

综述

基于纳米技术的膀胱癌治疗方法研究进展

杨晨凯¹, 李威², 曹向乾¹, 何磊^{2,3}, 李圣洲¹, 沈兵¹

1. 上海交通大学医学院附属第一人民医院泌尿外科, 上海 200080; 2. 海军军医大学纳米医学研究室, 上海细胞工程重点实验室, 上海 200433; 3. 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093

[摘要] 膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤。目前, 膀胱癌的临床治疗方案主要包括手术、化学治疗(化疗)、放射治疗(放疗)、免疫治疗、靶向治疗、光动力治疗和联合治疗等。膀胱癌的传统治疗和给药方案主要取决于肿瘤的分期和转移程度。然而, 在非手术治疗过程中药物缺乏特异性和靶向性, 一旦剂量控制不当, 药物攻击癌细胞时对正常细胞造成损伤等会导致疗效差、不良反应多等问题。纳米医学是一门新兴的交叉学科, 利用纳米材料和技术的纳米医药具有靶向递送和高效低毒等优点, 为传统治疗提供了颠覆性的技术。许多纳米技术已经成为医学领域临床研究的热点。纳米颗粒可以通过改变其表面性质和功能化修饰来实现主动或被动靶向, 将药物精准递送到靶器官内的靶细胞(例如膀胱癌细胞), 从而提高药物的局部浓度, 减少对正常细胞的损伤, 进而提高治疗效果。该文综述了膀胱癌经典治疗和新型治疗方案进展, 并重点介绍了纳米技术在膀胱癌治疗中的潜在应用及未来发展方向, 为膀胱癌的个性化治疗和临床转化提供参考。

[关键词] 膀胱癌; 纳米技术; 靶向效应; 治疗

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.12.012 **[中图分类号]** R737.14 **[文献标志码]** A

Research progress in the treatment of bladder cancer based on nanotechnology

YANG Chenkai¹, LI Wei², CAO Xiangqian¹, HE Lei^{2,3}, LI Shengzhou¹, SHEN Bing¹

1. Department of Urology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China;
2. Department of Nanomedicine, Naval Medical University, Shanghai Key Laboratory of Cell Engineering, Shanghai 200433, China;
3. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

[Abstract] Bladder cancer is the most common malignant tumor in the urinary system. Currently, the clinical treatment options for bladder cancer mainly include surgery, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, targeted therapy, photodynamic therapy, combination therapy, etc. The conventional treatment and administration strategies for bladder cancer primarily depend on the tumor stage and the extent of metastasis. However, in the process of non-surgical treatment, drugs lack specificity and targeting. Once the dosage is improperly controlled, drugs will damage normal cells when attacking cancer cells, which will lead to poor efficacy and multiple side effects. Nanomedicine is an emerging interdisciplinary field that utilizes nanomaterials and technologies in nanomedicine to provide disruptive technologies for traditional treatments, with advantages such as targeted delivery and high efficiency with low toxicity. Many nanotechnologies have become hot topics in clinical research in the field of medicine. Functionalized nanoparticles can actively or passively target specific cells within target organs, such as bladder cancer cells, by altering their surface properties, thereby enhancing drug delivery precision, reducing damage to normal cells, and improving treatment efficacy. This article provides an overview of the progress in classical and novel treatment approaches to bladder cancer, with a particular focus on the potential applications and future development directions of nanotechnology in the treatment of bladder cancer, providing important reference for personalized therapy and clinical translation in bladder cancer.

[Key words] bladder cancer; nanotechnology; targeting effect; treatment

膀胱癌是常见的泌尿系统疾病之一, 发病率在全 (age-standardized mortality ratio, ASMR) 在发达国家
球肿瘤中排名第十位^[1]。膀胱癌年龄标准化死亡率 家开始下降, 而在全球低收入地区则趋于上升^[2]。

[基金项目] 国家自然科学基金(82072821, 92059112, 31470964); 上海市松江区自然科学基金(20SJKJGG250)。

[作者简介] 杨晨凯(1998—), 男, 硕士生; 电子信箱: derekkaikai@163.com。

[通信作者] 沈兵, 电子信箱: uodrshenbing@shsmu.edu.cn。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (82072821, 92059112, 31470964); Shanghai Songjiang Municipal Natural Science Foundation (20SJKJGG250).

[Corresponding Author] SHEN Bing, E-mail: uodrshenbing@shsmu.edu.cn.

