

基于黑磷的药物递送系统在肿瘤诊疗中的研究进展

杨慧珍, 牟伟伟, 刘永军*, 张 娜**

(山东大学药学院, 天然产物化学生物学教育部重点实验室, 济南 250012)

摘要 黑磷作为二维材料的新成员, 因具有良好的生物降解性、生物相容性、随层数可调的直接带隙、超大的比表面积等优良特性, 在光声成像、光热光动力治疗、药物装载等领域中展现出良好的应用前景。由于黑磷具有易氧化、易降解的特点, 利用相对稳定的脂质材料或聚合物材料对其进行包被, 构建基于黑磷的药物递送系统, 在肿瘤治疗和诊断中显示出较大的潜力, 成为药物递送研究中的新热点。本文详细介绍了黑磷在肿瘤诊疗中的作用, 并重点归纳了近年来基于黑磷的药物递送系统的设计及其在肿瘤诊疗中的研究进展, 以为黑磷的研究和应用提供参考和思路。

关键词 黑磷; 药物递送; 肿瘤诊疗; 光声成像; 光热和光动力治疗

中图分类号 R945 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)03-0270-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200303

引用本文 杨慧珍, 牟伟伟, 刘永军, 等. 基于黑磷的药物递送系统在肿瘤诊疗中的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(3): 270–276.

Cite this article as: YANG Huizhen, MU Weiwei, LIU Yongjun, *et al.* Research progress of drug delivery system based on black phosphorus in tumor diagnosis and treatment[J]. *J China Pharm Univ*, 2020, 51(3): 270–276.

Research progress of drug delivery system based on black phosphorus in tumor diagnosis and treatment

YANG Huizhen, MU Weiwei, LIU Yongjun*, ZHANG Na**

Key Laboratory of Chemical Biology (Ministry of Education), School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract As a new member of two-dimensional materials, black phosphorus has shown good application prospects in the fields of photoacoustic imaging, photothermal photodynamic therapy, and drug loading due to its excellent characteristics such as good biodegradability, biocompatibility, thickness-dependent tunable direct band-gap, and high surface-to-mass ratio. Because black phosphorus has the characteristics of easy oxidation and degradation, it is coated with relatively stable liposomes or polymeric materials to construct a black phosphorus-based drug delivery system, which shows great potential in tumor treatment and diagnosis and has become a new focus in drug delivery research. In this paper, we introduce the role of black phosphorus in tumor diagnosis and treatment in detail, and summarize the design of black phosphorus-based drug delivery system in recent years as well as its research progress in tumor diagnosis and treatment, in order to provide reference for the research and application of black phosphorus.

Key words black phosphorus; drug delivery; tumor diagnosis and treatment; photoacoustic imaging; photothermal and photodynamic therapy

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81773652) and the Young Scholar Program of Shandong University (No. 2017WLJH40)

收稿日期 2020-03-16 **通信作者** *Tel: 0531-88382015 E-mail: liuyongjun@sdu.edu.cn

**Tel: 0531-88382015 E-mail: zhangnancy9@sdu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 81773652); 山东大学青年学者未来计划资助项目 (No. 2017WLJH40)

黑磷(black phosphorus, BP)是一种非金属层状半导体,其于 1914 年被 Bridgman 首次发现^[1]。BP 可以根据层数或形态进行分类:根据层数可分为单层 BP、双层 BP 和多层 BP;根据形态可分为 BP 量子点(BP quantum dots, BPQDs)、BP 纳米片(BP nanosheet, BPNSs)、BP 纳米颗粒等。BP 具有正交结构且是反应活性最低的磷同素异形体,其晶格是一个相互链接的六元环,如图 1-A 所示。二维 BP 在相互垂直的两个方向上分别呈锯齿状(zigzag direction)和扶手椅状(armchair direction)排布,导致其具有明显的结构各向异性^[2],如图 1-B 所示。这种独特的结构使 BP 形成诸多特殊性质,包括巨

大的比表面积、良好的机械柔韧性、随层数可调的直接带隙、超高的光热转换效率等。此外,BP 还具备良好的生物相容性与生物可降解性。基于以上优势,BP 纳米材料在光声成像(photoacoustic imaging, PA)、光热治疗(photothermal therapy, PTT)、光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)、药物装载等生物医学研究领域展现了良好的应用前景。然而,BP 的易氧化降解特性可导致 BP 光学性能迅速退化,限制了其应用。利用脂质或聚合物材料对其进行包被,构建基于 BP 的药物递送系统,提高 BP 的稳定性,同时实现其肿瘤部位定位递送,提高肿瘤的诊疗效果成为目前研究的热点。

