

纳米材料在皮肤结核病诊疗中的潜在应用

林倩妃, 范书豪, 皮江* (广东医科大学医学技术学院, 广东东莞 523808)



专家简介: 皮江, 副教授, 博士生/硕士生导师, 广东医科大学医学技术学院副院长, 医学检验技术系主任, 广东省高层次人才计划青年拔尖人才, 担任中华医学会结核分会科学研究专业委员会常务委员、临床检验科学技术转化专业委员会委员、世界中医药学会联合会中医药免疫专业委员会理事, 2021年起连续入选全球前2%顶尖科学家榜。长期从事结核免疫研究以开发更有效的结核诊疗新技术, 近年来主持国家自然科学基金面上项目、广东省高层次人才计划、广东省自然科学基金等多个课题, 获批3项国际发明专利、4项中国发明专利, 参编2本英文专著, 以通信(含共同)作者在 *Angew Chem*、*J Nanobiotechnol*、*Acta Biomaterial* 等期刊发表SCI论文20余篇, H指数30, 担任 *Pharmacological Research* 编委及 *IMed*、*Acta Materia Medica*、*Biomaterials Translational* 青年编委。E-mail: jiangpi@gdmu.edu.cn

摘要: 皮肤结核病(CTB)是由结核分枝杆菌(Mtb)直接侵犯皮肤或由其他脏器结核灶内的Mtb扩散感染皮肤引起的传染病, 严重威胁全球公共卫生安全。目前, 传统皮肤结核病诊断与治疗方法存在误诊率高、毒副作用大、易产生耐药性、治疗效果欠佳以及缺乏针对性诊疗方案等问题, 严重阻碍了CTB的有效控制和治疗。为克服这些难题, 研发快速、精确的诊断技术以及安全、高效的治疗方案显得尤为迫切和重要。基于纳米材料的新型技术在医学领域呈现出巨大的潜力和广阔的应用前景。该文综述了基于纳米材料研发的新型检测技术以及新纳米药物所具有的特性在CTB诊断与治疗中的潜在应用。

关键词: 纳米材料; 皮肤结核病; 诊断; 治疗

中图分类号: TB 383; R 529.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2024) 03-0227-14

Potential applications of nanomaterials in diagnosis and treatment of cutaneous tuberculosis

LIN Qian-fei, FAN Shu-hao, PI Jiang* (College of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Cutaneous tuberculosis (CTB) is a contagious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) that invades the skin directly or spreads from tuberculosis foci in other organs, posing a serious threat to global public health security. Currently, traditional diagnostic and treatment strategies for CTB have some issues such as high misdiagnosis rates, significant side effects, susceptibility to drug resistance, suboptimal therapeutic outcomes, and lack of targeted diagnosis and treatment plans, which severely hinder the effective control and treatment of CTB. To overcome these challenges, the development of rapid and accurate diagnostic technologies, as well as safe and effective treatment strategies are particularly urgent and important. Novel technologies based on nanomaterials have shown tremendous potential and broad application prospects in medical fields. This article summarizes the potential applications of new detection technologies developed based on nanomaterials and the characteristics of novel nano-drugs in the diagnosis and treatment of CTB.

Key words: nanomaterials; cutaneous tuberculosis; diagnosis; treatment

皮肤结核病(Cutaneous tuberculosis, CTB)是一种由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)引

起的传染性疾病, 该病菌可以直接侵犯皮肤或通过其他脏器结核灶传播至皮肤。皮肤结构主要分表皮层、

收稿日期: 2024-05-07

基金项目: 国家自然科学基金(82272348), 广东省自然科学基金(2023A1515030195, 2022A1515011223), 广东医科大学学科建设类“临床+基础”专项项目(4SG24010G)

作者简介: 林倩妃(2003-), 女, 在读本科生, E-mail: 1242192175@qq.com

真皮层和皮下组织三层。基底层膜上有黑色素细胞,而且基底层会不断分化,新生细胞向浅层推移,分化为其余各层。CTB病理组织表现多分布在表皮层和真皮层^[1]。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计显示,全球约三分之一的人口存在Mtb感染的风险,尤其在发展中国家和贫困地区等一些欠发展的地方,成人的携带率甚至高达80%^[2]。在结核病(Tuberculosis, TB)病例中,约20%为肺外结核,CTB约占肺外结核1%~2%。由于多数患者在确诊CTB时已进入疾病发展晚期阶段,因此早期发现和及时治疗对于改善预后尤为重要。然而,目前CTB的临床筛查率相对较低^[3],导致了诊断及治疗延误。并且目前临床上治疗CTB仍主要采用针对肺结核病的治疗方案^[4-5],尚无针对CTB感染的局部治疗方案;而传统的抗结核药物治疗周期长、给药频繁、全身性大剂量用药,不良反应较多,患者依从性低,多产生耐药结核菌,所以在CTB的临床治疗中仍存在较多问题。诊断延迟、多重耐药分枝杆菌菌株感染和合并人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV)感染给皮肤结核疾病控制带来了较大的挑战^[6]。因此CTB防治仍是全球主要的公共卫生问题。近年来,随着生物纳米材料的迅速发展,以纳米材料为基础的检测新技术的开发和以纳米颗粒为载体的新纳米药物的研发不断呈现出良好的发展前景。这些创新的检测及治疗的技术方法的发展有望解决传统治疗中的诸多问题,还将在CTB的早期诊断和治疗中发挥巨大作用。本文就基于纳米材料研发的新型检测技术以及新纳米药物所具有的特性在CTB诊断与治疗中的潜在应用作一综述。

1 纳米材料在皮肤结核病诊断过程中的应用

在防治CTB传播的方案中,最为重要的一步就是Mtb的检测。准确的诊断有利于医生了解患者真实的病情,便于及时精准治疗。CTB目前面临的临床主要问题之一是误诊率较高,其中主要原因就是诊断CTB的检查方法有限,缺乏简便快捷、敏感性高的诊断方法。目前临床上CTB的诊断需要结合病史,完善Mtb检查[包括结核菌素皮肤试验(Tuberculin skin test, TST)、结核分枝杆菌涂片、 γ 干扰素释放试验(Interferon gamma release assay, IGRA)和结核分枝杆菌痰基因探针扩增试验等]、结核相关免疫学检测以及组织病理学检查进行诊断。但TST会受卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin Vaccine, BCG)疫苗接种和一些非结核分枝杆菌感染的影响,TST检测阳性不能区分患者是结核感

染还是活动性结核(Active tuberculosis, ATB),单纯的TST检测阴性也不能排除TB^[7]。所有皮肤结核病例均应通过组织病理学和培养确诊,若皮肤结核病灶中未分离出分枝杆菌,还需要进行试验性抗结核治疗以确诊^[8]。结核菌素(Tuberculin Purified Protein Derivative, PPD)试验等免疫学检测仅能证明机体内存在Mtb感染,无法证明皮损的病原学诊断,而且免疫学检测在免疫抑制人群中检测敏感度较低^[9]。除了方法学面临的困境,临床检查中还存在取样难以及患者依从性低等问题。早期的及时诊断在很大程度上可以控制TB的发展,减少后续国家医疗系统的负担。随着生物纳米材料的发展,以生物纳米材料为基础的新型技术可被应用于CTB的早期诊断。生物纳米材料具有强吸附性、高导电率、高稳定性以及良好的光稳定性等特点,在开发不同的Mtb的诊断技术方面具有优良的应用前景。

1.1 荧光纳米探针在皮肤结核病检测中的潜在应用

荧光纳米探针结合了荧光成像和纳米材料的优势,是一种较为先进的生物成像工具。荧光纳米材料常见有金属纳米颗粒等,与传统荧光成像技术使用的有机染料相比,荧光纳米材料具有高量子产率、良好的稳定性和可调节的发射波长等特性^[10]。荧光纳米探针的技术原理涉及纳米材料的荧光特性、荧光增强机制、靶向性和生物相容性的设计、多模态成像技术的结合以及活体成像的应用,这些特性使其在生物医学成像领域具有广泛的应用前景^[11]。

传统的诊断方法如影像学诊断、细菌学诊断、分子诊断和免疫学诊断等存在灵敏度低、步骤复杂、设备笨重等局限性,荧光纳米探针利用其纳米材料的特定光学性质可以提高诊断的灵敏度和准确性,在TB检测的应用中展现了巨大的潜力。有学者研发了一种近红外(Near-infrared, NIR)聚集诱导发光(Aggregation-Induced Emission, AIE)探针,能够快速、准确地识别Mtb,实现TB的即时诊断^[12]。该荧光纳米探针的荧光发射波长位于600~900 nm,属于NIR区域,且这个波段的光具有较小的背景干扰和较强的组织穿透能力,使得该探针能够有效地标记胞内Mtb,提高检测的准确性和敏感性。在实验中该探针显示出了高准确度和高敏感度,痰液样本检测的准确度达到了95.7%,敏感度达到了95.5%,这为TB的高通量诊断和活体诊断提供了可能。

还有研究者根据使用荧光纳米探针检测Mtb的策略开发出针对Mtb复合体(Mycobacterium tuberculosis

complex, MTBC) 特异性标志物如核酸(DNA、RNA)、核酸序列以及特定蛋白质等, 结合荧光染料与识别元件制备可特异性结合 MTBC 标志物的荧光纳米探针, 根据荧光检测设备检测和量化荧光信号确定样本中 Mtb 的存在以及大致数量。这种策略优点是: (1) 高灵敏度, 可以检测到极低浓度的生物标志物, 提高早期诊断的可能性; (2) 分析速度快, 与传统的培养方法相比, 可以在较短的时间内完成检测; (3) 特异性, 通过设计特异性的识别元件, 可以针对特定的病原体或生物标志物, 进行识别, 减少误诊率。

