温和光热疗法在肿瘤治疗中的研究进展

黄星星^{1†}, 刘颖^{1†}, 张若男^{2,3,4}, 冯娇^{2,3,4}, 刘水平^{2,3,4}, 段婷^{2,3,4}, 张明明^{2,3,4}, 项煜^{2,3,4}, 陈碧^{1,2,3,4}, 陈夏颖^{2,3,4}, 陈鹏^{2,3,4}, 张文政¹, 谢恬^{1,2,3,4,5*}, 欧阳晓平^{6*}, 隋新兵^{1,2,3,4,5*}

1. 杭州师范大学附属医院, 肿瘤诊治中心, 杭州 310015;
2. 杭州师范大学医学院, 整合药学院, 杭州 311121;
3. 浙江省榄香烯类抗癌中药研究重点实验室, 杭州 311121;
4. 浙产中药材资源开发与应用浙江省工程实验室, 杭州 311121;
5. 浙八味等浙产中药材综合利用2011协同创新中心, 杭州 311121;
6. 西北核物理研究院, 西安 700024

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: drxiet@aliyun.com; droyxp@aliyun.com; hzzju@hznu.edu.cn

2020-05-28 收稿, 2020-06-06 修回, 2020-06-08 接受, 2020-06-08 网络版发表

国家重点研发计划(19-H863-02-ZT-008-009-02)、国家自然科学基金(81672932, 81874380, 81973635)、浙江省杰出青年科学基金(LR18H160001)和浙江省中医药科技计划(2019ZZ016)资助

摘要 癌症是目前世界上发病率和死亡率最高的疾病之一。光热疗法(photothermal therapy, PTT)是一种无创的癌症治疗新策略, 即把具有较高光热转化效率的材料(photothermal agent, PTA)注入人体内部, 利用靶向性聚集在肿瘤组织附近, 再在近红外(near-infrared, NIR)等外部光源的照射下, 将光能转化为热能来杀死癌细胞。然而, 光热治疗所需要达到的高温可能对正常组织损伤较大, 因此, 相对低温的温和光热疗法(mild photothermal therapy, MPTT)备受关注。温和光热疗法本身的抗肿瘤作用有限, 通常需与其他疗法联合以构建协同治疗体系, 达到治疗肿瘤的目的。近期, 本团队合成了一种二维镉量子点光热转换材料, 突破了既往无法得到二维材料以及传统材料光热转换效率低的重大难题。本文从温和光热疗法常用光热转换剂的类型及特点、主要障碍及其解决策略、抗肿瘤作用机制、与其他疗法联合的效果等方面对温和光热疗法在肿瘤治疗中的研究现状进行系统性总结, 并对未来的发展方向进行展望和讨论, 旨在为肿瘤治疗提供一种新思路和新方法。

关键词 温和光热疗法, 肿瘤, 纳米材料, 联合疗法

癌症是目前世界上发病率和死亡率最高的疾病之一^[1]。因此, 如何克服癌症成为全球关注的焦点。传统的癌症治疗手段主要包括手术、化疗、放疗、分子靶向治疗和内分泌治疗等^[2-5]。随着科学技术的进步, 免疫治疗^[6]、基因治疗^[7]、光动力治疗^[8]和光热治疗(photothermal therapy, PTT)^[9]等癌症治疗的新药物和新技术应运而生。PTT是将具有较高光热转化效率的材料

(photothermal agent, PTA)注射入人体内部, 并利用靶向性识别技术聚集在肿瘤组织附近, 在近红外(near-infrared, NIR)等外部光源的照射下, 将光能转化为热能来杀死癌细胞的一种治疗方法^[10]。作为一种非侵入性的治疗方法, PTT具有副作用小、高度特异性、可重复治疗等优点^[11]。在肿瘤光热治疗过程中, 局部肿瘤的温度是直接决定光热治疗成败的关键。一方面, 为了达

引用格式: 黄星星, 刘颖, 张若男, 等. 温和光热疗法在肿瘤治疗中的研究进展. 科学通报, 2020, 65: 3538-3550

Huang X X, Liu Y, Zhang R N, et al. Research progress of mild photothermal therapy in cancer treatment (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 3538-3550, doi: [10.1360/TB-2020-0463](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0463)

到理想的光热治疗效果, 通常需要将肿瘤组织局部温度升高至 50°C 以上^[12,13]。另一方面, 如此高的温度可能会损伤肿瘤附近的正常组织器官并限制激光的穿透深度。因此, 为最大限度减少对正常组织的伤害, 相对低温的温和光热疗法(mild photothermal therapy, MPTT) ($<45^{\circ}\text{C}$)越来越受关注。尽管在安全性上更胜一筹, 相对低温却使MPTT杀伤肿瘤的效果减弱。幸运的是, 将MPTT与其他药物或者疗法联合, 构建多模式协同治疗体系可弥补这一不足。在该体系中, PTA的性能尤为关键。

光热转换效率(photothermal conversion efficiency, PCE)是PTA的一个关键因素, 它直接决定了光热治疗过程中所需要的激发光强度。高强度的激发光很容易对皮肤和组织造成损伤。因此, 提高光热试剂的光热转化效率、降低激光使用强度、使用安全光强度的激光用于光热治疗, 是PTA研究领域面临的一个挑战。纳米PTA可通过高通透性、滞留效应(EPR效应)及主动靶向作用在肿瘤中蓄积, 且其光热转换效率比小分子PTA更高, 是目前MPTT中应用最多、最有前景的光热材料^[14,15]。本课题组于2019年率先合成一种新的二维镉量子点光热转换材料, 为肿瘤光热治疗的临床转化带来了巨大潜能。本文主要介绍MPTT常用的PTA类型和特点, 概括MPTT的主要障碍及其解决策略, 阐述MPTT抗肿瘤作用机制以及MPTT联合其他疗法抗肿瘤治疗的现况, 并展望MPTT的未来研究方向, 以期进一步开发出高效、安全的MPTT。

1 温和光热疗法中常用PTA的类型和特征

理想情况下, PTA仅升高局部肿瘤组织的温度, 对周围正常组织几乎无伤害, 即正常组织中不存在PTA或者PTA不在激光照射范围内(图1)。为达到此要求, PTA的吸收窗一般在 $750\sim 1350\text{ nm}$ 之间的组织透明窗口内, 包括第一NIR窗口(NIR-I, $750\sim 1000\text{ nm}$)与第二NIR窗口(NIR-II, $1000\sim 1350\text{ nm}$)^[16]。根据性质不同, MPTT中应用的PTA材料可分为有机PTA和无机PTA。有机PTA包括近红外染料、高分子聚合物和其他材料; 无机PTA包括贵金属材料、金属硫化物材料、量子点、金属氧化物材料、碳基纳米材料(如石墨烯和碳纳米管)和其他二维(2D)材料(如黑磷、氮化硼和石墨氮化碳、Mxenes)等(表1)。一般来说, 无机PTA比有机PTA具有更高的光热转换效率和更好的光热稳定性, 而有机PTA在生物降解性和生物相容性方面更具优势。

