基于上转换荧光纳米材料的智能响应药物系统在肿瘤治疗中的应用

张晨阳^{1,2}, 晏亮¹, 谷战军^{1,2*}

1. 中国科学院纳米生物效应与安全性重点实验室, 中国科学院高能物理研究所, 北京 100049

2. 中国科学院大学, 北京 100049

*通讯作者, E-mail: zjgu@ihep.ac.cn

收稿日期: 2019-02-22; 接受日期: 2019-03-29; 网络版发表日期: 2019-04-25

国家重点基础研究发展计划(编号: 2016YFA2021600)、国家自然科学基金(编号: 51822207, 51772292, 31571015, 11621505, 11435002, 21320102003)、中国科学院青年创新促进会(编号: 2013007)和中科院前沿科学重点研究计划(编号: QYZDJ-SSW-SLH022)资助项目

摘要 上转换荧光纳米粒子具有优异的理化性质, 如稳定的发光性能、可调的发射光谱及相对较低的生物毒性, 使其在肿瘤治疗领域展现出较好的应用前景. 但是很多上转换纳米粒子介导的肿瘤治疗在可控性及选择性方面仍存在不足, 无法有效减小对正常组织的损伤, 从而阻碍了其在肿瘤治疗中的进一步发展. 合理的结构设计和功能化组装, 可以构建上转换纳米粒子智能响应系统. 这不仅弥补了传统肿瘤治疗的缺陷, 也为开发具备可控性和选择性的肿瘤治疗方案提供了新的思路. 本文主要对上转换纳米粒子智能响应药物系统的刺激因素及构建方式进行简要的分析, 同时总结了它们在肿瘤治疗中的应用和研究现状, 并在此基础上对它们在未来肿瘤治疗中的挑战进行了分析和展望.

关键词 上转化荧光纳米粒子, 内源刺激, 外源刺激, 智能响应, 肿瘤治疗

1 引言

上转换荧光纳米粒子(upconversion nanoparticles, UCNPs)指的是可以将吸收的两个或者两个以上低能光子转换成一个高能光子的发光材料. 因UCNPs的这种发光现象违背了Stokes定律, 故又称为反Stokes发光^[1~3]. UCNPs稳定的发光性能、可调的发射光谱及相对较低的生物毒性^[4~6], 使其在生物医学领域展现出较大的应用潜力^[7,8]. 目前, 发光性能优良的UCNPs作为新的光学成像探针被广泛研究^[9~11]. 相对于传统的

光学成像探针, UCNPs具备较大的穿透深度和空间分辨率^[12,13], 无背景荧光干扰且对生物组织无损伤^[14~16]. 此外, UCNPs也可以作为抗癌药物分子的载体用于肿瘤治疗^[17,18], 其中UCNPs结合光敏剂(photosensitizers, PS)对肿瘤进行光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是目前研究最为广泛的肿瘤治疗方式之一^[19,20]. 传统的PDT主要利用可见光作为激发光源, 导致治疗穿透深度不佳, 影响了PDT的临床表现. 而在UCNPs介导的PDT中, UCNPs可以在近红外光(near-infrared, NIR)的激发下进行光动力治疗, 为传统PDT提供了新

引用格式: Zhang C, Yan L, Gu Z. Intelligent response-type medication system based on up-conversion fluorescent nanomaterials for the application of cancer therapy. *Sci Sin Chim*, 2019, 49: 1179–1191, doi: 10.1360/SSC-2019-0022

的发展机遇^[21,22]。除了输运光敏剂, UCNPs也可以成为传统化疗药物的运输载体, 从而实现荧光成像引导的化学治疗, 并显著降低化疗药物对正常组织的毒副作用^[23,24]。此外, 借助于UCNPs中高原子序数的镧系元素对X射线(X-ray)的光电效应以及电子对效应等, 二次电子、自由基和X射线的剂量在肿瘤部位得到进一步增加, 最终增强放射治疗效果^[25~27]。可以看出, UCNPs在临床肿瘤治疗中展现出较大的应用前景。

尽管UCNPs介导的肿瘤治疗得到广泛研究并取得了较大发展, 但其依然面临巨大的挑战。例如, 如何合理地构建UCNPs药物系统, 使其在增强肿瘤治疗效果的同时减小对正常组织的毒副作用, 这成为目前研究者关注的主要科学问题之一^[28~31]。大量研究表明, 具有内外源刺激响应能力的纳米治疗系统在解决上述问题中具备较大的潜力, 可以使传统治疗具备可控性和肿瘤选择性, 从而实现精确的局部肿瘤治疗, 并大大地增强了肿瘤治疗的效果^[32~36]。近年来, 通过合理的结构设计和功能化组装, UCNPs及其复合产物被广泛用于构建UCNPs响应药物系统, 众多刺激因素的引入可以赋予UCNPs治疗系统智能响应的特点。UCNPs的智能响应型药物系统可以借助不同的外源性刺激实现任意时间和空间的可控肿瘤治疗, 主要包括光、X射线、磁场等^[37~39]。除了外源性刺激, UCNPs也能够利用肿瘤组织不同于正常组织的生理环境来作为内源性刺激将治疗尽可能控制在肿瘤部位。主要包括肿瘤组织pH低、乏氧和部分酶过表达等特点^[40~43]。这些内源性刺激为UCNPs响应型治疗系统提供了靶向肿瘤的信号, 将杀伤作用主要集中在肿瘤区域, 减小了对正常组织的损伤。

由此可见, 基于UCNPs的智能响应型肿瘤治疗促进了可控肿瘤治疗的发展, 为实现更加可靠和有效的肿瘤治疗提供了新的策略。截止到目前, 有很多关于此方面的研究型论文, 但是总结性的综述文章并不多。故本综述尝试总结基于UCNPs的智能响应药物系统在肿瘤治疗中的应用和研究进展, 希望为从事此方面研究工作的科研工作者提供一个较为清晰的脉络, 并促进UCNPs在肿瘤治疗中的发展。本文简要介绍了UCNPs智能响应治疗系统的设计及构筑方法, 重点阐述了近些年来其在肿瘤治疗中的研究进展, 并对UCNPs智能响应治疗系统在肿瘤治疗中的发展趋势和挑战进行了分析和展望。

2 UCNPs智能响应药物系统的构建

根据临床应用的需求, 可控的肿瘤治疗是实现治疗的有效性和降低毒副作用的重要研究方向。基于UCNPs的智能响应药物系统是利用本身的性质构筑的治疗增敏剂或者药物分子的运输载体, 其在保证肿瘤治疗效果的同时, 能够降低治疗对正常组织造成的损伤。基于本身独特的理化性质, UCNPs可以直接响应NIR和X-ray等外源性刺激进行肿瘤治疗。然而单一刺激很难使肿瘤治疗同时具备选择性和可控性, 因此仍需要进一步拓展UCNPs药物系统的刺激响应类型, 从而可以根据实际情况构筑不同刺激协同的UCNPs智能响应系统, 以实现更加有效、精确、可控的局部肿瘤治疗。一般情况下, 通过不同的功能化修饰和组装可以为UCNPs治疗系统引入其他刺激响应因素, 进而克服了UCNPs本身的局限性, 为UCNPs药物系统增添了其他新的激活途径, 改良了传统治疗的临床表现, 降低了治疗过程中的整体毒性。常见的UCNPs响应治疗系统的构筑方法主要有掺杂、负载和复合。

