

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

基于纳米生物材料的肿瘤乏氧调控与放疗增效研究进展

赵琪, 刘庄

引用本文:

赵琪, 刘庄. 基于纳米生物材料的肿瘤乏氧调控与放疗增效研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(2): 109–114.

ZHAO Qi, LIU Zhuang. Recent Progress in Nano-biomaterials for Tumor Hypoxia Relief and Enhanced Cancer Radiotherapy[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(2): 109–114.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0984>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

基于Web of Science数据库的肿瘤乏氧文献科学计量学分析

Global Status and Trends of Tumor Hypoxia: A Scientometric Analysis

肿瘤防治研究. 2019, 46(12): 1078–1084 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0711>

基于纳米材料的刺激响应策略在肿瘤治疗中的研究进展

Progress of Stimulation Response Strategy Based on Nanomaterials in Tumor Therapy

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 841–846 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0285>

新型二维纳米材料联合超声相关生物医学技术在肿瘤诊疗中的应用进展

Current Application of Two-Dimensional Nanomaterials Combined with Ultrasoundrelated Biomedical Technology in Cancer Therapy and Diagnosis

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 561–566 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1625>

肿瘤疫苗在肺癌治疗中的进展

Advances of Tumor Vaccine in Lung Cancer Therapy

肿瘤防治研究. 2017, 44(6): 437–441 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.16.0904>

靶向超声造影剂在癌症诊疗中的应用前景

Application Perspectives of Targeted Ultrasound Contrast Agents in Diagnosis and Therapy of Cancer

肿瘤防治研究. 2017, 44(5): 360–364 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.05.010>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0984

• 专家论坛 •

基于纳米生物材料的肿瘤乏氧调控与放疗增效研究进展

赵琪, 刘庄

Recent Progress in Nano-biomaterials for Tumor Hypoxia Relief and Enhanced Cancer Radiotherapy

ZHAO Qi, LIU Zhuang

Institute of Functional Nano & Soft Materials (FUNSOM), Soochow University, Suzhou 215123, China

Corresponding Author: LIU Zhuang, E-mail: zliu@suda.edu.cn



刘庄 苏州大学教授, 2004年获北京大学学士学位, 2008年获美国斯坦福大学博士学位, 2009年6月加入苏州大学功能纳米与软物质研究院。近年来在纳米生物医学材料与肿瘤纳米技术领域从事研究, 共发表学术论文300余篇, 论文总引用超过55 000次, SCI H指标=127。2012年获基金委优秀青年基金资助; 2013年入选百千万人才工程国家级人选; 2013年获江苏省杰出青年基金资助; 2015年获国家杰出青年基金资助; 2015年入选中组部万人计划“青年拔尖人才”; 2016年获江苏省科学技术一等奖(第一完成人); 2017年入选中组部万人计划“领军人才”; 2017年入选教育部“长江学者特聘教授”; 2017年获Biomaterials Science Lectureship; 2015年受邀成为英国皇家化学会Fellow (RSC Fellow); 2019年入选美国生物与医学工程学院Fellow (AIMBE Fellow); 2015—2018年连续入选Clarivate Analytics (原Thomson Reuters)发布的“全球高引用科学家名录”(Highly Cited Researchers) (化学、材料领域); 担任生物材料领域国际著名期刊Biomaterials杂志副主编和多家国际主流期刊编委。

Abstract: Radiation therapy is an extensively applied cancer treatment methods in clinic. Radiation therapy can be conducted by either administrating/implanting radioactive isotope agents into the patients to irradiate tumors from inside, or using external beams (e.g. X-ray beams) to irradiate the tumor from the outside. It is well known that oxygen molecules play an important role in enhancing radiation-induced cancer cell killing. However, as most of solid tumors possess hypoxic tumor microenvironment, the tumor hypoxia is well recognized as one of important reasons that lead to the resistance of tumors to radiation therapies. In recent years, owing to the rapid development of biomaterials and nanotechnology, many different strategies have been reported to effectively modulate and reverse the hypoxic tumor microenvironment. In this article, we will summarize various types of nano-biomaterials for tumor hypoxia relief and their application in radiotherapy sensitization, as well as the future clinical translation.

