

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.19.001
文章编号: 1005-8982 (2023) 19-0001-06

专家述评

靶向溶酶体治疗肿瘤的策略探讨

盛基尧, 李泳陟, 张学文

(吉林大学第二医院 肝胆胰外科, 吉林 长春 130000)



专家简介 盛基尧, 中共党员, 吉林大学第二医院肝胆胰外科副主任。医学博士、副主任医师、副教授。近年来发表SCI收录论文20余篇, 在《中华外科杂志》等核心期刊共发表论文10余篇, 作为主要完成人获得吉林省教学成果特等奖1项, 吉林省科技进步奖一等奖1项。主持国家自然科学基金等国家级课题2项。入选中国普通外科青年学者攀登计划、中华消化外科菁英荟、吉林省青年科技人才托举工程。任《Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International》杂志青年编委, 《肝胆胰外科杂志》及《肝癌电子杂志》通信编委, 中国研究型医院学会普外科分会青年委员等。

摘要: 溶酶体是细胞的代谢枢纽和信号平台, 更重要的是溶酶体在肿瘤细胞增殖、转移和耐药性等方面都发挥着重要作用。近年来, 有关靶向溶酶体治疗肿瘤的研究越来越多, 这其中重要的机制是当溶酶体受到细胞内外刺激时, 会发生溶酶体膜透化, 严重的溶酶体膜透化会导致溶酶体依赖性细胞死亡。相较于化疗药物, 纳米药物具有更高的特异性和更少的副作用。该文将着重介绍纳米药物通过靶向诱导溶酶体发生溶酶体膜透化治疗肿瘤的进展, 旨在为溶酶体相关肿瘤治疗的研究提供参考。

关键词: 溶酶体; 纳米药物; 溶酶体膜透化; 肿瘤治疗

中图分类号: R730.5

文献标识码: A

Discussion on targeted lysosome therapy for cancer

Sheng Ji-yao, Li Yong-zhi, Zhang Xue-wen

(Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Jilin University Second Hospital,
Changchun, Jilin 130000, China)

Abstract: Lysosomes serve as critical hubs of cellular metabolism and signaling pathways. Importantly, they play pivotal roles in various aspects of cancer cells, including proliferation, metastasis, and drug resistance. In recent years, research on targeted lysosome therapy for cancer has been on the rise. One significant mechanism involves lysosome membrane permeabilization (LMP) triggered by internal or external stimuli, leading to lysosome-dependent cell death. Compared to conventional chemotherapy, nanomedicines offer higher specificity and fewer side effects. This article will focus on the progress in using nanomedicines to induce lysosomal membrane permeabilization as a targeted therapy for cancer. The aim is to provide insights and references for research in lysosome-related cancer treatments.

Keywords: lysosomes; nanomedicines; lysosomal membrane permeabilization; cancer treatment

收稿日期: 2023-08-30

[通信作者] 张学文, E-mail: zhangxw@jlu.edu.cn

化疗是肿瘤治疗的重要手段之一,然而随着癌细胞基因组的不断更新和化学药物耐药性的增加,很多抗癌药物的疗效正在逐渐下降^[1]。通过基础研究,人们发现了许多与化疗耐药相关的信号通路,并期待通过靶向这些通路来逆转化疗耐药,取得一定的临床获益^[2-4]。除此之外,越来越多的研究将化疗耐药聚焦在细胞器水平。以化疗药物顺铂为例,人们发现,线粒体、溶酶体、内质网等细胞器均参与肿瘤细胞对顺铂的抵抗作用^[5-7]。其中,溶酶体作为细胞分解代谢的平台和枢纽,在肿瘤细胞的增殖、转移潜力和耐药性等方面发挥着重要作用^[7]。相关研究表明,可以通过破坏溶酶体膜的完整性,诱导溶酶体膜透化(lysosomal membrane permeabilization, LMP),释放螯合于溶酶体内的顺铂,从而增强顺铂的细胞毒性作用,减轻肿瘤细胞对顺铂的抵抗^[8]。除此之外,LMP还可以释放溶酶体内部的水解酶和酸性物质,导致细胞成分的分解和细胞坏死。这种细胞死亡方式叫作溶酶体依赖性细胞死亡(lysosome dependent cell death, LDCD)^[9]。综上所述,靶向癌细胞的溶酶体是一种十分有前途的抗肿瘤策略。纳米药物被认为是癌症治疗最有前途的工具之一。相较于常规化疗药物,纳米药物不仅有更好的药代动力学和药效学特征,更有着良好的靶向性和多功能性^[10]。目前,已经开发出了众多靶向肿瘤溶酶体的纳米药物,本文将着重介绍纳米药物诱导发生LMP的策略。