美国癌症协会预计, 2023年男性膀胱癌是继前列腺癌、肺癌和结直肠癌之后发病率全美排名第四位的恶性肿瘤^[3]。在我国, 膀胱癌的发病率位居泌尿生殖系统肿瘤的首位^[4], 且仍呈现逐年上升趋势。

尿路上皮癌 (uroepithelial carcinoma) 是最常见的膀胱癌类型, 源于尿路上皮, 也称移行细胞癌 (transitional cell carcinoma, TCC), 约占膀胱癌病例的90%^[5]。根据浸润深度, 膀胱癌可分为非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 和肌层浸润性膀胱癌 (muscle invasive bladder cancer, MIBC), 其中NMIBC占新诊断膀胱尿路上皮癌的75%^[6]。膀胱癌最常见的症状是无痛性肉眼血尿和尿频, 其他症状为镜下血尿、排尿困难、尿急、尿频, 晚期膀胱癌患者的症状有盆腔疼痛、尿路梗阻或远处转移症状等^[7]。膀胱癌起病隐匿, 早期缺乏特异性的临床表现, 若微小病灶未被早期诊治, 极易进展为MIBC, 严重影响患者预后^[8]。目前, 膀胱癌的治疗方案主要包括手术、化学治疗 (化疗)、放射治疗 (放疗)、免疫治疗、靶向治疗、光动力治疗和联合治疗等新兴治疗方法。本文综述了膀胱癌经典治疗和新型治疗进展, 并重点介绍了纳米技术在膀胱癌治疗中的应用。

1 膀胱癌经典治疗方案及其痛点

膀胱癌的传统治疗和给药方案主要取决于肿瘤的分期和转移程度。肿瘤分期是衡量膀胱壁浸润深度的指标。局限于尿道上皮 (Ta期) 和固有层 (T1期) 的肿瘤被认为是NMIBC, 侵犯肌层 (T2期) 或超出肌层 (T3和T4期) 的肿瘤即MIBC, 两者在治疗上有所不同。

对于NMIBC, 经尿道膀胱肿瘤切除术 (transurethral resection of bladder tumors, TURBT) 是早期治疗的主要方法, 这是一种保留膀胱的手术方法^[9]。同时, 在术后通常根据肿瘤的病理分期和分级在膀胱内灌注化疗药物^[10], 临床已证实膀胱灌注疗法作为预防术后肿瘤复发的辅助方法的有效性。长期以来, 丝裂霉素C是此种情况下的首选药物, 但它可能引起刺激性排尿症状和罕见的膀胱坏死, 且价格昂贵^[11]。最近, 吉西他滨已成为一种可行的替代药物, 具有相似的疗效和更低的成本^[12]。卡介苗 (bacillus Calmette-Guérin, BCG) 是一种常用的免疫

治疗方法, 也可以用于治疗高危NMIBC, 提高患者的生存率^[13]。据推测, BCG黏附于尿路上皮, 被内化, 然后诱导抗原提呈、细胞介导的先天免疫反应和适应性免疫反应^[14]。而对于BCG治疗失败的患者, 应考虑根治性膀胱切除术 (radical cystectomy, RC)^[15]。

对于MIBC, 标准治疗是RC、盆腔淋巴结清扫术 (pelvic lymph node dissection, PLND) 和尿流改道。RC包括切除男性的膀胱、前列腺和精囊, 或女性的子宫、输卵管、卵巢和阴道前部。根据膀胱癌的肿瘤负荷和淋巴结转移病灶的情况, 治疗还包括新辅助化疗或铂类为基础的全身化疗^[16]。对于寻求保留其原生膀胱或因合并症而无法手术的患者, 三联治疗 (trimodal therapy, TMT) 是RC的替代方案, 即TURBT联合放射增敏化疗和放疗^[17]。一项系统回顾^[18]表明, 如果有适应证, TMT和及时的补救性膀胱切除术可以使患者5年总体生存率达到48%至60%。最后, 仅4%的新诊断膀胱癌患者存在转移性疾病, 几十年来其主要的治疗方法是基于顺铂的细胞毒性化疗, 其他的治疗方法还包括免疫治疗、靶向治疗和抗体-药物偶联治疗等^[19]。

然而, 即使在接受了全部标准治疗并忍受了所有不良反应后, 患者的复发率仍然不理想^[12]。本团队在临床工作实践中发现, 相当数量的膀胱癌初发或者复发的患者在确诊时肿瘤均已发展为MIBC或者已经远处转移, 延误最佳治疗时机。同时, 较小病灶非常容易遗漏, 或者凭肉眼难以判断其良恶性。最新研究^[20]表明, 晚期膀胱癌化疗的效果仍不理想, TURBT后仍有约44%的患者在接受化疗药物灌注后复发或进展。此外, 由于尿液对药物的稀释和定期排空, 以及膀胱上皮表面影响药物渗透的膀胱通透性屏障 (bladder permeability barrier, BPB) 等原因, 在膀胱内灌注化疗药物仍然存在药物渗透少、滞留时间短、作用不可持续和不能缓释等问题^[21]。因此, 对更有效的治疗的需求尚未得到满足, 临床工作中需要其他技术来提高膀胱癌的治疗效率。

