

# 用于肿瘤光热治疗的有机纳米材料研究进展

梁国海, 邢达

华南师范大学生物光子学研究院激光生命科学教育部重点实验室, 广东 广州 510631

**摘要** 激光光热治疗被认为是有潜在应用价值的肿瘤微创/无创治疗技术, 具有快速、微创、毒副作用小等优点, 因而受到了广泛关注。为提高光热治疗效果, 研究人员对不同类型的光热治疗剂进行了研究。相比于无机纳米材料, 基于有机材料的光热治疗剂具有更理想的生物相容性和生物降解性能, 更容易实现临床应用, 因此近年来发展迅速。对典型的有机光热治疗剂(包括包裹近红外染料的纳米胶束、基于蛋白结构的光热治疗剂、卟啉脂质体和聚合物近红外吸收材料)在近年来的研究进展进行阐述, 介绍了它们各自的优势和存在的问题, 最后对本领域的研究方向进行思考和探讨。

**关键词** 医用光学; 光热治疗; 近红外; 光热转换; 有机纳米材料

中图分类号 TB322; TB34

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0207020

## Progress in Organic Nanomaterials for Laser-Induced Photothermal Therapy of Tumor

Liang Guohai, Xing Da

Key Laboratory of Laser Life Science, Ministry of Education, College of Biophotonics, South China Normal University, Guangzhou, Guangdong 510631, China

**Abstract** Laser-induced thermal therapy, which has many advantages including rapid operation, minimal damage and insignificant toxicity and side effects, is considered to be a promising non-invasive/minimally invasive therapeutic methodology, and it attracts much attention in recent years. In order to improve the therapeutic effects, researchers study various types of photothermal therapy agents (PTAs). Compared with inorganic nanomaterials, PTAs based on organic nanomaterials have superior biocompatibility and biodegradability, and they are more promising for clinical translation. As a result, PTAs based on organic nanomaterials has rapid development in recent years. In this review, the recent progress of several typical classes of organic photothermal nano-agents, including near-infrared dye-containing micelles, protein-based photothermal agents, porphyrins, and conjugated polymers, is introduced, and their individual advantages and shortcomings are introduced. At last, the challenges and future direction of this field also be discussed.

**Key words** medical optics; photothermal therapy; near-infrared; photothermal conversion; organic nanomaterial

**OCIS codes** 160.4890; 160.5470; 170.1020

## 1 引 言

激光光热治疗是近年来兴起的一种具有临床应用前景的无创/微创性癌症治疗方法, 该方法采用对组织穿透力较强的近红外光(NIR)辐射肿瘤组织, 利用光热转换使肿瘤组织温度升高, 从而达到杀伤肿瘤细胞的目的<sup>[1-2]</sup>。由于肿瘤部位血管的不均质

特性, 肿瘤对 42~45 °C 的高温比正常组织更加敏感<sup>[3-4]</sup>。此治疗方法最显著的特点是无创性或微创性, 患者在治疗过程中不会感到十分痛苦。治疗过程产生的热量仅对周围细胞产生作用, 不会引发系统反应, 副作用显著降低。

为了提高光热治疗的深度、范围、效率和肿瘤选择性, 研究人员提出有必要在光热治疗中结合使用

收稿日期: 2017-08-15; 收到修改稿日期: 2017-10-01

基金项目: 国家自然科学基金(81630046)、华南师范大学青年教师培育基金(671074)

作者简介: 梁国海(1985—), 男, 博士, 助理研究员, 主要从事纳米医学材料的开发和应用方面的研究。

E-mail: Liangguoh@senu.edu.cn

可吸收 NIR 光并可产生热量的材料,即光热治疗剂。光热治疗剂吸收 NIR 光,并将其高效转换为热能,再传导至周围组织,可实现较大范围组织的温度升高。理想的光热治疗剂应具有低毒性和在 NIR 窗口(650~950 nm)具有较强的吸收和较高的光热转换效率。随着纳米技术的发展,大量在 NIR 区域有强烈吸收的纳米材料表现出一定的光热治疗应用前景。其中,无机纳米材料(例如不同结构的金纳米材料<sup>[5-6]</sup>、碳纳米材料<sup>[7]</sup>、钼纳米片<sup>[8]</sup>、硫化铜纳米材料<sup>[9]</sup>和其他新型纳米材料<sup>[10-11]</sup>)已被作为光热剂应用到光热治疗中。此外,对纳米材料进行优化设计,不仅能对肿瘤进行光热治疗,还能实现多种治疗手段的协同作用。然而,无机光热治疗剂(如金纳米材料、碳纳米材料与铜基纳米晶等)在体内不易降解,存在潜在长期毒性的问题,大大限制了它们的应用。比如,碳纳米管具有优异的光热转换能力,但是基于碳纳米管的复合物往往会在肝脏和肾脏聚集。一些研究将碳纳米管注射到小鼠腹腔中,结果发现它们的致癌性与石棉相似<sup>[12-15]</sup>。近年来,基于有机材料的光热治疗剂引起了研究者的广泛兴趣。目前研究

较多的有机光热治疗剂包括有机近红外染料<sup>[16]</sup>、卟啉脂质体<sup>[17]</sup>和 高分子聚合物等,这些有机光热治疗剂在生物安全性方面具有明显优势。例如:以吲哚菁绿(ICG)为代表的 NIR 染料可随尿液代谢排出体外;基于蛋白质、脂质体、聚多巴胺等物质的光热治疗剂可在体内完全降解;基于聚苯胺、聚吡咯等材料的纳米光热治疗剂虽然不易降解,但也不会溶解释放出有毒元素。在提升光热治疗效果方面,小分子 NIR 染料具有吸收率高和可激发出强烈荧光的优势,然而 NIR 染料严重的光漂白特性以及非常短的血液循环寿命,限制了其在光热治疗领域的进一步应用。近年来,聚苯胺、聚吡咯、聚多巴胺等聚合物纳米粒子因在 NIR 区域的特征吸收以及优异的结构稳定性和光稳定性而被用于光热治疗。还有研究工作将卟啉脂质体用于肿瘤的成像和治疗中<sup>[17]</sup>,这些聚合物材料具有良好的应用前景,但仍需要解决一些问题,如表 1 所示。本文对近年来报道的基于有机材料的光热治疗剂进行综述,介绍了此领域的最新研究成果及目前仍存在的问题,并探讨了解决的思路 and 方向。