掺杂: 掺杂是指为了改善材料或物质的性能, 在UCNPs的合成过程中掺入特定的元素, 来改变UCNPs的理化性质。例如, 锰离子(Mn^{2+})掺杂可以改变UCNPs的形貌和尺寸。最重要的是, 通过调控 Mn^{2+} 的含量可以改变其发光行为, 使其在同一激发光作用下得到不同波长的发射光, 从而使UCNPs能够有效地响应NIR刺激并激活多种类型的商业光敏剂^[44]。此外, 也可以将稀土元素掺入其他纳米材料, 使被掺杂的纳米材料在NIR的激发下展现出肿瘤治疗能力。例如, Zhang等^[45]设计制备了 Yb^{3+}/Er^{3+} 掺杂的氧化铈纳米颗粒(Ce-UCNPs), 其可以实现NIR激发的光动力治疗。 Yb^{3+}/Er^{3+} 可以在NIR的激发下发射紫外光(UV), 而氧化铈纳米颗粒作为半导体光催化剂可以在发射的UV作用下产生大量电子空穴对, 光诱导的电子和空穴分别与氧气分子和水分子发生氧化还原反应, 生成大量高活性的活性氧(reactive oxygen species, ROS), 从而实现NIR激发的光动力治疗。另外, 氧化铈纳米颗粒还展现出类似过氧化氢酶的性质, 可以有效地将癌细胞内过表达的双氧水(H_2O_2)分解, 并释放出 O_2 , 进而改善肿瘤细胞的乏氧环境, 进一步加强上述NIR激发的光动力治疗。

负载: 一般负载是指通过非共价键的方式将功能化组分吸附在材料表面。UCNPs与大多数纳米材料一

样, 具有较大的比表面积, 尤其是中空或者多孔的 UCNP^s^[46], 这使得 UCNP^s 具有较好的药物负载能力, 因此 UCNP^s 结合 PDT 和化学治疗被广泛研究^[47,48]. 为了实现精确治疗的目的, UCNP^s 常常负载一些在外源刺激或内源刺激作用下易分解或结构易发生变化的分子. 这些分子在结构发生化学或物理变化时, 与药物分子之间的作用力也随之发生变化, 从而使药物分子可控地从 UCNP^s 表面释放出来^[49-51].

复合: 复合是指通过共价连接和修饰使功能组分固定在材料表面. 一般是利用化学手段将不同功能的纳米粒子、生物分子或高分子固定在 UCNP^s 表面. 这些功能组件可以用来控制药物分子在肿瘤部位的释放^[52], 也可以使 UCNP^s 药物系统具备靶向肿瘤的能力^[38,53], 甚至可以通过调控肿瘤微环境来提高肿瘤对后续治疗的敏感性^[54].

3 UCNP^s智能响应药物系统在肿瘤治疗中的应用

UCNP^s 智能响应药物系统的核心在于刺激响应因素, 外源性刺激可以在时间和空间上控制治疗的发生, 而内源性刺激使治疗具备靶向肿瘤的能力. 近年来, 基于 UCNP^s 的智能响应治疗系统被广泛研究并展现出巨大的发展潜力, 图1是不同类别的刺激响应型 UCNP^s 药物系统.

3.1 外源刺激响应型 UCNP^s 药物系统

外源刺激可以使 UCNP^s 药物治疗系统实现精确的可控肿瘤治疗. 在常见的外源刺激中, NIR、X-ray 和磁场等均展现出易于调控、穿透深度大和非侵入性的特点. 更重要的是, 这些外源刺激可以赋予治疗手段在任意时间和空间响应的能力.

3.1.1 NIR响应的 UCNP^s 药物系统

UCNP^s 的光学特性对 NIR 响应治疗系统的构筑具有重要意义. 稀土元素特有的核外电子结构和能级特征使 UCNP^s 具备独特的光致发光性质, 在 NIR 激发下, 发光范围覆盖紫外光区、可见光区和红外光区^[61-63]. 相较于可见光和紫外光, NIR 在穿透深度和暴露剂量上的优势非常明显, 利用这种 NIR 激发的上转换发光优势, 可促进传统 PDT 和其他肿瘤治疗手段的发

图1 基于 UCNP^s 的响应治疗系统的刺激因素. NIR 刺激^[49], X-ray 刺激^[55], 磁刺激^[38], 酶刺激^[56], 靶向分子刺激^[57], Redox 刺激^[58], pH 刺激^[59], 乏氧刺激^[60] (网络版彩图)

Figure 1 Stimuli of response-type medication system based on up-conversion nanomaterials, such as NIR [49], X-ray [55], magnetic field [38], enzyme [56], targeted molecule [57], redox [58], pH [59], hypoxia [60] (color online).

展^[64-66]. 传统的 PDT 是典型的光响应治疗系统, 在临床治疗中, 传统光敏剂发展的主要障碍是采用可见光激发, 穿透深度较差, 而 UCNP^s 在 NIR 的激发下发射能量较高的可见光或者紫外光, 从而激活负载的光敏剂, 弥补了目前光动力治疗难以深入组织内部的难题^[8,37,67,68]. 除了传统的光敏剂, 最近 UCNP^s 结合半导体无机光敏剂为光动力治疗提供了新的思路. 半导体无机光敏剂可以在 UCNP^s 发射的可见光或者紫外光的作用下, 受激产生电子空穴对, 进而与氧气或水分子发生氧化还原反应产生大量 ROS, 用以杀伤肿瘤细胞^[37]. 此外, 由于 UCNP^s 展现出多峰发射的特点, 因此单一 UCNP^s 可以负载不同激发波长的光敏剂, 从而在同一激发光下同时激活多个光敏剂, 实现高效的肿瘤治疗^[69-71]. 另外, 近些年来, 一些可以响应近红外生物窗口 II (1000~1700 nm) 的稀土上转换纳米粒子被开发利用^[72-74]. 相较于近红外生物窗口 I (750~1000 nm), 近红外生物窗口 II 具有更强的穿透深度和更高的皮肤可承受光暴露能量上限, 可以看出, 这些 UCNP^s 具备治疗更深层肿瘤的潜能. 虽然 UCNP^s 介导的 PDT 展现出较

大的优势,但是单一治疗仍存在局限性,因此光动力治疗结合其他治疗的协同治疗被广泛研究.对于光动力治疗结合化学治疗或基因治疗的协同治疗,一般情况下,UCNPs多充当化疗药物或者基因的运输载体^[75,76].UCNPs也可以与其他光热转换效率较好的纳米材料复合,从而在NIR的激发下,实现PDT和光热治疗的协同治疗^[77,78].除了结合化学治疗、基因治疗和光热治疗,最近,光动力治疗结合免疫治疗也引起人们的关注.光动力治疗可以触发抗肿瘤免疫反应,但是传统光动力治疗的穿透深度不佳,且可能无法有效产生免疫反应,而UCNPs的介入为解决上述问题提供了新的思路.研究表明,UCNPs介导的NIR光动力治疗不仅可以直接杀死肿瘤细胞,还可以促进肿瘤相关抗原的释放,与此同时,在UCNPs负载的免疫佐剂或肿瘤抗原的辅助下,有效地触发抗肿瘤免疫反应,进而提高肿瘤治疗效果^[65,79].

