

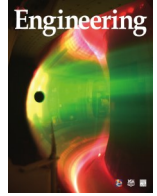


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/eng](http://www.elsevier.com/locate/eng)



Research  
Medical Engineering—Review

## 纳米技术和纳米医学——肺癌诊断和治疗的希望之路

尹伟<sup>a,b</sup>, 潘峰<sup>c</sup>, 朱俊杰<sup>c</sup>, 徐军武<sup>d</sup>, Diego Gonzalez-Rivas<sup>c,e</sup>, Meinoshin Okumura<sup>f</sup>, 唐志勇<sup>g</sup>, 杨洋<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering (Wuhan University), Ministry of Education, Hospital of Stomatology, School of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, China

<sup>b</sup> Department of Biomedical Data Science, Geisel School of Medicine, Dartmouth College, Hanover, NH 03756, USA

<sup>c</sup> Department of Thoracic Surgery, Shanghai Pulmonary Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200433, China

<sup>d</sup> Tus-Medical Health Technology Investment (Jiaxing) Co., Ltd., Jiaxing 314033, China

<sup>e</sup> Minimally Invasive Thoracic Surgery Unit (UCTMI), Hospital San Rafael, Coruña 15006, Spain

<sup>f</sup> Osaka Toneyama Medical Center, Osaka 560-8552, Japan

<sup>g</sup> CAS Key Laboratory of Nanosystem and Hierarchical Fabrication, National Center for Nanoscience and Technology, Beijing 100190, China

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 11 December 2019

Revised 1 April 2020

Accepted 24 April 2020

Available online 7 October 2021

#### 关键词

纳米医学

肺癌

诊断

治疗

### 摘要

肺癌是全球最常见的癌症,五年总生存率非常低。肺癌的常规诊断和治疗策略具有内在局限性,这就推动了纳米技术和纳米医学方法的发展,以提高早期诊断率并开发更有效、更安全的肺癌治疗方案。癌症纳米医学旨在根据每个患者独特的生理和病理特征(在基因组和蛋白质组水平上)来制定药物递送、诊断和治疗方案,在该领域引起广泛关注。尽管纳米医学技术在肺癌的科学研究中获得成功应用,但由于对纳米技术与生物学之间的相互作用知之甚少,以及毒理学、药理学、免疫学和纳米颗粒的大规模制造等方面的挑战,使得纳米医学方法的临床转化仍然具有挑战性。在本文中,我们强调了用于肺癌治疗的纳米医学的发展和机遇,并展望了该领域的前景,以及讨论了其在临床转化中面临的挑战。

© 2021 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. 引言

尽管肺癌检测和治疗取得了长足进展,但由于未能及早检测肺癌的发生以及晚期患者缺乏有效的治疗方法,肺癌仍然是世界上最致命的癌症。肺癌是北美洲和亚洲最常见的新诊断癌症类型[1-2]。肺癌检测的主要困难是现有的检测方法,包括支气管活检和计算机断层扫描(CT)在很大程度上取决于肿瘤大小,并且需要特定的医疗设备,使得检测成本过高。纳米技术为新的检测方法带来希望,因为纳米颗粒(NP)表面可以进行旨在增强与肿瘤

细胞中过度表达受体结合的修饰,所以在用作癌症成像造影剂时,可以提高癌症检测方法的灵敏度和特异性[3-4]。此外,使用纳米颗粒的微流体阵列和基于阵列的传感方法是有前途的新型癌症诊断方法,具有超低检测阈值以及测定时间短、通量高和样本用量少的特点[5-6]。

纳米颗粒还可用于改善肺癌治疗。精准纳米药物具有独特的性质,包括纳米级尺寸、高表面积与体积比以及有利的理化特性,可用于调节癌症药物的药代动力学和药效学特征,提高其治疗效果。这些特性是当前精准药物(PM)[7,10]所必须具备的,因为许多精准药物(如基于

\* Corresponding author.

E-mail address: [timyangsh@tongji.edu.cn](mailto:timyangsh@tongji.edu.cn) (Y. Yang).

核酸的疗法和抗体)的靶向能力和血浆稳定性较差、药代动力学特性欠佳,以及药物产生的免疫毒性阻碍了药物的临床转化[11-12]。

越来越多的研究表明,精准纳米医学技术对肺癌的早期诊断和靶向治疗具有潜在的益处。因此,有必要撰写一篇综述以更全面地了解这些新策略。

## 2. 肺癌个体化诊断

### 2.1. 用于肺癌体内诊断的纳米技术

成功的肺癌早期诊断可以提高存活率。传统的医学成像技术,如磁共振引导聚焦超声手术(MRgFUS)受磁共振成像(MRI)对小肿瘤可视化不敏感的限制[13]。纳米颗粒可用作成像造影剂,以提高分辨率并改善病变的解剖学定义。最近,Wang等[14]构建了一个具有主动靶向能力、集治疗诊断于一体的超顺磁性氧化铁(SPIO)纳米材料,以提高临床MRgFUS系统的成像灵敏度和能量沉积效率。这些聚乙二醇(PEG)(胸腔积液G)化的SPIO纳米颗粒的表面修饰有抗表皮生长因子受体(EGFR)单克隆抗体,用于将纳米颗粒靶向递送至过表达EGFR的肺癌细胞。研究人员证明,使用这些纳米颗粒显著提高了MRI灵敏度,可以在大鼠模型中观察EGFR过表达的肺癌细胞。

量子点(QD)是半导体纳米晶体(尺寸为2~100 nm),具有独特的光学和电学特性。与有机染料分子相比,量子点的荧光强度高和光化学耐受性好的特点使其有望用于荧光成像领域[15]。近红外(NIR)发射量子点具有高摩尔激发系数,特别适用于体内全身成像技术,因为NIR光比可见光谱中的光能更深地穿透身体。Papagiannaros等[16]制备了一种靶向肿瘤的近红外光成像剂,该成像剂由肿瘤特异性单克隆抗核小体抗体2C5与含量子点的聚合物胶束偶联而成。他们证明这种荧光成像分子表现出优异的成像特性,注射后1 h,肿瘤荧光强度是非靶向、量子点负载的胸腔积液G-聚乙烯胶束的两倍。

除了探索开发单一、强大的成像模式外,研究人员还尝试通过集成多种成像技术来开发多模式方法,以克服每种技术的缺点[17]。例如,Xiao等[18]将钆掺杂的介孔二氧化硅纳米粒子(MSN)和金纳米粒子(Au纳米颗粒)整合到单个纳米系统( $Gd_2O_3@MCM-41@Au$ )中,发现 $Gd_2O_3@MCM-41@Au$ 是有效的MRI成像剂,并成功靶向EGFR分子,用于表面增强拉曼散射(SERS)检测。

### 2.2. 用于肺癌体外诊断的纳米技术

准确的诊断需要确定如何以及在何处收集活检组织样本。分子生物学的重大进展已经允许从体液中捕获和分析肿瘤衍生物[19-20]。现在可以在DNA、RNA和蛋白质水平上识别临床相关的变化[21]。因此,医生在评估肺癌患者时有多种活检选择,包括肺部病变、外周血和胸腔积液(PE)。对于人群筛查,首选无创分析,如外周血检测,因为可能无法获得每个人的组织进行检测。近年来,纳米技术为实现准确诊断所必需的高灵敏度和高特异性做出了巨大贡献。纳米颗粒具有大的表面积,可以与多种诊断试剂连接,提高了诊断的效率和灵敏度。与传统的基于聚合酶链反应(PCR)的测序技术相比,使用纳米颗粒的微流体技术和基于阵列的传感技术是癌症诊断的替代方案。