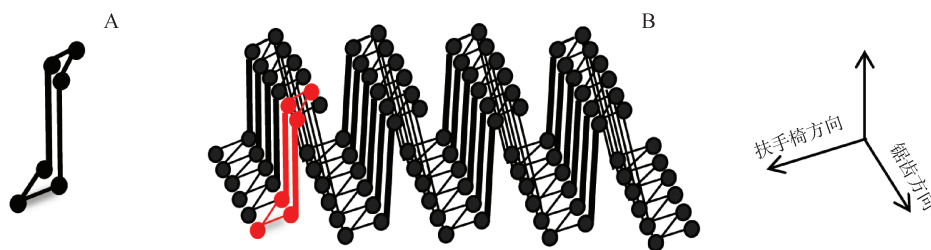


图1 黑磷结构 (A)黑磷晶格结构图 (B)黑磷晶体结构图

1 黑磷在肿瘤诊疗中的作用

1.1 光声成像

PA 是一种在医学领域中迅速成熟的成像技术,它利用光声效应(光进来,声音输出)将光学成像和声学成像的对比度、特异性、高分辨率结合起来^[3]。PA 为非侵入性生物医学成像技术,依靠生物组织对光的特异性吸收进行成像,能在 5~6 cm 深的组织获得高空间分辨率图像,可应用于肿瘤的鉴别^[4]。而在肿瘤的早期阶段,许多疾病特征分子在可见光区(400~750 nm)和传统的近红外区(750~900 nm)下光吸收能力较弱,受到激光激发时无法产生足够的光声信号以达到理想的成像对比度^[5]。因此,利用具有特异性光学吸收特性的纳米探针作为光声外源造影剂可以提高成像对比度,改善图像分辨率,对于 PA 的临床应用具有重要的意义。

BP 由于其独特的电子和光学特性在光检测能力上表现出巨大潜力,成为光声外源材料造影剂的新材料。单层 BP 具有从 0.3~2.0 eV 的可调谐带隙,多层 BP 可以允许在宽光谱区域上的光检

测^[6]。如 Sun 等^[7]利用钛配体 TiL₄ 稳定 BPQDs 得到 TiL₄@BPQDs, TiL₄@BPQDs 在 680 nm 处展现出最强 PA 信号。浓度为 22.0×10⁻⁶ mol/L 时, TiL₄@BPQDs 的 PA 信号较金纳米棒高了近 7.29 倍。在 MCF7 荷瘤 BALB/c 裸鼠中,即便是微小肿瘤病变(仅有 63 万个细胞), TiL₄@BPQDs 也具备优良的 PA 成像能力,表明 TiL₄@BPQDs 具有良好的 PA 性能和临床应用前景。

1.2 光热/光动力治疗

PTT 和 PDT 都属于光疗,具有低侵入性和高治疗效率的优点。PTT 利用富集在肿瘤部位的光热试剂,在入射光激发下,利用光热转换效应产生热量,使肿瘤局部温度升高杀伤肿瘤细胞^[8]。PDT 利用光动力效应,在特定波长照射下,活化聚集在肿瘤组织的光敏药物,将能量传递给周围的氧,生成单态氧杀伤肿瘤细胞^[9]。BP 具有较大的消光系数以及将近红外光转化为热的能力, BPQDs 和 BPNSs 可应用于肿瘤 PTT 和 PDT^[10-11]。例如, BPQDs 光热转换效率达到 28.4%, 在 808 nm 处消光系数为 14.8 L·g⁻¹·cm⁻¹。BPQDs 的光热性能即使经过 5 次

间断的激光循环也无明显下降趋势,具有良好的光稳定性^[12]。BPNSs是产生单线态氧的有效光敏剂,用玫瑰红作为标准光敏剂,BPNSs产生单线态氧的量子产率是0.91,可用于肿瘤PDT^[13]。值得注意的是,BP的尺寸和生物稳定性是影响其PDT和PTT能力的重要因素:聚合物等材料的包被在增强BPNSs生物稳定性的同时,可增强BP固有的PTT和PDT效应;一般来说,尺寸较大BPNSs具有更好PDT和PTT能力^[14]。

