

# 新型纳米探针通过靶向MN受体抑制透明细胞肾细胞癌的应用研究



祝汉文, 闫溢烁, 齐 鑫, 李 聪, 王子琦

哈尔滨医科大学附属肿瘤医院泌尿外科 (哈尔滨 150081)

**【摘要】目的** 评估新型纳米材料 MN 受体靶向抑制系统 (MN receptor targeted inhibition system, MTIS) 靶向并抑制透明细胞肾细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 的作用。**方法** 构建小分子多肽纳米探针 MTIS, 并将其作用于 ccRCC 细胞系 786-O 和 Caki-1, 使用激光扫描共聚焦显微镜 (laser scanning confocal microscopy, CLSM) 观察 MTIS 与 MN 的靶向效果; 开展 CCK-8 实验和 Transwell 实验验证 MTIS 对 ccRCC 的抑制作用; 使用 Renca 细胞系在小鼠皮下肿瘤, 运用 MTIS 尾静脉注射, 观测其治疗效果。**结果** CLSM 观察发现 MTIS 与肿瘤细胞呈现出良好的共定位效果; CCK-8 实验和 Transwell 实验结果显示 MTIS 能够显著抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。此外, 利用活体成像系统观察到经尾静脉注射的 MTIS 在小鼠肿瘤部位有效浓聚, 接受 MTIS 治疗的小鼠肿瘤体积在治疗后 14 d、21 d 和 28 d 均显著小于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 新型纳米材料 MTIS 可以精确靶向 ccRCC 细胞, 并且抑制 ccRCC 细胞的迁移和侵袭, 具有良好的抑制肿瘤效果。

**【关键词】** 透明细胞肾细胞癌; 肿瘤显影; 纳米材料; 靶向抑制; MN 受体

**【中图分类号】** R 737.11; R318.08 **【文献标识码】** A

## Application of innovative nanoprobes for targeted inhibition of clear cell renal cell carcinoma via MN receptors

ZHU Hanwen, YAN Yishuo, QI Xin, LI Cong, WANG Ziqi

Department of Urology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China

Corresponding author: WANG Ziqi, Email: wangziqi@hrbmu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To evaluate the role of novel nanomaterial MN receptor targeted inhibition system (MTIS) in targeting and inhibiting clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). **Methods** The microprobe MTIS was designed and implemented for use with ccRCC cell lines 786-O and Caki-1. The targeting efficacy of both MTIS and MN was examined through laser scanning confocal microscopy (CLSM). CCK-8 and Transwell assays were conducted to confirm the inhibitory impact of MTIS on ccRCC. Additionally, the Renca cell line was utilized to induce subcutaneous tumors in mice, and MTIS was administered through tail vein injection to assess its therapeutic effect. **Results** The CLSM observations revealed that MTIS exhibited excellent colocalization with tumor cells. The results from CCK-8 and Transwell experiments further demonstrated that MTIS significantly inhibited the migration and invasion of tumor cells. Furthermore, the effective concentration of MTIS injected via tail vein at the tumor site in mice

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411181

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82171999)

通信作者: 王子琦, 博士, 教授, 副主任医师, 博士研究生导师, Email: wangziqi@hrbmu.edu.cn

was observed using the *in vivo* imaging system (IVIS). Notably, the tumor volume in mice after 14, 21 and 28 days treated with MTIS were markedly smaller compared to the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The novel nanoprobe MTIS effectively targets ccRCC cells and demonstrates a significant inhibitory effect on their migration and invasion.

**【Keywords】** Clear cell renal cell carcinoma; Tumor imaging; Nanomaterials; Targeted inhibition; MN receptor

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 发病率在全球范围内呈上升趋势, 主要与人口老龄化、高血压、肥胖和环境暴露等因素有关<sup>[1]</sup>。其中透明细胞肾细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 是 RCC 最常见的一种亚型, 约占所有 RCC 病例的 75%~80%<sup>[2]</sup>。近年来, 随着影像学技术的发展, 越来越多的早期 ccRCC 被发现<sup>[3]</sup>, 但其临床治疗面临着巨大的挑战, 尤其在晚期和转移性病例中, 传统放化疗对 ccRCC 的疗效有限<sup>[4]</sup>。作为一门新兴技术, 消融技术为肿瘤治疗提供了新的选择和治疗方案<sup>[5]</sup>, 但该技术因肾肿瘤体积大、肾解剖位置深、脂肪覆盖多以及传统检测手段 CT、核磁共振等难以在术中良好定位和显影等原因<sup>[6]</sup>, 并未在肾癌治疗中得到广泛应用。而近红外荧光成像技术在实时指导肿瘤手术完整、安全切除等方面表现出巨大潜力, 但因其靶向特异性不强、示踪剂易清除、示踪剂毒性不易控制等原因, 也未能在临床诊疗中广泛应用<sup>[7]</sup>, 因此, 寻找新的靶向肿瘤显影方法及肿瘤治疗方案成为研究重点。