Key words: Nanotechnology; Biomaterials; Tumor hypoxia; Cancer radiotherapy

Funding: National Research Programs from Ministry of Science and Technology of China (No. 2016YFA0201200); National Natural Science Foundation of China (No. 21927803, 52032008); Jiangsu Social Development Project (No. BE2019658)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 放射治疗是临床肿瘤治疗常用的一种治疗策略, 包括将放射性核素注射或植入体内的核素内放疗以及利用外界的射线(如X射线)对肿瘤部位进行照射的外照射放疗两大类。由于氧分子在电离辐射杀伤肿瘤细胞的过程中发挥着重要的作用, 而实体肿瘤内部却普遍存在乏氧的微环境, 肿瘤乏氧是导致其对放疗耐受的重要原因之一。近年来, 随着生物材料和纳米技术的发展, 一系列有效调控和

逆转肿瘤乏氧微环境的技术被报道。

本文将介绍近年来发展的基于纳米生物材料的肿瘤乏氧调控策略及其在放疗增敏中的应用, 并对该类技术未来的临床应用进行展望和讨论。

关键词: 纳米技术; 生物材料; 肿瘤乏氧; 肿瘤放疗

中图分类号: Q819; R730.55



开放科学(资源服务)

标识码(OSID):

收稿日期: 2020-08-21; 修回日期: 2020-11-12
基金项目: 中国科技部国家研究项目(2016YFA0201200); 国家自然科学基金(21927803, 52032008); 江苏省社会发展项目(BE2019658)

作者单位: 215123 苏州, 苏州大学功能纳米与软物质研究院

通信作者: 刘庄(1982-), 男, 博士, 教授, 主要从事生物材料和纳米医学的研究, E-mail: zliu@suda.edu.cn

作者简介: 赵琪(1990-), 女, 硕士, 实验师, 主要从事纳米医学的研究

0 引言

肿瘤放射治疗是利用放射线治疗肿瘤的一种局部治疗方法，其中放射线包括放射性同位素产生的 α 、 β 、 γ 射线和各类X射线治疗机或加速器产生的X射线、电子线、质子束及其他粒子束等。在西方国家，大约70%的癌症患者在治疗癌症的过程中需要用放射治疗^[1]。放射治疗在肿瘤治疗中的作用和地位日益突出，已成为治疗恶性肿瘤的主要手段之一。然而，由于实体肿瘤内普遍存在乏氧的肿瘤微环境，而氧分子在电离辐射杀伤肿瘤细胞的过程中发挥重要作用，导致临床中放疗对乏氧状态下的肿瘤杀伤效率受到一定局限^[2-3]。

近年来，纳米技术与生物材料的发展，为肿瘤乏氧调控带来了一系列创新的工具^[4]。基于纳米材料的肿瘤局部升温治疗或基于纳米药物的肿瘤血管正常化都可以导致肿瘤内血供增加，从而改善肿瘤乏氧并提升肿瘤对放疗的响应^[5-7]。研究者们也开发了一系列携氧纳米载体，可以将氧分子递送到肿瘤内，从而提升肿瘤内氧含量并增敏放疗治疗^[8]。通过将过氧化氢酶或具有过氧化氢酶活性的纳米材料递送到肿瘤内，可以通过催化肿瘤内源性过氧化氢分解产生氧气，从而逆转肿瘤乏氧并增效放疗^[9-10]。除了上述“开源”的策略外，包括本课题组在内的研究者们还发现通过利用纳米药物调控肿瘤细胞能量代谢，降低肿瘤细胞对氧气的消耗，也可以通过“节流”的策略提升肿瘤内氧含量^[11]。综上，纳米生物材料技术为解决实体肿瘤乏氧的问题提出了许多创新的策略，未来的临床转化值得期待。

1 肿瘤乏氧与放疗耐受

在放疗过程中，氧分子会参与电离辐射破坏DNA的过程，其原理有两种解释：（1）X射线等电离辐射可以激活氧分子，产生各种形式的活性氧，而活性氧自由基可以有效破坏包括DNA在内的细胞内各种重要的生物分子。（2）电离辐射可以直接破坏DNA产生，但在乏氧的条件下这种DNA损伤可以被细胞内的DNA修复酶修复，从而导致细胞对放疗耐受；而在氧分子存在的环境中，由于氧分子可以快速与DNA损伤位点反应从而阻止细胞对其的修复，使细胞更容易被射线杀灭^[12]。不论上述哪种原因，都可以解释氧浓度高的细胞会更容易被射线杀灭，而乏氧状态下的肿瘤细胞抵抗电离辐射的能力则会超过含氧量正常细胞数倍。

