

基于高分子材料的有机/无机纳米杂合体递药系统的抗肿瘤治疗研究进展

梁晓阳, 王思宇, 周岳, 李雯, 李楠*

(天津大学药物科学与技术学院 天津市现代药物传递及功能高效化重点实验室, 天津 300072)

[摘要] 基于高分子材料的有机/无机纳米杂合体递药系统,是将有机高分子材料与无机纳米粒子制备成用于药物递送的纳米杂合体,具有易修饰、高靶向性、良好的稳定性与生物相容性等优点。有机/无机纳米杂合体以突出的协同治疗效果备受瞩目,其在诊疗一体化中的应用为抗肿瘤治疗提供了新思路和新方法。对有机/无机纳米杂合体的构建策略及应用进行综述,并讨论其用于抗肿瘤治疗的趋势和挑战,为有机/无机纳米杂合体的进一步应用提供参考。

[关键词] 高分子材料;有机/无机纳米杂合体;药物递送体系;抗肿瘤治疗

[中图分类号] R730.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2022) 07-0512-07

Research Progress of Organic/Inorganic Nanohybrids Drug Delivery System Based on Polymer Materials for Anti-tumor Therapy

LIANG Xiaoyang, WANG Siyu, ZHOU Yue, LI Wen, LI Nan

(Tianjin Key Laboratory for Modern Drug Delivery & High Efficiency, School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

[Abstract] Organic/inorganic nanohybrids drug delivery system based on polymer materials is a kind of nanohybrid prepared from organic polymer materials and inorganic nanoparticles for drug delivery, which show various advantages such as easy modifiability, high targetability, remarkable stability and good biocompatibility. The organic/inorganic nanohybrids have attracted much attention for their outstanding synergistic therapeutic effects, and their application in the integration of diagnosis and therapy provides new ideas and methods for anti-tumor therapy. This article reviews the preparation strategies and applications of organic/inorganic nanohybrids, and discusses their advantages and challenges in anti-tumor therapy, so as to provide reference for further application of organic/inorganic nanohybrids.

[Key words] polymer material; organic/inorganic nanohybrids; drug delivery system; anti-tumor therapy

长期以来,癌症以其居高不下的发病率及不断增多的类型成为严重危害人类健康的疾病之一^[1-3]。传统的治疗方式如手术、化疗、放疗等,多会面临肿瘤组织切除不净、多药耐药、毒副作用及差异性大等问题,从而导致治疗失败或复发,给患者和社会带来极大的经济负担^[4]。因此,开发新型肿瘤治疗方式成为现阶段基础医学以及药学等相关领域的一项重要任务。近年来,生物纳米材料凭借自身独特的给药优势及在肿瘤治疗领域的应用潜力受到业内极大关注^[5-6]。

基于高分子材料的有机/无机纳米杂合体是指有机高分子材料与无机纳米粒子通过一定的方法制备得到的具有特殊功能的纳米级别杂合体。在杂合的过程中,两相界面间会存在某些相互作用力如静电作用、氢键等,因此杂合体兼具了有机高分子材料和无机纳米粒子的优势,如良好的稳定性、相对较高的安全性以及环境智能响应释药等。此外,我们还可通过调节有机/无机组分配比实现纳米杂合体形貌、尺寸以及功能等多方面的选择性调控,突破单组分在应用过程中面临的诸多局限^[7-8]。因此,我们期望通过合理的设计并采用有效的方法或策略制备有机/无机纳米杂合体,使其呈现协同作用,实现多功能联合,克服当前肿瘤治疗的不足,拓展其在生物医学领域的应用。

接受日期: 2022-04-22

* 通信作者: 李楠, 副教授;

研究方向: 药物传递系统的构建及应用;

Tel: 022-27404986; E-mail: linan1985@tju.edu.cn

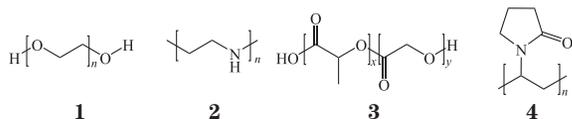
本文综述了近年来基于高分子材料的有机/无机纳米杂合体用于肿瘤治疗的研究进展: 简介有机/无机纳米杂合体的组成成分及特点, 总结常用的制备方法, 为纳米杂合体的合理设计提供参考和借鉴; 重点介绍了纳米杂合体在肿瘤治疗领域的应用进展, 并讨论纳米杂合体面临的挑战及未来研究的发展方向。

