

稀土掺杂上转换纳米材料在肿瘤药物传输治疗中的应用

武玥^a, 彭孔浩^a, 赵伟馨^a, 郭文^a, 高鹤然^a, 李淑荣^{a,b}, 彭微^{*a,b}, 孟佩俊^{*a,b}

(内蒙古科技大学 包头医学院 a.公共卫生学院, b.内蒙古自治区卫生检测与评价工程技术中心, 内蒙古 包头 014040)

摘要:肿瘤药物传输治疗技术因具有靶向性和可控性,并能显著提高药物稳定性、改善药物溶解度和利用度等,为癌症患者带来了新的希望。稀土掺杂上转换纳米材料(Rare-earth-elements-doped Upconversion Nanoparticles, REEs-UCNPs)集能量供体、生物相容性载体与药物载体于一身,用于药物传输时,具有独特的靶向性、高效的传递效率和较低的生物毒性。重点综述了 REEs-UCNPs 在肿瘤药物传输治疗过程的作用,以及以 REEs-UCNPs 为载体的肿瘤药物传输与化学治疗、气体治疗、光动力治疗和免疫治疗的联合应用现状,以期为深入开展 REEs-UCNPs 在肿瘤药物传输治疗中的应用研究、功能性 REEs-UCNPs 制备研究与应用开发提供科学依据,同时为肿瘤药物传输相关治疗研究开拓思路。

关键词:稀土掺杂上转换纳米材料;肿瘤;药物传输;药物载体;靶向递送

中图分类号: O614.33;TB383 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2025)05-0066-08

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2025.0029

Application of Rare-earth-elements-doped Upconversion Nanoparticles in Tumor Drug Delivery Therapy WU Yue^a, PENG Kong-hao^a, ZHAO Wei-xin^a, GUO Wen^a, GAO He-ran^a, LI Shu-rong^{a,b}, PENG Wei^{*a,b}, MENG Pei-jun^{*a,b} (a. School of Public Health, b. Engineering Technology Center of Hygienic Inspection and Assessment of Inner Mongolia Autonomous Region, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, China)

Abstract: Tumor drug delivery treatment technology, owing to its characteristics of targeting ability and controllability, and its remarkable capabilities of enhancing drug stability, improving drug solubility and bioavailability, has brought new hope to cancer patients. Rare-earth-elements-doped upconversion nanoparticles (REEs-UCNPs) integrate the functionalities of energy donors, biocompatible carriers, and drug delivery vehicles. When REEs-UCNPs are used for drug delivery, they exhibit distinctive targeting capabilities, efficient delivery efficiency, and low biotoxicity. This article mainly focused on reviewing the roles of REEs-UCNPs in the process of tumor drug delivery treatment, as well as the current status of the combined effect of REEs-UCNPs as carriers and chemotherapy, gas therapy, photodynamic therapy and immunotherapy, etc. in tumor drug delivery process. The purpose of this paper is to provide scientific basis for in-depth research on the application of REEs-UCNPs in tumor drug delivery therapy, as well as the preparation and application development of functional REEs-UCNPs. At the same time, it aims to explore new ideas for tumor drug delivery related therapy research.

Key words: rare-earth-elements-doped upconversion nanoparticles; tumor; drug delivery; drug carrier; targeted delivery

肿瘤作为全球以及我国第二大致死病因,给居民健康及社会经济发展带来沉重负担。防治肿瘤是“健康中国”建设的关键一环^[1,2],其治疗方法一直是医学领域的研究热点。目前,肿瘤的治疗方法主要有手术治疗、放射治疗、化学治疗、免疫治疗、基因治疗和药物传输等^[3]。药物传输是将药物封装于纳米材料上,以其为载体,精准递送至给药部位的技术^[4],既解决了传统给药方式受吸收、分布、代谢、排泄等因素制约的问题,也在一定程度上使药物在体内的释放速率和时间等得到可控化,极大地提升了药物疗效、降低了药物副作用^[5-9]。因此,近年来,药物传输在医学领域备受关注。

药物传输依赖载体实现靶向诊疗,载体筛选

收稿日期:2025-02-18;修回日期:2025-03-11

基金项目:国家自然科学基金项目(82360656,81960601);内蒙古自治区高等学校青年科技英才支持项目(NJYT23026);内蒙古自治区自然科学基金项目(2023MS08009);内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202201383);包头医学院2024年度“花蕾计划”项目(HLJH202421);2024年包头医学院研究生科研创新项目(BYKYCX202414);2024年度内蒙古自治区大学生创新创业训练计划项目(S202410130013)。

作者简介:武玥(2000-),女,内蒙古锡林浩特人,硕士生,主要研究方向为公共卫生与预防医学。

通讯作者:孟佩俊, E-mail: mengpeijun79@163.com; 彭微, E-mail: 18247954950@163.com。

是关键。药物传输载体种类多样,包括有机纳米载体(如脂质体、聚合物纳米粒、胶束)、无机纳米载体(如纳米金、二氧化硅纳米粒子、磁性纳米粒子)、生物载体(如外泌体、红细胞)和稀土掺杂上转换纳米材料等。稀土掺杂上转换纳米材料(Rare-earth-elements-doped Upconversion Nanoparticles, REEs-UCNPs)由基质材料、激活剂和敏化剂(稀土元素)组成,常见的如 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 、 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 等^[10]。REEs-UCNPs 可通过表面修饰介孔二氧化硅、靶向分子(如叶酸)及生物相容性材料(如 PEG)等,实现高效药物负载、精准靶向递送和智能控释,显著提升药物传输效率。作为一种光学性质良好、光稳定性好、组织穿透能力强的纳米载体^[11,12],克服了有机载体载药量低、药物递送难控与无机载体生物相容性差、副作用难以预测等诸多问题,具有肾清除率低、可延长血浆半衰期、减小药物损失等优点^[13],是肿瘤药物传输载体的理想选择。在药物传输靶向杀死肿瘤细胞的过程中,由于肿瘤组织的血管结构具有高通透性和淋巴回流缺失的特点,即增强的渗透性和滞留效应(EPR 效应),纳米级别的 REEs-UCNPs 能够通过肿瘤组织中异常的血管内皮间隙(通常为 100~800 nm)进入肿瘤组织,并在肿瘤部位滞留,从而实现药物在肿瘤组织的被动富集^[14-17],并且 REEs-UCNPs 还能穿过血脑屏障到达中枢神经系统,实现集检测、成像、诊断、治疗于一体的作用^[18,19]。

