

文章编号 1006-8147(2022)06-0687-04

综述

用于癌症术后光热治疗与组织再生双功能支架的研究进展

范亚茹^{1,2}, 李瑞欣¹ 综述, 刘浩¹, 严颖彬¹ 审校

(1.南开大学附属口腔医院, 天津市口腔医院口腔颌面头颈外科, 天津市口腔功能重建重点实验室, 天津 300041; 2.天津医科大学口腔临床学院, 天津 300070)

摘要 癌症严重威胁着人类健康, 甚至危及生命。如何修复癌症术后组织缺损, 同时预防残余癌细胞复发成为临床上的重大挑战。将光热试剂与三维支架结合制备光热功能化支架, 支架植入术后创面, 一方面接受近红外激光照射产生的光热效应消融残余癌细胞, 另一方面, 支架可刺激缺损周围组织细胞再生。对光热功能化支架在骨肉瘤、皮肤黑色素瘤以及乳腺癌中的应用归纳总结, 分析不同支架材料在不同癌症治疗中的优势, 可为其他肿瘤的治疗提供新思路。

关键词 骨肉瘤; 皮肤黑色素瘤; 乳腺癌; 光热治疗; 光热功能化支架; 组织再生

中图分类号 R739.81

文献标志码 A

目前, 手术仍是癌症治疗的首要方法, 而治疗失败的主要原因是单纯手术往往不能完全去除病灶, 残留的癌细胞容易复发和转移^[1]。辅助放化疗可降低复发率, 但具有明显的不良反应。另外, 术后大面积组织缺损也常常难以自行愈合。因此, 术后癌症复发和大面积组织缺损修复面临着巨大挑战。

随着组织工程技术的发展, 将三维支架作为光热试剂的载体引起了人们对癌症治疗和组织再生的极大兴趣。光热试剂与支架整合可获得一体化光热复合支架, 光热复合支架接受近红外激光照射后, 能将吸收的光能转换为热能, 支架温度升高可消融癌细胞; 另外, 支架还可模拟细胞外基质, 刺激缺损周围组织细胞的黏附、增殖、迁移和分化, 促进创面缺损修复。光热功能化支架应具备以下特性: (1) 高效的光热转换效率。 (2) 良好的生物相容性和最小的炎性反应。 (3) 结构多孔、可控且规则, 利于营养物质运输以及细胞向支架迁移。 (4) 组织生长与支架降解速度相匹配。 (5) 与组织适配的机械性能, 满足各种临床需要。本文综述了常见的光热试剂支架及其在不同类型癌症光热治疗中的应用。

1 骨肉瘤

1.1 生物陶瓷支架 生物陶瓷支架(生物活性玻璃、磷酸钙陶瓷和硅酸钙陶瓷)具有生物相容性、骨导电性、骨诱导性, 并与天然骨无机成分相似, 在骨

组织再生方面受到广泛关注。此外, 生物活性玻璃陶瓷(bioactive glass-ceramic, BGC)溶解释放的 Ca^{2+} 、 Si^{4+} 、 P^{5+} 离子可促进骨再生; 还可将 Cu、Mg、Zn、Fe 和 Mn 等多种元素加入到生物陶瓷中, 通过持续释放离子来增强成骨和血管生成^[2]。

