

文章编号 1006-8147(2022)05-0563-05

综述

人工纳米材料在膀胱癌诊疗中的研究进展

朱建强,郑志文,付青峰,柳乐意 综述,张志宏,徐勇 审校

(天津医科大学第二医院泌尿外科,天津市泌尿外科研究所,天津 300211)

摘要 目前,膀胱癌的临床诊疗技术进展缓慢,亟需寻求新的诊疗手段提高其疗效和预后。近年来,人工纳米材料在生物医药领域的研究与应用进展迅速,为恶性肿瘤的诊疗提供了新的视角,弥补了诸多传统技术手段的固有缺陷,具有重要的临床转化应用价值。现对人工纳米材料在膀胱癌诊疗中的应用研究进展进行综述,主要包括其在尿液学检查、膀胱镜检查、影像学检查、病理学检查、手术治疗和药物治疗等方面的研究进展,以期改善膀胱癌的诊疗现状提供帮助。

关键词 人工纳米材料;膀胱癌;诊断;治疗

中图分类号 R737.14

文献标志码 A

人工纳米材料(engineered nanomaterials, ENMs)因其独特的理化性质和良好的生物相容性,已在生物成像、药物靶向递送和组织工程等领域得到了广泛的研究和应用^[1]。尤其在恶性肿瘤诊疗领域,ENMs的应用有效弥补了临床常规诊疗手段的局限性,已成为实现恶性肿瘤早期诊断、药物增敏、组织靶向和协同治疗等目标的理想工具^[2]。膀胱癌作为泌尿系统常见的恶性肿瘤,ENMs在提高其早期精准化诊断和治疗效果等方面做出了诸多积极探索。本文将对近年来 ENMs 在膀胱癌诊疗中的研究进展进行综述。

1 ENMs 在膀胱癌诊断中的研究进展

目前,膀胱癌主要依靠尿液细胞学、膀胱镜检查及影像学检查等传统诊断技术进行临床诊断^[3],但是传统技术在疾病早期诊断的敏感性和特异性上仍存在明显的局限。近年来,研究者设计合成的多种类型 ENMs 与传统诊断技术相结合,显著提高膀胱癌早期诊断的敏感性和特异性。

1.1 ENMs 与尿液学检查 尿液细胞学检查作为一种非侵入性检查方法被广泛应用于膀胱癌的早期临床诊断,特异性高达 95%,但敏感性仅为 37%,致使其对膀胱癌的早期诊断率较低^[3]。为此,多种具有诊断价值的新型尿液生物学标志物不断被发现,并借助纳米技术来提高其在膀胱癌早期诊断中的特异性和敏感性。上皮细胞发生恶性转化的过程中激活的蛋白酶会将细胞角蛋白水解成片段,尿液中的细胞角蛋白 19 片段 Cyfra21-1 含量被证实与膀胱癌的发生呈正相关,为简化其检测方法并提高检

测的灵敏度,Lei 等^[4]利用钨整合微粒为标记物,在常规免疫夹心法的基础上,研制了一种快速定量检测尿 Cyfra21-1 的新型荧光纳米球免疫层析试纸条,对膀胱癌诊断的敏感性和特异性分别达到了 92.86%和 100%,为膀胱癌的诊断和术后随访监测提供了一种快速、灵敏、可靠的方法。Survivin 蛋白是肿瘤凋亡抑制特异性蛋白家族成员,在膀胱癌细胞中高表达,可作为膀胱癌液体活检指标。相较于传统 ELISA 技术,基于局域表面等离子体共振合成的抗 Survivin 金纳米颗粒,可作为一种快速、准确、廉价的诊断工具,能明显提高低级别肿瘤患者尿液中 Survivin 蛋白的检出率,在膀胱癌的早期诊断中展现出独特优势^[5]。端粒酶是一种重要的核糖核酸-蛋白复合物,高活性的端粒酶赋予了肿瘤细胞永生化的复制能力,是肿瘤生物学标志物之一。Zou 等^[6]利用金纳米颗粒探针的直径变化,建立了一种灵敏的催化夹组装动态光散射端粒酶活性检测方法,成功应用于尿液样本端粒酶活性检测,实现了膀胱癌患者与健康人群以及其他恶性肿瘤患者间的有效区分。透明质酸酶是消化细胞外基质的糖苷酶,也是膀胱癌的一种尿液生物学标志物。Nossier 等^[7]开发了一种简单的金纳米颗粒比色分析法,用于快速、准确地检测尿透明质酸酶活性,可将传统酶谱分析的敏感性从 65%提升至 82.5%;此外,Yang 等^[8]将表面增强拉曼光谱与 4-氨基硫酚修饰的空心金银纳米颗粒结合,耦联表皮生长因子受体(EGFR)抗体、转铁蛋白、4-羧基苯基硼酸、叶酸和透明质酸分子,构建了一种新的膀胱癌细胞膜受体筛选平台,通过近红外光(near infrared, NIR)激发下检测信号强度差异实现了不同级别膀胱癌细胞和正常膀胱上皮细胞系的区分。

