

一氧化氮及其递送系统在肿瘤治疗中的研究进展

王柯△, 邱利焱* (浙江大学高分子科学与工程学系, 杭州 310027)

摘要: 一氧化氮(nitric oxide, NO)作为一种重要的内源性信号分子, 参与调节生物体内的多种生理和病理活动。近年来研究发现 NO 在肿瘤治疗中亦能发挥重要作用, 高浓度 NO 不仅可以通过诱导细胞凋亡抑制肿瘤细胞增殖, 还对多种肿瘤治疗具有增敏作用。本文着重介绍了几类重要的 NO 供体以及以纳米载体为介导的 NO 气体治疗在肿瘤联合治疗中的研究进展。

关键词: 一氧化氮; 纳米载体; 肿瘤治疗; 供体; 联合治疗

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)17-2140-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.17.016

引用本文: 王柯△, 邱利焱. 一氧化氮及其递送系统在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2140-2149.

Research Progress of Nitric Oxide and its Delivery Systems in Tumor Therapy

WANG Kesi, QIU Liyan* (Department of Polymer Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

ABSTRACT: Nitric oxide(NO), as an important endogenous signal molecule, participates in the regulation of various physiological and pathological activities in organisms. Recently, it has been found that NO also plays an important role in tumor treatment. A series of researches suggest that NO with high concentration can not only inhibit tumor cell proliferation by inducing apoptosis, but also has a sensitizing effect on various tumor therapies. This paper summarizes several important NO donors, and then reviews the research development of NO via nano-carriers in tumor combined therapy.

KEYWORDS: nitric oxide; nano-carriers; tumor therapy; donor drugs; combined therapy

世界卫生组织的最新统计数据显示, 癌症已经成为全球致死率最高的疾病^[1]。目前, 癌症的治疗方式主要包括手术治疗、放射治疗、化学治疗、靶向治疗和免疫治疗^[2]。这些治疗手段虽然能够在不同程度上控制病情、延长患者生存期, 但是由于肿瘤发生发展的机制相当复杂, 攻克癌症仍存在巨大挑战。

气体治疗作为一种新兴的治疗手段, 为攻克癌症提供了新思路。气体治疗常用的内源性活性分子主要有一氧化碳、硫化氢和一氧化氮(nitric oxide, NO)等^[3-8]。其中, NO 是首个被发现的参与细胞信号传导的气体分子, 在心血管系统调控、免疫调控、神经传递等多种生理学反应中起着至关重要的作用^[9-11]。另一方面, 近年来的研究发现, 高浓度的NO不良反应小, 且能通过上调p53基因、增加线粒体中细胞色素 C 释放、蛋白质亚硝化和硝化、形成细胞毒性物质过氧亚硝酸盐等多种机制诱导肿瘤细胞凋亡, 从而发挥抗肿瘤作用^[12-20],

以 NO 作为活性物质治疗肿瘤已成为当前研究的热点。

然而 NO 在体内自由扩散迅速、半衰期较短, 导致其在肿瘤部位缺乏有效积累, 治疗效果较差, 这些问题促使越来越多的研究集中于 NO 供体及其递送。不同种类的 NO 供体因结构差异而具有不同的化学反应性和释放动力学, 多样化的 NO 释放机制使其在生物学研究领域展现出广阔的应用前景^[21]。近年来, 纳米载体因具有药物增溶性、肿瘤靶向性等特点被广泛应用于抗肿瘤药物的研发。对于 NO 气体治疗, 纳米载体也发挥着必不可少的作用。因此, 本文在介绍若干重要的 NO 供体药物的基础上, 较全面地概述了纳米载体介导的 NO 气体治疗在肿瘤联合治疗中的应用, 为该领域的深入研究提供参考。

1 用于抗肿瘤治疗的 NO 供体药物

1.1 有机硝酸盐

有机硝酸盐是最早应用于临床的 NO 供体药

基金项目: 国家自然科学基金项目(81872825)

作者简介: 王柯△, 女, 硕士生 Tel: (0571)87953184 E-mail: 3140101018@zju.edu.cn *通信作者: 邱利焱, 女, 博士, 教授 Tel: (0571)87952306 E-mail: lyqiu@zju.edu.cn

物^[22]。它是一种通式为 RONO_2 的硝酸酯, 可通过醇的酯化反应或氯化烷烃与 AgNO_3 的反应生成。常用的有机硝酸盐包括三硝酸甘油酯(nitroglycerin, NTG) 和单硝酸异山梨酯(isosorbide mononitrate, ISMN), 其中 NTG 是最主要的代表药物。

目前, NTG 脱硝产生 NO 的机制主要有以下几种: ①与巯基反应脱硝; ②通过谷胱甘肽转移酶、细胞色素 P450 或黄嘌呤氧化还原酶的酶促活化进行脱硝; ③通过线粒体醛脱氢酶介导的催化脱硝^[23]。由于 NTG 反应生成 NO 的过程对氧气的依赖程度较低, 因此可以在缺氧组织中产生较高浓度的 NO^[24]。见表 1。

此外, 心血管疾病的临床治疗显示 NTG 具有较小的不良反应, 能够在治疗中发挥巨大潜能。Postovit 等^[25]以裸鼠黑色素瘤 B16F10 细胞移植瘤为模型, 发现 NTG 释放的 NO 能够激活可溶性鸟苷酸环化酶和提高环磷酸鸟苷水平, 从而降低 B16F10 细胞在体内转移的概率。Frederiksen 等^[26]

通过对人前列腺癌细胞 DU-145 的研究发现, 小剂量的 NTG 和 ISMN 能够通过释放 NO 而激活环磷酸鸟苷通路, 从而提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。利用 NTG 能够增强肿瘤细胞对化疗药物敏感性的特点, Yasuda 等^[27]为部分接受化疗药物治疗的非小细胞肺癌患者进行 NTG 贴剂治疗, 发现 NTG 经皮给药后能够显著增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 具有良好的治疗作用, 且不良反应极小, 在临床应用中具有较好的耐受性和安全性。此外, 人们通过进一步的研究发现, NTG 对结肠癌、前列腺癌和直肠癌等也能够起到化疗和放疗增敏作用^[21]。

1.2 新型偶氮二醇烯鎓盐(NONOates)

NONOates 是一类重要的 NO 供体。在甲醇和甲醇钠存在的条件下, 仲胺和亲电反应物能够在高压下合成 NONOates。在生理条件下, 1 分子的 NONOates 可以水解生成 2 分子的 NO, 受母体胺的结构、环境温度和 pH 值的影响, 其分解速率从

表 1 目前产生 NO 的主要途径及其特点

Tab. 1 Current major pathway and characteristic of NO generation

NO 供体名称	NO 生成途径	主要特点
三硝酸甘油酯 (nitroglycerin, NTG)		生成 NO 的过程对氧气的依赖程度较低
$\text{O}^2\text{-(2,4-二硝基苯基)-1-[(4-乙氧羰基)哌嗪-1-yl]偶氮-1-鎓-1,2-二醇(JS-K)}$		消耗细胞中的谷胱甘肽-S-转移酶与谷胱甘肽进一步提高药效
S-亚硝基谷胱甘肽 (S-nitrosoglutathione, GSNO)		过渡金属离子催化可加快释放速率
硝普钠 (sodium nitroprusside, SNP)		释放速率易受亲核试剂影响
精氨酸(L-Arginine, L-Arg)		利用肿瘤微环境中的 ROS 加速 NO 释放

