



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
Tissue Engineering—Review

光响应纳米材料在肿瘤治疗领域的应用

张旭^a, 王生^{a,*}, 程国辉^a, 于鹏^a, 常津^{a,b,*}

^a School of Life Sciences, Tianjin University, Tianjin 300072, China

^b Tianjin Engineering Center of Micro-Nano Biomaterials and Detection-Treatment Technology, Tianjin300072, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 November 2020

Revised 19 June 2021

Accepted 25 July 2021

Available online 16 November 2021

关键词

光响应性

纳米材料

癌症

光疗法

摘要

光疗法具有独特的优势,如微创性和临床相对安全性,被认为是一种有前途的癌症治疗方法。然而,光疗法的治疗效果往往受到光穿透深度有限和光疗剂靶向作用低的限制。光响应纳米材料的出现为增强光疗效力提供了一种可能的方法。本文总结了光响应纳米材料在癌症治疗中的生物医学应用[包括光热疗法(PTT)、光动力疗法(PDT)、光响应分子递送和光控联合疗法]进展,还讨论了未来的前景。本文旨在论证光响应纳米材料在癌症治疗中的重要性,并为扩大光疗法的应用提供策略。

© 2021 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

近年来,光疗法因时空可寻址性、微创性和临床相对安全性而受到了广泛关注[1–2]。早在1903年,现代光疗法的创始人Niels Ryberg Finsen就因使用阳光和紫外线(UV)辐射治疗皮肤病(寻常狼疮)而获得诺贝尔奖[3–4]。从那时起,光疗法在生物医学工程中不断发展,以对抗皮肤病(如湿疹、银屑病和皮肤瘙痒)以及情绪和睡眠障碍(如季节性情感障碍[5–6]、非季节性抑郁症[7]和昼夜节律睡眠障碍[8])。在光治疗剂如光敏剂和光热转换剂(PTCA)的帮助下,光疗法也被证明是消融肿瘤的有效方法[9]。

癌症光疗中常用的光源包括紫外线(100–400 nm)、可见光(400–760 nm)和近红外(NIR)线(760–1350 nm)。

然而,由于对生物组织的吸收,广泛使用的紫外线和可见光的组织穿透深度有限[10],使得传统的光疗法局限于浅表肿瘤,并可能导致肿瘤复发和转移[1,11]。此外,由光疗剂的非特异性分布导致的靶向效率低是一个必须解决的重要问题。光疗剂在治疗过程中的非靶向递送不仅会导致生物利用度低、疗效差,还会引起副作用。

随着纳米技术的发展,各种基于多功能纳米材料的光疗纳米制剂已被开发用于克服上述癌症光疗中的局限性[12–14]。由于增强的渗透和滞留(EPR)效应,具有特定尺寸范围(20–200 nm)的纳米制剂在肿瘤组织中富集[15–17]。因此,纳米材料具有作为载体将光敏剂、PTCA、药物和基因等治疗性分子递送至肿瘤组织,从而实现靶向治疗和联合治疗的潜力[18–20]。为了解决光疗中光穿透深度有限的问题,NIR光响应纳米材料已被开发

* Corresponding authors.

E-mail addresses: shengwang@tju.edu.cn (S. Wang), jinchang@tju.edu.cn (J. Chang)

应用。例如，可以直接吸收 NIR 光并产生热量的 PTCA 已被用于 NIR 触发的光热治疗 (PTT)。上转换纳米粒子 (UCNP) 可以吸收长波长的 NIR 光，并发射特定的短波长紫外线或可见光，以实现更深的穿透[21–22]。因此，光响应纳米材料提供了克服光疗障碍和扩大光疗应用的可能性。

本文总结了用于癌症治疗的光响应纳米材料的最新进展 (表 1 [23–47])。这些纳米材料可用于光热治疗、光动力疗法 (PDT)、光响应分子递送和光控组合疗法 (图 1)；还讨论了光疗法当前面临的挑战和前景。本文旨在强调光响应纳米材料在癌症光疗中的重要作用，并为进一步扩大其应用提供方向。

2. 光响应纳米材料

用于癌症光疗的光响应纳米材料包括 PTCA、纳米光敏剂和含有光响应部分的纳米平台。PTCA 是一种可以吸收光能并将其转化为热量以引发癌细胞死亡的物质。一般来说，PTCA 可以分为有机材料和无机材料两大类。常见的有机 PTCA 材料包括有机染料分子 [如吲哚菁绿 (ICG)] 和有机纳米颗粒 (如半导体聚合物纳米颗粒) [48–49]。无机 PTCA 材料包括金属材料 [如金 (Au) 纳米材料]、过渡金属硫化物和氧化物 [如硫化铜 (CuS) NP] 以及碳基材料 (如氧化石墨烯) [50]。

光敏剂可以被特定波长的光激活，产生活性氧 (ROS)，并通过局部氧化应激损伤癌细胞[51]。光敏剂还分为有机光敏剂和无机光敏剂。有机光敏剂包括有机染料分子，如卟啉和吡咯酮 (BODIPY)；而无机光敏剂包括二氧化钛 (TiO₂)、氧化锌 (ZnO)、石墨氮化碳 (g-C₃N₄) 等[52–53]。

许多光响应纳米平台是通过利用光响应连接体设计和开发的，如偶氮苯[54]。这些纳米平台可作为高效的纳米载体，用以实现光响应分子的递送。除了通过设计这种纳米平台来直接响应光之外，还可以通过级联策略进行响应[55]。例如，由光热剂 (PTA) 和热敏连接剂组成的纳米材料可以对光照射做出响应。此外，光诱导的 ROS 的产生会导致一些化学键的断裂，如缩硫酮 (TK) 键，从而实现光触发的药物释放[56]。

3. 光热疗法

PTT 是一种很有前途的治疗方法，在癌症治疗中具有

微创和高治疗效果[57]。在外部光线的照射下，PTCA 吸收光能并将其转化为热量，从而杀死癌细胞。PTCA 通常需要具有高 NIR 吸收和高光热转换效率。在过去的几十年里，各种基于纳米材料的 PTCA，如金纳米材料、黑磷 (BP)、碳化铌、石墨烯、金属/非金属化合物和有机染料，已被开发用于 PTT [23–26, 58–60]。例如，El-Sayed 等 [61] 报道了金纳米棒 (GNR) 辅助的等离子体 PTT 是传统手术的潜在且有效的替代方案。此外，GNR 辅助的 PTT 可以通过调节和重塑肌动蛋白丝和细胞连接蛋白来减少癌细胞的集体迁移[62]。De Sio 等 [27] 报道了一种角蛋白涂层仿生金 NP (Ker-AuNP)，可用作等离子体 PTT 的高效 PTCA。

Zhang 等 [28] 基于钆 (Gd) 整合的硫化铜 (CuS) NP 开发了一种无机纳米诊疗剂 [Gd : CuS @牛血清白蛋白 (BSA) NP] [图 2 (a)]。由于 Gd : CuS NP [63–65] 的强 NIR 吸收和 BSA 修饰 [66] 实现了良好的生物相容性，因此纳米诊疗剂 (Gd : CuS@BSA NP) 可作为一种优异的诊疗剂用于体内光声 (PA) /磁共振成像 (MRI) 指导的高效 PTT。如图 2 (b) 所示，在 NIR 激光照射下，Gd : CuS@BSA 纳米颗粒的温度明显升高，表明 Gd : CuS 具有良好的光热效应。此外，Gd : CuS@BSA NP 在荷瘤小鼠体内 24 h 内显示出 PA/MRI 成像信号的持续增强 [图 2 (c)]。双模态成像促进了成像引导的光疗，导致有效的肿瘤消除。为了在体外验证 Gd : CuS@BSA NP 的 PTT 效应，对 SK-OV-3 细胞进行了细胞毒性研究和活/死细胞共染色。如图 2 (d)、(e) 所示，在激光照射下，肿瘤细胞的相对存活率明显降低，证明了 Gd : CuS@BSA 的肿瘤消融效果。Gd : CuS@BSA 的光热效应也在体内得到了证实。如实时热图像 [图 2 (f)] 所示，当用 Gd : CuS@BSA NP 治疗时，肿瘤部位的温度升高了 21 °C，显著高于对照组的温度升高 (6 °C)。在 NIR 激光照射下，肿瘤显著消退，随后被完全消除 [图 2 (g)]，这证明了 PTT 的显著肿瘤消融效果。

除了无机纳米材料外，有机纳米制剂在癌症 PTT 中也发挥着重要作用。例如，美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 ICG 是一种高度生物相容的 NIR 有机染料，由于其在 NIR 光激发下的各种能级转换途径，已被广泛应用于 PTT [67–68]。此外，Pu 等 [29] 报道了具有用于增强癌症治疗的 NIR 光热效应的半导体聚合物纳米酶 (SPN)。如图 3 (a) 所示，SPN 包含作为光热纳米传感器的半导体两亲性聚合物 (PCB) 和作为温度敏感酶的菠萝蛋白酶 (Bro)。在 NIR 激光照射下，由于 SPN 的光热转换活性，局部温度升高，导致 Bro 的光热激活。因此，胶原蛋白

表1 光响应纳米材料在癌症治疗中的应用概述

Category	Nanomaterials	Light-responsive component	Phototherapy type	Biological model	Irradiation wavelength (nm)	Ref.
PTT	BIA NPs	ICG	PTT/free radical	A549	808	[23]
	rGO/MTX/SB	rGO	PTT/chemotherapy/ immunotherapy	4T1	805	[24]
	BPNS	BP	PTT/CDT	B16F10	808	[25]
	Nb ₂ C-PVP	Nb ₂ C nanosheets	PTT	4T1	808/1064	[26]
	Ker-AuNPs	AuNPs	PTT	U87-MG	532	[27]
	Gd:CuS@BSA NPs	CuS	PTT	SK-OV-3	980	[28]
	PCB1-Bro	Semiconducting polymer amphiphile	PTT	4T1	808	[29]
PDT	COF-909	COFs	PDT	CT26	630	[30]
	AuNC@DHHA	AuNC	PDT	HepG2	800	[31]
	Zr-TBB	Zr-TBB	PDT	4T1/MC38	740	[32]
	TFPy/TFVP/TPE-TFPy	AIEgens	PDT	4T1	365	[33]
	AIE-PS@liposomes	AIE reagents	PDT	MCF-7	800	[34]
Light-responsive molecule delivery	mSiO ₂ @PEI gene nanocarrier	UCRs	Gene delivery	Hela cells	980	[35]
	v-A-CED ₂	CR780	PDT/chemotherapy	U87-MG	808	[36]
	Yolk-shell Fe ₃ O ₄ @AuNPs	AuNPs	PTT/chemotherapy	U87MG	808	[37]
	EPT1-GNR	GNR	PDT	HeLa	808	[38]
	LACP	AuNPs	Gene therapy	A375	514	[39]
	Ce6@PPE-TK-DOX NPs	Ce6	Chemotherapy	MDA-MB-231	660	[40]
	ICG/TPZ@HSA dNMs	ICG	Hyperthermia/ROS/ chemotherapy	4T1	405/808	[41]
Light-controlled combination therapy	R837@RBC-gel	RBC	Photo-immunotherapy	CT26	808	[42]
	ZCIS QD	ZCIS QD	PTT/PDT	4T1	660	[43]
	CNQD-CN-DOX	CNQD-CN	PTT/PDT/chemotherapy	HeLa	808	[44]
	PB@PEI/HSP70-p53-GFP	PB	Gene therapy/PTT	HeLa	808	[45]
	CPT-TK-HPPH/PtNP	HPPH	PDT/chemotherapy	CT26	660	[46]
	NMOF@DHA@CaCO ₃	Fe-TCPP NMOF	PDT/CDT/oncosis therapy	4T1	488	[47]

