

纳米材料在结直肠癌治疗中的研究进展

程思, 李文星*

山西医科大学第二医院 普通外科, 山西 太原 030000

【摘要】 纳米材料作为一种新兴的材料,因其独特的物理、化学和生物学特性在结直肠癌的治疗中发挥重要的作用。近年来,纳米技术飞速发展,在结直肠癌的放疗、化疗等辅助治疗中的应用越来越广泛。光热疗法、光动力疗法是目前新型的肿瘤治疗方法,纳米材料在提高其治疗效果方面也显示出明显优势。本文综述了近年来纳米材料在结直肠癌的放疗、化疗、免疫治疗、光热疗法、光动力疗法、基因治疗及联合治疗中的研究进展,以期纳米材料在结直肠癌治疗中的应用和推广提供参考文献。

【关键词】 结直肠癌; 纳米材料; 光热疗法; 光动力疗法

Research progress of nanomaterials in the treatment of colorectal cancer

Cheng Si, Li Wenxing*

General Surgery Department, the Second Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China

*Corresponding author: Li Wenxing, E-mail: doctorli5393@163.com

【Abstract】 As a new material, nanomaterials play an important role in the treatment of colorectal cancer due to their unique physical, chemical and biological properties. In recent years, with the rapid development of nanotechnology, its application in the adjuvant therapy such as radiotherapy and chemotherapy for colorectal cancer becomes more and more extensive. Photothermal therapy and photodynamic therapy are new tumor treatment methods at present, and nanomaterials also show obvious advantages in improving the therapeutic effect. In this paper, the research progress of nanomaterials in radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, photothermal therapy, photodynamic therapy, gene therapy and combination therapy for colorectal cancer in recent years was reviewed, in order to provide reference for the application and promotion of nanomaterials in colorectal cancer treatment.

【Key words】 Colorectal cancer; Nanomaterials; Photothermal therapy; Photodynamic therapy.

世界卫生组织的统计数据显示,结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内发病率较高且致命的消化系统恶性肿瘤,是第三大最常见和第二致命的癌症^[1-2]。CRC的传统治疗方法包括手术、放疗和化疗,但这些疗法对部分患者的临床疗效欠佳,可能会导致频繁的复发和转移,生存预后差^[3-4]。纳米材料与医学结合已成为治疗肿瘤的一种很有吸引力的方法。纳米材料可以提高药物的溶解度和生物稳定性,同时实现药物靶向和受控释放,还可以通过将药物直接递送到细胞质和细

胞核内的细胞内靶标来逆转获得性耐药性^[5]。正是由于纳米材料的这些特性使它在癌症治疗中逐渐显示出自身优势。本综述总结了近年来纳米材料在CRC治疗中的研究进展。

1 纳米材料的概述

纳米颗粒被定义为直径1~100 nm的纳米级微小粒子,由于其独特的物理、化学和生物学特性,如小尺寸效应、表面效应和量子尺寸效应,成为当前医用材料研究的热点之一。与小分子药物相比,纳米材料负载药物表现出更有利的药代动力学特性、更长的体循环寿命、持续的药物释放动力学和更好的肿瘤蓄积^[6]。这种潜力使它们成为

基金项目:山西省基础研究计划项目(20210302123261)

