

无机纳米材料在药物递送中的研究进展

周叶舒, 王燕梅, 张倍源, 吴帅聪, 杨磊, 尹莉芳*

(中国药科大学药学院药剂系, 南京 210009)

摘要 将药物、蛋白或基因高效且安全地递送到治疗部位一直是药学研究的热点。无机纳米材料以其良好的稳定性、优异的生物相容性以及较高的药物负载能力成为药物递送系统的理想材料。本文从已报道的研究以及临床试验入手, 对常用的无机纳米材料如碳纳米材料、二氧化硅纳米粒、钙纳米材料、金纳米粒、磁性纳米粒、上转换纳米粒和量子点在药物递送和临床转化方面的应用进行综述, 为无机纳米药物递送载体在新药研发上的应用提供理论参考, 对无机纳米材料进入临床应用进行了展望。

关键词 无机材料; 药物递送; 临床转化; 纳米技术; 进展

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)04-0394-12

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200403

引用本文 周叶舒, 王燕梅, 张倍源, 等. 无机纳米材料在药物递送中的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(4): 394 - 405.

Cite this article as: ZHOU Yeshu, WANG Yanmei, ZHANG Beiyuan, *et al.* Research progress of inorganic nanomaterials in drug delivery system[J]. *J China Pharm Univ*, 2020, 51(4): 394 - 405.

Research progress of inorganic nanomaterials in drug delivery system

ZHOU Yeshu, WANG Yanmei, ZHANG Beiyuan, WU Shuaicong, YANG Lei, YIN Lifang*

Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Efficient and safe delivery of drugs, proteins or genes to the targeted sites has been the focus of pharmaceutical research. Inorganic nanomaterials are ideal materials for drug delivery systems due to their good stability, excellent biocompatibility and high drug loading capacity. Inorganic nanomaterials are ideal materials for drug delivery systems due to their good stability, high biocompatibility and excellent drug loading capacity. In this review, we started with reported researches and clinical trials to discuss the researches and clinical transformation of these inorganic nanoparticles in application of drug delivery, including carbon nanomaterials, silica nanoparticles, calcium nanomaterials, gold nanoparticles, magnetic nanoparticles, upconversion nanoparticles and quantum dots, providing theoretical reference for application of inorganic drug delivery carriers in the development of new drugs, looking to the prospects of inorganic nanomaterials in clinical application.

Key words inorganic nanomaterials; drug delivery; clinical transformation; nanotechnology; advances

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81603051, No. 81673377 and No. 81871477); the National Science and Technology Major Project for Drug Innovation (No. 2017ZX09101001-004); the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20160760 and No. BK20170748); the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2016ZPY015); and the "333" High Level Talents Cultivation Project of Jiangsu Province

收稿日期 2019-11-18 * **通信作者** Tel: 025-83271018 E-mail: lifangyin@163.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 81603051, No. 81673377, No. 81871477); 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (No. 2017ZX09101001-004); 江苏省自然科学基金资助项目 (BK20160760, BK20170748); 中央高校基本科研业务费专项资助 (No. 2016ZPY015); 江苏省“333”高层次人才培养计划

纳米技术在生物医学研究的科学创新中起着关键作用。无机纳米材料以其良好的生物相容性、易于制备合成和表面共轭化学范围广等特点渐渐成为了研究热点^[1]。无机纳米材料是一类可以通过物理或化学方法合成的具有多种形态、粒径范围在 1~100 nm 的纳米粒。无机纳米材料不仅易于进行表面修饰,还可通过不同方式与药物分子结合,例如静电相互作用、疏水相互作用、酶敏感基团的共价键等,从而达到响应性释放的目的,使其成为药物递送的理想之选。与其他纳米材料相比,无机纳米材料在药物递送方面具有制备简便、载药率高、生物相容性好、易于表面修饰等优点,因此可以达到增强治疗效果的目的。除此之外,无机纳米材料还在生化传感、生物成像、化学催化和能量等领域中有广泛的应用前景^[2]。近年来,基于无机纳米材料的肿瘤疗法得到了广泛研究。在开发基于无机纳米粒的肿瘤治疗系统时,通常使用包括光动力疗法、光热疗法和药物递送在内的各种技术,无机纳米材料作为药物载体具有其独特优势。本文总结了无机纳米材料在药物递送系统方面的应用和临床研究进展,为新药研发及临床转化提供参考。

1 药物递送

1.1 碳纳米材料

碳纳米材料包括 0D 富勒烯和碳量子点,1D 碳纳米管/纳米角和石墨烯纳米带,2D 石墨烯和氧化石墨烯以及 3D 纳米金刚石。碳纳米材料的可调光学和电子特性,简单的合成技术以及与各种配体和生物分子的兼容性,使得其在体外和体内生物传感、生物成像和药物递送中具有广泛应用前景^[3]。

1.1.1 氧化石墨烯 由于碳纳米材料本身具有高表面积、低毒性、良好的生物相容性等优点,使其在药物递送方面具有非常广泛的应用。基于石墨烯的碳纳米材料中被研究最多的是氧化石墨烯(GO)。作为纳米载体,氧化石墨烯不仅可以有效递送各种化疗药物,还可以增强光热或光动力效应。虽然 GO 在近红外光的吸收不高,但由于其良好的分散性,使其具有较高的光热效率,因此可以在近红外光的照射下导致温度升高。另外,GO 介导的光热效应还包括通过氧化应激和线粒体膜去

极化作用从而诱导细胞凋亡^[4]。此外,氧化石墨烯易于用亲水基团(例如羧基、羟基、环氧基团等)进行表面修饰,从而使其具有更高的生物相容性。GO 的大表面积和六角环结构可显著提高含芳香环结构药物如阿霉素和喜树碱的装载率。Miao 等^[5]报道了 PEG 功能化的 GOs(pGOs)用作有效的抗肿瘤药物载体和光敏剂,用于肿瘤光动力治疗。将 pGOs 与 Ce6 偶联显著提高了药物递送入肿瘤细胞的效率。流式细胞仪检测结果显示,当 DOX 与 Ce6 之比为 1:2 时,Ce6 的细胞递送率高达(96.2±1.7)%。且 Ce6/DOX/pGO 可以在肿瘤部位积聚超过 72 h。Islami 等^[6]通过将超支链 PG(HPG)共价接枝到 GO 表面合成了一种基于 GO 的有效控释榭皮素(Qu)的药物递送系统。HPG 作为超支化聚合物,可以增大 GO 纳米片之间的距离,使得药物分子被截留在空腔中,进而提高 Qu 的载药量且使得药物释放更加可控。Liu 等^[7]设计了一种新型的还原型 GO(rGO)包裹的纳米泡(NB),该复合物连接在新型肝肿瘤细胞(HCC)生物标记物——硫酸肝素蛋白聚糖磷脂酰肌醇聚糖-3(GPC3)上,该纳米泡对 HCC 具有高效靶向性,且可以增加光热治疗的效果。

