复合纳米光疗剂在乳腺癌光疗法中的研究现状与展望Δ

章　瑾[1*]，王尚志[1]，杨明睿[1]，闫　滨[2#]（1.山东中医药大学药学院，济南　250355；2.山东中医药大学中医学院，济南　250355）

中图分类号　R943；R737.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）14-1781-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.14.22

摘　要　光疗法作为一种辅助替代疗法，因非侵入性的诊疗特点广泛用于乳腺癌的早期诊断与后期治疗。但现有光疗剂因疏水性及组织靶向性差、光稳定性低、体内毒副作用明显，限制了其应用范围。随着纳米技术的发展，新型复合纳米光疗剂应运而生。该文总结了近5年新型纳米光疗剂在乳腺癌光疗法中的最新进展，发现随着多功能纳米材料在乳腺癌成像诊疗一体化领域中的发展，经修饰改进后的光疗剂分别在改善光响应以提高光热转换或增加活性氧的生成、靶向肿瘤微环境/免疫细胞/癌细胞表面受体以实现药物的可控响应式释放、利用仿生材料及内源物质改善生物相容性等方面取得了进一步发展。虽然新型光疗剂在转移性乳腺癌模型的治疗中表现出高细胞杀伤率，并能有效抑制其复发转移，但在安全性和协同治疗兼容性等方面仍存在问题。未来研究不仅可以在光疗剂现有作用的基础上加以改进，还可以结合免疫疗法，开发给药途径更便捷的口服药物，以放大免疫反应，多途径协同抵御乳腺癌侵袭。

关键词　光疗剂；纳米材料；光热治疗；光动力治疗；乳腺癌

Current status and prospect of composite nano-phototherapy agents in the phototherapy for breast cancer treatment

ZHANG Jin[1], WANG Shangzhi[1], YANG Mingrui[1], YAN Bin[2]（1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China）

ABSTRACT　As an adjuvant alternative therapy, phototherapy is widely used for early diagnosis and late treatment of breast cancer due to its non-invasive treatment characteristics. But the application of phototherapeutic agents has been limited in the clinic due to poor hydrophobicity and tissue targeting, low photostability, and obvious toxic side effects *in vivo*. With the development of nanotechnology, new composite nano-phototherapy agents have emerged. This paper summarizes the latest developments and findings of new composite nano-phototherapy agents for phototherapy in the field of breast cancer treatment in the past 5 years. With the development of multifunctional nanomaterials in the field of breast cancer imaging diagnosis and treatment, the modified phototherapy agent achieved further development respectively from improving light response to improve the light thermal conversion or increasing the generation of reactive oxygen species, targeting tumor microenvironment, immune cells and cancer cell surface receptors to achieve drug controllable response release, using biomimetic materials and endogenous substances to improve biocompatibility. Although phototherapeutic agents exhibit high cell-killing rates in the treatment of metastatic breast cancer models and effectively inhibit their recurrence and metastasis, problems remain regarding the safety and compatibility of synergistic therapy. Future studies can not only improve the existing effects of phototherapeutic agents, but also develop oral drugs with more convenient routes based on immunotherapy to amplify the immune response and resist breast cancer through multiple routes.

KEYWORDS　phototherapeutic agents; nanomaterials; photothermal therapy; photodynamic therapy; breast cancer

2020年全球有230万女性罹患乳腺癌，据推测，2040年乳腺癌的患病率将会增长47%以上。随着临床筛查和治疗技术的进步，我国女性乳腺癌病例的死亡速度虽有所放缓，但确诊人数仍处于逐年上升的状态，新发病例数已居全球第1位，约占全球乳腺癌病例的18.4%[1-2]。目前，乳腺癌的主要治疗手段以手术切除、放化疗为主，内分泌和免疫治疗为辅，但化疗易造成肿瘤组织氧化应激，使患者出现机体免疫力下降、骨髓抑制、心脏毒性及神经毒性等副作用，因此亟须探索更温和的诊疗技术及时阻止癌细胞扩散并改善预后[3-4]。光疗法作为一种非侵入性的肿瘤早期诊治手段，不仅可以规避上述毒副作用，还易与化疗、免疫治疗、基因治疗等方法联用[4-5]，创伤小、安全性高，可精确控制治疗时间

Δ **基金项目**　国家“重大新药创制”科技重大专项子项目（No. 2014ZX09509001001）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中药学和制剂学。E-mail：1719590140@qq.com

通信作者　副教授，硕士生导师。研究方向：中药学和制剂学。E-mail：robinyan@163.com

和目标肿瘤组织，在肿瘤的早期诊断和后续治疗中均展现了巨大的发展潜力。但传统光疗剂存在光响应持续时间短、效率低、靶向性差、生物相容性差等缺点。随着纳米技术的发展，新型复合纳米光疗剂应运而生。基于此，本文总结了近5年新型复合纳米光疗剂在乳腺癌治疗领域的最新研究进展，现报道如下。

