

光热/pH 响应 B-CuS-DOX 纳米药物用于 化疗-光热协同治疗肿瘤

谢雪^{1,2}, 吴建荣², 蔡晓军², 郝俊年², 郑元义^{1,2}

(1. 重庆医科大学 超声分子影像重点实验室, 重庆 400010; 2. 上海交通大学附属第六人民医院, 上海超声医学研究所, 上海 200233)

摘要: 基于纳米材料的化疗-光热协同治疗是一种高效的肿瘤治疗方式, 但如何构建具有高载药量与良好光热转换性能的纳米药物依然面临挑战。本研究通过超声剥离法制备二维硼(boron, B)纳米片, 进一步在其表面原位负载超小粒径硫化铜(CuS)纳米颗粒和化疗药阿霉素(DOX), 形成 B-CuS-DOX 纳米药物。B-CuS 具有高的 DOX 药物装载能力(864 mg/g)和优异的光热转化性能(在 808 nm 处的光热转换效率为 55.8%), 同时可实现 pH 及近红外激光双重刺激响应而释放药物。细胞实验表明在 808 nm 近红外光的照射下, B-CuS-DOX 展示了良好的化疗-光热协同治疗效果。本研究构建的纳米药物有望为体内肿瘤治疗提供一种有效的化疗-光热协同治疗策略。

关键词: 硼纳米片; 药物递送; 光热治疗; 刺激响应; 肿瘤; 协同治疗

中图分类号: TQ174 文献标识码: A

Photothermal/pH Responsive B-CuS-DOX Nanodrug for Chemo-photothermal Synergistic Therapy of Tumor

XIE Xue^{1,2}, WU Jianrong², CAI Xiaojun², HAO Junnian², ZHENG Yuanyi^{1,2}

(1. Institute of Ultrasound Molecular Imaging, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Shanghai Institute of Ultrasound in Medicine, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

Abstract: Nanoparticles-based drug delivery system for synergetic chemo-photothermal therapy is an efficient strategy for tumor therapy. However, construction of nanodrugs with high drug loading capacity and good photothermal conversion property is still a great challenge. In this work, two-dimensional boron nanosheets were prepared by ultrasonic liquid exfoliation method, which were further loaded with ultra-small copper sulfide (CuS) nanoparticles and doxorubicin (DOX) to obtain B-CuS-DOX nanocomposites. The prepared B-CuS-DOX exhibited high drug loading capacity (864 mg/g) and excellent photothermal conversion efficiency (55.8%). In addition, B-CuS-DOX exhibited pH and laser-responsive drug release behavior. *In vitro* results demonstrated that the prepared B-CuS-DOX achieved a good synergistic effect of chemotherapy and photothermal therapy. This work is expected to provide an effective chemo-photothermal synergistic therapy strategy for tumor therapy.

Key words: boron nanosheet; drug delivery; photothermal therapy; stimulus-responsive; tumor; synergistic therapy

收稿日期: 2020-07-14; 收到修改稿日期: 2020-08-13; 网络出版日期: 2020-08-28

基金项目: 国家自然科学基金国际合作重点项目(81720108023); 国家重点研发计划(2018YFC0115200)

The Key Project of International Cooperation and Exchange of NSFC (81720108023); National Key Research and Development Program (2018YFC0115200)

作者简介: 谢雪(1992-), 女, 硕士研究生. E-mail: xiexue_moderation@163.com

XIE Xue (1992-), female, Master candidate. E-mail: xiexue_moderation@163.com

通信作者: 郑元义, 教授. E-mail: zhengyuanyi@163.com

ZHENG Yuanyi, professor. E-mail: zhengyuanyi@163.com

化疗是目前临床上应用最广泛的癌症治疗方法^[1]。然而,非特异性的化疗存在较大的副反应,严重影响了患者的生存质量^[2]。此外,化疗往往受限于多药耐药性,导致治疗效果不佳^[3-4]。因此,开发更为高效而安全的肿瘤治疗手段成为研究者们关注的热点。纳米医学的发展为研发能提高临床疗效并减轻副作用的药物提供了新的策略。纳米药物递送系统是指利用纳米颗粒作为药物载体,以实现化疗药物的靶向定点递送及释放,从而减少化疗引起的全身副作用^[5-7]。然而,单一的化疗对肿瘤治疗效果有限,迫切需要将化疗与其他治疗方式联合使用以提高肿瘤治疗疗效、减轻毒副作用和耐药性^[8]。

光热治疗(photothermal therapy, PTT)以其侵袭性小和有效性高的优势而逐渐成为一种有潜力的治疗方式^[9-11]。PTT 通过使用光热转换试剂在激光照射下将光能转化成热能杀死癌细胞^[12-13]。研究表明,化疗与 PTT 联合治疗肿瘤效果高于单一化疗或 PTT,且能降低副作用^[6,14-15]。近年来,科学家们开发了许多优良的光热转换剂并在细胞、动物水平验证了其良好的光热治疗肿瘤效果。各种无机纳米材料,例如不同类型的金纳米结构(金纳米棒^[16]、金纳米笼^[17]、金纳米壳^[18]等)、碳纳米材料(石墨烯^[19]、碳纳米管^[20])具有良好的肿瘤光热治疗效果,但是其在体内的不可降解性和潜在的长期毒性限制了它们的临床转化^[21]。有机纳米材料(如吡啶菁绿、聚苯胺和聚吡咯等)作为光热转换药物也得到了研究者的广泛关注,但其稳定性较差,且较低的光热转换效率和光漂白现象也制约了它们在肿瘤诊疗中的应用^[22]。最近,超薄二维硼(boron, B)纳米片由于具有良好的生物相容性、体内低毒可降解性、比表面积大,可增加对药物的负载能力等优势,作为一种新型药物递送载体引起了人们极大的研究兴趣^[23]。同时,超小硫化铜(CuS)纳米颗粒具有强的近红外光吸收、优良的摩尔消光系数和高的光热转化效率^[24]。如何通过将超小 CuS 原位生长在 B 纳米片来提高 B 纳米片的光热转换效率,同时作为药物载体实现化疗与 PTT 对肿瘤进行协同治疗,值得深入探索。

