

纳米材料在肿瘤光动力治疗中的研究进展

张远东¹ 张卓¹ 董紫薇² 阚君满^{1*}

(吉林工商学院¹ 科研处² 粮食学院 长春 130507)

摘要 光动力治疗是新兴的非侵入性癌症治疗方法。纳米材料以其独特的结构以及光物理、光化学性质成为可用于光动力治疗的光敏剂。根据纳米材料的不同种类,分别对无机非金属纳米材料、无机金属纳米材料、有机小分子纳米材料以及有机聚合物纳米材料等的构建策略及其在光动力治疗肿瘤中的应用进行综述。展望了纳米材料在未来肿瘤光动力治疗中的挑战和发展方向。为新一代纳米光敏剂的构建提供创新思路,并扩展其在癌症治疗中的潜力。

关键词 肿瘤 光动力治疗 纳米材料

Progress in Nanomaterials for Tumor Photodynamic Therapy

Zhang Yuandong¹, Zhang Zhuo¹, Dong Ziwei², Kan Junman^{1*}

(¹ Department of Scientific Research, ² School of Grain Science and Technology, Jilin Business and Technology College, Changchun, 130507)

Abstract Photodynamic therapy has emerged as an innovative non-invasive treatment for cancer. Nanomaterials with distinctive structure, photophysical and photochemical properties have been utilized as photosensitizer for photodynamic therapy of tumors. The construction strategies of nanomaterials and their applications in photodynamic therapy are reviewed according to the different categories of nanomaterials, such as inorganic non-metallic nanomaterials, inorganic metallic nanomaterials, organic small molecule nanomaterials, and organic polymeric nanomaterials. The future challenges and development directions of the nanomaterials in photodynamic therapy are prospected. It is expected that this paper will provide innovative ideas for constructing a new generation of nanophotosensitizers and expand their potential applications in cancer treatment.

Keywords Tumor, Photodynamic therapy, Nanomaterials

癌症,人类致死的主要原因之一,2020 年全球因患癌症死亡的病例已达到了千万人级^[1]。当前,手术、放疗、化疗等肿瘤治疗策略虽能为癌症患者带来希望,但它们都存在有着些许不足之处,例如手术切除肿瘤后的创面大且术后易复发;全身性的毒副作用会降低化疗药物可用性;放疗需要以极高的精度对准肿瘤,以降低对正常组织的伤害等^[2-4]。因此,探索具有侵入性小、有效性高、毒副作用低且能替代现有癌症治疗手段的方法具有十分重要的意义。

光动力治疗是新兴的癌症治疗方法,能够应用于多种浅表性肿瘤的临床治疗^[5-7]。作为一种基于光敏剂的非侵入性癌症治疗方法,光动力治

疗利用光激活富集在肿瘤部位的光敏剂敏化内源性的分子氧,生成具有细胞毒性的活性氧(ROS),进而诱导肿瘤细胞凋亡或坏死^[8]。光动力过程一般有 I 型和 II 型两种反应模式(见图 1),能够产生不同的活性氧,如单线态氧(¹O₂)、超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)、羟基自由基($\cdot\text{OH}$)以及过氧化氢(H₂O₂)等^[9]。光敏剂的内在肿瘤选择性以及光的共同定位作用使光动力治疗更加精准、创伤更小^[10]。同时,基于光敏剂产生活性氧物质的光动力治疗机制能够降低系统毒性,避免引发肿瘤耐药性^[11]。迄今为止,光敏剂的开发已迭代多次,但光敏剂在数量及性能上仍难满足临床应用上的需求^[12]。传统的光敏剂水溶性差、激发波长短、

* 联系人,阚君满 研究员,主要从事生物工程方面的研究。E-mail: kanjm@163.com

吉林省教育厅项目(JJKH20220210KJ)和吉林工商学院科研项目(KB2021[003])资助

2022-07-05 收稿,2022-09-08 接受

仅能治疗浅层癌症。随着研究的深入,光敏剂逐渐能够在近红外(NIR)光区具有较强的吸光度,用于治疗位置较深的肿瘤,但其组织、细胞特异性较差限制了它们进一步的应用。新一代光敏剂的开发主要集中在如何提高选择性和增加材料的生物相容性和生物降解性^[13]。

