

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)01-0137-10
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.01.027



碳纳米材料用于肿瘤免疫治疗研究进展*

刘晓隽, 蒋林珊, 李 健[△]

(四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨碳纳米材料(CNM)在肿瘤免疫治疗中的应用前景。方法 系统总结了CNM的分类与结构特征,在抗肿瘤免疫反应中的调控机制及其在肿瘤免疫治疗中的应用现状,以及其临床转化和挑战。结果与结论 CNM可分为零维CNM(0D-CNM)、一维CNM(1D-CNM)、二维CNM(2D-CNM)和三维CNM(3D-CNM),结构呈管状、角锥状或球形和椭球形,在纳米尺度下可负载免疫刺激剂或化学治疗药物,并通过功能化实现精准递送和微环境响应,具有高比表面积、良好的生物相容性、灵活的结构可调性等优势。CNM通过增强免疫调节与识别启动有效应答,并通过多功能协同治疗提升治疗响应率。0D-CNM中碳点、两亲性碳点、富勒烯、石墨烯量子点、碳量子点,1D-CNM中碳纳米管,2D-CNM中氧化石墨烯和还原氧化石墨烯,3D-CNM中纳米金刚石膜等材料在肿瘤免疫治疗中发挥了重要作用。但在临床转化过程中,其毒性及不良反应问题亟待解决。建议进一步优化CNM的设计与功能,为肿瘤免疫治疗提供更安全、有效的方案,以推动个性化医疗的发展。

关键词:碳纳米材料;免疫治疗;肿瘤;临床转化

Research Progress of the Application of Carbon Nanomaterials in Tumor Immunotherapy

LIU Xiaojun, JIANG Linshan, LI Jian[△]

(West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: **Objective** To investigate the application prospect of carbon nanomaterials (CNM) in tumor immunotherapy. **Methods** The classification and structural characteristics of CNM, its regulatory mechanism in anti-tumor immune response, its current application status in tumor immunotherapy, and its clinical translation and challenges were systematically summarized. **Results and Conclusion** CNM can be divided into zero-dimensional CNM (0D-CNM), one-dimensional CNM (1D-CNM), two-dimensional CNM (2D-CNM), and three-dimensional CNM (3D-CNM). Its structure is tubular, conical, spherical, and ellipsoidal, and it can load immunostimulants or chemotherapy drugs at the nanoscale. Through functionalization, precise delivery and microenvironmental response can be achieved, with advantages such as high specific surface area, good biocompatibility, and flexible structural tunability. CNM initiates effective responses by enhancing immune regulation and recognition, and improves treatment response rates through multifunctional synergistic therapy. Materials such as carbon dots (CD), amphiphilic carbon dots (ACD), fullerenes, graphene quantum dots (GQD), carbon quantum dots (CQD) in 0D-CNM, carbon nanotubes (CNT) in 1D-CNM, graphene oxide (GO) and reduced graphene oxide (rGO) in 2D-CNM, and nanodiamond (ND) film in 3D-CNM have played important roles in tumor immunotherapy. However, in the clinical translation process, the problems of toxicity and adverse reactions urgently need to be addressed. It is recommended to further optimize the design and function of CNM to provide a safer and more effective solution for tumor immunotherapy, in order to promote the development of personalized medicine.

Key words: carbon nanomaterials; immunotherapy; tumor; clinical translation

*基金项目:四川省科技计划项目[2019YFS0149]。

第一作者:刘晓隽,女,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)695864970@qq.com。

[△]通信作者:李健,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)hxyylj@163.com。

cynomolgus monkeys[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 342: 39-49.

[13] FONTES JA, ROSE NR, ČIHÁKOVÁ D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure[J]. Cytokine, 2015, 74(1): 62-68.

[14] LIU NW, HUANG X, LIU S, et al. Elevated BNP caused by recombinant human interleukin-11 treatment in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(11): 4293-4298.

[15] 马维娜, 闵新, 严俊. 注射用重组人白介素11致心衰1例[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(10): 635-636.

[16] LOKAU J, KESPOHL B, KIRSCHKE S, et al. The role of proteolysis in interleukin-11 signaling[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2022, 1869(1): 119135.

[17] NG B, DONG J, D'AGOSTINO G, et al. Interleukin-11 is a therapeutic target in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Sci Transl Med, 2019, 11(511): eaaw1237.

(收稿日期: 2025-03-24; 修回日期: 2025-09-15)

随着肿瘤学与免疫学交叉领域的快速发展,肿瘤的治疗手段也在不断演进。传统的肿瘤治疗方法主要包括手术、化学治疗(简称化疗)和放射治疗(简称放疗),这些治疗方法在特定阶段的肿瘤管理中发挥了重要作用^[1]。但常伴随系统性毒性、复发、转移等问题,给患者的预后带来不利影响^[2]。近年来,科学界对肿瘤的免疫调节机制有了深入研究,使患者通过自身免疫系统来对抗癌症成为可能。这一突破性进展为肿瘤免疫治疗的设计与优化开辟了新路径。肿瘤免疫疗法是通过增强机体的免疫反应来抵御肿瘤的发展和复发,已在一些研究中显示出长期有效的抑制作用,尤其是在生长迅速或易复发转移的肿瘤中^[3-4]。近年来,免疫检查点抑制剂(ICI)和嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)等新型免疫疗法在临床应用中取得了显著效果,特别是在血液肿瘤治疗中提高了患者的总体生存率^[5-6]。但其在实体肿瘤治疗方面的效果有限,主要原因在于实体瘤的肿瘤微环境(TME)及其对单一疗法的耐药性^[7]。此外,免疫治疗的系统性用药方式也可能导致严重的自身免疫毒性,增加治疗风险^[8]。因此,优化免疫疗法的靶向性及其在TME中的作用效果成为当前研究的重点。在此背景下,碳纳米材料(CNM)逐渐成为肿瘤免疫治疗研究的关注热点^[9]。在纳米级尺度下,CNM不仅可负载免疫刺激剂或化疗药物,还能通过功能化实现针对性递送与TME响应,独特的物理、化学性质和多功能整合能力使其具有作为创新型药物递送系统的潜力^[10],在肿瘤治疗中具有高比表面积、良好的生物相容性、灵活的结构可调性等优势^[11],可作为肿瘤免疫治疗的理想载体,在提高药物靶向性的同时,还能减少系统性毒性。本研究中系统总结了CNM的分类与结构特征,在抗肿瘤免疫反应中的调控机制,在肿瘤免疫治疗中的应用现状,及其临床转化和挑战,以探索CNM优化癌症免疫治疗的新途径。现报道如下。

