

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.014

超顺磁性氧化铁纳米粒子诊断与治疗乳腺癌的研究进展

Advances in the diagnosis and treatment of breast cancer with superparamagnetic iron oxide nanoparticles

周静^{1,2}综述;苏丹柯^{1,2}审阅(1. 广西临床重点专科 医学影像科,广西 南宁 530021;2. 广西医科大学附属肿瘤医院 优势培育学科医学影像科,广西 南宁 530021)

[摘要] 在乳腺癌的诊疗过程中,常规药物存在靶向性较差和严重的不良反应等缺陷。近年来,具有高选择性及优异成像性能的超顺磁性氧化铁纳米粒子(SPION)已成为影像学领域的研究热点。SPION是一种具有磁性的纳米材料,其以氧化铁为核心,置于较弱的外磁场中就可产生较强的磁性。新型SPION具有尺寸小、生物相容性好、制备流程简单和生产成本低等优点,且具有较好的磁响应能力,有望作为医学成像探针和药物靶向递送系统的载体,在提高肿瘤影像学特异性诊断和实现更精确给药等方面都具有良好的医学应用前景。在乳腺癌影像学诊断和治疗中,SPION可作为分子靶向造影剂用于磁粒子成像观察,还可应用于化疗药物递送、基因传递、免疫治疗和光动力治疗等。随着以SPION为核心的临床试验进一步开展,SPION在乳腺癌诊疗中的应用将进一步拓展。

[关键词] 超顺磁性氧化铁纳米粒子;乳腺癌;靶向递送;磁共振成像

[中图分类号] R737.9;R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)09-0836-06

世界癌症统计报告指出,乳腺癌已取代肺癌,成为全球发病率最高的恶性肿瘤^[1]。在常规的乳腺癌诊疗中,存在所用药物靶向性较差等缺陷^[2]。近年来,具备优异生物相容性的超顺磁性氧化铁纳米粒子(superparamagnetic iron oxide nanoparticle, SPION)已成为影像学领域的研究热点^[3]。SPION是一种具有磁性的纳米材料,在较弱的外磁场中即可产生较强的磁性。SPION可以缩短周围质子的弛豫时间从而增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)中T2成像的精确度,是理想的MRI阴性对比剂,相较于临床上应用较广泛的钆基MRI造影剂,SPION具有更低的肾脏清除率,有利于其达到理想的造影显像效果^[4-5]。随着科学研究的不断深入,SPION还被应用于癌症的治疗,为乳腺癌的治疗带来了新的思路^[6]。现有的SPION的合成方法中,以共沉淀法应用最为广泛^[7]。但此方法合成的颗粒分散性与结晶度较差,因此需要辅以其他技术以达到最佳的应用效果^[8]。SPION在人体中能经由正常的生理代谢途径排出体外,不良反应少^[9]。为了使SPION在机体内更好地发挥作用,通常对其进行合理的表面修饰。随着越来越多的临床试验开始使用修饰后的SPION制剂,SPION的可应用性与安全性也得到进一步的肯定^[8,10]。本文综述了近年来SPION在乳腺癌诊疗应用中的最新进展,并对目前存在的问题及未来的发展方向进行讨论。

1 SPION在乳腺癌诊断中的应用

1.1 分子靶向造影剂

SPION已被广泛应用于肝脏等部位疾病的诊断,其显像性能已得到充分验证^[7]。同时,SPION在乳腺癌的影像诊断中的应用也被逐渐开发。叶酸(folic acid, FA)是人体重要物质,FA受体在乳腺癌细胞中高表达^[11]。HEYDARI等^[12]以FA作为靶向剂,构建了二氧化硅包裹的SPION,该纳米粒子通过FA介导的内吞作用可特异性地进入乳腺癌细胞,并且细胞中T2加权成像的对比度随纳米粒子浓度的升高而升高。SHAN等^[13]构建了一种2-脱氧-D-葡萄糖功能化的SPION,2-脱氧-D-葡萄糖具有与D-葡萄糖相似的结构,可以与乳腺癌细胞中过表达的葡萄糖转运体特异性结合。实验结果显示,乳腺癌细胞对该纳米材料的吸收率高于人类乳腺纤维细胞,内吞材料后的乳腺纤维细胞与同样内吞了材料的乳腺癌细胞相比,T2弛豫时间和信号强度有显著差异,说明该纳米复合物可作为一种新的MRI对比剂用于区分癌症和炎症病灶,提高乳腺癌诊断的精确性^[13]。

