·综 述·

基于纳米技术的肿瘤热放疗增敏的研究进展*

赖建军 综述 吴稚冰 审校

摘要 放疗是治疗恶性肿瘤的重要手段之一,通过物理技术提高放疗的治疗增益比是现代精确放疗技术的发展方向。由于高能放射线固有的物理特性,通过放射物理技术提高放疗的治疗增益比必然遭遇瓶颈。应用热疗增敏放疗,可提高肿瘤细胞的放射敏感性、降低肿瘤细胞的放射抵抗性,在放疗中具有非常重要的临床实用价值。具有良好的生物相容性和安全性的多功能纳米材料在肿瘤光热疗治疗研究中已经受到广泛的关注并展现出了良好的潜力,将纳米热疗技术作为增敏载体结合放疗,在热放疗增敏的同时,高原子序数纳米材料亦可单独作为放疗增敏载体,使肿瘤热疗和放疗二者协同增效,有可能克服目前制约肿瘤放疗的诸多难题,为推动放疗的进一步发展提供了新的发展机遇。本文对基于纳米技术的肿瘤热放疗增敏的研究进展进行综述。

关键词 放射治疗 热疗 热放疗增敏 纳米医学

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2021.20201526

Research progress on nanotechnology based tumor thermal radiotherapy sensitization

Jianjun Lai, Zhibing Wu

Correspondence to: Zhibing Wu; E-mail: wu_zhibing@163.com

Department of Radiation Oncology, Affilated Zhejiang Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310013, China

This work was supported by the Basic Public Welfare Research Project of Zhejiang Province (No. LGF20H160020) and the Medical and Health Science and Technology Project of Zhejiang Province (No. 2020PY032)

Abstract Radiotherapy is an important method for treating malignant tumors, and it is being developed to improve its therapeutic gain ratio via physical technology. However, improving the therapeutic gain ratio of radiotherapy via radiophysics has always been met with bottlenecks because of the inherent physical characteristics of high-energy radiation. In particular, hyperthermia application can improve radiosensitivity and reduce radiation resistance of tumor cells. Multifunctional nanomaterials that are biocompatible and safe have received extensive attention and have shown potential application in photohyperthermia. Furthermore, nano-hyperthermia technology is used as a sensitization carrier in combination with radiotherapy. Together with thermophysical therapy sensitization, nanomaterials with a high molecular number can also be used as a single sensitization carrier for radiotherapy, thereby achieving synergistic effects with tumor hyperthermia and radiotherapy. Thus, it is possible to overcome many problems restricting radiotherapy and provide new opportunities for the further development of radiotherapy.

Keywords: radiotherapy, hyperthermia, thermal radiation sensitization, nanomedicine

放疗是治疗恶性肿瘤的重要手段之一,在 20 世纪中放疗在肿瘤治疗中发挥着越来越重要的作用[1]。因其显著性疗效,目前约 60% 的新诊断肿瘤患者将放疗纳入肿瘤一线治疗方案[2]。通过物理技术提高放疗的治疗增益比,即最大限度地将放疗的剂量集中到病变(靶区)内,而使周围正常组织和器官少受或免受不必要的照射,是现代精确放疗技术的发展方向,调强放射治疗、图像引导放射治疗、立体定向放射治疗等精确放疗技术由此应运而生并被普遍应用。然而,由于高能放射线固有的物理特性,通过放射物理技术提高放疗的治疗增益比必然遭遇瓶颈。影响肿瘤放疗效果的因素除了放射物理技术外,还包括肿瘤细胞内氧含量和再氧合、谷胱甘肽含量、放射损伤修复能力、不同细胞周期的放射敏感性、肿瘤放疗抵抗基因的表达等[3]。应用热疗增敏放疗,可提高肿瘤细胞的放射敏感性、降低肿瘤细胞的放射抵抗性,在放疗中具有非常重要的临床实用价值。随着纳米科学和技术在生物医学领域的深入研究,为肿瘤热疗和放疗开辟了新的发展道路。具有良好生物相容性和安全性的多功能纳米材料在肿瘤热疗应用中已经受到广泛的关注并展现出了良好的潜力,将纳米热疗技术作为增敏载体引入放疗,在热放疗增敏的同时,纳米材料亦可单独作为放