几秒钟到几小时不等^[28-29]。与其他 NO 供体相比, NONOates 释放 NO 的过程不会被细胞代谢物或酶催化, 而是遵循一级动力学, 因此可以直接从药物的体外分解速率预测其作用时间。

新型 NO 供体前药 O²-(2,4-二硝基苯基)-1-[(4-乙氧羰基)哌嗪-1-yl]偶氮-1-鎗-1,2-二醇(JS-K)是 NONOates 类供体的代表。人们通过对 JS-K 的 O²端烷基化修饰, 提高其稳定性, 使其在细胞内产生高水平的 NO。见表 1。

研究表明, JS-K 对急性骨髓白血病、多发性骨髓瘤、肝癌细胞、前列腺癌细胞、膀胱癌细胞和乳腺癌细胞等肿瘤细胞的生长均有抑制效果^[30-33]。JS-K 产生 NO 的主要机制: JS-K 首先与肿瘤细胞中过表达的谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione S-transferase, GSTs) 结合, 然后在 GSTs 的催化下释放 NO, 对肿瘤细胞产生杀伤作用^[34]。JS-K 对肿瘤细胞具有双重的杀伤作用。一方面, JS-K 产生的 NO 能够介导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤的生长和转移^[35-38]; 另一方面, JS-K 能够通过消耗细胞中的 GSTs 与谷胱甘肽, 削弱肿瘤细胞对化疗药物的外排从而提高药效。Liu 等^[39]以卵巢癌细胞 A2780 和 SKOV3 为研究对象, 发现 JS-K 不仅能够诱导卵巢癌细胞中自噬相关蛋白和自噬小体的改变, 还可以通过 ROS/RNS 介导的自噬和凋亡途径诱导卵巢癌细胞死亡, 具有比顺铂更好的抑瘤作用, 并且产生更小的不良反应。

1.3 S-亚硝基硫醇(S-nitrosothiol)

20 世纪 80 年代初, Ignarro 等^[40]发现 R-SNO 在血管平滑肌松弛中发挥着重要的作用, 这一发现促使人们对 R-SNO 进行更加深入的研究。R-SNO 是硫醇化合物的 NO 取代物, 具有良好的生物相容性, 可以在一定条件的催化下分解产生 NO。例如, pH 值、光照、温度以及重金属等条件均可诱导 R-SNO 化合物中 S-NO 键断裂释放 NO^[41]。R-SNO 在不同催化条件下释放 NO 的机理不同。例如, 在紫外光的刺激下, S-NO 键会均裂生成 NO 和硫醇自由基, R-SNO 再与自由基进一步反应产生另一分子 NO。而在微量过渡金属离子的催化下, R-SNO 会直接分解为 NO 和二硫化物^[42]。见表 1。因此, 不同的反应过程会影响 R-SNO 化合物的 NO 储存能力及释放行为。

S-亚硝基谷胱甘肽 (S-nitrosoglutathione, GSNO) 能够实现 NO 的储存、转移和释放^[43-44],

是一种较为稳定的内源型 R-SNO 化合物。Jeon 等^[45]发现 GSNO 能够诱导 2 种结肠癌细胞系 SW620 (p53 缺陷型) 和 HCT116 (p53 野生型) 的凋亡, 并且诱导凋亡的效果在 SW620 中更为显著, 表明 NO 介导的凋亡可以不依赖 p53 的途径发生。此外, 人们通过对人结肠癌细胞 HT29 的研究发现, Cu²⁺ 和 Ni²⁺ 能够催化 GSNO 释放 NO, 增强 GSNO 介导的细胞凋亡^[46]。Mitchell 等^[47]利用仓鼠 V79 肺细胞评估了增强乏氧细胞对放射治疗的敏感性的条件, 研究表明 GSNO 能够持续释放高水平的 NO, 并可以达到良好的放疗增敏作用。

1.4 金属亚硝酰化合物(M-NO)

NO 是一个奇电子分子, 其 Π^* 轨道包含 1 个未配对的电子, 能够向金属中心提供或者接受大量的电子。因此, NO 对金属有很大的亲和力, 能够以不同的形式或状态 (例如 NO⁺、NO 或 NO⁻) 结合金属中心。M-NO 具有从 M-NO 到 M-NO⁺ 的多种氧化态, 不同氧化态类型决定了 NO 的反应性。

硝普钠 9[Na₂Fe(CN)₅NO](sodium nitroprusside, SNP) 是最早被发现的 M-NO, 也是硝普盐类 NO 供体的代表。SNP 能够代谢产生 NO 使血管舒张, 是急症高血压、急性左心衰、血管手术和儿科手术中的常用药物。研究报道, SNP 对胶质瘤细胞^[48]、口腔鳞状癌细胞^[49]、胃癌细胞^[50]等均具有一定的细胞毒性。但是, SNP 中的 NO 表现出明显的 NO⁺ 特征, 因此 NO 配体容易受到亲核进攻, 释放 NO 的速率会受到环境中硫醇和其他亲核试剂的影响。见表 1。

此外, 一些临床案例和动物研究中表明, SNP 降解伴随着 5 当量的氰化物释放, 若不限剂量或长期给药会导致“氰化物毒性”^[51-52]。除 SNP 外, 陆森黑盐 Fe₄S₃(NO)₇, 陆森红盐 [Fe₂S₂(NO)₄]₂ 和陆森红酯 R₂[Fe₂S₂(NO)₄]₂ 等也是典型的金属铁亚硝酰化合物, 可在紫外光照射下产生 NO^[53-54]。除铁外, 钌(Ru)对 NO 的亲和力也很高, 因此另一类常见的金属类 NO 供体是以钌为金属中心的络合物。Ru-NO 能够在光照条件下释放 NO, 并产生 Ru(III) 产物, 该途径通常可以由带负电荷的强供体促进, 从而稳定 Ru(III) 产物^[55]。由于钌配合物在生理环境条件下表现出优异的稳定性, 因此越来越多的钌配合物 NO 供体被人们开发研究。

1.5 精氨酸(L-Arginine, L-Arg)

L-Arg 是一种天然氨基酸, 具有良好的水溶性和

生物相容性,能够通过消化和水解被人体吸收。研究表明 L-Arg 在癌症、败血症、肝衰竭、动脉粥样硬化和伤口愈合等多种疾病的治疗中均有应用^[56]。在健康的成年人体内, L-Arg 琥珀酸合成酶和精氨酸琥珀酸裂解酶共同催化瓜氨酸可生成 L-Arg。