1 LMP与肿瘤死亡

溶酶体是单膜细胞器,其主要功能是降解来自细胞内外的物质^[11]。溶酶体含有多种水解酶,包括蛋白酶、脂肪酶、核酸酶、糖苷酶等,这些酶类在相对较低的pH条件下显示出最佳的活性^[12-13]。溶酶体的酸性环境(pH≤5)由V型ATPase维持,其将氢离子从细胞质泵入溶酶体腔内^[14]。同时,溶酶体膜上有特定的膜蛋白如LAMP-1和LAMP-2,这些高度糖基化的蛋白能够形成保护性的糖萼,所以才能使溶酶体膜免受酸性水解酶的影响^[15-16]。

在发现溶酶体后不久,有研究提出了“自杀袋假说”,该假说认为,细胞破坏和死亡是由溶酶体膜不稳定后,溶酶体水解酶释放到细胞质中引起的^[17-18]。尽管这一观点曾受到作者本人的质疑,

但现在看来,溶酶体在生理和病理条件下的细胞凋亡和死亡中都起着关键作用。最常见的涉及溶酶体的细胞死亡途径叫作LDCD。这种细胞死亡方式的主要特征是LMP。LMP的定义是溶酶体膜受到细胞内外因素的刺激发生的膜损伤,导致溶酶体内容物释放到细胞质中^[19-20]。其中,较重的LMP可以导致组织蛋白酶的部分和选择性释放,如组织蛋白酶B和D,启动了导致细胞死亡的级联反应^[21-24]。程度更加严重的LMP直接导致溶酶体破裂,细胞质酸性增加,细胞成分不受控制地分解,细胞坏死和死亡^[25]。与正常细胞相比,肿瘤细胞的溶酶体体积更大、数量更多,因此也更脆弱且容易破裂^[26]。此外,肿瘤细胞的溶酶体内酶的水平也更高^[27]。因此,与正常细胞相比,肿瘤细胞溶酶体的形态和生理变化更有利于诱导LMP的发生。随着纳米科技的发展,人们已经研究开发出了许多靶向于溶酶体的纳米药物,并且已经展露出有效的抗肿瘤作用和很少的副作用。本文将介绍这些纳米药物是如何靶向溶酶体并且诱导LMP和LDCD的发生。

2 纳米药物靶向溶酶体

诱导癌细胞发生LMP首先需要将纳米药物准确的靶向于溶酶体。目前的溶酶体靶向策略可以根据材料的结构分为两类:基于小分子和金属络合物的直接靶向策略和依靠纳米材料治疗平台的间接靶向策略。直接靶向策略常用的靶向基团大多数是胺类,胺类的弱碱性使其本身很容易在溶酶体的酸性环境中聚集。这样就可以使纳米药物被细胞内吞后,在溶酶体酸度作用下,驱动到溶酶体内部^[28]。间接靶向策略主要依赖于新型纳米材料的构建,可以设计增加这些纳米药物本身的内在抗肿瘤功效,或者利用其作为纳米载体将常规治疗药物运输到溶酶体中,例如光动力疗法中的光敏剂、光热疗法中的光热剂、化疗药物、放疗中的核素、免疫检查点抑制剂等^[29]。

3 纳米药物诱导LMP

3.1 磁场机械力和磁热疗法

磁场具有无限的组织穿透深度且副作用较小。许多抗肿瘤磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticles,