作者单位:浙江大学医学院附属浙江医院放疗科(杭州市310013)

*本文课题受浙江省基础公益研究计划项目(编号:LGF20H160020)和浙江省医药卫生科技计划项目(编号:2020PY032)资助

通信作者:吴稚冰 wu_zhibing@163.com

疗增敏载体，使肿瘤热疗和放疗二者协同增效，有可能克服目前制约肿瘤放疗的诸多难题，为推动放疗的进一步发展提供了新的发展机遇[4-8]。本文对基于纳米技术的肿瘤热放疗增敏的研究进展进行综述，以期为纳米热放疗增敏技术的后续研究和临床转化提供参考。

1 纳米技术热放疗增敏概述

肿瘤热疗被认为是一种绿色无毒并被普遍认可的放疗增敏技术。热疗的放疗增敏机制复杂，目前可明确的热放疗增敏机制包括细胞周期互补、改善乏氧、抑制 DNA 修复等。在作用肿瘤细胞周期互补方面，放疗对肿瘤有丝分裂的 G2 后期和 M 期最敏感，在肿瘤有丝分裂的 S 期，谷胱甘肽合成增加，对放疗不敏感，而肿瘤热疗对 S 期肿瘤细胞敏感，二者对细胞周期各时期互补，联合应用可起到协同增效的作用。在改善肿瘤乏氧方面，一般认为肿瘤乏氧程度与其对放疗的抵抗性呈正相关，热疗可以通过增加肿瘤组织血流灌注，增强肿瘤组织血管通透性，增加肿瘤新陈代谢及氧合作用以改变肿瘤组织乏氧，也起到放疗增敏作用。DNA 链断裂是放疗诱导肿瘤死亡的关键因素，放射线在生物体内可引起 DNA 单链和双链断裂。双链断裂往往不可修复，造成肿瘤细胞杀伤，单链断裂在 DNA 聚合酶的作用下可得到修复，影响放射线对肿瘤细胞的杀伤效果。热疗可导致 DNA 聚合酶活性降低从而抑制 DNA 链修复，进而抑制细胞的亚致死损伤和潜在致死损伤的修复，从而提高肿瘤放疗敏感性[9]。

传统的肿瘤热疗为使用红外、射频、微波、超声等外源性电磁波能量，进行肿瘤组织所在的区域加热，肿瘤组织和正常组织同时受热，利用肿瘤组织热积聚特性进行肿瘤热疗。这种对肿瘤组织和正常组织无选择性的加热技术，易造成正常组织损伤的缺陷，限制了热疗在现代精准医学模式下的进一步发展应用[10]。纳米技术是一种应用可修饰性纳米材料共轭生物分子，如抗体、多肽类和药物等来实现肿瘤的靶向诊断和治疗的技术。利用纳米材料特有的组织的高通透性和滞留（enhanced permeability and retention effect, EPR）效应，可结合电磁导航等技术方法进行补充，使纳米材料被特异性的靶向摄入到肿瘤细胞中。选择具有光热和电磁产热性能的纳米材料，利用外源性电磁波进行作用，可以克服传统热疗技术缺陷[11-12]，实现细胞内的肿瘤精准热疗。同时，一些高 Z 元素纳米材料被靶向到肿瘤组织后，在高能 X 射线的光电效应和康普顿效应下，可产生较高的质能吸收，并改善肿瘤微环境，实现放疗增敏，最终达到热疗和放疗协同增效的作用效果。