1 有机/无机纳米杂合体的构建

有机/无机纳米杂合体在结构和功能上并不只是单纯的加和, 更重要的是在保证形成杂合体的基础上如何最大限度地发挥协同作用, 因此在构建杂合体之前需要对各组分的类别、作用及功能有详尽的了解, 然后根据杂合体的功能进行有机组分、无机组分以及构建方法的筛选与确定。以下将主要介绍有机与无机组分的基本信息及构建策略。

1.1 有机组分

有机组分主要是指以高分子材料为主的高聚物, 具有结构多样、刺激响应、可修饰等特点, 因此在应用过程中可根据肿瘤组织微环境的特点如 pH、温度、酶等进行合理选择和设计, 在将药物高效递送至肿瘤部位的基础上实现响应释放, 提高药物的生物利用度。常见的基于高分子材料的有机组分主要有聚乙二醇 (PEG, **1**)^[9]、聚乙烯亚胺 (PEI, **2**)^[10]、聚乳酸羟基乙酸 (PLGA, **3**)^[11]、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP, **4**)^[12] 等。



1.2 无机组分

无机组分主要是指尺寸介于 1~100 nm 间的无机纳米粒子。其具有体积效应、尺寸效应、表面效应等特点, 因此赋予了自身光学、磁性、酶活性等功能。相关功能的深入研究, 极大拓宽了其在生物医学领域的应用。常见的无机纳米粒子主要有二氧化硅^[13-14]、金^[15-16]、铜^[17] 等。此外, 李楠课题组构建了一系列不同形貌及功能的无机纳米粒子, 如金纳米摇铃^[18]、介孔二氧化硅棒^[19]、金银空心三角^[20]、金铜截角八面体^[21]、金纳米星^[22]、钡纳米二阶魔方^[23] 等 (见图 1)。



图 1 不同形貌的无机纳米粒子^[18-23]

Figure 1 Inorganic nanoparticles with different morphologies

1.3 纳米杂合体的构建策略

随着对有机/无机纳米杂合体的研究逐步深入, 纳米杂合体越来越向多元化发展, 科研人员对其制备方法的研究也更加系统。目前有机/无机纳米杂合体的制备方法主要包括“一锅”法、包裹法、原位聚合、自组装法、溶胶-凝胶法、共沉淀法等^[24-28]。本文主要介绍常用的几种典型制备方法。

1.3.1 “一锅”法 “一锅法”通常是指无机组分在有机组分的存在下, 通过一步反应直接形成纳米杂合体的过程。“一锅法”作为构建有机/无机纳米杂合体中最简单有效的一种方法, 被广泛应用于纳米杂合体的制备。其中以 PEG 化的纳米杂合体最为常见。Liu 等^[29] 以二硫化钼纳米点水溶液为基础体系, 依次向上述溶液中加入十六烷基三甲基溴化铵 (CTAB)、氢氧化钠、硅酸乙酯 (TEOS)、乙酸乙酯、聚乙二醇硅烷, 通过一步反应制备了 PEG 化的二硫化钼 (MoS₂)@二氧化硅 (SiO₂) 纳米杂合体, 随后又将铝酞菁 (aluminum phthalocyanine, AlPc) 和壳聚糖 (chitosan, CS) 负载至上述载体中, 得到了用于光热、光动力联合治疗的纳米杂合体 (AlPc-MoS₂@SiO₂-CS)。体内外实验证明, 该纳米杂合体既可实现抗肿瘤治疗又兼具光热、光声及电子计算机断层扫描 (CT) 成像等功能。

1.3.2 包裹法 包裹法是指通过非共价键的相互作用将高分子材料与无机纳米粒子进行复合进而构建纳米杂合体。如 Kang 等^[30] 首先在油胺和油酸体系中分别制备了硫化铋 (CBS) 纳米粒子和钠钆氟 (DC)

