

引用格式: 朱丽君, 樊慧敏, 李慧, 等. 新吡啶菁绿 IR-820 辅助的近红外荧光成像和光热及协同治疗在肿瘤诊疗中的应用进展[J]. 中国材料进展, 2024, 43(8): 734-742.

ZHU L J, FAN H M, LI H, *et al.* Recent Advance on New Indocyanine Green IR-820 in Near-Infrared Fluorescence Imaging and Photothermal and Synergetic Therapy of Tumor[J]. Materials China, 2024, 43(8): 734-742.

新吡啶菁绿 IR-820 辅助的近红外荧光成像和光热及协同治疗在肿瘤诊疗中的应用进展

朱丽君¹, 樊慧敏², 李 慧³, 杜 仲¹, 王 蕾^{4,5},
张学良^{2,3}, 努尔尼沙·阿力甫^{1,2,3}

- (1. 新疆医科大学第二附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830054)
(2. 新疆医科大学医学工程技术学院, 新疆 乌鲁木齐 830054)
(3. 新疆医科大学公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830054)
(4. 新疆医科大学第一附属医院妇科中心, 新疆 乌鲁木齐 830054)
(5. 新疆维吾尔自治区省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘 要: 新吡啶菁绿 IR-820 因其具有强近红外 (near-infrared, NIR, 750~1700 nm) 荧光特性、良好生物相容性、高光热转换效率及稳定性等优势, 在 NIR 发光的有机荧光染料中脱颖而出, 被广泛应用于生物医学成像、荧光标记、细胞实时监测、光热治疗等研究领域。为更好地发挥 IR-820 的生物医学应用价值, 研究人员用不同生物化学分子修饰 IR-820 来增强其荧光及光热特性, 制备多种类的荧光纳米粒子, 在基础生物医学成像与肿瘤光热治疗方面开展了众多研究。总结了 IR-820 荧光纳米粒子在近红外荧光成像和通过光热机理及与其他技术协同治疗肿瘤中的应用研究, 希望为进一步推进有机荧光染料 IR-820 在生物医学领域应用和临床转化发展提供参考。

关键词: 有机荧光染料; 新吡啶菁绿 IR-820; 近红外荧光成像; 光热治疗; 协同治疗; 肿瘤

中图分类号: TQ617.3; R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2024)08-0734-09

Recent Advance on New Indocyanine Green IR-820 in Near-Infrared Fluorescence Imaging and Photothermal and Synergetic Therapy of Tumor

ZHU Lijun¹, FAN Huimin², LI Hui³, DU Zhong¹, WANG Lei^{4,5},
ZHANG Xueliang^{2,3}, NUERNISHA Alifu^{1,2,3}

- (1. The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)
(2. School of Medical Engineering and Technology, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)
(3. School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)
(4. Department of Gynecology of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)
(5. State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention, and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia, Urumqi 830054, China)

收稿日期: 2022-11-07 修回日期: 2023-06-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82060326, 62035011)

第一作者: 朱丽君, 女, 1996 年生, 博士研究生

通讯作者: 努尔尼沙·阿力甫, 女, 1988 年生, 副教授,

博士生导师, Email: 11530034@zju.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202211005

Abstract: With the advantages of strong near-infrared (NIR, 760 ~ 1700 nm) fluorescence emission, good biocompatibility, high photothermal conversion efficiency and good stability, the new indocyanine green IR-820 has stood out among the existing organic NIR fluorescent dyes and has been widely used in the research fields of biomedical imaging, fluorescent labeling, real-time cell monitoring and photothermal therapy. Researchers have modified IR-

820 with different biochemical molecules to enhance its fluorescence and photothermal properties, multiple types of IR-820 fluorescent nanoparticles have been prepared and investigated in biomedical imaging and tumor photothermal therapy. This article has summarized the applications of the synthesized IR-820 nanoparticles in near-infrared fluorescence (NIRF) imaging and tumor photothermal therapy and synergistic therapy, aiming to provide a reference for the further development of NIR organic fluorescent dye IR-820 in the biomedical field and the further clinical translation.

Key words: organic fluorescent dye; new indocyanine green IR-820; near-infrared fluorescence (NIRF) imaging; photothermal therapy; synergistic therapy; tumor

1 前言

癌症由人体细胞基因突变及不受限制的生长累积所致^[1, 2], 是目前对人类最危险的疾病之一^[3-6]。每年癌症的发病率和死亡率一直居高不下^[7-9], 且愈后差、死亡率高, 严重威胁到全世界人类的身心健康^[10-12]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、超声成像(ultrasonic imaging, USI)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)等成像技术逐渐被开发^[1, 13, 14]并用于癌症的辅助诊断。随着医疗水平和治疗技术的不断发展, 手术、放射和化疗^[15-18]等治疗方法在抑制癌细胞生长和手术切除实体肿瘤方面获得了一定成效。但上述诊断技术的使用成本较高, 对人体辐射较大, 治疗手段存在副作用, 术后的复发和转移在很大程度上限制了患者的愈后效果^[4, 19]。因此, 迫切需要对人体损伤小、精准且高效的诊疗技术来增强当前肿瘤的治疗模式。

荧光成像技术具有灵敏度高、实时监测、创伤性小和非电离辐射等优势, 在精准医学发展中备受关注。荧光成像技术可对生物组织进行可视化监测, 评估癌症的发生、发展^[20], 精准筛查早期癌症, 帮助及时治疗。在减轻癌症患者疼痛和提高患者的生存率中具有应用价值。近红外一区(near-infrared I, NIR-I, 760~900 nm)^[21]和近红外二区(near-infrared II, NIR-II, 1000~1700 nm)^[22]是荧光成像的两大重要成像波段, 在此波段中有利于获取清晰且高信噪比的活体深层组织成像。现已有多种 NIR-I 和 NIR-II 波段发光的荧光染料用于肿瘤探测和荧光定位的研究^[23]。

近年来, 在不断开发和创新的多项肿瘤治疗手段中, 光热疗法(photothermal therapy, PTT)凭借其无创、精准可控和高效的特点, 成为具有应用潜力的肿瘤治疗策略^[24, 25]。PTT 通过肿瘤组织内部的光热剂吸收 NIR 光, 将光能转化为热能, 局部高温热消融肿瘤细胞^[26, 27]。光热剂的低生物毒性、光稳定性和高光热转换性能^[28]是影响 PTT 肿瘤治疗效果的关键, 也是研究人员进行创新开发的方向。

