的成像。常用染料包括花青染料、ICG、罗丹明B异硫氰酸酯等,它们对局部组织的可视化以及用于诊断和治疗时提供的成像信息促进了其在活体实验中快速发展,所有这些染料在生物医学应用中显示出极大的诊断和治疗潜力。在我们最近的研究中^[24],设计了一种

新型的NIR荧光染料ICG偶联金/硅壳纳米颗粒(I-GSNs)用于治疗胃癌腹膜转移。该纳米颗粒具有优异的光热效应,在808 nm NIR光照射下,10 min内温度上升至58.9℃。除此之外,I-GSNs还表现出光稳定性和生物相容性。同时,借助NIR荧光染料ICG的PL性质,将I-GSNs注射到小鼠体内,在不同时间点观察小鼠体内荧光强度,证实I-GSNs在24 h内可以在肿瘤中有效富集,且PL性质引导大尺寸胃癌腹膜转移病灶的精准识别(识别率<3 mm)与手术切除,之后利用金基纳米材料的光热性能消融小尺寸肿瘤,进一步实现对微小转移灶的清除与抑制。这项工作利用PL成像引导的PTT治疗,实现了对胃癌皮下肿瘤模型的有效消融,并抑制了胃癌腹膜转移结节的发展,将小鼠的生存期有效延长了约33%,展现了其在未来临床转化的巨大潜力。

作为无机半导体显色材料的QDs通常具有优异电、磁和光学性质,因而具有宽激发波长范围、高亮度和优异的光稳定性,而且相对于传统有机荧光染料,具有高消光系数、高信噪比和可控光学性质等优点^[36,37]。因此,QDs已成为生物成像领域的常用材料,并可用于局部生物组织中成像引导的PTT造影剂^[38-41]。例如,Zhang等人^[38]通过组合单层二硫化钼(MoS₂)纳米片、QDs和小分子肽(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸的肽(RGD)),成功地制备了具有荧光性质、高光热转换效率和癌症靶向性质的新型多功能零维-二维RGD-QDs-MoS₂纳米片,其作为多功能治疗剂具有作为靶向荧光成像和有效PTT的新型癌症诊疗平台的良好潜力。

1.4 MRI结合的PTT

MRI是一种基于核磁共振的简易成像技术,可提供明显的解剖细节和软组织对比,适合三维肿瘤组织的高空间分辨率成像^[10,44,45]。通过联合PTT和MRI造影剂,成像结合NIR诱导的局部热疗可以高度增强治疗效果并减少副作用。

超顺磁性纳米颗粒包括氧化铁纳米颗粒(IONPs)、锰化合物、钆螯合物和碳及其衍生物掺杂的金属化合物,是MRI中最常用的造影剂^[46-48]。在NIR激光辐射下结合超顺磁材料和光热材料的纳米平台已被证明其在癌症治疗中的潜在应用,该平台显示出改善的药物包封效率和负载水平,对磁场和光有良好的响应性,而且具有结合MRI、磁靶向药物

递送、光触发药物释放和PTT的优异性能^[49-54]。例如, Feng等人^[54]提出了一种智能药物输送系统, 通过用多功能IONPs封装装载有阿霉素(DOX)的中空介孔硫化铜纳米颗粒(HMCuS NPs)形成HMCuS/DOX@IONPs-PEG, 在NIR激光照射下, 该纳米颗粒具有增强的PTT效应、复杂的可控药物释放、优异的靶向性和MRI性能。这种多功能的HMCuS/DOX@IONPs-PEG显示了在体外和体内高效的治疗效果和MR成像方面的显著优势, 在癌症诊断和治疗方面具有很大的应用前景。

顺磁性钆(Gd^{3+})螯合物也是常用的MRI造影剂, 以生物组织的精细可视化以及安全且实用的方式评估疾病诊断和治疗的效果^[55-58]。近年来, 已经开发出用硫化铜纳米颗粒和富含钆的聚苯胺颗粒以及功能化的钆螯合物用于MRI诊断和肿瘤组织的PTT。然而, 因为它们易于在生物体内清除, 在临床应用中需要反复进行高剂量注射, 具有极大的安全隐患。因此, 研究人员探索了几种具有延长的保留时间和优良生物相容性的钆螯合纳米颗粒。例如, Yang等人^[58]使用了一种简便巧妙的一锅合成法, 用于基于 T_1 加权MRI引导PTT的治疗剂PPy@BSA-Gd, 其中巧妙地引入了BSA作为吡咯聚合的稳定剂和 Gd^{3+} 的生物矿化。当暴露于10 min的808 nm激光下, PPy@BSA-Gd溶液的温度迅速上升至约50℃, 且只有0.84%的 Gd^{3+} 被释放出来, 透射电子显微镜图像显示PPy@BSA-Gd没有明显的形貌变化。证明该治疗剂表现出高稳定性和优异的光热性能, 此外, PPy@BSA-Gd的纵向弛豫值为 $10.203 \text{ mmol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$, 与临床上常用的MRI阳性造影剂马根维显(Magnevist)相比, 是其3倍左右。同时PPy@BSA-Gd介导的PTT在14天内可以有效治疗肿瘤, 并未检测到复发。精心设计的PPy@BSA-Gd可用作有效的MRI阳性造影剂和PTT试剂, 表明了其在生物医学应用方面具有巨大潜力。

1.5 CT成像结合的PTT

一些成像策略, 例如PL成像和超声成像, 可能受到其低空间分辨率和低组织穿透能力的限制, 阻碍了其在临床上的进一步应用。CT成像是一种具有微米分辨率的敏感技术, 当X射线穿过宿主体时, 该技术通过各种深部组织中的X射线吸收密度不同进行成像^[10]。考虑到这些特性, CT造影剂的引入已成为检测深部组织的常用手段。

在过去几年中已经开发了许多CT成像造影剂, 其中CT成像引导的PTT纳米平台, 如金纳米结构(纳米星、纳米棒和纳米颗粒等)、氧化钨和硫化钨等材料, 具有突出的CT成像和PTT特性^[59-67]。例如, Shanavas等人^[66]合成了金涂覆的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒用于CT造影剂和PTT, 该纳米颗粒显示出良好的生物相容性、生物降解性、光热细胞毒性以及潜在的CT成像能力。实验结果显示, 在仅进行4 min激光照射后, 相比对照组, 实验组中超过80%的癌细胞被杀死。并且发现这种简易合成的金涂覆的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒能提供与碘相当的CT对比度, 这意味着该新型材料可用于癌症诊疗的多功能纳米系统。在我们之前的研究中, 设计制备了一种腔内含有金纳米粒子的碳-硅无机纳米胶囊($Au@CSN$)^[67]。这种纳米胶囊的光热转换效率为22.2%, 高于常用的光热剂如金纳米壳(13%), 金纳米棒(21%), $Cu_{2-x}S$ 纳米晶体(16.3%), 以及 $Cu_{2-x}Se$ 纳米晶体(22%)。此外, 空腔中的金纳米粒子赋予了该纳米胶囊CT造影剂的功能。注射了 $Au@CSN$ 之后, 肿瘤部位的对比度明显增强, 注射前后的CT值分别为61.15和264.37 HU, 上述结果表明 $Au@CSN$ 可作为有前景的光热试剂和CT造影剂。

1.6 PET成像结合的PTT

PET成像是唯一能够通过生命代谢的基本物质(如葡萄糖、蛋白质、核酸和脂肪酸)上标记短寿命放射性核素来追踪生物分子代谢, 并检测各种受体和神经递质活性的成像技术。相比于传统的成像技术, PET成像可以更直观地揭示扫描对象的生理功能的变化。因此, 当病变生物组织的形态尚未被破坏时, 通过PET成像能够高效地检测出病变组织的存在, 与其他成像手段相比, 更适用于早期疾病诊断^[68-74]。

近年来, 一些基于PET成像的诊疗平台, 例如PET成像引导的PTT平台, 也已被开发。铜及其复合纳米材料因具有高的光热转换效率, 成为光热试剂的重要选择。特别是, ^{64}Cu 放射性同位素在PET成像应用中也表现出优越的特性^[70-73]。Zhou等人^[73]将肿瘤特异性靶向配体叶酸(FA)引入硫化铜纳米颗粒(CuS NPs)表面作为模型系统——FA- CuS NPs(FA- $[^{64}Cu]CuS$ NPs), 以证明主动靶向的 CuS NPs可用于PET成像, 并引导PTT的可行性。在该研究中, FA修饰的硫化铜纳米粒子表现出优异的光热性质, 在1.5

W cm^{-2} 的NIR激光照射2 min后,温度上升至 56.7°C ,在这期间,42%的癌组织发生坏死,并且通过PET可以很容易地观察到 ^{64}Cu 标记的FA-CuS NPs(FA- ^{64}Cu CuS NPs)的生物分布和清除,具有PET图像引导的FA-CuS NPs的PTT显示出更有效的肿瘤损伤能力.除了铜基复合材料之外,Luo等人^[74]通过“一锅法”合成高度通用且生物相容性良好的治疗诊断纳米平台聚乙烯醇-卟啉单分散纳米粒子,同时结合光学成像、PET、PDT、PTT和药物递送功能,表现出独特的结构依赖性荧光自猝灭、光动力和光热性质,用于癌症成像和治疗.这种纳米粒子极其简单的生产过程将显著促进其临床转化,为针对特定癌症治疗的临床应用提供了机会.

