基于化疗的多模式联合抗肿瘤Janus纳米平台研究进展

曾先^{1,2}, 宋方祥³, 杨威^{1,2}, 王红霞³, 李焱^{1,2*}

1. 贵州大学药学院, 贵阳 550025

2. 贵州大学贵州省合成药物工程实验室, 贵阳 550025

3. 贵州大学化学与化工学院, 贵阳 550025

*通讯作者, E-mail: yanli@gzu.edu.cn

收稿日期: 2021-02-23; 接受日期: 2021-05-21; 网络版发表日期: 2021-08-11

贵州省科学技术基金(编号: [2020]1Y090)、贵州大学引进人才(编号: [2019]13号)和贵州省研究生科研基金(编号: YJSCXJH[2020]092)资助项目

摘要 在癌症的治疗过程中, 由于肿瘤的复杂性、多样性和异质性, 大多数常规抗癌药物显示出狭窄的治疗窗。因此, 目前临床研究的趋势已经逐渐从单一治疗转向选择具有不同治疗效果的双重或多模式的联合疗法。Janus粒子可以独立控制不同药物的释放, 减少各模式之间的相互干扰。本综述讨论了Janus纳米材料的制备方法和机理, 评述了基于化疗的Janus纳米平台在多模式联合抗肿瘤领域的应用, 提出了Janus纳米材料所面临的挑战。

关键词 Janus纳米粒子, 多模式联合, 抗肿瘤

1 引言

癌症是全世界公共性疾病之一。目前大量的抗癌药物已被制备并应用于癌症治疗^[1-3]。恶性肿瘤的早期诊断效率低、转移速度快, 导致其治疗效率不高。肿瘤的复杂性、多样性和异质性严重影响了其治疗效果^[4]。因此, 当前抗肿瘤药物临床研究的趋势已从专注于单一疗法逐渐转向结合疗法^[5]。在临床应用和探索性研究中, 单一治疗方法不能有效抑制肿瘤细胞的生长, 无法预防癌症转移, 这可能是由于肿瘤细胞存在对单一疗法有抗性的癌细胞亚群^[6]。例如, 长期使用抗癌药通常会诱发肿瘤的多药耐药性(MDR), 这是化学疗法

存在的弊端之一^[7]; 由于低氧癌细胞对电离辐射不敏感, 导致放射性疗法(RT)在低氧环境中也失去了独特的作用^[8,9]。因此, 为克服单一疗法的障碍, 研究者将两种或多种治疗方法相结合以实现协同抗肿瘤的目的^[10]。

近年来, 随着纳米医学的飞速发展, 科研人员开辟了癌症治疗的新领域, 提高了癌症治疗效率, 降低了药物毒性和副作用。其中, “Janus纳米粒子”作为新型药物载体的典型代表之一, 引起了研究者的广泛关注。与其他单一型纳米材料相比, Janus纳米粒子具有以下优势: (1) 其自身各向异性的特点, 可以实现相对独立的诊断/治疗功能; (2) 利用不对称结构实现多种药物

引用格式: Zeng X, Song F X, Yang W, Wang H X, Li Y. Research progress in multi-modal combined anti-tumor Janusnano-platform based on chemotherapy. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 1075–1093, doi: [10.1360/SSC-2021-0042](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0042)

的独立加载与释放; (3) 有效减少在纳米颗粒中产生的信号干扰, 还可与多种治疗方法(如光热疗法、光动力疗法、化学疗法、声动力疗法、放射疗法、磁热疗和成像等)结合有效抑制癌细胞增殖。

1991年, De Gennes在获得诺贝尔奖致辞时首次向科学界提出了“Janus纳米粒子(Janus nanoparticles, JNPs)”的概念及研究意义。随后, 不对称纳米粒子的研究以及应用引起了越来越多科学家的关注^[11~13]。Janus纳米粒子是指将两种/两种以上纳米材料结合在一起或在同一种材料表面进行不同功能化修饰, 以实现不同理化性质或极性的新型纳米材料^[14]。目前常见Janus纳米粒子制备方法主要有晶种生长法^[15]、相分离法^[16]、自组合法^[17]、微流体法^[18]、表面成核和种子生长法^[19]和Pickering乳液法^[20]等。典型的Janus纳米粒子结构如图1所示, 具有异质结构、表面性质和多种功能的JNPs与常规NPs相比, 除了可以在不同的结构域中容纳不同溶解度的药物、减少两种药物的相互影响^[21~24]、促进个体药物的独立释放外, 通常还能够控制药物的释放顺序^[25]。此外, JNPs可控的尺寸和形貌、独特的表面特性以及对多种刺激的响应, 可实现肿瘤的协同治疗。例如, 将不同结构域结合在一起, 可以在抗肿瘤过程中协同化疗、放疗、光热疗法、光动力疗法、磁效应以及成像等增强治疗效率, 相比于单一的化学治疗, 降低化疗带来的毒副作用, 并提高治疗效果。在光热疗法(photothermal therapy, PTT)中, 使用具有光热传导性质的金属作为JNPs的骨架, 可有效抑制肿瘤细胞的增殖^[26]; 磁性的JNPs材料具有高效的药物输送能力^[27]; 光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)作为一种治疗癌症的光疗方法, 结合了光敏剂、光源和活性氧可对恶性肿瘤和其他病变细胞产生毒性, 为癌症治疗提供了一种微创的方法; 金纳米粒子(AuNPs)和磁性纳米粒子(MNPs)结合的磁性等离子体Janus囊泡(JVS)^[28], 可用于体内肿瘤成像; 具有多种功能的JNPs可同时搭载不同性质的抗肿瘤药物(亲疏水性结构共存), 达到联合用药的目的。

本综述总结了近年来基于化疗的多模式联合抗肿

图1 典型的Janus纳米结构的示意图^[21] (网络版彩图)

Figure 1 Schematic illustration of typical Janus nanostructures ^[21] (color online).

瘤Janus纳米粒子平台在协同抗肿瘤方面的应用, 介绍了Janus纳米粒子制备方法及其形成过程, 阐述了Janus纳米粒子平台在协同抗肿瘤方面的应用和基于化疗的两个或多个治疗模式之间的协同增强肿瘤治疗效果。最后, 讨论了Janus纳米粒子在大规模生产和应用中的挑战。

2 Janus纳米平台构建机理与方法

2.1 晶种生长法

对晶种生长法的描述通常采用两种方法: 热力学和动力学^[29]。当晶种生长处于热平衡中时, 对其用热力学来描述, 生长模式由最小自由能值的大小决定。根据底物材料表面能 γ_S 、被吸附物层 γ_A 和界面能 γ_I 三者之间的平衡关系, 可以分为三种不同的生长模式(图2):

$$\Delta\gamma = \gamma_S - \gamma_A - \gamma_I \quad (1)$$

当 $\Delta\gamma > 0$ 时, 吸附层材料会润湿底物, 以逐层生长模式(Frank van der Merwe模式)生长。此时, 只有当前一层生长完成后, 后一层才开始生长。(2) $\Delta\gamma < 0$, 有可能以三维岛(Vollmer-Weber模式)形式生长。(3) $\Delta\gamma > 0$ 且

图2 材料生长热力学示意图^[30] (网络版彩图)

Figure 2 Schematic diagram of material growth thermodynamics ^[30] (color online).

生长层应变时, 则与两种情况不同, 开始以逐层生长模式生长, 直到生长成岛状的临界厚度, 便形成Stransky-Krastanov生长模式, 这种由逐层生长转向岛状生长的过渡形式, 通常称为Stransky-Krastanov生长模式. 这种分类方式虽然对部分情况有效, 但也有一定的局限性: 如当底物和生长层是相同材料时, 通过最小自由能值是以逐层生长模式. 实验表明, 对于同质外延系统观察到不同的生长模式^[31,32].

由于材料的生长往往是一个非平衡过程, 不能满足热力学平衡条件, 导致热平衡生长模式失败, 这种情况就使用动力学来描述. 在非平衡形成过程中, 通过调节实验步骤来限制反应速率, 从而控制材料形态和结晶度. 用原子方法描述薄层的微观生长过程^[33], 在过渡态理论(TST)和成核理论中^[30],

$$D = D_0 e^{-\frac{E_d}{k_B T}} \quad (2)$$

其中, D : 表面扩散率, E_d : 扩散势能, D_0 : 预因子, k_B : 速率常数, T : 温度.

$$n_x \propto (R/D)^{\frac{1}{i+2}} \quad (3)$$

其中, n_x : 饱和岛密度, R : 沉积速率, D : 扩散速率.

目前原子方法的量子力学描述仅限于原子数量相对较小的系统, 最多约 10^4 个原子, 当原子数量($>10^5$)时, 原子方法用于描述材料生长过程受到限制. 此时, 当解吸速率可以忽略不计时, 成核理论和动力学蒙特卡罗模拟可以用来描述材料生长的现象或统计学.

通常, 当临界岛大小 $i = 1$, 两个吸附原子形成了稳定的构型, 当沉积速率恒定时, $\ln(n_x)$ 和 $1/T$ 之间的线性关系从岛密度中得到扩散势垒. 它也可以通过恒温下岛密度的沉积速率来确定临界岛尺寸大小, 但成核理论仅限于在表面形成岛的吸附原子, 忽略与底物的物质交换. 但是, 被吸附物和底物之间的交换过程会显著影响所得的异质外延生长模式. 当用统计学描述薄层的生长时, 将运动视为随机过程, 把概率作为特定构型能量的函数较为精确. 动力学蒙特卡罗模拟是通过时间变化来确定, 可以对非平衡过程进行描述^[34], 将扩散势垒的密度泛函理论(DFT)结果、原子的化学相互作用和动力学蒙特卡罗模拟中时间演化的统计描述相结合, 将时间与长度、维度联系起来对非平衡生长进行计算和实验^[35,36]. 将热力学和动力学结合起来描述材料的生长是极其复杂的过程.

2.2 各向异性成核生长法

双域颗粒是由两种材料的相互作用构成的, 如两个不混溶的液滴(如图3中的1和3), 假设两种液滴与第三种溶剂(2)不混溶, 形成三个接触面(各个不同组分之间区域为 A_{12} 、 A_{23} 和 A_{13})和三个不同的界面能(σ_{12} 、 σ_{23} 和 σ_{13}), 双域系统的形成由最小总界面能($A_{12}\sigma_{12} + A_{23}\sigma_{23} + A_{13}\sigma_{13}$)决定^[37]. 这种情况类似于“三方竞赛”, 三者之间的竞争很复杂. 根据扩散系数可以判断一个液滴是否可以吞噬另一个液滴, 形成如图3中的不同情况, 其中扩散系数 $S_i = \sigma_{jk} - (\sigma_{ij} + \sigma_{ik})$.

