

基于纳米生物技术在肿瘤中的研究现状

秦季秋^{1*}, 刘彦君², 熊绍权^{1#}

¹成都中医药大学, 临床医学院, 四川 成都

²泸州市纳溪区中医医院, 针灸康复科, 四川 泸州

收稿日期: 2024年6月9日; 录用日期: 2024年7月2日; 发布日期: 2024年7月9日

摘要

早发现、早诊断、早治疗是恶性肿瘤诊疗的关键。恶性肿瘤诊疗技术朝着原子、分子等方向发展, 肿瘤患者生存期延长、生活质量提高, 但对于恶性肿瘤的诊疗仍在积极探索新的道路。而纳米生物技术的出现, 为恶性肿瘤的诊断及治疗提供新的方法及手段, 其具有高灵敏度、特异性等, 因此利用其特性用于药物递送、分子成像等方面诊疗恶性肿瘤。本文就药物递送、分子成像及生物标志物图谱、调控肿瘤微环境等方面论述纳米生物技术在恶性肿瘤中的进展, 并展望其对恶性肿瘤诊疗的临床应用的挑战。

关键词

纳米生物技术, 恶性肿瘤, 诊疗技术, 研究现状

Current Status of Nanobiotechnology-Based Research in Cancer

Jiqiu Qin^{1*}, Yanjun Liu², Shaoquan Xiong^{1#}

¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Acupuncture and Rehabilitation Department, Luzhou Naxi District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luzhou Sichuan

Received: Jun. 9th, 2024; accepted: Jul. 2nd, 2024; published: Jul. 9th, 2024

Abstract

Early detection, early diagnosis and early treatment are the keys to cancer diagnosis and treatment. The development of cancer treatment technology towards atomic and molecular directions has prolonged the survival period and improved the quality of life of tumor patients, but the treatment of malignant tumors is still actively exploring new paths. The emergence of nanobiotechnol-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 秦季秋, 刘彦君, 熊绍权. 基于纳米生物技术在肿瘤中的研究现状[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 165-171.
DOI: 10.12677/acm.2024.1471996

ogy has provided new methods and means for the diagnosis and treatment of malignant tumors, and with its high sensitivity and specificity, its characteristics are used for drug delivery and molecular imaging to treat malignant tumors. This paper discusses the progress of nanobiotechnology in malignant tumors in terms of drug delivery, molecular imaging, and biomarker mapping, and regulation of tumor microenvironment, and looks forward to the challenges of its clinical application for malignant tumor diagnosis and treatment.

Keywords

Nanobiotechnology, Cancer, Treatment Technology, Research Status

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

恶性肿瘤是一种以细胞失去控制所致异常增殖为特征的疾病，癌细胞通过双向调控生长信号、规避细胞凋亡、刺激新生血管形成、侵袭和转移、免疫逃避、调控细胞代谢、诱发基因不稳定性及易突变、引发炎症反应，从局部到整体，最终导致肿瘤的发生。其发病率及死亡率逐年上升，根据 IARC 数据库统计，全球新发肿瘤病例将达到 1810 万，相关死亡人数将达到 960 万[1]。例如，乳腺癌在局部阶段的 5 年相对生存率接近 90%，而远处转移患者的 5 年生存率仅为 30% [2] [3]。因此在肿瘤治疗过程中，早发现、早诊断、早治疗是肿瘤治疗的关键。早期发现可提高患者生存率、降低恶性肿瘤死亡率[4]。在消化系统肿瘤中，结直肠癌的早期诊断，尽早干预治疗，能够最大限度地提高对患者的临床影响并提高总生存期[5]。

组织病理学或细胞学的成像技术和形态分析是目前肿瘤早期诊断的常规手段。临床上，广泛使用的成像技术有 X 线、计算机断层扫描(Computed tomography, CT)、核磁共振(Magnetic Resonance Imaging, MRI)、内窥镜检查以及超声，这些成像技术常用于实体瘤诊断，它们在机体内发生实体变化时才能检测到病变[6]。这时癌细胞可能已经发生增殖甚至转移。因此，需新的技术手段来做到早发现、早诊断、早治疗。

