

纳米技术在肿瘤诊断与靶向治疗中的应用研究进展

刘子豪¹, 叶 潇¹, 关博文², 刘 颖^{1*}

(1 中国药品检定研究院, 北京 100176; 2 北京工商大学, 北京 100048)

[摘要] 恶性肿瘤的早期筛查与精准治疗是降低死亡率的关键。纳米技术因其可调控物理化学性质与生物相容性,在肿瘤诊疗领域展现出巨大的应用潜力。本文系统综述了纳米技术的创新应用,重点分析其在肿瘤筛查与靶向治疗两方面的进展。在肿瘤筛查方面,纳米探针显著提升了循环肿瘤细胞、外泌体及肿瘤标志物检测的灵敏度与特异性,推动了多模态成像与液体活检技术的发展;在靶向治疗方面,纳米载体通过被动靶向或主动靶向策略实现药物的精准递送,而智能响应型系统则进一步促进了诊疗一体化的发展。本文分析了该技术在临床转化中面临的安全性、标准化生产等挑战,并展望了其与人工智能、免疫治疗等前沿领域融合的未来发展方向。

[关键词] 纳米技术;肿瘤筛查;靶向治疗;诊疗一体化

[中图分类号] R972.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2026)17-1828-08

Progress on the application of nanotechnology in tumor diagnosis and targeted therapy

LIU Zi-hao¹, YE Xiao¹, GUAN Bo-wen², LIU Ying^{1*}

(1 National Institutes for Drug Control, Beijing 100176, China; 2 Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China)

[Abstract] Early screening and precise treatment of malignant tumors are critical for reducing mortality rates. Nanotechnology, owing to its tunable physicochemical properties and biocompatibility, has shown significant potential in the field of tumor diagnosis and therapy. This review systematically summarizes the innovative applications of nanotechnology, with a focus on its advancements in two key areas: tumor screening and targeted therapy. In terms of tumor screening, nanoprobes have markedly enhanced the sensitivity and specificity of detecting circulating tumor cells, exosomes, and tumor biomarkers, thereby promoting the development of multimodal imaging and liquid biopsy. In the realm of targeted therapy, nanocarriers achieve precise drug delivery via passive or active targeting strategies, while intelligent responsive systems further promote the development of theranostic integration. This review also analyzes existing challenges in clinical translation, including safety and standardized manufacturing, and provides perspectives on future directions involving the integration of nanotechnology with cutting-edge fields such as artificial intelligence and immunotherapy.

[Key words] nanotechnology; tumor screening; targeted therapy; theranostic

[作者简介] 刘子豪,男,本科,主要从事药物递送研究。E-mail: liuzihao@nifdc.org.cn。共同第一作者:叶潇,女,博士,主要从事药动学研究。E-mail: yexiao@nifdc.org.cn。

[通讯作者] *刘颖,女,研究员,主要从事药物质量控制研究。E-mail: liuying@nifdc.org.cn。

[DOI] 10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.17.006

恶性肿瘤是严重威胁人类生命健康的重大疾病,其高发病率和死亡率高使其成为全球公共卫生领域的重大挑战。早期筛查与精准治疗是降低死亡率的关键,但传统诊断方法(如影像学检查、组织活检、血清标志物检测)和治疗手段(如手术、化疗、放疗)在灵敏度、特异性、侵入性或全身毒性等方面仍

存在显著局限^[1-5]。

近年来,纳米技术凭借其特有的尺寸效应、可调控的表面功能化能力及良好的生物相容性,为肿瘤诊疗带来了新的突破。其核心优势在于实现药物精准递送、高灵敏度检测和诊疗一体化整合,显著提升肿瘤诊疗的精准性与安全性^[6]。然而,纳米技术的临床转化仍面临生物安全性、大规模生产标准化以及个体化治疗适配性等诸多挑战。本文聚焦纳米技术在肿瘤筛查和靶向给药中的应用,系统探讨其原理、技术优势及典型实例,并分析当前面临的挑战,旨在为肿瘤纳米医学的研究与临床转化提供参考。

1 纳米技术在肿瘤学研究中的工具及其应用

纳米技术作为肿瘤诊断与治疗领域的前沿工具,凭借其精准的靶向能力^[7]以及独特的物理化学特性^[8],如小尺寸效应、高比表面积和可调控的表面功能化,为癌症治疗带来了革命性突破。目前已开发的核心工具包括纳米芯片^[9]、纳米级探针^[10]、脂质体^[11]、聚合物胶束^[12]、碳纳米管^[13]、纳米悬臂^[14]、量子点 (quantum dots, QDs)^[15] 和树状聚合物^[16] 等。此外,智能响应型纳米材料 (如 pH 敏感、光热响应型、酶触发释放型系统) 的兴起,进一步推动了肿瘤精准医疗的发展,而诊疗一体化纳米平台则为肿瘤治疗提供了高效工具。

在肿瘤学研究中,纳米技术主要通过多种载体形式实现药物高效递送、实时成像及肿瘤微环境的调控。这些工具各具特色,传感器测试芯片整合多条纳米线,可修饰单个细胞并检测致癌细胞的生物标志物^[17],实现少量血液样本中的癌症早期诊断;纳米探针可高效富集循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs)、外泌体或肿瘤特异性生物标志物,显著提升早期诊断的灵敏度和准确性^[18];而脂质体与聚合物-药物偶联物则能优化药物递送效率^[19]。纳米载药系统能够通过增强渗透与滞留效应 (enhanced permeability and retention effect, EPR) 或主动靶向策略,将药物精准递送至肿瘤组织,从而减少对正常细胞的损伤,同时提高疗效并降低毒副作用^[20]。纳米颗粒因其可调控形状和尺寸的特性,进一步扩展了载药系统的多样性,为肿瘤治疗提供了更多可能性。