1.2 ENMs 与膀胱镜检查 膀胱镜是膀胱癌诊断

基金项目 国家自然科学基金(21806123,22176142,22076138);天津市青年人才托举工程(TJSQNTJ-2020-07)

作者简介 朱建强(1988-),男,主治医师,博士,研究方向:泌尿系统肿瘤诊疗;通信作者:徐勇,E-mail:yongxutianjin@126.com。

和随访检测最重要的工具,但是对于原位癌或微小病灶的早期识别存在显著的不足。为提高非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC)的检出率,研究者利用表面增强拉曼纳米颗粒与膀胱癌细胞特异性生物标志分子 CD47 和 CA9 结合,通过内窥镜成像系统可实现膀胱正常组织和肿瘤组织的准确区分,同时可指导经尿道膀胱肿瘤电切术的肿瘤切除范围^[9]。此外,一种由 5-氨基乙酰丙酸聚合物构建的树枝状纳米材料被作为荧光剂用于膀胱癌的荧光诊断,相较于传统的荧光膀胱镜所使用的荧光剂,能够明显提高其对肿瘤的靶向性和渗透性,且拥有更长的荧光衰减周期和更好的组织对比度^[10]。

1.3 ENMs 与影像学和病理学诊断 MRI 被广泛用于膀胱癌的诊断中,但其对患者淋巴结分期的准确性有限,将小尺寸超顺磁性氧化铁纳米颗粒作为 MRI 造影剂与弥散加权成像联合应用,可提高正常体淋巴结转移诊断的敏感性和特异性^[11]。Ding 等^[12]进一步利用 FITC 标记的膀胱癌特异性细胞穿透肽对超顺磁性氧化铁纳米颗粒表面进行修饰,设计合成的靶向性 MRI 成像造影剂可被膀胱癌细胞高效摄取,具有较好的稳定性和弛豫效率。基于 ENMs 构建的多模态成像技术在膀胱癌的诊断中的应用价值也展现出较大的应用潜力。例如:利用具有特殊扫描对比特性的介孔二氧化硅和荧光分子 TRITC 标记的氧化钆合成的纳米材料复合体,可实现肿瘤组织 MRI 和荧光同时成像,能够高效地区分膀胱癌原位肿瘤模型中的肿瘤组织与正常组织^[13]。此外,ENMs 的应用加速了膀胱癌组织学快速诊断技术的发展。Liu 等^[14]利用 RGD 肽特异性结合整合素 $\alpha v \beta 3$ 设计了一种靶向膀胱癌细胞的硒纳米荧光剂,通过组织标本荧光染色差异区分膀胱正常组织和肿瘤组织,并可判断膀胱癌的不同病理分级,为膀胱癌临床诊疗决策提供指导。

2 ENMs 在膀胱癌治疗中的研究进展

传统的肿瘤治疗方式在肿瘤治疗的有效性,尤其晚期肿瘤治疗方面仍面临诸多瓶颈性问题,随着对肿瘤生物学的进一步的认识和纳米技术的不断发展,ENMs 为膀胱癌等恶性肿瘤的治疗提供了新的技术手段。

2.1 ENMs 与手术治疗 经尿道膀胱肿瘤电切术是 NMIBC 的标准治疗方式,但术中存在早期癌变组织无法肉眼识别而导致肿瘤切除不彻底的问题。上转换纳米颗粒独特的光学性质可实现厘米级深度生物组织的光学成像,耦联 Glypican-1 抗体的上