作为一种重要的 NO 供体, L-Arg 能够在结构型 NO 合成酶以及诱导型 NO 合成酶的催化下产生大量的 NO^[57]。此外, L-Arg 还能够被活性氧(reactive oxygen species, ROS)氧化(包括 H₂O₂ 和 ¹O₂ 等)释放 NO^[58], 因此能够利用肿瘤微环境中的 ROS 加速 L-Arg 转化为 NO 来杀死肿瘤细胞。见表 1。L-Arg 转化为 NO 的机理为, L-Arg 胍基中的氮被 ROS 氧化,生成 NO 和 L-瓜氨酸(图 1), 其中, 副产物 L-瓜氨酸对人体没有不良反应, 因此 L-Arg 是一种理想的 NO 供体药物。

Heys 等^[59]评估了膳食补充 L-Arg 对大肠癌患者肿瘤浸润淋巴细胞的影响, 发现在膳食中补充 L-Arg 可增强外周血淋巴细胞的自然细胞毒性, 对 L-Arg 在抗肿瘤治疗中的应用具有重要意义。近期的一些研究发现, L-Arg 作为供体介导的 NO 释放能够在宫颈癌、乳腺癌、神经胶质瘤等多种癌症的治疗中发挥良好的治疗效果, 并且不产生不良反应^[60-62]。

2 NO 气体治疗与其他抗肿瘤治疗的联合应用

2.1 NO 与化疗联合治疗

化疗作为一种治疗癌症的重要手段, 在临床治疗中占据重要地位。但化疗仍存在药物在肿瘤部位蓄积过低、容易产生多药耐药性(multidrug resistance, MDR)以及无法阻断肿瘤转移等缺点^[63-64]。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)和 MDR 相关蛋白(multidrug resistance-associated proteins, MRPs)等药物外排转运体的过度表达是诱导肿瘤细胞发生 MDR 的主要机制。解决 MDR 问题的传统方式是抑制 P-gp 和 MRPs 蛋白的表达或者增大药物的给药剂量。研究表明, NO 能够通过抑制 P-gp 和 MRPs 蛋白的表达, 增强 MDR 细胞对化疗药物的摄取和敏感性^[65-67]。De 等^[68]提出, NO 还能增强化疗药物与核酸的结合, 增加化疗药物在 MDR 细胞核中的积累, 从而增强化疗的治疗效果。此外, NO 还具有抑制 DNA 修复、消耗还原型谷胱甘肽、诱导组蛋白的谷胱甘肽化、抑制缺氧诱导因子和抑制核因子- κ B 的能力^[69-72], 这些均有助于增强化疗药物的抗肿瘤效果。并且高浓度的 NO 可直接杀死肿瘤细胞, 能够达到与化疗联合增强抗肿瘤的作用。

因此, 设计构建一种能够有效包载 NO 与化疗药物的纳米载体, 不仅能发挥 NO 自身的抗肿瘤作用, 还能够实现化疗药物在肿瘤部位的增敏效果。

Wan 等^[73]采用笼状结构的肝素/叶酸纳米粒作为载体, 同时负载多柔比星(doxorubicin, DOX)和 L-Arg, 形成 HFLA-DOX 纳米递送系统。该纳米粒利用肿瘤细胞表面过表达的叶酸受体实现肿瘤靶向药物递送, 并利用 L-Arg 与细胞膜表面形成双配体氢键促进 HFLA-DOX 纳米粒的内吞。纳米粒子进入肿瘤细胞后, 在高浓度 NO 合成酶和 ROS 的作用下持续释放 NO, 有效逆转了肿瘤细胞的 MDR。同时, 产生的 NO 可以形成 ONOO⁻来促进细胞外基质中胶原成分的降解, 从而促进纳米粒在肿瘤组织中渗透, 进一步提高肿瘤治疗效果。Chung 等^[74]为了提高 NONOate 的稳定性以及防止 NO 的自然释放, 将 NONOate 与抗肿瘤药物伊利替康(CPT-11)共同载入可注射中空 PLGA 微球的亲水腔中, 实现 NO 与化疗药物的联合治疗, 机制见图 1。在酸性的肿瘤微环境下, 质子渗透进入微球, 与 NONOate 反应产生 NO 气体, 显著抑制 P-gp 的表达, 逆转其介导的 MDR。此外, 由此产生的 NO 进一步破坏 PLGA 外壳而释放 CPT-11, 从而增加细胞内 CPT-11 的有效浓度, 增强药物的抑瘤作用。

将 NO 供体和化疗药物共载到纳米载体中, 既可以增强化疗效果, 又能够发挥 NO 自身的治疗作用, 因此, NO 与化疗联合治疗手段可以为临床抗肿瘤研究提供新的参考。

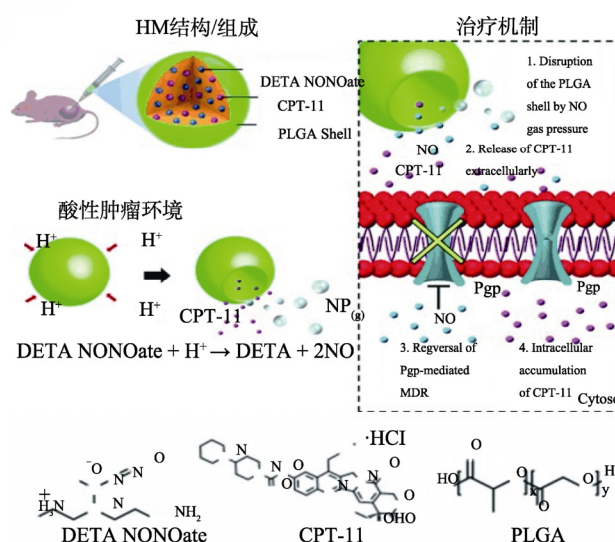


图 1 NO 与化疗联合治疗的机制示意图^[74]

Fig. 1 Schematic diagram of the mechanism of NO combined with chemotherapy^[74]

2.2 NO 与光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)联合治疗

PDT 是一种微创疗法,在光敏剂、可见光至近红外范围内的光激发、氧分子这 3 个要素同时存在的条件下,产生具有细胞毒性的 ROS(其中最突出的是单线态分子氧 $^1\text{O}_2$),破坏靶部位肿瘤细胞中的蛋白质、不饱和脂质和核酸^[75]。Ahmad 等^[76]发现 NO 能够参与 PDT 介导的细胞周期阻滞而引起细胞凋亡。此外,NO 能够增强肿瘤细胞对 ROS 的敏感性,并与 ROS 反应生成高毒性的物质如 N_2O_3 和 ONOO^- 。在生理条件下 ONOO^- 还能够通过裂解产生 OH 和 NO_2 自由基,并与 CO_2 相互作用产生另外一种强氧化剂 $\text{CO}_3^{\cdot-}$ ^[77],这 2 种机制都为 NO 气体增敏 PDT 提供了理论基础^[78]。因此,将光敏剂与 NO 供体联合使用有望成为一种较为理想的肿瘤治疗手段^[79]。