1　光疗法的作用机制

光疗法包括光热疗法（photothermal therapy，PTT）和光动力疗法（photodynamic therapy，PDT）。由于光疗剂存在生物利用度低、药物消化吸收起效时间慢等问题，因此多采用静脉注射的方法使其在患者体内积聚。其中，PTT法利用光热剂在可见光（400～700 nm）或近红外光区域（700～1 700 nm）照射下能通过等离子体共振或能量跃迁产生热量，从而在局部高热情况下诱导乳腺癌细胞蛋白变性致使细胞消融死亡[6]。而PDT法则利用光敏剂能在特定波长的刺激下释放热能，进而将氧气活化为单线性氧（$^1O_2$）；或利用光敏剂在外来光源的作用下可由基态转换为激发态，通过电子转移的方式与细胞底物进行反应，与内源性氧生成活性氧（reactive oxygen species，ROS）产物，如羟自由基（·OH）、$^1O_2$、过氧化氢（H_2O_2）等，导致肿瘤细胞凋亡并对肿瘤微环境的血管造成不可逆的破坏，从而达到抑制肿瘤生长的目的[7]。此外，光疗剂还会诱导免疫原性细胞死亡并释放三磷酸腺苷、高迁移率B族蛋白和钙网蛋白等信号分子，激活树突状细胞并引起肿瘤微环境T细胞反应，为后续多种疗法的协同作用提供条件[8]。光疗法的作用机制见图1。

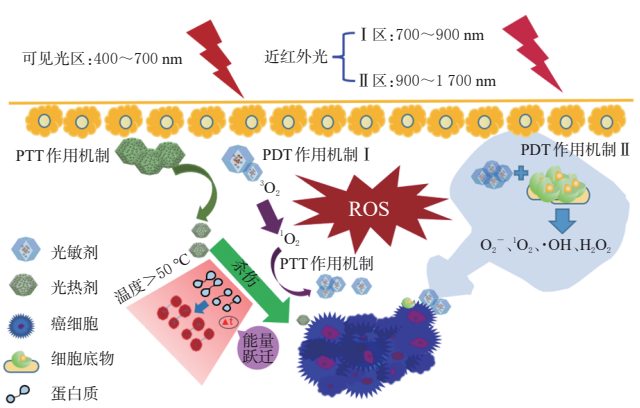


图1　光疗法的作用机制

2　传统光疗剂的弊端

传统光疗剂虽在临床应用中取得了一定成效，然而仍存在一定的弊端。在PTT法中，由于传统光热剂[如聚多巴胺（polydopamine，PDA），吲哚族IR825、IR1048、吲哚菁绿（indocyanine green，ICG），金基、碳基、硅基和黑磷（black phosphorus，BP）等单一纳米剂]触发的局部高热不能分布在所有肿瘤区域（如流向大血管的血液会使PTT产生的热量迅速消散），导致肿瘤区域的热量不能达到致死量，无法完全消除所有癌细胞，为后续乳腺癌转移扩散留下隐患。此外，上述光疗剂还存在释放的热能持续时间短、光热转换效率低、渗透度低、易造成皮肤烧伤、给患者带来疼痛等不足[9]。PDT法中使用的光敏剂主要包括5-氨基乙酰丙酸、二氢卟吩e6（chlorin e6，Ce6）、Photochlor（HPPH）、亚甲基蓝（methylene blue，MB）、酞菁等，但这些光敏剂在进入组织内部后，其内源发色团的光散射和吸收会影响光敏剂的组织穿透效果，使得上述光敏剂的应用局限于皮肤基底疾病等；加之这些光敏剂在组织内的稳定性、水溶性和靶向性差，且存在一定的光毒性，会造成肿瘤微环境缺氧，使得生成的ROS量少且存续时间短。

3　新型光疗剂的设计和改进方向

鉴于上述不足，近年来研究人员从改善光响应、靶向性及提高生物相容性等方向对传统光疗剂进行了改进，并在此基础上实现了光疗剂的多功能创新[10－11]。

3.1　改善光疗剂的光响应性能

3.1.1　修饰材料表面

纳米材料既可以用于药物递送，也可作为光疗剂直接杀伤肿瘤细胞或破坏肿瘤组织血管[12]。传统光疗剂因缺少功能性化学基团，不能完全发挥PTT/PDT效应，而低价态纳米级金属离子本身具备良好的PTT效应以及酶效应，可作为氧化剂还原内源性或外源性H_2O_2促使强活性ROS的生成，常见的如Ag、Au、Mn、Fe、Cu等离子构成的纳米金属化合物[13－14]。例如，Yin等[15]将金纳米簇（AuNCs）嵌入介孔二氧化硅（$mSiO_2$）中，并在表面涂覆由二氧化锰（MnO_2）和葡萄糖氧化酶组成的仿生混合纳米酶，制成了AuNCs@$mSiO_2$@MnO_2响应式纳米酶。经测试，在肿瘤酸性微环境中，该纳米酶经635 nm光照射后其$^1O_2$产率可达74%，可使人乳腺癌MDA-MB-435细胞活力降低至4%。基于纳米金属酶的结构优势，Xu等[16]将四氧化三铁（Fe_3O_4）和金属Pt均匀分散在碳壳中构成MCPt纳米酶，并在表面接枝Ce6，结果显示，该物质较普通碳能够显著提高光热转换性能和ROS生成效率，表现出了良好的PTT/PDT性能。Li等[17]构建了由聚己内酯（polycaprolactone，PCL）和聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）相互叠加成的多聚体囊泡，并在囊泡内部和疏水层中封装碳酸氢铵（NH_4HCO_3）、MnO_2和ICG，经808 nm近红外光照射后，NH_4HCO_3被激活产生CO_2，进而破坏囊泡结构，释放MnO_2、ICG，从而提高了乳腺癌细胞内的ROS水平，进而达到杀死乳腺癌细胞的目的。另有研究表明，Cu^{2+}与PDA、Ce6、聚苯胺等光热剂交互掺杂，可改变光热剂的共轭结构、增强近红外光的消光性能、提高PTT效应，还会通过催化局部H_2O_2生成·OH，进一步增强乳腺癌细胞的氧化应激，提升PDT效应，实现PTT/PDT协同抗癌[18－20]。