第一种情景, 液滴1与溶剂之间的相互作用力弱, 液滴3与溶剂和液滴1两者之间的相互作用强($\sigma_{12} > \sigma_{23} + \sigma_{13}$), 此时液滴3吞没液滴1, 构成同心球; 第二种, 当液滴1与液滴3之间相互作用小, 则形成分离的两域($\sigma_{13} > \sigma_{23} + \sigma_{12}$). 当在这两种极端之间时, 液滴3部分吞噬液滴1, 以使总界面能最小.

几何分析可以扩展到纳米结构的形成过程, 但纳米结构的界面能不易测量, 人们通常根据界面上的键合相互作用来推断其趋势. 对于不同的材料, 通常需要表面改性以改善界面之间的相互作用^[38]. 例如, 二氧化硅与Au不易直接键合, 更容易均相成核, 生成二氧化硅纳米粒子. 此时通过引入与两种材料可以键合的配体, 例如, 含有-SH基团的配体与Au和-COOH键合, 或者含-Si(OH)₃基团与二氧化硅相互作用. 同样, 疏水性聚合物通常不会与NPs发生强的相互作用, 但是通过正确选择配体可以轻松实现封装, 这种配体的基团必须能够与核心NPs形成共价键(如Au与-SH或-NH₂^[39]、Fe₂O₃与-COOH^[40]等).

2.3 Pickering乳液法

固体颗粒稳定乳液(通常称为Pickering乳液), 颗粒

图3 第三种不混溶的溶剂和两种液滴的平衡构型图^[37] (网络版彩图)

Figure 3 The equilibrium configuration diagram of the third immiscible solvent and the two droplets^[37] (color online).

被吸附在两种不混溶液体的界面上,并在两种液体界面处形成单分子层来稳定液滴,防止颗粒聚结^[41]。通过控制纳米粒子疏水/亲水区域的不同形成Janus胶体粒子,吸附在熔融的石蜡和水乳液的液-液界面上,在相反电荷的表面活性剂存在下,控制表面活性剂的加入量可以改变粒子渗入熔融石蜡的深度,降低胶体温度形成固体石蜡,再对所得产物进行表面化学修饰,最终得到Janus纳米粒子。如不同浓度的双十二烷基二甲基溴化铵(DDAB)对二氧化硅颗粒表面进行改性,观察到三相接触角在37°~75°之间的变化^[42]。

Pickering乳液设计的关键就是确定颗粒油包水(O/W)界面位置的接触角(θ)。如图4所示,当接触角 $<90^\circ$,对于O/W型乳液更稳定。相反,接触角 $>90^\circ$ 时,W/O型乳液稳定。与常规表面活性剂不同,Pickering乳液稳定形成不会降低O/W界面张力,从Pickering乳液O/W界面除去一个固体颗粒的吉布斯自由能比常规表面活性剂高^[43]。解吸能量与乳液的稳定性相关,这取决于颗粒的粒径,颗粒与颗粒、颗粒与水相和颗粒与油相之间的相互作用。假定粒子足够小(通常直径小于1 μm),粒子重力的影响忽略不计,在这种情况下,在O/W界面(张力为 $\gamma_{\text{O/W}}$)中除去半径为 r 的粒子所需的能量($-\Delta_{\text{int}}G$)方程如下^[44]:

$$-\Delta_{\text{int}}G = \pi r^2 \gamma_{\text{O/W}} (1 \pm \cos \theta_{\text{O/W}})^2 \quad (4)$$

粒子在O/W界面上的结合能($-\Delta_{\text{int}}G$)取决于粒子半径(r)的平方,因此,粒子的半径越小,其结合能就越小。所以对于较小粒子($r < 1 \text{ nm}$),与常规表面活性剂相当,容易脱离,很难形成稳定剂,通过选取适合粒径的纳米粒子可以在界面上达到平衡结构。

图4 Pickering乳液的形成(a)及其不同接触角位置(b)示意图^[44]

Figure 4 Schematic diagram of the formation of Pickering emulsion (a) and its different contact angles (b) ^[44].

2.4 自组合法

自组装是由简单小单元形成有序复合结构过程的一种方法^[45],主要包括嵌段共聚物的自组装和不相容配体在均质颗粒表面的竞争性吸附^[46]。嵌段共聚物自组装通过自由基聚合制备具有明确的结构、组成和分子量的小单元嵌段共聚物^[47,48],并可以应用到许多不同的聚合物类型。Ge等^[49]通过自组合法制备具有亲水性凹面(聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA))和疏水性凸面(乙氧基化三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(ETPTA))的Janus纳米粒子。两亲的Janus颗粒可以在油-水界面两侧定向分布。当多个亲水性的液滴在油相中时,颗粒会自组装成胶束状结构,包裹亲水性的液滴。水分蒸发后,形成具有亲水性凹面和疏水性凸面的纳米结构。两亲性Janus树状聚合物具有疏水侧和亲水侧,通过分子动力学模拟研究两亲Janus树枝状聚合物/水溶液自组装成单层和多层树枝状聚合物体的特性。其机理是将复杂结构的树状聚合物看作由Janus小单元构成,树状聚合物小单元的熵驱动纳米粒子自组装。采用已报道的Janus粒子模型^[50],对球形Janus树状大分子进行了模拟^[51,52],模型中的各向异性势能(U_{ij})为

$$U_{ij} = \begin{cases} \frac{\alpha_{ij}^R}{2} (1 - r_{ij})^2 - f^v \frac{\alpha_{ij}^A}{2} (r_{ij} - r_{ij}^2) & r_{ij} \leq 1.0 \\ 0 & r_{ij} > 1.0 \end{cases} \quad (5)$$

其中, α_{ij}^R : 粒子之间排斥力强度, r_{ij} : 粒子间的中心距离, α_{ij}^A : 粒子疏水表面吸引力强度, v : 控制粒子间的角度宽度。

$$f = \begin{cases} \cos \frac{\pi \theta_i}{2\beta} \cos \frac{\pi \theta_j}{2\beta} & \text{if } \cos \theta_i \geq \cos \beta \text{ and } \cos \theta_j \geq \cos \beta \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (6)$$

其中,式(6)用于描述树枝状大分子之间的相互作用。树枝状聚合物的 U_{ij} 是由树枝状大分子之间吸引部分和排斥部分组成的,排斥部分使得树枝状聚合物发生形变,各向异性吸引部分用于描述树状大分子疏水表面相互作用。势能(U_{ij})的排斥部分是由于树状聚合物-溶剂和溶剂-溶剂的相互作用产生的。将树枝状聚合物表面疏水相互作用参数(α_{ij}^A)随着初始值(α_0^A)和变化速率($\frac{\partial \alpha_{ij}^A}{\partial t}$)的增加而增加,表明疏水环境不断增加。

如图5所示,Hu等^[53]的实验中,两亲性Janus树状大分子

图 5 Janus 纳米粒子模型图^[53] (网络版彩图)

Figure 5 The model diagram of Janus nanoparticles^[53] (color online).

是随机自组装的, 当 $\alpha_0^A \leq 44$ 时, α_0^A 对于 Janus 粒子的自组装几乎没有影响. 但当 α_0^A 增大时, 时间的缩短很难形成有序结构的自组装. 另外, Janus 树状大分子溶液中较小的 α_{ij} 值有利于多层树状聚合物的生长^[54].

对于不相容配体在纳米粒子表面竞争性吸附的自组装研究较少, 即两种不同配体(亲/疏水)竞争性吸附时, 可以形成两亲性 Janus 粒子. Schenning 研究组^[55]使用了具有二硫键官能团的两个配体的混合物, 一个带有一个亲水基团(环氧乙烷), 另一个带有一个疏水基团(对亚苯基亚乙烯基), 自组装成圆盘状金杂化纳米粒子(EO4/OPV3-Au)^[56]. Chen 等^[57]利用丙醇/水溶液中不相容配体(聚丙烯酸和 4-巯基苯乙酸)的竞争性配位, 在金纳米粒子表面产生不对称的官能化. 含聚丙烯酸侧的金纳米粒子抑制 SiO_2 在其表面成核, 仅在 4-巯基苯乙酸侧生长二氧化硅. 此外, 在 Au-SiO_2 异二聚体的裸露金部分上生长 Ag, 从而形成 Ag-Au-SiO₂ 三聚体.

2.5 相分离法

相分离法是在两种或多种不相容混合物中, 控制一定条件使其混合物间产生相分离获得 Janus 纳米颗粒的方法. 这种方法最早应用于无机材料和纳米晶体中, 近年来对聚合物材料以及聚合物-无机杂化材料的研究较多^[58,59]. 相分离方法的优点为大多数聚合物彼此不相容, 无机材料可以通过不同功能性基团修饰与聚合物形成无机-聚合物纳米结构^[60,61]. 相分离制备聚合物 Janus 颗粒的方法可以通过以下机理来解释.

第一种是由单体与聚合物之间的相互作用力形成的纳米材料, 其作用力取决于两者之间的溶胀体积分数以及它们之间的相互作用参数. 当聚合物溶液在混合物中产生液滴后, 随着溶剂的蒸发, 形成了尺寸可控的胶体颗粒, 颗粒的体积比由聚合物的浓度确定, 聚合物与纳米粒子在溶剂蒸发后经历相分离, 从而形

成各向异性的颗粒. 通过计算相分离区域的体积比^[62]:

$$\begin{aligned}
 V_1 &= \frac{\pi}{3} R_{12}^3 (1 - \phi_{12})^2 (2 + \cos \phi_{12}) \\
 &\quad + \frac{\pi}{3} R_{13}^3 (1 - \cos \phi_{13})^2 (2 + \cos \phi_{13}) \\
 V_3 &= \frac{\pi}{3} R_{23}^3 (1 - \cos \phi_{23})^2 (2 + \phi_{23}) \\
 &\quad + \frac{\pi}{3} R_{13}^3 (1 - \phi_{13})^2 (2 + \cos \phi_{13}) \\
 \frac{V_1}{V_3} &= \frac{\frac{(1 - \cos \phi_{12})^2 (2 + \cos \phi_{12})}{\sin^3 \phi_{12}} \pm \frac{(1 - \cos \phi_{13})^2 (2 + \cos \phi_{13})}{\sin^3 \phi_{13}}}{\frac{(1 - \cos \phi_{23})^2 (2 + \cos \phi_{23})}{\sin^3 \phi_{23}} \mp \frac{(1 - \cos \phi_{13})^2 (2 + \cos \phi_{13})}{\sin^3 \phi_{13}}} \quad (7)
 \end{aligned}$$

其中, R : 代表每个圆弧半径, ϕ : 代表每个圆弧角度.