1.1.1 DNA Prabowo 等^[13] 引入了海胆状金纳米 (AuNu) 和金纳米棒 (AuNr) 两种不同的金纳米颗粒 (AuNPs) 结构, 以特异性设计的单链 DNA 探针 (ssDNA) 与 Mtb 的复杂 DNA 结合, 通过使用基于石墨烯的表面等离子体共振 (Surface Plasmon Resonance, SPR) 传感器结合 AuNPs 辅助的 DNA 探测方法来进行 Mtb 检测。该方法利用 AuNPs-ssDNA 探针与石墨烯表面结合, 并通过杂交反应产生可监测的荧光信号。研究表明, 与光滑的 AuNr 相比, 粗糙且多刺状的 AuNu 可以显著增强 DNA 杂交信号, 在毫摩尔水平上达到了出色的检测限 (Limit of detection, LOD), 并且具有很高的特异性。但是该研究所获得的结果都是基于纯 DNA 样本, 不能证明其对于复杂临床样本分析的适用性。基于石墨烯的 SPR 传感器结合 AuNPs 辅助的 DNA 探测方法为 CTB 的快速和高灵敏度检测提供了一种有前景的技术路径, 但该技术需要专业的设备和操作, 仍需进一步的研究和改进以适应更广泛的应用场景。

Hatami 等^[14] 通过研发基于锌氧化物 (ZnO) 和金纳米颗粒 (AuNPs) 纳米复合材料的无标记电化学 DNA 生物传感器来进行 Mtb 的检测。在玻碳电极 (Glassy carbon electrode, GCE) 上电沉积 ZnO, 然后加载 AuNPs 作为第二层, 再将巯基化的探针 DNA 共价结合到 AuNPs 上。利用差分脉冲伏安法 (Differential pulse voltammetry, DPV) 测量目标 DNA 的浓度, 将峰电流的变化 (ΔI_p) 用作分析信号。该无标记生物传感器展示了高选择性、良好的稳定性和重复性, 目标 DNA 的 LOD 为 1.8 pmol/L。与等摩尔浓度的完全匹配 DNA (靶标) 相比, 具有较高的识别能力, 灵敏度高。但是该研究所获得的结果都是基于纯 DNA 样本, 在复杂的临床样本中可能存在多种干扰因素, 影响荧光信号的准确性。虽然 ZnO 具有良好的生物相容性, 但长期或大量使用纳米材料可能还需要进一步评估其生物

相容性和毒理影响。基于 ZnO-AuNPs 纳米复合材料的无标记电化学 DNA 生物传感器为 CTB 的检测提供了一种高灵敏度和高选择性的新方法, 但仍需考虑其在实际应用中的潜在限制和挑战。

Khoder 等^[15] 引入纳米线来开发 TB 纳米生物传感器。将金电极、聚吡咯纳米线 (nw-PPy)、树枝状大分子 PAMAM 和二茂铁以及 DNA 探针相结合, 构建了纳米结构平台。nw-PPy 的性质 (如亲水性、比表面积大以及良好的电子传输能力等^[16]) 显著增加了电化学信号, 基于 18 s^{-1} 出色电子转移速率, 能在不使用放大步骤的情况下增强 DNA 传感, 检测限约为 0.36 amol/L, 灵敏度高。而且该平台具有实时检测的能力, 无需复杂的样本预处理或长时间的分析过程。该生物传感器还被应用于检测 Mtb 的基因组 DNA, 并且能够区分对利福平耐药的 Mtb 突变型。尽管该生物传感器显示出良好的稳定性和重复性, 但在不同的实验条件下可能还需要进一步验证其性能, 在实际应用中还需考虑其存在的潜在问题, 有望为 CTB 的检测提供新的有效检测策略。

1.1.2 RNA Jensen 等^[17] 研发了一种基于荧光适配体的实时方法来量化 Mtb 中 RNA 聚合酶的稳态转录速率, 这种方法通过使用特定的 DNA 模板, 使得在 RNA 聚合酶的作用下生成的 RNA 能够与荧光染料结合, 从而产生荧光增强。通过线性回归分析监测这种荧光信号变化, 研究者能够实时、定量地测量 RNA 的合成速率。该方法可以在微孔板格式中进行, 允许同时测量数百个条件, 还可以实时监测 RNA 的合成, 而且适用于研究不同条件下的转录调控, 包括核苷酸浓度、RNA 聚合酶、DNA 浓度、转录因子和抗生素的影响。虽然该方法可能会受到荧光干扰、仪器校准和技术要求的影响, 但这种基于荧光适配体的检测方法有望在通过量化 Mtb 中的 RNA 聚合酶的转录活性来检测 CTB 中的 Mtb 的浓度, 不失为是一种有较大潜力的用于 CTB 检测的新型策略。

Mtb 在受到宿主衍生的应激时会产生独特的转录调节机制, 比如 Mtb 中的 RNA 聚合酶的转录起始前已被证明表现出相对于大肠杆菌 (*Escherichia coli*, Eco) RNA 聚合酶的不同开放复合物动力学和稳定性^[18]。研究者在研究过程中使用实时荧光实验方法来分析 Mtb RNA 聚合酶在 *rrnAP3* 启动子上的初始转录和启动子逃逸动力学, 结果显示, 与 Eco RNA 聚合酶相比, Mtb RNA 聚合酶在 *rrnAP3* 启动子上显示出更慢的初始核苷酸掺入, 但整体启动子逃逸动力学较

快^[19]。该方法能使用实时荧光技术监测转录过程状态,但是存在体外实验的限制性,不能完全反映体内情况,还需要更多的临床研究进行验证。这项研究通过深入分析Mtb RNA聚合酶的转录动力学,为理解TB的分子机制提供了新的视角,并有望为开发新的CTB诊断策略奠定基础。

1.1.3 核酸序列(IS6110DNA序列) Bai等^[20]开发了一种基于新型电化学检测方法以高灵敏度检测Mtb中IS6110DNA序列的生物传感器。该方法利用金纳米粒子修饰的富勒烯纳米粒子/氮掺杂石墨烯纳米片(Au-nano-C₆₀/NGS)作为信号标签,无需额外的氧化还原分子即可产生信号响应,并通过信号探针(Signal probes, SPs)标记形成示踪标签以实现信号放大。此外,研究还引入了生物素-亲和素系统来固定大量的捕获探针(Capture Probes, CPs),进一步提高了生物传感器的灵敏度。电化学DNA生物传感器显示出从10 fmol/L到10 nmol/L Mtb测定的宽线性范围,LOD为3 fmol/L,灵敏度高。而且该生物传感器还可以将Mtb与其他病原体区分开来,具有高灵敏度、高特异性以及快速响应的优势。更重要的是,它已初步应用于临床检测,并显示出优异的临床样本在聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)中的产物鉴定能力。但该技术的制备可能涉及较高的成本,且在处理临床样本时,还可能需要额外的纯化步骤以去除潜在的干扰物质。总体而言,这种基于Au-nano-C₆₀/NGS信号标签的电化学生物传感器为CTB的早期诊断和监测提供了一种有前景的方法,但仍需进一步研究以优化其性能和降低成本。

检测CTB的分子技术大多都是为了减少培养样本的耗时,通过直接检测样本,希望可以快速得出有效的诊断结果,但往往这些技术都需要复杂的操作过程才能实现。而随着时代技术的快速发展和智能手机的普及化,分子传感检测技术与智能手机的结合为检测技术的发展提供了新方向。基于铜纳米颗粒的纳米探针表现出各种具有吸引力的特点,如高生物相容性、高稳定性、低毒性以及易合成等^[21]。具有高灵敏度的荧

光铜纳米探针可检测经PCR反应后的TB样本,使用富含AT序列的引物可以提高PCR效率,通过形成的DNA模板荧光直接检测到TB靶向IS6110DNA序列,使用dsDNA作为稳定模板,通过与Cu²⁺反应然后用抗坏血酸钠还原、分解出Cu聚集在dsDNA主要凹槽上,形成稳定的Cu-NPs,产生荧光信号。DNA扩增后只需约3 min便可区分荧光信号,最后用智能手机定量成像^[22](如图1)。该技术既省去了纯化步骤,也不需要电泳确认PCR结果,智能手机辅助成像更快捷直观,可以减少荧光分光光度计的需求,节省资源。对于CTB高负担的国家或地区来说,该方法既能简便、快捷地得出检测结果,也能在一定程度上缓解医疗负担,在控制CTB的发展方面上有着良好的前景。

荧光纳米探针作为一种新型的生物传感技术,它们在生物医学等领域的前景被广泛看好,随着技术的进一步发展,其在CTB的检测中展现出了巨大的潜力。该技术能够通过特定的识别元素或分子与Mtb结合,产生荧光信号,从而实现对病原体的高灵敏度和特异性检测。荧光纳米探针的实时监测能力对于评估治疗效果和病情进展至关重要,且作为一种非侵入性检测手段,减少了对患者的不便。此外,该技术还可以与PCR、酶联免疫吸附试验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)等现有技术结合使用,提供更全面的诊断信息,提高诊断的准确性。尽管荧光纳米探针存在研发和生产成本较高的问题,但在大规模应用时可能因为减少了复杂的诊断程序和提高检测效率而具有一定的成本效益。荧光纳米探针在CTB检测中面临的挑战包括探针的稳定性、生物相容性以及复杂生物样本中的性能验证等。未来的研究需要解决这些问题,并开展临床试验以验证其在实际应用中的有效性和安全性。总之,荧光纳米探针有望成为未来CTB诊断的重要工具。