*通信作者:李文星, E-mail: doctorli5393@163.com

更有效、更有针对性的医学治疗工具。根据组成材料的不同,纳米颗粒可分为不同的类型,如金属纳米颗粒、金属氧化物纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、碳基纳米材料、量子点和脂质体等^[7]。金属纳米颗粒具有多种独特的性质,如载药效率高、合成过程简单、药物释放受控等特点^[8]。它可受不同物理因素的刺激,在肿瘤的免疫微环境中产生剧毒的活性氧(reactive oxygen species, ROS)。当 ROS 水平超过细胞的抗氧化能力时,就会发生氧化应激,最终导致肿瘤细胞死亡^[9]。金属氧化物纳米颗粒,如介孔二氧化硅的纳米材料,可以递送相关药物到肿瘤细胞,诱导肿瘤细胞的凋亡^[10-11]。聚合物纳米颗粒,如聚乳酸-羟基乙酸共聚物和壳聚糖纳米颗粒,由于其可降解性和生物相容性而被应用于药物递送系统,通过修饰抗体靶向配体来实现精确的药物递送和释放^[12]。碳纳米管可用于光热疗法(photothermal therapy, PTT),通过使用光敏剂产生 ROS 来杀死肿瘤细胞,也可用于免疫治疗^[13]。低浓度的石墨烯量子点可以增加促炎性细胞因子如白介素-8、白介素-1 和肿瘤坏死因子- α 的表达,还可以通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶和核因子 κ B 信号通路导致炎症反应、细胞凋亡和自噬^[13-14]。脂质体既无毒又可生物降解,可作为多种药物的强大递送系统。它通过稳定化合物、克服细胞和组织摄取的障碍以及增加药物向体内靶点的生

物分布,同时最大限度地减少全身毒性,从而提高了药物的治疗效果^[15]。不同类型的纳米颗粒有不同的作用,在癌症治疗方面发挥着不同的疗效(表 1)。

2 纳米材料在结直肠癌治疗中的应用

2.1 纳米材料在结直肠癌放疗中的应用

放疗是一种使用高能射线或放射性药物产生的电离辐射来杀伤肿瘤细胞并激活免疫系统的癌症治疗方法。放疗的效力主要取决于肿瘤对放射的敏感性,然而由于遗传因素和肿瘤的生物特征,部分患者会发生肿瘤放射耐药性,因此,提高肿瘤对放射的敏感性至关重要^[19]。Shestovskaya 等^[20]通过磁引导氧化铁纳米颗粒增强肿瘤的放射敏感性来改善放疗的初级疗效。该研究合成了一种基于氧化铁纳米颗粒的药物,并用生物相容性肝素对其进行修饰。在体外照射时,涂有肝素的氧化铁纳米颗粒会增加 CRC 细胞的死亡,但不会增加非肿瘤细胞的死亡。Gong 等^[21]等设计了一种基于空心聚多巴胺纳米颗粒的仿生纳米平台,该纳米平台通过多种途径如缓解缺氧、增强肿瘤凋亡等发挥了放射增敏的作用,同时没有明显的全身毒性,为治疗 CRC 提供参考。上述研究提示,纳米材料可以增强 CRC 细胞对放疗的敏感性,从而在 CRC 放疗中发挥重要作用。

表 1 不同纳米材料的优缺点及用途

纳米材料	优点	缺点	用途	参考文献
脂质体	生物降解性、生物相容性;高选择性、低毒性;溶解度高	制备复杂;可引起肝脏或脾脏损伤,并干扰脂肪酸和脂质代谢	递送药物	[16-18]
聚合物	高药物负载;更可控的药物释放;粒径分布均匀;药物血液循环时间长;低毒性;易制备	稳定性低;容易聚集;易氧化;靶向性差	广泛用于疫苗和组织工程;用于更好的光学和磁共振成像	[16-17]
二氧化硅	渗透性强;高表面积;良好的生物相容性;低毒性;颗粒尺寸可调节;均匀的多孔结构	引起溶血	作为药物载体	[16-18]
金属	磁性、光学、热、催化和电学性质;易于合成;控制药物释放;药物的生物利用度高;高表面积;放射增敏剂特性;更深的组织渗透和更好的光传递	重量大;引起肤色变化;价格高	广泛用于放疗;用于药物递送、光热疗法、光动力疗法	[9, 16-17]
碳纳米管	导电性和导热性;耐用性和轻质特性;高表面积;化学稳定性	溶解度差;生物利用度低;特异性低	癌症诊断和成像	[16]
量子点	放射增敏;高荧光;生物相容性	溶解度差;代谢缓慢	荧光生物标记的开发;药物输送和癌症治疗	[16-17]

