泌尿系统肿瘤 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003513

纳米颗粒在前列腺癌治疗中的应用

邓文瑞[1]，陈　琨[2]，何　洁[2]，江克华[3]，孙　发[3]
（1.遵义医科大学，遵义　563006；2.贵州省人民医院医学遗传科，贵阳　550002；3.贵州省人民医院泌尿外科，贵阳　550002）

【摘　要】前列腺癌是全球男性中常见的恶性肿瘤之一。随着中国人口老龄化和社会工业化，前列腺癌发病率逐年上升，大部分患者确诊时已发生远端器官转移。目前针对前列腺癌的常用临床治疗方法存在一定的局限性。随着纳米技术的发展，纳米材料颗粒因其独特的物理和化学特性与医学等学科广泛交叉融合，为前列腺治疗带来新机遇。因此，本文回顾总结了国内外纳米颗粒与前列腺癌相关文献，就纳米颗粒在前列腺癌治疗中的应用作一综述。

【关键词】前列腺癌；纳米材料；纳米颗粒；治疗
【中图分类号】R697+3　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-06-19

Application of nanoparticles in the treatment of prostate cancer

Deng Wenrui[1], *Chen Kun*[2], *He Jie*[2], *Jiang Kehua*[3], *Sun Fa*[3]
(*1. Zunyi Medical University*; *2. Department of Medical Genetics, Guizhou Provincial People's Hospital*; *3. Department of Urology, Guizhou Provincial People's Hospital*)

【**Abstract**】Prostate cancer is one of the most common malignant tumors among men worldwide. With population aging and social industrialization in China, the incidence rate of prostate cancer is increasing year by year, and most patients have experienced distant metastasis at the time of diagnosis. Currently, there are still certain limitations in the commonly used clinical treatment methods for prostate cancer, and with the development of nanotechnology, nanoparticles have been widely integrated with medicine and other disciplines due to their unique physical and chemical properties, bringing new opportunities for prostate treatment. Therefore, this article summarizes related articles on nanoparticles and prostate cancer in China and globally and reviews the application of nanoparticles in the treatment of prostate cancer.

【**Key words**】prostate cancer; nanomaterials; nanoparticles; treatment

前列腺癌（prostate cancer，PCa）是全球男性中第二常见的恶性肿瘤，也是癌症导致的第五大死亡原因[1]。在中国，随着人口老龄化的不断深化和社会工业化进程的不断推进，前列腺癌的发病率和死亡率正呈现出逐年上升的明显趋势[2]。目前PCa的病因及发病机制尚不完全明确，可能与老龄化、雄激素代谢、肥胖、前列腺癌家族史及相关癌基因突变等因素有关[3-4]。前列腺癌的临床治疗方法包括手术切除、激素治疗、放疗、化疗和免疫治疗等[5-6]。根治性前列腺切除术对早期前列腺癌患者效果良好，但部分患者仍会出现生物复发，可能原因包括手术未能完全清除所有肿瘤细胞或肿瘤细胞的转移和扩散。为应对这种情况，雄激素剥夺疗法（androgen deprivation therapy，ADT）被广泛应用于转移性前列腺癌的初始治疗并取得了良好的疗效。然而，几乎所有接受ADT治疗的患者最终都会出现病情进展，发展为去势抵抗性前列腺癌（castration-resistant prostate cancer，CRPC）[7]。CRPC常伴有骨和淋巴结转移，对去势药物不敏感，是前列腺癌患者死亡的重要因素。目前用于治疗前列腺癌的化疗药物包括环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）、紫杉醇（paclitaxel，PTX）、多西紫杉醇（docetaxel，DTX）、卡巴他赛（cabazitaxel，CBZ）等[8-9]，然而，这些化疗药物在血液循环中会导致全身毒副作用，并存在低积累、半衰期短、耐药性和低耐受性等问题[10]。

随着纳米技术的发展，纳米材料与医学的交叉融合不断深入，基于纳米颗粒（nanoparticles，NPs）的纳米药物递送系统（nano-drug delivery system，NDDS）得以快速发展。NDDS利用纳米颗粒作为载体，将药物靶向递送至肿瘤部位，显著提高了药物在肿瘤区域的有效浓度，并改善了药物的药代动力学[11]。一般情况下，纳米颗粒的粒径介于1~1000 nm之间，具备良好的药物传递特性。研究表明，粒径在10~100 nm的纳米粒子具有最高的药物递送效率[12]。由于纳米颗粒具有微小的尺寸、较大的相对表面积以及明显的表面反应活性，当其负载抗肿瘤药物时，相较于传统化疗药物的高毒副

作者介绍：邓文瑞，Email：1044494967@qq.com，研究方向：热释电纳米马达的制备及对前列腺癌治疗的研究。
通信作者：孙　发，Email：sfgmc@sina.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82360558）；贵州省科技计划资助项目（编号：黔科合基础-ZK[2023]一般211）；贵州省卫生健康委科学技术基金资助项目（编号：gzwkj2021-057）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240627.1605.008（2024-06-29）

作用、低利用度以及较短的半衰期，纳米药物表现出显著优势，包括出色的靶向性、卓越的滞留效应、较长的半衰期以及更佳的屏障穿透性[13]。目前，多种纳米颗粒已被研究用于前列腺癌的治疗，如聚合物、脂质体、金属、磁性、硅基纳米颗粒等。这些治疗性纳米载体通过被动或主动靶向作用，实现了药物的精准递送，并表现出高载药量、持久循环和低系统毒性等优势。本文综述了国内外纳米颗粒与前列腺癌相关的研究文献，探讨了纳米颗粒在前列腺癌治疗中的应用，以期为科研人员提供有效的方案设计，推动纳米医学在肿瘤治疗中的应用。