纳米粒子, 并采用挥发自组装对其表面修饰 PVP, 随后将硝酸锌的甲醇溶液加入到上述混合体系中静置得到沸石咪唑骨架 (ZIF-8) 包覆的二元杂合体, 离心收集后, 浸入到盐酸阿霉素 (DOX) 的甲醇溶液中, 避光反应后得到 CBS&DC-ZIF-8@DOX 的三元纳米杂合体。通过该方法制备的多元纳米杂合体突破了 ZIF-8 包覆单一无机纳米粒子的局限。此外, Yang 等^[31] 以介孔二氧化硅 (MSNR) 为模板, 通过与 (3-巯基丙基) 三甲氧基硅烷 (MPTMS) 反应引入巯基, 形成 MSNR-SH, 在表面包裹 MoS₂ 后利用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (EDC) 和羟基硫代琥珀酰亚胺 (NHS) 活化的作用, 通过化学反应引入人血清白蛋白 (HSA) 和光敏剂二氢卟吩 (Ce6), 成功构建了可用于成像引导的光热、光动力联合治疗的纳米杂合体 (MSNR@MoS₂-HSA/Ce6)。

1.3.3 原位聚合法 原位聚合法是指将高分子材料与无机纳米粒子混合均匀后, 在一定条件下引发单体聚合反应形成纳米杂合体。如 Yu 等^[32] 将丙烯酰胺小分子单体和磷酸钙离子寡聚体分别作为有机和无机前驱体, 以亚甲基双丙烯酸酯为交联剂, 硫酸铵和四甲基乙二胺为引发剂, 通过自由基聚合、寡聚体聚合的作用实现两相间的共聚交联, 获得新型纳米杂合体。通过该方法制得的纳米杂合体在力学性能上得到了显著的提升, 充分体现有机/无机纳米杂合体的结构性能优势。此外, Cheng 等^[33] 首先通过多元醇还原的方法制备了氧化钆 (Gd₂O₃) 纳米颗粒, 随后将引发剂吡咯加入 Gd₂O₃ 的聚乙烯醇与十二烷基苯磺酸钠的混合溶液, 引发聚合反应, 制备了聚吡咯 (PPy) 的 Gd₂O₃ 纳米杂合体 (Gd₂O₃@PPy), 并在表面进一步修饰透明质酸 (HA) 和铝酞菁 (AlPc), 得到 Gd₂O₃@PPy/AlPc-HA, 体内外实验结果表明, 该纳米杂合体可用于成像引导的光热、光动力联合的抗肿瘤治疗。

2 有机/无机纳米杂合体在肿瘤治疗中的应用

2.1 光热/化学协同疗法

与正常组织不同, 肿瘤组织的血管丰富且不易散热, 导致其组织耐热性较差。针对这一特性, 科

研人员利用光热局部升温消融肿瘤细胞的原理进行相关治疗, 但其存在一些局限性, 如损伤正常细胞、单一疗法效率较低等, 限制了在肿瘤治疗中的应用。Liu 等^[34] 将无机金纳米颗粒原位修饰在氧化石墨烯表面, 为实现良好的生物相容性、靶向性及化疗协同作用, 继续在其表面修饰 PEG 及靶向适体 DNA-AS1411, 并负载抗肿瘤药物 DOX。研究表明, 该纳米杂合体表现出了良好的光热转换能力和稳定性且具有一定的靶向性, 可实现杀伤肿瘤细胞的效果。同时, 课题组在荷瘤小鼠模型中证明了纳米杂合体的体内光热/化学协同抗肿瘤作用。此外, Wu 等^[35] 合成了掺杂二硫键的中空介孔硅, 并将全氟戊烷 (PFP) 与近红外染料 ICG 同时负载至介孔中, 然后利用二硫键将紫杉醇前药作为封孔剂接枝在孔道外, 形成纳米杂合体。实验结果表明, 该纳米杂合体具有良好的光热转换性能及光热稳定性, 在近红外光照射下, PFP 发生气化, 实现超声成像介导的协同治疗。更重要的是, 其生物响应性降解行为使纳米颗粒的长期毒性问题得到缓解, 有助于未来在临床研究中应用。

2.2 放射/化学协同疗法

目前, 放疗和化疗是临床上治疗肿瘤最常用的方法, 但较大的辐射剂量和化疗药物的毒性在一定程度上对患者的健康产生了危害。因此, 开发高效低毒的多功能放化疗纳米药物对于解决临床上未被满足的需求具有重大意义。如前所述, Kang 等^[30] 构建的 CBS&DC-ZIF-8@DOX 纳米杂合体可用于肿瘤的放射/化学协同治疗。研究表明, ZIF8 具备的 pH 响应分解特性可使二元粒子及药物分子在肿瘤部位有效释放。在荷瘤小鼠模型中进行的实验显示, 相比单一放疗或化疗, 中等剂量的纳米杂合体 (20 mg·kg⁻¹, 负载质量分数为 2.0% 的 DOX) 在 X 射线照射下可实现高抑瘤率 (87.6%) 的协同放化疗效果。这项研究不仅强调了 ZIF 框架可封装多种不同成分的能力, 同时也为实现肿瘤的高效放射与化学治疗提供了一种可借鉴的思路和方法。