1.7 其他成像模式结合的PTT

如上所述,每种成像模式都具有自身独特的性质(图2),并且近年来,研究人员已经投入大量精力来探索双模态甚至多模式成像引导的PTT纳米材料,报道了其优异的性能,并专注于将多功能成像试剂

组合成单个成像纳米平台以进行全面和精确的诊断.目前已经开发出一些具有优异的光热转换率和良好的成像性能的光热试剂,例如石墨烯及其衍生物、贵金属纳米颗粒、 SiO_2 、ICG等^[75~79].

超声因具有较深的组织穿透能力,高空间分辨率和实时成像特性已被大量报道,但是其非全身成像以及骨质和含气体器官渗透能力差的特点,限制了其发展.为了解决这些问题,研究者开发了具有多模态成像能力的纳米材料以满足特定的成像需求^[80~84].Mou等人^[80]构建了一种新型黑色二氧化钛(TiO_2)多功能诊疗纳米试剂,该试剂显示出了高分散性/稳定性、优异的血液/组织相容性以及从NIR光到紫外光区的广泛吸收,同时,其PA成像能力十分显著,注射后4 h观察到PA信号强度保持平均比预注射强3.5倍,这表明所制备的B- TiO_{2-x} 可用作PA成像的良好造影剂从而用于治疗指导.在808 nm激光照射下,发现荷瘤鼠肿瘤在2天内被完全消除,并且在20天内未见复发.在该研究中实现了成像引导的精准PTT,并协同了PDT,克服了使用多组分纳米复合

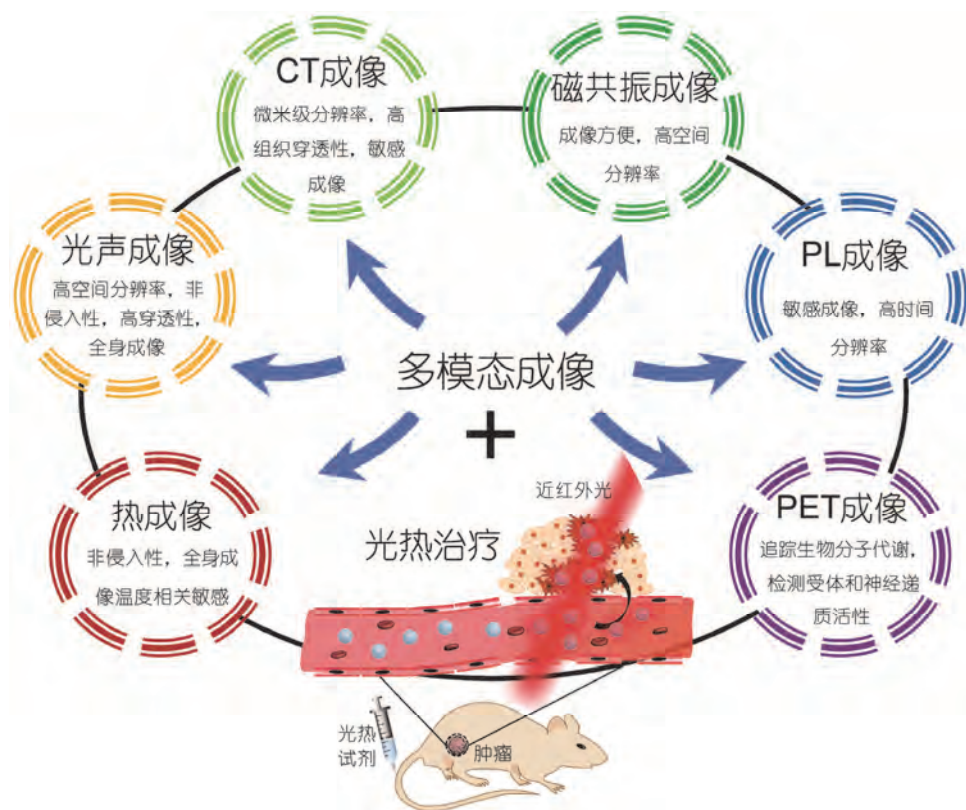


图2 (网络版彩色)多模态成像结合PTT的癌症诊疗及其优点

Figure 2 (Color online) Multi-modal imaging combined with PTT for cancer diagnosis and its advantages

材料、紫外光损伤和高激光功率密度损伤的缺陷,促进了其潜在的生物医学应用价值。Cheng等人^[81]合成了具有NIR光吸收的聚合物PPy涂覆的超小型Gd₂O₃纳米粒子,用透明质酸(HA)和负载铝酞菁(AlPc)修饰,可用于荧光/MR/PA成像引导以及远程控制的PTT/PDT联合抗肿瘤治疗。其中,MR成像引导改善了普通PTT时光穿透深度有限的局限,实现了体内三模态成像追踪Gd₂O₃@PPy/AlPc-HA纳米颗粒的肿瘤摄取效应和光热效应,结果显示,在注射Gd₂O₃纳米粒子后12 h后,肿瘤摄取量达到最大值,并通过21天动物治疗实验进一步证实联合治疗实现了优异的肿瘤抑制治疗效果。

此外,据我们所知,UCL/CT/MRI三模态成像引导的PTT治疗平台因其高灵敏度、高分辨率和深层组织穿透的优点被广泛探索。Xu等人^[82]开发了用于PDT试剂的NIR染料IR-808敏化上转换纳米颗粒和二氢卟吩e6(Ce6)官能化SiO₂层。两种增效效应(染料敏化和核壳增强)协同放大上转换效率,在低功率808 nm光激发下高效地实现了可见光的发射,而且由于上转换纳米颗粒的最佳激光波长与用于PTT的MoS₂纳米片的最佳激光波长一致,显著提高了PTT效果,同时,显著放大的红光随后触发光敏剂Ce6产生大量的活性氧实现了协同的PDT效果。

多模态成像引导的诊疗平台在临床前研究和实际生物医学应用中显示出了广泛的应用前景。进一步的多模态成像引导治疗被优先考虑,它可能是未来癌症治疗的主要发展方向。目前,虽然成像引导的PTT策略取得了一些成果,但实际应用中肿瘤消融的PTT仍然受到可见光或NIR光的有限组织穿透能力的限制,尤其是对于深部肿瘤,解决这一限制对于更有效的PTT非常必要。事实上,为了解决这个问题,研究人员已经开展了一些开创性工作,这些工作为进一步研究成像引导的PTT纳米平台在深部肿瘤组织的消融提供了有意义的启发。在不久的将来,应用于深部组织肿瘤消融的多模态成像引导PTT可能是实现更有效PTT的重要研究方向之一。

2 结合PTT的癌症治疗

2.1 PDT结合PTT

在PTT和PDT中光是必不可少的条件,所以如果选择了一个合适的波长,在相同激光照射下,光敏剂

和光热试剂可以同时被激发,对于更有效的肿瘤治疗具有重要的意义。PTT和PDT的结合有以下两个优点:(1) 联合治疗比单一疗法更有效;(2) 更重要的是,可以考虑利用光热效应来促进光敏剂的递送/释放,进一步增强PDT治疗效率^[85]。