2.2 纳米材料在结直肠癌化疗中的应用

化疗是临床实践中使用最广泛的治疗方法之一,可有效抑制细胞增殖。最常见的化疗药物,如铂类衍生物(奥沙利铂)、拓扑异构酶抑制剂(伊立替康)、抗代谢药(卡培他滨、5-氟尿嘧啶、替加氟)和抗生素类药[多柔比星(doxorubicin, DOX)]等通常用于CRC的治疗^[22]。然而,大多数常规化疗药物缺乏肿瘤部位特异性和选择性,可能导致不令人满意的治疗结果^[23]。将这些药物负载在聚合物、脂质体或金属纳米颗粒中,可以提高其生物利用度,并特异性靶向肿瘤部位。例如,多孔二氧化硅涂层的 Fe_3O_4 纳米颗粒,作为具有磁性靶向的药物递送系统,已被多项研究用于癌症治疗。沸石咪唑酸盐框架-8(zeolitic imidazolate framework-8, ZIF-8)是一种金属有机框架,Jiang等^[24]成功设计了涂有ZIF-8的 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒,其与DOX相结合形成的载药纳米颗粒能富集在携带SW620结肠癌细胞的小鼠的肿瘤部位中。在酸性的肿瘤微环境中,ZIF-8结构发生降解,选择性释放DOX,并靶向聚集在SW620结肠癌细胞中,显著减少了DOX带来的心脏损伤。Azevedo等^[25]也设计了一种新型混合纳米系统,同时载有5-氟尿嘧啶和氧化铁(包括+2价和+3价)纳米材料,最大限度地提高了5-氟尿嘧啶在结直肠肿瘤部位的富集,同时也避免其被快速消除,增强了5-氟尿嘧啶抗CRC的作用。Fatemi等^[3]将二氧化硅纳米载体用氧化铈、氧化铁及细菌衍生的胞外多糖修饰,形成的药物递送系统能将伊立替康靶向递送至CRC细胞,不仅减少了该药物引起的副作用,同时还表现出与正常细胞的协同、抗炎和愈合作用。这些研究表明,纳米材料可以将装载的化疗药物靶向递送至肿瘤部位,更好地发挥其治疗CRC的作用。

此外,已经有很多研究表明肠道菌群特别是具核梭形杆菌与CRC的发生发展密切相关^[26],但如何有效消除瘤内的具核梭形杆菌一直是个难题。基于此,Li等^[27]等开发了一种用于消除瘤内具核梭形杆菌活性的肿瘤靶向纳米材料以增强对肿瘤的治疗效果,该研究用月桂酸和苯硼酸与低聚亚甲基亚胺形成偶联物,再与奥沙利铂前药修饰的聚缩水甘油醚相互作用获得一个纳米组装体。该纳米组装体可以特异性靶向肿瘤细胞,引导细胞摄取,从而有效清除瘤内的具核梭形杆菌。由此可见,纳米材料负载的化疗药物也可以靶向肠道

细菌,为CRC治疗提供了新策略。

2.3 纳米材料在结直肠癌光热疗法中的应用

PTT作为一种新的癌症治疗方法,可以在近红外光源的照射下将光能转化为热能^[28],从而提高周围环境的温度以杀死肿瘤细胞,且缺氧和酸性的肿瘤微环境会使肿瘤细胞对热更敏感^[29]。PTT可以精确地靶向肿瘤部位,最大限度地减少对正常细胞的损伤,还具有定位、无创、照明和温度可控等优点,在恶性肿瘤治疗中得到了广泛关注^[30]。贵金属、半导体、有机材料等都是具有光热功能的纳米材料。Xie等^[31]发现,在近红外激光照射下, TiO_2 包被的多壁碳纳米管显示出对CRC细胞良好的杀伤效果,它能显著促进近红外激光照射的促凋亡作用,并显著抑制近红外激光照射下CRC细胞中细胞周期蛋白A1和细胞周期蛋白D1的表达,从而达到治疗CRC的目的。

