



二维过渡金属碳/氮化物在肿瘤治疗中的应用*

刘美青¹⁾ 赵璐¹⁾ 白云峰^{1)**} 冯锋^{1,2)**}

(¹⁾ 山西大同大学化学与化工学院, 化学生物传感山西省重点实验室, 大同 037009; ²⁾ 山西能源学院能源化学与材料工程系, 太原 030600)

摘要 二维过渡金属碳/氮化物 (MXenes) 具有优异的光热转换性能, 丰富的表面基团, 良好的生物相容性、亲水性和粒径可调性, 这使得应用 MXenes 作为肿瘤诊疗过程中的治疗剂和造影剂具有巨大潜力。本文综述了基于 MXenes 的肿瘤单一治疗和联合治疗的相关研究, 同时介绍了 MXenes 在肿瘤主动靶向治疗领域的研究, 最后阐述了目前 MXenes 在制备和肿瘤治疗研究中存在的挑战和对未来的展望。

关键词 二维过渡金属碳/氮化物, 肿瘤, 治疗, 靶向, 光热疗法

中图分类号 O61, Q5, R73

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0050

肿瘤作为 21 世纪危害人类健康的一种主要疾病, 给世界人民的身体健康带来严重损害^[1]。目前临床主要使用放疗 (radiation therapy, RT)、手术和化疗 (chemotherapy, CHT) 等方式治疗肿瘤, 但是这些治疗方式存在易复发且对正常组织危害大等诸多弊端, 因此实现对肿瘤的高效治疗并减少治疗过程中对正常组织的损伤具有重要意义。如今, 随着对纳米材料性能研究的不断深入, 纳米材料在肿瘤治疗领域的应用也取得了一定的进展, 基于纳米材料的肿瘤治疗方法主要有光热疗法 (photothermal therapy, PTT)、光动力学疗法 (photodynamic therapy, PDT)、化学动力学疗法 (chemodynamic therapy, CDT)、声动力学疗法 (sonodynamic therapy, SDT)^[2-6] 等。除此之外, 为了增强肿瘤治疗效果, 研究人员利用纳米材料成功构建了生物体内成像指导的诊疗一体化平台, 有效地提高了肿瘤的治疗效果并有望应用于临床。

2011 年, Gogotsi 课题组^[7] 首次利用氢氟酸 (HF) 刻蚀前驱体 Ti_3AlC_2 得到片状纳米材料 Ti_3C_2 , 由于其形貌类似于石墨烯的薄片状结构, 故将这种由过渡金属碳/氮化物组成的新型二维 (2D) 纳米材料命名为 MXenes。MXenes 的前驱体表示为 MAX, 其通式为 $M_{n+1}AX_n$, 其中 M 代表过渡金属

元素 (如 Ti、Nb、Ta 等), A 多为 IIIA 和 IVA 族元素 (如 Al、Si、Ga、Ge、In、Sn、Tl、Pb 等), X 代表 C 和/或 N。目前比较成熟的制备方法是利用 HF 将 MAX 相中的 A 层刻蚀掉, 得到手风琴状的多层 MXenes (m-MXenes), 再利用强碱四丙基氢氧化铵 (TPAOH) 对 m-MXenes 刻蚀得到单少层片状 MXenes (d-MXenes)^[8-9], 随后利用超声破碎的方法得到纳米级粒径的 d-MXenes。d-MXenes 的通式表示为 $M_{n+1}X_nT_x$, 其中 M 代表过渡金属, X 代表 C 和/或 N, T_x 代表表面官能团 (如 $-OH$ 、 $-F$ 、 $=O$ 等)。MXenes 的二维特征以及其丰富的物理化学特性 (如金属性质、优异的电磁波吸收能力、丰富的表面官能团、良好的生物相容性等) 使其可以应用于能源存储、传感器、肿瘤诊疗、催化剂、电磁屏蔽、水净化等多种领域^[10-12]。

* 山西省高等学校科学研究优秀成果培育项目 (2020KJ023), 山西省省筹资金资助回国留学人员科研项目 (2020-133), 山西省高等学校科技创新项目 (2021L368, 2022L424), 山西省基础研究计划 (202303021211324) 和山西大同大学研究生教育创新项目 (22CX13) 资助。

** 通讯联系人。

冯锋 Tel: 13903523864, E-mail: feng-feng64@263.net

白云峰 Tel: 13623529135, E-mail: baiyunfeng1130@126.com

收稿日期: 2023-02-19, 接受日期: 2023-04-20

MXenes对近红外 (near infrared, NIR) 区域 (750~1 350 nm) 的光具有强烈吸收, 可高效地将光转化成热, MXenes 较高的光热转换效率 (photothermal conversion efficiency, PTCE) 使其可以作为光热转换剂 (photothermal agents, PTA) 和成像造影剂 (contrast agents, CA) 用于肿瘤光热治疗以及光声成像 (photoacoustic imaging, PAI), 实现肿瘤成像-治疗一体化应用。MXenes 可以作为 PTA 主要源于其局部表面等离子体共振 (localized surface plasmon resonance, LSPR) 效应, 当入射光子频率与 MXenes 表面电子的固有频率一致时, 在金属-介电界面上会出现共振光子诱导的电荷相关振荡, LSPR 的非辐射衰变使电子从占据态激发而形成热电子, 热电子的弛豫通过电子-电子和电子-声子散射诱导 MXenes 的晶格温度升高, 最终提高周围环境温度^[9, 13]。MXenes 的光热性能具体表现在消光系数和 PTCE 两方面, 消光系数可以反映 PTA 的光吸收特性, PTCE 可以表征光转化为局部热的能力^[14]。迄今为止, 已经有 9 种 MXenes 被报道可用作 PTA 应用于肿瘤诊疗领域, 包括 Ti_3C_2 ^[15]、 Ti_2C ^[16]、 V_2C ^[17]、 Ta_4C_3 ^[18]、 Nb_2C ^[19]、 Mo_2C ^[20]、 $\text{W}_{1.33}\text{C}$ ^[21]、 Ti_2N ^[22]、 Ti_3CN ^[23], 其中 Ti_3C_2 、 Ti_2C 、 V_2C 、 Ta_4C_3 在 NIR-I 区域 (750~1 000 nm) 激光照射下表现出优异的光热效果, Nb_2C 、 Mo_2C 、 $\text{W}_{1.33}\text{C}$ 、 Ti_2N 、 Ti_3CN 在 NIR-I 区域和 NIR-II 区域 (1 000~1 350 nm) 均表现出良好的光热效果。此外, 已有研究报道 Ti_3C_2 ^[24]、 Nb_2C ^[25] 也可以作为 SDT 的声敏剂, Ti_3C_2 量子点 (quantum dots, QDs)^[26]、 Nb_2C QDs^[27] 可以引发类芬顿 (Fenton) 反应实现 CDT, 拓展了 MXenes 在肿瘤治疗领域的研究。MXenes 在肿瘤治疗中的应用根据消灭肿瘤细胞的作用原理, 分为 PTT、CHT、PDT、CDT、SDT 等多种治疗方式, 根据对肿瘤细胞的作用方式, 分为单模式、双模式、三模式治疗, 根据进入肿瘤细胞的方式, 分为被动靶向和主动靶向。本综述从不同作用方式和不同靶向方式出发, 介绍了 MXenes 在肿瘤治疗中的最新研究进展。

1 肿瘤治疗

1.1 单模式治疗

利用 MXenes 的肿瘤治疗研究最初是建立在将 MXenes 作为 PTA 的基础上进行的, 随后研究发现 MXenes 也可以发生类 Fenton 反应来改变肿瘤微环

境 (tumor microenvironment, TME) 产生细胞毒性活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 最终杀死肿瘤细胞。此外, MXenes 也可以作为载体负载声敏剂以通过 SDT 清除肿瘤。

1.1.1 PTT

PTT 是指 PTA 在 NIR 激光照射下将光能转换成热能, 产生的热量使肿瘤细胞在短时间内迅速凋亡, 从而实现消融肿瘤的目的^[21]。与 RT、CHT 等传统治疗方法相比, PTT 具有侵袭性小、易于实施等优点, 将 MXenes 作为 PTA 可有效通过 PTT 消融肿瘤细胞。

2016 年, Geng 课题组^[28]首次将 Ti_3C_2 用于消融肿瘤细胞, 证明利用 Ti_3C_2 作为 PTA 对肿瘤细胞进行 PTT 具有良好的治疗效果。随后, Shi 课题组^[15]开展了 Ti_3C_2 在生物体内的肿瘤消融效果研究, 将 Ti_3C_2 注射入小鼠后, 经激光照射的小鼠肿瘤处温度可以在 10 min 内从 30°C 升温至 58°C, 肿瘤被完全消除并且无复发现象。2018 年, Shi 课题组^[18]首次制备了具有 PTT 和成像能力的 Ta_4C_3 , 实现了计算机断层扫描成像 (computed tomography imaging, CTI) /PAI 双模式成像指导下的 PTT 消融肿瘤目的。 Ta_4C_3 除了具有类似于其他 MXenes 的 PAI 能力以外, Ta 作为一种高原子序数 ($Z=73$) 元素, 在 CT 成像过程中具有卓越的 X 射线衰减能力使其可以作为 CTI 中的 CA。CTI/PAI 双模式成像指导可以促进 Ta_4C_3 在肿瘤部位的精确积累, 有效提高肿瘤消融率。2020 年, Dong 课题组^[17]将 V_2C 用于肿瘤 PTT 治疗, 同时 V_2C 可以作为 PAI 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 的 CA, 指导其在肿瘤部位产生高温以精确消融肿瘤, 实现肿瘤诊疗一体化。

与 NIR-I 激光相比, NIR-II 激光表现出更深的肿瘤穿透深度、更大的皮肤最大允许暴露量、对正常组织更低的毒性, 因此探索具有 NIR-II 激光吸收能力的 MXenes 具有重要意义。2017 年, Shi 课题组^[19]利用 Nb_2C 首次开展了 NIR-II 区域的肿瘤 PTT 研究。经聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinyl pyrrolidone, PVP) 改性后, Nb_2C 具有良好的生物相容性, 对 NIR-I 和 NIR-II 的激光都有良好吸收, PTCE 分别为 36.5% 和 46.65%, 远高于 Ti_3C_2 等其他纳米材料, 经 1 064 nm 激光照射后小鼠肿瘤全部清除并且无复发现象。2020 年, Huang 课题组^[22]制备了氮化物基 MXenes- Ti_2N QDs, 利用 Ti_2N QDs 在 NIR-I/II 区域的高 PTCE 可以有效实现对肿瘤的 PTT。体内实

验表明,小尺寸 Ti_2N QDs可以被肝和肾有效清除,经PTT消融细胞后从体内顺利排出,从而减少药物对小鼠的毒性。2021年,Chen课题组^[21]将 $\text{W}_{1.33}\text{C}$ 用于多模式成像引导的肿瘤PTT,W原子的高原子序数($Z=74$)、强大的X射线衰减能力和NIR-I/II区域的强吸光能力使其可以同时实现CTI/PAI/光热成像(photothermal imaging, PTI)三模式成像,进一步指导PTT以消融肿瘤细胞(图1a)。2022年,Zhou课题组^[23]发现 Ti_3CN 作为一种新型PTA对NIR-I/II的光具有良好的吸收能力,经牛血清蛋白(bovine serum albumin, BSA)修饰的 Ti_3CN 在激光照射后表现出卓越的肿瘤抑制效果。