BIA: hybrid bovine serum albumin (BSA)-indocyanine green (ICG)-oxygen-independent radicals generator (AIPH); rGO/MTX/SB: mitoxantrone (MTX) and transforming growth factor beta (TGF- β) inhibitor SB-431542 (SB) co-loaded reduced graphene oxide (rGO); BPNS: a superior photothermal agent (PTA) based on black phosphorus (BP) nanosheets; CDT: chemodynamic therapy; Nb₂C-PVP: a two dimensional niobium carbide (Nb₂C) MXene nanosheet modified with polyvinylpyrrolidone (PVP); Ker-AuNPs: keratin-coated gold NPs (AuNPs); Gd:CuS@BSA NPs: BSA modified gadolinium (Gd)-integrated copper sulphide (CuS) nanotheranostic hybrid NPs; PCB1-Bro: a semiconducting polymer amphiphile (PCB) conjugated with bromelain (Bro); COF-909: a kind of covalent organic framework (COF); AuNC@DHHA: dihydrolipoic acid (DHHA)-coated gold nanocluster (AuNC); Zr-TBB: a nanoscale metal-organic framework (NMOF) based on 5,10,15,20-tetra (*p*-benzoato) bacteriochlorin (TBB) ligands; AIEgens: aggregationinduced emission (AIE) luminogens; TFPy/TFVP/TPE-TFPy: three AIEgens with the same backbone were tailored and used to specifically target mitochondria, cell membrane, and lysosome, respectively; AIE-PS@liposomes: AIE-photosensitizer (PS)-loaded liposome; mSiO₂@PEI gene nanocarrier: upconverting rods (UCRs) conjugated with a mesoporous silica(mSiO₂)@polyethylenimine (PEI) nanocarrier; DOX: doxorubicin; AIPH: 2,2'-azobis [2-(2-imidazolin-2-yl) propane] dihydrochloride; v-A-CED₂: modular nanovesicles containing oxidation-responsive nanovesicles (v), radical generators (A), and Edman linker conjugated prodrugs (CED₂); CR780: croconaine dye; yolk-shell Fe₃O₄@Au NPs: yolk-shell structured magnetic-plasmonic hybrid NPs (MPHNs) comprising a ferromagnetic oxide (Fe₃O₄) core within a hollow cavity encircled by a porous Au outer shell; EPT1-GNR: a thiol-terminated and water-soluble 9,10-disubstituted anthracene endoperoxide derivative (EPT1) modified gold nanorod (GNR); LACP: lipidencapsulated, AuNPs-condensed Cas9-sgPlk-1 plasmids (CP); Ce6@PPE-TK-DOX NPs: DOX was conjugated to the side chain of polyphosphoesters (PPEs) by a thioketal (TK) bond (PPE-TK-DOX) and encapsulate the photosensitizer chlorin e6 (Ce6) during its self-assembly in aqueous solution; dNMs: decorated nanomedicines (NMs); ICG/TPZ@HSA dNMs: human serum albumin (HSA) NMs decorated with diazirine (DA) and loaded with ICG and tirapazamine (TPZ); R837@RBC-gel: red blood cells (RBC)-based hydrogel loading with immune adjuvant imiquimod (R837); ZCIS QD: CuInS/ZnS (ZCIS) quantum dots (QD); CNQD-CN-DOX: DOX-loaded graphitic carbon nitride QD (CNQD) embedded in carbon nanosheets (CN); PB@PEI/HSP70-p53-GFP: plasmid DNA (pDNA) (HSP70-p53-GFP)-loaded PEI-modified Prussian blue (PB) nanocubes (PB@PEI NPs); HPPH: 2-(1-hexyloxyethyl)-2-devinyl pyropheophorbide- α ; CPT: camptothecin; CPT-TK-HPPH/Pt NP: a platinum (Pt) nanozyme loaded reactive oxygen species (ROS)- responsive prodrug NP; TCPP: 4,4,4,4-(porphine-5,10,15,20-tetra-yl) tetrakis(benzoic acid); NMOF@DHA@CaCO₃: nanoplatfrom of dihydroartemisinin (DHA) with a ferrum (Fe)-TCPP NMOF having a calcium carbonate (CaCO₃) mineralized coating.

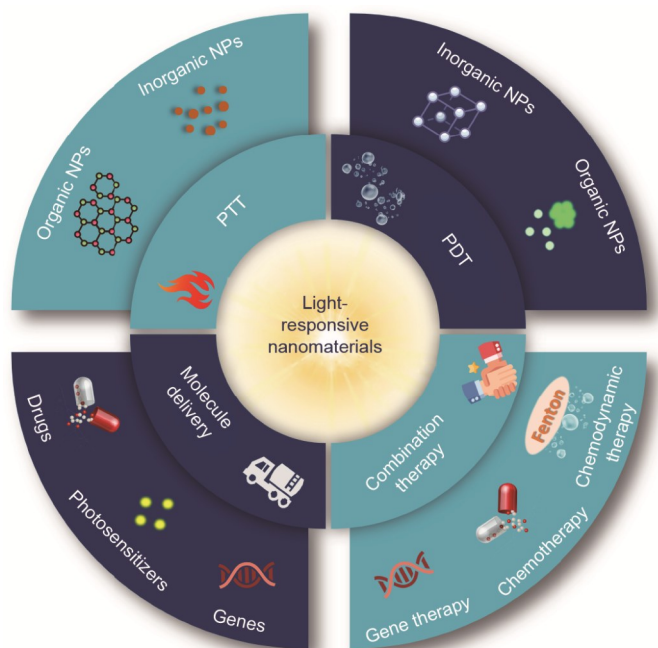


图1. 光响应纳米材料在癌症治疗中的应用示意图。NP: 纳米粒子。

(肿瘤细胞外基质中最丰富的蛋白质[69])被原位消解,导致SPN的肿瘤富集量提升和PTT增强。在808 nm激光照射下,PCB1-Bro基团的温度在体外[图3(b)]和体内[图3(c)]均明显升高,这证实了PCB1-Bro的高光热转换效率。此外,与没有激光照射的渗透深度相比,用NIR激光照射的PCB1-Bro的渗透深度明显增加,表明光热增强的胶原蛋白消解已经发生。如图3(d)所示,在Bro酶光热激活后,PCB1-Bro处理组的肿瘤荧光信号高于其他组,表明胶原蛋白的消解增强了PCB1-Bro的肿瘤富集。PCB1-Bro的有效积累进一步导致更高的肿瘤温度和更强的肿瘤生长抑制[图3(c)、(e)]。

由于PTT的优势,一些PTCA已经进入临床试验。2019年,一期试验的结果证明了一种涉及金-二氧化硅纳米壳的方法用于前列腺肿瘤的局部PTT消融的可行性[70]。此外,为了进一步提高光穿透深度,NIR-II光响应PTCA越来越受关注。例如,Yang等[71]开发了一种聚乙二醇接枝聚乙烯胺修饰的中空碳纳米球用于NIR-II激光激活的癌症PTT。

4. 光动力治疗

PDT是一种经临床批准的疗法,用于癌症(包括浅表皮肤病变、食管肿瘤和肺部肿瘤)治疗已有40多年[48]。PDT包含三个基本要素:氧气、光敏剂和光[72]。数百种光敏剂已在临床或临床前被应用于PDT,包括卟啉、二氢

卟啉和酞菁衍生物[73-74]。在传统的PDT过程中,光敏剂将光能传递给周围的分子,以产生用于癌症治疗的细胞毒性ROS[75-77]。有两种主要类型的光动力反应——I型和II型。在I型反应的机理中,三重态光敏剂通过电子转移直接与细胞底物反应,从而产生自由基。然后,生成的自由基与氧气(O_2)反应产生氧化产物,包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢(H_2O_2)和羟基自由基($\cdot OH$)。或者,在II型反应的机制中,三重态光敏剂将能量直接转移到氧(3O_2)以产生高反应性的单线态氧(1O_2) [14,73,76]。大多数现有的PDT系统采用氧依赖的II型机制[78]。

与其他常规治疗方法相比,PDT具有创伤小、操作空间准确、副作用小、无耐药性和恢复期短等优点[79]。然而,PDT也有很大的局限性,包括肿瘤的乏氧状态、光敏剂的靶向效率低、光穿透深度有限等。此外,光敏剂的非特异性分布导致正常组织的光毒性,这必须加以考虑。由于对生物相容性和分子基序前沿轨道的严格要求,有效分子光敏剂的选择仍然有限[30]。为了解决这些问题,已经开发了许多具有多种特性的新型光敏剂来增强PDT的功效。例如,通过连接ROS惰性分子基序,已经开发出具有优异ROS产生效率的多孔共价有机框架(COF)[30]。为了增强PDT在深层组织中的效果,UCNP和光敏剂的组合是一种有效的方法[80]。Xing等[81]提出了一种通过将UCNP与石墨烯量子点(GQD)整合来实现高效PDT的策略。UCNP可以作为光传感器将NIR光转化为可见光用于光敏剂的激活,从而大大扩展了PDT的应用。

此外,一些研究表明,通过I型光反应产生的自由基可以放大PDT反应,特别是在乏氧条件下[82]。基于此,Yoon等[83]报道了一种纳米结构酞菁组装体(NanoPcA),这种组装体通过增强的I型PDT具有良好的抗菌效果。Jiang的研究小组[31]开发了一种I型纳米剂,即二氢硫辛酸包覆的金纳米团簇($AuNC@DHLA$),用于双光子抗癌PDT。在这种纳米制剂中,金纳米团簇由于优异的生物相容性和长的荧光三重态寿命而被用作有前途的光敏剂[84]。在另一项研究中,Lin等[32]报道了一种基于5,10,15,20-四(对苯并甲酸)菌绿素(TBB)配体的纳米级金属有机框架(NMOF),用于通过I型和II型机制增强PDT[图4(a)]。作为一种纳米光敏剂,NMOF具有高光敏剂负载效率、多孔结构和固有生物降解性的独特性质[85]。菌绿素在NIR区(700~850 nm)具有出色的吸收效果,可用于乏氧条件下的I型PDT[86]。然而,菌绿素的PDT功效受到其对氧和光的不稳定性的显著限制[87-88]。NMOF的结构有利于稳定菌绿素的配体,从而防止单分子光解和自猝灭。如图4(b)中的共聚焦激光扫描显微镜

