DOI: 10. 13718/j. cnki. xdzk. 2022. 01. 011

Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 的合成及 多模式抗肿瘤研究

陆娟¹, 殷琪峰², 胡珊珊¹, 杨骏¹

1. 西南大学 化学化工学院, 重庆 400715; 2. 上海航天控制技术研究所, 上海 201109

摘要:采用高温溶剂注入法合成了形貌均匀的 Cu_{2-x}Se 纳米粒子,经聚乙烯吡咯烷酮修饰转水后通过一步溶液法 在粒子表面包覆金属有机骨架 MIL-100(Fe),最后利用 MIL-100(Fe)介孔壳较大的比表面积和多孔结构负载上抗 肿瘤药物阿霉素(DOX). Cu_{2-x}Se 纳米粒子作为一种性能优异的新型光热剂,可以被近红外二区 1 064 nm 光源激 发并发挥肿瘤治疗作用;同时,Cu_{2-x}Se 纳米粒子产生的光热提高了 MIL-100(Fe)的化学动力学治疗效果、促进了 抗癌药物阿霉素的释放进程.实验结果表明:该研究构建的纳米材料平台可以实现光热治疗、热促进化学动力学治 疗和化学治疗 3 种乏氧肿瘤治疗策略的协同作用,具有潜在的应用价值.

关 键 词: Cu_{2-x}Se 纳米粒子; 多模式抗肿瘤; 乏氧肿瘤治疗

中图分类号: O644.1 文献标志码: A 文章编号: 1673-9868(2022)01-0108-10



Synthesis and Multi-mode Anti-tumor Research of Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX

LU Juan¹, YIN Qifeng², HU Shanshan¹, YANG Jun¹

School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China;
 Shanghai Academy of Spaceflight Technology, Shanghai 201109, China

Abstract: The Cu_{2-x} Se nanoparticles with uniform morphology were firstly synthesized by high-temperature solvent-injection method. After being modified with polyvinylpyrrolidone, the surface of the particles was coated with metal organic framework MIL-100 (Fe) by one-step solution method. Finally, MIL-100 (Fe) mesoporous shell with the large specific surface area and porous structure was loaded with sufficient anti-tumor drug doxorubicin (DOX). As a new type of photothermal agent with excellent performance, Cu_{2-x} Se nanoparticles can be excited by the 1 064 nm light source in the second region of the near-infrared and take effect. At the same time, the heat generated by the nanoparticles also greatly improves the chemodynamic treatment effect of MIL-100 (Fe) and promotes the release of the anticancer drug doxorubicin. The constructed nano-platform can realize the synergy of three hypoxic tumor treatment strategies; photo-

收稿日期: 2021-03-10

基金项目:国家自然科学基金项目(52172154);重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0332).

作者简介:陆娟,硕士研究生,主要从事纳米材料的生物应用研究.

通信作者:杨骏,博士,教授,硕士研究生导师.

thermal therapy, thermally promoted chemodynamic therapy and and chemotherapy, which has great potential applications in the field of anti-cancer.

Key words: Cu_{2-x} Se nanoparticle; multi-modal anti-tumor; hypoxic tumor treatment

近年来,在光热治疗领域,许多能有效吸收近红外光的光热剂被逐渐发掘出来,铜基二元/三元硫属化 合物即是其中极具代表性的一类^[1-4],它们在近红外区具有较强的局部表面等离子体激元共振吸收,这一 特点使其具有优异的光热转换能力^[5-9].由于铜原子的缺失, $Cu_{2-x}E(E=S, Se, Te, 0 \le x \le 1)$ 系列化合物 也有着较强的等离子体激元共振吸收和优异的光热性能^[10],通过改变x的具体数值可以调节其等离子体 激元共振吸收性质^[11-13].

基于此,本研究构建了基于 Cu_{2-x}Se@ MIL-100(Fe)-DOX 的光热/化学动力学/化学治疗三模式乏氧 治疗体系.在整个体系中,光热剂 Cu_{2-x}Se 纳米粒子产生的高热不仅发挥了其本身光热治疗的作用,而且 还同肿瘤微环境的酸性 pH 共同促进了 MIL-100(Fe)芬顿反应的进行以及药物阿霉素的释放,提高了治疗 效率.更重要的一点是,光热、化学动力学以及化学治疗都是不依赖氧气的治疗方式,因此本研究构建的 Cu_{2-x}Se@ MIL-100(Fe)-DOX 在乏氧肿瘤治疗领域有着一定的潜在应用价值.