纳米材料是一类具有纳米尺寸结构、形貌多变且广泛应用的材料,又以其生物毒性低、生物相容性好、易于修饰且可构筑多功能平台而能够在生物医学领域展现出强大的优势^[14]。因此,基于纳米材料开发可用于光动力治疗的

敏剂成为人们关注的焦点。相较于传统光敏剂,纳米光敏剂具有更有前途的光物理性质、更易功能化以及更好的肿瘤治疗效果^[15]。此外,因实体瘤的高通透性和滞留效应,纳米光敏剂能够较为容易的渗透并滞留到肿瘤组织,实现肿瘤的被动靶向^[16]。当前,可用作光敏剂的纳米材料主要有无机纳米材料和有机纳米材料这两大类。本文将从不同类型纳米材料在光动力治疗中的应用进行综述,介绍纳米材料在光动力治疗中所面临的挑战和对策,为其在癌症治疗领域的发展提供新的视角。

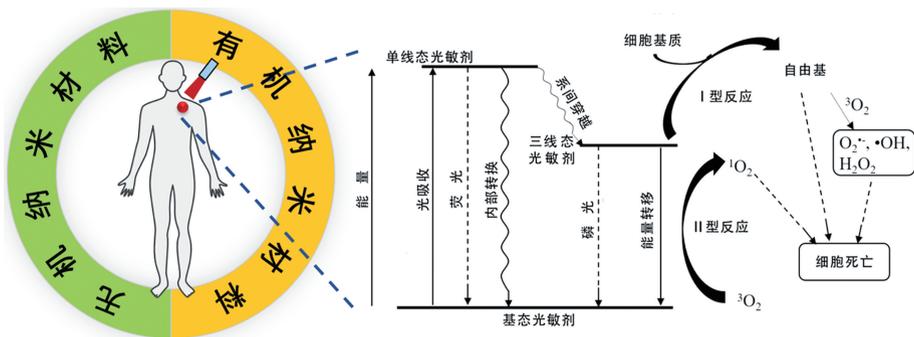


图 1 可用于光动力治疗的纳米材料及其光动力治疗机理

Fig. 1 Categories of nanomaterials and their mechanism for photodynamic therapy

1 无机纳米材料

1.1 无机非金属材料

碳纳米材料是无机非金属材料中的典型代表,具有纳米管、石墨烯等多种不同形式,以其独特的结构和理化特性成为肿瘤光动力治疗领域中报道的热点^[17]。近年来,已经有大量关于单壁碳纳米管(SWCNTs)在光动力治疗中应用的报道^[18]。Wang等^[19]利用聚乙烯亚胺(PEI)和聚乙烯吡咯烷酮(PVPk30)对SWCNTs进行功能化改性,其能够使改性后的SWCNTs在可见光照射的条件下显示出光动力学效应(见图2)。体外、体内实验结果显示,经PEI改性的SWCNTs具有更强的肿瘤光动力治疗效果。药物递送系统中,SWCNTs是可用于包覆药物常用的纳米载体。Sundaram等^[20]将透明质酸(HA)偶联到SWCNTs的表面,再通过 $\pi-\pi$ 相互作用包覆二氢卟吩e6(Ce6)构建针对结肠癌的高效光动力治疗纳米复合材料。HA的引入能够改善SWCNTs在水中的分散性;同时,复合材料中的Ce6比游离的Ce6能够表现出更优异的抗肿瘤活性。构建多功能平台是SWCNTs的又一能力,Zhang等^[21]以聚乙二醇

(PEG)改性SWCNTs包覆四氧化三铁量子点(Fe_3O_4 @CQDs)和阿霉素(DOX)构建纳米肿瘤治疗平台(SWCNTs-PEG- Fe_3O_4 @CQDs)。基于光动力治疗、光热治疗以及化疗等的协同肿瘤治疗方法,SWCNTs-PEG- Fe_3O_4 @CQDs的设计可作为构建高效多功能肿瘤治疗平台的范例。