MNPs) 由于具有良好的生物相容性、丰富的原料和突出的生物效应而被开发出来, 特别是由氧化铁制成的磁性纳米颗粒^[30]。

SHEN 等^[31]合成了掺杂锌的氧化铁纳米颗粒, 并用表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)对其进行修饰, 用于靶向癌细胞。在 15 Hz 和 40 mT 的低频旋转磁场下, 内化的 EGF-MNPs 形成较长的聚集体, 并产生数百个公称压力(pN)的磁机械应力, 显著破坏了溶酶体膜的完整性, 使溶酶体水解酶渗漏到细胞质中, 导致程序性细胞死亡和坏死。LUNOV 等^[32]合成了羧右旋糖酐包被的超顺磁性氧化铁纳米颗粒, 该纳米颗粒能够聚集于肝癌细胞的溶酶体中, 并通过磁机械应力(≥ 700 pN)严重损伤溶酶体, 诱导组织蛋白酶 B 渗漏, 并最终使暴露在高强度(8 T)、短脉宽(≈ 15 μ s)脉冲磁场下的细胞死亡。氧化铁磁性纳米颗粒可以在相对较低的磁场下产生较大的力, 以物理机械力的方式破坏溶酶体膜甚至质膜。这种低频旋转磁场对人体几乎没有副作用, 并且可以大大降低仪器的成本。

除利用磁场力的作用机械性破坏溶酶体膜, 还可以利用纳米粒子在磁场下的产热作用诱导 LMP——溶酶体内磁场热疗。PUCCI 等^[33]构建了 Angiopep-2 功能化的脂基磁性纳米载体(Ang-LMNVs), Angiopep-2 可以靶向在胶质瘤细胞表面高表达的低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(low density lipoprotein receptor-associated protein 1, LRP1), 并促进 Ang-LMNVs 透过血脑屏障。将 Ang-LMNVs 置于交变磁场中, 通过溶酶体内磁场热疗的方法诱导胶质瘤细胞发生 LMP 和死亡。与提高肿瘤整体温度的磁热疗法相比, 溶酶体内磁场热疗只加热溶酶体内的纳米颗粒, 具有更高的生物安全性和环保性。

值得注意的是, 利用磁场治疗的前提是能够发现肿瘤病灶的存在, 才能特异性地使磁场作用于肿瘤。因此, 磁场疗法不能很好地治疗尚未发现的肿瘤病灶。

3.2 光热和光动力疗法

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)和光热疗法(photothermal therapy, PTT)是基于光化学的非侵入性医疗技术, 用于治疗实体瘤等多种疾病^[34-35]。

PDT 的原理是积聚在肿瘤细胞中的光敏剂被适

当波长的光激发, 并将光子能量转移到生物基质上以产生活性氧, 从而导致细胞毒性^[35-36]。LI 等^[37]报道了一种负载光敏剂二氢卟吩 e6(Ce6)/叶酸的支链聚乙烯亚胺-聚乙二醇化钕纳米颗粒(PPCNPs-Ce6/FA)的多功能药物递送系统, 该系统被开发用于 PDT 靶向治疗耐药的乳腺癌。光敏剂二氢卟吩 e6 在纳米载体的递送和叶酸的靶向作用下被细胞摄取, 随后在溶酶体中积累。PPCNPs-Ce6/FA 在近红外照射(660 nm)后产生活性氧, 导致 p-糖蛋白表达降低并发生 LMP。即使超低剂量 PPCNPs-Ce6/FA 也能对细胞产生良好的光毒性。

PTT 通常是用光热剂将照射时的光子能转化为热能, 从而通过热疗杀死癌细胞。LI 等^[38]制备了聚乙二醇修饰的聚多巴胺修饰金纳米星(AuNSs@PDA-PEG)纳米粒子, AuNSs@PDA-PEG 纳米粒子具有较强的近红外吸光度和良好的光稳定性, 在 808 nm 激光照射下表现出良好的光热杀伤性能; 实验表明, AuNSs@PDA-PEG 纳米粒子作用后的 HeLa 细胞在近红外激光照射下可被严重破坏, 其诱导癌细胞死亡的机制涉及线粒体功能障碍、LMP 等。

由于光的物理性质直接决定了治疗的深度和效果, 因此光疗法无法有效穿透体积较大的肿瘤。除此之外, 肿瘤微环境的缺氧状态, 也限制了光动力疗法的效果。

3.3 化学动力学方法

高浓度的活性氧可以与溶酶体膜中的不饱和脂质反应以触发 LMP^[39]。而化学动力学疗法(chemodynamic therapy, CDT)可以利用芬顿型反应产生高度细胞毒性的羟基自由基(\cdot OH), 其是活性最高的活性氧^[40-41]。CDT 只依赖于过氧化氢 H_2O_2 和催化剂, 不需要氧气 O_2 , 也没有外部能量输入。这种独特的活性氧生成模式使 CDT 能够规避肿瘤光动力治疗中缺氧相关的抵抗和光的有限穿透深度的问题^[42-43]。