新吡啶菁绿 IR-820 的荧光峰位于 890 nm, 吸收峰位于 819 nm 处, 均在 NIR 波段范围, 是一种新型的 NIR 有机荧光染料, 具有良好的荧光特性^[29, 30]; 同时, 作为吡啶菁绿(indocyanine green, ICG)的衍生物, IR-820 与 ICG 有类似的光学和光热性质^[28]。相较于 ICG, IR-820 的光稳定性有所提高, 体内循环和滞留时间更长, 光热性能更为稳定^[31-33]。上述优势使 IR-820 作为荧光染料及光热剂在近红外荧光(near-infrared fluorescence, NIRF)成像和 PTT 中更引人注目^[34]。研究人员也以 IR-820 的荧光和光热特性为切入点, 通过表面修饰或负载光敏剂、化疗及调节免疫等药物开展该材料在 NIRF 成像和 PTT 协同其他疗法治疗肿瘤方面的应用研究。

本文归纳总结近几年以 IR-820 为基底分子对其结构进行修饰及包覆制备多功能 NIRF 纳米粒子, 及其在生物医学荧光成像以及肿瘤 PTT 治疗、PTT 协同光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)、化疗(chemotherapy)和免疫治疗(immunotherapy)中的研究(如图 1 所示)。探讨了 IR-820 纳米粒子在肿瘤诊疗一体化方面所发挥的作用及应用前景, 希望为促进该材料在生物医学领域的发展和临床转化提供一定参考。

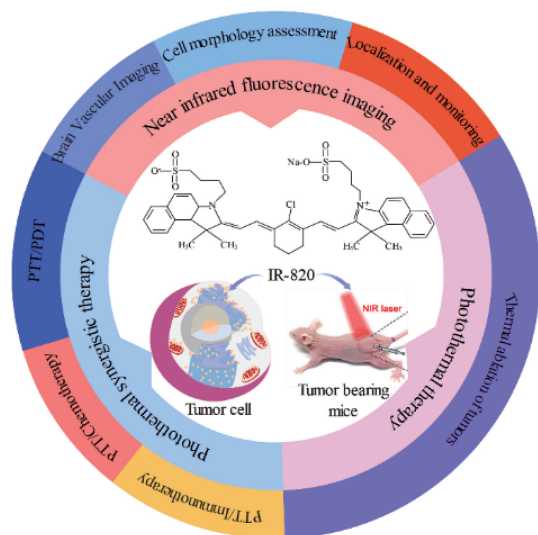


图1 IR-820 在近红外荧光(NIRF)成像和肿瘤治疗中的应用示意图

Fig.1 Schematic diagram of IR-820 applications in near infrared fluorescence (NIRF) imaging and treatment modalities for tumor

2 新吡啶菁绿 IR-820 在近红外荧光(NIRF)成像中的应用

非侵入性和无电离辐射的 NIRF 成像通过 NIR 光和荧光染料协同作用获取高时空分辨率且清晰的显影图。NIRF 染料发出的荧光穿透深度远超出可见光, 不受内源性物质信号的干扰^[35], 因此其成像具有较高的准确性。基于 IR-820 优异的荧光发射与 NIRF 两大波段(NIR-I 和 NIR-II) 内的成像能力, 研究者将 IR-820 应用于脑血管^[30]、细胞形态^[36]、血管、淋巴^[37]和肿瘤^[38]部位的荧光标记及监测研究。

2.1 近红外一区(NIR-I)荧光成像

IR-820 在 NIR-I 有着优异的荧光特性, Kang 等^[39]将 IR-820 与纤维蛋白偶联开发了纤维蛋白靶向荧光成像和抗血栓纳米化合物 FTIAN, 实时荧光定位血栓部位; Zhou 等^[40]基于 π - π 堆叠将多巴胺、化疗药物 Dox 与 IR-

820 在碱性环境下合成 PCC-NPs, 实现对体内肿瘤的 NIR-I 荧光连续监测。

纳米治疗中内溶酶体降解是传递细胞内溶质药物获得高生物利用度的一大挑战^[41, 42]。Homsirikamol 等^[36]用 IR-820 和四甲基罗丹明异硫氰酸盐葡聚糖 (TRITC-Dex40) 合成了磷脂纳米粒子 TRITC-Dex40-IR-NP, 利用该纳米粒子与细胞化学标记物 LAMP1-GFP 荧光共定位, 分析及监测细胞内化和内溶酶体逃逸, 如图 2 所示。HaCaT 细胞荧光成像中, LAMP1-GFP 绿色信号与 TRITC-Dex40 红色信号共定位形成黄色荧光, 代表 TRITC-Dex40 在内溶酶体中。TRITC-Dex40 从内溶酶体区室中逃脱则无黄色荧光。NIR 光照射发现黄色荧光较少, 证明 TRITC-Dex40 在一定程度上从内溶酶体中逸出。该纳米药物粒子借助 NIR 染料的调制与触发为改善细胞溶质药物的生物利用度提供一定帮助。

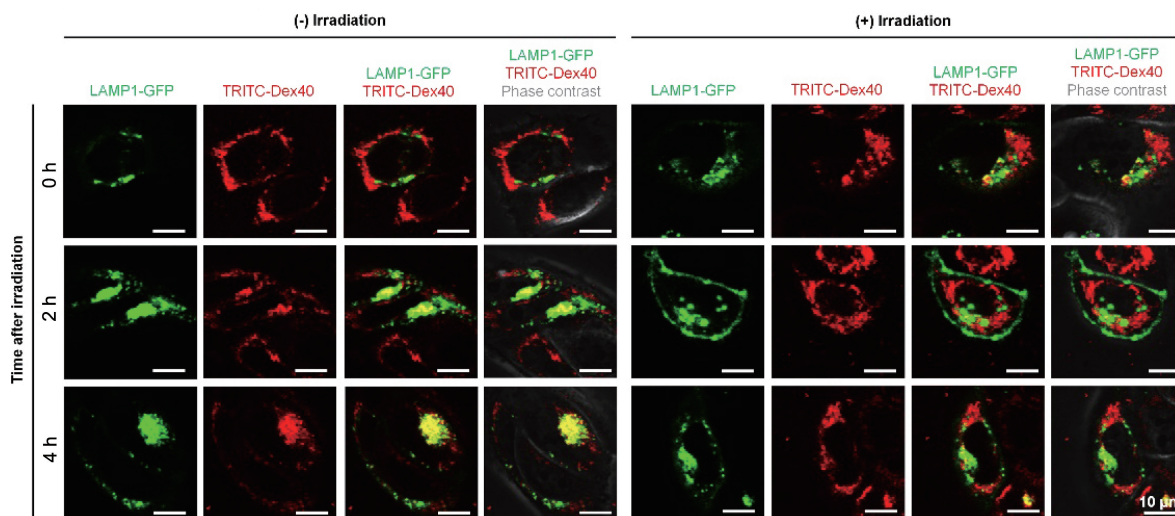


图 2 荧光共定位分析及监测细胞内化和内溶酶体逃逸^[36]