1.3 药物装载

BP的高比表面积和褶皱的晶格结构,可以用于药物的装载。同时BP在水中带负电,荷正电的小分子药物可以通过静电作用封装在BP褶皱层中^[15]。例如,Chen等^[16]利用BPNSs作为药物传递系统,以荷正电的阿霉素(doxorubicin, DOX)作为模型药物,通过静电作用修饰在带负电荷BPNSs表面制备BPNSs@DOX。结果显示由于BPNSs较高比表体积和多褶皱结构,DOX负载量可达950%。在近红外光808 nm照射下,BPNSs@DOX引起肿瘤组织温度升高而导致肿瘤消融,同时,BPNSs@DOX表现出光响应性药物释放特性,近红外光照射时DOX释放加速,增强治疗效果。Jin等^[17]设计了一种基于BPNSs的药物释放系统,研究了负载氟西汀(fluxetine, Flu)BPNSs的抗抑郁作用。Flu通过静电作用吸附在BPNSs表面制备BP-Flu。结果显示BP-Flu具有较高Flu承载能力,药物负载量可以达到700%。在近红外光808 nm照射下,BP-Flu温度以剂量依赖性方式升高,30 min后90%以上Flu可以释放出来,表现出良好的光响应特性。

1.4 生物活性磷基药物疗法

最近研究发现,BP易被肿瘤细胞通过胞吞作用摄取,主要通过“巨胞饮→晚期内吞体→溶酶体”和“小窝蛋白介导的摄取通路”进入细胞,并被快速降解,在胞内产生大量磷酸根阴离子^[18-19](如图2)。磷酸阴离子的升高影响细胞ATP水解,导致肿瘤细胞内环境改变,引起G₂/M期阻滞,抑制肿瘤细胞增殖。被抑制的肿瘤细胞通过靶向性凋亡和自噬途径进入程序化细胞死亡。研究团队将这一源自BP天然生物活性的肿瘤细胞选择性杀伤作用称为“生物活性磷基药物疗法(bioactive phosphorus-based therapy)”。该研究是BP的新应用之

一,目前尚在研究中。

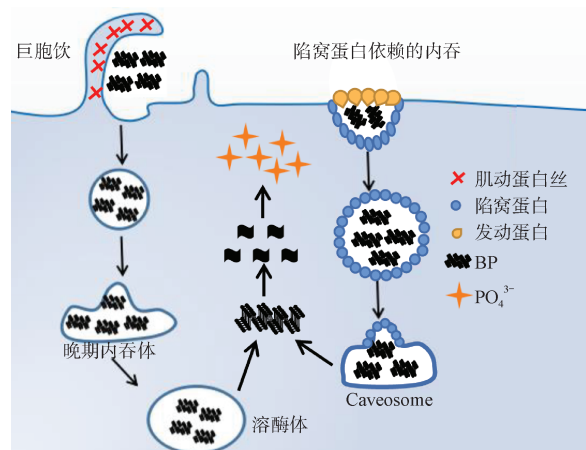


图2 生物活性磷基药物疗法作用机制图

2 黑磷递送系统构建策略

目前已有多种基于BP的递送系统被报道^[20-21],根据体系的不同,可分为纳米系统和原位凝胶系统。纳米系统使用聚合物或脂质膜对BP进行包被,克服BP易氧化和易化学降解的缺点,提高其在血液循环中的稳定性,增加BP在肿瘤组织中蓄积,提高BP进入肿瘤细胞的能力,获得理想的肿瘤治疗效果。原位凝胶系统使用原位凝胶对BP进行包裹,增强BP稳定性,延长药物在用药部位滞留时间,实现BP在肿瘤组织或肿瘤细胞内的可控释放,提高肿瘤治疗效果。

2.1 黑磷纳米系统

2.1.1 聚合物包被黑磷

聚合物被认为是一种很有优势的包裹材料,一般具有相对较差的光吸收和热导率,不影响BP光学性质,可以隔离水、氧与BP的接触,提高BP的稳定性。通常选择良好生物相容性及生物可降解性的材料,如聚多巴胺(polydopamine, PDA)和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(lactic-co-glycolic acid, PLGA)等。

Shao等^[22]采用乳化溶剂挥发法,利用PLGA包裹BPQDs,制备了核壳结构载BPQDs的纳米球(BPQDs/PLGA)。疏水性的PLGA不仅可以使BPQDs与氧气和水隔离,提高BPQDs的稳定性,还可以控制BPQDs的降解速率。PLGA包裹后,BPQDs可以保持8 d以上的光热稳定性,同时降低BPQDs的降解速率。Li等^[23]采用自聚合法制备PDA包覆的BPQDs(BP@PDA)。其中富含苯酚基

