Journal of Southwest University (Natural Science Edition)

DOI: 10.13718/j. cnki. xdzk. 2024.06.004

何杰,杨瑞昊,于云龙,等. IrO₂@SF纳米粒子的合成及其抗肿瘤应用[J].西南大学学报(自然科学版),2024,46(6):40-50.

IrO₂@SF 纳米粒子的合成及其抗肿瘤应用

何杰^{1,2}, 杨瑞昊¹, 于云龙³, 钟莉⁴, 薛鹏^{1,2}, 康跃军^{1,2}

1. 西南大学 宜宾研究院,四川 宜宾 644005; 2. 西南大学 材料与能源学院,重庆 400715;

3. 陆军军医大学第一附属医院 烧伤研究所, 重庆 400038; 4. 重庆大学 生物工程学院, 重庆 400044

摘要:缺氧肿瘤微环境通常会促进肿瘤增殖和导致肿瘤细胞对活性氧(ROS)治疗的抵抗.选择丝素蛋白(SF)为模 板,通过模拟生物矿化作用在 SF 表面矿化一层氧化铱(IrO₂),得到丝素蛋白和氧化铱的纳米复合物 IrO₂@SF (IOS). 天然 SF 的加载赋予了 IOS 多重抗肿瘤活性.实验结果表明:IOS 具有较高的光热转换效率、过氧化氢酶和 过氧化物酶活性以及较好的声动力效果. IOS 能够通过分解肿瘤微环境过表达的过氧化氢,从而逆转肿瘤微环境 的缺氧状态.体外细胞实验表明:IOS 实现了光热联合纳米酶催化动力学抗肿瘤与声动力联合纳米酶催化动力学 抗肿瘤治疗,2种多模式结合的治疗方式均展现了优异的抗肿瘤效果.同时,由于 SF 这种天然蛋白的加载, IOS 还 具有较高的生物相容性.

关 键 词: 肿瘤微环境; 丝素蛋白; 氧化铱; 抗肿瘤治疗
 中图分类号: R737.9 文献标志码: A
 文 章 编 号: 1673-9868(2024)06-0040-11



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Synthesis of IrO₂@SF Nanoparticle and Its Antitumor Applications

HE Jie^{1,2}, YANG Ruihao¹, YU Yunlong³, ZHONG Li⁴, XUE Peng^{1,2}, KANG Yuejun^{1,2}

- 1. Yibin Academy of Southwest University, Yibin Sichuan 644005, China;
- 2. School of Materials and Energy, Southwest University, Chongqing 400715, China
- 3. Burns Research Institute, The First Affiliated Hospital of the Army Medical University, Chongqing 400038, China;
- 4. School of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China

作者简介:何杰,硕士研究生,主要从事纳米药物的结构设计和医学应用研究.

收稿日期: 2024-03-25

基金项目:重庆市鲁渝科技协作项目(CSTB2023TIAD-LDX0015);国家自然科学基金项目(32071375);重庆市高等教育教学改革研究 项目(223079);国家重点研发计划项目(2023YFF0713900);宜宾市双城协议保障科研经费科技项目(XNDX2022020013).

通信作者: 薛鹏, 博士, 副教授.

Abstract: Hypoxic tumor microenvironment usually promotes tumor proliferation and leads to the resistance of tumor cells to reactive oxygen species (ROS) therapy. In this paper, silk fibroin (SF) was selected as the template, and a layer of iridium oxide (IrO₂) was mineralized on the surface of SF by biomineralization. A nanocomplex of IrO_2 @SF nanoparticles (IOS) was obtained. The loading of natural SF endowed the IOS with multiple antitumor activities. The results show that the IOS have high photothermal conversion efficiency, catalase and peroxidase activities, and promoted sonodynamic effect. IOS can reverse the hypoxic state of tumor microenvironment by decomposing excess hydrogen peroxide. Cell experiments (*in vitro*) show that IOS achieves two antitumor therapeutic modes, including photothermal therapy incorporated with nanocatalytic therapy, and sonodynamic therapy incorporated with nanocatalytic therapy. Both treatment modalities show excellent antitumor effects. Meanwhile, due to the loading of native SF, IOS also has high biocompatibility. This study provides an effective and reliable treatment regimen for antitumor therapy.