#### 2.2.1. 外周血肿瘤来源DNA

在外周血中检测到的与宿主共享遗传信息的细胞外DNA被称为无细胞DNA(cfDNA)[22],而源自肿瘤细胞的cfDNA被称为循环肿瘤DNA(ctDNA)。目前,ctDNA释放到血液中的确切机制仍然未知。ctDNA被认为是从凋亡和坏死的肿瘤细胞中释放出来的,或者是从活的肿瘤细胞中分泌出来的[23]。与健康对照相比,癌症患者的cfDNA和ctDNA含量均增加[24]。由于ctDNA携带了肿瘤进化过程中出现的基因组变异和异质性,因此ctDNA监测为监测癌症患者的肿瘤状态、进展和治疗耐药性的发生提供了一条可行途径。

为了实现使用ctDNA监测肿瘤进展的目标,首先必须从外周血样本中富集ctDNA。外周血中的cfDNA和ctDNA分子量都比较小,从外周血中分离和提取DNA的常规方法更适合中等和高分子量的DNA分子,因此需要改进富集技术。此外由于个体差异,cfDNA中ctDNA的比例差异很大。因此,还需要分离方法来区分ctDNA和cfDNA。幸运的是,技术进步已经促进了ctDNA的富集[25-26]。已经开发出使用特定标记物的纳米材料来富集ctDNA,如上皮细胞黏附分子(EpCAM)和细胞角蛋白(CK)。

针对该方案,研究人员开发了具有生物相容性的、与聚合物纳米颗粒和免疫磁珠相结合的金纳米颗粒[27-29]。此外,具有更大表面积的纳米结构材料,如纳米管、纳米柱、纳米线和纳米纹理表面,可以促进与生物分子的相互作用,从而形成能够捕获或分离ctDNA的生物传感平台。例如,在与适配体连接后,纳米形貌底物获得功能,能够选择性地捕获超过90%的癌细胞[30]。纳米结构的电子材料[31],如电活性导电聚合物聚吡咯[32]和涂有聚吡咯的

金 (Au) 纳米线[33], 也能够高效率地分离 ctDNA, 产率高、纯度好。

早期肺癌检测只是 ctDNA 分析的一种潜在应用。ctDNA 可以揭示与肺癌相关的遗传变异, 并提高诊断的可靠性。迄今为止, 一些研究人员已经成功地富集了 ctDNA, 用于在肺癌患者中进行分子基因分型分析[34-35]。嵌入微流控芯片中的硅纳米线材料 (SiNS) (图1), 结合合理设计的、基于细胞的、通过指数富集 (SELEX) 的衍生适配体的配体系统进化, 成功增强了差异捕获非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的循环肿瘤细胞[36]的能力。

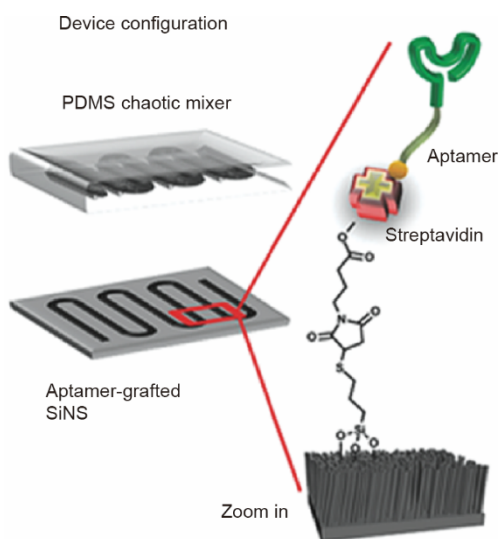


图1. 用于富集循环肿瘤细胞的微流控芯片结构示意图, 该芯片由核酸适配体交联的硅纳米线材料和富载聚二甲基硅氧烷的混沌器组成[36]。

### 2.2.2. 胸腔积液中的肿瘤来源 DNA

胸腔积液的出现是肺癌常见的临床表现。这种积聚在胸膜腔中的多余液体含有肿瘤来源的DNA。胸腔积液检测是分析肺癌分子图谱的实用方法[37]。此外, 在一些患者中, 胸腔积液是疾病的初始症状, 因此提供了检测肿瘤来源DNA的早期机会。

从胸腔积液中富集肿瘤来源的DNA可能很困难, 因为胸腔积液通常包含各种炎症和间皮细胞。分离肿瘤来源DNA的现有策略依赖于涂片或细胞块的宏观切片、手动显微切片或激光捕获显微切片。之前已经描述了几个使用这些策略的成功案例[38-39]。

### 2.2.3. 外泌体

外泌体的大小为30~150 nm, 并在多泡内体 (MVE) 和质膜之间的融合过程中被释放[40]。外泌体可以通过调节细胞通信来改变各种细胞的功能。之前的一项研究表明, 外泌体可能通过调节肿瘤免疫反应、转移前微环境和

化疗耐药性来参与致癌过程[41]。因此, 外泌体是诊断和治疗干预的潜在特异性靶点。此外, 外泌体已经从外周血中被鉴定和富集[42], 因此可能是临床适用的癌症分析样本。

目前的外泌体分离方法, 如蔗糖梯度超速离心和超滤过度依赖多步超速离心过程, 这些方法既烦琐又耗时, 并且在区分外泌体与其他生物材料方面效率低下。与现有的ctDNA分离和富集技术类似, 正在开发微流体技术来捕获外泌体。这些技术具有样品量要求小、成本低、操作时间短和灵敏度高优点[43]。靶向外泌体的捕获取决于使用抗体功能化的微流体通道, 以增强它们对靶向外泌体的亲和力。例如, He等[44]通过将基于磁珠的策略与多步分析相结合, 开发了一个集成的微流体外泌体分析平台 (图2)。该装置通过直接探测血浆外泌体, 成功评估了非小细胞肺癌患者中胰岛素样生长因子1受体 (IGF-1R) 的总表达和磷酸化水平。除了特异性抗体外, 适配体[45]、PEG化脂质[46]和氧化石墨烯/聚多巴胺 (GO/PDA) 纳米界面[47]作为配体也表现出令人满意的性能。适配体在各种溶液中特别稳定, 包括在各种盐浓度, 以及各种离子和变性条件下。此外, 癌细胞可以根据物理可塑性和直径进行分类。

## 3. 肺癌精准纳米医学

与抑制所有细胞增殖的化疗方法相比, 靶向癌症治疗通过靶向参与肿瘤发生的特定分子来特异性、准确地抑制肿瘤。有效和精确地将药物输送到目标病变部位是靶向治疗成功的关键因素。

### 3.1. 药物输送

纳米材料独特的物理化学特性使其成为靶向治疗癌症的药物和药物递送系统 (DDS) 的首选[48]。癌症表现出不规则的细胞生长, 这得益于高度多孔的新血管网络的发展, 且内皮细胞之间具有大空间。利用正常组织和肿瘤组织之间的解剖学和病理生理学差异, 人们设计出纳米药物, 可在血液中长期循环并通过增强渗透性和保留 (EPR) 效应在肿瘤部位积聚[49]。此外, 基于纳米的药物递送系统, 因其克服与化疗药物的溶解性、稳定性、扩散性、血液循环半衰期和免疫原性相关的问题, 以及提高癌症治疗过程中药物释放的特异性而受到关注[50]。目前, 纳米药物递送系统除了包括金纳米颗粒、多孔二氧化硅纳米颗粒和金属有机骨架等无机纳米材料外, 还包括常规脂质体、聚合物纳米颗粒、树枝状聚合物和胶束。此外, 基

