

· 综 述 ·

膀胱癌靶向药物的新载体:金属纳米粒子

余 潇¹,许盛涵^{2,3},陈 波¹,王 强¹

(1.贵州医科大学附属医院泌尿外科,贵州贵阳 550004;2.六盘水市人民医院泌尿外科,贵州六盘水 553000;3.长春中医药大学附属医院泌尿外科,吉林长春 130021)

A new carrier of targeted drugs for bladder cancer: metal nanoparticles

YU Xiao¹, XU Shenghan^{2,3}, CHEN Bo¹, WANG Qiang¹

(1. Department of Urology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004; 2. Department of Urology, Liupanshui People's Hospital, Liupanshui 553000; 3. Department of Urology, The Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, China)

ABSTRACT: The current clinical treatment of bladder cancer (BCa) is mainly surgical treatment, supplemented by postoperative chemotherapy and immunotherapy. However, due to the lack of specificity, targeting and other reasons, the therapeutic effect is not satisfactory. In recent years, it has been found that metal nanoparticles (MNPs) prepared by gold, silver, and so on, as bladder infusion drugs or drug carriers, can not only accurately target BCa cells, but also have high stability and drug release rate, thereby reducing the side-effects of chemotherapy drugs. Based on domestic and foreign studies, this paper reviews the progress of MNPs in the treatment of BCa, including gold, silver, copper and other MNPs, and prospects the trend of bladder perfusion combined with nanomedical drugs.

KEY WORDS: bladder cancer; targeted therapy; nanoparticles; metal nanoparticles; photodynamics therapy; immunotherapy

摘要:膀胱癌(BCa)目前临床上的治疗以手术为主,并辅以术后化疗、免疫治疗等。然而由于缺乏特异性、靶向性等原因,治疗效果不理想。近年研究发现使用金、银等制备的金属纳米粒子(MNPs)作为膀胱灌注药物或作为药物载体时不仅能够精确靶向到BCa细胞,具有较高的稳定性和药物释放率,还能降低化疗药物的不良反应发生率。本文结合国内外研究综述了近年MNPs在BCa治疗中的研究进展,简要总结金纳米粒子、银纳米粒子、铜纳米粒子等类型的MNPs在BCa治疗中的应用,并对膀胱灌注结合纳米药物的发展趋势做出展望。

关键词:膀胱癌;靶向治疗;纳米粒子;金属纳米粒子;光动力治疗;免疫治疗

中图分类号:R737.14

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2025.02.016

膀胱癌(bladder cancer, BCa)是泌尿系统常见的肿瘤,在世界肿瘤发病率中排名第9位,2022年中国约有92 900例BCa新发病例,占全国肿瘤新发人数的第11位^[1]。BCa分为肌层浸润性膀胱癌(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)、非肌层浸润性膀胱癌(non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)和转移癌。根据BCa分期及类型不同,临床采取不同的治疗方式。经尿道膀胱肿瘤切除术是NMIBC的主要治疗方式,术后为了防止肿瘤复发及转移会予以药物膀胱内灌注治疗^[2]。由于膀胱内充满尿液以及自身的特性和屏障作用,药物疗效往往不佳,肿瘤复发风险较高。化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时,也会对人体正常细胞产生毒性和不良反应,同时化疗还可能诱导多重耐药^[3]。因此,迫切需寻找一种具有高效

率、低毒副作用的治疗方法以预防BCa术后复发及转移。

金属纳米粒子(metal nanoparticles, MNPs)是指大小在1~100 nm间的金属颗粒,具有强大的电磁场性、显著的光学特性、易于接近的表面化学性和随意改变的尺寸等物理、化学特性,这些特性使得MNPs相较于非MNPs更容易被细胞吸收。MNPs不仅能够安全地封装药物使其直达癌细胞从而减少药物对正常细胞的毒副作用,同时还可用于光刺激响应疗法杀死肿瘤细胞。MNPs在体内的分布、活性和毒性不仅取决于粒子的大小,还取决于材料的成分,不同金属粒子的治疗效果亦不同^[4]。