图1 (网络版彩色)理想的光热转换剂的工作模式

Figure 1 (Color online) Working mode of ideal photothermal transduction agents

1.1 有机PTA材料

有机PTA包括近红外染料(吡啶菁绿、IR825和IR820)、聚合物染料(聚吡咯、聚多巴胺)和其他材料^[41]。相较于无机PTA, 有机PTA具有良好的生物降解性和生物相容性(图2)。

1.1.1 近红外染料

近红外染料具有近红外区吸收性强、生物相容性好、体内生物清除率高等优点, 常被用于肿瘤成像和治疗^[41]。但是, 此类染料存在肿瘤蓄积有限、稳定性差、易被光漂白等缺点。为了克服这些缺点, 通常使用纳米载体负载近红外染料, 以增强其在肿瘤内的渗透和蓄积、抵抗光漂白和提高光热转换效率, 从而增强MPTT疗效^[42]。常见的近红外染料包括吡啶菁绿(indocyanine green, ICG)、IR825、IR820等。

ICG是两亲性花菁染料, 具有既亲水又亲油的特性, 1954年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用于临床诊断^[43]。ICG具有较强的NIR吸收性, 可将吸收的光能大部分转化为热能, 从而对癌细胞产生杀伤作用; 同时, ICG吸收NIR后可进一步产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), 可以氧化肿瘤组织周围的生物高分子, 破坏肿瘤组织结构^[44]。但ICG也具有一定局限性, 如浓度依赖性、稳定性差、易与蛋白质非特异性结合、缺乏靶向性等, 因

表 1 温和光热治疗中的光热转换剂材料

Table 1 The material of photothermal transduction agents in mild photothermal therapy

光热转换材料的类型	纳米递药系统	光热转换材料	包被的药物	细胞类型
有机材料	Mn-ICG@pHis-PEG/GA ^[17]	ICG	GA	4T1
	ICG-17AAG@HMONs-Gem-PEG ^[18]	ICG	17AAG Gem	MDA-MB-231
	mPEG-PCL-g-PEI- IR820 @Lyp-1-DTX ^[19]	IR820	DTX	4T1
	aPD-L1/I@LG ^[20]	IR820	aPD-L1	4T1和B16F10
	HSA/dc-IR825/GA NPs ^[21]	dc-IR825	GA	A549
	PDA/Fe-ALN/SN38 ^[22]	PDA	SN38	MDA-MB-231-Luc
	PNOC-PDA/DOX ^[23]	PDA	DOX	MCF-7/ADR
	PEG-PDA-NG-siHSP70 ^[24]	PDA	siHSP70	HeLa
	PDA-PEG/CQ ^[25]	PDA	CQ	MDA-MB-231
	PDA-SNO-GA-HA-DOX ^[26]	PDA	GA	HN6和HaCaT
	PLGA/PPy/DTX ^[27]	PPy	DTX	MCF-7
	ALG-AIPH-Ink ^[28]	Ink	-	HCT116
无机材料	MPEG-AuNR@VER-M ^[29]	Au	VER-155008	HCT116
	Au-Ag@PDA NPs ^[30]	Au-Ag	CQ	HepG2
	HGN-siHSP70 ^[31]	Au	siHSP70	U87MG
	Bi ₂ S ₃ -Tween 20@LY294002 ^[32]	Bi ₂ S ₃	LY294002	LoVo
	BNN-Bi ₂ S ₃ ^[33]	Bi ₂ S ₃	-	BEL-7402
	Lu:Nd@NiS ₂ -EGCG ^[34]	Lu:Nd@NiS ₂	EGCG	HCT116
	Bi ₂ Se ₃ HNC-S-S-HA/GA ^[35]	Bi ₂ Se ₃	GA	4T1
	GO-FA-SNX-2112 ^[36]	GO	SNX-2112	HOS
	Ir@Fe ₃ O ₄ NPs ^[37]	Fe ₃ O ₄	Ir	HeLa
	PHPBNs-S-S-HA-PEG@GOx ^[38]	PHPBN	-	HepG2
	V ₂ C-TAT @ Ex-RGD ^[39]	V ₂ C	-	MCF-7
	17AAG@HMONs-BSA-IrO ₂ -PEG ^[40]	IrO ₂	17AAG	MDA-MB-231

图 2 (网络版彩色) 纳米光热转换剂的分类和发展史

Figure 2 (Color online) The classification and development history of nano photothermal transfer agents

而限制了其应用^[45]。为克服此类问题,通常将ICG搭载在载体上,以提高其稳定性,延长血液循环半衰期,提高肿瘤蓄积率,进一步增加MPTT的疗效。例如, Yang等人^[17]利用ICG与金属离子之间的配位作用,将金属离子、ICG与聚-L-组氨酸-PEG(pHis-PEG)混合,合成一系列PEG化的纳米配位聚合物。他们的研究显示,此聚

合物在小鼠体内表现出相对较长的血液循环半衰期和较高的肿瘤蓄积率。Wu等人^[18]将ICG搭载在中空介孔的有机二氧化硅纳米粒子上,并利用吉西他滨分子封闭端口,将ICG封闭起来,明显提高了其稳定性,并且在酸性条件下表现出优异的细胞摄取和细胞内药物释放能力。与ICG分子类似, IR825和IR820在近红外区也

具有较强的吸收性,但光漂白性则明显降低,近来开始应用于MPTT。例如, Li等人^[19]构建了多西他赛、IR820和Lyp-1共载的纳米胶束系统,实验证实该胶束系统中IR820具有良好的稳定性,而装载的Lyp-1则介导了良好的肿瘤靶向性。Huang课题组^[20]则将IR820和抗PD-L1抗体(aPD-L1)加载到具有热可逆凝胶-溶胶相变特性的脂质凝胶(lipid gel, LG)中,通过控制NIR照射改变LG形态来控制aPD-L1的释放,可增加“冷”肿瘤周围浸润淋巴细胞的募集,增强T细胞的抗肿瘤活性和免疫治疗的疗效。Gao等人^[21]合成的人血清白蛋白/dc-IR825/藤黄酸纳米粒子在温和的温度(<45°C)下可降低肿瘤细胞的耐热性,促进协同MPTT和化疗。

1.1.2 高分子聚合物

高分子聚合物纳米材料具有光学吸收性强、导电率高、光热稳定性较好、生物相容性良好、光热转换效率较高、合成成本相对较低等优点,是一种具有良好应用前景的光热试剂。但这类光热转换试剂在水溶液中不稳定,易发生聚集。

聚吡咯(polypyrrole, PPy)被认为是具有高光热转换效率的理想热感应材料,具有良好的光热稳定性和生物相容性。Yuan等人^[27]合成了一种负载多西他赛的聚乳酸-乙醇酸共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)/聚吡咯(PPy)纳米复合材料。这种复合材料可以精确地控制温度,实现持续的药物释放和较高的载药效率,具有良好的肿瘤杀伤效果。