1.2 纳米探针结合表面增强拉曼光谱在皮肤结核病检测中的潜在应用

表面增强拉曼光谱(Surface-enhanced Raman scattering, SERS)是基于拉曼散射的分析技术,通常利

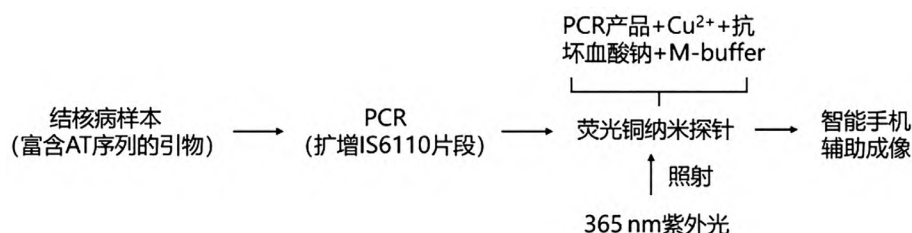


图1 荧光铜纳米探针检测流程图

用金属纳米结构(如金或银)的SPR效应来显著增强拉曼信号。SERS技术能够提供分子的振动光谱,这些光谱可以作为分子的“指纹”,用于识别和分析各种物质,包括生物分子、病毒以及重金属等。相比传统的拉曼光谱, SERS灵敏度高,能够检测到单分子或极少量分子;选择性强,可以提供分子的详细振动信息,有助于区分不同的物质;具有非破坏性,不会改变或损坏被分析的样品;测量快速,适用于实时或快速筛查应用^[23]。随着科学技术的不断发展, SERS技术有着广阔的应用前景。

有研究者使用基于无标记SERS结合机器学习的方法来检测潜伏性结核感染(Latent Tuberculosis Infection, LTBI),通过检测来自泰国东北部的1 000份血浆样本,50%的样本在IGRA中呈阳性。SERS研究是在7×7网格区域上对单独制备的蛋白质标本进行的,测量条件不到10 min即可完成^[24]。研究结果显示,无论样品组和SERS芯片的批次间变化如何, SERS传感器在训练-测试分割分析中准确率达到81%,在所有样品的留一法交叉验证(Leave One Out Cross-Validation, LOOCV)分析中准确率达到75%,在优化样本收集、SERS芯片和数据库后,使用逻辑回归模型分析样品时,准确率能提高到93%。该研究说明了SERS技术具有快速、高灵敏度和特异性的优势,是LTBI筛查的潜在诊断工具,有望成为未来CTB诊断的新途径。

金纳米结构在NIR-II生物窗口中,在可见光到近红外区域具有的可调波长的局部SPR、出色的化学修饰以及高生物相容性^[25],以致于其在传感、光声成像以及药物递送等的应用^[26]越发引人关注。相比NIR-I(750~1 000 nm, >2 cm, 1 Wcm⁻²)生物窗口, NIR-II(1 000~1 350 nm, 1 cm, 0.33 Wcm⁻²)生物窗口有着更好的组织穿透力和最大皮肤允许裸露度^[27-28],所以金纳米材料在NIR-II生物窗口具有的SPR在应用方面有着很大的发展潜力。具有大介孔(约40 nm)的新型金纳米探针(AuNFs)在NIR-II生物窗口中表现出良好的光学性能,有着较强的吸光度和良好的生物相容性,可通过调节自身物理性质来控制其力学行为和光学性能等,在最适波长下产生效应。AuNFs与透明质酸功能化赋予了CD44过表达肿瘤细胞的靶向能力,同时将阿霉素装载在金纳米颗粒中间孔内。AuNFs中存在高密度热点,其表面偶联的4-ATP的拉曼散射可应用于表面增强拉曼成像,可见明显放大的“指纹图谱”^[29]。这些特性使AuNFs在提高检测Mtb技术的灵

敏度和准确性上有着很大的发展潜力。

有研究者使用多层氧化石墨烯(GO)作为间隔物,通过磁控溅射技术在硅基底上沉积银膜,然后通过退火处理将其转化为银纳米颗粒(AgNPs)^[30]。在AgNPs上旋涂GO分散液,再次沉积银膜并进行退火处理,形成多层AgNPs结构。实验研究了三维(3D)纳米结构的SERS性能,发现SERS效应随着AgNPs层数的增加而增加,3D SERS底物的可重复性明显归因于AgNPs层数量的增加。而且通过多层GO作为间隔物,可以在纳米间隙中产生强烈的电磁场增强,从而增强拉曼信号。这种以多层GO为间隔物的3D AgNPs在提高SERS技术性能上有着很大的发展潜力,为快速检测物质分子提供了一种有前景的途径。

鉴于CTB诊断方法存在的各种局限性,临床对可以诊断CTB的高特异性以及高灵敏度的生物标志物有着迫切需求。而外泌体作为含有多种生物活性分子的细胞外囊泡(Extracellular vesicle, EV),其来源广泛,易于在体液中获取且稳定性较好,在细胞间信息传递和机体免疫等生理过程中发挥着重要作用。基于外泌体的液体活检在监测癌症发展方面有着巨大潜力。研究者将低成本的热泳富集方法结合SERS开发出一种新型的无标记生物传感器,该策略可在10 min内将外泌体和金纳米颗粒富集于500 μm的区域中,然后进行正常外泌体和癌细胞外泌体的拉曼信号原位动态监测,具有较高的灵敏度^[31]。

Lee等^[32]开发了一种基于SERS的生物纳米传感平台,用于定量测定外泌体miRNA。其利用等离子体金纳米柱作为SERS基底,通过溶剂暴露下的毛细作用力形成多个热点区域,增强了局部等离子体场的耦合。采用三明治杂交策略,使用两个短的锁核酸(Locked nucleic acid, LNA)探针与miRNA特异性结合,并通过Au-S化学键将LNA捕获探针固定在金纳米柱SERS基底上。通过与传统的定量逆转录聚合酶链反应比较, SERS传感器在检测乳腺癌细胞系中的外泌体miRNA水平方面显示出良好的一致性。并且该传感器能够检测到单核苷酸特异性的miRNA,检测限极低(1 amol/L),线性范围宽,还能够同时检测多种miRNA,为临床应用中的早期癌症检测和癌症复发监测提供了一种新方法。

研究者提出了一种定量且无需标记的外泌体miRNA传感平台,利用基于3D层级等离子体纳米结构的SERS技术来检测尿液外泌体miRNA以诊断前列腺癌(Prostate cancer, PC)^[33]。该技术通过目标互

补的DNA探针与金纳米颗粒(AuNPs)的自组装,以及在目标miRNA存在的情况下与头部聚集的金纳米柱的结合,构建了层级纳米结构。这种结构创造了多个3D等离子体热点,极大地增强了SERS信号。该3D SERS生物传感器实现了对目标miRNAs的10 amol的检测限,灵敏度高且无需任何标记或预处理步骤。通过使用尿液样本进行的临床验证表明,该3D SERS传感器能够基于尿液外泌体miRNA的差异表达水平以高诊断准确性(93%)区分前列腺癌患者和健康对照组。该检测方法利用了先进的纳米技术和SERS生物传感技术,为临床诊断提供了一种高灵敏度和高特异性的新工具。

外泌体在Mtb感染过程中发挥着重要作用,Mtb利用外泌体递送毒性因子和调节宿主免疫反应,使外泌体可作为Mtb感染的潜在生物标志物^[34],通过分类鉴定不同外泌体数据从而诊断TB感染,这种技术在CTB的检测诊断中有着很大的发展潜力。有研究证明,外泌体非编码RNA(如miRNA)可以作为Mtb感染的标志物^[35-37]。Mtb感染的细胞释放的特定miRNA与健康细胞表达不同,为诊断提供潜在标志物。而且外泌体miRNA在体液中稳定性好,较于活检更容易收集,因此被认为是有前景的候选生物标志物。然而,将外泌体非编码RNA作为Mtb感染的无创性诊断手段,仍需要克服包括外泌体提取与纯化方法的优化、以及深入研究其在TB免疫中的具体机制等挑战,但在CTB的检测方面依旧是有着巨大的应用潜力。

精确检测生物标志物水平对检测诊断疾病有着至关重要的作用,而细胞表面蛋白作为生物膜的重要组成部分,可包含多种疾病甚至癌症的重要标志物。研究者通过合成可控的Au@Copper(II)苯-1,3,5-三羧基羧酸酯(Au@Cu-BTC)纳米材料结合SERS的纳米探针,用于细胞膜表面蛋白质的超灵敏多重成像^[38]。该纳米探针可以同时检测多种蛋白质,提高了检测的通量和信息量,并且可以通过靶向修饰特异性识别细胞表面的特定蛋白质,在实验中呈现出良好的多通道成像能力,在检测肿瘤重要标志物中表现出高灵敏度和高精度。该方法在生物传感领域提供了有前景的应用,有望应用于检测CTB中。

研究者开发出一种基于金和银纳米颗粒(Ag@Ag NP)以及磁性纳米颗粒(Magnetic Nanoparticle, MNP)组成的核壳结构结合SERS技术的适体传感器来检测引起胃肠道疾病的主要病原体——空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*, C.jejuni)^[39]。当引入C.jejuni