Jeong 等^[63]采用相分离法将纳米粒子在限定聚合共混合物中优先分配来制备磁性 Janus 粒子, 在三种聚合物(PMMA、PVA 和 PVP)中与 Fe_3O_4 纳米粒子在溶剂蒸发后经历相分离, 从而形成各向异性的颗粒. 采用式(7)对所得颗粒形态以及在聚合共混合物不同体积比下进行分析, 蒸发溶剂诱导的相分离对非平衡颗粒形态起着重要作用.

第二种是聚合物之间的相互作用形成的纳米粒子. 两种不相容聚合物之间是相互独立存在的, 由于聚合物的合成过程涉及许多参数, 如各成分的相容性、组成、交联度、界面张力和制备方法等^[64,65]. Sheu 等^[66]将单分散聚苯乙烯胶乳在苯乙烯-二乙烯基苯混合物中通过种子乳液聚合来制备聚苯乙烯/聚苯乙烯胶乳交联的聚合物网络(IPN). 在溶胀和聚合过程中, 单体与 IPN 发生分离, 通过分析溶胀和聚合过程中的自由能变化, 研究了相分离的热力学、成核和生长机理, 描述了相分离的形成过程. 通过 Flory-Rehner 溶胀方程描述溶胀和聚合过程中的自由能变化, 发现各相的共混合物形态和组成主要由两种聚合物组分之间的相互作用决定, 相分离遵循 Flory-Huggins 理论^[67]:

$$\begin{aligned}
 \chi &= (\bar{\rho}_A - 1) \frac{\sqrt{v_A v_B}}{N_A v_B \phi_B} \phi_A \ln \phi_A + (\bar{\rho}_B - 1) \frac{\sqrt{v_A v_B}}{N_B v_B \phi_A} \phi_B \ln \phi_B \\
 &\quad + \bar{\rho}_A \bar{\rho}_B \sqrt{v_A v_B} (\delta_{A,O} - \delta_{B,O}) \cdots \\
 &\quad + (\bar{\rho}_A - \bar{\rho}_B) (\delta_a^2 - \delta_b^2) \sqrt{v_A v_B} \quad (8)
 \end{aligned}$$

其中, ϕ : 体积分数, N : 体积的分段数, v : 分子的玻尔兹曼常数, χ : Flory-Huggins 相互作用参数.

$$\chi = \frac{\ln\left(\frac{p}{p_0}\right) - \ln\phi_A - \left(1 - \frac{V_A}{V_B}\right)\phi_B}{\phi_B^2} \quad (9)$$

其中, p : 溶剂的蒸汽压。

Flory-Huggins模型的准确性取决于组分间相互作用参数 χ 的稳定性和可靠性, 这可以通过实验测量或平衡计算。式(9)可以给出二元聚合物溶液中Flory-Huggins相互作用参数(χ)与溶剂蒸汽压的关系。

3 多模式联合抗肿瘤Janus纳米平台

目前, 初步应用于临床的光热疗法(PTT)、磁热疗法(MHT)、光动力疗法(PDT)等及已被广泛应用于临床的化学疗法、放射疗法(RT), 在抑制肿瘤扩散方面都已取得较好的治疗效果, 但长期使用抗癌药诱发的多药耐药使化学疗法的应用受到局限, 化学药物被吞噬细胞快速清除及其非特异性分布容易引起全身毒性; 外部输入能量到达肿瘤部位过程中能量的衰减导致PTT效率降低; 肿瘤组织所处缺氧环境对电离辐射不敏感, 阻碍RT和PDT的治疗效果等, 使得仅仅依靠单一治疗方式不能彻底消除肿瘤细胞, 导致肿瘤的治疗效果不佳。为了克服单一模式的缺点, 研究者应用多模式联合疗法, 如化疗/PTT、化疗/PDT、化疗/RT/PTT等使用两种或多种治疗方法联合治疗, 在抑制肿瘤生长方面成效显著。化疗/免疫疗法、化疗/基因疗法、化疗/化学动力疗法等3种模式基于Janus平台进行协同治疗的研究相对较少, 但大量研究表明, Janus材料在联合治疗上相对其他结构材料具有一定优势。

3.1 基于化疗的两种模式协同治疗

3.1.1 化疗/PTT

光热疗法是由光热转化剂(PTCA)将光能转化为热量来抑制癌细胞生长的治疗模式^[68]。PTT的作用强弱主要取决于PTCA性能, 由于生物组织的穿透位于NIR区域内, PTCA除了无毒和靶向肿瘤的特性外, 还应具有较强的NIR吸收能力, 将NIR光转换为热量。有研究表明PTT可以增强化疗效果, 抗癌药物在高温下可能表现出协同作用, 如多金属氧酸盐(POM)具有光热转化效应, 提高了纳米材料装载阿霉素(DOX)的内部温度, 实现了生物响应和近红外光共同增强化学光

热疗法^[69]。

近年来, 研究者发现金纳米棒(AuNRs)能够将吸收的辐射转化为热能, 表现出良好的光热效应得到广泛的应用。Fang等^[70]通过种子生长法在AuNRs上部分包裹介孔二氧化硅($mSiO_2$)作为化学-光热治疗, 装载DOX形成的药物递送系统(AuNRs@mSiO₂-DOX)对HeLa细胞的活力值为6.65% (20 μ g/mL), $mSiO_2$ 壳层的部分包裹降低了AuNRs对正常细胞的毒性。如图6所示, Zhang等^[71]采用种子介导方法制备得到章鱼型Janus纳米粒子(PEG-Au-PAA/ $mSiO_2$ -LA), 以聚丙烯酸包裹的Au纳米粒(AuNRs)为模板, 优先在聚丙烯酸(PAA)侧长出介孔二氧化硅壳, 将乳糖酸(LA)修饰介孔二氧化硅侧, 用甲氧基-聚(乙二醇)-硫醇(PEG)修饰Au表面来提高其稳定性, 装载DOX的药物递送系统(DOX-PEG-Au-PAA/ $mSiO_2$ -LA)作用于肿瘤细胞(HepG2细胞)的活力值为6% (100 μ g/mL)。AuNRs的光热效应应用于PTT, 制备得到的Janus纳米材料具有pH和近红外(NIR)双响应释放特性, 与单独使用化学疗法或光热疗法相比, 在808 nm近红外光照射下, PEG-Au-PAA/ $mSiO_2$ -LA纳米粒子装载DOX在动物和细胞水平上均表现出明显的细胞毒性, 用于主动靶向和化学光热癌症治疗。其制备机理如下:

实验过程中, 当水与异丙醇(IPA)的比例逐渐减小时, 观察到从Au-PAA核-壳NP的结构转变为Au-PAA JNP。由PAA全部包裹Au NPs逐渐变换到部分包裹的Au-PAA JNPs, 这种变化与界面能的变化相关, 公式如下:

$$S = \sigma_{Au-solvent} - (\sigma_{Au-PAA} + \sigma_{PAA-solvent}) \quad (10)$$

其中, S : 扩散系数, $\sigma_{Au-solvent}$: Au在溶剂中的界面能, $\sigma_{PAA-solvent}$: PAA在溶剂中的界面能, σ_{Au-PAA} : Au和PAA之间界面能。当扩散系数 $S > 0$, 此时Au-PAA形成的是核-壳纳米粒子。随着IPA的增多, 当水/IPA比例减小时, $\sigma_{Au-solvent}$ 和 $\sigma_{PAA-solvent}$ 成比例减小, 但是 $\sigma_{Au-solvent}$ 减少的量比 $\sigma_{PAA-solvent}$ 多, $\sigma_{PAA-solvent} > \sigma_{Au-solvent}$, 此时 $S < 0$, 形成部分包裹的Janus结构。

3.1.2 化疗/PDT

PDT是通过指定波长光激发后, 光敏剂(PS)被选择性地激活而产生活性氧(ROS), 从而诱导癌细胞死亡^[72]。PDT是一种典型的非侵入性光激发治疗, 已经

图6 章鱼型PEG-Au-PAA/mSiO₂-LA Janus NPs的制备及在体内外抗癌研究^[71] (网络版彩图)

Figure 6 Preparation of octopus-type PEG-Au-PAA/mSiO₂-LA Janus NPs and their anticancer studies *in vivo* and *in vitro* ^[71] (color online).

成功地应用于临床, 对食道癌、皮肤癌和非小细胞肺癌治疗较成功^[73]。由于光照射的针对性, 可以选择在肿瘤部位进行光激发产生ROS, 从而降低PDT的副作用。但是, PDT的组织穿透能力有限, 阻碍其在深层肿瘤的治疗。为了克服PDT的组织穿透限制, 有效治疗深层部位肿瘤, 研究者使用了光转换NPs, 如上转换纳米粒子(UCNPs)^[74]和闪烁的纳米粒子(SCNPs)^[75], 它们能够将长波近红外光($\lambda \approx 800$ 或 980 nm)和高能X射线辐射转换为紫外可见光应用于肿瘤细胞。Tian等^[76]通过可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合和点击化学结合的方法而形成两亲性Janus大分子刷, 含卟啉的Janus大分子刷, 将卟啉作为光敏剂和DOX载体, 每个分子上均带有四苯基卟啉(TPP)和聚(2-(二异丙基氨基)乙基甲基丙烯酸酯)(PDPA)侧链, 将PDT和化学疗法结合在一起对肿瘤细胞(4T1细胞)表现出较高的抑制作用(25%)。体内外实验证实, 装有DOX的大分子刷NPs表现出较高的光毒性, 且显著抑制肿瘤生长。合成机理如图7所示。

通过RAFT聚合和点击化学方法形成Janus两亲性大分子刷, Janus大分子刷进行自组装, 其纳米材料的大小主要取决于PDPA侧链的质子化, 当PDPA侧链质子化时, TPP单元之间的距离进一步增加, 纳米材料厚度变大。组装过程中化学结构变化, 其中分子质子化

后, PDPA链变为亲水性。图8为在不同pH条件下Janus大分子刷的自组装形态的示意图。在接近中性时, Vesicle1的壁由几层卟啉单元组成, 由折叠的PDPA侧链隔开。与中性条件相比, Vesicle2的壁更薄, 在弱酸性条件下产生的卟啉几乎由单层含卟啉的Janus刷组成, 并且由于静电排斥作用, 质子化的PDPA链将卟啉单元分离。

3.1.3 化疗/SDT

声动力疗法(SDT)是一种基于超声的治疗方法, 它通过产生活性氧(ROS)和使用超声增敏剂的超声空化来杀死癌细胞^[77]。化疗药物的高毒性和某些癌细胞的耐药性抑制了其单一应用的前景。癌细胞缺氧环境抑制了PDT效果, 有研究者为了克服癌细胞周围缺氧的局限性, 将声动力疗法作为替代疗法^[78]。Wan等^[79]采用薄膜水化法以DOX与声敏剂血卟啉(HP)复合为核, 将Pluronic F68涂在表面形成核-壳结构的纳米胶束(HPDF)。在是否有超声(US)刺激下, HPDF(DOX浓度为 $0.1 \mu\text{g/mL}$)与乳腺癌细胞(MCF-7)共孵育, 细胞活力值从50%降低至22%, US刺激明显抑制了肿瘤细胞生长。由于肿瘤异常脉管系统和致密的细胞外基质限制了深层肿瘤组织的渗透, 阻碍了SDT的疗效。为了提高SDT的治疗效果, 如图9所示, Lin等^[80]通过在Au

图7 Janus大分子刷子和DOX的自组装^[76] (网络版彩图)
Figure 7 Self-assembly of Janus macromolecular brush and DOX^[76] (color online).