Fig. 2 Fluorescence co-localization analysis and monitoring of cell internalization and endolysosomal escape^[36]

纳米药物在生物组织、肿瘤内的积累和体内分布情况是研究纳米药物的重要指标。高灵敏、深层组织穿透的 NIRF 成像技术也被广泛应用于纳米药物荧光成像研究中。Qiao 等^[43]利用 IR-820 的荧光标记能力, 合成 ZIF-8-IR-820-RM 和 ZIF-8-IR-820-LY-RM 纳米颗粒, 使用 NIRF 成像技术追踪纳米载体在肿瘤部位的积累。Nakamura 等^[38]将 IR-820 与硫醇-OS(Thiol-OS) 合成 Thiol-OS/IR820 纳米粒子, 对该纳米粒子原位标记的细胞与皮下异种移植细胞进行了体内跟踪。体内成像显示原位标记细胞向异种移植细胞部位迁移和积累。使用 3 种波长的 NIRF 发射光对小鼠进行体内肿瘤成像, 发现纳米颗粒在肿瘤组织中的积累量和 NIR 光穿透的深度有密切关系,

如图 3 所示。Zhang 等^[44]制备了 HA/Ara-IR820@ZIF-8 纳米颗粒, 成功借助荧光成像技术监测 HA/Ara-IR820@ZIF-8 纳米粒子在小鼠体内的生物分布。同时, ZIF-8 被透明质酸进一步功能化, 使得该纳米颗粒具有靶向性能。体内外成像结果显示了出色的荧光成像引导肿瘤治疗和肿瘤靶向的能力。

2.2 近红外二区(NIR-II)荧光成像

IR-820 在 NIR-II 的荧光拖尾可被捕捉进行二区荧光成像。Hu 等^[45]扩展 IR-820 的荧光发射谱至 1200 nm 以上, 并利用环肽修饰合成了 IR-RGD, 实现靶向乳腺肿瘤的 NIR-II 荧光成像。利用该纳米粒子实现小鼠四肢和腹部血管的无创二区荧光成像。Du 等^[37]将 IR-820

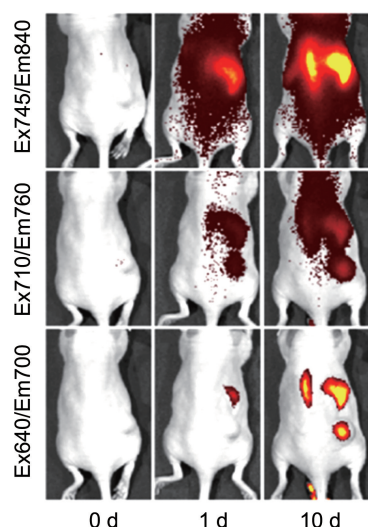


图 3 3 种不同波长的 NIRF 发射下小鼠体内肿瘤荧光成像图^[38]

Fig. 3 *In-vivo* tumor fluorescence imaging in mice under three different wavelengths of NIRF emission^[38]

与人血清蛋白 HAS 共偶联合成 IR820-HSA 有机化合物, 显著增强 IR-820 在 NIR-II 生物窗口的荧光。利用该化合物可以无创、动态、可视化地监测小鼠体内血管系统、淋巴引流系统并引导骨肉瘤肿瘤的切除, 如图 4 所示。

基于 IR-820 的良好生物相容性和强荧光特性, Feng 等^[30]用 IR-820 辅助 NIR-II 荧光发射对小鼠脑血管进行成像, 如图 5 所示。在 NIR-II 荧光显微镜宽视野下观察注射了 IR-820 (0.5 mg/mL, 200 μ L) 的小鼠脑血管, 可清晰区分在 800 μ m 深度下、直径 6.061 μ m 的毛细血管, 并实时显示毛细血管中的血流, 实现对微小血管的荧光

可视化和实时监测。IR-820 染料为 NIRF 成像在脑科学的发展与应用研究中提供了新的选择。

3 新吡啶菁绿 IR-820 在肿瘤治疗中的应用

有机荧光染料新吡啶菁绿 IR-820 是药物研究中常用的荧光标记物。强荧光特性使 IR-820 在 NIRF 成像中可发挥重要作用, 为生物医学成像提供一种荧光染料新选择。良好的光稳定性与光热转换能力也让 IR-820 作为光热剂应用于 PTT 治疗肿瘤的研究^[28, 34, 46]。在高效、精准的肿瘤治疗策略的发展中, 逐渐开发了多种模式协同治疗方案。近期以 IR-820 为基底分子的纳米粒子在肿瘤协同治疗领域获得一定成效, 如光热治疗协同光动力治疗 (PTT/PDT)^[47-49]、光热治疗协同化学治疗 (PTT/Chemotherapy)^[50-52] 和光热治疗协同免疫治疗 (PTT/Immunotherapy)^[53-55]。

3.1 光热治疗 (PTT)

PTT 是利用 NIR 光照射聚集在肿瘤部位的光热剂, 产生局部高温杀死癌细胞的一种无创性治疗方法, 如图 6 所示^[7]。作为治疗肿瘤的新方法, PTT 具有很大的发展潜力。采用聚合物包覆以改善光热剂的光热特性备受研究者的关注, Fan 等^[28]和 Zhu 等^[29]利用有机聚合物 (F-127) 和 PSMA 封装游离 IR-820, 进一步改善游离 IR-820 的荧光和光热特性。在 793 nm 波长光激发下对宫颈癌 HeLa 细胞和皮下宫颈癌小鼠模型进行 PTT 疗法, 依靠 IR-820 的光热性能可局部热消融肿瘤, 在细胞和动物层面获得较好的治疗效果, 为 PTT 治疗宫颈癌提供了新纳米药物选择。Yang 等^[46]开发了一种基于热反应的混合水凝胶 IR820/Mgel 纳米颗粒, 对乳腺癌 4T1 细胞进行 PTT,