时,由于适体对细菌表面膜蛋白的高亲和力,会形成“适体-Au@Ag NPs-C.jejuni-适体-MNPs”三明治复合物。该传感器可以在15 min内磁力富集样本,通过比色检测确定C.jejuni是否存在,然后利用SERS定量其浓度。与以往的传感器相比,该传感器检测限低(6 CFU/mL)、线性范围宽($1.8 \times 10^1 \sim 10^8$ CFU/mL)、高选择性和简便性,可以通过肉眼直接区分,不需要额外的仪器设备。尽管在实验室条件下表现出色,但在临床样本中的检测效果可能需要进一步验证。该双模式适体传感器通过使用Au@Ag NPs和MNPs不仅提高了检测的准确性,还通过SERS信号的放大,实现了对C.jejuni的高灵敏度检测,有望应用于CTB的Mtb检测。

基于金属有机框架的核壳结合SERS纳米探针能显著增强拉曼信号,实现单分子水平的高灵敏度检测,过程快速且无需标记,简化了检测流程。该技术能同时检测多种生物活性分子,适合复杂样品分析,对样品无损伤,适合体液等环境检测。然而,存在定量能力有限、复杂样品中分子光谱相似难以区分、SERS纳米探针制备复杂耗时、活性基底成本高等问题,可能影响其大规模应用。尽管如此,SERS技术结合纳米材料在生物传感领域,特别是CTB相关生物标志物检测中,具有巨大潜力,有望提升CTB检测水平。

1.3 纳米材料结合PCR技术在皮肤结核病检测中的潜在应用

多聚酶链式反应(PCR技术)是一种分子生物学中用于体外扩增特定DNA片段的技术,可将极微量的生物标本中的靶核酸在短时间内大量复制扩增至可检测范围,基本过程包括DNA双链解旋变性、退火、延伸、循环,最终循环延伸的PCR产物通过凝胶电泳、测序或其他分子生物技术进行分析,以验证扩增的成功和特异性。PCR技术具有高度的敏感性和特异性,操作简便、快捷,适用样品广泛性的特点,在医学、分子生物学和许多其他领域得到广泛应用^[40],是临床诊断疾病的重要技术。

有研究者评估了两种半自动化PCR技术以希望替代传统的涂片显微镜检查作为TB的快速筛查方法^[41]。通过Anyplex™ MTB/NTMe测定区分Mtb和非结核分枝杆菌(Nontuberculosis mycobacteria, Ntm),随后对Mtb阳性样本使用Allplex™ MTB/MDRe进行检测Mtb对异烟肼和利福平的耐药性。结果显示Anyplex™ MTB/NTMe和涂片显微镜表现出相同的检测敏感性,但是该PCR技术对Mtb的敏感性(63.8%)

高于对 *Ntm* 的敏感性 (40.8%) ; Allplex™ MTB/MDRe 检测的敏感性为 68.1%, 特异性为 100%, 正确鉴定了所有 *Mtb* 分离株的抗生素耐药性。该 PCR 技术策略虽然检测敏感性接近涂片显微镜检查, 但其表现出在快速筛查中的高敏感性在 TB 筛查中有着较大的潜力, 尤其是在低发病率地区, 该策略在提高检测敏感性和准确性方面有着较好的应用前景。

随着医疗技术的不断发展, 相比显微镜观察和培养的方法, PCR 技术在结核病诊断、流行病学以及菌株鉴定方面更具有优势。在经济且快速的检测方法中, 痰涂片显微镜检测是常用于检测抗酸杆菌 (Acid-fast bacteria, AFB) 的手段之一, 但检测灵敏度较低, 检出约 5 000 至 10 000 杆菌/mL, 而且检测出假阴性病例的概率也较高, 具有一系列局限性^[42]。免疫 PCR 检测技术不仅具有多功能性, 还有着巨大的扩增能力, 其已被用于检测一系列 *Mtb* 生物标志物 [如 CFP-10、ESAT-6 (Rv3875)、Ag85B (Rv1886c)]。纳米颗粒 (NPs) 因其体积小、表面体积比高以及靶标结合特异性, 可被应用于信号放大的工具, 增强检测效果。

Mtb 相关抗原滤液蛋白 10 (CFP-10) 是 ATB 优势标志物, 而偶联了寡核苷酸的金纳米颗粒 (GNP) 结合抗原抗体特异性识别作用可以快速获得 CFP-10, 以实时免疫荧光定量 PCR 技术检测纳米颗粒中 CFP-10 (Rv3874) 抗体水平来分析 *Mtb* 的发展情况。结合 GNP 发展的新型 PCR 技术相比传统的 PCR 技术可以检测更高范围的抗原浓度和更多的样本, 在检测灵敏度上效果要更为明显, 对肺外结核的检测灵敏度从

26% 提升至 76%^[43]。这对研发有效的 CTB 诊断检测提供了一种可行的平台。

在诊断 CTB 时, 区分 *Mtb* 和牛分枝杆菌感染具有重要意义。*Mtb* 和牛分枝杆菌感染都具有人畜共患性质的特点, 但牛分枝杆菌对吡嗪酰胺具有固有耐药性, 而吡嗪酰胺是短程治疗方案的关键部分。无标记柠檬酸盐稳定的银纳米颗粒聚集测定法是一种新型分子生物传感策略, 使用物种特异性引物靶向 *Mtb* 和牛分枝杆菌特有的基因组标记, 通过 PCR 技术, 比较两种高灵敏度的目测检测方法和传统的琼脂糖凝胶电泳, 基于顺磁珠的桥接絮凝试验以约 40 个杆菌的灵敏度区别出 *Mtb* 和牛分枝杆菌。而利用柠檬酸盐稳定的银纳米颗粒在添加氯化钠 (NaCl) 时且没有扩增的双链 DNA 情况下聚集, 至少能检测到 4 个杆菌^[44], 灵敏度较高。

在 CTB 检测诊断中, 不仅需要解决检测灵敏度的问题, 还需要解决检测假阴性, 提高检测准确性的问题。相比传统的 PCR 技术, 结合纳米颗粒的新型 PCR 技术为 CTB 检测提供了更为灵敏、准确、经济、迅速的条件, 有望解决假阴性病例检测概率高的问题, 在 CTB 诊断方向上有着较为广阔的应用前景。

不同种类纳米探针的检测性能比较见表 1。

2 纳米材料在皮肤结核病治疗中的应用

目前治疗 CTB 的临床方案多用全身性长周期的抗结核方案, 临床常用的抗结核药物仍是利福平、异烟肼等一线抗生素, 但这些药物对宿主细胞 (如巨噬细胞) 靶向性低, 长周期大剂量地用药不仅给患者带来大

表 1 不同种类纳米探针的检测性能比较

探针	纳米材料	检测物质	检测限	参考文献
近红外聚集诱导发光 (AIE) 探针	—	胞内 <i>Mtb</i>	—	[12]
AuNPs-ssDNA 探针	海胆状金纳米 (AuNu)	<i>Mtb</i> DNA	24.5 fmol/L	[13]
AuNPs-ssDNA 探针	金纳米棒 (AuNr)	<i>Mtb</i> DNA	8.2 pmol/L	[13]
GCE-ZnO-AuNPs 探针	锌氧化物 (ZnO) 和金纳米颗粒 (AuNPs) 纳米复合材料	<i>Mtb</i> DNA	1.8 pmol/L	[14]
纳米生物传感器	聚吡咯纳米线 (nw-PPy)	<i>Mtb</i> DNA	0.36 amol/L	[15]
SPs-G-nano-C ₆₀ /NG+ CPs-bitoinadivin-AuNPs/GCE	Au-nano-C60/NGS	IS6110DNA 序列	3 fmol/L	[20]
荧光铜纳米探针	铜纳米颗粒	IS6110DNA 序列	5 pg/L	[21]
基于 SERS 的生物纳米传感平台	等离子体金纳米柱	外泌体 mi RNA	1 amol/L	[32]
基于三维 (3D) 层级等离子体纳米结构的 SERS 技术	金纳米粒子, 金纳米柱	外泌体 mi RNA	10 amol/L	[33]
Au@Copper(II) 苯-1,3,5-三羧酸酯 (Au@Cu-BTC) 纳米材料结合 SERS 的纳米探针	铜纳米材料	细胞膜表面蛋白质	—	[38]
基于纳米颗粒核壳结构结合 SERS 技术的适配体传感器	金和银纳米颗粒 (Ag@Ag NP) 以及磁性纳米颗粒 (MNP)	空肠弯曲菌 (<i>C.jejuni</i>)	6 CFU/mL	[39]
结合偶联寡核苷酸的金纳米颗粒的 PCR 技术	偶联寡核苷酸的金纳米颗粒 (GNP)	CFP-10	—	[43]

量毒副作用,还易诱导耐药结核分枝杆菌出现^[45-46],对治疗效果影响非常大。增强抗结核药物的宿主细胞靶向性,从而提高药物疗效,降低毒副作用和耐药性是抗结核的一大重要课题。生物纳米技术已被证明是增强药物靶向性、控制药物释放和改善给药途径的有效方法,在医学领域呈现出广阔的应用前景^[47]。功能化的生物纳米材料在抗结核新技术研发中也呈现出充分的可行性与良好的前景^[48-49]。

微针(Microneedle, MN)通常由聚合物、不锈钢、玻璃、金属或非金属材料制成,具有锋利的尖端,能够穿透皮肤最外层的角质层(Stratum corneum, SC),形成药物递送通道,通过其结构将药物直接输送到皮肤表面下的真皮层。药物可以是溶解在微针材料中的,也可以是装载在微针顶部或通过微针形成的通道中。而基于纳米材料制作的纳米微针(MNs)因其高穿透率、良好的生物相容性、简单的制备过程、患者的高依从性以及微创性而在治疗浅表皮肤肿瘤(Superficial skin tumor, SST)中得到广泛应用。微针技术已被用于疫苗接种、胰岛素递送、治疗皮肤病等,并显示出与传统注射相比具有更好的患者接受度。微针透皮给药作为一种微创、有效的药物递送方式,通常具有较好的安全性和耐受性,引起的副作用较小,并且尤其适用于大分子药物如蛋白质和抗体的递送,有望成为传统注射方法的替代选择。