由于肿瘤的无序生长，血管生成不充分，所以实体肿瘤中大多存在氧缺乏问题。因此，实体肿瘤内缺少氧气是导致肿瘤对临床放射治疗（包括外照射放疗和核素内放疗）耐受的关键原因之一^[2,13]。目前，临床试验中也有在外照射放疗前，利用高压氧舱（hyperbaric oxygen chamber, HBO）技术提升患者肿瘤血液中的氧分压，从而升高肿瘤内的氧含量，以期提升放疗疗效的操作^[14]。但这种高压氧舱技术需要专用的设备，此外在高压状态下患者吸入过量的氧气也有氧中毒的风险（包括中枢型、肺型、溶血型和眼型）。因此，在不引起额外不良反应的前提下，发展安全有效的策略、选择性地提升肿瘤内部的氧含量，提升肿瘤对放射治疗的敏感度，具有重要的临床应用价值。

2 基于纳米生物材料的肿瘤乏氧调控策略

近年来，纳米医学与生物材料技术作为一个交叉学科得到了十分迅猛的发展，各类纳米生物材料在肿瘤诊疗中的应用也得到了广泛的探索^[15-16]。在肿瘤微环境调控方面，国内外多个课题组报道了一系列基于纳米生物材料的肿瘤乏氧调控策略。从改善肿瘤乏氧的思路上看，可以归纳为如下四个主要路径：（1）通过改善肿瘤内血供调控肿瘤乏氧；（2）利用携带氧气的纳米载体将氧分子递送到肿瘤内；（3）催化分解肿瘤内的内源性过氧化氢产生氧气以改善肿瘤乏氧；（4）通过减缓肿瘤细胞的新陈代谢来降低癌细胞氧气消耗，从而提升肿瘤部位的氧含量。在上述四种策略中，前三类策略是“开源”，而最后一类策略则是“节流”。

2.1 通过改善肿瘤内血供调控肿瘤乏氧

当组织的局部温度提升时，血流速度会加快。在过去十年中，各种各样的具有近红外光吸收的纳米材料被用于肿瘤光热治疗，这些吸光纳米材料注射到小鼠体内可以通过被动靶向（基于肿瘤高渗透与滞留效应，即EPR效应）或主动靶向（如基于纳米颗粒表面偶联抗体与肿瘤部位特异性受体的结合）富集于肿瘤部位，在近红外激光的照射下可以选择性地提高肿瘤部位的局部温度，从而实现治疗乃至杀灭肿瘤的目的^[17]。本课题组2015年的一项研究发现基于MnS@Bi₂Se₃纳米材料的光热效应，在低功率光照下可以实现肿瘤部位的温和升温（约43°C）^[18]。有趣的是，我们发现经过温和光热治疗后的肿瘤虽然没有被杀灭，但是其肿瘤内血供可以在光照一段时间后显

著提升，从而使肿瘤从乏氧的状态变为相对富氧的状态。这样处理的肿瘤再经过X射线放疗，可以有效被杀灭，其原因与其内部在放疗前氧含量大幅提升密切相关。随后，国内外团队相继报道了光热治疗协同射线外照射放疗和核素内照射放疗的工作，从多个角度证明了温和肿瘤升温确实可以导致肿瘤内血供的提升和乏氧状态的改善，从而使肿瘤对放射治疗更为敏感^[19-20]。

肿瘤内存在比正常组织更高的间隙压，且肿瘤血管结构不规则，也是导致肿瘤血供不足氧含量低的重要原因。本课题组发现抑制血管生成的小分子药物厄洛替尼在低剂量下可以诱导血管正常化，从而提升肿瘤内的氧含量^[21]。另一方面，通过将可以降解肿瘤内细胞外基质中某些高分子的酶（如透明质酸酶、胶原蛋白酶）导入肿瘤内，部分降解肿瘤内致密的细胞外基质，降低肿瘤间隙压，诱导肿瘤内血管的正常化，从而提高肿瘤血供和氧含量^[22-23]。多项研究发现通过上述诱导肿瘤血管正常化的策略可以有效逆转肿瘤乏氧，进而提升放射治疗杀灭肿瘤的疗效^[6,24]。