2.3 催化疗法

无机纳米粒子由于尺寸小、比表面积大、表面原子配位不全等导致表面的活性位置增加, 从而具备了催化剂的基本条件。这种催化剂最大的特征是可以

进行修饰,并通过制备成特殊形貌从而实现催化调控。

催化疗法通常利用芬顿(Fenton)试剂通过催化瘤内化学反应产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)等方式实现癌症特异性治疗。如Guo等^[36]通过包裹法制备了具有双硫键和聚丙烯酸外壳层的介孔二氧化硅,然后装载金属离子螯合剂,最终形成三重功能化的纳米杂体。该纳米杂体不仅可以消耗谷胱甘肽(GSH)和使铜-锌超氧化物歧化酶失活,还能通过芬顿反应产生ROS,从而打破癌细胞的自我保护机制,发挥高效抗肿瘤作用。此外,Li等^[21]制备了一种可生物还原和生物破碎的截角八面体氧化亚铜(Cu_2O)作为芬顿纳米催化剂用于肿瘤治疗。当金纳米颗粒包覆在 Cu_2O 表面后,Cu(I)在氯金酸中 H^+ 的存在下发生歧化反应转

化为稳定的Cu(II),解决了体外的不稳定性。当被肿瘤细胞摄取后,一方面,由于截角八面体的特殊暴露表面和形态,Cu(II)可引发类芬顿反应,实现GSH消耗增强的化学动力学治疗;另一方面外源性近红外光诱导肿瘤部位产生的光热作用也可显著提高羟基自由基($\cdot\text{OH}$)的生成效率,从而实现CDT的双重增强效果。同时通过使用三苯基膦(TPP)进行表面修饰,可将芬顿纳米催化剂定位于肿瘤线粒体部位,通过破坏氧化还原稳态,诱导细胞凋亡通路的发生。更重要的是,在过表达GSH的酸性肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)下,截角的八面体骨架可以最终破碎成小尺寸的纳米颗粒,从而避免纳米载体在体内的蓄积(见图2)。相关研究有望进一步拓宽催化疗法的发展。