1 纳米颗粒靶向肿瘤机制

目前，传统药物利用度低且存在严重的脱靶效应，而纳米颗粒的靶向能力能够有效解决这一问题。靶向治疗是肿瘤治疗的重要策略，纳米颗粒靶向递送系统的作用机制可分为被动靶向和主动靶向2种类型。被动靶向主要有助于纳米颗粒载体有效定位于肿瘤间质中，但其被癌细胞内化的能力有限。主动靶向则特异性识别和结合靶细胞，提高了纳米颗粒的保留和摄取效率，实现精确的药物递送。然而，主动靶向的纳米颗粒在制备、表面修饰、受体偶联和形态控制等方面仍需进一步优化。本部分详细对比介绍了这两种靶向机制。

1.1 被动靶向

被动靶向通过将药物与纳米颗粒载体结合，利用纳米颗粒的特性，使药物在体内被自然摄取。被动靶向主要依赖于肿瘤血管异常渗漏以及淋巴引流不足的特点。一方面，纳米载体无法穿过正常血管内皮细胞间的紧密连接，而肿瘤组织中由于内皮细胞增生、周细胞缺乏及基底膜结构改变，导致肿瘤组织血管通透性增加，使特定粒径的纳米颗粒能够渗入肿瘤微环境中。另一方面，肿瘤组织缺乏有效的淋巴引流，导致纳米载体无法被及时清除，促进了其蓄积。这些现象被称为肿瘤病灶的增强渗透和滞留效应（enhanced permeability and retention effect，EPR）[14]。多项研究表明，前列腺癌的组织特征包括异质性、肿瘤相关成纤维细胞的存在、细胞外基质的重塑、内皮细胞的激活和新生血管的形成[15]。这些特征共同促进了前列腺癌的发展和转移。纳米载药颗粒可通过EPR效应有效增加化疗药物在前列腺癌中的蓄积，从而提高抗肿瘤疗效并减少全身毒副作用[16]。例如，Yan JK等[17]设计了一种表皮生长因子受体肽修饰的DTX和姜黄素（curcumin，CUR）前药纳米颗粒，其酸响应特性和两亲性可以通过纳米颗粒的EPR效应将DTX和CUR的前药同时递送至PCa细胞中。然而，由于肿瘤的非均匀渗透性，控制被动靶向过程仍然具有挑战性。一些药物不能有效扩散，导致无法总是能靶向肿瘤内的细胞。此外，某些肿瘤并不显示出EPR效应[18]。EPR效应具有高度的异质性，不同患者、不同肿瘤类型，甚至同一患者的原发肿瘤及其转移部位都存在显著差异[19]。

1.2 主动靶向

主动靶向通过在纳米载药颗粒上装载能够特异性识别并结合肿瘤细胞的配体实现靶向递送。这些配体种类丰富，包括小分子化合物、激素、生长因子、多肽和适配体等[18-20]。配体介导的主动靶向利用了纳米颗粒表面的特异性，使其在肿瘤组织中被特异性保留和摄取，其机制是基于配体与肿瘤特异性抗原或受体之间的相互作用，这些受体在肿瘤细胞表面唯一或过表达。当前用于前列腺癌主动靶向的靶点包括叶酸受体、转铁蛋白受体、前列腺特异性膜抗原（prostate specific membrane antigen，PSMA）和胃泌素释放肽受体等[21]。主动靶向的纳米载药颗粒能够最大化肿瘤内药物浓度，从而在保持治疗效果的同时使用较低的剂量。Chen Z等[22]开发了一种抗PSMA适配体装饰的纳米颗粒用于增强DTX药效，通过靶向PSMA阳性前列腺癌细胞，特异性递送DTX至肿瘤组织，明显改善了DTX的全身给药效果，显示出更强的体外和体内抗肿瘤疗效。尽管主动靶向纳米颗粒具有高度特异性，实现了对靶细胞的精确识别，但其制备过程相对复杂。受体的偶联可能显著改变纳米载体的理化性质、药代动力学和生物分布等特征[18]。此外，内化效率也受到配体密度、纳米药物的大小、形状和表面电荷的影响[19]。目前仍缺乏大规模生产具有可控形态和表面特征载体的技术，因此需进一步发展。

2 纳米颗粒在前列腺癌治疗中的应用

对于纳米材料在疾病治疗和靶向上的应用，其载体系统需具备生物相容性、惰性，并能高效携带高浓度药物。PCa作为常见疾病之一，靶向治疗需要对受恶性肿瘤影响的器官和组织进行更高浓度的活性治疗。目前，应用于前列腺癌治疗的纳米颗粒类型包括有机纳米颗粒和无机纳米颗粒，如表1所示。NDDS可以利用不同纳米颗粒的特性，例如金属纳米颗粒的光热和光动力效应、磁性纳米颗粒的磁热效应，以及量子点的光电效应，从而增强其治疗效果[10,23]。

2.1 有机纳米颗粒

2.1.1 脂质体纳米颗粒 脂质体纳米颗粒（liposomal nanoparticles，LNPs）是首个成功转化为临床应用的纳米药物递送系统[24]。LNPs由磷脂和胆固醇等脂质组成，形成类似细胞膜的球形囊泡，其磷脂双分子层结构使其能够同时吸收亲水（水溶性）和疏水（脂溶性）药物。亲水分子可以被包裹在脂质体囊泡内部，而疏水分子则可以嵌入双分子层中[25]。相比其他纳米颗粒载体，LNPs具有良好的生物相容性，易于制备，具有生物可降解性和无毒性，并能进行膜表面修饰，是理想的药物递送载体[26]。脂质体载药系统因其生物可吸收性和高生物屏障透过性等优势，可有效提高药物在体内的分布，防止其在血液中被蛋白酶及细胞所破坏，从而延长了其体内循环时间。已有一些基于脂质体载药系统的药物进入临床前或临床阶段，例如多柔比星（doxorubicin，DOX）脂质体被批准用于卡波西肉瘤、卵巢癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤的临床治疗[27]。Baek SE等[28]设计了包封DOX的LNPs，作为一种新的抗癌药物递送载体，其与PSMA的核糖核酸（ribonucleic acid，RNA）适配体的特异性缀合，能够使其特异性结合人前列腺癌细胞LNCaP，以增强细胞结合和体外摄取。体内实验表明，这种包封DOX的脂质体纳米颗粒选择性保留在LNCaP异种移植小鼠的肿瘤组织中，表现出优异的抗癌效果。然而，在脂质体肿瘤靶向领域，只有少数研究关注脂