NPs的一侧异质外延生长MnO来合成不对称的Janus-Au-MnO NP, 对MnO表面用疏水性聚合物1,4-苯丙酮二亚甲基硫缩酮(PPADT-SH)修饰, 通过共价Au-S键将亲水性硫醇化聚乙二醇(PEG-SH)锚定在Au表面, 通过Janus纳米粒子(Au-MnO)自组装, 一部分是亲水性PEG-SH, 另一部分为疏水性聚合物PPADT-SH, 合成双响应两亲性JNP@PEG/PPADT. 构建双响应JNP囊泡(JNPVes)作为一种新型超声增敏剂, 在超声刺激下, 这些囊泡首先分解成小的JanusAu-MnO NP, 其次在肿瘤

细胞过表达的谷胱甘肽作用下, 小的Au-MnO NP分解成Au NPs和Mn²⁺. 由于空穴作用和Mn²⁺的增加, 提高了ROS的产生和NPs的渗透性, 在US刺激下, JNPVes作用于MCF-7细胞的活力值为25% (200 μg/mL), 增强了SDT的治疗效果. 合成机理如下.

两亲性的JNP@PEG/PPADT NP通过油包水乳化方法自组装成囊泡, 根据浓度的不同, 形成二聚体, 链和囊泡的纳米结构. 如图10所示, JNP@PEG/PPADT在不同极性溶剂中的取向是由亲水和疏水相互作用决定的, 当JNP@PEG/PPADT疏水性端面对面与水相互混合并形成二聚体, 随着浓度的增加多聚体结构发生变化. 相反, 在氯仿溶剂中可以看到亲水端相对排列. 当Au NPs表面用PEG修饰面朝外时有助于JNP Ves的循环, 并通过封装保护MnO免受外部环境的影响, 设计的JNP Ves具有很好的生物相容性.

3.1.4 化疗/GT

基因疗法(GT)是将外源性正常基因或有治疗作用的基因通过载体或其他途径导入细胞来抑制肿瘤生长或治疗其他疾病的方法. 将遗传物质递送到病变细胞, 以补充异常基因或表达特定蛋白质, 从而避免因化学疗法中长期服用高剂量的抗肿瘤药物使癌细胞产生多药耐药性(MDR), 导致化学药物治疗效率降低的问题^[81]. 某些类型的siRNA可以抑制与多药耐药相关蛋白的表达(如多药耐药蛋白1(MRP1)、Polo样激酶1(Plk-1)、B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)等)来改善化疗效

图8 Brush1的制备机理及不同pH下的自组装示意图^[76] (网络版彩图)
Figure 8 Preparation mechanism of Brush1 and schematic diagram of self-assembly under different pH^[76] (color online).

图 9 两亲JanusAu-MnO₂ NPs自组装示意图(a)及协同抗肿瘤研究(b)^[80] (网络版彩图)

Figure 9 Schematic diagram of the self-assembly of amphipathic JanusAu-MnO NPs (a) and the study of cooperative anti-tumor (b) [80] (color online).

图 10 JNP Ve在不同溶剂中的组装纳米结构图^[80] (网络版彩图)

Figure 10 The assembled nanostructures of JNP-Ve in different solvents [80] (color online).

果^[82~84]。通过纳米载体递送siRNA和药物可以协同(GT/化疗)增强肿瘤的抑制作用^[85]。过表达的P-糖蛋白(P-gp)主要负责药物外排,抑制P-gp的表达可以降低

MDR和提高细胞内药物浓度, 增强化疗效果^[86]。如图11所示, Lee等^[87]通过Stöber法制备多孔二氧化硅纳米颗粒(DpSN), 其DpSN有两个结构域: (1) 大孔径核心(带正电荷)用于装载带负电荷的siRNA; (2) 小孔径分支结构搭载阿霉素, 通过1-金刚烷硫醇与 β -环糊精之间的相互作用进行封端, 用于协同基因/化疗联合抗肿瘤。DpSN形成的机理: Volmer-Weber生长在DpSN的形成中起着关键作用, 通常用于构建Janus纳米结构。纳米结构形成的驱动力主要由组分之间的表面能差决定。

$$\Delta\sigma = \sigma_{\text{branch-Solvent}} + \sigma_{\text{branch-SpSN interface}} - \sigma_{\text{SpSN-Solvent}} \quad (11)$$

其中, $\sigma_{\text{branch-Solvent}}$: 分支纳米结构与相邻溶剂分子表面能; $\sigma_{\text{SpSN-Solvent}}$: SpSN界面与相邻溶剂分子表面能; $\sigma_{\text{branch-SpSN interface}}$: 表示生长模板SpSN与新形成的分支结构之间的界面能。

正如之前的报道, 当 $\Delta\sigma>0$ 时, 以Volmer-Weber生长模式, 在核心粒子上形成分支纳米结构; 当 $\Delta\sigma<0$ 时, 通过Frank-van der Merwe生长模式形成核-壳纳米结构^[3]. 当 $\sigma_{\text{branch-solvent}}$ 与 $\sigma_{\text{branch-SpSN}}$ 界面之和大于 $\sigma_{\text{SpSN-solvent}}$ 时, 形成分支DpSN结构.

3.1.5 化疗/CDT

化学动力疗法(CDT)作为一种新兴的治疗方法, 将细胞内过表达的 H_2O_2 转化为高细胞毒性的羟基自由基破坏肿瘤细胞, 在不需要外部刺激情况下会导致严重的氧化损伤^[88]. CDT既不需要 O_2 也不需要外部能量, 可以防止治疗过程中能量的衰减. 当与化学治疗方法结合时, 可以明显提高肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性^[89,90]. Huang等^[91]通过合成金属有机骨架(ZJU-16)

图 11 DpSN递送系统的形成过程示意图^[87] (网络版彩图)

Figure 11 Schematic diagram of the formation process of DpSN delivery system [87] (color online).

负载阳离子(Mn^{2+})和阴离子药物布洛芬钠(IBUNa)实验得到药物递送系统($\text{Mn}\&\text{IBUNa}\text{@ZJU-16}$), 作用于4T1细胞的活力值为70% (150 $\mu\text{g/mL}$). 与单独负载 Mn^{2+} 的递送系统相比, $\text{Mn}\&\text{IBUNa}\text{@ZJU-16}$ 递送系统不仅提高了 Mn^{2+} 的负载效率, 同时提高了CDT的治疗效果. Zhang等^[92]合成 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ 纳米颗粒(JFSNs), 将葡萄糖氧化酶(GOx)缀合在其表面(JFSNs-GOx), 在GOx的催化下, 肿瘤细胞内的葡萄糖被转化为葡萄糖酸和 H_2O_2 , 在肿瘤酸性微环境中, 葡萄糖酸能够促进 Fe^{3+} 的释放, 其中部分 Fe^{3+} 容易被细胞内GSH还原为 Fe^{2+} . 葡萄糖分解反应产生的过氧化氢类似Fenton反应转化为羟基自由基的过程, 具体如下:

CDT与其他由ROS介导的治疗方式不同, 从Fenton反应($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$)或Haber-Weiss反应($\text{O}_2^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{O}_2$)机理可知, 在不同催化剂条件下, 活性较低的 H_2O_2 能够产生细胞高毒性的羟基自由基, 从而诱导DNA损伤、脂质体氧化(LPO)和其他生物大分子等不可逆转的损伤^[93].

3.1.6 化疗/RT

放射疗法(RT)是常用的抑制肿瘤生长方法之一, 其中在临床中应用广泛的是X射线疗法, 其通过破坏肿瘤组织的DNA来抑制肿瘤细胞的增殖, 同时对正常组织的副作用小^[94,95]. 通过CT成像的精确定位, RT将高能量(MeV)的电离辐射聚集到肿瘤部位进行治疗, 从而对正常组织的辐射降到最低^[96]. 由于实体瘤血管中氧气供应不足导致肿瘤部位缺氧, 使得肿瘤细胞对RT的电离辐射不敏感, 阻碍了RT治疗效果^[97]. Zhang等^[98]通过共沉淀法制备基于铋(可用作放射增敏剂)的介孔纳米材料(NBOF), 装载肝细胞癌多激酶抑制剂索拉非尼(SOR), 通过外表面接枝聚乙二醇和叶酸共轭物(P-FA), 从而形成NBOF@SOR-P-FA纳米药物递送系统. 与游离的SOR(45%)相比, 将NBOF@SOR-P-FA(30%)与放射疗法相结合, 可有效抑制肿瘤细胞

(SMMC-7721)的生长. 为了克服低氧引起的肿瘤细胞对电离辐射不敏感, 将RT与其他治疗方式结合增强对实体瘤的治疗效果. 如图12所示, Wang等^[99]采用改良的溶胶-凝胶法制备金-中孔二氧化硅Janus纳米粒子(GSJNs)用于装载DOX, 在中孔二氧化硅表面进行叶酸(FA)修饰可以靶向肝癌细胞(HCC). 在X射线辐射下, FA-GSJNs-DOX作用于SMMC-7721细胞的活力值为6% (25 $\mu\text{g/mL}$), 将化疗和RT的组合具有明显的抗癌作用. 与同类核-壳纳米粒子FA-GSCNs-DOX (20%, 25 $\mu\text{g/mL}$)相比, Janus纳米粒子(FA-GSJNs-DOX)对肿瘤细胞毒性明显高于FA-GSCNs-DOX, 可更有效地抑制肿瘤生长.

3.1.7 化疗/MHT

磁热疗(MHT)是将电磁能(由高频交变磁场(AMF)产生)转化为热能的一种新型治疗方法, MHT可以引起蛋白质变性、DNA损伤、信号传导中断、细胞生长抑制和凋亡^[100,101]. MHT由于磁场的强大组织穿透能力, 可治疗深度肿瘤. 超顺磁性 Fe_3O_4 NP具有强磁性和低生物毒性, 可以在外磁场作用下有效靶向肿瘤部位, 并借助高频交变磁场迅速升高温度热消融肿瘤^[102]. Kumar等^[103]将PEG-二酸作为稳定剂制备的磁性介孔 MgFe_2O_4 纳米颗粒(MMNs), 装载DOX形成的药物递送系统(DOX-MMNs)作用于HeLa细胞, MHT处理前后的HeLa细胞死亡率分别为65%和90% (20 $\mu\text{g/mL}$), 化疗和磁热疗组合能够较好地诱导肿瘤细胞凋亡. Xing等^[104]设计了Janus磁性介孔二氧化硅纳米颗粒(JanusM-MSNs)用于磁靶向, 搭载姜黄素

图12 金-中孔二氧化硅的合成过程及HCC的治疗^[99] (网络版彩图)

Figure 12 The synthesis process of gold-mesoporous silica and the treatment of HCC ^[99] (color online).