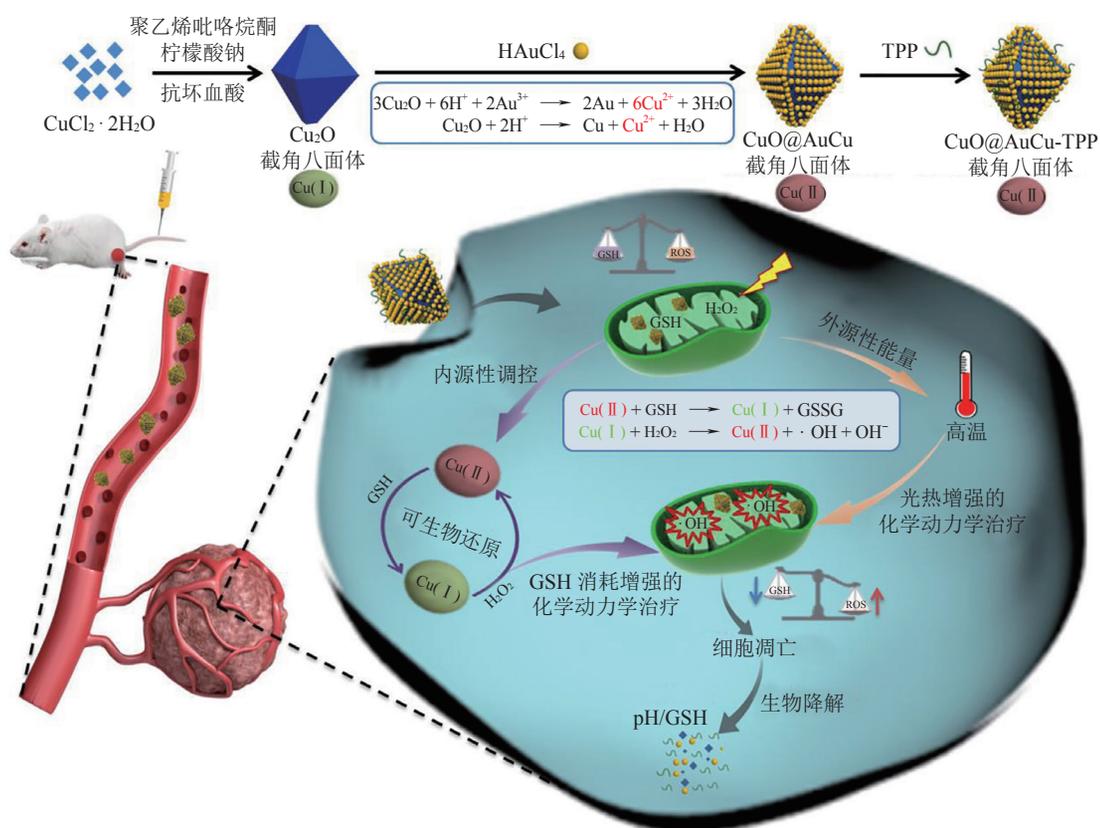


图2 CuO@AuCu-TPP 截角八面体合成及治疗机制示意图^[21]

Figure 2 Schematic diagram of the preparation procedure and therapeutic mechanism of the CuO@AuCu-TPP truncated octahedron

2.4 免疫疗法

免疫疗法是一种有前景的肿瘤治疗策略,它不仅可以从根除原发性肿瘤,还可以刺激机体的免疫系

统,抑制肿瘤转移和复发。然而,肿瘤免疫抑制性微环境极大地限制了纳米粒子在肿瘤免疫治疗中的抗肿瘤免疫反应。Xu等^[37]通过优化纳米颗粒的组

成和形态, 构建了一种摇铃结构的有机/无机纳米杂合体 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{C}/\text{MnO}_2\text{-PGEA}$, 该纳米杂合体的内在免疫调节作用可将巨噬细胞重编程为抗肿瘤的 M1 表型并诱导树突状细胞成熟, 从而调节免疫抑制性 TME。同时, 利用自身的化学、磁性和光学特性还能够实现精确的 T1-T2 双模态核磁成像, 并通过充分暴露的 Fe_3O_4 核和 MnO_2 壳层来增强 CDT 和协同肿瘤治疗诱导的免疫原性细胞死亡。体内动物实验

结果表明其可显著抑制原发性和远端肿瘤的生长。此外, Song 等^[38] 基于高光热转化效率的硒化铋纳米笼 (Bi_2Se_3 NC), 构建了一种高效的纳米杂合体 Bi_2Se_3 NC/R848-PEG。体内外实验结果表明, 该杂合体联合肿瘤光热-免疫治疗, 在消除原位肿瘤的同时, 产生强烈的免疫记忆效应, 有效抑制肿瘤转移和复发, 为基于纳米杂合体的免疫疗法提供了思路和方法 (见图 3)。

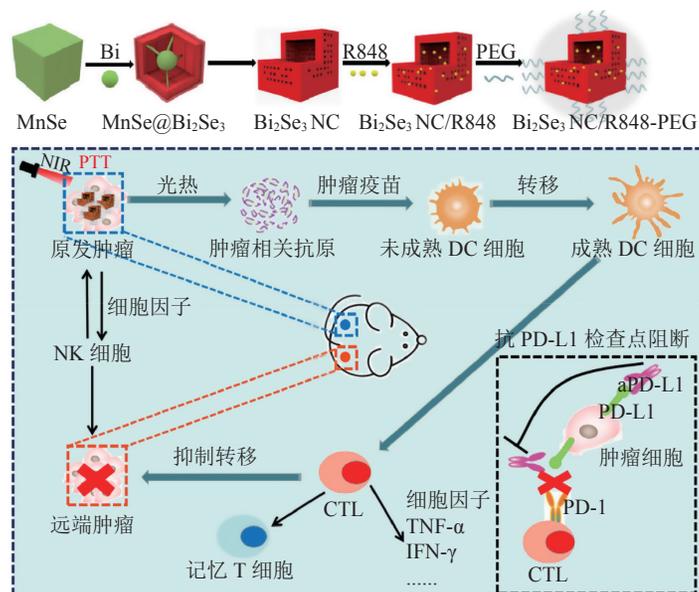


图 3 Bi_2Se_3 NC-PEG/R848 的合成及治疗机制示意图^[38]

Figure 3 Schematic diagram of preparation procedure and therapeutic mechanism of the Bi_2Se_3 NC-PEG/R848