1.1.2 CDT

CDT是利用 Fe^{2+} 与 H_2O_2 发生Fenton反应或其他金属离子(如 Mn^{2+} 、 Cu^+ 、 V^{2+} 、 Co^{2+} 、 Cr^{4+})和纳米酶与 H_2O_2 发生类Fenton反应生成 $\cdot\text{OH}$,利用

$\cdot\text{OH}$ 的毒性消灭肿瘤细胞^[29-31]。此外,研究发现MXenes QDs也可以发生类Fenton反应以通过CDT杀死肿瘤细胞。

Tao课题组^[26]首次证明了利用微爆炸法制备的完全未氧化的MXene- $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ QDs (NMQDs- $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$)对肿瘤细胞具有CDT作用,其中 Ti^{3+} 在TME中可直接催化 H_2O_2 产生剧毒的 $\cdot\text{OH}$ (图1b),体内实验证明了NMQDs- $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ 能高效产生 $\cdot\text{OH}$,有效杀死肿瘤细胞并清除肿瘤。除了 Ti_3C_2 可以被用作CDT治疗剂外,Liu课题组^[27]将 Nb_2C QDs和乳酸氧化酶(lactate oxidase, LOD)经红细胞(red blood cell, RBC)膜封装后组成纳米催化剂 Nb_2C QDs/LOD@RBC,也可以通过CDT消灭肿瘤细胞(图1c)。其中LOD将肿瘤内的乳酸转化为 H_2O_2 ,产生的 H_2O_2 可以被 Nb_2C QDs还原为 $\cdot\text{OH}$,纳米材料经RBC膜封装后可以延长其在体内的循环时间并增加其在肿瘤部位的积累,这项工作开创

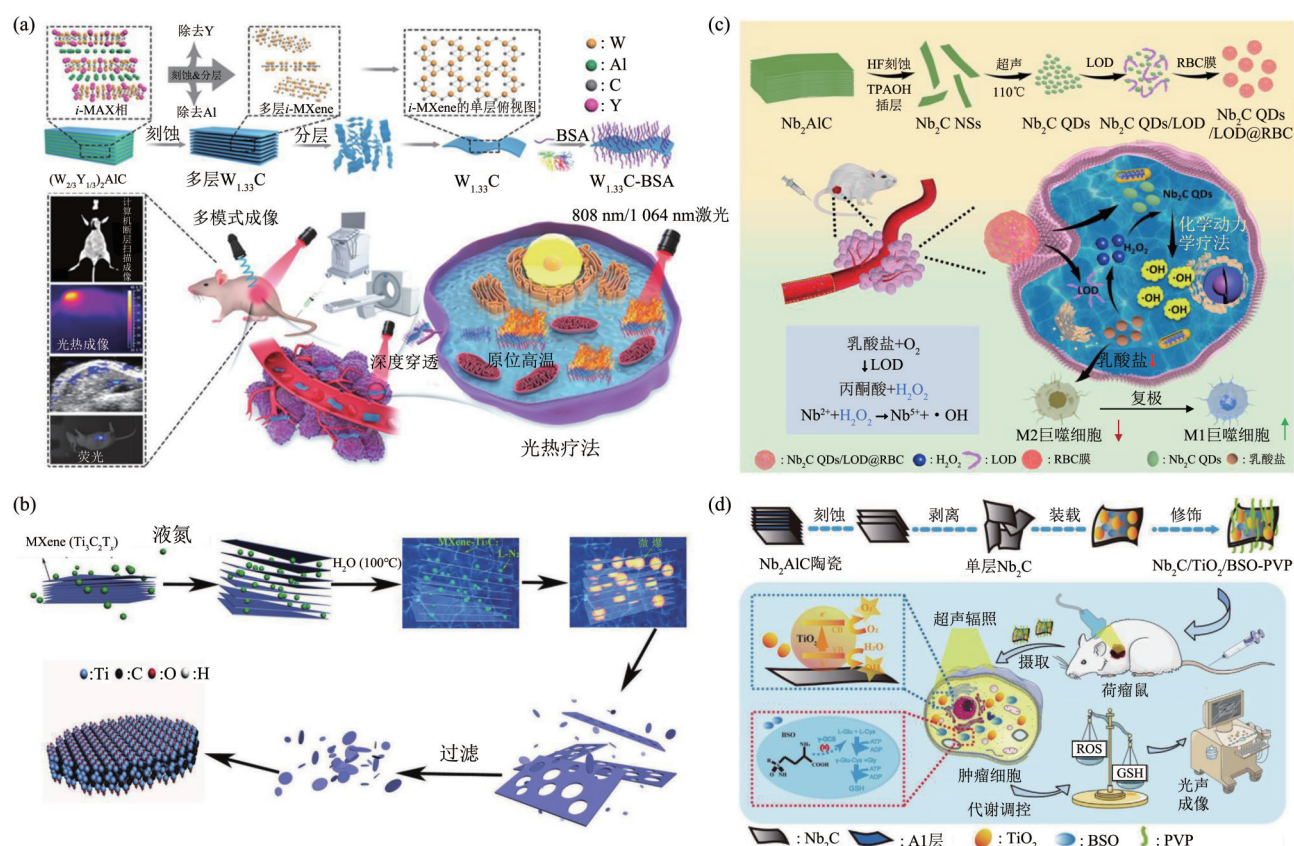


Fig. 1 Application of MXenes in monotherapy

图1 MXenes在肿瘤单模式治疗中的应用

(a) $\text{W}_{1.33}\text{C}$ -BSA的制备过程及 $\text{W}_{1.33}\text{C}$ -BSA在CTI、PTI和PAI指导下通过PTT清除体内肿瘤的示意图^[21]; (b) $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ QDs的制备过程^[26]; (c) Nb_2C QDs的制备和 Nb_2C QDs/LOD@RBC的组装过程及其通过CDT清除体内肿瘤的示意图^[27]; (d) $\text{Nb}_2\text{C}/\text{TiO}_2/\text{BSO-PVP}$ 的制备过程和超声辐照下通过SDT杀死肿瘤细胞的示意图^[6]。BSA: 牛血清蛋白; LOD: 乳酸氧化酶; RBC: 红细胞; BSO: L-丁硫氨酸-亚砷胺; PVP: 聚乙烯吡咯烷酮; ROS: 活性氧; GSH: 谷胱甘肽。

了Nb₂C作为CDT治疗剂的应用。

1.1.3 SDT

SDT是指声敏剂在超声 (ultrasound, US) 辐照作用下产生ROS, 利用ROS的细胞毒性消灭肿瘤细胞的一种新型、无创性的肿瘤治疗方法。与其他治疗方法 (PTT、CDT等) 相比, SDT具有高度聚焦性、高组织穿透深度和对正常组织损伤最小等特点, 是治疗深部肿瘤的首选方法^[32]。

2020年, Zhang课题组^[6]成功构建了Nb₂C/TiO₂/BSO-PVP复合纳米系统以实现SDT消融肿瘤的目的 (图1d), 其中TiO₂作为声敏剂, Nb₂C除作为载体外还可以在SDT过程中促进电子-空穴对的产生和分离, L-丁硫氨酸-亚砷胺 (buthionine-sulfoximine, BSO) 则通过阻断谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的合成来抑制GSH对ROS的消耗。体内外实验证明, 构建的Nb₂C/TiO₂/BSO-PVP复合纳米系统可有效提高ROS的产生效率, 显著抑制肿瘤细胞增殖, 呈现出良好的抗肿瘤作用。

以上研究结果说明, 实现对肿瘤的单一治疗主要依赖MXenes良好的光热转换能力, 此外, MXenes QDs独特的金属性质赋予其CDT能力, 大的比表面积使其可以作为声敏剂的载体实现SDT。但是由于单一治疗存在的缺陷较多, 如NIR激光穿透组织的深度不够、CDT和SDT无法彻底清除肿瘤等, 构建多种模式联合治疗的MXenes复合纳米系统更有利于达到理想的肿瘤治疗效果并应用于临床。

1.2 双模式治疗

对恶性肿瘤实施单一治疗已经取得一定成效, 但也存在一定的局限性。例如: a. PTT主要依赖PTA产生的高温, 如果PTA无法大量积聚在肿瘤部位, 肿瘤消融效果就会变差; b. SDT、CDT主要依赖TME中的ROS水平, 低ROS水平导致肿瘤治疗效果大幅下降; c. CHT副作用较大, 长期治疗会产生耐药性 (multidrug resistance, MDR)。为弥补单模式治疗的缺点, 科学家们提出双模式甚至三模式联合治疗的方法以提高肿瘤治疗效果。

1.2.1 PTT/CHT

基于MXenes的PTT/CHT联合治疗策略是利用MXenes的2D层状结构将MXenes作为抗癌药物的载体, 利用CHT解决PTT过程中由于近红外光照不均匀导致的肿瘤消融不完全的问题, 利用PTT降低CHT的MDR效应, 最终提高肿瘤治疗效果。

Wang课题组^[33]在Ti₃C₂表面原位生长金纳米颗粒以实现光热增强型治疗, 再负载抗肿瘤药物阿霉素 (doxorubicin, DOX) 后进行PTT/CHT联合治疗实现根除肿瘤的目的 (图2a)。为了进一步提高CHT的疗效, Kim课题组^[34]将铁螯合剂地拉罗司 (ExJade) 与DOX结合构建出一种双重功能纳米药物DOXjade, Ti₃C₂作为PTA和药物输送载体, 载药量高达210%。构建的复合纳米系统Ti₃C₂-PVP@DOXjade不仅能够在TME刺激下激活DOXjade固有的铁螯合功能和CHT功能, 而且还具有良好的PTT性能, PTCE高达40%, 联合治疗展现出良好的肿瘤清除效果。

为了控制DOX的释放速度, Zhang课题组^[35]构建了由Ti₃C₂和纤维素基水凝胶组成的复合纳米系统装载DOX以缓慢释放药物, 实验证明这种PTT/CHT联合治疗能够有效地杀死肿瘤细胞并防止肿瘤复发。Guo课题组^[36]建立的DOX-MX-DNA水凝胶系统也可以实现DOX的局部可控释放, NIR激光照射Ti₃C₂后引起肿瘤组织内的升温会触发DNA水凝胶从凝胶到溶液的可逆转变, 温度升高使DNA水凝胶的双链结构展开以释放DOX, 去除激光照射后重新形成双链结构的DNA水凝胶可以捕获未进入肿瘤组织的游离DOX, 从而减少对健康组织的伤害 (图2b)。实验证明, NIR激光触发的药物递送系统可以在轻度PTT条件下实现对DOX的局部释放, 提高治疗效果的同时避免对健康组织的过热损伤和药物损伤。水凝胶系统主要通过热响应实现对DOX的可控释放, 磁控、酸性刺激响应等方式也可实现对DOX的可控释放。Deng课题组^[37]开发的Ti₃C₂-钴纳米线 (cobalt nanowires, CoNWs) 异质结 (heterojunctions, HJs) 结构能够被磁场限制在肿瘤组织中, 随后在酸性和NIR激光双重刺激响应下可控释放DOX以实现PTT/CHT联合治疗肿瘤的目的。DOX@Ti₃C₂-CoNWs形成的金属-半导体HJs也可以提高Ti₃C₂的光热性能, 进一步提高肿瘤治疗效果。

1.2.2 PTT/PDT

PDT是利用光敏剂 (photosensitizers, PS) 与相应波长的光相互作用发生光动力反应, 产生具有细胞毒性的ROS以杀死肿瘤细胞的疗法^[38]。PTT/PDT联合治疗策略在继承了两种模式优点的同时最大限度地减少了副作用, PTT的适当加热不仅可以增加血流量并改善氧气供应以增强PDT, 还可以改善PDT引起的损伤, 而PDT可以扰乱TME来增加