1 膀胱内药物治疗的局限与挑战

膀胱中的尿路上皮覆盖着一层紧密连接的伞状细胞,能有效限制水和溶质的流通,这使尿路上皮具有类似血脑屏障的作用^[5]。当膀胱内注射化疗药物

收稿日期:2024-06-12

修回日期:2024-07-26

通信作者:王强,主任医师。E-mail:gyminwq@163.com

作者简介:余潇,硕士研究生,住院医师。研究方向:泌尿男科学。

E-mail:1009592962@qq.com

时,由于屏障作用使药物不能有效粘附于尿路上皮,从而被不断循环的尿液稀释并排出体外。化疗药物在抑制癌细胞的细胞分裂、营养代谢的同时也对身体正常细胞具有毒性,造成如贫血、骨髓增生异常、器官功能障碍等一系列问题^[3]。顺铂是 BCa 患者的一线化疗药物,能够以水合阳离子形式迅速与细胞中的 DNA 结合以破坏其结构和功能,但由于癌细胞内组蛋白的广泛乙酰化,会导致患者对顺铂产生耐药性^[6]。丝裂霉素 C 因自身的电渗性可以有效穿过尿路上皮到达膀胱肌层,但临床发现使用丝裂霉素 C 治疗后,BCa 患者会出现化学性膀胱炎、过敏反应、膀胱壁钙化等不良反应,严重时还会导致骨髓抑制及肾功能损害^[7]。吡柔比星通过抑制核酸合成发挥抗肿瘤活性,但研究表明其预防 BCa 复发的效果并不优于丝裂霉素 C^[8],同时吡柔比星还具有血液及肾脏毒性。卡介苗是 BCa 最常用的免疫治疗药物,但膀胱内灌注治疗时患者常会出现尿频、血尿等膀胱刺激征,严重时还会发生肺炎、卡介苗脓毒血症及过敏反应^[9]。吉西他滨相比于丝裂霉素 C 和卡介苗能够更有效预防 BCa 术后复发,但因自身高度的亲水性,在膀胱灌注时往往需要大剂量使用药物,会造成严重的肝功能损害及白细胞减少症等一系列不良反应,导致治疗效果不佳^[10]。因此,急需寻找新技术来提高药物疗效,减少 BCa 的术后复发。

2 MNPs 在癌症治疗中的作用

2.1 药物输送 使用 MNPs 装载化疗药物能够增强药物的稳定性和渗透性,并能够有效延缓药物过早释放,同时其高载药性也能够减少给药频率^[11]。

2.2 肿瘤靶向 MNPs 能够绕过生物屏障将各种制剂送到特定的肿瘤部位,使其在肿瘤细胞中的积蓄量往往高于正常组织。当 MNPs 与抗体相结合后会对癌细胞表面的蛋白或受体提供更强的特异性和选择性^[12]。

2.3 基因沉默 MNPs 表面带高正电荷,是带负电荷的核苷酸的理想载体,通过靶向 mRNA 能与细胞中的大分子相互作用,诱导高细胞毒性。不仅能延长 siRNA 的半衰期还可以防止 siRNA 与载体分离^[13],是一种高效的基因沉默法。

2.4 光动力和光热治疗 肿瘤的光疗是指利用不同波长的光在肿瘤细胞内诱导光化学或光热变化导致细胞死亡,最常见的是光动力疗法(photodynamic, PDT)和光热疗法(photothermal, PTT)。MNPs 作为优秀的光敏辅助剂,经过外部射线的照射不仅能够产生细胞毒性活性氧(reactive oxygen species,

ROS),还能够将电离辐射转化为热能,使局部温度快速升高,造成癌细胞内血液供应不足,从而杀死癌细胞^[14]。

2.5 免疫治疗 MNPs 能刺激先天性和适应性免疫细胞,具有将促肿瘤 M2 巨噬细胞重新编程为抗肿瘤 M1 巨噬细胞的能力,同时能够产生 ROS 和破坏细胞内离子水平,造成癌细胞死亡^[15]。

3 不同 MNPs 在 BCa 治疗中的应用

3.1 金纳米粒子 金纳米粒子(gold nanoparticles, AuNPs)能在 1~150 nm 的范围内制备,具有良好可控的分散性,优异的生物相容性和无毒性。这也使 AuNPs 成为肿瘤治疗的理想载体材料^[16]。TERÁN-NAVARRO 等^[17]使用金葡萄糖纳米粒子装载结合李斯特菌溶血素 91-99(GNP-LO91-99 纳米疫苗)用于 BCa 的免疫治疗,在小鼠实验中验证了纳米疫苗对 T 细胞浸润的 BCa 的治疗效果。表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)是茶多酚中的活性成分,具有抗菌、抗病毒、抗氧化、抗血管增生、抗炎以及抗肿瘤等作用,但其化学性质不稳定及生物利用度低,限制了其临床应用。使用 AuNPs 装载 EGCG 能够降低 BCa 细胞内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因的表达,防止自然杀伤细胞活性丧失。BCa 患者外周血中产生白细胞介素(interleukin, IL)-2、TFN- γ 的 Th1 细胞比例升高,产生 IL-4、IL-6 的 Th2 细胞比例降低。在给荷瘤小鼠口服 AuNPs 装载的 EGCG 后,发现小鼠体内 IL-4、IL-6 显著降低而 IL-2、TFN- γ 显著升高,有效增加自然杀伤细胞的毒性作用^[18]。AuNPs 还能用于基因的沉默疗法,研究发现使用 AuNPs 治疗后的 BCa 细胞中的 beclin1、Bax 和 caspase 3 表达上调同时能够抗血管生成并使 Bax 蛋白过表达而下调 Bcl-2、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)基因,促使 BCa 细胞凋亡^[19-20]。AuNPs 具有独特的光学、光热性常被用于光热剂的制备。将 AuNPs 与抗人黏蛋白 7 抗体偶联后作为靶向尿路上皮癌细胞的探针,使用绿激光(532 nm)照射后,其产生的热能可以杀伤癌细胞^[21]。CHO 等^[22]证明了与抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抗体结合的 AuNPs 可以有效地与表达 EGFR 的 BCa 细胞结合,在红外光照射下能加热癌细胞使其死亡。在此基础上,SMILOWITZ 等^[23]将结合 EGRF 的 AuNPs 与非结合的纳米颗粒暴露在绿激光下,发现在相同条件下结合 EGRF 的 AuNPs 仅需要非结