3.1.2　扩大波长适用范围

临床使用的波长多在可见光或近红外光Ⅰ区，但研究显示光疗剂在808 nm及近红外光Ⅱ区1 064 nm等处具备更高的光热转换效能和组织穿透性[21]，因此可考虑通过改变光疗剂的材料来扩大波长使用范围，进一步提高其光响应性能。镧系元素离子掺杂的上转换纳米颗粒（up-conversion nanoparticles，UCNPs）具有宽吸收的能力，可以将近红外光转化为局部可见光或紫外光，其与Au和Ag等金属纳米颗粒组合后，还可通过表面等离子体共振效应促进其近红外光吸收，提高光转换效率，实现UCNPs在组织中的深度穿透[22]。例如，Zhang等[23]使用镧系离子镱（Yb^{3+}）和钕（Nd^{3+}）敏化UCNPs，使其上转换发射能力大幅增强，并合用汞菁540（MC540）和铁酞菁（FePc）两种光敏剂共同加载到$mSiO_2$中，涂覆在UCNPs表面，制成UCNPs@mSiO2-FePc-MC540用于PTT/PDT协同治疗（808 nm）。研究显示，该材料可使小鼠乳腺癌细胞存活率降至10%以下，肿瘤体积缩小为原来的10%。Chu等[22]将硫化银铋（$AgBiS_2$）纳米晶体包裹镧系核壳UCNPs，可在PTT/PDT（808 nm）协同作用下显著缩小小鼠肿瘤组织。Li等[21]使用超薄层双氢氧根（LDHs-U）负载低毒性Ag@Ag_2O核壳纳米粒子，构建了Ag@Ag_2O/LDHs-U纳米片，利用Ag表面等离子共振在1 064 nm波长处表现出的较高的光热转换效率（76.9%），显著改善了Ag@Ag_2O光热转换效能和穿透性低等问题。

3.1.3　增加光吸收

除改变波长之外，通过改变剂型的结构来扩大光照比表面积以增强红外吸收是改善光响应的另一途径。例如，Wang等[24]利用层状纳米粒子MnO_2和硫代亚锑酸银（Ag_3SbS_3）较大的比表面积结构及等离子共振制成的多功能治疗剂具有较高的光热转换效率，有望应用于肿瘤的协同治疗。基于层状结构优势，Liu等[25]利用透明质酸（hyaluronic acid，HA）和PDA修饰负载ICG的硒化钼（$MoSe_2$）片状堆积纳米颗粒构建了$MoSe_2$@ICG-PDA-HA，该材料在808 nm近红外光照射下可促进PDA和ICG释放，其释放量是生理条件下的5倍。除层状结构外，球状结构也具备较好的红外光响应性能，如可利用碳基纳米材料近红外光区宽吸收和球状结构优势在中空孔壳结构的碳球中装载药物和光热剂，可实现化疗/PTT协同治疗乳腺癌[26－27]。例如，有学者使用具有高光热转换性能的中空孔壳结构的聚吡咯（polypyrrole，PPY）纳米囊泡搭载多柔比星（doxorubicin，DOX），不仅可保证光疗辅助化疗的效率，还抑制了99.34%乳腺癌细胞的生长[28]。共价有机骨架（covalent-organic framework，COF）作为一类新兴的结晶多孔高分子材料，具有较高的热稳定性。纳米级COF因具有规则的多孔结构，作为光疗剂拥有较大的比表面积，可增强光吸收、提高光热转换效率，并能保证药物的装载分布，防止药物的非必要聚集，且可高效产生ROS[29]。例如，Sun等[30]利用热休克蛋白90抑制剂藤黄酸（gambogic acid，GA）修饰COF构成COF-GA，在保证制剂生物相容和降低肿瘤耐热性的基础上，COF-GA的光热转换率达到了36.4%，显著抑制了肿瘤生长并降低了其对正常乳腺组织的热损伤。Ma等[31]使用月桂酸和硬脂酸制备了一种近红外光触发相变材料（phase change material，PCM），再将其与PDA、DOX溶解于磷脂溶液中，合成了一种球状纳米颗粒，经PDA修饰后，该纳米粒的吸收光谱扩展到近红外光区域，在808 nm波长的光照射刺激后，其光热转换率为40%，光响应性能显著提高。

3.2　增加靶向性

3.2.1　靶向免疫系统

当细胞表面受体与癌细胞配体结合后，细胞会释放信号调节巨噬细胞吞噬、中性粒细胞转运，并激活树突状细胞、T细胞和B细胞，进而激活免疫系统，从而抑制乳腺癌细胞扩增。因此，可考虑采用抗体靶向癌细胞治疗策略治疗乳腺癌[32]。Liu等[33]通过偶联耐酸连接剂与Toll样受体7激动剂，制备了一种具有PDT效应的纳米免疫调节剂，该制剂在近红外光和肿瘤酸性微环境作用下可释放Toll样受体7激动剂，激活树突状细胞，增强细胞毒性$CD8^+$T细胞的浸润并介导免疫原性癌细胞死亡，从而抑制乳腺癌细胞的生长和转移。