2.2 基于纳米载体的肿瘤内氧气递送

由于血液中红细胞内血红蛋白携带氧气的量有一定上限，为了进一步提高对肿瘤内氧气的供给，一种得到广泛报道的策略是开发可以高效携带氧气的纳米载体，并用这些携氧纳米载体将氧气递送到肿瘤内从而提高肿瘤微环境中的氧含量^[25-26]。考虑到血红蛋白是天然的氧气输送蛋白，有课题组开发了基于血红蛋白的纳米载体，可以实现氧分子在这些血红蛋白纳米颗粒上的装载，并通过纳米颗粒的EPR效应被动富集于肿瘤内部，从而有效提升肿瘤的氧含量，逆转乏氧的肿瘤微环境^[27-28]。

另一类得到广泛关注的氧气载体是全氟碳。全氟碳是烃分子中的所有氢原子被氟原子取代而成的化合物，具有较高的化学稳定性和良好的生物相容性。作为非极性分子，氧分子在水中的溶解度很低，但是在全氟碳中却有较高的溶解度。100毫升的全氟化碳能溶氧气约50毫升，是人血载氧能力的1.5倍^[29]。利用这个性质，从上世纪80年代起，研究者们就开发了基于全氟碳的“人造血”制品，用于在血库存量不足时作为人类血液的替代品。目前，已经有个人造血制品进入了临床试验，并在俄罗斯和墨西哥等国家得到了临床批准应用，其安全性也得到了较广泛的证明^[30-31]。

本课题组自2015年起，开发了多种基于全氟碳的纳米载体。例如多种空心无机纳米颗粒，可以

在其空腔中装载全氟碳，进而实现氧气的高效装载。将这些纳米颗粒注射到肿瘤内后，在光照等刺激下氧气将得到释放，从而逆转肿瘤乏氧并增效肿瘤放疗^[5]。在另一项工作中，我们进一步合成了以人血清白蛋白为分散稳定剂的全氟碳纳米乳液，该纳米乳液通过静脉注射到小鼠体内后，在肺部可以快速吸收大量的氧气，并通过血液循环到达全身^[32]。有趣的是，我们发现携带氧气的全氟碳纳米液滴在超声的刺激下可以快速释放氧气。利用这个性质，我们在小鼠肿瘤部位外加超声探头，通过对肿瘤部位的超声刺激，可以诱导全氟碳纳米液滴中氧气在肿瘤内的定点高效释放。释放了氧气的空载全氟碳纳米液滴则可以通过血液循环到肺部重新充氧，如此反复可以在较短的时间内使得肿瘤内部氧含量达到一个极高的水平，进而提高肿瘤对放射治疗的响应。

在此基础上，2017年我们报道了一种基于全氟碳的“纳米红细胞”^[8]，将全氟碳纳米液滴用红细胞膜进行包裹，从而延长了纳米颗粒显著提升的血液循环时间。由于该“纳米红细胞”尺寸较小，可以方便地渗入肿瘤内部，从而可以高效地将氧分子递送到肿瘤内部，改善肿瘤的乏氧状态，提高肿瘤对放疗的敏感度。考虑到上述体系中材料生物安全性好，这类策略未来或有一定的临床转化潜力。

2.3 基于纳米催化剂在肿瘤内产生氧气

上述两个策略都是通过利用红细胞中的血红蛋白或者人造的氧气载体，通过血液循环将氧气递送到肿瘤内部。这一策略的有效性，依然取决于肿瘤内部的血管结构和分布。由于肿瘤细胞特殊的新陈代谢途径，而且在肿瘤内缺乏正常组织中普遍存在的过氧化氢酶，导致了肿瘤内部的过氧化氢堆积，其浓度可以达到数十微摩的水平^[33]。利用这一现象，多项研究发现，通过将过氧化氢酶或者具有过氧化氢酶活性的纳米材料递送到肿瘤内部，可以持续分解肿瘤内源性的过氧化氢产生氧气，从而通过在肿瘤内部持续产生氧气来改善肿瘤乏氧^[10]。这一策略也已被大量文献广泛证明是对放射治疗增敏有效的策略。

2018年本课题组将临床常用的放射性核素碘-131标记在过氧化氢酶上，将其与免疫佐剂CpG以及海藻酸钠组合得到复合注射液并原位注射到肿瘤内部^[34]。由于海藻酸钠在局部注射后可以和肿瘤细胞间隙液中的钙离子结合快速形成凝胶，将碘-131标记的过氧化氢酶固定在肿瘤内，从而

