

无机纳米材料介导的肿瘤放疗增敏的研究进展

Research progress on inorganic nanomaterial-mediated tumor radiosensitization

Chen Yuanfang, Yang Yuwei, Tang Haikang, Xu Wenqing

引用本文:

陈园方, 杨雨薇, 唐海康, 等. 无机纳米材料介导的肿瘤放疗增敏的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2021, 45(11): 710-714. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202109009-00115

Chen Yuanfang, Yang Yuwei, Tang Haikang, et al. Research progress on inorganic nanomaterial-mediated tumor radiosensitization[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2021, 45(11): 710-714. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202109009-00115

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202109009-00115>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

高分子纳米材料用于肿瘤放疗增敏的研究进展

Research progress on polymer nanomaterials for tumor radiotherapy

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(6): 381-385 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906003-00039>

金纳米粒子在肿瘤放疗中的研究进展

Advances in the application of gold nanoparticles in tumor radiotherapy

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(3): 261-264 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.012>

去除水体中放射性核素的磁性纳米材料的研究进展

Research progress of magnetic nanomaterials for removing radionuclides from water

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(7): 441-446 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202003014-00051>

放射性核素¹³¹I标记纳米材料在恶性肿瘤诊疗中的应用

Application of radionuclide ¹³¹I labeled nanomaterials in the diagnosis and treatment of malignant tumor

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(3): 263-267 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.011>

放射性核素标记的金纳米颗粒在肿瘤诊疗中的研究进展

Research progress of radionuclide-labeled gold nanoparticles in the diagnosis and treatment of tumors

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(6): 383-390 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202006007-00051>

放疗促进肿瘤转移的研究进展

Research progress of radiotherapy-induced tumor metastasis

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(9): 589-593 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201907024-00068>

·综述·

无机纳米材料介导的肿瘤放疗增敏的研究进展

陈园方 杨雨薇 唐海康 徐文清

中国医学科学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室
300192

通信作者: 徐文清, Email: xuwenqing@irm-cams.ac.cn

【摘要】 放疗作为一种肿瘤治疗手段, 可通过电离辐射对肿瘤细胞造成直接或间接的损伤, 但电离辐射对正常组织的损伤和肿瘤的放疗抵抗等问题会影响放疗的疗效。肿瘤放疗增敏是近年来的研究热点, 其旨在增强肿瘤对放疗的敏感性, 从而克服放疗的缺陷, 提高放疗的疗效。无机纳米材料介导的肿瘤放疗增敏主要通过增加细胞内的辐射能量沉积、催化产生活性氧自由基和调控肿瘤微环境等方式提高放疗的疗效。笔者就无机纳米材料介导的肿瘤放疗增敏的研究进展进行综述。

【关键词】 放射疗法; 肿瘤; 放疗增敏; 无机纳米材料

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-I2M-3-019)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202109009-00115](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202109009-00115)

Research progress on inorganic nanomaterial-mediated tumor radiosensitization

Chen Yuanfang, Yang Yuwei, Tang Haikang, Xu Wenqing

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Xu Wenqing, Email: xuwenqing@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 Radiotherapy, as a method for tumor treatment, refers to the utilization of ionizing radiation to cause direct or indirect damage to tumor cells. However, the effect of radiotherapy is limited because of the normal tissue damage and tumor radiation resistance of tumor cells. Tumor radiosensitization is a research hotspot in recent years, which aims to increase the sensitivity of tumors to radiotherapy, overcome the defects of radiotherapy and improve the efficacy of radiotherapy. Inorganic nanomaterial-mediated tumor radiosensitization can improve radiotherapy efficacy mainly by increasing intracellular radiation energy deposition, catalyzing the generation of reactive oxygen species and regulating the tumor microenvironment. This article reviews the research progress on inorganic nanomaterial-mediated tumor radiosensitization.