1.1.2 碳纳米管 除了 GO 之外,碳纳米管(CNT)也是用于药物递送比较有前景的一类碳纳米材料,其表面的载药效率和载药量主要受结构类型(单壁或多壁)或是接枝不同的亲水性分子控制。功能化的 CNT 纳米载体不仅可以提高细胞的摄取效率,还可通过控制体外药物的释放方式降低细胞毒性。Bhatnagar 等^[8]开发了一种以壳寡糖(COS)为封端剂的单壁碳纳米管(SWCNT)药物输送载体。将 COS 通过 EDC 偶联反应接枝在 SWCNT 表面,增强生物相容性,降低 CNT 载体的内在毒性。将不同的靶向分子如 FA, p53 和溶菌酶偶联到 SWCNT 表面,以实现针对不同肿瘤细胞的选择性靶向,该研究中的模型药物为胶质毒素(GTX)。体外释放研究表明这些药物载体可以控制药物的释放。此外,SWCNTs-COS-GTX-FA, SWCNTs-COS-GTX-p53 和 SWCNTs-COS-GTX-溶菌酶药物纳米载体均提高了细胞凋亡率,其中,SWCNTs-COS-GTX-p53 诱导细胞凋亡的能力最强,这可能是由于肿瘤细胞中 p53 蛋白的过量表达。结果表明功能化的 SWCNTs 载体可以增加细胞凋

亡率。Wu等^[9]制备了含有PEI和前列腺干细胞抗原(PSCA)单克隆抗体(mAb)的多壁碳纳米管(MWCNT),用于特异性靶向过度表达前列腺干细胞抗原的肿瘤细胞。该MWCNT-PEI-mAb纳米复合物生物相容性良好,且对表达前列腺干细胞抗原的肿瘤细胞具有高度的靶向性。此外,阿霉素从该复合物中的释放具有pH响应性,在pH 5.0左右释放增加。

1.1.3 碳纳米角 单壁碳纳米角(SWCNH)具有CNT类似的结构,还可在内、外壁上实现靶向配体和药物分子的连接。在氧化后,SWCNHs的孔可以被打开,并且其内部充满功能性羧基,其边缘可作为不同药物共价结合的位点。与CNT相比,SWCNHs的细胞毒性更低,且其生产过程中不需要金属催化剂,污染少。此外SWCNH在生物溶液中仅组装成平均直径小于100 nm的球形共轭物,更容易实现细胞摄取和肿瘤细胞的靶向递送。Chen等^[10]采用两亲性脱氧胆酸修饰的羟丙基壳聚糖(DCA-HPCHS)功能化修饰了负载DOX的SWCNHs,并实现了近红外光对DOX的光动力释放。在1~10 μg/mL质量浓度范围内SWCNH-DOX对肿瘤细胞的毒性作用较低;但在808 nm光辐射下,质量浓度为5 μg/mL的SWCNHs-DOX细胞生存率降低了73%。Yang等^[11]将DOX和顺铂依次负载到双重聚合物修饰的SWNHs上,设计合成了一种高效的化疗-光热治疗体系(图1)。该双化疗药物递送系统SWNHs/C₁₈PMH/mPEG-PLA-DOX-Pt具有pH响应和缓释特性,并可通过EPR效应在原发性肿瘤及其转移结节中聚积。

1.1.4 碳点 具有荧光特性的碳点(CD)成为纳米药物载体的研究热点,CD具有良好的水溶性、高生物相容性、低毒性以及可调节的吸收和发射峰波长。更重要的是,CD合成通常比较简便且不需要有毒有机溶剂,对环境污染小^[12]。CD常用的合成材料是无毒的碳源如碳水化合物、柠檬酸、氨基酸等。Wang等^[13]设计构建了PEG-壳聚糖功能化的CD达到双光子荧光成像并可通过NIR光照射/pH调节控制药物的释放的目的。覆盖在CD表面上的壳聚糖对pH敏感,可以在pH从7.4向5.0变化的过程中由非溶胀变为溶胀状态从而释放药物。CD载体上的非线性PEG纳米凝胶网络的聚合使药物释放具有热敏性,因此通过NIR照射可

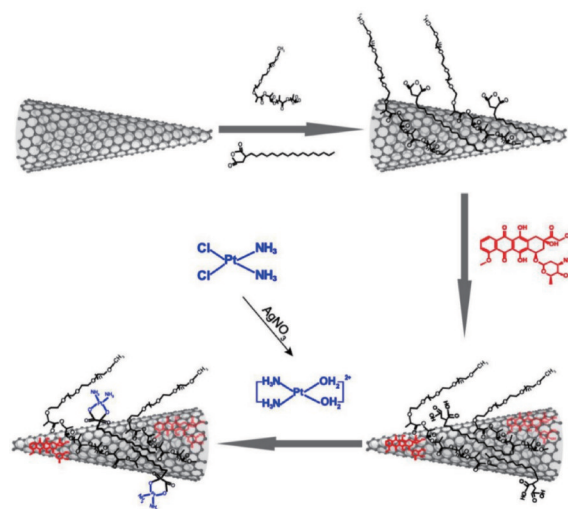


Figure 1 Schematic illustration of the preparation of dual drug-loaded SWNHs^[11]

以在CD上产生热量从而增加释放的药物。在pH 5.0释放介质中,96 h释放达49.2%,而在pH 6.2和7.4介质中分别仅释放25.4%和20.8%,且采用NIR光照射5 min就可使溶液温度升高23℃,从而进一步加快药物释放速度。Tang等^[14]报道了用于FRET细胞成像和药物释放监测的碳点药物递送系统(FRET-C-dots-DDS)。在该系统中碳点既作为药物载体,又是FRET对中供体的一部分,聚乙二醇接枝的碳点与叶酸共价连接,达到主动靶向肿瘤细胞的效果。Jung等^[15]开发了靶向肿瘤细胞核的多功能两性离子碳点(图2)。作者采用一步合成法引入两性离子,并通过钝化剂β-丙氨酸促进碳点的细胞质吸收,两性离子配体促进其进入细胞核,提高在肿瘤细胞的聚积和细胞核靶向性,在核靶向药物递送方面具有良好的前景。

除此之外,碳纳米材料在药物-基因共递送方面也有广泛的应用。由于其自身荧光性质,还可用于体内成像,因此碳纳米材料的视疗一体化研究也十分深入。

1.2 二氧化硅纳米粒

二氧化硅纳米粒(SNP)具有多孔结构可调,比表面积大等优点使其在药物递送领域得到广泛研究。目前SNP被用于递送如布洛芬、阿霉素、喜树碱、顺铂、阿仑膦酸盐、肽类药物、蛋白质药物和基因药物等^[16]。

部分药物口服肠道吸收差、生物利用度低,限

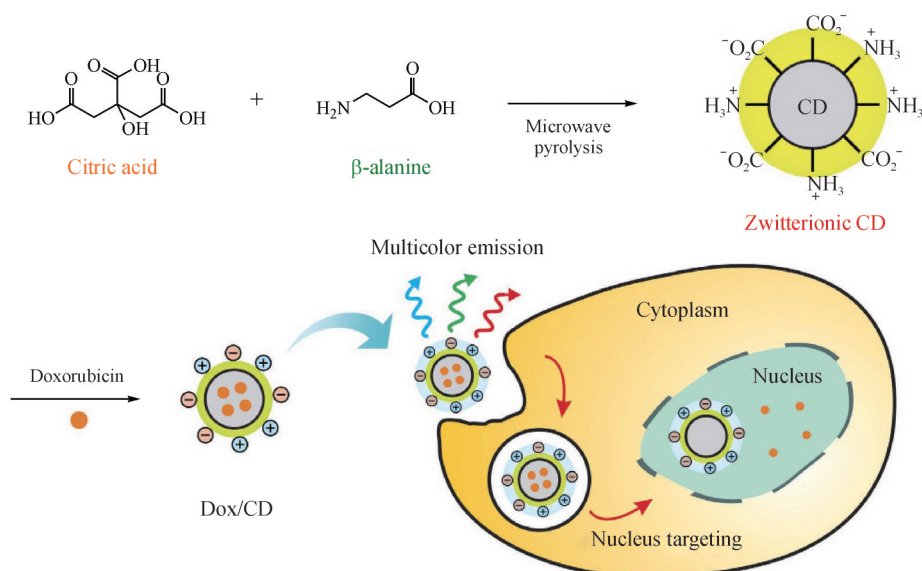


Figure 2 Schematic illustration of multifunctional zwitterionic carbon dot drug delivery system^[15]