本研究拟制备一种具有良好光热转化效率的 CuS 与负载的 B 纳米片纳米药物,并将其作为载体负载化疗药物阿霉素(DOX)得到一个兼具高载药量、良好光热转换性能和生物相容性的纳米药物(B-CuS-DOX),用于药物递送和协同化疗/光热治疗。该纳米药物利用了 B 纳米片和 CuS 纳米粒协同增强光热转换效率,同时实现 DOX 的高效装载及光热和 pH 双重刺激响应药物释放,从而达到良好的化疗-光热协同治疗肿瘤的效果。

1 实验方法

1.1 B-CuS 的制备

将硼粉(0.5 g)分散在 100 mL 的 *N*-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)和乙醇的混合溶剂(1:1, *V/V*)中,冰浴超声(500 W)5 h 后离心(3000 r/min)10 min。弃去沉淀物,将上清液以 12000 r/min 的速度继续离心 20 min,乙醇洗涤 3 次。接着,将产物进行热氧化处理,取 100 mg 上述制备的 B 纳米片放入陶瓷容器中,以 5 °C/min 的升温速率升温至 650 °C,在氧气氛围下加热 2 h 使 B 纳米片表面被氧化生成氧化硼(B₂O₃)。之后用上述的液相剥离法结合超声剥离得到 B 纳米片。下一步,将 CuCl₂ 溶液(50 mmol/L, 5 mL)分散在 B 纳米片分散液中,室温搅拌 2 h 后,向反应体系中滴加 Na₂S 溶液(50 mmol/L, 3 mL),继续搅拌 15 min 后转移到 80 °C 的水浴中,反应 10 min,将产物用分子量为 10 kDa 的纤维素膜透析 3 d,冷冻干燥得到 B-CuS 纳米片。

1.2 测试药物的负载及释放量

药物负载实验:将 DOX 溶液(0.1~1.0 mg/mL)与 B-CuS 分散液(1.0~5.0 mg/mL)混合,室温搅拌过夜。将混合溶液离心(10000 r/min)除去未负载的 DOX,并用 PBS 反复洗涤离心后得到 B-CuS-DOX 载药复合物。同时,收集所有上清液和洗涤液,采用 UV-Vis-NIR 测定 DOX 的吸光度并根据公式计算药物的负载量

药物负载量=(DOX 的总质量-上清液 DOX 的质量)/复合物的质量×100%

药物释放试验:将 B-CuS-DOX 分散液装入透析袋(MWCO: 3500 Da)中,分别浸入装有不同 pH(pH 5.0 或 7.4)磷酸缓冲液(PBS)的离心管中,并置于摇床中振荡(150 r/min)。激光照射试验组用 808 nm 近红外激光(0.5 W/cm²)照射 5 min。在不同时间点从离心管中取出 1 mL 液体并补充同等体积的新鲜缓冲液继续振荡。采用 UV-Vis-NIR 法测定溶液在 485 nm 处的吸光度。通过建立的药物标准曲线计算不同条件下 DOX 的累积释放量,从而得到药物 DOX 的释放曲线。

药物释放率=(释放的 DOX 质量/复合物中 DOX 的总质量)×100%

1.3 材料表征

采用 JEM-2100F 透射电子显微镜(TEM)对所得的纳米材料进行形貌观察。采用 Zeta 粒度分析仪(Nano ZS90, Malven Instrument Ltd)测定材料合成过程中各个阶段产物的粒径和 Zeta 电位。采用 X 射线

光电子能谱(XPS)对样品中各元素的化学价态进行表征。使用 UV-Vis-NIR 记录不同纳米颗粒的吸收光谱。

1.4 B-CuS 光热性能测试

将 200 μL 不同浓度(0、100、200 和 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的 B-CuS 分散液置于 EP 管中,采用 808 nm 激光($0.5 \text{ W}/\text{cm}^2$)照射 5 min,通过 Fotric-225 热红外成像仪记录材料的温度变化曲线。随后,测定不同功率密度(0.25、0.5、0.75 和 $1.0 \text{ W}/\text{cm}^2$)激光照射 B-CuS 分散液(200 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的升温曲线。此外,将样品进行多次激光“开-关”的循环照射以测定材料光热稳定性,并根据文献报道的方法计算 B-CuS 的光热转换效率(η)^[23]。

1.5 B-CuS 的细胞毒性测试

将 4T1 细胞(1×10^5 /孔)接种于 96 孔板中培养 12 h。待细胞贴壁后,加入 100 μL 含有不同浓度 B-CuS 的新鲜培养基继续孵育 24 h 或 48 h。PBS 洗涤 3 次后,采用标准的 CCK-8 法计算细胞存活率。

1.6 细胞对 B-CuS-DOX 摄取

将 4T1 细胞接种于共聚焦培养皿中,孵育 12 h 使其贴壁。实验分组: a)Control; b)Free DOX; c)B-CuS-DOX; d)B-CuS-DOX+NIR。对于 NIR 照射组,细胞与纳米材料孵育 2 h 后以激光 $0.5 \text{ W}/\text{cm}^2$ 照射 5 min 后继续培养 4 h, PBS 清洗细胞 3 次,用 4%的多聚甲醛固定细胞 30 min,采用 DAPI 染色后用激光扫描共聚焦显微镜(CLSM)观察细胞状态。