合的纳米颗粒 1/3 的能量便能产生足够的热能使尿路上皮癌细胞死亡。ZHAO 等^[24]设计了聚多巴胺包覆的支化金-银 NPs (Au-Ag@PDA NPs) 来抑制癌细胞增殖。异种移植小鼠模型在适当的激光照射下显示 Au-Ag@PDA NPs 能激活 T24 细胞中的自噬反应,降低 T24 细胞株的生长,并能通过增加 S 期细胞的比例来改变细胞周期。实验发现 Au-Ag@PDA NPs 能抑制磷酸化 AKT 和细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路的表达,并增加 ROS 水平导致自噬和凋亡。同时 Au-Ag@PDA NPs 的光热解作用也能显著抑制肿瘤细胞的生长。金空心纳米棒 (gold hollow nanorods, AuHNRs) 具有很强的光热性能和载药能力,使用季铵化壳聚糖-(2-羟基)丙基-3-三甲基铵壳聚糖氯修饰 AuHNRs,得到 $\text{NH}_4\text{HCO}_3 @\text{AuHNRs-HTCC}$ (DNAH) 以提高其载药能力,实验发现在装载阿霉素时该载药体的载药量可以达到 117.20%,由于 DNAH 的热分解特性,在近红外光照射下阿霉素释放率能够提高 2.79 倍,渗透效率提高到 144%,能够有效抑制原位 BCa 模型中肿瘤的生长^[25]。尽管 AuNPs 辅助的 PTT 在 BCa 治疗中显示出良好的潜力,但由于激光是从皮肤表面向内照射,所以越靠近皮肤表面的 BCa 治疗效果越好,激光到达肿瘤时经过的组织类型同样也影响着治疗效果^[26]。若单纯增加激光功率,虽然能够更加有效的杀伤肿瘤细胞,但同时也会对周围的健康组织产生损害,临床上心脏消融会使用水灌溉使心脏射频消融成功施展,因此,可以考虑使用类似的水冷技术降低高功率激光对癌周组织的损伤,或者根据肿瘤位置,从尿道内部直接加热,尽量减小激光和肿瘤之间组织的接触体积。也可考虑通过腹腔镜使激光直达肿瘤组织,减少皮肤、脂肪及组织的无效吸收。

3.2 银纳米粒子 银纳米粒子 (silver nanoparticles, AgNPs) 可在剂量依赖的情况下提高肿瘤细胞中 ROS 的产生,并上调 Bax/Bcl-2 表达和激活 caspase 3,7 使 BCa 细胞凋亡^[27]。FERREIRA 等^[3]将一种真菌合成生物 AgNPs 用于 BCa 小鼠膀胱内灌注治疗,发现这种生物 AgNPs 能引起 BCa 细胞的 DNA 双链断裂,导致细胞凋亡。这些研究说明 AgNPs 可以替代药物治疗 BCa。 $\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$ 是一种具有光化学活性的半导体,其表面的银纳米粒子可以增强表面等离子体共振效应。ASSIS 等^[28]通过大量研究证明了 $\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$ 的微生物活性及抗真菌活性,并发现通过电子束和 fs 激光照射 $\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$ 能够合成 AgNPs/ $\alpha\text{-Ag}_2\text{WO}_4$,该复合物对 MB49 细胞有强选

择性,有效地促进了癌细胞的凋亡且能够提高 BALB/3T3 细胞的活力。AgNPs 对肿瘤细胞具有独特的细胞毒性,但同时也会对正常组织造成损伤,有实验发现经过 AgNPs 治疗后小鼠肾脏会出现持续性损伤^[29],同时 AgNPs 还会在大脑中蓄积,造成神经系统毒性^[30]。需考虑使用特征性生物源封盖剂制备出无毒、表面功能化的制剂,以减少 AgNPs 对健康组织的毒副作用。