2.4 纳米材料在结直肠癌光动力疗法中的应用

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)作为癌症治疗中一种很有前途的技术引起了学者的广泛关注^[10]。它通过光照射激活光敏剂,将氧气转化为ROS,从而消融微小的具耐药性的肿瘤^[32]。但PDT在癌症治疗中的实际应用存在许多障碍,包括外部光的组织穿透力受限、肿瘤缺氧以及无法区分肿瘤细胞和正常细胞等^[32-33]。纳米材料可通过自身优势弥补这些不足。Cui等^[34]成功设计了一种纳米材料,在同强度的紫外线照射下,与未被纳米材料包裹的结肠癌细胞相比,该纳米材料包裹的结肠癌细胞在20 min后产生更多有效的ROS,从而有效靶向和消除结肠癌细胞,体现了纳米材料在增强PDT疗效方面的潜力。

2.5 纳米材料在结直肠癌基因治疗中的应用

基因治疗是一种在基因水平上进行疾病干预的新型疗法,旨在通过恢复受损基因的功能、抑制疾病相关基因的表达或引入新基因来预防或治疗疾病。基因治疗可通过改变肿瘤细胞的特性直接诱导细胞死亡,它的核心技术涉及递送载体,以保护小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)免于降解^[35]。具有肿瘤靶向特性的细胞膜包被纳米载体可以安全地将治疗性siRNA递送至肿瘤组织^[36]。信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的过度激活存在于大多数肿瘤中,可通过多种途径在肿瘤的发生发展中发挥关键作用。既往研究表明,在结肠癌细

胞系 CT26 中发现 *STAT 3* 过度激活,沉默 CT26 细胞中的 *STAT 3* 可引起强烈的抑制 CRC 细胞增殖作用^[37]。Li 等^[37]用肿瘤细胞膜包被阳离子脂质体纳米颗粒的表面形成一种药物递送系统,用于高效靶向 siRNA 递送,该系统表现出明显的肿瘤组织特异性积累特性和较强的免疫刺激能力。静脉注射药物递送系统与 si*STAT3* 的复合物可以抑制结肠癌细胞的生长,体现了仿生纳米平台在 CRC 治疗中的潜力。

2.6 纳米材料在结直肠癌免疫疗法中的应用

癌症免疫疗法的出现,是精准医学的一个重要里程碑,常见的策略包括靶向程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体 1(programed death-ligand1, PD-L1 或细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen4, CTLA4)通路的免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)。ICI 已在众多临床试验中显示出巨大的生存益处,成为晚期实体瘤的主要治疗方法^[13,38]。各种免疫疗法都有一个共同的作用机制:诱导 T 细胞的免疫应答。但 T 细胞容易受到肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的免疫抑制,这不利于免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击,因此,如何抑制免疫抑制性 TME 并诱导有效的抗肿瘤免疫反应是免疫治疗面临的挑战^[9,39]。Liu 等^[40]报道了富锰过氧化锌纳米颗粒可通过诱导肿瘤细胞的免疫原性死亡和激活干扰素基因 *STING* 通路来协同进行 CRC 的免疫治疗。该研究表明 Mn^{2+} 可激活 *STING* 并协同诱导 I 型干扰素和炎性细胞因子的分泌,以实现特异性 T 细胞反应。同时,富锰过氧化锌纳米颗粒可通过减少调节性 T 细胞和将 M2 型巨噬细胞极化为 M1 型,来释放级联适应性免疫反应从而缓解 TME 的免疫抑制。

2.7 纳米材料在结直肠癌联合治疗中的应用

单一的治疗方法通常都有一定的局限性,而联合治疗具有协同作用,具备很多单一疗法所没有的优点,可以提高疗效和减少副作用^[41]。例如, PDT 与免疫疗法联合,可以有效增强 PD-L1 阻断剂的治疗效果,Yuan 等^[42]报道了一种多功能纳米颗粒,其介导的 PDT 使结直肠肿瘤细胞对 PD-L1 阻断剂治疗更敏感。在化疗与免疫疗法联合方面,Cao 等^[43]开发了一种纳米颗粒,可在结直肠肿瘤部位积累释放顺铂和喜树碱,导致 DNA 双重损