肿瘤细胞的热敏感性^[39]。

2022年,Zhang课题组^[40]将叶绿素(chlorophyll, Chl)偶联到V₂C表面用于PTT/PDT联合治疗,Chl作为一种PS在670 nm激光照射后产生ROS以杀死肿瘤细胞,此外,Chl还有效增强了V₂C的光吸收能力,在808 nm激光照射下其PTCE高达78%,呈现出良好的肿瘤治疗效果。为了减少双重光照对正常组织的损伤,Chen课题组^[41]将IR780负载到Ti₃C₂上来治疗喉癌,IR780是一种受NIR激光触发的PS和PTA,在808 nm激光照射下可同时产生ROS和热量(图2c)。实验结果表明,Ti₃C₂@IR780经808 nm激光照射后具有优异的产生ROS并损伤线粒体的能力,能够通过介导肿瘤细胞线粒体通路的凋亡抑制肿瘤细胞的增殖和迁移,呈现出良好的肿瘤清除效果。

为了实现深部肿瘤的治疗,He课题组^[42]开发了Ti₃C₂/TiO₂-PVP HJs治疗系统以提高PTT/PDT联合治疗肿瘤的效率。Ti₃C₂/TiO₂-PVP HJs通过促进电子的转移抑制TiO₂的电子-空穴对的复合,从而引起更多电子-空穴对的分离,经660 nm激光照射后产生更多的ROS。此外,HJs结构的形成将激光吸收范围扩展到NIR-II区域,有效增加了激光穿透深度并且清除更深层地肿瘤组织。为了建立肿瘤诊断-治疗一体化平台,Tang课题组^[43]将具有聚集诱导发射(aggregation-induced emission, AIE)活性的PS与上转换纳米粒子(upconversion nanoparticles, UCNP)、Ti₃C₂组成复合纳米系统TUT。UCNP的引入实现了AIE活性PS的长波长激活,使TUT经808 nm激光照射后可以产生ROS并放出热量。AIE活性PS和Ti₃C₂的空间隔离抑制了Ti₃C₂的荧光猝灭效应而产生明亮的荧光,最终实现荧光成像(fluorescence imaging, FLI)/PAI/PTI三模式成像指导下的PTT/PDT协同治疗。

1.2.3 PTT/CDT

PTT过程中使用的高功率激光经常会损伤表面皮肤,而CDT则不需要外部激发光源就可以产生ROS并消灭肿瘤细胞,因此PTT/CDT的联合治疗可以有效减少对正常组织的损伤。Wu课题组^[44]制备的Fe(II)-Ti₃C₂复合纳米系统可以作为过氧化物酶(peroxidase, POD)模拟物,嵌入的Fe²⁺不仅将Ti₃C₂的PTCE从23.1%提高到29.3%,而且通过Fenton反应为CDT产生ROS,抑制GSH浓度,最终有效治疗肿瘤。除了利用Fe²⁺产生ROS外,Shu课题组^[45]构建的Mn-Ti₃C₂@PEG在NIR激光

照射下可以释放Mn²⁺以产生ROS,同时Mn²⁺赋予纳米系统T₁加权MRI的能力,成功实现MRI指导的PTT/CDT协同治疗肿瘤的目的。Wu课题组^[46]随后将MnFe₂O₄纳米粒子附着在Ti₃C₂表面构建了具有界面肖特基HJs的Ti₃C₂@Chitrots-MnFe₂O₄系统,利用MnFe₂O₄中的Mn²⁺和Fe²⁺消耗H₂O₂并还原GSH以显著提高ROS的生成量,有效提高了CDT效果,构建的肖特基结还可以提高纳米系统的光热性能,最终提高肿瘤治疗效果。

TME中低含量的H₂O₂和O₂会影响ROS的产生,高含量的GSH则会消耗已生成的ROS,严重影响治疗效果。为了解决这些问题并提高PTT/CDT的治疗效率,已经有研究提出将纳米酶负载在MXenes表面,利用纳米酶具有的模拟酶的催化功能可实现CDT以清除肿瘤细胞。纳米酶具有类过氧化氢酶(catalase, CAT)活性、类POD活性、类氯过氧化物酶(chloroperoxidase, CPO)活性等多种酶活性,其中CAT可以将H₂O₂催化为O₂,POD可以将H₂O₂催化为•OH,CPO则利用H₂O₂与Cl⁻联合产生HClO再进一步生成ROS。将具有不同功能的纳米酶负载在MXenes纳米片表面可以有效提高PTT/CDT联合清除肿瘤的效果。

2022年,Yang课题组^[47]提出利用Pt纳米酶的一类POD活性来催化H₂O₂产生•OH,利用Ti₃C₂产生的热量来提高Pt纳米酶的一类POD活性,构建出对NIR-II激光具有光响应的Ti₃C₂T_x-Pt-PEG复合纳米系统,通过PTT增强CDT实现有效的肿瘤清除。Wu课题组^[48]则建立了具有双重酶活性的Ti₃C₂/CeO₂-PVP复合纳米系统以实现PTT/CDT联合治疗。CeO₂纳米酶具有类CAT和POD双重活性,其中较高的Ce³⁺/Ce⁴⁺比例使其表现出更强的POD活性,而Ce⁴⁺的增加则显示出更强的CAT活性,Ce⁴⁺还可以将GSH氧化为GSSG以减少GSH对ROS的消耗。

Nb₂C因对NIR-II激光具有良好的光吸收能力也被用作PTT/CDT联合治疗中的PTA和载体。Zhu课题组^[49]将N掺杂碳点(carbon dots, CD)沉积到Nb₂C上,构建了一种具有三重模拟酶活性的CD@Nb₂C HJs结构以实现温和PTT增强CDT的肿瘤治疗(图2d)。CD具有类CAT、POD和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的三重模拟酶活性,可以通过POD和GSH-Px产生大量•OH以及通过CAT克服肿瘤缺氧,而CD@Nb₂C HJs结构诱导的加速电子转移的过程有

效增强了CD的酶模拟活性和对NIR-II激光的转换能力, 从而完全抑制了肿瘤生长。

1.2.4 PTT/SDT

PTT可以促进SDT, 因为轻度热疗可缓解肿瘤缺氧从而促进ROS的产生, SDT则利用ROS对肿瘤细胞的毒性来促进PTT对耐热肿瘤的治疗。Cheng课题组^[24]利用高温使 Ti_3C_2 的氧缺陷增加, 在US照射下, 氧缺陷的 Ti_3C_2 可以使电子-空穴对快速分离并阻止电子-空穴对的复合, 提高ROS的产生效率, 这使得 Ti_3C_2 可以作为一种良好的声敏剂。此外, 氧缺陷的 Ti_3C_2 对NIR-II激光具有良好的光响应, 可成功实现对深部肿瘤的PTT/SDT联合治疗。随后Ni课题组^[25]开发了原位自氧化的 $\text{Nb}_2\text{C}-\text{O}_x$ 声敏剂, 利用 Nb_2O_5 与 Nb_2C 形成的肖特基HJs具有的声动力性能和 Nb_2C 的光热性能, 实现在PTT/SDT联合作用下杀死肿瘤细胞并抑制肿瘤复发的目的(图2e)。

除了MXenes自身作为声敏剂外, 在MXenes表面负载其他声敏剂构建HJs也可以实现PTT/SDT联合治疗。2021年, Pan课题组^[50]设计的 $\text{CD}@\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ HJs在US辐照下不仅可以加速电子转移并抑制电子-空穴对复合以提高ROS的产生效率, 而且由于电子转移增强引起的LSPR效应使其在NIR-II激光照射下的PTCE高达64.5%, 呈现出良好的PTT/SDT联合清除肿瘤效果(图2f)。利用HJs可以增强电子转移的特点, Lin课题组^[51]在 Ti_3C_2 表面原位合成 TiO_{2-x} , 开发了具有光/声响应的 $\text{Ti}_3\text{C}_2@\text{TiO}_{2-x}$ -PEG HJs, 构建的诊疗一体化平台可以在NIR-II激光照射下实现PAI/PTI引导的PTT增强SDT清除肿瘤。

1.2.5 PTT/RT

RT是利用放射线局部治疗肿瘤的一种方法, 主要是通过X射线、放射性同位素放出的 α 、 β 、 γ 线等杀灭病变部位的肿瘤细胞, 从而达到治疗肿瘤的目的。2019年, Cheng课题组^[52]首次提出利用 Ti_3C_2 实现对肿瘤的PTT/RT联合治疗(图3a)。在 Ti_3C_2 表面原位生长Au后形成的 $\text{Ti}_3\text{C}_2@\text{Au}$ 纳米系统在1 064 nm激光和X射线照射下, 呈现出的光热效果不仅可以杀死肿瘤细胞, 而且可以显著提高RT效果。高的光吸收能力和强的X射线衰减能力也使 $\text{Ti}_3\text{C}_2@\text{Au}$ 可以用于PA/CT双模成像, 实验表明PTT/RT联合治疗可以显著抑制肿瘤生长。在MXenes表面负载X射线增敏剂也可以实现PTT/RT联合抗肿瘤。Yan课题组^[53]近期将负载天然反式

白藜芦醇(trans-resveratrol, RSV)的 Ti_3C_2 嵌入渐变材料中以实现在NIR激光和X射线共同照射下抑制原位肿瘤生长和转移的目的。RSV能够使肿瘤细胞放射增敏并抑制肿瘤转移, 经X射线照射的 Ti_3C_2 具有催化 H_2O_2 分解为 $\cdot\text{OH}$ 并消耗GSH从而提高细胞内ROS浓度的能力, 这些过量的ROS与RSV协同放射增敏肿瘤细胞, 最终有效清除肿瘤细胞。

1.2.6 PTT/PT

气体疗法(pneumatotherapy, PT)是利用气体诱导肿瘤细胞凋亡的疗法, 是一种新兴治疗方式, PT中常用的气体有NO^[54]、CO^[55]、 H_2 ^[56]等, 其中高含量NO不仅可以通过损伤线粒体和DNA、抑制细胞修复等途径消除肿瘤细胞, 还可以协同增强其他治疗方法, 如CHT、PTT等^[57]。

2020年, Chen课题组^[58]首次在经介孔二氧化硅层包裹的 Nb_2C 上负载S-亚硝基硫醇(RSNO), 利用激光照射下 Nb_2C 产生的热量触发RSNO以释放NO, 实现PTT/PT联合治疗(图3b)。实验证明, Nb_2C -MSNs-SNO复合纳米系统先利用PTT消融一部分肿瘤细胞后再利用NO清除剩余的耐热细胞, 具有良好的肿瘤细胞清除效果。随后该课题组^[59]又将 Nb_2C -MSNs-SNO整合到生物活性玻璃(bioglass, BG)支架的大孔中以实现骨肿瘤的治疗和骨再生过程。 Nb_2C 优异的光热性能和高浓度的NO可以直接杀死肿瘤细胞, 而低浓度的NO和BG支架可以共同促进血管生成和骨再生, 实验证明PTT/PT联合治疗有效实现了骨肿瘤的清除和骨再生目的。

1.2.7 PTT/IT

传统的肿瘤治疗方法只能对其进行单次治疗, 但存在肿瘤易复发的缺点。免疫疗法(immunotherapy, IT)^[60]是通过激活患者的全身免疫系统来对抗肿瘤细胞, 能彻底清除肿瘤细胞。但其治疗周期长, 将PTT与IT联合可实现迅速清除肿瘤并预防肿瘤复发的目的, PTT/IT也是治疗肿瘤转移的更有效策略。