1 CNM 的分类与结构特征

CNM由碳原子构成,碳原子有6个电子,其电子排布为 $1s^2 2s^2 2p^2$ 。由于碳原子的独特性质和高度可塑性,能与其他碳原子或元素形成多种共价键,故其从小型有机分子到复杂结构的广泛应用中均显示出了显著特

性。根据维度、杂化状态和晶体结构,CNM可分为以下4类:零维(0D)CNM(0D-CNM),如富勒烯、纳米金刚石(颗粒)和碳点(CD);一维(1D)CNM(1D-CNM),如碳纳米管(CNT)、碳纳米纤维;二维(2D)CNM(2D-CNM),如石墨烯、氧化石墨烯;三维(3D)CNM(3D-CNM),如纳米结构的类金刚石碳膜、纳米晶金刚石膜^[12]。CNM的结构可呈管状(如单壁和多壁纳米管)、角锥状(如纳米角锥)或球形和椭球形(如富勒烯)。富勒烯是碳的分子形式,而石墨烯是由单层碳原子构成的材料^[13]。近年来,CNM的操控技术取得了显著进展,使其能生成纳米级碳颗粒(碳点)和具有生物应用潜力的石墨烯量子点(GQD)^[14]。此外,CNM的杂化状态使其展现出多样的结晶性,包含不同比例的 sp^2 和 sp^3 碳键。由于其独特的特性,CNM具有极高的灵活性,能与其他碳原子或元素形成多样的共价键或非共价键,从而实现多种功能化^[15]。详见表1。

2 CNM 在肿瘤免疫反应中的调控机制

1)CNM通过增强免疫调节与识别来启动有效应答。作为高效载体递送肿瘤抗原,CNM可显著提升树突状细胞(DC)的抗原呈递效率,从而激活T细胞的免疫应答^[16-17]。同时,其与生物分子的结合能力支持构建高灵敏度免疫传感器,助力肿瘤早期诊断^[18]。2)CNM能主动调控免疫抑制性TME。如通过递送抗血管生成药物改善异常血管,利用光热效应(如CNT)诱导免疫原性细胞死亡(ICD)释放抗原和损伤相关分子模式(DAMP),以及通过类酶活性调节TME中活性氧(ROS)或一氧化氮(NO)水平,协同改善缺氧,并促进免疫细胞浸润^[19-21]。3)CNM是实现多功能协同治疗的理想平台。CNM可优先富集于肿瘤部位,实现化疗药物、免疫激动剂[如雷西莫特(R848)]或气体分子[如氧气(O_2)]的靶向递送,降低全身毒性,并能整合光热、光动力、催化疗法(如近红外响应的石墨烯)与免疫检查点阻断,产生协同增效^[22-24]。4)CNM为克服免疫治疗的耐药性提供了新策略。部分材料可诱导肿瘤细胞发生焦亡,释放促炎因子逆转免疫耐受,或通过干预肿瘤细胞(如调节糖酵解)及免疫细胞(如巨噬细胞代谢重编程)的能量代谢途径,改善免疫细胞的功能,提升治疗响应率^[25-26]。

表1 碳纳米材料的分类与结构特征

Tab. 1 The classification and characteristics of carbon nanomaterials

类别	种类	特点	优点	缺点
零维(0D)	富勒烯、碳点、纳米金刚石(颗粒)	高表面积,生物相容性良好,易于功能化	穿透细胞膜能力强,易于修饰,光学性质优良	潜在的毒性,制备过程复杂
一维(1D)	碳纳米管、碳纳米纤维	高强度,高导电性,独特的电子性质	机械性能良好,可携带药物	生物降解性差,潜在的毒性
二维(2D)	石墨烯、氧化石墨烯	高表面积,导电性优异,机械强度高	高载药量,优异的光学、电学性能	潜在的毒性,难以大规模生产
三维(3D)	纳米结构的类金刚石碳膜、纳米晶金刚石膜	结构复杂,多孔性,生物相容性良好	高比表面积,孔结构可调控	制备复杂,成本高

3 CNM 在肿瘤免疫治疗中的应用现状

3.1 0D - CNM

3.1.1 CD

QIAN 等^[27]开发了一种将聚合物包裹的CD嵌入介孔二氧化硅(MSN)纳米颗粒中的新方法,形成了CD@MSN,其虽不可生物降解,但能在体内进行光热成像引导的光热治疗(PTT),且介导的PTT能通过促进自然杀伤(NK)细胞和巨噬细胞的增殖与激活而上调关键细胞因子如 γ 干扰素(IFN- γ)和颗粒酶B的表达,从而提供对肿瘤转移的免疫预防,该研究不仅为生产可生物降解的MSN提供了一种创新方法,还为应用可生物降解纳米颗粒在抗癌免疫中的潜力提供了新的见解。

LIU 等^[28]利用手性CD作为载体和佐剂,并以卵清蛋白(OVA)作为抗原模型,设计了一种手性纳米疫苗,该设计能高效地被小鼠的骨髓来源树突状细胞(BMDC)内化。手性CD的荧光特性允许非侵入性地监测细胞吸收过程,同时引发强烈的免疫反应,显著增加BMDC成熟T细胞的增殖和细胞因子的释放。这种纳米疫苗引发了强大的抗肿瘤T细胞介导的免疫反应,并有效抑制了C57BL/6小鼠体内B16-OVA黑色素瘤的生长。同时,体外试验还证明,手性CD在诱导BMDC成熟方面与脂多糖(LPS)有相似的效果,这为生产多功能纳米疫苗提出了一种新方法,可提升肿瘤的治疗效果。

光致发光CD作为疫苗佐剂与模型肿瘤蛋白抗原卵清蛋白结合,进一步增强了抗原吸收和DC的成熟。CD-OVA纳米复合物显著提高了DC成熟标志分子CD80和CD86的水平,并促使DC产生更多的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。此外,CD-OVA显著促进了脾细胞的增殖和IFN- γ 的产生。这种CD-OVA疫苗能成功被免疫细胞内化和处理,在体内引发显著的抗原特异性细胞免疫反应,并有效抑制C57BL/6小鼠中的B16-OVA黑色素瘤的生长^[17]。抗原呈递细胞(APC)对免疫反应至关重要。当病原体进入人体并被DC识别时,主要组织相容性复合体(MHC) I类分子会在DC表面展示病原体。DC迁移至淋巴结后,会将抗原呈递给T细胞,从而诱导细胞免疫。在此过程中,CD80和CD86会表达上调。通过将CD与肿瘤细胞衍生抗原偶联构建的纳米疫苗(GMal⁺B₁₆F₁₀-Ag和GMal⁺CT₂₆-Ag)可有效地将肿瘤抗原转运递送至DC2.4中,从而刺激DC2.4成熟,并诱导DC形成巨噬细胞(MF)^[16],这不仅在体内外试验中展示了良好的抗肿瘤效果,还为设计和生产多功能纳米疫苗提供了新的思路,以增强抗肿瘤免疫反应。

