

纳米材料在肿瘤核素内照射增敏治疗中的应用

苏维维 王涛 左长京

海军军医大学附属长海医院核医学科, 上海 200433

通信作者: 左长京, Email: changjing.zuo@qq.com

【摘要】 放射性核素对肿瘤的治疗效果与其在肿瘤部位的聚集、滞留时间及瘤内分布等密切相关, 此外还受肿瘤自身辐射抗性、乏氧微环境的影响。纳米材料具有特殊的尺寸效应和表面易被功能化修饰的特点, 不仅可以作为载体将核素靶向运输到肿瘤, 其连接核素后还可与化疗、热疗、光动力学疗法等产生协同治疗作用, 或通过改善肿瘤乏氧微环境来降低辐射抗性, 最终达到辐射增敏的目的。该文综述了纳米材料在增强肿瘤核素内照射疗效中的应用。

【关键词】 肿瘤; 放射疗法; 放射性同位素; 辐射增敏药; 纳米结构; 发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金 (81471714, 81871390)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.014

Application of nanomaterials in enhancing internal radiotherapy of radionuclide for cancer

Su Weiwei, Wang Tao, Zuo Changjing

Department of Nuclear Medicine, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Zuo Changjing, Email: changjing.zuo@qq.com

【Abstract】 The therapeutic efficiency of radionuclides for cancer is closely related to the accumulation level, residence time and distribution in tumor, and is also influenced by the radiation resistance and hypoxia microenvironment of tumor. Nanomaterials, with a series of characteristics including special dimension effect and functionally modifiable surface, can not only work as the isotopic carrier to transport nuclide into tumor, but also combine with chemical, thermal or photodynamic therapies to generate synergistic therapeutic effect or destroy the hypoxic microenvironment of tumor to reduce radiation resistance, thus achieving the radiosensitization effect. This article reviews the application of nanomaterials in enhancing the therapeutic efficiency of radionuclide for cancer.

【Key words】 Neoplasms; Radiotherapy; Radioisotopes; Radiation-sensitizing agents; Nanostructures; Trends

Fund program: National Science Foundation of China (81471714, 81871390)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.014

放射治疗 (radiotherapy, RT) 是恶性肿瘤的主要治疗手段之一, 可分为外照射治疗 (external beam radiotherapy, EBRT) 和内照射治疗 (internal radiation therapy, IRT)。在 IRT 中, 到达肿瘤部位的治疗型放射性核素衰变产生射线, 不仅可以直接杀伤肿瘤细胞, 还可通过“旁效应”或“交叉肿瘤火力”杀死邻近的肿瘤细胞。然而, 在临床应用中, 核素治疗肿瘤并不普遍。一方面, 有效的 IRT 要求核素在肿瘤部位有较高的靶-本比, 但除极少数肿瘤外 (如分化型甲状腺癌对碘的摄取), 经静脉入血的核素本身对肿瘤缺乏靶向性, 难以在肿瘤部位有效聚集。另一方面, 肿瘤自身存在的辐射抗性、乏氧等也会严重影响核素的治疗效果。因此, 增强放射性核素对肿瘤的靶向性以及提高肿瘤的辐射敏感性, 是改善 IRT 效果的关键。

纳米材料具有独特的尺寸效应和功能易集成化特点, 不仅可以作为载体促进核素在肿瘤内的富集, 还可通过联合其他疗法协同增强 IRT 效果。本文就纳米材料在肿瘤 IRT 增敏治疗方面的研究进展作一综述, 以期为恶性肿瘤的治疗提供新思路。

一、纳米材料作为载体促进核素在肿瘤内的富集

治疗型放射性核素主要包括 α 粒子发射体 (如 ^{225}Ac , ^{213}Bi 等)、 β^- 粒子发射体 (如 ^{32}P , ^{89}Sr 等) 和俄歇电子发射体 (如 ^{125}I , ^{67}Ga 等)。核素进入体内后如何到达肿瘤部位是一个大问题。此外, 由于 DNA 是辐射作用的主要靶点, 对于射线射程较短的核素, 尤其是射程为纳米级的俄歇电子, 只有将核素置于 DNA 附近才能实现有效的杀伤。纳米材料为实现上述功能提供了载体。