Lu等人^[32]开发了一种新型的多官能纳米试剂Au NRs@SiO₂-IR795,为了在基于金属增强荧光的影响和NIR染料IR795非常低剂量的条件下,实现集成的PTT/PDT和荧光成像。由于Au NRs的局域型表面等离子体共振带与IR795染料的吸收或荧光发射带重叠,所以与游离IR795相比,Au NRs@SiO₂-IR795纳米复合材料的荧光强度和活性氧产生能力都显著提高了51.7和6.3倍。在NIR激光照射下,协同PDT/PTT对外癌细胞抑制效率高达82.3%。

除此之外,在我们之前的工作中^[86],制备了具有优异分散性的硫化铜纳米晶体(Cu_{2-x}S NCs),在NIR光照射下可以实现PDT和PTT双重治疗。将Cu_{2-x}S NCs分散在PBS溶液中,并对小鼠进行瘤内注射,在808 nm激光照射下,肿瘤区域温度上升了14℃,足以杀死肿瘤细胞。此外,铜离子从Cu_{2-x}S NCs中泄漏可增强活性氧的产生能力。电子顺磁共振实验结果证实,在NIR光照射下,Cu_{2-x}S NCs具有光动力性质,并且其活性氧的产率显示出浓度依赖性和激光功率依赖性。同时,荧光实验和流式细胞仪证实了Cu_{2-x}S NCs在光照下介导的胞内ROS产生。体内抗肿瘤实验中,基于Cu_{2-x}S NCs的PTT/PDT联合治疗可以有效延长荷瘤小鼠生存期。这项工作弥补了大多数光敏剂不能同时响应紫外-可见光或可见光的缺陷,将光热剂与光敏剂整合在一个材料当中,可以实现对深部肿瘤的治疗。此外,在另一项工作中^[87],我们将含有类卟啉锌中心的介孔碳球(PMCS)用于PTT/PDT联合治疗。并且证明了这种N, Zn共掺杂的碳材料,可依赖Zn原子的配位环境与传统有机光敏剂卟啉锌相似的性质,可以通过类卟啉结构的金属中心为活性氧的产生提供氧化还原活性位点。通过体外染料降解实验得出PMCS的单线态氧量子产率为0.0023,与ICG(0.0020)相当,且PMCS在NIR区域有很强的吸收,光热转化效率高达33.0%,因此既可作为光敏剂又可作为光热剂用于有效的肿瘤消除。

2.2 化疗结合PTT

最近,通过使用不同的技术,例如逐层组装、乳

化等,研究人员设计了可以将多种药物有效地包封在同一基质中的多功能多室系统.借助这些技术,光热试剂和化疗剂可以容易地被装载在药物递送系统中,并利用光热性能实现局部持续释放药物,从而减少PTT和化疗的副作用.与单独使用任何一种治疗相比,化疗和PTT的组合提供了协同改善的治疗结果,使其成为癌症治疗的有希望的方法.

在我们最近的一项工作中^[47],通过绿色和容易的自组装与原位合成方法在金纳米颗粒上引入磁性 Fe_3O_4 、聚L-精氨酸和聚 γ -谷氨酸,合成了用于多功能可生物降解的聚氨基酸-金-磁性复合物,并负载有化学药物DOX.实验结果表明,通过细胞内酸性pH和808 nm的NIR光照射的双重响应,抗癌药物DOX得到有效释放,最终抑瘤率达94%.令人振奋的是,聚氨基酸-金-磁性复合物可在聚氨基酸复合物被破坏后4天内降解为约3 nm的 $\text{Au}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子混合物,表现出良好的生物降解性.此外该材料展现出强的体内多模成像能力(PA/MR/CT成像).这项工作提供了简易合成生物降解的聚氨基酸-金-磁复合物的方法,有效协同化疗与PTT效应,为金纳米颗粒的临床转化起到了推动作用.

Song等人^[88]制备了涂有介孔 SiO_2 的 Cu_2O 纳米晶体,并合成了 $\text{Cu}_2\text{O}@m\text{SiO}_2$ -PEG核壳纳米颗粒,以改善亲水性和生物相容性.在波长为980 nm激光辐射2 min后,病灶处温度上升至 56.7°C ,该温度可有效杀伤肿瘤组织.合成后的纳米颗粒显示出低细胞毒性和优异的生物相容性,并且证明了对癌症的有效光热消融.此外, $\text{Cu}_2\text{O}@m\text{SiO}_2$ -PEG核壳纳米颗粒的DOX包封率达63.8%,并且DOX可在酸性环境下被有效释放有益于将DOX靶向递送到癌细胞中用于化疗.重要的是,这项研究证明了化疗协同PTT治疗比单独治疗更好的癌症治疗效果.

2.3 免疫疗法结合PTT

随着对癌症及其与免疫系统的关系的深入了解,癌症免疫治疗通过刺激人体免疫系统,主动攻击肿瘤细胞控制转移性肿瘤生长,成为有效治疗癌症的方法之一^[89].几种癌症免疫疗法,如嵌合抗原受体/T细胞受体工程改造的T细胞疗法、检查点阻滞疗法、细胞因子疗法、基于树突状细胞(DC)的免疫疗法、癌症疫苗等,已经建立并在临床试验中取得了令人兴奋的结果.

在上述癌症免疫疗法中,检查点阻滞疗法利用一系列可以靶向过表达T细胞抑制因子检测点信号通路的抗体,是解决肿瘤适应性免疫逃避的有效策略.程序性死亡1(PD-1)和其配体程序性死亡配体1(PD-L1),是与免疫抗性相关的两个重要的免疫检查点分子.在T细胞表面表达的PD-1与肿瘤细胞上表达的PD-L1相互作用,通过抑制细胞毒性/效应T细胞功能并向肿瘤传递抗细胞凋亡信号终止免疫反应^[90].任何一种细胞的消除均可导致细胞毒性/效应T细胞正常运作而不受抑制.但是单独癌症免疫疗法远远不能令人满意,需要与其他疗法相结合增强癌症治疗效果.PTT可通过热消融杀死肿瘤细胞,并从消融的肿瘤细胞残留物中产生肿瘤相关抗原,可以激活宿主免疫系统并引发肿瘤区域的急性炎症,从而增加肿瘤相关抗原向T细胞的呈递,与免疫疗法进行互补,提高疗效^[91].

Ge等人^[92]合成了基于PEG-聚(乳酸-乙醇酸)嵌断共聚物包裹的四氧化三铁超级颗粒(Fe_3O_4 SPs)的免疫佐剂纳米药物载体,负载了一种Toll样受体7诱导剂咪喹莫特(R837),定义为 Fe_3O_4 -R837 SPs.这种颗粒因具有高效的肿瘤磁吸引力和光热效应,可以在NIR激光照射下通过PTT破坏4T1乳腺肿瘤,从而产生肿瘤相关抗原,实现免疫与光热协同的治疗效果.树突状细胞(DC)为抗原提呈细胞,在免疫系统中扮演重要角色.在浸润模型中, Fe_3O_4 SPs介导的PTT与对照组相比,DC熟化从26.3%增强到39.2%.PTT还可以触发释放纳米药物载体中的R837作为佐剂,以引发强烈的抗肿瘤免疫应答. Fe_3O_4 -R837 SPs介导的PTT可使DC熟化增强到89.6%.在体内抗肿瘤实验中,引入PD-L1抗体,与 Fe_3O_4 -R837 SPs介导的PTT结合,可以消除原发性肿瘤和转移瘤.这些研究表明 Fe_3O_4 -R837 SPs参与的PTT可以通过激活体内先天免疫系统和适应性免疫系统显著增强PD-L1检查点阻断治疗的全身治疗效率.

Li等人^[93]开发了一种用于组合光热消融和免疫治疗的内源性纳米粒子疫苗.该设计基于涂覆有NIR花青染料IR-7的脂质体(IR-7-lipo),然后涂覆免疫佐剂透明质酸-胞嘧啶磷酸鸟嘌呤(HA-CpG),经808 nm激光照射后,IR-7-lipo/HA-CpG对肿瘤进行PTT治疗,并且诱导肿瘤细胞坏死并释放肿瘤相关抗原,而免疫佐剂可促进骨髓来源的DC熟化,促进抗原提呈(图S1).通过流式细胞仪检测DC熟化的标志物CD40

和CD80,发现经过IR-7-lipo/HA-CpG和激光照射共同处理后,CD40和CD80显著上调,表明了DC细胞的活化与熟化得到增强. PTT与免疫疗法的联合治疗可调节肿瘤微环境,降低免疫抑制,增强宿主抗肿瘤免疫. 骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)与调节性T细胞(Tregs)是两种免疫抑制细胞,单独的IR-7-lipo介导的PTT会使MDSCs数目增多,增强免疫抑制,但IR-7-lipo/HA-CpG介导的PTT与其相比,MDSCs的数目减少了2倍. 此外,单独的IR-7-lipo介导的PTT与对照组相比,Tregs数目超出其7倍左右. 但IR-7-lipo/HA-CpG介导的PTT可以使肿瘤的Tregs数目减少到正常状态. 最重要的是,由于增强的抗肿瘤免疫应答,组合的光热免疫疗法在根除小鼠肿瘤和抑制肿瘤转移方面具有显著优势. 这种基于协同光热和免疫疗法的内源性疫苗接种策略可能为治疗癌症提供了一种潜在有效的方法.