Liu 等^[3]将溶胶-凝胶法与三维打印(three-dimensional printing, 3D printing)技术结合, 制备了掺杂 Cu、Fe、Mn 和 Co 元素的 BGC 支架。其中, 5Cu-BGC、5Fe-BGC 和 5Mn-BGC 支架产生的高温可在体内外有效杀死骨肉瘤细胞; 5Fe-BGC 和 5Mn-BGC 支架还可促进兔骨髓间充质干细胞(BMSCs)的黏附, 刺激成骨细胞的成骨分化。Dang 等^[4]利用溶剂热反应结合 3D 打印, 使 CuFeSe_2 纳米晶体在生物活性玻璃支架的表面原位生长, 赋予支架高效的光热转换效率。另外, 支架释放的 Ca、Si、P、Fe、Cu 和 Se 离子发挥协同作用促进兔 BMSCs 成骨。研究者设计了钙-磷/聚多巴胺纳米层修饰生物活性玻璃支架^[5]、高强度金属铁-生物陶瓷支架^[6]和氧化石墨烯功能化 β -磷酸三钙复合支架^[7], 一方面支架发挥光热或光热联合光动力效应, 诱导骨肉瘤细胞死亡。另一方面, 支架刺激血管形成和 BMSCs 成骨分化, 上调骨形成相关基因, 诱导兔股骨缺损再生。还有研究采用直接浸泡法或水热法结合 3D 打印将光热试剂纳米片整合到生物活性玻璃支架表面, 使支架表现出优异的光热性能, 同时支持兔 BMSCs 的黏附和增殖^[8]。

1.2 有机生物支架 相比于无机生物支架, 有机材料具有更优异的生物相容性和生物降解性。天然聚合物(壳聚糖、胶原蛋白、海藻酸盐、透明质酸和明

基金项目 天津市科技计划项目(19ZXDBSY00070); 国家自然科学基金(11972198); 天津市临床医学重点学科专项(HWZX001)

作者简介 范亚茹(1994-), 女, 硕士在读, 研究方向: 口腔颌面部肿瘤的光热治疗与创面修复; 通信作者: 严颖彬, E-mail: yingbinyan@qq.com。

胶)已广泛应用于骨组织再生^[9]。合成聚合物(聚乳酸-羟基乙酸、聚乳酸、聚己内酯和聚乙烯醇)作为骨支架也被进一步评估^[10]。

Zhao 等^[11]将四氧化三铁纳米粒子和磷酸钆纳米棒加入生物活性壳聚糖,形成复合支架。Lu 等^[12]用镱铁氧体磁性纳米颗粒修饰生物玻璃/壳聚糖支架。两种纳米粒子均赋予支架高效光热转换效率,高温诱导骨肉瘤细胞凋亡。另外,前者支架释放的钆离子不仅诱导巨噬细胞 M2 极化促进血管生成,还可激活骨形态发生蛋白 2(BMP-2)/Smad/Runx2 相关转录因子 2(Runx2)通路;后者磁性复合支架产生的磁场也可激活此通路,促进细胞增殖和颅骨重建。目前报道的复合镁的多孔聚乳酸-羟基乙酸共聚物支架^[13]、SrCuSi₄O₁₀ 纳米片结合聚己内酯支架^[14]和聚多巴胺纳米粒子修饰丝素蛋白支架^[15],对人骨肉瘤细胞具有显著的抑制作用,而且支架中释放的活性离子还可刺激骨组织血管重建。

1.3 水凝胶支架 水凝胶是三维强亲水性聚合物网络,可以吸收大量的水,模仿天然细胞外基质,在保证足够的营养和气体交换的同时,为细胞提供临时的机械支持,允许包裹在水凝胶中的骨细胞生长和分泌新的细胞外基质来恢复骨组织缺损^[16];水凝胶还可装载各种促进骨组织形成的生物活性分子。基于以上优点,水凝胶可作为骨缺损再生研究的候选材料。值得注意的是,水凝胶存在质地脆,机械性能差等缺点,用于骨组织缺损具有一定的挑战性。

为了提高其强度,多数研究在水凝胶中添加羟基磷灰石。Luo 等^[17]将聚多巴胺和顺铂结合羟基磷灰石得到杂化颗粒,然后将其加入氧化海藻酸钠与壳聚糖体系中,构建了可注射的多功能水凝胶支架。近红外光照下水凝胶局部升温,可诱导骨肉瘤细胞凋亡。水凝胶还可促进兔 BMSCs 的黏附和增殖,进一步诱导体内骨缺损再生。Li 等^[18]采用原位自组合法和高温还原反应制备了还原氧化石墨烯薄片复合纳米羟基磷灰石水凝胶支架,支架产生的光热效应可杀死骨肉瘤细胞;另外,支架为兔 BMSCs 的增殖和分化提供支撑,加速大面积颅骨缺损的修复。