铜基纳米颗粒作为芬顿反应催化剂可用于酸性环境, 并且比传统的黑色金属材料具有更高的催化速率^[44]。LIN 等^[45]提出在具备氢氧根离子(OH^-)和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的条件下, 通过 H_2O_2 和 Cu^{2+} 结合来制备过氧化铜(CP)纳米粒子。当 CP 进入癌细胞溶酶体后, 在酸性条件下可水解为芬顿反

应催化剂 Cu^{2+} 和 H_2O_2 , 分解产物之间发生芬顿反应, 随后产生高毒性的 $\cdot\text{OH}$, 进而发生 LMP 介导的癌细胞死亡。体内外实验均证实了 CP 纳米粒子的抗癌作用。该方法可以为 CDT 提供大量的外源性 H_2O_2 , 这对维持后续的 LMP 过程至关重要。

为了让铜基纳米可以长时间存在于溶酶体中, 增加 LMP 程度, DENG 等^[46]制备了一系列具有不同 pKa 的过氧化铜纳米药物; 与具有高 pKa 的过氧化铜纳米药物相比, 具有低 pKa (5.2 ~ 6.2) 的过氧化铜纳米药物在溶酶体中的停留时间更长, 数量更多, 并且能增加溶酶体中的活性氧水平和 LMP 程度。

除铜基颗粒外, ARATHI 等^[47]合成了 L-半胱氨酸封盖的氧化锌纳米颗粒, 并将其作用于 A549 细胞, 实验结果表明, L-半胱氨酸封盖的氧化锌纳米颗粒处理后可诱导活性氧生成、降低溶酶体完整性、增加肌动蛋白丝缩聚和组织蛋白酶泄漏, 并呈剂量依赖性。

CDT 同样也存在着不可忽视的问题, 因为许多炎症部位有较高浓度的过氧化氢, 因此, CDT 可能会非特异性地引起炎症部位的 LMP^[48]。

3.4 纳米药物聚集增加渗透压

由于癌细胞的溶酶体体积更大, 更容易受到渗透压的影响, 由此出现了可以诱导溶酶体渗透压差或引起溶酶体形态变化的纳米药物。

BORKOWSKA 等^[49]开发了一系列金纳米颗粒 [(+/-)NPs], 用带正电荷的 N, N, N-三甲基氯化铵 (TMA) 和带负电荷的 11-巯基十一烷酸 (MUA) 以不同的比例修饰, 基于癌细胞和正常细胞之间溶酶体 pH 的差异, 以特异性诱导癌细胞中的 LMP; (+/-) TMA/MUA 比率为 80:20 的 NP 在癌细胞表面聚集, 并通过内吞作用逐渐积聚在内体中, 然后转运到溶酶体, 在溶酶体内进一步组装成有序的 (+/-) NP 聚集体。这些 (+/-) NPs (TMA:MUA = 80:20) 的粒径仅为 5.3 nm, 而在癌症溶酶体中可形成直径 $> 2 \mu\text{m}$ 的聚集体, 最终导致严重的 LMP; 相反, 在正常细胞中, (+/-) NPs 聚集是有限的, 并且其可以通过胞吐作用被排到细胞外, 对正常细胞几乎没有伤害。

除纳米药物本身的聚集可以引起溶酶体肿胀, DENG 等^[50]还设计了一种可以由 H^+ 触发生成气体的纳米系统 (BGNSs@pDA-FA); 该系统由中空的二氧化硅纳米颗粒装载阿霉素, 再用聚多巴胺进行包

被, 最后再将叶酸锚定在纳米系统上; BGNSs@pDA-FA 通过叶酸受体介导的内吞作用被癌细胞内化, 在溶酶体的酸性环境下产生二氧化碳气泡, 使溶酶体肿胀, 提高溶酶体膜通透性, 随后细胞死亡。

3.5 改变溶酶体内 pH 环境

溶酶体内水解酶的活性依赖于溶酶体内的低 pH 环境, 而一些纳米颗粒通过改变溶酶体 pH 环境, 导致溶酶体受损。WU 等^[51]发现了来自速溶咖啡的荧光纳米颗粒对正常大鼠肾和 Caco-2 细胞的细胞毒性, 证明了内化的荧光纳米颗粒可以增加溶酶体 pH 值, 降低溶酶体酶活性, 导致溶酶体功能障碍, 同时也使受体相互作用蛋白激酶 1 (RIPK1) 和受体相互作用蛋白激酶 3 (RIPK3) 在溶酶体中积累; 结果表明, 速溶咖啡中的荧光纳米颗粒可诱导 LMP 并通过坏死性凋亡放大了死亡信号。然而, 荧光纳米颗粒的体内作用有待进一步研究, 对人体的毒性作用尚不清楚。