转换纳米颗粒,可特异性吸附在高表达 Glypican-1 的膀胱癌细胞上,利用 NIR 激发后发出可见光,在引导膀胱癌组织手术切除中有着较高的应用价值^[15]。

2.2 ENMs 与药物治疗 肿瘤的药物治疗包括化疗、靶向治疗、免疫治疗和基因治疗等,但因耐药、不良反应和非靶向性分布等问题限制了其治疗效果和患者的耐受性。近年来,众多类型 ENMs 被设计用来提高抗肿瘤药物的治疗效果。纳米给药系统可实现多种药物或多种治疗方式的联合应用以及药物靶向富集等,在克服肿瘤细胞耐药以及减少药物不良反应方面展现出了独特的优势。

2.2.1 ENMs 与膀胱内化疗药物灌注治疗 膀胱内化疗药物灌注治疗是 NMIBC 经尿道电切术后的标准治疗方案。为提高灌注效果并减少不良反应,多种 ENMs 被开发并用于膀胱灌注治疗中。例如:特定理化性质的银纳米颗粒和金纳米颗粒,可通过损伤 DNA 诱导细胞凋亡并抑制膀胱癌细胞的增殖和迁移能力,在 NMIBC 的灌注治疗中展现出较好的抗肿瘤效果^[16]。氢气可有效减轻多种疾病相关的氧化应激反应水平, Sun 等^[17]利用氟化壳聚糖、吉西他滨和产氢催化剂自组装形成了光活化氢气纳米发生器,该纳米药物复合体经膀胱灌注后被证明具有良好的肿瘤细胞穿透能力,经 660 nm 激光照射后可高效产生氢气,通过抑制肿瘤细胞线粒体 ATP 合成以及削弱 P-gp 的外排功能而增加肿瘤细胞的药物敏感性,为膀胱癌的治疗提供了一种有效的氢化疗策略。顺铂对膀胱癌的杀伤效果显著,但因较严重的不良反应限制了其在 NMIBC 膀胱灌注治疗中的应用。研究者将聚天冬氨酸钠盐与顺铂混合后自组装形成的纳米颗粒,经小鼠膀胱灌注证实其能够显著抑制膀胱癌细胞增殖及肌层浸润,并减轻顺铂的不良反应,为顺铂用于膀胱灌注治疗提供了可能^[18]。由于膀胱黏膜自身的生物屏障作用以及抗癌药物较高的排泄速率,使得常规的膀胱药物灌注治疗效果不理想,肿瘤复发率高达 40% 左右^[3]。因此,提高膀胱灌注药物的肿瘤细胞黏附和渗透能力,有助于改善 NMIBC 患者的预后。Hortelão 等^[19]基于脲酶驱动的介孔二氧化硅构建纳米马达,对其表面进行聚乙二醇修饰后装载膀胱癌特异性 FGFR3 抗体,以尿液中高浓度的尿素为燃料底物,可将纳米马达以三维球体的形式靶向至膀胱癌细胞并被高效内化,进一步通过分解尿素增加局部氨的浓度实现对膀胱癌细胞增殖的靶向抑制。藤黄酸是一种具有抗肿瘤作用的植物提取剂, Xu 等^[20]基于带正电的壳聚糖开发了一种新型谷胱甘肽响应性纳米药物递送系统,

利用膀胱癌细胞和正常膀胱上皮细胞内谷胱甘肽和活性氧簇(ROS)水平的差异来选择性激活并释放藤黄酸前药,提高药物对膀胱黏膜的黏附和渗透能力,能有效抑制膀胱癌细胞增殖,且对正常上皮细胞无明显损伤。此外,装载阿霉素的介孔二氧化硅纳米颗粒可在酸性环境中实现药物的缓释,在膀胱癌灌注治疗中具有较好的应用潜力^[21]。