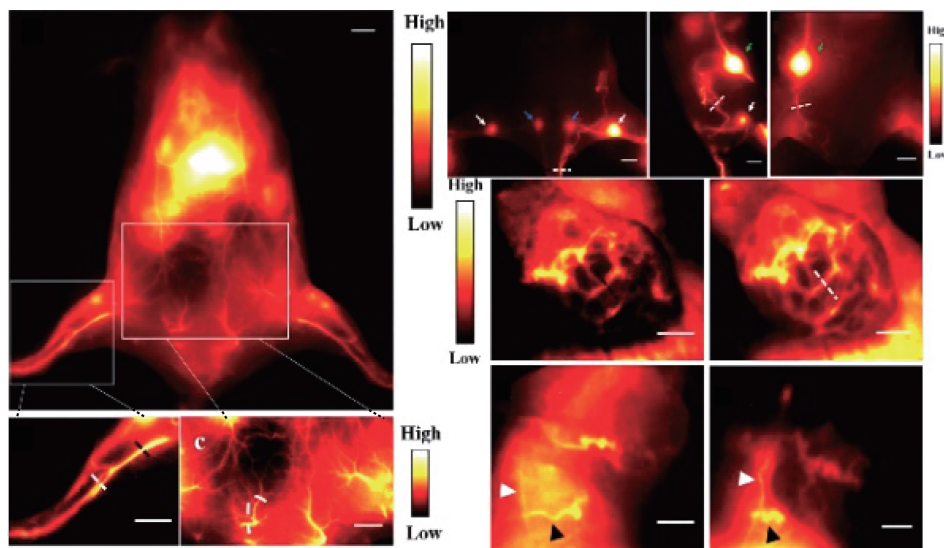


图 4 通过注射 IR820-HAS 对小鼠血管系统、淋巴系统和肿瘤血液供应网络进行 NIR-II 成像^[37]

Fig. 4 NIR-II imaging of the vascular system, the lymphatic system and the tumor blood supply network in mice by injecting with IR820-HAS^[37]

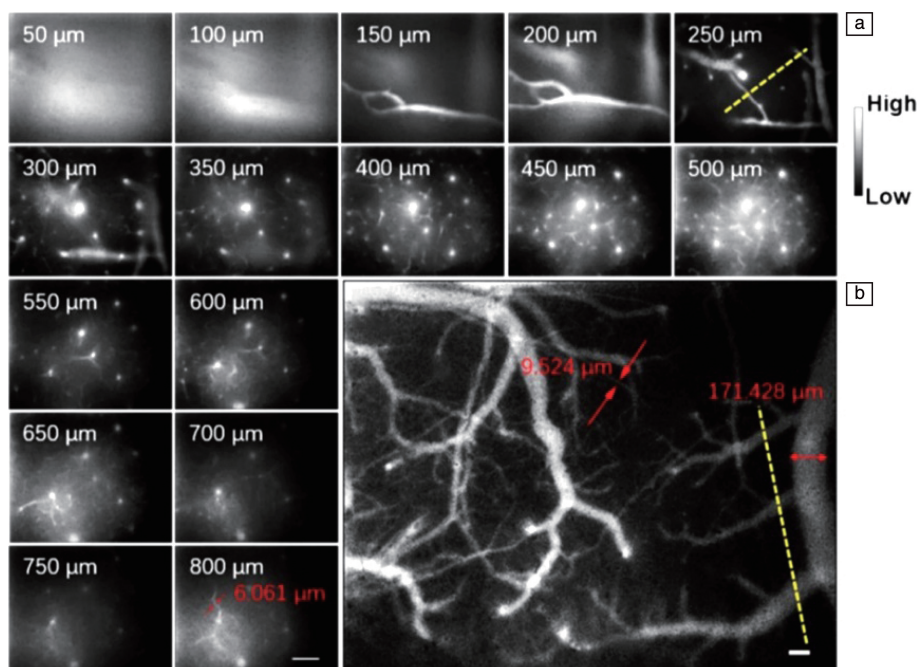


图 5 小鼠脑血管 NIR-II 荧光显微成像^[30]: (a) 不同垂直深度(0~800 μm)的小鼠大脑血管成像, (b) 小鼠脑血管的宽视野成像

Fig. 5 NIR-II fluorescence imaging of mouse cerebral vessels^[30]: (a) imagings of mouse cerebral vessels at different vertical depths (0~800 μm), (b) wide-field imaging of mouse cerebral vessels

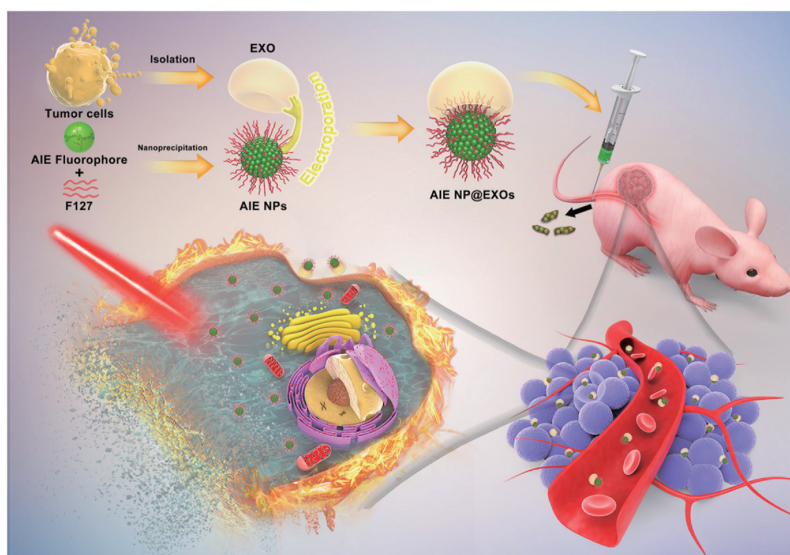


图 6 光热纳米粒子结合近红外激光照射的肿瘤光热治疗流程图^[7]

Fig. 6 Schematic diagram of the tumor photothermal treatment process by photothermal nanoparticles combined with NIR laser irradiation^[7]