3.6 影响溶酶体膜鞘磷脂代谢

溶酶体膜的脂质成分包括鞘磷脂和胆固醇, 增加胆固醇水平可保护溶酶体免受 LMP 的侵害, 而鞘磷脂的水解可以使细胞对 LMP 更加敏感^[52]。鞘脂活化蛋白皂苷 C (SapC)-二油酰磷脂酰丝氨酸 (DOPS) 是 SapC 和 DOPS 偶联形成的纳米囊泡。WOJTON 等^[53]提出 SapC-DOPS 治疗神经母细胞瘤和胰腺癌细胞可以导致溶酶体膜上的鞘磷脂分解代谢为神经酰胺, 神经酰胺转化为鞘氨醇, 导致 LMP 和溶酶体功能障碍, 从而诱导细胞死亡。

4 总结与展望

鉴于癌细胞中溶酶体生物学的改变, 靶向溶酶体是一种非常具有前途的抗肿瘤策略。结合纳米药物的优点, 设计靶向溶酶体的纳米材料实验越来越多。然而, 在诱导发生 LMP 的过程中仍然有一些需要解决的问题: 例如热休克蛋白 70 (HSP70) 在恶性肿瘤中过表达, 而 HSP70 位于溶酶体膜上, 可以保护溶酶体膜免受一定程度的刺激^[54]。同时细胞内存在多种溶酶体膜修复途径, 包括转运必需内体分选复合体途径, 磷脂酰肌醇介导的膜交互和脂质转运途径等^[55-56]。这些因素都可以有效降低 LMP 程度, 从而抑制细胞死亡。因此如何利用溶酶体的保护机制, 最大限度地使肿瘤细胞发生不可逆的 LDCD 将

会是未来研究的主要方向。

纳米材料是治疗癌症的有前途的工具, 但仍有许多关键问题需要解决, 例如纳米材料的稳定性、多重耐药的发展和癌细胞功能异常会影响纳米药物的靶向性, 金属基纳米颗粒的代谢毒性问题, 纳米药物系统在体内的定位、生物分布、生物相容性和功效等。纳米药物治疗肿瘤还需要大量的临床前和临床水平上的研究。

参 考 文 献 :