为了深入探究 REEs-UCNPs 作为载体在肿瘤药物传输治疗中的作用和疗效,本文归纳总结了 REEs-UCNPs 在肿瘤药物传输中起到的主要作用,梳理了以其为载体在肿瘤药物传输联合治疗的最新研究进展和存在的问题。为肿瘤药物传输治疗研究、功能性 REEs-UCNPs 制备与应用开发提供科学依据和思路。

1 REEs-UCNPs 在肿瘤药物传输中的作用

药物传输克服传统给药方式的壁垒,可以将药物以特定方式递送到生物体内目标部位。REEs-UCNPs 作为一种稀土纳米载体,在肿瘤药物传输中主要发挥以下几方面作用。

1.1 靶向相应性释放作用

REEs-UCNPs 的靶向相应性释放作用,是指纳米颗粒凭借自身特性精准定位特定靶标,如肿瘤细胞标志物等,当与靶标结合后,会依据周围环

境的特定刺激(酶浓度、pH 和温度等)启动内部药物释放机制,使药物在靶区精准释出,从而提升疗效并降低对正常组织的伤害^[20,21]。

2021 年, Wang 等^[22]构建了一种靶向成像治疗系统,即可降解肽修饰的纳米粒子 Degradable Peptide-modified Nanoparticles (ZUPEA),是将 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Er}$ 与聚合物 mPEG-PLGA 经双乳液合成聚成纳米微球,聚合时引入光敏剂酞菁锌(ZnPc),再用 cMBP 肽修饰生成 ZUPEA。ZUPEA 基于 cMBP 肽对 MET 的正靶向成像及增强渗透性能在体内特异性识别 MDA-MB-231 细胞。受特定波长光刺激后,纳米微球中 ZnPc 被激发,发生光动力反应产生活性氧物种(ROS,如单线态氧等),进而损伤并杀死 MDA-MB-231 肿瘤细胞。以此实现肿瘤组织处药物精准释放,达到精准治癌的目的,降低对正常组织毒副作用。同年, Zuo 等^[23]报告了一种多功能基于 DNA 杂合门控 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}@ \text{MOF}/\text{DOX}$ 的上转换纳米探针,原理如图 1 所示。该探针可在乳腺癌细胞处靶向释放药物阿霉素(Hydroxydaunorubicin, DOX),该药具有较强的抗肿瘤作用,能抑制肿瘤细胞的合成,有强烈的细胞毒性,微小 RNA-21(miRNA-21, miR-21)是致癌 miRNA 之一,会在乳腺癌中过表达^[24],纳米探针与 miR-21 特异性识别后,触发探针中装载的药物 DOX 释放,进而减少对正常细胞的危害。2022 年, Wang 等^[25]报告了一种用于肿瘤治疗的近红外上转换控制原位合成大分子治疗剂,此治疗剂含 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}$ 、抗 CD20 适体以及肉桂酸(CA)修饰的线性聚合物[pHEMA(CA)]。CA 修饰的聚合物的光交联可诱导受体的聚集^[26-28],借助受体-适体相互作用,CA 靶向附着于细胞表面,在 980 nm 近红外激光照射下,细胞表面发生光交联,CD20 受体聚集,引发细胞凋亡。该研究不仅展现了 REEs-UCNPs 的靶向响应释放特性,又为肿瘤治疗开拓新方向,具有临床转化前景。2024 年, Liu 等^[29]研发出一种基于 $\text{NaYF}_4:\text{Yb, Tm}@ \text{NaYF}_4$ 的纳米载体,在轴向位置用多靶向八面体铂(IV)前药和苯丁酸(PHB)提高顺铂的治疗效果,再在载体上连接精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽(RGD)。PHB 可以降低修复铂诱导 DNA 损伤的能力,从而增强化疗的有效性,肽的连接赋予纳米载体高生物相容性和肿瘤特异性,可以通过上转换发光(UCL)照射和谷胱甘肽(GSH)还原来触发可控地释放 $\text{Pt}(\text{II})$ 物质和

PHB, 引发 DNA 损伤并最终诱导肿瘤细胞凋亡与坏死, 达到可控治疗, 该复合物在体内外均展现出优秀的靶向释放肿瘤抑制药物的能力。

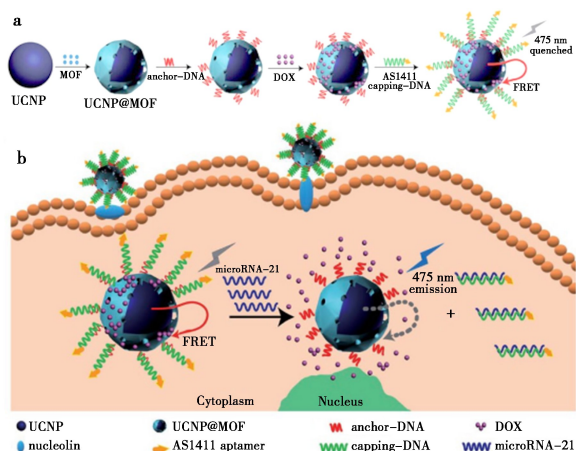


图 1 a. 多功能纳米探针的合成示意图;

b. miRNA 检测和靶向响应性药物递送过程^[23]

Fig.1 a. Synthetic schematic illustration of multifunctional nanoprobes; b. Processes of miRNA detection and target-responsive drug delivery^[23]

由于体内复杂状况, 以及个体与疾病微环境的多变性, REEs-UCNPs 的临床应用目前还有诸多限制, 但 REEs-UCNPs 的靶向释放作用突出, 其应用潜力巨大。例如, 挖掘各类疾病特异性靶标分子提高靶点识别精准度以减少脱靶情况, 深入探究人体内长期代谢、免疫反应及生理机能对药物传输的影响, 为 REEs-UCNPs 临床应用夯实安全基础, 促进其从实验室迈向临床实践, 推动精准医疗前行。