的M-MSNs Janus (JanusM-MSNs-Cur)在外部磁场存在下增强了细胞内化作用,从而促进JanusM-MSNs-Cur的抗肿瘤效果. Shao等^[105]通过各向异性生长法制备了具有可控长度的介孔二氧化硅棒状,获得均匀Janus $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{mSiO}_2$ 纳米粒子.采用一步合成法制备具有磁性 Fe_3O_4 头和介孔 SiO_2 体的新型Janus颗粒,磁性的 Fe_3O_4 NP可以提高通透性和滞留(EPR)效应,介孔 SiO_2 用于装载DOX,形成“纳米子弹”药物递送系统(M-MSNs-DOX).合成机理如图13所示.

通过调节 $[\text{TEOS}]/[\text{Fe}_3\text{O}_4 \text{ NP}]$ 的摩尔比可以控制Janus颗粒的纵横比. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{mSiO}_2$ Janus纳米粒子的合成由两个关键步骤来控制: (1) 胶体表面上低序聚集体的自组装,可以通过降低固液界面能来实现. (2) 有序介孔结构的生长,从沿着轴向和径向的聚集体开始,在二氧化硅生长开始时,借助于二氧化硅种类和表面活性剂分子之间的协同组装,将二氧化硅聚集体锚定在 Fe_3O_4 NP的表面上,然后发生二氧化硅介孔结构的连续生长,直到形成最终的 SiO_2 棒为止.有两个关键参数对纳米颗粒的形貌起着重要作用,一个是水基反应,另一个是 Fe_3O_4 NP.当溶胶-凝胶反应在乙醇溶液或水-乙醇混合物中发生时,形成核-壳结构的 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{mSiO}_2$.然而,当在水溶液中进行反应时,将获得棒状中孔二氧化硅.另一方面,如果没有 Fe_3O_4 NP,则二氧化硅纳米棒的尺寸分布相对较大.随着 Fe_3O_4 NP底物的存在,Janus纳米颗粒的单分散性得到了极

大的改善.

3.2 基于化疗的多模式协同治疗

3.2.1 化疗/RT/PTT

众所周知,缺氧的肿瘤微环境明显降低了癌细胞对X射线辐射的敏感性,这使得放射性疗法(RT)对缺氧性实体瘤方面的治疗无效^[106].据报道,由PTT引起的热疗能够加速肿瘤内血流,从而改善肿瘤的氧合作用,抵消低氧引起的抗辐射性,从而增强RT疗效^[107].金纳米三角形由于其在近红外(NIR)区域的最大表面等离子体共振和辐射敏化而在PTT中显示出极好的潜力^[108].但是,由于细胞毒性强和较低的载药量,使金纳米三角形的应用受到了限制. Wang等^[109]借助介孔二氧化硅将金三角-介孔二氧化硅纳米结合形成递送系统(GT-MSNs),表明递送系统具有较好的生物相容性,化疗/RT/PTT协同可明显抑制肝癌细胞的生长.

由于化疗引起的全身毒性和RT对正常细胞的损伤,研究者发现小檗碱(Ber)具有低毒性和抗放疗保护作用,可作为一种新型的肝癌化疗药物使用. Li等^[110]通过改良的溶胶-凝胶法,将原硅酸四乙酯(TEOS)作为二氧化硅来源,十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)作为模板,以GNRs为底物,将介孔二氧化硅选择性地部分包裹于GNRs表面形成JGMSNs,将叶酸修饰于JGMSNs表面,以实现靶向于肿瘤细胞.将Ber搭载在Janus金介孔二氧化硅纳米(FA-JGMSNs-Ber)载体上,表明FA-JGMSNs-Ber增强了Ber治疗,且对辐射诱导正常细胞有较好的保护作用,化疗/RT/PTT联合可实现高效和安全的肝癌治疗.合成机理如图14所示.

GNRs- mSiO_2 Janus NPs的形貌很大程度上由GNRs和TEOS的比例决定,当GNRs浓度固定时,通过控制TEOS的加入量来调节GNRs- mSiO_2 Janus NPs的长度.在GNR和CTAB的混合溶液中加入15 μL TEOS时,硅棒的长度与直径之比约为1:3.当加入TEOS的量增加时,硅棒的长度与直径之比随之增加.此外,硅棒的长度可以通过反应时间来调节,随着反应时间的延长,二氧化硅沿CTAB胶束生长,此时硅棒的长度和直径变大,所以通过合理控制TEOS的量和反应时间可以得到不同尺寸的硅棒.如图15所示,根据研究者实验验证^[111],认为CTAB胶束作为模板优先在表面能最低的GNR表面黏附,在加入TEOS后,GNR的一侧形成少量二氧化硅,然后二氧化硅生长并沿着棒状胶束组装,直

图13 M-MSNs-DOX Janus纳米子弹的合成过程示意图及体内药物释放^[105] (网络版彩图)

Figure 13 Schematic diagram of the synthesis process of M-MSNs-DOX Janus nano-bullets and drug release *in vivo* ^[105] (color online).

图 14 Janus金介孔二氧化硅纳米载体协同诱导癌细胞损伤^[110] (网络版彩图)

Figure 14 Janusgold mesoporous silica nanocarriers synergistically induce cancer cell damage^[110] (color online).

图 15 Janus结构的合成及应用示意图^[111] (网络版彩图)

Figure 15 Synthesis and application schematic diagram of Janus-structure^[111] (color online).

到获得GNR-mSiO₂ Janus NPs.

3.2.2 化疗/成像/PTT

通过成像和PTT的结合形成的成像引导光热疗法已成为一种有希望的精确治疗方法^[112]. 它可以在治疗之前可视化肿瘤的大小和位置, 并可以实时评估治疗期间和之后的治疗效率. Liu等^[28]制备了含有金纳米颗粒(AuNPs)和磁性NP (MNPs)整合的磁等离子体Janus囊泡(JVs), 用于体内癌症成像. 通过静脉注射对肿瘤进行体内光声(PA)和磁共振(MRI)成像. 与没有磁场的对照组相比, 在外部磁场存在的情况下, JVs在肿瘤

部位的积累显著增加, 从而使PA和MRI成像中的信号增强约2~3倍. Zhang等^[113]通过晶种生长法, 在一维AuNR上通过侧面聚丙烯酸(PAA)特异性生长形成AuNR/PAA JNP, 添加硝酸锌(Zn(NO₃)₂)和咪唑(Hmim)后, AuNR/PAA JNP的PAA侧可形成沸石咪唑骨架8(ZIF-8), 进而制得AuNR/ZIF-8 JNP. 对AuNRs暴露的侧表面进行LA修饰, 实现对肝癌的靶向, AuNRs在NIR区域具有较高吸收和可调的表面局部等离子体共振(LSPR), 可被用于癌症治疗. 在NIR照射下, DOX-LA-AuNR/ZIF-8作用于HepG2细胞的活力值为20% (25 μg/mL), 化疗和PTT组合明显提高了肿瘤细胞的抑制率. 合成机理如图16所示.

将PAA、NH₃·H₂O和IPA依次加入AuNR溶液中, 调节水与IPA不同比例可使PAA优先涂覆在AuNRs的纵向侧的一部分上, 在此过程中, 界面能 $\sigma_{\text{AuNR-PAA}}$ 、 $\sigma_{\text{AuNR-solvent}}$ 和 $\sigma_{\text{PAA-solvent}}$ 的变化使扩散系数 S 可计算如下:

$$S = \sigma_{\text{AuNR-solvent}} - (\sigma_{\text{AuNR-PAA}} + \sigma_{\text{PAA-solvent}}) \quad (13)$$

当扩散系数小于0时, AuNRs部分涂覆. 此外, 在AuNR/PAA JNP的不同结构域进行不同功能材料的修饰, 如在AuNR/PAA JNP溶液中加入Zn(NO₃)₂和咪唑(Hmim), 可选择性地在PAA部分生长ZIF-8, ZIF-8被固定在AuNRs纵向侧的一部分上, AuNRs端部的未涂覆

图 16 LA-AuNR/ZIF-8 JNPs的合成示意图及体内研究^[113] (网络版彩图)

Figure 16 Synthetic schematic diagram and *in vivo* study of LA-AuNR/ZIF-8 JNPs^[113] (color online).

部分暴露有利于进一步修饰。

3.2.3 多种化疗药物协同

两种治疗药物的协同组合或多模式治疗策略可克服严重的耐药性, 并防止与传统高剂量单药治疗癌症相关的肿瘤复发, 以达到理想的治疗指标^[114]。当在同一存储空间中同时装载双药时, 每种药物的释放无法独立控制。另外, 负载的多种药物可能彼此相互作用, 导致不利影响, 特别是对于具有不同化学性质(例如, 亲水性/疏水性、酸/碱等)的药物^[115]。临床上广泛使用联合化疗的方法来治疗各种癌症, 特别是对于最常见的恶性肿瘤之一的肝细胞癌(HCC), 将细胞抑制性多激酶抑制剂和细胞毒性化学药物联合使用是一种潜在的治疗方法。Zhang等^[116]尝试设计了一种完全不同的新型两亲性聚(3-己内酯)-金纳米笼/氢氧化铁-聚(丙烯酸) (PCL-AuNC/Fe(OH)₃-PAA)JNPs, 装载DOX和多西紫杉醇(Dtxl)。Au表面等离子共振(SPR)效应能够实现NIR刺激药物释放以及热消融。在PAA侧选择性地生长Fe(OH)₃使其具有pH刺激响应、成像和负载亲水性药物。

由于JanusNPs (JNPs)的异质结构、表面不同特点等特点, 其可在不同域中容纳不同溶解度的药物, 而不会互相影响^[117]。Li等^[118]通过各向异性诱导成核和种子生长法制备的UCNP@SiO₂@mSiO₂&PMO (UCNP=上转换纳米粒子, PMO=周期性中孔有机二氧化硅)多功能双室纳米复合材料, 在球型UCNP@SiO₂@mSiO₂纳米颗粒表面上形成有序介孔结构的单晶PMO纳米立方体, 可实现热量和NIR双响应控制两种药物的释放。合成机理如图17所示。

该复合纳米材料的形成机制是通过表面活性剂模板方法, 使用与阳离子表面活性剂CTAB相同的结构导向剂, 实现介孔结构CTAB/硅酸盐胶束组装, 并在核壳表面通过异质成核。在核-壳结构UCNP@SiO₂@mSiO₂纳米球上形成成核位点后, PMO晶体的生长方式主要取决于BTEE的水解环境和所得PMO的介孔结构。CTAB/硅酸盐胶束在UCNP@SiO₂@mSiO₂的表面上成核后(在较小的区域内, 纳米球的表面可以近似为平面), 总表面能的变化 $\nabla\sigma$ 随整个沉积过程可以表示为

$$\nabla\sigma = \sigma_{\text{PMO-solvent}} + \sigma_{\text{PMO-SiO}_2} - \sigma_{\text{SiO}_2\text{-solvent}} \quad (14)$$

图 17 双室Janus介孔二氧化硅纳米复合材料UCNP@SiO₂@mSiO₂&PMO的合成示意图^[118] (网络版彩图)

Figure 17 Synthetic schematic diagram of dual-chamber Janus mesoporous silica nanocomposite UCNP@SiO₂@mSiO₂&PMO [118] (color online).