SPION不仅可以提高MRI造影剂的诊断性能,

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(No. 81971591, No. 81760517); 广西影像医学临床医学研究中心建设项目(No. 桂科AD20238096)

[作者简介] 周静(1997—),女,硕士生,主要从事分子影像学研究, E-mail: 541023503@qq.com

[通信作者] 苏丹柯, E-mail: sudanke33@sina.com

还能结合其他探针对肿瘤进行多模态成像,有利于乳腺癌个体化诊疗技术的发展^[14]。整合素 $\alpha v\beta 3$ 与肿瘤的血管生成和转移有关^[15],据此,WANG等^[16]将整合素 $\alpha v\beta 3$ 靶向肽 RGD 偶联于超小型超顺磁性氧化铁纳米颗粒 (ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticle, USPIO) 中,再用同位素 ^{18}F 标记后得到 ^{18}F -RGD@USPIO 纳米复合物,以此作为 PET-CT/MRI 多功能造影剂。实验结果显示,在具有抑制血管内皮因子作用的贝伐单抗治疗组中,MRI 和 PET-CT 均观察到肿瘤细胞内聚集的 ^{18}F -RGD@USPIO 信号显著降低,而在对照组则显著增加,提示 ^{18}F -RGD@USPIO 复合物具有较灵敏的血管生成监测能力。以上影像学成像结果与肿瘤免疫组化检测结果一致,证明了 ^{18}F -RGD@USPIO 具有通过多模态成像评估药物抗乳腺癌血管生成疗效的潜力,有望实现乳腺癌治疗效果的实时可视化。

1.2 磁粒子成像 (magnetic particle imaging, MPI)

MPI 是一种全新的生物成像技术,可利用功能影像技术测定 SPION 的空间分布^[17]。ZHU 等^[18]设计了以聚乳酸-羟基乙酸 (polylactic glycolic acid, PLGA) 包裹的、以 SPION 为核心、负载化疗药物多柔比星 (DOX) 的纳米复合材料 (Fe_3O_4 @PLGA-DOX),以此作为给药系统和 MPI 示踪剂。PLGA 层在乳腺肿瘤细胞酸性微环境中可自发降解,导致药物释放和氧化铁核心簇的分解,进而发挥 MPI 诊疗效能。在裸鼠原位乳腺癌模型中,研究人员发现乳腺癌组织内 DOX 释放的荧光强度变化趋势与 MPI 成像中的趋势基本一致,证实了利用 MPI 技术和 Fe_3O_4 @PLGA-DOX 可以成功监测负载药物的释放过程。JUNG 等^[19]将外泌体从人乳腺癌细胞中分离出来,经修饰后附着于 SPION 上,并搭载多聚 ADP 核糖聚合酶抑制剂奥拉帕尼,该纳米复合药物具有靶向乏氧的肿瘤细胞和利用 MPI 监测体内药物释放的双重功能。进一步实验结果证实,该 SPION 标记的外泌体不仅可以靶向到肿瘤细胞中并诱导其死亡,还可在体内借助 MPI 技术连续成像,监测肿瘤发展和评估肿瘤内部微环境,具有成为乳腺癌新型诊疗一体制剂的潜力。

2 SPION 在乳腺癌治疗中的应用

2.1 免疫治疗

SPION 不仅具有优异的成像性能用于辅助疾病诊断,还具有治疗功能^[20]。在肿瘤免疫中,巨噬细胞可以分为抗肿瘤生长的 M1 亚型和促肿瘤生长的 M2 亚型^[21],而铁在巨噬细胞中的积累可以诱导巨噬细胞向 M1 亚型方向极化。根据以上特性,LASKAR 等^[22]研究表明,SPION 可以使 M2 亚型的巨噬细胞转变为