1.7 B-CuS-DOX 的化疗-PTT 协同治疗效果

细胞增殖和毒性检测: 实验分组如下: a)Control; b)B-CuS; c)Free DOX; d)B-CuS+NIR; e)B-CuS-DOX; f)B-CuS-DOX+NIR。对于 NIR 激光照射组,细胞孵育 4 h 后在 808 nm 的激光($0.5 \text{ W}/\text{cm}^2$)下照射 5 min。细胞经不同治疗方式处理后采用 CCK-8 法进行细胞增殖和毒性检测。此外,细胞经过不同治疗处理后,加入钙黄绿素-AM/PI 染色后进行 CLSM 观察。

流式细胞仪检测细胞凋亡: 4T1 细胞(5×10^5 /孔)接种在 6 孔板中培养 24 h。实验分组处理如上所述。随后,消化离心细胞, PBS 溶液洗 2 次,离心收集细胞后用流式凋亡染色试剂盒(Annexin V-FITC/PI 染液)检测细胞凋亡。

2 结果与讨论

2.1 B-CuS-DOX 的制备与表征

首先采用文献报道的超声剥离法制备 B 纳米片^[23],进一步采用原位生长的策略,在 B 纳米片的表面可

控生长超小 CuS 纳米粒,形成二维 B-CuS 纳米药物。如图 1(A,B)所示,制备的 B 纳米材料呈片状结构。B-CuS 的 TEM 照片显示 B 纳米片上存在大量 CuS 纳米粒,表明成功制备了 B-CuS。采用动态光散射粒径测试不同纳米复合物的水合粒径, B 纳米片约为 110 nm, CuS 纳米粒约为 15 nm, B-CuS 纳米粒约为 139 nm, B-CuS-DOX 水合粒径约为 152 nm(图 1(C))。此外,图 1(D,E)中 XPS 分析显示, B 纳米片两个归属于 B-B 键的低结合能峰(187.5 和 188.4 eV)。进一步,考察了所制备的 B-CuS 纳米药物在生理环境中的分散稳定性,如图 1(F)所示, B-CuS 的粒径在 15 d 内没有发生明显变化,表明其具有良好的分散稳定性。图 1(G)的 UV-Vis-NIR 光谱证明 B 纳米片在全光谱具有较好的吸收,与 CuS 结合后(1098 nm)会进一步提高 B-CuS 在近红外区域的吸收。此外, B-CuS-DOX 的光谱中出现了 DOX 的特征吸收峰(485 nm),证明 DOX 的成功负载。图 1(H)显示 B-CuS 的电位为 -11.2 mV。由于氨基的存在, DOX 负载后, B-CuS-DOX 的电动电势变为 13.2 mV,推测 DOX(带正电)是通过静电吸附的方式负载在 B-CuS(带负电)纳米片上。图 1(I)表明 B-CuS 对 DOX 的负载能力在一定药物浓度内随着 DOX 浓度的增大而增强,并具有较高的药物装载量(864 mg/g),显示了 B-CuS 对 DOX 具有良好的装载能力。

2.2 B-CuS 光热性能

进一步探讨 B-CuS 的光热转换性能,随着 808 nm 激光($0.5 \text{ W}/\text{cm}^2$)照射时间的延长,浓度为 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 B-CuS 分散液的温度逐渐升高,照射 5 min 后,溶液温度从 22.3 $^{\circ}\text{C}$ 上升到 50.4 $^{\circ}\text{C}$ 。B-CuS 具有明显的剂量、激光辐照时间和激光功率密度依赖性(图 2(A-C))。接着,通过 808 nm 激光重复辐照 B-CuS 分散水溶液 5 次,可以看到溶液的升温趋势没有明显的变化,表明所制备的 B-CuS 具有良好的光热稳定性。如图 2(D-E)所示,通过文献报道的方法^[23]计算 B-CuS 在 808 nm 激光照射下的光热转换效率(η)为 55.8%,以上结果表明所制备的 B-CuS 具有高的光热转换效率和光热稳定性。

2.3 B-CuS-DOX 体外 pH 及光热响应药物释放性能

设计具有刺激响应的药物递送系统对于化疗疗效的提高及减轻副作用具有显著意义^[24-25]。纳米药物可通过对肿瘤内部的微环境(如弱酸性、乏氧、高组织液压力等)响应或者外部装置刺激触发(超声、激光等)来完成药物在肿瘤内部的定点释放^[25]。B-CuS-DOX 到达肿瘤部位后可通过微酸环境响应性释放 DOX。如图 3 所示, B-CuS-DOX 在 pH=7.4 的 PBS 溶液中