1.1 纳米技术在肿瘤诊断与靶向治疗中的作用原理 纳米技术因其尺寸效应和功能可编程性方面所具有的独特优势,被广泛地应用在肿瘤诊断与靶向治疗中。纳米材料通常具有 1 ~ 100 nm 的特征尺

寸,该尺度与生物大分子 (如蛋白质、核酸) 相当,因此纳米材料表现出独特的物理化学性质,使得其能够高效参与生物分子识别、跨膜运输和细胞内吞过程,从而在肿瘤相关生物事件调控中展现出良好的适配性^[21]。

近年来,纳米技术的进展进一步体现在精准功能化修饰技术 (如点击化学、生物正交反应) 的应用,实现了配体与纳米载体的高效、特异性偶联;智能响应型纳米材料的响应机制更加多元化,除传统 pH、酶响应外,光热响应 (如金纳米棒、黑磷纳米片)、磁场响应等新型模式已进入临床前研究阶段,显著提升治疗的时空可控性;绿色合成技术 (如生物大分子、植物提取物介导合成) 降低了纳米材料潜在毒性,为临床转化奠定基础^[22-24]。

基于纳米材料的表面功能化修饰,可通过化学或物理方法引入氨基、羧基、巯基等功能基团,使其能够与肿瘤细胞表面受体、生物标志物等特定生物分子发生相互作用,提高靶向性和准确性。此外,纳米材料可通过多功能集成策略实现诊疗一体化;构建对微环境变化具有响应能力的纳米体系,使其在肿瘤部位发生结构变化或功能激活,从而实现诊断信号放大或治疗负载的可控释放。在尺寸效应、表面功能化、多模态集成及微环境响应等一系列共性原理的协同作用下,实现了纳米技术对肿瘤精准诊断与靶向治疗的协同机制^[25]。

1.2 脂质体介导的抗癌药物纳米制剂 脂质体是由磷脂双层包裹水性核心形成的球形纳米载体,其结构具有高度可控性,能够同时负载疏水性和亲水性药物。通过表面修饰如聚乙二醇 (PEG) 化,可显著延长脂质体的血液循环时间,并增强免疫逃逸能力^[26]。在靶向递送方面,免疫脂质体通过在表面偶联抗体 (如抗 CD147 抗体),可实现对肝癌细胞的特异性识别与药物富集^[27]。临床试验表明,基于脂质体的多柔比星 (doxorubicin, DOX) 的制剂 (如 MCC-465) 在转移性胃癌治疗中展现出优异的肿瘤靶向性,其药物释放依赖于肿瘤微环境的酸性 pH 值,从而显著降低对正常组织的毒性^[28]。此外,脂质体的共载特性为联合递送药物提供了新思路,例如:真菌酸 (mycophenolic acid, MPA) 与槲皮素 (quercetin, QC) 共载脂质体在乳腺癌模型中展现出显著的协同抗肿瘤效应^[29]。尽管优势显著,脂质体技术的临床应用仍存在一定的局限性,如载药过程中的药物泄漏风险以及大规模生产时的批次稳定性问

题,这些问题亟待通过材料优化和工艺改进等予以解决。

1.3 聚合物纳米颗粒与多功能载体 聚合物纳米颗粒是一类重要的多功能载体系统,主要由生物可降解材料构成,包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 和聚己内酯 (polycaprolactone, PCL) 等。这类载体可通过表面修饰靶向配体或响应性基团,实现智能药物释放^[30]。典型的应用实例是白蛋白结合紫杉醇,该制剂通过增强药物的溶解性和肿瘤组织渗透性,显著提高了对侵袭性乳腺癌的治疗效果^[31]。在聚合物载体系统中,聚合物胶束占据重要地位,以 Genexol® PM 为例,这类由两亲性嵌段共聚物自组装形成的纳米载体,可高效包载疏水性药物,如紫杉醇和 DOX^[32]。此外,刺激响应型胶束,包括 pH 敏感型或酶敏感型胶束,它们能够在肿瘤微环境特异性触发药物释放。例如: T1@ DOX 胶束在酯酶作用下选择性降解,从而显著降低对正常细胞的毒性^[33]。树状大分子因其高度分支的三维结构和精确可控的表面官能团,成为多模态治疗的理想平台。以聚酰胺 (PAMAM) 树状大分子为例,可通过共价连接荧光探针与化疗药物,实现诊疗一体化功能^[34]。然而,聚合物载体系统的合成工艺较为复杂,且部分材料可能具有潜在的生物毒性,因此,需要通过严格的体内外评估来优化其安全性。

1.4 QDs 与微流体芯片的肿瘤诊断应用 QDs 作为一类具有独特光学特性的半导体纳米晶体,因具有窄发射光谱、高光稳定性以及多色荧光特性,在肿瘤领域展现出重要的价值。研究表明,将 PEG 化修饰的 QDs 与单克隆抗体偶联后,能够特异性地识别肿瘤细胞表面的抗原 [如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)], 从而实现高分辨率的体内成像^[35]。除此之外, QDs 与磁性纳米颗粒的复合系统能够高效捕获 CTCs, 为癌症的早期诊断提供了新策略^[36]。

微流体芯片通过集成纳米传感器和生物标志物识别元件,为液体活检提供了高通量、低成本的解决方案^[37]。例如:基于 CoZnFeO 纳米颗粒的微流控免疫阵列,该技术能够快速检测出前列腺癌生物标志物 CYFRA 21-1,与传统 ELISA 法相比具有高灵敏度和更低的检出限^[38]。此外, QDs 的多色荧光特性使得多参数同步检测成为可能,为解析肿瘤异质性提供了新工具^[39]。