2 膀胱癌新型治疗技术及进展

2.1 免疫治疗

免疫治疗近年来发展迅速。膀胱癌的高突变负荷使其对免疫治疗敏感, 尤其是检查点抑制剂、抗

程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 及其配体 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的单克隆抗体 (单抗)。与常规化疗相比, 基于PD-1/L1单抗的免疫治疗显著提高了晚期膀胱癌的总体生存率^[22]。检查点途径是一种内源性机制, 用于调节自身免疫, 但癌细胞可以利用这一途径来逃避免疫反应^[23]。免疫治疗在体内的作用机制是激活免疫系统来杀伤癌细胞^[24]。自2016年以来, 已有5种检查点抑制剂被批准用于治疗不同疾病阶段的膀胱癌。帕博利珠单抗 (pembrolizumab)、阿替利珠单抗 (atezolizumab) 已被批准作为二线或一线药物, 用于肿瘤在免疫组织化学染色上达到PD-L1表达阈值的, 且不适合接受顺铂治疗的患者^[15]。阿维利尤单抗 (avelumab)、度伐利尤单抗 (durvalumab) 和纳武利尤单抗 (nivolumab) 亦被批准作为二线药物, 这说明其在晚期转移性肿瘤患者中存在明确的临床益处^[25-27]。

现阶段免疫治疗还存在一些有待解决的问题, 比如: ①注射大量的免疫细胞会引发体内产生过量的细胞因子, 造成细胞因子风暴, 影响免疫微环境平衡^[28]。②静脉给药不能准确控制药物在体内的分布, 可引发严重的免疫毒性和全身免疫系统的随机激活^[28]。③免疫治疗可引起免疫相关不良反应, 如癌症反应的短暂抑制等^[29]。

2.2 靶向治疗

成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 是一种受体酪氨酸激酶, 参与细胞的存活、增殖和迁移, 并且是膀胱和上尿路上皮癌的靶标。一项II期临床试验^[30] (BLC2001) 发现, 99名对既往治疗无反应的局部晚期和转移性肿瘤患者口服泛FGFR抑制剂厄达替尼 (erdafitinib) 后, 客观反应率为40%; 据此美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准将其用于肿瘤的二线治疗。值得注意的是, 根据小样本测序研究和癌症基因组图谱数据^[31], FGFR突变在上尿路 (约30%) 比在膀胱 (约14%) 更常见。人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 抑制剂也被批准用于晚期膀胱癌的治疗^[32]。这些都为化疗失败的患者带来了新的希望。

类似地, 抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 利用高度表达的肿瘤蛋白作为药物

递送的靶点^[33]。比如 enfortumab vedotin (简称EV), 使用微管破坏分子甲基澳瑞他汀E (monomethyl auristatin E, MMAE) 与抗nectin-4抗体相连。一项II期单组临床试验^[34] (EV-201) 证明, 在接受化疗和免疫治疗后进展的患者中, 客观缓解率为44%; 因此FDA批准EV用于适应证为铂类化疗、PD-1/L1抗体治疗后复发局部晚期转移性尿路上皮癌。

2.3 光动力疗法

动力疗法是在不损害正常细胞或组织的同时对病变细胞或组织实施治疗, 是一种有效的癌症治疗方法^[35]。其中最为经典的光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 利用光作为时空上可控的外部触发来激活光敏剂 (photosensitizer, PS), 产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 诱导异常细胞死亡^[36]。根据这一机制, 研究人员使用可见光激活的光敏剂成功使得大鼠的恶性肿瘤缩小^[37]。在这项研究之后, PDT得到了广泛的发展, 并被证实对各种癌症具有治疗效果。遗憾的是, 尽管文献中已经描述了各种光敏剂, 主要包括卟啉、二氢卟吩和酞菁, 及其衍生物, 但是被批准用于膀胱癌临床应用的光敏剂数量有限。目前, 只有Photofrin、Levulan和Deuteporfin被FDA批准用于浅表性膀胱癌。

然而, 光敏剂引起的长时间药物代谢和皮肤光敏性增加可能引起皮肤毒性, 因此需要延长避光时间。此外, 传统光敏剂的肿瘤选择性差也使PDT对膀胱癌的临床应用受到限制。卟吩姆钠-PDT可损伤膀胱肌层中的邻近组织, 从而导致不可逆的膀胱纤维化和挛缩^[38]。另外, ROS的产生需要充足的氧气。矛盾的是, 大多数恶性肿瘤组织的氧含量低, 而PDT治疗本身会引起缺氧, 最终限制了PDT期间必要氧气的供应。此外, PDT可以通过激活细胞免疫上调PD-L1的表达^[39], 从而导致免疫逃逸。基于上述问题, 在临床指南中PDT还没有被推荐用于膀胱癌治疗。