表1 不同纳米颗粒的优缺点比较以及临床前研究

	纳米颗粒类型	优点	局限性	临床前研究	效果	参考文献
有机纳米颗粒	脂质体纳米颗粒	具有磷脂双分子层结构，生物相容性好，无毒、可生物降解以及膜表面修饰，增强药物疗效	治疗前列腺癌临床研究较少，且使用药物单一，临床数据不足，稳定性差和循环半衰期短	包封多柔比星（DOX）的脂质体纳米颗粒治疗 LNCaP 异种移植小鼠	选择性保留在 LNCaP 异种移植小鼠的肿瘤组织中，抗癌效果优异	［28］
	聚合物纳米颗粒	尺寸很小，可修饰，核壳结构稳定，有效增强细胞摄取	合成和功能修饰的广泛变化使得难以预测其药代动力学，同时还有粒子聚集和毒性的风险	聚合物纳米胶囊（NCs）包封多西紫杉醇（DTX）和槲皮素（QU），用于活性靶向 PCa	LHRH 靶向 NCs 的细胞摄取明显增加，细胞抑制活性增强	［33］
	白蛋白纳米颗粒	生物相容性好，内源性、无毒、无免疫原性、可生物降解，非共价结合特性	前列腺癌领域研究少，需更多临床研究进一步探索	人血清白蛋白纳米颗粒递送卡巴他赛治疗前列腺癌	实现更长的血液循环和更大的肿瘤药物蓄积	［39］
无机纳米颗粒	金属纳米颗粒	生物相容性好，粒径小，可有效聚积于肿瘤，光热、光动力等理化性质优越	纳米颗粒释放的金属离子往往会产生活性氧损伤 DNA 并干扰细胞代谢，长期使用可能会聚集在体内器官中导致毒性	包裹 DTX 的聚乙二醇化功能化金纳米颗粒靶向给药治疗前列腺癌	具有良好的稳定性和细胞毒性，能够有效地释放药物	［42］
				负载顺铂的银纳米颗粒对人前列腺癌细胞株的治疗以及是否减少肾脏毒性	具有更好的抗癌活性，而且在体内对肾脏的毒性作用也较低	［43］
				氧化锌/顺铂纳米颗粒对前列腺癌细胞的毒性作用以及与 NO 联合治疗的抗肿瘤效果	抗癌效果更强，且长期暴露于 NO 可以增强其抗癌作用	［44］
	磁性纳米颗粒	生物相容性较好，纳米尺寸超小，具有固有磁共振成像特性、超顺磁性，磁热转换高效	主要应用于成像领域，治疗领域少见，磁热治疗也有一定区域毒性	PSMA 靶向的负载 DTX 的超顺磁性氧化铁纳米粒治疗前列腺癌	具有肿瘤特异性靶向作用以及良好的抗癌效果	［50］
	硅基纳米颗粒	生物相容性好，高表面积，表面可修饰，载药率高，药物递送高效	对其降解和药代动力学过程、血液循环特性、潜在的免疫毒性以及组织中的分布情况等了解不够深入	核/壳结构纳米颗粒（介孔二氧化硅纳米颗粒作为容器负载 DOX）抗前列腺肿瘤试验	纳米载体能够有效地被前列腺癌细胞摄取，比自由的 DOX 表现出更好的抗肿瘤效果	［54］
	量子点	独特的光致发光和电子特性，光化学稳定性高	体内毒性和长期滞留问题仍亟待解决	多功能负载恩杂鲁胺的氧化石墨烯纳米粒子用于静脉治疗去势抵抗性前列腺癌（CRPC）	有效地输送恩杂鲁胺到前列腺肿瘤组织，具有良好的抗肿瘤效果，同时减少了恩杂鲁胺副作用	［57］

质体治疗前列腺癌的有效性，且只使用了多柔比星脂质体进行前列腺癌的临床研究[10]，此外，脂质体纳米颗粒也存在稳定性差和循环半衰期短的限制[29]，因此，需要进行进一步开发和优化脂质体纳米颗粒及相关脂质体药物临床研究。

2.1.2 聚合物纳米颗粒 聚合物纳米颗粒（polymeric nanoparticles，PNPs）直径小于 1 μm，通过天然或合成聚合物制备而成[30]。PNPs 可进一步分为纳米球和纳米胶囊两种典型的结构类型。纳米球是一种固体颗粒，通常呈规则球形，主体由不含聚合物外壳的固体聚合物基质构成，具备吸附药物的能力。纳米胶囊则由液体核心和固体聚合物外壳构成，药物通常被溶解在胶囊的液体核心中。核壳结构尺寸均匀分布，具有稳定性，适合被动或主动递送药物至肿瘤部位[31]。PNPs 的小尺寸和可修饰的特性使其能够通过增强 EPR 效应在肿瘤部位特异性积累，并有效地增强细胞摄取[32]。目前，被广泛研究和应用的两种聚合物代表是聚乳酸（polylactic acid，PLA）和聚乳酸-羟基乙酸共聚物（polylactic acid-glycolic acid copolymer，PLGA）。Shitole AA 等[33]开发了化学修饰的聚合物纳米胶囊（polymer nanocapsules，NCs），包封化疗药物 DTX 和槲皮素（quercetin，QU）的组合，用于靶向 PCa，其主动靶向通过将促黄体生成素释放激素（luteinizing hormone-releasing hormone，LHRH）配体以聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）为载体结合到 PLGA 上实现。体外实验表明，LHRH 靶向 NCs 的细胞摄取显著增加，细胞抑制活性增强，肿瘤定位和体内抗肿瘤活性的研究结果进一步支持了体外研究结果。PNPs 在开发新兴治疗性纳米颗粒方面具有巨大的潜力。然而，聚合物纳米颗粒也存在一些缺点，包括其合成和功能修饰的广泛变化使得其药代动力学难以预测，同时还有粒子聚集和毒性的风险[34]。