表 1 典型的有机纳米光热治疗剂

Table 1 Typical organic nanoparticles photothermal agents

Type	Typical sample	Size /nm	Wavelength of applied laser /nm	Advantages and shortcomings	Reference
NIR dye containing micelles	ICG-PL-PEG	17.6	808	Good biocompatibility, but serious photobleaching	[18]
	HF-IR-780	92-121	808	Good biocompatibility and active targeting, but poor photostability	[19]
	IR825-PEG	25	808	Good biocompatibility and relatively good photostability	[20]
	ICG/DOX loaded PLGA- lecithin-PEG NPs	86.3	808	Simultaneous photothermal therapy and drug delivery	[21]
	IR825@C18PMH- PEG-Ce6	107	808	Simultaneous photothermal and photodynamic therapy	[22]
Protein-based photothermal agents	SQ-BSA	~8	680	Good biocompatibility and relatively good photostability	[23]
	HSA-IR825	~8	808	Good biocompatibility and relatively good photostability. Separated imaging and therapy wavelength channels	[24]
	FRT-IR820	12	808	Good biocompatibility, separated imaging and therapy wavelength channels	[25]
Porphysome	Porphysome	100	658	Good biocompatibility and biodegradability, simultaneous photothermal and photodynamic therapy	[26]

Type	Typical sample	Size /nm	Wavelength of applied laser /nm	Advantages and shortcomings	Reference
Conjugated polymers	Polyaniline	115.6	808	Robust photostability, but need oxidization or element doping.	[27]
	Polypyrrole	55	808	Robust photostability, but poor biodegradability	[28]
	Polydopamine	70	808	Good photostability, biocompatibility and biodegradability	[29]
	SPNs	38	808	Good photostability, large photothermal conversion efficiency, turnable absorption wavelength, but poor biodegradability	[30]
	PEDOT:PSS	80-90	808	Good photostability, but poor biodegradability	[31]

## 2 通过纳米胶束包裹 NIR 染料

通过纳米胶束包裹 NIR 染料可提升 NIR 染料在动物体内的应用效果。如前所述,小分子 NIR 染料在生物安全性和代谢方式方面有明显优势。例如,ICG 已被批准应用于临床,其安全性毋庸置疑,然而其实际应用却受到光漂白以及血液循环寿命短等缺陷(半衰期  $t_{1/2}$  为 2~4 min)<sup>[32]</sup> 的制约,而且大部分 NIR 染料的水溶性不够理想,浓度高时容易团聚或者与蛋白结合<sup>[19,32-35]</sup>。为了解决上述问题,研究者尝试把 NIR 染料包裹进硅球<sup>[36]</sup>、磷酸钙<sup>[37]</sup>、磷脂 PEG (PL-PEG)<sup>[18,38]</sup>、葡聚糖<sup>[39]</sup> 等的纳米颗粒内。与游离的 NIR 分子相比,包裹在纳米结构中的 NIR 染料具有以下优势:1)在生理环境中的稳定性得到明显提升;2)光热转换效果显著提高(得益于染料分子之间的荧光自猝灭,其吸收的 NIR 光能量将主要转换为热能<sup>[40]</sup>);3)形成纳米结构后在血池中

的循环时间大大延长,甚至可借助实体瘤的高通透性和滞留(EPR)效应实现肿瘤靶向;4)通过胶束平台可整合不同的成像和治疗手段,例如同时负载 NIR 染料和化疗药物,可实现光热治疗和光热调控药物治疗的结合,提高肿瘤的治疗效果。

研究者尝试通过磷脂 PEG 包裹 ICG 形成纳米胶束,该胶束没有毒性,而且在胶束内的 ICG 相比于游离的 ICG 具有更优异的光稳定性。例如,Zheng 等<sup>[18]</sup> 发现 ICG 通过 PL-PEG 包裹后,其光稳定性可延长至 40 d,在光热治疗方面的应用效果也明显提升。针对 ICG 的光漂白问题,研究人员开发了多种与 ICG 具有类似结构的吲哚染料,如 IR780<sup>[19]</sup>、IR808<sup>[41]</sup>、IR825<sup>[20]</sup> 等(如图 1 所示),这些染料分子的稳定性更高,在光热治疗方面具有巨大的应用潜力。有研究者发现,IR825 经连续激光(808 nm,  $0.5 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$ )照射 10 min 后,其 NIR 吸收峰几乎没有改变,而在相同的实验条件下,ICG 的

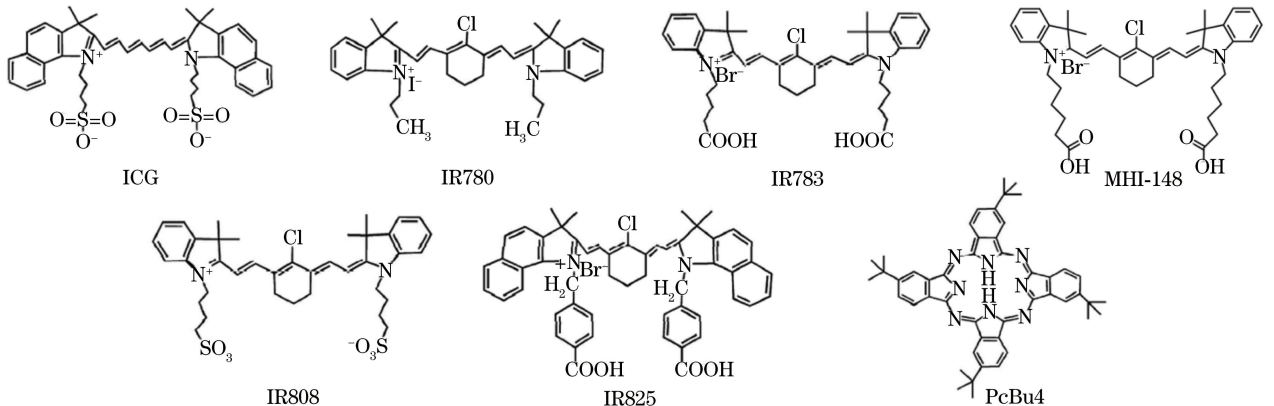


图 1 与 ICG 结构相似的 NIR 染料的结构式

Fig. 1 Structural formulae of NIR dyes similar to ICG structure

NIR 吸收峰几乎完全消失。IR825 通过 PL-PEG 包裹形成纳米胶束后,可通过 EPR 效应在肿瘤组织处富集,具有优异的光热治疗效果<sup>[20]</sup>。为了使胶束颗粒具有肿瘤靶向性,Yue 等<sup>[19]</sup>在磷脂上共价修饰叶酸分子,并用于包裹 IR-780,将得到的纳米胶束注射到小鼠体内后,可靶向富集到过表达叶酸受体的肿瘤组织处,再结合 NIR 激光照射,可高效杀伤肿瘤细胞。

