

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.013

光疗联合免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的研究进展

Research progress of phototherapy combined with immune checkpoint inhibitors in the treatment of tumor

程雨薇^{1,2} 综述; 杨峰^{1,2}, 张运昌² 审阅(1. 河北北方学院药学院, 河北省神经药理学重点实验室, 河北 张家口 075000; 2. 海军军医大学 药理学系, 上海 200433)

[摘要] 基于纳米粒子的光疗主要包括光动力疗法(PDT)和光热疗法(PTT)。近年来,光疗联合免疫检查点抑制剂(ICI)的疗法显示出治疗恶性肿瘤的巨大潜力。这种联合疗法结合了抗体介导的靶向给药和激光激活的一系列生物/物理机制,能准确诱导癌细胞快速死亡,同时避免损伤周围正常组织,ICI与光疗联合应用能产生协同效应,从而提高治疗效果,减少肿瘤复发和转移。目前,这种联合疗法已在临床前研究中显示出潜力,可用于大部分常见的恶性肿瘤,如肺癌、乳腺癌、食管癌等的治疗,但面临着激光穿透不足、不良反应等问题。未来研究需要优化治疗方案,提高其安全性和有效性。

[关键词] 免疫检查点抑制剂;光热疗法;光动力疗法;联合治疗

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)06-0626-06

根据美国癌症协会统计,预计2024年美国会出现200多万的新发癌症病例,其中死亡病例数将达到611 720例^[1]。尽管有手术切除、化疗、放疗等传统治疗方法,但治疗后肿瘤的高复发率和转移问题仍未得到有效解决^[2]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)疗法利用人体自身的免疫系统,通过阻断免疫抑制信号通路来阻碍肿瘤的免疫逃逸^[3],达到对肿瘤细胞进行识别和杀伤的目的。近年来,基于纳米粒子的光疗联合ICI免疫疗法显示出治疗恶性肿瘤的巨大潜力。这种疗法结合了抗体介导的靶向给药和激光激活等一系列生物/物理机制,能准确诱导肿瘤细胞快速死亡,同时避免损伤周围正常组织,提高了ICI的治疗效率。基于纳米粒子的光疗主要包括光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)^[4]和光热疗法(photothermal therapy, PTT)^[5],这两种方法都可以诱导肿瘤细胞的免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD),激活肿瘤特异性免疫应答。然而,PDT和PTT作为单一疗法还不足以完全消除肿瘤,易导致局部复发和转移。因此,光疗联合ICI被认为是一种很有前途的肿瘤治疗策略。本文综述PDT和PTT在肿瘤治疗和免疫调节中如何发挥作用,以及光疗联合ICI治疗肿瘤的优势及临床应用,并分析这种新型联合治疗方案目前面临的挑战和未来如何改进的策略。

1 光疗联合ICI用于肿瘤免疫治疗

PDT/PTT一般都采用激光照射的方式治疗肿瘤,可通过特定波长的激光器在可见至近红外范围内对局部肿瘤进行辐照,照射时间、激光强度与激光

剂量因实际情况而定。其中,PDT的吸收波长通常在650~800 nm处,而PTT在750~1 500 nm处发挥治疗作用。ICI一般通过注射给药的方式使药物作用到肿瘤部位,目前已经广泛应用于临床,例如帕博利珠单抗注射液、阿替利珠单抗注射液、纳武利尤单抗注射液等。许多研究表明,PDT/PTT与ICI联合应用,比任一种单独治疗更加有效,需要先对治疗的对象进行ICI治疗,再针对个体的肿瘤部位进行PDT/PTT治疗,联合应用能有效杀死肿瘤细胞并消除远端疾病,降低肿瘤复发率。

1.1 PDT

PDT可通过全身或局部给药的方式来诱导肿瘤细胞凋亡和坏死,该方法已经在临床上成功地用于治疗肿瘤和一些其他疾病。PDT由光敏剂(photosensitizer)、氧气和光源三个元素组成。光敏剂在肿瘤中被选择性积累后,用特定波长的可见光照射激发,在细胞和组织中存在氧气的状态下,光敏剂可以转化为不稳定的单重态,直接将能量传递给基态三重态氧(³O₂)生成细胞毒性单线态氧(¹O₂),或者与生物分子O₂/H₂O反应生成活性氧类(reactive oxygen species, ROS),从而导致肿瘤细胞的凋亡、坏死和肿瘤血管的破坏^[6]。