2021年, Liu课题组^[61]首次利用 Nb_2C 负载免疫佐剂R837实现PTT/IT联合治疗(图3c)。 Nb_2C 在1 064 nm激光照射下通过热消融杀死4T1细胞后, 该细胞会释放肿瘤相关抗原(tumor associated antigens, TAAs), 与R837一起递送到树突细胞(dendritic cells, DCs), DCs会启动T细胞清除残留和转移的肿瘤细胞, 从而引发免疫增强反应。体

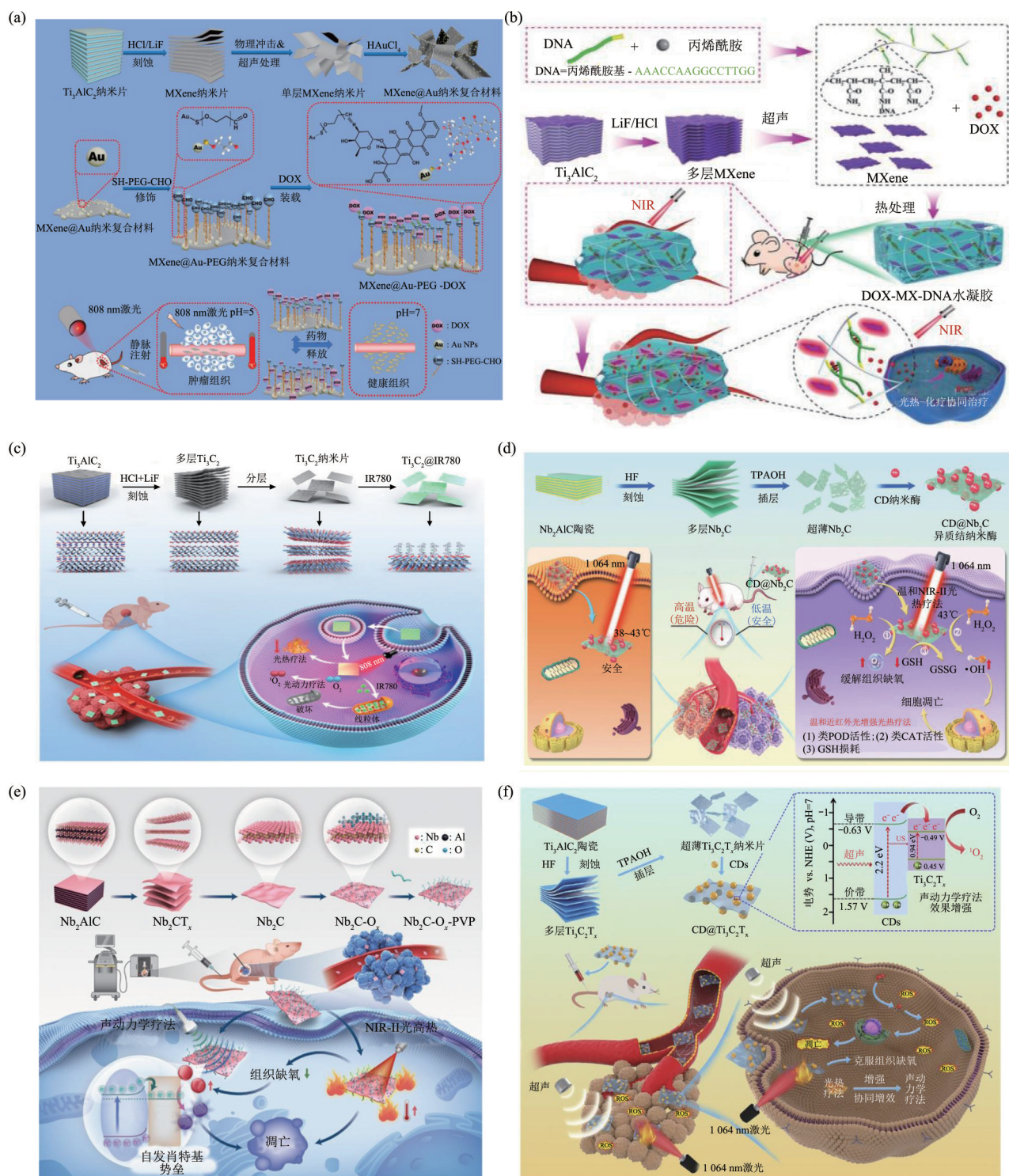


Fig. 2 Application of MXenes in bimodal therapy (PTT/CHT, PTT/PDT, PTT/CDT, PTT/SDT)

图2 MXenes在肿瘤双模式治疗 (PTT/CHT、PTT/PDT、PTT/CDT、PTT/SDT) 中的应用

(a) MXene-Au-PEG-DOX的制备过程和NIR激光照射下通过PTT/CHT联合治疗肿瘤示意图^[33]; (b) DOX-MX-DNA的制备过程和水凝胶受热可控释放DOX的体内PTT/CHT联合治疗示意图^[36]; (c) $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{@IR780}$ 的制备和PTT/PDT联合治疗体内肿瘤的示意图^[41]; (d) $\text{CD@Nb}_2\text{C}$ 的制备过程、PTT与CD的酶活性共同作用以清除肿瘤的示意图^[49]; (e) $\text{Nb}_2\text{C-O}_x\text{-PVP}$ 的制备过程和 $\text{Nb}_2\text{C-O}_x$ 在US和NIR激光照射下通过PTT/SDT联合治疗肿瘤的示意图^[25]; (f) $\text{CD@Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ 的制备过程和PTT增强的SDT联合治疗肿瘤的示意图^[50]。SH-PEG-CHO: 巯基-聚乙二醇-醛基; DOX: 盐酸阿霉素; GSH: 谷胱甘肽; GSSG: 氧化型谷胱甘肽; PVP: 聚乙烯吡咯烷酮; ROS: 活性氧。

内外实验证明, PTT/IT 联合可以有效消除原发性肿瘤并抑制远处转移肿瘤的生长。为了治疗肿瘤的骨转移并避免复发, Hao 课题组^[62]在 Nb_2C 表面复合介孔二氧化硅并负载 R837 后构建出 $\text{Nb}_2\text{C}@\text{SiR}$ 复合系统, 随后将 $\text{Nb}_2\text{C}@\text{SiR}$ 整合到 BG 支架上形成 $\text{BG}@\text{NbSiR}$ 以治疗乳腺肿瘤的骨转移。利用 $\text{Nb}_2\text{C}@\text{Si}$ 的 PTT 破坏原发性肿瘤后, 肿瘤细胞碎片与 R837 的免疫激活功能可以治疗转移的骨肿瘤, BG 加速骨再生, 实验证明联合治疗可以通过免疫记忆避免肿瘤复发。

1.2.8 SDT/CDT

除了基于 MXenes 的 PTT 联合治疗, 含 Ti 的 MXenes 也可以原位生成 TiO_2 声敏剂^[63]实现基于 SDT 的联合治疗。Jing 课题组^[64]提出构建 $\text{Ti}_3\text{C}_2/\text{CuO}_2@\text{BSA}$ 复合纳米系统以实现对肿瘤的 SDT/CDT 联合治疗 (图 3d)。TME 中的 H_2O_2 氧化 Ti_3C_2 可以产生 TiO_2 声敏剂, 经 US 辐照后可以产生 $^1\text{O}_2$ 以发挥 SDT 作用, 同时在酸性条件下 CuO_2 裂解成 Cu^{2+} 引发类 Fenton 反应产生 $\cdot\text{OH}$ 。实验证明, 两种 ROS 共同发挥作用杀死肿瘤细胞, 最终提高肿瘤治疗效果。

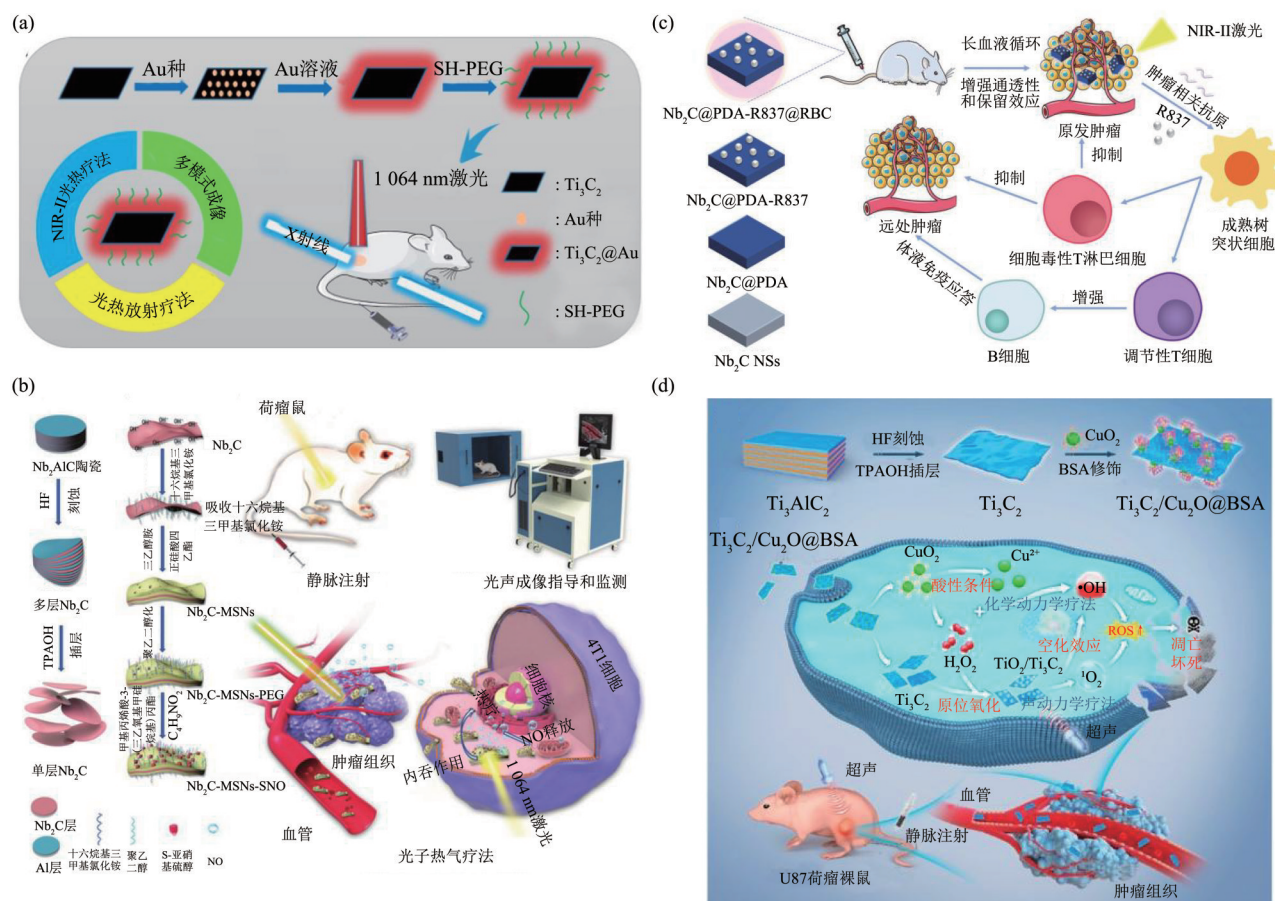


Fig. 3 Application of MXenes in bimodal therapy (PTT/RT, PTT/PT, PTT/IT, SDT/CDT)