为了实现光热治疗和化疗的整合,有研究人员采用了纳米胶束同时包裹 NIR 染料和化疗药物的方法。例如;Zheng 等<sup>[21]</sup>把阿霉素和 ICG 同时包裹进纳米胶束中,纳米胶束在激光照射下显示出了优异的肿瘤治疗效果,在体实验显示其对耐药性肿瘤细胞产生治疗作用;刘庄组把 IR825 和 Ce6 分子包裹进纳米胶束中,实现了在多模态成像指引下的肿瘤光热和光动力治疗的整合,在较低剂量激光的照射下(光动力治疗采用的剂量为  $7.2 \text{ J/cm}^2$ ,光热治疗采用的剂量为  $108 \text{ J/cm}^2$ ),可对表层和深层肿瘤细胞进行杀伤<sup>[22]</sup>。

尽管通过纳米胶束包裹 NIR 染料可在一定程度上提高染料的光稳定性,但反复的高功率激光照射仍会破坏染料的结构。因此,目前报道的 NIR 纳米胶束不能应用于反复的光热治疗,为解决此问题,有必要继续探寻高稳定性的 NIR 染料。

### 3 基于蛋白结构的光热治疗剂

蛋白质不仅具有理想的生物相容性,还具有大量可供修饰的活性基团,以便于功能性修饰,因此蛋白质常常被作为药物载体。近年来,研究人员发现某些 NIR 染料与蛋白质之间存在共价或非共价相互作用,从而开始探索以蛋白质负载 NIR 染料作为光热治疗剂的可行性<sup>[42-45]</sup>。

利用 NIR 染料与蛋白质之间的非共价相互作用可容易地制备 NIR 染料-蛋白质复合物。Gao 等<sup>[23]</sup>报道了方酸菁染料(SQ)可通过疏水相互作用和氢键结合至牛血清白蛋白(BSA)的疏水域,得到的复合物具有显著提升的荧光发射效果,可用于成像指引的光热治疗。Huang 等<sup>[25]</sup>以转铁蛋白负载 NIR 染料 IR820,并将其用于光声/荧光多模态成像指引的光热治疗。Chen 等<sup>[24]</sup>以人血清蛋白(HSA)负载 IR825 制备了 HSA-IR825 复合物,如图 2(a)所示,该复合物具有有趣的光学性质:在  $600 \text{ nm}$  处可激发出强烈荧光,用于生物成像;在  $810 \sim 825 \text{ nm}$  处具有明显的吸收峰,可用于光热治疗,这样荧光激发和

光吸收的波长位置实现了分离,解决了染料分子的荧光发射和光热转换此消彼长的问题,有利于示踪和治疗功能的整合。之后,他们进一步尝试以 HSA 同时负载 NIR 染料 IR825 (pH 不敏感)和 BPOx (pH 敏感),构成荧光或光声比例型 pH 探针,在活体成像中可明显指征肿瘤组织的位置和范围<sup>[46]</sup>。

虽然非共价相互作用可使染料-蛋白质复合物的制备过程变得简单,但其作用力不足是最大的问题,难以避免染料与蛋白质在血液循环过程中的分离。通过共价连接可使染料与蛋白质牢固结合。例如,Rong 等<sup>[47]</sup>通过酰胺键使 NIR 染料 CySCOOH 与 HSA 共价连接,如图 2(b)所示,键合后的蛋白质尺寸仅增加  $1.2 \text{ nm}$ ,显示共价连接过程没有引起蛋白的团聚。与游离的染料相比,与蛋白连接后的染料的荧光明显猝灭,这更有利于光热转换。

通过蛋白质和 NIR 染料之间的相互作用构建纳米光热治疗剂是近年来颇受关注的话题,其基本化学组成预示了较高的生物安全性。下一步可考虑通过表面修饰和结构优化来提升 NIR 染料-蛋白质复合物在肿瘤组织中的靶向富集效果;还可进一步探索结合化疗药物,实现诊断、光热治疗和药物控释功能相结合,最大限度提升肿瘤治疗效果。

### 4 卟啉脂质体纳米颗粒

卟啉和磷脂共价连接得到的复合物分子可自组装形成直径约为  $100 \text{ nm}$  颗粒(如图 3 所示),即卟啉脂质体,这种纳米颗粒具有可调的吸光系数和结构依赖的荧光自猝灭特性,在光热治疗方面具有明显的应用潜力。Lovell 等<sup>[26]</sup>在 2011 年首次报道了卟啉脂质体的光热治疗效果,他们把卟啉脂质体通过尾静脉注射到小鼠体内后发现,这种纳米颗粒的血液循环寿命达到  $8.5 \text{ h}$ ,并逐渐在肿瘤组织中富集,结合激光照射可使肿瘤的生长受到明显抑制<sup>[48-49]</sup>;而且这种纳米颗粒可通过酶生物降解,生物安全性极高。之后他们进一步改变卟啉脂质体的组成,实现了颗粒尺寸的调控,使其在光动力治疗和超声成像方面均可应用<sup>[50-51]</sup>。此外,卟啉环可配位结合多种金属离子实现成像功能的整合。例如:配位  $^{64}\text{Cu}$ ,可用作正电子发射计算机断层扫描(PET)探针<sup>[52]</sup>;配位  $\text{Mn}^{2+}$  则可作为磁共振成像(MRI)造影剂<sup>[53]</sup>。