1 实验部分

1.1 实验仪器与试剂

仪器: Rigaku D/max-TTR-Ⅲ衍射仪(Cu-Kα辐射λ=0.154 05 nm), FEI Tecnai G2 S-Twin 透射电子 显微镜, Leica SP8 设备,表面分析系统(Thermofisher Escalab Xi+).

试剂: CuCl(AR), NH₂-PEG(2000)-NH₂(AR), EDC(AR), NHS(AR), PVP(AR), FeCl₃(AR), H₃BTC(AR)以及油胺、十八烯、无水乙醇均为分析级,未进一步纯化而直接用于实验过程.

1.2 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)的合成

1.2.1 硒-油胺(Se-OAm)前驱体的合成

取 10 mmol 硒粉与 10 mL 油胺于三颈瓶中,将此溶液加热至 140 ℃,打开真空泵,使瓶内保持真空状态 30 min 以除去溶液中的低沸点溶剂杂质,接着关闭真空泵,通入氮气,继续将溶液加热至 320 ℃,在氮 气环境中反应 30 min 制得 Se-OAm 前驱体^[14].

1.2.2 Cu_{2-x}Se 纳米粒子的合成

根据文献[15]合成了 Cu_{2-x}Se 纳米粒子.取 0.5 mmol 氯化亚铜、8mL 十八烯和 2mL 油胺于四颈瓶中,将此溶液加热至 140 ℃,打开真空泵,使瓶内保持真空状态 30 min 以除去低沸点溶剂杂质,接着关闭 真空泵,通入氮气,将溶液加热至 200 ℃时立即用注射器将 Se—OAm 前驱体快速注入到四颈瓶中,接着 将温度升至 220 ℃并保持 1 h.反应后的溶液用乙醇、环己烷洗涤数次,即得到沉淀的 Cu_{2-x}Se 纳米粒子. 1.2.3 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)核-壳材料的合成

室温下,在烧杯中将合成的 Cu_{2-x}Se 纳米粒子分散在 30 mg 聚乙烯吡咯烷酮的三氯甲烷溶液中并搅拌 12 h,然后离心收集沉淀得到聚乙烯吡咯烷酮修饰的 Cu_{2-x}Se 纳米粒子. 接着将所得粒子分散在乙醇中,加入一定量的氯化铁,搅拌 30 min 后再逐滴加入与氯化铁等质量的量的均苯三甲酸,反应 24 h,产物用乙醇离心洗涤数次除去过量的反应物,收集沉淀得到核-壳结构的 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)纳米材料. 1.2.4 在 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)上负载阿霉素

将制备的 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)溶于磷酸盐缓冲溶液,加入一定量的阿霉素,室温下避光搅拌 24 h 后离心洗涤除去过量的阿霉素,所得沉淀即为产物 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX.通过测定上层清液中阿 霉素在 480 nm 处的紫外吸收强度以及阿霉素的标准曲线来计算其担载量^[16-17].

2 结果与讨论

2.1 形貌、物相和元素分析

图 1 是合成的 Cu_{2-x}Se 和 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)纳米粒子的透射电子显微镜(TEM)图片. 由图 1a 可

知,通过两步高温热解法在油性溶剂中制备出的 Cu_{2-x}Se 纳米粒子呈现出清晰、均匀的球形形貌且粒径大小为 20 nm 左右. 而从图 1a 中的 HRTEM 图可以清晰地看到晶体的晶格条纹,证明了 Cu_{2-x}Se 材料良好的结晶性. 然后在三氯甲烷中将得到的 Cu_{2-x}Se 纳米粒子连接上聚乙烯吡咯烷酮进行转水修饰,紧接着在乙醇中通过该粒子和氯化铁、均苯三甲酸的一步反应包覆上金属有机骨架 MIL-100(Fe)壳层,所得的 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe) 粒子形貌见图 1b. 从图 1b 中可以看出,Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe) 粒子的形貌依旧 保持了球形且有着明显的内核-外壳结构,直径增至 140 nm 左右. 内核直径相对于图 1a 的 Cu_{2-x}Se 纳米粒子直径明显变大,可能是由于纳米粒子发生了聚沉.



a. Cu, Se



b. Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)

a 中插图为 HRTEM 图.