这些创新技术不仅显著提升了肿瘤诊断效率,还为个体化治疗方案的制定提供了依据。QDs-微流控系统的协同应用,推动了肿瘤诊断从传统组织活检向精准分子诊断转变。

2 纳米技术在肿瘤筛查中的应用

纳米技术在肿瘤诊断中发挥着关键作用,为肿瘤的早期发现、精准定位和动态监测提供了全新的手段。随着纳米材料科学的快速发展,多种具有独特物理化学性质的纳米结构被应用于肿瘤诊断领域,极大地推动了诊断技术的进步。

纳米材料的独特优势在于其微小尺寸与生物分子相当,能够高效地与生物系统相互作用,从而实现对肿瘤标志物的高灵敏度检测和对肿瘤组织的高分辨率成像^[40]。QDs、纳米金颗粒和介孔二氧化硅纳米粒子等新型纳米材料,凭借其卓越的光学、磁学和化学特性,已成为开发先进诊断探针和传感器的理想选择。这些纳米探针不仅能显著提高检测的灵敏度和特异性,还能实现多模态成像,为临床诊断提供更全面的肿瘤信息^[41]。此外,纳米技术还能有效克服传统诊断方法在检测极限、生物安全性和靶向效率等方面的局限,为肿瘤的早期筛查和精准诊断提供强有力的技术支持。因此,纳米技术已成为现代肿瘤诊断领域不可或缺的重要组成部分。

2.1 纳米技术在影像学筛查中的应用 影像学筛查是肿瘤早期检测的重要手段之一。在磁共振成像领域,铁氧化物纳米颗粒可以被功能化,与特定的靶向配体结合后,作为磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 对比剂,用于早期检测肿瘤^[42]。此外,纳米颗粒还可以用于追踪癌症治疗的效果。通过计算机断层扫描 (computed tomography, CT)、MRI、超声及正电发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 等成像方法^[43],可以观察到纳米颗粒在肿瘤中的积累情况,从而提供治疗效果的信息。

在荧光成像方面, QDs 被认为是一种有前景的光学检测器。例如:通过光漂白处理合成的高稳定性荧光碳量子点 (fluorescent carbon dots, FCQDs) 在体内细胞成像和生物成像中表现出优异的性能^[44]。此外,纳米技术还被应用于光声成像 (photoacoustic imaging, PAI) 和超声成像 (ultrasound imaging, USI)^[45]。例如:使用近红外光激发的纳米颗粒可以产生热能,用于光声成像,从而提高成像的对比度。

纳米金颗粒也在肿瘤成像中发挥着重要作用。其表面等离子体共振效应使其在光学成像中具有显

著的对比度增强能力^[46]。通过调节纳米金颗粒的大小和形状,可以实现对不同波长光的响应,从而提高成像的灵敏度和特异性。

近年来,介孔二氧化硅纳米粒子(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)因其独特的结构和功能特性,在肿瘤成像中也得到了广泛应用。MSNs 具有高比表面积、可调节的孔径和良好的生物相容性,能够负载各种成像对比剂和治疗药物^[47]。例如:MSNs 可以被功能化以携带荧光染料或放射性核素,用于多模态成像,如荧光成像和 PET 成像。

此外,纳米技术在肿瘤成像中的应用还体现在对肿瘤微环境的响应上。例如:pH 敏感型纳米材料可以在肿瘤的酸性环境中释放成像对比剂,从而实现肿瘤的特异性成像^[48]。这种智能响应型纳米探针能够提高成像的准确性和可靠性。

2.2 纳米技术在肿瘤生物标志物检测中的应用

生物标志物作为指示肿瘤存在或状态的生物学特征,在癌症的早期筛查、诊断和治疗监测中具有重要意义^[49]。传统的检测方法往往存在灵敏度和特异性不足的问题,而纳米技术的引入为这一领域带来了新的突破。

QDs 检测技术能够实现对多种生物标志物的同时检测。通过与肿瘤特异性抗体结合,QDs 可以用于检测肿瘤细胞表面的特定抗原。与传统的荧光染料相比,QDs 的荧光信号更强且更稳定,能够在复杂生物样本中实现高灵敏度的检测。研究显示,QDs 标记的抗体在检测乳腺癌细胞表面的人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)抗原时,不仅提高了检测的灵敏度,还显著降低了假阳性率^[50]。这种能力对于早期发现肿瘤和监测治疗效果至关重要。

荧光纳米传感器的出现进一步提升了生物标志物的检测性能。通过将纳米材料与荧光染料或 QDs 结合,可以设计出对特定生物标志物具有高亲和力和特异性的传感器。例如:基于荧光共振能量转移(fluorescence resonance energy transfer, FRET)原理的纳米传感器,能够实时监测生物标志物与纳米材料之间的相互作用,实现快速、定量的检测。在临床应用,这种传感器可用于检测血液或组织液中的肿瘤标志物,如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)^[51]或前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)^[52]。其高灵敏度和特异性使其能够在肿瘤标志物水平较低时便能发出警报,为早期干预提

供关键信息。

纳米技术还显著改进了循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)的检测方法。ctDNA 是肿瘤细胞释放到血液中的 DNA 片段,其检测为非侵入性肿瘤筛查提供了新的途径。然而,由于血液中 ctDNA 的浓度极低,传统方法难以有效检测。纳米技术通过设计具有高表面积和特异结合能力的纳米材料,能够显著提高 ctDNA 的捕获效率^[53]。例如:磁性纳米颗粒表面修饰有能够特异性结合 ctDNA 的探针,在磁场作用下能够快速分离和富集血液中的 ctDNA^[54]。这种方法不仅提高了检测的灵敏度,还降低了检测成本,为大规模筛查提供了可能。