聚多巴胺(polydopamine, PDA)是另一种受到广泛关注的高分子近红外吸收材料,具有显著的光热效应和良好的生物相容性^[46]。此外,其可在体内生物降解^[47],并通过 π - π 堆积或氢键相互作用有效地加载化学药物^[25]。Zhou课题组利用 π - π 堆积作用将氯喹(chloroquine, CQ, 一种自噬抑制剂)加载到PDA表面,并进行常见的PEG改性,发现PDA表现出良好的光热效应和药物递送能力^[25]。Wang等人^[22]将阿仑膦酸盐(alendronate, ALN)锚定在聚多巴胺纳米颗粒表面,发现PDA在溶骨性病变处的积累显著增多,可有效抑制骨肿瘤的生长。Ding等人^[23]将PDA涂在遇热可释放一氧化氮(NO)的多肽微团(polypeptide nanocomposite, PNOC)表面,并负载化疗药物多柔比星(adriamycin, DOX)。他们利用PDA的光热效应促进NO释放,从而实现MPTT-NO-化疗三联疗法有效杀伤多药耐药乳腺癌细胞。

1.1.3 其他有机PTA材料

除上述几种有机PTA材料外,其他的有机近红外吸

收材料也被尝试用于MPTT。Ouyang等人^[28]以海藻酸钠为载体,搭载油墨光热剂和2,2'-偶氮双[2-(2-咪唑啉-2-基)丙烷]二盐酸盐(AIPH)合成了一种复合水凝胶,该材料可协同低温光热疗法和细胞毒自由基,通过物理热损伤和脂质过氧化促进肿瘤细胞凋亡。

1.2 无机PTA材料

无机PTA纳米材料是较早用于光热治疗研究的材料,主要包括贵金属材料、金属硫化物材料、量子点、金属氧化物材料、碳基纳米材料(例如石墨烯和碳纳米管)和其他二维(2D)材料(如黑磷、氮化硼和石墨氮化碳、Mxenes)等。相比有机PTA材料,无机PTA材料具有更出色的稳定性和更高的光热转换效率,且合成更为简单。

1.2.1 金纳米材料

贵金属纳米材料因具有独特的性质被广泛应用于物理、化学、生物学的各个方面。金纳米材料(Au NPs)是目前研究最为广泛的贵金属材料,其优点为易合成、易修饰、性质稳定等^[48]。当光线入射到Au NPs上时,如果入射光子频率与Au NPs传导电子的整体振动频率相匹配,Au NPs会对光子能量产生很强的吸收作用,称为局域表面等离子共振(localized surface plasmon resonance, LSPR)效应。Au NPs的结构和大小会直接影响LSPR,因此,通过改变Au NPs的尺寸和形态可以改变其光学性质,使Au的吸收峰发生红移。常见的金纳米材料有金纳米棒(gold nanorod, GNR)、金纳米笼、金纳米壳、金纳米环等。其中,应用于MPTT中的有GNR和金纳米壳。Tang等人^[29]使用甲氧基-聚乙二醇-乙二醇(methoxy polyethylene glycol, MPEG)对GNR进行表面修饰,使其具备了更好的载药能力和生物相容性。Wang等人^[30]以Au为核,Ag为支链,制备了Au-Ag纳米粒,同时使用PDA对Au-Ag纳米粒进行了表面修饰。经体内外实验证实,这种新型Au-Ag@PDA纳米粒子在808 nm处表现出良好的结构稳定性和较高的光热转换效率。癌细胞对光热疗法的抵抗与热休克蛋白(heat shock protein, HSP)的过度表达密切相关,HSPs在细胞处于致死性应激时异常激活。常用的抗HSPs小分子抑制剂增强光热治疗效果的策略缺乏药物释放的时空控制,导致不可避免的全身毒性。为了实现药物的可控释放,Wang等人^[31]使用中空的金纳米壳核包载热休克蛋白70(HSP70)的siRNA,不仅实现了药物的光控释放,还降低了光热治疗时HSP70的过度表达。

1.2.2 金属硫化物纳米材料

MPTT中应用的金属硫化物纳米材料包括硫化铋(Bi_2S_3)、二硫化镍(NiS_2)等. 作为一种无机半导体纳米材料, Bi_2S_3 具有高NIR吸收特性和低毒性, 被广泛用作MPTT中的近红外光热剂. Tween 20修饰的 Bi_2S_3 纳米材料显示出良好的光热效应、载药能力和低毒性^[32]. Zhang等人^[33]将疏水性NO供体N,N'-二仲丁基-N,N'-二亚硝基-1,4-苯二胺负载在 Bi_2S_3 上, 在较低温度下实现了NO的按需释放, 呈现良好的抗肿瘤功效. Jiang等人^[34]则将 NiS_2 涂覆在Nd掺杂的 NaLuF_4 纳米材料(Lu:Nd)上, 合成了花状的Lu:Nd@ NiS_2 材料. 该材料既可用于短波红外光成像和磁共振成像, 亦可搭载一种从绿茶中提取的天然HSP90抑制剂EGCG, 从而实现了较低温度下杀伤肿瘤的效果.

1.2.3 石墨烯纳米材料

碳纳米材料, 如碳纳米管、碳纳米球、石墨烯等在近红外窗口具有较强的光学吸收, 为光热治疗比较有前途的候选材料. Deng等人^[36]以氧化石墨烯为载体负载HSP90抑制剂SNX-2112和叶酸, 实现了在较低温度下肿瘤成像和肿瘤杀伤的双重作用.

1.2.4 量子点

目前合成具有高光热转换效率和良好生物相容性的PTA仍是一个挑战. 由于具有宽吸收带、超高的表面积比、容易合成、方便修饰、简单的代谢和降解机制等特点, 二维(2D)单元素材料(Xenes)成为了一种很有潜力的PTA. 锗烯是最近开发的2D单元素材料, 与原型2D Xenes(如石墨烯和BP)相比具有独特的优势. 从紫外到NIR区域, 锗具有更宽的吸收带, 因此2D锗烯很有可能成为稳健的PTA. 然而, 锗基纳米材料的传统合成方法无法得到二维材料, 抑或效率低. 基于此, 我们与哈佛医学院附属布莱根妇女医院(Brigham and Women's Hospital, BWH)的Omid C. Farokhzad教授和陶伟博^[49]合作开发了一种基于超声的自下而上合成超小二维锗量子点(germanene quantum dots, GeQDs)的新方法. 这种GeQDs经聚乙二醇修饰后具有极高的光热转化效率、较好的稳定性和优异的生物相容性, 同时还具有多模态成像(近红外荧光成像、光声成像、光热成像)的特点, 可用于肿瘤治疗的非侵入性引导和实时成像.

1.2.5 其他无机纳米材料

除了上述比较常见的用于MPTT的纳米材料, 拓朴绝缘体硒化铋(Bi_2Se_3)^[35]、磁性氧化铁(Fe_3O_4)^[37]、

普鲁士蓝纳米颗粒(PHPBN)^[38]、过渡金属碳化物碳化钒(V_2C)^[39]、过渡金属氧化物二氧化铱(IrO_2)^[40]等在近红外区也具有较强的吸收系数, 可用于肿瘤的MPTT.