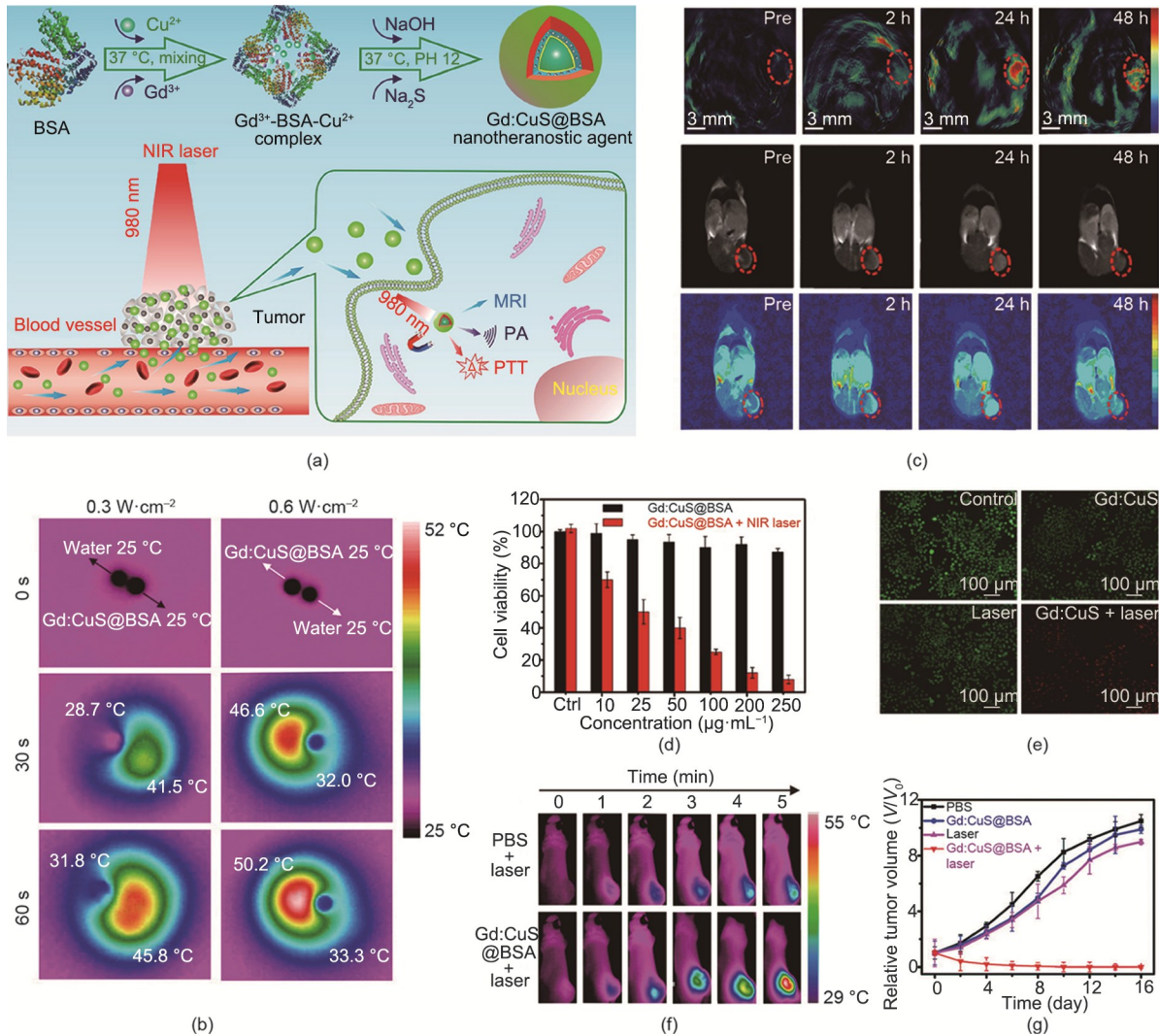


图2. (a) 用于成像引导肿瘤PTT的Gd:CuS@BSA纳米诊疗剂的示意图。MRI: 磁共振成像。(b) 用NIR激光照射(980 nm)的Gd:CuS@BSA NP的水相Gd:CuS@BSA NP液滴和去离子水液滴的红外热图像。(c) 在Gd:CuS@BSA治疗前后SK-OV-3肿瘤的PA/MR双模态成像。(d) 用Gd:CuS@BSA NP和激光照射(980 nm, 0.6 W·cm⁻², 5 min)处理的SK-OV-3细胞的生存率。Ctrl: 对照组(用0 μg mL⁻¹ Gd:CuS@BSA NP处理)。(e) 用不同制剂处理后活/死SK-OV-3细胞的荧光染色。(f) 注射不同制剂并进行激光照射(980 nm, 5 min)的SK-OV-3肿瘤的体内热成像。(g) 用不同制剂治疗的SK-OV-3肿瘤的生长曲线。经 American Chemical Society 许可, 转载自参考文献[28], © 2016。

(CLSM) 图像所示, Zr-TBB 组产生了4种类型的 ROS (O₂⁻、H₂O₂、·OH 和 ¹O₂), 证实了光诱导的 I 型和 II 型 PDT 过程的存在。因此, Zr-TBB 对皮下 4T1 和 MC38 肿瘤显示出优异的体内抗肿瘤功效[图 4 (c)]。

传统的光敏剂, 如卟啉衍生物是疏水性的, 并且倾向于在水溶液中聚集。光敏剂的聚集状态导致荧光猝灭, 从而降低 ROS 的产生效率, 并极大地限制 PDT 治疗的结果[89–90]。为了解决这个问题, Chen 等[91]开发了一种基于卟啉纳米笼的单分子纳米光敏剂。由于纳米笼的刚性结构, 光敏剂之间的 π-π 堆积相互作用被抑制, 从而促进光敏效应。

聚集诱导发射 (AIE) 光敏剂的发展为克服传统光敏剂的猝灭效应提供了另一种策略[92–93]。最近, Tang 等

[33]提出了一种基于三种聚集诱导发光体 (AIEgens) 的“1 + 1 + 1 > 3”协同策略。AIEgens 具有相同的光敏剂骨架, 但具有不同的靶向基团, 分别靶向线粒体、细胞膜和溶酶体[图 5 (a)]。如图 5 (b) 所示, 在 4T1 细胞摄取后, 这三种 AIEgens 表现出与相应细胞器的良好共定位。研究发现协同治疗组的肿瘤抑制效果优于每种光敏剂单独使用的效果, 这归因于协同 PDT 策略[图 5 (c)]。

由于光敏剂的非特异性生物分布, 大多数光敏剂在患者暴露在阳光下时会引发光毒性。为了降低光毒性, 可活化的 PDT 是一种有前途的策略。例如, Li 等[34]开发了一种载有光敏剂的脂质体 (AIE-PS@脂质体) 以实现受控的光敏化。如图 5 (d) 所示, 包裹在脂质双层中的 AIE-PS 的光敏性处于“关闭”状态; 然而, 一旦

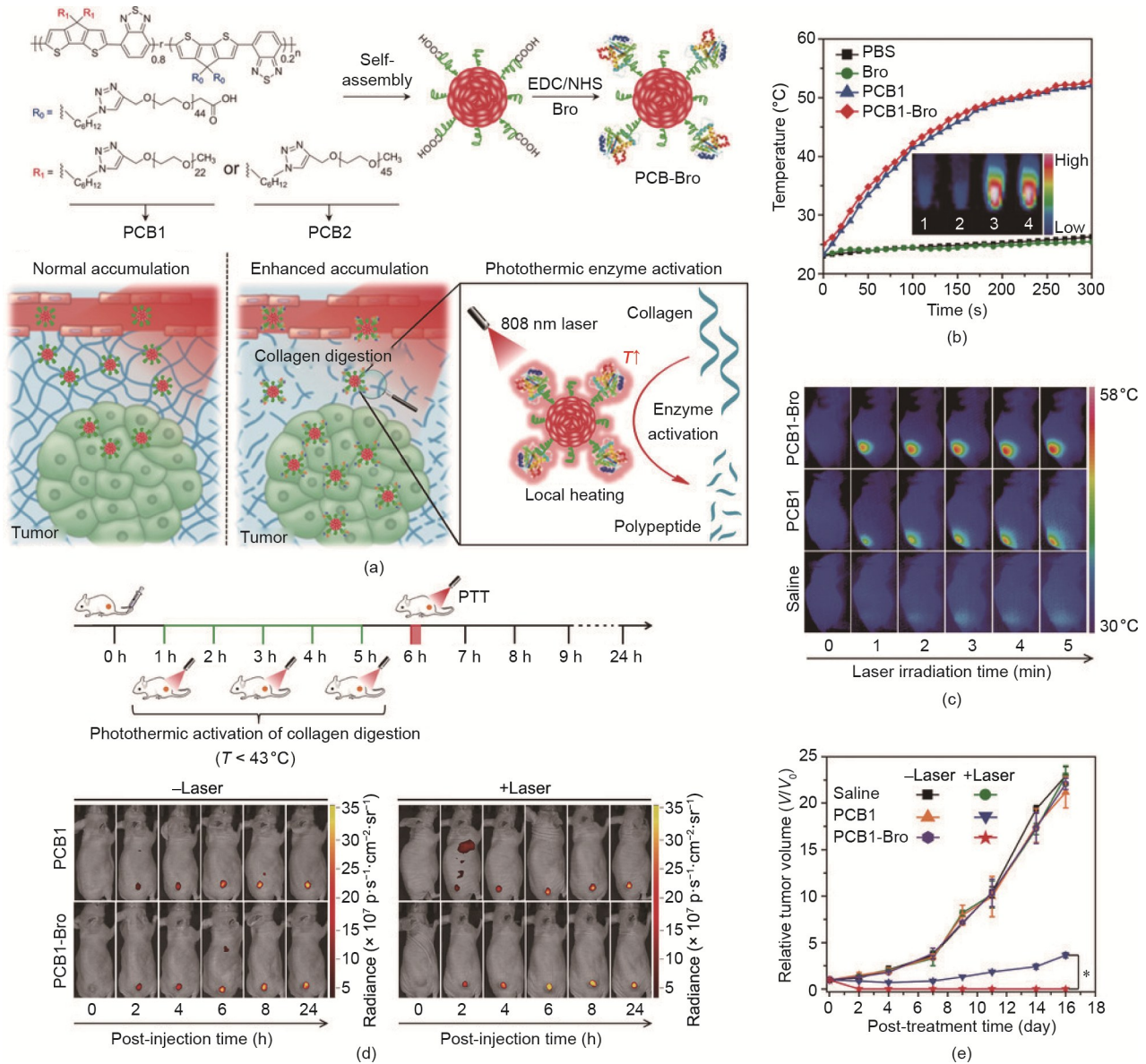


图 3. (a) PCB 1-Bro 在光热增强 NP 肿瘤中富集的示意图。EDC/NHS: 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺/*N*-羟基琥珀酰亚胺。(b) 激光照射时不同样品的温度变化。(c) 用不同制剂和激光照射 (808 nm, 5 min) 处理的 4T1 荷瘤小鼠的红外热图像。(d) 用有/无激光照射的不同制剂处理的 4T1 荷瘤小鼠的实时荧光图像。(e) 采用不同治疗方式的 4T1 肿瘤的生长曲线。经 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 许可, 转载自参考文献[29], © 2018。