1.2 显像作用

将 REEs-UCNPs 应用于肿瘤生物成像领域, 可以实现深层组织穿透显影、多模态成像、高灵敏捕捉肿瘤微环境以及长时间动态追踪等。

2022 年, Yan 等^[30] 开发了一种用于乳腺癌治疗和肝转移预防的智能药物递送纳米平台 REEs-UCNPs@mSiO₂@Ce6& α -ketoglutarate&GOx@mMnO₂@HA (UCAGMH), 该平台由 NaYF₄:Yb, Er/ α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate)、葡萄糖氧化酶 (GOx)、MnO₂、二氢卟吩 e6 (Ce6) 组成。该系统中, MnO₂ 在酸性条件 (肿瘤细胞内) 下迅速降解, 产生大量的 Mn²⁺ 和 O₂, Mn²⁺ 为磁共振成像 (MRI) 的造影剂和理想的类芬顿试剂; O₂ 可缓解缺氧状况, 并可通过促进葡萄糖氧化酶 (GOx) 氧化肿瘤内葡萄糖 (Glu) 的方式促进光动力学治疗 (PDT), 同时可以实现饥饿治疗 (ST)。该纳米平

台可以实现多模态成像, 即 Ce6 赋予的荧光成像、REEs-UCNPs 提供的计算机断层扫描和 Mn²⁺ 引导的 MRI, 可实现可视化的治疗过程, 进而精确指导肿瘤治疗。实验证明, 经 UCAGMH 处理的小鼠肿瘤大小显著减小, 小于初始肿瘤体积的 30%。H&E 染色表明, 在 980 nm 照射后, 用 UCAGMH 处理的肿瘤有严重组织损伤, 表明该系统有效杀伤了肿瘤细胞, 同时充分体现了 NaYF₄:Yb, Er 在药物传输时优秀的显像作用。2023 年, Hu 等^[31] 将环糊精 (CD) 和谷胱甘肽 (GSH) 修饰的金纳米团簇 (c_gAuNCs) 偶联在降/升转换纳米颗粒 (D/UCNPs) NaErF₄@NaYF₄ 的表面, 制备了相应纳米组装体, 原理如图 2 所示。c_gAuNCs 对内源性 GSH 可增强荧光响应, 在 808 nm 激发光照射下, 该组装体显示出 3 个发射带 (波长分别为 660、1 060 和 1 550 nm) 输出用于肿瘤成像的荧光信号, 同时实现荧光成像和光动力学组合治疗肿瘤, 此外, 还利用 CD 的空腔负载阿霉素 (DOX) 达到了药物传输的效果, 为设计用于肿瘤的体内成像和治疗的多功能纳米平台提供了新的方法, 使 REEs-UCNPs 在药物传输中优秀的显像能力在肿瘤微环境中得以应用。

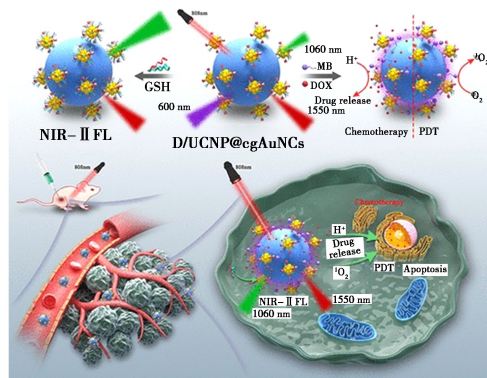


图 2 用于肿瘤微环境增强的比率 NIR-II 荧光成像和化学/光动力联合治疗的 D/UCNP@c_gAuNCs 纳米组装示意图^[31]

Fig.2 Schematic illustration of the D/UCNP@c_gAuNCs nanoassemblies for tumor microenvironment-enhanced ratiometric NIR-II fluorescence imaging and chemo-photodynamic combination therapy^[31]

尽管 REEs-UCNPs 应用于肿瘤显像益处良多, 然而在复杂的生物体内环境中, 其成像分辨率有时难以达到理想状态, 清晰度下降可能导致难以准确分辨微小的病变组织或细胞结构。另外, REEs-UCNPs 的制备成本较高, 难以实现大规模生产, 在一定程度上限制了其在临床应用和商业

化推广。未来研究应破解这些难题,将 REEs-UCNPs 精密显像作用融入智能诊疗系统,根据肿瘤微环境变化进行动态调整,助力临床实践,造福患者。

1.3 组织穿透作用

REEs-UCNPs 组织穿透能力强,可吸收低能光子发射高能光子。凭借此特性,REEs-UCNPs 可载带药物实现药物在体内深层组织穿透。

2022 年, Lee 等^[32] 制备了一种透明质酸盐-BP-上转换纳米颗粒 Hyaluronate-BP-Upconversion Nanoparticle (HA-BP-UCNPs 复合物), 该复合物由透明质酸盐(HA)、黑磷(BP)和 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Tm}$ 组成, 它可以通过非侵入性透皮递送的光声学(PA)生物成像进行深度皮肤穿透。吸湿性 HA 可以使皮肤屏障的角质层水合, HA 主链上的疏水性结构域可增强 HA 对皮肤的渗透性^[33,34], HA-BP-UCNPs 复合物中的 HA 助力 BP 抵达皮下肿瘤组织。使用 REEs-UCNPs 作为光输送平台将紫外线蓝光输送到深层组织层中, 在 980 nm 近红外光照射下, REEs-UCNPs 可以敏化 HA-BP-UCNP 复合物中的 BP 进行 PDT。980 nm NIR 光转化为 UV-蓝光产生 ROS, PA 成像图显示, HA-BP-UCNP 复合物可以在 30 min 内渗透至 0.206 mm, 这足以到达表皮层中约 0.1 mm 深的皮肤癌部位。该研究在 REEs-UCNPs 药物传输在深层组织穿透的应用中, 实现了跨越性进步。2023 年, Juengpanich 等^[35] 针对胆囊癌(GBC)开发了一种用人表皮生长因子受体-2(HER2)靶向 GBC 治疗的酸性应答性的纳米平台 Stimuli-sensitive Tumor-targeted Photodynamic Nanoparticles (STPNs), 该平台由 $\text{NaGdF}_4:\text{Yb}, \text{Tm}@\text{CaF}_2:\text{Eu}$ 、刺激响应性聚合物配体(SPL)、曲妥珠单抗(TZB)和卟啉衍生物(Pu18)组成, 原理如图 3 所示。STPNs 在静脉内给药前接受 980 nm 激光照射刺激, 由于 HER2 受体靶向 GBC 肿瘤细胞, 所以 STPNs 可在肿瘤细胞内部深度积聚。由于肿瘤的酸性环境, STPNs 被分解成游离的 UCNPs, Pu18 具有持续发光特性, 因此 STPNs 可持续产生 ROS, 从而抑制 NF κ B 核转位, 导致肿瘤细胞凋亡。深部肿瘤的光疗会受到无效的肿瘤穿透、低肿瘤选择性和光疗剂的高光毒性的阻碍, 而 STPNs 在静脉给药前, 用 980 nm 激光照射预激活的独特能力会绕过这些障碍, 其特殊的抗肿瘤特性结合了 REEs-UCNPs 和 Pu18 持续发光的优势, 代表了极具前