图3 MXenes在肿瘤双模式治疗中的应用 (PTT/RT、PTT/PT、PTT/IT、SDT/CDT)

(a) $\text{Ti}_3\text{C}_2@\text{Au}$ 的制备过程和 PTT/IT 指导下的 PTT/RT 清除肿瘤示意图^[52]; (b) $\text{Nb}_2\text{C}-\text{MSNs}-\text{SNO}$ 的制备过程和 PAI 指导下的 PTT/PT 联合治疗肿瘤示意图^[58]; (c) $\text{Nb}_2\text{C}@\text{PDA}-\text{R837}@\text{RBC}$ 的制备过程和 NIR 激光触发生体内 IT 的原理示意图^[61]; (d) $\text{Ti}_3\text{C}_2/\text{CuO}_2@\text{BSA}$ 的制备过程和 US 辐照后进行 SDT/CDT 联合治疗原理示意图^[64]。SH-PEG: 巯基-聚乙二醇; PEG: 聚乙二醇; PDA: 聚多巴胺; RBC: 红细胞; BSA: 牛血清蛋白; ROS: 活性氧。

上述研究结果表明, 相比于单一模式治疗, 将 PTT 与 CHT、PDT、CDT 等其他模式相结合可以显著改善单模式治疗的缺点并提高肿瘤治疗效率。

此外, 实验也证明经部分氧化处理的 Ti_3C_2 和 Nb_2C 也具有声敏剂的性质, 这有效拓宽了 MXenes 在肿瘤治疗领域的应用。未来有望将基因治疗 (gene

therapy, GT)、磁热疗法 (magnetic hyperthermia, MHT) 与 MXenes 自身具有的 PTT/SDT 等疗法结合, 利用 GT 抑制热休克蛋白的表达以增加肿瘤细胞的热敏感性从而显著提高 PTT 疗效, 而 MHT 的加入可以实现对任何深度肿瘤组织的治疗, 若与 PTT/SDT 联合有望应用于临床并实现对人体各部位肿瘤组织的高效清除。

1.3 三模式治疗

利用 MXenes 的 PTT 与其他疗法结合实现三模式治疗不仅可以改善 TME 中的低氧环境, 而且可以充分利用 TME 产生大量 ROS 来显著提高治疗效率, 降低给药浓度, 减少相关副作用。此外, 与 IT 结合可以在短期内清除肿瘤组织, 预防肿瘤复发与肿瘤转移。

1.3.1 PTT/PDT/CHT

Ti_3C_2 表面产生的光电子不仅可以产生热量, 光电子的能量转移也可将 TME 中的 O_2 变成 $^1\text{O}_2$ 以消灭肿瘤细胞^[65], 这使 Ti_3C_2 同时具有 PTT/PDT 双重治疗功效。为了进一步提高疗效, Hou 课题组^[66] 在 Ti_3C_2 表面逐层吸附具有抗肿瘤作用的二甲双胍 (metformin, Met) 和复合多糖 (compound polysaccharide, CP) 建立了复合纳米系统 $\text{Ti}_3\text{C}_2@\text{Met}@\text{CP}$ 以实现 PTT/PDT/CHT 三模疗法联合作用, 实验证明 $\text{Ti}_3\text{C}_2@\text{Met}@\text{CP}$ 的三模式疗法可以使肿瘤完全消失, 具有优越的治疗效果。

1.3.2 PTT/PDT/CDT

PDT 和 CDT 均依赖 TME 以产生 ROS, 故将这两种治疗方式联合可最大程度改善 CDT 中 H_2O_2 含量不足或者 PDT 中 O_2 含量不足等缺点, 利用 PTT

局部温度升高也可以进一步提高 PDT/CDT 联合治疗效果。Zhang 课题组^[67] 开发了一种 Cu⁺ 修饰的 Ti_3C_2 纳米复合材料 ($\text{Ti}_3\text{C}_2\text{-Cu-PEG}$) 以实现 NIR-II 激光诱导的 PTT 以及热促进的 PDT 和 CDT。 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{-Cu-PEG}$ 在 1 064 nm 激光照射下除了实现对肿瘤的 PTT 外, 还可以生成 $^1\text{O}_2$ 以实现 PDT, Cu^+ 诱导的 CDT 可以催化 H_2O_2 生成 $\cdot\text{OH}$, 同时 Cu^{2+} 可以消耗 GSH 以降低 GSH 对 ROS 的破坏, 从而提高 PDT/CDT 的治疗效果。贵金属纳米酶与 Ti_3C_2 结合也具有类似的抗肿瘤作用, Zhao 课题组^[68] 在 Ti_3C_2 表面负载 RhRu 双金属纳米酶 ($\text{RhRu/Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$) 用于骨肉瘤的 PTT/PDT/CDT 联合治疗, 其中 Rh 赋予纳米酶类 POD 和 CAT 活性, 而 Ru 在 NIR 激光照射下诱导 O_2 转化为 $^1\text{O}_2$, 此外, RhRu 纳米酶的负载使 $\text{RhRu/Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ 的 PTCE 提高到 74.2%。实验证明, 经 808 nm 激光照射后产生的热量与 ROS 可以有效清除骨肉瘤, 呈现出良好的治疗效果。

1.3.3 PTT/CDT/IT

利用 PTT 增强 CDT 治疗效果的同时, 结合 IT 可进一步治疗复发肿瘤。Chen 课题组^[69] 建立的 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{-MXene-Au}$ 复合纳米系统结合了 Ti_3C_2 的光热特性和 Au 的纳米酶活性, 利用 PTT 和 Au 纳米酶产生的 $\cdot\text{OH}$ 联合杀死肿瘤细胞, 通过 PTT 诱导的细胞免疫原性死亡 (immunogenic death, ICD) 效应和 CDT 促进的细胞凋亡以激活免疫应答, 从而实现 PTT/CDT/IT 的三模式联合治疗 (图 4)。实验结果证明, $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{-MXene-Au}$ 复合纳米系统可以直接杀死肿瘤细胞并诱导抗肿瘤免疫反应, 具有高效的肿瘤治疗效果。

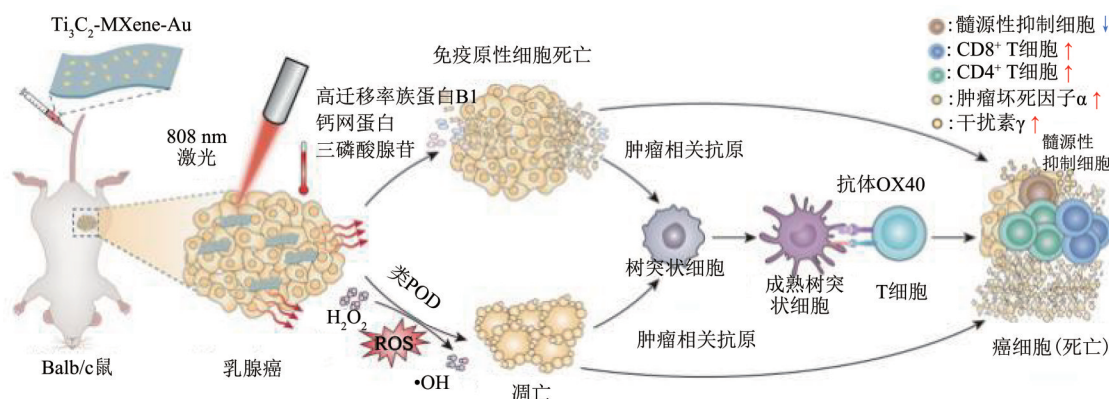


Fig. 4 Application of MXenes in trimodal therapy

图4 MXenes在肿瘤三模式治疗中的应用

$\text{Ti}_3\text{C}_2\text{-MXene-Au}$ 的制备和 PTT/CDT 诱导的 IT 原理示意图^[69]。

1.3.4 PTT/SDT/IT

将PTT/SDT联合治疗与IT进一步结合可以彻底清除肿瘤并抑制肿瘤复发。2022年, Wu课题组^[70]将单层MoS₂与Ti₃C₂复合, 成功构建了Ti₃C₂-Chitosan-MoS₂ (TC@Ch-MS) 纳米系统用于肿瘤的PTT/SDT/IT三模联合治疗。MoS₂的压电性使其在US辐照下可以产生ROS, 而MoS₂与Ti₃C₂产生的肖特基HJs既保留了MoS₂的压电性又提高Ti₃C₂的光热能力。实验研究发现, TC@Ch-MS经PTT/SDT联合作用杀死肿瘤细胞后可进一步诱导细胞发生ICD, 从而实现生物体的长期免疫效应。此外, TC@Ch-MS还可以通过T₁/T₂加权MRI进一步指导三模联合治疗, 呈现出良好的清除肿瘤效果。

以上研究表明, 三模式疗法的构建以及利用IT来长期有效避免肿瘤复发和肿瘤转移将会是肿瘤治疗领域的新发展趋势, 基于MXenes的三模式疗法在体内体外的成功验证对于临床实践具有重大的指导意义。此外, 构建贵金属粒子掺杂的MXenes使MXenes自身具有纳米酶的性质、探索具有磁性的新型MXenes以实现PTT/MHT/IT联合治疗清除原发和继发肿瘤将有望促进三模式治疗的广泛临床应用。

2 肿瘤靶向

纳米材料进入肿瘤细胞的方式有两种: 被动靶向和主动靶向。通常设计的肿瘤治疗策略中, 纳米材料经血液运输到达肿瘤组织后经增强通透性和保留 (enhanced permeability and retention, EPR) 效应渗透到肿瘤细胞内, 但是这种被动渗透限制了肿瘤细胞对纳米材料的摄取量, 最终导致治疗效果不佳, 无法被肿瘤组织吸收的纳米材料在体内的非特异性分布也给正常组织带来伤害。因此设计具有主动靶向能力的MXenes纳米材料可以大幅提高肿瘤细胞对纳米材料的摄取量, 目前研究中主要有以下两种主动靶向方式: a. 利用肿瘤细胞膜包覆MXenes实现对肿瘤细胞的同源靶向; b. 在MXenes表面负载靶向剂实现对肿瘤细胞的主动靶向, 常用的靶向剂有透明质酸 (hyaluronic acid, HA)^[65]、三氨基酸肽精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (arginine-glycine-aspartic acid, RGD)^[71]、叶酸 (folic acid, FA)^[72]、铃蟾肽 (bombesin, Bn)^[73]、适体 (aptamer, Apt)^[74]、三苯基溴化膦 (triphenylphosphonium bromide, TPP)^[75]等。利用主动靶向可以将纳米材料在短时间内大量聚集在肿

瘤细胞内, 避免伤害正常组织的同时实现对肿瘤的精准消除。

2.1 同源靶向

肿瘤细胞膜包裹的纳米材料可以快速被肿瘤细胞识别, 有效提高靶向肿瘤细胞摄取纳米材料的能力。2021年, Gao课题组^[76]首次提出在由Nb₂C、Pt纳米酶、DOX组成的NPD系统外面包裹HeLa细胞膜构建NPD@M复合纳米系统, 利用HeLa细胞膜表面的黏附分子 (如CD44) 可以使NPD@M被肿瘤组织快速识别并吸收, 实现同源靶向摄取药物后的PTT/CDT/CHT联合治疗。Liu课题组^[77]将CD47高表达的4T1细胞膜包裹在由Ti₃C₂、葡萄糖氧化酶 (glucose oxidase, GOX)、替拉扎明 (tirapazamine, TPZ) 组成的TGCT系统中 (meTGCT), CD47与信号调节蛋白 α 形成的信号可以避免纳米系统被自身免疫系统清除并阻断巨噬细胞的吞噬, 从而使meTGCT优先聚集在肿瘤部位并靶向肿瘤细胞 (图5a)。其中GOX与CPO的酶级联反应可以产生具有细胞毒性的ROS, 被还原酶激活的TPZ可以引起双链DNA的断裂和细胞凋亡, 再结合Ti₃C₂消融肿瘤细胞的能力, 有效提高抗肿瘤效率。