- [1] HAIDER T, PANDEY V, BANJARE N, et al. Drug resistance in cancer: mechanisms and tackling strategies[J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(5): 1125-1151.
- [2] COLEY H M. Mechanisms and strategies to overcome chemotherapy resistance in metastatic breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(4): 378-390.
- [3] CHEN Y T, FENG B, CHEN L B. Update of research on drug resistance in small cell lung cancer chemotherapy[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(8): 3577-3581.
- [4] WIJDEVEN R H, PANG B X, ASSARAF Y G, et al. Old drugs, novel ways out: drug resistance toward cytotoxic chemotherapeutics[J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 28: 65-81.
- [5] AKMAN M, BELISARIO D C, SALAROGLIO I C, et al. Hypoxia, endoplasmic reticulum stress and chemoresistance: dangerous liaisons[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 28.
- [6] O'MALLEY J, KUMAR R, INIGO J, et al. Mitochondrial stress response and cancer[J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(8): 688-701.
- [7] ZHANG Z Q, YUE P F, LU T Q, et al. Role of lysosomes in physiological activities, diseases, and therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 79.
- [8] BAEHR C M, ZHANG L, WU Y, et al. Transformable amyloid-beta mimetic peptide amphiphiles for lysosomal disruption in non-small cell lung cancer[J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121078.
- [9] DOMAGALA A, FIDYT K, BOBROWICZ M, et al. Typical and atypical inducers of lysosomal cell death: a promising anticancer strategy[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2256.
- [10] CHENG Z, LI M Y, DEY R, et al. Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 85.
- [11] de DUVE C, WATTIAUX R. Functions of lysosomes[J]. *Annu Rev Physiol*, 1966, 28: 435-492.
- [12] SHEN H M, MIZUSHIMA N. At the end of the autophagic road: an emerging understanding of lysosomal functions in autophagy[J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(2): 61-71.
- [13] CIRMAN T, ORESIĆ K, MAZOVEC G D, et al. Selective disruption of lysosomes in HeLa cells triggers apoptosis mediated by cleavage of Bid by multiple papain-like lysosomal cathepsins[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(5): 3578-3587.
- [14] MINDELL J A. Lysosomal acidification mechanisms[J]. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74: 69-86.
- [15] SETTEMBRE C, FRALDI A, MEDINA D L, et al. Signals from the lysosome: a control centre for cellular clearance and energy metabolism[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(5): 283-296.
- [16] WARTOSCH L, BRIGHT N A, LUZIO J P. Lysosomes[J]. *Curr Biol*, 2015, 25(8): R315-R316.
- [17] de DUVE C. Exploring cells with a centrifuge[J]. *Science*, 1975, 189(4198): 186-194.
- [18] CLARKE P G H. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms[J]. *Anat Embryol (Berl)*, 1990, 181(3): 195-213.
- [19] BOYA P, KROEMER G. Lysosomal membrane permeabilization in cell death[J]. *Oncogene*, 2008, 27(50): 6434-6451.
- [20] REPNIK U, HAFNER ČESEN M, TURK B. Lysosomal membrane permeabilization in cell death: concepts and challenges[J]. *Mitochondrion*, 2014, 19 Pt A: 49-57.
- [21] TERMAN A, KURZ T, GUSTAFSSON B, et al. Lysosomal labilization[J]. *IUBMB Life*, 2006, 58(9): 531-539.
- [22] AITS S, JÄÄTTELÄ M. Lysosomal cell death at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 9): 1905-1912.
- [23] BOYA P. Lysosomal function and dysfunction: mechanism and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17(5): 766-774.
- [24] GÓMEZ-SINTES R, LEDESMA M D, BOYA P. Lysosomal cell death mechanisms in aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 32: 150-168.
- [25] SERRANO-PUEBLA A, BOYA P. Lysosomal membrane permeabilization in cell death: new evidence and implications for health and disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1371(1): 30-44.
- [26] MA Z, LI J, LIN K, et al. Pharmacophore hybridisation and nanoscale assembly to discover self-delivering lysosomotropic new-chemical entities for cancer therapy[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4615.
- [27] SERRANO-PUEBLA A, BOYA P. Lysosomal membrane permeabilization as a cell death mechanism in cancer cells[J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(2): 207-215.
- [28] LI Z, ZOU J H, CHEN X Y. In response to precision medicine: current subcellular targeting strategies for cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(21): e2209529.
- [29] JOHNSON D B, NEBHAN C A, MOSLEHI J J, et al. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(4): 254-267.
- [30] SOETAERT F, KORANGATH P, SERANTES D, et al. Cancer therapy with iron oxide nanoparticles: agents of thermal and immune therapies[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 163-164: 65-83.
- [31] SHEN Y J, WU C Y, UYEDA T Q P, et al. Elongated nanoparticle aggregates in cancer cells for mechanical destruction with low frequency rotating magnetic field[J]. *Theranostics*, 2017, 7(6): 1735-1748.
- [32] LUNOV O, UZHYTCHAK M, SMOLKOVÁ B, et al. Remote