其中, $\sigma_{\text{PMO-solvent}}$: PMO在溶剂中的表面能, $\sigma_{\text{SiO}_2\text{-solvent}}$: UCNP@SiO₂@mSiO₂在溶剂中的表面能, $\sigma_{\text{PMO-SiO}_2}$: PMO和UCNP@SiO₂@mSiO₂之间的固-固界面能。

如图18所示, 当 $\sigma_{\text{PMO-solvent}} > \sigma_{\text{SiO}_2\text{-solvent}}$ 时, 则 $\nabla\sigma > 0$ ($\sigma_{\text{PMO-SiO}_2}$ 很小, 因为PMO和UCNP@SiO₂@mSiO₂之间-Si-O-Si-结构相似), 这意味着CTAB/硅酸盐胶束很难在UCNP@SiO₂@mSiO₂的表面扩散。因此, PMO在非均质方向上的势能高于均质方向, 从而导致各向异性生长(以Volmer-Weber模式), 形成具有均匀立方体形态的单晶PMO纳米颗粒。随着 $\sigma_{\text{PMO-solvent}}$ 减少, $\sigma_{\text{SiO}_2\text{-solvent}}$ 增加, $\nabla\sigma < 0$, 所以PMO在UCNP@SiO₂@mSiO₂纳米颗粒上的扩散要容易得多, 呈现层状生长(以Frank-van der Merwe模式), 形成同心核@壳@壳@壳结构的纳米复合材料。

3.3 三种以上多模式治疗

两种/三种协同疗法显示出比单一疗法更好的抗癌作用, 多模式协同治疗具有可以在低剂量的作用下实现最佳的治疗效果, 进一步降低毒副作用, 实现较高的肿瘤抑制率等^[119]特点。成像引导的癌症治疗方法在生物医学领域引起了广泛关注, 与单一成像模式相比, 多模态成像显示出更准确的诊断效果^[120,121]。近年来, 多模态成像和协同疗法相结合用于肿瘤治疗显示出更精确的诊断和治疗作用。如图19所示, Wang等^[122]通过氧化还原方法合成了硒化铜-金Janus纳米粒子

图 18 在不同的水/乙醇比例中纳米材料的生长机理^[118] (网络版彩图)

Figure 18 The growth mechanism of nanomaterials in different water/ethanol ratios ^[118] (color online).

($\text{Cu}_{2-x}\text{Se-Au}$ JNPs). Cu_{2-x}Se 作为光热转化剂, 将外部近红外光(NIR)转化为热量用作光热疗法(PTT), AuNPs减弱计算机断层(CT)成像的X射线. Cu^{2+} 可以与 H_2O_2 相互作用生成羟基自由基用于化学动力疗法(CDT). 在Au核存在下, 光诱导 Cu_{2-x}Se 发生电子空穴分离, 通过光催化过程将 OH^- 转化为羟基自由基(该过程为光催化疗法(PCT)). 将正常细胞(HUVEC)和4T1细胞分别与Janus纳米粒子共孵育, HUVEC细胞的活力值>80%, 而4T1细胞的细胞活力降低至42.6%, 表明纳米粒子对癌细胞毒性具有特异性识别能力. $\text{Cu}_{2-x}\text{Se-Au}$ JNPs将PTT/CDT/PCT多模式和CT/光声/红外热成像技术联合进行抗肿瘤治疗, 避免了化疗引起的全身毒性和多药耐药性, 可对肿瘤进行精确的诊断和治疗.

如表1所示, 对于不同结构的NPs和JNPs多模式联合的药物递送系统应用于抗肿瘤效果对比分析可知, 相对于NPs来说, 作用于同一种细胞, JNPs药物递送系统具有一定的优势.

3.4 不同多模式联合抗肿瘤的应用对比分析

表2为不同类型的治疗方法对肿瘤细胞抑制情况, 对人肝癌细胞SMMC-7721进行细胞毒性评价, 与游离的Ber组对SMMC-7721细胞毒性相比(60%, 12.5 $\mu\text{g/mL}$), Chemotherapy/RT/PTT组(45%, 12.5 $\mu\text{g/mL}$)对细胞表现出更强的抑制作用. 使用MTT法对HepG2细胞进行分析, 在24 h内, Chemotherapy/PTT组诱导大量的细胞死亡(94%), 化学疗法和PTT的组合有较好的协同治疗效果. 与单一化学药物相比, 双药装载对HepG2细胞具有更高的细胞毒性, 表明多

图 19 $\text{Cu}_{2-x}\text{Se-Au}$ JanusNPs的制备过程及协同抗肿瘤示意图^[122] (网络版彩图)

Figure 19 Schematic diagram of the preparation process of $\text{Cu}_{2-x}\text{Se-Au}$ JanusNPs and synergistic anti-tumor ^[122] (color online).

种药物协同可以提高化疗效果. 是否存在NIR激光照射的情况下, 对HeLa细胞进行体外细胞毒性评价, NIR激光照射组的细胞活力下降了, Chemotherapy/PTT组对HeLa细胞的抑制率明显高于PTT组. 与单一疗法组相比, 联合治疗组的肿瘤体积抑制率明显提高. 因此, 基于化疗的多模式协同治疗对于肿瘤生长抑制情况优于单一治疗方式.

4 总结与展望

多种模式联合治疗往往比单一疗法效果更有优势, 近年来, 将几种治疗方式集成到一个纳米平台构建多功能纳米材料的研究取得了巨大进步. 具有异质结构多种功能的JNPs可将化学疗法、放射疗法、光热疗法、光动力疗法、磁效应以及成像等多种疗法联合起来, 实现协同抗肿瘤的目的.

随着JNPs合成方法的不断增多以及对其组成和性质研究的深入, JNPs在体内成像、生物传感和药物递送等领域的研究成为近年来的热点之一. 但同时也面临一些问题, 首先, 其形成过程的复杂性限制了大规模生产, 目前大多数研究局限于实验室; 其次, 在制备过程中比较耗时, 使用的溶剂量大, 在后续净化的过程中造成产物损失, 导致产率低, 成本偏高, 经济效益差; 再次, JNPs不同表面化学性质可能产生更复杂的相互作用, 进入细胞的方式是否与均一粒子相似等许多机理研究尚不明确; 最后, 对1999~2016年JNPs的合成和JNPs的应用文章数量进行统计, JNPs合成文章的数量高于其应用的文章数量^[123], 应该更多地探索其新

表 1 不同结构材料协同治疗对肿瘤细胞抑制效果的对比分析

Table 1 Comparative analysis of the inhibitory effects of different structural materials on tumor cells

应用	材料组成	类型	药物	细胞活力	参考文献
SMMC-7721	NPs (UCSNs)	Chemotherapy/RT	CDDP	30%	[97]
	JNPs (GSJNs)	Chemotherapy/RT	DOX	6% (25 µg/mL)	[99]
	JNPs (FA-JGMSNs)	Chemotherapy/RT/PTT	Ber	10% (10 µg/mL)	[110]
	JNPs (GT-MSNs)	Chemotherapy/RT/PTT	TPZ	12% (12.5 µg/mL)	[109]
HepG-2	JNPs (PEG-Au-PAA/mSiO ₂ -LA)	Chemotherapy/PTT	DOX	6% (100 µg/mL)	[71]
	JNPs (M-MSNs)	Chemotherapy/MHT	Cur	18% (100 µg/mL)	[104]
	JNPs (Fe ₃ O ₄ &mSiO ₂)	Chemotherapy/MHT	DOX	10% (10 µg/mL)	[105]
	JNPs (JGMSNs)	Chemotherapy/RT/PTT	Ber	10% (10 µg/mL)	[110]
	JNPs (AuNR/ZIF-8)	Chemotherapy/CT/PTT	DOX	20% (25 µg/mL)	[68]
	JNPs (PCL-AuNC/Fe(OH) ₃ -PAA)	Double-drug synergy	DOX/Dtxl	18%	[116]
	NPs (mTiO ₂ @PPYs)	Chemotherapy/CT/PTT/SDT	HNK	21%	[121]
HeLa	NPs (UCNPs@mSiO ₂ -POM)	Chemotherapy/PTT	DOX	15% (500 µg/mL)	[123]
	JNPs (AuNRs@mSiO ₂)		DOX	6.65% (20 µg/mL)	[69]
	NPs (MMNs-NH ₂ -HA)	Chemotherapy/MHT	DOX	10% (20 µg/mL)	[103]
	JNPs (MSNs-Tf/TAT)	Chemotherapy/RT	SeC	18.6% (1.0 µM)	[96]
	JNPs (UCNP@SiO ₂ @mSiO ₂ &PMO)	Double-drug synergy	PTX/DOX	50%	[118]
4T1	JNPs (Brush)	Chemotherapy/PDT	DOX	25%	[80]
	NPs (ZJU-16)	Chemotherapy/CDT	IBUNa	70% (150 µg/mL)	[91]
	JNPs (Cu _{2-x} Se-Au)	PTT/CDT/PCT/CT	—	42.6%	[122]

表 2 多模式联合抗肿瘤纳米粒子的制备方法、载药、应用、肿瘤体积减少率以及对于癌症细胞活性的分析

Table 2 Preparation method, drug loading, application, tumor volume reduction rate and analysis of cancer cell activity of multi-modal combined anti-tumor nanoparticles