制了其临床应用。Mellaerts 等^[17]使用 SNP 作为难溶性药物依他康唑的药物载体,显著提高了依他康唑在新西兰兔中的生物利用度。由于具有多孔性和稳定性,SNP 作为药物载体可提高生物大分子的稳定性,避免其降解。对于大多数不可渗透膜的天然蛋白质,SNP 也可将其递送到细胞质中。如 Slowing 等^[18]采用 5.4 nm 孔径的 SNP 负载细胞色素 C,并成功将其递送到 HeLa 细胞中,细胞摄取实验证实了从 SNP 中释放的酶在催化其底物方面仍具有较高的活性。基因递送载体中,非病毒载体免疫原性低、毒性小,但非病毒性载体转染效率偏低。SNP 的多孔结构和孔径可调性便于装载基因分子,基因分子在 SNP 内部,可避免被核酸酶降解。为增加对负电性核酸的负载能力,可将 SNP 表面采用阳离子聚合物进行改性。目前,与 SNP 组装用于基因递送的阳离子聚合物包括聚酰胺(PAMAM)、聚乙烯亚胺(PEI)和甘露糖基化聚乙烯亚胺(MP)等。表面正电荷不仅可以增加 SNP 与带负电荷的基因之间的静电相互作用,还可促进其通过“质子海绵效应”从细胞内体逃逸。Xia 等^[19]发现,PEI 与 SNP 非共价结合不仅会为 DNA/siRNA 的附着提供表面正电荷,而且还会增加细胞对纳米粒的摄取。

此外,SNP 亦可用于涂覆在其他纳米结构的表面,如 SNP 涂覆金纳米棒用于制备 NIR 响应的纳米级药物递送系统。Zhang 等^[20]设计构建了一种基

于介孔二氧化硅包被的金纳米棒并装载阿霉素的新型治疗平台。近红外光可有效触发阿霉素从纳米棒中释放,同时由于金纳米棒的高 NIR 光吸收系数,还具有良好的光热治疗效果,该体系将化学疗法和光热疗法有机结合显著提高了抗肿瘤效率。

1.3 钙纳米材料

钙主要以生物矿物质的形式存在,包括骨骼和牙齿等生物硬组织中的磷酸钙、碳酸钙、硅酸钙和氟化钙。由于其优异的生物相容性、生物活性和生物可降解性,包括磷酸钙、碳酸钙、硅酸钙和氟化钙在内的合成钙纳米材料已被广泛研究用于各种生物医学应用^[21]。钙纳米材料可溶解并参与生物体的正常代谢,可克服其他材料的不良生物降解性和长期毒性等难题。通过将钙纳米材料与治疗剂结合,可以实现多种治疗方法,包括化学疗法、基因疗法、热疗法、光动力疗法和放射疗法等;将钙纳米材料与造影剂结合使用,可以用于各种成像与疾病诊断。

1.3.1 磷酸钙纳米材料 磷酸钙(CaP)纳米材料由于其生物相容性和生物降解性而被广泛用于生物学和医学。磷酸钙的优势是其骨诱导性,常用作组织植入物和骨替代材料。此外,磷酸钙还经常用作药物和其他生物活性分子的递送载体,其在生理 pH 条件下维持矿物质结构,在细胞内内体(pH 5.0)与溶酶体(pH 4.5)中可被溶解,进而控

制药物在细胞中的递送^[22]。磷酸钙载体溶解后,形成的钙离子可防止粒子积聚并诱导细胞内药物的释放。Zhang等^[23]设计开发了CaP/siRNA纳米粒与聚阳离子脂质体结合的siRNA递送系统,称为聚阳离子脂质体/磷酸钙/siRNA复合物(PLCP)。由于其具有高效率的靶基因沉默能力以及强大的内体逃逸能力和低细胞毒性使得PLCP纳米粒在递送治疗性siRNA的应用中表现出良好潜力。作者进一步研究了PLCP在体外和体内VEGF siRNA的递送效率。结果表明,PLCP递送的VEGF siRNA

表现出优异的基因沉默能力,且显著抑制了血管生成和肿瘤生长^[24]。Liu等^[25]开发了一种新型的硫酸鱼精蛋白改性的磷酸钙纳米粒(PS-CaP),可有效地将DNA递送到细胞中。Qiu等^[26]合成了pH响应的阿仑膦酸-透明质酸接枝聚合物(AHA)作为外壳的磷酸钙纳米粒用作CD44介导的肿瘤靶向药物递送(图3)。该递送系统可以有效地控制CaP NPs的过度生长并保护siRNA免受酶降解,利用其pH响应特性迅速释放siRNA,并最终在A549肿瘤细胞中蓄积并发挥基因沉默的作用。

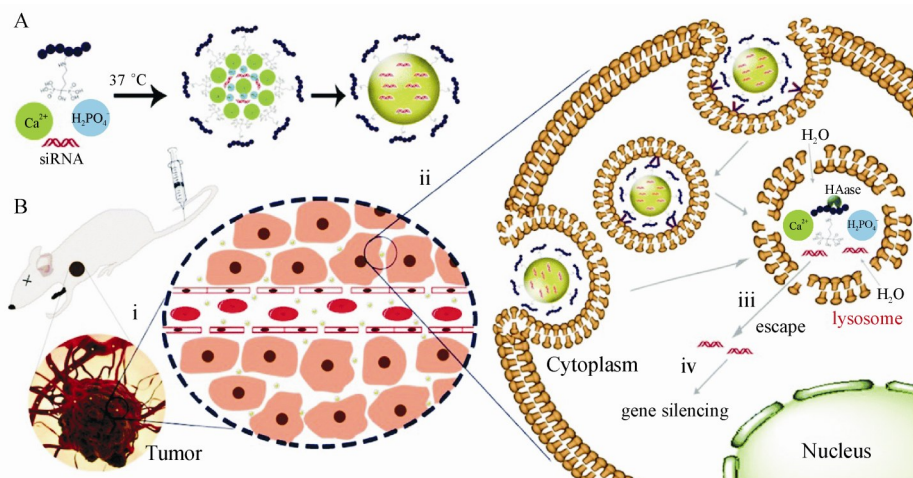


Figure 3 Schematic illustration of core-shell type CaP-AHA/siRNA nanoparticles^[26]