AIE-PS 脂质体到达肿瘤部位, AIE-PS 被释放用于原位再聚集, 导致活化的 PDT。正如预期的那样, 与对照组[包括 AIE-PS 纳米聚集体和商业光敏剂二氢卟吩 e6 (Ce6)]相比, AIE-PS 脂质体在激光和日光照射下表现出较低的光毒性[图 5 (e)]。

5. 光响应分子递送

癌症治疗中治疗剂的低靶向性导致在正常组织中不令人满意的疗效和严重的副作用。随着刺激响应型给药系统的发展, 越来越多的基于聚合物和无机纳米材料的

纳米载体已被开发用于实现药物、光敏剂、基因等的靶向给药[94–98]。作为一种外部刺激, 光具有独特的功能, 用于控制治疗剂在精确位置的释放行为, 并避免个体差异[35,99]。例如, 热响应纳米材料可以通过光热诱导的连接键断裂、纳米载体的结构变化、自由基生成和其他途径实现光触发药物输送[36–39]。光敏剂在光照射下产生的 ROS 也可以通过触发 ROS 敏感化学键(如 TK 化学键)的裂解而实现按需给药[40,100]。

Liang 等[41]开发了二氢嗪 (DA) 修饰的人血清白蛋白 (HSA) 纳米药物(称为 HAS dNM), 用于通过静电和疏水相互作用共同封装光敏剂 (ICG) 和前药替拉扎明

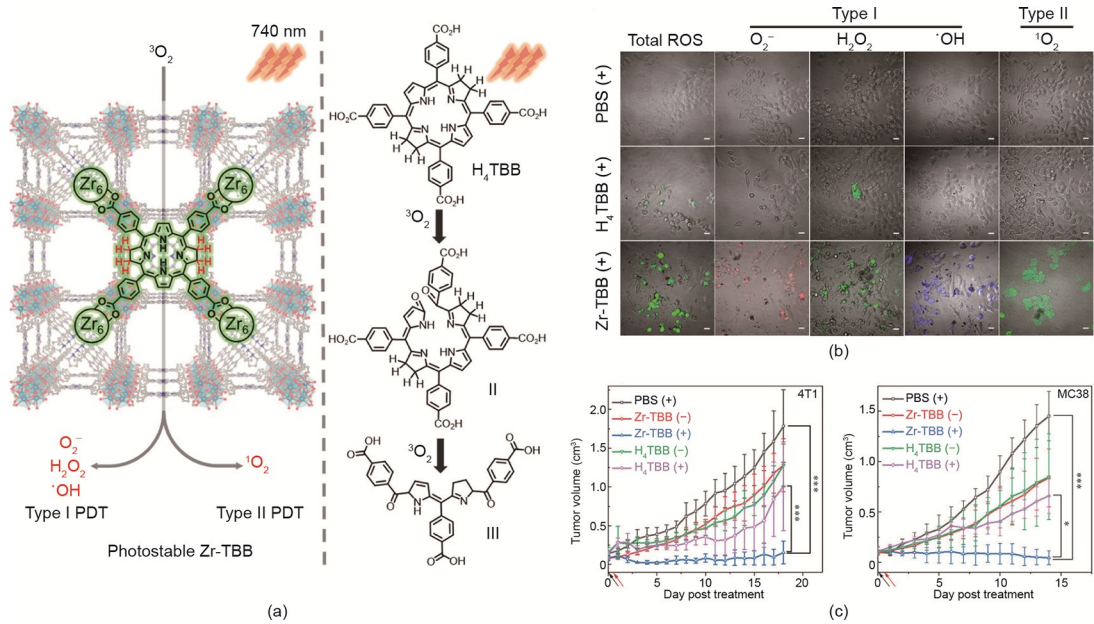


图4. (a) 用于I型和II型PDT的在Zr-TBB中稳定的菌绿素配体示意图。(b) 光照射后用不同配方处理的4T1细胞中ROS生成的CLSM图像。比例尺: 20 μm 。(c) 用不同制剂治疗的4T1肿瘤和MC38肿瘤的生长曲线。经 American Chemical Society 许可, 转载自参考文献[32], © 2020。

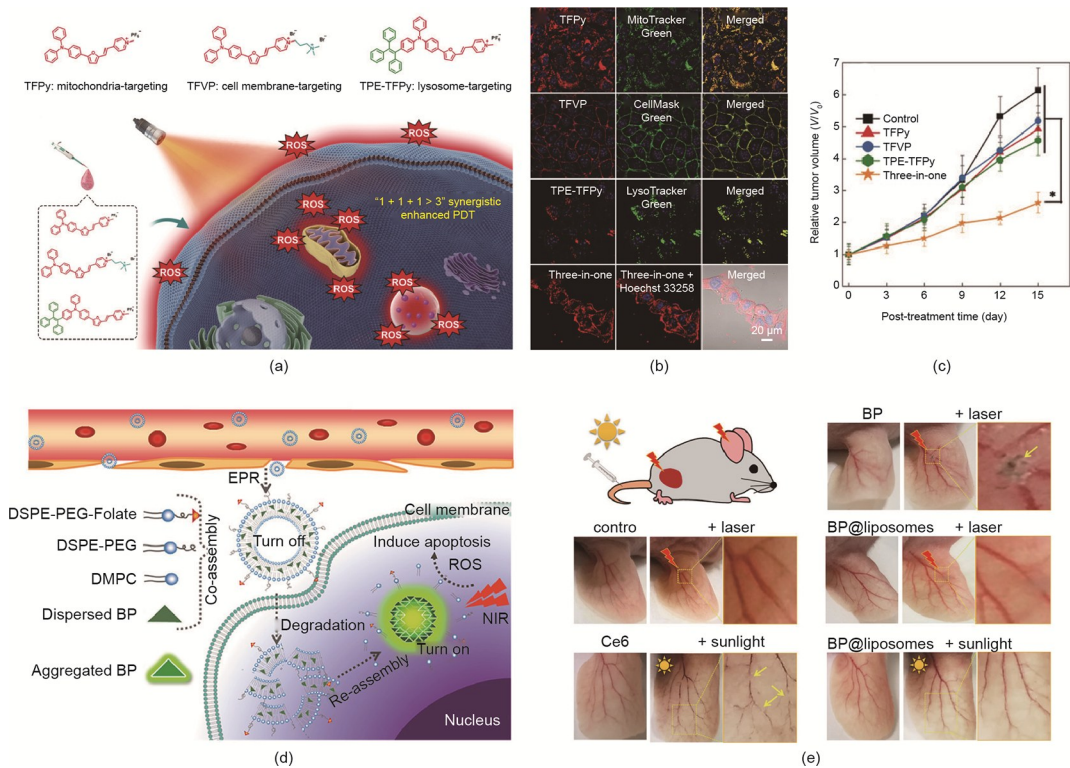


图5. (a) 三种聚集诱导光敏剂的化学结构和协同增强PDT的示意图。(b) 在用不同制剂处理的4T1细胞的CLSM图像中AIEgens的共定位。比例尺: 20 μm 。(c) 用不同制剂处理的4T1肿瘤的生长曲线。(d) 用于可活化PDT的AIE-PS脂质体的示意图。DSPE-PEG: 二硬脂酰磷脂酰乙醇胺聚乙二醇2000; DMPC: 1,2-二肉豆蔻酰-*sn*-甘油-3-磷酸胆碱。(e) 用不同制剂处理的耳朵中的血管。(a) ~ (c) 经 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 许可, 转载自参考文献[33], © 2020; (d)、(e) 经 American Chemical Society 许可, 转载自参考文献[34], © 2019。

(TPZ) [图6 (a)]。如图6 (b) 所示, 在405 nm激光照射下, DA基团转化为反应性卡宾部分, 并与相邻的HSA dNM反应交联, 导致ICG/TPZ@HSA dNM在肿瘤部位增强的富集和滞留。接下来, 808 nm激光照射触发了

高温和ROS的产生, 用于肿瘤PTT和PDT。此外, PDT过程中的耗氧导致肿瘤缺氧加重和TPZ激活, 从而实现协同治疗。体外和体内结果都证实了HSA dNM的光响应递送。在暴露于405 nm的激光后, 具有DA修饰的HSA

dNM 的尺寸明显增加[图 6 (c)], 验证了紫外线触发的聚集行为。ICG/TPZ@HSA dNM 在体内的肿瘤富集量由肿瘤与组织的荧光信号比率计算的成像对比指数 (CI) 来表示[101]。紫外激光治疗组的 CI 值明显高于没有激光照射的对照组, 证实了 ICG/TPZ@HSA dNM 的激光增强肿瘤富集行为[图 6 (d)]。基于生物分布荧光图像, 获得了一致的结果。如图 6 (e) 所示, 激光治疗后肿瘤的荧光强度显著增加。这种精心设计的 ICG/TPZ@HSA dNM 通过光诱导聚集和级联光疗/化疗, 增强了 ICG/TPZ 的靶向输送, 提高了抗癌疗效。

除了药物和光敏剂的输送, 纳米材料还可以用于基因治疗中基因表达的光控选择性激活。例如, 光遗传学是光学和遗传学方法的结合, 以精确控制特定细胞中蛋白质的表达, 从而控制细胞内的生物过程和行为[102]。与大多数依赖紫外线/可见光照射的光触发递送系统一样, 光遗传学中光致动器的激活受到光穿透深度的严重限制[103–105]。为了解决这个问题, UCNP 可以作为一种纳米转换器, 将具有较深穿透深度的外部 NIR 光转化为局部紫外线/可见光, 用于体内光感受器的无创激活[106–107]。

Chang 等[108]开发了一种上转换光遗传纳米系统, 由 UCNP、拟南芥黄素蛋白隐色素 2 (Cry2) 及其相互作用

伙伴 Cib1 质粒组成。UCNP 在质粒 DNA (pDNA) 递送和光转化中都起作用。外部 NIR 光触发的局部蓝光发射非侵入性地诱导光感受器 Cry2 和 Cib1 相互作用, 激活了癌细胞的凋亡信号通路。在另一项工作中, Chang 的研究小组[35]报道了一种基于介孔二氧化硅 (mSiO₂) @聚乙烯亚胺 (PEI) 纳米载体共轭上转换棒 (UCR) 的 NIR 控制基因递送系统[图 7 (a)]。在 NIR 光照射下, 外部 NIR 光被 UCR 转化为紫外线, 从而引发邻硝基苄基的裂解[图 7 (b)]。随后, 载有基因的 mSiO₂@PEI 纳米载体被释放用于基因递送[图 7 (c)]。这项基因表达研究报告了基因在 NIR 光照射下被释放和表达, 证实了在高空间和时间分辨率下光控精确调节的基因表达已经实现。

6. 光控联合疗法

虽然近年来光疗技术得到了发展, 但单一模式光疗 (仅依赖于一种治疗方法) 的一些缺点仍有待解决, 如治疗持续性肿瘤的复发或转移[1]。为了解决这一问题, 将光疗与免疫疗法、基因疗法、化学疗法、化学动力学疗法 (CDT) 和其他治疗方法相结合, 可以最大程度地发挥每种治疗模式的优势, 实现互补的多模式治疗效果[109–110]。