增强其效果并且降低对正常器官的辐射。与此同时,过氧化氢酶可以持续催化分解肿瘤微环境中的过氧化氢,通过原位产生氧气改善肿瘤乏氧以增强放疗疗效。此策略可以用较低的碘-131放射性剂量下通过单次注射在小鼠肿瘤模型、人源异种移植模型以及兔肿瘤模型上完全杀灭原位实体瘤。这种增效的放射治疗可以进一步与免疫治疗联合。该体系中的免疫佐剂CpG有免疫刺激的功能,从而显著增强放疗后肿瘤残留物中的肿瘤相关性抗原的免疫原性,在体产生“肿瘤疫苗”(肿瘤特异性免疫反应)。通过进一步联用免疫检查点疗法,可以通过激活机体自身的免疫系统追击远端转移的肿瘤细胞,有效抑制肿瘤转移,并产生免疫记忆效应阻止肿瘤复发。

类似的策略对于外照射放疗也可以适用。2016年,本课题组报道了一种包裹过氧化氢酶的TaOx空心纳米颗粒^[35]。该纳米颗粒一方面通过Ta元素吸收X-射线增强肿瘤内部辐照能量沉积的作用实现的放疗增敏,另一方面该纳米反应器可以持续分解肿瘤内源性过氧化氢产生氧气从而进一步增效X-射线放疗。后续本课题组进一步报道了一种基于PLGA高分子的空心纳米颗粒,在纳米颗粒内部装载过氧化氢酶,并在颗粒的壳层装载咪喹莫特免疫佐剂^[36]。该纳米颗粒一方面可以通过过氧化氢酶改善肿瘤乏氧增敏放疗,另一方面可以通过免疫刺激放大放射治疗后产生的远端免疫效应,抑制远端没有被照射的肿瘤的生长。

除了过氧化氢酶外,一些无机纳米材料如二氧化锰(MnO_2)也可以有类似的酶活性,并被用于放疗增敏。有课题组报道 MnO_2 纳米材料是一种很好的放疗增敏纳米材料^[37-38]。在中性条件下, MnO_2 可以催化过氧化氢分解得到氧气;在弱酸性条件下, MnO_2 会直接与质子反应得到氧气。因此,将 MnO_2 纳米材料导入肿瘤内也可以显著提升肿瘤内部的氧含量,从而增强放射治疗疗效。

2.4 基于纳米药物的肿瘤内新陈代谢调控逆转肿瘤乏氧

在上述三个策略中,整体思路是通过给肿瘤内部“补充”氧气来逆转肿瘤乏氧,都是属于“开源”的策略。由于肿瘤细胞生长快速,其新陈代谢会消耗更多的氧气,这也是导致肿瘤乏氧的一个重要原因。近年来,人们发现一些药物可以对细胞的能量代谢产生作用,从而被用于对肿瘤微环境的调控^[39]。例如,二甲双胍作为一种被临床广泛使用的2型糖尿病治疗药物,可以有效调节细胞的

能量代谢。本课题组一项研究表明,装载二甲双胍的纳米脂质体静脉注射到荷瘤小鼠体内后可以在小鼠肿瘤内富集,释放二甲双胍调节肿瘤细胞的能量代谢,通过降低肿瘤内部的氧消耗可以有效缓解肿瘤乏氧,从而进一步增强放射治疗对肿瘤的杀伤效果^[40]。国内外多个课题组的研究中也发现了类似的现象^[11,41-42]。这种通过“节流”的方式改善肿瘤乏氧,未来或许可以与上述“开源”的策略配合使用,从而更大限度地提升肿瘤内的氧富集,实现高效的肿瘤放射治疗。

3 总结与展望

近年来,国内外对基于生物材料和纳米技术的肿瘤乏氧调控和放射治疗增敏进行了广泛的研究,并取得了令人鼓舞的动物实验结果。本文对近年来报道较多的纳米生物材料改善肿瘤乏氧的策略进行了初步的分类,各类策略都具有各自的优点和不足:通过提升肿瘤内血液供给(如血管正常化)的策略来提升肿瘤含氧量的策略,其效率还是受限于肿瘤内血管的密度以及红细胞的携氧能力;通过携带氧气的纳米载体(例如全氟碳纳米液滴)可以突破血红细胞本身的携氧能力,并通过外界刺激(如超声)实现肿瘤内的氧气定点释放,但是该策略的效率依然受到瘤内血管密度的限制,且作用时间往往存在一定局限;通过在肿瘤内注射或固定过氧化氢酶或具有过氧化氢酶活性的纳米材料,可以直接在肿瘤内部不依赖血供改善肿瘤乏氧,且作用时间可以比较长,但这一策略改善肿瘤乏氧的上限受到肿瘤内过氧化氢浓度的限制;利用纳米载体将二甲双胍等可以调控细胞能量代谢的药物递送到肿瘤,通过减缓肿瘤内氧消耗来缓解肿瘤乏氧,但其效率和作用持续时间依然有一定局限。