3.3 铜纳米粒子 氧化亚铜纳米粒子 (cuprous oxide nanoparticles, CONPs) 是一种棕黑色粉末,具有细胞毒性,能够减弱癌细胞中干细胞的功能,并抑制 Wnt 信号通路导致细胞周期阻滞^[31]。XIONG 等^[32]使用 CONPs 治疗 BCa 小鼠,发现小鼠癌细胞中的磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (phospho-extracellular signal-regulated kinase, p-ERK) 和磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phospho-mammalian target of rapamycin, p-mTOR) 蛋白表达显著增强,提示 CONPs 能够通过激活 BCa 中的 ERK 依赖性自噬而引发 ROS 诱导的细胞凋亡。此外 CONPs 能够选择性地靶向肿瘤细胞,降低副作用,并迅速地从体内器官中清除。使用 CONPs 结合顺铂或吉西他滨治疗肿瘤小鼠,出现了药物的协同作用,在显著延缓肿瘤生长速度的同时并不会加剧其不良反应,这表明 CONPs 不仅可以单独用于 BCa 的治疗,还可以联合药物以增强化疗效果。XU 等^[33]将 1,2,4-三氮唑铜 $[\text{Cu}(\text{tz})]$ 与葡萄糖氧化酶 (glucose oxidase, GOx) 共沉淀得到 $\text{GOx}@[\text{Cu}(\text{tz})]$,其中的铜能够与脂酰化酶结合,在促进蛋白质聚集并产生毒性应激细胞死亡的同时有效消耗肿瘤微环境中的葡萄糖和氧气,从而阻断肿瘤细胞的能量供应。由于葡萄糖氧化,细胞内会产生高水平过氧化氢,还能够增强 $[\text{Cu}(\text{tz})]$ 的 PDT 效果,具有很强的协同效应,能够高效、安全地抑制肿瘤生长。

3.4 铁纳米粒子 铁在机体新陈代谢过程中有至关重要的作用,研究表明癌细胞中的不稳定铁增加会导致细胞死亡^[34]。由于膀胱内给药不能使药物集中于病变部位,因而制备一种靶向细胞的给药平台能有效提高癌细胞死亡速度。QI 等^[35]使用水凝胶平台输送被透明质酸包裹的氧化亚铁纳米粒子 (iron oxide nanoparticles, IONPs) (IONP-HA),使其既能有效附着于肿瘤表面又能持续释放 IONPs 以增加癌细胞内不稳定铁的数量,从而诱导癌细胞凋亡。由于膀胱的特性,单一药物治疗 BCa 常会产生耐药性,为了解决这一问题,将 AuNRs 和 IONPs 嵌入凝胶输送平台中制成 AuNRs&IONs@Gel,使其不仅能靶向肿瘤细胞,

还能通过 PTT 及诱导铁凋亡杀死肿瘤细胞^[36]。

超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPIONPs) 具有优异的超顺磁性, 不仅可以应用在体内成像上, 还能作为药物递送系统从而增强其治疗效果^[37]。HUANG 等^[38]发现 PCL-b-P(PMA-click-MSA-co-PEGMA) 的疏水性 PCL 核可用于装载 SPIONPs, 使其粘附在细胞上, 而亲水性壳中的悬垂二羧基可搭配顺铂并使其持续释放 4 d, 释放率随温度的升高而升高, 能够有效地诱导 BCa 细胞毒性。近期研究发现将 SPIONPs 制备成一种石榴状磁性纳米颗粒能够诱发肿瘤细胞的铁凋亡, 在 BCa 细胞中诱导巨噬细胞向抗肿瘤 M1 表型极化, 增强肿瘤细胞抑制, 使用红外光照射该颗粒能够产热并促进阿霉素的释放^[39]。SPIONPs 还具有磁粒子成像能力, 有学者基于 SPIONPs 的磁性设计了一种用于 BCa 治疗的精确给药系统, 通过磁场仿真研究该给药系统在兔 BCa 模型中的治疗效果, 发现通过改变磁场强度可以控制药物向靶细胞集聚, 有效减少了抗肿瘤药物对正常细胞的损伤^[40]。

3.5 锌纳米粒子 氧化锌纳米粒子 (zinc oxide nanoparticles, ZnONPs) 不仅能够通过改变细胞中 ROS 的产生水平和刺激凋亡信号导致癌细胞死亡, 还能够提高药物的生物利用度, 促进化疗药物的疗效。使用不同浓度 ZnONPs 对 BCa 细胞进行处理, 检测细胞中组蛋白修饰信号通路级联的 mRNA 和蛋白水平, 发现低浓度的 ZnONPs 能够使癌细胞周期停滞在 S 期, 促进癌细胞凋亡, 抑制癌细胞侵袭和迁移^[41]。MANAN 等^[42]为了提高丝裂霉素 C 的生物利用度设计了以 CSMn:ZnS 为基础的壳聚糖纳米载体搭载丝裂霉素 C, 当 pH 为 6.8 时, 丝裂霉素 C 的释放率最高, 药代动力学模型证实该纳米载体具有良好的内化作用, 能够被癌细胞持续性吞噬, 是用于