A: Preparation process; B: After injection via intravenous route

1.3.2 碳酸钙纳米材料 碳酸钙纳米材料也是药物递送方面的一大研究热点。碳酸钙以方解石、文石和球霏石等形式存在,其中球霏石型因其具有大孔隙率、高表面积以及能在相对温和的条件下快速溶解的优点,具有良好的药物递送前景。Zhao等^[27]设计并合成了一种具有生物相容性和生物降解性的超顺磁性碳酸钙晶体用于药物-基因共递送。具有多孔结构的碳酸钙晶体负载了阿霉素(DOX), Au-DNA和Fe₃O₄@二氧化硅纳米粒,具有较高的细胞摄取效率,且DOX与基因有效靶向在肿瘤部位,集生物学成像和药物递送于一体。Abdullahi等^[28]开发了pH响应的碳酸钙纳米晶用于多种化疗药物的递送,具有高载药率,并且能特异性将药物递送至肿瘤细胞,其在正常生理pH下药物释放较少,在模拟肿瘤微环境下释放较完全。Wu等^[29]在碳酸钙载体的基础上开发了由阿霉素和其他疏水性药物组成的多组分递药系统,该双

重药物负载的纳米粒可显著增强肿瘤细胞抑制作用,且对耐药肿瘤细胞同样具有良好的杀灭效果。

1.3.3 硅酸钙纳米材料 基于硅酸钙的药物递送系统具有较长的药物释放时间,可显著延长药物的治疗效果。另外其具有pH响应药物释放特性,可以作为靶向药物递送的理想平台。Wu等^[30]开发了一种通过无表面活性剂的声化学合成法构建的层状硅酸钙水合物多级纳米结构介孔微球。该载体比表面积大、孔体积大,布洛芬分子与其强相互作用显著提高了布洛芬的负载率,且实现了药物在体内的缓慢释放,延长了药效。Wu等^[31]报道了一种负载抗生素——氨苄西林的生物活性介孔硅酸钙纳米粒,其药物负载率高,并且药物从硅酸钙纳米粒中的释放缓慢而持久,两周后累积释放仅30%。

1.4 金纳米粒

金纳米粒(Au NP)由于其生物相容性和独特

的光学特性,被认为是当今纳米医学中使用最广泛的金属纳米粒,金纳米粒包括纳米球、纳米棒、纳米壳和纳米笼等^[32]。Au NP在尺寸和形状上具有高度可调性,可满足装载不同药物(如蛋白质、核酸或小分子药物)需要的尺寸^[33-34]。此外,其高表面积和良好的表面可修饰性不仅有助于装载大分子药物,还有助于装载其他如靶向分子、配体、造影剂等^[35]。

Au NP在小分子药物递送方面具有非常广的应用和研究。例如, Tomuleasa等^[36]研究了分别装载阿霉素,顺铂或卡培他滨的不同Au NPs对肝癌的治疗效果,药物分子与天冬氨酸包被的Au NPs非共价结合。与游离药物相比,Au NP-药物结合物显著提高了对肿瘤细胞的治疗效果,且对耐药细胞同样有效。Heo等^[37]设计构建了基于Au NP的多功能治疗策略,包括靶向配体生物素,抗肿瘤药物紫杉醇,用于荧光检测的罗丹明B和可以增加生物相容性的PEG,实现了同时进行治疗和诊断。另外将环糊精附着在Au NP表面用于非共价包合紫杉醇。作者将Au NPs在体外使用3种不同的肿瘤细胞系(HeLa, A549, MG63)进行了药效评估。结果表明,用Au NPs处理24 h后,肿瘤细胞的存活率显著降低。

Au NP还可被用于基因递送。Lee等^[38]设计了表面涂覆阳离子磷脂的金纳米棒用于递送基因药物,其带正电荷的磷脂表面可与带负电荷的基因药物静电结合。Shim等^[39]将siRNA通过酸敏感的缩酮连接基团与Au NPs相连,从而形成一个聚集体。其中,缩酮连接基团可在低pH下裂解,从而释放siRNA和Au NPs。作者利用聚集体变为单个粒子的光学性质变化,使用光学相干断层扫描检测该聚集体在肿瘤部位的裂解情况。作者也证实了在低pH条件下的基因沉默,说明该Au NP能够成功递送siRNA。

1.5 磁性纳米粒

1956年, Gilchrist首次将磁性纳米粒应用于生物医学研究中,利用纳米粒的感应加热来治疗肿瘤部位附近的淋巴结^[40]。1963年, Meyer等^[41]报道了利用磁靶向技术将氧化铁纳米粒应用于药物靶向递送。磁性药物递送系统的设计和组装可以是单个粒子的表面修饰,也可以是对磁性纳米粒的空心结构和杂化结构的修饰。磁性纳米粒可以在

涂覆二氧化硅、金或聚合物后成为具有核-壳结构的磁性纳米粒,更利于其表面修饰和药物负载。

1.5.1 氧化铁磁性纳米粒 Lee等^[42]设计了基于磁性核-壳纳米粒(MCNP)的递药系统,实现了化疗-热疗联合作用,提高了恶性脑瘤细胞和转移性乳腺癌细胞的凋亡率。其中,该磁性核心表面涂有金纳米壳,可促进两亲性尾部锚定肽(ATAP)和Arg-Gly-Asp(RGD)肽的结合,且磁性核心对于MCNP-ATAP递药系统的靶向递送以及局部热疗至关重要。此外,MCNP-ATAP可进入线粒体并引起线粒体功能障碍,诱导细胞色素C从线粒体中释放,细胞色素C与Apaf-1结合,在ATP/dATP的介导下激活Caspase-3,最终导致肿瘤细胞凋亡。作者在体外和体内均证实了MCNP-ATAP递药系统对肿瘤细胞良好的杀伤作用。

氧化铁磁性纳米粒也可用于修饰其他药物递送载体以达到磁性靶向的目的。例如,磁性纳米粒修饰的碳纳米管被证明是递送抗肿瘤药物的有效载体。Chen等^[43]将 Fe_3O_4 纳米粒修饰到碳纳米管上,并证实治疗部位进行交变磁场(AMF)处理可将药效提高两倍,表明在药物递送系统中加入磁性纳米粒可以改善治疗效果并减少化疗药物的剂量。除了高载药率和磁性靶向治疗外,混合磁性纳米结构可用于负载多种肿瘤靶向治疗药物。如阿霉素和紫杉醇之类的药物常用于磁性靶向药物递送的研究。四环素、青霉素和环丙沙星的抗生素也可负载于磁性药物递送载体中,以达到在感染部位进行局部治疗的目的。此外,放射性同位素也可利用磁靶向载体进行抗肿瘤治疗。研究证明带有 β -发射体 ^{90}Y 的磁性微球可定位于肿瘤区域并使肿瘤体积减小一半^[44]。

除了利用其靶向作用,氧化铁磁性纳米粒还可用于控制药物释放。Langer等^[45-46]证实了在AMF激发下可以使含有氧化铁珠的聚合物纳米复合材料的药物释放增加。研究证明,在AMF激发下氧化铁珠的运动会在聚合物基质中产生“微裂纹”,从而使包裹在纳米复合物中的药物分子得以释放。

1.5.2 氧化锰磁性纳米粒 中空氧化锰纳米粒(HMON)十分适用于MRI的T1造影剂。HMON也可用作药物递送,与氧化铁纳米粒相比,其表面积更大,载药率更高,有更长的体内循环时间。Bae