2.4 RT结合PTT

RT是临床上广泛使用的癌症治疗方式. 通常,传统的RT是通过像X射线这样的电离辐射传递的,它可以通过直接破坏DNA和产生活性氧来诱导肿瘤组织坏死. 然而,RT的一个重要缺陷是它也可能破坏正常细胞并引起急性副作用,如恶心和呕吐、皮肤溃疡、脱发、急性放射综合征等. RT的另一个问题是实体瘤的X射线吸收性通常较低,患者必须接受的辐射剂量实际上远高于有效肿瘤抑制所需的辐射剂量,这不可避免地对正常组织造成严重损伤. 此外,反复RT可能会刺激癌细胞的突变,导致治疗效果减弱^[94]. 为了克服RT的不足,一系列RT增敏剂,通常是重原子纳米粒子,如金、铋、稀土铂等具有高X射线吸收能力和NIR光热转换效率的纳米颗粒被广泛研究^[95].

通过PTT升高局部肿瘤温度进行的热疗已被证明是RT的有力增强剂,结合这两种治疗方案的主要优点是PTT驱动诱导肿瘤内热疗,同时增加肿瘤组织内的血流量,改善氧合作用,从而使细胞对辐射更敏感. 用于该组合的纳米材料呈现高NIR吸光值并且可以产生局部的温度升高,同时具有放射增敏作用^[96].

Li等人^[97]用水热法合成凹形铂铜合金纳米框架(OPCNs),然后用PEG和FA修饰,最终合成了FA受体介导的光热放疗纳米剂OPCNs-PEG-FA,该纳米剂表现出良好的生物相容性、强NIR吸收和X射线放射增敏特点,体外实验中,OPCNs-PEG-FA介导的RT

和PTT联合治疗使癌细胞存活率低于5%,比单独的OPCNs-PEG-FA介导的单独RT或PTT低了40%和20%. 在体内治疗实验中,OPCNs-PEG-FA介导的联合治疗组几乎完全消除肿瘤,效果优于单独的RT或PTT. OPCNs-PEG-FA在体内能够通过TI/PA双模态成像进行肿瘤可视化(图S2).

Yang等人^[98]通过自组装将表面吸附有IONPs的二硫化钨(WS_2)纳米薄片用 SiO_2 涂覆,然后将接有PEG的二氧化锰(MnO_2)涂覆在表面,获得 WS_2 -IO/S@MO-PEG纳米颗粒,利用 WS_2 的强NIR光和X射线吸收分别进行PTT和增强癌症RT,细胞毒性实验和激光共聚焦图像证明,在NIR光照射下,随着功率的增加, WS_2 -IO/S@MO-PEG可以有效杀死癌细胞. 同时 γ -H2AX免疫染色实验证明,与 WS_2 -IO/S-PEG相比, WS_2 -IO/S@MO-PEG介导的RT可以有效诱导DNA损伤,这得益于 MnO_2 分解肿瘤内源性 H_2O_2 和缓解肿瘤缺氧的能力,进一步克服缺氧相关的RT抗性. 在体内抗肿瘤实验中,单独的低剂量RT不足以抑制肿瘤,单独的 WS_2 -IO/S@MO-PEG介导的PTT或RT抑制肿瘤效果不明显,而与 WS_2 -IO/S@MO-PEG介导的PTT和RT联合治疗组具有显著的抑瘤作用,这项工作表明了开发用于肿瘤微环境特异性成像和肿瘤微环境调节的多功能纳米复合材料的前景,可实现精确的癌症协同治疗.

2.5 SDT结合PTT

诊断性纳米医学的快速发展为癌症治疗提供了多种治疗方式,其中通过外部非侵入性能量触发的有效消除肿瘤的方法被认为是最有希望的策略之一^[99]. 超声具有无创性、可控性、高组织穿透度、低成本等特点^[100]. 特别地是,超声引发的SDT已被证明可有效地产生活性氧杀死癌细胞. 与传统的同样产生活性氧的PDT相比,SDT可通过快速超声能量沉积将多个超声波聚焦在目标肿瘤上,以破坏肿瘤血管和肿瘤细胞,对周围健康组织的损伤小. 而且传统的PTT具有光组织渗透深度不足的缺陷,使其无法更加有效杀伤深部肿瘤,而PTT与SDT的组合疗法具有SDT的高组织穿透性,可以弥补这个缺陷,因而可以更高效地杀伤肿瘤.

Han等人^[101]报告了通过在 TiO_2 纳米晶体表面上形成缺氧的 TiO_{2-x} 层,来产生结晶无序的核壳结构的半导体纳米颗粒 $TiO_2@TiO_{2-x}$,这种颗粒可以增强和

协同SDT/PTT消除肿瘤. 值得一提的是, 这种缺氧的 TiO_{2-x} 层具有丰富的氧缺陷, 有助于并增强外部超声照射时电子和空穴的分离, 显著提高SDT疗效. 此外, 在激光照射下, TiO_{2-x} 表现出优良光热性能, 经计算, 其光热转换效率可达39.8%, 远远高于某些传统的光热试剂. 通过合理设计其纳米结构和控制其理化性质, 这项工作有效联合了SDT与PTT, 实现了肿瘤的完全消除, 显著拓宽了半导体纳米平台的纳米医学应用.

Dai等人^[102]通过结合二维超薄石墨烯与 TiO_2 声敏剂, 提高半导体 TiO_2 基纳米声敏剂的声催化效率用于实现高效SDT. 石墨烯的高电导率不仅有利于 TiO_2 能带上的电子与空穴的分离, 并且可以避免它们在超声作用下重新结合. 在1 MHz, 1.5 W cm^{-2} , 1 min的超声条件下, 与单纯 TiO_2 相比, 产生了更多的单线态氧和羟基自由基, 显著增强了 TiO_2 纳米声敏剂的肿瘤治疗效率. 通过进一步的 MnO_x 功能化, 这些复合纳米增敏剂实现了肿瘤微环境敏感 T_1 加权的MRI, 用于引导和监测治疗. 重要的是, 复合材料在808 nm激光照射下, 5 min后, 温度达到 57°C , 这种良好的光热性能有效协同了SDT, 实现了肿瘤的完全清除并且未观察到复发.

2.6 其他PTT的联合癌症治疗

综上所述, 每一种治疗方式都具有自身独特的性质与优势(图3), 但是由于不同种癌症之间差别大, 单一治疗方法可能达不到理想效果, 联合治疗不但可以有效治疗肿瘤, 而且有助于实现更好的长期预后和更小的毒副作用. 联合疗法通常同时使用两种或更多种药理学活性剂或联合不同类型的疗法(例如手术、化疗、放疗和放射疗法)用于治疗癌症. 与“单药”疗法不同, 多药物疗法可以调节细胞中不同的信号传导途径, 最大化治疗效果, 并克服癌细胞的耐药性^[85].