卟啉脂质体的优势在于其安全和酶生物降解的特点,临床应用前景广阔;除此之外,卟啉脂质体可负载多种药物分子,有望实现多种治疗手段的有机结合。

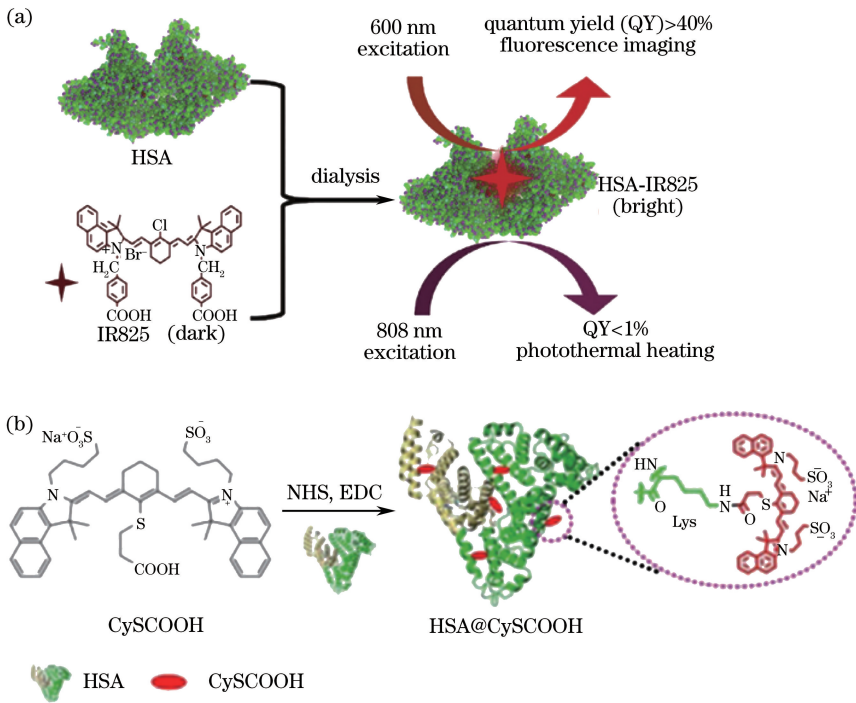


图 2 基于蛋白结构的光热治疗剂。(a) HSA-IR825 的制备示意图及其特殊光学性质；

(b) NIR 染料 CySCOOH 与血清蛋白的共价连接示意图

Fig. 2 Protein-based photothermal agents. (a) Schematic of preparation of HSA-IR825 complex, as well as the unique optical behavior of HSA-IR825; (b) schematic of the covalent conjugation of NIR dye molecules CySCOOH to HSA

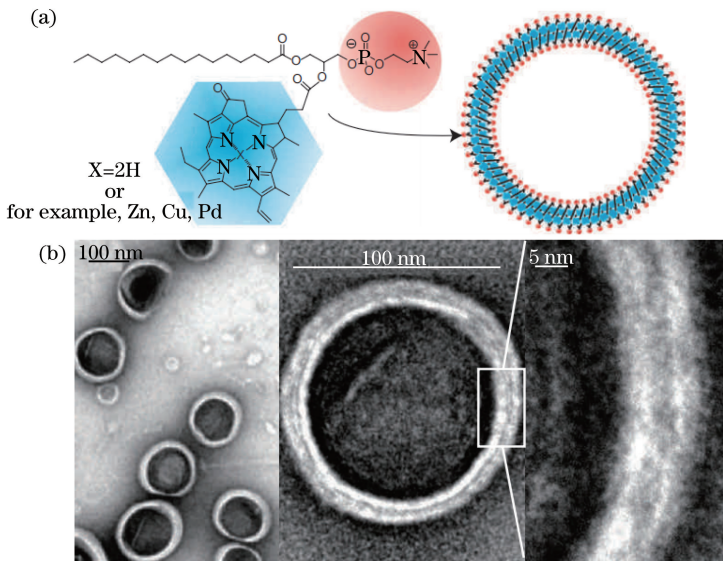


图 3 (a) 卟啉脂质体的制备示意图和(b)透射电镜表征<sup>[26]</sup>

Fig. 3 (a) Schematic of preparation of pyropheophorbide-lipid porphyrin and (b) transmission electron microscopy images of as-prepared porphyrin<sup>[26]</sup>

## 5 聚合物近红外吸收材料

相比于上述各种光热治疗剂材料, 聚合物纳米材料具有制备成本低、尺度容易调控、组成单

一、光学稳定性高等优点, 一直是光热治疗剂的研究热点。目前已有多种聚合物材料(如聚苯胺、聚吡咯、聚多巴胺、半导体聚合物等)被研究用作光热治疗剂。

### 5.1 聚苯胺

聚苯胺是最先被研究用作光热治疗剂的聚合物材料。聚苯胺结构中的亚胺基团容易受到掺杂剂(如强酸、过渡金属、氧化剂等)的作用而转变为亚胺盐,其吸收峰可红移到 NIR 区域,因此可应用于光热治疗。Yang 等<sup>[27]</sup>制备了一种新型聚苯胺纳米颗粒,在细胞内氧化性组分的作用下,聚苯胺纳米颗粒的吸收峰从 570 nm 红移到 780 nm,如图 4(a)所示,并在整个 NIR 区域都有明显吸收,其光热转换效果明显增强;他们把聚苯胺纳米颗粒注射到小鼠肿瘤内,再以 808 nm 激光照射,之后通过组织切片观察到了肿瘤细胞的大量凋亡和肿瘤血管的明显损伤。

### 5.2 聚吡咯(PPy)

PPy 因出色的稳定性和生物相容性,在生物电子器件和生物医学应用方面受到广泛关注。在  $\text{Fe}^{3+}$  的氧化作用下,吡咯单体容易聚合形成 PPy 纳米颗粒,如图 4(b)所示<sup>[28,54]</sup>,并在 NIR 区域表现出强烈的光吸收特性。Zha 等<sup>[28]</sup>制备了聚乙烯醇(PVA)包裹的 PPy 纳米颗粒,得益于 PVA 的亲水性,PPy 颗粒在水溶液中可良好分散;他们把 PPy 纳米颗粒注射到小鼠体内,再以 808 nm 激光照射肿瘤部位,发现肿瘤区域的温度明显升高,经过治疗的小鼠肿瘤组织在 5 d 后彻底消失。Wang 等<sup>[55]</sup>对比了不同大小的 PPy 颗粒的光热治疗效果,结果发现尺寸较小的 PPy 颗粒可更好地提升光热治疗的效果。除此以外,研究人员尝试通过 PPy 包裹  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒制备得到了  $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{PPy}$  复合结构<sup>[56]</sup>,该结构既能强烈地吸收 NIR 光,并将其转换为热量,还具有 MRI 造影功能,通过  $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{PPy}$  可实现诊疗一体化。PPy 纳米颗粒具有良好的生物稳定性和光稳定性,有较高的应用潜力,但 PPy 不易生物降解,其在动物体内的分布和代谢途径还有待进行细致的研究。