MN/CA9 是碳酸酐酶家族成员, 是细胞表面糖蛋白和肿瘤相关抗原<sup>[8]</sup>, 在 ccRCC、尿路上皮癌和三阴性乳腺癌等多种实体瘤中表达<sup>[9]</sup>, 其在 ccRCC 中表达率高达 95%<sup>[10]</sup>, 与肿瘤生长、侵袭和患者预后密切相关<sup>[11]</sup>。其特异性成为 ccRCC 诊断和预后的重要生物标志物, 同时也为该疾病的靶向治疗提供了潜在的靶点<sup>[12]</sup>。基于此, 研究团队设计了新型纳米材料 MN 受体靶向抑制系统 (MN receptor targeted inhibition system, MTIS), 能够特异靶向并定位肿瘤, 使肿瘤显影, 并具有抑制肿瘤生长的功能, 为复杂的 ccRCC 诊疗提供了新的工具和方法, 有望推动更精准的诊断和治疗策略的发展。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

#### 1.1.1 主要试剂与材料

1640 细胞培养基 (美国 Gibco 公司), 5A

细胞培养基 (美国 Gibco 公司), Matrigel 基质胶 (美国康宁公司), 无菌 PBS 缓冲液 (大连美仑生物技术有限公司), 胎牛血清 (美国赛默飞世尔科技公司), 多聚甲醛 (中国白鲨生物技术有限公司), DAPI 染色液 (北京索莱宝科技有限公司), MN 抗体 (武汉三鹰生物技术有限公司), 0.2% 结晶紫溶液 (北京索莱宝科技有限公司), 胰蛋白酶 (中国碧云天生物技术股份有限公司), CCK-8 细胞增殖检测试剂盒 (中国碧云天生物技术股份有限公司)。

#### 1.1.2 细胞来源及培养

786-O (ccRCC 细胞系)、Caki-1 (ccRCC 细胞系)、Renca (小鼠肾癌细胞系) 均购置于上海富衡生物科技有限公司。786-O、Renca 细胞培养于含有 10% 胎牛血清、1% 青霉素/链霉素的 1640 培养基中, Caki-1 细胞在含有 10% 胎牛血清的 5A 细胞培养基中培养。所有细胞置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 的恒温培养箱中培养。

#### 1.1.3 实验仪器

酶联免疫吸附检测仪 (美国 SpectraMax 公司), CO<sub>2</sub> 细胞培养箱 (中国博科控股集团有限公司), 激光扫描共聚焦显微镜 (laser scanning confocal microscope, CLSM) (德国蔡司公司), 高速离心机 (美国赛默飞世尔科技公司), 光学显微镜 (日本奥林巴斯公司), IVIS 成像系统 (美国 Spectrum 公司), 4℃ 冰箱 (中国海尔公司)。

#### 1.1.4 实验动物

雌性小鼠 9 只 (辽宁长生生物技术股份有限公司), 6 周龄, 独立通风笼中饲养, 定制饲料喂养, 每 3 d 更换食物、水、垫料。本研究已通过哈尔滨医科大学附属第四医院伦理委员会审核批准 (批号: 2024-DWSYLLCZ-30)。

## 1.2 实验方法

### 1.2.1 TCGA 数据库肾癌基因数据分析

通过癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库对 ccRCC (KIRC/ccRCC)

患者的基因表达数据进行差异分析, 包括 ccRCC 样本和癌旁正常组织样本共 604 例, 使用 DESeq2 筛选前 20 个差异表达显著的基因, 基因筛选标准为  $P$  值  $\leq 0.05$ , 通过 R 语言 “ggplot2” 包生成热图。使用泛肾癌队列 (KICH+KIRC+KIRP) 进行癌和癌旁基因差异表达分析, 包括 887 个 RCC 和 129 个癌旁正常样本的表达谱数据。