团的 PDA 能够清除活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 可有效防止 BPQDs 氧化, 从而提高稳定性。实验证明 10 d 后, BP@PDA 中 BPQDs 降解率为 10%, 而纯 BPQDs 降解率为 90%。此外, 修饰 PDA 后可使 BPQDs 的光热转换效率从 22.6% 提高到 64.2%。与 PBS 对照组相比, 在荷 A375 瘤裸鼠给予 BP@PDA, 在近红外光 808 nm 照射下有效抑制了肿瘤生长, 抑制率接近 100% ($P < 0.001$)。

2.1.2 脂质体包被黑磷 脂质体 (liposome) 具有良好的安全性与稳定性, 可与细胞膜融合促进细胞摄取, 是临床广泛使用的纳米药物载体之一。构建 liposome-BP 体系, 具备脂质体和 BP 双重优势, 有助于提高 BP 的稳定性。通常可选择具有光响应和热响应的新型脂质体, 如光敏脂质体和热敏脂质体等。在提高 BP 稳定性基础上, 同时提高 BP 靶向性和光热能力^[24-25]。

研究人员报道了一种 liposome-BPQDs^[26], 在 5 周内, liposome-BPQDs 的光热效应减弱速度 (约 25%) 小于 BPQDs (约 40%), 且随着时间延长, BPQDs 颜色发生明显变化, 表明 BPQDs 发生降解; 而 liposome-BPQDs 颜色几乎没有变化, 说明 Liposome-BPQDs 稳定性优于 BPQDs。Zhang 等^[25]利用热敏脂质体包裹 BPQDs 和万古霉素 (vancomycin, vanco) 制备 BPQDs-vanco@liposome, 脂质体包裹能有效防止 BPQDs 的降解并保持其光热性能。在近红外照射下, BPQDs 光热效应引起的局部升温, 导致 BPQDs-vanco@liposome 结构破坏释放万古霉素杀灭细菌。

2.2 原位凝胶包被黑磷

原位凝胶具有最小侵入性和潜在控释能力。原位凝胶包被 BP, 有助于提高 BP 稳定性, 同时具有一定的缓释能力。如选择温度敏感型凝胶包被 BP, 设计光控可逆相变的温敏型凝胶, 可实现通过波长、功率密度、曝光时间等光参数对 BP 释放速率的远程调节。此外, 利用 BP 的光热转化能力, 升高水凝胶温度, 可加速温敏类水凝胶在治疗部位分布。

Qiu 等^[27]用低熔点琼脂糖和聚乙二醇化 BPNSs 制备了可生物降解的智能水凝胶 BP@Hydrogel。BP@Hydrogel 瘤内注射后为凝胶态, 在近红外光照射下, BP 将光能转化为热能, BP@Hydrogel 逐渐软化、熔融和降解, BP 释放。通过调节处

方因素如琼脂糖、BP 浓度等和光照参数如光强、暴露时间等可以控制 BP 释放速率。荷瘤裸鼠瘤内注射 BP@Hydrogel 后, 在光照下实现可控的肿瘤光热治疗, 有效抑制肿瘤生长。Shao 等^[28]将 BPNSs 与热敏水凝胶 [聚 (d,l-丙交酯)-聚乙二醇-聚 (d,l-丙交酯) (PDLLA-PEG-PDLLA: PLEL)] 结合, 制备 BP@PLEL 水凝胶。BP@PLEL 具有良好的光热性能。在裸鼠荷 HeLa 细胞肿瘤模型中, 手术切除主体肿瘤后在切除处喷射 BP@PLEL, 在 808 nm 红外照射下, BP@PLEL 快速形成胶化膜, 同时光热作用清除术后残留的肿瘤组织。荷瘤小鼠经手术和 PTT 治疗后 16 d 内完全治愈, 可存活两个月以上, 无复发。相反, 仅接受肿瘤切除手术的荷瘤小鼠表现出高复发率 (80%)。

3 基于黑磷的药物递送系统

药物耐药性、肿瘤多样性以及患者个体差异等限制了单一疗法的临床治疗效果, 因而肿瘤治疗常用联合治疗方案。BP 具有良好 PTT/PDT 治疗效果, 可联合其他治疗手段用于肿瘤的协同治疗, 也可利用其 PA 能力, 实现肿瘤的诊疗一体化。