3 基于纳米技术的膀胱癌治疗方法研究进展及存在问题

纳米医学是将具有独特物理和化学性质的纳米系统应用于生物医学的一门学科。纳米体系的独特性质包括高反应性、小尺寸效应、大比表面积和量子效应^[40]。纳米载体药物递送系统具有很大的转化价值,

因此在许多应用于医学领域的纳米技术中获得关注。纳米颗粒 (nanoparticles, NPs) 的可表面功能化及其携带多种药物或显像剂的能力,使其成为在抗癌领域具有多功能和高选择性的纳米工程系统^[41]。一些纳米药物已经被FDA批准,许多其他药物正在进行临床前和临床试验^[41]。

为增强对膀胱癌细胞特异的杀伤效应,纳米体系经常被赋予一定的靶向性。纳米药物的肿瘤靶向通常通过2种主要机制介导,包括被动靶向和主动靶向^[42-43]。被动靶向机制的发现可以追溯到1986年,当时MATSUMURA和MAEDA^[42]发现了肿瘤的高渗透性,而GERLOWSKI和JAIN^[44]开始探索药物的长滞留性[高渗透强滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR效应)]。主动靶向依赖于具有靶向分子(如抗体或肽)的功能化NPs,其可以增加药物在病理部位的内化。在这种情况下,药物与抗体的比率可以大大超过常规抗体-药物缀合物的比率^[45]。经过设计的纳米颗粒可以通过主动或被动靶向(EPR效应)将药物递送到靶器官内的靶细胞,从而实现癌症的成像、诊断和治疗^[46-47]。

为了应对膀胱癌治疗中的问题,大量研究人员将纳米技术与现有治疗措施结合,许多研究结果显示了纳米技术在膀胱癌治疗中的应用前景。

3.1 基于纳米体系的化疗

目前纳米材料正被用于构建药物递送载体来参与肿瘤治疗。它们通过控制药物释放,延长药物作用时间,减少不良反应,并通过包裹多种药物实现联合治疗,最终提高膀胱癌灌注化疗的疗效^[48]。

ZHENG等^[49]通过将载有吉西他滨的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒(gemcitabine-loaded poly lactic-co-glycolic acid nanoparticles, PLGA-G)装载到膀胱癌细胞来源的膜伪装纳米颗粒(tumor cell membrane-camouflaged nanoparticles, TM)中,并用十一精氨酸多肽(hendeca-arginine peptide, R11)对其进行修饰,构建了成功的膀胱灌注给药系统;结果显示,R11@TM@PLGA-G膀胱内药物递送系统在小鼠原位膀胱癌模型中有良好的膀胱癌靶向能力和黏液穿透效率,并且可以杀灭多数肿瘤细胞。MULLAPUDI等^[50]设计与靶向人泌尿上皮癌细胞上的CD47受体的txCD47结合人血清白蛋白纳米颗粒(human serum albumin nanoparticles, HNP),并研

究了其用于膀胱癌靶向治疗的潜力;结果表明txCD47-HNP高度靶向膀胱癌细胞,并且可以装载不同的疏水性药物^[50]。通过引入纳米技术,膀胱癌术后膀胱灌注化疗将大大提高治疗效率,降低复发率,提高术后生存率,具有良好的临床应用前景。

3.2 基于纳米体系的免疫治疗

多年来,改变免疫环境的癌症疗法在肿瘤学中占据了重要地位^[51]。从长远来看,开发不良反应少的新方法将是免疫治疗发展过程中的一个重要挑战。纳米载体的出现正是为了应对这一挑战,它可以增加免疫药物的活性,增加特异性,减少不良反应,并保持抗肿瘤作用。

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)已被批准作为肿瘤的新辅助或一线治疗药物^[52]。然而,ICIs产生的耐药性和不良反应会严重降低免疫治疗的疗效^[53-54]。李斯特菌溶素O(Listeriolysin O, LLO)作用于肿瘤细胞,可通过促炎和抗肿瘤免疫反应诱导免疫原性细胞死亡。TERÁN-NAVARRO等^[55]设计了GNP-LLO91-99纳米疫苗,用于提高ICIs疗效。在该研究中,GNP-LLO91-99纳米疫苗对膀胱癌显示出免疫治疗作用。它通过树突状细胞(dendritic cell, DC)及其细胞因子诱导免疫原性凋亡,增加肿瘤中细胞毒性T细胞和DC的数量,并减少免疫抑制细胞的数量^[55]。上述数据说明,纳米颗粒可以增强ICIs的免疫治疗效果,这种纳米平台将是膀胱肿瘤联合免疫治疗的一个有前景的策略。