2 温和和光热疗法的主要障碍及其解决策略

温和和光热疗法的优点是安全性好, 但其单用抗肿瘤效果欠佳. 一般来说, MPTT的治疗效果与多种因素有关, 包括肿瘤细胞的“耐热性”、最佳治疗窗口、PTA的光热转换效率和PTA的肿瘤蓄积率等. 肿瘤细胞在受热后会过表达保护性热休克蛋白, 从而提高其自身对热应激的耐受性^[50]. 在不能通过提高治疗温度来改善治疗效果的情况下, 克服肿瘤细胞的“耐热性”成为提高MPTT疗效的关键. 不同结构的PTA具有不同的物理特性, 给药后在肿瘤内的蓄积时间亦不同, 因此, 应结合影像技术来确定最佳的治疗窗口. 此外, 激光强度会随着穿透深度的增加而显著衰减, 导致深部肿瘤的温度较低、治疗效果较差^[51], 改善PTA的光热转换效率和开发NIR-II PTA可能有助于解决这一问题.

2.1 抑制HSP表达

对于MPTT来说, 施加合适的辐射剂量以获得最佳的治疗效果和避免损伤正常组织非常重要. 现有的研究表明, 辐射强度可能是细胞死亡途径的决定因素, 较低的辐射强度容易诱导细胞凋亡, 而较高的辐射强度通常会导致细胞坏死^[52]. MPTT通常通过诱导细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用^[53,54]. 随之而来的问题是肿瘤细胞也会对MPTT产生耐药性. 这主要是因为MPTT会引起肿瘤细胞过表达热休克蛋白, 导致肿瘤细胞对热应激的耐受性增强, 使得肿瘤细胞能够在较低温度的PTT中存活.

HSP是一种保护性蛋白, 当细胞暴露于热、局部缺血、重金属和毒素等应激条件时, 自身会过表达HSP以修复蛋白损伤并防止细胞凋亡^[55]. Yang等人^[17]将藤黄酸(gambogic acid, GA; 一种强力的HSP90抑制剂)和聚合物纳米纤维共包载, 可有效下调HSP90的表达, 从而克服了肿瘤细胞的耐热性, 提高了MPTT的疗效. 除了GA, SNX-2112、17AAG、EGCG作为HSP90的抑制剂亦被用于增强MPTT的疗效^[18,34,36]. Wang等人^[31]设计了一种包载HSP70 siRNA的金纳米壳, 用于干扰HSP70的表达并选择性地增强了MPTT抗肿瘤的疗效. Tang等人^[29]使用VER-155008(一种HSP70和HSP90的抑制剂)

选择性增强了MPTT的疗效。Zhou等人^[38]则将葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx)装载到光热转化纳米载体上,该载体可通过葡萄糖氧化酶加速细胞中的葡萄糖消耗,最终降低HSP的表达水平来显著提高MPTT的疗效。

2.2 确定最佳治疗窗口

一般来说,全身给药的PTA会通过EPR效应蓄积在肿瘤组织中,故在肿瘤中的PTA达到最高积累量时进行激光照射的治疗效果最好。因此,如何监测PTA的蓄积效率和确定最佳的治疗窗口是提高MPTT疗效的重要难题。为解决此问题,具有成像能力的PTA应运而生。这种PTA成像引导疗法可以在全身性给药后实时监测肿瘤组织中的药物蓄积率,并为MPTT的治疗时机提供指导^[56]。目前已有多种光谱光声层析成像/X射线计算机断层摄影成像(multispectral optoacoustic tomography/X-ray computed tomography, MOST/CT)、光声成像、荧光成像、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等与PTA联合使用以协助引导MPTT。Wu等人^[18]设计合成了ICG-17AAG@HMOns-Gem-PEG纳米粒子,其中搭载的ICG作为PTA,使得合成的纳米粒子兼有近红外荧光成像和光声成像的功能。为确定纳米粒子在小鼠体内肿瘤中的蓄积曲线,研究者进行了光声成像实验。结果发现,肿瘤中的光声信号随着时间的延长而增强。定量分析结果表明,在注射后第8 h光声信号最强,且随后的荧光成像结果与光声成像结果一致,二者相辅相成,共同实现了成像引导的MPTT肿瘤治疗。总之,多种成像技术联合MPTT是确定最佳治疗窗口和提高MPTT治疗效果的重要途径。

2.3 开发NIR- II PTA

通常情况下,激光的穿透力与波长和强度呈正比。NIR- II (1000~1350 nm)比常用的NIR- I (750~1000 nm)具有更深的穿透力和更大的最大允许暴露量(maximum permissible exposure, MPE)^[57]。在NIR- II窗口中进行MPTT有助于解决肿瘤深部激光穿透性差的难题。Zeng等人^[58]、Tian等人^[59]、Cao等人^[39,60]合成了一种超小型二维碳化钽量子点(2D V_2C QDs),这种材料在NIR- II窗口表现出优异的PCE(在1064 nm激光辐照下的PCE为45.05%),显著高于常用的NIR- I PTA,如金纳米棒(21%)、 Cu_2S_5 纳米晶体(25.7%)、石墨烯量子点(28.58%)等。因此,开发NIR- II PTA是提高MPTT疗效

的重要发展方向。

2.4 增加PTA在肿瘤组织中的蓄积

MPTT成功的关键是提高PTA在肿瘤组织中的递送效率和实现足够的肿瘤蓄积率。通常,纳米粒子在肿瘤中的蓄积是基于EPR效应,由于实体瘤组织中血管丰富、血管壁间隙较宽、结构完整性差、淋巴回流缺失,使得纳米材料具有选择性、高通透性和滞留性^[14,15]。但是,全身给药的纳米材料在到达靶点发挥作用之前会遇到许多生物学障碍,包括单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)清除、调理作用、非特异性分布、药物外排泵等^[61]。当前,科学家已经研究出许多策略来改良PTA以增加其在肿瘤组织中的蓄积率和靶向性,包括优化纳米材料的大小和形状、寻找新型载体、引入靶向配体、为NP添加涂层和保护层等^[11,17~40,49]。Li等人^[19]将肿瘤归巢肽(Lyp-1)引入纳米粒子中,提高了纳米药物的肿瘤靶向性。Huang等人^[20]则将管热剂装载入具有热可逆凝胶-溶胶相变特性的脂质凝胶中,增强其稳定性和可控性。

3 温和光热疗法抗肿瘤的机制

3.1 诱导细胞凋亡

与常规PTT中高温诱导细胞坏死不同,MPTT通常诱导相对缓和的程序化细胞死亡途径,即细胞凋亡^[53,54]。进一步的研究显示,低能量照射或温和的热消融温度(42~45°C)可导致光热敏感的细胞器如线粒体^[62,63]和细胞核^[64]等损伤,从而诱导细胞凋亡(图3)。Qiu等人^[37]合成的纳米材料Ir@Fe₃O₄ NPs,可以将NIR照射后产生的H₂O₂转化为有毒性的羟基自由基($\cdot OH$),从而导致线粒体功能障碍,并触发细胞凋亡。Cao等人^[39]合成了一种靶向细胞核的纳米颗粒,该纳米材料在0.96 W/cm²的NIR- II激光照射、45°C的温和条件即可引起核DNA破坏并触发肿瘤细胞的凋亡。

3.2 协同效应

温和光热疗法通过光热效应本身可间接增强抗癌疗效。例如,近红外激光照射使肿瘤组织产生局部高温,增加了血管和细胞膜的通透性,从而导致肿瘤组织中细胞对光热纳米粒子的吸收显著增加^[65],有利于纳米粒子在靶细胞中的积累,同时降低了治疗所需剂量。而且,高温环境(40.5~43.0°C)可增强许多化疗药物的细胞