等^[47]利用3,4-二羟基-1-苯丙氨酸(DOPA)作为表面修饰剂设计合成了一种多功能HMON。在此项研究中,DOPA先与支化PEI共轭,再固定至HMON表面上,再与Herceptin抗体结合,以实现肿瘤特异性靶向。该HMON被证实能将siRNA特异性地递送到肿瘤细胞中,并可用于MRI靶向肿瘤检测。Zheng等^[48]报道了一种基于MnO₂的纳米粒,其具有MRI和近红外荧光成像及药物递送的能力,可用于心肌梗死的检测和治疗。近红外荧光成像表明,该纳米粒优先聚集在梗死的心肌细胞中,这使其成为治疗心肌梗死的理想药物载体。Yang等^[49]设计了基于中空MnO₂纳米壳的智能化治疗系统,将光敏剂Ce6和抗肿瘤药物阿霉素(DOX)共同装载到该中空H-MnO₂-PEG纳米系统中(H-MnO₂-PEG/C&D),以用于肿瘤靶向的药物递送。该递药系统不仅可以通过超敏pH触发达到控释药物的目的,还能通过肿瘤微环境响应生成氧气从而克服肿瘤缺氧。

1.6 上转换纳米粒

上转换纳米粒(UCP)具有多种独特的性质,如超强光稳定性、深层组织穿透性和对生物样品的最小光损伤性,这使其具有广泛的生物学应用,包括成像,检测和治疗。UCP的一般合成方法是共沉淀,水热合成和热分解。近年来,UCP已被用作药物递送载体以及光动力治疗剂。例如,生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)功能化的UCP用于阿霉素的转运。TPGS可以抑制P-糖蛋白的表达并促进细胞内药物的积累,因此该纳米系统对阿霉素耐药的MCF-7细胞具有强大的杀伤力。另有多项研究报道,UCP适用于PDT,因为UCP可以被近红外光激发并发出UV可见光,从而激活光敏剂^[50]。

上转换纳米粒主要是由镧系离子和活化离子构成。掺杂有镧系离子(Ln³⁺, Er³⁺, Tm³⁺, Ho³⁺等)的UCP具有很高的稳定性,可用于光动力治疗。Zhang等^[51]设计了一种用于光动力治疗的负载花青素540、介孔二氧化硅涂层的UCP。体外实验中证明了该UCP对肿瘤细胞的有效杀伤。Zeng等^[52]还证明了叶酸(FA)功能化,负载光敏剂(PS)的Fe₃O₄@NaYF₄:Yb/Er(FA-NPs-PS)纳米复合材料的NIR PDT在体外和体内的治疗效果。Cui等^[53]将FA修饰的壳聚糖(FASOC)应用于负载光敏剂

的UCP涂层,以构成用于深层组织治疗的PDT递药系统。其中,UCP为油酸封端的NaYF₄:Yb,Er(OA-UCNPs)。另外,FASOC修饰的上转换纳米粒(FASOC-UCP)可靶向蓄积在肿瘤中并在NIR照射后激活相邻的锌酞菁锌(ZnPc),产生光动力治疗效果。Wang等^[54]设计了水溶性的UCP-Ce6超分子纳米复合物,该复合物在NIR激发下可以通过荧光共振能量转移产生单线态氧。该UCP-Ce6复合物暴露于NIR后能进入肿瘤细胞并诱导细胞死亡。与传统PDT相比,该UCP实现的NIR触发的PDT显示出更深的组织穿透深度。

1.7 量子点

量子点(QD)是直径在2~10 nm的荧光纳米粒,一般由半导体材料组成,包括CdSe, ZnS, PbSe, PbS, InP, GaAs, Au@CdSe, FePt@CdSe, CdTeSe, CdHgTe, CdHgTe/ZnS, ZnTe/CdSe等。由于量子点具有良好的荧光特性、高量子产率,因此被广泛应用于生物成像、传感和检测。QD具有较高的比表面积,且易于表面修饰,将QD应用于药物递送可以实现对纳米粒的生物分布和药物释放实时监控。将诊断和治疗能力整合到同一药物递送系统一直是近年来研究的热点。量子点则是这类药物递送系统的“潜力股”,因为它们不仅可以充当药物递送载体,还可以作为纳米递送系统的荧光标记^[55]。

Bagalkot等^[56]报道了一种量子点-配体-阿霉素共轭物[QD-Apt(Dox)]用于肿瘤的成像和靶向治疗。该递药系统能够实现表达PSMA蛋白的肿瘤细胞的特异性靶向和成像。此外,阿霉素和量子点之间存在荧光共振能量转移(FRET)效应,可以通过QD的荧光来感应阿霉素的释放。Byrne等^[57]制备了巯基乙酸(TGA)稳定的CdTe QD,并证明这些QD可以穿透THP-1巨噬细胞膜并到达核膜,在成像和治疗领域具有很大的应用前景。更重要的是,通过这种QD递药系统可以实现监控药物递送到活细胞中的细胞内过程。Cai等^[58]合成了一种pH敏感的ZnO-Gd-DOX递药系统,由于PEG的保护,该递药系统在生理pH下可以保持稳定,且HA分子使其可以实现肿瘤细胞靶向(图4)。在酸性环境下,ZnO QD遭到破坏,DOX被释放,而溶解后的ZnO QD也显示出抗肿瘤活性,因此DOX与ZnO QD的联合显著增强了肿瘤细胞的凋亡。为了增

强氟尿嘧啶(5-FU)的靶向递送, Bwatanglang 等^[59]提出了一个叶酸(FA)功能化的模型。作者将 Mn: ZnS QDs 封装在壳聚糖(CS)生物聚合物中,并用叶

酸进行表面修饰。体内评价结果表明该递药系统与仅用 5-FU 治疗相比,显示出更强的抗肿瘤生长以及肺转移抑制效果。

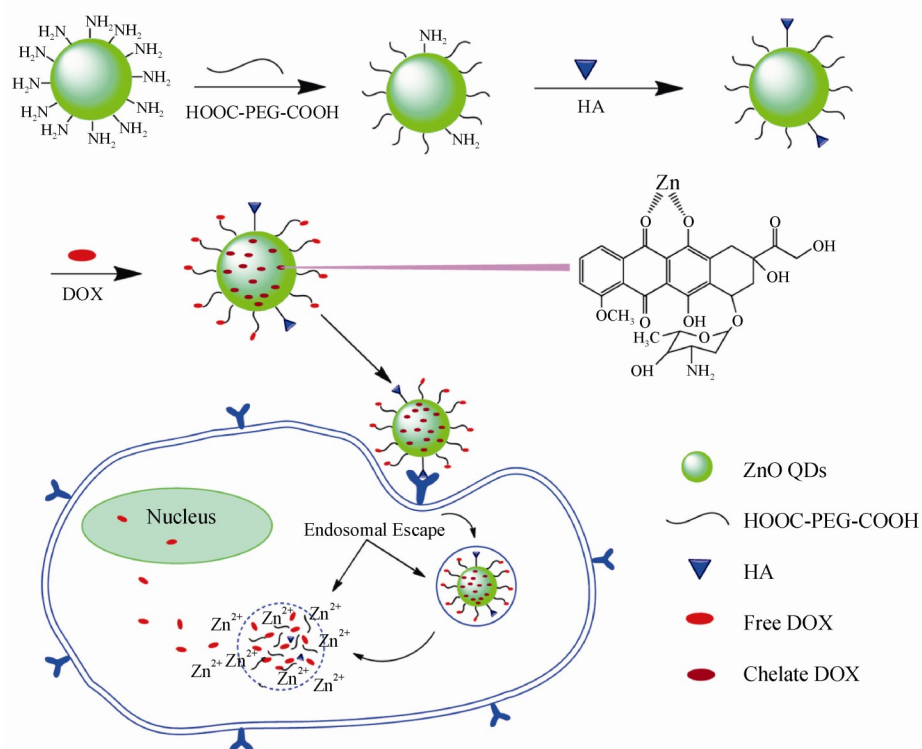


Figure 4 Schematic illustration of the hyaluronic acid-ZnO quantum dots-dicarboxyl-terminated poly(ethyleneglycol) (HA-ZnO-PEG) drug delivery system^[58]

