http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00002
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

外泌体联合光动力疗法在肿瘤治疗中的研究进展

赵晶晶[1]，李周[1]，姚可佳[1]，史金铭[1,*]
[1] 东北林业大学生命科学学院，哈尔滨 150040

摘要：癌症是严重威胁人类健康的重大疾病，具有较高的发病率和死亡率。本文系统介绍了光动力疗法在癌症治疗中的作用机制和研究进展，概述了外泌体的生物学特征以及在光敏剂递送中的应用优势，归纳了常用的外泌体装载光敏剂的技术策略。研究表明，外泌体联合光动力疗法（exosome-based photodynamic therapy, Exo-PDT）具有缓解肿瘤微环境缺氧、跨越生理屏障、改善药物渗透、重塑免疫抑制性肿瘤微环境和增强免疫协同治疗的重要应用价值。本文着重介绍了 Exo-PDT 在非小细胞肺癌、结直肠癌、胶质母细胞瘤和胰腺导管腺癌治疗中的最新研究进展，为后续相关治疗策略优化及临床转化研究提供理论参考。
关键词：外泌体；光动力疗法；癌症治疗；药物递送；肿瘤微环境

Advances in Exosome-Based Photodynamic Therapy for Cancers

Jingjing Zhao[1], *Zhou Li*[1], *Kejia Yao*[1], *Jingming Shi*[1,*]
[1] College of Life Science, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China

Abstract: Cancer is a major disease that seriously threatens human health, with high morbidity and mortality rates. This paper systematically introduces the mechanism of action and research progress of photodynamic therapy in cancer treatment, summarizes the biological characteristics of exosomes and their advantages in photosensitizer delivery, and compiles commonly used technical strategies for loading photosensitizers onto exosomes. Research indicates that exosome-based photodynamic therapy (Exo-PDT) holds significant potential for alleviating hypoxia in the tumor microenvironment, overcoming physiological barriers, enhancing drug penetration, remodeling the immunosuppressive tumor microenvironment, and boosting synergistic immunotherapeutic effects. Chapter 3 focuses on the latest research progress of Exo-PDT in the treatment of non-small cell lung cancer, colorectal cancer, glioblastoma, and pancreatic ductal adenocarcinoma, providing theoretical reference for subsequent optimization of related treatment strategies and clinical translation research.
Keywords: exosomes; photodynamic therapy; cancer therapy; drug delivery; tumor microenvironment

10.12201/bmr.202611.00002V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00002
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

10.12201/bmr.202611.00002V1

1 引言

目前癌症治疗主要有手术切除、化疗和放疗等手段，但这些传统治疗方法在适用范围、治疗选择和不良反应控制等方面存在不同的局限[1]。手术切除对早期癌症患者来说具有重要的治疗价值，但对于已发生局部浸润或大范围转移的患者，单纯手术难以彻底切除肿瘤组织。化疗虽然具有全身治疗优势，但在杀伤肿瘤细胞的同时也会损伤骨髓造血系统和胃肠道上皮等快速增殖的正常细胞，易引发骨髓抑制、黏膜炎和腹泻等。不仅降低患者的生活质量，也会影响治疗方案的连续实施[1, 2]。放疗在局部肿瘤控制中发挥着重要作用，但电离辐射也会对邻近正常组织造成不同程度的损伤[3, 4]。因此开发精准微创、选择性更高且系统毒性更低的新型抗肿瘤联合治疗策略，是当前肿瘤治疗领域的重要研究方向。

2 外泌体联合光动力疗法

2. 1 光动力疗法作用机制

光动力疗法（photodynamic therapy, PDT）通过光敏剂在有氧条件下被光激活而产生活性氧，促进癌细胞和癌前细胞死亡[5]。相比手术、放疗和化疗，PDT具有较好的肿瘤细胞清除效果，且治疗过程可控。PDT 的具体治疗方法如图 1 所示，将光敏剂静脉注射进患者体内，经过一段时间的代谢，光敏剂会驻留在肿瘤部位。当肿瘤部位光敏剂达到一定浓度水平后，会在特定光照下被激活，产生活性氧（reactive oxygen species, ROS），进而直接诱导肿瘤细胞损伤、肿瘤相关血管破坏[6, 7]。PDT 可以诱导免疫原性细胞死亡（immunogenic cell death, ICD）、特异性免疫反应激活和损伤相关分子模式的释放。此外，PDT 在肿瘤局部消融、肿瘤相关血管破坏和抗肿瘤免疫激活等方面也展现出独特优势，并且能很大程度减少对正常组织的损伤，减轻患者的痛苦。