伤,最终激活环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-*STING* 通路,诱导树突状细胞成熟,增加 CD8⁺ T 细胞对结直肠肿瘤的浸润。而 PTT 与化疗联合的相关研究表明,基于金纳米壳的 PTT 和负载 DOX 的脂质体的组合可抑制 CRC 细胞生长并提高小鼠肿瘤模型的生存率^[44]。当前越来越多的研究将 2 种以及 3 种治疗方法联合,以增强 CRC 的治疗效果,纳米材料也有望在这些联合治疗中发挥越来越重要的作用。

3 纳米材料的局限性

尽管纳米材料在 CRC 的治疗中显示出巨大的潜力,但其应用的潜在风险不应被忽视。纳米材料对人体的安全性是其在实际临床应用中首先要考虑的重要指标。纳米材料可以通过皮肤、口腔或呼吸道进入人体或动物体内,然后移动到身体的其他部位。研究发现,暴露于纳米材料中会激活炎性细胞因子和趋化因子,并募集炎症细胞,从而影响免疫系统稳态,并可能导致自身免疫、过敏或肿瘤性疾病^[45]。此外,纳米材料能否被有效代谢,代谢产物是否具有潜在毒性以及其能否安全排出体外,也是纳米材料应用于临床的另一项重要考量指标。未来需要系统全面的评价以及设计改进来进一步提高纳米药物的安全性和有效性^[7,46]。

综上,纳米材料作为一种新兴的材料,目前已越来越多地用于医学领域。不同的纳米材料,具有不同的物理、化学及生物特性,在 CRC 的治疗中发挥着重要的作用。纳米颗粒作为纳米药物载体用于 CRC 治疗的策略,具有很大的发展潜力。但其潜在的毒副作用需引起重视,未来应继续深入研究,开发有效性更高、毒副作用更小的纳米颗粒。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 程思,负责文献的收集以及论文撰写工作;李文星,负责论文的修改及审稿工作。

参考文献

- [1] SIEGEL R, MILLER K, FUCHS H, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] KEUM N, GIOVANNUCCI E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and