Key words: tumor microenvironment; silk fibroin protein; iridium oxide; antitumor therapy

肿瘤微环境因其具有一些独特的理化性质而受到研究人员的广泛关注,例如乏氧、酸性微环境,高表达 H₂O₂ 和高表达肿瘤细胞分泌物等.其中,肿瘤微环境乏氧被认为是能直接影响肿瘤进展和肿瘤治疗的 一大难题.研究表明,肿瘤微环境乏氧能够促进肿瘤细胞生长增殖和转移,并且活性氧(ROS)介导的氧化 应激疗法也受肿瘤乏氧所抑制,因此乏氧的解除对肿瘤治疗至关重要^[14].例如,缓解肿瘤乏氧能够增强化 疗疗效,氧气的供应还能促进光动力和声动力等需氧反应的活性等.

近年来,已经开发了多种基于纳米材料的抗肿瘤治疗方法,比如光热疗法^[5-9]、声动力疗法^[10-11]、化学 动力疗法^[12-14]和纳米酶催化疗法^[15-17]等.但是,单一的疗法往往难以起到彻底根除肿瘤的目的.因此,多 模式协同疗法因其具有使用尽可能少的纳米药物就能起到多重抗肿瘤疗效的特点而受到广大科研人员的青 睐.目前已经开发了各种具有多种功能协同抗肿瘤的纳米药物^[18-22].然而,这些抗肿瘤纳米药物在兼顾了 多种治疗模式的同时,其对机体的潜在毒性不可忽略.因此,在设计开发这类多模式协同治疗的纳米粒子 时,科研人员还需兼顾其安全性与应用转化价值.

基于此,本研究设计了一种结构简单的 IrO₂@SF 纳米粒子(IOS),其具有多重抗肿瘤效应,同时其稳定的结构和较为安全的原材料还决定了其较高的生物安全性.相较于已报道过的 IrO₂ 基纳米粒子具有的 光热效应^[23],本研究合成的 IOS 还具有较高的类过氧化氢酶活性、过氧化物酶活性和声动力活性.同时, 从天然蚕茧提取的丝素蛋白(SF)还赋予了 IOS 较高的生物相容性.与传统基于牛血清蛋白(BSA)为模板 进行矿化制备无机纳米颗粒相比,SF 具有成本低、安全性高、具有免疫活性等性能优势.经过一系列的研 究表明,本研究合成的具有多模式协同治疗效应的 IOS 能够逆转肿瘤微环境的乏氧状况且具有较高的抗肿 瘤活性.同时 IOS 还具有良好的生物安全性,使其具有极高的临床转化潜力.

1 实验部分

1.1 实验仪器与试剂

仪器:场发射扫描电子显微镜(JSM-7800F),紫外可见分光光度计(UV-1800),傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR Nicolet 6700),X射线粉末衍射仪(Rigaku Smartlab),X射线光电子能谱仪(Thermo Kalpha), 共聚焦激光显微镜(Zeiss LSM 800),倒置荧光显微镜(IX73).

试剂:二水合氯化钙(CaCl₂•2H₂O, AR)、碳酸钠(NaCO₃, AR)和氯化铱(IrCl₃, AR)购自上海阿

拉丁公司. 氢氧化钠(NaOH, AR)购自美国 Sigma-Aldrich 公司. MTT 细胞活力测定试剂盒、双醋酸荧 光素(FDA, >97%)、碘化丙啶(PI, >94%)和 Hoechst 33342(HPLC)由美国赛默飞世尔科技公司提 供. 所有试剂都可直接用于实验.

1.2 IOS 的合成

1.2.1 丝素蛋白溶液的提取

第一步对蚕丝进行脱胶,先将家蚕茧在质量分数为 0.5%的 Na₂CO₃ 溶液中煮沸 30 min(100 ℃),随后得到絮状白色丝素蛋白,将絮状丝素蛋白用去离子水洗涤并烘干.然后将得到的 1 g 丝素蛋白加入到 125 mL 的 Ajisawa 溶液中(CaCl₂ • 2H₂O : CH₃CH₂OH : H₂O,摩尔比为 1 : 2 : 8),再加热 2 h(90 ℃). 最后将溶液透析 3 d,以去除杂质,最后得到纯净的丝素蛋白溶液.