2 金纳米材料热放疗增敏

金元素为惰性元素，生物相容性好，具有表面多价性、易修饰上靶向分子探针的独特理化特征，在纳米医学研究领域备受瞩目。

金纳米颗粒利用表面等离子共振效应（surface plasmon resonance technology, SPR）进行光热转换，可实现光热治疗。同时，金具有较高的原子序数，可产生一定的放射增敏效果，两者协同可使疗效倍增[13-14]。Tabei 等[15] 制备叶酸偶联金纳米颗粒 F-AuNPs，进行表征后检测其在靶向热疗中的潜力。结果显示，靶向 532 nm 连续波激光光源辐照后 KB 细胞死亡大于常规治疗后 KB 细胞凋亡，RT-qPCR 分析提示 Bax 表达升高，Bcl-xL 和 Survivin 表达降低。流式细胞术分析表明激光辐照后 16 ~ 24 h，大部分 KB 细胞处于细胞周期中对辐射最敏感的阶段（G2/M 期），提示 F-AuNPs 激光辐照后增强了 KB 癌细胞的放射敏感性。

金纳米棒由于具有各向异性的特殊形状，表现出两个 SPR 的波段，一个较窄的波段位于 520 nm 处，另一个较宽的波段可以从可见光区一直延伸到近红外光区（650 ~ 900 nm），这使得金纳米棒的生物应用更为广泛。相对于金纳米颗粒的其他结构，金纳米棒具有更大的吸收效率和更窄的线宽，因此其光热转换的效率也更高。Youssef 等[16] 制备的新型靶向金纳米棒对胶质母细胞瘤进行红外光辐照，研究发现其有效地降低了 67% 的细胞存活率，该纳米系统在红外光热疗中具有良好的效率。

肿瘤微环境缺氧是实体肿瘤固有特性，乏氧是限值肿瘤放疗疗效的主要因素之一。Dan 等[17] 制备吲哚菁绿（ICG）负载超细金纳米簇（Au NCs-ICG）作为纳米酶调节肿瘤缺氧增强放射敏感性。在荷瘤小鼠模型中，通过近红外荧标记显示，Au NC-ICG 纳米酶有明显的高肿瘤积累和光热效应，同时 Au NCs-ICG 纳米酶也可以有效地将瘤内 H_2O_2 分解为 O_2，以克服肿瘤组织缺氧，继而增敏肿瘤放疗。此外，Au NCs-ICG 固有的 X 射线吸收能力也很大程度地提高了肿瘤组织内吸收的辐射能量，进一步提高肿瘤放疗效果，Au NCs-ICG 纳米酶在肿瘤热放疗中显示出巨大的应用潜力。

3 铋基纳米材料热放疗增敏

近年来，铋（Bi）基纳米材料的种类也越来越多被开发出来，用以研究其在生物医学领域的应用。Bi 是化学元素周期表第 V 主族、第六周期的元素，其原子序数为 83，是相对原子质量最大的稳定元素，在化合物中主要以+3 价的形式存在。基于 Bi 基纳米材料较强的 X 射线吸收能力和光热转换能力，Bi 基纳米材料在肿瘤治疗领域展现出了良好的应用前景。

Song 等[18] 通过阳离子交换方法制备了一种中空 Bi_2Se_3 纳米颗粒并负载全氟化碳作为氧载体，通过细

胞和动物实验显示，在 808 nm 近红外光作用下，纳米颗粒产热并释放氧气，以改善肿瘤乏氧产生的放射抵抗。除此之外因其高原子序数，铋基纳米材料对 X 射线有较强的辐射吸收能力，辐射能量局部集中在肿瘤内，加之铋基材料的光热转换特性，该材料在肿瘤热疗和放疗中具有较好的应用前景。

Zeng 等[19] 合成了多功能硫化铋（Bi_2S_3）纳米粒子并构建了核壳 Bi_2S_3@Ce_6-CeO_2 纳米复合材料用于近红外触发的光热治疗研究。作为直接的窄带隙 n 型半导体，Bi_2S_3 纳米材料具有很大的近红外触发光热效应。该研究引入了具有良好光动力学性质的光敏剂 Ce_6 和具有 O_2 释放特性的 CeO_2，从而设计了 Bi_2S_3@Ce_6-CeO_2 纳米复合材料（Bi_2S_3@Ce_6-CeO_2 NCs）的核壳结构。Bi_2S_3@Ce_6-CeO_2 NCs 在体外和体内均表现出显著的协同光热和光动力治疗效果，证明其在肿瘤热放疗增敏中的应用潜力。