2 临床转化

无机纳米材料在临床转化方面还具有许多挑战,最大的问题就是体内长期毒性。无机纳米材料虽然被大量研究证实急性毒性较低,但其能否从体内清除,是否会造成长期毒性还无法验证。在碳纳米材料的临床应用中,最大的难题是它的长期潜在毒性以及低清除率。只有解决了碳纳米材料的体内清除问题,它才有应用于临床研究的可能。将 QD 转化到临床应用中的主要障碍是 QD 诱导的细胞毒性。由于 QD 由有毒的金属原子组成,因此它们会通过光子诱导的自由基和胶体作用诱导细胞毒性。最常用的量子点核心元素为镉,由于核心具有电子活性并且易于发生光和空气氧化,因此可以通过促进自由基的形成来进一步产生细胞毒性。另有数据表明,游离镉离子的细胞毒性与自由基的产生有关,并且无论是否存在光子活化,都可能进一步导致 DNA 损伤^[60]。尽

管 UCP 在肿瘤的诊疗方面的研究很多,进展很快,但是 UCP 仍面临着许多问题。由于其激发波长约为 980 nm,而这一波长范围的光会被水吸收产生较强的热效应,从而对正常组织细胞产生伤害。因此,如何减少对机体正常组织的损伤应加大研究力度。另一方面,现阶段 UCP 尚未有相关的临床研究,若要将其应用于临床,还需对其毒性进行进一步的研究确证。目前已进入临床研究的无机纳米材料主要为金纳米粒和氧化铁纳米粒(表 1)。

2.1 金纳米粒

Au NP 在临床转化方面已有许多研究,一些 Au NP (例如与肿瘤坏死因子结合的 Au NP)已经完成了关键的临床试验。尽管还没有临床批准的 Au NP 产品,但多种用于不同治疗应用(从治疗实体瘤到治疗痤疮)的 Au NPs 正在临床研究中。AuroLase[®](表 1)是由 Nanospectra 公司开发的一类

Table 1 Clinical trials for inorganic nanoparticles which are currently active or approved by FDA [62]

Name	Material	Application	ClinicalTrials.gov identifier
CYT-6091 (Aurimune)	PEGylated colloidal GoldrhTNF (recombinant human tumor necrosis factor)	Solid tumors	NCT00356980
AuroShell	Silica core coated with gold shell	Ablation of prostate tissue	NCT02680535
AuroLase®	Silica core coated with gold shell	Head and neck cancer; primary and/or metastatic lung tumors	NCT00848042; NCT01679470
Magnablate I	Iron NPs; magnetic responsive for thermoablation	Prostate cancer	NCT02033447
NanoTherm (MFL AS1)	Aminosilane-coated iron oxide NPs in magnetite form (Fe ₃ O ₄)	Thermal ablation; hyperthermia therapy; local ablation in glioblastoma	
Feraheme®; Rienso®; Ferumoxytol	Iron oxide nanoparticles (coated with polyglucose sorbitol carboxymethylether)	Imaging; multiple sclerosis and demyelinating diseases; bone sarcomas and osteomyelitis; triple negative breast, non small cell lung, colorectal, pancreatic, ovarian, gastric, head and neck, lymph node, prostate, bladder, kidney, and thyroid cancers; neuroinflammation in epilepsy; type 1 diabetes progression; peripheral arterial disease; heart inflammation; myocardial infarction; carotid atherosclerosis; whole body imaging for cancer staging; kidney transplant rejection	Imaging: NCT00978562, NCT00103038, NCT01973517, NCT01336803, NCT01770353, NCT00659126, NCT02084303, NCT01895829, NCT01815333, NCT01521520, NCT02189889, NCT02141490, NCT01927887, NCT02253602, NCT00707876, NCT02319278, NCT01995799, NCT01674257, NCT01542879, NCT02359097, NCT02006108

涂有聚乙二醇(PEG)的二氧化硅金纳米壳,用于 NIR 触发刺的实体瘤热消融治疗。这项研究表明 AuroLase®可用于:(1)在受到 NIR 能量刺激后,在体外诱导光热细胞死亡和(2)提高实体瘤温度,从而在瘤内注射后对小鼠产生不可逆的热损伤^[61]。经过这些研究,AuroLase®进入了两项单独的临床试验。据报道,第一项实验已在 2014 年 9 月(NCT00848042)完成,用于治疗难治性和/或复发性头颈癌。另一个进行中的临床试验研究 AuroLase®在治疗气道阻塞的原发性和/或转移性肺部肿瘤方面的应用。

2.2 磁性纳米粒

氧化铁纳米粒(IONP)被广泛地用作与磁共振成像(MRI)相结合的非侵入性诊断成像的造影剂。目前,多种 IONP 已被批准在临床上用作诊断和成像剂。尽管 IONP 在临床研究中获得了很大成功,但大多数已批准的 IONP 均已停产。当前,临床应用最多的 IONP 是 Ferumoxytol(表 1),其在美国和欧洲的商品名分别为 Feraheme®和 Rienso®。Ferumoxytol 由 AMAG Pharmaceuticals®公司研发,最初是作为 MRI 造影剂进行研究的,但其在 2009 年被 FDA 批准用于治疗慢性肾脏疾病导致的铁缺

乏症,并且在影像学 and 贫血方面都已进行了最完整的临床研究。在临床前水平上,Ferumoxytol 还具有多种其他应用,包括放射性标记 Ferumoxytol 和将其作为化疗药物载体等。与仅使用游离药物相比,Ferumoxytol 载药系统的体内治疗效果更好^[62]。

2.3 二氧化硅纳米粒

尽管一种应用于肿瘤成像和诊断的 SNP 目前正在临床试验研究中,但由 SNP 组成的纳米药物递送系统尚未在临床转化上取得成功。SNP 面临的主要挑战之一是无法从体内清除,SNP 将在体内进行长循环。由于其通过调节物理参数合成不同的独特结构组合数量较多,因此 SNP 要特别关注的另一个挑战是确定 SNP 单一的大小、形状和孔隙率,从而为特定疾病带来最佳的治疗。

2.4 钙纳米材料

目前将钙纳米材料作为药物载体的临床研究尚少,但是由于钙纳米材料的高生物相容性,通常在临床上被用作骨科的治疗材料和口腔科的治疗药物,许多临床研究也将磷酸钙或碳酸钙作为钙补充剂。

3 结论与展望

无机纳米粒近年来在生物医学领域已成为研究热点,但其在临床转化应用方面仍存在一些问题和挑战。无机纳米粒虽然在粒径大小、合成方法、表面修饰和生物相容性等方面具有一定的优势,但是在将这些纳米递药系统应用于临床之前,对其在体内的行为、毒性、生物分布和清除方式的研究仍是一大挑战。目前已有部分无机纳米粒应用于临床,仍有大量处于临床试验阶段,但多是应用于体内成像,用作药物递送的较少。因此,将无机纳米粒作为递药系统的临床转化,是无机纳米材料开发需要重点解决的问题。