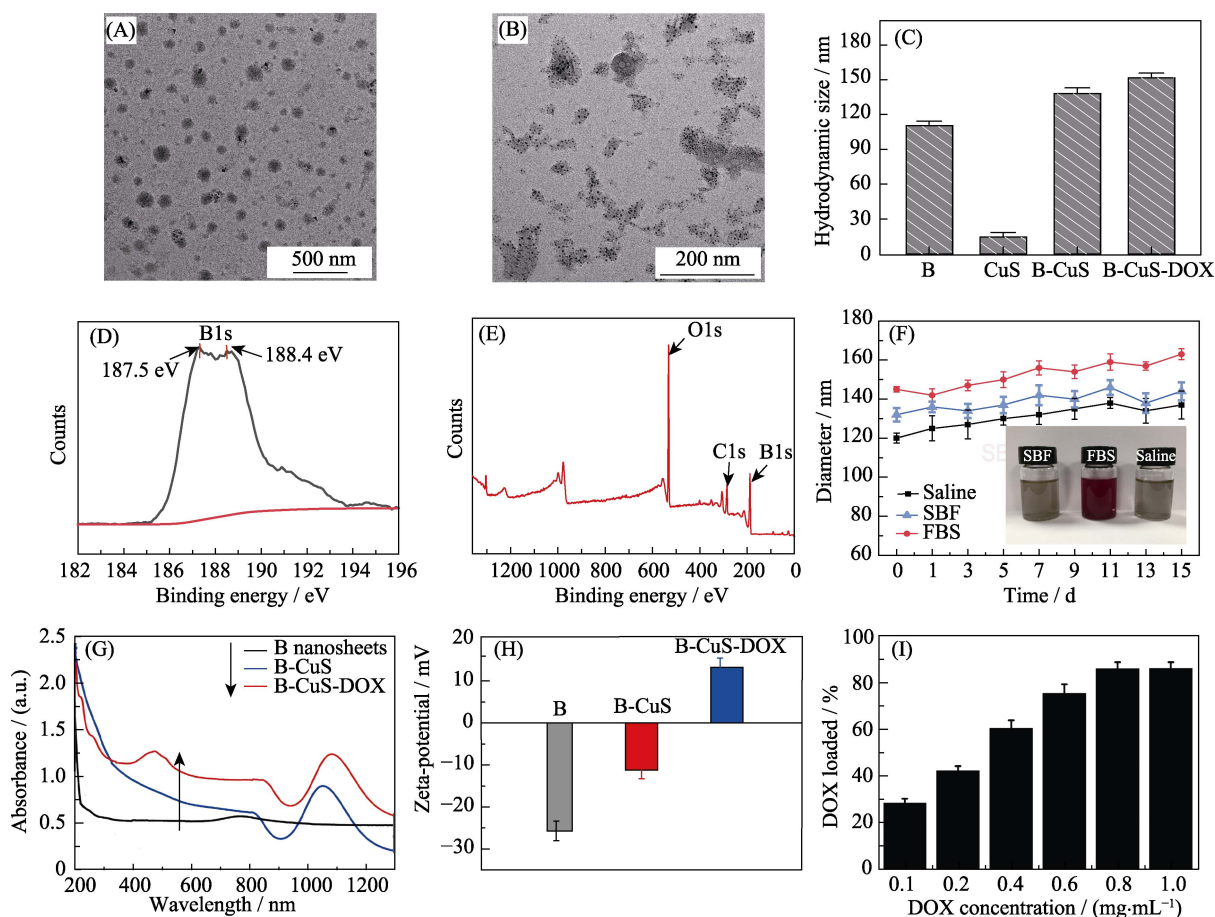


图 1 B 纳米片、B-CuS 和 B-CuS-DOX 的表征

Fig. 1 Characterization of B nanosheets, B-CuS and B-CuS-DOX TEM images of (A) B-CuS and (B) B-CuS; (C) Diameter of B-CuS-DOX; (D) XPS survey spectra of B nanosheets; (E) The selective XPS survey spectra corresponding to B1s spectra; (F) Hydrodynamic size change of B-CuS-DOX dispersed in saline, medium containing fetal bovine serum (FBS), human simulated body fluid (SBF) for 15 d; (G) UV-Vis-NIR spectra and (H) Zeta potential of B nanosheets, B-CuS and B-CuS-DOX; (I) Histogram of the relationship between DOX drug loading and DOX concentration. DOX: doxorubicin