NIR不仅可以激发UCNPs进行光动力治疗,还可以控制药物分子在肿瘤部位的精确释放^[80].目前,UCNPs药物系统在NIR激发下用于药物分子递送的主要策略包括:(1)通过光诱导药物前驱体分子或供体分子分解来控制药物分子在肿瘤部位的释放.例如,Gu等^[81]设计合成了980 nm激发且发射蓝绿光的UCNPs,将其和光敏型的一氧化氮(NO)供体陆森黑盐(RBS)复合,成功地利用近红外光可控释放出了NO,并且在较高功率下可以快速释放大量的NO,从而激活细胞凋亡通路.另外,他们还发现,低浓度NO可以逆转耐药细胞的耐药性.基于此,他们^[82]又设计了808 nm激发下释放NO的UCNPs-RBS,并结合化疗药物阿霉素,高效抑制肿瘤干细胞的生长和转移(图2).UCNPs也可以用来实现化疗药物的可控释放.例如,Xing等^[83]报道了UCNPs负载顺铂前药的设计,通过在NaYF₄:Yb/Tm@SiO₂上装载顺铂前药(IV)分子,顺铂前药(IV)分子在UCNPs发射的紫外光的作用下转换成化疗药物顺铂(II),然后展现出较大的细胞毒性.(2)通过光诱导载体分子可逆的结构异构化来控制药物分子在肿瘤部位的释放. Shi等^[49]在UCNPs表面的介孔硅中组装上光敏的偶氮苯基团,在NIR的激发下,UCNPs发射出的可见光和紫外光可以引起偶氮分子在顺式异构体和反式异构体之间的转换,这种光致异构化创建了一个循环转动动力,可以促进负载的阿霉素在肿瘤部位的释放.同样地,Qu等^[84]设计的UCNPs药物系统也可以通过载

图2 NIR控释的NO结合化学疗法用于加强的肿瘤治疗^[82]. (a) RBS-T-UCNPs释放出的NO与DOX协同治疗示意图; (b) 在不同输出功率的808 nm激光照射下, RBS-T-UCNPs的NO释放行为; (c) 免疫印迹检测鉴定不同实验组中相关蛋白的表达; (d) MCF-7细胞球囊在不同处理下的荧光成像(网络版彩图)

Figure 2 NIR-triggered nitric oxide releasing combined with chemotherapy for improved cancer treatment ^[82]. (a) A schematic illumination of the synergistic therapy for NO and DOX; (b) The NO releasing behavior of RBS-T-UCNPs under 808 nm laser irradiation with different output power; (c) Western blot to detect the expression of some proteins in different experimental groups. (d) Fluorescence images of the MCF-7-derived mammosphere with different treatments (color online).

体分子的光致异构化,改变载体与酶之间的相互作用,实现酶在癌细胞内的释放.

除了稀土上转换纳米粒子,基于三重态-三重态湮灭(triplet-triplet annihilation, TTA)上转换体系在生物成像和肿瘤治疗中也展现出较大的潜力^[85,86].相较于UCNPs,TTA上转换具备较大的优势:所需激发光强度低、敏化剂对光的吸收较强、量子效率高^[85].最近,一些TTA上转换体系通过光解药物前驱体分子被用于高效的药物分子输送^[86,87].例如,Han等^[86]利用TTA上转换纳米囊负载苯丁酸氮芥前药分子,在低功率光源照射下可发射较强的蓝光(430 nm),进而前药分子在蓝光的作用下分解并释放出苯丁酸氮芥,展现出较强的肿瘤抑制能力.

3.1.2 X-ray响应的UCNPs药物系统

X-ray在肿瘤治疗中具有重要地位.与NIR相比,X-ray具有更大的穿透深度.更重要的是,X-ray本身就可以直接杀伤肿瘤细胞,即传统的放射治疗.在UCNPs

介导的放射治疗中, 由于UCNPs含有高原子序数的稀土元素, 故X-ray作用于UCNPs上之后可以通过强烈的物理作用直接增强放射治疗的效果^[55,60,88]. 除了激活UCNPs进行直接的物理增敏外, X-ray还可以作为刺激因素来控制药物分子的释放, 进一步增强放疗效果. 例如, 研究者借助UCNPs构筑了荧光成像引导的NO控释系统, 用于增强放射治疗(图3)^[39]. 在此系统中, 通过修饰包裹介孔硅的UCNPs, 使其表面装载上巯基(-SH)基团, 然后将巯基基团与亚硝酸叔丁酯反应形成亚硝基硫醇基团(-SNO). 在X-ray与UCNPs作用的过程中, 可以产生大量的ROS, 这些X-ray诱导的ROS可以破坏-SNO并释放出NO气体. 实验结果表明, NO的释放量依赖ROS的产量, 从而可以确定X-ray的剂量决定了NO的释放量. 此UCNPs药物系统在X-ray的作用下实现了NO的可控释放, 随后NO作为放疗增敏剂有效地增强了放射线对乏氧肿瘤的杀伤作用^[39].

3.1.3 NIR和X-ray响应的UCNPs药物系统

同时响应NIR和X-ray的UCNPs纳米药物可以用来实现光动力治疗和放射治疗的协同治疗. 最近, Bu等^[89]制备了UCNPs和半导体无机纳米材料钨酸锡(SnWO_4)的纳米复合物. 在NIR (980 nm)照射下, SnWO_4 可以吸收UCNPs发射的可见光和紫外光, 产生大量具备氧化还原能力的电子空穴对, 该电子空穴对可以诱发ROS产生, SnWO_4 充当半导体无机光敏剂实现NIR激发的光动力治疗. 与此同时, SnWO_4 中包含高原子序数的钨(W)和锡(Sn), 因此 SnWO_4 又可以作为放疗增敏剂加强放射治疗的效果. 但是, 光动力治疗和放射治疗对肿瘤的杀伤作用严重依赖于肿瘤部位的氧水平. 由于两种治疗方式均会消耗肿瘤部位的氧含量, 故无论先进行哪一种治疗方式, 均会减小后一种治疗方式的治疗效果. 因此, 如何更好地解决肿瘤部位的乏氧问题仍是目前亟待解决的问题.

3.1.4 NIR和磁场响应的UCNPs药物系统

具备顺磁性的UCNPs常被用于核磁共振成像^[90,91]. 随着研究的深入, 除了被用于生物成像探针, UCNPs也可以通过复合等手段在外源磁场的作用下用于精确的药物分子输送. 与利用生物分子靶向机制的药物递送系统相比, UCNPs展现出较好的可控性^[38,92]. Liu等^[92]构建了UCNPs和氧化铁纳米粒子的纳

图3 X-ray控释NO用于乏氧放疗增敏^[39]. (a) PEG-USMSs-SNO在X-ray照射下的NO释放示意图; (b) PEG-USMSs-SNO处理过的正常HeLa细胞和 (c) 乏氧HeLa细胞, 在不同剂量的X-ray照射下的NO释放 (网络版彩图)

Figure 3 X-ray-triggered NO releasing for enhancing the hypoxic-tumor radiotherapy^[39]. (a) Illustration of designed PEG-USMSs-SNO for X-ray-controlled NO releasing; (b) The NO releasing of normal HeLa cells and (c) hypoxic HeLa cells treated with PEG-USMSs-SNO under different doses of X-ray irradiation (color online).

米复合药物治疗系统, 用来负载化疗药物阿霉素, 实现成像引导的磁靶向肿瘤治疗. 在外源磁场存在的情况下, 处于磁场周围的癌细胞被有效杀死, 而远离磁场的癌细胞存活下来, 主要是因为磁场附近的癌细胞对UCNPs药物的摄取要远高于其他位置. 同样, 利用外源磁场, Stucky等^[38]也设计了一个核壳结构的纳米磁靶向治疗系统. 通过离子交换的合成方法将多孔的 $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Er}$ 包裹在四氧化三铁(Fe_3O_4)表面, 形成了一个以 Fe_3O_4 为核UCNPs为壳的磁靶向肿瘤治疗系统, 并且整个材料是中空的, 这极大地提高了对化疗药物阿霉素的负载率. 同样地, 外源磁场促进了癌细胞对UCNPs药物的摄取, 从而增强了肿瘤治疗效果.

3.2 内源刺激响应型UCNPs药物系统

虽然外源性刺激可以在任意时间和空间精确控制治疗的发生, 但是无法保证治疗对肿瘤进行有效的选择性杀伤. 而肿瘤中的内源性刺激虽然可以将治疗效果局限在肿瘤部位, 但是无法实现精确的人为控制, 给治疗带来了不确定性. 可以看出, 将外源性刺激与内源性刺激进行结合, 不仅可以实现治疗的可控性, 更能保证治疗有效地发生在肿瘤部位, 弥补了彼此的不足. 由于UCNPs受NIR激发的特点, 近些年来以外源

性刺激为基础, 并结合内源性刺激的UCNPs智能响应治疗系统在肿瘤治疗中备受关注(表1).