【Key words】 Radiotherapy; Neoplasms; Radiosensitization; Inorganic nanomaterials

Fund program: Chinese Academy of Medical Sciences Medical and Health Science and Technology Innovation Project (2017-I2M-3-019)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202109009-00115](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202109009-00115)

癌症具有发病率高、致死率高等特点, 已成为威胁全球人类生命健康的重大疾病之一。据 WHO 报道, 2012 年全球报告了 1 400 多万癌症新病例和 800 多万癌症导致的死亡病例, 预计从 2007 年到 2030 年, 每年癌症导致的死亡病例将增加 45 %^[1-2]。目前对于癌症的治疗, 最常用的方法是手术、化疗和放疗等。其中, 放疗作为一种局部治疗方法, 可

利用电离辐射对肿瘤细胞造成直接或间接损伤^[3]。直接损伤是指电离辐射直接破坏 DNA 分子造成肿瘤细胞死亡; 间接损伤是指电离辐射通过辐解机体内的水分子, 产生大量活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 进而杀伤肿瘤细胞。约 70% 的癌症患者在治疗过程中需要辅助采用放疗, 约 40% 的癌症可以通过放疗根治^[4-5]。放疗在肿瘤治疗中

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。但是,放疗本身存在的一些缺陷会影响其疗效,限制其长期应用,主要包括对正常组织的伤害而造成的机体不良反应、肿瘤乏氧环境造成的放疗抵抗和机体本身存在的抗氧化剂对 ROS 的清除(如肿瘤细胞中的谷胱甘肽水平是正常细胞中的 4 倍,其可能清除大量的 ROS,降低放疗的疗效)^[6-7]。因此,纳米材料介导的新型放疗增敏剂应运而生。放疗增敏剂的应用可以增强肿瘤对电离辐射的敏感性,在提高放疗疗效的同时,减少对机体正常组织的损伤。本文就无机纳米材料介导的肿瘤放疗增敏的研究进展进行综述。

1 放疗增敏

放疗是一种有效的肿瘤治疗手段,利用高能电离辐射致使细胞 DNA 损伤或产生 ROS 诱导细胞凋亡和坏死。但是,放疗存在着肿瘤复发、放疗抵抗和不良反应大等问题,影响其疗效,限制其长期应用。针对放疗存在的问题,放疗增敏剂的开发具有重要意义。放疗增敏是指利用药物或物理方法等提高肿瘤细胞对电离辐射的敏感性,以增强射线对肿瘤细胞的杀伤效应,提高肿瘤的治愈率,克服放疗在癌症治疗中存在的缺陷^[8]。科学家们对放疗增敏新材料展开了全方面的探索,纳米材料和纳米技术的迅速发展为肿瘤放疗增敏提供了有力的支持和广阔的前景^[9-10]。除此之外,联合治疗策略也逐渐成为研究的热点,基于化疗的联合治疗策略不仅可以减少对机体正常组织的损伤,还可以提高肿瘤的治愈率^[8,11]。

2 纳米材料介导的放疗增敏

随着纳米技术的快速发展,基于纳米材料的放疗增敏剂得到了广泛的研究。纳米材料具备独特的理化特性,如良好的生物相容性、本身固有的辐射敏感性、可负载多种药物以及在肿瘤部位增强的通透性和滞留性(enhanced permeability and retention, EPR)效应^[12]。近年来,大量的纳米放疗增敏剂问世,其主要是通过以下作用发挥增敏效果:(1)高原子序数纳米增敏剂可增强电离辐射在体内的能量沉积;(2)催化产生 ROS;(3)调控肿瘤微环境,如降低细胞内谷胱甘肽的水平、将体内的 H₂O₂ 转化为高活性的羟基自由基,并提高肿瘤内的氧含量

等;(4)调节细胞周期或信号通路,增强肿瘤细胞对电离辐射的敏感性^[13]。近年来,基于无机化合物的纳米材料用于放疗增敏已被广泛报道,主要包括高原子序数无机纳米材料(如纳米金、铋基纳米材料、MoS₂/HfO₂、Pd 纳米片)、化学催化无机纳米材料(Au-Bi₂S₃、Mn 簇化合物)和半导体无机纳米材料(TiO₂、ZnO、WO₂-WSe₂),可通过化学键或物理包埋的方式改善其生物相容性,通过 EPR 效应可以增加其在肿瘤部位的富集。同时,也可以通过与化疗、光动力治疗、光热治疗等治疗手段协同作用,提高肿瘤治疗效果。

3 基于无机纳米材料的放疗增敏剂

3.1 高原子序数无机纳米材料

无机金属纳米粒子在 X 射线的照射下能够产生多重光电效应和康普顿效应,这些效应可以使金属原子发射光电子、俄歇电子和康普顿电子。高原子序数原子对能量的吸收远大于低原子序数原子,这使其内部的能量沉积增加。当高原子序数原子受到电离辐射时,其能够吸收更多光子,并将这些光子发射出去以电离周围的生物大分子,从而对 DNA 造成直接损伤或与水相互作用产生 ROS,进而诱导细胞凋亡或坏死^[14-16]。