图 1 Cu_{2-x}Se 和 Cu_{2-x}Se@ MIL-100(Fe) 纳米粒子的 TEM 图

图 2 是制备的 Cu_{2-x}Se 纳米粒子的 XRD 图. 经过与标准卡片(JCPDS No. 06-0680)比对可知,所得材料的图谱能与其标准图谱的特征衍射峰匹配吻合,主要特征峰对应的晶面有(111)、(220)、(311)和(422). 图 3 是制备的 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 纳米粒子在纯水和磷酸缓冲溶液(PBS)中的动力学光散射粒径分布图. 从图 3 可以看出, Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 纳米粒子的粒径与之前透射图(图 1b)中观察到的基本一致,且在水和磷酸缓冲溶液中均能稳定分布,这为该粒子后续在水溶液和生物体环境中的分散及应用提供了基础.



磷酸缓冲溶液中的动力学光散射粒径分布图

图 4 是 Cu_{2-x} Se@ MIL-100(Fe)纳米粒子的 N₂ 吸附/脱附等温线和相应的孔径分布图.由图 4 可知,其等温线是典型的 IV 型等温线且其孔道大小为 25 nm,表明体系中存在着丰富的介孔孔道,同时 经测定可知样品的比表面积为 256.65 m²/g.体系较大的比表面积和孔道直径保证了后续抗癌药物阿霉素的担载.



图 4 Cu_{2-x}Se@ MIL-100(Fe) 纳米粒子的 N₂ 吸附/脱附等温线和孔径分布

图 5 是制备过程中各个样品的 Zeta 电位变化图.由图 5 可知,在油胺/十八烯中合成的 Cu_{2-x}Se 纳米 粒子表面带负电荷(-12.3 mV),在溶液中修饰上聚乙烯吡咯烷酮并包覆 MIL-100(Fe)壳层后电荷转正 (+9.2 mV).Zeta 电位绝对值越大,体系的稳定性越高,粒子不容易发生聚沉.因此,根据 Zeta 电位的数 值变化可以分析解释透射图(图 1)中内核粒子粒径增大的原因.在溶液中修饰上聚乙烯吡咯烷酮即转水修 饰后,Cu_{2-x}Se 粒子的电位明显降低,从而体系变得不稳定,粒子发生聚沉致使粒径变大.图 6 是各样品的 紫外-可见吸收光谱图,从图 6 中可以看出在 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 的吸收曲线中出现了 DOX 的特 征吸收峰(480 nm 附近),表明材料中成功负载上了抗肿瘤药物阿霉素^[18-19].



Cu2-xSe@MIL-100(Fe)-DOX的紫外-可见吸收光谱图

2.2 性能分析

配制了一系列梯度质量浓度(80,40,20,10,5,0 μ g/mL)的阿霉素溶液并检测了其在 480 nm 特征波长处的吸光度,经线性拟合得到其标准曲线(图 7a),图 7 中阿霉素的紫外-可见吸光度(Y)与其浓度(X)的线性关系为 Y=25.294X+0.025.根据产物 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 的紫外-可见吸收曲线以及朗伯-比尔定律可以估算出阿霉素的担载率为 40.3%.紧接着,探究了在不同 pH 值和光照条件下材料中阿霉素在溶液中的释放曲线.如图 7b 所示,在 pH=7.4 的磷酸缓冲溶液中,当1 064 nm 激光的功率设置为 0,0.4, 0.8 W/cm² 时,阿霉素的释放率分别为 12.1%,21.3%,42.7%.可以看到,随着激光功率的增大,阿霉素的释放量明显增加,这主要是因为激光功率的增大使得体系的光热温度提高,高热促进了阿霉素的释放.而从图 7c 可知,当磷酸缓冲溶液的 pH 调节为 5.5 时,在激光功率为 0,0.4,0.8 W/cm² 时,阿霉素的释放 率分别增加到了 39.1%,48.1%,73.3%.相比于中性环境,酸性 pH 下 DOX 的释放率更高.利用这一点,在肿瘤治疗领域可以依赖肿瘤微酸性的环境促进药物的定向释放、增强治疗效果.综上可知,Cu_{2-x}Se@

MIL-100(Fe)-DOX 体系实现了酸性 pH/光热的双响应释放,因此可以有效地发挥药物治疗作用.