已被用作核素载体的纳米材料种类繁多, 包括有机聚合物类, 如脂质体、血清白蛋白、聚多巴胺、树状大分子、聚合物胶束等; 无机纳米载体包括金纳米颗粒 (Au nanoparticle, AuNP; gold nanoparticle, GNP)、磁性纳米颗粒、碳纳米颗粒、二氧化硅纳米颗粒等^[1]。这些纳米材料进入人体后, 可通过通透性增强与滞留 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应, 透过毛细血管内皮间隙将核素递送至肿瘤部位, 这个过程即“被动靶向”。如 Lin 等^[2] 用 ^{188}Re 标记表面修饰了聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 的脂质体治疗 NCI-H292 肺癌移植瘤大鼠, 其生存期较 ^{188}Re 单独治疗延长了 1 倍,

提示脂质体携带¹⁸⁸Re 在肿瘤部位有更多的聚集。另一方面,利用肿瘤细胞特异性表达或过表达某些抗原或受体的特点,在纳米材料上修饰连接相应的抗体或配体后,该纳米材料可主动靶向肿瘤细胞,从而将核素高效递送给肿瘤细胞。如 Müller 等^[3]用¹⁷⁷Lu 标记人血清白蛋白(human serum albumin, HSA),并连接叶酸,通过对 HeLa 宫颈癌细胞膜表面叶酸受体的特异性识别实现¹⁷⁷Lu 在癌细胞部位的靶向富集;Sun 等^[4]利用靶向细胞膜表面整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)多肽作为配体修饰金纳米胶束,再标记上⁶⁴Cu 后制得 RGD-Au-⁶⁴Cu,明显增强了 U87MG 胶质瘤细胞对⁶⁴Cu 的内吞作用,2 h 后病变区对 RGD-Au-⁶⁴Cu 摄取量是单纯⁶⁴Cu 摄取量的 2 倍。此外,对于携带短射程衰变射线的核素(如¹²⁵I, ¹¹¹In 等)的纳米材料,通过结合细胞核靶向性物质,如细胞穿透肽,即可实现对肿瘤细胞核的直接杀伤^[5]。综上可知,利用被动靶向和主动靶向,纳米材料可以作为核素的有效载体,从而提高肿瘤对核素的摄取,更有效地杀伤肿瘤细胞。

二、含高原子序数(Z)元素的纳米材料作为核素的辐射敏化剂

高 Z 元素对射线有很强的剂量沉积作用,其主要物理机制为光电效应或康普顿散射。尤其是当入射光子的能量在 1 Mev 以下时,可与物质的原子发生光电效应,除生成光电子外,还可释放 X 射线和俄歇电子。光电效应发生的概率与 Z 的三次方成正比,因此,高 Z 元素,如 Au、Bi、W、Ta 等,具有较大的光电吸收横截面,可吸收一些核素衰变产生的 keV 级 γ 射线,如¹²⁵I(35.48 keV)、¹³¹I(364 keV)、¹⁸⁸Re(155 keV),通过较强的光电效应产生更多的电子,并将其聚集在肿瘤内部,以增强治疗的效果。