纳米金具有较高的原子序数和较大的光电吸收面积,同时具备良好的生物相容性、化学稳定性及易于修饰等特性,这使其在肿瘤治疗等方面表现出较好的增敏效果^[17-18]。Jia 等^[17]报道了原子级精确的金-左炔诺孕酮纳米团簇作为一种放疗增敏剂用于增强癌症的治疗效果,以往报道的金纳米团簇放疗增敏剂大多没有精确的原子结构,导致结构-活性关系难以理解,研究者合成了一种结构明确的金-左炔诺孕酮纳米团簇,由 Au₈(C₂₁H₂₇O₂)₈(Au₈NC)组成,具有 58.7% 的量子产率和良好的生物相容性,当 X 射线照射 Au₈NC 时,其在机体内产生大量 ROS,导致不可逆的细胞凋亡;体内肿瘤形成实验结果表明,经一次放疗后,肿瘤生长被显著抑制;此外,与单独使用 X 射线(4 Gy)治疗的肿瘤相比,纳米增敏剂治疗的肿瘤表现出 74.2% 的生长抑制率。

铋基纳米材料由于具有高原子序数以及良好的生物安全性而被用作放疗增敏剂。针对肿瘤缺氧造成的放疗耐药性问题,Liu 等^[15]报道了一种简单的

基于吐温 20(Tween 20)修饰的超薄 BiO_{2-x} 纳米片(T- BiO_{2-x} NSs)放疗增敏剂,其具有类似过氧化氢酶的活性以克服缺氧诱导的放疗抵抗,可提高放疗的疗效;T- BiO_{2-x} NSs可在肿瘤中沉积更多的辐射能量,与周围水反应产生 ROS,同时其富含缺陷的结构可将肿瘤部位高表达的 H_2O_2 分解为氧气以对抗缺氧,体外和体内实验结果均表明,T- BiO_{2-x} NSs能够有效抑制 X 射线照射下肿瘤的生长。Fu 等^[16]研究了肿瘤微环境响应的右旋糖酐修饰的 $\text{MoS}_2/\text{HfO}_2$ 纳米放疗增敏剂,结合近红外光热疗法提高了其在肿瘤微环境中的类过氧化物酶催化效率,选择性催化瘤内过表达的 H_2O_2 ,生成高氧化性的羟基自由基,从而实现了放疗增敏的效果。

高原子序数金属纳米材料在肿瘤放疗中的报道越来越多,但是关于钯纳米粒子的研究相对较少。Jiang 等^[19]报道了钯纳米片(Pd NSs)作为一种安全的放疗增敏剂可提高放疗的疗效,在此项研究中,Pd NSs表现出较好的细胞相容性,且在 X 射线和 Pd NSs 的共同作用下,肿瘤细胞的存活率更低,这说明 Pd NSs 具有放疗增敏作用,Pd NSs 与 X 射线协同作用,造成肿瘤细胞内 DNA 双链断裂并产生 ROS,最终导致细胞凋亡;体内实验结果也证实了 Pd NSs 的放疗增敏作用和良好的生物相容性。

3.2 半导体无机纳米材料

光催化半导体纳米材料可被激活产生 ROS 以增强放射效应。当半导体材料被高于其能级的 X 射线激发时,电子发生跃迁产生空穴,电子跃迁至半导体表面与氧气或水反应,可以通过氧化或还原途径持续产生 ROS,从而造成氧化损伤,破坏肿瘤细胞以达到放疗增敏的效果^[20-27]。

TiO_2 作为一种半导体材料,可以通过光催化产生 ROS。Townley 等^[21]报道了稀土掺杂的纳米 TiO_2 可以优化传统医用 X 射线的局部能量吸收,X 射线对纳米颗粒的特异性激活可导致 ROS 的生成,致使肿瘤局部的细胞死亡。Bakhshizadeh 等^[22]研究了 TiO_2 米托蒽酮印迹纳米聚合物在纤维肉瘤和黑色素瘤细胞中的光敏和辐射敏化特性,研究结果表明,当 γ 射线和聚合物纤维同时存在时,肿瘤细胞的活力降低,治疗效果提高,这证实了合成纳米聚合物在放疗过程中可产生光动力效应以实现放疗增敏效果。