无机纳米粒组分与有机纳米粒组分相结合可能是将无机纳米材料应用于临床的有效途径,可以将无机纳米粒子纳入主要由有机材料组成的递药系统以获得增强治疗效果和诊断能力的功能。例如具有 IONP 功能化的磁响应聚合物纳米粒,可用于靶向治疗或成像的目的。因此无机纳米粒有望在成像、诊断和某些疾病的临床应用中产生巨大影响。

参考文献

- [1] Bogart LK, Pourroy G, Murphy CJ, *et al.* Nanoparticles for imaging, sensing, and therapeutic intervention[J]. *ACS Nano*, 2014, **8**(4): 3107–3122.
- [2] Cho EC, Glaus C, Chen J, *et al.* Inorganic nanoparticle-based contrast agents for molecular imaging [J]. *Trends Mol Med*, 2010, **16**(12): 561–573.
- [3] Panwar N, Soehartono AM, Chan KK, *et al.* Nanocarbons for biology and medicine: sensing, imaging, and drug delivery [J]. *Chem Rev*, 2019, **119**(16): 9559–9656.
- [4] Markovic ZM, Harhaji-Trajkovic LM, Todorovic-Markovic BM, *et al.* *In vitro* comparison of the photothermal anticancer activity of graphene nanoparticles and carbon nanotubes [J]. *Biomaterials*, 2011, **32**(4): 1121–1129.
- [5] Miao W, Shim G, Lee S, *et al.* Safety and tumor tissue accumulation of pegylated graphene oxide nanosheets for co-delivery of anticancer drug and photosensitizer[J]. *Biomaterials*, 2013, **34**(13): 3402–3410.
- [6] Islami M, Zarrabi A, Tada S, *et al.* Controlled quercetin release from high-capacity-loading hyperbranched polyglycerol-functionalized graphene oxide [J]. *Int J Nanomed*, 2018, **13**: 6059–6071.
- [7] Liu Z, Zhang J, Tian Y, *et al.* Targeted delivery of reduced graphene oxide nanosheets using multifunctional ultrasound nanobubbles for visualization and enhanced photothermal therapy [J]. *Int J Nanomed*, 2018, **13**: 7859–7872.
- [8] Bhatnagar I, Venkatesan J, Kiml SK. Polymer functionalized single walled carbon nanotubes mediated drug delivery of gliotoxin in cancer cells[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, **10**(1): 120–130.
- [9] Wu H, Shi H, Zhang H, *et al.* Prostate stem cell antigen antibody-conjugated multiwalled carbon nanotubes for targeted ultrasound imaging and drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2014, **35**(20): 5369–5380.
- [10] Chen D, Wang C, Jiang F, *et al.* *In vitro* and *in vivo* photothermally enhanced chemotherapy by single-walled carbon nanohorns as a drug delivery system [J]. *J Mater Chem B*, 2014, **2**(29): 4726–4732.
- [11] Yang J, Su H, Sun W, *et al.* Dual chemodrug-loaded single-walled carbon nanohorns for multimodal imaging-guided chemophotothermal therapy of tumors and lung metastases [J]. *Theranostics*, 2018, **8**(7): 1966–1984.
- [12] Chien YH, Chan KK, Anderson T, *et al.* Advanced near-infrared light-responsive nanomaterials as therapeutic platforms for cancer therapy [J]. *Adv Ther*, 2019, **2**(3): 1800090.
- [13] Wang H, Di J, Sun Y, *et al.* Biocompatible PEG-chitosan@carbon dots hybrid nanogels for two-photon fluorescence imaging, near-infrared light/pH dual-responsive drug carrier, and synergistic therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2015, **25**(34): 5537–5547.
- [14] Tang J, Kong B, Wu H, *et al.* Carbon nanodots featuring efficient FRET for real-time monitoring of drug delivery and two-photon imaging [J]. *Adv Mater*, 2013, **25**(45): 6569–6574.
- [15] Jung YK, Shin E, Kim BS. Cell nucleus-targeting zwitterionic carbon dots [J]. *Sci Rep*, 2015, **5**: 18807–18807.
- [16] Tang F, Li L, Chen D. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2012, **24**(12): 1504–1534.
- [17] Mellaerts R, Mols R, Jammaer JA, *et al.* Increasing the oral bioavailability of the poorly water soluble drug itraconazole with ordered mesoporous silica [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, **69**(1): 223–230.
- [18] Slowing II, Trewyn BG, Lin VS. Mesoporous silica nanoparticles for intracellular delivery of membrane-impermeable proteins [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**(28): 8845–8849.
- [19] Xia T, Kovoichich M, Liang M, *et al.* Polyethyleneimine coating enhances the cellular uptake of mesoporous silica nanoparticles and allows safe delivery of siRNA and DNA constructs [J]. *ACS Nano*, 2009, **3**(10): 3273–3286.
- [20] Zhang Z, Wang L, Wang J, *et al.* Mesoporous silica-coated gold nanorods as a light-mediated multifunctional theranostic platform for cancer treatment [J]. *Adv Mater*, 2012, **24**(11): 1418–1423.
- [21] Qi C, Lin J, Fu H, *et al.* Calcium-based biomaterials for diag-