活性细胞膜可以将纳米颗粒伪装成细胞，使其具有膜抗原和膜结构，进而延长纳米颗粒在体内的血液循环，减少肝脏和肾脏拦截。纳米粒子经癌细胞膜包裹后具有更好的同源肿瘤组织靶向能力、穿透能力和免疫逃逸能力，在与抗体合用时还可提高靶向治疗效率[34]。如有学者采用癌细胞膜包裹的黑磷量子点（BPQDs）和镧系UCNPs（CM@UCNP-RB/PTD）分别与抗细胞程序性死亡-配体1（programmed cell death 1 ligand 1，PD-L1）抗体、CD73阻断剂合用后，上述新制剂均可通过靶向乳腺癌细胞产生PDT/PTT效应直接杀死肿瘤细胞，同时诱导激活免疫活性微环境，促进局部和全身抗肿瘤免疫反应，最终抑制乳腺癌细胞生长[10,35]。

3.2.2　靶向乳腺癌细胞

在乳腺癌靶向治疗的相关研究中，CD44、多巴胺、叶酸和人表皮生长因子（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）受体是最常见的靶向受体蛋白。Lin等[36]使用PDA偶联纳米零价铁和还原氧化石墨烯制成的新制剂，可在近红外光（808 nm）照射下快速靶向多巴胺受体阳性的MCF-7细胞，实现PDT/PPT协同治疗。Panikar等[37]使用脂质体包裹DOX和附着MB的镧系UCNPs，再在其表面偶联抗HER2肽配体后，实现了PDT联合化疗协同靶向治疗乳腺癌。体外实验表明，HER2阳性乳腺癌SKBR-3细胞在975 nm光的刺激下，

其氧化应激反应增强，细胞活力下降了95%。CD44是一种与肿瘤发生和转移有关的黏附分子，在三阴性乳腺癌和HER2阳性乳腺癌细胞中均呈高表达，而壳寡糖、壳聚糖、HA等非免疫原性多糖可靶向CD44过表达的乳腺癌细胞，用上述多糖修饰的纳米粒，不仅可以改善药物的生理稳定性、延长血液循环时间，还可以增强纳米光疗剂的靶向性[38－39]。如，有学者用壳聚糖修饰载药空心$mSiO_2$纳米颗粒的表面，或将壳寡糖涂覆在由HPPH和前药TH302构成的双分子层脂质体的表面，经近红外光照射后二者均增加了癌细胞对药物的吸收利用，延长了乳腺癌小鼠的生存时间[12,40]。Zheng等[41]使用HA修饰载药脂质体（nanostructured lipid carriers，NLC）后又在其内部包载Au纳米粒和DOX，构成HA-Au-DOX-NLCs，该药物经808 nm光照射可用于PTT联合化疗靶向杀伤乳腺癌MDA-MB-231细胞。Zhuang等[42]以巯基透明质酸（hyaluronic acid -thiol，HA-SH）修饰PDA水凝胶，负载DOX和免疫佐剂CpG寡脱氧核苷酸（CpG oligonucleotide，CPG-ODN）构成CPG@DOX@PDA-Gel，该药物在780 nm光的照射下可使原位癌细胞快速死亡，并能抑制远处癌细胞转移增殖。此外，还有学者研究出了可同时靶向HER2和CD44的纳米材料，如将紫杉醇（paclitaxel，PTX）载入由HA和近红外Ⅱ区光热剂IR1048构成的纳米载体中，并在载体表面共价结合曲妥珠单抗（商品名赫赛汀，Her）构成Her-HINP/PTX纳米粒，该纳米粒被乳腺癌细胞内吞后，其中负载的药物会与CD44和HER2受体结合从而发挥化疗和PDT/PTT协同杀伤能力[14]。

还有研究通过抑制乳腺癌细胞中过表达的组蛋白去乙酰化酶，整体靶向癌细胞，增加细胞对药物的敏感性，抑制癌细胞生长，诱导其凋亡[43]。也有学者利用DNA及蛋白靶向杀伤乳腺癌细胞（如利用核苷AS1411适配体靶向细胞核仁素、作用于己糖激酶2靶向细胞线粒体等[44－45]）的纳米材料，靶向杀伤乳腺癌细胞。