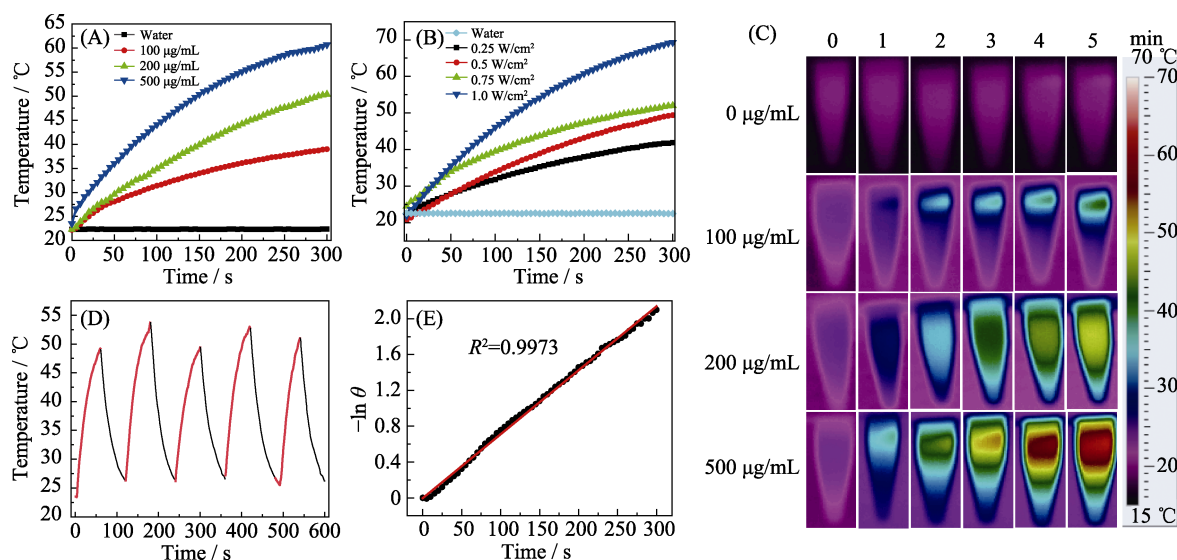


图 2 B-CuS 的光热转化性能

Fig. 2 Photothermal performance of B-CuS

(A) The temperature change of B-CuS dispersion with different concentrations within 5 min of laser irradiation with a power density of 0.5 W/cm^2 ; (B) The temperature change of B-CuS ($200 \mu\text{g/mL}$) dispersion under different laser power densities for 5 min; (C) Thermal images of B-CuS dispersions with different concentrations after irradiation within 5 min with a laser power density of 0.5 W/cm^2 ; (D) B-CuS photothermal curve under five laser "on-off" cycles; (E) The linear regression equation of the negative natural logarithm of B-CuS heating and cooling time and temperature, $\theta = \Delta T / \Delta T_{\text{max}}$

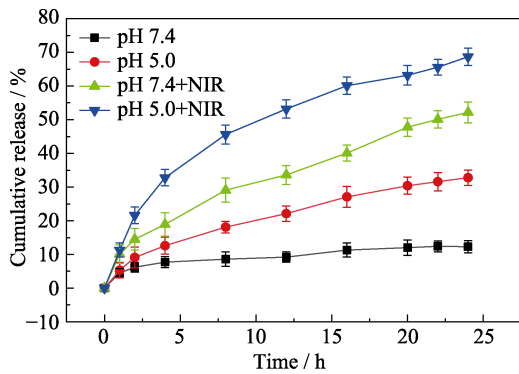


图 3 B-CuS-DOX 在不同 pH 的 PBS 溶液及在有 NIR 激光照射下的药物释放曲线

Fig. 3 Drug release curves of B-CuS-DOX in PBS solution with different pH and with or without NIR laser irradiation

孵育 24 h 后, DOX 释放率为 12.4%, 表明其在生理环境中具有良好的稳定性。而在 pH=5.0 下, DOX 释放率为 32.8%。NIR 激光照射会进一步加速 DOX 释放, 在 pH=5.0 条件下 DOX 的释放率增高到 68.6%, 说明光热会促进药物的释放, 其主要原因可能是在 NIR 激光的照射下, B-CuS 产生的热量使得 DOX 与 B-CuS 之间的作用力减弱而释放药物^[26]。以上结果证明 B-CuS-DOX 可在 pH 和光热双响应下可控释放药物, 减轻化疗的副作用。

2.4 细胞对 B-CuS-DOX 的摄取

采用 CLSM 观察 4T1 细胞对 B-CuS-DOX 的特异性摄取和细胞内药物释放行为。如图 4 所示, B-CuS-DOX 组红色荧光信号明显强于游离 DOX 组, 证明 DOX 的有效负载及细胞内的响应性释放。在 NIR 激光照射下, B-CuS-DOX 组表现出更强的荧光, 说明 NIR 引起的高热不仅可以增强细胞对纳米颗粒

的摄取, 而且可以促进 DOX 在胞内释放。这主要是因为局部温和的光热可以提高细胞膜的通透性, 从而促进了肿瘤细胞对纳米颗粒的摄取, 从而提高化疗和 PTT 效果^[27-29]。

2.5 B-CuS-DOX 的化疗-PTT 协同治疗效果

B-CuS 具有良好的光热转换性能和药物负载能力, 在化疗和 PTT 协同治疗肿瘤中有重要的作用。B-CuS-DOX 介导的化疗-PTT 协同杀死肿瘤细胞的效果存在剂量依赖性。经过不同浓度 B-CuS 处理 4T1 细胞后, 即使浓度达到 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 细胞增殖与毒性检测结果也没有发生明显的变化。图 5(A) 显示, 各组细胞存活率在 90% 以上, 说明在实验浓度范围内, B-CuS 具有良好的细胞相容性。图 5(B) 结果表明, 化疗(B-CuS-DOX)和光热治疗(B-CuS+NIR)联合治疗效率根据公式^[30]计算为 56%, 高于单一化疗组(癌细胞死亡率: 37.7%)和单一光热治疗组(癌细胞死亡率: 29.3%), 但低于 B-CuS-DOX+NIR 组对 4T1 细胞的杀伤效果(癌细胞死亡率: 77.8%), 说明化疗和 PTT 协同可产生最佳的癌细胞杀伤效果(图 5(C))。此外, 通过钙黄绿素-AM 和 PI 双染色评价不同治疗方式效果(图 6), 与单纯治疗组(化疗组或 PTT 组)相比, 协同治疗组(B-CuS-DOX+NIR)显示出了大量的红色荧光信号(红色荧光代表肿瘤细胞死亡), 进一步直观证明其显著的化疗与 PTT 协同治疗效果。

2.6 流式细胞仪检测细胞凋亡

进一步采用流式细胞仪检测不同处理方式诱导肿瘤细胞凋亡的效果。如图 7 所示, 对照组和 B-CuS 组细胞凋亡率分别为 7.02%、10.29%; 与单独 DOX