将光敏剂与 NO 供体直接结合成小分子集合体(即分子杂合体)是一种简单的 PDT 与 NO 联合治疗的手段,但是由于连接在一起的光敏剂和 NO 供体之间的分子化学计量有限,因此无法调节 NO 的储量。因此,可以通过相互作用将光敏剂和 NO 供体组装形成纳米粒来解决这一问题^[80]。此外,组装形成的纳米粒还有以下优势:①通过自组装可避免合成带来的复杂过程;②能够在较小区域内集中大量生色团,提高光敏剂和 NO 供体的光捕获能力;③能够调控光敏剂和 NO 供体的浓度;④能够实现疏水性光敏剂和 NO 供体在生物环境中的递送。Wan 等^[81]设计了一种仿生纳米系统用于 PDT 与 NO 联合治疗。他们利用卟啉类金属有机框架(PCN)作为载体负载 NO 供体药物 L-Arg,并在纳米粒子外包裹细胞膜,构建了含有卟啉光敏剂的纳米粒子 L-Arg@PCN@Mem。一方面,PCN 可实现较高的药物负载和优异的肿瘤靶向能力,并且能够避免光敏剂的自猝灭和 ROS 的扩散现象。另一方面,在近红外光照射下产生大量的 ROS 能够与 NO 供体药物 L-Arg 反应生成 NO。PDT 与 NO 联合治疗效果要显著高于单一疗法。无机纳米粒也是一种用于 PDT 与 NO 联合治疗的常用载体。Xiang 等^[82]设计了用于递送亚硝基钌 NO 供体(Lyso-Ru-NO)的碳掺杂钛金属(C-TiO₂)纳米粒,构建了具有靶向功能的纳米递送系统 Lyso-Ru-NO@FA@C-TiO₂,机制见图 2。将碳掺杂到 C-TiO₂ 中构建的纳米载体在近红外区域内有吸

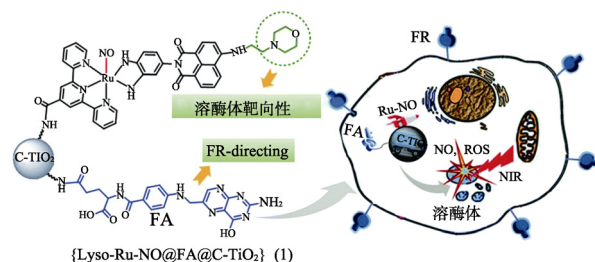


图 2 NO 与 PDT 联合治疗的机制示意图^[82]

Fig. 2 Schematic diagram of the mechanism of NO combined with PDT^[82]

收,从而在 808 nm 激光照射下能够同时释放 NO 和 ROS。由于叶酸具有靶向作用,此纳米粒子能够靶向到叶酸受体过表达的肿瘤细胞,并定位于溶酶体。细胞与亚细胞靶向效果以及 ROS 和 NO 的共递送使此递送系统显示出良好的肿瘤治疗效果。

由于 ROS 和 NO 具有一些共同特征,PDT 与 NO 相结合的治疗方法已经成为一种具有吸引力的替代疗法。利用纳米载体负载光敏剂和 NO 供体不仅能够控制两者的比例,还可以使两者同时发挥作用,达到协同增效的联合治疗效果,显示出良好的肿瘤临床治疗的潜力。

2.3 NO 与光热疗法(photothermal therapy, PTT)联合治疗

近年来,PTT 作为一种微创、精准的局部肿瘤治疗方式,引起了人们的广泛关注^[83]。PTT 即光敏剂吸收光子的能量并转化为热能,迅速提高组织温度消融肿瘤细胞的过程。局部的近红外辐射有效地减少了对周边健康组织的损伤,因此 PTT 具有热转化效率高和机体侵入性小等优点^[84-87]。然而,采用 PTT 治疗,肿瘤组织内可能发生热量分布不均匀的现象,并且在热刺激下肿瘤细胞自发产生的热休克蛋白会避免肿瘤细胞凋亡,导致 PTT 治疗效果不佳,发生肿瘤复发和转移^[88]。而 NO 治疗作为一种对正常组织不良反应较小的治疗方法,可与 PTT 联合应用来提高肿瘤的治疗效果,这种没有化疗药物参与的疗法,为耐药性癌症治疗提供了新的途径。Huang 等^[89]利用两性亲聚合物的疏水性原卟啉 IX(protoporphyrin IX, PpIX)支链和卟啉修饰的陆森红盐酯(PpRE)之间的 $\pi-\pi$ 相互作用,自组装形成简单稳定的纳米粒子 PpRE@PEG-PpIX。形成的纳米粒子在 637 nm 波长光照射下表现出良好的光热效应和 NO 释放行为,共同诱导肿瘤细胞凋亡或坏死。由于整个过程没有采用化疗药物以及不依赖于氧气,因此克服了 MDR 和

缺氧微环境带来的影响。此外, PTT 产生的高温增强了 NO 的扩散范围, 从而实现了 PTT 和 NO 疗法联合增强的抗肿瘤治疗作用。

此外, 为了彻底消融肿瘤, 通常需要使用较高功率激光将肿瘤部位温度加热至 $>50^{\circ}\text{C}$, 但是这会为患者带来较大的痛苦, 也在一定程度上限制了 PTT 的临床应用^[90]。因此, 目前将肿瘤区域的温度控制在相对较低水平的温和 PTT 成为了一种新的治疗手段。但是, 温和 PTT 仍存在热量分布不均匀、热损伤不足及细胞自我修复等缺点。将 NO 与温和 PTT 相结合能够解决这些缺点, 提高治疗效果。You 等^[91]利用光热剂金纳米粒(gold nanoparticles, AuNPs)和 NO 供体 R-SNO 共同构建多功能纳米复合材料 PEG-PAu@SiO₂-SNO, 机制见图 3。在近红外照射下, 富集于肿瘤组织部位的 PEG-PAu@SiO₂-SNO 中的光热剂吸收能量使局部温度升高, 同时在热休克蛋白 HSP-70 抑制剂的存在下, 降低细胞对温度的耐受能力, 在较低温度达到良好的 PTT 效果。温度的升高同时加快肿瘤部位 NO 的释放速度, 而产生的 NO 可以有效地诱导细胞凋亡或坏死, 增强了温和 PTT 对肿瘤的伤害, 实现联合作用抑制肿瘤生长。

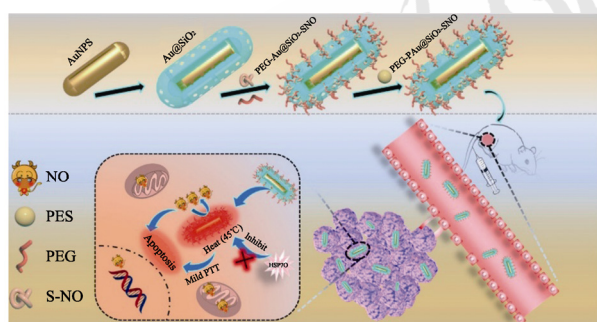


图 3 NO 与 PTT 联合治疗的机制示意图^[91]

Fig. 3 Schematic diagram of the mechanism of NO combined with PTT^[91]