M1 亚型^[22],同时验证了 SPION 在体外的免疫调节特性。ZANGANGH 等^[23]研究发现,在 MMTV-Py MT 转基因自发乳腺癌小鼠模型中,经 SPION 处理后,小鼠肿瘤生长受到显著抑制,证明含铁磁性纳米粒子具有通过免疫调节治疗肿瘤的潜力^[23]。该实验验证了 SPION 具有抗肿瘤效能,由 SPION 造影剂引起的抑制肿瘤生长的作用可能是由与其诱导巨噬细胞向 M1 亚型转变以及 ROS 产生增加有关^[23]。

2.2 基因治疗

除了 SPION 本身的免疫调节作用外,将 SPION 的磁性导向功能与药物运输应用相结合,能够更好地发挥其优异的靶向性能^[24-25]。近年来,将 SPION 与基因治疗技术结合应用是肿瘤治疗领域的研究热点^[26-27]。

利用短片段的小干扰 RNA (siRNA) 可以诱导 mRNA 分子降解,从而抑制相关基因表达^[28]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可通过刺激内皮细胞增殖从而促进肿瘤生长。DALMINA 等^[29]设计了一种新型纳米载体系统 MHNP,该系统使用 SPION 作为磁响应载体,以磷酸钙作为中间层以增强材料稳定性和吸附 VEGF siRNA 分子。实验结果表明,MHNP 可以灵敏地响应磁场,将 VEGF siRNA 成功递送至乳腺癌细胞中。同时,在基因和蛋白质水平上检测显示,内吞了材料的乳腺癌细胞,其 VEGF 的表达水平显著降低,验证了 SPION 为核心的 MHNP 系统其治疗的有效性。

HIF-1 α 和 STAT3 是乳腺癌细胞增殖和转移的两个关键因子。BUDI 等^[30]合成了被透明质酸盐和细胞穿膜肽功能化的 SPION,并将其包裹于聚糖中,以提高其稳定性和分散性。该纳米粒子可以将 siRNA 分子稳定递送至肿瘤细胞,有效下调肿瘤细胞中 STAT3 和 HIF-1 α 的表达,进而成功抑制肿瘤细胞的增殖和迁移并诱导其死亡。有研究^[31]表明,受体酪氨酸激酶样孤儿素受体 1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1) 在高侵袭性三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 细胞中过度表达^[31]。SHIRANGI 等^[32]设计了一个由 SPION 和丝胶组成的系统,用于定向传递 ROR1 siRNA^[32]。在磁场的作用下,该纳米系统在 BALB/c 小鼠的 4T1 细胞诱导的乳腺肿瘤中不断积累,继而诱导肿瘤细胞的凋亡和坏死。以上结果说明,SPION 能够有效递送 ROR1 siRNA,可以作为常规治疗疗效较差的 TNBC 的有效治疗策略。乳腺癌患者组织中高表达人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)^[33],miRNA 是一种内源性 RNA 分子^[34],其中,miR376B 通过靶向相关自噬基因 BECN1 和 ATG4C

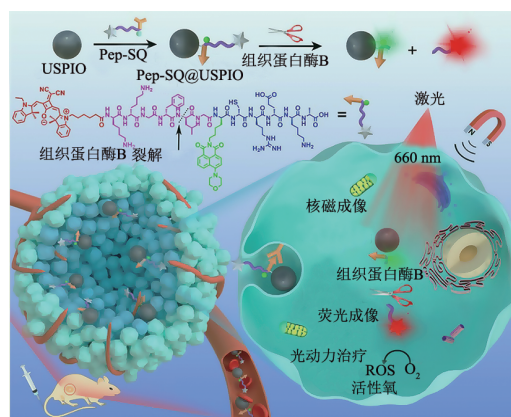
来阻止细胞过度自噬^[35-36]。有研究^[37]表明,自噬阻断剂与化疗药物联合治疗可以更好地消除肿瘤^[37]。UNAL等^[38]将可以提高miRNA链稳定性的AGO2蛋白和HER2抗体连接到聚丙烯酸包裹的SPION中,构建了新型的纳米颗粒SP-AH,并将miR376B搭载于SP-AH纳米颗粒上进行自噬疗效评估,与不含MIR376B的SP-AH纳米颗粒相比,人乳腺癌SKBR3和MDA细胞中的自噬相关基因表达显著下调,且在联合化疗药物应用后疗效更好,提示miR376B结合的SP-AH粒子可以作为新型自噬阻断剂用于乳腺癌的辅助治疗。