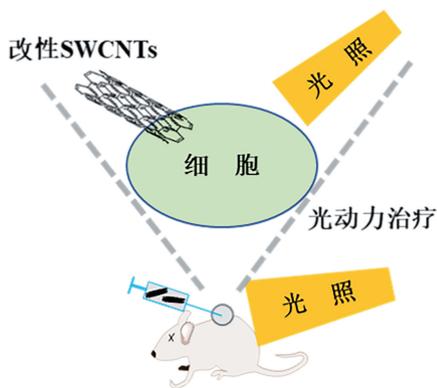


图 2 改性 SWCNTs 在肿瘤光动力治疗中的应用

Fig. 2 Application of modified SWCNTs in photodynamic therapy

石墨烯及其衍生物以其良好的光学性质、较大比表面积、较多的活性位点能够作为有前途的纳米材料用于肿瘤光动力治疗。氧化石墨烯

(GO)表面具有大量负电荷, Barton等^[22]利用这一特点使其与阳离子型卟啉磺酸盐发生静电相互作用制备可用于光动力治疗的纳米粒子(GO/TMPyP)。体外抑瘤实验表明,在双波长激光(740和414 nm)的照射下GO/TMPyP能够产生毒性ROS,提升肿瘤治疗效果。实体肿瘤内部氧含量的提升能够增强光动力治疗效果, Sahu等^[23]以泊洛沙姆(F127)改性GO,通过 π - π 相互作用包封Ce6和血红素构建新型纳米催化平台(nGO-hemin-Ce6)用于光动力治疗。内源性 H_2O_2 可以被血红素催化生成氧,在光诱导的条件下提升Ce6产生ROS的能力,增强光动力治疗效果。还原氧化石墨烯(rGO)是GO的还原产物,可作为纳米材料用于肿瘤光动力治疗。Smita等^[24]利用葡萄糖以绿色途径还原GO制备出具有更高芳香族分子非共价功能化程度的rGO,为作为光敏剂的原卟啉IX(PPIX)通过简单方法构建功能化rGO(rGO-PPIX)打下基础。体外抑瘤实验表明,rGO-PPIX能够在光照(635nm)下选择性地杀死肿瘤细胞。超高的比表面积为rGO的多功能化提供了可能, Ma等^[25]利用rGO以 π - π 相互作用负载DOX和PEG改性四羟基苯基卟啉制备出一种可用于肿瘤光动力-光热-化疗协同的纳米药物递送系统(rGO/THPPEG/DOX)。体外实验结果显示,多种治疗方法的协同能够克服单一治疗的短板,实现“1+1>2”的疗效。

1.2 无机金属纳米材料

金纳米粒子(Au NPs)、氧化铁纳米粒子(IONPs)以及上转换纳米粒子(UCNPs)等无机金属纳米材料都具有在肿瘤光动力治疗中应用的能力。Au NPs以其合成方法简单、形貌多样、表面可功能化且易于表征能够在肿瘤光动力治疗中得到应用^[26]。Vankayala等^[27]提出具有光热效应(780nm)的金纳米棒(Au NRs)可在无外加光敏剂的条件下经近红外光(915nm)激发产生ROS。不同波长光的切换能够使Au NRs实现在光热治疗和光动力治疗之间的转变。此外, Vijayaraghavan等^[28]设计出具有近红外I区(915nm)和近红外II区(1064nm)吸收的金纳米棒簇(Au NEs),超高的摩尔消光系数使其表现出高于常规光敏剂的光动力治疗效果,并且可在低给药剂量、短光照时间、低光照功率下杀死处于较深位置的肿瘤细胞。可修饰的外表面使Au NPs能够负载更多的光敏剂以提高光动力治疗效率。

Wu等^[29]利用锚定在金纳米花(AuNF)表面的谷胱甘肽(GSH)偶联Ce6,再包覆亲水聚多巴胺(PDA)构建具有较高光敏剂负载效率(14.0(wt%))的纳米粒子(PDA-Ce6-GSH-AuNF)。被HeLa细胞内化的PDA-Ce6-GSH-AuNF可表现出较强的光细胞毒性,能够有效抑制肿瘤生长。GSH是公认的肿瘤细胞标志物之一, Choi等^[30]利用叶酸(FA)嵌段共聚物(FAP)改性金纳米棒,再偶联含有二硫键的光敏剂脱镁叶绿酸盐A(Pheo)制备出具有肝癌细胞(MCF-7)靶向GSH敏感多功能金纳米载体(FAPAuNP-Pheo)。当到达肿瘤组织时,FAPAuNP-Pheo内二硫键的断裂能够使Pheo释放,再辅以光照实现光热增强的肿瘤光动力治疗。