Chen 等[20] 认为铋基纳米颗粒（BNPs）是肿瘤放疗的潜在增敏剂，并制备了由血小板膜（PM）伪装的介孔二氧化硅涂层的铋纳米棒（BMSNR），即 BMNR@PM。与 BMSNR 相比，PM 伪装增强了铋基纳米材料肿瘤靶向能力，有助于更精准的肿瘤放疗靶向增敏。该研究显示，808 nm 近红外辐射处理后，BMSNR@PMs 改变了小鼠 4T1 癌细胞的细胞周期分布，S 期和 G2/M 期细胞的比例分别减少和增加，使小鼠 4T1 癌细胞的放射敏感性增强。此研究显示，BMSNR@PMs 通过光热疗法和体内放射疗法的联合作用有效地根除癌细胞，并显著提高了携带 4T1 肿瘤的小鼠存活率，协同治疗效果优于单独进行光热治疗和放疗的治疗效果。BMSNR@PM 多功能含铋纳米平台是一种具有肿瘤靶向、光热治疗、免疫逃逸和放射增敏功能的一体化平台，是一种良好的热放疗增敏纳米试剂平台。

4 磁性纳米材料热放疗增敏

磁性纳米颗粒[21] 由于纳米尺寸效应，展现出与宏观磁性材料截然不同的物理化学特性，如具有大的比表面积[22]、超顺磁特性[23-24]，可形成磁性液体[25] 及具有多样化的拓扑磁结构[26] 等，再结合其表面易功能化[22] 等特点在生物医学领域被广泛应用。

磁性纳米材料在纳米材料特有的 EPR 特性下，通过对纳米颗粒进行靶向修饰，可以使其更多地聚集在肿瘤部位，还可以在外源性磁场辅助下，促进纳米材料靶向到肿瘤细胞。在外源性交变磁场作用下，通过磁滞作用和迟缓作用把电磁能转换为热能，在细胞内进行产热，从而实现细胞内热疗（intracellular hyperthermia）。结合精确放疗，既利用了热疗对肿瘤组织进行放疗增敏，又不会对正常组织造成热损伤，实现真正意义上的肿瘤精准热放疗。

超顺磁氧化铁纳米颗粒（superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONs）因为具有独特的磁力性质，引起了研究者的兴趣。Jafari等[27] 研究聚甘油包被的 SPIONs（PG-SPIONs）对 U87-MG 癌细胞的放射增敏特性。在该研究中，通过热分解法合成了聚甘油包覆的 SPIONs，通过 FTIR、TEM 和 VSM 分析并对其进行了表征。经由 AAS 检查细胞对纳米颗粒的摄取，并通过 MTT 和菌落测定法评价了纳米粒子的细胞毒性和放射致敏性。结果显示肿瘤细胞内纳米粒子平均粒径（17.9±2.85）nm。FTIR 验证的由聚甘油和 VSM 制成的 SPIONs 涂层显示其具有超顺磁性能。TLD 对 2 Gy 和 4 Gy 剂量的验证结果分别为（2±0.19）Gy 和（4±0.12）Gy。所有情况下的组合指数均小于 1，且具有拮抗作用。与单独的放射线相比，在 6 MV X 射线作用下，PG-SPION 的应用降低了 U87-MG 细胞的存活率。