具有强杀伤作用;同时,对乳腺癌术后肿瘤复发具有一定预防作用。Marasini 等^[34]研究了 PLGA 修饰 IR-820 纳米粒子介导 PTT 作为乳腺癌治疗策略的使用效果, NIR 光照射乳腺癌细胞 MCF-7, 该材料表现出显著的光毒性, 细胞存活率为 42%。

3.2 光热治疗协同光动力治疗(PTT/PDT)

高特异性、无创性和低毒性的优势使 PDT 被广泛应

用于前列腺癌、乳腺癌、肝癌等治疗中^[56-59]。Yuan 等^[59]将乳糖仿生酸 LA 与 IR-820 偶联并应用于肝癌细胞的 NIR-I 荧光成像和 PDT 治疗。激光照射光敏剂, 光敏剂将能量传递给周围的氧气, 产生活性氧扼杀肿瘤细胞。但肿瘤组织内光敏剂、光和氧气供应不足极大限制了 PDT 的治疗效果^[60]。为应对上述问题, 研究者将 IR-820 与光敏剂共包覆构建纳米颗粒, 联合 PTT 与 PDT 来治疗

肿瘤, 进一步改善 PDT 单模式治疗肿瘤的效果。

Yan 等^[61]将脂质体包裹的光敏剂 PpIX 与 IR-820 结合形成 PpIX-IR-820@Lipo 纳米颗粒, 利用 PTT/PDT 协同治疗宫颈癌 HeLa 细胞, 如图 7 所示。激光照射下 PpIX 在肿瘤细胞内产生活性氧, IR-820 吸收光能转换成热能, 使肿瘤细胞内温度升高, 进而叠加 PTT 和 PDT 的治疗疗效, 协同效率为 70.5%, 具有较好的疗效。在肿瘤微环境中, 缺氧、细胞内谷胱甘肽 (GSH) 水平高和光敏剂摄取不足显著限制了 PDT 的疗效。Hu 等^[49]将叶酸修饰的介孔聚多巴胺纳米颗粒 (FA-MPPD) 与 IR-820、全

氟辛烷 (PFO) 组合形成 IR-820/PFO@FA-MPPD 纳米颗粒, 改善光敏剂耐药性以增强 PTT/PDT 的治疗效果, 用于肝癌细胞与肝癌小鼠模型治疗。IR-820/PFO@FA-MPPD 在 808 nm 激光照射下表现出高效的单线态氧生成和光热效应, GSH 促进的 IR-820 释放和高效的细胞摄取使 808 nm 激光照射下细胞内活性氧水平高, 体外光细胞毒性强。在肿瘤内注射该纳米粒子, 通过 PFO 介导氧转运持续缓解肿瘤缺氧现象, 提高 PDT 效应, 达到有效的协同抗肿瘤作用。

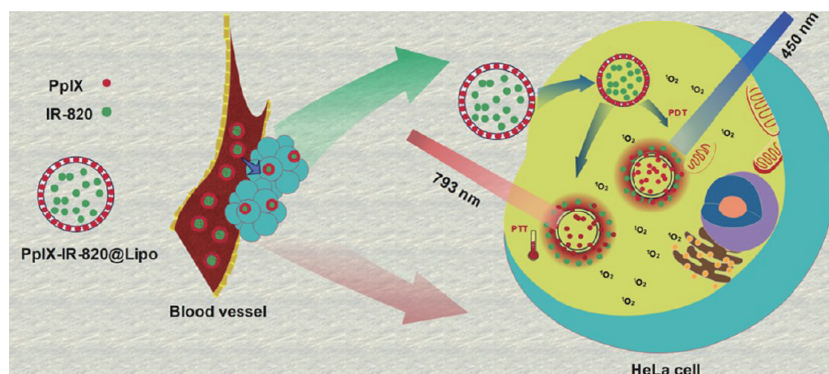


图 7 光热治疗协同光动力治疗肿瘤的示意图^[61]

Fig. 7 Schematic diagram of photothermal therapy in synergistic photodynamic therapy for tumor^[61]

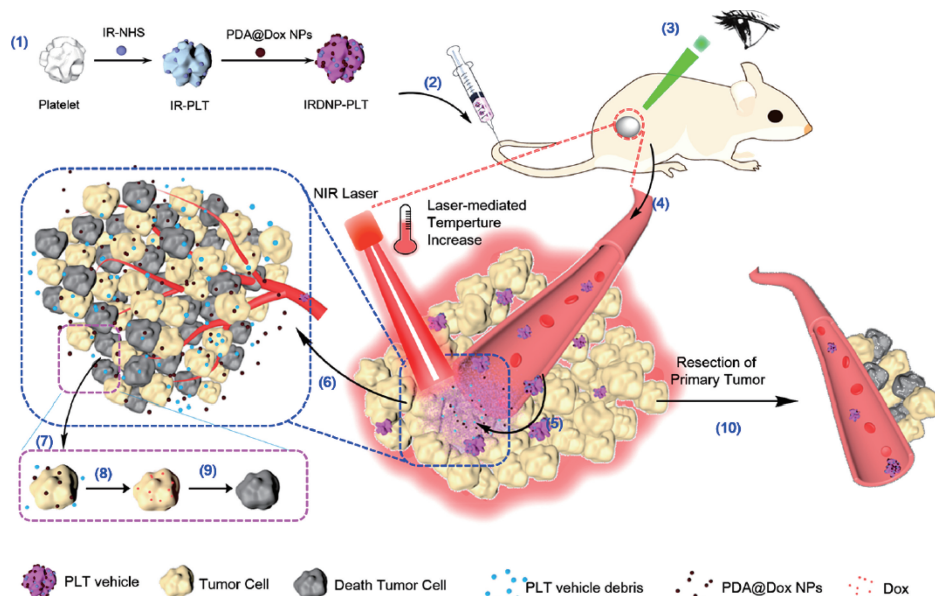
3.3 光热治疗协同化学治疗 (PTT/Chemotherapy)

化学治疗是临床上常用的辅助肿瘤治疗的方法, 通过化疗药物干扰癌细胞增殖达到抗肿瘤的效果。但该方法存在非特异性细胞毒性的缺点, 在到达肿瘤区域前, 药物大剂量的损失限制了其抑制肿瘤细胞生长的作用^[62]。最近, 研究者通过与其他治疗方法相结合来改善化学治疗所面临的问题。其中结合 NIR 光触发热效应诱导肿瘤细胞消融的 PTT 疗法, 利用光热效应来增强肿瘤细胞通透性, 保留化疗药物释放效应^[63], 实现 PTT/Chemotherapy 协同治疗肿瘤, 如图 8^[50]所示。该协同治疗策略可以提高肿瘤抑制率, 降低化学治疗的副作用。