2.2 靶向剂靶向

将具有靶向作用的靶向剂修饰在MXenes表面也可以实现对肿瘤细胞的靶向作用。利用HA与CD44蛋白具有特异性结合的特点, Dong课题组^[65]将HA修饰在Ti₃C₂-DOX表面以靶向清除CD44过表达的HCT-116细胞。Liu课题组^[72]使用FA作为靶向剂构建Ti₃C₂-DOX-FA-SP复合纳米系统, FA可以与肿瘤细胞表面高表达的叶酸受体 (folate receptors, FRs) 特异性结合, 纳米药物经FRs介导的途径进入肿瘤细胞, 从而实现靶向递送纳米药物至肿瘤细胞的目的。Chen课题组^[71]将RGD作为靶向整合素 (如 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$) 的配体建立了Ti₃C₂@mMSNs-RGD复合纳米系统, 利用在HCC细胞表面特异性表达的 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 实现精准靶向肿瘤细胞后的PTT/CHT联合治疗。2021年, Cui课题组^[73]在Ti₂N-SP-DOX@oSi-CDDP&Bn复合纳米系统表面修饰靶向剂Bn, 利用Bn对胃泌素释放肽受体 (gastrin-releasing peptide receptors, GRPR) 的高度亲和力以实现对MCF-7细胞的精准治疗。Ti₂N@oSi纳米载体利用Bn的靶向能力实现在肿瘤细胞内的高效积累, 随后在酸性TME下顺序释放CDDP和DOX, 最终实现双药联合的CHT/PTT精

准联合治疗。2023年,本课题组^[74]提出在DOX/Ti₃C₂/Apt-M表面修饰Apt以实现MCF-7细胞表面的跨膜糖蛋白黏蛋白(MUC1)的特异性靶向

(图5b)。体内外实验表明,Apt-M良好的主动靶向性使DOX/Ti₃C₂/Apt-M能够快速聚集在MCF-7细胞中并通过联合治疗表现出优越的肿瘤清除效果。

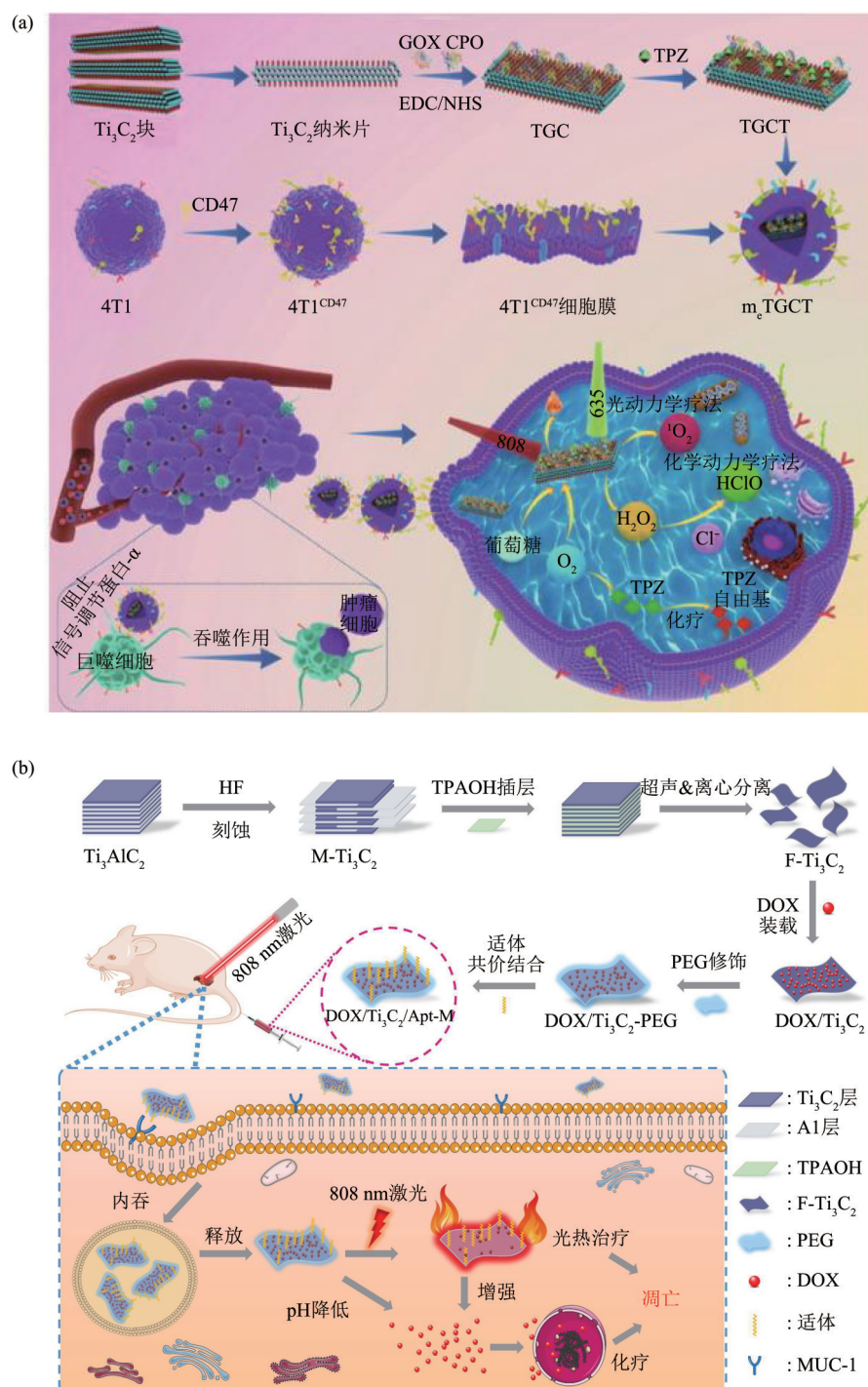


Fig. 5 Application of MXenes in targeting therapy

图5 MXenes在肿瘤靶向治疗中的应用

(a) m₆Ti₃C₂-GOX-CPO/TPZ的制备过程和4T1细胞膜介导的同源靶向肿瘤治疗示意图^[77]; (b) DOX/Ti₃C₂/Apt-M的制备过程和Apt-M介导的靶向MCF-7细胞的肿瘤治疗示意图^[74]。GOX: 葡萄糖氧化酶; CPO: 氯过氧化物酶; TPZ: 替拉扎明; EDC: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐; NHS: N-羟基琥珀酰亚胺; DOX: 盐酸阿霉素; PEG: 聚乙二醇。

靶向肿瘤细胞可以提高纳米材料的摄取量, 靶向肿瘤细胞器则可以利用纳米材料破坏细胞内的重要细胞器以提高对肿瘤细胞的杀伤率。Zhang 课题组^[75]将线粒体靶向剂 TPP 负载在由 Ti_3C_2 和 $\text{g-C}_3\text{N}_4$ 组成的纳米系统表面上, 利用 PTT/PDT 联合治疗损伤线粒体, 加速肿瘤细胞的凋亡。该课题组^[78]又将具有细胞膜靶向作用的外泌体-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (exosomes-arginine-glycine-aspartic acid, Ex-RGD) 和细胞核靶向作用的 TAT 肽封装到 V_2C QDs 上以实现双重靶向 MCF-7 细胞。在 1 064 nm 激光照射下, V_2C QDs 在细胞核内逐渐升高的温度导致 DNA 损伤和蛋白质变性, 最终呈现出较高的肿瘤细胞清除率。

由这些研究可见, 纳米材料在肿瘤中的高效富集是有效治疗肿瘤的关键, 主动靶向的治疗策略可以有效延长纳米颗粒在血液中的循环时间并提高肿瘤组织对纳米颗粒的摄取量, 显著提高 MXenes 复合系统治疗肿瘤的精度和功效。然而对多种不同肿瘤细胞的精准靶向研究还不够充分, 构建具有多靶向功能的 MXenes 复合系统将是未来主动靶向治疗的研究重点。

3 总结与展望

MXenes 具有高载药量、丰富的表面官能团、良好的光热转换性能和优异的体内成像能力等优点, 使其在肿瘤诊断和治疗领域具有极大的应用前景。本文对目前为止基于 MXenes 的肿瘤治疗手段进行了总结 (表 S1), 可以看出, 构建基于 MXenes 的肿瘤诊疗一体化平台已经取得了显著效果, 而利用 MXenes 作为 CA 实现 PAI、MRI、CTI、FLI、PTI 和横波弹性成像 (shear wave elastography, SWE) 等多种成像模式引导下的肿瘤精准治疗具有巨大的临床应用潜力。但是目前的研究中仍然存在一些问题有待解决, 主要包括以下几个方面:

a. MXenes 治疗肿瘤的机理有待深入展开研究。MXenes 在清除肿瘤细胞的过程中如何影响细胞器之间的相互作用而导致细胞凋亡, 以及不同治疗方式导致肿瘤细胞凋亡的具体分子机制等问题亟待解决, 这是 MXenes 未来在肿瘤治疗领域中的研究重点。

b. MXenes 的体内降解机理尚不明确。将 MXenes 应用于临床之前, 需要解决 MXenes 在人体内的代谢问题以确保对人体的长期生物安全性。

目前研究证明 Nb_2C 在髓过氧化物酶的作用下可以被顺利降解, 然而针对 Ti_3C_2 、 V_2C 等 MXenes 的体内降解机理研究仍处于空白阶段。因此, 深入研究 MXenes 的降解行为并开发体内易分解代谢的新型 MXenes 是未来的研究重点之一。

c. MXenes 的体内实验模型建立较少。为了满足临床前的实验要求并反映真实的治疗效果, 未来需在大型动物 (如猕猴) 体内植入原位肿瘤或来源于临床患者的异种移植肿瘤以深入探究 MXenes 对体内肿瘤的治疗效果。

目前为止, 计算模拟预测有 100 多种 MXenes, 而实验室已经成功制备出 30 多种^[79], 应用于肿瘤治疗的却只有 9 种。鉴于前述的几种 MXenes 都呈现出十分良好的抗肿瘤效果, 未来有望研发具有更好性能的新型 MXenes 从而发挥强大的抗肿瘤功效, 最终实现临床应用。相信随着科学界对 MXenes 研究的不断深入, MXenes 在肿瘤治疗领域的应用将会有非凡的进步。

附件 见本文网络版 (<http://www.pibb.ac.cn> 或 <http://www.cnki.net>): PIBB_20230050_Table_S1.pdf