### 5.3 聚多巴胺(PDA)

PDA 是另一种受到广泛关注的高分子近红外吸收材料。作为广泛分布于人体的黑色素的重要组成成分,PDA 在生物安全性方面具有明显优势。研究显示,PDA 并不干扰多种哺乳动物细胞的活性和增殖能力,即使在很高的剂量下,也不会产生明显的细胞毒性<sup>[57]</sup>。更重要的是,PDA 已被证实在体内可完全降解<sup>[58]</sup>,相比其他共轭聚合物具有更高的安全性。在光学性质方面,PDA 具有与黑色素相似的光吸收性能,其在紫外光到可见光的范围内有宽波段的吸收,并且光吸收一直延伸至近红外区域。根据此性

质,Liu 等<sup>[29]</sup>探索了 PDA 作为光热治疗剂的可行性,实验显示 PDA 纳米颗粒的光热转换效率( $\eta$ )可达到 40%,甚至比普遍认可的光热材料金纳米棒的转换效率( $\eta=22\%$ )还高(如图 4(c)所示),细胞和动物实验均证明其具有明显的光热治疗效果。在此之后,研究人员对 PDA 的尺寸<sup>[59]</sup>、组成<sup>[60]</sup>和表面性质<sup>[61]</sup>进行了精细的调控,使其具备更丰富的功能<sup>[62]</sup>。Cho 等<sup>[59]</sup>考察了不同条件(NaOH 浓度、温度和多巴胺浓度)对 PDA 粒径的影响。Hu 等<sup>[60]</sup>在 PDA 颗粒表面吸附  $\text{Fe}^{3+}$  和 ICG,得到的 PDA- $\text{Fe}^{3+}$ -ICG 颗粒在 NIR 区域的吸光系数明显提高,同时表面吸附的  $\text{Fe}^{3+}$  使颗粒具备强烈的 MRI 造影功能(纵向弛豫度  $r_1 = 14 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ )。荷瘤小鼠在注射 PDA- $\text{Fe}^{3+}$ -ICG 颗粒后,通过较低剂量(808 nm,  $1 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$ )的激光照射后,肿瘤区域的温度迅速升至  $57.6 \text{ }^\circ\text{C}$ ,光热治疗效果显著。

### 5.4 共轭有机半导体颗粒(SPNs)

近年来,SPNs 在设计和制备方面取得了巨大进步。SPNs 较高的吸光系数、优良的生物相容性和出色的抗光漂白能力使其在光热治疗方面的应用受到越来越多的关注。Pu 等<sup>[63-65]</sup>报道了 SPNs 可发展为高效的光声成像探针,该探针可用于动物体内活性氧和 pH 的成像分析,他们发现 SPNs 的光声信号强度与光热转换效率呈正相关,并进一步探索了 SPNs 作为光热治疗剂的效果。Pu 等<sup>[66]</sup>在 SPNs 中设计了具有光活性的两种不同组分,并将它们分别作为电子给体和受体,它们拥有匹配的轨道能级差,有利于光电子转移,从而导致荧光的猝灭和非辐射热量的生成,有助于更高效地进行光热转换;他们还尝试在 SPNs 中掺入吸收 NIR 光的富勒烯,通过光电转移原理使 SPNs 的最大光热温度提高 1.3 倍(如图 4(d)所示)<sup>[30]</sup>。Zhang 等<sup>[67]</sup>设计了电子给体-受体共轭半导体聚合物分子,它具有较窄的能带隙,从而保证了很强的近红外光吸收性能;在其侧链中引入光吸收基团,可进一步提升其光热转换效率,实验结果显示  $\eta$  可高达 62.3%。

除了上述介绍的几种典型的高分子聚合物材料外,还有其他的高分子纳米近红外吸收材料也被研究作为光热治疗剂,如聚 3,4-乙烯二氧噻吩:聚苯乙炔磺酸盐(PEDOT:PSS)<sup>[31]</sup>、聚[9,9-二(4-(2-乙基己氧基)苯基)芴-alt-co-6,7-二(4-己氧基苯基)-4,9-二噻吩基噻二唑并噻啉](PFTTQ)<sup>[68]</sup>等,在此领域不断有结构新颖、性能优异的材料涌现出来,使得肿瘤的光热治疗效果不断提升。