图 7 DOX 溶液的标准曲线和 pH=7.4 和 5.5 时 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 材料的阿霉素释放曲线

考虑到羟基自由基寿命短、化学活性高的特 点,使用电子顺磁共振法(EPR)检测了原位羟基 自由基的生成^[20-21].将制备的材料与适量的过氧 化氢混合,用相应的磷酸缓冲溶液调节溶液的 pH 值至 5.5 或 7.4,再加入与材料等体积的捕获剂 5,5-二甲基-1-吡咯烷-N-氧化物,用1064 nm 激光 照射 1 min 后进行检测即可得到相应的图谱.图 8 是在不同条件下测出的电子顺磁共振谱图.由图 8 可知,所有谱图中均出现了羟基自由基的四重特 征信号峰,且在光照和酸性条件下材料的信号峰 最强,即生成的羟基自由基最多最快.与阿霉素的 pH/光热的双响应释放一样,酸性 pH 与高热的双 重刺激也促进了芬顿反应的进行,有利于体系利 用酸性的肿瘤微环境发展化学动力学治疗.用



2',7'-二氯荧光素二乙酸酯(DCFH-DA)表征了材料生成活性氧的能力,使用共聚焦显微镜观察细胞.如图 9 所示,随着时间的延长(2,4,6,8 min),绿色荧光逐渐增强,即材料生成的活性氧越来越多.以上结果表明,本研究所构建的 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 材料有潜力在肿瘤微环境的条件下有效地生成活性氧.



所有细胞都用 DCFH-DA 标记;比例尺: 50 μm,激光器的功率均为 0.8 W/cm². 图 9 不同辐照时间 Cu_{2-x}Se@ MIL-100(Fe)-DOX 培养的海拉细胞的 CLSM 图像

通过一系列实验深入探究了 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 材料的光热转换能力.图 10a 是不同质量浓 度(500,250,125,62.5,0 µg/mL)的材料被 1 064 nm 激光照射 500 s 后的温度变化图.从图 10 中可以发现 材料的质量浓度越高,其能达到的最终温度也越高,材料质量浓度为 500 µg/mL 时最终温度可达到 50 °C, 这完全满足了生物应用中光热治疗的要求.图 10b 与 10c 分别是 1 个和 3 个循环周期内的温度变化图.以 1 500 s 为一个循环周期,持续用激光照射材料的水溶液 750 s 后关掉激光器让材料自然冷却,期间始终用 热红外成像仪监测材料的温度变化并且每 10 s 记录 1 次温度值,循环 3 次.实验结果表明,几个循环周期 内材料的光热温度值和变化趋势并没有明显的变化,即 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 材料具有良好的光 热稳定性.根据循环曲线中的冷却部分可以得到相应的一lnθ 值,将其与温度进行线性拟合可以得到图 8d, 其斜率值 189.19 为系统的时间常数 $\tau_{-}(s)$ 的数值.据此,计算出材料 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 的光 热转换效率 η 为 51.21%^[22-23].如图 11 所示,用 1 064 nm 激光分别辐照水和 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 材料的水溶液 5 min,每隔 1 min 用红外热成像仪拍照记录一次溶液的温度.从红外热成像图片中可 以直观地观察到材料的温度颜色从一开始的淡黄泛红到变红到最终呈白热化的状态,而作为对照组的溶剂 水的颜色则一直保持着淡蓝色的室温状态.实验结果进一步证明了本研究构建的 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 具有优异的光热转换能力.









2.3 体外抗癌性能研究

实验结果表明本研究所构建的 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 体系具有良好的载药性能、活性氧生成 能力以及光热转换能力.于是我们进一步对材料的生物应用进行了探究.为了确保材料在生物应用时安全 无害,首先进行了生物相容性实验.将不同质量浓度(500,250,125,62.5,31.3,15.6,7.8 μg/mL)的材料与 L929 成纤维细胞共同培养处理 24 h 后经酶标仪测定得各组细胞的存活率数值(图 12a),每组细胞(包括材 料质量浓度高达 500 μg/mL 的培养细胞)的存活率均在 90%以上,据此判断材料具有良好的生物相容性. 紧接着我们探究了材料对海拉肿瘤细胞的毒性,将海拉细胞分为不同组,设置其中一组为对照组,其余组 细胞分别用光照、纯阿霉素、Cu_{2-x}Se+光照、Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)+光照、Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)- DOX+光照处理,经过同样的 MTT 处理得到相应的细胞存活率数值(图 12b). 从图 12b 的柱状图可知, 对照组和 1 064 nm 光照组的细胞存活率均在 90%以上,可见近红外光照对细胞基本没有损伤. 而纯阿霉 素(500 µg/mL)处理的细胞存活率降至 60%左右,表明阿霉素是一种有效的抗癌药物. Cu_{2-x}Se+光照、 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)+光照、Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX+光照处理的细胞存活率在材料质量浓度为 500 µg/mL 时分别降低至 60%,43%,20%左右. 依次递增的抗肿瘤细胞能力可分别归因于逐步引入的光 热、化学动力学和药物治疗.