参 考 文 献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, *et al.* Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 2022, **72**(1): 7-33
- [2] Dai Y L, Xu C, Sun X L, *et al.* Nanoparticle design strategies for enhanced anticancer therapy by exploiting the tumour microenvironment. *Chem Soc Rev*, 2017, **46**(12): 3830-3852
- [3] Fan W P, Yung B, Huang P, *et al.* Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy. *Chem Rev*, 2017, **117**(22): 13566-13638
- [4] Lv K X, Lin H M, Qu F Y. Biodegradable hollow Co_3S_4 @N-doped carbon as enhanced PTT/PDT agent for multimodal MR/thermal imaging and synergistic antitumor therapy. *Chem Eng J*, 2020, **392**: 124555
- [5] Li M, Lin H M, Qu F Y. FeS_2 @C-ICG-PEG nanostructure with intracellular O_2 generation for enhanced photo-dynamic/thermal therapy and imaging. *Chem Eng J*, 2020, **384**: 123374
- [6] Guan X, Yin H H, Xu X H, *et al.* Tumor metabolism-engineered composite nanoplatforms potentiate sonodynamic therapy via reshaping tumor microenvironment and facilitating electron-hole pairs' separation. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(27): 2000326
- [7] Naguib M, Kurtoglu M, Presser V, *et al.* Two-dimensional nanocrystals produced by exfoliation of Ti_3AlC_2 . *Adv Mater*, 2011, **23**(37): 4248-4253
- [8] Naguib M, Mashtalir O, Carle J, *et al.* Two-dimensional transition metal carbides. *ACS Nano*, 2012, **6**(2): 1322-1331

- [9] Xu D X, Li Z D, Li L S, *et al.* Insights into the photothermal conversion of 2D MXene nanomaterials: synthesis, mechanism, and applications. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(47): 2000712
- [10] Iqbal M Z, Khan M W, Siddique S, *et al.* MXenes: an exotic material for hybrid supercapacitors and rechargeable batteries. *J Energy Storage*, 2022, **56**: 105914
- [11] Deshmukh K, Kovářík T, Khadheer Pasha S K. State of the art recent progress in two dimensional MXenes based gas sensors and biosensors: a comprehensive review. *Coord Chem Rev*, 2020, **424**: 213514
- [12] Bai Z Q, Zhao L, Bai Y F, *et al.* Research progress on MXenes: preparation, property and application in tumor theranostics. *J Inorg Mater*, 2022, **37**(4): 361-375
- [13] Zhao J, Xue S, Ji R R, *et al.* Localized surface plasmon resonance for enhanced electrocatalysis. *Chem Soc Rev*, 2021, **50**(21): 12070-12097
- [14] Liang R J, Li Y S, Huo M F, *et al.* Triggering sequential catalytic fenton reaction on 2D MXenes for hyperthermia-augmented synergistic nanocatalytic cancer therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(46): 42917-42931
- [15] Lin H, Wang X G, Yu L D, *et al.* Two-dimensional ultrathin MXene ceramic nanosheets for photothermal conversion. *Nano Lett*, 2017, **17**(1): 384-391
- [16] Szuplewska A, Kulpińska D, Dybko A, *et al.* 2D Ti₂C (MXene) as a novel highly efficient and selective agent for photothermal therapy. *Mat Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, **98**: 874-886
- [17] Zada S, Dai W H, Kai Z, *et al.* Algae extraction controllable delamination of vanadium carbide nanosheets with enhanced near-infrared photothermal performance. *Angew Chem Int Edit*, 2020, **59**(16): 6601-6606
- [18] Lin H, Wang Y W, Gao S S, *et al.* Theranostic 2D tantalum carbide (MXene). *Adv Mater*, 2018, **30**(4): 1703284
- [19] Lin H, Gao S S, Dai C, *et al.* A two-dimensional biodegradable niobium carbide (MXene) for photothermal tumor eradication in NIR-I and NIR-II biowindows. *J Am Chem Soc*, 2017, **139**(45): 16235-16247
- [20] Feng W, Wang R Y, Zhou Y D, *et al.* Ultrathin molybdenum carbide MXene with fast biodegradability for highly efficient theory-oriented photonic tumor hyperthermia. *Adv Funct Mater*, 2019, **29**(22): 1901942
- [21] Zhou B G, Yin H H, Dong C H, *et al.* Biodegradable and excretable 2D W_{1.33}C i-MXene with vacancy ordering for theory-oriented cancer nanotheranostics in near-infrared biowindow. *Adv Sci*, 2021, **8**(24): 2101043
- [22] Shao J D, Zhang J, Jiang C, *et al.* Biodegradable titanium nitride MXene quantum dots for cancer phototheranostics in NIR-I/II biowindows. *Chem Eng J*, 2020, **400**: 126009
- [23] Zhu Y H, Tang X F, Liu Q, *et al.* Metallic carbonitride MXene based photonic hyperthermia for tumor therapy. *Small*, 2022, **18**(22): 2200646
- [24] Li G Q, Zhong X Y, Wang X W, *et al.* Titanium carbide nanosheets with defect structure for photothermal-enhanced sonodynamic therapy. *Bioact Mater*, 2022, **8**: 409-419
- [25] Xu J H, Chen L, Ding S J, *et al.* Self-generated schottky barriers in niobium carbide MXene nanocatalysts for theory-oriented sonocatalytic and NIR-II photonic hyperthermia tumor therapy. *Nano Today*, 2023, **48**: 101750
- [26] Li X S, Liu F, Huang D P, *et al.* Nonoxidized MXene quantum dots prepared by microexplosion method for cancer catalytic therapy. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(24): 2000308
- [27] Zhang Y Q, Li M T, Zhang X G, *et al.* Tumor microenvironment-activated Nb₂C quantum dots/lactate oxidase nanocatalyst mediates lactate consumption and macrophage repolarization for enhanced chemodynamic therapy. *Colloids Surf B*, 2023, **221**: 113005
- [28] Xuan J N, Wang Z Q, Chen Y Y, *et al.* Organic-base-driven intercalation and delamination for the production of functionalized titanium carbide nanosheets with superior photothermal therapeutic performance. *Angew Chem Int Edit*, 2016, **55**(47): 14569-14574
- [29] Liu F, Lin L, Zhang Y, *et al.* A tumor-microenvironment-activated nanozyme-mediated theranostic nanoreactor for imaging-guided combined tumor therapy. *Adv Mater*, 2019, **31**(40): 1902885
- [30] Wang X W, Zhong X Y, Liu Z, *et al.* Recent progress of chemodynamic therapy-induced combination cancer therapy. *Nano Today*, 2020, **35**: 100946
- [31] Bokare A D, Choi W. Review of iron-free fenton-like systems for activating H₂O₂ in advanced oxidation processes. *J Hazard Mater*, 2014, **275**: 121-135
- [32] Xiang H J, Chen Y. Energy-converting nanomedicine. *Small*, 2019, **15**(13): 1805339
- [33] Liu A P, Liu Y, Liu G J, *et al.* Engineering of surface modified Ti₃C₂T_x MXene based dually controlled drug release system for synergistic multitherapies of cancer. *Chem Eng J*, 2022, **448**: 137691
- [34] Xu Y J, Wang Y W, An J S, *et al.* 2D-ultrathin MXene/DOXjade platform for iron chelation chemo-photothermal therapy. *Bioact Mater*, 2022, **14**: 76-85
- [35] Xing C Y, Chen S Y, Liang X, *et al.* Two-dimensional MXene (Ti₃C₂) -integrated cellulose hydrogels: toward smart three-dimensional network nanoplateforms exhibiting light-induced swelling and bimodal photothermal/chemotherapy anticancer activity. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(33): 27631-27643
- [36] He P P, Du X X, Cheng Y, *et al.* Thermal-responsive MXene-DNA hydrogel for near-infrared light triggered localized photothermal-chemo synergistic cancer therapy. *Small*, 2022, **18**(40): 2200263
- [37] Liu Y X, Han Q Y, Yang W Z, *et al.* Two-dimensional MXene/cobalt nanowire heterojunction for controlled drug delivery and chemo-photothermal therapy. *Mat Sci Eng C*, 2020, **116**: 111212
- [38] Cengel K A, Simone C B, Li, Glatstein E. PDT: what's past is prologue. *Cancer Res*, 2016, **76**(9): 2497-2499
- [39] Liu J T, Huang J, Zhang L, *et al.* Multifunctional metal-organic framework heterostructures for enhanced cancer therapy. *Chem Soc Rev*, 2021, **50**(2): 1188-1218
- [40] Lu H T, Zada S, Tang S S, *et al.* Artificial photoactive chlorophyll conjugated vanadium carbide nanostructure for synergistic photothermal/photodynamic therapy of cancer. *J Nanobiotechnol*, 2022, **20**(1): 121