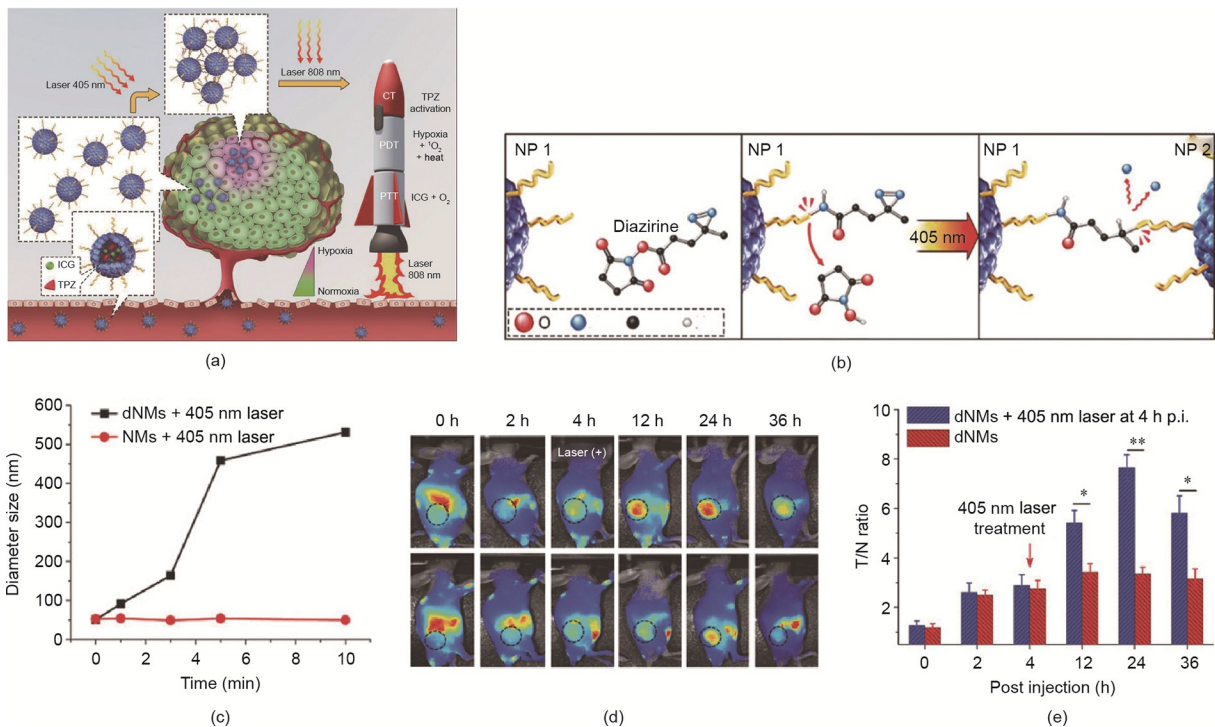


图 6. 用于癌症治疗的光响应药物/光敏剂递送系统。(a) 通过激光 (405 nm 和 808 nm) 照射触发级联协同癌症治疗的 ICG/TPZ@HSA dNM 示意图。CT: 化疗。(b) ICG/TPZ@HSA dNM 的 405 nm 激光诱导聚集的方案。(c) HSA dNM 的尺寸随不同的连续激光照射时间的变化。(d) ICG/TPZ@HSA dNM 的肿瘤富集, 由 CI 值表示。(e) ICG/TPZ@HSA dNM 在 4T1 荷瘤小鼠体内的生物分布。T/N: 肿瘤与组织的荧光信号比; p.i.: 注射后。经 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 许可, 转载自参考文献[41], © 2018。

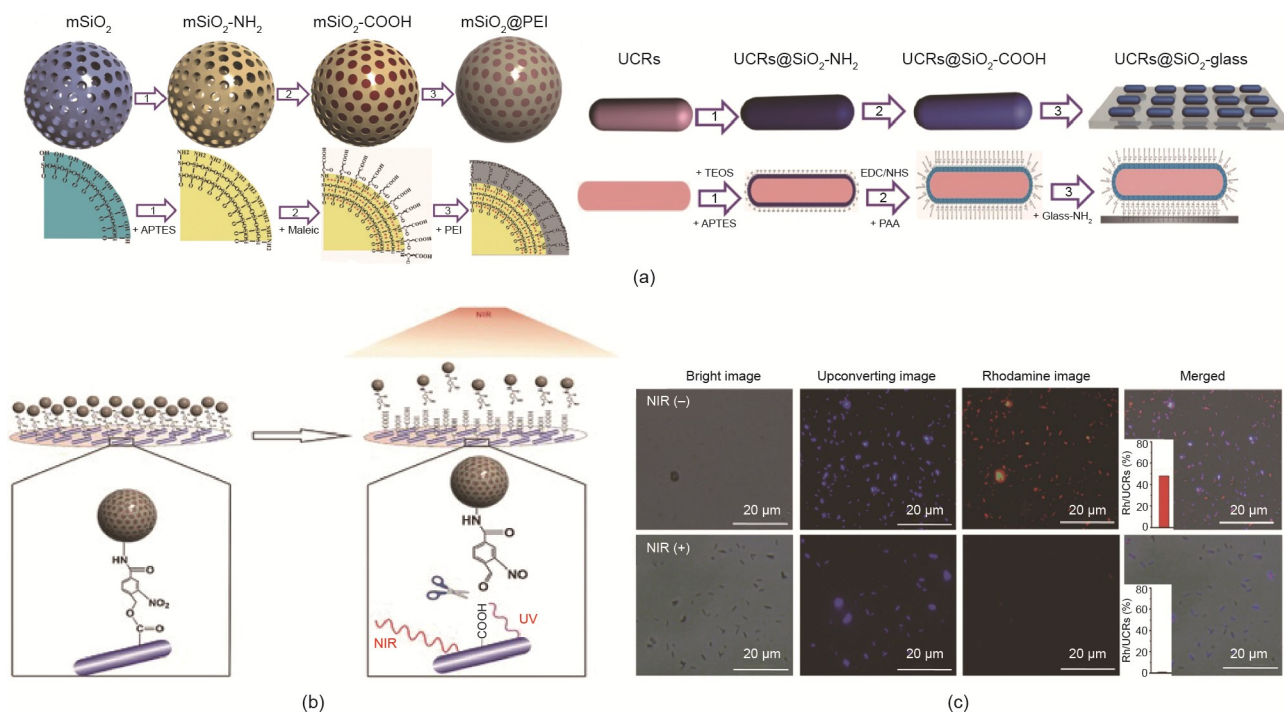


图7. 光响应基因的递送和表达。(a) $m\text{SiO}_2@PEI$ 基因纳米载体和UCR底物的合成步骤。APTES: 3-氨丙基三乙氧基硅烷; TEOS: 原硅酸四乙酯; PPA: 聚丙烯酸。(b) 由于邻硝基苯基的光裂解, $m\text{SiO}_2@PEI$ 基因纳米载体从UCR底物的光触发释放的示意图。(c) 在有或没有NIR激光(980 nm, $8.9\text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$, 12 min)的情况下, 用负载罗丹明的 $m\text{SiO}_2@PEI$ 纳米载体固定的基质的荧光图像。经 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 许可, 转载自参考文献[35], © 2015。

光免疫疗法可以消除原发性肿瘤并诱导宿主免疫以控制远处转移, 被认为是治疗转移性癌症的一种有前途的策略[111]。例如, Wang等[42]开发了一种用于癌症光免疫疗法的基于可注射红细胞(RBC)的凝胶。在皮下注射咪唑莫特(R837)佐剂工程化红细胞后, 由于渗透的血小板和凝血酶, 自发形成水凝胶样组合物。原位形成的RBC凝胶的光热效应导致肿瘤的光消融和肿瘤相关抗原的产生, 从而启动对癌症的适应性免疫反应。此外, 释放的免疫佐剂R837可诱导强大且持久的免疫反应, 以抑制癌症转移/复发。

Liang的研究小组[43]开发了一种基于 CuInS/ZnS (ZCIS)量子点(QD)的“一体化”纳米药物, 用于PTT/PDT协同治疗。量子点因其高荧光强度和宽激发光谱而被广泛用于肿瘤诊断和治疗[44,112–113]。ZCIS量子点在650–750 nm范围内的高吸收效应使得无创荧光/多光谱光学层析成像成为可能。此外, ZCIS量子点的光热和光动力效应可用于癌症治疗[图8(a)]。

Chang等[45]报道了一种基于人类HSP70启动子的普鲁士蓝(PB)纳米立方体的多功能纳米治疗剂($\text{PB}@PEI/\text{HSP70-p53-GFP NP}$), 用于NIR光触发的PTT/基因联合治疗。如图8(b)所示, 由于PB纳米立方体的光热特性, HSP70启动子在温和的NIR激光(约41 °C)照射下被激

活, 导致肿瘤抑制因子p53依赖性细胞凋亡。在强NIR激光照射下(约50 °C), PTT和基因治疗都被激活。因此, 协同抗肿瘤功效可以通过NIR激光照射来调节。

化疗与光疗相结合是实现协同治疗的另一个重要途径。Qian等[46]开发了一种ROS反应性前药递送纳米平台, 用于化疗和PDT的组合。如图8(c)所示, 化疗药物喜树碱(CPT)和光敏剂焦脱镁叶绿素-a(PPa)与甲氧基聚乙二醇(MPEG)连接制备聚合物前药, 进一步自组装成纳米药物。荧光PPa精确定位肿瘤部位并引导激光照射。接下来, 由PPa介导的PDT过程产生的ROS破坏了聚合物和CPT之间的ROS响应TK键, 导致CPT药物的受控释放。这种化学疗法和PDT的组合表现出比单一疗法更有效的抗肿瘤作用。

与PDT类似, CDT涉及产生用于肿瘤治疗的高氧化性羟基自由基[114–117]。Tang等[47]基于负载DHA的铁(Fe)-[4,4,4,4-(吡吩-5,10,15,20-四酰基)四(苯甲酸)](TCPP)NMOF和 CaCO_3 矿化涂层构建了程序释放系统[$\text{NMOF}@双氢青蒿素(\text{DHA})@碳酸钙(\text{CaCO}_3)$][图8(d)]。肿瘤微环境的弱酸性导致 CaCO_3 层溶解及 Ca^{2+} 释放。一旦 $\text{NMOF}@DHA$ 进入癌细胞, 细胞内的高谷胱甘肽(GSH)水平导致 Fe^{3+} 还原和TCPP活化; 这是由NMOF骨架崩溃导致的。因此, $\text{NMOF}@DHA@CaCO_3$ 能够实现