2.3 光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)

作为一种新型的治疗手段,PDT是目前乳腺癌治疗领域中的热点^[39]。将SPION与不同光敏剂结合,可以增强PDT中光敏剂的治疗效果。FAKAYODE等^[40]将聚乙二醇化的SPION与卟啉类光敏剂相结合,将肿瘤细胞暴露于外部磁场后,细胞活力显著降低,提示SPION显著提升了光敏剂的肿瘤毒性。DOLATKHAH等^[41]将修饰后的SPION与化疗药物氨甲蝶呤(methotrexate, MTX)连接,并将其负载在氧化石墨烯(graphene oxide, GO)上,制备了一种新型的GO-SPION-MTX纳米复合材料^[41]。该研究发现,乳腺癌组织经低剂量近红外线照射后,癌细胞能够内化GO-SPION-MTX纳米复合材料,并在近红外线照射时诱发高细胞毒性使肿瘤细胞凋亡。

SPION除了具有常规的增强光敏剂的功能外,还可以与光敏剂进行化学反应。因此,以SPION为核心的纳米颗粒可以作为光敏剂响应肿瘤微环境的靶点,用以提高PDT疗效,减少光敏剂的副作用。TNBC细胞外基质(ECM)中的纤维连接蛋白通常过度表达,有研究^[42]将纤维连接蛋白靶向肽CysArg-Glu-Lys-Ala(CREKA)与探针结合,作为TNBC靶向治疗及诊断的新策略。这种新策略不仅可以有效治疗难治性TNBC,还可以抑制小鼠移植瘤的肺转移。组织蛋白酶B(Cathepsin B, CTSB)可导致ECM降解,从而促进肿瘤的侵袭和血管生成^[43]。WANG等^[44]合成了对近红外线敏感的方酸菁光敏剂SQ,并将SQ与可被肿瘤细胞CTSB特异性降解的甘氨酸苯丙氨酸酰亮氨酸基甘氨酸四肽(glycine-phenylalanine-leucine-glycine, GFLG)结合,同时负载绿色荧光团萘酰亚胺(naphthylimide, Nph)和CREKA,并将该生成产物命名为Pep SQ,随后将Pep SQ与被功能化聚乙二醇(PEG)修饰的超小型超顺磁性氧化铁(USPIO@DSPE-PEG)连接,构建了一种新型多功能纳米探针(Pep-SQ@USPIO)。如图1所示,在该纳米系统中,USPIO可作为MRI对比剂以及SQ光敏剂的

猝灭剂。在静脉给药后,Pep-SQ@USPIO可以通过CREKA的靶向作用在TNBC细胞中积累,并且可以通过MR成像进行实时监测。当探针进入肿瘤细胞后,探针上的GFLG被TNBC细胞内源性CTSB裂解,释放SQ光敏剂,与USPIO分离后的SQ恢复光敏活性,在近红外激光照射下生成活性氧,从而诱导TNBC细胞凋亡及坏死。



经许可改编自参考文献[45],版权所有归属于美国化学学会。
图1 纤维连接蛋白靶向和CTSB激活的Pep-SQ@USPIO纳米探针用于TNBC的MR/荧光成像和增强PDT

2.4 磁流体过热治疗

除了上述常见的肿瘤治疗技术,SPION还可以作为纳米媒介以及功能传递平台参与其他疾病的治疗应用。磁流体过热治疗技术(magnet fluid hyperthermia, MFH)通过将磁性纳米粒子注射到肿瘤组织并暴露在磁场中,纳米粒子作为加热源可杀死附近对高温敏感的肿瘤细胞^[45-46]。