### 1.2.2 纳米探针的构建

MTIS 纳米探针购置于杭州丹港生物科技有限公司, 通过固相法合成 (SCYNTNHVPLSPKY-Cy)。

### 1.2.3 CLSM 验证纳米材料与肿瘤细胞共定位

按照以下步骤评估 MTIS 的靶向能力: 首先, 将  $5 \times 10^4$  个细胞均匀铺展在 CLSM 专用培养皿中, 并置于细胞培养箱中孵育 24 h。随后, 向培养皿中加入 MTIS, 并在 37 °C 恒温孵箱中孵育 15 min。孵育结束后, 使用 PBS 对培养皿进行 3 次洗涤, 以去除未结合的 MTIS。使用多聚甲醛对细胞进行 20 min 的固定处理。固定完成后, 向培养皿中加入 MN 抗体, 并将其置于 4 °C 的冰箱中过夜孵育。24 h 后取出培养皿, 并加入荧光二抗, 在 37 °C 下孵育 1 h。荧光二抗能与 MN 抗体结合并发出荧光信号, 可在显微镜下可视化观察 MN 抗体与细胞内目标分子或结构的结合情况。

### 1.2.4 CCK-8 实验检测细胞毒性

通过以下步骤评估 MTIS 在 Caki-1 细胞系中的细胞毒性: 首先, 将 Caki-1 细胞以每孔 5 000 个细胞的密度精确接种在 96 孔板中。随后, 将细胞置于细胞培养箱孵育 24 h, 使其达到合适的生长状态和密度。将 MTIS 溶液加入含有细胞的孔中, 使细胞暴露于 MTIS 中 15 min 后, 更换培养基并继续培养 72 h, 在 24 h、48 h、72 h 等时间点测吸光度, 以观察 MTIS 对细胞长期生长的影响。而对照组则使细胞暴露于 PBS 中 15 min, 其他处理方式与 MTIS 组相同。测定吸光度之前, 向每个孔中加入 CCK-8 试剂, 孵化 2 h 后, 使用微孔板阅读器在 450 nm 波长处测量每个孔的 OD 值, 并根据公式计算细胞存活率。

### 1.2.5 Transwell 实验检测肿瘤细胞迁移和侵袭

采用配备有 8  $\mu$ m 孔径聚碳酸酯膜的 24 孔 Transwell 小室系统, 对细胞的迁移与侵袭能力进行体外评估。Transwell 小室上室被预先均匀涂覆

了一层 Matrigel 基质胶, 以模拟细胞在体内的侵袭过程。在上室中接种  $1 \times 10^5$  个细胞, 并在添加了 PBS、MTIS (浓度为  $2 \times 10^{-5}$  M) 的含 10% 胎牛血清培养基中培养 24 h。培养结束后, 使用 4% 多聚甲醛溶液对细胞进行固定处理, 以确保细胞形态的稳定; 使用 0.2% 结晶紫溶液对细胞进行染色。在光学显微镜下, 对迁移到 Transwell 小室下表面的细胞进行检查与计数, 评估不同处理条件下细胞的迁移与侵袭能力。

### 1.2.6 小鼠皮下肿瘤模型的构建

使用无菌注射器吸取含有  $5 \times 10^6$  个细胞的悬液并注射至小鼠背部皮肤下约 2~5 mm 的深度, 待肿瘤体积增长至约 50 mm<sup>3</sup> 时, 随机选取其中 3 只小鼠用于成像实验, 通过尾静脉注射方式向小鼠体内注入荧光探针, 以追踪纳米探针在体内的分布与代谢情况。在注射后的 1 h、7 h、12 h、24 h 四个时间点, 使用 IVIS 活体成像系统对小鼠进行荧光成像分析, 以观察纳米探针在肿瘤部位的积聚情况。为了评估 MTIS 的抗肿瘤效果, 将其余 6 只小鼠随机分为 MTIS、PBS 两组, 每组 3 只, 每 2 d 向小鼠体内注射 1 次纳米探针, 共计处理 5 次。在首次注射后的第 28 天, 对小鼠实施安乐死, 并仔细测量肿瘤体积, 以此作为评估 MTIS 抗肿瘤作用的指标。

## 1.3 统计学分析

使用 GraphPad Prism 8.3.1 软件进行统计学分析。数据以均数和标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验和单因素方差分析进行组间差异比较。所有实验均重复 3 次及以上, 每个实验的样本量至少为 3 个样本 ( $n \geq 3$ )。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TCGA 数据库肾癌基因差异表达分析