2.5 诊疗一体化

通过对纳米载体的合理设计和制备, 将临床上诊断和治疗 2 个相互独立的过程 / 功能集成于一个纳米杂合体, 即构成了诊疗一体化纳米平台, 其具有实时、精确诊断病情及同步治疗的特点, 而且在治疗过程中能够监控疗效并随时调整给药方案, 有利于达到最佳治疗效果, 并减少毒副作用。近年来, 各种成像方法与化疗、热疗、光动力学治疗等手段有效结合后构建的多功能纳米杂合体, 提高了对恶性肿瘤的识别能力, 同时有效提高综合治疗的效果, 因而受到了研究人员的广泛关注并成为研究热点^[39-40]。Liu 等^[41] 以组装的海藻酸钠胶束为模板, 利用生物矿化法制备了尺寸和形貌可调的海藻酸钠-碳酸钙纳米颗粒。随后, 利用聚多巴胺包覆层将阳离子聚合物修饰到一维海藻酸钠-碳酸钙纳米颗粒的

表面, 进而引入温和光热性质和基因递送功能。在该纳米杂合体中, 阳离子聚合物可用于基因转染, 而聚多巴胺赋予了载体温和光热性能和光声成像能力。实验结果表明, 在低功率密度的近红外光照射下, 其不仅可以通过超声/光声双模式成像实现对肿瘤治疗过程的监测, 还可通过降解进一步促进基因释放, 提高基因转染效率。这种多模式治疗系统的提出为肿瘤以及其他疾病的治疗提供了新的治疗策略和思路。此外, 前文所述 Yang 等^[31] 成功构建的 $\text{MSNR}@\text{MoS}_2\text{-HSA}/\text{Ce6}$ 纳米杂合体被用于肿瘤治疗, 体内外实验结果表明, 其在光照刺激下可在肿瘤部位发挥光热效果同时产生大量活性氧分子, 杀死肿瘤细胞; 同时还实现了肿瘤区域的荧光成像/多光谱光声层析成像/CT 成像引导的光热、光动力联合治疗, 为诊疗一体化提供了新的思路。

3 结语与展望

近年来,随着纳米技术的迅速发展,通过有机高分子材料与无机纳米粒子制备的有机/无机纳米杂合体递药系统具有良好的可修饰性、功能性以及较长的体内循环时间等优点,在肿瘤治疗方面显示了巨大的应用前景。然而,目前相关研究仍处于相对基础阶段,在发展过程中通常会面临诸多难题。

其中,如何通过合理设计开发出制备方法简单、性能优异的纳米杂合体是我们需要着重关注的一大问题。此外,由于纳米杂合体成分多元化,其临床转化率低,严重制约了该纳米递药系统的发展。因此,开发简单高效的纳米杂合体并拓展其临床应用,对基于高分子材料的有机/无机纳米杂合体的未来发展具有重要的指导意义。

[参考文献]