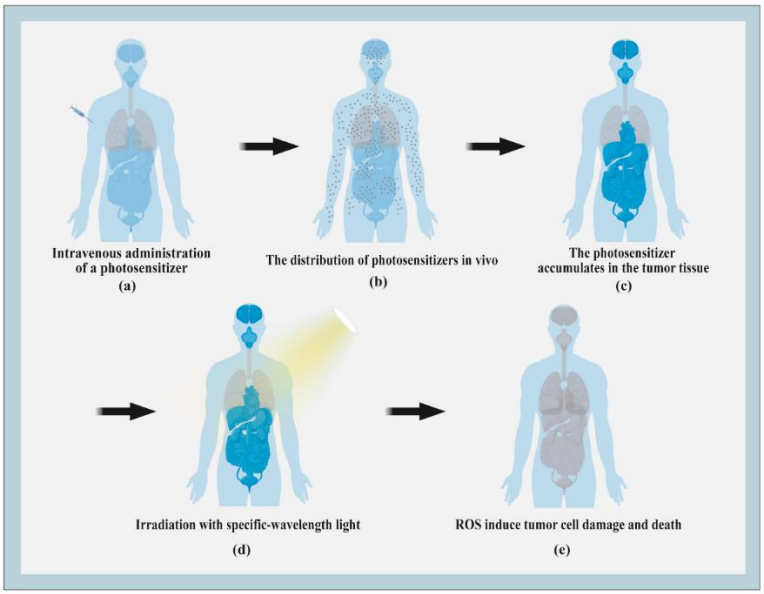


图 1 光动力疗法作用机制与流程示意图

(a)为患者静脉注射光敏剂；(b)光敏剂在体内分布；(c)光敏剂在肿瘤组织中优先富集；(d)在特定波长光照射下，肿瘤部位的光敏剂被激活，产生活性氧（ROS）；(e)ROS 介导肿瘤细胞

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00002
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

损伤与死亡，且对正常组织影响较小。

PDT 的治疗效果在很大程度上取决于光敏剂能否在体内有效富集[8, 9]。实体瘤的低氧微环境和光照穿透深度有限等因素限制了 PDT 的治疗效果[9]。因此开发光敏剂递送载体显得尤为重要[7, 9]。

2. 2 外泌体概述

外泌体是一类由细胞分泌的纳米级别的细胞外囊泡，直径通常在 30-150 nm，来源于内体-多泡体通路[10, 11]。因为具有天然生物学属性和细胞内分子递送优势，外泌体被认为是能克服传统光敏剂递送局限、提升 PDT 疗效的理想候选载体平台[11, 12]。外泌体结构和膜表面典型标志物如图 2 所示。外泌体在生物发生过程中可保留部分亲代细胞来源的整合素、四跨膜蛋白及相关黏附分子等膜成分，从而可能赋予其一定的组织趋向性，为靶向递送策略提供分子基础[13, 14]。更为重要的是在药物递送过程中外泌体经过工程化改造，能够在一定程度上避免被免疫系统识别和早期降解，有利于延长药物在体内的循环时间从而有效提高递送效率[11, 15]。外泌体具有跨越生理屏障的潜力，在跨越血脑屏障（blood–brain barrier, BBB）和血脑肿瘤屏障的脑部药物递送中有重要应用前景[11, 16, 17]。外泌体还具有良好的载荷兼容性，可以装载小分子药物、核酸分子和蛋白质等多种治疗性货物[11, 12, 14]。外泌体稳定的脂质双层结构能在一定程度上保护内部药物免受胞外环境降解，提高药物递送过程中的稳定性，增强整体治疗效果[11, 12]。

10.12201/bmr.202611.00002V1

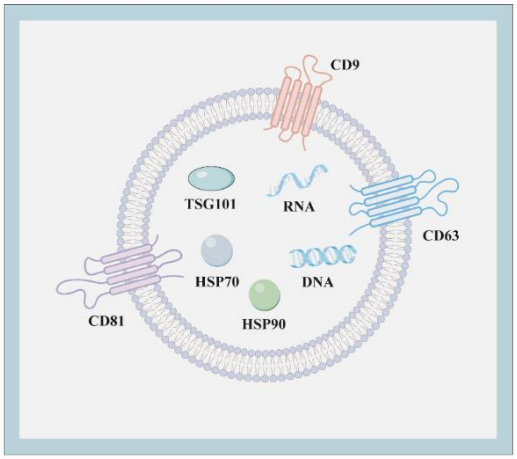


图 2 外泌体结构及其典型标志物示意图

外泌体为具有脂质双层膜结构的细胞外囊泡，其膜表面通常表达 CD9、CD63、CD81 等四跨膜蛋白，内部可包载 TSG101、HSP70、HSP90 及 RNA、DNA 等多种生物活性分子。