Zhang 等^[50]在开发的仿生血小板智能平台 (IRDNP-PLT) 中引入 IR-820, IR-820 提供光热疗法的同时还为血小板智能平台提供荧光成像导航, 并封装化疗纳米颗粒 (PDA@Dox NP), 对乳腺癌 4T1 荷瘤小鼠进行 PTT/Chemotherapy 协同治疗, 表现出良好的治疗效果和预防肿瘤复发能力, 实现有效的光控制药物释放和化学-光热联合治疗。Kaur 等^[51]报道了一种由 IR-820 和化疗药物拉帕替尼组成、用聚电解质乙二醇聚糖进行稳定的纳米药物 IR/LNPs, 协同治疗乳腺癌细胞 MDA-MB 231 和

Balb/c 乳腺癌小鼠。IR/LNPs 对癌细胞具有显著的光热化疗毒性; 小鼠未出现重要器官的系统性功能障碍, 具有良好的生物安全性。Tan 等^[64]针对骨肉瘤治疗后骨组织缺损修复的问题, 从微创给药保存正常组织入手, 设计了一种可注射的姜黄素微球/IR820 共载水凝胶 (Cur-MP/IR820), 用于骨肉瘤 PTT/Chemotherapy 协同治疗和骨再生, 并获得良好的协同治疗效果。Li 等^[65]利用介孔二氧化硅载体共偶联伊立替康 (Irinotecan) 和 IR820, 增强了化疗和光疗协同治疗乳腺癌的疗效。

Tan 等^[52]建立了一个多功能纳米探针 (GNS@IR820/DTX-CD133) 用于在多模式 NIRF 成像监测下 PTT/PDT/Chemotherapy 协同治疗前列腺癌。通过 CD133 抗体的导向作用靶向地将化疗药 (DTX) 传递到肿瘤组织, 激光照射 GNS@IR820/DTX-CD133 纳米探针可有效杀伤前列腺癌细胞, 体内实验证实了该纳米探针优良的肿瘤靶向性和显著的抗肿瘤能力, 实现了多治疗模式协同的优异抗肿瘤效果。Cheng 等^[66]利用介孔二氧化硅负载金纳米棒, 后共装载化疗药物 Dox 和 IR820, 再由透明质酸包裹合成了 IR@Dox@NC 纳米复合物, 在治疗乳腺肿瘤中表现出良好的 PTT/PDT/Chemotherapy 协同治疗效果。

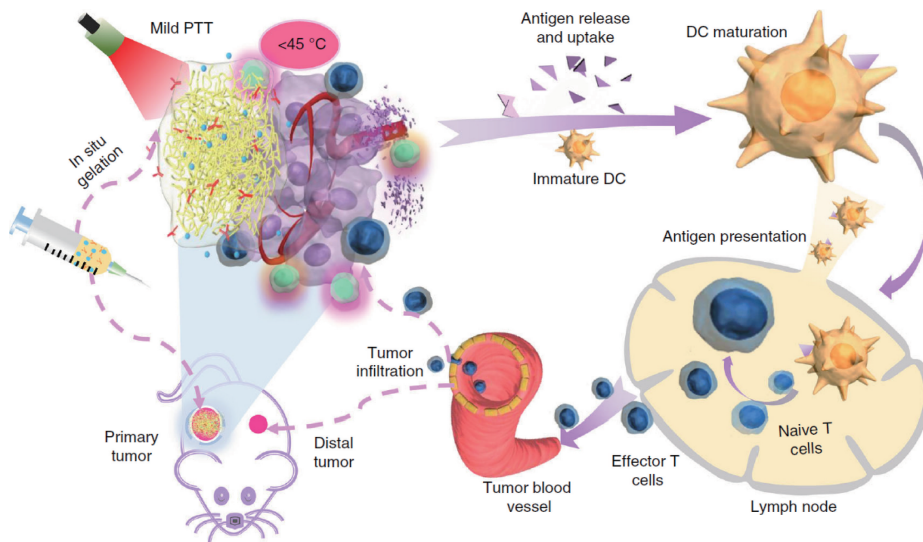
图 8 光热治疗协同化疗治疗肿瘤的示意图^[50]Fig. 8 Schematic diagram of photothermal therapy in synergistic chemotherapy for tumor^[50]

3.4 光热治疗协同免疫治疗(PTT/Immunotherapy)

免疫疗法 (Immunotherapy) 通过激活自身免疫系统, 增强对肿瘤细胞的识别功能来攻击和根除癌细胞, 是一种新型抗肿瘤技术, 在临床上取得了突出的进展^[67]。但该方法因肿瘤的弱免疫原性、肿瘤异质性、耐药性和经济成本高等问题限制了其治疗疗效^[68, 69], 可以引入其他治疗策略来提高治疗效果和减少其副作用。将高效且创伤性小的 PTT 与免疫治疗相结合 (PTT/Immunotherapy), 如图 9 所示^[54], 通过热消融并抑制原发性肿瘤, 有望达到“1+1>2”的协同抗肿瘤作用。

Dong 等^[53]设计了双重自荧光的 CpG 自交联纳米颗

粒负载 IR-820 共轭水凝胶 (CpG NPs/IR 820-hydrogel), 用于光热/免疫法联合治疗。CpG 自交联纳米颗粒可提高免疫佐剂对黑色素瘤的免疫反应, IR-820 产生的光热诱导肿瘤抗原用于辅助免疫治疗, 并在黑色素瘤细胞及肿瘤模型中验证。实验证明, CpG NPs/IR 820-hydrogel 可触发光热疗法, 诱导肿瘤抗原释放, 激发特异性抗肿瘤免疫, 实现比光热疗法或免疫疗法更有效的治疗效果。Huang 等^[54]提出局部升温 and 光热辅助免疫疗法, 将 IR-820 和程序性死亡配体 1 抗体 (aPD-L1) 装入脂质凝胶中形成 aPD-L1/I@LG 纳米粒子。通过人为控制 NIR 光辐射调节 aPD-L1 的释放, 用于乳腺癌和黑色素瘤小鼠模型

图 9 光热治疗协同免疫治疗肿瘤的示意图^[54]Fig. 9 Schematic diagram of photothermal therapy in synergistic immunotherapy for tumor^[54]