3.2.3　靶向肿瘤微环境

肿瘤微环境中的免疫细胞、内皮细胞、成纤维细胞、肿瘤血管系统及细胞外基质等物质，能够产生生长因子、趋化因子和基质降解酶等产物，使得癌细胞出现免疫抑制和免疫逃逸现象，促进癌细胞增殖。光疗剂可通过外部近红外光光热催化改变肿瘤微环境或内部缺氧响应、ROS响应、酸响应、磁响应等特异性响应，达到抗癌目的[46]。其中，金属纳米粒因比表面积大、易于改性等特点广泛应用于光疗剂的构建，但由于其易积聚在肾、肝、肺、脾等器官中对器官造成损伤，故限制了临床应用范围[47]。因此，可考虑在保持金属纳米药物生物惰性的基础上通过适当的表面涂层修饰（如功能化、聚合物基质），增加药物的生物相容性、减少非必要积聚。例如，Qin等[48]在脂质体表面锚定金纳米棒，在脂质体的亲水性空间和脂双层中分别负载丹参酮ⅡA磺酸钠和雷公藤红素构成脂质体纳米粒，该药物早期在近红外光光热触发下可快速释放丹参酮ⅡA磺酸钠，改善肿瘤微环境，并在改善后的肿瘤微环境中释放雷公藤红素用于抑制肿瘤相关成纤维细胞的增殖，从而加强了对人乳腺癌MCF-7细胞的杀伤效果，使得细胞凋亡率高达61.28%。Shin等[49]基于叶酸（folic acid，FA）共轭PPY修饰聚（*N*-异丙基丙烯酰胺）[poly（*N*-isopropylacrylamide），PNIPAM]构成PNIPAM-PPY-FA载药纳米粒子，在808 nm近红外光照射下可通过PTT效应调节肿瘤微环境，使得乳腺癌MDA-MB-231细胞存活率降低至24%。

除利用外部光热效应调节肿瘤微环境外，还可利用内源性的酸响应、缺氧响应、ROS响应及热响应促进药物靶向释放并增加T细胞浸润，进而杀伤癌细胞。如Mao等[50]使用苯硼酯搭载CD39/CD73异核苷酸酶抑制剂（ARL67156）构建的纳米粒，在近红外光刺激下可使肿瘤微环境产生ROS响应、逆转纳米粒电荷、响应性释放ARL67156阻止三磷酸腺苷转化为腺苷，进而诱导免疫原性细胞死亡，并通过恢复T细胞的增殖反应逆转PDT引起的免疫抑制。Li等[51]构建了一种外层由FA和精氨酰-甘氨酸-天冬氨酸环肽修饰的脂质层、内核为涂覆表柔比星（epirubicin，EPI）的PDA杂化纳米粒（E/PCF-NPs），并借助肿瘤酸性微环境质子化特点使E/PCF-NPs实现了酸响应性释放，结果显示，在pH 5的条件下，该纳米粒中EPI的72 h内累计释放率达50.3%，是中性条件下的33.9倍，从而实现了药物在肿瘤部位的有效蓄积。Howaili等[11]将PNIPAM与硫化壳聚糖聚合并包裹姜黄素，构成酸、热双响应的等离子体纳米凝胶，能在37 ℃、pH 5.5时表现出缓释性能，48 h后其累计释放率可达75%。可以看出，上述高特异性响应和低免疫原性的多功能光疗剂在乳腺癌的相关研究中均显示出了较好的抗肿瘤效果。

3.3　改善光疗剂的生物相容性

在生物医学领域中，生物相容性是生物对非活性材料产生反应的重要指标，纳米材料良好的生物相容性和生物安全性则是光疗剂进一步应用的先决条件。低毒的外源和内源有机纳米颗粒在生理条件下可降低其他成分的干扰，具有更高的稳定性和生物安全性。常见的主要有类生物内源性的仿生材料及内源性物质。

3.3.1　仿生材料

壳聚糖、PEG等有机材料在生物体内具备良好的兼容性，可缓解药物在机体内不稳定、溶解度低、代谢快等情况，因此基于该类材料优势搭建的仿生纳米粒能够促进药物进入细胞并降低药物的细胞毒性，实现药物在生物体内的有效蓄积，延长作用时间，提高生物利用度。例如，Howaili等[11]使用壳聚糖修饰的一种纳米凝胶颗粒通过PTT效应杀伤人乳腺癌MDA-MB-231细胞，实现了低毒、高生物相容性，并延长了药物蓄积的时长。作

为递药载体的脂质体也可通过细胞屏障，实现疏水药物的递送。例如，Liu等[52]采用磷脂（phospholipid，PL）和PEG修饰纳米级非晶碳酸钙（amorphous calcium carbonate，ACC）的表面，并在其内部装载DOX和ICG构成PL/ACC-DOX@ICG，该药物利用热效应增强了细胞膜的通透性和流动性，并促进了DOX的释放（释放率达80%），使得54.5%的小鼠乳腺癌4T1细胞凋亡、坏死。Huang等[53]使用脂质体包封吲哚胺-2，3-双加氧酶抑制剂和光敏剂原卟啉Ⅸ，在非近红外光照射下，该制剂作用于正常细胞后，细胞存活率高于85%，有效缓解了药物对正常细胞的损伤。但上述仿生材料的构建目前仅停留在体外实验阶段，尚未对体内器官异质性及免疫排斥等问题进行探讨。