2 黑色素瘤

尽管恶性黑色素瘤不是皮肤癌最常见的类型,但它具有较强的侵袭性和致命性。对于黑色素瘤和术后皮肤修复虽各有成熟的治疗方案,但肿瘤与创口的协同治疗仍是临床面临的主要挑战;特别是局部实体瘤的术后治疗,不仅存在肿瘤复发的风险,而且慢性炎症微环境影响大面积组织缺损的愈合^[19]。

2.1 水凝胶支架 水凝胶支架在骨组织修复中已

有介绍,除此之外,水凝胶作为一种很有前途的创面敷料,还可以填补不规则的组织缺损;具有黏附性的水凝胶与缺损处组织附着和黏合,可作为密封剂保护创口免受环境中细菌感染,促使创口正常愈合^[20]。

Zhou 等^[21]将聚多巴胺功能化的生物活性玻璃纳米材料与水凝胶结合,开发了一种用于皮肤黑色素瘤治疗和创口修复的多功能水凝胶支架。复合支架的光热效应不仅可抑制肿瘤体内外生长,还可刺激胶原沉积和血管生成,显著促进皮肤缺损的快速修复与再生。Ma 等^[22]通过 3D 打印制备了硅酸钙纳米线、海藻酸钠和低聚原花青素组成的水凝胶支架。Wu 等^[23]制备了锰掺杂硅酸钙纳米线海藻酸盐水凝胶;水凝胶支架在体内外具有良好的光热治疗效果。前者水凝胶中的低聚原花青素和硅离子的释放,协同促进血管生成和创面再生。后者水凝胶释放的锰和硅元素还可协同促进血管内皮细胞的迁移和增殖,加速皮肤创面愈合。Wang 等^[24]将二氧化钛纳米粒加入壳聚糖中,制备可注射热敏水凝胶,此水凝胶不仅同时具有光热和光动力效应,还可支持正常皮肤细胞的增殖和迁移,促进皮肤缺损修复。

2.2 聚乳酸/聚己内酯支架 聚乳酸和聚己内酯已被美国食品和药物监督管理局批准用于脊柱软硬组织修复^[25]。缓慢降解的聚己内酯和快速降解的聚乳酸混合,获得力学性能优异和形状记忆特性的生物相容性材料,在组织修复方面广受关注。含铜的硫族化合物已被证明具有强烈的近红外吸收能力,是优异的光热转换剂。此外,Cu²⁺不仅可通过加速血管内皮生长因子的表达来促进血管生成,而且还通过上调基质中 Atox1 的表达来促进细胞外基质的成熟,最终加速组织愈合^[26]。因此,含铜基光热材料可能成为一种适合肿瘤消融和皮肤组织重建的选择。

Wang 等^[27]通过静电纺丝制备了硫化铜功能化的聚乳酸/聚己内酯双功能支架。该支架不仅通过光热消融造成皮肤癌细胞高死亡率,还促进正常皮肤细胞的增殖,显著加速体内血管生成和全层皮肤缺损的愈合。Yu 等^[28]将 CaCuSi₄O₁₀ 纳米粒涂覆在静电纺丝聚乳酸/聚己内酯纤维表面,通过高温效应可快速消融体外肿瘤细胞;另外,支架中释放的生物活性 Cu²⁺和 SiO₄⁴⁻,可刺激体内血管生成和再上皮化,促进慢性创口愈合。类似地,Yu 等^[29]利用水热法合成硅酸铜空心微球,并通过静电纺丝技术将其添加到聚乳酸/聚己内酯基质中形成光热功能化支架,用于光热消融肿瘤并修复皮肤创面。Xue 等^[30]将黑磷纳米片嵌入明胶-聚己内酯纳米纤维支架中,可协