AuNP 是肿瘤放疗中被广泛认可的辐射敏化剂,Su 等^[6]用¹²⁵I 治疗肺癌荷瘤鼠时,发现用¹²⁵I-cRGD-GNP 和¹²⁵I 治疗 21 d 后,肿瘤体积增长率分别为(85.5±44.2)%和(137.1±35.5)%,说明 AuNP 可增强内照射治疗中核素的抑瘤作用。Zhang 等^[7]利用聚乙烯基吡咯烷酮包裹 Bi₂S₃ 纳米板,发现其可以强化¹³⁷Cs 发射的 γ 射线对肿瘤生长的抑制作用,其中 Bi 是 Z 最高(Z=83)的非放射性元素,其光吸收系数高于 AuNP。在 Chao 等^[8]制备的¹⁸⁸Re-WS₂-PEG 纳米材料中,高 Z(74)的 W 可吸收¹⁸⁸Re 衰变产生的 γ 射线并产生次级电子,这种“自我敏化”效应将¹⁸⁸Re 对 4T1 乳腺癌细胞的杀伤作用提高了将近 4 倍,2 周后对照组肿瘤增长率约为¹⁸⁸Re-WS₂-PEG 治疗组的 1.2 倍。基于相同的物理机制,推测很多已在肿瘤 EBRT 研究中被证实的高 Z 辐射敏化剂,如含 Ta、Hf 及某些稀土元素(如 Y、Er 等)的纳米材料,对肿瘤 IRT 同样具有敏化潜能,这有待进一步探索。总之,含高 Z 元素的纳米材料对于改善 IRT 疗效的研究价值不可忽视。

三、核素-纳米材料联合其他治疗模式协同增强肿瘤内照射疗效

射线对肿瘤的杀伤效果受多种因素影响,除电离辐射形式和生物机体所处状态外,肿瘤的异质性和肿瘤微环境(氧分压、温度、pH 值、血供等)也影响着肿瘤的辐射敏感性。如,电离辐射与氧气作用生成毒性自由基,而乏氧细胞可将水化电子转变为氢氧根负离子,需要用杀死氧合正常细胞所

需辐射剂量的 2~3 倍才能达到相同的生物效应。此外,分裂越旺盛的肿瘤细胞,其摄取和浓聚核素的能力越强。因此, M 期细胞对辐射最敏感,G₂ 期细胞次之,G₁ 期细胞存在辐射抗性,S 期细胞辐射敏感性最弱,与 M 期细胞相差 2.5 倍。肿瘤细胞自身特点及复杂的肿瘤微环境共同制约着核素的治疗效率,随着纳米医学的发展,针对上述问题出现了以下几种联合治疗的策略。

1.同步化学放射增敏治疗。多种化学药物具有纠正肿瘤乏氧、调控细胞周期、抑制 DNA 损伤后修复等功能。例如,铂类药物、紫杉醇(paclitaxel, PTX)和 7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)能通过调控细胞周期依赖性激酶使肿瘤细胞停滞在对辐射敏感的 G₁ 期和 G₂/M 期,其中前二者具有双重放射增敏效应,还能在杀伤富氧肿瘤细胞的同时促进乏氧细胞再氧合。替拉扎明、阿霉素(doxorubicin, DOX)等乏氧特异性药具有生物还原活性,能选择性进入乏氧细胞后生成细胞毒性物质;此外,一些硝基芳烃类化合物(如 2-硝基咪唑衍生物、甘氨酸双唑钠等)可利用亲电子特性调控乏氧细胞的还原代谢,并在乏氧条件下抑制 DNA 的辐射损伤后修复。

上述具有特殊作用机制的化疗药可与放射性核素联合获得协同增强的肿瘤放疗效果。如, Tian 等^[9]分别将 7.4 MBq/ml 的¹³¹I-HSA-PTX 和等剂量的¹³¹I-HAS 与 4T1 乳腺癌细胞共培养 72 h 后,前者细胞存活率不及后者的 50%;体内实验显示 19 d 后肿瘤体积增长率同样相差 1 倍。Zhong 等^[10]用聚多巴胺(polydopamine, PDA)携带¹³¹I 和 DOX,合成的¹³¹I-PDA-PEG/DOX 具有更好的肿瘤治疗作用。Ma 等^[11]将³²P 标记在载有 DOX 的介孔二氧化硅纳米材料上,将合成物质注入荷瘤鼠体内 24 d 后,肿瘤较初始体积减小了 21%,肿瘤抑制率是³²P 单独治疗的 2.01 倍。Tang 等^[12]发现氧化钽空腔介孔纳米球可高效携带 SN-38 化疗药,而氧化钽纳米球可作为核素标记底物,故推测其具有放疗联合治疗的潜能。这些研究提示纳米材料既可携带化疗药,又可作为底物被标记上核素,为同步化学放射增敏治疗的研究提供了良好的平台。