3.3.2　内源性物质

经巨噬细胞、髓源性抑制细胞膜、癌细胞膜、红细胞膜和血清蛋白等物质修饰后的纳米材料，不仅可通过免疫逃逸，避开免疫系统激活产生的干扰，减少炎症反应；还可通过内化（如内吞、磁场效应等）形式进入体内，延长药物在血液循环的时间，并有助于聚集在肿瘤组织处[47,54]。Huang等[55]使用髓源性巨噬细胞装载Zn^{2+}与光敏剂锌酞菁（ZnPc）、奥沙利铂前体药物Oxa（Ⅳ），构成Oxa（Ⅳ）@ZnPc@M（M为巨噬细胞），该制剂可绕过网状内皮系统延长Oxa（Ⅳ）在血液循环中的时间，在近红外光照射下发挥PDT效应，协同化疗诱导4T1细胞凋亡，使细胞凋亡率达79.8%，并使荷瘤小鼠肿瘤体积减小了89.5%。Pan等[46]使用红细胞膜涂覆的红景天苷/ICG纳米囊泡，能在不损伤三阴性乳腺癌小鼠心肺肾等器官的前提下，通过增强PDT效应下调缺氧诱导因子1α的表达，最终抑制乳腺癌细胞的肝肺转移。此外，也有研究利用癌细胞膜的免疫逃逸和同源靶向功能修饰纳米制剂，使其能够快速聚集至组织处杀伤乳腺癌细胞[10]。

4　总结与展望

随着多功能纳米材料在乳腺癌成像诊疗一体化领域中的发展，经修饰改装后的光疗剂也分别在改善光响应以提高光热转换或增加ROS的生成，靶向肿瘤微环境、免疫细胞及癌细胞表面受体以实现药物的可控响应式释放，利用仿生材料及内源物质改善生物相容性等方面取得进一步发展。本研究总结近5年的研究发现，虽然光疗剂在转移性乳腺癌模型的治疗中表现出高细胞杀伤率，并能有效抑制其复发转移，但在安全性和协同治疗兼容性等方面仍存在问题，如纳米药物在血液循环的过程中不能全部富集到肿瘤部位，出现无差别攻击；体内药物积累诱导机体产生免疫反应，引发炎症，破坏正常组织；一些金属纳米制剂在体内降解慢造成长期毒性；协同治疗时药物释放率小导致抗癌效率低等[26,47]。虽然光疗剂在体内会促进肿瘤相关抗原释放，触发免疫反应，但目前有关PTT和PDT在体内诱导免疫应答的机制研究较少，协同治疗对人体乳腺癌的临床适用性仍有待进一步探究[13]。因此，构建多功能的光疗剂时需考虑其光响应、靶向性和生物相容性等特性，并且由于人体免疫系统复杂，还需评估机体对免疫反应强度的控制，以及不同亚型的乳腺癌细胞对光疗剂的敏感性和耐药性。未来研究不仅可以在光疗剂现有作用的基础上加以改进（如搭载抑制剂切断机体负反馈调节途径以提高疗效），还可以结合免疫疗法，开发给药途径更便捷的口服药物，以放大免疫反应，多途径协同抵御乳腺癌侵袭。

参考文献

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71(3)：209-249.

[2] 陈茂山，吕青.《基于人口登记数据2000—2020年全球乳腺癌发病和死亡率分析》要点解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志，2022，29(4)：401-406.

[3] SAMANTA K，SETUA S，KUMARI S，et al. Gemcitabine combination nano therapies for pancreatic cancer[J]. Pharmaceutics，2019，11(11)：574.

[4] 吴洪军. 用于乳腺癌治疗的叶酸靶向聚合物囊泡及OCTA/NIRF在体评估研究[D]. 北京：北京协和医学院，2022.

[5] ALVES C G，LIMA-SOUSA R，MELO B L，et al. Heptamethine cyanine-loaded nanomaterials for cancer immunophotothermal/photodynamic therapy：a review[J]. Pharmaceutics，2022，14(5)：1015.

[6] REVURI V，RAJENDRAKUMAR S K，PARK M S，et al. Heat-confined tumor-docking reversible thermogel potentiates systemic antitumor immune response during near-infrared photothermal ablation in triple-negative breast cancer[J]. Adv Healthc Mater，2021，10(21)：e2100907.

[7] WANG X N，LUO D，BASILION J P. Photodynamic therapy：targeting cancer biomarkers for the treatment of cancers[J]. Cancers，2021，13(12)：2992.

[8] JIN F Y，QI J，ZHU M X，et al. NIR-triggered sequentially responsive nanocarriers amplified cascade synergistic effect of chemo-photodynamic therapy with inspired antitumor immunity[J]. ACS Appl Mater Interfaces，2020，12(29)：32372-32387.

[9] DU C，DING Y，QIAN J W，et al. Achieving traceless ablation of solid tumors without recurrence by mild photothermal-chemotherapy of triple stimuli-responsive polymer-drug conjugate nanoparticles[J]. J Mater Chem B，2019，7(3)：415-432.

[10] JIN F Y，QI J，LIU D，et al. Cancer-cell-biomimetic upconversion nanoparticles combining chemo-photodynamic therapy and CD73 blockade for metastatic triple-negative breast cancer[J]. J Control Release，2021，337：90-104.

[11] HOWAILI F，ÖZLISELI E，KÜÇÜKTÜRKMEN B，et al.

Stimuli-responsive, plasmonic nanogel for dual delivery of curcumin and photothermal therapy for cancer treatment [J]. Front Chem, 2020, 8: 602941.

[12] DING Y N, YANG R, YU W P, et al. Chitosan oligosaccharide decorated liposomes combined with TH302 for photodynamic therapy in triple negative breast cancer[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 147.

[13] HOU Y J, YANG X X, LIU R Q, et al. Pathological mechanism of photodynamic therapy and photothermal therapy based on nanoparticles[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 6827-6838.