IONPs可用于构筑靶向光动力治疗的药物递送系统^[31]。Wang等^[32]将具有头颈癌标志物整合素 $\beta 1$ 结合能力的纤连蛋白模拟肽(Fmp)偶联至IONPs构建负载硅酞菁衍生物(Pc_4)的纳米诊疗平台(Fmp-IO- Pc_4)。合理的设计能够提高IONPs的磁共振成像(MRI)对比度并且增强光敏剂的光动力治疗效果,为Fmp-IO- Pc_4 在成像指导下的光动力治疗提供了可能。铁磁性使IONPs具有磁场辅助肿瘤靶向能力, Zhang等^[33]利用PEG嵌段聚苯乙烯(PEG-*b*-PS)增强IONPs的水溶性,构建可负载锌酞菁(ZnPc)的纳米药物递送系统(ISP-NMs)。在磁场的作用下,富集于肿瘤部位的ISP-NMs能够催化内源性 H_2O_2 生成氧,提高光照条件下ZnPc的ROS产生能力,进而提升光动力治疗效果。

上转换纳米粒子是掺杂有过渡金属的纳米材料,是一类能够将低能量、长波长光转换为短波长、高能量光的纳米粒子^[34]。Wang等^[35]以PEG包载疏水UCNPs,再利用UCNPs的亲脂特性负载Ce6,构建纳米粒子(UCNP-Ce6)。处于皮下较深位置的UCNP-Ce6能在980nm NIR光的激发下将光能转换,并通过共振能量转移激活Ce6产生ROS以扼制肿瘤。共价键能使连接在UCNPs表面的光敏剂在循环中稳定的存在,且无需释放便可杀死肿瘤细胞。Qiao等^[36]以UCNPs为核,以硅酞菁、血卟啉偶联的介孔二氧化硅(MSNs)为壳,制备出可用于光动力治疗的纳米粒子($NaGdF_4:Yb,Er@CaF_2@SiO_2$ -Ps)。这些键合在纳米粒子上的光敏剂具有良好的稳定性,且能在980nm激光照射下表现出优异的细胞毒性。

2 有机纳米材料

2.1 有机小分子纳米材料

卟啉及其衍生物是最先应用于肿瘤光动力临床治疗的有机小分子材料,但作为有机物的卟啉分子常难溶于水,限制了它们的应用^[37]。Tian 等^[38]以亲水载体偶联疏水卟啉合成出两亲分子,在水中通过自组装制备其载药纳米胶束。借助光动力过程生成的单线态氧,这些纳米胶束能够产生光化学内化(PCI)效应以提高肿瘤治疗效果。小分子药物在无载体条件下通过自组装可以获得具有准确结构、药物含量高的纳米粒子。Zheng 等^[39]借助二硫键连接卟啉与紫杉醇(PTX),再通过自组装制备稳定的纳米粒子(Py-S-S-PTX NPs)。被细胞内化的 Py-S-S-PTX NPs 可在光照条件下发生细胞内逃逸;在光动力治疗的同时,细胞内的 GSH 会促使纳米粒子裂解释放 PTX 增强对癌细胞的抑制作用。多组分协调自组装是一种有前途的纳米光敏剂制备策略。Li 等^[40]将含有组氨酸的短肽、金属离子(Zn^{2+})以及 Ce6 通过配位组装构建结构稳定的纳米粒子(Fmoc-H/ Zn^{2+} /Ce6 和 Z-HF/ Zn^{2+} /Ce6);较长的血液循环时间可增加它们在肿瘤中的蓄积,再借助灵敏的 pH 和 GSH 响应能力实现光敏剂的靶向爆发释放,进而增强肿瘤光动力治疗效果。纳米材料的单线态氧产生效率会因光敏剂的聚集而降低。Jin 等^[41]将卟啉和多面体笼状倍半硅氧烷(POSS)交替嵌入分子链段骨架制备可用于光动力治疗的纳米粒子。POSS 较大的空间位阻能够有效间隔卟啉,从而降低卟啉在纳米粒子中的聚集,提高它们的单线态氧量子产率并表现出显著的肿瘤治疗效果。