综上所述, 多功能纳米药物递送系统的设计可以实现 PTT 和 NO 气体的联合治疗, 这种治疗方法具有一定的发展潜力, 为肿瘤的临床治疗提供了新思路。

2.4 NO 与声动力学疗法(sonodynamic therapy, SDT)联合治疗

超声是一种机械波, 可以激活声敏剂, 产生 ROS 来诱导细胞凋亡, 在生物医学领域有着广泛的应用^[92]。与 PDT 相比, 这种治疗方法被称为 SDT^[93]。SDT 是一种极具潜力的抗肿瘤治疗方法, 该疗法

具有较深的穿透力和较小的侵入性等优点^[94-95]。类似于 PDT 中的光敏剂, 已经有多种声敏剂被应用于 SDT, 包括光敏蛋白、血卟啉、叶绿素衍生物、肽菁以及 TiO₂ 纳米颗粒等^[96]。超声除了对人体组织具有较强的穿透深度, 还能够轻松聚焦于人体的小范围区域^[97]。低强度的超声治疗不仅能够保证生物安全性, 还能够增敏其他疗法实现最佳治疗效果^[98]。因此, 将 NO 与 SDT 相结合成为一种理想的肿瘤治疗方法。传统的 NO 与声动力联合治疗是通过将 NO 直接封装到脂质体中来构建的, 通过超声破坏脂质体释放 NO^[99-101]。但是, 这种传统的纳米递送系统的 NO 负载量较低, 同时脂质体较差的稳定性会导致 NO 泄漏以及无法重复触发反应等缺陷。将 NO 供体药物负载在新型纳米载体中则会使单位体积内储存 NO 的含量增加, 在肿瘤部位通过超声刺激释放 NO, 减小 NO 泄漏的发生。

然而, 声化学耗氧量能够恶化肿瘤局部缺氧的微环境, 降低治疗效果。研究发现, 高浓度的 NO 能够通过多种机制破坏 DNA 或线粒体, 增强 SDT 的作用^[102-103]。Feng 等^[104]通过将替拉扎明(tirapazamine, TPZ)加载到中空介孔二氧化钛纳米颗粒(hollow mesoporous TiO₂ nanoparticles, HMTNPs)中, 并修饰 R-SNO 构建递送系统 TPZ/HMTNPs-SNO。在超声的作用下, 声敏剂 HMTNP 能够生成 ROS, 刺激 R-SNO 释放 NO, 同时激活 TPZ 进行乏氧特异性治疗, 增强 SDT 的抗肿瘤功效。此外, 研究发现调节 S-亚硝基化修饰量可以调控 NO 的剂量, 增强肿瘤治疗中的放射反应性^[105-106]。Zhang 等^[107]发现超声不仅能够激活过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂)与 NO 供体 L-Arg 之间的反应促进 NO 的释放, 还能增强血管的通透性, 诱导纳米粒子在肿瘤中的长滞留, 机制见图 4。在超声照射下, 表面改性的中空介孔二氧化硅纳米粒子(hollow mesoporous silica nanospheres, HMSN)能够在肿瘤部位大量积累, 促进 L-Arg 与肿瘤内的 H₂O₂ 反应释放高浓度的 NO, 这种超声和 NO 之间的联合作用使此纳米递送系统显示出良好的肿瘤抑制效果。此外, 调节超声的强度可以控制纳米粒子在肿瘤内部的分布情况, 实现按需的 NO 与 SDT 联合治疗。

期望随着高效声敏剂的开发和纳米技术的发展, NO 和 SDT 联合治疗能够充分利用 NO 气体和超声的优势, 为肿瘤治疗提供新的解决方案。

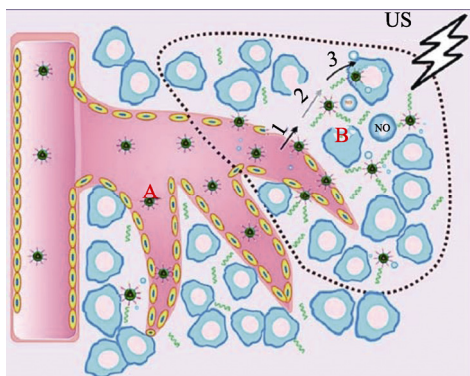


图4 NO与SDT联合治疗的机制示意图^[107]

Fig. 4 Schematic diagram of the mechanism of NO combined with SDT^[107]

3 总结与展望

NO是一种内源性生物调节剂,在多种生理和病理反应中起重要的调节作用。作为一种具有良好生物相容性的气体分子,NO在肿瘤治疗领域的应用引起了科学家们广泛的关注。本文首先介绍了几类重要的NO供体,如有机硝酸盐、NONOates、S-亚硝基硫醇, M-NO及L-Arg,接着阐释了NO与其他手段联合进行肿瘤治疗的研究进展,这种联合疗法不仅能够减轻放疗、化疗带来的不良反应,还可以增强化疗、PDT、PTT和SDT等多种疗法的治疗效果。但是,NO气体治疗在肿瘤临床治疗中还有一些问题需要解决。首先,需要对NO介导的细胞凋亡机制进行更加深入的研究,探究低浓度NO抗肿瘤的可行性,增强治疗的安全性和有效性;其次,NO气体治疗的前提必须是使肿瘤组织达到一定的NO浓度,因此新型功能性纳米载体的研发是决定NO抗肿瘤治疗效果的关键;最后,在临床应用前应通过系统研究彻底评估NO供体药物及递送系统的生物相容性和生物安全性。尽管存在一些问题尚待解决,NO气体治疗作为一种前沿的研究仍值得进一步探索,希望以NO供体为基础的气体治疗以及与其他治疗手段联用的治疗方法在肿瘤临床治疗中发挥重要作用。

REFERENCES

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] ZOU X N, JIA M M, WANG X, et al. Interpretation of the world cancer report 2020[J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg(中国胸心血管外科临床杂志), 2021, 28(1): 11-18.