PDT中使用的光敏剂按化学结构可分为非卟啉

[基金项目] 上海市扬帆计划(No. 20YF1458000);海军军医大学青年启动基金(No. 2021QN10);海军军医大学“深蓝”人才工程启航人才

[作者简介] 程雨薇(1999—),女,硕士生,主要从事纳米控释体系相关研究。E-mail:15103139252@163.com

[通信作者] 张运昌, E-mail: yunchangzhang@hotmail.com; 杨峰, E-mail: yangfeng1008@126.com

类和卟啉类(或四吡咯类)化合物。第一代光敏剂是临床已批准使用的血卟啉衍生物(hematoporphyrin derivative, HPD),用于治疗肺癌、宫颈癌、食管癌等,其缺点是成分复杂、排泄缓慢、有一定的光毒性,并且红光波长(约630 nm)的激发限制了其光疗性能,治疗难以到达肿瘤深部^[7]。第二代光敏剂包括了广谱药物,代表性化合物包括卟啉、二氢卟吩、脱镁叶绿酸、细菌脱镁叶绿酸、金属卟啉、红紫素和酞菁等,其化学成分比第一代光敏剂更明确、光敏能力更强、清除迅速,在可见至近红外(650~800 nm)的吸收波长更长^[8-9],但它们的生物相容性较差、机体清除率低,靶向功能也有待提高。第三代光敏剂将光活性生色团与靶向部分或载体结合起来,可定向递送到癌细胞中,与肿瘤细胞高度特异性结合,具有更强的肿瘤靶向能力。第三代光敏剂可分为三大类:纳米PDT、基因工程介导的PDT、载体结合的PDT^[9]。

PDT主要通过三种途径杀伤肿瘤细胞:(1)PDT先通过信号级联反应直接杀伤肿瘤细胞,伴随着细胞凋亡、坏死、自噬和/或焦亡,最终导致癌细胞死亡。(2)PDT介导的肿瘤相关血管损伤过程可激活血液凝固系统,血小板聚集和血管阻塞使肿瘤细胞持续低氧从而破坏肿瘤。(3)PDT引起的原发肿瘤的破坏、损伤相关的分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)的激活和释放、濒死或死亡细胞刺激ICD的死亡,最终都产生了全身的抗肿瘤免疫效应^[10]。此外,不同类型的PDT引起的肿瘤组织局部损伤和氧化应激,会导致急性炎症反应和白细胞浸润肿瘤。相关促炎递质和细胞因子在肿瘤细胞中大量地快速释放,参与中性粒细胞和其他髓系细胞的募集^[11]。

1.2 PTT

PTT是一种非侵入性的局部癌症治疗方式,因其不良反应小、特异性高等优点被广泛应用于临床治疗。它的原理是利用光热剂(photothermal agent, PTA)的光热效应,将可见光或近红外(near infrared, NIR)光能转化为热能,从而提高周围环境的温度,肿瘤热消融后导致癌细胞的快速死亡^[12]。PTA可以分为无机材料和有机材料,无机PTA包括金属材料(如Au、Ag、Pt等)、碳基纳米材料(如石墨烯和碳纳米管)、金属硫化物材料和其他二维(2D)材料(如黑磷、纳米片、石墨氮化碳等);有机PTA包括近红外响应小分子和半导体聚合物纳米颗粒^[13]。理想的PTA应该具有较高的光热转化效率,在肿瘤中更容易积累。通常情况下,无机PTA比有机PTA具有更高的光热转化效率,光热稳定性也更好,但有机材料在生物相容性和生物可降解性上要优于无机材料^[14]。