ALKHAYAL等^[47]利用微波水热法制备了PEG修饰后的具有还原氧化石墨烯(RGO)的立方体状 Fe_3O_4 纳米颗粒($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{RGO}/\text{PEG}$),该复合材料含有RGO,有利于提高SPION的分散性。与正常组织相比,肿瘤细胞的胞外间质pH值偏酸性, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{RGO}/\text{PEG}$ 在酸性溶液中的电磁波吸收比值(specific absorption rate, SAR)达到58.33 W/g,说明 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{RGO}/\text{PEG}$ 具有应用于肿瘤磁热治疗的潜力。RANA等^[48]通过在羧基聚乙二醇化的 Fe_3O_4 纳米颗粒表面交联聚苯胺壳,合成了用于磁热治疗的SPION复合物,该复合物具有较高的磁灵敏度和胶体稳定性,经聚苯胺壳层修饰后,在交变磁场的作用下,SPION对癌细胞的热激活毒性增强,低浓度下其SAR值可达120 W/g。LING等^[49]设计了镶嵌于聚甲基丙烯酸甲酯的氧化铁纳米粒子复合物(polymethyl methacrylate Fe_3O_4 , PMMA Fe_3O_4),注射0.1 mL剂量的PMMA Fe_3O_4 ,在180 s的交变磁场暴露下产生的局部磁热可完全消融

乳腺癌模型的肿瘤。以上研究结果提示, SPION有望结合MFH成为新型的乳腺肿瘤治疗剂。但是,由于使用MFH后在肿瘤组织病变中会累积大量的SPION从而造成伪影,影响MRI的评价和肿瘤进展分析^[50],因此,仍需要采用其他成像技术来准确监测治疗反应和肿瘤生长。

3 结 语

SPION兼备分子靶向、影像学诊断、缓释药物等功能,不仅能在乳腺癌早期阶段发现肿瘤细胞,还可以将对比剂与抗肿瘤药物一起靶向输送到病灶部位,并控制药物的释放,实时监测肿瘤病灶的发展及治疗情况,从而减轻对正常组织的损伤,提高药物的利用度,为患者提供更加安全且有效的诊疗手段。本文主要从成像和治疗两个方面,总结了SPION在乳腺癌化疗药物递送、基因传递、免疫治疗、PDT和生物成像等方面应用的最新进展。但对于SPION的研究和应用目前还面临以下挑战:(1)一些影响因素可能会阻碍药物向靶标的递送,例如被健康细胞非特异性摄取、快速清除和循环过程中的纳米聚集等。因此,如何提高SPION载体的稳定性并避免非特异性细胞摄取,从而更好地提高药物的靶向性和特异性,也是今后SPION载体领域研究的重点。(2)SPION在乳腺癌的靶向治疗和成像的体外实验中表现出独特的优势,但距离在临床诊治上的广泛应用仍有较大改进的空间。作为外源性纳米材料,SPION进入机体后,会与相应的组织、细胞和细胞器相互作用,尽管SPION具有较好的生物相容性,但仍有一定的细胞毒性。因此,如何确保SPION在体内的长期安全性以及如何进一步减少SPION导致的不良反应都有待更深入的研究。

[参 考 文 献]