2. 3 外泌体联合光动力疗法

外泌体联合光动力疗法（exosome-based photodynamic therapy, Exo-PDT）是将外泌体作为光敏剂递送载体的新型治疗方式，极大的改善了光敏剂递送效率低和肿瘤组织蓄积不足等问题[14, 18-20]。Exo-PDT 能够将 PDT 的局部光毒性效应拓展为对肿瘤微环境的综合调控。肿瘤微环境中普遍存在免疫抑制、缺氧、基质致密和血管异常等治疗障碍，影响 PDT 的治疗效果。外泌体不仅能作为负载光敏剂的递送载体，还可通过结合不同功能模块，使 PDT 发展为兼具肿瘤微环境

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00002
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

（tumor microenvironment, TME）重塑和免疫协同作用的治疗体系。Exo-PDT 可以和气体疗法协同作用，改善肿瘤微环境的缺氧问题。Exo-PDT 结合免疫检查点阻断可构建 Exo-PDT-免疫疗法，实现多机制协同增效的一体化治疗体系。

在 Exo-PDT 的实际应用中，可以根据光敏剂的理化性质、外泌体来源等选择不同的装载方式[12, 21]。目前常见的装载策略如表 1 所示。

表 1 外泌体装载光敏剂的主要策略比较

装载策略	核心原理	主要优势	主要局限	参考文献
共孵育	外泌体纯化后与光敏剂直接孵育，依赖浓度梯度和脂质亲和性使光敏剂插入外泌体膜。	操作简便、条件温和、对外泌体天然结构和表面蛋白破坏较小；适合脂溶性较强的光敏剂。	载药效率相对较低。部分药物可能仅吸附于膜表面；后续需充分去除游离光敏剂。	[21]
电穿孔	在外泌体膜外侧施加外部电场，利用短时高压脉冲克服膜屏障，将光敏剂装载到外泌体中。	简便高效，能够保留药物的原始特性，并且与其他方法相比具有更高的装载效率。	易引起外泌体聚集、泄漏或膜损伤，对穿孔过程中的各项物理参数较为敏感。	[21]
超声	超声探头施加机械剪切力，使外泌体膜变形，从而使光敏剂进入外泌体。	载药效率较高，适合疏水性光敏剂或多种药物共同装载。	会改变外泌体的球形结构或导致外泌体聚集。	[22, 23]
内源装载	将光敏剂和外泌体的供体细胞共培养，使其能被细胞摄取吸收。由此供体细胞分泌的外泌体中即包含所需的光敏剂。	方法简便易行，更接近生理性装载过程，对分离后外泌体扰动较小。	装载量难控，通常仅适用于低细胞毒性的药物。	[24]
嵌合法	将光敏剂预装于脂质体或纳米载体后，再将外泌体与脂质体融合形成外泌体-脂质体杂合体。	外泌体载药量相对较小、载药效率低，脂质体能够负载大分子药物且表面修饰更加灵活，两者融合后可显著提高载药量。	目前缺乏对外泌体-脂质体杂合体的全面评估，对受体细胞可能产生的不良影响也还不明确。	[21, 25-29]
挤压法	外泌体与光敏剂混合后通过纳米孔膜反复挤出，借助膜重构促进光敏剂进入囊泡。	载药效率较高；能够获得粒径均匀度较高的囊泡。	对外泌体天然膜结构扰动较大；可能会影响膜蛋白构象以及生物学功能。	[22, 30, 31]

10.12201/bmr.202611.00002V1

3 外泌体联合光动力疗法在各类癌症中的应用

3.1 非小细胞肺癌

非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是指除小细胞肺癌之外

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00002
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