的体内抗肿瘤研究。通过精准调控 PTT 温度来改善药物释放,进而提高免疫缺陷肿瘤的敏感性和加强 aPD-L1 的免疫治疗,获得较好的 PTT/Immunotherapy 协同治疗效果。Kumar 等^[55]用聚己内酯(PCL)封装 IR-820、乙二醇壳聚糖(GC)和共聚物表面活性剂 Poloxamer 合成 PP-IR NPs,用于乳腺癌细胞 MCF-7 的光免疫治疗。其中 GC 被用作免疫刺激剂,在激光处理下 PP-IR NPs 对细胞的毒性增强,并有效地抑制转移性癌。在联合治疗中 MCF-7 细胞形成凋亡小体,获得较好的协同治疗效果。

4 结 语

在荧光成像和肿瘤治疗领域研究中,生物相容性良好、毒性低的有机荧光染料,精准、实时监测的荧光成像技术及多种方法协同治疗是主要的研究热点。本文综述了以有机 NIR 荧光染料 IR-820 为基底分子,表面修饰包覆制备多功能纳米粒子及其在荧光成像和 PTT 治疗肿瘤中的应用研究。介绍了具有强荧光特性的 IR-820 在可视化监测脑血管及血流、追踪细胞内溶酶体逃逸、血管系统、淋巴引流系统、分析纳米粒子在生物组织内的累积及分布、荧光标记肿瘤的生物成像等方面的应用;总结了 IR-820 作为光热剂在 PTT 治疗肿瘤及 PTT/PDT、PTT/Chemotherapy 和 PTT/Immunotherapy 协同治疗肿瘤中的研究。

随着 NIRF 成像技术的深入研究,对更大的成像深度、更高的时空分辨率和长期实时监测提出要求。从 NIR-I 区成像向 NIR-II 区成像延伸也是当下生物医学成像研究的热点和方向。基于此,发掘 IR-820 和 NIR 有机荧光探针的 NIR-II 区荧光特性,包覆合成多功能、具有良好生物相容性、高稳定性和特异靶向性的纳米粒子用于 NIR-II 荧光成像成为现今生物医学荧光纳米材料发展的趋势。同时,辅助荧光成像的新型有机荧光纳米粒子在细胞摄取、生物组织内的代谢、器官的分布和毒性危害的药代动力学评价是研究者制备和使用新纳米粒子不可缺少的研究指标。

高效、创伤性小和副作用低的癌症治疗方法是临床医生及生物材料研究者不懈追求的方向。无创和局部热消融肿瘤的 PTT 在精准治疗肿瘤策略中脱颖而出,光热剂和 NIRF 的完美结合使精准定位并消除肿瘤成为可能。然而,对光热纳米粒子的治疗机理、体内代谢、分布情况及其潜在毒性还需进一步研究,激光穿透深层组织的能力仍需突破。

在提高癌症治愈率、减少肿瘤复发和转移方面,单一疗法具有局限性,迫切需要引入其他治疗策略进行协同治疗来提高治疗疗效,减少副作用。研究人员致力于

研发多功能荧光纳米粒子,将高特异性的 PDT、临床常用的化学治疗、抗肿瘤新方法的免疫治疗与 PTT 协同用于临床前肿瘤治疗的研究,改善 PDT 受限于肿瘤氧环境、化学治疗副作用大、免疫治疗耗时且高成本等局限性,实现“1+1>2”的协同治疗效果。因此,物质稳定、生物安全、可实现多模式以及荧光成像由 NIR-I 区向 NIR-II 区扩展的多功能荧光纳米粒子成为治疗癌症的突破口和前进方向,集成像与治疗于一体的多功能诊疗荧光纳米粒子是生物医学研究的重要方向之一。

参考文献 References

- [1] LI C Y, WANG Q B. *Advanced Therapeutics* [J], 2019, 2(9): 1900053-1900068.
- [2] BRIUKHOVETSK A D, JANINA D, STEFAN E, *et al.* *Nature Reviews Cancer*[J], 2021, 21(8): 481-499.
- [3] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* *CA: A Cancer Journal for Clinicians*[J], 2021, 71(3): 209-249.
- [4] DASH B S, JOSE G, LU Y J, *et al.* *International Journal of Molecular Sciences*[J], 2021, 22(6): 2989.
- [5] CAO W, CHEN H D, YU Y W, *et al.* *Chinese Medical Journal*[J], 2021, 134(07): 783-791.
- [6] ZHANG S, SUN K, ZHENG R, *et al.* *Journal of the National Cancer Center*[J], 2021, 1(1): 2-11.
- [7] LI Y, FAN X, LI Y, *et al.* *Nano Today*[J], 2021, 41: 101333.
- [8] ZHOU J, RAO L, YU G, *et al.* *Chemical Society Reviews*[J], 2021, 50(4): 2839-2891.
- [9] EMMA M R, AUGELLO G, STEFANO V D, *et al.* *International Journal of Molecular Sciences*[J], 2021, 22(3): 1234-1256.
- [10] ZHANG X, TAN B, WU Y, *et al.* *Polymers*[J], 2021, 13(13): 2100-2121.
- [11] XIA C F, DONG X S, LI H, *et al.* *Chinese Medical Journal*[J], 2022, 135(5): 584-590.
- [12] YANG L L, ZHANG L, WAN S C, *et al.* *Advanced Functional Materials*[J], 2021, 31(42): 2103056.
- [13] POLOMSKA A K, PROULX S T. *Advanced Drug Delivery Reviews* [J], 2021, 170: 294-311.
- [14] DU Z, QI Y, HE J, *et al.* *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*[J], 2021, 13(2): e1672.
- [15] ZHANG L, ZHANG F Y, LI G F. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [J], 2021, 137: 111381.
- [16] YU Z Y, LEI G, CHEN K H, *et al.* *Nanoscale Research Letters*[J], 2021, 16(1): 1-17.
- [17] YU Z K, XIE R L, YOU R, *et al.* *BMC Cancer*[J], 2021, 21(1): 1-14.
- [18] GUO X L, YANG N D, JI W H, *et al.* *Advanced Materials*[J], 2021, 33(43): e2007778.
- [19] KONG X Y, CHENG R, JING W, *et al.* *Nano Today*[J], 2021, 36: 101004.
- [20] SCOTT J I, DENG Q, VENDRELL M. *ACS Chemical Biology*[J],