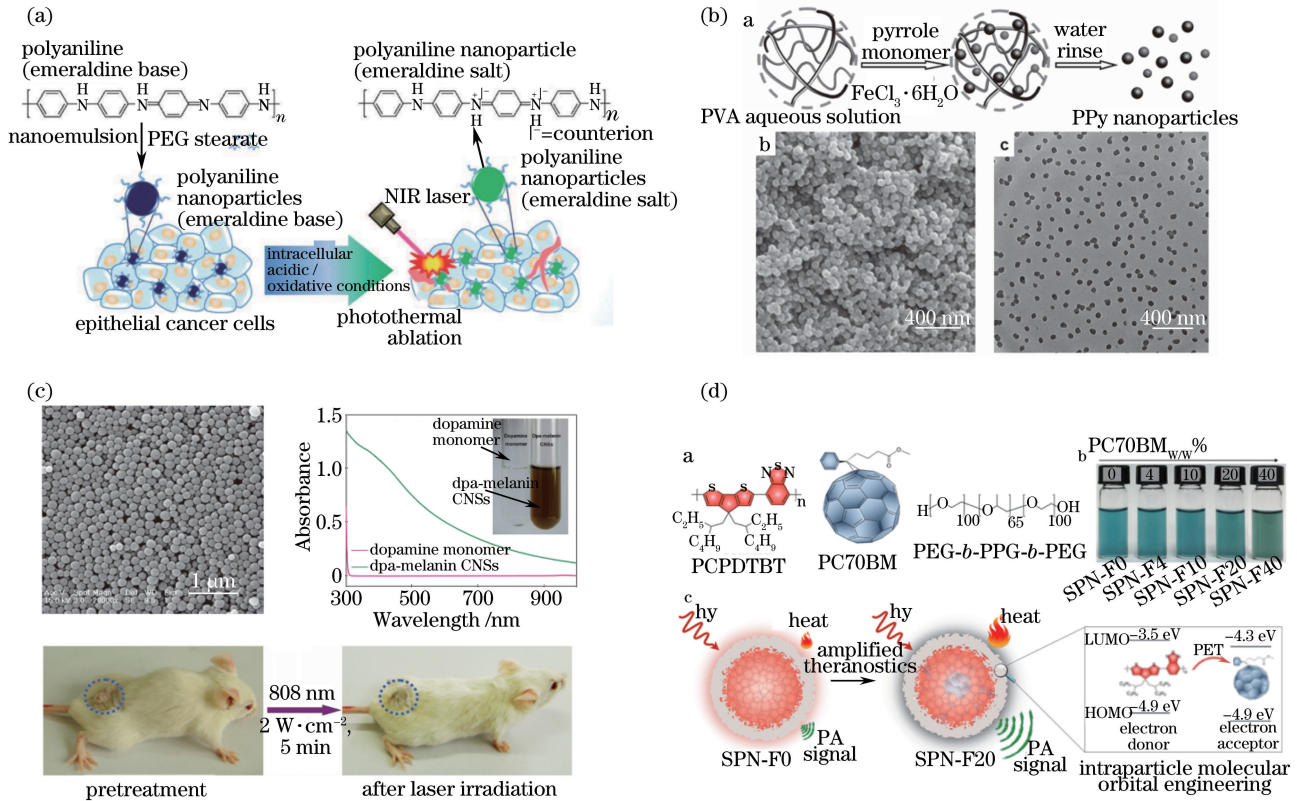


图 4 用于光热治疗的聚合物近红外吸收材料。(a)在细胞内的氧化性环境下,聚苯胺亚胺基团转变为亚胺盐<sup>[27]</sup>;

(b)聚吡咯纳米颗粒的合成示意图及颗粒的微观形貌<sup>[28]</sup>;

(c)聚多巴胺纳米颗粒的微观形貌、吸收光谱,以及作为光热治疗剂在肿瘤治疗中的应用效果<sup>[29]</sup>;

(d)通过颗粒内的光电子转移提升共轭有机半导体纳米颗粒的光热转换效率,并用于肿瘤的光热治疗<sup>[30]</sup>

Fig. 4 Conjugated polymers for photothermal therapy of cancer. (a) Transition of the emeraldine group of polyaniline to the emeraldine salt, induced by the intracellular oxidative species<sup>[27]</sup>; (b) schematic of the formation of polypyrrole nanoparticles and morphology of nanoparticles<sup>[28]</sup>; (c) morphology and absorption spectrum of polydopamine nanoparticles, and their application in photothermal therapy<sup>[29]</sup>; (d) photoinduced electron transfer (PET) within the confined nanocompartment resulting in enhanced nonradiative heat generation after light irradiation on semiconducting polymer nanoparticles, ultimately bringing in improved photothermal therapy efficiency<sup>[30]</sup>

## 6 结束语与展望

光热疗法为肿瘤的治疗提供了机遇,而光热材料在制备和应用方面的发展则显著推动了光热治疗技术的进步。对近年报道的典型的有机光热治疗剂,包括包裹 NIR 染料的纳米胶束、基于蛋白结构的光热治疗剂、卟啉脂质体和聚合物近红外吸收材料进行综述,介绍了它们各自的特点、优势和存在的问题,并思考了解决的方向。总体而言,相比于无机材料,有机光热治疗剂在生物安全性方面更具潜力,因此更容易走向临床应用,但仍有大量问题需要解决:

1) 临床应用的安全性问题。在报道的 NIR 染料中,仅有 ICG 和普鲁士蓝被批准用于人体。尽管文献显示上述介绍的大部分纳米材料不会引起急性

毒性,但这些材料是否可以降解?是否可以通过安全的途径代谢出体外?是否会在体内长期积存并引起长期毒副作用?这些问题都必须在人体实验之前解决,而目前甚少看到对上述纳米材料的毒性进行深入细致研究的报道。

2) 结构和表面性质需要进一步优化。一方面,需要继续探寻光热转换效率高,并且具有生物降解能力的光热治疗剂;另一方面,纳米材料的尺寸、形状、表面基团等性质会显著影响其在肿瘤组织中的富集效果,因此需要对光热治疗剂的结构和表面性质进行细致的优化,以提高其肿瘤靶向能力。

3) 多种治疗技术的结合。临床研究表明,由于病人个体差异、肿瘤边界不明确、肿瘤转移等原因,单一疗法难以取得理想的治疗效果。利用纳米材料

在设计上的灵活性,可考虑在光热治疗剂结构中引入抗肿瘤药物、光敏剂或者其他治疗目的分子,实现光热治疗、药物控释、光动力治疗、放疗等肿瘤治疗技术的结合,以进一步提高肿瘤的治疗效果。

此外,光热治疗的实施还需要配套使用相关的医疗设备。光热治疗最大的障碍是光的穿透深度较小,即使采用近红外光,治疗深度仍不超过 1 cm,因此需要发展相应的医疗器件,如超微光纤,使激光可以传导至深层组织,发挥治疗作用。另一方面,光热治疗剂在肿瘤区域的递送以及光热治疗的效果都需要通过合适的手段进行监控,如 MRI、超声等,因此亟需在整合治疗和成像监控设备方面开展研究工作。