基于各种不同的肿瘤乏氧调控策略,未来用于放疗增敏应用的临床转化可以针对临床应用的实际场景来选择不同的肿瘤乏氧改善策略。例如,对于需要短时间高剂量的外照射放疗,可以考虑选择在照射前利用改善肿瘤血供或注射氧气载体的方式在较短的时间内让肿瘤内氧浓度保持在峰值并接受治疗。而对于需要长时间持续作用的核素内放疗(如植入式放射性粒子治疗),则需要持续地调控乏氧的肿瘤微环境,该场景下基于过氧化氢酶催化原位产生氧气的策略或许更为有利。通过调控能量代谢来缓解肿瘤乏氧,未来或许可以作为一种辅助手段,单独使用或与其他手

段配合，在增敏放疗中得到更有效的应用。此外，在临床前动物模型实验中，发现乏氧改善对肿瘤放疗增效显著，而增加供血和供氧是否会有促进肿瘤生长加快的风险，在未来临床方案设计中也需要考虑（如在肿瘤乏氧改善后立刻实施放疗）。

另一方面，放疗诱导的肿瘤细胞免疫原性细胞死亡和抗肿瘤免疫学效应也在基础研究和临床观察中被广泛认知^[43-45]。肿瘤乏氧的改善不仅可以通过提升射线对肿瘤的直接杀灭来提升放疗的疗效，还对于逆转肿瘤内免疫抑制环境具有显著功能^[46]。有研究表明肿瘤内氧含量的增加可以有助于CD8⁺T细胞在肿瘤内的浸润和活化，诱导肿瘤相关巨噬细胞从免疫抑制的M2亚型向促炎性抗肿瘤M1亚型的极化^[47-48]。这些效应与放疗的免疫学效应综合作用，对于提升乏氧改善后肿瘤放疗的整体疗效也具有重要的价值，这方面的研究还值得进一步深入探讨。

综上所述，当前报道的多种基于纳米生物材料的肿瘤乏氧调控策略中，使用的材料体系也是基于生物安全性良好的高分子材料、生物大分子或临床批准的小分子药物，临床转化可行性强。然而，目前上述策略和技术的研究基本都停留在临床前动物实验的阶段，未来的临床转化和应用还需要临床工作者、制药企业以及基础研究团队的共同努力。如果能够通过对肿瘤乏氧的调控增强放疗疗效，则有望在不引起额外不良反应的前提下提升目前临床上放疗的有效性，这将具有重要的临床价值。