2.同步热放射增敏治疗。肿瘤热疗是利用正常组织与肿瘤细胞对温度耐受的差异,通过各种形式的高热来杀死肿瘤的一种方法。利用纳米材料将热疗物质与核素结合,可通过以下机制获得协同增强的治疗效果:(1)促进肿瘤血管通透性和血流加速,提高瘤内氧分压,促进乏氧细胞再氧合,降低其辐射抗性;(2)杀死处于对辐射不敏感的 S 期肿瘤细胞;(3)促使 DNA 修复酶变性,使 DNA 辐射损伤不可逆转。因此,热敏纳米系统对于辅助增强肿瘤核素治疗的效果具有不可忽视的作用。

光热治疗(photothermal therapy, PTT)是肿瘤热疗最常见的形式,光热敏纳米材料如贵金属纳米颗粒(AuNP 等)、碳纳米材料[石墨烯(reduced graphene oxide, RGO)、碳纳米管等]、半导体纳米颗粒(硫化物等)以及一些聚合物纳米颗粒等,可吸收近红外光(near-infrared light, NIR)的能量并将其转化为热能,使肿瘤部位温度升高。在 Zhou 等^[13]的研究中,将 CuS 纳米颗粒与能衰变产生 β^- 粒子及捕获电子的⁶⁴Cu 相联合,可使 Hth83 甲状腺癌荷瘤裸鼠的生存期比单纯⁶⁴Cu 治疗延长 1 倍。Chen 等^[14]合成¹³¹I-RGO-PEG 纳米材料,RGO 在 NIR 激发下产生热量,并协同¹³¹I 将肿瘤完全消除。

磁热疗 (magnetic hyperthermia, MHT) 是通过将磁性纳米粒子植入肿瘤内, 利用其在外界交变磁场作用下产生的热量来杀伤肿瘤的一种疗法。Radović 等^[15] 和 Shانهsazzadeh 等^[16] 分别利用 Fe_3O_4 纳米颗粒在交变磁场下产生的热量来辅助核素⁹⁰Y 和⁶⁷Ga 用于肿瘤治疗。总之, 肿瘤热疗效率高、不良反应小, 更多形式的热疗 (如射频热疗、微波热疗等) 材料与核素治疗的联合应用值得探索。

3. 纳米材料联合核素诱导的光动力治疗。切伦科夫辐射诱导光学治疗 (Cherenkov radiation-induced phototherapy, CRIT) 是利用核素产生的切伦科夫光, 诱导光敏剂实现肿瘤光动力治疗的一种形式。几乎所有 β^+ 衰变的核素 (如¹⁸F, ⁶⁴Cu 等) 和部分 β^- 衰变的核素 (如¹³¹I, ¹⁷⁷Lu 等) 都能产生带电粒子, 其在某种介质中的运行速度超过光速, 因而能产生连续频谱的紫外-可见光。在临床中, 光敏药物能够吸收特定波长的光能量, 并产生活性氧簇来杀死肿瘤细胞, 但外部激发光有限的穿透深度阻碍了其在临床中的应用。因此, 有研究者利用纳米材料携带核素和光敏剂, 当 2 种物质在肿瘤细胞内共定位时, 即可通过核素产生的切伦科夫辐射诱导药物实现光动力治疗。