图3 (网络版彩色)温和光热疗法抗肿瘤的机制简述

Figure 3 (Color online) A brief review of the mechanism of mild photothermal therapy against tumor

毒性^[66](图3)。基于此,研究者们将MPTT与化疗药物联合,将药物搭载在不同的纳米载体上,利用光热效应以实现药物的按需释放。同时,光热剂产生的热量亦增加了肿瘤细胞对药物的摄取,显著提高了抗癌疗效,且具有良好的靶向性^[18,19,22,23,26,27]。这一机制可以弥补单一MPTT抗癌疗效有限的缺点,同时也解决了抗癌药物在肿瘤组织有效浓度不高、肿瘤靶向性差等临床难题。

3.3 诱导免疫功能激活

光热治疗可通过激活机体的免疫效应细胞和分泌细胞因子来抑制肿瘤的生长和转移^[67,68](图3)。另外,温和热疗还可调节肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),有利于免疫反应的发生^[69]。Deng等人^[36]将SNX-2112(HSP90抑制剂)负载在氧化石墨烯载体上进行NIR照射,结果发现,NIR可诱导肿瘤细胞中HSP90和PD-L1的表达下调,同时上调CD69(T细胞的激活标志物)的表达,提示MPTT可重新激活T细胞,解除肿瘤细胞诱导的免疫抑制。

肿瘤免疫疗法的疗效在很大程度上取决于PD-L1在肿瘤组织中的表达以及肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)的募集^[70-72]。Li等人^[20]将近

红外光热剂IR820和编程死亡配体1(aPD-L1)抗体装载在具有热可逆特性的脂质凝胶中,通过控制NIR的辐射来调控aPD-L1的释放。这一策略有效增加了肿瘤微环境中TIL的募集,增强了T细胞的活性,使缺乏淋巴细胞的“冷”肿瘤变成了“热”肿瘤,协同增强了免疫治疗的疗效。

3.4 克服肿瘤的多药耐药性

多药耐药(multi-drug resistant, MDR)是导致化疗失败的重要原因。MPTT在克服肿瘤耐药性方面显示出独特的优势。MPTT本身产生的热量可以杀死耐药的肿瘤细胞^[73]。此外,MPTT可以逆转肿瘤细胞的MDR(图3)。一般认为,药物外排转运蛋白、多药耐药相关蛋白1(MRP1)和P-糖蛋白(P-gp)的过表达与肿瘤细胞的MDR有关^[74]。P-gp不仅显著抑制细胞摄取抗肿瘤药物,还通过ATP依赖性途径主动外排^[75]。Tu等人^[76]将线粒体靶向配体缀合到负载阿霉素的纳米石墨烯片上。在NIR照射下,该纳米材料可引起线粒体功能障碍,抑制ATP产生,从而抑制MDR基因和MDR相关蛋白的表达。Ding等人^[23]基于负载NO供体的多肽纳米复合物发现NIR照射可诱导NO释放,从而抑制P-gp的产生进而逆转

MDR.

4 温和光热疗法联合其他疗法

单一MPTT对肿瘤的消融作用有限, 且存在光穿透深度不足、消融温度不高等局限性, 这些局限性也可导致癌细胞的清除不全, 引起肿瘤的复发和转移^[77]. 因此, 单纯MPTT抗肿瘤效果有限, 而MPTT与其他疗法联合则可以达到“1+1>2”的协同治疗效果.

4.1 MPTT联合化疗

当前, MPTT与化学疗法相结合呈现较好的治疗前景. MPTT可以起到消融肿瘤病灶的作用, 而化疗可以有效地杀死肉眼和影像无法识别的肿瘤细胞, 防止肿瘤的复发和转移. 而且, MPTT联合化疗可以实现按需、可控的药物释放, 减少治疗所需的药物剂量, 减轻药物对正常组织的损伤. Wang等人^[22]发现, 纳米载体负载的SN38可以在近红外光照射和弱酸性环境中实现有效释放, 而在正常环境下则几乎不会释放. 此外, MPTT联合化疗在逆转肿瘤MDR方面也有独特作用. 基于负载NO供体的多肽纳米复合物, Ding等人^[23]发现, NIR照射可诱导NO释放, 从而抑制P-gp的产生进而逆转乳腺癌细胞的MDR.

4.2 MPTT联合免疫疗法

MPTT与免疫疗法联合的协同作用包括: MPTT诱导的癌细胞死亡可以原位释放肿瘤特异性抗原, 从而引发特异性抗肿瘤免疫反应; 患者自身抗肿瘤反应的激活可以消除激光照射范围之外的肿瘤病灶, 防止肿瘤复发. Huang等人^[20]将免疫检查点抑制剂PD-L1抗体装载入脂质凝胶中组成aPD-L1/I@LG. 体外实验证实,

在NIR激光照射下, 该组合策略可以促进腹股沟淋巴结的DC成熟, 诱导强烈的免疫刺激作用, 显著增强肿瘤组织中CD8⁺ T淋巴细胞和CD4⁺ T淋巴细胞的数目, 从而有效抑制4T1肿瘤的生长和远处转移. Deng等人^[36]在氧化石墨烯载体上负载SNX-2112(HSP90抑制剂)和叶酸(靶向肿瘤), 合成了GO-FA-SNX-2112纳米系统. 基于该系统, MPTT可重新激活T细胞, 解除肿瘤细胞诱导的免疫抑制, 使得HOS细胞无法逃避免疫识别而被免疫系统清除.

4.3 MPTT联合其他疗法

除了上述疗法外, MPTT与其他抗肿瘤治疗方法的联合尚正在探索中. 近年来, 靶向细胞能量代谢疗法(色氨酸代谢、线粒体自噬和凋亡等)在肿瘤治疗领域中备受关注. 色氨酸代谢途径中的吲哚胺2,3-二加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)是一种抑制T淋巴细胞活性并使之对肿瘤细胞产生免疫耐受的免疫调节剂^[78]. Peng等人^[79]将IDO抑制剂NLG919引入纳米粒子, 合成了一种NLG919/IR780纳米系统, 同时证实该系统可刺激T淋巴细胞的活化, 有效抑制了光热疗法残存的肿瘤边缘以及远处肿瘤的生长. 另外, Zhou等人^[38]结合肿瘤饥饿疗法和MPTT, 设计和制造了一种靶向肿瘤的氧化还原反应性复合生物催化剂. 在肿瘤内部低氧环境下, 这种纳米材料可催化肿瘤内过氧化物分解为氧气, 提高因低氧抑制的葡萄糖氧化酶的活性, 从而耗竭肿瘤细胞内的葡萄糖, 继而抑制热休克蛋白的表达, 最终提高MPTT的疗效. Zhou等人^[25]和Wang等人^[30]将自噬抑制剂氯喹引入纳米材料中, 通过抑制肿瘤保护性自噬增强MPTT的肿瘤消融作用. Song等人^[32]将PI3K抑制剂LY294002装载入Bi₂S₃-Tween 20纳米材料中,

图4 (网络版彩色)热疗、光热治疗、温和光热治疗模式

Figure 4 (Color online) Model of hyperthermia, photothermal treatment and mild photothermal treatment

在低功率近红外光照射下, 该纳米材料可通过下调 HSP70 的表达来激活 BAX/BAK 介导的线粒体途径细胞凋亡, 从而有效杀死大肠癌细胞. Zhang 等人^[33]和 Ding 等人^[23]则将 NO 用于 MPTT, 在 NIR 照射下触发纳米材料释放 NO, 从而诱导细胞凋亡.