3.3 基于纳米体系的PDT

PDT是一种治疗恶性肿瘤的有效方法。它使用光作为时间和空间上可控的外部触发来激活PS以产生ROS,从而导致细胞坏死和凋亡^[36]。然而,目前所有经批准的PDT药物都有很大的局限性,限制了其在膀胱癌中的应用。通过将纳米技术与当前的PDT相结合,可以获得更有前景的治疗效果。

PDT药物应用受限的其中一个原因可能是膀胱癌内部呈现缺氧环境,从而降低了PDT疗效^[56]。有人提出在原位通过H₂O₂产生O₂可以增强膀胱癌PDT治疗的效果^[57]。LIN等^[58]报道的HSA-MnO₂-Ce6 NPs是由光敏剂Ce6(二氢卟啉e6)、药物载体蛋白HSA(人血清白蛋白)和MnO₂(二氧化锰)制备的。

当在小鼠模型中全身静脉施用 HSA-MnO₂-Ce6 NPs 时, 原位肿瘤中产生了大量的 O₂, 并且当将该 NPs 用于原位膀胱癌 PDT 治疗时, 小鼠寿命显著延长, 提高了 PDT 的治疗效果^[58]。因此, 这种 NPs 可以作为一种有前景的纳米平台, 用于提高 PDT 疗效和减轻不良反应。

3.4 基于纳米体系的基因治疗

由于传统的治疗策略缺乏对肿瘤细胞的特异性靶向, 近年来基因治疗已成为癌症治疗中的热点^[59]。基因治疗指的是将核酸输送到肿瘤细胞或用来调节免疫反应。然而, 如何将干扰小 RNA (small interfering RNA, siRNA) 或微 RNA (microRNA, miRNA) 递送到癌细胞仍然是癌症基因治疗的主要挑战^[60-61]。在将纳米技术与基因治疗相结合治疗膀胱癌方面, 膀胱内 NPs 获得大量关注。

SHAHIDI 等^[62] 将 miR-34a/SIPD-L1 装载在用 PLGA 和 c (RGDfK) 肽修饰的介孔二氧化硅 NPs (mesoporous silica nanoparticle, MSN) [c (RGDfK)-MSN NPs] 上, 用于膀胱癌的靶向治疗。实验表明随着 miRNAs 和 siRNAs 释放, 沉默的 PD-L1 和过表达的 miR-34a 下调 CD44 的表达, 该 NPs 能有效抑制膀胱肿瘤细胞的生长, 且不良反应不明显^[62]。这种纳米载体系统能提高膀胱癌靶向性, 促进了膀胱癌疗效的提高。

YU 等^[59] 通过长度相对均匀的合成温石棉纳米管 (synthetic chrysotile nanotubes, SCNTs) 递送 si-circPRMT5, 实验表明 SCNTs/si-circPRMT5 能高度负载 si-circPRMT5, 并能诱导 circPRMT5 过表达的膀胱癌细胞发生 circPRMT5 沉默, 且具有靶向性和序列特异性, 最终有效抑制肿瘤生长、抑制转移并延长生存期。这种 NPs 将为我们提供一种通过靶向 siRNAs 来治疗癌症的通用方法。

3.5 基于纳米体系的联合治疗

目前, 任何单一的膀胱癌治疗方法都很难取得特别好的效果, 因此很多课题组正在研究更多的联合治疗方法。作为新技术的纳米医学, 可以很好地结合 2 种甚至 3 种治疗模式, 从而提高膀胱癌的疗效。目前的首选是将光热疗法与其他治疗方式相结合。

化学动力疗法 (chemodynamic therapy, CDT) 已广泛替代光热疗法 (photothermal therapy,

PTT)^[63]。然而, 由于 H₂O₂ 浓度的限制, 在肿瘤治疗中, 单独使用 CDT 很难比常规化疗药物有更大的优势^[64]。CHEN 等^[65] 设计了 GOx@MBSA-PPy-MnO₂ NPs, 它可以结合 PTT 和葡萄糖诱发的 CDT 来改善膀胱癌的治疗。首先, 封装在该 NPs 中的聚吡咯 (polypyrrole, PPy) 被激发以产生热能用于热消融; 然后葡萄糖氧化酶 (glucose oxidase, GOx) 催化肿瘤组织中的葡萄糖产生大量 H₂O₂ 和葡萄糖酸, 促进了 Mn²⁺ 离子的释放; 最后, 释放的 Mn²⁺ 离子不仅可以催化细胞产生 H₂O₂, 通过类芬顿反应产生毒性羟基自由基 (·OH), 还可以释放 O₂ 来缓解肿瘤缺氧环境^[65]。体内外实验^[65] 结果表明, 通过将 PTT 与葡萄糖诱发的 CDT 和缓解肿瘤缺氧相结合, 实现了更好的膀胱癌消融。因此, 用这种 NPs 将 PTT 和 CDT 等结合起来, 可以为联合治疗的进一步发展提供建设性的思路。