- [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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] ŁUKASIEWICZ S, CZECZELEWSKI M, FORMA A, *et al.* Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review[J/OL]. *Cancers* (Basel), 2021, 13(17): 4287[2023-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8428369/>. DOI: 10.3390/cancers13174287.
- [3] HALDER J, PRADHAN D, BISWASROY P, *et al.* Trends in iron oxide nanoparticles: a nano-platform for theranostic application in breast cancer[J]. *J Drug Target*, 2022, 30(10): 1055-1075. DOI: 10.1080/1061186X.2022.2095389.
- [4] DADFAR S M, ROEMHID K, DRUDE N I, *et al.* Iron oxide nanoparticles: Diagnostic, therapeutic and theranostic applications [J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 138: 302-325[2023-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7115878/>. DOI: 10.1016/j.addr.2019.01.005.
- [5] AVASTHI A, CARO C, POZO-TORRES E, *et al.* Magnetic nanoparticles as MRI contrast agents[J/OL]. *Top Curr Chem* (Cham), 2020, 378(3): 40[2023-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8203530/>. DOI: 10.1007/s41061-020-00302-w.
- [6] KANDASAMY G, MAITY D. Recent advances in superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) for *in vitro* and *in vivo* cancer nanotheranostics[J]. *Int J Pharm*, 2015, 496(2): 191-218. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.10.058.
- [7] LI X, LI W, WANG M, *et al.* Magnetic nanoparticles for cancer theranostics: advances and prospects[J/OL]. *J Control Release*, 2021, 335: 437-448[2023-06-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365921002765?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.05.042.
- [8] JIAO W, ZHANG T, PENG M, *et al.* Design of magnetic nanoplatforms for cancer theranostics[J/OL]. *Biosensors*(Basel), 2022, 12(1): 38[2023-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8774163/>. DOI: 10.3390/bios12010038.
- [9] ARAMI H, KHANDHAR A, LIGGITT D, *et al.* *In vivo* delivery, pharmacokinetics, biodistribution and toxicity of iron oxide nanoparticles[J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(23): 8576-8607. DOI: 10.1039/c5cs00541h.
- [10] DASARI A, XUE J Y, DEB S. Magnetic nanoparticles in bone tissue engineering[J/OL]. *Nanomaterials*, 2022, 12(5): 757[2023-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8911835/>. DOI: 10.3390/nano12050757.
- [11] MOHARIL P, WAN Z, PARDESHI A, *et al.* Engineering a folic acid-decorated ultrasmall gemcitabine nanocarrier for breast cancer therapy: dual targeting of tumor cells and tumor-associated macrophages[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 1148-1162. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.09.024.
- [12] HEYDARI SHEIKH HOSSEIN H, JABBARI I, ZAREPOUR A, *et al.* Functionalization of magnetic nanoparticles by folate as potential MRI contrast agent for breast cancer diagnostics[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(18): 4053[2023-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7570917/>. DOI: 10.3390/molecules25184053.
- [13] SHAN X H, WANG P, XIONG F, *et al.* Detection of human breast cancer cells using a 2-deoxy-D-glucose-functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(4): 367-374. DOI: 10.3233/cbm-160258.
- [14] SHIN T H, CHOI Y, KIM S, *et al.* Recent advances in magnetic nanoparticle-based multi-modal imaging[J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(14): 4501-4516. DOI: 10.1039/d4cs00345d.
- [15] SANI S, MESSE M, FUCHS Q, *et al.* Biological relevance of RGD-integrin subtype-specific ligands in cancer[J]. *Chembiochem*. 2021, 22(7): 1151-1160. DOI: 10.1002/cbic.202000626.
- [16] WANG Y, LIU H, YAO D, *et al.* ¹⁸F-labeled magnetic nanoparticles for monitoring anti-angiogenic therapeutic effects in breast cancer xenografts[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 105[2023-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6788012/>. DOI: 10.1186/s12951-019-0534-7.
- [17] BILLINGS C, LANGLEY M, WARRINGTON G, *et al.* Magnetic particle imaging: current and future applications, magnetic