2.2.2 ENMs 与免疫治疗 卡介苗是膀胱癌经尿道电切术后常用的局部免疫治疗药物,其细胞壁成份是主要免疫活性剂,但因分散性差而限制了其在肿瘤治疗中的疗效。Whang 等^[22]将其制备成尺寸为 180 nm 的纳米颗粒,并利用脂质体包裹的方式增加其分散性,从而能被膀胱癌细胞高效内化,进一步通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡,该方法为卡介苗膀胱灌注治疗提供了一种新的思路。结核分枝杆菌感染的风险以及全球供应链中断限制了卡介苗在膀胱癌治疗中的应用, Samaddar 等^[23]将纤维连接蛋白靶向序列和免疫佐剂 CpG 寡脱氧核苷酸装载至脂质纳米颗粒载体中,该纳米颗粒可特异性吸附至能分泌纤维连接蛋白的膀胱癌相关巨噬细胞,提高共刺激分子 CD83、CD86 和 MHC II 的表达水平,同时也可诱导巨噬细胞分泌更高水平的肿瘤坏死因子 (TNF)- α ,产生最大限度的免疫治疗反应,这种高效、低风险、易制造的免疫治疗策略有望代替卡介苗。

2.2.3 ENMs 与新型抗肿瘤疗法 基因治疗是膀胱癌的一种新型治疗方法,安全有效的靶向基因传递系统可显著提高其治疗效果。Liang 等^[24]利用膀胱癌细胞高表达的 CD44 分子将其配体与壳聚糖以共价结合的方式合成纳米颗粒,实现肿瘤细胞靶向性,进一步搭载对癌基因 Bcl2 具有高度干扰能力的 siRNA,用于膀胱癌的治疗;该纳米基因药物投递系统具有稳定性好、封装率高和细胞毒性低的优势,通过配体-受体介导的靶向机制将治疗性 siRNA 导入膀胱癌细胞内,高效干扰 Bcl2 的表达从而实现了膀胱癌细胞的有效杀伤。

传统的光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)和光热疗法(photothermal therapy, PTT)为恶性肿瘤的治疗提供了新的手段,但其疗效尚不理想。近年来,利用 ENMs 高比表面积和可修饰调控的特点开发出的新型纳米光热材料和纳米光敏剂极大提高了恶性肿瘤 PDT 和 PTT 治疗效果。Zeng 等^[25]通过扭曲分子内电荷转移和分子内运动促进辐射发热过程的原理设计了一种具有高光热转化效率的光热纳米剂,同时负载藤黄酸和 RGD 肽,克服肿瘤细胞

的耐热性并且增加纳米粒子的肿瘤积累,实现了肌层浸润性膀胱癌 (muscle invasive bladder cancer, MIBC) 的有效低温光热治疗。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)具有含氧量低、酸性 pH 值和富含 ROS 的特征。TME 的低氧状态限制了 PDT 的应用, Lin 等^[26]利用二氧化锰、PDT 光敏剂二氢卟吩 e6 和人血清白蛋白,制备了可产氧气的纳米颗粒,通过提高过氧化氢的催化效率增加膀胱癌组织内氧气含量,显著增强了 PDT 治疗效果;此外,该纳米药物复合体可在酸性环境中分解并释放 Mn^{2+} 有助于肿瘤组织 MRI 成像。PLZ4 是一种能与膀胱癌细胞膜上整合素 $\alpha v \beta 3$ 特异性结合的环肽, Lin 等^[27]制备的 PLZ4 纳米卟啉复合体,能够在 NIR 的照射下发射荧光、产热并生成 ROS,负载阿霉素可实现药物的缓释,集光动力诊断、图像引导 PDT/PTT 和靶向化疗于一体,这种 PDT/PTT/化疗三联疗法能够显著抑制荷瘤小鼠肿瘤增殖并延长其生存时间,在膀胱癌的临床治疗中有着较好的转化应用潜力。

声动力疗法是一种由超声触发的无创治疗手段,可用于治疗深部组织肿瘤。Li 等^[28]利用高效、无毒的跨膜载体氟化壳聚糖与 4-羧基苯基卟吩经过氧化氢酶进行组装用于膀胱癌的灌注治疗;该纳米颗粒具有良好的跨膜和肿瘤组织渗透能力,并能利用过氧化氢酶催化肿瘤内源性过氧化氢生成氧气,有效缓解肿瘤组织缺氧,进而提高超声下原位膀胱癌声动力消融疗效。

铁死亡是由脂质过氧化物积累引发的一种细胞调节性死亡形式,研究表明,化疗抵抗性肿瘤更容易受到铁死亡的影响。Qi 等^[29]利用透明质酸包被的氧化铁纳米颗粒,通过靶向耐药性膀胱癌细胞 CD44 分子,增加肿瘤细胞内不稳定铁池含量,从而诱导耐药性膀胱癌的铁死亡,为化疗抵抗性膀胱癌提供了一种新的选择。