1.2.2 IOS 的合成

首先在 8 mL 丝素蛋白溶液(15 mg/mL)中加入 2 mL IrCl₃ 水溶液(50 mmol/L),室温搅拌 30 min. 然 后用 2 M NaOH 将溶液 pH 值调到 12,再加热搅拌 12 h(80 ℃).最后用去离子水透析 24 h 即得到 IOS. 1.2.3 IOS 的产 ROS 检测

通过亚甲基蓝(MB)、邻苯二胺(OPD)和 3, 3', 5, 5'-四甲基联苯胺(TMB) 3 种比色试剂对 IOS 的过 氧化物酶活性和声动力效果进行探究.分别将不同药物与 MB、TMB 和 OPD 在室温下共同孵育 15 min, 其中分组为:① H₂O₂,② IOS,③ IOS+H₂O₂,④ IOS+H₂O₂+L 和⑤ IOS+H₂O₂+U. IOS 和 H₂O₂ 的浓度分别为 400 μ g/mL 和 10 mmol/L;激光波长、功率和时间分别为:1 064 nm, 1.5 W/cm², 5 min; 超声功率和时间分别为:1 MHz,1 W/cm²,50%空占比,5 min.反应结束后使用紫外可见分光光度计分 别测量在 652 nm(TMB),665 nm(MB)和 492 nm(OPD)的光吸收变化情况.

1.2.4 IOS 的细胞摄取实验

小鼠乳腺癌细胞 4T1 对 IOS 的内吞作用,通过共价偶联的方式将 Cy5.5 与 IOS 进行连接.将 EDC/ NHS 活化的 Cy5.5(1 mg/mL)与 IOS(200 μ g/mL)在室温下搅拌 6 h,然后通过离心(1×10⁴ rpm, 5 min) 去除未反应的 Cy5.5,再用去离子水多次洗涤得到 Cy5.5 标记的 IOS.随后用共聚焦激光显微镜观察 IOS 的细胞摄取情况.简单地说,将 4T1 细胞在 12 孔板(每孔 7 × 10⁴ 个细胞)中培养 12 h(37℃),然后在不同 时间点(第 0,0.5,1,2,4 h)加入 Cy5.5 标记的 IOS(200 μ g/mL).用 Hoest 33342 染色 20 min 后,在共聚 焦激光显微镜下进行观察拍摄.

1.2.5 IOS 的细胞相容性

以小鼠成纤维细胞(L929)和人脐静脉内皮细胞(HUVEC)为实验对象,通过 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑(MTT)测定 IOS 对正常体细胞的细胞毒性. 简单地说,将 96 孔板上的细胞(每孔 1×10⁴ 个细胞)分别用不同剂量的 IOS(0~800 μg/mL)处理 24 h, PBS 冲洗后,用 MTT(100 μL,0.5 mg/mL)孵育 4 h,吸取掉培养基后用二甲基亚砜(DMSO)(100 μL)溶解蓝紫色结晶甲臜,在摇床上摇晃 15 min 后使用酶标仪测其在 490 nm 下的吸收光强度.

1.2.6 IOS体外细胞毒性实验

通过活/死差异荧光染色研究 IOS 的抗肿瘤活性. 将 4T1 细胞置于 12 孔板(每孔 5×10⁴ 个细胞) 中,在 37 ℃下培养 12 h. 然后使用不同分组的药物与细胞进行共孵育培养 4 h. 药物分组为:① H₂O₂, ② IOS,③ IOS+H₂O₂,④ IOS+H₂O₂+L 和⑤ IOS+H₂O₂+U. IOS 和 H₂O₂ 的浓度分别为 400 μ g/mL 和 10 mmol/L;激光波长、功率和时间分别为: 1 064 nm, 1.5 W/cm², 5 min; 超声功率和时间分别为: 1 MHz, 1 W/cm²,50%空占比,5 min. 在第4h分别使用激光光源和超声声源对第4组和第5组细胞进行处理, 之后所有细胞继续培养2h. 随后细胞经钙黄素-AM/碘化丙啶(PI)共染色15 min后,在荧光显微镜下观 察和拍摄.