为了将局部药物释放与用于恶性肿瘤的多模式疗法相结合, Wang等人^[103]合成硒化钼(MoSe_2)纳米花作为纳米载体, 以实现NIR介导的协同PTT和PDT进行癌症治疗. 所有 MoSe_2 纳米花由许多约3~4层 MoSe_2 的薄纳米片组成. 采用新型分级纳米结构和小带隙, 合成后的 MoSe_2 纳米花具有强NIR吸收和高光热转换效率. 此外, 它们在NIR刺激下产生羟基自由基, 这是 MoSe_2 纳米结构首次用作PDT敏感剂. PEG化后, 由于静电和 π - π 堆积相互作用, MoSe_2 @PEG表现出高的DOX负载能力. 加载药物后, 得到的

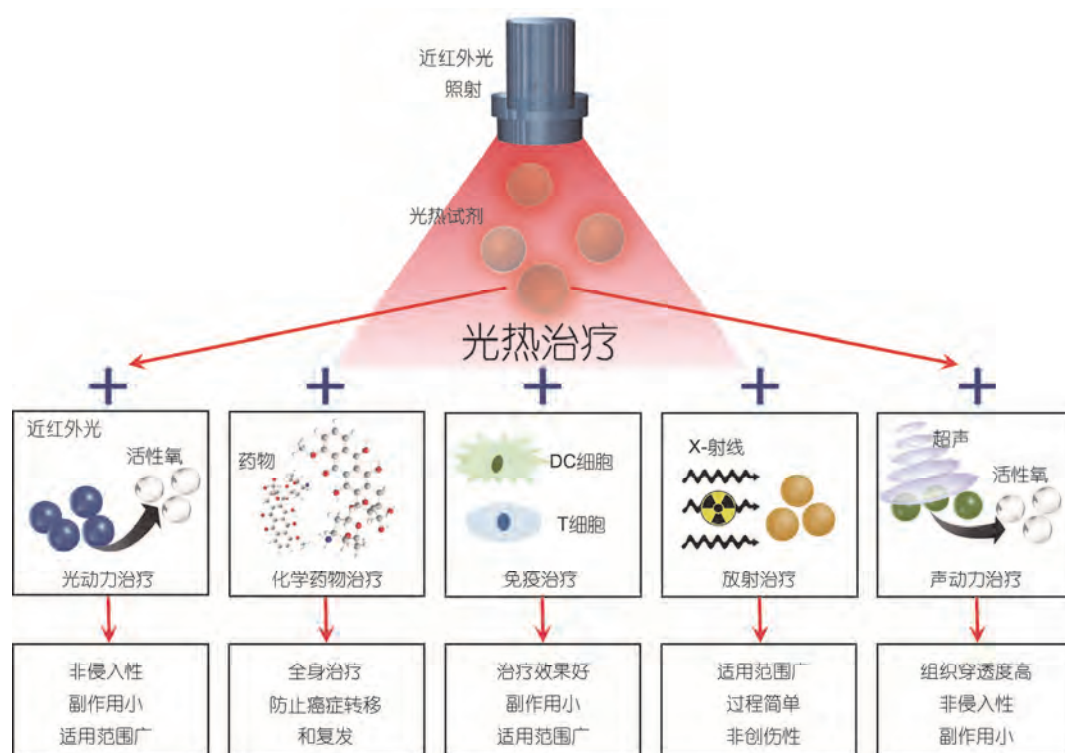


图3 (网络版彩色)结合PTT的不同癌症治疗方法及其优点

Figure 3 (Color online) Different cancer treatments in combination with PTT and their advantages

MoSe₂@PEG-DOX系统表现出酸/光热引发的药物释放。化疗、PTT和PDT的协同作用进一步诱导癌细胞凋亡,具有显著改善的抗肿瘤效力。

Duan等人^[78]成功构建了NIR触发多功能纳米平台,包括Au NRs、介孔SiO₂、QDs和两端乙醇胺改性并以环糊精为核心的聚甲基丙烯酸缩水甘油酯(CD-PGEA),用于多模式成像引导的三联癌症治疗。首先通过介孔SiO₂中间层将Au NRs与QDs结合来构建分级异质结构。Au NRs的X射线不透明度和PA特性用于CT和PA成像,并且荧光QDs进一步增强了成像灵敏度。介孔SiO₂的介孔特征允许加载典型的抗肿瘤药物DOX,其被聚阳离子低毒性富含羟基的CD-PGEA/pDNA复合物密封,实现药物和基因的共同递送。Au NRs的光热效应用于PTT。更有趣的是,这种光热效应还可以通过促进CD-PGEA的分离来诱导DOX释放进行化疗。由此产生的胶质瘤肿瘤化疗和基因治疗是PTT治疗效果的补充。这项工作提出了一种新型响应多功能成像引导治疗平台,它将荧光/PA/CT成像和基因治疗/化疗/PTT结合到一个纳米结构中,实现了肿瘤的高效治疗。

三模态或其他多模态疗法引导的治疗平台在临床前研究和实际生物医学应用中显示出强大的功能,极有可能是多功能治疗诊断纳米平台的主要发展方向。

3 结论和展望

本文主要综述了多模态成像引导的PTT协同其

他治疗方式如化疗、RT和免疫治疗等用于抗肿瘤疗法的最新进展。对于单一的PTT而言,研究者往往难以有效地监测光热试剂递送、分布、代谢和排泄等过程,同时无法精准和动态地追踪及评估肿瘤的实时治疗效果,为此,研究者发展了各种策略以解决单一光热疗法存在的问题。而本文所综述的这种基于PTT的多模态成像或疗法引导的新型纳米平台,集癌症诊断和治疗为一体,有效克服了单一光热抗肿瘤疗法难以进行肿瘤可视化、治疗效率低的缺点,为发展新型癌症诊疗技术提供了新的契机。

然而,尽管多模态成像引导的光热抗肿瘤联合疗法取得了极大的进展,研究者仍然无法忽视现阶段基于PTT的抗肿瘤联合疗法存在的问题。首先,目前用于癌症诊疗的纳米光热试剂一般为复合材料,如何保持这些纳米复合材料的均一性是保持其高治疗效率的前提。此外,纳米光热试剂的循环稳定性、可降解性和生物相容性等都是纳米光热试剂临床转化过程中无法忽视的问题。其次,PTT中的光组织渗透深度不足的缺点使其无法有效杀伤深部肿瘤,导致其癌症治疗效率不足。最后,无论是单一的PTT还是光热与其他治疗方式的联合治疗,对其治疗机理的研究仍然任重道远。这些研究的最终目的是为了走向临床,治愈肿瘤,造福人类。相信随着纳米科技和纳米医学的迅速发展,这些问题也将会逐渐解决,基于多模态成像引导的光热抗肿瘤联合疗法必将会取得新的突破。

参考文献

- 1 Zhang X J, Li W X. Progress in research on nanomaterials for tumor photothermal therapy (in Chinese). *Chin J Pharm*, 2016, 47: 1065–1069 [张小娟, 李文星. 用于肿瘤光热治疗的纳米材料研究进展. *中国医药工业杂志*, 2016, 47: 1065–1069]
- 2 Cleary A S, Leonard T L, Gestl S A, et al. Tumour cell heterogeneity maintained by cooperating subclones in Wnt-driven mammary cancers. *Nature*, 2014, 508: 113–117
- 3 Zhao C Z, Li W W. Advances in research of inorganic nanomaterials for tumor photothermal therapy (in Chinese). *Tumor*, 2017, 37: 289–294 [赵承志, 李万万. 无机纳米材料用于肿瘤光热治疗的研究进展. *肿瘤*, 2017, 37: 289–294]
- 4 Fan W P, Yung B, Huang P, et al. Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy. *Chem Rev*, 2017, 117: 13566–13638
- 5 Hirsch L R, Stafford R J, Bankson J A, et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 13549–13554
- 6 Song X J, Chen Q, Liu Z. Recent advances in the development of organic photothermal nano-agents. *Nano Res*, 2015, 8: 340–354
- 7 Huang H C, Barua S, Sharma G, et al. Inorganic nanoparticles for cancer imaging and therapy. *J Control Release*, 2011, 155: 344–357
- 8 Liu H Y, Chen D, Li L L, et al. Multifunctional gold nanoshells on silica nanorattles: A platform for the combination of photothermal therapy and chemotherapy with low systemic toxicity. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 891–895
- 9 Chen Q W, Wen J, Li H J, et al. Recent advances in different modal imaging-guided photothermal therapy. *Biomaterials*, 2016, 106: 144–166