纳米生物技术是指用于研究生命现象时使用的纳米技术，涉及多学科交叉融合。近年来，纳米材料在生物医学领域的应用得到飞速发展，尤其是在肿瘤诊断和治疗、分子成像、组织修复、抗菌治疗等方面[7]。纳米生物技术无疑将极大地影响着人类的生活。对于恶性肿瘤，纳米生物技术的出现正是其诊断、治疗的新方向。

2. 纳米生物技术在恶性肿瘤中应用

恶性肿瘤细胞增殖迅速，癌细胞常由点扩散到全身各部位[8]。恶性化程度与肿瘤细胞增殖呈正相关，有研究说癌症的标志即癌细胞持续增殖[9]。因此，纳米生物技术在肿瘤诊断和治疗中的应用前景巨大。目前纳米生物技术在恶性肿瘤中应用，包括药物递送、基因治疗、检测和诊断、药物携带、生物标志物图谱、靶向治疗和分子成像[10]。

2.1. 药物递送

药物递送，由于纳米颗粒是纳米级合成颗粒(通常来源于聚合物、脂质或金属)，具有桥接体积和分子

结构的特性[11]。当使用可生物降解的载体时,此类纳米颗粒可以装载治疗化合物以实现具有持续释放潜力的集中局部药物递送。它们的高表面积与体积比使它们能够被各种配体(例如抗体或适体)包被,这些配体可以促进与同源分子的相互作用,包括存在于靶细胞表面的受体[12]。尽管纳米粒子可以改善其药物有效载荷的药代动力学特性,但它们特异性有效地靶向癌细胞的能力已被证明有些难以捉摸。将纳米颗粒靶向癌细胞上的特定受体会增加细胞摄取,但不会增加肿瘤定位,这取决于通过渗漏的脉管系统的被动积累。相比之下,白细胞可以沿着趋化因子梯度主动转移到肿瘤,使这些细胞成为最终的“靶向”治疗[13]。

纳米生物材料由于纳米尺度和表面可修饰等特性,其可以很容易地穿过细胞屏障,可达到增强药效、降低毒副作用的目的,尤其提高增加药物在靶器官或组织的累积方面展现了独特的优势[14]。阿霉素聚乙二醇化脂质体纳米颗粒常用于晚期卵巢癌、多发性骨髓瘤及肉瘤的二线治疗[15]。紫杉醇作为一种“广谱”化疗药,对于乳腺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、食管癌、胃癌、头颈部肿瘤常见的恶性肿瘤均有显著的临床效果[16],2005年美国FDA批准上市纳米生物材料与白蛋白相结合的粒径约130 nm的紫杉醇纳米颗粒,一经上市就成为乳腺癌一线用药。在对乳腺癌的治疗中,常规的紫杉醇治疗有19%的缓解率,白蛋白紫杉醇可以达到33% [17] [18]。在我国进行的晚期乳腺癌一线治疗的临床试验中,白蛋白紫杉醇治疗后的客观缓解率达到了56%,而对照组使用常规化疗药物只能达到27%[19]。四氧化三铁纳米颗粒在欧洲已经商业化,作为磁热剂用于恶性胶质瘤。因此纳米级药物递送,可以确保精准定位、治疗癌组织且发生副作用的概率较传统放化疗最小,延长患者生命,增加患者生活质量[20] [21]。

2.2. 分子成像

除药物递送外,分子成像也是当前发展热点。纳米生物材料有着体积小、生物相容性好、原子序数高等优点[22],在肿瘤研究和诊断中占用重要地位。用于肿瘤治疗的分子,如半导体、量子点和氧化铁纳米晶体,具有其他分子中不太常见的光学、磁性或结构特性[23]。不同的抗肿瘤药物和生物分子,包括多肽、抗体或其他化学物质,可以与纳米颗粒一起标记高度特异性的肿瘤,这对肿瘤细胞的早期检测和筛选很有用[23] [24]。

目前我们对于肿瘤的诊断依靠着医学成像技术,尤其是分子影像技术通过使用造影剂,能够解析疾病的发生、发展过程提供从组织、细胞到分子的多层次影像学信息。目前临床常用的造影剂材料存在造影增强时间短、靶向性差、使用剂量高等缺点。纳米级造影剂材料因自身独特的光、声、电、磁等理化特性,可用于CT、MRI、PET/SPECT、PA成像等多种影像增强,且具有生物相容性好、毒副作用低以及靶向性高等优势。较既往成像技术和形态分析,采用纳米级造影剂材料的影像学检查更加迅速诊断肿瘤情况。