同光热治疗和热触发释放阿霉素化疗选择性地杀死黑色素瘤细胞,另外,黑磷纳米片降解产生的磷酸盐/膦酸盐,可激活细胞外信号调节激酶(ERK)1/2和磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路,促进皮肤组织的再生。

3 乳腺癌

目前,手术治疗仍是乳腺癌的标准临床治疗方法,特别是微创性保乳治疗越来越受到重视^[31]。但术后存在局部复发率高,部分脂肪组织丢失等问题。虽然一些方法已经被应用于重建乳房,但形成足够体积的成熟脂肪组织仍然是一个主要问题。因此,研究者开发了用于乳腺癌原位治疗和脂肪组织重建的近红外光响应性光热支架。

3.1 明胶支架 明胶中含有丰富的 Arg-Gly-Asp 序列,可促进细胞黏附,有利于促进创口愈合^[32]。明胶支架还具有与软组织相似的机械特性,可满足脂肪组织重建需要。有研究通过冰模板法将黑磷纳米片或金纳米棒嵌入明胶中制备了多孔复合支架;支架在体内外对乳腺癌细胞均表现出良好的光热消融能力。此外,复合支架还可促进人 BMSCs 的增殖和成脂分化,上调脂肪生成相关基因的表达,促进脂肪组织再生^[33]。

3.2 海藻酸盐支架 海藻酸盐与明胶相比熔点较高,在光热治疗高温条件下,支架不易发生形变。另外,海藻酸盐具有强大的亲水性和优良的生物相容性,特别是海藻酸盐还能激活巨噬细胞,刺激单核细胞产生白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子 α ,促进创口慢性愈合,使其广泛应用于软组织工程和脂肪组织再生研究^[34]。

Liu 等^[35]将聚多巴胺涂在三维明胶/聚己内酯支架上,形成核/壳支架结构。核心凝胶在近红外激光触发的热诱导下内部发生转变,释放阿霉素。光热治疗协同化疗在体内外可有效抑制乳腺癌细胞。相互连接的核/壳支架为体外细胞增殖和体内血管生成提供三维空间,进一步促进创口愈合。Luo 等^[36]采用 3D 打印制备了聚多巴胺修饰的海藻酸盐的双功能水凝胶支架。支架良好的光热效应有效地预防了乳腺癌的局部复发。此外,复合支架具有良好的柔韧性和与正常乳腺组织相似的弹性模量,可促进正常人乳腺上皮细胞的黏附和增殖,具有乳房重建的潜力。

4 总结与展望

光热功能化支架除了在上述癌症治疗中报道较多外,在胶质瘤和口腔鳞状细胞癌中也相关研究。总的来说,光热功能化支架在癌症治疗中的研究蓬

勃发展,尽管近几年取得了部分成就,但应当强调的是,仍有许多挑战和关键问题有待继续研究和解决:(1)评价肿瘤治疗与组织修复效果通常是在两种动物模型分开研究,不能模仿在疾病治疗中的实际情况。因此,未来有待开发一种合适的动物模型,能够同时进行肿瘤治疗和缺损修复的研究,对推进复合支架的临床应用具有重要意义。(2)目前采用的近红外激光大多数为近红外一区(650~1 000 nm),此范围的光照深度有限,而光热治疗对接近皮肤表层的和内镜易检查到的器官或组织表面肿瘤具有较好的应用前景。因此,对于深部肿瘤治疗,应探索在组织中衰减更少、穿透力更强的近红外二区(1 000~1 400 nm)激光。(3)尽管采用生物相容性材料,复合支架的体内降解行为和代谢途径仍需系统研究。(4)不可否认的是,光热诱导的高温杀死癌细胞的同时,不可避免地会影响正常细胞的生存活力。应进一步发展协同治疗策略,如光热治疗联合化疗、光动力治疗、免疫治疗、饥饿疗法等,在联合治疗的基础上降低高温刺激,达到理想的治疗效果。将双功能生物支架用于癌症治疗是一个理想的方法,同时也是一个巨大的挑战,相信随着研究的深入,光热功能化支架终将会为临床所用,这将对癌症治疗产生革命性的影响。