- prevention strategies[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(12): 713–732.
- [3] FATEMI M, MESHKINI A, MATIN M. A dual catalytic functionalized hollow mesoporous silica -based nanocarrier coated with bacteria -derived exopolysaccharides for targeted delivery of irinotecan to colorectal cancer cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 259(Pt 1): 129179.
 - [4] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会. RAS 野生型转移性结直肠癌抗表皮生长因子受体单抗维持治疗中国专家共识(2024 版)[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(3): 261–271.
 - [5] YOUNIS N, ROUMIEH R, BASSIL E, et al. Nanoparticles: Attractive tools to treat colorectal cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 1–13.
 - [6] PAN W, WANG Y, CHEN G, et al. A carrier -free nanovaccine combined with cancer immunotherapy overcomes gemcitabine resistance [J]. *Biomaterials*, 2025, 313: 122788.
 - [7] SONG Q, ZHENG Y, ZHONG G, et al. Application of Nanoparticles in the Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2024, 24(18): 1305.
 - [8] LEI L, DONG Z, YANG F, et al. Metal -Organic Nanomaterials for Tumor Metabolic Blockade and Image to Increase Tumor Therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(43): 57995–58005.
 - [9] YANG R, CHEN L, WANG Y, et al. Tumor microenvironment responsive metal nanoparticles in cancer immunotherapy [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1237361.
 - [10] UMAIR AMIN M, ALI S, ENGELHARDT K, et al. Enhanced photodynamic therapy of curcumin using biodegradable PLGA coated mesoporous silica nanoparticles [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 204: 114503.
 - [11] WANG L, YU D, LI D, et al. Superior doxorubicin cellular delivery effect established by optically active mesoporous silica nanoparticles [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2024, 14(11): 3163–3172.
 - [12] HUANG S, WANG T, CHOU Y, et al. Hybrid PEGylated chitosan/PLGA nanoparticles designed as pH -responsive vehicles to promote intracellular drug delivery and cancer chemotherapy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 210: 565–578.
 - [13] SHARMA M, ALESSANDRO P, CHERIYAMUNDATH S, et al. Therapeutic and diagnostic applications of carbon nanotubes in cancer: recent advances and challenges[J]. *J Drug Target*, 2024, 32(3): 287–299.
 - [14] JU Y, SHI X, XU S, et al. Atomically Precise Water -Soluble Graphene Quantum Dot for Cancer Sonodynamic Therapy[J]. *Advanced Science*, 2022, 9(19): 2105034.
 - [15] GUIMARÃES D, CAVACO -PAULO A, NOGUEIRA E. Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications [J]. *Int J Pharm*, 2021, 601: 120571.
 - [16] KRASTEVA N, GEORGIEVA M. Promising Therapeutic Strategies for Colorectal Cancer Treatment Based on Nanomaterials[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1213.
 - [17] ALRUSHAID N, KHAN F, AL -SUHAIMI E, et al. Nanotechnology in Cancer Diagnosis and Treatment [J]. *Pharmaceutics*. 2023; 15(3):1025.
 - [18] ZHANG J, ALI K, WANG J. Research Advances of Lipid Nanoparticles in the Treatment of Colorectal Cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 6693.
 - [19] GAO Z, ZHAO Q, XU Y, et al. Improving the efficacy of combined radiotherapy and immunotherapy: focusing on the effects of radiosensitivity[J]. *Radiat Oncol*, 2023, 18 (1): 89.
 - [20] SHESTOVSKAYA M, LUSS A, BEZBORODOVA O, et al. Radiosensitizing effects of heparinized magnetic iron oxide nanoparticles in colon cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116668.
 - [21] GONG L, ZHANG Y, ZHAO J, et al. All -In -One Biomimetic Nanoplatform Based on Hollow Polydopamine Nanoparticles for Synergistically Enhanced Radiotherapy of Colon Cancer[J]. *Small*, 2022, 18(14): e2107656.
 - [22] KHAN S, ANEES M, ZOFAIR S, et al. Fucoidan based polymeric nanoparticles encapsulating epirubicin: A novel and effective chemotherapeutic formulation against colorectal cancer[J]. *Int J Pharm*, 2024, 664: 124622.
 - [23] SHENG P, BU C, HUI T, et al. Polydopamine -activated celastrol carbon dots for synergistic chemotherapy - photothermal therapy of tumors[J]. *Int J Pharm X*, 2023, 6: 100218.
 - [24] JIANG H, BAO Q, YANG T, et al. Precision Treatment of Colon Cancer Using Doxorubicin -Loaded Metal -Organic -Framework -Coated Magnetic Nanoparticles [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(37): 49003.
 - [25] AZEVEDO A, COELHO MP, PINHO JO, et al. An alternative hybrid lipid nanosystem combining cytotoxic and magnetic properties as a tool to potentiate antitumor effect of 5-fluorouracil[J]. *Life Sci*, 2024, 344: 122558.
 - [26] QU R, ZHANG Y, MA Y, et al. Role of the Gut