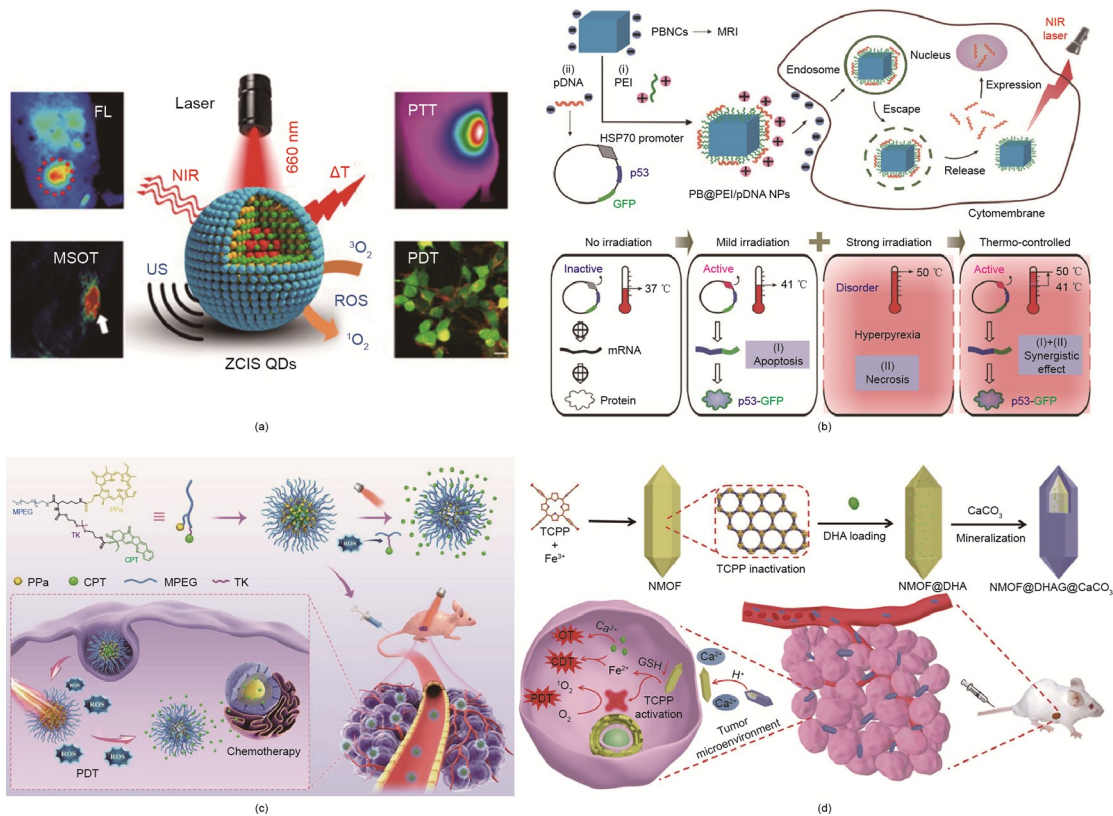


图8. 光控组合癌症疗法。(a) 在PTT和PDT的组合治疗中ZCIS QD的示意图。FL: 荧光; MSOT: 多光谱声学层析成像; US: 超声波; ΔT : 温度升高。(b) 基因治疗和PDT联合治疗中PB@PEI/HSP70-p53-GFP NP的示意图。(c) MPEG-(TK-CPT)-PPa在化疗和PDT联合治疗中的示意图。(a) 经 American Chemical Society 许可, 转载自参考文献[43], © 2016; (b) 经 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 许可, 转载自参考文献[45], © 2018; (c) 经 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 许可, 转载自参考文献[46], © 2020; (d) 经 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 许可, 转载自参考文献[47], © 2019。

Ca^{2+} -DHA 介导的肿瘤治疗、 Fe^{2+} -DHA 介导的 CDT 和 TCPF 介导的 PDT。

7. 结论和未来展望

光诱导光疗由于微创性和轻微副作用而被广泛用于对抗癌症[118]。然而, 光疗的功效受到光穿透深度和光疗剂非靶向分布的限制。光响应纳米材料的出现为解决这些问题提供了一种有前途的方法, 因为这种纳米材料具有特殊的性质, 包括纳米尺寸、多功能表面修饰和可控合成。因此, 通过光响应纳米材料的合理设计, 增强了光疗效果。

本文综述了近年来用于癌症治疗的光响应纳米材料的研究进展, 包括 PTT、PDT、光响应分子递送和光控联合治疗。要实现精准的癌症光疗, 加速临床转化, 应考虑以下几个方面。

(1) 光穿透深度的限制。光的穿透深度依赖于光的波长。紫外线和可见光由于有限的穿透深度而主要用于治疗浅表性皮肤病。此外, 当光与组织相互作用时, 光在很大

程度上出现衰减, 阻碍了光疗的应用, 特别是在治疗深层组织肿瘤中。虽然碳纳米管的应用提供了一种增加光穿透深度的方法, 但碳纳米管仍然具有转换效率低的缺点。与 NIR-I 窗口 (750~1000 nm) 相比, NIR-II 窗口 (1000~1350 nm) 表现出较低的光散射、最小化的组织吸收和更高的最大允许激光暴露; 因此, NIR-II 窗口似乎是实现深层组织穿透深度的潜在候选[119–120]。因此, NIR 响应纳米材料在扩大光疗应用方面显示出巨大的潜力。

(2) 潜在毒性风险。在光疗的光触发分子递送过程中, 药物从纳米载体中不受控制地爆发式释放会导致短期毒性, 而纳米材料缓慢和不完全代谢可能会导致长期毒性[121]。此外, 光响应纳米治疗剂的非靶向生物分布可能导致阳光照射诱导的全身毒性。为了实现精确可控的癌症光疗, 理想的纳米药物应该只在肿瘤部位被激活, 在正常组织中应该保持“关闭”状态。因此, 开发能够响应肿瘤微环境的典型特征的可活化的光治疗剂是解决光毒性问题的有效方法。

(3) 临床转化。为了实现多功能癌症治疗, 纳米材料通常在设计和组成上都很复杂, 这无疑给临床转化带来了

困难。此外，由于一些新开发的纳米材料的未知毒性机制，这些纳米材料的临床应用需要复杂的毒性评估程序。

致谢

本工作得到了国家自然科学基金项目(32000991和51873150)、天津市青年人才托举工程项目(TJSQNTJ-2020-02)、天津市基础研究(京津冀)计划重点项目(19JC-ZDJC64100)、天津市研究生科研创新项目(2020YJSB130)的资助。

Compliance with ethics guidelines

Xu Zhang, Sheng Wang, Guohui Cheng, Peng Yu, and Jin Chang declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

- [1] Xie Z, Fan T, An J, Choi W, Duo Y, Ge Y, et al. Emerging combination strategies with phototherapy in cancer nanomedicine. *Chem Soc Rev* 2020;49(22): 8065–87.
- [2] Shanmugam V, Selvakumar S, Yeh CS. Near-infrared light-responsive nanomaterials in cancer therapeutics. *Chem Soc Rev* 2014;43(17):6254–87.
- [3] Göttsche PC. Niels Finsen's treatment for lupus vulgaris. *J R Soc Med* 2011; 104(1):41–2.
- [4] Moller KI, Kongshoj B, Philipsen PA, Thomsen VO, Wulf HC. How Finsen's light cured lupus vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21(3): 118–24.
- [5] Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(1):72–80.
- [6] Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Rafferty B. Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* 1989;2(1):1–22.
- [7] Perera S, Eisen R, Bhatt M, Bhatnagar N, de Souza R, Thabane L, et al. Light therapy for non-seasonal depression: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open* 2016;2(2):116–26.
- [8] Dodson ER, Zee PC. Therapeutics for circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Clin* 2010;5(4):701–15.
- [9] Qiu M, Ren WX, Jeong T, Won M, Park GY, Sang DK, et al. Omnipotent phosphorene: a next-generation, two-dimensional nanoplatform for multidisciplinary biomedical applications. *Chem Soc Rev* 2018;47(15): 5588–601.
- [10] Lee GH, Moon H, Kim H, Lee GH, Kwon W, Yoo S, et al. Multifunctional materials for implantable and wearable photonic healthcare devices. *Nat Rev Mater* 2020;5(2):149–65.
- [11] Zhou Z, Song J, Nie L, Chen X. Reactive oxygen species generating systems meeting challenges of photodynamic cancer therapy. *Chem Soc Rev* 2016;45(23): 6597–626.
- [12] Ji C, Gao Q, Dong X, Yin W, Gu Z, Gan Z, et al. A size-reducible nanodrug with an aggregation-enhanced photodynamic effect for deep chemophotodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2018;57(35):11384–8.
- [13] Liu Y, Bhattarai P, Dai Z, Chen X. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer. *Chem Soc Rev* 2019;48(7): 2053–108.
- [14] Chen J, Fan T, Xie Z, Zeng Q, Xue P, Zheng T, et al. Advances in nanomaterials for photodynamic therapy applications: status and challenges. *Biomaterials* 2020;237:119827.
- [15] Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging *in vivo*. *Adv Drug Deliv Rev* 2013;65(1): 71–9.
- [16] Torchilin V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63(3):131–5.
- [17] Dai Y, Xu C, Sun X, Chen X. Nanoparticle design strategies for enhanced anticancer therapy by exploiting the tumour microenvironment. *Chem Soc Rev* 2017;46(12):3830–52.
- [18] Rai P, Mallidi S, Zheng X, Rahmzadeh R, Mir Y, Elrington S, et al. Development and applications of photo-triggered theranostic agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62(11):1094–124.
- [19] Deng S, Li X, Liu S, Chen J, Li M, Chew SY, et al. Codelivery of CRISPR-Cas9 and chlorin e6 for spatially controlled tumor-specific gene editing with synergistic drug effects. *Sci Adv* 2020;6(29):eabb4005.
- [20] Nakielski P, Pawłowska S, Rinoldi C, Ziai Y, De Sio L, Urbanek O, et al. Multifunctional platform based on electrospun nanofibers and plasmonic hydrogel: a smart nanostructured pillow for near-infrared light-driven biomedical applications. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020;12(49):54328–42.
- [21] Chen S, Weitemier AZ, Zeng X, He L, Wang X, Tao Y, et al. Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics. *Science* 2018;359(6376):679–84.
- [22] Zheng B, Bai Y, Chen H, Pan H, Ji W, Gong X, et al. Near-infrared light-excited upconverting persistent nanophosphors *in vivo* for imaging-guided cell therapy. *ACS Appl Mater Interfaces* 2018;10(23):19514–22.
- [23] Wan Y, Lu G, Zhang J, Wang Z, Li X, Chen R, et al. A biocompatible free radical nanogenerator with real-time monitoring capability for high performance sequential hypoxic tumor therapy. *Adv Funct Mater* 2019;29(39): 1903436.
- [24] Zhou F, Wang M, Luo T, Qu J, Chen WR. Photo-activated chemotherapeutic immunotherapy for metastatic cancer using a synergistic graphene nanosystem. *Biomaterials* 2021;265:120421.
- [25] Hu K, Xie L, Zhang Y, Hanyu M, Yang Z, Nagatsu K, et al. Marriage of black phosphorus and Cu²⁺ as effective photothermal agents for PET-guided combination cancer therapy. *Nat Commun* 2020;11(1):2778.
- [26] Lin H, Gao S, Dai C, Chen Yu, Shi J. A two-dimensional biodegradable niobium carbide (MXene) for photothermal tumor eradication in NIR-I and NIR-II biowindows. *J Am Chem Soc* 2017;139(45):16235–47.
- [27] Guglielmelli A, Rosa P, Contardi M, Prato M, Mangino G, Miglietta S, et al. Biomimetic keratin gold nanoparticle-mediated *in vitro* photothermal therapy on glioblastoma multiforme. *Nanomedicine* 2021;16(2):121–38.
- [28] Yang W, Guo W, Le W, Lv G, Zhang F, Shi L, et al. Albumin-bioinspired Gd:CuS nanotheranostic agent for *in vivo* photoacoustic/magnetic resonance imaging-guided tumor-targeted photothermal therapy. *ACS Nano* 2016;10(11): 10245–57.
- [29] Li J, Xie C, Huang J, Jiang Y, Miao Q, Pu K. Semiconducting polymer nanoenzymes with photothermic activity for enhanced cancer therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2018;57(15):3995–8.
- [30] Zhang L, Wang S, Zhou Y, Wang C, Zhang XZ, Deng H. Covalent organic frameworks as favorable constructs for photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2019;58(40):14213–8.
- [31] Han R, Zhao M, Wang Z, Liu H, Zhu S, Huang L, et al. Super-efficient *in vivo* two-photon photodynamic therapy with a gold nanocluster as a type I photosensitizer. *ACS Nano* 2020;14(8):9532–44.
- [32] Luo T, Ni K, Culbert A, Lan G, Li Z, Jiang X, et al. Nanoscale metal-organic frameworks stabilize bacteriochlorins for type I and type II photodynamic therapy. *J Am Chem Soc* 2020;142(16):7334–9.
- [33] Xu W, Lee MMS, Nie JJ, Zhang Z, Kwok RTK, Lam JWY, et al. Three-pronged attack by homologous far-red/NIR AIEgens to achieve 1 + 1 + 1 > 3 synergistic enhanced photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2020;59(24): 9610–6.
- [34] Yang Y, Wang L, Cao H, Li Q, Li Y, Han M, et al. Photodynamic therapy with liposomes encapsulating photosensitizers with aggregation-induced emission. *Nano Lett* 2019;19(3):1821–6.
- [35] Zheng B, Su L, Pan H, Hou B, Zhang Y, Zhou F, et al. NIR-remote selected activation gene expression in living cells by upconverting microrods. *Adv Mater* 2016;28(4):707–14.
- [36] Tang L, Yang Z, Zhou Z, Ma Y, Kiesewetter DO, Wang Z, et al. A logic-gated modular nanovesicle enables programmable drug release for on-demand chemotherapy. *Theranostics* 2019;9(5):1358–68.
- [37] Lin LS, Yang X, Zhou Z, Yang Z, Jacobson O, Liu Y, et al. Yolk-shell nanostructure: an ideal architecture to achieve harmonious integration of magnetic-plasmonic hybrid theranostic platform. *Adv Mater* 2017; 29(21): 1606681.