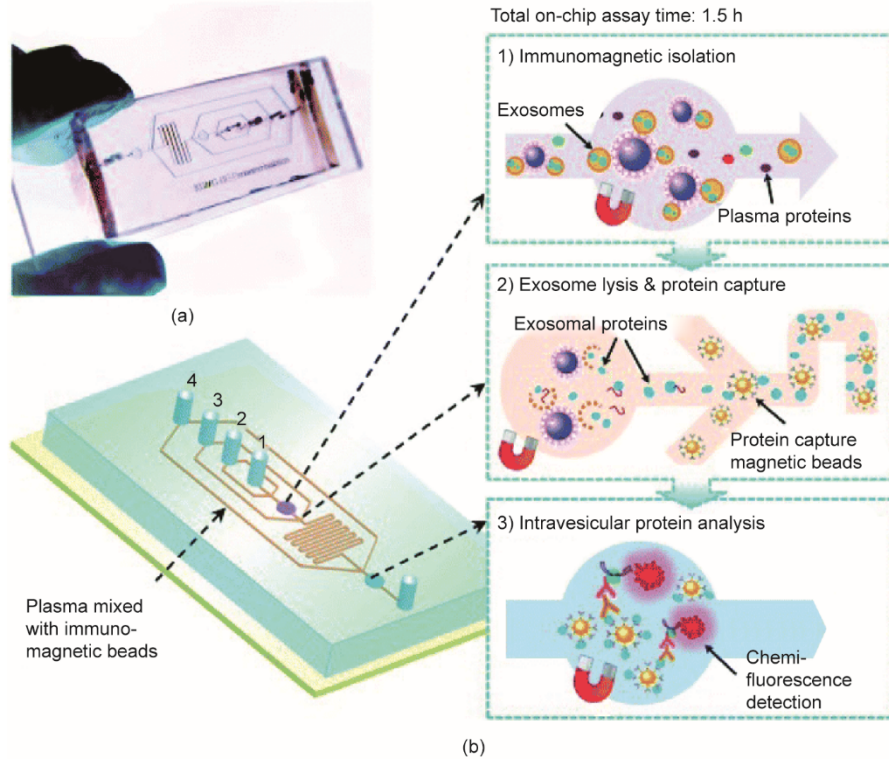


图2. 一个用于非小细胞肺癌患者外泌体分析的微流体外泌体分析平台[44]。(a) 包含一个用于外泌体分析的微通道网络的聚二甲基硅氧烷芯片；(b) 一个集成了外泌体免疫磁珠分离、外泌体裂解、蛋白质捕获和蛋白质分析的微流体外泌体分析平台。

于无机纳米颗粒成像造影剂的良好物理化学、生物化学和电学特性，正电子发射断层扫描（PET）、MRI 和单光子发射计算机断层扫描（SPECT）的灵敏度得以提升，可以在治疗过程中实时观察癌症进展。

### 3.1.1. 金纳米粒子

已确认的与非小细胞肺癌相关的驱动基因是首要的治疗目标。近几十年来，无机纳米颗粒已被广泛研究用作靶向癌症治疗的药物或药物递送系统[51]，金纳米颗粒由于其独特的光学性质、低毒性以及易于制备和功能性而受到关注。为了实现纳米颗粒在肿瘤组织中的最大聚集并提高效率，已使用各种配体对金纳米颗粒进行了修饰。与等剂量的游离甲氨蝶呤（MTX）相比，与MTX结合的金纳米颗粒在Lewis肺癌小鼠模型中表现出高水平的肿瘤滞留和增强的治疗效果，这可能归因于MTX-金纳米颗粒的“浓缩效应”[52]。EGFR是一种细胞表面受体，在多种肿瘤类型中过度表达，包括非小细胞肺癌。近年来，EGFR靶向抗体已成为非小细胞肺癌治疗的流行靶向策略。Yokoyama等[53]报道Clone 225抗体偶联的混合等离子体磁性纳米颗粒（C225-AuFe纳米颗粒）通过诱导细胞凋亡和自噬表现出增强的抗肿瘤活性。此外，一种新型放射免疫治疗剂<sup>131</sup>I-C225-金纳米颗粒-PEG已成功合成（图3），并

且对高表达EGFR的人A549肺癌细胞表现出增强的内吞作用和细胞毒性；它还主动靶向接种A549肿瘤细胞的小鼠[54]。金纳米颗粒通过抗体介导的内吞作用可更好地被细胞摄取。由于金和硫基团之间发生强烈的选择性相互作用，通过硫键化学吸附到金纳米颗粒表面的含硫靶向配体可以提高效率[55]。金纳米颗粒也是小RNA（miRNA）的理想载体，它可以进一步作为特异性抑制剂[56]。

### 3.1.2. 介孔二氧化硅纳米粒子

由于介孔二氧化硅纳米粒子的表面积大、孔体积大以及生化和物理化学稳定性好，将其作为潜在的药物递送系统引起了人们极大的兴趣[57-58]。装载多柔比星（DOX）的介孔二氧化硅纳米粒子涂层的金纳米棒（AuNR）被用于肺癌治疗的光介导的多功能治疗诊断载体，并且由于化学疗法和热疗的协同效应，其已被证明可导致癌细胞死亡[59]。通过使用β-环糊精（β-CD）和腺苷脱氨酶（Ada）-PEG功能化中空介孔二氧化硅纳米粒子（HMSN），并进一步加载DOX（HMSN-β-CD/Ada-PEG@DOX），构建了肿瘤微环境级联pH响应药物递送系统。这种方法有效地解决了“PEG困境”，促进了负载药物在癌细胞中的特异性释放，同时诱导细胞凋亡并抑制肿瘤生长，产生最少的毒副作用（图4）[60]。EGFR单克隆抗体“加帽”的介孔二氧化硅

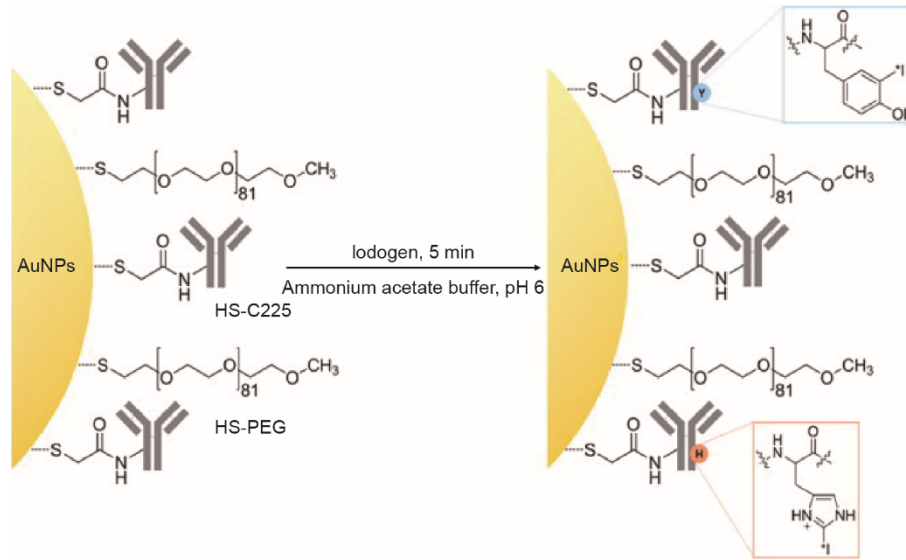


图3. 使用碘源法构建  $^{131}\text{I}$ -C225-金纳米颗粒-PEG的方案[54]。

纳米粒子已被证明可以特异性靶向EGFR突变的肺癌细胞，并有效地在癌细胞中释放负载药物。还可以通过开发智能纳米医学系统来调整介孔二氧化硅纳米粒子中治疗药物的释放速度。