Lyu 等[28] 合成了一种 Fe_3O_4@MnO_2 核壳磁性颗粒，并联合葡萄糖氧化酶（GOX）进行放射增敏研究。葡萄糖被 GOX 氧化，在酸性细胞外微环境中产生过量的 H_2O_2，MnO_2 壳与 H_2O_2 反应生成 O_2 以克服肿瘤乏氧，同时限制放疗作用的细胞内谷胱甘肽（GSH）也可被 MnO_2 壳氧化。Fe_3O_4 核心可具有优越的磁热性能和良好的磁性靶向能力。此研究表明，Fe_3O_4@MnO_2 是一种强生物相容性的具有磁靶向作用的热放疗增敏材料。

Meidanchi 等[29] 通过水热法成功合成了镁掺杂的尖晶石型铜铁氧体超顺磁性纳米粒子 Mg(1-x)CuxFe$_2$O$_4$ SPMNPs（x 为 0.2～0.8），并进行了 Mg(1-x)CuxFe$_2$O$_4$ 超顺磁性纳米粒子在 MCF-7 人乳腺癌细胞的放疗中作为纳米放射增敏剂的细胞学研究。Mg(1-x)CuxFe$_2$O$_4$ SPMNPs 分别以 0.1、1.0、10.0 和 100.0 μg/mL 的不同浓度暴露于人乳腺癌细胞 MCF-7 中，测试放疗前后的人乳腺癌细胞的细胞毒性作用和细胞活力。结果表明，Mg(1-x)CuxFe$_2$O$_4$ SPMNPs 的 x 值在浓度分别为 0.1、1.0 和 10.0 μg/mL 时均无明显细胞毒性，通过增加 Cu 含量和浓度，可增强 MCF-7 人乳腺癌细胞在 X 射线照射后的细胞破坏能力。Mg(1-x)CuxFe$_2$O$_4$ SPMNP 的超顺磁特性仅通过外部磁场靶向和清除，其超顺磁特性下，良好的磁热性能也可作为良好的靶向磁热载体。研究表明，x=0.2（10 μg/mL）和 x=0.6（1 μg/mL）的 Mg(1-x)CuxFe$_2$O$_4$ SPMNPs 可作为纳米热放疗增敏剂进一步研究应用。

5 纳米靶向热放疗增敏临床应用

随着纳米技术在生物医学领域的迅速发展，科学家们对具有良好生物相容性的纳米材料的制备科学、

应用科学和表征科学展开了大量研究。在肿瘤治疗领域，纳米靶向光热治疗技术在前期大量细胞和动物实验后，已进入临床试验阶段。Rastinehad 等[30] 报道了纳米光热治疗前列腺癌的临床研究初步结果，16 例 58 ~ 79 岁前列腺癌患者中的 15 例接受为期 2 天的金-二氧化硅纳米壳（gold-silica nanoshells, GSN）AuroLase 疗法。AuroLase 疗法是一种局部消融模式，依靠红外光激发 GSN 选择性靶向和治疗前列腺内的局部病变。由于血管壁开孔与异常的肿瘤新生血管和固有的淋巴引流缺陷相关病变，静脉输注的 GSNs 优先积聚在实体肿瘤组织中[31-33]。利用 GSN 组织分布的固有特性，在近红外激光下，低浓度 GSN 的健康组织光热转换产能不足以破坏正常组织，而高浓度的 GSN 在癌灶内产生足够的光热能产生凝固性坏死[34-36]。此研究应用外层带有一薄层金的微小二氧化硅球体（比红细胞小约 50 倍）的 GSN 静脉注射靶向到前列腺后，次日行图像引导下的近红外光热消融治疗，接受治疗的 15 例前列腺癌患者中有 13 例在治疗 1 年后未检测出肿瘤相关指标。这是首个在权威科学杂志上发表的光热癌症疗法临床研究，该临床研究的发布证明了纳米技术在肿瘤临床治疗中的安全性和有效性，在纳米医学领域具有里程碑式的意义。

6 结语与展望

基于纳米靶向热放射治疗的理论研究、细胞实验和动物实验显示出了较好的应用前景[15-29]，纳米热放射增敏技术下，靶向光热治疗已得到临床试验验证[30]，将纳米靶向光热治疗作为增敏载体，结合放疗进行热放疗增敏，在已知热放疗增敏机制和高原子序数纳米颗粒辐射能量吸收增强机制下，纳米靶向热放疗增敏技术已具备临床应用条件。但大部分无机纳米材料从科研到临床仍需要突破其在人体内长期滞留导致的潜在长期毒性。