- [38] Koleman S, Ozdemir T, Lee D, Kim GM, Karatas T, Yoon J, et al. Remote-controlled release of singlet oxygen by the plasmonic heating of endoperoxide-modified gold nanorods: towards a paradigm change in photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2016;55(11):3606–10.
- [39] Wang P, Zhang L, Zheng W, Cong L, Guo Z, Xie Y, et al. Thermo-triggered release of CRISPR-Cas9 system by lipid-encapsulated gold nanoparticles for tumor therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2018;57(6):1491–6.
- [40] Pei P, Sun C, Tao W, Li J, Yang X, Wang J. ROS-sensitive thioketal-linked polyphosphoester-doxorubicin conjugate for precise phototriggered locoregional chemotherapy. *Biomaterials* 2019;188:74–82.
- [41] Chen J, Liu L, Motevalli SM, Wu X, Yang XH, Li X, et al. Light-triggered retention and cascaded therapy of albumin-based theranostic nanomedicines to alleviate tumor adaptive treatment tolerance. *Adv Funct Mater* 2018;28(17):1707291.
- [42] Fei Z, Fan Q, Dai H, Zhou X, Xu J, Ma Q, et al. Physiologically triggered injectable red blood cell-based gel for tumor photoablation and enhanced cancer immunotherapy. *Biomaterials* 2021;271:120724.
- [43] Lv G, Guo W, Zhang W, Zhang T, Li S, Chen S, et al. Near-infrared emission CuInS/ZnS quantum dots: all-in-one theranostic nanomedicines with intrinsic fluorescence/photoacoustic imaging for tumor phototherapy. *ACS Nano* 2016;10(10):9637–45.
- [44] Liu H, Lv X, Qian J, Li H, Qian Y, Wang X, et al. Graphitic carbon nitride quantum dots embedded in carbon nanosheets for near-infrared imaging-guided combined photo-chemotherapy. *ACS Nano* 2020;14(10):13304–15.
- [45] Liu Y, Shu G, Li X, Chen H, Zhang B, Pan H, et al. Human HSP70 promoter-based prussian blue nanotheranostics for thermo-controlled gene therapy and synergistic photothermal ablation. *Adv Funct Mater* 2018;28(32):1802026.
- [46] Chu B, Qu Y, He X, Hao Y, Yang C, Yang Y, et al. ROS-responsive camptothecin prodrug nanoparticles for on-demand drug release and combination of chemotherapy and photodynamic therapy. *Adv Funct Mater* 2020;30(52):2005918.
- [47] Wan X, Zhong H, Pan W, Li Y, Chen Y, Li N, et al. Programmed release of dihydroartemisinin for synergistic cancer therapy using CaCO₃ mineralized metal-organic framework. *Angew Chem Int Ed Engl* 2019;58(40):14134–9.
- [48] Li X, Lovell JF, Yoon J, Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(11):657–74.
- [49] Jung HS, Verwilt P, Sharma A, Shin J, Sessler JL, Kim JS. Organic molecule-based photothermal agents: an expanding photothermal therapy universe. *Chem Soc Rev* 2018;47(7):2280–97.
- [50] Gai S, Yang G, Yang P, He F, Lin J, Jin D, et al. Recent advances in functional nanomaterials for light-triggered cancer therapy. *Nano Today* 2018;19:146–87.
- [51] Wang S, Tian R, Zhang Xu, Cheng G, Yu P, Chang J, et al. Beyond photo: Xdynamic therapies in fighting cancer. *Adv Mater* 2021;33(25):2007488.
- [52] Durantini AM, Greene LE, Lincoln R, Martínez SR, Cosa G. Reactive oxygen species mediated activation of a dormant singlet oxygen photosensitizer: from autocatalytic singlet oxygen amplification to chemically controlled photodynamic therapy. *J Am Chem Soc* 2016;138(4):1215–25.
- [53] Ju E, Dong K, Chen Z, Liu Z, Liu C, Huang Y, et al. Copper(II)-graphitic carbon nitride triggered synergy: improved ROS generation and reduced glutathione levels for enhanced photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2016;55(38):11467–71.
- [54] Ferris DP, Zhao YL, Khashab NM, Khatib HA, Stoddart JF, Zink JJ. Light-operated mechanized nanoparticles. *J Am Chem Soc* 2009;131(5):1686–8.
- [55] Zhang X, Wang S, Cheng G, Yu P, Chang J, Chen X. Cascade drug-release strategy for enhanced anticancer therapy. *Matter* 2021;4(1):26–53.
- [56] Cheng G, Zong W, Guo H, Li F, Zhang X, Yu P, et al. Programmed size-changeable nanotheranostic agents for enhanced imaging-guided chemo/photodynamic combination therapy and fast elimination. *Adv Mater* 2021;33(21):2100398.
- [57] Cheng L, Wang C, Feng L, Yang K, Liu Z. Functional nanomaterials for phototherapies of cancer. *Chem Rev* 2014;114(21):10869–939.
- [58] Xing R, Liu K, Jiao T, Zhang N, Ma K, Zhang R, et al. An injectable self-assembling collagen-gold hybrid hydrogel for combinatorial antitumor photothermal/photodynamic therapy. *Adv Mater* 2016;28(19):3669–76.
- [59] Li W, Yang J, Luo L, Jiang M, Qin B, Yin H, et al. Targeting photodynamic and photothermal therapy to the endoplasmic reticulum enhances immunogenic cancer cell death. *Nat Commun* 2019;10(1):3349.
- [60] Renard D, Tian S, Lou M, Neumann O, Yang J, Bayles A, et al. UV-resonant al nanocrystals: synthesis, silica coating, and broadband photothermal response. *Nano Lett* 2021;21(1):536–42.
- [61] Ali MRK, Farghali HAM, Wu Y, El-Sayed I, Osman AH, Selim SA, et al. Gold nanorod-assisted photothermal therapy decreases bleeding during breast cancer surgery in dogs and cats. *Cancers* 2019;11(6):851.
- [62] Wu Y, Ali MRK, Dong B, Han T, Chen K, Chen J, et al. Gold nanorod photothermal therapy alters cell junctions and actin network in inhibiting cancer cell collective migration. *ACS Nano* 2018;12(9):9279–90.
- [63] Yang T, Wang Y, Ke H, Wang Q, Lv X, Wu H, et al. Protein-nanoreactor-assisted synthesis of semiconductor nanocrystals for efficient cancer theranostics. *Adv Mater* 2016;28(28):5923–30.
- [64] Zhou M, Zhang R, Huang M, Lu W, Song S, Melancon MP, et al. A chelator-free multifunctional [64Cu]CuS nanoparticle platform for simultaneous micro-PET/CT imaging and photothermal ablation therapy. *J Am Chem Soc* 2010;132(43):15351–8.
- [65] Tian Q, Hu J, Zhu Y, Zou R, Chen Z, Yang S, et al. Sub-10 nm Fe₃O₄@Cu_{2-x}S core-shell nanoparticles for dual-modal imaging and photothermal therapy. *J Am Chem Soc* 2013;135(23):8571–7.
- [66] Dickerson MB, Sandhage KH, Naik RR. Protein- and peptide-directed syntheses of inorganic materials. *Chem Rev* 2008;108(11):4935–78.
- [67] Sheng D, Liu T, Deng L, Zhang L, Li X, Xu J, et al. Perfluorooctyl bromide & indocyanine green co-loaded nanoliposomes for enhanced multimodal imaging-guided phototherapy. *Biomaterials* 2018;165:1–13.
- [68] Chen WR, Adams RL, Carubelli R, Nordquist RE. Laser-photosensitizer assisted immunotherapy: a novel modality for cancer treatment. *Cancer Lett* 1997;115(1):25–30.
- [69] Zhou H, Fan Z, Deng J, Lemons PK, Arhontoulis DC, Bowne WB, et al. Hyaluronidase embedded in nanocarrier peg shell for enhanced tumor penetration and highly efficient antitumor efficacy. *Nano Lett* 2016;16(5):3268–77.
- [70] Rastinehad AR, Anastos H, Wajswol E, Winoker JS, Sfakianos JP, Doppalapudi SK, et al. Gold nanoshell-localized photothermal ablation of prostate tumors in a clinical pilot device study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(37):18590–6.
- [71] Xu Z, Zhang Y, Zhou W, Wang L, Xu G, Ma M, et al. NIR-II-activated biocompatible hollow nanocarbons for cancer photothermal therapy. *J Nanobiotechnology* 2021;19(1):137.
- [72] Idris NM, Gnanasamandhan MK, Zhang J, Ho PC, Mahendran R, Zhang Y. *In vivo* photodynamic therapy using upconversion nanoparticles as remote-controlled nanotransducers. *Nat Med* 2012;18(10):1580–5.
- [73] Li X, Zheng BD, Peng XH, Li SZ, Ying JW, Zhao Y, et al. Phthalocyanines as medicinal photosensitizers: developments in the last five years. *Coord Chem Rev* 2019;379:147–60.
- [74] Ethirajan M, Chen Y, Joshi P, Pandey RK. The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy. *Chem Soc Rev* 2011;40(1):340–62.
- [75] Qian C, Yu J, Chen Y, Hu Q, Xiao X, Sun W, et al. Light-activated hypoxia-responsive nanocarriers for enhanced anticancer therapy. *Adv Mater* 2016;28(17):3313–20.
- [76] Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(12):889–905.
- [77] Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3(5):380–7.
- [78] Li X, Kwon N, Guo T, Liu Z, Yoon J. Innovative strategies for hypoxic-tumor photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2018;57(36):11522–31.
- [79] Lovell JF, Liu TWB, Chen J, Zheng G. Activatable photosensitizers for imaging and therapy. *Chem Rev* 2010;110(5):2839–57.
- [80] Hou Z, Deng K, Wang M, Liu Y, Chang M, Huang S, et al. Hydrogenated titanium oxide decorated upconversion nanoparticles: facile laser modified synthesis and 808 nm near-infrared light triggered phototherapy. *Chem Mater* 2019;31(3):774–84.
- [81] Zhang D, Wen L, Huang R, Wang H, Hu X, Xing D. Mitochondrial specific photodynamic therapy by rare-earth nanoparticles mediated near-infrared graphene quantum dots. *Biomaterials* 2018;153:14–26.
- [82] Silva EF, Serpa C, Da browski J, Monteiro CJP, Formosinho SJ, Stochel G, et al. Mechanisms of singlet-oxygen and superoxide-ion generation by porphyrins and bacteriochlorins and their implications in photodynamic therapy. *Chemistry* 2010;16(30):9273–86.
- [83] Li X, Lee D, Huang JD, Yoon J. Phthalocyanine-assembled nanodots as photosensitizers for highly efficient type I photoreactions in photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2018;57(31):9885–90.
- [84] Londoño-Larrea P, Vanegas JP, Cuaran-Acosta D, Zaballos-García E, Pérez-Prieto J. Water-soluble naked gold nanoclusters are not luminescent. *Chemistry* 2017;23(34):8137–41.
- [85] Lan G, Ni K, Veroneau SS, Feng X, Nash GT, Luo T, et al. Titanium-based nanoscale metal-organic framework for type I photodynamic therapy. *J Am Chem Soc* 2019;141(10):4204–8.
- [86] Chen YH, Li GL, Pandey RK. Synthesis of bacteriochlorins and their potential