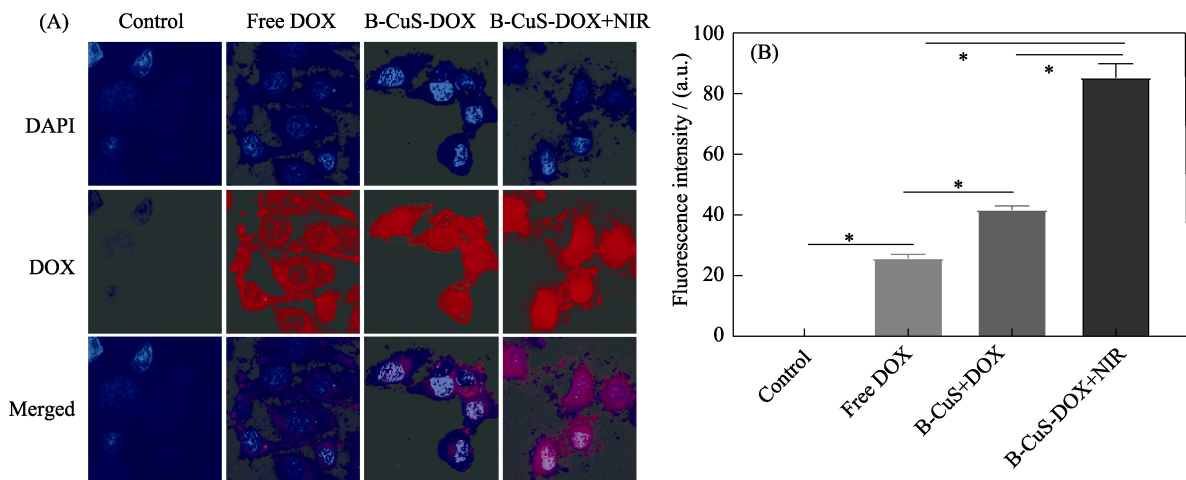


图 4 B-CuS-DOX 的细胞摄取行为

Fig. 4 *In vitro* cellular uptake of B-CuS-DOX

(A) CLSM images of 4T1 cells treated with free DOX and B-CuS-DOX with or without laser irradiation; (B) Quantitative analysis of fluorescence intensity of DOX uptake by 4T1 cells in each treatment. Scale bar: 15 μm ; *: $p < 0.05$. DOX: doxorubicin

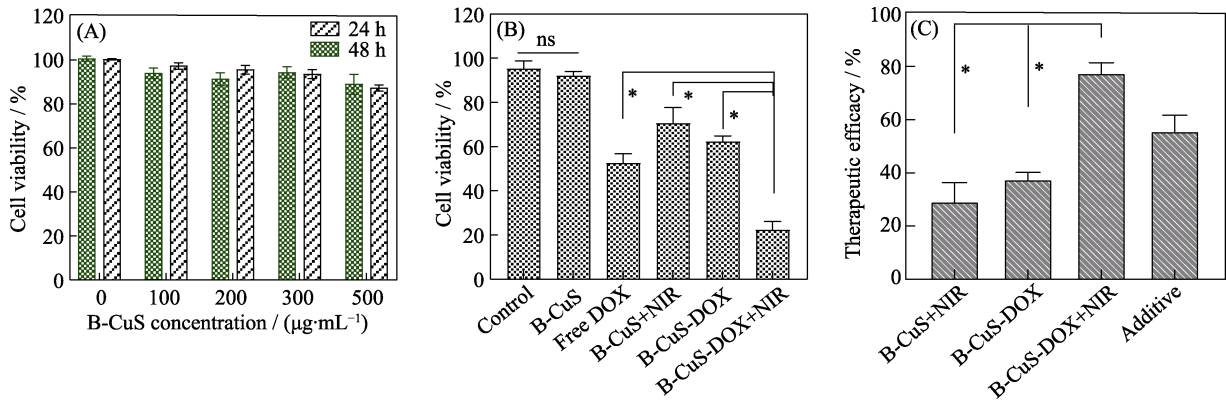


图 5 B-CuS-DOX 对细胞的化疗-PTT 协同治疗效果评价

Fig. 5 Evaluation of B-CuS-DOX on cell chemotherapy-PTT synergistic therapy (DOX: doxorubicin)

(A) Cell survival rate of 4T1 cells incubated with different concentrations of B-CuS for 24 and 48 h; (B) Cell survival rate of 4T1 cells treated with different experimental groups; (C) Therapeutic efficacy of PTT, chemotherapy, chemo-photothermal synergistic therapy and additive therapy. *: $p < 0.05$

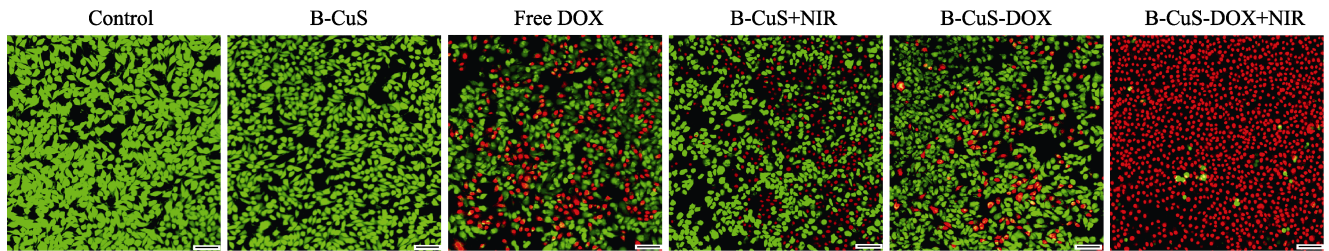


图 6 4T1 细胞存活(calcein-AM 染色, 绿色荧光)和死亡(PI 双染色, 红色荧光)的荧光显微照片

Fig. 6 Observation of 4T1 cells stained with calcein AM and PI under confocal microscope (scale: 50 μm). DOX: doxorubicin