景的深层肿瘤光治疗策略, 在全身给药前预先激活 STPNs 的独特设计给临床治疗带来深远影响。

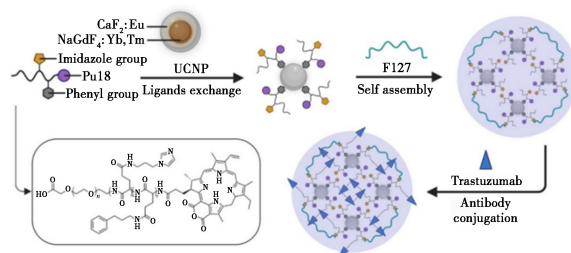


图 3 STPNs 自组装及其 pH 响应机制的示意图^[35]

Fig.3 Schematic representation of self-assembled STPNs and pH-responsive mechanism of STPNs^[35]

REEs-UCNPs 增强组织穿透能力的优势明显, 但也存在不足, 比如个体组织生理特性的差异会影响其穿透效率和路径, 肥胖者脂肪组织多, 对 REEs-UCNPs 穿透阻碍大, 瘦者相对有利。个体差异使得 REEs-UCNPs 穿透效果不稳定, 难以精准把控和预估在每个个体中的穿透程度, 未来相关方面研究还有很大提升空间。

2 以 REEs-UCNPs 为载体的肿瘤药物传输与其他治疗技术的联合应用

REEs-UCNPs 的独特性质使得它们能够作为高效的药物载体, 可与多种疗法相结合实现对疾病的协同治疗。目前, 以 REEs-UCNPs 为载体的肿瘤药物传输与其他治疗技术联合在肿瘤治疗领域展现出了巨大的潜力, 尤其是与化学治疗、气体治疗、光动力治疗和免疫治疗等联合具有显著增效作用。

2.1 REEs-UCNPs 药物传输与化学治疗联合

化学治疗, 即化疗, 以起效快, 控制病灶迅速为主要特点。同时它还是一种全身性治疗手段, 但这种方法具有极大的副作用, 如骨髓抑制、消化道反应(恶心、呕吐、腹泻、便秘等)和脱发等^[36]。将化疗与药物传输联合应用时, 可起到药物增效减毒作用, 可降低药物对非靶位正常细胞的毒性。

2023 年, Qian 等^[37] 开发了一种集治疗、监测和靶向功能于一体的近红外光触发和肿瘤微环境(TME)响应的药物递送平台(UCSSDH), 原理如图 4 所示。先将光敏剂二氢卟吩 e6 (Ce6) 掺杂在 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}@\text{NaGdF}_4$ 中, 再将活性氧响应性物质包覆于上一步产物上, 最后负载化疗药物 DOX, 以实现药物的控制释放。由于透明质酸(HA)能够识别 CD44 受体, 从而识别肿瘤细胞,

所以将其连接到纳米复合材料的表面以主动区分肿瘤细胞。当该递送平台进入肿瘤细胞时,在近红外光(980 nm)的照射下, $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}@\text{NaGdF}_4$ 激发 Ce6 产生单线态氧($^1\text{O}_2$),一方面可引起 DOX 的突发释放来杀伤肿瘤细胞,另一方面 $^1\text{O}_2$ 可以直接诱导细胞凋亡。研究表明,UCSSDH+NIR 处理组相对于对照组表现出明显的肿瘤抑制效应,抑制效率高达 95%,且肿瘤部位的 H&E 染色细胞大量坏死。该研究通过 UCSSDH 实现了肿瘤的有效化学治疗,同时实现了药物的靶向递送。2024 年, Ning 等^[38]设计了一种多功能上转换纳米平台(MUCEN),实现了光敏剂二氢卟吩(Ce6)和表阿霉素(EPI)的双重封装,具有自噬抑制、PDT 和化疗三重作用,可以增强抗癌治疗。该平台能用于碱性化溶酶体并抑制自噬,在 NIR 照射下, MUCEN 可将 980 nm 激光转换为可见光,激活 Ce6 产生 ROS 以对抗深部组织中的肿瘤细胞,在体内外均表现出了肿瘤抑制作用。体内试验表明,该平台能显著抑制肿瘤生长;免疫组化结果表明,它有效地增加了肿瘤组织中自噬抑制剂的表达。该平台不仅是化疗药物和 REEs-UCNPs 的优良载体,也为肿瘤治疗提供了一种新的策略。

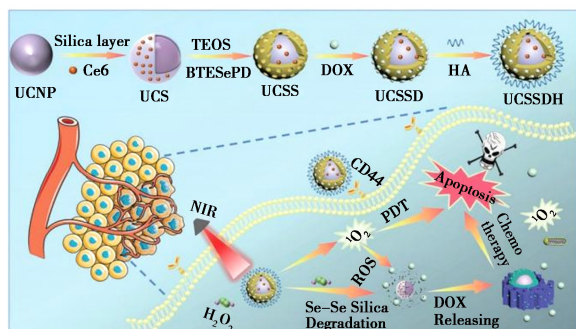


图 4 用于肿瘤的协同化学光动力学治疗的 UCSSDH 和 NIR 光触发和 TME 激活的智能纳米平台的合成路线示意图^[37]

