

X 射线激活纳米系统协同肿瘤放疗研究进展

窦妍 综述,于春水 审校

(天津医科大学总医院医学影像科,天津市功能影像重点实验室,天津 300052)

摘要 X 射线由于极好的组织穿透深度而被广泛应用于肿瘤放疗,但由于肿瘤 X 射线衰减系数差及低氧辐射耐受,导致辐射剂量过量而增加辐射毒性。近年来,X 射线激活纳米系统取得了重大进展,在 X 射线辐射作用下,不仅可直接增强辐射效应,还可通过携带和释放药物及功能分子实现放疗与其他治疗方式协同,从而在较低辐射剂量下提高深部肿瘤疗效并降低副作用。通过综述 X 射线激活纳米系统协同肿瘤放疗的最新进展,重点介绍不同类型的协同疗法,并对所面临的技术挑战进行探讨。

关键词 X 射线;X 射线激活纳米系统;肿瘤放疗;协同治疗

中图分类号 R318.08

文献标志码 A

X 射线作为一种光子能量在千伏到兆伏之间的电离辐射,具有几乎无限的组织穿透深度。放疗(radiotherapy,RT)是肿瘤治疗的重要组成部分,利用电离辐射直接或间接产生细胞毒性自由基损伤 DNA,诱导癌细胞凋亡^[1]。然而,单独使用 X 射线治疗肿瘤,由于大多数肿瘤 X 射线衰减系数较差,以及低氧肿瘤的辐射耐受,导致辐射能量沉积不足^[2]。为了有效摧毁癌细胞和抑制肿瘤,通常需要过高剂量,会对健康组织产生不利影响,甚至增加辐射诱发继发性肿瘤的风险^[3]。

目前,纳米材料已在肿瘤治疗领域得到广泛应用,其可通过增强渗透性和保留效应被动积聚在肿瘤区域,也可通过结合靶向分子实现肿瘤内的主动积聚^[4]。近年来,X 射线激活纳米系统已逐渐发展用于协同肿瘤 RT,其可通过高原子序数组成元素直接增强 RT 效应,也可通过携带和释放功能分子(如抗癌药物、过氧化氢酶、抗体、光敏剂等),实现 X 射线辐射作用下放疗与其他治疗方式(如光动力治疗、热疗、化疗和免疫治疗等)协同,从而在较低辐射剂量下显著消除肿瘤,并将系统性副作用降至最低^[5]。本文概述了 X 射线激活纳米系统协同肿瘤放疗的最新进展,重点介绍不同类型的协同治疗方式及相应的纳米系统设计,并对临床转化所面临的技术挑战进行探讨。

1 辐射增敏疗法

RT 对肿瘤的疗效通常会受到靶区辐射能量不足和肿瘤微环境缺氧的限制。高原子序数(Z)元素的 X 射线衰减系数大,如钽(Ta,Z=73)、钨(W,Z=74)、金(Au,Z=79)和铋(Bi,Z=83)等重金属元素,在

X 射线辐射下释放光电子、康普顿电子和俄歇电子,与生物分子和水相互作用产生细胞毒性自由基,增强 RT 效应^[6]。目前,含有这些元素的纳米系统已被广泛开发作为新一代辐射增敏剂^[7],从而增加原位辐射能量,避免了 RT 的第一个限制。

肿瘤的快速生长及其较差的微血管限制了氧气(O₂)供应到实体瘤内部,导致肿瘤低氧微环境及其诱导的辐射抗性^[2]。为了缓解缺氧,提高局部 O₂ 水平的辐射增敏纳米系统已被开发,通常使用以下策略:(1)通过酶促反应分解肿瘤组织中富含的过氧化氢(H₂O₂)原位生成 O₂。例如,Song 等^[8]设计了一种 TaOx 中空纳米系统负载过氧化氢酶,其 Ta 外壳可增加原位辐射能量,而过氧化氢酶可将内源性 H₂O₂ 快速分解为 O₂。(2)利用对氧气有高亲和力的全氟碳化合物(PFCs)进行 O₂ 的靶向递送。Lu 等^[9]制备了 CuS 负载和 ⁶⁴Cu 标记的中空介孔有机硅纳米系统,用于递送 PFCs,近红外激光诱导 CuS 产热促进 O₂ 从 PFCs 扩散到肿瘤微环境。