2 结果与讨论

2.1 材料表征

首先从家蚕茧中提取出 SF,由于 SF 表面的羧基和氨基对 Ir³⁺具有较好的亲和性,因此通过 NaOH 调 节 pH 来促使 Ir³⁺吸附于 SF 上,最后经过 12 h 反应得到终产物 IOS(图 1).扫描电镜显示所合成的 IOS 为 80 nm 左右的团簇状结构(图 2),而这种尺寸的纳米粒子在进行体内抗肿瘤治疗时具有较好的增强渗透滞 留效应(EPR).



为了确认矿化在 SF 上的物质为 IrO_2 ,通过 X 射线光电子能谱(XPS)图谱进行元素分析. XPS 总谱中存在的 C,O 和 Ir 元素初步证明了 IrO₂ 的存在(图 3a).而 Ir 4f 轨道 XPS 谱在 64.7 eV 和 61.8 eV 处显示了 2 个特征峰分别 归属于 Ir 4f_{5/2} 和 Ir 4f_{7/2},进一步说明 IOS 的成 功合成^[24](图 3b).同时,通过傅里叶红外光谱对 SF 和 IOS 进行分析(图 3c),SF 在 1 651 cm⁻¹ 和 1 511 cm⁻¹ 处的特征峰分别对应于 SF 的 I 肽 段和 II 肽段,在 IOS 中也能看到相应的特征峰, 这证明了 IOS 中保留了 SF 的活性蛋白肽段.而 IOS 对 SF 活性肽段的高保留对提高纳米粒子的

图 1 IOS 的合成过程



比例尺: 100 nm. 图 2 IOS的扫描电镜图片

细胞相容性至关重要,同时这可能也是 IOS 在后续展现优异的酶活性、光热以及光动力性能的关键原因. 进一步,通过 X 射线衍射研究了 SF 和 IOS 的结构.在对 SF 和 IOS 的 XRD 图谱分析中(图 3d),可观察到 IOS 的特征峰与 IrO₂ 的标准卡片 JCPD43-1019 相对应,同时 IOS 也保留了 SF 的特征峰,而 IOS 上 SF 特 征峰的偏移可能与 IrO₂ 矿化层相关.以上实验结果证明了 IOS 的成功制备,IOS 较好地保留了 SF 的活性 肽片段,这也为后续对 IOS 的性能探索提供了必要的理论基础和实验依据.

2.2 性能表征

基于 IOS 的成功制备,本文首先探索了其光热转换能力.在不同激光功率照射下检测了 IOS 的升温





情况(图 4a、4b). 在 1 W/cm² 的激光功率下, 10 min 时 IOS 的温度就能超过 45 ℃,且随着 IOS 的浓度 升高,这种 IOS 的升温速率也会明显加快;用 1.8 W/cm² 的激光照射时,仅经过 4 min, IOS 就已达到 45 ℃. 较快的升温速率为后续进行光热治疗奠定了基础. 进一步,在近红外光(1 064 nm, 1.8 W/cm²) 照射下,随着 IOS 浓度升高, IOS 的升温速率也逐步加快,展现出明显的材料浓度依赖性(图 4c、4d). 通过光热循环测试鉴定了 IOS 的光热稳定性. 简单地说, IOS(400 µg/mL)溶液在经过 5 次光热循环测 试后,依然保持了良好的光热效果,光热升温速率并无明显衰减(图 4e),这说明 IOS 的光热稳定性较 好,可在需要多次反复光热治疗的场景中应用. 为了量化 IOS 的光热效率,进一步计算得到 IOS 的光热 转化效率达到了 35.64%(图 4f、4g),这说明 IOS 光热转化性能优异,在应用于抗肿瘤光热治疗制剂方 面具有较高潜力.

为了探索 SF 的加载是否给 IOS 带来了其他抗肿瘤相关的活性效果,进一步对 IOS 的类酶活性以及声 动力效果进行了研究. 首先使用 400 μg/mL 的 IOS 与不同浓度 H₂O₂ 反应,并使用溶氧仪记录溶液中的溶 解氧含量,在测试的 15 min 内随着 H₂O₂ 浓度升高, IOS 催化过氧化氢分解产氧不断增强,这证明了 IOS 具有类过氧化氢酶活性(图 5a). 因此可推断 IOS 能催化肿瘤微环境中过表达的 H₂O₂ 来产生氧气,从而缓 解肿瘤部位的缺氧情况. 而在使用邻苯二胺(OPD)、3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)以及亚甲基蓝(MB)