PTA的吸收波长一般在NIR-I窗口(750~1 000 nm),也有少部分在NIR-II窗口(1 000~1 500 nm)。当PTA被特定波长的激发光照射时,其吸收光子能量,将电子从基态单态(S₀)迁移到激发态单态(S₁),之后PTA经历振动弛豫从S₁态回到S₀态时,通过非辐射形式的衰变,以热的形式将能量释放^[15]。与PDT不同的是,PDT中光敏剂被特定波长的光激发后,在氧气环境下产生ROS,而PTT不需要氧气就能与靶组织相互作用^[16]。但是PTT的缺点是光穿透深度有限,这会导致被光照射的肿瘤消融不完全,还有肿瘤区域过热会对周围的正常组织造成一定损伤、肿瘤中的PTA递送效率略低等。目前,PTT的这些问题都在研究进展中不断得到解决,如开发出波长更长的PTA,不仅可以更深层地穿透组织使肿瘤消融完全,而且能量更低,可以将周围健康组织和细胞的伤害降到最低^[17]。通过确定PTA给药的最佳时间提高PTA的光热转换效率,以及改变纳米颗粒的大小、形状等来提高PTA在肿瘤中的递送效率^[18]。然而,PTT与PDT作为单一疗法不足以完全消除肿瘤,肿瘤很容易局部复发和转移。

1.3 光疗联合ICI抗肿瘤的相关机制

在过去十年中,ICI的应用重新定义了癌症免疫治疗。程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein, PD-1)/程序性死亡配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4)等免疫检查点信号的激活是肿瘤免疫逃逸的主要因素^[19]。除了通过释放DAMP触发DC成熟、活化CD8⁺T细胞诱导肿瘤细胞的ICD外,高效产生ROS和热量调节多种细胞内信号传导通路也是光疗的一大优势。其中,高温可以诱导受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)、FAS相关死亡域蛋白(Fas-associating protein with death domain, FADD),它们的表达上调可联合caspase-8诱导细胞凋亡^[20-21]。ROS可以抑制Bcl-2/Bcl-xL的产生,上调凋亡相关蛋白BAX的表达,从而促进死亡受体通路激活,还可引起DNA损伤,进而导致肿瘤抑制转录因子p53激活^[22]。研究^[22]表明,PDT诱导的p53可以将肿瘤相关巨噬细胞(TAM)转化为M1表型,从而刺激T细胞活化。p53与M1型巨噬细胞标志物(TNF- α 、IL-1 β 等)的表达水平呈正相关,而与M2样巨噬细胞标志物的表达呈负相关。同时还发现,激光照射通过剂量依赖诱导p53表达,为光疗增强抗肿瘤免疫反应开辟了新思路^[23]。因此,光疗不仅可以直接杀伤肿瘤细胞,更重要的是可以通过调节肿瘤免疫微环境来提高ICI的效率。

1.4 光疗联合ICI治疗肿瘤的优势

ICI治疗能产生良好的免疫效果,同时光疗可以一定程度上调节抗肿瘤免疫反应。任何一种方法都

具有自身的局限性,将两者结合的优势不仅在于光疗可以和ICI疗法产生协同效应,如PDT/PTT选择性地破坏癌细胞并诱导ICD,导致快被消灭的癌细胞释放抗原引起局部免疫反应;还在于可引起ICI的全身免疫反应,消除局部和远端疾病,可有效提高ICI治疗肿瘤的效率。所以ICI与光疗结合已经成为临床治疗癌症的新型手段。