如图 1 所示, MN、NDUFA4L2、ANGPTL4、FABP7、NPTX2、CD70、SLC6A3 等多个基因表达水平在 ccRCC 组织中显著升高, 其中, MN 受体变化尤为突出, 其 logFC 值高达 7.370 861, 远高于其他基因如 NDUFA4L2 (logFC: 6.550 539)、ANGPTL4 (logFC: 5.551 477)、FABP7 (logFC: 5.508 645) 和 NPTX2 (logFC: 5.271 748)。

利用 TCGA 数据库对 ccRCC 及其癌旁组织进一步分析发现, MN 受体在肿瘤组织中显著高表达,

而在正常组织中几乎不表达（图 2）。鉴于此，本研究以 MN 受体为研究靶点，探讨 MN 受体的功能、调控机制及其在 ccRCC 发生和发展中的作用。

2.2 MTIS细胞水平靶向效果检测

在 ccRCC 细胞系 786-O 和 Caki-1 中，红色荧光标记的 MTIS 与绿色荧光标记的 MN 受体高度重合，呈现出显著的共定位现象，验证了 MN 靶向基序所具备的精准且有效的靶向能力（图 3、图 4）。

2.3 MTIS抑制肿瘤细胞增殖

对 Caki-1 ccRCC 细胞系进行时间梯度 CCK-8 细胞活性测定，结果显示在 72 h 的观察期内，MTIS 显著抑制了 Caki-1 细胞的增殖活动，而对照组细胞的增殖则未受到明显影响，表明 MTIS 具有在特定时间内有效减缓 Caki-1 肿瘤细胞生长的能力（图 5）。

2.4 MTIS抑制肿瘤细胞迁移和侵袭

如图 6 所示，与 PBS 组相比，MTIS 显著降低了 786-O 细胞的迁移率和侵袭率，表明 MTIS 具有抑制肿瘤细胞迁移和侵袭的作用。

2.5 小鼠动物模型检测MTIS靶向及抑制肿瘤能力

药物在肿瘤组织中的积聚情况是评估其靶向治疗效果的核心指标。通过静脉注射对构建的异种移植瘤小鼠模型给予 MTIS 后，运用 IVIS 系统监测其在携带肿瘤的小鼠体内分布情况。结果如图 7 所示，在小鼠肿瘤区域观察到了强烈的荧光信号，荧光强度随时间推移呈下降趋势，证明了

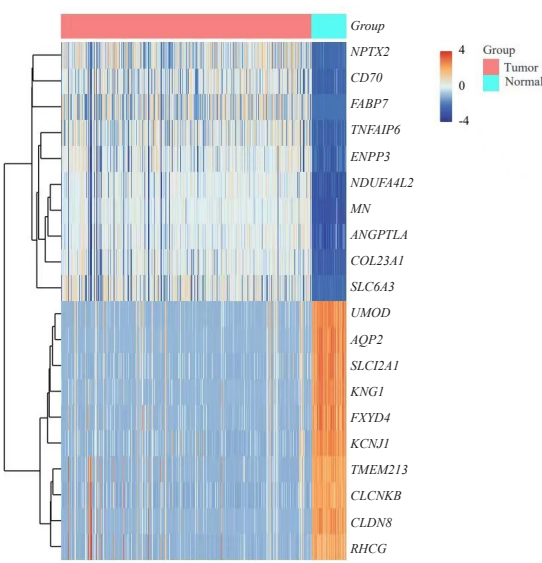


图1 ccRCC与正常组织基因差异表达分析  
Figure 1. Analysis of gene differential expression in ccRCC and normal tissues

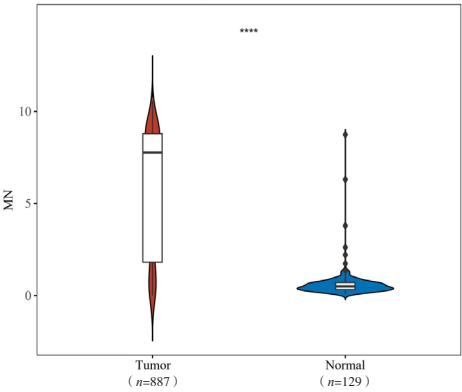


图2 MN在肿瘤组织中高表达  
Figure 2. High expression of MN in tumor tissues  
注：\*\*\*\* $P<0.0001$ 。