此外,纳米技术在检测循环肿瘤细胞(CTCs)方面也展现出巨大的潜力。CTCs 是脱离原发肿瘤进入血液循环的细胞,其检测对于肿瘤的早期诊断和转移监测具有重要意义。纳米材料如功能化纳米颗粒和纳米线阵列,通过与 CTCs 表面的特定标志物结合,能够实现高效率的 CTCs 捕获和检测^[55]。这种技术为实时监测肿瘤动态和评估治疗效果提供了有力工具。

3 纳米技术在靶向给药中的应用

纳米技术以其独特的物理化学特性,在医学领域特别是靶向给药系统中展现出巨大的潜力。它们可负载化疗药物、基因片段、抗体等,提升药物稳定性、延长循环时间并减少降解^[56]。纳米载体还可响应肿瘤微环境^[57],如低 pH、高浓度酶或温度变化,从而触发药物释放,提高治疗效果。

3.1 被动靶向 被动靶向给药是纳米技术在癌症治疗中的关键应用之一,主要借助肿瘤组织的 EPR 效应实现靶向给药^[58]。这种靶向机制依赖于肿瘤血管的特殊结构特征,肿瘤血管内皮细胞间存在 100 ~ 780 nm 较大间隙,使纳米颗粒能通过这些间隙渗透到肿瘤组织并滞留。同时,由于实体肿瘤中淋巴管发育不完善,纳米颗粒在肿瘤部位的清除速率显著降低,从而实现了药物的选择性积累。这种基于肿瘤组织固有特性的靶向方式无需对纳米载体进行特殊修饰,在临床上具有操作简便、成本低等优势。

目前常见的被动靶向纳米载体包括脂质体^[59]、聚合物纳米颗粒及分子聚合物刷(molecular polymer brushes, MPBs)等。研究表明,纳米载体的理化性质对被动靶向效果具有重要影响。Ramamurthi 等^[60]发现,MPBs 的亲水-疏水平衡会显著影响肿瘤靶向性能。在卵巢癌小鼠模型中,适度增加 MPBs 的疏

水性可以增加肿瘤靶向性,但过度疏水则会导致纳米载体在体内形成大尺寸聚集体,反而降低其在肿瘤组织的渗透和细胞内化效率。

肿瘤微环境是影响被动靶向的另一个因素。为满足快速增殖的能量需求,肿瘤细胞即使在有氧条件下仍然优先进行糖降解,导致 pH 值降低,形成特征性酸性微环境^[61]。Samyuktty 等^[62]基于此特性开发了酸性 pH 靶向的“虫洞”介孔硅纳米颗粒(V7-RUBY),该系统在卵巢癌诊疗中展现出双重功能,载药状态下(紫杉醇或卡铂),在 pH 6.6 条件下的体外细胞杀伤效率显著优于游离药物;装载近红外染料 IR780 时,可通过多光谱光声断层扫描(multi-spectral optoacoustic tomography, MSOT)实现肿瘤特异性成像,其肿瘤蓄积量分别为肝脏和肾脏的 7 倍与 10 倍以上。该研究证实 V7-RUBY 系统可作为诊疗一体化(theranostic)纳米平台优化卵巢癌的诊疗策略。

3.2 主动靶向 主动靶向给药主要依赖于纳米载体表面修饰的配体,如抗体、肽、糖链等。这些配体能够与肿瘤细胞表面的特定受体(如 EGFR、HER2 等)特异性结合,从而引导纳米载体将药物精准递送至肿瘤部位^[63]。相比于传统的被动靶向,主动靶向技术以更高的递送效率与特异性克服肿瘤血管渗透性和 EPR 效应的限制,即便在血管化程度较低的肿瘤区域仍能实现有效的药物蓄积,显著提升抗肿瘤疗效并降低系统性毒性。

抗体因其高度特异性和特殊结合亲和力,在肿瘤靶向治疗中具有重要应用价值。Zhang 等^[64]开发了一种新型 HER2 靶向的美登素衍生物(DM1)载药纳米颗粒(HER2-PLGA-DM1),用于胃癌治疗。该研究采用模块化策略,通过 Fc-PLGA-Mal(聚乳酸-羟基乙酸共聚物-马来酰亚胺)与 DM1 的“点击”反应及抗体曲妥珠单抗(trastuzumab)的结合,实现了高效药物递送。结果显示,HER2-PLGA-DM1 具有高药物负载量和稳定性,并通过 HER2 介导的内化作用显著增强药物在肿瘤部位蓄积。在 NCI-N87 肿瘤模型中,HER2-PLGA-DM1 肿瘤抑制率高达 90.8%,表现出良好的生物相容性和安全性。

短肽(通常由 3~15 个氨基酸)可通过肽键连接而成,形成肽-药物偶联物。这类寡肽序列能够高度特异性识别肿瘤细胞表面高表达的受体(如整合素)。Gong 等^[65]开发设计了一种基于精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)肽的 pH 响应型纳

米递送系统,其通过响应肿瘤微环境的酸性条件,实现药物的靶向释放和高效递送。体内和体外实验均表明,RGD 修饰的纳米颗粒能显著增强药物在肿瘤细胞的蓄积,从而减少对正常组织的毒性。此外,Moon 等^[66]开发了一种抗程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)肽偶联的前药纳米颗粒(PD-NPs),用于联合免疫检查点阻断(immune checkpoint blockade, ICB)和免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)治疗。PD-NPs 通过靶向肿瘤细胞表面的 PD-L1 受体,经内吞作用进入细胞,特异性释放药物并阻断程序性死亡蛋白 1(PD-1)/PD-L1 通路,从而增强 T 淋巴细胞的抗肿瘤活性。在乳腺癌模型中,PD-NPs 显著抑制肿瘤进展,同时降低了免疫相关不良反应。