BCa 药物治疗的有效的递送系统。

3.6 硅纳米粒子 介孔二氧化硅纳米粒子 (mesoporous silica nanoparticles, MSNPs) 具有高表面积、能够定制的孔径、稳定的骨架及多种表面修饰化学性质, 被广泛用于药物输送系统^[43]。为了增加膀胱内阿霉素的停留时间, 可将聚酰胺-胺型树枝状高分子与 MSNPs 结合, 使平台在酸性液中持续释放阿霉素^[44]。CHEN 等^[45]制作了外部硫酸盐化的空心介孔二氧化硅纳米颗粒 [MSN-SH(E)] 作为 BCa 治疗的改进平台, 用以结合丝裂霉素 C 形成 [MMC@MSN-SH(E)], 实验结果表明 MMC@MSN-SH(E) 相较于游离 MMC 能够诱导高水平的 T 细胞招募和干扰素的产生, 从而降低 TNF 水平, 并且 MSN-SH(E) 能够将 M2 巨噬细胞重编程为 M1 样表型。在 PDT 治疗时, 使用 MSNPs 搭载光敏剂能够提高肿瘤细胞对光敏剂的摄取率从而提高光毒性^[46]。

3.7 钛纳米粒子 二氧化钛具有稳定的化学性、低成本和无毒等优点, 在癌症 PDT 治疗中受到了广泛关注, 二氧化钛纳米粒子 (titania nanoparticles, TiO₂ NPs) 具有较高的转化效率, 可用于癌症的 PDT 治疗^[47]。通过简单的煅烧方法结合原位可控固相反应方法合成 TiO₂ NPs, 具有低毒性、良好的生物相容性和较好的体外抗癌作用, 再经过 808 nm 光能诱导, 可以获得更多的 ROS 以杀伤 BCa 细胞^[48]。但研究发现 TiO₂ NPs 具有过热性、穿透力差及紫外光毒性, 会影响治疗效果。HANNA 等^[49]发现使用叶酸包裹的 TiO₂ NPs 能够有效解决上述问题并能影响癌细胞中 G2/M 期诱导癌细胞凋亡, 同时使癌细胞中 p53、p21、Bcl-2 和 Bcl-4 降低, 导致细胞内化增加, 最终促进细胞凋亡。

表 1 归纳总结了以上各种 MNPs 在 BCa 治疗中的研究现状。

表 1 各种金属纳米粒子在膀胱癌治疗中的研究

文献	纳米粒子	治疗方法	制备	结果
TERÁN-NAVARRO 等 ^[17]	金纳米粒子	免疫治疗	结合李斯特菌溶血素	小鼠膀胱中使用纳米疫苗可将肿瘤负荷降低 4.7 倍, 并刺激免疫反应
HSIEH 等 ^[18]		药物运输	结合没食子儿茶素没食子酸酯	小鼠膀胱内注射纳米粒子能下调 VEGF 抑制肿瘤生长; 口服可逆转肿瘤进展时的免疫抑制作用
WU 等 ^[19]		基因治疗	冷杉植物中提取	增加膀胱 T24 细胞的核碎裂和 DNA 损伤并抑制固有的凋亡途径诱导凋亡
CHEN 等 ^[21]		PTT	抗人黏蛋白 7 抗体、EGFR 抗体	在使用激光照射后能产生足够热量杀死小鼠 BCa 模型中肿瘤细胞且能够快速排出体外
SUN 等 ^[25]	金纳米棒	药物运输、PTT	阿霉素	能够大剂量搭载阿霉素并在激光照射下持续释放药物, 在小鼠模型中有效抑制肿瘤细胞生长