参考文献:

- [1] ZHU X, HENG Y, ZHOU L, et al. A prognostic nomogram for predicting risk of recurrence in laryngeal squamous cell carcinoma patients after tumor resection to assist decision making for postoperative adjuvant treatment[J]. J Surg Oncol, 2019, 120(4): 698-706.
- [2] PANTULA U, ARANGO-OSPINA M, BOCCACCINNI A R. Bioactive glasses incorporating less-common ions to improve biological and physical properties[J]. J Mater Sci Mater Med, 2021, 33(1): 3.
- [3] LIU Y, LI T, MA H, et al. 3D-printed scaffolds with bioactive elements-induced photothermal effect for bone tumor therapy[J]. Acta Biomater, 2018, 73: 531-546.
- [4] DANG W, LI T, LI B, et al. A bifunctional scaffold with CuFeSe₂ nanocrystals for tumor therapy and bone reconstruction[J]. Biomaterials, 2018, 160: 92-106.
- [5] MA H, JIANG C, ZHAI D, et al. A bifunctional biomaterial with photothermal effect for tumor therapy and bone regeneration[J]. Adv Funct Mater, 2016, 26(8): 1197-1208.
- [6] MA H, LI T, HUNA Z, et al. 3D printing of high-strength bioscaffolds for the synergistic treatment of bone cancer[J]. NPG Asia materials, 2018, 10(4): 31-44.
- [7] MA H, LUO J, SUN Z, et al. 3D printing of biomaterials with mussel-inspired nanostructures for tumor therapy and tissue regeneration[J]. Biomaterials, 2016, 111: 138-148.
- [8] PAN S, YIN J, YU L, et al. 2D MXene-integrated 3D-printing scaffolds for augmented osteosarcoma phototherapy and accelerated tissue reconstruction[J]. Adv Sci (Weinh), 2019, 7(2): 1901511.