ZnO 是一种传统的宽带隙半导体,大多数

ZnO 纳米材料的生物医学应用源于其产生 ROS 和诱导细胞凋亡的能力,在生物医学研究中具有广阔的应用前景,特别是其抗癌和抗菌活性^[24-27]。ZnO 的半导体性质影响其生成 ROS 的能力,ZnO 的带隙为 3.3 eV,在 X 射线的作用下,电子发生跃迁产生空穴,进而产生 ROS,造成氧化损伤。Arab-Bafrani 等^[25]通过将 ZnO 纳米颗粒修饰在壳聚糖表面,经原位制备的方法成功合成了无毒的壳聚糖-ZnO 纳米复合材料,研究结果表明,在 X 射线照射下,该纳米复合材料可通过增强 DNA 损伤和诱导细胞凋亡来增强放射敏感性,在乳腺癌多细胞肿瘤球的放疗中实现了增敏效果。Sayed 等^[24]报道了氧化锌-咖啡酸纳米颗粒(ZnO-CA NPs)对雌性小鼠固态埃利希癌的抗肿瘤和放疗增敏作用,体内和体外实验结果均表明 ZnO-CA NPs 具备抗肿瘤活性,而 γ 射线增强了这种效果。

3.3 化学催化无机纳米材料

放疗涉及的电离辐射产生 ROS,如氧气可以在超氧化物歧化酶的作用下转化为 H_2O_2 ;同时由于肿瘤部位供血不足和肿瘤细胞的快速代谢,肿瘤内部 H_2O_2 水平升高^[28-31]。因此,通过引入对 H_2O_2 具有催化作用的纳米材料,可使 H_2O_2 在催化剂的作用下转化为 ROS,可进一步实现放疗增敏^[32-34]。

Wang 等^[33]报道了具有异质结构的 Au- Bi_2S_3 纳米颗粒通过 X 射线诱导的辐射敏化催化反应来增强非氧依赖自由基的生成,肖特基型异质结构的 Au- Bi_2S_3 在 X 射线照射下产生活性自由基,由于 Bi_2S_3 的传导带与肿瘤内过表达的 H_2O_2 之间具有匹配电位,Au- Bi_2S_3 可以将细胞内的 H_2O_2 催化分解为高毒性的羟基自由基,从而选择性地提高放疗疗效。Lv 等^[32]研究了双 pH 触发催化选择性的 Mn 簇化合物对癌症的放疗增敏和放射防护作用,Mn 簇化合物在酸性的肿瘤微环境中可有效催化产氧,在中性环境中则表现出较强的还原性和清除自由基的能力,体内实验结果表明,Mn 簇化合物能提高小鼠乳腺癌 4T1 细胞系肿瘤模型的放疗疗效,同时保护正常组织免受辐射损伤。

4 小结和展望

综上所述,基于无机纳米材料的放疗增敏剂为提高放疗疗效提供了良好的基础。无机纳米增敏剂通过增强材料固有的辐射敏感性(如增加电离辐射

能量沉积、促进 ROS 生成、调节肿瘤微环境等)实现放疗增敏。不同形式的金属、半导体和催化型无机化合物可以通过化学键或物理包埋的方式改善其生物相容性,得到的基于无机材料的纳米增敏剂可以通过 EPR 效应增加在肿瘤部位的富集,同时协同不同的治疗方式提高放疗疗效。因此,无机纳米材料增敏剂在肿瘤的放疗中显示出较大的潜能,随着研究的深入,其将会发挥更突出的作用。