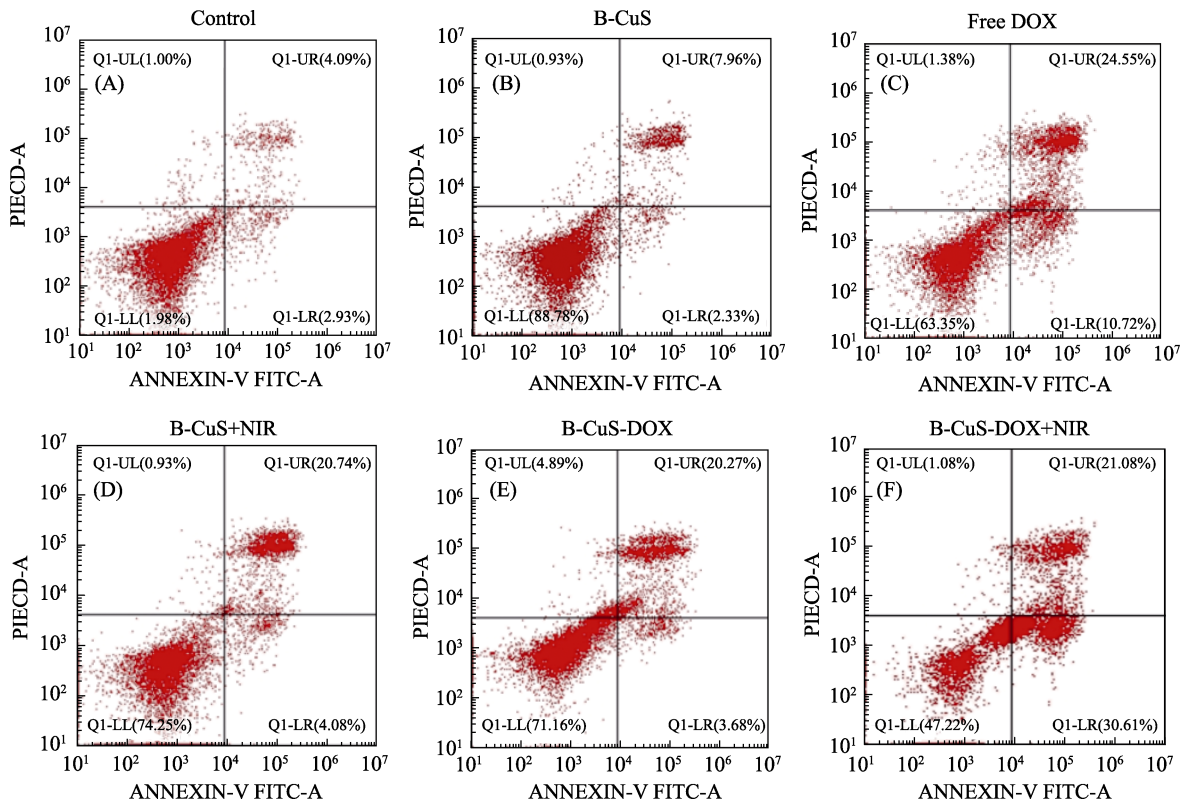


图 7 流式细胞仪检测 4T1 细胞经不同治疗方式处理后的细胞凋亡结果

Fig. 7 Detection of apoptosis of 4T1 cells after different treatments by flow cytometry (DOX: doxorubicin)

组 (35.27%)、B-CuS-DOX 组 (23.95%) 及 B-CuS+NIR (24.82%) 的细胞凋亡率相比, 协同治疗组(B-CuS-

DOX+NIR)表现出更强的肿瘤细胞杀伤效果(51.69%), 进一步证实其显著的杀伤效果。综上所述, B-CuS-DOX

可以实现良好的化疗-PTT 协同治疗肿瘤的效果。

3 结论

本研究基于二维 B 纳米片制备了一种智能型的 B-CuS-DOX 纳米药物。该纳米药物通过引入 CuS 提高了 B 纳米片的光热转化效率, 同时进一步增强了化疗效果。B-CuS-DOX 具有 pH 和光热双重刺激响应 DOX 释放行为, 且实现了光热协同化疗高效杀死肿瘤细胞。本工作构建的 B-CuS-DOX 纳米药物可以作为一种智能型的化疗-PTT 平台用于肿瘤的高效治疗。此研究为构建新型基于二维纳米片的刺激响应性药物递送系统提供了思路。

参考文献:

- [1] FU F F, WU Y L, ZHU J Y, *et al.* Multifunctional lactobionic acid-modified dendrimers for targeted drug delivery to liver cancer cells: investigating the role played by PEG spacer. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, **6(18)**: 16416–16425.
- [2] SCHILLER J H, HARRINGTON D, BELANI C P, *et al.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2002, **346(2)**: 92–98.
- [3] SHAO T P, WEN J, ZHANG Q, *et al.* NIR photo-responsive drug delivery and synergistic chemo-photothermal therapy by monodispersed MoS₂ nanosheets wrapped periodic mesoporous organosilicas. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, **4(47)**: 1–26.
- [4] GOLDMAN B. Multidrug resistance: can new drugs help chemotherapy score against cancer? *J. Natl. Cancer I*, 2003, **95(4)**: 255–257.
- [5] KANG H, TRONDOLI A C, ZHU G, *et al.* Near-infrared light-responsive core-shell nanogels for targeted drug delivery. *ACS Nano*, 2011, **5(6)**: 5094–5099.
- [6] CHEN Q, LIANG C, WANG C, *et al.* An imagable and photothermal ‘abraxane-like’ nanodrug for combination cancer therapy to treat subcutaneous and metastatic breast tumors. *Advanced Materials*, 2015, **27(5)**: 903–910.
- [7] LI Z L, FAN X L, LIU J, *et al.* Mesoporous silica-coated bismuth nanohybrids as a new platform for photoacoustic/computed tomography imaging and synergistic chemo-photothermal therapy. *Nanomedicine*, 2018, **13(18)**: 2283–2300.
- [8] GAO J B, WANG F, WANG S H, *et al.* Hyperthermia-triggered on-demand biomimetic nanocarriers for synergetic photothermal and chemotherapy. *Advanced Science*, 2020, **7(11)**: 1903642.
- [9] ZOU Y, LI M L, XIONG T, *et al.* A single molecule drug targeting photosensitizer for enhanced breast cancer photothermal therapy. *Small*, 2020, **16(18)**: 1907677.
- [10] SUN H, CHANG R, ZOU Q, *et al.* Supramolecular protein nanodrugs with coordination and heating-enhanced photothermal effects for antitumor therapy. *Small*, 2019, **15(52)**: 1905326.
- [11] ZHANG Q H, GUO Q B, CHEN Q, *et al.* Highly efficient 2D NIR-II photothermal agent with Fenton catalytic activity for cancer synergistic photothermal-chemodynamic therapy. *Advanced Science*, 2020, **7(7)**: 1902576.
- [12] WENG Y Z W, GUAN S Y, LI W, *et al.* Defective porous carbon polyhedra decorated with copper nanoparticles for enhanced NIR-driven photothermal cancer therapy. *Small*, 2019, **16(1)**: 1905184.
- [13] MU X, LU Y, WU F, *et al.* Supramolecular nanodiscs self-assembled from non-ionic heptamethine cyanine for imaging-guided cancer photothermal therapy. *Advanced Materials*, 2020, **32(2)**: 1906711.
- [14] SARAH P. S, SCOTT M. T, XIE L M, *et al.* Photothermally enhanced drug delivery by ultrasmall multifunctional Fe-Co/graphitic shell nanocrystals. *ACS Nano*, 2011, **5(2)**: 1505–1512.
- [15] 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. *ACS Nano*, 2013, **7(3)**: 2056–2067.
- [16] XIA Y N, LI W Y, COBLEY C M, *et al.* Gold nanocages: from synthesis to theranostic applications. *Accounts of Chemical Research*, 2011, **44(10)**: 914–924.
- [17] SKRABALAK S E, CHEN J, SUN Y, *et al.* Gold nanocages: synthesis, properties, and applications. *Accounts Chem. Res.*, 2008, **40(14)**: 1587–1595.
- [18] HUANG X H, EI-SAYED M A. Gold nanoparticles: optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy. *Journal of Advanced Research*, 2010, **1(1)**: 13–28.
- [19] LIU Z, ROBINSON J T, SUN X, *et al.* PEGylated nano-graphene oxide for delivery of water insoluble cancer drugs. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, **130(33)**: 10876–10877.
- [20] LIU X, TAO H, YANG K, *et al.* Optimization of surface chemistry on single-walled carbon nanotubes for *in vivo* photothermal ablation of tumors. *Biomaterials*, 2011, **32(1)**: 144–151.
- [21] CHEN Q, LIANG C, WANG X, *et al.* An albumin-based theranostic nano-agent for dual-modal imaging guided photothermal therapy to inhibit lymphatic metastasis of cancer post-surgery. *Biomaterials*, 2014, **35(34)**: 9355–9362.
- [22] 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. *Advanced Functional Materials*, 2013, **23(47)**: 5893–5902.
- [23] JI X Y, KONG N, WANG J Q, *et al.* A novel top-down synthesis of ultrathin 2D boron nanosheets for multimodal imaging-guided cancer therapy. *Advanced Materials*, 2018, **30(31)**: 1803031–1–11.
- [24] YANG J, DAI D, LOU X, *et al.* Supramolecular nanomaterials based on hollow mesoporous drug carriers and macrocycle-capped CuS nanogates for synergistic chemo-photothermal therapy. *Theranostics*, 2020, **10(2)**: 615–629.
- [25] FENG L Z, DONG Z L, LIU Z, *et al.* The acidic tumor microenvironment: a target for smart cancer nano-theranostics. *National Science Review*, 2018, **5(2)**: 269–286.
- [26] ZHANG X Y, WU J R, WILLIAMS G R, *et al.* Dual-responsive molybdenum disulfide/copper sulfide-based delivery systems for enhanced chemo-photothermal therapy. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2018, **539**: 433–441.
- [27] KANG H, TRONDOLI A C, ZHU G, *et al.* Near-infrared light-responsive core-shell nanogels for targeted drug delivery. *ACS Nano*, 2011, **5(6)**: 5094–5099.
- [28] ZHENG M, YUE C, MA Y, *et al.* Single-step assembly of DOX/ICG loaded lipid-polymer nanoparticles for highly effective chemo-photothermal combination therapy. *ACS Nano*, 2013, **7(3)**: 2056–2067.
- [29] LIU J J, WANG C, WANG X J, *et al.* Mesoporous silica coated single-walled carbon nanotubes as a multifunctional light-responsive platform for cancer combination therapy. *Advanced Functional Materials*, 2015, **25(3)**: 384–392.
- [30] CAI X J, JIA X Q, CHEN H R, *et al.* A versatile nanotheranostic agent for efficient dual-mode imaging guided synergistic chemo-thermal tumor therapy. *Advanced Functional Materials*, 2015, **25(17)**: 2520–2529.