2.1.3 白蛋白基纳米颗粒 白蛋白是一种内源性、无毒、无免疫原性、可生物降解且生物相容性好的大分子蛋白。作为疏水分子的天然载体，白蛋白具有优异的非共价结合特性[35]。基于白蛋白的纳米颗粒可以提供多种药物结合位点，并通过静电吸附结合药物[36]。其中，人血清白蛋白（human serum albumin，HSA）已被证明是一种有前途的药物载体[37]。载药白蛋白纳米颗粒具有更长的循环半衰期和更好的体内稳定性，能够提高药物的靶向性并减少系统毒性[38]。Qu N 等[39]利用人血清白蛋白纳米颗粒递送卡巴他赛用于前列腺癌治疗，结果表明这种纳米载药颗粒能够实现更长的血液循环和更高的肿瘤药物蓄积。目前，载药白蛋白纳米颗粒在乳腺癌、黑色素瘤和胰腺癌等领域已有相关报道，但在前列腺癌领域中仍处于起步阶段[40]。

2.2 无机纳米颗粒

2.2.1 金属纳米颗粒 金属纳米颗粒的粒径通常小于其他类型的纳米颗粒，且小于大多数实体肿瘤的孔径，使其更易于在肿瘤组织中积聚。以金（Au）、银（Ag）和锌（Zn）等为代表的金属纳米载药体系具有独特的光热效应、光动力学效应和辐射增敏效应。光热疗法（photothermal therapy，PTT）和光动力学疗法（photodynamic therapy，PDT）均利用了特定波长的光线来杀灭肿瘤细胞[41]。其中，金纳米颗粒（Au nanoparticles，AuNPs）是最常用于药物递送的无机纳米颗粒，其表面性质和功能包括表面等离子共振和荧光增强等，使其非常适合用于药物传递和靶向[10]。通过改变 AuNPs 的形状、大小或表面特征，可以优化其在光热/光动力疗法、治疗药物载体、放射药物增强剂、靶向基因治疗或联合治疗中的应用[23]。Thambiraj S 等[42]开发了一种简单的方法来合成 DTX 包裹的 PEG 功能化 AuNPs，用于前列腺癌的靶向给药。研究人员对纳米颗粒进行了表征分析，并评估了其对前列腺癌细胞株 PC3 的细胞毒性和药物释放性能。结果显示，这种纳米颗粒具有良好的稳定性和细胞毒性，能够有效地释放药物。El-Sheikh SMA 等[43]研究了将顺铂（cisplatin，CisPt）负载在生物合成的银纳米颗粒（Ag nanoparticles，AgNPs）上对人前列腺癌细胞株的治疗效果，并评估其是否减少了体内对肾脏的毒性作用。结果表明，CisPt 负载的 AgNPs 在体外对前列腺癌细胞具有更好的抗癌活性，并且在体内对肾脏的毒性作用也较低。Pieretti JC 等[44]探究了氧化锌/顺铂纳米颗粒（ZnO/CisPt NPs）对前列腺癌细胞的毒性作用以及与一氧化氮（NO）联合治疗的抗肿瘤效果。结果表明，ZnO/CisPt NPs 比单用顺铂抗癌效果更强，且长期暴露于 NO 可以增强 ZnO/CisPt 纳米颗粒对前列腺癌细胞的毒性作用，并提高其选择性。尽管金属纳米颗粒大多具有较好的生物相容性，但长期使用可能导致金属元素在包括肝脏和脾脏在内的其他器官中的聚集，进而对机体产生毒性[1]。金属纳米颗粒中释放的金属离子往往会产生活性氧，进而损伤脱氧核糖核酸（deoxyriboNucleic acid，DNA）并干扰细胞代谢[45]。

2.2.2 磁性纳米颗粒 磁性纳米颗粒（magnetic nanoparticles，MNPs）以其在磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）检测、特定部位的磁靶向、磁场依赖性控制药物释放和热疗治疗中的应用而受到越来越多的关注[46-47]。磁性纳米颗粒通常具有良好的生物相容性、超小纳米尺寸、固有 MRI 特性、超顺磁性等特点，可通过对其进行表面修饰或功能化，实现对其性能的调控，如提高其在生物体内的稳定性、靶向性及载药能力。其中，基于氧化铁的磁性纳米颗粒（Feridex I.V.®，Feraheme®，Endorem®，Lumiren® 和 Gastromark®）因具有更大的安全性和更高的血清生物利用度（长达 30 h）已被批准用于人体临床研究[48]。磁热疗法是一种利用磁性纳米颗粒在交变磁场中发生磁热转化的治疗方法，该过程中，磁性纳米颗粒通过磁滞损耗或奈尔松弛效应将磁能转化为热能，从而提升肿瘤内部的温度。这种温度的升高可以促进肿瘤细胞的凋亡或凝固性坏死，进而达到治疗肿瘤的目的[49]。Nagesh PKB 等[50]合成了一种 PSMA 靶向的负载 DTX 的超顺磁性氧化铁纳米粒，并进行表征和评估其治疗前列腺癌效果。结果表明，该纳米粒具有肿瘤特异性靶向作用以及良好的抗癌效果。目前磁性纳米颗粒的应用领域主要限于成像目的，而在治疗领域的应用很少见。此外，虽然磁热治疗有利于改善化疗和放疗，但也显示出了一定的区域毒性[48]。