此外,无机纳米材料与分子药物相比,面临着生物降解缓慢的问题。通过对纳米材料的尺寸、形状和表面修饰性进行研究,可以使其排出体外,无机纳米材料在生物体内的代谢情况还有待深入研究。此外,基于无机纳米材料的放疗增敏剂的尺寸、形状、组成、表面可修饰性等因素均会对增敏效果产生影响,因此,研究不同参数的增敏剂对其发挥最佳增敏效果具有深远影响。最后,目前对放疗增敏机制的研究还局限于细胞水平,深入到分子水平对放疗增敏机制进行研究具有重要意义。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 陈园方负责综述的撰写与修订;杨雨薇、唐海康负责综述的修订;徐文清负责综述撰写思路的设计。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359–E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [2] Counihan JL, Grossman EA, Nomura DK. Cancer metabolism: current understanding and therapies[J]. *Chem Rev*, 2018, 118(14): 6893–6923. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00775.
- [3] Delaney G, Jacob S, Featherstone C, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment[J]. *Cancer*, 2005, 104(6): 1129–1137. DOI: 10.1002/ncr.21324.
- [4] Peukert D, Kempson I, Douglass M, et al. Metallic nanoparticle radiosensitisation of ion radiotherapy: a review[J]. *Phys Med*, 2018, 47: 121–128. DOI: 10.1016/j.ejmp.2018.03.004.
- [5] Kunz-Schughart LA, Dubrovska A, Peitzsch C, et al. Nanoparticles for radiooncology: mission, vision, challenges[J]. *Biomaterials*, 2017, 120: 155–184. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.12.010.
- [6] Xu JT, Han W, Cheng ZY, et al. Bioresponsive and near infrared photon co-enhanced cancer theranostic based on upconversion nanocapsules[J]. *Chem Sci*, 2018, 9(12): 3233–3247. DOI: 10.1039/c7sc05414a.
- [7] Liu JN, Bu WB, Shi JL. Chemical design and synthesis of functionalized probes for imaging and treating tumor hypoxia[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(9): 6160–6224. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00525.
- [8] Abdollahi BB, Malekzadeh R, Azar FP, et al. Main approaches to enhance radiosensitization in cancer cells by nanoparticles: a systematic review[J]. *Adv Pharm Bull*, 2021, 11(2): 212–223. DOI: 10.34172/apb.2021.025.
- [9] 侯小雪, 黄帆, 杨丽军, 等. 高分子纳米材料用于肿瘤放疗增敏的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44(6): 381–385. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201906003-00039. Hou XX, Huang F, Yang LJ, et al. Research progress on polymer nanomaterials for tumor radiotherapy[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2020, 44(6): 381–385. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201906003-00039.
- [10] 常静林, 张玉民, 董辉. 金纳米粒子在肿瘤放疗中的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2018, 42(3): 261–264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.012. Chang JL, Zhang YM, Dong H. Advances in the application of gold nanoparticles in tumor radiotherapy[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2018, 42(3): 261–264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.03.012.
- [11] Hua SY, He J, Zhang FP, et al. Multistage-responsive clustered nanosystem to improve tumor accumulation and penetration for photothermal/enhanced radiation synergistic therapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 268: 120590. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120590.
- [12] Xie JN, Gong LJ, Zhu S, et al. Emerging strategies of nanomaterial-mediated tumor radiosensitization[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(3): 1802244. DOI: 10.1002/adma.201802244.
- [13] Howard D, Sebastian S, Van-Chanh Le Q, et al. Chemical mechanisms of nanoparticle radiosensitization and radioprotection: a review of structure-function relationships influencing reactive oxygen species[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 579[2021-09-17]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/2/579>. DOI: 10.3390/ijms21020579.
- [14] Ma NN, Liu PD, He NY, et al. Action of gold nanospikes-based nanoradiosensitizers: cellular internalization, radiotherapy, and autophagy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(37): 31526–31542. DOI: 10.1021/acsami.7b09599.
- [15] Liu HM, Cheng R, Dong XH, et al. BiO_{2-x} nanosheets as radiosensitizers with catalase-like activity for hypoxia alleviation and enhancement of the radiotherapy of tumors[J]. *Inorg Chem*, 2020, 59(6): 3482–3493. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.9b03280.
- [16] Fu WH, Zhang X, Mei LQ, et al. Stimuli-responsive small-on-large nanoradiosensitizer for enhanced tumor penetration and radiotherapy sensitization[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(8): 10001–10017. DOI: 10.1021/acsnano.0c03094.
- [17] Jia TT, Yang G, Mo SJ, et al. Atomically precise gold-