近几年,研究者们将PTT与ICI结合以放大全身抗肿瘤反应,应用于治疗多种癌症。例如,LIU等^[24]针对转移性和不可切除的MB49膀胱癌,提出了协同免疫光热纳米疗法(SYMPHONY)治疗策略的概念,将抗PD-L1单克隆抗体(anti-PD-L1, aPD-L1)免疫疗法与等离子体金纳米星(gold nanosat, GNS)介导的光热疗法相结合应用于对侧肿瘤C57BL/6小鼠。与单独使用aPD-L1或单独使用GNS-PTT治疗的荷瘤小鼠相比,通过GNS-PTT联合静脉注射aPD-L1治疗,有20%的小鼠实现原发性治疗肿瘤和远处未治疗肿瘤的完全根除。经过60 d的观察发现,经过处理的小鼠在MB49细胞再攻击实验中表现出了长期免疫,表明SYMPHONY治疗诱导了对MB49癌细胞有效的持久免疫。2016年,CANO-MEJIA等^[25]描述了一种基于普鲁士蓝纳米颗粒(prussian blue nanoparticle, PBNP)的PTT与抗CTLA-4检查点联合治疗神经母细胞瘤的策略,光热免疫治疗小鼠100 d的存活率为55.5%,而单独接受抗CTLA-4、PBNP、PTT和不接受治疗的小鼠的存活率都不到20%,提示光热剂与ICI联用后免疫作用增强,可显著抑制转移瘤的增殖。而PDT与ICI的联合治疗也被广泛用于降低肿瘤转移的研究中。例如,ZHANG等^[26]将PD-1/PD-L1相互作用抑制剂BMS-202 NPs转移到4T1细胞移植瘤荷瘤小鼠,与Ce6介导的PDT或 α -PD-L1联合治疗,显示出更有效的抗肿瘤和抗转移作用,并伴随增强DC的成熟和CD8⁺T细胞的浸润,以及IFN- γ 、IL-6和TNF- α 细胞因子水平的增加。由于PDT可以诱导低氧增强,LI等^[27]利用光敏剂酞菁衍生物(PcN4)递送低氧激活的前药(AQ4N),同时创建一个更低氧的TME来激活AQ4N。当与ICI联合治疗时,几乎完全根除了原发性肿瘤,产生了有效的体外反应并增强了抗转移效果。

2 临床应用现状

基于光疗联合ICI治疗肿瘤的临床前研究,光热免疫疗法已被用于治疗其他可行治疗方式失败的晚期癌症患者。初步临床研究^[28]表明,光热免疫疗法可以缩小原发肿瘤,控制未经治疗的转移,延长患者的生存期,可用于治疗多种类型的肿瘤,如肺

癌、乳腺癌、食管癌、结肠癌、膀胱癌等。头颈癌是世界范围内第六大常见恶性肿瘤,5年总体生存率低于50%,其中头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是主要的病理类型^[29]。2018年,一位局部晚期HNSCC患者在手术、放疗、CT等治疗后无明显效果,接受了基于瑞达泊芬(一种新型光敏剂)的PDT和纳武利尤单抗的治疗^[30]。PDT破坏了所有可见的肿瘤,并联合纳武利尤单抗促进了完全持续的缓解。该病例说明了瑞达泊芬的PDT对HNSCC患者的疗效,并揭示了其与ICI联合治疗的潜在作用。

值得注意的是,光疗联合ICI的治疗方案除了应用于头颈癌,对于皮肤癌的临床应用也被研究者们深入研究。例如,最具侵袭性和最危险的皮肤癌^[31]——黑色素瘤皮肤癌(melanoma skin cancer, MSC),其发病率在世界范围内不断增加^[32]。患者预后也不容乐观,5年生存率约为27%^[33]。研究^[34]发现,激光免疫治疗(laser immunotherapy, LIT)是一种很有前途的方式,它联合局部选择PTT和免疫疗法治疗转移性黑色素瘤。转移性黑色素瘤的预后非常差,只有5%的长期生存率。LIT通过增强抗原呈递诱导抗肿瘤免疫反应,从而增强对ICI的反应。一项临床试验^[35]研究了晚期(IV期)黑色素瘤患者接受了LIT和伊匹单抗的联合治疗,患者在靶部位接受咪喹莫特和805 nm二极管激光治疗3个月,所有被治疗的头颈部皮肤黑色素瘤完全清除。之后再接受1个疗程的伊匹单抗治疗,治疗完成后肺内肿瘤结节均减少。

以上研究证明,光疗联合ICI治疗肿瘤的策略凭借其独特的优势——特异性诱导抗肿瘤和长期的免疫记忆反应,取得了显著的临床疗效。然而,反应率低和潜在的毒副作用仍然是免疫治疗在临床上广泛应用的主要障碍^[36]。