2.2.3 硅基纳米颗粒 硅基纳米颗粒（silica-based nanoparticles，SBNPs）由于其良好的生物相容性、高表面积和可调节的尺寸和表面性质，作为一种有前途的药物载体，在药物的控制和靶向递送方面受到越来越多的关注。SBNPs 可以通过改变合成条件（包括 pH、温度、二氧化硅浓度、搅拌速度和表面活性剂的性质）以不同的形状、尺寸和质地性质合成。根据合成条件，可以制备不同的 SBNPs，包括溶胶-凝胶衍生的二氧化硅整料、多孔、介孔二氧化硅和干凝胶等[51]。多孔 SBNPs 具有大表面积和高孔隙度（高孔体积），可以装载大量药物。介孔二氧化硅纳米颗粒（mesoporous silica nanoparticles，MSNs）以其纳米级孔隙为显著特征，其孔径大小介于 2 nm 至 50 nm 之间，这种特性使得 MSNs 具有极高的表面积和孔体积，从而能够容纳多种类型的分子。这些分子可以被特定的靶向和可视化试剂功能化，进而增强了药物递送系统的治疗效果[52-53]。Liu CM 等[54]设计了一种简单的核/壳结构纳米颗粒，其中介孔二氧化硅纳米颗粒作为容器高效地封装药物 DOX，碳酸钙中间层设计为可控制药物释放的可脱落的 pH 敏感门控器，癌细胞膜包裹的外层可以提高胶体稳定性和肿瘤积累能力。通过体外细胞实验和体内抗肿瘤实验，研究人员证明了制备的纳米载体能够有效地被前列腺癌细胞摄取，并且比自由的 DOX 表现出更好的抗肿瘤效果。尽管 MSNs 作为纳米药物递送系统具有显著的优势和潜力，但在其应用于临床研究之前，本研究对其降解和药代动力学过程、血液循环特性、潜在的免疫毒性以及组织中的分布情况等方面的了解仍然不够深入[51]，需要进一步开展系统性的相关研究。

2.2.4 量子点 半导体纳米尺寸的晶体颗粒，又称量子点（quantum dots，QDs），由 Ⅱ-Ⅵ或Ⅲ-Ⅴ族半导体元素构成，由于其优异的光电性能，在诸多领域有着广阔的应用前景。它们的发光波长较短，吸收范围较广，能够在较短的波长范围内吸收光能，并通过窄而对称的波段内发光。常见量子点包括锗量子点、硅量子点、硫化镉量子点、碲化镉量子点、硒化镉量子点、硒化锌量子点以及硒化铅量子点等，利用这些量子点的纳米技术，可以有效地追踪和观察细胞的行为，如黏附、运动和入侵，并通过体外和体内成像技术来监测治疗反应，为疾病的治疗和观察提供有力的支持[55-56]。Jiang WJ 等[57]开发了一种用于静脉治疗 CRPC 的多功能负载恩杂鲁胺（enzalutamide，ENZA）的氧化石墨烯纳米粒子。研究首先合成了石墨烯量子点（graphene quantum dots，GQDs）并将其修饰为多功能纳米载体，然后通过引入靶向肽（targeted peptides，TP）和 PEG 功能化，制备了 TP-GQDss 纳米颗粒，这些纳米颗粒具有高药物负载能力和靶向性。研究中使用小鼠模型进行了体内分布和抗肿瘤效果的评估，实验结果表明，该纳米颗粒能够有效地输送恩杂鲁胺到前列腺肿瘤组织，并且具有良好的抗肿瘤效果，同时减少了恩杂鲁胺的副作用。QDs 因其独特的光学性质，在前列腺癌的诊断和治疗上作出了一定的贡献，然而关于其体内毒性和长期滞留问题亟待解决，这些挑战需要本研究进行更为系统、深入的研究。

3 纳米颗粒在前列腺癌治疗中的作用机制

在癌症治疗过程中，纳米颗粒不仅用于药物负载，还作为一种新兴治疗策略，通过诱导免疫原性细胞死亡（immunogenic cell death，ICD）来增强抗癌疗效。传统化疗药物通常通过导致肿瘤细胞DNA损伤积累来干扰细胞凋亡机制以发挥抗癌作用，但这种方法常伴随药物耐药性和对正常细胞的毒性[58]。相比之下，免疫原性细胞死亡是一种特定的肿瘤细胞死亡形式，能够产生损伤相关分子模式（damage-associated molecular molecules，DAMPs），释放促炎因子和免疫调节分子，从而增强肿瘤的免疫原性[59]。这种细胞死亡形式可以刺激先天免疫和训练适应性免疫，有助于建立持久的抗肿瘤免疫记忆。本部分总结了在前列腺癌治疗中纳米颗粒诱导的免疫原性细胞死亡方式，包括铁死亡（ferroptosis，FER）、铜死亡（cuproptosis，CUP），以及Ⅱ型免疫原性细胞死亡等。这些内容有助于研究人员深入了解纳米颗粒在癌症免疫疗法中的作用机制，为纳米颗粒的设计和应用提供重要指导。

3.1 铁死亡

铁死亡是1种依赖于氧化还原活性铁的非凋亡性细胞死亡机制，主要由铁离子引起的膜脂过氧化导致脂膜破裂，并受多种细胞器的氧化还原代谢反应影响。目前大量研究表明，铁死亡在缺血性器官损伤、中风和神经退行性疾病中发挥关键作用[60]。同样，在肿瘤治疗过程中，铁死亡相关蛋白如谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）和铁转运蛋白的表达水平与癌细胞对铁死亡的敏感性有关。通过诱导铁中毒可以增强癌细胞对免疫疗法的敏感性[61]。Wang H等[62]研发了一种具有GPX4蛋白靶向性的自组装纳米颗粒。实验结果表明，该纳米颗粒能够响应肿瘤细胞内的碱性磷酸酶转化为纳米纤维，以增强溶酶体脂膜的渗透性。此外，它还能够在光照条件下降解GPX4蛋白，下调SLC7A11和SLC3A2的表达，诱导免疫原性铁死亡，从而促进DC细胞的成熟及肿瘤内T细胞的浸润，显著改善小鼠前列腺肿瘤的免疫抑制微环境。总体而言，该研究为前列腺癌免疫治疗中的免疫原性铁死亡提供了一种新的策略，多功能响应性的设计大大增强了纳米颗粒的靶向性。然而，该研究仅在小鼠前列腺癌模型中进行，对于人源性肿瘤细胞或患者肿瘤细胞的适用性尚不明确。此外，根据聚合物的两亲特性以及肿瘤的免疫特征，负载合适的免疫调节剂或许能够进一步提升该纳米药物的抗肿瘤免疫效果。