Fig.4 The illustration for synthetic route of UCSSDH and NIR light triggered and TME-activated intelligent nanoplatfor for synergistic chemo-photodynamic therapy of tumors^[37]

总之, REEs-UCNPs 与化疗联合优势尽显。它不仅能增强药物靶向性,精准作用于肿瘤组织,降低对正常组织的毒副反应,而且能借助 NIR 实现时空控释,根据治疗需求灵活释药,提升肿瘤局部药物浓度与疗效。另外, REEs-UCNPs 产生的

光热、光动力效应改变微环境,与化疗药物协同可产生“1+1>2”的效果,药物传输与化疗联合应用有力抑制了肿瘤的生长与转移,为抗癌治疗开拓了新路径。

2.2 REEs-UCNPs 药物传输与气体治疗联合

气体治疗是利用特定气体分子的生物学特性,向机体输送药用气体,凭借其物理化学与生物学效应,精准干预细胞、调节信号通路、改善病理状态,实现疾病预防、诊断与治疗的策略^[39,40]。

近年来,纳米技术在癌症治疗领域取得显著进展,其中基于 REEs-UCNPs 的药物传输联合气体治疗为癌症治疗带来了新的希望。2023 年, Opoku-damoah 等^[41]首次报道了一种脂质涂层的治疗性载气纳米制剂(Therapeutic Gas-loaded Nano-formulations, LUGCF)用于结肠癌的治疗,原理如图 5 所示。该系统由 $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Tm}, \text{Ho}@\text{NaYF}_4:\text{Nd}$ 和两种气体释放分子(S-亚硝基谷胱甘肽 GSNO 和 CO 释放分子 CORM)共同组成。在 808 nm 的 NIR 照射下, $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Tm}, \text{Ho}@\text{NaYF}_4:\text{Nd}$ 产生 360 nm 的光子,这些 UV 光子分别触发上述气体释放分子同时释放 NO 和 CO。实验证明, NO/CO 都被释放且随后产生 ROS,从而杀伤肿瘤细胞。这种 CO/NO 组合纳米平台抑制肿瘤生长率高达 87.5%,为未来双气体癌症治疗的生物医学应用提供了一种有前途的治疗策略。2024 年, Wang 等^[42]设计了一种近红外光激发的 NO 纳米牵引器,在 $\text{NaErF}_4:\text{Tm}@\text{NaYF}_4@\text{NaYbF}_4:\text{Tm}@\text{NaYF}_4$ 表面用介孔 SiO_2 不对称涂覆,然后装载 NO 供体和 PDT 光敏剂(酞菁锌, ZnPc)。在 980 nm 激光的激发下, $\text{NaErF}_4:\text{Tm}@\text{NaYF}_4@\text{NaYbF}_4:\text{Tm}@\text{NaYF}_4$ 发出的蓝光可以激活 NO 供体产生 NO 气体。由于非对称结构, NO 气体作为驱动力,以 194.42 $\mu\text{m/s}$ 的高速实现自

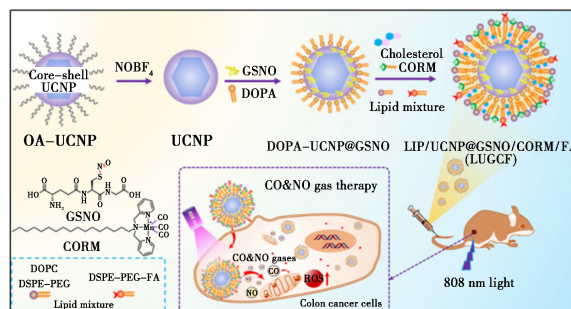


图 5 LUGCF 合成及气体治疗示意图^[41]

Fig.5 Schematic illustration of the synthesis of LUGCF and gas therapy^[41]

推进,NO 气体驱动的机械运动对细胞膜产生显著的破裂应力(>0.95 kPa),促进了细胞内吞和肿瘤内渗透。同时,NO 气体干扰线粒体功能,抑制细胞呼吸,使氧自由基减少。当将激发波长改变为 808 nm 近红外光照射时,从 $\text{NaErF}_4:\text{Tm}@\text{NaYF}_4@\text{NaYbF}_4:\text{Tm}@\text{NaYF}_4$ 发射的红光可激活 ZnPc 产生 ROS 杀伤肿瘤细胞。研究结果表明,该牵引器可以克服缺氧问题并能抑制肿瘤生长,有望成为未来肿瘤治疗的有效工具。

REEs-UCNPs 药物传输与气体治疗联用前景广阔,尤其是肿瘤治疗方面,REEs-UCNPs 可制成精准的靶向递药系统,在 NIR 激发下能定点释药并触发气体释放,增强抗癌力。展望未来,有望打造集诊断、递药与气体治疗于一体多功能纳米平台,实现诊疗一体化。

2.3 REEs-UCNPs 药物传输与光动力治疗联合

光动力治疗(Photodynamic Therapy, PDT)是一种联合应用光敏剂、特定波长光照射以及氧分子来选择性破坏靶组织的新型治疗技术^[43]。将药物传输与光动力治疗相结合可以提供安全、无创检测与非侵入性治疗。