2.2.4 ENMs 与多模式协同治疗 静脉化疗是 MIBC 的有效治疗方法,然而,膀胱癌细胞中高水平谷胱甘肽是导致化疗耐药的重要原因之一。Zhu 等^[30]将阿霉素和 NIR 荧光染料通过疏水作用与聚乙二醇和聚己内酯共聚物自组装形成胶束,进一步在二硫苏糖醇催化下合成纳米颗粒;这种纳米颗粒具有循环时间长、毒性低、易于被肿瘤细胞摄取等特点,膀胱癌细胞中高浓度谷胱甘肽可将纳米颗粒中的二硫键还原为巯基,从而诱发纳米颗粒中阿霉素释放, NIR 染料激发后产生热量,进一步诱导药物释放,实现了对原发性膀胱癌及转移癌的化疗与 PTT 协同治疗,有效克服了膀胱癌的化疗耐药。Tan 等^[31]构建

了由二氢卟吩 e6 和紫杉醇前体药物组成的聚合纳米药物 NPs@Ce6, 通过两阶段光照策略, 实现了膀胱癌 PDX 模型有效的光化学内化和 PDT 治疗。药物的非靶向性分布和肿瘤的多重耐药是现有化疗药物面临的共性问题, Wei 等^[32]开发的一种同源肿瘤细胞膜包裹的碳酸钙纳米颗粒运载 miR-451 和阿霉素, 应用于膀胱癌的治疗, 可显著提高其肿瘤组织靶向能力, 进一步通过 miR-451 降低多重耐药相关蛋白 P-gp 的表达水平, 增强膀胱癌细胞的化疗敏感性。异常的 TME 可激活细胞自噬、促进肿瘤细胞增殖, 自噬抑制剂的治疗效果也可能被其干扰。Lin 等^[33]将带负电荷的二氧化锰与带正电荷的氯喹装载至人血清白蛋白纳米颗粒中, 在酸性条件下, 该纳米颗粒通过增加细胞对氯喹的摄取来恢复氯喹的自噬抑制活性, 阻断缺氧诱导的自噬通路; 同时在体内改善氯喹的药代动力学, 实现肿瘤组织中药物的有效积累, 显著降低肿瘤组织缺氧面积并提高其 pH 值, 对膀胱癌的自噬抑制作用明显增强; 并在膀胱癌的联合放射治疗中具有辐射增敏作用, 获得了良好的抗肿瘤效果。

3 结论与展望

ENMs 作为 21 世纪公认的最有发展前景的新型材料, 其特殊的理化性质在提高膀胱癌诊断效率, 克服药物治疗的非靶向性分布, 降低药物的不良反应, 开发新的诊疗方式以及实现多模式协同诊疗等方面展现出广阔的应用潜力。随着纳米技术的不断发展和更多 EMNs 的应用转化, EMNs 将会为膀胱癌等恶性肿瘤的精准化诊疗带来更多突破性的进展。

参考文献:

- [1] MIRSHAFIEE V, JIANG W, SUN B, et al. Facilitating translational nanomedicine via predictive safety assessment[J]. Mol Ther, 2017, 25(7): 1522–1530.
- [2] SHI J, KANTOFF P W, WOOSTER R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities[J]. Nat rev Cancer, 2017, 17(1): 20–37.
- [3] LENIS A T, LEC P M, CHAMIE K, et al. Bladder cancer: a review [J]. JAMA, 2020, 324(19): 1980–1991.
- [4] LEI Q, ZHAO L, YE S, et al. Rapid and quantitative detection of urinary Cyfra21-1 using fluorescent nanosphere-based immunochromatographic test strip for diagnosis and prognostic monitoring of bladder cancer[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 4266–4272.
- [5] ISLAM M A, XU Y, TAO W, et al. Restoration of tumour-growth suppression *in vivo* via systemic nanoparticle-mediated delivery of PTEN mRNA[J]. Nat biomed engineer, 2018, 2(11): 850–864.
- [6] ZOU L, LI X, ZHANG J, et al. A highly sensitive catalytic hairpin assembly-based dynamic light-scattering biosensors for telomerase detection in bladder cancer diagnosis[J]. Analyt chem, 2020, 92(18): 12656–12662.
- [7] NOSSIER A I, EISSA S, ISMAIL M F, et al. Direct detection of hyaluronidase in urine using cationic gold nanoparticles: a potential diagnostic test for bladder cancer [J]. Bios Bioel, 2014, 54: 7–14.
- [8] YANG Y T, HSU I L, CHENG T Y, et al. Off-resonance sers nanoprobe-targeted screen of biomarkers for antigens recognition of bladder normal and aggressive cancer cells[J]. Analytchem, 2019, 91(13): 8213–8220.
- [9] DAVIS R M, KISS B, TRIVEDI D R, et al. Surface-enhanced raman scattering nanoparticles for multiplexed imaging of bladder cancer tissue permeability and molecular phenotype[J]. ACS nano, 2018, 12(10): 9669–9679.
- [10] FRANÇOIS A, BATTAH S, MACROBERT A J, et al. Fluorescence diagnosis of bladder cancer: a novel *in vivo* approach using 5-aminolevulinic acid (ALA) dendrimers[J]. BJU Int, 2012, 110(11 Pt C): E1155–E1162.
- [11] BIRKHÄUSER F D, STUDER U E, FROEHLICH J M, et al. Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging facilitates detection of metastases in normal-sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and prostate cancer[J]. Eur Urol, 2013, 64(6): 953–960.
- [12] DING C, WU K, WANG W, et al. Synthesis of a cell penetrating peptide modified superparamagnetic iron oxide and MRI detection of bladder cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(3): 4718–4729.
- [13] SWEENEY S K, LUO Y, O'DONNELL M A, et al. Nanotechnology and cancer: improving real-time monitoring and staging of bladder cancer with multimodal mesoporous silica nanoparticles[J]. Cancer nanotechnol, 2016, 7: 3.
- [14] LIU H, MEI C, DENG X, et al. Rapid visualizing and pathological grading of bladder tumor tissues by simple nanodiagnostics [J]. Biomaterials, 2021, 264: 120434.
- [15] POLIKARPOV D, LIANG L, CARE A, et al. Functionalized upconversion nanoparticles for targeted labelling of bladder cancer cells[J]. Biomolecules, 2019, 9(12): 820.
- [16] FERREIRA L A B, GARCIA-FOSSA F, RADAIC A, et al. Biogenic silver nanoparticles: *in vitro* and *in vivo* antitumor activity in bladder cancer [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2020, 151: 162–170.
- [17] SUN R, LIU X, LI G, et al. Photoactivated H₂ nanogenerator for enhanced chemotherapy of bladder cancer[J]. ACS nano, 2020, 14(7): 8135–8148.
- [18] KATES M, DATE A, YOSHIDA T, et al. Preclinical evaluation of intravesical cisplatin nanoparticles for non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(21): 6592–6601.
- [19] HORTELÃO A C, CARRASCOSA R, MURILLO-CREMAES N, et al. Targeting 3D bladder cancer spheroids with urease-powered nanomotors [J]. ACS nano, 2019, 13(1): 429–439.
- [20] XU X, LIU K, JIAO B, et al. Mucoadhesive nanoparticles based on ROS activated gambogic acid prodrug for safe and efficient intravesical instillation chemotherapy of bladder cancer[J]. J Control Release, 2020, 324: 493–504.
- [21] WANG B, ZHANG K, WANG J, et al. Poly(amidoamine)-modified