### 3.1.3. 纳米级配位聚合物和纳米级金属有机骨架

由金属连接点和有机桥配体的自组装构成的纳米级配位聚合物（NCP）以及纳米级金属有机框架（NMOF）也被开发用于癌症治疗的药物递送系统，它们的组成、尺寸和形状可调，易于表面改性，载药量高，本身具有生物降

解特性。一些研究注重NCP和NMOF作为药物递送系统的应用。与合成颗粒或游离双膦酸盐相比，脂质包被和茴香酰胺靶向的NCP对人肺癌细胞显示出更强的细胞毒性[61]。Liu等[62]进一步构建了带有  $48\% \pm 3\%$ （质量分数）顺铂前药或  $45\% \pm 5\%$ （质量分数）奥沙利铂前药的锌（Zn）-双膦酸盐NCP。NCP被PEG化以进一步稳定颗粒并抑制药物的突释。在三种不同的肿瘤模型中，与游离药物相比，这两种NCP均表现出增强的抗肿瘤活性。叶酸（Fol）靶向向唑来膦酸钙（CaZol）NMOF是通过将叶酸靶向配体掺入CaZol NMOF制备的，CaZol NMOF在生理条

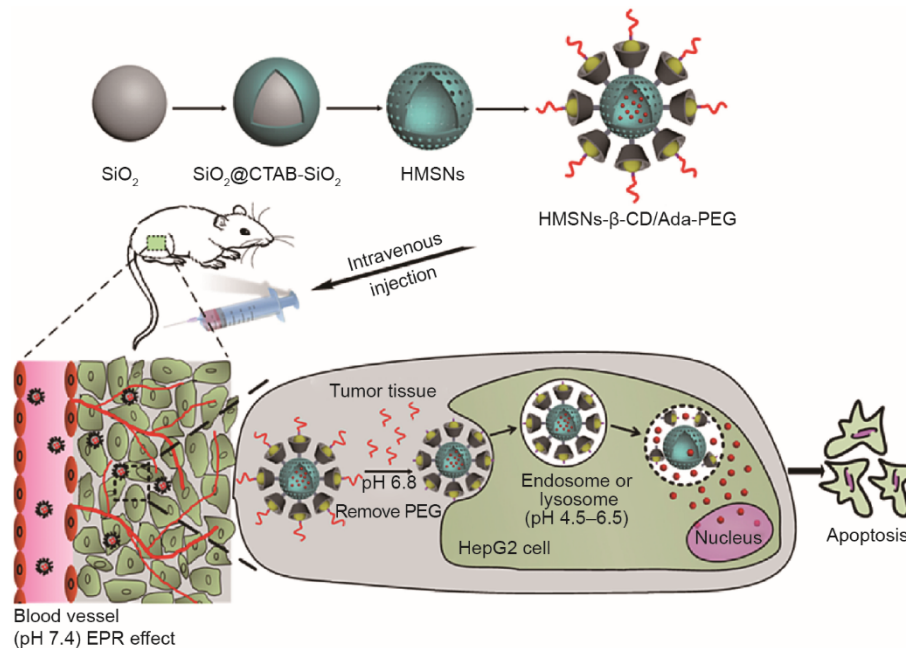


图4. 肿瘤微环境级联pH响应药物递送系统（介孔二氧化硅纳米粒子-β-环糊精/腺苷脱氨酶-聚乙二醇）的示意图[60]。CTAB：*N*-十六烷基三甲基溴化铵；HepG2：人肝癌细胞。

件下具有优异的化学和胶体稳定性。与小分子唑来膦酸盐相比,包裹的唑来膦酸盐在内吞作用过程中从中间内体的NMOF中释放出来,并表现出更高的抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡的效率[63]。

### 3.2. 纳米诊断治疗学

最近,在肺癌期间使用纳米药物进行的相关早期诊断和靶向治疗结果,促使科学家去探索纳米诊疗材料,这是一种亚微米大小的载体材料,在单一方案中同时包含药物和显像剂[64-65]。纳米诊疗材料可能会为癌症管理的个性化方法的发展做出贡献。常见的诊断试剂包括SPIO、量子点、放射性核素和碘等重元素。理想的纳米诊疗药物将识别特定靶标,与靶标细胞膜上的特定受体结合,诊断癌症形态并提供有效治疗,同时具有生物相容性和生物降解性。纳米诊疗材料有望在肺癌的早期阶段为癌症治疗和治愈提供实用的解决方案。

通过将载有紫杉醇的聚(丙交酯-乙交酯共聚物)(PLGA)纳米颗粒与氧化铁纳米颗粒和量子点结合,构建了体内结合化疗和光热疗法(PTT)的第一个纳米诊疗药物实例[66]。载有量子点/四氧化三铁/紫杉醇的PLGA纳米颗粒可以作为MRI的造影剂,金纳米颗粒可以将近红外光转化为热量,以同时实现肿瘤组织的光热消融和破坏球形PLGA,从而有效释放封装的紫杉醇。在体内,载有金纳米颗粒/量子点/四氧化三铁/紫杉醇的PLGA纳米颗粒被注射到移植的小鼠肿瘤中,导致肿瘤体积逐渐减小。

Jing等[67]成功制造了一种名为ICG@DPDC-<sup>177</sup>Lu的强大的治疗诊断陶瓷体,用于近红外荧光成像和癌细胞的光热消融。他们将吲哚菁绿(ICG)封装在1,2-二硬脂酰-*sn*-甘油-3-磷酸乙醇胺-*N*-[羧基(聚乙二醇)2000]-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸单酰胺(DSPE-PEG<sub>2000</sub>-DOTA)中,然后螯合放射性同位素<sup>177</sup>Lu。ICG@DPDC-<sup>177</sup>Lu可作为一种放射性核素癌症疗法;在体内,ICG@DPDC通过光热效应有效消融癌细胞(图5)。

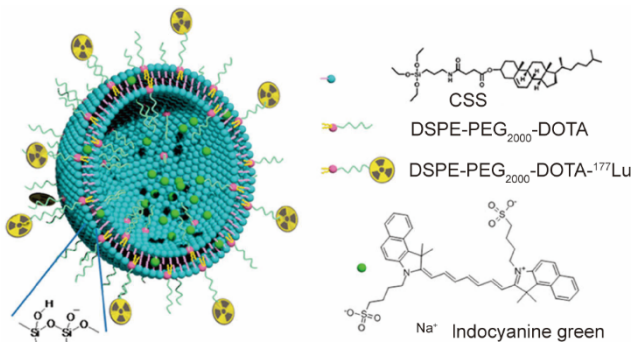


图5. ICG@DPDC-<sup>177</sup>Lu的结构图[67]。CSS: 胆固醇琥珀酰硅烷。

## 4. 使用纳米药物改善传统肺癌诊断方法

传统上,为了做出可靠的诊断,必须对切除的肿瘤进行组织学检查。对于临床前诊断,CT和MRI是最常用的方法。然而,在诊断过程中使用非靶向造影剂具有局限性,例如,敏感性和特异性低会影响准确的肿瘤定位。纳米材料的问世克服了这些问题。通过将纳米颗粒与其他作为标志物的部分结合,可以更清楚地描绘肿瘤的形态[68]。