纳米技术对在肿瘤诊断方面[20],主要是纳米材料的开发利用,用纳米生物材料-纳米颗粒对肿瘤组织进行成像,使早期肿瘤检测成为可能。在肺癌中,以肿瘤细胞系为靶点,研制可用于MRI成像的免疫超顺磁性氧化铁纳米颗粒(Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles, SPIONs),可检测转移。有研究表明,SPIONs具有很高的特异性,且没有已知的副作用,使其成为肺癌MRI成像中气溶胶的合适组成部分[25]-[27]。磁粉成像也被应用于层析成像技术中,对肿瘤组织显示出较高的分辨率和敏感性[28]。在动物实验中,使用带有表皮生长因子受体(Epithelial growth factor receptor, EGFR)的磁性纳米颗粒(Magnetic nano-particle, MNPs)实现了肺部雾化[29],EGFR是一种在非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)病例中常见表达的蛋白。此外,基于自组装的两亲性树突状分子,利用纳米系统进行PET/SPECT的体外研究也得到了发展[30]。这些树突状分子自发组装成均匀的超分子纳米颗粒,表面有丰富的PET报告单元,利用树枝状多价态和增强穿透和保留(EPR)效应,树突状纳米系统有效地在肿瘤中积累,导致

各种肿瘤的极其敏感和特异性成像，同时降低治疗毒性。

目前我们基于纳米技术的空间和时间技术，可以帮助准确跟踪活细胞和监测肿瘤中的动态细胞事件。这是纳米粒子用于肿瘤治疗的作用的一个重要优势在于，纳米颗粒的表面积与体积比较大，由于这一特性，纳米颗粒表面可以密集地覆盖抗体、小分子、多肽、诱导剂和其他分子。这些分子可以结合并识别特定的肿瘤分子，当为癌细胞提供不同的结合配体时，可以获得多价效应，这可以提高检测的特异性和敏感性[31]。

3. 生物标志物图谱

生物标志物，也是纳米生物技术应用于临床的一个重要方面。如纳米生物材料应用于生物标志物，可以准确、快速地检测出肿瘤。例如，肿瘤相关蛋白、循环肿瘤 DNA、循环肿瘤细胞和外泌体[32]。肿瘤标志物表达表明肿瘤的存在或状态。标记物被用于研究细胞过程，监测或识别癌细胞的变化，这些结果最终可能促使精确定对肿瘤部位及严重性[33]。标志物可以是蛋白质、蛋白质片段或 DNA。肿瘤标志物可以通过检测来验证特异性肿瘤的存在。肿瘤生物标志物应具有较高的敏感性(>75%)和特异性(99.6%) [34]。随着蛋白质组学技术的发展，许多肿瘤的蛋白质生物标志物已应用于临床，如 CEA(结直肠癌)、AFP(肝癌)、PSA (前列腺癌)和 CA-125 (卵巢癌)，与抗体、抗体片段或适配体的特异性相互作用帮助检测这些特性。Geho 和 Luchini [35] [36]的两项研究提出了用纳米颗粒捕获和富集低分子量蛋白质的方法，从中获得肿瘤标志物，从而提高生物标志物的筛选。

有研究表示，利用纳米载体改进筛选的另一种方法是提高质谱的灵敏度[37]。利用纳米技术制造可用于免疫筛选或研究肿瘤细胞特性的芯片上的实验室微流体装置。例如，一芯片实验室复合蛋白检测系统，与癌胚抗原、CA-125 和 Her-2/Neu 的抗体相连，但目前纳米技术筛选肿瘤标志物仍存在假阳性和假阴性的结果，我们需要在不影响特异性的情况下提高灵敏度。