- [9] SEONG Y J, SONG E H, PARK C, et al. Porous calcium phosphate-collagen composite microspheres for effective growth factor delivery and bone tissue regeneration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 109: 110480.
- [10] JANUARIYASA I K, ANA I D, YUSUF Y. Nanofibrous poly (vinyl alcohol)/chitosan contained carbonated hydroxyapatite nanoparticles scaffold for bone tissue engineering[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 107: 110347.
- [11] ZHAO P, GE Y, LIU X, et al. Ordered arrangement of hydrated GdPO₄ nanorods in magnetic chitosan matrix promotes tumor photothermal therapy and bone regeneration against breast cancer bone metastases[J]. *Chem Eng J (Lausanne, Switzerland; 1996)*, 2020, 381: 122694.
- [12] LU J, YANG F, KE Q, et al. Magnetic nanoparticles modified-porous scaffolds for bone regeneration and photothermal therapy against tumors[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(3): 811-822.
- [13] LONG J, ZHANG W, CHEN Y, et al. Multifunctional magnesium incorporated scaffolds by 3D-printing for comprehensive postsurgical management of osteosarcoma[J]. *Biomaterials*, 2021, 275: 120950.
- [14] YANG C, MA H, WANG Z, et al. 3D printed wesselsite nanosheets functionalized scaffold facilitates NIR- II photothermal therapy and vascularized bone regeneration[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(20): e2100894.
- [15] MIAO H, SHEN R, ZHANG W, et al. Near-infrared light triggered silk fibroin scaffold for photothermal therapy and tissue repair of bone tumors[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(10): 2007188.
- [16] CUI Z, KIM S, BALJON J J, et al. Microporous methacrylated glycol chitosan-montmorillonite nanocomposite hydrogel for bone tissue engineering[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3523.
- [17] LUO S, WU J, JIA Z, et al. An injectable, bifunctional hydrogel with photothermal effects for tumor therapy and bone regeneration[J]. *Macromol Biosci*, 2019, 19(9): e1900047.
- [18] LI D, NIE W, CHEN L, et al. Self-assembled hydroxyapatite-graphene scaffold for photothermal cancer therapy and bone regeneration[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(12): 2003-2017.
- [19] LI L, YU R, CAI T, et al. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106939.
- [20] LIANG Y, ZHAO X, HU T, et al. Adhesive hemostatic conducting injectable composite hydrogels with sustained drug release and photothermal antibacterial activity to promote full-thickness skin regeneration during wound healing[J]. *Small*, 2019, 15(12): e1900046.
- [21] ZHOU L, XI Y, XUE Y, et al. Injectable self-healing antibacterial bioactive polypeptide-based hybrid nanosystems for efficiently treating multidrug resistant infection, skin-tumor therapy, and enhancing wound healing[J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(22): 1806883.
- [22] MA H, ZHOU Q, CHANG J, et al. Grape seed-inspired smart hydrogel scaffolds for melanoma therapy and wound healing[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(4): 4302-4311.
- [23] WU Z, ZHUANG H, MA B, et al. Manganese-doped calcium silicate nanowire composite hydrogels for melanoma treatment and wound healing[J]. *Research (Wash D C)*, 2021, 2021: 9780943.
- [24] WANG X, MA B, XUE J, et al. Defective black nano-titania thermogels for cutaneous tumor-induced therapy and healing[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(3): 2138-2147.
- [25] CHIESA E, DORATI R, PISANI S, et al. Graphene nanoplatelets for the development of reinforced PLA-PCL electrospun fibers as the next-generation of biomedical mats[J]. *Polymers (Basel)*, 2020, 12(6): 1390.
- [26] ZHANG R, JIANG G, GAO Q, et al. Sprayed copper peroxide nanodots for accelerating wound healing in a multidrug-resistant bacteria infected diabetic ulcer[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(37): 15937-15951.
- [27] WANG X, LV F, LI T, et al. Electrospun micropatterned nanocomposites incorporated with CuS nanoflowers for skin tumor therapy and wound healing[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(11): 11337-11349.
- [28] YU Q, HAN Y, TIAN T, et al. Chinese sesame stick-inspired nanofibrous scaffolds for tumor therapy and skin tissue reconstruction[J]. *Biomaterials*, 2019, 194: 25-35.
- [29] YU Q, HAN Y, WANG X, et al. Copper Silicate hollow microspheres-incorporated scaffolds for chemo-photothermal therapy of melanoma and tissue healing[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(3): 2695-2707.
- [30] XUE C, SUTRISNO L, LI M, et al. Implantable multifunctional black phosphorus nanoformulation-deposited biodegradable scaffold for combinational photothermal/ chemotherapy and wound healing[J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120623.
- [31] FAHAD U M. Breast cancer: current perspectives on the disease status[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152: 51-64.
- [32] SHI X, CUI S, Song X, et al. Gelatin-crosslinked pectin nanofiber mats allowing cell infiltration[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 112: 110941.
- [33] SUTRISNO L, CHEN H, CHEN Y, et al. Composite scaffolds of black phosphorus nanosheets and gelatin with controlled pore structures for photothermal cancer therapy and adipose tissue engineering[J]. *Biomaterials*, 2021, 275: 120923.
- [34] VAGHASIYA K, ERAM A, SHARMA A, et al. Alginate microspheres elicit innate m1-inflammatory response in macrophages leading to bacillary killing[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(6): 241.
- [35] LIU C, WANG Z, WEI X, et al. 3D printed hydrogel/PCL core/shell fiber scaffolds with NIR-triggered drug release for cancer therapy and wound healing[J]. *Acta Biomater*, 2021, 131: 314-325.
- [36] LUO Y, WEI X, WAN Y, et al. 3D printing of hydrogel scaffolds for future application in photothermal therapy of breast cancer and tissue repair[J]. *Acta Biomater*, 2019, 92: 37-47.

(2022-03-07 收稿)