无机纳米材料长期以来一直用于药物递送、成像、肿瘤治疗、诊断和预后。最常用的材料是金、银(Ag)、二氧化硅和氧化铁。由于金纳米颗粒的生物相容性、多功能性和治疗诊断特性,一些研究已经集中探讨金纳米颗粒的应用。例如,在光热疗法期间,合成了用PEG修饰的硅-金纳米壳,可用于使用NIR光的实体瘤[69]。Knights和McLaughlan[70]证明了金纳米颗粒对光声(PA)成像响应和脉冲波光热治疗功效具有尺寸依赖性。一项研究证明了银纳米颗粒(AgNp)对肺癌细胞和异种移植小鼠模型具有体内肺癌抗肿瘤活性[71]。然而,无机纳米材料的毒性会对正常细胞造成有害影响。由于单核吞噬细胞系统(MPS)负责清除药物,因此不可生物降解的无机纳米颗粒和有毒大分子很难从人体中清除。细胞毒性试验通常使用台盼蓝和3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑(MTT)测定法进行。

为了克服与无机纳米颗粒相关的挑战,研究人员开发出生物相容性有机纳米材料和超小型可生物降解纳米药物[72-73]。例如,超小SPIO(USPIO)是尺寸小于50 nm的可生物降解材料,这使得它们甚至可以穿过最小的血管并保持体内循环[74-75]。此外,这些纳米颗粒对骨髓、脾脏和肾脏等主要MPS器官无毒,并且很容易从体内清除;因此,这些新型纳米材料具有潜在的应用前景。

## 5. 使用纳米药物改善传统肺癌治疗方法

目前有多种肺癌治疗方法,包括手术切除、化疗和放疗;然而,这些选择都不是肺癌治疗的最佳选择[76]。肺癌手术切除虽然是一种比较有效的治疗方法,但大多数肺癌患者在确诊时往往已经到了肺癌晚期或已经发生转移,手术难度大,有时甚至无法进行。肿瘤与周围正常组织之间的差别可能不明确,会给手术带来巨大挑战,并增加了过度治疗或复发的可能性。多重耐药性(MDR)是与化疗相关的主要问题,大多数化疗药物对肿瘤细胞和正常组

织都有毒性。辐射会对患者造成严重的副作用并降低他们的生活质量。

纳米颗粒的表面可以用荧光染料、亲水性配体和对仅在肿瘤表面表达的独特蛋白质具有亲和力的特定分子进行修饰；然后，这些荧光标记的纳米材料可用于指导手术[77-78]。纳米颗粒可以通过EPR效应或通过主动靶向递送来增加肿瘤附近化疗药物的浓度[79-80]。由于相邻内皮细胞之间存在间隙，在肿瘤中发现的新生成血管与其正常对应物不同，间隙大到足以诱导EPR效应。主动靶向包括将靶向配体或特异性识别肿瘤细胞的抗体结合到纳米颗粒表面。许多因素，包括肿瘤的大小、电荷、表面修饰和血管生成、肿瘤微环境和纳米颗粒的半衰期，都会影响纳米颗粒在肿瘤中的最终积累。在临床治疗中已经使用了几种脂质体纳米颗粒，包括最流行的脂质体制剂DOX；一些可在市面上买到，包括脂质体柔红霉素和脂质体阿霉素[81-83]。然而，大多数包裹DOX的脂质体仍处于临床试验阶段。通过修饰脂质体表面，纳米颗粒可以延长脂质体在体内的循环时间[84]。此外，可以将化疗药物装入纳米脂质体胶囊，从而将化疗与纳米颗粒结合使用[85]。脂质体紫杉醇是脂质体纳米颗粒的另一个例子，已用于实体瘤的临床治疗[86-88]。

纳米颗粒可以通过调节肿瘤微环境[89-90]或将化疗与其他新辅助治疗或辅助治疗相结合[91,93]来增强对放疗的响应并提高免疫治疗效果。一些纳米材料具有独特的特性，可用于攻击癌细胞。光动力疗法(PDT)[94-95]和光热疗法[96-97]是基于在光热转换过程中具有高效能的纳米材料。PDT和光热疗法可用作无法接受手术切除的患者的替代治疗方法。两种疗法的给药都需要光敏剂(PS)，但其功效较低[98-99]。将光敏剂与靶向分子偶联或将它们封装在纳米材料的核内，可以提高PDT和光热疗法的效率。由于它们的光热转换特性，这些纳米材料还可用于执行光声成像(PAI)[100-101]。将治疗与成像相结合，符合开发多功能材料的理论。其他新疗法，如离子干扰和化学动力学治疗也依赖纳米材料。

## 6. 展望

肿瘤发生是一个复杂的过程，与分子生物学的多重变化有关。迄今为止，功能化纳米材料和纳米技术，如微流体装置在提高肺癌诊断过程中ctDNA、肿瘤衍生DNA、外泌体分离和检测的效率及特异性方面取得了巨大成功。然而，单一的生物标志物可能并不适合每一位癌症患者。作为替代方案，使用一组通过基因组和蛋白质组学研究确

定的分子生物标志物，可能对肺癌的早期筛查更有效。未来，在微流体的帮助下，识别更多的生物标志物并开发新一代生物传感器，将有助于降低癌症死亡率。

此外，精准纳米医学是一种很有前途的癌症治疗工具。在临床癌症护理过程中，已经开发并使用了几种纳米药物。然而，对纳米药物安全性的担忧仍然存在。因此，使用体外和体内模型对纳米药物产品和标准进行综合表征，对于预测纳米药物的临床转化应用仍然是必要的。

## 致谢

本项工作获得了国家重点基础研究项目(2020YFA0211100)、国家自然科学基金项目(51872205、51922077、81602412)、中央高校基本科研业务费专项资金、上海市卫生和计划生育委员会优秀青年医学人才培养计划(2017YQ050)、上海市卫生和计划生育委员会科研项目(2016Y0121)、上海市自然科学基金项目(134119b1002)以及上海市肺科医院优秀青年科研人员的支持。

## Compliance with ethics guidelines

Wei Yin, Feng Pan, Junjie Zhu, Junwu Xu, Diego Gonzalez-Rivas, Meinoshin Okumura, Zhiyong Tang, and Yang Yang declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## References

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(1):7-34.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016;66(2):115-32.
- [3] Sun IC, Ahn CH, Kim K, Emelianov S. Photoacoustic imaging of cancer cells with glycol-chitosan-coated gold nanoparticles as contrast agents. *J Biomed Opt* 2019;24(12):1-5.
- [4] Garcia VB, de Carvalho TG, da Silva Gasparotto LH, da Silva HFO, de Araújo AA, Guerra GCB, et al. Environmentally compatible bioconjugated gold nanoparticles as efficient contrast agents for inflammation-induced cancer imaging. *Nanoscale Res Lett* 2019;14(1):166.
- [5] Tang CK, Vaze A, Shen M, Rusling JF. High-throughput electrochemical microfluidic immunoarray for multiplexed detection of cancer biomarker proteins. *ACS Sens* 2016;1(8):1036-43.
- [6] Munge BS, Stracensky T, Gamez K, DiBiase D, Rusling JF. Multiplex immunosensor arrays for electrochemical detection of cancer biomarker proteins. *Electroanalysis* 2016;28(11):2644-58.
- [7] Cheng Z, Yan X, Sun X, Shen B, Gambhir SS. Tumor molecular imaging with nanoparticles. *Engineering* 2016;2(1):132-40.
- [8] Hood RL, Andriani RT, Ecker TE, Robertson JL, Rylander CG. Characterizing thermal augmentation of convection-enhanced drug delivery with the fiberoptic microneedle device. *Engineering* 2015;1(3):344-50.
- [9] Tang T, Azuma T, Iwahashi T, Takeuchi H, Kobayashi E, Sakuma I. A high-precision US-guided robot-assisted HIFU treatment system for breast cancer.