- Microbiota and Its Metabolites in Tumorigenesis or Development of Colorectal Cancer[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(23): 2205563.
- [27] LI X, MA Y, XIN Y, et al. Tumor -Targeting Nanoassembly for Enhanced Colorectal Cancer Therapy by Eliminating Intratumoral *Fusobacterium nucleatum* [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15 (11):14164–14172.
- [28] SUN H, CAO Y, ZHAI B, et al. Multifunctional Bi₂S₃-Au nanoclusters for fluorescence/infrared thermal imaging guided photothermal therapy[J]. *Int J Pharm*, 2024, 8: 100286.
- [29] JI L, HUANG J, YU L, et al. Recent advances in nanoagents delivery system -based phototherapy for osteosarcoma treatment [J]. *Int J Pharm*, 2024, 665: 124633.
- [30] ZHANG Y, WANG S, RHA H, et al. Bifunctional black phosphorus quantum dots platform: Delivery and remarkable immunotherapy enhancement of STING agonist[J]. *Biomaterials*, 2024, 311: 122696.
- [31] XIE J, LI D, NIU S, et al. Nano-Titanium Oxide-Coated Carbon Nanotubes for Photothermal Therapy in the Treatment of Colorectal Cancer [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(23): e2401009.
- [32] DAI W, ZHOU X, ZHAO J, et al. Tumor microenvironment-modulated nanoparticles with cascade energy transfer as internal light sources for photodynamic therapy of deep-seated tumors [J]. *Biomaterials*, 2025, 312: 122743.
- [33] ZHOU Y, REN X, HOU Z, et al. Engineering a photosensitizer nanoplatfor for amplified photodynamic immunotherapy via tumor microenvironment modulation [J]. *Nanoscale Horiz*, 2021, 6(2): 120–131.
- [34] CUI M, TANG Z, AHMAD Z, et al. Facile synthesis of manganese-hafnium nanocomposites for multimodal MRI/CT imaging and in vitro photodynamic therapy of colon cancer [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 237: 113834.
- [35] ZHU M, CHEN X, ZHANG Y, et al. Intestinal probiotic-based nanoparticles for cytotoxic siRNA delivery in immunotherapy against cancer [J]. *Int J Pharm*, 2024, 665: 124689.
- [36] XIN Y, HUANG M, GUO W, et al. Nano-based delivery of RNAi in cancer therapy [J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16: 134.
- [37] LI J, ZHANG J, GAO Y, et al. Targeted siRNA Delivery by Bioinspired Cancer Cell Membrane -Coated Nanoparticles with Enhanced Anti-Cancer Immunity [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 5961.
- [38] 饶佳伟, 陈创奇. 晚期结直肠癌免疫治疗现状与挑战 [J/CD]. *消化肿瘤杂志 (电子版)*, 2024, 16 (3): 284–290.
- [39] KAYMAK I, WILLIAMS K, CANTOR J, et al. Immunometabolic Interplay in the Tumor Microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(1): 28–37.
- [40] LIU D, LIANG S, MA K, et al. Tumor Microenvironment-Responsive Nanoparticles Amplifying STING Signaling Pathway for Cancer Immunotherapy[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(6): e2304845.
- [41] NKUNE N, KRUGER C, ABRAHAMSE H. Possible Enhancement of Photodynamic Therapy (PDT) Colorectal Cancer Treatment when Combined with Cannabidiol[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(2): 137–148.
- [42] YUAN Z, FAN G, WU H, et al. Photodynamic therapy synergizes with PD -L1 checkpoint blockade for immunotherapy of CRC by multifunctional nanoparticles [J]. *Molecular Therapy*, 2021, 29(10): 2931.
- [43] CAO L, TIAN H, FANG M, et al. Activating cGAS -STING pathway with ROS -responsive nanoparticles delivering a hybrid prodrug for enhanced chemo -immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2022, 290: 121856.
- [44] SIMÓN M, JØRGENSEN J, NORREGAARD K, et al. Neoadjuvant Gold Nanoshell -Based Photothermal Therapy Combined with Liposomal Doxorubicin in a Mouse Model of Colorectal Cancer[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 829.
- [45] ROY R, KUMAR S, TRIPATHI A, et al. Interactive threats of nanoparticles to the biological system [J]. *Immunol Lett*, 2014, 158(1–2): 79–87.
- [46] JOUDEH N, LINKE D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20: 262.

收稿日期: 2024-11-15