3.2.1 pH响应的UCNPs药物系统

肿瘤微环境中的pH呈弱酸性且低于正常组织, 是非常重要的肿瘤治疗靶点, 因此很多pH响应的药物递送系统被广泛研究, 提高了药物分子在肿瘤部位的累积, 避免药物分子在正常组织中的释放^[93,94]. 一些带有羧基(-COOH)或者氨基(-NH₂)等基团的高分子材料在中性环境和酸性环境中展现出不一样的电荷性质, 从而改变了其和负载药物分子之间的相互作用, 故常被用于构建pH响应的药物递送系统^[95]. 例如, 聚丙烯酸(polyacrylic acid, PAA)包裹的UCNPs可以响应肿瘤细胞内较低的pH来释放负载的阿霉素^[52]. 在正常细胞接近中性的生理环境中, UCNPs表面带负电的PAA与带正电的阿霉素通过静电作用连接, 被肿瘤细胞摄取后, 酸性条件将促进PAA的羧基(-COOH)质子化, 弱化PAA与阿霉素之间的静电作用, 实现阿霉素从UCNPs@PAA表面的缓释. 同样地, 利用在不同pH下

电荷性质不同的这一特点, Ling等^[59]设计制备了pH响应的二氢卟吩Ce 6 (光敏剂Ce 6)控释系统(图4). UCNPs上装载的高分子配体可以在酸性环境中由负电荷转变为正电荷, 然后聚集在UCNPs表面的Ce 6在肿瘤细胞中扩散, Ce 6因聚集引起的光活性淬灭行为得到恢复, 在NIR的照射下, 实现肿瘤部位精确的光动力治疗. 除了造成载体电荷性质的转换, 利用弱酸环境破坏UCNPs载体的结构也是一种有效的药物分子控释手段^[51,96]. 例如, Zhang等^[51]利用包被介孔硅的UCNPs负载阿霉素, 然后利用ZnO量子点将阿霉素封闭在介孔硅中. 上述纳米药物被内吞入细胞之后, 在酸性的肿瘤环境中ZnO被分解, 进而将封闭的阿霉素释放在癌细胞中.

3.2.2 Redox响应的UCNPs药物系统

在癌细胞内有很多过表达且具备氧化性或还原性的物质和分子可以作为氧化还原(redox)刺激, 在氧化还原电位的作用下, 这些物质或分子与UCNPs药物系统发生氧化还原反应, 将药物分子释放在肿瘤细胞

表 1 几种典型的UCNPs智能响应纳米药物系统用于肿瘤治疗

Table 1 Several typical intelligent response-type nanomedicines systems based on up-conversion fluorescent nanomaterials for the application of cancer therapy

UCNPs基治疗平台	癌症类型	刺激因素	活性部分	治疗方法	文献
UCNP@PAA	小鼠肝癌	pH	DOX	化疗	[52]
PPNs	人肺癌	NIR+pH	Ce 6	PDT	[59]
MC540&DOX-UFPLVs	宫颈癌	NIR+pH	MC540+DOX	PDT+化疗	[96]
UCNPs@mSiO ₂ @DOX-ZnO	小鼠肝癌	pH	DOX	化疗	[51]
UCNP@P-Pt/RhB	宫颈癌	GSH	顺铂	化疗	[97]
UCNPs(NaYF ₄ :Yb/Er)	HepG2	NIR+GSH	EoS+CPT	PDT+化疗	[98]
UCNPs@TiO ₂ @MnO ₂	小鼠乳腺癌	NIR+pH+H ₂ O ₂	TiO ₂	PDT	[58]
UCNPs@MnSiO ₃ @g-C ₃ N ₄	小鼠子宫颈癌	NIR+pH+GSH	g-C ₃ N ₄	PDT	[101]
UCSM-PEG-DOX	小鼠子宫颈癌	NIR+pH+GSH+H ₂ O ₂	Ce 6+DOX	PDT+化疗	[54]
UCS-Ce6-Fe(OH) ₃	小鼠乳腺癌	NIR+H ₂ O ₂	Ce 6+ Fe(OH) ₃	PDT	[103]
UCSMs	小鼠乳腺癌	NIR+X-ray+pH+H ₂ O ₂	MnO ₂	PDT+RT	[50]
MPPa/UCNP-DEVD-DOX/cRGD	小鼠乳腺癌	NIR+酶+α _v β ₃ 受体	MPPa+DOX	PDT+化疗	[111]
UCSRF	HepG2	NIR+H ₂ O ₂	Fe ²⁺ /Fe ³⁺	PCT	[104]
TPZ-UC/PS	宫颈癌	NIR+乏氧	SPCD+TPZ	PDT+化疗	[41]
TPZ@UCHMs	宫颈癌	X-ray+乏氧	UCNPs+TPZ	RT+化疗	[60]
NaGdF ₄ :Yb,Tm@mTiO ₂	人乳腺癌	NIR+酶+CD44	mTiO ₂ +DOX	PDT+化疗	[56]
CRUN	人结肠癌	NIR+酶	Ce 6	PDT	[107]
UCNP@2xCe6-DMMA-PEG	小鼠乳腺癌	NIR+pH	Ce 6	PDT	[113]

图 4 pH响应的UCNPs用于深部肿瘤的光动力治疗^[59]. (a) 在酸性条件下, 光敏剂恢复活性示意图; (b) 980 nm 激光照射下, PPNs和PPLs在不同pH中单线态氧的产生; (c) 980 nm 激光照射下, PPNs处理过的A549细胞在pH 6.5和7.4下的细胞活力 (网络版彩图)

Figure 4 pH responsive UCNP systems for PDT of deep seated tumor ^[59]. (a) Schematic illustration of activation mechanism for photosensitizer under acidic conditions; (b) singlet oxygen generation of PPNs and PPLs under 980 nm laser irradiation at different pH; (c) cell viability of A549 cells treated with PPNs under 980 nm laser irradiation at pH 6.5 and 7.4 (color online).

内^[97,98], 或者通过氧化还原反应来调控肿瘤微环境, 改变肿瘤部位对治疗手段的敏感性^[58]. 目前, 谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 已成为氧化还原刺激响应治疗系统中研究较多的刺激方式之一. 因为在肿瘤细胞中, GSH 的浓度远高于其在正常组织中的水平, 且其具备很强的还原性, 主要用来清除癌细胞中增加的自由基. 因此, 在以自由基主导的肿瘤治疗方式中, 如光动力治疗和放射治疗, GSH 的消耗将有利于自由基的富集, 在实现对肿瘤细胞精确治疗的同时更能增强治疗效果^[99-101]. 最近, GSH 结合 UCNP 的智能响应肿瘤治疗系统得到广泛的研究. 例如, 有工作报道二氧化锰 (MnO_2) 不仅可以消耗 GSH, 而且能够淬灭 UCNP 的荧光, 故 UCNP 与 MnO_2 复合之后可以在癌细胞内与 GSH 发生氧化还原反应, MnO_2 和 GSH 彼此消耗, 从而 UCNP 恢复发光性能, 然后进行成像引导的肿瘤治疗^[54,102]. 除了 GSH, 癌细胞内过表达的双氧水 (H_2O_2) 同样可以成为 UCNP 药物系统的氧化还原刺激因素^[50], 其不仅可以用来解决肿瘤部位的乏氧问题^[45], 也能够通过氧化还原反应产生高毒性的自由基进而加强肿瘤治疗效果^[103]. 例如, 将 UCNP 与 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 复合之后, $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 通过芬顿反应可以将细胞内的 H_2O_2 分解为氧气和羟基自由基, 产生的羟基自由基可以直接诱导细胞毒性, 而生成的氧气可以有效增强 UCNP 介导的光动力治疗^[103]. 同样利用芬顿反应, 研究者利用

UCNP 负载的铁离子实现线粒体靶向的肿瘤治疗, 主要的作用机制是铁离子在 UCNP 发射的紫外光的激发下, 可以被转换成 Fe^{2+} , 有效地促进芬顿反应的发生, 从而将肿瘤细胞内过表达的 H_2O_2 分解为高毒性的羟基自由基, 进而对线粒体 DNA 造成严重的损伤^[104].