### 参 考 文 献

- [1] Jaque D, Martinez M L, del Rosal B, *et al.* Nanoparticles for photothermal therapies [J]. *Nanoscale*, 2014, 6(16): 9494-9530.
- [2] Rahmathulla G, Recinos P F, Kamian K, *et al.* MRI-guided laser interstitial thermal therapy in neuro-oncology: A review of its current clinical applications [J]. *Oncology*, 2014, 87(2): 67-82.
- [3] Drake P, Cho H J, Shih P S, *et al.* Gd-doped iron-oxide nanoparticles for tumour therapy via magnetic field hyperthermia [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2007, 17(46): 4914-4918.
- [4] Prasad N K, Rathinasamy K, Panda D, *et al.* Mechanism of cell death induced by magnetic hyperthermia with nanoparticles of  $\gamma\text{-Mn}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_3$  synthesized by a single step process [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2007, 17(48): 5042-5051.
- [5] Nikoobakht B, El-Sayed M A. Preparation and growth mechanism of gold nanorods (NRs) using seed-mediated growth method [J]. *Chemistry of Materials*, 2003, 15(10): 1957-1962.
- [6] Xia Y N, Li W Y, Cobley C M, *et al.* Gold nanocages: From synthesis to theranostic applications [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2011, 44(10): 914-924.
- [7] Yang K, Feng L Z, Shi X Z, *et al.* Nano-graphene in biomedicine: Theranostic applications [J]. *Chemical Society Reviews*, 2013, 42(2): 530-547.
- [8] Huang X Q, Tang S H, Mu X L, *et al.* Freestanding palladium nanosheets with plasmonic and catalytic properties [J]. *Nature Nanotechnology*, 2011, 6(1): 28-32.
- [9] Zhou M, Zhang R, Huang M, *et al.* A chelator-free multifunctional [ $^{64}\text{Cu}$ ]CuS nanoparticle platform for simultaneous micro-PET/CT imaging and photothermal ablation therapy [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(43): 15351-15358.
- [10] Li J, Jiang F, Yang B, *et al.* Topological insulator bismuth selenide as a theranostic platform for simultaneous cancer imaging and therapy [J]. *Scientific Reports*, 2013, 3: 1998.
- [11] Chou S S, Kaehr B, Kim J, *et al.* Chemically exfoliated  $\text{MoS}_2$  as near-infrared photothermal agents [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(15): 4160-4164.
- [12] Liu Z, Fan A C, Rakhra K, *et al.* Supramolecular stacking of doxorubicin on carbon nanotubes for *in vivo* cancer therapy [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, 48(41): 7668-7672.
- [13] Bhirde A A, Patel V, Gavard J, *et al.* Targeted killing of cancer cells *in vivo* and *in vitro* with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery [J]. *ACS Nano*, 2009, 3(2): 307-316.
- [14] Poland C A, Duffin R, Kinloch I, *et al.* Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study [J]. *Nature Nanotechnology*, 2008, 3(7): 423-428.
- [15] Takagi A, Hirose A, Nishimura T, *et al.* Targeted killing of cancer cells *in vivo* and *in vitro* with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery [J]. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2008, 33(1): 105-116.
- [16] Yuan A, Wu J H, Tang X L, *et al.* Application of near-infrared dyes for tumor imaging, photothermal, and photodynamic therapies [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 102(1): 6-28.
- [17] Muhanna N, Jin C S, Huynh E, *et al.* Phototheranostic porphyrin nanoparticles enable visualization and targeted treatment of head and neck cancer in clinically relevant models [J]. *Theranostics*, 2015, 5(12): 1428-1443.
- [18] Zheng X H, Xing D, Zhou F F, *et al.* Indocyanine green-containing nanostructure as near infrared dual-functional targeting probes for optical imaging and photothermal therapy [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2011, 8(2): 447-456.
- [19] Yue C X, Liu P, Zheng M B, *et al.* IR-780 dye loaded tumor targeting theranostic nanoparticles for NIR imaging and photothermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(28): 6853-6861.
- [20] Cheng L, He W W, Gong H, *et al.* Pegylated micelle nanoparticles encapsulating a non-fluorescent near-infrared organic dye as a safe and highly-effective photothermal agent for *in vivo* cancer therapy [J]. *Advanced Functional Materials*, 2013, 23(47): 5893-5902.



- [21] Zheng M B, Yue C X, Ma Y F, *et al.* Single-step assembly of DOX/ICG loaded lipid-polymer nanoparticles for highly effective chemo-photothermal combination therapy [J]. *ACS Nano*, 2013, 7(3): 2056-2067.
- [22] Gong H, Dong Z L, Liu Y M, *et al.* Engineering of multifunctional nano-micelles for combined photothermal and photodynamic therapy under the guidance of multimodal imaging [J]. *Advanced Functional Materials*, 2014, 24(41): 6492-6502.
- [23] Gao F P, Lin Y X, Li L L, *et al.* Supramolecular adducts of squaraine and protein for noninvasive tumor imaging and photothermal therapy *in vivo* [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(3): 1004-1014.
- [24] Chen Q, Wang C, Zhan Z X, *et al.* Near-infrared dye bound albumin with separated imaging and therapy wavelength channels for imaging-guided photothermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(28): 8206-8214.
- [25] Huang P, Rong P F, Jin A, *et al.* Dye-loaded ferritin nanocages for multimodal imaging and photothermal therapy [J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(37): 6401-6408.
- [26] Lovell J F, Jin C S, Huynh E, *et al.* Porphysome nanovesicles generated by porphyrin bilayers for use as multimodal biophotonic contrast agents [J]. *Nature Materials*, 2011, 10(4): 324-332.
- [27] Yang J, Choi J, Bang D, *et al.* Convertible organic nanoparticles for near-infrared photothermal ablation of cancer cells [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50(2): 441-444.
- [28] Zha Z B, Yue X L, Ren Q S, *et al.* Uniform polypyrrole nanoparticles with high photothermal conversion efficiency for photothermal ablation of cancer cells [J]. *Advanced Materials*, 2013, 25(5): 777-782.
- [29] Liu Y L, Ai K L, Liu J H, *et al.* Dopamine-melanin colloidal nanospheres: An efficient near-infrared photothermal therapeutic agent for *in vivo* cancer therapy [J]. *Advanced Materials*, 2013, 25(9): 1353-1359.
- [30] Lyu Y, Fang Y, Miao Q Q, *et al.* Intraparticle molecular orbital engineering of semiconducting polymer nanoparticles as amplified theranostics for *in vivo* photoacoustic imaging and photothermal therapy [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(4): 4472-4481.
- [31] Cheng L, Yang K, Chen Q, *et al.* Organic stealth nanoparticles for highly effective *in vivo* near-infrared photothermal therapy of cancer [J]. *ACS Nano*, 2012, 6(6): 5605-5613.
- [32] Dzurinko V L, Gurwood A S, Price J R. Intravenous and indocyanine green angiography [J]. *Optometry*, 2004, 75(12): 743-755.
- [33] Yoneya S, Saito T, Komatsu Y, *et al.* Binding properties of indocyanine green in human blood [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1998, 39(7): 1286-1290.
- [34] Saxena V, Sadoqi M, Shao J. Degradation kinetics of indocyanine green in aqueous solution [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, 92(10): 2090-2097.
- [35] Mordon S, Devoisselle J M, Soulie-Begu S, *et al.* Indocyanine green: Physicochemical factors affecting its fluorescence *in vivo* [J]. *Microvascular Research*, 1998, 55(2): 146-152.
- [36] Quan B, Choi K, Kim Y H, *et al.* Near infrared dye indocyanine green doped silica nanoparticles for biological imaging [J]. *Talanta*, 2012, 99: 387-393.
- [37] Altinoğlu E I, Russin T J, Kaiser J M, *et al.* Near-infrared emitting fluorophore-doped calcium phosphate nanoparticles for *in vivo* imaging of human breast cancer [J]. *ACS Nano*, 2008, 2(10): 2075-2084.
- [38] Zheng M B, Zhao P F, Luo Z Y, *et al.* Robust ICG theranostic nanoparticles for folate targeted cancer imaging and highly effective photothermal therapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(9): 6709-6716.
- [39] Liu P, Yue C X, Shi B H, *et al.* Dextran based sensitive theranostic nanoparticles for near-infrared imaging and photothermal therapy *in vitro* [J]. *Chemical Communications*, 2013, 49(55): 6143-6145.
- [40] Song X J, Chen Q, Liu Z. Recent advances in the development of organic photothermal nano-agents [J]. *Nano Research*, 2015, 8(2): 340-354.
- [41] Luo S L, Tan X, Qi Q R, *et al.* A multifunctional heptamethine near-infrared dye for cancer theranosis [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(9): 2244-2251.
- [42] Yu J, Javier D, Yaseen M A, *et al.* Self-assembly synthesis, tumor cell targeting, and photothermal capabilities of antibody-coated indocyanine green nanocapsules [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(6): 1929-1938.
- [43] Chen Q, Wang C, Cheng L, *et al.* Protein modified upconversion nanoparticles for imaging-guided combined photothermal and photodynamic therapy [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(9): 2915-2923.
- [44] Wu L, Fang S T, Shi S, *et al.* Hybrid polypeptide micelles loading indocyanine green for tumor imaging and photothermal effect study [J]. *Biomacromolecules*, 2013, 14(9): 3027-3033.
- [45] Sheng Z H, Song L, Zheng J X, *et al.* Protein-