5 结论与展望

光热疗法是一种有效、非侵入性且高度靶向的癌症治疗方法. 然而, 通常意义上的光热疗法所需的治疗温度高达 50°C. 为了提高光热疗法的安全性, 减少对正常组织的损伤, 研究者进一步提出了“温和光热疗法”的概念(图4). 温和光热疗法的实现依托于 PTA 材料在制备和应用方面的发展. 近年来用于温和光热疗法的 PTA 材料主要包括无机材料和有机材料. 其中, 近红外吸收的有机材料被认为是最有应用前景的纳米材料, 其具有较好的生物相容性、潜在的生物降解性和较高的重现性. 本文介绍了它们各自的特点、优势和存在的问题.

当前, 光热疗法在肿瘤治疗中展现了许多优势, 如协助药物递送和实现药物的可控释放、逆转肿瘤耐药、诱导肿瘤细胞凋亡和诱导免疫激活等. 因此, 温和光热疗法与化疗、免疫治疗等疗法联合时可相互促进, 表现出协同抗肿瘤效应. 本文从抗肿瘤的作用机制、与其他疗法联合等角度阐述了目前 MPTT 在肿瘤治疗中的现状. 作为一种新型的治疗手段, MPTT 虽然在动物实验中取得了较好的治疗效果, 但尚缺乏大样本的临床研究, 且存在技术相对不成熟和生物安全性不确定等问题. 因此, 温和光热疗法进入肿瘤临床应用还需要进一步探索和实践: (1) 继续寻找光热转换效率高, 生物安全性高, 并具有良好生物相容性的纳米材料, 对光热转换剂的结构和表面性质进行细致的优化, 以提高其肿瘤靶向能力; (2) 利用纳米材料在设计上的灵活

图5 (网络版彩色)“哪吒闹海”新说之肿瘤光热治疗. 火尖枪(PTA)蕴藏着无穷的力量, 与风火轮(其他药物及疗法)构成多模式协同治疗体系, 直达肿瘤部位, 发挥其综合效力治疗肿瘤, 守护一方百姓

Figure 5 (Color online) The new theory of “Nezha”—Tumor Photothermal Therapy. The fire point gun (PTA) contains infinite power, and it forms a multi-mode cooperative treatment system with wind fire wheel (other drugs and therapies) to directly reach the tumor site, protect the common people, and exert its photothermal effect to kill cancer cells

性, 可进一步尝试在纳米材料结构中引入其他抗肿瘤药物或者治疗目的的分子, 实现光热治疗、药物控释、光动力治疗、放疗、免疫等肿瘤治疗技术的结合, 以进一步提高肿瘤的治疗效果; (3) 进一步探索光热纳米材料在医学影像学等学科中可实现的应用价值, 以期未来实现以光热技术为基础的诊疗一体化模式(图5).

参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394–424
- Kalbasi A, Komar C, Tooker G M, et al. Tumor-derived CCL2 mediates resistance to radiotherapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 137–148
- Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 93: 52–79
- Curtin N J. DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 801–817
- Baumann M, Krause M, Hill R. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 545–554
- Ribas A, Wolchok J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 2018, 359: 1350–1355

- 7 Teo P Y, Cheng W, Hedrick J L, et al. Co-delivery of drugs and plasmid DNA for cancer therapy. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 98: 41–63
- 8 Fan W, Huang P, Chen X. Overcoming the Achilles' heel of photodynamic therapy. *Chem Soc Rev*, 2016, 45: 6488–6519
- 9 Ban Q, Bai T, Duan X, et al. Noninvasive photothermal cancer therapy nanoplatfroms via integrating nanomaterials and functional polymers. *Biomater Sci*, 2017, 5: 190–210
- 10 Beik J, Abed Z, Ghoreishi F S, et al. Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: From fundamental principles to advanced applications. *J Control Release*, 2016, 235: 205–221
- 11 Bardhan R, Lal S, Joshi A, et al. Theranostic nanoshells: From probe design to imaging and treatment of cancer. *Acc Chem Res*, 2011, 44: 936–946
- 12 Chen W H, Luo G F, Lei Q, et al. Overcoming the heat endurance of tumor cells by interfering with the anaerobic glycolysis metabolism for improved photothermal therapy. *ACS Nano*, 2017, 11: 1419–1431
- 13 Yoo D, Jeong H, Noh S H, et al. Magnetically triggered dual functional nanoparticles for resistance-free apoptotic hyperthermia. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 13047–13051
- 14 Matsumoto Y, Nichols J W, Toh K, et al. Vascular bursts enhance permeability of tumour blood vessels and improve nanoparticle delivery. *Nat Nanotech*, 2016, 11: 533–538
- 15 Bertrand N, Wu J, Xu X, et al. Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliver Rev*, 2014, 66: 2–25
- 16 Gai S, Yang G, Yang P, et al. Recent advances in functional nanomaterials for light-triggered cancer therapy. *Nano Today*, 2018, 19: 146–187
- 17 Yang Y, Zhu W, Dong Z, et al. 1D coordination polymer nanofibers for low-temperature photothermal therapy. *Adv Mater*, 2017, 29: 3588–3600
- 18 Wu J, Bremner D H, Niu S, et al. Chemodrug-gated biodegradable hollow mesoporous organosilica nanotheranostics for multimodal imaging-guided low-temperature photothermal therapy/chemotherapy of cancer. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 42115–42126
- 19 Li W T, Peng J R, Tan L W, et al. Mild photothermal therapy/photodynamic therapy/chemotherapy of breast cancer by Lyp-1 modified Docetaxel/IR820 Co-loaded micelles. *Biomaterials*, 2016, 106: 119–133
- 20 Huang L, Li Y, Du Y, et al. Mild photothermal therapy potentiates anti-PD-L1 treatment for immunologically cold tumors via an all-in-one and all-in-control strategy. *Nat Commun*, 2019, 10: 4871
- 21 Gao G, Jiang Y W, Sun W, et al. Molecular targeting-mediated mmild-temperature photothermal therapy with a smart albumin-based nanodrug. *Small*, 2019, 15: e1900501
- 22 Wang Y, Huang Q, He X, et al. Multifunctional melanin-like nanoparticles for bone-targeted chemo-photothermal therapy of malignant bone tumors and osteolysis. *Biomaterials*, 2018, 183: 10–19
- 23 Ding Y, Du C, Qian J, et al. NIR-responsive polypeptide nanocomposite generates NO gas, mild photothermia, and chemotherapy to reverse multidrug-resistant cancer. *Nano Lett*, 2019, 19: 4362–4370
- 24 Ding F, Gao X, Huang X, et al. Polydopamine-coated nucleic acid nanogel for siRNA-mediated low-temperature photothermal therapy. *Biomaterials*, 2020, 245: 119976
- 25 Zhou Z, Yan Y, Hu K, et al. Autophagy inhibition enabled efficient photothermal therapy at a mild temperature. *Biomaterials*, 2017, 141: 116–124
- 26 Jin R, Xie J, Yang X, et al. A tumor-targeted nanoplatfrom with stimuli-responsive cascaded activities for multiple model tumor therapy. *Biomater Sci*, 2020, 8: 1865–1874
- 27 Yuan J, Liu J, Song Q, et al. Photoinduced mild hyperthermia and synergistic chemotherapy by one-pot-synthesized docetaxel-loaded poly(lactic-co-glycolic acid)/polypyrrole nanocomposites. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 24445–24454
- 28 Ouyang B, Liu F, Ruan S, et al. Localized free radicals burst triggered by NIR-II light for augmented low-temperature photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 38555–38567
- 29 Tang X, Tan L, Shi K, et al. Gold nanorods together with HSP inhibitor-VER-155008 micelles for colon cancer mild-temperature photothermal therapy. *Acta Pharmaceutica Sin B*, 2018, 8: 587–601
- 30 Wang Y, Zhao H, Wang D, et al. Inhibition of autophagy promoted apoptosis and suppressed growth of hepatocellular carcinoma upon photothermal exposure. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15: 813–821
- 31 Wang Z, Li S, Zhang M, et al. Laser-triggered small interfering RNA releasing gold nanoshells against heat shock protein for sensitized photothermal therapy. *Adv Sci*, 2017, 4: 1600327
- 32 Song L, Dong X, Zhu S, et al. Bi₂S₃-tween 20 nanodots loading PI3K inhibitor, LY294002, for mild photothermal therapy of LoVo cells *in vitro* and *in vivo*. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7: e1800830
- 33 Zhang X, Du J, Guo Z, et al. Efficient near infrared light triggered nitric oxide release nanocomposites for sensitizing mild photothermal therapy. *Adv Sci*, 2019, 6: 1801122
- 34 Jiang A, Liu Y, Ma L, et al. Biocompatible heat-shock protein inhibitor-delivered flowerlike short-wave infrared nanoprobe for mild temperature-driven highly efficient tumor ablation. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 6820–6828
- 35 Song Y, Wang Y, Zhu Y, et al. Biomodal tumor-targeted and redox-responsive Bi₂S₃ hollow nanocubes for MSOT/CT imaging guided synergistic