- 10 Huang Y R, He S, Cao W P, et al. Biomedical nanomaterials for imaging-guided cancer therapy. *Nanoscale*, 2012, 4: 6135–6149
- 11 Matos F, Neves E B, Norte M, et al. The use of thermal imaging to monitoring skin temperature during cryotherapy: A systematic review. *Infrared Phys Technol*, 2015, 73: 194–203
- 12 Wang S H, Wei C W, Jee S H, et al. Quantitative thermal imaging for plasmonic photothermal therapy. *J Med Biol Eng*, 2011, 31: 387–393
- 13 Liu X, Su H L, Shi W, et al. Functionalized poly(pyrrole-3-carboxylic acid) nanoneedles for dual-imaging guided PDT/PTT combination therapy. *Biomaterials*, 2018, 167: 177–190
- 14 Deng K, Hou Z, Deng X, et al. Enhanced antitumor efficacy by 808 nm laser-induced synergistic photothermal and photodynamic therapy based on a indocyanine-green-attached $W_{18}O_{49}$ nanostructure. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 7280–7290
- 15 Wu D, Huang L, Jiang M S, et al. Contrast agents for photoacoustic and thermoacoustic imaging: A review. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 23616–23639
- 16 Zhang M, Kim H S, Jin T, et al. Near-infrared photothermal therapy using anti-EGFR-gold nanorod conjugates for triple negative breast cancer. *Oncotarget*, 2017, 8: 86566–86575
- 17 Moon H, Kumar D, Kim H, et al. Amplified photoacoustic performance and enhanced photothermal stability of reduced graphene oxide coated gold nanorods for sensitive photo acoustic imaging. *ACS Nano*, 2015, 9: 2711–2719
- 18 Zhou L, Jing Y, Liu Y, et al. Mesoporous carbon nanospheres as a multifunctional carrier for cancer theranostics. *Theranostics*, 2018, 8: 663–675
- 19 Qian X X, Shen S D, Liu T, et al. Two-dimensional TiS_2 nanosheets for *in vivo* photoacoustic imaging and photothermal cancer therapy. *Nanoscale*, 2015, 7: 6380–6387
- 20 Zha Z B, Zhang S H, Deng Z J, et al. Enzyme-responsive copper sulphide nanoparticles for combined photoacoustic imaging, tumor-selective chemotherapy and photothermal therapy. *Chem Commun*, 2013, 49: 3455–3457
- 21 Mou J, Li P, Liu C B, et al. Ultrasmall $Cu_{2-x}S$ nanodots for highly efficient photoacoustic imaging-guided photothermal therapy. *Small*, 2015, 11: 2275–2283
- 22 Li J L, Tang B, Yuan B, et al. A review of optical imaging and therapy using nanosized graphene and graphene oxide. *Biomaterials*, 2013, 34: 9519–9534
- 23 Peng Y H, Xiong B, Peng L, et al. Recent advances in optical imaging with anisotropic plasmonic nanoparticles. *Anal Chem*, 2015, 87: 200–215
- 24 Wang S H, Chi C W, Cheng H D, et al. Photothermal adjunctive cytoreductive surgery for treating peritoneal metastasis of gastric cancer. *Small Methods*, 2018, 2: 1700368
- 25 Li H, Wang P, Deng Y, et al. Combination of active targeting, enzyme-triggered release and fluorescent dye into gold nanoclusters for endomicroscopy-guided photothermal/photodynamic therapy to pancreatic ductal adenocarcinoma. *Biomaterials*, 2017, 139: 30–38
- 26 Liang X, Shang W, Chi C, et al. Dye-conjugated single-walled carbon nanotubes induce photothermal therapy under the guidance of near-infrared imaging. *Cancer Lett*, 2016, 383: 243–249
- 27 Tan X, Luo S, Long L, et al. Structure-guided design and synthesis of a mitochondria-targeting near-infrared fluorophore with multi-modal therapeutic activities. *Adv Mater*, 2017, 29: 1704196
- 28 Zhao R, Zheng G, Fan L, et al. Carrier-free nanodrug by co-assembly of chemotherapeutic agent and photosensitizer for cancer imaging and chemo-photo combination therapy. *Acta Biomater*, 2018, 70: 197–210
- 29 Jiang Z J, Dong B, Chen B T, et al. Multifunctional $Au@mSiO_2$ /rhodamine B isothiocyanate nanocomposites: Cell imaging, photocontrolled drug release, and photothermal therapy for cancer cells. *Small*, 2013, 9: 604–612
- 30 Shi S G, Zhu X L, Huang Y Z, et al. Simultaneous enhancement of intracellular optical imaging and photothermal therapeutic response by octaarginine-modified fluorescent dye doped $Pd@Ag@SiO_2$ (RITC) multifunctional nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15: 1261–1268
- 31 Pan G Y, Jia H R, Zhu Y X, et al. Turning double hydrophilic into amphiphilic: IR825-conjugated polymeric nanomicelles for near-infrared fluorescence imaging-guided photothermal cancer therapy. *Nanoscale*, 2018, 10: 2115–2127
- 32 Lu M, Kang N, Chen C, et al. Plasmonic enhancement of cyanine dyes for near-infrared light-triggered photodynamic/photothermal therapy and fluorescent imaging. *Nanotechnology*, 2017, 28: 445710
- 33 Wang J, Guo F, Yu M, et al. Rapamycin/DiR loaded lipid-polyaniline nanoparticles for dual-modal imaging guided enhanced photothermal and antiangiogenic combination therapy. *J Control Release*, 2016, 237: 23–34
- 34 Tchounwou C, Sinha S S, Nellore B P V, et al. Hybrid theranostic platform for second near-IR window light triggered selective two-photon imaging and photothermal killing of targeted melanoma cells. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 20649–20656
- 35 Liu Y, Ashton J R, Moding E J, et al. A plasmonic gold nanostar theranostic probe for *in vivo* tumor imaging and photothermal therapy. *Theranostics*, 2015, 7: 946–960

- 36 Nair L V, Nagaoka Y, Maekawa T, et al. Quantum dot tailored to single wall carbon nanotubes: A multifunctional hybrid nanoconstruct for cellular imaging and targeted photothermal therapy. *Small*, 2014, 10: 2771–2775
- 37 Jiang S, Win K Y, Liu S H, et al. Surface-functionalized nanoparticles for biosensing and imaging-guided therapeutics. *Nanoscale*, 2013, 5: 3127–3148
- 38 Zhang Y, Xiu W, Sun Y, et al. RGD-QD-MoS₂ nanosheets for targeted fluorescent imaging and photothermal therapy of cancer. *Nanoscale*, 2017, 9: 15835–15845
- 39 Janetanakit W, Wang L, Santacruz-Gomez K, et al. Gold-embedded hollow silica nanogolf balls for imaging and photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 27533–27543
- 40 Peng X, Wang R, Wang T, et al. Carbon dots/Prussian blue satellite/core nanocomposites for optical imaging and photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 1084–1092
- 41 Wang H, Sun Y B, Yi J H, et al. Fluorescent porous carbon nanocapsules for two-photon imaging, NIR/pH dual-responsive drug carrier, and photothermal therapy. *Biomaterials*, 2015, 53: 117–126
- 42 Antaris A L, Robinson J T, Yaghi O K, et al. Ultra-low doses of chirality sorted (6,5) carbon nanotubes for simultaneous tumor imaging and photothermal therapy. *ACS Nano*, 2013, 7: 3644–3652
- 43 Chu M Q, Li M K, Wu Q, et al. Pluronic-encapsulated natural chlorophyll nanocomposites for *in vivo* cancer imaging and photothermal/photodynamic therapies. *Biomaterials*, 2014, 35: 8357–8373
- 44 Zhang F, Cao J, Chen X, et al. Noninvasive dynamic imaging of tumor early response to nanoparticle-mediated photothermal therapy. *Theranostics*, 2015, 5: 1444–1455
- 45 Li Y, Ye J, Zhou S Y, et al. Multi-parameter MRI to investigate vasculature modulation and photo-thermal ablation combination therapy against cancer. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2018, 14: 2179–2189
- 46 Wang X D, Liu H Y, Chen D, et al. Multifunctional Fe₃O₄@P(Si/MAA)@chitosan@Au core/shell nanoparticles for dual imaging and photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5: 4966–4971
- 47 Ma J J, Li P J, Wang W W, et al. Biodegradable poly(amino acid)-gold-magnetic complex with efficient endocytosis for multimodal imaging-guided chemo-photothermal therapy. *ACS Nano*, 2018, doi: 10.1021/acsnano.8b02750
- 48 Huang G M, Zhu X L, Li H, et al. Facile integration of multiple magnetite nanoparticles for theranostics combining efficient MRI and thermal therapy. *Nanoscale*, 2015, 7: 2667–2675
- 49 Kirui D K, Khalidov I, Wang Y, et al. Targeted near-IR hybrid magnetic nanoparticles for *in vivo* cancer therapy and imaging. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2013, 9: 702–711
- 50 Hu Y, Meng L J, Niu L Y, et al. Facile synthesis of superparamagnetic Fe₃O₄@polyphosphazene@Au shells for magnetic resonance imaging and photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2013, 5: 4586–4591
- 51 Ma Y, Liang X L, Tong S, et al. Gold nanoshell nanomicelles for potential magnetic resonance imaging, light-triggered drug release, and photothermal therapy. *Adv Funct Mater*, 2013, 23: 815–822
- 52 Lin A Y, Young J K, Nixon A V, et al. Encapsulated Fe₃O₄/Ag complexed cores in hollow gold nanoshells for enhanced theranostic magnetic resonance imaging and photothermal therapy. *Small*, 2014, 10: 3246–3251
- 53 Dong W J, Li Y S, Niu D C, et al. Facile synthesis of monodisperse superparamagnetic Fe₃O₄@hybrid@Au shell nanocomposite for bimodal imaging and photothermal therapy. *Adv Mater*, 2011, 23: 5392–5397
- 54 Feng Q, Zhang Y, Zhang W, et al. Programmed near-infrared light-responsive drug delivery system for combined magnetic tumor-targeting magnetic resonance imaging and chemo-phototherapy. *Acta Biomater*, 2017, 49: 402–413
- 55 Zhang S H, Zha Z B, Yue X L, et al. Gadolinium-chelate functionalized copper sulphide as a nanotheranostic agent for MR imaging and photothermal destruction of cancer cells. *Chem Commun*, 2013, 49: 6776–6778
- 56 Lee T, Bang D, Park Y, et al. Gadolinium-enriched polyaniline particles (GPAPs) for simultaneous diagnostic imaging and localized photothermal therapy of epithelial cancer. *Adv Healthc Mater*, 2014, 3: 1408–1414
- 57 Cao M J, Wang P Y, Kou Y, et al. Gadolinium(III)-chelated silica nanospheres integrating chemotherapy and photothermal therapy for cancer treatment and magnetic resonance imaging. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7: 25014–25023
- 58 Yang Z, He W, Zheng H, et al. One-pot synthesis of albumin-gadolinium stabilized polypyrrole nanotheranostic agent for magnetic resonance imaging guided photothermal therapy. *Biomaterials*, 2018, 161: 1–10
- 59 Park J, Ju E J, Park S S, et al. Multifunctional hollow gold nanoparticles designed for triple combination therapy and CT imaging. *J Control Release*, 2015, 207: 77–85
- 60 Deng H, Zhong Y Q, Du M H, et al. Theranostic self-assembly structure of gold nanoparticles for NIR photothermal therapy and X-ray computed tomography imaging. *Theranostics*, 2014, 4: 904–918
- 61 Hao Y W, Zhang B X, Zheng C X, et al. The tumor-targeting core-shell structured DTX-loaded PLGA@Au nanoparticles for chemo-