类型	制备方法	药物	应用	细胞活力	肿瘤体积减少率	参考文献
PTT	Modified sol-gel method	—	SMMC-7721	100% (0 µg/mL)	0 (21 d)	[107]
RT		—		65% (0 µg/mL)	45.4% (21 d)	
Chemotherapy		Ber		60% (12.5 µg/mL)	9.09% (21 d)	
Chemotherapy/RT/PTT		Ber, 47.4 wt%		45% (12.5 µg/mL)	90.9% (21 d)	
Chemotherapy/RT/CT	Surface nucleation and seed growth	DOX, 21.8 wt%		10% (25 µg/mL)	98.3% (23 d)	[96]
PTT	-Seeded growth Modified Stober method	—	HepG2	98% (0 µg/mL)	0 (10 d)	[24]
Chemotherapy		Free DOX		30% (100 µg/mL)	83.7% (10 d)	
Chemotherapy/PTT		DOX, 90 wt%		6% (100 µg/mL)	97.9% (10 d)	
Chemotherapy/MHT		DOX, 60 wt%		15% (10 µg/mL)	50% (25 d)	
Multiple chemotherapy synergy	Surface nucleation and seeded growth	DOX, 20 wt% Dtxl, 5 wt%		20% (6.25 µg/mL)	94.7% (10 d)	[106]
Multiple chemotherapy/PTT	Seed growth	DOX, 42.0 wt% HCPT, 9.8 wt%		10% (12.5 µg/mL)	100% (10 d)	[23]
Multiple chemotherapy synergy	Surface nucleation and seeded growth	DOX, 5.4 wt% PTX, 6.6 wt%		50% (50 µg/mL)	—	[107]
chemotherapy	—	FA-Se@DOX	HeLa	27.6% (8 µg/mL)	59.7% (21 d)	[78]
PTT	Seeded growth	—		98% (20 µg/mL)	—	[69]
Chemotherapy/PTT		DOX, 23.3 wt%		20% (20 µg/mL)	—	

的应用领域。基于化疗的JNPs平台在联合治疗上相对于其他结构材料具有一定优势,但是在化疗/免疫疗法、化疗/PTT/PDT、化疗/GT等的研究较少,这也是今后面临的挑战之一。

参考文献

- 1 Zhu L, Chen L. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 40
- 2 Hallajzadeh J, Maleki Dana P, Mobini M, Asemi Z, Mansournia MA, Sharifi M, Yousefi B. *Med Oncol*, 2020, 37: 49
- 3 Cui X, Xiao D, Wang X. *Anti-Cancer Drugs*, 2019, 30: 886–891
- 4 Samocha A, Doh H, Kessenbrock K, Roose JP. *Cancers*, 2019, 11: 1423
- 5 Fan W, Yung B, Huang P, Chen X. *Chem Rev*, 2017, 117: 13566–13638
- 6 Qin SY, Zhang AQ, Cheng SX, Rong L, Zhang XZ. *Biomaterials*, 2017, 112: 234–247
- 7 Li YJ, Lei YH, Yao N, Wang CR, Hu N, Ye WC, Zhang DM, Chen ZS. *Chin J Cancer*, 2017, 36: 52
- 8 Yong Y, Zhang C, Gu Z, Du J, Guo Z, Dong X, Xie J, Zhang G, Liu X, Zhao Y. *ACS Nano*, 2017, 11: 7164–7176
- 9 López V, Villegas MR, Rodríguez V, Villaverde G, Lozano D, Baeza A, Vallet-Regí M. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 26697–26706
- 10 Shaghaghí B, Khoee S, Bonakdar S. *Int J Pharm*, 2019, 559: 1–12
- 11 Le TC, Zhai J, Chiu WH, Tran PA, Tran N. *IJN*, 2019, Volume 14: 6749–6777
- 12 Zhang J, Grzybowski BA, Granick S. *Langmuir*, 2017, 33: 6964–6977
- 13 Agrawal G, Agrawal R. *ACS Appl Nano Mater*, 2019, 2: 1738–1757
- 14 Rahiminezhad Z, Tamaddon AM, Borandeh S, Abolmaali SS. *Appl Mater Today*, 2020, 18: 100513
- 15 Jiang G, Huang Y, Zhang S, Zhu H, Wu Z, Sun S. *Nanoscale*, 2016, 8: 17947–17952
- 16 Chen WH, Tu F, Bradley LC, Lee D. *Chem Mater*, 2017, 29: 2685–2688
- 17 Long S, Chen C, Luo J, Dong H, Wu L, Chen D. *Polym Chem*, 2016, 7: 7170–7176
- 18 Ekanem EE, Zhang Z, Vladislavljević GT. *Langmuir*, 2017, 33: 8476–8482
- 19 Wang H, Li S, Zhang L, Chen X, Wang T, Zhang M, Li L, Wang C. *Nanoscale*, 2017, 9: 14322–14326
- 20 Fan X, Yang J, Loh XJ, Li Z. *Macromol Rapid Commun*, 2019, 40: 1800203
- 21 Zhang Y, Huang K, Lin J, Huang P. *Biomater Sci*, 2019, 7: 1262–1275
- 22 Li Y, Thambi T, Lee DS. *Adv Healthcare Mater*, 2018, 7: 1700886
- 23 Li S, Zhang L, Liang X, Wang T, Chen X, Liu C, Li L, Wang C. *Chem Eng J*, 2019, 378: 122175
- 24 Chen X, Zhang X, Zhang L, Zhao G, Xu S, Li L, Su Z, Liu R, Wang C. *Biomaterials*, 2021, 268: 120541
- 25 Zhang L, Zhang M, Zhou L, Han Q, Chen X, Li S, Li L, Su Z, Wang C. *Biomaterials*, 2018, 181: 113–125
- 26 Zhang L, Li S, Chen X, Wang T, Li L, Su Z, Wang C. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1803815
- 27 Chen P, Song H, Yao S, Tu X, Su M, Zhou L. *RSC Adv*, 2017, 7: 29025–29034
- 28 Liu Y, Yang X, Huang Z, Huang P, Zhang Y, Deng L, Wang Z, Zhou Z, Liu Y, Kalish H, Khachab NM, Chen X, Nie Z. *Angew Chem*, 2016, 128: 15523–15526
- 29 Baletto F, Ferrando R. *Rev Mod Phys*, 2005, 77: 371–423
- 30 Hjrvarsson B, Pentcheva R. *Magnetic Heterostructures*, 2008, doi:10.1007/978-3-540-73462-8
- 31 Heyvaert I, Krim J, Van Haesendonck C. *Phys Rev E*, 1996, 54: 349
- 32 Bromann K, Brune H, Röder H, Kern K. *Phys Rev Lett*, 1995, 75: 677–680
- 33 Schwoebel RL. *J Cryst Growth*, 1968, 3-4: 541
- 34 Filippini A, Giammatteo P. *J Chem Phys*, 2016, 145: 211913
- 35 Plessow PN, Studt F. *Catal Sci Technol*, 2020, 10: 6738–6739
- 36 Ruggerone P, Ratsch C, Scheffler M. *Chem Phys Solid Surf*, 1997, 8: 490–544
- 37 Wang H, Chen L, Feng Y, Chen H. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 1636–1646
- 38 Wang Y, He J, Liu C, Chong WH, Chen H. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 2022–2051
- 39 Kang Y, Taton TA. *Macromolecules*, 2005, 38: 6115–6121

- 40 Laurent S, Forge D, Port M, Roch A, Robic C, Vander Elst L, Muller RN. *Chem Rev*, 2008, 108: 2064–2110
- 41 Böker A, He J, Emrick T, Russell TP. *Soft Matter*, 2007, 3: 1231–1248
- 42 Jiang S, Granick S. *Langmuir*, 2008, 24: 2438–2445
- 43 Chen Y, Wang C, Chen J, Liu X, Tong Z. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2009, 47: 1354–1367
- 44 Kaewsaneha C, Tangboriboonrat P, Polpanich D, Eissa M, Elaissari A. *Colloids Surfs A-Physicochem Eng Aspects*, 2013, 439: 35–42
- 45 Percec V, Wilson DA, Leowanawat P, Wilson CJ, Hughes AD, Kaucher MS, Hammer DA, Levine DH, Kim AJ, Bates FS, Davis KP, Lodge TP, Klein ML, DeVane RH, Aqad E, Rosen BM, Argintaru AO, Sienkowska MJ, Rissanen K, Nummelin S, Ropponen J. *Science*, 2010, 328: 1009–1014
- 46 Lattuada M, Hatton TA. *Nano Today*, 2011, 6: 286–308
- 47 Xu Y, Wang L, Zhu X, Wang CQ. *RSC Adv*, 2016, 6: 31053–31058
- 48 Chen K, Hu X, Zhu N, Guo K. *Macromol Rapid Commun*, 2020, 41: 2000357
- 49 Ge XH, Geng YH, Chen J, Xu JH. *ChemPhysChem*, 2018, 19: 2009–2013
- 50 Li ZW, Lu ZY, Sun ZY, An LJ. *Soft Matter*, 2012, 8: 6693
- 51 Li ZW, Lu ZY, Zhu YL, Sun ZY, An LJ. *RSC Adv*, 2013, 3: 813–822
- 52 Su MM, Yang HK, Ren LJ, Zheng P, Wang W. *Soft Matter*, 2015, 11: 741–748
- 53 Hu FF, Sun YW, Zhu YL, Huang YN, Li ZW, Sun ZY. *Nanoscale*, 2019, 11: 17350–17356
- 54 Zhang S, Sun HJ, Hughes AD, Moussodia RO, Bertin A, Chen Y, Pochan DJ, Heiney PA, Klein ML, Percec V. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 9058–9063
- 55 Jakobs RTM, van Herrikhuyzen J, Gielen JC, Christianen PCM, Meskers SCJ, Schenning APHJ. *J Mater Chem*, 2008, 18: 3438–3441
- 56 Vilain C, Goettmann F, Moores A, Le Floch P, Sanchez C. *J Mater Chem*, 2007, 17: 3509–3514
- 57 Chen T, Chen G, Xing S, Wu T, Chen H. *Chem Mater*, 2010, 22: 3826–3828
- 58 Saito N, Kagari Y, Okubo M. *Langmuir*, 2006, 22: 9397–9402
- 59 Tanaka T, Okayama M, Minami H, Okubo M. *Langmuir*, 2010, 26: 11732–11736
- 60 Bae C, Moon J, Shin H, Kim J, Sung MM. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 14232–14239
- 61 Rahman MM, Montagne F, Fessi H, Elaissari A. *Soft Matter*, 2011, 7: 1483–1490
- 62 Wang Y, Guo BH, Wan X, Xu J, Wang X, Zhang YP. *Polymer*, 2009, 50: 3361–3369
- 63 Jeong J, Um E, Park JK, Kim MW. *RSC Adv*, 2013, 3: 11801–11806
- 64 Kim JW, Larsen RJ, Weitz DA. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 14374–14377
- 65 Li Q, Wang L, Lin J, Zhang L. *Phys Chem Chem Phys*, 2019, 21: 2651–2658
- 66 Sheu HR, El-Aasser MS, Vanderhoff JW. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2010, 28: 629–651
- 67 Khansary MA. *Korean J Chem Eng*, 2016, 33: 1402–1407
- 68 Meng X, Zhang B, Yi Y, Cheng H, Wang B, Liu Y, Gong T, Yang W, Yao Y, Wang H, Bu W. *Nano Lett*, 2020, 20: 2522–2529
- 69 Li Y, Jiang C, Zhang D, Wang Y, Ren X, Ai K, Chen X, Lu L. *Acta Biomater*, 2017, 47: 124–134
- 70 Fang L, Wang W, Liu Y, Xie Z, Chen L. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 8833–8838
- 71 Zhang L, Chen Y, Li Z, Li L, Saint-Cricq P, Li C, Lin J, Wang C, Su Z, Zink JJ. *Angew Chem*, 2016, 128: 2158–2161
- 72 Yuan Y, Liu J, Liu B. *Angew Chem*, 2014, 126: 7291–7296
- 73 Yano S, Hirohara S, Obata M, Hagiya Y, Ogura S, Ikeda A, Kataoka H, Tanaka M, Joh T. *J PhotoChem PhotoBiol C-PhotoChem Rev*, 2011, 12: 46–67
- 74 Liu C, Liu B, Zhao J, Di Z, Chen D, Gu Z, Li L, Zhao Y. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 2634–2638
- 75 Bulin AL, Truillet C, Chouikrat R, Lux F, Frochot C, Amans D, Ledoux G, Tillement O, Perriat P, Barberi-Heyob M, Dujardin C. *J Phys Chem C*, 2013, 117: 21583–21589
- 76 Tian J, Xiao C, Huang B, Wang C, Zhang W. *Acta Biomater*, 2020, 101: 495–506
- 77 Pan X, Wang H, Wang S, Sun X, Wang L, Wang W, Shen H, Liu H. *Sci China Life Sci*, 2018, 61: 415–426
- 78 Wu H, Chen F, You C, Zhang Y, Sun B, Zhu Q. *Small*, 2020, 16: 2001805
- 79 Wan G, Liu Y, Shi S, Chen B, Wang Y, Wang H, Zhang L, Zhang N, Wang Y. *RSC Adv*, 2016, 6: 100361–100372
- 80 Lin X, Liu S, Zhang X, Zhu R, Chen S, Chen X, Song J, Yang H. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 1682–1688