3.1.2 两亲性碳点(ACD)

ACD作为新兴CD,因其兼具亲水性和疏水性,可

在水相和非水相介质中稳定分散,表现出广泛的生物医学应用潜力,如细胞成像和药物递送^[29-30]。ACD的荧光特性使其能与mRNA结合,形成可用于生物成像的ACD-mRNA纳米复合物。研究发现,O12-Tta CD具有高效的转染能力,特别是在脾脏中表现突出。故O12-Tta CD@OVA-mRNA复合物能有效转染免疫细胞,促进BMDC的成熟和抗原呈递,激活细胞毒性T细胞(CTL),从而显著抑制肿瘤的生长,并有望预防肿瘤复发,为肿瘤免疫治疗中的mRNA载体设计提供了新思路^[31]。

3.1.3 富勒烯

由于富勒烯纳米材料能调整巨噬细胞极化的特性,其展现出激活免疫系统并改造TME的潜力^[32-33]。在体外,虽然金属富勒烯纳米颗粒(GF-Ala)不能单独直接杀死肿瘤细胞,但与RAW 264.7细胞共培养后,处理GF-Ala的4T1模型小鼠乳腺癌细胞的增殖减少了22%。体内试验结果显示,高剂量GF-Ala的肿瘤抑制率可达57.9%。GF-Ala处理显著增加了抗肿瘤M1型巨噬细胞标志物[如TNF- α 、CD86和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)]的表达,同时下调了促肿瘤M2型巨噬细胞标志物[如精氨酸酶1、CD206和白细胞介素(IL)-10]的表达^[32]。YANG 等^[34]研究发现,钆金属富勒烯醇纳米颗粒可通过调节肿瘤相关巨噬细胞(TAM)极化诱导Th1免疫反应,这为开发结合免疫激活和化疗的联合疗法提供了基础。WANG 等^[35]将甘露糖修饰的双羧基富勒烯(DCFM)作为免疫调节剂,主动极化TAM,并增强抗肿瘤免疫效应;通过普拉托(Prato)反应合成的DCFM分子与甘露糖共价结合,DCFM中的甘露糖显著促进了免疫抑制性M2型巨噬细胞对其的摄取,从而将其重新编程为抗肿瘤的M1型巨噬细胞^[35]。这不仅增强了巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬能力,还抑制了肿瘤细胞的迁移。DCFM通过极化TAM为M1型巨噬细胞并增加CTL的浸润,显著抑制了肿瘤生长。

为提高富勒烯纳米材料在抗肿瘤免疫治疗中的效率,LI 等^[36]构建了一种多功能纳米治疗系统。该系统由生物可降解的聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PEG-PLGA)组成,用于在其亲水性腔体中包封GF-Ala和过氧化氢酶(CAT),并在其疏水性腔体中包封激动剂R848。GF-Ala通过将TAM从M2型极化为M1型改造免疫抑制的TME。CAT是一种将过氧化氢(H₂O₂)催化生成O₂的酶,用于改善肿瘤的缺氧状态。该纳米治疗系统在小鼠“冷”肿瘤模型中有效地消除了原发肿瘤,并抑制了肿瘤的转移。此外,该研究还提出了一种新型的口服免疫治疗策略,利用免疫增强富勒烯(IEF),通过免疫细胞代谢重新编程肠道巨噬细胞恢复抗肿瘤免疫

力,发现IEF可通过将氧化磷酸化(OXPHOS)转变为糖酵解重新编程M2型巨噬细胞的能量代谢途径,从而重塑免疫抑制性的肠道免疫系统,并在体内增强系统性免疫力。这种口服免疫治疗策略通过激活肠道中的自身免疫细胞,实现了系统性抗肿瘤免疫,提供了一种安全且高效的肿瘤免疫治疗方法。R848是一种双重TLR7/8激动剂,可促进TAM从M2型到M1型的转化,显著增强抗体依赖性细胞介导的吞噬作用,但仅靠R848无法满足复杂TME的治疗预期。WEI等^[37]开发了一种负载脂质体阿霉素(DOX)的纳米颗粒(Ec-PR848)作为免疫原性细胞死亡引发剂,其是通过静电相互作用将非致病性乙二醇壳聚糖包被的大肠杆菌MG1655和PLGA-R848连接起来而产生的。与PLGA-PR848相比,大肠杆菌MG1655显著提高了极化效率,因为大肠杆菌MG1655的外膜主要由可通过Toll样受体(TLR)/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路促进M1型极化的LPS组成。

可见,富勒烯纳米材料通过多机制协同增效实现TME精准重塑的独特优势,为开发下一代智能免疫纳米药物提供了新途径。

3.1.4 GQD

GQD在生物医学领域有广阔的应用前景,特别是在生物成像、药物递送和生物传感方面取得了显著进展^[38]。作为纳米级别的石墨烯片段,GQD具有 sp^2 杂化特性,这赋予了其独特的电子与光学特性,使其在纳米技术中具备多种应用潜力^[39]。研究表明,低浓度的GQD可促进炎症因子(如IL-8,IL-1,TNF- α)的表达,同时激活p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,引发炎症反应、细胞凋亡及自噬,从而影响包括细胞增殖、凋亡和自噬在内的多种免疫反应^[40-41]。在肿瘤免疫治疗方面,YUE等^[42]成功合成了结合OVA抗原的氧化石墨烯(GO),并在E.G7-OVA肿瘤荷瘤模型小鼠中使用BMDC(主要的APC)评估了其免疫激活效果,结果显示,在体外条件下,摄取GO-OVA后可刺激CD86分子和MHC II分子的表达水平显著升高,抑制肿瘤生长,这主要是由于2D氧化石墨烯独特的生物和物理化学特性,GO-OVA能有效促进细胞募集、抗原传递及抗原对CD8 CTL的交叉呈递。此外,GO-OVA还通过激活自噬过程,促进了特定CD8 T细胞在体内的程序性激活。

尽管成熟的髓系细胞产生的ROS对于维持机体稳态至关重要,但在恶性肿瘤中,过量ROS会抑制免疫细胞的抗肿瘤功能,并诱导细胞毒性淋巴细胞凋亡^[43]。高表达的CD44跨膜糖蛋白在多种癌症如胰腺癌、结肠癌和膀胱癌中被广泛发现^[44]。CHERUKULA等^[45]的研究