2 X 射线激活光动力疗法

光动力治疗(photodynamic therapy,PDT)是利用光敏剂产生大量活性氧(ROS),与 X 射线相比,其侵袭性更小,效率更高^[10]。然而,PDT 激发光的组织穿透力有限,导致对深部肿瘤治疗基本无效^[11]。为了克服这一限制,X 射线激活光动力疗法(X-PDT)应运而生,利用纳米闪烁体作为能量转换器,吸收 X 射线转换为光子,从而激活光敏剂产生 ROS,对治疗深部肿瘤具有很大优势^[12]。目前,已有不同类型的纳米闪烁体系统被开发出来,如 CeF₃:Tb³⁺和原卟啉 IX^[13],NaGdF₄:Eu³⁺和吡啶菁绿^[14]/Zn/Mn 掺杂硅酸盐闪烁体和孟加拉玫瑰红^[15]。

最近,低剂量 X-PDT 开始引起研究者的关注,其结合 RT 不仅有更大的穿透深度,而且还降低了

基金项目 国家自然科学基金青年科学基金(81801828)

作者简介 窦妍(1988-),女,助理研究员,博士,研究方向:纳米多功能系统;通信作者:于春水,E-mail:douyan@tmu.edu.cn。

高辐射剂量照射的风险,具有潜在的临床转化优势。例如,Liang等^[16]合成了W(VI)掺杂的 ZnGa_2O_4 :Cr/W持久性发光纳米颗粒,与光敏剂酞菁四磺酸耦联,形成超低剂量X射线活化的纳米系统。体内外实验表明,0.18 Gy X射线照射足以激活X-PDT过程,显著延迟肿瘤生长。此外,Sun等^[17]报道了谷胱甘肽保护的聚集诱导发射金纳米簇,结合光敏剂孟加拉玫瑰红,实现低剂量X-PDT。体内外实验表明,该纳米系统在1 Gy X射线照射下,产生大量ROS,与单纯RT相比,可有效抑制肿瘤生长,并实现对多种抗辐射肿瘤的高效治疗。

3 X射线激活纳米系统同步放化疗

同步放化疗(chemoradiotherapy,CRT)结合了化疗和RT,与单纯RT相比,可作用于不同细胞周期,对肿瘤细胞的杀伤具有互补作用。但药物分子的随机扩散和分布会导致治疗效果差及不良反应^[18]。刺激响应型纳米系统由于可在内部(如pH、酶)或外部(如近红外光)刺激下靶向控制给药而引起广泛关注^[19-21],可将系统不良反应最小化。X射线是同步CRT理想的外源刺激,纳米系统可通过控制X射线的持续时间和剂量来控制药物在深部肿瘤的靶向释放。

近年来,各种X射线激活纳米系统被开发用于同步CRT,其纳米系统设计主要依赖于某些对X射线敏感的化学键。Zhou等^[22]设计了X射线响应型盐酸阿霉素负载纳米囊泡,这些纳米泡由辐射不稳定的亚油酸过氧化氢(LAHP)修饰的金纳米颗粒和氧化响应型聚(硫化丙烯)聚(乙二醇)(PPS-PEG)聚合物组成。在X射线照射下,LAPH中过氧化氢键裂解原位生成羟基自由基,引发PPS从疏水硫醚氧化为亲水硫醚,导致囊泡的快速降解从而释放药物。通过荷瘤小鼠皮下注射该纳米囊泡,在8 Gy X射线照射24 h后,与单纯RT相比,其抑制肿瘤效果更加明显。

4 X射线激活纳米系统协同热放疗

协同热放疗(thermoradiotherapy,TRT)结合热疗和RT治疗肿瘤。研究表明,轻度热疗不仅加速了肿瘤的血流流动,从而改善肿瘤缺氧和增强乏氧细胞的射线敏感性,而且还会抑制癌细胞因X射线辐射而激活的各种自我修复机制^[23]。因此,热疗和RT可以协同抑制肿瘤生长,并降低辐射剂量。

用于TRT的热疗形式通常包括两种:(1)磁热疗法,使用磁性纳米颗粒在交变磁场下产生热量。Rajaei等^[24]发现铋铁氧体纳米颗粒暴露在外交变磁场时,会使局部温度迅速升高,从而增强RT。(2)光热