为了更直观地观察抗肿瘤效果,使用碘化丙啶对细胞进行染色(红色标记死细胞),用共聚焦显微镜观 察细胞样品,结果见图 13.



用 PI 染色(死细胞, 红色);比例尺:100 μm. 图 13 经过不同条件处理的海拉细胞的 CLSM 图像

可以直观地看到, Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX+光照培养组的红色细胞数量最多,意味着被杀死的肿瘤细胞最多;而 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)+光照和 Cu_{2-x}Se+光照组死亡的红色细胞数量分别次之,该实验结果与上述 MTT 毒性实验结果一致.以上细胞实验结果表明所构建的 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 体系可以有效地发挥光热、化学动力学和药物治疗的三模式协同治疗作用,在肿瘤治疗领域具有一定的应用前景^[24-25].

3 结论

本研究构建的 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 复合材料体系的光热转换温度高达 50 ℃,可用于光热治 疗. 经转水修饰后在乙醇溶液中一步合成的 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)核壳材料的比表面积为 256.65 m²/g, 使得抗癌药物阿霉素的担载率达到 40.3%;体外细胞实验表明材料的生物相容性较好,材料质量浓度为 500 μ g/mL 时,细胞的存活率高达 90%;材料质量浓度为 500 μ g/mL 时, Cu_{2-x}Se-AIPH+NIR 组癌细胞 存活率可降至 20%. 因此,本研究所得 Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX 材料可以有效地发挥光热、化学动力 学和药物治疗的三模式协同治疗作用,在肿瘤治疗领域具有潜在的应用价值.

参考文献:

- [1] DEL VALLE A C, SU C K, SUN Y C, et al. NIR-Cleavable Drug Adducts of Gold Nanostars for Overcoming Multidrug-ResistantTumors [J]. Biomaterials Science, 2020, 8(7): 1934-1950.
- [2] LIN K, CAO Y, ZHENG D, et al. Facile Phase Transfer of Hydrophobic Fe₃O₄@Cu_{2-x}S Nanoparticles by Red Blood Cell Membrane for MRI and Phototherapy in the Second Near-Infrared Window [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2020, 8(6): 1202-1211.
- [3] ZHANG C, SUN W, WANG Y, et al. Gd-/CuS-Loaded Functional for MR/PA Imaging-Guided Tumor-Targeted Photothermal Therapy [J]. Acs Applied Materials & Interfaces, 2020, 12(8): 9107-9117.
- [4] LIU Z, QIU K, LIAO X, et al. Nucleus-Targeting Ultrasmall Ruthenium(iv) Oxide Nanoparticles for Photoacoustic Imaging and Low-Temperature Photothermal Therapy in the NIR-II Window [J]. Chemical Communications, 2020, 56(20): 3019-3022.
- [5] 夏文鹏,江莉,胡珊珊. 镧系离子掺杂的 AgY(MoO₄)₂ 上转换荧光粉的形貌调控及其温敏性研究 [J]. 聊城大学学报 (自然科学版),2020,33(5): 60-65.
- [6] 焦体峰,黄欣欣,张乐欣,等.光热剂/光敏剂纳米材料合成及应用研究进展[J].燕山大学学报,2017,41(3): 189-203.
- [7] 刘玉莲,毛旖旎,杨骏.关于[CaY]F₂: Yb³⁺, Er³⁺荧光粉的水热合成、上转换发光性质及温度传感能力的探究 [J].
 聊城大学学报(自然科学版), 2020, 33(4): 39-44.
- [8] BI H T, DAI Y L, XU J T, et al. CuS-Pt(M)-PEG-FA Nanoparticles for Targeted Photothermal and Chemotherapy [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2016, 4(35): 5938-5946.
- [9] 毛旖旎,杨骏.水热合成 Ba₃Sc₂F₁₂:Yb³⁺,Er³⁺荧光粉的形貌及其上转换发光性能的探究 [J].聊城大学学报(自然科 学版),2020,33(2):68-72.
- [10] 张洋,夏继宏,伏春平.非金属掺杂对磷烯几何与电子结构的影响 [J].西南师范大学学报(自然科学版),2020,45 (9):37-42.
- [11] ZHANG H, CHEN Y, CAI Y, et al. Paramagnetic CuS Hollow Nanoflowers for T-2-FLAIR Magnetic Resonance Imaging-Guided Thermochemotherapy of Cancer [J]. Biomaterials Science, 2019, 7(1): 409-418.
- [12] YUAN Z, QU S, HE Y, et al. Thermosensitive Drug-Loading System Based on Copper Sulfide Nanoparticles for Combined Photothermal Therapy and Chemotherapy Invivo [J]. Biomaterials Science, 2018, 6(12): 3219-3230.
- [13] JIANG X, ZHANG S, REN F, et al. Ultrasmall Magnetic CuFeSe₂ Ternary Nanocrystals for Multimodal Imaging Guided Photothermal Therapy of Cancer [J]. Acs Nano, 2017, 11(6): 5633-5645.