- [41] Lin Y Y, Xu S B, Zhao X J, *et al.* Preparation of NIR-sensitive, photothermal and photodynamic multi-functional MXene nanosheets for laryngeal cancer therapy by regulating mitochondrial apoptosis. *Mater Design*, 2022, **220**: 110887
- [42] Zhu H, Zhang X Q, Wang Q S, *et al.* *In situ* assembled titanium carbide-based heterojunctions for the synergistic enhancement of NIR-II photothermal/photodynamic therapy against breast cancer. *J Mater Chem B*, 2022, **10**(48): 10083-10096
- [43] Wang Y W, Niu N, Huang Y, *et al.* Three-pronged attack by hybrid nanoplatform involving MXenes, upconversion nanoparticle and aggregation-induced emission photosensitizer for potent cancer theranostics. *Small Methods*, 2022, **6**(8): 2200393
- [44] Wu Y Z, Song X R, Xu W, *et al.* NIR-activated multimodal photothermal/chemodynamic/magnetic resonance imaging nanoplatform for anticancer therapy by Fe(II) ions doped MXenes (Fe-Ti₃C₂). *Small*, 2021, **17**(33): 2101705
- [45] An D, Wu X, Gong Y L, *et al.* Manganese-functionalized MXene theranostic nanoplatform for MRI-guided synergetic photothermal/chemodynamic therapy of cancer. *Nanophotonics*, 2022, **11**(22): 5177-5188
- [46] Wu Y Z, Xiong W F, Wang Z K, *et al.* Self-assembled MXene-based schottky-junction upon transition metal oxide for regulated tumor microenvironment and enhanced CDT/PTT/MRI activated by NIR irradiation. *Chem Eng J*, 2022, **427**: 131925
- [47] Zhu Y L, Wang Z, Zhao R X, *et al.* Pt decorated Ti₃C₂T_x MXene with NIR-II light amplified nanozyme catalytic activity for efficient phototheranostics. *ACS Nano*, 2022, **16**(2): 3105-3118
- [48] Tang M L, Shi Y T, Lu L, *et al.* Dual active nanozyme-loaded MXene enables hyperthermia-enhanced tumor nanocatalytic therapy. *Chem Eng J*, 2022, **449**: 137847
- [49] Geng B, Yan L, Zhu Y, *et al.* Carbon dot@MXene nanozymes with triple enzyme-mimic activities for mild NIR-II photothermal-amplified nanocatalytic therapy. *Adv Healthcare Mater*, 2023, **12**(5): 2202154
- [50] Geng B J, Xu S, Shen L X, *et al.* Multifunctional carbon dot/MXene heterojunctions for alleviation of tumor hypoxia and enhanced sonodynamic therapy. *Carbon*, 2021, **179**: 493-504
- [51] Zhang D Y, Liu H K, Younis M R, *et al.* *In-situ* TiO_{2-x} decoration of titanium carbide MXene for photo/sono-responsive antitumor theranostics. *J Nanobiotechnol*, 2022, **20**(1): 53
- [52] Tang W T, Dong Z L, Zhang R, *et al.* Multifunctional two-dimensional core-shell MXene@Gold nanocomposites for enhanced photo-radio combined therapy in the second biological window. *ACS Nano*, 2019, **13**(1): 284-294
- [53] Zhu X, Zhang W, Xiang H, *et al.* Radiation-enhanced self-cascade catalytic Ti₃C₂T_x-based platform enables controlled release of trans-resveratrol for synergistic radiosensitization against metastasis of orthotopic breast cancer. *Nano Today*, 2023, **50**: 101836
- [54] Fan W P, Yung B C, Chen X Y. Stimuli-responsive NO release for on-demand gas-sensitized synergistic cancer therapy. *Angew Chem Int Edit*, 2018, **57**(28): 8383-8394
- [55] Fan W P, Lu N, Shen Z Y, *et al.* Generic synthesis of small-sized hollow mesoporous organosilica nanoparticles for oxygen-independent X-ray-activated synergistic therapy. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 1241
- [56] Zhao P H, Jin Z H, Chen Q, *et al.* Local generation of hydrogen for enhanced photothermal therapy. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 4241
- [57] Fan J, He N Y, He Q J, *et al.* A novel self-assembled sandwich nanomedicine for NIR-responsive release of NO. *Nanoscale*, 2015, **7**(47): 20055-20062
- [58] Yin H H, Guan X, Lin H, *et al.* Nanomedicine-enabled photonic thermogaseous cancer therapy. *Adv Sci*, 2020, **7**(2): 1901954
- [59] Yang Q H, Yin H H, Xu T M, *et al.* Engineering 2D mesoporous silica@MXene-integrated 3D-printing scaffolds for combinatory osteosarcoma therapy and NO-augmented bone regeneration. *Small*, 2020, **16**(14): 1906814
- [60] Song K H, Oh S J, Kim S, *et al.* HSP90A inhibition promotes anti-tumor immunity by reversing multi-modal resistance and stem-like property of immune-refractory tumors. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 562
- [61] Lu Y, Zhang X G, Hou X Q, *et al.* Functionalized 2D Nb₂C nanosheets for primary and recurrent cancer photothermal/immune-therapy in the NIR-II biowindow. *Nanoscale*, 2021, **13**(42): 17822-17836
- [62] He C, Yu L D, Yao H, *et al.* Combinatorial photothermal 3D-printing scaffold and checkpoint blockade inhibits growth/metastasis of breast cancer to bone and accelerates osteogenesis. *Adv Funct Mater*, 2021, **31**(10): 2006214
- [63] Wang X W, Wang X Y, Yue Q F, *et al.* Liquid exfoliation of TiN nanodots as novel sonosensitizers for photothermal-enhanced sonodynamic therapy against cancer. *Nano Today*, 2021, **39**: 101170
- [64] Zhang M, Yang D Y, Dong C H, *et al.* Two-dimensional MXene-originated *in situ* nanosonosensitizer generation for augmented and synergistic sonodynamic tumor nanotherapy. *ACS Nano*, 2022, **16**(6): 9938-9952
- [65] Liu G Y, Zou J H, Tang Q Y, *et al.* Surface modified Ti₃C₂ MXene nanosheets for tumor targeting photothermal/photodynamic/chemo synergistic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(46): 40077-40086
- [66] Bai L, Yi W H, Sun T Y, *et al.* Surface modification engineering of two-dimensional titanium carbide for efficient synergistic multitherapy of breast cancer. *J Mater Chem B*, 2020, **8**(30): 6402-6417
- [67] Zhang Y Y, Li S, Fang X Y, *et al.* Copper decorated Ti₃C₂ nanosystem with NIR-II-induced GSH-depletion and reactive oxygen species generation for efficient nanodynamic therapy. *Nanophotonics*, 2022, **11**(22): 5189-5204
- [68] Liang Y, Liao C, Guo X, *et al.* RhRu alloy-anchored MXene nanozyme for synergistic osteosarcoma therapy. *Small*, 2023, **19**(22): 2205511
- [69] Chang X, Wu Q, Wu Y Y, *et al.* Multifunctional Au modified Ti₃C₂-MXene for photothermal/enzyme dynamic/immune synergistic

- therapy. Nano Lett, 2022, **22**(20): 8321-8330
- [70] Wu Y Z, Song X R, Zhou X Y, *et al.* Piezo-activated atomic-thin molybdenum disulfide/MXene nanoenzyme for Integrated and efficient tumor therapy *via* ultrasound-triggered schottky electric field. Small, 2022, **19**(9): 2205053
- [71] Li Z L, Zhang H, Han J, *et al.* Surface nanopore engineering of 2D MXenes for targeted and synergistic multitherapies of hepatocellular carcinoma. Adv Mater, 2018, **30**(25): 1706981
- [72] Liu Z, Xie L, Yan J, *et al.* Folic acid-targeted MXene nanoparticles for doxorubicin loaded drug delivery. Aust J Chem, 2021, **74**(12): 847-855
- [73] Li L, Lu Y, Qian Z T, *et al.* A Ti₂N MXene-based nanosystem with ultrahigh drug loading for dual-strategy synergistic oncotherapy. Nanoscale, 2021, **13**(44): 18546-18557
- [74] Bai Z Q, Zhao L, Feng H D, *et al.* Fabricating aptamer-functionalized Ti₃C₂ therapeutic nanoplatfrom for targeted chemophotothermal therapy of cancer. Mater Design, 2023, **226**: 111656
- [75] Zhang Y Y, Cheng Y R, Yang F, *et al.* 2D materials near-infrared triggered Ti₃C₂/g-C₃N₄ heterostructure for mitochondria-targeting multimode photodynamic therapy combined photothermal therapy. Nano Today, 2020, **34**: 100919
- [76] Hao Z N, Li Y F, Liu X Y, *et al.* Enhancing biocatalysis of a MXene-based biomimetic plasmonic assembly for targeted cancer treatments in NIR-II biowindow. Chem Eng J, 2021, **425**: 130639
- [77] Zhang X G, Cheng L L, Lu Y, *et al.* A MXene-based bionic cascaded-enzyme nanoreactor for tumor phototherapy/enzyme dynamic therapy and hypoxia-activated chemotherapy. Nanomicro Lett, 2021, **14**(1): 22
- [78] Cao Y, Wu T T, Zhang K, *et al.* Engineered exosome-mediated near-infrared-II region V₂C quantum dot delivery for nucleus-target low-temperature photothermal therapy. ACS Nano, 2019, **13**(2): 1499-1510
- [79] Gogotsi Y, Anasori B. The rise of MXenes. ACS Nano, 2019, **13**(8): 8491-8494

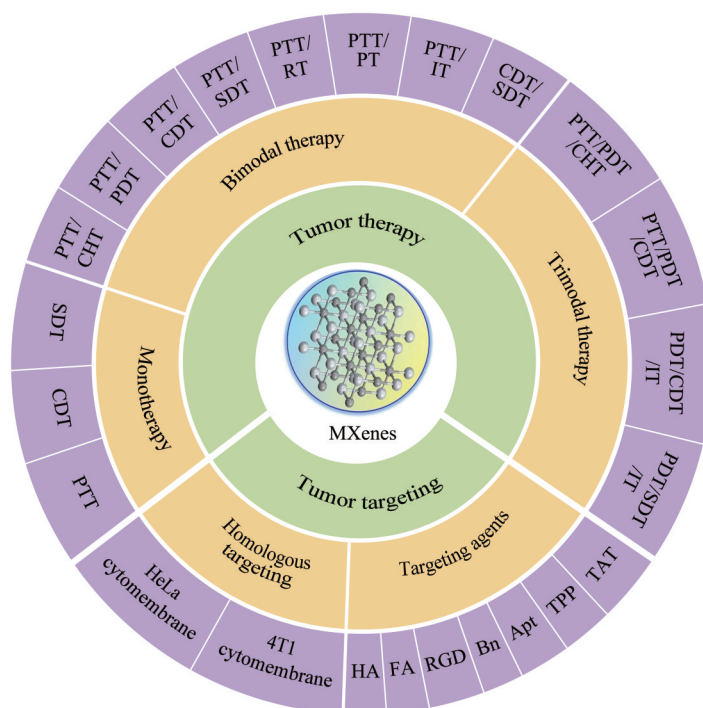
Application of MXenes in Tumor Therapy*

LIU Mei-Qing¹⁾, ZHAO Lu¹⁾, BAI Yun-Feng^{1)**}, FENG Feng^{1,2)**}

⁽¹⁾College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi Provincial Key Laboratory of Chemical Biosensing, Shanxi Datong University,
Datong 037009, China;

⁽²⁾College of Energy Chemistry and Materials Engineering, Shanxi Institute of Energy, Taiyuan 030600, China)

Graphical abstract



Abstract MXenes is an emerging two-dimensional (2D) material, which was composed of layered transition metal carbides and/or nitrides, have attracted enormous attention in the past decade since their innovative discovery by Gogotsi and Barsoum in 2011. The general formula of MXenes is $M_{n+1}X_nT_x$ ($n=1-4$), where M represents transition metal elements (such as Ti, Nb, Ta, *etc.*), X represents carbon and/or nitrogen, and T_x represents surface terminations (such as $-OH$, $-F$, $=O$, *etc.*). In recent years, MXenes have been widely applied

* This work was supported by grants from the Cultivate Scientific Research Excellence Programs of Higher Education Institutions in Shanxi (2020KJ023), Shanxi Scholarship Council of China (2020-133), Scientific and Technological Innovation Programs of Higher Education Institutions in Shanxi (2021L368, 2022L424), Fundamental Research Program of Shanxi Province (202303021211324), and Postgraduate Science and Technology Innovation Project of Shanxi Datong University (22CX13).

** Corresponding author.

FENG Feng. Tel: 86-13903523864, E-mail: feng-feng64@263.net

BAI Yun-Feng. Tel: 86-13623529135, E-mail: baiyunfeng1130@126.com

Received: February 19, 2023 Accepted: April 20, 2023

in the biological field due to their high biocompatibility, abundant surface groups, good conductivity and photothermal properties. Due to the strong absorption of laser in the near infrared region, strong X-ray attenuation ability and surface easily modified by various molecules or nanoparticles, MXenes have been used as photothermal agents and contrast agents in the tumor therapy and tumor diagnosis. This paper reviews the application of MXenes and MXenes-based composites in tumor therapy and active targeting tumor therapy. According to the modal of action on tumor cells, it was divided into monotherapy, bimodal therapy and trimodal therapy. Among them, the monotherapy mainly used the photothermal properties of MXenes for photothermal therapy, studies have found that MXenes QDs can be used for chemodynamic therapy. In addition, sonodynamic therapy can also be achieved by loading the sonosensitizers on the surface of MXenes. Bimodal therapy and trimodal therapy are mainly used to load anticancer drugs, photosensitizers, metal particles and other substances on the surface of MXenes to achieve combination therapy. In contrast to the limited treatment efficacy and possible side effects arising from monotherapy, the development of bimodal therapy and trimodal therapy may harbor the collective merits of respective individual treatments and give rise to much higher anticancer efficacy at lower dosage of therapeutic agents administered, thus avoiding high-dose-induced side effects. The combined use of multiple treatments displayed superior advantages over monotherapy in producing an improved therapy outcome. According to the modal of entry into tumor cells, it was divided into passive targeting and active targeting. Active targeting therapy was mainly divided into homologous targeting therapy and targeting agents targeting therapy. The strategy of homologous targeting therapy was to coat MXenes with tumor cell membrane and increased the uptake of MXenes by tumor cells. Targeting agents targeting therapy used targeting agents to specifically bind to the receptors on the surface of tumor cells, subsequently, the precise uptake of MXenes by tumor cells was achieved. Finally, the current challenges and future development trends of MXenes in preparation technology and tumor therapy are discussed.

Key words MXenes, tumor, therapy, targeting, photothermal therapy

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0050