癌细胞表面蛋白的异常糖基化在肿瘤的发生、转移、免疫逃逸等过程中发挥关键作用^[67]。由于糖链能与肿瘤细胞表面的凝集素特异性结合,近年来,糖基化聚合物-药物偶联物被广泛用于靶向递送。Hsu 等^[68]成功合成了 DOX 偶联的糖基化牛血清白蛋白纳米颗粒(fructose-conjugated bovine serum albumin, F-BSA-DOXOconj NPs)。体外实验表明,F-BSA-DOXOconj NPs 对乳腺癌细胞 MCF-7 和三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 具有显著的细胞毒性,且对葡萄糖转运蛋白 5(glucose transporter 5, GLUT5)过表达的 MCF-7 细胞表现出选择性杀伤作用。

3.3 纳米药物与诊疗一体化体系的临床转化进展

纳米技术在肿瘤诊断与靶向治疗领域展现出广阔前景,但其实际应用价值最终取决于临床转化程度^[69]。目前,已有多款纳米药物及诊疗一体化体系获批上市,为肿瘤精准治疗提供了成熟的临床方案。

生长抑素受体靶向平台是诊疗一体化的典型代表,⁶⁸Ga-DOTATATE PET 于 2016 年获美国 FDA 批准用于 PET 成像,可精准诊断神经内分泌肿瘤(NETs),其治疗配对药物¹⁷⁷Lu-dotatate(商品名 Lutathera[®])于 2018 年获批,用于治疗不可切除或转移性 NETs,形成“成像-治疗”闭环,该体系通过靶向肿瘤细胞表面高表达的生长抑素受体,实现成像引导下的精准放疗^[70]。另一类较为成熟的诊疗一体化平台为 PSMA 靶向体系,⁶⁸Ga-PSMA-11 用于 PET 成像诊断 PSMA 阳性前列腺癌,核心治疗药物¹⁷⁷Lu-PSMA-617(商品名 Pluvicto[®])于 2022 年获美国 FDA 和欧洲 EMA 批准,用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC),该药物通过靶向 PSMA 受体实现肿瘤特异性放疗,

显著降低骨转移相关疼痛,为晚期前列腺癌患者提供了新的治疗选择^[71]。此外,2002年获美国FDA批准的⁹⁰Y微球放疗系统(TheraSphere®),同样属于诊疗一体化的重要应用,其核心为20~60 μm的纳米级⁹⁰Y氧化物微球,通过肝动脉介入递送,实现肿瘤血管栓塞与局部放疗的协同作用,成为肝癌局部治疗的重要手段^[72]。

在已获批的纳米药物中,脂质体与蛋白载体类制剂是目前最为成熟的代表。Doxil®(脂质体多柔比星)作为首个获美国FDA批准的纳米药物,通过将多柔比星包裹于脂质体结构,有效延长了药物的体内循环时间,并减少其在心脏等正常组织中的非特异性分布,从而显著降低了心脏毒性。该药物的成功临床应用,常被视作基于增强渗透与EPR效应的纳米递送系统实现临床转化的典型案例,为后续纳米载药系统的设计提供了重要参考。另一代表性上市纳米药物为2005年FDA批准的Abraxane®(白蛋白结合型紫杉醇)^[73]。该制剂通过将疏水性抗肿瘤药物紫杉醇与人血清白蛋白结合形成纳米复合物,显著改善了药物的水溶性,避免了因使用传统溶剂引起的不良反应。同时,借助白蛋白介导的转运机制,该药物在肿瘤组织中的富集效率得到提升。Abraxane®目前已广泛应用于乳腺癌、非小细胞肺癌及胰腺癌等多种恶性肿瘤的临床治疗,进一步体现了纳米技术在提高药物治疗指数方面的实用价值。2015年FDA批准的Onivyde®(伊立替康脂质体),则为转移性胰腺癌治疗提供了新选择,脂质体包裹提高了伊立替康的稳定性,减少体内降解,EPR效应增强肿瘤蓄积^[74]。还有2017年美国FDA批准的Vyxeos®(柔红霉素/阿糖胞苷脂质体),用于治疗成人新诊断的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML),该制剂为双药共载脂质体,实现柔红霉素与阿糖胞苷的协同递送,提高肿瘤细胞内药物浓度比,降低骨髓抑制等系统性毒副作用,尤其适用于高危AML患者^[75]。

总体而言,现有获批的纳米药物及不断推进的临床研究均表明,纳米技术在肿瘤诊断与靶向治疗领域具备明确的临床应用可行性。未来,随着对纳米材料生物安全性、体内行为及其规模化制备技术的进一步深入研究与优化,纳米药物及诊疗一体化体系有望在肿瘤精准治疗中发挥更为重要的作用。

4 总结与展望

纳米技术在肿瘤筛查及靶向给药领域的应用研

究已取得显著进展,展现出巨大的临床转化潜力。在肿瘤筛查方面,纳米探针凭借其高灵敏度、多功能性和可调控性,能够高效富集CTCs、外泌体以及肿瘤特异性生物标志物,极大地提升了早期诊断的灵敏度与准确性。基于QDs、金纳米颗粒和MSNs等材料的纳米传感器,通过整合光学、磁学和化学特性,不仅提高了检测灵敏度和特异性,还推动了多模态成像技术的发展,为肿瘤早期发现、精准定位和动态监测提供了全新手段。

在靶向给药方面,纳米载药系统通过被动靶向依赖EPR效应,或借助主动靶向策略(如抗体、肽、糖链修饰)实现精准递送,显著提高了药物在肿瘤组织的蓄积效率,降低了对正常组织的毒副作用。此外,智能响应型纳米材料以及基因-药物共递送系统等新兴技术,进一步推动了肿瘤精准医疗的发展,实现了诊疗一体化,为癌症治疗带来了新思路与新方法。