表明,由二盐酸组胺(HDC)负载的GQD-HDC复合物可靶向白血病细胞(K-562)上的CD44,浓度依赖性地清除这些细胞产生的自由基,且高浓度的GQD无细胞毒性,增强了其治疗白血病相关免疫抑制的潜力。由于GQD具有独特的量子限域效应和边缘效应,其显示出了可调控的发光特性。ZHANG等^[46]将GQD与PEG结合可形成具有低细胞毒性和良好内吞能力的GQD-PEG复合物,在特定光照条件下,GQD-PEG可激活强力的抗肿瘤活性,显著增加CD8⁺T细胞、IFN- γ 、TNF- α 等促炎因子的产生,表明GQD-PEG在光动力疗法(PDT)中有重要作用,同时也展示了纳米材料在诱导抗肿瘤免疫反应和联合治疗中的巨大潜力。

GQD的尺寸、表面电荷和官能团对其ROS生成效率及免疫细胞响应有显著影响。研究表明,GQD表面酮羰基的存在与ROS生成能力密切相关,去除含氧官能团(如羟基、羧基)可降低光诱导的细胞毒性,并提高光稳定性^[47-48]。表面电荷方面,阳离子GQD比阴离子GQD更易被细胞摄取,且清除速率较慢,但两者均未显示生物降解迹象^[49]。在免疫响应中,带负电荷的GQD通过减少促炎因子表现出抗炎特性,而表面氨基修饰GQD(NH-GQD)则可能通过调节NF- κ B通路影响免疫细胞凋亡^[50]。此外,小尺寸GQD(如1.8~4.1 nm)因更高的比表面积和缺陷密度可增强ROS生成,而羟基、羧基等官能团通过电子转移机制直接参与自由基清除或生成^[51-54]。因此,GQD的理化特性可通过调控ROS水平及细胞摄取效率差异性地影响免疫响应。

可见,GQD在生物医学领域的研究和应用不断深入,为肿瘤的治疗提供了新的路径和方法,展现出了极大的应用前景和研究价值。

3.1.5 碳量子点(CQD)

CQD是一类以碳为基础的纳米颗粒,因其光致发光特性和通常小于10 nm的尺寸而备受瞩目^[55]。这些纳米颗粒不仅表现出独特的物理化学性质,还具备优异的生物相容性、环保特性及易于进行表面功能化的优势。由于CQD的尺寸微小,能接近肾小球滤过屏障,故被广泛应用于药物或基因递送载体及ROS生成介质等领域^[56]。YAO等^[57]报道了一种基于绿原酸合成的生物相容性纳米酶(ChA-CQD),其具有显著的谷胱甘肽(GSH)氧化酶样活性,通过破坏GSH过氧化物酶4(GPX4)催化的脂质修复系统,诱导癌细胞发生铁死亡。体内研究显示,ChA-CQD能有效抑制HepG2肿瘤荷瘤小鼠的肿瘤生长,且不良反应较少。在肝细胞癌H22小鼠模型中,ChA-CQD能招募大量肿瘤浸润免疫细胞,包括T细胞、NK细胞和巨噬细胞。这种细胞招募将

“冷”肿瘤转变为“热”肿瘤,进而激活系统性抗肿瘤免疫反应。HE等^[58]开发了一种基于多酚CQD支撑的单原子钯纳米酶的黏附性水凝胶(DA-CQD@Pd SAN),能催化 H_2O_2 分解生成羟基自由基(OH),从而增强局部免疫调节和免疫治疗效果,可有效地在肿瘤周围催化水凝胶形成,并诱导免疫原性细胞死亡,触发抗肿瘤免疫反应。CHATTERJEE等^[59]开发了一种与S-硝基-N-乙酰基青霉胺(SNAP)结合的CQD制剂,并制成气溶胶喷雾,不仅减缓了病原体进入细胞,还提供了热力学稳定性,以持续释放NO,从而保护血管和肺部结构免受损害,抑制病毒复制周期,减少早期病毒后代的合成,并增强对人类冠状病毒(HCoVs)的抗病毒干预效果。

3.2 1D - CNM

在肿瘤免疫治疗领域,1D - CNM中应用最广泛且研究最深入的为CNT,其具有独特的管状结构、高比表面积、优异的光热转换性能及载药能力,故能成为多功能免疫治疗平台的核心材料。CNT是由石墨碳组成的圆柱形分子,具备独特的机械性能,分为单壁CNT(SWCNT)和多壁CNT(MWCNT),后者较前者具有更高的结构稳定性^[60]。凭借其在机械、热和电导方面的独特理化性质,CNT在肿瘤成像和诊断中展现了显著的应用效果^[61]。CNT能与肿瘤细胞中的微管蛋白结合,有效抑制细胞增殖,且聚合物修饰的CNT不仅能通过光热效应治疗肿瘤,还能作为免疫佐剂,促进DC的成熟,释放抗肿瘤因子^[62]。AI等^[63]通过将MWCNT羧化并与肽H3R6结合,制备了载体CNT(MHRCNT),其与免疫激活剂胞苷-磷酸-鸟苷(CpG)静电相互作用后,形成的MHRCNT/CpG纳米复合物可促进IL-6和TNF- α 分泌,在肿瘤部位和肿瘤引流淋巴结中有效聚集,对前列腺癌增殖有强抑制作用,并能在体内刺激CD4和CD8 T细胞的增殖和分化。JI等^[64]的研究指出,壳聚糖修饰的SWCNT能特异性地靶向SMMC-7721肝癌细胞,并在与叶酸结合后递送抗癌药物多柔比星,使纳米管能杀灭肝癌细胞,抑制裸鼠体内的肿瘤生长,且具有高效、低毒性等特征。REN等^[65]开发了负载多柔比星的PEG修饰氧化MWCNT,使用加压素-2作为靶向配体用于治疗胶质瘤,具有增强的抗胶质瘤效果,不仅在体外对C6胶质瘤细胞有细胞毒性,在体内也延长了胶质瘤小鼠的中位生存时间。BURKERT等^[66]通过在CNT的共轭 sp^2 石墨结构中引入 sp^3 氮原子,并在开放边缘合成金纳米颗粒,形成了金氮掺杂氮纳米管杯(Au-NCNC),携带化疗药物紫杉醇的Au-NCNC能靶向肿瘤部位,修饰TME,减慢肿瘤生长速度,提出了一种针对免疫抑制性巨噬细胞的创新靶向治疗方法。