疗法(photothermal therapy,PTT),通过具有较高光热转换效率的纳米系统组成[如铋(Bi)、钨(W)和贵金属等重元素],吸收近红外光转化为热能。Yong等^[25]制备了超小BSA功能化 Bi_2Se_3 纳米颗粒,其近红外光热转换效率高达50.7%,Bi的高X射线衰减效率可使其辐射增强比达到6。与单纯RT相比,该纳米颗粒介导的体内TRT可几乎完全清除小鼠乳腺癌移植瘤。此外,Du等^[26]开发了硒(Se)半胱氨酸功能化的PVP- Bi_2Se_3 纳米系统用于TRT,除了诱导热疗和增强RT,该纳米系统还能在逐渐降解后缓慢释放Se,提高超氧化物歧化酶和过氧化物酶的活性,增加细胞因子的分泌,增强机体免疫力,降低X射线辐射的全身不良反应。

5 X射线激活纳米系统免疫协同放疗

免疫协同放疗(immunoradiotherapy,IRT)是在RT中结合免疫系统靶向治疗癌细胞,而肿瘤通过多种机制抑制免疫应答。其中,肿瘤细胞可通过激活免疫检查点抑制效应T细胞活性破坏免疫反应。免疫检查点阻断(ICB)疗法可抑制这些检查点,恢复T细胞功能,细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA4)和程序性细胞死亡蛋白1(PD1)是目前主要针对两个抑制性抗体^[27]。Song等^[28]设计了一种封装 H_2O_2 酶和 H_2O_2 的脂质体负载anti-CTLA4抗体用于IRT。在X射线辐照下, H_2O_2 酶和 H_2O_2 产生 O_2 缓解肿瘤缺氧,增强RT疗效,同时释放anti-CTLA4抗体增加了细胞毒性T淋巴细胞向肿瘤组织的浸润。

吡哆胺2,3-双加氧酶(IDO)在肿瘤细胞中高表达,通过消耗色氨酸抑制T细胞反应,建立免疫耐受^[29]。Lu等^[30]合成了负载IDO抑制剂(IDOi)的金属有机骨架材料MOF纳米系统用于IRT。在X射线照射下,该纳米系统会释放IDOi,恢复T细胞活性,可有效杀伤U87MG人胶质母细胞瘤等多种类型的肿瘤细胞,并在小鼠乳腺癌模型中观察到明显的远端效应,提高肿瘤治愈率。

高能X射线在体内具有无限的穿透深度和可诱导细胞凋亡的电离性质,是根治深部肿瘤的理想工具。X射线激活纳米系统是未来X射线激活协同放疗的研究热点,其可协同RT和其他治疗方式,在显著低的辐射剂量下实现最佳的辐射能量积累,并将系统性副作用降至最低。在生物医学应用上,这些纳米系统仍存在一些挑战。首先,应优先考虑和评估纳米系统的生物效应,包括生物相容性、长期毒性、生物降解清除等。其次,纳米系统需要优化靶向功能和体内循环停留时间,确保肿瘤内的高效积累,这些通常受到其尺寸形态、化学成分

和表面修饰的影响。此外,理想的纳米系统应在肿瘤缺氧区等特定区域发挥作用,而在正常组织中无效,这可通过优化设计外部刺激或肿瘤微环境特异性反应来实现,为未来临床的转化应用提供充分的研究基础。

参考文献:

- [1] Liu Y, Zhang P C, Li F F, et al. Metal-based nanoEnhancers for future radiotherapy: radiosensitizing and synergistic effects on tumor cells[J]. *Theranostics*, 2018, 8(7): 1824
- [2] Rey S, Schito L, Koritzinsky M, et al. Molecular targeting of hypoxia in radiotherapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 109: 45
- [3] Wang H, Mu X, He H, et al. Cancer radiosensitizers[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(1): 24
- [4] Lim E K, Kim T, Paik S, et al. Nanomaterials for theranostics: recent advances and future challenges[J]. *Chem Rev*, 2015, 115(1): 327
- [5] Chen X F, Song J B, Chen X Y, et al. X-ray-activated nanosystems for theranostic applications[J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48(11): 3073
- [6] Song G, Cheng L, Chao Y, et al. Emerging nanotechnology and advanced materials for cancer radiation therapy[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(32): 1700996
- [7] Xie J, Gong L J, Zhu S, et al. Emerging strategies of nanomaterial-mediated tumor radiosensitization[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(3): e1802244
- [8] Song G S, Chen Y Y, Liang C, et al. Catalase-loaded TaOx nanoshells as bio-nanoreactors combining high-Z element and enzyme delivery for enhancing radiotherapy[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(33): 7143
- [9] Lu N, Fan W P, Yi X, et al. Biodegradable hollow mesoporous organosilica nanotheranostics for mild hyperthermia-induced bubble-enhanced oxygen-sensitized radiotherapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2): 1580
- [10] Zhou Z, Song J, Nie L M, et al. Reactive Oxygen species generating systems meeting challenges of photodynamic cancer therapy [J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(23): 6597
- [11] Fan W, Huang P, Chen X. Overcoming the Achilles' heel of photodynamic therapy[J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(23): 6488
- [12] Sun W, Zhou Z, Pratz G, et al. Nanoscintillator-mediated X-ray induced photodynamic therapy for deep-seated tumors: from concept to biomedical applications[J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1296
- [13] Popovich K, Procházková L, Pelikánová I T, et al. Preliminary study on singlet oxygen production using CeF₃:Tb³⁺@SiO₂-PpIX [J]. *Radiat Meas*, 2016, 90: 325
- [14] Dou Y, Liu Y, Zhao F S, et al. Radiation-responsive scintillating nanotheranostics for reduced hypoxic radioresistance under ROS/NO-mediated tumor microenvironment regulation[J]. *Theranostics*, 2018, 8(21): 5870
- [15] Sun W, Shi T H, Luo L, et al. Monodisperse and uniform mesoporous silicate nanosensitizers achieve low-dose X-ray-induced deep-penetrating photodynamic therapy [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(16): e1808024
- [16] Liang S, Li P P, Wen Y, et al. Low-dose X-ray activation of W(VI)-doped persistent luminescence nanoparticles for deep-tissue photodynamic therapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(18): 1707496
- [17] Sun W, Luo L, Feng Y S, et al. Aggregation-induced emission gold clustoluminogens for enhanced low-dose X-ray-induced photodynamic therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(25): 9914
- [18] Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery[J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(9): 941
- [19] Wang Z, Xue X, He Y X, et al. Novel redox-responsive polymeric magnetosomes with tunable magnetic resonance property for in vivo drug release visualization and dual-modal cancer therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28(33): 1802159
- [20] Wang Z, Chang Z M, Shao D, et al. Janus gold triangle-mesoporous silica nanoplatforms for hypoxia-activated radio-chemo-photothermal therapy of liver cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(38): 34755
- [21] Luo L Y, He H Y, Li C H, et al. Near-infrared responsive bimetallic nanovesicles for enhanced synergistic chemophotothermal therapy[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(3): 1321
- [22] Zhou Z, Chan A, Wang Z T, et al. Synchronous chemoradiation nanovesicles by X-ray triggered cascade of drug release[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(28): 8463
- [23] Spirou S V, Basini M, Lascialfari A, et al. Magnetic hyperthermia and radiation therapy: radiobiological principles and current practice (†)[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2018, 8(6): 401
- [24] Rajae A, Wensheng X, Zhao L, et al. Multifunctional bismuth ferrite nanoparticles as magnetic localized dose enhancement in radiotherapy and imaging[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(6): 1159
- [25] Yong W, Wu Y Y, Liu Y J, et al. BSA-Mediated synthesis of bismuth sulfide nanotheranostic agents for tumor multimodal imaging and thermoradiotherapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2016, 26(29): 5335
- [26] Du J, Gu Z, Yan L, et al. Poly(vinylpyrrolidone)- and selenocysteine-modified Bi(2) Se(3) nanoparticles enhance radiotherapy efficacy in tumors and promote radioprotection in normal tissues[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(34): 1701268
- [27] Topalian S L, Drake C G, Pardoll D M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450
- [28] Song X, Xu J, Liang C, et al. Self-supplied tumor oxygenation through separated liposomal delivery of H₂O₂ and catalase for enhanced radio-immunotherapy of cancer[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(10): 6360
- [29] Ngwa W, Irabor O C, Schoenfeld J D, et al. Using immunotherapy to boost the abscopal effect[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(5): 313
- [30] Lu K, He C B, Guo N, et al. Low-dose X-ray radiotherapy-radio-dynamic therapy via nanoscale metal-organic frameworks enhances checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(8): 600

(2020-07-02 收稿)