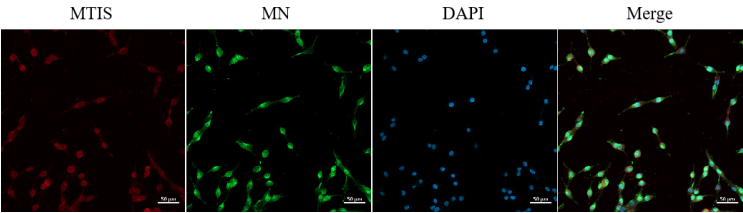


图3 786-O细胞系中MTIS靶向肿瘤细胞情况  
Figure 3. MTIS targeting tumor cells in 786-O cell line

注：标尺：50  $\mu\text{m}$ ，放大倍数： $\times 20$ 。

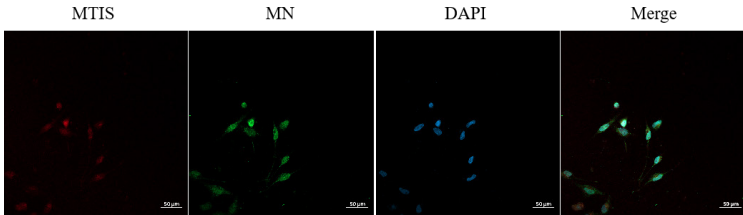


图4 Caki-1细胞系中MTIS靶向肿瘤细胞情况  
Figure 4. MTIS targeting tumor cells in Caki-1 cell line

注：标尺：50  $\mu\text{m}$ ，放大倍数： $\times 20$ 。

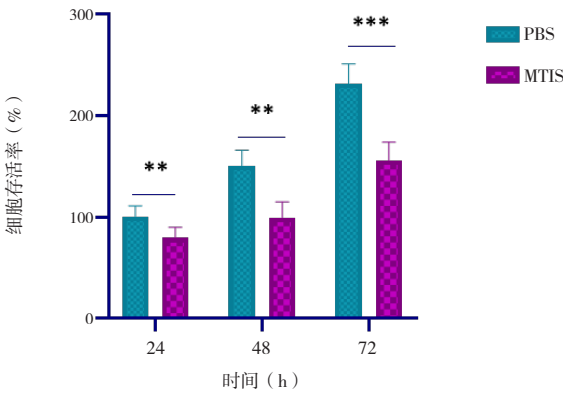


图5 MTIS对Caki-1细胞增殖的作用

Figure 5. The effect of MTIS on the proliferation of Caki-1 cells

注: \* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$ ; \*\*\* $P<0.001$ 。

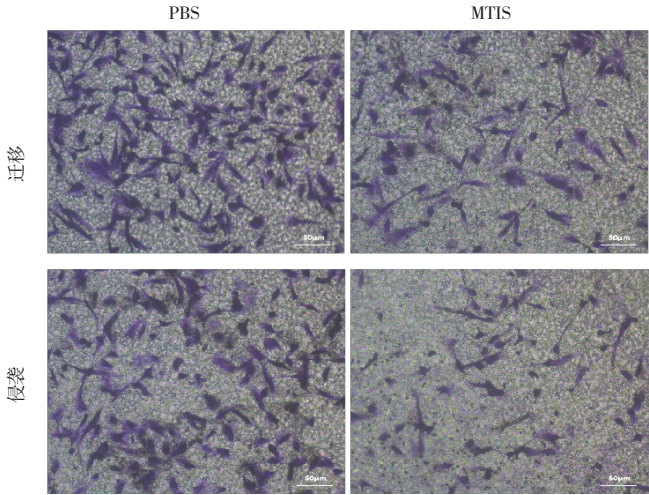


图6 MTIS对786-O细胞迁移和侵袭能力的作用

Figure 6. The effect of MTIS on the migration and invasion ability of 786-O cells

注: 标尺: 50 μm。

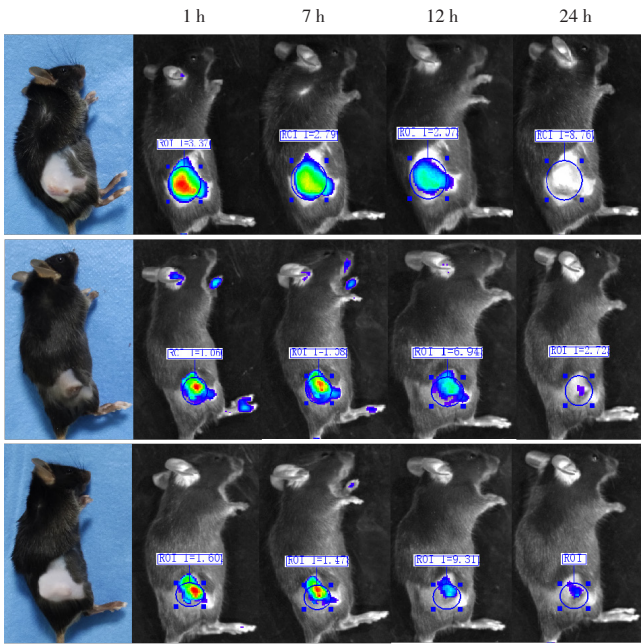


图7 IVIS验证MTIS体内靶向效果 (n=3)