- levonorgestrel nanocluster as a radiosensitizer for enhanced cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(7): 8320–8328. DOI: [10.1021/acsnano.9b03767](https://doi.org/10.1021/acsnano.9b03767).
- [18] Zhang XD, Chen XK, Jiang YW, et al. Glutathione-depleting gold nanoclusters for enhanced cancer radiotherapy through synergistic external and internal regulations[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(13): 10601–10606. DOI: [10.1021/acsnano.9b03767](https://doi.org/10.1021/acsnano.9b03767).
- [19] Jiang YW, Gao G, Jia HR, et al. Palladium nanosheets as safe radiosensitizers for radiotherapy[J]. *Langmuir*, 2020, 36(39): 11637–11644. DOI: [10.1021/acs.langmuir.0c02316](https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02316).
- [20] Higgins MCM, Clifford DM, Rojas JV. Au@TiO₂ nanocomposites synthesized by X-ray radiolysis as potential radiosensitizers[J]. *Appl Surf Sci*, 2018, 427: 702–710. DOI: [10.1016/j.apsusc.2017.08.094](https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.08.094).
- [21] Townley HE, Kim J, Dobson PJ. *In vivo* demonstration of enhanced radiotherapy using rare earth doped titania nanoparticles[J]. *Nanoscale*, 2012, 4(16): 5043–5050. DOI: [10.1039/c2nr30769c](https://doi.org/10.1039/c2nr30769c).
- [22] Bakhshizadeh M, Mohajeri SA, Esmaily H, et al. Utilizing photosensitizing and radiosensitizing properties of TiO₂-based mitoxantrone imprinted nanopolymer in fibrosarcoma and melanoma cells[J]. *Photodiagn Photodyn Ther*, 2019, 25: 472–479. DOI: [10.1016/j.pdpdt.2019.02.006](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.02.006).
- [23] Higgins MCM, Rojas JV. X-ray radiation enhancement of gold-TiO₂ nanocomposites[J]. *Appl Surf Sci*, 2019, 480: 1147–1155. DOI: [10.1016/j.apsusc.2019.02.234](https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.02.234).
- [24] Sayed HM, Said MM, Morcos NYS, et al. Antitumor and radiosensitizing effects of zinc oxide-caffeic acid nanoparticles against solid ehrlich carcinoma in female mice[J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20: 15347354211021920. DOI: [10.1177/15347354211021920](https://doi.org/10.1177/15347354211021920).
- [25] Arab-Bafrani Z, Zabih E, Jafari SM, et al. Enhanced radiotherapy efficacy of breast cancer multi cellular tumor spheroids through *in-situ* fabricated chitosan-zinc oxide bio-nanocomposites as radio-sensitizing agents[J]. *Int J Pharm*, 2021, 605: 120828. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2021.120828](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120828).
- [26] Meyer TJ, Scherzad A, Moratin H, et al. The radiosensitizing effect of zinc oxide nanoparticles in sub-cytotoxic dosing is associated with oxidative stress *in vitro*[J/OL]. *Materials*, 2019, 12(24): 4062[2021-09-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947246>. DOI: [10.3390/ma12244062](https://doi.org/10.3390/ma12244062).
- [27] Mishra PK, Mishra H, Ekielski A, et al. Zinc oxide nanoparticles: a promising nanomaterial for biomedical applications[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(12): 1825–1834. DOI: [10.1016/j.drudis.2017.08.006](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.08.006).
- [28] Yang Y, Chen M, Wang BZ, et al. NIR-II driven plasmon-enhanced catalysis for a timely supply of oxygen to overcome hypoxia-induced radiotherapy tolerance[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(42): 15069–15075. DOI: [10.1002/anie.201906758](https://doi.org/10.1002/anie.201906758).
- [29] Lv B, Zhang HL, Zheng XP, et al. Structure-oriented catalytic radiosensitization for cancer radiotherapy[J]. *Nano Today*, 2020, 35: 100988. DOI: [10.1016/j.nantod.2020.100988](https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.100988).
- [30] Zhou RY, Liu XX, Wu YZ, et al. Suppressing the radiation-induced corrosion of bismuth nanoparticles for enhanced synergistic cancer radiophototherapy[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(10): 13016–13029. DOI: [10.1021/acsnano.0c04375](https://doi.org/10.1021/acsnano.0c04375).
- [31] Hauser AK, Mitov MI, Daley EF, et al. Targeted iron oxide nanoparticles for the enhancement of radiation therapy[J]. *Biomaterials*, 2016, 105: 127–135. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2016.07.032](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.07.032).
- [32] Lv SX, Long W, Chen JC, et al. Dual pH-triggered catalytic selective Mn clusters for cancer radiosensitization and radioprotection[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(2): 548–557. DOI: [10.1039/c9nr08192e](https://doi.org/10.1039/c9nr08192e).
- [33] Wang X, Zhang CY, Du JF, et al. Enhanced generation of non-oxygen dependent free radicals by schottky-type heterostructures of Au–Bi₂S₃ nanoparticles via X-ray-induced catalytic reaction for radiosensitization[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5947–5958. DOI: [10.1021/acsnano.9b01818](https://doi.org/10.1021/acsnano.9b01818).
- [34] Kempson I. Mechanisms of nanoparticle radiosensitization[J]. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2021, 13(1): e1656. DOI: [10.1002/wnan.1656](https://doi.org/10.1002/wnan.1656).

(收稿日期: 2021-09-18)



微信公众号



官网二维码



微信服务号(微平台)