进行的比色实验中, IOS 又展现出了优异的类过氧化物酶活性以及声动力效果. 由于 MB 在遇到 ROS 时会 被氧化,此时 MB 会由蓝色慢慢褪色,基于此,可通过紫外可见分光光度计测量 MB 在 665 nm 处的吸光 度变化来定量 ROS 的产生情况. 在单独的"H₂O₂"和"IOS"组中, MB 在 665 nm 处吸光度值并无太大差 别,但当使用"IOS+H₂O₂+U"组时,MB的吸光度值显著下降,这说明 IOS 在超声下产生了大量的 ROS (图 5b),因此可以推测 IOS 具有较好的声动力效果. 值得注意的是,"IOS+H₂O₂"组的 MB 在 665 nm 处 也有轻微下降,可推测这是由于 IOS 具有类过氧化物酶活性产生的, IOS 通过催化 H₂O₂ 氧化 MB, 从而 使得 MB 褪色. 上述结果说明 IOS 极大可能具有类过氧化物酶活性和潜在的化学动力学效应. 随后在使用 TMB(652 nm)和 OPD(492 nm) 2 种比色试剂进行测试时,测试结果也与 MB 结果趋势一致(图 5c、5d), 这更加证实了上述结论,即 IOS 具有优异的类过氧化氢酶活性、类过氧化物酶活性以及光动力效果,这为 后续的细胞实验奠定了理论依据.













g. 时间与-ln(θ)之间的线性拟合关系

a. IOS在不同功率激光(1064 nm)照射下的光热成像图





e. IOS(400 µg/mL)在周期性激光照射下的温度变化

 $\Delta T/^{\circ}C$

f. IOS(400 µg/mL)的加热和冷却曲线

时间/s

图 4 IOS 的光热性能表征



图 5 IOS 的产 O₂

IOS 的产 O₂ 和 ROS 性能表征

2.3 IOS 体外抗肿瘤研究

鉴于 IOS 展现出了优秀的光热、光动力以及酶催化活性,进一步探索了 IOS 的体外抗肿瘤性能. 在 开展细胞实验时首先探索了肿瘤细胞对 IOS 的吞噬情况. 使用 Cy5.5 荧光染料标记 IOS,分别在第 0, 0.5,1,2,4 h将 Cy5.5 标记的 IOS 加入到鼠乳腺癌 4T1 细胞中共同孵育,然后使用共聚焦激光显微镜观 察 Cy5.5 的荧光情况,以评估 4T1 细胞对 IOS 的摄取效率.显然随着纳米粒子与细胞共孵育的时间延 长,细胞内纳米粒子的红色荧光也越强(图 6),说明 IOS 能够被 4T1 细胞正常摄取,这为后续的细胞实 验提供了必要条件. 而 IOS 作为一种抗肿瘤药物,其安全性是需要首先评估的.因此,利用人脐静脉内 皮细胞(HUVEC)和小鼠成纤维细胞(L929)探索了 IOS 的毒性(图 7).使用不同浓度的 IOS(12.5,25, 50,100,200,400,800 μg/mL)与 HUVEC 和 L929 孵育 24 h,然后通过标准 MTT 法检测细胞活力. 结 果显示,尽管使用了高达 800 μg/mL 的 IOS 处理了 24 h,HUVEC 和 L929 的细胞存活率都在 80%以 上,这说明 IOS 对正常细胞不具有明显的细胞毒性.

由于 IOS 具有良好的生物相容性和被 4T1 细胞吞噬的能力,进一步检测了 IOS 作用于肿瘤细胞后

的胞内 ROS 水平,使用 DCFH-DA 活性氧荧光探针分析了不同处理组的 ROS 产生情况(图 8). "IOS"组 有较弱的绿色荧光,这归因于 IOS 催化肿瘤细胞内源性 H₂O₂ 产生了•OH. "IOS+H₂O₂+U"组的绿 色荧光最强,是因为 IOS 的声动力效果与 IOS 的类过氧化物酶活性的双重作用下,产生了大量的 ROS. 而"IOS+H₂O₂+L"组也展现了较强的绿色荧光,可能是因为光热加速了 IOS 的酶催化效率.