3 不良反应

ICI联合光疗的应用逐渐广泛,但其中ICI引起的不良反应同样值得人们关注,即免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE),由ICI引起的脱靶免疫效应,可累及全身单个或多个器官,常见于肝脏、胃肠道和内分泌器官^[37]。例如,ICI相关性肺炎(checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP)是最严重的irAE之一,其导致的死亡占PD-1和PD-L1抑制剂相关死亡的35%^[38]。PD-1/PD-L1抑制剂诱导的CIP在非小细胞肺癌(NSCLC)患者中的发生率高于其他癌症患者^[39]。ICI也具有肝毒性,在接受ICI治疗的患者中,有3%~10%的患者会发生免疫介导性肝损伤,其中3级以上肝损伤的发生率约为2%^[40]。IMOTO等^[41]

调查了387例接受ICI治疗的患者发现,在56例发生全级别肝损伤患者中,有11例(19.6%)表现为肝细胞型肝损伤,与自身免疫性肝炎相似,34例(60.7%)出现胆汁淤积或混合型肝损伤,仅有1例患者出现胆管图像异常。上述研究表明,ICI可导致不同级别的肝损伤,如肝脏irAE表现多种临床特征,可以进行肝脏活检加以治疗。

光疗作为一种局部治疗方法,通常不会直接导致全身性的irAE。光疗的不良反应主要局限于治疗部位,例如皮肤红肿、疼痛等。光疗所使用纳米材料表面包裹着药物,使其在血液中具有“隐蔽”效应,减少了对正常组织的非特异性识别和结合,从而降低了irAE的发生率,并且纳米药物的靶向释放可有效降低对全身免疫系统的副作用,提高治疗的安全性。然而,光疗激活的免疫反应与免疫治疗协同作用,可能增强免疫系统的激活,从而增加irAE的发生率^[42]。总之,光疗本身对irAE的影响较小,但与免疫治疗联合使用时,发生irAE的风险可能会增加,需要根据具体情况评估风险,采取相应的管理措施。

4 存在问题及对策

光疗与ICI联合治疗策略在肿瘤复发和转移治疗中很有应用前景,受到了越来越多的关注。然而,由于免疫抑制肿瘤微环境严重低氧、肿瘤细胞的免疫原性差和免疫逃逸,联合治疗对肿瘤抑制作用非常有限。所以,抑制肿瘤细胞的免疫逃逸,从而增强联合治疗的抗肿瘤免疫应答至关重要。而PDT/PTT治疗肿瘤的策略仍需要不断改进与提高。PTT治疗的关键在于提高光热转化效率而不受生物组织中发色团的吸收所干扰。随着PTT研究的进展,人们已经开发出具有较高的光热转化率的光热剂^[43]。PDT中强烈的氧依赖性也是消融肿瘤细胞的另一个主要挑战,肿瘤内低氧会严重影响PDT疗效,为克服这一问题,可以采取提高氧气浓度的治疗策略,如使用氧气载体和氧气发生器将氧气输送到肿瘤中,降低氧气的消耗^[44],及时补充氧气。目前,光疗联合ICI抗肿瘤仍存在很多挑战。例如,某些纳米材料,如碳纳米管、金纳米颗粒、石墨烯,其自身就存在毒性,可能会明显抑制体内的其他正常组织细胞,容易引起细胞内氧化应激、炎症反应、细胞膜损伤等问题^[45]。因此,需要设计更多的低毒性纳米材料,如脂质体,以确保肿瘤联合治疗期间的生物安全性。由于光对肿瘤的穿透不足,不能有效地刺激光敏剂产生更多的ROS,从而对消除肿瘤产生很大影响。目前,一些高穿透性的光源如x射线通过提高光动力转换效率,已被用于增强光疗疗效^[46]。同时,高穿透性的光源应该最大

程度上减少对正常组织的损伤,也可以开发具有高光电转换能力的光敏剂,如IR780或RB用于改善光源穿透不足这一问题^[47-48]。

光疗联合ICI的基础研究虽然已经取得了一定的进展,但是在临床转化中仍面临一些困难。比如在临床实践中,研究者们很难掌握光敏剂光动力转换的光照条件。更重要的是,联合治疗效果大多是在普通小鼠身上进行评估,而对于临床患者是否有强大的治疗作用还有待探究。因此,需要在人源化小鼠、非人类灵长类动物、猪等动物中进行更多的研究。总之,光疗联合ICI的临床前研究仍存在诸多局限性,因此迫切需要在材料构建、光照条件、动物模型等方面进行改进和研究。