2.1 宿主细胞靶向纳米药物递送技术在皮肤结核病治疗中的潜在应用

抗结核纳米药物通过主动或被动靶向方式递送至宿主细胞内,增加药物利用度,达到提高药物疗效,减少用药周期,最后消灭Mtb的目的。通过识别吞噬细胞表面的模式识别受体的特定配体(如甘露糖)修饰纳米药物,增强纳米药物对胞内Mtb的靶向性,提高药物抗结核疗效。因为巨噬细胞高表达甘露糖的受体,也就是CD206分子,所以甘露糖可作为配体靶向巨噬细胞,通过搭载异烟肼的甘露糖基化的硒纳米颗粒(Ison@Man-Se NPs)和巨噬细胞表面甘露糖受体的特异性识别,进入巨噬细胞并蓄积在溶酶体中释放异烟肼,诱导巨噬细胞自噬,协同药物杀伤胞内Mtb,达到治疗目的^[50]。

利福平具有广谱抗菌作用,是一种重要的一线抗结核药物,它可以穿透生物膜杀死生物体,但作为脂溶性抗生素,其无法靶向进入巨噬细胞,从而造成多种毒副作用,降低疗效。随着耐药性的不断增强,单一的利福平疗法已不足以发挥应有的作用。基于纳米技术的

发展,纳米药物可以促进细胞摄取和控制药物释放以此增强药物靶向性,还可以减少有毒微生物因子对机体本身微生物群落的影响,在维持机体内相对平衡上有着重要作用。将利福平负载在脂质体聚合物溶解微针中(LipoRIF-DMNs),可以实现靶向皮内药物递送,显著增强皮肤内的利福平沉积,而且对细胞带来的毒性相对较小^[51]。LipoRIF-DMNs具有良好的机械性能和有效的皮肤插入的特性,相比单独的利福平递送分散化,该平台显著增强了利福平在皮肤内的沉积,而且在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA)的体外抗菌评估中,LipoRIF-DMNs具有抑制MRSA生长的能力,这对治疗CTB方案提出了一种潜在的增强性方法,具有可观的前景。

贝伐珠单抗(Bevacizumab, BEV)是一种重组人源化单克隆抗体,临床上常用作化疗药物的组合治疗方案,由于其口服生物利用度低,通常通过注射的方式给药。研究者开发通过利用MN技术进行经皮靶向输送BEV的可能性,研究了两种微针阵列平台,即可溶解微针(dissolving microneedles, DMN)和水凝胶形成微针(hydrogel-forming MN),用于经皮输送BEV^[52]。在Sprague-Dawley大鼠上进行的体内测试结果显示,通过聚合物MNs阵列系统输送BEV,能在淋巴结、脾脏和皮肤组织中检测到BEV血清,表明体内淋巴积累。研究提出了通过MN技术靶向输送化疗药物至淋巴系统的可能性,这可能为癌症转移治疗提供新的治疗方案,并为MN技术在靶向治疗领域的应用提供了原理证明,为未来的药物输送系统开发提供了有价值的信息。

目前临床上对TB的治疗存在一定的局限性,例如由于频繁口服抗生素而导致肝损伤和肠道菌群失调的风险。而透皮给药可用于改善抗生素给药途径,用于治疗Mtb感染。研究者开发了使用水凝胶形成MNs阵列透皮递送TB药物的新方法^[53]。将具有不同物理化学性质的利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇优化配方,分别制备成3种类型的药物储罐,包括冻干片、直接压缩片和聚乙二醇片,并进一步与水凝胶形成的MNs阵列集成,用于体外渗透研究。使用不同类型的聚合物和交联工艺制造了3种类型的水凝胶制剂。然后从溶胀能力、形态和物理性质方面评估这些MNs阵列。溶质扩散研究结果表明,药物在溶胀水凝胶膜上的渗透主要受每种药物的理化性质和官能团的影响。在体外研究中,通过水凝胶形成MNs阵列的

渗透药物量在新生猪皮肤上会受到药物溶解度和储库设计的影响。实验分别采用了MNs阵列联合聚乙二醇片剂和直接压缩片剂,利福平(3.64 mg)和乙胺丁醇(46.99 mg)的渗透率最高。对于异烟肼和吡嗪酰胺,使用冻干储液库的药物渗透率最高,给药量分别约为58.45 mg和20.08 mg。这些相当于平均透皮给药输送量约75%的利福平、79%的异烟肼、20%的吡嗪酰胺和47%的乙胺丁醇。重要的是,这项工作的结果证明了水凝胶制剂的多功能性,提示了使用MNs阵列递送TB药物的方案具有可行性。因此,这是提供高剂量TB药物治疗的一种有前途的方法。

MNPs能够穿透皮肤表层直达富含免疫细胞的真皮层,其设计和材料选择对于药物的释放动力学和皮肤的吸收效率有显著影响,而MNPs的载药量和释放特性对于药物的递送效率至关重要。MNPs技术提供了一种有效的经皮递送TB药物的方法,不仅可以避免传统注射带来的疼痛,提高患者依从性,还能够提高药物的生物利用度。通过设计MN的形状、材料和涂层,可以控制药物的释放速度和时间。尽管MNPs旨在减少疼痛和皮肤损伤,但仍有可能引起皮肤不适或其他局部反应,而且MNPs的制造过程需要精确控制,以确保药物的均匀分布和稳定性,其递送效率也可能受到皮肤厚度和结构差异的影响,有一定的技术要求。但总体而言,无论是以纳米颗粒为载体的新纳米药物还是以纳米材料为基础开发的靶向治疗技术,在实现精准治疗CTB和提高治疗效果的应用上都有着巨大的发展前景。

2.2 纳米材料介导的免疫疗法在皮肤结核病治疗中的潜在应用

卡介苗(BCG)是由减毒牛型结核杆菌悬浮液制成的活菌疫苗,具有提高巨噬细胞活性和增强机体细胞免疫的功能。BCG在全球范围内得到广泛使用,是重要的抗结核疫苗,但BCG对人群的保护率只起到0~80%^[54],甚至大多只对儿童具有抗结核效果,对成人结核病的保护效果有限,接种BCG不能长期起到抵抗结核感染的作用。

因此,研发新型疫苗是抗结核又一刻不容缓的难题,研究者们也在不断寻求提高BCG疫苗效果的新的疫苗增强策略。研究者们开发了一种可溶解的微针贴片(MNPs),利用活体副戈登分枝杆菌(*Mycobacterium parafortdonae*, Mpg)提高BCG疫苗的效果^[55]。使用滴液延伸方法制造Mpg-MNPs,无需热或紫外线照射,有利于生物药品的活性保持。Mpg-MNPs通过皮肤传递

活体Mpg,激活皮肤中的抗原呈递细胞,促进免疫反应,特别是在增强Th1型免疫反应方面显示出潜力。在小鼠模型中,Mpg-MNPs增强了对致病性Mtb的保护效果,降低了肺部的细菌负担,并减少了肺部炎症。使用滴液延伸方法制造的Mpg-MNPs无需使用模具,适合大规模生产,成本低,效率高,能保持药物活性,具有市场竞争力。但作为新技术,需要进一步优化提高传递效率,且需临床评估副作用。Mpg-MNPs作为疫苗增强策略,有望提高BCG疫苗效果,增强对TB的防治,从而有望达到对CTB的防治目的。

MNs不仅作为有效的药物递送载体,还能结合免疫疗法等多模式策略,实现协同效应^[56]。通过MNs传递的免疫信号分子,如抗PD-1(aPD-1)抗体,可以与肿瘤微环境中的PD-1结合,减少肿瘤细胞的免疫逃逸^[57]。可降解的MNs能够将疫苗成分传递到肿瘤组织位置,实现经皮疫苗接种,显著抑制小鼠黑色素瘤的生长和增殖。近年来,MNs在治疗皮肤病递送方面的临床试验已显示出与对照组相似或更好的效果。

经皮免疫接种(Transcutaneous immunization, TCI)是一种新的疫苗接种策略,通过将抗原和佐剂局部传递到皮肤中,可以减少不良系统免疫反应。MN技术在TCI中得到有效应用,特别是针对朗格汉斯细胞(Langerhans cell, LCs)的免疫脂质体(Immune liposomes, ILP)的靶向传递^[58]。研究中成功制备了针对LCs的免疫脂质体(OVA@CD11c-ILP),通过将CD11c单克隆抗体结合到脂质体表面,实现对LCs的主动靶向。OVA@CD11c-ILP能够促进树突状细胞(Dendritic cells, DCs)的成熟和LCs对抗原的摄取和内吞作用。此外,这种免疫接种方法可以显著抑制肿瘤生长并延长总生存期,激发Th1偏向的免疫反应。在E.G7-OVA肿瘤携带小鼠模型中评估发现,TCI的ILP可以显著提高免疫疗法的抗肿瘤效率。基于MNs的ILP经皮疫苗传递系统可以显著提高抗原提呈效率,并有效地激活体内的细胞免疫反应,特别是在提高疫苗接种的患者依从性和便利性方面,有望成为一种有前景的经皮免疫策略。