- [1] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, *et al.* Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, *et al.* Cancer Statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [3] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [4] Dos Santos A F, De Almeida D R Q, Terra L F, *et al.* Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review[J]. *J Cancer Metastasis Treat*, 2019, 5: 25-44.
- [5] Siamof C M, Goel S, Cai W. Moving beyond the pillars of cancer treatment: perspectives from nanotechnology[J]. *Front Chem*, 2020, 8: 598100. DOI:10.3389/fchem.2020.598100.
- [6] Debela D T, Muzazu S G, Heraro K D, *et al.* New approaches and procedures for cancer treatment: current perspectives[J]. *SAGE Open Med*, 2021, 9: 1-10.
- [7] Choi G, Rejinold N S, Piao H, *et al.* Inorganic-inorganic nanohybrids for drug delivery, imaging and photo-therapy: recent developments and future scope[J]. *Chem Sci*, 2021, 12(14): 5044-5063.
- [8] Liang C, Zhang X, Wang Z, *et al.* Organic/inorganic nanohybrids rejuvenate photodynamic cancer therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(22): 4748-4763.
- [9] Shi L, Zhang J, Zhao M, *et al.* Effects of polyethylene glycol on the surface of nanoparticles for targeted drug delivery[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(24): 10748-10764.
- [10] Cho T J, Gorham J M, Pettibone J M, *et al.* Parallel multi-parameter study of PEI-functionalized gold nanoparticle synthesis for bio-medical applications: part 1-a critical assessment of methodology, properties, and stability[J]. *J Nanopart Res*, 2019, 21(8): 188-191.
- [11] El-Hammadi M M, Arias J L. Recent advances in the surface functionalization of PLGA-based nanomedicines[J]. *Nanomaterials*, 2022, 12(12): 354-387.
- [12] Park Y, Gupta P K, Tran V K, *et al.* PVP-stabilized PtRu nanozymes with peroxidase-like activity and its application for colorimetric and fluorometric glucose detection[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 204: 111783-111790.
- [13] Yang Y, Zhang M, Song H, *et al.* Silica-based nanoparticles for biomedical applications: from nanocarriers to biomodulators[J]. *Acc Chem Res*, 2020, 53(8): 1545-1556.
- [14] Ilhan-Ayisigi E, Yesil-Celiktas O. Silica-based organic-inorganic hybrid nanoparticles and nanoconjugates for improved anticancer drug delivery[J]. *Eng Life Sci*, 2018, 18(12): 882-892.
- [15] Zhang B, Hu X, Jia Y, *et al.* Polyaniline@Au organic-inorganic nanohybrids with thermometer readout for photothermal immunoassay of tumor marker[J]. *Mikrochim Acta*, 2021, 188(3): 63-70.
- [16] Ding X, Li D, Jiang J. Gold-based inorganic nanohybrids for nanomedicine applications[J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8061-8079.
- [17] Liu T, Xiao B, Xiang F, *et al.* Ultrasmall copper-based nanoparticles for reactive oxygen species scavenging and alleviation of inflammation related diseases[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2788-2803.
- [18] Lu Q, Lu T, Xu M, *et al.* SO₂ prodrug doped nanorattles with extra-high drug payload for "collusion inside and outside" photothermal/pH triggered - gas therapy[J]. *Biomaterials*, 2020, 257: 120236-120249.
- [19] Yang L, Ren C, Xu M, *et al.* Rod-shape inorganic biomimetic mutual-reinforcing MnO₂-Au nanozymes for catalysis-enhanced hypoxic tumor therapy[J]. *Nano Research*, 2020, 13(8): 2246-2258.
- [20] Xu M, Lu Q, Song Y, *et al.* Enhanced Bax upregulating in mitochondria for deep tumor therapy based on SO₂ prodrug loaded Au-Ag hollow nanotriangles[J]. *Biomaterials*, 2020, 250: 120076-120089.
- [21] Li W, Wang S, Ren C, *et al.* Exo/endogenous dual-augmented chemodynamic therapy based on bio-reducible and bio-breakable copper (II)-based truncated octahedron[J]. *Chem Eng J*, 2020, 396: 125280-125291.
- [22] Lu Q, Zhou Y, Xu M, *et al.* Sequential delivery for hepatic fibrosis treatment based on carvedilol loaded star-like nanozyme[J]. *J Control*