比例尺:10 µm

图 6 IOS 细胞摄取情况的激光共聚焦图像

为了证明 IOS 的抗肿瘤作用,通过使用二乙 酸荧光素和碘化丙啶(FDA/PI)染色活细胞和死 细胞来判断 IOS 的癌细胞杀伤效果(图 9).4T1 细胞的活/死染色结果与 ROS 检测结果相对应, "IOS+H₂O₂+U"组的红色荧光信号最强,而 "IOS+H₂O₂+L"组的效果次之,这证明了 IOS 的强效抗肿瘤作用."IOS+H₂O₂+L"也展现了 不错的肿瘤杀伤作用,归因于 IOS 的光热和类过 氧化物酶活性双重作用.这些实验结果表明, IOS 能在 4T1 细胞造成大量 ROS 累积,并且不 论是通过光热治疗还是通过声动力治疗都能造成 4T1 细胞的大量死亡,这预示 IOS 将会是一种性 能优异的抗肿瘤纳米药剂.



L929 的生物安全性检测



近红外光(L,1064 nm,1.5 W/cm²,5 min), 超声(U,1 MHz,1 W/cm²,50%空占比,5 min),比例尺:10 μm.



图 8 经不同处理后的胞内 ROS 水平检测

使用 FDA/PI 检测不同条件下 IOS 杀伤 4T1 细胞能力,其中近红外光(L,1064 nm,1.5 W/cm²,5 min),超声(U,1 MHz,1 W/cm², 50%空占比,5 min),比例尺:50 μm.



3 结论

本研究成功制备了 IrO₂@SF 纳米粒子,并在此基础上探究了其各项抗肿瘤活性.实验结果表明 IOS 具有高效的光热转化效率,实际计算其光热效率达到了 35.64%.此外, IOS 还具有较强的类过氧化氢酶活

性、类过氧化物酶活性以及声动力效果.通过体外的光热或声动力结合 IOS 的酶催化效应进行抗肿瘤实验,都取得了优异的抗肿瘤效果.基于 IOS 的多模式协同治疗有望在体内研究中达到彻底消除肿瘤的目的.总而言之,IOS 是一种能够有效杀伤肿瘤细胞且生物相容性良好的抗肿瘤纳米材料,具有广阔的临床转化前景和商业化价值.

参考文献:

- [1] CHATTOPADHYAY T, MALLICK B. FDFT1 Repression by PiR-39980 Prevents Oncogenesis by Regulating Proliferation and Apoptosis through Hypoxia in Tongue Squamous Cell Carcinoma [J]. Life Sciences, 2023, 329: 121954.
- [2] GODET I, SHIN Y J, JU J A, et al. Fate-Mapping Post-Hypoxic Tumor Cells Reveals a ROS-Resistant Phenotype that Promotes Metastasis [J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 4862.
- [3] YANG G L, TIAN J, CHEN C, et al. An Oxygen Self-Sufficient NIR-Responsive Nanosystem for Enhanced PDT and Chemotherapy Against Hypoxic Tumors [J]. Chemical Science, 2019, 10(22): 5766-5772.
- [4] 马雪莹,李明. Ce 掺杂 Ni₂ P 纳米片的电子调控促进高效析氧 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2024, 46(1): 188-195.
- [5] 陆娟,殷琪峰,胡珊珊,等. Cu_{2-x}Se@MIL-100(Fe)-DOX的合成及多模式抗肿瘤研究[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2022, 44(1): 108-117.
- [6] ABBAS M, ZOU Q L, LI S K, et al. Self-Assembled Peptide- and Protein-Based Nanomaterials for Antitumor Photodynamic and Photothermal Therapy [J]. Advanced Materials, 2017, 29(12): 1605021.
- [7] ZOU Q L, ABBAS M, ZHAO L Y, et al. Biological Photothermal Nanodots Based on Self-Assembly of Peptide-Porphyrin Conjugates for Antitumor Therapy [J]. Journal of the American Chemical Society, 2017, 139(5): 1921-1927.
- [8] LI A N, WANG S Q, ZHANG Z Q, et al. Poly-l-Lysine Derivative-Coated Black Phosphorus as a Nanoplatform for Photothermal Chemotherapy to Enhance Anti-Tumor Efficiency [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2022, 10(27): 5191-5202.
- [9] SONG K, CHEN G B, HE Z Y, et al. Protoporphyrin-Sensitized Degradable Bismuth Nanoformulations for Enhanced Sonodynamic Oncotherapy [J]. Acta Biomaterialia, 2023, 158: 637-648.
- [10] WANG D W, ZHANG Z, LIN L, et al. Porphyrin-Based Covalent Organic Framework Nanoparticles for Photoacoustic Imaging-Guided Photodynamic and Photothermal Combination Cancer Therapy [J]. Biomaterials, 2019, 223: 119459.
- [11] WANG Y R, WU M, WANG X R, et al. Biodegradable MnO₂-Based Gene-Engineered Nanocomposites for Chemodynamic Therapy and Enhanced Antitumor Immunity [J]. Materials Today Bio, 2022, 18: 100531.
- [12] QIN Z Z, QIU M J, ZHANG Q Y, et al. Development of Copper Vacancy Defects in a Silver-Doped CuS Nanoplatform for High-Efficiency Photothermal-Chemodynamic Synergistic Antitumor Therapy [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2021, 9(42): 8882-8896.
- [13] NIE X, XIA L, WANG H L, et al. Photothermal Therapy Nanomaterials Boosting Transformation of Fe(III) into Fe
 (II) in Tumor Cells for Highly Improving Chemodynamic Therapy [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2019, 11(35): 31735-31742.
- [14] GUO C J, SU Y G, CHENG Z T, et al. Novel ROS-Responsive Marine Biomaterial Fucoidan Nanocarriers with AIE