- 81 Wang J, Mi P, Lin G, Wang YXJ, Liu G, Chen X. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 104: 44–60
- 82 Taheri M, Mahjoubi F. *Dis Markers*, 2013, 34: 387–393
- 83 Sun TM, Du JZ, Yao YD, Mao CQ, Dou S, Huang SY, Zhang PZ, Leong KW, Song EW, Wang J. *ACS Nano*, 2011, 5: 1483–1494
- 84 Beh CW, Seow WY, Wang Y, Zhang Y, Ong ZY, Ee PLR, Yang YY. *Biomacromolecules*, 2009, 10: 41–48
- 85 Lee J, Choi KJ, Moon SU, Kim S. *Biomaterials*, 2016, 74: 109–118
- 86 Sivak L, Subr V, Tomala J, Rihova B, Strohaln J, Etrych T, Kovar M. *Biomaterials*, 2016, 115: 65–80
- 87 Lee JH, Kang S, Ahn M, Jang H, Min DH. *Small*, 2018, 14: 1702564
- 88 Liu C, Wang D, Zhang S, Cheng Y, Yang F, Xing Y, Xu T, Dong H, Zhang X. *ACS Nano*, 2019, 13: 4267–4277
- 89 Hu R, Fang Y, Huo M, Yao H, Wang C, Chen Y, Wu R. *Biomaterials*, 2019, 206: 101–114
- 90 Cai X, Xie Z, Ding B, Shao S, Liang S, Pang M, Lin J. *Adv Sci*, 2019, 6: 1900848
- 91 Huang XJ, Yu SJ, Wang Y, Jin XK, Wang B, Gao LH, Zhu HL, Lin WX, Chen JJ. *Inorg Chem*, 2020, 59: 17276–17281
- 92 Zhang Y, Wan Y, Liao Y, Hu Y, Jiang T, He T, Bi W, Lin J, Gong P, Tang L, Huang P. *Sci Bull*, 2020, 65: 564–572
- 93 Chen J, Zhu Y, Wu C, Shi J. *Chem Soc Rev*, 2020, 49: 9057–9094
- 94 Lutz ST, Jones J, Chow E. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 2913–2919
- 95 Juzenas P, Chen W, Sun YP, Coelho MAN, Generalov R, Generalova N, Christensen IL. *Adv Drug Deliver Rev*, 2008, 60: 1600–1614
- 96 He L, Lai H, Chen T. *Biomaterials*, 2015, 51: 30–42
- 97 Liu C, Gao Z, Zeng J, Hou Y, Fang F, Li Y, Qiao R, Shen L, Lei H, Yang W, Gao M. *ACS Nano*, 2013, 7: 7227–7240
- 98 Zhang GC, Liu J, Yu XN, Deng Y, Sun Y, Liu TT, Dong L, Zhu CF, Shen XZ, Zhu JM, Weng SQ, Li Y. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9: 2000650
- 99 Wang Z, Shao D, Chang Z, Lu M, Wang Y, Yue J, Yang D, Li M, Xu Q, Dong WF. *ACS Nano*, 2017, 11: 12732–12741
- 100 Sanz B, Calatayud MP, Torres TE, Fanarraga ML, Ibarra MR, Goya GF. *Biomaterials*, 2017, 114: 62–70
- 101 Chen KJ, Chaung EY, Wey SP, Lin KJ, Cheng F, Lin CC, Liu HL, Tseng HW, Liu CP, Wei MC, Liu CM, Sung HW. *ACS Nano*, 2014, 8: 5105–5115
- 102 Zhou H, Li Q, Cheng X, Zhang C, Sun J, Du L, Cao J, Liu Y, Huang P. *J Mater Chem B*, 2020, 8: 9251–9257
- 103 Kumar S, Daverey A, Sahu NK, Bahadur D. *J Mater Chem B*, 2013, 1: 3652–3660
- 104 Xing H, Wang Z, Shao D, Chang Z, Ge M, Li L, Wu M, Yan Z, Dong W. *RSC Adv*, 2018, 8: 30448–30454
- 105 Shao D, Li J, Zheng X, Pan Y, Wang Z, Zhang M, Chen QX, Dong WF, Chen L. *Biomaterials*, 2016, 100: 118–133
- 106 Cheng L, Yuan C, Shen S, Yi X, Gong H, Yang K, Liu Z. *ACS Nano*, 2015, 9: 11090–11101
- 107 Xu J, Han W, Jia T, Dong S, Bi H, Yang D, He F, Dai Y, Gai S, Yang P. *Chem Eng J*, 2018, 342: 446–457
- 108 Bao C, Conde J, Pan F, Li C, Zhang C, Tian F, Liang S, de la Fuente JM, Cui D. *Nano Res*, 2016, 9: 1043–1056
- 109 Wang Z, Chang ZM, Shao D, Zhang F, Chen F, Li L, Ge MF, Hu R, Zheng X, Wang Y, Dong WF. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 34755–34765
- 110 Li XD, Wang Z, Wang XR, Shao D, Zhang X, Li L, Ge MF, Chang ZM, Dong WF. *Int J Nanomed*, 2019, 14: 3967–3982
- 111 Wang YS, Shao D, Zhang L, Zhang XL, Li J, Feng J, Xia H, Huo QS, Dong WF, Sun HB. *Appl Phys Lett*, 2015, 106: 173705
- 112 Liu X, Zhang M, Yan D, Deng G, Wang Q, Li C, Zhao L, Lu J. *Biomater Sci*, 2020, 8: 4067–4072
- 113 Zhang H, Zhang Q, Liu C, Han B. *Biomater Sci*, 2019, 7: 1696–1704
- 114 Zhang F, Jia Y, Zheng X, Shao D, Zhao Y, Wang Z, Dawulieti J, Liu W, Sun M, Sun W, Pan Y, Cui L, Wang Y, He K, Zhang M, Li J, Dong WF, Chen L. *Acta Biomater*, 2019, 100: 352–364
- 115 Dehghani E, Salami-Kalajahi M, Roghani-Mamaqani H. *Colloids Surfs B-Biointerfaces*, 2018, 170: 85–91
- 116 Zhang Q, Zhang L, Li S, Chen X, Zhang M, Wang T, Li L, Wang C. *Chem Eur J*, 2017, 23: 17242–17248
- 117 Gao C, Bhattarai P, Chen M, Zhang N, Hameed S, Yue X, Dai Z. *Bioconjugate Chem*, 2018, 29: 3967–3981
- 118 Li X, Zhou L, Wei Y, El-Toni AM, Zhang F, Zhao D. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 15086–15092
- 119 Duan S, Yang Y, Zhang C, Zhao N, Xu FJ. *Small*, 2017, 13: 1603133
- 120 Wang S, Lin J, Wang Z, Zhou Z, Bai R, Lu N, Liu Y, Fu X, Jacobson O, Fan W, Qu J, Chen S, Wang T, Huang P, Chen X. *Adv Mater*, 2017, 29: 1701013
- 121 He Y, Wan J, Yang Y, Yuan P, Yang C, Wang Z, Zhang L. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8: 1801254
- 122 Wang Y, Li Z, Hu Y, Liu J, Guo M, Wei H, Zheng S, Jiang T, Sun X, Ma Z, Sun Y, Besenbacher F, Chen C, Yu M. *Biomaterials*, 2020, 255: 1092

120167

123 Kirillova A, Marschelke C, Synytska A. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 9643–9671

Research progress in multi-modal combined anti-tumor Janusnano-platform based on chemotherapy

Xian Zeng^{1,2}, Fang-Xiang Song³, Wei Yang^{1,2}, Hong-Xia Wang³, Yan Li^{1,2*}

¹ School of Pharmacy, Guizhou University, Guiyang 550025, China

² Guizhou Engineering Laboratory for Synthetic Drugs, Guizhou University, Guiyang 550025, China

³ School of Chemistry and Chemical Engineering, Guizhou University, Guiyang 550025, China

*Corresponding author (email: yanli@gzu.edu.cn)

Abstract: In the process of cancer treatment, due to the complexity, diversity and heterogeneity of tumors, most conventional anticancer drugs show a narrow therapeutic window. Therefore, the current trend of clinical research has gradually shifted from a single treatment to a dual-drug or multi-modal combination therapy with different therapeutic effects. Janusparticles can independently control the release of different drugs, reducing mutual interference between modes. In this review, the preparation methods and mechanisms of Janusnanomaterials, the application of the Janusnanoplatfrom based on chemotherapy in the field of multi-mode combined anti-tumor applications, and the challenges faced by Janusnanomaterials are summarized.

Keywords: Janus nanoparticles, multi-modal combination, anti-tumor

doi: [10.1360/SSC-2021-0042](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0042)