3.2.3 乏氧响应的 UCNP 药物系统

乏氧是肿瘤环境最具代表性的特点之一, 肿瘤的乏氧环境对很多临床治疗手段具有负面作用, 严重影响肿瘤治疗效果. 目前, 很多研究者试图改善肿瘤部位的乏氧条件进而增强肿瘤对治疗方法的敏感性. 例如, 利用全氟化碳作为氧气分子的载体^[105,106], 或者直接分解癌细胞内过表达的 H_2O_2 来增加肿瘤部位的含氧水平. 除了改善和消除肿瘤乏氧, 最近, 研究者开始直接利用肿瘤乏氧这一特点, 使治疗只能在肿瘤乏氧环境中被激活. 例如, 将具有生物还原性的替拉扎明与 UCNP 结合, 有效地实现了乏氧环境下具有肿瘤选择性杀伤的放射治疗和光动力治疗^[41,60].

3.2.4 酶响应的 UCNP 药物系统

酶是重要的生物催化剂, 促进生物体的新陈代谢. 癌细胞内一些酶的表达水平要远高于正常细胞, 一般情况下, 这些过表达的酶常被用来构建药物分子的递送系统, 主要的作用方式是药物分子载体被摄入细胞

之后, 在酶的作用下被分解, 进而完成药物分子的释放. 例如, 将透明质酸(HA)装载在UCNPs表面, HA可以被癌细胞内过表达的透明质酸酶分解为小分子碎片, 从而负载的药物被释放在癌细胞内. 另外, HA还可以靶向癌细胞过表达的透明质酸受体CD44, 从而可以使UCNPs在肿瘤部位累积, 进一步提高治疗效果^[56]. 由于组织蛋白酶B在恶性肿瘤中过表达, 主要参与细胞吞噬和细胞内多余物质的清除和消化, Xing等^[107]设计了一个基于UCNPs的酶响应治疗系统, 可以在组织蛋白酶B的作用下加强肿瘤部位的光动力治疗效果. UCNPs表面装载可以响应组织蛋白酶B的肽序列, 通过在肿瘤部位特异性的反应来加强UCNPs的发光性能, 从而提高光动力治疗的效果(图5). 具体的作用机制是: UCNPs纳米药物被内吞入肿瘤细胞之后, 表面装载的肽序列在组织蛋白酶B作用下可以暴露出游离的半胱氨酸巯基, 游离的半胱氨酸巯基将会与相邻UCNPs表面CBT上的-CN基发生反应, 导致UCNPs在肿瘤细胞内部发生聚集, 众多UCNPs的聚集行为将会加强其在808 nm激光下的发光强度, 进而增强了负载的光敏剂产生单线态氧的能力, 最终酶触发的共价交联反应间接加强了肿瘤治疗效果.

图5 酶响应的上转换纳米结构用于加强的光动力治疗^[107]. (a) 组织蛋白酶B响应的肽序列修饰UCNPs用于增强单线态氧产生的示意图; (b) 在组织蛋白酶B的作用下, UCNPs纳米药物在不同时间下的荧光强度; (c) HT-29细胞在不同条件下的荧光成像(网络版彩图)

Figure 5 Enzyme responsive UCNPs for enhanced PDT ^[107]. (a) Illustration of UCNPs modified with cathepsin B enzyme responsive peptide for enhanced singlet oxygen generation. (b) Upconverted luminescences of UCNPs treated with cathepsin B at different time intervals. (c) Confocal imaging of HT-29 cells with different treatments (color online).

3.2.5 受体分子响应的UCNPs药物系统

UCNPs也常常结合癌细胞中过表达的受体分子, 如叶酸受体^[108]、整合素 $\alpha_v\beta_3$ 受体^[109]、透明质酸受体^[56]等来促使药物分子主动靶向肿瘤部位, 使药物分子可以有效地在肿瘤部位累积. 例如, Tao等^[110]设计制备了UCNPs与石墨烯量子点的复合纳米药物(UCNPs-GOQDs), 然后将靶向肿瘤的FA和靶向线粒体的TPP同时负载在UCNPs-GOQDs上, 通过双重靶向机制, 实现精确的PDT治疗, 减小了纳米药物对正常组织的毒副作用.

3.2.6 多重内源性刺激响应的UCNPs药物系统

肿瘤组织或者肿瘤细胞内的生理环境和正常组织或者正常细胞内的生理环境相比, 差异其实较小. 为了实现精确且可控的肿瘤治疗, 可以同时响应多重刺激的UCNPs纳米药物被广泛研究^[111,112]. 例如, Shi等^[50]将 MnO_2 与UCNPs复合, 使其在酸性的肿瘤微环境中与 H_2O_2 发生氧化还原反应, 从而使肿瘤局部环境更有利于光动力治疗和放射治疗. 具体的作用机制是: 一方面, 复合纳米药物在进入肿瘤细胞之前, MnO_2 纳米片可以淬灭UCNPs的发光, 进入肿瘤细胞之后, MnO_2 纳米片在酸性环境下分解, 进而UCNPs恢复发光, 激活光动力治疗, 此过程使光动力治疗局限在肿瘤部位, 减小光动力治疗对正常组织的损伤; 另一方面, MnO_2 与细胞内过表达的 H_2O_2 发生氧化还原反应产生大量的 O_2 , 改善了肿瘤部位的氧水平, 进一步提高了光动力治疗和放射治疗的效果. 同样利用肿瘤微环境中的酸性环境和过表达的 H_2O_2 , 同时又考虑到肿瘤细胞中过表达的GSH, Lin等^[54]设计制备了介孔硅及 MnO_2 包被的UCNPs药物治疗系统(图6). 此纳米药物在多重刺激下可以实现光动力治疗和化学治疗的协同治疗: 介孔硅负载的光敏剂Ce 6可以实现近红外光激发的光动力治疗, 在最外层的介孔 MnO_2 中装载了化疗药物阿霉素从而进行化学治疗. 所制备的UCNPs药物被摄入细胞之后, 其 MnO_2 壳层不仅可以在酸性的肿瘤微环境中分解 H_2O_2 释放 O_2 , 而且 MnO_2 壳层还能与GSH发生氧化还原反应, 减弱GSH对ROS的清除, 两种反应分别通过释放氧气和消耗GSH来加强光敏剂Ce 6产生ROS的能力. 另外, 在 MnO_2 分解的过程中, 其负载的阿霉素被释放在肿瘤细胞内, 最终实现光动力治疗和化疗的协同治疗.

图 6 肿瘤微环境响应的上转换纳米系统(UCSM-PEG-DOX)用于光动力治疗和化学治疗的综合治疗^[54]. (a) UCSM-PEG-DOX 的制备过程及其作用机制示意图; (b) 在不同条件下, UCSM-PEG-DOX 中介孔 MnO₂ 的降解; (c) 在不同条件下, UCSM-PEG-DOX 负载阿霉素的释放; (d) 用 UCSM-PEG-DOX 处理 HeLa 细胞后, 不同时间的细胞荧光成像; (e) 不同条件下的细胞活力; (f) 不同处理下, UCSM-PEG-DOX 对肿瘤的抑制能力 (网络版彩图)

Figure 6 Tumor microenvironment responsive UCSM-PEG-DOX for synergistic treatment of PDT and chemotherapy [54]. (a) Illustration for the synthesis of UCSM-PEG-DOX and its therapeutic mechanism; (b) biodegraded Mn and (c) DOX releasing profiles from UCSM-PEG-DOX under different conditions; (d) fluorescence imaging of HeLa cells treated with UCSM-PEG-DOX at different time; (e) cell viability of HeLa cells under different treatments; (f) relative tumor volume of mice for evaluating the tumor-suppressor activity under different treatments (color online).