MN技术可以在增强免疫原性化疗(Immunogenic chemotherapy)中得到应用^[59],特别是通过靶向肿瘤和肿瘤引流淋巴结(Tumor-draining lymph nodes, TDLNs)的免疫调节作用。某些化疗药物如阿霉素(Doxorubicin, DOX)能够诱导免疫原性细胞死亡(Immunogenic cell death, ICD),激活免疫反应,但同时也可能触发吡啶胺2,3-双加氧酶(Indoleamine 2,

3-dioxygenase, IDO)上调,抑制免疫反应。研究构建了具有分层结构的MN,基于MN开发了一种经肿瘤靶向、细胞穿透肽 tLyp1 功能化的转移体(H-G-L/T),用于共同包载DOX(ICD诱导剂)和1MT(IDO抑制剂)。将H-G-L/T与MN复合,通过经皮给药实现对原发肿瘤和TDLNs的共同传递。微针插入皮肤后,转移体随微针溶解释放,内部化的DOX诱导肿瘤ICD效应,1MT抑制IDO活性减少免疫抑制,减轻肿瘤抑制性微环境。与静脉注射组相比,微针复合物展现了2.2倍的肿瘤生长抑制效果。H-G-L/T在低浓度时未显示毒性,但显示出比游离药物更高的抗肿瘤细胞增殖效果。在黑色素瘤(B16F10)荷载的小鼠模型中评估了微针复合转移体的抗肿瘤效率,与对照组相比,所有治疗组的肿瘤大小都较小,其中DOX-1MT@H-G-L/T/MN组的肿瘤体积是对照组的25%~33%,并延长了生存率,证明了经皮免疫原性化疗在肿瘤治疗中的潜力。

利用微针技术增强BCG疫苗效果从而达到有效预防TB的目的,有望将其应用于CTB防治的策略中。而利用纳米微针作为有效的药物递送载体和透皮给药的工具,结合免疫疗法在治疗肿瘤如黑色素瘤中有着良好的表现,无论是结合aPD-1减少肿瘤细胞免疫逃逸,还是利用针对LCs的ILP靶向传递疫苗抑制肿瘤生长,或者制备多孔纳米微针携带药物或疫苗,增加药物负载量,减少给药频繁等策略都具有一定的优势。利用纳米材料介导的免疫疗法能提高疫苗效果和药物疗效,增强机体免疫性能,从而防治CTB,在CTB治疗中有着巨大的应用前景。

2.3 纳米材料结合光热疗法在皮肤结核病治疗中的潜在应用

激光疗法利用激光的高单色性、方向性、相干性和亮度等特点来治疗疾病,在生物医学领域有着广泛应用。激光照射生物组织可产生光效应、热效应、压力效应和电磁场效应,表现出许多组织相互作用,如消融、止血、微生物抑制等,在治疗期间可以诱导各种有益的治疗效果和生物效应^[60]。光热疗法(Photothermal therapy, PTT)是基于激光疗法,将较高光热转换效率的材料注射进入人体,然后在外部激光的照射下清除病灶组织的一种新型治疗策略。PTT传递的热量不仅可以直接破坏细菌的结构和功能,还可以增强宿主细胞的抗菌性,从而更有效地杀伤胞内病原菌^[61-62]。激光照射对皮肤疾病的治疗极为方便,因此PTT在CTB治疗领域呈现出了强大的应用前景。

细菌感染是导致人类传染病的主要原因,但抗生

素滥用导致细菌耐药性增强,治疗效果降低。有研究利用具有优异光热转换能力的金/聚多巴胺(Au/PDA)复合纳米颗粒并用红细胞膜(Red cell membrane, BCM)进行表面涂层,以增强其在血液中的相容性和循环时间,然后结合PTT在NIR-II激光照射下,Au/PDA纳米颗粒将吸收的光能转换为热能,产生局部高温,从而杀死细菌^[63]。研究在小鼠血液中建立细菌感染模型,通过尾静脉注射Au/PDA@BCM-Apt纳米颗粒,然后用NIR-II激光照射。实验结果表明,Au/PDA@BCM-Apt纳米颗粒能够有效地杀死感染血液中的细菌,并且在多个器官中显著降低了细菌水平。与传统抗生素相比,这种基于纳米颗粒的PTT具有更好的生物相容性和靶向性,能够在不损伤正常组织的情况下,达到有效治疗细菌感染的目的。该研究提供了一种避免抗生素滥用的新型治疗细菌感染的方法,并且可能对多种复杂的细菌感染挑战提供新的治疗可能性。

Zhang等^[64]开发了3种氧杂蒽衍生物(CNs),它们在1180 nm附近具有强烈的光吸收能力,其大平面共轭结构有利于形成H-聚集体,在NIR-II治疗生物窗口中表现出优异的光热转换能力和良好的光稳定性。CN3纳米颗粒(CN3 NPs)在体外对革兰阳性和阴性细菌(如金黄色葡萄球菌*S. aureus*和大肠杆菌*E. coli*)均显示出99.4%和99.2%的光热抗菌活性,并在细菌感染的小鼠模型中显著促进了伤口愈合。CN3 NPs展示了良好的生物相容性,低细胞毒性,良好的血液相容性,以及在1064 nm激光照射下的高光热转换效率(39%)。这种基于NIR-II的CNs结构广谱灭菌策略,作为一种概念验证,展示了高效的广谱细菌灭活能力,表明了纳米材料在NIR-II光热抗菌治疗中的潜力。

在皮肤感染中,研究者开发了基于二硫化钼(MoS₂)纳米片的新型多功能协同抗菌系统(SNO-CS@MoS₂)并结合了PTT和一氧化氮(NO)气体治疗^[65]。MoS₂因其良好的生物相容性、高的光热转换效率、大的表面积和易于表面修饰而被认定为优秀的光热抗菌剂。该系统通过液相剥离法制备了MoS₂纳米片,利用薄层MoS₂纳米片作为光热剂,并通过静电作用负载了S-亚硝基硫醇改性壳聚糖(SNO-CS),形成了SNO-CS@MoS₂纳米复合材料。SNO-CS@MoS₂在808 nm近红外照射下展现了良好的光热性能和热稳定性,能够快速产生大量的NO。SNO-CS@MoS₂展现了显著的体外抗菌效果,能够显著降低*S. aureus*和*E. coli*的存活率,在成纤维细胞(L929细胞)中也展现了良好的细胞相容性和血液相容性。SNO-CS@MoS₂

通过PTT的热能和NO的协同作用迅速破坏细菌膜,导致蛋白质泄漏和ATP合成功能损害,最终消除细菌。SNO-CS@MoS₂在建立的*S.aureus*感染的全层皮肤缺损模型中,能够通过缓慢产生微量NO来促进血管生成和细胞迁移,展现了促进感染伤口愈合的疗效。SNO-CS@MoS₂作为一种新型多功能纳米材料,在抗菌特性和促进伤口愈合潜力方面显示出巨大的应用前景。

黑色素瘤是最具侵袭性和致命性的皮肤癌。Zhang等^[66]开发了一种基于碳化二钼(Mo₂C)纳米片的PTT用于消除黑色素瘤。该纳米片具有高效的电子导电性和可调节的表面修饰,能调节一系列体内生化反应,在体内外实验中也显示出良好的生物相容性和安全性。1 g/L的Mo₂C纳米片能有效地将激光能量转换为热能,具有强大且稳定的光热效应,在7个循环内温度变化为(74.0 ± 0.9) °C。基于Mo₂C纳米片结合PTT的策略在实验第6天就明显发现黑色素瘤体积迅速减小,表明该策略有效消除了黑色素瘤。基于Mo₂C纳米片结合PTT的策略为皮肤肿瘤的治疗提供了一种新的途径,有望在其他皮肤疾病甚至是CTB的治疗中发挥作用。

猴痘的流行在2023年被宣布为国际关注的突发公共卫生事件,猴痘病变通常是皮肤和黏膜中的溃疡或脓疱(含有高滴度的复制能力病毒),但临床上缺乏有效的治疗方法,阻断病毒传播的策略也存在诸多弊端。研究者构建了一种以巨噬细胞膜为涂层,聚合物纳米颗粒负载以光热分子TPE-BT-DPTQ为核心的多功能AIE的生物模拟纳米模板(TBD@MNPs),用于针对性光热治疗猴痘病毒并阻断病毒传播^[67]。TBD@MNPs利用巨噬细胞膜上的受体与猴痘病毒特异性结合,实现病变和病毒的双重靶向,在NIR-II的荧光成像下,静脉注射的TBD@MNPs能够精确追踪并定位猴痘病变区域,并且在808 nm激光照射下,TBD@MNPs产生光热效应,能有效消除病毒。TBD@MNPs具有良好的生物相容性,对正常细胞几乎没有毒性,对血液系统和主要器官没有明显损害。在替代猴痘的鼠模型(痘苗病毒接种的尾部瘢痕化模型)中,TBD@MNPs展现了对感染病变的精确长期追踪和高效荧光成像,经808 nm激光照射后,病毒被消除,感染伤口迅速愈合。将处理过的病变组织悬液接种到健康小鼠身上,未引发尾部感染或炎症激活,表明TBD@MNPs成功阻断了病毒传播。TBD@MNPs结合PTT的治疗方案为猴痘治疗和病毒阻断提供了新策略,通过双重靶

向、NIR-II成像和高效光热效应实现对猴痘病毒的精确追踪和根除。TBD@MNPs作为一种新型多功能纳米材料,也为具有传染性和皮损的CTB提供了新的非抗生素治疗策略。