- Engineering 2018;4(5):702–13.
- [10] Hu G, Guan K, Lu L, Zhang J, Lu N, Guan Y. Engineered functional surfaces by laser microprocessing for biomedical applications. *Engineering* 2018;4(6):822–30.
  - [11] He W. Cell therapy: pharmacological intervention enters a third era. *Engineering* 2019;5(1):5–9.
  - [12] Tonelli MR, Shirts BH. Knowledge for precision medicine: mechanistic reasoning and methodological pluralism. *JAMA* 2017;318(17):1649–50.
  - [13] Badrzadeh F, Rahmati-Yamchi M, Badrzadeh K, Valizadeh A, Zarghami N, Farkhani SM, et al. Drug delivery and nanodetection in lung cancer. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2016;44(2):618–34.
  - [14] Wang Z, Qiao R, Tang N, Lu Z, Wang H, Zhang Z, et al. Active targeting theranostic iron oxide nanoparticles for MRI and magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation of lung cancer. *Biomaterials* 2017;127:25–35.
  - [15] Ghasemi Y, Peymani P, Afifi S. Quantum dot: magic nanoparticle for imaging, detection and targeting. *Acta Biomed* 2009;80(2):156–65.
  - [16] Papagiannaros A, Upponi J, Hartner W, Mongayt D, Levchenko T, Torchilin V. Quantum dot loaded immunomicelles for tumor imaging. *BMC Med Imaging* 2010;10(1):22.
  - [17] Jin Y, Jia C, Huang SW, O'Donnell M, Gao X. Multifunctional nanoparticles as coupled contrast agents. *Nat Commun* 2010;1(1):41.
  - [18] Xiao L, Tian X, Harihar S, Li Q, Li L, Welch DR, et al. Gd<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-doped silica @ Au nanoparticles for *in vitro* imaging cancer biomarkers using surface-enhanced Raman scattering. *Spectrochim Acta A* 2017;181:218–25.
  - [19] Neoh KH, Hassan AA, Chen A, Sun Y, Liu P, Xu KF, et al. Rethinking liquid biopsy: microfluidic assays for mobile tumor cells in human body fluids. *Biomaterials* 2018;150:112–24.
  - [20] Ooki A, Maleki Z, Tsay JC, Goparaju C, Brait M, Turaga N, et al. A panel of novel detection and prognostic methylated DNA markers in primary non-small cell lung cancer and serum DNA. *Clin Cancer Res* 2017;23(22):7141–52.
  - [21] Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, Wala J, Berger AH, Pedamallu CS, et al.; Cancer Genome Atlas Research Network. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nat Genet* 2016;48(6):607–16.
  - [22] Mandel P, Métais P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'Homme. *CR Seances Soc Biol Fil* 1948;142(3–4):241–3. French.
  - [23] Jahr S, Hentze H, Englisch S, Hardt D, Fackelmayer FO, Hesch RD, et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001;61(4):1659–65.
  - [24] Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM, Yaros MJ. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res* 1977;37(3):646–50.
  - [25] Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, Newman AM, Stehr H, Azad TD, et al. Early detection of molecular residual disease in localized lung cancer by circulating tumor DNA profiling. *Cancer Discov* 2017;7(12):1394–403.
  - [26] Liang Z, Cheng Y, Chen Y, Hu Y, Liu WP, Lu Y, et al. EGFR T790M ctDNA testing platforms and their role as companion diagnostics: correlation with clinical outcomes to EGFR-TKIs. *Cancer Lett* 2017;403:186–94.
  - [27] Nguyen AH, Sim SJ. Nanoplasmonic biosensor: detection and amplification of dual bio-signatures of circulating tumor DNA. *Biosens Bioelectron* 2015;67:443–9.
  - [28] Dianat S, Bordbar AK, Tangestaninejad S, Yadollahi B, Amiri R, Zarkesh-Esfahani SH, et al. *In vitro* antitumor activity of free and nano-encapsulated Na<sub>2</sub>[PMo10V<sub>2</sub>O<sub>40</sub>]·nH<sub>2</sub>O and its binding properties with ctDNA by using combined spectroscopic methods. *J Inorg Biochem* 2015;152:74–81.
  - [29] Makarovskiy AN, Ackerley W, Wojcik L, Halpert GK, Stein BS, Carreiro MP, et al. Application of immunomagnetic beads in combination with RT-PCR for the detection of circulating prostate cancer cells. *J Clin Lab Anal* 1997;11(6):346–50.
  - [30] Simitzi C, Efstathiopoulos P, Kourgiantaki A, Ranella A, Charalampopoulos I, Fotakis C, et al. Laser fabricated discontinuous anisotropic microconical substrates as a new model scaffold to control the directionality of neuronal network outgrowth. *Biomaterials* 2015;67:115–28.
  - [31] Sonnenberg A, Marciniak JY, McCanna J, Krishnan R, Rassenti L, Kipps TJ, et al. Dielectrophoretic isolation and detection of cfDNA nanoparticulate biomarkers and virus from blood. *Electrophoresis* 2013;34(7):1076–84.
  - [32] Jeon SH, Hong WY, Lee ES, Cho Y. High-purity isolation and recovery of circulating tumor cells using conducting polymer-deposited microfluidic device. *Theranostics* 2014;4(11):1123–32.
  - [33] Jeon SH, Lee HJ, Bae K, Yoon KA, Lee ES, Cho Y. Efficient capture and isolation of tumor-related circulating cell-free DNA from cancer patients using electroactive conducting polymer nanowire platforms. *Theranostics* 2016;6(6):828–36.