肿瘤放疗在现代纳米技术的飞速发展下，构建热放疗一体化纳米试剂平台，实现肿瘤细胞内精准热放疗增敏，提高放疗增益比，将可能克服目前制约肿瘤放疗的诸多难题，为推动放疗的进一步发展提供了新的发展机遇。

参考文献

[1] Herrera FG, Bourhis J, Coukos G, et al. Radiotherapy combination opportunities leveraging immunity for the next oncology practice[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):65-85.

[2] Jaffray DA. Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(12):688-699.

[3] 胡丽娜, 倪瑾, 蔡建明. 辐射防护剂和辐射增敏剂的研究进展[J]. 中国辐射卫生,2010,19(3):381-383.

[4] DuRoss AN, Neufeld MJ, Rana S, et al. Integrating nanomedicine into clinical radiotherapy regimens[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 144(4):35-56.

[5] Mirzaghavami PS, Khoei S, Khoee S, et al. Radio-sensitivity enhancement in HT29 cells through magnetic hyperthermia in combination with targeted nano-carrier of 5-Flourouracil[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 124(5):112043.

[6] Xie J, Gong L, Zhu S, et al. Emerging strategies of nanomaterial-mediated tumor radiosensitization[J]. Adv Mater, 2019, 31(3): 1802244.

[7] Wang Y, Zou L, Qiang Z, et al. Enhancing targeted cancer treatment by combining hyperthermia and radiotherapy using Mn-Zn ferrite magnetic nanoparticles[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(6): 3550-3562.

[8] Fan W, Tang W, Lau J, et al. Breaking the depth dependence by nanotechnology-enhanced X-Ray-excited deep cancer theranostics[J]. Adv Mater, 2019, 31(12):1806381.

[9] Hao W, Mu X, Hua H, et al. Cancer radiosensitizers[J]. Trends Pharmacol Sci, 2017, 39(1):24-48.

[10] Xu W, Lin Q, Yin Y, et al. A review on cancer therapy based on the photothermal effect of gold nanorod[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(46): 4836-4847.

[11] Moloudi K, Samadian H, Jaymand M, et al. Iron oxide/Gold nanoparticles-decorated reduced graphene oxide nanohybrid as the thermo-radiotherapy agent[J]. IET Nanobiotechnol, 2020, 14(5):428-432.

[12] Sztandera K, Gorzkiewicz M, Klajnert-Maculewicz B. Gold nanoparticles in cancer treatment[J]. Mol Pharm, 2019, 16(2):1-23.

[13] Service RF. Nanotechnology. Nanoparticle Trojan horses gallop from the lab into the clinic[J]. Science, 2010, 330(6002):314-315.

[14] El-Sayed MA. Some interesting properties of metals confined in time and nanometer space of different shapes[J]. Acc Chem Res, 2001, 34(4):257-264.

[15] Tabei M, Zeinizade E, Beik J, et al. Insights into nano-photothermal therapy of cancer: the kinetics of cell death and effect on cell cycle[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(5):612-621.

[16] Youssef Z, Yesmurzayeva N, Larue L, et al. New targeted gold nanorods for the treatment of glioblastoma by photodynamic therapy[J]. J Clin Med, 2019, 8(12):334-350.

[17] Dan Q, Hu DH, Ge YS, et al. Ultrasmall theranostic nanozymes to modulate tumor hypoxia for augmenting photodynamic therapy and radiotherapy[J]. Biomater Sci, 2020, 8(3):973-987.

[18] Song G, Liang C, Yi X, et al. Perfluorocarbon-loaded hollow Bi2Se3 nanoparticles for timely supply of oxygen under near-infrared light to enhance the radiotherapy of cancer[J]. Adv Mater, 2016, 1328(14): 2716-2723.