3.1 化学光疗联合治疗

化疗是目前治疗肿瘤最主要的手段之一, 将抗肿瘤药物与 BP 联合, 可实现光疗和化疗的联合治疗, 提高肿瘤治疗效果。例如, Tao 等^[19]首次通过静电作用将 DOX 负载到聚乙二醇化 BPNSs 上, 制备了 BP-PEG/DOX NSs。在 808 nm 红外照射下产生局部高热, 用于肿瘤光热治疗, 同时驱动 DOX 释放。BP-PEG/DOX NSs 表现出 pH 和近红外光响应型药物释放特性。靶向因子叶酸 (folic acid, FA) 进一步修饰 BP-PEG/DOX NSs, 研发了 BP-PEG-FA/DOX NSs 递送系统。与 BP-PEG-FA/DOX NSs 治疗组 (约 55%) 相比, BP-PEG-FA/DOX NSs+NIR 治疗组的肿瘤抑制明显, 抑制率约为 91%。Zhang 等^[29]通过静电作用, 在 BPNSs 表面包覆了盐酸米托蒽醌 (mitoxantrone hydrochloride, MTX) 和透明质酸 (hyaluronic acid, HA), 研制了共给药系统 (BP@MTX-HA NSs)。BP@MTX-HA NSs 不仅具有良好的物理稳定性和光热转换效率, 而且具有独特的 pH/NIR 激光触发释药能力。在荷 4T1 瘤小鼠中, 与生理盐水组比较, BP+NIR 治疗组和 MTX 治疗组有一定的治疗作用, 肿瘤负荷值分别为

2.15%和2.22%;而BP@MTX-HA NSs+NIR组肿瘤抑制效果最优,肿瘤负荷值为1.13% ($P<0.05$)。Wang等^[30]将BPQDs以及化疗药多烯紫杉醇(docetaxel, DTX)共载入PLGA粒中,制备了BP/DTX@PLGA。在近红外光照射下,BP/DTX@PLGA 96 h累积释放率约为64%,显著高于无照射组约38% ($P<0.05$),同时表现出良好的热化疗协同治疗效果。

3.2 免疫光疗联合治疗

近年来,免疫治疗作为一种新型抗肿瘤手段备受关注,其通过激活自身免疫系统杀伤肿瘤细胞,具有特异性和作用时间长等特点^[31]。将PTT/PDT与免疫治疗联合,PTT/PDT直接杀伤肿瘤组织,凋亡的肿瘤细胞导致肿瘤抗原的释放,促进抗原递呈从而加强免疫治疗,具备协同抗肿瘤作用^[32]。例如Li等^[33]通过PEG和ROS敏感的聚丙烯硫醚[poly(propylene sulfide), PPS]接枝BPQDs自组装制备了载免疫佐剂CPG寡核苷酸(CpG oligodeoxynucleotides, CPG ODNs)的近红外/ROS敏感的BPQDs囊泡(BPNVs-CPG)。在近红外光照射下,BPNVs-CPG中BPQDs产生ROS有效地诱导肿瘤细胞死亡,引发原位免疫源性细胞死亡;BPNVs-CPG表面的ROS敏感型聚合物PPS被降解从而引发BPNVs-CPG解组装,释放CpG。CpG被抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APCs)吞噬,提升APCs的成熟程度与抗原呈递能力,继而引发机体的抗肿瘤免疫应答,实现对肿瘤的免疫光疗联合治疗。与对照组比较,CPG治疗组表现为轻度抑制,BPNVs治疗组表现为中度抑制,BPNVs-CPG+NIR治疗组肿瘤抑制明显。Ye等^[34]利用肿瘤细胞膜作为抗原(cancer cell membrane nanovesicle, CCNVs)包裹BPQDs制备纳米肿瘤疫苗(BPQD-CCNVs)。然后将BPQD-CCNVs、集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)共装载于温敏水凝胶制备光热肿瘤疫苗复合物(Gel-BPQD-CCNVs)。在近红外光照射下,BPQDs产生光热效应诱导温敏水凝胶触发放释肿瘤抗原、GM-CSF和LPS,招募抗原递呈细胞捕获肿瘤抗原并实现抗原有效递呈。该载体联合aPD-1阻断免疫检查点通路,在小鼠乳腺癌和黑色素瘤模型中有效抑制了术后肿瘤复发和转移。Liang等^[35]用红细胞