的肺上皮性恶性肿瘤总称，主要包括肺腺癌、肺鳞状细胞癌和大细胞癌等组织学亚型。NSCLC 约占全部肺癌的 80%-85%，是肺癌中最主要的病理类型。

目前 NSCLC 已形成以手术、放疗、化疗为核心的多模式治疗体系，但治疗耐药和局部复发仍是其临床治疗中的重要难题。TME 在治疗耐药性中发挥着关键作用，TME 中肿瘤相关巨噬细胞分泌的多种细胞因子能够激活信号通路使 NSCLC 耐药性增强[32,33]。PDT 具有微创、空间可控和保留肺功能等优势，被 FDA 批准用于治疗 NSCLC。但 NSCLC 大都处于肿瘤低氧状态，又存在免疫抑制性微环境，会导致光敏剂递送效率不足，限制 PDT 的疗效。所以构建兼具高效递送、缺氧缓解与免疫调控能力的工程化平台具有重要意义。Guo 等基于上述理论构建了一种用于 NSCLC 治疗的工程化外泌体平台 ICG@MnO_2@Exo-anti-PD-L1[20]。该平台以树突状细胞来源外泌体作为递送骨架，将负载吲哚菁绿（indocyanine green, ICG）的 MnO_2 纳米结构通过共价连接偶联于外泌体表面，并整合抗 PD-L1 抗体。ICG@MnO_2@Exo-anti-PD-L1 不仅改善了 TME 缺氧问题，还实现了 PDT 和免疫检查点阻断的一体化协同[20]。MnO_2可以在肿瘤微环境中催化 H_2O_2分解产生 O_2，能在一定程度上改善肿瘤缺氧状态，并且可以增强 ICG 在近红外照射条件下的 ROS 生成能力。肿瘤内高水平的 H_2O_2 会将 MnO_2 还原为 Mn^{2+}，Mn^{2+}可以调节肿瘤相关巨噬细胞由 M2 型向 M1 型极化，抗 PD-L1 抗体的局部释放也有助于增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应[20]。该平台生成 ROS 缓解了 TME 缺氧问题，光敏剂肿瘤富集效果较好，在抑制肿瘤转移和改善免疫微环境方面也表现出优势[20]。该研究表明，外泌体在 PDT 中不仅可作为递送载体，还可以作为多功能免疫活性平台，通过微环境响应释放和 TME 重塑来增强 PDT 的整体治疗效果[20]。

未来随着超微型光纤内窥镜技术的发展，PDT 将在治疗深部肺肿瘤中展现出更加广阔的应用前景。工程化外泌体平台 ICG@MnO_2@Exo-anti-PD-L1 在其他类型肿瘤中的可行性虽需进一步研究[20]，但该方法为进一步探索 PDT 与免疫疗法联合治疗癌症提供了新视角。

3.2 结直肠癌

结直肠癌（colorectal cancer, CRC）是发生于结肠或直肠上皮细胞的消化系统恶性肿瘤，是全球第三大常见恶性肿瘤，位居癌症相关死亡原因第二位。经典的“腺瘤-癌变序列”（adenoma–carcinoma sequence）模型[34]认为，CRC 的发生是由参与上皮细胞生长、分化和增殖的基因突变不断累积所致[35]。

CRC 是常见的消化道恶性肿瘤之一，除肿瘤细胞本身的遗传异质性外，免疫抑制性 TME 在推动 CRC 进展和转移中发挥重要作用[36]。CRC 中肿瘤相关巨噬细胞常呈 M2 表型，可促进上皮间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）、生成血管和免疫抑制[37]。目前 CRC 的标准治疗仍以手术、化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗为主。尽管治疗选择众多，但仍有 50%的结直肠癌病例无法治愈。并且化疗、放疗不具备肿瘤特异性，对正常细胞具有细胞毒性，易诱发一系列治疗相关并发症[38]。M2 型巨噬细胞的免疫抑制作用也最终会导致肿瘤进展和治疗结果不佳[39]。PDT 作为新兴的微创治疗方法，有望改善结直肠癌的治疗效果。PDT 治疗可以在内镜检查期间进行，实现对肿瘤部位的靶向治疗[40]，可以显著减少对肿瘤周围健康组织的潜在损伤。PDT 还能够多次给药且副作用极小，不会产生累积毒性，也不会引起严重副作用，这种灵活的给药方式使得 CRC 治疗更加有效[41]。但 PDT 在 CRC 治疗中的临床应用仍面临重要挑战[40]。PDT 在

10.12201/bmr.202611.00002V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00002
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