- low-temperature photothermal radiotherapy. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8: e1900250
- 36 Deng X, Guan W, Qing X, et al. Ultrafast low-temperature photothermal therapy activates autophagy and recovers immunity for efficient antitumor treatment. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 4265–4275
- 37 Qiu K, Wang J, Rees T W, et al. A mitochondria-targeting photothermogenic nanozyme for MRI-guided mild photothermal therapy. *Chem Commun*, 2018, 54: 14108–14111
- 38 Zhou J, Li M, Hou Y, et al. Engineering of a nanosized biocatalyst for combined tumor starvation and low-temperature photothermal therapy. *ACS Nano*, 2018, 12: 2858–2872
- 39 Cao Y, Wu T, Zhang K, et al. Engineered exosome-mediated near-infrared-II region V₂C quantum dot delivery for nucleus-target low-temperature photothermal therapy. *ACS Nano*, 2019, 13: 1499–1510
- 40 Wu J, Niu S, Bremner D H, et al. A tumor microenvironment-responsive biodegradable mesoporous nanosystem for anti-inflammation and cancer theranostics. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9: e1901307
- 41 Bhattarai P, Dai Z. Cyanine based nanoprobes for cancer theranostics. *Adv Healthc Mater*, 2017, 6: 262–285
- 42 Doane T L, Burda C. The unique role of nanoparticles in nanomedicine: imaging, drug delivery and therapy. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 2885–2911
- 43 Wang H, Li X, Tse B W C, et al. Indocyanine green-incorporating nanoparticles for cancer theranostics. *Theranostics*, 2018, 8: 1227–1242
- 44 Kuo W S, Chang Y T, Cho K C, et al. Gold nanomaterials conjugated with indocyanine green for dual-modality photodynamic and photothermal therapy. *Biomaterials*, 2012, 33: 3270–3278
- 45 Porcu E P, Salis A, Gavini E, et al. Indocyanine green delivery systems for tumour detection and treatments. *Biotech Adv*, 2016, 34: 768–789
- 46 Liu Y, Ai K, Lu L. Polydopamine and its derivative materials: Synthesis and promising applications in energy, environmental, and biomedical fields. *Chem Rev*, 2014, 114: 5057–5115
- 47 Bettinger C J, Bruggeman J P, Misra A, et al. Biocompatibility of biodegradable semiconducting melanin films for nerve tissue engineering. *Biomaterials*, 2009, 30: 3050–3057
- 48 Chen H, Shao L, Li Q, et al. Gold nanorods and their plasmonic properties. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 2679–2724
- 49 Ouyang J, Feng C, Ji X, et al. 2D monoelemental germanene quantum dots: Synthesis as robust photothermal agents for photonic cancer nanomedicine. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 13405–13410
- 50 Abadeer N S, Murphy C J. Recent progress in cancer thermal therapy using gold nanoparticles. *J Phys Chem C*, 2016, 120: 4691–4716
- 51 Henderson T A, Morris L D. Near-infrared photonic energy penetration: Can infrared phototherapy effectively reach the human brain? *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2191–2208
- 52 Pérez-Hernández M, Del Pino P, Mitchell S G, et al. Dissecting the molecular mechanism of apoptosis during photothermal therapy using gold nanoprisms. *ACS Nano*, 2015, 9: 52–61
- 53 Ali M R K, Rahman M A, Wu Y, et al. Efficacy, long-term toxicity, and mechanistic studies of gold nanorods photothermal therapy of cancer in xenograft mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E3110–E3118
- 54 Melamed J R, Edelstein R S, Day E S. Elucidating the fundamental mechanisms of cell death triggered by photothermal therapy. *ACS Nano*, 2015, 9: 6–11
- 55 Calderwood S K, Gong J. Heat shock proteins promote cancer: It's a protection racket. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 311–323
- 56 Chen Q, Wen J, Li H, et al. Recent advances in different modal imaging-guided photothermal therapy. *Biomaterials*, 2016, 106: 144–166
- 57 Lin H, Gao S, Dai C, et al. A two-dimensional biodegradable niobium carbide (MXene) for photothermal tumor eradication in NIR- I and NIR- II biowindows. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 16235–16247
- 58 Zeng J, Goldfeld D, Xia Y. A plasmon-assisted optofluidic (PAOF) system for measuring the photothermal conversion efficiencies of gold nanostructures and controlling an electrical switch. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 4169–4173
- 59 Tian Q, Jiang F, Zou R, et al. Hydrophilic Cu₉ S₅ nanocrystals: A photothermal agent with a 25.7% heat conversion efficiency for photothermal ablation of cancer cells *in vivo*. *ACS Nano*, 2011, 5: 9761–9771
- 60 Cao Y, Dong H, Yang Z, et al. Aptamer-conjugated graphene quantum dots/porphyrin derivative theranostic agent for intracellular cancer-related microRNA detection and fluorescence-guided photothermal/photodynamic synergetic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 159–166
- 61 Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nat Biotechnol*, 2015, 33: 941–951
- 62 Mocan T, Matea C T, Cojocaru I, et al. Photothermal treatment of human pancreatic cancer using PEGylated multi-walled carbon nanotubes induces apoptosis by triggering mitochondrial membrane depolarization mechanism. *J Cancer*, 2014, 5: 679–688
- 63 Jung H S, Lee J H, Kim K, et al. A mitochondria-targeted cryptocyanine-based photothermogenic photosensitizer. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 9972–9978
- 64 Pan L, Liu J, Shi J. Nuclear-targeting gold nanorods for extremely low NIR activated photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 15952–15961