2015 年, Kotagiri 等^[17] 用¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 和⁶⁴Cu 作为辐射光源, 激发光敏纳米材料二氧化钛-去铁转铁蛋白-环戊二烯肽 (titanium dioxide-apo-transferin-titanocen, TiO_2 -Tf-Tc), 成功治疗小鼠深部肿瘤, 突破了传统光学疗法的深度限制。2016 年, Kamkaew 等^[18] 用能量更高的⁸⁹Zr 标记有光敏药二氢卟吩 e6 的空腔二氧化硅纳米粒, 在肿瘤细胞和活体水平治疗效果理想。应用光学疗法治疗多发或转移性的深部肿瘤一直是医学难题。Kotagiri 等^[19] 分别用纳米胶束拟肽配体 LLP2A-聚乙二醇-磷脂 (LLP2A-polyethylene glycol-phospholipids, LLP2A-PEG-DSPE) 和 HSA 携带环戊二烯钛, 在¹⁸F 产生的切伦科夫光的催化作用下, 成功治疗了小鼠多发性骨髓瘤和转移性乳腺癌。在上述研究中, 只有¹⁸F 用量为常规诊断显像用量的 10~30 倍时才能起到治疗作用, 这降低了其临床转化潜力。⁶⁸Ga 是核医学领域应用比较成熟的正电子核素, 其来源简便, 单次衰变可释放 33.9 个光子, 是¹⁸F 光子产量的近 26 倍。Duan 等^[20] 发现⁶⁸Ga 可高效催化 D - TiO_2 纳米材料治疗小鼠乳腺癌, 利于临床转化。CRIT 疗法不仅克服了传统光学疗法的诸多弊端, 还促进显像型核素发挥治疗作用, 而纳米材料除了发挥载体作用外, 还能提高光敏剂的亲水性, 延长其体内循环时间及肿瘤组织内的滞留时间, 降低对正常组织的光毒性, 是一种特殊的放疗增敏手段^[21]。

四、智能化纳米系统实现核素内照射增敏治疗

肿瘤的多模式联合治疗产生的协同效应大于各种疗效间单纯的叠加, 但同时也增加了材料设计与合成的难度。在肿瘤的 EBRT 增敏研究中, 发现了很多具有特殊功能的纳米材料, 其不仅可以作为载体, 还能作为改善肿瘤乏氧的放疗增敏剂或清除正常组织毒性自由基的保护剂, 这给单一核素内照射治疗模式的优化提供了思路。有研究将牛血清白蛋白或全氟化碳乳液作为“人造氧气载体”来促进肿瘤细胞的氧合作用^[22-23]。另有研究者发现 MnO_2 纳米颗粒具有 pH/ H_2O_2 响应特性, 可在肿瘤酸性环境下分解 H_2O_2 产生

O_2 , 并下调乏氧诱导因子和血管内皮生长因子的表达, 从而有效抑制恶性肿瘤的生长、侵袭和转移^[24-25]。Tian 等^[26] 发现 11.1 MBq 的¹³¹I-HSA- MnO_2 比等剂量的¹³¹I-HSA 使 4T1 乳腺癌细胞存活率明显降低。Rageh 等^[27] 发现黑色素纳米颗粒可以清除 γ 射线在小鼠脾脏、骨髓等造血组织中累积的自由基。类似的自由基清除剂还有 CeO_2 、 MoS_2 及 C_{60} 等纳米材料^[28-29]。总之, 这些可针对性调控肿瘤微环境或同时兼具保护正常组织功能的智能化纳米体系, 将为肿瘤 IRT 的优化开拓新思路。