氟硼荧光染料(BODIPY)以其合成简单、改性容易、光物理性质良好而广泛应用于肿瘤光动力治疗纳米材料的制备。Zagami 等^[42]在 BODIPY 核心 2,6 位引入碘原子以增强系间穿越(ISC)效率,提高单线态氧生成能力,再借助核心 8 位上苯卤代烷链能够与两亲 α 环糊精(α -CD)发生主客体相互作用制备纳米粒子(BODIPY@SC60H nanoassemblies),极好的水溶液稳定性和较高的光细胞毒性使它们表现出潜在的肿瘤光动力治疗能力。发光超分子配位化合物(SCC)是构建诊疗一体化纳米平台新的选择。Zhou 等^[43]以 Pt(II)离子为金属节点、吡啶官能化 BODIPY 分子为边经配位作用构建新型“超分子三角”配位

化合物。经自组装而成的“超分子三角”纳米粒子可定位于细胞内富含 H^+ 的溶酶体,并释放 BODIPY(光敏剂)和 Pt(II)离子(化疗药),实现成像引导下光动力治疗/化疗协同癌症治疗。NIR 光相较于短波长光具有更好的组织穿透能力。Shi 等^[44]利用 Knoevenagel 缩合反应构建具有 NIR 吸收和发射的 HA 修饰二碘苯乙烯基取代 BODIPY(DBHA)。当肿瘤细胞中 HA 受体 CD44 过表达时,具有 NIR 荧光成像能力的 DBHA 纳米粒子(DBHA-NPs)会表现出特异性靶向能力。被 HCT-116 细胞的溶酶体捕获后,DBHA-NPs 会被透明质酸酶裂解并激活 DBHA 的荧光,避免在光动力治疗过程中 DBHA 的脱靶激活,降低毒副作用。多种机理的结合能够使纳米材料展示出诸多不同的功能。Zhang 等^[45]利用分子内电荷转移(ICT)、光诱导电子转移(PET)以及重原子效应制备 NIR BODIPY(NBB)。水溶液中稳定的 NBB 纳米粒子(NBB NPs)能够在 808nm 激光的激发下展现出较强的 ROS 产生能力和较高的光热转换效率。如图 3 所示,体外细胞实验结果验证了 NBB NPs 以光热/光动力协同治疗方式抑制肿瘤生长。

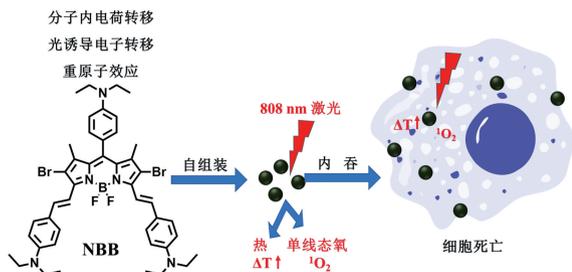


图 3 NBB 的设计策略及其自组装纳米粒子的抗肿瘤应用

Fig. 3 Design strategies for NBB and its self-assembled nanoparticles for anti-tumor applications

2.2 有机聚合物纳米材料

共轭聚合物(CP)纳米粒子是一类在肿瘤光动力治疗领域有着很强应用潜力的纳米材料。Zhu 等^[46]将光敏剂聚(环戊二噻吩-*alt*-苯并噻二唑)(PCPDTBT)和可作为 ROS 清除剂和转换剂的氧化铈纳米颗粒掺杂制备混合半导体聚合物纳米粒子(SPN)。氧化铈纳米颗粒含量为 23 (wt)% 的 SPN-C23 拥有在生理环境下最强的 ROS 清除能力。在病理酸性环境中,808nm 激光照射后 SPN-C23 的 ROS 产生能力是未掺杂氧化铈纳米颗粒样品的 2.2 倍。体内体外治疗结果表明,具有 pH 调节能力的 SPN-C23 的抑瘤效果显