3.2 铜死亡

铜死亡是一种依赖于铜的受调节性死亡方式，正常情况下，体内的铜离子处于较低水平，作为辅酶因子充当电子供体或受体，而当细胞内铜离子积累过量时便会引起细胞毒性从而导致细胞死亡[63]。只是该死亡方式区别于细胞凋亡、铁死亡等死亡途径，它主要与粒体呼吸和硫辛酸（lipoic acid，LA）呈高度相关，线粒体呼吸的主要作用是产生细胞能量，而硫酸锌则能调节信号传导和免疫，影响DNA合成和细胞增殖[64]。由此可见，铜稳态和铜死亡对多种疾病的发生具有重要影响。有研究表明，在前列腺癌、乳腺癌和胃癌等多种癌症中[65-67]，肿瘤患者的血清铜离子水平明显高于正常患者，而在肺癌患者中，血清中的铜离子高水平与患者的临床预后差有关[68]。因此，诱导铜死亡是一种非常具有潜力的抗肿瘤免疫治疗策略。Xie WJ等[69]开发了一种基于石墨炔（graphdiyne，GDY）和铜基金属有机框架的仿生纳米颗粒。体内研究表明，该纳米颗粒能够响应肿瘤内的高谷胱甘肽特征释放亚铜离子和多柔比星，诱导活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成和介导铜死亡，显著地抑制了小鼠前列腺肿瘤的生长。此外，在生物安全性的评估中，相对于游离的多柔比星，该纳米颗粒表现出良好的生物安全性和生物相容性。尽管如此，该实验方案仍存在一些缺点，肿瘤治疗是一个长期的过程，该方案并未检测纳米颗粒的长期安全性。此外，纳米颗粒的抗肿瘤免疫效果尚未得到验证，以具有正常免疫功能的肿瘤模型小鼠作为实验对象或许能够进一步了解该纳米颗粒在肿瘤免疫疗法中的治疗潜力。

3.3 Ⅱ型免疫原性细胞死亡

Ⅱ型免疫原性细胞死亡与Ⅰ型免疫原性细胞死亡不同，前者主要由产生活性氧诱导内质网损伤触发免疫相关细胞死亡，而Ⅰ型免疫原性则主要由化疗药物、放疗和生物制剂诱导。虽然两者均通过损伤相关分子模式促进抗肿瘤免疫反应，但Ⅱ型免疫原性细胞死亡的免疫反应速度和程度均优于Ⅰ型[70]。基于此，Zhao QX等[71]设计了一种具备Michael加成受体的活性氧响应性聚合物纳米颗粒，该纳米颗粒在近红外光照下能够快速释放大量ROS并裂解释放顺铂前药Pt 1，从而触发内质网应激反应导致Ⅱ型免疫原性细胞死亡。同时，Michael加成受体通过抑制谷胱甘肽S移换酶（glutathione S-transferase，GST）活性，减少谷胱甘肽（glutathione，GSH）诱导的顺铂失活，增强化疗效果。体内实验结果表明，该纳米颗粒通过诱导Ⅱ型ICD加速了DC成熟，促进了$CD8^+$T细胞的免疫浸润以及M2型局势细胞的极化，将前列腺肿瘤免疫“冷态”转化为“热态”。在随后的联合PD-L1单克隆抗体治疗中，该纳米颗粒显著提升了肿瘤抑制率。不足之处在于，该纳米颗粒的长期生物安全性尚未评估，且在肝肾区域的大量聚集可能导致慢性毒性和累积效应。综上所述，该多功能响应性纳米颗粒能够有效靶向体内肿瘤，显著提升前列腺癌化疗和光动力免疫治疗效果，具有广阔的应用前景。

4 总 结

随着纳米技术的发展，纳米材料与医学等学科广泛交叉融合，纳米颗粒递送系统的发展有望对前列腺癌的传统治疗方法产生重大影响。不同纳米颗粒利用其特有的纳米特性实现协同抗肿瘤治疗，不仅可以提高疗效，而且可以改善患者的预后。然而，另一个不可忽视的问题是不同纳米颗粒各自的局限性。如脂质体纳米颗粒受到其稳定性差和循环半衰期短的限制[29]。聚合物纳米颗粒的合成和功能修饰的广泛变化使得难以预测其药代动力学[34]。金属纳米颗粒中释放的金属离子往往会产生活性氧，进而损伤DNA并干扰细胞代谢等[45]。未来应深入研究纳米材料颗粒的相关作用机制，同时研究其毒性和安全性，包括长期作用和潜在副作用的评估，以确保其安全应用于前列腺癌治疗。同时进一步开

发和优化纳米颗粒的制备、纯化和功能化技术，以提高其负载能力、稳定性和靶向性。并且加强纳米颗粒在临床实践中的应用研究，促进其从实验室到临床的快速转化和推广。总之，纳米颗粒在前列腺癌生物学研究与临床治疗中具有广阔的应用前景，但仍需要进一步的研究和验证，通过充分挖掘纳米技术的潜力和不断完善相关技术和方法，有望为前列腺癌的精准治疗提供更有效的手段和策略。

参 考 文 献

[1] Zhang JF, Wang LY, You XR, et al. Nanoparticle therapy for prostate cancer: overview and perspectives[J]. Curr Top Med Chem, 2019, 19(1): 57-73.

[2] Chen K, Jiang KH, Tang LN, et al. Analysis of clinical trials on therapies for prostate cancer in China and globally from 2010 to 2020[J]. Front Oncol, 2021, 11: 647110.

[3] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer-2020 update. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent[J]. Eur Urol, 2021, 79(2): 243-262.

[4] Olivas A, Price RS. Obesity, inflammation, and advanced prostate cancer[J]. Nutr Cancer, 2021, 73(11/12): 2232-2248.

[5] Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of advanced prostate cancer[J]. Annu Rev Med, 2019, 70: 479-499.

[6] Adamaki M, Zoumpourlis V. Immunotherapy as a precision medicine tool for the treatment of prostate cancer[J]. Cancers, 2021, 13(2): 173.