4 总结和展望

膀胱癌是一种常见的恶性肿瘤, 发病率和死亡率都很高。膀胱癌有多种治疗方法, 但每种方法在临床应用中都具有一定的局限性, 因此许多研究人员通过将纳米技术应用于当前的治疗方法来提高治疗效果。新型多模态诊疗需要多学科交叉, 如硬件膀胱镜的改进等。临床上亟需新的膀胱癌治疗方法, 尤其是提升膀胱癌的特异性诊断和治疗方法。

随着纳米材料和纳米科技的发展, 经过设计的 NPs 可以通过主动或被动靶向 (EPR 效应) 将药物递送到靶器官内的靶细胞, 从而实现癌症的成像、诊断和治疗。因此, 纳米技术在膀胱癌治疗中的应用将非常有前景, 值得进一步探索。

尽管纳米技术在各种动物实验中取得了巨大成功, 但由于人类疾病和动物模型之间存在差异性, 动物研究不能直接转化为人类临床研究。主要的挑战将是纳米毒性、伦理问题。由于这些 NPs 经过多次修饰, 这些具有复杂组成的 NPs 在进入人体时可能会产生难以预料的安全问题。如果 NPs 用于临床试验, 将需要物理药剂学原理等基础理论研究指导, 由此产生的巨大成本和技术问题将是另一个挑战。因此, 研究人员需要通力合作将纳米技术的动物研究转向临床研究。相信未来会有更多的纳米技术应用到膀胱癌的诊断和治疗中, 大大提高膀胱癌的诊治效果。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

杨晨凯参与论文构思并撰写论文初稿, 李威和沈兵指导文章撰写思路, 曹向乾、何磊、李圣洲负责论文审阅和修订。所有作者都阅读并同意最终稿件的提交。

YANG Chenkai contributed to the conceptualization of the paper and drafted the initial manuscript. LI Wei and SHEN Bing provided guidance on the writing approach. CAO Xiangqian, HE Lei, and LI Shengzhou were responsible for reviewing and revising the paper. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-08-10
- Accepted: 2023-11-20
- Published online: 2023-12-28

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.
- [2] TEOH J Y, HUANG J, KO W Y, et al. Global trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita[J]. *Eur Urol*, 2020, 78(6): 893-906.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [4] CHEN W. Cancer statistics: updated cancer burden in China[J]. *Chin J Cancer Res*, 2015, 27(1): 1.
- [5] AMIN H A A, KOBALSI M H, SAMIR R M. Schistosomiasis and bladder cancer in Egypt: truths and myths[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(23): 4023-4029.
- [6] MOCH H, CUBILLA A L, HUMPHREY P A, et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(1): 93-105.
- [7] BOUCHELOUCHE K. Diagnostic applications of nuclear medicine: kidney and bladder cancer[M/OL]//STRAUSS H W, MARIANI G, VOLTERRANI D, et al. *Nuclear Oncology*. Cham: Springer International Publishing, 2017: 839-881[2023-08-09]. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26236-9_20.
- [8] BARTON M K. High morbidity and mortality found for high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(6): 371-372.
- [9] BABJUK M, BÖHLE A, BURGER M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(3): 447-461.
- [10] LIU B, GAO X, HAN B, et al. Mouse model to explore the therapeutic effect of nano-doxorubicin drug delivery system on bladder cancer[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2021, 21(2): 914-920.
- [11] DOHERTY A P, TRENDELL-SMITH N, STIRLING R, et al. Perivesical fat necrosis after adjuvant intravesical chemotherapy[J]. *BJU Int*, 1999, 83(4): 420-423.
- [12] MESSING E M, TANGEN C M, LERNER S P, et al. Effect of intravesical instillation of gemcitabine vs saline immediately following resection of suspected low-grade non-muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence: SWOG S0337 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(18): 1880-1888.
- [13] LAMM D L, BLUMENSTEIN B A, CRISSMAN J D, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma *in situ* transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study[J]. *J Urol*, 2000, 163(4): 1124-1129.
- [14] PETTENATI C, INGERSOLL M A. Mechanisms of BCG immunotherapy and its outlook for bladder cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(10): 615-625.
- [15] LENIS A T, LEC P M, CHAMIE K, et al. Bladder cancer: a review[J]. *JAMA*, 2020, 324(19): 1980-1991.
- [16] WITJES J A, BABJUK M, BELLMUNT J, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer: an international collaborative multistakeholder effort: under the auspices of the EAU-ESMO guidelines committees[J]. *Eur Urol*, 2020, 77(2): 223-250.
- [17] ALFRED W J, MAX B H, CARRIÓN A, et al. European association of urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2023 guidelines[J]. *Eur Urol*, 2024, 85(1): 17-31.
- [18] PLOUSSARD G, DANESHMAND S, EFSTATHIOU J A, et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(1): 120-137.
- [19] CANIL C. Bladder cancer[M/OL]//ENNA S J, BYLUND D B. *xPharm: the comprehensive pharmacology reference*. Amsterdam: Elsevier, 2007: 1-4[2023-08-09]. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.60818-9>.
- [20] BAJORIN D F, WITJES J A, GSCHWEND J E, et al. Adjuvant nivolumab *versus* placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(22): 2102-2114.
- [21] SARFRAZ M, QAMAR S, REHMAN M U, et al. Nano-formulation based intravesical drug delivery systems: an overview of versatile approaches to improve urinary bladder diseases[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1909.
- [22] VAN DER HEIJDEN M S, LORIOT Y, DURÁN I, et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a long-term overall survival and safety update from the phase 3 IMvigor211 clinical trial[J]. *Eur Urol*, 2021, 80(1): 7-11.
- [23] DONIN N M, LENIS A T, HOLDEN S, et al. Immunotherapy for the treatment of urothelial carcinoma[J]. *J Urol*, 2017, 197(1): 14-22.
- [24] LI Q, LIU Y, HUANG Z, et al. Triggering immune system with nanomaterials for cancer immunotherapy[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 878524.
- [25] SHARMA P, RETZ M, SIEFKER-RADTKE A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 312-322.
- [26] POWLES T, O'DONNELL P H, MASSARD C, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(9): e172411.
- [27] APOLO A B, INFANTE J R, BALMANOUKIAN A, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase 1b study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2117-2124.
- [28] PREDINA J, ERUSLANOV E, JUDY B, et al. Changes in the local tumor microenvironment in recurrent cancers may explain the failure of vaccines after surgery[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110