4. 调控肿瘤微环境

现下肿瘤微环境是防治肿瘤的热点，纳米技术也可应用于探索肿瘤微环境，它可以起着调控作用。例如，从改善肿瘤乏氧的思路上看可以归纳为如下四个主要路径[38]：(1) 通过改善肿瘤内血供调控肿瘤乏氧。(2) 纳米载体能够携带氧分子将其递送到肿瘤内。催化分解肿瘤内的内源性过氧化氢产生氧气以改善肿瘤乏氧。(3) 通过减缓肿瘤细胞的新陈代谢来降低癌细胞氧气消耗从而提升肿瘤部位的氧含量。从四个主要路径中调控肿瘤微环境，从而达到治疗肿瘤的目的。邸士鸣等[39]也提出了利用分子成像机制使用荧光纳米探针的 pH 响应可以帮助检测肿瘤相关成纤维细胞细胞膜上的成纤维细胞活化蛋白- α 。纳米技术的开发应用也为肿瘤微环境的探索、改善肿瘤微环境、抑制肿瘤细胞生长增添一份新动力。

5. 不足与展望

近年来，纳米生物技术在肿瘤诊断和治疗方面显示出了很大的前景。与目前临床中可用诊断及治疗手段、治疗药物相比，纳米生物技术在选择性及敏感性方面有明显提高，也提供了传统方法无法实现的全新能力，提高了肿瘤患者的生存期。纳米材料通过其特性，对提高肿瘤早期诊断率和恶性肿瘤治疗做出了贡献。由于纳米技术的特殊性，它可以在受影响的器官中靶向地给药，且系统毒性最小。目前对于纳米生物技术的文章、实验、应用都在蓬勃发展。

然而，它也存在不足。与传统放化疗、靶向及免疫一样，它并非完全没有毒性，也存在一定的副作用。并且对于分子成像等临床检查手段，临床试验较少，且费用昂贵，因此在肿瘤的诊疗中均不是一线选择。我们必须做更多的技术革新来改善这些缺点，在最大限度地提高它们的疗效的同时将缺点降到最低。

总之，我们强调纳米生物技术的主要优势和它们在满足肿瘤诊疗临床需求方面的不足。此外，纳米技术在精准定位靶向、精准用药等方面带来的治疗效益，这使得恶性肿瘤早发现、早诊断、早治疗的情况愈加见到治愈的可能性。

致 谢

感谢熊绍权老师给予选题、指导写作并修改稿件。秦季秋参与查阅文献写作，修改。所有作者都阅读并批准了最终稿件。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Kohler, B.A., Sherman, R.L., Howlader, N., Jemal, A., Ryerson, A.B., Henry, K.A., *et al.* (2015) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *Journal of the National Cancer Institute*, **107**, djv048. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv048>
- [3] Henley, S.J., Thomas, C.C., Lewis, D.R., Ward, E.M., Islami, F., Wu, M., *et al.* (2020) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part II: Progress toward Healthy People 2020 Objectives for 4 Common Cancers. *Cancer*, **126**, 2250-2266. <https://doi.org/10.1002/cncr.32801>
- [4] Crosby, D., Bhatia, S., Brindle, K.M., Coussens, L.M., Dive, C., Emberton, M., *et al.* (2022) Early Detection of Cancer. *Science*, **375**, eaay9040. <https://doi.org/10.1126/science.aay9040>
- [5] Zhang, Y., Wang, Y., Zhang, B., Li, P. and Zhao, Y. (2023) Methods and Biomarkers for Early Detection, Prediction, and Diagnosis of Colorectal Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **163**, Article 114786. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114786>
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.
- [7] 杨芳, 童杨, 顾宁. 纳米生物材料的研究进展与发展趋势[J]. 中国基础科学, 2022, 24(1): 46-56.
- [8] Jin, X., Demere, Z., Nair, K., Ali, A., Ferraro, G.B., Natoli, T., *et al.* (2020) A Metastasis Map of Human Cancer Cell Lines. *Nature*, **588**, 331-336. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2969-2>
- [9] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [10] Hu, J., Huang, W., Huang, S., ZhuGe, Q., Jin, K. and Zhao, Y. (2016) Magnetically Active Fe₃O₄ Nanorods Loaded with Tissue Plasminogen Activator for Enhanced Thrombolysis. *Nano Research*, **9**, 2652-2661. <https://doi.org/10.1007/s12274-016-1152-4>
- [11] Blanco, E., Shen, H. and Ferrari, M. (2015) Principles of Nanoparticle Design for Overcoming Biological Barriers to Drug Delivery. *Nature Biotechnology*, **33**, 941-951. <https://doi.org/10.1038/nbt.3330>
- [12] Mohammadi-Samani, S. and Ghasemiyeh, P. (2018) Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers as Novel Drug Delivery Systems: Applications, Advantages and Disadvantages. *Research in Pharmaceutical Sciences*, **13**, 288-303. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.235156>
- [13] Goldberg, M.S. (2015) Immunoengineering: How Nanotechnology Can Enhance Cancer Immunotherapy. *Cell*, **161**, 201-204. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.037>
- [14] 徐寅生, 任翔宇, 余梦真, 等. 基于纳米技术的药物递送策略及其在癌症治疗中的应用[J]. 科学通报, 2023, 68(32): 4346-4372.
- [15] Wang, H., Zheng, M., Gao, J., Wang, J., Zhang, Q., Fawcett, J.P., *et al.* (2020) Uptake and Release Profiles of Pegylated Liposomal Doxorubicin Nanoparticles: A Comprehensive Picture Based on Separate Determination of Encapsulated and Total Drug Concentrations in Tissues of Tumor-Bearing Mice. *Talanta*, **208**, Article 120358. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120358>
- [16] Li, Y., Yin, C., Li, X., Liu, B., Wang, J., Zheng, X., *et al.* (2019) Electroacupuncture Alleviates Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathic Pain in Rats via Suppressing TLR4 Signaling and TRPV1 Upregulation in Sensory Neurons. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5917. <https://doi.org/10.3390/ijms20235917>
- [17] Kaushik, N., Borkar, S.B., Nandanwar, S.K., Panda, P.K., Choi, E.H. and Kaushik, N.K. (2022) Nanocarrier Cancer Therapeutics with Functional Stimuli-Responsive Mechanisms. *Journal of Nanobiotechnology*, **20**, Article No. 152.