[7] James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the "docetaxel era": data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019)[J]. Eur Urol, 2015, 67(6): 1028-1038.

[8] Raghavan D, Cox K, Pearson BS, et al. Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer[J]. Br J Urol, 1993, 72(5 Pt 1): 625-628.

[9] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(15): 1513-1520.

[10] Zhao J, Zhang C, Wang WH, et al. Current progress of nanomedicine for prostate cancer diagnosis and treatment[J]. Biomedecine Pharmacother, 2022, 155: 113714.

[11] Cheng Z, Li MY, Dey R, et al. Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 85.

[12] Narain A, Asawa S, Chhabria V, et al. Cell membrane coated nanoparticles: next-generation therapeutics[J]. Nanomed-Nanotechnol Biol Med, 2017, 12(21): 2677-2692.

[13] Vieira DB, Gamarra LF. Advances in the use of nanocarriers for cancer diagnosis and treatment[J]. Einstein (Sao Paulo), 2016, 14(1): 99-103.

[14] Fang J, Islam W, Maeda H. Exploiting the dynamics of the EPR effect and strategies to improve the therapeutic effects of nanomedicines by using EPR effect enhancers[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 157: 142-160.

[15] Chiarugi P, Paoli P, Cirri P. Tumor microenvironment and metabolism in prostate cancer[J]. Semin Oncol, 2014, 41(2): 267-280.

[16] Björnmalm M, Thurecht KJ, Michael M, et al. Bridging bio-nano science and cancer nanomedicine[J]. ACS Nano, 2017, 11(10): 9594-9613.

[17] Yan JK, Wang YZ, Jia YX, et al. Co-delivery of docetaxel and curcumin prodrug via dual-targeted nanoparticles with synergistic antitumor activity against prostate cancer[J]. Biomedecine Pharmacother, 2017, 88: 374-383.

[18] Dutta B, Barick KC, Hassan PA. Recent advances in active targeting of nanomaterials for anticancer drug delivery[J]. Adv Colloid Interface Sci, 2021, 296: 102509.

[19] Fan DH, Cao YK, Cao MQ, et al. Nanomedicine in cancer therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 293.

[20] Cai LL, Gu ZP, Zhong J, et al. Advances in glycosylation-mediated cancer-targeted drug delivery[J]. Drug Discov Today, 2018, 23(5): 1126-1138.

[21] Cohen L, Livney YD, Assaraf YG. Targeted nanomedicine modalities for prostate cancer treatment[J]. Drug Resist Updat, 2021, 56: 100762.

[22] Chen Z, Tai Z, Gu F, et al. Aptamer-mediated delivery of docetaxel to prostate cancer through polymeric nanoparticles for enhancement of antitumor efficacy[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016, 107: 130-141.

[23] Elgqvist J. Nanoparticles as theranostic vehicles in experimental and clinical applications-focus on prostate and breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 1102.

[24] Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, et al. Liposomal formulations in clinical use: an updated review[J]. Pharmaceutics, 2017, 9(2): 12.

[25] Apolinário AC, Hauschke L, Nunes JR, et al. Lipid nanovesicles for biomedical applications: 'what is in a Name'?[J]. Prog Lipid Res, 2021, 82: 101096.

[26] Moosavian SA, Bianconi V, Pirro M, et al. Challenges and pitfalls in the development of liposomal delivery systems for cancer therapy[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 69: 337-348.

[27] Slingerland M, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Liposomal drug formulations in cancer therapy: 15 years along the road[J]. Drug Discov Today, 2012, 17(3/4): 160-166.

[28] Baek SE, Lee KH, Park YS, et al. RNA aptamer-conjugated liposome as an efficient anticancer drug delivery vehicle targeting cancer cells *in vivo*[J]. J Control Release, 2014, 196: 234-242.

[29] Allen TM, Cullis PR. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2013, 65(1): 36-48.

[30] Karlsson J, Vaughan HJ, Green JJ. Biodegradable polymeric nanoparticles for therapeutic cancer treatments[J]. Annu Rev Chem Biomol Eng, 2018, 9: 105-127.

[31] Deng SY, Gigliobianco MR, Censi R, et al. Polymeric nanocapsules as nanotechnological alternative for drug delivery system: current status, challenges and opportunities[J]. Nanomaterials, 2020, 10(5): 847.

[32] Kamaly N, Yameen B, Wu J, et al. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release[J]. Chem Rev, 2016, 116(4): 2602-2663.

[33] Shitole AA, Sharma N, Giram P, et al. LHRH-conjugated, PEGylated, poly-lactide-co-glycolide nanocapsules for targeted delivery of combinational chemotherapeutic drugs Docetaxel and Quercetin for prostate cancer[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 114: 111035.

[34] Cherian AM, Nair SV, Lakshmanan VK. The role of nanotechnology in prostate cancer theranostic applications[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2014, 14(1): 841-852.