[14] ZHAO M, LIU J Z, TANG Y T, et al. Hyaluronidase responsive second near-infrared fluorescent nano complex for combined HER2 blockade and chemotherapy of HER2+ breast cancer[J]. Biomater Adv, 2022, 141: 213115.

[15] YIN Z B, JI Q, WU D, et al. H_2O_2-responsive gold nanoclusters@mesoporous silica@manganese dioxide nanozyme for off/on modulation and enhancement of magnetic resonance imaging and photodynamic therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(13): 14928-14937.

[16] XU Z L, CHEN J, LI Y N, et al. Yolk-shell Fe_3O_4@carbon@platinum-chlorin e6 nanozyme for MRI-assisted synergistic catalytic-photodynamic-photothermal tumor therapy [J]. J Colloid Interface Sci, 2022, 628(Pt A): 1033-1043.

[17] LI Z R, FAN F, MA J Y, et al. Oxygen- and bubble-generating polymersomes for tumor-targeted and enhanced photothermal-photodynamic combination therapy [J]. Biomater Sci, 2021, 9(17): 5841-5853.

[18] LI J W, ZHOU Y, XU J, et al. Water-soluble and degradable gelatin/polyaniline assemblies with a high photothermal conversion efficiency for pH-switchable precise photothermal therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(47): 52670-52683.

[19] WANG T T, ZHANG H, HAN Y B, et al. Light-enhanced O_2-evolving nanoparticles boost photodynamic therapy to elicit antitumor immunity[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(18): 16367-16379.

[20] AN P J, FAN F Y, GU D H, et al. Photothermal-reinforced and glutathione-triggered *in situ* cascaded nanocatalytic therapy[J]. J Control Release, 2020, 321: 734-743.

[21] LI K L, MA X T, HE S, et al. Ultrathin nanosheet-supported Ag@Ag_2O core-shell nanoparticles with vastly enhanced photothermal conversion efficiency for NIR-Ⅱ-triggered photothermal therapy[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2022, 8(2): 540-550.

[22] CHU Z Y, TIAN T, TAO Z C, et al. Upconversion nanoparticles@$AgBiS_2$ core-shell nanoparticles with cancer-cell-specific cytotoxicity for combined photothermal and photodynamic therapy of cancers[J]. Bioact Mater, 2022, 17: 71-80.

[23] ZHANG Y H, ZHU X H, ZHANG J, et al. Synergistic upconversion photodynamic and photothermal therapy under cold near-infrared excitation[J]. J Colloid Interface Sci, 2021, 600: 513-529.

[24] WANG Q, QU B T, LI J, et al. Multifunctional MnO_2/Ag_3SbS_3 nanotheranostic agent for single-laser-triggered tumor synergistic therapy in the NIR-Ⅱ biowindow[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(4): 4980-4994.

[25] LIU Y N, WEI C F, LIN A G, et al. Responsive functionalized $MoSe_2$ nanosystem for highly efficient synergistic therapy of breast cancer[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020, 189: 110820.

[26] JIANG Q J, LIU L, LI Q Y, et al. NIR-laser-triggered gadolinium-doped carbon dots for magnetic resonance imaging, drug delivery and combined photothermal chemotherapy for triple negative breast cancer[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 64.

[27] WEI C X, JIN X, WU C W, et al. Carbon spheres with high photothermal conversion efficiency for photothermal therapy of tumor[J]. Diam Relat Mater, 2022, 126: 109048.

[28] WANG L, LIU G H, HU Y P, et al. Doxorubicin-loaded polypyrrole nanovesicles for suppressing tumor metastasis through combining photothermotherapy and lymphatic system-targeted chemotherapy[J]. Nanoscale, 2022, 14(8): 3097-3111.

[29] GAO P, WANG M Z, CHEN Y Y, et al. A COF-based nanoplatform for highly efficient cancer diagnosis, photodynamic therapy and prognosis[J]. Chem Sci, 2020, 11(26): 6882-6888.

[30] SUN Q Q, TANG K, SONG L Q, et al. Covalent organic framework based nanoagent for enhanced mild-temperature photothermal therapy[J]. Biomater Sci, 2021, 9(23): 7977-7983.

[31] MA Y S, QIAN C T, MA L L, et al. High-stabilized polydopamine modified low eutectic fatty acids based on near-infrared response for breast cancer therapy[J]. J Photochem Photobiol B, 2021, 220: 112213.

[32] HAYAT S M G, BIANCONI V, PIRRO M, et al. CD47: role in the immune system and application to cancer therapy[J]. Cell Oncol, 2020, 43(1): 19-30.

[33] LIU J, HE S S, LUO Y L, et al. Tumor-microenvironment-activatable polymer nano-immunomodulator for precision cancer photoimmunotherapy[J]. Adv Mater, 2022, 34(8): e2106654.

[34] CHEN Z, ZHAO P F, LUO Z Y, et al. Cancer cell membrane-biomimetic nanoparticles for homologous-targeting dual-modal imaging and photothermal therapy [J]. ACS Nano, 2016, 10(11): 10049-10057.

[35] ZHAO P Q, XU Y L, JI W, et al. Biomimetic black phosphorus quantum dots-based photothermal therapy com-

bined with anti-PD-L1 treatment inhibits recurrence and metastasis in triple-negative breast cancer[J]. J Nanobiotechnology,2021,19(1):181.