- [3] ZHOU H F, YAN H M, HU Y, et al. Fumagillin prodrug nanotherapy suppresses macrophage inflammatory response via endothelial nitric oxide[J]. ACS Nano, 2014, 8(7): 7305-7317.
- [4] CARPENTER A W, SCHOENFISCH M H. Nitric oxide release: Part II. Therapeutic applications[J]. Chem Soc Rev, 2012, 41(10): 3742-3752.
- [5] WEGIEL B, GALLO D, CSIZMADIA E, et al. Carbon monoxide expedites metabolic exhaustion to inhibit tumor growth[J]. Cancer Res, 2013, 73(23): 7009-7021.
- [6] HE Q J, KIESEWETTER D O, QU Y, et al. NIR-responsive on-demand release of CO from metal carbonyl-caged graphene oxide nanomedicine[J]. Adv Mater, 2015, 27(42): 6741-6746.
- [7] MÓDIS K, BOS E M, CALZIA E, et al. Regulation of mitochondrial bioenergetic function by hydrogen sulfide. Part II. Pathophysiological and therapeutic aspects[J]. Brit J Pharmacol, 2014, 171(8): 2123-2146.
- [8] KANG J M, LI Z, ORGAN C L, et al. pH-controlled hydrogen sulfide release for myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. J Am Chem Soc, 2016, 138(20): 6336-6339.
- [9] QIAN Y, MATSON J B. Gasotransmitter delivery via self-assembling peptides: Treating diseases with natural signaling gases[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017(110/111): 137-156.
- [10] HOUDHARI S K, CHAUDHARY M, CHAUDHARY M, et al. Nitric oxide and cancer: A review[J]. World J Surg Oncol, 2013(11): 118. Doi: 10.1186/1477-7819-11-118.
- [11] FARAH C, MICHEL L Y M, BALLIGAND J L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(5): 292-316.
- [12] BASUDHAR D, SOMASUNDARAM V, DE OLIVEIRA G A, et al. Nitric oxide synthase-2-derived nitric oxide drives multiple pathways of breast cancer progression[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 26(18): 1044-1058.
- [13] WINK D A, VODOVOTZ Y, LAVAL J, et al. The multifaceted roles of nitric oxide in cancer[J]. Carcinogenesis, 1998, 19(5): 711-721.
- [14] SOMASUNDARAM V, BASUDHAR D, BHARADWAJ G, et al. Molecular mechanisms of nitric oxide in cancer progression, signal transduction, and metabolism[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 30(8): 1124-1143.
- [15] FORRESTER K, AMBS S, LUPOLD S E, et al. Nitric oxide-induced p53 accumulation and regulation of inducible nitric oxide synthase expression by wild-type p53[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(6): 2442-2447.
- [16] AMBS S, HUSSAIN S P, HARRIS C C. Interactive effects of nitric oxide and the p53 tumor suppressor gene in carcinogenesis and tumor progression[J]. FASEB J, 1997, 11(6): 443-448.
- [17] BORUTAITE V, BROWN G C. S-nitrosothiol inhibition of mitochondrial complex I causes a reversible increase in mitochondrial hydrogen peroxide production[J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1757(5/6): 562-566.
- [18] ZHANG Y Z, WANG C F, ZHANG L F. Cucurbitacin D impedes gastric cancer cell survival via activation of the

- iNOS/NO and inhibition of the Akt signalling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(6): 2595-2603.
- [19] SALGO M G, SQUADRITO G L, PRYOR W A. Peroxynitrite causes apoptosis in rat thymocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 215(3): 1111-1118.
- [20] LIN K T, XUE J Y, NOMEN M, et al. Peroxynitrite-induced apoptosis in HL-60 cells[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(28): 16487-16490.
- [21] HUERTA S, CHILKA S, BONAVIDA B. Nitric oxide donors: Novel cancer therapeutics (review)[J]. *Int J Oncol*, 2008, 33(5): 909-927.
- [22] WANG P G, XIAN M, TANG X P, et al. Nitric oxide donors: Chemical activities and biological applications[J]. *Chem Rev*, 2002, 102(4): 1091-1134.
- [23] PARKER J D, PARKER J O. Nitrate therapy for stable angina pectoris[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(8): 520-531.
- [24] AGVALD P, ADDING L C, ARTLICH A, et al. Mechanisms of nitric oxide generation from nitroglycerin and endogenous sources during hypoxia *in vivo*[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(2): 373-382.
- [25] POSTOVIT L M, ADAMS M A, LASH G E, et al. Nitric oxide-mediated regulation of hypoxia-induced B16F10 melanoma metastasis[J]. *Int J Cancer*, 2004, 108(1): 47-53.
- [26] FREDERIKSEN L J, SULLIVAN R, MAXWELL L R, et al. Chemosensitization of cancer *in vitro* and *in vivo* by nitric oxide signaling[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(7): 2199-2206.
- [27] YASUDA H, NAKAYAMA K, WATANABE M, et al. Nitroglycerin treatment may enhance chemosensitivity to docetaxel and carboplatin in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(22): 6748-6757.
- [28] PIAZZA G A, KEETON A B, TINSLEY H N, et al. NSAIDs: Old drugs reveal new anticancer targets[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, 3(5): 1652-1667.
- [29] KEEFER L K. Nitric oxide(NO)- and nitroxyl(HNO)-generating diazeniumdiolates(NONOates): Emerging commercial opportunities[J]. *Curr Top Med Chem*, 2005, 5(7): 625-636.
- [30] KACZMAREK M Z, HOLLAND R J, LAVANIER S A, et al. Mechanism of action for the cytotoxic effects of the nitric oxide prodrug JS-K in murine erythroleukemia cells[J]. *Leuk Res*, 2014, 38(3): 377-382.
- [31] LIU L, HUANG Z L, CHEN J J, et al. Protein phosphatase 2A activation mechanism contributes to JS-K induced caspase-dependent apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 142. Doi: 10.1186/S13046-018-0823-2.
- [32] LASCHAK M, SPINDLER K D, SCHRADER A J, et al. JS-K, a glutathione/glutathione S-transferase-activated nitric oxide releasing prodrug inhibits androgen receptor and WNT-signaling in prostate cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2012(12): 130. Doi: 10.1186/1471-2407-12-130.
- [33] QIU M N, CHEN L Q, TAN G B, et al. A reactive oxygen species activation mechanism contributes to JS-K-induced apoptosis in human bladder cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2015(5): 15104. Doi: 10.1038/srep15104.
- [34] KIZILTEPE T, HIDESHIMA T, ISHITSUKA K, et al. JS-K, a GST-activated nitric oxide generator, induces DNA-double strand breaks and inhibits growth and survival of multiple myeloma cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Blood*, 2007, 110(2): 709-718.
- [35] LU Y S, YU T, LIANG H Y, et al. Nitric oxide inhibits hetero-adhesion of cancer cells to endothelial cells: Restraining circulating tumor cells from initiating metastatic cascade[J]. *Sci Rep*, 2014(4): 4344.
- [36] FUKUMURA D, KASHIWAGI S, JAIN R K. The role of nitric oxide in tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(7): 521-534.
- [37] FAN W P, YUNG B C, CHEN X Y. Stimuli-responsive NO release for on-demand gas-sensitized synergistic cancer therapy[J]. *Angewandte Chemie Int Ed*, 2018, 57(28): 8383-8394.
- [38] JIA X B, ZHANG Y H, ZOU Y, et al. Dual intratumoral redox/enzyme-responsive NO-releasing nanomedicine for the specific, high-efficacy, and low-toxic cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(30): e1704490. Doi: 10.1002/adma.201704490.
- [39] LIU B, HUANG X, LI Y, et al. JS-K, a nitric oxide donor, induces autophagy as a complementary mechanism inhibiting ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 645. Doi: 10.1186/s12885-019-5619-z.
- [40] IGNARRO L J, LIPPTON H, EDWARDS J C, et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: Evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1981, 218(3): 739-749.
- [41] ZHANG C H, BIGGS T D, DEVARIE-BAEZ N O, et al. S-Nitrosothiols: Chemistry and reactions[J]. *Chem Commun Camb Engl*, 2017, 53(82): 11266-11277.
- [42] SINGH R J, HOGG N, JOSEPH J, et al. Mechanism of nitric oxide release from S-nitrosothiols[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(31): 18596-18603.
- [43] GKALIAGKOUSI E, FERRO A. Nitric oxide signalling in the regulation of cardiovascular and platelet function[J]. *Front Biosci: Landmark Ed*, 2011(16): 1873-1897.
- [44] AL-SA'DONI H, FERRO A. S-Nitrosothiols: a class of nitric oxide-donor drugs[J]. *Clin Sci: Lond*, 2000, 98(5): 507-520.
- [45] JEON H K, CHOI S U, JUNG N P. Association of the ERK1/2 and p38 kinase pathways with nitric oxide-induced apoptosis and cell cycle arrest in colon cancer cells[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2005, 21(2): 115-125.
- [46] HO Y S, LIU H L, DUH J S, et al. Induction of apoptosis by S-nitrosoglutathione and Cu²⁺ or Ni²⁺ ion through modulation of Bax, Bad, and Bcl-2 proteins in human colon adenocarcinoma cells[J]. *Mol Carcinog*, 1999, 26(3): 201-211.
- [47] MITCHELL J B, COOK J A, KRISHNA M C, et al. Radiation sensitisation by nitric oxide releasing agents[J]. *Br J Cancer Suppl*, 1996(27): S181-S184.
- [48] BLACKBURN R V, GALOFORO S S, BERNIS C M, et al. Differential induction of cell death in human glioma cell lines by sodium nitroprusside[J]. *Cancer*, 1998, 82(6): 1137-1145.
- [49] SU L, CHEN Y, ZHANG G N, et al. *In vivo* and