著提升,并能够减少对正常组织的非特异性损伤。将光敏剂掺杂到共轭聚合物能够制备出血液循环时间长且易于被细胞内化的纳米粒子。Han 等^[47]利用 pH 响应三嵌段共聚物(PEG-*b*-PCL-*b*-PPEMA)负载二苯基蒽内过氧化物(DPAE)和吡啶菁绿(ICG)羧酸衍生物(cypate)制备纳米胶束(C/O@N)。肿瘤微酸性环境使 C/O@N 纳米胶束能够更容易在癌细胞内富集。在 808nm 激光照射下,cypate 会产生光热效应使 DPAE 受热分解生成氧,促进 cypate 在光动力治疗中的应用,使内化于肿瘤细胞的 C/O@N 纳米胶束在非氧依赖条件下实现肿瘤光热-光动力协同治疗。为克服掺杂在共轭聚合物纳米粒子中的光敏剂渗出的问题,并提高光敏剂的肿瘤治疗效果,李嫣然等^[48]利用环丁烷四甲酸二酐(CBDA)缩聚含有双羟基的 IR-780,再以分子量为 5000 的甲氧基聚乙二醇(mPEG)进行封端,制备出可在水中自组装的两亲聚合物(Poly-IR)。带正电的 IR-780 使 Poly-IR 纳米粒子能够靶向线粒体,并在 808nm 激光的照射下快速产生 ROS,破坏线粒体,进而使癌细胞凋亡,见图 4。

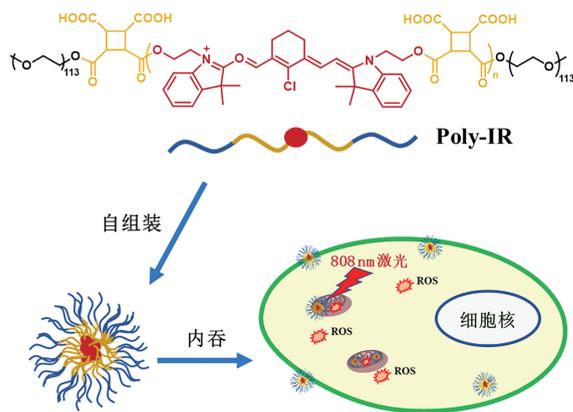


图 4 Poly-IR 的自组装过程及其纳米粒子在光动力治疗肿瘤中的应用

Fig. 4 Self-assembly process of Poly-IR and the application of its nanoparticles in photodynamic therapy of tumor

成像引导的光动力治疗能够实现对肿瘤的精确定位和准确治疗,通过合理设计的共轭聚合物纳米粒子具有极高的应用前景。Wu 等^[49]以具有聚集诱导发光(AIE)特性的四苯基乙烯(TPE)单元为电子给体(D)、蒹醌(AQ)单元为电子受体(A)构建疏水共轭聚合物(PTPEAQ)。TPE 的存在使 PTPEAQ 具有 AIE 特性和良好的 ROS 生成能力。经 PEG 单元和抗 HER2 抗体修饰的

PTPEAQ 纳米粒子(PTPEAQ-NP-HER2)因聚集而表现出更强的红色荧光和 ROS 产生效率;借助 SKBR-3 细胞靶向能力,PTPEAQ-NP-HER2 能够在白光的照射下实现成像引导的光动力治疗。具有控制释放能力的纳米诊疗平台可以降低药物泄露的几率,提高肿瘤治疗效果。Yuan 等^[50]以 ROS 响应单元二硫缩烯酮(TK)键连接 DOX 和 PEG 化共轭聚合物光敏剂(PFVBT)制备水溶性自组装纳米粒子(PFVBT-g-PEG-DOX),再以基团 cRGD 进一步功能化以制备 $\alpha_v\beta_3$ 整合素靶向的纳米粒子(TCP-DOX NPs)。在相同的孵育时间内,TCP-DOX NPs 会在过表达 $\alpha_v\beta_3$ 整合素细胞中显示出可强的荧光。此外,光照下 TCP-DOX NPs 会产生 ROS 使 TK 键断裂释放 DOX,实现化疗-光动力联合治疗。热疗能促进肿瘤内部血液循环,为光动力治疗带来更多的氧。Zhou 等^[51]以噻吩、苯并噻二唑和吡咯并吡咯二酮(DPP)构建具有分子内电荷转移的 NIR 共轭聚合物(PTDBD)。阳离子单元使 PTDBD 可通过自组装形成纳米粒子提高水溶性;在 808nm 激光的激发下这些纳米粒子能够将光转化为热并且生成 ROS,实现光热-光动力联合抑制肿瘤的作用。该设计为构建具有光热、光动力双响应的纳米共轭聚合物平台提供了理论基础,为可用于肿瘤临床治疗的共轭聚合物材料提供了新的范式。