深部肿瘤中应用易受到光照穿透深度不足和光敏剂肿瘤富集效率低的影响。而且PDT 的细胞毒性主要依赖氧气的存在，CRC 缺氧的微环境对 ROS 生成不利[6, 42, 43]。Zhang 等[44]基于上述理论构建了一种用于原位 CRC 治疗的 M1 巨噬细胞来源外泌体纳米探针（M1UC）。该体系[44]以 M1 巨噬细胞来源的外泌体为递送骨架，负载光敏剂 Ce6 的上转换纳米复合材料，激活 Ce6 生成 ROS，部分缓解了 CRC 对 PDT 的限制。同时体系中诱导型一氧化氮合酶相关组分可参与 NO 生成，形成了 ROS 与 NO 协同介导的细胞毒性作用模式。另外 M1UC 还可在一定程度上诱导肿瘤部位免疫抑制性 M2 型巨噬细胞向 M1 表型转化，使该体系兼具递送载体与免疫调控功能[44]。

M1 巨噬细胞来源外泌体平台[44]成功整合了免疫重编程、NO 气体治疗和上转换增强的 PDT。该研究虽仍处于前临床动物实验阶段，但为缓解光激活受限和免疫抑制提供了可借鉴的设计思路。

3.3 胶质母细胞瘤

胶质瘤起源于神经胶质祖细胞，具有侵袭性和易复发的特性，是颅内最常见的原发性恶性肿瘤。其中胶质母细胞瘤（Glioblastoma，GBM）是最常见且最具侵袭性的脑肿瘤类型，也是人类最致命的癌症之一。

GBM 确诊患者通常会接受以手术切除为主的起始治疗，随后进行放疗和化疗的标准治疗[45]。GBM 最显著的病理特征是具有浸润性[46]，肿瘤浸润功能区时为保留脑功能肿瘤，难以完整切除[46]。Wilson 等人研究发现 80%的复发性 GBM 出现在初次切除部位周围 2 厘米的范围内[47, 48]，因此尽可能清除肿瘤组织显得尤为重要。在 GBM 治疗中，PDT 的定位不再是替代手术，而是作为一种术中局部清除残留浸润性肿瘤细胞的策略[46]。尤其在手术范围受限的功能区边界，PDT 有望清除浸润至功能脑区的肿瘤细胞，同时最大程度保留正常神经功能。外泌体具有良好的生物相容性、低免疫原性，更重要的是具有穿过 BBB 的能力[49]。利用这些特性对外泌体进行改造，增强外泌体靶向药物递送的能力。Choi 等[50]基于上述理论提出了以乳源外泌体（milk-derived exosomes, mExos）为载体的口服递送策略，构建了用于 GBM 治疗的负载 chlorine6（Ce6）的光响应型乳源外泌体（Ce6@mExo）[50]。研究表明 Ce6@mExo 经口服给药后可跨越肠上皮屏障（intestinal epithelial barrier），在体内分布实验中表现出较为明显的脑组织富集趋势，具备跨肠道屏障及血脑屏障的递送潜力[50]。在原位 GBM 模型中[50]，Ce6@mExo 在脑组织中富集结合后续近红外激光照射，能够显著增强抗肿瘤效果，为“乳源外泌体口服递送联合脑内局部光激活”的 PDT 治疗策略提供了临床前验证。

总体而言，以 mExos 为载体的口服递送策略[50]具有跨血脑屏障递送、脑靶向富集和局部光动力治疗等多重优势。该研究目前虽仍以前临床概念和递送学证据为主，但为癌症治疗策略的拓展提供了新的参考方向。

3.4 胰腺导管腺癌

胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC）是起源于胰腺外分泌导管上皮的恶性肿瘤，是胰腺癌中最主要、侵袭性最强的组织学类型，占全部胰腺肿瘤的 90%以上[51]。

PDAC 具有起病隐匿、进展迅速和早期转移倾向强等特点，放疗、靶向治疗和免疫治疗常受到致密基质屏障和免疫抑制性 TME 的限制[52-54]。PDT 具有局部可控和诱导 ICD 的潜力，有望成为 PDAC 免疫治疗的有效启动策略。另外 PDT

10.12201/bmr.202611.00002V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00002
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

中使用的可见光或近红外光是非电离的，所以不会像放射疗法那样产生累积毒性[55, 56]。但 PDAC 典型的缺氧和高基质压微环境会限制光敏剂和免疫刺激分子的有效递送。Li 等[57]基于这个问题构建了面向 PDAC 的工程化 Exo-PDT/免疫联合治疗体系。该体系[57]以肿瘤细胞来源外泌体为纳米载体，装载 ICG 并诱导形成 J-聚集，提升了光激发后单线态氧的生成效率。同时该体系还共载 STING 激动剂 SR-717，实现了光响应释放[57]。在近红外照射下 J 聚集态 ICG 产生的 ROS 可诱导外泌体膜和溶酶体膜破裂，促进 SR717 从溶酶体向胞质转运，增强肿瘤细胞内 STING 免疫通路的激活[57]。