膜(erythrocyte membranes nanovesicle, RMNV)包裹BPQDs制备红细胞膜纳米囊泡(BPQD-RMNV),并与aPD-1联用于乳腺癌治疗。近红外照射导致4T1乳腺肿瘤细胞凋亡,促进抗原释放与递呈。同时,aPD-1解除肿瘤免疫抑制作用,增强免疫治疗效果。与对照组相比,BPQD-RMNVs+Laser+aPD-1治疗组在体内显著抑制了基底样乳腺癌的生长。

3.3 多种光疗模式联合治疗

单独使用PTT或PDT的治疗效果不够令人满意,如PTT治疗导致肿瘤内热量分布不均,PDT治疗受缺氧肿瘤微环境的限制等^[36-37]。PTT与PDT协同治疗是一种很有前途的方法。BP有良好PTT和PDT能力,可用于PTT和PDT联合治疗,提高肿瘤治疗效果。Yang等^[38]通过静电作用,在聚乙二醇化BPNSs表面固定了二氢卟吩e6(chlorin e6, Ce6),制备BP@PEG-Ce6用于靶向PTT/PDT联合治疗肿瘤。Ce6是一种具有近红外光吸收特性的光敏剂,用于增强BPNSs的PDT和PTT能力。BP@PEG/Ce6不仅具有良好生物相容性、物理稳定性和肿瘤靶向性,而且具有较高的光热转换效率(43.6%)。在660 nm激光照射下,BP@PEG/Ce6可有效的产生光热和ROS,光热一方面可以直接杀伤肿瘤细胞,另一方面可以加快光敏剂Ce6的释放,产生大量ROS,导致肿瘤细胞凋亡和坏死。与BP@PEG/Ce6治疗组(约27%)相比,荷4T1瘤小鼠给予BP@PEG/Ce6后,在近红外光照射下具有明显增强抗肿瘤作用,抑制率约为99% ($P<0.05$),实现了光热和光动力结合的肿瘤治疗。Yang等^[10]将Ce6和三苯基膦(triphenylphosphine, TPP)共价修饰到PDA包埋的BPNSs(BP@PDA NSs)上,构建了靶向线粒体的BP@PDA-Ce6&TPP NSs,用于协同PTT和PDT肿瘤治疗。利用9,10-蒽基-双(亚甲基)二丙二酸作为探针检测光动力学性能,证实BP@PDA-Ce6&TPP NSs具有高效生成ROS能力。即使在低浓度和低功率条件下,BP@PDA-Ce6&TPP NSs也会引起肿瘤组织温度快速升高。表明BP@PDA-Ce6&TPP NSs具有良好PTT与PDT效应。与对照组相比,BP@PDA-Ce6&TPP NSs组小鼠肿瘤在14 d内完全治愈,证明BP@PDA-Ce6&TPP NSs具有良好的肿瘤消融效果。

3.4 诊疗一体化

诊疗一体化是一种将疾病的诊断或监测与治

疗有机结合的策略。BP 具有良好 PTT 和 PDT 能力,并且是一种优良的 PA 造影剂,可同时用于肿瘤的诊断和治疗。Deng 等^[39]用葡聚糖(dextran, DEX)和聚乙烯亚胺[poly(ethyleneimine), PEI]对 BP 纳米粒进行改性(BP-DEX/PEI),使其具有生物相容性和稳定性。在 BP-DEX/PEI 纳米粒上装载靶向因子叶酸(FA)和荧光染料硫氰酸 7-羟基琥珀酰亚胺酯(sulfo-cyanine7 NHS ester, Cy7-Se),分别用于肿瘤靶向 PA 成像和近红外荧光成像(near-infrared fluorescence imaging, NIRF)。BP-DEX/PEI-FA/Cy7 纳米粒具有较高的光热转换效率(41%)和成像能力,可用于肿瘤的体内靶向成像(PA、NIRF)和 PTT。与对照组相比,BP-DEX/PEI-FA/Cy7+NIR 治疗组获得肿瘤图像具有更加理想的亮度和强度,肿瘤抑制明显(100%),有望用于肿瘤的诊断和治疗。