- photothermal therapy and X-ray imaging. *J Control Release*, 2015, 220: 545–555
- 62 Qin J B, Peng Z Y, Li B, et al. Gold nanorods as a theranostic platform for *in vitro* and *in vivo* imaging and photothermal therapy of inflammatory macrophages. *Nanoscale*, 2015, 7: 13991–14001
 - 63 Zhou Z G, Kong B, Yu C, et al. Tungsten oxide nanorods: An efficient nanoplatform for tumor CT imaging and photothermal therapy. *Sci Rep*, 2014, 4: 3653
 - 64 Liu J H, Han J G, Kang Z C, et al. *In vivo* near-infrared photothermal therapy and computed tomography imaging of cancer cells using novel tungsten-based theranostic probe. *Nanoscale*, 2014, 6: 5770–5776
 - 65 Zhu X, Li J, Qiu X, et al. Upconversion nanocomposite for programming combination cancer therapy by precise control of microscopic temperature. *Nat Commun*, 2018, 9: 2176
 - 66 Shanavas A, Rengan A K, Chauhan D, et al. Glycol chitosan assisted *in situ* reduction of gold on polymeric template for anti-cancer theranostics. *Int J Biol Macromol*, 2018, 110: 392–398
 - 67 Li L L, Chen C F, Liu H Y, et al. Multifunctional carbon-silica nanocapsules with gold core for synergistic photothermal and chemo-cancer therapy under the guidance of bimodal imaging. *Adv Funct Mater*, 2016, 26: 4252–4261
 - 68 Soret M, Bacharach S L, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*, 2007, 48: 932–945
 - 69 Sun X L, Huang X L, Yan X F, et al. Chelator-free Cu-64-integrated gold nanomaterials for positron emission tomography imaging guided photothermal cancer therapy. *ACS Nano*, 2014, 8: 8438–8446
 - 70 Chen F, Hong H, Goel S, et al. A multifunctional CuS@MSN nanoplatform for tumor targeted PET imaging, drug delivery, and photothermal therapy. *J Nucl Med*, 2014, 55: 1–4
 - 71 Pang B, Zhao Y, Luehmann H, et al. ⁶⁴Cu-doped PdCu@Au tripods: A multifunctional nanomaterial for positron emission tomography and image-guided photothermal cancer treatment. *ACS Nano*, 2016, 10: 3121–3131
 - 72 Zhou M, Li J J, Liang S, et al. CuS nanodots with ultrahigh efficient renal clearance for positron emission tomography imaging and image-guided photothermal therapy. *ACS Nano*, 2015, 9: 7085–7096
 - 73 Zhou M, Song S, Zhao J, et al. Theranostic CuS nanoparticles targeting folate receptors for PET image-guided photothermal therapy. *J Mater Chem B*, 2015, 3: 8939–8948
 - 74 Luo Y, Wu H, Feng C, et al. “One-pot” fabrication of highly versatile and biocompatible poly(vinyl alcohol)-porphyrin-based nanotheranostics. *Theranostics*, 2017, 7: 3901–3914
 - 75 Gao C J, Dong P, Lin Z X, et al. Near-infrared light responsive imaging-guided photothermal and photodynamic synergistic therapy nanoplatform based on carbon nanohorns for efficient cancer treatment. *Chem Eur J*, 2018, 24: 1–12
 - 76 Sheng D L, Liu T Z, Deng L M, et al. Perfluorooctyl bromide & indocyanine green co-loaded nanoliposomes for enhanced multimodal imaging-guided phototherapy. *Biomaterials*, 2018, 165: 1–13
 - 77 Zhao Y, Liu W F, Tian Y, et al. Anti-EGFR peptide-conjugated triangular gold nanoplates for computed tomography/photoacoustic imaging-guided photothermal therapy of non-small cell lung cancer. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 16992–17003
 - 78 Duan S, Yang Y J, Zhang C L, et al. NIR-responsive polycationic gatekeeper-cloaked hetero—Nanoparticles for multimodal imaging-guided triple-combination therapy of cancer. *Small*, 2017, 13: 1603133
 - 79 Ju Y M, Zhang H L, Yu J, et al. Monodisperse Au-Fe₂C Janus nanoparticles: An attractive multifunctional material for triple-modal imaging-guided tumor photothermal therapy. *ACS Nano*, 2017, 11: 9239–9248
 - 80 Mou J, Lin T Q, Huang F Q, et al. Black titania-based theranostic nanoplatform for single NIR laser induced dual-modal imaging-guided PTT/PDT. *Biomaterials*, 2016, 84: 13–24
 - 81 Cheng Y, Tan X X, Wang J P, et al. Polymer-based gadolinium oxide nanocomposites for FL/MR/PA imaging guided and photothermal/photodynamic combined anti-tumor therapy. *J Contr Release*, 2018, 277: 77–88
 - 82 Xu J T, Gulzar A, Liu Y H, et al. Integration of IR-808 sensitized upconversion nanostructure and MoS₂ nanosheet for 808 nm NIR light triggered phototherapy and bioimaging. *Small*, 2017, 13: 1701841
 - 83 Zhen X, Xie C, Pu K Y. Temperature-correlated afterglow of a semiconducting polymer nanococktail for imaging-guided photothermal therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 3938–3942
 - 84 Wang M F, Deng K R, Lü W, et al. Rational design of multifunctional Fe@ γ -Fe₂O₃@H-TiO₂ nanocomposites with enhanced magnetic and photoconversion effects for wide applications: From photocatalysis to imaging-guided photothermal cancer therapy. *Adv Mater*, 2018, 30: 1706747
 - 85 Zhang X D, Xia L Y, Chen X K, et al. Hydrogel-based phototherapy for fighting cancer and bacterial infection. *Sci China Mater*, 2017, 60: 487–503
 - 86 Wang S H, Riedinger A, Li H B, et al. Plasmonic copper sulfide nanocrystals exhibiting near-infrared photothermal and photodynamic therapeutic effects. *ACS Nano*, 2015, 9: 1788–1800