[36] LIN C H,CHEN Y C,HUANG P N. Preparation of multifunctional dopamine-coated zerovalent iron/reduced graphene oxide for targeted phototheragnosis in breast cancer [J]. Nanomaterials (Basel),2020,10(10):1957.

[37] PANIKAR S S, RAMÍREZ-GARCÍA G, VALLEJO-CARDONA A A, et al. Novel anti-HER2 peptide-conjugated theranostic nanoliposomes combining $NaYF_4$: Yb, Er nanoparticles for NIR-activated bioimaging and chemo-photodynamic therapy against breast cancer[J]. Nanoscale,2019,11(43):20598-20613.

[38] YASOTHAMANI V, KARTHIKEYAN L, SHYAMSIVAPPAN S,et al. Synergistic effect of photothermally targeted NIR-responsive nanomedicine-induced immunogenic cell death for effective triple negative breast cancer therapy[J]. Biomacromolecules,2021,22(6):2472-2490.

[39] CHENG D,JI Y J,WANG B,et al. Dual-responsive nanohybrid based on degradable silica-coated gold nanorods for triple-combination therapy for breast cancer[J]. Acta Biomater,2021,128:435-446.

[40] NIU S W,ZHANG X J, WILLIAMS G R,et al. Hollow mesoporous silica nanoparticles gated by chitosan-copper sulfide composites as theranostic agents for the treatment of breast cancer[J]. Acta Biomater,2021,126:408-420.

[41] ZHENG S H, NGUYEN V D, SONG S Y, et al. Combined photothermal-chemotherapy of breast cancer by near infrared light responsive hyaluronic acid-decorated nanostructured lipid carriers[J]. Nanotechnology,2017,28(43):435102.

[42] ZHUANG B, CHEN T, HUANG Y Q, et al. Chemo-photothermal immunotherapy for eradication of orthotopic tumors and inhibition of metastasis by intratumoral injection of polydopamine versatile hydrogels[J]. Acta Pharm Sin B,2022,12(3):1447-1459.

[43] LIU T I, LU T Y, YANG Y C, et al. New combination treatment from ROS-induced sensitized radiotherapy with nanophototherapeutics to fully eradicate orthotopic breast cancer and inhibit metastasis[J]. Biomaterials, 2020, 257: 120229.

[44] PAN Y W, ZHOU S Q, LIU C, et al. Dendritic polyglycerol-conjugated gold nanostars for metabolism inhibition and targeted photothermal therapy in breast cancer stem cells[J]. Adv Healthc Mater, 2022, 11(8): e2102272.

[45] WANG Y,LI M S,LUO T,et al. Development of FL/MR dual-modal Au nanobipyramids for targeted cancer imaging and photothermal therapy[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl,2021,127:112190.

[46] PAN Y, HE Y C, ZHAO X, et al. Engineered red blood cell membrane-coating salidroside/indocyanine green nanovesicles for high-efficiency hypoxic targeting phototherapy of triple-negative breast cancer[J]. Adv Healthc Mater,2022,11(17):e2200962.

[47] ZOR F,SELEK F N,ORLANDO G,et al. Biocompatibility in regenerative nanomedicine[J]. Nanomedicine (Lond),2019,14(20):2763-2775.

[48] QIN Y,LIU T T,GUO M F,et al. Mild-heat-inducible sequentially released liposomal complex remodels the tumor microenvironment and reinforces anti-breast-cancer therapy[J]. Biomater Sci,2020,8(14):3916-3925.

[49] SHIN H H, CHOI H W, LIM J H, et al. Near-infrared light-triggered thermo-responsive poly(N-isopropylacrylamide)-pyrrole nanocomposites for chemo-photothermal cancer therapy[J]. Nanoscale Res Lett,2020,15(1):214.

[50] MAO C Q,YEH S,FU J,et al. Delivery of an ectonucleotidase inhibitor with ROS-responsive nanoparticles overcomes adenosine-mediated cancer immunosuppression[J]. Sci Transl Med,2022,14(648):eabh1261.

[51] LI X, ZOU Q, ZHANG J, et al. Self-assembled dual-targeted epirubicin-hybrid polydopamine nanoparticles for combined chemo-photothermal therapy of triple-negative breast cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 6791-6811.

[52] LIU X R,WANG C,MA H S,et al. Water-responsive hybrid nanoparticles codelivering ICG and DOX effectively treat breast cancer via hyperthermia-aided DOX functionality and drug penetration[J]. Adv Healthc Mater, 2019,8(8):e1801486.

[53] HUANG Z Q,WEI G F,ZENG Z S,et al. Enhanced cancer therapy through synergetic photodynamic/immune checkpoint blockade mediated by a liposomal conjugate comprised of porphyrin and IDO inhibitor[J]. Theranostics,2019,9(19):5542-5557.

[54] 李婵莲,宋佳敏,陈美玲,等.巨噬细胞膜仿生纳米递药系统在疾病靶向治疗中的应用[J].中国药房,2022,33(18):2290-2294.

[55] HUANG Y J, GUAN Z L, DAI X L, et al. Engineered macrophages as near-infrared light activated drug vectors for chemo-photodynamic therapy of primary and bone metastatic breast cancer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 4310.

（收稿日期:2023-01-05　修回日期:2023-06-26）

（编辑:孙　冰）