参考文献：

- [1] Begg AC, Stewart FA, Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(4): 239-253.
- [2] Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, et al. Imaging hypoxia to improve radiotherapy outcome[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(12): 674-687.
- [3] Moeller BJ, Richardson RA, Dewhirst MW. Hypoxia and radiotherapy: opportunities for improved outcomes in cancer treatment[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(2): 241-248.
- [4] Zhang C, Yan L, Gu Z, et al. Strategies based on metal-based nanoparticles for hypoxic-tumor radiotherapy[J]. *Chem Sci*, 2019, 10(29): 6932-6943.
- [5] 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, 28(14): 2716-2723.
- [6] Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy[J]. *Nat Med*, 2001, 7(9): 987-989.
- [7] Li W, Zhao X, Du B, et al. Gold nanoparticle-mediated targeted delivery of recombinant human endostatin normalizes tumour vasculature and improves cancer therapy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30619.
- [8] Gao M, Liang C, Song X, et al. Erythrocyte-Membrane-Enveloped Perfluorocarbon as Nanoscale Artificial Red Blood Cells to Relieve Tumor Hypoxia and Enhance Cancer Radiotherapy[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(35). Epub 2017 Jul 19.
- [9] Zhang R, Song X, Liang C, et al. Catalase-loaded cisplatin-prodrug-constructed liposomes to overcome tumor hypoxia for enhanced chemo-radiotherapy of cancer[J]. *Biomaterials*, 2017, 138: 13-21.
- [10] Chen Y, Zhong H, Wang J, et al. Catalase-like metal-organic framework nanoparticles to enhance radiotherapy in hypoxic cancer and prevent cancer recurrence[J]. *Chem Sci*, 2019, 10(22): 5773-5778.
- [11] Zannella VE, Dal Pra A, Muaddi H, et al. Reprogramming metabolism with metformin improves tumor oxygenation and radiotherapy response[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(24): 6741-6750.
- [12] Lomax ME, Folkes LK, O'neill P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2013, 25(10): 578-585.
- [13] Dewhirst MW, Cao Y, Moeller B. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(6): 425-437.
- [14] Moen I, Stuhr LE. Hyperbaric oxygen therapy and cancer—a review[J]. *Target Oncol*, 2012, 7(4): 233-242.
- [15] Xin Y, Yin M, Zhao L, et al. Recent progress on nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy[J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14(3): 228-241.
- [16] Aghebati-Maleki A, Dolati S, Ahmadi M, et al. Nanoparticles and cancer therapy: Perspectives for application of nanoparticles in the treatment of cancers[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 1962-1972.
- [17] Cheng L, Wang C, Feng L, et al. Functional nanomaterials for phototherapies of cancer[J]. *Chem Rev*, 2014, 114(21): 10869-10939.
- [18] Song G, Liang C, Gong H, et al. Core-shell MnSe@ Bi2Se3 fabricated via a cation exchange method as novel nanotheranostics for multimodal imaging and synergistic thermoradiotherapy[J]. *Adv Mater*, 2015, 27(40): 6110-6117.
- [19] Wang Y, Wu Y, Liu Y, et al. BSA-mediated synthesis of bismuth sulfide nanotheranostic agents for tumor multimodal imaging and thermoradiotherapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2016, 26(29): 5335-5344.
- [20] Wang Y, Song S, Lu T, et al. Oxygen-supplementing mesoporous polydopamine nanosponges with WS2 QDs-embedded for CT/MSOT/MR imaging and thermoradiotherapy of hypoxic cancer[J]. *Biomaterials*, 2019, 220: 119405.
- [21] Chen Q, Xu L, Chen J, et al. Tumor vasculature normalization by orally fed erlotinib to modulate the tumor microenvironment for enhanced cancer nanomedicine and immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2017, 148: 69-80.