恶性黑色素瘤与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF,其中RAF代表快速加速的纤维肉瘤)的突变密切相关。抗BRAF小干扰RNA(siBRAF)靶向治疗是转移性黑色素瘤治疗的一个关键方面。Lu等^[68]研发了一种基于生物矿化聚多巴胺纳米粒子(PDA@CaP)的可注射海藻酸钠(SA)水凝胶平台,用于传递siBRAF以治疗转移性黑色素瘤。研究合成了PDAs作为光热转换核心,并通过生物矿化技术在其表面构建了钙磷酸盐(CaP)壳层,用于装载siBRAF(PDA@siBRAF/CaP)。CaP壳层在肿瘤微环境的弱酸性条件下敏感,能够触发Ca²⁺的释放,促使PDA@siBRAF/CaP-SA水凝胶的形成,实现siBRAF在肿瘤部位的局部释放。PDAs在NIR激光照射下产生光热效应,可以调节Ca²⁺和siBRAF的释放动力学,并协调PDA@siBRAF/CaP-SA水凝胶中各个组分的治疗能力导致局部肿瘤坏死。通过体外和体内实验,使用高转移性的黑色素瘤细胞系B16F10作为模型,研究者观察到PDA@siBRAF/CaP-SA水凝胶有效抑制了肿瘤生长和转移。该研究提供了一种多功能的可注射水凝胶系统的概念验证,具有转化为转移性黑色素瘤治疗的临床应用的潜力。这种利用多种策略协同发展的方法在CTB的精准有效治疗上有着巨大的发展潜力。

随着纳米技术的长足进步,纳米药物可以靶向病变组织治疗,但不能特异性标记病原体(如Mtb)进行追踪,研发以病原体为中心的双重靶向模式对TB精准诊疗有着重要意义。病变-病原体双重靶向策略^[69]提出通过将Mtb刺激的巨噬细胞膜涂覆在聚合物核心上,该聚合物核心封装有聚集诱导的发光光热剂,即具有聚集诱导发光特性的TPE-BT-BBTD光热分子,能在近红外区域IIb(NIR-IIb, 1 500~1 700 nm)发射荧光,然后携带Mtb特异性受体的包被纳米颗粒可同时靶向结核肉芽肿和内部的Mtb。而且通过外部的1 064 nm激光照射,纳米颗粒产生的光热效应可定向杀灭Mtb,减轻肺部病理损伤,降低炎症水平,相比一些一线抗生素联合使用的方案,具有更好的治疗效果。这种在近红外区域NIR-IIb使用病变-病原体双重靶向成像的精准光热疗法展示了皮肤结核病诊疗的新路线。

总而言之,纳米材料结合PTT在CTB治疗中具有

巨大潜力,能实现靶向治疗,有效对抗抗菌、皮肤疾病和病毒传播。这种策略有助于解决皮肤结核病治疗中的长周期、不良反应、耐药性问题,提高患者依从性,在开发针对性的CTB治疗策略中有着巨大的潜力。随着生物化学、材料技术和纳米医学的快速发展,预计未来将开发出更多的协同抗菌系统,以提高抗菌活性,减少副作用,并促进人类感染治疗的发展。

3 小结与展望

皮肤结核病作为威胁人类生命安全的一种严重传染性疾病,及时而准确的诊断是消除传染源、控制皮肤结核病流行以及后续有效治疗的重要环节。生物纳米材料的不断发展在众多领域呈现出良好的前景,纳米技术是医学领域研究的热点和前沿,在皮肤结核病的应用方面,不仅是更准确迅速的诊断,还是更有效的治疗效果,纳米技术都发挥着重要作用。虽然目前针对皮肤结核病诊断和治疗方面的纳米技术研究还很少,但相信未来随着生物纳米材料的发展,纳米技术能更进一步,为解决皮肤结核病诊疗问题提供更便捷、更有效的方法。

参考文献:

- [1]KAUL S, KAUR I, MEHTA S, et al. Cutaneous tuberculosis. Part I: Pathogenesis, classification, and clinical features[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 89(6): 1091-1103.
- [2]BAGCCHI S. WHO' s global tuberculosis report 2022[J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(1): 20.
- [3]KHADKA P, KOIRALA S, THAPALIYA J. Cutaneous tuberculosis: Clinicopathologic arrays and diagnostic challenges[J]. *Dermat Res Pract*, 2018, 2018: 1-9.
- [4]GALLO J C, CLAASENS S, VISSER W I, et al. Cutaneous tuberculosis (lupus vulgaris-type)[J]. *IDCases*, 2022, 27: 1394.
- [5]BHANDARI A, MAHAJAN R, RAMESH V. Drug-resistance and its impact on cutaneous tuberculosis[J]. *Indian Dermatol Online J*, 2022, 13(5): 570.
- [6]KAUL S. Cutaneous tuberculosis. Part II: Complications, diagnostic workup, histopathologic features, and treatment[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 89(6):1107-1119.
- [7]AYERS T, HILL A N, RAYKIN J, et al. Comparison of tuberculin skin testing and interferon- γ release assays in predicting tuberculosis disease[J]. *JAMA Network Open*, 2024, 7(4): 244769.
- [8]NDEGE R, NGOME O, VANOBBERGHEN F, et al. Ultrasonography in managing extrapulmonary tuberculosis: A randomized, controlled, parallel, superiority, open-label trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(6): 1013-1021.
- [9]RODRÍGUEZ-MOLINO P, TEBRUEGGE M, NOGUERA-JULIAN A, et al. Tuberculosis disease in immunocompromised children and adolescents: A pTBnet multi-centre case-control study[J]. *Clin Infect Dis*, 2024: ciae158.
- [10]WANG C, LI X, ZHANG F. Bioapplications and biotechnologies of upconversion nanoparticle-based nanosensors[J]. *The Analyst*, 2016, 141(12): 3601-3620.
- [11]钟文成, 郭文锋, 尚利. 荧光金纳米团簇探针的生物成像应用进展(特邀)[J]. *红外与激光工程*, 2022, 51(11): 20220527.
- [12]DAI G, ZHAO P, SONG L, et al. Devising novel near-infrared aggregation-induced-emission luminogen labeling for point-of-care diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Biosci Trends*, 2023, 17(3): 234-238.
- [13]PRABOWO B A, PURWIDYANTRI A, LIU B, et al. Gold nanoparticles-assisted plasmonic enhancement for DNA detection on the graphene-based portable SPR sensor[M/OL]. (2020-11-18)[2024-04-14]. <https://engrxiv.org/index.php/engrxiv/preprint/view/1342>.
- [14]HATAMI Z, RAGHEB E, JALALI F, et al. Zinc oxide-gold nanocomposite as a proper platform for label-free DNA biosensor[J]. *Bioelectrochemistry*, 2020, 133: 107458.
- [15]KHODER R, KORRI-YOUSOUFI H. E-DNA biosensors of *M. tuberculosis* based on nanostructured polypyrrole[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 108: 110371.
- [16]GOLBA S, LOSKOT J. The alphabet of nanostructured polypyrrole[J]. *Materials*, 2023, 16(22): 7069.
- [17]JENSEN D, RUIZ MANZANO A, RECTOR M, et al. High-throughput, fluorescent-aptamer-based measurements of steady-state transcription rates for the *Mycobacterium tuberculosis* RNA polymerase[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(19): 99.
- [18]HUBIN E A, FAY A, XU C, et al. Structure and function of the mycobacterial transcription initiation complex with the essential regulator RbpA[J]. *eLife*, 2017, 6: 22520.
- [19]JENSEN D, MANZANO A R, RAMMOHAN J, et al. CarD and RbpA modify the kinetics of initial transcription and slow promoter escape of the *Mycobacterium tuberculosis* RNA polymerase[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(13): 6685-6698.
- [20]BAI L, CHEN Y, LIU X, et al. Ultrasensitive electrochemical detection of *Mycobacterium tuberculosis* IS6110 fragment using gold nanoparticles decorated fullerene nanoparticles/nitrogen-doped graphene nanosheet as signal tags[J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1080: 75-83.
- [21]GHOSH S, LAI J Y. Recent advances in the design of intracellular pH sensing nanoprobe based on organic and inorganic materials[J]. *Environ Res*, 2023, 237: 117089.
- [22]TSAI T T, CHEN C A, YI-JU HO N, et al. Fluorescent double-stranded DNA-templated copper nanoprobe for rapid diagnosis of tuberculosis[J]. *ACS Sensors*, 2019, 4(11): 2885-