- (5): E415-E424.
- [29] MILLING L, ZHANG Y, IRVINE D J. Delivering safer immunotherapies for cancer[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 114: 79-101.
- [30] LORIOT Y, NECCHI A, PARK S H, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 338-348.
- [31] ROBINSON B D, VLACHOSTERGIOS P J, BHINDER B, et al. Upper tract urothelial carcinoma has a luminal-papillary T-cell depleted contexture and activated FGFR3 signaling[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2977.
- [32] SHENG X, YAN X, WANG L, et al. Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 43-51.
- [33] SARFATY M, ROSENBERG J E. Antibody-drug conjugates in urothelial carcinomas[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(2): 13.
- [34] ROSENBERG J E, O'DONNELL P H, BALAR A V, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29): 2592-2600.
- [35] HU H, FENG W, QIAN X, et al. Emerging nanomedicine-enabled/enhanced nanodynamic therapies beyond traditional photodynamics[J]. *Adv Mater*, 2021, 33(12): e2005062.
- [36] INOUE K. 5-Aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for bladder cancer[J]. *Int J Urol*, 2017, 24(2): 97-101.
- [37] DIAMOND I, MCDONAGH A, WILSON C, et al. Photodynamic therapy of malignant tumours[J]. *Lancet*, 1972, 300(7788): 1175-1177.
- [38] LEE J Y, DIAZ R R, CHO K S, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for recurrent, high grade nonmuscle invasive bladder cancer refractory or intolerant to bacille Calmette-Guérin immunotherapy[J]. *J Urol*, 2013, 190(4): 1192-1199.
- [39] XIONG W, QI L, JIANG N, et al. Metformin liposome-mediated PD-L1 downregulation for amplifying the photodynamic immunotherapy efficacy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(7): 8026-8041.
- [40] WANG L, YANG D, LV J Y, et al. Application of carbon nanoparticles in lymph node dissection and parathyroid protection during thyroid cancer surgeries: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 1247-1260.
- [41] SHI J J, KANTOFF P W, WOOSTER R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(1): 20-37.
- [42] MATSUMURA Y, MAEDA H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs[J]. *Cancer Res*, 1986, 46(12 Pt 1): 6387-6392.
- [43] MI P, CABRAL H, KATAOKA K. Ligand-installed nanocarriers toward precision therapy[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(13): e1902604.
- [44] GERLOWSKI L E, JAIN R K. Microvascular permeability of normal and neoplastic tissues[J]. *Microvasc Res*, 1986, 31(3): 288-305.
- [45] KULKARNI A, CHANDRASEKAR V, NATARAJAN S K, et al. A designer self-assembled supramolecule amplifies macrophage immune responses against aggressive cancer[J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(8): 589-599.
- [46] DE LA TORRE P, PÉREZ-LORENZO M J, ALCÁZAR-GARRIDO Á, et al. Cell-based nanoparticles delivery systems for targeted cancer therapy: lessons from anti-angiogenesis treatments[J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 715.
- [47] LI X, CHEN L, LUAN S, et al. The development and progress of nanomedicine for esophageal cancer diagnosis and treatment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 873-885.
- [48] XU X, LIU K, JIAO B, et al. Mucoadhesive nanoparticles based on ROS activated gambogic acid prodrug for safe and efficient intravesical instillation chemotherapy of bladder cancer[J]. *J Control Release*, 2020, 324: 493-504.