4 展 望

BP 是一种新型的二维纳米材料,具有优良的 PA、PTT/PDT 治疗与药物装载能力,并由于其低毒性以及良好的生物相容性,成为一种极具应用前景和临床发展潜力的递送系统和治疗剂。虽然基于 BP 的药物递送系统在肿瘤诊疗研究中取得很大进展,但仍存在一些科学问题有待解决。(1)BP 在空气中易氧化,严重限制了其应用;(2)虽然 BP 具有短期安全性,但长期使用是否会引起磷酸根离子过量中毒,还需要进一步考察;(3)BP 在体内与生物分子或细胞相互作用的机制尚需进一步研究。为了推动 BP 向临床应用转化,应进一步深入研究有效抗氧化策略、BP 的体内安全性和 BP 的生物药剂学性质等。随着现代药剂学和材料学的发展,这些问题将会逐步解决,相信在不久的将来,BP 将在生物医学领域有更广泛的应用。

参 考 文 献

- [1] Bridgman PW. Two new modifications of phosphorus[J]. *J Am Chem Soc*, 1914, **36**(7): 1344.
- [2] Choi JR, Yong KW, Choi JY, et al. Black phosphorus and its biomedical applications[J]. *Theranostics*, 2018, **8**(4): 1005–1026.
- [3] Moore C, Jokerst JV. Strategies for image-guided therapy, surgery, and drug delivery using photoacoustic imaging[J]. *Theranostics*, 2019, **9**(6): 1550–1571.
- [4] Ding K, Zeng JF, Jing LH, et al. Aqueous synthesis of PE-Gylated copper sulfide nanoparticles for photoacoustic imaging of tumors[J]. *Nanoscale*, 2015, **7**(25): 11075–11081.
- [5] Cui DD, Shi YJ. Semiconductor single-walled carbon nanotubes for deep tissues near-infrared-II photoacoustic imaging[J]. *Acta Laser Biol Sin* (激光生物学报), 2019, **28**(5): 463–467.
- [6] Ge XX, Xia ZH, Guo SJ. Recent advances on black phosphorus for biomedicine and biosensing[J]. *Adv Funct Mater*, 2019, **29**(29): 1900318.
- [7] Sun ZB, Zhao YT, Li ZB, et al. TiL_4 -coordinated black phosphorus quantum dots as an efficient contrast agent for *in vivo* photoacoustic imaging of cancer[J]. *Small*, 2017, **13**(11). doi:10.1002/smll.201602896.
- [8] Tao W, Ji XY, Xu XD, et al. Antimonene quantum dots: synthesis and application as near-infrared photothermal agents for effective cancer therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, **56**(39): 11896–11900.
- [9] Li XS, Kwon N, Guo T, et al. Innovative strategies for hypoxic-tumor photodynamic therapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, **57**(36): 11522–11531.
- [10] Yang XY, Wang DY, Zhu JW, et al. Functional black phosphorus nanosheets for mitochondria-targeting photothermal/photodynamic synergistic cancer therapy[J]. *Chem Sci*, 2019, **10**(13): 3779–3785.
- [11] Zhang M, Wang WT, Cui YJ, et al. Near-infrared light-mediated photodynamic/photothermal therapy nanoplatform by the assembly of Fe_3O_4 carbon dots with graphitic black phosphorus quantum dots[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, **13**: 2803–2819.
- [12] Sun ZB, Xie HH, Tang SY, et al. Ultrasmall black phosphorus quantum dots: synthesis and use as photothermal agents[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, **54**(39): 11526–11530.
- [13] Wang H, Yang XZ, Shao W, et al. Ultrathin black phosphorus nanosheets for efficient singlet oxygen generation[J]. *J Am Chem Soc*, 2015, **137**(35): 11376–11382.
- [14] Fu HD, Li ZB, Xie HH, et al. Different-sized black phosphorus nanosheets with good cytocompatibility and high photothermal performance[J]. *RSC Adv*, 2017, **7**(24): 14618–14624.
- [15] Qu GB, Xia T, Zhou WH, et al. Property-activity relationship of black phosphorus at the nano-bio interface: from molecules to organisms[J]. *Chem Rev*, 2020, **120**(4): 2288–2346.
- [16] Chen WS, Ouyang J, Liu H, et al. Black phosphorus nanosheet-based drug delivery system for synergistic photodynamic/photothermal/chemotherapy of cancer[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2017, **29**(5). doi:10.1002/adma.201603864.
- [17] Jin LG, Hu P, Wang YY, et al. Fast-acting black-phosphorus-assisted depression therapy with low toxicity[J]. *Adv Mater Weinheim*, 2020, **32**(2): e1906050. doi: 10.1002/adma.201906050.
- [18] Zhou WH, Pan T, Cui HD, et al. Black phosphorus: bioactive