5 小结

虽然ICI作为单一疗法仍存在疗效有限、易耐药等问题,但是ICI联合PDT/PTT的治疗方案具有巨大潜力,可以作为成功的癌症治疗平台来协调彼此的局限性,增强原发肿瘤的免疫疗效,抑制肿瘤远端转移,大大提高患者的生存率。尽管这种联合治疗策略在临床前研究中已经有了一定的进展,但是只有部分患者能出现抗肿瘤免疫反应;其次,不同患者的病理差异很大,为他们制定个性化的联合治疗方案来提高治疗效果,值得人们在未来进行深入研究。目前,大多数治疗方案都仍处于探索阶段,随着科学和医学技术的不断发展,ICI和PDT/PTT联合策略在临床治疗方面一定会发挥重要作用,为肿瘤治疗新方法的开发与应用带来新的机遇和挑战。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MSPH A N G, DVM A J. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49. DOI: 10.3322/caac.21820.
- [2] WEI G Q, WANG Y, YANG G, *et al.* Recent progress in nanomedicine for enhanced cancer chemotherapy[J]. Theranostics, 2021, 11(13): 6370-6392. DOI: 10.7150/thno.57828.
- [3] HE X, XU C Q. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy[J]. Cell Res, 2020, 30(8): 660-669. DOI: 10.1038/s41422-020-0343-4.
- [4] ZHAO L P, ZHANG X, WANG X X, *et al.* Recent advances in selective photothermal therapy of tumor[J/OL]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 335[2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34689765/>. DOI: 10.1186/s12951-021-01080-3.
- [5] BEIK J, ABED Z, GHOREISHI F S, *et al.* Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: from fundamental principles to advanced applications[J]. J Control Release, 2016, 235: 205-221. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.05.062.
- [6] CORREIA J H, RODRIGUES J A, PIMENTA S, *et al.* Photodynamic therapy review: principles, photosensitizers, applications, and future directions[J/OL]. Pharmaceutics, 2021, 13(9): 1332 [2024-06-05]. <https://doi.org/10.3390/ph13091332>.