- [22] Gong H, Chao Y, Xiang J, et al. Hyaluronidase to enhance nanoparticle-based photodynamic tumor therapy[J]. *Nano Lett*, 2016, 16(4): 2512-2521.
- [23] Liu J, Tian L, Zhang R, et al. Collagenase-encapsulated pH-responsive nanoscale coordination polymers for tumor microenvironment modulation and enhanced photodynamic nanomedicine[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(50): 43493-43502.
- [24] Fokas E, Im JH, Hill S, et al. Dual inhibition of the PI3K/mTOR pathway increases tumor radiosensitivity by normalizing tumor vasculature[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(1): 239-248.
- [25] Graham K, Unger E. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 6049-6058.
- [26] Feng L, Betzer O, Tao D, et al. Oxygen nanoshuttles for tumor oxygenation and enhanced cancer treatment [J]. *CCS Chem*, 2019, 1(3): 239-250.
- [27] Murayama C, Kawaguchi AT, Ishikawa K, et al. Liposome-encapsulated hemoglobin ameliorates tumor hypoxia and enhances radiation therapy to suppress tumor growth in mice[J]. *Artif Organs*, 2012, 36(2): 170-177.
- [28] Wu W, Yang Q, Tao Li, et al. Hemoglobin-based oxygen carriers combined with anticancer drugs may enhance sensitivity of radiotherapy and chemotherapy to solid tumors[J]. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*, 2009, 37(4): 163-165.
- [29] Castro CI, Briceno JC. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: review of products and trials[J]. *Artif Organs*, 2010, 34(8): 622-634.
- [30] Lowe KC. Perfluorinated blood substitutes and artificial oxygen carriers[J]. *Blood Rev*, 1999, 13(3): 171-184.
- [31] Kuznetsova IN. Perfluorocarbon emulsions: stability in vitro and in vivo (a review) [J]. *Pharma Chem J*, 2003, 37(8): 415-420.
- [32] Song X, Feng L, Liang C, et al. Ultrasound triggered tumor oxygenation with oxygen-shuttle nanoperfluorocarbon to overcome hypoxia-associated resistance in cancer therapies[J]. *Nano Lett*, 2016, 16(10): 6145-6153.
- [33] Chen Q, Liang C, Sun X, et al. H₂O₂-responsive liposomal nanoprobe for photoacoustic inflammation imaging and tumor theranostics via in vivo chromogenic assay[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(21): 5343-5348.
- [34] Chao Y, Xu L, Liang C, et al. Combined local immunostimulatory radioisotope therapy and systemic immune checkpoint blockade imparts potent antitumour responses[J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(8): 611-621.
- [35] Song G, Chen Y, Liang C, et al. Catalase-Loaded TaO_x Nanoshells as Bio-Nanoreactors Combining High-Z Element and Enzyme Delivery for Enhancing Radiotherapy[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(33): 7143-7148.
- [36] Chen Q, Chen J, Yang Z, et al. Nanoparticle-enhanced radiotherapy to trigger robust cancer immunotherapy[J]. *Adv Mat*, 2019, 31(10): e1802228.
- [37] Cho MH, Choi ES, Kim S, et al. Redox-responsive manganese dioxide nanoparticles for enhanced MR imaging and radiotherapy of lung cancer[J]. *Front Chem*, 2017, 5: 109.
- [38] Gong F, Chen J, Han X, et al. Core-shell TaO_x@ MnO₂ nanoparticles as a nano-radiosensitizer for effective cancer radiotherapy[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(15): 2250-2257.
- [39] Liu J, Chen Q, Feng L, et al. Nanomedicine for tumor microenvironment modulation and cancer treatment enhancement [J]. *Nano Today*, 2018, 21: 55-73.
- [40] Song X, Feng L, Liang C, et al. Liposomes co-loaded with metformin and chlorin e6 modulate tumor hypoxia during enhanced photodynamic therapy[J]. *Nano Res*, 2017, 10(4): 1200-1212.
- [41] De Bruycker S, Vangestel C, Staelens S, et al. Effects of metformin on tumor hypoxia and radiotherapy efficacy: a [18F] HX4 PET imaging study in colorectal cancer xenografts[J]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1): 74.
- [42] Yang Z, Chen Q, Chen J, et al. Tumor-pH-responsive dissociable albumin-tamoxifen nanocomplexes enabling efficient tumor penetration and hypoxia relief for enhanced cancer photodynamic therapy[J]. *Small*, 2018, 14(49): e1803262.
- [43] Yang X, Gao L, Guo Q, et al. Nanomaterials for radiotherapeutics-based multimodal synergistic cancer therapy[J]. *Nano Res*, 2020, 13: 2579-2594.
- [44] 王松, 李兴川, 刘兆辰. 放疗联合PD1/PD-L1抑制剂抗肿瘤治疗 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(2): 261-264. [Wang S, Li XC, Liu ZC. Radiotherapy in combination with PD1/PD-L1 blockade for cancer treatment[J]. *Zhongguo Lin Chuang Yan Jiu*, 2020, 33(2): 261-264.]
- [45] 于金明, 滕菲菲. 放疗与免疫治疗联合应用的相关机制及研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(9): 547-550. [Yu JM, Teng FF. Mechanisms and challenges in joint application of radiotherapy and cancer immunotherapy[J]. *Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang*, 2014, 41(9): 547-550.]
- [46] Zeng X, Yan S, Chen P, et al. Modulation of tumor microenvironment by metal-organic-framework-derived nanoenzyme for enhancing nucleus-targeted photodynamic therapy[J]. *Nano Res*, 2020, 13(6): 1527-1535.
- [47] 肖俊娟, 李岩, 梁婧. 乏氧微环境与肿瘤免疫应答[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(1): 31-33. [Xiao JJ, Li Y, Liang J. Hypoxic tumor microenvironment and immune response[J]. *Guo Ji Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2017, 44(1): 31-33.]
- [48] Park JE, Dutta B, Tse SW, et al. Hypoxia-induced tumor exosomes promote M2-like macrophage polarization of infiltrating myeloid cells and microRNA-mediated metabolic shift[J]. *Oncogene*, 2019, 38(26): 5158-5173.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

赵 琦: 资料收集与分析, 论文撰写
刘 庄: 论文审核