2023 年, Mukherjee 等^[44]将叶酸(FA)封装于 $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Er}$ 中,嵌入多孔有机聚合物纳米纤维中,然后将功能化 FA 与有效靶向癌细胞 A549 的复合物连接,最后装载抗癌药物 DOX,得到了一种用于光动力治疗研究的复合材料($\text{UCNPs}@\text{TPDABA}@\text{FA}$),原理如图 6 所示。DOX 可通过 pH 响应性释放药物。 $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Er}$ 既有荧光成像特性,又充当了光敏剂亚甲蓝的 FRET 供体,在光激发时产生 ROS。研究发现,相对于对照组, A549 细胞内 ROS 增多,说明该复合物对 A549 细胞具有较强的体外抑制作用,可作为光动力治疗的有效药物。该研究实现了药物传输与 PDT 的有效联合应用。2024 年, Song 等^[45]开发了一种多功能 DNA/REE-UCNPs 复合物,其能够控制 CRISPR-Cas9、氯高铁血红素和原卟啉(PP)协同实现 PDT。Cas9 RNP 可裂解抗氧化调节因子核因子 E2(Nrf2),该因子可提高肿瘤细胞对 ROS 的敏感性,增强 PDT 的协同效应。 $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Er}@\text{NaYF}_4$ 将具有深组织穿透性的 NIR 辐射转换为具有更短波长的光,激发 PP 将丰富的 O_2 转化为 $^1\text{O}_2$,基因编辑和 PDT 的整合使得 $^1\text{O}_2$ 在癌细胞中大量积累,从而促进细胞凋亡,这种协同 PDT 在乳腺癌小鼠模型中表现出显著的治疗效果。

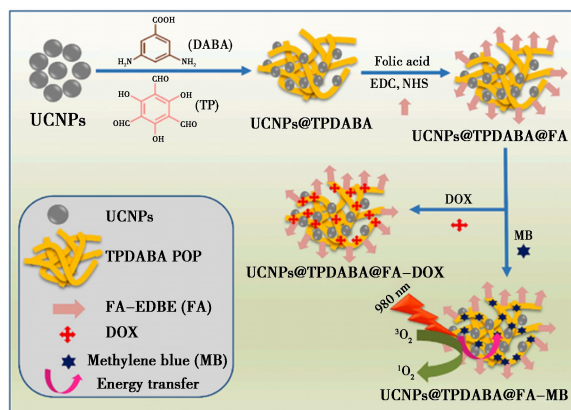


图 6 用于化学疗法和光动力疗法的叶酸共轭上转换纳米粒子基 POP 纳米纤维复合物 $\text{UCNPs}@\text{TPDABA}@\text{FA}$ 的示意图^[44]

Fig.6 Schematic illustration of folic acid conjugated upconversion nanoparticle-based POP nanofiber composite $\text{UCNPs}@\text{TPDABA}@\text{FA}$ for chemotherapy and photodynamic therapy^[44]

尽管基于 REEs-UCNPs 药物传输联合光动力治疗潜力大,但存在光穿透浅、稳定性差、靶向性不准等局限性。未来需开发光子调控技术增加光穿透深度,融合生物技术精准定位靶向肿瘤细胞,为临床应用奠定坚实基础。

2.4 REEs-UCNPs 药物传输与免疫治疗联合

免疫治疗是指通过激发、增强或抑制机体自身免疫系统功能,利用人体免疫系统来对抗疾病的一系列治疗方法,在肿瘤学、自身免疫性疾病、感染性疾病等多个医学领域均有应用。通过表面修饰,REEs-UCNPs 可以携带免疫刺激剂或基因治疗药物,实现药物的精准传输。这种联合疗法可以进一步增强抗肿瘤效果,并可克服单一疗法的局限性。

2023 年, Kou 等^[46]报道了一种用于对抗乳腺癌的新型仿生药物递送纳米颗粒,可实现免疫原性和癌症免疫治疗。该纳米复合物由 $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Tm}$ 、免疫佐剂 CpG 与树突状细胞特异性适配体序列(CpG-Apt)融合组成,将阿霉素插入 Apt-CpG 的碱基对中,构建出免疫纳米药物 REEs-UCNPs@CpG-Apt/DOX(HR-UCAD),原理如图 7 所示。靶向分子透明质酸(HA)插入到红细胞膜(RBCm)中形成壳(HR)后可以特异性诱导免疫原性细胞死亡。结果显示,实验组在肿瘤部位显示出最强的上转换信号,表明该纳米颗粒具有靶向 4T1 肿瘤细胞的能力。TUNEL 分析表明,由该纳米颗粒处理引起的凋亡细胞的比例显著高于其

他组,证明该纳米复合物具有强大的抗肿瘤免疫反应,与 Liu 等^[47]报道一致,REEs-UCNPs 也十分契合靶向乳腺癌治疗的需求,此外,还能够达成免疫治疗与药物传输的双重功效,为乳腺癌的治疗开辟了新路径,有望提升乳腺癌治疗的有效性与精准性,在乳腺癌临床治疗领域展现出极为广阔的应用前景。2024 年, Du 等^[48]提出了一种核-壳 REEs-UCNPs@MOF 异质结构,其中核 $\text{NaGdF}_4:\text{Yb},\text{Er}$ @ $\text{NaGdF}_4:\text{Yb},\text{Nd}$ 作为光转换器,将 808 nm 处的近红外光辐射转换为 UV/可见光,而卟啉 MOF 壳作为光敏剂和仿生纳米酶可产生多个活性氧化物物种(ROS)。通过 Förster 共振能量转移原理,能量从 $\text{NaGdF}_4:\text{Yb},\text{Er}$ @ $\text{NaGdF}_4:\text{Yb},\text{Nd}$ 转移到 MOF 壳层。在肿瘤微环境中,MOF 壳中节点处的 Cu^{2+} 离子与过量的过氧化氢和谷胱甘肽(GSH)反应,通过纳米酶促过程和消耗 GSH 的过程产生更大的 ROS 效应。结果表明,NIR 照射的肿瘤体积得到了显著抑制,并且原发性肿瘤在 14 d 后得到了完全根除,证明该结构和 PDT 的协同免疫治疗具有很高的效率。

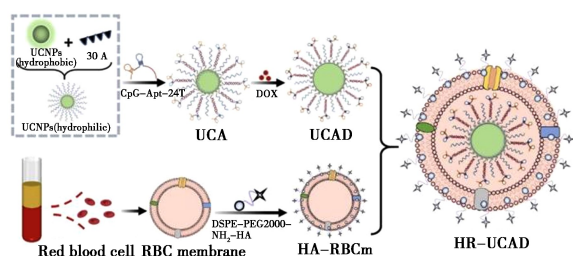


图 7 HR-UCAD 合成过程的示意图^[46]