- nosis, treatment, and theranostics [J]. *Chem Soc Rev*, 2018, **47**(2): 357–403.
- [22] Li WM, Chiang CS, Huang WC, *et al.* Amifostine-conjugated pH-sensitive calcium phosphate-covered magnetic-amphiphilic gelatin nanoparticles for controlled intracellular dual drug release for dual-targeting in HER-2-overexpressing breast cancer [J]. *J Control Release*, 2015, **220**(Pt A): 107–118.
- [23] Zhang J, Sun X, Shao R, *et al.* Polycation liposomes combined with calcium phosphate nanoparticles as a non-viral carrier for siRNA delivery [J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2015, **30**(Part A): 1–6.
- [24] Chen J, Sun X, Shao R, *et al.* VEGF siRNA delivered by polycation liposome-encapsulated calcium phosphate nanoparticles for tumor angiogenesis inhibition in breast cancer [J]. *Int J Nanomed*, 2017, **12**: 6075–6088.
- [25] Liu Y, Wang T, He F, *et al.* An efficient calcium phosphate nanoparticle-based nonviral vector for gene delivery [J]. *Int J Nanomed*, 2011, **6**: 721–727.
- [26] Qiu C, Wei W, Sun J, *et al.* Systemic delivery of siRNA by hyaluronan-functionalized calcium phosphate nanoparticles for tumor-targeted therapy [J]. *Nanoscale*, 2016, **8**(26): 13033–13044.
- [27] Zhao Y, Lu Y, Hu Y, *et al.* Synthesis of superparamagnetic CaCO₃ mesocrystals for multistage delivery in cancer therapy [J]. *Small*, 2010, **6**(21): 2436–2442.
- [28] Shafiu KA, Ismail M, Tengku Ibrahim TA, *et al.* A pH-sensitive, biobased calcium carbonate aragonite nanocrystal as a novel anticancer delivery system [J]. *Biol Med Res Int*, 2013, **2013**(3): 587451–587451.
- [29] Wu JL, He XY, Jiang PY, *et al.* Biotinylated carboxymethyl chitosan/CaCO₃ hybrid nanoparticles for targeted drug delivery to overcome tumor drug resistance [J]. *RSC Adv*, 2016, **6**(73): 69083–69093.
- [30] Wu J, Zhu YJ, Cao SW, *et al.* Hierarchically nanostructured mesoporous spheres of calcium silicate hydrate: surfactant-free sonochemical synthesis and drug-delivery system with ultrahigh drug-loading capacity [J]. *Adv Mater*, 2010, **22**(6): 749–753.
- [31] Wu C, Chang J, Fan W. Bioactive mesoporous calcium-silicate nanoparticles with excellent mineralization ability, osteostimulation, drug-delivery and antibacterial properties for filling apex roots of teeth [J]. *J Mater Chem*, 2012, **22**(33): 16801–16809.
- [32] Yuan Z, Lu F, Peng M, *et al.* Selective colorimetric detection of hydrogen sulfide based on primary amine-active ester cross-linking of gold nanoparticles [J]. *Anal Chem*, 2015, **87**(14): 7267–7273.
- [33] Hostetler MJ, Green SJ, Stokes JJ, *et al.* Monolayers in three dimensions: synthesis and electrochemistry of ω -functionalized alkanethiolate-stabilized gold cluster compounds [J]. *J Am Chem Soc*, 1996, **118**(17): 4212–4213.
- [34] Daniel MC, Astruc D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology [J]. *Chem Rev*, 2004, **104**(1): 293–346.
- [35] Mieszawska AJ, Mulder WJM, Fayad ZA, *et al.* Multifunctional gold nanoparticles for diagnosis and therapy of disease [J]. *Mol Pharm*, 2013, **10**(3): 831–847.
- [36] Tomuleasa C, Soritau O, Orza A, *et al.* Gold nanoparticles conjugated with cisplatin/doxorubicin/capecitabine lower the chemoresistance of hepatocellular carcinoma-derived cancer cells [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2012, **21**(2): 187–196.
- [37] Heo DN, Yang DH, Moon HJ, *et al.* Gold nanoparticles surface-functionalized with paclitaxel drug and biotin receptor as theranostic agents for cancer therapy [J]. *Biomaterials*, 2012, **33**(3): 856–866.
- [38] Lee SE, Sasaki DY, Perroud TD, *et al.* Biologically functional cationic phospholipid-gold nanoplasmonic carriers of RNA [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**(39): 14066–14074.
- [39] Shim MS, Kim CS, Ahn YC, *et al.* Combined multimodal optical imaging and targeted gene silencing using stimuli-transforming nanotheragnostics [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, **132**(24): 8316–8324.
- [40] Gilchrist RK, Medal R, Shorey WD, *et al.* Selective inductive heating of lymph nodes [J]. *Ann Surg*, 1957, **146**(4): 596–606.
- [41] Meyers PH, Cronin F, Nice CM, *et al.* Experimental approach in the use and magnetic control of metallic iron particles in the lymphatic and vascular system of dogs as a contrast and isotopic agent [J]. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1963, **90**: 1068–1077.
- [42] Shah BP, Pasquale N, De G, *et al.* Core-shell nanoparticle-based peptide therapeutics and combined hyperthermia for enhanced cancer cell apoptosis [J]. *ACS Nano*, 2014, **8**(9): 9379–9387.
- [43] Chen ML, He YJ, Chen XW, *et al.* Quantum dots conjugated with Fe₃O₄-filled carbon nanotubes for cancer-targeted imaging and magnetically guided drug delivery [J]. *Langmuir*, 2012, **28**(47): 16469–16476.
- [44] Hafeli UO. Magnetically modulated therapeutic systems [J]. *Int J Pharm*, 2004, **277**(1/2): 19–24.
- [45] Chen H, Langer R. Magnetically-responsive polymerized liposomes as potential oral delivery vehicles [J]. *Pharm Res*, 1997, **14**(4): 537–540.
- [46] Edelman ER, Langer R. Optimization of release from magnetically controlled polymeric drug release devices [J]. *Biomaterials*, 1993, **14**(8): 621–626.
- [47] Bae KH, Lee K, Kim C, *et al.* Surface functionalized hollow manganese oxide nanoparticles for cancer targeted siRNA delivery and magnetic resonance imaging [J]. *Biomaterials*, 2011,

- 32**(1): 176–184.
- [48] Zheng Y, Zhang H, Hu Y, *et al.* MnO nanoparticles with potential application in magnetic resonance imaging and drug delivery for myocardial infarction [J]. *Int J nanomed*, 2018, **13**: 6177–6188.
- [49] Yang G, Xu L, Chao Y, *et al.* Hollow MnO₂ as a tumor-micro-environment-responsive biodegradable nano-platform for combination therapy favoring antitumor immune responses [J]. *Nat commun*, 2017, **8**(1): 902.
- [50] Wang F, Li C, Cheng J, *et al.* Recent advances on inorganic nanoparticle-based cancer therapeutic agents [J]. *Inter J Env Res Pub Heal*, 2016, **13**(12): 1182.
- [51] Zhang P, Steelant W, Kumar M, *et al.* Versatile photosensitizers for photodynamic therapy at infrared excitation [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**(15): 4526–4527.
- [52] Zeng L, Luo L, Pan Y, *et al.* *In vivo* targeted magnetic resonance imaging and visualized photodynamic therapy in deep-tissue cancers using folic acid-functionalized superparamagnetic-upconversion nanocomposites [J]. *Nanoscale*, 2015, **7**(19): 8946–8954.
- [53] Cui S, Yin D, Chen Y, *et al.* *In vivo* targeted deep-tissue photodynamic therapy based on near-infrared light triggered upconversion nanoconstruct [J]. *ACS Nano*, 2013, **7**(1): 676–688.
- [54] Wang C, Tao H, Cheng L, *et al.* Near-infrared light induced *in vivo* photodynamic therapy of cancer based on upconversion nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2011, **32**(26): 6145–6154.
- [55] Matea CT, Mocan T, Tabaran F, *et al.* Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications [J]. *Int J nanomed*, 2017, **12**: 5421–5431.
- [56] Bagalkot V, Zhang L, Levy-Nissenbaum E, *et al.* Quantum dot–aptamer conjugates for synchronous cancer imaging, therapy, and sensing of drug delivery based on bi-fluorescence resonance energy transfer [J]. *Nano Lett*, 2007, **7**(10): 3065–3070.
- [57] Byrne S, Corr S, Rakovich T, *et al.* Optimisation of the synthesis and modification of CdTe quantum dots for enhanced live cell imaging [J]. *J Mater Chem*, 2006, **16**(28): 2896.
- [58] Cai X, Luo Y, Zhang W, *et al.* pH-sensitive ZnO quantum dots-doxorubicin nanoparticles for lung cancer targeted drug delivery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(34): 22442–22450.
- [59] Bwatanglang IB, Mohammad F, Yusof NA, *et al.* *In vivo* tumor targeting and anti-tumor effects of 5-fluorouracil loaded, folic acid targeted quantum dot system [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2016, **480**: 146–158.
- [60] Singh RD, Shandilya R, Bhargava A, *et al.* Quantum dot based nano-biosensors for detection of circulating cell free miRNAs in lung carcinogenesis: from biology to clinical translation [J]. *Front Genet*, 2018, **9**: 616.
- [61] Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, *et al.* Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**(23): 13549–13554.
- [62] Anselmo AC, Mitragotri S. A review of clinical translation of inorganic nanoparticles [J]. *AAPS J*, 2015, **17**(5): 1041–1054.