- [14] 陆娟, 毛旖旎, 杨骏. Cu₂ xSe-AIPH 纳米材料的合成及体外抗癌性能研究 [J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2021, 34(1): 55-61.
- [15] LIU Y, ZHU D, HU Y, et al. Controlled Synthesis of Cu_{2-x} Se Nanoparticles as Near-Infrared Photothermal Agents and Irradiation Wavelength Dependence of Their Photothermal Conversion Efficiency [J]. Langmuir, 2018, 34(46): 13905-13909.
- [16] WU F, SUN B H, CHU X H, et al. Hyaluronic Acid-Modified Porous Carbon-Coated Fe₃O₄ Nanoparticles for Magnetic Resonance Imaging-Guided Photothermal/Chemotherapy of Tumors [J]. Langmuir, 2019, 35(40): 13135-13144.
- [17] ZHANG L, GAO Y, SUN S, et al. pH-Responsive Metal-Organic Framework Encapsulated Gold Nanoclusters with Modulated Release to Enhance Photodynamic Therapy/Chemotherapy in Breast Cancer [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2020, 8(8): 1739-1747.
- [18] WANG Q, ZHANG X, SUN Y, et al. Gold-Caged Copolymer Nanoparticles as Multimodal Synergistic Photodynamic/ Photothermal/Chemotherapy Platform Against Lethality androgen-Resistant Prostate Cancer [J]. Biomaterials, 2019, 212: 73-86.
- [19] VAKILI-GHARTAVOL R, REZAYAT S M, FARIDI-MAJIDI R, et al. Optimization of Docetaxel Loading Conditions in Liposomes: Proposing Potential Products for Metastatic Breast Carcinomachemotherapy [J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 5569-5569.
- [20] HUANG Y J, JIANG Y L, XIAO Z H, et al. Three Birds with One Stone: A Ferric Pyrophosphate Based Nanoagent for Synergetic NIR-Triggered Photo/Chemodynamic Therapy with Glutathionedepletion [J]. Chemical Engineering Journal, 2020, 380: 122369-1-122369-14.
- [21] LIU X H, LIU Y, WANG J N, et al. Mild Hyperthermia-Enhanced Enzyme-Mediated Tumor Cell Chemodynamictherapy [J]. Acs Applied Materials & Interfaces, 2019, 11(26): 23065-23071.
- [22] WANG Y, ZHANG H, XIE J, et al. Three Dimensional Mesoporous Carbon Nanospheres as Carriers for Chemo-Photothermal Therapy Compared with Two Dimensional Graphene Oxidenanosheets [J]. Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects, 2020, 590: 124498.
- [23] JIANG W, CHEN J, GONG C, et al. Intravenous Delivery of Enzalutamide Based on High Drug Loading Multifunctional Graphene Oxide Nanoparticles for Castration-Resistant Prostate Cancertherapy [J]. Journal of Nanobiotechnology, 2020, 18(1): 50-50.
- [24] 李鹏熙, 刘忠洪, 杨玲玲, 等. 多肽修饰的还原敏感型靶向光敏剂的合成及生物活性评价 [J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2019, 44(268): 23-29.
- [25] 张越, 桑幼, 黄承志. 负电铂纳米颗粒与 α, β, γ, δ-四(N-甲基-3-吡啶基)卟啉间的相互作用研究 [J]. 西南师范大学学报 (自然科学版), 2016, 41(230): 8-12.

责任编辑 潘春燕