Effect and Chemodynamic Therapy [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2022, 202: 112-121.

- [15] SUN L Y, GAO W D, LIU J, et al. O₂-Supplying Nanozymes Alleviate Hypoxia and Deplete Lactate to Eliminate Tumors and Activate Antitumor Immunity [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2022, 14(51): 56644-56657.
- [16] LIU Q Q, TIAN J W, LIU J J, et al. Modular Assembly of Tumor-Penetrating and Oligomeric Nanozyme Based on Intrinsically Self-Assembling Protein Nanocages [J]. Advanced Materials, 2021, 33(39): e2103128.
- [17] VERONIAINA H, WU Z H, QI X L. Innate Tumor-Targeted Nanozyme Overcoming Tumor Hypoxia for Cancer Theranostic Use [J]. Journal of Advanced Research, 2021, 33: 201-213.
- [18] WU B Y, FU J T, ZHOU Y X, et al. Tailored Core-Shell Dual Metal-Organic Frameworks as a Versatile Nanomotor for Effective Synergistic Antitumor Therapy [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2020, 10(11): 2198-2211.
- [19] JIANG F, DING B B, LIANG S, et al. Intelligent MoS₂-CuO Heterostructures with Multiplexed Imaging and Remarkably Enhanced Antitumor Efficacy via Synergetic Photothermal Therapy/Chemodynamic Therapy/Immunotherapy [J]. Biomaterials, 2021, 268; 120545.
- [20] MO Z M, LI Q T, ZHAO K, et al. A Nanoarchitectonic Approach Enables Triple Modal Synergistic Therapies to Enhance Antitumor Effects [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2022, 14(8): 10001-10014.
- [21] HE Y, WAN J Y, YANG Y, et al. Multifunctional Polypyrrole-Coated Mesoporous TiO₂ Nanocomposites for Photothermal, Sonodynamic, and Chemotherapeutic Treatments and Dual-Modal Ultrasound/Photoacoustic Imaging of Tumors [J]. Advanced Healthcare Materials, 2019, 8(9): 1801254.
- [22] SU J J, LU S, WEI Z, et al. Biocompatible Inorganic Nanoagent for Efficient Synergistic Tumor Treatment with Augmented Antitumor Immunity [J]. Small, 2022, 18(16): e2200897.
- [23] ZHEN W Y, LIU Y, LIN L, et al. BSA-IrO₂: Catalase-Like Nanoparticles with High Photothermal Conversion Efficiency and a High X-Ray Absorption Coefficient for Anti-Inflammation and Antitumor Theranostics [J]. Angewandte Chemie (International Ed in English), 2018, 57(32): 10309-10313.
- [24] GAO J J, HUANG X, CAI W Z, et al. Rational Design of an Iridium-Tungsten Composite with an Iridium-Rich Surface for Acidic Water Oxidation [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2020, 12(23): 25991-26001.

责任编辑 汤振金 柳剑