Figure 7. IVIS verified the targeting effect of MTIS *in vivo* (n=3)

MTIS 能有效且精准地靶向肿瘤组织。

静脉注射研究结果显示,相较于对照组,接受 MTIS 治疗的小鼠肿瘤体积在治疗后 14 d、21 d

和 28 d 均显著小于对照组,差异具有统计学意义,反映 MTIS 具有良好的抑制肿瘤生长的能力(图8)。

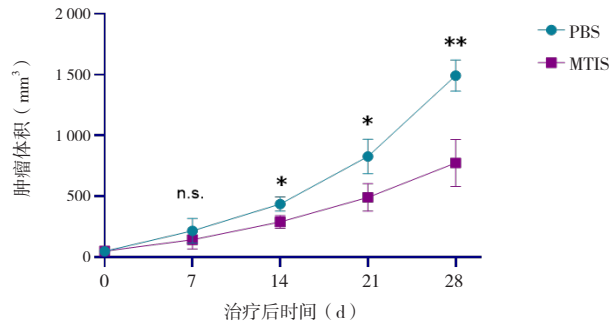


图8 小鼠肿瘤体积曲线图

Figure 8. Tumor volume curve of mice

注: \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ 。

### 3 讨论

美国癌症协会最新数据显示,肾癌和肾盂癌是十大确诊癌症之一<sup>[13-14]</sup>。肾癌是一种常见的泌尿系统恶性肿瘤,对医疗保健构成重大威胁<sup>[15]</sup>。尽管近年来在其分子机制、诊断和治疗上取得了诸多进展,但仍面临许多挑战<sup>[16]</sup>。手术是 RCC 的首选治疗手段,然而有 20%~40% 的 RCC 患者在接受手术后会遭遇肿瘤的复发与转移。基于放疗和细胞毒性化疗药物的传统治疗方案,对于 RCC 的疗效并不显著。随着医学的进步,靶向药物应运而生并不断发展,靶向治疗通过精准打击肿瘤细胞的特定分子通路,显著提高了 RCC 的治疗效果。其中包括针对哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)和酪氨酸激酶受体信号通路的药物,这些新药在治疗 RCC 方面取得了一定程度的进展,但在使用过程中容易产生耐药性,从而限制了长期的治疗效果<sup>[17]</sup>,因此,仍需开发新的治疗手段来克服目前的困境。

随着纳米技术时代的来临,纳米探针靶向治疗作为癌症治疗领域的一项革新性突破,尤其在肾癌的治疗上,已取得了较大的研究进展<sup>[18]</sup>。本研究结果亦发现,MTIS 纳米探针可以特异性靶向 MN 受体,精准识别和结合 ccRCC 肿瘤细胞;MTIS 还可负载荧光染料,在体外细胞实验中,利用 CLSM 获取的图像清晰揭示了 MTIS 纳米探针凭借其特异性结构,能精准与 MN 受体实现特异性结合,且探针上修饰的荧光染料能使肿瘤细胞显影,反映 MTIS 具有出色的靶向性能。

CCK-8 实验结果显示,相较于对照组,MTIS 组显著抑制了肾癌细胞的增殖活动,且随着处理时间的延长,MTIS 对肾癌细胞增殖的抑制作用持续存在,表现出稳定的抑制效果。而在 Transwell 实验中,MTIS 有效削弱了肾癌细胞的迁移和侵袭能力,具体表现为穿透小室的细胞数量明显减少。MTIS 对肿瘤细胞的抑制作用得益于其具有较强的靶向且抑制 MN 受体的能力。MN 是碳酸酐酶家族中的一个异构体,它是一种由酸性氨基酸组成的跨膜糖蛋白,在调节细胞增殖和转化方面扮演着关键角色<sup>[19]</sup>。MN 在多种癌症中高度表达,尤其在宫颈癌中展现出促进细胞转移的重要作用。研究表明,MN 的过表达不仅增强了胞外信号调节激酶的磷酸化,诱导上皮间质转化,还促进了细胞的迁移能力<sup>[20]</sup>。此外,一些研究已观察到 MN 与多种细胞黏附及迁移相关分子如 E-钙黏蛋白、整合素等潜在的相互作用,从而促进肿瘤细胞迁移<sup>[21]</sup>。MN 与缺氧、酸中毒、侵袭性及治疗耐药性相关,其可通过酶活性或非催化机制对癌症进展产生实质性影响<sup>[22]</sup>。因此,靶向表达 MN 的肿瘤细胞有望成为多种治疗环境中的有益策略,并与现有及新型疗法相结合,为 ccRCC 治疗提供新的视角。