五、展望

利用纳米材料实现肿瘤放疗增敏的研究在不断优化和更新, 但将该技术真正应用于临床还存在一定困难。纳米材料本身的生物安全性以及纳米材料被标记放射性核素后对体内特定部位肿瘤的靶向性, 是限制该技术向临床转化的两大主要障碍^[30]。随着核医学及纳米技术的不断发展, 新兴的纳米医学策略必将为促进纳米核药物的临床转化带来新的机遇。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Gill MR, Falzone N, Du Y, et al. Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7): e414-e423. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30379-0.
- [2] Lin LT, Chang CH, Yu HL, et al. Evaluation of the therapeutic and diagnostic effects of PEGylated liposome-embedded ¹⁸⁸Re on human non-small cell lung cancer using an orthotopic small-animal model [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(11): 1864-1870. DOI:10.2967/jnumed.114.140418.
- [3] Müller C, Struthers H, Winiger C, et al. DOTA conjugate with an albumin-binding entity enables the first folic acid-targeted ¹⁷⁷Lu-radiionuclide tumor therapy in mice [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(1): 124-131. DOI:10.2967/jnumed.112.107235.
- [4] Sun X, Huang X, Yan X, et al. Chelator-free ⁶⁴Cu-integrated gold nanomaterials for positron emission tomography imaging guided photothermal cancer therapy [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(8): 8438-8446. DOI:10.1021/nn502950t.
- [5] Peng LH, Niu J, Zhang CZ, et al. TAT conjugated cationic noble metal nanoparticles for gene delivery to epidermal stem cells [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(21): 5605-5618. DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.03.062.
- [6] Su N, Dang Y, Liang G, et al. Iodine-125-labeled cRGD-gold nanoparticles as tumor-targeted radiosensitizer and imaging agent [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2015, 10: 160. DOI:10.1186/s11671-015-0864-9.
- [7] Zhang X, Li H, Jiang G, et al. Effects of enzyme supplementation on the nutrient, amino acid, and energy utilization efficiency of citrus pulp and hawthorn pulp in Linwu ducks [J]. *Trop Anim Health Prod*, 2018, 50(6): 1405-1410. DOI:10.1007/s11250-018-1587-6.
- [8] Chao Y, Wang G, Liang C, et al. Rhenium-188 labeled tungsten disulfide nanoflakes for self-sensitized, near-infrared enhanced radioisotope therapy [J]. *Small*, 2016, 12(29): 3967-3975. DOI:10.1002/smll.201601375.
- [9] Tian L, Chen Q, Yi X, et al. Radionuclide I-131 labeled albumin-paclitaxel nanoparticles for synergistic combined chemo-radioisotope therapy of cancer [J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 614-623. DOI:

- 10.7150/thno.17381.
- [10] Zhong X, Yang K, Dong Z, et al. Polydopamine as a biocompatible multifunctional nanocarrier for combined radioisotope therapy and chemotherapy of cancer[J]. *Adv Funct Mater*, 2015, 25(47): 7327-7336. DOI:10.1002/adfm.201503587.
- [11] Ma M, Huang Y, Chen H, et al. Bi₂S₃-embedded mesoporous silica nanoparticles for efficient drug delivery and interstitial radiotherapy sensitization[J]. *Biomaterials*, 2015, 37: 447-455. DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.10.001.
- [12] Tang H, Guo Y, Peng L, et al. *In vivo* targeted, responsive and synergistic cancer nanotheranostics by MRI-guided synergistic HIFU ablation and chemotherapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(18): 15428-15441. DOI:10.1021/acsami.8b01967.
- [13] Zhou M, Chen Y, Adachi M, et al. Single agent nanoparticle for radiotherapy and radio-photothermal therapy in anaplastic thyroid cancer[J]. *Biomaterials*, 2015, 57: 41-49. DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.04.013.
- [14] Chen L, Zhong X, Yi X, et al. Radionuclide ¹³¹I labeled reduced graphene oxide for nuclear imaging guided combined radio- and photothermal therapy of cancer[J]. *Biomaterials*, 2015, 66: 21-28. DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.06.043.
- [15] Radović M, Calatayud MP, Goya GF, et al. Preparation and *in vivo* evaluation of multifunctional ⁹⁰Y-labeled magnetic nanoparticles designed for cancer therapy[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(1): 126-134. DOI:10.1002/jbm.a.35160.
- [16] Shanehazzadeh S, Oghabian MA, Lahooti A, et al. Estimated background doses of [⁶⁷Ga]-DTPA-USPIO in normal Balb/c mice as a potential therapeutic agent for liver and spleen cancers[J]. *Nucl Med Commun*, 2013, 34(9): 915-925. DOI: 10.1097/MNM.0b013e328362d2fb.
- [17] Kotagiri N, Sudlow GP, Akers WJ, et al. Breaking the depth dependency of phototherapy with Cerenkov radiation and low-radiance-responsive nanophotosensitizers[J]. *Nat Nanotechnol*, 2015, 10(4): 370-379. DOI:10.1038/nnano.2015.17.
- [18] Kamkaew A, Cheng L, Goel S, et al. Cerenkov radiation induced photodynamic therapy using chlorin e6-loaded hollow mesoporous silica nanoparticles[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(40): 26630-26637. DOI:10.1021/acsami.6b10255.
- [19] Kotagiri N, Cooper ML, Rettig M, et al. Radionuclides transform chemotherapeutics into phototherapeutics for precise treatment of disseminated cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 275. DOI: 10.1038/s41467-017-02758-9.
- [20] Duan D, Liu H, Xu Y, et al. Activating TiO₂ nanoparticles: gallium-68 serves as a high-yield photon emitter for Cerenkov-induced photodynamic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(6): 5278-5286. DOI:10.1021/acsami.7b17902.
- [21] 刘惠玉, 田捷. 纳米材料在光动力治疗中的应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(1): 7-9. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.01.003.
- Liu HY, Tian J. Application of nanomaterials in photodynamic therapy[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(1): 7-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.01.003.
- [22] Song G, Ji C, Liang C, et al. TaOx decorated perfluorocarbon nanodroplets as oxygen reservoirs to overcome tumor hypoxia and enhance cancer radiotherapy[J]. *Biomaterials*, 2017, 112: 257-263. DOI:10.1016/j.biomaterials.2016.10.020.
- [23] Devineau S, Kiger L, Galacteros F, et al. Manipulating hemoglobin oxygenation using silica nanoparticles: a novel prospect for artificial oxygen carriers[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(2): 90-94. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017012153.
- [24] Wang H, Koleilat GI, Liu P, et al. Correction to: high-yield sorting of small-diameter carbon nanotubes for solar cells and transistors[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(7): 7550. DOI:10.1021/nn503452b.
- [25] Chen Q, Feng L, Liu J, et al. Intelligent albumin-MnO₂ nanoparticles as pH-/H₂O₂-responsive dissociable nanocarriers to modulate tumor hypoxia for effective combination therapy[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(33): 7129-7136. DOI:10.1002/adma.201601902.
- [26] Tian L, Chen Q, Yi X, et al. Albumin-templated manganese dioxide nanoparticles for enhanced radioisotope therapy[J]. *Small*, 2017, 13(25): 1700640. DOI:10.1002/sml.201700640.
- [27] Rageh MM, El-Gebaly RH, Abou-Shady H, et al. Melanin nanoparticles (MNPs) provide protection against whole-body γ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 399(1-2): 59-69. DOI:10.1007/s11010-014-2232-y.
- [28] Ouyang Z, Mainali MK, Sinha N, et al. Potential of using cerium oxide nanoparticles for protecting healthy tissue during accelerated partial breast irradiation (APBI)[J]. *Phys Med*, 2016, 32(4): 631-635. DOI:10.1016/j.ejmp.2016.03.014.
- [29] Zhang XD, Zhang J, Wang J, et al. Highly catalytic nanodots with renal clearance for radiation protection[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(4): 4511-4519. DOI:10.1021/acs.nano.6b00321.
- [30] 尚文婷, 田捷. 纳米探针在肿瘤诊疗中的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(11): 726-729. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.014.
- Shang WT, Tian J. Progress of nanoprobes for cancer diagnosis and treatment[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(11): 726-729. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.014.

(收稿日期:2019-02-27)