续表 1

文献	纳米粒子	治疗方法	制备	结果
DAEI 等 ^[27]	银纳米粒子	基因治疗	无	促进细胞中 ROS 的产生,上调 Bax/Bcl-2 表达和激活 caspase 3,7 使 BCa 细胞凋亡
FERREIRA 等 ^[3]	铜纳米粒子	基因治疗	镰刀菌属中提取	能诱导 DNA 损伤,减少细胞迁移和增殖
ASSIS 等 ^[28]		肿瘤靶向	电子束和激光照射	在肿瘤细胞中促进活性氧的产生导致细胞凋亡
XIONG 等 ^[32]		基因治疗、药物运输	结合顺铂或吉西他滨	单用时可激活 ROS/ERK 信号通路导致细胞凋亡和自噬;结合药物时可实现药物协同效应,有效杀伤肿瘤细胞的同时能降低药物副作用
QI 等 ^[35]	铁纳米粒子	肿瘤靶向	使用透明质酸包裹纳米粒子	通过诱导肿瘤细胞中铁凋亡促进细胞死亡
GUO 等 ^[36]	超顺磁性氧化铁纳米粒子	PTT、免疫治疗	结合金纳米粒子	既能进行光热治疗,又能使免疫抑制性 M2 样表型的巨噬细胞被极化为抗肿瘤 M1 样表型,还能促进先天性免疫治疗
HUANG 等 ^[38]		药物运输	结合顺铂	能使药物持续释放并有效粘附于肿瘤细胞上
ZHANG 等 ^[41]		肿瘤靶向	无	能够进入 BCa 细胞的细胞质和细胞核,促进组蛋白甲基化的改变
CHEN 等 ^[45]	硅纳米粒子	药物搭载	结合丝裂霉素 C	能增强猪膀胱内丝裂霉素 C 的粘附性、渗透性,具有更好的抗肿瘤作用
BORZ ECKA 等 ^[46]	钛纳米粒子	药物搭载	结合聚酰胺-胺型梳状高分子搭载阿霉素	在猪膀胱内具有高附着性,能够持续释放阿霉素
LU 等 ^[47]		PDT	搭载光敏剂	有效将光敏剂送到靶细胞内
NI 等 ^[48]		PDT	无	在红外光照射下对膀胱癌细胞具有较低的毒性、较好的生物相容性和较好的抗癌作用
HANNA 等 ^[49]	肿瘤靶向		结合叶酸	诱导癌细胞线粒体介导的凋亡

PTT:光热疗法;PDT:光动力疗法;BCa:膀胱癌;ROS:活性氧;ERK:细胞外信号调节激酶;VEGF:血管内皮生长因子;EGFR:表皮生长因子受体。

4 小结与展望

BCa 的治疗备受全世界关注,也十分具有挑战性。由于肿瘤细胞的异常增殖性、侵袭性及耐药性,患者术后复发率高,生存率仍不理想。MNPs 具有独特的物理及化学特性,能够有效解决常规化疗药物由于膀胱屏障而造成的低穿透性、低药物停留时间及不良反应大等问题。尽管 MNPs 药物在各种动物实验中获得了很好的疗效,然而这些结果主要是使用异种移植模型建立的,而动物模型的组织结构与人类肿瘤结构存在差异性,需要更进一步的研究来验证。纳米材料包裹药物往往是多种材料结合在一起,若这些药物输送入人体后,有可能会造成难以预料的安全隐患,而纳米材料在膀胱内及人体的生物分布和清除仍需要大量的研究,但这也给我们提供了更多的思路去开发 BCa 的临床新疗法。

参考文献:

[1] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Nat Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

[2] DYRSKJØT L, HANSEL DE, EFSTATHIOU JA, et al. Bladder cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 58.

[3] FERREIRA LAB, 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.

[4] SHARMA H, MISHRA PK, TALEGAONKAR S, et al. Metal nanoparticles: a theranostic nanotool against cancer [J]. Drug Discov Today, 2015, 20(9): 1143-1151.

[5] JACKSON AR, NARLA ST, BATES CM, et al. Urothelial progenitors in development and repair[J]. Pediatr nephrol, 2022, 37(8): 1721-1731.

[6] LI F, ZHANG H, HUANG Y, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals the association between histone lactylation and