然而,纳米技术的临床应用仍面临诸多挑战。纳米材料的安全性评估是关键问题之一,需深入研究其生物相容性、长期毒性及代谢途径,以确保临床应用的安全。此外,纳米材料的大规模生产需建立严格标准化的工艺,保证质量和性能的一致。个体化治疗适配性也是亟待解决的问题,需根据患者具体病情和个体差异,精准设计和优化纳米治疗方案。随着科学技术的不断创新和跨学科研究的深入推进,纳米技术在肿瘤领域的发展前景广阔。一方面,新型纳米材料的研发将不断涌现,其性能将更加优越,功能将更加多元化,为肿瘤筛查和治疗提供更强大的工具。另一方面,纳米技术与其他前沿技术如基因编辑、免疫治疗、人工智能等的深度融合将成为趋势。随着深入研究和科技进步,纳米技术有望成为未来肿瘤精准医疗的核心支柱,为肿瘤患者的早期诊断、个性化治疗和预后监测带来重大变革,最终改善肿瘤患者的生存率和生活质量,为人类攻克癌症这一顽疾提供有力武器。

[参 考 文 献]

- [1] CHUGH V, BASU A, KAUSHIK A, *et al.* Employing nano-enabled artificial intelligence (AI)-based smart technologies for prediction, screening, and detection of cancer [J]. *Nanoscale*, 2024, 16(11): 5458–5486.
- [2] HUSSAIN S, MUBEEN I, ULLAH N, *et al.* Modern diagnostic imaging technique applications and risk factors in the medical field: a review [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022(1): 5164970.
- [3] ZHAO S, BI Y, WANG Z, *et al.* Accuracy evaluation of combining gastroscopy, multi-slice spiral CT, Her-2, and tumor markers in gastric cancer staging diagnosis [J]. *World J Surg Oncol*,