PDT、外泌体载药和 STING 通路激活相结合，在一定程度上缓解了 PDAC 在药物渗透受限、免疫抑制显著和系统毒性高等方面的治疗瓶颈[58]。该研究[57]目前虽仍处于前临床阶段，但其在小鼠胰腺肿瘤模型中可诱导长期免疫记忆并且已显示出较好的抗肿瘤活性，为协同治疗癌症提供了极具前景的研究思路。

4 总结与展望

PDT 作为一种微创且时空可控的治疗手段，在肿瘤临床治疗中展现出巨大潜力，但其疗效常常受到光敏剂递送效率低、肿瘤组织蓄积不足和实体瘤微环境缺氧等限制。外泌体在来源选取、表面修饰、内容物共载及刺激响应释放等方面的优异可塑性，使 Exo-PDT 在一定程度上突破了传统 PDT 的技术瓶颈，发展为融合药物高效递送、调节肿瘤微环境和增强免疫的综合治疗策略。

在针对非小细胞肺癌、结直肠癌、胶质母细胞瘤和胰腺导管腺癌四种代表性实体瘤研究中，Exo-PDT 在缓解肿瘤缺氧、改善药物组织渗透、促进巨噬细胞表型转化以及重塑免疫抑制性微环境等多方面的展现出良好的治疗潜力。Exo-PDT 与一氧化氮气体治疗、免疫检查点阻断和 STING 通路激动剂巧妙结合，构建了多机制协同增效的一体化抗肿瘤体系，为多种高恶性、易耐药实体瘤的治疗提供了强有力的新策略。

然而外泌体的工程化改造及装载策略尚未形成规范化的应用体系。不同的光敏剂装载策略在载药效率和生物学活性保持等方面存在局限，缺乏高效且可控的大规模临床级制备与纯化技术。未来可以在外泌体来源筛选和质量控制等方面建立统一规范，拓展 Exo-PDT 在肿瘤治疗中的应用场景。

Exo-PDT 作为多模式联合治疗的理想平台，具有良好的应用前景。随着外泌体工程化、肿瘤免疫学和光学医学等领域的发展，Exo-PDT 有潜力成为实体瘤临床治疗的重要手段，为肿瘤患者提供更优质、多元的治疗方案，在临床肿瘤治疗领域发挥愈发关键的作用。

10.12201/bmr.202611.00002V1

参考文献

[1] Debela D T, Muzazu S G, Heraro K D, et al. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives [J]. SAGE Open Med, 2021, 9: 20503121211034366.

[2] Crawford J, Herndon D, Gmitter K, et al. The impact of myelosuppression on quality of life of patients treated with chemotherapy [J]. Future Oncol, 2024, 20(21): 1515-1530.

[3] Nepon H, Safran T, Reece E M, et al. Radiation-Induced Tissue Damage: Clinical Consequences and Current Treatment Options [J]. Semin Plast Surg, 2021, 35(3): 181-188.

[4] Wu Y, Song Y, Wang R, et al. Molecular mechanisms of tumor resistance to radiotherapy [J].

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00002
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

Mol Cancer, 2023, 22(1): 96.

[5] Alvarez N, Sevilla A. Current Advances in Photodynamic Therapy (PDT) and the Future Potential of PDT-Combinatorial Cancer Therapies [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1023.

[6] Correia J H, Rodrigues J A, Pimenta S, et al. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions [J]. Pharmaceutics, 2021, 13(9): 1332.

[7] Agostinis P, Berg K, Cengel K A, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4): 250-281.

[8] Ackroyd R, Kelty C, Brown N, et al. The history of photodetection and photodynamic therapy [J]. Photochem Photobiol, 2001, 74(5): 656-669.

[9] Kessel D. Photodynamic Therapy: A Brief History [J]. J Clin Med, 2019, 8(10): 1581.

[10] Kalluri R, LeBleu V S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes [J]. Science, 2020, 367(6478): eaau6977.

[11] Koh H B, Kim H J, Kang S W, et al. Exosome-Based Drug Delivery: Translation from Bench to Clinic [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(8): 2042.

[12] Kim H I, Park J, Zhu Y, et al. Recent advances in extracellular vesicles for therapeutic cargo delivery [J]. Exp Mol Med, 2024, 56(4): 836-849.