[19] Zeng L, Zhao H, Zhu Y, et al. A one-pot synthesis of multifunctional Bi2S3 nanoparticles and the construction of core-shell Bi2S3@Ce6-CeO2 nanocomposites for NIR-triggered phototherapy[J]. J Mater Chem B Mater Biol Med, 2020, 8(18):4093-4105.

[20] Chen Y, Zhao G, Wang S, et al. Platelet-membrane-camouflaged bismuth sulfide nanorods for synergistic radio-photothermal therapy against cancer[J]. Biomater Sci, 2019, 7(8):3450-3455.

[21] Kodama RH. Magnetic nanoparticles[J]. J Magn Magn Mater, 1999, 200(1-3):359-372.

[22] 余靓, 刘飞. 磁性纳米材料: 化学合成、功能化与生物医学应用[J]. 生物化学与生物物理进展,2013,40(10):903-917.

[23] Srivastava P, Sharma PK, Muheem A, et al. Magnetic Nanoparti cles: A Review on Stratagems of Fabrication an d its Biomedical Appl ications[J]. Recent Pat Drug Deliv Formul, 2017, 11(2):101-113.

[24] Bean CP, Livingston JD. Superparamagnetism[J]. J Appl Phys, 1959, 30(4):120-129.

[25] Abolfazl A, Mohamad S, Soodabeh D. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine[J]. Nanoscale Res Lett, 2012, 7(1):144-156.

[26] Mertelj A, Lisjak D, Drofenik M, et al. Ferromagnetism in suspensio ns of magnetic platelets in liquid crystal[J]. Nature, 2013, 504(7479): 237-241.

[27] Jafari S, Cheki M, Tavakoli MB, et al. Investigation of combination effect between 6 mv x-ray radiation and polyglycerol coated super paramagnetic iron oxide nanoparticles on U87-MG cancer cells[J]. J Biomed Phys Eng, 2020, 10(1):15-24.

[28] Lyu M, Zhu D, Kong X, et al. Glutathione-depleting nanoenzyme and glucose oxidase combination for hypoxia modulation and radiotherapy enhancement[J]. Adv Healthc Mater, 2020, 9(11): 1901819.

[29] Meidanchi A. Mg(1-x)CuxFe2O4 superparamagnetic nanoparticles as nano-radiosensitizer agents in radiotherapy of MCF-7 human breast cancer cells[J]. Nanotechnology, 2020, 31(32):325706.

[30] Rastinehad AR, Anastos H, Wajswol E, et al. Gold nanoshell-localized photothermal ablation of prostate tumors in a clinical pilot device study[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(37):18590-18596.

[31] Stern JM, Solomonov VVK, Sazykina E, et al. Initial evaluation of the safety of nanoshell-directed photothermal therapy in the treatment of prostate disease[J]. Int J Toxicol, 2016, 35(1):38-46.

[32] Miao L, Huang L. Exploring the tumor microenvironment with nanoparticles[J]. Cancer Treat Res, 2015, 166(8):193-226.

[33] Anchordoquy TJ, Barenholz Y, Boraschi D, et al. Mechanisms and barriers in cancer nanomedicine: Addressing challenges, looking for solutions[J]. ACS Nano, 2017, 11(1):12-18.

[34] Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, et al. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(3):13549-13554.

[35] Kawczyk-Krupka A, Wawrzyniec K, Musiol SK, et al. Treatment of localized prostate cancer using WST-09 and WST-11 mediated vascular targeted photodynamic therapy-A review[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2015, 12(4):567-574.

[36] Schwartz JA, Price RE, Gill-Sharp KL, et al. Selective nanoparticle-directed ablation of the canine prostate[J]. Lasers Surg Med, 2011, 43(3):213-220.

（2020-11-30 收稿）

（编辑：邢颖　校对：范娟）

作者简介

赖建军　专业方向为放疗和热疗物理技术研究及器械研发。

E-mail：385806945@qq.com