- utility in photodynamic therapy (PDT). *Curr Org Chem* 2004;8(12):1105–34.
- [87] Huang YY, Balasubramanian T, Yang E, Luo D, Diers JR, Bocian DF, et al. Stable synthetic bacteriochlorins for photodynamic therapy: role of dicyano peripheral groups, central metal substitution (2H, Zn, Pd), and cremophor EL delivery. *ChemMedChem* 2012;7(12):2155–67.
- [88] Pandey RK, Constantine S, Tsuchida T, Zheng G, Medforth CJ, Aoudia M, et al. Synthesis, photophysical properties, *in vivo* photosensitizing efficacy, and human serum albumin binding properties of some novel bacteriochlorins. *J Med Chem* 1997;40(17):2770–9.
- [89] Feng G, Liu B. Aggregation-induced emission (AIE) dots: emerging theranostic nanolights. *Acc Chem Res* 2018;51(6):1404–14.
- [90] Cheng G, Wang H, Zhang C, Hao Y, Wang T, Zhang Y, et al. Multifunctional nano-photosensitizer: a carrier-free aggregation-induced emission nanoparticle with efficient photosensitization and pH-responsibility. *Chem Eng J* 2020;390:124447.
- [91] Yu G, Cen TY, He Z, Wang SP, Wang Z, Ying XW, et al. Porphyrin nanocage-embedded single-molecular nanoparticles for cancer nanotheranostics. *Angew Chem Int Ed Engl* 2019;58(26):8799–803.
- [92] Luo J, Xie Z, Lam JWY, Cheng L, Tang BZ, Chen H, et al. Aggregation-induced emission of 1-methyl-1, 2, 3, 4, 5-pentaphenylsilole. *Chem Commun* 2001(18): 1740–1.
- [93] Würthner F. Aggregation-induced emission (AIE): a historical perspective. *Angew Chem Int Ed Engl* 2020;59(34):14192–6.
- [94] Wu MX, Yang YW. Metal – organic framework (MOF) -based drug/cargo delivery and cancer therapy. *Adv Mater* 2017;29(23):1606134.
- [95] Rosenblum D, Joshi N, Tao W, Karp JM, Peer D. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nat Commun* 2018;9(1): 1410.
- [96] Zhao L, Liu Y, Chang R, Xing R, Yan X. Supramolecular photothermal nanomaterials as an emerging paradigm toward precision cancer therapy. *Adv Funct Mater* 2019;29(4):1806877.
- [97] Nam J, Son S, Park KS, Zou W, Shea LD, Moon JJ. Cancer nanomedicine for combination cancer immunotherapy. *Nat Rev Mater* 2019;4(6):398–414.
- [98] Fan J, Zhang Z, Wang Y, Lin S, Yang S. Photo-responsive degradable hollow mesoporous organosilica nanoplateforms for drug delivery. *J Nanobiotechnology* 2020;18(1):91.
- [99] Raza A, Hayat U, Rasheed T, Bilal M, Iqbal HMN. “Smart” materials-based near-infrared light-responsive drug delivery systems for cancer treatment: a review. *J Mater Res Technol* 2019;8(1):1497–509.
- [100] Phua SZF, Xue C, Lim WQ, Yang G, Chen H, Zhang Y, et al. Light-responsive prodrug-based supramolecular nanosystems for site-specific combination therapy of cancer. *Chem Mater* 2019;31(9):3349–58.
- [101] Liu J, Yu M, Ning X, Zhou C, Yang S, Zheng J. PEGylation and zwitterionization: pros and cons in the renal clearance and tumor targeting of near-IR-emitting gold nanoparticles. *Angew Chem Int Ed Engl* 2013;52(48):12572–6.
- [102] Yu N, Huang L, Zhou Y, Xue T, Chen Z, Han G. Near-infrared-light activatable nanoparticles for deep-tissue-penetrating wireless optogenetics. *Adv Health Mater* 2019;8(6):1801132.
- [103] Wang Z, Thang DC, Han Q, Zhao X, Xie X, Wang Z, et al. Near-infrared photocontrolled therapeutic release via upconversion nanocomposites. *J Control Release* 2020;324:104–23.
- [104] Zhao W, Zhao Y, Wang Q, Liu T, Sun J, Zhang R. Remote light-responsive nanocarriers for controlled drug delivery: advances and perspectives. *Small* 2019;15(45):1903060.
- [105] Liu J, Bu W, Pan L, Shi J. NIR-triggered anticancer drug delivery by upconverting nanoparticles with integrated azobenzene-modified mesoporous silica. *Angew Chem Int Ed Engl* 2013;52(16):4375–9.
- [106] Cheng L, Wang C, Liu Z. Upconversion nanoparticles and their composite nanostructures for biomedical imaging and cancer therapy. *Nanoscale* 2013;5(1):23–37.
- [107] Wen S, Zhou J, Zheng K, Bednarkiewicz A, Liu X, Jin D. Advances in highly doped upconversion nanoparticles. *Nat Commun* 2018;9(1):2415.
- [108] Zheng B, Wang H, Pan H, Liang C, Ji W, Zhao L, et al. Near-infrared light triggered upconversion optogenetic nanosystem for cancer therapy. *ACS Nano* 2017;11(12):11898–907.
- [109] Li S, Zhang W, Xue H, Xing R, Yan X. Tumor microenvironment-oriented adaptive nanodrugs based on peptide self-assembly. *Chem Sci* 2020; 11(33): 8644–56.
- [110] Niu X, Liu Y, Li X, Wang W, Yuan Z. NIR light-driven Bi₂Se₃-based nanoreactor with ‘three in one’ hemin-assisted cascade catalysis for synergetic cancer therapy. *Adv Funct Mater* 2020;30(52):2006883.
- [111] Wang M, Rao J, Wang M, Li X, Liu K, Naylor MF, et al. Cancer photo-immunotherapy: from bench to bedside. *Theranostics* 2021;11(5): 2218–31.
- [112] Panwar N, Soehartono AM, Chan KK, Zeng S, Xu G, Qu J, et al. Nanocarbons for biology and medicine: sensing, imaging, and drug delivery. *Chem Rev* 2019; 119(16):9559–656.
- [113] Guo W, Sun X, Jacobson O, Yan X, Min K, Srivatsan A, et al. Intrinsically radioactive [⁶⁴Cu]CuInS/ZnS quantum dots for PET and optical imaging: improved radiochemical stability and controllable Cerenkov luminescence. *ACS Nano* 2015;9(1):488–95.
- [114] Lin L, Wang S, Deng H, Yang W, Rao L, Tian R, et al. Endogenous labile iron pool-mediated free radical generation for cancer chemodynamic therapy. *J Am Chem Soc* 2020;142(36):15320–30.
- [115] Wang S, Yu G, Wang Z, Jacobson O, Lin LS, Yang W, et al. Enhanced antitumor efficacy by a cascade of reactive oxygen species generation and drug release. *Angew Chem Int Ed Engl* 2019;58(41):14758–63.
- [116] Wang S, Wang Z, Yu G, Zhou Z, Jacobson O, Liu Y, et al. Tumor-specific drug release and reactive oxygen species generation for cancer chemo/chemodynamic combination therapy. *Adv Sci* 2019;6(5):1801986.
- [117] Lin LS, Huang T, Song J, Ou XY, Wang Z, Deng H, et al. Synthesis of copper peroxide nanodots for H₂O₂ self-supplying chemodynamic therapy. *J Am Chem Soc* 2019;141(25):9937–45.
- [118] Lee Y, Kim DH. Wireless metronomic photodynamic therapy. *Nat Biomed Eng* 2019;3(1):5–6.
- [119] Liu Y, Zhen W, Wang Y, Liu J, Jin L, Zhang T, et al. One-dimensional Fe₂P acts as a fenton agent in response to NIR II light and ultrasound for deep tumor synergetic theranostics. *Angew Chem Int Ed Engl* 2019;58(8):2407–12.
- [120] Feng W, Han X, Wang R, Gao X, Hu P, Yue W, et al. Nanocatalysts-augmented and photothermal-enhanced tumor-specific sequential nanocatalytic therapy in both NIR-I and NIR-II biowindows. *Adv Mater* 2019;31(5):1805919.
- [121] Deng Z, Liu S. Controlled drug delivery with nanoassemblies of redox-responsive prodrug and polyprodrug amphiphiles. *J Control Release* 2020;326: 276–96.