- nanoparticle synthesis methods and safety measures[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7651[2023-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8306580/>. DOI: 10.3390/ijms22147651.
- [18] ZHU X, LI J, PENG P, *et al.* Quantitative drug release monitoring in tumors of living subjects by magnetic particle imaging nanocomposite[J/OL]. *Nano Lett*, 2019, 19(10): 6725-6733[2023-06-22]. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.nanolett.9b01202/>. DOI: 10.1021/acs.nanolett.9b01202.
- [19] JUNG K O, JO H, YU J H, *et al.* Development and MPI tracking of novel hypoxia-targeted theranostic exosomes[J]. *Biomaterials*, 2018, 9(177): 139-148[2023-06-22]. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.05.048.
- [20] CHUNG S, REVIA R A, ZHANG M. Iron oxide nanoparticles for immune cell labeling and cancer immunotherapy[J/OL]. *Nanoscale Horiz*, 2021, 6(9): 696-717[2023-06-22]. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/NH/D1NH00179E/>. DOI: 10.1039/d1nh00179e.
- [21] GAO J, LIANG Y, WANG L. Shaping polarization of tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 30(13): 888713[2023-06-22]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.888713/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.888713.
- [22] LASKAR A, EILERTSEN J, LI W, *et al.* SPION primes THP1 derived M2 macrophages towards M1-like macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(4): 737-742. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.115.
- [23] ZANGANEH S, HUTTER G, SPITLER R, *et al.* Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues[J/OL]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(11): 986-994[2023-06-22]. <https://www.nature.com/articles/nnano.2016.168/>. DOI: 10.1038/nnano.2016.168.
- [24] TIETZE R, ZALOGA J, UNTERWEGER H, *et al.* Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy[J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468(3): 463-470[2023-06-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X15304125?via%3Dihub/>. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.022.
- [25] COSGUN S, BILGIN E, CAYOREN M. Microwave imaging of breast cancer with factorization method: SPIONs as contrast agent[J/OL]. *Med Phys*, 2020, 47(7): 3113-3122[2023-06-22]. <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.14156/>. DOI: 10.1002/mp.14156.
- [26] ASKAR M A, EL SHAWI O E, ABOU ZAID O A R, *et al.* Breast cancer suppression by curcumin-naringenin-magnetic-nano-particles: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Tumour Biol*, 2021, 43(1): 225-247. DOI: 10.3233/tub-211506.
- [27] MEKSERIWATTANA W, GUARDIA P, HERRERO B T, *et al.* Riboflavin-citrate conjugate multicore SPIONs with enhanced magnetic responses and cellular uptake in breast cancer cells[J]. *Nanoscale Adv*, 2022, 4(8): 1988-1998. DOI: 10.1039/d2na00015f.
- [28] MIRZAEI S, PASKEH M D A, ENTEZARI M, *et al.* siRNA and targeted delivery systems in breast cancer therapy[J/OL]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25(5): 1167-1188 [2023-06-22]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-022-03043-y/>. DOI: 10.1007/s12094-022-03043-y.
- [29] DALMINA M, PITTELLA F, SIERRA J A, *et al.* Magnetically responsive hybrid nanoparticles for *in vitro* siRNA delivery to breast cancer cells[J/OL]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 99: 1182-1190[2023-06-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493118326316?via%3Dihub/>. DOI: 10.1016/j.msec.2019.02.026.
- [30] BUDI H S, IZADI S, TIMOSHIN A, *et al.* Blockade of HIF-1 α and STAT3 by hyaluronate-conjugated TAT-chitosan-SPION nanoparticles loaded with siRNA molecules prevents tumor growth[J/OL]. *Nanomed*, 2021, 34: 102373[2023-06-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1549963421000162?via%3Dihub/>. DOI: 10.1016/j.nano.2021.102373.
- [31] HARRASSER M, GOHIL S H, LAU H, *et al.* Inducible localized delivery of an anti-PD-1 scFv enhances anti-tumor activity of ROR1 CAR-T cells in TNBC[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2022, 24(1): 39[2023-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9166313/>. DOI:10.1038/nrm3838.
- [32] SHIRANGI A, MOTTAGHITALAB F, DINARVAND S, *et al.* Theranostic silk sericin/SPION nanoparticles for targeted delivery of ROR1 siRNA: synthesis, characterization, diagnosis and anticancer effect on triple-negative breast cancer[J/OL]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 30(221): 604-612[2023-06-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813022019432?Via%3Dihub/>. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.09.020.
- [33] VON ARX C, DE PLACIDO P, CALTAVITURO A, *et al.* The evolving therapeutic landscape of trastuzumab-drug conjugates: future perspectives beyond HER2-positive breast cancer[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 113: 102500[2023-06-22]. [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(22\)00176-1/fulltext/](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(22)00176-1/fulltext/). DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102500.
- [34] HA M, KIM V N. Regulation of microRNA biogenesis[J/OL]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8): 509-524[2023-06-22]. <https://www.nature.com/articles/nrm3838/>. DOI:10.1038/nrm3838.
- [35] SHAN C, CHEN X, CAI H, *et al.* The emerging roles of autophagy-related microRNAs in cancer[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(1): 134-150[2023-06-22]. <https://www.ijbs.com/v17p0134.htm/>. DOI: 10.7150/ijbs.50773.
- [36] TEKIRDAG K A, AKKOC Y, KOSAR A, *et al.* MIR376 family and cancer[J]. *Histol Histopathol*, 2016, 31(8): 841-855. DOI: 10.4161/auto.8.2.18351.
- [37] WHITE E. The role for autophagy in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(1): 42-46. DOI: 10.1172/JCI73941.
- [38] UNAL O, AKKOC Y, KOCAK M, *et al.* Treatment of breast cancer with autophagy inhibitory microRNAs carried by AGO2-conjugated nanoparticles[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 65[2023-06-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC/32345308/>. DOI: 10.1186/s12951-020-00615-4.
- [39] YI M, XIONG B, LI Y, GUO W, HUANG Y, LU B. Manipulate tumor hypoxia for improved photodynamic therapy using nanomaterials [J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2023, 247:115084[2023-06-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523422009862?via%3Dihub/>. DOI:10.1016/j.ejmech.2022.115084.
- [40] FAKAYODE O J, KRUGER C A, SONGCA S P, *et al.* Photodynamic therapy evaluation of methoxypolyethyleneglycol-thiol-SPIONs-gold-meso-tetrakis(4-hydroxyphenyl)porphyrin in conjugate against breast cancer cells[J/OL]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 92: 737-744[2023-06-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493118302960?via%3Dihub/>. DOI: 10.1016/j.msec.2018.07.026.
- [41] DOLATKHAH M, HASHEMZADEH N, Barar J, *et al.* Stimuli-