- <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01364-2>
- [18] 黎犇犇, 王俊潇, 许娅. 白蛋白紫杉醇对比多西他赛在三阴性乳腺癌新辅助治疗中的疗效分析[J]. 中外医疗, 2022, 41(11): 76-79.
 - [19] 单海霞. 白蛋白结合型紫杉醇在晚期乳腺癌治疗中的疗效及安全性分析[J]. 医学信息, 2022, 35(3): 165-167.
 - [20] Bencsik, A. and Lestaevel, P. (2021) The Challenges of 21st Century Neurotoxicology: The Case of Neurotoxicology Applied to Nanomaterials. *Frontiers in Toxicology*, **3**, Article 629256. <https://doi.org/10.3389/ftox.2021.629256>
 - [21] Lv, W., Liu, Y., Li, S., Lv, L., Lu, H. and Xin, H. (2022) Advances of Nano Drug Delivery System for the Theranostics of Ischemic Stroke. *Journal of Nanobiotechnology*, **20**, Article No. 248. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01450-5>
 - [22] Sathish Sundar, D., Gover Antoniraj, M., Senthil Kumar, C., S. Mohapatra, S., N. Houreld, N. and Ruckmani, K. (2016) Recent Trends of Biocompatible and Biodegradable Nanoparticles in Drug Delivery: A Review. *Current Medicinal Chemistry*, **23**, 3730-3751. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160607103854>
 - [23] Panzarini, E., Mariano, S., Carata, E., Mura, F., Rossi, M. and Dini, L. (2018) Intracellular Transport of Silver and Gold Nanoparticles and Biological Responses: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1305. <https://doi.org/10.3390/ijms19051305>
 - [24] Bonferoni, M.C., Rassu, G., Gavini, E., Sorrenti, M., Catenacci, L., Torre, M.L., *et al.* (2021) Electrochemotherapy of Deep-Seated Tumors: State of Art and Perspectives as Possible “EPR Effect Enhancer” to Improve Cancer Nanomedicine Efficacy. *Cancers*, **13**, Article 4437. <https://doi.org/10.3390/cancers13174437>
 - [25] 谭广, 李卉. 靶向性超顺磁性氧化铁纳米颗粒早期诊断胰腺癌的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(9): 1725-1729, 1734.
 - [26] Jafari, A., Salouti, M., Shayesteh, S.F., Heidari, Z., Rajabi, A.B., Boustani, K., *et al.* (2015) Synthesis and Characterization of Bombesin-Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles as a Targeted Contrast Agent for Imaging of Breast Cancer Using MRI. *Nanotechnology*, **26**, Article 075101. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/26/7/075101>
 - [27] Chakraborty, S., Peruncheralathan, S. and Ghosh, A. (2021) Paracetamol and Other Acetanilide Analogs as Inter-Molecular Hydrogen Bonding Assisted Diamagnetic CEST MRI Contrast Agents. *RSC Advances*, **11**, 6526-6534. <https://doi.org/10.1039/d0ra10410h>
 - [28] Garrigue, P., Tang, J., Ding, L., Bouhlef, A., Tintaru, A., Laurini, E., *et al.* (2018) Self-Assembling Supramolecular Dendrimer Nanosystem for PET Imaging of Tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **115**, 11454-11459. <https://doi.org/10.1073/pnas.1812938115>