  - [34] Bernabé R, Hickson N, Wallace A, Blackhall FH. What do we need to make circulating tumour DNA (ctDNA) a routine diagnostic test in lung cancer? *Eur J Cancer* 2017;81:66–73.
  - [35] Xu T, Kang X, You X, Dai L, Tian D, Yan W, et al. Cross-platform comparison of four leading technologies for detecting *EGFR* mutations in circulating tumor DNA from non-small cell lung carcinoma patient plasma. *Theranostics* 2017;7(6):1437–46.
  - [36] Zhao L, Tang C, Xu L, Zhang Z, Li X, Hu H, et al. Enhanced and differential capture of circulating tumor cells from lung cancer patients by microfluidic assays using aptamer cocktail. *Small* 2016;12(8):1072–81.
  - [37] Zhou B, Nie J, Yang W, Huang C, Huang Y, Zhao H. Effect of hydrothorax *EGFR* gene mutation and EGFR-TKI targeted therapy on advanced non-small cell lung cancer patients. *Oncol Lett* 2016;11(2):1413–7.
  - [38] Roscilli G, De Vitis C, Ferrara FF, Noto A, Cherubini E, Ricci A, et al. Human lung adenocarcinoma cell cultures derived from malignant pleural effusions as model system to predict patients chemosensitivity. *J Transl Med* 2016;14(1):61.
  - [39] Vallée A, Marcq M, Bizieux A, Kouri CE, Lacroix H, Bennouna J, et al. Plasma is a better source of tumor-derived circulating cell-free DNA than serum for the detection of *EGFR* alterations in lung tumor patients. *Lung Cancer* 2013;82(2):373–4.
  - [40] Latifi Z, Fattahi A, Ranjbaran A, Nejabati HR, Imakawa K. Potential roles of metalloproteinases of endometrium-derived exosomes in embryo-maternal crosstalk during implantation. *J Cell Physiol* 2018;233(6):4530–45.
  - [41] Yang MQ, Du Q, Varley PR, Goswami J, Liang Z, Wang R, et al. Interferon regulatory factor 1 priming of tumour-derived exosomes enhances the antitumour immune response. *Br J Cancer* 2018;118(1):62–71.
  - [42] Sansone P, Savini C, Kurelac I, Chang Q, Amato LB, Strillacci A, et al. Packaging and transfer of mitochondrial DNA via exosomes regulate escape from dormancy in hormonal therapy-resistant breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(43):E9066–75. Corrected in: *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(47):E10255.
  - [43] Son KJ, Rahimian A, Shin DS, Siltanen C, Patel T, Revzin A. Microfluidic compartments with sensing microbeads for dynamic monitoring of cytokine and exosome release from single cells. *Analyst* 2016;141(2):679–88.
  - [44] He M, Crow J, Roth M, Zeng Y, Godwin AK. Integrated immunoisolation and protein analysis of circulating exosomes using microfluidic technology. *Lab Chip* 2014;14(19):3773–80.
  - [45] Mansur N, Raziul Hasan M, Kim YT, Iqbal SM. Functionalization of nanotextured substrates for enhanced identification of metastatic breast cancer cells. *Nanotechnology* 2017;28(38):385101.
  - [46] Wan Y, Cheng G, Liu X, Hao SJ, Nisic M, Zhu CD, et al. Rapid magnetic isolation of extracellular vesicles via lipid-based nanoprobos. *Nat Biomed Eng* 2017;1(4):0058.
  - [47] Zhang P, He M, Zeng Y. Ultrasensitive microfluidic analysis of circulating exosomes using a nanostructured graphene oxide/polydopamine coating. *Lab Chip* 2016;16(16):3033–42.
  - [48] In GK, Nieva J. Emerging chemotherapy agents in lung cancer: nanoparticle therapeutics for non-small cell lung cancer. *Transl Cancer Res* 2015;4(4):340–55.
  - [49] Nazir S, Hussain T, Ayub A, Rashid U, MacRobert AJ. Nanomaterials in combating cancer: therapeutic applications and developments. *Nanomed-Nanotechnol* 2014;10(1):19–34.
  - [50] Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *J Control Release* 2015;200:138–57.
  - [51] Kumar D, Mutreja I, Chitcholtan K, Sykes P. Cytotoxicity and cellular uptake of different sized gold nanoparticles in ovarian cancer cells. *Nanotechnology* 2017;28(47):475101.
  - [52] Chen YH, Tsai CY, Huang PY, Chang MY, Cheng PC, Chou CH, et al. Methotrexate conjugated to gold nanoparticles inhibits tumor growth in a syngeneic lung tumor model. *Mol Pharmaceut* 2007;4(5):713–22.
  - [53] Yokoyama T, Tam J, Kuroda S, Scott AW, Aaron J, Larson T, et al. EGFR-targeted hybrid plasmonic magnetic nanoparticles synergistically induce autophagy and apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *PLoS ONE* 2011;6(11):e25507.
  - [54] Kao HW, Lin YY, Chen CC, Chi KH, Tien DC, Hsia CC, et al. Evaluation of EGFR-targeted radioimmuno-gold-nanoparticles as a theranostic agent in a tumor animal model. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23(11):3180–5.
  - [55] Bernardes VHF, Qu Y, Du Z, Beaton J, Vargas MD, Farrell NP. Interaction of the HIV NCP7 protein with platinum(II) and gold(III) complexes containing tridentate ligands. *Inorg Chem* 2016;55(21):11396–407.
  - [56] Li Q, Wang Q, Yang X, Wang K, Zhang H, Nie W. High sensitivity surface