Fig.7 Schematic illustration of HR-UCAD synthesis process^[46]

将免疫治疗与药物传输结合使用,不仅能实现精准治疗与协同增效,而且还能克服肿瘤的免疫逃逸。但是 REEs-UCNPs 的上转换量子产率相对较低,限制了其在光激活免疫治疗等方面的应用效率,可能导致免疫治疗药物的激活不充分或免疫佐剂的活性激发不足,影响治疗效果。因此,提高 REEs-UCNPs 量子产率是进一步提升其应用性能的关键之一。另外,在复杂的生物体内环境中,要实现其在肿瘤组织的精准、高效富集以及在肿瘤细胞内的准确摄取和释放,仍面临一定挑战。

3 结论与展望

本文综述了基于 REE-UCNPs 的药物传输在肿瘤治疗领域的最新研究进展,首先介绍了 REE-

UCNPs 在肿瘤药物传输中的主要作用,其中靶向控制性释放作用和强组织渗透作用是提高 REEs-UCNPs 临床应用效果的关键。重点介绍了以 REEs-UCNPs 为载体的肿瘤药物传输与化学治疗、气体治疗、光动力治疗和免疫治疗等的联合应用,并分析了每一种联合应用的优势和不足。一方面,REEs-UCNPs 介导的药物传输具有高效的药物负载与释放能力、精确的靶向定位能力和实时的药物追踪与监测能力,具有极大的应用潜力。另一方面,REEs-UCNPs 的实际应用仍然面临着较大的挑战,例如,尽管 REEs-UCNPs 能显著增加生物传感和生物成像的灵敏度,但仍面临着有限的上转换效率。为此,有考虑利用染料敏化的 REEs-UCNPs 可以将窄带近红外吸收扩展到更合适的波长范围,但是其在体内和体外的稳定性和安全性有待商榷。针对这些问题,仍需要研究者深入研究改性的 REEs-UCNPs 的生物相容性、长期毒性以及在实际应用中的稳定性,进一步了解其在体内分布、代谢和排泄过程以及潜在的生物毒性。

总之,深入研究 REEs-UCNPs 结构和表面性质,进一步优化其制备条件,进而获得性能更加优良的 REEs-UCNPs 纳米粒子,并实现可控化合成,以提高其生物相容性、稳定性、药物传输可控性、靶向性和定位精度将是未来的重点研究方向。另外,基于 REEs-UCNPs 在肿瘤药物传输治疗这一研究方向,急需研究人员在材料科学、分析化学、预防医学和临床医学等相关学科交叉界面进行有效融合,积极为肿瘤治疗和人类健康服务作出卓有成效的探索。

参考文献:

- [1] Fu J, Xia Y, Zhao R R, Zhou G Q, Li H Y. *Chin. Gen. Pract.*, 2017, **20**(31): 3 841-3 846.
付晶,夏瑶,赵瑞瑞,周光清,李海燕. *中国全科医学*, 2017, **20**(31): 3 841-3 846.
- [2] Fu Y H, Rao Q Q, Li R T, Xu T L, Liu J M, Dong W L, Zhou M G, Yu S C, Hu G Q. *Chin. J. Epidemiol.*, 2022, **43**(1): 37-43.
傅晏红,饶蓁蓁,李若瞳,徐婷玲,刘江美,董文兰,周脉耕,于石成,胡国清. *中华流行病学杂志*, 2022, **43**(1): 37-43.
- [3] Lu X A, Yang Z J, Deng C M, Chen Z N. *Acta Chin. Med.*, 2010, **25**(6): 1 049-1 051.
陆新岸,杨泽江,邓朝明,陈振念. *中医学报*, 2010, **25**(6): 1 049-1 051.
- [4] Ansari A A, Parchur A K, Chen G. *Coord. Chem. Rev.*,