[13] Hoshino A, Costa-Silva B, Shen T L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. Nature, 2015, 527(7578): 329-335.

[14] Zhang M, Hu S, Liu L, et al. Engineered exosomes from different sources for cancer-targeted therapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 124.

[15] Iqbal Z, Rehman K, Mahmood A, et al. Exosome for mRNA delivery: strategies and therapeutic applications [J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1): 395.

[16] Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes [J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(4): 341-345.

[17] Khatami S H, Karami N, Taheri-Anganeh M, et al. Exosomes: Promising Delivery Tools for Overcoming Blood-Brain Barrier and Glioblastoma Therapy [J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(8): 4659-4678.

[18] Dao A, Kushwaha R, Kumar A, et al. Engineered Exosomes as a Photosensitizer Delivery Platform for Cancer Photodynamic Therapy [J]. ChemMedChem, 2022, 17(10): e202200119.

[19] Tong L, Zhang S, Huang R, et al. Extracellular vesicles as a novel photosensitive drug delivery system for enhanced photodynamic therapy [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 1032318.

[20] Guo J, Zhao W, Xiao X, et al. Reprogramming exosomes for immunity-remodeled photodynamic therapy against non-small cell lung cancer [J]. Bioact Mater, 2024, 39: 206-223.

[21] Zeng H, Guo S, Ren X, et al. Current Strategies for Exosome Cargo Loading and Targeting Delivery [J]. Cells, 2023, 12(10): 1416.

[22] Le Saux S, Aarrass H, Lai-Kee-Him J, et al. Post-production modifications of murine mesenchymal stem cell (mMSC) derived extracellular vesicles (EVs) and impact on their cellular interaction [J]. Biomaterials, 2020, 231: 119675.

[23] Haney M J, Klyachko N L, Harrison E B, et al. TPP1 Delivery to Lysosomes with Extracellular Vesicles and their Enhanced Brain Distribution in the Animal Model of Batten Disease [J]. Adv Healthc Mater, 2019, 8(11): e1801271.

[24] Sancho-Albero M, Encabo-Berzosa M D M, Beltrán-Visiedo M, et al. Efficient encapsulation of theranostic nanoparticles in cell-derived exosomes: leveraging the exosomal biogenesis pathway to obtain hollow gold nanoparticle-hybrids [J]. Nanoscale, 2019, 11(40): 18825-18836.

10.12201/bmr.202611.00002V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00002
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

[25] Chan M H, Chang Z X, Huang C F, et al. Integrated therapy platform of exosomal system: hybrid inorganic/organic nanoparticles with exosomes for cancer treatment [J]. Nanoscale Horiz, 2022, 7(4): 352-367.

[26] Zhao X, Wu D, Ma X, et al. Exosomes as drug carriers for cancer therapy and challenges regarding exosome uptake [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110237.

[27] Duan L, Xu L, Xu X, et al. Exosome-mediated delivery of gene vectors for gene therapy [J]. Nanoscale, 2021, 13(3): 1387-1397.

[28] Rayamajhi S, Nguyen T D T, Marasini R, et al. Macrophage-derived exosome-mimetic hybrid vesicles for tumor targeted drug delivery [J]. Acta Biomater, 2019, 94: 482-494.

[29] Lin Y, Wu J, Gu W, et al. Exosome-Liposome Hybrid Nanoparticles Deliver CRISPR/Cas9 System in MSCs [J]. Adv Sci (Weinh), 2018, 5(4): 1700611.

[30] Moholkar D N, Kandimalla R, Gupta R C, et al. Advances in lipid-based carriers for cancer therapeutics: Liposomes, exosomes and hybrid exosomes [J]. Cancer Lett, 2023, 565: 216220.

[31] Sen S, Xavier J, Kumar N, et al. Exosomes as natural nanocarrier-based drug delivery system: recent insights and future perspectives [J]. 3 Biotech, 2023, 13(3): 101.

[32] Kariri Y A. Update on the Treatment of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) [J]. J Clin Med, 2025, 14(19): 6960.

[33] Huang Z, Xiao Z, Yu L, et al. Tumor-associated macrophages in non-small-cell lung cancer: From treatment resistance mechanisms to therapeutic targets [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2024, 196: 104284.

[34] Morson B C. The evolution of colorectal carcinoma [J]. Clin Radiol, 1984, 35(6): 425-431.

[35] Brenner H, Kloor M, Pox C P. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1490-1502.