3.3 2D - CNM

在肿瘤免疫治疗中,常用的2D - CNM主要为石墨烯及其衍生物。石墨烯具有卓越的表面积和显著的近红外光吸收能力,非常适合作为递送各种治疗剂的载体,并可与光疗相结合^[67]。基于石墨烯的2D - CNM包括GO和还原GO(rGO)。与石墨烯相比,GO具有更好的生物相容性、水溶性和药物结合能力,可作为治疗剂递送平台,提升治疗效果。如GO与纳米级二氧化锰(MnO_2)胶体、肿瘤靶向渗透肽(tLyP-1)及光敏剂氯化铝(Ce6)结合后,可通过光疗实现肿瘤靶向、穿透及原位 O_2 生成,并促进肿瘤区域药物的积累^[68]。rGO通过还原GO反应制得,去除了大部分氧功能团,由于其较低的氧含量、表面电荷和亲水性功能团,可通过非共价键相互作用增强药物负载,用于光取得了显著成果。ZHOU等^[69]通过结合PTT、化疗和免疫治疗,使用rGO纳米系统治疗转移性癌症。该平台将化疗药物美托沙星和转化生长因子 β (TGF- β)抑制剂SB-431542(SB)加载到rGO上。当该纳米系统直接注入肿瘤并暴露在805 nm波长激光下时,能有效产生热量,并诱导免疫源性细胞死亡,增加细胞毒性CD8⁺T细胞浸润到肿瘤中,增强杀灭肿瘤细胞的效果。这种联合治疗不仅能破坏原发性肿瘤,还能有效抑制远处转移的生长。WEI等^[37]研究发现,PEG胺功能化GO(FITC-PEG-GO)纳米片对小鼠腹膜巨噬细胞极化存在影响,通过降低M2修复性巨噬细胞的比例,并在修复性和促炎性刺激下调节巨噬细胞表型的平衡,表明FITC-PEG-GO可能有助于控制巨噬细胞的M1型/M2型平衡,并稍微偏向修复性M2型,从而有利于组织修复,并确保适当的免疫反应。

可见,2D - CNM凭借其多功能集成平台特性,正推动肿瘤免疫治疗从单一模式向时空协同的精准化、系统化方向演进。

3.4 3D - CNM

近年来,以OD - CNM纳米金刚石(ND)为构筑单元形成的3D功能体系(如纳米结构的类金刚石碳膜、纳米晶金刚石膜)在增强癌症治疗的有效性、促进免疫激活及实现免疫反应的实时监测方面取得了显著进展。基于3D ND的免疫治疗涵盖了多种方法,包括纳米疫苗、人工抗原呈递细胞(aAPC),以及对免疫抑制TME的干预^[70]。这些方法利用纳米颗粒的独特优势,如保护载荷(抗原/佐剂)免受生物环境影响、延长半衰期、降低全身毒性、促进APC的递送,并可能直接激活特异性肿瘤相关抗原(TAA)T细胞。YUAN等^[71]将涂覆聚甘油和多柔比星的ND用于三阴性乳腺癌的治疗研究中,患者免疫抑制现象显著,对TEM及其邻近免疫因子变化

的调查显示,与多柔比星耐药性相关的P-糖蛋白或IL-6的表达均未上调,减少了肿瘤产生的粒细胞集落刺激因子分泌及髓源抑制细胞(MDSC)的数量,为激活巨噬细胞、DC和淋巴细胞创造了有利环境,有效启动了三阴性乳腺癌的抗肿瘤反应。ZHANG等^[72]引入了一种新型N,N-二甲基甲酰胺二聚物(ND)基剂,旨在高效递送免疫刺激性细胞核酸(CpG ODN),CpG ODN与ND的结合显著提高了细胞摄取量,超过3个数量级。在细胞内,CpG-ND定位于溶酶体并与TLR9相互作用,导致显著的细胞因子分泌。免疫刺激性CpG-ND的持久免疫调节效应在细胞水平上至少持续3 d,在小鼠体内持续2 d。这种持久影响归因于ND独特的“海绵状”多孔结构,确保了CpG ODN的保护和逐步释放。通过每隔3 d在小鼠肿瘤模型(B16黑色素瘤和4T1乳腺癌异种移植)中进行尾静脉注射,验证了CpG-ND的潜力,显示出显著的肿瘤生长抑制效果。

此外,荧光纳米金刚石(FND)在肿瘤免疫治疗中也表现了良好的应用前景,被用于激活NK细胞和单核细胞,以增强抗肿瘤活性^[73]。研究表明,FND的吸收和免疫细胞的激活呈显著剂量依赖性,单核细胞衍生的TNF- α 和NK细胞衍生的IFN- γ 的产生均有所增加。在小鼠模型中,FND在皮下注射后被成功检测到。为增强DC驱动的抗胶质母细胞瘤(GBM)免疫反应,LI等^[74]开发了多甘油-纳米金刚石复合物(nano-DOX),作为一种强效的DAMP诱导剂;其在体外试验中能刺激人类和动物的DC,抑制GBM的生长,还能促进小鼠BMDC和淋巴细胞向胶质母细胞瘤异种移植瘤的浸润和激活。可见,通过DC施用nano-DOX可能会增强GBM的免疫原性,并引发抗肿瘤免疫反应。

4 CNM 的临床转化与挑战

CNM在肿瘤免疫治疗中的应用效果显著,尤其是其免疫调节特性和对外部刺激的响应能力。但在临床转化过程中,其毒性问题亟待解决,尤其是对于需长期治疗的慢性病患者^[75-76]。CNM的毒性取决于材料的类型、尺寸和结构^[76]。如CNT的长度与其毒性直接相关,较长的CNT可能引发强烈的炎性反应,甚至导致致癌风险。MWCNT可触发急性肺炎,这种反应由中性粒细胞介导,并可能导致长期的解炎阶段^[77]。但刚性的MWCNT(如MWCNT-7)可能引发更严重的致癌效应^[78]。此外,CNM的药代动力学特征和免疫原性可能进一步限制其临床应用。表面拓扑结构对免疫反应的影响、细胞摄取途径的差异性、纳米材料在体内降解行为的不可预测性均会导致药代动力学参数难以标准化评估。因此,深入研究CNM的结构、尺寸和浓度限制,优化