- //pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575408/. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091332.
- [7] CRAMER G M, CENGEL K A, BUSCH T M. Forging forward in photodynamic therapy[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4): 534-536. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-4122.
- [8] ORMOND A B, FREEMAN H S. Dye sensitizers for photodynamic therapy[J]. *Materials (Basel)*, 2013, 6(3): 817-840. DOI: 10.3390/ma6030817.
- [9] ZHANG J, JIANG C S, FIGUEIRÓ LONGO J P, *et al.* An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(2): 137-146. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.09.003.
- [10] JI B, WEI M J, YANG B. Recent advances in nanomedicines for photodynamic therapy (PDT)-driven cancer immunotherapy[J]. *Theranostics*, 2022, 12(1): 434-458. DOI: 10.7150/thno.67300.
- [11] CASTANO A P, MROZ P, HAMBLIN M R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(7): 535-545. DOI: 10.1038/nrc1894.
- [12] SHENG W Z, HE S, SEARE W J, *et al.* Review of the progress toward achieving heat confinement-the holy grail of photothermal therapy[J]. *J Biomed Opt*, 2017, 22(8): 80901. DOI: 10.1117/1.JBO.22.8.080901.
- [13] LI J C, RAO J H, PU K Y. Recent progress on semiconducting polymer nanoparticles for molecular imaging and cancer phototherapy[J]. *Biomaterials*, 2018, 155: 217-235. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.11.025.
- [14] HERNÁNDEZ BECERRA E, QUINCHIA J, CASTRO C, *et al.* Light-triggered polymersome-based anticancer therapeutics delivery [J/OL]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, 12(5): 836 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35269324/>. DOI: 10.3390/nano12050836.
- [15] XU P, LIANG F. Nanomaterial-based tumor photothermal immunotherapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 9159-9180. DOI: 10.2147/IJN.S249252.
- [16] LI X S, LOVELL J F, YOON J, *et al.* Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(11): 657-674. DOI: 10.1038/s41571-020-0410-2.
- [17] YANG M Y, JI C D, YIN M Z. Aggregation-enhanced photothermal therapy of organic dyes[J/OL]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2024, 16(3): e1960 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38695260/>. DOI: 10.1002/wnan.1960.
- [18] 张停琳, 吴丽丽, 王雨, 等. 负载MnO₂纳米颗粒的可得然复合水凝胶的构建及其联合光热疗法对黑色素瘤B16-F10细胞的杀伤效果[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(8): 656-664. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.08.002.
- [19] TANG Q, CHEN Y, LI X J, *et al.* The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 964442 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36177034/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.964442.
- [20] YI G Y, KIM M J, KIM H I, *et al.* Hyperthermia treatment as a promising anti-cancer strategy: therapeutic targets, perspective mechanisms and synergistic combinations in experimental approaches[J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4): 625 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35453310/>. DOI: 10.3390/antiox11040625.
- [21] ZHANG Y J, ZHAN X L, XIONG J, *et al.* Temperature-dependent cell death patterns induced by functionalized gold nanoparticle photothermal therapy in melanoma cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8720 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880902/>. DOI: 10.1038/s41598-018-26978-1.
- [22] SRINIVAS U S, TAN B W Q, VELLAYAPPAN B A, *et al.* ROS and the DNA damage response in cancer[J/OL]. *Redox Biol*, 2019, 25: 101084 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612957/>. DOI: 10.1016/j.redox.2018.10.1084.
- [23] CHENG H W, FAN X S, YE E Y, *et al.* Dual tumor microenvironment remodeling by glucose-contained radical copolymer for MRI-guided photoimmunotherapy[J/OL]. *Adv Mater*, 2022, 34(25): e2107674 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755922/>. DOI: 10.1002/adma.202107674.
- [24] LIU Y, MACCARINI P, PALMER G M, *et al.* Synergistic immunophotothermal nanotherapy (SYMPHONY) for the treatment of unresectable and metastatic cancers[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8606 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819209/>. DOI: 10.1038/s41598-017-09116-1.
- [25] CANO-MEJIA J, BURGA R A, SWEENEY E E, *et al.* Prussian blue nanoparticle-based photothermal therapy combined with checkpoint inhibition for photothermal immunotherapy of neuroblastoma[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(2): 771-781. DOI: 10.1016/j.nano.2016.10.015.
- [26] ZHANG R, ZHU Z Y, LV H Y, *et al.* Immune checkpoint blockade mediated by a small-molecule nanoinhibitor targeting the PD-1/PD-L1 pathway synergizes with photodynamic therapy to elicit antitumor immunity and antimetastatic effects on breast cancer[J/OL]. *Small*, 2019, 15(49): e1903881 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31702880/>. DOI: 10.1002/sml.201903881.
- [27] LI X S, JEON Y H, KWON N, *et al.* *In vivo*-assembled phthalocyanine/albumin supramolecular complexes combined with a hypoxia-activated prodrug for enhanced photodynamic immunotherapy of cancer[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 266: 120430 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011679/>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120430.
- [28] LI T F, ASHRAFIZADEH M, SHANG Y R, *et al.* Chitosan-functionalized bioplatfroms and hydrogels in breast cancer: immunotherapy, phototherapy and clinical perspectives[J/OL]. *Drug Discov Today*, 2024, 29(1): 103851 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38092146/>. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103851.
- [29] LI Q F, TIE Y, ALU A Q, *et al.* Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 31 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36646686/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01297-0.
- [30] SANTOS L L, OLIVEIRA J, MONTEIRO E, *et al.* Treatment of head and neck cancer with photodynamic therapy with redaporfin: a clinical case report[J]. *Case Rep Oncol*, 2018, 11(3): 769-776. DOI: 10.1159/000493423.
- [31] EDDY K, CHEN S. Overcoming immune evasion in melanoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 8984 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256089/>. DOI: 10.3390/ijms21238984.
- [32] STRASHILOV S, YORDANOV A. Aetiology and pathogenesis of