4 总结与展望

为了实现精确的局部肿瘤治疗并避免治疗对正常组织造成损伤, 智能响应纳米药物是近几年被研究的热点和难点. 抗肿瘤纳米药物的开发研究已经从早先的单一抗肿瘤纳米粒子逐渐发展为多刺激响应的可控且具备肿瘤选择性的纳米药物治疗系统. 由于 UCNP 自身所展现的独特性质使其在智能纳米药物的构建上具备极大的优势. 为了更好地设计响应刺激的 UCNP 药物治疗系统, 需要熟知 UCNP 及其复合产物的刺激响应类型, 也要加深对其刺激响应机制的了解. 因此, 本综述对 UCNP 智能响应治疗系统的刺激因素和构建方式进行了简单的介绍, 同时总结了其在肿瘤治疗中的应用和研究进展.

虽然 UCNP 智能响应治疗系统在肿瘤治疗方面取得了较大的进展, 但是如何实现更广泛的应用, 让响应型 UCNP 药物走向临床, 还有很多需要进一步解决

的问题和挑战: (1) 截止到目前, 大量的报道均证明 UCNP 的毒性较小, 但是在进入临床试验之前, 基于 UCNP 的智能响应纳米药物的安全性和可靠性需要进行更加严格和广泛的评估. (2) 为了构造多重刺激响应的 UCNP 药物治疗系统, 在制备的过程中需要同时引入多种功能化的组分以响应不同的刺激因素. 一方面这会对材料的大规模制备造成困难, 另外由于细胞与 UCNP 药物治疗系统更为复杂的相互作用机制及多重刺激响应的协同效应机制还不是很清楚, 故需要进行深入研究. 再者, 这些刺激因素的引入可能会影响 UCNP 的发光效率, 直接影响到 UCNP 在肿瘤治疗中的进一步发展, 这也是需要亟待解决的问题之一. (3) 肿瘤细胞的内源性刺激并不是癌细胞特有的, 肿瘤细胞内某些物质或分子的表达水平仅略高于其在正常细胞中的含量. 因此, 一般情况下所构建的刺激响应系统并不是仅仅只对肿瘤部位产生治疗效应, 它的最

终作用只是尽可能使治疗发生在肿瘤部位同时减弱其对正常组织的负面效应. 可以看出, 如何在保证肿瘤治疗效果的同时, 将毒副作用降至最低是目前仍然需要继续努力的目标和方向.

参考文献

- 1 Tian G, Zhang X, Gu Z, Zhao Y. *Adv Mater*, 2015, 27: 7692–7712
- 2 Chen G, Qiu H, Prasad PN, Chen X. *Chem Rev*, 2014, 114: 5161–5214
- 3 Zhou J, Liu Z, Li F. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 1323–1349
- 4 Wang L, Yan R, Huo Z, Wang L, Zeng J, Bao J, Wang X, Peng Q, Li Y. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 6054–6057
- 5 Shen J, Chen G, Ohulchanskyy TY, Kesseli SJ, Buchholz S, Li Z, Prasad PN, Han G. *Small*, 2013, 9: 3213–3217
- 6 Wang F, Banerjee D, Liu Y, Chen X, Liu X. *Analyst*, 2010, 135: 1839–1854
- 7 Gu Z, Yan L, Tian G, Li S, Chai Z, Zhao Y. *Adv Mater*, 2013, 25: 3758–3779
- 8 Wang C, Cheng L, Liu Z. *Theranostics*, 2013, 3: 317–330
- 9 Tian G, Yin W, Jin J, Zhang X, Xing G, Li S, Gu Z, Zhao Y. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 1379–1389
- 10 Liu Y, Kang N, Lv J, Zhou Z, Zhao Q, Ma L, Chen Z, Ren L, Nie L. *Adv Mater*, 2016, 28: 6411–6419
- 11 Xue Z, Yi Z, Li X, Li Y, Jiang M, Liu H, Zeng S. *Biomaterials*, 2017, 115: 90–103
- 12 Tian G, Ren W, Yan L, Jian S, Gu Z, Zhou L, Jin S, Yin W, Li S, Zhao Y. *Small*, 2012, 9: 1929–1938
- 13 Wang Y, Zheng K, Song S, Fan D, Zhang H, Liu X. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 6473–6485
- 14 Xiong L, Chen Z, Tian Q, Cao T, Xu C, Li F. *Anal Chem*, 2009, 81: 8687–8694
- 15 Li Z, Yu L, Yang T, Chen Y. *Sci China Chem*, 2018, 61: 1243–1260
- 16 Yan L, Zhao F, Wang J, Zu Y, Gu Z, Zhao Y. *Adv Mater*, 2019, 115: 1805391
- 17 Liu J, Bu J, Bu W, Zhang S, Pan L, Fan W, Chen F, Zhou L, Peng W, Zhao K, Du J, Shi J. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 4551–4555
- 18 Liu F, He X, Lei Z, Liu L, Zhang J, You H, Zhang H, Wang Z. *Adv Healthc Mater*, 2014, 4: 559–568
- 19 Idris NM, Gnanasammandhan MK, Zhang J, Ho PC, Mahendran R, Zhang Y. *Nat Med*, 2012, 18: 1580–1585
- 20 Wang C, Tao H, Cheng L, Liu Z. *Biomaterials*, 2011, 32: 6145–6154
- 21 Cui S, Yin D, Chen Y, Di Y, Chen H, Ma Y, Achilefu S, Gu Y. *ACS Nano*, 2013, 7: 676–688
- 22 Park YI, Kim HM, Kim JH, Moon KC, Yoo B, Lee KT, Lee N, Choi Y, Park W, Ling D, Na K, Moon WK, Choi SH, Park HS, Yoon SY, Suh YD, Lee SH, Hyeon T. *Adv Mater*, 2012, 24: 5755–5761
- 23 Wang C, Cheng L, Liu Z. *Biomaterials*, 2011, 32: 1110–1120
- 24 Tian G, Zheng X, Zhang X, Yin W, Yu J, Wang D, Zhang Z, Yang X, Gu Z, Zhao Y. *Biomaterials*, 2015, 40: 107–116
- 25 Xiao Q, Zheng X, Bu W, Ge W, Zhang S, Chen F, Xing H, Ren Q, Fan W, Zhao K, Hua Y, Shi J. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 13041–13048
- 26 Song G, Cheng L, Chao Y, Yang K, Liu Z. *Adv Mater*, 2017, 29: 1700996
- 27 Xie J, Gong L, Zhu S, Yong Y, Gu Z, Zhao Y. *Adv Mater*, 2019, 31: 1802244
- 28 Tsang MK, Bai G, Hao J. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 1585–1607
- 29 Zako T, Nagata H, Terada N, Utsumi A, Sakono M, Yohda M, Ueda H, Soga K, Maeda M. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381: 54–58
- 30 Dai Y, Bi H, Deng X, Li C, He F, Ma P, Yang P, Lin J. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 2086–2095
- 31 Yu Z, Ge Y, Sun Q, Pan W, Wan X, Li N, Tang B. *Chem Sci*, 2018, 9: 3563–3569
- 32 Pan YJ, Chen YY, Wang DR, Wei C, Guo J, Lu DR, Chu CC, Wang CC. *Biomaterials*, 2012, 33: 6570–6579
- 33 Lai J, Shah BP, Zhang Y, Yang L, Lee KB. *ACS Nano*, 2015, 9: 5234–5245
- 34 Zhao T, Wang P, Li Q, Al-Khalaf AA, Hozzein WN, Zhang F, Li X, Zhao D. *Angew Chem*, 2018, 130: 2641–2645
- 35 Chen H, Gu Z, An H, Chen C, Chen J, Cui R, Chen S, Chen W, Chen X, Chen X, Chen Z, Ding B, Dong Q, Fan Q, Fu T, Hou D, Jiang Q, Ke H, Jiang X, Liu G, Li S, Li T, Liu Z, Nie G, Ovais M, Pang D, Qiu N, Shen Y, Tian H, Wang C, Wang H, Wang Z, Xu H, Xu JF, Yang X, Zhu S, Zheng X, Zhang X, Zhao Y, Tan W, Zhang X, Zhao Y. *Sci China Chem*, 2018, 61: 1503–1552
- 36 Gu Z, Zhu S, Yan L, Zhao F, Zhao Y. *Adv Mater*, 2019, 31: 1800662
- 37 Hou Z, Zhang Y, Deng K, Chen Y, Li X, Deng X, Cheng Z, Lian H, Li C, Lin J. *ACS Nano*, 2015, 9: 2584–2599