- 2021, 16(8): 1304–1317.
- [21] YANG R Q, LOU K L, WANG P Y, *et al.* Small Methods[J], 2021, 5(3): 2001066.
- [22] YANG J Y, HE S Q, HU Z H, *et al.* Nano Today [J], 2021, 38: 101120.
- [23] JACKSON C T, JEONG S, DORLHIAC G F, *et al.* Iscience[J], 2021, 24(3): 102156.
- [24] ZHANG L X, CHEN S, MA R, *et al.* ACS Applied Nano Materials [J], 2021, 4(12): 13060–13070.
- [25] CHEN S, ZHU L J, DU Z, *et al.* RSC Advances[J], 2021, 11(34): 20850–20858.
- [26] ALIFU N E N S, DU Z, MA R, *et al.* Nanoscale Advances[J], 2022, 4(18): 4016–4024.
- [27] LI X S, LOVELL J F, YOON J Y, *et al.* Nature Reviews Clinical Oncology[J], 2020, 17(18): 657–674.
- [28] FAN H M, CHEN S, DU Z, *et al.* Dyes and Pigments[J], 2022, 200: 110174.
- [29] ZHU L J, CHEN J J, YAN T, *et al.* Journal of Biophotonics [J], 2021, 14(11): e202100117.
- [30] FENG Z, YU X M, JIANG M X, *et al.* Theranostics[J], 2019, 9(19): 5706–5719.
- [31] RAMPA D R, KO C, LEE Y, *et al.* Macromolecular Research[J], 2021, 29(4): 306–312.
- [32] HUANG K Z, GAO M Y, FAN L, *et al.* Biomaterials Science[J], 2018, 6(11): 2925–2931.
- [33] HUANG C Z, HU X, HOU Z S, *et al.* Journal of Colloid and Interface Science[J], 2019, 545: 172–183.
- [34] MARASINI R, ARYAL S. ACS Omega[J], 2022, 7(14): 12056–12065.
- [35] SHANG W T, PENG L, HE K S, *et al.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging[J], 2022, 49(9): 3033–3045.
- [36] HOMSIRIKAMOL C, SUVANASUTHI S, PASUWAT K V. International Journal of Nanomedicine[J], 2020, 15: 8717–8737.
- [37] DU B L, QU C R, QIAN K, *et al.* Advanced Optical Materials[J], 2020, 8(4): 1901471–1901479.
- [38] NAKAMURA M, HAYASHI K, NAKAMURA J, *et al.* Chemistry of Materials[J], 2020, 32(17): 7201–7214.
- [39] KANG C S, GWON S, SONG C G, *et al.* ACS Nano[J], 2017, 11(6): 6194–6203.
- [40] ZHOU Y, SUN X S, ZHOU L S, *et al.* Frontiers in Pharmacology[J], 2020, 11: 610883.
- [41] MOCHIZUKI C, NAKAMURA J, NAKAMURA M. Biomedicines[J], 2021, 9(1): 73.
- [42] LOHIYA G, KATTI D S. Carbohydrate Polymers [J], 2022, 277: 118822.
- [43] QIAO C Q, WANG X F, LIU G H, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2022, 32(6): 2107791.
- [44] ZHANG H Y, LI Q, LIU R L, *et al.* Advanced Functional Materials [J], 2018, 28(35): 1802830.
- [45] HU C, GUO T Y, LI H Z, *et al.* RSC Advances[J], 2021, 11(62): 39287–39290.
- [46] YANG X, GAO L, WEI Y F, *et al.* Journal of Nanobiotechnology[J], 2021, 19(1): 1–13.
- [47] CHENG D, JI Y, WANG B, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2021, 128: 435–446.
- [48] CHEN Y H, GRYSHUK A, ACHILEFU S, *et al.* Bioconjugate Chemistry[J], 2005, 16(5): 1264–1274.
- [49] HU H, LIU X, HONG J, *et al.* Journal of Colloid and Interface Science[J], 2022, 612: 246–260.
- [50] ZHANG Y, SUN Y C, DONG X, *et al.* ACS Nano[J], 2022, 16(4): 6359–6371.
- [51] KAUR N, ADITYA A, SHANAVAS A. Biomedical Engineering Advances[J], 2022, 3: 100040.
- [52] TAN H S, HOU N, LIU Y L, *et al.* Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine[J], 2020, 27: 102192.
- [53] DONG X, LIANG J, YANG A F, *et al.* Biomaterials[J], 2019, 209: 111–125.
- [54] HUANG L P, LI Y N, DU Y N, *et al.* Nature Communications[J], 2019, 10(1): 1–15.
- [55] KUMAR P, SRIVASTAVA R. Materials Science and Engineering: C [J], 2015, 57: 321–327.
- [56] SHEN Z J, MA Q M, ZHOU X Y, *et al.* NPG Asia Materials[J], 2021, 13(1): 1–19.
- [57] HUANG L, ZHAO S J, WU J S, *et al.* Coordination Chemistry Reviews[J], 2021, 438: 213888.
- [58] LEE D, KWON S, JANG S Y, *et al.* Bioactive Materials[J], 2022, 8: 20–34.
- [59] YUAN X Y, TAO Y Y, XIAO W, *et al.* Drug Development Research [J], 2022, 83: 1923–1933.
- [60] SUN L X, WANG J, YANG B C, *et al.* RSC Advances[J], 2021, 11(17): 10061–10074.
- [61] YAN T, ALIMU G, ZHU L J, *et al.* ACS Omega[J], 2022, 7(49): 44643–44656.
- [62] LU J H, CAI L L, DAI Y, *et al.* The Chemical Record[J], 2021, 21(4): 781–796.
- [63] LIU X, LIU Y, GUO Y J, *et al.* Biomaterials[J], 2021, 277: 121115.
- [64] TAN B W, WU Y T, WU Y Z, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2021, 13: 31542–31553.
- [65] LI T T, SHEN X, XIE X X, *et al.* Nanomedicine[J], 2018, 13(6): 595–603.
- [66] CHENG D, JI Y J, WANG B, *et al.* Acta Biomaterialia[J], 2021, 12(22): 435–446.
- [67] ZOU J H, LI L, YANG Z, *et al.* Nanophotonics[J], 2021, 10(12): 3229–3245.
- [68] HUANG X Y, LU Y, GUO M, *et al.* Theranostics[J], 2021, 11(15): 7546–7569.
- [69] CHANG M Y, HOU Z Y, WANG M, *et al.* Advanced Materials[J], 2021, 33(4): e2004788.