- cutaneous melanoma: current concepts and advances[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6395 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34203771/>. DOI: 10.3390/ijms22126395.
- [33] GUO W N, WANG H N, LI C Y. Signal pathways of melanoma and targeted therapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 424 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34924562/>. DOI: 10.1038/s41392-021-00827-6.
- [34] QI S H, LU L S, ZHOU F F, *et al.* Neutrophil infiltration and whole-cell vaccine elicited by N-dihydrogalactochitosan combined with NIR phototherapy to enhance antitumor immune response and T cell immune memory[J]. *Theranostics*, 2020, 10(4): 1814-1832. DOI: 10.7150/thno.38515.
- [35] NAYLOR M F, ZHOU F F, GEISTER B V, *et al.* Treatment of advanced melanoma with laser immunotherapy and ipilimumab[J]. *J Biophotonics*, 2017, 10(5): 618-622. DOI: 10.1002/jbio.201600271.
- [36] POLLACK M H, BETOF A, DEARDEN H, *et al.* Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 250-255. DOI: 10.1093/annonc/mdx642.
- [37] 来小红, 郭卉, 张文涛. 免疫检查点抑制剂相关肝损害研究进展[J]. *临床消化病杂志*, 2023, 35(6): 505-508. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2023.06.018.
- [38] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, *et al.* Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [39] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2040-2051. DOI: 10.1056/NEJMoa1810865.
- [40] TAHERIAN M, CHATTERJEE D, WANG H M. Immune checkpoint inhibitor-induced hepatic injury: a clinicopathologic review[J]. *J Clin Transl Pathol*, 2022, 2(3): 83-90. DOI: 10.14218/jctp.2022.00017.
- [41] IMOTO K, KOHJIMA M, HIOKI T, *et al.* Clinical features of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients [J/OL]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 2019: 6391712 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31929981/>. DOI: 10.1155/2019/6391712.
- [42] SU Z W, XIAO Z C, HUANG J S, *et al.* Dual-sensitive PEG-sheddable nanodrug hierarchically incorporating PD-L1 antibody and zinc phthalocyanine for improved immuno-photodynamic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(11): 12845-12856. DOI: 10.1021/acsami.0c20422.
- [43] YU Z Z, HU W B, ZHAO H, *et al.* Generating new cross-relaxation pathways by coating Prussian blue on NaNdF₄ to fabricate enhanced photothermal agents[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(25): 8536-8540. DOI: 10.1002/anie.201904534.
- [44] SUN Y X, ZHAO D Y, WANG G, *et al.* Recent progress of hypoxia-modulated multifunctional nanomedicines to enhance photodynamic therapy: opportunities, challenges, and future development[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(8): 1382-1396. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.01.004.
- [45] CHENG Z, LI M Y, DEY R, *et al.* Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 85 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34059100/>. DOI: 10.1186/s13045-021-01096-0.
- [46] SUN W J, SHI T H, LUO L, *et al.* Monodisperse and uniform mesoporous silicate nanosensitizers achieve low-dose X-ray-induced deep-penetrating photodynamic therapy[J/OL]. *Adv Mater*, 2019, 31(16): e1808024 [2024-06-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30848541/>. DOI: 10.1002/adma.201808024.
- [47] ALVES C G, LIMA-SOUSA R, DE MELO-DIOGO D, *et al.* IR780 based nanomaterials for cancer imaging and photothermal, photodynamic and combinatorial therapies[J]. *Int J Pharm*, 2018, 542(1/2): 164-175. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.03.020.
- [48] JAIN A, KOYANI R, MUÑOZ C, *et al.* Magnetic-luminescent cerium-doped gadolinium aluminum garnet nanoparticles for simultaneous imaging and photodynamic therapy of cancer cells[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2018, 526: 220-229. DOI: 10.1016/j.jcis.2018.04.100.

[收稿日期] 2023-12-14

[修回日期] 2024-06-06

[本文编辑] 黄静怡