- assisted fabrication of nano-reduced graphene oxide for combined *in vivo* photoacoustic imaging and photothermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2013, 34 (21): 5236-5243.
- [46] Chen Q, Liu X D, Chen J W, *et al.* A self-assembled albumin-based nanoprobe for *in vivo* ratiometric photoacoustic pH imaging [J]. *Advanced Materials*, 2015, 27(43): 6820-6827.
- [47] Rong P F, Huang P, Liu Z G, *et al.* Protein-based photothermal theranostics for imaging-guided cancer therapy [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(39): 16330-16336.
- [48] Lovell J F, Jin C S, Huynh E, *et al.* Enzymatic regioselection for the synthesis and biodegradation of porphyrin nanovesicles [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 51(10): 2429-2433.
- [49] Jin C S, Lovell J F, Chen J, *et al.* Ablation of hypoxic tumors with dose-equivalent photothermal, but not photodynamic, therapy using a nanostructured porphyrin assembly [J]. *ACS Nano*, 2013, 7(3): 2541-2550.
- [50] Ng K K, Lovell J F, Vedadi A, *et al.* Self-assembled porphyrin nanodiscs with structure-dependent activation for phototherapy and photodiagnostic applications [J]. *ACS Nano*, 2013, 7(4): 3484-3490.
- [51] Huynh E, Jin C S, Wilson B C, *et al.* Aggregate enhanced trimodal porphyrin shell microbubbles for ultrasound, photoacoustic, and fluorescence imaging [J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2014, 25 (4): 796-801.
- [52] Liu T W, MacDonald T D, Shi J Y, *et al.* Intrinsically copper-64-labeled organic nanoparticles as radiotracers [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 51(52): 13128-13131.
- [53] MacDonald T D, Liu T W, Zheng G. An mri-sensitive, non-photobleachable porphyrin photothermal agent [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, 53(27): 6956-6959.
- [54] Yang K, Xu H, Cheng L, *et al.* *In vitro* and *in vivo* near-infrared photothermal therapy of cancer using polypyrrole organic nanoparticles [J]. *Advanced Materials*, 2012, 24(41): 5586-5592.
- [55] Wang Q, Wang J D, Lv G, *et al.* Facile synthesis of hydrophilic polypyrrole nanoparticles for photothermal cancer therapy [J]. *Journal of Materials Science*, 2014, 49(9): 3484-3490.
- [56] Wang C, Xu H, Liang C, *et al.* Iron oxide @ polypyrrole nanoparticles as a multifunctional drug carrier for remotely controlled cancer therapy with synergistic antitumor effect [J]. *ACS Nano*, 2013, 7 (8): 6782-6795.
- [57] Ku S H, Ryu J, Hong S K, *et al.* General functionalization route for cell adhesion on non-wetting surfaces [J]. *Biomaterials*, 2010, 31 (9): 2535-2541.
- [58] Bettinger C J, Bruggeman J P, Misra A, *et al.* Biocompatibility of biodegradable semiconducting melanin films for nerve tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(17): 3050-3057.
- [59] Cho S, Kim S H. Hydroxide ion-mediated synthesis of monodisperse dopamine-melanin nanospheres [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2015, 458: 87-93.
- [60] Hu D H, Liu C B, Song L, *et al.* Indocyanine green-loaded polydopamine-iron ions coordination nanoparticles for photoacoustic/magnetic resonance dual-modal imaging-guided cancer photothermal therapy [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(39): 17150-17158.
- [61] Park J, Brust T F, Lee H J, *et al.* Polydopamine-based simple and versatile surface modification of polymeric nano drug carriers [J]. *ACS Nano*, 2014, 8 (4): 3347-3356.
- [62] Liu Y L, Ai K L, Lu L H. Polydopamine and its derivative materials: Synthesis and promising applications in energy, environmental, and biomedical fields [J]. *Chemical Reviews*, 2014, 114 (9): 5057-5115.
- [63] Miao Q Q, Lyu Y, Ding D, *et al.* Semiconducting oligomer nanoparticles as an activatable photoacoustic probe with amplified brightness for *in vivo* imaging of pH [J]. *Advanced Materials*, 2016, 28(19): 3662-3668.
- [64] Pu K Y, Shuhendler A J, Rao J H. Semiconducting polymer nanoprobe for *in vivo* imaging of reactive oxygen and nitrogen species [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(39): 10325-10329.
- [65] Shuhendler A J, Pu K Y, Cui L N, *et al.* Real-time imaging of oxidative and nitrosative stress in the liver of live animals for drug-toxicity testing [J]. *Nature Biotechnology*, 2014, 32(4): 373-380.
- [66] Pu K Y, Mei J G, Jokerst J V, *et al.* Diketopyrrolopyrrole-based semiconducting polymer nanoparticles for *in vivo* photoacoustic imaging [J]. *Advanced Materials*, 2015, 27(35): 5184-5190.
- [67] Zhang J F, Yang C X, Zhang R, *et al.* Biocompatible D-A semiconducting polymer nanoparticle with light-harvesting unit for highly effective photoacoustic imaging guided photothermal therapy [J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(13): 1605094.
- [68] Geng J L, Sun C Y, Liu J, *et al.* Biocompatible conjugated polymer nanoparticles for efficient photothermal tumor therapy [J]. *Small*, 2015, 11 (13): 1603-1610.