- 65 Raeesi V, Chan W C W. Improving nanoparticle diffusion through tumor collagen matrix by photo-thermal gold nanorods. [Nanoscale](#), 2016, 8: 12524–12530
- 66 Urano M. Invited review: For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. [Int J Hyperthermia](#), 1999, 15: 79–107
- 67 Toraya-Brown S, Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. [Int J Hyperthermia](#), 2014, 30: 531–539
- 68 Kubes J, Svoboda J, Rosina J, et al. Immunological response in the mouse melanoma model after local hyperthermia. [Physiol Res](#), 2008, 57: 459–465
- 69 Li Y, He L, Dong H, et al. Fever-inspired immunotherapy based on photothermal CpG nanotherapeutics: The critical role of mild heat in regulating tumor microenvironment. [Adv Sci](#), 2018, 5: 1700805
- 70 Patel R, Czapar A E, Fiering S, et al. Radiation therapy combined with cowpea mosaic virus nanoparticle *in situ* vaccination initiates immune-mediated tumor regression. [ACS Omega](#), 2018, 3: 3702–3707
- 71 Prendergast G C, Mondal A, Dey S, et al. Inflammatory reprogramming with IDO1 inhibitors: Turning immunologically unresponsive ‘cold’ tumors ‘hot’. [Trends Cancer](#), 2018, 4: 38–58
- 72 Lin H, Wei S, Hurt E M, et al. Host expression of PD-L1 determines efficacy of PD-L1 pathway blockade-mediated tumor regression. [J Clin Investigat](#), 2018, 128: 805–815
- 73 Wang T, Wang D, Yu H, et al. Intracellularly acid-switchable multifunctional micelles for combinational photo/chemotherapy of the drug-resistant tumor. [ACS Nano](#), 2016, 10: 3496–3508
- 74 Fletcher J I, Williams R T, Henderson M J, et al. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. [Drug Resistance Updates](#), 2016, 26: 1–9
- 75 Chen Z, Shi T, Zhang L, et al. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family in multidrug resistance: A review of the past decade. [Cancer Lett](#), 2016, 370: 153–164
- 76 Tu Z, Qiao H, Yan Y, et al. Directed graphene-based nanoplatfoms for hyperthermia: Overcoming multiple drug resistance. [Angew Chem Int Ed](#), 2018, 57: 11198–11202
- 77 Riley R S, Day E S. Gold nanoparticle-mediated photothermal therapy: Applications and opportunities for multimodal cancer treatment. [WIREs Nanomed Nanobiotechnol](#), 2017, 9: e1449
- 78 Munn D H, Mellor A L. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. [Trends Immunol](#), 2013, 34: 137–143
- 79 Peng J, Xiao Y, Li W, et al. Photosensitizer micelles together with IDO inhibitor enhance cancer photothermal therapy and immunotherapy. [Adv Sci](#), 2018, 5: 1700891

Summary for “温和光热疗法在肿瘤治疗中的研究进展”

Research progress of mild photothermal therapy in cancer treatment

Xingxing Huang^{1†}, Ying Liu^{1†}, Ruonan Zhang^{2,3,4}, Jiao Feng^{2,3,4}, Shuiping Liu^{2,3,4},
Ting Duan^{2,3,4}, Mingming Zhang^{2,3,4}, Yu Xiang^{2,3,4}, Bi Chen^{1,2,3,4}, Xiaying Chen^{2,3,4},
Peng Chen^{2,3,4}, Wenzheng Zhang¹, Tian Xie^{1,2,3,4,5*}, Xiaoping Ouyang^{6*} & Xinbing Sui^{1,2,3,4,5*}

¹ Department of Medical Oncology, The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China;

² Holistic Integrative Pharmacy Institutes, College of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China;

³ Key Laboratory of Elemene Class Anti-cancer Chinese Medicine of Zhejiang Province, Hangzhou 311121, China;

⁴ Engineering Laboratory of Development and Application of Chinese Medicine from Zhejiang Province, Hangzhou 311121, China;

⁵ 2011 Collaborative Innovation Center of Chinese Medicines from Zhejiang Province, Hangzhou 311121, China;

⁶ Northwest Institute of Nuclear Technology, Xi'an 700024, China

† Equally contributed to this work

* Corresponding authors, E-mail: drxiet@aliyun.com; droyxp@aliyun.com; hzzju@hznu.edu.cn

Cancer incidence and mortality are rapidly growing around the world. As a noninvasive strategy for cancer treatment, photothermal therapy (PTT) utilizes near-infrared (NIR) light absorbents to produce local hyperpyrexia from light energy, resulting in the thermal elimination of tumors. Different nanostructures that possess strong absorbance of NIR light have been exploited as photothermal agents (PTAs) that need to be biodegradable and have strong optical absorbance in the NIR optical window. However, it remains highly challenging to identify the small molecule-based photothermal agents with a high photothermal conversion efficiency (PCE). Therefore, various types of PTAs have been developed in the last decades. These PTAs usually absorb NIR light where the living cells exhibit no absorption and autofluorescence and are able to transit absorption light to heat energy. Based on previous reports, the synthesized PTAs can be classified into two types: Inorganic nanomaterials and organic small molecular nanomaterials. Recently, for the first time, we demonstrated the synthesis of two dimensional (2D) monoelemental germanene quantum dots (GeQDs) through a facile liquid exfoliation method for photonic cancer nanomedicine. Our research can solve the major problem that 2D materials are difficultly synthesized and traditional materials have low photothermal conversion efficiency. Currently, photothermal therapy is a new type of highly effective, non-invasive and highly targeted therapy for cancer, however, the high temperature induced by PTT may also cause serious damage to healthy tissues. Therefore, mild photothermal therapy (MPTT) with relatively low temperature has attracted more and more attention. Due to the limited antitumor effect of MPTT, it is usually combined with other strategies to synergistically eliminate cancer cells. MPTT nanoplatfrom with enhanced curative efficacy and lower side effect is promising to apply in the field of drug controlled release, imaging-guided cancer treatment, and integrated therapy with other anticancer approaches.

In this review, we briefly introduce the types and characteristics of PTAs, their anticancer function and the combined strategies for cancer therapy. Finally, we discuss the role of MPTT as a promising new therapeutic strategy for cancer therapy.

mild photothermal therapy, tumor, nanomaterials, the combined therapy

doi: [10.1360/TB-2020-0463](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0463)