其生物相容性和降解性,是推进其临床应用的关键^[79]。

目前,关于CNM在体内积累的长期毒性研究仍十分有限。现有研究主要集中在CNT和石墨烯的尺寸相关毒性及其剂量依赖性毒性。这些毒性研究依赖于所用材料、细胞或动物模型及其最终应用^[80-81]。从生产角度而言,2D-CNMs(如石墨烯)的大规模制备仍面临产率低、批次间差异大的瓶颈,这直接推高了生产成本,并阻碍了标准化临床转化。高温制备过程中难以同时实现良好的层状形貌和高掺杂水平,这是高活性位点需求与高温工艺间难以解决的矛盾。如GO制备时易出现过氧化现象,且尺寸分布难以控制^[82-83]。近年来,尽管设计出了多种生物医学应用材料用于靶向特定组织或细胞,但这些材料在体内积累的长期风险尚未完全确定。但也有研究显示,某些CNM可通过化学或酶促反应降解,如预处理的CNT在次氯酸钠(NaClO)和H₂O₂下通过氧化形成大的碳颗粒聚集体,GO可通过中性粒细胞的脱颗粒作用降解为无毒产物,光-芬顿反应也可将GO降解为GQD,最终分解为二氧化碳和水^[84-85]。此外,富勒烯和CD已被证明能通过人髓过氧化物酶催化降解,并通过尿液成功排出,显示出良好的生物兼容性和低毒性^[86]。

尽管已有少数临床试验涉及CNM的使用(如NCT03376984, NCT02698163, NCT02123407),但这些研究多处于早期阶段,许多最新和最有前景的材料用于生物医学应用不足10年。因此,尽管CNM在免疫治疗中具有巨大潜力,但在临床转化前仍需进行大量深入研究。与传统的肿瘤化疗相比,CNM结合免疫疗法显示出多种优势,特别是可减少多药耐药性问题^[87]。CNM通过调节免疫系统对抗肿瘤威胁,不仅提高了治疗的潜力,还减少了不良反应^[88]。CNM可通过表面理化特性(如尺寸、电荷、官能团)直接与免疫系统相互作用,既能激活免疫细胞(如DC、巨噬细胞)增强抗肿瘤免疫效应,也可能因过度激活引发炎症反应或免疫抑制^[89]。如未经修饰的CNT可能通过TLR通路触发促炎因子释放,导致组织损伤^[90]。因此,需不断探索新的机制,以减少毒性、药物耐药性和不良反应^[91]。但人类与实验室动物在免疫系统的复杂性、细胞分化、增殖、功能等方面存在显著差异,故常用啮齿动物模型无法完全准确反映人类免疫反应的真实情况。因此,选择合适的动物模型是临床前评估新疗法的关键因素,这不仅有助于理解生物学机制,还能在临床试验前降低风险,以确保研究成果的可靠性和可转化性。

5 结语

CNM可作为载体促进肿瘤抗原的递送,提高肿瘤

细胞对免疫细胞的识别能力,还能通过局部热疗、光疗等方式直接杀伤肿瘤细胞,进一步激活机体免疫系统,从而实现肿瘤的综合治疗。这种多重机制的结合,不仅提高了治疗的特异性和有效性,还减少了常规疗法带来的不良反应。但仍需进一步评估CNM的长期安全性和有效性,特别是在临床应用中,其生物降解性、毒性及其与生物体的相互作用等问题仍需深入探讨。建议未来通过优化CNM的设计与功能,为肿瘤免疫治疗提供更安全、有效的方案,以推动个性化医疗的发展。

参考文献

- [1] QU X, ZHOU D, LU J, et al. Cancer nanomedicine in preoperative therapeutics: Nanotechnology - enabled neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, and phototherapy[J]. *Bioactive Materials*, 2023, 24(1): 136 - 152.
- [2] YU Z, TU H, QIU S, et al. Multidisciplinary treatment for locally advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Journal of Minimal Access Surgery*, 2023, 19(3): 335 - 347.
- [3] LIANG Y, WANG L, MA P, et al. Enhancing anti - tumor immune responses through combination therapies: epigenetic drugs and immune checkpoint inhibitors[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14(1308264): 1 - 14.
- [4] LI K, YANG D, LIU D. Targeted Nanophotoimmunotherapy Potentiates Cancer Treatment by Enhancing Tumor Immunogenicity and Improving the Immunosuppressive Tumor Microenvironment[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2023, 34(2): 283 - 301.
- [5] ZHOU D, ZHU X, XIAO Y. CAR - T cell combination therapies in hematologic malignancies[J]. *Experimental Hematology & Oncology*, 2024, 13(1): 69 - 80.
- [6] NGUYEN A, JOHANNING G, SHI Y. Emerging Novel Combined CAR - T Cell Therapies[J]. *Cancers*, 2022, 14(6): 1403 - 1420.
- [7] YASUDA T, WANG YA. Gastric cancer immunosuppressive microenvironment heterogeneity: implications for therapy development[J]. *Trends in Cancer*, 2024, 10(7): 627 - 642.
- [8] BAREKE H, JUANES - VELASCO P, LANDEIRA - VIÑUELA A, et al. Autoimmune Responses in Oncology: Causes and Significance [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(15): 8030 - 8051.
- [9] XIAO M, TANG Q, ZENG S, et al. Emerging biomaterials for tumor immunotherapy [J]. *Biomaterials Research*, 2023, 27(1): 47 - 98.
- [10] LAI C, LI L, LUO B, et al. Current Advances and Prospects in Carbon Nanomaterials - based Drug Deliver Systems for Cancer Therapy[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2023, 30(24): 2710 - 2733.
- [11] TANG J, HUANG C, LIU Y, et al. Metal - organic framework nanoshell structures: Preparation and biomedical applications[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2023, 490(215211): 1 - 23.
- [12] MADURAIVEERAN G, JIN W. Carbon nanomaterials: Synthesis, properties and applications in electrochemical sensors and energy conversion systems [J]. *Materials Science and Engineering: B*, 2021, 272(115341): 1 - 18.
- [13] ZAYTSEVA O, NEUMANN G. Carbon nanomaterials: production, impact on plant development, agricultural and environmental applications[J]. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 2016, 3(1): 17 - 42.
- [14] PAN D, ZHANG J, LI Z, et al. Hydrothermal route for cutting graphene sheets into blue - luminescent graphene quantum-dots [J]. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla)*, 2010, 22(6): 734 - 738.
- [15] GEORGAKILAS V, TIWARI JN, KEMP KC, et al. Noncovalent Functionalization of Graphene and Graphene Oxide for Energy Materials, Biosensing, Catalytic, and Biomedical Applications[J]. *Chemical Reviews*, 2016, 116(9): 5464 - 5519.
- [16] LIU H, XIE Z, ZHENG M. Carbon Dots and Tumor Antigen Conjugates as Nanovaccines for Elevated Cancer Immunotherapy [J]. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 2023, 19(31): e2206683.
- [17] LUO L, LIU C, HE T, et al. Engineered fluorescent carbon dots as promising immune adjuvants to efficiently enhance cancer immunotherapy [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(46): 22035 - 22043.
- [18] LI Y, XU Z, QI Z, et al. Application of Carbon Nanomaterials to Enhancing Tumor Immunotherapy: Current Advances and Prospects [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, 19(1): 10899 - 10915.
- [19] XIAO M, SHI Y, JIANG S, et al. Recent advances of nanomaterial - based anti - angiogenic therapy in tumor vascular normalization and immunotherapy [J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12(1039378): 1 - 18.
- [20] CAO Y, LI Y, REN C, et al. Manganese - based nanomaterials promote synergistic photo - immunotherapy: green synthesis, underlying mechanisms, and multiple applications[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2024, 12(17): 4097 - 4117.
- [21] MENG Q, DING B, MA P, et al. Inorganic Nanobiomaterials Boost Tumor Immunotherapy: Strategies and Applications[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2025, 58(8): 1210 - 1223.
- [22] GARRIGA R, HERRERO - CONTINENTE T, PALOS M, et al. Toxicity of Carbon Nanomaterials and Their Potential Application as Drug Delivery Systems: *In Vitro* Studies in Caco - 2 and MCF - 7 Cell Lines [J]. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 2020, 10(8): 1617.
- [23] TANG L, LI J, PAN T, et al. Versatile carbon nanoplateforms for cancer treatment and diagnosis: strategies, applications and future perspectives[J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2290 - 2321.
- [24] PEI Z, LEI H, CHENG L. Bioactive inorganic nanomaterials