3 结语

纳米技术的发展使纳米材料得到长足的进步,为开发新型可用于肿瘤光动力治疗的纳米光敏剂带来了机遇,然而纳米材料想作为光敏剂在肿瘤临床治疗中得以应用还有诸多问题亟待解决:其一,潜在的生物毒性使纳米材料的可靠性受到挑战,虽然已有的报道表明这些材料在短期内是低毒或无毒的,但它们的长期安全性、生物可降解性、可代谢性仍需着重考察。其二,较弱的靶向能力限制了纳米材料的肿瘤治疗效率,虽然纳米材料能够被动靶向肿瘤,但其作用机制尚不十分明确。其三,癌症患者个体差异较大、病灶情况各不相同,纳米材料很难实现对不同患者肿瘤治疗的普适性。靶向治疗和免疫治疗是癌症患者新的希望,借助纳米材料灵活的设计特点将它们与光动力治疗相结合构建“多合一”癌症治疗平台以破解纳米材料的生物安全性问题,提高其肿瘤靶向效率和广谱治疗能力将成为人们今后主要的研

究方向。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. *CA: Cancer J. Clin.*, 2021, 71 (3): 209~249.
- [2] Angelis C D. *Curr. Oncol.*, 2008, 15 (4): 198~199.
- [3] Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, et al. *Clin. Ther.*, 2016, 38 (7): 1551~1566.
- [4] Kaufman H L, Russell J, Hamid O, et al. *Lancet Oncol.*, 2016, 17 (10): 1374~1385.
- [5] Yavari N, Andersson-Engels S, Segersten U, et al. *Can. J. Urology*, 2011, 18 (4): 5778.
- [6] Green B, Cobb A R, Hopper C. *Brit. J. Oral Max. Surg.*, 2013, 51 (4): 283~287.
- [7] Kostovic K, Pastar Z, Ceovic R, et al. *Collegium Antropologicum*, 2012, 36 (4): 1477~1481.
- [8] Chatterjee D K, Fong L S, Zhang Y. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2008, 60 (15): 1627~1637.
- [9] Castano A P, Demidova T N, Hamblin M. *Photodiag. Photodyn. Therapy*, 2004, 1 (4): 279~293.
- [10] Hong E J, Choi D G, Shim M S. *Acta Pharm. Sin. B*, 2016, 6 (4): 297~307.
- [11] Hu J-J, Lei Q, Zhang X-Z. *Prog. Mater. Sci.*, 2020, 114: 100685.
- [12] Agostinis P, Berg K, Cengel K A, et al. *CA: Cancer J. Clin.*, 2011, 61 (4): 250~281.
- [13] Dereje D M, Pontremoli C, Moran Plata M J, et al. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2022, 21 (3): 1~23.
- [14] Shi J, Votruba A R, Farokhzad O C, et al. *Nano Lett.*, 2010, 10 (9): 3223~3230.
- [15] Wang S, Gao R, Zhou F, et al. *J. Mater. Chem.*, 2004, 14 (4): 487~493.
- [16] Maeda H, Wu J, Sawa T, et al. *J. Control. Rel.*, 2000, 65 (1-2): 271~284.
- [17] Jiang B P, Zhou B, Lin Z, et al. *Chem. Eur. J.*, 2019, 25 (16): 3993~4004.
- [18] Guo Q, Shen X-T, Li Y-Y, et al. *Curr. Med. Sci.*, 2017, 37 (5): 635~641.
- [19] Wang L, Shi J, Liu R, et al. *Nanoscale*, 2014, 6 (9): 4642~4651.
- [20] Sundaram P, Abrahamse H. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21 (13): 4745.
- [21] Zhang M, Wang W, Cui Y, et al. *Chem. Eng. J.*, 2018, 338: 526~538.
- [22] Bartoň Tománková K, Opletalová A, Poláková K, et al. *Processes*, 2020, 8 (2): 251.
- [23] Sahu A, Min K, Jeon J, et al. *J. Control. Release*, 2020, 326: 442~454.