situmonitoring of the nitric oxide stimulus response of single cancer cells by Raman spectroscopy[J]. *Laser Phys Lett*, 2013, 10(4): 045608. Doi: 10.1088/1612-2011/10/4/045608.

- [50] SANG J R, CHEN Y C, SHAO G B, et al. Effects of exogenous NO on cell proliferation and cell cycle of gastric cancer cell line SGC-7901[J]. *Tumor(肿瘤)*, 2010, 30(1): 21-25.
- [51] AMARANATH L, KELLERMEYER W F. Tachyphylaxis to sodium nitroprusside[J]. *Anesthesiology*, 1976, 44(4): 345-348.
- [52] VESEY C J, COLE P V, SIMPSON P J. Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man[J]. *Br J Anaesth*, 1976, 48(7): 651-660.
- [53] FORD P C. Photochemical delivery of nitric oxide[J]. *Nitric Oxide*, 2013(34): 56-64.
- [54] FORD P C. Polychromophoric metal complexes for generating the bioregulatory agent nitric oxide by single-and two-photon excitation[J]. *Acc Chem Res*, 2008, 41(2): 190-200.
- [55] ROSE M J, MASCHARAK P K. Photoactive ruthenium nitrosyls: Effects of light and potential application as NO donors[J]. *Coord Chem Rev*, 2008, 252(18/19/20): 2093-2114.
- [56] VISSERS Y L, DEBATS I B, LUIKING Y C, et al. Pros and cons of L-arginine supplementation in disease[J]. *Nutr Res Rev*, 2004, 17(2): 193-210.
- [57] SHIBATA Y. Efficacy of perioperative immunonutritional support with immune-modulating nutrients for postoperative infection-related complications, such as surgical site infection, in elective gastrointestinal cancer surgery[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15_suppl): e19716. Doi: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e19716.
- [58] KUDO S, NAGASAKI Y. A novel nitric oxide-based anticancer therapeutics by macrophage-targeted poly(L-arginine)-based nanoparticles[J]. *J Control Release*, 2015(217): 256-262.
- [59] HEYS S D, SEGAR A, PAYNE S, et al. Dietary supplementation with L-arginine: Modulation of tumour-infiltrating lymphocytes in patients with colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 1997, 84(2): 238-241.
- [60] CAO Y F, LIU M S, CHENG J, et al. Acidity-triggered tumor-targeted nanosystem for synergistic therapy via a cascade of ROS generation and NO release[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(26): 28975-28984.
- [61] WANG L, CHANG Y, FENG Y L, et al. Nitric oxide stimulated programmable drug release of nanosystem for multidrug resistance cancer therapy[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(10): 6800-6811.
- [62] FAN W P, LU N, HUANG P, et al. Glucose-responsive sequential generation of hydrogen peroxide and nitric oxide for synergistic cancer starving-like/gas therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 56(5): 1229-1233.
- [63] XU Y, REN H, LIU J W, et al. A switchable NO-releasing nanomedicine for enhanced cancer therapy and inhibition of metastasis[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(12): 5474-5488.
- [64] BANSAL A, ZHANG Y. Photocontrolled nanoparticle delivery systems for biomedical applications[J]. *Acc Chem*

Res, 2014, 47(10): 3052-3060.

- [65] ULLAH M F. Cancer multidrug resistance(MDR): A major impediment to effective chemotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008, 9(1): 1-6.
- [66] FAN W P, SHEN B, BU W B, et al. Design of an intelligent sub-50 nm nuclear-targeting nanotheranostic system for imaging guided intranuclear radiosensitization[J]. *Chem Sci*, 2015, 6(3): 1747-1753.
- [67] RIGANTI C, MIRAGLIA E, VIARISIO D, et al. Nitric oxide reverts the resistance to doxorubicin in human colon cancer cells by inhibiting the drug efflux[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(2): 516-525.
- [68] DE LUCA A, MORONI N, SERAFINO A, et al. Treatment of doxorubicin-resistant MCF7/Dx cells with nitric oxide causes histone glutathionylation and reversal of drug resistance[J]. *Biochem J*, 2011, 440(2): 175-183.
- [69] LAVAL F, WINK D A. Inhibition by nitric oxide of the repair protein, O6-methylguanine-DNA-methyltransferase[J]. *Carcinogenesis*, 1994, 15(3): 443-447.
- [70] TURCHI J J. Nitric oxide and cisplatin resistance: NO easy answers[J]. *PNAS*, 2006, 103(12): 4337-4338.
- [71] CALLAPINA M, ZHOU J, SCHMID T, et al. NO restores HIF-1 α hydroxylation during hypoxia: Role of reactive oxygen species[J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39(7): 925-936.
- [72] HUERTA-YEPEZ S, BARITAKI S, BAAY-GUZMAN G, et al. Contribution of either YY₁ or BclXL-induced inhibition by the NO-donor DETANONOate in the reversal of drug resistance, both *in vitro* and *in vivo*. YY₁ and BclXL are overexpressed in prostate cancer[J]. *Nitric Oxide*, 2013(29): 17-24.
- [73] WAN M M, CHEN H, DAWANG Z, et al. Nitric oxide-driven nanomotor for deep tissue penetration and multidrug resistance reversal in cancer therapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(3): 2002525.
- [74] CHUNG M F, LIU H Y, LIN K J, et al. A pH-responsive carrier system that generates NO bubbles to trigger drug release and reverse P-glycoprotein-mediated multidrug resistance[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 54(34): 9890-9893.
- [75] BENOVA L. Photodynamic therapy: Current status and future directions[J]. *Med Princ Pract*, 2015, 24(Suppl 1): 14-28.
- [76] AHMAD N, GUPTA S, MUKHTAR H. Involvement of retinoblastoma(Rb) and E2F transcription factors during photodynamic therapy of human epidermoid carcinoma cells A431[J]. *Oncogene*, 1999, 18(10): 1891-1896.
- [77] FERRER-SUETA G, CAMPOLO N, TRUJILLO M, et al. Biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration[J]. *Chem Rev*, 2018, 118(3): 1338-1408.
- [78] RAPOZZI V, DELLA PIETRA E, ZORZET S, et al. Nitric oxide-mediated activity in anti-cancer photodynamic therapy[J]. *Nitric Oxide*, 2013(30): 26-35.
- [79] FRAIX A, SORTINO S. Combination of PDT photosensitizers with NO photodonors[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2018, 17(11): 1709-1727.
- [80] SWAMINATHAN S, GARCIA-AMORÓS J, FRAIX A, et al.