- 38 Zhang F, Braun GB, Pallaoro A, Zhang Y, Shi Y, Cui D, Moskovits M, Zhao D, Stucky GD. *Nano Lett*, 2012, 12: 61–67
- 39 Fan W, Bu W, Zhang Z, Shen B, Zhang H, He Q, Ni D, Cui Z, Zhao K, Bu J, Du J, Liu J, Shi J. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 14026–14030
- 40 Deng Z, Zhen Z, Hu X, Wu S, Xu Z, Chu PK. *Biomaterials*, 2011, 32: 4976–4986
- 41 Liu Y, Liu Y, Bu W, Cheng C, Zuo C, Xiao Q, Sun Y, Ni D, Zhang C, Liu J, Shi J. *Angew Chem*, 2015, 127: 8223–8227
- 42 Callmann CE, Barback CV, Thompson MP, Hall DJ, Mattrey RF, Gianneschi NC. *Adv Mater*, 2015, 27: 4611–4615
- 43 Zhu S, Gu Z, Zhao Y. *Adv Therap*, 2018, 1: 1800050
- 44 Tian G, Gu Z, Zhou L, Yin W, Liu X, Yan L, Jin S, Ren W, Xing G, Li S, Zhao Y. *Adv Mater*, 2012, 24: 1226–1231
- 45 Yao C, Wang W, Wang P, Zhao M, Li X, Zhang F. *Adv Mater*, 2018, 30: 1704833
- 46 Tian G, Gu Z, Liu X, Zhou L, Yin W, Yan L, Jin S, Ren W, Xing G, Li S, Zhao Y. *J Phys Chem C*, 2011, 115: 23790–23796
- 47 Xia L, Kong X, Liu X, Tu L, Zhang Y, Chang Y, Liu K, Shen D, Zhao H, Zhang H. *Biomaterials*, 2014, 35: 4146–4156
- 48 Yang D, Kang X, Ma P, Dai Y, Hou Z, Cheng Z, Li C, Lin J. *Biomaterials*, 2013, 34: 1601–1612
- 49 Liu J, Bu W, Pan L, Shi J. *Angew Chem*, 2013, 125: 4471–4475
- 50 Fan W, Bu W, Shen B, He Q, Cui Z, Liu Y, Zheng X, Zhao K, Shi J. *Adv Mater*, 2015, 27: 4155–4161
- 51 Wang Y, Song S, Liu J, Liu D, Zhang H. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 536–540
- 52 Liu B, Chen Y, Li C, He F, Hou Z, Huang S, Zhu H, Chen X, Lin J. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 4717–4729
- 53 Yu Z, Xia Y, Xing J, Li Z, Zhen J, Jin Y, Tian Y, Liu C, Jiang Z, Li J, Wu A. *Nanoscale*, 2018, 10: 17038–17052
- 54 Xu J, Han W, Yang P, Jia T, Dong S, Bi H, Gulzar A, Yang D, Gai S, He F, Lin J, Li C. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1803804
- 55 Fan W, Shen B, Bu W, Chen F, Zhao K, Zhang S, Zhou L, Peng W, Xiao Q, Xing H, Liu J, Ni D, He Q, Shi J. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 6494–6503
- 56 Yin M, Ju E, Chen Z, Li Z, Ren J, Qu X. *Chem Eur J*, 2014, 20: 14012–14017
- 57 Yuan Y, Liu J, Liu B. *Angew Chem*, 2014, 126: 7291–7296
- 58 Zhang C, Chen WH, Liu LH, Qiu WX, Yu WY, Zhang XZ. *Adv Funct Mater*, 2017, 27: 1700626
- 59 Li F, Du Y, Liu J, Sun H, Wang J, Li R, Kim D, Hyeon T, Ling D. *Adv Mater*, 2018, 30: 1802808
- 60 Liu Y, Liu Y, Bu W, Xiao Q, Sun Y, Zhao K, Fan W, Liu J, Shi J. *Biomaterials*, 2015, 49: 1–8
- 61 DaCosta MV, Doughan S, Han Y, Krull UJ. *Anal Chim Acta*, 2014, 832: 1–33
- 62 Zhou B, Shi B, Jin D, Liu X. *Nat Nanotech*, 2015, 10: 924–936
- 63 Sun M, Xu L, Ma W, Wu X, Kuang H, Wang L, Xu C. *Adv Mater*, 2016, 28: 898–904
- 64 Xu B, Zhang X, Huang W, Yang Y, Ma Y, Gu Z, Zhai T, Zhao Y. *J Mater Chem B*, 2016, 4: 2776–2784
- 65 Ding B, Shao S, Yu C, Teng B, Wang M, Cheng Z, Wong KL, Ma P, Lin J. *Adv Mater*, 2018, 30: 1802479
- 66 Xu S, Zhu X, Zhang C, Huang W, Zhou Y, Yan D. *Nat Commun*, 2018, 9: 2053
- 67 Wang M, Chen Z, Zheng W, Zhu H, Lu S, Ma E, Tu D, Zhou S, Huang M, Chen X. *Nanoscale*, 2014, 6: 8274–8282
- 68 Lucky SS, Muhammad Idris N, Li Z, Huang K, Soo KC, Zhang Y. *ACS Nano*, 2015, 9: 191–205
- 69 Xu J, Yang P, Sun M, Bi H, Liu B, Yang D, Gai S, He F, Lin J. *ACS Nano*, 2017, 11: 4133–4144
- 70 Liu S, Yuan Y, Yang Y, Liu Z, Yin S, Qin W, Wu C. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 8169–8177
- 71 Hou Z, Deng K, Li C, Deng X, Lian H, Cheng Z, Jin D, Lin J. *Biomaterials*, 2016, 101: 32–46
- 72 Zhong Y, Ma Z, Zhu S, Yue J, Zhang M, Antaris AL, Yuan J, Cui R, Wan H, Zhou Y, Wang W, Huang NF, Luo J, Hu Z, Dai H. *Nat Commun*, 2017, 8: 737
- 73 Zhao M, Li B, Wang P, Lu L, Zhang Z, Liu L, Wang S, Li D, Wang R, Zhang F. *Adv Mater*, 2018, 30: 1804982
- 74 Liu L, Wang S, Zhao B, Pei P, Fan Y, Li X, Zhang F. *Angew Chem*, 2018, 130: 7640–7644
- 75 Dong C, Liu Z, Wang S, Zheng B, Guo W, Yang W, Gong X, Wu X, Wang H, Chang J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 32688–32698
- 76 Wang X, Liu K, Yang G, Cheng L, He L, Liu Y, Li Y, Guo L, Liu Z. *Nanoscale*, 2014, 6: 9198–9205
- 77 Liu B, Li C, Xing B, Yang P, Lin J. *J Mater Chem B*, 2016, 4: 4884–4894
- 78 Huang CX, Chen HJ, Li F, Wang WN, Li DD, Yang XZ, Miao ZH, Zha ZB, Lu Y, Qian HS. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 9487–9496
- 79 Xu J, Xu L, Wang C, Yang R, Zhuang Q, Han X, Dong Z, Zhu W, Peng R, Liu Z. *ACS Nano*, 2017, 11: 4463–4474
- 80 Zhang X, Du J, Guo Z, Yu J, Gao Q, Yin W, Zhu S, Gu Z, Zhao Y. *Adv Sci*, 2019, 6: 1801122
- 81 Zhang X, Tian G, Yin W, Wang L, Zheng X, Yan L, Li J, Su H, Chen C, Gu Z, Zhao Y. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 3049–3056