- actuation of apoptosis in liver cancer cells via magneto-mechanical modulation of iron oxide nanoparticles[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12): 1873.
- [33] PUCCI C, de PASQUALE D, MARINO A, et al. Hybrid magnetic nanovectors promote selective glioblastoma cell death through a combined effect of lysosomal membrane permeabilization and chemotherapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(26): 29037-29055.
- [34] JOSEFSEN L B, BOYLE R W. Unique diagnostic and therapeutic roles of porphyrins and phthalocyanines in photodynamic therapy, imaging and theranostics[J]. *Theranostics*, 2012, 2(9): 916-966.
- [35] DOLMANS D E J G J, FUKUMURA D, JAIN R K. Photodynamic therapy for cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(5): 380-387.
- [36] JUARRANZ A, JAÉN P, SANZ-RODRÍGUEZ F, et al. Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications[J]. *Clin Transl Oncol*, 2008, 10(3): 148-154.
- [37] LI H, LIU C, ZENG Y P, et al. Nanoceria-mediated drug delivery for targeted photodynamic therapy on drug-resistant breast cancer[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(46): 31510-31523.
- [38] LI Y, WANG X L, YANG D W, et al. Polydopamine-coated gold nanostars for near-infrared cancer photothermal therapy by multiple pathways[J]. *J Mater Sci*, 2019, 54(18): 12036-12048.
- [39] HUANG L W, LUO Y P, SUN X, et al. An artemisinin-mediated ROS evolving and dual protease light-up nanocapsule for real-time imaging of lysosomal tumor cell death[J]. *Biosens Bioelectron*, 2017, 92: 724-732.
- [40] LIN L S, SONG J B, SONG L, et al. Simultaneous fenton-like ion delivery and glutathione depletion by MnO₂-based nanoagent to enhance chemodynamic therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(18): 4902-4906.
- [41] RANJI-BURACHALOO H, GURR P A, DUNSTAN D E, et al. Cancer treatment through nanoparticle-facilitated Fenton reaction[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(12): 11819-11837.
- [42] KIM J, CHO H R, JEON H, et al. Continuous O₂-evolving MnFe₂O₄ nanoparticle-anchored mesoporous silica nanoparticles for efficient photodynamic therapy in hypoxic cancer[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(32): 10992-10995.
- [43] LI X S, LEE D, HUANG J D, et al. Phthalocyanine-assembled nanodots as photosensitizers for highly efficient type I photoreactions in photodynamic therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(31): 9885-9890.
- [44] ZHAO Y, CHEN B Q, KANKALA R K, et al. Recent advances in combination of copper chalcogenide-based photothermal and reactive oxygen species-related therapies[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(9): 4799-4815.
- [45] LIN L S, HUANG T, SONG J B, et al. Synthesis of copper peroxide nanodots for H₂O₂ self-supplying chemodynamic therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(25): 9937-9945.
- [46] DENG H Z, YANG Z, PANG X Y, et al. Self-sufficient copper peroxide loaded pKa-tunable nanoparticles for lysosome-mediated chemodynamic therapy[J]. *Nano Today*, 2022, 42: 101337.
- [47] ARATHI A, JOSEPH X, AKHIL V, et al. L-cysteine capped zinc oxide nanoparticles induced cellular response on adenocarcinomic human alveolar basal epithelial cells using a conventional and organ-on-a-chip approach[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 211: 112300.
- [48] LIU M, HUANG Q, ZHU Y, et al. Harnessing reactive oxygen/nitrogen species and inflammation: nanodrugs for liver injury[J]. *Mater Today Bio*, 2022, 13: 100215.
- [49] BORKOWSKA M, SIEK M, KOLYGINA D V, et al. Targeted crystallization of mixed-charge nanoparticles in lysosomes induces selective death of cancer cells[J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(4): 331-341.
- [50] DENG Z L, TANG M H, ZHAO L, et al. Targeted H⁺-triggered bubble-generating nanosystems for effective therapy in cancer cells[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 160: 207-214.
- [51] WU Y Y, WANG N Y, SONG X Y, et al. Fluorescence nanoparticles from instant coffee accumulated in lysosome and induced lysosome-dependent cell death via necroptosis-like pathway[J]. *NanoImpact*, 2021, 21: 100290.
- [52] ULLIO C, CASAS J, BRUNK U T, et al. Sphingosine mediates TNF α -induced lysosomal membrane permeabilization and ensuing programmed cell death in hepatoma cells[J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(6): 1134-1143.
- [53] WOJTON J, MEISEN W H, JACOB N K, et al. SapC-DOPS-induced lysosomal cell death synergizes with TMZ in glioblastoma[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 9703-9709.
- [54] KIRKEGAARD T, JÄÄTTELÄ M. Lysosomal involvement in cell death and cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(4): 746-754.
- [55] OLMOS Y. The ESCRT machinery: remodeling, repairing, and sealing membranes[J]. *Membranes (Basel)*, 2022, 12(6): 633.
- [56] TAN J X, FINKEL T. A phosphoinositide signalling pathway mediates rapid lysosomal repair[J]. *Nature*, 2022, 609(7928): 815-821.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 盛基尧, 李泳陟, 张学文. 靶向溶酶体治疗肿瘤的策略探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(19): 1-6.

Cite this article as: SHENG J Y, LI Y Z, ZHANG X W. Discussion on targeted lysosome therapy for cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(19): 1-6.