- [24] Shuvra Smita S, Das A, et al. *Photochem. Photobiol.*, 2020, 96 (6): 1283~1293.
- [25] Ma W, Yang H, Hu Y, et al. *Polym. Int.*, 2021, 70 (9): 1413~1420.
- [26] Ackerson C J, Jadzinsky P D, Kornberg R D. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127 (18): 6550~6551.
- [27] Vankayala R, Huang Y-K, Kalluru P, et al. *Small*, 2014, 10 (8): 1612~1622.
- [28] Vijayaraghavan P, Liu C-H, Vankayala R, et al. *Adv. Mater.*, 2014, 26 (39): 6689~6695.
- [29] Wu F, Liu Y, Wu Y, et al. *J. Mater. Chem. B*, 2020, 8 (10): 2128~2138.
- [30] Choi J, Kim S Y. *J. Ind. Eng. Chem.*, 2020, 85: 66~74.
- [31] Nam K C, Han Y S, Lee J-M, et al. *Cancers*, 2020, 12 (3): 571.
- [32] Wang D, Fei B, Halig L V, et al. *ACS Nano*, 2014, 8 (7): 6620~6632.
- [33] Zhang P, Wu G, Zhao C, et al. *Colloid. Surf. B*, 2020, 194: 111204.
- [34] Liu X, Yan C-H, Capobianco J A. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44(6): 1299~1301.
- [35] Wang C, Tao H, Cheng L, et al. *Biomaterials*, 2011, 32 (26): 6145~6154.
- [36] Qiao X-F, Zhou J-C, Xiao J-W, et al. *Nanoscale*, 2012, 4 (15): 4611~4623.
- [37] Dougherty T J, Grindley G, Fiel R, et al. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1975, 55 (1): 115~121.
- [38] Tian J, Xu L, Xue Y, et al. *Biomacromolecules*, 2017, 18 (12): 3992~4001.
- [39] Zheng X, Li Z, Chen L, et al. *Chem. Asian J.*, 2016, 11 (12): 1780~1784.
- [40] Li S, Zou Q, Li Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140 (34): 10794~10802.
- [41] Jin J, Zhu Y, Zhang Z, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, 57 (50): 16354~16358.
- [42] Zagami R, Sortino G, Caruso E, et al. *Langmuir*, 2018, 34 (29): 8639~8651.
- [43] Zhou J, Zhang Y, Yu G, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140 (24): 7730~7736.
- [44] Shi H, Sun W, Liu C, et al. *J. Mater. Chem. B*, 2016, 4 (1): 113~120.
- [45] Zhang Y, Yang Z, Zheng X, et al. *J. Mater. Chem. B*, 2020, 8 (24): 5305~5311.
- [46] Zhu H, Fang Y, Miao Q, et al. *ACS Nano*, 2017, 11 (9): 8998~9009.
- [47] Han Y, Chen Z, Zhao H, et al. *J. Control. Release*, 2018, 284: 15~25.
- [48] 李嫣然, 王子贵, 汤朝晖. *化学学报*, 2022, 80 (3): 291~296.
- [49] Wu W, Feng G, Xu S, et al. *Macromolecules*, 2016, 49 (14): 5017~5025.
- [50] Yuan Y, Liu J, Liu B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53 (28): 7163~7168.
- [51] Zhou S, Yang C, Guo L, et al. *Chem. Commun.*, 2019, 55 (59): 8615~8618.