 - [29] Li, W., Yu, H., Ding, D., Chen, Z., Wang, Y., Wang, S., *et al.* (2019) Cold Atmospheric Plasma and Iron Oxide-Based Magnetic Nanoparticles for Synergetic Lung Cancer Therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, **130**, 71-81. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.429>
 - [30] Lyu, Z., Ding, L., Tintaru, A. and Peng, L. (2020) Self-Assembling Supramolecular Dendrimers for Biomedical Applications: Lessons Learned from Poly (Amidoamine) Dendrimers. *Accounts of Chemical Research*, **53**, 2936-2949. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00589>
 - [31] Orozco-Barocio, A., Robles-Rodríguez, B.S., Camacho-Corona, M.d.R., Méndez-López, L.F., Godínez-Rubí, M., Peregrina-Sandoval, J., *et al.* (2022) *In vitro* Anticancer Activity of the Polar Fraction from the *Lophocereus schottii* Ethanolic Extract. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 820381. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820381>
 - [32] 鄢少聪, 应学明, 赵建华, 等. 循环肿瘤细胞及磷酸酶张力蛋白同源物基因检测在 III 期结直肠癌中的临床意义[J]. 癌症进展, 2021, 19(15): 1536-1541.
 - [33] Jiang, L., Lin, X., Chen, F., Qin, X., Yan, Y., Ren, L., *et al.* (2023) Current Research Status of Tumor Cell Biomarker Detection. *Microsystems & Nanoengineering*, **9**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1038/s41378-023-00581-5>
 - [34] Dholariya, S., Gupta, R., Radadiya, M. and Agarwal, P. (2022) NGAL/MMP-9 as a Biomarker for Epithelial Ovarian Cancer: A Case-Control Diagnostic Accuracy Study. *Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences*, **10**, 25-30. https://doi.org/10.4103/sjms.sjms.581_21
 - [35] Geho, D., Jones, C., Petricoin, E. and Liotta, L. (2006) Nanoparticles: Potential Biomarker Harvesters. *Current Opinion in Chemical Biology*, **10**, 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2006.01.003>
 - [36] Luchini, A., Fredolini, C., Espina, B., Meani, F., Reeder, A., Rucker, S., *et al.* (2010) Nanoparticle Technology: Addressing the Fundamental Roadblocks to Protein Biomarker Discovery. *Current Molecular Medicine*, **10**, 133-141. <https://doi.org/10.2174/156652410790963268>
 - [37] Roverso, M., Seraglia, R., Dogra, R., Badocco, D., Pettenuzzo, S., Cappellin, L., *et al.* (2022) Single-Walled Carbon Nanohorns as Boosting Surface for the Analysis of Low-Molecular-Weight Compounds by SALDI-MS. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 5027. <https://doi.org/10.3390/ijms23095027>

-
- [38] 赵琪, 刘庄. 基于纳米生物材料的肿瘤乏氧调控与放疗增效研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(2): 109-114.
- [39] 邸士鸣, 龚礼栋, 庄峰, 等. 超 pH 敏感荧光纳米探针的 pH 转变点对其肿瘤成像效果的影响[J]. 药学报, 2022, 57(1): 169-177, 278.