- Release, 2021, 341: 247–260.
- [23] Xu M, Zhou Y, Ren C, *et al.* Palladium hydride nanopocket cubes and their H₂-therapy function in amplifying inhibition of foam cells to attenuate atherosclerosis[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2104892. DOI:10.1002/adfm.202104892.
- [24] Maio A, Pibiri I, Morreale M, *et al.* An overview of functionalized graphene nanomaterials for advanced applications[J]. *Nanomaterials*, 2021, 11(7): 1717–1748.
- [25] Uruş S, Çaylar M, Eskalen H, *et al.* Synthesis of GO@Fe₃O₄@TiO₂ type organic–inorganic nanohybrid material: investigation of the effect of nanohybrid doped liquid crystal E7 and the photocatalytic degradation of ciprofloxacin[J]. *J Mater Sci Mater Electron*, 2022, 33(7): 4314–4329.
- [26] Andrade-Espinoza B A, Carbajal-Arizona G G, Rivas-Fuentes S, *et al.* Synthesis of organic-inorganic hybrid material with a synergistic interface as a release agent for free acid β-hydroxy-β-methyl butyrate[J]. *J Nanomater*, 2021, 2021: 1–12.
- [27] Wang H, Wang H, Xu J, *et al.* Thermo-driven self-healable organic/inorganic nanohybrid polyurethane film with excellent mechanical properties[J]. *Polym J*, 2021, 54(3): 293–303.
- [28] Das T K, Sakthivel T S, Jeyaranjan A, *et al.* Ultra-high arsenic adsorption by graphene oxide iron nanohybrid: removal mechanisms and potential applications[J]. *Chemosphere*, 2020, 253: 126702. DOI:10.1016/j.chemosphere.2020.126702.
- [29] Liu L, Wang J, You Q, *et al.* NIRF/PA/CT multi-modality imaging guided combined photothermal and photodynamic therapy based on tumor microenvironment-responsive nanocomposites[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(25): 4239–4250.
- [30] Kang Y, Yu X, Fan X, *et al.* Tetramodal imaging and synergistic cancer radio-chemotherapy enabled by multiple component-encapsulated zeolitic imidazolate frameworks[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(4): 4336–4351.
- [31] Yang L, Wang J, Yang S, *et al.* Rod-shape MSN@MoS₂ nanoplatform for FL/MSOT/CT imaging-guided photothermal and photodynamic therapy[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14): 3992–4005.
- [32] Yu Y, Mu Z, Jin B, *et al.* Organic-inorganic copolymerization for a homogenous composite without an interphase boundary[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(5): 2071–2075.
- [33] Cheng Y, Tan X, Wang J, *et al.* Polymer-based gadolinium oxide nanocomposites for FL/MR/PA imaging guided and photothermal/photodynamic combined anti-tumor therapy[J]. *J Control Release*, 2018, 277: 77–88.
- [34] Liu J, Zhai F, Zhou H, *et al.* Nanogold flower-inspired nanoarchitectonics enables enhanced light-to-heat conversion ability for rapid and targeted chemo-photothermal therapy of a tumor[J]. *Adv Health Mater*, 2019, 8(8): e1801300. DOI:10.1002/adhm.201801300.
- [35] Wu J, Williams G R, Niu S, *et al.* A multifunctional biodegradable nanocomposite for cancer theranostics[J]. *Adv Sci*, 2019, 6(14): 1802001. DOI:10.1002/advs.201802001.
- [36] Guo Y, Xu Y, Bao Q, *et al.* Endogenous copper for nanocatalytic oxidative damage and self-protection pathway breakage of cancer[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(10): 16286–16297.
- [37] Zhao X, Guo K, Zhang K, *et al.* Orchestrated yolk-shell nanohybrids regulate macrophage polarization and dendritic cell maturation for oncotherapy with augmented antitumor immunity[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(9): e2108263. DOI:10.1002/adma.202108263.
- [38] Song Y, Wang Y, Wang S, *et al.* Immune-adjutant loaded Bi₂Se₃ nanocage for photothermal-improved PD-L1 checkpoint blockade immune-tumor metastasis therapy[J]. *Nano Research*, 2019, 12(8): 1770–1780.
- [39] Li Y, Wu Q, Li D, *et al.* A nanotheranostic system combining lysosomal cell death and nuclear apoptosis functions for synergistic cancer therapy and addressing drug resistance[J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(45): 2106091. DOI:10.1002/adfm.202106091.
- [40] Llop J, Lammers T. Nanoparticles for cancer diagnosis, radionuclide therapy and theranostics[J]. *ACS Nano*, 2021, 15: 16974–16981.
- [41] Liu Y, Yu B, Dai X, *et al.* Biomineralized calcium carbonate nanohybrids for mild photothermal heating-enhanced gene therapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 274: 120885–120894.



【专家介绍】李楠: 天津大学药物科学与技术学院团委书记、副教授、博士生导师。研究领域为药物传递系统的构建及应用, 在脂质代谢相关疾病、心血管疾病、慢性炎症及恶性肿瘤治疗方向开展过多方面探索性研究。先后入选“全球前 10 万顶尖科学家”、王宽诚教育基金资助青年学者、天津市“青年人才托举工程”、天津市创新人才推进计划青年科技优秀人才、天津大学“北洋学者青年骨干教师”计划。主持或作为骨干成员参与国家自然科学基金项目、军委科技委重大专项、天津市军民融合重大专项、中英合作项目、天津市自然科学基金项目等多项科研项目, 累计经费 300 余万; 近年来, 以唯一或最后通信作者发表 SCI 论文 60 余篇, 影响因子超过 300, 他引共计 1 800 余次, H-index 为 26, 其中 40 余篇一区文章 (影响因子 10 以上文章 13 篇, ESI 高被引论文 1 篇), 来自 *Adv Funct Mater*、*Biomaterials*、*Acta Pharm Sin B*、*Theranostics*、*J Control Release*、*Nano Research*、*Chem Eng J* 等。参编英文论著 7 部, 获得国家授权专利 4 项。