- 2022, 20(1): 152.
- [4] ANAND U, DEY A, CHANDEL AKS, *et al.* Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics[J]. *Genes Dis*, 2023, 10(4): 1367–1401.
 - [5] LIU B, ZHOU H, TAN L, *et al.* Exploring treatment options in cancer: tumor treatment strategies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 175.
 - [6] RAJENDRAN S, RAVI SN, NAIR VM, *et al.* Recent development and future aspects: nano-based drug delivery system in cancer therapy[J]. *Top Catal*, 2024, 67(1): 203–217.
 - [7] KUMAR A, SHAHVEJ S, YADAV P, *et al.* Clinical Applications of Targeted Nanomaterials[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(3): 379.
 - [8] DE R, MAHATA MK, KIM K. Structure-based varieties of polymeric nanocarriers and influences of their physicochemical properties on drug delivery profiles[J]. *Adv Sci*, 2022, 9(10): 2105373.
 - [9] WANG X, CHEN C, CHEN C, *et al.* Novel SERS biosensor for rapid detection of breast cancer based on Ag₂O-Ag-PSi nanochips[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2023, 303: 123226.
 - [10] XING J, GONG Q, AKAKURU OU, *et al.* Research advances in integrated theranostic probes for tumor fluorescence visualization and treatment[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(48): 24311–24330.
 - [11] KARBANOVÁ J, DENIZ I A, WILSCH-BRÄUNINGER M, *et al.* Extracellular liposomes containing lipid droplets and mitochondria are released during melanoma cell division[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 57.
 - [12] HARI SK, GAUBA A, SHRIVASTAVA N, *et al.* Polymeric micelles and cancer therapy: an ingenious multimodal tumor-targeted drug delivery system[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(1): 135–163.
 - [13] GAO S, XU B, SUN J, *et al.* Nanotechnological advances in cancer: therapy a comprehensive review of carbon nanotube applications[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1351787.
 - [14] KUMAR A, DORAI R, GHOSH T, *et al.* Role of nanotechnology in cancer diagnosis: an advance approach[J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2024, 15: 655–670.
 - [15] PAREEK A, KUMAR D, PAREEK A, *et al.* Advancing cancer therapy with quantum dots and other nanostructures: a review of drug delivery innovations, applications, and challenges[J]. *Cancers*, 2025, 17(5): 878.
 - [16] ZENZE M, DANIELS A, SINGH M. Dendrimers as modifiers of inorganic nanoparticles for therapeutic delivery in cancer[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 398.
 - [17] DOUCEY MA, CARRARA S. Nanowire sensors in cancer[J]. *Trends Biotechnol*, 2019, 37(1): 86–99.
 - [18] YASAMINEH S, NIKBEN N, AHMED MH, *et al.* Increasing the sensitivity and accuracy of detecting exosomes as biomarkers for cancer monitoring using optical nanobiosensors[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 189.
 - [19] BASU B, GARALA KK, PATEL R, *et al.* Advanced targeted drug delivery of bioactive nanomaterials in the management of cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2025, 32(14): 2711–2730.
 - [20] LIU J, LI S, WANG J, *et al.* Application of nano drug delivery system (NDDS) in cancer therapy: A perspective[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2023, 18(2): 125–132.
 - [21] 许帆, 刘瑶, 阙祖俊, 等. 基于“正虚伏毒”探索纳米技术在中医药防治肿瘤转移中的应用[J]. *世界中医药*, 2024, 19(20): 3167–3173.
 - [22] MA Y, LIU XY, JIANG QC, *et al.* Cell membrane-anchored click reaction enhances porphyrin uptake for highly efficient photodynamic therapy of breast tumors[J]. *J Am Chem Soc*, 2025, 147(45): 41657–41667.
 - [23] XIE SW, ZHU JJ, PENG YH, *et al.* *In vivo* self-assembly of protons by bioorthogonal chemistry for precision cancer therapy[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(11): e202421713.
 - [24] DWIVEDI B, BHARDWAJ D, ATAL PK, *et al.* Bio-inspired facile synthesis of CeO₂-TiO₂ nanocomposites using calyx leaves extract of *Physalis peruviana* fruits and their biological assessments: Antibacterial and antioxidant activity[J]. *Plant Nano Biol*, 2025, 11: 100130.
 - [25] CHEN WX, HUANG DD, WU RM, *et al.* A multi-functional integrated nanoplateform based on a tumor microenvironment-responsive PtAu/MnO₂ cascade nanoreactor with multi-enzymatic activities for multimodal synergistic tumor therapy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2025, 679: 957–974.
 - [26] PAN J, WANG Y, CHEN Y, *et al.* Emerging strategies against accelerated blood clearance phenomenon of nanocarrier drug delivery systems[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 138.
 - [27] WANG J, WU Z, PAN G, *et al.* Enhanced doxorubicin delivery to hepatocellular carcinoma cells via CD147 antibody-conjugated immunoliposomes[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(6): 1949–1961.
 - [28] MARQUES AC, COSTA PC, VELHO S, *et al.* Lipid nanoparticles functionalized with antibodies for anticancer drug therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(1): 216.
 - [29] ZHANG J, DING H, ZHANG F, *et al.* New trends in diagnosing and treating ovarian cancer using nanotechnology[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1160985.
 - [30] ZHANG J, MISRA R. Magnetic drug-targeting carrier encapsulated with thermosensitive smart polymer: core-shell nanoparticle carrier and drug release response[J]. *Acta Biomater*, 2007, 3(6): 838–850.
 - [31] GADAG S, SINHA S, NAYAK Y, *et al.* Combination therapy and nanoparticulate systems: smart approaches for the effective treatment of breast cancer[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(6): 524.
 - [32] ZHOU J, YANG R, CHEN Y, *et al.* Efficacy tumor therapeutic applications of stimuli-responsive block copolymer-based nano-assemblies[J]. *Heliyon*, 2024.
 - [33] XU DZ, SUN XY, LIANG YX, *et al.* Esterase-responsive polymeric micelles containing tetraphenylethene and poly(ethylene glycol) moieties for efficient doxorubicin delivery and tumor therapy[J]. *Bioconjug Chem*, 2023, 34(1): 248–256.
 - [34] KEDAR P, SARAF A, MAHESHWARI R, *et al.* Advances in dendritic systems and dendronized nanoparticles: paradigm shifts in cancer targeted therapy and diagnostics[J]. *Mol Pharm*, 2024, 22(1): 28–57.
 - [35] FATIMA I, RAHDAR A, SARGAZI S, *et al.* Quantum dots: synthesis, antibody conjugation, and HER2-receptor targeting for breast cancer therapy[J]. *J Funct Biomater*, 2021, 12(4): 75.
 - [36] BASHIR S, ZIA MA, SHOUKAT M, *et al.* Nanoparticles as a novel key driver for the isolation and detection of circulating tumour cells[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 22580.
 - [37] CLACK K, SODA N, KASETSIRIKUL S, *et al.* Toward personalized nanomedicine: the critical evaluation of micro and nanodevices for cancer biomarker analysis in liquid biopsy[J]. *Small*, 2023, 19(15): 2205856.
 - [38] PROENÇA CA, BALDO TA, FREITAS TA, *et al.* Novel enzyme-free immunomagnetic microfluidic device based on Co₀. 25Zn₀. 75Fe₂O₄ for cancer biomarker detection[J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1071: 59–69.
 - [39] MISHRA YK. Quantum dots as emerging theranostics in cancer treatment[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2024, 86(5).
 - [40] AL-THANI AN, JAN AG, ABBAS M, *et al.* Nanoparticles in cancer theragnostic and drug delivery: A comprehensive review[J]. *Life Sci*, 2024: 122899.
 - [41] LOUIE A. Multimodality imaging probes: design and challenges[J]. *Chem Rev*, 2010, 110(5): 3146–3195.
 - [42] RAHMAN M. Magnetic resonance imaging and iron-oxide nanoparticles in the era of personalized medicine[J]. *Nanotheranostics*, 2023, 7(4): 424.
 - [43] BAETKE SC, LAMMERS T, KIESSLING F. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer[J]. *Br J Radiol*, 2015, 88(1054): 20150207.
 - [44] TIAN X, ZENG A, LIU Z, *et al.* Carbon quantum dots: *in vitro* and *in vivo* studies on biocompatibility and biointeractions for optical imaging[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020: 6519–6529.
 - [45] DHAMIJA P, MEHATA AK, SETIA A, *et al.* Nanotheranostics: molecular diagnostics and nanotherapeutic evaluation by photoacoustic/ultrasound imaging in small animals[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(12): 6010–6034.
 - [46] HANG Y, WANG A, WU N. Plasmonic silver and gold nanoparticles: shape-and structure-modulated plasmonic functionality for