- [49] ZHENG B, LIU Z, WANG H, et al. R11 modified tumor cell membrane nanovesicle-camouflaged nanoparticles with enhanced targeting and mucus-penetrating efficiency for intravesical chemotherapy for bladder cancer[J]. *J Control Release*, 2022, 351: 834-846.
- [50] MULLAPUDI S S, RAHMAT J N, MAHENDRAN R, et al. Tumor-targeting albumin nanoparticles as an efficacious drug delivery system and potential diagnostic tool in non-muscle-invasive bladder cancer therapy[J]. *Nanomedicine*, 2022, 46: 102600.
- [51] AKGÜL A, AHMED N, RAZA A, et al. A fractal fractional model for cervical cancer due to human papillomavirus infection[J]. *Fractals*, 2021, 29(5): 2140015.
- [52] SPRANGER S, GAJEWSKI T F. Impact of oncogenic pathways on evasion of antitumor immune responses[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(3): 139-147.
- [53] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J A, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2017, 168(4): 707-723.
- [54] KLEMM F, MAAS R R, BOWMAN R L, et al. Interrogation of the microenvironmental landscape in brain tumors reveals disease-specific alterations of immune cells[J]. *Cell*, 2020, 181(7): 1643-1660. e17.
- [55] TERÁN-NAVARRO H, ZEOLI A, SALINES-CUEVAS D, et al. Gold glyconanoparticles combined with 91-99 peptide of the bacterial toxin, listeriolysin O, are efficient immunotherapies in experimental bladder tumors[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(10): 2413.
- [56] HUNTER B A, EUSTACE A, IRLAM J J, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α predicts benefit from hypoxia modification in invasive bladder cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(3): 437-443.
- [57] MARTINEZ-OUTSCHOORN U E, LIN Z, TRIMMER C, et al. Cancer cells metabolically "fertilize" the tumor microenvironment with hydrogen peroxide, driving the Warburg effect: implications for PET imaging of human tumors[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(15): 2504-2520.
- [58] LIN T, ZHAO X, ZHAO S, et al. O₂-generating MnO₂ nanoparticles for enhanced photodynamic therapy of bladder cancer by ameliorating hypoxia[J]. *Theranostics*, 2018, 8(4): 990-1004.
- [59] YU C, ZHANG Y, WANG N, et al. Treatment of bladder cancer by geoinspired synthetic chrysotile nanocarrier-delivered circPRMT5 siRNA[J]. *Biomater Res*, 2022, 26(1): 6.
- [60] CHEN Y, GAO D Y, HUANG L. *In vivo* delivery of miRNAs for cancer therapy: challenges and strategies[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 81: 128-141.
- [61] SHEN H, SUN T, FERRARI M. Nanovector delivery of siRNA for cancer therapy[J]. *Cancer Gene Ther*, 2012, 19(6): 367-373.
- [62] SHAHIDI M, ABAZARI O, DAYATI P, et al. Multicomponent siRNA/miRNA-loaded modified mesoporous silica nanoparticles targeted bladder cancer for a highly effective combination therapy[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 949704.
- [63] ZHANG L, WAN S S, LI C X, et al. An adenosine triphosphate-responsive autocatalytic Fenton nanoparticle for tumor ablation with self-supplied H₂O₂ and acceleration of Fe³⁺/Fe²⁺ conversion[J]. *Nano Lett*, 2018, 18(12): 7609-7618.
- [64] TANG Z, ZHANG H, LIU Y, et al. Antiferromagnetic pyrite as the tumor microenvironment-mediated nanopatform for self-enhanced tumor imaging and therapy[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(47). doi: 10.1002/adma.201701683.
- [65] CHEN W H, YU K J, JHOU J W, et al. Glucose/glutathione Co-triggered tumor hypoxia relief and chemodynamic therapy to enhance photothermal therapy in bladder cancer[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(10): 7485-7496.

[本文编辑] 包玲