- responsive graphene oxide and methotrexate-loaded magnetic nanoparticles for breast cancer-targeted therapy[J/OL]. *Nanomedicine (Lond)*, 2021, 16(24): 2155-2174[2023-06-22]. <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmm-2021-0094/>. DOI: 10.2217/nmm-2021-0094.
- [42] VARI B, DOKUS L, BORBELY A, *et al.* SREKA-targeted liposomes for highly metastatic breast cancer therapy[J]. *Drug Deliv*, 2023, 30(1): 2174210. DOI: 10.1080/10717544.2023.2174210.
- [43] LINDERS D G J, BIJLSTRA O D, FALLERT L C, *et al.* Cysteine cathepsins in breast cancer: promising targets for fluorescence-guided Surgery[J]. *Mol Imaging Biol*, 2023, 25(1): 58-73. DOI: 10.1007/S11307-022-01768-4.
- [44] WANG Y, JIANG L, ZHANG Y, *et al.* Fibronectin-targeting and cathepsin B-activatable theranostic nanoprobe for MR/fluorescence imaging and enhanced photodynamic therapy for triple negative breast cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(30): 33564-33574. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02037.
- [45] CHANG D, LIM M, GOOS J, *et al.* Biologically targeted magnetic hyperthermia: potential and limitations[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 831[2023-06-22]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00831/full/>. DOI: 10.1021/acsami.0c10397.
- [46] HEALY S, BAKUZIS A F, GOODWILL P W, *et al.* Clinical magnetic hyperthermia requires integrated magnetic particle imaging[J/OL]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2022, 14(3): e1779[2023-06-22]. <https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wnan.1779/>. DOI: 10.3389/fphar.2018.00831.
- [47] ALKHAYAL A, FATHIMA A, ALHASAN A H, *et al.* PEG coated Fe₃O₄/RGO nano-cube-like structures for cancer therapy via magnetic hyperthermia[J/OL]. *Nanomaterials(Basel)*, 2021, 11(9): 2398[2023-06-22]. <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/9/2398/>. DOI: 10.1002/wnan.1779.
- [48] RANA S, JADHAV N V, BARICK K C, *et al.* Polyaniline shell cross-linked Fe₃O₄ magnetic nanoparticles for heat activated killing of cancer cells[J]. *Dalton Trans*, 2014, 43(32): 12263-12271. DOI: 10.1039/c4dt00898g.
- [49] LING Y, TANG X Z, WANG F J, *et al.* Highly efficient magnetic hyperthermia ablation of tumors using injectable polymethylmethacrylate-Fe₃O₄[J/OL]. *RSC Advances*, 2017, 7(5): 2913-298[2023-06-22]. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/ra/c6ra20860f>. DOI: 10.1039/C6ra20860f.
- [50] MAIER-HAUFF K, ULRICH F, NESTLER D, *et al.* Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme[J/OL]. *J Neurooncol*, 2011, 103(2): 317-324[2023-06-22]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-010-0389-0/>. DOI: 10.1007/s11060-010-0389-0.

[收稿日期] 2023-05-16

[修回日期] 2023-08-05

[本文编辑] 阮芳铭