- Photoresponsive polymer nanocarriers with multifunctional cargo[J]. Chem Soc Rev, 2014, 43(12): 4167-4178.
- [81] WAN S S, ZENG J Y, CHENG H, et al. ROS-induced NO generation for gas therapy and sensitizing photodynamic therapy of tumor[J]. Biomaterials, 2018(185): 51-62.
- [82] XIANG H J, DENG Q, AN L, et al. Tumor cell specific and lysosome-targeted delivery of nitric oxide for enhanced photodynamic therapy triggered by 808 nm near-infrared light[J]. Chem Commun (Camb), 2016, 52(1): 148-151.
- [83] HU H, CHEN J T, YANG H, et al. Potentiating photodynamic therapy of ICG-loaded nanoparticles by depleting GSH with PEITC[J]. Nanoscale, 2019, 11(13): 6384-6393.
- [84] XIAO Z Y, XU C T, JIANG X H, et al. Hydrophilic bismuth sulfur nanoflower superstructures with an improved photothermal efficiency for ablation of cancer cells[J]. Nano Res, 2016, 9(7): 1934-1947.
- [85] YANG K, HU L, MA X, et al. Multimodal imaging guided photothermal therapy using functionalized graphene nanosheets anchored with magnetic nanoparticles[J]. Adv Mater, 2012, 24(14): 1868-1872.
- [86] SANG Y, ZHAO Z, ZHAO M, et al. From UV to near-infrared, WS₂ nanosheet: A novel photocatalyst for full solar light spectrum photodegradation[J]. Adv Mater, 2015, 27(2): 363-369.
- [87] ZHU C Q, YANG Y H, LUO M, et al. Stabilizing two classical antiaromatic frameworks: Demonstration of photoacoustic imaging and the photothermal effect in metallaromatics[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2015, 54(21): 6181-6185.
- [88] CHEN H B, ADAM A, CHENG Y F, et al. Localization and expression of heat shock protein 70 with rat myocardial cell damage induced by heat stress *in vitro* and *in vivo*[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 2276-2284.
- [89] HUANG X H, XU F N, HOU H B, et al. Stimuli-responsive nitric oxide generator for light-triggered synergistic cancer photothermal/gas therapy[J]. Nano Res, 2019, 12(6): 1361-1370.
- [90] SHINOHARA K. Thermal ablation of prostate diseases: Advantages and limitations[J]. Int J Hyperthermia, 2004, 20(7): 679-697.
- [91] YOU C Q, LI Y J, DONG Y X, et al. Low-temperature trigger nitric oxide nanogenerators for enhanced mild photothermal therapy[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(3): 1535-1542.
- [92] DEEPAGAN V G, YOU D G, UM W, et al. Long-circulating Au-TiO₂ nanocomposite as a sonosensitizer for ROS-mediated eradication of cancer[J]. Nano Lett, 2016, 16(10): 6257-6264.
- [93] NINOMIYA K, OGINO C, OSHIMA S, et al. Targeted sonodynamic therapy using protein-modified TiO₂ nanoparticles[J]. Ultrason Sonochem, 2012, 19(3): 607-614.
- [94] HUANG P, QIAN X Q, CHEN Y, et al. Metalloporphyrin-encapsulated biodegradable nanosystems for highly efficient magnetic resonance imaging-guided sonodynamic cancer therapy[J]. J Am Chem Soc, 2017, 139(3): 1275-1284.
- [95] QIAN X Q, ZHENG Y Y, CHEN Y. Micro/nanoparticle-augmented sonodynamic therapy (SDT): Breaking the depth shallow of photoactivation[J]. Adv Mater, 2016, 28(37): 8097-8129.
- [96] MCEWAN C, OWEN J, STRIDE E, et al. Oxygen carrying microbubbles for enhanced sonodynamic therapy of hypoxic tumours[J]. J Control Release, 2015(203): 51-56.
- [97] MARIN A, MUNIRUZZAMAN M, RAPOPORT N. Mechanism of the ultrasonic activation of micellar drug delivery[J]. J Control Release, 2001, 75(1/2): 69-81.
- [98] ZHANG K, XU H X, CHEN H R, et al. CO₂ bubbling-based 'nanobomb' system for targetedly suppressing panc-1 pancreatic tumor via low intensity ultrasound-activated inertial cavitation[J]. Theranostics, 2015, 5(11): 1291-1302.
- [99] POSTEMA M, BOUAKAZ A, TEN CATE F J, et al. Nitric oxide delivery by ultrasonic cracking: Some limitations[J]. Ultrasonics, 2006, 44(Suppl 1): e109-e113.
- [100] KLEGERMAN M E, WASSLER M, HUANG S L, et al. Liposomal modular complexes for simultaneous targeted delivery of bioactive gases and therapeutics[J]. J Control Release, 2010, 142(3): 326-331.
- [101] KIM H, BRITTON G L, PENG T, et al. Nitric oxide-loaded echogenic liposomes for treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. Int J Nanomedicine, 2014(9): 155-165.
- [102] YASUDA H. Solid tumor physiology and hypoxia-induced chemo/radio-resistance: Novel strategy for cancer therapy: Nitric oxide donor as a therapeutic enhancer[J]. Nitric Oxide, 2008, 19(2): 205-216.
- [103] JEN M C, SERRANO M C, VAN LITH R, et al. Polymer-based nitric oxide therapies: Recent insights for biomedical applications[J]. Adv Funct Mater, 2012, 22(2): 239-260.
- [104] FENG Q H, LI Y Z, YANG X M, et al. Hypoxia-specific therapeutic agents delivery nanotheranostics: A sequential strategy for ultrasound mediated on-demand tritherapies and imaging of cancer[J]. J Control Release, 2018(275): 192-200.
- [105] ZHANG X, TIAN G, YIN W Y, et al. Controllable generation of nitric oxide by near-infrared-sensitized upconversion nanoparticles for tumor therapy[J]. Adv Funct Mater, 2015, 25(20): 3049-3056.
- [106] FAN W P, BU W B, ZHANG Z, et al. X-ray radiation-controlled NO-release for on-demand depth-independent hypoxic radiosensitization[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2015, 54(47): 14026-14030.
- [107] ZHANG K, XU H X, JIA X Q, et al. Ultrasound-triggered nitric oxide release platform based on energy transformation for targeted inhibition of pancreatic tumor[J]. ACS Nano, 2016, 10(12): 10816-10828.

收稿日期: 2021-04-04

(本文责编: 蔡珊珊)