- plasmon resonance biosensor for detection of microRNA and small molecule based on graphene oxide-gold nanoparticles composites. *Talanta* 2017; 174: 521–6.
- [57] NŽ Knežević, Durand JO. Targeted treatment of cancer with nanotherapeutics based on mesoporous silica nanoparticles. *ChemPlusChem* 2015;80(1):26–36.
- [58] Bardhan M, Majumdar A, Jana S, Ghosh T, Pal U, Swarnakar S, et al. Mesoporous silica for drug delivery: interactions with model fluorescent lipid vesicles and live cells. *J Photochem Photobiol B* 2018;178:19–26.
- [59] Zhang Z, Wang L, Wang J, Jiang X, Li X, Hu Z, et al. Mesoporous silica-coated gold nanorods as a light-mediated multifunctional theranostic platform for cancer treatment. *Adv Mater* 2012;24(11):1418–23.
- [60] Liu J, Luo Z, Zhang J, Luo T, Zhou J, Zhao X, et al. Hollow mesoporous silica nanoparticles facilitated drug delivery via cascade pH stimuli in tumor microenvironment for tumor therapy. *Biomaterials* 2016;83:51–65.
- [61] Liu D, Kramer SA, Huxford-Phillips RC, Wang S, Della Rocca J, Lin W. Coercing bisphosphonates to kill cancer cells with nanoscale coordination polymers. *Chem Commun* 2012;48(21):2668–70.
- [62] Liu D, Poon C, Lu K, He C, Lin W. Self-assembled nanoscale coordination polymers with trigger release properties for effective anticancer therapy. *Nat Commun* 2014;5(1):4182.
- [63] Au KM, Satterlee A, Min Y, Tian X, Kim YS, Caster JM, et al. Folate-targeted pH-responsive calcium zoledronate nanoscale metal-organic frameworks: turning a bone antiresorptive agent into an anticancer therapeutic. *Biomaterials* 2016;82:178–93.
- [64] Muthu MS, Mei L, Feng SS. Nanotheranostics: advanced nanomedicine for the integration of diagnosis and therapy. *Nanomedicine* 2014;9(9):1277–80.
- [65] Mura S, Couvreur P. Nanotheranostics for personalized medicine. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64(13):1394–416.
- [66] Cheng FY, Su CH, Wu PC, Yeh CS. Multifunctional polymeric nanoparticles for combined chemotherapeutic and near-infrared photothermal cancer therapy *in vitro* and *in vivo*. *Chem Commun* 2010;46(18):3167–9.
- [67] Jing L, Shi J, Fan D, Li Y, Liu R, Dai Z, et al. <sup>177</sup>Lu-labeled cerasomes encapsulating indocyanine green for cancer theranostics. *ACS Appl Mater Interfaces* 2015;7(39):22095–105.
- [68] Zhang L, Li J, Liu K. Recent advances in gadolinium-based MRI metal responsive agent. *Sci China Technol Sci* 2018;61(9):1329–33.
- [69] Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic. *Bioeng Transl Med* 2016;1(1):10–29.
- [70] Knights OB, McLaughlan JR. Gold nanorods for light-based lung cancer theranostics. *Int J Mol Sci* 2018;19(11):3318.
- [71] He Y, Du Z, Ma S, Liu Y, Li D, Huang H, et al. Effects of green-synthesized silver nanoparticles on lung cancer cells *in vitro* and grown as xenograft tumors *in vivo*. *Int J Nanomed* 2016;11:1879–87.
- [72] Svehkarev D, Mohs AM. Organic fluorescent dye-based nanomaterials: advances in the rational design for imaging and sensing applications. *Curr Med Chem* 2019;26(21):4042–64.
- [73] Le Duc G, Roux S, Paruta-Tuarez A, Dufort S, Brauer E, Marais A, et al. Advantages of gadolinium based ultrasmall nanoparticles vs molecular gadolinium chelates for radiotherapy guided by MRI for glioma treatment. *Cancer Nanotechnol* 2014;5(1):4.
- [74] Ivashchenko O, Peplin'ska B, Gapin'ski J, Flak D, Jarek M, Załęski K, et al. Silver and ultrasmall iron oxides nanoparticles in hydrocolloids: effect of magnetic field and temperature on self-organization. *Sci Rep* 2018;8(1):4041.
- [75] Nguyen H, Tinet E, Chauveau T, Geinguenaud F, Lalatonne Y, Michel A, et al. Bimodal fucoidan-coated zinc oxide/iron oxide-based nanoparticles for the imaging of atherothrombosis. *Molecules* 2019;24(5):962.
- [76] Gonzalez-Rivas D, Yang Y, Ng C. Advances in unipolar video-assisted thoracoscopic surgery: pushing the envelope. *Thorac Surg Clin* 2016;26(2): 187–201.
- [77] Ban I, Markuš S, Gyergyek S, Drogenik M, Korenak J, Helix-Nielsen C, et al. Synthesis of poly-sodium-acrylate (PSA)-coated magnetic nanoparticles for use in forward osmosis draw solutions. *Nanomaterials* 2019;9(9):1238.
- [78] Edelman R, Assaraf YG, Slavkin A, Dolev T, Shahar T, Livney YD. Developing body-components-based theranostic nanoparticles for targeting ovarian cancer. *Pharmaceutics* 2019;11(5):216.
- [79] Ahlawat J, Henriquez G, Narayan M. Enhancing the delivery of chemotherapeutics: role of biodegradable polymeric nanoparticles. *Molecules* 2018;23(9):2157.
- [80] Muhamad N, Plengsuriyakarn T, Na-Bangchang K. Application of active targeting nanoparticle delivery system for chemotherapeutic drugs and traditional/herbal medicines in cancer therapy: a systematic review. *Int J Nanomed* 2018;13:3921–35.
- [81] Zylberberg C, Gaskill K, Pasley S, Matosevic S. Engineering liposomal nanoparticles for targeted gene therapy. *Gene Ther* 2017;24(8):441–52.
- [82] Mayer LD, Tardi P, Louie AC. CPX-351: a nanoscale liposomal co-formulation of daunorubicin and cytarabine with unique biodistribution and tumor cell uptake properties. *Int J Nanomed* 2019;14:3819–30.
- [83] Caracciolo G, Palchetti S, Digiacomio L, Chiozzi RZ, Capriotti AL, Amenitsch H, et al. Human biomolecular corona of liposomal doxorubicin: the overlooked factor in anticancer drug delivery. *ACS Appl Mater Interfaces* 2018; 10(27): 22951–62.
- [84] Fathi S, Oyeler AK. Liposomal drug delivery systems for targeted cancer therapy: is active targeting the best choice? *Future Med Chem* 2016; 8(17): 2091–112.
- [85] Hwang H, Jeong HS, Oh PS, Kim M, Lee TK, Kwon J, et al. PEGylated nanoliposomes encapsulating angiogenic peptides improve perfusion defects: nanoliposome imaging-based study. *Nucl Med Biol* 2016;43(9):552–8.
- [86] Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2012;107(4):588–91.
- [87] Nehate C, Jain S, Saneja A, Khare V, Alam N, Dubey RD, et al. Paclitaxel formulations: challenges and novel delivery options. *Curr Drug Deliv* 2014;11 (6):666–86.
- [88] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1302–8.
- [89] Rajendrakumar SK, Uthaman S, Cho CS, Park IK. Nanoparticle-based phototriggered cancer immunotherapy and its domino effect in the tumor microenvironment. *Biomacromolecules* 2018;19(6):1869–87.
- [90] Dougan M, Dougan SK. Targeting immunotherapy to the tumor microenvironment. *J Cell Biochem* 2017;118(10):3049–54.
- [91] Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18(3):175–96.
- [92] Cisterna BA, Kamaly N, Choi WI, Tavakkoli A, Farokhzad OC, Vilos C. Targeted nanoparticles for colorectal cancer. *Nanomedicine* 2016; 11(18): 2443–56.
- [93] Geiger BC, Wang S, Padera RF, Grodzinsky AJ, Hammond PT. Cartilage-penetrating nanocarriers improve delivery and efficacy of growth factor treatment of osteoarthritis. *Sci Transl Med* 2018;10(469):eaat8800.
- [94] Battogtokh G, Ko YT. Mitochondrial-targeted photosensitizer-loaded folate-albumin nanoparticle for photodynamic therapy of cancer. *Nanomedicine* 2017; 13(2):733–43.
- [95] Sivasubramanian M, Chuang YC, Lo LW. Evolution of nanoparticle-mediated photodynamic therapy: from superficial to deep-seated cancers. *Molecules* 2019;24(3):520.
- [96] Ghalandari B, Asadollahi K, Shakerizadeh A, Komeili A, Riazi G, Kamrava SK, et al. Microtubule network as a potential candidate for targeting by gold nanoparticle-assisted photothermal therapy. *J Photochem Photobiol B* 2019;192: 131–40.
- [97] Sweeney EE, Cano-Mejia J, Fernandes R. Photothermal therapy generates a thermal window of immunogenic cell death in neuroblastoma. *Small* 2018; 14 (20):1800678.
- [98] Daraee H, Eatemadi A, Abbasi E, Fekri Aval S, Kouhi M, Akbarzadeh A. Application of gold nanoparticles in biomedical and drug delivery. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2016;44(1):410–22.
- [99] Kruger CA, Abrahamse H. Utilisation of targeted nanoparticle photosensitizer drug delivery systems for the enhancement of photodynamic therapy. *Molecules* 2018;23(10):2628.
- [100] Kim T, Zhang Q, Li J, Zhang L, Jokerst JV. A gold/silver hybrid nanoparticle for treatment and photoacoustic imaging of bacterial infection. *ACS Nano* 2018; 12(6):5615–25.
- [101] Donnelly EM, Kubelick KP, Dumani DS, Emelianov SY. Photoacoustic image-guided delivery of plasmonic-nanoparticle-labeled mesenchymal stem cells to the spinal cord. *Nano Lett* 2018;18(10):6625–32.