体内实验中,本研究发现 MTIS 能在小鼠的肿瘤部位形成明显的浓聚,且 MTIS 组小鼠肿瘤体积显著小于对照组,证明 MTIS 在抑制肿瘤生长方面具有良好效果。MTIS 之所以能在 ccRCC 的治疗中取得显著成效,主要得益于纳米探针的成像技术、药物递送和靶向治疗作用<sup>[23]</sup>。这些优

势不仅显著提高了治疗效果，还有效降低了对正常组织的毒副作用，为 MTIS 在临床应用中的广泛推广奠定了坚实的基础。

本研究存在一定局限性，包括使用有限的 ccRCC 细胞系和小鼠模型可能难以完全代表人类 ccRCC 和肿瘤微环境；实验技术如 CLSM、CCK-8 和 Transwell 实验存在实验条件选择上的局限；MTIS 在体内非目标组织中的分布情况以及最佳剂量与给药方案的确定仍需进一步研究等。此外，MTIS 作为新型药物输送和诊断工具，在生物安全性方面也存在毒性反应和代谢过快等局限，同时与现有靶向药物相比，存在靶向性不够精准、制备技术复杂、成本较高且稳定性较差等缺点。然而，随着科技的进步和纳米技术的深入研究，这些局限性有望逐步得到克服。

综上所述，MTIS 作为新型纳米材料在 ccRCC 治疗中展现出巨大的潜力，通过精准靶向、多重打击机制、智能递送与释放以及实时影像监测，显著提高了治疗效果，减少了对正常组织的损伤。未来应用前景广阔，包括个性化精准医疗、联合治疗策略、新型纳米材料开发和临床转化与应用等，为肿瘤治疗提供了新的方向和希望。

**伦理声明：**本研究获得了哈尔滨医科大学附属第四医院伦理委员会审批（批号：2024-DWSYLLCZ-30）

**作者贡献：**研究设计：祝汉文、王子琦；生物信息学分析：闫溢烁；实验实施：祝汉文、齐鑫；数据收集与整理：祝汉文、闫溢烁、齐鑫；论文撰写：祝汉文；论文修改与指导：李聪、王子琦；资金支持：王子琦

**数据获取：**本研究中使用的和（或）分析的数据已保存于哈尔滨医科大学附属肿瘤医院分子探针与靶向诊疗重点实验室数据库中，并在论文中得到了完整呈现，如有需要，可联系通信作者根据合理请求提供

**利益冲突声明：**无

**致谢：**国家自然科学基金（82171999）提供的资金支持

## 参考文献

- 1 Usher-Smith J, Simmons RK, Rossi SH, et al. Current evidence on screening for renal cancer[J]. *Nat Rev Urol*, 2020, 17(11): 637–