- 82 Zhang X, Guo Z, Liu J, Tian G, Chen K, Yu S, Gu Z. *Sci Bull*, 2017, 62: 985–996
- 83 Min Y, Li J, Liu F, Yeow EKL, Xing B. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 53: 1012–1016
- 84 Zhou L, Chen Z, Dong K, Yin M, Ren J, Qu X. *Adv Mater*, 2013, 26: 2424–2430
- 85 Park J, Xu M, Li F, Zhou HC. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 5493–5499
- 86 Huang L, Zhao Y, Zhang H, Huang K, Yang J, Han G. *Angew Chem*, 2017, 129: 14592–14596
- 87 Wang W, Liu Q, Zhan C, Barhoumi A, Yang T, Wylie RG, Armstrong PA, Kohane DS. *Nano Lett*, 2015, 15: 6332–6338
- 88 Xing H, Zheng X, Ren Q, Bu W, Ge W, Xiao Q, Zhang S, Wei C, Qu H, Wang Z, Hua Y, Zhou L, Peng W, Zhao K, Shi J. *Sci Rep*, 2013, 3: 1751
- 89 Zhang M, Cui Z, Song R, Lv B, Tang Z, Meng X, Chen X, Zheng X, Zhang J, Yao Z, Bu W. *Biomaterials*, 2018, 155: 135–144
- 90 Yi Z, Li X, Xue Z, Liang X, Lu W, Peng H, Liu H, Zeng S, Hao J. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 7119–7129
- 91 Ni D, Zhang J, Bu W, Xing H, Han F, Xiao Q, Yao Z, Chen F, He Q, Liu J, Zhang S, Fan W, Zhou L, Peng W, Shi J. *ACS Nano*, 2014, 8: 1231–1242
- 92 Xu H, Cheng L, Wang C, Ma X, Li Y, Liu Z. *Biomaterials*, 2011, 32: 9364–9373
- 93 Xing L, Zheng H, Cao Y, Che S. *Adv Mater*, 2012, 24: 6433–6437
- 94 Zhao Y, Luo Z, Li M, Qu Q, Ma X, Yu SH, Zhao Y. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 54: 919–922
- 95 Zhu YJ, Chen F. *Chem Asian J*, 2015, 10: 284–305
- 96 Wang S, Yang W, Cui J, Li X, Dou Y, Su L, Chang J, Wang H, Li X, Zhang B. *Biomater Sci*, 2016, 4: 338–345
- 97 Ma P, Xiao H, Li X, Li C, Dai Y, Cheng Z, Jing X, Lin J. *Adv Mater*, 2013, 25: 4898–4905
- 98 Zhu K, Liu G, Hu J, Liu S. *Biomacromolecules*, 2017, 18: 2571–2582
- 99 Ju E, Dong K, Chen Z, Liu Z, Liu C, Huang Y, Wang Z, Pu F, Ren J, Qu X. *Angew Chem*, 2016, 128: 11639–11643
- 100 Yong Y, Zhang C, Gu Z, Du J, Guo Z, Dong X, Xie J, Zhang G, Liu X, Zhao Y. *ACS Nano*, 2017, 11: 7164–7176
- 101 Feng L, He F, Dai Y, Gai S, Zhong C, Li C, Yang P. *Biomater Sci*, 2017, 5: 2456–2467
- 102 Zhao L, Ge X, Zhao H, Shi L, Capobianco JA, Jin D, Sun L. *ACS Appl Nano Mater*, 2018, 1: 1648–1656
- 103 Wu X, Yan P, Ren Z, Wang Y, Cai X, Li X, Deng R, Han G. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 385–393
- 104 Hu P, Wu T, Fan W, Chen L, Liu Y, Ni D, Bu W, Shi J. *Biomaterials*, 2017, 141: 86–95
- 105 Cheng Y, Cheng H, Jiang C, Qiu X, Wang K, Huan W, Yuan A, Wu J, Hu Y. *Nat Commun*, 2015, 6: 8785
- 106 Song G, Liang C, Yi X, Zhao Q, Cheng L, Yang K, Liu Z. *Adv Mater*, 2016, 28: 2716–2723
- 107 Ai X, Ho CJH, Aw J, Attia ABE, Mu J, Wang Y, Wang X, Wang Y, Liu X, Chen H, Gao M, Chen X, Yeow EKL, Liu G, Olivo M, Xing B. *Nat Commun*, 2016, 7: 10432
- 108 Wong PT, Chen D, Tang S, Yanik S, Payne M, Mukherjee J, Coulter A, Tang K, Tao K, Sun K, Baker Jr. JR, Choi SK. *Small*, 2015, 11: 6078–6090
- 109 Jin J, Xu Z, Zhang Y, Gu YJ, Lam MHW, Wong WT. *Adv Healthcare Mater*, 2013, 2: 1501–1512
- 110 Liu Y, Xu Y, Geng X, Huo Y, Chen D, Sun K, Zhou G, Chen B, Tao K. *Small*, 2018, 14: 1800293
- 111 Zhao N, Wu B, Hu X, Xing D. *Biomaterials*, 2017, 141: 40–49
- 112 Lv R, Yang P, He F, Gai S, Yang G, Dai Y, Hou Z, Lin J. *Biomaterials*, 2015, 63: 115–127
- 113 Wang C, Cheng L, Liu Y, Wang X, Ma X, Deng Z, Li Y, Liu Z. *Adv Funct Mater*, 2013, 23: 3077–3086

Intelligent response-type medication system based on up-conversion fluorescent nanomaterials for the application of cancer therapy

Chenyang Zhang^{1,2}, Liang Yan¹, Zhanjun Gu^{1,2*}

¹ CAS Key Laboratory for Biomedical Effects of Nanomaterials and Nanosafety, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

*Corresponding author (email: zjgu@ihep.ac.cn)

Abstract: Up-conversion fluorescent nanomaterials have excellent physical and chemical properties, such as stable luminescence, adjustable emission wavelength and lower toxicity, thus exhibiting extensive application prospect in cancer therapy. However, many up-conversion nanomaterials-mediated cancer therapies still have some defects in controllability and selectivity, which cannot reduce the damage to normal tissue, limiting its further development in cancer therapy. Through reasonable structural design and functional assembly, up-conversion nanomaterials can construct the intelligent response-type medication system, which not only makes up for the deficiency of traditional tumor treatment, but also provides new idea for the cancer therapy with controllability and selectivity. This paper mainly analyzes the stimulus and construction method of intelligent response-type medication system based on the up-conversion nanomaterials. Meanwhile, it summarizes their application and research status in cancer therapy, and on this basis the analysis and prospect for their challenges in cancer therapy are given.

Keywords: up-conversion fluorescent nanomaterials, endogenous stimuli, exogenous stimuli, intelligent response, cancer therapy

doi: [10.1360/SSC-2019-0022](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0022)