- 87 Wang S H, Shang L, Li L L, et al. Metal-organic-framework-derived mesoporous carbon nanospheres containing porphyrin-like metal centers for conformal phototherapy. *Adv Funct Mater*, 2016, 28: 8379–8387
- 88 Song G S, Wang Q, Wang Y, et al. A low-toxic multifunctional nanoplatfrom based on $\text{Cu}_9\text{S}_5/\text{mSiO}_2$ core-shell nanocomposites: Combining photothermal- and chemotherapies with infrared thermal imaging for cancer treatment. *Adv Funct Mater*, 2013, 23: 4281–4292
- 89 Shao K, Singha S, Clemente-Casares X, et al. Nanoparticle-based immunotherapy for cancer. *ACS Nano*, 2015, 9: 16–30
- 90 Liu Z, Ravindranathan R, Kalinski P, et al. Rational combination of oncolytic vaccinia virus and PD-L1 blockade works synergistically to enhance therapeutic efficacy. *Nat Commun*, 2017, 8: 14754
- 91 Zhou F, Wu S, Song S, et al. Antitumor immunologically modified carbon nanotubes for photothermal therapy. *Biomaterials*, 2012, 33: 3235–3242
- 92 Ge R, Liu C, Zhang X, et al. Photothermal-activatable Fe_3O_4 superparticle nanodrug carriers with PD-L1 immune checkpoint blockade for anti-metastatic cancer immunotherapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 20342–20355
- 93 Li L, Yang S, Song L, et al. An endogenous vaccine based on fluorophores and multivalent immunoadjuvants regulates tumor micro-environment for synergistic photothermal and immunotherapy. *Theranostics*, 2018, 8: 860–873
- 94 Yu X J, Li A, Zhao C Z, et al. Ultrasmall semimetal nanoparticles of Bismuth for dual-modal computed tomography/photoacoustic imaging and synergistic thermoradiotherapy. *ACS Nano*, 2017, 11: 3990–4001
- 95 Song G S, Cheng L, Chao Y, et al. Emerging nanotechnology and advanced materials for cancer radiation therapy. *Adv Mater*, 2017, 29: 201700996
- 96 Denkova A G, de Kruijff R M, Serra-Crespo P, et al. Nanocarrier-mediated photochemotherapy and photoradiotherapy. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7: 1701211
- 97 Li J H, Zu X X Y, Liang G F, et al. Octopod PtCu nanoframe for dual-modal imaging-guided synergistic photothermal radiotherapy. *Theranostics*, 2018, 8: 1042–1058
- 98 Yang G B, Zhang R, Liang C, et al. Manganese dioxide coated $\text{WS}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{sSiO}_2$ nanocomposites for pH-responsive MR imaging and oxygen-elevated synergetic therapy. *Small*, 2018, 14: 1702664
- 99 Zhang C, Ni D L, Liu Y Y, et al. Magnesium silicide nanoparticles as a deoxygenation agent for cancer starvation therapy. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12: 378–386
- 100 Qian X Q, Zheng Y Y, Chen Y. Micro/nanoparticle-augmented sonodynamic therapy (SDT): Breaking the depth shallow of photoactivation. *Adv Mater*, 2016, 28: 8097–8129
- 101 Han X X, Huang J, Jing X X, et al. Oxygen-deficient black titania for synergistic/enhanced sonodynamic and photoinduced cancer therapy at near infrared-II biowindow. *ACS Nano*, 2018, 12: 4545–4555
- 102 Dai C, Zhang S J, Liu Z, et al. Two-dimensional graphene augments nanosonosensitized sonocatalytic tumor eradication. *ACS Nano*, 2017, 11: 9467–9480
- 103 Wang Y, Zhang F, Wang Q, et al. Hierarchical MoSe_2 nanoflowers as novel nanocarriers for NIR-light-mediated synergistic photothermal/dynamic and chemo-therapy. *Nanoscale*, 2018, 10: 14534–14545

补充材料

图 S1 IR-7-lipo/HA-CpG 的协同光热和免疫疗法的示意图

图 S2 OPCNs-PEG-FA 的示意性制备及其 X 射线和 NIR 激光照射对肿瘤细胞的协同光热放疗

本文以上补充材料见网络版 csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “多模态成像引导的光热抗肿瘤联合疗法研究进展”

Progress in multimodal imaging-guided photothermal anti-tumor combined therapy

Xiao Sun[†], Xueting Pan[†], Bolong Xu, Shanshan Li, Shuang Liu, Yun Sun, Heyun Shen & Huiyu Liu^{*}

State Key Laboratory of Organic-Inorganic Composites, Bionanomaterials & Translational Engineering Laboratory, Beijing Key Laboratory of Bioprocess Engineering, Beijing Laboratory of Biomedical Materials, Beijing Advanced Innovation Center for Soft Matter Science and Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China

[†] Equally contributed to this work.

^{*} Corresponding author, E-mail: liuhy@mail.buct.edu.cn

As one of the diseases with high morbidity and low cure rate in the world, cancer has always threatened the health of the public. However, due to the complexity, diversity and heterogeneity of the tumor, it is difficult to inhibit tumor recurrence and metastasis by relying on surgery, radiotherapy or chemotherapy.

Photothermal therapy (PTT) is a cancer treatment by laser irradiation, which converts light energy into heat energy mediated by photothermal agents, and induces local tissue hyperthermia to treat cancer. And it has attracted widespread attention because of its non-specificity, high tumor ablation efficiency, and low toxic side effects on normal cells. However, the clinical transformation process of PTT is also severely limited by some disadvantages including the inconvenience of the delivery, distribution and metabolic process of the photothermal agent and the inaccurate and incomplete evaluation of the results of cancer treatment.

The researchers have designed a variety of photothermal agents with multimodal imaging capabilities for cancer diagnosis and treatment. These imaging methods include thermal imaging (TI), photoacoustic (PA) imaging, photoluminescence (PL) imaging, magnetic resonance imaging (MRI), X-ray computed tomography (CT) imaging, and positron emission tomography (PET) imaging. And the imaging-guided cancer treatments have improved the accuracy of tumor visual treatments and greatly facilitated the clinical transformation of PTT.

At present, the trend of cancer treatment development has gradually changed from monotherapy to combination therapy. Other therapies in combination with PTT include photodynamic therapy (PDT), chemotherapy, immunotherapy, radiotherapy (RT), sonodynamic therapy (SDT), and other PTT-related therapies. These combination therapies overcome tumor heterogeneity and complexity, reversing multidrug resistance, and reduce unnecessary side effects, and can more effectively achieve cancer diagnosis and treatment.

This review summarizes the recent advances in multimodal imaging-guided PTT and multitherapies in combination with PTT for cancer diagnosis and treatment. For a single photothermal treatment, it is often difficult for researchers to effectively monitor the delivery, distribution, metabolism, and excretion of photothermal agents, and to accurately and dynamically track and evaluate the real-time therapeutic effects of tumors. Various strategies have been developed to solve the problems of single photothermal therapy. The new nano-platforms based on PTT-based multimodal imaging methods or therapies reviewed in this paper combine cancer diagnosis and treatment, and effectively overcome the shortcomings of single photothermal anti-tumor therapy, which is difficult to visualize tumors and lack of therapeutic efficiency to provide the development of new cancer diagnosis and treatment technologies new opportunities. Whether it is a single photothermal therapy or a combination of photothermal therapy and other methods, there is still a long way to go to study its therapeutic mechanism and further applications. The ultimate goal of these studies is to go to the clinic, cure the tumor, and benefit mankind. It is believed that with the rapid development of nanotechnology and nanomedicine, these problems will be gradually solved, and the photothermal anti-tumor combination therapy based on multimodal imaging will surely make new breakthroughs.

photothermal therapy, cancer, treatment, diagnosis, multimodal imaging

doi: 10.1360/N972018-00852