- point-of-caring sensing, bio-imaging and medical therapy [J]. *Chem Soc Rev*, 2024, 53(6): 2932–2971.
- [47] YOUSEFIASL S, GHOVATI M, ALIBAKHSI A, *et al.* Smart mesoporous silica nanoparticles in cancer; diagnosis, treatment, immunogenicity, and clinical translation [J]. *Small*, 2025; 2408898.
- [48] LIU Y, SI L, JIANG Y, *et al.* Design of pH-responsive nanomaterials based on the tumor microenvironment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025; 705–721.
- [49] DAS S, DEY MK, DEVIREDDY R, *et al.* Biomarkers in cancer detection, diagnosis, and prognosis[J]. *Sensors*, 2023, 24(1): 37.
- [50] FREITAS M, NEVES MM, NOUWS HP, *et al.* Quantum dots as nanolabels for breast cancer biomarker HER2-ECD analysis in human serum[J]. *Talanta*, 2020, 208: 120430.
- [51] DAS P, SEDIGHI A, KRULL UJ. Cancer biomarker determination by resonance energy transfer using functional fluorescent nanopores[J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 1041: 1–24.
- [52] HE JH, CHENG YY, ZHANG QQ, *et al.* Carbon dots-based fluorescence resonance energy transfer for the prostate specific antigen (PSA) with high sensitivity[J]. *Talanta*, 2020, 219: 121276.
- [53] ZHAO M, MI D, FERDOWS BE, *et al.* State-of-the-art nanotechnologies for the detection, recovery, analysis and elimination of liquid biopsy components in cancer[J]. *Nano Today*, 2022, 42: 101361.
- [54] PARK BC, SOH JO, CHOI HJ, *et al.* Ultrasensitive and rapid circulating tumor DNA liquid biopsy using surface-confined gene amplification on dispersible magnetic nano-electrodes[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(20): 12781–12794.
- [55] KUMAR J, BASAK S, KALKAL A, *et al.* Recent advances in nanotechnology and microfluidic-based approaches for isolation and detection of circulating tumor cells (CTCs)[J]. *Nano-Struct Nano-Objects*, 2022, 31: 100886.
- [56] ZHANG W, TAHERI-LEDARI R, GANJALI F, *et al.* Nanoscale bioconjugates: A review of the structural attributes of drug-loaded nanocarrier conjugates for selective cancer therapy[J]. *Heliyon*, 2022, 8(6).
- [57] PANG Q, XU Z, SUN T, *et al.* Strategic chemical synthesis and application of nanocarriers responsive to the tumor microenvironment[J]. *Nano Today*, 2024, 58: 102421.
- [58] CIFTCI F, ÖZARSLAN AC, KANTARCI İC, *et al.* Advances in Drug Targeting, Drug Delivery, and Nanotechnology Applications; Therapeutic Significance in Cancer Treatment[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(1): 121.
- [59] FANG LR, WANG YH, XIONG ZZ, *et al.* Research progress of nanomaterials in tumor-targeted drug delivery and imaging therapy [J]. *OpenNano*, 2023, 14: 100184.
- [60] RAMAMURTHI P, ZHAO Z, BURKE E, *et al.* Tuning the Hydrophilic-Hydrophobic Balance of Molecular Polymer Bottlebrushes Enhances their Tumor Homing Properties [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(12): 2200163.
- [61] RAHMAN MA, YADAB MK, ALI MM. Emerging role of extracellular pH in tumor microenvironment as a therapeutic target for cancer immunotherapy[J]. *Cells*, 2024, 13(22): 1924.
- [62] SAMYKUTTY A, GRIZZLE WE, FOUTS BL, *et al.* Optoacoustic imaging identifies ovarian cancer using a microenvironment targeted theranostic wormhole mesoporous silica nanoparticle[J]. *Biomaterials*, 2018, 182: 114–126.
- [63] TIWARI H, RAI N, SINGH S, *et al.* Recent Advances in Nanomaterials-Based Targeted Drug Delivery for Preclinical Cancer Diagnosis and Therapeutics [J]. *Bioengineering*, 2023, 10(7): 760.
- [64] ZHANG H, GUO L, LI X, *et al.* A Modular Approach to Obtain HER2-Targeting DM1-Loaded Nanoparticles for Gastric Cancer Therapy[J]. *ACS Omega*, 2024, 9(49): 48598–48606.
- [65] GONG Z, LIU X, ZHOU B, *et al.* Tumor acidic microenvironment-induced drug release of RGD peptide nanoparticles for cellular uptake and cancer therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 202: 111673.
- [66] MOON Y, SHIM MK, CHOI J, *et al.* Anti-PD-L1 peptide-conjugated prodrug nanoparticles for targeted cancer immunotherapy combining PD-L1 blockade with immunogenic cell death [J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 1999–2014.
- [67] ZARE I, ZIRAK HASSAN KIADEH S, VAROL A, *et al.* Glycosylated nanoplateforms: From glycosylation strategies to implications and opportunities for cancer theranostics[J]. *J Control Release*, 2024, 371: 158–178.
- [68] HSU WH, KU CL, LAI YR, *et al.* Developing targeted drug delivery carriers for breast cancer using glutathione-sensitive doxorubicin-coupled glycated bovine serum albumin nanoparticles [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 249: 126114.
- [69] LIU Y, ZHANG YC, LI HK, *et al.* Recent advances in the bench-to-bedside translation of cancer nanomedicines [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(1): 97–122.
- [70] LASTORIA S, RODARI M, SANSOVINI M, *et al.* Lutetium ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE in gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumours: rationale, design and baseline characteristics of the Italian prospective observational (REAL-LU) study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(11): 3417–3427.
- [71] FALLAH J, AGRAWAL S, GITTLEMAN H, *et al.* FDA Approval Summary: Lutetium Lu 177 Vipivotide Tetraxetan for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(9): 1651–1657.
- [72] CHEN WX, HUANG DD, WU RM, *et al.* A multi-functional integrated nanoplateform based on a tumor microenvironment-responsive PtAu/MnO₂ cascade nanoreactor with multi-enzymatic activities for multimodal synergistic tumor therapy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2025, 679(Pt B): 957–974.
- [73] STUKAN I, ZUK A, PUKACKA K, *et al.* Wolf in Sheep's Clothing: Taming Cancer's Resistance with Human Serum Albumin? [J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 3493–3525.
- [74] GAN JY, JUANG V, WANG KK, *et al.* Reverse engineering of Onivyde®-Irinotecan liposome injection[J]. *Int J Pharm*, 2025, 669: 125000.
- [75] KRAUSS AC, GAO X, LI L, *et al.* FDA Approval Summary: (Daunorubicin and Cytarabine) Liposome for Injection for the Treatment of Adults with High-Risk Acute Myeloid Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(9): 2685–2690.

编辑:刘卓越/接受日期:2026-03-12