- mesoporous silica nanoparticles as a mucoadhesive drug delivery system for potential bladder cancer therapy[J]. Coll Surf B Bioint, 2020, 189: 110832.
- [22] WHANG Y M, YOON D H, HWANG G Y, et al. Liposome-encapsulated bacillus calmette-guérin cell wall skeleton enhances antitumor efficiency for bladder cancer *in vitro* and *in vivo* via induction of fAMP-activated Protein Kinase[J]. Cancers, 2020, 12(12):3679.
- [23] SAMADDAR S, MAZUR J, SARGENT J, et al. Immunostimulatory response of RWFV peptide-targeted lipid nanoparticles on bladder tumor associated cells[J]. ACS Appl Bio Mater, 2021, 4(4):3178-3188.
- [24] LIANG Y, WANG Y, WANG L, et al. Self-crosslinkable chitosan-hyaluronic acid dialdehyde nanoparticles for CD44-targeted siRNA delivery to treat bladder cancer[J]. Bioact Mater, 2021, 6(2):433-446.
- [25] ZENG S, GAO H, LI C, et al. Boosting Photothermal theranostics via tict and molecular motions for photohyperthermia therapy of muscle-invasive bladder cancer[J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10(24):e2101063.
- [26] LIN T, ZHAO X, ZHAO S, et al. O(2)-generating MnO(2) nanoparticles for enhanced photodynamic therapy of bladder cancer by ameliorating hypoxia[J]. Theranostics, 2018, 8(4):990-1004.
- [27] LIN T Y, LI Y, LIU Q, et al. Novel theranostic nanoporphyrins for photodynamic diagnosis and trimodal therapy for bladder cancer[J]. Biomaterials, 2016, 104:339-351.
- [28] LI G, WANG S, DENG D, et al. Fluorinated chitosan to enhance transmucosal delivery of sonosensitizer-conjugated catalase for sonodynamic bladder cancer treatment post-intravesical instillation[J]. ACS Nano, 2020, 14(2):1586-1599.
- [29] QI A, WANG C, NI S, et al. Intravesical mucoadhesive hydrogel induces chemoresistant bladder cancer ferroptosis through delivering iron oxide nanoparticles in a three-tier strategy[J]. ACS Appl Mat Interf, 2021.
- [30] ZHU G, WANG K, QIN H, et al. Internal cross-linked polymeric nanoparticles with dual sensitivity for combination therapy of muscle-invasive bladder cancer[J]. J Nanobiotechnol, 2020, 18(1):124.
- [31] TAN P, CAI H, WEI Q, et al. Enhanced chemo-photodynamic therapy of an enzyme-responsive prodrug in bladder cancer patient-derived xenograft models[J]. Biomaterials, 2021, 277:121061.
- [32] WEI S, GAO J, ZHANG M, et al. Dual delivery nanoscale device for miR-451 and adriamycin co-delivery to combat multidrug resistant in bladder cancer[J]. Biom Pharm, 2020, 122:109473.
- [33] LIN T, ZHANG Q, YUAN A, et al. Synergy of tumor microenvironment remodeling and autophagy inhibition to sensitize radiation for bladder cancer treatment[J]. Theranostics, 2020, 10(17):7683-7696.

(2022-03-07 收稿)

(上接第 548 页)

- tions[J]. Crit Care Med, 2008, 36(3):941-952.
- [5] NAKAMURA A, WADA H, IKEJIRI M, et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit[J]. Shock, 2009, 31(6):586-591.
- [6] CETINKAYA M, OZKAN H, KÖKSAL N, et al. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants[J]. J Perinatol, 2009, 29(3):225-231.
- [7] AMARAL A, OPAL S M, VINCENT J L. Coagulation in sepsis[J]. Intens Care Med, 2004, 30(6):1032-1040.
- [8] 付阳, 江虹, 李立新, 等. 恶性血液病细菌血症患者凝血功能紊乱及其与感染炎症因子的相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(5):1381-1385.
- [9] TROIA R, GIUNTI M, GOGGS R. Plasma procalcitonin concentrations predict organ dysfunction and outcome in dogs with sepsis[J]. BMC Vet Res, 2018, 14(1):111.
- [10] 王清贵, 戚进, 王斯琦. 降钙素原(PCT)对脓毒血症的诊断价值[J]. 当代临床医刊, 2016, 29(6):2700.
- [11] MUSTAFIĆ S, BRKIĆ S, PRNJAVORAC B, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis[J]. Med Glas (Zenica), 2018, 15(2):93-100.
- [12] SCHWAMEIS M, STEINER M M, SCHOERGENHOFER C, et al. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: a prospective controlled cohort study[J]. Eur J Intern Med, 2015, 26(10):782-786.
- [13] INNOCENTI F, GORI A M, GIUSTI B, et al. Prognostic value of sepsis-induced coagulation abnormalities: an early assessment in the emergency department[J]. Intern Emerg Med, 2019, 14(3):459-466.

(2022-01-11 收稿)