- cisplatin resistance in bladder cancer[J]. *Drug Resis Updat*, 2024,73:101059.
- [7] RACIOPPI M, DI GIANFRANCESCO L, RAGONESE M, et al. Chemoablation with intensive intravesical mitomycin C treatment: a new approach for non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Eur Urol Oncol*, 2019,2(5):576-583.
- [8] YAMAMOTO S, KAGEYAMA Y, FUJII Y, et al. Randomized study of postoperative single intravesical instillation with pirarubicin and mitomycin C for low-risk bladder cancer[J]. *Anticancer Res*, 2020,40(9):5295-5299.
- [9] KOCH GE, SMELSER WW, CHANG SS. Side effects of intravesical BCG and chemotherapy for bladder cancer: what they are and how to manage them[J]. *Urology*, 2021,149:11-20.
- [10] SHELLEY MD, JONES G, CLEVES A, et al. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review[J]. *BJU Int*, 2012,109(4):496-505.
- [11] WU D, ZHOU B, LI J, et al. Coordination-driven metal-polyphenolic nanoparticles toward effective anticancer therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022,11(15):2200559.
- [12] XU JJ, ZHANG WC, GUO YW, et al. Metal nanoparticles as a promising technology in targeted cancer treatment[J]. *Drug Deliv*, 2022,29(1):664-678.
- [13] REVIA RA, STEPHEN ZR, ZHANG M. Theranostic nanoparticles for RNA-based cancer treatment[J]. *Acc Chem Res*, 2019,52(6):1496-1506.
- [14] JI B, WEI M, YANG B. Recent advances in nanomedicines for photodynamic therapy (PDT)-driven cancer immunotherapy[J]. *Theranostics*, 2022,12(1):434.
- [15] SULIMAN IH, KIM K, CHEN W, et al. Metal-Based nanoparticles for cancer metalloimmunotherapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023,15(7):2003.
- [16] SINGH P, PANDIT S, MOKKAPATI V, et al. Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018,19(7):1979.
- [17] TERÁN-NAVARRO H, ZEOLI A, SALINES-CUEVAS D, et al. Gold glyconanoparticles combined with 91-99 peptide of the bacterial toxin, listeriolysin O, are efficient immunotherapies in experimental bladder tumors[J]. *Cancers*, 2022,14(10):2413.
- [18] HSIEH DS, WANG H, TAN SW, et al. The treatment of bladder cancer in a mouse model by epigallocatechin-3-gallate-gold nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2011,32(30):7633-7640.
- [19] WU T, DUAN X, HU C, et al. Synthesis and characterization of gold nanoparticles from *Abies spectabilis* extract and its anticancer activity on bladder cancer T24 cells[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019,47(1):512-523.
- [20] DAEI S, ZIAMAJIDI N, ABBASALIPOURKABIR R, et al. Anticancer effects of gold nanoparticles by inducing apoptosis in bladder cancer 5637 cells[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022,200(6):2673-2683.
- [21] CHEN CH, WU YJ, CHEN JJ. Photo-thermal therapy of bladder cancer with Anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles[J]. *Front Biosci*, 2016,21(6):1211-1221.
- [22] CHO SK, EMOTO K, SU LJ, et al. Functionalized gold nanorods for thermal ablation treatment of bladder cancer[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014,10(7):1267-1276.
- [23] SMILOWITZ HM, TARMU LJ, SANDERS MM, et al. Biodistribution of gold nanoparticles in BBN-induced muscle-invasive bladder cancer in mice[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017,12:7937-7946.
- [24] ZHAO X, QI T, KONG C, et al. Photothermal exposure of polydopamine-coated branched Au-Ag nanoparticles induces cell cycle arrest, apoptosis, and autophagy in human bladder cancer cells[J]. *Int J nanomed*, 2018:6413-6428.
- [25] SUN Z, ZHANG W, YE Z, et al. NIR-II-triggered doxorubicin release for orthotopic bladder cancer chemo-photothermal therapy[J]. *Nanoscale*, 2022,14(48):17929-17939.
- [26] CHEONG JKK, POPOV V, ALCHERA E, et al. A numerical study to investigate the effects of tumour position on the treatment of bladder cancer in mice using gold nanorods assisted photothermal ablation[J]. *Comput Bio Med*, 2021,138:104881.
- [27] DAEI S, ZIAMAJIDI N, ABBASALIPOURKABIR R, et al. Silver nanoparticles exert apoptotic activity in bladder cancer 5637 cells through alteration of Bax/Bcl-2 genes expression[J]. *Chonnam Med J*, 2022,58(3):102.
- [28] ASSIS M, ROBELDO T, FOGGI CC, et al. Ag Nanoparticles/ α -Ag₂WO₄ composite formed by electron beam and femtosecond irradiation as potent antifungal and antitumor agents[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):9927.
- [29] MAHMOUD UM, MEKKAWY IAA, NAGUIB M, et al. Silver nanoparticle-induced nephrotoxicity in clarias gariepinus: physio-histological biomarkers[J]. *Fish Physiol Biochem*, 2019,45(6):1895-1905.
- [30] JANZADEH A, BEHROOZI Z, SALIMINIA F, et al. Neurotoxicity of silver nanoparticles in the animal brain: a systematic review and meta-analysis[J]. *Forensic Toxicol*, 2022,40(1):49-63.
- [31] WANG Y, YANG QW, YANG Q, et al. Cuprous oxide nanoparticles inhibit prostate cancer by attenuating the stemness of cancer cells via inhibition of the Wnt signaling pathway[J]. *Int J Nanomed*, 2017,12:2569-2579.
- [32] XIONG Q, LIU A, REN Q, et al. Cuprous oxide nanoparticles trigger reactive oxygen species-induced apoptosis through activation of erk-dependent autophagy in bladder cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020,11(5):366.
- [33] XU Y, LIU SY, ZENG L, et al. An enzyme-engineered nonporous copper (I) coordination polymer nanoplatfor for cuproptosis-based synergistic cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2022,34(43):2204733.
- [34] SALNIKOW K. Role of iron in cancer[C]// *Seminars in cancer biology*. Academic Press, 2021,76:189-194.
- [35] 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 Mater Interfaces*, 2021,13(44):52374-52384.