- 2022, **457**: 214-223.
- [5] Smolensky M H, Peppas N A. *Chronobiology. Adv. Drug Delivery Rev.*, 2007, **59**(9/10): 828-851.
- [6] Xu W J, Xiao Y, Zhao M Z, Zhu J H, Wang Y, Wang W B, Wang P, Meng H. *Adv. Sci. (Weinh)*, 2023, **10**(28): 2370188.
- [7] Waheed S, Li Z, Zhang F Y N, Chiarini A, Armato U, Wu J. *Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 395.
- [8] Osman N, Devnarain N, Omolo C A, Fasiku V, Jaglal Y, Govender T. *Wiley Interdiscip. Rev.: Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2022, **14**(1): e1758.
- [9] Park S H, Oh S G, Mun J Y, Han S S. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2006, **48**(2): 112-118.
- [10] Yin H, Meng Y, Qu C, Luo L X, Zhang L Y, Li S R, Meng P J. *Chem. Reagents*, 2023, **45**(12): 33-40.
殷慧, 孟颖, 曲超, 罗利霞, 张凌燕, 李淑荣, 孟佩俊. 化学试剂, 2023, **45**(12): 33-40.
- [11] Sun D, Sun X, Li D, Wang M, Song S, Liu C, Ma N, Yin X, Wang C. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2024, **237**: 113860.
- [12] Wang Y, Zhu Y, Yu S, Jiang C. *RSC Adv.*, 2017, **7**(65): 40973-40989.
- [13] Zhao J B, Zheng X L, Schartner E P, Lonescu P, Zhang R, Nguyen T L, Jin D, Ebendorff-heidepriem H. *Adv. Opt. Mater.*, 2016, **4**(10): 1419.
- [14] Wu B, Wang Z, Liu J, Li N, Wang X, Bai H C, Wang C, Shi J, Zhang S, Song J, Li Y. *Nat. Commun.*, 2024, **15**(1): 1-19.
- [15] Brodie B B, Hogben C A M. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1957, **9**(1): 345-380.
- [16] Wang C, Xu J, Cheng X, Sun J, Li F, Nie J, Zhang Y. *Signal Transduction Targeted Ther.*, 2024, **9**(1): 89.
- [17] Hong G, Antaris A L, Dai H. *Nat. Biomed. Eng.*, 2017, **1**(1): 0010.
- [18] Osman N, Devnarain N, Omolo C A, Fasiku V, Jaglal Y, Govender T. *Wiley Interdiscip. Rev.: Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2022, **14**(1): e1758.
- [19] Zhang K, Wang J, Peng L, Zhang Y, Zhang J, Zhao W, Ma S, Mao C, Zhang S. *Colloid Interface Sci.*, 2023, **651**: 567-578.
- [20] Juengpanich S, Li S J, Yang T R, Xie T N, Chen J D, Shan Y K, Lee J Y, Lu Z Y, Chen T, Zhang B, Cao J S, Hu J H, Yu J C, Wang Y F, Topatana W, Gu Z, Cai X J, Chen M Y. *Nat. Commun.*, 2023, **14**(1): 5699.
- [21] Xue Y W, Li L, Li M X, Sheng Q M. *Acta Chim. Sin.*, 2024, **82**(11): 1180.
- [22] Wang Y, Feng M, Lin B, Peng X, Wang Z, Lv R. *Nanoscale*, 2021, **13**(43): 18125-18133.
- [23] Zuo C, Guo Y, Li J, Peng Z, Bai S, Yang S, Wang D, Chen H, Xie G. *RSC Adv.*, 2021, **11**(15): 8871-8878.
- [24] Liu Y H, Liu Y. *Mater. Chem. B*, 2022, **10**(6): 958-965.
- [25] Wang J, Qi J, Jin F, You Y, Du Y, Liu D, Xu X, Chen M, Shu G, Zhu L, Ying X, Ji J, Li W, Du Y. *Nano Today*, 2022, **42**: 101360.
- [26] Voevodin A, Campos L M, Roy X. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**(16): 5607-5611.
- [27] Tunc D, Coz L C, Alexandre M, Desbois P, Lecomte P, Carloti P. *Macromolecules*, 2014, **47**: 8247-8254.
- [28] Yano S, Iwase T, Teramoto N, Shimasaki T, Shibata M. *Carbohydr. Polym.*, 2018, **184**: 418-426.
- [29] Liu X M, Zhu Z Z, He X R, Zou Y H, Chen Q, Wang X Y, Liu H M, Qiao X, Wang X, Xu J Y. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2024, **16**(31): 40753-40766.
- [30] Yan J H, Shao K, Wu L, Hu J, Man M, Li X, Kong X Y, Shi J S. *ACS Appl. Nano Mater.*, 2022, **5**(10): 15473-15487.
- [31] Hu S, Huang L, Zhou L, Wu T, Zhao S, Zhang L. *Anal. Chem.*, 2023, **95**(7): 3830-3839.
- [32] Lee G, Lee J H, Choi W, Kim C, Hahn S K. *Biomacromolecules*, 2022, **23**(9): 3602-3611.
- [33] Brown M B, Jones S A. *Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2005, **19**: 308-318.
- [34] Kim H, Jeong H, Han S, Beack S, Hwang B W, Shin M, Oh S S, Hahn S K. *Biomaterials*, 2017, **123**: 155-171.
- [35] Juengpanich S, Li S J, Yang T N, Chen J D, Shan Y K, Lee J, Lu Z Y, Chen T E, Zhang B, Cao J S, Hu J H, Yu J C, Wang Y F, Topatana W. *Nat. Commun.*, 2023, **14**(1): 5699.
- [36] Wang H Y, Quan Y, Luo J. *Liaoning J. Tradit. Chin. Med.*, 2017, **44**(2): 315-317.
王海燕, 权毅, 罗杰. 辽宁中医杂志, 2017, **44**(2): 315-317.
- [37] Qian Y, Chen F, Wang M, Sun Q, Shao D, Li C. *Adv. Opt. Mater.*, 2023, **11**(11): 2202060.
- [38] Ning F, Wei D, Yu H, Song T, Li Z, Ma H, Sun Y. *Mol. Pharmaceutics*, 2024, **21**(9): 4297-4311.
- [39] Song T. Research on the Application of Nanoscale Covalent Organic Frameworks in Nitric oxide (NO) gas combination therapy. Jinan: Shandong Normal University, 2024.
宋甜. 纳米共价有机框架在 NO 气体联合治疗中的应用研究. 济南: 山东师范大学, 2024.
- [40] Gu R, Zhang T, Si W L, Dong X C. *Prog. Pharm. Sci.*, 2023, **45**(4): 263-272.
顾瑞, 张婷, 司伟丽, 董晓臣. 药学进展, 2023, **45**(4): 263-272.
- [41] Opoku-damoah Y, Zhang R, Ta H T, Xu Z P. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2023, **15**(49): 56796-56806.
- [42] Wang J, Zhang Y, Chen H, Wu Y, Liu J, Che H, Zhang Y, Zhu X. *Adv. Healthcare Mater.*, 2024, **13**(30): 2402063.
- [43] Chen Y X, Xiang Z C, Ma X, Li L L. *J. Chin. Soc. Rare Earths*, 2021, **39**(3).
陈尧轩, 向治楚, 马旭, 李乐乐. 中国稀土学报, 2021, **39**(3).
- [44] Mukherjee P, Guha S, Das G, Samui A, Sahu S K. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 2023, **443**: 114907.
- [45] Song N, Fan X, Guo X, Tang J, Li H, Tao R, Li F, Li J, Yang D, Yao C, Liu P. *Adv. Mater.*, 2024, **36**(15): e2309534.
- [46] Kou Q J, Huang Yu F, Su Y R, Lu L, Li X S, Jian H Y, Huang R, Li J, Nie X M. *Nanoscale*, 2023, **15**(21): 9457-9476.
- [47] Liu X Y, Lu J J, Zheng Y, Yang J L, Yang X R, Zeng L Y, Qu Y T, Zhang Y. *Chem. Reagents*, 2024, **46**(11): 27-35.
刘炫驿, 卢嘉杰, 郑瑜, 杨嘉琳, 杨欣榕, 曾琳莹, 屈伊婷, 张韞. 化学试剂, 2024, **46**(11): 27-35.
- [48] Du J, Jia T, Li F, Li Y, Wang Q, He L, Agren H, Chen G. *Adv. Funct. Mater.*, 2024, **34**(36): 2401272.