- 2892.
- [23] LIPOVKA A, FATKULLIN M, AVERKIEV A, et al. Surface-enhanced raman spectroscopy and electrochemistry: The ultimate chemical sensing and manipulation combination[J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2024, 54(1): 110-134.
- [24] EIAMCHAI P, JUNTAGRAN C, SOMBOONSAKSRI P, et al. Determination of latent tuberculosis infection from plasma samples via label-free SERS sensors and machine learning[J]. *Biosens Bioelectron*, 2024, 250: 116063.
- [25] TANG W, DONG Z, ZHANG R, et al. Multifunctional two-dimensional core-shell MXene@Gold nanocomposites for enhanced photo-radio combined therapy in the second biological window[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(1): 284-294.
- [26] GUO L, WU X, LIU L, et al. Gold nanoparticle-based paper sensor for simultaneous detection of 11 benzimidazoles by one monoclonal antibody[J]. *Small*, 2018, 14(6): 1701782.
- [27] XIANG H, LIN H, YU L, et al. Hypoxia-irrelevant photonic thermodynamic cancer nanomedicine[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 2223-2235.
- [28] CAO Y, WU T, ZHANG K, et al. Engineered exosome-mediated Near-Infrared-II region V_2C quantum dot delivery for nucleus-target low-temperature photothermal therapy[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 1499-1510.
- [29] WANG J, SUN J, WANG Y, et al. Gold nanoframeworks with mesopores for raman-photoacoustic imaging and photo-chemo tumor therapy in the second near-infrared biowindow[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(9): 1908825.
- [30] ZHAO T, ZHANG S, GUO Y, et al. TiC_2 : A new two-dimensional sheet beyond MXenes[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(1): 233-242.
- [31] GUO Y, ZHANG R, YOU H, et al. Effective enrichment of trace exosomes for the label-free SERS detection via low-cost thermophoretic profiling[J]. *Biosens Bioelectron*, 2024, 253: 116164.
- [32] LEE J U, KIM W H, LEE H S, et al. Quantitative and specific detection of exosomal miRNAs for accurate diagnosis of breast cancer using a surface-enhanced raman scattering sensor based on plasmonic head-flocked gold nanopillars[J]. *Small*, 2019, 15(17): 1804968.
- [33] WOO HYUN K, JONG UK L, MYEONG JIN J, et al. Three-dimensional hierarchical plasmonic nano-architecture based label-free surface-enhanced Raman spectroscopy detection of urinary exosomal miRNA for clinical diagnosis of prostate cancer[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 205: 114116.
- [34] 王楠, 吴建红, 李玉洁, 等. 外泌体作为诊断结核分枝杆菌感染的标志物研究[J]. *生命科学研究*, 2024, 28(1): 33-40.
- [35] ZHANG D, YI Z, FU Y. Downregulation of miR-20b-5p facilitates *Mycobacterium tuberculosis* survival in RAW 264.7 macrophages via attenuating the cell apoptosis by Mcl-1 upregulation[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5889-5896.
- [36] 吴托雅, 石金, 郭继东, 等. miR-21-3p 调节结核分枝杆菌在宿主巨噬细胞内存活机制的研究[J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43(5): 475-481.
- [37] YUAN Q, CHEN H, YANG Y, et al. miR-18a promotes *Mycobacterium tuberculosis* survival in macrophages via inhibiting autophagy by down-regulation of ATM[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 2004-2012.
- [38] WANG J, TAN Z, ZHU C, et al. Ultrasensitive multiplex imaging of cell surface proteins via core-shell surface-enhanced raman scattering nanoprobe[J]. *ACS Sensors*, 2023, 8(3): 1348-1356.
- [39] ZHAO Y, QIAN Y, HUANG Q, et al. Colourimetric and SERS dual-mode aptasensor using Au@Ag and magnetic nanoparticles for the detection of *Campylobacter jejuni*[J]. *Talanta*, 2024, 270: 125585.
- [40] XU D, ZHANG W, LI H, et al. Advances in droplet digital polymerase chain reaction on microfluidic chips[J]. *Lab on a Chip*, 2023, 23(5): 1258-1278.
- [41] LUUKINEN B V, VUENTO R, HIRVONEN J J. Evaluation of a semi-automated Seegene PCR workflow with MTB, MDR, and NTM detection for rapid screening of tuberculosis in a low-prevalence setting[J]. *APMIS*, 2020, 128(5): 406-413.
- [42] ZIMMER A J, LAINATI F, AGUILERA VASQUEZ N, et al. Biomarkers that correlate with active pulmonary tuberculosis treatment response: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Microbiol*, 2022, 60(2): e0185921.
- [43] DAHIYA B, SHARMA S, KHAN A, et al. Detection of mycobacterial CFP-10 (Rv3874) protein in tuberculosis patients by gold nanoparticle-based real-time immuno-PCR[J]. *Future Microbiol*, 2020, 15(8): 601-612.
- [44] PATNAIK N, DEY R J. Label-free citrate-stabilized silver nanoparticles-based highly sensitive, cost-effective and rapid visual method for differential detection of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*[M/OL]. (2023-08-04)[2024-04-22]. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.08.04.551932>.
- [45] LIEBENBERG D, GORDHAN B G, KANA B D. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management[J]. *Front Cell Infect Mi*, 2022, 12: 943545.
- [46] PRASAD R, GUPTA N, BANKA A. Multidrug-resistant tuberculosis/rifampicin-resistant tuberculosis: Principles of management[J]. *Lung India*, 2018, 35(1): 78.
- [47] HUANG H, FENG W, CHEN Y, et al. Inorganic nanoparticles in clinical trials and translations[J]. *Nano Today*, 2020, 35: 100972.
- [48] TĂBĂRAN A F, MATEA C T, MOCAN T, et al. Silver nan-

- oparticles for the therapy of tuberculosis[J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 2231-2258.
- [49] DAHANAYAKE M H, JAYASUNDERA A C A. Nano-based drug delivery optimization for tuberculosis treatment: A review[J]. *J Microbiol Meth*, 2021, 181: 106127.
- [50] PI J, SHEN L, YANG E, et al. Macrophage-targeted isoniazid-selenium nanoparticles promote antimicrobial immunity and synergize bactericidal destruction of tuberculosis bacilli[J]. *Angew Chem Int Edit*, 2020, 59(8): 3226-3234.
- [51] ANJANI Q K, PANDYA A K, DEMARTIS S, et al. Liposome-loaded polymeric microneedles for enhanced skin deposition of rifampicin[J]. *Int J Pharm*, 2023, 646: 123446.
- [52] COURTENAY A J, MCCRUDDEN M T C, MCAVOY K J, et al. Microneedle-mediated transdermal delivery of bevacizumab[J]. *Mol Pharmaceut*, 2018, 15(8): 3545-3556.
- [53] ANJANI Q K, PERMANA A D, CÁRCAMO-MARTÍNEZ Á, et al. Versatility of hydrogel-forming microneedles in vitro transdermal delivery of tuberculosis drugs[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 158: 294-312.
- [54] DASGUPTA Y, GOLOVINE K, NIEBOROWSKA-SKORSKA M, et al. Drugging DNA repair to target T-ALL cells[J]. *Leukemia Lymphoma*, 2018, 59(7): 1746-1749.
- [55] LEE M H, SEO H, LEE M S, et al. Protection against tuberculosis achieved by dissolving microneedle patches loaded with live *Mycobacterium parafortdonae* in a BCG prime-boost strategy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1178688.
- [56] WANG M, LI X D, DU M Z, et al. Microneedle-mediated treatment for superficial tumors by combining multiple strategies[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(6): 1600-1620.
- [57] HEI Y, CHEN Y, LI Q, et al. Multifunctional immunoliposomes enhance the immunotherapeutic effects of PD-L1 antibodies against melanoma by reprogramming immunosuppressive tumor microenvironment[J]. *Small*, 2022, 18(9): 2105118.
- [58] YU Y, WANG H, GUO B, et al. Microneedle-based two-step transdermal delivery of Langerhans cell-targeting immunoliposomes induces a Th1-biased immune response[J]. *Euro J Pharm Biopharm*, 2022, 177: 68-80.
- [59] SHI Y, YU M, QIU K, et al. Immuno-modulation of tumor and tumor draining lymph nodes through enhanced immunogenic chemotherapy by nano-complexed hyaluronic acid/polyvinyl alcohol microneedle[J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 325: 121491.
- [60] AOKI A, MIZUTANI K, SCHWARZ F, et al. Periodontal and peri-implant wound healing following laser therapy[J]. *Periodontology*, 2000, 2015, 68(1): 217-269.
- [61] HUO J, JIA Q, HUANG H, et al. Emerging photothermal-derived multimodal synergistic therapy in combating bacterial infections[J]. *Chem Soc Rev*, 2021, 50(15): 8762-8789.
- [62] CHEN Y, GAO Y, CHEN Y, et al. Nanomaterials-based photothermal therapy and its potentials in antibacterial treatment[J]. *J Control Release*, 2020, 328: 251-262.
- [63] BAI S, YANG Y, SHENG R, et al. Blood cellular membrane-coated Au/polydopamine nanoparticle-targeted NIR-II antibacterial therapy[J]. *J Colloid Interf Sci*, 2024, 665: 855-862.
- [64] ZHANG C, WU J, LIU W, et al. NIR-II xanthene dyes with structure-inherent bacterial targeting for efficient photothermal and broad-spectrum antibacterial therapy[J]. *Acta Biomater*, 2023, 159: 247-258.
- [65] MU Z, JIN T, CHU T, et al. Functionalized MoS₂-nanosheets with NIR-Triggered nitric oxide delivery and photothermal activities for synergistic antibacterial and regeneration-promoting therapy[J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 463.
- [66] ZHANG D, WANG M, LI Y, et al. Integrated metabolomics revealed the photothermal therapy of melanoma by Mo₂ C nanosheets: Toward rehabilitated homeostasis in metabolome combined lipidome[J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(3): 730-741.
- [67] LI B, WANG W, ZHAO L, et al. Aggregation-induced emission-based macrophage-like nanoparticles for targeted photothermal therapy and virus transmission blockage in monkeypox[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(9): 2305378.
- [68] LU J, SONG J, ZHANG P, et al. Biomaterialized polydopamine nanoparticle-based sodium alginate hydrogels for delivery of anti-serine/threonine protein kinase B-rapidly accelerated fibrosarcoma siRNA for metastatic melanoma therapy[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(18): 18318-18331.
- [69] LI B, WANG W, ZHAO L, et al. Photothermal therapy of tuberculosis using targeting pre-activated macrophage membrane-coated nanoparticles[OL]. *Nature Nanotechnol*, 2024[2024-04-23]. <https://www.nature.com/articles/s41565-024-01618-0>.

(责任编辑: 刘建滔)