[35] da Silva LC, Carmoa FA, Nasciutti LE, et al. Targeted nanosystems to prostate cancer[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(39): 5962-5975.
[36] Elzoghby AO, Samy WM, Elgindy NA. Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems[J]. J Control Release, 2012, 157(2): 168-182.
[37] Hawkins MJ, Soon-Shiong P, Desai N. Protein nanoparticles as drug carriers in clinical medicine[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(8): 876-885.
[38] Irache JM, Merodio M, Arnedo A, et al. Albumin nanoparticles for the intravitreal delivery of anticytomegaloviral drugs[J]. Mini Rev Med Chem, 2005, 5(3): 293-305.
[39] Qu N, Lee RJ, Sun YT, et al. Cabazitaxel-loaded human serum albumin nanoparticles as a therapeutic agent against prostate cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11: 3451-3459.
[40] Kilcoyne A, Harisinghani MG, Mahmood U. Prostate cancer imaging and therapy: potential role of nanoparticles[J]. J Nucl Med, 2016, 57 (Suppl 3): 105S-110S.
[41] Chen SQ, Sun X, Fu MM, et al. Dual-source powered nanomotor with integrated functions for cancer photo-theranostics[J]. Biomaterials, 2022, 288: 121744.
[42] Thambiraj S, Vijayalakshmi R, Ravi Shankaran D. An effective strategy for development of docetaxel encapsulated gold nanoformulations for treatment of prostate cancer[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2808.
[43] El-Sheikh SMA, Edrees N, El-Sayed H, et al. Could cisplatin loading on biosynthesized silver nanoparticles improve its therapeutic efficacy on human prostate cancer cell line and reduce its *in vivo* nephrotoxic effects?[J]. Biol Trace Elem Res, 2022, 200(2): 582-590.
[44] Pieretti JC, Freire BM, Armentano GM, et al. Chronic exposure to nitric oxide sensitizes prostate cancer cells and improved ZnO/CisPt NPs cytotoxicity and selectivity[J]. Int J Pharm, 2023, 640: 122998.
[45] Ouvinha de Oliveira R, de Santa Maria LC, Barratt G. Nanomedicine and its applications to the treatment of prostate cancer[J]. Ann Pharm Fr, 2014, 72(5): 303-316.
[46] Lima-Tenório MK, Gómez Pineda EA, Ahmad NM, et al. Magnetic nanoparticles: *in vivo* cancer diagnosis and therapy[J]. Int J Pharm, 2015, 493(1/2): 313-327.
[47] Nandwana V, De M, Chu S, et al. Theranostic magnetic nanostructures (MNS) for cancer[J]. Cancer Treat Res, 2015, 166: 51-83.
[48] Chowdhury P, Roberts AM, Khan S, et al. Magnetic nanoformulations for prostate cancer[J]. Drug Discov Today, 2017, 22(8): 1233-1241.
[49] Kobayashi D, Kawai N, Sato S, et al. Thermotherapy using magnetic cationic liposomes powerfully suppresses prostate cancer bone metastasis in a novel rat model[J]. Prostate, 2013, 73(9): 913-922.
[50] Nagesh PKB, Johnson NR, Boya VKN, et al. PSMA targeted docetaxel-loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for prostate cancer[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2016, 144: 8-20.
[51] Tiburcius S, Krishnan K, Yang JH, et al. Silica-based nanoparticles as drug delivery vehicles for prostate cancer treatment[J]. Chem Rec, 2021, 21(6): 1535-1568.
[52] Su JH, Sun HP, Meng QS, et al. Enhanced blood suspensibility and laser-activated tumor-specific drug release of theranostic mesoporous silica nanoparticles by functionalizing with erythrocyte membranes [J]. Theranostics, 2017, 7(3): 523-537.
[53] Hu JJ, Xiao D, Zhang XZ. Advances in peptide functionalization on mesoporous silica nanoparticles for controlled drug release[J]. Small, 2016, 12(25): 3344-3359.
[54] Liu CM, Chen GB, Chen HH, et al. Cancer cell membrane-cloaked mesoporous silica nanoparticles with a pH-sensitive gatekeeper for cancer treatment[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 175: 477-486.
[55] Abdellatif AAH, Younis MA, Alsharidah M, et al. Biomedical applications of quantum dots: overview, challenges, and clinical potential [J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 1951-1970.
[56] Wang ZG, Liu SL, Pang DW. Quantum dots: a promising fluorescent label for probing virus trafficking[J]. Acc Chem Res, 2021, 54(14): 2991-3002.
[57] Jiang WJ, Chen JY, Gong CN, et al. Intravenous delivery of enzalutamide based on high drug loading multifunctional graphene oxide nanoparticles for castration-resistant prostate cancer therapy[J]. J Nanobiotechnology, 2020, 18(1): 50.
[58] Deng W, Shang HJ, Tong YH, et al. The application of nanoparticles-based ferroptosis, pyroptosis and autophagy in cancer immunotherapy[J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 97.
[59] Yu SH, Xiao HY, Ma L, et al. Reinforcing the immunogenic cell death to enhance cancer immunotherapy efficacy[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878(5): 188946.
[60] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6): 424-442.
[61] Sun SM, Shen J, Jiang JW, et al. Targeting ferroptosis opens new avenues for the development of novel therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 372.
[62] Wang H, Jiao D, Feng DX, et al. Transformable supramolecular self-assembled peptides for cascade self-enhanced ferroptosis primed cancer immunotherapy[J]. Adv Mater, 2024: e2311733.
[63] Chen LY, Min JX, Wang FD. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 378.
[64] Xie JM, Yang YN, Gao YB, et al. Cuproptosis: mechanisms and links with cancers[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 46.
[65] Saleh SAK, Adly HM, Abdelkhaliq AA, et al. Serum levels of selenium, zinc, copper, manganese, and iron in prostate cancer patients[J]. Curr Urol, 2020, 14(1): 44-49.
[66] Pavithra V, Sathisha TG, Kasturi K, et al. Serum levels of metal ions in female patients with breast cancer[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9 (1): BC25-c27.
[67] Yaman M, Kaya G, Yekeler H. Distribution of trace metal concentrations in paired cancerous and non-cancerous human stomach tissues [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(4): 612-618.
[68] Wang WJ, Wang X, Luo JJ, et al. Serum copper level and the copper-to-zinc ratio could be useful in the prediction of lung cancer and its prognosis: a case-control study in Northeast China[J]. Nutr Cancer, 2021, 73(10): 1908-1915.
[69] Xie WJ, Zhang YX, Xu QF, et al. A unique approach: biomimetic graphdiyne-based nanoplatform to treat prostate cancer by combining cuproptosis and enhanced chemodynamic therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 3957-3972.
[70] Kroemer G, Galassi C, Zitvogel L, et al. Immunogenic cell stress and death[J]. Nat Immunol, 2022, 23(4): 487-500.
[71] Zhao QX, Liang GH, Guo BD, et al. Polyphotosensitizer-based nanoparticles with Michael addition acceptors inhibiting GST activity and cisplatin deactivation for enhanced chemotherapy and photodynamic immunotherapy[J]. Adv Sci, 2023, 10(13): e2300175.

（责任编辑：李青颖）