[36] Yue Y, Zhang Q, Sun Z. CX3CR1 Acts as a Protective Biomarker in the Tumor Microenvironment of Colorectal Cancer [J]. Front Immunol, 2021, 12: 758040.

[37] Gao J, Liang Y, Wang L. Shaping Polarization Of Tumor-Associated Macrophages In Cancer Immunotherapy [J]. Front Immunol, 2022, 13: 888713.

[38] Schuell B, Gruenberger T, Kornek G V, et al. Side effects during chemotherapy predict tumour response in advanced colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2005, 93(7): 744-748.

[39] Hou S, Zhao Y, Chen J, et al. Tumor-associated macrophages in colorectal cancer metastasis: molecular insights and translational perspectives [J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 62.

[40] Rodrigues J A, Correia J H. Photodynamic Therapy for Colorectal Cancer: An Update and a Look to the Future [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(15): 12204.

[41] Nompumelelo Simelane N W, Kruger C A, Abrahamse H. Photodynamic diagnosis and photodynamic therapy of colorectal cancer in vitro and in vivo [J]. RSC Adv, 2020, 10(68): 41560-41576.

[42] Rodrigues J A, Correia J H. Enhanced Photodynamic Therapy: A Review of Combined Energy Sources [J]. Cells, 2022, 11(24): 3995.

[43] Nkune N W, Kruger C A, Abrahamse H. Possible Enhancement of Photodynamic Therapy (PDT) Colorectal Cancer Treatment when Combined with Cannabidiol [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2021, 21(2): 137-148.

[44] Zhang R Y, Cheng K, Huang Z Y, et al. M1 macrophage-derived exosome for reprograming M2 macrophages and combining endogenous NO gas therapy with enhanced photodynamic synergistic therapy in colorectal cancer [J]. J Colloid Interface Sci, 2024, 654(Pt A): 612-625.

[45] Simpson L, Galanis E. Recurrent glioblastoma multiforme: advances in treatment and

10.12201/bmr.202611.00002V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00002
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

promising drug candidates [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2006, 6(11): 1593-1607.

[46] Akimoto J. Photodynamic Therapy for Malignant Brain Tumors [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2016, 56(4): 151-157.

[47] Wilson C B. Glioblastoma: the past, the present, and the future [J]. Clin Neurosurg, 1992, 38: 32-48.

[48] Gaspar L E, Fisher B J, Macdonald D R, et al. Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 24(1): 55-57.

[49] Kimiz-Gebologlu I, Oncel S S. Large-Scale Production and Therapeutic Evaluation of Exosomes for Cancer Treatment [J]. Thorac Res Pract, 2025, 26(Suppl 1): 28-30.

[50] Choi J, Jang H, Park D, et al. Oral Delivery of Photoresponsive Milk-Derived Exosomes for the Local Therapy of Glioblastoma [J]. ACS Materials Letters, 2024, 6(9): 4019-4027.

[51] Halbrook C J, Lyssiotis C A, Pasca di Magliano M, et al. Pancreatic cancer: Advances and challenges [J]. Cell, 2023, 186(8): 1729-1754.

[52] Papadakos S P, Dedes N, Pergaris A, et al. Exosomes in the Treatment of Pancreatic Cancer: A Moonshot to PDAC Treatment? [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3620.

[53] Ju Y, Xu D, Liao M M, et al. Barriers and opportunities in pancreatic cancer immunotherapy [J]. NPJ Precis Oncol, 2024, 8(1): 199.

[54] Olaoba O T, Yang M, Adelusi T I, et al. Targeted Therapy for Highly Desmoplastic and Immunosuppressive Tumor Microenvironment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. Cancers (Basel), 2024, 16(8): 1470.

[55] Bown S G, Rogowska A Z, Whitelaw D E, et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas [J]. Gut, 2002, 50(4): 549-557.

[56] Sorrin A J, Kemal Ruhi M, Ferlic N A, et al. Photodynamic Therapy and the Biophysics of the Tumor Microenvironment [J]. Photochem Photobiol, 2020, 96(2): 232-259.

[57] Li M, Yang Y, Yang Z, et al. J-Aggregated indocyanine green-loaded exosomes enable photoactivatable cytoplasmic delivery of STING agonist for targeted pancreatic cancer immunotherapy [J]. Nano Today, 2025, 62: 102727.

[58] Karimnia V, Slack F J, Celli J P. Photodynamic Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(17): 4354.

10.12201/bmr.202611.00002V1