- nanomaterials with inherent and selective chemotherapeutic effects[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, **58**(3): 769–774.
- [19] Tao W, Zhu XB, Yu XH, *et al.* Black phosphorus nanosheets as a robust delivery platform for cancer theranostics [J]. *Adv Mater Weinheim*, 2017, **29**(1). doi:10.1002/adma.201603276.
- [20] Gao NS, Nie JP, Wang HF, *et al.* A versatile platform based on black phosphorus nanosheets with enhanced stability for cancer synergistic therapy [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, **14**(11): 1883–1897.
- [21] Hai L, Zhang AM, Wu X, *et al.* Liposome-stabilized black phosphorus for photothermal drug delivery and oxygen self-enriched photodynamic therapy [J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2020, **3**(1): 563–575.
- [22] Shao JD, Xie HH, Huang H, *et al.* Biodegradable black phosphorus-based nanospheres for *in vivo* photothermal cancer therapy [J]. *Nat Commun*, 2016, **7**: 12967.
- [23] Li ZJ, Xu H, Shao JD, *et al.* Polydopamine-functionalized black phosphorus quantum dots for cancer theranostics [J]. *Appl Mater Today*, 2019, **15**: 297–304.
- [24] Abri Aghdam M, Bagheri R, Mosafer J, *et al.* Recent advances on thermosensitive and pH-sensitive liposomes employed in controlled release [J]. *J Control Release*, 2019, **315**: 1–22.
- [25] Zhang LL, Wang YQ, Wang J, *et al.* Photon-responsive antibacterial nanoplateform for synergistic photothermal-/pharmacotherapy of skin infection [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(1): 300–310.
- [26] Chen XL, Zhou Y, Liang X, *et al.* *In vitro* study of black phosphorus quantum dot-loaded liposomes for photothermal therapy of cervical cancer [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2019, **54**(4): 729–736.
- [27] Qiu M, Wang D, Liang WY, *et al.* Novel concept of the smart NIR-light-controlled drug release of black phosphorus nanostructure for cancer therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, **115**(3): 501–506.
- [28] Shao JD, Ruan CS, Xie HH, *et al.* Black-phosphorus-incorporated hydrogel as a sprayable and biodegradable photothermal platform for postsurgical treatment of cancer [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, **5**(5): 1700848.
- [29] Zhang F, Peng FF, Qin L, *et al.* pH/near infrared dual-triggered drug delivery system based black phosphorus nanosheets for targeted cancer chemo-photothermal therapy [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, **180**: 353–361.
- [30] Wang SH, Shao JD, Li ZB, *et al.* Black phosphorus-based multimodal nanoagent: showing targeted combinatory therapeutics against cancer metastasis [J]. *Nano Lett*, 2019, **19**(8): 5587–5594.
- [31] Tan SZ, Li DP, Zhu X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, **124**: 109821.
- [32] Ma YC, Zhang YX, Li XQ, *et al.* Near-infrared II phototherapy induces deep tissue immunogenic cell death and potentiates cancer immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2019, **13**(10): 11967–11980.
- [33] Li Z, Hu YH, Fu QR, *et al.* NIR/ROS-responsive black phosphorus QD vesicles as immunoadjuvant carrier for specific cancer photodynamic immunotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(3): 1905758.
- [34] Ye XY, Liang X, Chen Q, *et al.* Surgical tumor-derived personalized photothermal vaccine formulation for cancer immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2019, **13**(3): 2956–2968.
- [35] Liang X, Ye XY, Wang C, *et al.* Photothermal cancer immunotherapy by erythrocyte membrane-coated black phosphorus formulation [J]. *J Control Release*, 2019, **296**: 150–161.
- [36] Wang KK, Zhang YF, Wang J, *et al.* Self-assembled IR780-loaded transferrin nanoparticles as an imaging, targeting and PDT/PTT agent for cancer therapy [J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 27421.
- [37] Lin Z, Liu Y, Ma XM, *et al.* Photothermal ablation of bone metastasis of breast cancer using PEGylated multi-walled carbon nanotubes [J]. *Sci Rep*, 2015, **5**: 11709.
- [38] Yang XY, Wang DY, Shi YH, *et al.* Black phosphorus nanosheets immobilizing Ce6 for imaging-guided photothermal/photodynamic cancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(15): 12431–12440.
- [39] Deng LJ, Xu YF, Sun CX, *et al.* Functionalization of small black phosphorus nanoparticles for targeted imaging and photothermal therapy of cancer [J]. *Sci Bull*, 2018, **63**(14): 917–924.