642. DOI: [10.1038/s41585-020-0363-3](https://doi.org/10.1038/s41585-020-0363-3).
- 2 Rose TL, Kim WY. Renal cell carcinoma: a review[J]. *JAMA*, 2024, 332(12): 1001–1010. DOI: [10.1001/jama.2024.12848](https://doi.org/10.1001/jama.2024.12848).
- 3 Lyskjær I, Iisager L, Axelsen CT, et al. Management of renal cell carcinoma: promising biomarkers and the challenges to reach the clinic[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(4): 663–672. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-23-1892](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-1892).
- 4 Mo DC, Huang JF, Luo PH, et al. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors in advanced renal cell carcinoma: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Immunol*, 2021, 232: 108876. DOI: [10.1016/j.clim.2021.108876](https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108876).
- 5 Keum H, Cevik E, Kim J, et al. Tissue ablation: applications and perspectives[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(32): e2310856. DOI: [10.1002/adma.202310856](https://doi.org/10.1002/adma.202310856).
- 6 Zhou X, Liu Q, Yuan W, et al. Ultrabright NIR-II emissive polymer dots for metastatic ovarian cancer detection[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(4): 2000441. DOI: [10.1002/adv.202000441](https://doi.org/10.1002/adv.202000441).
- 7 Hernot S, van Manen L, Debie P, et al. Latest developments in molecular tracers for fluorescence image-guided cancer surgery[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): e354–e367. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30317-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30317-1).
- 8 Raina P, Singh SK, Goswami AK, et al. MN/CA9 gene expression as a potential tumor marker for renal cell carcinoma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(2): 333–343. DOI: [10.1007/s11010-021-04279-y](https://doi.org/10.1007/s11010-021-04279-y).
- 9 Zakšauskas A, Čapkauskaitė E, Paketurytė-Latvė V, et al. Methyl 2-Halo-4-Substituted-5-Sulfamoyl-Benzates as high affinity and selective inhibitors of carbonic anhydrase IX[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 130. DOI: [10.3390/ijms23010130](https://doi.org/10.3390/ijms23010130).
- 10 Jagaru A, Takalkar A, Higgins G, et al. 89 Zr-DFO-girentuximab for PET imaging of solid tumors likely to express high levels of carbonic anhydrase IX[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(6-suppl): tps738. DOI: [10.1200/jco.2023.41.6\\_suppl.tps738](https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.6_suppl.tps738).
- 11 Horikawa M, Sabe H, Onodera Y. Dual roles of AMAP1 in the transcriptional regulation and intracellular trafficking of carbonic anhydrase IX[J]. *Transl Oncol*, 2022, 15(1): 101258. DOI: [10.1016/j.tranon.2021.101258](https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101258).
- 12 Courcier J, de la Taille A, Nourieh M, et al. Carbonic anhydrase IX in renal cell carcinoma, implications for disease management[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7146. DOI: [10.3390/ijms21197146](https://doi.org/10.3390/ijms21197146).
- 13 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33. DOI: [10.3322/caac.21708](https://doi.org/10.3322/caac.21708).
- 14 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- 15 Mao X, Wang G, Wang Z, et al. Theranostic lipid nanoparticles for renal cell carcinoma[J]. *Adv Mater*, 2023, 25: e2306246. DOI: [10.1002/adma.202306246](https://doi.org/10.1002/adma.202306246).
- 16 Li QK, Pavlovich CP, Zhang H, et al. Challenges and opportunities in the proteomic characterization of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): a critical step towards the personalized care of renal

cancers[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 55: 8–15. DOI: [10.1016/j.semcancer.2018.06.004](#).

17 Li M, Li L, Zheng J, et al. Liquid biopsy at the frontier in renal cell carcinoma: recent analysis of techniques and clinical application[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 37. DOI: [10.1186/s12943-023-01745-7](#).

18 Wu R, Wang K, Gai Y, et al. Nanomedicine for renal cell carcinoma: imaging, treatment and beyond[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 3. DOI: [10.1186/s12951-022-01761-7](#).

19 Queen A, Bhutto HN, Yousuf M, et al. Carbonic anhydrase IX: a tumor acidification switch in heterogeneity and chemokine regulation[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 899–913. DOI: [10.1016/j.semcancer.2022.01.001](#).

20 Hsin MC, Hsieh YH, Hsiao YH, et al. Carbonic anhydrase IX

promotes human cervical cancer cell motility by regulating PFKFB4 expression[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 1174. DOI: [10.3390/cancers13051174](#).

21 Daunys S, Petrikaitė V. The roles of carbonic anhydrases IX and XII in cancer cell adhesion, migration, invasion and metastasis[J]. *Biol Cell*, 2020, 112(12): 383–397. DOI: [10.1111/boc.201900099](#).

22 Pastorekova S, Gillies RJ. The role of carbonic anhydrase IX in cancer development: links to hypoxia, acidosis, and beyond[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(1–2): 65–77. DOI: [10.1007/s10555-019-09799-0](#).

23 Son J, Yi G, Yoo J, et al. Light-responsive nanomedicine for biophotonic imaging and targeted therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 138: 133–147. DOI: [10.1016/j.addr.2018.10.002](#).

收稿日期: 2024 年 11 月 22 日 修回日期: 2025 年 01 月 16 日  
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 祝汉文, 闫溢烁, 齐鑫, 等. 新型纳米探针通过靶向MN受体抑制透明细胞肾细胞癌的应用研究[J]. 医学新知, 2025, 35(4): 386–393. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411181.

Zhu HW, Yan YS, Qi X, et al. Application of innovative nanoprobes for targeted inhibition of clear cell renal cell carcinoma via MN receptors[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(4): 386–393. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411181.