- for cancer theranostics [J]. *Chemical Society Reviews*, 2023, 52(6):2031 – 2081.
- [25] GE J, ZHANG Z, ZHAO S, et al. Nanomedicine – induced cell pyroptosis to enhance antitumor immunotherapy [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2024, 12(16):3857 – 3880.
- [26] YANG J, ZHANG C. Regulation of cancer – immunity cycle and tumor microenvironment by nanobiomaterials to enhance tumor immunotherapy [J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2020, 12(4):e1612.
- [27] QIAN M, CHEN L, DU Y, et al. Biodegradable Mesoporous Silica Achieved via Carbon Nanodots – Incorporated Framework Swelling for Debris – Mediated Photothermal Synergistic Immunotherapy [J]. *Nano Letters*, 2019, 19(12):8409 – 8417.
- [28] LIU H, XIE Z, ZHENG M. Unprecedented Chiral Nanovaccines for Significantly Enhanced Cancer Immunotherapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(35):39858 – 39865.
- [29] KAUR N, MEHTA A, MISHRA A, et al. Amphiphilic carbon dots derived by cationic surfactant for selective and sensitive detection of metal ions [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 95(1):72 – 77.
- [30] LI J, ZHANG L, CHEN J, et al. One – step synthesized amphiphilic carbon dots for the super – resolution imaging of endoplasmic reticulum in live cells [J]. *RSC Advances*, 2022, 12(30):19424 – 19430.
- [31] CHEN P, HE X, HU Y, et al. Spleen – Targeted mRNA Delivery by Amphiphilic Carbon Dots for Tumor Immunotherapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, 15(16):19937 – 19950.
- [32] LI L, ZHEN M, WANG H, et al. Functional Gadofullerene Nanoparticles Trigger Robust Cancer Immunotherapy Based on Rebuilding an Immunosuppressive Tumor Microenvironment [J]. *Nano Letters*, 2020, 20(6):4487 – 4496.
- [33] SALEEM J, WANG L, CHEN C. Carbon – Based Nanomaterials for Cancer Therapy via Targeting Tumor Microenvironment [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2018, 7(20):e1800525.
- [34] YANG D, ZHAO Y, GUO H, et al. [Gd@C₈₂(OH)₂₂]_n nanoparticles induce dendritic cell maturation and activate Th1 immune responses [J]. *ACS Nano*, 2010, 4(2):1178 – 1186.
- [35] WANG H, LI L, CAO X, et al. Application of mannose – modified fullerene immunomodulator selectively polarizes tumor – associated macrophages potentiating antitumor immunity [J]. *Nano Research*, 2023, 16(11):12855 – 12863.
- [36] LI L, ZHEN M, WANG H, et al. Tumor microenvironment – modulated multiple nanotherapeutic system for potent cancer immunotherapy and metastasis inhibition [J]. *Nano Today*, 2023, 48(101702):1 – 16.
- [37] WEI B, PAN J, YUAN R, et al. Polarization of Tumor – Associated Macrophages by Nanoparticle – Loaded Escherichia coli Combined with Immunogenic Cell Death for Cancer Immunotherapy [J]. *Nano Letters*, 2021, 21(10):4231 – 4240.
- [38] ZHAO C, SONG X, LIU Y, et al. Synthesis of graphene quantum dots and their applications in drug delivery [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2020, 18(1):142.
- [39] JU YY, SHI XX, XU SY, et al. Atomically Precise Water – Soluble Graphene Quantum Dot for Cancer Sonodynamic Therapy [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(19):e2105034.
- [40] SHAO Y, WANG X, WANG L, et al. Graphene quantum dots disturbed the energy homeostasis by influencing lipid metabolism of macrophages [J]. *Toxicology*, 2023, 484(153389):1 – 8.
- [41] QIN Y, ZHOU ZW, PAN ST, et al. Graphene quantum dots induce apoptosis, autophagy, and inflammatory response via p38 mitogen – activated protein kinase and nuclear factor – κB mediated signaling pathways in activated THP – 1 macrophages [J]. *Toxicology*, 2015, 327(1):62 – 76.
- [42] YUE H, WEI W, GU Z, et al. Exploration of graphene oxide as an intelligent platform for cancer vaccines [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(47):19949 – 19957.
- [43] HOLE PS, DARLEY RL, TONKS A. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemias? [J]. *Blood*, 2011, 117(22):5816 – 5826.
- [44] ARUFFO A, STAMENKOVIC I, MELNICK M, et al. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate [J]. *Cell*, 1990, 61(7):1303 – 1313.
- [45] CHERUKULA K, NURUNNABI M, JEONG YY, et al. A targeted graphene nanoplatform carrying histamine dihydrochloride for effective inhibition of leukemia – induced immunosuppression [J]. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 2018, 29(7/9):734 – 749.
- [46] ZHANG X, LI H, YI C, et al. Host Immune Response Triggered by Graphene Quantum – Dot – Mediated Photodynamic Therapy for Oral Squamous Cell Carcinoma [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2020, 15(1):9627 – 9638.
- [47] ZHOU Y, SUN H, WANG F, et al. How functional groups influence the ROS generation and cytotoxicity of graphene quantum dots [J]. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2017, 53(76):10588 – 10591.
- [48] TABISH TA, SCOTTON CJ, FERGUSON DCJ, et al. Biocompatibility and toxicity of graphene quantum dots for potential application in photodynamic therapy [J]. *Nanomedicine (London, England)*, 2018, 13(15):1923 – 1937.
- [49] RAMANA LN, DINH LNM, AGARWAL V. Influence of surface charge of graphene quantum dots on their uptake and clearance in melanoma cells [J]. *Nanoscale Advances*, 2021, 3(12):3513 – 3521.
- [50] LI J, ZHANG X, JIANG J, et al. Systematic Assessment of the Toxicity and Potential Mechanism of Graphene Derivatives *In Vitro* and *In Vivo* [J]. *Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology*, 2019, 167(1):269 – 281.
- [51] CALABRO RL, YANG DS, KIM DY. Liquid – phase laser ab-