(下转第 181 页)

故术后积极进行抗感染治疗,监测血铅等指标,避免了异物引起的副损伤。

目前国内外对于肾脏异物的处理,多采用开放手术或腔镜手术取出,手术创伤相对较大^[5]。传统异物取出采取开放手术,手术切口大,严重影响脏器正常功能。即使是腹腔镜手术也需要建立多个通道并游离肾脏及相邻组织器官。经皮肾镜技术仅需建立一个操作通道,损伤小。本例患者的异物位于肾脏背侧靠近体表处,采用经皮肾镜处理通道少且距离近。在异物定位方面,术前行三维重建精确定位,术中在超声引导直视下穿刺建立经皮操作通道,CT三维重建技术与超声的融合运用有助于穿刺点的准确选择,有效避免了术中肾实质及血管损伤率。

本团队创新地把经皮肾镜技术与激光整合运用于肾脏异物取出术中,制定了最优的手术方案,创伤小、恢复快,为肾脏异物的治疗提供了新的思路。

参考文献:

- [1] FOWLER KA, DAHLBERG LL, HAILEYESUS T, et al. Firearm injuries in the United States[J]. *Prev Med*, 2015, 79: 5-14.
- [2] THOMAS R, SUAREZ GM. Percutaneous removal of intrarenal bullet[J]. *J Urol*, 1988, 140(4): 806-807.
- [3] ZOU Z, XU A, ZHENG SB, et al. Dual-centre randomized-controlled trial comparing transurethral endoscopic enucleation of the prostate using diode laser vs. bipolar plasmakinetic for the treatment of LUTS secondary of benign prostate obstruction: 1-year follow-up results[J]. *World J Urol*, 2018, 36(7): 1117-1126.
- [4] 赵彬, 李兵仓. 火器伤后遗留的金属异物对人体危害的研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2002, 27(12): 1123-1124.
- [5] TAHA DE, RAHEEM AA, ALJARBOU A, et al. A large renal bullet that resembles a large renal stone. A rare case scenario[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2021, 85: 106180.
- (编辑 郭楚君)
-
- (上接第 179 页)
- [36] GUO P, WANG L, SHANG W, et al. Intravesical in situ immunostimulatory gel for triple therapy of bladder cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(49): 54367-54377.
- [37] ZHI D, YANG T, YANG J, et al. Targeting strategies for superparamagnetic iron oxide nanoparticles in cancer therapy[J]. *Acta Biomater*, 2020, 102: 13-34.
- [38] HUANG C, NEOH KG, XU L, et al. Polymeric nanoparticles with encapsulated superparamagnetic iron oxide and conjugated cisplatin for potential bladder cancer therapy[J]. *Biomacromolecules*, 2012, 13(8): 2513-2520.
- [39] CAI X, RUAN L, WANG D, et al. Boosting chemotherapy of bladder cancer cells by ferroptosis using intelligent magnetic targeting nanoparticles[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 234: 113664.
- [40] BAI S, ZHANG X, ZOU Y, et al. Development of high-efficiency superparamagnetic drug delivery system with MPI imaging capability[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1382085.
- [41] ZHANG T, DU E, LIU Y, et al. Anticancer effects of zinc oxide nanoparticles through altering the methylation status of histone on bladder cancer cells[J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 1457-1468.
- [42] MANAN FAA, YUSOF NA, ABDULLAH J, et al. Drug release profiles of mitomycin c encapsulated quantum dots-chitosan nanocarrier system for the possible treatment of non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1379.
- [43] LI Z, ZHANG Y, FENG N. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery[J]. *Expert Opin On Drug Deliv*, 2019, 16(3): 219-237.
- [44] 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]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 189: 110832.
- [45] CHEN CC, FA YC, KUO YY, et al. Thiolated mesoporous silica nanoparticles as an immunoadjuvant to enhance efficacy of intravesical chemotherapy for bladder cancer[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(7): 2204643.
- [46] BORZUCKA W, PEREIRA PMR, FERNANDES R, et al. Spherical and rod shaped mesoporous silica nanoparticles for cancer-targeted and photosensitizer delivery in photodynamic therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(17): 3248-3259.
- [47] LU K, HE C, GUO N, et al. Chlorin-based nanoscale metal-organic framework systemically rejects colorectal cancers via synergistic photodynamic therapy and checkpoint blockade immunotherapy[J]. *J Am Chemical Soc*, 2016, 138(38): 12502-12510.
- [48] NI W, LI M, CUI J, et al. 808 nm light triggered black TiO₂ nanoparticles for killing of bladder cancer cells[J]. *Mater Sci Engine C*, 2017, 81: 252-260.
- [49] HANNA DH, AZIZ MM, SHAFEE EE. Effective-by-method for the preparation of folic acid-coated TiO₂ nanoparticles with high targeting potential for apoptosis induction against bladder cancer cells (T24)[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2023, 70(5): 1597-1615.
- (编辑 钟娇娇)