- lation synthesis of graphene quantum dots from carbon nanoions: Comparison with chemical oxidation [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2018, 527(1): 132 – 140.
- [52] ZHAO FD, GU W, ZHOU J, et al. Solar – excited graphene quantum dots for bacterial inactivation via generation of reactive oxygen species [J]. *J Environ Sci Health C Environ Ecotoxicol Rev*, 2019, 37(2): 67 – 80.
- [53] LIU SK, LI ZS, HOU JX, et al. Graphene quantum dots reduce oxidation behavior and mechanical damage of epoxy resin irradiated by γ – rays [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2025, 27(17): 8920 – 8931.
- [54] WANG YM, KONG WH, WANG LF, et al. Optimizing oxygen functional groups in graphene quantum dots for improved anti-oxidant mechanism [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2019, 21(3): 1336 – 1343.
- [55] ĐORĐEVIĆ L, ARCUDI F, CACIOPPO M, et al. A multifunctional chemical toolbox to engineer carbon dots for biomedical and energy applications [J]. *Nature Nanotechnology*, 2022, 17(2): 112 – 130.
- [56] ZHANG J, YUAN Y, GAO M, et al. Carbon Dots as a New Class of Diamagnetic Chemical Exchange Saturation Transfer (diaCEST) MRI Contrast Agents [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(29): 9871 – 9875.
- [57] YAO L, ZHAO MM, LUO QW, et al. Carbon Quantum Dots – Based Nanozyme from Coffee Induces Cancer Cell Ferroptosis to Activate Antitumor Immunity [J]. *ACS Nano*, 2022, 16(6): 9228 – 9239.
- [58] HE H, FEI Z, GUO T, et al. Bioadhesive injectable hydrogel with phenolic carbon quantum dot supported Pd single atom nanozymes as a localized immunomodulation niche for cancer catalytic immunotherapy [J]. *Biomaterials*, 2022, 280(121272): 1 – 12.
- [59] CHATTERJEE S, CHAKRABORTY A, BANIK J, et al. SNAP@CQD as a promising therapeutic vehicle against HCoV-229E: An overview [J]. *Drug Discovery Today*, 2023, 28(7): 1 – 9.
- [60] WONG BS, YOONG SL, JAGUSIAK A, et al. Carbon nanotubes for delivery of small molecule drugs [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, 65(15): 1964 – 2015.
- [61] WU H, SHI H, ZHANG H, et al. Prostate stem cell antigen antibody – conjugated multiwalled carbon nanotubes for targeted ultrasound imaging and drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(20): 5369 – 5380.
- [62] WANG C, XU L, LIANG C, et al. Immunological responses triggered by photothermal therapy with carbon nanotubes in combination with anti – CTLA – 4 therapy to inhibit cancer metastasis [J]. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla)*, 2014, 26(48): 8154 – 8162.
- [63] AI L, XU A, XU J. Roles of PD – 1 / PD – L1 Pathway: Signaling, Cancer, and Beyond [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, 1248(1): 33 – 59.
- [64] JI Z, LIN G, LU Q, et al. Targeted therapy of SMMC – 7721 liver cancer *in vitro* and *in vivo* with carbon nanotubes based drug delivery system [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2012, 365(1): 143 – 149.
- [65] REN J, SHEN S, WANG D, et al. The targeted delivery of anti-cancer drugs to brain glioma by PEGylated oxidized multi – walled carbon nanotubes modified with angiopep – 2 [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(11): 3324 – 3333.
- [66] BURKERT SC, HE X, SHURIN GV, et al. Nitrogen – Doped Carbon Nanotube Cups for Cancer Therapy [J]. *ACS Applied Nano Materials*, 2022, 5(10): 13685 – 13696.
- [67] YU X, CHENG H, ZHANG M, et al. Graphene – based smart materials [J]. *Nature Reviews Materials*, 2017, 2(9): 17046.
- [68] WU C, ZHANG Y, WEI X, et al. Tumor homing – penetrating and nanoenzyme – augmented 2D phototheranostics against hypoxic solid tumors [J]. *Acta Biomaterialia*, 2022, 150(1): 391 – 401.
- [69] ZHOU F, WANG M, LUO T, et al. Photo – activated chemo – immunotherapy for metastatic cancer using a synergistic graphene nanosystem [J]. *Biomaterials*, 2021, 265(120421): 1 – 20.
- [70] ZANG XL, ZHAO XL, HU HY, et al. Nanoparticles for tumor immunotherapy [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 115(1): 243 – 256.
- [71] YUAN SJ, XU YH, WANG C, et al. Doxorubicin – polyglycerol – nanodiamond conjugate is a cytostatic agent that evades chemoresistance and reverses cancer – induced immunosuppression in triple – negative breast cancer [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 110 – 134.
- [72] ZHANG Y, CUI Z, KONG H, et al. One – Shot Immunomodulatory Nanodiamond Agents for Cancer Immunotherapy [J]. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla)*, 2016, 28(14): 2699 – 2708.
- [73] SUAREZ – KELLY LP, SUN SH, REN C, et al. Antibody Conjugation of Fluorescent Nanodiamonds for Targeted Innate Immune Cell Activation [J]. *ACS Applied Nano Materials*, 2021, 4(3): 3122 – 3139.
- [74] LI TF, XU YH, LI K, et al. Doxorubicin – polyglycerol – nanodiamond composites stimulate glioblastoma cell immunogenicity through activation of autophagy [J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 86(1): 381 – 394.
- [75] HEGDE PS, CHEN DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy [J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 17 – 35.
- [76] RAY PC, YU H, FU PP. Toxicity and environmental risks of nanomaterials: challenges and future needs [J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2009, 27(1/4): 1 – 35.
- [77] LIM CS, PORTER DW, ORANDLE MS, et al. Resolution of Pulmonary Inflammation Induced by Carbon Nanotubes and